

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-509698

(P2023-509698A)

(43)公表日 令和5年3月9日(2023.3.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全54頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-541198(P2022-541198)
 (86)(22)出願日 令和3年1月6日(2021.1.6)
 (85)翻訳文提出日 令和4年8月24日(2022.8.24)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/012367
 (87)国際公開番号 WO2021/142030
 (87)国際公開日 令和3年7月15日(2021.7.15)
 (31)優先権主張番号 62/957,535
 (32)優先日 令和2年1月6日(2020.1.6)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人 500478097
 アリーナ ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10017,
 ニューヨーク, イースト・フォーティ
 ーセカンド・ストリート 235
 (74)代理人 100133927
 弁理士 四本 能尚
 (74)代理人 100147186
 弁理士 佐藤 真紀
 (74)代理人 100174447
 弁理士 龍田 美幸
 (74)代理人 100185960
 弁理士 池田 理愛
 (72)発明者 カトリーヌ エム・クロスピー
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 S 1 P 1 受容体に関連した状態の処置方法

(57)【要約】

標準用量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)または薬学的に許容できるその塩を、それを必要とする個体に処方および/または投与することを含む、円形脱毛症の処置方法が提供される。

【図7】

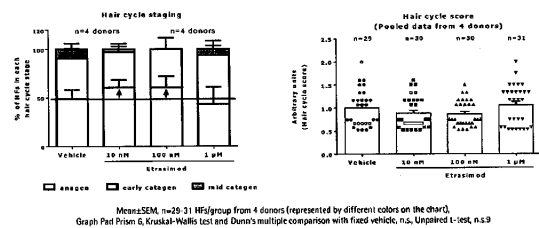
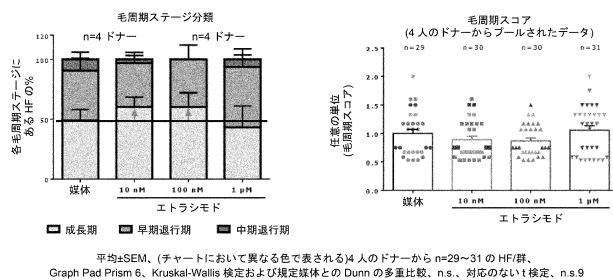


FIG. 7

図 7

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする個体において円形脱毛症（A A）を処置する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の（R）- 2 - （7 - （4 - シクロペンチル - 3 - （トリフルオロメチル）ベンジルオキシ）- 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル）酢酸（化合物 1）または薬学的に許容できるその塩を含む医薬品剤形を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

個体において A A 関連バイオマーカーを検出することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

A A 関連バイオマーカーが、円形脱毛症の重症度を示すものである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

A A 関連バイオマーカーが、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩による処置に個体が応答する傾向を示すものである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩を個体に投与する前に、A A 関連バイオマーカーのレベルに基づいて個体を選択することをさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩の投与の結果、個体において A A 関連バイオマーカーのレベルが変化する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

個体が重度の円形脱毛症を有する、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

個体が中程度の円形脱毛症を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

個体が広汎性円形脱毛症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

個体が単発性円形脱毛症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 11】

個体が多発性円形脱毛症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

個体が蛇行状脱毛症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

個体が顎髭円形脱毛症を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

個体が全頭円形脱毛症を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

個体が汎発性円形脱毛症を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 16】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、第 2 の治療薬または治療と組み合わせて投与される、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

個体が、少なくとも 1 つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示したことがある、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

剤形が絶食条件下で投与される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

50

剤形が食後条件下で投与される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

治療有効量が、約 0.5 ~ 約 5.0 mg の化合物 1 と等価である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

治療有効量が、2 mg の化合物 1 と等価な量である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

個体に、第 1 の期間の間は、2 mg の化合物 1 と等価な量が、引き続いて、第 2 の期間の間は、3 mg の化合物 1 と等価な量が投与される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

