

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5767103号  
(P5767103)

(45) 発行日 平成27年8月19日 (2015. 8. 19)

(24) 登録日 平成27年6月26日 (2015. 6. 26)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K 38/11</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K 37/34</b>	<b>ZMD</b>
<b>A 6 1 P 13/02</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 P 13/02</b>	
<b>A 6 1 K 47/26</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K 47/26</b>	
<b>A 6 1 K 47/42</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K 47/42</b>	
<b>A 6 1 K 47/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K 47/12</b>	

請求項の数 25 (全 39 頁)

(21) 出願番号 特願2011-510705 (P2011-510705)  
 (86) (22) 出願日 平成21年5月21日 (2009. 5. 21)  
 (65) 公表番号 特表2011-520980 (P2011-520980A)  
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011. 7. 21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/044860  
 (87) 国際公開番号 W02009/143356  
 (87) 国際公開日 平成21年11月26日 (2009. 11. 26)  
 審査請求日 平成24年5月21日 (2012. 5. 21)  
 (31) 優先権主張番号 61/055, 120  
 (32) 優先日 平成20年5月21日 (2008. 5. 21)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 507372198  
 フェリング・インターナショナル・センタ  
 ー・エス・アー  
 スイス国、ツエー・ハー 1 1 6 2 ・サン  
 ープレクス、シユマン・ドウ・ラ・ベルゴ  
 ーニユオザ・5 O  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 夜間頻尿によって妨げられない睡眠の初期期間を増加させるための口腔内崩壊デスモプレシン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

女性患者において、夜間排尿を減少させるための医薬組成物であって、 $10\mu\text{g}$ 又は $25\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンが就寝時刻前に前記患者に投与されるように用いられ、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間排尿を減少させる、医薬組成物。

【請求項 2】

前記用量が、患者の就寝時刻の0.8～3時間前に服用される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記用量が、1日1回服用される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

デスモプレシン遊離塩基の用量が、デスモプレシンの酢酸塩の形状で供給される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

デスモプレシンの前記口腔内崩壊用量が、酢酸デスモプレシンと、ゼラチンと、マンニトールと、クエン酸とを含む剤形である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

10

20

前記減少が、少なくとも1回の夜間排尿である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

治療期間が、8日、15日、22日及び28日から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項9】

女性患者が50歳を超える女性患者である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項10】

女性患者が65歳を超える女性患者であり、25 µgの口腔内崩壊用量のデスモプレシンが就寝時刻前に前記患者に投与されるように用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項11】

男性患者において、夜間尿量を減少させるための医薬組成物であって、

100 µgの口腔内崩壊用量のデスモプレシンが就寝時刻前に、少なくとも135 mmol/Lの血清ナトリウム濃度を有する前記患者に投与されるように用いられ、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され；

少なくとも130 mmol/Lの血清ナトリウム濃度を有する前記患者への前記用量のデスモプレシンの投与が継続され；

治療期間にわたって投与される用量が、前記患者の夜間尿量を減少させる、医薬組成物。

【請求項12】

20

前記時間間隔が、4日から28日に及ぶ、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記時間間隔が、4日である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記時間間隔が、28日である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記用量が、患者の就寝時刻の0.8～3時間前に服用される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記用量が、1日1回服用される、請求項11に記載の医薬組成物。

30

【請求項17】

デスモプレシン遊離塩基の用量が、デスモプレシンの酢酸塩の形状で供給される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項18】

デスモプレシンの前記口腔内崩壊用量が、酢酸デスモプレシンと、ゼラチンと、マンニトールと、クエン酸とを含む剤形である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項20】

治療期間が、28日である、請求項11に記載の医薬組成物。

40

【請求項21】

前記減少が、211 mlから317 mlに及ぶ、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記減少が、238 mlから290 mlに及ぶ、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

前記減少が、264 mlである、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

前記患者が、前記患者の全平均一日尿生成速度よりも高い、睡眠中の尿生成速度を有する、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項25】

50

前記患者が、投与後少なくとも135の血清ナトリウム濃度を有し、65歳を超える、請求項11に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年5月21日に出願された米国仮出願第61/055120号の特典を請求し、その開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

最近になって、夜間頻尿が、種々の下部尿路疾患を含む多くの症状の1つではなく、それ自体で病型として認識された。それは、国際排尿制御学会（ICS）によって、個人が夜間に排尿のために1回以上起きねばならない病状として現在、定義されている。このことは、その人が排尿前に目が覚めるのならば、夜間のいかなる時点でのいかなる排尿回数にも適用される。（非特許文献1）一般に、夜間頻尿とは夜間の放尿を、特に過剰である場合にいう。それは「夜間多尿」とも呼ばれる。

【0003】

夜間頻尿の主な原因となる病態生理の3つの広義のカテゴリーがある：全体的多尿症（global polyuria）；膀胱貯蔵問題（bladder storage problems）；及び夜間多尿症である。（非特許文献2）

【0004】

全体的多尿症は、24時間で体重1kg当たり40mlを超える尿排出量と定義される。多尿症の原因には、糖尿病、尿崩症、及び一次性口渇障害（primary thirst disorders）を含む。

【0005】

膀胱貯蔵問題は、少ない尿量による頻繁な排尿を特徴とする。膀胱貯蔵問題の原因には、（神経性及び非神経性）排尿筋過活動；膀胱過敏症；膀胱排尿閉塞症；膀胱炎、結石及び腫瘍のような一次性膀胱病理；並びに泌尿生殖器老化を含む。頻繁な覚醒及び排尿のパターンは、夜間頻尿の患者の評価における鑑別診断の一部であるべき一次性睡眠障害の特徴でもある。

【0006】

夜間多尿症は、睡眠中の異常に多い尿量の生成と定義される。21～35歳の健康な若い成人は、午後11時から午前7時の間に尿全体のおおよそ14±4%を排出し、他方で高齢者は、平均34±15%を排出する。（非特許文献3～4）ICSは現在、夜間多尿症を、年齢に応じ、かつ多尿症がない場合に24時間尿量全体の20～30%を超える夜間尿量と定義している。（非特許文献5）

【0007】

夜間多尿症は、鬱血性心不全、静脈うっ滞又はリンパうっ滞による末梢浮腫、腎又は肝不全、過剰な夜間飲酒及び閉塞性睡眠時無呼吸のような生活様式パターン等のような全身症状に続発することがある。夜間頻尿を有する人によっては、アルギニンバソプレシン（AVP）分泌の正常な概日リズムを喪失している可能性があることを、幾つかの研究が示唆している。（非特許文献6～12）AVPは、尿生成の調節に一次的に関与するホルモンである。健康な成人において、睡眠時間中に起こるピーク血中濃度を伴うAVPの日周性の放出がある。（非特許文献13）夜間頻尿を有する被検者におけるAVP分泌の夜間段階の鈍化は、夜間尿生成増加の1つのもっともらしい生理学的な説明を提供するであろう。しかしながら、夜間頻尿を有する全ての患者が、概日AVP変動を欠くわけではなく、かつ概日AVP変動を欠く全ての患者が、夜間頻尿を有するわけでもない。（非特許文献14）尿排出の日周リズムを変えられる水及びナトリウム調節を支配するメカニズムには、複数の生理的变化がある。それらには、腎臓の濃縮する能力及び血漿レニン濃度の加齢に関連した低下がある。（非特許文献15）

【0008】

夜間頻尿有病率の推定値は、使用される定義、用いられる解析方法、並びに調査される集団及び地域に応じて大きく異なる。(非特許文献16~28)これらの制限にもかかわらず、文献は、夜間頻尿が加齢に伴い、有病率及び重症度の両方で増加する、男性及び女性で共通の、かつ厄介な状態であることを強く示している。

【0009】

5カ国(カナダ、ドイツ、イタリア、スウェーデン及び英国)で、18歳以上の19000人を超える男性及び女性が関わり、かつICSの夜間頻尿の定義(一晩当たり1回以上)を利用した最近のある大規模な調査では、夜間頻尿が、-48.6%の男性及び54.5%の女性によって報告された-最も広まっている下部尿路の症状であり、かつ39歳未満の個人における34~44%から60歳以上の個人における70%超に増加することを示した。一晩当たり2回以上の排尿の高い閾値によっても、21~24%の夜間頻尿有病率は、他のいずれの下部尿路症状の有病率も上回っていた。(非特許文献29)

10

【0010】

高齢者は、多くの場合最も厄介な下部尿路症状の1つとして夜間頻尿を挙げる。英国における423人の40歳以上の男性の地域ベースの調査において、58人(14%)は、一晩当たり少なくとも2回の夜間頻尿を報告した。またこれらの67%は、それが「少なくともやや問題」であることを報告した-1日当たり少なくとも9回の頻度に次いで2番目に最も厄介な症状(92%)であり、かつ夜尿よりも厄介である(60%)。(非特許文献30)夜間頻尿を有する720人の被検者を含む米国で行われた地域ベースの調査は、一晩当たりわずか1回の排尿が厄介なだけでなく、健康関連QOL及び睡眠に悪影響を及ぼすことを示した。夜間頻尿が一晩当たり2回以上の回答者に関して、健康関連QOLに対する影響は、2型糖尿病のそれと同様であり、かつ高血圧のそれよりも高かった。(非特許文献31)

20

【0011】

夜間頻尿の最も有害な効果は、過剰な排尿自体ではなく、睡眠の途絶の結果としての睡眠の質及びその後の日中機能に対するその影響である。夜間頻尿及び睡眠の質の間には、確立した関係がある。1485人の50歳以上の人々の、地域ベースでのオランダの調査では、25.3%が睡眠持続の障害(disturbed sleep maintenance)を報告しており、夜間頻尿がその最多原因である(67.2%)ことが報告された。(非特許文献32)

【0012】

30

Asplund及びAbergは、3000人の女性のサンプルにおいて睡眠と夜間頻尿との関係を調査し、夜間頻尿の増加に関連して睡眠が悪化することを発見した。一晩当たり3回以上の排尿をする女性は、睡眠が不足しており、かつ日中の眠気に悩まされていることを4倍の頻度で報告した。(非特許文献33)

【0013】

不十分な睡眠及び日中の疲労は、憂鬱、気分の変動、及びQOLの低下に繋がった。(非特許文献34~36)203人の夜間頻尿を有する労働者及び80人の無作為に抽出された対照の地域ベースのスウェーデンの調査では、睡眠欠乏の結果として、夜間頻尿を有するグループが、著しく低いレベルの活力及び有用性、並びに作業及び活動のより大きな低下を有することを示した。(非特許文献37)

40

【0014】

夜間頻尿は、夜間の転倒発生率の増加とも関連する。(非特許文献38)高齢者では、転倒は主要な健康問題であり、かつこの年齢層における負傷による死亡原因の第1位である。(非特許文献39)夜間頻尿を有する65歳以上の外来患者における転倒の危険性を評価する研究で、転倒するオッズ比は、1回の夜間頻尿事象を有する被検者の1.46から、一晩当たり3回を超える夜間頻尿事象を報告する被検者の2.15に増加した。(非特許文献40)

【0015】

バソプレシンは、自由水排泄の一次生理的決定因子である。それは、腎皮質及び髄質集合管の管腔膜の透水性を増加させ、それにより自由水再吸収を促進し、尿生成を減少させ

50

る。夜間頻尿が、膀胱容量に比べて過剰な夜間尿生成の臨床的結果であるので、夜間尿量の減少は、論理的に、より少ない夜間排尿事象をもたらすはずである。

【 0 0 1 6 】

デスモプレシンは、1 - シス테인の脱アミノ化及び8位のL - アルギニンのD - アルギニンによる置換を含む修飾を有する、天然に生じるホルモンである8 - アルギニンバソプレシンの合成類似体である。デスモプレシンは、特許文献1に開示されるような高くかつ特異的な抗利尿効果を示す。結果として生じた分子は、バソプレシンよりも3000倍高い抗利尿対昇圧比、及び長い作用持続時間を有する。(非特許文献41)

【 0 0 1 7 】

夜間頻尿に関連した厄介な性質及び種々の症状のため、デスモプレシンの更なる調査が正当化された。それらの調査は、広範な集団におけるデスモプレシンの有効性及び安全性を検査した。結果は、デスモプレシンの驚くべき性別、年齢及び用量効果であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 8 】

【特許文献1】米国特許第3,497,491号明細書

【非特許文献】

【 0 0 1 9 】

【非特許文献1】van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodynam 2002; 21:179-183

【非特許文献2】Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. J Urol 2000; 163: 5-12

【非特許文献3】Robertson GL. Nocturnal Polyuria. BJU Int 1999; 84 (suppl 1):17-19

【非特許文献4】Kirkland JL et al. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. BMJ 1983; 287: 1665-1667

【非特許文献5】van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodynam 2002; 21:179-183

【非特許文献6】Asplund R., Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. J Int Med 1991; 229: 131-134

