

(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2005-535664  
(P2005-535664A)**

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 45/00****A61K 31/567****A61K 31/706****A61K 38/21****A61P 25/18**

F 1

A61K 45/00

A61K 31/567

A61K 31/706

A61P 25/18

A61P 31/18

テーマコード(参考)

4C084

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-519990 (P2004-519990)  
 (86) (22) 出願日 平成15年7月2日 (2003.7.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年2月21日 (2005.2.21)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/021245  
 (87) 國際公開番号 WO2004/004653  
 (87) 國際公開日 平成16年1月15日 (2004.1.15)  
 (31) 優先権主張番号 60/393,660  
 (32) 優先日 平成14年7月2日 (2002.7.2)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 503345477  
 コーセプト セラピューティクス, イン  
 コーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 25, メンロ パーク, ミドルフィー  
 ルド ロード 275, スイート エイ  
 (71) 出願人 505001568  
 ベラノフ, ジョセフ ケー.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940  
 62, ウッドサイド, サウスゲート  
 ドライブ 1  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病を処置するための方法

## (57) 【要約】

本発明は、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病の処置に関する。本発明は、患者におけるC型肝炎の処置のためのキットにさらに関する。インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病の症状を改善する方法であって、患者における精神病の症状を改善するための有効な量のグルココルチコイドレセプターアンタゴニストを投与する工程を包含し、ただし、該患者は、そうでなければ、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストで処置する必要がない、方法。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

インターフェロン 治療に関連した精神病の症状を改善する方法であって、患者における精神病の症状を改善するための有効な量のグルココルチコイドレセプターアンタゴニストを投与する工程を包含し、ただし、該患者は、そうでなければ、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストで処置する必要がない、方法。

**【請求項 2】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、ステロイド骨格を含み、該ステロイド骨格は、少なくとも1個のフェニル含有部分を該ステロイド骨格の11-位に有する、請求項1に記載の方法。  
10

**【請求項 3】**

前記ステロイド骨格の11-位における前記フェニル含有部分が、ジメチルアミノフェニル部分である、請求項2に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、ミフェプリストンを含む、請求項3に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、11-(4-ジメチル-アミノエトキシフェニル)-17-プロピニル-17-ヒドロキシ-4,9-エストラジエン-3-オン、および17-ヒドロキシ-17-19-(4-メチル-フェニル)アンドロスター-4,9(11)-ジエン-3-オンからなる群より選択される、請求項3に記載の方法。  
20

**【請求項 6】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、4(S)-ベンジル-2(R)-プロプ-1-イニル-1,2,3,4,4,9,10,10a(R)-オクタヒドロ-フェナントレン-2,7-ジオールおよび4(S)-ベンジル-2(R)-クロロエチニル-1,2,3,4,4,9,10,10a(R)-オクタヒドロ-フェナントレン-2,7-ジオールからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、(11,17)-11-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-17-ヒドロキシ-17-(1-プロピニル)エストラ-4,9-ジエン-3-オンである、請求項1に記載の方法。  
30

**【請求項 8】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、インターフェロン-と併用して前記患者に投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、インターフェロン-治療の過程全体を通して前記患者に投与される、請求項8に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、インターフェロン-および第2治療剤と併用して前記患者に投与される、請求項8に記載の方法。  
40

**【請求項 11】**

前記第2治療剤が、抗ウイルス剤である、請求項10に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記抗ウイルス剤が、リババリンである、請求項11に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、1日あたり体重1キログラムあたり約0.5mg~約2.5mgの1日量で投与される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記グルココルチコイドレセプターアンタゴニストが、1日あたり体重1キログラムあ  
50

たり約1mg～約4mgの1日量で投与される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記投与形態が、経口投与、経皮適用、噴霧状懸濁物、およびエアゾールスプレーからなる群より選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記患者が、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、およびD型肝炎ウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされるウイルス感染に罹患している、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記ウイルス感染が、急性または慢性である、請求項16に記載の方法。

10

【請求項18】

前記患者が、慢性骨髄性白血病、HIV、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルスまたは癌に罹患している、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記患者が、薬物乱用歴を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

C型肝炎ウイルスに感染したヒトを処置するためのキットであって、該キットは、以下：

(i) インターフェロン - 、

20

(ii) 特異的グルココルチコイドレセプター・アンタゴニスト；ならびに

(iii) C型肝炎感染に罹患している患者への、該グルココルチコイドレセプター・アンタゴニストおよびインターフェロン - の投与に関する、適応症、投薬量およびスケジュールを教示する指示書

を備える、キット。

【請求項21】

前記キットが、第2治療剤をさらに備える、請求項20に記載のキット。

【請求項22】

前記グルココルチコイドレセプター・アンタゴニストがミフェプリストンである、請求項20に記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、インターフェロン - 治療に関連した精神病の処置に関する。本発明はさらに、患者におけるC型肝炎の処理のためのキットに関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

インターフェロン - は、肝炎、慢性骨髄性白血病、癌およびHIVを含め、種々の疾患について有効な治療であることが証明されている。特に、インターフェロン - は、C型肝炎について有用な治療であることが証明されている。C型肝炎は、主な公衆衛生懸念とみなされており、米国だけでも400万人を超える個人が罹患している(Alter, C. Hepatology, 26, 62S-65S(補遺))。C型肝炎処置についてFDAから現在承認されている唯一の処置は、インターフェロン - であり、インターフェロン - は、代表的に、合成プリンヌクレオシドアナログであるリバビリンと組み合わせて用いられる。インターフェロン - は単独で、またはリバビリンと組み合わせて、ウイルス負荷量を成功裏に減少させ、そして上昇した肝臓トランスアミナーゼを低下させる。しかし、インターフェロン - 処置の成功にもかかわらず、インターフェロン - は、慎重に用いられる。なぜなら、インターフェロン - は、精神病を含めた重篤な副作用に関連するからである(Koshiyara, J. Clin. Gastroenterol. 35 (

40

50

1) : 82 - 5 (2002), Verbaanら, Eur. J. Gastroenterol Hepatol., 14(6):627 - 633 (2002), Bean, Am Clin Lab., 21(3):18 - 20 (2002), Kraussら, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 16(6):1091 (2002), Kjaergardら, Cochrane Database Syst. Rev. (2002), Rajenderら, Adv Drug Deliv Rev., 54(4):571 - 586 (2002)).

#### 【0003】

インターフェロン 治療は、悪寒、発熱、倦怠感、筋肉痛、および食欲不振を含め、インフルエンザの症状のような他の一般的な副作用を有する。しかし、インターフェロン 治療を通常中止させるのは、神経精神学的副作用（例えば、重篤な鬱病および精神病）である。

10

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

本発明者らは、インターフェロン - 処置に関連した精神病に罹患した患者が、抗グルココルチコイド薬物投与によって有効に処置され得ることを初めて見出した。C型肝炎および他の疾患についてのインターフェロン - 処置の有病率を考慮すると、インターフェロン - 治療に関連した副作用を除去、低減または処置する必要性が存在する。本発明は、この必要性および他の必要性を満たす。

20

##### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

##### （発明の要旨）

抗グルココルチコイドがインターフェロン - 関連精神病の処置に用いられ得ることが見出された。従って、本発明は、患者における精神病の症状を改善するために有効な量のグルココルチコイドレセプターアンタゴニストを投与することにより、患者におけるインターフェロン - 治療に関連した精神病の症状を改善する方法を提供する。ただし、この患者は、そうでなければ、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストでの処置の必要がない。

30

#### 【0006】

1つの実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、ステロイド骨格を含み、このステロイド骨格は、そのステロイド骨格の11 - 位に少なくとも1個のフェニル含有部分を有する。別の実施形態では、ステロイド骨格の11 - 位におけるこのフェニル含有部分は、ジメチルアミノフェニル部分である。好ましい実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、ミフェブリストンを含む。別の実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、11 - - (4 - デキサメチル - アミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4 , 9 - エストラジエン - 3 - オン、および17 - ヒドロキシ - 17 - 19 - (4 - メチル - フェニル) アンドロスター - 4 , 9 (11) - ジエン - 3 - オンからなる群より選択される。

40

#### 【0007】

1つの実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、4 (S) - ベンジル - 2 (R) - プロプ - 1 - イニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 , 9 , 10 , 10a (R) - オクタヒドロフェナントレン - 2 , 7 - ジオールおよび4 (S) - ベンジル - 2 (R) - クロロエチニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 , 9 , 10 , 10a (R) - オクタヒドロ - フェナントレン - 2 , 7 - ジオールからなる群より選択される。代替の実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、(11 , 17) - 11 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 17 - ヒドロキシ - 17 - (1 - プロピニル) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オンである。

#### 【0008】

50

1つの実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、インターフェロン- $\alpha$ と併用してこの患者に投与される。別の実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、インターフェロン- $\alpha$ 治療の過程全体を通してこの患者に投与される。好ましい実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、インターフェロン- $\alpha$ および第2治療剤と併用してこの患者に投与される。別の実施形態では、この第2治療剤は、抗ウイルス剤である。関連の実施形態では、この抗ウイルス剤は、リババリン(ribavirin)である。

#### 【0009】

1つの実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、1日あたり体重1キログラムあたり約0.5mg～約25mgの1日量で投与される。別の実施形態では、このグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、1日あたり体重1キログラムあたり約1mg～約4mgの1日量で投与される。

10

#### 【0010】

1つの実施形態では、この投与形態は、経口投与、経皮適用、ネブライズされた懸濁物、およびエアゾールスプレーからなる群より選択される。別の実施形態では、この患者は、C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルス、およびD型肝炎ウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされるウイルス感染に罹患している。別の実施形態では、この患者は、慢性骨髄性白血病、HIV、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルスまたは癌に罹患している。別の実施形態では、この患者は、薬物乱用歴を有する。

20

#### 【0011】

本発明はまた、C型肝炎ウイルスに感染したヒトを処置するためのキットを提供し、このキットは、以下を備える：インターフェロン- $\alpha$ 、特異的グルココルチコイドレセプターアンタゴニスト；ならびにC型肝炎感染に罹患している患者への、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストおよびインターフェロン- $\alpha$ の投与に関する、適応症、投薬量およびスケジュールを教示する指示書。1つの実施形態では、このキットは、第2治療剤をさらに備える。好ましい実施形態では、このキット中に提供されるグルココルチコイドレセプターアンタゴニストは、ミフェプリストンである。

30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0012】

##### (定義)

用語「患者におけるインターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病の症状を改善する」とは、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病の症状が、インターフェロン- $\alpha$ で処置されているが、精神病の症状を未だ経験も示してもいい患者において生じることを予防すること(予防的処置)、精神病の症状を阻害すること(症状の発症を遅延または停止させること)、精神病の症状もしくは副作用の軽減を提供すること(待機処置を含む)、または精神病の症状を軽減すること(精神病の症状の後退を引き起こすこと)を意味する。症状の処置または改善は、客観的または主観的なパラメータに基づき得る；これらのパラメータとして、身体検査、神経精神学的検査および/または精神医学的評価の結果が挙げられる。

