

(19)日本国特許庁 ( J P )

(12) **公表特許公報** ( A ) (11)特許出願公表番号

**特表2003 - 514601**

( P2003 - 514601A )

(43)公表日 平成15年4月22日 (2003.4.22)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコード* (参考)
A 6 1 B 5/055		A 6 1 B 6/03	4 C 0 9 3
	6/03 375	8/00	4 C 0 9 6
	8/00	5/05 383	4 C 3 0 1
			4 C 6 0 1

審査請求 未請求 予備審査請求 (全 27数)

(21)出願番号	特願2001 - 539269(P2001 - 539269)	(71)出願人	エピックス メディカル, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0214 2 - 1118, ケンブリッジ, ロジャーズ ストリート 71
(86) (22)出願日	平成12年11月21日 (2000.11.21)	(72)発明者	ウェイスコフ, ロバート エム. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0217 3, レキシントン, プレストン ロード 18
(85)翻訳文提出日	平成14年5月21日 (2002.5.21)	(74)代理人	弁理士 山本 秀策 (外2名)
(86)国際出願番号	PCT/US00/32112		
(87)国際公開番号	W001/037630		
(87)国際公開日	平成13年5月31日 (2001.5.31)		
(31)優先権主張番号	60/167,257		
(32)優先日	平成11年11月22日 (1999.11.22)		
(33)優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 性的反応の画像化

(57)【要約】

1つの実施形態において、本発明は、正常な性機能または性機能障害のコントラスト強調診断的画像化の方法を提供する。好ましい実施形態においては、MRI、超音波、コンピューターX線断層撮影法 (CT)、または光学画像化を用いて性機能障害を画像化する。好ましい実施形態においては、性機能障害は、雌性性的覚醒障害である。別の実施形態において、本発明は、性機能障害に対する化合物の治療効果を測定する方法を提供する。好ましい実施形態において、MRIまたは光学画像化を用いて治療用化合物の効果を測定する。別の好ましい実施形態において、処置される性機能障害は、雌性の性的覚醒障害である。

**【特許請求の範囲】**

【請求項1】 正常な性機能または性機能障害のコントラスト強調診断的画像化のための方法であって、以下の工程：

- (a) 被験体に造影剤を投与する工程；
  - (b) 該被験体を、該造影剤の意図された用途に対して補完的な診断的医学画像化に供する工程；
  - (c) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定してベースラインを確立する工程；
  - (d) 該被験体を刺激に供する工程；および
  - (e) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性機能を評価する工程、
- を包含する、方法。

【請求項2】 前記造影剤が、MRI、CT、超音波、または光学的画像化における血流または血液プールのコントラストを強調する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記造影剤がMS-325である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】 性機能障害に対する化合物の治療効果を測定する方法であって、以下の工程：

- (a) 被験体に造影剤を投与する工程；
- (b) 該被験体を、該造影剤の意図された用途に対して補完的な診断的医学画像化に供する工程；
- (c) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定してベースラインを確立する工程；
- (d) 該被験体を、性機能を評価する刺激に供する工程；
- (e) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性機能を評価する工程；
- (f) 該性機能に対して治療効果を提供することが预期される有効量の化合物を投与する工程；および
- (g) 該性機能が処置の結果として強化されたか否かを決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項5】 前記造影剤がMS-325である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】 前記化合物がバイアグラ™である、請求項5に記載の方法。

【請求項7】 性機能障害を処置する可能性のある化合物をスクリーニングするための方法であって、以下の工程：

(a) 非ヒト動物または動物に造影剤を投与する工程；

(b) 該被験体を、該造影剤の意図された用途に対して補完的な診断的医学画像化に供する工程；

(c) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定してベースラインを確立する工程；

(d) 該被験体を、刺激に供する工程；

(e) 該造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性機能を評価する工程；

(f) 試験中の化合物を投与して、該性機能に対して該化合物が効果有するか否かを決定する工程；および

(g) 該性機能が該化合物を用いた処置の結果として改変されたか否かを決定する工程、

を包含する、方法。

【請求項8】 前記造影剤がMS-325である、請求項7に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****(発明の技術分野)**

本発明は、性的反応のコントラスト強調画像化のための方法に関する。特に、本発明は、造影剤を使用して性的反応（特に雌性性的反応）の間の血流を測定する、磁気共鳴画像法（MRI）、コンピューターX線断層撮影（CT）、超音波、または光学的画像化の方法に関する。本発明は、正常な性的機能または性機能障害を分析する方法に関し、そして性的機能を強化するかまたは性機能障害を処置する可能性のある治療化合物を評価およびスクリーニングするための手段を提供する。

**【0002】****(発明の背景)**

診断的画像化技術（例えば、磁気共鳴画像法（MRI）、「X線」核放射性画像化（PETおよびSPECTを含む）、紫外光/可視光/赤外光、ならびに超音波が、多年の間、医学的診断において使用されている。いくつかの場合において、造影剤が、画像の質を改善するか、または特定のさらなる有用な情報を提供する。

**【0003】**

造影剤は、画像化技術において使用される電磁放射線の波長に干渉しなければならないか、組織の物理的特性を変化して変化したシグナルを生じなければならないか、または放射性薬品の場合のように、放射線源それ自体を提供しなければならない。一般的に使用される画像化剤としては、有機分子、金属イオン、塩またはキレート、粒子（特に、鉄粒子）、または標識ペプチド、タンパク質、ポリマーもしくはリポソームが、挙げられる。投与後、この造影剤は、代謝および/または排泄される前に、身体区画全体に非特異的に拡散し得；これらの薬剤は、一般的には、非特異的薬剤として知られている。あるいは、この造影剤は、特定の身体区画、細胞、器官、または組織について特異的親和性を有し得；これらの薬剤は、標的化薬剤と呼ばれ得る。

**【0004】**

近年、血液プールの画像化を強調するために使用され得る、多数の造影剤が開発されている。例えば、WO 96/23526（その全体が参考として本明細書中に援用される）を参照のこと。このような診断的画像化造影剤は、画像強調部分、血漿タンパク質結合部分および血液半減期伸長部分を含み得、そして改善した血液保持を示し得る。このような造影剤を使用する多数の方法が記載されているが、本出願の前には、正常な性的機能または性機能障害がこのような型の薬剤を用いて測定され得るか否かは知られていなかった。

