

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-525147

(P2016-525147A)

(43) 公表日 平成28年8月22日 (2016. 8. 22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 7/12 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/58 (2006. 01)	A 6 1 P 7/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-529871 (P2016-529871)	(71) 出願人	591018268
(86) (22) 出願日	平成26年7月23日 (2014. 7. 23)		アラーガン、インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月22日 (2016. 2. 22)		ALLERGAN, INCORPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/047897		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(87) 国際公開番号	W02015/013453		州アーヴィン、デュポン・ドライブ252
(87) 国際公開日	平成27年1月29日 (2015. 1. 29)		5番
(31) 優先権主張番号	61/857, 428	(74) 代理人	100095832
(32) 優先日	平成25年7月23日 (2013. 7. 23)		弁理士 細田 芳徳
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ファイン シーモア エイチ
			アメリカ合衆国 コネチカット州 068
			40 ニュー ケイナン カヌー ヒル
			ロード 476
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 5- α 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンを含む方法及び組成物

(57) 【要約】

本発明は、5- α 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの使用のための方法及び組成物を提供する。本方法の一態様は、成人ヒト対象における排尿の衝動を約2時間～約8時間以下の間隔にわたって抑制する方法であって、それを必要とする成人ヒト対象に有効な低用量のデスモプレシン及び5- α 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む方法である。本方法及び組成物は、夜間頻尿及び他の頻尿障害の治療に有用である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

成人ヒト対象における排尿の衝動を約 2 時間～約 8 時間以下の間隔にわたって抑制する方法であって、それを必要とする成人ヒト対象に有効な低用量のデスモプレシン及び 5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記方法は、ヒト対象における排尿の前記衝動を約 4 時間～約 7 時間の間隔にわたって抑制する、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 3】

抗利尿効果は、約 2 時間～約 6 時間以下の間隔にわたって達成される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 4】

抗利尿効果は、約 4 時間～約 7 時間以下の間隔にわたって達成される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 5】

前記投与することは、前記対象において 15 pg/mL を超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 6】

前記投与することは、前記対象において 10 pg/mL を超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 7】

前記投与することは、前記対象において約 0.5 pg/mL ～約 5 pg/mL の範囲のデスモプレシンの血漿濃度を達成する、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 8】

前記投与することは、前記ヒト対象において約 0.5 pg/mL ～約 2.5 pg/mL の範囲のデスモプレシンの血漿濃度を達成する、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 9】

デスモプレシンは、経皮的に、皮内に、または口腔もしくは鼻粘膜を介して経粘膜的に投与される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 10】

デスモプレシンは、経皮的にまたは皮内に投与される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 11】

デスモプレシンは、鼻腔内に投与される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 12】

デスモプレシンは、口腔粘膜を介して舌下に投与される、請求項 1 に記載の前記方法。

【請求項 13】

デスモプレシンは、約 5 ng/時間～約 35 ng/時間の範囲の流動速度で投与される、請求項 10 に記載の前記方法。

【請求項 14】

デスモプレシンは、約 5 ng/時間～約 15 ng/時間の範囲の流動速度で投与される、請求項 10 に記載の前記方法。

【請求項 15】

前記 5 - 還元酵素阻害剤は、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、イゾンステリド (izonsteride)、ツロステリド (turosteride)、AS-601811、FK143、TF-505、またはそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

10

20

30

40

50

本発明は、5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの使用のための方法及び組成物を提供する。本方法及び組成物は、夜間頻尿及び他の頻尿障害の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

夜間頻尿及び他の頻尿障害は、人口のかなりの部分に影響を及ぼす。夜間頻尿を有する患者は、夜間に排尿のために起きる必要があるため、睡眠の中断を経験する。過活動膀胱に罹患している患者は、切迫性失禁、排尿の逼迫、及び高頻尿を経験することが多い。過活動膀胱は、膀胱の充填段階中の膀胱（排尿筋）の筋層を形成する平滑筋線維の束の無制御収縮によって引き起こされ得、高齢者により多く見られる。

10

【0003】

夜間頻尿及び他の頻尿障害を治療するための組成物及び方法が、説明されている。例えば、米国特許第7,579,321号、同第7,799,761号、及び同第8,143,225号は、低投薬量のデスモプレシンを使用した薬学的組成物及び方法を説明している。米国特許出願公開第2009/0042970号は、例えば、デスモプレシンの経皮投与を使用した夜間頻尿及び他の頻尿障害の治療を説明している。また、米国特許出願公開第2012/0015880号は、例えば、デスモプレシンの鼻腔内投与を使用した夜間頻尿及び他の頻尿障害の治療を説明している。

【発明の概要】

【0004】

デスモプレシンを使用した夜間頻尿及び他の頻尿障害の治療の課題の1つは、治療的はあるが非毒性であるデスモプレシンの血漿濃度を達成することである。過多用量のデスモプレシンの投与は、患者の発作または死亡をもたらし得る低ナトリウム血症などの深刻な副作用を有し得る。したがって、より低投薬量のデスモプレシンを使用した、改善された安全性プロファイル及び/または改善された有効性を有する組成物及び方法の必要が存在する。本発明は、この必要性に対処し、また他の関連した利点を提供する。

20

【0005】

本発明は、5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの使用のための方法及び組成物を提供する。この併用療法は、対象の膀胱の望ましくない排泄または頻繁な排泄の衝動に関連付けられるか、またはそれを特徴とする障害に罹患しているヒト対象、特に成人男性に利益を提供する。そのような人は、尿の過生成、尿濃度不良、低尿浸透圧、過度の排尿頻数（例えば、中枢性尿崩症に関連付けられる過度の排尿頻数）、成人一次性夜尿症、夜間頻尿、過活動膀胱症候群（OAB）、覚醒中の尿意逼迫及び頻尿、失禁、あるいは安静時におけるか、または労作もしくはストレスによる尿漏れをもたらす尿の不必要な生成に罹患している場合がある。デスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤は、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するように対象に投与される。代表的な5 - 還元酵素阻害剤としては、例えば、デュタステリド、エプリステリド、フィナスステリド、イゾンステリド（*izonsteride*）、ツロステリド（*turosteride*）、AS-601811、FK143、TF-505、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。特定の実施形態では、本方法は任意に、 α -アドレナリン受容体作動薬を投与することをさらに含む。

30

40

【0006】

したがって、本発明の一態様は、ヒト対象における排尿の衝動を約2時間～約7時間以下の間隔にわたって抑制する方法を提供する。本方法は、それを必要とするヒト対象に有効量のデスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む。デスモプレシン及び/もしくは5 - 還元酵素阻害剤の投薬量、ならびに/または投薬計画は、本方法が、ヒト対象における排尿の衝動を約4時間～約7時間の間隔にわたって抑制するように調整され得る。デスモプレシンは、対象が、高ナトリウム血症、対象の血漿中のナトリウム濃度が例えば、約135 mmol/L未満など過度に低い有害な状態を経験しないような投薬量で投与される。

50

低ナトリウム血症は、血中のデスモプレシンの最大用量が10 pg/ml未満、好ましくは5 pg/ml未満、及び最も好ましくは5 pg/ml未満、例えば、2または3 pg/mlであれば、回避される。重度の低ナトリウム血症は、不整脈、心臓発作、発作、及び/または脳卒中を引き起こし得る電解質異常をもたらし得る。特定の実施形態では、本方法は任意に、
- アドレナリン受容体作動薬を投与して、例えば、デスモプレシン、5 - 還元酵素阻害剤、及び
- アドレナリン受容体の各々が重複期間中に生理学的活性を発揮するようにすることをさらに含む。

【0007】

5 - 還元酵素阻害剤は、良性前立腺肥大症の治療に使用される抗アンドロゲン活性を有する医薬の群である。これらの薬物は、利用可能な5 - 還元酵素のレベルを減少させ、したがって、テストステロンをより効能のあるジヒドロテストステロンに変換し、プロゲステロン、アンドロステンジオン、エピテストステロン、コルチゾール、アルドステロン、及びデオキシコルチコステロンに作用するものを含む、その酵素反応の生成物を低減する。

10

【0008】

本発明の別の態様は、ヒト対象における抗利尿効果を誘発する方法を提供する。本方法は、それを必要とするヒト対象に有効量のデスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む。

【0009】

本発明の別の態様は、デスモプレシン、5 - 還元酵素阻害剤、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、本薬学的組成物は、経粘膜投与、例えば、ヒト対象への口腔内または経鼻投与用に製剤化される。他の実施形態では、本組成物は、経皮または皮内パッチとして製剤化される。他の実施形態では、5 - 還元酵素阻害剤は、経口摂取され、一方デスモプレシンは、経粘膜的に、例えば、舌下または鼻腔内摂取される。

20

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】デバイス及び方法の7時間の動作を例示する、時間に対するデスモプレシン血中濃度及び多様な流動速度のグラフである。

【図2】代替的实施形態によるデバイス及び方法の7時間の動作を例示する、時間に対するデスモプレシン血中濃度及び一定の流動速度のグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの使用のための方法及び組成物を提供する。この併用療法は、対象の膀胱の望ましくない排泄または頻繁な排泄の衝動に関連付けられるか、またはそれを特徴とする障害に罹患している対象に利益を提供する。そのような対象は、尿の過生成、尿濃度不良、低尿浸透圧、過度の排尿頻数（例えば、中枢性尿崩症に関連付けられる過度の排尿頻数）、成人性一次性夜尿症、夜間頻尿、覚醒中の尿意逼迫及び頻尿、過活動膀胱症候群（OAB）、失禁、あるいは安静時におけるか、または労作もしくはストレスによる尿漏れをもたらす尿の不必要な生成に罹患している場合がある。デスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤は、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するように対象に投与される。阻害剤は、BPHの治療に関して現在臨床実践にて使用されているものを下回る用量で投与され得る。特定の実施形態では、本方法は任意に、
- アドレナリン受容体作動薬を投与することをさらに含む。

40

【0012】

本発明の種々の態様が下記の章に記載されるが、しかしながら、ある特定の章に説明される本発明の態様は、いずれの特定の章にも限定されるものではない。

【0013】

定義

本発明の理解を促進するために、多数の用語及び語句を下記に定義する。

50

【0014】

本明細書で使用されるとき、用語「a」、「an」、及び「the」は、「1つ以上」を意味し、文脈が不適切でない限り複数形を含む。

【0015】

本明細書で使用されるとき、用語「有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な化合物（例えば、本発明の化合物）の量を指す。有効量は、1つ以上の投与、適用、または投薬量で投与することができ、特定の製剤または投与経路に限定されることを意図されない。本明細書で使用されるとき、用語「治療する」は、病態、疾患、障害などの改善をもたらす、例えば、低下、低減、調節、改良、もしくは排除などの任意の効果、またはそれらの症状の改良を含む。

10

【0016】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的組成物」は、活性薬剤と、その組成物をインビボまたはエキソビボの治療的使用に本質的に好適にする不活性または活性な担体との組み合わせを指す。

【0017】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の任意の薬学的に許容される塩（例えば、酸または塩基）を指し、対象への投与後に本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残基を提供することができる。当業者に知られる通り、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機酸及び塩基に由来し得る。酸の例としては、限定されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、それ自体は薬学的に許容されないが、本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容される酸付加塩の獲得における中間体として有用な塩の調製に用いることができる。

20

【0018】

塩基の例としては、限定されるものではないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、及び式 NW_4^+ の化合物などが挙げられ、式中、Wは C_{1-4} アルキルである。

30

【0019】

塩の例としては、限定されるものではないが、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタンサン塩（flucoheptanoate）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、塩酸塩、水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（palmoate）、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが挙げられる。塩の他の例としては、 Na^+ 、 NH_4^+ 、及び NW_4^+ （式中、Wは C_{1-4} アルキル基である）などの好適なカチオンと化合した本発明の化合物のアニオンなどが挙げられる。

40

【0020】

治療的使用に関して、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容されるものとして企図される。しかしながら、薬学的に許容されない酸及び塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製における使用を見出し得る。

