

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-200345

(P2020-200345A)

(43) 公開日 令和2年12月17日(2020.12.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	

審査請求 有 請求項の数 17 O L 外国語出願 (全 71 頁)

(21) 出願番号	特願2020-156242 (P2020-156242)	(71) 出願人	599108792
(22) 出願日	令和2年9月17日(2020.9.17)		ユーローセルティーク エス. エイ.
(62) 分割の表示	特願2019-51613 (P2019-51613)		ルクセンブルグ国 エルー 2 3 5 0 ルク
	の分割		センブルグ, リュ ジャン ピレ, 1
原出願日	平成26年5月30日(2014.5.30)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	1309654.0		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成25年5月30日(2013.5.30)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 除痛および麻酔の提供のためのジヒドロエトルフィン

(57) 【要約】

【課題】 ヒト対象において除痛および麻酔を提供する方法。

【解決手段】 ヒト対象に (R) - ジヒドロエトルフィンを施与する方法。(R) - ジヒドロエトルフィンは少なくとも $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、できれば、少なくとも $0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量において施与され、および対象において呼吸抑制のレベルは (R) - ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、除痛を提供する方法。(R) - ジヒドロエトルフィンは少なくとも $0.15 \mu\text{g}/\text{kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R) - ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、麻酔を提供する方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも $0.01\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも $0.05\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 2】

前記対象における呼吸のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して35から100%である、請求項1に請求の方法。

10

【請求項 3】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは 0.075 から $0.15\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項1または2に請求の方法。

【請求項 4】

前記対象における呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項1から3のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 5】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは 0.075 から $0.15\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50および65%の間である、請求項1から4のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 6】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項1から5のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7】

前記呼吸抑制は、 110 mmHg にてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20\pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項1から6のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは 50 mmHg にてクランプされる、請求項7に請求の方法。

30

【請求項 9】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項1から8のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 10】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項1から9のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 11】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項1から10のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項 12】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり 0.5mA の割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項10または11に請求の方法。

【請求項 13】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項1から12のいずれか一項に請求の方法。

50

【請求項 1 4】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項1から12のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 5】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項13または14に請求の方法。

【請求項 1 6】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項13から15のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 7】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項13から16のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 8】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項13から17のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 9】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項13から18のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 0】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、方法。

【請求項 2 1】

前記対象において呼吸のレベルにおける最下点は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項20に請求の方法。

【請求項 2 2】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項20または21に請求の方法。

【請求項 2 3】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して25から45%である、請求項20から22のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 4】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して30から40%である、請求項20から23のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 5】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して25から45%の間である、請求項20から24のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6】

前記ピーク呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項20から25のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 7】

前記ピーク呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20 $\pm$ 2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項20から26のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 8】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項27に請求の方法。

【請求項 29】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項20から28のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 30】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項20から29のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 31】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項20から30のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 32】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項30または31に請求の方法。

【請求項 33】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項20から32のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 34】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項29から33のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 35】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項33または34に請求の方法。

【請求項 36】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項33から35のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 37】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項33から36のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 38】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項33から37のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 39】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項33から38のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 40】

鎮痛が必要とされるヒト対象において鎮痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.3である、方法。

【請求項 41】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.05から0.175 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項40に請求の方法。

【請求項 42】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項40または41に請求の方法。

【請求項 43】

前記対象において得られる換気率は0.3および0.6の間である、請求項40から442のいずれか一項に請求の方法。

【請求項44】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は0.3から0.5である、請求項40から43のいずれか一項に請求の方法。

【請求項45】

換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前および(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与の10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定することによって定められる、請求項40から44のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項46】

換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前および110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間の10分にわたる(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与の施与後の呼吸を測定することによって定められる、請求項40から45のいずれか一項に請求の方法。

【請求項47】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項46に請求の方法。

【請求項48】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項40から47のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項49】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけによって少なくとも増加させる、請求項40から48のいずれか一項に請求の方法。

【請求項50】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項40から49のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項51】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項49または50に請求の方法。

【請求項52】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項40から51のいずれか一項に請求の方法。

【請求項53】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項40から52のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項54】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項52または53に請求の方法。

【請求項55】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項52から54のいずれか一項に請求の方法。

【請求項56】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項52から55のいずれか一項に請求の方法。

【請求項57】

50

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項52から56のいずれか一項に請求の方法。

【請求項58】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項52から57のいずれか一項に請求の方法。

【請求項59】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

10

【請求項60】

(R)-ジヒドロエトルフィンはED85用量よりも高い用量において施与される、請求項59に請求の方法。

【請求項61】

(R)-ジヒドロエトルフィンはED90用量よりも高い用量において施与される、請求項59または60に請求の方法。

【請求項62】

(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量およびED95用量の間の用量において施与される、請求項59から61のいずれか一項に請求の方法。

【請求項63】

前記対象における呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項59から62のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項64】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である、方法。

【請求項65】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

30

【請求項66】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの10分にわたる静脈内施与後に1時間イソ高炭酸ガス条件で測定される平均呼吸抑制である、請求項59から65のいずれか一項に請求の方法。

【請求項67】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項59から66のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項68】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項67に請求の方法。

【請求項69】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項59から68のいずれか一項に請求の方法。

【請求項70】

50

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項59から69のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 1】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項59から60のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 2】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項70または71に請求の方法。

10

【請求項 7 3】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項59から72のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 4】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項59から73のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 5】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項73または74に請求の方法。

20

【請求項 7 6】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項73から75のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 7】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項73から76のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 8】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項73から77のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 7 9】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項73から78のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項 8 0】

除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 8 1】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項80に請求の方法。

40

【請求項 8 2】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項80または81に請求の方法。

【請求項 8 3】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項80から82のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8 4】

50

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項80から83のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8 5】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項80から84のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8 6】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項80から85のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8 7】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項86に請求の方法。

【請求項 8 8】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項80から87のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 8 9】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項80から88のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 0】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項80から89のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 1】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項80から90のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 2】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項80から91のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 3】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項80から92のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 4】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項80から93のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 5】

除痛が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら除痛を提供する方法であって、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることを含む、方法。

【請求項 9 6】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは 0.05 から $0.175 \mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項95に請求の方法。

【請求項 9 7】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは 0.075 から $0.15 \mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項95または96に請求の方法。

【請求項 9 8】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項95から97のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 9 9】

呼吸抑制のレベルは、30から35% $\pm$ 10%のEMINである、請求項95から98のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 0 0】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは 0.075 から $0.15 \mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、およ

10

20

30

40

50

び前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30および50%の間である、請求項95から99のいずれか一項に請求の方法。

【請求項101】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項95から100のいずれか一項に請求の方法。

【請求項102】

前記呼吸抑制は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項95から101のいずれか一項に請求の方法。

【請求項103】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項95から102のいずれか一項に請求の方法。

【請求項104】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項103に請求の方法。

【請求項105】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項95から104のいずれか一項に請求の方法。

【請求項106】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項95から105のいずれか一項に請求の方法。

【請求項107】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項95から106のいずれか一項に請求の方法。

【請求項108】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項106または107に請求の方法。

【請求項109】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項95から108のいずれか一項に請求の方法。

【請求項110】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項95から109のいずれか一項に請求の方法。

【請求項111】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項109から110に請求の方法。

【請求項112】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項109から111のいずれか一項に請求の方法。

【請求項113】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項109から112のいずれか一項に請求の方法。

【請求項114】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60

10

20

30

40

50

未満である、請求項109から113のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 1 5】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項109から114のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 1 6】

除痛が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら除痛を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることを含む、方法。

【請求項 1 1 7】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.05から0.175 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項116に請求の方法。

【請求項 1 1 8】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項116または117に請求の方法。

【請求項 1 1 9】

前記対象において換気のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンのベースラインレベル施与前に関して30および40%の間である、請求項116から118のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 0】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.175 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30および50%の間である、請求項116から119のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 1】

前記換気は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均である、請求項116から120のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 2】

前記換気は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均である、請求項116から121のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 3】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項122に請求の方法。

【請求項 1 2 4】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項116から123のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 5】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項116から124のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 6】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項116から125のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 7】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項125または126に請求の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 8】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項116から127のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 2 9】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項116から128のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 0】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項128または129に請求の方法。

【請求項 1 3 1】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項128から130のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 2】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項128から131のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 3】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項128から132のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 4】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項128から133のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 5】

ヒト対象において痛みを処置する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することを含み、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、方法。

【請求項 1 3 6】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.05から0.175 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項135に請求の方法。

【請求項 1 3 7】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項135または136に請求の方法。

【請求項 1 3 8】

前記オピオイド関連効果は、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる、請求項135から137のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 3 9】

前記オピオイド関連副作用は呼吸抑制である、請求項135から138のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 0】

前記呼吸抑制は0から65%である、請求項139に請求の方法。

【請求項 1 4 1】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項135から140のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 2】

前記呼吸抑制は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項138から140のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 3】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項138から142のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に請求の方法。

【請求項 1 4 4】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項143に請求の方法。

【請求項 1 4 5】

前記オピオイド関連副作用はめまいである、請求項135から144のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 6】

前記オピオイド関連副作用は多幸感である、請求項135から145のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 7】

前記オピオイド関連副作用は悪心である、請求項135から146のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 8】

前記オピオイド関連副作用は鎮静である、請求項135から147のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 4 9】

前記オピオイド関連副作用は不快である、請求項135から148のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 5 0】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項135から149のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 5 1】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項135から150のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 5 2】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項135から151のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 1 5 3】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項151または152に請求の方法。

【請求項 1 5 4】

ヒト対象において痛みを処置する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することを含み、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、およびオピオイド関連副作用のレベルを規定する以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる、方法。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【請求項 1 5 5】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.05から0.175 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項154に請求の方法。

【請求項 1 5 6】

10

20

30

40

50

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項154または155に請求の方法。

【請求項157】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項154から156のいずれか一項に請求の方法。

【請求項158】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50および65%の間である、請求項154から157のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項159】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項154から158のいずれか一項に請求の方法。

【請求項160】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項154から159のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項161】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項160に請求の方法。

【請求項162】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項154から161のいずれか一項に請求の方法。

【請求項163】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項154から162のいずれか一項に請求の方法。

【請求項164】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項154から163のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項165】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項154から164のいずれか一項に請求の方法。

【請求項166】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項154から165のいずれか一項に請求の方法。

【請求項167】

前記方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベルと比較して、少なくとも-20%の変化、できれば、少なくとも-40%の変化である鎮痛のレベルを提供する、請求項154から166のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項168】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.2倍、できれば、少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項154から167のいずれか一項に請求の方法。

【請求項169】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.2から3.0倍だけ増加させる、請求項154から168のいずれか一項に請求の方法。

50

【請求項 170】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項168または169に請求の方法。

【請求項 171】

(R)-ジヒドロエトルフィンの用量は静脈内施与される、先行するいずれかの請求項に請求の方法。

【請求項 172】

処置される痛みは侵害受容性疼痛である、先行するいずれかの請求項に請求の方法。

【請求項 173】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 174】

前記対象における呼吸のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して35から100%である、請求項173に請求の方法。

【請求項 175】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項173または174に請求の方法。

【請求項 176】

(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項173または174に請求の方法。

【請求項 177】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項173から176のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 178】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項173から177のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 179】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50および65%の間である、請求項173から178のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 180】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項173から179のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 181】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項173から180のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 182】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項181に請求の方法。

【請求項 183】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項173から182のいずれか一項に請求の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 184】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項173から183のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 185】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項183または184に請求の方法。

【請求項 186】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項173から185のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項 187】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項173から186のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 188】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項186または187に請求の方法。

【請求項 189】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項186から188のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 190】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項186から189のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 191】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項186から190のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 192】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項186から191のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 193】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、方法。

30

【請求項 194】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項193に請求の方法。

【請求項 195】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項193または194に請求の方法。

40

【請求項 196】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項193から195のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 197】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して25から45%である、請求項193から196のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 198】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して30から40%である、請求項193から197のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 199】

50

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して25から45%の間である、請求項194から198のいずれか一項に請求の方法。

【請求項200】

前記ピーク呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項193から199のいずれか一項に請求の方法。

【請求項201】

前記ピーク呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L}$ /分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される、請求項193から200のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項202】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項201に請求の方法。

【請求項203】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項193から202のいずれか一項に請求の方法。

【請求項204】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項193から203のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項205】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項203または204に請求の方法。

【請求項206】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項203から205のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項207】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項206に請求の方法。

【請求項208】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項206または207に請求の方法。

【請求項209】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項206から208のいずれか一項に請求の方法。

【請求項210】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項206から209のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項211】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項206から210のいずれか一項に請求の方法。

【請求項212】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項206から211のいずれか一項に請求の方法。

【請求項213】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエト

50

ルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィン、少なくとも0.15 µg/kgの用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.3である、方法。

【請求項 2 1 4】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 µg/kgの用量において施与される、請求項213に請求の方法。

【請求項 2 1 5】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 µg/kgの用量において施与される、請求項213または214に請求の方法。

【請求項 2 1 6】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項213から215のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 1 7】

前記対象において得られる換気率は0.3および0.6の間である、請求項213から216のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 1 8】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 µg/kgの用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は0.3から0.5である、請求項213から217のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 1 9】

換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前および(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与の10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定することによって定められる、請求項213から218のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 0】

換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前および110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20±2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間の10分にわたる(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与の施与後の呼吸を測定することによって定められる、請求項213から219のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 1】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項220に請求の方法。

【請求項 2 2 2】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項213から221のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 3】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項213から222のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 4】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項222または223に請求の方法。

【請求項 2 2 5】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項213から224のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 6】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項213から225のいずれか一項に請求の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 2 7】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項225または226に請求の方法。

【請求項 2 2 8】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項222から227のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 2 9】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項222から228のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 0】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項222から229のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 1】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項222から230のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 2】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 2 3 3】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED85用量よりも高い用量において施与される、請求項232に請求の方法。

【請求項 2 3 4】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED90用量よりも高い用量において施与される、請求項232または233に請求の方法。

【請求項 2 3 5】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量およびED95用量の間の用量において施与される、請求項232から234のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 6】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項232から235のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 7】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項232から236のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 3 8】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である、方法。

【請求項 2 3 9】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 2 4 0】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項238または239に請求の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 4 1】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項232から240のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 4 2】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項232から241のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 4 3】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項242に請求の方法。

10

【請求項 2 4 4】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項232から243のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 4 5】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項232から244のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 2 4 6】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項244または245に請求の方法。

【請求項 2 4 7】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項232から246のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 4 8】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項232から247のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項 2 4 9】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項247または248に請求の方法。

【請求項 2 5 0】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項247から249のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 5 1】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項247から250のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 5 2】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項247から251のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項 2 5 3】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項247から252のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 5 4】

麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.5倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒ

50

ドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、方法。

【請求項 2 5 5】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項254に請求の方法。

【請求項 2 5 6】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項254または255に請求の方法。

【請求項 2 5 7】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項254から256のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項 2 5 8】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項254から257のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 5 9】

前記対象においてピーク呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項254から258のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 0】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項254から259のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 2 6 1】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項254から260のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 2】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項261に請求の方法。

30

【請求項 2 6 3】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項254から262のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 4】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項254から263のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 5】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項263または264に請求の方法。

【請求項 2 6 6】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項263から265のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項 2 6 7】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項263から266のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 8】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項263から267のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 6 9】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40

50

未満である、請求項263から268のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 270】

麻酔が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら麻酔を提供する方法であって、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることを含む、方法。

【請求項 271】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項270に請求の方法。

【請求項 272】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項270または271に請求の方法。 10

【請求項 273】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項270から272のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 274】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項270から273のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 275】

呼吸抑制のレベルは、30から35% $\pm$ 10%のEMINである、請求項270から274のいずれか一項に請求の方法。 20

【請求項 276】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30および50%の間である、請求項270から275のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 277】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項270から276のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 278】

前記呼吸抑制は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項270から277のいずれか一項に請求の方法。 30

【請求項 279】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20 $\pm$ 2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項270から278のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 280】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項279に請求の方法。 40

【請求項 281】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項270から280のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 282】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項270から280のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 283】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用す 50

ること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項281または282に請求の方法。

【請求項 2 8 4】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項270から283のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 8 5】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項270から284のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 8 6】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後の7.5時間において50未満である、請求項284または285に請求の方法。 10