#### 【0005】

The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington DC, American Psychiatric Association, 1996 (DSM-IV)（参考として本明細書中に援用される）は、多数の性機能障害を記載している。これらとしては、以下が挙げられる：性欲障害（例えば、性欲低下（hypoactive sexual desire）障害および性嫌悪障害）；性的覚醒障害（例えば、雌性性的覚醒障害および雄性勃起障害）；オルガズム障害（例えば、雌性オルガズム障害（以前には、抑制雌性オルガズム）、雄性オルガズム障害（以前には、抑制（inhibited）雄性オルガズム）および早漏）、性交疼痛症、膣痙ならびに他の特定されない性機能障害。このDSM-IVは、主な性機能障害に当てはまるいくつかのサブタイプを記載しており、そのサブタイプとしては、一生（lifelong）型、後天型、広汎（generalized）型、状況型、および精神的要素に起因する性機能障害または複合的要素に起因する性機能障害が挙げられる。性機能障害はまた、全身の医学的状态に起因し得るし、またはアルコール、抗鬱剤および抗高血圧剤によるような、物質誘導性であり得る。

#### 【0006】

性機能障害を処置するための多数の化合物が記載されている。例えば、バイアグラ<sup>TM</sup>（シルデナフィルシトレート（sildenafil citrate）、Pfizer, Inc.）は、雄性勃起障害を処置するために用いられている。生理学的に、性的刺激は、海綿体において一酸化窒素（NO）の局所的放出を

生じる。次いで、酵素であるグアニル酸シクラーゼ(cGMPのレベルの上昇を生じる)は活性化せず、海綿体において平滑筋弛緩を生じ、そして血液を流入させる。シルデナフィルシトレートは、海綿体におけるcGMPの分解の原因である、PDE5を特異的に阻害することにより、NOの効果を増強する。

#### 【0007】

女性の性的覚醒障害は、ほとんど理解されていない状態であって、これについては信頼できる診断試験が存在しない。この状態の背景にある病態生理学は、性的刺激に対する不十分な血管覚醒応答を含むと考えられる。膣のフォトプレチスモグラフィ(photoplethysmography)は、性的刺激に対する覚醒反応の血管成分を評価するための最も広範に報告された方法である(膣のパルス振幅の変化を測定することによる)。しかし、膣のフォトプレチスモグラフィは、膣の血液容積も血流のいずれの絶対値をも提供しないという不利な点を有する。なぜなら全ての変化は、定量化可能な基準ベースラインなしに観察されているからである。さらに、フォトプレチスモグラフィの結果は、非常に変わり易く、そして他のパラメーターの中でもとりわけ、プローブの正確な位置に依存する。従って、性的反応における、好ましくは女性の性的反応における、そしてより好ましくは、女性の性的覚醒障害における、血流の測定のための、より良好な方法および技術を開発することがなお必要である。

#### 【0008】

(発明の要旨)

1つの実施形態において、本発明は、正常な性機能または性機能障害のコントラスト強調診断的画像化の方法を提供する。好ましい実施形態においては、MRI、超音波、コンピューターX線断層撮影法(CT)、または光学画像化を用いて性機能障害を画像化する。好ましい実施形態においては、性機能障害は、女性性的覚醒障害である。

#### 【0009】

別の実施形態において、本発明は、性機能障害に対する化合物の治療効果を測定する方法を提供する。好ましい実施形態において、MRIまたは光学画像化を用いて治療用化合物の効果を測定する。別の好ましい実施形態において、処置さ

れる性機能障害は、雌性の性的覚醒障害である。なおより好ましい実施形態では、試験された化合物は、シルденаフィルシトレート（バイアグラ™）である。

#### 【0010】

別の実施形態において、本発明は、性機能障害の処置における有効性について可能性のある治療用化合物をスクリーニングする方法を提供する。好ましい実施形態において、この化合物が、雌性性的覚醒障害を処置するためにスクリーニングされる。別の好ましい実施形態において、MRIまたは光学画像化を用いてこの化合物をスクリーニングする。

#### 【0011】

（発明の詳細な説明）

本明細書中で記載される本発明がより十分に理解されるように、以下の詳細な説明が開示される。

#### 【0012】

（A．定義）

本明細書中で使用される場合、用語「性機能障害」は、DSM-IVによって定義されるような障害を含み、他に示されない限り、機能低下性的欲求障害および性的嫌悪障害のような性的欲求障害；雌性の性的覚醒障害および雄性の勃起障害のような性的覚醒障害；雌性のオルガズム障害（以前は、阻害された雌性のオルガズム）、雄性のオルガズム障害（以前は、阻害された雄性のオルガズム）、および早漏のようなオルガズム障害、性交疼痛、膣痙および性機能障害を含むがこれらに限定されない。好ましい実施形態において、性機能障害は、性的覚醒障害である。さらにより好ましい実施形態において、性機能障害は、雌性の性的覚醒障害である。この病因は、心因性、解剖学的、または病理生態学的であり得る。

#### 【0013】

用語「診断的医用画像化」、あるいは単に「医用画像化」または「診断画像化」は、身体の解剖学的構造または生理学またはその異常性を研究することを目的とする動物またはヒト身体を図表を用いてかまたは絵で調査する方法をいう。一般的に、医用画像化は、放射線科医または彼らまたは彼女らの監督下の誰かによ

って行なわれる。本発明によって意図される医用画像化の代表的な方法としては、とりわけ、コンピュータ連動X線断層撮影（CT）、超音波、磁気共鳴画像法（MRI）、および視像化が挙げられる。

#### 【0014】

本明細書中で使用される場合、用語「造影剤」は、診断画像化の間に画像対照を増強する薬剤を含む。好ましい実施形態において、造影剤は、MRIまたは視像化における対照を増強する薬剤である。別の好ましい実施形態において、造影剤は、MRIまたは視像化における血流/血液プール画像化を増強する薬剤である。より好ましい実施形態では、この造影剤は、改善した血液保持を示し、そして画像増強（またはシグナル生成）部分（IEM）、血漿タンパク質結合部分（PPBM）および血液半減期延長部分（BHEM）を含む薬剤である。例えば、WO96/23526、前出を参照のこと。さらにより好ましい実施形態において、造影剤は、MS-325（MS-325、EPIX Medical, Inc.；例えば、WO96/23526を参照のこと）またはMultiHance™（Bracco Pharmaceuticals, Inc.）である。本発明における使用に適した他のMRI造影剤としては、Magnevist™（Schering AG）、ProHance™（Bracco Pharmaceuticals, Inc.）、Gadomer-17（Schering AG）、B22956/1（Bracco Pharmaceuticals, Inc.）および米国特許第5,649,537号に開示される造影剤、MP-2269（Mallinckrodt, Inc.）および国際特許出願（PCT）WO98/20908に開示される造影剤、p760およびp775（Guerbet SA）、Clariscan™（Nycomed Amersham）、Combidx™およびFerridex™（Advanced Magnetics, Inc.）、ガドリニウムテキサフリン（texaphrin）（Pharmacyclics, Inc.）およびEovist（Schering AG）が挙げられる。性的反応の超音波画像化における使用のための造影剤としては、SHU-555c（Schering AG）、AI-700（Acusphere, Inc.）、NC-100100（Nycomed Amer

sham)、Sonovist™(Schering AG)、Optison™およびAlbunex™(Molecular Biosystems, Inc.)、およびEchogen™(Sonus Pharmaceuticals, Inc.)が挙げられる。CTにおける使用のための造影剤としては、イオヘキソール、イオパミドール、イオプロミド、イオペンツール、およびイオキサグレートが挙げられる。内因性血液成分について親和性を有する造影剤、特にヒト血清アルブミンが、特に好ましい。視像化における使用のための造影剤は、インドシアニングリーンおよび国際特許出願(PCT)WO97/13490において開示される薬剤を含む。

