

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-120761
(P2015-120761A)

(43) 公開日 平成27年7月2日(2015.7.2)

| | | |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 38/11 (2006.01) | A 6 1 K 37/34 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01) | A 6 1 P 25/20 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 P 13/02 (2006.01) | A 6 1 P 13/02 | |
| A 6 1 K 47/42 (2006.01) | A 6 1 K 47/42 | |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | |

審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-72698 (P2015-72698)
 (22) 出願日 平成27年3月31日 (2015. 3. 31)
 (62) 分割の表示 特願2011-510705 (P2011-510705) の分割
 原出願日 平成21年5月21日 (2009. 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)

(71) 出願人 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 ・サンブレクス、シユマン・ドウ・ラ・ベルゴ一ニユオザ・5 0
 (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

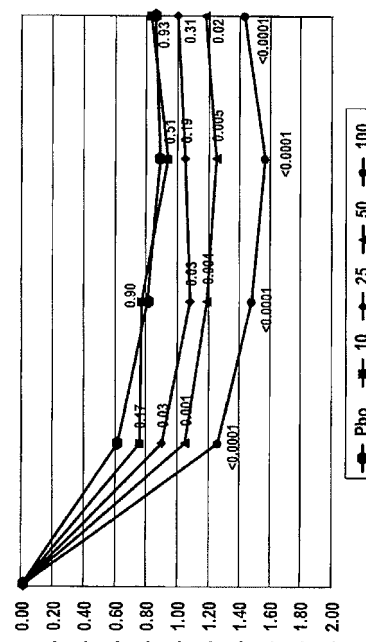
(54) 【発明の名称】 夜間頻尿によって妨げられない睡眠の初期期間を増加させるための口腔内崩壊デスマプレシン

(57) 【要約】

【課題】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マプレシンの性別、年齢及び用量効果に関する。

【解決手段】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 μgの口腔内崩壊(orodispersible)用量のデスマ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、デスマ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。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

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 μ 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。

【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 に記載の方法。

【請求項 3】

前記用量が、1 日 1 回服用される、請求項 1 に記載の方法。

【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 に記載の方法。

【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 に記載の方法。

【請求項 6】

妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

治療期間が、28 日である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記増加が、48 から 54 分に及ぶ、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記増加が、51 分である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

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 μ 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。

【請求項 11】

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 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記用量が、1 日 1 回服用される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

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 10 に記載の方法。

【請求項 14】

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 10 に記載の方法。

【請求項 15】

夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 16】

治療期間が、28 日である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 17】

前記減少が、120 ml から 180 ml に及ぶ、請求項 10 に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 18】
前記減少が、150mlである、請求項 17 に記載の方法。
- 【請求項 19】
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 10 に記載の方法。
- 【請求項 20】
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 μ g 又は 25 μ 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。 10
- 【請求項 21】
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 20 に記載の方法。
- 【請求項 22】
前記用量が、1日1回服用される、請求項 20 に記載の方法。
- 【請求項 23】
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 20 に記載の方法。
- 【請求項 24】
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 20 に記載の方法。 20
- 【請求項 25】
夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 20 に記載の方法。
- 【請求項 26】
前記減少が、少なくとも1回の夜間排尿である、請求項 20 に記載の方法。
- 【請求項 27】
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 20 に記載の方法。
- 【請求項 28】
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 μ g 又は 25 μ 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。 30
- 【請求項 29】
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 28 に記載の方法。
- 【請求項 30】
前記用量が、1日1回服用される、請求項 28 に記載の方法。 40
- 【請求項 31】
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 28 に記載の方法。
- 【請求項 32】
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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、請求項 28 に記載の方法。
- 【請求項 33】
妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 28 に記載の方法。 50

- 【請求項 3 4】
治療期間が、28日である、請求項 2 8 に記載の方法。
- 【請求項 3 5】
前記増加が、37分から114分に及ぶ、請求項 2 8 に記載の方法。
- 【請求項 3 6】
前記増加が、10 μ g 用量のデスモプレシンに関して37から55分に及ぶ、請求項 3 5 に記載の方法。
- 【請求項 3 7】
前記増加が、46分である、請求項 3 6 に記載の方法。
- 【請求項 3 8】
前記増加が、25 μ g 用量のデスモプレシンに関して76から114分に及ぶ、請求項 3 5 に記載の方法。 10
- 【請求項 3 9】
前記増加が、95分である、請求項 3 8 に記載の方法。
- 【請求項 4 0】
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 μ g 又は25 μ 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。
- 【請求項 4 1】
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 4 0 に記載の方法。 20
- 【請求項 4 2】
前記用量が、1日1回服用される、請求項 4 0 に記載の方法。
- 【請求項 4 3】
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 4 0 に記載の方法。
- 【請求項 4 4】
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 4 0 に記載の方法。 30
- 【請求項 4 5】
夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 4 0 に記載の方法。
- 【請求項 4 6】
治療期間が、28日である、請求項 4 0 に記載の方法。
- 【請求項 4 7】
前記減少が、143ml から358ml に及ぶ、請求項 4 0 に記載の方法。
- 【請求項 4 8】
前記減少が、10 μ g 用量のデスモプレシンに関して143ml から215ml に及ぶ、請求項 4 7 に記載の方法。 40
- 【請求項 4 9】
前記減少が、179ml である、請求項 4 8 に記載の方法。
- 【請求項 5 0】
前記減少が、20 μ g 用量のデスモプレシンに関して238ml から358ml に及ぶ、請求項 4 7 に記載の方法。
- 【請求項 5 1】
前記減少が、298ml である、請求項 5 0 に記載の方法。
- 【請求項 5 2】
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、 50