【非特許文献7】Matthiesen TB et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. J Urol 1996; 156:1292-1299

【非特許文献8】Bodo G et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. Scan J Urol Nephrol 1998; 32: 320-24

【非特許文献9】Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. Jpn J Urol 1995; 86:1651-1659

【非特許文献10】Moon DG et al. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. BJU Int 2004; 94: 571-575

【非特許文献11】Graugaard-Jensen C et al. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. J Urol 2006; 176: 1034-1039

【非特許文献12】Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. J Urol 2006; 176: 660-664

【非特許文献13】George CPL et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. J Clin Endocrin Met 1975; 41: 332-338

【非特許文献14】Johnson TM et al. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria

10

20

30

40

50

in older adults with frequent nighttime voiding. J Urol 2003; 170: 480-484

【非特許文献 1 5】Beck LH, Burkart JM. Aging changes in renal function. In: Hazzard WR et al., editors. Principles of geriatric medicine and gerontology. McGraw-Hill Book Co., 1990: 555-564

【非特許文献 1 6】van Dijk L et al. Nocturia in the Dutch adult population. BJU Int 2002; 90:644-648

【非特許文献 1 7】Hakkinen JT et al. Incidence of nocturia in 50 to 80-year-old Finnish Men. J Urol 2006; 176:2541-2545

【非特許文献 1 8】Tikkinen KAO et al. Is nocturia equally common among men and women A population based study in Finland. J Urol 2006; 175:596-600

【非特許文献 1 9】Diokno AC et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. J Urol 1986; 136:1022-1025

【非特許文献 2 0】Sommer P et al. Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey. Br J Urol 1990; 65:155 - 160

【非特許文献 2 1】Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. Urol Clin North Am 1996; 23:1 - 10

【非特許文献 2 2】Chute CG et al. The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. J Urol 1993; 150:85-89

【非特許文献 2 3】Sommer P et al. Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey. Br J Urol 1990; 66:12-15

【非特許文献 2 4】Britton JP et al. Prevalence of urinary symptoms in men over age 60 Br J Urol 1990; 66:175-176

【非特許文献 2 5】Samuelsson E et al. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years: Prevalence, well-being and wish for treatment Acta Obstet Gynecol Scan 1997; 76: 74-80

【非特許文献 2 6】Blanker MH et al. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men J Urol 2000; 164:1201 - 1205

【非特許文献 2 7】Swithinbank LV, Abrams P. A detailed description, by age, of lower urinary tract symptoms in a group of community dwelling women. BJU Int 2000; 85 (suppl 2): 19-24

【非特許文献 2 8】Malmsten UGH et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. J Urol 1997; 158: 1733-1737

【非特許文献 2 9】Irwin DE et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. Eur Urol 2006, doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019

【非特許文献 3 0】Jolleys JV et al. Urinary symptoms in the community: How bothersome are they Br J Urol 1994; 74: 551-555

【非特許文献 3 1】Coyne KS et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. BJU Int 2003; 92: 948-954

【非特許文献 3 2】Middelkoop HAM et al. Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: Effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1996; 51 :M108-M115

【非特許文献 3 3】Asplund R et al. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years. Maturitas 1996; 24: 73-81

【非特許文献 3 4】Hetta J et al. Mood alterations and sleep. Ann Clin Res 1985; 17: 252-256

10

20

30

40

50

【非特許文献 3 5】Manabe K et al. Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. Gerontology 2002; 46: 318-322

【非特許文献 3 6】Akerstedt T et al. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. J Sleep Res 2002; 11: 69-71

【非特許文献 3 7】Kobelt G et al. Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. BJU Int 2003; 91: 190-195

【非特許文献 3 8】Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly J Am Geriatr Soc 1992; 40:1217-1220

【非特許文献 3 9】Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. Clin Geriatr Med 1985; 1:501-508

【非特許文献 4 0】Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly J Am Geriatr Soc 1992; 40:1217-1220

【非特許文献 4 1】Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest 1990; 2 (suppl 5): 2-8

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本開示は、夜間排尿の減少、妨げられない睡眠の初期期間の増加、及び／又は夜間尿量の減少に対するデスモプレシンの性別、年齢及び用量効果に関する。

【課題を解決するための手段】

【0021】

例えば、本開示は、妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする患者において、妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法であって、 $10\mu\text{g}$ の口腔内崩壊 (orodispersible) 用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法を提供する。

【0022】

更なる実施態様において、本開示は、夜間尿量の減少を必要とする患者において、夜間尿量を減少させる方法であって、 $10\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間尿量を減少させる方法に関する。

【0023】

なおも更なる実施態様において、本開示は、夜間排尿の減少を必要とする女性患者において、夜間排尿を減少させる方法であって、 $10\mu\text{g}$ 又は $25\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間排尿を減少させる方法を提供する。

【0024】

他の実施態様において、本開示は、妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする女性患者において、妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法であって、 $10\mu\text{g}$ 又は $25\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法に関する。

【0025】

なおも更なる実施態様において、本開示は、夜間尿量の減少を必要とする女性患者において、夜間尿量を減少させる方法であって、 $10\mu\text{g}$ 又は $25\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜

間尿量を減少させる方法を提供する。

【0026】

更に例えば、本開示は、夜間排尿の減少を必要とする50歳を超える女性患者において、夜間排尿を減少させる方法であって、10 $\mu$ g又は25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間排尿を減少させる方法に関する。

【0027】

なおも更なる実施態様において、本開示は、妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする50歳を超える女性患者において、妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法であって、10 $\mu$ g又は25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法を提供する。

10

【0028】

更なる実施態様において、本開示は、夜間尿量の減少を必要とする50歳を超える女性患者において、夜間尿量を減少させる方法であって、10 $\mu$ g又は25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間尿量を減少させる方法に関する。

20

【0029】

他の有用な実施態様において、本開示は、夜間排尿の減少を必要とする65歳を超える女性患者において、夜間排尿を減少させる方法であって、25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間排尿を減少させる方法を提供する。

【0030】

更なる有用な実施態様において、本開示は、妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする65歳を超える女性患者において、妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法であって、25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の妨げられない睡眠の初期期間を増加させる方法に関する。

30

【0031】

特定の実施態様において、本開示は、夜間尿量の減少を必要とする65歳を超える女性患者において、夜間尿量を減少させる方法であって、25 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与することを含み、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され、かつ治療期間にわたって服用される用量が、前記患者の夜間尿量を減少させる方法を提供する。

【0032】

40

幾つかの実施態様において、本開示は、夜間尿量の減少を必要とする男性患者において、夜間尿量を減少させる方法であって、前記患者の血清ナトリウム濃度を測定し；100 $\mu$ gの口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に、少なくとも130mmol/Lの血清ナトリウム濃度を有する前記患者に投与し、前記用量が、デスモプレシンの遊離塩基として測定され；投与後、時間間隔において患者の血清ナトリウム濃度を測定し；少なくとも130mmol/Lの血清ナトリウム濃度を有する前記患者に前記用量のデスモプレシンの投与を継続することを含み、治療期間にわたって投与される用量が、前記患者の夜間尿量を減少させる方法に向けられる。

【0033】

もう1つの実施態様において、本開示は、夜間頻尿の治療を必要とする患者に、（遊離

50



塩基として測定される) 約  $10 \mu\text{g}$ 、 $25 \mu\text{g}$ 、 $50 \mu\text{g}$  又は  $100 \mu\text{g}$  の舌下、一日用量のデスモプレシンを投与することにより夜間頻尿を治療する方法を提供する。治療される患者は、デスモプレシンによる治療の 28 日後に一晩当たり平均で少なくとも 0.5 回少ない夜間排尿を有する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】平均夜間排尿回数のベースラインからの毎週の変化を、対応する p 値と共にグラフで示す。

【図2】性別及び用量による夜間排尿の平均的観測及び予測変化をグラフで示す。

【図3】プラセボ、 $10 \mu\text{g}$ 、 $25 \mu\text{g}$ 、 $50 \mu\text{g}$  及び  $100 \mu\text{g}$  のグループの全尿量及び夜間尿量の減少をグラフで示す。

10

【図4】性別及び用量による夜間尿の平均的観測及び予測変化をグラフで示す。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本開示の特定の形態を以下に詳細に記載する。本出願で使用し、かつ本明細書で明確にする用語及び定義は、本開示内の意味を表すことを意図する。本明細書で引用し、上記で参照した特許及び科学文献は、参照により本明細書に組み込まれる。参照により組み込まれた用語及び/又は定義と抵触する場合、本明細書に提供した用語及び定義を基準とする。

【0036】

20

用語及び定義

【0037】

文脈に別段の指示がない限り、単数形「a」、「an」及び「the」は、複数の参照を含む。

【0038】

用語「おおよそ」及び「約」は、参照した数又は値とほぼ同じであることを意味する。本明細書で使用するように、用語「おおよそ」及び「約」は、特定された量、頻度又は値の  $\pm 10\%$  を包含すると一般に理解されるべきである。特定値に関して、被検者集団（例えば、記載する臨床試験の被検者）に関して本明細書に記載した特定値は、例えば平均値のような別段の表示がない限り、中央値を表すことが理解されるべきである。従って、被検者において特別な値を必要とする本開示の形態は、関連する値が被検者集団の有意義な限界であると評価される、集団データによって本明細書で実質的に裏付けられる。

30

【0039】

本明細書で使用されるような、「第1睡眠期間」という用語は、就寝時刻から、第1排尿又は朝の起床までに経過する時間を指す。

【0040】

本明細書で使用されるような、「低ナトリウム血症」という用語は、正常な基準範囲の下限を下回る血清ナトリウム値、例えば血清ナトリウム濃度  $< 130 \text{ mmol/L}$  を指す。

【0041】

40

本明細書で使用されるような、「夜尿症」という用語は、目が覚めている間に膀胱の制御を有する人が、眠っている間に排尿する状態を指す。

【0042】

本明細書で使用されるような、「夜間多尿症」という用語は、増加した夜間の尿排出量を指す。例えば、夜間尿量の 24 時間尿量に対する比が  $33\%$  以上を指す。

【0043】

本明細書で使用されるような、「夜間尿」という用語は、起床 30 分以内の第1の排尿を含む就寝時刻後 5 分から朝の起床までの総尿量を指す。

【0044】

本明細書で使用されるような、用語「夜間排尿」という用語は、就寝時刻後 5 分から朝

50

の起床までに、起き上がる意思とともに起こる排尿を指す。

【 0 0 4 5 】

「夜間頻尿」という用語は、排尿のために、個人が夜間に 1 回以上目を覚まさねばならない病状を指す。

【 0 0 4 6 】

本明細書で使用されるような、「過活動膀胱」という用語は、通常頻度及び夜間頻尿を伴う急迫性尿失禁のある、又はない切迫感を指す。

【 0 0 4 7 】

本明細書で使用されるような、「多渴症」という用語は、過剰な水分消費を指す。

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用されるような、「尿浸透圧 (urine osmolality)」という用語は、尿中の電解質濃度を指す。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるような、「尿流測定 (uroflometry)」という用語は、排尿中に、膀胱から排出される尿の速さの測定を指す。流速は、排尿した 1 秒当たりの mL で測定される。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用されるような、「投与する」、「投与」又は「投与すること」という用語は、( 1 ) 医療関係者若しくはその委任代理人によって、又はその指導下でデスモプレシンを提供し、与え、投薬し、および / 又は処方すること、ならびに ( 2 ) 患者又は人自身によりデスモプレシンを入れる、服用する又は消費することを指す。

【 0 0 5 1 】

略語一覧

略語 文書中の略語の意味

A E 有害事象

I T T 治療意図

L O C F 時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること

M E D 最小有効量

O C 観察ケース

P P プロトコル毎の ( Per Protocol )

S D 標準偏差

S A E 重篤有害事象

N Q o L 夜間頻尿の Q O L の質問表

P S Q I ピッツバーグ睡眠質問票 ( Pittsburgh Sleep Quality Index )

S F 短文式

μ g マイクログラム

W e b E Z インターネットを使用した集中患者無作為化システム ( Web Based Centralized Patient Randomization System )

【 0 0 5 2 】

溶融製剤

デスモプレシン溶融錠剤は、魚ゼラチン、マンニトール及びクエン酸とともに処方される凍結乾燥した状態の酢酸デスモプレシンを含有する。結果として生じた経口凍結乾燥物 ( lyophilisate ) は、水を必要とせず口内で即座に崩壊する。良好なバイオアベイラビリティを有するデスモプレシンの口腔内崩壊医薬剤形は、米国特許出願第 1 0 / 5 1 3 , 4 3 7 号 ( 米国公開第 2 0 0 5 / 0 2 3 2 9 9 7 A 1 号 ) に記載されており、その内容は、全体が本明細書に組み込まれる。溶融剤形は、好ましくはデスモプレシン酢酸塩として提供される。デスモプレシンが、酢酸塩として実際に供給されるとしても、デスモプレシン投与量は、遊離塩基として表現されても良い。剤形が酢酸デスモプレシンであっても、別段の表示のある場合を除き、本方法に利用される用量は、デスモプレシン遊離塩基に対応する。それ故に、本明細書に記載される 1 0 0 μ g 用量のデスモプレシンは、1 0 0 μ