40

#### 【0013】

用語「精神病」または「精神病性の」とは、上記で広範に定義された通りの「精神病性の」要素を含む、DSM-IVにおいて規定される通りの、最も広い意味での、精神医学的な症状、状態または症候群をいう(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(1994)Task Force on DSM-IV, American Psychiatric Association('DSM-IV')の第4版; Kaplan編(1995)Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI, 第1巻, 第6版, 621-627頁, Williams & Wilkins, Baltimore, Marylandを参照のこと)。用語精神病は、全身的な医学的状態、疾患状態または他の状態(例えば、薬物乱用の副作用(物質誘発性障害、または薬物適用(例えば、インターフェロン

50

- ) の副作用として ) に関連した症状を言及し得る。精神病は、個人の精神的な能力、感情的応答ならびに現実認知能力、コミュニケーション能力、および毎日の生活の日常的な要求をうまく対処するために個人の能力を妨害しない程度まで他人と関わる能力の、全般的なゆがみまたは混乱を引き起こす、精神的な障害または状態として代表的に規定される。「インターフェロン - 治療に関連した精神病」とは、インターフェロン - 治療によって誘発され、かつ鬱病に関連していない、精神病をいう。従って、「インターフェロン - 治療に関連した精神病」とは、インターフェロン - 処置に関連した精神病性障害を包含するが、例えば、精神病性大鬱病においてのような、鬱病に関連した精神病性障害を包含しない。

## 【0014】

10

語句「そうでなければ、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストで処置する必要がない」とは、患者が、グルココルチコイドレセプターアンタゴニストで有効に処置可能な当該分野で公知の状態に全く罹患していないことを意味する。グルココルチコイドレセプターアンタゴニストで処置可能な当該分野で公知の状態としては、以下が挙げられる：精神病性大鬱病、痴呆、ストレス障害、糖尿病、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、HIV感染、皮膚炎、炎症、線維筋痛症、中枢神経系疾患、神経変性、神経損傷、骨盤痛、および種々の癌。

## 【0015】

20

用語「インターフェロン - 」または「インターフェロンアルファ（alpha）」または「インターフェロン（alpha）」とは、有意な抗ウイルス活性を有するインターフェロンの1クラスをいう。インターフェロン - 化合物は、当該分野で公知である（GoodmanおよびGilman, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 第9版を参照のこと）。代表的に、臨床的に用いられる組換えインターフェロンは、約17.5kDa～21.5kDaの非グリコシル化タンパク質である。例としては、インターフェロン - 2a およびインターフェロン - 2b が挙げられる。

## 【0016】

用語「コルチゾル」とは、ヒドロコルチゾンとも呼ばれる組成物のファミリーおよびそれらの任意の合成もしくは天然のアナログをいう。

## 【0017】

30

用語「グルココルチコイドレセプター」（「GR」）とは、コルチゾルおよび/またはコルチゾルアナログに特異的に結合する、コルチゾルレセプターとも呼ばれる細胞内レセプターのファミリーをいう。この用語は、GRのアイソフォーム、組換えGRおよび変異したGRを包含する。

## 【0018】

40

用語「ミフェプリストン」とは、GRに、代表的には高親和性で結合して、GRレセプターへの任意のコルチゾルまたはコルチゾルアナログの結合によって開始/媒介される生物学的影響を阻害する、RU486、もしくはRU38.486、または17-ヒドロキシ-11-（4-ジメチルアミノフェニル）-17-（1-プロピニル）-エストラ-4,9-ジエン-3-オン）、もしくは11-（4ジメチルアミノフェニル）-17-ヒドロキシ-17-（1-プロピニル）-エストラ-4,9-ジエン-3-オン）、またはそれらのアナログとも呼ばれる構成物のファミリーをいう。RU-486についての化学名は変化する；例えば、RU486は、以下のようにも称されている：11- [p-（ジメチルアミノ）フェニル] - 17- ヒドロキシ-17-（1-プロピニル）-エストラ-4,9-ジエン-3-オン；11-（4-ジメチルアミノフェニル）-17- ヒドロキシ-17-（プロピ-1-イニル）-エストラ-4,9-ジエン-3-オン；17- ヒドロキシ-11-（4-ジメチルアミノフェニル）-17-（プロピニル-1）-エストラ-4,9-ジエン-3-オン；17- ヒドロキシ-11-（4-ジメチルアミノフェニル-1）-17-（プロピニル-1）-E；（11,17）-11- [4-ジメチルアミノ]-フェニル] - 17- ヒド

50

ロキシ - 17 - (1 - プロピニル)エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン ; および 11 - [4 - (N , N -ジメチルアミノ)フェニル] - 17 - (プロプ - 1 - イニル) - D - 4 , 9 - エストラジエン - 17 - オール - 3 - オン。

#### 【0019】

用語「特異的グルココルチコイドレセプター・アンタゴニスト」または「抗グルココルチコイド」とは、グルココルチコイドレセプター (GR) アゴニスト (例えば、コルチゾル、または合成もしくは天然のコルチゾルアナログ) への GR の結合を部分的または完全に阻害する (拮抗する)、任意の構成物または化合物をいう。「特異的グルココルチコイドレセプター・アンタゴニスト」とはまた、アゴニストへの GR の結合に関連した任意の生物学的応答を阻害する、任意の構成物または化合物をいう。「特異的」により、本発明者らは、鉱質コルチコイドレセプター (MR) ではなく GR に、少なくとも 100 倍、頻繁には 1000 倍の速度で優先的に結合する薬物を意図する。10

#### 【0020】

「抗グルココルチコイド治療」とは、患者への抗グルココルチコイドの投与をいう。

#### 【0021】

語句「患者における精神病の症状を改善するために有効な量のグルココルチコイドレセプター・アンタゴニスト」とは、患者における精神病の症状の改善をもたらすために必要な抗グルココルチコイド量をいう。精神病の症状の改善は、患者の改善された精神的健康状態によって証明される。改善は、抗グルココルチコイドでの処置の前および後に、以下でより充分に記載される通り、精神病を評価および診断するための任意の方法によって測定され得る。20

#### 【0022】

グルココルチコイドブロッカーとの薬物 (例えば、インターフェロン - ) の「併用 (concomitant) 投与」とは、この薬物およびグルココルチコイドブロッカーの両方が、治療的に有効な量で到達し得る時間でのこの薬物およびグルココルチコイドブロッカーの投与をいう。このような併用投与は、グルココルチコイドブロッカーの投与に関して、この薬物の投与と同時 (すなわち、同じ時)、投与前または投与後を包含し得る。投与の正確なタイミングは、この薬物および選択した特定のグルココルチコイドブロッカーの相対的な作用開始および半減期に依存する。投与されるべき薬物およびグルココルチコイドブロッカーの知識を有する当業者は、その薬物 (例えば、インターフェロン - ) およびグルココルチコイドブロッカーの投与についての適切なタイミング、順序および投薬量については困難性がない。30

#### 【0023】

「薬学的に受容可能な賦形剤」とは、薬学的組成物を調製する際に有用であり、一般的に安全であり、無毒性であり、そして望ましい、賦形剤を意味し、獣医学的用途ならびにヒトの薬学的用途に受容可能である賦形剤を包含する。このような賦形剤は、固体、液体、半固体、またはエアゾール組成物の場合、気体であり得る。

#### 【0024】

「薬学的に受容可能な塩およびエステル」とは、薬学的处方物における使用に受容可能であって、所望の薬理学的特性を有する、塩およびエステルをいう。このような塩としては、化合物中に存在する酸性プロトンが、無機塩基または有機塩基と反応し得る場合に形成され得る塩が挙げられ得る。適切な無機塩としては、アルカリ金属 (例えば、ナトリウムおよびカリウム)、マグネシウム、カルシウム、ならびにアルミニウムを用いて形成される無機塩が挙げられる。適切な有機塩としては、有機塩基 (例えば、アミン塩基 (例えば、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、トロメタミン、N - メチルグルカミンなど)) を用いて形成される有機塩が挙げられる。このような塩としてはまた、無機酸 (例えば、塩酸および臭化水素酸) および有機酸 (例えば、酢酸、クエン酸、マレイイン酸、ならびにアルカンスルホン酸およびアレンスルホン酸 (例えば、メタンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸)) を用いて形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に受容可能なエステルとしては、化合物中に存在する、カルボキシ基、スルホニ

ルオキシ基、およびホスホノキシ基から形成されるエステル（例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルエステル）が挙げられる。2つの酸性基が存在する場合、薬学的に受容可能な塩またはエステルは、モノ酸 - モノ - 塩もしくはエステルまたはジ - 塩もしくはエステルであり得；そして同様に、2より多くの酸性基が存在する場合、このような基のうちのいくつかまたは全ては、塩化またはエステル化され得る。本発明において命名される化合物は、非塩化形態もしくは非エステル化形態で、または塩化形態および／もしくはエステル化形態で存在し得、そしてこのような化合物の命名は、元々の（非塩化および非エステル化）化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩およびエステルの両方を包含することが意図される。また、本発明において命名される特定の化合物は、1より多くの立体異性体形態で存在し得、そしてこのような化合物の命名は、全ての単一の立体異性体およびこのような立体異性体の全ての混合物（ラセミであろうとそうでなかろうと）を包含することが意図される。

10

#### 【0025】

「第2治療剤」とは、インターフェロン - 治療に関連した精神病に罹患した患者を処置するために用いられ得る任意の薬物をいう。例えば、この第2治療剤は、精神病を処置するために投与される薬物（例えば、抗精神病剤）であり得る。この第2治療剤はまた、インターフェロン - 治療に関連した他の副作用（例えば、鬱病）のうちの1つを処置するために投与される薬物であり得る。この第2治療剤はまた、インターフェロン - 治療を補償する最初の状態または疾患を処置するために投与される薬物であり得る。例えば、この第2治療剤は、リババリン（C型肝炎を処置するためにインターフェロン - 治療と組み合わせて代表的に投与される薬物）であり得る。この第2治療剤はまた、患者が罹患している第2の状態を処置するために用いられる薬物であり得る。

20

#### 【0026】

「治療的に有効な量」とは、精神病を処置するために患者に投与される場合に、その疾患について処置をもたらすに充分である量を意味する。患者における精神病の症状を改善するための、抗グルココルチコイドの治療的に有効な量の場合、この治療的に有効な量の抗グルココルチコイドは、患者における精神病の症状を改善するために必要な量である。この応答は、患者の改善された精神的健康状態によって測定され得る。

30

#### 【0027】

（発明の詳細な説明）

（緒言）

本発明は、インターフェロン - 治療に関連する副作用を低減するための方法を提供する。特に、本発明は、インターフェロン 治療に関連した精神病の症状を改善するための方法を提供する。本発明は、インターフェロン - 処置に関連した精神病に罹患した患者がグルココルチコイド調節機能不全を有し、そして抗グルココルチコイド治療を用いて成功裏に処置され得るという知見に部分的に基づく。

