

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6355633号
(P6355633)

(45) 発行日 平成30年7月11日 (2018. 7. 11)

(24) 登録日 平成30年6月22日 (2018. 6. 22)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/57	(2006. 01)	A 6 1 K	31/57	ZMD
A 6 1 P	25/12	(2006. 01)	A 6 1 P	25/12	
A 6 1 K	31/5513	(2006. 01)	A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	31/05	(2006. 01)	A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K	31/515	(2006. 01)	A 6 1 K	31/515	

請求項の数 36 (全 74 頁)

(21) 出願番号	特願2015-528638 (P2015-528638)
(86) (22) 出願日	平成25年8月21日 (2013. 8. 21)
(65) 公表番号	特表2015-527371 (P2015-527371A)
(43) 公表日	平成27年9月17日 (2015. 9. 17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/056062
(87) 国際公開番号	W02014/031792
(87) 国際公開日	平成26年2月27日 (2014. 2. 27)
審査請求日	平成28年8月19日 (2016. 8. 19)
(31) 優先権主張番号	61/789, 491
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/691, 545
(32) 優先日	平成24年8月21日 (2012. 8. 21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	514058913
	セージ セラピューティクス, インコーポレイテッド
	アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファーストストリート 215
(74) 代理人	100078282
	弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413
	弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674
	弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641
	弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 てんかんまたはてんかん重積状態の処置方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

難治性てんかん重積状態 (RSE) もしくは超難治性てんかん重積状態 (SRSE) を有する被験体を処置するための組成物であって、該組成物は、有効量のアロプレグナノロンを含み、該組成物は、該被験体に投与され、ここで該投与と同時に、該被験体が全身麻酔下にあることを特徴とする、組成物。

【請求項 2】

前記投与が、

アロプレグナノロンの第 1 の負荷用量を投与する工程；

該第 1 の負荷用量より低いアロプレグナノロンの第 2 の用量を投与する工程；および

アロプレグナノロンの第 3 の漸減用量を投与する工程、

を包含し、該アロプレグナノロンの用量は、該被験体を処置するために十分である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

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

【請求項 4】

前記第 2 の用量は、前記第 1 の負荷用量の期間より、持続時間が 80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、120 倍、130 倍、もしくは 140 倍以下の長さの期間にわたって投

10

20

与される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

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

【請求項 7】

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

10

【請求項 8】

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

【請求項 9】

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

【請求項 10】

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

20

【請求項 11】

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

【請求項 12】

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

【請求項 13】

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

30

【請求項 14】

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

【請求項 15】

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

【請求項 16】

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

【請求項 17】

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

40

【請求項 18】

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

【請求項 19】

前記複数の工程の用量が、第 1 の工程の用量、第 2 の工程の用量、および第 3 の工程の用量を含むことを特徴とする、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

50

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

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

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

請求項 19 記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記第 3 の工程の用量の完了後に、アロプレグナノロンは、少なくとも 10 日間、20 日間、30 日間、40 日間、50 日間、もしくは 60 日間にわたって、または前記被験体が S R S E のその後のエピソードを有するまで、該被験体に投与されない、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記第 3 の漸減用量の投与は、前記第 2 の用量の投与後もしくは終了後の 90 分、80 分、70 分、60 分、もしくは 30 分以内に始まる、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記第 2 の用量の投与および第 3 の漸減用量の開始は、同じ送達デバイスで行われる、請求項 19 に記載の組成物。

20

【請求項 24】

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

【請求項 25】

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

【請求項 26】

前記シクロデキストリンは、前記組成物の体積あたり 1 ~ 30 重量 % のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、請求項 24 に記載の組成物。

30

【請求項 27】

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

【請求項 28】

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

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

40

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

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、ここで該第 3 の漸減用量の投与は、該第 2 の用量 / 維持用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり、10 ~ 100 時間続く、工程；
を包含し、ここで纏めて該投与は、該被験体を処置するために十分な量で提供される、組成物。

【請求項 29】

前記方法は、

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

50

第2の用量/維持用量を投与する工程であって、該第2の用量/維持用量の投与は、該第1の用量/負荷用量の終了後30分以内に始まり、そして 96 ± 4 時間続く工程；

第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該第2の用量/維持用量の終了後1～60分以内に始まり、そして 24 ± 2 時間続き、前記アロプレグナノロンの第3の漸減用量を投与する工程が、第1の工程の用量、第2の工程の用量および第3の工程の用量を投与する工程を包含する工程：および

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

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

前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量/維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの25%である、を含む、請求項28に記載の組成物。

【請求項30】

前記方法は、前記被験体を全身麻酔下に置くために十分な、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、およびバルビツレートから選択されるある量の組成物を投与する工程；をさらに包含する、請求項28に記載の組成物。

【請求項31】

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

【請求項32】

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

【請求項33】

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

【請求項34】

前記シクロデキストリンが、 β -シクロデキストリンである、請求項24に記載の組成物。

【請求項35】

前記シクロデキストリンが、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンである、請求項24に記載の組成物。

【請求項36】

前記シクロデキストリンが、CAPTISOLである、請求項24に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本願は、2012年8月21日に出願した米国出願第61/691,545号および2013年3月15日に出願した米国出願第61/789,491号に対する優先権を主張する。これらの出願の内容全体は、本明細書中に援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は一般に、向神経活性ステロイドを投与することによっててんかんまたはてんかん重積状態を処置する方法に関する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 3 】

発明の概要

向神経活性ステロイドを投与することによっててんかんまたはてんかん重積状態（例えば、痙攣性てんかん重積状態（例えば、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態）；非痙攣性てんかん重積状態（例えば、全般性てんかん重積状態、複雑性部分てんかん重積状態）；全般性周期性てんかん型放電；周期性一側性てんかん型放電；発作、例えば、急性反復性発作、群発性発作（その方法は、向神経活性ステロイドを被験体に投与する工程を包含する）を処置する方法が本明細書中に記載される。一局面において、本発明は、てんかんまたてんかん重積状態を有する被験体を、上記被験体に、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンを併用して投与することによって処置するための方法の特徴とする。いくつかの実施形態において、上記方法は、上記向神経活性ステロイドもしくはベンゾジアゼピンのうちの少なくとも一方を、非経口的に（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）投与する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンは両方が、非経口投与される。

10

【 0 0 0 4 】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンは、共投与される（例えば、同時に投与される）。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンは、逐次的に投与される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンは、単一剤形で投与される。

20

【 0 0 0 5 】

本明細書で記載される薬剤（例えば、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピン）が併用して投与される場合、上記薬剤は両方が、併用レジメンの非存在下で通常投与される投与量のうちの約 1 ~ 1 0 0 % の間、およびより好ましくは、約 5 ~ 9 5 % の間の投与レベルで存在するべきである。上記薬剤は、複数用量レジメンの一部として、別個に投与され得る。あるいは、上記薬剤は、本発明の化合物と単一の組成物中で一緒に混合される単一剤形の一部であり得る。

【 0 0 0 6 】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲステロン誘導体、例えば、アロプレグナノロンである。一実施形態において、向神経活性ステロイドは、アロプレグナノロンである。

30

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン（alloprenanolone）は、非経口投与（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（neneuroactive steroid）（例えば、アロプレグナノロン）は、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体）を含む組成物において投与される。 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）。

40

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリンである。一実施形態において、シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリンである。一実施形態において、シクロデキストリンは、CAPTISOL（登録商標）である。いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、参照により本明細書

50

に組み込まれている米国特許第 5, 874, 418 号; 同第 6, 046, 177 号; または同第 7, 635, 733 号に開示されている - シクロデキストリンである。

【0010】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲスチン誘導体、例えば、アロプレグナノロンであり、シクロデキストリンは、 - シクロデキストリンである。一実施形態において、向神経活性ステロイドは、アロプレグナノロンであり、シクロデキストリンは、CAPTISOL (登録商標) である。

【0011】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、非経口投与のために製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、

- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、向神経活性ステロイドを、0.25 ~ 30 mg/mL、0.5 ~ 30 mg/mL; 1 ~ 30 mg/mL; 5 ~ 30 mg/mL、10 ~ 30 mg/mL; 15 ~ 30 mg/mL、0.25 ~ 20 mg/mL; 0.5 ~ 20 mg/mL; 1 ~ 20 mg/mL、0.5 ~ 20 mg/mL; 1 ~ 20 mg/mL、5 ~ 20 mg/mL、10 ~ 20 mg/mL、0.25 ~ 15 mg/mL、0.5 ~ 15 mg/mL; 0.5 ~ 10 mg/mL; 1 ~ 15 mg/mL、1 ~ 10 mg/mL; 1 ~ 5 mg/mL; 5 ~ 15 mg/mL; 5 ~ 10 mg/mL; 10 ~ 15 mg/mL; 1 ~ 10 mg/mL; 2 ~ 8 mg/mL; 2 ~ 7 mg/mL; 3 ~ 5 mg/mL; 5 ~ 15 mg/mL; 7 ~ 12 mg/mL; 7 ~ 10 mg/mL; 8 ~ 9 mg/mL; 3 ~ 5 mg/mL; または 3 ~ 4 mg/mL の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、向神経活性ステロイドを、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL; 1.0 mg/mL; 1.5 mg/mL; 2.0 mg/mL; 2.5 mg/mL; 3.0 mg/mL; 3.5 mg/mL; 4.0 mg/mL; 4.5 mg/mL; 5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、または 30 mg/mL の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、向神経活性ステロイドを、1.5 mg/mL の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、向神経活性ステロイドを、5 mg/mL の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL (登録商標) の複合体は、向神経活性ステロイドを、15 mg/mL の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。

【0012】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、

10

20

30

40

50

およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、シ
 クロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、25～400mg /
 mL；25～300mg / mL；25～200mg / mL；25～100mg / mL；2
 5～50mg / mL；50～400mg / mL；50～300mg / mL；60～400
 mg / mL；60～300mg / mL；150～400mg / mL；150～300mg
 / mL；200～300mg / mL；200～400mg / mL；30～100mg / mL
 L；300～400mg / mL；30～100mg / mL；45～75mg / mL；50
 ～70mg / mL；55～65mg / mL；または50～60mg / mLの濃度で含む、
 水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、
 例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、シクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例
 えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録
 商標）を、25mg / mL；30mg / mL；35mg / mL；40mg / mL；45m
 g / mL；50mg / mL；55mg / mL；60mg / mL；65mg / mL；70m
 g / mL；75mg / mL；80mg / mL；85mg / mL；90mg / mL、95m
 g / mL；100mg / mL；150mg / mL；200mg / mL；250mg / mL
 ；300mg / mL；350mg / mL；または400mg / mLの濃度で含む、水性組
 成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプ
 レグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、
 スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）
 の複合体は、シクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例
 えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、60
 mg / mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において
 、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例
 えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン
 、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、2.5～40%、2.5～30%
 、2.5～20%、2.5～10%、5～40%、5～30%、5～20%、5～10%
 、6～40%、6～30%、6～20%、6～10%、10～40%、10～30%、1
 0～20%、20～40%、20～30%、25～40%、25～30%、3～10%、
 4.5～7.5%、5～7%、5.5～6.5%のシクロデキストリン、例えば、CAP
 TISOL（登録商標）を含む水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態にお
 いて、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン
 、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキスト
 リン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、2.5%、3%、4%、4.
 5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.
 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%または40%のシクロデキスト
 リン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水性組成物として製剤化される。一
 実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロ
 デキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シ
 クロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、6%のシクロデ
 キストリンを含む水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステ
 ロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロ
 デキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAP
 TISOL（登録商標）の複合体は、15%のシクロデキストリンを含む水性組成物とし
 て製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノ
 ロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブ
 チルエーテル
 - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体

10

20

30

40

50

は、30%のシクロデキストリンを含む水性組成物として製剤化される。

【0013】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH 3～10、4～9、4～8、4～7、4～6、4～5、5～9、5～8、5～7、5～6、4.5～7.5、または5.5～7.5を有する水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、または9を有する水性組成物として製剤化される。一実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH約6を有する水性組成物として製剤化される。

10

【0014】

一態様において、組成物は、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体を含み、100 ppm未満のホスフェートを含み、シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり300 mgのシクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について245 nm～270 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、薬物分解剤による0.2 A.U.未満の吸収を有する。

20

【0015】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり500 mgのシクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について320 nm～350 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると色形成剤による0.2 A.U.未満の吸収を有する。

30

【0016】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、20 ppm未満のスルホアルキル化剤；0.5重量%未満の非誘導体化シクロデキストリン；1重量%未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および0.25重量%未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含む。

40

【0017】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり500 mgのシクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、
- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル
- シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について245 nm～270 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると薬物分解

50

剤による 0.2 A.U. 未満の吸収を有する。

【0018】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、50 ppm 未満のホスフェート；10 ppm 未満のスルホアルキル化剤；0.2 重量% 未満の非誘導体化シクロデキストリン；0.5 重量% 未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および 0.1 重量% 未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含み、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、1 cm のパス長を有するセル中の 1 mL の溶液あたり 500 mg のシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について 320 nm ~ 350 nm の波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると色形成剤による 0.2 A.U. 未満の吸収を有する。

10

【0019】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、10 ppm 未満のホスフェート；2 ppm 未満のスルホアルキル化剤；0.1 重量% 未満の非誘導体化シクロデキストリン；0.2 重量% 未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および 0.08 重量% 未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含み、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、1 cm のパス長を有するセル中の 1 mL の溶液あたり 500 mg のシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について 320 nm ~ 350 nm の波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、色形成剤による 0.1 A.U. 未満の吸収を有する。

20

30

【0020】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、 β -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）は、5 ppm 未満のホスフェート；0.1 重量% 未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および 0.05 重量% 未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含む。

40

【0021】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）および CAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が開始した後、10 時間、8 時間、5 時間、3 時間、1 時間、または 0.5 時間以内に投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよび CAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が開始した後、60 分、45 分、30 分、15 分、10 分、または 5 分以内に投与される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）および CAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され

50

、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が5分、10分、15分、20分、30分または60分続いた後で投与される。

【0022】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作の発症の前に投与される。

【0023】

いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、クロナゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、もしくはジアゼパムである。

【0024】

いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、経口送達のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、非経口送達（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【0025】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンは両方が、非経口送達（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【0026】

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

【0027】

一態様において、本発明は、発作関連障害、例えば、てんかん重積状態（SE）、例えば、難治性てんかん重積状態（RSE）もしくは超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するための方法であって、該方法は、該被験体（例えば、ヒト被験体）に、有効量のアロプレグナノロンを投与する工程であって、ここで該投与する工程と同時に、該被験体（例えば、ヒト被験体）が全身麻酔下にあり、それによって、該被験体（例えば、ヒト被験体）を処置する工程、を包含する、方法の特徴とする。

【0028】

一態様において、本発明は、発作関連障害、例えば、てんかん重積状態（SE）、例えば、難治性てんかん重積状態（RSE）もしくは超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するための方法であって、該方法は、例えば、全身麻酔下にある患者に、アロプレグナノロンの第1の用量、例えば、負荷用量を投与する工程；該第1の用量より低いアロプレグナノロンの第2の用量、例えば、維持用量を投与する工程；およびアロプレグナノロンの第3の用量、例えば、漸減用量を投与する工程、を包含し、該アロプレグナノロン用量は、該被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するために十分である、方法の特徴とする。

【0029】

一態様において、前記被験体（例えば、ヒト被験体）は、前記第2の用量のうちの少なくとも一部に対して、全身麻酔下でない。いくつかの実施形態において、前記被験体（例えば、ヒト被験体）は、前記第3の用量のうちの少なくとも一部に対して、全身麻酔下に

10

20

30

40

50

ない。いくつかの実施形態において、前記第 1 の用量の投与の間および前記第 2 の用量の一部の投与の間、例えば、該第 2 の用量のうちの少なくとももしくは最大で 6 時間、12 時間、24 時間、もしくは 47 時間にわたって、前記被験体（例えば、ヒト被験体）は全身麻酔下にある。

【0030】

いくつかの実施形態において、前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が少なくとも 60 倍、65 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、120 倍長い期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の期間より、持続時間が 80 倍、90 倍、100 倍、110 倍、120 倍、130 倍、もしくは 140 倍以下の長さの期間にわたって投与される。

10

【0031】

いくつかの実施形態において、前記第 2 の用量は、前記第 3 の用量の期間より、持続時間が少なくとも 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍長い期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第 2 の用量は、前記第 3 の用量の期間より持続時間が 5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、もしくは 10 倍以下の長さの期間にわたって投与される。

【0032】

いくつかの実施形態において、例えば、 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ で測定される場合に、前記第 2 の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの注入速度（例えば量）は、前記第 1 の用量の量より少なくとも $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、もしくは $1/6$ である。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、前記用量のうちの 1 回の用量、2 回の用量もしくは全ての用量は、注射される、例えば、IV 投与される。

【0034】

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

30

【0035】

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

【0036】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）を全身麻酔下に置くために有効な量の麻酔薬を投与する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、前記麻酔薬は、ベンゾジアゼピン（例えば、ミダゾラム）、プロポフォルおよびペントバルビタールから選択される。

40

【0037】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）が前記全身麻酔から離脱する離脱期間をさらに含む。いくつかの実施形態において、前記離脱期間は、前記第 2 の用量の投与の間に開始される。いくつかの実施形態において、前記離脱期間は、前記第 2 の用量の投与の間に完了する。いくつかの実施形態において、前記離脱期間は、アロプレグナノロンの前記第 1 の用量の開始後もしくは完了後の 12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、60 時間もしくは 72 時間以内に開始される。いくつかの実

50

施形態において、前記離脱期間は、アロプレグナノロンの前記第1の用量の開始後もしくは完了後の48時間で開始される。いくつかの実施形態において、前記離脱期間は、持続時間が18～30時間、20～28時間、もしくは22～26時間である。いくつかの実施形態において、前記離脱期間は、持続時間が24時間である。

【0038】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンの前記投与、例えば、前記第1の用量もしくは負荷用量は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与；もしくは全身麻酔の誘導とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、48時間、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、もしくは1時間以内である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、120分、60分、30分、15分、もしくは5分以内である。

10

【0039】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）が全身麻酔下にある間に開始される。いくつかの実施形態において、前記第2の用量において1時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第1の用量において1時間あたりに送達される量以下である。

【0040】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンの前記第1の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与もしくは全身麻酔の誘導とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、少なくとも6時間、12時間、24時間、48時間もしくは60時間である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、24時間、48時間、もしくは60時間以内である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、2～120時間、2～60時間、4～120時間、4～60時間、4～48時間、4～36時間、もしくは4～24時間の間である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、48時間、24時間、12時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、もしくは1時間以内である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、120分、60分、30分、15分、もしくは5分以内である。

20

【0041】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）の以前の処置への応答失敗後に始められる。いくつかの実施形態において、応答への前記失敗は、バースト抑制のEEGパターン誘導の失敗、前記第一選択処置における24時間以上後にEEG記録上で発作活動が継続している、発作コントロールの失敗、またはEEG記録によって証明されたとおり発作活動を再開することなく該第一選択処置からの離脱失敗、のうちの1つ以上によって証明される。いくつかの実施形態において、前記以前の処置は、第一選択処置、例えば、ベンゾジアゼピン（例えば、ミダゾラム）の投与を含む。いくつかの実施形態において、前記以前の処置は、第二選択処置、例えば、フェニトイン、ホスフェニトイン、バルプロエート、フェノバルビタール（phenobarbital）、もしくはレベチラセタムの投与を含む。

30

【0042】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、負荷用量、例えば、ボーラス用量である。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、50～500nM、100～400nM、もしくは200～300nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、500～1000nM、600～900nM、もしくは700～800nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、1000～1500nM、1100～1400nM、もしくは1200～1300nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、1500～2000nM、1600～1900nM、もしくは1700～1800nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、2000～2500nM、2100～2400nM、もしくは2200～2300nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態