10 μg 又は 25 μg 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。

【請求項 53】

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 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記用量が、1日1回服用される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

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 52 に記載の方法。 10

【請求項 56】

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 52 に記載の方法。

【請求項 57】

夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 58】

前記減少が、少なくとも1回の夜間排尿である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 59】 20

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 52 に記載の方法。

【請求項 60】

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 μg 又は 25 μg 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。

【請求項 61】 30

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 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記用量が、1日1回服用される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

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 60 に記載の方法。

【請求項 64】

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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、請求項 60 に記載の方法。 40

【請求項 65】

妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 66】

前記患者が、治療期間中、低ナトリウム血症を発症しない、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 67】

治療期間が、28日である、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 68】

前記増加が、22分から115分に及ぶ、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 69】 50

前記増加が、10 μ g 用量のデスモプレシンに関して22分から32分に及び、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記増加が、27分である、請求項69に記載の方法。

【請求項71】

前記増加が、25 μ g 用量のデスモプレシンに関して77分から115分に及び、請求項68に記載の方法。

【請求項72】

前記増加が、96分である、請求項71に記載の方法。

【請求項73】

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 μ g 又は25 μ 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。

【請求項74】

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73に記載の方法。

【請求項75】

前記用量が、1日1回服用される、請求項73に記載の方法。

【請求項76】

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73に記載の方法。

【請求項77】

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73に記載の方法。

【請求項78】

夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項73に記載の方法。

【請求項79】

治療期間が、28日である、請求項73に記載の方法。

【請求項80】

前記減少が、120mlから460mlに及び、請求項73に記載の方法。

【請求項81】

前記減少が、10 μ g 用量のデスモプレシンに関して120mlから180mlに及び、請求項80に記載の方法。

【請求項82】

前記減少が、150mlである、請求項81に記載の方法。

【請求項83】

前記減少が、20 μ g 用量のデスモプレシンに関して306mlから460mlに及び、請求項80に記載の方法。

【請求項84】

前記減少が、383mlである、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

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 μ 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。

【請求項86】

10

20

30

40

50

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 85 に記載の方法。

【請求項 87】

前記用量が、1日1回服用される、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 88】

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 85 に記載の方法。

【請求項 89】

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 85 に記載の方法。

10

【請求項 90】

夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 91】

前記減少が、少なくとも 0.5 回の夜間排尿である、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 92】

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 85 に記載の方法。

【請求項 93】

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、

20

25 μ 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。

【請求項 94】

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 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記用量が、1日1回服用される、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 96】

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 93 に記載の方法。

30

【請求項 97】

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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 98】

妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 99】

治療期間が、28日である、請求項 93 に記載の方法。

40

【請求項 100】

前記増加が、90分から136分に及ぶ、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 101】

前記増加が、102分から124分に及ぶ、請求項 100 に記載の方法。

【請求項 102】

前記増加が、113分である、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

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 μ 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

50

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。

【請求項 1 0 4】

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 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記用量が、1 日 1 回服用される、請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

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 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

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 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】

夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

治療期間が、2 8 日である、請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記減少が、3 0 6 m l から 4 6 0 m l に及ぶ、請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記減少が、3 4 5 m l から 4 2 1 m l に及ぶ、請求項 1 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記減少が、3 8 3 m l である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 1 3】

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 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

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；

1 0 0 μ 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 1 3 5 m m o l / 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 1 3 0 m m o l / L の血清ナトリウム濃度を有する前記患者に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。

【請求項 1 1 5】

前記時間間隔が、4 日から 2 8 日に及ぶ、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記時間間隔が、4 日である、請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記時間間隔が、2 8 日である請求項 1 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

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 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記用量が、1 日 1 回服用される、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

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 1 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 1】

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 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

治療期間が、28日である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記減少が、211ml から 317ml に及ぶ、請求項 1 1 4 に記載の方法。

10

【請求項 1 2 5】

前記減少が、238ml から 290ml に及ぶ、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記減少が、264ml である、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

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 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

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 1 14 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 9】

夜間頻尿の治療を必要とする被検者に、用量のデスモプレシンを舌下投与することを含む夜間頻尿を治療する方法であって、前記用量が、遊離塩基として測定され、かつ一日に 10 μ g、25 μ g、50 μ g 及び 100 μ g のデスモプレシンからなるグループから選択される方法。

【請求項 1 3 0】

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 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記デスモプレシンが、就寝時刻の 1 時間前に 1 日 1 回投与される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