#### 【0015】

(B. 生理学的性的反応を測定するための方法)

1つの局面において、本発明は、被験体における正常な性的機能または性機能障害を正確にモニタリングするための方法を提供する。特に、本発明は、性的機能の1つ以上のパラメーターを測定する造影剤の使用を含む診断画像化方法を提供する。造影剤の使用は、性的機能の「リアルタイム」のモニタリングおよび定量化を可能にする。好ましい実施形態において、本発明は、雌性の性的覚醒を測定および定量するための造影剤の使用を含む診断画像化方法を提供する。この発明において有用な画像化方法はMRIであり、この方法は、MRスペクトロスコピー技術、超音波、コンピュータ連動X線断層撮影(CT)、および視像化を含む。

#### 【0016】

造影剤は、好ましくは血液プール(血流としても知られている)造影剤である。さらに、この造影剤は、好ましくは、静脈内注射または動脈内注射によって投与され、その結果、血中における造影剤の量は、間質中または細胞内における造影剤の量と比較して多い。ゆっくりと血管外遊出する造影剤の例としては、MS-325、Gadomer-17、およびP760が好ましい。医用画像化および試験は、造影剤の投与後すぐに行なわれるべきである。時間が経つにつれて、この造影剤は血管外遊出し得、そして血液と組織との間の対照の量を減少し得るか、または排出され得る。MS-325の場合では、画像化および試験は、投与

1時間後までに行なわれ得る。Magnevist™が使用される場合、時間枠は30分である。

【0017】

正常な性的機能または性機能障害のコントラスト増強型診断的画像化のための方法は、以下の工程を包含する：

- (a) 被験体に造影剤を投与する工程；
- (b) この被験体を、その造影剤の意図された用途に対して補完的 (complementary) な診断的医用画像化に供する工程；
- (c) その造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定する工程；
- (d) この被験体を、刺激に供する工程；および
- (e) この造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性的機能を評価する工程。

【0018】

この方法の工程 (b) ~ (e) は、十分な造影剤が、なお身体の血液中に存在する場合には、数回反復され得る。この方法を反復することが意図され、かつその造影剤の効果が実質的に減少した場合に、造影剤は、再投与され得る (すなわち、工程 (a) が反復され得る)。当業者は、十分な造影剤が身体内において循環しているか否か、そして、さらに投与されるべきであるか否かを容易に認識する。

【0019】

身体のいくつかの領域 (頭部、脚、骨盤領域および胴を含む) が画像化され得る。この領域は、好ましくは、被験体の脳、脊柱、中枢神経系 (CNS) または他の神経系を含み、そしてより好ましくは、被験体の骨盤または生殖器を含む。

【0020】

好ましい実施形態では、造影剤は、血液プールまたは血流の造影剤である。より好ましい実施形態では、造影剤は、MRIまたは光学的画像化において血流または血液プールのコントラストを増強し得る薬剤である。適切な血液プール造影剤としては、WO96/23526に記載のものが挙げられる。

【0021】

好ましい実施形態では、評価される性的機能は性的覚醒であり、そしてその刺激は、性的覚醒を引き起こすように設計されたもの（体性感覚的刺激、視聴覚的刺激、身体的刺激、および薬理的刺激を含む）である。より好ましい実施形態では、刺激は、性機能障害を有さない雌性において性的覚醒を引き起こすものである。

#### 【0022】

雌性における性的応答を測定する方法の1つの好ましい実施形態では、陰核の相対的サイズを、刺激有りおよび刺激無しで決定する。この実施形態では、診断的画像化方法はMRIであり、そして陰核のサイズを、工程(c)および(e)において陰核を含むピクセル数を計数することによって測定する。ピクセル数の増加は、陰核のサイズの増加に相当する（ここで、他のすべてのMRI画像化およびデータ処理パラメーターは、同じである）。陰核のサイズの増加は、性的覚醒の指標である。この方法の工程(c)および(e)における陰核の相対的サイズはまた、陰核を含むボクセル数を計数することによって、CTにより決定され得る。

#### 【0023】

代替的な実施形態では、雌性の性的応答は、陰核に対する血液量の相対的増加を測定することによって決定される。上記の方法では、患者に、工程(a)においてMS-325を投与する。工程(c)では、陰核内の目的の領域(ROI)を選択し、そして造影剤の投与前にシグナルを測定する。容易に画像化される主要血管内の目的の領域もまた、内部標準（これに対して、血流が算出される）として選択される。大腿動脈または大腿静脈が最も好ましい。この動脈内のMRIシグナルはまた、造影剤が投与される前に投与される。造影剤は、0に等しい時点で投与され、そして2つのROIからのシグナル強度データが、約5～10分間（この時間の間、被験体は、性的刺激にはさらされない）規則正しく収集される。次いで、刺激を適用し、そして2つのROIからの画像データの獲得を継続する。2つのROIからのデータを使用して、以下の式に従って、陰核ROI内の相対的血液量を算出する：

#### 【0024】

【数1】

$$BV(t) = [S_2(t) - S_2(0)] / [S_1(t) - S_1(0)]$$

ここで、 $t$ は時間であり、 $BV(t)$ は、時間 $t$ での陰核ROI内の相対的血液量であり、

【0025】

【数2】

$$S_1(t) \text{ および } S_1(0)$$

は、それぞれ、時間 $t$ および造影剤投与直前での陰核ROI内のMRIシグナル平均であり、そして

【0026】

【数3】

$$S_2(t) \text{ および } S_2(0)$$

は、それぞれ、時間 $t$ および造影剤投与直前での参照動脈ROI内のMRIシグナル平均である。次いで、この $BV(t)$ データを、以下の曲線に当てはめる：

$$BV(t) = C1 + C2 \cdot t + C3 \cdot E(t)、$$

ここで、 $C1$ 、 $C2$ 、および $C3$ は、適切な定数であり、そして $E(t)$ は、性的刺激が存在しない場合には時間 $(t)$ について0に等しく、そして性的刺激が適用された場合には1に等しい関数である。 $C3 / C1$ の比率は、刺激に際した相対的な血液量の増加の指標である。統計的試験（例えば、回帰）は、所望される信頼限界において帰無仮説（ $C3 = 0$ ）を却下するように実施され得、これらは、血流増加の完全な欠損を示し、従って、刺激に際して任意の生理的な性的応答を示す。 $C2$ は、実験中、造影剤の管外遊出率に対して相対的であり、そして薬剤の管外遊出が起きた場合には、それを補正するために使用され得る。造影剤