40

50

において、前記第1の用量は、300～800 nM、400～700 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、800～1300 nM、900～1200 nM、もしくは1000～1100 nMの血漿濃度を生じる。前記第1の用量は、1300～1800 nM、1400～1700 nM、もしくは1500～1600 nMの血漿濃度を生じる。前記第1の用量は、1800～2300 nM、1900～2200 nM、もしくは2000～2100 nMの血漿濃度を生じる。前記第1の用量は、2300～2600 nM、2400～2500 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、300～400 nM、400～500 nM、600～700 nM、800～900 nM、1100～1200 nM、1300～1400 nM、1400～1500 nM、1600～1700 nM、1800～1900 nM、1900～2000 nM、2100～2200 nM、2300～2400 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、500～2500 nM、500～1500 nM、500～1000 nM、500～800 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、50～250 nM、100～200 nM、もしくは140～160 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、150±30 nM、150±20 nM、150±10 nM、もしくは150 nMの血漿濃度を生じる。

【0043】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量の血漿濃度は、該第1の用量の開始後に前もって選んだ時間で、例えば、10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で測定される。

【0044】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、もしくは1時間以内の期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、持続時間が少なくとも10分、20分、30分、40分、50分、60分、70分、80分、もしくは90分である期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、持続時間が30～120分、45～100分、もしくは50～70分である期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、持続時間が60±15分、60±10分、60±5分、もしくは60分である期間にわたって投与される。

【0045】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、200～3500 µg/kg/時間の投与速度で投与される。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、例えば、1時間にわたって、200～350 µg/kg/時間、250～300 µg/kg/時間、280～290 µg/kg/時間、286 µg/kg/時間、287 µg/kg/時間、もしくは288 µg/kg/時間の投与速度で投与される。

【0046】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、維持用量である。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、全身麻酔の誘導とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記第1の用量の開始とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、例えば、血漿中での所定のレベルのアプロプレグナノロンの達成とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記期間は、前記第1の用量の終了とともに始まる。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、前記第1の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、240分

、180分、120分、60分、30分、15分、もしくは5分以内である。いくつかの実施形態において、前記前もって選んだ期間は、前記第1の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、90分、80分、70分、もしくは60分以内である。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前記第1の用量の投与の開始後もしくは終了後の90分、80分、70分、60分、もしくは30分以内に始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前記第1の用量の投与の開始後もしくは終了後の50～70分、55～65分、もしくは60分で始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前記第1の用量の投与の終了後の60分、50分、40分、30分、20分、10分、5分、4分、3分、2分、1分以内に始まる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与は、前記第1の用量の投与の終了のときに始まる。

10

【0047】

いくつかの実施形態において、前記第1の用量の投与および第2の用量の開始は、同じ送達デバイスで、例えば、同じカニューレもしくはレザバで行われる。

【0048】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、48～192時間、60～144時間、60～120時間、80～110時間、および90～100時間の間である期間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、 95 ± 5 時間にわたって投与される。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、95時間にわたって投与される。

【0049】

20

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、50～500 nM、100～400 nM、もしくは200～300 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、500～1000 nM、600～900 nM、もしくは700～800 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、1000～1500 nM、1100～1400 nM、もしくは1200～1300 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、1500～2000 nM、1600～1900 nM、もしくは1700～1800 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、2000～2500 nM、2100～2400 nM、もしくは2200～2300 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、300～800 nM、400～700 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、800～1300 nM、900～1200 nM、もしくは1000～1100 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第1の用量は、1300～1800 nM、1400～1700 nM、もしくは1500～1600 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、1800～2300 nM、1900～2200 nM、もしくは2000～2100 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、2300～2600 nM、2400～2500 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、300～400 nM、400～500 nM、600～700 nM、800～900 nM、1100～1200 nM、1300～1400 nM、1400～1500 nM、1600～1700 nM、1800～1900 nM、1900～2000 nM、2100～2200 nM、2300～2400 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、500～2500 nM、500～1500 nM、500～1000 nM、500～800 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、50～250 nM、100～200 nM、もしくは140～160 nMの血漿濃度を生じる。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、 150 ± 30 nM、 150 ± 20 nM、 150 ± 10 nM、もしくは150 nMの血漿濃度を生じる。

30

40

【0050】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量の血漿濃度は、前もって選んだ時間で、例えば、該第2の用量の開始後10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時

50

間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で測定される。

【0051】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、前もって選んだ時間で、例えば、該第2の用量の開始後10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で、例えば測定される場合に150 nMの血漿濃度を生じる。

【0052】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、該第2の用量全体にわたって同じ注入速度（例えば、量）のアロプレグナノロン／単位時間で投与される。いくつかの実施形態において、単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの注入速度（例えば、量）は、前記第2の用量の間に変動する。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、25～1500 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン／単位時間の注入速度（例えば、量）で投与される。いくつかの実施形態において、前記第2の用量は、25～150 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、50～100 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、75～100 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、85 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、86 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは87 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン／単位時間の量で投与される。

【0053】

いくつかの実施形態において、前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアロプレグナノロンを投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアロプレグナノロン／単位時間を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、前記漸減用量は、複数の工程の用量を投与する工程を包含し、ここで各後続の工程の用量は、それに先行する工程の用量より少ない。いくつかの実施形態において、前記漸減用量を投与する工程は、複数の工程の用量を投与する工程を包含し、ここで各後続の工程の用量は、それに先行する工程の用量より少ない量のアロプレグナノロン／単位時間を送達する。

【0054】

いくつかの実施形態において、前記方法は、第1の工程の用量、第2の工程の用量、および第3の工程の用量を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量は、前記第2の用量／維持用量のうちの60～90％であり；前記第2の工程の用量は、該第2の用量／維持用量のうちの40～70％であり；そして前記第3の工程の用量は、該第2の用量／維持用量のうちの10～40％である。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの60～90％であり；前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの40～70％であり；そして前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの注入速度（例えば、量）のうちの10～40％である。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量は、前記第2の用量／維持用量のうちの70～80％であり；前記第2の工程の用量は、該第2の用量／維持用量のうちの40～60％であり；そして前記第3の工程の用量は、該第2の用量／維持用量のうちの20～30％である。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの70～80％であり；前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの40～60％であり；そして前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの20～30

10

20

30

40

50

%である。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量は、前記第2の用量/維持用量のうちの75%であり；前記第2の工程の用量は、該第2の用量/維持用量のうちの50%であり；そして前記第3の工程の用量は、該第2の用量/維持用量のうちの25%である。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第2の用量/維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの75%である。いくつかの実施形態において、前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量/維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの50%である。いくつかの実施形態において、前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量/維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの25%である。

10

【0055】

いくつかの実施形態において、前記第3の工程の用量の完了後に、アロプレグナノロンは、少なくとも10日間、20日間、30日間、40日間、50日間、もしくは60日間にわたって、または前記患者がSRSEのその後のエピソードを有するまで、該被験体（例えば、ヒト被験体）に投与されない。

【0056】

いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量は、 $25 \sim 1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量は、 $25 \sim 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $50 \sim 75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $60 \sim 70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $63 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $64 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは $65 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。いくつかの実施形態において、前記第2の工程の用量は、 $10 \sim 700 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。いくつかの実施形態において、前記第2の工程の用量は、 $10 \sim 70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $25 \sim 55 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $40 \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $42 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $43 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは $44 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。いくつかの実施形態において、前記第3の工程の用量は、 $5 \sim 500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。いくつかの実施形態において、前記第3の工程の用量は、 $5 \sim 50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $10 \sim 35 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $15 \sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、 $21 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは $22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ のアロプレグナノロン/単位時間の量で投与される。

20

30

【0057】

いくつかの実施形態において、前記第3の/漸減用量の投与は、前記第2の用量の投与後もしくは終了後の90分、80分、70分、60分、もしくは30分以内に始まる。いくつかの実施形態において、前記第3の/漸減用量の投与は、前記第2の用量の投与終了のときに始まる。

【0058】

いくつかの実施形態において、前記第2の用量の投与および第3の/漸減用量の開始は、同じ送達デバイス、例えば、同じカニューレで行われる。

40

【0059】

いくつかの実施形態において、前記第1の工程の用量の投与終了と前記第2の工程の用量の投与開始との間の時間は、120分、60分、30分、15分もしくは5分未満である。

【0060】

いくつかの実施形態において、前記第2の工程の用量の投与終了と前記第3の工程の用量の投与開始との間の時間は、120分、60分、30分、15分もしくは5分未満である。

【0061】

いくつかの実施形態において、前記第3の用量は、10～100時間、12～96時間

50

、 12 ～ 48 時間、 16 ～ 32 時間、もしくは 20 ～ 30 時間の間である期間にわたって投与される。

【 0062 】

いくつかの実施形態において、前記第 3 の用量は、 24 時間にわたって投与される。

【 0063 】

いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOLを含む組成物中に提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、0.1 ～ 10 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、1.25 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、2.5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、3.75 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。

10

【 0064 】

いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 ～ 30 重量%、2 ～ 18 重量%、10 ～ 15 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 重量%、2.5 重量%、5 重量%、10 重量%、12 重量%、13 重量%、15 重量%、30 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する。

20

【 0065 】

いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 ～ 30 重量%、2 ～ 18 重量%、10 ～ 15 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 重量%、2.5 重量%、5 重量%、10 重量%、12 重量%、13 重量%、15 重量%、30 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される。

30

【 0066 】

いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、3.75 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、2.5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリン

40

50

で前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、 1.25 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。

【0067】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）を評価する工程をさらに包含し、ここで該評価する工程は、 $c\text{-ECG}$ を行う工程を包含する。いくつかの実施形態において、前記方法は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）を評価する工程を包含し、ここで該評価する工程は、 EEG を行う工程を包含する。いくつかの実施形態において、前記方法は、血清化学（例えば、アルブミン、 AST 、 ALT 、重炭酸塩、ビリルビン、 BUN 、カルシウム、クロリド、クレアチンキナーゼ、リパーゼ、クレアチニン、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、総タンパク質、もしくはグルコースのうちの1以上）について前記被験体（例えば、ヒト被験体）を評価する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、前記方法は、 CBC （例えば、 RBC 、ヘモグロビン、ヘマトクリット、 MCV 、 MCH 、 $MCHC$ 、血小板数、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、もしくは単球を含む鑑別を伴う WBC のうちの1以上）について前記被験体（例えば、ヒト被験体）を評価する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、前記方法は、血清アロプレグナノロン、プロゲステロン、および5 β -ジヒドロテストステロンについて前記被験体（例えば、ヒト被験体）を評価する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、前記方法は、観察値と参照値とを比較する工程をさらに包含する。

10

【0068】

いくつかの実施形態において、前記被験体（例えば、ヒト被験体）は、前記離脱期間の間に本明細書で記載されるパラメーターについて評価される。

20

【0069】

いくつかの実施形態において、本発明は、 SE 、 RSE もしくは $SRSE$ を有する被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するための方法であって、該方法は、全身麻酔と同時に第1の用量/負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、ここで該第1の用量の投与は、全身麻酔の誘導の2~120時間後に始まり；30~90分間続き；そして100~2000 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程；第2の用量/維持用量を投与する工程であって、ここで該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後1~60分以内に始まり；1~6日間続き；そして100~2000 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程；第3の漸減用量を投与する工程であって、ここで該第3の漸減用量の投与は、該第3の用量の終了後1~60分以内に始まり；10~100時間続き；そして0~1500 nM アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程；を包含し、ここで纏めて該投与は、該被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するために十分な量で提供される、方法の特徴とする。

30

【0070】

いくつかの実施形態において、前記方法は、全身麻酔と同時に第1の用量/負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第1の用量の投与は、全身麻酔の誘導後2~120時間で始まり； 60 ± 15 分間続く工程；第2の用量/維持用量を投与する工程であって、該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後30分以内に始まり；70~110時間続く工程；第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該第3の用量の終了後1~60分以内に始まり；10~30時間続く工程、を含む。

40

【0071】

いくつかの実施形態において、全身麻酔と同時に第1の用量/負荷用量、例えば、ボーラス用量を投与する工程であって、該第1の用量の投与は、全身麻酔の誘導後2~120時間で始まり； 60 ± 15 分続く工程；第2の用量/維持用量を投与する工程であって、該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後30分以内に始まり；70~110時間続く工程；および第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該

50

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

【0072】

いくつかの実施形態において、いくつかの実施形態において、全身麻酔と同時に第1の用量／負荷用量、例えば、ボラス用量を投与する工程であって、該第1の用量の投与は、60±15分間続く工程；第2の用量／維持用量を投与する工程であって、該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後30分以内に始まり；85～105時間続く工程；第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該第3の用量の終了後1～60分以内に始まり；10～30時間続く工程、および、前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの70～80%であり；前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの40～60%であり；かつ前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの20～30%である。

10

【0073】

いくつかの実施形態において、全身麻酔と同時に第1の用量／負荷用量、例えば、ボラス用量を投与する工程であって、該第1の用量の投与は、60±5分間続く工程；第2の用量／維持用量を投与する工程であって、該第2の用量の投与は、該第2の用量の終了後30分以内に始まり；96±4時間続く工程；第3の漸減用量を投与する工程であって、該第3の漸減用量の投与は、該第3の用量の終了後1～60分以内に始まり；24±2時間続く工程；および前記第1の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの75%であり；前記第2の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの50%であり；かつ前記第3の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第2の用量／維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの25%である。

20

30

【0074】

いくつかの実施形態において、前記方法は、前記被験体（例えば、ヒト被験体）を全身麻酔下に置くために十分な、ベンゾジアゼピン（例えば、ミダゾラム）、プロポフォール、バルビツレートおよびケタミンから選択されるある量の組成物を投与する工程をさらに包含する。

【0075】

一態様において、本発明は、アロプレグナノロンの調製物、例えば、第1の、第2の、および第3の用量で使用するために適した濃度の、複数のアロプレグナノロンの調製物；ならびに発作関連障害、例えば、てんかん重積状態（SE）、例えば、超難治性てんかん重積状態（SRSE）を有する被験体（例えば、ヒト被験体）を処置するための使用に関する指示、のうちの1以上を含むキットを特徴とする。

40

【0076】

いくつかの実施形態において、前記キットは、適切な希釈剤（例えば、水、食塩水、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル-シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL）をさらに含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、0.1～10mg/mLのアロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、0.5～7.5mg/mLのアロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、1～6mg/mLのアロプレグナ

50

ノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、 5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、 3.75 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、 2.5 アロプレグナノロンの濃度で提供される。いくつかの実施形態において、前記アロプレグナノロンは、 1.25 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される。

【0078】

一態様において、本発明は、一連の投与量を作製するための方法であって、該方法は、希釈剤とアロプレグナノロンとを、前記第1の用量、第2の用量および前記第3の用量に関する1以上の工程の用量として使用するために適した剤形を形成するように比例して組み合わせる工程を包含する、方法の特徴とする。

10

【0079】

一態様において、本発明は、送達デバイス、例えば、カテーテル、レザバへもしくはこれらから流れる、希釈剤および/もしくはアロプレグナノロンの量を調節するための方法であって、該方法は、第1の用量、第2の用量および前記第3の用量の1以上の工程の用量のうちの2以上を連続して放出するように、該送達デバイスへ流れるアロプレグナノロンの流速を変更する、例えば、低下させる工程を包含する、方法の特徴とする。

【0080】

一局面において、本発明は、発作、てんかんまたはてんかん重積状態を有する被験体を、上記被験体に、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬を併用して投与することによって処置するための方法の特徴とする。いくつかの実施形態において、上記方法は、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬のうちの少なくとも1つを非経口的に（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）投与する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の両方は、非経口投与される。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、共投与される（例えば、同時に投与される（*administered simultaneously*）、同時に投与される（*administered concurrently*））。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、逐次的に投与される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、単一剤形で投与される。

30

【0082】

本明細書で記載される薬剤（例えば、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬）が併用して投与される場合、上記薬剤は両方が、上記併用レジメンの非存在下で通常投与される投与量のうちの約1~100%の間、およびより好ましくは、約5~95%の間の投与量レベルで存在するべきである。上記薬剤は、複数用量レジメンの一部として、別個に投与され得る。あるいは、上記薬剤は、本発明の化合物と単一の組成物中で一緒に混合される単一剤形の一部であり得る。

40

【0083】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲスチン誘導体、例えば、アロプレグナノロンである。一実施形態において、向神経活性ステロイドは、アロプレグナノロンである。

【0084】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンは、非経口投与（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【0085】

50

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンは、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体を含む組成物で投与される。

【0086】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリンである。一実施形態において、シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリンである。一実施形態において、シクロデキストリンは、CAPTISOL（登録商標）である。いくつかの実施形態において、シクロデキストリンは、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第5,874,418号；同第6,046,177号；または同第7,635,733号に開示されている α -シクロデキストリンである。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲスチン誘導体、例えば、アロプレグナノロンであり、シクロデキストリンは、 α -シクロデキストリンである。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲスチン誘導体、例えば、アロプレグナノロンであり、シクロデキストリンは、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリンである。一実施形態において、向神経活性ステロイドは、アロプレグナノロンであり、シクロデキストリンは、CAPTISOL（登録商標）である。

【0088】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、非経口投与のために製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイドを、0.25~30 mg/mL、0.5~30 mg/mL；1~30 mg/mL；5~30 mg/mL、10~30 mg/mL；15~30 mg/mL、0.25~20 mg/mL；0.5~20 mg/mL；1~20 mg/mL、0.5~20 mg/mL；1~20 mg/mL、5~20 mg/mL、10~20 mg/mL、0.25~15 mg/mL、0.5~15 mg/mL；0.5~10 mg/mL；0.5~7 mg/mL；1~15 mg/mL、1~10 mg/mL；1~7 mg/mL；1~5 mg/mL；5~15 mg/mL；5~10 mg/mL；10~15 mg/mL；1~10 mg/mL；2~8 mg/mL；2~7 mg/mL；3~5 mg/mL；5~15 mg/mL；3~7 mg/mL；4~6 mg/mL；7~12 mg/mL；7~10 mg/mL；8~9 mg/mL；3~5 mg/mL；または3~4 mg/mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイドを、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL；1.0 mg/mL；1.5 mg/mL；2.0 mg/mL；2.5 mg/mL；3.0 mg/mL；3.5 mg/mL；4.0 mg/mL；4.5 mg/mL；5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、または30 mg/mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチ

20

30

40

50

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、25～400 mg/mL；25～300 mg/mL；25～200 mg/mL；25～100 mg/mL；25～50 mg/mL；50～400 mg/mL；50～300 mg/mL；60～400 mg/mL；60～300 mg/mL；150～400 mg/mL；150～300 mg/mL；200～300 mg/mL；200～400 mg/mL；30～100 mg/mL；30～300 mg/mL；30～400 mg/mL；45～75 mg/mL；50～70 mg/mL；55～65 mg/mL；または50～60 mg/mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、25 mg/mL；30 mg/mL；35 mg/mL；40 mg/mL；45 mg/mL；50 mg/mL；55 mg/mL；60 mg/mL；65 mg/mL；70 mg/mL；75 mg/mL；80 mg/mL；85 mg/mL；90 mg/mL；95 mg/mL；100 mg/mL；150 mg/mL；200 mg/mL；250 mg/mL；300 mg/mL；350 mg/mL；または400 mg/mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、60 mg/mLの濃度で含む、水性組成物として製剤化される。