【0021】

用語「対象」及び「患者」は、互換的に使用され、ヒト、特に成人男性を指す。

【0022】

50

この説明を通して、組成物及びキットが特定の構成要素を有する、含む、もしくは備えると説明されるか、またはプロセス及び方法が特定のステップを有する、含む、もしくは備えると説明される場合、それに加えて、記載される構成要素から本質的になるか、もしくはそれからなる本発明の組成物及びキットが存在すること、ならびに記載されるプロセスステップから本質的になるか、もしくはそれからなる本発明によるプロセス及び方法が存在することが企図される。

【0023】

I. 治療法

本発明は、5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせてデスモプレシンを使用する治療法を提供する。この併用療法は、対象の膀胱の排泄の望ましくない頻繁な衝動に関連付けられるか、またはそれを特徴とする障害に罹患している対象に利益を提供する。上述の通り、そのような対象は、尿の過生成、尿濃度不良、低尿浸透圧、OAB、過度の排尿頻数（例えば、中枢性尿崩症に関連付けられる過度の排尿頻数）、成人性一次性夜尿症、夜間頻尿、覚醒中の尿意逼迫及び頻尿、失禁、あるいは安静時におけるか、または労作もしくはストレスによる尿漏れをもたらす尿の不必要な生成に罹患している場合がある。デスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤は、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するように対象に投与される。望ましくは、デスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤の投与は、相乗効果をもたらす。かかる相乗効果による代表的な利益としては、対象の排尿の衝動の改善された低減及び/または治療的效果を達成するために必要とされるデスモプレシンの量の低減が挙げられる。さらに、BPHを治療するために臨床的に使用される用量と比較して低減された量の5 - 還元酵素阻害剤の投与は、これらの薬物の副作用が低減されることを意味する。特定の実施形態では、本方法は任意に、
- アドレナリン受容体作動薬を投与することをさらに含む。

10

20

【0024】

本発明の一態様は、ヒト対象における排尿の衝動を約2時間～約8時間以下の間隔にわたって抑制する方法を提供する。本方法は、それを必要とするヒト対象に有効量のデスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む。デスモプレシン及び/もしくは5 - 還元酵素阻害剤の投薬量、ならびに/または投薬計画は、本方法が、ヒト対象における排尿の衝動を特定の間隔にわたって抑制するように調整され得る。例えば、特定の実施形態では、本方法は、ヒト対象における排尿の衝動を約4時間～約6時間（または7時間）の間隔の間、抑制する。本方法の種々の実施形態（例えば、デスモプレシンの投薬量及び投与の経路、5 - 還元酵素阻害剤、標的患者集団、ならびに併用療法の代表的な利益）は、下記の章に説明される。さらに、特定の実施形態では、本方法は任意に、
- アドレナリン受容体作動薬を投与して、例えば、デスモプレシン、5 - 還元酵素阻害剤、及び
- アドレナリン受容体の各々が重複期間に生理学的活性を発揮するようにすることをさらに含む。

30

【0025】

本発明の別の態様は、ヒト対象における抗利尿効果を誘発する方法を提供する。本方法は、それを必要とするヒト対象、例えば、成人男性に、有効量のデスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む。本方法は、抗利尿効果が提供される間隔に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、抗利尿効果は、約2時間～約7または8時間以下の間隔にわたって達成される。特定の他の実施形態では、抗利尿効果は、約4時間～約6時間の間隔にわたって達成される。本方法の種々の実施形態（例えば、デスモプレシンの投薬量及び投与の経路、5 - 還元酵素阻害剤の投薬量及び投与の経路、患者集団、ならびに併用療法の代表的な利益）は、下記の章に説明される。さらに、特定の実施形態では、本方法は任意に、
- アドレナリン受容体作動薬を投与することをさらに含む。

40

【0026】

デスモプレシン

用語「デスモプレシン」は、1 - デスアミノ - 8 - D - アルギニンバソプレシンを指し

50

、その遊離塩基形態ならびにその薬学的に許容される塩及び水和物を含む。1つの代表的な塩形態は、酢酸塩である。デスモプレシン、DDAVPとしても知られる1-デスアミノ-8-D-アルギニンバソプレシンモノアセテートは、例えば、米国特許第3,497,491号に説明されており、例えば、DesmoMelt、Stimate、MINIRIN（登録商標）、及びDESMOSPRA Y（登録商標）の名で販売されている処方薬として市販されている。活性薬学的成分としてのデスモプレシンはまた、新しい薬物用量形態及び組成物内への製剤のために市販されている。ヒト対象に投与されるデスモプレシンの投薬量は、対象の重量及び治療的効果が所望される所望の持続時間に基づいて選択され得る。投薬量は、達成されるデスモプレシンの血漿濃度に従って特徴付けられ得る。

【0027】

したがって、本明細書に説明される治療法は、達成されるデスモプレシンの血漿濃度に従って特徴付けられ得る。特定の実施形態では、投与することは、ヒト対象において15 pg/mLを超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する。特定の実施形態では、投与することは、ヒト対象において10 pg/mLを超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する。特定の他の実施形態では、投与することは、ヒト対象において約0.2 pg/mL～約5 pg/mLの範囲のデスモプレシンの血漿濃度を達成する。また他の実施形態では、投与することは、ヒト対象において約0.5 pg/mL～約2.5 pg/mLの範囲のデスモプレシンの血漿濃度を達成する。また他の実施形態では、投与することは、ヒト対象において約0.5 pg/mL～約1.5 pg/mLの範囲のデスモプレシンの血漿濃度を達成する。概して、所与の特定の用量形態の投与から血流に到達するデスモプレシンの量は、2 ng/kg体重を超えるべきではなく、また0.5 ng/kg、1.0 ng/kg、または1.5 ng/kg程に低くあり得る。

【0028】

デスモプレシンは、従来の投与の経路を使用して投与され得る。例えば、特定の実施形態では、デスモプレシンは、経皮的に、皮内に、経粘膜的に、またはさらには場合により経口的に投与されるが、経口用量の生体利用性は極めて変動が大きく、一貫した非常に低い血中濃度は、制限可能に達成することが困難であるか、または不可能である。特定の他の実施形態では、デスモプレシンは、経皮的に、皮内に、または経粘膜的に投与される。また他の実施形態では、デスモプレシンは、経皮的に投与される。また他の実施形態では、デスモプレシンは、鼻腔内に投与される。

【0029】

デスモプレシンが経皮的または皮内に投与される場合、本方法は、デスモプレシンがヒト対象の皮膚を通過する速度に従って特徴付けられ得る。例えば、特定の実施形態では、デスモプレシンは、例えば、5 pg/mL未満、好ましくは2 pg/mL未満などの所望のデスモプレシンの血漿濃度を迅速に達成するのに十分な第1の流動速度で、次に、第1の到達された血漿濃度を、例えば、6時間などの所望の間隔の間維持するのに十分な第2のより低い流動速度で投与される。特定の実施形態では、本方法は、デスモプレシンが約5 ng/時間～約35 ng/時間の範囲の流動速度で投与される範囲などの流動範囲によってさらに特徴付けられる。また他の実施形態では、デスモプレシンは、約5 ng/時間～約35 ng/時間の範囲の流動速度で投与される。また他の実施形態では、デスモプレシンは、約5 ng/時間～約15 ng/時間の範囲の流動速度で投与される。

【0030】

デスモプレシンを投与するための種々のデバイス及び方法は、これまでに説明されており、また本発明における使用のために企図される。例えば、その各々が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第2009/0042970号及び同第2012/0015880号を参照されたい。デスモプレシンを投与するために使用され得る1つのデバイスは、薬学的に許容される担体内にデスモプレシンの溶液を含有するデポーを有する。患者の皮膚への適用のための境界面部材、例えば、皮膚への取付けのための透過性パッド、または1つもしくは一連の極微針などは、デポーと流体連通している。デバイスは、デスモプレシン溶液を、デポーから境界面部材へ、及び下流に患者の血液へ皮内または経皮

10

20

30

40

50

的に送達するための種々の手段を備える。デスモプレシンの流動速度は、デポー中のデスモプレシンの濃度を、デポーからの溶液の流れの速度、境界面部材への溶液の流れの速度、境界面部材から患者の体内への溶液の流れの速度のいずれかの制御と組み合わせて設定することによって、またはこれらの制御点のいくつかの組合せの活用によって制御される。いずれの場合においても、流入速度は、水チャネル活性化閾値の直ぐ上、例えば、 $0.1 \sim 2.5 \text{ pg/ml}$ の範囲、有利には $1, 1.5, 2$ 、または 2.5 pg/ml 以下の患者の血液中のデスモプレシン濃度を確立するのに十分であるように制御される。いずれの場合においても、流動速度は、患者の血液中のデスモプレシン濃度を約 10 pg/ml を超えるレベルまで誘発するのには十分ではない。流動速度は、患者またはデバイスがデスモプレシンの流れを停止する前に、妥当な所定の時間の間所望の血中濃度を確立するために、約 $5, 10, 15, 20, 25$ 、または $30 \sim 35 \text{ ng/時間}$ （即ち、 $5000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000$ 、または $30,000 \sim 35,000 \text{ pg/時間}$ ）、有利には約 $10 \sim 20 \text{ ng/時間}$ または $20 \sim 35 \text{ ng/時間}$ 、より有利には約 $5 \sim 15 \text{ ng/時間}$ であってもよい。

10

20

30

40

50

【0031】

治療的効果を達成するために必要なデスモプレシンの投薬量及び/またはデスモプレシンの治療的血漿濃度の持続時間は、望ましくは、デスモプレシンが5-還元酵素阻害剤と一緒に使用される場合にデスモプレシンが単独で投与される場合よりも少なく、また排泄の衝動は、5-還元酵素阻害剤が単独で投与される場合と比較して低減される。例えば、特定の実施形態では、5-還元酵素阻害剤は、一定期間の間排尿の衝動を低減させることができ、その後、デスモプレシン血漿濃度は、抗利尿（腎臓内の水チャネルの活性化）を達成するために必要な閾値未満に降下する。別の例として、5-還元酵素阻害剤の生理学的効果は、誘発された抗利尿の間隔の間に膀胱を満たすより少ない尿と併せて、患者の排尿の衝動を減少させる効果を有する。

【0032】

デスモプレシンの流動速度は、好ましくは、所望の血中濃度及び既知のデスモプレシンのクリアランス速度（約 $1.5 \sim 2.0$ 時間の半減期）を前提として、患者が、妥当な時間、例えば、1時間未満（または概して、早ければ早い方がよい）、所望の低い閾値を上回る血中濃度に到達し、また所望の期間（例えば、ワークアウトに関しては2時間、または夜間頻尿の治療に関しては4～6時間もしくは5～8時間）、活性化閾値（概ね $0.5 \sim 1.5 \text{ pg/ml}$ の範囲内）の直ぐ上の低用量の範囲内に維持されるように、設定され得る。デバイス内に構築された自動もしくは手動作動メカニズムによる、または皮膚との接点からのデバイスの除去による流動の終了は、患者の身体の正常な薬物クリアランスメカニズムをもたらし、その低い濃度を活性化閾値未満のさらに低い濃度へと迅速に低減する。

【0033】

デバイスの境界面部材は、患者の皮膚との接触のための表面を画定するデスモプレシン溶液透過性膜を備え得る。デスモプレシン溶液透過性表面は、デポーから患者の皮膚を通るかまたは患者の皮膚へのデスモプレシンの送達を可能にする。最大の生体利用性及び送達の正確さのために、皮内送達が好ましい。皮内送達は、血管新生した区画への直接送達を可能にし、体循環への迅速な吸収、及びそれに対応して迅速なオン/オフ効果をもたらす。経皮的送達は企図されるが、その使用は、表皮に到達する薬物及び表皮内での薬物のデポーの作成に対する物理的障壁として機能する角質層のため、多様な生体利用性の影響をより受けやすい。

【0034】

したがって、経皮的送達方法及びデバイスは、薬物侵入に対する障壁としての角質層の有効性を低減する技術によって利益を得ることができる。これらとしては、例えば、経皮的デスモプレシン送達デバイスを適用する前に角質層の一部を除去するための機械的方法が挙げられる。皮膚はまた、その後の経皮的送達を促進するために、例えば、下記に説明される1つ以上の極微針によって、「微小経路」または「微小亀裂」を角質層に導入する