【請求項 2 8 7】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項284から286のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 8 8】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項284から287のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 8 9】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項284から288のいずれか一項に請求の方法。 20

【請求項 2 9 0】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項284から289のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 9 1】

最大麻酔が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら最大麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることを含む、方法。

【請求項 2 9 2】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 μg/kgの用量において施与される、請求項291に請求の方法。 30

【請求項 2 9 3】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 μg/kgの用量において施与される、請求項292または293に請求の方法。

【請求項 2 9 4】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項291から293のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 9 5】

前記対象において換気のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンのベースラインレベル施与前に関して30および40%の間である、請求項291から294のいずれか一項に請求の方法。 40

【請求項 2 9 6】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 μg/kgの用量において施与され、および前記対象において換気のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30および50%の間である、請求項291から295のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 9 7】

前記換気は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均である、請求項291から295のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 9 8】

前記換気は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20±2L/分の換気 50

レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均である、請求項291から297のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 2 9 9】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項298に請求の方法。

【請求項 3 0 0】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項291から299のいずれか一項に請求の方法。

10

【請求項 3 0 1】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項291から300のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 0 2】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項300または301に請求の方法。

【請求項 3 0 3】

前記方法の間、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる一以上のオピオイド関連効果が最小化される、請求項291から302のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 3 0 4】

前記オピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、請求項291から303のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 0 5】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項303または304に請求の方法。

【請求項 3 0 6】

多幸感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項303から305のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項 3 0 7】

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項303から306のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 0 8】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項303から307のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 0 9】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項303から308のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 0】

ヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することを含み、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、方法。

40

【請求項 3 1 1】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項310に請求の方法。

【請求項 3 1 2】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項310または311に請求の方法。

【請求項 3 1 3】

50

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項310から312のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 4】

前記オピオイド関連効果は、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる、請求項310から313のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 5】

前記オピオイド関連副作用は呼吸抑制である、請求項310から314のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 6】

前記呼吸抑制は0から65%である、請求項315に請求の方法。

10

【請求項 3 1 7】

前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、請求項310から316のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 8】

前記呼吸抑制は、10分にわたる前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内での施与後1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項310から317のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 1 9】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび 20 ± 2 L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下に測定される平均呼吸抑制である、請求項310から318のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 3 2 0】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項319に請求の方法。

【請求項 3 2 1】

前記オピオイド関連副作用はめまいである、請求項310から320のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 2 2】

前記オピオイド関連副作用は多幸感である、請求項310から321のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項 3 2 3】

前記オピオイド関連副作用は悪心である、請求項310から322のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 2 4】

前記オピオイド関連副作用は鎮静である、請求項310から323のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 2 5】

前記オピオイド関連副作用は不快である、請求項310から324のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項 3 2 6】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項310から325のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 2 7】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項310から326のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 2 8】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用す

50

ること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項326または327に請求の方法。

【請求項 3 2 9】

ヒト対象において麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することを含み、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、およびオピオイド関連副作用のレベルを規定する以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる、方法。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

10

【請求項 3 3 0】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項329に請求の方法。

【請求項 3 3 1】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与される、請求項329または330に請求の方法。

【請求項 3 3 2】

さらに鎮静剤を前記対象に施与することを含む、請求項329から331のいずれか一項に請求の方法。

20

【請求項 3 3 3】

前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である、請求項329から332のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 3 4】

前記(R)-ジヒドロエトルフィンは0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50および65%の間である、請求項329から333のいずれか一項に請求の方法。

30

【請求項 3 3 5】

前記呼吸抑制は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの静脈内で10分にわたる施与後1時間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項329から334のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 3 6】

前記呼吸抑制は、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび $20 \pm 2\text{L/分}$ の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である、請求項329から335のいずれか一項に請求の方法。

40

【請求項 3 3 7】

前記終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる、請求項336に請求の方法。

【請求項 3 3 8】

めまいについての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において50未満である、請求項329から337のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 3 9】

多幸福感についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項329から338のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 4 0】

50

悪心についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項329から339のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 4 1】

鎮静についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において60未満である、請求項329から340のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 4 2】

不快についての平均NASスコアは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において40未満である、請求項329から341のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 4 3】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍だけ増加させる、請求項329から342のいずれか一項に請求の方法。 10

【請求項 3 4 4】

前記方法は、前記対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍だけ増加させる、請求項329から343のいずれか一項に請求の方法。

【請求項 3 4 5】

前記痛覚閾値レベルは、脛骨上の皮膚に対する経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2秒あたり0.5mAの割合で電気刺激を増加させることによって測定される、請求項343または344に請求の方法。 20

【請求項 3 4 6】

(R)-ジヒドロエトルフィンの用量は静脈内施与される、先行するいずれかの請求項に請求の方法。

【請求項 3 4 7】

処置される痛みは侵害受容性疼痛である、先行するいずれかの請求項に請求の方法。

【請求項 3 4 8】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。 30

【請求項 3 4 9】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%またはそれらより低い、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 0】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 1】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。 40

【請求項 3 5 2】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 3】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィン、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 4】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

10

【請求項 3 5 5】

無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 6】

無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 5 7】

痛みの処置の間、少なくとも一のアピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

20

【請求項 3 5 8】

痛みの処置の間、アピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、およびアピオイド関連副作用のレベルを規定する以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィン。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快感についての平均NASスコア。

30

【請求項 3 5 9】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 6 0】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

40

【請求項 3 6 1】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 6 2】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

50

【請求項 3 6 3】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して50%以下である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

【請求項 3 6 4】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

10

【請求項 3 6 5】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

【請求項 3 6 6】

痛みの処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィン¹の用量が施与される、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

20

【請求項 3 6 7】

痛みの処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィン¹の用量が施与される、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

【請求項 3 6 8】

痛みの処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

【請求項 3 6 9】

痛みの処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与後7.5時間において満たされる、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用。

30

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【請求項 3 7 0】

麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィン¹であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、少なくとも0.15 μg/kgの用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン¹。

40

【請求項 3 7 1】

麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィン¹であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィン¹は少なくとも0.15 μg/kgの用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して20から80%またはそれらよりも低い、(R)-ジヒドロエトルフィン¹。

【請求項 3 7 2】

麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィン¹であって、前記処置の間、前記(R)-ジ

50

ヒドロエトルフィン は少なくとも $0.15 \mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも 0.3 である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 373】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、前記 (R)-ジヒドロエトルフィンは ED75 用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 65% 以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 374】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、前記 (R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50 用量よりも高くおよび ED75 用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 50% 以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 375】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、前記 (R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75 用量よりも高くおよび ED95 用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 65% 以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 376】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、前記 (R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも 1.5 倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 65% 以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 377】

無呼吸の危険性を最小にしながら麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する (R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 378】

無呼吸の危険性を最小にしながら麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 30% - 50% の換気での EMIN を引き起こす (R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 379】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 380】

麻酔を提供するための (R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 65% 以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後 7.5 時間において満たされる、(R)-ジヒドロエトルフィン。

0 から 50 のめまいについての平均 NAS スコア

0 から 60 の多幸福感についての平均 NAS スコア

0 から 40 の悪心についての平均 NAS スコア

0 から 60 の鎮静についての平均 NAS スコア

0 から 40 の不快についての平均 NAS スコア。

【請求項 381】

麻酔を提供するため、前記処置の間、前記 (R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも $0.15 \mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは (R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して 65% 以下である、薬の製造におけ

10

20

30

40

50

る(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 8 2】

麻酔を提供するため、処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 µg/kgの用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 8 3】

麻酔を提供するため、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 µg/kgの用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

10

【請求項 3 8 4】

麻酔を提供するため、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 8 5】

麻酔を提供するため、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

20

【請求項 3 8 6】

麻酔を提供するため、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 8 7】

麻酔nを提供するため、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.5倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

30

【請求項 3 8 8】

麻酔を提供するため、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 8 9】

麻酔を提供するため、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

【請求項 3 9 0】

麻酔を提供するため、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

40

【請求項 3 9 1】

麻酔を提供するため、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる、薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

50

0から40の悪心についての平均NASスコア
0から60の鎮静についての平均NASスコア
0から40の不快についての平均NASスコア。

【請求項 3 9 2】

除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85以下の%である、方法。

【請求項 3 9 3】

除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から80%である、方法。

【請求項 3 9 4】

除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法であって、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることを含み、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.15である、方法。

【請求項 3 9 5】

除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85%以下である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 9 6】

除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から80%またはそれらよりも低い、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 9 7】

除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンであって、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.15である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【請求項 3 9 8】

痛みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85%以下である、使用。

【請求項 3 9 9】

痛みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から80%である、使用。

【請求項 4 0 0】

みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である、(R)-ジヒドロエトルフィン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒト対象において除痛および麻酔を提供する方法に関し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンを施与することが含まれる。より一層具体的には、本発明は、減少したオピオイド関連副作用、および特に、呼吸抑制を伴う鎮痛または麻酔を提供する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

痛みは、患者が医師の忠告および処置を求める最も一般的な症状である。痛みは急性または慢性であることができる。急性疼痛は通常、自己限定であるが、慢性疼痛は、3カ月以上持続し、そして患者の性格、ライフスタイル、機能的な能力および生活の全体的な品質の大幅な変化をもたらすことがある〔K. M. Foley (フォーリー)、Pain (ペイン)、in Cecil Textbook of Medicine (イン・セシル・テキストブック・オブ・メディシン)、100-107 (J. C. Bennett (ベネット) および F. Plum (プラム) 編、第20版、1996)〕。痛みはまた、異なった急性、亜急性および侵害受容性、炎症性、神経障害性または混合性疼痛を含む慢性のタイプに分類することができる。これには、内臓、体性、根性、神経痛様、中枢痛、切断術に関連した疼痛、複合性局所疼痛症候群および線維筋痛症 (fibromyalgia) が含まれる。

【0003】

痛みは、伝統的に、たとえば、アセチルサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチル酸、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル、およびナプロキセンなどのような非オピオイド鎮痛薬；またはモルヒネ、ヒドロモルホン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドン、およびオキシモルホンを含む、オピオイド鎮痛薬を投与することによって管理されている。

【0004】

オピオイド鎮痛薬は、中等度から重度（急性および慢性）の疼痛の現在の処置の基礎を形成する。痛みの軽減はさまざまな臨床背景で見出される。痛みの処置は、多くの疾患の管理および治療において重大であり、そこでは疼痛は症状として、および/または副作用として経験される。痛みの処置はまた、麻酔の間にも重大である。しかし、オピオイドは、オピオイド誘発性呼吸抑制 (OIRD) が潜在的に生命を脅かすこととなる一連の副作用を伴う。近年では、致死性オピオイド関連の呼吸器合併症の数は大幅に増加し、それは、主に中等度から重度の非慢性がん性疼痛（最も重要な腰痛）のためのオピオイドの使用、誤用または法定オピオイドの乱用における増加による。オピオイドは、換気コントロールに関与する脳橋神経細胞上に発現する μ オピオイド受容体 (MORs) の活性化を介して呼吸抑制を生成する。

【0005】

広範なオピオイド鎮痛薬が知られる。オピオイドアゴニストには、たとえば、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアムプロミド、ジアモルヒネ (diamorphone)、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘブタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロモルホドン (hydromorphone)、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフェン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オーピウム (アヘン)、オキシコドン、オキシモルホン、パントポン (アヘン)、パパベレタム、パレゴリック (鎮痛剤)、ペンタゾシン、フェナドキソン (phenadoxone)、フェンジメトラジン、フェンジメトラゾン (phend

imetrazone)、フェノモルファン (phenomorphan)、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン (propheptazine)、プロメドール、プロペリジン、プロポキシフェン、プロピルヘキセドリン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、それらの薬学的に許容可能な塩、および前述のいずれかの二以上の混合物が含まれる。

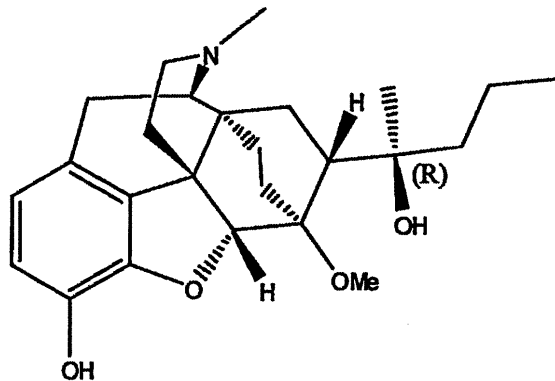
【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

別の既知のオピオイド鎮痛薬は、以下に示す (R) -ジヒドロエトルフィン (R-DHE) である。

【化1】



【0007】

他のオピオイド鎮痛薬に比べて、その特性ははるかに少ない程度にしか研究されていない。臨床的にそれは、中国でヒトにおいて、注射、およびより一層最近では、舌下の形態でだけ使用されている。

【0008】

フェンタニルは、目下、臨床現場において中等度から重度の疼痛の処置のために最も一般的に使用されるオピオイド鎮痛薬である。それは通常、静脈内に施与される（ボラスまたは注入として）。自発的な換気が維持されるべき場合、低用量、例は、50-200 μg および低注入速度、例は、0.05-0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ が必要であり、それは、フェンタニルが無呼吸を伴う用量依存性の呼吸抑制を高用量にて生成するからである。

【0009】

また、フェンタニル、およびフェンタニルファミリーの他のメンバーは、麻酔において最も普通に使用されるオピオイド鎮痛薬である。非前投薬 (non-premedicated) 成人患者における静脈内施与後、フェンタニルは、低い疼痛強度を伴う外科的手技において10-20分間、十分な鎮痛を提供することが期待される。フェンタニルのボラスは、約1時間鎮痛を提供することが予想され、および生成される鎮痛は、大抵は中等度の疼痛強度を伴う手術のために適切である。50マイクログラム/kgの施与は、激しい刺激に関連した手術のための若干の4から6時間の強烈な鎮痛を提供する。人工呼吸器で換気される患者は、最初の10分間はおおよそ1マイクログラム/kg/分の速い注入、次いでおおよそ0.1マイクログラム/kg/分の注入として、負荷用量を与えられうる。あるいはまた、負荷用量は、ボラスとして投与されることができ、フェンタニルに関連した用量依存性の呼吸抑制により、フェンタニルを受け入れた患者は、薬物の施与の間およびその後の長期間に慎重、かつ、綿密なモニタリングが必要とされる。フェンタニルについてのSPCはまた、気道を制御することができ、蘇生装置は入手可能であり、そしてオピオイドアンタゴニストは容易に入手可能である環境においてだけ与えられるべきであることを確認する。

【0010】

フェンタニルは追加的に多数の他の望ましくない影響を引き起こし、たとえば、悪心（

吐き気）、嘔吐、めまい、意識混濁、不快（神経不安）、そう痒、便秘、増加した胆道圧、尿閉および低血圧が含まれる。フェンタニルへの耐性の発生およびフェンタニルについての依存および誤用のリスクは別の望ましくない効果である。

【0011】

結果として、望ましくない副作用の程度を低減しながら、高効率の除痛を提供することができる鎮痛性薬剤が必要とされ続けている。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、第一の見地から見て、除痛（疼痛緩和とも言う）が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を規定し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 µg/kg、さらにできれば、少なくとも0.05 µg/kgの用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベル（the baseline level pre-administration）に関して65%以下、および/または呼吸のレベル〔例は、分時換気量（respiration minute volume）によって特徴付けられ、およびここに記載のように測定される〕は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して35から100%である。

10

【0013】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 µg/kg、できれば、少なくとも0.05 µg/kgの用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。

20

【0014】

本発明は、さらなる見地から見て、鎮痛が必要とされるヒト対象において鎮痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 µg/kg、できれば、少なくとも0.05 µg/kgの用量において施与され、および換気率（ventilation ratio）は前記対象において少なくとも0.3である。

【0015】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

30

【0016】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

40

【0017】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0018】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含

50

まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィン(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0019】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら除痛を提供する方法を提供し、それには、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることが含まれる。

【0020】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら除痛を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることが含まれる。

【0021】

本発明は、さらなる見地から見て、ヒト対象において痛みを処置する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することが含まれ、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

【0022】

本発明は、さらなる見地から見て、ヒト対象において痛みを処置する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することが含まれ、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、およびオピオイド関連副作用のレベルを規定する以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において(in the 7.5 hours post administration)満たされる。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【0023】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および/または呼吸のレベル(例は、分時換気量によって特徴付けられ、およびここに記載のように測定される)は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して35から100%である。

