(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005182
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) *A61K 31/4045* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7035759
(22) 출원일자(국제) 2023년03월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057871
(87) 국제공개번호 WO 2023/186824
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
22000084.8 2022년03월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

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

전체 청구항 수 : 총 118 항

(54) 발명의 명칭 **인지기능 장애 치료를 위한 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민**

(57) 요 약

5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용되되, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여된다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)

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

명 세 서

청구범위

청구항 1

인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 상기 5-MeO-DMT는 정맥내, 근육내 또는 피하 경로를 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각 운동 기능 및 사회 인지에서 선택되는 하나 이상의 인지 영역의 결핍 또는 손상인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 상기 인지 영역 복합 주의력에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 지속 주의력, 분할 주의력, 선택 주의력 및 처리 속도에서 선택되는, 상기 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위 영역에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 상기 인지 영역 복합 주의력의 상기 하위 영역 지속 주의력에 영향을 미치는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 형태로 나타나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 경도 신경 인지 장애의 형태로 나타나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 주요 신경 인지 장애의 형태로 나타나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 주요 우울 장애[major depressive disorder, MDD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 MDD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 산후 우울증[postpartum depression, PPD]을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 PPD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 환자는 모성 기능 손상을 또한 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 환자는 바킨 모성 기능 지수[Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF] 점수가 80점 이하, 예컨대 65점 이하인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 치료는 모성 기능을 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 모성 기능 개선은 상기 BIMF 총점의 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 상기 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제19항 또는 제20항에 있어서, 적어도 상기 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 일어나고, 적어도 상기 BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 상기 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 지속성 우울 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 계절성 정동 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 II형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 I형 양극성 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 현재 주요 우울증 삽화를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 32

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 불안 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 분리불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 분리불안 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또

는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 광장공포증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 광장공포증을 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 범불안장애[generalised anxiety disorder, GAD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 GAD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 사회불안장애[social anxiety disorder, SAD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 SAD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 공황 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 공황 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 공포증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 공포증을 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 48

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 신체 증상 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 50

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 강박 또는 관련 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 강박 또는 관련 장애는 강박 장애[obsessive compulsive disorder, OCD]인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 53

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 신체 이형 장애[body dysmorphic disorder, BDD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 BDD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 55

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 외상 후 스트레스 장애[post-traumatic stress disorder, PTSD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 PTSD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 통증 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 만성 통증을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 60

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 섬유근육통을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 61

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 편두통을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 62

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 환자가 앓고 있는 정신활성 물질 사용으로 인한 상기 정신장애 및 행동장애는 상기 인지기능 장애와 연관된 물질 사용 장애[substance use disorder, SUD]인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 65

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 정신병적 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 67

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 조현병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 조현병을 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 69

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 헌팅턴병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 70

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 파킨슨병을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 71

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 72

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 알츠하이머 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 73

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 파킨슨병 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 74

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 루이소체 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 75

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 혈관성 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 76

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 전두측두엽 치매를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 77

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 섭식 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 79

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 주의력결핍 과잉행동장애[attention deficit hyperactivity disorder, ADHD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 ADHD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 81

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 인격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 조현형 인격 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 84

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 경계선 인격 장애[borderline personality disorder, BPD]를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 BPD를 앓고 있는 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 86

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 만성 피로 증후군을 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 87

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 외상성 뇌 손상으로 인한 것인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 88

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 HIV 감염으로 인한 것인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 89

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인지기능 장애는 COVID 이후 병태로 인한 것인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 인지기능 장애를 감소시키거나 제거하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 상기 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 93

제9항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애를 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 94

제93항에 있어서, 전반적 임상 인상 중증도 척도[Clinical Global Impression - Severity, CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 95

제93항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어나고, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 진단된 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 96

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 수면 장애를 앓고 있는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 수면 장애는 불면증인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 환자는 상기 인지기능 장애와 연관된 특발성 수면 장애를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 상기 장애의 치료 저항성 형태를 앓는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 100

제96항, 제97항 또는 제99항에 있어서, 상기 수면 장애는 연관된 인지 기능 장애를 앓고 있고 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 산후 우울증[PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애[SAD] 및 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리불안 장애, 광장공포증, 범불안장애[GAD], 사회불안장애[SAD], 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD]; 파킨슨병 치매[PDD]; 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 헌팅턴병[HD]; 섭식 장애; 주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격장애 및 경계선 인격 장애; 만성 피로 증후군; 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태, 예를 들어 HIV 감염, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태로 인한 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 일어나는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 치료는 인지기능 장애 및 수면 장애를 개선하고, 더욱이 상기 연관된 정신장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 상기 의학적 병태를 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 102

제90항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 수면 장애를 개선하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의

개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 105

제102항에 있어서, 상기 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영되는 상기 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차에 관찰되고, 바람직하게는 적어도 14일까지, 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하게 하는 용량 또는 용량 용법으로 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 5-MeO-DMT 약 1 mg 내지 약 10 mg의 투여량이 투여되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 108

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2 mg; 또는 약 5 mg; 또는 약 8 mg의 투여량이 투여되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 109

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1 mg; 또는 약 2 mg; 또는 약 3 mg의 투여량이 투여되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 110

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 제1 투여에 제1 투여 용량으로 투여되고, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 염은 0회 내지 6회의 후속 투여로 투여되고, 각각의 후속 투여는 상기 환자가 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 이전 투여보다 더 많은 투여 용량을 사용하는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 111

제1항 내지 제107항 또는 110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT은 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 3 mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여에 약 4 mg 내지 약 6 mg의 투여량으로 증가되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제3 투여에 약 7 mg 내지 약 9 mg의 투여량으로 증가되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 112

제111항에 있어서, 5-MeO-DMT의 상기 제1 투여량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 상기 제2 투여량은 약 5 mg이고,

5-MeO-DMT의 상기 제3 투여량은 약 8 mg이거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 113

제1항 내지 제107항 또는 110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT은 제1 투여에 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg의 투여량으로 투여되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제2 투여에 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg의 투여량으로 증가되고, 그 다음 상기 환자가 이미 최고의 환각 경험을 하지 않는 한 제3 투여에 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg의 투여량으로 증가되거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 114

제113항에 있어서, 5-MeO-DMT의 상기 제1 투여량은 약 1 mg이고, 5-MeO-DMT의 상기 제2 투여량은 약 2 mg이고, 5-MeO-DMT의 상기 제3 투여량은 약 3 mg이거나, 동일 몰량의 상기 약학적으로 허용되는 염이 5-MeO-DMT 대신에 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 115

제110항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 두 투여 사이의 간격은 1 내지 24시간, 예컨대 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간인, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 116

제106항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 30개 항목의 개정 신비 체험 설문지[30-item revised Mystical Experience Questionnaire, MEQ30]의 4개의 하위 척도(신비, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음)의 각각에서 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인되거나, 변성 의식 상태[Altered States of Consciousness, ASC] 설문지의 대양같은 무경계[Oceanic Boundlessness, OBN] 차원의 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인되거나, 적어도 75점의 최고 경험 척도[Peak Experience Scale, PES] 총점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 최고의 환각 경험의 발생은 적어도 75점의 최고 경험 척도[PES] 총점의 달성을 통해 확인되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 118

제1항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정맥내 주사를 통해 투여되는, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인지기능 장애의 치료를 위한 개선된 방법에 관한 것이다. 인지기능 장애는 특히 정신장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게 일어날 수 있다. 인지기능 장애는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에게도 일어날 수 있다.

[0002] 인지기능 장애는 또한 상세 불명의 신경 인지 장애, 즉, 기능의 사회적, 직업적 영역 또는 다른 중요한 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 손상을 유발하지만 임의의 병인학 관련 장애에 대한 완전한 기준을 충족시키지 않는 신경 인지 장애의 특징적인 증상을 나타내는 장애에서 일어난다.

[0003] 치료는 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

배 경 기 술

[0004] 인지기능 장애는 주의력, 언어 학습 및 비언어적 학습, 단기 기억 및 작업 기억, 시각 처리 및 청각 처리, 문제

해결, 처리 속도 및 운동 기능의 결함을 의미한다.

[0005] 인지기능 장애는 여러 정신장애 또는 신경계 장애와 연관되어 있다. 인지기능 장애는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 특정 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게도 일어난다.

[0006] 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 형태로 나타날 수 있고, 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 본질적 특징이다.

[0007] 또한 인지기능 장애는 수면 장애, 예를 들어 불면증과 연관되어 있다.

[0008] 인지기능 호소증상은 상대적으로 더 낮은 일상 생활의 질, 더 큰 우울감, 더 많은 불안, 더 높은 인지된 스트레스 및 더 낮은 일반적인 정신 건강과 관련이 있다.

[0009] 인지기능 장애에 대해서는 세밀한 평가 및 관리가 필요하다.

[0010] 인지기능 장애는 인지 활동, 신체 활동 및 사회 활동을 통한 비약물적 접근법 및 약물적 접근법으로 치료된다. 일부 중재방법은 주로 삶의 질 개선 및 잔여 결함의 제한에 초점을 맞춘다.

[0011] 신체 활동, 인지 훈련 및 운동, 적절한 수면 및 이완 기법은 인지 건강에 도움이 될 수 있다. 환자 주변의 소음을 감소시키는 것과 같은 환경적 접근법은 환자가 과제에 집중하고 주의산만, 혼동 및 좌절을 감소시키는 데 도움이 된다.

[0012] 정신장애 또는 신경계 장애와 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서, 정신장애 또는 신경계 장애의 공지된 치료법이 인지기능 장애를 반드시 개선하는 것은 아니다.

[0013] 예를 들어, 주요 우울 장애[major depressive disorder, MDD] 환자는 종종 일상적인 기능에 부정적인 영향을 미치는 집중하기 어려움을 호소하고, 이들 주의력 문제는 현재의 일차 치료제로는 완화되지 않는다. 현재 우울증에 대한 약물 치료제의 일차 계열인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제[Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI]는 일반적으로 인지기능 장애를 감소시키거나 심지어 제거하는 것이 입증되지 않았다. 비록 주로 관찰되거나 사용된 약물의 혼합을 사용했지만 많은 시험은 기분 증상의 개선에도 불구하고 지속 주의력, 선택 주의력 또는 분할 주의력에서 변화가 없음을 보여준다.

[0014] 다른 정신장애 또는 신경계 장애의 치료와 관련하여 유사한 관찰이 이루어졌다.

[0015] 따라서 인지기능 장애의 치료를 위한 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0016] 본 발명의 목적은 특히 이전에 설명된 요법보다 더 효과적인[즉, a) 더 큰 비율의 환자가 임상적 반응을 경험함, b) 더 큰 평균 임상적 반응, c) 더 빠른 임상적 반응의 시작, 및/또는 d) 더 오래 지속되는 임상적 반응] 요법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 추가 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 우수한 안전 프로파일을 갖고/갖거나 내약성이 더 우수한 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 용법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 편리한 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 용법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이전에 설명된 요법보다 더 높은 환자 준수율(더 높은 치료 시작율 포함)과 관련된 개선된 정신 활성 요법 및 상기 요법에 대한 투여 용법을 위한 화합물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 개선된 정신 활성 요법에서 이익을 얻는 특정 질환 양태 및 질환 양태의 특정 하위 그룹을 확인하는 것이다.

[0018] 본 발명은 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 인지기능 장애는 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각 운동 기능 및 사회인지에서 선택되는 하나 이상의 인지 영역, 특히 복합 주의력의 결함 또는 손상이다.

[0020] 또한, 본 발명은 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이고, 인지기능 장애는 지속 주의력, 분할 주의력, 선택 주의력 및 처리 속도에서 선택되는, 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위 영역, 특히 인지 영역 복합 주의력의 하위 영역 지속 주의

력에 영향을 미친다.

[0021] 본 발명에 따르면, 인지기능 장애는 신경 인지 장애, 예를 들어 경도 신경 인지 장애 또는 주요 신경 인지 장애의 형태로 나타난다.

[0022] 인지기능 장애는 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울장애[Major Depressive Disorder, MDD], 산후 우울증[Postpartum Depression, PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애[Seasonal Affective Disorder, SAD] 및 양극성 장애[Bipolar Disorder, BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리불안 장애, 광장공포증, 범불안장애[Generalised Anxiety Disorder, GAD], 사회불안장애[Social Anxiety Disorder, SAD], 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[Obsessive Compulsive Disorder, OCD] 및 신체 이형 장애[Body Dysmorphic Disorder, BDD]; 외상 후 스트레스 장애[Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애, 예를 들어 물질 사용 장애[Substance Use Disorder, SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[Alzheimer's Dementia, AD]; 파킨슨병 치매[Parkinson's Disease Dementia, PDD]; 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 헌팅턴병[Huntington's Disease, HD]; 섭식장애; 주의력결핍 과잉행동장애[Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애; 만성 피로 증후군; 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태, 예를 들어 HIV 감염, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태로 인한 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서 일어날 수 있다.

[0023] 환자는 또한 인지기능 장애와 연관된 수면 장애를 앓을 수 있다.

[0024] 본 발명은 또한 수면 장애 치료에 유용한 용량 범위 및 투여 용법을 제공한다.

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

[0026] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 환자가 최고의 환각 경험을 하게 하는 용량 또는 용량 용법으로 투여된다. 5-MeO-DMT 약 1 mg 내지 약 10 mg의 투여량 또는 동일 몰량의 약학적으로 허용되는 염이 투여될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] **정의**

[0028] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 '5-MeO-DMT'는 달리 언급되지 않는 한 유리 염기 5-MeO-DMT를 의미한다. 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염이 또한 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 이러한 염은 특히 산 부가 염이고, 산은 예를 들어 아세트산, 벤조산, 시트르산, 퓨마르산, 브로민화수소산, 염산, 플루오린화수소산, 아이오딘화수소산, 옥살산, 석신산 및 트리플산에서 선택될 수 있다. 바람직한 예로는 브로민화수소산 염이다. 동일 몰량이 사용된다고 가정하면, 투여되는 염의 적절한 중량은 유리 염기의 중량에서 계산될 수 있다.

[0029] 본 발명의 맥락에서 사용된 치료하고자 하는 '환자'는 면허를 소지한 전문가가 인정된 의료 관행에 따라 인지기능 장애를 앓고 있거나, 면허를 소지한 전문가가 인정된 의료 관행에 따라 인지기능 장애와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애로 진단한 인간 대상이다. 후자의 경우, 인지기능 장애를 평가하는 것은 진단의 일부일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0030] 정신장애 또는 신경계 장애의 진단은 예를 들어 미국 정신의학 협회[American Psychiatric Association]에 의해 발행된 정신장애의 진단 및 통계 편람 - 제5판[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition, DSM-5]에 따를 수 있다. 일부 경우에, 아래의 특정 병태에 대한 논의에서 명백한 바와 같이, 본 발명에 따른 치료에서 특히 이익을 얻는 환자 또는 환자군을 더 잘 정의하기 위해 기준이 수정되거나 보완될 수 있다. 진단은 의사 또는 심리학자가 내릴 것이다. 인간 대상 자신이 장애를 앓고 있다고 생각하는 것으로는 충분하지 않다.

[0031] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 '치료하는' 및 '치료'는 달리 언급되지 않는 한 질환, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 치료를 포함해야 하며, 질환의 징후 및/또는 증상을 완화하거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 투여 및 방법의 시행을 포함한다.

[0032] '인지기능 장애의 치료'는 인지기능 장애와 싸우기 위한 환자 관리 및 보살핌을 포함할 것이고, 인지기능 장애의 징후 및/또는 증상을 완화시키거나 인지기능 장애를 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물의 투여 및 방법의 시행을 포함한다.

[0033] 인지기능 장애는 수면 장애, 예를 들어 불면증, 정신장애 또는 신경계 장애 또는 다른 의학적 병태와 연관될 수 있다. 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 형태로 나타날 수 있다.

[0034] 환자는 치료 저항성 질환을 앓을 수 있다. 치료 저항성이란 환자가 적어도 2회의 적절한 요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았다는 것을 의미한다. 특히 환자는 적어도 2회의 적절한 요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았으며, 2회의 과정 중 적어도 하나는 약물요법이었고, 예를 들어, 환자는 적어도 2회의 적절한 약물요법 과정 이후에도 적절하게 개선되지 않았다. 특히 현재 질환 삽화에서, 예를 들어, 환자가 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓는 경우, 현재 우울증 삽화에서 적어도 2회의 이전 치료 과정이 시행되었다.

[0035] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 '치료적 유효량'은 달리 언급되지 않는 한 연구자, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는 인간에서 생물학적 또는 임상 반응을 유발하는 유효 화합물 또는 원료의약품의 양을 의미할 것이고, 치료 중인 질환, 병태 또는 장애의 징후 및/또는 증상의 완화를 포함한다.

[0036] '임상 반응'은 평가 척도의 개선을 포함하되 이에 제한되지 않는다. 이들 척도는 (i) 인지기능 (장애) 또는 인지기능 (장애)의 양태 및/또는 (ii) 정신장애 또는 신경계 장애 또는 이러한 장애의 양태 및/또는 (iii) 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태 및/또는 (iv) 수면을 평가한다.

[0037] 증상 중증도, 치료 반응 및 치료의 효능에 대한 척도인 전반적 임상 인상[Clinical Global Impression, CGI] 평정 척도에 의해 병태의 중증도뿐만 아니라 중증도의 변화가 평가될 수 있다.

[0038] CGI 평정 척도는 치료 전후에 환자의 전반적 기능에 대한 임상의의 견해를 간략하고 독립적인 평가를 제공하도록 개발되었다(문헌[Busner, J. and Tagrum, S. D., 2007. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007, 29-37]).

[0039] CGI-중증도[CGI-S]는 임상의가 답해야 하는 한 가지 질문에 기초한다. "이러한 특정 집단에 대한 총 임상 경험을 고려할 때, 이 시점에서 환자는 얼마나 정신적으로 질환이 있는가?". 이것은 다음의 7점 척도로 평가된다. 1 = 정상, 정신적 질환이 전혀 있지 않음; 2 = 경계선의 정신적 질환; 3 = 약간의 정신적 질환; 4 = 보통의 정신적 질환; 5 = 뚜렷한 정신적 질환; 6 = 심각한 정신적 질환; 7 = 가장 극심한 정신적 질환을 가진 환자에 속함.

[0040] CGI-S는 치료 전후 점수를 비교하여 치료 성공을 평가하는 데 사용할 수 있다.

[0041] 또는, 치료 성공은 CGI-개선[CGI-I]을 사용하여 평가할 수 있고, 이 형식이 유사하게 간단하다. 치료 후 임상의는 환자의 전반적인 임상 병태를 치료 전의 병태(소위 기준선 값)와 비교한다. 또한, 단 한 가지 질문은 7점 척도로 평가된다. "프로젝트에 참여할 때 환자의 병태[약물 개시 전]와 비교하여, 이 환자의 병태는 1 = 치료 개시 이후 매우 많이 개선됨; 2 = 많이 개선됨; 3 = 최소로 개선됨; 4 = 기준선(치료 개시)에서 변화 없음; 5 = 최소로 악화됨; 6 = 많이 악화됨; 7 = 치료 개시 이후 매우 많이 악화됨이다."

[0042] 전반적 대상 인상[Subject Global Impression, SGI]이라고도 알려진 전반적 환자 인상 척도[Patient Global Impression scale, PGI]는 전반적 임상 인상 척도[CGI]에 대응하는 척도이다. PGI 척도는 CGI를 기반으로 하고 환자에 맞게 조정된 하나의 항목으로 구성된다. PGI 척도는 질환 중증도[PGI-S] 또는 질환 개선도[PGI-I]를 측정할 수 있다.

[0043] 본원에 기재된 바와 같은 척도의 개별 항목뿐만 아니라 개별 항목의 하위 조합은 특정 질환 양태를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 '투여'(또는 '적용')는 달리 언급되지 않는 한 사전 결정된 양일 수 있는 유효 화합물 또는 원료의약품의 양을 임의의 경로를 통해 환자에게 도입하는 것을 의미할 것이다. 활성 화합물은 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여에 의해 투여된다.

[0045] 본 발명의 맥락에서 사용된 용어 '용량' 및 '투여량' 및 '투여 용량'은 달리 언급되지 않는 한 개별 투여로 환자에게 투여되는 유효 화합물 또는 원료의약품의 양을 의미할 것이다. 용어 '용량 용법'(또는 '투여 용법')은 하나 이상의 개별 투여의 정의된 순서를 의미할 것이다.

[0046] **인지기능 장애**

[0047] 인지는 사고, 기억, 주의 집중, 문제 해결에 필요한 기술을 포함한다. 이들 기술의 상실 또는 감소는 인지기능 장애로 이어지고, 본원에 사용된 용어는 임의의 인지 영역의 결함 또는 손상을 의미한다. 인지기능 장애는 환자의 기저 병태의 징후 중 하나일 수 있다.

[0048] DSM-5는 인지 기능, 즉 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각 운동 기능 및 사회인지의 여섯 개의 핵심 영역을 정의한다.

[0049] 인지기능 장애는 이러한 영역 중 하나 이상에 영향을 미칠 수 있다. 사실, 인지 능력은 상호 연관성이 높고, 하나 초과의 영역이 영향을 받는다는 것은 흔하다.

[0050] 예를 들어, 영역 복합 주의력에는 하위 영역 지속 주의력(일반적으로 '집중력' 또는 '집중'이라고 함), 분할 주의력, 선택 주의력 및 처리 속도가 있다.

[0051] 따라서, 복합 주의력은 다양한 인지 과제에 중요한 양태, 예컨대 실행 기능 및 학습 및 기억을 분명히 포함한다. 인지 제어 또는 실행 기능은 본질적으로 주의력에 의존한다. 또한, 인식 및 의사 결정은 주의 능력에 의해 크게 영향을 받는다.

[0052] 결과적으로 주의력은 격리된 상태에서 검사될 뿐만 아니라, 예를 들어 인지 제어 과제/실행 기능으로도 검사된다. 주의력이 손상되면 다른 유형의 인지 능력도 손상될 가능성이 높다. 언어를 이해할 수 있거나, 시공간적 관계를 인지하거나, 정보를 기억하거나, 문제를 해결하기 전에, 자극에 주의를 기울여야 한다.

[0053] 용어 인지기능 장애는 본원에서 후천적인 병태를 의미하고, 따라서 이전에 획득한 기능 수준에서 감소를 나타내고, 다양한 과정과 연관될 수 있다.

[0054] 건강한 개인의 경우 특정 인지 능력, 예컨대 축적된 지식 및 어휘는 노화에 따라 유지되고 심지어 시간이 지남에 따라 개선될 수 있다. 그러나 임의의 병리학적 병태가 없더라도 노화는 추상적 사고, 추론 및 의사 결정과 같은 능력의 감소로 이어진다. 이러한 악화는 인지 노화를 나타내는 처리 속도, 주의력, 기억 및 실행 기능의 기저 연령 관련 결함과 관련이 있다.

[0055] 정상적인 노화와 상관없이 인지기능 장애는 정신장애 또는 신경계 장애 또는 일부 다른 의학적 병태와 연관될 수 있다.

[0056] 인지기능 장애로 이어지거나 이와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[Major Depressive Disorder, MDD], 산후 우울증[Postpartum Depression, PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애 및 양극성 장애[Bipolar Disorder, BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리불안 장애, 광장공포증, 범불안장애[Generalised Anxiety Disorder, GAD], 사회불안장애[Social Anxiety Disorder, SAD], 공황 장애, 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[Obsessive Compulsive Disorder, OCD] 및 신체 이형 장애[Body Dysmorphic Disorder, BDD]; 외상 후 스트레스 장애[Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증, 섬유근육통 및 편두통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애, 예를 들어 물질 사용 장애[Substance Use Disorder, SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[Alzheimer's Dementia, AD]; 파킨슨병 치매[Parkinson's Disease Dementia, PDD]; 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 섭식 장애; 주의력결핍 과잉행동장애[Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애; 만성 피로 증후군; HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애를 포함한다.인지기능 장애는 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에게도 일어날 수 있다.

[0057] 인지기능 장애는 또한 기능의 사회적, 직업적 영역 또는 다른 중요한 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 손상을 유발하지만 임의의 병인학 관련 장애에 대한 완전한 기준을 충족시키지 않는 신경 인지 장애의 특징적인 증상을 나타내는 장애에서 일어난다.

[0058] 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 형태로 나타날 수 있다.

[0059] 경도 신경 인지 장애는 경도 인지 장애라고도 하고, 하나 이상의 인지 영역에서 이전 수행 수준에서 경미한 인지 감소를 특징으로 한다. 영향을 받은 환자는 여전히 독립이고 일상적인 과제를 수행할 수 있다. 그러나 환자는 통상 최적 이하의 수준에서 기능한다. 독립성을 유지하기 위한 보상 전략을 사용하게 되면, 일상적인 과제는 더 힘들어진다.

[0060] 주요 신경 인지 장애에서는 하나 이상의 인지 영역에서 이전 수행 수준에서 상당한 인지 감소가 관찰된다. 인지 결함은 일상 활동에서 독립성을 방해한다.

[0061] **인지기능 장애 측정**

[0062] 인지기능 장애는 설문지 또는 신경심리학적 평가에 의해 평가될 수 있다.

[0063] 설문지는 환자 자신, 간병인 또는 설문지를 실시하는 임상의의 관찰에 기초하여 환자의 정신 상태를 평가한다. 환자가 특정 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는지 여부를 평가하는 데 사용되는 설문지는 인지 기능과 관련된 항목을 포함할 수 있다.

[0064] 신경심리학적 평가는 사람의 인지, 심리/정서 및 행동 기능을 포괄적으로 평가하는 과정이다. 신경심리학적 평가의 핵심 부분은 인지 기능의 공식적 평가를 위한 신경심리학적 검사를 실시하는 것이다.

[0065] 이러한 검사에서 수행은 환자의 연령, 교육 성취 및 문화적 배경에 적합한 규범과 비교된다. 검사는 종종 신경심리학적 종합 검사라고도 알려진 일련의 수행 기반 질문을 사용한다.

[0066] 검사된 능력은 언어 처리, 시공간 처리, 주의력/집중력, 언어 학습 및 기억, 시각 학습 및 기억, 실행 기능, 처리 속도 및 감각 지각 기능을 포함한다.

[0067] 인지기능 장애를 평가하는 일반적인 검사는 몬트리올 인지 평가[Montreal Cognitive Assessment, MoCA], 간이 정신 상태 검사[Mini-Mental State Examination, MMSE], 미니-코그(Mini-Cog)™, 정신의학에서의 인지 장애 선별[Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, SCIP], MATRICS 합의 인지 종합 검사[MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB]이다.

[0068] 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지 장애를 탐지하기 위해 널리 사용되는 선별 평가이다. 이 검사는 다양한 인지 영역인 단기 기억; 시공간 능력; 실행 기능; 주의력, 집중력 및 작업 기억; 언어; 시간 및 공간에 대한 지남력[orientation]을 평가한다. 가능한 총점은 30점이고, 26점 이상의 점수는 정상으로 간주되고, 18-25점의 점수는 경도 인지 장애로 간주되고, 10-17점의 점수는 중등도 인지 장애로 간주되고, 10점 미만의 점수는 중증 인지 장애로 간주된다.

[0069] 간이 정신 상태 검사[MMSE]는 지남력, 기억 등록[registration],주의력 및 계산, 회상 및 언어의 다섯 개 인지 기능 영역을 검사하는 11개 질문 척도이다. 최대 점수는 30점이다. 원점수는 교육 성취 및 연령에 따라 수정해야 할 수도 있다.

[0070] 인지 장애의 중증도를 분류하기 위해 네 개의 기준[cut-off] 수준이 본원에서 사용된다. 24-30점은 인지 장애가 없음을 의미하고, 19-23점은 경도 인지 장애를 의미하고, 10-18점은 중등도 인지 장애를 의미하고, 9점 이하는 중증 인지 장애를 의미한다.

[0071] 반복적으로 사용되는 MMSE는 인지 상태의 변화를 측정하기에 적합하다.

[0072] 미니-코그™는 짧은 인지 장애 선별 설문지이다. 이 검사는 세 개 단어 회상과 시계 그리기 검사를 결합한다. 시계 그리기 검사는 영향을 받을 수 있는 많은 인지 영역, 예컨대 실행 기능, 시공간 능력, 운동 조절, 및 주의력을 평가한다. 시계 그리기 검사를 수행한 후 올바르게 회상된 단어 세 개 각각에 대해 1점이 부여되고, 올바르게 그린 시계는 2점의 가치가 있다. 점수가 4점 미만일 경우 인지 장애를 나타낸다.

[0073] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP]은 정신과 환자의 인지 수행을 검사하는 잘 평가된 선별 도구이다.

[0074] SCIP는 하위 척도 다섯 개로서 즉각적 언어 학습 검사[verbal learning test - immediate, VLT-I], 작업 기억 검사[working memory test, WMT], 언어 유창성 검사[verbal fluency test, VFT], 지연 언어 학습 검사[verbal learning test - delayed, VLT-D] 및 처리 속도 검사[processing speed test, PST]로 구성된다. 검사 반복을 용이하게 하여 학습 효과를 감소시키기 위해 세 개의 다양한 검사 형태가 있다. 검사 다섯 개 각각에 대해 하위 척도 점수가 계산되고, 하위 척도 점수의 합에서 총점이 계산된다. 총점이 70점 미만이면 인지기능 장애를 나타낸다.

[0075] 인지기능 장애는 또한 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 또는 하나 이상의 다양한 하위 검사에 의해 평가할 수 있다. 하위 검사는 선로 잇기 검사[Trail Making Test], 파트 A(처리 속도 검사); 조현병에서 인지의 간략한 평가, 기호 부호화 하위 검사[symbol coding subtest](처리 속도); 홉킨스 언어 학습 검사-개정[Hopkins Verbal Learning Test-Revised], 즉각적 회상, 세 개의 학습 시도 전용(언어 학습); 웩슬러 기억 척도

[Wechsler Memory Scale], 3판, 공간 범위 하위 검사[작업 기억(비언어)]; 문자-숫자 범위 검사[Letter-Number Span test][작업 기억(언어)]; 신경심리학적 평가 종합 검사[Neuropsychological Assessment Battery], 미로 하위 검사(추론 및 문제 해결); 간단한 시공간 기억 검사-개정[Brief Visuospatial Memory Test-Revised](시각적 학습); 범주 유창성 검사[Category fluency test], 동물 명명(처리 속도); 메이어-샐로비-카루소 정서 지능 검사[Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test], 감정 관리 분야(사회인지); 및 연속 수행 검사[Continuous Performance Test], 동일한 쌍 버전[Identical Pairs version](주의력/경계)이다.

[0076] 종합 검사는 인지 변화를 측정하기에 적합하다.

[0077] 추가 검사로는 언어 인식 기억[Verbal Recognition Memory, VRM] 검사, 신속 시각 정보 처리[Rapid Visual information Processing, RVP] 검사, 공간 작업 기억[Spatial Working Memory, SWM] 검사 및 숫자 기호 대체 검사[Digit Symbol Substitution Test, DSST]가 있다.

[0078] **정신장애 및 신경계 장애를 평가하기 위한 척도**

[0079] 정신장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위한 많은 척도가 제시되었다. 이러한 척도는 자가 투여할 수 있거나 임상의가 투여할 수 있는 시험에 기초한다.

[0080] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 정신장애 또는 신경계 장애의 평가를 위한 척도는 아래에서 보다 상세히 논의되는 정신장애 또는 신경계 장애의 진단 및/또는 모니터링을 위해 당업계에 공지된 것을 포함한다.

[0081] 치료 결과는 치료 과정 완료 후 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 지표 또는 척도를 이용하여 평가된다.

[0082] 평가는 급성 환각 경험이 가라앉은 후에 수행될 수 있다. 조기 평가를 위한 적절한 시점은 일반적으로 마지막 투여 약 2 내지 3시간 후이다. 조기 평가는 일반적으로 예를 들어 마지막 투여 약 2시간 또는 약 3시간 후에 수행될 수 있다.

[0083] 그러나, 수면 장애에 대한 효과의 평가는 치료받은 환자가 적어도 1박 동안 수면의 기회를 갖도록 빨라도 치료 후 당일(즉, 1일 차)에 수행될 수 있다.

[0084] 따라서, 1일 차의 특정한 시간 또는 1일 차의 아무 시간대의 평가는 투여 다음 날의 평가를 의미한다. 평가는 마지막 투여 후 12시간 이후에, 임의의 경우에는 마지막 투여 후 하룻밤 이후에, 그리고 마지막 투여 후 36시간 이내에 수행될 것이다. 평가는 약 24시간 후에 수행될 수 있다.

[0085] 7일 차의 특정한 시간 또는 7일 차의 아무 시간대의 평가는 투여 후 일곱 번째 날(투여일은 0일 차이다)에 평가하는 것을 의미한다. 일 단위로 측정한 다른 평가 시기에도 유사한 정의가 적용된다.

[0086] 예를 들어, 정신장애 또는 신경계 장애의 중증도를 평가하기 위한 척도 중 하나를 사용하여 임상 반응을 평가할 때, 더 긴 회상 기간(예를 들어, MADRS에 대해 통상 7일) 동안 개발된 종점에 기초하여 약물 투여 후 조기 시점에서(예를 들어, 2시간에), 이러한 종점의 합리적인 변형(예를 들어, MADRS 회상 기간을 2시간으로 변경하고 약물 투여 전 기준선에서 기록된 수면 항목을 이월하는 것)이 적용될 수 있다. 회상 기간이 구체적으로 명시되지 않는 한, 본원에 적용된 임의의 다른 척도에도 동일하게 적용된다.

[0087] 약술한 고려사항은 조기 시점에 적용되는데, 이는 한편으로 임상 반응을 평가하기 위해 치료 전 환자 상태가 치료 후 기록된 임의의 점수에 미치는 영향을 가능한 한 낮게 유지해야 하지만, 다른 한편으로 약물 투여 2시간 후에는 수면 항목을 평가할 수 없기 때문이다.

[0088] 나중 시점, 예를 들어 1일 차 또는 그 이후에는 일반적으로 임상 반응을 평가하기 위한 관련 척도의 모든 항목을 평가할 수 있고, 필요한 경우 조정된 회상 기간을 사용하여 임의의 치료 전 점수를 이월할 필요가 없다.

[0089] **인지기능 장애의 기저 메커니즘**

[0090] 뇌 과정은 기능자기공명영상[functional magnetic resonance imaging, fMRI]으로 시험할 수 있다. 뇌 활동은 혈류와 연관되고, 다양한 뇌 영역 사이의 자발적인 혈액 산소 수준 의존[blood oxygen level dependent, BOLD] 신호 변동의 시간적 상관관계를 측정할 수 있다.