40

#### 【0028】

インターフェロンが精神病を含めた神経精神学的副作用を引き起こし得る複数の可能な機構が存在する。インターフェロン 治療に関連した精神医学的症候群の多様性、および全ての精神病性症候群が抗グルココルチコイド処置に従うわけではない（例えば、精神分裂病）という事実を考慮して、インターフェロン - 処置に関連した精神病が、グルココルチコイドレセプター・アンタゴニストの投与によって処置可能であることは驚くべきである。

#### 【0029】

コルチゾルは、細胞内グルココルチコイドレセプター（G R）へと結合することにより作用する。ヒトでは、グルココルチコイドレセプターは、2つの形態で存在する：777アミノ酸のリガンド結合性 G R - ；および最後の15アミノ酸のみが異なる G R - イソ型。これらの2つの型の G R は、それらの特異的リガンドに対して高い親和性を有し、そして同じ情報伝達経路を介して機能すると考えられる。

#### 【0030】

50

高コルチゾル血症 (hypercortisolism) によって引き起こされる病理または機能不全を包含する、コルチゾルの生物学的効果は、レセプター・アンタゴニストを用いて GR レベルで調節および制御され得る。いくつかの異なるクラスの薬剤は、GR - アゴニスト結合の生物学的効果を GR アンタゴニストとして作用し得る（すなわち、ブロックし得る）（天然のアゴニストはコルチゾルである）。これらのアンタゴニストとしては、GR に結合することにより、アゴニストが GR に有効に結合しそして / または GR を有効に活性化する活性をブロックする構成物が挙げられる。既知の GR アンタゴニストの 1 つのファミリーであるミフェプリストンおよび関連化合物は、ヒトにおいて有効でかつ強力な抗グルココルチコイド剤である (Bertagni, J. Clin. Endocrinol. Metab. 59 : 25, 1984)。ミフェプリストンは、GR に高親和性で結合し、 $10^{-9}$  M 未満の解離 K を有する (Cadepend, Ann. Rev. Med. 48 : 129, 1997)。従って、本発明の 1 つの実施形態では、ミフェプリストンおよび関連化合物は、インターフェロン - 处置に関連した精神病に罹患した患者を処置するために用いられる。

10

20

#### 【0031】

本発明の方法が、アゴニストに結合した GR の生物学的効果を阻害するための任意の手段の使用を包含するので、インターフェロン - 処置に関連した精神病を罹患した患者を処置するために用いられ得る例示的な化合物および組成物もまた記載される。本発明の方法を実施する際に使用するための、GR アゴニスト相互作用によって引き起こされる生物学的応答をブロックし得るさらなる化合物および組成物をさらに同定するために用いられ得る慣用的手順もまた記載される。本発明は、薬剤としてこれらの化合物および組成物の投与を提供するので、本発明の方法を実施するための GR アンタゴニスト薬物のレジメンおよび処方を決定するための慣用手段は、以下に記載される。

20

30

40

#### 【0032】

##### (1. インターフェロン治療を受けている患者における精神病の診断)

本発明は、アゴニストによって占められるグルココルチコイドレセプターによって引き起こされる生物学的応答を阻害し得る薬剤が、インターフェロン - 治療に関連した精神病を改善するために有効であるという知見に関する。

#### 【0033】

客観的試験を含め、多数の試験が、インターフェロン - 治療によって処置され得る疾患または状態を罹患した個体が、本発明の方法を用いた処置の候補であるか否かを決定するために用いられ得る。処置についての候補は、インターフェロン - 治療の過程の間のいくつかの点で、精神病の症状を示す個体である。代表的に、この患者は、精神病の前歴を有さない。個体が精神病の症状を示すか否かを決定するために用いられ得る試験としては、例えば、患者の認知能力における変化を測定する試験が挙げられる。

30

40

#### 【0034】

インターフェロン - 治療に関連した精神病は、症候群の形態の精神的な病として、または種々の疾患プロセスの要素として、発現し得る。これらの種々の形態の精神病を診断し、そして処置の成功を評価するための、種々の手段が存在する。これらの手段としては、種々の研究室的手順に加えて、古典的な心理学的評価が挙げられる。このような手段は、科学文献および特許文献に充分に記載されており、いくつかの例示的な例は以下に提供される。

#### 【0035】

##### (a. 精神病の評価および診断)

実施者は、本発明の方法を実施するための適応症としてインターフェロン - 治療に関連した精神病の存在を診断するために任意のセットの禁止されたかまたは経験的な基準を用い得るが、いくつかの例示的な診断ガイドラインならびに関連の症状および状態の例は以下に記載される。

#### 【0036】

精神病は、例えば、「DSM - III - R についての構造化臨床面接 (The Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third edition, revised)」(SCID) による評価と診断が行われる。

50

c t u r e d C l i n i c a l I n t e r v i e w f o r D S M - I I - R ) 」または「 S C I D 」と記載された半構造化臨床インタビューを用いる正式な精神医学的評価によって診断され得る。 S C I D は、 D S M - I I - R ( D S M の改訂第3版)において用いられる診断基準を熟知した臨床家および研究者によって投与されるように設計される。 S C I D は、2つの部分を有する。1つは、第I軸障害(臨床的障害および臨床的注目の焦点であり得る他の状態)および別のものは、第II軸の人格障害(人格障害および精神遅滞)である(臨床家を処置の計画および結果の予測に導く「多軸評価システム」の一般的記載については、 D S M - I V 、前出、25-31頁を参照のこと)。 S C I D 面接の開始時に、現在の病気の概要、主な病訴、および主な精神病理学の過去のエピソードが、特定の症状について患者の質問を尋ねる体系的な質問の前に得られる。面接スケジュール自体は、患者が患者自身の言葉で症状を記載する機会を有するような自由回答式である多くの質問を有する。

#### 【 0 0 3 7 】

面接の最後には、面接者はまた、機能の全体評価( G A F )尺度( D S M - I V の多軸評価システムにおける第5(「V」)軸)を完了する。第V軸は、個体の全体的機能レベルについての臨床家の判断を報告するためのものである。この情報は、処置を計画し、そしてその影響を測定し、ならびに結果を予測するために有用である。この G A F 尺度は、単一の尺度を用いて全体的用語において個体の臨床的経過を追跡する際に特に有用である( D S M - I V 、前出、30-31頁; Kaplan , 編( 1995 ) , 前出を参照のこと)。いくつかの設定では、社会的障害および職業的障害を評価すること、ならびに心理学的症状の重篤度とは独立したリハビリテーションにおける経過を追跡することは有用であり得る。この目的のために、例えば、提唱された社会的および職業的機能評価尺度( Social and Occupational Functioning Assessment Scale )( S O F A S ) D S M - I V 、前出、760頁、付録Bを用いる。さらなる評価スキーム( 例えば、関連機能の全体的評価( Global Assessment of Relational Functioning )( G A R F )尺度)( D S M - I V , 前出 , 758頁 , 付録B )または防御機能尺度( Defensive Functioning Scale )( D S M - I V , 前出 , 751頁 , 付録B ) )が用いられ得る。

#### 【 0 0 3 8 】

インターフェロン- 治療に関連した精神病についての処置の経過を評価するために、またはその診断もしくは予後を補助するために、「簡易精神医学的評価尺度( Brief Psychiatric Rating Scale ( B P R S ))」もまた、患者との半構造化面接の後に用いられ得る。この B P R S は、18次元評価尺度である。各次元は、行動および精神医学的症状のドメイン( 例えば、不安、敵意、情動、罪の意識および見当識 )を表す。これらは、「存在しない」から「極めて重篤」までの7点の「リカート尺度」について評価される。この B P R S は短く、容易に学習でき、そして全体的病理を反映する定量的スコアを提供する。この B P R S は、処置による患者の全体的利益の荒いバロメーターを提供する際に有用であり、従って、本発明の方法を用いた処置後の個体の状態における変化および改善を評価する際に有用である( Overall ( 1962 ) Psychological Rep. 10 : 799 ; Kaplan ( 1995 ) , 前出 )。

#### 【 0 0 3 9 】

客観的試験はまた、個体がインターフェロン- 治療に関連した精神病に罹患しているか否かを決定して、特定の処置スケジュールまたはレジメンの成功を評価するために、これらの主観的診断基準とともに用いられ得る。精神病または任意の精神医学的状態の診断、分類、または処置の評価は、当該分野で公知の任意の試験( 例えば、 Wallach ( 1980 ) J. Gerontology . 35 : 371 - 375 によって記載される試験、またはストループ色および文字試験( Stroop Color and Word Test ) )を用いて客観的に評価され得る。いわゆる「ワーラッハ試験( Wallach Test )」は、個体における認知変化を評価することにより、精神病の存在および程度を

測定し得る。この試験は、上記の通り、認知記憶を評価する。

【0040】

ストループ色および文字試験（「ストループ試験」）は、個体がインターフェロン・治療に関連した精神病に罹患しているか否かを客観的に決定するための、および処置の効力を測定するための、そして処置の効力を測定するための、別の手段である（Golden, 前出を参照のこと）。ストループ試験は、精神病を有する個体と、有さない個体とを区別し得る。手短に述べると、この試験は、色の命名が、文字が読める成人における色の名称の読みよりも常に遅いという観察から開発された。例えば、印刷された言葉「黄色」を読むには、言葉が印刷されている色（例えば、黄色のインクで印刷された「XXX」）を認識するためよりも、常により少ない時間を要する。さらに、色の言葉が一致しない着色インクで印刷されている場合（例えば、赤色のインクの言葉黄色）、正常個体では、正しい色（赤色）を口にするためには、色のみが示された場合（例えば、赤い矩形、または赤色の「XXX」）よりも50%長い時間を要する。色認識におけるこの遅延は、「色-言葉相互作用効果（the color-word interference effect）」と呼ばれ、これは、ストループ試験において測定される可変パラメータである時間である。この遅延が大きいほど、ストループ試験スコアは低い（Uttl (1997) J. Clin. Exp. Neuropsychol. 19: 405-420もまた参照のこと）。精神病を有する個体は、ストループ試験において、精神病を有さない個体よりも統計的に有意に低いスコアを有する。

10

20

30

40

【0041】

インターフェロン・治療に関連した精神医学的状態（例えば、インターフェロン・治療に関連した精神病）は、精神医学的状態を評価および診断するための、心理学または精神医学の分野において周知であって受け入れられている、多くの試験または基準のうちのいずれかを用いてさらに診断および評価され得る。

