

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年10月6日 (2016.10.6)

【公表番号】特表2015-527371(P2015-527371A)

【公表日】平成27年9月17日 (2015.9.17)

【年通号数】公開・登録公報2015-058

【出願番号】特願2015-528638(P2015-528638)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/57 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 K 31/5513 (2006.01)

A 6 1 K 31/05 (2006.01)

A 6 1 K 31/515 (2006.01)

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

A 6 1 K 31/4166 (2006.01)

A 6 1 K 31/19 (2006.01)

A 6 1 K 31/4015 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/57

A 6 1 P 25/08

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 31/5513

A 6 1 K 31/05

A 6 1 K 31/515

A 6 1 K 31/13

A 6 1 P 43/00 1 2 1

G 0 1 N 33/68

A 6 1 K 31/4166

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/4015

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月19日 (2016.8.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

発作関連障害を有する被験体を処置するための組成物であって、該組成物は、有効量のアロプレグナノロンを含み、該組成物は、該被験体に投与され、ここで該投与と同時に、該被験体が全身麻酔下にあることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

発作関連障害を有する被験体を処置する方法において使用するため、アロプレグナノロンを含む組成物であって、該方法は、アロプレグナノロンの第 1 の負荷用量を投与する工

程；

該第 1 の用量より低いアロプレグナノロンの第 2 の用量を投与する工程；および
アロプレグナノロンの第 3 の漸減用量を投与する工程、
を包含し、該アロプレグナノロンの用量は、該被験体を処置するために十分である、組成物。

【請求項 3】

前記被験体は、前記第 2 の用量のうちの少なくとも一部および前記第 3 の用量のうちの少なくとも一部 の一方または両方 に対して、全身麻酔下でない、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記第 1 の用量の投与の間および前記第 2 の用量の一部の投与の間にわたって、前記被験体は全身麻酔下にある、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が少なくとも 60 倍、65 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、もしくは 120 倍長い期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が 80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、120 倍、130 倍、もしくは 140 倍以下の長さの期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記第 2 の用量は、前記第 3 の用量の期間より、持続時間が少なくとも 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、もしくは 6 倍長い期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記第 2 の用量は、前記第 3 の用量の期間より、持続時間が 5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、もしくは 10 倍以下の長さの期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

$\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ で測定される場合に、前記第 2 の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第 1 の用量の量より少なくとも $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、もしくは $1/6$ である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記用量のうちの 1 回の用量、2 回の用量もしくは全ての用量は、注射で投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記方法が、前記被験体が前記全身麻酔から離脱する離脱期間をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記離脱期間は、前記第 2 の用量の投与の間に開始される、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記離脱期間は、前記第 2 の用量の投与の間に完了する、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記第 1 の用量は、6 時間、5 時間、4 時間、3 時間、2 時間、もしくは 1 時間以内の期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記第 1 の用量は、持続時間が 30 ~ 120 分、45 ~ 100 分、もしくは 50 ~ 70 分である期間にわたって投与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記第 2 の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻

酔薬の投与；全身麻酔の誘導；前記第１の用量の開始；該第１の用量の終了；もしくは血漿中での所定のレベルのアロプレグナノロンの達成とともに始まる、請求項２に記載の組成物。

【請求項１７】

前記期間は、前記第１の用量の終了とともに始まる、請求項１６に記載の組成物。

【請求項１８】

前記第２の用量は、前記第１の用量の投与の開始後もしくは終了後の５０～７０分、５５～６５分、もしくは６０分で始まる、請求項２に記載の組成物。

【請求項１９】

前記第１の用量の投与、および前記第２の用量の開始は、同じ送達デバイスで行われる、請求項２に記載の組成物。

【請求項２０】

前記第２の用量は、４８～１９２時間、６０～１４４時間、６０～１２０時間、８０～１１０時間、もしくは９０～１００時間の間である期間にわたって投与される、請求項２に記載の組成物。

【請求項２１】

前記第２の用量は、 95 ± 5 時間にわたって投与される、請求項２に記載の組成物。

【請求項２２】

前記第２の用量は、該第２の用量全体にわたって同じ量のアロプレグナノロン／単位時間で投与される、請求項２に記載の組成物。

【請求項２３】

前記第３の漸減用量のアロプレグナノロンを投与する工程は、連続的に減少する量のアロプレグナノロンを投与する工程を包含する、請求項２に記載の組成物。

【請求項２４】

前記第３の漸減用量のアロプレグナノロンを投与する工程は、複数の工程の用量を投与する工程を包含し、ここで各後続の工程の用量は、それに先行する工程の用量より少ない、請求項２に記載の組成物。