ために「微小穿刺」され得る。

【0035】

角質層の透過性はまた、化学的透過性促進剤、例えば、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、レシチン（例えば、その教示が参照により本明細書に援用される米国特許第4,783,450号を参照）、1-n-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン（例えば、その教示が参照により本明細書に援用される米国特許第3,989,816号、同第4,316,893号、同第4,405,616号、及び同第4,557,934号を参照）、エタノール、プロパノール、オクタノール、ベンジルアルコール、ラウリン酸、オレイン酸、吉草酸、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、オレイン酸エチル、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ブタンジオール、ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、尿素、水酸化物（例えば、その教示が参照により本明細書に援用される米国特許第6,558,695号を参照）、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、サリチル、クエン酸、コハク酸、及び透過性促進ペプチド（例えば、その教示が参照により本明細書に援用される米国特許第5,534,496号を参照）を用いた治療によっても促進され得る。

10

20

【0036】

デポーから皮膚へのデスモプレシン送達の効率的な手段は、患者の角質層を貫通し、デポーと表皮との間の流体連通またはデスモプレシンでコーティングされるかまたはそれを含有する極微針の表面もしくは空洞との直接接触を可能にする1つ以上の極微針を備える、境界面部材を介した皮内投与である。極微針の長さ及び大きさは、角質層を貫通するのに適切であるが、患者に対して、たとえあったとしても、知覚をほとんど生成しないように十分に小さい。例えば、好適な長さは、約0.3~1.5mm、有利には約0.8~1.1mmである。単針デバイスの例は、その教示が参照により本明細書に援用される米国特許第6,939,324号に提供される。

【0037】

複数の、例えば、整列された極微針は、送達のためのより多くの表面積、またはより柔軟なパッチが所望される場合に、望ましい場合がある。極微針は、デポーから針端部に流体を輸送するチャンネルを各々有してもよく、または極微針は、例えば、穿孔を有するもしくは多孔性の壁を用いて、デポーからの流体送達を別の方法で可能にしてもよい。別法として、極微針は、その適用に際してデスモプレシンの破裂を提供して、閾値活性化濃度の迅速な達成を助けるために、任意に、デスモプレシン溶液が針を通過して、所望の濃度の達成を助けるかまたはそれを維持する状態で、デスモプレシン調製物でコーティングされるか、または極微針自体の空洞もしくは材料構造内にデスモプレシンのフィルムもしくはマトリックスを含有してもよい。

30

【0038】

溶解性極微針の使用もまた、それらの使用は、場合により、金属針また貫通要素によって引き起こされる痛み及び/または刺激を回避するため、企図される。例えば、米国特許第7,182,747号は、「固溶体穿孔機(solid solution perforators)」を開示しており、それは、本明細書に開示される本発明における使用に適合され得る。従来の中空針技術とは対照的に、これらの極微針は、溶解性または生分解性材料の固体マトリックスから作製され、それは任意に、1つ以上の選択された薬物を保持し、1つ以上の穿孔機内に形成される。

40

【0039】

デスモプレシンを送達するための別のデバイスは、使用者が、睡眠前か、または患者が尿生成の中断を所望するなんらかの他の活動の間隔の前に適用するパッチである。パッチは、必ずしもではないが、活性溶液流れ制御メカニズムを含むことができ、例えば、使用

50

者選択可能な時間調整機能を用いて、使用者が、正常な尿生成が抑制されることを望む時間の長さ、即ち、睡眠時の場合、所望の睡眠時間とほぼ等しいか、またはそれより短い時間の長さを選択し得る。患者は、そのパッケージからパッチを取り外し、必要に応じて送達時間を設定して、パッチを皮膚領域に適用する。次に、本明細書に説明されるレベル及び速度のデスモプレシン送達を開始し、尿生成が、所望の時間の間抑制される。流れ制御装置が停止すると、パッチが取り外されるか、またはデスモプレシンデポーが枯渇され、正常な尿生成が直ぐに戻る。デバイスの好ましい単純な変形形態では、デポー中のデスモプレシンの量及びデポーの枯渇を通じて設計されるその流動速度は、例えば、5～7時間などの送達時間を決定し、流動の終了は、パッチ送達の枯渇に単純に対応する。したがって、患者は、睡眠時間中におそらくは繰り返し起きる必要なく眠るか、または不本意な排泄を心配することなく他の活動に従事することができる。

10

【0040】

図面に戻ると、代表的なデバイスの動作が説明される。

【0041】

図1は、尿生成の停止が所望される患者の治療、例えば、夜間頻尿の治療における、本発明の代表的な実施形態の動作を例示する。本発明による低投薬量/低変動流動のデスモプレシンを患者に送達するデバイスが患者の皮膚に装着され、患者は排尿し、デバイスは午後10時に起動される。図1は、デバイスの適用または起動後の種々の時間における、この患者の例示的及び代表的な血中デスモプレシン濃度及び流動速度を示す。1時間(午後11時)で、デスモプレシン流動速度は、約20 ng/時間でピークに達し、患者の血中デスモプレシン濃度を約1.0 pg/mlより上、即ち、腎臓水チャネルを活性化し、抗利尿効果を誘発するのに十分な濃度より上まで上昇させた(ここでは、約0.8 pg/mlの血中濃度であるものとして例示される)。2時間(午前0時)で、流動速度は、僅かに減少しているが、依然20 ng/時間の範囲内であり、血中デスモプレシン濃度は、約1.5 pg/mlに上昇している。これらの値は、ゆっくりと減少するが、その後の2.5～3時間の間、比較的一定である。約5時間後(午前3時)、流動速度は、デスモプレシンの活性化濃度が維持され得ないレベルまで減少した。流動速度が低下し続けるのに伴い、血中デスモプレシン濃度は、水チャネル活性化レベルを下回り、尿生成が、開始する(ここでは、およそ午前3時45分)。午前5時までに、血中濃度は約0.5 pg/mlを下回り、流動速度はゼロに低下した。午前6時までに、患者は覚醒し、尿が睡眠の最後の1時間または30分程の間に生成されているため、正常な排泄の衝動を感じる。睡眠中は、抗利尿間隔が維持され、尿生成がほとんどまたは全くなく、厄介なまたは睡眠を中断する排泄の衝動がない。デスモプレシンの流動速度及びデスモプレシンの血中濃度は、患者に投与される5-還元酵素阻害剤の投薬量に応じて、より多いまたはより少なくてもよい。デスモプレシン及び5-還元酵素阻害剤は、別々の製剤で患者に投与されてもよく、またはデスモプレシン及び5-還元酵素阻害剤は、一緒に混合されて、患者に投与される単一の製剤を形成してもよいことが理解される。

20

30

【0042】

図2は、尿生成を停止するように患者を治療する、例えば、夜間頻尿を治療するための、本発明の別の代表的な実施形態を例示する。本発明による低投薬量、一定流動のデスモプレシンを送達するデバイスが、患者の皮膚に装着される。デバイスは、(必要に応じて)起動され、患者は、午後10時に排尿する。図2は、デスモプレシンの抗利尿効果に関する閾値血中濃度に対する、午後10時から午前3時までの約5時間の点滴にわたる約10 ng/時間の流動から得られる例示的及び代表的な血中デスモプレシン濃度を示す。流動の開始から約1時間以内、血中デスモプレシン濃度は、閾値レベルを超え、抗利尿効果を発揮する。血中濃度は、約2～3時間(約1.0～1.5 pg/ml)以内に多かれ少なかれ安定した範囲に近付き、それは、午前3時までの5時間の流動の残りの間、維持される。この時点で、流動は終了する(例えば、タイムアウトになるか、または枯渇される)。この時、血中デスモプレシン濃度は、薬物の排出半減期に従ってクリアランスメカニズムによって減少し、概ね2時間後(午前5時)に閾値を下回る。午前7時までに、患者は

40

50

、尿を生成しており、排泄のために覚醒する。デスモプレシンの流動速度及びデスモプレシンの血中濃度は、患者に投与される 5 - 還元酵素阻害剤の投薬量に応じて、より多いまたはより少なくてもよい。

【 0 0 4 3 】

前述の例は、単に例示の目的のためのものである。活性化濃度は勿論、個人間で変動するであろうし、また血液量でも変動するであろう。本デバイスの動作の重要な原理は、利尿作用は、連続的な薬物の低流入によって低デスモプレシン濃度を維持することによって維持されるため、抗利尿効果を安全に制御することができ、また流入の遮断は、身体が迅速に薬物を排除して、正常な尿生成を再確立することを可能にするということである。これは、本パッチデバイスが、指示通りに使用されるときに、水中毒の発症の危険性をほとんどまたは全く伴わずに、デスモプレシン投与の安全性を促進することを意味する。

10

【 0 0 4 4 】

本発明によると、5 - 還元酵素阻害剤は、上記に説明されるパッチデバイス内にデスモプレシンと共に、または下記に説明される鼻腔内用量形態と共に混合剤中に存在してもよいが、好ましくは 1 日経口用量として供給され、デスモプレシンが存在する間、活性であり、血漿中に存在する。

【 0 0 4 5 】

デスモプレシンの鼻腔内投与のための代表的なデバイスは、標的患者集団の構成員において、該集団の構成員が低ナトリウム血症を発症し得る危険性を低減しながら、抗利尿効果を誘発するための安全払出装置である。払出装置は、その中に配置された複数回の薬物用量を構成するのに十分な量でデスモプレシンの調製物及び鼻粘膜透過促進剤を含む組成物を有する容器を備える。容器は、出口と連通しており、ポンプ、好ましくは使い捨てポンプ、また好ましくは、スクイズボトル作動払出装置またはガラス瓶上に取り付けられたプランジャーポンプなどの手動で作動され得るものに取り付けられている。ポンプは、複数の計量された用量を、容器から出口を通して噴霧の形態で患者の鼻孔（単数または複数）内に連続的に払い出して、一貫した大きさの用量を鼻腔内粘膜または他の表面に堆積させることが可能である。

20

【 0 0 4 6 】

各噴霧は、非常に多数の液滴を含み、好ましくは D 1 0 に関して $20\ \mu\text{m}$ ~ D 9 0 に関して約 $300\ \mu\text{m}$ の範囲の平均体積分布を有する。これは、液滴の約 1 0 % は、直径約 $20\ \mu\text{m}$ よりも小さく、9 0 % は、直径 $300\ \mu\text{m}$ よりも小さいことを意味する。各噴霧用量は、好ましくは、それが患者の体重 1 キログラム当たり 0 . 5 n g のデスモプレシン ~ 患者の体重 1 キログラム当たり 7 5 n g のデスモプレシンを含むような重量及びデスモプレシン濃度のものである。噴霧は、約 5 % 超のデスモプレシン生体利用性によって特徴付けられ、即ち、組成物中の活性物質の約 5 % ~ 2 5 % が実際に患者の血流に入り、薬物効果に寄与し、残りは、典型的には消化によって、分解される。概して、噴霧の生体利用性が高ければ高いほど、鼻腔内に送達される必要がある 1 噴霧当たりのデスモプレシンは少なく、逆もまた同様であり、目的は、患者集団の構成員において標的デスモプレシン最大血中濃度 (C_{max}) をより一貫して達成することである。

30

【 0 0 4 7 】

噴霧払出装置とそれが含有する組成物との特性の組合せは、噴霧の各用量が、患者の血流中に生成される 1 キログラム当たりのデスモプレシンの濃度を比較的狭い範囲に限定するのに効果を発揮し、それによって比較的一貫した、時間が限られた抗利尿の持続時間を達成することを可能にする。換言すれば、各連続的な噴霧用量は、患者において、鼻腔内粘膜を介した薬物輸送によって比較的一貫したデスモプレシンの C_{max} を確立する。同一の払出装置から同一の人物へと反復用量で血流に送達される薬物の量は、好ましくは 1 0 0 % 以下、また好ましくは 5 0 % 未満異なっているべきである。払出装置の変動係数は、同一の標的 C_{max} を達成するように設計される連続的なデスモプレシンの皮下用量によって生成される C_{max} の変動係数に類似である。好ましくは、各連続的な噴霧用量は、患者において、鼻腔内送達によって、同一の標的 C_{max} を達成するように設計されるデスモブ

