

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7373904号
(P7373904)

(45)発行日 令和5年11月6日(2023.11.6)

(24)登録日 令和5年10月26日(2023.10.26)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 K 31/407 (2006.01) A 6 1 K 31/407 Z M D
A 6 1 P 25/04 (2006.01) A 6 1 P 25/04

請求項の数 13 (全42頁)

(21)出願番号	特願2018-543634(P2018-543634)	(73)特許権者	522331426
(86)(22)出願日	平成29年2月28日(2017.2.28)		パーク・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2019-507148(P2019-507148 A)		アメリカ合衆国、ニュージャージー州
(43)公表日	平成31年3月14日(2019.3.14)		0 8 8 5 2、モンマス・ジャンクション
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/025034		、ユーエス・ハイウェイ・1 3 0、2 0 3 1
(87)国際公開番号	WO2017/148595	(74)代理人	100069556
(87)国際公開日	平成29年9月8日(2017.9.8)		弁理士 江崎 光史
審査請求日	令和2年2月25日(2020.2.25)	(74)代理人	100111486
審判番号	不服2022-2119(P2022-2119/J1)		弁理士 鍛冶澤 實
審判請求日	令和4年2月14日(2022.2.14)	(74)代理人	100139527
(31)優先権主張番号	16157868.7		弁理士 上西 克礼
(32)優先日	平成28年2月29日(2016.2.29)	(74)代理人	100164781
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 虎山 一郎
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 セブラノパドールの滴定

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疼痛の治療における使用のための、セブラノパドールを含む薬剤であって、前記セブラノパドールは、

(i) 少なくとも連続して4日間続く第1の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第1の1日用量を投与する前記第1の投与期間、

(i i) 少なくとも連続して2日間続き、前記第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第2の1日用量を投与する前記第2の投与期間、および

(i i i) 少なくとも連続して2日間続き、前記第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第3の1日用量を投与する前記第3の投与期間、

を含む投与計画にしたがって投与され、

セブラノパドールの前記第1の1日用量が、セブラノパドールの前記第2の1日用量よりも少なく、かつ200 μg未満であり、

セブラノパドールの前記第2の1日用量が、セブラノパドールの前記第3の1日用量よりも少ない、

前記薬剤。

【請求項 2】

セブラノパドールの前記第1の1日用量が、セブラノパドールの前記第2の1日用量の

10

20

30～70重量%の範囲内にある、請求項1に記載の薬剤。

【請求項3】

- セブラノパドールの前記第1の1日用量が、10～190 μ gの範囲内にあり、及び/または、
- セブラノパドールの前記第2の1日用量が、110～290 μ gの範囲内にある、請求項1または2に記載の薬剤。

【請求項4】

セブラノパドールの前記第1の1日用量が、セブラノパドールの前記第3の1日用量の5～45重量%の範囲内にあり、セブラノパドールの前記第2の1日用量が、セブラノパドールの前記第3の1日用量の30～70重量%の範囲内にある、請求項1～3のいずれか1項に記載の薬剤。

10

【請求項5】

セブラノパドールの前記第3の1日用量が、310～490 μ gの範囲内にある、請求項1～4のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項6】

前記投与計画が、
(i v)少なくとも連続して2日間続き、前記第3の投与期間の直後に途切れずに続く第4の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第4の1日用量を投与する前記第4の投与期間、をさらに含み、

セブラノパドールの前記第3の1日用量が、セブラノパドールの前記第4の1日用量よりも少ない、請求項1～5のいずれか1項に記載の薬剤。

20

【請求項7】

セブラノパドールの前記第1の1日用量が、セブラノパドールの前記第4の1日用量の5～30重量%の範囲内にあり、セブラノパドールの前記第2の1日用量が、セブラノパドールの前記第4の1日用量の15～50重量%の範囲内にあり、セブラノパドールの前記第3の1日用量が、セブラノパドールの前記第4の1日用量の50～75重量%の範囲内にある、請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】

セブラノパドールの前記第3の1日用量が、510～690 μ gの範囲内にある、請求項6または7に記載の薬剤。

30

【請求項9】

セブラノパドールの前記第1の1日用量、セブラノパドールの前記第2の1日用量、セブラノパドールの前記第3の1日用量、及び/または、セブラノパドールの任意の前記第4の1日用量を、互いに、独立して、経口投与する、請求項1～8のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項10】

セブラノパドールの前記第1の1日用量、セブラノパドールの前記第2の1日用量、セブラノパドールの前記第3の1日用量、及び/または、セブラノパドールの任意の前記第4の1日用量を、互いに、独立して、1日1回(s i d)投与する、請求項1～9のいずれか1項に記載の薬剤。

40

【請求項11】

(i)第1の投与期間、第2の投与期間、前記第3の投与期間、及び/または、任意の前記第4の投与期間、及び/または、任意の前記第5の投与期間、及び/または、任意の前記第6の投与期間、及び/または、任意の前記第7の投与期間が、互いに、独立して、連続して5～7日間続き、または、

(i i)第2の投与期間、前記第3の投与期間、及び/または、任意の前記第4の投与期間、及び/または、任意の前記第5の投与期間、及び/または、任意の前記第6の投与期間、及び/または、任意の前記第7の投与期間が、互いに、独立して、連続して2～4日間続く、請求項1～10のいずれか1項に記載の薬剤。

【請求項12】

50

前記投与計画が、

(i) 少なくとも連続して 日間続く第 1 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 1 の 1 日用量を経口投与する前記第 1 の投与期間、

(i i) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 1 の投与期間の直後に途切れずに続く第 2 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 2 の 1 日用量を経口投与する前記第 2 の投与期間、

(i i i) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 2 の投与期間の直後に途切れずに続く第 3 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 3 の 1 日用量を経口投与する前記第 3 の投与期間、及び

(i v) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 3 の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第 4 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 4 の 1 日用量を経口投与する前記第 4 の投与期間、

10

(v) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 4 の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第 5 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 5 の 1 日用量を経口投与する前記第 5 の投与期間、及び

(v i) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 5 の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第 6 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 6 の 1 日用量を経口投与する前記第 6 の投与期間、及び

(v i i) 少なくとも連続して 日間続き、前記第 6 の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第 7 の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第 7 の 1 日用量を経口投与する前記第 7 の投与期間を含み、以下の要件 A₁ ~ C₃ のいずれかを満たす、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

20

30

40

50

【表 1】

	A ₁	A ₂	A ₁₀	A ₁₂	A ₂₀	A ₂₁
第1の1日用量 [μg]	100± 80	100± 80	100± 50	100± 50	100± 20	100± 20
α [日数]	≥4	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1
第2の1日用量 [μg]	200± 80	200± 80	200± 50	200± 50	200± 20	200± 20
β [日数]	≥3	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1
第3の1日用量 [μg]	400± 80	400± 80	400± 50	400± 50	400± 20	400± 20
γ [日数]	≥3	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1

10

	B ₁	B ₂	B ₁₀	B ₁₂	B ₂₀	B ₂₁
第1の1日用量 [μg]	100± 80	100± 80	100± 50	100± 50	100± 20	100± 20
α [日数]	≥4	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1
第2の1日用量 [μg]	200± 80	200± 80	200± 50	200± 50	200± 20	200± 20
β [日数]	≥3	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1
第3の1日用量 [μg]	400± 80	400± 80	400± 50	400± 50	400± 20	400± 20
γ [日数]	≥3	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1
第4の1日用量 [μg]	600± 80	600± 80	600± 50	600± 50	600± 20	600± 20
δ [日数]	≥3	≥4	≥5	7±3	6±2	6±1

20

	C ₁	C ₂	C ₃
第1の1日用量 [μg]	50±40	50±40	50±40
α [日数]	≥4	≥4	4
第2の1日用量 [μg]	100±80	100±80	100±80
β [日数]	≥2	≥3	3±1
第3の1日用量 [μg]	200±80	200±80	200±80
γ [日数]	≥2	≥3	3±1
第4の1日用量 [μg]	300±80	300±80	300±80
δ [日数]	≥2	≥3	3±1
第5の1日用量 [μg]	400±80	400±80	400±80
ε [日数]	≥2	≥3	3±1
第6の1日用量 [μg]	500±80	500±80	500±80
φ [日数]	≥2	≥3	3±1
第7の1日用量 [μg]	600±80	600±80	600±80
χ [日数]	≥2	≥3	3±1

30

【請求項 13】

前記疼痛が、

- 急性疼痛または慢性疼痛、及び/または、
- 侵害受容性疼痛または神経因性疼痛、及び/または、
- 術後疼痛、癌性疼痛、及び/または、炎症性疼痛である、

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

50

本発明は、鎮痛性セブラノパドールの投与のための投与計画に関する。この投与計画は、所望の鎮痛効果を実現する一方で、副作用の発生率を抑える。

【背景技術】

【0002】

セブラノパドール(トランス-6-フルオロ-4,9-ジヒドロ-N,N-ジメチル-4-フェニル-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3H)-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン)は、鎮痛性ノシセプチン/オルファニンFQペプチド(NOP)であり、オピオイド受容体アゴニストである(WO 2004/043967、WO 2008/040481、WO 2012/016703、WO 2012/016699、WO 2012/016695、WO 2012/016698、WO 2012/016697、WO 2013/007361)。

10

【0003】

セブラノパドールは、静脈投与の後のED₅₀値が0.5~5.6 μg/kgであり、経口投与の後のED₅₀値が25.1 μg/kgである急性および慢性疼痛の幾つかのラットモデルにおいて、非常に強力及び有効な抗侵害受容効果および抗高血圧効果を示す。選択的MOP受容体アゴニストと比較して、セブラノパドールは、急性侵害受容性疼痛よりも、慢性神経因性疼痛のモデルにおいて大きな効果を示した。

【0004】

セブラノパドールの副作用プロファイルを特徴づけるために、ラットを用いて、安全性薬理試験を行った。これらの研究では、CNSおよび呼吸器系内での典型的なオピオイド系副作用に焦点を当てていた。セブラノパドールは、様々な疼痛状態において多様な活性を示し、また、急性侵害受容性、炎症、癌、及び、特に、慢性神経因性疼痛の動物モデルにおいて、非常に強力及び有効である。モルヒネなどのオピオイドとは対照的に、セブラノパドールは、急性侵害受容性疼痛よりも、特に、神経因性の慢性疼痛に対して高い鎮痛効果を示す。加えて、鎮痛を誘発するために必要な用量よりも高用量であっても、セブラノパドールは、運動協調性や呼吸機能のいずれにも影響を与えず、その結果、オピオイドよりも優れた忍容性プロファイルを示す。そのため、セブラノパドールの治療濃度域は、モルヒネよりも大きい(K. Linz et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2014 535-548)。

20

【0005】

セブラノパドールは、忍容性が十分に認められている。しかしながら、治療中に発生した有害事象が、治療の早期中止を招き得ることを、臨床試験は示した。臨床試験で最も頻繁に観察されて報告がされたセブラノパドールの有害事象は、中枢神経系(例えば、眩暈)及び胃腸管(例えば、吐き気や嘔吐)に関連するものである。

30

【0006】

副作用(治療中に発生した有害事象、T E A E)の発生を減少させる様々な概念は、従来技術において公知である。例えば、飲食習慣、薬物製剤、放出動態、及び/または、投与経路を変更することができる。薬物標的化も考慮し得る。さらに、第二の薬物を、関心のある薬物と同時に一緒に、それよりも先に、または、それよりも後に、投与して、その有害な副作用を抑制することができる。

40

【0007】

しかしながら、これらの対応策は、例えば、患者の習慣的な生活様式に対して変化を強要するので、患者による服薬指示の遵守がおろそかになる。さらに、例えば、経口薬から坐薬へと投与形式を変更することは、患者に不快感と不潔感を与えることになると考えられる。その結果、患者による服薬指示の遵守が難しくなってしまう、必要な薬物療法の終了を招くこととなる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、疼痛、好ましくは、慢性疼痛の治療において、セブラノパドールの忍

50

容性を改善して、鎮痛効果、及び、患者による服薬指示の遵守を難しくすることなく、特に、眩暈、吐き気、及び、嘔吐の頻度を減らすことにある。

【0009】

この目的は、特許請求の範囲に記載の趣旨によって実現される。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明の第1の態様は、疼痛の治療における使用のためのセプラノパドールであって、セプラノパドールは、

(i) 少なくとも1日、好ましくは連続して2日間続く第1の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第1の1日用量を投与する前記第1の投与期間、及び

10

(ii) 少なくとも1日、好ましくは連続して2日間続き、前記第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第2の1日用量を投与する前記第2の投与期間、を含む投与計画にしたがって投与され、

セプラノパドールの前記第1の1日用量が、セプラノパドールの前記第2の1日用量よりも少ない。

【0011】

この投与計画は、好ましくは、直後に連続相が途切れずに続く滴定相へと分割される。

【0012】

この滴定相の間、投与したセプラノパドールの1日用量を、時々変更する。好ましくは、変更することなく、すなわち、一定の用量のセプラノパドールを、数日間、例えば、3日間、4日間、5日間、6日間、または、7日間にわたって投与し、及び、その数日間を終えた後に、セプラノパドールの用量を変更し、好ましくは、増やして、その後、変更した用量のセプラノパドールを、さらに数日間、例えば、さらに3日間、さらに4日間、さらに5日間、さらに6日間、または、さらに7日間にわたって投与し、その間もセプラノパドールの用量は一定に保つ。したがって、この滴定相では、一般的には、増量した1日用量を投与するが、連続して増量するまでの期間は、一般的には、1日を超えて続く。