[0091] 뇌의 기능 영상은 몇 분 동안 획득된다. 저주파 BOLD 신호 진동 패턴이 뇌 전체에서 관찰된다. 이 자발적 신호의 분해는 상관관계 및 반상관관계 변동을 갖는 분포된 영역을 나타낸다.

[0092] 이 방식으로, 휴지 상태 fMRI는 임의의 명시적 인지 과제의 부재 시(즉, 휴지 시) 조정된 활동을 나타내는 공간적으로 구별되는 일련의 뇌 영역인 대규모 기능 신경망, 소위 휴지 상태 신경망[resting-state networks, RSN]

을 특징짓는 데 사용될 수 있다. 신호 변동의 일관된 패턴을 가진 뇌 영역의 신경망을 특징짓는 관찰된 패턴을 휴지 상태 신경망[RSN]이라고 한다.

[0093] 다양한 휴지 상태 신경망이 확인되었고, 주로 휴지 상태 신경망 및 과제 fMRI 실험에서 보이는 활성화 패턴 사이의 공간적 유사성에 기초하여 명명되었다.

[0094] 따라서 휴지 상태 fMRI는 뇌의 내재적 기능 조직을 평가하는 데 사용할 수 있다. 휴지 상태 신경망은 주의력, 기억, 인지 제어, 기본 상태, 운동 및 감각계의 양태에 대해 특징되었다.

[0095] RSN은 복잡한 뇌 기능의 다양한 양태를 담당하는 것으로 나타났고, 이들 연결성 신경망이 다양한 질환 상태에서 손상되는 것이 확인되었다. 특정 형태의 인지기능 장애를 포함하는 이러한 질환 상태는 특정 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 하나 이상의 추가 휴지 상태 신경망에서 하나 이상의 영역 사이에 변경된 기능 연결성과 연관된다.

[0096] 휴지 상태 fMRI는 잠재적인 인지 장애 또는 운동 장애로 인해 혼동될 수 있는 과제의 부담을 제거하면서 기능 연결성을 검사할 수 있기 때문에 인지기능 장애로 인해 영향을 받는 집단을 시험할 때 특히 유리하다.

[0097] 인지 과정은 다양한 신경망에 위치한 영역 내에서 및/또는 이들 사이에 특정 뇌 영역의 기능 연결성에 의해 반영된다.

[0098] 특히 '고차 인지 신경망'이라고도 하는 특정 핵심 신경망은 대부분의 정신 활동에 중요한 것으로 보인다.

[0099] 전두두정엽 신경망[frontoparietal network, FPN], 중앙 실행 신경망[central executive network, CEN] 또는 실행 신경망[executive network, EN]라고도 하는 전두두정엽 제어 신경망[frontparietal control network, FPCN]은 일반적으로 실행 기능과 연관된다. 이들 기능은 작업 기억에 관련 정보를 보관 및 갱신하는 것, 충동적인 반응을 금지하는 것, 유연한 문제 해결 전략을 사용하여 결정 및 목표 지향 행동을 안내하는 것을 포함한다.

[0100] 또 다른 핵심 신경망은 기본 상태 신경망[default mode network, DMN]이다. DMN는 사람의 주의력이 임의의 특정 과제에 향해 있지 않을 때 가장 활동적인 뇌 영역을 포함한다. DMN의 활동은 성찰, 삽화 기억, 기억 공고화, 사회인지 및 자기 관련 인지, 인지 처리 및 정서 처리의 통합, 및 과제와 무관한 마음의 방황에서 비롯한 자유로운 생각과 관련이 있다.

[0101] 세 번째 신경망은 대상-판개 신경망[cingulo-opercular network]이라고도 하는 현저성 신경망[salience network]이다. 이 신경망은 현저한 자극 및 사건, 즉 다른 뇌 신경망이 주의해야 하는 것을 확인하는 데 관여한다. 이 신경망은 정신 과정과 행동을 통제하는 데 중심적인 역할을 한다.

[0102] 네 번째 신경망은 등쪽 주의 신경망[Dorsal Attention Network, DAN]이다. DAN는 하향식, 목표 지향적 주의력 과정과 연관된다.

[0103] 위의 신경망은 독립적으로 작동하지 않는다. 사실, 이들 신경망 사이에 많은 연결이 있다. 신경망 사이의 협력은 과제 특이적 기능에서 중요하다.

[0104] 생애에 걸쳐 뇌 신경망은 인지에 대한 동시적 영향을 미치는 기능 재구성을 겪는다. 건강한 노화에서는 고차 인지 신경망에서 연령 관련 변화가 관찰된다.

[0105] 인지기능 장애를 앓고 있는 환자는 건강한 연령 일치하는 대조군과 비교할 때 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성을 나타낸다. 변화는 기본 상태 신경망, 실행 신경망, 현저성 신경망 및 등쪽 주의 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 관찰된다.

[0106] 많은 경우 인지와 관련된 휴지 상태 신경망은 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 산후 우울증[PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애[SAD] 및 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리불안 장애, 광장공포증, 범불안장애[GAD], 사회불안장애[SAD], 공황 장애 및 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 신체형 장애, 예를 들어 신체 이형 장애[BDD]; 강박 장애[OCD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통 및 편두통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 또는 조현형 인격 장애; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD], 파킨슨병 치매[PDD]; 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 파킨슨병[PD]; 헌팅턴병[HD]; 섭식 장애; 주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애; 만성 피로 증후군; HIV, 외

상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애의 영향을 받는다.

[0107] 인지와 관련된 휴지 상태 신경망은 특정 의학적 병태뿐만 아니라 상세 불명의 신경 인지 장애의 결과인 정신 병태 또는 신경계 병태의 영향도 받는다.

[0108] 또한, 인지와 관련된 휴지 상태 신경망은 수면 장애, 예를 들어 불면증의 영향을 받는다. 사실, 인지기능 장애 및 수면 장애는 상관관계가 있다.

[0109] 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 인지 기능이 저하되고, 인지기능 장애를 앓고 있는 환자는 종종 수면 장애도 앓는다.

[0110] **활성제**

[0111] 위의 논의는 인지기능 장애가 여러 양태를 특징으로 하고, 이러한 양태가 상당한 질환 부담을 나타내고 적절한 치료가 필요하다는 것을 보여준다.

[0112] 발명자들은 신중하게 선택된 환각제가 인지기능 장애의 중요한 양태에 대한 치료를 개선할 수 있고 전반적인 병태를 개선할 수 있다고 간주했다.

[0113] 한 그룹의 환각제는 세로토닌 수용체라고도 하는 5-하이드록시트립타민(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 수용체에 결합하는 화합물을 수반한다(기재된 것은 여러 아형을 갖는 일곱 개 패밀리 5-HT1 내지 5-HT7이다). 예로는 리저직산 다이에틸아마이드(lysergic acid diethylamide, LSD), 사일로사이빈(psilocybin) 및 N,N-다이메틸트립타민(N,N-dimethyltryptamine, DMT)이다. 이들 세로토닌성 작용제는 종종 '환각제'라고도 하고, 이는 질적으로 변화된 의식 상태 예컨대, 다행감, 무아지경, 시간과 공간의 초월, 영적 체험, 자기 경계의 해체, 또는 심지어 임사 경험을 유도하는 데 지배적인 능력을 강조하는 반면, 다른 효과 예컨대 진정, 마취 또는 과도한 자극은 미미하다.

[0114] 화학적으로 세로토닌성 환각제는 페닐알킬아민 또는 인돌아민이고, 인돌아민 계열는 에르골린과 트립타민의 두 개 하위 집합으로 나뉘며, 후자는 트립타민에서 유래된다.

[0115] 다양한 세로토닌성 환각제는 다양한 세로토닌 수용체, 특히 5-HT1A, 5-HT2A, 및 5-HT2C에 대해 상이한 결합 친화도 및 활성화 효력을 가지고, 이들의 활성은 또한 다른 표적 예컨대 모노아민 수송체 및 미량 아민 연관 수용체와의 상호 작용에 의해 조절될 수 있다.

[0116] 최근 발표된 임상 시험은 세로토닌성 환각성 약물 예컨대 LSD, 사일로사이빈 및 DMT[DMT를 함유하는 샤머니즘 양조주 아야와스카(Ayahuasca) 사용하는 것]를 특정 정신장애에서 사용하였고, 이러한 화합물이 특정 정신장애에 대한 현재 이용 가능한 치료에 대한 대안을 제공할 수 있음을 시사한다. 그러나 이들 화합물이 우울 증상을 앓고 있는 환자에서 조증을 유발할 수 있다는 보고가 있고, 이는 이들 화합물의 임상적 사용을 배제할 수 있다.

[0117] 예를 들어, 레이크 등[문헌(Lake, C. R., Stirba, A. L., Kinneman, R. E. Jr, Carlson, B., Holloway, H. C., 1981. Mania associated with LSD ingestion. American Journal of Psychiatry. 138(11):1508-9)]은 LSD 또는 LSD 유사체를 섭취한 후 조증 발작을 겪은 환자에 대해 보고한다. 환자는 LSD 중독의 급성 증상을 경험하였고, 이는 해결되었지만 약 3주 후에 정신병적 정도의 전형적인 조증 삽화가 이어졌다. 헨딘과 펜[문헌(Hendin, H.M., Penn, A. D., 2021. An episode of mania following self-reported ingestion of psilocybin mushrooms in a woman previously not diagnosed with bipolar disorder: A case report. Bipolar Disorders 23(4):1-3)]은 사일로사이빈 버섯 섭취를 스스로 보고한 후 조증의 삽화에 대해 보고한다. 슈물레비츠 등[문헌(Szmulewicz, A. G., Valerio, M. P., and Jose M Smith, J. M., 2015. Switch to mania after ayahuasca consumption in a man with bipolar disorder: a case report. International Journal of Bipolar Disorders (2015) 3:4)]은 양극성 장애가 있는 남성이 DMT를 함유한 양조주인 아야와스카 섭취 후 조증으로 전환된 것에 대해 보고한다.

[0118] 추가 사례 보고는 문헌[Brown, T., Shao, W., Ayub, S., Chong, D., & Cornelius, C. (2017). A Physician's attempt to self-medicate bipolar depression with N, N-dimethyltryptamine (DMT).Journal of Psychoactive Drugs, 49(4), 294-296.]에서 발견된다.

[0119] 본 발명자들은 조증 또는 경조증의 유도를 피하거나 적어도 조증 또는 경조증의 유도의 위험을 감소시키기 위해, 투여되는 화합물은 적절하게 선택되어야 하고, 바람직하게는 특정 투여 용법으로 투여되는 것으로 간주했다.

[0120] 본 발명자들은 5-메톡시-N,N-다이메틸트립타민(5-MeO-DMT)을 요법에 사용하기에 특히 흥미로운 환각제로 확인하였다. 5-MeO-DMT는 다른 환각성 화합물의 약리학적 개형과 다른 독특한 약리학적 개형을 가지고 있다.

[0121] 5-MeO-DMT는 강력하고 속효성 자연 발생 세로토닌(5-HT) 효능제로, 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 둘 다에서 작용하고, 다른 고전적인 환각제와 비교하여 5-HT1A 수용체 아형에 대해 더 높은 친화도를 갖는다.

[0122] 아래 실시예 부분에 자세히 기재된 사일로신(psilocin)[사일로사이빈(psilocybin)의 흡수 후 형성되는 사일로사이빈의 탈인산화 형태], DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수(K_i[Inhibition constant, K_i] 값)는 사후 인간 뇌의 해마에 위치한 5-HT1A 수용체에서 각각 48, 38 및 1.80 nM이다. 따라서, 5-MeO-DMT는 높은 친화도를 나타내고, 사일로신 및 DMT는 5-HT1A 수용체에 대해 중간 정도의 친화도를 나타낸다. 사일로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 억제 상수(K_i 값)는 사후 인간 뇌의 전두피질에 위치한 5-HT2A 수용체에서 각각 37, 117 및 122 nM이다. 따라서, 사일로신은 중간/강한 친화도를 나타내고, DMT 및 5-MeO-DMT는 5-HT2A 수용체에 대해 비교적 약한 친화도를 나타낸다.

[0123] 이전에 언급된 다른 정신활성 화합물에 비해, 5-MeO-DMT는 5-HT1A 수용체에 대해 증진된 친화도를 나타내고, 이는 강력한 효능제로서 작용한다. 사일로신 및 DMT의 경우, 5-MeO-DMT에 비해 5-HT2A 결합의 기여가 증가하고, 후자는 세 개 화합물의 5-HT2A에 비해 5-HT1A에 대한 가장 큰 차등 친화도를 나타낸다. 따라서, 5-HT1A 결합은 다른 두 개 화합물과 비교하여 5-HT2A 결합에 비해 5-MeO-DMT의 전체 효과에서 훨씬 더 큰 역할을 한다.

[0124] 5-HT1A 작용은 충동성과 공격성을 감소시키는 반면, 5-HT2A 작용은 이러한 동일한 특성의 단기적인 증가를 초래할 수 있다고 보고되었다. 또한, 도파민 시스템은 조증에 기여하는 것과 관련이 있고, 증가된 도파민 드라이브(dopamine drive)는 조증과 관련이 있다. LSD, 사일로사이빈 및 DMT는 모두 5-MeO-DMT에 비해 다양한 도파민 수용체에 대해 증가된 친화도를 나타낸다.

[0125] LSD, 사일로사이빈 또는 DMT와 같은 다른 환각제와 비교하여, 5-MeO-DMT는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 산후 우울증[PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애 및 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 정신병적 장애, 예컨대 조현병; 또는 인격 장애, 예컨대 조현형 인격 장애를 포함하는, 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자에서 조증 또는 경조증을 유도할 상당한 위험 없이, 바람직하게는 본원에 기재된 투여 계획을 사용하여 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명에 따라 치료받는 이러한 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자는 치료 유발 조증 또는 경조증을 경험하지 않는다.

[0126] 또한 정신활성 물질 사용과 관련된 치료 유발 조증 또는 경조증의 보고는 다량의 각각의 화합물(예를 들어, DMT/아야와스카, 사일로사이빈, LSD)이 사용되었음을 나타내는 것으로 보인다.

[0127] 본 발명가들의 5-MeO-DMT 순차적 복용량 증가 접근법은 과도한 용량 투여의 위험과 수반되는 이상 사례에 대한 가능성을 상당히 감소시킨다.

[0128] 더욱이, 항우울제에 의한 단발적 경조증 발생의 유도는 치료 저항성 우울증[treatment resistant depression, TRD]을 앓고 있는 환자에서 보고되었다[문헌(Bader, Cynthia D., and David L. Dunner. "Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression."Journal of Psychiatric Practice 13.4 (2007): 233-237)]. 그러나, TRD 환자에서 최근 종료된 5-MeO-DMT의 임상시험에서는 경조증 유도의 증거가 나타나지 않았다.

[0129] 5-MeO-DMT는 최고 경험, 즉 '우주와 일체성'의 압도적인 의미에서 종종 절정에 이르는 '자아의 상실'로 기술되는 정서적 관점 변화를 특징으로 하는 경험을 다른 환각제보다 더 빠르게 유도할 수 있고, 급성 환각성 효과의 짧은 기간(예를 들어, 경구 사일로사이빈 및 경구 LSD의 경우 몇 시간과 비교하여 정맥내 주사 후 5 내지 30분)을 갖는다. 이러한 5-MeO-DMT의 특성은 5-MeO-DMT 치료 하에서 휴지 상태 신경망[RSN] 활성의 특정 변화에 의해 설명될 수 있는 개선된 치료 개형과 연관이 있다.

[0130] 또한, 5-MeO-DMT는 5-HT7 수용체에 대해 높은 친화도를 나타내는 5-HT7 수용체 효능제이다. 본 발명자들은 재조합 인간 5-HT7 수용체, 방사성 리간드인 [^{3}H]LSD 및 세로토닌을 사용하여, 비특이적 결합을 추정하여 K_i는 2.3 nM로 측정하였다.

[0131] 따라서, 위에서 논의된 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체 외에, 5-MeO-DMT는 또한 5-HT7 수용체와 상호 작용한다. 5-MeO-DMT는 이 수용체에 효능제로 작용하고 높은 (나노몰) 결합 친화도를 나타낸다.

[0132] 5-HT7 수용체는 신경발생, 시냅스 생성 및 수상돌기 가시 형성에 중요한 역할을 한다. 이 수용체는 다른 것 중

에서, 학습 및 기억과 같은 중추 과정, 수면 조절 및 일주기 리듬 및 통각과 연관이 있다.

[0133] 5-HT7 수용체는 특히 척수, 솔기핵[raphe nuclei], 시상[thalamus], 시교차 상핵[suprachiasmatic nucleus]을 포함하는 시상하부[hypothalamus], 해마, 전전두 피질[prefrontal cortex], 선조체 복합체[striatal complex], 편도체 및 소뇌의 퓨르키네(Purkinje) 뉴런에서 발현된다.

[0134] 시교차 상핵은 일주기 시간 체계의 중심 조절기이다. 시교차 상핵은 다양한 뇌 영역에서 일주기 리듬을 조정한다. 이러한 조정이 방해되면 질환 상태, 특히 수면 장애를 포함하는 질환 상태를 초래할 것이다. 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 휴지 상태 기능 연결성 분석은 시교차 상핵 및 기본 상태 신경망 내의 영역 사이에서 기능 연결성에 변화가 있음을 보여준다.

[0135] 시교차 상핵에서 5-HT7 수용체의 발현은 수면/각성 주기의 조절에서 수용체의 기능에 해당한다.본 발명자들은 이것이 수용체에 작용하는 5-MeO-DMT에 의한 수면 장애를 앓고 있는 환자의 치료를 가능하게 한다고 간주한다.

[0136] 본 발명자들은 신경망의 기능 연결성 '재설정' 및 신경가소성 효과를 포함하는, 5-MeO-DMT의 약리학적 효과의 한 매개체로서 5-HT7 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이 수면 장애 및/또는 인지기능 장애를 앓고 있는 환자의 치료에서 5-MeO-DMT의 유익한 효과에 기여한다는 것을 간주한다.

[0137] 본 발명자들은 신경망의 기능 연결성 '재설정' 및 신경가소성 효과를 포함하는, 5-MeO-DMT가 미치는 효과의 두 개 매개체로서 5-HT7 수용체 뿐만 아니라 5-HT1A 수용체에 대한 5-MeO-DMT의 결합이, 다른 증상 또는 병태, 예컨대 인지기능 장애, 불안, 정신운동 지연, 부정적 사고 또는 사회적/정서적 위축을 앓고 있는 환자에서도 유익한 효과를 달성하게 하는 것을 더 간주한다. 이는 본원에서 언급된 시험에서 입증된 임상 결과에 의해 뒷받침된다.

[0138] 5-MeO-DMT의 또 다른 특징은 짧은 반감기이다.

[0139] 5-MeO-DMT는 모노아민 산화효소 A에 의해 매개되는 탈아미노화 경로를 통해 주로 비활성화되고, 사이토크롬 P450 2D6(CYP2D6) 효소에 의해 O-탈메틸화된다.

[0140] 본 발명자들은 5-MeO-DMT의 약동학적 특성을 조사하였고 흡입된 5-MeO-DMT의 신속한 흡수 및 분포를 관찰하였으며, 최대 농도 및 약리학적 효과는 투여 동안 및 투여 직후에 관찰되었다.

[0141] 흡입 후 5-MeO-DMT의 약동학적 특성의 분석은 혈장 농도의 매우 빠른 감소를 보여준다. 투여 후 10분만에 농도는 Cmax의 10% 이하로 떨어지고, 2시간 후 Cmax의 1% 이하이고, 3시간 후 5-MeO-DMT는 더 이상 혈장에서 검출 가능하지 않다. 이는 시험된 전체 용량 범위(6 mg, 12 mg, 18 mg)에 걸쳐 적용된다. 1 내지 4시간의 시간 범위 내에 반복 투여시 축적은 관찰되지 않는다. 본원에 개시된 대로 복용량 증가는 축적으로 이어지지 않을 것이고, 따라서 예를 들어 투여 10분, 2시간, 또는 3시간 후에 혈장 농도가 높아지지 않을 것이다.

[0142] 5-MeO-DMT의 특성은 인지기능 장애, 특히 정신장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에서; 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에서; 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자의 치료에 이 화합물을 특히 적합하게 한다.

[0143] 5-MeO-DMT의 특성은 또한 아래에서 보다 상세히 논의되는 특정 용량 용법을 허용한다.

[0144] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 동위원소 변형체 및 이의 약학적으로 허용되는 염도 사용될 수 있다. 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용을 언급하는 경우, 동위원소 변형체의 사용도 고려된다.

[0145] 이러한 변형체는 특히 5-MeO-DMT의 중수소화 형태 및 이러한 형태의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0146] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 이 동위원소의 자연 존재비를 기초로 예상보다 중수소[deuterium] 함량이 더 높은 형태이다.

[0147] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태는 특히 중수소가 하나 이상의 정의된 수소 위치에서 도입된 형태이다.

[0148] 5-MeO-DMT의 중수소화 형태의 예는 1-듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1-다이듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 1,1,2,2-테트라듀테리오-2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-다이메틸에탄아민, 및 N,N-다이메틸-2-[5-(트라이듀테리오메톡시)-1H-인돌-3-일]에탄아민을 비제한적으로 포함한다.

[0149] 추가의 예는 중수소가 N 결합된 메틸기의 하나 이상의 수소 위치에 도입된 5-MeO-DMT의 형태를 포함한다. 더욱 추가적인 예는 하나 이상의 중수소 원자가 인돌 고리계의 수소 원자를 치환하는 5-MeO-DMT의 형태를 포함한다.

또한, 위의 치환 형태의 조합이 또한 고려된다는 것에 유의한다.

[0150] 이들 화합물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0151] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 중수소화된 형태의 혼합물, 하나 이상의 중수소화된 형태와 비중수소화된 5-MeO-DMT의 혼합물, 5-MeO-DMT의 중수소화된 형태의 약학적으로 허용되는 염, 이러한 염의 혼합물 뿐만 아니라 중수소화된 및 비중수소화된 5-MeO-DMT의 염의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.

[0152] 또한, 본 발명에 따르면, 중수소화된 5-MeO-DMT 및 중수소화된 5-MeO-DMT의 염은 상응하는 비중수소화된 형태의 양과 동일 몰량으로 사용된다.

[0153] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용되는 염도 사용될 수 있다. 이러한 5-MeO-DMT의 전구약물은 5-MeO-DMT로 대사적으로 전환될 수 있다. 따라서, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 사용을 언급하는 경우, 이는 5-MeO-DMT 전구약물 또는 이의 염으로 대체될 수 있다.

[0154] 적합한 전구약물에서, 인돌 모이어티의 위치 1의 수소는 투여 후에 분할될 수 있는 유기 모이어티로 치환된다.

[0155] 적합한 유기 모이어티의 예는 $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^2$, $-CH(R^3)OR^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)R^4$, $-C(O)OCH(R^3)OC(O)OR^4$, $-CH(R^3)C(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)R^4$, $-CH(R^3)OC(O)OR^4$이고, 이때 R^1, R^2, R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 이때 각각의 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는다.

[0156] 유기 모이어티의 바람직한 예는 $-CH(R^3)OC(O)R^4$ 및 $-C(O)OR^1$이고, 이때 R^1, R^3 및 R^4는 위에서 정의된 바와 같다.

[0157] 전구약물, 특히 위 구조의 전구약물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로도 사용될 수 있다.

[0158] 전구약물의 구체적인 예는 바람직하게는 염 형태의 5-MeO-DMT 카복시-아이소프로필 발리네이트이고, 특히 다이트라이플루오로아세테이트(1-(((S)-2-아미노-3-메틸뷰타노일)옥시)-2-메틸프로필 3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-카복실레이트 다이-트라이플루오로아세테이트) 및 5-MeO-DMT 메틸 피발레이트(3-(2-(다이메틸아미노)에틸)-5-메톡시-1H-인돌-1-일)메틸 피발레이트)이다.

[0159] 본원에 논의된 전구약물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0160] 본 발명에 따르면, 10 mg/kg으로 전구약물을 경구 투여한 후 수컷 스프라구-돌리(Sprague-Dawley, SD) 래트에서 측정된 대사산물 5-MeO-DMT의 T_{max} 값은 바람직하게는 1시간 이하, 보다 바람직하게는 0.7시간 이하 및 특히 0.5시간 이하이다.

[0161] 또한, 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT의 전구약물 및 5-MeO-DMT의 전구약물의 염은 상응하는 비전구약물 형태의 양과 동일 몰량의 양으로 사용된다.

[0162] **투여 방식**

[0163] 5-MeO-DMT의 치료 유효량은 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여에 의해 투여된다. 이들 경로를 통한 투여는 빠른 작용 발현을 보장할 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 정맥내 경로를 통한, 즉 정맥내 주사에 의한 투여이다.

[0164] 5-MeO-DMT는 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 브로민화수소산 염으로서, 또는 주사를 통한 투여를 위한 제형의 형태로 사용될 수 있고, 이러한 제형에 대한 부형제 및 비히클의 예는 당업계에 공지되어 있다.

[0165] **투여 용법**

[0166] 본 발명은 또한 용량 범위, 특정 용량뿐만 아니라 투여 용법(투여 계획) 및 적절한 투여 경로를 제공한다.

[0167] 본 발명은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 후 급성기 동안 최고 환각 경험의 발생이 인지 기능 장애, 특히 위에서 정의한 양태 중 하나 이상을 앓고 있는 환자에게 인과 관계에 있거나 적어도 알려지지 않은 기저 치료 메커니즘에 대한 대리 행동 마커로서의 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료 이익을 제공한다는 본 발명자들의 결론에 부분적으로 기초한다.

[0168] 결과적으로, 이전에 시험된 환각제, 투여 용법 및 투여 경로와 비교하여, 더 많은 비율의 환자에서 더 빠르게 최고 경험을 달성하고 개별 환자에게 더 나은 재현성을 제공함으로써 더 나은 치료 개형이 도출될 것이다.

[0169] 또한, 본 발명은 5-MeO-DMT의 짧은 작용 지속 기간 및 관련 내성의 부재(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소되거나 없음)를 기반으로 빈번한 재투여(예컨대 매일 또는 하루에 한 번 이상)를 통한 투여 용법을 가능하게 하는 근거로 삼고 있고, 재투여는 최고 경험의 발생률을 증가시키도록 설계되어 치료 이익을 증가시킨다. 단시간 내에 이러한 반복 투여는 또한 과량 투여의 위험을 감소시키는 개별 내 용량 최적화를 허용하고, 이는 그렇지 않으면 신체 부작용, 예컨대 세로토닌 증후군, 부정적인 정신 반응, 예컨대 나중 시점에서의 해당 경험의 재발, 조증 또는 경조증의 유도 또는 변화된 상태에 대한 기억이 거의 또는 전혀 없는 덜 의미있는 환각 경험(소위 '화이트-아웃')으로 이어질 수 있다. 또한, 저용량으로 시작하는 것은 환자가 환각 경험에 전반적으로 익숙해질 수 있고, 더 높은 용량에서 더 강한 증상에 대한 준비를 할 수 있으며, 이는 더 높은 용량에서의 경험에 긍정적인 영향을 미칠 것이다. 또한, 저용량으로 치료를 시작할 수 있다는 전망은 환자의 치료 접근법 수용률이 더 증가될 것이고, 환자 집단 수준에서의 전반적인 준수율이 개선될 것이다.

[0170] 최고 경험의 속도를 증가시키고 재현성을 맞추고 치료 효과를 개선하고, 부작용을 감소시키고 준수율을 개선할 목적으로 세로토닌성 환각제를 자주 재투여하는 것은 다른 환각제로는 불가능 할 수 있는데, 이는 환각 효과의 늦은 발현 및 긴 지속 기간 및 며칠 동안 지속될 수 있는 내성의 급속한 발전(즉, 재투여 후 환각 효과가 감소되거나 없음)때문이다.

[0171] 인지기능 장애를 앓고 있는 본원에 정의된 환자는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 의해 치료된다.

[0172] 바람직한 구현예에서, 5-MeO-DMT는 단일요법으로 투여되는데, 즉 환자는 인지기능 장애에 대한 임의의 다른 치료를 받지 않는다.

[0173] 인지기능 장애를 앓고 있는 본원에 정의된 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은, 약 1 mg 내지 약 10 mg의 범위, 또는 그 안의 임의의 양의 범위이고, 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 브로민화수소산 염에 기초한 투여를 위한 제형의 형태로 투여되고, 동일 몰량이 사용된다고 가정할 때 5-MeO-DMT 유리 염기의 언급된 중량에서 중량을 계산할 수 있다. 5-MeO-DMT의 유용한 특정 양은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 및 약 10 mg이다. 본 명세서에서, '약 1 mg 내지 약 10 mg'와 같은 범위가 기재될 때, 본 발명자는 그 범위 내의 모든 이산 값을 고려하고, 이들 중 일부는 구체적으로 언급되지만, 모두 언급되지 않는 것은 단순히 간결성의 목적임에 유의한다.

[0174] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 인지기능 장애를 앓고 있는 본원에 정의된 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 투여 후 약 2시간 이내에 임상 반응의 발생을 포함한다.

[0175] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 인지기능 장애를 앓고 있는 본원에 정의된 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어났고, 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 6일까지, 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 14일까지, 보다 바람직하게는 5-MeO-DMT의 마지막 투여 후 적어도 약 28일까지 일어난 임상 반응을 포함하는 임상 반응의 지속성을 포함한다.

[0176] 바람직한 구현예에서, 치료 유효량의 5-MeO-DMT를 사용하여 인지기능 장애를 앓고 있는 본원에 정의된 환자의 치료를 위한 개선된 방법은 5-MeO-DMT의 단회 용량을 초과하여 투여하는 것을 포함한다.

[0177] 바람직한 구현예에서, 이러한 단회 용량 초과의 5-MeO-DMT는 하나 이상의 치료 블록에서 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 2 내지 7회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1시간 이상 및 약 24시간 이하이고, 하나의 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 사이의 간격은 약 6일 이상이다.

[0178] 보다 더 바람직한 구현예에서, 이러한 단회 용량을 초과하는 5-MeO-DMT는 하나 이상의 치료 블록에서 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 1 내지 3회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이의 간격은 약 24시간이고, 하나의 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 사이의 간격은 약 6일 이상이다.

[0179] 가장 바람직한 구현예에서, 이러한 단회 용량을 초과하는 5-MeO-DMT는 하나 이상의 치료 블록에서 환자에게 투여되고, 각각의 블록은 1 내지 3회의 투여로 이루어지고, 각각의 치료 블록 내에서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 2시간이고, 하나의 치료 블록이 끝나고 다음 치료 블록이 시작되는 사이의 간격은 약 6일 이상이다.

[0180] 일 구현예에서, 각각의 투여 및 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 개별 환자에 대해 일정하고, 약 1 mg 내지 약 10 mg에서 선택된다.

[0181] 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 2 mg에서부터 선택되고, 그 다음 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내에서 모든 투여가 완료되는 시점 중 더 이른 경우까지 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여로 증가한다.

[0182] 보다 더 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 각각의 치료 블록 내에서 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 2 mg에서부터 선택되고, 그 다음 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내에서 모든 투여가 완료되는 시점 중 더 이른 경우까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 각각의 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여로 증가한다.

[0183] 후속 투여에 대한 투여 용량이 증가하는 구현예의 경우, 다음 투여를 위한 투여 용량은 이전 투여의 투여 용량에 약 0.25 mg 내지 약 3 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 3 mg을 첨가함으로써 결정된다. 예를 들어, 제1 투여의 투여 용량이 1 mg이었고 투여 용량 증가가 3 mg인 경우, 이전에 언급된 중단 기준 중 하나에 도달되지 않는 한, 제2 투여의 투여 용량은 4 mg일 것이다. 바람직하게는, 제3 투여의 투여 용량은 7 mg일 것이다.

[0184] 바람직한 구현예에서, 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 3 mg에서부터 선택되고, 그 다음, 환자가 이미 치료 블록 내에서 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여에 약 4 mg 내지 약 6 mg에서부터, 및 제3 투여에 약 7 mg 내지 약 9 mg에서부터 선택되는 투여량으로 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 2 mg, 약 5 mg, 및 약 8 mg이다.

[0185] 추가 바람직한 구현예에서, 각각의 치료 블록에서 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 제1 투여에 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg에서부터 선택되고, 그 다음, 환자가 이미 치료 블록 내에서 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제2 투여에 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg에서부터, 및 제3 투여에 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg에서부터 선택되는 투여량으로 증가된다. 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 및 약 3 mg이다.

[0186] 더 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 제1 치료 블록의 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 2 mg에서부터 선택되고, 그 다음 10 mg에 도달하거나 해당 치료 블록 내에서 모든 투여가 완료되는 시점 중 더 이른 경우까지 또는 환자가 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정할 때까지 제1 치료 블록 내에서 각각의 후속 투여로 증가하고, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로 사용된다. 예를 들어, 제1 치료 블록에서 최고 투여량이 8 mg이었던 경우, 환자가 그 용량에서 최고의 환각 경험을 하였기 때문에, 그 다음 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량은 8 mg일 것이다.

[0187] 특히 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 제1 치료 블록의 제1 투여에 약 1 mg 내지 약 3 mg에서부터 선택되고, 그 다음, 환자가 이미 치료 블록 내에서 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 치료 블록의 제2 투여에 약 4 mg 내지 약 6 mg에서부터, 및 제1 치료 블록의 제3 투여에 약 7 mg 내지 약 9 mg에서부터 선택되는 투여량으로 증가되고, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로 사용된다. 제1 치료 블록에서 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 2 mg, 약 5 mg, 및 약 8 mg이다.

[0188] 특히 바람직한 구현예에서, 개별 환자에게 투여되는 5-MeO-DMT의 투여 용량은 제1 치료 블록의 제1 투여에 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg에서부터 선택되고, 그 다음, 환자가 이미 치료 블록 내에서 최고의 환각 경험을 하거나 감독 의사가 관찰된 부작용에 기초하여 추가 용량 증가가 부적절하다고 결정하지 않는 한, 제1 치료 블록의 제2 투여에 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg에서부터, 및 제1 치료 블록의 제3 투여에 약 2.5 mg 내지 약 3.5 mg에서부터 선택되는 투여량으로 증가되고, 해당 제1 치료 블록의 최고 투여량은 모든 후속 치료 블록 및 해당 후속 치료 블록 내의 투여에 대한 투여량으로 사용된다. 제1 치료 블록에서 제1, 제2 및 제3 투여에 유용한 구체적인 양은 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 및 약 3 mg이다.

[0189] 5-MeO-DMT의 약학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 위의 투여 용법 모두에 사용되고, 투여되는 염의 적절한 중량은 동일 몰량이 사용된다고 가정할 때 유리 염기의 언급된 중량에서 계산할 수 있다는 점이 이해된다.

[0190] 본 발명에 따르면, 5-MeO-DMT는 바람직하게는 MAO 억제제와 함께 투여되지 않는다.