【請求項２５】

第１の工程の用量、第２の工程の用量、および第３の工程の用量が投与されることを特徴とする、請求項２４に記載の組成物。

【請求項２６】

前記第１の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第２の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの６０～９０％であり；

前記第２の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第２の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの４０～７０％であり；そして

前記第３の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第２の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの１０～４０％である、

請求項２５に記載の組成物。

【請求項２７】

前記第３の工程の用量の完了後に、アロプレグナノロンは、少なくとも１０日間、２０日間、３０日間、４０日間、５０日間、もしくは６０日間にわたって、または前記被験体がＳＲＳＥのその後のエピソードを有するまで、該被験体に投与されない、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２８】

前記第３の漸減用量の投与は、前記第２の用量の投与後もしくは終了後の９０分、８０分、７０分、６０分、もしくは３０分以内に始まる、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２９】

前記第2の用量の投与および第3の漸減用量の開始は、同じ送達デバイスで行われる、請求項25に記載の組成物。

【請求項30】

前記アロプレグナノロンは、シクロデキストリンを含む組成物中に提供される、請求項2に記載の組成物。

【請求項31】

前記アロプレグナノロンは、 $0.1 \sim 10 \text{ mg/mL}$ アロプレグナノロンの濃度で提供される、請求項2に記載の組成物。

【請求項32】

前記シクロデキストリンは、前記組成物の体積あたり1～30重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、請求項30に記載の組成物。

【請求項33】

前記被験体が評価され、ここで該評価は、EEGを行う工程を包含することを特徴とする、請求項1に記載の組成物。

【請求項34】

てんかん重積状態（SE）、難治性てんかん重積状態（RSE）もしくは超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体を処置する方法において使用するための組成物であって、該組成物は、アロプレグナノロンを含み、該方法は、

全身麻酔と同時に第1のボーラス用量を投与する工程であって、ここで該第1のボーラス用量の投与は、全身麻酔の誘導の2～120時間後に始まり、30～90分間続く、工程；

第2の用量／維持用量を投与する工程であって、ここで該第2の用量／維持用量の投与は、該第2の用量／維持用量の終了後1～60分以内に始まり、1～6日間続く、工程；

第3の漸減用量を投与する工程であって、ここで該第3の漸減用量の投与は、該第3の漸減用量の終了後1～60分以内に始まり、10～100時間続く、工程；
を包含し、ここで纏めて該投与は、該被験体を処置するために十分な量で提供される、組成物。

【請求項35】

前記方法は、

全身麻酔と同時に第1の用量／負荷用量を投与する工程であって、該第1の用量／負荷用量の投与は、 60 ± 5 分間続く工程；

第2の用量／維持用量を投与する工程であって、該第2の用量／維持用量の投与は、該第2の用量／維持用量の終了後30分以内に始まり、そして 96 ± 4 時間続く工程；

第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該第3の漸減用量の終了後1～60分以内に始まり、そして 24 ± 2 時間続く工程；および

前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの75%であり；

前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの50%であり；かつ

前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの25%である、
を含む、請求項34に記載の組成物。

【請求項36】

前記方法は、前記被験体を全身麻酔下に置くために十分な、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、およびバルビットレートから選択されるある量の組成物を投与する工程；
をさらに包含する、請求項34に記載の組成物。

【請求項37】

前記第 1 の、第 2 の、および第 3 の用量で使用するために適した濃度の、アロプレグナノロンの調製物のうちの 1 以上を含むキット。

【請求項 38】

一連の投与量を作製する方法であって、該方法は、希釈剤とアロプレグナノロンとを、前記第 1 の用量、第 2 の用量および前記第 3 の用量に関する 1 以上の工程の用量として使用するために適した剤形を形成するように比例して組み合わせる工程を包含する、方法。

【請求項 39】

送達デバイスへもしくはこれらから流れる、希釈剤およびノもしくはアロプレグナノロンの量を調節する方法であって、該方法は、第 1 の用量、第 2 の用量および前記第 3 の用量の 1 以上の工程の用量のうちの 2 以上を連続して放出するように、該送達デバイスへ流れるアロプレグナノロンの流速を変更する工程を包含する、方法。

【請求項 40】

前記第 1 の用量の投与は、前記被験体が全身麻酔下にある間に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記第 1 の用量の投与は、前記被験体が全身麻酔を受ける前に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始前に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始後に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記第 1 の用量の投与、および麻酔薬の投与は、同時に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記第 1 の用量の投与、および麻酔薬の投与は、互いに 5 分、10 分、60 分、120 分、180 分、240 分、もしくは 300 分以内に開始される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 46】