10

20

30

40

50

g のデスモプレシン遊離塩基であり、それは酢酸デスモプレシンの比例的に高い重量値に対応する（89% w/w がデスモプレシン遊離塩基であり、かつその残りの11%が酢酸塩、水分及び不純物であるデスモプレシン溶融調剤に関して、およそ112.4 µg の酢酸デスモプレシン）。同様に、50 µg、25 µg、及び10 µg 投与量は、全てデスモプレシン遊離塩基の重量を表し、対応する酢酸デスモプレシンの重量は、比例して高い。従って、0.1 mg の酢酸デスモプレシンは、約89 µg のデスモプレシン遊離塩基と等価である。

#### 【0053】

錠剤及び溶融製剤の間の相対的バイオアベイラビリティは、7日間隔で、28人の健康な被検者に240 µg の溶融物及び0.4 mg の錠剤（2 × 0.2 mg の錠剤として与える）を投与する、非盲検の、無作為化交差研究において調査した。AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 及び t<sub>1/2</sub> は、同様であり、0.1 mg の錠剤が、（67 µg の酢酸デスモプレシンに等価な）60 µg の溶融物と同様な曝露をもたらすことを示した。

#### 【0054】

### 実施例：臨床研究

#### 【0055】

### 目的

#### 【0056】

本研究のⅠ部（28日の有効性）の第一目的は、（1）28日の治療後に夜間頻尿を有する成人患者の広範な集団で平均夜間排尿回数を減少させることにおける、プラセボに対する1以上の用量のデスモプレシン溶融製剤の優位性を証明すること；（2）28日の治療後に平均夜間排尿回数のベースラインから>33%の減少を有する被検者の比率における、プラセボに対する1以上の用量のデスモプレシン溶融製剤の優位性を証明すること；及び（3）治療の安全性であった。

#### 【0057】

本研究のⅡ部（延長研究）の第一目的は、（1）1以上の用量のデスモプレシン溶融物のⅠ部で達成した効果の耐久性（durability）を証明すること；及び（2）治療の安全性であった。

#### 【0058】

Ⅰ及びⅡ部両方の第二目的は：睡眠妨害及びQOLに対する幾つかの用量のデスモプレシン溶融物の効果をプラセボと比較することであった。

#### 【0059】

### 全体的な研究デザイン

#### 【0060】

これは、成人において夜間頻尿治療のために4用量の速溶性（「溶融物」）製剤のデスモプレシンの有効性及び安全性を調査するための2部（Ⅰ及びⅡ部）の、無作為化した、二重盲式の、プラセボを対照とした、並行群間の、多施設治験（multicenter study）であった。全ての治療は、就寝時刻のおおよそ1時間前に一晩当たり1回、経口で投与し；被検者は、薬物の自己投与前に水分摂取量を制限するように指示された。Ⅰ部で、被検者を無作為に5つの治療グループの1つ：プラセボ、又はデスモプレシン溶融物10 µg、25 µg、50 µg 若しくは100 µg に割り当てた。無作為化は、年齢（<65、65歳）及び夜間多尿の不存在/存在により層別化し、夜間多尿は夜間尿量/24時間尿量 33%の比率で定義した。各層別内に所望の被検者数を実現するために、特定層別（年齢及び/又は夜間多尿の存在/不存在）における被検者の登録を停止することができた。必要であれば、全ての調査場所は、被検者集団におけるスクリーニング中止の少なくとも1週間前に、書面で通知を受けた。

#### 【0061】

治療グループ当たりおおよそ150人の被検者で、合計750人の被検者が、登録することを計画した。研究のⅠ部は、7回の訪問で行われた。スクリーニング（訪問1）は、投薬の21日以内（1日目、訪問2）にあり；被検者は、4、8、15、22、及び28

日目（Ⅰ部の終了）にフォロー（follow-up）訪問のために戻った。Ⅰ部での治療持続期間は、28日であった。

【0062】

研究のⅠ部終了直後に、積極的治療中の全ての被検者は、およそ1～6ヶ月間の同じ治療に関するⅡ部を続行した。Ⅰ部でプラセボに割り当てた被検者は、Ⅱ部では4つの積極的治療の1つに無作為に割り当てた。Ⅰ及びⅡ部両方の全範囲で研究が完全に盲検の状態であることを確実にするために、プラセボに割り当てた被検者の4週間の治療後の再無作為化を、最初の無作為化の時点で予定した。

【0063】

被検者は、Ⅰ部の最終訪問（28日目）時にⅡ部を開始し、4、8、15、29日目、及びその後Ⅱ部に関してデータベースがロックされ、治療グループが盲検状態を解除されるまで4週間毎にフォロー訪問のために戻った。各被検者の総治療持続期間は、その被検者がⅠ部で何時無作為化されたかによって決まり、最短4週間及び最長6ヶ月であると見積もった。研究のⅡ部の終了後、少なくとも12ヶ月の予期される全治療持続期間（二重盲式延長と、非盲検研究）を伴う非盲検研究に参加する選択肢を、被検者に与えた。Ⅱ部が延長研究であったので、臨床研究のために本明細書に表した残りの記載及びデータは、Ⅰ部のみに集中させた。

【0064】

研究における用量の選択

【0065】

夜間頻尿用のデスモプレシン錠剤製剤の有効性及び安全性を調査する、以前の臨床プログラムは、100 µg、200 µg、及び400 µgの用量を利用した。3つ全ての用量は、薬力学的及び臨床的エンドポイントに対する明瞭な効果を証明した。用量設定（dose-titration）スキームの使用は、用量応答の解釈を制限するが、100 µgを超える用量は、有効性の僅かな改善しか提供しなかった。

【0066】

錠剤及び溶融製剤の間の用量相関は、7日間隔で、28人の健康な被検者に240 µgの溶融物及び400 µgの錠剤（2 × 200 µgの錠剤として与える）を投与する、非盲検の、無作為化交差研究において調査した。AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>及びt<sub>1/2</sub>は、同様であり、100 µgの錠剤が、60 µgの溶融物と同様な曝露を提供することを示した。

【0067】

本研究は、錠剤の研究において使用されたレベルよりも実質的に低い用量レベルを調査した。100 µgの錠剤/60 µgの溶融物を下回る用量の用量選択を誘導する、標的集団における溶融製剤に関するデータはないが、薬物動態的（PK）及び薬力学的（PD）研究が、水負荷した健康な被検者及び夜尿症を有する6～12歳の水負荷した小児において行われた。これら2つの研究からのデータに基づき、PK及びPDをシミュレートするモデルを開発した。抗利尿活性が、200 mOsm/kgを超える尿浸透圧の持続時間の観点から定義されるならば、モデルは、10 µgの溶融物の用量は治療効果を上げるのに足りない可能性があり、25 µg～100 µgの用量は2.75～8.5時間の抗利尿活性を提供するはずであることを示している。

【0068】

研究集団の選択：選択基準（inclusion criteria）

【0069】

以下の選択基準を満たす被検者は、研究対象となった：被検者の通常の管理中には実行されなかったであろう手続き（procedure）として定義される、研究に関連する活動のいずれかを実行する前に書面によるインフォームドコンセントが提供され、；男性又は女性の被検者であり、18歳以上、スクリーニング期間中の3日間の頻度-量チャートを介して決定される一晩当たり平均2回以上の夜間排尿を有する被検者。

【0070】

除外基準

## 【 0 0 7 1 】

下記いずれかがあれば、被検者は研究登録から除外された：

## 【 0 0 7 2 】

尿生殖路の状態

## 【 0 0 7 3 】

男性：

## 【 0 0 7 4 】

膀胱排尿障害の臨床上的疑い及び／又は尿流 < 5 m L / 秒。病歴及び／又は身体検査が膀胱排尿障害を示唆するならば、診断を確認するために尿流測定が実行されるべきであった。

10

## 【 0 0 7 5 】

過去 6 ヶ月以内に行われた膀胱排尿障害／良性前立腺肥大症（ B P H ）のための経尿道切除治療を含む外科治療。

## 【 0 0 7 6 】

女性：

## 【 0 0 7 7 】

妊娠；出産年齢の女性は、信頼できる避妊方法を使用していることを文書化する。

## 【 0 0 7 8 】

骨盤脱用のペッサリーの使用。

20

## 【 0 0 7 9 】

原因不明の骨盤腔内腫瘍の存在。

## 【 0 0 8 0 】

男性及び女性：

## 【 0 0 8 1 】

尿貯留の臨床上的疑い及び／又は排尿後残尿量 > 1 5 0 m L ；病歴及び／又は身体検査が、尿貯留を示唆するならば、診断を確認するために膀胱超音波検査又はカテーテル挿入が実行されるべきであった。

## 【 0 0 8 2 】

現在又は過去の泌尿器悪性腫瘍（例えば、膀胱癌、前立腺癌）。

30

## 【 0 0 8 3 】

排尿に干渉し得る現在の尿生殖路病理の臨床的証拠。

## 【 0 0 8 4 】

（以前排尿筋過反射として知られていた）神経性排尿筋活動の病歴。

## 【 0 0 8 5 】

全身性の病状

## 【 0 0 8 6 】

心不全の疑い又は証拠。

## 【 0 0 8 7 】

管理不良高血圧。

40

## 【 0 0 8 8 】

管理不良糖尿病。

## 【 0 0 8 9 】

腎不全；血清中クレアチニンが、正常範囲内であり、かつ推定糸球体濾過速度（ e G F R ）が 6 0 m L / 分であった。

## 【 0 0 9 0 】

肝及び／又は胆道疾患；アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ A S T ）及び／又はアラニントランスアミナーゼ（ A L T ）が、 > 2 × 正常上限（ U L N ）でなく、かつ総ビリルビンが > 1 . 5 m g / d L でなかった。

## 【 0 0 9 1 】

50

低ナトリウム血症；血清ナトリウム濃度が、責任組織（sponsor）及び中央研究所によって定義された正常範囲内であった。

【0092】

尿崩症（24時間にわたる尿排出量 > 40 mL / kg）。

【0093】

抗利尿ホルモン分泌異常症候群（SIADH）。

【0094】

心因性又は習慣性多渴症。

【0095】

治療を必要とする閉塞性睡眠時無呼吸。

10

【0096】

その他

【0097】

既知のアルコール依存症又は薬物乱用。

【0098】

規則的な夜間睡眠を妨げる可能性がある作業又は生活様式（例えば、交代勤務従業員）

。

【0099】

夜間頻尿のための以前のデスモプレシン治療。

【0100】

20

調査員の判断で、被検者を臨床試験に適さなくする、又は被検者の研究への参加を損なう、他の何らかの病状、研究所所見の異常、精神状態、精神的無能、又は言語障害。

【0101】

ループ利尿薬（フロセミド、トルセミド、エタクリン酸）の使用。他のクラスの利尿薬（チアジド、トリウムテレン、クロルタリドン、アミロリド、インダパミド）は、単剤療法としても、併用療法としても許容された。利尿薬を使用する被検者には、医学的に実行可能ならば、それを朝に服用することを勧めた。

【0102】

スクリーニングの30日以内の他のいずれかの調査薬剤の使用。

【0103】

30

中止基準

【0104】

研究のいずれかの時点で125 mmol / L以下の血清ナトリウム値を有する被検者は、直ちに離脱し、かつ必要に応じて、更に評価及び治療した。

【0105】

被検者は、正当化の理由を提供することなく、いかなる理由によっても、いかなる時点でも、研究から離脱する権利を有した。しかしながら、調査員は、離脱が安全に成し遂げられたことを確認するための適切な手段を講じた。被検者は、安全上の懸念から、又は研究結果に影響を及ぼし得る範囲で研究手続きを遵守しないと判断された場合、調査員又は責任組織の裁量で中止させることもあり得た。調査員及び責任組織は、離脱前に被検者の中止に関して合意し、かつ被検者の不必要な離脱は、回避した。

40

【0106】

研究を中止した被検者は、被検者が下した離脱の決定後できるだけ早く、研究終了（EOS）評価を予定した。いかなる中止に対しても、調査員は、早期離脱日に全ての必要データ及び文書、並びに主たる理由を電子症例報告書（eCRF）の形状で得た。離脱理由が、有害事象（AE）であったならば、具体的な事象又は研究所所見の異常をeCRF中に記録した。調査員は、結果を文書化するために徹底的に努力した。中止した被検者は、補充しなかった。