30

【請求項 1 3 2】

前記デスモプレシンが、少なくとも 28 日の期間に投与される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記デスモプレシンが、酢酸デスモプレシンの経口凍結乾燥物として投与される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記デスモプレシンが、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むデスモプレシン速溶性錠剤として就寝時刻前に 1 日 1 回投与される、請求項 1 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 5】

夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、夜間多尿を有する、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

治療される被検者が、デスモプレシンによる治療の 28 日後、一晚当たり最小 0.5 回少ない夜間排尿の平均を有する、請求項 1 2 9 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、65歳未満である、請求項 1 2 9 に記載の方法。

50

【請求項 138】

夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、少なくとも65歳である、請求項129に記載の方法。

【請求項 139】

前記被検者が、デスマプレシンによる治療前に低血清ナトリウム濃度を有さない、請求項129に記載の方法。

【請求項 140】

前記被検者が、デスマプレシンによる治療後に妨げられない睡眠の初期期間の統計的に有意な持続時間増加を有する、請求項129に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【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(ICSS)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。

20

【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。

30

【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 $14 \pm 4\%$ を排出し、他方で高齢者は、平均 $34 \pm 15\%$ を排出する。(非特許文献3~4)ICSS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)

40

【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

50

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。

10

【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(一晚当たり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。一晚当たり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)

【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、一晚当たり少なくとも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、一晚当たりわずか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。夜間頻尿が一晚当たり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

30

【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】

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、夜間排尿の増加に関連して睡眠が悪化することを発見した。一晚当たり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)

40

【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)

【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

50

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。

【0016】

デスモプレシンは、1-システインの脱アミノ化及び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)

【0017】

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】

【0018】

【特許文献1】米国特許第3,497,491号明細書

【非特許文献】

【0019】

【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

10

20

30

40

50

e profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1034-1039

【非特許文献 1 2】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 1 3】George CPL et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrin Met* 1975; 41: 332-338

【非特許文献 1 4】Johnson TM et al. Arginine vasopressin and nocturnal polyuria 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

10

20

30

40

50

【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

【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 10

【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 20

【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 µg 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。 30

【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 µg 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。 40

【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 µg 又は 25 µg 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 µg 又は 25 µg 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 40 50

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、 $10\mu\text{g}$ 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に関する。

10

【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、 $10\mu\text{g}$ 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を提供する。

20

【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、 $10\mu\text{g}$ 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に関する。

【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、 $25\mu\text{g}$ 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。

30

【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、 $25\mu\text{g}$ 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。

40

【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、 $25\mu\text{g}$ 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。

【0032】

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； $100\mu\text{g}$ の口腔内崩壊用量のデスモプレシンを就寝時刻前に、少なくとも 130mmol/L

50

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、時間間隔をおいて患者の血清ナトリウム濃度を測定し；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】

もう一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、（遊離塩基として測定される）約10 μg、25 μg、50 μg又は100 μg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日後に一晚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。

10

【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 μg、25 μg、50 μg及び100 μg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。

【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】

20

【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】

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。

30

【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±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。

【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。

40

【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 mmol/Lを指す。

【0041】

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】

50

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。

【0045】

「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。

10

【0046】

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。

【0047】

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。

【0048】

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。

【0049】

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。

20

【0050】

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マプレシンを提供し、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マプレシンを入れる、服用する又は消費することを指す。

【0051】

略語一覧

30

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QOLの質問表

40

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)

【0052】

溶融製剤

デスマ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マ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

50

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10/513,437号(米国公開第2005/0232997A1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100 μ g用量のデスモプレシンは、100 μ 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、おおよそ112.4 μ gの酢酸デスモプレシン)。同様に、50 μ g、25 μ g、及び10 μ g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、0.1mgの酢酸デスモプレシンは、約89 μ gのデスモプレシン遊離塩基と等価である。

10

20

30

40

50

【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 μ gの溶融物及び0.4mgの錠剤(2 \times 0.2mg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_{max} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、同様であり、0.1mgの錠剤が、(67 μ gの酢酸デスモプレシンに等価な)60 μ g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 μ g、25 μ g、50 μ g若しくは100 μ g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I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 μ g、200 μ g、及び400 μ g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 μ g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 μ gの溶融物及び400 μ gの錠剤(2 \times 200 μ g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_{max} 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、同様であり、100 μ gの錠剤が、60 μ g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 μ gの錠剤/60 μ g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、200mOsm/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 μ g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 μ g~100 μ g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】

10

20

30

40

50

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

【0071】

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：

【0072】

尿生殖路の状態

【0073】

男性：

【0074】

膀胱排尿障害の臨床上的疑い及び/又は尿流<5mL/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。

【0075】

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（BPH）のための経尿道切除治療を含む外科治療。

【0076】

女性：

【0077】

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。

【0078】

骨盤脱用のペッサリーの使用。

【0079】

原因不明の骨盤腔内腫瘍の存在。

【0080】

男性及び女性：

【0081】

尿貯留の臨床上的疑い及び/又は排尿後残尿量>150mL；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。

