

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7343123号

(P7343123)

(45)発行日 令和5年9月12日(2023.9.12)

(24)登録日 令和5年9月4日(2023.9.4)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 35/28 (2015.01)

A 6 1 K 35/28

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 24 (全17頁)

(21)出願番号	特願2020-519007(P2020-519007)	(73)特許権者	518274272
(86)(22)出願日	平成30年6月15日(2018.6.15)		ロングエバーオン インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2020-524179(P2020-524179 A)		アメリカ合衆国, フロリダ州, マイア ミ, スイート 300, ノースウエスト 7番 アヴェニュー 1951
(43)公表日	令和2年8月13日(2020.8.13)	(73)特許権者	519446115
(86)国際出願番号	PCT/US2018/037725		ディフェデ, ダーシー エル.
(87)国際公開番号	WO2018/236680		アメリカ合衆国, フロリダ州, マイア ミ, スイート 300, ノースウエスト 7番 アベニュー 1951, ケアオブ ロングエバーオン エルエルシー
(87)国際公開日	平成30年12月27日(2018.12.27)	(74)代理人	100107456
審査請求日	令和3年6月14日(2021.6.14)		弁理士 池田 成人
(31)優先権主張番号	62/521,765	(74)代理人	100162352
(32)優先日	平成29年6月19日(2017.6.19)		弁理士 酒巻 順一郎
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 性機能低下の治療及び性的な生活の質の向上

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

患者においてリビドー及び／又は性的満足感を高めるための組成物であって、治療有効量の単離されたヒト間葉系幹細胞の母集団を含み、前記患者は年齢が 60及び95 のヒト女性患者であり、前記組成物が、間葉系幹細胞約  $10 \times 10^6$  個～ $100 \times 10^6$  個の投与量で投与される、組成物。

## 【請求項2】

患者において性機能低下を治療するための組成物であって、前記組成物が、治療有効量の単離されたヒト間葉系幹細胞の母集団を含み、かつ、短期又は長期の療法として患者に投与され、前記性機能低下が、活動性低下性欲障害、オルガスム障害、及び性的興奮障害からなる群から選択される性障害であり、前記患者は年齢が 60及び95 のヒト女性患者であり、前記組成物が、間葉系幹細胞約  $10 \times 10^6$  個～ $100 \times 10^6$  個の投与量で投与される、組成物。

## 【請求項3】

前記性機能低下が、活動性低下性欲障害である、請求項2に記載の組成物。

## 【請求項4】

間葉系幹細胞が、骨髄由来間葉系幹細胞、臍帯血由来間葉系幹細胞、脂肪組織由来間葉系幹細胞である、又は人工多能性幹細胞(iPSC)に由来する、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項5】

間葉系幹細胞が、同種幹細胞である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

間葉系幹細胞が、自家幹細胞である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

間葉系幹細胞が、非間葉系幹細胞と同時投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

間葉系幹細胞が、S T R O - 1 を発現しない、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

間葉系幹細胞が、C D 4 5 を発現しない、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

間葉系幹細胞が、線維芽細胞表面マーカーを発現しない又は線維芽細胞形態を有する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

間葉系幹細胞が、遺伝子操作されていない、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

組成物が、単回投与で投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

組成物が、2 回以上の投与で投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

組成物が、6 カ月毎に投与される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

組成物が、少なくとも年に 1 回投与される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

組成物が、全身的に投与される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

組成物が、注入又は直接注射により投与される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

組成物が、静脈内に、動脈内に、又は腹腔内に投与される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

組成物が、静脈内に投与される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

組成物が、間葉系幹細胞約  $2.0 \times 10^6$  個の投与量で投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

組成物が、間葉系幹細胞約  $1.00 \times 10^6$  個の投与量で投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

間葉系幹細胞が、ヒトドナーから得られ、ヒトドナーを患者に M H C マッチングさせることが、間葉系幹細胞を患者に投与する前に行われない、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

組成物による治療が、リビドー及び / 又は性的満足感を高める又は患者において性機能低下を少なくとも 25 % 減少させる、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2 4】

リビドー及び／又は性的満足感の増加又は性機能低下の減少が、女性の性的な生活の質の質問票に従って測定される、請求項 2 3 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

[0001]本発明は、性機能低下、特に、女性の性機能低下並びに性行為及び性的満足感に関連する関連障害及び状態を治療する方法、並びに間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量を投与することにより、性的満足感、特に女性の性的満足感を促進する方法に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

[0002]女性の性機能低下(FSD)は、女性のおよそ40%が苦しんでいる一般的な問題である。治療オプションは、ほとんどない。K. H. ら、Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 7 巻(4号): 260~269 頁(2009 年)。FSD は、多くのサブタイプで分類することができる。例えば、女性の性的興奮障害(FSAD)は、性的興奮に達する又は性行為が終了するまで興奮を維持することが持続的にできないことを特徴とする障害である。女性の性的関心/興奮障害(FSIA D)は、対象が、性的関心又は興奮の欠如若しくは有意な低下を経験する場合に判明した診断である。女性の活動性低下性欲障害(FHSDD: Female hypoactive sexual desire disorder)は、性行為への関心の一般的な喪失である。他のサブタイプが存在し、例えば、オルガスムに達することが困難である、無オルガスム症が存在する。現在、テストステロンの適応外使用が処方されている。2015 年 8 月に FDA により承認された療法は、閉経前の女性における、後天性全身性活動性低下性欲障害の治療用の、1 日 1 回、非ホルモン性ピルである Sprout Pharmaceuticals, Inc. 製品のアディイ(Addyi)(商標)(フリバンセリン 100mg)である。さらに、脳におけるシグナル伝達に影響を与える臨床試験の対象であったいくつかの薬物がある。Wright, J. J. and O'Connor, K. M. Medical Clinics of North America 99 巻(3 号)607~628 頁(2015 年)。ホルモン薬及び精神-情動薬(psychotropic drug)はいずれも、重篤なネガティブな副作用と関連することがあるため、代替の治療オプションは、この一般的な状態を治療するために望ましい。