20

【0013】

したがって、この滴定相では、好ましくは、互いに連続して続く投与期間を含む。第1の投与期間での連続する日数(複数可)において、セプラノパドールの第1の1日用量を、毎日、投与するが、第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間での連続する日数(複数可)において、毎日、セプラノパドールの第2の1日用量を投与する。したがって、第1の投与期間と第2の投与期間との間で用量に差異が生じるが、一方では、第1の投与期間において、他方では、第2の投与期間において、投与されるセプラノパドールの1日用量は、互いに独立して一定に維持する。

30

【0014】

好ましくは、この滴定相は、少なくとも2つの投与期間、好ましくは、3つ、または、4つ、または、5つ、または、6つ、または、7つ、または、それ以上の投与期間を含み、その期間内に異なる1日用量のセプラノパドールが、好ましくは、1日1回(sid)好ましくは経口で投与され、その結果、2相計画、3相計画、4相計画、5相計画、6相計画、7相計画及び8相以上の多相計画の各々が得られる。

40

【0015】

投与計画の連続相は、途切れずに滴定相の直後に続く。一般的には、滴定相の最後の投与期間で投与されるセプラノパドールの1日用量は、連続相で連続的及び一定に投与するセプラノパドールの1日用量に相当する。したがって、この点に関して、滴定相での最後の投与期間は特に限定されるものではなく、前述した最後の投与期間の後に、一般的には、セプラノパドールの1日用量をさらに変化させずに連続相が続く。

【0016】

好ましくは、投与計画の滴定相は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、または、少なくとも7日間、より好ましくは、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、

50

少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、または、少なくとも14日間、なおもより好ましくは、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、または、少なくとも21日間を含む。

【発明の効果】

【0017】

驚くべきことに、投与したセプラノパドールの1日用量を漸増（滴定）する投与計画にしたがってセプラノパドール療法を開始すると、セプラノパドールに関連する有害な副作用、特に、眩暈、吐き気、及び、嘔吐などが最小限に抑えられる一方で、治療中の薬剤に対してより優れた忍容性が付与されて、その治療有効性をも維持されることが知られている。好ましくは、セプラノパドールの第1の1日用量は、200 µg未満、例えば、約100 µgであり、第1の投与期間は、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、または、少なくとも7日間にわたって続く。好ましくは、セプラノパドールの第2の1日用量は、約200 µg以上であり、第2の投与期間は、少なくともさらに3日間、少なくともさらに4日間、少なくともさらに5日間、少なくともさらに6日間、または、少なくともさらに7日間にわたって続く。

10

【0018】

驚くべきことに、中枢神経系が関係する眩暈などの特定の有害事象は、本発明による滴定によって最小限に抑えることができる、ことが明らかになった。有害事象に胃腸管が関係している限りは、特に、吐き気、及び、嘔吐に関しても、本発明によるセプラノパドールの滴定は有利である。

20

【0019】

このように、治療中に発生した許容できない有害事象に起因する治療の中断を最小限に抑えることができる。

【0020】

図1～図7は、異なる試験で得た臨床データについて実施をした薬効評価分析の結果を示す。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】腰痛に関する用量設定試験から得た臨床データの薬物動態 - 薬力学モデリングによって規定されたプラセボ補正したセプラノパドール効果の依存性を示す図であり、濃度の関数として表してある。

30

【図2】吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表している。200 µgの1日用量で治療を開始した後に、400 µg（ ）の1日用量にまで増やす臨床試験で観察された、吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示す。ここで観察された有害事象を、400 µgというセプラノパドールの最終用量へと到達する2つの異なる滴定計画についてシミュレートされた確率と比較する。

【図3】吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表している。200 µgの1日用量で治療を開始した後に、400 µgの1日用量にまで増やし、その後、600 µg（ ）の最終1日用量にまで増やす臨床試験で観察された、吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示す。ここで観察された有害事象を、600 µgというセプラノパドールの最終用量へと到達する2つの異なる滴定計画についてシミュレートされた確率と比較する。

40

【図4】異なる用量に関する中断総数を示す。プラセボ（ ）、200 µgのセプラノパドール（ ）、または、400 µgのセプラノパドール（ ）に関する中断総数を示し、各事例において、滴定はせずに、1日1回の投与をしている。これらの中断総数を、400 µgというセプラノパドールの最終用量へと到達する2つの異なる滴定計画についてシミュレートされた結果と比較する。

【図5】異なる用量に関する中断総数を示す。プラセボ（ ）、200 µgのセプラノパドール（ ）、400 µgのセプラノパドール（ ）、または、600 µgのセプラノパ

50

ドール()に関する中断総数を示し、各事例において、滴定はせずに、1日1回の投与をしている。これらの中断総数を、600 µgというセプラノパドールの最終用量へと到達する3つの異なる滴定計画についてシミュレートされた結果と比較する。

【図6】吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表されている。600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。

【図7】異なる用量についての中断総数を示す。600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。

【図8】吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表されている。600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較し、200 µgの1日用量で治療を開始した後に、400 µgの1日用量にまで増やし、その後、600 µgの最終1日用量にまで増やす臨床試験と比較をする。

10

【図9】異なる用量による中断総数を示す。600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較し、200 µgの1日用量で治療を開始した後に、400 µgの1日用量にまで増やし、その後、600 µgの最終1日用量にまで増やす臨床試験と比較をする。

【図10】吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表されている。75 µgの1日用量で治療を開始する投与計画を含めて、600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。

20

【図11】異なる用量による中断総数を示す。75 µgの1日用量で治療を開始する投与計画を含めて、600 µgというセプラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本明細書において、「滴定」とは、所定の投与期間の後に、最適用量となるまでセプラノパドールの用量を変更すること、一般的には、増やす(または減らす)ことを指す。

【0023】

本明細書において、「疼痛の治療」とは、疼痛の改善、疼痛の緩和、または、疼痛の軽減のいずれかのことを指し、疼痛の予防をも含む。

30

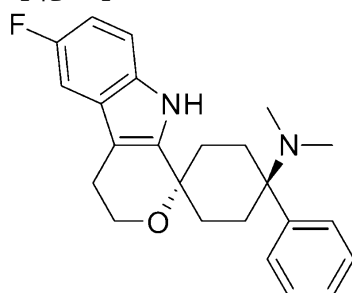
【0024】

本明細書で以下に使用される用語「セプラノパドール」とは、トランス-6-フルオロ-4,9-ジヒドロ-N,N-ジメチル-4-フェニル-スピロ[シクロヘキサン-1,1-(3H)-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン(別名、(1r,4r)-6-フルオロ-N,N-ジメチル-4-フェニル-4,9-ジヒドロ-3H-スピロ[シクロヘキサン-1,1-ピラノ[3,4-b]インドール]-4-アミン)、医薬として許容可能なそれらの塩類、及び、溶媒和物のことを含む、ことを意図している。

40

【0025】

【化1】



50

医薬として許容可能な適切なセブラノパドールの塩類は、塩酸（セブラノパドールHCl）、臭化水素酸、及び、硫酸などの無機塩の塩類、及び、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、酢酸、シュウ酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、マンデル酸、乳酸、クエン酸、グルタミン酸、アセチルサリチル酸、ニコチン酸、アミノ安息香酸、 - リポ酸、馬尿酸、及び、アスパラギン酸などの有機酸の塩類を含む。好ましくは、セブラノパドールは、非塩形態（遊離塩基）で存在する。

【0026】

本明細書において、セブラノパドールの用量は、遊離塩基が関係する。したがって、医薬として許容可能な塩類が代用される場合、その用量は、遊離塩基の等価用量に符合しなければならない。例えば、「200 µg」の用量とは、遊離塩基の200 µg、または、遊離塩基の200 µgに対応する医薬として許容可能な塩または溶媒和物のあらゆる等価用量の量のことを意味する。

10

【0027】

セブラノパドールは、

(i) 少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続く第1の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第1の1日用量を投与する前記第1の投与期間を含む、投与計画にしたがって投与される。

【0028】

好ましい実施形態において、第1の投与期間は、後続のあらゆる投与期間からは独立して、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3~14日間、好ましくは、連続して3~10日間、より好ましくは、連続して3~7日間、最も好ましくは、連続して5~11日間、及び、特に、連続して5~7日間続く。別の好ましい実施形態において、第1の投与期間は、後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2~6日間、より好ましくは、連続して2~5日間、さらにより好ましくは、連続して2~4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

20

【0029】

好ましい実施形態において、セブラノパドールの第1の1日用量は、10~190 µg、より好ましくは、20~180 µg、さらに好ましくは、30~170 µg、さらにより好ましくは、40~160 µg、なおもより好ましくは、50~150 µg、最も好ましくは、60~140 µg、及び、特に、70~130 µgの範囲内にある。別の好ましい実施形態において、セブラノパドールの第1の1日用量は、10~90 µg、より好ましくは、15~85 µg、さらに好ましくは、20~80 µg、さらにより好ましくは、25~75 µg、なおもより好ましくは、30~70 µg、最も好ましくは、35~65 µg、及び、特に、40~60 µgの範囲内にある。セブラノパドールの好ましい第1の1日用量は、約25 µg、約50 µg、約75 µg、約100 µg、及び、約125 µgであるが、これらに限定されない。

30

【0030】

好ましくは、セブラノパドールの第1の1日用量は、「治療量以下」、すなわち、第1の投与期間の第1日目と第2日目の患者の相当数において、プラセボと比較して統計学的に有意な疼痛緩和を示さない量、セブラノパドールの治療的に有効な疼痛の治療用量に満たない量である。

40

【0031】

前述したセブラノパドールの治療的に有効な疼痛の治療用量は、治療される疼痛に応じて変化し得る。臨床データに基づいて、100 µgのセブラノパドールの1日量は、例えば、腰痛の治療に関して、「治療量以下」であると見なすことができる（図1を参照されたい）。

【0032】

好ましくは、第1の投与期間のあらゆる日において、セブラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回（s i d）または1日2回（b i d）とし得るが、1日1回（s i d）の

50

投与が特に好ましい。

【0033】

セブラノパドールの第1の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第1の1日用量を、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

【0034】

セブラノパドールの第1の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

【0035】

好ましい実施形態によれば、

- セブラノパドールの第1の1日用量は、200 μ g未満であり、及び/または
- 第1の投与期間は、少なくとも連続して4日間続く。

【0036】

セブラノパドールは、

(ii) 少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第2の1日用量を投与する前記第2の投与期間を含む、投与計画にしたがって投与される。

【0037】

第2の投与期間は、第1の投与期間の直後に途切れずに続く。したがって、例えば、第1の投与期間が2日間を含み、月曜日に始まる場合には、第1の投与期間は、同じ週の火曜日まで続き、第2の投与期間は、同じ週の水曜日に始まる。

【0038】

好ましい実施形態において、第2の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3~14日間、好ましくは、連続して3~10日間、より好ましくは、連続して3~7日間、最も好ましくは、連続して5~11日間、及び、特に、連続して5~7日間続く。別の好ましい実施形態において、第2の投与期間は、後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2~6日間、より好ましくは、連続して2~5日間、さらにより好ましくは、連続して2~4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

【0039】

好ましい実施形態において、セブラノパドールの第2の1日用量は、110~290 μ g、より好ましくは、120~280 μ g、さらに好ましくは、130~270 μ g、さらにより好ましくは、140~260 μ g、なおもより好ましくは、150~250 μ g、最も好ましくは、160~240 μ g、及び、特に、170~230 μ gの範囲内にある。別の好ましい実施形態において、セブラノパドールの第2の1日用量は、10~190 μ g、より好ましくは、20~180 μ g、さらに好ましくは、30~170 μ g、さらにより好ましくは、40~160 μ g、なおもより好ましくは、50~150 μ g、最も好ましくは、60~140 μ g、及び、特に、70~130 μ gの範囲内にある。セブラノパドールの好ましい第2の1日用量は、約75 μ g、約100 μ g、約125 μ g、約150 μ g、約175 μ g、約200 μ g、約225 μ g、及び、約250 μ gであるが、これらに限定されない。

【0040】

好ましくは、第2の投与期間のあらゆる日において、セブラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)とし得るが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。

【0041】

セブラノパドールの第2の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第2の1日用

10

20

30

40

50

量を、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

【0042】

セプラノパドールの第2の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

【0043】

セプラノパドールの第1の1日用量は、セプラノパドールの第2の1日用量よりも少ない。

10

【0044】

好ましい実施形態において、投与計画は動的であり、すなわち、個々の対象に対して、最適で、医薬として有効な用量に達するまで投与量を順次増加させる。最適用量は個々の対象によって異なり、また、治療される疼痛の種類と程度によって変化する。好ましくは、最適な用量は、患者の知覚において許容可能な副作用を伴う疼痛の有意な改善（最大治療利益）を提供する用量として定義される。この計画は、結果として、眩暈、吐き気、嘔吐などの副作用の発生率または重症度を低くする。