【0042】

精神病性障害を診断するための特徴（症状）および基準は、薬物処置（例えば、インターフェロン・治療）の副作用として明らかであろうとそうでなかろうと、DSM-IV, 前出にさらに記載される。実施者は、個体がインターフェロン・治療に関連した精神病に罹患しているか否かを評価するために任意の基準または手段を用いて本発明の方法を実施し得るが、このDSM-IVは、薬物処置の副作用として発現した精神病を含めた精神医学的障害のこのような診断、分類および処置について一般的に受け入れられた標準を示す。精神病は代表的に、個人の精神的な能力、感情的応答ならびに現実認知能力、コミュニケーション能力、および毎日の生活の日常的 requirement をうまく対処するために個人の能力を妨害しない程度まで他人と関わる能力の、全般的なゆがみまたは混乱を引き起こす、精神的な障害または状態として特徴付けられる。精神病を含む状態または病気では、妄想または幻覚が存在し得る。妄想または幻覚の内容は、多くの抑鬱性のテーマを有する。精神病性大鬱病では、例えば、罪の意識の妄想、罰を受ける妄想（例えば、個人的欠点または道徳上の罪による）、虚無妄想（例えば、世界または個人的破滅の虚無妄想）、身体妄想（例えば、癌を有する身体妄想）または貧困の妄想を含め、「気分調和性の」精神病性特徴が存在し得る。幻覚は、精神病性大鬱病において存在する場合、通常一過性であり、そして精巧にならず、欠点または罪について患者を非難する声を含み得る。より稀なことは、妄想または幻覚の内容は、抑鬱性のテーマに対して明らかな関係がない。この状況では、これらの「気分不調和性」精神病性の特徴としては、例えば、誇大妄想が挙げられる（米国特許第6,150,349号を参照のこと）。

50

【0043】

（2. 一般的実験室手順）

本発明の方法を実施する場合、パラメータ（例えば、血中コルチゾル、薬物代謝、脳の構造および機能など）のモニタリングを含め、多数の一般的実験室試験を用いて、緊張病を有する患者の診断、経過および予後を補助し得る。これらの手順は有用であり得る。なぜなら、全ての患者が、薬物を独自に代謝して反応するからである。さらに、このような

50

モニタリングは、重要であり得る。なぜなら、各 G R アンタゴニストは異なる薬物動態を有するからである。異なる患者および疾患状態は、異なる投薬量レジメンおよび処方を必要とし得る。投薬量レジメンおよび処方を決定するためのこのような手順および手段は、科学文献および特許文献に充分に記載されている。いくつかの例示的な例を以下に示す。

【 0 0 4 4 】

( a . 血中コルチゾルレベルの決定 )

種々のレベルの血中コルチゾルが緊張病に関連しているが、本発明はまた、明らかに正常なレベルの血中コルチゾルを有する患者について実施され得る。従って、血中コルチゾルをモニタリングし、そしてベースラインのコルチゾルレベルを決定することは、緊張病患者の診断、処置および予後を補助するための有用な実験室試験である。個体が正常コルチゾル血症であるか、低コルチゾル血症であるか、または高コルチゾル血症であるかを決定するために用いられ得る広範な種々の実験室試験が存在する。緊張病患者は代表的に、朝にしばしば 25 μg / d l 未満であって、夕方に頻繁に約 15 μg / d l 以下である正常レベルのコルチゾルを有するが、これらの値はしばしば、正常範囲の上限 ( h i g h e n d ) に入り、これは一般に、夕方に、5 ~ 15 μg / d l であると考えられる。

10

【 0 0 4 5 】

イムノアッセイ（例えば、ラジオイムノアッセイ）は一般的に用いられる。なぜなら、これらは、正確で、実施が容易であり、そして比較的安価であるからである。循環しているコルチゾルのレベルは副腎皮質の機能の指標であるので、種々の刺激試験および抑制試験（例えば、A C T H 刺激、A C T H 予備、またはデキサメタゾン抑制（例えば、G r e e n w a l d , A m . J . P s y c h i a t r y 1 4 3 : 4 4 2 - 4 4 6 , 1 9 8 6 を参照のこと））もまた、本発明の方法において付属的に用いられる診断情報、予後情報または他の情報を提供し得る。

20

【 0 0 4 6 】

キット形態で利用可能な 2 つのこのようなアッセイは、「D o u b l e A n t i b o d y C o r t i s o l K i t」( D i a g n o s t i c P r o d u c t s C o r p o r a t i o n , L o s A n g e l e s , C A ) ( A c t a P s y c h i a t r . S c a n d . 7 0 : 2 3 9 - 2 4 7 , 1 9 8 4 ) として入手可能なラジオイムノアッセイである。この試験は、<sup>1</sup><sup>2</sup><sup>5</sup> I 標識コルチゾルが、臨床的サンプル由来のコルチゾルと抗体部位について競合する競合ラジオイムノアッセイである。この試験では、抗体の特異性および有意なタンパク質の影響が全くないことに起因して、血清および血漿のサンプルは、事前抽出の必要性も事前希釈の必要性もない。このアッセイは、以下の実施例 2 にさらに詳細に記載される。

30

【 0 0 4 7 】

( b . 血中 / 尿中ミフェプリストンレベルの決定 )

患者の代謝、クリアランス速度、毒性レベルなどが、基礎となる原発性または続発性の疾患状態、薬物歴、年齢、全身の医学的状態などにおいてバリエーションを有して異なるので、血中および尿中の G R アンタゴニストレベルを測定することが必要であり得る。このようなモニタリングのために手段は、科学文献および特許文献に充分に記載されている。本発明の 1 つの実施形態では、緊張病を処置するためにミフェプリストンが処置されるので、血中および尿中のミフェプリストンレベルを決定するための例示的な例を以下の実施例に示す。

40

【 0 0 4 8 】

( c . 他の実験的手順 )

G R アンタゴニストの代謝産物生成、血漿濃度およびクリアランス速度（アンタゴニストおよび代謝産物の尿中濃度を包含する）をモニタリングおよび測定する実験室試験もまた、本発明の方法を実施する際に有用であり得る。例えば、ミフェプリストンは、2つの親水性 N - モノメチル化代謝産物および親水性 N - ジメチル化代謝産物を有する。（R U 4 8 6 に加えて）これらの代謝産物の血漿中濃度および尿中濃度は、例えば、K a w a i , P h a r m a c o l . a n d E x p e r i m e n t a l T h e r a p e u t i c s

50

241：401-406, 1987に記載される通り、薄層クロマトグラフィーを用いて決定され得る。

#### 【0049】

(3. インターフェロン治療を受けている患者を処置するためのグルココルチコイドレセプターアンタゴニスト)

本発明は、インターフェロン - 治療に関連した精神病を処置するための方法であって、GRへのコルチゾルまたはコルチゾルアナログの結合に関連した生物学的応答をプロツクし得る任意の組成物または化合物を利用する方法を提供する。本発明の方法において利用されるGR活性のアンタゴニストは、科学文献および特許文献において充分に記載されている。いくつかの例示的な例を以下に示す。

10

#### 【0050】

(A. GRアンタゴニストとしてのステロイド性抗グルココルチコイド)

ステロイド性グルココルチコイドアンタゴニストは、本発明の種々の実施形態において、患者におけるインターフェロン - 治療に関連した精神病を処置するために投与される。ステロイド性抗グルココルチコイドは、グルココルチコイドアゴニストの基本構造の改変（すなわち、変化した形態のステロイド骨格）によって入手され得る。コルチゾルの構造は、種々の方法で改変され得る。グルココルチコイドアンタゴニストを作製するためのコルチゾルステロイド骨格の最も一般的に公知の2つのクラスの構造改変としては、11 - ヒドロキシ基の改変および17 - 側鎖の改変（例えば、Le fe b v r e, J. S teroid Biochem. 33: 557 - 563, 1989を参照のこと）が挙げられる。

20

#### 【0051】

ステロイド性GRアンタゴニストの例としては、以下が挙げられる：米国特許第5,929,058号に記載される通りのアンドロゲン型ステロイド化合物、ならびに米国特許第4,296,206号；同第4,386,085号；同第4,447,424号；同第4,477,445号；同第4,519,946号；同第4,540,686号；同第4,547,493号；同第4,634,695号；同第4,634,696号；同第4,753,932号；同第4,774,236号；同第4,808,710号；同第4,814,327号；同第4,829,060号；同第4,861,763号；同第4,912,097号；同第4,921,638号；同第4,943,566号；同第4,954,490号；同第4,978,657号；同第5,006,518号；同第5,043,332号；同第5,064,822号；同第5,073,548号；同第5,089,488号；同第5,089,635号；同第5,093,507号；同第5,095,010号；同第5,095,129号；同第5,132,299号；同第5,166,146号；同第5,166,199号；同第5,173,405号；同第5,276,023号；同第5,380,839号；同第5,348,729号；同第5,426,102号；同第5,439,913号；同第5,616,458号、および同第5,696,127号に開示される化合物。このようなステロイド性GRアンタゴニストとしては、以下が挙げられる：コルテキソロン、デキサメタゾンオキサタノン（dexamethasone oxetanon）、19 - ノルデオキシコルチコステロン、19 - ノルプロゲステロン、コルチゾル - 21 - メシレート；デキサメタゾン - 21 - メシレート、11 - (4 - デミチルアミノエトキシフェニル) - 17 - プロピニル - 17 - ヒドロキシ - 4,9 - エストラジエン - 3 - オン (RU 009)、および17 - ヒドロキシ - 17 - 19 - (4 - メチルフェニル)アンドロスター - 4,9(11) - ジエン - 3 - オン (RU 044)。

30

#### 【0052】

(1. 11 - ヒドロキシ基の除去または置換)

11 - ヒドロキシ基の除去または置換を含む、改変されたステロイド性骨格を有するグルココルチコイドアゴニストが、本発明の1つの実施形態で投与される。このクラスとしては、天然の抗グルココルチコイド（コルテキソロン、プロゲステロンおよびテストス

40

50

テロン誘導体が挙げられる)および合成組成物(例えば、ミフェプリストン(L e f e b v r e l a , 同書)が挙げられる。本発明の好ましい実施形態としては、全ての11--アリールステロイド骨格誘導体が挙げられる。なぜなら、これらの化合物は、プロゲステロンレセプター(P R)結合活性がないからである(A g a r w a l F E B S 2 1 7 : 2 2 1 - 2 2 6 , 1 9 8 7 )。別の好ましい実施形態としては、有効な抗グルココルチコイド剤でありかつ抗プロゲステロン剤でもある、11-フェニル-アミノジメチルステロイド骨格誘導体(すなわち、ミフェプリストン)が挙げられる。これらの組成物は、可逆的に結合するステロイドレセプター-アンタゴニストとして作用する。例えば、11-

フェニル-アミノジメチルステロイドに結合する場合、このステロイドレセプターは、その天然のリガンド(例えば、G Rの場合、コルチゾル(C a d e p o n d , 1 9 9 7 , 10 前出))に結合できないコンホーメーションで維持される。

#### 【0053】

合成11-フェニル-アミノジメチルステロイドとしては、ミフェプリストン(R U 4 8 6または17--ヒドロキシ-11--(4-ジメチル-アミノフェニル)17--(1-プロピニル)エストラ-4, 9-ジエン-3-オン)としても公知)が挙げられる。ミフェプリストンは、プロゲステロンレセプターおよびグルココルチコイド(G R)レセプターの両方の強力なアンタゴニストであることが示されている。G Rアンタゴニスト効果を有することが示されている別の11-フェニル-アミノジメチルステロイドとしては、R U 0 0 9 (R U 3 9 . 0 0 9 )、11--(4-ジメチル-アミノエトキシフェニル)-17--(プロピニル-17--ヒドロキシ-4, 9-エストラジエン-3-オン)(B o c q u e l , J . S t e r o i d B i o c h e m . M o l e c . B i o l . 4 5 : 2 0 5 - 2 1 5 , 1 9 9 3 を参照のこと)が挙げられる。R U 4 8 6に関連する別のG Rアンタゴニストは、R U 0 4 4 (R U 4 3 . 0 4 4 )17--ヒドロキシ-17--19-(4-メチル-フェニル)-アンドロスター-4, 9(11)-ジエン-3-オン)(B o c q u e l , 1 9 9 3 , 前出)である。T e u t s c h , S t e r o i d s 3 8 : 6 5 1 - 6 6 5 , 1 9 8 1 ; 米国特許第4, 3 8 6 , 0 8 5 号および同第4, 9 1 2 , 0 9 7 号もまた参照のこと。