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始前に開始される、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始後に開始される、請求項 45 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記障害が、てんかん重積状態 (SE)、難治性てんかん重積状態 (RSE) もしくは超難治性てんかん重積状態 (SRSE) である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 49】

前記障害が、てんかん重積状態 (SE)、難治性てんかん重積状態 (RSE) もしくは超難治性てんかん重積状態 (SRSE) である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 50】

前記シクロデキストリンが、-シクロデキストリンである、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル -シクロデキストリンである、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 52】

前記シクロデキストリンが、CAPTISOL である、請求項 30 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮痛薬は、組みわせて投与される場合、バースト抑制（例えば、EEG、CFMによって測定して、例えば、所定のバースト抑制パターン、例えば、2～30秒のバースト間の間隔）を達成するのに十分な用量で投与される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮痛薬は、組みわせて投与される場合、神経生理学的モニタリングの方法、例えば、EEG、CFMによって測定して、所定のバースト抑制パターン、例えば、2～30秒、5～30秒、10～30秒、15～30秒、1～30秒、0～30秒、2～20秒、2～10秒、5～20秒、10～20秒、15～25秒、5～15秒または5～10秒のバースト間の間隔を達成するのに十分な用量で投与される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目 1）

発作関連障害、例えば、てんかん重積状態（SE）、例えば、難治性てんかん重積状態（RSE）もしくは超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

該被験体に、有効量のアロプレグナノロンを投与する工程であって、ここで該投与する工程と同時に、該被験体が全身麻酔下にある、それによって、該被験体を処置する工程、を包含する、方法。

（項目 2）

発作関連障害、例えば、てんかん重積状態（SE）、例えば、難治性てんかん重積状態（RSE）もしくは超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

例えば、全身麻酔下にある患者に投与される、アロプレグナノロンの第 1 の用量、例えば、負荷用量を投与する工程；

該第 1 の用量より低いアロプレグナノロンの第 2 の用量、例えば、維持用量を投与する工程；および

アロプレグナノロンの第 3 の用量、例えば、漸減用量を投与する工程、を包含し、該アロプレグナノロン用量は、該被験体を処置するために十分である、方法。

（項目 3）

前記被験体は、前記第 2 の用量のうちの少なくとも一部；前記第 3 の用量のうちの少なくとも一部に対して、全身麻酔下でない、項目 2 に記載の方法。

（項目 4）

前記第 1 の用量の投与の間および前記第 2 の用量の一部の投与の間、例えば、該第 2 の用量のうちの少なくとももしくは最大で 6 時間、12 時間、24 時間、もしくは 47 時間にわたって、前記被験体は全身麻酔下にある、項目 2 に記載の方法。

（項目 5）

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が少なくとも 60 倍、65 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、もしくは 120 倍長い期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

（項目 6）

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が 80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、120 倍、130 倍、もしくは 140 倍以下の長さの期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

（項目 7）

前記第2の用量は、前記第3の用量の期間より、持続時間が少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍長い期間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目8)

前記第2の用量は、前記第3の用量の期間より持続時間が5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、もしくは10倍以下の長さの期間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目9)

例えば、 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ で測定される場合に、前記第2の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第1の用量の量より少なくとも1/2、1/3、1/4、1/5、もしくは1/6である、項目2に記載の方法。

(項目10)

前記用量のうちの1回の用量、2回の用量もしくは全ての用量は、注射される、例えば、IV投与される、項目2に記載の方法。

(項目11)

前記被験体は、例えば、バースト抑制のEEGパターン誘導の失敗、第一選択処置(例えば、ベンゾジアゼピン)における24時間以上後にEEG記録上で発作活動が継続している、発作コントロールの失敗、または、EEG記録によって証明されたとおり発作活動を再開することなく該第一選択処置からの離脱失敗、によって証明されたとおり、該第一選択処置への応答に失敗している、項目2に記載の方法。

(項目12)

前記被験体は、例えば、バースト抑制のEEGパターン誘導の失敗、前記第一選択処置における24時間以上後にEEG記録上で発作活動が継続している、発作コントロールの失敗、またはEEG記録によって証明されたとおり発作活動を再開することなく該第一選択処置からの離脱失敗、によって証明されたとおり、第二選択処置、例えば、フェニトイン、ホスフェニトイン、バルプロエート、フェノバルビタール(phenobarbital)、もしくはレベチラセタムへの応答に失敗している、項目2に記載の方法。

(項目13)

前記被験体を全身麻酔下に置くために有効な量を投与する工程をさらに包含する、項目2に記載の方法。

(項目14)