【0107】

投与した治療

50

## 【0108】

治験薬を、デスモプレシン（デスモプレシン溶融物）又はプラセボの経口崩壊錠剤として投与した。

## 【0109】

I 部で、被検者を無作為に 5 つの固定用量治療グループの 1 つ：プラセボ、又はデスモプレシン溶融物 10  $\mu$ g、25  $\mu$ g、50  $\mu$ g 若しくは 100  $\mu$ g に割り当てた。全ての治療は、就寝時刻のおおよそ 1 時間前に一晩当たり 1 回、経口で投与した。被検者は、水分なしに、錠剤を舌下に置くように指示された。被検者には、I 部の持続期間に対して十分な治験薬を提供した。

## 【0110】

10

研究エンドポイント

## 【0111】

有効性評価の一次エンドポイントは：（1）ベースライン評価から最終訪問（28 日目）までの平均夜間排尿回数の変化；及び（2）ベースラインから最終訪問（28 日目）までの平均夜間排尿回数において > 33 % の減少を有する被検者の比率であった。第 2 の一次エンドポイント（すなわち平均夜間排尿回数で > 33 % の減少を有する被検者の比率）に関する更なる記載及び対応するデータは、本明細書に提供しない。

## 【0112】

二次有効性エンドポイントは：（1）I 部で達成した効果の耐久性；（2）睡眠する意思で寢床に入ってから第 1 の夜間排尿で目が覚める時間までの経過時間（分）として定義される、妨げられない睡眠の初期期間の変化、及び（3）総睡眠時間の持続時間の変化であった。追加の二次エンドポイント、例えば国際失禁協議モジュール式質問票（the International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire）- 夜間頻尿及び夜間頻尿の QOL の質問票でのスコアによって評価される、夜間頻尿特異的な QOL の変化、ピッツバーグ睡眠質問票の全体的スコアによって評価される睡眠の質の変化、短文式 - 12 v 2 によって評価される全体的な QOL の変化を収集した。追加の二次有効性エンドポイントの記載及び付随するデータは、本明細書に提供しない。

20

## 【0113】

ベースラインから 28 日目の終了までの尿量変化は、同様に評価し、かつ本明細書に含める。

30

## 【0114】

フローチャート

## 【0115】

各研究訪問で行った研究評価及び手続きを示す研究フローチャートを I 部の表 1 に表す。

## 【0116】

## 【表 1】

表 1-I 部の研究フローチャート。

	(スクリー ニング) 1	(無作為化) 2	3	4	5	6	7 (EoS) <sup>a</sup>
訪問 週	訪問 2 の 手続き ≤21 日	1	4	8	15±3	22±3	28±3
インフォームドコンセント	X <sup>b</sup>						
選択/除外基準	X						
被検者 ID 番号の WebEZ ログイン	X						
人口統計/病歴	X						
体重	X						X
身長	X						
身体検査	X						X
バイタルサイン (BP、脈拍)	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
研究所: (血清ナトリウムを含む) 化学、血液学、尿検査	X						X
尿浸透圧 <sup>c</sup> (予備的)	X						
尿妊娠検査	X						X
尿流測定 (男性のみ) <sup>d</sup>	X						
排尿後残留量を評価する <sup>d</sup>	X						
睡眠/排尿日記を分配する (3 日間) <sup>e</sup>	X					X	
アクティグラフィー <sup>f</sup>	X					X	
有害事象		X	X	X	X	X	X
排尿及び/又は睡眠日記を検討する		X		X	X	X	X
夜間頻尿質問票: ICIQ-N, PSQI, NqoL, SF-12v2		X					X
WebEZ を介した無作為化		X					
排尿日記を分配する (3 日間) <sup>e</sup>			X	X	X		
血清ナトリウム			X	X	X	X	
治験薬の説明責任			X	X	X	X	X
II 部の治験薬を分配する (キット番 号は WebEZ を介して割り当てる)							X

EoS = 研究終了; WebEZ = インターネットを使用した集中患者無作為化システム; BP = 血圧;  
 ICIQ-N = 国際失禁協議質問票 - 夜間頻尿; PSQI = ピッツバーグ睡眠質問票; NqoL = 夜間頻  
 尿の QOL; SF-12v2 = 短形式-12, 2 版

a. 中止した被検者は、研究中止後できるだけ早く研究終了訪問を完了した。

b. 書面によるインフォームドコンセントを、いかなる研究関係手続きの前にも得た。

c. 無作為化訪問前の第 1 夜間排尿の収集。

d. 障害の疑いがある場合にのみ、尿流測定を男性において収集した; 尿貯留の臨床上的の疑いがある場合にのみ、超音波検査を使用して残留後尿量を測定した。

e. 排尿日記は、3 つの連続した 24 時間サイクルに関して仕上げた; 1、2 及び 3 週目の日記は、夜間排尿の「目覚めた時間」のみを要求した。

f. アクティグラフィーは、(6 箇所の研究場所で)被検者のサブセットに使用した。

## 【 0 1 1 7 】

## 被検者の配置 (disposition)

## 【 0 1 1 8 】

合計 1 4 1 2 人の被検者を、研究の I 部に関してスクリーニングした; 6 1 3 人の被検者は、スクリーニング失敗であり、7 9 9 人の被検者を無作為に治療に割り付けた。スクリーニング失敗の最もよく記録された理由は、腎不全 (1 5 %) であり、3 日間のスクリーニング期間にわたる平均 2 回以上の夜間排尿 (1 0 %) ではなかった。合計 7 1 0 人 (8 9 %) の被検者が、研究の I 部を終了し、8 9 人 (1 1 %) の被検者が、早期に中止した。治療グループにわたり、6 % ~ 1 6 % の被検者が早期に中止した。中止全体の最も一般的な理由は、合意の取り下げ (4 %)、有害事象 (2 %)、及びフォローし損ねた (2 %) であった。



## 【 0 1 1 9 】

## 解析したデータセット

## 【 0 1 2 0 】

I 部での 799 人の無作為化した被検者の内、少なくとも 1 用量の治験薬を受け、フォローデータを有した 757 人の被検者が、治療意図 (ITT) 解析データセットに含まれた。全体として、10% の ITT 被検者に、主要なプロトコル違反があり、プロトコル毎 (PP) の解析データセットから除外した。682 人の PP 被検者の内、10% が、夜間排尿回数に関するスクリーニング及び最終訪問データの両方を有さず、観察ケース (OC) 解析データセットから除外した。799 人の無作為化した被検者全員が、少なくとも 1 用量の治験薬 (デスモプレシン又はプラセボ) を受け、かつ少なくとも 1 つの安全性評価を有し、それ故に安全性解析データセットに含まれた。

10

## 【 0 1 2 1 】

## 一次有効性エンドポイント

## 【 0 1 2 2 】

## 夜間排尿回数

## 【 0 1 2 3 】

平均夜間排尿回数は、全ての治療グループにおいて、ベースラインから 28 日目まで低下し、デスモプレシンの用量増加とともにより大きな低下が観察された。プラセボと比較した平均夜間排尿回数の減少は、 $100 \mu g$  ( $p < 0.0001$ ) 及び  $50 \mu g$  ( $p = 0.0207$ ) グループに関して統計的に有意であった。

20

## 【 0 1 2 4 】

デスモプレシンの用量増加に伴う平均夜間排尿回数のより大きな低下の傾向は、年齢によって層別化した被検者 (< 65 歳、65 歳) 及び夜間多尿を有する被検者において明白であった。少な過ぎる被検者 (治療グループ当たり 13 ~ 18 人の被検者) は、意味のある比較をするための夜間多尿を有さなかった。プラセボと比較した平均夜間排尿回数の減少は、 $100 \mu g$  グループに関して 4 つの層別因子全部で、かつ  $50 \mu g$  グループに関して夜間多尿を有する被検者で統計的に有意であった。

## 【 0 1 2 5 】

全てのグループ (ITT 集団) に関する夜間排尿回数のベースラインから最終訪問までの変化の要約を、表 2 に表す。

30

## 【 0 1 2 6 】

## 【表 2】

表 2—全てのグループに関する夜間排尿 (I 部での ITT 解析データセット) のベースラインから最終訪問 (28 日目) までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	156	-0.86	1.05	0.08	-4.00	-0.83	1.67
10 ug	155	-0.83	1.07	0.09	-4.33	-0.67	2.33
25 ug	152	-1.00	1.13	0.09	-3.67	-1.00	2.33
50 ug	148	-1.18	1.19	0.10	-5.00	-1.00	2.00
100 ug	146	-1.43	1.22	0.10	-5.00	-1.33	4.33
合計	757	-1.05	1.15	0.04	-5.00	-1.00	4.33

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

40

## 【 0 1 2 7 】

夜間排尿回数の平均低下は、8 日目まで観察され、デスモプレシンの用量増加によって

50

より大きく低下する傾向を伴った；これらの発見は、15日目及び22日目で継続した。特に、プラセボと比較して、統計的に有意な差が、治療の8日目及び15日目に25 µg、50 µg、及び100 µg用量に関して観察され、2つの高い用量に関して22日目及び28日目にも有意な差があった。平均夜間排尿回数のベースラインからの毎週の変化を、プラセボと比較した各デスモプレシン溶解物用量に関するp - 値と共に図1に表示する。

#### 【0128】

女性では、プラセボと比較した平均夜間排尿回数の減少は、100 µg ( $p < 0.0001$ )、50 µg ( $p = 0.0091$ )及び25 µg ( $p = 0.0200$ )グループに関して統計的に有意であった。従って女性では、最低用量のデスモプレシンを除く全てで、夜間排尿の一次エンドポイントに関して有効性が証明された。

#### 【0129】

全ての女性、50歳を超える女性、及び65歳を超える女性 (ITT集団) に関するベースラインから最終訪問までの夜間排尿回数の変化の要約を、表3、4及び5に表す。

#### 【0130】

##### 【表3】

表3-全ての女性に関する夜間排尿 (I部でのITT解析データセット) のベースラインから最終訪問 (28日目) までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	66	-0.88	1.01	0.12	-3.33	-0.67	1.00
10 ug	73	-1.15	1.07	0.13	-4.33	-1.00	1.00
25 ug	65	-1.22	1.06	0.13	-3.33	-1.33	1.00
50 ug	71	-1.23	1.06	0.13	-4.00	-1.00	2.00
100 ug	66	-1.51	1.14	0.14	-5.00	-1.33	1.00
合計	341	-1.20	1.08	0.06	-5.00	-1.00	2.00

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;

min - 最小; 及び max - 最大

#### 【0131】

10 µgグループは統計的に有意ではなく、25 µgグループは統計的に有意であったが、全ての女性に関して表3で特定した夜間排尿の中央値数において低下が観察された。例えば、10 µg及び25 µgグループは、治療前のベースラインと比較して、デスモプレシン治療で一晩当たり少なくとも1.0回少ない夜間排尿を示した。プラセボは、ベースラインと比較して一晩当たり0.67回少ない夜間排尿を示したのみであった。

#### 【0132】

【表 4】

表 4—50 歳を超える女性に関する夜間排尿（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	45	-0.74	0.93	0.14	-2.67	-0.67	1.00
10 ug	51	-1.08	1.04	0.15	-4.33	-1.00	0.33
25 ug	49	-1.35	1.04	0.15	-3.33	-1.33	1.00
50 ug	55	-1.15	1.13	0.15	-4.00	-1.00	2.00
100 ug	48	-1.44	1.24	0.18	-5.00	-1.33	1.00
合計	248	-1.16	1.10	0.07	-5.00	-1.00	2.00

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;

min・最小; 及び max・最大

## 【 0 1 3 3 】

10  $\mu$ g グループは統計的に有意でなく、25  $\mu$ g グループは統計的に有意であったが、50 歳を超える女性に関して表 4 で特定した夜間排尿の中央値数において低下が観察された。例えば、10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較して、デスモプレシン治療で一晩当たり少なくとも 1.0 回少ない夜間排尿を示した。プラセボは、ベースラインと比較して一晩当たり 0.67 回少ない夜間排尿を示したのみであった。

## 【 0 1 3 4 】

【表 5】

表 5—65 歳を超える女性に関する夜間排尿（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	21	-0.51	0.73	0.16	-2.33	-0.33	0.67
10 ug	25	-0.93	1.07	0.21	-4.33	-0.67	0.33
25 ug	22	-1.27	0.99	0.21	-2.67	-1.67	1.00
50 ug	20	-0.97	0.95	0.21	-2.33	-1.00	1.33
100 ug	25	-1.00	1.18	0.24	-3.00	-1.00	1.00
合計	113	-0.94	1.02	0.10	-4.33	-1.00	1.33

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;

min・最小; 及び max・最大

## 【 0 1 3 5 】

他の女性グループと同様、25  $\mu$ g グループで 65 歳を超える女性に関して表 5 に特定した夜間排尿の中央値数において低下が観察された。例えば、25  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較して、デスモプレシン治療で一晩当たり少なくとも 1.67 回少ない夜間排尿を示した。プラセボは、ベースラインと比較して一晩当たり 0.33 回少ない夜間排尿を示したのみであった。