#### 【0054】

1つの実施形態では、不可逆的な抗グルココルチコイドであるグルココルチコイドステロイド基本構造を含む組成物を包含する。このような化合物としては、コルチゾルの-ケト-メタンスルホネート誘導体(コルチゾル-21-メシレート(4-ブレグネン-11-, 17-, 21-トリオール-3, 20-ジオン-21-メタン-スルホネート)およびデキサメタゾン-21-メシレート(16-メチル-9-フルオロ-1, 4-ブレグナジエン-11-, 17-, 21-トリオール-3, 20-ジオン-21-メタン-スルホネート)が挙げられる)が挙げられる。S i m o n s , J . S t e r o i d B i o c h e m . 2 4 : 2 5 - 3 2 1 9 8 6 ; M e r c i e r , J . S t e r o i d B i o c h e m . 2 5 : 1 1 - 2 0 , 1 9 8 6 ; 米国特許第4, 2 9 6 , 2 0 6 号を参照のこと。

#### 【0055】

(2. 17-側鎖基の改変)

17-側鎖の種々の構造改変によって得られ得るステロイド性抗グルココルチコイドもまた、本発明の方法において用いられる。このクラスは、合成抗グルココルチコイド(例えば、デキサメタゾン-オキセタノン(o x e t a n o n e )、デキサメタゾンの種々の17, 21-アセトニド誘導体および17--カルボキサミド誘導体(L e f e b v r e , 1 9 8 9 , 前出; R o u s s e a u , N a t u r e 2 7 9 : 1 5 8 - 1 6 0 , 1 9 7 9 ))を包含する。

#### 【0056】

(3. 他のステロイド骨格改変)

本発明の種々の実施形態において用いられるG Rアンタゴニストとしては、G R-アゴニスト相互作用から生じる生物学的応答に影響を与える、任意のステロイド骨格改変が挙

10

20

30

40

50

げられる。ステロイド骨格アンタゴニストは、コルチゾールの任意の天然バリエーションまたは合成バリエーション（例えば、C-19メチル基を失った副腎ステロイド（例えば、19-ノルデオキシコルチコステロンおよび19-ノルプロゲステロン（Wynne, Endocrinology 107: 1278-1280, 1980））であり得る。

#### 【0057】

一般に、11-側鎖置換基、および特にその置換基の大きさは、ステロイドの抗グルココルチコイド活性の程度を決定する際に重要な役割を果たし得る。ステロイド骨格のA環における置換もまた重要であり得る。17-ヒドロキシプロペニル側鎖は一般に、17-プロピニル側鎖含有化合物と比較して抗グルココルチコイド活性を低下させる。

#### 【0058】

当該分野で公知であって、かつ本発明の実施のために適切なさらなるグルココルチコイドレセプターアンタゴニストとしては、21-ヒドロキシ-6,19-オキシドプロゲステロン（Vicent, Mol. Pharm. 52: 749-753, 1997を参照のこと）、Org 31710（Mizutani, J Steroid Biochem Mol Biol 42(7): 695-704, 1992を参照のこと）、RU 43044、RU 40555（Kim, J Steroid Biochem Mol Biol. 67(3): 213-22, 1998を参照のこと）、RU 28362、およびZK 98299が挙げられる。

#### 【0059】

（B. アンタゴニストとしての非ステロイド性抗グルココルチコイド）

非ステロイド性グルココルチコイドアンタゴニストもまた、インターフェロン- 治療に関連した精神病を処置するために本発明の方法において用いられる。これらとしては、タンパク質の合成模倣物およびアナログ（部分的にペプチド性の分子実体、偽ペプチド性の分子実体および非ペプチド性の分子実体が挙げられる）が挙げられる。例えば、本発明において有用なオリゴマーペプチド模倣物としては、（- - - 不飽和）ペプチドスルホンアミド、N-置換グリシン誘導体、オリゴカーバメート、オリゴウレアペプチド模倣物、ヒドラジノペプチド、オリゴスルホンなど（例えば、Amour, Int. J. Pept. Protein Res. 43: 297-304, 1994; de Bont, Bioorganic & Medicinal Chem. 4: 667-672, 1996を参照のこと）が挙げられる。合成分子の大きなライプラリーの作製および同時スクリーニングは、コンビナトリアルケミストリーにおいて周知の技術を用いて実施され得る（例えば、van Breemen, Anal Chem 69: 2159-2164, 1997；およびLam, AntiCancer Drug Des 12: 145-167, 1997を参照のこと）。GRに特異的なペプチド模倣物の設計は、コンビナトリアルケミストリー（コンビナトリアルライプラリー）スクリーニングアプローチ（Murray, J. of Computer-Aided Molec. Design 9: 381-395, 1995; Bohm, J. of Computer-Aided Molec. Design 10: 265-272, 1996）とともにコンピュータプログラムを用いて設計され得る。このような「合理的薬物設計」は、ペプチド異性体および配座異性体（シクロ異性体（cycloisomer）、回転逆（retro-inverso）異性体、逆異性体などを包含する）の開発を補助し得る（Chorev, TibTech 13: 438-445, 1995において考察されている通り）。

#### 【0060】

非ステロイド性GRアンタゴニストの例としては、以下が挙げられる：ケトコナゾール、クロトリマゾール；N-（トリフェニルメチル）イミダゾール；N-（[2-フルオロ-9-フェニル]フルオレニル）イミダゾール；N-（[2-ピリジル]ジフェニルメチル）イミダゾール；N-（2-[4',4",4"]-トリクロロトリチル）オキシエチル）モルホリン；1-（2[4',4",4"]-トリクロロトリチル）オキシエチル）-4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジンジマレート；N-（[4',4",4"]-トリクロロトリチル）イミダゾール；9-（3-メルカプト-1,2,4-トリアゾリル）-9-

10

20

30

40

50

フェニル - 2 , 7 - ジフルオロフルオレノン ; 1 - ( 2 - クロロトリチル ) - 3 , 5 - ジメチルピラゾール ; 4 - ( モルホリノメチル ) - A - ( 2 - ピリジル ) ベンズヒドロール ; 5 - ( 5 - メトキシ - 2 - ( N - メチルカルバモイル ) - フェニル ) ジベンゾスベロール ; N - ( 2 - クロロトリチル ) - 1 - プロリノールアセテート ; 1 - ( 2 - クロロトリチル ) - 2 - メチルイミダゾール ; 1 - ( 2 - クロロトリチル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール ; 1 , S - ビス ( 4 , 4' , 4" - トリクロロトリチル ) - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール ; および N - ( ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - メチルフェニル ) ジフェニル ) メチルイミダゾール ( 米国特許第 6 , 051 , 573 号を参照のこと ) ; 米国特許第 5 , 696 , 127 号に開示される G R アンタゴニスト ; Bradleyleyら , J . Med . Chem . 45 , 2417 - 2424 ( 2002 ) に開示されるグルココルチコイドレセプターアンタゴニスト ( 例えば、 4a ( S ) - ベンジル - 2 ( R ) - クロロエチニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 10 , 10a ( R ) - オクタヒドロ - フェナントレン - 2 , 7 - ジオール ( 「 CP 394531 」 ) および 4a ( S ) - ベンジル - 2 ( R ) - プロピ - 1 - イニル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4a , 9 , 10 , 10a ( R ) ) - オクタヒドロ - フェナントレン - 2 , 7 - ジオール ( 「 CP 409069 」 ) および PCT 国際出願第 WO 00 / 66522 号に開示される関連化合物 ; Hoybergら , Int'l J. of Neuro - psychopharmacology , 5 : 補遺 1 , S 148 ( 2002 ) に開示される化合物 ( 11b , 17b ) - 11 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 17 - ヒドロキシ - 17 - ( 1 - プロピニル ) エストラ - 4 , 9 - ジエン - 3 - オン ( 「 ORG 34517 」 ) ; ステロイドレセプターについての高親和性で高選択性のアンタゴニストである、非ステロイド性化合物 ( 例えば、 6 - 置換 - 1 , 2 - ジヒドロ - N - 保護 - キノリン ) を記載する PCT 国際出願第 WO 96 / 19458 号に開示される化合物 ; PCT 国際出願第 WO 99 / 41256 号および同第 WO 02 / 02565 号に開示される、グルココルチコイドレセプターモジュレーターとして記載されるベンゾピラノ [ 3 , 4 - f ] キノロン ; PCT 国際出願第 WO 01 / 16128 号においてグルココルチコイドレセプターアンタゴニストとして開示されるジベンゾピラン ; PCT 国際出願第 WO 02 / 064550 号においてグルココルチコイドレセプターモジュレーターとして開示されるアミノベンゼン誘導体 ; いくつかの オピオイドリガンド ( 例えば、オピオイド化合物ジノルフィン - 1 , 13 - ジアミン、 U 50 , 488 ( trans - ( 1R , 2R ) - 3 , 4 - ジクロロ - N - メチル - N - [ 2 - ( 1 - ピロリジニル ) シクロヘキシリル ] ベンゼンアセトアミド ) 、ブレマゾシン ( bremazocine ) およびエチルケトシクラゾシン ( ethylketocyclazocine ) ; および Evans ら , Endocrinol. , 141 : 2294 - 2300 ( 2000 ) に開示される通りの非特異的オピオイドレセプターリガンドであるナロキソン ; PCT 国際出願第 WO 99 / 63976 号に開示される化合物 ( 3 , 5 - ジプロモ - 4 - [ 5 - イソブリピル - 4 - メトキシ - 2 - ( 3 - メチルベンゾイル - フェノキシ ] フェニル ) 酢酸 ( 「 KB 285 」 ) ならびに PCT 国際出願第 WO 01 / 47959 号、同第 02 / 43648 号および同第 02 / 44120 号に開示される関連化合物。

## 【 0061 】

( C . 特異的グルココルチコイドレセプターアンタゴニストの同定 )

本発明の方法において任意の特異的 G R アンタゴニストであり得るので、上記の化合物および組成物に加えて、さらなる有用な G R アンタゴニストが当業者によって決定され得る。種々のこのような慣用的な周知の方法が用いられ得、そしてこれらの方法は、科学文献および特許文献に記載される。これらとしては、さらなる G R アンタゴニストの同定のための、インビトロおよびインビボでのアッセイが挙げられる。いくつかの例示的な例を以下に記載する。