前記麻酔薬は、ベンゾジアゼピン(例えば、ミダゾラム)、プロポフォール、ペントバルビタール、およびケタミンから選択される、項目2に記載の方法。

(項目15)

前記被験体が前記全身麻酔から離脱する離脱期間をさらに含む、項目2に記載の方法。

(項目16)

前記離脱期間は、前記第2の用量の投与の間に開始される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記離脱期間は、前記第2の用量の投与の間に完了する、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記離脱期間は、アロプレグナノロンの前記第1の用量の開始後もしくは完了後の12時間、24時間、36時間、48時間、60時間もしくは72時間以内に開始される、項目15に記載の方法。

(項目19)

前記離脱期間は、アロプレグナノロンの前記第1の用量の開始後もしくは完了後の48時間で開始される、項目15に記載の方法。

(項目20)

前記離脱期間は、持続時間が18~30時間、20~28時間、もしくは22~26時間である、項目15に記載の方法。

(項目21)

前記離脱期間は、持続時間が24時間である、項目15に記載の方法。

(項目22)

アロプレグナノロンの前記投与、例えば、前記第 1 の用量もしくは負荷用量は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与；もしくは全身麻酔の誘導とともに始まる、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記前もって選んだ期間は、4 8 時間、2 4 時間、1 2 時間、6 時間、5 時間、4 時間、3 時間、2 時間、もしくは 1 時間以内である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記前もって選んだ期間は、1 2 0 分、6 0 分、3 0 分、1 5 分、もしくは 5 分以内である、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記第 2 の用量は、前記被験体が全身麻酔下にある間に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記第 2 の用量において 1 時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第 1 の用量において 1 時間あたりに送達される量以下である、項目 2 に記載の方法。

(項目 2 7)

アロプレグナノロンの前記第 1 の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与；もしくは全身麻酔の誘導とともに始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記前もって選んだ期間は、少なくとも 6 時間、1 2 時間、2 4 時間、4 8 時間もしくは 6 0 時間である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記前もって選んだ期間は、2 4 時間、4 8 時間、もしくは 6 0 時間以内である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記前もって選んだ期間は、2 ~ 1 2 0 時間、2 ~ 6 0 時間、4 ~ 1 2 0 時間、4 ~ 6 0 時間、4 ~ 4 8 時間、4 ~ 3 6 時間、もしくは 4 ~ 2 4 時間の間である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記前もって選んだ期間は、4 8 時間、2 4 時間、1 2 時間、6 時間、5 時間、4 時間、3 時間、2 時間、もしくは 1 時間以内である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記前もって選んだ期間は、1 2 0 分、6 0 分、3 0 分、1 5 分、もしくは 5 分以内である、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記第 1 の用量は、前記被験体の以前の処置への応答失敗後に始められる、項目 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

応答への失敗は、バースト抑制の E E G パターン誘導の失敗、前記第一選択処置における 2 4 時間以上後に E E G 記録上で発作活動が継続している、発作コントロールの失敗、または E E G 記録によって証明されたとおり発作活動を再開することなく該第一選択処置からの離脱失敗、のうちの 1 つ以上によって証明される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記以前の処置は、第一選択処置、例えば、ベンゾジアゼピンの投与を含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記以前の処置は、第二選択処置、例えば、フェニトイン、ホスフェニトイン、バルプロエート、フェノバルビタール、もしくはレベチラセタムの投与を含む、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 37)

前記第1の用量は、負荷用量、例えば、ボーナス用量である、項目2に記載の方法。

(項目 38)

前記第1の用量は、50～500 nM、100～400 nM、もしくは200～300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 39)

前記第1の用量は、500～1000 nM、600～900 nM、もしくは700～800 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 40)

前記第1の用量は、1000～1500 nM、1100～1400 nM、もしくは1200～1300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 41)

前記第1の用量は、1500～2000 nM、1600～1900 nM、もしくは1700～1800 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 42)

前記第1の用量は、2000～2500 nM、2100～2400 nM、もしくは2200～2300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 43)

前記第1の用量は、300～800 nM、400～700 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 44)

前記第1の用量は、800～1300 nM、900～1200 nM、もしくは1000～1100 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 45)

前記第1の用量は、1300～1800 nM、1400～1700 nM、もしくは1500～1600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 46)

前記第1の用量は、1800～2300 nM、1900～2200 nM、もしくは2000～2100 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 47)

前記第1の用量は、2300～2600 nM、2400～2500 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 48)

前記第1の用量は、300～400 nM、400～500 nM、600～700 nM、800～900 nM、1100～1200 nM、1300～1400 nM、1400～1500 nM、1600～1700 nM、1800～1900 nM、1900～2000 nM、2100～2200 nM、2300～2400 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 49)