【0024】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。

【0025】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.3である。

10

20

30

40

50

【0026】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0027】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

10

【0028】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0029】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンが前記対象に施与されることが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.5倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

20

【0030】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら麻酔を提供する方法を提供し、それには、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることが含まれる。

30

【0031】

本発明は、さらなる見地から見て、最大麻酔が必要とされるヒト対象において無呼吸の危険性を最小にしながら最大麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与されることが含まれる。

【0032】

本発明は、さらなる見地から見て、ヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することが含まれ、前記処置の間、少なくとも一種のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

40

【0033】

本発明は、さらなる見地から見て、ヒト対象において麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの有効量を前記対象に施与することが含まれ、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、およびオピオイド関連副作用のレベルを規定する以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

50

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【0034】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの前記対象に施与することが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85%以下であり、および/または呼吸のレベル（例は、分時換気量によって特徴付けられ、およびここに記載のように測定される）は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から100%である。

10

【0035】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの前記対象に施与することが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から80%である。

【0036】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔が必要とされるヒト対象において除痛または麻酔を提供する方法を提供し、それには、(R)-ジヒドロエトルフィンの前記対象に施与することが含まれ、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.15である。本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

20

【0037】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。

30

【0038】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である。

【0039】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

40

【0040】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

【0041】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベル

50

は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0042】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0043】

本発明は、さらなる見地から見て、無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

10

【0044】

本発明は、さらなる見地から見て、無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0045】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

20

【0046】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

30

【0047】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 μ g/kgの用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0048】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 μ g/kgの用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。

40

【0049】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 μ g/kgの用量において施与され、および前記対象において得られる換気率は少なくとも0.3である。

【0050】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

50

【0051】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

【0052】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

10

【0053】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.5倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0054】

本発明は、さらなる見地から見て、無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

20

【0055】

本発明は、さらなる見地から見て、無呼吸の危険性を最小にしながらの痛みの処置のための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0056】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

30

【0057】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

40

【0058】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85%以下である。

【0059】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフ

50

インの施与前ベースラインレベルに関して15から80%またはそれらよりも少ない。

【0060】

本発明は、さらなる見地から見て、除痛または麻酔を提供するための(R)-ジヒドロエトルフィンを提供し、そこでは、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.15である。

【0061】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

10

【0062】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。

【0063】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.01 $\mu\text{g/kg}$ 、できれば、少なくとも0.05 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である。

20

【0064】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0065】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

30

【0066】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0067】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.2倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

40

【0068】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0069】

50

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0070】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

【0071】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みの処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。 10

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【0072】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、少なくとも0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。 20

【0073】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%である。 30

【0074】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは少なくとも0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である。

【0075】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンはED75用量よりも高い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。 40

【0076】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED50用量よりも高くおよびED75用量よりも低い用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して50%以下である。

【0077】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、ED75用量よりも高くおよびED95用量よりも低い用量において施与され、および前記 50

対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0078】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して痛覚閾値を少なくとも1.5倍だけ増加させる用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下である。

【0079】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、用量依存性除痛および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0080】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30-50%の換気でのEMINを引き起こす(R)-ジヒドロエトルフィンの用量が施与される。

【0081】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、少なくとも一のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して減らされる。

【0082】

本発明は、さらなる見地から見て、麻酔を提供するための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、および以下の基準の少なくとも一つは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。

0から50のめまいについての平均NASスコア

0から60の多幸福感についての平均NASスコア

0から40の悪心についての平均NASスコア

0から60の鎮静についての平均NASスコア

0から40の不快についての平均NASスコア。

【0083】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して85%以下である。

【0084】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象においてピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して15から80%である。

【0085】

本発明は、さらなる見地から見て、痛みまたは麻酔の処置のための薬の製造における(R)-ジヒドロエトルフィンの使用を提供し、そこでは、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.20から0.5 $\mu\text{g/kg}$ の用量において施与され、および前記対象において換気率は少なくとも0.3である。

【0086】

定義

【0087】

ここで使用されるように、用語「痛み」は、侵害受容器と呼ばれる感覚ニューロンによって脳に搬送される不快感を指す。

【0088】

ここで使用される用語「侵害受容性疼痛」は、損傷部位での侵害受容器によって検出された組織の損傷により引き起こされる疼痛を示す。傷害後、その部位には、継続的な痛みおよび圧痛の供給源となる。

【0089】

ここで使用する用語「除痛」および「鎮痛」は、薬物の作用に起因する痛みの除去および/または減少に言及する。これらの用語は、ここで同義的に使用される。

10

【0090】

ここで使用される用語「麻酔」は、神経機能の薬理的抑制に起因する意識、感覚、または意識性の喪失を意味する。

【0091】

ここで使用する用語「鎮静」は、鎮静剤 (sedative) と呼ばれる薬物の施与による生理的機能の精神的興奮または除害 (mental excitement or abatement) の沈静を言う。

【0092】

ここで使用されるように、「有効量」という用語は、鎮痛効果に達するために必要な薬物の量を意味する。

20

【0093】

ここで使用する用語「オピオイド」は、モルヒネに似たオピオイド様効果をもつ、自然、半合成および合成薬物を指す。

【0094】

用語「副作用」は、ここで用いるように、薬物、例は、オピオイドの効果を指し、それはオピオイドが意図した治療効果ではない。用語「オピオイド関連副作用」は、オピオイドによって引き起こされる非治療的効果を意味する。呼吸抑制は、オピオイド関連副作用の一例である。

【0095】

ここで使用されるように、用語「呼吸」および「換気」は、肺への空気の流れを参照するために使用される。大抵は、それらの用語は、ここで互換的に使用される。呼吸は、分時換気量 (または換気量) によって特徴付けられてよく、それはガス吸入または毎分肺からの呼気の用量である。特に指定しない限り、用語の呼吸は平均呼吸を指す。

30

【0096】

ここで使用されるように、用語「呼吸抑制」は分時換気量の減少を指す。呼吸抑制は、息切れ、および/または呼吸率の減少 (鈍化) として現れうる。100%の呼吸抑制は無呼吸を示す。40%の呼吸抑制は、分時換気量がベースライン値の60%であることを示す。呼吸抑制は、下記のように様々な技術によって測定することができる。特に指定しない限り、用語の呼吸抑制は平均呼吸抑制を指す。ここで使用するように、用語「ピーク呼吸抑制」は、ある期間、例は、1時間にわたる呼吸の測定の間に検出された呼吸抑制の最大レベルを指す。

40

【0097】

ここで使用されるように、用語「換気率」は、薬物の施与前の呼吸または換気の平均レベル対薬物の施与後の呼吸または換気の平均レベルの割合を指し、例は、ここでの実施例に記載の方法に従って決定される。1未満の値は、従って、換気における減少、すなわち呼吸抑制を示す。

【0098】

ここで用いるように、用語「めまい」は、多くの場合、頭内での移動感を伴う不安定な感覚を指す。

【0099】

50

ここで使用されるように、用語「多幸福感」は高揚感または幸福感を指す。

【0100】

ここで使用されるように、用語「悪心」は嘔吐しそうな感覚を指す。

【0101】

ここで使用されるように、用語「鎮静」は、注意、精神的な意識、フォーカス、および自覚の状態における減少を指し、および体力の欠如（筋疲労）、自発的活動、無気力（嗜眠）、眠気（傾眠）、睡眠の不足を表わす。

【0102】

ここで使用されるように、用語「不快」は、不安、うつ病および不穏によって特徴付けられる感情の状態を意味する。

【0103】

ここで使用されるように、用語「無呼吸」は、60秒またはそれよりも長い（60秒以上とも言う）律動的な（rhythmic）息づかいの停止を指す。

【0104】

ここで使用されるように、「等鎮痛性」という用語は、実質的に別の薬物の与えられる量として鎮痛の同じレベルを提供する薬物の用量を指す。各薬物の量は異なっているとしてもよいが、提供される鎮痛のレベルは同じである。

【0105】

ここで使用されるように、用語「天井効果」は、薬物投与量の増加に関係なく最大の効果の達成に言及する。換言すれば、効果はプラトーに達する。これにより、薬物用量における更なる増加でも、それ以上に天井をもつ効果を増加させないであろうことを意味する。

【0106】

ここで使用されるように、用語「用量非依存性呼吸抑制」は、無呼吸を引き起こすことがない呼吸抑制において天井効果またはプラトーの発生を指す。これは、薬物の用量において更なる増加がこれ以上に呼吸抑制を増加させないであろうことを意味する。

【0107】

ここで使用されるように、用語「EMIN」は呼吸または換気の漸近的な最小を指す。

【0108】

ここで使用されるように、用語「ED50」は、薬物の施与前ベースライン値に関して呼吸または換気における50%の減少を生じさせる用量を指す。同様に、用語「ED75」、「ED85」および「ED90」は、それぞれ、薬物の施与前ベースライン値に関して換気における75%、85%および90%の減少を引き起こす用量を意味する。

【0109】

ここで使用されるように、NASスコアは0から100のスケールであり、そこでは、0は効果がなく、および100は最悪の考えられる限りの効果である。

【発明を実施するための形態】

【0110】

本発明の詳細な記載

【0111】

本発明は、概して、疼痛を処置し、または鎮痛を提供する方法に関する。本発明の方法は、痛みを緩和しえ、または痛みのレベルを減少させる。できれば、本発明の方法は、痛みを緩和し、または除去する。本発明の方法には、疼痛を処置し、または麻酔の間に鎮痛を提供することが含まれる。

【0112】

本発明の方法においては、疼痛緩和または鎮痛は、（R）-ジヒドロエトルフィン、それはオピオイドであり、それを施与することによって、麻酔中であるかどうかにかかわらず、呼吸抑制をコントロールし、およびオピオイド処置に慣習的に関連する他の副作用を最小限に抑えながら処置される。オピオイド処置の間での副作用のよくある出来事は、いくつかの理由のために不都合である。いくつかのケースでは副作用、例は、呼吸抑制は、対

10

20

30

40

50

象の生命を危険にさらすことがあり、および極端な場合には、死亡につながる可能性がある。より一層普通の副作用（例は、悪心、不快）は、物理的および/または心理的のいずれかにで対象に対してマイナスの影響を与え、そしてほぼすべての場合に、副作用は処置レジメンへの患者のコンプライアンスを減少させる。

【0113】

驚くべきことに、(R)-ジヒドロエトルフィンを施与することによる痛み処置の方法に関連する呼吸抑制のレベルは天井効果を見せることが見出された。つまり、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に関連する呼吸抑制のレベルは、最大に達し、そして施与される(R)-ジヒドロエトルフィンの用量における更なる増加は、観察される呼吸抑制のレベルに影響を与えない。より一層顕著には、天井効果は鎮痛剤窓（ウィンドウ）において達成される。このことは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与による、例は、一定の用量における痛みの処置が、著しく安全で、そしてたとえば、フェンタニルなどのような他のオピオイドでの処置よりも、オピオイド誘発性呼吸抑制につながる可能性が低いことを意味する。このことは、痛みの処置が麻酔の間であるとき特に有利であり、そこでは、(R)-ジヒドロエトルフィンの最高用量が使用される傾向にある。

【0114】

オピオイドの、例は、(R)-ジヒドロエトルフィンの処置と関連する呼吸抑制のレベルは、ベースライン呼吸レベル、すなわち、薬物の施与前呼吸レベルに対して定量化することができる。好ましくは、呼吸抑制の平均レベルは、例は、オピオイドの施与前および施与後の呼吸の平均レベルを測定することによって実施例に記載のように決定される。0%の呼吸抑制は、オピオイドの施与前および施与後の呼吸レベルが同じであることを意味する。100%の呼吸抑制は、オピオイドの施与後に無呼吸が起こることを意味する。30%の呼吸抑制は、薬物の施与後の呼吸のレベルが30%だけ減らされ、そして呼吸のレベルが施与前のレベルの70%であることを意味する。呼吸抑制は、従って、施与前レベルに関して呼吸における減少のレベルである。できれば、施与前の平均呼吸機能は、薬物の施与に先立ち1時間の間で測定される。

【0115】

本発明の方法において、平均およびピーク呼吸抑制は、できれば、イソ高炭酸ガス（is o-hypercapnic）条件下で、例は、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後1時間の間で測定される。好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィンは静脈内施与される。好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィンの用量は、10分かけて施与される。1時間にわたり測定が行われ、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後開始される。

【0116】

平均呼吸抑制の測定は、好ましくは、呼気終末補強技術（end-tidal forcing technique）によって行われ、そこでは、呼気終末PCO₂および終末呼気（end tidal）PO₂は時間をかけて、特定のパターンに従うことを余儀なくされる。有利なことに、このことは、テストオピオイドの換気応答が動脈CO₂における交絡変化（confounding changes）の影響とは無関係であり、かつ、薬剤の投与の速度とは無関係であることを確かにする。好ましくは、ここでの例に記載したように、呼吸抑制のレベルが測定される。特に好ましくは、平均呼吸抑制は、10から120分、より一層好ましくは30から90分間のイソ高炭酸ガス条件で測定され、さらに好ましくは、110mmHgにてクランプされる（固定される）終末呼気酸素レベル（end tidal oxygen level）および20±2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素（end tidal carbon dioxide）を用いる1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で測定される平均呼吸抑制である。好適には、終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる。好適には、呼吸または換気のレベルは連続的に測定される。

【0117】

本発明のいくつかの好ましい方法では、平均呼吸抑制は、例は、上記の条件下で測定されるように、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して0から65%、より一層好ましくは0から60%、さらにより一層好ましくは0から50%、まだよ

り一層好ましくは0から45%、およびまたさらにより一層好ましくは0から35%である。本発明のさらに好ましい方法では、平均呼吸抑制は、例は、上記の条件下で測定されるように、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して20から65%、より一層好ましくは40から65%、およびさらにより一層好ましくは50から65%である。呼吸抑制のより一層小さい%が有利であり、呼吸抑制が薬物の施与の結果として発生していないことを示す0%の値を有する。

【0118】

このように、本発明の好ましい方法において、呼吸のレベルは、例は、分時換気量によって特徴付けられるように、および上記のように測定されるように、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースライン呼吸レベルに関して35から100%、より一層好ましくは40から100%、さらにより一層好ましくは50から100%、まだより一層好ましくは55から100%、およびまたさらにより一層好ましくは65から100%である。本発明のさらなる好ましい方法においては、平均呼吸は、例は、分時換気量によって特徴付けられるように、および上記のように測定されるように、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースライン呼吸レベルに関して35から80%、より一層好ましくは35から60%、およびまたより一層好ましくは35から50%である。

【0119】

ピーク呼吸抑制はまた、上記の技術によって測定することができる。ピーク呼吸抑制の測定は、好適には、呼気終末補強技術によって行われ、そこでは、呼気終末PCO₂および呼気終末PO₂が時間をかけて特定のパターンに従うことを余儀なくされる。ピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後、10から120分、より一層好ましくは30から90分、およびさらにより一層好ましくは1時間の間のイソ高炭酸ガス条件下で、上述のように10 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20±2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてクランプされる終末呼気二酸化炭素を用いて測定される呼吸抑制の最高レベルである。好ましくは、終末呼気二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる。ピーク呼吸抑制を測定するとき、呼吸または換気のレベルは、好ましくは、連続的に測定される。

【0120】

本発明のいくらかの好ましい方法では、ピーク呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して、20から80%、より一層好ましくは45から75%、さらにより一層好ましくは50から70%、およびまたさらに好ましくは60から70%である。本発明のさらに好ましい方法では、呼吸レベルの最下点は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して、20から80%、より一層好ましくは25から55%、まだ一層好ましくは30から50%、およびまたより一層好ましくは30から40%である。

【0121】

呼吸抑制は、代替的に換気率によって定量されてもよい。換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後の1時間における平均呼吸対(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前平均呼吸の比である。施与前呼吸は薬物の施与に先立つ1時間の間で測定される。このようにして、高い換気率は呼吸抑制の低いレベルに対応する。本発明の好ましい方法では、対象における換気率は少なくとも0.3である。より一層好ましくは、対象における換気率は、0.3および0.6の間、さらにより一層好ましくは0.35から0.55、およびまたより一層好ましくは0.4から0.45である。