40

50

レシンの皮下用量によって生成される C_{max} の変動係数の約 50 %、より好ましくは約 25 % 以内の変動係数を有するデスモプレシンの C_{max} を確立するのに十分である。

【0048】

標的 C_{max} の値は、払い出される組成物が誘発するように設計される抗利尿間隔の持続時間及び 5 - 還元酵素阻害剤の投薬量に応じて、変動され得る。例えば、7 ~ 8 時間の尿生成抑制の間隔のために設計される製品は、15 + / - 3 pg / ml 以下の C_{max} を送達するように設計され得る。したがって、例えば、7 時間の製品は、10 % の生体利用性、及び 0.75 µg または 750 ng の 1 噴霧当たりのデスモプレシン負荷を有し得る。これは、薬物の約 75 ng が患者の血流に到達するであろうこと、また 70 kg (約 155 lb.) の成人は、その血流中に約 1.0 ng / kg の用量を受け、約 5 pg / ml 未満の標的 C_{max} を達成するであろうことを意味する。同一の製品の別の実施形態は、8 % の生体利用性及び 2.0 µg または 2000 ng の 1 噴霧当たりのデスモプレシン負荷を有し、約 160 ng の薬物を 160 ng / 75 kg または 2 ng / kg より僅かに多い有効用量及び約 10 pg / ml 未満の標的 C_{max} として、患者の血流に送達することができる。別の代表的な製品は、3 ~ 4 時間の尿中断のために設計されてもよく、約 3 pg / ml 以下の C_{max} を送達することができる。

10

【0049】

別法として、添付文書または医師の指示に従って使用した場合に、例えば、1 噴霧当たり 200 ng または 500 ng を送達する単一の払出装置は、単純に 1 回の投与事象当たりに送達される噴霧の回数を変動させることによって、例えば、同一の人物における異なる抗利尿持続時間、または異なる体重の成人における同一の抗利尿持続時間を達成するように機能し得る。典型的には、本発明の薬学的組成物の投与の約 20 分 ~ 1 時間後、治療される個人における 1 分当たりの平均尿出力は、約 4 ml / 分未満、好ましくは約 1 ml / 分未満に減少し、所望の期間、例えば、180 分、240 分、300 分、360 分、または 420 分間、この低い範囲に留まる。投与の約 20 分後、平均尿浸透圧は、約 300 mOsmol / kg 超であり、最大 180 分、240 分、300 分、360 分、または 420 分の範囲の期間の間、高い濃度のままである。

20

【0050】

鼻腔内投与の 1 つの重要な特性は、それが噴霧毎に比較的狭い時間及び用量範囲内の最大血中濃度を一貫して送達し、したがって予想を上回る長さの抗利尿効果及び低ナトリウム血症の誘発の可能性をもたらす、より大きい用量の偶発的な送達を回避または最小化するということである。一貫した送達は、その語句が本明細書において使用されるとき、非常に低用量のデスモプレシンを皮下注射によって投与するときに観察される範囲と同様か、またはそれよりいくらか大きい範囲内で反復可能であることを意味するように解釈されるべきである。かかる一貫性は、概して、より高い生体利用性を有する製剤の活用によってより容易に達成され、したがって、少なくとも 5 %、好ましくは少なくとも 10 %、より好ましくは少なくとも 15 %、また好ましくはさらにより高い生体利用性が好ましい。より高い生体利用性は、製剤技術、特に透過促進剤の使用を活用することによって、また本明細書に開示される噴霧組成物の化学的設計によって達成される。

30

【0051】

一実施形態では、払出装置は、第 1 の用量の払出の後、所定の時間間隔の間、特定の用量を上回る、例えば、約 10 ~ 12 pg / ml を上回る血中濃度を生成するのに十分である用量をほぼ上回る第 2 のデスモプレシン噴霧または一連の噴霧の払出を遮断するための手段を、さらに備え得る。これは、例えば、その開示が参照により本明細書に援用される米国特許第 7,335,186 号に開示されるように、噴霧メカニズムの設計の結果として受動的に達成され得る。別法として、電池、機械ばね、または払出装置内の圧縮ガスによって動く能動的タイマーが、所定の間隔、例えば、8 時間、または 6 ~ 24 時間の間のいずれかが経過するまで第 2 の払出を防止するように設計される、それ自体既知であるメカニズムと共に含まれてもよい。かかるメカニズムは、製品の濫用を阻止し、さらに患者が不注意または意図的に抗利尿を過度に長く自己誘発する機会を最小化し得る。

40

50

【0052】

製剤における使用のための代表的な透過促進剤は、Exeter, New HampshireのCPEX Pharmaceuticals (旧Bentley) から市販されている「Hsieh促進剤」(US 5, 023, 252を参照)である。製品に有用なHsieh促進剤の種類の中で好ましいものは、US 7, 112, 561及びUS 7, 112, 561に開示されるものであり、また現在最も好ましいものは、CPE-215の商品名で知られるシクロペンタデカノリドなどのUS 7, 244, 703に開示されるものである。多数の他の促進剤が使用され得る。

【0053】

いくつかの実施形態では、本発明は、抗利尿効果を誘発するための安全払出装置の使用を提供する。払出装置及びデスモプレシン製剤は、本明細書に説明される特性のいずれかを備え得る。例えば、一実施形態では、デスモプレシン C_{max} は、約0.5 pg/mL ~ 約10.0 pg/mLの範囲の C_{max} にわたって経鼻的に投与されるデスモプレシンの量に直接比例する。標的 C_{max} の値は、払い出される組成物が誘発するように設計される抗利尿間隔の持続時間及び5 - 還元酵素阻害剤の投薬量に応じて、変動され得る。例えば、本明細書に説明される安全払出装置の使用は、約8時間未満、約6時間未満、約2 ~ 4時間、または約4 ~ 7時間の間、抗利尿を生成し得る。別の代表的な製品の使用は、患者における約15 pg/mL以下、10 pg/mL、7 pg/mL、または3 pg/mLの C_{max} を送達するように設計され得る。

10

【0054】

20

5 - 還元酵素阻害剤

5 - 還元酵素阻害剤は、5 - 還元酵素の活性を阻害する薬剤の種類である。代表的な5 - 還元酵素阻害剤としては、例えば、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、イゾンステリド、ツロステリド、AS-601811、FK143、TF-505、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。潜在的に好適な5 - 還元酵素阻害剤の簡単な説明は、下記に提供される。

【0055】

デュタステリド

デュタステリドは、化学名(5, 17) - N - {2, 5ビス(トリフルオロメチル)フェニル} - 3 - オキソ - 4 - アザアンドロスタ - 1 - エン - 17 - カルボキサミドを有し、AVODART (登録商標)の商品名で軟質ゼラチンカプセルとして市販されている。デュタステリドの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。デュタステリドは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるデュタステリドまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.1 mg ~ 約5 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、デュタステリドは、約0.1 ~ 約1 mg、約1 mg ~ 約2 mg、約2 mg ~ 約3 mg、約3 mg ~ 約4 mg、または約4 mg ~ 約5 mgの範囲の1日投薬量で(例えば、経口的に)投与される。特定の他の実施形態では、デュタステリドは、約0.3 mg ~ 約0.7 mgの範囲の1日投薬量で(例えば、経口的に)投与される。成人男性に関する現在好ましい用量は、BPHの治療のための推奨される用量よりも少なく、即ち、0.5 mg/日未満、例えば、0.1 ~ 0.3または0.4 mg/日である。

30

40

【0056】

エプリステリド

エプリステリドは、化学名17 - (N - tert - ブチルカルボキシアミド)アンドロスタ - 3, 5 - ジエン - 3 - カルボン酸を有する。エプリステリドの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。患者に投与されるエプリステリドまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、約1 mg ~ 約500 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、エプリステリドは、約0.1 mg ~ 約1 mg、約1 mg ~ 約2 mg、約2 mg ~ 約5 mg、約5 mg ~ 約10 mg、約1 mg ~ 約50 mg、約50 ~ 約100 mg、約100 mg ~ 約150 mg、約150 mg ~ 約200 mg、約200 mg ~ 約250 mg、約

50

250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、約400mg～約450mg、または約450mg～約500mgの範囲の1日投薬量で投与される。

【0057】

フィナステリド

フィナステリドは、化学名N-(1,1-ジメチルエチル)-3-オキソ-(5,17)-4-アザアンドロスタ-1-エン-17-カルボキサミドを有し、PROPECIA(登録商標)の商品名で、錠剤形態で市販されている。フィナステリドの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。フィナステリドは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるフィナステリドまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.2mg～約20mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、フィナステリドは、約0.2mg～約0.5mg、約0.5mg～約1mg、約1mg～約2mg、約2mg～約3mg、約3mg～約5mgの範囲の1日投薬量で(例えば、経口的に)投与される。特定の他の実施形態では、フィナステリドは、約1mg～約5mgの範囲の1日投薬量で(例えば、経口的に)投与される。デスモプレシンと組み合わせた、成人男性に関するフィナステリドの現在好ましい用量は、BPHの治療のための推奨されるフィナステリド用量よりも少なく、即ち、5mg/日未満、例えば、約1～3または4mg/日である。1.0mg/日未満は、多くの場合良好に機能し、大部分の有害な副作用を回避する。

10

20

【0058】

AS-601811

AS-601811は、化学名4,8-ジメチル-2,3,5,6-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]キノリジン-3-オンを有する。AS-601811の薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。患者に投与されるAS-601811またはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、約1mg～約500mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、AS-601811は、約1mg～約50mg、約50～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、約400mg～約450mg、または約450mg～約500mgの範囲の1日投薬量で投与される。

30

【0059】

イゾンステリド

イゾンステリドは、化学名(4aR,10bR)-8-((4-エチル-2-ベンゾチアゾリル)チオ)-1,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-4,10b-ジメチルベンゾ[f]キノリン-3-(2H)-オンを有する。イゾンステリドの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。患者に投与されるイゾンステリドまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、約1mg～約500mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、イゾンステリドは、約1～約50mg、約50～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約300mg～約350mg、約350mg～約400mg、約400mg～約450mg、または約450mg～約500mgの範囲の1日投薬量で投与される。

40

【0060】

ツロステリド

ツロステリドは、化学名1,3-ジイソプロピル-1-((4-メチル-3-オキソ-4-アザ-5-アンドロスタン-17-イル)カルボニル)尿素を有する。ツロステリドの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。患者に投与されるツロステリドまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、約1mg～約500mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、ツロステリドは、約1mg～約50mg、約50～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約2

50

50 mg、約250 mg～約300 mg、約300 mg～約350 mg、約350 mg～約400 mg、約400 mg～約450 mg、または約450 mg～約500 mgの範囲の1日投薬量で投与される。

【0061】

FK143

FK143は、化学名4-[3-[3-[ビス(4-イソブチルフェニル)メチル-アミノ]ベンゾイル]-1H-インドール-1-イル]酪酸を有する。FK143の薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。患者に投与されるFK143またはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、約1 mg～約500 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、FK143は、約1 mg～約50 mg、約50～約100 mg、約100 mg～約150 mg、約150 mg～約200 mg、約200 mg～約250 mg、約250 mg～約300 mg、約300 mg～約350 mg、約350 mg～約400 mg、約400 mg～約450 mg、または約450 mg～約500 mgの範囲の1日投薬量で投与される。

10

【0062】

TF-505

TF-505は、化学名(-)-(-S)-4-[1-[4-[1-(4-イソブチルフェニル)プトキシ]ベンゾイル]インドリジン-3-イル]酪酸を有する。TF-505の薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。TF-505は、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるTF-505またはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約10 mg～100 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、TF-505は、約1 mg～約10 mg、約10 mg～約20 mg、約20 mg～約30 mg、約30 mg～約40 mg、約40 mg～約50 mg、約50 mg～約60 mg、約60 mg～約70 mg、約70 mg～約80 mg、約80 mg～約90 mg、または約90 mg～約100 mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。特定の他の実施形態では、TF-505は、約25 mg～約50 mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