MS-325は、代表的な刺激期間にわたって安定な血液濃度を有し、従って、本発明の実施形態において好ましい造影剤である。

【0027】

本発明の別の実施形態では、この方法を使用して、健常なヒト成体における正常な性的機能を定量する。本発明の別の実施形態では、この方法を使用して、性機能障害を測定する。本発明の好ましい実施形態では、この技術を使用して、健常な雌性ボランティアにおける覚醒応答を定量する。別の好ましい実施形態では、この技術を使用して、雌性の性的覚醒障害を有する被験体を診断する。

【0028】

本発明は、いずれかの性別の任意の年齢の被験体を利用して、実施され得る。本発明を使用して、正常な性的機能を決定し得るか、または正常な被験体の定量化された覚醒の平均に対して比較することによって、性機能障害を研究もしくは診断するために使用され得る。被験体は、特定の研究のパラメーターまたは提示された臨床的機能障害に依存して選択される。代替的な実施形態では、本発明は、動物を用いて実施されて、正常な性的機能または性機能障害を決定し得る（下記を参照のこと）。

【0029】

雌性の性的覚醒の研究のために、被験体は、閉経前および閉経後の女性の両方を含み得る。閉経後の女性としては、エストロゲン置換療法を使用している女性、および使用していない女性が挙げられ得る。被験体としては、疾患を有していたヒト、または雌性生殖系または生殖器の任意の部分に対して外科的手術を受けたヒトもしくはそれらの部分に対して外傷を受けたヒトが挙げられ得；これには、任意の型の性感染症（STD）を有しているヒト、または有していたヒトが挙げられる。このような疾患としては、限定されないが、細菌性感染、ウイルス性感染、または真菌類感染；例えば、Chlamydia、HIV、疱疹、淋病、梅毒、または生殖器官に影響を及ぼす他の疾患が挙げられる。他のこのような疾患としては、限定されないが、子宮内膜症、糖尿病、高血圧、内分泌障害、または任意の生殖器官の癌が挙げられる。外科手術および外傷としては、限定されないが、子宮摘出、卵巣切開（ovarectomy）、および類線維腫瘍または

子宮脱の除去のための外科手術が挙げられる。

【0030】

(C. 治療評価方法)

別の局面において、本発明は、性機能障害に対する化合物の治療効果を測定する方法を提供する。この方法は、以下の工程：

(a) 被験体に造影剤を投与する工程；

(b) 被験体を、造影剤の意図された用途に対して補完的な診断的医学画像化に供する工程；

(c) 造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定してベースラインを確立する工程；

(d) 被験体を、性機能を評価する刺激に供する工程；

(e) 造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性機能を評価する工程；

(f) 性機能に対して治療効果を提供することが予期される有効量の化合物を投与する工程；および

(g) この化合物を用いた処置の結果として性機能が強化されたか否かを決定する工程を包含する。

【0031】

候補治療化合物の非存在下および存在下で画像データを比較することは、その効果の指標を提供する。上記方法において、任意の工程が、同じ被験体を用いて反復され得る。特に好ましい実施形態において、この方法は、再生しかつ予想できる誘導性障害を有する被験体集団に対して実行される。

【0032】

好ましい実施形態において、造影剤は、血液プールまたは血流の造影剤である。より好ましい実施形態において、造影剤は、MRIまたは視覚画像化において血流または血液プールのコントラストを増強し得るものである。適切な血液プールの造影剤としては、WO96/23526に記載されるものが挙げられる。

【0033】

好ましい実施形態において、評価される性機能は性覚醒であり、そして刺激は

、性覚醒を引き起こすために設計されたものである。より好ましい実施形態において、刺激は、雌性に性覚醒を引き起こす刺激である。

【0034】

好ましい実施形態において、治療化合物は、雌性の性的覚醒障害を有する女性において性覚醒を増強する化合物である。好ましい実施形態において、治療化合物は、男性または女性のいずれかにおいて性的覚醒障害を処置するために使用される化合物である。治療化合物は、シルデナフィルシトレート（バイアグラ™）または雄性の勃起障害を処置するために使用される他の化合物であり得る。性機能障害の処置のための開発における他の薬物としては、Cialis™（Eli Lilly and ICOS Corp.）、Befar™（NexMed）、Vardenafil™（Bayer）、アポモルフィン（TAP Pharmaceuticals）、Alprostadil™（MacroChem）、デスメチルシブトラミン（Sepracor）、PT 14およびPT 141（Palatin Technologies）、SC-113（Scotia Holdings）、PNU-83757（Pharmacia）、NM I-187（NitroMed）、リポソームアルプロスタジル（BioSphere and Harvard Scientific Corp.）、およびAmesergide™（Eli Lilly）が挙げられる。

【0035】

（D．新規治療化合物のスクリーニング方法）

別の局面において、本発明は、性機能障害を処置するための潜在的な化合物をスクリーニングするための方法を提供する。この方法は、以下の工程：

- （a）非ヒトまたはヒトの動物または動物被験体に造影剤を投与する工程；
- （b）被験体を、造影剤の意図された用途に対して補完的な診断的医学画像化に供する工程；
- （c）この造影剤に特徴的な画像化シグナルを測定してベースラインを確立する工程；
- （d）この被験体を、性機能を評価する刺激に供する工程；
- （e）この造影剤に特徴的な画像化シグナルをモニタリングして、刺激後の性

機能を評価する工程；

(f) 試験中の化合物を投与して、性機能に対してこの化合物が効果を有するか否かを決定する工程；および

(g) 工程(a)～(e)の結果を工程(f)の結果と比較することによって、性機能がこの化合物を用いた処置の結果として改変されたか否かを決定する工程を包含する。

【0036】

好ましい実施形態において、造影剤は、血液プールまたは血流の造影剤である。より好ましい実施形態において、造影剤は、MRIまたは視覚画像化において血流または血液プールのコントラストを増強し得るものである。適切な血液プールの造影剤としては、WO96/23526に記載されるものが挙げられる。

【0037】

好ましい実施形態において、評価される性機能は性覚醒であり、そして刺激は、性覚醒を引き起こすために設計されたものである。

【0038】

非ヒト動物被験体に関して、刺激は、性応答を誘発する任意の型のシグナルであり得る。これらの刺激としては、聴覚シグナル（例えば、録音されたかまたは生の発声）；嗅覚シグナル（例えば、フェロモンまたは他の特徴的なシグナルを伝達する香気）；感覚のキュー（例えば、自慰を含む性器の操作）、または視覚的なキューが挙げられ得る。性応答を誘発する刺激は、当該分野で公知であり、そして本方法における使用に適用され得る。