前記第1の用量は、500～2500 nM、500～1500 nM、500～1000 nM、500～800 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 50)

前記第1の用量は、50～250 nM、100～200 nM、もしくは140～160 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目 51)

前記負荷用量は、 150 ± 30 nM、 150 ± 20 nM、 150 ± 10 nM、もしくは150 nMの血漿濃度を生じる、項目37に記載の方法。

(項目 52)

前記第1の用量の血漿濃度は、該第1の用量の開始後に前もって選んだ時間で、例えば

、 1 0 分、 1 5 分、 2 0 分、 3 0 分、 4 5 分、 6 0 分、 2 時間、 3 時間、 4 時間、 5 時間、 6 時間、 8 時間、 1 0 時間、 1 2 時間、 2 4 時間、 2 日、 3 日、 4 日で測定される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 3)

前記第 1 の用量は、 6 時間、 5 時間、 4 時間、 3 時間、 2 時間、 もしくは 1 時間以内の期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記第 1 の用量は、持続時間が少なくとも 1 0 分、 2 0 分、 3 0 分、 4 0 分、 5 0 分、 6 0 分、 7 0 分、 8 0 分、 もしくは 9 0 分である期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記第 1 の用量は、持続時間が 3 0 ~ 1 2 0 分、 4 5 ~ 1 0 0 分、 もしくは 5 0 ~ 7 0 分である期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記第 1 の用量は、持続時間が 60 ± 15 分、 60 ± 10 分、 60 ± 5 分、 もしくは 6 0 分である期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記第 1 の用量は、 $200 \sim 3500 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ の投与速度で投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記第 1 の用量は、例えば、 1 時間にわたって、 $200 \sim 350 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $280 \sim 290 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $286 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $287 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 もしくは $288 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ の投与速度で投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記第 2 の用量は、維持用量である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記第 2 の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与；全身麻酔の誘導；前記第 1 の用量の開始；該第 1 の用量の終了；例えば、血漿中での所定のレベルのアロプレグナノロンの達成とともに始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記期間は、前記第 1 の用量の終了とともに始まる、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記前もって選んだ期間は、前記第 1 の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、 2 4 0 分、 1 8 0 分、 1 2 0 分、 6 0 分、 3 0 分、 1 5 分、 もしくは 5 分以内である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記前もって選んだ期間は、前記第 1 の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、 9 0 分、 8 0 分、 7 0 分、 もしくは 6 0 分以内である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記第 2 の用量の投与は、前記第 1 の用量の投与の開始後もしくは終了後の 9 0 分、 8 0 分、 7 0 分、 6 0 分、 もしくは 3 0 分以内に始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 5)

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の投与の開始後もしくは終了後の 5 0 ~ 7 0 分、 5 5 ~ 6 5 分、 もしくは 6 0 分で始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の投与の終了後の 6 0 分、 5 0 分、 4 0 分、 3 0 分、 2 0 分、 1 0 分、 5 分、 4 分、 3 分、 2 分、 1 分以内に始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 7)

前記第2の用量は、前記第1の用量の投与の終了のときに始まる、項目2に記載の方法。

(項目68)

前記第1の用量、および前記第2の用量の開始は、同じ送達デバイスで、例えば、同じカニューレもしくはレザパで行われる、項目2に記載の方法。

(項目69)

前記第2の用量は、48～192時間、60～144時間、60～120時間、80～110時間、もしくは90～100時間の間である期間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目70)

前記第2の用量は、 95 ± 5 時間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目71)

前記第2の用量は、95時間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目72)

前記第2の用量は、50～500 nM、100～400 nM、もしくは200～300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目73)

前記第2の用量は、500～1000 nM、600～900 nM、もしくは700～800 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目74)

前記第2の用量は、1000～1500 nM、1100～1400 nM、もしくは1200～1300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目75)

前記第2の用量は、1500～2000 nM、1600～1900 nM、もしくは1700～1800 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目76)

前記第2の用量は、2000～2500 nM、2100～2400 nM、もしくは2200～2300 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目77)

前記第2の用量は、300～800 nM、400～700 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目78)

前記第2の用量は、800～1300 nM、900～1200 nM、もしくは1000～1100 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目79)

前記第1の用量は、1300～1800 nM、1400～1700 nM、もしくは1500～1600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目80)

前記第2の用量は、1800～2300 nM、1900～2200 nM、もしくは2000～2100 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目81)

前記第2の用量は、2300～2600 nM、2400～2500 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目82)

前記第2の用量は、300～400 nM、400～500 nM、600～700 nM、800～900 nM、1100～1200 nM、1300～1400 nM、1400～1500 nM、1600～1700 nM、1800～1900 nM、1900～2000 nM、2100～2200 nM、2300～2400 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目83)