【0122】

好適には、換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前に1時間および(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後に1時間、イソ高炭酸ガス条件下で呼吸を測定することによって決定される。特に好ましくは、換気率は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前および(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後に10から120分間、より一層好ましくは30から90分、およびさらにより一層好ましくは1時間で、イソ高炭酸ガス条件下、110 mmHgにてクランプされる終末呼気酸素レベルおよび20±2L/分の換気レベルを引き起こすレベルにてク

ランプされる終末呼気二酸化炭素を用いて測定される。さらにより一層好ましくは、呼気終末二酸化炭素レベルは50mmHgにてクランプされる。好ましくは、呼吸または換気は連続的に測定される。

【0123】

ピークおよび平均呼吸抑制を測定するための上述の方法は、強制条件下 (under forced conditions) のものである。平均呼吸抑制は、代替的に (R) -ジヒドロエトルフィンの施与前および施与後の酸素飽和度 (SpO₂) の測定によって、生理学的設定において測定することができる。SpO₂のレベルは、慣習的手順に従って酸素濃度計を用いて決定することができる。

【0124】

10

SpO₂の施与前レベルは、好ましくは薬物の施与に先立ち1時間測定される。施与後のSpO₂は、好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンの施与後1時間で測定される。平均呼吸抑制は、好適には、施与後の平均SpO₂レベル対施与前の平均SpO₂レベルの比×100である。好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンは静脈内に施与される。好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンの用量は10分かけて施与される。測定が行われる1時間は (R) -ジヒドロエトルフィンの施与後に開始する。

【0125】

20

SpO₂のレベルを用いて臨床的設定において決定されるとき、平均呼吸抑制は、(R) -ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースラインレベルに関して0から10%、より一層好ましくは0から7.5%、さらにより一層好ましくは0から5%、まだより一層好ましくは0から2.5%、およびまださらに好ましくは0から2%である。そのような好ましい方法では、平均呼吸は、例は、分時換気量によって特徴付けられるように、およびSpO₂レベルを用いて測定されるように、(R) -ジヒドロエトルフィンの施与に先立つベースライン呼吸レベルに関して、90から100%、より一層好ましくは92.5から100%、さらにより一層好ましくは95から100%、およびまださらにより一層好ましくは98から100%である。

【0126】

30

本発明の好ましい方法では、たとえば、疼痛緩和または鎮痛を提供するため、(R) -ジヒドロエトルフィンは、0.01から1 μg/kg、より一層好ましくは0.02から0.75 μg/kg、さらに好ましくは0.03から0.5 μg/kgおよびまださらに好ましくは0.03から0.4 μg/kgの用量で施与される。特に好ましくは (R) -ジヒドロエトルフィンは、0.04から0.25 μg/kg、より好ましくは0.05から0.175 μg/kg、さらに好ましくは0.06から0.16 μg/kg、およびまださらに好ましくは0.075から0.15 μg/kgの用量で施与される。まださらに好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンの用量は、0.075 μg/kg、0.125 μg/kg、0.15 μg/kg、0.20 μg/kgまたは0.25 μg/kgである。

【0127】

40

特に好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンは、0.01から1 μg/kg/h (時間)、より好ましくは0.02から0.75 μg/kg/h、さらに好ましくは0.03から0.5 μg/kg/hの用量で施与される。とりわけ好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンは、0.04から0.25 μg/kg/h、より好ましくは0.05から0.175 μg/kg/h、さらにより好ましくは0.06から0.16 μg/kg/hおよびさらにより好ましくは0.075から0.15 μg/kg/hの用量において施与される。まださらに好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンは、0.04から0.25 μg/kg/10分、より好ましくは0.05から0.175 μg/kg/10分、さらに好ましくは0.06から0.16 μg/kg/10分およびさらにもっと好ましくは0.075から0.15 μg/kg/10分の用量で施与される。

【0128】

50

約0.05 μg/kgまたはそれよりも多い用量では、鎮痛のための用量反応曲線は、用量依存性であるが、呼吸抑制または換気率のための用量反応曲線は、用量非依存性である。言い換えると、約0.05 μg/kgまたはそれよりも多くの用量で、呼吸抑制における天井効果からの利益が実現される。したがって、本発明の特に好ましい方法では、(R) -ジヒドロエトルフィンは0.05から0.175 μg/kg、より好ましくは0.075から0.15 μg/kgの用量で施与され、および対象における呼吸抑制のレベルは、(R) -ジヒドロエトルフィンの施与前ベース

ラインレベルに関して50および65%の間である。本発明のさらに特に好ましい方法では、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量で施与され、対象における換気率は0.3から0.5である。しかし、天井効果より下の用量、例は、0.0125 $\mu\text{g/kg}$ はまた、これらに関連した呼吸抑制のレベルとして有利であり、たとえば、5%未満と同じくらい低い。

【0129】

本発明の好ましい方法では、たとえば、麻酔を提供するため、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.05から1 $\mu\text{g/kg}$ 、より好ましくは0.075から0.75 $\mu\text{g/kg}$ 、さらに好ましくは0.1から0.6 $\mu\text{g/kg}$ の用量で施与される。特に好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.15から0.6 $\mu\text{g/kg}$ 、より好ましくは0.175から0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、さらにより好ましくは0.2から0.45 $\mu\text{g/kg}$ の用量で施与される。(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、特に好ましくは、0.05から1 $\mu\text{g/kg/h}$ 、より好ましくは0.075から0.75 $\mu\text{g/kg/h}$ 、さらにより好ましくは0.1から0.6 $\mu\text{g/kg/h}$ の用量で施与される。特に好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.15~0.6 $\mu\text{g/kg/h}$ 、より好ましくは0.175から0.5 $\mu\text{g/kg/h}$ 、さらにより好ましくは0.2から0.45 $\mu\text{g/kg/h}$ 、およびまだより好ましくは0.3から0.4 $\mu\text{g/kg/h}$ の用量において施与される。さらに好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.15から0.6 $\mu\text{g/kg/10分}$ 、より好ましくは0.175から0.5 $\mu\text{g/kg/10分}$ 、さらに好ましくは0.2から0.45 $\mu\text{g/kg/10分}$ 、およびまたさらに好ましくは0.3から0.4 $\mu\text{g/kg/10分}$ の用量で施与される。これらの用量にて、鎮痛のための用量反応曲線は用量依存性であるが、呼吸抑制または換気率についての用量反応曲線は、呼吸抑制において天井効果からの利益が実現されるので、用量非依存性である。したがって、本発明の特に好ましい方法において、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ 、より一層好ましくは0.2から0.3 $\mu\text{g/kg}$ の用量で施与され、および対象における呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して50および65%の間である。本発明のさらに特に好ましい方法では、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は0.15から0.4 $\mu\text{g/kg}$ の用量で施与され、および対象における換気率は0.3から0.5である。

【0130】

本発明のさらに好ましい方法では、(R)-ジヒドロエトルフィン¹はED75用量よりも高いか、またはそれに等しく、より好ましくは、ED85用量よりも高いか、またはそれに等しく、およびまださらに好ましくはED90用量よりも高いか、またはそれに等しい用量で施与され、および対象における呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して65%またはそれよりも低い。ED75、ED85およびED90用量は、用量反応曲線から、たとえば、当該技術分野における慣習的な方法によって、例に記載のように決定することができる。

【0131】

特に好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、ED75用量およびED95用量の間の用量において施与される。特に好適には、対象における呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して40および65%の間である。これは、呼吸抑制に対する(R)-ジヒドロエトルフィン¹の用量非依存性を強調する。上記に示したように、(R)-ジヒドロエトルフィン¹のED75用量は、換気において75%の減少を引き起こす用量である。呼吸抑制は、ほぼED50用量にて天井に到達するが、しかし、ED75、ED85およびED90での換気のレベルは、ED50でのそれとかなり似ているので、許容可能な、たとえば、ベースラインレベルの35-50%の前後である。これは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の、特に高用量での使用を、たとえば、フェンタニルなどのような他のオピオイドを使用するよりはるかに安全にする。

【0132】

したがって、本発明の一つの特に好ましい方法においては、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、ED50用量より高く、およびED75用量より低い用量において施与され、および対象における呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して、50%以下、より好ましくは45%以下、さらに好ましくは40%以下である。

【0133】

本発明の別の特に好ましい方法においては、(R)-ジヒドロエトルフィン¹は、ED75用量よりも高く、ED95用量よりも低い用量において施与され、対象における呼吸抑制のレベルは、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して、65%以下、より好ましくは、60%以下、さらに好ましくは55%以下である。

【0134】

本発明の方法の重要な利益は、疼痛緩和の高いレベルが、いくつかのケースでは、麻酔の間に、無呼吸のリスクならびに支援された呼吸の介入および提供の必要性に対応するリスクを最小限に抑えながら提供されるのを可能にすることである。このことは、好ましくは、用量依存的な疼痛緩和および用量非依存呼吸抑制を提供する(R)-ジヒドロエトルフィン¹の用量を施与することによって達成される。好適には、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の用量は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して、30から50%±10%、より好ましくは、35から45%±10%、さらにより好ましくは35から45%±5%の換気においてEMINを達成する。そのような用量では、呼吸抑制は用量非依存であるが、痛みの緩和はまだ用量依存性である。好適には、そのような用量は0.075から0.175 μg/kgの範囲にある。

【0135】

本発明の好ましい方法は、鎮痛のレベルを提供し、それは、寒冷昇圧試験により測定されるように、ベースラインレベル、例は、R-ジヒドロエトルフィン¹の施与前と比較して、少なくとも-20%の変化、好ましくは少なくとも-40%の変化、より好ましくは少なくとも-50%の変化、そしてさらにより好ましくは少なくとも-70%である。特に、本発明の好ましい方法は、寒冷昇圧試験によって測定されるように、ベースラインレベル、例は、R-ジヒドロエトルフィン¹の施与前と比較して、-20から-90%の変化、より好ましくは、-25から-85%の変化、更により好ましくは-30から-80%の変化である鎮痛のレベルを提供する。好ましくは、これらの変化は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与後10分、30分、1時間、および/または2時間後に達成される。変化は、「-」であり、それらはベースラインレベルに関して少ない痛みしか経験されないことを示すからである。例に記載されるように、好適には、寒冷昇圧試験が行われる。

【0136】

本発明のさらに好ましい方法は、対象において、痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関して、少なくとも1.2倍、および好ましくは少なくとも1.5倍だけ増加させる。本発明のさらに好ましい方法は、対象において痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィン¹の施与前ベースラインレベルに関し、1.2から3.0倍だけ増加させる。好ましくは、痛覚閾値レベルは、たとえば、例に記載のように、脛骨上の皮膚に経皮的電気刺激を使用して痛みを適用すること、および2s(秒)あたり0.5mA(ミリアンペア)の割合で電気刺激を増加させることによって測定される。

【0137】

呼吸抑制は、オピオイド疼痛緩和処置および麻酔に関連する最も危険な副作用であるが、他の副作用もまた、共通し、そして問題がある。痛みの処置および麻酔の提供における(R)-ジヒドロエトルフィン¹の使用の利益は、処置に関連する副作用のスペクトルが最小化されるということである。本発明の好ましい方法では、最小化されるオピオイドに関連する副作用である。特に好ましくは、オピオイドに関連する副作用は、フェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して低減される。好ましくは、フェンタニルの等鎮痛用量と比較して低減されるオピオイドに関連する副作用は、呼吸抑制、めまい、多幸感(陶酔)、悪心、鎮静および不快から選ばれる。上述したように、これらの副作用のうち、呼吸抑制は最も危険であり、それは、極端な場合には、患者の死を引き起こしうるからである。したがって、本発明の特に好ましい方法において、呼吸抑制の副作用が最小化され、たとえば、減らされる。

【0138】

オピオイド、例は、(R)-ジヒドロエトルフィン¹に関連する、めまい、多幸感、悪心、

鎮静および不快のそれぞれのレベル、処置はまた、測定され、および定量化されうる。これは、たとえば、アンケート法により、例は、ここにおける実施例において記載のように行うことができる。

【0139】

本発明の好ましい方法では、めまいの副作用を最小化される。本発明の好ましい方法では、めまいについての平均NASスコアは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、0から50、より好ましくは0から45、およびさらに好ましくは0から40である。

【0140】

本発明の好ましい方法では、幸福感の副作用が最小化される。本発明の好ましい方法では、多幸感についての平均的なNASスコアは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、0から60、より好ましくは0から50、およびさらにより好ましくは0から40である。

10

【0141】

本発明の好ましい方法では、悪心の副作用が最小化される。本発明の好ましい方法では、悪心についての平均的なNASスコアは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、0から40、より好ましくは0から35、およびさらにより好ましくは0から30である。

【0142】

本発明の好ましい方法では、鎮静の副作用を最小限に抑えられる。本発明の好ましい方法では、鎮静についての平均的なNASスコアは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、0から60、より好ましくは0から55、およびさらに好ましくは0から50である。

20

【0143】

本発明の好ましい方法では、不快感の副作用が最小化される。本発明の好ましい方法では、不快についての平均的なNASスコアは、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、0から40、より好ましくは0から35、およびさらにより好ましくは0から30である。

【0144】

本発明の好ましい方法では、呼吸抑制、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる少なくとも二つのオピオイド関連副作用が最小化され、例は、平均のNASスコアは、ここにおいて前述の値よりも小さい。特に好適な方法では、少なくとも三つ、さらにより好ましくは少なくとも四つ、さらにより好ましくは、すべての前述のオピオイドに関連する副作用が最小化され、たとえば、平均のNASスコアは、ここに前述する値よりも小さい。

30

【0145】

さらに別の好ましい方法では、呼吸抑制および、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる少なくとも一つのオピオイド関連副作用が最小化され、例は、平均のNASスコアは、ここで前述する値よりも小さい。特に好ましい方法において、呼吸抑制および少なくとも二つ、さらに好ましくは少なくとも三つ、さらに好ましくは上述のオピオイドに関連する副作用少なくとも四つが最小化され、たとえば、平均のNASスコアは、前述の値よりも小さい。

40

【0146】

本発明の特に好ましい方法では、処置の間に、オピオイド関連呼吸抑制は、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインに関して、65%以下であり、およびオピオイドに関連する副作用のレベルを定義する以下の基準の少なくとも一、好ましくは少なくとも二、さらにより好ましくは少なくとも三、さらにより好ましくは少なくとも四、さらにより好ましくはすべては、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において満たされる。

0から50のめまいについての平均のNASスコア

0から60の幸福感についての平均のNASスコア

50

0から40の悪心についての平均のNASスコア
 0から60の鎮静についての平均のNASスコア
 0から40の不快感についての平均のNASスコア。

【0147】

本発明のさらに好ましい方法では、オピオイドに関連する副作用は、他のオピオイドの使用と比較して低減される。さらに好ましい方法では、オピオイドに関連する副作用は、フェンタニルの等鎮痛用量の使用と比べて低減される。フェンタニルと比較しての副作用の減少は、オピオイドとして非常に望ましく、それは、フェンタニルが、痛みの処置および麻酔の提供のための目下のゴールドスタンダードとみなされるからである。

【0148】

(R)-ジヒドロエトルフィンによって、および別のオピオイド、例は、フェンタニルによって引き起こされるオピオイド関連副作用を比較するとき、比較は同等の鎮痛効果、すなわち、等鎮痛効果を達成する用量の間にある。そうでなければ、処置は同じ、すなわち、オピオイドの製剤、例は、pH緩衝剤を含むか、または含まないで、張度調製剤を伴う水溶液における薬物は、同じか、または類似であり、投与経路は同じであり、および批判的には達成される鎮痛は同じである。

【0149】

(R)-ジヒドロエトルフィンによって、および別のオピオイド、例は、フェンタニルによって引き起こされるオピオイド関連副作用の比較の際、好適には、ピーク痛覚閾値は、好ましくは±20%以内、より好ましくは±10%以内、さらにより好ましくは±5%以内である。(R)-ジヒドロエトルフィンによって、および別のオピオイド、例は、フェンタニルによって引き起こされるオピオイド関連副作用の比較の際、好適には、平均痛覚閾値は、好ましくは±20%以内、より好ましくは±10%以内、さらにより好ましくは±5%以内である。