[0191] 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 (문헌[Barrett FS, J Psychopharmacol. 2015;29(11):1182-90]에 기재된 대로) 30개 항목 개정 신비 체험 설문지[Mystical Experience Questionnaire, MEQ-30]의 4개의 하위 척도(신비, 긍정적 기분, 시간과 공간의 초월 및 형언할 수 없음) 각각에서 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인될 수 있다.

[0192] 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 (문헌[Roseman L et al., Front Pharmacol. 2018; 8:974]에 기재된 대로) 변성 의식 상태[Altered States of Consciousness, ASC] 설문지의 대양같은 무경계[Oceanic Boundlessness, OBN] 차원의 가능한 최대 점수의 적어도 60%의 달성을 통해 확인될 수 있다.

[0193] 본 발명에 따르면, 환자에서 '최고의 환각 경험'의 발생은 바람직하게는 최고 경험 척도[Peak Experience Scale, PES] 총점의 적어도 75점의 달성을 통해 확인되고, 이는 최고 환각 경험 설문지[Peak Psychedelic Experience Questionnaire, PPEQ]라고도 하고, 다음 세 가지 질문에 대해 환자가 0점 내지 100점까지 점수를 매긴 답변의 평균을 낸다. 1. 경험의 강도는 어땠습니까; 2. 얼마나 통제력을 잃었습니까; 3. 경험은 얼마나 심오(즉, 깊고 중요한)했습니까?

[0194] **인지기능 장애의 치료**

[0195] 본 발명에 따르면, 정신장애 또는 신경계 장애, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게 일어나는 인지기능 장애는 치료될 수 있다. 또한, 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓고 있는 환자에게 일어나는 인지기능 장애는 치료될 수 있다.

[0196] 상세 불명의 신경 인지 장애의 인지 기능 장애는 마찬가지로 치료될 수 있다.

[0197] 위에서 상세히 설명된 바와 같은 또 다른 병태와 관련된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 인지기능 장애의 치료는 인지기능 장애가 관련된 병태의 개선으로 이어진다.

[0198] 본 발명에 따른 치료는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 의한 것이다.

[0199] 환자에게 투여된 5-MeO-DMT는 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에 확립된 기능 연결성 패턴을 방해한다. 이러한 방해는 신경망이 재연결됨에 따라 병리학적으로 잘못 연결된 연결의 재설정으로 이어진다. 새롭고 건강한 기능 연결성은 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0200] 따라서, 본 발명에 따르면, 본원에 기재된 치료법에 의해 이들 신경망에 영향을 미치는 것은 인지기능 장애를 개선할 것이고, 치료받은 환자가 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 경우, 해당 장애도 개선할 것이고; 치료받은 환자가 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓는 경우, 또한 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태도 개선할 것이고; 치료받은 환자가 수면 장애, 예를 들어 불면증을 앓는 경우, 수면 장애, 예를 들어 불면증도 개선할 것이고; 환자가 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓는 경우, 해당 장애의 하나 이상의 다른 증상도 개선할 것이다.

[0201] 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에게 5-MeO-DMT의 임상 적용을 더 지원하기 위해, 본 발명자들은 정신 질환으로 인해 치료 받은 환자에서 5-MeO-DMT의 사용에 관한 임상 데이터를 평가하였고, 일반적으로 다른 장애를 갖는 환자에게도 관찰되는 인지기능 장애의 특정 개선에 주목하였다.

[0202] 데이터는 치료 저항성 우울증[TRD, 아래의 실시예 부분도 참조]으로 진단된 환자의 치료에 5-MeO-DMT의 사용을 조사하는 최근에 완료된 임상 시험에서 비롯된다. TRD가 특정 병태이기는 하지만, 발명자들은 아래에서 상세히 논의되는 바와 같이, 시험에서 이루어진 특정 임상 관찰이 인지기능 장애와 연관된 다른 병태에 대한 치료를 고안하는 것과 관련이 있다고 결정하였다.

[0203] 임상 시험에서, 5-MeO-DMT는 (아래 실시예 부분에서 더 상세히 설명되는 바와 같이) 흡입을 통해 투여되었다. 환자는 다른 군에 배정되었다. 본 발명의 맥락에서, 단회 12 mg 용량을 투여받은 군 및 환자가 보고한 환각 경험 강도에 의해 유도되는, 하루 내에 다회 증가하는 용량(6 mg, 12 mg 및 18 mg)을 허용하는 하루 내 개별화된 투여 용법[individualized dosing regimen, IDR]을 받은 군이 주목된다.

[0204] 수집된 데이터는 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS] 및 간편 정신 평가 척도[Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS]를 포함하는 여러 척도에 대한 치료받은 환자의 평가를 포함한다. 이 시험의 초점은 전체 MADRS 점수의 개선을 통한 치료 효능을 입증하는 데 있었지만, 본 발명자들은 다양한 평가 척도를 포함하는 항목에 초점을 맞추었고, 인지기능 장애에 관련된 항목과 같은 특정 하위 점수 항목이, 인지기능 장애가 기본 상태 신경망, 실행 제어 신경망, 현저성 신경망 및 등쪽 주의 신경망 내

에서 및/또는 이들 사이에서 유사하게 변화된 기능 연결성에 기초하는 다른 병태와 관련된다는 것을 주목하였다.

[0205] 모집된 코호트 내의 다수의 환자는 상당한 개선을 나타내었으며, 그 결과는 5-MeO-DMT가 이러한 증상을 나타내는 환자를 치료하는 데 적합한 화합물이라는 발명자들의 발견을 확인시켜준다.

[0206] 보다 특히, 5-MeO-DMT의 투여에 의해 치료될 수 있는 양태는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애이다. 5-MeO-DMT는 상기 환자에서 인지기능 장애, 특히 집중력 장애를 감소시키거나 제거하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

[0207] 집중력 및 기억력 저하와 특히 관련이 있는 MADRS 항목은 '집중력 장애'이다. 이 항목은 자신의 생각을 정리하는 데 어려움이 있고 집중력이 부족하여 무력화되는 것을 나타내며 0점 내지 6점 범위의 척도로 점수가 매겨진다. 환자가 집중하는 데 어려움이 없다면 점수는 0이다. 자신의 생각을 정리하는 데 가끔 어려움이 있는 경우 2점이다. 집중하고 생각을 유지하는 데 어려움이 있어 읽거나 대화하는 능력이 감소되는 경우 점수는 4점이다. 환자가 큰 어려움 없이 읽거나 대화할 수 없는 경우 점수는 6점이다.

[0208] 개별화된 투여 용법을 받은 시험군에서, 8명의 환자 모두에 걸친 MADRS 항목 '집중력 장애'에 대한 집계 점수는 기준선에서 30점이었다.

[0209] 2시간 후, 11점으로 감소하였고, 이는 19점 개선 또는 63%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일 차에, 1점으로 감소하였고, 이는 29점 개선 또는 97%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일 차에, 9점으로 감소하였고, 이는 21점 개선 또는 70%의 개선에 해당한다.

[0210] 12 mg 군에서, 환자 4명 모두에 대한 MADRS 항목 '집중의 어려움'에 대한 집계 점수는 기준선에서 16점이었다.

[0211] 2시간 후, 7점으로 감소하였고, 이는 9점 개선 또는 56%의 개선에 해당한다. 치료 후 1일 차에, 2점으로 감소하였고, 이는 14점 개선 또는 88%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일 차에, 3점으로 감소하였고, 이는 13점 개선 또는 81%의 개선에 해당한다.

[0212] 결과적으로, 본 발명에 따라, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 인지기능 장애를 감소시키거나 또는 제거한다.

[0213] 보다 특히, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 환자를 치료하는 경우, 인지기능 장애를 감소시키거나 제거하는데, 환자는 인지기능 장애를 앓고 있고, 인지기능 장애는 복합 주의력, 실행 기능, 학습 및 기억, 언어, 지각 운동 기능 및 사회인지에서 선택되는 하나 이상의 인지 영역의 결함 또는 손상이다. 예를 들어, 인지기능 장애는 인지 영역 복합 주의력, 예컨대 지속 주의력, 분할 주의력, 선택 주의력 및 처리 속도, 특히 지속 주의력에서 선택되는 인지 영역 복합 주의력의 하나 이상의 하위 영역에 영향을 미치는 경우, 인지기능 장애가 감소되거나 제거된다.

[0214] **인지기능 장애 및 수면 장애의 치료**

[0215] 수면 장애는 특발성이든 또는 예를 들어 정신장애 또는 신경계 장애와 같은 의학적 병태, 또는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태의 맥락에서 발생하든, 수면의 질, 시기 또는 지속 시간에 영향을 미치는 병태를 의미한다. 이는 사람이 깨어 있는 동안 적절하게 기능하는 능력에 영향을 미치고 특히 인지 기능을 손상시킨다.

[0216] 수면에는 빠른 안구 운동[rapid eye movement, REM] 수면 및 비REM 수면의 두 가지 기본 유형이 있다. 비REM 수면은 4단계(I-IV)로 나눌 수 있다. 이러한 비-REM 단계들은 증가하는 수면의 깊이에 대응한다. 비REM 및 REM 수면은 매일 밤 정상적인 인간 수면의 각각의 4 내지 5 주기 동안 번갈아 나타난다. 밤의 초반에는, 비REM 수면은 더 깊고, 특히 수면의 첫 번째 주기 내에서 불균형적으로 많은 시간을 차지한다. 밤이 진행됨에 따라 비REM 수면이 얕아지고 각각의 주기의 더 많은 수면이 REM 수면에 할당된다.

[0217] 정상적인 건강한 수면은 위에서 약술한 대로 밤에 연속적으로 엄격하게 조절되는 순서로 진행되는 여러 단계로 구성된다.

[0218] 이 엄격한 규제를 방해하면 수면 장애를 초래한다.

[0219] 일반적인 수면 장애의 형태는 수면의 개시 및 유지 장애(불면증), 과다 졸음 장애(과다수면증), 수면 각성 일정 장애(일주기 리듬 장애), 수면, 수면 단계 또는 부분 각성과 연관된 기능 장애(사건수면[parasomnia]), 수면 중

호흡 장애를 특징으로 하는 장애(수면 관련 호흡 장애) 및 수면 중 비정상 운동을 특징으로 하는 장애(수면 관련 운동 장애)를 포함한다.

[0220] 불면증은 사람들이 잠들거나 잠을 유지하는 데 어려움을 겪는 수면 장애이다. 불면증이 있는 사람은 수면에 들기 어려움; 밤에 자주 깨어나서 다시 수면에 들기 어려움; 아침에 너무 일찍 일어나기; 상쾌하지 않은 수면을 취하기; 및/또는 부족한 수면으로 인한 피로, 졸음, 기분 문제, 집중력, 직장이나 운전 중 사고 등과 같은 적어도 하나의 주간 문제가 있다.

[0221] 과다수면증은 과도한 주간 수면, 및/또는 장시간 야간 수면을 특징으로 한다. 수면 만취[Sleep drunkenness]는 과다수면증 환자들에게서 발견되는 증상이기도 하다. 이는 수면에서 깨어나는 것으로 전환하는 데 어려움이 있다. 수면 만취 경험이 있는 개인은 혼동, 지남력 장애, 느림 및 반복적인 수면 복귀를 동반하면서 깨어난다고 보고한다.

[0222] 일주기 리듬 장애는 개인의 내부 일주기 리듬의 변화 또는 일주기 리듬과 개인이 원하거나 필요한 업무 또는 사회 일정 사이의 어긋남으로 인한 만성 또는 재발성 수면 장애를 특징으로 한다. 이러한 비동기성은 일시적이거나 지속적일 수 있다. 이어지는 임상 양상은 불면증과 과다수면증 두 가지 요소를 결합한다. 수면 기간은 통상 짧아지고 방해되고, 원하는 기상 상태 동안의 수행이 손상되고, 정기적인 수면 일정으로 돌아갈 수 있는 일시적인 기회는 성공적이지 않다.

[0223] 사건수면은 비정상적인 행동 또는 생리적 활동(예컨대 몽유병 또는 악몽)을 특징으로 하는 다양한 형태의 수면 장애를 의미하고, 사람들은 수면 전, 수면 중 또는 수면과 각성 사이의 각성 기간 동안 경험한다. 특성, 중증도, 빈도 면에서 상당한 편차가 있다. 사건수면은 수면의 질을 손상시킬 수 있다.

[0224] 수면 관련 호흡 장애는 수면 중 호흡이 비정상적이고 어려운 것이 특징이다. 호흡은 호흡의 근육과 뇌의 (통제 센터) 조정 작용에 크게 의존하는 복잡한 과정이다. 수면 관련 호흡 장애의 한 형태는 중추성 수면 무호흡이다. 중추성 수면 무호흡은 뇌가 예를 들어 기저 병태를 기초로 호흡을 제어하는 신호를 보내는 것을 중단할 때 일어난다. 중추성 수면 무호흡은 수면과 혈액 내 산소와 이산화탄소의 균형에 잠재적으로 심각한 영향을 미친다. 공기 흐름의 감소는 간헐적인 저산소증으로 이어지고, 이는 미세 각성 또는 각성으로 인한 수면 단편화로 이어진다. 그 결과 주간 졸음이 과도하게 나타날 수 있다.

[0225] 수면 관련 운동 장애에서 반복적이고 비교적 단순하고, 통상적으로 정형화된 운동은 수면 또는 수면의 시작을 방해한다. 이들 중 가장 흔한 것은 하지불안증후군[restless leg syndrome, RLS]과 주기성 사지운동장애[periodic limb movement disorder, PLMD]이다.

[0226] 적정 수면량이나 수면의 질을 취하지 못하면 성격 변화로 이어져 기존 정신 질환을 악화시킬 뿐만 아니라 정신 질환 발병의 시발점이 될 수도 있다. 수면 장애는 인지 기능을 방해하고 기억 장애로도 이어질 수 있다. 수면이 부족한 대상은 의사 결정에 어려움을 겪을 수 있고, 과민할 수 있고, 수행에 문제가 생기고, 반응 시간이 느려질 수 있다. 불면증과 인지기능 장애 사이의 관계를 조사한 연구의 최근 2019년 체계적인 검토 및 메타 분석에서는 기억, 복합 주의력, 각성도 및 실행 기능의 장애와 상당한 연관성을 발견했다. 수면 상실은 비만, 당뇨 및 심장 질환 발병에 영향을 미침으로써 삶에 부정적인 영향을 줄 수도 있다.

[0227] 수면 장애의 치료는 유형 및 기저 원인에 따라 다르다. 좋은 수면 위생, 건강한 수면 환경, 및 일관된 수면 각성 일정 등을 유지하는 것이 종종 일차 치료로 간주된다. 성공적이지 않은 경우, 치료에는 약물요법이나 심리요법도 포함된다.

[0228] 이용 가능한 치료는 모든 환자에게 성공적인 것을 아니고, 부작용과 연관될 수 있고/있거나 관련 치료 효과를 달성하기 위해 장기간에 걸친 치료를 필요로 할 수 있다.

[0229] 정신장애 또는 신경계 장애와 연관된 수면 장애를 앓고 있는 환자에서, 정신장애 또는 신경계 장애의 공지된 치료는 수면 장애를 반드시 개선하는 것은 아니다.

[0230] 예를 들어, 수면 장애는 정신장애 예컨대, 우울증과 자주 연관된다. 그러나 우울증의 치료가 반드시 수반되는 수면 장애의 개선으로 이어지는 것은 아니다. 대부분의 항우울제가 수면 구조에 영향을 미치는 것으로 입증되었지만, 일부 계열의 항우울제는 수면을 개선하지만 다른 계열은 수면 장애를 유발할 수 있다.

[0231] 수면을 평가하기 위해, 매개변수 예컨대 수면 지속 기간, 수면 구조, 수면 잠복기, 및 밤 전체에 걸친 각성의 빈도 및 지속 기간을 측정할 수 있다. 정량적 지표는 수면다원검사[polysomnography], 활동기록기[actigraphy], 및 수면 잠복기의 결정을 포함하는 객관적인 방법들을 사용하여, 또는 자가 보고된 측정들(설문지)에 의해 측정

될 수 있다.

[0232] 수면다원검사는 환자가 전문 의원에서 밤새 모니터링되는 기법이다. 눈 운동, 뇌 및 근육 활동, 호흡 노력과 공기 흐름, 혈중 산소 수치, 신체 위치 및 움직임, 코골이, 심박수가 포함되는 다양한 기능이 밤새 측정된다.

[0233] 또 다른 정량적 측정은 활동기록기이다. 활동 측정 센서를 착용하여 운동 활동을 측정하고, 지속적으로 기록하여 수면 각성 주기를 평가하는 데 사용한다. 이 기법은 필요한 데이터가 자연적인 수면 환경에서 기록되는 동안 환자가 정상적인 일과를 계속할 수 있게 한다.

[0234] 수면 잠복기는 수면잠복기반복검사[Multiple Sleep Latency Test, MSLT]에 의해 측정될 수 있다. 이 검사는 사람이 여러 번의 낮잠에서 잠드는 데 걸리는 시간을 측정하기 위한 객관적인 척도를 제공한다. 대략 10분의 평균 수면 잠복기는 정상인 것으로 간주되고, 8분 미만은 수면 장애/주간 수면 과다를 나타낸다. 뇌 활동의 동반 분석은 수면 장애의 추가 진단에 도움이 될 수 있다.

[0235] 수면 평가 설문지는 수면 질의 구성요소, 예컨대 수면 깊이에 대한 인식, 각성의 어려움, 수면 후의 편안함뿐만 아니라 수면의 질에 영향을 줄 수 있는 다른 요소, 예컨대 동반 병태 및 약물 사용의 평가를 수집한다. 인지기능 장애와 수면장애가 연관되어 있기 때문에 인지기능 장애는 종종 평가의 일부이다.

[0236] 수면 경험의 질적 양태에 대한 평가가 중요한데, 수면의 양적 측정에 대한 정상적인 가치에도 불구하고 수면 호소증상이 종종 지속될 수 있기 때문이다.

[0237] 설문지는 복잡한 임상 문제의 신속하고 정확한 평가를 용이하게 할 뿐만 아니라 환자의 경과를 추적하는 데에도 잠재적으로 도움이 된다. 따라서 환자들이 작성한 자가 보고 수면 설문지는 임상에서 수면 장애를 평가하는 데 중요한 기반이 된다.

[0238] 다양한 수면의 질 지수가 알려져 있다. 다음 지수는 일반적으로 수면을 평가하기 위한 설문지의 예 및 특히 불면증, 과다수면증, 일주기 리듬 장애 및 사건수면을 평가하기 위한 설문지의 예를 각각 포함한다. 그러나, 본 발명은 특정 지수 또는 설문지의 사용으로 제한되지 않는다.

[0239] 일부 설문지는 며칠 또는 심지어 몇 주의 회상 기간(회상 시간)에 의존한다. 이는 수면 장애를 진단하는 데 적절할 수 있지만, 치료 효과, 특히 치료 후 효과의 빠른 발현을 평가하는 데 항상 적절한 것은 아니다. 여러 설문지에 대해 회상 기간을 수정하여 얻은 점수가 치료 후 기간을 반영하도록 할 수 있다. 특정 병태를 앓고 있는 환자에서 수면에 대한 치료의 효과를 평가하기 위해 본원에서 구체적으로 논의된 설문지는 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 가라앉은 시점보다 더 일찍 시작하지 않는 회상 기간에 의존한다. 이 기준을 충족하기 위해 필요에 따라 정상적으로 적용되는 회상 기간을 수정한다.

[0240] 일반적인 수면의 질은 예를 들어 수면 질 척도[Sleep Quality Scale, SQS] 및 수면 50개 설문지[Sleep-50 questionnaire]로 평가될 수 있다.

[0241] 수면 질 척도[SQS]는 다양한 환자 및 연구 집단에서 수면의 질을 평가하는 데 적합한 일반적이고 효율적인 측정을 달성하기 위한 모두를 포괄하는 평가 도구이다. 주간 증상에 대한 개별 질문, 예컨대 주의력, 집중력 장애 또는 기억력 문제(항목 15, '수면 부족으로 생각하기 어려움', 항목 19 '수면 부족으로 직장에서 실수를 함', 항목 21 '수면 부족으로 더 쉽게 잊어버림', 항목 22 '수면 부족으로 직장에서 집중하기 어려움'), 수면 후 회복, 수면 개시 및 유지 문제, 깨기 어려움 및 수면 만족도는 0점('거의 없음') 내지 3점('거의 항상')으로 점수를 매길 수 있고, 점수가 높을수록 더 심각한 수면 문제를 나타낸다[문헌(A. Shahid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales, Springer Science+Business Media, LLC 2012)]. 응답자는 이전 달 또는 다른 적절한 회상 시간 동안에 대한 경험을 보고하도록 요청받는다.

[0242] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.

[0243] 수면 50개 설문지는 일반 집단에서 다양한 종류의 수면 장애를 선별할 수 있도록 설계된 50개의 항목으로 구성되어 있다. 척도는 수면과 관련된 가장 흔한 장애 및 호소증상 중 일부 및 진단에 필요한 요소, 예컨대 수면 무호흡, 불면증, 기면증, 하지 불안/주기 다리 운동 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 몽유병, 악몽, 수면에 영향을 미치는 요소 및 수면 호소증상이 일상 기능에 미치는 영향을 반영하는 아홉 개의 하위 척도로 구성된다. 각 항목에 대해 응답자는 1('전혀 그렇지 않음') 내지 4('매우 많음')까지의 범위의 척도가 제공되고 이전 달 또는 다른 적절한 회상 시간 동안 서술 항목이 자신의 경험과 일치하는 정도를 나타내도록 요청받는다.

[0244] 수면 장애를 진단하기 위해서는 특정 하위 척도(예를 들어, 불면증)가 특정 기준점을 초과해야 할 뿐만 아니라,

응답자는 수면 호소증상이 일상 기능에 미치는 영향을 평가하는 하위 척도에서 최소 3점 또는 4점의 기준(각각 '다소' 또는 '매우')을 충족해야 한다[문헌(Spoormaker et al. Initial validation of the SLEEP-50 questionnaire. Behav Sleep Med. 2005;3(4):227-46)].

[0245] 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 바람직하게는 (ii) 기준값 미만의 감소로 나타난다.

[0246] 수면 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 피츠버그 수면 질 지수[Pittsburgh Sleep Quality Index]이다. 다른 도구로는 불면증 심각도 지수, 에스피 수면 장애 설문지[Espie sleep disturbance questionnaire] 및 환자 보고 결과 측정 정보 시스템(프로미스®) 수면 장애[Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®) Sleep Disturbance]이다.

[0247] 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]는 전반적인 수면의 질과 장애를 평가한다. PSQI는 19개 질문으로 구성된 자가 평가 설문지이다. 응답자는 이전 달 또는 다른 적절한 회상 시간 동안 특정 수면 어려움을 얼마나 자주 경험했는지 나타내도록 요청받는다.

[0248] 19개 자가 평가 질문은 수면 지속 기간 및 잠복기의 추정치 및 특정 수면 관련 문제의 빈도 및 중증도의 추정치를 포함하는 수면의 질과 관련된 다양한 요소를 평가한다. 이러한 19개 항목은 7개 구성 점수로 분류된다. (1) 주관적 수면의 질; (2) 수면 잠복기; (3) 수면 지속 기간; (4) 습관적 수면 효율; (5) 수면 장애; (6) 수면 약물 사용; (7) 주간 기능 장애.

[0249] 각각의 구성 요소는 0점 내지3점의 점수가 할당된다. 점수가 높을수록 수면 장애가 더 심각함을 나타낸다. 피츠버그 수면 질 지수에 대한 상세한 점수화 지침은 문헌[Buysse et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213]의 부록에서 확인할 수 있다.

[0250] 그런 다음 일곱 개의 구성 요소 점수를 합산하여 하나의 전반적인 점수를 산출하고, 0점 내지 21점의 범위에서, '0점'은 어려움이 없음을 나타내고 '21점'은 모든 영역에서 심각한 어려움을 나타낸다. 전반적인 점수 기준인 5점은 수면이 나쁜 사람과 수면이 좋은 사람을 구분한다. 전반적인 점수가 5점 초과일 경우 환자가 적어도 두 영역에서 심각한 어려움을 겪고 있거나 세 영역 이상에서 중등도의 어려움을 겪고 있음을 나타낸다.

[0251] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 바람직하게는 (ii) 5점 이하의 감소로 나타난다.

[0252] 불면증 중증도 지수[Insomnia Severity Index, ISI]는 주관적인 수면의 질, 증상의 중증도, 수면에 대한 주관적인 만족, 불면증이 일상 기능을 방해하는 정도[항목 3, '귀하의 수면 문제가 일상 기능에 얼마나 영향을 미친다고 생각하십니까?(예를 들어 주간 피로, 업무/일상 업무 처리 능력, 집중력, 기억, 기분 등)'], 응답자가 다른 사람과 비교하여 불면증을 얼마나 뚜렷하게 느끼는지, 수면 문제로 인한 전반적인 고통 수준에 관한 간단한 설문이다. 개별 응답은 0점(=없음) 내지 4(=매우)까지 점수를 매길 수 있고, 총점이 높을수록 더 심각한 불면증에 해당한다. 총점 0-7점은 '임상적으로 유의한 불면증이 없음'을 나타내고, 8-14점은 '역치 이하의 불면증'을 나타내고, 15-21점은 '임상적 불면증(중등 중증도)'을 나타내고, 22-28점은 '임상적 불면증(중증)'을 나타낸다[문헌(A. Shahid et al., loc.cit)]. ISI에 대한 통상의 회상 시간은 2주이지만, 다른 적절한 회상 시간도 본원에서도 사용될 수 있다.

[0253] 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 예를 들어, 7 점 초과, 특히 8점 초과로; 바람직하게는 (ii) 임상적으로 유의한 불면증에 대한 기준값 미만의 감소로 나타난다.

[0254] 에스피 수면 장애 설문지[SDQ]는 불면증에 대한 주관적 경험을 평가한다. 안절부절/초조, 정신적 과활동, 불면증의 결과, 및 수면 준비성 부족에 대한 평가와 함께, SDQ는 특히 수면 문제의 원인에 대한 믿음과 관련이 있다. 응답자들은 불면증에 대한 특정 진술이 얼마나 자주 자신의 경험을 나타내는지를 나타내기 위해 5점 척도를 사용한다. 1점은 '절대 사실이 아님'을 의미하고 5점은 '매우 자주 사실임'을 의미한다. 점수가 높을수록 불면증의 원인과 상관관계에 대한 더 많은 기능 장애의 믿음을 나타낸다(상기 A. Shahid 등의 문헌).

[0255] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.

[0256] 환자 보고 결과 정보 시스템(프로미스®) 수면 장애 도구는 수면 장애를 평가하기 위한 보편적인 조치이다. 이 도구는 긴 형태 및 4개의 상이한 짧은 형태(예를 들어, 4-항목, 6-항목, 및 8-항목)로서 이용 가능하고, 수면의 질, 수면 깊이, 및 7일 기간에 걸쳐 수면을 취하고 수면을 유지하는 것과 관련된 임의의 인지된 어려움에 대한

자기 보고된 인식을 평가한다.

[0257] 측정에 대한 각각의 항목은 5점 척도로 평가된다. 항목들에 대한 원점수들은 합산되어 총 원점수를 얻는다. 총 원점은 변환표를 사용하여 표준화된 T점수로 변환된다.

[0258] 치료 성공은 T점수의 감소로 나타난다.

[0259] 과다수면증 또는 과잉수면은 엡워스 졸음 척도[Epworth Sleepiness Scale], 스탠퍼드 졸음 척도[the Stanford Sleepiness Scale] 또는 특발성 과다수면증 중증도 척도[Idiopathic Hypersomnia Severity scale]로 평가할 수 있다.

[0260] 엡워스 졸음 척도[Epworth Sleepiness Scale, ESS]는 전반적인 주간 졸음을 평가한다. 설문지는 응답자에게 오후에 낮잠을 자거나 교통 체증에 멈춘 차에 앉아 있는 것과 같이 상대적으로 비활동적인 순간을 나타내는 여덟 개 상황에서 잠들 가능성을 평가하라고 묻는다. 0-3점의 척도(0점은 '절대 졸지 않을 것'을 의미하고 3점은 '졸을 가능성이 높음'을 의미함)를 사용하여 응답자는 잠들 가능성을 평가한다. 점수화는 0-24점의 범위이고, 점수가 높을수록 주간 졸음의 중증도가 높다. 기준 점수 10점은 잠재적으로 임상적인 수준에서 주간 졸음을 확인한다(상기 A. Shahid 등의 문헌).

[0261] 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 바람직하게는 (ii) 10점 이하로 감소로 나타난다.

[0262] 스탠포드 졸음 척도는 특정 순간에 졸음을 평가하는 주관적인 졸음 척도이다. 척도는 단 하나의 항목으로만 구성되어 있고, 응답자가 현재 인지된 졸음 수준을 가장 잘 나타내는 일곱 개의 진술 중 하나를 선택하도록 요구한다. 1점(=활동적이고 활기를 느낌; 경계; 완전히 깨어 있음) 내지 7점(=거의 몽상 상태; 곧 수면 시작; 깨어 있으려는 노력 상실)까지의 척도는 졸음의 수준을 평가하는 데 사용된다(상기 A. Shahid 등의 문헌).

[0263] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.

[0264] 사건수면은 파리 각성 장애 중증도 척도[Paris Arousal Disorders Severity Scale, PADSS]로 평가할 수 있다.

[0265] 파리 각성 장애 심각도 척도[PADSS]는 사건수면과 관련된 행동을 나열하는 자가 평가 척도이며 그 빈도를 평가하고 결과에 대한 평가를 포함한다[문헌(Arnulf et al. A scale for assessing the severity of arousal disorders. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):127-36)].

[0266] 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 바람직하게는 (ii) 기준값 미만의 감소로 나타난다.

[0267] 수면 관련 호흡 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 베를린 설문지[Berlin Questionnaire][문헌(A. Shahid et al., loc. cit)]이다. 적절한 회상 기간도 선택할 수 있다.

[0268] 치료 성공은 점수의 감소로 나타난다.

[0269] 수면 관련 운동 장애를 평가하는 일반적인 설문지는 국제 하지불안증후군 시험군 평가 척도[International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale]이다. 10개 항목의 설문지는 응답자에게 리커트형[Likert-type] 평가를 사용하여 지난 주 동안 장애가 얼마나 심각하게 자신에게 영향을 미쳤는지를 나타내도록 요청한다. 질문은 장애 증상(특성, 강도 및 빈도)과 그 영향(수면 문제, 일상 기능의 장애, 및 그에 따른 기분 변화)의 두 가지 범주로 나눌 수 있다. 10개 질문 각각은 응답자가 RLS에 대한 자신의 경험을 0점 내지 4점의 척도로 평가하도록 요구하고, 4점은 가장 심각하고 빈번한 증상을 나타내고 0점은 가장 적은 증상을 나타낸다. 총점은 0점 내지 40점의 범위일 수 있다. 우수한 정신측정적 특질을 가진 간단한 척도로서, 이 도구는 치료 결과의 선별 및 평가를 포함하는 다양한 연구 및 임상 목적에 적합할 수 있다(상기 A. Shahid 등의 문헌).

[0270] 치료 반응은 점수의 감소로 평가될 수 있다.

[0271] 치료 반응은 위에서 언급한 정량적 측정 예컨대, 수면다원검사 또는 활동기록기 및/또는 위에서 언급한 설문지의 사용으로 평가될 수 있다. 각각의 수면 척도에 따라, 총점의 유의한 감소 또는 증가, 또는 유병률, 빈도 및 일상 기능에 대한 영향의 유의한 감소는 각각 수면 장애의 치료 유도된 개선을 나타낸다.

[0272] 불면증에서의 인지기능 장애는 위에서 논의된 수면 평가 설문지, 예를 들어 SQS 또는 ISI의 일부로서 평가된다.

[0273] 사용할 수 있는 인지기능 장애를 평가하는 일반적인 검사는 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB]이다.

[0274] 병태생리학 및 작용하는 잠재적인 보상 메커니즘에 대한 이해를 높이기 위해 휴지 상태 fMRI가 수면 장애를 가

진 환자에게 널리 적용되었다.

[0275] 변화된 휴지 상태 신경망은 불면증, 과다수면증, 일주기 리듬 장애, 사건수면, 수면 관련 호흡 장애 및 수면 관련 운동 장애에서 찾을 수 있다.

[0276] 불면증 환자에서, 기능장애 연결성은 기본 상태 신경망[DMN] 내에서 및 현저성 신경망 내에서 관찰되고, 이는 감정 및 감각 자극의 검출 및 통합과 관련이 있다. 시험에서는 이들 신경망이 감정 및 신체 상태를 통합하는 중요한 영역을 포함하고, 이들 신경망 및 다른 뇌 영역 내에서 및/또는 이들 사이의 기능장애 연결성은 환자의 경계, 주관적 고통 및 수면 연속성 저하의 기초가 될 수 있다고 제안했다.

[0277] 예를 들어, 건강한 대상의 수면 부족은 기본 상태 신경망, 등쪽 주의 신경망 및 현저성 신경망 내에서 및/또는 이들 사이의 기능 연결성 변화로 이르고, 이들 뇌 기능 연결성 변화는 알츠하이머병 환자의 취약성 패턴과 다소 유사하다.

[0278] 과다수면증 환자에서는 기본 상태 신경망이 영향을 받는다. 예를 들어, 특발성 과다수면증에서 별개의 DMN 허브인 설전부[precuneus] 및 전전두 피질은 상당한 변화를 보여주고, DMN의 기능 연결성은 자가 보고한 졸음 중증도와 상관관계가 있다.

[0279] 야간 근무 간호사와 주간 근무 간호사의 차이를 조사한 시험에서 일주기 리듬의 부정맥은 수면 조절에 관여하는 소뇌의 휴지 상태 기능 변화 및 인지 기능, 예컨대 반응성 및 각성에 기여한다. 더욱이, DMN의 기능 연결성은 초기 및 후기 일주기 표현형에서 근본적으로 다르다. 다른 형태의 수면 장애와 마찬가지로 일주기 리듬 장애는 뇌 기능 연결성에 변화로 이어질 수 있다. 일주기 리듬 장애가 있는 다양한 질환에서 휴지 상태의 뇌 기능 연결성의 변화가 보고되었다.

[0280] 기능적 뇌 영상은 기술적으로 사건수면 발생 동안 수행하기가 어렵지만, 비REM 사건수면을 나타내는 각성 장애에서 설전부의 차이가 관찰되었다.

[0281] 설전부는 시각, 청각 및 체감 정보의 분석 및 통합과 움직임의 모니터링에 관여한다. 설전부는 DMN의 하위 영역이다. 따라서, 사건수면이 있는 환자에서 기본 상태 신경망이 영향을 받는다.