【0091】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、溶液の重量あたり2.5～40重量%、2.5～30重量%、2.5～20重量%、2.5～15重量%、2.5～10重量%、5～40重量%、5～30重量%、5～20重量%、5～15重量%、5～10重量%、6～40重量%、6～30重量%、6～20重量%、6～10重量%、6～20重量%、6～30重量%、10～40重量%、10～30重量%、10～20重量%、20～40重量%、20～30重量%、25～40重量%、25～30重量%、3～10重量%、3～15重量%、4.5～7.5重量%、4～13重量%、5～7重量%、5～13重量%、5.5～6.5重量%、7～13重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水性組成物として製剤化される。

【0092】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、溶液の重量あたり2.5重量%、3重量%、4重量%、4.5重量%、5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、12重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%または40重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、

40

50

量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンを、10 mg/mLの濃度で、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、溶液の重量あたり15重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンを、15 mg/mLの濃度で、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、溶液の重量あたり15重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。

10

【0096】

一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性
 ステロイド、例えば、アロプレグナノロンを、1.5 mg/mLの濃度で、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、溶液の重量あたり30重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンを、10 mg/mLの濃度で、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、溶液の重量あたり30重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。一実施形態において、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロン、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体は、向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンを、15 mg/mLの濃度で、およびシクロデキストリン、例えば、
 - シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を、溶液の重量あたり30重量%のシクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））の濃度で含む、水性組成物として製剤化される。

20

30

【0097】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH 3 ~ 10、4 ~ 9、4 ~ 8、4 ~ 7、4 ~ 6、4 ~ 5、5 ~ 9、5 ~ 8、5 ~ 7、5 ~ 6、4.5 ~ 7.5、または5.5 ~ 7.5を有する水性組成物として製剤化される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH 約3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、または9を有する水性組成物として製剤化される。一実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、pH 約6を有する水性組成物として製剤化される。

40

【0098】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）

50

）の複合体は、水性組成物として製剤化され、静脈内に投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、筋肉内に投与される。

【0099】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、連続1～10日、1～5日、5～10日、1～6日、2～6日、3～6日、4～5日、または1～9日間投与される。一実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、連続5日間投与される。いくつかの実施形態において、投与の持続時間は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日である。いくつかの実施形態において、投与の持続時間は、3～7日、4～6日、4～5日、または5～6日である。いくつかの実施形態において、投与の持続時間は、5日である。

【0100】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、同じ用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、負荷用量、例えば、ボーラス用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで維持用量、例えば、注入用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与される。一実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL；1.0 mg/mL；1.5 mg/mL；2.0 mg/mL；2.5 mg/mL；3.0 mg/mL；3.5 mg/mL；4.0 mg/mL；4.5 mg/mL；5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、または30 mg/mLの向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンの負荷用量、例えば、ボーラス用量で1日間投与され、次いで、連続1、2、3、4、5または6日間の0.25 mg/mL、0.5 mg/mL；1.0 mg/mL；1.5 mg/mL；2.0 mg/mL；2.5 mg/mL；3.0 mg/mL；3.5 mg/mL；4.0 mg/mL；4.5 mg/mL；5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、または30 mg/mLの向神経活性ステロイド、例えば、アロプレグナノロンの維持用量、例えば、注入用量で投与される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている維持用量、例えば、注入用量は、本明細書に記載されている負荷用量、例えば、ボーラス用量より低い。いくつかの実施形態において、本明細書に記載されている維持用量、例えば、注入用量は、本明細書に記載されている負荷用量、例えば、ボーラス用量と同じである。いくつかの実施形態において、維持用量、例えば、注入用量は、0.25 mg/mL、0.5 mg/mL；1.0 mg/mL；1.5 mg/mL；2.0 mg/mL；2.5 mg/mL；3.0 mg/mL；3.5 mg/mL；4.0 mg/mL；4.5 mg/mL；5.0 mg/mL、5.5 mg/mL、6.0 mg/mL、6.5 mg/mL、7.0 mg/mL、7.5 mg/mL、8.0 mg/mL、8.5 mg/mL、9.0 mg/mL、9.5 mg/mL、10 mg/mL、15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、または30 mg/mLより低い。

【0101】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、負荷用量、例えば、ボーラス用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、維持用量、例えば、注入用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、漸減用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、負荷用量、例えば、ボーラス用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、維持用量、例えば、注入用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、第1の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与される。

10

【0102】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、負荷用量、例えば、ボーラス用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、維持用量、例えば、注入用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、第1の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与され、次いで、第2の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、負荷用量、例えば、ボーラス用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、維持用量、例えば、注入用量で連続1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、または10日間投与され、次いで、第1の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与され、次いで、第2の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与され、次いで、第3の工程の用量で1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、または10時間投与される。

20

30

【0103】

いくつかの実施形態において、第1、第2、または第3の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量より少ない。いくつかの実施形態において、第2の工程の用量または第3の工程の用量は、第1の工程の用量より少ない。いくつかの実施形態において、第3の工程の用量は、第2の工程の用量より少ない。いくつかの実施形態において、第1の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、または5%である。いくつかの実施形態において、第1の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の95~50%、75~50%、85~50%、90~50%、80~50%、または75~100%である。一実施形態において、第1の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の75%である。

40

【0104】

いくつかの実施形態において、第2の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、または5%である。いくつかの実施形態において、第2の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の95~30%、75~30%、85~30%、60~30%、70~30%、50~30%、または50~40%である。一実施形態において、第2の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の50%である。

【0105】

50

いくつかの実施形態において、第3の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、または5%である。いくつかの実施形態において、第3の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の50~5%、40~5%、30~5%、25~5%、25~10%、25~20%、または25~40%である。一実施形態において、第2の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の50%である。一実施形態において、第3の工程の用量は、維持用量、例えば、注入用量の25%である。

【0106】

一実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびシクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）の複合体）を含む組成物は、100 ppm未満のホスフェートを含み、そしてシクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり300 mgのシクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水溶液について245 nm~270 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、薬物分解剤による0.2 A.U.未満の吸収を有する。

【0107】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり500 mgのシクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水溶液について320 nm~350 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、色形成剤による0.2 A.U.未満の吸収を有する。

【0108】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、20 ppm未満のスルホアルキル化剤；0.5重量%未満の非誘導体化シクロデキストリン；1重量%未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および0.25重量%未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含む。

【0109】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり500 mgのシクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水溶液について245 nm~270 nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、薬物分解剤による0.2 A.U.未満の吸収を有する。

【0110】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、50 ppm未満のホスフェート；10 ppm未満のスルホアルキル化剤；0.2重量%未満の非誘導体化シクロデキストリン；0.5重量%未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および0.1重量%未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含み、シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、1 cmのパス長を有するセル中の1 mLの溶液あたり500 mgのシクロデキストリン（例えば、

10

20

30

40

50

- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標）を含む水溶液について320nm～350nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、色形成剤による0.2A.U.未満の吸収を有する。

【0111】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、10ppm未満のホスフェート；2ppm未満のスルホアルキル化剤；0.1重量%未満の非誘導体化シクロデキストリン；0.2重量%未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および0.08重量%未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含み、シクロデキストリン（例えば、- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、1cmのパス長を有するセル中の1mLの溶液あたり500mgのシクロデキストリン（例えば、- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む水溶液について320nm～350nmの波長での紫外/可視分光光度法によって決定すると、色形成剤による0.1A.U.未満の吸収を有する。

10

【0112】

いくつかの実施形態において、シクロデキストリン（例えば、- シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））は、5ppm未満のホスフェート；0.1重量%未満のハロゲン化アルカリ金属塩；および0.05重量%未満の加水分解されたスルホアルキル化剤をさらに含む。

20

【0113】

いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が開始した後、48時間、24時間、10時間、8時間、5時間、3時間、1時間、または0.5時間以内に投与される。いくつかの実施形態において、アロプレグナノロンおよびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が開始した後、60分、45分、30分、15分、10分、または5分以内に投与される。いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作が5分、10分、15分、20分、30分または60分続いた後で投与される。

30

【0114】

いくつかの実施形態において、向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）およびCAPTISOL（登録商標）の複合体は、水性組成物として製剤化され、発作、例えば、てんかん重積発作、例えば、難治性てんかん重積発作の発症の前に投与される。

【0115】

いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、クロナゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、もしくはジアゼパムである。

40

【0116】

いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、経口送達のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、非経口送達（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【0117】

いくつかの実施形態において、上記麻酔薬/鎮静薬は、プロポフォールもしくはバルビットレート、例えば、ペントバルビタールである。

【0118】

50

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮静薬は両方が、非経口送達（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に、例えば、静脈内にもしくは筋肉内に）のために製剤化される。

【0119】

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

10

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

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

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

20

（項目2）

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

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

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

30

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

（項目3）

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

（項目4）

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

（項目5）

40

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

（項目6）

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

（項目7）

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

50

(項目 8)

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

(項目 9)

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

(項目 10)

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

10

(項目 11)

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

(項目 12)

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

20

(項目 13)

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

(項目 14)

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

(項目 15)

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

30

(項目 16)

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

(項目 17)

前記離脱期間は、前記第 2 の用量の投与の間に完了する、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

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

(項目 19)

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

40

(項目 20)

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

(項目 21)

前記離脱期間は、持続時間が 24 時間である、項目 15 に記載の方法。

(項目 22)

アロプレグナノロンの前記投与、例えば、前記第 1 の用量もしくは負荷用量は、前もって選んだ期間内に開始され、ここで該期間は、前記麻酔薬の投与；もしくは全身麻酔の誘

50

導とともに始まる、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

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

(項目 2 4)

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

(項目 2 5)

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

(項目 2 6)

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

(項目 2 7)

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

(項目 2 8)

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

(項目 2 9)

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

(項目 3 0)

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

(項目 3 1)

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

(項目 3 2)

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

(項目 3 3)

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

(項目 3 4)

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

(項目 3 5)

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

(項目 3 6)

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

(項目 3 7)

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

10

20

30

40

50

(項目 38)

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

(項目 39)

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

(項目 40)

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

(項目 41)

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

(項目 42)

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

(項目 43)

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

(項目 44)

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

(項目 45)

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

(項目 46)

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

(項目 47)

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

(項目 48)

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

(項目 49)

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

(項目 50)

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

(項目 51)

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

(項目 52)

前記第1の用量の血漿濃度は、該第1の用量の開始後に前もって選んだ時間で、例えば、10分、15分、20分、30分、45分、60分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、2日、3日、4日で測定される、項

10

20

30

40

50

目 2 に記載の方法。

(項目 5 3)

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

(項目 5 4)

前記第 1 の用量は、持続時間が少なくとも 10 分、20 分、30 分、40 分、50 分、60 分、70 分、80 分、もしくは 90 分である期間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

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

10

(項目 5 6)

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

(項目 5 7)

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

(項目 5 8)

前記第 1 の用量は、例えば、1 時間にわたって、 $200 \sim 350 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $250 \sim 300 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $280 \sim 290 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $286 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $287 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは $288 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ の投与速度で投与される、項目 2 に記載の方法。

20

(項目 5 9)

前記第 2 の用量は、維持用量である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 0)

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

(項目 6 1)

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

30

(項目 6 2)

前記前もって選んだ期間は、前記第 1 の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、240 分、180 分、120 分、60 分、30 分、15 分、もしくは 5 分以内である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記前もって選んだ期間は、前記第 1 の用量の投与の開始もしくは終了とともに始まり、90 分、80 分、70 分、もしくは 60 分以内である、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 4)

前記第 2 の用量の投与は、前記第 1 の用量の投与の開始後もしくは終了後の 90 分、80 分、70 分、60 分、もしくは 30 分以内に始まる、項目 2 に記載の方法。

40

(項目 6 5)

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

(項目 6 6)

前記第 2 の用量は、前記第 1 の用量の投与の終了後の 60 分、50 分、40 分、30 分、20 分、10 分、5 分、4 分、3 分、2 分、1 分以内に始まる、項目 2 に記載の方法。

(項目 6 7)

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

50

(項目68)

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

(項目69)

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

(項目70)

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

(項目71)

前記第2の用量は、95時間にわたって投与される、項目2に記載の方法。

(項目72)

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

(項目73)

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

(項目74)

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

(項目75)

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

(項目76)

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

(項目77)

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

(項目78)

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

(項目79)

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

(項目80)

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

(項目81)

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

(項目82)

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

(項目83)

前記第2の用量は、500～2500 nM、500～1500 nM、500～1000 nM、500～800 nM、もしくは500～600 nMの血漿濃度を生じる、項目2に

10

20

30

40

50

記載の方法。

(項目 8 4)

前記第 2 の用量は、5 0 ~ 2 5 0 n M、1 0 0 ~ 2 0 0 n M、もしくは 1 4 0 ~ 1 6 0 n M の血漿濃度を生じる、項目 2 に記載の方法。

(項目 8 5)

前記第 2 の用量は、1 5 0 ± 3 0 n M、1 5 0 ± 2 0 n M、1 5 0 ± 1 0 n M、もしくは 1 5 0 n M の血漿濃度を生じる、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 8 6)

前記第 2 の用量の血漿濃度は、前もって選んだ時間で、例えば、該第 2 の用量の開始後 1 0 分、1 5 分、2 0 分、3 0 分、4 5 分、6 0 分、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、8 時間、1 0 時間、1 2 時間、2 4 時間、2 日、3 日、4 日で測定される、項目 2 に記載の方法。

10

(項目 8 7)

前記第 2 の用量は、前もって選んだ時間で、例えば、該第 2 の用量の開始後 1 0 分、1 5 分、2 0 分、3 0 分、4 5 分、6 0 分、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、8 時間、1 0 時間、1 2 時間、2 4 時間、2 日、3 日、4 日で、例えば測定される場合に 1 5 0 n M の血漿濃度を生じる、項目 2 に記載の方法。

(項目 8 8)

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

20

(項目 8 9)

単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、前記第 2 の用量の間に変動する、項目 2 に記載の方法。

(項目 9 0)

前記第 2 の用量は、2 5 ~ 1 5 0 0 μ g / k g / 時間のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 9 1)

前記第 2 の用量は、2 5 ~ 1 5 0 μ g / k g / 時間、5 0 ~ 1 0 0 μ g / k g / 時間、7 5 ~ 1 0 0 μ g / k g / 時間、8 5 μ g / k g / 時間、8 6 μ g / k g / 時間、もしくは 8 7 μ g / k g / 時間のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 2 に記載の方法。

30

(項目 9 2)

前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアロプレグナノロンを投与する工程を包含する、項目 2 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記漸減用量を投与する工程は、連続的に減少する量のアロプレグナノロン / 単位時間を投与する工程を包含する、項目 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

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

40

(項目 9 5)

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

(項目 9 6)

第 1 の工程の用量、第 2 の工程の用量、および第 3 の工程の用量を投与する工程を包含する、項目 9 5 に記載の方法。

(項目 9 7)

前記第 1 の工程の用量は、前記第 2 の用量 / 維持用量のうちの 6 0 ~ 9 0 % であり；

前記第 2 の工程の用量は、該第 2 の用量 / 維持用量のうちの 4 0 ~ 7 0 % であり；そし

50

て

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

(項目 98)

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

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

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

項目 96 に記載の方法。

(項目 99)

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

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

て

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

(項目 100)

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

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

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

項目 96 に記載の方法。

(項目 101)

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

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

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

項目 96 に記載の方法。

(項目 102)

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

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

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

項目 96 に記載の方法。

(項目 103)

前記第 3 の工程の用量の完了後に、アロプレグナノロンは、少なくとも 10 日間、20
日間、30 日間、40 日間、50 日間、もしくは 60 日間にわたって、または前記患者が

10

20

30

40

50

S R S E のその後のエピソードを有するまで、該被験体に投与されない、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記第 1 の工程の用量は、 $25 \sim 1000 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 5)

前記第 1 の工程の用量は、 $25 \sim 100 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $50 \sim 75 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $60 \sim 70 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $63 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $64 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは $65 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

10

(項目 1 0 6)

前記第 2 の工程の用量は、 $10 \sim 700 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記第 2 の工程の用量は、 $10 \sim 70 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $25 \sim 55 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $40 \sim 50 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $42 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $43 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは $44 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 0 8)

前記第 3 の工程の用量は、 $5 \sim 500 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

20

(項目 1 0 9)

前記第 3 の工程の用量は、 $5 \sim 50 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $10 \sim 35 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $15 \sim 25 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $20 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、 $21 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ 、もしくは $22 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{時間}$ のアロプレグナノロン / 単位時間の量で投与される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記第 3 の / 漸減用量の投与は、前記第 2 の用量の投与後もしくは終了後の 9 0 分、8 0 分、7 0 分、6 0 分、もしくは 3 0 分以内に始まる、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

前記第 3 の / 漸減用量の投与は、前記第 2 の用量の投与終了のときに始まる、項目 9 6 に記載の方法。

30

(項目 1 1 2)

前記第 2 の用量の投与および第 3 の / 漸減用量の開始は、同じ送達デバイス、例えば、同じカニューレで行われる、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 1 3)

前記第 1 の工程の用量の投与終了と前記第 2 の工程の用量の投与開始との間の時間は、1 2 0 分、6 0 分、3 0 分、1 5 分もしくは 5 分未満である、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

前記第 2 の工程の用量の投与終了と前記第 3 の工程の用量の投与開始との間の時間は、1 2 0 分、6 0 分、3 0 分、1 5 分もしくは 5 分未満である、項目 9 6 に記載の方法。

40

(項目 1 1 5)

前記第 3 の用量は、1 0 ~ 1 0 0 時間、1 2 ~ 9 6 時間、1 2 ~ 4 8 時間、1 6 ~ 3 2 時間、もしくは 2 0 ~ 3 0 時間の間である期間にわたって投与される、項目 9 6 に記載の方法。

(項目 1 1 6)

前記第 3 の用量は、2 4 時間にわたって投与される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 1 7)

前記アロプレグナノロンは、シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL を含

50

む組成物中に提供される、項目 2 に記載の方法。

(項目 1 1 8)

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

(項目 1 1 9)

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

(項目 1 2 0)

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

(項目 1 2 1)

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

(項目 1 2 2)

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

(項目 1 2 3)

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

(項目 1 2 4)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 ~ 30 重量%、2 ~ 18 重量%、10 ~ 15 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 重量%、2.5 重量%、5 重量%、10 重量%、12 重量%、13 重量%、15 重量%、30 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 6)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在する、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 ~ 30 重量%、2 ~ 18 重量%、10 ~ 15 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 1 重量%、2.5 重量%、5 重量%、10 重量%、12 重量%、13 重量%、15 重量%、30 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、0.1 mg/mL、0.5 mg/mL、1 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、3.75 mg/mL、5 mg/mL、6.25 mg/mL、7.5 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、もしくは 10 mg/mL のアロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記シクロデキストリンは、組成物の体積あたり 12 重量%のシクロデキストリンで前記組成物に存在し、前記アロプレグナノロンは、5 mg/mL アロプレグナノロンの濃度で提供される、項目 1 1 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 1 3 0)

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

(項目 1 3 1)

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

(項目 1 3 2)

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

10

(項目 1 3 3)

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

(項目 1 3 4)

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

(項目 1 3 5)

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

20

(項目 1 3 6)

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

(項目 1 3 7)

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

30

(項目 1 3 8)

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

(項目 1 3 9)

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

(項目 1 4 0)

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

40

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

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

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、ここで該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 60 分以内に始まり ; 10 ~ 100 時間続き ; そして $0 \sim 1500 \text{ nM}$ アロプレグナノロンというアロプレグナノロンの血漿レベルを生じる、工程 ;

50

を包含し、ここで纏めて該投与は、該被験体を処置するために十分な量で提供される、方法。

(項目 1 4 1)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボース用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、全身麻酔の誘導後 2 ~ 1 2 0 時間で始まり； 60 ± 15 分間続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 3 0 分以内に始まり；7 0 ~ 1 1 0 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 6 0 分以内に始まり；1 0 ~ 3 0 時間続く工程、である