【0039】

この方法の好ましい実施形態において、化合物は、最初に、非ヒト動物被験体において安全性および効果に関して試験される。これらの予備研究後、非ヒト動物において安全かつ有効なようである化合物は、ヒト被験体において安全性および効果に関して試験される。別の好ましい実施形態において、他の指標に対してヒトにおける使用が承認された化合物は、本発明の方法を用いて試験され、これらは性機能障害を処置するためかまたは性機能を増強するために使用され得るか否かが決定され得る。

## 【0040】

## (E. 造影剤の投薬量および画像化)

多数の異なる造影剤が、本発明に従って使用され得る。一般的に、造影剤は、水溶性である。造影剤はまた、薬学的に受容可能な塩を含み得る。このような塩の例は、WO96/22526に提供される。造影剤は、当該分野で公知の任意の方法（例えば、WO96/22526に開示される方法）によって投与され得る。造影剤は、経口的、非経口的、吸入スプレーによって、局所的、直腸的、経鼻的、頬側的、膈的、または移植レザーバを介して、従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含む投薬処方物で投与され得る。上記のように、好ましい実施形態において、造影剤は、静脈内投与される。

## 【0041】

投薬量は、診断画像器具の感度ならびに造影剤組成物に依存する。例えば、MRI画像化に関して、高度に常磁性の物質（例えば、ガドリニウム(III)）を含む造影剤は、一般的に、より低い磁性モーメントを有する常磁性物質（例えば、鉄(III)）を含む造影剤よりもより低い投薬量を必要とする。好ましくは、投薬量は、活性金属-リガンド錯体の1日当たり、約0.001~1mmol/kg体重の範囲である。より好ましくは、投薬量は、1日当たり、約0.005および約0.2mmol/kg体重の範囲である。より好ましい実施形態において、投薬量は、静脈内投与される1日当たり、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、または0.10mmol/kg体重である。

## 【0042】

当業者は、造影剤の製造者または供給者の推奨および本明細書中に記載の方法を行うための経験的な能力に基づいて、適切な投薬量を容易に決定する。しかし、任意の特定の被験体についての特定の投薬レジメンもまた、以下を含む、種々の因子に依存することが理解される：年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物併用および主治医の判断。

## 【0043】

本発明の適用が、MR画像法である場合、適切な投薬量の造影剤の投与後に、

MR画像法を行う。パルスシーケンス（反転回復、IR；スピンエコー、SE、エコープレーナー、EPI；飛行時間、TOF；ターボフラッシュ；グラジエントエコー、GE）の選択および画像化パラメーター（エコー時間、TE；反転時間、TI；反復時間、TR；フリップ角、など）の値は、求められる診断情報により調節される。一般に、 $T_1$ 強調化（weighted）画像を得ることを所望する場合、TEを最小化して、 $T_1$ 強調化を最大化する。反対に、 $T_2$ を測定することが所望される場合、TEは、30ミリ秒よりも長く、かつTRを最大化するかまたはフリップ角を最小化して、競合する $T_1$ 効果を最小化する。TIおよびTRは、一般に、それぞれ、5～1000ミリ秒および2～1000ミリ秒のオーダーである。

#### 【0044】

本発明がより十分に理解され得るために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示目的のみであり、本発明の範囲をいかようにも限定するものとして解釈されるべきではない。

#### 【0045】

##### （実施例1）

生殖器の画像化を、MS-325（MS-325、EPIX Medical, Inc.）の投与後の、4人の閉経前および4人の閉経後の健全な性的に機能的な女性の被験体において行った。IRB承認のインフォームドコンセント済みの全てのボランティアが、本研究を形成する。

#### 【0046】

これらの被験体のうちの6人が、 $0.05 \text{ mmol/kg}$ のMS-325の静脈内注射を受け、そして2人の被験体が、 $0.02 \text{ mmol/kg}$ のMS-325の静脈内注射を受けた。会陰のダイナミックMRI（3D SPGR、 $11/1.7/35^\circ$ ）を、全ての被験体に対して行い、その間、被験体について、光ファイバーオートビデオシステムによって、最初に中性物質、次いで、性欲物質、そして最後に、中性物質を含んでいる画像を表示した。中性物質または性欲物質の各セグメントは、15分までの長さであった。被験体はまた、それらの画像に対して質問票を記入し、被験体の性的覚醒の程度を自覚的に評価させた。

## 【0047】

連続画像化を、少なくとも3分毎に行った。これは、造影剤注射の直前に開始し、注射後45分まで継続した。経時的なシグナル強度測定を、膣の壁および粘膜、陰核、骨格筋、ならびに大腿動脈で行った。陰核の体積を、各時点で測定した。相対的な局所的血液容量を、シグナル強度対時間の曲線から測定し、そして覚醒の自覚測度と比較した。

## 【0048】

全ての被験体は、この手順に寛容であり、そして全ての被験体が、自覚質問票に性的覚醒を報告した。ベースライン（未刺激）のMS-325画像は、生殖器の強い増強を明らかにした。中性刺激と比較した場合、性欲刺激は、画像の向上の有意な増加、陰核の血液容量（ $43\% \pm 5\%$ ）および陰核サイズ（ $85\% \pm 5\%$ ）の有意な増加を生じた。図1および2を参照のこと。性欲刺激の終了後10分間研究した4人の被験体において、これらの変化は、この観察期間中に減少したが、ベースラインレベルには減少しなかった。

## 【0049】

これらの研究において、MRIを、膣のフォトプレチスモグラフィと比較して、MRIが、覚醒応答の血管成分を正確に評価することを確認した。

## 【0050】

（実施例2）

生殖器の画像化を、性的覚醒不全を有するかまたは有することが疑われる女性の被験体に対して行った。これらの被験体に、 $0.01 \sim 0.1 \text{ mmol/kg}$ のMS-325の静脈内注射を与えた。ダイナミックMRIを、上記のように行い、その間に、被験体に、中性物質に曝露し、次いで、性欲物質に曝露した。1つの実施形態において、被験体について、光ファイバーオートビデオシステムによって、最初に中性物質、次いで、性欲物質、そして最後に、中性物質を含んでいる画像を表示した。被験体は、性欲物質に対して質問票を記入し、被験体に、被験体の性的覚醒の程度を自覚的に評価させ得る。

## 【0051】

連続画像化を、上記のように行った。経時的なシグナル強度測定を、膣の壁お

よび粘膜、陰核、骨格筋、ならびに大腿動脈で行った。陰核の体積を、各時点で測定した。相対的な局所的血液容量を、シグナル強度 対 時間の曲線から測定し、そして覚醒の自覚測度と比較した。