[0282] 중추성 수면 무호흡증과 같은 수면 관련 호흡 장애를 앓고 있는 환자에 대한 휴지 상태 fMRI 시험은 특히 기본 상태 신경망[DMN] 및 각성 및 감각운동계와 관련된 영역에서 상당한 전역적 및 지역적 연결성 결함을 나타낸다. 예를 들어 수면 중 주기성 사지 움직임과 같은 수면 관련 운동 장애는 기본 상태 신경망의 하위 영역인 전전두부 운동 제어 경로의 변화로 반영된다. 또한, 소뇌 및 시상의 활성, 및 적핵과 뇌간의 추가 활성화를 관찰할 수 있다.

[0283] 많은 경우에 수면 조절에 관여하는 휴지 상태 신경망도 인지에 관여한다. 따라서, 본 발명에 따르면, 본 발명에 따른 치료법으로 이들 신경망에 영향을 미치는 것은 수면 장애가 개선될 것이고, 치료받은 환자가 인지기능 장애를 앓는 경우, 인지기능 장애도 개선될 것이다.

[0284] 치료 저항성 우울증[TRD] 또는 산후 우울증[PPD]을 앓고 있는 환자의 시험에서 임상 데이터는 수면 장애가 5-MeO-DMT의 투여에 의해 성공적으로 치료될 수 있음을 확인시켜 준다.

[0285] 아래 실시예 부분에서 더 상세히 기재되는 TRD 시험에서, 다른 것들 중에서 불면증을 반영하는 MADRS 항목 '수면 감소'를 평가하였다.

[0286] MADRS 항목 '수면 감소'는 건강할 때 대상 자신의 정상 패턴과 비교했을 때 수면 지속 기간 또는 깊이가 감소된 경험을 나타낸다. 대상이 평소와 같이 수면을 취하면 0점이 부여된다. 점수가 2점이면 잠드는 데 약간의 어려움이 있거나 수면이 약간 줄었거나, 가볍거나 불규칙한 수면을 반영한다. 4점은 수면이 적어도 2시간 감소하거나 중단되는 것을 의미한다. 6점은 수면이 두 시간 또는 세 시간 미만임을 의미한다.

[0287] 개별화된 투여 용법을 받은 시험군에서 환자 8명 모두에 대한 MADRS 항목 '수면 감소'에 대한 집계 점수는 기준선에서 25점이었다. 수면에 대한 치료의 영향을 평가하는 가장 빠른 시점인 치료 후 1일 차에는 12점으로 감소하였고, 이는 13점 개선 또는 52%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일 차에는 9점으로 감소하였고, 이는 16점 개선 또는 64%의 개선에 해당한다.

[0288] 12 mg 군에서 환자 4명 모두에 대한 MADRS 항목 '수면 감소'에 대한 집계 점수는 기준선에서 12점이었다. 치료 후 1일 차에는 10점으로 감소하였고, 이는 2점 개선 또는 17%의 개선에 해당한다. 치료 후 7일 차에는 6점으로 감소하였고, 이는 6점 개선 또는 50%의 개선에 해당한다.

[0289] 따라서, 수면 장애와 특히 관련이 있는 척도 항목의 점수 '수면 감소'가 현저하게 개선된다. 본 발명자들은 5-MeO-DMT가 수면 장애, 특히 정신장애 또는 신경계 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다고 결론지었다.

[0290] 수면 장애, 특히 불면증, 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하는 것은 인지기능 장애를 감소시키거나 제거하고, 수면 장애, 특히 불면증의 개선으로 이어진다.

[0291] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0292] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0293] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 수면 질 척도[Sleep Quality Scale, SQS] 항목 15, 항목 19, 항목 21, 및/또는 항목 22의 점수가 적어도 개선되는 것으로 반영되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0294] SQS 항목 15, 항목 19, 항목 21, 및/또는 항목 22의 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다. SQS 항목 15, 항목 19, 항목 21, 및/또는 항목 22의 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0295] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 불면증 중증도 지수[ISI] 항목 3 점수의 개선에 의해 반영되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작되지 않는다.

[0296] ISI 항목 3의 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다. ISI 항목 3의 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0297] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0298] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0299] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적

으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영된다.

[0300] 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되고, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 수면 장애, 특히 불면증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되고, 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0301] 위에서 언급한 대로 인지기능 장애는 수면 장애를 앓고 있는 환자에서 중요한 양태이다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 수면 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 더욱이 수면 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 관찰된 인지기능 장애의 개선이 수면 장애, 특히 불면증의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0302] 특발성 수면 장애의 경우, 임상 반응은 전반적 임상 인상 중증도[Clinical Global Impression - Severity, CGI-S] 점수의 감소에 의해 반영될 수 있다. 본 발명에 따르면, CGI-S 점수의 감소는 CGI-S가 적어도 1점 감소되는 것을 의미한다. 바람직하게는, CGI-S는 적어도 2점 감소되고/되거나 0점이 되는 것이다. CGI-S가 적어도 3점 감소되고/되거나 0점이 되는 것이 특히 바람직하다.

[0303] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들면 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0304] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 발생한다.

[0305] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 특발성 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0306] 특발성 수면 장애의 경우, 전반적 임상 인상 개선[Clinical Global Impression - Improvement, CGI-I] 점수 또는 환자 전반적 인상 개선[Patient Global Impression - Improvement, PGI-I] 점수에서 적어도 '많이 개선됨' 점수에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24일 이내에 일어난다.

[0307] 특발성 수면 장애의 경우, CGI-I 점수 또는 PGI-I 점수에서 적어도 '많이 개선됨'의 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0308] 수면 장애의 경우 개선은 위에서 언급한 대로 수면의 질 또는 양의 변화를 반영하는 임의의 다른 척도, 예를 들어 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]로도 평가될 수 있다.

[0309] 치료 결과가 PSQI를 사용하여 평가되는 경우, 치료 성공은 (i) 점수의 감소로, 바람직하게는 (ii) 5점 이하의 감소로 나타난다.

[0310] PSQI 점수의 감소, 특히 5점 이하의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어나고 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0311] PSQI 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0312] PSQI 점수의 감소에 의해 반영되는 수면 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰되고, 회상 기간은 마지막 투여 후 급성 환각 경험이 평가 시점까지 가라앉은 시점보다 일찍 시작하지 않는다.

[0313] 인지기능 장애 및 수면 장애, 특히 불면증은 정신장애 및·신경계 장애와 밀접한 관련이 있다. 인지기능 장애

및 수면 장애, 특히 불면증은 모두 정신장애 또는 신경계 장애, 예컨대 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애, 예를 들어 주요 우울 장애[MDD], 산후 우울증[PPD], 지속성 우울 장애, 계절성 정동 장애[SAD] 및 양극성 장애[BD], 예컨대 I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애; 불안 장애, 예를 들어 분리불안 장애, 광장공포증, 범불안 장애[GAD], 사회불안장애[SAD], 공황 장애 및 공포증 및 물질/약물 유발 불안 장애; 신체 증상 장애; 강박 및 관련 장애, 예를 들어 강박 장애[OCD] 및 신체 이형 장애[BDD]; 신체형 장애, 예를 들어 신체 이형 장애[BDD]; 강박 장애[OCD]; 외상 후 스트레스 장애[PTSD]; 통증 장애, 예를 들어 만성 통증 및 섬유근육통 및 편두통; 정신활성 물질 사용으로 인한 정신장애 및 행동장애, 예를 들어 물질 사용 장애[SUD]; 정신병적 장애, 예를 들어 조현병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 또는 조현형 인격 장애; 치매, 예를 들어 알츠하이머 치매[AD], 파킨슨병 치매[PDD]; 루이소체 치매, 혈관성 치매, 전두측두엽 치매; 파킨슨병[PD]; 헌팅턴병[HD]; 섭식 장애; 주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]; 인격 장애, 예를 들어 조현형 인격 장애 및 경계선 인격 장애; HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태와 연관된 정신장애 또는 신경계 장애에서 일어난다.

[0314] 인지기능 장애 및 수면 장애, 특히 불면증은 모두 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태, HIV, 외상성 뇌 손상 또는 COVID 이후 병태로 이어지는 의학적 병태; 및 상세 불명의 신경 인지 장애에서도 일어난다.

[0315] 본 발명에 따른 치료는 인지기능 장애 및 수면 장애, 특히 불면증 모두를 개선하고, 더욱이 위에 나열된 예와 같은 연관된 정신장애 또는 신경계 장애를 개선하고, 또한 위에 설명된 특정 의학적 병태와 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태를 개선하고, 상세 불명의 신경 인지 장애를 개선한다.

[0316] **인지기능 장애 및 정신장애 및 신경계 장애의 치료**

[0317] 정신장애 또는 신경계 장애와 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서, 본 발명에 따른 인지기능 장애의 치료는 인지기능 장애가 연관된 병태를 개선한다.

[0318] 인지기능 장애는 개인이 앓을 수 있는 임의의 다른 병태, 장애 또는 증상과는 무관하게 치료할 만한 병태로 간주될 수 있지만, 여러 정신장애 및 신경계의 장애는 인지기능 장애와 연관된다. 특히 인지기능 장애와 정신장애의 관계는 양방향성이다. 정신장애는 인지 기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있을 뿐만 아니라 인지기능 장애는 정신장애 또는 신경계 장애의 발병, 진행 및 예후에 영향을 미치는 요인이 될 수 있다.

[0319] 많은 경우에 인지기능 장애에 관련된 휴지 상태 신경망은 위에 나열된 병태에도 관련된다.

[0320] 5-MeO-DMT는 휴지 상태 신경망의 확립된 기능 연결성 패턴을 방해하는 능력을 갖는다. 이러한 방해는 신경망이 재연결됨에 따라 병리학적으로 잘못 연결된 뇌 연결의 재설정으로 이어진다. 새롭고 건강한 기능 연결성은 지속적인 효과와 함께 확립된다.

[0321] **우울증 삽화를 특징으로 하는 장애**

[0322] 우울증 삽화를 특징으로 하는 여러 장애가 있다.

[0323] 우울증 삽화는 대부분의 활동에서 우울한 기분 및/또는 즐거움 상실의 시기이다.

[0324] 예를 들어, DSM-V에 따르면, 주요 우울증 삽화는 동일한 2주 기간 동안 존재하였고 이전 기능에서의 변화를 나타내는 다섯 개 이상의 증상을 특징으로 하고, 증상들 중 적어도 하나는 (1) 우울한 기분 또는 (2) 흥미 또는 즐거움의 상실이다.

[0325] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0326] 인지기능 장애는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 발생한다. 이는 실행 기능, 학습 및 기억, 처리 속도뿐만 아니라 집중력 및 주의력의 장애를 포함한다.

[0327] 인지기능 장애는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 진단 기준으로 포함된다. 이는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[British Columbia Cognitive Complaints Inventory, BC-CCI]에 의해 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다.

[0328] 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[MADRS]는 기분 장애 환자에서 우울증 삽화의 중증도를 측정하는 데 사용되는 열 개 항목의 진단 설문지이다. MADRS 점수가 높을수록 우울증이 더 심한 것을 나타낸다.

[0329] 항목은 겉으로 드러난 슬픔; 보고된 슬픔; 내면의 긴장; 수면 감소; 식욕 감소; 집중력 장애; 무기력; 감정 불능; 비관적인 생각; 및 자살 생각이고, 각각의 항목은 0점 내지 6점의 점수를 산출한다. 전체 점수는 0점 내지 60점의 범위이다.

[0330] 집중력 장애는 자신의 생각을 정리하는 데 어려움이 무력하게 하는 집중력의 부족으로 이어지는 상태로 '집중하는 데 어려움이 없음'(=0), '가끔 자신의 생각을 정리하는 데 어려움'(=1, 2, 3), '집중하고 생각을 유지하는 데 어려움이 있어 읽거나 대화를 나누는 능력이 감소함'(=3, 4, 5) 내지 '큰 어려움 없이 읽거나 대화할 수 없음'(=6)으로 평가된다.

[0331] 해밀턴 우울증 평가 척도[Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D]는 임상의가 환자 집단에서 기분 장애의 특성 및 중증도를 평가할 수 있게 한다. 척도는 21개 항목으로 구성되지만, 점수화에는 처음 17개 항목(우울한 기분, 죄책감, 자살, 초기 불면증, 야간 불면증, 지연된 불면증, 일과 관심, 지연, 초조, 정신 불안, 신체 불안, 위장 신체 증상, 일반 신체 증상, 생식기 증상, 건강염려증, 체중 감소, 통찰력)만 사용된다.

[0332] 대다수의 질문의 경우 점수는 0점 내지 4점까지의 범위이고, 4점은 우울증의 더 심각한 징후를 나타낸다. 여러 질문들은 최대 2점까지만의 범위를 가지고 있다. 총점을 합산하고, 그 다음 이전 점수와 비교할 수 있거나 미리 정의된 기준점수와 대조할 수 있다.

[0333] '지연' 항목의 맥락에서, 설문지는 사고와 발화의 느림, 집중력 저하 및 운동 활동 감소를 평가한다.

[0334] 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI]은 특히 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애가 있는 환자에서 인지된 인지 어려움을 평가하는 신속 선별 자가 평가 도구이다.

[0335] 척도는 지난 7일 동안 집중력, 기억력, 생각 표현, 단어 찾기, 느린 생각, 및 문제 해결 어려움으로 인지된 문제를 평가하는 6개 항목으로 구성되어 있다. 각각의 항목에 대한 점수(0점 '전혀 아님' 내지 3점 '매우 많음'의 범위)를 합산하여 0점 내지 18점의 총점을 산출하고, 점수가 높을수록 인지 증상호소의 중증도가 더 높다는 것을 나타낸다.

[0336] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 또한, 예를 들어 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0337] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리학적 각성에 연관된 여러 뇌 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성이 관찰된다.

[0338] 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하여, 장애의 치료 저항성 형태, 및 연관된 인지기능 장애를 포함하는, 우울증 삽화를 특징으로 하는 질환을 앓고 있는 환자를 치료하는 것은 인지기능 장애를 감소시키거나 제거하고, 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 개선한다.

[0339] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0340] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0341] 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0342] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0343] 우울증 삽화, 특히 지연을 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는

염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0344] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화, 특히 지연을 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0345] 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0346] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0347] 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0348] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0349] 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영된다.

[0350] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화, 특히 집중력 장애를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0351] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 또한 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애를 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0352] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0353] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 우울증 삽화를 특징으로 하는 장애

의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0354] **주요 우울 장애[MDD]**는 지속적인 슬픔의 감정과 흥미 상실을 야기하는 기분 장애이다. 이는 사람이 어떻게 느끼고, 생각하고, 행동하는지에 영향을 미치고 다양한 정서적 및 신체적 문제로 이어질 수 있다.

[0355] MDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애[TRD]를 앓을 수 있다.

[0356] 인지기능 장애는 주요 우울 장애[MDD] 환자에서 일반적이고 기억, 실행 기능, 주의력 및 감정 처리를 포함한 여러 상이한 인지 영역에 걸쳐 만연하다.

[0357] 실행 기능, 학습 및 기억, 처리 속도뿐만 아니라 집중력 및 주의력의 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 불균형적으로 나쁜 예후와 연관이 있다. MDD 환자에서 인지기능 장애는 기능 장애의 주요 매개체이고, 특히 직장에서의 성과에 영향을 미친다. 주의력 장애는 특히 일상 기능에 부정적인 영향을 미치고 임상 결과가 더 나쁜 것과 연관이 있다.

[0358] 인지 기능 장애는 MDD, 특히 사고력 또는 집중력 저하의 진단 기준으로 포함된다. 연관된 인지 문제는 실행 기능, 학습과 기억, 처리 속도뿐만 아니라 집중력과 주의력의 장애를 포함한다. 주의력 장애는 일상 기능에 부정적인 영향을 미치고 나쁜 임상 결과와 연관이 있다. 인지기능 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 불균형적으로 나쁜 예후와 연관이 있다.

[0359] MDD를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI] 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다. 이는 또한 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0360] MDD를 앓고 있는 환자에서 DMN, 현저성 신경망 및 실행 제어 신경망을 포함하는 여러 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능장애 연결성 및 조절이 관찰된다. 기능 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 다르다.

[0361] 보다 구체적으로, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리학적 각성에 영향을 미치는 여러 뇌 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성이 관찰된다.

[0362] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 MDD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 MDD가 개선된다.

[0363] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0364] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0365] MDD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0366] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 MDD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0367] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0368] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0369] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0370] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0371] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0372] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0373] MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 점수의 개선에서 의해 반영된다.

[0374] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 MDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0375] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 MDD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 MDD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 MDD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 MDD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0376] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0377] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 MDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0378] **산후 우울증[PPD]**은 임신 중 또는 출산 후 4주 이내에 발생하는 쇠약해지는 기분 장애이다. 여성의 50% 초과가 출산 후 단기적인 우울감 또는 눈물을 경험하는 반면, 일부 여성은 PPD가 발병할 수 있다. 역학 시험에 따르면 PPD의 유병률은 약 15%이다.

[0379] PPD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓고 있을 수 있다.

[0380] PPD는 인지에도 영향을 미친다. 다수의 PPD 환자들은 일상 활동을 방해하는 기억 감소를 자주 호소한다.

[0381] 산후 기간의 우울증은 산모의 전반적인 안녕에 영향을 미칠 뿐만 아니라, 산모가 아이와 어떻게 상호 작용하고 그에 따라 아이가 어떻게 발달하는지에도 영향을 미친다.

[0382] PPD를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI]에 의해 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다. 이는 또한 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0383] PPD 환자에서, 자가 조절, 공감, 감정 및 인지에 중요한 뇌 영역에서 신경 활동의 상당한 변화가 관찰된다. PPD는 예를 들어, 기본 상태 신경망 및 전두두정엽 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 휴지 상태 신경망의 기능 장애 연결성과 연관된다.

[0384] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 PPD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 PPD가 개선된다.

[0385] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0386] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0387] PPD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0388] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 PPD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0389] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0390] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0391] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0392] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0393] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의

마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA]의 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0394] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0395] PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB]의 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 점수의 개선에서 의해 반영된다.

[0396] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 PPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0397] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 PPD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 PPD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 PPD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 PPD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0398] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0399] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0400] 인지기능 장애는 또한 모성 기능을 손상시킨다.

[0401] 예를 들어, 모성 기능은 바킨 모성 기능 지수[Barkin Index of Maternal Functioning, BIMF]를 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 지수는 출산 후 1년 동안의 기능을 측정하도록 설계되었다. BIMF는 기능의 20개 항목의 자가 보고 척도이다. 각각의 항목에 0점 내지 6점 사이의 점수가 할당되어 최대 총점은 120점이다. 점수가 높을수록 모성 기능이 더 높다.

[0402] BIMF는 산후 기간 동안 모성의 주요 기능 영역을 다음과 같이 확인한다. 자기 돌봄, 영아 돌봄, 모자 상호작용, 모성의 심리적 행복, 사회적 지원, 관리 및 적응.

[0403] 95점 이하의 BIMF 점수는 본원에서 약간의 모성 기능 손상을 나타내는 것으로 간주하고, 80점 이하의 점수는 본원에서 모성 기능 손상을 나타내는 것으로 간주하고, 65점 이하의 점수는 본원에서 심각한 모성 기능 손상을 나타내는 것으로 간주한다.

[0404] 본 발명자들은 MADRS 항목 '집중력 장애' 점수의 증가가 모성 기능[영아(들)와의 상호 작용과 관련된 산모의 역량뿐만 아니라 산모의 자기돌봄]에 부정적인 영향을 미친다고 결정하였다.

[0405] MADRS 항목 '집중력 장애'의 점수가 증가하면 영아 돌봄뿐만 아니라 관리가 손상된다. 반대로, 이러한 MADRS 항목에 대한 개선은 모성 기능, 특히 영아 돌봄 및/또는 관리의 BIMF 기능 영역의 개선으로 이어진다.

[0406] 본 발명자들은 5-MeO-DMT를 사용하여 PPD 환자를 치료하여 인지 기능을 개선하고, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거를 달성할 수 있다는 결론을 내렸다.

[0407] 본 발명자들은 또한 PPD 환자를 치료하여 집중력 장애를 감소 또는 제거하면 MADRS 총점이 감소할 뿐만 아니라 BIMF 점수의 증가에 의해 반영되는, 모성 기능을 개선시킬 수 있다고 결론지었다.

[0408] BIMF 총점은 10% 이상, 바람직하게는 20% 이상만큼 개선된다.

[0409] PPD를 앓고 있는 환자에서 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BIMF 총점의 개선에 의해 반영된다.

[0410] BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 PPD를 앓고 있는 환자에서 모성 기능 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 6일 이내에 일어난다. BIMF 총점의 개선에 의해 반영되는 모성 기능의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0411] **지속성 우울 장애**

[0412] 지속성 우울 장애는 기분부전장애[dysthymia]라고도 지칭되며, 만성적인 우울증의 한 형태이다. 이것은 우울증이 적어도 2년 기간에 걸쳐서 대부분의 날 동안 하루 대부분 동안 존재하면 진단된다. 임의의 무증상 기간은 2개월 미만이다.

[0413] 우울증이 있는 경우, 다음 중 두 가지 이상이 존재해야 한다. 1. 절망감; 2. 에너지 부족 또는 피로; 3. 자존감 낮음; 4. 수면 감소(불면증) 또는 증가(과수면증); 5. 식욕 부진 또는 과식; 6. 결정을 내리는 데 어려움 또는 집중력 저하.

[0414] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0415] 인지기능 장애는 지속성 우울 장애 환자에서 일반적이고 기억, 실행 기능, 주의력 및 감정 처리를 포함한 여러 상이한 인지 영역에 걸쳐 만연하다.

[0416] 실행 기능, 학습 및 기억, 처리 속도뿐만 아니라 집중력 및 주의력의 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 불균형적으로 나쁜 예후와 연관이 있다. 지속성 우울 장애 환자에서 인지기능 장애는 기능 장애의 주요 매개체이고, 특히 직장에서의 성과에 영향을 미친다. 주의력 장애는 특히 일상 기능에 부정적인 영향을 미치고 임상 결과가 더 나쁜 것과 연관이 있다.

[0417] 인지 기능 장애는 지속성 우울 장애, 특히 사고력 또는 집중력 저하의 진단 기준으로 포함된다. 연관된 인지 문제는 실행 기능, 학습과 기억, 처리 속도뿐만 아니라 집중력과 주의력의 장애를 포함한다. 주의력 장애는 일상 기능에 부정적인 영향을 미치고 나쁜 임상 결과와 연관이 있다. 인지기능 장애는 심리사회적 및 직업적 영역에서 불균형적으로 나쁜 예후와 연관이 있다.

[0418] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI]에 의해 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다. 이는 또한 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0419] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서, 처리, 조절, 감정 기억; 반추와 관련된 인지 과정; 집중력 저하 및 생리학적 각성에 영향을 미치는 여러 뇌 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성이 관찰된다. DMN, 현저성 신경망, 실행 제어 신경망, 변연계 신경망 내에서 및/또는 이들 신경망 사이에서 기능장애 연결성 및 조절이 관찰된다. 기능 연결성은 건강한 대조군에서 관찰된 것과 상당히 다르다.

[0420] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 지속성 우울 장애가 개선된다.

[0421] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0422] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0423] 지속성 우울 장애, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0424] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울 장애, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0425] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0426] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0427] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0428] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0429] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0430] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0431] 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 점수의 개선에서 의해 반영된다.

[0432] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 지속성 우울 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0433] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 지속성 우울 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 지속성 우울 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 지속성 우울 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 지속성 우울 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0434] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0435] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 지속성 우울 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0436] **계절성 정동 장애**는 계절적 패턴을 갖는 기분 장애로, 증상은 종종 가을에 시작되어 봄에 완화된다. 많은 사람들이 슬픔, 절망, 활동에 대한 관심 상실, 피로, 사회적 위축을 경험한다.

[0437] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0438] 계절성 정동 장애와 연관된 인지기능 장애는 집중력, 지각, 주의력 또는 기억에 영향을 미칠 수 있다. 중요한 점은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자의 경우 인지가 겨울뿐만 아니라 여름에도 손상된다는 것이다. 대조군과 비교했을 때, 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자는 작업 기억, 인지 처리 속도 및 운동 속도를 측정하는 과제에서 계절과 무관한 상당한 장애를 나타낸다.

[0439] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI]에 의해 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다. 이는 또한 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0440] 계절성 정동 장애 환자에서, 건강한 대조군과 비교했을 때 시각, 감각 운동 및 주의력 처리와 연관된 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에 변화된 기능 연결성이 감지되었다. 예를 들어, 주의력 결핍은 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에게 일반적인 증상이다. Rs-fMRI는 주의력 처리와 연관된 뇌 영역에서 기능 연결성의 선택적 변화를 나타낸다.

[0441] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 계절성 정동 장애가 개선된다.

[0442] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0443] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0444] 계절성 정동 장애, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0445] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 계절성 정동 장애, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0446] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반

영된다.

[0447] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0448] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0449] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0450] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0451] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0452] 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 점수의 개선에서 의해 반영된다.

[0453] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 계절성 정동 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0454] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 계절성 정동 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 계절성 정동 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 계절성 정동 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 계절성 정동 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0455] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 계절성 정동 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0456] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 계절성 정동 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 계절성 정동 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0457] **양극성 장애[BD]**는 감정적 저조(주요 우울증 삽화) 및 고조(조증 또는 경조증 삽화)를 포함한 극심한 기분 변화를 특징으로 하는 정신 병태이다. 양극성 장애는 인종적 기원 또는 사회경제적 지위에 관계없이 전 세계 인구의 1% 초과에게 영향을 미치는 재발성 만성 장애이다.

[0458] BD는 우울증 삽화가 있든 없든 조증 삽화가 적어도 한 번 발생한 경우 I형 양극성 장애로 분류된다. 이것은 경조증 삽화(전체 조증 삽화 없음)가 적어도 한 번 그리고 주요 우울증 삽화가 한 번 발생한 경우 II형 양극성 장애로 분류된다. 이러한 증상이 약물 또는 의학적 문제로 인한 경우 양극성 장애로 진단되지 않는다.

[0459] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 포함한 BD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0460] I형 양극성 장애 및 II형 양극성 장애를 포함한 BD에서 인지 장애는 급성 정동 상태 동안뿐만 아니라 이들 상태 사이의 정상기분[euthymia] 도중에서도 존재한다.

[0461] BD의 인지 장애는 여러 영역에 걸쳐서 나타나고 특히 언어 및 작업 기억, 주의력 및 실행 기능에서 두드러진다.

[0462] BD를 앓고 있는 환자에서의 인지기능 장애는 브리티시 컬럼비아 인지 호소증상 목록[BC-CCI]에 의해 또는 HAM-D 또는 MADRS의 측정의 일부로서 평가될 수 있다. 이는 또한 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA] 또는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상을 사용하여 평가될 수 있다.

[0463] 양극성 우울증 평가 척도[Bipolar Depression Rating Scale, BDRS]는 양극성 우울증의 우울 증상의 중증도를 측정하도록 설계되었다. BDRS는 훈련받은 평가자가 임상 사용에 대해 검증한다. 임상 면담을 기초로 BDRS 항목은 환자가 현재와 지난 며칠 동안 표현한 우울 증상 및/또는 혼합 증상의 중증도를 평가한다. 현재 증상과 지난 며칠 동안의 증상 사이에 불일치가 있는 경우 평가는 현재 증상을 반영해야 한다. 척도에는 20개의 질문이 포함되어 있고 가능한 최대 점수는 60점이다. 점수가 높을수록 중증도가 더 높은 것을 나타낸다.

[0464] 질문은 우울한 기분; 수면 장애, 식욕 장애, 사회적 참여 감소, 에너지와 활동 감소, 동기 감소, 집중력 및 기억력 저하; 불안; 쾌감 상실; 단조로운 정동; 무가치감; 무력감 및 절망감; 자살 생각; 죄책감; 정신병적 증상; 과민성; 불안정감정; 운동성 증가; 언어 증가; 초조를 다룬다.

[0465] 이들 양태 각각은 평가되어 0, 1, 2 또는 3점의 점수가 할당된다.

[0466] 집중력 및 기억력 저하는 주의력, 집중력 또는 기억력 감소에 대한 주관적인 보고가 없고 그로 인한 기능 장애가 없는 경우 0점으로 평가된다. 1점(경도)은 주의력, 집중력, 또는 기억력 장애가 약간 있고 기능 장애가 없는 경우, 2점(중등도)은 주의력, 집중력 장애가 상당하거나 건망증이 심하고 기능적 장애가 약간 있는 경우, 3점(중증)은 집중력 또는 기억력 장애가 현저하고 상당한 기능 장애가 있는 경우(예를 들어, 독서나 TV 시청을 할 수 없는 경우)

[0467] 양극성 장애를 앓고 있는 환자는 휴지 상태 신경망의 특징적인 비정상적인 내재적 조직화 및 상호 연결성을 나타낸다.

[0468] 건강한 대조군과 비교했을 때, 휴지 상태 기능자기공명영상 시험에서 기본 상태 신경망, 현저성 신경망 및 중앙 실행 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 특정 영역의 기능 연결성 변화를 나타내었다.

[0469] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 BD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 BD가 개선된다.

[0470] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0471] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0472] BD, 특히 집중력 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 BDRS 항목 집중력 및 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0473] BDRS 항목 집중력 및 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 BD, 특히 집중력 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약

2시간 이내에 일어난다.

[0474] BDRS 항목 집중력 및 기억력 저하 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0475] BD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0476] MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 BD, 특히 집중력 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MADRS 항목 집중력 장애 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0477] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0478] HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-D 항목 지연 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0479] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0480] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0481] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0482] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0483] BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 점수의 개선에서 의해 반영된다.

[0484] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 BD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0485] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 BD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 BD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 BD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중력 장애의 감소 또는 제거가 BD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0486] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0487] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0488] **불안 장애**

[0489] **불안 장애**는 정신 병태의 한 유형이다. 증상에는 긴장, 공황 및 두려움을 느끼는 것뿐만 아니라 발한과 빠른 심장 박동이 포함된다.불안은 예상되는 일이나 위협으로 인식되는 상황의 준비와 연관된 복잡한 인지적, 정동적, 생리적 및 행동적 반응 체계를 포함한다.

[0490] 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0491] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다[dysregulate].

[0492] 해밀턴 불안 평가 척도[Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A]는 다양한 불안 장애(공황, 공포증, 범불안장애)에서 불안 증상의 중증도를 측정하는 데 사용된다. 척도는 14개 항목으로 구성되어 있고, 각각의 항목은 일련의 증상으로 정의되며, 심리적 불안(정신적 초조 및 심리적 고통)과 신체적 불안(불안과 관련된 신체적 증상호소)을 모두 측정한다. 항목 5는 '인지'로, '집중의 어려움, 기억력 저하'로 정의된다. 각각의 항목은 0점(없음) 내지 4점(심각함)까지의 척도로 채점되고, 총점 범위는 0-56점이고, 이때 17점 미만은 경도 중증도, 18-24점은 경도 내지 중등 중증도, 25-30점은 중등도 내지 중증을 나타낸다.

[0493] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0494] 불안 장애는 기능자기공명영상으로 시험될 수 있다. 일반적으로 모든 불안 장애는 기본 상태 신경망[DMN]에서 비정상을 나타낸다. 이들 장애의 영향을 받는 추가 신경망은 현저성 신경망[SN] 및 신체 운동 신경망[SMN]이다. 예를 들어 SMN 및 SN과 같은 이들 신경망 각각 내에서 및/또는 이들 사이에서 휴지 상태 균형은 DMN과 비교하여 다양한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.

[0495] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 불안 장애가 개선된다.

[0496] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0497] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0498] 불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0499] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약

2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0500] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0501] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0502] 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0503] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0504] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 불안 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 불안 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 불안 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 불안 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0505] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0506] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0507] **분리불안 장애**는 환자가 집에서의 분리 및/또는 정서적으로 강한 애착을 가진 사람과의 분리에 대한 과도한 불안을 특징으로 한다.

[0508] 분리 상황은 환자에게 상당한 고통을 야기하고, 분리로 인해 학교 또는 직장에 가는 데 어려움을 겪을 수 있다. 분리불안 장애를 앓고 있는 환자는 그들의 삶에서 중요한 사람들, 예컨대 가족 구성원에게 불행한 사건이 발생하는 것에 과도한 불안을 느낄 수도 있다.

[0509] 분리불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0510] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다.

[0511] 인지기능 장애의 평가는 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]의 일부이다. 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0512] 분리불안 장애를 앓고 있는 개인의 기능자기공명영상은 불안에 관련된 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성에 변화가 있음을 나타낸다.

[0513] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 분리불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 분리불안 장애가

개선된다.

[0514] 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0515] 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0516] 분리불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0517] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 분리불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0518] 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0519] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0520] 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0521] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 분리불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0522] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 분리불안 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 분리불안 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 분리불안 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 분리불안 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0523] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 분리불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0524] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 분리불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 분리불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0525] **광장공포증**은 공황감, 갇힘, 무력감 또는 당황함을 유발할 수 있는 상황 또는 장소에 대한 두려움이다.

[0526] 광장공포증을 앓고 있는 환자는 집을 나가는 데 어려움을 겪을 수 있다. 집을 나간다는 생각은 회피할 정도로 상당한 불안을 유발할 수 있다. 군중, 여행, 엘리베이터, 영화관, 쇼핑몰 등에 대한 두려움은 상당한 어려움을 유발할 수 있다.

[0527] 광장공포증 환자는 또한 재발성 공황 발작을 겪을 수 있다.

[0528] 광장공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0529] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다.

[0530] 인지기능 장애의 평가는 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]의 일부이다. 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0531] 광장공포증을 앓고 있는 개인의 기능자기공명영상은 불안에 관련된 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성에 변화가 있음을 나타낸다.

[0532] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 광장공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 광장공포증이 개선된다.

[0533] 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0534] 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0535] 광장공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0536] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 광장공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0537] 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0538] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0539] 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0540] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 광장공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해

반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0541] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 광장공포증과 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 광장공포증도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 광장공포증의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 광장공포증의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0542] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 광장공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0543] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 광장공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 광장공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0544] **범불안장애[GAD]**는 광범위한 상황과 문제에 대한 지속적이고 과도하며 통제하기 어려운 걱정을 특징으로 한다. GAD를 앓고 있는 환자는 재난을 예상할 수 있고, 돈, 건강, 가족, 직장 또는 다른 문제에 대해 지나치게 걱정할 수 있다.

[0545] 범불안장애는 개인이 인식된 위협에 비해 너무 크게 일상적인 어려움에 대해 지속적으로 걱정할 때 진단된다. GAD 환자는 통상 몇 달 내지 몇 년 동안 지속될 수 있는 과도한 두려움을 경험할 수 있다.