項目 1 4 0 に記載の方法。

10

(項目 1 4 2)

全身麻酔と同時に第 1 の用量 / 負荷用量、例えば、ボース用量を投与する工程であって、該第 1 の用量の投与は、全身麻酔の誘導後 2 ~ 1 2 0 時間で始まり； 60 ± 15 分続く工程；

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 3 0 分以内に始まり；7 0 ~ 1 1 0 時間続く工程；および

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 6 0 分以内に始まり； 24 ± 2 時間続き、該第 3 の漸減用量は、第 1 の、第 2 のおよび第 3 の工程の用量を含む工程、である、

項目 1 4 0 に記載の方法。

20

(項目 1 4 3)

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

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 3 0 分以内に始まり；8 5 ~ 1 0 5 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 6 0 分以内に始まり；1 0 ~ 3 0 時間続く工程、および、

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 7 0 ~ 8 0 % であり；

前記第 2 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 4 0 ~ 6 0 % であり；かつ

前記第 3 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 2 0 ~ 3 0 % である、

項目 1 4 2 に記載の方法。

30

(項目 1 4 4)

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

第 2 の用量 / 維持用量を投与する工程であって、該第 2 の用量の投与は、該第 2 の用量の終了後 3 0 分以内に始まり； 96 ± 4 時間続く工程；

第 3 の漸減用量を投与する工程であって、該第 3 の漸減用量の投与は、該第 3 の用量の終了後 1 ~ 6 0 分以内に始まり； 24 ± 2 時間続く工程；および

前記第 1 の工程の用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量は、該第 2 の用量 / 維持用量において単位時間あたりに送達されるアロプレグナノロンの量のうちの 7 5 % であり；

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

40

50

のうちの50%であり；かつ

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

項目143に記載の方法。

(項目145)

前記被験体を全身麻酔下に置くために十分な、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、およびバルビツレートから選択されるある量の組成物を投与する工程；
をさらに包含する、項目140に記載の方法。

(項目146)

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

(項目147)

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

(項目148)

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

(項目149)

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

(項目150)

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

(項目151)

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

(項目152)

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

(項目153)

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

(項目154)

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

(項目155)

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

(項目156)

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

10

20

30

40

50

(項目 1 5 7)

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

(項目 1 5 8)

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

(項目 1 5 9)

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

(項目 1 6 0)

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

10

(項目 1 6 1)

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

(項目 1 6 2)

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

(項目 1 6 3)

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

°

(項目 1 6 4)

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

20

°

【図面の簡単な説明】**【 0 1 2 0 】**

【図 1】Captisol を含む ALL O 製剤の物理的外観。

【図 2】ヒト SE 研究からのアロプレグナノロンの血清曝露。1 名の男性患者におけるアロプレグナノロンの経時的な血漿濃度プロファイル。上記患者に、0.9% 塩化ナトリウム中 6% ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン中の 1.5 mg / mL のアロプレグナノロン (ALL O) を、5 日間 (120 時間) 静脈内に投与した。注入速度は、86 μg / kg / 時間であった。上記患者に、3.8 mL / 時間で、5.6 mg / 時間のアロプレグナノロンを投与した。血漿濃度を、注入開始の 2 時間前、およびその後、注入の 52 時間後、76 時間後、100 時間後、124 時間後、および 148 時間後に分析した。

30

【発明を実施するための形態】**【 0 1 2 1 】**

発明の詳細な説明

本明細書で使用される場合、「併用して投与される」、または 2 種の薬剤 (例えば、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬 / 鎮静薬) の併用投与は、2 種以上の薬剤が、患者に対して各薬剤の効果が重なり合うように、同時にもしくはある間隔内で被験体に投与されることを意味する。好ましくは、それらは、互いに 15 分、10 分、5 分、もしくは 1 分以内に投与される。好ましくは、上記薬剤の投与は、併用効果が達成されるように、互いに十分に近い間隔を空けられる。上記薬剤は、例えば、併用単位用量 (両方の薬剤の同時送達を提供する) において、同時に投与され得る。あるいは、上記薬剤は、特定の時間間隔 (例えば、数分、数時間、数日もしくは数週間の間隔) で投与され得る。一般には、上記薬剤は、被験体において同時に生物学的に利用可能、例えば、検出可能である。一実施形態において、上記薬剤 (例えば、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬 / 鎮静薬) は、本質的に同時に投与される (例えば、同時に投与される 2 つの単位投与量、もしくは上記 2 種の薬剤の併用単位投与量)。別の実施形態において、上記薬剤は、別個の単位投与量で送達される。上記薬剤は、任意の順序で、もしくは 2 種以上の薬剤を含む 1 以上の調製物として、投与され得る。一実施形態におい

40

50

て、上記薬剤のうちの一方（例えば、第1の薬剤）の少なくとも1回の投与は、他方の薬剤（例えば、第2の薬剤）の数分、1時間、2時間、3時間もしくは4時間以内、またはさらには1日もしくは2日以内に行われる。いくらかの場合には、併用は、例えば、相加効果より大きい、例えば、相加効果より少なくとも20%、50%、70%、もしくは100%大きな相乗効果を達成し得る。

【0122】

本明細書で使用される場合、選択された状態（例えば、全身麻酔下にある）での、または第2の処置モダリティーが投与されているか、または予め選択されたレベル（例えば、治療レベル）で存在している間の処置モダリティーの「同時」投与は、上記処置モダリティーの投与が、例えば、第2の処置モダリティーの投与と重なりあうかもしくは同時に起こることを意味する。

10

【0123】

本明細書で使用される場合、障害を処置するために有効な化合物の量、もしくは「治療有効量」とは、単一のものもしくは複数の用量を被験体へ投与すると、細胞を処置することにおいて、または障害を有する被験体を治療する、緩和する、軽減する、もしくは改善することに於いて、このような処置の非存在下で予測されるものを超えて有効である化合物の量をいう。

【0124】

本明細書で使用される場合、「全身麻酔」もしくは「GA」とは、例えば、健忘症、痛覚脱失、筋麻痺、および鎮静のための薬物療法を被験体が受ける場合に生じる状態である。例えば、GAは、被験体が外科手術の間に疼痛を感じないようにするために典型的には使用される、深い眠りを含む処置である。麻酔をかけられた患者は、無意識の可逆的かつ制御された状態にあると考えられ得る。GA剤は、静脈内投与され得るかまたは吸入され得る。

20

【0125】

本明細書で使用される場合、用語「被験体」は、ヒトおよび非ヒト動物を含むことが意図される。例示的なヒト被験体は、障害、例えば、本明細書で記載される障害を有するヒト患者、または正常の被験体を含む。用語、本発明の「非ヒト動物」は、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（例えば、ニワトリ、両生類、爬虫類）および哺乳動物（例えば、非ヒト霊長類）、飼育慣らされたおよび/もしくは農業上有用な動物（例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなど）を含む。

30

【0126】

治療剤

向神経活性ステロイド

向神経活性ステロイド（または神経ステロイド）は、神経伝達物質依存イオンチャネルとの相互作用を通してニューロンの興奮性を急速に変化させる、天然、合成、または半合成ステロイドである。向神経活性ステロイドは、膜結合受容体、例えば、GABA_A受容体、NMDA受容体、および受容体を含めた、抑制性神経伝達物質および（または）興奮性神経伝達物質のための膜結合受容体への結合をもたらす。

【0127】

40

ステロイドは、化学構造および生理活性によって機能群に分類し得、エストロゲンホルモン、プロゲステロンホルモン、およびアンドロゲンホルモンを含む。特に対象とするのは、本明細書において「プロゲステン」または「プロゲステゲン」と称されるプロゲステロンホルモン、ならびにこれらの誘導体および生理活性代謝物である。この広範なファミリーのメンバーは、Remington's Pharmaceutical Sciences、Gennaroら、Mack Publishing Co.（第18版、1990年）、990～993頁に開示されているステロイドホルモンを含む。全ての他のクラスのステロイドと同様に、立体異性は、性ホルモンでは基本的に重要である。本明細書において使用する場合、合成品および天然物の両方を含めた、種々のプロゲステン（例えば、プロゲステロン）およびこれらの誘導体、ならびにプロゲステン代謝物、例えば、プロゲステロンを使用することができる。

50

【 0 1 2 8 】

「プロゲステロン」という用語は、本明細書において使用する場合、プロゲステンファミリーのメンバーを指し、21個の炭素のステロイドホルモンを含む。プロゲステロンはまた、D4 - プレグネン - 3, 20 - ジオン; 4 - プレグネン - 3, 20 - ジオン; またはプレグネン - 4 - エン - 3, 20 - ジオンとして公知である。本明細書において使用する場合、「合成プロゲステン」は、その構造がプロゲステロンの構造と関連し、合成由来であり、プロゲステロンの生物学的活性を保持する分子である。

【 0 1 2 9 】

代表的な合成プロゲステンには、これらに限定されないが、ヒドロキシル基、アセチル基、ヒドロキシルアセチル基、脂肪族基、ニトロ基、または複素環式基を導入するプロゲステロン環の17位における置換、17 - OHエステル（例えば、17 - カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン）を生成する修飾、ならびにプロゲステロン上に6 - メチル、6 - エン、および6 - クロロ置換基を導入する修飾（例えば、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、および酢酸クロルマジノン（chlomadinone acetate））が含まれ、これはプロゲステロンの生物学的活性を保持する。このようなプロゲステン誘導体は、5 - デヒドロプロゲステロン、6 - デヒドロ - レトロプロゲステロン（ジドロゲステロン）、アロプレグナロン（アロプレグナン - 3 または3 - オール - 20 - オン）、二酢酸エチノジオール、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン（プレグネン - 4 - エン - 3, 20 - ジオン、17 - (1 - オキソヘキシ) オキシ）; レボノルゲストレル、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン（19 - ノルプレグネン - 4 - エン - 20 - イン - 3 - オン、17 - (アセチルオキシ) -、(17) - ）; ノルエチノドレル、ノルゲストレル、プレグネノロン、および酢酸メゲストロールを含む。

【 0 1 3 0 】

有用なプロゲステンはまた、アロプレグナン（allopregnone） - 3 または3, 20 または20 - ジオール（Merck Index 258 - 261を参照されたい）; アロプレグナン - 3, 21 - ジオール - 11, 20 - ジオン; アロプレグナン - 3, 17 - ジオール - 20 - オン; 3, 20 - アロプレグナンジオン、アロプレグナン、3, 11, 17, 20, 21 - ペントール; アロプレグナン - 3, 17, 20, 21 - テトロール; アロプレグナン - 3 または3, 11, 17, 21 - テトロール - 20 - オン、アロプレグナン - 3, 17 または20 - トリオール; アロプレグナン - 3, 17, 21 - トリオール - 11, 20 - ジオン; アロプレグナン - 3, 11, 21 - トリオール - 20 - オン; アロプレグナン - 3, 17, 21 - トリオール - 20 - オン; アロプレグナン - 3 または3 - オール - 20 - オン; プレグナンジオール; 3, 20 - プレグナンジオン; プレグナン - 3 - オール - 20 - オン; 4 - プレグネン - 20, 21 - ジオール - 3, 11 - ジオン; 4 - プレグネン - 11, 17, 20, 21 - テトロール - 3 - オン; 4 - プレグネン - 17, 20, 21 - トリオール - 3, 11 - ジオン; 4 - プレグネン - 17, 20, 21 - トリオール - 3 - オン、およびプレグネノロンメチルエーテルを含むことができる。さらなるプロゲステン誘導体は、無毒性有機酸、例えば、酢酸、安息香酸、マレイン酸、リンゴ酸、カブロン酸、およびクエン酸、ならびに無機塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、炭酸水素塩および炭酸塩とのエステルを含む。他の適切なプロゲステンには、アルファキサロン、アルファドロン、ヒドロキシジオン、およびミナキソロンが含まれる。

【 0 1 3 1 】

さらなる適切な向神経活性ステロイドは、その中に記載されている向神経活性ステロイドについて、参照により本明細書中に組み込まれている、米国特許出願公開第US 2011/0092473号および同第US 2010/0317638号、ならびに米国特許第5,232,917号に開示されている。

【 0 1 3 2 】

特定の実施形態において、ステロイドは、プロゲステロンおよびデオキシコルチコステロンの主要な代謝物である、それぞれ、3 - ヒドロキシ - 5 - プレグナン - 20 - オ

10

20

30

40

50

ン（アロプレグナノロン）および3, 21-ジヒドロキシ-5-プレグナン-20-オン（アロテトラヒドロDOC）を含む、一連の鎮静睡眠剤3-ヒドロキシ環A-還元型プレグナノステロイドの1つまたは複数である。これらの3-ヒドロキシステロイドは、古典的な細胞内ステロイド受容体と相互作用しないが、脳内の主要な抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ-酪酸（GABA）のための受容体に、立体選択的におよび高親和性を伴って結合する。

【0133】

特定の実施形態において、向神経活性ステロイドは、プロゲステロン、アロプレグナノロンまたは他のプロゲステロン類似体である。特定の実施形態において、向神経活性ステロイドは、アロプレグナノロンまたはその誘導体である。例示的な誘導体には、これらに限定されないが、(20R)-17-(1-ヒドロキシ-2,3-ブタジエニル)-5-アンドロスタン-3-オール（HBAO）が含まれる。さらなる誘導体は、WO 2012/127176に記載されている。

10

【0134】

本明細書において使用する場合、「アロプレグナノロン」はまた、他に断らない限り、個々のエナンチオマー（右旋性および左旋性エナンチオマー）および薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーの混合物および薬学的に許容されるその塩、ならびに活性代謝物および薬学的に許容されるその塩を含めた、薬学的に許容される薬理学的活性誘導体を包含する。場合によって、エナンチオマー、誘導体、および代謝物の投与量は、アロプレグナノロンのラセミ混合物の相対活性に基づいて調節する必要があり得ることが理解される。

20

【0135】

アロプレグナノロンの親油性性質は、これをインピボの投与のために製剤化することを困難としていることがあり得る。上記で考察するように、アロプレグナノロンは、ホスト、例えば、シクロデキストリンと共に製剤化し、溶解性を改善することができる。代わりに、またはさらに、アロプレグナノロンは、溶解性を改善する試みにおいて改変することができる。Kasalら、J. Med. Chem.、52巻（7号）、2119～215頁（2009年）に記載されているように、例えば、水溶解性、脳への到達性、および向神経活性ステロイドの効力を増加させるゴールを伴って、極性基を16位上に導入することができる。

30

【0136】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される化合物（例えば、アロプレグナノロン）は、全身麻酔下で被験体に投与される。

【0137】

麻酔薬および鎮静薬

麻酔（例えば、全身麻酔）剤もしくは鎮静薬は、可逆的な意識喪失をもたらす得、誘導し得、そして維持し得る薬物である。鎮静薬は、被験体において過敏性もしくは興奮性を低減することによって鎮静を誘導する物質である。麻酔薬の静脈内注射は、より早く、一般に疼痛が少なくかつ信頼性がより高いので、吸入、筋肉内注射もしくは皮下注射より一般に好ましい。例示的な麻酔薬としては、プロポフォール、エトミデート、バルビツレート（例えば、ペントバルビタール、メトヘキシタール、チオペントン/チオペンタール）、ベンゾジアゼピン（例えば、本明細書で記載されるとおり、例えば、ミダゾラム）、およびケタミンが挙げられる。

40

【0138】

いくつかの実施形態において、麻酔剤もしくは麻酔薬を投与した被験体は、全身麻酔下にある。

【0139】

ベンゾジアゼピン

ベンゾジアゼピンは、ベンゼン環とジアゼピン環との縮合のコア化学構造を有する化合物である。第1のベンゾジアゼピン、クロルジアゼポキシドは、1955年に発見された

50

。ベンゾジアゼピンは、GABA_Aレセプターにおいて神経伝達物質 アミノ酪酸 (GABA) の効果を増強し得、鎮静、催眠性 (睡眠導入)、不安寛解 (抗不安)、抗痙攣、もしくは筋弛緩特性を生じ得る。ベンゾジアゼピンは、短時間作用型、中間作用型、もしくは長時間作用型のいずれかとして分類される。例示的なベンゾジアゼピンとしては、アルプラゾラム、ブレタゼニル、プロマゼパム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド (chloridazepoxide)、シノラゼパム、クロナゼパム、クロラゼパム (chlorazepate)、クロチアゼパム、クロキサゾラム、デロラゼパム、ジアゼパム、エスタゾラム、エチゾラム、ロフラゼパムエチル、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フルトプラゼパム、ハラゼパム、ケタゾラム、ロプラゾラム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、メダゼパム、ミダゾラム、ニメタゼパム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、フェナゼパム (phenazepam)、ピナゼパム、プラゼパム、プレマゼパム、ピラゾラム、クアゼパム、テマゼパム、テトラゼパム (tetraxepam)、およびトリアゾラムが挙げられる。

10

【0140】

一般に使用される麻酔剤は、ミダゾラムである。いくつかの実施形態において、上記ベンゾジアゼピンは、ミダゾラムである。

【0141】

バルビツレート

バルビツレートは、CNS抑制薬として使用され、例えば、軽度の鎮静、全感覚脱失 (total anesthesia) を誘導するために使用され；そして抗不安薬、催眠薬、抗痙攣薬、鎮痛薬として使用されてきた薬物である。バルビツレートの副作用としては、嗜癪の可能性、例えば、身体的および精神的嗜癪が挙げられる。バルビツレートは、例えば、超短時間作用型、短時間/中間作用型、および長時間作用型として分類され得る。例示的なバルビツレートとしては、ペントバルビタール、アロバルビタール、アモバルビタール、アプロバルビタール、バルビタール、ブラロバルビタールが挙げられる。

20

【0142】

プロポフォール

プロポフォール (2, 6 - ジイソプロピルフェノール) は、認識の喪失を提供し、他の全身麻酔剤とともに使用され得る、静脈内投与される薬物である。その主な利点は、都合の良い操作条件および迅速な回復であるが、無呼吸発生率が比較的高いことおよび血圧低下を含む欠点を有する。

30

【0143】

本明細書において使用する場合、「向神経活性ステロイド」 (neuroactive steroid) はまた、他に断らない限り、これらの薬剤 (例えば、向神経活性ステロイドの両方の個々のエナンチオマー (右旋性および左旋性エナンチオマー) を含めた) の薬学的に許容される薬理学的活性誘導体、ならびに薬学的に許容されるその塩、エナンチオマーの混合物および薬学的に許容されるその塩、ならびにその活性代謝物および薬学的に許容されるその塩を包含する。場合によって、エナンチオマー、誘導体、および代謝物の投与量は、ラセミ混合物の相対活性に基づいて調節する必要があり得ることが理解される。

【0144】

40

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、開示された化合物の誘導体を指し、親化合物は、その酸付加塩または塩基付加塩を作製することによって修飾される。薬学的に許容される塩の例には、これらに限定されないが、塩基性残基、例えば、アミンの鉱物塩または有機酸塩；および酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩または有機塩が含まれる。薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の通常は無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。このような通常は無毒性塩には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸に由来するもの；ならびに有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、

50

サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸から調製する塩が含まれる。

【0145】

化合物の薬学的に許容される塩は、通常の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基形態と、水中または有機溶媒中または2つの混合物中の、化学量論量の適当な塩基または酸とを反応させることによって調製することができる。一般に、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルが好ましい。適切な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore、MD、2000年、704頁において見出される。

10

【0146】

「薬学的に許容される」という語句は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、または妥当な便益/リスク比と釣り合った他の問題もしくは合併症を伴わずに、人間および動物の組織と接触させる使用のために適したそれらの化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すために用いられる。

【0147】

神経保護ステロイドなどの本明細書中に記載される化合物は一般に、1つまたは複数のキラル中心を含有し、このように1種または複数種の立体異性体として存在する。このような立体異性体は、単一のエナンチオマー、ジアステレオマーの混合物、またはラセミ混合物として調製および/または単離することができる。