20

30

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0003】

[0003]本発明は、患者においてリビドー(libido)及び／又は性的満足感を高める方法であって、単離されたヒト間葉系幹細胞の母集団の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、方法に関する。本発明はまた、患者において性機能低下を治療する方法であって、短期又は長期の療法として、単離されたヒト間葉系幹細胞の母集団の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含み、前記性機能低下が、活動性低下性欲障害、オルガスム障害、及び性的興奮障害からなる群から選択される性障害である、方法に関する。

40

## 【0004】

[0004]本発明の一態様では、性機能低下は、活動性低下性欲障害である。本発明の別の態様では、患者は、ヒトである。本発明のさらなる別の態様では、患者は、女性である。

## 【0005】

[0005]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、骨髄由来間葉系幹細胞、臍帯血由来間葉系幹細胞、脂肪組織由来間葉系幹細胞、又は人工多能性幹細胞(iPSC)に由来する。本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、STRO-1 を発現しない。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、CD45 を発現しない。本発明の別の実施形態では、

50

間葉系幹細胞は、線維芽細胞表面マーカーを発現しない又は線維芽細胞形態を有する。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、遺伝子操作されていない。本発明のいくつかの実施形態では、間葉系幹細胞は、同種幹細胞である。本発明の他の実施形態では、間葉系幹細胞は、自家幹細胞である。本発明のさらなる他の実施形態では、同種及び自家間葉系幹細胞の混合物が、患者に投与される。本発明のさらなる実施形態では、間葉系幹細胞及び非間葉系幹細胞の混合物が、患者に投与される。

【0006】

[0006]本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、単回投与で投与される。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、複数回の投与、例えば、2回以上の投与で投与される。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、少なくとも年に1回投与される。

10

【0007】

[0007]一実施形態では、間葉系幹細胞は、全身的に投与される。本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、注入又は直接注射により投与される。本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、皮内に、経口で、経心内膜に、又は鼻腔内に投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞は、静脈内に投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞は、筋肉内に投与される。

【0008】

[0008]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、間葉系幹細胞約  $2.0 \times 10^6$  個の投与量で投与される。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、間葉系幹細胞  $1.0 \times 10^6$  個の投与量で投与される。

20

【0009】

[0009]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、ヒトドナーから得られ、ヒトドナーを患者にMHCマッチングさせるステップは、間葉系幹細胞を患者に投与する前に行われない。

【0010】

[0010]本発明の一実施形態では、治療は、リビドー及び/又は性的満足感を高める又は患者において性機能低下を25%減少させる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】試験のフローチャートを示す図である。フローチャートは、どのようにして患者が、CRATUS試験のためにスクリーニングされ、ランダム化されたかを概説している。

30

【図2】女性の性的な生活の質(SQOL-F: Sexual quality of life - female)についての質問票を示す図である。200M-群( $p = 0.882$ )及びプラセボ( $p = 0.941$ )と比較して、ベースラインから6カ月までの100M-群( $p = 0.0348$ )において平均の増加があった。<sup>\*</sup>は、 $p < 0.05$ を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

[0012]実施形態は、示された理論的な態様を伴わず、実行することができる。さらに、理論的な態様は、実施形態が示されるいかなる理論によっても縛られないと理解されることが示される。

40

【0013】

[0013]別段定義されない限り、本明細書中に用いられる(技術用語及び科学用語を含めた)すべての用語は、当業者によって普通に理解されるのと同じ意味を有する。用語、例えば、一般に用いられる辞書において定義されるものが、関連技術と関連した意味と一致する意味を有するものと解釈されるべきであり、本明細書中で明らかにそのように定義されない限り、理想的な又は非常に形式的な意味で解釈されないことが、さらに理解される。

【0014】

[0014]本明細書中で用いられる用語は、特定の実施形態のみを記述する目的のためであり、限定することを目的としない。本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、別段文脈で明確に指示しない限り、同様に、複数形を含むことが意図

50

される。さらに、用語「含めて (including)」、「含まれる (includes)」、「有する (having)」、「ある (has)」、「を伴う (with)」又はそれらの変形が、詳細な説明及び／又は特許請求の範囲において用いられる限りでは、かかる用語は、用語「含む (comprising)」と同じ方法で包含することを意図している。

#### 【0015】

[0016]本明細書中の値の範囲の列挙は、本明細書中で別段示されない限り、この範囲内に属するそれぞれ別々の値に個別に参照される省略方法として機能を果たすことが単に意図されており、それぞれ別々の値は、本明細書中で個別に列挙されるかのように、本明細書中に組み込まれる。本明細書中で示される、任意の及びすべての例、又は模範的な言語（例えば、「例えば、～等」）は、本発明をより良く明らかにすることを単に意図しており、別段主張しない限り、本発明の範囲に制限を課すものではない。本明細書中の言語は、本発明の実行に不可欠な任意の特許請求されない要素を示すものと解釈されるべきである。

10

#### 【0016】

[0017]用語「約」又は「およそ」とは、当技術分野により決定される通り、ある特定の値について許容される誤差の範囲内を意味し、これは、どのようにして値が測定される又は決定されるかに、すなわち、測定系の制限に、部分的に依存する。例えば、「約」は、当技術分野における実行当たり、標準偏差が1若しくは1を超える範囲内を意味することができる。或いは、「約」は、参照される値の $\pm 10\%$ の範囲を意味することができる。

20

#### 【0017】

用量、持続期間及び患者

[0018]「治療有効量」とは、患者においてリビドー及び／又は性的満足感を高める又は性機能低下を減少させる量を意味する。患者に投与される、用量及び投与の数（例えば、単回若しくは複数回の投与）は、投与経路、患者の状態及び特徴（性別、年齢、体重、健康、サイズ）、症状の程度、併用療法、治療の頻度及び所望の効果等を含めた、様々な因子に応じて変わる。

#### 【0018】

[0019]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、単回投与として投与される。別の実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、複数回の投与、例えば、2回以上の投与で投与される。他の実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、少なくとも年に1回投与される。

30

#### 【0019】

[0020]本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団の投与は、間葉系幹細胞の単離された母集団の第1の投与後少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18カ月繰り返される、又は間葉系幹細胞の単離された母集団の第1の投与後2～4、2～6、2～8、2～10、3～4、3～6、3～8、3～10、4～6、4～8、4～10、6～8、6～10、6～12、又は12～18カ月の間繰り返される。