[0546] GAD는 기능의 사회적, 직업적 영역 또는 다른 중요한 영역을 방해한다.

[0547] GAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0548] GAD를 앓고 있는 환자는 다음 여섯 개 증상 중 적어도 세 개를 보고한다. 안절부절, 피로, 집중력 저하, 과민성, 근육 긴장 및 수면 장애.

[0549] GAD 노인 환자는 불안을 느끼지 않는 연령 일치하는 개인과 비교했을 때 인지 기능이 더 저하되고, 특히 단기 기억력이 더 저하된 것으로 나타낸다.

[0550] 전반적 인지의 장애뿐만 아니라 귀납적 추론 및 억제의 장애는 노후의 GAD 발병의 위험 요인으로 밝혀졌다.

[0551] 집중하기 어려움은 걱정이 임상 중증도를 증가시키는 한 가지 메커니즘으로 간주된다. 집중력 장애는 상당한 고통과 역할 기능 저하를 유발한다.

[0552] 인지기능 장애의 평가는 DSM5의 범불안장애 설문지 및 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]의 일부이다. 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0553] GAD 환자는 또한 특히 기본 상태 신경망 내에서 변화된 기능 연결성을 나타낸다.

[0554] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 GAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 GAD가 개선된다.

[0555] GAD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0556] GAD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0557] GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인

지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0558] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0559] GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0560] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0561] GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0562] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 GAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0563] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 GAD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 GAD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 GAD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 GAD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0564] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 GAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0565] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 GAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 GAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0566] **사회불안장애[SAD]**는 사회 공포증이라고도 하고, 가장 일반적인 유형의 불안 중 하나이다.

[0567] SAD는 사회적 상황 또는 수행 상황에서 판단되거나, 부정적으로 평가받거나, 거부당하는 것에 대한 강렬한 불안 또는 두려움을 특징으로 한다. 이는 종종 사회적 상황을 회피하게 만들고, 학교, 직장 또는 관계에서 장애를 일으킬 수 있다.

[0568] SAD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0569] 인지기능 장애는 또한 SAD와 연관이 있는 것으로 나타났다.

[0570] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다.

[0571] 인지기능 장애의 평가는 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]의 일부이다. 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는

몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0572] 불안 장애는 기본 상태 신경망[DMN], 현저성 신경망[SN] 및 신체 운동 신경망[SMN] 내에서 및/또는 이들 사이에서 비정상을 나타낸다. 사회불안장애 환자에게, 변화된 기능 연결성은 주로 DMN 및 SN에 존재한다.

[0573] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 SAD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 SAD가 개선된다.

[0574] SAD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0575] SAD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0576] SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0577] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0578] SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0579] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0580] SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0581] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 SAD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0582] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 SAD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 SAD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 SAD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 SAD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0583] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지

막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0584] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SAD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0585] **공황 장애**를 앓고 있는 환자는 몇 분 내에 최고에 달하는 강렬한 두려움 또는 불편함이 갑자기 발생하는 자발적인 공황 발작을 경험한다.

[0586] 공황 발작은 발한, 떨림, 흔들림, 두통, 심계항진, 호흡 곤란, 흉통, 복통 및 메스꺼움을 포함한 많은 신체화된 불안 증상을 특징으로 한다.

[0587] 또한, 이 장애는 종종 미래의 공황 발작에 대한 불안을 특징으로 할 수 있다. 환자들은 재발성 발작에 대한 두려움에 매우 사로잡힐 수 있다.

[0588] 공황 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0589] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다. 공황 장애 환자는 자극의 초기 처리에서 비정상적인 것으로 나타났고, 공황 장애가 없는 개인과 비교했을 때 놀람 반응이 증가하고 습관화[habituation]가 감소하는 것으로 나타났다.

[0590] 기억 기능 저하가 공황장애 환자에서 관찰되는 특징이 있다.

[0591] 인지기능 장애는 불안 증상의 중증도를 측정하기 위해 개발된 최초의 평가 척도 중 하나인 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]에 의해 직접 평가될 수 있다.

[0592] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0593] 공황 장애 환자는 기본 상태 신경망 및 신체 운동 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성을 나타낸다.

[0594] 불안 장애의 기능자기공명영상은 기본 상태 신경망[DMN], 현저성 신경망[SN] 및 신체 운동/감각 운동 신경망[SMN]에서 비정상을 나타낸다. 예를 들어 SMN 및 SN과 같은 이들 신경망 각각 내에서 및/또는 이들 사이에서 휴지 상태 균형은 DMN과 비교하여 다양한 불안 장애에서 비정상적일 수 있다.

[0595] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 공황 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 공황 장애가 개선된다.

[0596] 공황 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0597] 공황 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0598] 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0599] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0600] 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0601] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0602] 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0603] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 공황 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0604] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 공황 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 PD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 공황 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 공황 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0605] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공황 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0606] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공황 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공황 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0607] **공포증**은 사물이나 상황에 대한 지속적이고 과도한 두려움으로 정의되는 불안 장애이다.

[0608] 공포증을 앓고 있는 환자는 두려운 자극에 노출되거나 노출될 것이라고 예상할 때 극심한 불안을 경험한다. 동물 유형(거미, 뱀, 개) 공포증, 자연 환경 유형(토네이도, 높은 곳, 물, 불) 공포증, 혈액 주사 유형(바늘, 의료 시술) 공포증, 상황 유형(비행기 탑승, 폐쇄된 공간) 공포증 및 다른 유형 공포증(이전 범주에 속하지 않는 공포증)이 있다.

[0609] 공포증은 일반적으로 두려움이 빠르게 발현하고 통상 6개월 이상 존재한다. 환자는 두려워하는 자극을 피하기 위해 많은 노력을 기울인다. 두려움 및 회피는 직업적, 학업적 또는 사회적 기능에 상당한 고통 및/또는 장애를 초래한다.

[0610] 공포증을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0611] 공포증에서 인지기능 장애는 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]에 의해 직접 평가될 수 있다.

[0612] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0613] 비정상은 성공적인 치료, 예컨대 인지 행동 치료를 통해 정상화되는 경향이 있다.

[0614] 특정 공포증이 있는 개인의 경우, 편도체, 전대상피질[anterior cingulate cortex, ACC] 및 섬피질[insular cortex]은 모두 특정 공포증에서 공포증 관련 자극에 과민하게 반응하는 것으로 보인다. 예를 들어, 기능 신경

영상 시험에서는 현저성 신경망의 일부인 등쪽전대상피질[dorsal anterior cingulate cortex, dACC]의 일부가 공포증 관련 자극 또는 이러한 자극의 예상에 과민하게 반응하는 것으로 확인되었다.

[0615] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 공포증을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 공포증이 개선된다.

[0616] 공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0617] 공포증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0618] 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0619] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0620] 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0621] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0622] 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0623] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 공포증, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0624] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 공포증과 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 공포증도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 공포증의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 공포증의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0625] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0626] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또

는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 공포증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0627] **물질/약물 유발 불안 장애**는 알코올, 남용 약물, 또는 약물 사용 또는 독소 노출 후 불안이나 공황이 발생하는 불안 장애이다. 물질/약물 유발 불안 장애는 공황 또는 불안의 두드러진 증상으로 이어지고 물질이나 약물을 사용하는 중독 또는 금단 단계에서 발생할 수 있다.

[0628] 장애는 기능의 사회적, 직업적 영역 또는 다른 중요한 영역에서 임상적으로 유의한 고통 또는 손상을 유발한다.

[0629] 물질이나 약물을 복용하는 동안 또는 그 후 짧은 시간 내에 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 개인은 긴장하고 걱정할 수 있고, 부정적인 사고 증상을 경험할 수 있고, 집중하거나 기억하는 데 어려움을 겪을 수 있고, 통제력을 잃는 것 또는 정신 이상 또는 죽음에 대한 두려움을 느끼고, 위장 문제로 인해 체중이 감소할 수 있고, 오한, 열감, 발한, 흔들림, 무감각이 있거나 심장 박동이 쿵쾅거리거나, 호흡 곤란, 삼키기 곤란 또는 흉통이 있을 수 있다.

[0630] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0631] 인지 기능의 여러 영역은 공간 작업 기억, 실행 기능 및 주의 편향을 포함한 불안 상태와 불안 장애에 걸쳐 더 광범위하게 기능 장애를 유발한다.

[0632] 인지기능 장애는 불안 증상의 중증도를 측정하기 위해 개발된 최초의 평가 척도 중 하나인 해밀턴 불안 평가 척도[HAM-A]에 의해 직접 평가될 수 있다.

[0633] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0634] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 개인의 기능자기공명영상은 불안에 관련된 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성에 변화가 있음을 나타낸다.

[0635] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 물질/약물 유발 불안 장애가 개선된다.

[0636] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0637] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0638] 물질/약물 유발 불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0639] HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 물질/약물 유발 불안 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HAM-A 항목 '인지' 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0640] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0641] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0642] 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0643] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 물질/약물 유발 불안 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0644] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 물질/약물 유발 불안 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 물질/약물 유발 불안 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 물질/약물 유발 불안 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거가 물질/약물 유발 불안 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0645] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0646] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 물질/약물 유발 불안 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0647] **신체 증상 장애**

[0648] 신체 증상 장애는 사람이 통증, 쇠약 또는 호흡 곤란과 같은 신체적 증상에 상당히 집중하여 기능을 하고/하거나 일상 생활을 방해하는 주요한 고통 및/또는 문제를 야기할 때 진단되는 정신 장애이다. 질병과 관련된 감정과 행동은 과도하거나 너무 크다.

[0649] 건강과 관련된 삶의 질은 종종 신체적 및 정신적으로 모두 손상된다. 중증 신체 증상 장애에서는 장애가 뚜렷하게 나타나고, 지속될 경우 장애가 병약으로 이어질 수 있다.

[0650] 신체 증상 장애[somatic symptom disorder, SSD]에서 인지기능 장애는 신체 감각을 과도하게 증폭시키는 지각 왜곡과 관련이 있다. 주의력은 신체 증상에 집중되고, 정상적인 신체 감각은 신체 질환(아마도 재앙적 해석을 포함함)으로 여기고, 질환에 대한 걱정과 임의의 신체 활동이 몸에 손상을 줄 수 있다는 두려움으로 이어진다. 관련된 연관 행동 특징에는 비정상에 대한 반복적인 신체 확인, 의료 도움과 안심에 대한 반복적인 요청, 신체 활동 회피가 포함될 수 있다.

[0651] 신체 증상 장애는 DSM-5 레벨 2 - 신체 증상 - 성인 척도를 통해 평가 될 수 있다. 이 척도는 15 개 신체 증상으로 구성되어 있다. 응답자는 지난 7일 동안 개인의 신체 증상의 중증도를 평가하도록 요청받는다. 점수화는 '0점'('전혀 신경 쓰지 않음'), '1점'('약간 신경 쓰임') 내지 '2점'('매우 신경 쓰임')의 범위이다. 총점은 0점 내지 30점의 범위이고, 점수가 높을수록 신체 증상의 중증도가 더 높음을 나타낸다. 기준값 5, 10 및 15점은 각각 신체 증상 중증도가 낮음, 중간, 높음을 나타낸다.

[0652] 또한, 신체 증상 장애-B 기준 척도(SSD-12)를 사용할 수 있다. 인지, 정동 및 행동 기준은 12개 항목으로 측정되고, 모든 항목 점수는 0 내지 4점(0 = 전혀 없음, 1 = 거의 없음, 2 = 가끔, 3 = 자주, 4 = 매우 자주)이다. 평가는 합산되어 간단한 합계 점수를 산출하고, 0 내지 48점 사이에서 다양할 수 있다. 주의력의 변화는 '신체

적 호소증상 때문에 다른 것에 집중력이 저하된다' 또는 '신체적 호소증상이 하루 대부분 나를 차지한다'라는 항목으로 간주된다.

[0653] 또한 SSD를 앓고 있는 개인의 인지기능 장애는 간이 정신 상태 검사[Mini-Mental Sate Examination, MMSE] 및 몬트리올 인지 평가[MoCA]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0654] 뇌 기능 연결성 분석에서는 건강한 대조군과 비교하여 신체 증상 장애 환자에서 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이의 변화를 나타낸다. 변화는 기본 상태 신경망[DMN], 현저성 신경망, 등쪽 주의 신경망[DAN] 및 감각 운동 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 확인된다. 신체 증상 장애는 정동 처리의 영향을 받는 신체 증상의 감각 식별 처리 변화와 연관이 있을 수 있다.

[0655] 신체 증상 장애 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 신체 증상 장애가 개선된다.

[0656] 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0657] 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0658] 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0659] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0660] 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0661] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 신체 증상 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0662] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 신체 증상 장애는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 신체 증상 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 신체 증상 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 신체 증상 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0663] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0664] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 신체 증상 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0665] **강박 및 관련 장애**

[0666] **강박 장애[OCD]**는 반복적인 원치 않는 생각이나 감각(강박관념) 또는 반복적으로 무언가를 해야 한다는 충동(강박행동)을 일으키는 정신 질환이다. 환자는 강박관념과 강박행동을 모두 겪을 수 있다.

[0667] OCD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0668] OCD 환자는 많은 인지 영역 예컨대 기억, 주의력, 실행 기능 및 언어에서 광범위한 기능 장애를 나타낸다. 강박적인 생각에 인지 자원이 사용되기 때문에 과제 수행 중에 인지적 유연성이 감소할 수 있다.

[0669] 인지기능 장애는 OCD의 인지 어려움을 분석하기 위해 고유하게 개발된 13개 항목 강박관념 및 강박행동 인지 평가 도구[Cognitive Assessment Instrument of Obsessions and Compulsions, CAIOC-13]로 평가될 수 있다. 이는 신경 인지 관련 기능 비정상의 척도를 제공하고, OCD가 일상 기능에 미치는 영향을 측정하는 데 사용될 수 있다.

[0670] CAIOC-13은 OCD의 심리사회적 장애와 연관된 13개 인지 기능 영역을 분석한다. (1) 읽기의 어려움, (2) 의심, (3) 무기력, (4) 느림, (5) 우유부단, (6) 완벽주의, (7) 일주기 리듬, (8) 불안, (9) 미루기, (10) 유연성, (11) 실행 기능, (12) 미래에 대한 걱정, (13) 강박행동.

[0671] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0672] 건강한 연령 일치하는 개인과 비교했을 때 기저 신경생물학적 차이는 OCD 환자의 인지기능 장애의 다양한 형태를 설명한다. OCD를 앓고 있는 환자의 기능자기공명영상을 이용한 신경영상 시험은 전두두정엽 신경망, 현저성 신경망 및 기본 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성 변화를 나타낸다.

[0673] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 OCD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 OCD가 개선된다.

[0674] OCD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0675] OCD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0676] OCD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 CAIOC-13 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0677] CAIOC-13 점수의 개선에 의해 반영되는 OCD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CAIOC-13 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0678] OCD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0679] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 OCD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0680] OCD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0681] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 OCD, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애, 특히 집중의 어려움 및 기억력 저하의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0682] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 OCD 와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 OCD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 OCD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 OCD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0683] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0684] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 OCD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0685] **신체 이형 장애[BDD]**를 앓고 있는 환자는 자신의 외모에 결함이 있다고 잘못 인식하여 일상생활에서 기능을 수행하는 데 지장을 주고, 불안하게 하는 집착, 의식적인[ritualistic] 행동 및 정서적 고통을 보인다.

[0686] BDD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0687] BDD 환자의 경우 기억, 의사 결정, 주의 집합 전환[attentional set shifting]의 장애뿐만 아니라 인지적 간섭 억제[inhibition of cognitive interference] 및 시간 공간 탐색[visual-spatial searching]의 장애를 포함한 다양한 인지 장애가 확인되었다.

[0688] 인지 재활은 BDD 환자에게서 나타나는 인지 결함을 해결하는 데 유용할 수 있다.

[0689] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0690] BDD 장애를 앓고 있는 환자의 기능자기공명영상은 기본 상태 신경망, 등쪽 주의 신경망 및 현저성 신경망에 위치한 특정 뇌 영역 내에서 및/또는 이들 사이의 변화를 나타낸다. 기능 연결성의 이들 변화는 부적응적 자기참조적 사고가 내부 주의력과 외부 주의력 사이의 균형을 조절하는 데 실패함을 반영할 수 있음을 시사한다.

[0691] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 BDD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 BDD가 개선된다.

[0692] BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0693] BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0694] BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영

된다.

[0695] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0696] BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0697] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 BDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0698] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 BDD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 BDD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 BDD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 BDD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0699] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0700] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0701] **외상 후 스트레스 장애[PTSD]**

[0702] **외상 후 스트레스 장애[PTSD]**는 환자가 경험했거나 목격한 무서운 사건을 기초로 발생할 수 있는 정신병태이다. 증상에는 재발, 악몽, 심한 불안뿐만 아니라 사건에 대한 통제할 수 없는 생각이 포함될 수 있다.

[0703] PTSD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0704] 외상 후 스트레스 장애[PTSD]는 외상 사건 이후 일상 생활을 방해하는 비정상적인 인지 과정 및 정서 과정을 특징으로 한다. 기억, 주의력, 문제 해결, 계획 수립의 인지 영역에서의 비정상은 PTSD의 특징으로 설명된다.

[0705] PTSD의 인지 이론은 PTSD 증상과 특성의 발달에 있어 감정과 인지 사이의 상호 작용을 연관시킨다. 특히, 위협을 추구하는 인지 과정에 과도한 강조가 위협과 관련 없는 정보에 할당되는 인지 자원이 줄어들게 하여 주의 편향을 야기하는 이유를 설명할 수 있다고 생각된다.

[0706] PTSD 증상의 중증도는 인지 수행 저하, 특히 정신운동 속도/주의력 및 기억의 저하와 상관관계가 있다.

[0707] PTSD는 DSM-5의 PTSD 기준에 해당하는 PTSD에 대한 구조화된 진단 면담인 DSM-5에 대한 임상의 실행 PTSD 척도[Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5, CAPS-5]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0708] PTSD의 인지기능 장애는 몬트리올 인지 평가[MoCA]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0709] PTSD를 앓고 있는 환자에서 휴지 상태 기능자기공명영상을 분석은 기본 상태 신경망 및 현저성 신경망에 위치한 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화를 나타낸다.

[0710] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 PTSD를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 PTSD가 개선된다.

[0711] PTSD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어

약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0712] PTSD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0713] PTSD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0714] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 PTSD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0715] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 PTSD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 PTSD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 PTSD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 PTSD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0716] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0717] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PTSD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0718] **통증 장애**

[0719] 인지기능 장애는 통증을 앓고 있는 환자에서 일어나고 만성 통증과 연관되었다.

[0720] **만성 통증**은 지속적인 통증으로도 지칭되고, 약물 또는 치료에도 불구하고 예를 들어, 손상 또는 수술 후 통상적인 회복 기간을 초과하여 지속되는 장기간의 통증이다. 환자는 또한 부상 또는 수술 병력과 같은 임의의 명백한 원인 없이 만성 통증을 앓을 수 있다.

[0721] 만성 통증은 인지기능 장애와 연관되어 있고, 이는 인지 자원의 경쟁이 증가함에 따라 부차적일 수 있다. 인지기능 장애는 주의력, 기억, 실행 기능 및 처리 속도 감소 영역에서 가장 뚜렷하다. 인지와 통증 사이에는 양방향 관계가 있다.

[0722] 인지 기능은 주관적인 자가 보고 척도를 통해 평가될 수도 있거나, 인지의 하나 이상의 양태에 초점을 맞춘 공식적이고 경험적으로 검증된 신경심리학적 검사를 통해 객관적으로 평가될 수도 있다.

[0723] 인지기능 장애를 평가하는 데 적합한 검사는 몬트리올 인지 평가[MoCA]이다.

[0724] 만성 통증 환자는 뇌 기능과 구조에 대한 뇌 변화를 나타낸다. 이들 변화는 초기 통각이 사라지고 오랜 시간이 지난 후에도 통증이 지속되는 것과 관련이 있다. 통증 처리에 관여하는 많은 뇌 영역과 신경망은 다른 감각 및 특히 인지 과제에도 관여한다. 휴지 상태 기능자기공명영상은 기본 상태 신경망, 신체 운동/감각 운동 신경망 및 현저성 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 구별되는 영역의 변화를 나타낸다.

[0725] 만성 통증 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 만성 통증이 개선된다.

[0726] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0727] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0728] 만성 통증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0729] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 만성 통증을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0730] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 만성 통증과 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 만성 통증도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 만성 통증의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 만성 통증의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0731] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0732] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 통증의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0733] **섬유근육통**은 전신 또는 여러 부위에 광범위한 근골격계 통증을 특징으로 하는 만성 질환으로 피로, 수면 장애, 기억 및 기분 문제가 동반된다. 환자는 또한 근육과 관절 경직, 만졌을 때 압통, 팔과 다리의 무감각 또는 따끔거림, 집중력, 명확한 사고 및 기억 문제(종종 '섬유 안개'라고 함), 빛, 소음, 냄새 및 온도에 대한 민감성 증가 또는 팽창이나 변비와 같은 소화기 문제를 겪을 수 있다.

[0734] 시험에 따르면 섬유근육통 환자는 통증에 대한 민감도가 높아져 다른 사람이 느끼지 않을 때의 통증을 느낀다고 한다.

[0735] 섬유근육통 환자는 종종 건망증뿐만 아니라 '섬유 안개'로 불리는 인지기능 감소를 보고한다. '섬유 안개'는 섬유근육통과 연관된 주관적으로 경험하는 인지기능 장애이다. 이는 정신적 명확성 상실(정신적 안개)뿐만 아니라 주의력 및 기억 장애가 포함된다. 통증, 피로, 수면의 질 저하 및 인지기능 장애의 조합은 종종 집이나 직장에서 기능하는 능력을 방해한다.

[0736] 섬유근육통의 이전 치료는 증상적이다.

[0737] 섬유근육통의 인지기능 장애는 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0738] 뇌 영상 시험 및 다른 연구는 섬유근육통이 있는 사람들의 통증을 전달하고 수신하는 신경 경로에서 변화된 신호 전달에 대한 증거를 밝혀냈다. 이들 변화는 또한 장애가 있는 많은 사람들이 경험하는 피로, 수면 장애 및 인지 문제의 원인이 될 수 있다.

[0739] 섬유근육통 환자의 휴지 상태 기능자기공명영상은 DMN와 실행 주의 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성 및 유발된 통증을 처리하는 것으로 알려진 뇌 영역 섬피질과 DMN 사이에서 변화된 기능 연결성을 나타낸다.

[0740] 섬유근육통 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 섬유근육통이 개선된다.

[0741] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는

염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0742] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0743] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0744] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0745] 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0746] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 섬유근육통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0747] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 섬유근육통과 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 섬유근육통도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 섬유근육통의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 섬유근육통의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0748] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0749] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섬유근육통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0750] **편두통**은 통상 머리 한쪽에서 심한 욱신거리는 통증 또는 맥박이 뛰는 듯한 감각을 유발할 수 있는 두통이다. 편두통은 종종 메스꺼움, 구토 및 빛과 소리에 대한 극심한 민감성을 동반한다. 편두통 발작은 몇 시간 내지 며칠 동안 지속될 수 있으며, 통증이 너무 심해서 일상 활동을 방해할 수 있다.

[0751] 일부 환자에서는 오라(aura)로 알려진 증상이 두통 전이나 두통과 함께 일어난다. 이 증상에는 시각 장애, 예컨대 빛의 번쩍임 또는 맹점 또는 다른 장애, 예컨대 얼굴 한쪽 또는 팔이나 다리의 따끔거림, 말하기 어려움이 포함될 수 있다.

[0752] 편두통 환자는 종종 인지기능 장애, 특히 정보 처리 속도, 기본 주의력, 실행 기능, 언어적 및 비언어적 기억 및 언어 능력의 결함을 호소한다.

[0753] 인지 증상은 편두통 발작의 전조 단계와 두통 단계에서 빈번하게 나타나고, 후구 증상[postdrome]에서도 지속될 수 있다. 일부 편두통 환자는 편두통 발작 외에도 인지 증상을 호소한다.

[0754] 편두통을 앓고 있는 환자의 인지기능 장애는 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]를 사용하여 평가될 수 있다.

[0755] 두통 장애는 통증 처리와 연관된 영역의 비정형적 기능 연결성뿐만 아니라, 현저성 신경망 및 기본 상태 신경망을 포함한 여러 핵심 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 비정형적 기능적 연결성과 연관된다.

[0756] 편두통을 앓고 있는 환자의 경우, 휴지 상태 신경망 분석은 건강한 대조군과 차이를 보여준다. 편두통 발작 동안의 시험은 통증의 인지적, 주의적, 체성 감각적 및 감정적 구성 요소를 중재하는 데 관련한 신경망에서 현저한 비정상을 나타낸다.

[0757] 편두통 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 편두통이 개선된다.

[0758] 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0759] 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0760] 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0761] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0762] 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0763] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 편두통을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0764] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 편두통은 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 편두통도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 편두통의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 편두통의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0765] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0766] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 편두통의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0767] **정신 활성 물질 사용으로 인한 정신 및 행동 장애**

[0768] **물질 사용 장애**[SUD]는 사람이 합법적이거나 불법적인 약, 알코올 또는 약물과 같은 물질 사용을 통제할 수 없게 만드는 사람의 행동에 영향을 미치는 정신 장애이다. 증상은 중등도 내지 중증의 범위일 수 있고, 중독이 가장 심각한 형태의 SUD이다.

[0769] 비정상적인 인지 기능은 물질 사용 장애의 특징으로 생각할 수 있다. 물질 사용 장애 환자는 다른 보상 추구 행동과 유사하게 약물 추구 행동을 유발하는 주의 편향이 있다는 것은 잘 알려져 있다.

[0770] 물질 사용 장애 환자에게 영향을 미치는 다른 주목할 만한 인지 영역으로는 작업 기억, 실행 의사 결정 시스템 및 사회적 메타 인지가 있다.

[0771] 신경 인지 장애는 물질 또는 약물의 중독 및 급성 금단의 통상적인 지속 시간을 넘어 지속될 수 있다. 신경인지 장애는 지속될 수 있거나 신경인지 능력의 개선이 수개월이 지나서야 나타날 수 있다.

[0772] 거의 모든 물질 남용과 다양한 약물이 다양한 인지 능력의 비특이적 감소를 일으킬 수 있지만, 일부 패턴은 선택된 약물 계열에서 더 자주 발생한다. 예를 들어, 진정제, 최면제 또는 항불안제는 다른 인지 기능보다 기억에 더 큰 장애를 나타낸다. 알코올로 인한 인지기능 장애는 종종 실행 기능 및 기억 및 학습 영역의 장애가 조합되어 나타난다.

[0773] 일부 물질 사용 장애에서 주의 편향을 겨냥한 치료 접근법이 개선된 결과를 가져왔다.

[0774] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 또는 몬트리올 인지 평가[MoCA]는 인지기능 장애를 구체적으로 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0775] SUD를 앓고 있는 개인은 신경계에 결함이 있는 것으로 알려져 있다. 특히, 인지 제어의 결함은 기본 상태 신경망, 현저성 신경망 및 중앙 실행 신경망 및 변연계 신경망 및 보상 신경망과 같은 상위 인지 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 연결성과 연관된다.

[0776] SUD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 SUD가 개선된다.

[0777] SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0778] SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0779] SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0780] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0781] SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0782] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 SUD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0783] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 SUD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 SUD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 SUD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 SUD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0784] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SUD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0785] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SUD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 SUD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0786] **정신병적 장애**

[0787] **정신병적 장애**는 비정상적인 사고 및 지각을 유발하는 심각한 정신장애이다. 정신병적 장애는 현실 검증에서의 상당한 장애 및 지속적인 망상, 지속적인 환각, 무질서한 사고(전형적으로 무질서한 언어로 나타남), 심하게 무질서한 행동 및 수동성과 통제 경험과 같은 긍정적 증상, 둔마되거나 단조로운 정동 및 무의지와 같은 부정적 증상 및 정신운동 장애를 특징으로 한다.

[0788] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0789] 인지기능 장애는 정신병적 장애 환자에게 일반적이고, 환자의 약 80%에게 영향을 미친다.

[0790] 정신병적 장애 환자는 인지의 주요 기본 영역, 예컨대 기억, 실행 기능, 주의력, 언어, 감각 및 운동 기능에서 어려움을 겪는다. 이들은 결함, 즉 기본적인 지각 및 인지 과정의 감소나 상실, 및 편향, 즉 지각 및 인지 과정에서 표준에서부터 일관적으로 벗어남이 모두 포함된다.

[0791] 인지 검증은 일반적으로 기억, 주의력, 추론/문제 해결 및 처리 속도와 같은 핵심 인지 영역의 집합에서 수행된다.

[0792] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA], MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 또는 이의 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지기능 장애를 구체적으로 평가할 수 있다.

[0793] 인지에서의 결함, 강점 및 편향은 임상적으로 관련이 있다. 구체적으로, 이들은 증상의 발전에 원인이 되고, 사회적, 직업적 및 교육적 기능에 필요한 기술에 영향을 미치고, 독립적으로 생활하고 일할 수 있는 능력과 같은 일상 생활에서 중요한 결과를 예측한다. DSM-5에 따르면, 정신병적 장애가 있는 많은 개인은 기능 상태를 예측하는 다양한 인지 영역에서 장애가 있다. 마찬가지로, 인지 장애의 중증도 평가는 ICD-11에 포함되어 있어 기능적 결과에 대한 인지의 평가 및 영향에 더 많은 관심이 주어진다.

[0794] 정신병을 앓고 있는 환자의 뇌 영상은 뇌 휴지 상태 신경망의 기능자기공명영상을 통해 중앙 실행 신경망, 기본 상태 신경망 및 현저성 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 구별되는 영역에서 심각한 변화를 나타낸다. 정신병 위험이 있는 환자 집단에서도 휴지 상태 신경망의 변화가 확인될 수 있다.

[0795] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 정신병적 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 정신병적 장애가 개선된다.

[0796] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0797] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0798] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0799] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0800] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0801] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0802] 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에서 의해 반영된다.

[0803] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 정신병적 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0804] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 정신병적 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 정신병적 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 정신병적 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 정신병적 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0805] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0806] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 정신병적 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0807] **조현병**은 지각, 자기 체험, 자유 의지, 정동 및 행동을 포함한 여러 정신적 양식의 장애를 특징으로 하는 심각한 정신 병태이다. 긴장병을 포함한 정신운동 장애가 존재할 수 있다. 인지기능 장애는 조현병의 핵심 특징이다.

[0808] 조현병을 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0809] 인지 결함은 주의력, 작업 기억, 언어 학습 및 기억 및 실행 기능을 포함한 여러 영역에서 중등도 내지 중증 상태이다. 조현병에서 기억 및 처리 속도의 기능 장애와 관련된 효과 크기[effect size]가 언어 및 공간 추론의 기능 장애와 관련된 것보다 더 크다. 결함은 명백한 정신병이 발현되기 전에 발생하고 대부분의 환자에서 질환 과정 동안 지속적이다.

[0810] 조현병 환자의 인지기능 저하가 이 환자 집단에서 사회적 기능 저하의 주요 추진 요인 중 하나이다.

[0811] 전산화된 훈련 방법은 조현병 환자의 인지기능 장애를 개선하는 데 성공한 것으로 나타났다. 조현병에 대한 인지 치료 요법은 효과적이고 정신과 재활 프로그램과 조합하면 더 큰 효과 크기를 나타낸다.

[0812] 조현병을 앓고 있는 환자의 인지 기능을 평가하는 데 사용할 수 있는 다양한 검사 도구가 있다.

[0813] 조현병 평가 척도[Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS]는 주의력, 기억, 추론 및 문제 해결, 작업 기억, 언어 산출 및 운동 기술을 포함하는 20개 항목의 면담 기반 평가이다. 이는 환자뿐만 아니라 정보 제공자와 면담 대상자에게도 의존한다. 환자가 다양한 인지 기능을 수행하는 데 어려움을 겪는 수준은 4점 척도로 평가되고, 4점은 가장 어려운 상태이고 1점은 가장 쉬운 상태를 의미한다. 면담자는 20개 항목 모두에 대해 환자를 평가하고, 환자와 정보 제공자 모두의 응답뿐만 아니라 면담자의 환자 관찰을 기초로 전체 점수를 제공한다.

[0814] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA], MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 또는 이의 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지기능 장애를 구체적으로 평가할 수 있다.

[0815] 조현병의 인지 결함은 기능자기공명영상으로 시각화될 수 있다. 전두두정엽 신경망, 현저성 신경망 및 기본 상태 신경망과 같은 다양한 인지 능력을 지원하는 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화가 확인될 수 있다. 이들 비정상은 주의력, 작동 기억 및 실행 기능의 결함과 연관된다.

[0816] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 조현병을 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 조현병이 개선된다.

[0817] 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0818] 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0819] 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0820] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0821] 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0822] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0823] 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에서 의해 반영된다.

[0824] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 조현병을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0825] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 조현병과 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 조현병도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 조현병의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지

기능 장애의 개선이 조현병의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0826] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현병의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0827] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현병의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현병의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0828] **헌팅턴병**

[0829] **헌팅턴병[HD]**은 비자발적인 무도성 운동을 특징으로 하는 신경퇴행성 상염색체 우성 장애이다. HD은 인지 및 행동 장애와 연관된다. 사실, 진행성 인지 장애는 HD의 핵심 특징으로서, 실행 기능(즉, 처리 속도, 조직 및 계획 수립)에서의 초기 변화가 있다. 인지 및 연관 행동 변화는 종종 전형적인 운동 비정상의 발현 전에 나타난다.

[0830] 질환 초기에는 인지 감소가 기억 및 학습 장애, 판단 장애, 및 운전, 질문에 답하기 또는 의사 결정에 문제를 나타낼 수 있다. 질환이 진행됨에 따라 집중력 유지와 지적 과제에 대한 집중이 점점 더 어려워진다.

[0831] HD을 앓고 있는 환자의 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 널리 사용된다.

[0832] 휴지 상태 기능 연결성 구조는 HD에서 크게 변화한다. 감각 운동 능력과 인지 기능을 지원하는 휴지 상태 신경망은 HD의 병태생리학적 메커니즘에 관여한다. HD은 인지 및 질환 부담 점수와 관련된 대규모 인지 신경망의 초기 및 광범위한 방해를 보여준다.

[0833] 기본 상태 신경망이 영향을 받는다. 예를 들어, 명백한 HD에서 DMN-주요 뇌 영역(즉, 복내측 전전두 피질 및 각회)은 기능 연결성이 변화된 것을 보여준다.

[0834] HD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 HD이 개선된다.