## 【 0 1 3 6 】

男性において、プラセボとの統計的に有意な差は、平均夜間排尿回数の減少において  $100\mu\text{g}$  グループに関して観察された ( $p = 0.0049$ )。

【0137】

夜間排尿回数のベースラインから最終訪問までの変化の要約を、全ての男性及びモニタリングする全ての男性 (ITT 集団) に関して表 6 及び 7 に示す。

【0138】

【表 6】

表 6—全ての男性に関する夜間排尿 (I 部での ITT 解析データセット) のベースラインから最終訪問 (28 日目) までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	90	-0.84	1.09	0.12	-4.00	-1.00	1.67
10 ug	82	-0.54	0.99	0.11	-3.00	-0.67	2.33
25 ug	87	-0.83	1.15	0.12	-3.67	-0.67	2.33
50 ug	77	-1.13	1.30	0.15	-5.00	-1.00	1.33
100 ug	80	-1.38	1.28	0.14	-4.33	-1.33	4.33
合計	416	-0.94	1.19	0.06	-5.00	-1.00	4.33

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;  
min - 最小; 及び max - 最大

【0139】

【表 7】

表 7—モニタリングする全ての男性に関する夜間排尿 (I 部での ITT 解析データセット) のベースラインから最終訪問 (28 日目) までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	74	-0.88	1.15	0.13	-4.00	-1.00	1.67
10 ug	66	-0.66	0.97	0.12	-3.00	-0.67	1.33
25 ug	72	-0.91	1.16	0.14	-3.67	-0.67	2.33
50 ug	52	-1.09	1.26	0.17	-5.00	-1.00	1.33
100 ug	60	-1.41	1.35	0.17	-4.33	-1.67	4.33
合計	324	-0.97	1.19	0.07	-5.00	-1.00	4.33

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;  
min - 最小; 及び max - 最大

【0140】

夜間排尿回数変化における男性及び女性の差を、図 2 に示す。図 2 で、性別及び用量による排尿回数の平均的観察 (実線) 及び予測 (破線) 変化は、女性の  $10\mu\text{g}$  及び  $25\mu\text{g}$  グループが、男性の  $10\mu\text{g}$  及び  $25\mu\text{g}$  グループと比較して大きな夜間排尿低下を示すことを証明する。図 2 の対照比較 (side-by-side comparison) は、統計的有意性を必要とせず性別及び用量差を強調している。

【0141】

これらの性別差に基づくと、女性用の最小有効量 (MED) は  $25\mu\text{g}$  であり、男性用の MED は  $100\mu\text{g}$  である。

## 【 0 1 4 2 】

## 二次有効性エンドポイント

## 【 0 1 4 3 】

二次有効性変数は、ベースラインからの妨げられない睡眠の初期期間の持続時間、総睡眠時間の持続時間の変化、及び夜間尿量の変化であった。上述のように、収集した追加の二次有効性変数データ（すなわち全体的（総合的）N Q o L、P S Q I 及び S F - 1 2 v 2 スコア、及び I C I Q - N スコア）は、本明細書に示さない。

## 【 0 1 4 4 】

## 妨げられない睡眠の初期期間の持続時間

## 【 0 1 4 5 】

夜間頻尿の最も有害な影響は、過剰な排尿自体ではなく、睡眠の途絶の結果としての睡眠の質及びその後の日中機能に対するその影響である。妨げられない睡眠の初期期間の持続時間は、全ての治療グループで、ベースラインから 2 8 日目まで増加し、デスモプレシン用量の増加により大きな増加が観察された。初期睡眠持続時間の平均増加は、2 5  $\mu$  g、5 0  $\mu$  g 及び 1 0 0  $\mu$  g グループで、それぞれ 8 3、8 5 及び 1 0 7 分であった。2 5  $\mu$  g 及び 5 0  $\mu$  g のデスモプレシンで治療した被検者は、約 1 時間の初期睡眠期間の中央値増加を有したが、1 0 0  $\mu$  g の用量により治療した被検者は、およそ 1 1 / 2 時間の初期睡眠持続時間の中央値増加を有した。ベースラインからの変化におけるプラセボとの平均差に対する 9 5 % 信頼区間は、2 5  $\mu$  g、5 0  $\mu$  g、及び 1 0 0  $\mu$  g グループに関してゼロを含まず、統計的に有意である治療グループの差を示した。

## 【 0 1 4 6 】

妨げられない睡眠の初期期間のベースラインから最終訪問までの変化の要約を、全てのグループ（ITT 集団）に関して表 8 に示す。

## 【 0 1 4 7 】

## 【表 8】

表 8—全てのグループに関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	126	39	89	8	-273	42	386
10 ug	126	51	111	10	-317	51	457
25 ug	121	83	106	10	-104	62	413
50 ug	123	85	109	10	-233	63	453
100 ug	121	107	116	11	-166	96	399
合計	617	72	109	4	-317	60	457

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;

min・最小; 及び max・最大

## 【 0 1 4 8 】

統計的に有意でないが、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、全てのグループに関して表 8 に特定した中央値に基づきプラセボと比較して、1 0  $\mu$  g グループに関して明瞭である。例えば、1 0  $\mu$  g グループは、治療前のベースラインと比較して、5 1 分の中央値増加を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、4 2 分の中央値増加を示したのみであった。1 0  $\mu$  g グループに関する中央値増加からの 5 % 範囲を考慮すると、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、治療前のベースラインと比較して、4 8 分から 5 4 分に及ぶ。

## 【 0 1 4 9 】

妨げられない睡眠の初期期間のベースラインから最終訪問までの変化の要約を全ての女性、50歳を超える女性、及び65歳を超える女性（ITT集団）に関して表9、10及び11に示す。

## 【 0 1 5 0 】

## 【表9】

表9－全ての女性に関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I部でのITT解析データセット）のベースラインから最終訪問（28日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	49	37	94	13	-168	12	386
10 ug	60	54	117	15	-317	46	457
25 ug	51	113	118	17	-70	95	413
50 ug	61	98	125	16	-233	70	453
100 ug	57	114	130	17	-166	93	399
合計	278	84	121	7	-317	63	457

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

## 【 0 1 5 1 】

統計的に有意でないが、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、全ての女性患者に関して表9に特定した中央値に基づきプラセボと比較して10 µg及び25 µgグループに関して明瞭である。例えば、治療前のベースラインと比較して、10 µgグループは46分の中央値増加を示し、25 µgグループは95分の中央値増加を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、12分の中央値増加を示したのみであった。10 µg及び25 µgグループに関する中央値増加からの20%範囲を考慮すると、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、全ての女性のベースラインと比較して、10 µgグループに関して37分から55分、および25 µgグループに関して76分から114分のように、37分から114分に及ぶ。

## 【 0 1 5 2 】

【表 10】

表 10—50 歳を超える女性に関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	38	25	77	13	-168	11	168
10 ug	40	33	112	18	-317	27	293
25 ug	39	122	123	20	-70	96	413
50 ug	48	83	126	18	-233	63	453
100 ug	42	108	129	20	-166	89	330
合計	207	75	121	8	-317	54	453

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

## 【0153】

統計的に有意でないが、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、50 歳を超える女性患者に関して表 10 に特定した中央値に基づきプラセボと比較して、10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、治療前のベースラインと比較して、10  $\mu$ g グループは 27 分の中央値増加を示し、25  $\mu$ g グループは 96 分の中央値増加を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、11 分の中央値増加を示したのみであった。10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関する中央値増加からの 20% 範囲を考慮すると、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、50 歳を超える女性に関する治療前のベースラインと比較して、10  $\mu$ g グループに関して 22 分から 32 分、および 25  $\mu$ g グループに関して 77 分から 115 分のように、22 分から 115 分に及ぶ。

## 【0154】

【表 11】

表 11—65 歳を超える女性に関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	19	50	60	14	-50	52	168
10 ug	18	18	125	29	-317	46	243
25 ug	15	131	126	32	-70	113	413
50 ug	19	42	131	30	-233	30	288
100 ug	21	81	119	26	-118	70	275
合計	92	62	118	12	-317	53	413

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

## 【0155】

統計的に有意でないが、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、65 歳を超える女性患者に関して表 11 に特定した中央値に基づきプラセボと比較して、25  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、25  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較して、113 分の中央値増加を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、52 分の中央値増加を示したのみであった。25  $\mu$ g グループに関する中央値増加からの 20% 範囲を考慮す

ると、妨げられない睡眠の初期期間の増加は、65歳を超える女性に関する治療前のベースラインと比較して、102分から124分のように、90分から136分に及ぶ。

【0156】

妨げられない睡眠の初期期間のベースラインから最終訪問までの変化の要約を全ての男性、及びモニタリングする全ての男性（ITT集団）に関して表12及び13に示す。

【0157】

【表12】

表12—全ての男性に関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I部でのITT解析データセット）のベースラインから最終訪問（28日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	77	40	86	10	-273	47	285
10 ug	66	48	107	13	-158	56	370
25 ug	70	61	90	11	-104	55	259
50 ug	62	72	90	11	-165	55	292
100 ug	64	100	103	13	-152	101	363
合計	339	63	97	5	-273	58	370

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

【0158】

【表13】

表13—モニタリングする全ての男性に関する妨げられない睡眠の初期期間の持続時間（I部でのITT解析データセット）のベースラインから最終訪問（28日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	70	44	85	10	-273	48	285
10 ug	60	54	107	14	-145	59	370
25 ug	62	57	87	11	-104	54	259
50 ug	45	64	89	13	-165	59	291
100 ug	52	108	103	14	-152	116	363
合計	289	64	96	6	-273	58	370

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

【0159】

総睡眠時間の持続時間

【0160】

総睡眠時間は、I部の全ての治療グループで増加した；しかしながら、パターンは、デスモプレシン用量によって観察されなかった。効果のF検定に基づけば、算出した全体的睡眠持続時間及び報告された全体的睡眠持続時間は、総睡眠時間のベースラインから28日目までの変化の統計的に有意である予測材料であった（ $p < 0.0001$ ）。

【0161】

総睡眠時間のベースラインから28日目までの変化の要約を治療グループにより表14

10

20

30

40

50



に示す。

【 0 1 6 2 】

【表 1 4】

表 14—総睡眠時間 (I 部) のベースラインから最終訪問 (28 日目) までの変化。

総睡眠時間 (分)	プラセボ (N=156)	10 µg (N=155)	25 µg (N=152)	50 µg (N=148)	100 µg (N=146)
計算睡眠時間 ベースライン	(N=156)	(N=155)	(N=152)	(N=148)	(N=146)
平均 (SD)	399 (97.0)	397 (92.2)	397 (90.3)	404 (95.8)	414 (85.0)
中央値	410	402	412	415	418
最小, 最大	(15, 732)	(135, 720)	(95, 577)	(20, 577)	(72, 638)
ベースラインから の変化	(N=138)	(N=137)	(N=142)	(N=138)	(N=133)
平均 (SD)	31.4 (89.22)	9.7 (91.40)	19.7 (71.67)	24.2 (79.60)	9.7 (77.33)
中央値	19.5	10.0	15.3	14.2	12.0
最小, 最大	(-167, 420)	(-332, 282)	(-191, 318)	(-235, 218)	(-300, 227)
報告睡眠時間 ベースライン	(N=156)	(N=155)	(N=152)	(N=148)	(N=146)
平均 (SD)	403 (83.7)	411 (72.8)	401 (77.8)	403 (83.7)	413 (81.3)
中央値	408	400	410	409	410
最小, 最大	(135, 625)	(190, 613)	(77, 555)	(100, 580)	(100, 674)
ベースラインから の変化	(N=139)	(N=137)	(N=141)	(N=138)	(N=133)
平均 (SD)	24.6 (80.66)	7.8 (58.55)	15.9 (53.92)	24.9 (72.21)	19.0 (68.94)
中央値	20.3	10.0	10.0	20.0	20.0
最小, 最大	(-135, 525)	(-130, 163)	(-113, 228)	(-168, 293)	(-160, 197)

10

20

【 0 1 6 3 】

#### 尿量の変化

【 0 1 6 4 】

薬力学研究は、デスモプレシンが、非常に顕著な抗利尿効果を有することを示す。夜間尿量は、全ての治療グループで低下し、デスモプレシン用量増加に伴ってより大きな低下が観察された。効果の F 検定に基づく夜間尿量のベースラインから 28 日目までの変化に関して、治療 ( $p < 0.0001$ )、年齢 ( $p = 0.0067$ ) 及びベースライン夜間尿量 ( $p < 0.0001$ ) は、ベースラインからの変化の統計的に有意な予測材料であった。ベースラインからの変化におけるプラセボとの平均差に対する 95% 信頼区間は、25 µg、50 µg、及び 100 µg グループに関してゼロを含まず、統計的に有意である治療グループの差を示した。