20

【0148】

本明細書において使用する場合、「立体異性体」という用語は、同じ結合次数を有するが、互換的でない原子の異なる三次元の配列を有する、同じ原子で構成されている化合物を指す。三次元構造は、立体配置と称される。本明細書において使用する場合、「エナンチオマー」という用語は、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す。本明細書において使用する場合、「光学異性体」という用語は、「エナンチオマー」という用語と等しい。本明細書において使用する場合、「ジアステレオマー」という用語は、鏡像ではないが、また重ねることが出来ない2つの立体異性体を指す。「ラセミ化合物」、「ラセミ混合物」または「ラセミ体」という用語は、等量のエナンチオマーの混合物を指す。「キラル中心」という用語は、4個の異なる基が結合している炭素原子を指す。エナンチオマーの対の分離をもたらすのに必要とされる適当なキラルカラム、溶離液、および条件の選択は、標準的な技術を使用して当業者に周知である（例えば、Jacques, J.ら、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」、John Wiley and Sons, Inc., 1981年を参照されたい）。

30

【0149】

投与量および薬物動態

本明細書で記載される組成物は、治療有効量の向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）、および治療有効量のベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬を含む。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、単一の組成物もしくは投与量へと共製剤化される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、別個に投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、逐次的に投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、別個および逐次的に投与される。一般に、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬のうちの少なくとも一方は、非経口的に（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に（例えば、筋肉内（IM）注射）または静脈内に）投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンま

40

50

たは麻酔薬／鎮静薬は両方が、非経口的に（例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内にもしくは筋肉内に）投与される。

【0150】

一実施形態において、向神経活性ステロイドおよび／またはベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮静薬は、体重1kg毎に約0.1ng～約100g、体重1kg毎に約10ng～約50g、体重1kg毎に約100ng～約1g、体重1kg毎に約1μg～約100mg、体重1kg毎に約10μg～約10mg、体重1kg毎に約100μg～約5mg、体重1kg毎に約250μg～約3mg、体重1kg毎に約500μg～約2mg、体重1kg毎に約1μg～約50mg、体重1kg毎に約1μg～約500μg；および体重1kg毎に約1μg～約50μgの非経口投与と等しい用量で投与される。あるいは、治療有効用量を達成するために投与される向神経活性ステロイドおよび／またはベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮痛薬の量は、体重1kg毎に、約0.1ng、1ng、10ng、100ng、1μg、10μg、100μg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、500mgまたはこれより多くである。

10

【0151】

一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、体重1kg毎に約0.1ng～約100g、体重1kg毎に約10ng～約50g、体重1kg毎に約100ng～約1g、体重1kg毎に約1μg～約100mg、体重1kg毎に約1μg～約50mg、体重1kg毎に約10μg～約5mg、体重1kg毎に約100μg～約500μg、体重1kg毎に約100μg～約400μg、体重1kg毎に約150μg～約350μg、体重1kg毎に約250μg～約300μgの非経口投与に等しい用量での静脈内ボラス注入として投与される。一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約100～約400μg/kgの非経口投与に等しい用量で静脈内ボラス注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約150～約350μg/kgでの静脈内ボラス注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約250～約300μg/kgでの静脈内ボラス注入として投与される。具体的実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約100μg/kg、125μg/kg、150μg/kg、175μg/kg、200μg/kg、225μg/kg、250μg/kg、260μg/kg、270μg/kg、280μg/kg、290μg/kg、300μg/kg、325μg/kg、もしくは350μg/kgに等しい用量で静脈内ボラス注入として投与される。

20

30

【0152】

一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、体重1kg毎に約0.1ナノモル/L～約100マイクロモル/L、体重1kg毎に約1ナノモル/L～約10マイクロモル/L、体重1kg毎に約10ナノモル/L～約10マイクロモル/L、体重1kg毎に約100ナノモル/L～約10マイクロモル/L、体重1kg毎に約300ナノモル/L～約5マイクロモル/L、体重1kg毎に約500ナノモル/L～約5マイクロモル/L、および体重1kg毎に約750ナノモル/L～約1マイクロモル/Lの非経口投与に等しい用量で静脈内ボラス注入として投与される。あるいは、治療有効量を達成するために投与される向神経活性ステロイドの量は、体重1kg毎に約0.1ng、1ng、10ng、100ng、1μg、10μg、100μg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、500mg以上である。

40

【0153】

50

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬は、1日あたり1回から数回投与され得る。処置の持続時間は、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日以上にわたって例えば、1日に1回続き得る。いくつかの実施形態では、個々の投与量単位もしくはいくつかのより小さな投与量単位の形態で単回用量にて、または特定の間隔での細分された投与量の複数回投与のいずれかによって投与される。例えば、投与量単位は、傷害の約0時間～約1時間、約1時間～約24時間、約1～約72時間、約1～約120時間、または約24時間～少なくとも約120時間後に投与することができる。あるいは、投与量単位は、傷害の約0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、30時間、40時間、48時間、72時間、96時間、120時間またはこれ超の後に投与することができる。それに続く投与量単位は、治療効果が達成されるように、最初の投与後の任意の時間に投与することができる。例えば、さらなる投与量単位を投与して、被験体を、傷害後の最初の数日に亘り起こり得る浮腫の第二波から保護することができる。

【0154】

曲線下面積(AUC)とは、参照向神経活性ステロイドまたは上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬標準のIV投与後の所定の時間にわたって向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の血清濃度(nmol/L)を追跡する曲線下の面積をいう。「参照向神経活性ステロイド」または「ベンゾジアゼピン標準」または「麻酔薬/鎮静薬標準」とは、所望の陽性効果(すなわち、向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の投与なしで観察されるものに対して改善される陽性治療応答)を達成するために、てんかんまたてんかん重積状態を有するヒト被験体に投与される1時間ごとの向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬総用量を決定するための基礎として働く、向神経活性ステロイドまたは上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の製剤が意図される。一実施形態において、投与される予定の向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の用量は、約100ng/mL～約1000ng/mL、約1100ng/mL～約1450ng/mL、100ng/mL～約250ng/mL、約200ng/mL～約350ng/mL、約300ng/mL～約450ng/mL、約350ng/mL～約450ng/mL、約400ng/mL～約550ng/mL、約500ng/mL～約650ng/mL、約600ng/mL～約750ng/mL、約700ng/mL～約850ng/mL、約800ng/mL～約950ng/mL、約900ng/mL～約1050ng/mL、約1000ng/mL～約1150ng/mL、約100ng/mL～約1250ng/mL、約1200ng/mL～約1350ng/mL、約1300ng/mL～約1500ng/mLの向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の最終血清レベルを提供する。具体的実施形態において、向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の血清レベルは、約100ng/mL、250ng/mL、300ng/mL、350ng/mL、360ng/mL、370ng/mL、380ng/mL、390ng/mL、400ng/mL、410ng/mL、420ng/mL、430ng/mL、440ng/mL、450ng/mL、500ng/mL、750ng/mL、900ng/mL、1200ng/mL、1400ng/mL、もしくは1600ng/mLである。

【0155】

一実施形態において、投与される予定の向神経活性ステロイドの用量は、約100ナノモル/L～約5000ナノモル/L、約100ナノモル/L～約2500ナノモル/L、約100ナノモル/L～約1000ナノモル/L、100ナノモル/L～約500ナノモル/L、約100ナノモル/L～約250ナノモル/L、約100ナノモル/L～約20

10

20

30

40

50

0 ナノモル/L、約 125 ナノモル/L ~ 約 175 ナノモル/L、もしくは約 140 ナノモル/L ~ 約 160 ナノモル/L の向神経活性ステロイドの最終血清レベルを提供する。具体的実施形態において、向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の血清レベルは、約 100 ナノモル/L、125 ナノモル/L、150 ナノモル/L、175 ナノモル/L、200 ナノモル/L、250 ナノモル/L、300 ナノモル/L、350 ナノモル/L、500 ナノモル/L、750 ナノモル/L、1000 ナノモル/L、1500 ナノモル/L、2000 ナノモル/L、2500 ナノモル/L、もしくは5000 ナノモル/L である。

【0156】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の投与は、上記ベンゾジアゼピン治療または麻酔薬/鎮静薬の投与が離脱される期間を含む。

10

【0157】

本明細書で使用される場合、「離脱 (weaning)」もしくは「離脱用量 (weaning dose)」とは、固定された期間もしくは被験体の治療応答の定期的モニタリングに基づいた医師の評価によって経験的に決定される時間のいずれかにわたって、上記患者への投与用量を低減し、それによって、上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の段階的低減および最終的除去を招来する投与プロトコルに言及する。ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬投与の離脱の期間は、約 12 時間、24 時間、36 時間、48 時間以上であり得る。あるいは、ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬投与の離脱の期間は、約 1 ~ 12 時間、約 12 ~ 約 48 時間、もしくは約 24 ~ 約 36 時間の範囲に及び得る。いくつかの実施形態において、ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬投与の離脱の期間は、約 24 時間である。

20

【0158】

用いられる離脱は、「直線的」離脱であり得る。例えば、500 mg からの「10%」直線的離脱は、500、450、400、350、300、250、200、150、100、50 となる。あるいは、指数関数的な離脱が用いられ得る。これは、上記で概説されるプログラムが例として使用される場合、指数関数的離脱は、例えば、500、450、405、365、329、296、266、239 などである。よって、約 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、もしくは40%の直線的もしくは指数関数的な離脱が、本発明の方法において用いられ得る。さらに、約 1% ~ 5%、約 6% ~ 10%、約 11% ~ 15%、約 16% ~ 20%、約 21% ~ 25%、約 26% ~ 30%、約 31% ~ 35%、約 36% ~ 40% の直線的もしくは指数関数的な離脱が用いられ得る。

30

【0159】

他の実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の投与は、向神経活性ステロイドの投与が漸減される (tapered off) 最終期間を含む。

【0160】

本明細書で使用される場合、「漸減投与 (tapered administration)」、「漸減用量 (tapered dose)」、および「漸減用量 (downward taper dose)」とは、固定された期間もしくは被験体の治療応答の定期的モニタリングに基づいた医師の評価によって経験的に決定される時間のいずれかにわたって、上記患者への投与用量を低減し、それによって、向神経活性ステロイドの段階的低減および最終的除去を招来する投与プロトコルに言及する。上記漸減向神経活性ステロイド投与の期間は、約 12 時間、24 時間、36 時間、48 時間以上であり得る。あるいは、上記漸減向神経活性ステロイド投与の期間は、約 1 ~ 12 時間、約 12 ~ 約 48 時間、もしくは約 24 ~ 約 36 時間の範囲に及び得る。いくつかの実施形態において、上記漸減向神経活性ステロイド投与の期間は、約 24 時間である。

40

【0161】

用いられる薬物漸減は、「直線的」漸減であり得る。例えば、500 mg からの「10

50

%」直線的漸減は、500、450、400、350、300、250、200、150、100、50となる。あるいは、指数関数的漸減が用いられ、これは、上記で概説されるプログラムが例として使用される場合、上記指数関数的漸減は、例えば、500、450、405、365、329、296、266、239などである。よって、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、もしくは40%の直線的もしくは指数関数的な漸減は、本発明の方法において用いられ得る。さらに、約1%～5%、約6%～10%、約11%～15%、約16%～20%、約21%～25%、約26%～30%、約31%～35%、約36%～40%の直線的もしくは指数関数的な漸減が用いられ得る。いくつかの実施形態において、上記薬物漸減は、約25%の直線的漸減である。

【0162】

治療を受けている被験体が、第1のサイクルの治療の完了後に部分的な反応、または再発を示す場合、部分的または完全な治療反応を達成するために、向神経活性ステロイド治療のそれに続くコースを必要とし得る。したがって、一定の向神経活性ステロイドによる投薬レジメン、あるいは2レベルの向神経活性ステロイドによる投薬レジメンを含み得る、第1の処置期間からの休止期間に続いて、被験体は、一定のまたは2レベルの向神経活性ステロイドおよび/またはベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮痛薬による投薬レジメンを含めた1つまたは複数のさらなる処置期間を受け得る。処置期間の間のこのような休止期間は、本明細書において中断の期間と称される。中断の期間の長さは、向神経活性ステロイド治療の任意の従前の処置期間によって達成される被験体の反応の程度（すなわち、完全に対して部分的）によって決まることが認識される。

【0163】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約5分～約1週間；約30分～約24時間、約1時間～約12時間、約2時間～約12時間、約4時間～約12時間、約6時間～約12時間、約6時間～約10時間；約5分～約1時間、約5分～約30分；約12時間～約1週間、約24時間～約1週間、約2日～約5日、もしくは約3日～約5日にわたる静脈内注入として投与される。一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約5分、10分、15分、30分、45分、もしくは60分以上；約1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、もしくは24時間以上；約1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、もしくは10日以上にわたって、静脈内注入として投与される。

【0164】

これらの複数の処置セッションは、本明細書において維持サイクルと称され、各維持サイクルは、完了した一定のまたは2レベルの向神経活性ステロイドまたはベンゾジアゼピンによる投薬レジメンを含む。「完了した2レベルのプロゲステロン、アロプレグナノロン、または合成プロゲステンによる投薬レジメン」とは、被験体が第1の期間および第2の期間の両方の向神経活性ステロイドまたはベンゾジアゼピン投薬を投与されることを意図する。複数の維持サイクルについての必要性は、患者の生理学的および行動上の改善をモニターすることによって評価することができる。維持サイクルの間の持続時間は、約1時間、15時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日または約1日～約14日の範囲内に入る他のこのような期間でよい。

【0165】

いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、約2日である。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、約3日である。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、約4日である。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、約5日である。

【0166】

いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、最初のボラス注入投与から約30分～約24時間、約30分～約12時間、約30分～約8時間、約30分～約4時間、約30分～約2時間、約30分～約1時間後に始まる。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルは、最初のボラス注入投与から30分、45分、1時間、2時間、3時

10

20

30

40

50

間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間以上後に始まる。

【0167】

一実施形態において、上記維持サイクルの向神経活性ステロイドは、約20～約5000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルの向神経活性ステロイドは、約20～約2500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記維持サイクルの向神経活性ステロイドは、約20～約500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約20～約250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という速度で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約20～約200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約20～約150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約50～約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約70～約100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で静脈内注入として投与される。具体的実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、約25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、85 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、88 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、89 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ 、もしくは200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ という向神経活性ステロイド/単位時間の量で、静脈内注入として投与される。

【0168】

一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、体重1 kg毎に約0.1 ng～約100 g、体重1 kg毎に約10 ng～約50 g、体重1 kg毎に約100 ng～約1 g、体重1 kg毎に約1 μg ～約100 mg、体重1 kg毎に約1 μg ～約50 mg、体重1 kg毎に約10 μg ～約5 mg；および体重1 kg毎に約100 μg ～約1000 μg の非経口投与に等しい用量で、静脈内注入として投与される。一実施形態において、上記向神経活性ステロイドは、体重1 kg毎に約0.1 ナノモル/L～約100 マイクロモル/L、体重1 kg毎に約1 ナノモル/L～約10 マイクロモル/L、体重1 kg毎に約10 ナノモル/L～約10 マイクロモル/L、体重1 kg毎に約100 ナノモル/L～約10 マイクロモル/L、体重1 kg毎に約300 ナノモル/L～約5 マイクロモル/L、体重1 kg毎に約500 ナノモル/L～約5 マイクロモル/L、および体重1 kg毎に約750 ナノモル/L～約5 マイクロモル/Lの非経口投与に等しい用量で静脈内注入として投与される。あるいは、治療有効用量を達成するために投与される向神経活性ステロイドの量は、体重1 kg毎に約0.1 ng、1 ng、10 ng、100 ng、1 μg 、10 μg 、100 μg 、1 mg、1.5 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg、15 mg、16 mg、17 mg、18 mg、19 mg、20 mg、21 mg、22 mg、23 mg、24 mg、25 mg、26 mg、27 mg、28 mg、29 mg、30 mg、40 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、500 mg以上である。

【0169】

本明細書において使用する場合、「約」とは、概ねプラスまたはマイナス10パーセントを意味する。

【0170】

製剤

本明細書で記載される製剤は、1種以上の薬学的に許容される添加剤と組み合わせた、

向神経活性ステロイドおよび/またはベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の両方を含む。

【0171】

マトリックス形成材料

マトリックス形成材料は、水和によって強力な粘性ゲルを形成し、薬物の拡散および放出の制御を実現する材料である。親水性マトリックス系において、マトリックス形成材料は、錠剤の全体に亘り均一に組み込まれる。水との接触によって、外側の錠剤層は部分的に水和し、ゲル層を形成させる。ゲル層からの薬物（複数可）の拡散の速度、およびゲル層の侵食の速度は、全体的な錠剤の溶解および薬物送達の速度を決定する。マトリックス形成材料の例には、水溶性であるセルロースエーテル、例えば、メチルセルロース、エチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが含まれる。

10

【0172】

向神経活性ステロイドの可溶化

多くの向神経活性ステロイドは、限定された水溶解性を有する。治療的に有効な投与量を送達することができる製剤を提供するために、種々の方法を用いて、向神経活性ステロイドの溶解性およびバイオアベイラビリティを増強させることができる。例えば、「Water-Insoluble Drug Formulation」、第2版、Rong Liu編（CRC Press、Boca Raton、FL、2008年）を参照されたい。下に記載した技術を使用して、1種または複数種の向神経活性ステロイドの可溶化製剤を調製することができる。これらの可溶化製剤は、セクション2および3に記載されている非経口および非経口ではない製剤中にさらに組み込むことができる。

20

【0173】

包接複合体

向神経活性ステロイドの溶解性は、包接複合体形成（例えば、ホスト-ゲスト製剤）によって改善することができる。非極性分子（すなわち、ゲスト、例えば、乏しい水中安定性を有する薬物）または分子の部分（portion）が、別の分子または分子の群（すなわち、ホスト）の非極性のキャビティ中に挿入されるとき、包接複合体が形成される。ホスト分子（複数可）が良好な水溶解性を示す場合、ホスト-ゲスト複合体の溶解性は、ゲスト単独の溶解性より大きい。

30

【0174】

1種または複数種の向神経活性ステロイドを含有するかまたは含む包接複合体は、任意の適切なホスト分子（複数可）を使用して形成することができる。例えば、向神経活性ステロイドの水溶解性は、シクロデキストリンとの包接複合体形成によって増加させることができる。ステロイド-シクロデキストリン複合体は、当技術分野において公知である。例えば、Backensfeldらへの米国特許第7,569,557号、およびZoppettiらへの米国特許出願公開第US2006/0058262号を参照されたい。

【0175】

デキストランは、細菌および酵母によって生成される可溶性多糖類である。これらは、典型的には枝分かれ部位1,2における、(1-6)主鎖結合の優勢(>95%)、ならびに変化する割合の(1-2)、(1-3)および(1-4)結合によって特徴付けられる。デキストリンは、もっぱら(1-4)主鎖結合からなる部分的に加水分解されたグルコースホモポリマーである。

40

【0176】

シクロデキストリンは、6個(α-シクロデキストリン)、7個(β-シクロデキストリン)、8個(γ-シクロデキストリン)、またはそれより多くの(1,4)-結合グルコース残基を含有するかまたは含む環状オリゴ糖である。シクロデキストリンのヒドロキシル基は、環の外側に対して配向しており、一方、グルコシド酸素、および交換可能でない水素原子の2つの環は、キャビティの内部に向いている。その結果、シクロデキストリンは、水溶解性を与える親水性外面と合わせた、疎水性の内側キャビティを有する。