[0835] HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0836] HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0837] HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0838] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0839] 대안적으로 또는 추가로, HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0840] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 HD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는

이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0841] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 HD은 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 HD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 HD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 HD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0842] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0843] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0844] **파킨슨병[PD]**

[0845] 파킨슨병[PD]은 점진적으로 진행되는 운동 문제를 특징으로 하고, 가장 일반적으로는 움직임의 둔화, 휴식 시 존재하는 떨림 및 넘어질 수 있는 보행 불안정성을 포함하는 질환이다.

[0846] 인지기능 장애는 이제 초기 및 심지어 전구기 파킨슨병의 특징으로 인식된다. 초기 파킨슨병에서 가장 일반적인 형태의 인지기능 장애는 기억과 실행 기능을 포함한다.

[0847] 장애의 발현은 서서히 시작되어 점진적으로 진행된다. PD 과정의 비교적 초기에는 신경 인지 장애가 경미하다. 주요 장애는 일반적으로 후기까지 발생하지 않는다. 개인 간 편차가 상당함에도 불구하고 대부분의 PD 환자에서 인지 기능은 시간이 지남에 따라 악화된다. 질환 지속 기간 20년까지, 환자의 최대 80%가 치매로 발병하고, PD의 발병에서 치매까지 걸리는 평균 시간은 10년이다.

[0848] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0849] 신경 영상은 수면 장애가 휴지 상태 신경망의 기능 연결성에 변화를 일으킨다는 것을 보여준다. PD 환자에서는 효율적인 행동 및 인지 수행을 생성하고 유지하는 데 중요한 휴지 상태 신경망의 기능적 재조직화가 관찰된다.

[0850] 기능자기공명영상을 사용한 휴지 상태 신경망 분석은 PD 관련 인지 결함이 기본 상태 신경망, 등쪽 주의 신경망 또는 전두두정엽 신경망과 같은 휴지 상태 기능 연결성 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 연결성 패턴과 연관이 있음을 보여준다.

[0851] 파킨슨병 환자의 임상 상태를 개선하는 레보도파는 파킨슨병 환자의 휴지 상태 신경망의 기능성 연결에 영향을 미칠 수 있는 잠재력이 있다.

[0852] 따라서 본 발명에 따른 요법이 PD 환자에서의 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 PD 증상도 개선될 것이다.

[0853] PD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 PD이 개선된다.

[0854] PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0855] PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0856] PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마

지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0857] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0858] 대안적으로 또는 추가로, PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0859] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 PD을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0860] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 PD는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 PD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 PD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 PD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0861] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0862] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0863] **치매**

[0864] **치매**는 일반적으로 일상생활에 지장을 줄 정도로 심각한 기억 능력, 언어 능력, 문제 해결 능력 및 다른 사고 능력의 상실을 특징으로 한다.

[0865] 치매는 인지 능력의 저하를 유발하고, 행동, 감정 및 관계에도 영향을 미치는 비정상적인 뇌 변화로 인해 발생한다.

[0866] 치매에서 인지기능 장애는 신경 인지 장애의 형태로 나타난다.

[0867] 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 널리 사용된다. 이들을 반복적으로 사용하면 인지 상태의 변화를 측정할 수 있다.

[0868] 치매는 뇌의 다양한 기능 및 구조 연결성 신경망에 영향을 미치는데, 이는 자기공명영상 시험을 통해 확인할 수 있다. 기본 상태 신경망[DMN], 현저성 신경망 및 중앙 집행 신경망[CEN] 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화가 관찰된다.

[0869] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 치매 증상도 개선될 것이다.

[0870] 치매 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 치매가 개선된다.

[0871] 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0872] 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0873] 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0874] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0875] 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0876] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0877] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 치매는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 치매도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 치매의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 치매의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0878] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0879] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0880] **알츠하이머 치매[AD]**는 인지 결함이 서서히 발현하고 점진적으로 진행되는 매우 만연한 신경퇴행성 장애이다. 알츠하이머병에 기인하는 신경 인지 장애의 비율은 설정 및 진단 기준에 따라 약 60% 내지 90% 초과의 범위이다. 학습 및 기억의 저하는 초기에 두드러지게 나타나는 특징이며, 저하는 점진적이다.

[0881] 인지기능 장애는 주로 전전두엽 피질의 퇴화로 인해 발생한다.

[0882] 알츠하이머 치매 환자는 인지 장애에 대한 반응으로 특징적인 기분 불안정성, 과민성 및 무관심을 나타낸다. 지속적인 주의력 기능 장애, 시각적 방향 문제 및 기억 장애는 정상적인 일상 기능을 방해할 수 있다.

[0883] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0884] AD는 뇌의 다양한 기능 및 구조 연결성 신경망에 영향을 미치고, 이는 질환의 지형, 임상 표현형 및 중증도와 관련이 있다. 자기공명영상 시험에서 뇌 영역 간에 연속적인 구조적 및 기능적 단절이 입증되어 AD가 단절 증후군이라는 생각을 뒷받침한다. 특히 기본 상태 신경망[DMN], 현저성 신경망 및 중앙 집행 신경망[CEN]은 더 높은 신경 인지 기능을 유지하는 데 특히 중요하기 때문에 가장 많은 주목을 받았다. 이들 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서의 변화는 AD 환자와 AD 발병의 높은 위험이 있었던 개인 모두에서 관찰된다.

[0885] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 AD 증상도 개선될 것

이다.

[0886] AD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 AD가 개선된다.

[0887] AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0888] AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0889] AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0890] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0891] AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0892] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 AD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0893] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 AD는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 AD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 AD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 AD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0894] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 AD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0895] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 AD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0896] **파킨슨병 치매[PDD]**는 파킨슨병으로 진단된 환자의 사고 및 행동의 변화를 특징으로 하고, 점진적으로 진행되는 운동 문제를 특징으로 하고, 가장 일반적으로는 움직임의 둔화, 휴식 시 존재하는 떨림 및 넘어질 수 있는 보행 불안정성을 포함하는 질환이다.

[0897] PD 환자의 대부분은 시간이 지남에 따라 인지 기능이 악화된다. 질환 지속 기간 20년까지, 환자의 최대 80%가 PDD로 발병하고, PD의 발병에서 치매까지 걸리는 평균 시간은 10년이다.

[0898] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0899] 파킨슨병 치매는 인지와 관련된 신경망, 가장 두드러지게 기본 상태 신경망의 연결성 감소와 관련이 있다.

[0900] 따라서 본 발명에 따른 요법이 PDD 환자에서의 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 PDD 증상도 개선될 것이다.

[0901] PDD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 PDD가 개선된다.

[0902] PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0903] PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0904] PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0905] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0906] PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0907] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 PDD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0908] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 PDD는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 PDD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 PDD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 PDD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0909] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0910] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 PDD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 알츠하이머 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0911] **루이소체 치매 [DLB]**는 수면, 행동, 인지, 운동 및 자동 신체 기능 조절의 변화를 특징으로 하는 치매의 한 유형이다.

[0912] 인지기능 장애는 중요한 특징이다. DLB는 인지 기능의 점진적인 감소를 포함하고, 인지 및 각성의 변동, 시각적 환각 및 파킨슨증(움직임의 둔화, 보행의 어려움 또는 경직)이 특징이다.

[0913] 질환은 시간이 지남에 따라 악화되고 통상적으로 인지 장애가 일상 생활의 정상적인 기능을 방해할 때 진단된다.

[0914] 알츠하이머 치매와 비교했을 때, DLB에서 초기 변화는 학습과 기억보다는 복합 주의력과 실행 기능에서 나타난

다. DLB는 진행성 인지 장애뿐만 아니라 재발성 복합 시각적 환각 및 빠른 안구 운동[REM] 수면 행동 장애(매우 초기 발현일 수 있음)의 동시 증상뿐만 아니라 다른 감각 양식의 환각, 우울증, 및 망상도 포함한다. 또 다른 핵심 특징은 자발적인 파킨슨증이고, 이는 인지 저하가 발현된 후에 발생해야 한다. 관례상 운동 증상이 나타나기 적어도 1년 전에 주요 인지 결함이 관찰되면 DLB로 진단된다.

[0915] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0916] DLB를 앓고 있는 환자에서, 휴지 상태 신경망[RSN] 변화가 확인될 수 있다. 기능 MRI 시험은 기본 상태 신경망, 현저성 신경망, 실행 신경망 및 기저핵/변연계 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성 변화를 나타낸다.

[0917] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 DLB 증상도 개선될 것이다.

[0918] DLB 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 DLB가 개선된다.

[0919] DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0920] DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0921] DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0922] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0923] DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0924] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 DLB를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0925] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 DLB는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 DLB도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 DLB의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 DLB의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0926] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 DLB의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0927] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 DLB의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 DLB의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지

막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0928] **혈관성 치매**는 추론, 계획 수립, 판단, 기억 및 다른 사고 과정에서의 문제를 특징으로 하는 치매의 일반적인 유형이다. 혈관성 치매는 하나 이상의 뇌혈관 사건(허혈성 또는 출혈성)으로 인해 발생하는 뇌 실질[parenchyma] 손상에 기인한다. 혈관성 병인은 미세혈관 질환에서 대혈관 뇌졸중에 이르기까지 매우 다양하다. 주의력과 실행 기능은 영향을 받는 중요한 인지 영역이다.

[0929] 인지 결함의 발현은 하나 이상의 실제 뇌혈관성 사건 또는 병력상 뇌혈관성 질환의 존재와 관련이 있다.

[0930] 따라서 혈관성 치매의 인지기능 장애는 영향을 받는 영역(들)이 뇌혈관성 손상 위치에 따라 달라지기 때문에 매우 이질적이다. 이는 환자가 뇌혈관성 손상의 지속적인 삽화로 인한 뇌 손상을 축적하면서 인지 기능이 눈에 띄게 단계적으로 악화되는 것으로 나타날 수 있다.

[0931] 소혈관 손상으로 인한 혈관성 치매에서 가장 일반적으로 영향을 받는 인지 영역에는 기억, 실행 기능 및 주의력이 포함된다. 시공간 기능 및 언어에서의 기능 장애는 대혈관 혈관성 치매에서 더 일반적으로 나타난다.

[0932] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0933] 기능자기공명영상은 뇌혈관성 손상 후 휴지 상태 신경망의 변화된 기능 연결성을 나타낸다. 주요 또는 경도 혈관성 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자는 DMN 및 다른 휴지 상태 신경망 내에서 비정상적인 기능적 연결성을 나타낸다.

[0934] 예를 들어, 뇌졸중 환자에서는 이 신경망 내에서의 특정 영역에서 감소된 DMN 연결성이 확인될 수 있다. 중요한 점은 뇌졸중 후 3개월이 지나면, 부수적으로 인지 기능의 회복과 함께 이들 뇌 영역의 DMN 연결성은 거의 회복된다.

[0935] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 혈관성 치매 증상도 개선될 것이다.

[0936] 혈관성 치매 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 혈관성 치매가 개선된다.

[0937] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0938] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0939] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0940] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0941] 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0942] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 혈관성 치매를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0943] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 혈관성 치매는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 혈관성 치매도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 혈관성 치매의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 혈관성 치매의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0944] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 혈관성 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0945] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 혈관성 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 혈관성 치매의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0946] **전두측두엽 치매[FTD]**는 뇌의 전두엽 또는 측두엽에서의 진행성 신경세포 손실로 인해 야기되는 신경퇴행성 질환으로, 젊은 연령대에서 발현하는 치매의 주요 원인을 구성한다.

[0947] 환자는 행동 및 심리적 증상의 이질적인 배합을 나타내고, 그 중에서 사회적 행동의 점진적인 변화, 공감 부족, 무관심, 탈억제성 행동 및 인지 장애가 자주 관찰된다. 실행 기능 및 사회 기능에서 장애가 두드러지지만, 인지 수행의 평가는 임상 진단 및 환자 관리에 중요하다.

[0948] 행동 변형은 적어도 세 개의 증상, 예컨대 탈억제; 무관심 또는 무기력으로 인한 활동 부족 및 노력 결여; 동정 또는 공감 상실; 반복적이고 강박적인 의식적인 행동 또는 고정관념; 및 사회인지 및/또는 실행 능력의 현저한 저하와 연관된 과잉구강성[hyperorality] 및 식이 변화를 특징으로 한다.

[0949] 언어 변형은 언어 능력의 현저한 저하로서, 발화 생성, 단어 찾기, 사물 명명, 문법 또는 단어 이해의 형태로 나타난다.

[0950] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[0951] FTD를 앓고 있는 개인의 휴지 상태 기능자기공명영상[Resting state-functional magnetic resonance imaging, Rs-fMRI] 분석은 전반적인 기능 악화 및 신경망 통합의 손실을 나타낸다. 변화된 기능 연결성은 주의 신경망, 기본 상태 신경망 및 특히 현저성 신경망을 포함한 고차 인지 제어 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 주로 확인되었다.

[0952] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 FTD 증상도 개선될 것이다.

[0953] FTD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 FTD가 개선된다.

[0954] FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0955] FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0956] FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0957] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0958] FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0959] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 FTD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0960] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 FTD는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 FTD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 FTD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 FTD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0961] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 FTD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0962] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 FTD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 FTD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0963] **섭식 장애**

[0964] **섭식 장애**는 사람의 신체 또는 정신 건강에 부정적인 영향을 미치는 비정상적인 식습관을 특징으로 하는 정신장애이다.

[0965] 섭식 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0966] 인지 장애는 섭식 장애의 발병에 연관될 수 있다. 신경 인지 기능의 결함은 섭식 장애의 발병에 선행하고, 신체 변화를 동화하는 데 어려움을 야기할 수 있고, 이는 부적응적 섭식 행동으로 이어질 수 있다. 시험에 따르면 실행 능력, 시공간 기능, 주의력, 학습 및 기억에서 기능 장애를 나타낸다.

[0967] 섭식 장애의 인지 장애는 여러 다양한 저명한 인지 평가 도구를 통해 평가될 수 있다. 예를 들어, 임상 장애 평가[Clinical Impairment Assessment, CIA]는 섭식 장애 특징으로 인한 심리사회적 장애에 대한 16개 항목의 자가 보고 척도이다. 환자는 지난 28일 동안 식습관, 운동 또는 섭식, 체형 또는 체중에 대한 감정의 영향('전혀 없음', '약간', '꽤 많이', '많이')을 표시하도록 요청받는다. 그 중에서도 집중력, 업무 수행, 기억 및 결단에 대한 영향을 평가한다. CIA의 가능한 총점은 0점 내지48점의 범위이다. 점수가 높을수록 섭식 장애와 연관된 심리사회적 장애 수준이 높음을 나타내고, 기준 점수는 16점이다.

[0968] 저명한 인지 평가 도구는 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB]이다.

[0969] 섭식 장애를 앓고 있는 환자 집단에서 휴지 상태 기능 연결성 분석은 인지 제어에 관련된 영역에서 신경망 비정상을 나타낸다. 방해된 휴지 상태 연결성은 실행 신경망, 기본 상태 신경망 및 현저성 신경망에 위치한 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 관찰되고, 이들 뇌 영역이 섭식 장애의 병리생리학에 연관되어 있음을 나타낸다.

[0970] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 섭식 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 섭식 장애가 개선된다.

[0971] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를

들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0972] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0973] 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에서 의해 반영된다.

[0974] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 섭식 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0975] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 섭식 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 섭식 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 섭식 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 섭식 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0976] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0977] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 섭식 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0978] **주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]**

[0979] **주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]**는 환자의 행동에 영향을 미치는 병태이다. 주의력결핍 과잉행동장애[ADHD]는 부주의, 과잉 행동 및 충동성이 연령에 부적합한 증상을 특징으로 한다. ADHD를 앓고 있는 환자는 안절부절못하는 것처럼 보일 수 있고, 집중하는 데 어려움이 있을 수 있고, 충동적으로 행동할 수 있다.

[0980] ADHD 환자는 수면 및 불안 장애와 같은 추가 문제도 있을 수도 있다.

[0981] ADHD는 인지 결함과도 연관이 있고, 다른 영역 중에서 실행 기능과 기억이 가장 두드러 진다.

[0982] ADHD 환자를 위한 인지 평가[Cognitive Assessment for ADHD, CAB-ADHD]는 ADHD와 관련된 증상의 존재를 평가하기 위해 과제를 사용하는 전문 검사이다. 이 검사는 7세 이상 어린이뿐만 아니라 청소년 및 성인에게도 적합하다.

[0983] 코너스 성인 ADHD 평가 척도[Conners' Adult ADHD Rating Scales, CAARS]는 구체적으로 성인의 ADHD를 진단하기 위한 것이다.

[0984] 브라운 실행 기능/주의력 척도[Brown Executive Function/Attention Scales]는 ADHD 환자의 실행 기능/주의력을 평가하는 시판 중인 도구이다. 다양한 연령대의 버전이 이용 가능하다. 이 도구는 활성화(정리, 우선순위 설정 및 작업 시작), 집중(집중, 지속적인 집중, 과제에 대한 주의력 전환), 노력(경계 조절, 노력 유지 및 처리 속도), 감정(좌절 관리 및 감정 조절), 기억(작업 기억 활용 및 회상 접근), 행동(모니터링 및 자가 조절 행동)을 평가하는 6개 클러스터로 나뉜다. 평가는 문제의 강도에 따라 점수가 매겨진다('0 = 문제 없음', '1 = 작은 문제', '2 = 중간 정도 문제', '3 = 큰 문제').

[0985] 인지 장애를 평가하는 추가의 도구는 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP]이다.

[0986] ADHD를 앓고 있는 환자에서 휴지 상태 신경망 분석은 여러 뇌 휴지 상태 신경망에서 기능장애 연결성, 특히 기

본 상태 신경망, 등쪽 주의 신경망 및 현저성 신경망의 구별되는 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능장애 연결성을 나타낸다.

[0987] ADHD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 ADHD가 개선된다.

[0988] ADHD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0989] ADHD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0990] ADHD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[0991] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 ADHD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0992] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 ADHD와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 ADHD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 ADHD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 ADHD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[0993] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[0994] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 ADHD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[0995] **인격 장애**

[0996] **조현형 인격 장애**는 관계 및 사회적 상호 작용에 대한 지속적인 패턴의 강한 불편함을 특징으로 하는 정신 병태이다. 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자는 비정상적인 생각, 언어 및 행동을 보이고, 이는 관계를 형성하고 유지하는 능력을 방해한다. 이 병태는 인지 어려움, 지각 장애 및 편집증도 포함한다.

[0997] 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[0998] 조현형 인격 장애 환자는 조현병이 있는 사람들과 동일한 영역에서 결함을 나타내는데, 언어 및 공간 삽화 기억, 경계심, 주의력, 추상적 추론, 인식 기억, 인지 억제, 언어 유창성, 및 언어 및 공간 작업 기억의 장애가 있고, 따라서 인지기능 장애는 기능이 상당히 저하되는 것과 직접적으로 관련이 있다.

[0999] 조현형 인격 장애 환자는 조현병에서 보이는 것과 유사하지만 정도가 덜한 인지 장애를 종종 나타낸다.

[1000] 인지 교정 요법과 같은 전산화된 훈련 방법은 사회 기술 훈련과 결합하여 조현형 인격 장애 환자의 인지기능 장애를 개선하는 데 성공적인 것으로 나타났다.

[1001] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP], 몬트리올 인지 평가[MoCA], MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 또는 이의 하위 점수 중 하나 이상을 사용하여 인지기능 장애를 구체적으로 평가할 수 있다.

[1002] 조현형 인격 장애 환자에서, 특히 인지 또는 감정 조절과 관련한 DMN 기능 연결성이 변화된다. fMRI를 통한 신

경영상 분석은 전두두정엽 신경망 및 등쪽 주의 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화를 더 나타낸다. 따라서 고차 인지 과정의 실패와 관련한 비정상적인 신경망 연결성은 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자의 부적응적 일상 행동에 대한 신경생리학적 설명을 제공한다.

[1003] 치료 저항성 형태의 장애 및 연관된 인지기능 장애를 비롯하여 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 조현형 인격 장애가 개선된다.

[1004] 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1005] 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1006] 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1007] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1008] 대안적으로 또는 추가로, 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1009] SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1010] 대안적으로 또는 추가로, 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 MATRICS 합의 인지 종합 검사[MCCB] 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에서 의해 반영된다.

[1011] MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 조현형 인격 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MCCB 점수 또는 이의 구성 점수 중 하나 이상의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1012] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 조현형 인격 장애와 밀접하게 연관되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 조현형 인격 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 조현형 인격 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 조현형 인격 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1013] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1014] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현형 인격 장애의 개선은 5-

MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 조현형 인격 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1015] 지속적인 기분 불안정, 충동성, 정체감 혼란 및 대인 관계 기능 장애는 **경계선 인격 장애[BPD]**의 특징적인 특성이다.

[1016] BPD를 앓고 있는 환자는 치료 저항성 형태의 장애를 앓을 수 있다.

[1017] BPD 환자의 인지 결함은 장애의 병인, 증상 및 심리사회적 기능에서 이의 역할이 분명해짐에 따라 점점 더 주목을 받고 있다. 이러한 결함은 장애의 정신병리학적 특성과 연관되어 있다.

[1018] 인지기능 장애는 BPD에서 흔하고, 여러 영역에 걸쳐 확산된다. 실행 기능이 가장 자주 손상된다. 실행 기능은 자기 조절 능력의 중요한 결정 요인이고, 이러한 실행 기능 장애는 자살 및 자기 파괴적 행동 및 충동성 증가와 관련이 있는 것으로 보인다.

[1019] BPD 환자는 종종 주의력 결핍을 나타내고, 이는 현재 순간 인식이 낮은 것과 관련이 있는 것으로 보인다. 기억 결핍은 정체감 혼란 및 해리와 연관이 있다.

[1020] 인지 기술은 또한 특성적인 정신병리적 특징과 연관이 있고, 치료적 개입에서 목표가 될 수 있는 BPD의 핵심 임상 양태와 인지 사이의 관계를 시사한다.

[1021] 인지 기능 평가는 경계선 증상 목록의 짧은 버전과 긴 버전에 따른 BPD 진단의 일부이다(각각, BSL-23 및 BSL-95). 이들 설문지는 세 부분으로 구성되어 있다. 5단계 척도(0 = 전혀 아님, 4 = 매우 강함)로 평가되는 23개 또는 95개 항목으로, 지난주 동안의 정신 상태를 평가하고, 시각적 아날로그 척도로 현재의 전반적인 건강을 평가하고, 보충 척도로 현재의 기능장애 행동의 정도를 기록한다.

[1022] BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애 평가는 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP]를 통해 실시될 수 있다.

[1023] BPD에서는 뇌의 변화된 내재적 기능이 연관되어 있다. 기능자기공명영상을 사용하여 뇌 휴지 상태 신경망의 기능 연결성의 분석은 예를 들어 기본 상태 신경망 및 현저성 신경망과 같은 다양한 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화를 나타낸다.

[1024] 따라서 본 발명에 따른 요법이 그러한 신경망에 영향을 미치면, 인지기능 장애가 개선되고 BPD 증상도 개선될 것이다.

[1025] 치료 저항성 형태의 장애를 포함하는 BPD 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 BPD가 개선된다.

[1026] BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1027] BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1028] BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1029] 정신의학에서의 인지 장애 선별[SCIP] 점수의 개선에 의해 반영되는 BPD를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. SCIP 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1030] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 BPD는 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 BPD도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 BPD의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 BPD의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1031] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1032] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 BPD의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1033] **만성 피로 증후군**

[1034] 피로는 지치고 무기력하며 에너지가 감소한 느낌을 말한다. 피로는 신체적 또는 정신적 자원이 약해지거나 고갈되는 것으로 경험된다. 정신적이든 신체적이든 일정 기간의 노력 후에 정상적인 것으로 여겨지더라도, 피로는 이러한 노력이 없는 상태에서 병태의 증상으로 일어날 수 있다.

[1035] 활동에 의해 악화되는 만성 피로는 또한 만성 피로 증후군의 두드러진 증상이다. 이러한 장애에서, 심각한 피로는 신경인지적, 자율신경적 및 면역학적 증상을 동반한다.

[1036] 만성 피로 증후군 진단을 받은 환자의 약 90%가 인지 비정상을 나타낸다.

[1037] 만성 피로 증후군에서 흔히 발견되는 인지기능 장애의 형태로는 주의력 지속 시간 감소, 두뇌 안개/인지 안개, 인지 과부하, 집중력 문제, 혼란, 계산 어려움, 피로 시 난독증(또는 언어 역전), 정보 흡수 어려움, 단어와 숫자 순서 배열 어려움, 멀티태스킹 문제, 계획 수립 문제, 작업 기억력 저하, 읽기나 말하기 어려움, 단기 기억 문제, 사고 속도 저하, 공간적 지남력 장애, 정보 처리 저하, 단어 찾기 문제를 포함한다.

[1038] 인지기능 장애 평가는 피로 평가의 통합적인 부분이다.

[1039] 예를 들어, 14개 항목의 도구인 찰더 피로 척도[Chalder Fatigue Scale]는 임상 및 연구 환경에서 신체적 및 정신적 증상의 중증도를 측정한다. 정신적 증상에는 집중하기 어려움, 명확한 사고 문제, 말할 때의 실언, 단어 찾기, 기억 및 관심 상실이 포함된다. 응답자는 피로와 관련된 질문에 '평소보다 나음', '평소와 같음', '평소보다 나쁨' 또는 '평소보다 훨씬 나쁨'의 네 개 응답 선택지 중 하나로 답하도록 요청받는다.

[1040] 점수화 측면에서 척도는 두 개의 다른 방법을 수용할 수 있다. 첫 번째는 개인의 응답을 리커트(Likert) 유형 항목으로 가중치를 부여하고 해당 점수를 사용하여 결과를 해석한다. 두 번째는 응답의 중증도를 무시하고 이항 시스템을 사용하여 각각의 답변을 문제가 있거나 없는 것으로 분류한다.

[1041] 피로, 무기력, 의식, 에너지, 졸음[Fatigue, Anergy, Consciousness, Energy, Sleepiness, FACES] 평가 척도는 피곤함, 졸음과 피로를 구별하기 위한 50개 항목의 체크리스트이다. 응답자는 0점('전혀 아님') 내지 3점('강하게')까지의 범위의 척도를 사용하여 지난주 또는 또 다른 적절한 회상 기간 동안 각각의 감정이나 에너지 상태를 경험한 정도를 나타낸다. 에너지 하위 척도에 속하는 해당 항목을 제외하고 더 높은 점수는 피곤함 또는 피로의 급성 상태를 나타낸다(상기 A. Shahid 등의 문헌).

[1042] 인지기능 장애와 시간 경과에 따른 변화 가능성을 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용될 수 있다.

[1043] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자들은 이들의 만성 피로 중증도와 유의미한 상관관계가 있는 비정상적인 휴지 상태 기능 연결성을 나타낸다.

[1044] 만성 피로 증후군 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 만성 피로 증후군이 개선된다.

[1045] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1046] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1047] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1048] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1049] 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1050] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 만성 피로 증후군을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1051] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애 및 만성 피로 증후군은 밀접하게 관련되어 있다. 따라서 인지기능 장애의 개선은 만성 피로 증후군도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 만성 피로 증후군의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 만성 피로 증후군의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1052] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1053] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 만성 피로 증후군의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1054] **연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태**

[1055] 인지기능 장애는 연관된 정신 병태 또는 신경계 병태로 이어지는 의학적 병태를 앓고 있는 환자에게 일어날 수 있다.

[1056] **외상성 뇌 손상 환자의 인지기능 장애**

[1057] 외상성 뇌 손상[Traumatic Brain Injury, TBI]은 외부 힘에 의해 발생한 뇌 손상이다.

[1058] 외상성 뇌 손상은 일차 또는 이차 뇌 손상을 특징으로 한다. 일차 뇌 손상은 접촉, 가속-감속 및/또는 회전력에서 충격 시간 동안 생성된 구조적 손상을 의미한다. 이차 뇌 손상은 일차 손상에서 일어나는 후속 세포 과정(즉, 저산소증 및/또는 두개내압 상승)으로 입은 손상을 의미한다.

[1059] 인지기능 장애는 외상성 뇌 손상[TBI]으로 인해 발생할 수 있다. 뇌 손상이 일어난 직후 또는 개인이 손상 후 의식을 회복한 직후에 나타난다. 이는 급성 손상 이후 기간을 지나서도 지속된다.

[1060] TBI으로 인한 인지기능 장애는 일반적으로 복합 주의력, 실행 능력, 학습 및 기억 영역에서의 어려움뿐만 아니라 정보 처리 속도의 저하 및 사회인지 장애를 포함한다.

[1061] 인지기능 장애는 경도 또는 주요 신경 인지 장애의 형태를 나타낼 수 있고 예를 들어 불안; 성격 변화; 및 수면 장애와 같은 감정 기능 장애와 연관될 수 있다.

[1062] TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 널리 사용된다.

[1063] 휴지 상태 기능 연결성 분석은 이들 장애가 DMN, 전두두정엽 신경망, 실행 신경망 및 감각 운동 신경망과 같은 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 전반적인 기능 연결성의 변화에 의해 반영된다는 것을 나타낸다. 예를 들어, DMN 내에서 발견될 수 있는 고도로 연결된 영역은 외상성 뇌 손상 후 기능 연결성의 변화에 특히 취약하다.

[1064] TBI 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 TBI이 개선된다.

[1065] TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1066] TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1067] TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1068] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1069] TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1070] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 TBI을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1071] TBI으로 인한 인지기능 장애는 TBI의 결과로 발생하는 다른 증상과 관련이 있다. 인지기능 장애의 개선은 이러한 다른 증상도 개선할 것이다.

[1072] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 TBI 증상의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1073] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 TBI 증상의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 TBI 증상의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1074] **HIV 감염 환자의 인지기능 장애**

[1075] HIV 질환은 인간 면역 결핍 바이러스 1형[human immunodeficiency virus type-1, HIV-1] 감염으로 인해 발생한

다.

[1076] HIV 환자의 인지기능 장애는 주의력 및 작업 기억, 운동 제어, 시공간 처리 및 실행 기능에서 두드러진다.

[1077] 항레트로바이러스 요법의 병행에도 불구하고, 가장 심각한 증상(주요 NCD 진단과 일치)은 급격히 감소했지만, HIV 감염 개인의 30-70%가 인지기능 장애로 발전한다. HIV 감염으로 인한 인지기능 장애는 개선될 수 있거나, 천천히 악화될 수 있거나, 변동하는 과정을 거칠 수 있다.

[1078] HIV 감염으로 인한 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 널리 사용된다.

[1079] HIV 감염으로 인한 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자의 휴지 상태 기능 연결성 분석은 기본 상태 신경망, 현저성 신경망 및 실행 신경망의 특정 영역 내에서 및/또는 이들 사이에서 기능 연결성이 손상되는 것을 나타낸다.

[1080] HIV 감염 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 HIV 감염이 개선된다.

[1081] HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1082] HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1083] HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1084] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1085] HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1086] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 HIV 감염을 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1087] HIV 감염으로 인한 인지기능 장애는 상당한 고통의 원인이다. 따라서 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 질환 상태를 전반적으로 개선할 것이라고 결론지었다.

[1088] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HIV 감염의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1089] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HIV 감염의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 HIV 감염의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1090] **COVID 이후 병태 환자의 인지기능 장애**

[1091] 코로나바이러스 질환 2019[Coronavirus disease 2019, COVID-19]는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2[severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2]로 인해 발생하는 전염성 질환이다.

[1092] COVID 이후 병태(종종 '장기 COVID'라고도 함)는 SARS-CoV-2 감염에 따른 심각한 증상을 포함하는 다중체계 병태이다. 이는 감염의 적어도 10%에서 일어나는 종종 쇠약하게 하는 질환이다.

[1093] 세계보건기구[World Health Organization, WHO]는 이러한 병태를 감염 후 3개월 이내에 일어나고, 적어도 2개월 동안 지속되고, 변동될 수 있고, 대체 진단에 기인하지 않는다는 설명이 없는 증상 복합체로 정의한다.

[1094] COVID 이후 병태에는 광범위한 지속적인 건강 문제가 포함될 수 있다. 이들 병태는 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 동안 지속될 수 있고 종종 장애를 야기할 수도 있다.

[1095] COVID 이후 병태를 앓고 있는 개인은 가장 일반적으로 피로, 호흡 곤란 및 인지 장애 예를 들어 생각이나 집중의 어려움(종종 '두뇌 안개'라고도 함)과 같은 전형적인 증상을 보고한다. 그러나 환자는 호흡기 및 심장 증상, 신경 증상, 예를 들어 수면 문제(예를 들어 불면증) 및 소화기 증상을 경험할 수도 있다.

[1096] COVID 이후 병태 환자는 종종 질환의 경도 사례에서 살아남은 후에도 불안과 같은 지속적인 증상을 경험한다. COVID 이후 병태의 불안은 SARS-CoV-2 감염의 직접적인 결과일 수 있거나, 급성 SARS-CoV-2 감염 관련 병원 입원, 특히 중환자실 입원으로 인해 유발될 수 있다.

[1097] 신경 및 인지 증상은 감각 운동 증상, 기억 상실, 인지 장애, 이상 감각, 현기증 및 균형 문제, 빛과 소음에 대한 민감성, 후각 또는 미각 상실 (또는 환각적인 후각 또는 미각), 자율 신경 기능 장애를 포함한 COVID 이후 병태의 주요 특징으로, 종종 일상 생활 활동에 영향을 미친다. COVID 이후 병태의 청각 전정[Audiovestibular] 증상에는 이명, 청력 상실 및 현기증이 포함된다.

[1098] COVID 이후 병태에서 인지 장애는 쇠약하게 만들며 시간이 지남에 따라 증가할 수도 있다.

[1099] COVID 이후 병태로 인한 인지기능 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 널리 사용된다.

[1100] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자의 기능자기공명영상은 휴지 상태 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화를 나타낸다. 가장 일반적으로 기본 상태 신경망이 영향을 받는다.

[1101] COVID 이후 병태 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 COVID 이후 병태가 개선된다.

[1102] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1103] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1104] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1105] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1106] COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선

에 의해 반영된다.

[1107] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 COVID 이후 병태를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1108] COVID 이후 병태로 인한 인지기능 장애는 상당한 고통의 원인이다. 따라서 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 질환 상태를 전반적으로 개선할 것이라고 결론지었다.

[1109] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1110] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 COVID 이후 병태의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1111] **상세 불명의 신경 인지 장애**

[1112] 상세 불명의 신경 인지 장애의 경우, 증상이 임의의 병인 관련 장애에 대한 전체 기준을 충족하지 않지만, 사회적, 직업적 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 유의미한 고통 또는 장애를 유발하는 신경 인지 장애의 특징적인 증상이 두드러진다.

[1113] 인지기능 장애는 이러한 장애의 특징이다. 인지 호소증상은 환자의 일상 생활에 큰 영향을 미친다. 인지의 결함은 상대적으로 더 낮은 일상 생활의 질, 더 큰 우울증, 더 많은 불안, 더 높은 스트레스 인지 및 전반적인 정신적 건강의 저하로 이어진다.