30

【 0 1 6 5 】

同様に、日中及び夜間排尿の両方を含む総尿量は、全ての治療グループで低下し、デスモプレシン用量増加に伴ってより大きな低下が観察された。50 µg グループにおいて、僅かな平均尿排出量増加が日中起こり、結果として夜間平均尿減少が、総平均尿減少よりも高かった。

40

【 0 1 6 6 】

図 3 に示すように、総尿量低下の大部分は、夜間量低下であった。25 µg、50 µg、及び 100 µg グループの夜間尿量低下が、統計的に有意であった。

【 0 1 6 7 】

夜間尿量のベースラインから最終訪問までの変化の要約を全てのグループ (ITT 集団) に関して表 15 に示す。

【 0 1 6 8 】

## 【表 15】

表 15—全てのグループに関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	140	-109	246	21	-817	-94	800
10 ug	137	-164	277	24	-983	-150	568
25 ug	144	-224	264	22	-1,084	-233	567
50 ug	138	-272	296	25	-1,017	-233	717
100 ug	135	-312	275	24	-1,238	-283	408
合計	694	-216	281	11	-1,238	-200	800

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

## 【0169】

統計的に有意でないが、夜間尿量の低下は、全てのグループに関して表 15 に特定した中央値低下に基づきプラセボと比較して、10  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、10  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較して、150 ml の中央値低下を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、94 ml の中央値低下を示したのみであった。10  $\mu$ g グループに関する中央値低下からの 20 % 範囲を考慮すると、夜間尿量の低下は、全てのグループに関する治療前のベースラインと比較して、少なくとも 120 ml を含み、例えば 120 ml から 180 ml に及ぶ。

## 【0170】

夜間尿量のベースラインから最終訪問までの変化の要約を全ての女性、50 歳を超える女性、及び 65 歳を超える女性（ITT 集団）に関して表 16、17 及び 18 に示す。

## 【0171】

## 【表 16】

表 16—全ての女性に関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	60	-86	278	36	-817	-56	800
10 ug	66	-207	292	36	-983	-179	538
25 ug	61	-307	276	35	-1,084	-298	292
50 ug	66	-257	282	35	-1,017	-204	717
100 ug	60	-321	239	31	-933	-283	25
合計	313	-236	285	16	-1,084	-217	800

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

## 【0172】

統計的に有意でないが、夜間尿量の低下は、全ての女性に関して表 16 に特定した中央値低下に基づきプラセボと比較して、10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、治療前のベースラインと比較して、10  $\mu$ g グループは 179 ml の中央値低下を示し、25  $\mu$ g グループは 298 ml の中央値低下を示した。プラセボは、ベースラ

インと比較して、56 ml の中央値低下を示したのみであった。10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関する中央値低下からの 20 % 範囲を考慮すると、夜間尿量の低下は、全ての女性に関する治療前のベースラインと比較して、少なくとも 143 ml を含み、例えば 10  $\mu$ g グループに関して 143 ml から 215 ml、及び 25  $\mu$ g グループに関して 238 ml から 358 ml のように、143 ml から 358 ml に及ぶ。

【0173】

【表17】

表 17—50 歳を超える女性に関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

10

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	44	-102	242	36	-817	-56	268
10 ug	45	-197	319	48	-983	-150	538
25 ug	46	-356	281	41	-1,084	-383	292
50 ug	52	-249	289	40	-1,017	-196	717
100 ug	45	-317	252	38	-933	-275	25
合計	232	-245	290	19	-1,084	-217	717

20

n・集団の大きさ; stddev・標準偏差; stderr・標準誤差;  
min・最小; 及び max・最大

【0174】

統計的に有意でないが、夜間尿量の低下は、50 歳を超える女性に関して表 17 に特定した中央値低下に基づきプラセボと比較して、10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、治療前のベースラインと比較して、10  $\mu$ g グループは 150 ml の中央値低下を示し、25  $\mu$ g グループは 383 ml の中央値低下を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、56 ml の中央値低下を示した。10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループに関する中央値低下からの 20 % 範囲を考慮すると、夜間尿量の低下は、50 歳を超える女性に関する治療前のベースラインと比較して、少なくとも 120 ml を含み、例えば 10  $\mu$ g グループに関して 120 ml から 180 ml、及び 25  $\mu$ g グループに関して 306 ml から 460 ml のように、120 ml から 460 ml に及ぶ。

30

【0175】

## 【表 18】

表 18—65 歳を超える女性に関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	20	-90	170	38	-557	-47	133
10 ug	22	-91	302	64	-742	-54	538
25 ug	19	-372	270	62	-867	-383	25
50 ug	20	-208	323	72	-703	-203	717
100 ug	23	-323	261	54	-817	-285	25
合計	104	-216	290	28	-867	-171	717

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;  
min - 最小; 及び max - 最大

10

## 【0176】

統計的に有意でないが、夜間尿量の低下は、65 歳を超える女性に関して表 18 に特定した中央値低下に基づきプラセボと比較して、25  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、25  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較した、47 ml のプラセボの中央値低下と比較して、383 ml の中央値低下を示した。25  $\mu$ g グループに関する中央値低下からの 20% 範囲を考慮すると、夜間尿量の低下は、65 歳を超える女性に関する治療前のベースラインと比較して、少なくとも 211 ml を含み、例えば 238 ml から 290 ml に及ぶ。

20

## 【0177】

夜間尿量のベースラインから最終訪問までの変化の要約を全ての男性、及びモニタリングする全ての男性（ITT 集団）に関して表 19 及び 20 に示す。

## 【0178】

## 【表 19】

30

表 19—全ての男性に関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	80	-125	219	25	-727	-111	583
10 ug	71	-125	257	30	-750	-117	568
25 ug	83	-162	238	26	-873	-200	567
50 ug	72	-286	309	36	-984	-246	422
100 ug	75	-306	302	35	-1,238	-270	408
合計	381	-199	276	14	-1,238	-192	583

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;  
min - 最小; 及び max - 最大

40

## 【0179】

【表 20】

表 20—モニタリングする全ての男性に関する夜間尿量（I 部での ITT 解析データセット）のベースラインから最終訪問（28 日目）までの変化。

用量	n	平均	stddev	stderr	min	中央値	max
プラセボ	72	-128	229	27	-727	-111	583
10 ug	63	-122	269	34	-750	-83	568
25 ug	72	-146	219	26	-608	-167	567
50 ug	50	-286	313	44	-984	-235	357
100 ug	60	-296	275	36	-867	-264	408
合計	317	-188	268	15	-984	-183	583

n - 集団の大きさ; stddev - 標準偏差; stderr - 標準誤差;  
min - 最小; 及び max - 最大

## 【0180】

表 20 から、夜間尿量の低下は、ベースラインからの中央値低下に基づきプラセボと比較して、100  $\mu$ g グループに関して明瞭である。例えば、100  $\mu$ g グループは、治療前のベースラインと比較して、264 ml の中央値低下を示した。プラセボは、ベースラインと比較して、111 ml の中央値低下を示したのみであった。100  $\mu$ g グループに関する中央値低下からの 20% 範囲を考慮すると、夜間尿量の低下は、モニタリングする男性に関する治療前のベースラインと比較して、少なくとも 211 ml を含み、例えば 238 ml から 290 ml のように 211 ml から 317 ml に及ぶ。

## 【0181】

夜間尿量の変化における男性及び女性の差を、図 4 に示す。図 4 において、平均的観察（実線）及び予測（破線）夜間尿量変化は、男性よりも女性において低用量（すなわち 10  $\mu$ g 及び 25  $\mu$ g グループ）に対する高い感受性を証明する。図 4 の対照比較は、統計的有意性を必要とせずに性別及び用量差を強調している。

## 【0182】

統計的 / 解析問題 - ドロップアウト又は欠測データの取扱

## 【0183】

I 部における 8 日目、15 日目、22 日目及び 28 日目での夜間排尿回数に関する欠測値は、時系列データの欠測に最直前のデータを補完すること（LOCF）を使用して帰属計算（imputed）した。睡眠妨害及び尿量（平均 24 時間尿量及び平均夜間尿量）に関する欠測値は、帰属計算しなかった。

## 【0184】

薬物用量、薬物濃度及び応答との関係

## 【0185】

4 用量のデスモプレシン（10  $\mu$ g、25  $\mu$ g、50  $\mu$ g 及び 100  $\mu$ g）を、本研究に含んだ。夜間排尿回数の一次エンドポイントの両方が、デスモプレシンの用量増加に伴う有効性の増大を一般的に証明した。一次有効性エンドポイントの追加の解析を、性別により行い、応答における性差を証明した。女性において、有効性は、一次エンドポイントに関して 25  $\mu$ g、50  $\mu$ g、100  $\mu$ g 用量のデスモプレシンで証明された。男性において、100  $\mu$ g のデスモプレシン用量が、一次エンドポイントに関してプラセボよりも優れていた。これらの性差に基づけば、女性の MED は 25  $\mu$ g であり、男性の MED は 100  $\mu$ g である。

## 【0186】

有効性の結論

## 【 0 1 8 7 】

4用量のデスモプレシン(10  $\mu$ g、25  $\mu$ g、50  $\mu$ g及び100  $\mu$ g)を、I部の一次エンドポイントに関する本研究：ベースラインから最終訪問(28日目)までの平均夜間排尿回数の変化において、プラセボと比較した。

## 【 0 1 8 8 】

平均夜間排尿回数は、全ての治療グループにおいて、ベースラインから28日目まで低下し、デスモプレシンの用量増加に伴ってより大きな低下が観察された。プラセボと比較した平均夜間排尿回数の減少は、100  $\mu$ g及び50  $\mu$ gグループに関して統計的に有意であった。デスモプレシンの用量増加に伴って平均夜間排尿回数がより大きく低下する傾向は、年齢によって層別化した被検者(<65歳、65歳)及び夜間多尿を有する被検者において明白であった。意味のある比較をするための夜間多尿を有さなかった被検者は、非常に少なかった。プラセボと比較した平均夜間排尿回数の減少は、100  $\mu$ gグループに関して4つの層別因子全部で、また、50  $\mu$ gグループに関して夜間多尿を有する被検者で、統計的に有意であった。平均夜間排尿回数の低下が治療週を単位として検査された時、プラセボと比較した統計的に有意な差が、治療の8日目及び15日目に25  $\mu$ g、50  $\mu$ g及び100  $\mu$ g用量に関して観察され、22日目及び28日目にも2つの高い用量に関して有意な差があった。

## 【 0 1 8 9 】

一次有効性エンドポイントの追加の解析を、性別により行い、応答における性差が観察された。女性において、平均夜間排尿回数の減少は、100  $\mu$ g、50  $\mu$ g及び25  $\mu$ gグループに関してプラセボよりも統計的に有意に優れていた。男性において、プラセボとの統計的に有意な差は、100  $\mu$ gグループの一次エンドポイントに関して観察された。これらの性差に基づけば、女性のMEDは25  $\mu$ gであり、男性のMEDは100  $\mu$ gである。

## 【 0 1 9 0 】

夜間尿量、並びに総尿量は、全ての治療グループで低下し、デスモプレシンの用量増加に伴ってより大きな低下が観察された。ゼロを含まない95%信頼区間に基づく25  $\mu$ g、50  $\mu$ g及び100  $\mu$ gグループの夜間尿量の低下は、統計的に有意であった。

## 【 0 1 9 1 】

妨げられない睡眠の初期期間の持続時間のベースラインから最終訪問(28日目)までの変化の二次有効性エンドポイントは、デスモプレシンの用量増加に伴うより大きな増加を同様に証明した。25  $\mu$ g及び50  $\mu$ gにより治療された被検者は、おおよそ1時間の睡眠の初期期間の中央値増加を有したが、他方で100  $\mu$ g用量により治療された被検者は、おおよそ1 1/2時間の初期睡眠持続時間の中央値増加を有した；プラセボとの平均差に対する95%信頼区間は、25  $\mu$ g、50  $\mu$ g、及び100  $\mu$ gグループに関して統計的に有意な差を示した。

## 【 0 1 9 2 】

要約すると、100  $\mu$ gのデスモプレシンの有効性は、一次エンドポイント全体；男性及び女性における一次エンドポイント；平均夜間排尿回数の>50%及び>75%減少を有する被検者の比率；妨げられない睡眠の初期期間の持続時間におけるベースラインから最終訪問(28日目)までの変化；及び夜間尿量の減少に関してプラセボよりも優れていることが証明された。50  $\mu$ gのデスモプレシンの有効性は、平均夜間排尿回数のベースラインから28日目までの変化；女性における一次エンドポイント；妨げられない睡眠の初期期間の持続時間；及び夜間尿量の減少に関してプラセボよりも優れていた。その上、28日目に平均夜間排尿回数における>33%減少(53%対47%)、>50%減少(28%対20%)及び>75%減少(10%対5%)の被検者の比率に関して、プラセボと比較して、50  $\mu$ gのデスモプレシンに関して数値的優位性が観察された。25  $\mu$ g用量は、女性における一次エンドポイント；平均夜間排尿回数の減少；妨げられない睡眠の初期期間の持続時間のベースラインから28日目までの変化；及び夜間尿量の減少に関してプラセボよりも優れていた。10  $\mu$ g用量は、一次又は二次有効性エンドポイントに関し