【0082】

現在又は過去の泌尿器悪性腫瘍（例えば、膀胱癌、前立腺癌）。

【0083】

排尿に干渉し得る現在の尿生殖路病理の臨床的証拠。

【0084】

（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。

【0085】

全身性の病状

【0086】

心不全の疑い又は証拠。

【0087】

管理不良高血圧。

【0088】

管理不良糖尿病。

【0089】

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（eGFR

10

20

30

40

50

R) が 60 mL / 分であった。

【0090】

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（AST）及び/又はアラニトランスアミナーゼ（ALT）が、 $> 2 \times$ 正常上限（ULN）でなく、かつ総ビリルビンが $> 1.5 \text{ mg / dL}$ でなかった。

【0091】

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 $> 40 \text{ mL / kg}$ ）。

10

【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。

【0096】

その他

【0097】

既知のアルコール依存症又は薬物乱用。

20

【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マプレシン治療。

【0100】

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、トリアムテレン、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。

30

【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】

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。

40

【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。

【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

50

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

【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 μ g、25 μ g、50 μ g若しくは100 μ gに割り当てた。全ての治療は、就寝時刻のおおよそ1時間前に一晚当たり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】

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）睡眠する意思で寝床に入ってから第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-12v2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。

【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。

【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】

10

20

30

40

【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) | | | | | |
|--|------------------------|--------|---|---|------|------|----------------------|
| | 訪問 2 の 手続き ≤21 日 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 (EoS) ^a |
| | | | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | | 1 | 4 | 8 | 15±3 | 22±3 | 28±3 |
| インフォームドコンセント | X ^b | | | | | | |
| 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 ^c (予備的) | X | | | | | | |
| 尿妊娠検査 | X | | | | | | X |
| 尿流測定 (男性のみ) ^d | X | | | | | | |
| 排尿後残留量を評価する ^d | X | | | | | | |
| 睡眠/排尿日記を分配する (3 日間) ^e | X | | | | | X | |
| アクティグラフィ ^f | 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) ^e | | | 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 = 短文式・12, 2 版

- 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。
- 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。
- 無作為化訪問前の第 1 夜間排尿の収集。
- 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。
- 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、夜間頻尿の「目覚めた時間」のみを要求した。
- アクティグラフィ^fは、(6 箇所の研究場所で)被検者のサブセットに使用した。

10

20

30

40

50

【 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 回以上の夜間頻尿 (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。

【0119】

解析したデータセット

【0120】

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

10

【0121】

一次有効性エンドポイント

【0122】

夜間排尿回数

【0123】

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、100µg(p<0.0001)及び50µg(p=0.0207)グループに関して統計的に有意であった。

20

【0124】

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、100µgグループに関して4つの層別因子全部で、かつ50µg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。

【0125】

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

【0126】

【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

【0127】

50

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。

10

【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。

20

| 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 |

30

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】

40

【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

【0133】

10 μ g グループは統計的に有意でなく、25 μ 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 μ g 及び 25 μ g グループは、治療前のベースラインと比較して、デスマ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。

【0134】

【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

【0135】

他の女性グループと同様、25 μ 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 μ g グループは、治療前のベースラインと比較して、デスマ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。

【0136】

10

20

30

40

50

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 μ 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 μ g 及び 25 μ g グループが、男性の 10 μ g 及び 25 μ 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に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 μ g であり、男性用の MED は 100 μ 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28日目まで増加し、デスマ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、25 µg、50 µg及び100 µgグループで、それぞれ83、85及び107分であった。25 µg及び50 µgのデスマ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、100 µgの用量により治療した被検者は、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。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。

【 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、10 µgグループに関して明瞭である。例えば、10 µgグループは、治療前のベースラインと比較して、51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、42分の中央値増加を示したのみであった。10 µg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、48分から54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。

【0150】

【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

10

20

【0151】

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 μ g及び25 μ 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 μ gグループは46分の中央値増加を示し、25 μ g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 μ g及び25 μ 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、全ての女性のベースラインと比較して、10 μ gグループに関して37分から55分、および25 μ g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。

30

【0152】

【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

40

【0153】

50

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 μ g及び25 μ 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 μ gグループは27分の中央値増加を示し、25 μ 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 μ g及び25 μ 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 μ gグループに関して22分から32分、および25 μ 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 μ gグループに関して明瞭である。例えば、25 μ 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 μ 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】

10

20

30

【表 1 2】

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

10

【0 1 5 8】

【表 1 3】

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

20

30

【0 1 5 9】

総睡眠時間の持続時間

【0 1 6 0】

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（ $p < 0.0001$ ）。

40

【0 1 6 1】

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 1 4 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

【0163】

尿量の変化

【0164】

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。

30

【0165】

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。

【0166】

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。

40

【0167】

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。

【0168】

【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 μ g グループに関して明瞭である。例えば、10 μ 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 μ 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 μ g 及び 25 μ 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 μ g グループは 179 ml の中央値低

10

20

30

40

50

下を示し、25 μ 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 μ g 及び25 μ 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 μ g グループに関して143 ml から215 ml、及び25 μ 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 μ g 及び25 μ 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 μ g グループは150 ml の中央値低下を示し、25 μ 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 μ g 及び25 μ 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 μ g グループに関して120 ml から180 ml、及び25 μ 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 μ g グループに関して明瞭である。例えば、25 μ 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 μ 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】