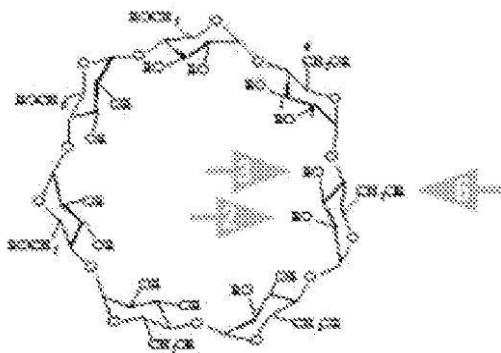
50

疎水性薬物、例えば、向神経活性ステロイドと組み合わせることによって、向神経活性ステロイド（すなわち、ゲスト）は、シクロデキストリン（すなわち、ホスト）の疎水性内部中に挿入される。ホスト - ゲスト複合体は、シクロデキストリン環の疎水性外面の結果として水溶解性を保持する。

【0177】

向神経活性ステロイド - シクロデキストリン複合体は、溶解性によって許容されれば、下に記載する非経口および非経口ではない製剤のいずれか中に組み込むことができる。必要に応じて、固体向神経活性（neuoractive）ステロイド - シクロデキストリン複合体の水溶解性は、凍結乾燥により向神経活性ステロイド - シクロデキストリン複合体を固体として単離することによって、および / または固体の向神経活性ステロイド - シクロデキストリン複合体を微細化することによって、さらに増強させることができる。

【化1】



【0178】

この環状の配向は、外面上で親水性であり、内部では親油性である円錐台構造を実現する。シクロデキストリン複合体は、ゲスト分子がキャビティの内部中に部分的または完全に含有されるとき形成される。親 - 、 - 、および - シクロデキストリン（特に、）は、限定された水溶解性を有し、非経口的に与えられたとき毒性を示す。したがって、親シクロデキストリン構造は、化学修飾され、非経口的に安全なCD - 誘導体を生じさせることができる。修飾は典型的には、2位、3位、または6位のヒドロキシルの1つまたは複数において行われる。

【0179】

向神経活性ステロイド - シクロデキストリン複合体は好ましくは、 - シクロデキストリン、 - シクロデキストリン、 - シクロデキストリン、およびその誘導体からなる群から選択されるシクロデキストリンから形成される。シクロデキストリンは、大環状分子の第一級もしくは第二級ヒドロキシル基または両方の、いくつかまたは全てがペンダント基で官能化されるように化学修飾し得る。適切なペンダント基には、これらに限定されないが、1個もしくは複数個（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）のヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル、アシル、オキシ、オキソで必要に応じて置換されている、スルフィニル基、スルホニル基、ホスフェート基、アシル基、および $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基；またはこれらの組合せが含まれる。これらのアルコール残基を修飾する方法は当技術分野において公知であり、L i g a n d P h a r m a c e u t i c a l s (L a J o l l a , C A) からの商品名CAPTISOL（登録商標）で入手可能なスルホブチルエーテル - シクロデキストリンを含めて多くのシクロデキストリン誘導体が市販されている。

【0180】

向神経活性ステロイドにおいて使用するのに適切なシクロデキストリンの例、例えば、アプロゲナノロン製剤は、参照により本明細書に組み込まれている米国特許第5,874,418号；同第6,046,177号；および同第7,635,733号に開示されているシクロデキストリンを含むことができる。向神経活性ステロイド製剤において使用するのに適切なシクロデキストリンの他の例には、これらに限らないが、 - シクロデ

キストリン； - シクロデキストリン； - シクロデキストリン；メチル - シクロデキストリン；メチル - シクロデキストリン；メチル - シクロデキストリン；エチル - シクロデキストリン；ブチル - シクロデキストリン；ブチル - シクロデキストリン；ブチル - シクロデキストリン；ペンチル - シクロデキストリン；ヒドロキシエチル - シクロデキストリン；ヒドロキシエチル - シクロデキストリン；2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン；2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン；2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン；2 - ヒドロキシブチル - シクロデキストリン；アセチル - シクロデキストリン；アセチル - シクロデキストリン；アセチル - シクロデキストリン；プロピオニル - シクロデキストリン；ブチリル - シクロデキストリン；スクシニル - シクロデキストリン；スクシニル - シクロデキストリン；スクシニル - シクロデキストリン；ベンゾイル - シクロデキストリン；パルミチル - シクロデキストリン；トルエンスルホニル - シクロデキストリン；アセチルメチル - シクロデキストリン；アセチルブチル - シクロデキストリン；グルコシル - シクロデキストリン；グルコシル - シクロデキストリン；グルコシル - シクロデキストリン；マルトシル - シクロデキストリン；マルトシル - シクロデキストリン；マルトシル - シクロデキストリン； - シクロデキストリンカルボキシメチルエ - テル； - シクロデキストリンカルボキシメチルエ - テル； - シクロデキストリンカルボキシメチルエ - テル；カルボキシメチルエチル - シクロデキストリン；リン酸エステル - シクロデキストリン；リン酸エステル - シクロデキストリン；リン酸エステル - シクロデキストリン；3 - トリメチルアンモニウム - 2 - ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン；スルホブチルエーテル - シクロデキストリン；カルボキシメチル - シクロデキストリン；カルボキシメチル - シクロデキストリン；カルボキシメチル - シクロデキストリン、およびこれらの組合せが含まれる。

【0181】

好ましいシクロデキストリンには、これらに限定されないが、アルキルシクロデキストリン、ヒドロキシアルキルシクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリン、カルボキシアルキルシクロデキストリンおよびスルホアルキルエーテルシクロデキストリン、例えば、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンが含まれる。

【0182】

特定の実施形態において、シクロデキストリンは、表面上に複数の電荷（例えば、負または正）を有する、またはシクロデキストリンである。より特定の実施形態において、シクロデキストリンは、生理学的 pH で負に帯電している複数の官能基を含有するかまたは含むシクロデキストリンである。このような官能基の例には、これらに限定されないが、カルボン酸（カルボキシレート）基、スルホネート（ R SO_3^- ）、ホスホン酸基、ホスフィネート基、および生理学的 pH で負に帯電しているアミノ酸が含まれる。帯電している官能基は、シクロデキストリンに直接結合することができ、またはスペーサー、例えば、アルキレン鎖によって結合することができる。アルキレン鎖中の炭素原子の数は、変化することができるが、一般に約 1 ~ 10 個の炭素、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素、より好ましくは 1 ~ 4 個の炭素である。高度に硫酸化されたシクロデキストリンは、

【0183】

一実施形態において、シクロデキストリンは、複数のスルホブチルエーテル基で官能化されているシクロデキストリンである。このようなシクロデキストリンは、商用名 CAPTISOL（登録商標）で販売されている。

【0184】

CAPTISOL（登録商標）は、ブチルエーテルスペーサー基、またはスルホブチルエーテル（SBE）によって親油性キャピティから分離されているスルホン酸ナトリウム塩を有するポリアニオン性シクロデキストリン誘導体である。CAPTISOL（登録商標）は単一の化学種ではないが、変化する程度の置換の多数のポリマー構造からなり、位置異性体/部位異性体は、不純物を制御するために一貫して実施および改善されてき

た特許を受けた製造工程によって均一なパターンに決定および制御される。

【0185】

CAPTISOL（登録商標）は、シクロデキストリン分子毎に6～7個のスルホブチルエーテル基を含有する。スルホン酸基の非常に低いpKaによって、CAPTISOL（登録商標）は、生理学的に適合性のpH値において複数の負の電荷を担持する。末端基の負の電荷の斥力と合わさった4個の炭素のブチル鎖によって、シクロデキストリンキャビティの「伸張」が可能となる。これは、他の修飾されたシクロデキストリンを使用して達成することができるより、薬物候補へのより強い結合をもたらすことが多い。これはまた、シクロデキストリンおよび正に帯電している薬物分子の間のイオン電荷相互作用についての電位を実現する。さらに、これらの誘導体は、例外的な溶解性および非経口の安全性を分子に与える。 - シクロデキストリンに対して、CAPTISOL（登録商標）は、より高い相互作用特性、および50倍の改善である100グラム/100mlを超えた優れた水溶解性を実現する。

10

【0186】

他の実施形態において、シクロデキストリンは、生理学的pHにおいて負に帯電している複数の官能基を有する。適切な正に帯電している基には、これらに限定されないが、第四級アンモニウム基が含まれる。例示的なシクロデキストリンには、これらに限定されないが、モノ-6(A)-ブチルアンモニウム-6(A)-デオキシ- - シクロデキストリントシレート(BuAM- - CD)およびアミン- およびグアニジン- 誘導体化 - シクロデキストリン(- CD)が含まれる。

20

【0187】

好ましくは、シクロデキストリンは、製剤全体の約0.1%～約40%w/w、好ましくは約5%～約40%w/w、より好ましくは約10%～約40%w/w、最も好ましくは約10%～約35%w/wの量で存在する。特定の実施形態において、シクロデキストリンの濃度は、約15%～約35%w/w、好ましくは約20%～約35%w/w、より好ましくは約30%～約35%w/wである。一実施形態において、製剤は、1mlのシクロデキストリン(cyclodextrin)、例えば、CAPTISOL（登録商標）毎に、約1～約2mg、好ましくは約1.5mgの向神経活性ステロイド（例えば、アロプレグナロン）を含有する。

【0188】

イオン交換樹脂

イオン交換樹脂(IER)は、それらのマトリックス中に固定された正または負に帯電している官能基を含有するかまたは含む高分子量水不溶性ポリマーであり、これは反対に帯電している対イオンに対して親和性を有する。IERは、可逆的におよび化学量論的に周囲媒体と交換することができる固体不溶性高分子量多価電解質である。IERは、 - カチオン交換樹脂について、酸性基：カルボン酸またはスルホン酸 - アニオン交換樹脂について、塩基性基：第四級アンモニウムを含有するかまたは含むスチレン(ジビニルベンゼン)コポリマーである。

30

【0189】

入れ替えられるイオン種の性質に基づいて、IE工程は、カチオン交換(CE)またはアニオン交換(AE)として公知である。IE工程は、本質的に競合的である。実際に、イオン形態の薬物(通常、溶液)を適当なIERと混合し、「レジネート」として公知である複合体を形成する。

40

【0190】

レジネートの能力は、いくつかの要因、例えば、

1. 薬液のpHおよび温度；
2. 薬物およびIERの分子量および電荷強度；
3. 幾可学的形状；
4. 混合スピード；
5. 薬液のイオン強度；

50

6. I E R の架橋の程度および粒径；
 7. 溶媒の性質；ならびに
 8. 薬物種および I E R の間の接触時間
- によって支配される。

【0191】

一般に、I E R は、直径が概ね 0.5 ~ 1.2 mm の球状ビーズからなる。最も一般のタイプは色が不透明な黄色であるが、他の色もまた報告されている。I E R の各球状粒子の構成は、均質なゲルの構成と同様である。発生する球状体積の収縮または拡大は、I E R が存在するイオン環境に基づく。

【0192】

制御放出または持続放出系の主要な欠点は過剰放出であり、毒性の危険性の増加をもたらす。イオン交換樹脂は、より良好な薬物保持特性、および過剰放出の防止を実現する。イオン交換樹脂のポリマー（物理的）およびイオン（化学的）特性は、単純なマトリックス（物理的特性のみのため）の特性より薬物をより均一に放出する。強力な I E R レジネート上に負荷された薬物は、最も単純な形態の制御放出または持続放出送達系を実現する。レジネートは、カプセル中に直接充填され、液体に懸濁され、マトリックスに懸濁され、または錠剤に圧縮することができる。薬物は、イオン交換現象によってゆっくりと放出され、吸収される。

【0193】

レジネートのマイクロカプセル化は、経口またはデポー放出について薬物放出のより良好な制御を実現する。コーティングされたレジネートからの薬物の吸収は、イオン交換工程による、コーティングされたレジネート中への対イオンの侵入、および薬物樹脂複合体からの薬物イオンの放出、ならびに溶解媒体中への膜を通した薬物イオンの拡散の結果である。所望のレベルでの設計された放出速度は、コーティング厚さを最適化することによって得ることができる。レジネートのマイクロカプセル化は、空気浮遊コーティング（ウルスター工程）、界面重合、溶媒蒸発またはパンコーティングによって達成することができる。

【0194】

例えば、ポリエチレングリコール 400 による前処置によるレジネートのコーティングの修正を使用して、幾何学的配置を維持し、コーティング工程を改善させることができる。次いで、前処置されたレジネートは、エチルセルロースまたは任意の他の水不溶性ポリマーでコーティングされる。ポリエチレングリコールは、水中のマトリックスの膨潤速度の制御において有用であり、一方、外側のエチルセルロースコーティングは、系に入るおよび系から出るイオンの拡散パターンを修正する。制御放出または持続放出系の主要な欠点は過剰放出であり、毒性の危険性の増加をもたらす。イオン交換樹脂は、より良好な薬物保持特性、および過剰放出の防止を実現する。イオン交換樹脂のポリマー（物理的）およびイオン（化学的）特性は、単純なマトリックスの特性より薬物をより均一に放出する。

【0195】

強力な I E R レジネート上に負荷された薬物は、最も単純な形態の制御放出または持続放出送達系を実現する。レジネートは、カプセル中に直接充填され、液体に懸濁され、マトリックスに懸濁され、または錠剤に圧縮することができる。薬物は、イオン交換現象によってゆっくりと放出され、吸収される。

【0196】

薬物の静脈内投与に適したいくつかのイオン交換樹脂が存在する。例えば、Shimadaら、Jpn. J. Antibiot. 1985年9月；38巻（9号）：2496～502頁は、明らかな解熱効果、オプソニン効果や治癒機能障害を伴わずに有効性を示した、未修飾静脈内乾燥イオン交換樹脂処理ヒト正常免疫グロブリンである SM-4300 についての臨床研究を記載している。

【0197】

脂質担体

乏しい水溶解性を有する向神経活性ステロイドの投与を促進するために、種々の脂質担体を使用し得る。

【0198】

脂質乳剤

向神経活性ステロイドは、脂質乳剤を使用して、懸濁または溶解して合わせることができる。脂質乳剤は、当技術分野において公知である。例えば、Longらへの米国特許第6361792号；Zhangらへの米国特許第7,550,155号、および米国特許出願公開第US2006/0067952号を参照されたい。脂質乳剤製剤は典型的には、1種または複数種の向神経活性ステロイド、油構成要素、乳化剤、および水を含む。

10

【0199】

油構成要素は、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド、またはこれらの組合せでよい。場合によって、油構成要素は、1種または複数種の脂肪酸と、グリセロール以外のアルコールとの間に形成されるエステルを含む。油構成要素は、例えば、植物性油、例えば、扁桃油、ルリヂサ油、クロフサスグリ種子油、トウモロコシ油、サフラワー油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、ピーナッツ油、オリーブ油、ナタネ油、ヤシ油、パーム油、キャノーラ油、またはこれらの組合せでよい。植物性油は典型的には、 $C_{14} \sim C_{22}$ 脂肪酸から形成される長鎖トリグリセリドである。油構成要素はまた、 $C_8 \sim C_{12}$ 脂肪酸から形成される中鎖トリグリセリド、例えば、Miglyol 812、Crodamol (登録商標) GTCC-PN、またはNeobees M-5油を含むことができる。

20

【0200】

乳化剤は、個々の油相および水相への乳剤の分離を防止することによって、脂質乳剤を安定化させる役割を果たす。適切な乳化剤には、これらに限定されないが、プロピレングリコールモノ-およびジ-脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー、脂肪アルコールスルフェートの塩、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレン-グリコールグリセロールエーテルのエステル、油およびワックスをベースとする乳化剤、モノステアリン酸グリセロール、グリセリンソルビタン脂肪酸エステルおよびリン脂質が含まれる。場合によって、乳化剤は、リン脂質である。

【0201】

場合によって、乳化剤は、ビタミンE誘導体である。適切なビタミンE誘導体には、これらに限定されないが、-トコフェリルオキサレート、-トコフェリルマロネート、-トコフェリルスクシネート、-トコフェリルグルタレート、-トコフェリルアゼレート、-トコフェリルピメレート、-トコフェリルスベレート、-トコフェリルアゼレート、およびD- -トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(ビタミンE TPGS)が含まれる。

30

【0202】

例示的なリン脂質には、約4~約22個の炭素原子、より一般に約10~約18個の炭素原子および変化する程度の飽和を有する、ホスファチジルコリン(choline)、レシチン(リン酸化ジアシルグリセリドのコリンエステルの混合物)、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸が含まれる。好ましくは、リン脂質は、天然起源のものである。天然のリン脂質には、ダイズレシチン、卵レシチン、硬化ダイズレシチン、硬化卵レシチン、スフィンゴシン、ガングリオシド、およびフィトスフィンゴシン、およびこれらの組合せが含まれる。

40

【0203】

適切な脂質乳剤は一般に、約1%~40%w/vの油構成要素および約0.1%~7.5%w/vの乳化剤を含有する。適切な市販の脂質乳剤は、ダイズ油を含有するかまたは含む脂質乳剤、例えば、Intralipid(登録商標) 10%、Intralipid(登録商標) 20%、およびIntralipid(登録商標) 30%、ならびにダイズ油およびサフラワー油の混合物を含有するかまたは含む脂質乳剤、例えば、Li

50

p o s y n (登録商標) I I 10%およびL i p o s y n (登録商標) I I 20%を含む。

【0204】

脂質乳剤は、1種または複数種のさらなる構成要素を必要に応じて含有することができる。例えば、脂質製剤は、1種または複数種の非水性混和性共溶媒、例えば、アルコールまたはグリコールを含有することができる。いくつかの好ましい製剤において、グリセロールおよび/またはプロピレングリコールは、共溶媒として存在する。

【0205】

多くの脂質乳剤は、細菌増殖を助けることができる。したがって、場合によって、1種または複数種の構成要素、例えば、エデト酸二ナトリウム (disodium edatate)、クエン酸、メタビスルフェート、ベンジルアルコール、1種もしくは複数種のパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、またはチメロサルを脂質乳剤製剤に加えて、細菌増殖を防止または遅延させ得る。

【0206】

さらに、脂質乳剤は、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、およびクエン酸緩衝液を含めた溶液のpHを修正または安定化するために使用される1種または複数種の剤を含有することができる。

【0207】

一実施形態において、製剤は、約1% w/v ~ 約25% w/vのダイズ油、約0.5% ~ 約7.5% w/vの卵黄リン脂質、および約0.5% w/v ~ 約5% w/vの混和性共溶媒を含有するかまたは含む溶液に溶解された、治療有効量の1種または複数種の向神経活性ステロイドを含有するかまたは含む水中油型乳剤である。

【0208】

別の実施形態において、製剤は、約1% w/v ~ 約15% w/vのダイズ油、約1% w/v ~ 約15% w/vのサフラワー油、約0.5% ~ 約7.5% w/vの卵ホスファチド、および0.5% w/v ~ 約5% w/vの混和性共溶媒を含有するかまたは含む溶液に溶解された、治療有効量の1種または複数種の向神経活性ステロイドを含有するかまたは含む水中油型乳剤である。

【0209】

脂質乳剤は、上に記載のように投与し、または下に記載する非経口製剤中に組み込むことができる。

【0210】

リポソーム

1種または複数種の向神経活性ステロイドは、リポソーム中に組み込むことができる。当技術分野において公知のように、リポソームは一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。例えば、「Remington-The science and practice of pharmacy」、第20版、Jennaroら (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens、2000年)を参照されたい。

【0211】

リポソームは一般に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体に分散した、単一層状または多重層状の水和した液晶によって形成される。リポソームを形成することができる任意の無毒性の生理学的に許容され代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態である開示された組成物は、1種または複数種の向神経活性ステロイドに加えて、安定剤、保存剤、添加剤、および他の適切な添加剤を含有することができる。