前記第2の用量は、500～2500 nM、500～1500 nM、500～1000 nM、500～800 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目84)

前記第2の用量は、50～250 nM、100～200 nM、もしくは140～160 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目85)

前記第2の用量は、 150 ± 30 nM、 150 ± 20 nM、 150 ± 10 nM、もしくは150 nMの血漿濃度を生じる、項目37に記載の方法。

(項目86)

前記第2の用量の血漿濃度は、前もって選んだ時間で、例えば、該第2の用量の開始後10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で測定される、項目2に記載の方法。

(項目87)

前記第2の用量は、前もって選んだ時間で、例えば、該第2の用量の開始後10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で、例えば測定される場合に150 nMの血漿濃度を生じる、項目2に記載の方法。

(項目88)

前記第2の用量は、該第2の用量全体にわたって同じ量のアプロゲナロン/単位時間で投与される、項目2に記載の方法。

(項目89)

単位時間あたりに送達されるアプロゲナロンの量は、前記第2の用量の間に変動する、項目2に記載の方法。

(項目90)

前記第2の用量は、 $25 \sim 1500 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアプロゲナロン/単位時間の量で投与される、項目2に記載の方法。

(項目91)

前記第2の用量は、 $25 \sim 150 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $50 \sim 100 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $75 \sim 100 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $85 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $86 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは $87 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアプロゲナロン/単位時間の量で投与される、項目2に記載の方法。

(項目92)

前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアプロゲナロンを投与する工程を包含する、項目2に記載の方法。

(項目93)

前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアプロゲナロン/単位時間を投与する工程を包含する、項目2に記載の方法。

(項目94)

前記漸減用量は、複数の工程の用量を投与する工程を包含し、ここで各後続の工程の用量は、それに先行する工程の用量より少ない、項目2に記載の方法。

(項目95)

前記漸減用量を投与する工程は、複数の工程の用量を投与する工程を包含し、ここで各後続の工程の用量は、それに先行する工程の用量より少ない量のアプロゲナロン/単位時間を送達する、項目2に記載の方法。

(項目96)

第1の工程の用量、第2の工程の用量、および第3の工程の用量を投与する工程を包含する、項目95に記載の方法。

(項目97)

前記第 1 の工程の用量は、前記第 2 の用量 / 維持用量のうちの 60 ~ 90 % であり ;

前記第 2 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 40 ~ 70 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 10 ~ 40 % である、
項目 96 に記載の方法。

(項目 98)

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、前記第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの
量のうちの 60 ~ 90 % であり ;

前記第 2 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 40 ~ 70 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 10 ~ 40 % である、

項目 96 に記載の方法。

(項目 99)

前記第 1 の工程の用量は、前記第 2 の用量 / 維持用量のうちの 70 ~ 80 % であり ;

前記第 2 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 40 ~ 60 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 20 ~ 30 % である、
項目 96 に記載の方法。

(項目 100)

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、前記第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの
量のうちの 70 ~ 80 % であり ;

前記第 2 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 40 ~ 60 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 20 ~ 30 % である、

項目 96 に記載の方法。

(項目 101)

前記第 1 の工程の用量は、前記第 2 の用量 / 維持用量のうちの 75 % であり ;

前記第 2 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 50 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 25 % である、

項目 96 に記載の方法。

(項目 102)

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、前記第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの
量のうちの 75 % であり ;

前記第 2 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 50 % であり ; そして

前記第 3 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は
、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量
のうちの 25 % である、

項目 96 に記載の方法。

(項目 103)

前記第3の工程の用量の完了後に、アロプレグナノロンは、少なくとも10日間、20日間、30日間、40日間、50日間、もしくは60日間にわたって、または前記患者がSRSEのその後のエピソードを有するまで、該被験体に投与されない、項目96に記載の方法。

(項目104)

前記第1の工程の用量は、25～1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目105)

前記第1の工程の用量は、25～100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、50～75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、60～70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目106)

前記第2の工程の用量は、10～700 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目107)

前記第2の工程の用量は、10～70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、25～55 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、40～50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは44 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目108)

前記第3の工程の用量は、5～500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目109)

前記第3の工程の用量は、5～50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、10～35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、15～25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される、項目96に記載の方法。

(項目110)

前記第3の/漸減用量の投与は、前記第2の用量の投与後もしくは終了後の90分、80分、70分、60分、もしくは30分以内に始まる、項目96に記載の方法。

(項目111)

前記第3の/漸減用量の投与は、前記第2の用量の投与終了のときに始まる、項目96に記載の方法。

(項目112)