#### 【0052】

女性被験体の陰核の体積およびサイズを、同様に試験した性的に機能的な女性の陰核の容量およびサイズと比較し得る。例えば、平均値を決定して、性的に機能的な被験体と性的不全を有することが疑われる被験体との間の、血流の速度、または陰核体積における変化を比較し得る。これらの女性被験体における陰核の体積およびサイズにおける変化の欠失は、性的覚醒不全を示し得る。

#### 【0053】

##### (実施例3)

画像化を、実施例2に記載のように行った。性的覚醒不全の診断を、被験体または被験体群において行った後、性的覚醒障害の治療化合物を投与する。治療化合物は、性的覚醒不全を処置することが公知である化合物であり得るか、または性的覚醒障害を処置する能力についてスクリーニングしている化合物であり得る。1つの実施形態において、治療化合物は、バイアグラ™である。治療化合物での処置後、画像化を、実施例2に記載のように再度行った。処置後の陰核の血液容量およびサイズに対する処置前の陰核の血液容量およびサイズにおける変化を比較することによって、この治療化合物が、特定の被験体または被験体群における性的覚醒障害を処置するために有効であるか否かを決定し得る。

#### 【0054】

本明細書中に引用される全ての刊行物および特許出願は、各々個々の刊行物または特許出願が、参考として援用されるように詳細かつ個々に示されるように、参考として本明細書中に援用される。前述の発明は、理解の明確化の目的のために例示によっていくらか詳細に記載してきたが、特定の変化および改変が、添付の特許請求の範囲の精神または範囲を逸脱することなく本発明に対してなされ得ることが、本発明の教示を顧みて、当業者に容易に明らかである。

#### 【図面の簡単な説明】

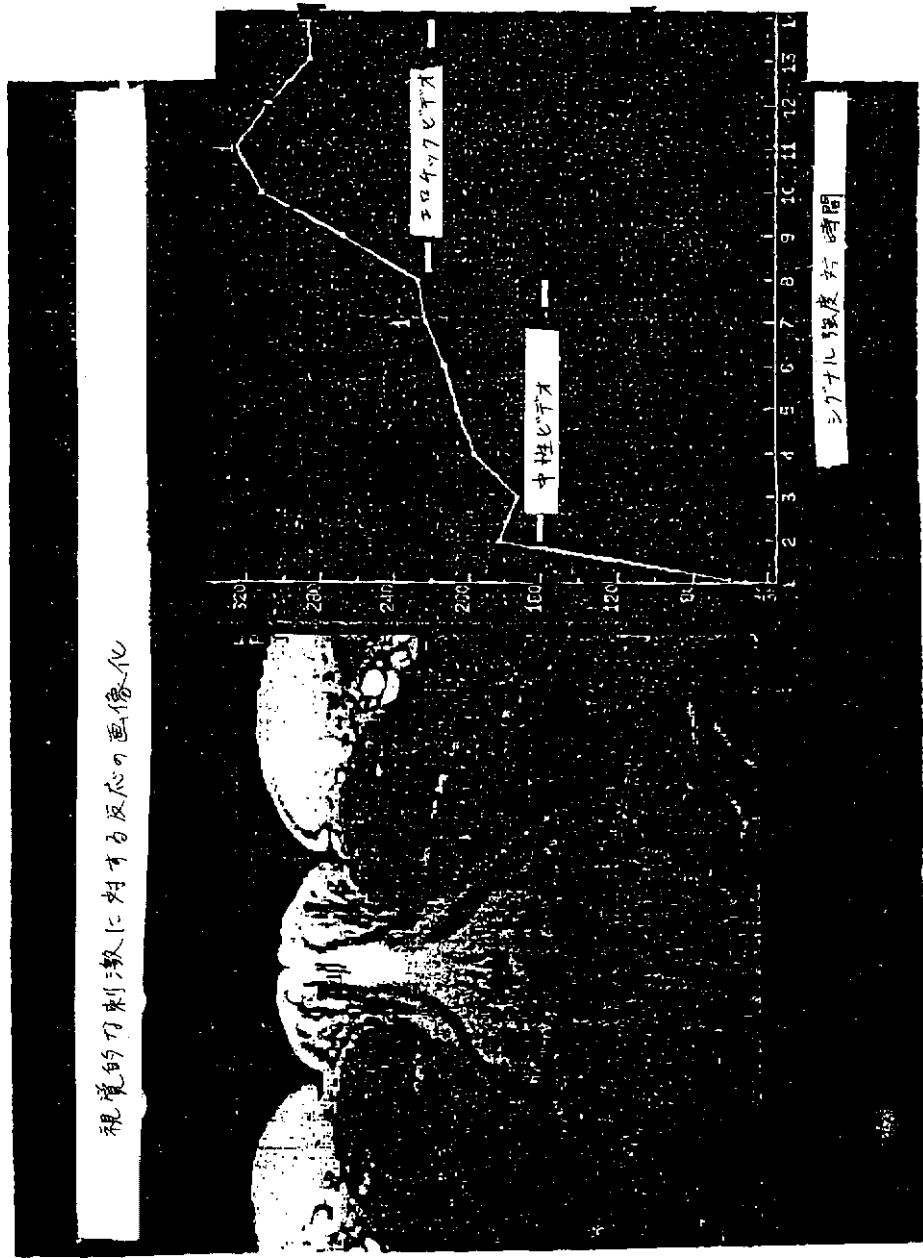
##### 【図1】

図1は、造影剤MS - 10 3 2 5を使用するMRIによる正常な雌性覚醒状態の時間経過を示す。図1の左上のパネルは、MS - 3 2 5の投与の前のMRI画像を示す。図1の中央上および右上のパネルは、雌性被験体が中性ビデオを見る間の、MS - 3 2 5の投与の間のMRI画像を示す。図1の3つの下のパネルは、雌性被験体がエロチックなビデオを見る間の、MS - 3 2 5の投与の間のMRI画像を示す。