20

【0063】

複数の5-還元酵素阻害剤が対象に投与されることが理解される。例えば、特定の実施形態では、デュタステリドとタムスロシンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸タムスロシン）とが対象に投与される。デュタステリドと塩酸タムスロシンとを含有するカプセルは、JALYN（登録商標）の商標で市販されている。

30

【0064】

さらに、5-還元酵素阻害剤は、当該技術分野において既知である従来の投与の経路によって投与されることが理解される。特定の投与の経路は、特定の治療剤に好ましい場合があり、例えば、特定の投与の経路は、初回通過代謝を低減するか、または改善された生体利用性を有する。特定の実施形態では、5-還元酵素阻害剤は、単独でまたは混合剤中でデスモプレシンと一緒に、経口的に、経皮的に、皮内に、または経粘膜投与によって投与される。また他の実施形態では、5-還元酵素阻害剤は、経口的に投与される。

40

【0065】

5-還元酵素阻害剤の好ましい1日用量範囲は、BPHを治療するために単剤療法に使用されるものより少ない1日投薬量である。特定の実施形態では、デスモプレシン及び5-還元酵素阻害剤を使用する併用療法は、BPHを治療するための単剤療法に使用される1日投薬量の約40%～約50%、約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約75%～約90%である、5-還元酵素阻害剤の1日投薬量を使用する。

【0066】

本方法はまた、デスモプレシンの投与の開始と5-還元酵素阻害剤の投与との間の期間に従って特徴付けられ得る。特定の実施形態では、デスモプレシンの初回投与は、5-

50

還元酵素阻害剤の投与と同時であり得る。別法として、デスモプレシンの投与の開始は、5 - 還元酵素阻害剤の投与の開始の前または後であり得る。特定の実施形態では、5 - 還元酵素阻害剤は、デスモプレシン投与の開始の1時間以内に投与される。特定の実施形態では、5 - 還元酵素阻害剤は、デスモプレシン投与の開始の0.5時間、1時間、1.5時間、または2時間以内に投与される。特定の実施形態では、5 - 還元酵素阻害剤は、午前中に（例えば、少なくともデスモプレシンが投与される期間の間、治療的利益を提供するのに十分な1日投薬量で）投与される。

【0067】

- アドレナリン受容体作動薬

- アドレナリン受容体作動薬は、 - アドレナリン受容体の作動薬である薬剤の種類である。 - アドレナリン受容体作動薬は、 - 遮断薬と称されることもある。代表的な - アドレナリン受容体作動薬としては、アルフゾシン、ドキサゾシン、イダゾキサン、プラゾシン、シロドシン、タムスロシン、テラゾシン、トラゾリン、ヨヒンビン、及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これらの潜在的に好適な - アドレナリン受容体作動薬の各々の簡単な説明は、下記に提供される。

【0068】

アルフゾシン

アルフゾシンは、化学名N - [3 - [(4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - キナゾリニル) メチルアミノ] プロピル] テトラヒドロ - 2 - フランカルボキサミドを有する。アルフゾシンの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。例えば、アルフゾシンの塩酸塩は、UROXATRAL（登録商標）の商標で、錠剤形態で市販されている。アルフゾシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるアルフゾシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約1mg ~ 約100mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、アルフゾシンは、約1mg ~ 約5mg、約5mg ~ 約10mg、約10mg ~ 約20mg、約20mg ~ 約30mg、約30mg ~ 約40mg、約40mg ~ 約50mg、約50mg ~ 約60mg、約60mg ~ 約70mg、約70mg ~ 約80mg、約80mg ~ 約90mg、または約90mg ~ 約100mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。特定の実施形態では、アルフゾシンは、約7.5mg ~ 約12.5mg、約9mg ~ 約11mg、または約9.5mg ~ 約10.5mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

【0069】

ドキサゾシン

ドキサゾシンは、化学名1 - (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - キナゾリニル) - 4 - [(2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジンを有する。ドキサゾシンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸ドキサゾシンまたはメシル酸ドキサゾシン）が、使用されてもよい。例えば、ドキサゾシンのメシル酸塩は、CARDURA（登録商標）の商標で、錠剤形態で市販されている。ドキサゾシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるドキサゾシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.1mg ~ 約50mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、ドキサゾシンは、約0.1mg ~ 約0.5mg、約0.5mg ~ 約1.0mg、約1.0mg ~ 約1.5mg、約1.5mg ~ 約2.0mg、約2.0mg ~ 約2.5mg、約2.5mg ~ 約3.0mg、約3.0mg ~ 約3.5mg、約3.5mg ~ 約4.0mg、約4.0mg ~ 約4.5mg、約4.5mg ~ 約5.0mg、約5.0mg ~ 約5.5mg、約5.5mg ~ 約6.0mg、約6.0mg ~ 約6.5mg、約6.5mg ~ 約7.0mg、約7.0mg ~ 約7.5mg、約7.5mg ~ 約8.0mg、約8.0mg ~ 約9.0mg、約9.0mg ~ 約10mg、約10mg ~ 約12mg、約12mg ~ 約14mg、約14mg ~ 約16mg、約16mg ~ 約18mg、約18mg ~ 約20mg、約20mg ~ 約25mg、約25mg ~ 約30mg、約30mg ~ 約35mg、約35mg ~ 約

40 mg、約40 mg～約45 mg、または約45 mg～約50 mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

【0070】

イダゾキサン

イダゾキサンは、化学名2 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 2 - yl) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾールを有する。イダゾキサンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸イダゾキサン）が、使用されてもよい。イダゾキサンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるイダゾキサンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.1 mg～約100 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、イダゾキサンは、約0.1 mg～約0.5 mg、約0.5 mg～約1.0 mg、約1.0 mg～約1.5 mg、約1.5 mg～約2.0 mg、約2.0 mg～約2.5 mg、約2.5 mg～約3.0 mg、約3.0 mg～約3.5 mg、約3.5 mg～約4.0 mg、約4.0 mg～約4.5 mg、約4.5 mg～約5.0 mg、約5.0 mg～約6.0 mg、約6.0 mg～約7.0 mg、約7.0 mg～約8.0 mg、約8.0 mg～約9.0 mg、約9.0 mg～約10 mg、約10 mg～約15 mg、約15 mg～約20 mg、約20 mg～約25 mg、約25 mg～約30 mg、約30 mg～約35 mg、約35 mg～約40 mg、約40 mg～約45 mg、約45 mg～約50 mg、約50 mg～約60 mg、約60 mg～約70 mg、約70 mg～約80 mg、約80 mg～約90 mg、または約90 mg～約100 mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

10

20

【0071】

ブラゾシン

ブラゾシンは、化学名1 - (4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - キナゾリニル) - 4 - (2 - フラニルカルボニル) ピペラジンを有する。ブラゾシンの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。例えば、ブラゾシンの塩酸塩は、MINIPRESS（登録商標）の商標で、カプセル形態で市販されている。ブラゾシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるブラゾシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.1 mg～約100 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、ブラゾシンは、約0.1 mg～約0.5 mg、約0.5 mg～約1.0 mg、約1.0 mg～約1.5 mg、約1.5 mg～約2.0 mg、約2.0 mg～約2.5 mg、約2.5 mg～約3.0 mg、約3.0 mg～約4.0 mg、約4.0 mg～約5.0 mg、約5.0 mg～約7.0 mg、約7.0 mg～約9.0 mg、約9.0 mg～約15 mg、約15 mg～約20 mg、約20 mg～約25 mg、約25 mg～約35 mg、約35 mg～約45 mg、約45 mg～約60 mg、約60 mg～約70 mg、約70 mg～約80 mg、約80 mg～約90 mg、または約90 mg～約100 mgの範囲の1日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

30

【0072】

シロドシン

シロドシンは、化学名2, 3 - ジヒドロ - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [(2R) - 2 - [[2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] - 1H - インドール - 7 - カルボキサミドを有し、RAPAFLO（登録商標）の商標で、カプセル形態で市販されている。シロドシンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸シロドシン）が、使用されてもよい。シロドシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるシロドシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1日当たり約0.1 mg～約50 mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、シロドシンは、約0.1 mg～約0.5 mg、約0.5 mg～約1.0 mg、約1.0 mg～約2.0 mg、約2.0 mg～約3.0 mg、約3.0 mg～約4.0 mg、約4.0 mg～約5.0 mg、約5.0 mg～約6.0 mg、約6.0 mg～約7.0 mg、約7.0 mg～約8.0

40

50

mg、約 8.0 mg ~ 10 mg、約 10 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 25 mg、約 25 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 45 mg、または約 45 mg ~ 約 50 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。特定の他の実施形態では、シロドシンは、約 2.0 mg ~ 約 6.0 mg、約 3.0 mg ~ 約 5.0 mg、または約 3.5 mg ~ 約 4.5 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。また特定の他の実施形態では、シロドシンは、約 6.0 mg ~ 約 10 mg、約 7.0 mg ~ 約 9.0 mg、または約 7.5 mg ~ 約 8.5 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

【0073】

タムスロシン

タムスロシンは、化学名 5 - [(2 R) - 2 - [[2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチル] アミノ] プロピル] - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミドを有する。タムスロシンの薬学的に許容される塩が、使用されてもよい。例えば、タムスロシンの塩酸塩は、F L O M A X（登録商標）の商標で、カプセル形態で市販されている。タムスロシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるタムスロシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1 日当たり約 0.05 mg ~ 約 10 mg の範囲であり得る。特定の実施形態では、タムスロシンは、約 0.05 mg ~ 約 0.10 mg、約 0.10 mg ~ 約 0.20 mg、約 0.20 mg ~ 約 0.30 mg、約 0.30 mg ~ 約 0.40 mg、約 0.40 mg ~ 約 0.50 mg、約 0.50 mg ~ 約 0.60 mg、約 0.60 mg ~ 約 0.70 mg、約 0.70 mg ~ 約 0.80 mg、約 0.80 mg ~ 約 0.90 mg、約 0.90 mg ~ 約 1.0 mg、約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg、約 1.5 mg ~ 約 2.0 mg、約 2.0 mg ~ 約 2.5 mg、約 2.5 mg ~ 約 3.0 mg、約 3.0 mg ~ 約 4.0 mg、約 4.0 mg ~ 約 5.0 mg、約 5.0 mg ~ 約 6.0 mg、約 6.0 mg ~ 約 8.0 mg、または約 8.0 mg ~ 約 10 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。特定の他の実施形態では、タムスロシンは、約 0.20 mg ~ 約 0.60 mg、約 0.30 mg ~ 約 0.50 mg、または約 0.35 mg ~ 約 0.45 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。また特定の他の実施形態では、タムスロシンは、約 0.60 mg ~ 約 1.0 mg、約 0.70 mg ~ 約 0.90 mg、または約 0.75 mg ~ 約 0.85 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

【0074】

テラゾシン

テラゾシンは、化学名 1 - (4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - キナゾリニル) - 4 - [(テトラヒドロ - 2 - フラニル) カルボニル] ピペラジンを有する。テラゾシンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸テラゾシンまたはテラゾシン塩酸塩二水和物）が、使用されてもよい。例えば、テラゾシンの塩酸塩は、H Y T R I N（登録商標）の商標で、カプセル形態で市販されている。テラゾシンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるテラゾシンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1 日当たり約 0.1 mg ~ 約 50 mg の範囲であり得る。特定の実施形態では、テラゾシンは、約 0.1 mg ~ 約 0.5 mg、約 0.5 mg ~ 約 1.0 mg、約 1.0 mg ~ 約 1.5 mg、約 1.5 mg ~ 約 2.0 mg、約 2.0 mg ~ 約 2.5 mg、約 2.5 mg ~ 約 3.0 mg、約 3.0 mg ~ 約 3.5 mg、約 3.5 mg ~ 約 4.0 mg、約 4.0 mg ~ 約 4.5 mg、約 4.5 mg ~ 約 5.0 mg、約 5.0 mg ~ 約 6.0 mg、約 6.0 mg ~ 約 7.0 mg、約 7.0 mg ~ 約 8.0 mg、約 8.0 mg ~ 約 9.0 mg、約 9.0 mg ~ 約 10 mg、約 10 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 30 mg、約 30 mg ~ 約 40 mg、または約 40 mg ~ 50 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。また特定の他の実施形態では、テラゾシンは、約 0.5 mg ~ 約 1.5 mg、約 0.8 mg ~ 約 1.2 mg、または約 0.9 mg ~ 約 1.1 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。特定の他の実施形態では、テラゾシンは、約 1.5 mg ~