#### 【0020】

40

[0021]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、間葉系幹細胞約  $1 \times 10^6$  個、 $2 \times 10^6$  個、 $5 \times 10^6$  個、 $10 \times 10^6$  個、 $20 \times 10^6$  個、 $30 \times 10^6$  個、 $40 \times 10^6$  個、 $50 \times 10^6$  個、 $60 \times 10^6$  個、 $70 \times 10^6$  個、 $80 \times 10^6$  個、 $90 \times 10^6$  個、 $100 \times 10^6$  個、 $110 \times 10^6$  個、 $120 \times 10^6$  個、 $130 \times 10^6$  個、 $140 \times 10^6$  個、 $150 \times 10^6$  個、 $160 \times 10^6$  個、 $170 \times 10^6$  個、 $180 \times 10^6$  個、又は  $190 \times 10^6$  個の投与量で投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、約  $20 \times 10^6$  間葉系幹細胞の投与量で投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、約  $100 \times 10^6$  間葉系幹細胞の投与量で投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、間葉系幹細胞約  $10 \sim 100 \times 10^6$  個、 $20 \sim 100 \times 10^6$  個、 $50 \sim 10$

50

$0 \times 10^6$ 個、 $0.1 \sim 5 \times 10^6$ 個、 $0.1 \sim 10 \times 10^6$ 個、 $0.1 \sim 100 \times 10^6$ 個、 $1 \sim 50 \times 10^6$ 個、 $1 \sim 100 \times 10^6$ 個、 $0.01 \sim 10 \times 10^6$ 個又は $0.01 \sim 100 \times 10^6$ 個の投与量で投与される。

【0021】

[0022]いくつかの実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量は、患者においてリビドー及び／又は性的満足感を高める、すなわち、リビドー及び／又は性的満足感を、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、300%、400%、又は500%まで高めるのに十分である。

10

【0022】

[0023]いくつかの実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量は、患者において性機能低下を減少させる、すなわち、性機能低下を、少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%減少させるのに十分である。

【0023】

[0024]組成物を「投与する」は、それだけには限らないが、経口投与、注射、注入、非経口、静脈内、粘膜、舌下、筋肉内、皮内、鼻腔内、腹腔内、動脈内、皮下吸収を含めた当技術分野で公知の任意の技術により又は他の公知の技術と組み合わせた任意の方法により達成することができる。本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、全身的に投与される。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、注入又は直接注射により投与される。本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、筋肉内に、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、腹腔内に、皮下に、皮内に、経口で、経心内膜に、又は鼻腔内に投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、筋肉内に投与される。さらなる実施形態では、間葉系幹細胞の単離された母集団は、静脈内に投与される。

20

【0024】

[0025]本明細書で使用される場合、用語「患者」とは、それだけには限らないが、ヒト及び非ヒト脊椎動物、例えば、野生動物、一般家畜及び農業用家畜等が含まれる。いくつかの実施形態では、本用語は、ヒト、例えば、65歳の高齢のヒト又は60～95歳の高齢のヒトを意味する。いくつかの実施形態では、ヒト患者は、女性である。

30

【0025】

[0026]用語「同種間」とは、同じ動物種であるが、「レシピエント宿主」になる動物と1つ又は複数の遺伝子座が遺伝的に異なるものである細胞を意味する。これは、通常、ある動物から、同じ種の別の非同一の動物に移植された細胞に適用される。

【0026】

[0027]用語「自家」とは、同じ生物に由来することを意味する。

【0027】

[0028]本明細書で使用される場合、語句「それを必要とする」とは、患者が、特定の方法又は治療を必要としていると同定されていることを意味する。いくつかの実施形態では、同定は、診断の任意の手段によるものとなり得る。本明細書に記載される方法及び治療のいずれかにおいて、患者は、それを必要とすることができる。

40

【0028】

[0029]細胞は、いくつかの細胞マーカー又はタンパク質マーカーについて陽性又は陰性であると、本明細書において言及される。例えば、細胞は、CD45について陰性であり得、これはまた、CD45-と称することもできる。上付き記号による表記「-」とは、上付き記号に関連したマーカーが陰性である細胞を意味する。一方、「+」を有するマーカーは、そのマーカーが陽性である細胞を意味する。例えば、「CD8+」と称される細胞は、CD8が陽性である。「+」はまた、マーカーが陽性であることを指すために用い

50

ることもできる。「 - 」はまた、マーカーが陰性であることを指すために用いることもできる。

#### 【 0 0 2 9 】

[0030]本明細書で使用される場合、用語「幹細胞」とは、ある条件下で、生物の一生を通して、長期間又は成人幹細胞の場合に、それ自体を再生する能力を有する、胚、胎児、又は成人から得られた細胞を意味する。これはまた、身体の組織及び臓器を作る分化した細胞を生じさせることができる。

本発明の一実施形態では、幹細胞は、成人幹細胞、例えば、それだけに限らないが、間葉系幹細胞、造血幹細胞、神経系幹細胞、上皮幹細胞、及び皮膚幹細胞等である。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、胚性幹細胞である。

10

#### 【 0 0 3 0 】

[0031]間葉系幹細胞は、とりわけ、生物活性因子、例えば、サイトカイン等からの様々な影響に応じた、間葉又は結合組織（すなわち、専門化した要素を支持する身体の組織；特に、脂肪組織、骨組織、軟骨組織、弾性組織、及び線維性結合組織）の特定のタイプのうちのいずれかの種類に分化することが可能である、骨髄、血液、真皮、及び骨膜において見出される形成多能性芽細胞（*formative pluripotent blast cell*）である。

#### 【 0 0 3 1 】

[0032]間葉系幹細胞を単離する及び／又は精製するいくつかの方法は、本明細書に記載されている及び／又は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、間葉系幹細胞は、ヒト成人の骨髄から単離される。いくつかの実施形態では、これらの細胞は、望まれない細胞のタイプを除去するために、密度勾配を通す。これらの細胞は、適切な培地に播種し、培養することができる。いくつかの実施形態では、これらの細胞は、少なくとも1日又は約3～約7日間培養され、非-接着細胞の除去を含むことができる。次いで、接着細胞は、播種し、増やすことができる。