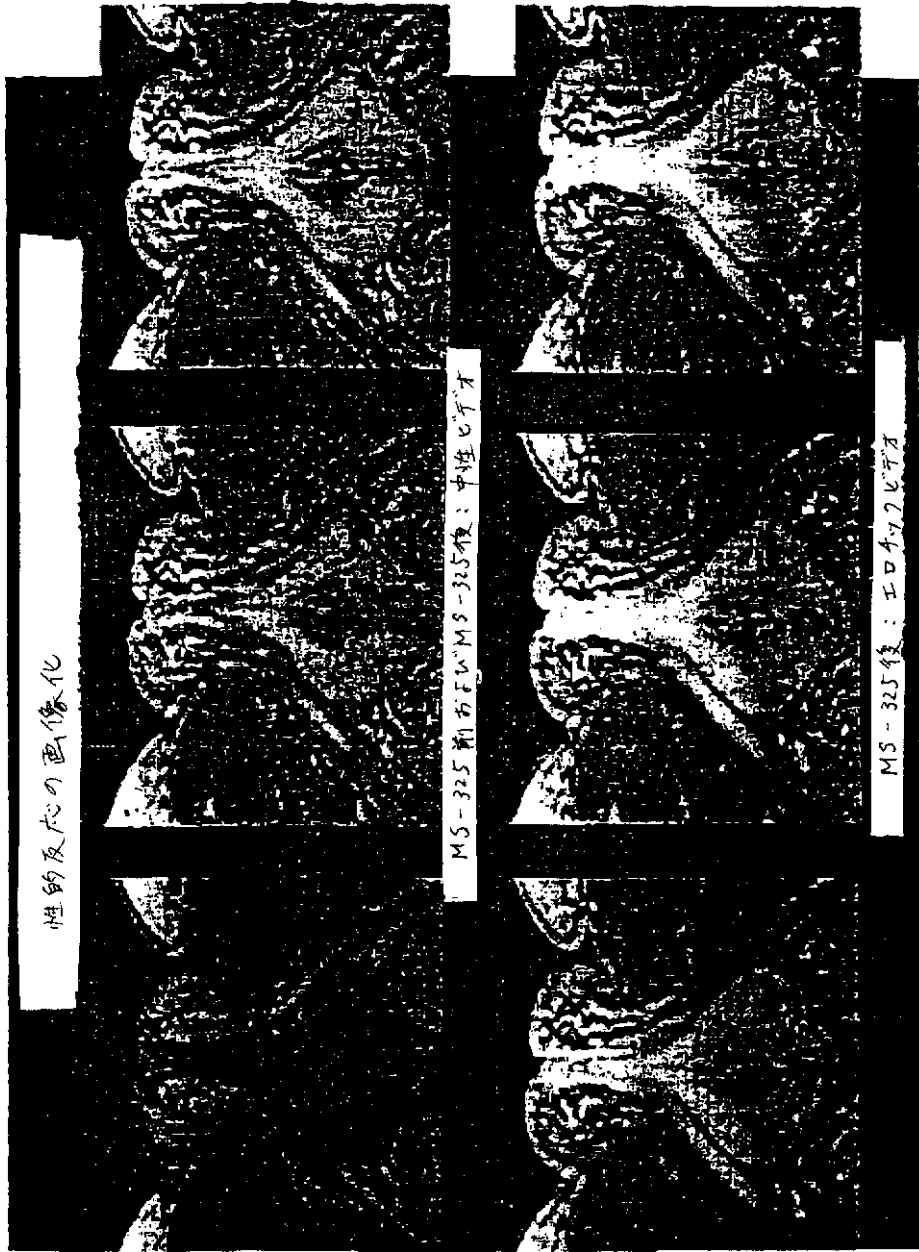
【図2】

図2の左側のパネルは、定量された（ボックスおよび数で標識された）血流画像領域（「目的の領域」つまりROI）を示す。図2の右側のパネルは、図2の左側パネルに示されるように、定量された画像領域のシグナル強度が時間に対してプロットされるグラフを示す。

【図1】



【图2】



【**手続補正書**】

【**提出日**】平成14年5月23日(2002.5.23)