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。

30

| 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 μ g グループに関して明瞭である。例えば、100 μ 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 μ 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 μ g 及び 25 μ 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 μ g、25 μ g、50 μ g 及び 100 μ 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 μ g、50 μ g、100 μ g 用量のデスモプレシンで証明された。男性において、100 μ 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 μ g であり、男性の MED は 100 μ g である。

【0186】

有効性の結論

10

20

30

40

50

【0187】

4用量のデスモプレシン(10 μ g、25 μ g、50 μ g及び100 μ 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。

【0188】

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 μ g及び50 μ 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 μ gグループに関して4つの層別因子全部で、また、50 μ 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 μ g、50 μ g及び100 μ 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。

10

【0189】

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 μ g、50 μ g及び25 μ 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 μ 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 μ gであり、男性のMEDは100 μ gである。

20

【0190】

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 μ g、50 μ g及び100 μ gグループの夜間尿量の低下は、統計的に有意であった。

【0191】

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 μ g及び50 μ 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 μ 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 μ g、50 μ g、及び100 μ gグループに関して統計的に有意な差を示した。

30

【0192】

要約すると、100 μ 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 μ 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 μ gのデスモプレシンに関して数的優位性が観察された。25 μ 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 μ g用量は、一次又は二次有効性エンドポイントに関し

40

50

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、治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、低い用量のデスマ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 のデスマプレシン用量が、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

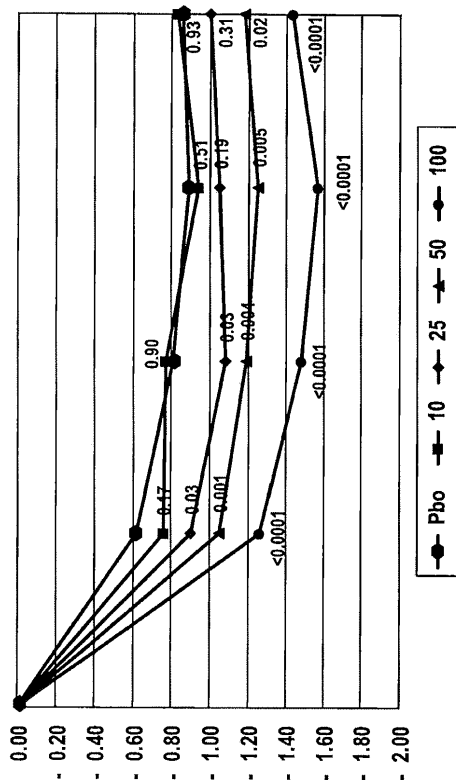
20. Sommer P et al. Voiding patterns in men evaluated using a questionnaire survey. *Br J Urol* 1990; 65:155 - 160
21. Fultz NH, Herzog AR. Epidemiology of urinary symptoms in the geriatric population. *Urol Clin North Am* 1996; 23:1 - 10
22. Chute CG et al. The prevalence of prostatism: A population-based 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