20

#### 【 0 0 3 2 】

[0033]幹細胞を単離する及び培養するための他の方法はまた、当技術分野で公知である。胎盤は、間葉系幹細胞の容易に利用可能な優れた発生源である。さらに、間葉系幹細胞は、脂肪組織から由来することができ、骨髄間質細胞は、他の組織中に存在すると推測される。成人幹細胞が由来することができる臓器の著しい定性的及び定量的な差があり、細胞間の初期の差は、比較的表在性であり得、これらが示す可塑性の同じ範囲により、均衡を保つことができる。

30

#### 【 0 0 3 3 】

[0034]すべての間葉系幹細胞のための前駆体として働く、均質なヒト間葉系幹細胞組成物は、提供される。間葉系幹細胞は、独特なモノクローナル抗体によって同定することができる、特異的な細胞表面マーカーにより同定される。均質な間葉系幹細胞組成物は、造血性又は分化型間葉細胞に関連するマーカーがない接着性骨髄又は骨膜細胞の正の選択により得られる。これらの単離された間葉細胞母集団は、間葉系幹細胞のみに関連したエピトープの特徴が、分化せずに培地中で再生する能力を有し、*in vitro*で誘導される又は炎症部位で *in vivo*に置かれる場合、特定の間葉系統に分化する能力を有することを表す。

40

#### 【 0 0 3 4 】

[0035]本明細書に開示される組成物、方法及びキットのためのヒト間葉系幹細胞を得るために、多能性間葉系幹細胞は、骨髄中の他の細胞又は他の間葉系幹細胞の発生源から分離される。骨髄細胞は、腸骨稜、大腿骨、脛骨、脊柱、肋骨、又は他の髓腔から得ることができる。ヒト間葉系幹細胞が得ることができる他の場所には、胚性卵黄嚢、胎盤、臍帯、胎児及び青年期の皮膚並びに血液が含まれる。いくつかの実施形態では、間葉系幹細胞は、臍帯血、脂肪組織、又は人工多能性幹細胞（*iPSC*）から得られる。

#### 【 0 0 3 5 】

[0036]いくつかの実施形態では、本発明のヒト間葉系幹細胞は、いくつかのマーカーの

50

非存在により同定される。例えば、本発明において有用なヒト間葉系幹細胞には、S T R O - 1 が陰性及び / 又は C D 4 5 が陰性であるものが含まれる。同様に、本発明において有用なヒト間葉系幹細胞には、線維芽細胞表面マーカーを発現しない又は線維芽細胞の形態を有するものが含まれる。

#### 【 0 0 3 6 】

リビドー及び / 又は性的満足感の増加又は性機能低下の減少

[0037]上記で論じた通り、本発明は、性機能低下並びに性行為及び性的満足感に付随する関連障害を治療する又は減少させる方法、及び性的満足感、いくつかの実施形態では、女性の性的満足感を促進する又は高める方法に関する。本開示はまた、女性を治療して、オルガスムまでの時間を短縮する、オルガスムの強度を高める、性的な生活の質を改善する方法に関する。

10

#### 【 0 0 3 7 】

[0038]本明細書で使用される場合、用語「女性の性機能低下」又は「F S D」とは、一般に、女性における性機能の機能障害を意味する。女性における性機能低下には、抑制されたオルガスムが含まれる。女性の性機能低下には、それだけに限らないが、女性の活動性低下性欲障害 ( F H S D D 又は H S D D は、本明細書中で同義的に用いられる )、女性オルガスム障害 ( F O D )、性快感消失症、女性の性的関心 / 興奮障害 ( F S I A D )、及び女性の性的興奮障害 ( F S A D ) を含めた、疾患、状態及び障害の多くのカテゴリーが含まれる。活動性低下性欲障害には、性的空想及び性行為についての欲求が、持続的又は反回性に減少する又は無くなる障害が含まれ、著しい苦痛、又は対人性の困難を引き起こす。性快感消失症には、性行為における喜びが低下する又は無くなることが含まれる。性的興奮障害は、エストロゲンの減少、病気、又は利尿薬、抗ヒスタミン薬、抗うつ薬、若しくは高血圧治療薬による治療により引き起こされるおそれがある。女性は、軽度、中等度、又は重度の F S D を経験し得る。

20

#### 【 0 0 3 8 】

[0039]一実施形態では、F S D、F S A D、F O D 及び F H S D D は、D i a g n o s t i c a n d S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s ( D S M )、第 4 版において定義され、この定義の内容を参照により本明細書に組み込む。別の実施形態では、障害は、女性の性的関心 / 興奮障害 ( F S I A D ) であり、これは、F S A D 及び F H S D D を包含する。F O D 及び F S I A D は、D i a g n o s t i c a n d S t a t i s t i c a l M a n u a l o f M e n t a l D i s o r d e r s ( D S M )、第 5 版において定義される通りであり、この定義の内容を参照により本明細書に組み込む。F S I A D についての診断基準には、( 1 ) 性行為における関心の非存在 / 低下；( 2 ) 性的 / 色情的な考え又はファンタジーの非存在 / 低下；( 3 ) 性行為の開始がない / 減少する、及び開始するパートナーの試みに一般的に受容力がない；( 4 ) ほとんどすべて又はすべての性的経験における性行為中の性的興奮 / 喜びの非存在 / 減少；( 5 ) 任意の内部又は外部の性的 / 色情的なきっかけに応答した性的関心 / 興奮の非存在 / 減少；及び( 6 ) ほとんどすべて又はすべての性的経験において性行為中の生殖又は非生殖の感覚の非存在 / 減少のうちの少なくとも 3 つにより表される通り、性的関心 / 興奮の欠如、又は著しい低下が含まれる。F S I A D において、これらの症状は、最短 6 カ月間持続しており、患者をかなり悩ませる。F O D についての診断基準は、次の通りである。

30

40

#### 【 0 0 3 9 】

[0040]A . 以下の症状及び ( 同定された状況に応じた文脈において又は一般化される場合、すべての文脈において ) 性行為のほとんどすべて又はすべて ( およそ 7 5 % ~ 1 0 0 % ) の機会における経験のうちのいずれかの存在、すなわち、( 1 ) オルガスムの著しい遅延、オルガスムの著しい低頻度又はオルガスムの非存在 ( 2 ) オルガスムの感覚の強度の著しい低下。