【0150】

(R)-ジヒドロエトルフィンおよびフェンタニルのいくつかの等鎮痛用量の例を、以下の表に示す。

【0151】

【表A】

(R)-ジヒドロエトルフィン($\mu\text{g/kg}$)	フェンタニル($\mu\text{g/kg}$)
0.0125	0.150 から 0.3、好適には 0.185 から 0.3、より好適には 0.225
0.075	0.90 から 1.875、好適には 1.125 から 1.875、より好適には 1.35
0.125	1.500 から 3.125、好適には 1.875 から 3.125、より好適には 2.25
0.15	1.800 から 3.125、より好適には 2.25 から 3.75、より好適には 2.7

【0152】

上述したように、オピオイド、例は、(R)-ジヒドロエトルフィンおよびフェンタニルに関連する呼吸抑制、処置のレベルは、測定し、および定量化し、そして従って、比較されうる。本発明の好ましい方法において、呼吸抑制は、フェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好適には、呼吸抑制は、少なくとも10%未満、より好ましくは少なくとも20%未満、さらにより好ましくは少なくとも30%未満である。本発明のいくつかの方法において、呼吸抑制は、全体で避けることができ、および100%未満である。上記のように、

(R) -ジヒドロエトルフィンによって、および別のオピオイド、例は、フェンタニルによって引き起こされるオピオイド関連副作用を比較する際、比較は、等価の鎮痛効果を達成する用量の間にある。

【0153】

本発明のさらに好ましい方法では、めまいは、フェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好ましくは、めまいは、少なくとも5%未満、より好ましくは少なくとも10%未満、さらにより好ましくは少なくとも15%未満である。本発明のいくつかの方法では、めまいは、全体で避けることができ、および100%未満である。

【0154】

本発明のさらに好ましい方法では、多幸感は、フェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好ましくは、多幸感は、少なくとも5%未満、より好ましくは少なくとも10%未満、さらにより好ましくは少なくとも15%未満である。本発明のいくつかの方法において、多幸感は、全体的に避けることができ、および100%未満である。

【0155】

本発明のさらに好ましい方法では、悪心はフェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好ましくは、悪心は、少なくとも5%未満、より一層好ましくは少なくとも10%未満、さらにより好ましくは少なくとも15%未満である。本発明のいくつかの方法においては、悪心は、全体で避けることができ、および100%未満である。

【0156】

本発明のさらに好ましい方法では、鎮静はフェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好ましくは、鎮静は、少なくとも5%未満、より一層好ましくは少なくとも10%未満、さらにより好ましくは少なくとも15%未満である。本発明のいくつかの方法においては、鎮静は、全体で避けることができ、および100%未満である。

【0157】

本発明のさらに好ましい方法では、不快はフェンタニルの等鎮痛用量よりも少ない。特に好ましくは、不快は、少なくとも5%未満、より一層好ましくは少なくとも10%未満、さらにより好ましくは少なくとも15%未満である。本発明のいくつかの方法においては、不快は、全体で避けることができ、および100%未満である。

【0158】

本発明の好ましい方法では、呼吸抑制、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる少なくとも二つのオピオイド関連副作用は、フェンタニルの等鎮痛用量を用いる処置に比べて減らされる。特に好ましい方法において、少なくとも三、さらにより好ましくは少なくとも四、更により好適には、すべての前述のオピオイド関連副作用はフェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して低減される。

【0159】

本発明のさらに好ましい方法では、呼吸抑制、ならびに、めまい、多幸感、悪心、鎮静および不快から選ばれる少なくとも一のオピオイド関連副作用は、フェンタニルの等鎮痛用量での処置に比べて減少する。特に好ましい方法では、呼吸抑制、ならびに、少なくとも二、およびさらに好ましくは少なくとも三、またさらにより好ましくは少なくとも四、例は、すべての上述のオピオイド関連副作用は、フェンタニルの等鎮痛用量での処置と比較して低減される。

【0160】

本発明の方法では、たとえば、疼痛緩和を提供するため、(R) -ジヒドロエトルフィンは、たとえば、局所的または全身を含む様々な方法で施与することができる。(R) -ジヒドロエトルフィンはまた、非経口的に施与しうる。好ましくは、(R) -ジヒドロエトルフィンは、腸管外、より好ましくは静脈内に施与される。

【0161】

薬物の静脈内での引き渡しは、一以上のボーラス注射によって、または連続注入によって行うことができる。ボーラス注射は、ここでは、短期間の時間にわたって、好ましくは、比較的高い量において、(R) -ジヒドロエトルフィンの注入として規定され、段階的な

10

20

30

40

50

投与の反対である。連続注入は、長期間の時間にわたって、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与として規定される。

【0162】

麻酔を提供するために使用されるとき、(R)-ジヒドロエトルフィンは、局所的にまたは広く施与されうる。局所麻酔には、局所の、硬膜外および脊椎麻酔が含まれる。本発明の方法では、異なる種類の麻酔はまた、組み合わせて使用しうる。たとえば、局所麻酔は、手術後の痛みを再生する (relieve) ために全身麻酔後に使用しうる。

【0163】

(R)-ジヒドロエトルフィンは、選定された施与経路に応じて、種々の方法で製剤化することができる。製剤において (R)-ジヒドロエトルフィンの量は、選定された施与経路に依存する。熟練者は、本発明での使用に適した製剤を容易に決定することができるであらう。

【0164】

(R)-ジヒドロエトルフィンは、薬学的に許容可能な塩の形態で存在してもよい。好ましい塩は、(R)-ジヒドロエトルフィンの生物学的有効性および特性を保持し、および適切な非毒性の有機酸または無機酸から形成されるものである。酸付加塩が好的である。塩の代表的な例には、たとえば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などのような無機酸から誘導されるもの、およびたとえば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、およびトリフルオロ酢酸などのような有機酸から誘導されるものが含まれる。塩への化合物の修飾は、改善された物理的および化学的安定性、吸湿性、流動性および化合物の溶解度を得るために、化学者にはよく知られる技術である。あるいはまた、しかし、(R)-ジヒドロエトルフィンは遊離塩基の形態において存在する。

【0165】

非経口、たとえば、静脈内の施与のために使用される (R)-ジヒドロエトルフィンの溶液または懸濁液は、次のキャリア (担体) の一以上を含むことができる。滅菌希釈剤で、たとえば、注射用の水、生理的塩類溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などのようなもの；抗菌剤、たとえば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどのようなもの；抗酸化剤、たとえば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどのようなもの；キレート剤、たとえば、エチレンジアミン四酢酸などのようなもの；緩衝剤、たとえば、アセタート (酢酸塩)、シトラート (クエン酸塩) またはホスファート (リン酸塩)、および張度の調整のための薬剤、たとえば、塩化ナトリウムまたはデキストロースなどのようなものである。pHは、たとえば、塩酸または水酸化ナトリウムなどのような酸または塩基で調整することができる。非経口調製物は、アンプル、処分可能なシリンジ、またはガラスもしくはプラスチック製の複数用量バイアルにおいて封入することができる。

【0166】

静脈内施与において用いるための好ましいキャリアには、生理的塩類溶液、静菌水、Cremophor (クレモフォール) EL.TM. [BASF, Parsippany (パーシッパニー)、NJ (ニュージャージー州)] またはリン酸緩衝生理的塩類溶液 (PBS) が含まれる。組成物は好ましくは、無菌で、および容易に注射可能性が存在する程度に流動性でなければならない。組成物は好ましくは、製造および貯蔵の条件下で安定であり、およびたとえば、細菌および真菌などのような微生物の汚染作用に対して保たれる。キャリアは、たとえば、水、エタノール、ポリオールが含まれる溶媒または分散媒 (たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール)、およびそれらの適切な混合物でありうる。適切な流動性は、たとえば、レシチンなどのようなコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル、およびその他同種類のものなどによって達成することができる。多くの場合に、たとえば、糖、ポリアル

10

20

30

40

50

コール、たとえば、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムなどのような等張剤を組成物において含むことが好ましい。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、たとえば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物において含むことによってもたらしすることができる。

【0167】

滅菌注射可能溶液は、当技術分野で知られる慣習的手順によって調製することができる。典型的な手順において、(R)-ジヒドロエトルフィン、治療上有効な、または有益な量において、上記の成分の一または組合せと共に、適切な溶媒中に組み入れ、必要に応じて、次に濾過滅菌を続ける。大抵、分散物は、塩基性分散媒体および上記のものから必要な他の成分を含む滅菌ビヒクル中に(R)-ジヒドロエトルフィンを組み込むことによって調製される。滅菌注射可能な溶液の調製のための滅菌粉体の場合、好ましい調製方法は、(R)-ジヒドロエトルフィンにプラスの任意の追加の望ましい成分の粉体を生じる真空乾燥および凍結乾燥である。

【0168】

(R)-ジヒドロエトルフィンは、単独で、または一以上の他の化合物と組み合わせて施与することができる。併用療法には、(R)-ジヒドロエトルフィンおよび一以上の追加の活性な薬剤成分を含む単一の薬学的投薬調剤物 (pharmaceutical dosage formulation) の施与、ならびに、(R)-ジヒドロエトルフィンおよび各追加の薬剤の活性成分の、それ自身別々の薬学的投薬調剤物においての施与が含まれる。別々の投薬調剤物が使用される場合、(R)-ジヒドロエトルフィンおよび一以上の追加の薬剤活性成分は、本質的に一緒に (例は、共同して) または別々にずらした時間 (例は、連続的に) で施与してもよい。

【0169】

麻酔を提供するための方法において使用される場合、鎮静剤は、好ましくは、(R)-ジヒドロエトルフィンに加えて施与される。鎮静剤は、(R)-ジヒドロエトルフィンと同時に、別々にまたは逐次的に施与してもよいが、好ましくは同時に施与される。好ましくは、鎮静剤および(R)-ジヒドロエトルフィンは別々の剤形である。

【0170】

好ましい鎮静剤には、Diprivan (ディプリバン) (R) (商標) (プロポフォールまたは2,6-ジイソプロピルフェノール)、Lusedra (ルセドラ) (R) (フォスプロポフォールナトリウム)、Pentothal (ペントタール) (R) (チオペンタール)、Precedex (プレセデックス) (R) (デクスメデトミジン)、Amidate (アミダート) (R) [etomidate (エトミダート)]、Ketalar (ケタラル) (R) (ケタミン)、プロパニジド (4-[(N,N-ジエチルカルバモイル)メトキシ]-3-メトキシフェニル] 酢酸プロピルエステル)、Nembutal (ネンプタール) (R) (ペントバルビタールナトリウム)、Brevital (ブレビタール) (R) ナトリウム (メトヘキシタールナトリウム) および valium (バリウム) が含まれる。より好ましくは、鎮静剤はプロポフォールである。

【0171】

当技術での熟練者は、とりわけ、受動体 (patient) の体重および必要な鎮静のレベルに応じて、鎮静剤の適切な用量を容易に決定することができる。

【0172】

本発明の好ましい方法では、処置される痛みは、急性または慢性の痛みである。処置することができる痛みの例には、侵害受容性、炎症性、神経障害性または混合の痛みが含まれる。これには、内臓、体性、神経根、神経痛、中枢性の痛み、切断術に関連する痛み、複合性局所疼痛症候群および線維筋痛症 (fibromyalgia) が含まれる。本発明の特に好ましい方法では、処置される疼痛は侵害受容性疼痛である。そのような疼痛は、損傷部位での侵害受容器によって検出される組織損傷により引き起こされる。傷害後、部位は、継続的な痛みおよび圧痛の供給源となる。この痛みおよび圧痛は「急性」侵害受容性疼痛と考えられる。本発明の好ましい方法では、急性の侵害受容性疼痛が処置される。急性侵害受容性疼痛の例には、外科的手技 (手術後の痛み) および骨折が含まれる。

【0173】

永久的な神経損傷が存在しない場合でも、「慢性」侵害受容性疼痛はいくらかの条件からもたらされ、そのとき、痛みが六月を越えて延びる。本発明の他の好ましい方法では、慢性侵害受容性疼痛が処置される。慢性侵害受容性疼痛の例には、変形性関節症、関節リウマチ、および筋骨格系疾患（例は、背中の痛み）およびがん性疼痛が含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0174】

本発明は、次にここで、以下の非制限的な例を参照して説明される。

【図1】平均呼吸薬物効果の計算を示す。

【図2】図2aは、プラセボおよび八つのR-DHE投与量のパイロット研究における、換気（L/分）対時間のプロットを示す。図2bは、パイロット研究において換気率対R-DHE用量のプロットを示す（パネルBでのデータは平均±SDである）。図2cは、パイロット研究において%呼吸抑制対R-DHE用量のプロットを示す（パネルCのデータは平均値±SDである）。

10

【図3】図3aは、プラセボおよび四つのR-DHE投与量についての研究の主な相における換気（L/分）対時間のプロットを示す。図3bは、研究の主な相での換気率対R-DHE用量のプロットを示す（パネルBのデータは平均±SDである）。図3cは、研究の主な相での%呼吸抑制対R-DHE用量のプロットを示す（パネルCのデータは平均±SDである）。

【図4】図4aは、プラセボおよび四つのフェンタニル投与量についての研究の主な相での換気（L/分）対時間のプロットを示す。図4bは、研究の主な相での換気率対フェンタニル用量のプロットを示す（パネルBのデータは平均±SDである）。図4cは、研究の主な相での%呼吸抑制対フェンタニル用量のプロットを示す。

20

【図5】図5は、R-DHE（A）およびフェンタニル（B）についての換気率対用量のモデルフィットを示す。

【図6】図6aは、ピーク鎮痛に及ぼすR-DHEおよびフェンタニルの効果を示し、mAでの疼痛閾値の最大値として規定される。図6bは、平均鎮痛効果に及ぼすR-DHEおよびフェンタニルの効果を示し、ベースラインの面積によって正規化されるT=0からT=8時間の痛覚閾値曲線（AUC）下の面積として規定される。

【図7a】図7aは、0.15 μg/kgの（R）-ジヒドロエトルフィン、3 μg/kgのフェンタニルおよびプラセボの用量の各々を用いる疼痛緩和処置の間の悪心についての最大値および平均値NASスコアを示す。

30

【図7b】図7bは、0.15 μg/kgの（R）-ジヒドロエトルフィン、3 μg/kgのフェンタニルおよびプラセボの用量の各々を用いる疼痛緩和処置の間の鎮静についての最大値および平均値NASスコアを示す。

【図7c】図7cは0.15 μg/kgの（R）-ジヒドロエトルフィン、3 μg/kgのフェンタニルおよびプラセボの用量の各々を用いる疼痛緩和処置の間のめまいについての最大値および平均値NASスコアを示す。

【図7d】図7dは0.15 μg/kgの（R）-ジヒドロエトルフィン、3 μg/kgのフェンタニルおよびプラセボの用量の各々を用いる疼痛緩和処置の間の多幸感の最大値および平均値NASスコアを示す。

【図7e】図7eは0.15 μg/kgの（R）-ジヒドロエトルフィン、3 μg/kgのフェンタニルおよびプラセボの用量の各々を用いる疼痛緩和処置の間の不快の最大値および平均値のNASスコアを示す。

40

【図8】侵害受容性疼痛のための寒冷昇圧試験モデルでのR-DHE用量応答を示す。

【実施例】

【0175】

例1a

【0176】

例においては、R-DHEを、フェンタニルと比較し、それは用量依存性の呼吸抑制および高用量にて無呼吸を生成する（2-3 μg/kgおよびそれよりも高い）、選択的で、かつ高親和性のMORアゴニストである。フェンタニルは、目下、中等度から重度の疼痛の多くの種

50

類の処置のために選定されるオピオイドである。

【0177】

方法

【0178】

第1相研究は二つの部分を有した。初期に用量上昇 (Initially a dose-ascending)、コホート群、単盲検パイロット研究 (その1) を、用量所見 (dose-finding) のために実行した。パイロット研究が完了した後、R-DHE用量を、主な研究 (その2) のために選定し、無作為化、二重盲検、プラセボおよびアクティブコンパレータ (活性な比較器) (フェンタニル) でコントロールした研究を行った。並行群間研究 (Parallel group study) を実行した。