## 【 0062 】

本発明の G R アンタゴニストを同定するために用いられ得る 1 つのアッセイは、 Ganner , Meth. Enzymol. 15 : 633 , 1970 の方法に従って、チロシンアミノ - トランスフェラーゼ活性に対する推定 G R アンタゴニストの影響を測定する。

10

20

30

40

50

この分析は、ラット肝細胞癌細胞（RHC）の培養における肝臓酵素チロシンアミノ-トランスフェラーゼ（TAT）の活性の測定に基づく。TATは、チロシンの代謝における第1工程を触媒し、そして肝臓細胞および肝細胞癌細胞の両方においてグルココルチコイド（コルチゾル）によって誘導される。この活性は、細胞抽出物において容易に測定される。TATは、チロシンのアミノ基を、2-オキソグルタル酸へと変換する。P-ヒドロキシフェニルピルベートもまた形成される。これは、アルカリ性溶液中で、より安定なp-ヒドロキシベンズアルデヒドへと変換され得、そして331nmでの吸光度によって定量され得る。推定GRアンタゴニストもまた、コルチゾルとともに、肝臓全体へとインビボもしくはエキソビボで、または肝細胞癌細胞もしくは細胞抽出物へと投与される。化合物は、その投与が、誘導されるTAT活性の量をコントロール（すなわち、コルチゾルまたはGRアゴニストのみが添加される）と比較して減少させる場合、GRアンタゴニストと同定される（Shirwany, Biochem. Biophys. Acta 886: 162-168, 1986もまた参考のこと）。

10

20

## 【0063】

本発明の方法において利用される組成物を同定するために用いられ得る多くのアッセイのさらなる例示は、TATアッセイに加えて、インビボでのグルココルチコイド活性に基づくアッセイである。例えば、グルココルチコイドによって刺激される細胞内のDNAへの<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを推定GRアンタゴニストが阻害する能力を評価するアッセイが用いられ得る。あるいは、この推定GRアンタゴニストは、<sup>3</sup>H-デキサメタゾンと肝細胞癌組織培養GRへの結合について競合し得る（例えば、Choiら, Steroids 57: 313-318, 1992を参考のこと）。別の例として、<sup>3</sup>H-デキサメタゾン-GR複合体の核結合を推定GRアンタゴニストがブロックする能力が用いられ得る（Alexandrovaら, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 41: 723-725, 1992）。推定GRアンタゴニストをさらに同定するためには、レセプター結合反応速度によって、グルココルチコイドアゴニストとグルココルチコイドアンタゴニストとの間を識別し得る反応速度アッセイもまた用いられ得る（Jones, Biochem J. 204: 721-729, 1982に記載される通り）。

20

## 【0064】

別の例示的な例では、Daune, Molec. Pharm. 13: 948-955, 1977；および米国特許第4,386,085号によって記載されるアッセイは、抗グルココルチコイド活性を同定するために用いられ得る。手短に述べると、腎除去(surrenalecomized)マウスの胸腺細胞を、種々の濃度の試験化合物（推定GRアンタゴニスト）とともにデキサメタゾンを含む栄養培地中でインキュベートする。<sup>3</sup>H-ウリジンを、この細胞培養物に添加し、これをさらにインキュベートし、そしてポリヌクレオチドへの放射標識の取り込み程度を測定する。グルココルチコイドアゴニストは、取り込まれる<sup>3</sup>H-ウリジンの量を減少させる。従って、GRアンタゴニストは、この効果と対向する。

30

## 【0065】

本発明の方法において利用され得るさらなる化合物ならびにこのような化合物を同定および作製する方法については、以下を参考のこと：米国特許第4,296,206号（上記を参考のこと）；同第4,386,085号（上記を参考のこと）；同第4,447,424号；同第4,477,445号；同第4,519,946号；同第4,540,686号；同第4,547,493号；同第4,634,695号；同第4,634,696号；同第4,753,932号；同第4,774,236号；同第4,808,710号；同第4,814,327号；同第4,829,060号；同第4,861,763号；同第4,912,097号；同第4,921,638号；同第4,943,566号；同第4,954,490号；同第4,978,657号；同第5,006,518号；同第5,043,332号；同第5,064,822号；同第5,073,548号；同第5,089,488号；同第5,089,635号；同第5,093,507号；同第5,095,010号；同第5,095,129号；同第5,132,299号；同第5,

40

50

166, 146号；同第5, 166, 199号；同第5, 173, 405号；同第5, 276, 023号；同第5, 380, 839号；同第5, 348, 729号；同第5, 426, 102号；同第5, 439, 913号；および同第5, 616, 458号；ならびにWO 96/19458（これらは、ステロイドレセプターについて高親和性で高選択的モジュレーター（アンタゴニスト）である非ステロイド性化合物（例えば、6-置換-1, 2-ジヒドロN-1保護キノリン）を記載する）。

#### 【0066】

MRと比較しての、GRについてのアンタゴニストの特異性は、当業者に公知の種々のアッセイを用いて測定され得る。例えば、特異的アンタゴニストは、MRと比較して、このアンタゴニストがGRに結合する能力を測定することによって同定され得る（例えば、米国特許第5, 606, 021号；同第5, 696, 127号；同第5, 215, 916号；同第5, 071, 773号を参照のこと）。このような分析は、直接的結合アッセイを用いて、または既知のアンタゴニストの存在下での精製したGRもしくはMRに対する競合結合を評価することのいずれかにより、実施され得る。例示的アッセイでは、グルココルチコイド（glucocorticoid）レセプターまたは鉱質コルチコイドレセプターを高レベルで安定に発現する細胞（例えば、米国特許第5, 606, 021号を参照のこと）は、精製されたレセプターの供給源として用いられる。次いで、このレセプターについてのアンタゴニストの親和性は、直接的に測定される。次いで、MRと比較してGRについての少なくとも100倍（しばしば1000倍）高い親和性を示すアンタゴニストは、本発明の方法における使用について選択される。

10

20

30

40

#### 【0067】

GR特異的アンタゴニストはまた、GR媒介活性を阻害するが、MR媒介性活性を阻害しない能力を有する化合物として規定され得る。このようなGR特異的アンタゴニストを同定する1つの方法は、トランスフェクションアッセイを用いて、アンタゴニストがレポーター構築物の活性化を予防する能力を評価することである（例えば、Booqueら, J. Steroid Biochem Molec Biol. 45: 205-215, 1993、米国特許第5, 606, 021号、同第5, 929, 058号を参照のこと）。例示的なトランスフェクションアッセイでは、このレセプターをコードする発現プラスミドおよびレセプター特異的調節エレメントに連結したレポーター遺伝子を含むレポータープラスミドは、適切なレセプターネガティブ宿主細胞中に共トランスフェクトされる。次いで、トランスフェクトされた宿主細胞は、レポータープラスミドのホルモン応答性プロモーター／エンハンサー要素を活性化し得るホルモン（例えば、コルチゾルまたはそのアナログ）の存在下および非存在下で培養される。次に、トランスフェクトされて培養された宿主細胞は、レポーター遺伝子配列の生成物の誘導（すなわち、存在）についてモニタリングされる。最終的に、（発現プラスミドにおいてレセプターDNA配列によってコードされ、そしてトランスフェクトおよび培養された細胞中で生成される）このホルモンレセプタータンパク質の発現および／またはステロイド結合能力は、アンタゴニストの存在下および非存在下においてレポーター遺伝子の活性を決定することにより測定される。化合物のアンタゴニスト活性は、GRレセプターおよびMRレセプターの既知のアンタゴニストと比較して決定され得る（例えば、米国特許第5, 696, 127号を参照のこと）。次いで、効力は、参照アンタゴニスト化合物と比較して、各化合物について観察される最大応答のパーセントとして報告される。GR特異的アンタゴニストは、MRと比較して、GRに対して、少なくとも100倍、しばしば1000倍またはより高い活性を示すと考えられる。

30

40

#### 【0068】

（4. グルココルチコイドレセプターアンタゴニストを用いたインターフェロン治療を受けている患者の処置）

抗グルココルチコイド（例えば、ミフェブリストン）は、本発明の方法において用いられるべき薬剤として処方される。GRへのコルチゾルまたはコルチゾルアナログの結合に関連した生物学的応答をブロックし得る、任意の組成物または化合物は、本発明において

50

薬剤として用いられ得る。本発明の方法を実施するための G R アンタゴニスト薬物レジメンおよび処方を決定するための慣用手段は、特許文献および科学文献に充分に記載されており、そしていくつかの例示的な例を以下に示す。

#### 【 0 0 6 9 】

( A . 薬学的組成物としてのグルココルチコイドレセプターアンタゴニスト )

本発明の方法において用いられる G R アンタゴニストは、当該分野で公知の任意の手段によって、例えば、非経口的に、局所的に、経口的に、または（例えば、エアゾールまたは経皮的に）局部的（local）投与により、投与され得る。本発明の方法は、予防的および／または治療的処置を提供する。薬学的処方物としての G R アンタゴニストは、状態または疾患および精神病の程度、各患者の一般的医学状態、得られる好ましい投与方法などに依存して、種々の単位投薬量形態で投与され得る。処方および投与についての技術の詳細は、科学文献および特許文献に充分に記載されている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA (「Remington's」) の最新版を参照のこと。本発明の方法の実施に適切な治療的に有効な量のグルココルチコイドプロッカーは、1キログラムあたり約 0.5 ~ 約 25 ミリグラム (mg / kg) の範囲であり得る。当業者は、過度の実験を伴わずに、技量およびこの開示を参照することにより、本発明の実施についての、治療的に有効な量の特定のグルココルチコイドプロッカー化合物を決定し得る。

#### 【 0 0 7 0 】

一般に、グルココルチコイドプロッカー化合物は、治療薬物を投与するための当該分野で公知の任意の方法により、薬学的組成物として投与され得る。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、半固体、散剤、徐放処方物、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤、または任意の適切な組成物の形態を探り得る；そして本発明のうちの少なくとも 1 個の化合物を、少なくとも 1 個の薬学的に受容可能な賦形剤と組み合わせて含み得る。適切な賦形剤は、当業者に周知であり、これらおよび組成物の処方方法は、Alfonso AR : Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985 のような標準的な参考文献に見出され得る。適切な液体キャリア（特に、注射可能溶液用）としては、水、生理食塩水溶液、デキストロース水溶液およびグリコールが挙げられる。

#### 【 0 0 7 1 】

本発明の水性懸濁物は、水性懸濁物の製造に適切な賦形剤と混合して、G R アンタゴニストを含む。このような賦形剤としては、以下が挙げられる：懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアゴム、ならびに分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘブタデカエチレンオキシセタール）、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート）またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物に由来する部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）。水性懸濁物はまた、1 以上の保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチルまたは p - ヒドロキシ安息香酸 n - プロピル）、1 以上の着色剤、1 以上の香味矯臭剤および 1 以上の甘味剤（例えば、スクロース、アスパルテームまたはサッカリン）を含み得る。処方物は、容量オスモル濃度に関して調整され得る。

#### 【 0 0 7 2 】

油性懸濁物は、G R アンタゴニストを植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油）もしくは鉱油（例えば、流動パラフィン）またはそれらの混合物中に懸濁