【0045】

好ましくは、対象は、疼痛改善の達成、それに、セプラノパドールの現在の用量に起因する副作用の発生についてモニターを受ける。一方で、所望の疼痛の軽減、及び、他方で、有害事象の評価に応じて、対象は、セプラノパドールの用量を、

20

- さらに増やす（次の滴定工程で増やす）
- 現在のレベルを維持する（さらなる滴定工程を行わない）、または、
- 減らす（次の滴定工程で減らす）、のいずれにするかを定める。

【0046】

好ましくは、滴定相の間において、第1の投与期間は、セプラノパドールを、1日1回（s i d）、第1（当初）の1日用量で投与する。前述した第1の投与期間の後に、第2の投与期間では、セプラノパドールを、1日1回（s i d）、定量の第2の1日用量で投与し、ここで、セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第1の1日用量よりも多くしておく。

30

【0047】

好ましくは、セプラノパドールの第1の1日用量は、セプラノパドールの第2の1日用量の10～90重量%、より好ましくは、20～80重量%、さらにより好ましくは、30～70重量%、最も好ましくは、40～60重量%の範囲内である。

【0048】

好ましい実施形態において、セプラノパドールの第1の1日用量：セプラノパドールの第2の1日用量の比率（[μg] ± 5%：[μg] ± 5%）は、

【0049】

【表1】

25:50	25:75	25:100	25:125	25:150	25:175	25:200	25:225	25:250
25:275	25:300	50:75	50:100	50:125	50:150	50:175	50:200	50:225
50:250	50:275	50:300	75:100	75:125	75:150	75:175	75:200	75:225
75:250	75:275	75:300	100:125	100:150	100:175	100:200	100:225	100:250
100:275	100:300	125:150	125:175	125:200	125:225	125:250	125:275	125:300
150:175	150:200	150:225	150:250	150:275	150:300	175:200	175:225	175:250
175:275	175:300	200:225	200:250	200:275	200:300	225:250	225:275	225:300
250:275	250:300	275:300						

40

からなる群から選択され、好ましくは、上記した各々の好ましい実施形態にしたがって、好ましくは、第1の投与期間ならびに第2の投与期間は、各々、少なくとも連続して3

50

日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3～14日間、好ましくは、連続して3～10日間、より好ましくは、連続して3～7日間、最も好ましくは、連続して5～11日間、及び、特に、連続して5～7日間続く。

【0050】

例えば、第1の1日用量：第2の1日用量 = 100 : 200の比率とは、第1の投与期間の各日において投与されるセプラノパドールの第1の1日用量が、100 μ gの \pm 5%、すなわち、95 μ g～105 μ gの範囲にあることを意味し、また、第2の投与期間の各日において投与されるセプラノパドールの第2の1日用量が、200 μ gの \pm 5%、すなわち、190 μ g～210 μ gの範囲にあることを意味する。

10

【0051】

前述した第2の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セプラノパドールの投与を、セプラノパドールの第2の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。これらの状況下で、第2の投与期間において投与したセプラノパドールの投与量がさらに増えて(または、減って)いないという事実をもってして、滴定相は終了する。

【0052】

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、2相(連続する2つの投与期間)である。好ましくは、前述した2相の投与計画は、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、または、少なくとも14日間を含み、第1の投与期間でのセプラノパドールの第1の1日用量は、50 μ g \pm 5%～150 μ g \pm 5%の範囲内にあり、好ましくは、1日1回(s i d)経口投与され、および、第2の投与期間でのセプラノパドールの第2の1日用量は、150 μ g \pm 5%～250 μ g \pm 5%の範囲内にあり、好ましくは、1日1回(s i d)経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、または、3～7日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始する。

20

【0053】

あるいは、前述した第2の投与期間の後に、滴定相を継続してもよく、すなわち、セプラノパドールを、第3の投与期間で用いる第3の1日用量で投与し、ここで、第3の1日用量は、第2の1日用量よりも多くしておく。

30

【0054】

それ故に、好ましい実施形態において、セプラノパドールは、(i i i)少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第3の1日用量を投与する前記第3の投与期間を含み、

セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第3の1日用量よりも少ない、投与計画にしたがって投与される。

【0055】

第3の投与期間は、第2の投与期間の直後に途切れずに続く。

40

【0056】

好ましい実施形態において、第3の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3～14日間、好ましくは、連続して3～10日間、より好ましくは、連続して3～7日間、最も好ましくは、連続して5～11日間、及び、特に、連続して5～7日間続く。別の好ましい実施形態において、第3の投与期間は、後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2～6日間、より好ましくは、連続して2～5日間、さらにより好ましくは、連続して2～4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

50

【 0 0 5 7 】

好ましい実施形態において、セプラノパドールの第3の1日用量は、310～490 μg、より好ましくは、320～480 μg、さらにより好ましくは、330～470 μg、さらにより好ましくは、340～460 μg、なおもより好ましくは、350～450 μg、最も好ましくは、360～440 μg、及び、特に、370～430 μgの範囲内にある。別の好ましい実施形態において、セプラノパドールの第3の1日用量は、110～290 μg、より好ましくは、120～280 μg、さらにより好ましくは、130～270 μg、さらにより好ましくは、140～260 μg、なおもより好ましくは、150～250 μg、最も好ましくは、160～240 μg、及び、特に、170～230 μgの範囲内にある。セプラノパドールの好ましい第3の1日用量は、約150 μg、約175 μg、約200 μg、約225 μg、約250 μg、約275 μg、約300 μg、約325 μg、約350 μg、約375 μg、約400 μg、約425 μg、及び、約450 μgであるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 5 8 】

好ましくは、第3の投与期間のあらゆる日において、セプラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)とし得るが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。

【 0 0 5 9 】

セプラノパドールの第3の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第3の1日用量は、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

20

【 0 0 6 0 】

セプラノパドールの第3の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

【 0 0 6 1 】

第3の投与期間をさらに含む投与計画にしたがってセプラノパドールを投与する場合、セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第3の1日用量よりも少ない。

【 0 0 6 2 】

好ましくは、

- セプラノパドールの第1の1日用量は、セプラノパドールの第3の1日用量の5～45重量%、より好ましくは、10～40重量%、さらにより好ましくは、15～35重量%、最も好ましくは、20～30重量%の範囲内にあり、及び/または、
- セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第3の1日用量の30～70重量%、より好ましくは、35～65重量%、さらにより好ましくは、40～60重量%、最も好ましくは、45～55重量%の範囲内にある。

30

【 0 0 6 3 】

好ましい実施形態において、セプラノパドールの第1の1日用量：セプラノパドールの第2の1日用量：セプラノパドールの第3の1日用量の比率([μ g] ± 5 % : [μ g] ± 5 % : [μ g] ± 5 %)は、

40

【 0 0 6 4 】

【表 2】

25:50:75	25:50:100	25:50:125	25:50:150	25:50:175	25:50:200
25:50:225	25:50:250	25:50:275	25:50:300	25:50:350	25:50:350
25:50:375	25:50:400	25:50:425	25:50:450	25:50:475	25:50:500
25:75:100	25:75:125	25:75:150	25:75:175	25:75:200	25:75:225
25:75:250	25:75:275	25:75:300	25:75:325	25:75:350	25:75:375
25:75:400	25:75:425	25:75:450	25:75:475	25:75:500	25:100:125
25:100:150	25:100:175	25:100:200	25:100:225	25:100:250	25:100:275
25:100:300	25:100:325	25:100:350	25:100:375	25:100:400	25:100:425
25:100:450	25:100:475	25:100:500	25:125:150	25:125:175	25:125:200
25:125:225	25:125:250	25:125:275	25:125:300	25:125:325	25:125:350
25:125:375	25:125:400	25:125:425	25:125:450	25:125:475	25:125:500
25:150:175	25:150:200	25:150:225	25:150:250	25:150:275	25:150:300
25:150:325	25:150:350	25:150:375	25:150:400	25:150:425	25:150:450
25:150:475	25:150:500	25:175:200	25:175:225	25:175:250	25:175:275
25:175:300	25:175:325	25:175:350	25:175:375	25:175:400	25:175:425
25:175:450	25:175:475	25:175:500	25:200:225	25:200:250	25:200:275
25:200:300	25:200:325	25:200:350	25:200:375	25:200:400	25:200:425
25:200:450	25:200:475	25:200:500	25:225:250	25:225:275	25:225:300
25:225:325	25:225:350	25:225:375	25:225:400	25:225:425	25:225:450
25:225:475	25:225:500	25:250:275	25:250:300	25:250:325	25:250:350
25:250:375	25:250:400	25:250:425	25:250:450	25:250:475	25:250:500
25:275:300	25:275:325	25:275:350	25:275:375	25:275:400	25:275:425
25:275:450	25:275:475	25:275:500	25:300:325	25:300:350	25:300:375
25:300:400	25:300:425	25:300:450	25:300:475	25:300:500	

10

20

50:75:100	50:75:125	50:75:150	50:75:175	50:75:200	50:75:225
50:75:250	50:75:275	50:75:300	50:75:325	50:75:350	50:75:375
50:75:400	50:75:425	50:75:450	50:75:475	50:75:500	50:100:125
50:100:150	50:100:175	50:100:200	50:100:225	50:100:250	50:100:275
50:100:300	50:100:325	50:100:350	50:100:375	50:100:400	50:100:425
50:100:450	50:100:475	50:100:500	50:125:150	50:125:175	50:125:200
50:125:225	50:125:250	50:125:275	50:125:300	50:125:325	50:125:350
50:125:375	50:125:400	50:125:425	50:125:450	50:125:475	50:125:500
50:150:175	50:150:200	50:150:225	50:150:250	50:150:275	50:150:300
50:150:325	50:150:350	50:150:375	50:150:400	50:150:425	50:150:450
50:150:475	50:150:500	50:175:200	50:175:225	50:175:250	50:175:275

30

40

50

50:175:300	50:175:325	50:175:350	50:175:375	50:175:400	50:175:425
50:175:450	50:175:475	50:175:500	50:200:225	50:200:250	50:200:275
50:200:300	50:200:325	50:200:350	50:200:375	50:200:400	50:200:425
50:200:450	50:200:475	50:200:500	50:225:250	50:225:275	50:225:300
50:225:325	50:225:350	50:225:375	50:225:400	50:225:425	50:225:450
50:225:475	50:225:500	50:250:275	50:250:300	50:250:325	50:250:350
50:250:375	50:250:400	50:250:425	50:250:450	50:250:475	50:250:500
50:275:300	50:275:325	50:275:350	50:275:375	50:275:400	50:275:425
50:275:450	50:275:475	50:275:500	50:300:325	50:300:350	50:300:375
50:300:400	50:300:425	50:300:450	50:300:475	50:300:500	

10

75:100:125	75:100:150	75:100:175	75:100:200	75:100:225	75:100:250
75:100:275	75:100:300	75:100:325	75:100:350	75:100:375	75:100:400
75:100:425	75:100:450	75:100:475	75:100:500	75:125:150	75:125:175
75:125:200	75:125:225	75:125:250	75:125:275	75:125:300	75:125:325
75:125:350	75:125:375	75:125:400	75:125:425	75:125:450	75:125:475
75:125:500	75:150:175	75:150:200	75:150:225	75:150:250	75:150:275
75:150:300	75:150:325	75:150:350	75:150:375	75:150:400	75:150:425
75:150:450	75:150:475	75:150:500	75:175:200	75:175:225	75:175:250
75:175:275	75:175:300	75:175:325	75:175:350	75:175:375	75:175:400
75:175:425	75:175:450	75:175:475	75:175:500	75:200:225	75:200:250
75:200:275	75:200:300	75:200:325	75:200:350	75:200:375	75:200:400
75:200:425	75:200:450	75:200:475	75:200:500	75:225:250	75:225:275
75:225:300	75:225:325	75:225:350	75:225:375	75:225:400	75:225:425
75:225:450	75:225:475	75:225:500	75:250:275	75:250:300	75:250:325
75:250:350	75:250:375	75:250:400	75:250:425	75:250:450	75:250:475
75:250:500	75:275:300	75:275:325	75:275:350	75:275:375	75:275:400
75:275:425	75:275:450	75:275:475	75:275:500	75:300:325	75:300:350
75:300:375	75:300:400	75:300:425	75:300:450	75:300:475	75:300:500

20

100:125:150	100:125:175	100:125:200	100:125:225	100:125:250	100:125:275
100:125:300	100:125:325	100:125:350	100:125:375	100:125:400	100:125:425
100:125:450	100:125:475	100:125:500	100:150:175	100:150:200	100:150:225
100:150:250	100:150:275	100:150:300	100:150:325	100:150:350	100:150:375
100:150:400	100:150:425	100:150:450	100:150:475	100:150:500	100:175:200
100:175:225	100:175:250	100:175:275	100:175:300	100:175:325	100:175:350
100:175:375	100:175:400	100:175:425	100:175:450	100:175:475	100:175:500
100:200:225	100:200:250	100:200:275	100:200:300	100:200:325	100:200:350
100:200:375	100:200:400	100:200:425	100:200:450	100:200:475	100:200:500
100:225:250	100:225:275	100:225:300	100:225:325	100:225:350	100:225:375
100:225:400	100:225:425	100:225:450	100:225:475	100:225:500	100:250:275