[1114] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애를 평가하기 위해 몬트리올 인지 평가[MoCA] 및 간이 정신 상태 검사[MMSE]가 사용된다.

[1115] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자들은 기본 상태 신경망, 실행 제어 신경망, 현저성 신경망 및 등쪽 주의 신경망 내에서 및/또는 이들 사이에서 변화된 기능 연결성을 나타낸다.

[1116] 상세 불명의 신경 인지 장애 및 연관된 인지기능 장애를 앓고 있는 환자를 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 치료하면 인지기능 장애가 감소되거나 제거되고 상세 불명의 신경 인지 장애가 개선된다.

[1117] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1118] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1119] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 몬트리올 인지 평가[MoCA] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1120] MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MoCA 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1121] 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 적어도 간이 정신 상태 검사[MMSE] 점수의 개선에 의해 반영된다.

[1122] MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 상세 불명의 신경 인지 장애를 앓고 있는 환자에서 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 2시간 이내에 일어난다. MMSE 점수의 개선에 의해 반영되는 인지기능 장애의 감소 또는 제거는 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1123] 위에서 언급한 대로, 인지기능 장애는 상세 불명의 신경 인지 장애의 특징이다. 따라서 인지 기능 장애의 개선은 상세 불명의 신경 인지 장애도 개선할 것이다. 인지기능 장애는 또한 상세 불명의 신경 인지 장애의 다른 양태에도 영향을 미치기 때문에, 본 발명자들은 인지기능 장애의 개선이 상세 불명의 신경 인지 장애의 전반적인 개선에 추가로 기여할 것이라고 결론지었다.

[1124] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 상세 불명의 신경 인지 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 약 2시간 후; 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 1일 차, 예를 들어 약 24시간 후; 7일 차; 14일 차; 및/또는 28일 차에 관찰된다.

[1125] CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 상세 불명의 신경 인지 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 약 24시간 이내에 일어난다. CGI-S 점수의 감소에 의해 반영되는 연관된 인지기능 장애도 앓고 있는 환자에서 상세 불명의 신경 인지 장애의 개선은 5-MeO-DMT 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 마지막 투여 후 바람직하게는 적어도 6일까지; 특히 적어도 14일까지; 보다 바람직하게는 적어도 28일까지 지속된다.

[1126] **실시예**

[1127] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해서 열거된 것이며, 하기 청구범위에 제시된 본 발명을 임의의 방식으로 제한하도록 의도되지 않고 해석되지 않아야 한다.

[1128] **실시예 1 - 5-MeO-DMT 에어로졸 생성 및 투여**

[1129] 단계 1: 100% 에탄올에 5-MeO-DMT 유리 염기 원액을 정량 플라스크에서 제조하여, 지원자 또는 환자에게 흡입을 통해 투여할 5-MeO-DMT 유리 염기의 목표 투여량이 200 μl의 용액 부피에 포함되도록 한다. 일반적인 목표 투여량은 5-MeO-DMT 1 mg 내지 25 mg이다. 예를 들어, 5-MeO-DMT 18 mg의 목표 투여량의 경우, 최종 용액 부피 1 ml를 위해서 5-MeO-DMT 90 mg을 100% 에탄올에 용해시킬 것이다. 그런 다음 원액의 분취물을 추가 사용 시까지 바이알에 보관할 수 있다.

[1130] 단계 2: 200 μl의 용액을 드립 패드(Storz & Bickel, 독일 소재)가 있는 투여 캡슐로 옮긴 다음, 투여 캡슐을 뚜껑으로 닫는다.

[1131] 단계 3: 5-MeO-DMT 에탄올 용액이 충전된 투여 캡슐을 55 ℃의 온도로 예열된 첫 번째 Volcano Medic 기화기의 충전 체임버로 옮긴다. 그런 다음, 기화기의 기류를 약 12 l/분의 사전 설정 속도로 60초 동안 켠다. 가열된 공기가 투여 캡슐을 통과하여 에탄올이 증발하고, 5-MeO-DMT의 목표 투여량이 스테인리스강 와이어 메시를 피복하는 박층으로 캡슐에 남는다. 빈 캡슐의 중량에 비해 캡슐의 최종 중량 증가가 5-MeO-DMT의 목표 투여량과 거의 동일하다는 것을 입증함으로써 투여 캡슐이 정확하게 제조되었는지 확인할 수 있다.

[1132] 단계 4: 제조된 투여 캡슐을 충전 체임버에서 꺼낸다. 그런 다음 210 ℃의 온도 설정으로 예열하고 기류를 적어도 5분 동안 켠 다음 옮기기 직전에 끈 상태의 두 번째 Volcano Medic 기화기의 충전 체임버로 옮긴다. 밸브가 있는 흡입 풍선(Storz & Bickel, 독일 소재)을 충전 체임버의 소켓에 장착하고, 충전 체임버를 단단히 닫은 직후 기류를 약 12 l/분의 사전 설정된 유량으로 정확히 15초 동안 켠 다음 끈다. 이는 5-MeO-DMT의 전체 용량을 에어로졸화시켜 흡입 풍선의 약 3 리터 공기에 분배할 것이다. 캡슐 중량이 대략 이의 초기 중량으로 돌아왔음을 입증함으로써 5-MeO-DMT가 정확하게 에어로졸화 되었음을 확인할 수 있다.

[1133] 단계 5: 그런 다음 풍선을 충전 체임버에서 분리하면 밸브가 자동으로 닫힌다. 마우스피스를 풍선에 부착한 후,

에어로졸은 지원자 또는 환자에게 즉시 투여될 준비가 된다.

[1134] 단계 6: 투여 준비를 위해, 환자는 처음에 완전히 숨을 내쉬면서 1~2회 깊게 들이마신 다음, 깊게 내쉬면서 이 순서를 완료하도록 요청받는다. 그런 다음 마우스피스를 입술에 단단히 대고 흡입 풍선의 전체 모든 부피를 한 번의 흡입으로 흡입하고 10(± 2.5)초 동안 숨을 참은 다음 정상적으로 숨을 내쉰다. 흡입 절차를 완료한 후 환자는 누워 있도록 지시받을 것이다.

[1135] 흡입에 의한 5-MeO-DMT 투여에 관한 추가 세부 사항은 WO 2020/169850 A1의 실시예 1에 개시되어 있으며, 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1136] **실시예 2 - 고순도의 5-MeO-DMT의 제조**

[1137] 5-MeO-DMT(2.0 g)를 MTBE(4 mL, 2.0 부피)에 35 내지 40 ℃에서 용해한 다음 30분 동안 실온까지 냉각하였다. 실온에서 50분 동안 교반한 후 결정화가 관찰되지 않았으므로 배치 온도를 30분 동안 7 내지 12 ℃까지 낮추었다. 7 내지 12 ℃에서 10분 동안 교반한 후 결정화가 발생하였다. 그 다음 배치를 7 내지 12 ℃에서 1시간 동안 교반한 후 여과하였다. 7 내지 12 ℃에서 MTBE(1 mL, 0.5 부피)로 세척한 후 배치를 진공하에서 3.5시간 동안 건조하여 1.02 g(50% 회수율)의 연주황색 고체를 수득하였다. 단리된 고체는 WO 2020/169850 A1에 기재된 바와 같이 HPLC로 순도에 대해 분석하였다. 순도는 99.74 면적%로 확인되었다.

[1138] 분석 결과는 개별 불순물 수준이 0.10 면적% 미만임을 추가로 나타낸다. 샘플의 용매 분석은 17 ppm의 MTBE 수준을 나타내었다.

[1139] **실시예 3 - 5-MeO-DMT 브로민화수소산 염의 제조**

[1140] 5-MeO-DMT HBr을 100 mg 규모로 제조하였다.

[1141] 5-MeO-DMT 유리 염기를 아이소프로필 아세테이트(10 부피)와 배합하고, 생성된 5-MeO-DMT 용액을 50 ℃까지 가열하였다. HBr(에탄올 중 1 M, 1 당량)을 단일 분취물에 넣었다. 혼합물을 온도에서 유지하고 3시간 동안 평형화하였다.

[1142] 1시간 후, 현탁액이 형성되었다. 마지막으로 현탁액을 실온까지 냉각하고, 18시간 동안 평형화하였다. 고체를 여과로 단리하고, 40 ℃에서 18시간 동안 진공 건조하였다.

[1143] 미백색 결정질 물질을 수득하였다.

[1144] 이 염은 174 ° C의 녹는점을 가지며, Cu Kα 방사선을 사용하여 측정 시 14.5° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 16.7° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 17.0° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 20.6° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 20.7° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 21.4° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 24.2° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 24.8° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 25.3° 2Θ ± 0.2° 2Θ; 27.4° 2Θ ± 0.2° 2Θ에서 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[1145] **실시예 4 - 사후 인간 뇌막 표본에서 중앙 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 억제 상수 결정**

[1146] 본 시험에서, 각각 해마 및 전두엽 피질에서부터의 사후 인간 뇌 조직에서 5-HT1A 및 5-HT2A 수용체에 대한 세 가지 환각약물 시험 화합물(사일로신, DMT 및 5-MeO-DMT)의 친화도를 방사성 리간드 결합 기술을 사용하여 결정하였다.

[1147] 인간 뇌 샘플은 Edinburgh Sudden Death Brain Bank에서 얻었다. 모든 공여자는 이전에 혼수 상태, 정신 또는 신경 장애의 병력이 없고 사후 간격이 72시간 이하인 65세 미만의 급사자였다.

[1148] **사후 인간 해마에서 5-HT1A 수용체에 대한 결합**

[1149] 해마를 모터 구동 테플론 막자(120 rpm에서 12회 스트로크)를 사용하여 얼음 냉각된 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 1,000 g에서 10분 동안 원심분리하여 마이엘린 및 세포 파편을 제거하였다. 상청액을 얼음 위에 보관하고, 펠릿을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 합하고, 밀폐형 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 얼음 냉각된 막 준비 완충액(1:100 w/v)에서 희석하고 20,500 g에서 10분간 원심분리하였다. 펠릿을 얼음 냉각된 막 준비 완충액에 재현탁하고, 37 ℃에서 10분 동안 인큐베이션시킨 후 20,500 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 펠릿을 재현탁하고, 조직을 세척하기 위해 마지막으로 원심분리하였다(20,500 x g, 10분 동안). 그런 다음 생성된 펠릿을 얼음 냉각된 검정 완충액에서 3.125 mg 습윤 조직 중량/ml에 동등한 조직 농도로 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4 ℃에서 수행하였다. 막 준비 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$ 및 0.1% 아스코브산으로 이루어졌다.

검정 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7, 4 mM $CaCl_2$, 0.1% 아스코브산 및 10 μM 파르길린으로 이루어졌다.

[1150] 포화 결합 분석을 위해, 해마 막(400 μl; 1.25 mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.075~9.6 nM의 [^{3}H]8-OH-DPAT 50 μl 및 검정 완충액(전체 결합) 50 μl 또는 1 μM WAY 100635(비특이적 결합) 50 μl와 함께 25 ℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다. 세척 완충액은 50 mM 트리스, pH 7.7로 이루어졌다.

[1151] 변위 검정에서, 해마 막(400 μl; 1.25 mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.6 nM의 [^{3}H]8-OH-DPAT 50 μl와 검정 완충액(전체 결합) 50 μl 또는 1 μM WAY 100635(비특이적 결합) 50 μl 또는 1 내지 10000 nM의 열 가지 농도 중 하나의 시험 화합물 중 하나의 50 μl와 함께 25 ℃에서 30분 동안 인큐베이션시켰다.

[1152] Skatron 세포 수거기를 사용하여 0.5% 폴리에틸렌이민(polyethylenimine, PEI)에 미리 담가 둔 Skatron 11731 필터를 통해 진공 여과하여 막 결합 방사능을 회수하였다. 필터를 얼음 냉각된 세척 완충액(세척 설정 0,9,9)으로 빠르게 세척하고 액체 섬광 계수(1 ml Packard MV Gold 섬광체)에 의해서 방사능을 측정하였다.

[1153] 특정 결합의 50%를 억제하는 데 필요한 화합물 농도(IC_{50}) 및 힐 기울기[Hill Slope]를 비선형 회귀를 사용하여 계산하였다. 리간드 고갈을 허용하는 단일 부위 결합 모델을 사용하여 K_i를 계산하였다.

[1154] **사후 인간 전두엽 피질에서 5-HT2A 수용체에 대한 결합**

[1155] 전두엽 피질을 모터 구동 테플론 막자(120 rpm에서 12회 스트로크)를 사용하여 얼음 냉각된 0.25 M 수크로스(1:30 w/v)에서 균질화하였다. 1,000 g에서 10분 동안 원심분리하여 마이엘린 및 세포 파편을 제거하였다. 상청액을 얼음 위에 보관하고, 펠릿을 0.25 M 수크로스(1:15 w/v)에서 재균질화하고 750 g에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액을 합하고, 밀폐형 유리/테플론 균질화기(12회 스트로크, 800 rpm)를 사용하여 균질화된 얼음 냉각된 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액, pH 7.4(1:100 w/v)에서 희석하고 20,500 g에서 10분간 원심분리하였다. 조직을 세척하기 위해 펠릿을 2회 더 원심분리하였다(20,500 x g, 10분 동안). 그런 다음 생성된 펠릿을 얼음 냉각된 50 mM 트리스-HCl 검정 완충액, pH 7.4에서 10 mg 습윤 조직 중량/ml에 동등한 조직 농도로 재현탁하였다. 모든 원심분리는 4 ℃에서 수행하였다.

[1156] 포화 결합 분석을 위해, 전두 피질 막(400 μl; 4 mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.00625~0.8 nM [^{3}H]MDL-100,907의 50 μl 및 검정 완충액 50 μl 또는 10 μM 케탄세린(비특이적 결합) 50 μl와 함께 25 ℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다. 검정 및 세척 완충액은 50 mM 트리스-HCl 완충액 pH 7.4로 이루어졌다.

[1157] 변위 검정에서, 전두 피질 막(400 μl; 4 mg 습윤 조직 중량/튜브와 동등함)을 0.1 nM [3H]MDL-100,907의 50 μl와 검정 완충액(전체 결합) 50 μl 또는 10 μM 케탄세린(비특이적 결합) 50 μl 또는 1 내지 10000 nM의 열 가지 농도 중 하나의 시험 화합물 중 하나의 50 μl와 함께 25 ℃에서 60분 동안 인큐베이션시켰다.

[1158] 막 결합 방사능을 회수하고 위와 같이 결정하였다. 데이터 분석 또한 위와 같았다.

[1159] **결과**

[1160] 사후 인간 뇌 조직에서 얻은 해마 막에서 5-HT1A 수용체에 대한 [^{3}H]8-OH-DPAT의 해리 상수(K_d 값)를 세 명의 공여자 각각에 대해 측정하였다. 수득된 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.51, 0.28 및 0.52 nM이었다.

[1161] 사일로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 48, 38 및 1.80 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근접하는 힐 기울기를 제공하였는데, 이는 단부위 결합 모델을 시사한다.

[1162] 사후 인간 뇌 조직에서 얻은 전두 피질 막에서 5-HT2A 수용체에 대한 [^{3}H]MDL-100,907의 해리 상수(K_d 값)를 세 명의 공여자 각각에 대해 측정하였다. 수득된 해리 상수(K_d 값)는 각각 0.11, 0.08 및 0.08 nM이었다.

[1163] 사일로신, DMT 및 5-MeO-DMT에 대한 평균 억제 상수(K_i 값)는 각각 37, 117 및 122 nM(평균 n=3)이었다. 모든 화합물은 1에 근접하는 힐 기울기를 제공하였는데, 이는 단부위 결합 모델을 시사한다.

[1164] 5-HT1A 수용체에 비해서 5-HT2A에 대한 사일로신, DMT 및 5-MeO-DMT의 선택 비율은 각각 0.78, 3.1 및 68이었다.

[1165] **실시예 5 - 5-MeO-DMT의 독성학적 시험**

[1166] 5-MeO-DMT는 살모넬라 티피무리움(Salmonella typhimurium)의 히스티딘 요구 박테리아 균주 4종(TA98, TA100, TA1535 및 TA1537) 및 대장균[Escherichia coli]의 트립토판 요구 균주 1종(WP2 uvrA pKM101)에서 돌연변이를 유도하지 않았다. 이러한 조건은 래트 간 대사 활성화 시스템(S-9)의 부재 및 존재하에 최대 5000 μg/플레이트(현재 규제 지침에 따른 최대 권장 농도) 농도로 처리하는 것을 포함하였다.

[1167] **실시예 6 - 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 약동학 평가**

[1168] 5-MeO-DMT의 약동학 특성을 조사하기 위해서, 각각 8명의 대상씩 세 개의 그룹을 형성하였다. 대상에게 흡입을 통해서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 또는 18 mg의 단일 용량을 투여하였다. 투여하고 1; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30; 45분 및 1; 1.5; 2; 3; 4시간 후에 혈액 샘플을 채취하였다.

[1169] 5-MeO-DMT 농도는 LC-MS/MS를 사용하여 측정하였다. 각 개인에 대한 농도 대 시간 그래프의 대수 분석을 통해 PK 매개변수를 생성하였다. 분석은 소프트웨어 Phoenix WinNonlin 6.3을 사용하여 수행하였다.

[1170] 세 그룹에 대해 수득한 Cmax 중앙값은 11.85 ng/ml(6 mg 그룹), 22.90 ng/ml(12 mg 그룹) 및 38.45 ng/ml(18 mg 그룹)이었다.

[1171] 하기 표 1은 표시된 시점에 대해 결정된 Cmax에 대한 중앙 백분율 혈장 농도를 나타낸다.

표 1

[1172]

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

[1173] 상향적정에 의존하는 투여 계획에 대해 약동학 측정도 수행하였다. 상당히 유사한 결과를 얻었다.

[1174] 5-MeO-DMT 대사산물인 부포테닌에 대한 혈중 농도를 또한 측정하였다. 소수의 샘플에서만 농도가 정량화의 하위 수준[lower level of quantification, LLOQ](25 pg/ml)을 초과하였다. 15분 이후부터 부포테닌 농도는 항상 LLOQ보다 낮았다.

[1175] 상향적정 계획을 투여받은 대상을 포함한 경우 상당히 유사한 관찰이 이루어졌다.

[1176] **실시예 7 - TRD를 앓고 있는 환자에서의 임상 시험**

[1177] 본원에 기재된 바와 같이 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 1/2상 임상 시험을 치료 저항성 주요 우울 장애[TRD]를 갖는 환자에서 완료하였다. 이 시험은 두 부분으로 설계되었다. A 부분은 두 가지 용량 수준[12 mg(n = 4) 및 18 mg(n = 4)]을 사용하는 공개 단일군 단회 용량 1상 시험이었다. B 부분은 5-MeO-DMT를 사용하여 환자 내 용량 증가와 함께 개별화된 투여 용법을 적용하는 공개 단일군 2상 시험이었다. 환자(n = 8)는 하루에 적어도 1회 내지 최대 3회(6 mg, 12 mg 및 18 mg)의 5-MeO-DMT를 투여받았으며, 이전에 투여된 용량에서 최고 경험이 달성되지 못한 경우에만 더 높은 용량이 투여되었다. A 부분의 일차 평가변수는 TRD 환자에서 5-MeO-DMT의 단회 투여의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. B 부분의 일차 평가변수는 투여 후 7일 차에 완화된 환자의 비율로 평가되는 우울증의 중증도에 대한 효과를 평가하는 것이었고, 완화는 MADRS 총점이 10점 이하인 것으로 정의된다.

[1178] A 부분에서, 두 그룹(12 mg 및 18 mg)의 환자 4명 중 3명은 적어도 한 번의 ADR을 경험하였으며, 이들 모두는 모두 경미하였고 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1179] 12 mg 그룹에서 환자 네 명 중 두 명(50%) 및 18 mg 그룹에서 환자 네 명 중 한 명(25%)은 투여 후 7일 차에 MADRS 완화를 나타내었고, 18 mg 그룹에서 추가로 환자 한 명(25%)이 투여 후 7일 차에 MADRS 임상 반응을 나타내었다. 7일 차에 기준선에서의 평균 MADRS 변화는 12 mg 그룹에서 -21.0(-65%)이고 18 mg 그룹에서 -12.8(-

41%)이었다.

[1180] B 부분에서 여덟 명 중 일곱 명(87.5%)이 적어도 하나의 ADR을 경험하였다. 모든 ADR은 자발적으로 해결되었다. SAE는 보고되지 않았다.

[1181] 여덟 명 중 일곱 명(87.5%)이 7일 차에 MADRS 완화를 달성하면서 일차 평가변수를 충족하였다($p < 0.0001$). 7일 차에 기준선에서의 평균 MADRS 변화는 24.4(76%)였다.

[1182] A 부분 또는 B 부분에서 안전성 실험실 분석, 활력 징후, 정신과적 안전성 평가 또는 인지 기능 측정에서 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았다.

[1183] 결과를 아래 표에 요약한다.

[1184]

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

[1185] 표 2-A 일일내 개별화된 투여 용법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 마지막 용량 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후 평가.

[1186]

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

[1187] 표 2-B 일일내 개별화된 투여 용법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일 차의 평가.

[1188]

척도 항목	척도	기준선 IDR	7일 차	7일 차의 개선	개선율
수면 감소	MADRS	25	9	16	64.00%
집중력 장애	MADRS	30	9	21	70.00%
무기력	MADRS	27	3	24	88.89%
감정 불능	MADRS	36	6	30	83.33%
내면의 긴장	MADRS	26	12	14	53.85%
비관적인 생각	MADRS	28	3	25	89.29%
자살 생각	MADRS	11	3	8	72.73%
죄책감	BPRS	34	10	24	70.59%
긴장	BPRS	16	10	6	37.50%
불안	BPRS	37	17	20	54.05%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	15	8	7	46.67%

[1189] 표 2-C 일일내 개별화된 투여 용법[IDR]에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 IDR 그룹의 모든 환자(n=8)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일 차의 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	2/3 시간	2/3시간 후의 개선	개선율
집중력 장애	MADRS	16	7	9	56.25%
무기력	MADRS	16	10	6	37.50%
감정 불능	MADRS	16	9	7	43.75%
내면의 긴장	MADRS	13	2	11	84.62%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	3	5	62.50%
죄책감	BPRS	18	9	9	50.00%
긴장	BPRS	14	9	5	35.71%
불안	BPRS	25	11	14	56.00%
정서적 위축	BPRS	13	11	2	15.38%
둔화된 정동	BPRS	11	8	3	27.27%

[1190]

[1191] 표 3-A 12 mg 투여 용법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 용량 투여 2시간(MADRS) 또는 3시간(BPRS) 후 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	1일 차	1일 차의 개선	개선율
수면 감소	MADRS	12	10	2	16.67%
집중력 장애	MADRS	16	2	14	87.50%
무기력	MADRS	16	0	16	100.00%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	3	10	76.92%
비관적인 생각	MADRS	16	7	9	56.25%
자살 생각	MADRS	8	5	3	37.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
정서적 위축	BPRS	13	8	5	38.46%
둔화된 정동	BPRS	11	6	5	45.45%

[1192]

[1193] 표 3-B 12 mg 투여 용법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 1일 차의 평가.

척도 항목	척도	기준선 12 mg	7일 차	7일 차의 개선	개선율
수면 감소	MADRS	12	6	6	50.00%
집중력 장애	MADRS	16	3	13	81.25%
무기력	MADRS	16	3	13	81.25%
감정 불능	MADRS	16	1	15	93.75%
내면의 긴장	MADRS	13	5	8	61.54%
비관적인 생각	MADRS	16	8	8	50.00%
자살 생각	MADRS	8	7	1	12.50%
죄책감	BPRS	18	5	13	72.22%
긴장	BPRS	14	6	8	57.14%
불안	BPRS	25	6	19	76.00%
정서적 위축	BPRS	13	6	7	53.85%
둔화된 정동	BPRS	11	5	6	54.55%

[1194]

[1195] 표 3-C 12 mg 투여 용법에 배정된 환자에 대한 관련 MADRS 및 BPRS 항목에 대해 기록된 점수. 항목 점수는 12 mg 그룹의 모든 환자(n=4)에 대한 개별 환자 점수의 합계를 나타낸다. 7일 차의 평가.

[1196] **실시예 8 - 산후 우울증 환자에게 흡입을 통해서 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[1197] 단일군 공개 임상 시험에 임상적으로 진단된 산후 우울증[PPD]을 앓는 성인 여성 환자 15명을 참여시킬 것이다.

[1198] 환자는 증발 후 흡입을 통해 하루 개별화된 5-MeO-DMT 투여 용법을 받을 것이다.

[1199] 특히, 환자는 0일 차에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다. 6 mg, 12 mg 및 18 mg.

[1200] 1. 모든 환자는 5-MeO-DMT 6 mg의 초기 용량을 투여받을 것이다.

[1201] 2. 제2 용량(12 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1202] a. 6 mg 용량 후 최고 경험(총점 ≥ 75점)에 도달하지 못한 경우,

[1203] b. 시험자의 판단에 따라 6 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,

[1204] c. 이전 용량의 임의의 정신 활성 효과[psychoactive effect, PsE]가 가라앉은 경우,

[1205] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량[forced expiratory volume in one second, FEV1]이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 시험자의 판단에 따라 임상적으로 유의미하지 않은 경우.

[1206] 3. 마찬가지로, 제3 용량(18 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1207] a. 12 mg 용량 후 최고 경험(총점 ≥ 75점)에 도달하지 못한 경우,

[1208] b. 시험자의 판단에 따라서 12 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우,

[1209] c. 이전 용량의 임의의 PsE가 가라앉은 경우, 및

[1210] d. 투여 전 활력 매개변수 및 1초 강제 호기량[FEV1]이 정상 범위에 있거나, 정상 범위를 벗어나더라도 시험자의 판단에 따라 임상적으로 유의미하지 않은 경우.

[1211] 환자는 투여 후 최고의 환각 경험(환자가 채점한 시각적 아날로그 척도, PE 척도에 기초함), 진정 및 다른 평가 변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.

[1212] 임상 시험 참여를 고려하는 모든 환자는 다음 기준을 충족해야 한다.

[1213] 1. 여성이고 스크리닝 검사 시 연령 범위가 18세 내지 45세(이들 값 포함)이다.

[1214] 2. 스크리닝 검사 시 체질량 지수[body mass index, BMI]가 18.5 내지 35 kg/m^2(이들 값 포함)이다.

[1215] 3. 임상 시험 정신과 의사 또는 등록 심리학자에 의해서 평가되는 PPD에 대한 시험 기준을 충족한다.

[1216] a. 간이 국제 신경정신학적 면담[Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI]에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애의 진단, 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병.

[1217] b. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 총점 28점 이상.

[1218] 6.스크리닝 검사 시 수유를 중단했어야 함, 또는 스크리닝 검사 시에도 수유 중이거나 모유 수유 중인 경우 0일 차에 시험 약물을 투여하기 직전부터 마지막 투여 후 24시간까지 모유 수유를 일시적으로 중단하고, 필요 시 해당 24시간 동안 모유를 모두 유축하여 폐기해야 하지만, 모유 수유를 다시 시작하기 전에 마지막 투여 후 2.5시간 및 마지막 투여 후 24시간에 유축/폐기를 포함할 필요가 있다는 것에 동의해야 한다.

[1219] 4. 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 및 투여 후 90일 동안 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나 매우 효과적인(실패율 < 1%) 의학적으로 인정된 피임법을 사용하는 데 동의해야 한다. 환자는 스크리닝 검사 시 및 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[1220] 5. 7일 차에 시험이 끝난 후까지 다른 항우울제 또는 불안 치료제의 시작을 연기할 의향이 있으며 시험 기간 동안 임의의 심리요법을 변경하지 않는 데 동의한다.

[1221] 다음 주요 제외 기준 중 어느 것이라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1222] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 양극성 장애, 조증 또는 경조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 있다는 진단을 현재 또는 이전에 받은 경우이다.

[1223] 2. 현재 또는 이전에 진단된 양극성 장애, 정신병적 장애 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애(MDD 포함)가 있는 직계 가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1224] 3. 임상 정신과 의사 또는 등록된 심리학자의 판단 시에, 병력, 정신과적 평가 및 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도[Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS]에 기초한 자살 생각 및 자살 행동 평가에 기초한 상당

한 자살 위험이 있다.

[1225] 4. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 약물을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).

[1226] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 산화효소 억제제[monoamine oxidase inhibitor, MAOI] 활성이 있는 임의의 다른 약물을 복용하였다.

[1227] 6. 시험자의 판단에 따라 이전에 환각제 또는 환각 약물(예를 들어, 사일로사이빈, 사일로시베속[*Psilocybe* spp.] 버섯, 5-MeO-DMT, DMT, 아야와스카, LSD, 메스칼린)에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.

[1228] 7. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사유가 있다.

[1229] 8. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태[예를 들어, 중증 감염, 폐질환, 비조절성 고혈압, 임신 중 또는 산후 기간에 새로 발생한 임신성 고혈압 장애(예를 들어, 임신성 고혈압, 전자간증-자간증, 중첩된 전자간증), 비조절성 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)]가 있다.

[1230] 9. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.

[1231] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 신체 검사, 활력 징후, ECG 또는 임상 병리검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.

[1232] 11. 스크리닝 검사 시 또는 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신 중이거나 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 90일까지 임신 계획이 있는 환자.

[1233] 12. 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 DSM-5 약물 또는 알코올 사용 장애가 있는 환자.

[1234] 이 시험의 일차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg을 하루 개별화된 투여 용법의 항우울 효과의 시작 및 7일 지속성을 결정하는 것이다.

[1235] 이차 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 항우울 효과, 항불안 효과, 모성 행동에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과[PsE]의 강도 및 지속 시간, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.

[1236] 탐구적 목적은 PPD가 있는 성인 여성 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 IDR을 투여한 후, 모유, 혈액 및 소변에서 5-MeO-DMT 및 대사산물인 부포테닌 및 5-메톡시인돌-3-아세트산[5-methoxyindole-3-acetic acid, 5-MIAA]의 양을 LC/MS/MS로 측정하여 결정하는 것이다(필요에 따라 대사산물 식별 스크리닝 검사를 수행할 수 있다).

[1237] 시험의 일차 평가 변수는 7일 차에 평가한 MADRS의 기준선에서 변화한 것에 의해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.

[1238] 이차 평가 변수는 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 포함한다.

[1239] • 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.

[1240] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 완화(MADRS ≤ 10)에 도달한 환자의 비율;

[1241] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1242] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 반응자(MADRS 총점의 기준선에서 ≥ 50% 감소)의 비율;

[1243] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일 차에 전반적 임상 인상 중증도 척도[CGI-S];

[1244] • 7일 차까지 바킨 모성 기능 지수[BIMF] 총점 및 하위 척도 점수의 기준선에서의 변화에 의해 평가된 모성 행동에 대한 효과;

[1245] • 시험 전날(-1일 차), 마지막 시험 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 0일 차 저녁 및 1일 차 및 7일 차에 채취한 모유에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1246] • 시험 전날(-1일 차), 마지막 시험 약물 투여 1시간 후, 퇴원 시, 1일 차 및 7일 차에 채취한 혈액에서 5-MeO-DMT 및 부포테닌의 노출;

[1247] • 다음에 의해서 평가되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.

[1248] o 치료 유발 이상 사례[treatment-emergent adverse event, TEAE]의 보고;

[1249] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가, 최대 유량 호흡측정의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1250] o 각각의 투여 후(PsE가 가라앉을 때 및 각각의 시험 약물 투여 60분 후) 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(개정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation scale, MOAA/S]);

[1251] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[Clinician Administered Dissociative States Scale, CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1252] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1253] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 C-SSRS의 기준선에서의 변화;

[1254] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1255] • PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;

[1256] o 최고 경험[PE] 척도[PES]를 사용하여 PE의 달성(PES 총점 ≥ 75점)을 평가하는 PsE 평가;

[1257] o 도전적 경험 설문지[Challenging Experience Questionnaire, CEQ];

[1258] o 신비 체험 설문지[MEQ-30];

[1259] • 시험 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간(시험자 및 환자 채점)으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 지속 기간;

[1260] 정신과 의사에 의해서 진단된 산후 우울증을 앓는 환자 한 명이 지금까지 임상 시험에 모집되었다. 진단은 임신 이후에서 산후 첫 4주 이내에 시작되는 출산전후 발병 간이 국제 신경정신학적 면담[MINI](v7.0.2)에 의해 확인된, 정신병적 특징이 없는 주요 우울 장애였다. 환자는 셋째 아이를 낳은 후 산후 우울증으로 진단되었다. 환자는 계획된 모든 방문 일수를 완료하였다. 흡입 절차는 환자가 적절하게 수행하였고 흡입 관련 이상 사례 없이 내약성이 양호하였다.

[1261] **결과**

[1262] 5-MeO-DMT 투여 직후 심박수 및 혈압이 일시적으로 임상적으로 관련성이 없는 수준으로 증가한 것을 제외하면, 다른 중요한 활력 매개변수의 변화는 발생하지 않았다. ECG(투여 3시간 후) 및 안전성 실험실 분석(7일 차), CADSS(3시간, 1일 차 및 7일 차) 평가는 주목할 만한 것이 없었다. 보고된 몇몇 이상 사례(경련성 좌측 복통 및 두통, 둘 다 0일 차)는 경미하고 단기간 지속되었으며 시험이 끝날 때까지 자연스럽게 해결되었다.

[1263] 환각 경험의 강도와 관련하여, 6 mg의 명목 용량에 노출되었을 때 달성된 PES 점수 기록은 17.3이었다. 이 점수는 개별화된 투여 용법의 설계에 따라 12 mg의 더 높은 후속 용량의 투여로 진행해야 할 필요성을 나타낸다. 이 용량에 대해 달성된 PES 점수는 ≥ 75인 85.7이었는데, 이는 이 환자에 대해서 최고 환각 경험의 발생 및 IDR의 완료를 나타내었다.

[1264] 중요하게는, 환자는 약물 투여 2시간 후인 가장 빠른 평가 시점에 MADRS로 평가되는 경우 우울 증상이 크게 개선되었다고 보고하였으며, 그 효과는 시간이 지나도 유지되었다(표 4). 환자는 또한 MADRS 반응(기준선에서의 적어도 50% 개선) 및 MADRS 완화(MADRS 총점 10점 이하)에 대한 표준 기준을 충족하였다.