10

20

30

40

50

約 2.5 mg、約 1.8 mg ~ 約 2.2 mg、または約 1.9 mg ~ 約 2.1 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

【0075】

トラゾリン

トラゾリンは、化学名 4, 5 - ジヒドロ - 2 - (フェニルメチル) - 1H - イミダゾールを有する。トラゾリンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸トラゾリン）が、使用されてもよい。トラゾリンは、例えば、静脈注射によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるトラゾリンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、24 時間当たり約 1 mg / kg 体重 ~ 約 100 mg / kg 体重の範囲であり得る。特定の実施形態では、トラゾリンは、約 1 mg / kg 体重 ~ 約 2 mg / kg 体重、約 2 mg / kg 体重 ~ 約 3 mg / kg 体重、約 3 mg / kg 体重 ~ 約 5 mg / kg 体重、約 5 mg / kg 体重 ~ 約 7 mg / kg 体重、約 7 mg / kg 体重 ~ 約 9 mg / kg 体重、約 9 mg / kg 体重 ~ 約 10 mg / kg 体重、約 10 mg / kg 体重 ~ 約 20 mg / kg 体重、約 20 mg / kg 体重 ~ 約 30 mg / kg 体重、約 30 mg / kg 体重 ~ 約 40 mg / kg 体重、約 40 mg / kg 体重 ~ 約 60 mg / kg 体重、約 60 mg / kg 体重 ~ 約 80 mg / kg 体重、または約 80 mg / kg 体重 ~ 約 100 mg / kg 体重の範囲の総 1 日投薬量で（例えば、静脈内に）投与される。

10

【0076】

ヨヒンビン

ヨヒンビンは、化学名 (16, 17) - 17 - ヒドロキシヨヒンバン - 16 - カルボン酸メチルエステルを有する。ヨヒンビンの薬学的に許容される塩（例えば、塩酸ヨヒンビン）が、使用されてもよい。ヨヒンビンは、例えば、経口投与によってなど、当該技術分野において既知である経路を介して投与され得る。患者に投与されるヨヒンビンまたはそれらの薬学的に許容される塩の量は、例えば、1 日当たり約 1 mg ~ 約 50 mg の範囲であり得る。特定の実施形態では、ヨヒンビンは、約 1.0 mg ~ 約 2.0 mg、約 2.0 mg ~ 約 3.0 mg、約 3.0 mg ~ 約 4.0 mg、約 4.0 mg ~ 約 5.0 mg、約 5.0 mg ~ 約 6.0 mg、約 6.0 mg ~ 約 7.0 mg、約 7.0 mg ~ 約 8.0 mg、約 8.0 mg ~ 約 9.0 mg、約 9.0 mg ~ 約 10 mg、約 10 mg ~ 約 15 mg、約 15 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 25 mg、約 25 mg ~ 約 30 mg、約 30 mg ~ 約 35 mg、約 35 mg ~ 約 40 mg、約 40 mg ~ 約 45 mg、または約 45 mg ~ 約 50 mg の範囲の 1 日投薬量で（例えば、経口的に）投与される。

20

30

【0077】

さらなる代表的な - アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、メシル酸エルゴロイド、フェンスピリド、インドラミン、ラベタロール、ナフトピジル、ニセルゴリン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、定型及び非定型抗精神病薬、アチパメゾール、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0078】

- アドレナリン受容体作動薬は、当該技術分野において既知である従来の投与の経路によって投与されることが理解される。特定の投与の経路は、特定の治療剤に好ましい場合があり、例えば、特定の投与の経路は、初回通過代謝を低減するか、または改善された生体利用性を有する。特定の実施形態では、- アドレナリン受容体作動薬は、単独でまたは混合剤中でデスモプレシンと一緒に、経口的に、経皮的に、皮内に、または経粘膜投与によって投与される。また他の実施形態では、- アドレナリン受容体作動薬は、経口的に投与される。

40

【0079】

本方法はまた、デスモプレシンの投与の開始と - アドレナリン受容体作動薬の投与との間の期間に従って特徴付けられ得る。特定の実施形態では、デスモプレシンの初回投与は、- アドレナリン受容体作動薬の投与と同時であり得る。別法として、デスモプレシンの投与の開始は、- アドレナリン受容体作動薬の投与の開始の前または後であり得る

50

。特定の実施形態では、 α -アドレナリン受容体作動薬は、デスモプレシン投与の開始の1時間以内に投与される。特定の実施形態では、 α -アドレナリン受容体作動薬は、デスモプレシン投与の開始の0.5時間、1時間、1.5時間、または2時間以内に投与される。

【0080】

患者集団

本方法は、患者の膀胱の望ましくない排泄に関付けられるか、またはそれを特徴とする障害に罹患しているヒト対象、好ましくは成人男性に治療的利益を提供するように企図される。代表的な障害としては、夜間頻尿、失禁、遺尿症、及び尿崩症が挙げられる。特定の実施形態では、ヒト対象は、夜間頻尿に罹患している。

10

【0081】

尿生成の回復

本方法はさらに、デスモプレシン及び5- α -還元酵素阻害剤の投与の終了後、正常な尿生成を再開するために対象に必要な期間に従って特徴付けられ得る。対象にとって、適正な体液平衡が維持され、老廃物が排尿を通じて排出され得るように、正常な尿生成を毎日再開することは重要である。したがって、特定の実施形態では、本方法はさらに、ヒト対象における尿生成が、デスモプレシンの投与が終了した後に約2時間以内に回復されるということによって特徴付けられる。特定の他の実施形態では、本方法はさらに、ヒト対象における尿生成が、デスモプレシンの投与が終了した後に約1時間以内に回復されるということによって特徴付けられる。

20

【0082】

併用療法の代表的な利益

本方法及び組成物は、種々の利益を提供するように企図される。1つの企図される利益は、デスモプレシンが単独で投与されるときに見られる有効性と比較して、デスモプレシンが5- α -還元酵素阻害剤と共に投与されるときにヒト対象における排尿の衝動の抑制の改善された有効性である。特定の実施形態では、改善は、デスモプレシンが単独で投与されるときに見られる有効性と比較して、デスモプレシンが5- α -還元酵素阻害剤と共に投与されるときにヒト対象における排尿の衝動の抑制での5%、10%、20%、30%、50%、75%、100%、またはそれ以上の改善であり得る。

30

【0083】

別の企図される利益は、デスモプレシンの投与に関連付けられる副作用の低減である。特定の実施形態では、副作用の低減は、デスモプレシンが、同様の治療的効果を達成するために必要な投薬量で単独で投与されるときに見られる副作用と比較して、デスモプレシンが5- α -還元酵素阻害剤と共に投与されるときにヒト対象における副作用での5%、10%、20%、30%、50%、75%、100%、またはそれ以上の低減であり得る。

【0084】

デスモプレシン及び5- α -還元酵素阻害剤の投与は、相乗効果、例えば、ヒト対象における排尿の衝動の抑制の有効性の相乗的な改善をもたらし得る。特定の実施形態では、有効性の相乗的な改善は、デスモプレシン及び5- α -還元酵素阻害剤の投与に関連付けられる有効性を合わせた加法的な改善と比較して、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、またはそれ以上の有効性の改善である。

40

【0085】

II. 薬学的組成物及び投薬上の留意事項

本発明の別の態様は、1つ以上の本明細書に説明される治療剤と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。本薬学的組成物は、特に固体または液体形態での投与のために製剤化することができ、以下のものに適したものを含む：(1)経口投与、例えば、ドレンチ(drench)(水性または非水性溶液または懸濁液)、錠剤(例えば、口腔内、舌下、及び/または全身性吸収を標的とするもの)、ボーラス、粉末、顆粒、舌に適用するためのペーストなど、(2)非経口投与、例えば、無菌水溶液もしくは懸濁液、または持続放出性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射

50

によるもの、(3)局所適用、例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、または制御放出性パッチもしくは噴霧としてのもの、(4)腔内または直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム、または泡としてのもの、(5)舌下投与、(6)眼への投与、(7)経皮的投与、または(8)経鼻的投与。特定の投与の経路のために設計される代表的な賦形剤及び製剤のさらなる説明は、下記に説明される。

【0086】

特定の実施形態では、本発明は、デスモプレシンと、5 - 還元酵素阻害剤と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。5 - 還元酵素阻害剤は、例えば、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、イゾンステリド、ツロステリド、AS - 601811、FK143、TF - 505、またはそれらの薬学的に許容される塩であり得る。特定の実施形態では、本薬学的組成物は、ヒト対象への経鼻投与のために製剤化される。

10

【0087】

語句「薬学的に許容される担体」は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、製造用助剤（例えば、滑沢剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、カルシウム、もしくはステアリン酸亜鉛、またはステアリン酸（steric acid））、または、ある臓器もしくは身体の部分から別の臓器もしくは身体の部分への対象化合物の担持もしくは輸送に関わる溶媒カプセル化材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分に適合するという意味で「許容され」なければならない、また患者に有害であってはならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、(2)澱粉、例えば、トウモロコシ澱粉及び馬鈴薯澱粉、(3)セルロース、及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、(4)粉末トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤用ワックス、(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油、(10)グリコール、例えば、プロピレングリコール、(11)ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、(12)エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、(13)寒天、(14)緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、(15)アルギン酸、(16)無発熱物質水、(17)等張食塩水、(18)リンガー液、(19)エチルアルコール、(20)pH緩衝液、(21)ポリエステル、ポリカーボネート、及び/またはポリ無水物、ならびに(22)薬学的製剤に用いられる他の非毒性で適合性の物体が挙げられる。

20

30

【0088】

湿潤剤、乳化剤、ならびに滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなど、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤、防腐剤、ならびに酸化防止剤もまた、組成物中に存在し得る。薬学的に許容される酸化防止剤の例としては、(1)水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど(2)油性酸化防止剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、-トコフェロールなど、及び(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

40

【0089】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所（口腔内及び舌下を含む）、直腸、腔、及び/または非経口投与に好適なものを含む。本製剤は、好都合にも単位剤形で提供することができる、薬学の分野において周知である任意の方法によって調製することができる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与様式に依存して変動するであろう。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る活性成分の量は、概して治療的効果を生成する化合物の量であろう。

50

【 0 0 9 0 】

経口投与に好適な本発明の製剤は、所定の量の本発明の化合物を活性成分として各々含有する、カプセル、カシェー、丸剤、錠剤、甘味入り錠剤（風味付けされた基剤、通常はスクロース及びアカシアまたはトラガカントを使用する）、粉末、顆粒の形態、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液、または水中油型もしくは油中水型液体乳剤、またはエリキシル剤もしくはシロップ、またはパステイル（ゼラチン及びグリセリン、もしくはスクロース及びアカシアなどの不活性ベースを使用する）、及び／または洗口液などであり得る。本発明の化合物はまた、ポーラス、舐剤、またはペーストとして投与されてもよい。

【 0 0 9 1 】

経口投与のための本発明の固体剤形（カプセル、錠剤、丸剤、ドラジェ、粉末、顆粒、トローチなど）において、活性成分は、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムなどの1つ以上の薬学的に許容される担体、及び／または以下のいずれかと混合される：（1）充填剤または増量剤、例えば、澱粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び／またはケイ酸、（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／またはアカシア、（3）保湿剤、例えば、グリセロール、（4）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯またはタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（5）溶液地延在、例えば、パラフィン、（6）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、ならびに界面活性剤、例えば、ポロキサマ及びラウリル硫酸ナトリウム、（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤、（8）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、（9）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物、（10）着色剤、ならびに（11）制御放出剤、例えば、クロスボピドンまたはエチルセルロース。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、本薬学的組成物はまた、緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質及び硬質シェルゼラチンカプセル中の充填剤として用いることもできる。