前記第2の用量の投与および第3の/漸減用量の開始は、同じ送達デバイス、例えば、同じカニューレで行われる、項目96に記載の方法。

(項目113)

前記第1の工程の用量の投与終了と前記第2の工程の用量の投与開始との間の時間は、120分、60分、30分、15分もしくは5分未満である、項目96に記載の方法。

(項目114)

前記第2の工程の用量の投与終了と前記第3の工程の用量の投与開始との間の時間は、120分、60分、30分、15分もしくは5分未満である、項目96に記載の方法。

(項目115)

前記第3の用量は、10～100時間、12～96時間、12～48時間、16～32時間、もしくは20～30時間の間である期間にわたって投与される、項目96に記載の方法。

(項目116)

前記第3の用量は、24時間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目117)

前記アロプレグナノロンは、シクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、
例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOLを含む
組成物中に提供される、項目2に記載の方法。

(項目118)

前記アロプレグナノロンは、 $0.1 \sim 10 \text{ mg/mL}$ アロプレグナノロンの濃度で提
供される、項目2に記載の方法。

(項目119)

前記アロプレグナノロンは、 0.1 mg/mL 、 0.5 mg/mL 、 1 mg/mL 、 1.25 mg/mL 、 2.5 mg/mL 、 3.75 mg/mL 、 5 mg/mL 、 6.25 mg/mL 、 7.5 mg/mL 、 8 mg/mL 、 9 mg/mL 、もしくは 10 mg/mL の
アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目2に記載の方法。

(項目120)

前記アロプレグナノロンは、 1.25 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供さ
れる、項目2に記載の方法。

(項目121)

前記アロプレグナノロンは、 2.5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供され
る、項目2に記載の方法。

(項目122)

前記アロプレグナノロンは、 3.75 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供さ
れる、項目2に記載の方法。

(項目123)

前記アロプレグナノロンは、 5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、
項目2に記載の方法。

(項目124)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり1～30重量%、2～18重量%、1
0～15重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、項目117に記載の方法
。

(項目125)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり1重量%、2.5重量%、5重量%、
10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、30重量%のシクロデキストリンで
前記組成物に存在する、項目117に記載の方法。

(項目126)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり12重量%のシクロデキストリンで前
記組成物に存在する、項目117に記載の方法。

(項目127)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり1～30重量%、2～18重量%、1
0～15重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは
、 0.1 mg/mL 、 0.5 mg/mL 、 1 mg/mL 、 1.25 mg/mL 、 2.5 mg/mL 、 3.75 mg/mL 、 5 mg/mL 、 6.25 mg/mL 、 7.5 mg/mL 、 8 mg/mL 、 9 mg/mL 、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で
提供される、項目117に記載の方法。

(項目128)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり1重量%、2.5重量%、5重量%、
10重量%、12重量%、13重量%、15重量%、30重量%のシクロデキストリンで
前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 0.1 mg/mL 、 0.5 mg/mL 、 1 mg/mL 、 1.25 mg/mL 、 2.5 mg/mL 、 3.75 mg/mL 、 5 mg/mL 、 6.25 mg/mL 、 7.5 mg/mL 、 8 mg/mL 、 9 mg/mL 、もしくは
 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される、項目117に記載の方法。

(項目129)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり12重量%のシクロデキストリンで前

記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 2 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 3.75 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 2 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 2.5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 3 2)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 2 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 1.25 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記被験体を評価する工程をさらに包含し、ここで該評価する工程は、c - ECGを行う工程を包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記被験体を評価する工程をさらに包含し、ここで該評価する工程は、EEGを行う工程を包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

血清化学(例えば、アルブミン、AST、ALT、重炭酸塩、ビリルビン、BUN、カルシウム、クロリド、クレアチンキナーゼ、リパーゼ、クレアチニン、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総タンパク質、もしくはグルコースのうちの1以上)について前記被験体を評価する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

CBC(例えば、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、もしくは単球を含む鑑別を伴うWBCのうちの1以上)について前記被験体を評価する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

血清アロプレグナノロン、プロゲステロン、および5 β -ジヒドロテストステロンについて前記被験体を評価する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3 8)

観察値と参照値とを比較する工程をさらに包含する、項目 1 3 3 ~ 1 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 9)

前記被験体は、前記離脱期間の間に本明細書で記載されるパラメーターについて評価される、項目 1 3 3 ~ 1 3 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 4 0)