10

【0179】

対象

【0180】

百二体の雄性の健康なボランティア (パイロット研究での10および主な研究における92) は、プロトコルの承認を、Leiden University Medical Center (ライデン・ユニバーシティー・メディカル・センター) (LUMC) Human Ethics Committee (ヒト倫理委員会) および Central Committee on Research Involving Human Subjects (ヒト対象を伴う調査の中央委員会) (CCMO、ハーグ) から入手した後、研究において参加した。書面および口頭によるインフォームドコンセントは、ボランティアの研究への登録に先立って入手した。すべてのボランティアは、病歴および身体検査、12誘導心電図を提供し、血液スクリーニングを登録前に行った。適格ボランティアは18および45年齢の間で、65および100kgの間に秤量し、18および30kg/m²の間のボディマス指数、および予測の> 85%の1秒での強制吐き出し肺容量 (forced expired lung volume) を有した。調査対象は、主要な医学的疾患、アルコール乱用、違法薬物の使用または多量の喫煙歴のない健康体であった。ボランティアは、投薬の前の7日間で、または研究の過程の間、薬 (ビタミン、ハーブおよび/またはミネラルサプリメントを含む)、またはオピオイドまたはオピオイド拮抗薬を、投薬前90日に使用しなかった。最終的に、参加者は試験薬の施与前に少なくとも6時間絶食しなければならなかった。

20

【0181】

研究デザイン

30

【0182】

パイロット研究—R-DHEの三つの漸増用量およびプラセボの一つの注入の呼吸器系への影響を、テストセッションの間に取り除くために、少なくとも一週間による四つの別々の日にテストした。3体の対象は、0.025、0.05および0.1 μg/kgのR-DHEおよびプラセボ (コホート1) を、3体の他のものは0.0125、0.075および0.1 μg/kgのR-DHEおよびプラセボ (コホート2) を、および最後の3体の対象は0.05、0.125および0.15 μg/kgのR-DHEおよびプラセボ (コホート3) を受けた。この研究の結果から、主なテストの用量が決定された。薬物の注入が完了した後、換気が連続的にイソ高炭酸ガスの条件下で1時間の間呼吸毎に測定された。(下記参照)。

【0183】

40

主な研究—この二重盲検無作為化研究において、92体のボランティアが参加した。それらのいずれも、パイロット研究の一部でなく、およびすべてが一度だけ投与された。46体の対象は研究の呼吸の一部に参加し、および46体の他の対象は鎮痛の部分においてであった。双方の部分において、プラセボ (n=6)、0.0125 μg/kgのR-DHE (n=4)、0.075 μg/kgのR-DHE (n=6)、0.125 μg/kgのR-DHE (n=6)、0.15 μg/kgのR-DHE (n=4)、0.5 μg/kgのフェンタニル (n=4)、1 μg/kgのフェンタニル (n=6)、2 μg/kgのフェンタニル (n=6) および3 μg/kgのフェンタニル (n=4) を、10分間かけて静脈内注入により投与した。ランダム化リストは、研究のスポンサーによって調製され、および地元の薬局に送られ、そこで、盲検シリンジ (blinded syringes) が対象の体重に基づいて作成された。各シリンジは、サイズ、薬物容量および色が同じであり、およびマークされていなかった。ラン

50

ダム化リストは、スポンサー、薬局および独立データ安全性モニタリング委員会に利用可能であった。

【0184】

研究薬

【0185】

プラセボは生理食塩水（0.9%NaCl）であった。

フェンタニルはHameln Pharmaceuticals（ハーメルン・ファーマシューティカルズ）（ハーメルン、ドイツ）から入手した。

R-DHEは、Mundipharma Research Limited（ムンディファーマ・リサーチ・リミテッド（ケンブリッジ、英国）の代わりに、SCM Pharma Limited（SCMファーマ・リミテッド）によって製造された。

10

R-DHEおよびフェンタニルのそれぞれの溶液は慣習的な技術によって調製した。

すべての薬物は、シリンジポンプ〔Beckton Dickinson（ベクトン・ディッキンソン）、St. Etienne（サンエティエンヌ）、フランス〕を使用して静脈内に注入した（腕または手において静脈ラインを通して）。

【0186】

呼吸測定

【0187】

注入後、換気を連続的に、イソ高炭酸ガスの条件下で1時間の間、呼吸対呼吸基について測定した。呼気終末ガス強制およびデータ収集を、動的呼気終末強制技術を用いて実行した。この技術は、十分に確立されており、およびとりわけ、Journal of Physiology（ジャーナル・オブ・フィジオロジー）（1990）、428、485-499、PLoS Medicine（PLoSメディシン）（2007）、4、e239、1195-1203およびBritish Journal of Anaesthesia（ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・アナesthesia）（2005）、94（6）、825-834に記載され、それらの全体の内容はここに参照することによりここに組み込まれる。呼気終末強制技術の利益は、テスト薬物の呼吸応答が、（1）動脈CO₂の変化の交絡効果とは無関係で、および（2）薬物の投与の速度に無関係なことである。したがって、その技術は、換気制御システムに対する薬物効果の信頼できる比較を可能にし、すなわち、用量反応関係においてR-DHEおよびフェンタニルによって誘発される違いは、薬物動態および薬力学のCO₂非依存性の違いによる。

20

30

【0188】

動的な呼気終末強制技術は、研究者が、呼気終末PCO₂および終末呼気PO₂を、時間をかけて特定のパターンに従うように強制することを可能にする。目下の研究では、呼気終末酸素（O₂）レベルは、110 mmHgでの値にクランプされ、その一方、呼気終末二酸化炭素（CO₂）レベルはゆっくりと、20±2L/分の換気レベルを発生させる値に増加される。この呼気終末CO₂の値は研究を通じて維持された。平均では、これは呼気終末PCO₂を6.65kPa（キロパスカル）（50mmHg）に増加させることにより達成された。

【0189】

ボランティアは快適に病院のベッドに位置し、および呼吸気流計および差圧トランスデューサ〔#4813、Hans Rudolph（ハンス・ルドルフ）、Myandotta（ミヤンドッタ）、MI（ミシガン州）〕に接続されたそれらの鼻と口を覆って配置されたフェイスマスクを通して呼吸した。呼吸気流計は、酸素、二酸化炭素および窒素のための三つのマスフローコントローラからなるガス混合システムからの新鮮ガスを受け取った〔Bronkhorst High Tech（ブロンコスト・ハイ・テック）、Veenendaal（フェーネンダー）、オランダ〕。ACQソフトウェアを実行しているパーソナルコンピュータ〔Erik Kruyt（エリック・クロイト）、Leiden University Medical Center、ライデン、オランダ〕は、吸入ガス濃度の調整が、経時のあらかじめ設定したパターンに応じて呼気終末O₂およびCO₂濃度を導くことを許容するように、マスフローコントローラに制御信号を提供する。吸入および吐き出した酸素および二酸化炭素濃度および動脈ヘモグロビンの酸素飽和度はDatex Multicap（ダテックス・マルチキャップ）のガスモニター（口付近）およびDatex Satellite Plus（ダテ

40

50

ックス・サテライト・プラス) パルスオキシメータを、それぞれ用いて測定した〔Datex-Engstrom (ダテックス・エングストロム)、Helsinki (ヘルシンキ)、フィンランド〕。酸素および二酸化炭素の呼気終末濃度、吸入分時換気量 (Vi)、および酸素飽和度は、さらなる分析のために収集した。換気レベルおよび呼気終末濃度は、コンピュータ画面上の呼吸対呼吸に基づいてリアルタイムで観察した。

【0190】

呼吸測定は、吸入分時換気量が定常状態に達したときに開始し、4-5分後に薬物注入を開始した。呼吸測定は、薬物注入の終了後65分で終えた (t=70分)。

【0191】

痛みの測定

10

【0192】

痛みは左脛骨 (足首より上10cm) 上の皮膚に経皮的電気刺激を用いて誘導した。20Hz (ヘルツ) [パルス持続時間0.1ms (ミリ秒)] の刺激列 (stimulus train) が対象に送られ、皮膚侵害受容器の活性化が引き起こされた。刺激列は0ミリアンペアで開始し、2秒当たり0.5ミリアンペアの割合 (128ミリアンペアのカットオフ値を持つ) で増加した。電流の供給は二つのボタンを有する制御ボックスに接続された電流刺激装置を介してコンピュータにより制御した。対象は、痛みを感じた (すなわち、痛覚閾値の) ときに、最初のボタンを押すように、および対象が刺激列を停止するように望む (すなわち、疼痛耐性の) ときに第二のボタンを押すように指示された。これらのそれぞれの電流は、さらなる分析のためにディスク上に収集した。対象は、信頼性の高いベースライン値を得るために、研究に先立ってシステムに慣らされた。この研究では、痛覚閾値の値を分析に使用した。四つの痛覚閾値 (すなわち、プレドラッグ値) を、薬物注入に先立ち30分において取得した。これらの値を平均し、およびベースラインの推定値として機能させた。薬剤注入後に、痛みの測定値は、次の時点 (t=0は薬物注入の開始点である) で得られた: 10 (注入の終了)、15、30、45、65、75、90、105、120、150、180、210、240、300、365、420および480分。

20

【0193】

サンプルサイズおよび統計的分析

【0194】

パイロット研究は、主研究でテストされるように、R-DHEの用量を決定するために設計した。四回の用量は主試験について選定し、0.0125 μ g/kg、0.125 μ g/kg、0.075 μ g/kg および0.15 μ g/kgである。

30

【0195】

主な研究のために、サンプルサイズの選定は、NONMEM [Beal (ビール), B.L., Sheiner (シャインナー), LB, Boeckman (ベックマン), AJ, Bauer (バウアー), RJ, User's Guide (ユーザーズ・ガイド)、Icon Development Solutions (アイコン開発ソリューション)、Ellicott City (エリコットシティ)、Maryland (メリーランド州)、1989-2011] において呼吸抑制についてのオピオイドの効果での推定されたデータを使用して電力解析を実行することによって達成した [パイロット研究およびClin. Pharmacol. Ther. (クリニカル・ファーマコロジー・アンド・セラピューティクス)、2007、81: 50-58]。50%の効果での対象間変動 ($\omega^2=0.25$) および効果についての10%残余誤差 ($\sigma^2=0.01$) は、 $p < 0.5$ または > 2 の値 [そこでは、 $C50A (R-DHE) / C50R (R-DHE) = p \times C50A (FENTANYL) / C50R (FENTANYL)$ および $C50A$ および $C50R$ は、それぞれ、薬物R-DHE (R-DHE) およびフェンタニル (FENTANYL) について50%鎮痛および呼吸抑制を引き起こす濃度である] を、 $\alpha < 0.05$ および $\beta = 0.8$ と共に検出することを目的とした。分析では、本発明者らは、 $C50A (R-DHE) = C50A (FENTANYL)$ と仮定した (つまり、濃度は等鎮痛性である)。 $p < 0.5$ の値は、フェンタニルが、R-DHEの少なくとも2倍ほど低い濃度での呼吸抑制を生成すること、および $p > 2$ についてはその逆であることを示した。C50比の対数が分散=1を伴う正規分布をもつと仮定された。サンプルサイズ選定は、その後1000のシミュレートされたデータセットと共にNONMEMにおいてシミュレーションにより検証した。分析は、40に切り上げた

40

50

34のサンプルサイズをもたらしした（オピオイド処置あたり20の対象）。六つの追加の対象がプラセボを受けるように加えられた。研究の鎮痛の一部のために選定された対象数は、研究の呼吸部分について計算されたものと同一であった。

【0196】

平均呼吸薬物効果

【0197】

呼吸対呼吸のデータは、1分のエピソードにわたって平均した。呼吸に対する平均薬物効果のインプレッション（印象）を得るために、呼吸曲線（AUC）下の面積を、 $t=0$ から $t=70$ まで計算した。図1を参照すると、まず曲線（AUC）下の面積を、呼吸曲線について計算した（AからA'までの青い線）。このAUC（グレーフィールド）は、ベースライン換気（A）を前方に取ることによって得られた面積から差し引いた（点AからBへの矢印；ベースライン面積AUCは赤い破線ABCDによって示したボックスである）。次にデータは呼吸抑制の平均%を与えるベースライン面積で正規化した（平均薬物効果=〔ベースライン面積AUC-AUC〕/ベースライン面積AUC。40の平均薬物効果は、測定された時間の期間を超える40%呼吸抑制の平均値を示す（0-70分）。平均薬物効果および時間対ピーク効果は、一元配置分散分析を用いて分析した（ファクタードーズ）。R-DHEおよびフェンタニルのデータSigma plot（シグマプロット）のv12.3〔Systat Software GmbH（シスタット・ソフトウェア社）、Ekrath（エクラス）、ドイツ〕において別々に分析した。P値<0.05を有意とみなした。与えられた値は平均±SDである。

【0198】

ピーク呼吸抑制

【0199】

各対象について、ピーク呼吸抑制は換気の最下点として計算し、およびベースラインに対する比率として提示した（例は、0.5の値はベースライン換気の大きさ50%での換気の底を示す）。統計パッケージのR（バージョン8.2；www.r-project.org）を使用し、シグモイドEMAX関数を、R-DHEおよびフェンタニル用量効果データ（効果=ピーク呼吸抑制）を介し、フォームのモデルを用いて適合させた。

【0200】

ピーク効果（用量）= $100 + [EMIN - 100] \times [用量^\gamma + ED50^\gamma]$ eqn. (1)

式中、ED50は、50%の効果を引き起こす用量であり（ベースライン換気の途中での換気およびEMIN）、EMINは換気での漸近的最小を、および γ は形状パラメータである。P値<0.01を有意とみなした。データ分析は、完全なデータセットにて行った（パイロットおよび主研究からのフェンタニルデータおよびR-DHEデータ）。データは平均±SDとして提示する。

【0201】

鎮痛効果

【0202】

鎮痛効果の2つの測定は各実験において計算した：ピーク鎮痛（mAにおける痛覚閾値の最大値として規定）、および平均鎮痛効果（ベースラインの面積で正規化された $t=0$ から $t=8$ 時間への疼痛閾値の曲線下面積として規定、上記参照）。ピークおよび平均鎮痛効果は、一元配置分散分析を用いて分析した（ファクタードーズ）。R-DHEおよびフェンタニルデータはSigmaPlot（シグマプロット）のv 12.3を使用して、別々に分析した。P値<0.05を有意とみなした。指定された値は平均±SDである。

【0203】

結果

【0204】

パイロット研究—九体のボランティアが予期しない副作用なしに試験を完了した。一体の対象は、臨床的に関連しないが、ECG（心電図）上の研究薬の効果の適切な評価を妨げる心電図変化を発生した。予防措置として、別の対象をこの対象と取り替え、その後プラセボおよび $0.05 \mu\text{g/kg}$ のR-DHE実験を完了した。

【0205】

クランプした呼気終末PCO₂は、 6.6 ± 0.5 キロボスカ（ 49.5 ± 3.8 mmHg）であり、およびベースライン（プレドラッグ）換気は 21.5 ± 1.7 L/分であった。R-DHEへの平均呼吸応答を図2Aに与える。R-DHEのすべての投薬量は、換気において底を表示し、それは薬物注入の開始後 $t=17.1 \pm 3.8$ 分で発生した。 0.075 、 0.10 、 0.125 および $0.15 \mu\text{g/kg}$ のR-DHEの投薬量に対する呼吸応答はオーバーラップする。用量反応曲線（ピーク呼吸抑制および平均薬物効果）は、図2BおよびCに与えられ、用量-応答が $0.075 \mu\text{g/kg}$ およびそれよりも高い用量にて平らになる（levels off）ことが示される（R-DHEの 0.075 、 0.125 および $0.15 \mu\text{g/kg}$ ： $P>0.05$ ）。ピーク呼吸抑制は、約 0.4 の換気率にて $0.075 \mu\text{g/kg}$ およびそれよりも多い用量を用いて発生した。平均%呼吸抑制は用量 $0.075 \mu\text{g/kg}$ およびそれよりも多いものを伴い約 40 - 45% の天井に達した。 40 - 45% の平均呼吸抑制では、薬物を受けたボランティアにおいて達成される呼吸の平均レベルは、ベースラインに関して 55 - 60% であった。

10

【0206】

プラセボ応答において最も良好に観察されたように、小さな正の傾向は換気データにおいて観察された。傾向の大きさは 30 - $60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-2}$ （合計換気の約 1.5 - 3% ）からの範囲であり、およびCO₂に対する換気応答において遅い成分の存在に対応する（時定数約1時間）。