30

40

50

100:250:300	100:250:325	100:250:350	100:250:375	100:250:400	100:250:425
100:250:450	100:250:475	100:250:500	100:275:300	100:275:325	100:275:350
100:275:375	100:275:400	100:275:425	100:275:450	100:275:475	100:275:500
100:300:325	100:300:350	100:300:375	100:300:400	100:300:425	100:300:450
100:300:475	100:300:500				

125:150:175	125:150:200	125:150:225	125:150:250	125:150:275	125:150:300
125:150:325	125:150:350	125:150:375	125:150:400	125:150:425	125:150:450
125:150:475	125:150:500	125:175:200	125:175:225	125:175:250	125:175:275
125:175:300	125:175:325	125:175:350	125:175:375	125:175:400	125:175:425
125:175:450	125:175:475	125:175:500	125:200:225	125:200:250	125:200:275
125:200:300	125:200:325	125:200:350	125:200:375	125:200:400	125:200:425
125:200:450	125:200:475	125:200:500	125:225:250	125:225:275	125:225:300
125:225:325	125:225:350	125:225:375	125:225:400	125:225:425	125:225:450
125:225:475	125:225:500	125:250:275	125:250:300	125:250:325	125:250:350
125:250:375	125:250:400	125:250:425	125:250:450	125:250:475	125:250:500
125:275:300	125:275:325	125:275:350	125:275:375	125:275:400	125:275:425
125:275:450	125:275:475	125:275:500	125:300:325	125:300:350	125:300:375
125:300:400	125:300:425	125:300:450	125:300:475	125:300:500	

10

20

150:175:200	150:175:225	150:175:250	150:175:275	150:175:300	150:175:325
150:175:350	150:175:375	150:175:400	150:175:425	150:175:450	150:175:475
150:175:500	150:200:225	150:200:250	150:200:275	150:200:300	150:200:325
150:200:350	150:200:375	150:200:400	150:200:425	150:200:450	150:200:475
150:200:500	150:225:250	150:225:275	150:225:300	150:225:325	150:225:350
150:225:375	150:225:400	150:225:425	150:225:450	150:225:475	150:225:500
150:250:275	150:250:300	150:250:325	150:250:350	150:250:375	150:250:400
150:250:425	150:250:450	150:250:475	150:250:500	150:275:300	150:275:325
150:275:350	150:275:375	150:275:400	150:275:425	150:275:450	150:275:475
150:275:500	150:300:325	150:300:350	150:300:375	150:300:400	150:300:425
150:300:450	150:300:475	150:300:500			

30

175:200:225	175:200:250	175:200:275	175:200:300	175:200:325	175:200:350
175:200:375	175:200:400	175:200:425	175:200:450	175:200:475	175:200:500
175:225:250	175:225:275	175:225:300	175:225:325	175:225:350	175:225:375
175:225:400	175:225:425	175:225:450	175:225:475	175:225:500	175:250:275
175:250:300	175:250:325	175:250:350	175:250:375	175:250:400	175:250:425
175:250:450	175:250:475	175:250:500	175:275:300	175:275:325	175:275:350
175:275:375	175:275:400	175:275:425	175:275:450	175:275:475	175:275:500
175:300:325	175:300:350	175:300:375	175:300:400	175:300:425	175:300:450
175:300:475	175:300:500				

40

【 0 0 6 5 】

からなる群から選択され、好ましくは、上記した各々の好ましい実施形態にしたがって、好ましくは、第1の投与期間ならびに第2の投与期間ならびに第3の投与期間は、各々、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3～14日間、好ましくは、連続して3～10日間、より好ましくは、連続して3～7日間、最も好ましくは、連続して5～11日間、及び、特に、連続して5～7日間続く。

【 0 0 6 6 】

前述した第3の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セブラノパドー

50

ルの投与を、セブラノパドールの第3の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。

【0067】

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、3相（連続する3つの投与期間）である。好ましくは、前述した3相の投与計画は、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、または、少なくとも21日間を含み、第1の投与期間でのセブラノパドールの第1の1日用量は、 $50\mu\text{g} \pm 5\% \sim 150\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与され、第2の投与期間でのセブラノパドールの第2の1日用量は、 $150\mu\text{g} \pm 5\% \sim 250\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与され、及び、第3の投与期間でのセブラノパドールの第3の1日用量は、 $350\mu\text{g} \pm 5\% \sim 450\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセブラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始し、及び、第3の投与期間は、第2の投与期間でセブラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始する。

【0068】

あるいは、前述した第3の投与期間の後に、滴定相を継続してもよく、すなわち、第4の投与期間でのセブラノパドールの第4の1日用量で、セブラノパドールを投与してもよい。この段階で、セブラノパドールの第4の1日用量は、各々の対象での必要に応じて、さらに増減してもよい。

【0069】

それ故に、好ましい実施形態において、セブラノパドールは、上記した第3の投与期間を含み、及び

（i v）少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第3の投与期間の直後に途切れずに続く第4の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第4の1日用量を投与する前記第4の投与期間をさらに含み、

セブラノパドールの第3の1日用量は、セブラノパドールの第4の1日用量よりも少ない、投与計画にしたがって投与される。

【0070】

第4の投与期間をさらに含む投与計画にしたがってセブラノパドールを投与する場合、第4の投与期間は、第3の投与期間の直後に途切れずに続く。

【0071】

好ましい実施形態において、第4の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3～14日間、好ましくは、連続して3～10日間、より好ましくは、連続して3～7日間、最も好ましくは、連続して5～11日間、及び、特に、連続して5～7日間続く。別の好ましい実施形態において、第4の投与期間は、後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2～6日間、より好ましくは、連続して2～5日間、さらにより好ましくは、連続して2～4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

【0072】

好ましい実施形態において、セブラノパドールの第4の1日用量は、 $510 \sim 690\mu\text{g}$ 、より好ましくは、 $520 \sim 680\mu\text{g}$ 、さらにより好ましくは、 $530 \sim 670\mu\text{g}$ 、さらにより好ましくは、 $540 \sim 660\mu\text{g}$ 、なおもより好ましくは、 $550 \sim 650\mu\text{g}$ 、最も好ましくは、 $560 \sim 640\mu\text{g}$ 、及び、特に、 $570 \sim 630\mu\text{g}$ の範囲内にある。別の好ましい実施形態において、セブラノパドールの第4の1日用量は、 $210 \sim 3$

10

20

30

40

50

90 μg 、より好ましくは、220 ~ 380 μg 、さらに好ましくは、230 ~ 370 μg 、さらにより好ましくは、240 ~ 360 μg 、なおもより好ましくは、250 ~ 350 μg 、最も好ましくは、260 ~ 340 μg 、及び、特に、270 ~ 330 μg の範囲内にある。セプラノパドールの好ましい第4の1日用量は、約250 μg 、約275 μg 、約300 μg 、約325 μg 、約350 μg 、約375 μg 、約400 μg 、約425 μg 、約450 μg 、約475 μg 、約500 μg 、約525 μg 、約550 μg 、約575 μg 、約600 μg 、約625 μg 、及び約650 μg であるが、これらに限定されない。

【0073】

好ましくは、第4の投与期間のあらゆる日において、セプラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回 (s i d) または1日2回 (b i d) とし得るが、1日1回 (s i d) の投与が特に好ましい。

10

【0074】

セプラノパドールの第4の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第4の1日用量は、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

【0075】

セプラノパドールの第4の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

20

【0076】

セプラノパドールの第3の1日用量は、セプラノパドールの第4の1日用量よりも少ない。

【0077】

好ましくは、

- セプラノパドールの第1の1日用量は、セプラノパドールの第4の1日用量の5 ~ 30重量%、より好ましくは、10 ~ 25重量%、さらにより好ましくは、15 ~ 20重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第4の1日用量の15 ~ 50重量%、より好ましくは、20 ~ 45重量%、さらにより好ましくは、25 ~ 40重量%、最も好ましくは、30 ~ 35重量%の範囲内にあり、及び/または、

30

- セプラノパドールの第3の1日用量は、セプラノパドールの第4の1日用量の50 ~ 75重量%、より好ましくは、55 ~ 80重量%、さらにより好ましくは、60 ~ 75重量%、最も好ましくは、65 ~ 70重量%の範囲内にある。

【0078】

前述した第4の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セプラノパドールの投与を、セプラノパドールの第4の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。

【0079】

40

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、4相(連続する4つの投与期間)である。好ましくは、前述した4相の投与計画は、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも26日間、少なくとも27日間、または、少なくとも28日間を含み、第1の投与期間でのセプラノパドールの第1の1日用量は、50 $\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ 150 $\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回 (s i d) 経口投与し、第2の投与期間でのセプラノ

50

パドールの第2の1日用量は、 $150 \mu\text{g} \pm 5\% \sim 250 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回(s i d)経口投与し、第3の投与期間でのセプラノパドールの第3の1日用量は、 $350 \mu\text{g} \pm 5\% \sim 450 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回(s i d)経口投与し、及び、第4の投与期間でのセプラノパドールの第4の1日用量は、 $550 \mu\text{g} \pm 5\% \sim 650 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回(s i d)経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始し、第3の投与期間は、第2の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始し、及び、第4の投与期間は、第3の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の3～9日目、より好ましくは、4～8日目、さらにより好ましくは、5～7日目に開始する。

10

【0080】

あるいは、前述した第4の投与期間の後に、滴定相を継続してもよく、すなわち、第5の投与期間でのセプラノパドールの第5の1日用量で、セプラノパドールを投与してもよい。この段階で、セプラノパドールの第5の1日用量は、各々の対象での必要に応じて、さらに増減してもよい。

【0081】

それ故に、好ましい実施形態において、セプラノパドールは、上記した好ましい第4の投与期間を含み、さらに

20

(i v)少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第4の投与期間の直後に途切れずに続く第5の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第5の1日用量を投与する前記第5の投与期間をさらに含み、

セプラノパドールの第4の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量よりも少ない、投与計画にしたがって投与される。

【0082】

第5の投与期間は、第4の投与期間の直後に途切れずに続く。

【0083】

好ましい実施形態において、第5の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2～6日間、より好ましくは、連続して2～5日間、さらにより好ましくは、連続して2～4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

30

【0084】

好ましくは、セプラノパドールの第5の1日用量は、 $310 \sim 490 \mu\text{g}$ 、より好ましくは、 $320 \sim 480 \mu\text{g}$ 、さらに好ましくは、 $330 \sim 470 \mu\text{g}$ 、さらにより好ましくは、 $340 \sim 460 \mu\text{g}$ 、なおもより好ましくは、 $350 \sim 450 \mu\text{g}$ 、最も好ましくは、 $360 \sim 440 \mu\text{g}$ 、及び、特に、 $370 \sim 430 \mu\text{g}$ の範囲内にある。セプラノパドールの好ましい第5の1日用量は、約 $350 \mu\text{g}$ 、約 $375 \mu\text{g}$ 、約 $400 \mu\text{g}$ 、約 $425 \mu\text{g}$ 、及び、約 $450 \mu\text{g}$ であるが、これらに限定されない。

【0085】

好ましくは、第5の投与期間のあらゆる日において、セプラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)とし得るが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。

40

【0086】

セプラノパドールの第5の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第5の1日用量を、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

【0087】

セプラノパドールの第5の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投

50

与が最も好ましい。

【0088】

第5の投与期間をさらに含む投与計画にしたがってセプラノパドールを投与する場合、セプラノパドールの第4の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量よりも少ない。

【0089】

好ましくは、

- セプラノパドールの第1の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量の5.0~20重量%、より好ましくは、7.5~17.5重量%、さらにより好ましくは、10~15重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第2の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量の7.5~45重量%、より好ましくは、10~40重量%、さらにより好ましくは、15~35重量%、最も好ましくは、20~30重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第3の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量の30~70重量%、より好ましくは、35~65重量%、さらにより好ましくは、40~60重量%、最も好ましくは、45~55重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第4の1日用量は、セプラノパドールの第5の1日用量の55~95重量%、より好ましくは、60~90重量%、さらにより好ましくは、65~85重量%、最も好ましくは、70~80重量%の範囲内にある。

【0090】

前述した第5の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セプラノパドールの投与を、セプラノパドールの第5の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。

【0091】

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、5相（連続する5つの投与期間）である。好ましくは、前述した5相の投与計画は、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも26日間、少なくとも27日間、または、少なくとも28日間を含み、第1の投与期間でのセプラノパドールの第1の1日用量は、 $25\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ $75\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第2の投与期間でのセプラノパドールの第2の1日用量は、 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ $150\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第3の投与期間でのセプラノパドールの第3の1日用量は、 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ $250\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第4の投与期間でのセプラノパドールの第4の1日用量は、 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ $350\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、及び、第5の投与期間でのセプラノパドールの第5の1日用量は、 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ ~ $450\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2~4日目、より好ましくは、3日目に開始し、第3の投与期間は、第2の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2~4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第4の投与期間は、第3の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2~4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第5の投与期間は、第4の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2~4日目、より好ましくは、3日目に開始する。