10

20

30

40

50

することにより処方され得る。油性懸濁物は、増粘剤（例えば、蜜蝋、固体パラフィンまたはセチルアルコール）を含み得る。甘味剤（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）は、口当たりの良い経口調製物を提供するために添加され得る。これらの処方物は、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）の添加により保存され得る。注射可能な油性ビヒクルの一例としては、Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93 - 102, 1997 を参照のこと。本発明の薬学的処方物はまた、水中油型乳剤の形態であり得る。この油相は、上記の植物油もしくは鉱油またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム（例えば、アラビアゴムおよびトラガカントゴム）、天然に存在するホスファチド（例えば、大豆レシチン、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル（例えば、ソルビタンモノオレート）、ならびにこれらのエステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）が挙げられる。この乳剤はまた、シロップ剤およびエリキシル剤の処方物においてと同様に、甘味剤および矯味矯臭剤を含み得る。このような処方物はまた、粘滑剤、保存剤または着色剤を含み得る。

10

20

30

40

50

## 【0073】

グルココルチコイドプロッカー薬学的処方物は、薬剤の製造について当該分野で公知の任意の方法に従って調製され得る。このような薬物は、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および保存剤を含み得る。任意のグルココルチコイドプロッcker処方物は、製造に適切である、無毒性の薬学的に受容可能な賦形剤と混合され得る。

## 【0074】

代表的に、本発明の実施における使用のために適切なグルココルチコイドプロッcker化合物は、経口投与される。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物のタイプ、単位投薬量のサイズ、賦形剤の種類、および当業者に周知の他の要因に依存して、広範に変化し得る。一般に、最終組成物は、0.000001重量パーセント(%w) ~ 10%w（好みくは0.00001%w ~ 1%w）のグルココルチコイドプロッcker化合物を含み得、残りは、賦形剤である。例えば、このGRアンタゴニストミフェプリストンは、錠剤形態で経口的に与えられ、投薬量は、約0.5mg/kgと約25mg/kgとの間の範囲、より好みくは約0.75mg/kgと約15mg/kgとの間の範囲、最も好みくは約10mg/kgにある。

## 【0075】

経口投用の薬学的処方物は、当該分野で周知の薬学的に受容可能なキャリアを用いて、経口投与に適切な投薬量で処方され得る。このようなキャリアは、この薬学的処方物が、患者による摂取に適切な、錠剤、丸剤、散剤、糖衣丸、カプセル剤、液剤、菓子錠剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとしての単位投薬量形態中に処方されることを可能にする。経口用薬学的調製物は、グルココルチコイドプロッcker化合物と固体賦形剤との組み合わせを通して（所望の場合、適切なさらなる化合物を添加した後に、必要により、得られる混合物を粉碎し、そして顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣丸コアを得ることにより）入手され得る。適切な固体賦形剤は、炭水化物またはタンパク質のフィラーであり、そして糖（ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールが挙げられる）；トウモロコシ、コムギ、イネ、ジャガイモまたは他の植物由来のデンブン；セルロース（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロースまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム）；ならびにゴム（アラビアゴムおよびトラガカントゴムが挙げられる）；ならびにタンパク質（例えば、ゼラチンおよびコラーゲン）が挙げられるがこれらに限定されない。所望の場合、崩壊剤または可溶化剤（例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸またはそれらの塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））が添加され得る。

## 【0076】

本発明のGRアンタゴニストはまた、薬物の直腸投与のために坐剤の形態で投与され得る。これらの処方物は、薬物を、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であってそれゆえ直腸においては融解して薬物を放出する適切な非刺激性の賦形剤と混合することに

より調製され得る。このような物質は、カカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0077】

本発明のGRアンタゴニストはまた、坐剤、ガス注入、粉末およびエアゾール処方物を含め、鼻腔内経路、眼内経路、腔内経路および直腸内経路によって投与され得る（ステロイド吸入剤の例については、Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107-111, 1995を参照のこと）。

【0078】

本発明のGRアンタゴニストは、経皮的に、局所経路により、塗布具スティック、液剤、懸濁剤、乳濁剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏、ペースト剤、ゼリー剤、塗布剤、散剤およびエアゾール剤として処方されて、送達され得る。  
10

【0079】

本発明のGRアンタゴニストはまた、身体内での徐放用ミクロスフェアとして送達され得る。例えば、ミクロスフェアは、皮下にゆっくりと放出する、薬物（例えば、ミフェブリストン）含有ミクロスフェアの皮内注射（Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995を参照のこと）を介して；生分解性でかつ注射可能なゲル処方物として（例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995を参照のこと）；または経口投与用ミクロスフェアとして（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997を参照のこと）、投与され得る。経皮経路および皮内経路は両方とも、何週間または何ヶ月も20の間、定常的な送達を提供する。

【0080】

本発明のGRアンタゴニスト薬学的処方物は、塩として提供され得、そして以下を含むがこれらに限定されない多くの酸を用いて形成され得る：塩酸、スルホン酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸など。塩は、遊離塩基形態に対応する、水性溶媒または他のプロトン溶媒に、より可能性である傾向がある。他の場合には、好ましい調製物は、使用前に緩衝液と合わされる、4.5~5.5のpH範囲の、1mM~50mMヒスチジン、0.1%~2%スクロース、2%~7%マンニトール中の凍結乾燥粉末であり得る。  
30

【0081】

別の実施形態では、本発明のGRアンタゴニスト処方物は、非経口投与（例えば、静脈内（IV）投与）に有用である。投与用処方物は、通常、薬学的に受容可能なキャリア中に溶解したGRアンタゴニスト（例えば、ミフェブリストン）の溶液を含む。用いられ得る受容可能なビヒクリルおよび溶媒の中には、水およびリソゲル溶液、等張塩化ナトリウムがある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として便利に用いられ得る。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意の無刺激の不揮発性油が用いられ得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射可能物の調製において同様に用いられ得る。これらの溶液は、無菌であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの処方物は、従来の周知の滅菌技術によって滅菌され得る。これらの処方物は、生理学的状態に近づけるために必要とされる、薬学的に受容可能な補助物質（例えば、pH調整剤および緩衝化剤、毒性調整剤（例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなど））を含み得る。これらの処方物中のGRアンタゴニストの濃度は、広範に変動し得、そして選択された特定の投与形態および患者の要求に従って、主に流体の体積、粘度、体重などに基づいて選択される。IV投与については、この処方物は、無菌の注射可能調製物（例えば、無菌の注射可能な水性懸濁物または油性懸濁物）であり得る。この懸濁物は、適切な分散剤または潤滑剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術に従って処方され得る。無菌の注射可能調製物はまた、無毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能溶液または注射可能懸濁物（例えば、1,3-ブタンジオールの溶液）であり得る。  
40

【0082】

別の実施形態では、本発明のGRアンタゴニスト処方物は、細胞膜と融合するかまたは  
50

エンドサイトーシスを受けるリポソームの使用により、すなわち、エンドサイトーシスをもたらす細胞の表面膜タンパク質レセプターに結合する、リガンドに結合するリガンドを用いるかまたはオリゴヌクレオチドに直接的に結合することにより、送達され得る。(特に、リポソーム表面が標的細胞に特異的な、さもなければ特定に器官に優先的に指向される、リガンドを保有する場合)リポソームを用いることにより、G Rアンタゴニストの送達をインビボにおいて標的細胞に焦点を当て得る(例えば、A l - M u h a m m e d , J . M i c r o e n c a p s u l . 1 3 : 2 9 3 - 3 0 6 , 1 9 9 6 ; C h o n n , C u r r . O p i n . B i o t e c h n o l . 6 : 6 9 8 - 7 0 8 , 1 9 9 5 ; O s t r o , A m . J . H o s p . P h a r m . 4 6 : 1 5 7 6 - 1 5 8 7 , 1 9 8 9 を参照のこと)。

## 【0083】

本発明の薬学的組成物は、グルココルチコイドブロッカー化合物に加えて、必要に応じて、インターフェロン- $\alpha$ を含み得る。この薬学的組成物はまた、必要に応じて、グルココルチコイドブロッカー化合物およびインターフェロン- $\alpha$ に加えて、少なくとも1つの他の治療剤(例えば、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した副作用の処置またはインターフェロン- $\alpha$ 治療を保証する患者における疾患の処置に有用な治療剤)を含み得る。例えば、薬学的組成物は、患者におけるC型肝炎の処置のためのミフェプリストン、インターフェロン- $\alpha$ 、およびリババリンを含み得る。

## 【0084】

(B. グルココルチコイドレセプターアンタゴニストについての投与レジメンの決定)

本発明の方法は、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病を改善する(すなわち、インターフェロン- $\alpha$ アルファ治療および/またはその合併症に関連した精神病を予防するか、その発症を遅延させるか、その頻度を低下させるか、その重篤度を低下させるか、または治療する)。これを達成するために適切なG Rアンタゴニストの量は、「治療的に有効な用量」と定義される。この用途に有効な投薬スケジュールおよび投薬量(すなわち、「投与レジメン」)は、この疾患または状態の病期、この疾患または状態の重篤度、患者の健康の全般的な状態、患者の精神状態、年齢などを含め、種々の要因に依存する。患者についての投薬量を計算する際に、投与形態もまた考慮される。

## 【0085】

投薬量レジメンはまた、当該分野で周知の薬物動態パラメータ(すなわち、G Rアンタゴニストの吸収速度、バイオアベイラビリティー、代謝、クリアランスなど)を考慮に入れる(例えば、H i d a l g o - A r a g o n e s ( 1 9 9 6 ) J . S t e r o i d B i o c h e m . M o l . B i o l . 5 8 : 6 1 1 - 6 1 7 ; G r o n i n g ( 1 9 9 6 ) P h a r m a z i e 5 1 : 3 3 7 - 3 4 1 ; F o t h e r b y ( 1 9 9 6 ) C o n t r a c e p t i o n 5 4 : 5 9 - 6 9 ; J o h n s o n ( 1 9 9 5 ) J . P h a r m . S c i . 8 4 : 1 1 4 4 - 1 1 4 6 ; R o h a t a g i ( 1 9 9 5 ) P h a r m a z i e 5 0 : 6 1 0 - 6 1 3 ; B r o p h y ( 1 9 8 3 ) E u r . J . C l i n . P h a r m a c o l . 2 4 : 1 0 3 - 1 0 8 ; 最新の R e m i n g t o n ' s , 前出を参照のこと)。例えば、1つの研究では、0.5%未満の日用量のミフェプリストンが、尿中に排出された;この薬物は、循環するアルブミンに広範囲に結合した(K a w a i ( 1 9 8 9 ) 前出を参考のこと)。技術水準によれば、臨床家が、各個体患者についての投薬量レジメン、G Rアンタゴニスト、および処置される疾患または状態を決定することは可能である。例示の例において、ミフェプリストンについて以下に提供するガイドラインは、本発明の方法を実施する場合に、投与される任意のG Rアンタゴニストの投薬量レジメント(re g i m e n t)(すなわち、投与スケジュールおよび投薬量レベル)を決定するための指針として用いられ得える。