【0207】

主研究：呼吸。すべての46体の対象は予期しない副作用なしに研究を完了した。R-DHE実験では、呼気終末PCO₂は 6.8 ± 0.2 kPa（ 51.0 ± 1.5 mmHg）にてクランプし、およびベースライン（プレドラッグ）換気は 19.3 ± 1.4 L/分であった。R-DHEに対する平均呼吸応答は図3Aに与える。換気における最下点は、プラセボデータおよびテストした最低のR-DHE用量では観察されなかった。時間対ピーク効果は、用量非依存で、 17.3 ± 5.5 分に発生した。用量応答曲線（ピーク呼吸抑制および平均薬物効果について）は、図3BおよびCにおいて与えられ、それぞれ、用量-応答がベースラインのおよそ 40% の換気レベルで平らになることを示す。具体的には、ピーク呼吸抑制は、 $0.075 \mu\text{g/kg}$ およびそれよりも多い用量で、および約 0.5 の換気率にて発生した。平均%呼吸抑制は、用量 $0.075 \mu\text{g/kg}$ およびそれよりも多くにより約 30 - 40% の天井に達した。 30 - 40% の平均呼吸抑制では、薬物を受けたボランティアにおいて達成された呼吸のレベルは、ベースラインを基準に 60 - 70% であった。R-DHEを受けた対象はいずれも、不規則な呼吸または無呼吸を発症しなかった。

20

30

【0208】

フェンタニルの実験では、呼気終末PCO₂は 6.6 ± 0.1 kPa（ 49.5 ± 0.8 mmHg）にてクランプされ、およびベースライン（プレドラッグ）換気は 20.2 ± 0.9 L/分であった。呼吸応答における最下点は、試験したすべての用量について観察された（図4A）。時間対ピーク効果は、用量非依存性で、および 12.8 ± 2.1 分にて平均的に発生した。用量応答曲線（ピーク呼吸抑制および平均薬物効果について）は、それぞれ図4BおよびCにおいて与えられる。用量依存性呼吸抑制は、ピーク換気（ $P<0.001$ ）および平均薬物効果（ $P<0.001$ ）において明らかであった。最大の観察された呼吸抑制は、テストした最高のフェンタニル用量にて観察された（ $3 \mu\text{g/kg}$ ；ピーク効果=ベースラインの 19% ）。二体の対象は、フェンタニルの最高用量後に不規則な呼吸を発生し、そのうちの一体は、わずか10分のフェンタニル注入を終了した後に、無呼吸を発生した（ >20 秒の呼吸活動の不在によって規定される）。

40

【0209】

ピーク呼吸抑制のモデル解析のパラメータ推定値を以下の表1に与える。

【0210】

【表 1】

ピーク呼吸抑制のモデル解析のパラメータ推定

パラメータ	平均	SD	2.5百分率	97.5百分率
ED ₅₀ R-DHE (μg/kg)	0.04	0.009	0.026	0.06
ED ₅₀ フェンタニル (μg/kg)	1.27	0.116	1.04	1.50
T	1.80	0.32	1.23	2.51
E _{MIN} R-DHE (ベースラインの%)	32.8	0.06	16.7	42.6
E _{MIN} フェンタニル	0	-	-	-
σ ²	0.014	0.002	0.010	0.019

ED₅₀は、換気の50%減少を引き起こす用量、E_{MIN}は換気での漸近最小値であり、γは形状パラメータ、およびσ²は、残余誤差の分散である。

【0211】

モデルフィットを。図5A (R-DHE) およびB (フェンタニル) に与える。y軸上では、換気がプレドラッグベースライン換気に関連する。連続太線は、モデルフィットであり、そして細線が2.5%および97.5%パーセンタイル (百分率) である。曲線は、0.3 μg/kgの (R-DHE) および6 μg/kg (フェンタニル) に外挿される。パネルAでは、黒丸は主研究からのデータであり、白丸はパイロット研究からのデータである。パネルAおよびBにおいて、それぞれのED50およびEMIN値が記号×およびグレー破線で示される。両薬物についてED50は、ベースライン換気およびEMINの間の用量中間点 (dose half-way) であり、フェンタニルの場合、これは、50%の呼吸抑制で、R-DHEについては33.6%である。

【0212】

二つのパラメータは、処置間で有意差があった (P<0.01) : ED50およびEMIN。効力での明らかな30倍の差は、R-DHEについての0.04 μg/kgのED50値およびフェンタニルについての1.27 μg/kgを用いて観察された。フェンタニルについて、EMINまたは漸近最小換気の値がゼロと差はなかったが、R-DHEについてゼロよりも大きい: ベースライン換気の32.8%または6.6L/分 (P<0.01)。形状パラメータγおよび残余誤差分散 (σ²) は、処置の間で差がなかった。

【0213】

主な研究: 鎮痛—すべての46体の対象は予期しない副作用なしに試験を完了した。ベースライン疼痛閾値は11.8±0.9mA (R-DHE)、12.7±0.4mA (フェンタニル) および11.0±0.6mA (プラセボ) であった。プラセボの効果は、ベースラインの10%を超えない効果を伴って制限された。双方のR-DHEおよびフェンタニルは、ピーク鎮痛効果および平均薬物効果 (図6AおよびB; 薬物効果: P<0.01) の点で天井に到達するのは表示されずに用量依存的効果を生成した。

【0214】

本発明者らの研究では、試験した用量範囲にわたって、双方のフェンタニルおよびR-DHEがピーク疼痛応答および平均鎮痛効果での用量依存的増加を示したことを観察した (図6AおよびB)。これらのデータは、R-DHEについて、呼吸とは対照的に、除痛が、試験した用量範囲にわたって天井を表わさないことの証明を提供する。試験した最高用量では、両薬物は、約100%の疼痛閾値での増加を生成した (R-DHEの0.15 μg/kgの応答=1.95×プレドラッグ応答; フェンタニルの3.0 μg/kgの応答=2.1×プレドラッグ応答)。このことは、18.5の効力においてR-DHE-フェンタニルの差を示す。この差は、呼吸抑制について観察された見かけの効力差よりも小さい (係数=30)。ED50は、ベースライン換気およびEMINの中ほどでの換気の推定値であるので、ED50よりも良好な比較は換気の50%抑制を引き起こす用量であろう (絶対値で)。フェンタニルの場合、これはED50と等しく (1.27 μg/kg

）、およびR-DHEについては、これは0.075 $\mu\text{g/kg}$ である。これは次いで、抗侵害受容のために観察された値と非常に類似する17の効力差を示唆する。

【0215】

天井効果を達成するための原因となる機構（mechanism）は明らかではない。可能性に関し、ORL1受容体の同時活性化はMOR媒介抗侵害受容効果を損なうことである。しかしながら、R-DHEはORL1受容体について親和性をもち、その K_i はMORについてのものよりも数桁違いに高い。ORL1受容体についてのそのような低い親和性が、観察される深遠な天井引き起こすのに十分であるかどうかは、疑問である。別の可能なメカニズムは、KORについてのR-DHEの高い親和性に関連する可能性があり、それはMORについてよりもおよそ1オーダーの大きさ低い。たとえば、高用量において、R-DHE誘発性およびMOR媒介呼吸抑制は、KORにおけるR-DHEの効果により拮抗されるかもしれない。

【0216】

最終的に提案されたメカニズムは、神経細胞内調節タンパク質 β アレスチンを包含する。オピオイド受容体は、7回の膜貫通Gタンパク質共役受容体に属し、それは活性化の際、細胞内Gタンパク質および β アレスチン1および/または β アレスチン2タンパク質に結合する。 β アレスチン2タンパク質の不存在が抗侵害受容作用を維持すると共にモルヒネ誘発性呼吸抑制の減衰を引き起こすことが示された。 β アレスチン2の（Gタンパク質非依存性）活性化が呼吸ニューロンのMORシグナル伝達に関与するが、疼痛経路の調節に関与するニューロンではそうでないことが仮定された。Gタンパク質の、および β アレスチン2活性化の範囲がリガンド特異的であることが十分に可能である。この研究における知見は、 β アレスチン2を活性化することでのR-DHEのより一層低い能力によって説明することができる。

【0217】

呼吸および鎮痛に及ぼすR-DHEの差動効果のメカニズムは明らかではない。それは、呼吸抑制に関与する脳部位に対して鎮痛に関与する脳部位にて受容体密度における違いに起因する可能性がある。関与する別のメカニズムは、上述のように、伝達タンパク質 β アレスチン2をたずさわらせることでのR-DHEのより一層低い能力でありうる。この後者のメカニズムは、R-DHE媒介呼吸抑制で観察された天井効果および天井効果の選択性の両方を説明する。

【0218】

他のオピオイド関連副作用

【0219】

0.15 $\mu\text{g/kg}$ の（R）-ジヒドロエトルフィンおよび3 $\mu\text{g/kg}$ のフェンタニルのそれぞれの処置と関係する他のオピオイド関連副作用は、7.5時間間隔で評価し、薬物の施与後1時間で開始され、以下に示すアンケート調査を完成するように患者に尋ねることによって停止させ、そこでは、それぞれの副作用についてのスケール0-100がNASスコアである。

【0220】

10

20

30

【表 B】

アンケート調査
注入停止後 1 時間

現時点で、あなたのめまい、多幸感、悪心、鎮静、およびあなたの不快をあなたがどのように感じるかを示すために一つの数字だけを円で囲む。

実時間 

一つの数字だけを円で囲む

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

めまいなし あなたが想像できる限り
悪いめまい

一つの数字だけを円で囲む

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

多幸感なし あなたが想像できる限り
悪い多幸感

一つの数字だけを円で囲む

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

悪心なし あなたが想像できる限り
悪い悪心

一つの数字だけを円で囲む

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

鎮静なし あなたが想像できる限り
悪い鎮静

一つの数字だけを円で囲む

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

不快なし あなたが想像できる限り
悪い不快

10

20

【0 2 2 1】

各副作用の平均NASスコアを算出した。

【0 2 2 2】

例 1b

【0 2 2 3】

フォローアップ研究では、R-DHEの高用量の効果を調べた。研究は19体の健康なボランティアで行った。

【0 2 2 4】

対象の選定、R-DHEの処方、施与〔10分i.v.（静脈注射）〕、呼吸測定（ダイナミック呼気終末強制技術を使用）および統計的解析は、テストしたR-DHEの用量が0.2 $\mu\text{g/kg}$ （6対象）、0.25 $\mu\text{g/kg}$ （6対象）、0.3 $\mu\text{g/kg}$ （6対象）および0.4 $\mu\text{g/kg}$ （6対象）であったことを除いて、上記の主試験と同じであった。

40

【0 2 2 5】

各薬物用量について決定される換気率を以下の表に示す。

【表 C】

R-DHE の用量 ($\mu\text{g/kg}$)	換気率
0.2	0.4
0.25	0.25
0.3	0.25
0.4	0.2

10

【0226】

これらの結果は、呼吸抑制における天井効果が、臨床的に有用な鎮痛レベルを達成するために必要とされるものよりも高いR-DHEの用量にまで及ぶことを示す。R-DHEの $0.2\mu\text{g/kg}$ の用量にて、ボランティアにおける呼吸のレベルは、依然として約40%であった。高用量($0.3\mu\text{g/kg}$ および $0.4\mu\text{g/kg}$)にて、ピーク平均呼吸抑制での増加が観察されたが、これは、約20から25%で安定であった。そのようなレベルは制御された環境において許容される。

【0227】

20

例2：鎮痛効果を決定する寒冷昇圧試験

【0228】

寒冷昇圧試験は、健康なボランティアにおける侵害受容性疼痛評価のための確立されたモデルである。試験は慣習的手順に従って行った。

【0229】

寒冷昇圧モデルでの試験されたR-DHEの用量は、 $0.05\mu\text{g/kg}$ (8対象)、 $0.1\mu\text{g/kg}$ (8対象)、 $0.2\mu\text{g/kg}$ (8対象) もしくは $0.3\mu\text{g/kg}$ (8対象) またはプラセボであり、10分間のi.v.注入として与えられた。

【0230】

この研究では、健康なボランティアは、2分間 3°C の温度を有する攪拌された、サーモスタット制御の冷水浴中で、それらの非利き手を浸漬した。浸漬の間、ボランティアは、彼または彼女が痛みを表していない0および想像できる最悪の痛みを表す100を用いて連続的に経験する痛みを評価した。ボランティアはまた、ある時点で経験する痛みを評価した (プレドーズ、注入後10分、30分、1、2、4、8、12および24時間。各冷疼痛試験について0から120秒までの視覚的アナログスケール-時間プロファイルの曲線下の累積面積が算出された。AUC対ベースラインのグラフは、各時点についてプロットされた。

30

【0231】

ベースラインからの%変化を次のように計算し： $100 \times [t(\text{時間}) \text{のベースラインでの薬物AUCを伴う} t(\text{同じ時間}) \text{でのAUC}/t \text{ベースラインのAUC}]$ 、そして結果を図8に示す。このように、たとえば、ベースラインについてのAUCが100であり、およびR-DHEについての時間10分でのAUCが20であった場合、そのとき、ベースラインからの%変化は $100 \times [(20-100)/100]$ 、すなわち、-80%である。これは20%として図8にプロットされる。同様に、ベースラインについてのAUCが100で、およびR-DHEについて時間10分でのAUCが80であった場合、そのとき、ベースラインからの%変化は $100 \times [(80-100)/100]$ 、すなわち、-20%であり、そしてこれは80%として図8にてプロットされる。したがって、図8において、100%は、ベースラインに対してまったく疼痛緩和が達成されないことを示し、そして0%は完全な疼痛緩和が達成されることを示す。

40

【0232】

図8は、 $0.05\mu\text{g/kg}$ 、 $0.1\mu\text{g/kg}$ 、 $0.2\mu\text{g/kg}$ または $0.3\mu\text{g/kg}$ のR-DHEの用量について、鎮痛の有意なレベルが達成されることを示す。重要なことに、図8は、達成される鎮痛の

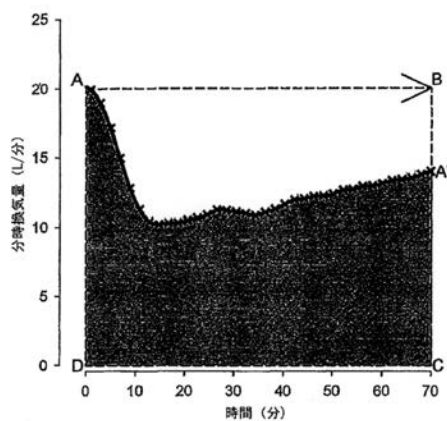
50

レベルが用量依存的であることを示す。つまり、図8は、呼吸抑制についてのものとは異なり、鎮痛における天井効果が観察されないことを示す。

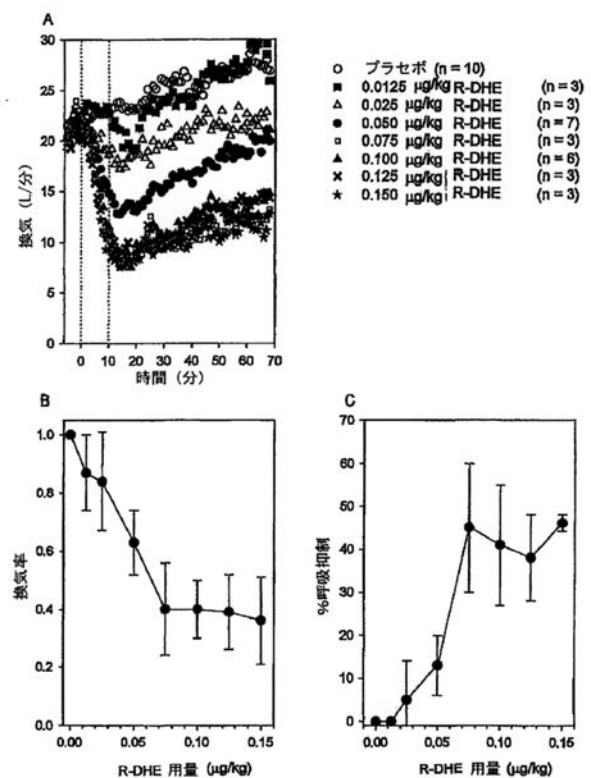
【0233】

図8に示されるプラセボの結果は、およそ18%のベースラインからの変化であり、それは約20%の期待値と合致する。注目されることに、R-DHEについての結果は、ベースラインからの20%の変化よりも著しく大きく、R-DHEの高用量（0.2 $\mu\text{g/kg}$ または 0.3 $\mu\text{g/kg}$ ）については、施与後1時間でさえも、ベースラインの50%より高い。施与後4時間でさえ、R-DHEの高用量（0.2 $\mu\text{g/kg}$ または 0.3 $\mu\text{g/kg}$ ）は、プラセボよりも著しく大きい、ベースラインからの変化を示す。