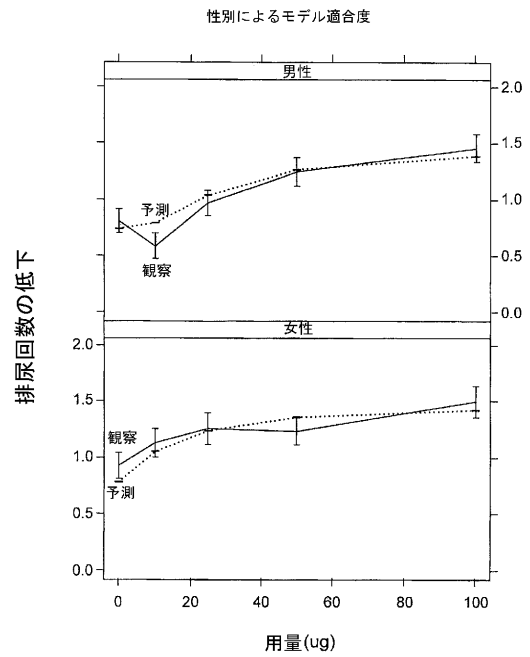
【 0 2 0 4 】

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含まれることが意図される。

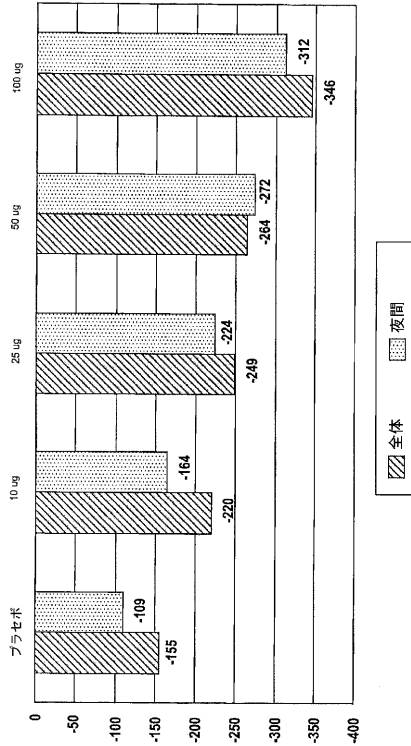
【 図 1 】



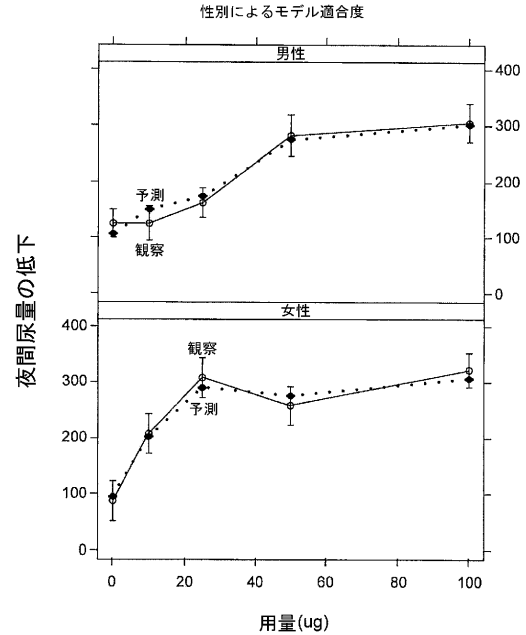
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】平成27年4月30日 (2015.4.30)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

口腔内崩壊用量のデスマプレシンを含む、夜間頻尿を治療するための医薬組成物であって、女性患者用の用量が10 μ g及び25 μ gからなる群から選択され、男性患者用の用量が50 μ g及び100 μ gからなる群から選択され、前記用量が、デスマ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 】

デスマプレシン遊離塩基の用量が、デスマ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 3 】

前記デスマプレシンが、就寝時刻の1時間前に1日1回投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【 請求項 4 】

前記デスマプレシンが、少なくとも28日の期間に投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【 請求項 5 】

前記デスマプレシンが、酢酸デスマプレシンの経口凍結乾燥物として投与される、請求

項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記デスマプレシンが、ゼラチンとともに処方される凍結乾燥した状態の酢酸デスマプレシンを含むデスマプレシン速溶性錠剤として就寝時刻前に 1 日 1 回投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記女性及び男性患者が、夜間多尿を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記女性及び男性患者が、デスマプレシンによる治療の 28 日後、一晚当たり少なくとも 0.5 回少ない夜間排尿の平均を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記女性及び男性患者が、65 歳未満である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記女性及び男性患者が、少なくとも 65 歳である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記女性及び男性患者が、デスマプレシンによる治療前に低血清ナトリウム濃度を有さない、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記女性及び男性患者が、デスマプレシンによる治療後に統計的に有意な夜間排尿の減少を示す、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0204

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0204】

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。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔1〕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 μg の口腔内崩壊用量のデスマ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、デスマ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。

〔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、前記〔1〕に記載の方法。

〔3〕前記用量が、1 日 1 回服用される、前記〔1〕に記載の方法。

〔4〕デスマプレシン遊離塩基の用量が、デスマプレシンの酢酸塩の形状で供給される、前記〔1〕に記載の方法。

〔5〕デスマプレシンの前記口腔内崩壊用量が、酢酸デスマプレシンと、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、前記〔1〕に記載の方法。

〔6〕妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔1〕に記載の方法。

〔7〕治療期間が、28 日である、前記〔1〕に記載の方法。

〔8〕前記増加が、48 から 54 分に及び、前記〔1〕に記載の方法。

〔9〕前記増加が、51 分である、前記〔8〕に記載の方法。

〔10〕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 μg の口腔内崩壊用量のデスマプレシンを就寝時刻前に前記患者に投与すること

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。

〔11〕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、前記〔10〕に記載の方法。

〔12〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔10〕に記載の方法。

〔13〕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、前記〔10〕に記載の方法。

〔14〕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、前記〔10〕に記載の方法。

〔15〕夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔10〕に記載の方法。

〔16〕治療期間が、28日である、前記〔10〕に記載の方法。

〔17〕前記減少が、120mlから180mlに及び、前記〔10〕に記載の方法。

〔18〕前記減少が、150mlである、前記〔17〕に記載の方法。

〔19〕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、前記〔10〕に記載の方法。

〔20〕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 μ g又は25 μ 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。

〔21〕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、前記〔20〕に記載の方法。

〔22〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔20〕に記載の方法。

〔23〕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、前記〔20〕に記載の方法。

〔24〕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、前記〔20〕に記載の方法。

〔25〕夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔20〕に記載の方法。

〔26〕前記減少が、少なくとも1回の夜間排尿である、前記〔20〕に記載の方法。

〔27〕治療期間が、8日、15日、22日及び28日から選択される、前記〔20〕に記載の方法。

〔28〕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 μ g又は25 μ 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。

〔29〕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、前記〔28〕に記載の方法。

〔30〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔28〕に記載の方法。

〔31〕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、前記〔28〕に記載の方法。

〔32〕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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、前記〔28〕に記載の方法。