표 4

MADRS/BPRS 점수표

척도 항목	기준선	2시간 (MADRS), 퇴원 (BPRS)	1일 차	7일 차	개선		
					2시간; 퇴원	1일 차	7일 차
MADRS							
보고된 슬픔	4	0	0	0	4	4	4
겉으로 드러난 슬픔	5	0	0	0	5	5	5
내면의 긴장	5	0	0	1	5	5	4
수면 감소	5	5	0	0	0	5	5
식욕 감소	0	0	0	0	0	0	0
집중력 장애	0	0	0	0	0	0	0
무기력	3	0	0	0	3	3	3
감정 불능	3	0	0	0	3	3	3
비관적인 생각	4	0	0	0	4	4	4
자살 생각	0	0	0	0	0	0	0
MADRS 총점	**29**	**5**	**0**	**1**	**24**	**29**	**28**
BPRS							
신체적 염려	6	1	1	1	5	5	5
불안	7	1	1	1	6	6	6
정서적 위축	5	1	1	1	4	4	4
개념적 와해	1	1	1	1	0	0	0
죄책감	6	1	1	1	5	5	5
긴장	6	1	1	1	5	5	5
반복적 행동 및 자세	1	1	1	1	0	0	0
과대성	1	1	1	1	0	0	0
우울한 기분	6	1	1	1	5	5	5
적대감	1	1	1	1	0	0	0
의심	1	1	1	1	0	0	0
환각 행동	1	1	1	1	0	0	0
운동지체	1	1	1	1	0	0	0
비협조성	1	1	1	1	0	0	0
이상한 사고 내용	1	1	1	1	0	0	0
둔화된 정동	1	1	1	1	0	0	0
흥분성	2	1	1	1	1	1	1
지남력 장애	1	1	1	1	0	0	0

[1265]

[1266] 특히 여러 MADRS 항목에서 상당한 개선이 나타났다. 항목은 표 4에 약술되어 있다. 일부 항목에 대한 환자의 기준선 점수는 증상(식욕 감소, 집중력 장애, 자살 생각)의 부재를 반영하는 반면, 심각한 증상(예를 들어, 수면 감소, 내면의 긴장)을 반영하는 점수가 있는 항목은 현저한 개선을 보였다.

[1267] 유사하게, 신체적 염려, 불안, 정서적 위축, 죄책감 및 긴장을 포함한 여러 BPRS 항목에서도 개선이 보였다.

[1268] 또한 모성 기능 개선이 표 5에 약술된 바와 같이 7일 차에 기록된 BIMF 점수의 개선에 의해 입증되었으며, 총점은 (가능한 총 120점 중에서) 92점에서 105점으로 14% 개선되었다.

[1269] Barkin 등에 의해서 정의된 바와 같이 모성 기능의 여러 기능 영역을 또한 평가하였다. 각각의 기능 영역의 개선을 표 6에 더 자세히 약술한다.

[1270] 여기서 자기 돌봄, 심리적 행복 및 관리에서 주목할 만한 개선이 달성되었으며, 개선율은 18%(관리)에서 (44%),% (자기 돌봄)까지 다양하였다. 이러한 개선은 MADRS로 평가한 우울 항목의 개선과 모성 기능 개선 간의 관계를 강화한다.

[1271] 환자는 치료 전에 이미 비교적 높은 점수를 받았다는 것을 주목하기 바란다. 일부 기능 영역에서, 점수는 최댓값 또는 이에 가까웠기 때문에(표 6 참조), 요법에 의한 개선에 대한 범위가 제한되었다.

표 5

BIMF 점수표

번호	BIMF 항목			
		0일 차	7일 차	Δ (7일 차)
1	나는 좋은 엄마이다	6	6	0
2	나는 쉬었다고 느낀다	0	2	2
3	나는 아기에게 수유하기로 선택한 방식(젖병 또는 모유 수유 중 하나, 또는 둘 다)에 편안하다	6	6	0
4	아기와 나는 서로를 이해한다	5	5	0
5	나는 긴장을 풀고 아기와 함께 시간을 즐길 수 있다	5	6	1
6	나는 휴식이 필요할 때 아기를 돌봐주는 신뢰할 수 있는 사람들이 내 삶에 있다	6	6	0
7	나는 신뢰하는 친구 또는 친척이 아기를 돌보도록 허용하는 데 편안하다(아기의 아빠 또는 배우자를 포함할 수 있음)	6	6	0
8	나는 성인과 충분히 상호 작용한다	6	6	0
9	나는 다른 사람들에게 충분한 격려를 받고 있다	5	6	1
10	나는 아기를 돌볼 때 내 감정(본능)을 신뢰한다	5	6	1
11	나는 매주 약간의 시간을 내어 나 자신을 위해 무언가를 한다	5	6	1
12	나는 아기의 신체적 필요(수유, 기저귀 갈기, 병원 예약)를 잘 돌보고 있다	6	6	0
13	나는 신체적 필요(식사, 샤워 등)를 잘 돌보고 있다	4	5	1
14	나는 아기의 건강과 행복에 대해 좋은 결정을 내린다	6	6	0
15	아기와 나는 일상에 익숙해지고 있다	5	6	1
16	나는 다른 사람들이 (엄마로서) 나를 어떻게 판단하는지 걱정한다	3	5	2
17	나는 아기를 돌보고 다른 책임들도 잘 맡을 수 있다	5	5	0
18	불안 또는 걱정이 종종 내 모성 능력을 방해한다	2	5	3
19	시간이 지날수록 나는 아기를 돌보는 데 점점 나아지고 있다	0	1	1
20	나는 새로운 엄마로서 내가 하는 일에 만족한다	6	5	-1
	총점	**92**	105	13

[1272]

표 6

BIMF 기능 영역 점수표

기능 영역	관련 BIMF 항목	점수				
		가능한 최댓값	0일 차	7일 차	Δ (7일 차)	개선 %
자기 돌봄	2, 11, 13	18	9	13	4	44.44%
육아	12, 14	12	12	12	0	0.00%
모자 상호 작용	4, 5, 15	18	15	17	2	13.33%
심리적 행복	1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 16, 18, 20	60	44	53	9	20.45%
사회적 지원	6, 8, 9	18	17	18	1	5.88%
관리	7, 11, 13, 14, 17, 18	36	28	33	5	17.86%
적응	17, 19	12	5	6	1	20.00%

[1273]

[1274] 요약 및 결론

[1275] A. 흡입을 통해 투여된 5-MeO-DMT 6 mg, 이어서 5-MeO-DMT 12 mg의 개별화된 투여 용법은 내약성이 양호하였고, 산후 우울증으로 정식으로 진단된 환자에서 놀랍고 매우 유의미한 임상 반응을 유도하였다.

[1276] B. 임상 반응은 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 빠르게 일어난다. 이러한 빠른 발현은 이례적이고, 삼환식 항우울제, 모노아민 산화효소 억제제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제[selective serotonin-reuptake inhibitor, SSRI], 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제[serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI] 등을 포함한 종래의 항우울제 계열에서는 나타나지 않았으며, 이들은 일반적으로 효과가 나타나기까지 4 내지 6주가 걸린다.

[1277] C. 환자는 IDR에 따라 5-MeO-DMT 투여 후 2시간 이내에 임상적 완화를 경험하였다. 이는 산후 우울증에 대한 임의의 승인된 요법 및 또한 모든 이전에 시험된 환각제보다 훨씬 우수하다.

[1278] D. 5-MeO-DMT는 단 한 번만 투여되었고 이 기간 동안 신체에 더 이상 효과적으로 존재하지 않았지만(위 실시예 6의 약동학 데이터 참조) 7일 추적 관찰 기간 동안 상당한 임상 반응이 지속되었다. 이러한 관찰은 5-MeO-DMT의 우수한 임상 프로파일을 뒷받침하며 편리한 투여 간격을 가능하게 한다.

[1279] E. 항우울 효과 외에도, 다른 증상(예컨대, 신체적 염려, 정서적 위축, 불안, 죄책감 및 긴장)을 평가하는 평가 변수가 긍정적인 영향을 받았는데, 이는 다른 정신 질환이 있는 환자에게 5-MeO-DMT를 사용하는 것을 뒷받침한다.

[1280] F. 항우울 효과 외에도, BIMF를 사용하여 평가되는 모성 기능, 예컨대, 자기 돌봄, 심리적 행복 및 관리를 평가하는 평가 변수가 긍정적인 영향을 받았다. 이는 핵심 우울증 증상의 개선을 넘어 PPD를 앓고 있는 환자에 대한 5-MeO-DMT의 추가적 이점을 뒷받침한다.

[1281] 강조된 양태는 5-MeO-DMT가 본 발명에 따라 사용될 때 산후 우울증에 대한 승인된 약리학적 요법 및 이전에 시험된 모든 환각제와 비교하여 상당히 향상된 효능 프로파일을 가지고 있음을 나타낸다.

[1282] 급성 환각 효과의 짧은 지속 시간 및 유리한 안전성 프로파일과 함께, 이러한 데이터는 산후 우울증 환자에서 개선된 정신 활성 요법을 제공하는 기술적 문제가 본 발명에 의해 해결되었음을 나타낸다.

[1283] **실시예 9 - II형 양극성 장애 환자에게 흡입을 통해서 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험**

[1284] 단일군 공개 임상 시험에 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화가 있는 성인 환자 15명을 참여시킬 것이다.

[1285] 현재 항우울 약물을 복용 중인 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약물을 중단하거나 점점 감량해야 한다.

[1286] 환자는 증발 후 흡입을 통해 하루 개별화된 5-MeO-DMT 투여 용법을 받을 것이다.

[1287] 특히, 환자는 투여일(0일 차)에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다. 6 mg, 12 mg 및 18 mg.

[1288] 1. 모든 환자는 5-MeO-DMT 6 mg의 초기 용량을 투여받을 것이다.

[1289] 2. 제2 용량(12 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1290] a. 6 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1291] b. 6 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1292] 3. 마찬가지로, 제3 용량(18 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1293] a. 12 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1294] b. 12 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1295] 환자는 투여 후 전술한 환자가 채점한 PES에 기초하여 최고의 환각 경험, 진정 및 다른 평가 변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.

[1296] 환자의 선택은 하기 주요 포함 기준에 기초한다.

[1297] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임의의 시험 관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명하고 날짜를 적은 서면 동의서를 제공하였다.

[1298] 2. 남성 또는 여성이고 스크리닝 검사 시 연령 범위가 18세 내지 64세(이들 값 포함)이다.

[1299] 3. II형 양극성 장애에 대한 시험 기준을 충족하고, 임상 시험 정신과 의사 또는 등록 임상 심리학자에 의해서 평가되는 주요 우울증 삽화를 경험 중이다.

[1300] a. II형 양극성 장애에 대한 정신장애의 진단 및 통계학적 매뉴얼[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5] 진단 기준을 충족하며, 현재 주요 우울 장애 삽화가 간이 국제 신경정신학적 면담[MINI]에 의해 확인됨;

[1301] b. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 총점 24점 이상;

[1302] 4. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 영 조증 평가 척도[Young Mania Rating Scale, YMRS] 총점 8점 이하;

[1303] 5. 임상 시험 기간 동안 심리요법을 변경하지 않고 새로운 정신 활성 의약을 복용하지 않기로 동의한다.

[1304] 6. 여성 환자는 수술적으로 불임[자궁적출술, 나팔관 결찰술 또는 양측 난소적출술(스크리닝 검사 6개월 전)]이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후이거나 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나, 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 그리고 투여 후 90일 동안 양측 나팔관 결찰술/폐색, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁내 장치(호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 매우 효과적인(실패율 < 1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하고, 스크리닝 검사 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고, 시험 전날(-1일)에 소변 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[1305] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(즉, 살정제가 함유된 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투여 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[1306] 다음 주요 제외 기준 중 어느 것이라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1307] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 I형 양극성 장애, 조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 있다는 진단을 현재 또는 이전에 받은 경우이다.

[1308] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병적 장애, I형 양극성 장애, 또는 정신병적 특징이 있는 MDD가 있는 직계 가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1309] 3. (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 검사 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 명시된 자살 생각; 또는 (b) 지난 1년 이내에 자살 행동; 또는 (c) 임상 면담 동안 상당한 자살 위험의 임상 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내의 비자살적 자해에 의해서 명백히 나타난 상당한 자살 위험이 있다.

[1310] 4. 투여 전 7일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).

[1311] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 산화효소 억제제[MAOI] 활성이 있는 약물을 복용하였다.

[1312] 6. 투여 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 기분 안정제 요법(예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제)을 받은 적이 있거나 스크리닝 검사 시 기분 안정제 요법을 받거나 시험 중에 (시험자의 판단에 따라) 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상된다.

[1313] 7. 시험자의 판단에 따르면 이전에 환각제 또는 환각 약물에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.

[1314] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사유가 있다.

[1315] 9. 시험자의 판단에 따라 시험 결과의 해석을 방해할 수 있거나, 환자에 대한 건강 위험을 초래하거나, 환자를 달리 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태[예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 비조절성 고혈압, 비조절성 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)]가 있다.

[1316] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.

[1317] 11. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않도록 만드는 신체 검사, 활력 징후, 심전도[ECG] 또는 임상 병리검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.

[1318] 12. 스크리닝 검사 시 또는 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신중 또는 수유중이거나, 시

험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 30일까지 임신 계획이 있는 여성 환자.

[1319] 13. 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애(담배 또는 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.

[1320] 이 시험의 일차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 항우울 효과의 시작 및 지속성을 결정하는 것이다. 이차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 6 mg, 12 mg 및 18 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 우울 증상 및 전반적 임상 상태에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과[PsE]의 강도 및 지속 시간, 수면 질에 대한 영향, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.

[1321] 시험의 일차 평가 변수는 7일 차에 평가한 MADRS의 기준선에서 변화한 것에 의해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.

[1322] 이차 평가 변수는 다음을 포함한다.

[1323] • 다음에 의해서 평가되는 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.

[1324] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 완화(MADRS ≤ 10)에 도달한 환자의 비율;

[1325] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1326] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 반응자(MADRS 총점의 기준선에서 ≥ 50% 감소)의 비율;

[1327] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 1일 차 및 7일 차에 CGI-S의 기준선에서의 변화;

[1328] o 1일 차 및 7일 차에 BDRS의 기준선에서의 변화

[1329] • 다음에 의해서 평가되는 흡입을 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.

[1330] o 치료 유발 이상 사례[TEAE]의 보고;

[1331] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 호흡측정 평가의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1332] o 각각의 투여 후(PsE가 가라앉을 때 및 각각의 시험 약물 투여 60분 후) 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(개정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);

[1333] o 조증 또는 경조증의 이상 사례[AE] 발생률(조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가);

[1334] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1335] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1336] o 임상 퇴원 준비 평가[Clinical Assessment of Discharge Readiness, CADR]를 사용하여 0일 차에 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;

[1337] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1338] o 컬럼비아 자살 평가 분류 알고리즘[Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment, C-CASA]에 기초한 C-SSRS 분류.

[1339] • PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;

[1340] o 최고 경험[PE] 척도[PES]를 사용하여 PE의 달성(PES 총점 ≥ 75)을 평가하는 PsE 평가;

[1341] o 도전적 경험 설문지[CEQ];

[1342] o 신비 체험 설문지[MEQ-30].

[1343] • 시험 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 지속 기간;

[1344] • 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]에서 시험 전날(-1일 차)부터 1일 차 및 7일 차까지의 변화에 의해서 평가되는 수면 질에 대한 영향.

[1345] • 시험 전날(-1일 차)부터 0일 차 퇴원, 1일 차, 및 7일 차까지의 변화에 의해 평가되는 인지 결과에 대한 영향:

[1346] o 신속 시각 정보 처리[Rapid visual information processing, RVP] 검사;

[1347] o 언어 인식 기억[Verbal recognition memory, VRM] 검사;

[1348] o 공간 작업 기억[Spatial working memory, SWM] 검사;

[1349] o 숫자 기호 대체 검사[Digit symbol substitution test, DSST].

[1350] **실시예 10 - II형 양극성 장애 환자에게 정맥내 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예상 실시예**

[1351] 임상 시험에 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화가 있는 성인 환자를 참여시킬 것이다.

[1352] 현재 항우울 약물을 복용 중인 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약물을 중단하거나 점점 감량해야 한다.

[1353] 환자는 정맥내 주사를 통해 하루 개별화된 5-MeO-DMT 투여 용법을 받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브로민화수소산 염 및 정맥내 주사용 제제의 형태로 제공할 것이다. 아래 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여 용량은 유리 염기의 중량과 관련되고, 5-MeO-DMT의 브로민화수소산 염에 대한 투여 용량은 동일 몰량이 사용된다고 가정하여 계산될 수 있는 것으로 이해된다.

[1354] 특히, 환자는 투여일(0일 차)에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다. 2 mg, 5 mg 및 8 mg.

[1355] 1. 모든 환자는 5-MeO-DMT 2 mg의 초기 용량을 투여받을 것이다.

[1356] 2. 제2 용량(5 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1357] a. 2 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1358] b. 2 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1359] 3. 마찬가지로, 제3 용량(8 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1360] a. 5 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1361] b. 5 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1362] 환자는 투여 후 전술한 환자가 채점한 PES에 기초하여 최고의 환각 경험, 진정 및 다른 평가 변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.

[1363] 환자의 선택은 하기 주요 포함 기준에 기초한다.

[1364] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임의의 시험 관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명하고 날짜를 적은 서면 동의서를 제공하였다.

[1365] 2. 남성 또는 여성이고 스크리닝 검사 시 연령 범위가 18세 내지 64세(이들 값 포함)이다.

[1366] 3. II형 양극성 장애에 대한 시험 기준을 충족하고, 임상 시험 정신과 의사 또는 등록 임상 심리학자에 의해서 평가되는 주요 우울증 삽화를 경험 중이다.

[1367] a. II형 양극성 장애에 대한 정신장애의 진단 및 통계학적 매뉴얼[DSM-5] 진단 기준을 충족하며, 현재 주요 우울 장애 삽화가 간이 국제 신경정신학적 면담[MINI]에 의해 확인됨;

[1368] b. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 총점 24점 이상;

[1369] 4. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 영 조증 평가 척도[YMRS] 총점 8점 이하;

[1370] 5. 임상 시험 기간 동안 심리요법을 변경하지 않고 새로운 정신 활성 의약을 복용하지 않기로 동의한다.

[1371] 6. 여성 환자는 수술적으로 불임[자궁적출술, 나팔관 결찰술 또는 양측 난소적출술(스크리닝 검사 6개월 전)]이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후이거나 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나, 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 그리고 투여 후 90일 동안 양측 나팔관 결찰술/폐색, 배란을 억제하는 호르몬 피임

제, 자궁내 장치(호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 매우 효과적인(실패율 < 1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하고, 스크리닝 검사 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고, 시험 전날(-1일)에 소변 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[1372] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(즉, 살정제가 함유된 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투여 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[1373] 다음 주요 제외 기준 중 어느 것이라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1374] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 I형 양극성 장애, 조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 있다는 진단을 현재 또는 이전에 받은 경우이다.

[1375] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병적 장애, I형 양극성 장애, 또는 정신병적 특징이 있는 MDD가 있는 직계 가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1376] 3. (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 검사 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 명시된 자살 생각; 또는 (b) 지난 1년 이내에 자살 행동; 또는 (c) 임상 면담 동안 상당한 자살 위험의 임상 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내의 비자살적 자해에 의해서 명백히 나타난 상당한 자살 위험이 있다.

[1377] 4. 투여 전 7일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).

[1378] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 산화효소 억제제[MAOI] 활성이 있는 약물을 복용하였다.

[1379] 6. 투여 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 기분 안정제 요법(예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제)을 받은 적이 있거나 스크리닝 검사 시 기분 안정제 요법을 받거나 시험 중에 (시험자의 판단에 따라) 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상된다.

[1380] 7. 시험자의 판단에 따르면 이전에 환각제 또는 환각 약물에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.

[1381] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사유가 있다.

[1382] 9. 시험자의 판단에 따라 시험 결과의 해석을 방해할 수 있거나, 환자에 대한 건강 위험을 초래하거나, 환자를 달리 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태[예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 비조절성 고혈압, 비조절성 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)]가 있다.

[1383] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.

[1384] 11. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않도록 만드는 신체 검사, 활력 징후, 심전도[ECG] 또는 임상 병리검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.

[1385] 12. 스크리닝 검사 시 또는 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신중 또는 수유중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 30일까지 임신 계획이 있는 여성 환자.

[1386] 13. 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애(담배 또는 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.

[1387] 이 시험의 일차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 항우울 효과의 시작 및 지속성을 결정하는 것이다. 이차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 2 mg, 5 mg 및 8 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 우울 증상 및 전반적 임상 상태에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과[PsE]의 강도 및 지속 시간, 수면 질에 대한 영향, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.

[1388] 시험의 일차 평가 변수는 7일 차에 평가한 MADRS의 기준선에서 변화한 것에 의해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.

[1389] 이차 평가 변수는 다음을 포함한다.

[1390] ▪ 다음에 의해서 평가되는 정맥내 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.

[1391] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 완화(MADRS ≤ 10)에 도달한 환자의 비율;

[1392] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1393] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 반응자(MADRS 총점의 기준선에서 ≥ 50% 감소)의 비율;

[1394] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 1일 차 및 7일 차에 CGI-S의 기준선에서의 변화;

[1395] o 1일 차 및 7일 차에 BDRS의 기준선에서의 변화

[1396] ▪ 다음에 의해서 평가되는 정맥내 주사 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.

[1397] o 치료 유발 이상 사례[TEAE]의 보고;

[1398] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 호흡측정 평가의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1399] o 각각의 투여 후(PsE가 가라앉을 때 및 각각의 시험 약물 투여 60분 후) 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(개정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);

[1400] o 조증 또는 경조증의 이상 사례[AE] 발생률(조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가);

[1401] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1402] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1403] o 임상 퇴원 준비 평가[CADR]를 사용하여 0일 차에 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;

[1404] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1405] o 컬럼비아 자살 평가 분류 알고리즘[C-CASA]에 기초한 C-SSRS 분류.

[1406] ▪ PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;

[1407] o 최고 경험[PE] 척도[PES]를 사용하여 PE의 달성(PES 총점 ≥ 75)을 평가하는 PsE 평가;

[1408] o 도전적 경험 설문지[CEQ];

[1409] o 신비 체험 설문지[MEQ-30].

[1410] ▪ 시험 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 지속 기간;

[1411] ▪ 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]에서 시험 전날(-1일 차)부터 1일 차 및 7일 차까지의 변화에 의해서 평가되는 수면 질에 대한 영향.

[1412] ▪ 시험 전날(-1일 차)부터 0일 차 퇴원, 1일 차, 및 7일 차까지의 변화에 의해 평가되는 인지 결과에 대한 영향:

[1413] o 신속 시각 정보 처리[RVP] 검사;

[1414] o 언어 인식 기억[VRM] 검사;

[1415] o 공간 작업 기억[SWM] 검사;

[1416] o 숫자 기호 대체 검사[DSST].

[1417] **실시예 11 - II형 양극성 장애 환자에게 정맥내 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 임상 시험 - 예상 실시예**

[1418] 임상 시험에 II형 양극성 장애 및 현재 주요 우울증 삽화가 있는 성인 환자를 참여시킬 것이다.

[1419] 현재 항우울 약물을 복용 중인 환자는 시간이 지남에 따라 이러한 약물을 중단하거나 점점 감량해야 한다.

[1420] 환자는 정맥내 주사를 통해 하루 개별화된 5-MeO-DMT 투여 용법을 받을 것이다. 5-MeO-DMT는 이의 브로민화수소산 염 및 정맥내 주사용 제제의 형태로 제공할 것이다. 아래 언급된 5-MeO-DMT에 대한 투여 용량은 유리 염기의 중량과 관련되고, 5-MeO-DMT의 브로민화수소산 염에 대한 투여 용량은 동일 몰량이 사용된다고 가정하여 계산될 수 있는 것으로 이해된다.

[1421] 특히, 환자는 투여일(0일 차)에 5-MeO-DMT를 최대 3회 용량을 투여받을 것이다. 1 mg, 2 mg 및 3 mg.

[1422] 1. 모든 환자는 5-MeO-DMT 1 mg의 초기 용량을 투여받을 것이다.

[1423] 2. 제2 용량(2 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1424] a. 1 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1425] b. 1 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1426] 3. 마찬가지로, 제3 용량(3 mg)은 다음의 경우에만 투여될 것이다.

[1427] a. 2 mg 용량 후 최고 경험(PES 총점 ≥ 75)에 도달하지 못한 경우, 및

[1428] b. 2 mg 용량이 안전하고 내약성이 양호한 경우.

[1429] 환자는 투여 후 전술한 환자가 채점한 PES에 기초하여 최고의 환각 경험, 진정 및 다른 평가 변수에 대해 평가될 것이다. 투여일 후 1일 차 및 7일 차에 추적 관찰 방문이 계획되어 있다.

[1430] 환자의 선택은 하기 주요 포함 기준에 기초한다

[1431] 1. 임상 시험의 특성을 이해하고 임의의 시험 관련 절차를 수행하기 전에 현지 규정에 따라 서명하고 날짜를 적은 서면 동의서를 제공하였다.

[1432] 2. 남성 또는 여성이고 스크리닝 검사 시 연령 범위가 18세 내지 64세(이들 값 포함)이다.

[1433] 3. II형 양극성 장애에 대한 시험 기준을 충족하고, 임상 시험 정신과 의사 또는 등록 임상 심리학자에 의해서 평가되는 주요 우울증 삽화를 경험 중이다.

[1434] a. II형 양극성 장애에 대한 정신장애의 진단 및 통계학적 매뉴얼[DSM-5] 진단 기준을 충족하며, 현재 주요 우울 장애 삽화가 간이 국제 신경정신학적 면담[MINI]에 의해 확인됨;

[1435] b. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 몽고메리-오스버그 우울증 평가 척도[MADRS] 총점 24점 이상;

[1436] 4. 스크리닝 검사 시 및 0일 차에 제1 투여 전 영 조증 평가 척도[YMRS] 총점 8점 이하;

[1437] 5. 임상 시험 기간 동안 심리요법을 변경하지 않고 새로운 정신 활성 의약을 복용하지 않기로 동의한다.

[1438] 6. 여성 환자는 수술적으로 불임[자궁적출술, 나팔관 결찰술 또는 양측 난소적출술(스크리닝 검사 6개월 전)]이거나 지난 2년 동안 무월경을 동반한 폐경 후이거나 완전히 금욕(이성애적 성관계를 완전히 피함)하거나, 5-MeO-DMT 투여 전 30일 동안 그리고 투여 후 90일 동안 양측 나팔관 결찰술/폐색, 배란을 억제하는 호르몬 피임제, 자궁내 장치(호르몬 방출 자궁 내 장치/시스템 포함)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 매우 효과적인(실패율 < 1%) 의학적으로 허용되는 피임법을 사용해야 하고, 스크리닝 검사 시 혈청 임신 검사 결과가 음성이어야 하고, 시험 전날(-1일)에 소변 임신 검사 결과가 음성이어야 한다.

[1439] 7. 남성 환자는 예방적 피임법(즉, 살정제가 함유된 콘돔 또는 금욕)을 사용해야 하며 5-MeO-DMT 투여 후 30일 동안 정자를 기증해서는 안 된다.

[1440] 다음 주요 제외 기준 중 어느 것이라도 충족하는 잠재적 환자는 이 시험 참여에서 제외될 것이다.

[1441] 1. 병력, 정신과적 평가 및 MINI 평가에 기초하여 I형 양극성 장애, 조증 삽화, 정신병적 장애, 주요 우울 장애[MDD] 또는 정신병적 특징이 있는 다른 기분 장애, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애[PTSD], 자폐 스펙트럼 장애, 경계선 인격 장애, 조현병, 망상 장애, 편집성 인격 장애, 조현 정동 장애, 임상적으로 유의미한 지적 장애 또는 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 부적합하게 만드는 임의의 다른 정신과적 동반 질환이 있다는 진단을 현재 또는 이전에 받은 경우이다.

[1442] 2. 현재 또는 이전에 진단된 정신병적 장애, I형 양극성 장애, 또는 정신병적 특징이 있는 MDD가 있는 직계 가족 또는 사촌 이내 친척이 한 명 이상 있다.

[1443] 3. (a) 지난 1년 이내, 스크리닝 검사 기간 동안 또는 기준선에서 C-SSRS의 항목 4 또는 5에 명시된 자살 생각; 또는 (b) 지난 1년 이내에 자살 행동; 또는 (c) 임상 면담 동안 상당한 자살 위험의 임상 평가; 또는 (d) 지난 1년 이내의 비자살적 자해에 의해서 명백히 나타난 상당한 자살 위험이 있다.

[1444] 4. 투여 전 7일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 항우울성 의약을 복용하였다(예외: 플루옥세틴의 경우 마지막 5주 이내).

[1445] 5. 투여 전 14일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 모노아민 산화효소 억제제[MAOI] 활성이 있는 약물을 복용하였다.

[1446] 6. 투여 전 14일(리튬의 경우 28일) 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 기분 안정제 요법(예를 들어, 라모트리진, 발프로산, 비정형 항정신병제)을 받은 적이 있거나 스크리닝 검사 시 기분 안정제 요법을 받거나 시험 중에 (시험자의 판단에 따라) 기분 안정제 요법이 필요할 것으로 예상된다.

[1447] 7. 시험자의 판단에 따르면 이전에 환각제 또는 환각 약물에 대한 중대한 부작용을 경험한 적이 있다.

[1448] 8. 5-MeO-DMT에 대한 알려진 알레르기 또는 과민증 또는 임의의 다른 금기 사유가 있다.

[1449] 9. 시험자의 판단에 따라 시험 결과의 해석을 방해할 수 있거나, 환자에 대한 건강 위험을 초래하거나, 환자를 달리 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 현재 또는 과거의 임상적으로 유의미한 병태[예를 들어, 중증 감염, 중증 폐질환, 비조절성 고혈압, 비조절성 당뇨병, 중증 심혈관 질환, 중증 간 또는 신부전, 중증 뇌 장애(발작 장애, 뇌졸중, 치매, 퇴행성 신경 질환, 수막염, 뇌염 및 의식 상실을 동반한 두부 손상 포함)]가 있다.

[1450] 10. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않게 만드는 임의의 약물 또는 다른 물질을 복용한다.

[1451] 11. 시험자의 판단에 따라 환자를 시험에 적합하지 않도록 만드는 신체 검사, 활력 징후, 심전도[ECG] 또는 임상 병리검사 매개변수에서 임상적으로 유의미한 이상이 있다.

[1452] 12. 스크리닝 검사 시 또는 시험 전날(-1일 차)에 임신 검사 결과가 양성이거나, 임신중 또는 수유중이거나, 시험 기간 중 및 5-MeO-DMT 투여 후 30일까지 임신 계획이 있는 여성 환자.

[1453] 13. 스크리닝 검사 전 6개월 이내에 DSM-5, 알코올 또는 물질 사용 장애(담배 또는 카페인 사용 장애 제외)가 있는 환자.

[1454] 이 시험의 일차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 항우울 효과의 시작 및 지속성을 결정하는 것이다. 이차 목적은 II형 양극성 장애 및 우울증의 현재 주요 삽화가 있는 환자에서 5-MeO-DMT 1 mg, 2 mg 및 3 mg의 하루 개별화된 투여 용법의 우울 증상 및 전반적 임상 상태에 대한 효과, 안전성 및 내약성, 정신 활성 효과[PsE]의 강도 및 지속 시간, 수면 질에 대한 영향, 인지적 결과에 대한 영향을 결정하는 것이다.

[1455] 시험의 일차 평가 변수는 7일 차에 평가한 MADRS의 기준선에서 변화한 것에 의해 5-MeO-DMT의 항우울 효과를 평가하는 것이다.

[1456] 이차 평가 변수는 다음을 포함한다.

[1457] ▪ 다음에 의해서 평가되는 정맥내 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 항우울 효과.

[1458] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 완화(MADRS ≤ 10)에 도달한 환자의 비율;

[1459] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차에 평가된 MADRS의 기준선에서의 변화;

[1460] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후 및 1일 차 및 7일차에 반응자(MADRS 총점의 기준선에서 ≥ 50% 감소)의 비율;

[1461] o 0일 차에 최종 시험 약물 투여 2시간 후, 1일 차 및 7일 차에 CGI-S의 기준선에서의 변화;

[1462] o 1일 차 및 7일 차에 BDRS의 기준선에서의 변화

[1463] ▪ 다음에 의해서 평가되는 정맥내 주사를 통해 투여되는 5-MeO-DMT의 안전성 및 내약성.

[1464] o 치료 유발 이상 사례[TEAE]의 보고;

[1465] o ECG, 활력 징후, 안전성 실험실 평가 및 호흡측정 평가의 기준선에서의 임상적으로 유의미한 변화;

[1466] o 각각의 투여 후(PsE가 가라앉을 때 및 각각의 시험 약물 투여 60분 후) 및 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 진정 평가(개정된 관찰자의 각성 및 진정 평가 척도[MOAA/S]);

[1467] o 조증 또는 경조증의 이상 사례[AE] 발생률(조증/경조증에 대한 DSM-5 기준을 사용하여 평가);

[1468] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 YMRS의 기준선에서의 변화;

[1469] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 임상의 투여 해리 상태 척도[CADSS]의 기준선에서의 변화;

[1470] o 임상 퇴원 준비 평가[CADR]를 사용하여 0일 차에 퇴원 시 환자 퇴원 준비의 평가;

[1471] o 0일 차에 퇴원 평가의 일부로서 평가되고 1일 차 및 7일 차에 평가된 간편 정신상태 평가 척도[BPRS]의 기준선에서의 변화;

[1472] o 컬럼비아 자살 평가 분류 알고리즘[C-CASA]에 기초한 C-SSRS 분류.

[1473] • PsE가 가라앉았을 때 각각의 투여 30 내지 60분 후에 보고된 환자가 경험한 PsE;

[1474] o 최고 경험[PE] 척도[PES]를 사용하여 PE의 달성(PES 총점 ≥ 75)을 평가하는 PsE 평가;

[1475] o 도전적 경험 설문지[CEQ];

[1476] o 신비 체험 설문지[MEQ-30].

[1477] • 시험 약물 투여부터 PsE가 가라앉을 때까지의 시간으로서 정의되고, 각각의 투여 30 내지 60분 후에 완료되는 PsE 지속 기간;

[1478] • 피츠버그 수면 질 지수[PSQI]에서 시험 전날(-1일 차)부터 1일 차 및 7일 차까지의 변화에 의해서 평가되는 수면 질에 대한 영향.

[1479] • 시험 전날(-1일 차)부터 0일 차 퇴원, 1일 차, 및 7일 차까지의 변화에 의해 평가되는 인지 결과에 대한 영향:

[1480] o 신속 시각 정보 처리[RVP] 검사;

[1481] o 언어 인식 기억[VRM] 검사;

[1482] o 공간 작업 기억[SWM] 검사;

[1483] o 숫자 기호 대체 검사[DSST].