【0212】

適切な脂質の例は、天然および合成の両方である、リン脂質およびホスファチジルコリン (レシチン) である。リポソームを形成する方法は、当技術分野において公知である。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology、第XIV巻、Academic Press、New York、33頁および以下参照、1976年を参照されたい。リポソームは、カチオン性

10

20

30

40

50

リポソーム（例えば、DOTMA、DOPE、DCコレステロールをベースとする）またはアニオン性リポソームでよい。リポソームは、必要に応じて特定の細胞を標的とすることを促進するタンパク質をさらに含むことができる。化合物およびカチオン性リポソームを含む組成物の投与は、標的器官へと導入される血液に投与し、または気道の標的細胞に向けて気道中に吸入させることができる。

【0213】

1種または複数種の向神経活性ステロイドは、市販のリポソーム調製品、例えば、LIPOFECTIN（登録商標）、LIPOFECTAMIE（登録商標）（GIBCO-BRL、Inc.、Gaithersburg、Md.）、SUPERFECT（登録商標）（Qiagen、Inc.、Hilden、Germany）およびTRANSFECTAM（登録商標）（Promega Biotec、Inc.、Madison、Wis.）、ならびに当技術分野で標準的な手順に従って開発された他のリポソームを使用して製剤化することができる。リポソームからの化合物の拡散または化合物の送達が特定の速度または投与量のために設計されるリポソームをまた使用することができる。

10

【0214】

1種または複数種の向神経活性ステロイドはまた、ノイソームを使用して製剤化することができる。ノイソームは、非イオン性界面活性剤が関与する多重層状または単層状の小胞である。溶質の水溶液は、界面活性剤巨大分子の組織化からもたらされる二重層によって封入される。リポソームと同様に、ノイソームは、例えば、メソトレキセート、ドキソルビシン、および免疫アジュバントを含めた抗がん薬の標的化された送達において使用される。これらは一般に、両親媒性炭水化物およびアミノ基を含有するかまたは含むポリマー、例えば、キトサンから調製される小胞であるトランスフェロソームとは異なることが理解される。

20

【0215】

1種または複数種の向神経活性ステロイドはまた、ナノエリスロソームを使用して送達することができる。ナノエリスロソームは、画定した孔径のフィルターを通す透析を介した赤血球でできているナノ小胞である。これらの小胞は、1種または複数種の向神経活性ステロイドで負荷することができる。

【0216】

脂質ナノ乳剤

脂質ナノ乳剤をまた使用することができる。脂質ナノ乳剤は、当技術分野において公知である。例えば、Chenらへの米国特許出願公開第US2007/0207173号、およびElbayoumiらへの米国特許出願公開第US2001/0045050号を参照されたい。脂質ナノ乳剤は、例えば、高圧ホモジナイザーを使用して、または位相反転温度法（PIT）によって、上に記載する脂質乳剤のいずれかのマイクロ乳化によって調製することができる。

30

【0217】

向神経活性ステロイドを含有するかまたは含む好ましい脂質ナノ乳剤において、コハク酸ビタミンEおよび/またはビタミンE TPGSは、乳化剤として含まれる。

【0218】

脂質ナノ乳剤は、必要に応じてさらに凍結乾燥することができる。例えば、米国特許出願公開第US2011/0015266号を参照されたい。

40

【0219】

脂質ナノ乳剤は、上に記載のように投与し、または下に記載する非経口もしくは非経口ではない製剤中に組み込むことができる。

【0220】

前濃縮物は、少なくとも1種の脂肪酸油を有する油相を含む。本発明の脂肪酸油は、少なくとも1種の多価不飽和脂肪酸を含む。「多価不飽和脂肪酸」という用語は、少なくとも50重量パーセント以上の多価不飽和脂肪酸を有するそれらの脂肪酸を含む。多価不飽和脂肪酸は、穀物製品、魚および海産物（ニシン、サケ、サバ、オヒョウ）、ダイズ、およ

50

び魚油において見出すことができる。多価不飽和脂肪酸は、 ω -3 脂肪酸および ω -6 脂肪酸を含む。多価不飽和脂肪酸は、リノール酸およびリノレン酸を含む。好ましい多価不飽和脂肪酸は、エイコサペンタエン酸、エイコサペンタエン酸の塩、ドコサヘキサエン酸、ドコサヘキサエン酸の塩、エイコサペンタエン酸のトリグリセリド、ドコサヘキサエン酸のトリグリセリド (tryglycerides)、エイコサペンタエン酸のエチルエステル、またはドコサヘキサエン酸のエチルエステルを含む。

【0221】

多価不飽和脂肪酸は、 ω -3 脂肪酸油および中鎖トリグリセリド (MCT) を含む。中鎖トリグリセリドは、約 6 ~ 14 個の炭素原子を含有し、好ましくは約 8 ~ 12 個の炭素原子は油相中での使用に適している。好ましい中鎖グリセリドは、例えば、カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、例えば、「Migriol 810」、「Migriol 812」(両方とも、商品名、Huls Co., Ltd. が製造、ミツバ貿易株式会社から入手可能)、トリカプリル酸グリセリル (トリカプリリン)、例えば、「Panaste 800」(商品名、日油株式会社、日本が製造) を含む。

【0222】

前濃縮物は、乳化剤構成要素を含む。乳化剤構成要素は、1 種または複数種の界面活性剤を有する。界面活性剤は、水による溶媒和をエネルギー的に好む極性の頭部基、および水によって良好に溶媒和しない疎水性尾部の両方を有する任意の分子を含む。油相と乳化剤構成要素の比は、前濃縮物から調製したナノ乳剤の毒性のために重要である。前濃縮物および乳剤との使用に適した界面活性剤は、これらが GRAS (一般に安全と認められる) 一覧上にあり、ヒトの消費のために承認されている限り、種々のアニオン性および非イオン性界面活性剤、ならびに水中油型乳剤の形成を促進することができる他の乳化化合物を含む。例えば、レシチン、solutol HS-15 (12-ヒドロキシステアリン酸のポリオキシエチレンエステル)、ポリソルベート 80 または Cremophore EL (ポリエトキシ化ヒマシ油)。McCutcheon's Volume 1: Emulsifiers and Detergents North American Edition、1996 年 (参照により本明細書中に組み込まれている) を参照されたい。

【0223】

非経口投与のための製剤

本明細書で記載される化合物 (例えば、アロプレグナロン) は、非経口投与のために製剤化され得る。好ましい用量、剤形、もしくは投与様式は、非経口 (例えば、鼻腔内に、口腔に、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内 (intraparenteral)、粘膜 (buccosal)、舌下、眼内、および局所 (例えば、静脈内もしくは筋肉内)) である。別の実施形態において、情報資料は、本明細書で記載される化合物を、適切な被験体、例えば、ヒト (例えば、本明細書で記載される障害を有するかもしれないリスクがあるヒト) に投与するための指示を含み得る。いくつかの好ましい実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよびベンゾジアゼピンまたは麻酔薬 / 鎮静薬のうちの少なくとも 1 つは、非経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬 / 鎮静薬の両方が、非経口投与のために製剤化される。

【0224】

非経口製剤は、当技術分野において公知の技術を使用して、水性組成物として調製することができる。典型的には、このような組成物は、注射用製剤、例えば、液剤または懸濁剤; 注射の前に再構成媒体を加えることによって、液剤または懸濁剤を調製するのに使用するために適した固体形態; 乳剤、例えば、油中水型 (w/o) 乳剤、水中油型 (o/w) 乳剤、およびそのマイクロ乳剤、リポソーム、またはエマルソームとして調製することができる。

【0225】

いくつかの実施形態において、上記非経口製剤は、例えば、静脈内投与のための注射用製剤として調製される。いくつかの実施形態において、上記非経口製剤は、化合物 (例え

ば、本明細書で記載される神経ステロイド（例えば、アロプレグナノロン）、およびシクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン（例えば、スルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン、例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む。いくつかの実施形態において、上記非経口製剤は、アロプレグナノロンおよびスルホブチルエーテル- α -シクロデキストリン（例えば、CAPTISOL（登録商標））を含む。

【0226】

担体は、例えば、水（例えば、注射用水（USP））、エタノール、1種または複数種のポリオール（例えば、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）、油、例えば、植物性油（例えば、ピーナッツ油、トウモロコシ油、ゴマ油など）、およびこれらの組合せを含有するかまたは含む溶媒または分散媒でよい。

10

【0227】

適度の流動性は、例えば、コーティング、例えば、レシチンの使用によって、分散液（dispersion）の場合、必要とされる粒径の維持によって、および/または界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

【0228】

遊離酸または遊離塩基または薬理的に許容されるその塩としての活性化合物の液剤および分散液は、これらに限定されないが、界面活性剤、分散剤、乳化剤、pH修正剤、およびこれらの組合せを含めた1種または複数種の薬学的に許容される添加剤と適切に混合した、水または別の溶媒または分散媒体中で調製することができる。

20

【0229】

適切な界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性界面活性剤であり得る。適切なアニオン性界面活性剤には、これらに限定されないが、カルボン酸イオン、スルホン酸イオンおよび硫酸イオンを含有するかまたは含むものが含まれる。アニオン性界面活性剤の例には、長鎖アルキルスルホネートおよびアルキルアリアルスルホネートのナトリウム、カリウム、アンモニウム、例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルスルホコハク酸ナトリウム、例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルスルホコハク酸ナトリウム、例えば、ナトリウムビス-（2-エチルチオキシル（ethylthioxy））-スルホスクシネート；およびアルキルスルフェート、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。カチオン性界面活性剤には、これらに限定されないが、第四級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレンおよびココナツアミンが含まれる。非イオン性界面活性剤の例には、モノステアリン酸エチレングリコール、ミリスチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリル、ポリグリセリル-4-オレエート、ソルピタンアシレート（sorbitan acylate）、スクロースアシレート（sucrose acylate）、PEG-150ラウレート、PEG-400モノラウレート、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、PEG-1000セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、ポロキサマー（登録商標）401、ステアロイルモノイソプロパノールアミド、およびポリオキシエチレン硬化獣脂アミドが含まれる。両性界面活性剤の例には、ナトリウムN-ドデシル-L-アラニン、ナトリウムN-ラウリル-L-イミノジプロピオネート、ミリストアンホアセテート（myristoamphoacetate）、ラウリルベタインおよびラウリルスルホベタインが含まれる。

30

40

【0230】

製剤は、微生物の増殖を防止する保存剤を含有することができる。適切な保存剤には、これらに限定されないが、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルが含まれる。製剤はまた、活性剤（複数可）の分解を防止する抗酸化剤を含有し得る。

【0231】

50

製剤は典型的には、再構成による非経口投与のために、3～8のpHに緩衝化される。適切な緩衝液には、これらに限定されないが、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、およびクエン酸緩衝液が含まれる。

【0232】

水溶性ポリマーは、非経口投与のための製剤において使用されることが多い。適切な水溶性ポリマーには、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、デキストラン、カルボキシメチルセルロース、およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0233】

無菌の注射可能な液剤は、必要とされる量の活性化化合物を、上で一覧表示した添加剤の1つまたは複数を有する適当な溶媒または分散媒中に組み込み、必要な場合は、その後、濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒、および上で一覧表示したものからの必要とされる他の成分を含有する無菌のビヒクル中に様々な滅菌した活性成分を組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な液剤の調製のための無菌の粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これによって、その従前に濾過滅菌した溶液からの、活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を生じさせる。散剤は、粒子が本質的に多孔質であるような様式で調製することができ、これによって粒子の溶解を増加させることができる。多孔質粒子を作製する方法は、当技術分野で周知である。

【0234】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドまたは上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬のうちの少なくとも1つは、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内投与もしくは静脈内投与）のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の両方が、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内投与もしくは静脈内投与）のために製剤化される。

【0235】

本明細書に記載されている非経口製剤は、即時放出、遅延放出、延長放出、拍動性放出、およびこれらの組合せを含めた制御放出のために製剤化することができる。

【0236】

ナノ粒子および微粒子

非経口投与のために、化合物、および必要に応じて1種または複数種のさらなる活性剤は、制御放出を実現する微粒子、ナノ粒子、またはこれらの組合せ中に組み込むことができる。製剤が2種以上の薬物を含有する実施形態において、薬物は、同じタイプの制御放出（例えば、遅延、延長、即時、もしくは拍動性）のために製剤化することができ、または薬物は、異なるタイプの放出（例えば、即時および遅延、即時および延長、遅延および延長、遅延および拍動性など）のために独立に製剤化することができる。

【0237】

例えば、化合物および/または1種もしくは複数種のさらなる活性剤は、薬物（複数可）の制御放出を実現するポリマー微粒子中に組み込むことができる。薬物（複数可）の放出は、微粒子からの薬物（複数可）の拡散、ならびに/または加水分解および/もしくは酵素分解によるポリマー粒子の分解によって制御される。適切なポリマーは、エチルセルロースおよび他の天然または合成のセルロース誘導体を含む。

【0238】

ゆっくりと可溶性であり、水性環境においてゲルを形成するポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリエチレンオキシドはまた、薬物を含有するかまたは含む微粒子のための材料として適していてもよい。他のポリマーには、これらに限定されないが、ポリ無水物、ポリ（エステル無水物）、ポリヒドロキシ酸、例えば、ポリラクチド（PLA）、ポリグリコリド（PGA）、ポリ（ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）、ポリ-3-ヒドロキシブチレート（PHB）およびそのコポリマー、ポリ-4-ヒドロキシブチレート（P4HB）およびそのコポリマー、ポリカプロラクトンおよ

びそのコポリマー、ならびにこれらの組合せが含まれる。

【0239】

あるいは、薬物（複数可）は、水溶液中で不溶性または水溶液中でゆっくりと可溶性であるが、酵素分解、胆汁酸の界面活性剤作用、および/または機械的侵食を含めた手段によって、GI管内で分解されることができる材料から調製される微粒子中に組み込むことができる。本明細書において使用する場合、「水中でゆっくりと可溶性」という用語は、30分内の期間に水に溶解しない材料を指す。好ましい例には、脂肪、脂肪物質、ワックス、ワックス様物質およびこれらの混合物が含まれる。適切な脂肪および脂肪物質は、脂肪アルコール（例えば、ラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチルまたはセトステアリルアルコール）、これらに限定されないが、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド（モノ-

10

【0240】

場合によって、微粒子中への透水の速度を変化させることが望ましくてもよい。この目的のために、速度制御（ウィッキング）薬剤は、上に一覧表示した脂肪またはワックスと共に製剤化し得る。速度制御材料の例には、特定のデンプン誘導体（例えば、ワックス状マルトデキストリンおよびドラム乾燥したトウモロコシデンプン）、セルロース誘導体（例えば、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、およびカルボキシメチル-セルロース）、アルギン酸、ラクトースおよびタルクが含まれる。さらに、薬学的に許容される界面活性剤（例えば、レシチン）を加えて、このような微粒子の分解を促進し得る。

20

【0241】

水不溶性であるタンパク質、例えば、ゼインはまた、薬物を含有するかまたは含む微粒子の形成のための材料として使用することができる。さらに、水溶性であるタンパク質、多糖類およびこれらの組合せは、薬物と共に微粒子に製剤化され、それに続いて架橋させ、不溶性ネットワークを形成することができる。例えば、シクロデキストリンは、個々の薬物分子と複合体化し、それに続いて架橋することができる。

30

【0242】

薬物を含有するかまたは含む微粒子を生成するための担体材料中への薬物のカプセル化または組込みは、公知の医薬製剤技術によって達成することができる。脂肪、ワックスまたはワックス様材料中の製剤の場合、担体材料を典型的には、その融解温度超で加熱し、薬物を加えて、担体材料に懸濁した薬物粒子、担体材料に溶解した薬物、またはこれらの混合物を含む混合物を形成させる。微粒子は、これらに限定されないが、凝結、押出し、噴霧冷却または水性分散の工程を含めたいくつかの方法によってそれに続いて製剤化することができる。好ましい工程において、ワックスをその融解温度超で加熱し、薬物を加え、混合物が冷却するにつれ熔融したワックス-薬物混合物を常に攪拌しながら凝結させる。代わりに、熔融したワックス-薬物混合物を押し出し、球形化し、ペレットまたはビーズを形成することができる。これらの工程の詳細な記載は、「Remington-The science and practice of pharmacy」、第20版、Jennaroら（Phila, Lippencott, William s, and Wilkens、2000年）において見出すことができる。

40

【0243】

いくつかの担体材料について、微粒子を含有するかまたは含む微粒子を生成する溶媒蒸発技術を使用することが望ましくてもよい。この場合、薬物および担体材料は、相互溶媒

50

に共溶解され、微粒子は、それに続いて、これらに限定されないが、水もしくは他の適当な媒体中で乳剤を形成させること、噴霧乾燥、またはバルク溶液から溶媒を蒸発させ、このように得られた材料をミル粉碎することを含めたいくつかの技術によって生成することができる。

【0244】

いくつかの実施形態において、微粒子形態の薬物は、水不溶性またはゆっくりと水溶性である材料中に均質に分散している。組成物中の薬物粒子のサイズを最小化するために、製剤化の前に薬物粉末自体をミル粉碎して、細かい粒子を生じさせ得る。製薬技術において公知のジェットミル粉碎の工程を、この目的のために使用することができる。いくつかの実施形態において、微粒子形態の薬物は、その融点超でワックスまたはワックス様物質を加熱し、混合物を攪拌しながら薬物粒子を加えることによって、ワックスまたはワックス様物質に均質に分散される。この場合、薬学的に許容される界面活性剤を混合物に加えて、薬物粒子の分散を促進し得る。

【0245】

粒子はまた、1つまたは複数の改変放出コーティングでコーティングすることができる。リパーゼによって加水分解される脂肪酸の固体エステルは、微粒子または薬物粒子上に噴霧コーティングすることができる。ゼインは、天然に水不溶性のタンパク質の一例である。これは、噴霧コーティングによってまたは湿式造粒技術によって、薬物を含有するかまたは含む微粒子または薬物粒子上にコーティングすることができる。天然に水不溶性の材料に加えて、消化酵素のいくつかの基質を架橋手順で処理して、非可溶性ネットワークの形成をもたらすことができる。化学的および物理的手段の両方によって開始する、タンパク質を架橋させる多くの方法が報告されてきた。架橋を得る最も一般の方法の1つは、化学架橋剤の使用である。化学架橋剤の例には、アルデヒド（グルタルアルデヒド（gluteraldehyde）およびホルムアルデヒド）、エポキシ化合物、カルボジイミド、ならびにゲニピンが含まれる。これらの架橋剤に加えて、酸化糖および天然糖を使用して、ゼラチンを架橋してきた（Cortesi, R.ら、Biomaterials、19巻（1998年）1641～1649頁）。架橋はまた、酵素的手段を使用して達成することができる。例えば、トランスグルタミナーゼは、シーフード製品を架橋するためのGRAS物質として承認されてきた。最後に、架橋は、物理的手段、例えば、熱処理、UV照射および線照射によって開始させることができる。

【0246】

薬物を含有するかまたは含む微粒子または薬物粒子を囲む架橋タンパク質のコーティング層を生成するために、水溶性タンパク質を微粒子上に噴霧コーティングし、それに続いて上に記載する方法の1つによって架橋させることができる。代わりに、薬物を含有するかまたは含む微粒子は、タンパク質内にコアセルベーション-相分離によって（例えば、塩を加えることによって）マイクロカプセル化し、それに続いて架橋させることができる。この目的のためのいくつかの適切なタンパク質には、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、およびグルテンが含まれる。

【0247】

多糖類をまた架橋し、水不溶性のネットワークを形成することができる。多くの多糖類について、ポリマー主鎖を架橋させるカルシウム塩または多価カチオンとの反応によって、これは達成することができる。ペクチン、アルギネート、デキストラン、アミロースおよびグアーガムは、多価カチオンの存在下で架橋に供される。反対に帯電している多糖類の間の複合体をまた形成することができる。ペクチンおよびキトサンは、例えば、静電相互作用を介して複合体化することができる。