てプラセボに対し統計的に優位性を証明しなかった。応答における性差を観察した。一次エンドポイントに関して、プラセボに対する優位性は、女性において25 µg、50 µg及び100 µg用量で、男性において100 µg用量で証明された。

#### 【0193】

研究CS29の結果は、100 µg用量が明らかに有効であることを証明し、他方で10 µg用量は、全体的研究集団で一次有効性パラメータに関して治療効果を上げるのに足らないと考えられ得る。観察された性差に基づけば、女性のMEDは25 µgであり、男性のMEDは100 µgである。

#### 【0194】

中止に至らしめる有害事象：低ナトリウム血症及び血清ナトリウムのモニタリング

10

#### 【0195】

血清ナトリウム<130 mmol/Lと定義される低ナトリウム血症の報告された事象が、特に興味深い有害事象であった。合計34人(4%)の被検者が、I部の間に低ナトリウム血症を発現した。プラセボと、10 µg及び25 µgグループとの間に低ナトリウム血症発生の差は本質的になかった；しかしながら、血清ナトリウム<130 mmol/Lの発生率は、25 µgグループにおける1.3%から50 µgグループにおける7.0%に、100 µgグループにおける11.3%に上昇した。低ナトリウム血症は、治療において早期に、通常第1週中に起こる傾向があり、かつ65歳の被検者においてよく起こった。

#### 【0196】

20

低ナトリウム血症は、デスモプレシンの一日量と関連した、潜在的に重度の有害事象であるので、血清ナトリウムを、全ての被検者において研究を通してモニタリングした。研究CS29の結果に基づき、以下のナトリウムモニタリング基準を、CS29データに適用した。

#### 【0197】

50歳未満の被検者において：

ベースライン血清ナトリウム濃度 135 mmol/L。

#### 【0198】

50歳以上の被検者において：

ベースライン血清ナトリウム濃度 135 mmol/L

4日目の血清ナトリウム濃度 135 mmol/L

28日目の血清ナトリウム濃度 135 mmol/L。

30

#### 【0199】

これらの基準を満たさなかった被検者は、除外された。モニタリングすることなく、125 mmol/L未満の血清ナトリウム濃度が、4日目に各50 µg及び100 µgグループで3人の被検者において、かつ8日目にこれらの各グループで1人の被検者において発生した。血清ナトリウムモニタリングは、試験薬の夜間用量の翌日に発生することを覚えておくべきである。

#### 【0200】

これらの発見に基づき、4日目及び28日目での血清ナトリウムモニタリングが、100 µgの65歳を超える男性において、推奨される。4日目及び28日目での血清ナトリウム濃度は、135 mmol/Lでなければならない。100 µgで治療される65歳未満の男性において、更なるモニタリングが保証されているようには見えない。25 µgで治療される女性被検者において、更なるモニタリングが保証されているようには見えない。

40

#### 【0201】

投薬

#### 【0202】

研究CS29の結果は、10 µg用量が、全体的集団を考察すると、一次有効性パラメータに関して治療効果を上げるのに足らない用量であることを証明した。100 µg用量

50

は明らかに有効であったものの、低ナトリウム血症の危険性は、低い用量のデスモプレシンよりも高かった。100 µg 用量ほど有効でないが、利点：危険比は25 µg 及び50 µg 用量を支持した。25 µg 用量は、50 µg 及び100 µg 用量よりも明らかに低ナトリウム血症を引き起こす可能性が低く、かつ女性において、一次有効性エンドポイントでプラセボよりも統計的に有意に優れていた。男性において、100 µg のデスモプレシン用量が、一次エンドポイントに関してプラセボよりも統計的に有意に優れていた。これらの性差に基づけば、女性のMEDは25 µg であり、男性のMEDは100 µg である。

# 【0203】

## 参考文献

1. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
2. Weiss JP, Blaivas JG. Nocturia. *J Urol* 2000; 163: 5-12
3. Robertson GL. Nocturnal Polyuria. *BJU Int* 1999; 84 (suppl 1):17-19
4. Kirkland JL et al. Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *BMJ* 1983; 287: 1665-1667
5. van Kerrebroeck P et al. The Standardization of Terminology in Nocturia: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodynam* 2002; 21:179-183
6. Asplund R., Aberg H. Diurnal variation in the levels of antidiuretic hormone in the elderly. *J Int Med* 1991; 229: 131-134
7. Matthiesen TB et al. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. *J Urol* 1996; 156:1292-1299
8. Bodo G et al. Circadian antidiuretic hormone variation in elderly men complaining of persistent nocturia after urinary flow obstruction removal. *Scan J Urol Nephrol* 1998; 32: 320-24
9. Kikuchi Y. Participation of atrial natriuretic peptide levels and arginine vasopressin in aged persons with nocturia. *Jpn J Urol* 1995; 86:1651-1659
10. Moon DG et al. Antidiuretic hormone in elderly male patients with severe nocturia: a circadian study. *BJU Int* 2004; 94: 571-575
11. Graugaard-Jensen C et al. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1034-1039
12. Natsume O. A clinical investigation of nocturnal polyuria in patients with nocturia: A diurnal variation in arginine vasopressin secretion and its relevance to mean blood pressure. *J Urol* 2006; 176: 660-664
13. George CPL et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrin Met* 1975; 41: 332-338
14. Johnson TM et al. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria in older adults with frequent nighttime voiding. *J Urol* 2003; 170: 480-484
15. Beck LH, Burkart JM. Aging changes in renal function. In: Hazzard WR et al., editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. McGraw-Hill Book Co., 1990: 555-564
16. van Dijk L et al. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90:644-648
17. Hakkinen JT et al. Incidence of nocturia in 50 to 80-year-old Finnish Men. *J Urol* 2006; 176:2541-2545
18. Tikkinen KAO et al. Is nocturia equally common among men and women A population based study in Finland. *J Urol* 2006; 175:596-600
19. Diokno AC et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological



symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136:1022-1025

20. Sommer P et al. Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 65:155 - 160

21. Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996; 23:1 - 10

22. Chute CG et al. The prevalence of prostatism: A population-based survey of urinary symptoms. *J Urol* 1993; 150:85-89

23. Sommer P et al. Voiding patterns and prevalence of incontinence in women: A questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 66:12-15

24. Britton JP et al. Prevalence of urinary symptoms in men over age 60 *Br J Urol* 1990; 66:175-176 10

25. Samuelsson E et al. A population study of urinary incontinence and nocturia among women aged 20-59 years: Prevalence, well-being and wish for treatment *Acta Obstet Gynecol Scan* 1997; 76: 74-80

26. Blanker MH et al. Normal voiding patterns and determinants of increased diurnal and nocturnal voiding frequency in elderly men *J Urol* 2000; 164:1201 - 1205

27. Swithinbank LV, Abrams P. A detailed description, by age, of lower urinary tract symptoms in a group of community dwelling women. *BJU Int* 2000; 85 (suppl 2): 19-24 20

28. Malmsten UGH et al. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: An epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997; 158: 1733-1737

29. Irwin DE et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006, doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019

30. Jolleys JV et al. Urinary symptoms in the community: How bothersome are they *Br J Urol* 1994; 74: 551-555

31. Coyne KS et al. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *BJU Int* 2003; 92: 948-954 30

32. Middelkoop HAM et al. Subjective sleep characteristics of 1485 males and females aged 50-93: Effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51 :M108-M115

33. Asplund R et al. Nocturnal micturition, sleep and well-being in women ages 40-64 years. *Maturitas* 1996; 24: 73-81

34. Hetta J et al. Mood alterations and sleep. *Ann Clin Res* 1985; 17: 252-256

35. Manabe K et al. Sleep patterns and mortality among elderly patients in a geriatric hospital. *Gerontology* 2002; 46: 318-322

36. Akerstedt T et al. A prospective study of fatal occupational accidents - relationship to sleeping difficulties and occupational factors. *J Sleep Res* 2002; 11: 69-71 40

37. Kobelt G et al. Productivity, vitality and utility in a group of professionally active individuals with nocturia. *BJU Int* 2003; 91: 190-195

38. Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1217-1220

39. Baker SP, Harvey AH. Fall injuries in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1985; 1:501-508

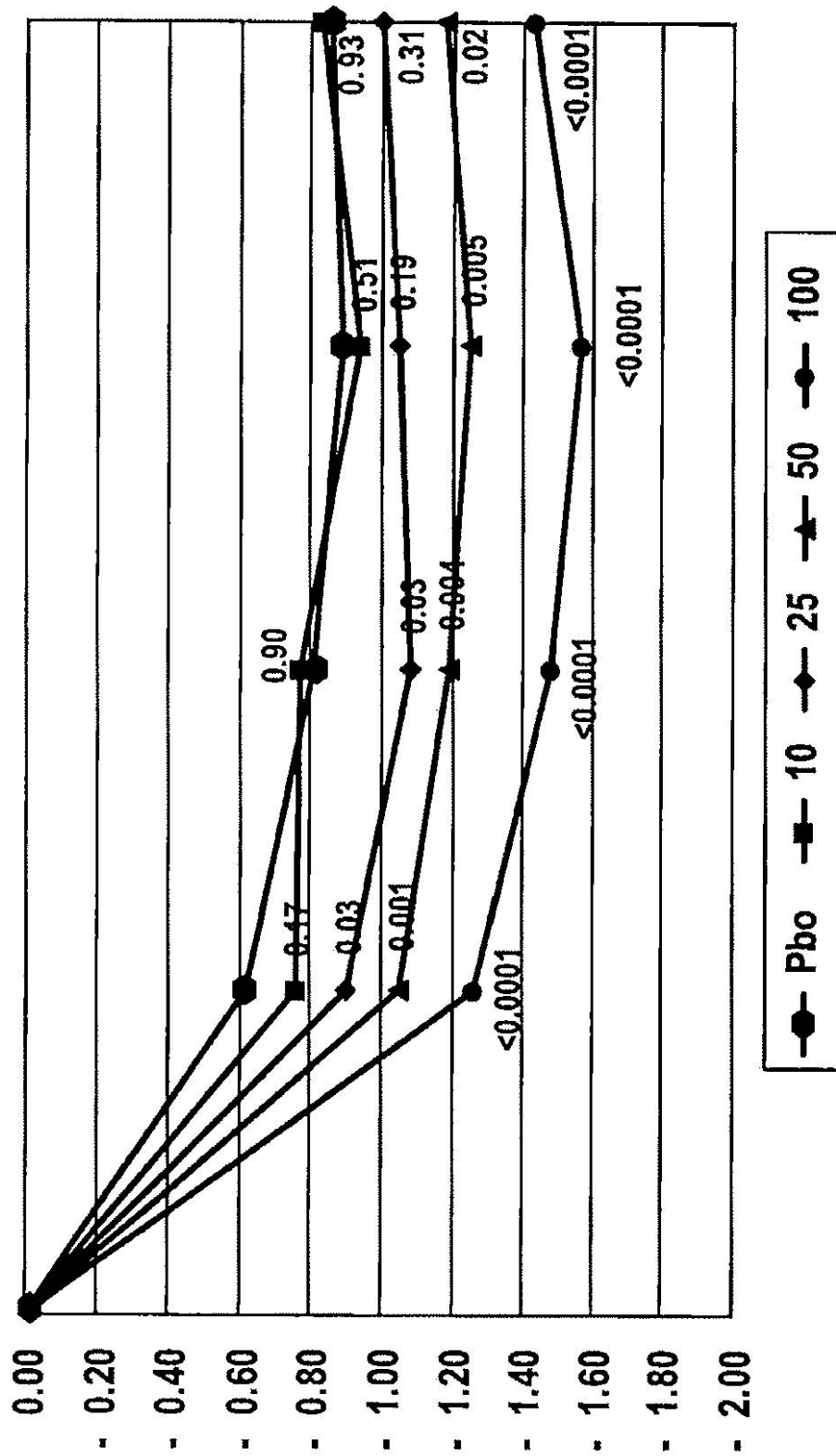
40. Stewart RB et al. Nocturia: A risk factor for falls in the elderly *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1217-1220 50