【0092】

あるいは、前述した第5の投与期間の後に、滴定相を継続してもよく、すなわち、第6の投与期間でのセプラノパドールの第6の1日用量で、セプラノパドールを投与してもよ

い。この段階で、セブラノパドールの第6の1日用量は、各々の対象での必要に応じて、さらに増減してもよい。

【0093】

それ故に、好ましい実施形態において、セブラノパドールは、上記した好ましい第5の投与期間を含み、さらに

(i v) 少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第5の投与期間の直後に途切れずに続く第6の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第6の1日用量を投与する前記第6の投与期間をさらに含み、

セブラノパドールの第5の1日用量は、セブラノパドールの第6の1日用量よりも少ない、投与計画にしたがって投与される。

10

【0094】

第6の投与期間は、第5の投与期間の直後に途切れずに続く。

【0095】

好ましくは、第6の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2～6日間、より好ましくは、連続して2～5日間、さらにより好ましくは、連続して2～4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

【0096】

好ましくは、セブラノパドールの第6の1日用量は、410～590 μg、より好ましくは、420～580 μg、さらに好ましくは、430～570 μg、さらにより好ましくは、440～560 μg、なおもより好ましくは、450～550 μg、最も好ましくは、460～540 μg、及び、特に、470～530 μgの範囲内にある。セブラノパドールの好ましい第6の1日用量は、約450 μg、約475 μg、約500 μg、約525 μg、及び、約550 μgであるが、これらに限定されない。

20

【0097】

好ましくは、第6の投与期間のあらゆる日において、セブラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)とし得るが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。

【0098】

セブラノパドールの第6の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第6の1日用量を、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

30

【0099】

セブラノパドールの第6の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

【0100】

第6の投与期間をさらに含む投与計画にしたがってセブラノパドールを投与する場合、セブラノパドールの第5の1日用量は、セブラノパドールの第6の1日用量よりも少ない。

【0101】

好ましくは、

- セブラノパドールの第1の1日用量は、セブラノパドールの第6の1日用量の2.5～17.5重量%、より好ましくは、5.0～15重量%、さらにより好ましくは、7.5～12.5重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第2の1日用量は、セブラノパドールの第6の1日用量の10～30重量%、より好ましくは、12.5～27.5重量%、さらにより好ましくは、15～25重量%、最も好ましくは、17.5～22.5重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第3の1日用量は、セブラノパドールの第6の1日用量の20～60重量%、より好ましくは、25～55重量%、さらにより好ましくは、30～50

40

50

重量%、最も好ましくは、35～45重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第4の1日用量は、セプラノパドールの第6の1日用量の40～80重量%、より好ましくは、45～75重量%、さらにより好ましくは、50～70重量%、最も好ましくは、55～65重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの第5の1日用量は、セプラノパドールの第6の1日用量の60～97.5重量%、より好ましくは、65～95重量%、さらにより好ましくは、70～90重量%、最も好ましくは、75～85重量%の範囲内にある。

【0102】

前述した第6の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セプラノパドールの投与を、セプラノパドールの第6の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。

10

【0103】

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、6相（連続する6つの投与期間）である。好ましくは、前述した6相の投与計画は、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも26日間、少なくとも27日間、または、少なくとも28日間を含み、第1の投与期間でのセプラノパドールの第1の1日用量は、 $25 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $75 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与され、第2の投与期間でのセプラノパドールの第2の1日用量は、 $50 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $150 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第3の投与期間でのセプラノパドールの第3の1日用量は、 $150 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $250 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第4の投与期間でのセプラノパドールの第4の1日用量は、 $250 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $350 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、第5の投与期間でのセプラノパドールの第5の1日用量は、 $350 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $450 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与し、及び、第6の投与期間でのセプラノパドールの第6の1日用量は、 $450 \mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $550 \mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（sid）経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、第3の投与期間は、第2の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第4の投与期間は、第3の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第5の投与期間は、第4の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第6の投与期間は、第5の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始する。

20

30

【0104】

あるいは、前述した第6の投与期間の後に、滴定相を継続してもよく、すなわち、第7の投与期間でのセプラノパドールの第7の1日用量で、セプラノパドールを投与してもよい。この段階で、セプラノパドールの第7の1日用量は、各々の対象での必要に応じて、さらに増減してもよい。

40

【0105】

それ故に、好ましい実施形態において、セプラノパドールは、上記した好ましい第6の投与期間を含み、さらに（iv）少なくとも1日間、好ましくは、少なくとも連続して2日間続き、第6の投与期間の直後に途切れずに続く第7の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第7の1日用量を投与する前記第7の投与期間をさらに含み、

50

セブラノパドールの第6の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量よりも少ない、投与計画にしたがって投与される。

【0106】

第7の投与期間は、第6の投与期間の直後に途切れずに続く。

【0107】

好ましくは、第7の投与期間は、先行または後続のあらゆる投与期間からは独立して、連続して2～6日間、より好ましくは、連続して2～5日間、さらにより好ましくは、連続して2～4日間、なおもより好ましくは、連続して3日間続く。

【0108】

好ましくは、セブラノパドールの第7の1日用量は、510～690 μg、より好ましくは、520～680 μg、さらに好ましくは、530～670 μg、さらにより好ましくは、540～660 μg、なおもより好ましくは、550～650 μg、最も好ましくは、560～640 μg、及び、特に、570～630 μgの範囲内にある。セブラノパドールの好ましい第7の1日用量は、約550 μg、約575 μg、約600 μg、約625 μg、及び、約650 μgであるが、これらに限定されない。

10

【0109】

好ましくは、第7の投与期間のあらゆる日において、セブラノパドールを同じ頻度で投与し、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)とし得るが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。

【0110】

セブラノパドールの第7の1日用量を、1日2回投与する場合、前述した第7の1日用量を、好ましくは、概ね同じ大きさ、または、正確に同じ大きさの2つの部分に分割し、一方の部分、日中、例えば、午前中に投与し、そして、他方の部分を、同日中であるが数時間後、好ましくは、約12時間後に、例えば、夜間に投与する。

20

【0111】

セブラノパドールの第7の1日用量は、経口的、頬側、舌下、経粘膜、腰椎内、腹腔内、経皮、静脈内、筋肉内、臀裂内、皮内、または、皮下に投与し得るものであり、経口投与が最も好ましい。

【0112】

第7の投与期間をさらに含む投与計画にしたがってセブラノパドールを投与する場合、セブラノパドールの第6の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量よりも少ない。

30

【0113】

好ましくは、

- セブラノパドールの第1の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の4.0～12重量%、より好ましくは、5.0～11重量%、さらにより好ましくは、6.0～10重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第2の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の9.0～26重量%、より好ましくは、11～24重量%、さらにより好ましくは、13～22重量%、最も好ましくは、15～20重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第3の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の15～50重量%、より好ましくは、20～45重量%、さらにより好ましくは、25～40重量%、最も好ましくは、30～35重量%の範囲内にあり、及び/または、

40

- セブラノパドールの第4の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の30～70重量%、より好ましくは、35～65重量%、さらにより好ましくは、40～60重量%、最も好ましくは、45～55重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第5の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の50～85重量%、より好ましくは、55～80重量%、さらにより好ましくは、60～75重量%、最も好ましくは、65～70重量%の範囲内にあり、及び/または、

- セブラノパドールの第6の1日用量は、セブラノパドールの第7の1日用量の65～97.5重量%、より好ましくは、70～95重量%、さらにより好ましくは、75～

50

90重量%、最も好ましくは、80～85重量%の範囲内にある。

【0114】

前述した第7の投与期間の後に、滴定相を終了してもよく、すなわち、セプラノパドールの投与を、セプラノパドールの第7の1日用量で継続して、それにより、連続相を開始してもよい。

【0115】

したがって、好ましい実施形態において、投与計画は、7相（連続する7つの投与期間）である。好ましくは、前述した7相の投与計画は、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、少なくとも8日間、少なくとも9日間、少なくとも10日間、少なくとも11日間、少なくとも12日間、少なくとも13日間、少なくとも14日間、少なくとも15日間、少なくとも16日間、少なくとも17日間、少なくとも18日間、少なくとも19日間、少なくとも20日間、少なくとも21日間、少なくとも22日間、少なくとも23日間、少なくとも24日間、少なくとも25日間、少なくとも26日間、少なくとも27日間、または、少なくとも28日間を含み、第1の投与期間でのセプラノパドールの第1の1日用量は、 $25\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $75\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、第2の投与期間でのセプラノパドールの第2の1日用量は、 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $150\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、第3の投与期間でのセプラノパドールの第3の1日用量は、 $150\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $250\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、第4の投与期間でのセプラノパドールの第4の1日用量は、 $250\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $350\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、第5の投与期間でのセプラノパドールの第5の1日用量は、 $350\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $450\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、及び、第6の投与期間でのセプラノパドールの第6の1日用量は、 $450\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $550\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与し、及び、第7の投与期間でのセプラノパドールの第7の1日用量は、 $550\mu\text{g} \pm 5\%$ ～ $650\mu\text{g} \pm 5\%$ の範囲内にあり、好ましくは、1日1回（s i d）経口投与する。好ましくは、第2の投与期間は、第1の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、第3の投与期間は、第2の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第4の投与期間は、第3の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第5の投与期間は、第4の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第6の投与期間は、第5の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始し、及び、第7の投与期間は、第6の投与期間でセプラノパドールの投与を開始した後の2～4日目、より好ましくは、3日目に開始する。

【0116】

好ましい実施形態において、セプラノパドールの第1の1日用量、セプラノパドールの第2の1日用量、セプラノパドールの任意の第3の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第4の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第5の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第6の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第7の1日用量を、互いに独立して、経口投与する。

【0117】

好ましい実施形態において、セプラノパドールの第1の1日用量、セプラノパドールの第2の1日用量、セプラノパドールの任意の第3の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第4の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第5の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第6の1日用量、及び/または、セプラノパドールの任意の第7の1日用量を、互いに独立して、1日1回（s i d）投与し、好ましくは、毎日、概ね同時刻に投与する。好ましくは、セプラノパドールの第1の1日用量、セプラノパドールの第2の1日用量、セプラノパドールの任意の第3の1日用量、セブ

10

20

30

40

50

ラノパドールの任意の第4の1日用量、セブラノパドールの任意の第5の1日用量、セブラノパドールの任意の第6の1日用量、ならびに、セブラノパドールの任意の第7の1日用量を、各々、1日1回(s i d)投与し、好ましくは、毎日、概ね同時刻に投与する。

【0118】

好ましい実施形態において、第1の投与期間、第2の投与期間、任意の第3の投与期間、及び/または、任意の第4の投与期間、及び/または、任意の第5の投与期間、及び/または、任意の第6の投与期間、及び/または、任意の第7の投与期間は、互いに独立して、少なくとも連続して3日間、より好ましくは、少なくとも連続して4日間、さらに好ましくは、少なくとも連続して5日間、なおもより好ましくは、連続して3~14日間、好ましくは、連続して3~10日間、より好ましくは、連続して3~7日間、最も好ましくは、連続して5~11日間、及び、特に、連続して5~7日間続く。他の好ましい実施形態において、第1の投与期間、第2の投与期間、任意の第3の投与期間、及び/または、任意の第4の投与期間、及び/または、任意の第5の投与期間、及び/または、任意の第6の投与期間、及び/または、任意の第7の投与期間は、互いに独立して、連続して2~4日間、好ましくは、連続して3日間続く。好ましくは、第1の投与期間、第2の投与期間、任意の第3の投与期間、及び/または、任意の第4の投与期間、及び/または、任意の第5の投与期間、及び/または、任意の第6の投与期間、及び/または、任意の第7の投与期間は、各々、同じ期間にわたって続く。

10

【0119】

好ましい実施形態において、本発明の投与計画は、

(i) 少なくとも連続して 日間続く第1の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第1の1日用量を経口投与する前記第1の投与期間、

(ii) 少なくとも連続して 日間続き、第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第2の1日用量を経口投与する前記第2の投与期間、

(iii) 少なくとも連続して 日間続き、第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第3の1日用量を経口投与する前記第3の投与期間、

(iv) 少なくとも連続して 日間続き、第3の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第4の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第4の1日用量を経口投与する前記第4の投与期間、

(v) 少なくとも連続して 日間続き、第4の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第5の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第5の1日用量を経口投与する前記第5の投与期間、

(vi) 少なくとも連続して 日間続き、第5の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第6の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第6の1日用量を経口投与する前記第6の投与期間、及び

(vii) 少なくとも連続して 日間続き、第6の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第7の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第7の1日用量を経口投与する前記第7の投与期間を含み、以下の要件A₁~C₇のいずれをも満たす。

20

30

40

【0120】

50

【表 3】

	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁	A ₁₂	A ₁₃	A ₁₄
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A ₁₅	A ₁₆	A ₁₇	A ₁₈	A ₁₉	A ₂₀	A ₂₁
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μ g]	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80
δ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃	B ₁₄
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μ g]	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50
δ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