#### 【 0 0 4 0 】

[0041]B . 判定基準 A における症状は、最短およそ 6 カ月間持続する。

50



## 【 0 0 4 1 】

[0042]C . 判定基準 A における症状は、個人において、臨床的に重要な悩みを引き起こす。

## 【 0 0 4 2 】

[0043]D . 性機能低下は、無性の精神障害により又は重度の関係性の悩み（例えば、パートナーの暴力）又は他の重大なストレス要因の結果としてうまく説明されず、物質 / 薬剤又は別の医学上の状態の影響に起因しない。

## 【 0 0 4 3 】

[0044]F O D の診断はまた、臨床医に尋ねて、（ 1 ）生涯にわたるものか、すなわち、この障害が、個人が性的に活発になるまで存在するのか又は（ 2 ）後天的なものなのか、すなわち、この障害が、比較的正常な性機能の期間の後に始まったものなのかを特定する。また、臨床医は、（ 1 ）一般化されているのか、すなわち、刺激、状況、若しくはパートナーのあるタイプに限られないのか、又は（ 2 ）状況に応じたものなのか、すなわち、刺激、状況、又はパートナーのいくつかのタイプにより起こるに過ぎないのかを特定するためである。臨床医は、患者が、任意の状況下でオルガスムをまったく経験していないかどうか特定するためである。臨床医はまた、現在の重症度：（ 1 ）軽度、すなわち、判定基準 A における症状に対する軽度の悩みの証拠、（ 2 ）中等度、すなわち、判定基準 A における症状に対する中等度の悩みの証拠、（ 3 ）重度：判定基準 A における症状に対する重度の又は極度の悩みの証拠を特定することである。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)、第 5 版、431 頁において報告された通り、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は、女性においてオルガスムを遅延する又は抑制することが知られている。

## 【 0 0 4 4 】

[0045]女性の性機能低下障害（複数可）を治療するための又は女性の性的満足感を促進するための本明細書において開示される方法のいくつかによれば、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量は、それを必要とする患者に投与される。本発明の一態様では、かかる治療を必要とする患者に、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量を投与するステップを含む、FSD、FSIAD、FSAD、FSOD、又はFHSDDを治療する方法がある。

## 【 0 0 4 5 】

[0046]他の実施形態では、本発明は、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量を投与することにより、女性の性的満足感を高める、オルガスムの期間を増加させる、オルガスムまでの時間を短縮する、オルガスムの強度を高める及び / 又は性行為に関連するオキシトシン放出を増加させる方法を対象とする。他の実施形態では、本発明は、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量を投与することにより、女性の性的な自尊心を高める及び / 又は女性患者の女性らしさの自己認知を高める方法を対象とする。

## 【 0 0 4 6 】

[0047]女性の性的満足感、女性の性的な自尊心、女性の自尊心、及び女性の女性らしさの自己認知の促進は、患者の質問票により測定して、特に、性的な問題における患者の生活の質が、現在の治療方法により促進されるかどうかを決定することができる。促進はまた、性的行為の満足 (SSE) の数におけるベースラインからの変化、性的関心若しくは欲求のレベルにおけるベースラインからの変化、性的興奮のレベルにおけるベースラインからの変化、又は性行為からの悩みのレベルにおけるベースラインからの変化によって決定することもできる。ベースラインは、4 週間の無治療相又は 4 週間のプラセボ導入相として定義することができる。ベースラインからの変化は、一般に、ベースラインに対して二重盲検治療期間の最後の 4 週間の間に得られた治療応答を意味する。ベースラインを評価するために用いられる期間（例えば、4 週間）は、治療応答を評価するために用いられる期間（例えば、治療期間終了時の 4 週間）と同じであるべきである。自尊心又は女性の性的な自尊心の促進は、当技術分野において利用可能な質問票及びスケール、例えば、それだけに限らないが、Heather ton, T. F. & Polivy, J. J. P

10

20

30

40

50

ersonality and Social Psychology、60巻：895～910頁（1991年）；<http://www.wwnorton.com/college/psychsci/media/rosenberg.htm>で2016年10月30日に見出されるローゼンバーグの自尊心スケール（Rosenberg's Self-Esteem Scale）：及びRosenberg, M.「Society and the adolescent self-image」、Princeton University Press、Princeton、NJ（1965年）において発表されたローゼンバーグ自尊心スケール（Rosenberg self-esteem scale）において開示されたもののうちいずれか1つにより測定することができる。一実施形態では、質問票は、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量の投与前及び性的親密性の1つ又は複数のエピソード前の時間に、女性患者により記入完了し、次いで、その質問票は、間葉系幹細胞の単離された母集団の治療有効量の投与後及び性的親密性の1つ又は複数のエピソードの発生後、再度同じ患者により記入完了した。

10

【0047】

[0048]本発明により治療されようとする患者には、ヒトが含まれ、いくつかの実施形態では、閉経期前、閉経期毎及び閉経期後の女性である。一実施形態では、女性は、同時に、ホルモン補充療法中である。別の実施形態では、女性は、併用ホルモン補充療法中でない。

【0048】

[0049]別の実施形態では、治療されようとする患者は、哺乳動物、例えば、ヒト以外の霊長類（特に、高等霊長類）、ヒツジ、イヌ、げっ歯類（例えば、マウス又はラット）、モルモット、ヤギ、ブタ、ネコ、ウサギ、雌ウシ、及びパンダである。ヒト以外の哺乳動物における治療は、交尾中の受胎を加速することが望ましいこともある。

20

【0049】

[0050]一実施形態では、治療されようとする患者は、1種若しくは複数のSSRI又は抗うつ薬、例えば、主なうつ病性障害及び不安症の治療に用いられる抗うつ薬を同時に服用しているヒト又は動物である。SSRIsは、様々な性機能低下、例えば、無オルガスム症、勃起不全、リビドーの減少、性器のしびれ感（genital numbness）、及び性快感消失症（喜びのないオルガスム）を引き起こすおそれがある。これらの副作用を最小限にする又は減少させるために、本明細書において開示される投与の方法のいずれかによる本開示の間葉系幹細胞はまた、SSRI療法と同時に患者に投与することができる。「同時に」とは、本明細書では、同日、同じ週又は同じ月に投与することを意味するが、必ずしも、その日の同時間である必要はない。SSRIsには、次のものが含まれる、すなわち、シタロプラム、フルボキサミン、エスシタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、フルオキセチン、及びダボキセチンである。本開示の組成物及び方法はまた、三環系抗うつ薬又はセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRIs）を同時に投与している患者で用いてもよい。SNRIsの例には、次のものが含まれる、すなわち、ベンラファキシン；デスベンラファキシン、デュロキセチン、ミルナシبران、レボミルナシبران、及びシブトラミンである。