てんかん重積状態(SE)、難治性てんかん重積状態(RSE)もしくは超難治性てんかん重積状態(SRSE)を有する被験体を処置するための方法であって、該方法は、

全身麻酔と同時に第1の用量/負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、ここで該第1の用量の投与は、全身麻酔の誘導の2 ~ 120時間後に始まり; 30 ~ 90分間続き;そして100 ~ 2000 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程;

第2の用量/維持用量を投与する工程であって、ここで該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後1 ~ 60分以内に始まり; 1 ~ 6日間続き;そして100 ~ 2000 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程;

第3の漸減用量を投与する工程であって、ここで該第3の漸減用量の投与は、該第3の

用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり；10 ~ 100 時間続き；そして 0 ~ 1500 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程；
を包含し、ここで纏めて該投与は、該被験体を処置するために十分な量で提供される、方法。

(項目 141)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、全身麻酔の誘導後 2 ~ 120 時間で始まり； 60 ± 15 分間続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 30 分以内に始まり；70 ~ 110 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり；10 ~ 30 時間続く工程、である

項目 140 に記載の方法。

(項目 142)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、全身麻酔の誘導後 2 ~ 120 時間で始まり； 60 ± 15 分間続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 30 分以内に始まり；70 ~ 110 時間続く工程；および

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり； 24 ± 2 時間続き、該第 3 の漸減用量は、第 1 の、第 2 のおよび第 3 の工程の用量を含む工程、である、

項目 140 に記載の方法。

(項目 143)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、 60 ± 15 分間続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 30 分以内に始まり；85 ~ 105 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり；10 ~ 30 時間続く工程、および、

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 70 ~ 80 % であり；

前記第 2 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 40 ~ 60 % であり；かつ

前記第 3 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 20 ~ 30 % である、

項目 142 に記載の方法。

(項目 144)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、 60 ± 5 分間続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 30 分以内に始まり； 96 ± 4 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり； 24 ± 2 時間続く工程；および

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 75 % であり；

前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの50%であり；かつ

前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの25%である、

項目143に記載の方法。

(項目145)

前記被験体を全身麻酔下に置くために十分な、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、およびバルビットレートから選択されるある量の組成物を投与する工程；

をさらに包含する、項目140に記載の方法。

(項目146)

アロプレグナノロンの調製物、例えば、第1の、第2の、および第3の投与量で使用するために適した濃度の、複数のアロプレグナノロンの調製物；ならびに発作関連障害、例えば、てんかん重積状態(SE)、例えば、超難治性てんかん重積状態(SRSE)を有する被験体を処置するための使用に関する指示、のうちの1以上を含むキット。

(項目147)

適切な希釈剤(例えば、水、食塩水、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル γ -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL)をさらに含む、項目146に記載のキット。

(項目148)

前記アロプレグナノロンは、0.1~10mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目146に記載のキット。

(項目149)

前記アロプレグナノロンは、0.5~7.5mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目148に記載のキット。

(項目150)

前記アロプレグナノロンは、1~6mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目149に記載のキット。

(項目151)

前記アロプレグナノロンは、5mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目150に記載のキット。

(項目152)

前記アロプレグナノロンは、3.75mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目150に記載のキット。

(項目153)

前記アロプレグナノロンは、2.5 アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目150に記載のキット。

(項目154)

前記アロプレグナノロンは、1.25mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目150に記載のキット。

(項目155)

一連の投与量を作製するための方法であって、該方法は、希釈剤とアロプレグナノロンとを、前記第1の用量、第2の用量および前記第3の用量に関する1以上の工程の用量として使用するために適した剤形を形成するように比例して組み合わせる工程を包含する、方法。

(項目156)

送達デバイス、例えば、カテーテル、レザバへもしくはこれらから流れる、希釈剤および／もしくはアロプレグナノロンの量を調節するための方法であって、該方法は、第1の用量、第2の用量および前記第3の用量の1以上の工程の用量のうちの2以上を連続して

放出するように、該送達デバイスへ流れるアロプレグナノロンの流速を変更する、例えば、低下させる工程を包含する、方法。

(項目 1 5 7)

前記第 1 の用量の投与は、前記被験体が全身麻酔下にある間に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 5 8)

前記第 1 の用量の投与は、前記被験体が全身麻酔を受ける前に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始前に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始後に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 6 1)

前記第 1 の用量の投与、および麻酔薬の投与は、同時に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 6 2)

前記第 1 の用量の投与、および麻酔薬の投与は、互いに 5 分、10 分、60 分、120 分、180 分、240 分、もしくは 300 分以内に開始される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始前に開始される、項目 1 6 2 に記載の方法。

。

(項目 1 6 4)

前記第 1 の用量の投与は、麻酔薬の投与開始後に開始される、項目 1 6 2 に記載の方法。

。