10

20

30

40

50

	B ₁₅	B ₁₆	B ₁₇	B ₁₈	B ₁₉	B ₂₀	B ₂₁
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μ g]	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20
δ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

10

	B ₂₂	B ₂₃
第1の1日用量 [μ g]	100	100
α [日数]	6	7
第2の1日用量 [μ g]	200	200
β [日数]	6	7
第3の1日用量 [μ g]	400	400
γ [日数]	6	7
第4の1日用量 [μ g]	600	600
δ [日数]	≥ 2	≥ 2

20

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
第1の1日用量 [μ g]	50 \pm 40	50 \pm 40	50 \pm 40	50 \pm 20	50 \pm 20	50 \pm 20	50
α [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第2の1日用量 [μ g]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 40	100 \pm 40	100 \pm 40	100
β [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第3の1日用量 [μ g]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 40	200 \pm 40	200 \pm 40	200
γ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第4の1日用量 [μ g]	300 \pm 80	300 \pm 80	300 \pm 80	300 \pm 40	300 \pm 40	300 \pm 40	300
δ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第5の1日用量 [μ g]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 40	400 \pm 40	400 \pm 40	400
ϵ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第6の1日用量 [μ g]	500 \pm 80	500 \pm 80	500 \pm 80	500 \pm 40	500 \pm 40	500 \pm 40	500
ϕ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第7の1日用量 [μ g]	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 40	600 \pm 40	600 \pm 40	600
χ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2

30

【0121】

このように、例えば、実施形態A₁₉は、本発明の投与計画が、

(i) 連続して4～10日間(7 \pm 3日間)続く第1の投与期間であって、80～120 μ g(100 \pm 20 μ g)に達するセプラノパドールの第1の1日用量を、前述した連続する4～10日間において、毎日、経口投与する前記第1の投与期間、

40

(ii) 連続して4～10日間(7 \pm 3日間)続き、第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、180～220 μ g(200 \pm 20 μ g)に達するセプラノパドールの第2の1日用量を、前述した連続する4～10日間において、毎日、経口投与する前記第2の投与期間、及び

(iii) 連続して4～10日間(7 \pm 3日間)続き、第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間であって、380～420 μ g(400 \pm 20 μ g)に達するセプラノパドールの第3の1日用量を、前述した連続する4～10日間において、毎日、経口投与する前記第3の投与期間、を含むことを意味する。

50

【0122】

好ましくは、セプラノパドールを、1日1回(s i d)または1日2回(b i d)で投与するが、1日1回(s i d)の投与が特に好ましい。好ましくは、1日当たりの投与回数を合わせる、すなわち、第1の投与期間において、セプラノパドールを、1日1回(s i d)で投与する場合、好ましくは、第2の投与期間でも、セプラノパドールを、1日1回(s i d)で投与する。同じことが、任意の第3の投与期間、及び、任意の第4の投与期間、及び、任意の第5の投与期間、及び、任意の第6の投与期間、及び、任意の第7の投与期間にもあてはまる。

【0123】

好ましくは、セプラノパドールを、経口投与する。好ましくは、投与の経路を合わせる、すなわち、第1の投与期間において、セプラノパドールを、経口投与する場合、好ましくは、第2の投与期間でも、セプラノパドールを、経口投与する。同じことが、任意の第3の投与期間、及び、任意の第4の投与期間、及び、任意の第5の投与期間、及び、任意の第6の投与期間、及び、任意の第7の投与期間にもあてはまる。

10

【0124】

投与計画は、静的(強制的)、または、動的なものとし得る。

【0125】

特に好ましい実施形態において、対象に、 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ の第1の1日用量のセプラノパドールを、1日1回(s i d)、経口投与して治療を開始する。5~7日後に、第1の1日用量を、 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ の量に至る第2の1日用量へと増やす。この量は、治療を継続するための最小用量である。対象の意向に応じて、短くとも5~7日間の間隔をあけて、 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ の増量、または、 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ の増量で漸増し得る。対象の意向に応じて、時間制限無しに、同じ変量分で(好ましくは、最小用量を下回らないようにして)漸減し得る。

20

【0126】

特に好ましい他の実施形態において、対象に、 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ の第1の1日用量のセプラノパドールを、1日1回(s i d)、経口投与して治療を開始する。2~4日後に、第1の1日用量を、 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ の量に至る第2の1日用量へと増やす。この量は、治療を継続するための最小用量である。対象の意向に応じて、短くとも2~4日間の間隔をあけて、 $50\mu\text{g} \pm 5\%$ の増量、または、 $100\mu\text{g} \pm 5\%$ の増量、または、 $200\mu\text{g} \pm 5\%$ の増量で漸増し得る。対象の意向に応じて、時間制限無しに、同じ変量分で(好ましくは、最小用量を下回らないようにして)漸減し得る。

30

【0127】

セプラノパドールの滴定は、化合物の鎮痛特性を維持しながら、副作用による中止を回避する上で有効である。このことは、以前、眩暈、吐き気、嘔吐などの副作用のため鎮痛剤を服用することが困難であった患者に特に当てはまる。この結果は、副作用に起因する薬剤の服用を中止した患者の累積割合に基づく。

【0128】

本発明のセプラノパドールは、疼痛の治療での使用に供する。

【0129】

好ましくは、本発明のセプラノパドールは、疼痛の治療での使用に供して、それにより、副作用の発生を減少させる。

40

【0130】

好ましくは、疼痛とは、

- 急性疼痛または慢性疼痛、及び/または、
- 侵害受容性疼痛または神経因性疼痛、及び/または
- 術後疼痛、癌性疼痛、及び/または、炎症性疼痛である。

【0131】

本発明によって治療される疼痛の好ましいタイプとして、糖尿病性神経障害に起因する疼痛、末梢神経障害に起因する疼痛、帯状疱疹後神経痛に起因する疼痛、線維筋痛症に起

50

因する疼痛、腰痛、変形性関節症に起因する疼痛、内臓痛、筋骨格痛などがあるが、これらに限定されない。

【0132】

本発明の別の態様は、治療を必要とする対象、一般的には、ヒトの疼痛を治療する方法であって、上記した本発明の投与計画にしたがって、セプラノパドールを投与することを含む方法に関する。

【0133】

本発明の別の態様は、上記した本発明の投与計画にしたがって投与するための薬剤の製造のためのセプラノパドールの使用に関する。

【0134】

本発明の別の態様は、上記した本発明の投与計画にしたがってセプラノパドールを投与する上で有用な多くの投与単位を含むキットに関する。

【0135】

好ましくは、キットは、

第1の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第1の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の投与単位A、

第2の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の投与単位B、

第3の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の投与単位C、及び

第4の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第3の投与期間の直後に途切れずに続く第4の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の任意の投与単位D、

第5の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第4の投与期間の直後に途切れずに続く第5の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の任意の投与単位E、

第6の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第5の投与期間の直後に途切れずに続く第6の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の任意の投与単位F、

第7の1日用量のセプラノパドールを各々が含有し、第6の投与期間の直後に途切れずに続く第7の投与期間において1日1回（s i d）経口投与するように調整されている、少なくとも 個の任意の投与単位Gを含み、キットは、以下の要件A₁～C₇のいずれをも満たす。

【0136】

10

20

30

40

50

【表 4】

	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇
第1の1日用量 [μg]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μg]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μg]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁	A ₁₂	A ₁₃	A ₁₄
第1の1日用量 [μg]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μg]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μg]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

10

	A ₁₅	A ₁₆	A ₁₇	A ₁₈	A ₁₉	A ₂₀	A ₂₁
第1の1日用量 [μg]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μg]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μg]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

20

	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇
第1の1日用量 [μg]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μg]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μg]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μg]	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80
δ [投与単位Dの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

30

	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁	B ₁₂	B ₁₃	B ₁₄
第1の1日用量 [μg]	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50	100 \pm 50
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μg]	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50	200 \pm 50
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μg]	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50	400 \pm 50
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μg]	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50	600 \pm 50
δ [投与単位Dの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

40

50

	B ₁₅	B ₁₆	B ₁₇	B ₁₈	B ₁₉	B ₂₀	B ₂₁
第1の1日用量 [μ g]	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20	100 \pm 20
α [投与単位Aの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第2の1日用量 [μ g]	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20	200 \pm 20
β [投与単位Bの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第3の1日用量 [μ g]	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20	400 \pm 20
γ [投与単位Cの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1
第4の1日用量 [μ g]	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20	600 \pm 20
δ [投与単位Dの数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	7 \pm 3	6 \pm 2	6 \pm 1

10

	B ₂₂	B ₂₃
第1の1日用量 [μ g]	100	100
α [日数]	6	7
第2の1日用量 [μ g]	200	200
β [日数]	6	7
第3の1日用量 [μ g]	400	400
γ [日数]	6	7
第4の1日用量 [μ g]	600	600
δ [日数]	≥ 2	≥ 2

20

	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇
第1の1日用量 [μ g]	50 \pm 40	50 \pm 40	50 \pm 40	50 \pm 20	50 \pm 20	50 \pm 20	50
α [投与単位Aの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第2の1日用量 [μ g]	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 80	100 \pm 40	100 \pm 40	100 \pm 40	100
β [投与単位Bの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第3の1日用量 [μ g]	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 80	200 \pm 40	200 \pm 40	200 \pm 40	200
γ [投与単位Cの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第4の1日用量 [μ g]	300 \pm 80	300 \pm 80	300 \pm 80	300 \pm 40	300 \pm 40	300 \pm 40	300
δ [投与単位Dの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第5の1日用量 [μ g]	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 80	400 \pm 40	400 \pm 40	400 \pm 40	400
ϵ [投与単位Eの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第6の1日用量 [μ g]	500 \pm 80	500 \pm 80	500 \pm 80	500 \pm 40	500 \pm 40	500 \pm 40	500
ϕ [投与単位Fの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	3
第7の1日用量 [μ g]	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 80	600 \pm 40	600 \pm 40	600 \pm 40	600
χ [投与単位Gの数]	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2	≥ 3	3 \pm 1	≥ 2

30

【実施例】

【0137】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明するもの及び本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲を限定的に解釈すべきではない。

40

【0138】

プールされた臨床データに基づいて、用量 - 有害 - 事象 - 中断モデルを開発した。ロジスティック回帰モデルを、有害事象の重症度をモデル化するために採用した。次いで、有害事象の予測重症度を、中断の確率のための共変量として中断する時期モデルに組み込んだ。共同用量 - 有害 - 事象 - 中断モデルを構築して、同時に、有害事象及び中断をモデル化した。

【0139】

有害事象の重症度についてのモデルは、

【0140】

50

【数 1】

$$\text{Logit}\left[P\left(AE_{ij} \leq m\right)\right] = \sum_{k=0}^m \beta_k + f_p(t_j) + f_d(D_{ij}) + \eta_i$$

式中、

AE_{ij} = 有害事象（吐き気、嘔吐、眩暈）の重症度、 i = 対象、 j = 時間、
 $P(AE_{ij} \leq m)$ = 時間 j での対象 i についての AE の重症度、 AE_{ij} が、 m 、
 $m \in [0, 3)$ である確率、

$f_p(t_j)$ は、時間 j での、プラセボ / 時間効果であり、

$f_d(D_{ij})$ は、時間 j での対象 i についての用量である D_{ij} を示す用量効果であり、

k = 母集団平均ベースライン Logit 確率を意味するものであり、

η_i = 個体間ランダム効果であり、

$\text{Logit}(p) = \log(p / (1 - p))$ である。

【0141】

中断する時期についてのモデルは、

【0142】

【数 2】

$$h_{ij} = h_0 \times \exp(COV_{ij}) \quad COV_{ij} = \theta_{PAE} \times PAE_{ij}$$

$$S_{ij} = \exp\left(-\int_0^j h_{ij}\right) \quad f_{ij} = S_{ij} \times h_{ij}$$

with

式中、

h_{ij} は、時間 j での対象 i についての有害性であって、対象が、時間 j まで中断していないと仮定すると、 j の後の短時間の内に中断する瞬間的確率として説明され、

h_0 は、共変量 (COV) の影響を受けない有害性であり、

PAE_{ij} は、時間 j での対象 i についての logit モデルから得た有害事象の予測重症度であり、

PAE は、有害性に関する有害事象の重症度の影響であり、

S_{ij} は、時間 j にて対象 i が中断しない可能性であり、

f_{ij} は、時間 j にて対象 i が中断する確率密度である。

【0143】

参照文献：Kowalski et al, 2003 (30), 315 - 336, JPKPD; Frame et al, 2009 (36), 565 - 584, これらの参照文献から得られる JPKPD モデルを応用して、目下の共同用量 - 有害事象 - 中断モデルを構築した。

【0144】

母集団薬物動態 - 薬力学モデルを構築して、腰痛疼痛母集団での幾つかのセプラノパドールの用量の効果を推定した。その結果を、図 1 に示す。

【0145】

このモデルに基づいて、図 1 は、投与用量に対応する濃度に応じたプラセボ補正セプラノパドール効果の依存性を示す。縦軸は、 $200 \mu\text{g}$ 、 $400 \mu\text{g}$ 、及び、 $600 \mu\text{g}$ の各々を経口投与した後のセプラノパドールの血漿濃度の限界を示す。この血漿濃度は、完全な対応がなされ、中断が無いものと仮定すると、試験の終了時には、中央値濃度 (90% 信頼区間) として予測される。横軸は、プラセボ補正セプラノパドール効果についての臨床的に有意な 0.7 の閾値を示す。