## 【0086】

G Rアンタゴニスト処方物の単回投与または複数回投与は、患者によって必要とされて耐えられる投薬量および頻度に依存して投与され得る。この処方物は、精神病を有効に処置するために充分な量の活性薬剤(すなわち、ミフェプリストン)を提供すべきである。例えば、ミフェプリストンの経口投与についての代表的な好ましい薬学的処方物は、1日

10

20

30

40

50

あたり1人の患者の体重1kgあたり約5mg～15mg、より好ましくは1日あたり1人の患者の体重1kgあたり約8～mg～約12mg、最も好ましくは1日あたり1人の患者の体重1kgあたり10mgであるが、1日あたり1人の患者の体重1kgあたり約0.5mg～約25mgの投薬量もまた、本発明の実施において用いられ得る。経口投与、血流中への投与、体腔への投与または器官の管腔への投与とは対照的に、特に、薬物が、解剖学的に隔離された部位（例えば、脳脊髄液（CSF）腔）に投与される場合、より少ない投薬量が用いられ得る。実質的により多い投薬量が、局所投与において用いられ得る。非経口的に投与可能なGRアンタゴニスト処方物を調製するための実際の方法は、当業者に公知または明らかであり、Remington's, 前出のような刊行物中に、より詳細に記載される。Nieman, 「Receptor Mediated Anti-steroid Action」, Agarwalaら編, De Gruyter, New York (1987) を参照のこと。

10

## 【0087】

本発明のGRアンタゴニストを含む薬剤が受容可能なキャリア中に処方された後、これは、適切な容器中に配置され得、そしてインターフェロン- $\alpha$ を用いた処置についてラベルがつけられ得る。GRアンタゴニストの投与に関して、このようなラベル付けとしては、例えば、投与の量、頻度および方法に関する指示が挙げられる。

## 【0088】

(C. 抗グルココルチコイドとインターフェロン- $\alpha$ および/または他の治療剤との同期投与)

20

本発明の抗グルココルチコイドは、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病を罹患している患者を処置するために用いられる。代表的に、抗グルココルチコイドは、インターフェロン- $\alpha$ 治療と組み合わせて投与される。インターフェロン- $\alpha$ を、インターフェロン- $\alpha$ によって処置可能な疾患を罹患している患者に投与する方法は周知であり、GoodmanおよびGilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版、ならびにHarrison, Principles of Internal Medicine, 第14版に見出され得、従って、詳細には記載しない。インターフェロン- $\alpha$ 治療の影響を受ける疾患もまた当業者に周知である。これらとしては、癌、慢性肝炎、急性肝炎、慢性骨髄性白血病、HTLV(ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス)、狼瘡様反応、黒色腫、腎臓癌、HIV、AIDSおよび他のウイルス感染が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、本発明のいくつかの実施形態では、この患者は、患者におけるC型肝炎を処置するために投与されたインターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病を罹患している。技術水準によれば、臨床家が、各個々の患者についてのインターフェロン- $\alpha$ 投薬量レジメンおよび処置される疾患または状態を決定して、適切な投薬量を決定することが可能である。例えば、C型肝炎に罹患している患者についてのインターフェロン- $\alpha$ を用いた抗ウイルス治療は、約6ヶ月～約12ヶ月にわたって週に3回皮下投与される300万単位の投薬量が推奨される(National Institutes of Health Consensus Development Conference panel (1997) Management of Hepatitis C. Hepatology 26 (3補遺1) : 2S-10S)。

30

## 【0089】

抗グルココルチコイドがインターフェロン- $\alpha$ 治療と併用して投与される場合、インターフェロン- $\alpha$ 治療に関連した精神病の症状は、この患者において低下する。この抗グルココルチコイドは、抗グルココルチコイドおよびインターフェロン- $\alpha$ の両方が患者において治療的に有効な量に達するような場合に投与される。好ましい実施形態では、インターフェロン- $\alpha$ および抗グルココルチコイド（例えば、ミフェプリストン）は、同時に（例えば、インターフェロン- $\alpha$ 処置の過程を通して同時に）投与される。他の実施形態では、この抗グルココルチコイドは、インターフェロン- $\alpha$ 治療のサブセットとしてのみ（例えば、患者が精神病の症状を示した時間のみ）投与され得る。当業者は、本発明の

40

50

方法を用いて、例えば、上記のB P R S 試験を施すことにより、インターフェロン - 治療の過程を通して抗グルココルチコイド治療が必要か否かを決定し得る。用いられる投薬量スケジュールおよび量は、患者における精神病の重篤度、患者の健康の全般的状態、患者の身体状態、年齢などを含めた種々の要因に依存する。

#### 【 0 0 9 0 】

本発明のいくつかの実施形態では、この抗グルココルチコイドは、インターフェロン - および第2治療剤と同期に投与される。当業者は、第2または第3または第4の治療剤によってこの患者の状態がさらに改善され得るか否かを決定する。好ましい実施形態では、この第2治療剤は、リバビリンであり、C型肝炎を処置するためにインターフェロン - と組み合わせて投与される。この第2治療剤はまた、インターフェロン - 治療に関連した種々の副作用（例えば、精神病、鬱病、認知障害および自殺傾向）を処置するために有用な薬物であり得る。この第2治療剤はまた、この患者のインターフェロン - 治療を保証する疾患もしくは状態、または関連しているかもしくは関連していない疾患もしくは状態のいずれかを処置するために用いられる薬物であり得る。任意の数の治療剤が、本発明の方法において、抗グルココルチコイドとともに投与され得る。

#### 【 0 0 9 1 】

##### （ 5 . グルココルチコイドブロッカーキット ）

グルココルチコイドブロッカーを含む薬剤が適切なキャリア中に処方された後、これは、適切な容器中に配置されて、示された疾患の処置（例えば、インターフェロン - 治療に関連した精神病）に関してラベルがつけられ得る。いくつかの実施形態では、この容器は、インターフェロン - および抗グルココルチコイドブロッカーの両方を備え得、そしてインターフェロン - 治療によって処置され得る任意の疾患（例えば、C型肝炎）の処置についてラベルがつけられ得る。さらに、インターフェロン - 治療によって処置され得る疾患を罹患した患者の処置において有用な少なくとも1個の他の治療剤を含む第3の薬剤もまたこの容器中に配置され、そして示された疾患の処置についてラベルが付けられる。あるいは、グルココルチコイドブロッカーおよびインターフェロン - を含む単一の薬剤が、適切な容器中に配置され得、そして示された疾患の処置についてラベルが付けられ得る。グルココルチコイドブロッカーを含む薬剤の投与、ならびに単一の薬剤中にグルココルチコイドブロッカーおよびインターフェロン - を含む薬剤の投与について、このようなラベル付けは、例えば、量、頻度および投与方法に関する指示書を包含する。同様に、容器中に提供された複数の薬剤の投与については、このようなラベル付けは、例えば、各薬剤の量、頻度および投与方法に関する指示を包含する。

#### 【 0 0 9 2 】

1つの実施形態では、本発明は、C型肝炎の処置のためのキットを提供し、このキットは、グルココルチコイドブロッカー、ならびにグルココルチコイドブロッカーの投与に関する、適応症、投薬量、およびスケジュールを教示する指示書を備える。ミフェプリストンがこのキット中に提供されたグルココルチコイドブロッカーである場合、この指示書は、このグルココルチコイドブロッカーが1日当たり体重1kgあたり約8mg～12mgの1日量で用いられ得、そしてこのグルココルチコイドブロッカーの投与は、約4日間にわたって続けられることを示す。別の実施形態では、本発明は、C型肝炎の処置のためのキットを提供し、このキットは、グルココルチコイドブロッカーおよびインターフェロン - の投与に関する、適応症、投薬量、およびスケジュールを教示する指示書とともに、グルココルチコイドブロッカーおよびインターフェロン - を備える。

#### 【 0 0 9 3 】

本明細書中に記載される実施例および実施形態が、例示の目的のみであり、これらを考慮した種々の改変または変更が当業者に示唆され、そして本願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが理解される。

#### 【 0 0 9 4 】

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、あたかも各個々の刊行物または特許出願が、参考として援用されると具体的かつ個々に示されたかのように、本明細書

10

20

30

40

50

中に参考として援用される。

【実施例】

【0095】

(実施例1：インターフェロン- 治療に関連した精神病の、ミフェプリストンを用いた処置)

インターフェロン- 治療を受けており、精神病の症状を示す患者を、上記の通りのDSM-IVによって示される基準を含めた主観的基準および客観的基準を用いて精神病と診断する。

【0096】

グルココルチコイドレセプターアンタゴニストであるミフェプリストンを用いて、インターフェロン- 治療を受けており、精神病の症状を示す患者を処置する。ミフェプリストンを、インターフェロン- 治療の経過の間毎日、200mgの投薬量で投与する。投薬量は、必要な場合に調整され、そして処置を通して、さらなる評価を周期的に行う。精神病の症状を改善する際のミフェプリストンの有効性を示し、評価するために、正式の精神医学的試験および評価をこの患者に施す。これらの試験および診断評価は、ベースライン（患者の処置参加時）において行われ、そして処置を通して定期的に行われる。10

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/21245									
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/56, 31/565 US CL : 514/179, 180, 181, 177, 178 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/179, 180, 181, 177, 178											
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) REGISTRY, CAPLUS, USPATFULL, PCTFULL											
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 99/59596 (SCHATZBERY et al.) 25 November 1999 (25.11.1999), abstract, page 1-4, page 6 lines 5-16, claims 1-23.</td> <td style="padding: 2px;">1-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 99/17779 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF LELAND STANFORD JR. UNIVERSITY) 15 April 1999 (15.04.1999) abstract, page 1-5, page 7 lines 9-20, claims 1-21.</td> <td style="padding: 2px;">1-22</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 99/59596 (SCHATZBERY et al.) 25 November 1999 (25.11.1999), abstract, page 1-4, page 6 lines 5-16, claims 1-23.	1-22	X	WO 99/17779 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF LELAND STANFORD JR. UNIVERSITY) 15 April 1999 (15.04.1999) abstract, page 1-5, page 7 lines 9-20, claims 1-21.	1-22
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	WO 99/59596 (SCHATZBERY et al.) 25 November 1999 (25.11.1999), abstract, page 1-4, page 6 lines 5-16, claims 1-23.	1-22									
X	WO 99/17779 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF LELAND STANFORD JR. UNIVERSITY) 15 April 1999 (15.04.1999) abstract, page 1-5, page 7 lines 9-20, claims 1-21.	1-22									
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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 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											
Date of the actual completion of the international search 22 December 2003 (22.12.2003)		Date of mailing of the international search report  02 JUL 2004									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  Sreeni Padmanabhan Telephone No. 703.308.0196									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/20	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 K 37/66	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ベラノフ, ジョセフ ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94062, ウッドサイド, サウスゲート ドライブ 1

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA19 DA21 MA02 MA13 MA52 MA63 NA06 ZA181 ZA751

ZA752 ZB262 ZB272 ZB332 ZC552 ZC751

4C086 AA01 DA11 EA16 MA02 MA04 MA13 MA52 MA63 NA06 ZA75

ZB33