30

【0050】

[0051]本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療」又は「治療している」とは、治療上の処置を意味し、その目的は、疾患又は状態、例えば、FSDの進行及び重症度を逆転させる、緩和する、寛解させる、抑制する、減速させる又は停止させることである。用語「治療している」には、疾患又は状態、例えば、FSDの少なくとも1種の有害な作用若しくは症状を減少させる又は緩和することが含まれる。治療は、1種又は複数の症状が減少する場合、一般に、「有効」である。すなわち、「治療」には、症状の改善が含まれる。有益な又は望ましい臨床結果には、それだけに限らないが、1種又は複数の症状（複数可）の緩和及び疾患の程度の減少が含まれる。例えば、FSDの治療は、性的行為の満足（SSE）の数が、有意なやり方で、サンプル時間（例えば、4週間）におけるベースラインから増加する場合、有効であると考えられる。FSDについての治療効果

40

50

を決定する他の確立された測定基準には、例えば、F S F I（女性の性機能インデックス）、S A L（性行為ログ）、S A R（性行為記録）、F S D S（女性の性的悩みスケール）、及びF S D S - R（改訂された女性の性的悩みスケール）が含まれる。

【0051】

[0052]一実施形態では、治療効果は、ベースラインからの差が、DeRogatis, L.ら、Journal of Sexual Medicine、6巻：175～183頁（2009年）において定義される「最小限に重要な差」又は「MIN」である場合に示され、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。そのような変化は、小さいことであり得るが、患者にとって意味あることであり得る。

【0052】

[0053]F S Dについての治療の効果及び性的満足の促進は、所与の実験期間において性的行為の満足（S S E）の数をモニターすることにより決定することができる。例えば、質問票は、患者が所与の4週間の間に経験したS S Eの数を臨床医が尋ねることにより行うことができる。したがって、治療は、別の4週間行うことができ、質問票は、治療の終了時に再評価することができる。次いで、ベースラインからのS S Eの増加は、例えば、統計的に有意に大型のコホートで評価することができる。一例であるが、S S E sが6～6.7までの平均的な増加によって、治療の効果が示されるはずである。同様に、副次的エンドポイントは、性的満足感、例えば、興奮ドメインスコアにおけるベースラインから試験終了までの変化、女性の性機能インデックス、興奮を伴う満足感、女性の性機能インデックスから得られた欲求ドメイン、欲求を伴う満足感、パートナーとの関係性の質、及び女性の性的悩みスケールを評価する質問票が含まれ得る。F S Dについての治療効果を決定する他の確立された測定基準はまた用いることができ、これらの測定基準には、例えば、F S F I（女性の性機能インデックス）、S A L（性行為ログ）、S A R（性行為記録）、F S D S（女性の性的悩みスケール）、及びF S D S - R（改訂された女性の性的悩みスケール）が含まれる。

【0053】

[0054]女性における性的興奮を測定する又は定量化する他のパラメーターには、女性の性機能インデックスから得られた興奮ドメインスコア、興奮を伴う満足感、女性の性機能インデックスから得られた欲求ドメイン、測定された欲求を伴う満足感、パートナーとの関係性の質、及び例えば、オキシトシン等のホルモンレベルの変化が含まれる。これらのパラメーターのうちのいずれか1つ又はそれらの組み合わせが、治療の非存在において測定される参照レベルと比較して、増加する場合、治療は、有効であると考えられる。

【0054】

組成物

[0055]本発明における使用のための組成物は、任意の適した方法を用いて配合することができる。標準的な薬学的に許容される担体及び/又は添加剤を含む細胞の配合は、医薬の分野においてルーティンの方法を用いて行うことができる。配合物の正確な性質は、投与されようとする細胞及び所望の投与経路を含めた、いくつかの因子に依存する。配合物の適したタイプは、当技術分野において公知であり、そのうちの多くは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第19版、Mack Publishing Company、Eastern Pennsylvania、USAにおいて完全に記載されている。

【0055】

[0056]組成物は、生理的に許容される担体又は賦形剤と共に調製することができる。一般に、かかる組成物は、細胞の液体懸濁液として調製される。細胞は、添加剤と混合することができる、添加剤は、薬学的に許容され、有効成分と適合性がある。適した添加剤には、例えば、水、食塩水、デキストロース、グリセロール等及び、それらの組み合わせが含まれる。

【0056】

[0057]さらに、望むなら、本発明の医薬組成物は、少量の補助的な物質、例えば、湿潤

10

20

30

40

50

剤又は乳化剤、pH緩衝剤、及び/又は有効性を促進するアジュバントを含有することができる。本発明の一実施形態では、アジュバントは、ヒト血清アルブミン(HSA)を含む。

#### 【0057】

[0058]1種の適した担体若しくは賦形剤は、プラズマライト(PlasmaLyte)A(商標)である。これは、静脈内投与用の無菌の、非発熱性等張液である。各100mLは、米国薬局方塩化ナトリウム(NaCl)526mg;グルコン酸ナトリウム( $C_6H_{11}NaO_7$ )502mg;米国薬局方酢酸ナトリウム三水和物( $C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$ )368mg;米国薬局方塩化カリウム(KCl)37mg;及び米国薬局方塩化マグネシウム( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ )30mgを含有する。これは、抗菌薬を含有しない。pHは、水酸化ナトリウムを用いて調整される。pHは、7.4(6.5~8.0)である。

10

#### 【0058】

[0059]本発明の一実施形態では、間葉系幹細胞は、遺伝子操作されていない。本発明の別の実施形態では、間葉系幹細胞は、凍結保存される。例えば、間葉系幹細胞は、2% HSA及び5% DMSOを補充したヘスパン(Hespan)(登録商標)(0.9%塩化ナトリウム中の6%ヘタスターチ)からなる凍結保護物質に懸濁し、次いで、蒸気相窒素フリーザー中の設置用の凍結保存容器に分注することができる。別の実施形態では、間葉系幹細胞は、1% HSAを補充したプラズマライトA(商標)中で提供することができる。