〔33〕妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔28〕に記載の方法。

〔34〕治療期間が、28日である、前記〔28〕に記載の方法。

〔35〕前記増加が、37分から114分に及び、前記〔28〕に記載の方法。

〔36〕前記増加が、10 μ g用量のデスモプレシンに関して37から55分に及び、前

記〔35〕に記載の方法。

〔37〕前記増加が、46分である、前記〔36〕に記載の方法。

〔38〕前記増加が、25 μ g用量のデスモプレシンに関して76から114分に及び、前記〔35〕に記載の方法。

〔39〕前記増加が、95分である、前記〔38〕に記載の方法。

〔40〕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 μ g又は25 μ 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。

〔41〕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、前記〔40〕に記載の方法。

〔42〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔40〕に記載の方法。

〔43〕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、前記〔40〕に記載の方法。

〔44〕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、前記〔40〕に記載の方法。

〔45〕夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔40〕に記載の方法。

〔46〕治療期間が、28日である、前記〔40〕に記載の方法。

〔47〕前記減少が、143mlから358mlに及び、前記〔40〕に記載の方法。

〔48〕前記減少が、10 μ g用量のデスモプレシンに関して143mlから215mlに及び、前記〔47〕に記載の方法。

〔49〕前記減少が、179mlである、前記〔48〕に記載の方法。

〔50〕前記減少が、20 μ g用量のデスモプレシンに関して238mlから358mlに及び、前記〔47〕に記載の方法。

〔51〕前記減少が、298mlである、前記〔50〕に記載の方法。

〔52〕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 μ g又は25 μ 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。

〔53〕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、前記〔52〕に記載の方法。

〔54〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔52〕に記載の方法。

〔55〕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、前記〔52〕に記載の方法。

〔56〕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、前記〔52〕に記載の方法。

〔57〕夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔52〕に記載の方法。

〔58〕前記減少が、少なくとも1回の夜間排尿である、前記〔52〕に記載の方法。

〔59〕治療期間が、8日、15日、22日及び28日から選択される、前記〔52〕に記載の方法。

〔60〕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 μ g又は25 μ 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。

〔61〕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、前記〔60〕に

記載の方法。

〔 6 2 〕 前記用量が、 1 日 1 回服用される、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 3 〕 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、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 4 〕 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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 5 〕 妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 6 〕 前記患者が、治療期間中、低ナトリウム血症を発症しない、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 7 〕 治療期間が、 2 8 日である、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 8 〕 前記増加が、 2 2 分から 1 1 5 分に及ぶ、前記〔 6 0 〕に記載の方法。

〔 6 9 〕 前記増加が、 1 0 μ g 用量のデスモプレシンに関して 2 2 分から 3 2 分に及ぶ、前記〔 6 8 〕に記載の方法。

〔 7 0 〕 前記増加が、 2 7 分である、前記〔 6 9 〕に記載の方法。

〔 7 1 〕 前記増加が、 2 5 μ g 用量のデスモプレシンに関して 7 7 分から 1 1 5 分に及ぶ、前記〔 6 8 〕に記載の方法。

〔 7 2 〕 前記増加が、 9 6 分である、前記〔 7 1 〕に記載の方法。

〔 7 3 〕 夜間尿量の減少を必要とする 5 0 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、

1 0 μ g 又は 2 5 μ 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。

〔 7 4 〕 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、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 7 5 〕 前記用量が、 1 日 1 回服用される、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 7 6 〕 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、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 7 7 〕 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、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 7 8 〕 夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 7 9 〕 治療期間が、 2 8 日である、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 8 0 〕 前記減少が、 1 2 0 m l から 4 6 0 m l に及ぶ、前記〔 7 3 〕に記載の方法。

〔 8 1 〕 前記減少が、 1 0 μ g 用量のデスモプレシンに関して 1 2 0 m l から 1 8 0 m l に及ぶ、前記〔 8 0 〕に記載の方法。

〔 8 2 〕 前記減少が、 1 5 0 m l である、前記〔 8 1 〕に記載の方法。

〔 8 3 〕 前記減少が、 2 0 μ g 用量のデスモプレシンに関して 3 0 6 m l から 4 6 0 m l に及ぶ、前記〔 8 0 〕に記載の方法。

〔 8 4 〕 前記減少が、 3 8 3 m l である、前記〔 8 3 〕に記載の方法。

〔 8 5 〕 夜間排尿の減少を必要とする 6 5 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、

2 5 μ 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。

〔 8 6 〕 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、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 8 7 〕 前記用量が、 1 日 1 回服用される、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 8 8 〕 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、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 8 9 〕 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、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 9 0 〕 夜間排尿の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 9 1 〕 前記減少が、少なくとも 0 . 5 回の夜間排尿である、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 9 2 〕 治療期間が、8 日、1 5 日、2 2 日及び 2 8 日から選択される、前記〔 8 5 〕に記載の方法。

〔 9 3 〕 妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする 6 5 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、