【0248】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬のうちの少なくとも1つは、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内もしくは静脈内投与）のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬

／鎮静薬の両方が、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内もしくは静脈内投与）のために製剤化される。

【0249】

本明細書中に記載の化合物は、蓄積注射のために製剤化することができる。蓄積注射において、活性剤は、注射後数時間または数日に亘る活性剤の徐々の放出を実現する1種または複数種の薬学的に許容される担体と共に製剤化される。デポー製剤は、任意の適切な手段によって投与することができる。しかし、デポー製剤は典型的には、皮下または筋肉内注射を介して投与される。

【0250】

種々の担体をデポー製剤中に組み込んで、活性剤の制御放出を実現し得る。場合によって、デポー製剤は、1種または複数種の生分解性ポリマーまたはオリゴマー担体を含む。適切なポリマー担体には、これらに限定されないが、ポリ（乳酸）（PLA）、ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）、ポリ（乳酸）-ポリエチレングリコール（PLA-PEG）ブロックコポリマー、ポリ無水物、ポリ（エステル無水物）、ポリグリコリド（PGA）、ポリ-3-ヒドロキシブチレート（PHB）およびそのコポリマー、ポリ-4-ヒドロキシブチレート（P4HB）、ポリカプロラクトン、セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ならびにこれらのブレンド、誘導体、コポリマー、および組合せが含まれる。

【0251】

ポリマーまたはオリゴマー担体を含むかまたは含むデポー製剤において、担体および活性剤は、液剤、乳剤、または懸濁剤として製剤化することができる。1種または複数種の向神経活性ステロイド、および必要に応じて1種または複数種のさらなる活性剤をまた、ポリマーもしくはオリゴマー微粒子、ナノ粒子、またはこれらの組合せ中に組み込むことができる。

【0252】

場合によって、製剤は流体であり、注射によって凝固またはゲル化する（すなわち、ヒドロゲルまたはオルガノゲルを形成する）ように設計される。これは、注射による組成物の溶解性の変化から、または例えば、開始剤および／もしくは架橋剤と混合したプレポリマーを注射することによってもたらされることができる。ポリマーマトリックス、ポリマー溶液、またはポリマー粒子は、活性剤を注射部位において捕捉する。ポリマー担体が徐々に分解するにつれて、マトリックスからの活性剤の拡散によって、および／またはマトリックスが吸収されるにつれてのマトリックスの散逸によって、活性剤が放出される。注射部位からの活性剤の放出速度は、例えば、ポリマー担体の化学組成、分子量、架橋密度、および濃度を変化させることによって制御することができる。このような系の例には、米国特許第4,938,763号、同第5,480,656号および同第6,113,943号において記載されるものが含まれる。

【0253】

デポー製剤はまた、許容される油（例えば、ピーナッツ油、トウモロコシ油、ゴマ油、綿実油など）、およびリン脂質、イオン交換樹脂、および可溶性に乏しい担体を含めた疎水性材料を含めた、他の速度制御添加剤を使用することによって調製することができる。

【0254】

デポー製剤は、例えば、水、エタノール、1種または複数種のポリオール（例えば、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）、油、例えば、植物性油（例えば、ピーナッツ油、トウモロコシ油、ゴマ油など）、ならびにこれらの組合せを含むかまたは含む、溶媒または分散媒をさらに含むことができる。適度の流動性は、例えば、コーティング、例えば、レシチンを使用することによって、分散液の場合には必要とされる粒径を維持することによって、および／または界面活性剤を使用することによって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。

【0255】

10

20

30

40

50

遊離酸または遊離塩基または薬理学的に許容されるその塩としての向神経活性ステロイドまたはベンゾジアゼピンまたは麻酔薬／鎮痛薬の液剤および分散液は、これらに限定されないが、界面活性剤、分散剤、乳化剤、pH修正剤、およびこれらの組合せを含めた1種または複数種の薬学的に許容される添加剤と適切に混合した、水または別の溶媒または分散媒体中で調製することができる。

【0256】

適切な界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性表面活性剤であり得る。適切なアニオン性界面活性剤には、これらに限定されないが、カルボン酸イオン、スルホン酸イオンおよび硫酸イオンを含有するかまたは含むものが含まれる。アニオン性界面活性剤の例には、長鎖アルキルスルホネートおよびアルキルアリアルスルホネートのナトリウム、カリウム、アンモニウム、例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルスルホコハク酸ナトリウム、例えば、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム；ジアルキルスルホコハク酸ナトリウム、例えば、ナトリウムビス-(2-エチルチオキシル)-スルホスクシネート；およびアルキルスルフェート、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。カチオン性界面活性剤には、これらに限定されないが、第四級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セトリモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、ポリオキシエチレンおよびココナツアミンが含まれる。非イオン性界面活性剤の例には、モノステアリン酸エチレングリコール、ミリスチン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、ポリグリセリル-4-オレエート、ソルビタンアシレート、スクロースアシレート、PEG-150ラウレート、PEG-400モノラウレート、ポリオキシエチレンモノラウレート、ポリソルベート、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル、PEG-1000セチルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル、ポリプロピレングリコールブチルエーテル、ポロキサマー(登録商標)401、ステアロイルモノイソプロパノールアミド、およびポリオキシエチレン硬化獣脂アミドが含まれる。両性界面活性剤の例には、ナトリウムN-ドデシル-L-アラニン、ナトリウムN-ラウリル-L-イミノジプロピオネート、ミリストアンホアセテート、ラウリルベタインおよびラウリルスルホベタインが含まれる。

【0257】

製剤は、微生物の増殖を防止する保存剤を含有することができる。適切な保存剤には、これらに限定されないが、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルが含まれる。製剤はまた、活性剤(複数可)の分解を防止する抗酸化剤を含有し得る。

【0258】

製剤は典型的には、再構成による非経口投与のために、3~8のpHに緩衝化される。適切な緩衝液には、これらに限定されないが、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、およびクエン酸緩衝液が含まれる。

【0259】

水溶性ポリマーは、非経口投与のための製剤において使用されることが多い。適切な水溶性ポリマーには、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、デキストラン、カルボキシメチルセルロース、およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0260】

無菌の注射可能な液剤は、必要とされる量の活性化化合物を、上で一覧表示した添加剤の1つまたは複数を有する適当な溶媒または分散媒中に組み込み、必要な場合は、その後ろに濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒、および上で一覧表示したものからの必要とされる他の成分を含有する無菌のビヒクル中に様々な滅菌した活性成分を組み込むことによって調製される。無菌の注射可能な液剤の調製のための無菌の粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥技術であり、これによって、その従前に濾過滅菌した溶液からの、活性成分および任意のさらなる所望の成分の粉末を生じさせる。散剤は、粒子が本質的に多孔質であるような様式で調製する

ことができ、これによって粒子の溶解を増加させることができる。多孔質粒子を作製する方法は、当技術分野で周知である。

【0261】

いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび/または上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬のうちの少なくとも1つは、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内もしくは静脈内投与）のために製剤化される。いくつかの実施形態において、上記向神経活性ステロイドおよび上記ベンゾジアゼピンまたは麻酔薬/鎮静薬の両方が、鼻腔内、口腔、筋肉内もしくは静脈内投与（例えば、筋肉内もしくは静脈内投与）のために製剤化される。

【0262】

活性化化合物との併用

本明細書で記載される組成物は、麻酔薬もしくは鎮痛薬、例えば、ベンゾジアゼピン、例えば、ミダゾラム（midazolam）、プロポフォール、ペントバルビタール、およびケタミンなどの他の活性化化合物を付加して投与され得る。

【0263】

使用法

本明細書で記載される組成物は、それを必要とする被験体に投与して、本明細書で記載される障害を処置することができる。例示的な障害としては、てんかん、例えば、痙攣性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態；非痙攣性てんかん重積状態、例えば、全般性てんかん重積状態、複雑性部分てんかん重積状態；発作、例えば、急性反復性発作、群発性発作が挙げられる。

【0264】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される組成物（例えば、アロプレグナロンを含む組成物）は、全身麻酔下にある被験体に投与される。

【0265】

発作および発作関連障害

本明細書に記載されている発作は、てんかん発作；急性反復性発作；群発性発作；連続発作；間断のない発作；持続性発作；再発性発作；てんかん重積発作、例えば、難治性痙攣性てんかん重積状態、非痙攣性てんかん重積発作；難治性発作；ミオクローヌス発作；強直発作；強直間代発作；単純性部分発作；複雑性部分発作；二次性全般性発作；非定型欠神発作；欠神発作；無緊張発作；良性のローランド発作；熱性発作；情動発作；焦点性発作；笑い発作；全般性発症発作；点頭痙攣；ジャックソン発作；汎発性両側性ミオクローヌス発作；多焦点性発作；新生児期発症発作；夜間発作；後頭葉発作；外傷後発作；微細発作；シルヴァン発作（Sylvan seizures）；視覚性反射発作；または離脱発作を含むことができる。

【0266】

本明細書において引用した公開資料、および引用した材料は、参照により特に組み込まれている。

【0267】

てんかん重積状態（SE）

てんかん重積状態（SE）は、持続性のもしくは再発性の発作を全て含む障害の1群を含む。米国（US）での標準治療は、典型的には、てんかん重積状態を「初期」SEの第1選択薬剤としてのベンゾジアゼピンで最初に処置することを包含する。近年の研究では、患者のうちの26.6%は、第1選択のミダゾラム筋肉内（IM）処置に応答せず、患者のうちの36.6%は、ロラゼパム静脈内（IV）処置に応答しないということが示された（Silbergleit et al., 2012）。

【0268】

患者がベンゾジアゼピンの投与後に発作を有し続ける場合、彼らは、「確立された」SEのための第2選択抗てんかん薬（USでは一般に、ホスフェニトインIVもしくはフェ

10

20

30

40

50

ニトインⅤである)で処置される。患者が第1選択薬および第2選択薬の投与後に発作を有し続ける場合、彼らは、「難治性」SE(RSE)のステージに入ったといわれる。

【0269】

RSE患者に対する一般的に受け入れられている治療過程は、ミダゾラム、プロポフォール、ペントバルビタール、もしくはケタミンなどの薬剤での全身麻酔(GA)である。RSEについて承認された薬物は存在せず、一般に使用される薬物の比較による効力の臨床的証拠は不足している(Shorvon, 2011)。これらのGA剤での治療の目的は、脳での継続した発作活動の結果として起こると考えられる興奮毒性脳損傷を防ごうとする試みにおいて、脳波記録による「バースト抑制」状態を誘導することである。バースト抑制は、高振幅(バースト)の徐波の期間および平坦な脳波(EEG)(抑制)の期間が交互にあることからなる脳波検査パターンである；それは、種々の病因および麻酔の昏睡状態と関連する(Amzica & Kroeger, 2011)。治療目的は、患者が全身麻酔から離脱したときに、その患者が臨床的なもしくは電気記録的な発作活動をもはや有しないことである。EEGおよびEEGの用語法は、Hirsch et al., J. Clin. Neurophysiol. 2013; 30: 1-27(その参考文献は、その全体において援用される)に記載される。

10

【0270】

超難治性SE(SRSE)もしくは超難治性全般性SEにあるといわれる患者は、麻酔治療を開始して24時間以上後に継続するかもしれない再発性の発作を有するRSE患者の亜群であり；それはしばしば、上記患者が麻酔治療から離脱しているときの発作活動の再発として認められる。SEで病院に入院した患者のうちの約15%が、超難治性になると概算されている(Shorvon & Ferlisi, 2011)。

20

【0271】

SEは、例えば、痙攣性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態；非痙攣性てんかん重積状態、例えば、全般性てんかん重積状態、複雑性部分てんかん重積状態；全般性周期性てんかん型放電；および周期性一側性てんかん型放電を含むことができる。痙攣性てんかん重積状態は、痙攣性てんかん重積発作の存在によって特徴付けられ、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態を含むことができる。早期てんかん重積状態は、第一選択治療で処置される。確立したてんかん重積状態は、第一選択治療による処置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられ、第二選択治療が行われる。難治性てんかん重積状態は、第一選択治療および第二選択治療による処置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられ、全身麻酔剤が一般に投与される。超難治性てんかん重積状態は、第一選択治療、第二選択治療、および24時間以上の全身麻酔剤による処置にも関わらず持続するてんかん重積発作によって特徴付けられる。

30

【0272】

非痙攣性てんかん重積状態は、例えば、焦点性非痙攣性てんかん重積状態、例えば、複雑性部分非痙攣性てんかん重積状態、単純部分非痙攣性てんかん重積状態、微細非痙攣性てんかん重積状態；全般性非痙攣性てんかん重積状態、例えば、晩期発症型欠神非痙攣性てんかん重積状態、非定型欠神非痙攣性てんかん重積状態、または定型欠神非痙攣性てんかん重積状態を含むことができる。

40

【0273】

本明細書に記載されている組成物はまた、発作の発症の前に、CNS障害、例えば、外傷性脳傷害、てんかん重積状態、例えば、痙攣性てんかん重積状態、例えば、早期てんかん重積状態、確立したてんかん重積状態、難治性てんかん重積状態、超難治性てんかん重積状態；非痙攣性てんかん重積状態、例えば、全般性てんかん重積状態、複雑性部分てんかん重積状態；全般性周期性てんかん型放電；および周期性一側性てんかん型放電を有する被験体への予防として投与することができる。

【0274】

50

てんかん

てんかんは、長期に亘って繰り返される発作によって特徴付けられる脳障害である。てんかんのタイプには、これらに限定されないが、全般性てんかん、例えば、小児欠神てんかん、若年性のミオクローヌス（nyoclonic）てんかん、覚醒時大発作を伴うてんかん、ウエスト症候群、レノックス - ガストー症候群、部分てんかん、例えば、側頭葉てんかん、前頭葉てんかん、小児期の良性の焦点性てんかんが含まれることができる。

【実施例】

【0275】

実施例1：Captisol中のALLOの製剤

Captisol中のアロプレグナノロンの4種のプロトタイプを作製した： 25% captisol中の5mg/mL、7.5mg/mL、9mg/mL、および10mg/mLのアロプレグナノロン。

【0276】

全ての製剤を、1時間高剪断混合し、次いで、最大24時間の混合の間、磁性式攪拌プレートに置いた。

・5mg/mL - 約30分の高剪断混合のうちに無色透明になった。その溶液は、目に見える粒状物がなく無色透明であった。

・7.5mg/mL - 高剪断混合の間に無色透明になった。その溶液が1時間の高剪断混合を終了したときに、黒の背景に対して比較したところ、微細な目に見える濁りがあった。攪拌プレートで一晩混合した後もなお、その濁りは目に見えた。

・9mg/mL - 1時間の高剪断混合の完了後ですら、その溶液は濁っていた。その濁りは、19時間の混合の後にもなお目に見えた。

・10mg/mL - 1時間の高剪断混合の完了後ですら、その溶液は濁っていた。その濁りは、16時間の混合の後にもなお目に見えた。

【0277】

上記濁りは、ALLOの濃度に対する「勾配」として出現する。

【表1】

表1. Captisolを含むALLO製剤の物理的外観の説明

製剤	物理的外観
5.0 mg/ml ALLO, 25% Captisol	透明な溶液
7.5 mg/ml ALLO, 25% Captisol	ごく僅かに濁っている
9.0 mg/ml ALLO, 25% Captisol	僅かに濁っている
10.0 mg/ml ALLO, 25% Captisol	濁っている

【0278】

実施例2：超難治性てんかん重積状態の処置におけるALLO注射の研究

Massachusetts General Hospital (Boston, MA)の医師は、ヒドロキシル - プロピル シクロデキストリン中のアロプレグナノロン製剤でSRSEにある1名の患者を処置した。上記患者は、23歳齢の以前は健康であった大学卒の男性であり、彼のSRSEの92日目にアロプレグナノロンを開始した。アロプレグナノロンを開始する前に、上記患者には、SEの原因について、脳生検を含む広範なワークアップを受けさせた；上記ワークアップは陰性であり、彼の発作活動の原因は、未だ決定されなかった。

【0279】

彼の入院過程の間、上記患者は、先に、プロボフォール、ミダゾラム、ラコサミド、フェニトイン、フェノバルビタール、ケタミン、クロナゼパム、レベチラセタム、バルプロエート、ペントバルビタール、トピラマート、ステロイド、ピリドキシン、coq-10、リドカイン、電気痙攣療法（ECT）、プロミド、低体温法、ケトン誘発食（ketogenic diet）、および鍼治療で処置を受けてきた。バースト抑制は麻酔剤で達成されたものの、麻酔剤から患者を離脱させようとする試みは全て、全般性発作活動の再

開始に終わった；これは、アロプレグナノロンを開始する1週間前に試みた離脱を含んだ。

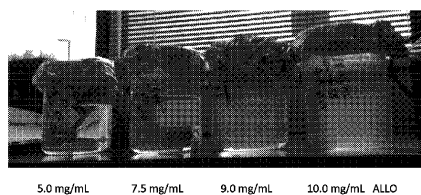
【0280】

アロプレグナノロンを開始したそのときに、上記患者は、なおペントバルビタール誘導性昏睡の状態にあり、ラコサミド、フェノバルビタール、クロナゼパム、およびレベチラセタムを受けている最中であつた。上記患者で、連続注入速度 $86 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ で5日間のアロプレグナノロンを開始し、その後、上記アロプレグナノロンを急激に漸減し、24時間の期間にわたって中止した。5時間、29時間、53時間、77時間、101時間、125時間、149時間、および173時間で血漿サンプルを抜き取った。これを図2に示す。血漿レベルは上昇し、2日目までには、目標レベル150ナノモル/Lを達成した。上記ペントバルビタールを漸減し、アロプレグナノロン治療の最初の36時間にわたって中止した。その36時間の時点で、患者がペントバルビタールから完全に離脱し、アロプレグナノロンを継続しているとき、EEGは正常になり始めた。EEGは改善し続け、72時間で上記患者は覚醒し、単純な正中部命令 (midline commands) に従った。彼は好転し続け、会話するようになり (was conversant)、冗談を飛ばし、2013年4月当時にはリハビリテーション施設にいた。アロプレグナノロンに起因する有害事象はなかった。

10

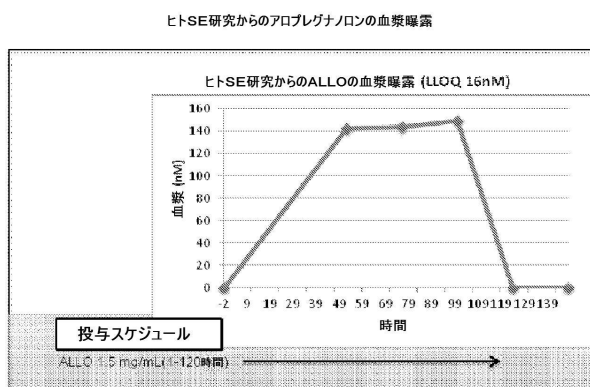
【図1】

FIG. 1



【図2】

FIG. 2



フロントページの続き

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 レディ, キラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02142, ケンブリッジ, ファースト ストリート
215

(72)発明者 ケインズ, スティーブン ジェイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19081, スワースモア, ガーンジー ロード 125

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 BRAIN MEDICAL, 2008年, Vol.20, No.1, p.73-78

Society for Neuroscience Abstract Viewer and Itinerary Planner, 2010年, Vol.40, Program No.564.4, Poster No.W13

Epilepsia, 2009年, Vol.50, No.Suppl 11, p.126, Abstract No.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997年, Vol.282, No.2, p.543-553

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00

CAPLUS / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)