【 0 0 9 2 】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意に1つ以上の補助成分と共に、作製され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、澱粉グリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末の化合物の混合物を好適な機械で成形することによって作製され得る。

【 0 0 9 3 】

本発明の化合物の経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容される乳剤、マイクロ乳剤、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの可溶化剤及び乳化剤を含有し得る。

【 0 0 9 4 】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、及び防腐剤などのアジュバントを含むこともできる。

【 0 0 9 5 】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微晶質セルロース、メタ水酸化アルミニウム (a l u m i n u m m e t a h y d r o x i d e)、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、ならびにそれらの混合物を含有してもよい。

【 0 0 9 6 】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に対して毒性であることなく、特定の患者、組成物、及び投与様式に関して所望の治療的応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るように、変化され得る。選択される投薬量レベルは、用いられる特定の発明の化合物またはその塩の活性、投与の経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排出または代謝の速度、吸収の速度及び範囲、治療の持続時間、用いられる特定の化合物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、及び/または材料、治療されている患者の年齢、性別、体重、病態、一般的健康、及び病歴、ならびに医療分野において周知である同様の要因を含む、多様な要因に依存するであろう。

10

【 0 0 9 7 】

当該技術分野の通常の知識を有する医師は、有効量の必要とされる薬学的組成物を容易に決定し、処方し得る。例えば、医師は、薬学的組成物中に用いられる本発明の化合物の用量を、所望の治療的効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させ得る。

【 0 0 9 8 】

I I I . 医療キット

20

本発明の別の態様は、ヒト対象における排尿の衝動を抑制するか、またはヒト対象における抗利尿効果を誘発するためのキットを提供する。本キットは、(i) 取扱説明書、(i i) デスモプレシン、ならびに(i i i) 混合物中にかまたは別々に存在し、別々の場合、例えば、阻害剤に関しては経口的に、そしてデスモプレシンに関しては経粘膜的もしくは皮膚パッチによってなど、異なって投与される、5 - 還元酵素阻害剤を備える。

【 0 0 9 9 】

上記の説明は、治療法、薬学的組成物、及び医療キットを含む、本発明の複数の態様及び実施形態を説明する。本特許出願は、態様及び実施形態のすべての組合せ及び順列を明確に企図する。

【 0 1 0 0 】

30

本開示の態様はまた、以下の通り説明され得る。

1 . 成人ヒト対象における排尿の衝動を約 2 時間 ~ 約 8 時間以下の間隔にわたって抑制する方法であって、それを必要とする成人ヒト対象に有効な低用量のデスモプレシン及び 5 - 還元酵素阻害剤を投与して、重複期間中にそれらの両方が生理学的活性を発揮するようにすることを含む、方法。

2 . 該方法は、ヒト対象における排尿の衝動を約 4 時間 ~ 約 7 時間の間隔にわたって抑制する、1 の方法。

3 . 抗利尿効果は、約 2 時間 ~ 約 6 時間以下の間隔にわたって達成される、1 の方法。

4 . 抗利尿効果は、約 4 時間 ~ 約 7 時間以下の間隔にわたって達成される、1 の方法。

5 . 該投与することは、該対象において 1 5 p g / m L を超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する、1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法。

40

6 . 該投与することは、該対象において 1 0 p g / m L を超えないデスモプレシンの血漿濃度を達成する、1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法。

7 . 該投与することは、該対象において約 0 . 5 p g / m L ~ 約 5 p g / m L の範囲のデスモプレシン血漿濃度を達成する、1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法。

8 . 該投与することは、該ヒト対象において約 0 . 5 p g / m L ~ 約 2 . 5 p g / m L の範囲のデスモプレシン血漿濃度を達成する、1 ~ 4 のいずれか 1 つの方法。

9 . デスモプレシンは、経皮的に、皮内に、または口腔もしくは鼻粘膜を介して経粘膜的に投与される、1 ~ 8 のいずれか 1 つの方法。

1 0 . デスモプレシンは、経皮的にまたは皮内に投与される、1 ~ 8 のいずれか 1 つの

50

方法。

11. デスモプレシンは、鼻腔内に投与される、1～8のいずれか1つの方法。

12. デスモプレシンは、口腔粘膜を介して舌下に投与される、1～8のいずれか1つの方法。

13. デスモプレシンは、約5 ng / 時間～約35 ng / 時間の範囲の流動速度で投与される、10の方法。

14. デスモプレシンは、約5 ng / 時間～約15 ng / 時間の範囲の流動速度で投与される、10の方法。

15. 該5 - 還元酵素阻害剤は、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、イゾンステリド、ツロステリド、AS - 601811、FK143、TF - 505、またはそれらの薬学的に許容される塩である、1～14のいずれか1つの方法。

16. 該5 - 還元酵素阻害剤は、デュタステリドである、1～14のいずれか1つの方法。

17. 該5 - 還元酵素阻害剤は、フィナステリドである、1～14のいずれか1つの方法。

18. 該5 - 還元酵素阻害剤は、デュタステリド及び塩酸タムスロシンの混合物である、1～14のいずれか1つの方法。

19. 該5 - 還元酵素阻害剤は、経口的に、経皮的に、皮内に、または鼻または口腔粘膜を介して投与される、1～18のいずれか1つの方法。

20. 該5 - 還元酵素阻害剤は、経口的に投与される、1～18のいずれか1つの方法。

21. 該5 - 還元酵素阻害剤は、デスモプレシン投与の開始の前または後1時間以内に投与される、1～20のいずれか1つの方法。

22. 該対象は、夜間頻尿、失禁、遺尿症、または尿崩症に罹患している、1～21のいずれか1つの方法。

23. 該対象は、夜間頻尿に罹患している、1～21のいずれか1つの方法。

24. 該ヒト対象における尿生成は、デスモプレシンの投与が終了した後、約2時間以内に回復される、1～23のいずれか1つの方法。

25. 該対象に、5 - 還元酵素阻害剤を少なくとも1ヶ月の期間毎日投与することと、該対象が就寝する前にデスモプレシンを投与することと、を含む、1の方法。

26. 該対象に、5 - 還元酵素阻害剤を、薬物ラベルに推奨されるBPHの治療のためのその最小用量よりも低い用量レベルで投与することと、該対象が就寝する前にデスモプレシンを投与することと、を含む、1の方法。

27. 該対象に、混合物として、該対象が就寝する前に、デスモプレシン及び5 - 還元酵素阻害剤を、薬物ラベルに推奨されるBPHの治療のための該阻害剤の最小用量よりも低い用量レベルで投与することを含む、1の方法。

28. - アドレナリン受容体作動薬を投与することをさらに含む、1～27のいずれか1つの方法。

29. 該 - アドレナリン受容体作動薬は、アルフゾシン、アモスラロール、アロチノロール、ダピブラゾール、ドキサゾシン、メシル酸エルゴロイド、フェンスピリド、イダゾキサン、インドラミン、ラベタロール、ナフトビジル、ニセルゴリン、ブラゾシン、シロドシン、タムスロシン、テラゾシン、トラゾリン、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、アチパメゾール、またはそれらの薬学的に許容される塩である、28の方法。

30. 該対象は、成人の男性ヒト対象である、1～29のいずれか1つの方法。

31. デスモプレシンと、5 - 還元酵素阻害剤、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物。

32. 該薬学的組成物は、ヒト対象への鼻腔内または舌下投与用に製剤化される、31の薬学的組成物。

33. 該5 - 還元酵素阻害剤は、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド

10

20

30

40

50

、イゾンステリド、ツロステリド、A S - 6 0 1 8 1 1、F K 1 4 3、T F - 5 0 5、またはそれらの薬学的に許容される塩である、3 1または3 2の薬学的組成物。

【実施例】

【0 1 0 1】

ここに概して説明される本発明は、以下の実施例を参照することによってより容易に理解され、それらは、単に本発明の特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図するものではない。

【0 1 0 2】

実施例 1

【0 1 0 3】

患者による夜間排泄の発生を低減するための、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの投与の影響を評価するために、臨床研究を実施した。実験手順及び結果は、下記に説明される。結果は、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせたデスモプレシンの投与は、デスモプレシン単独の投与、5 - 還元酵素阻害剤単独の投与、または - アドレナリン受容体作動薬と併せた5 - 還元酵素阻害剤の投与と比較して、夜間排泄の発生の低減を経験する高割合の患者をもたらすことを示している。

【0 1 0 4】

パート I - 実験手順

【0 1 0 5】

臨床研究の患者は以下の基準を満たした：(a)少なくとも50歳であり、少なくとも6ヶ月の間、平均して一晩につき少なくとも2回の夜間排泄を経験している男性または女性、(b)次のいずれにも罹患していない：鬱血性心不全、尿崩症、腎不全、肝不全、失禁、ステロイドの全身投与を必要とする病気、過去5年以内の悪性腫瘍、睡眠時無呼吸、ネフローゼ症候群、原因不明の骨盤腔内腫瘍、膀胱神経機能障害、膀胱外科手術もしくは放射線治療を受けている、または妊娠中もしくは授乳中である。

【0 1 0 6】

患者は、鼻腔用噴霧として(i)1.5 µgの投薬量のデスモプレシンか、または(ii)偽薬かのいずれかを受けた。デスモプレシン鼻腔用噴霧(または偽薬)は、毎日就寝時間の直前に12週間の間、投与した。それに加えて、以前に良性前立腺肥大症(BPH)に罹患していると診断され、BPHの治療のために単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けている患者は、本研究に参加する前に使用されていた同じ投薬量及び頻度で、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 -

還元酵素阻害剤を受け続けた。BPHの治療のために単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けた本研究の全患者は、本研究に参加する前に少なくとも2ヶ月間、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けており、本研究に参加する前に平均して一晩につき少なくとも2回の夜間排泄を経験していた。デスモプレシン鼻腔用噴霧は、下記に説明される通り、乳剤原液及び緩衝液のアリコートを組み合わせることによって調製した。

【0 1 0 7】

乳剤原液：乳剤原液を生成するために、以下の重量部の成分を、攪拌棒を備えた容器に添加し、60～65 で15分間混合する：(i)180部のモノラウリン酸ソルビタン(Span-20)水溶液(12 mg/mL)、(ii)30部のポリソルベート20(Tween-20)水溶液(2 mg/mL)、(iii)400部の綿実油水性乳剤(26.6 mg/mL)、(iv)600部のシクロペンタデカノリド(CPE-215)水性乳剤(40 mg/mL)、及び(v)1,500グラムの総バッチサイズを生成するための水。混合後、調製物を、高速混合物を6500 RPM+で20～25分間使用して均質化して、微細な乳剤を生成する。この溶液を、加圧滅菌処理して、無菌状態を確実にする。

【0 1 0 8】

緩衝液：クエン酸緩衝原液を生成するために、以下の重量部の成分を、攪拌棒を備えた容器に添加し、60～65 で5分間混合する：(i) 6200部の水、(ii) 16部の無水クエン酸水溶液(1.85 mg/mL)、(iii) 76部のクエン酸ナトリウム、二水和物水溶液(8.9 mg/mL)、(iv) 104部のポリソルベート20(Tween-20)水溶液(12 mg/mL)、及び(v) 8,500グラムの総バッチサイズを生成するための水。

【0109】

デスモプレシン原液：デスモプレシン原液を生成するために、0.111部のデスモプレシニアセテート三水和物を十分な緩衝原液に添加して100.0 mLの溶液を生成し、すべてのデスモプレシンが溶解されるまで攪拌して、100 µg デスモプレシン/mLの濃度を有する原液を生成する。この原液から、30 µg/mLの溶液を希釈によって調製した。

【0110】

デスモプレシン鼻腔用噴霧：デスモプレシン鼻腔用噴霧を生成するために、30 µg/mLの溶液のアリコート、細菌汚染を排除するために濾過し、等体積の乳剤原液で希釈して、pH 5.5、2%のシクロペンタデカノリドを含有し15 µg/mLのデスモプレシンを含む、無菌の防腐剤を含まない用量形態を生成した。これらを、計量した噴霧毎に100 µL(即ち、1噴霧当たり1.5 µgのデスモプレシン(即ち、1500 ngのデスモプレシン))を送達するPfeiffer APFポンプ噴霧器を取り付けた無菌ポンプ噴霧瓶に瓶詰めする。その液体は、検出可能な微生物を含有しない。