【0146】

図 2 及び図 3 は、吐き気、嘔吐、及び、眩暈の有害事象の確率を示す。

【0147】

図2は、200 μ gの1日用量で治療を開始した3日後に、400 μ g()の1日用量にまで増やす臨床試験で観察された、吐き気、嘔吐、または、眩量の有害事象の確率を示す。

【0148】

ここで観察された有害事象を、400 μ gというセプラノパドールの最終用量へと到達する2つの異なる滴定計画についてシミュレートされた結果と比較する。

【0149】

1つの滴定計画()では、セプラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、5日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セプラノパドールの一定した400 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

10

【0150】

別の滴定計画()では、セプラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、7日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セプラノパドールの一定した400 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

【0151】

これらのシミュレーションによって、双方の滴定計画が、吐き気、嘔吐、及び、眩量の有害事象の発生の確率を有意に低減し、それによって、これらの有害事象に起因する中断の回数も減ることが明らかとなる。

20

【0152】

図3は、200 μ gの1日用量で治療を開始して3日後に、400 μ gの1日用量にまで増やし、その後、600 μ g()の最終1日用量にまで増やす臨床試験で観察された、吐き気、嘔吐、または、眩量の有害事象の確率を示す。

【0153】

ここで観察された有害事象を、同じく600 μ gというセプラノパドールの最終用量へと到達する3つの異なる滴定計画についての計算結果と比較する。

【0154】

1つの滴定計画()では、セプラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、5日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの400 μ gの第3の1日用量を、5日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セプラノパドールの一定した600 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

30

【0155】

別の滴定計画()では、セプラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、7日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの400 μ gの第3の1日用量を、7日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セプラノパドールの一定した600 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

40

【0156】

さらに別の滴定計画()では、セプラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セプラノパドールの400 μ gの第3の1日用量を、5日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セプラノパドールの一定した600 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

【0157】

50

これらのシミュレーションによって、3つすべての滴定計画が、吐き気、嘔吐、及び、眩暈の有害事象の発生の確率を有意に低減し、それによって、これらの有害事象に起因する中断の回数も減ることが明らかとなる。

【0158】

図4及び図5は、先に図2及び図3で示したシミュレートされた有害事象に対応するシミュレートされた中断総数を示す。

【0159】

図4は、プラセボ()、200 µgのセブライノパドール()、または、400 µgのセブライノパドール()に関する中断総数を示し、各事例において、毎日、1日1回の投与をしている(400 µgのセブライノパドールを、200 µgのセブライノパドールの3日後である4日目に投与した)。

10

【0160】

これらの中断総数を、図2で示したシミュレートされた有害事象プロファイルに対応し、400 µgというセブライノパドールの最終用量へと到達する2つの異なる滴定計画についてシミュレートされた結果と比較する。

【0161】

1つの滴定計画()では、セブライノパドールの100 µgの第1の1日用量を、5日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの200 µgの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セブライノパドールの一定した400 µgの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

20

【0162】

別の滴定計画()では、セブライノパドールの100 µgの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの200 µgの第2の1日用量を、7日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セブライノパドールの一定した400 µgの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

【0163】

これらのシミュレーションによって、双方の滴定計画が、中断の回数を有意に減らすことが明らかとなる。

【0164】

図5は、プラセボ()、200 µgのセブライノパドール()、400 µgのセブライノパドール()、または、600 µgのセブライノパドール()に関する中断総数を示しており、各事例において、毎日、1日1回の投与をしている(400 µgのセブライノパドールを、200 µgのセブライノパドールの3日後である4日目に投与し、600 µgのセブライノパドールを、200 µgのセブライノパドールの3日後も続く400 µgのセブライノパドールの3日後である7日目に投与した)。

30

【0165】

これらの中断総数を、600 µgというセブライノパドールの最終用量へと到達する3つの異なる滴定計画についてシミュレートされた結果と比較する。

【0166】

1つの滴定計画()では、セブライノパドールの100 µgの第1の1日用量を、5日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの200 µgの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの400 µgの第3の1日用量を、5日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セブライノパドールの一定した600 µgの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

40

【0167】

別の滴定計画()では、セブライノパドールの100 µgの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの200 µgの第2の1日用量を、7日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブライノパドールの400 µgの第3の1日用量を、7日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、

50

その後、セブラノパドールの一定した600 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

【0168】

さらに別の滴定計画()では、セブラノパドールの100 μ gの第1の1日用量を、7日間の第1の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブラノパドールの200 μ gの第2の1日用量を、5日間の第2の投与期間は、毎日、1日1回投与し、セブラノパドールの400 μ gの第3の1日用量を、5日間の第3の投与期間は、毎日、1日1回投与し、及び、その後、セブラノパドールの一定した600 μ gの第3の1日用量を、毎日、1日1回投与する。

【0169】

これらのシミュレーションによって、3つすべての滴定計画が、中断総数の回数を有意に減らすことが明らかとなる。

【0170】

図6は、吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表している。同じ中間用量(100 μ g、200 μ g、及び、400 μ g)を介して600 μ gというセブラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。最も迅速な滴定計画()では、セブラノパドールの1日用量を、毎日、増やす。2番目に迅速な滴定計画()では、セブラノパドールの1日用量を、1日おきに、増やす。他の3つの滴定計画(、 、)では、投与期間が5日間及び7日間にわたって続いた後に、セブラノパドールの1日用量を、それぞれ増やす。

【0171】

図7は、用量の違いに応じた中断総数を示す。同じ中間用量(100 μ g、200 μ g、及び、400 μ g)を介して600 μ gというセブラノパドールの最終1日用量へと到達する異なる投与計画の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較する。最も迅速な滴定計画()では、セブラノパドールの1日用量を、毎日、増やす。2番目に迅速な滴定計画()では、セブラノパドールの1日用量を、1日おきに、増やす。他の3つの滴定計画(、 、)では、投与期間が5日間及び7日間にわたって続いた後に、セブラノパドールの1日用量を、それぞれ増やす。

【0172】

これらのシミュレーションによって、緩慢な滴定計画ほど、有害事象(吐き気、嘔吐、及び、眩暈)の発生の確率、及び、中断総数の回数を、それぞれ、有意に減らすことは明らかである。

【0173】

図8は、吐き気、嘔吐、または、眩暈の有害事象の確率を示しており、日数の関数として表している。600 μ gというセブラノパドールの最終1日用量へと到達する2つの異なる投与計画(、)の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較し、及び、200 μ gの1日用量から開始して、後に、400 μ gの1日用量へと増やし、及び、続いて、600 μ gという最終1日用量へと増やす臨床試験()との比較を行う。

【0174】

図9は、用量の異なる計画に応じた中断総数を示す。600 μ gというセブラノパドールの最終1日用量へと到達する3つの異なる投与計画(、 、)の各々についてシミュレートされた結果について互いを比較し、及び、200 μ gの1日用量から開始して、後に、400 μ gの1日用量へと増やし、及び、続いて、600 μ gという最終1日用量へと増やす臨床試験()との比較を行う。

【0175】

これらのシミュレーションによって、セブラノパドールの第1の1日用量ならびに投与期間の長さを調整することによって、有害事象(吐き気、嘔吐、及び、眩暈)の発生の確率、及び、中断総数の回数が、それぞれ、有意に減ることが明らかとなる。第1の1日用量が十分に低用量であり、投与期間が十分に長い場合に、満足な結果が得られる。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 6 】

図 1 0 及び図 1 1 は、それぞれ、図 8 及び図 9 に関連しているが、最初の 1 日用量が 7 5 μ g から始まる投与計画をさらに含む。

なお、本願は、特許請求の範囲に記載の発明に関するものであるが、他の態様として以下も包含し得る。

1. 疼痛の治療における使用のためのセプラノパドールであって、前記セプラノパドールは、

(i) 少なくとも連続して 2 日間続く第 1 の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第 1 の 1 日用量を投与する前記第 1 の投与期間、及び

(i i) 少なくとも連続して 2 日間続き、前記第 1 の投与期間の直後に途切れずに続く第 2 の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第 2 の 1 日用量を投与する前記第 2 の投与期間、を含む投与計画にしたがって投与され、

セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量よりも少ない、前記セプラノパドール。

2. - セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、2 0 0 μ g 未満であり、及び/または、

- 前記第 1 の投与期間が、少なくとも連続 4 日間続く、
上記 1 に記載の使用のためのセプラノパドール。

3. セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量の 3 0 ~ 7 0 重量%の範囲内にある、上記 1 または 2 に記載の使用のためのセプラノパドール。

4. - セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、1 0 ~ 1 9 0 μ g の範囲内にあり、及び/または、

- セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量が、1 1 0 ~ 2 9 0 μ g の範囲内にある、
上記のいずれか 1 つに記載の使用のためのセプラノパドール。

5. 前記投与計画が、

(i i i) 少なくとも連続して 2 日間続き、前記第 2 の投与期間の直後に途切れずに続く第 3 の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第 3 の 1 日用量を投与する前記第 3 の投与期間、をさらに含み、

セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量よりも少ない、上記のいずれか 1 つに記載の使用のためのセプラノパドール。

6. セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量の 5 ~ 4 5 重量%の範囲内にあり、セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量の 3 0 ~ 7 0 重量%の範囲内にある、上記 5 に記載の使用のためのセプラノパドール。

7. セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量が、3 1 0 ~ 4 9 0 μ g の範囲内にある、上記 5 または 6 に記載の使用のためのセプラノパドール。

8. 前記投与計画が、

(i v) 少なくとも連続して 2 日間続き、前記第 3 の投与期間の直後に途切れずに続く第 4 の投与期間であって、毎日、セプラノパドールの第 4 の 1 日用量を投与する前記第 4 の投与期間、をさらに含み、

セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 4 の 1 日用量よりも少ない、上記 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の使用のためのセプラノパドール。

9. セプラノパドールの前記第 1 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 4 の 1 日用量の 5 ~ 3 0 重量%の範囲内にあり、セプラノパドールの前記第 2 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 4 の 1 日用量の 1 5 ~ 5 0 重量%の範囲内にあり、セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量が、セプラノパドールの前記第 4 の 1 日用量の 5 0 ~ 7 5 重量%の範囲内にある、上記 8 に記載の使用のためのセプラノパドール。

1 0. セプラノパドールの前記第 3 の 1 日用量が、5 1 0 ~ 6 9 0 μ g の範囲内にある、上記 8 または 9 に記載の使用のためのセプラノパドール。

10

20

30

40

50

1.1. セブラノパドールの前記第1の1日用量、セブラノパドールの前記第2の1日用量、セブラノパドールの任意の前記第3の1日用量、及び/または、セブラノパドールの任意の前記第4の1日用量を、互いに、独立して、経口投与する、上記のいずれか1つに記載の使用のためのセブラノパドール。

1.2. セブラノパドールの前記第1の1日用量、セブラノパドールの前記第2の1日用量、セブラノパドールの任意の前記第3の1日用量、及び/または、セブラノパドールの任意の前記第4の1日用量を、互いに、独立して、1日1回(s i d)投与する、上記のいずれか1つに記載の使用のためのセブラノパドール。

1.3. (i) 第1の投与期間、第2の投与期間、任意の前記第3の投与期間、及び/または、任意の前記第4の投与期間、及び/または、任意の前記第5の投与期間、及び/または、任意の前記第6の投与期間、及び/または、任意の前記第7の投与期間が、互いに、独立して、連続して5~7日間続き、または、

10

(ii) 第1の投与期間、第2の投与期間、任意の前記第3の投与期間、及び/または、任意の前記第4の投与期間、及び/または、任意の前記第5の投与期間、及び/または、任意の前記第6の投与期間、及び/または、任意の前記第7の投与期間が、互いに、独立して、連続して2~4日間続く、上記のいずれか1つに記載の使用のためのセブラノパドール。

1.4. 前記投与計画が、

(i) 少なくとも連続して 日間続く第1の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第1の1日用量を経口投与する前記第1の投与期間、

20

(ii) 少なくとも連続して 日間続き、前記第1の投与期間の直後に途切れずに続く第2の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第2の1日用量を経口投与する前記第2の投与期間、

(iii) 少なくとも連続して 日間続き、前記第2の投与期間の直後に途切れずに続く第3の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第3の1日用量を経口投与する前記第3の投与期間、及び

(iv) 少なくとも連続して 日間続き、前記第3の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第4の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第4の1日用量を経口投与する前記第4の投与期間、

(v) 少なくとも連続して 日間続き、前記第4の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第5の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第5の1日用量を経口投与する前記第5の投与期間、及び

30

(vi) 少なくとも連続して 日間続き、前記第5の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第6の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第6の1日用量を経口投与する前記第6の投与期間、及び