【**手続補正1**】

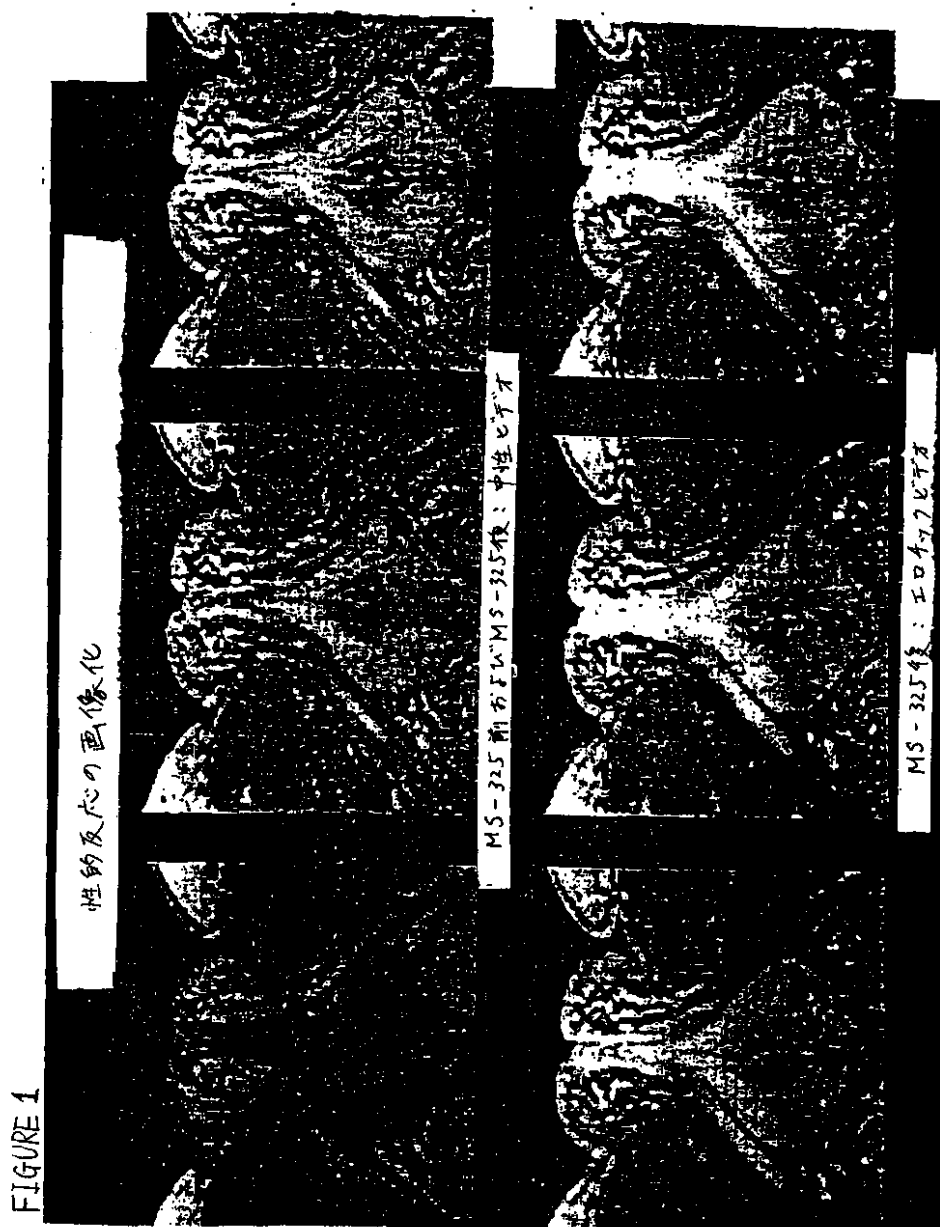
【**補正対象書類名**】図面

【**補正対象項目名**】図1

【**補正方法**】変更

【**補正の内容**】

【図1】



【手続補正2】

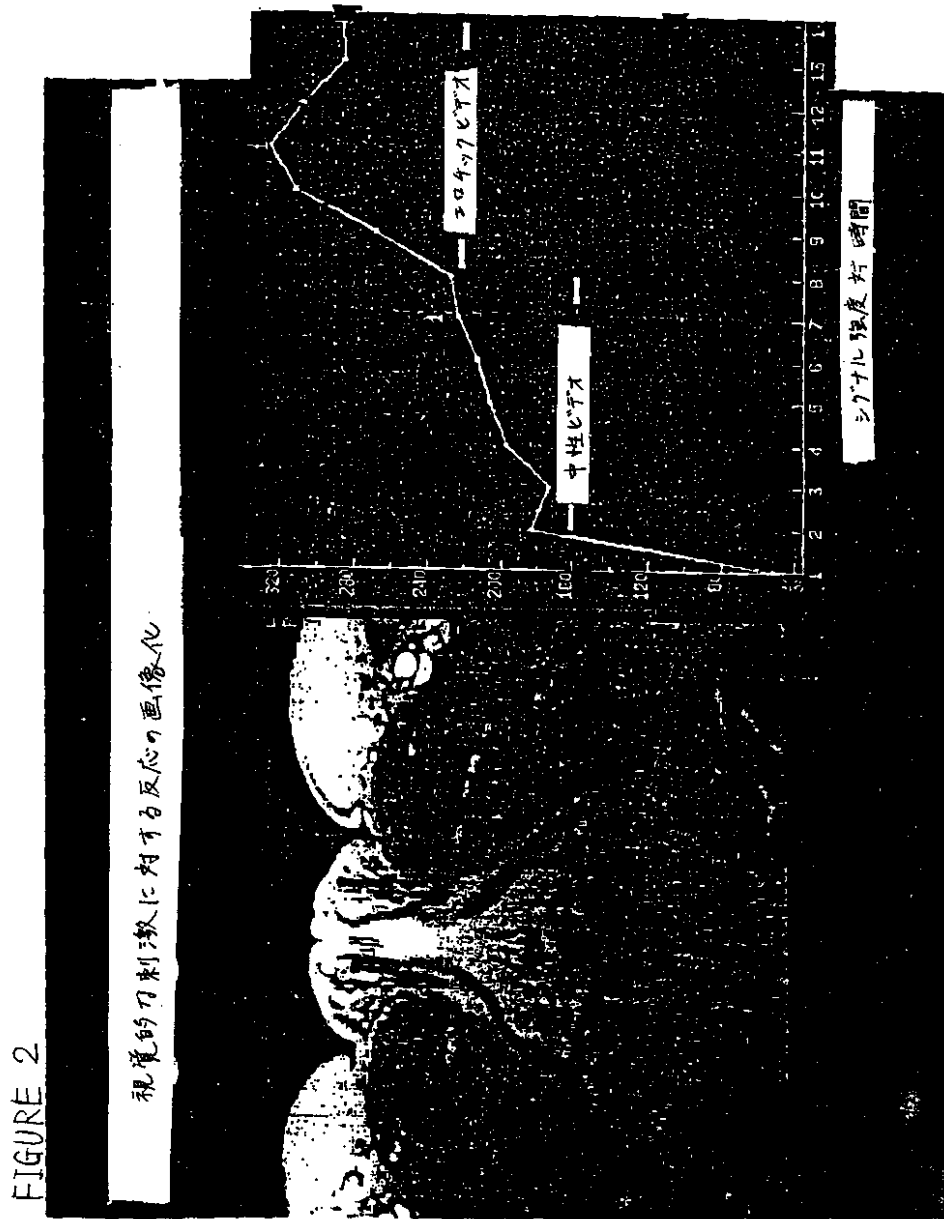
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【图2】



## フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ナイト, スティーブン シー.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ  
 02138, ケンブリッジ, レイクビュー  
 アベニュー 164

(72)発明者 カーター, ウェイン  
 アメリカ合衆国 コネチカット 06405,  
 ブランフォード, レイク プレイス  
 9

Fターム(参考) 4C093 AA22 AA24 CA04 DA02 EE20  
 4C096 AA11 AB50 AC10 AD19 FC14  
 4C301 DD01 EE06 EE11 KK30 LL20  
 4C601 DD03 EE03 EE09 JC37 KK31  
 LL40

专利名称(译)	性反应的成像		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003514601A</a>	公开(公告)日	2003-04-22
申请号	JP2001539269	申请日	2000-11-21
申请(专利权)人(译)	史诗医药公司		
[标]发明人	ウェイスコフロバートエム ナイトステーブンシー カーターウェイン		
发明人	ウェイスコフ, ロバート エム. ナイト, ステーブン シー. カーター, ウェイン		
IPC分类号	A61B6/03 A61B5/055 A61B6/00 A61B8/00 A61B8/06 A61K49/00		
CPC分类号	A61B6/481 A61B5/055 A61B6/507 A61B6/508 A61B8/06 A61B8/481 A61K49/0008		
FI分类号	A61B6/03.375 A61B8/00 A61B5/05.383		
F-TERM分类号	4C093/AA22 4C093/AA24 4C093/CA04 4C093/DA02 4C093/EE20 4C096/AA11 4C096/AB50 4C096/AC10 4C096/AD19 4C096/FC14 4C301/DD01 4C301/EE06 4C301/EE11 4C301/KK30 4C301/LL20 4C601/DD03 4C601/EE03 4C601/EE09 4C601/JC37 4C601/KK31 4C601/LL40		
优先权	60/167257 1999-11-22 US		
其他公开文献	JP2003514601A5		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

在一个实施方案中，本发明提供了一种对正常性功能或功能障碍进行对比增强的诊断成像的方法。在优选的实施方案中，使用MRI，超声，计算机断层摄影（CT）或光学成像来对性功能障碍进行成像。在一个优选的实施方案中，性功能障碍是女性性唤醒障碍。在另一个实施方案中，本发明提供了一种测量化合物对性功能障碍的治疗作用的方法。在一个优选的实施方案中，MRI或光学成像用于测量治疗化合物的作用。在另一个优选的实施方案中，所治疗的性功能障碍是女性性唤醒障碍。