【0111】

患者は、研究期間中の夜間排泄の発生を記録した。患者は、治療を受けた後、治療期間中に夜間排泄の平均数の低減があった場合、「応答者」と指定された。治療期間中に夜間排泄の平均数の低減を経験しなかった患者は、「非応答者」と指定された。

【0112】

パートII - 結果

【0113】

臨床研究の結果は、下記の表1～4に示される。表1は、単独または - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けているBPH患者へのデスモプレシンまたは偽薬の投与の結果を示す。単独または - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせてデスモプレシンで治療したBPH患者の絶対応答率は、偽薬で治療した(即ち、デスモプレシンなし)群は17%であったのと比較して、57%であった。これは、40%の差である。

表1 - 単独または - アドレナリン受容体作動薬と共に、デスモプレシン組合せ療法または5 - 還元酵素阻害剤のみを受けたBPH患者

併用療法の第2(または第3)の構成要素	応答者患者		非応答者患者	
	デスモプレシンを受けた患者数(n=14)	偽薬を受けた患者数(n=12)	デスモプレシンを受けた患者数(n=14)	偽薬を受けた患者数(n=12)
5-α還元酵素阻害剤	3	1*	4	5
α-アドレナリン受容体作動薬及び5-α還元酵素阻害剤	5	1	2	5
患者の総数	8	2	6	10
総パーセント	57%(8/14)	17%(2/12)	43%(6/14)	83%(10/12)

10

20

30

40

50

* 1名の患者は、5 - 還元酵素阻害剤及び抗コリン剤を摂取していた

【0114】

表2は、BPHと診断されたが、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けなかった患者へのデスモプレシンまたは偽薬の投与の結果を示す。デスモプレシンを受けた（即ち、 - アドレナリン受容体作動薬も5 - 還元酵素阻害剤もなし）BPH患者の絶対応答率は、偽薬で治療した（即ち、デスモプレシン、 - アドレナリン受容体作動薬、または5 - 還元酵素阻害剤のいずれもなし）群は29%であったのと比較して、43%であった。これは、14%の差である。

表2 - デスモプレシンまたは偽薬を受けたBPH患者

併用療法の第2（または第3）の構成要素	応答者患者		非応答者患者	
	デスモプレシンを受けた患者数 (n=42)	偽薬を受けた患者数 (n=56)	デスモプレシンを受けた患者数 (n=42)	偽薬を受けた患者数 (n=56)
なし	18	16	24	40
総パーセント	43%	29%	57%	71%

10

【0115】

表3は、BPHを有さない、したがって単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤を受けなかった男性患者へのデスモプレシンまたは偽薬の投与の結果を示す。デスモプレシンを受けたBPHを有さない男性患者の絶対応答率は、偽薬（即ち、デスモプレシンなし）の群が35%であったのと比較して、53%であった。これは、18%の差である。

20

表3 - デスモプレシンまたは偽薬を受けたBPHを有さない男性患者

併用療法の第2（または第3）の構成要素	応答者患者		非応答者患者	
	デスモプレシンを受けた患者数 (n=34)	偽薬を受けた患者数 (n=23)	デスモプレシンを受けた患者数 (n=34)	偽薬を受けた患者数 (n=23)
なし	18	8	16	15
総パーセント	53%	35%	47%	65%

30

【0116】

総じて、併用療法を（即ち、単独でまたは - アドレナリン受容体作動薬と共に5 - 還元酵素阻害剤と組み合わせてデスモプレシンを）を受けた患者は、（i）デスモプレシンのみを受けたBPH患者、及び（ii）デスモプレシンのみを受けたBPHを有さない男性患者に見られる応答率と比較して、より高い絶対応答率、及び偽薬を受けた患者よりも相対的に高い応答率を有した。これは、下記の表4に例示される。

表4 - データ分析

患者集団	デスモプレシンを受けた患者の絶対応答率	デスモプレシンで治療した患者と偽薬を受けた患者との間の応答者応答率の差
BPHに罹患しており、単独でまたは α -アドレナリン受容体作動薬と共に5- α 還元酵素阻害剤を受けた応答者患者	57%	40%
BPHに罹患しているが、5- α 還元酵素阻害剤も α -アドレナリン受容体作動薬も受けなかった応答者患者	43%	14%
男性であり、BPHと診断されておらず、5- α 還元酵素阻害剤も α -アドレナリン受容体作動薬も受けなかった応答者患者	53%	18%

10

【0117】

参照による援用

20

本明細書において参照される特許資料及び科学論文の各々のすべての開示は、あらゆる目的のために参照により援用される。

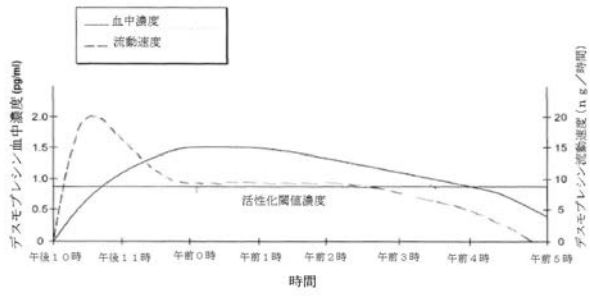
【0118】

均等物

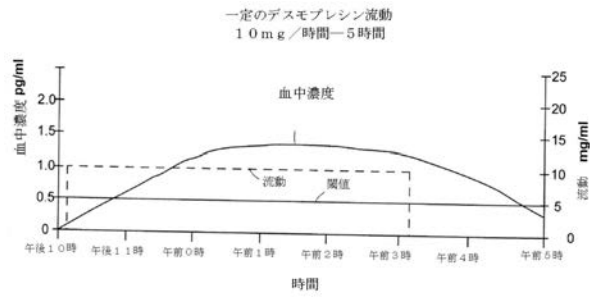
本発明は、その精神または本質的特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具現化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に説明される本発明を限定するものではなく、あらゆる点において例示的であると見なされるべきである。したがって、本発明の範囲は、前述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味及び均等の範囲内に入るすべての変更は、その中に含まれることが意図される。

30

【図 1】



【図 2】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/047897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K38/11 A61K31/58 C07J73/00 A61P13/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07J A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>Joung Hwan Son: "The management of nocturia in adults with lower urinary tract symptoms", Pundang Jesaeng Hospital</p> <p>27 December 2011 (2011-12-27), XP002729175, Retrieved from the Internet: URL: http://www.docstoc.com/docs/109695408/The-Management-of-Nocturia-in-Adults-with-Lower-Urinary-Tract-Symptoms [retrieved on 2014-09-02] pages 1,19,20,23</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-8,15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 September 2014

Date of mailing of the international search report

06/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Habedanck, Robert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/047897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	-& Anonymous: "Document Info - The management of nocturia in adults with lower urinary tract symptoms", QuickBooks Docstoc 27 December 2011 (2011-12-27), XP002729176, Retrieved from the Internet: URL:http://www.docstoc.com/docs/109695408/The-Management-of-Nocturia-in-Adults-with-Lower-Urinary-Tract-Symptoms [retrieved on 2014-09-02] To prove publication date from XP002729175 (see page 2) -----	1-15
X	SANG GAN ET AL: "Efficacy of Desmopressin in Treatment of Adult Nocturia", KOREAN J UROL, vol. 45, January 2004 (2004-01), pages 49-55, XP055137691, abstract page 51, left-hand column, paragraph 2; figure 1; tables 1-3 -----	1-15
A	WANG C J ET AL: "Low Dose Oral Desmopressin for Nocturnal Polyuria in Patients With Benign Prostatic Hyperplasia: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study", JOURNAL OF UROLOGY, vol. 185, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 219-223, XP027553831, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US ISSN: 0022-5347 [retrieved on 2010-12-08] abstract -----	1-15
A	WO 92/16213 A1 (MERCK & CO INC [US]) 1 October 1992 (1992-10-01) page 4, lines 25-29 -----	1-15
A	WO 2004/041153 A2 (FEIN SEYMOUR H [US]) 21 May 2004 (2004-05-21) claims 1,14,16 -----	1-15
A	WO 2007/072156 A1 (PFIZER PROD INC [US]; MASTRELL CARL ERIK JOHAN [US]; SUESSERMAN MICHAEL) 28 June 2007 (2007-06-28) paragraphs [0003], [0025], [0027]; claims 7,10 ----- -/--	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/047897

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BORIS VAN DOORN ET AL: "Nocturia in older men", MATURITAS, vol. 71, no. 1, 18 October 2011 (2011-10-18), pages 8-12, XP028122935, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS IRELAND LTD, IR ISSN: 0378-5122, DOI: 10.1016/J.MATURITAS.2011.10.007 [retrieved on 2011-10-22] abstract</p> <p>-----</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/047897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9216213	A1	01-10-1992	AU 666846 B2 29-02-1996
			AU 1751492 A 21-10-1992
			BG 61798 B1 30-06-1998
			BG 98113 A 30-06-1994
			CA 2104793 A1 21-09-1992
			CZ 9301933 A3 17-08-1994
			EP 0576603 A1 05-01-1994
			IE 920879 A1 23-09-1992
			IL 101243 A 22-12-1999
			JP H06506227 A 14-07-1994
			NO 933327 A 17-11-1993
			NZ 241979 A 26-01-1996
			RO 113613 B1 30-09-1998
			RU 2125879 C1 10-02-1999
			SG 80530 A1 22-05-2001
			SK 100693 A3 09-11-1994
			US 5753641 A 19-05-1998
			US 6046183 A 04-04-2000
			WO 9216213 A1 01-10-1992
WO 2004041153	A2	21-05-2004	AR 039092 A1 09-02-2005
			AR 039794 A1 02-03-2005
			AT 333886 T 15-08-2006
			AU 2002337419 A1 11-11-2003
			AU 2003299480 A1 07-06-2004
			CN 1649615 A 03-08-2005
			CN 1981745 A 20-06-2007
			DK 1501534 T3 20-11-2006
			EP 1501534 A2 02-02-2005
			ES 2266820 T3 01-03-2007
			HK 1074393 A1 15-09-2006
			IL 164519 A 22-09-2009
			KR 20050009999 A 26-01-2005
			MX PA04010926 A 14-02-2005
			PL 208482 B1 31-05-2011
			RU 2292903 C2 10-02-2007
			SI 1501534 T1 31-12-2006
			TW I315202 B 01-10-2009
			UA 85664 C2 25-02-2009
			US 2004138098 A1 15-07-2004
			US 2005232997 A1 20-10-2005
			US 2007265207 A1 15-11-2007
			US 2008274951 A1 06-11-2008
			US 2009005432 A1 01-01-2009
			US 2009318665 A1 24-12-2009
			US 2010056436 A1 04-03-2010
			US 2012071538 A1 22-03-2012
			US 2012322734 A1 20-12-2012
			UY 27683 A1 31-12-2003
			UY 27796 A1 28-11-2003
			WO 03094885 A1 20-11-2003
			WO 2004041153 A2 21-05-2004
			ZA 200408596 A 28-06-2006
WO 2007072156	A1	28-06-2007	CA 2633570 A1 28-06-2007
			EP 1968705 A1 17-09-2008
			JP 2009520806 A 28-05-2009
			US 2008261995 A1 23-10-2008

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/047897

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		W0 2007072156 A1	28-06-2007

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 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/4738 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/4738	
	A 6 1 K 31/404	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 チェン リンダ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 9 9 4 ウェスト ナイアック ダラ コート 4

(72) 発明者 チェン マリア
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 9 7 7 チェスナット リッジ アンバー リッジ ロード 7

(72) 発明者 ヘルシュコヴィッツ サミュエル
 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 1 2 0 1 ブルックリン ウィロー ストリート 1 2 2

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA17 BA26 MA56 MA59 MA63 MA66 NA06
 NA14 ZA84 ZC20 ZC75
 4C086 AA01 AA02 BC84 CB09 DA08 GA07 GA10 MA02 MA04 MA07
 MA56 MA59 MA63 MA66 NA06 NA14 ZA84 ZC20 ZC75