(vii) 少なくとも連続して 日間続き、前記第6の投与期間の直後に途切れずに続く任意の第7の投与期間であって、毎日、セブラノパドールの第7の1日用量を経口投与する前記第7の投与期間を含み、以下の要件A₁~C₃のいずれをも満たす、上記のいずれか1つに記載の使用のためのセブラノパドール。

40

【表 5】

	A ₁	A ₂	A ₁₀	A ₁₂	A ₂₀	A ₂₁
第 1 の 1 日 用 量 [μg]	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 5 0	1 0 0 ± 5 0	1 0 0 ± 2 0	1 0 0 ± 2 0
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第 2 の 1 日 用 量 [μg]	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 5 0	2 0 0 ± 5 0	2 0 0 ± 2 0	2 0 0 ± 2 0
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第 3 の 1 日 用 量 [μg]	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 5 0	4 0 0 ± 5 0	4 0 0 ± 2 0	4 0 0 ± 2 0
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1

10

	B ₁	B ₂	B ₁₀	B ₁₂	B ₂₀	B ₂₁
第 1 の 1 日 用 量 [μg]	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 5 0	1 0 0 ± 5 0	1 0 0 ± 2 0	1 0 0 ± 2 0
α [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第 2 の 1 日 用 量 [μg]	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 5 0	2 0 0 ± 5 0	2 0 0 ± 2 0	2 0 0 ± 2 0
β [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第 3 の 1 日 用 量 [μg]	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 5 0	4 0 0 ± 5 0	4 0 0 ± 2 0	4 0 0 ± 2 0
γ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1
第 4 の 1 日 用 量 [μg]	6 0 0 ± 8 0	6 0 0 ± 8 0	6 0 0 ± 5 0	6 0 0 ± 5 0	6 0 0 ± 2 0	6 0 0 ± 2 0
δ [日数]	≥ 3	≥ 4	≥ 5	7 ± 3	6 ± 2	6 ± 1

20

	C ₁	C ₂	C ₃
第 1 の 1 日 用 量 [μg]	5 0 ± 4 0	5 0 ± 4 0	5 0 ± 4 0
α [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 2 の 1 日 用 量 [μg]	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 8 0	1 0 0 ± 8 0
β [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 3 の 1 日 用 量 [μg]	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 8 0	2 0 0 ± 8 0
γ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 4 の 1 日 用 量 [μg]	3 0 0 ± 8 0	3 0 0 ± 8 0	3 0 0 ± 8 0
δ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 5 の 1 日 用 量 [μg]	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 8 0	4 0 0 ± 8 0
ε [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 6 の 1 日 用 量 [μg]	5 0 0 ± 8 0	5 0 0 ± 8 0	5 0 0 ± 8 0
φ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1
第 7 の 1 日 用 量 [μg]	6 0 0 ± 8 0	6 0 0 ± 8 0	6 0 0 ± 8 0
χ [日数]	≥ 2	≥ 3	3 ± 1

30

40

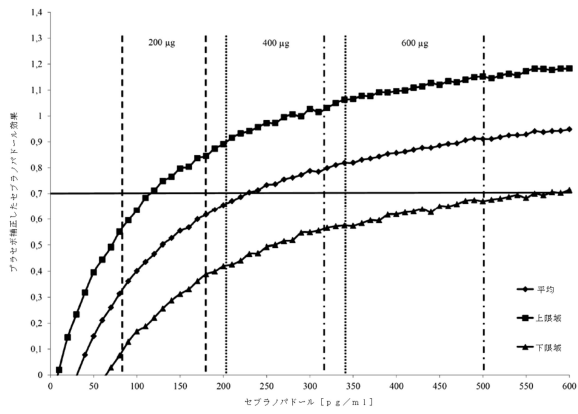
1.5. 前記疼痛が、

- 急性疼痛または慢性疼痛、及び/または、
 - 侵害受容性疼痛または神経因性疼痛、及び/または、
 - 術後疼痛、癌性疼痛、及び/または、炎症性疼痛である、
- 上記のいずれか 1 つに記載の使用のためのセプラノパドール。

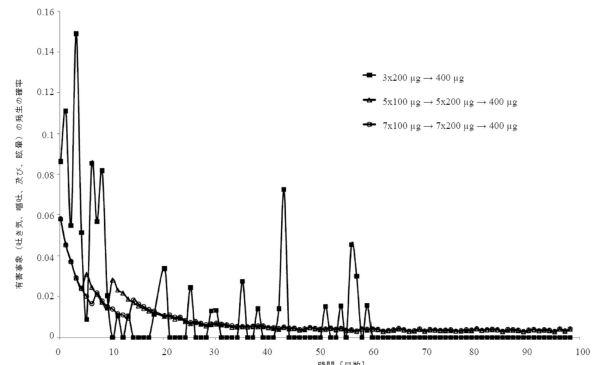
50

【図面】

【図 1】

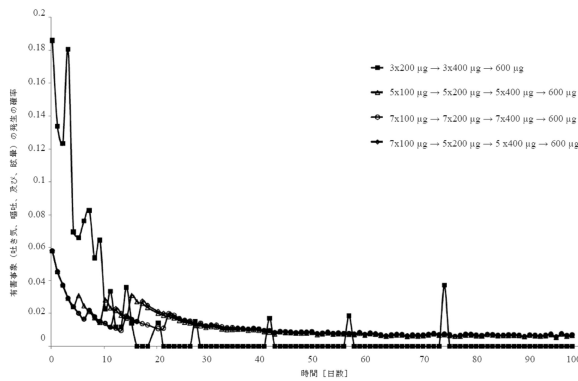


【図 2】

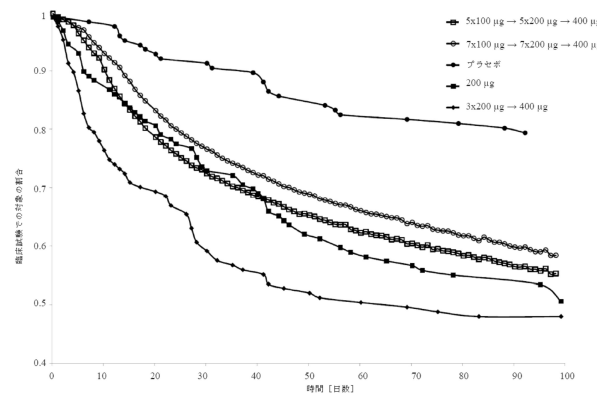


10

【図 3】



【図 4】



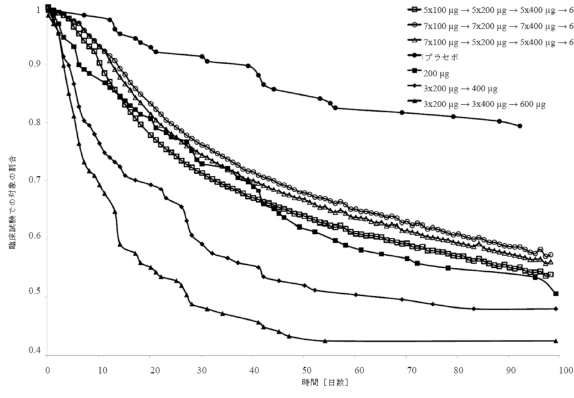
20

30

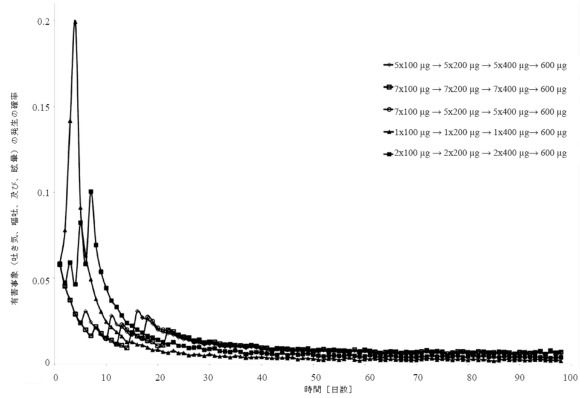
40

50

【図 5】

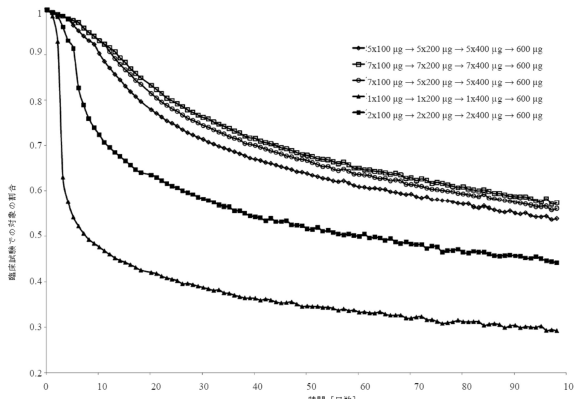


【図 6】

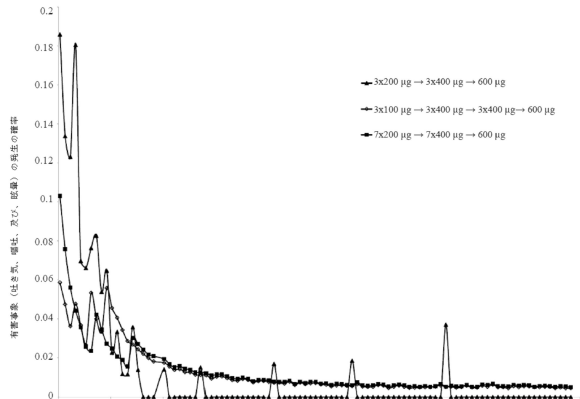


10

【図 7】

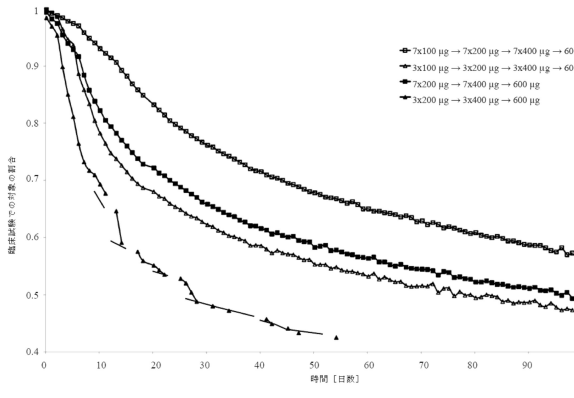


【図 8】

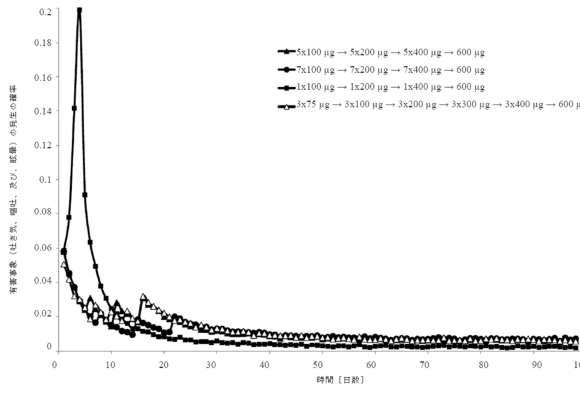


20

【図 9】



【図 10】

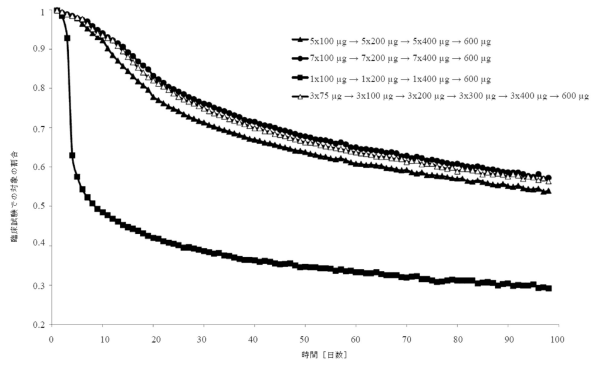


30

40

50

【 1 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 16020302.2

(32)優先日 平成28年8月11日(2016.8.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100221981

弁理士 石田 大成

(72)発明者 ワン・シャオナン

ドイツ連邦共和国、6 4 3 6 7 ミュールタール/トライサ、ダルムシュテッター・ストラーゼ、
5 2

(72)発明者 ピアーナ・キアラ

イタリア国、5 0 1 2 2 フロレンツェ、ピアッツァ・ピアヴェ、1、レジデンス・サン・ニコ
コロ

(72)発明者 ブルシー・ロベルタ

オランダ国、5 2 3 1 セルトーヘンボス・デン、ボッシュ、デ・バーケン、2 5

合議体

審判長 前田 佳与子

審判官 中西 聡

審判官 杉江 渉

(56)参考文献 特表2013-532697号公報(JP, A)

特表2010-531296号公報(JP, A)

米国特許第6339105号明細書(US, B1)

特表2006-519849号公報(JP, A)

特表2006-513184号公報(JP, A)

PHARMACOTHERAPY, 1999年, Vol. 19, No. 1, p. 88~93

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72, 31/00-33/44, 47/00-47/69

A61L 15/00-33/00

A61P 1/00-43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / B I O S I S / E M B A S E (S T
N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)