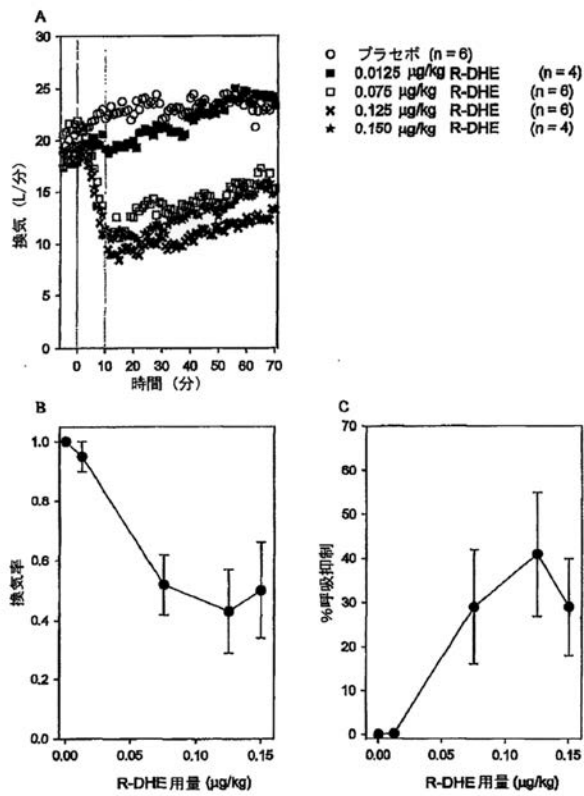
【図1】



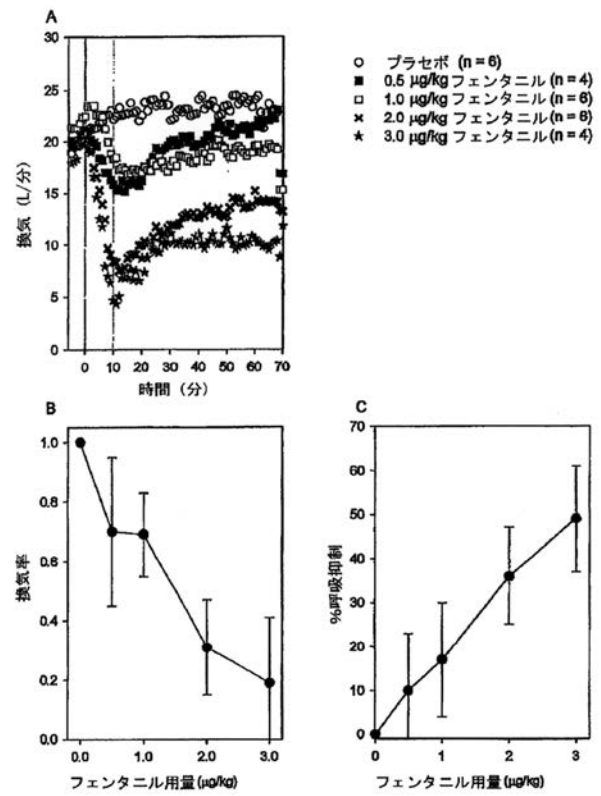
【図2】



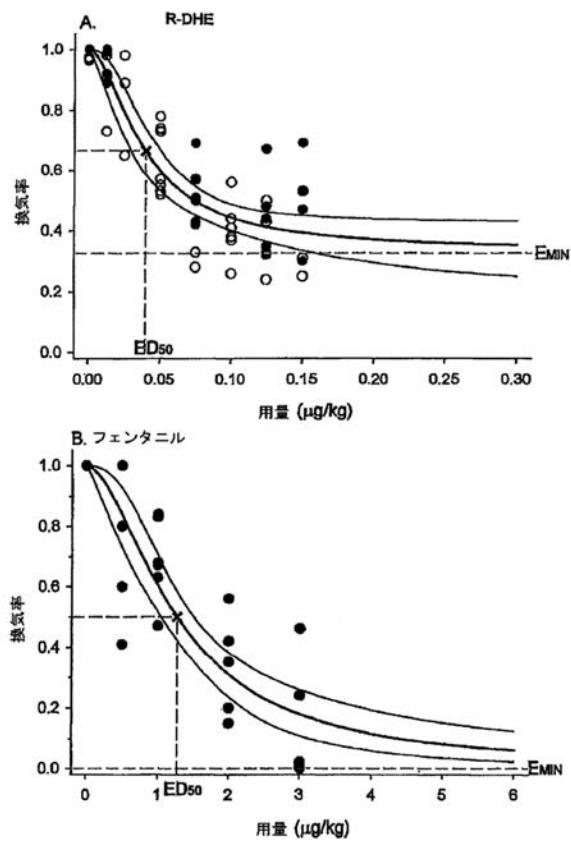
【図 3】



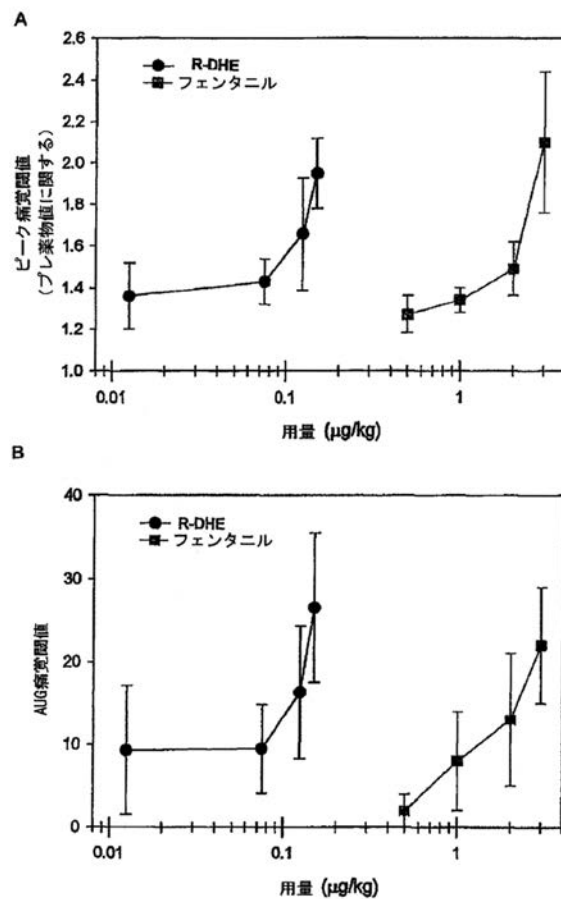
【図 4】



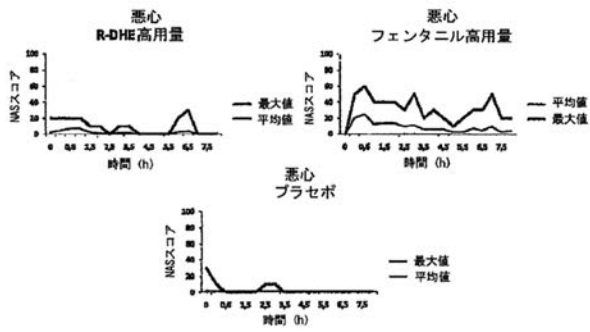
【図 5】



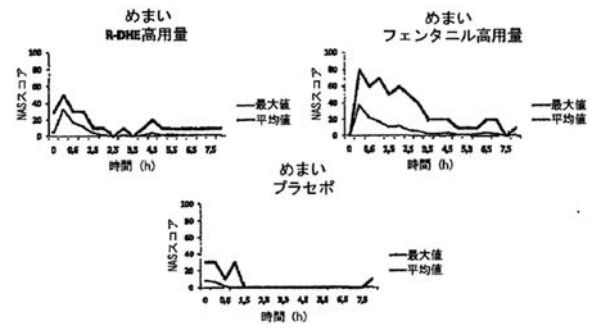
【図 6】



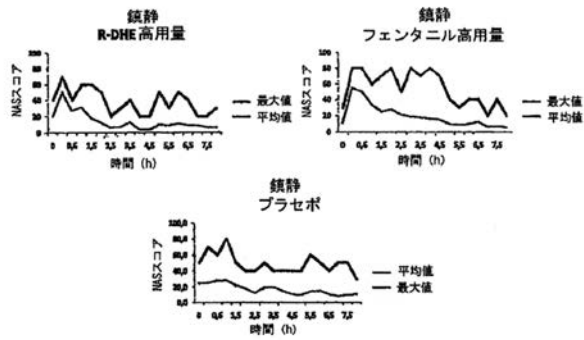
【図 7 a】



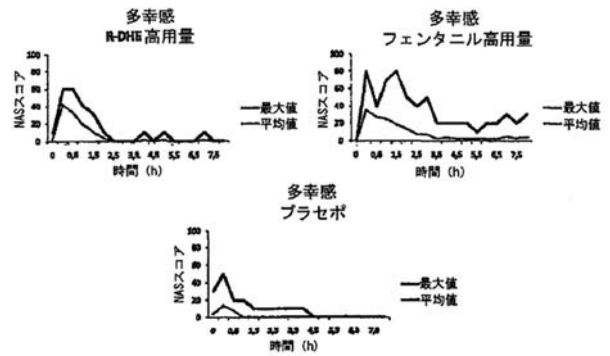
【図 7 c】



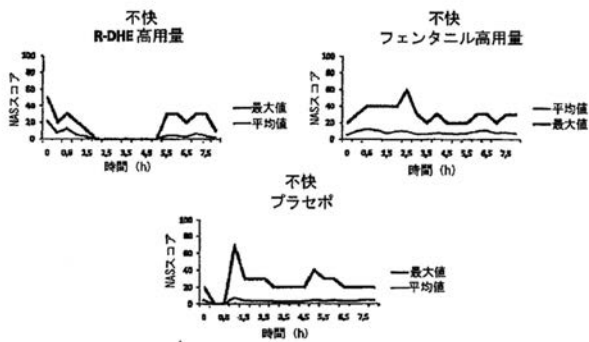
【図 7 b】



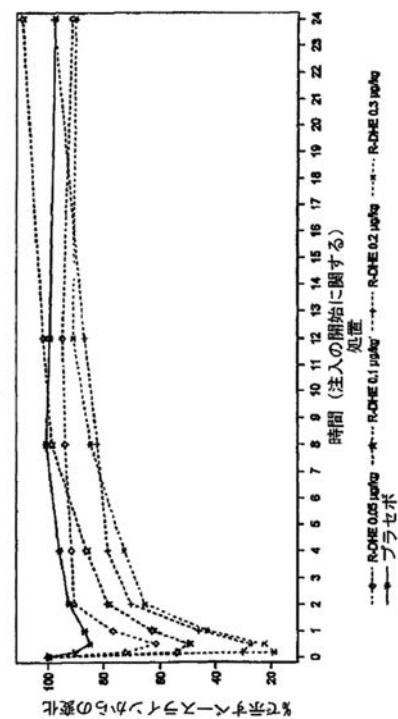
【図 7 d】



【図 7 e】



【図 8】



【手続補正書】

【提出日】令和2年10月16日(2020.10.16)

【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】

(R)-ジヒドロエトルフィンを含む、ヒト対象において痛みを処置するための薬であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量で静脈内に施与され、前記対象において呼吸抑制のレベルは(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して65%以下であり、前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍増加させる、薬。

【請求項2】

前記対象において呼吸抑制のレベルが、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から65%である、請求項1に記載の薬。

【請求項3】

前記呼吸抑制が、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの10分間にわたる静脈内施与後1時間、イソ高炭酸ガス条件下で測定した平均呼吸抑制である、請求項1又は2に記載の薬。

【請求項4】

前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍増加させる、請求項1から3のいずれか一項に記載の薬。

【請求項5】

前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、以下の基準の少なくとも1つが満たされる、請求項1から4のいずれか一項に記載の薬：

めまいについての平均NASスコアが0から50、

多幸福感についての平均NASスコアが0から60、

悪心についての平均NASスコアが0から40、

鎮静についての平均NASスコアが0から60、

不快についての平均NASスコアが0から40。

【請求項6】

(R)-ジヒドロエトルフィンを含む、ヒト対象において痛みを処置するための薬であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量で静脈内に施与され、前記対象においてピーク呼吸抑制は(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して20から80%であり、前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍増加させる、薬。

【請求項7】

前記対象においてピーク呼吸抑制が、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して30から40%である、請求項6に記載の薬。

【請求項8】

前記ピーク呼吸抑制が、前記(R)-ジヒドロエトルフィンの10分間にわたる静脈内施与後1時間、イソ高炭酸ガス条件下で測定したものである、請求項6又は7に記載の薬。

【請求項9】

前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍増加させる、請求項6から8のいずれか一項に記載の薬。

。

【請求項 10】

前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、以下の基準の少なくとも1つが満たされる、請求項6から9のいずれか一項に記載の薬：

めまいについての平均NASスコアが0から50、
多幸感についての平均NASスコアが0から60、
悪心についての平均NASスコアが0から40、
鎮静についての平均NASスコアが0から60、
不快についての平均NASスコアが0から40。

【請求項 11】

(R)-ジヒドロエトルフィンを含む、ヒト対象において痛みを処置するための薬であって、前記処置の間、前記(R)-ジヒドロエトルフィンは、0.075から0.15 $\mu\text{g/kg}$ の用量で静脈内に施与され、前記対象において換気率は、少なくとも0.3であり、前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して少なくとも1.5倍増加させる、薬。

【請求項 12】

前記対象において得られた換気率が、0.3から0.6である、請求項11に記載の薬。

【請求項 13】

前記対象において得られた換気率が、0.3から0.55である、請求項11又は12に記載の薬

。

【請求項 14】

前記換気率が、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前、及び(R)-ジヒドロエトルフィンの10分間にわたる静脈内施与後の呼吸を、1時間の間、イソ高炭酸ガス条件下で測定することによって求められたものである、請求項11から13のいずれか一項に記載の薬。

【請求項 15】

前記処置が、前記対象の痛覚閾値レベルを、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与前ベースラインレベルに関して1.5から3.0倍増加させる、請求項11から14のいずれか一項に記載の薬。

【請求項 16】

前記処置の間、(R)-ジヒドロエトルフィンの施与後7.5時間において、以下の基準の少なくとも1つが満たされる、請求項11から15のいずれか一項に記載の薬：

めまいについての平均NASスコアが0から50、
多幸感についての平均NASスコアが0から60、
悪心についての平均NASスコアが0から40、
鎮静についての平均NASスコアが0から60、
不快についての平均NASスコアが0から40。

【請求項 17】

前記処置される痛みが、侵害受容性疼痛である、請求項1から16のいずれか一項に記載の薬。

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョン ワトキンス
イギリス国 ケンブリッジシャー シービー4 オーエイビー ケンブリッジ ミルトン ロード
ケンブリッジ サイエンス パーク ムンディファーマ リサーチ リミテッド
- (72)発明者 アレクサンダー オクシェ
イギリス国 ケンブリッジシャー シービー4 オーエイビー ケンブリッジ ミルトン ロード
ケンブリッジ サイエンス パーク ムンディファーマ リサーチ リミテッド
- (72)発明者 ケヴィン スミス
イギリス国 ケンブリッジシャー シービー4 0ジーダブリュー ケンブリッジ ミルトン ロ
ード ケンブリッジ サイエンス パーク 191 ムンディファーマ リサーチ リミテッド内
- (72)発明者 ヘイッキ マンシッカ
イギリス国 ケンブリッジシャー シービー4 0ジーダブリュー ケンブリッジ ミルトン ロ
ード ケンブリッジ サイエンス パーク 191 ムンディファーマ リサーチ リミテッド内
- (72)発明者 ポール ベイリー
イギリス国 ケンブリッジシャー シービー4 0ジーダブリュー ケンブリッジ ミルトン ロ
ード ケンブリッジ サイエンス パーク 191 ムンディファーマ リサーチ リミテッド内

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB23 MA01 MA04 MA66 NA06 ZA08 ZB26

【外国語明細書】
2020200345000001.pdf