41. Vilhardt H. Basic pharmacology of desmopressin: a review. Drug Invest 1990; 2 (suppl 5): 2-8

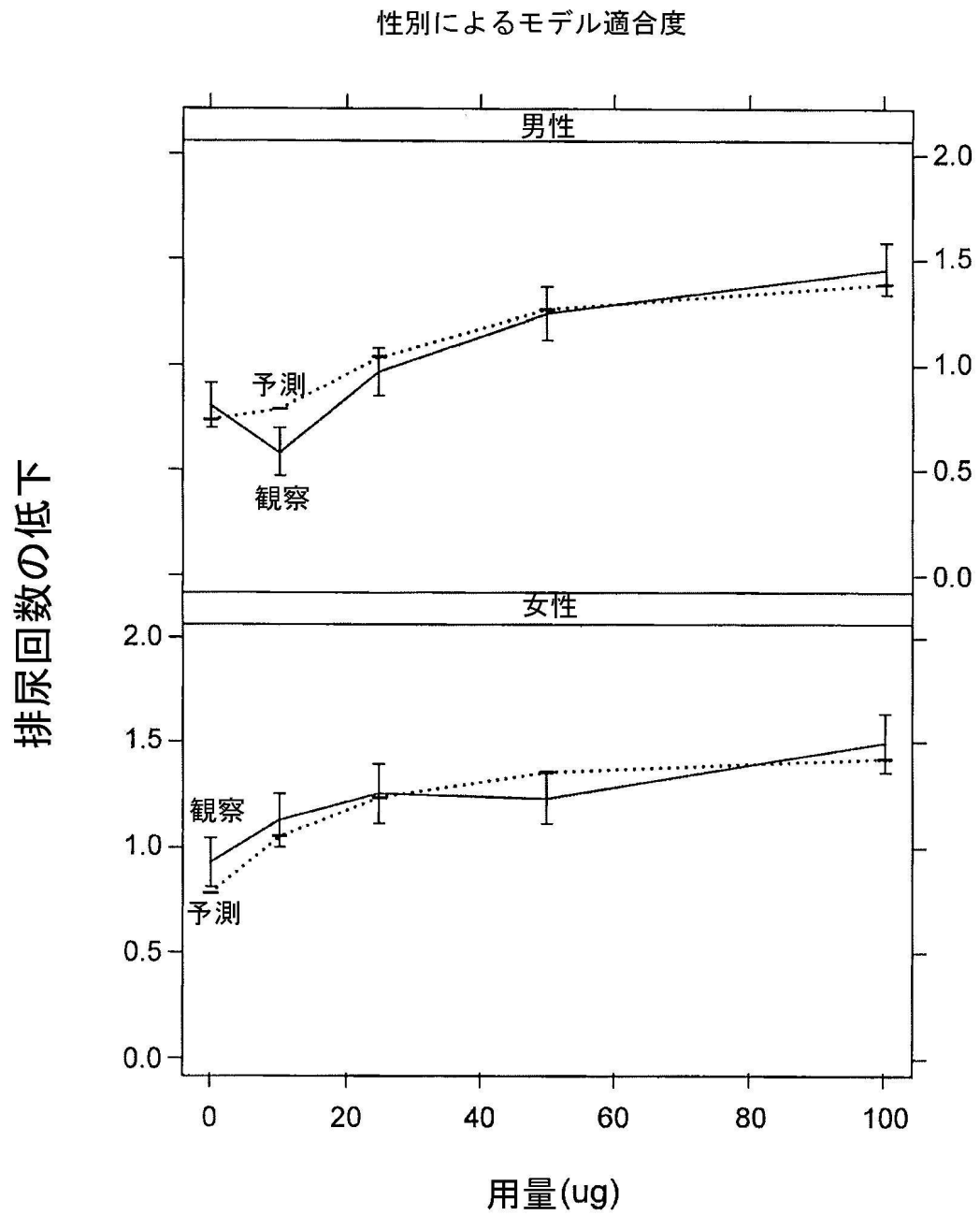
【 0 2 0 4 】

当業者は、ただのありふれた実験を使用して、本明細書に記載した具体的な実施態様の多数の同等物を認識するか、又は確認できるであろう。かかる同等物は、以下の請求項の範囲に包含されることが意図される。

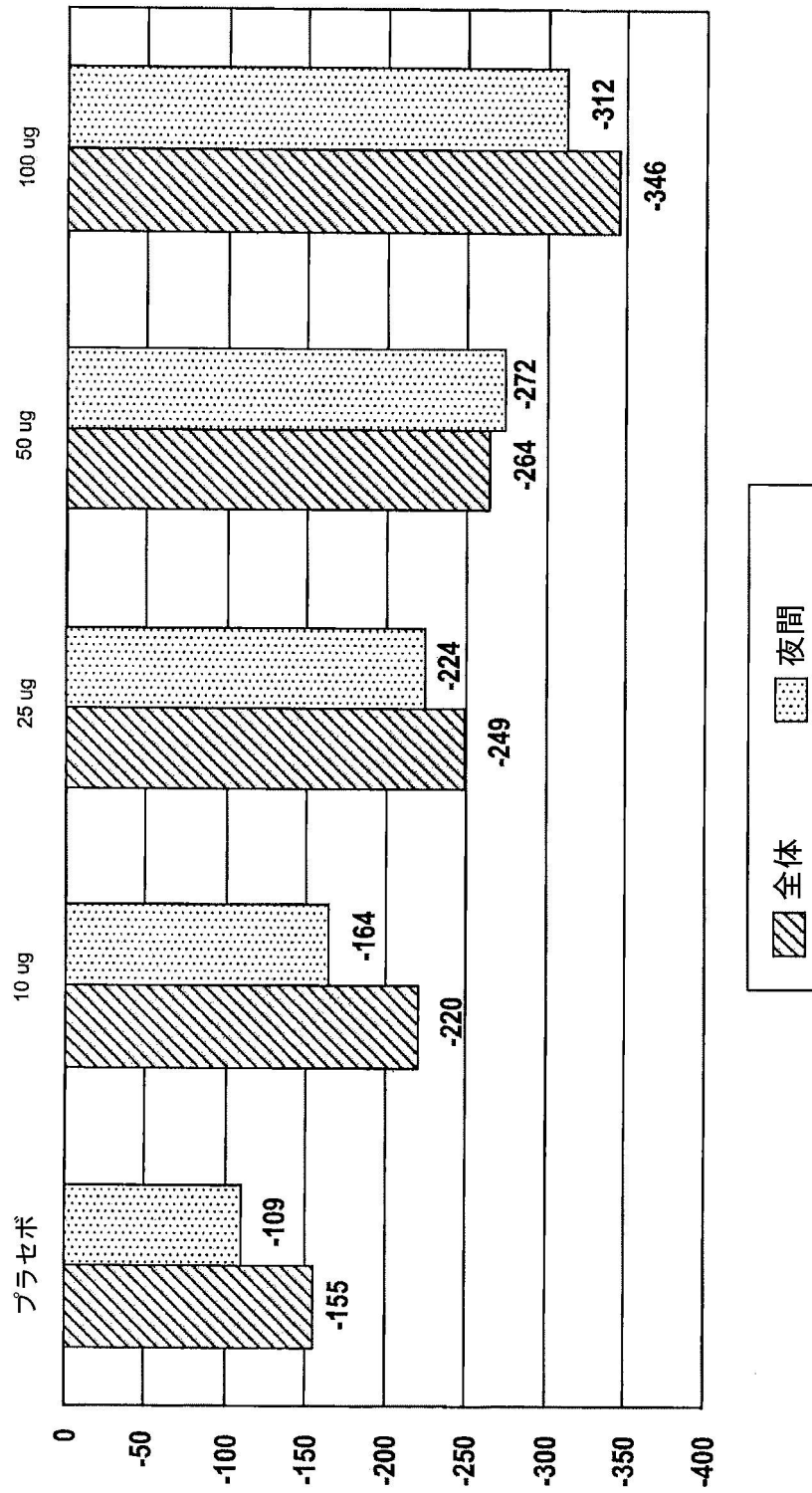
【図 1】



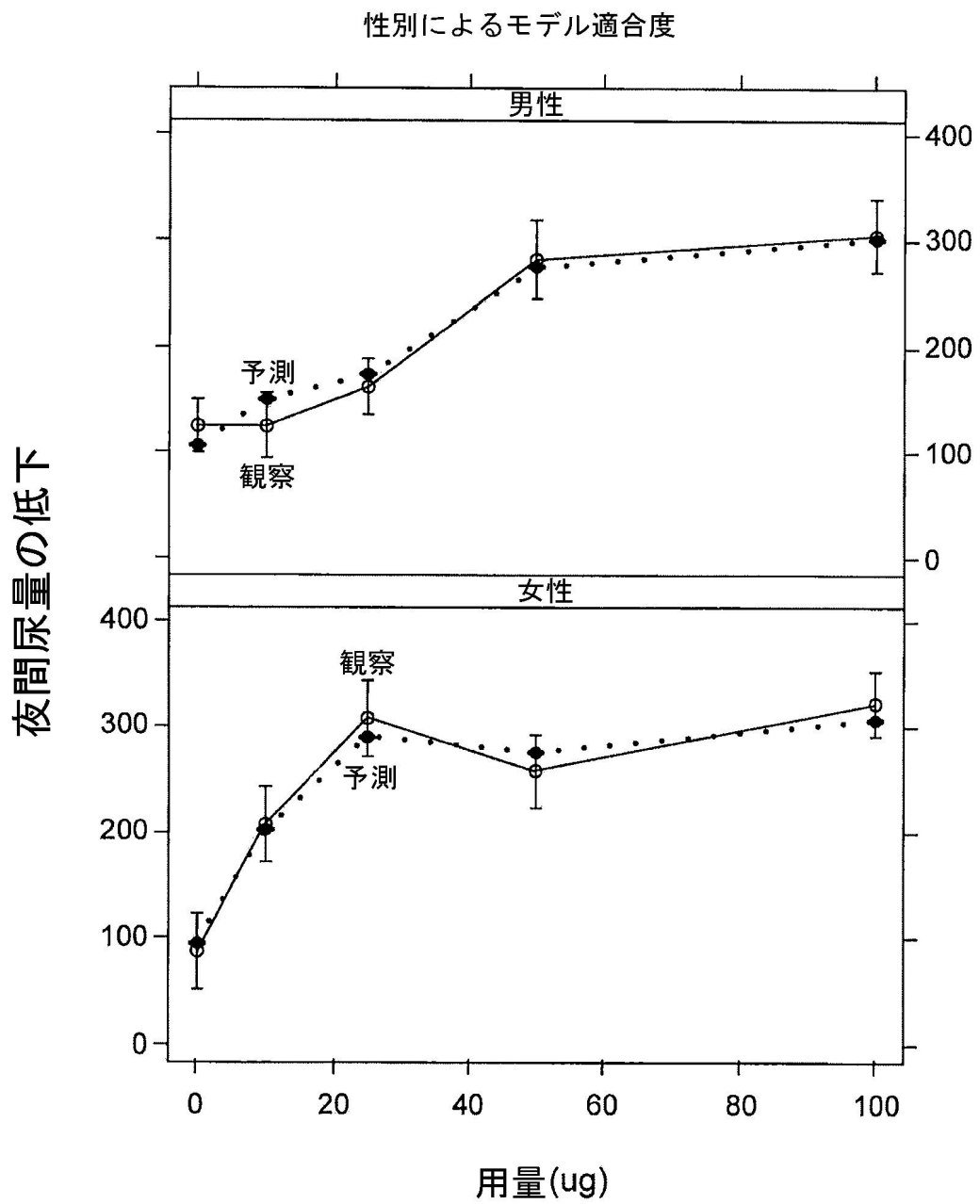
【図 2】



【図 3】



【図 4】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100119013  
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100154988  
弁理士 小林 真知
- (72)発明者 クライン, ビャルケ, ミルナー  
スイス連邦 セアッシュ - 1 1 6 2 サン プレクス, シュマン ドゥ ラ ヴェルゴーニョーザ  
5 0
- (72)発明者 ノーガード, ジェンス, ペーター  
スイス連邦 セアッシュ - 1 1 6 2 サン プレクス, シュマン ドゥ ラ ヴェルゴーニョーザ  
5 0
- (72)発明者 シュメル, ブラッド  
スイス連邦 セアッシュ - 1 1 6 2 サン プレクス, シュマン ドゥ ラ ヴェルゴーニョーザ  
5 0

審査官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 特表2006-502972(JP, A)  
特表2007-521244(JP, A)  
臨床医薬, 1997年, Vol.13, No.10, p.2466-2474  
日本病院薬剤師会雑誌, 2005年, Vol.41, No.11, p.1365-1368  
老人科診療, 1987年, Vol.8, No.1, p.1-5  
BJU INTERNATIONAL, 2005年, Vol.95, No.6, p.804-809  
J. Clin. Pharmacol., 2001年, Vol.41, p.582-584  
小児科, 1983年, Vol.24, No.11, p.1269-1275

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 38/00-58  
A61K 47/00-48  
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)  
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)