#### 【実施例】

20

#### 【0059】

[0060]次の例は、本発明のいくつかの実施形態及び態様を例示している。様々な修正、付加、及び置換等が、本発明の精神又は範囲を変更することなく行うことができ、かかる修正及び変形法が、次に示される特許請求の範囲において定義される通り、発明の範囲内で包含されることは、関連する当業者に明らかであろう。本明細書中に開示された技術は、次の例によりさらに例示され、これらは、さらに限定されるものと考えるべきではない。

#### 【0060】

[0061]静脈内送達による加齢による虚弱性を伴う患者における同種ヒト間葉系幹細胞(CRATUS: Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cells in Patient with Aging FRaIlTy via Intravenous Delivery)試験は、炎症のマーカーを低下させる並びに身体及び精神の機能のマーカー及び生活の質を改善することにおけるallo-hMSCsの安全性及び有効性を試験するための、虚弱な個体における同種ヒト間葉系幹細胞(allo-hMSCs)(100若しくは200万細胞の投与)対静脈内に送達されるプラセボ(IV)の第II相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。スクリーニング及び患者のランダム化は、図1に概略を示す。

30

#### 【0061】

患者母集団及び時間線

[0062]患者の適格性は、Canadian Study on Health and Aging. Roller, K.ら、Cleve Clin. J. Med. 80巻(3号): 168~174頁(2013年); McElhaney, J.E.ら、Curr. Opin. Immunol. 21巻(4号): 418~424頁(2009年))によって示された通り、4~7の間の虚弱スコアにより定義される診断又は虚弱の総体症状を要する。すべての患者は、同意時の年齢が60及び95であった。表1は、登録された患者のベースライン特徴を示す。患者の60%が、白人男性であり、平均年齢は、75.5±7.3歳であった。

40

【表 1】

表 1-治療群

特徴		Allo-100M (N=10) N (%)	Allo-200M (N=10) N (%)	プラセボ (N=10) N (%)	合計 (N=30) N (%)
性別	男性	6 (60%)	6 (60%)	6 (60%)	18 (60%)
	女性	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)	12 (40%)
民族性	ヒスパニック又はラテンアメリカ系	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	4 (13.3%)
	非ヒスパニック又は非ラテンアメリカ系	9 (90%)	9 (90%)	8 (80%)	26 (86.7%)
人種	北米インディアン/アラスカ先住民	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	1 (3.3%)
	白人系アメリカ人	10 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	29 (96.7%)
注入時の年齢(歳)		75.0±7.4	76.3±8.4	75.3±6.8	75.5±7.3
注入状態	あり	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	30 (100%)
	なし	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	未知	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
カナダの臨床的虚弱スコア	4	5 (50%)	7 (70%)	5 (50%)	17 (56.7%)
	5	3 (30%)	1 (10%)	5 (50%)	9 (30%)
	6	2 (20%)	2 (20%)	0 (0%)	4 (13.3%)
	7	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
精神状態ミニ試験		29.3±0.8	28.5±1.1	29.5±1.0	29.1±1.0

10

20

30

40

50

特徴	Allo-100M (N=10) N (%)	Allo-200M (N=10) N (%)	プラセボ (N=10) N (%)	合計 (N=30) N (%)
ヘモグロビンレベル (g/dL)	14.1±1.2	13.5±1.3	14.3±1.2	14.0±1.3
WBC 数(細胞/mm <sup>3</sup> )	7160±2438	6600±1304	7070±2215	6943±1989
血小板数 (細胞/mm <sup>3</sup> )	207,000± 64,389	194,500± 37,936	194,500± 57880	198,667± 52999
AST (U/L)	24.5±7.6	20.7±3.6	29.3±11.1	24.8±8.5
ALT (U/L)	23.0±16.2	16.5±6.0	31.9±15.6	23.8±14.5
6 分間歩行テスト(m)	345.9± 103.4	390.6± 148.9	385.8±83.1	374.1± 112.9
FEV1 (L)	2.5±0.7	2.3±0.9	2.3±0.5	2.4±0.7
FEV1 (予測されたパーセント)	90.6±10.4	86.9±25.4	87.9±15.2	88.5±17.6
腫瘍壊死因子 (pg/mL)	3.2 (2.8, 3.8)	3.2 (2.6, 3.4)	2.4 (1.1, 3.1)	3.1 (2.1, 3.4)

値は、平均±標準偏差、N(%)、又は中央値(四分位範囲[IQR])である。FEV1(リットル)、一秒量。ヘモグロビン(グラム/デシリットル)。WBC(細胞/ミリメートル<sup>3</sup>)、白血球。AST(U/L)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(単位/リットル)。ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ。6分間歩行テストの距離(m、メートル)。腫瘍壊死因子- $\alpha$ (pg/mL、ピコグラム/ミリリットル)。

#### 【 0 0 6 2 】

##### 試験エンドポイント

[0063]主要エンドポイントは、治療期に発現又は悪化した重篤な有害事象 ( T E - S A E ) により評価された 1 カ月における a l l o - h M S C s の安全性であった。T E - S A E は、次によって定義された。すなわち、死亡、非致死性肺塞栓症、脳卒中、呼吸困難の悪化のための入院、及び臨床的に有意な臨床検査値の異常である。

#### 【 0 0 6 3 】

[0064]副次的エンドポイントは、療法の有効性を評価した。有効性は、次の通り定義された虚弱マーカーの変化の速度の差によって実証された。すなわち、活動の減少 ( 高齢者向けコミュニティ健康活動モデルプログラム ( C H A M P S : C o m m u n i t y H e a l t h y A c t i v i t i e s M o d e l P r o g r a m f o r S e n i o r s ) 質問票)、移動度の遅れ ( バランステスト、足並みのスピード試験、及び椅子立ち上がりテストから構成される、6 分間歩行テスト ( 6 M W T )、4 - メートル足並みのスピードテスト ( 4 M G S T )、及び簡易身体能力バッテリー ( S P P B ) スコア)、体重減少、握力の低下 ( 筋力測定)、多次元疲労インベントリー ( M F I ) の消耗、生活の質評価 ( 女性の性的な生活の質 ( S Q O L - F ) 及び勃起機能不全の国際インデックス ( I I E F ) 質問票)、心エコー検査によるドブタミンによって誘発される駆出率 ( E F )、C 反応性タンパク質 ( C R P )、I L - 6、D - ダイマー、完全血球分画 ( C B C )、及び