2 5 μ 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。

〔 9 4 〕 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、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 9 5 〕 前記用量が、1 日 1 回服用される、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 9 6 〕 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、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 9 7 〕 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、クエン酸とを含む速溶性錠剤である、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 9 8 〕 妨げられない睡眠の初期期間の増加を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 9 9 〕 治療期間が、2 8 日である、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 0 〕 前記増加が、9 0 分から 1 3 6 分に及ぶ、前記〔 9 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 1 〕 前記増加が、1 0 2 分から 1 2 4 分に及ぶ、前記〔 1 0 0 〕に記載の方法。

〔 1 0 2 〕 前記増加が、1 1 3 分である、前記〔 1 0 1 〕に記載の方法。

〔 1 0 3 〕 夜間尿量の減少を必要とする 6 5 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、2 5 μ 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。

〔 1 0 4 〕 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、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 5 〕 前記用量が、1 日 1 回服用される、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 6 〕 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、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 7 〕 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、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 8 〕 夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 0 9 〕 治療期間が、2 8 日である、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 1 0 〕 前記減少が、3 0 6 m l から 4 6 0 m l に及ぶ、前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 1 1 〕 前記減少が、3 4 5 m l から 4 2 1 m l に及ぶ、前記〔 1 1 0 〕に記載の方法。

〔 1 1 2 〕 前記減少が、3 8 3 m l である、前記〔 1 1 1 〕に記載の方法。

〔 1 1 3 〕 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前記〔 1 0 3 〕に記載の方法。

〔 1 1 4 〕 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；

1 0 0 μ 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 1 3 5 m m

0.1 / 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130 mmol / Lの血清ナトリウム濃度を有する前記患者に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。

〔115〕前記時間間隔が、4日から28日に及ぶ、前記〔114〕に記載の方法。

〔116〕前記時間間隔が、4日である、前記〔115〕に記載の方法。

〔117〕前記時間間隔が、28日である前記〔115〕に記載の方法。

〔118〕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、前記〔114〕に記載の方法。

〔119〕前記用量が、1日1回服用される、前記〔114〕に記載の方法。

〔120〕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、前記〔114〕に記載の方法。

〔121〕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、前記〔114〕に記載の方法。

〔122〕夜間尿量の減少を必要とする前記患者が、夜間頻尿又は夜間多尿を有する、前記〔114〕に記載の方法。

〔123〕治療期間が、28日である、前記〔114〕に記載の方法。

〔124〕前記減少が、211 mlから317 mlに及ぶ、前記〔114〕に記載の方法。

〔125〕前記減少が、238 mlから290 mlに及ぶ、前記〔124〕に記載の方法。

〔126〕前記減少が、264 mlである、前記〔125〕に記載の方法。

〔127〕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、前記〔114〕に記載の方法。

〔128〕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、前記〔114〕に記載の方法。

〔129〕夜間頻尿の治療を必要とする被検者に、用量のデスモプレシンを舌下投与することを含む夜間頻尿を治療する方法であって、前記用量が、遊離塩基として測定され、かつ一日に10 µg、25 µg、50 µg及び100 µgのデスモプレシンからなるグループから選択される方法。

〔130〕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、前記〔129〕に記載の方法。

〔131〕前記デスモプレシンが、就寝時刻の1時間前に1日1回投与される、前記〔129〕に記載の方法。

〔132〕前記デスモプレシンが、少なくとも28日の期間に投与される、前記〔129〕に記載の方法。

〔133〕前記デスモプレシンが、酢酸デスモプレシンの経口凍結乾燥物として投与される、前記〔129〕に記載の方法。

〔134〕前記デスモプレシンが、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むデスモプレシン速溶性錠剤として就寝時刻前に1日1回投与される、前記〔129〕に記載の方法。

〔135〕夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、夜間多尿を有する、前記〔129〕に記載の方法。

〔136〕治療される被検者が、デスモプレシンによる治療の28日後、一晩当たり最小0.5回少ない夜間排尿の平均を有する、前記〔129〕に記載の方法。

〔137〕夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、65歳未満である、前記〔129〕に記載の方法。

〔138〕夜間頻尿の治療を必要とする前記被検者が、少なくとも65歳である、前記〔

129]に記載の方法。

[139]前記被検者が、デスモプレシンによる治療前に低血清ナトリウム濃度を有さない、前記[129]に記載の方法。

[140]前記被検者が、デスモプレシンによる治療後に妨げられない睡眠の初期期間の統計的に有意な持続時間増加を有する、前記[129]に記載の方法。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) |
|-------------|--|---------|-------|------------|
| A 6 1 K | 47/12 (2006.01) | A 6 1 K | 47/12 | |
| A 6 1 K | 9/20 (2006.01) | A 6 1 K | 9/20 | |
| A 6 1 K | 9/19 (2006.01) | A 6 1 K | 9/19 | |
| A 6 1 P | 5/10 (2006.01) | A 6 1 P | 5/10 | |
| (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 | | | |
| Fターム(参考) | 4C076 AA31 AA36 BB01 BB02 CC01 CC17 CC30 DD38A DD38E DD43A DD43E EE42A EE42E FF01 FF06 FF33 FF34 FF68 GG01 GG06 GG14 GG47 4C084 AA02 AA03 BA44 CA59 DB29 MA35 MA44 MA52 NA02 NA10 NA11 ZA051 ZA811 ZC041 | | | |