10

20

30

40

50

T N F - である。

【 0 0 6 4 】

統計解析

[0065]本試験についてのサンプルサイズを決定するための正式な統計の正当化は行わなかった。サンプルサイズは、本母集団における安全性を評価するための早期試験に適切であると決定した。本試験は本質的に早期であるため、複数の分析のための調整は行わなかった。

【 0 0 6 5 】

結果

安全性

10

[0066]T E - S A E s は、最初の 3 0 日において 3 群間のうちのいずれにおいても起こらなかった。同様に、試験の間を通して、いずれの群においても累積的な治療に関連する S A E s はなかった。患者のいずれも、静脈内注入後、有害な心肺の反応のいかなる徴候をも示さなかった。試験の間を通して、基礎的な血液学的及び化学的な臨床検査の臨床的に有意な変化はなかった。

【 0 0 6 6 】

長期の有害事象

[0067]2 0 0 M - 群中の患者 1 名は、1 2 カ月の追跡期間前に、関連しない事象で死亡した。さらに、プラセボにおける患者 1 名は、注入の 3 0 7 日後、関連しない脳卒中を起こした。1 2 カ月で有害事象を伴う患者の割合は、6 カ月及び 1 2 カ月時点で、群間で異ならなかった（それぞれ、 $p = 0 . 3 0 0$  及び  $p = 0 . 1 4 1$ ）。

20

【 0 0 6 7 】

再入院

[0068]1 2 カ月の追跡期間内に入院を要した患者が 5 名いた。入院のうち 3 名は、1 0 0 M - 群中の患者 2 名において報告され、そのうち全員、重症度が中等度であったが；入院のいずれも、本手順の二次的なものではなかった。2 0 0 M - 群中の患者は、入院しなかった。プラセボ群に属する残り 3 名の患者は、1 名が入院し、重症度が中等度であり、2 名は、少なくとも 1 名が重症で入院した。入院のうちいずれも、本手順に関係しなかった。

【 0 0 6 8 】

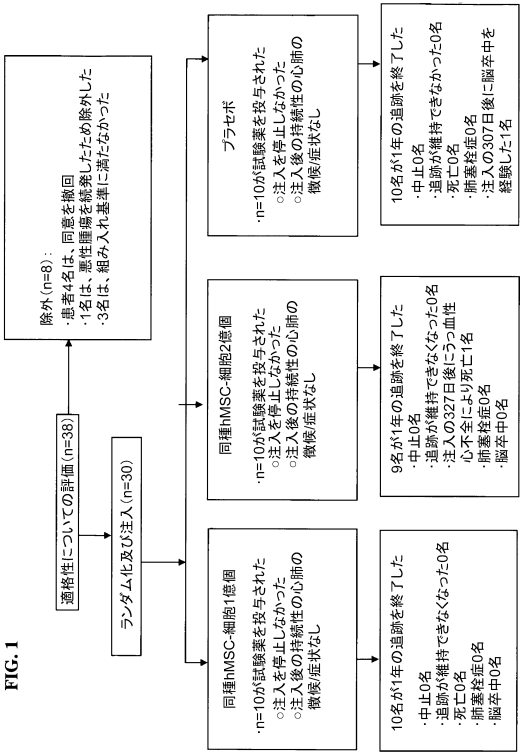
30

性的な生活の質

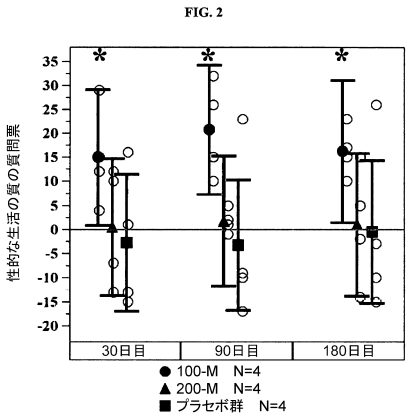
[0069]予想外に、女性患者の間でもとりわけ、S Q O L - F は、6 カ月時に 1 0 0 M - 群で著しい増加を表したが（ $5 9 . 8 \pm 1 5 . 3 \sim 7 6 . 0 \pm 1 2 . 9$ 、 $p = 0 . 0 3 5$ ）、2 0 0 M 群（ $p = 0 . 8 8 2$ ）又はプラセボ群（ $p = 0 . 9 4 1$ ；図 2）において変化が観察されなかった。逆に、ベースラインから 6 カ月までの I I E F における男性参加者間の差はなかった（ $p = 0 . 6 6 6$ ）。閉経後の女性におけるリビドーの喪失が、臨床的に有意な個人的な悩みによって特徴付けられる障害である、活動性低下性欲障害（H S D D）と、本質的に関連付けられるため、これは、生活の質の改善の特に意味あるマーカーである。

40

【 図 面 】  
【 図 1 】



【 図 2 】



10

20

30

40

50



## フロントページの続き

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(72)発明者 ディフェデ, ダーシー エル.

アメリカ合衆国, フロリダ州, マイアミ, スイート 300, ノースウエスト 7番 アベニュー 1951, ケアオブ ロングエバーオン エルエルシー

(72)発明者 ヘア, ジョシュア エム.

アメリカ合衆国, フロリダ州, マイアミ, スイート 300, ノースウエスト 7番 アベニュー 1951, ケアオブ ロングエバーオン エルエルシー

審査官 鶴 剛史

(56)参考文献 特開平10-007563(JP,A)

Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine, 2004年, Vol. 9, No. supplement 1, <https://doi.org/10.1089/152460900318812>

Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES, 2003年, Vol. 58A, No. 5, pp., 409-416

Journals of Gerontology Series A: Medical Sciences, 2017年04月21日, Vol. 72, No. 11, p. 1505-0512

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 61 K 35 / 28

A 61 P 15 / 00

A 61 P 25 / 00