治療有効量が、3 mg の化合物 1 と等価な量である、請求項 20 に記載の方法。

10

【請求項 24】

剤形が、用量設定なしで投与される、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が経口投与される、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、経口投与に適するカプセル剤または錠剤として製剤化される、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、
化合物 1、
化合物 1 のカルシウム塩、および
化合物 1 の L - アルギニン塩
から選択される、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 28】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の L - アルギニン塩である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水非溶媒和結晶性形態である、請求項 28 に記載の方法。

30

【請求項 30】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の無水非溶媒和結晶性形態である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、1 日 1 回個体に投与される、請求項 1 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

性別非特異的である、請求項 1 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

個体が、少なくとも 1 つの治療薬または治療を以前に施与されている、請求項 1 から 32 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 34】

個体が、少なくとも 1 つの治療薬または治療に対して、応答が不十分であった、応答しなかった、または不耐であった、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

治療が、臨床的応答を誘導および / もしくは維持すること、および / または臨床的寛解を誘導および / もしくは維持することを含む、請求項 1 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

50

前記投与の結果、重篤な有害事象が生じない、請求項 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、個体において急性の心拍数減少または心ブロックを実質的に誘発することなく投与される、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩を投与する間、有害事象をモニターすること、場合により、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩の投与を中断する、または終了させることとをさらに含む、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 9】

A A 関連バイオマーカーが、I L - 2、I L - 1 0、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 7、I L - 1 7 A、I L - 2 2、および I F N - の少なくとも 1 つから選択される、請求項 2 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、医薬品剤形中の唯一の活性成分である、請求項 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

個体が、5 0 % 以上の頭皮脱毛を有する、請求項 1 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 2】

個体のベースライン脱毛症重症度ツール (S A L T) スコアからの少なくとも 5 0 % の改善を実現するのに治療上有効である、請求項 1 から 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

個体のベースライン S A L T スコアからの少なくとも 5 0 % の改善を、少なくとも約 2 4 週間という期間で実現するのに治療上有効である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

個体のベースライン S A L T スコアからの少なくとも 5 0 % の改善を、約 2 4 週間という期間で実現するのに治療上有効である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

個体において円形脱毛症を処置する方法において使用するための、(R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルオキシ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) または薬学的に許容できるその塩である化合物。

30

【請求項 4 6】

円形脱毛症が中程度から重度の円形脱毛症である、請求項 4 5 に記載の使用のための化合物。

【請求項 4 7】

円形脱毛症が中程度の円形脱毛症である、請求項 4 5 または請求項 4 6 に記載の使用のための化合物。

40

【請求項 4 8】

使用が、約 0 . 5 ~ 約 5 . 0 m g の化合物 1 に等価な量の治療有効量の化合物 1 を投与することをさらに含む、請求項 4 5 から 4 7 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 4 9】

治療有効量が 2 m g の化合物 1 に等価な量になる、請求項 4 8 に記載の使用のための化合物。

【請求項 5 0】

治療有効量が 3 m g の化合物 1 に等価な量になる、請求項 4 8 に記載の使用のための化合物。

50

【請求項 5 1】

化合物 1 が、それを必要とする個体に 1 日 1 回の頻度で投与される、請求項 4 5 から 5 0 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 5 2】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、
化合物 1、

化合物 1 のカルシウム塩、および

化合物 1 の L - アルギニン塩

から選択される、請求項 4 5 から 5 1 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項 5 3】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の L - アルギニン塩である、請求項 5 2 に記載の使用のための化合物。

10

【請求項 5 4】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の L - アルギニン塩の無水非溶媒和結晶性形態である、請求項 5 2 に記載の使用のための化合物。

【請求項 5 5】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が、化合物 1 の無水非溶媒和結晶性形態である、請求項 5 2 に記載の使用のための化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

円形脱毛症の処置において有用な方法が提供される。

【背景技術】

【0002】

円形脱毛症は、炎症によって誘発される脱毛の最も一般的な原因である。米国では、およそ 4 5 0 0 万人が円形脱毛症に罹患し、罹患率は、推定で 0 . 1 % ~ 0 . 2 % である。脱毛の臨床所見は、まちまちである。最も一般的な所見は、頭皮上に、境界のある 1 または複数の脱毛区画を伴う、円形脱毛症 (9 0 %) である。通常、患部の皮膚は、炎症の徴候を示さない。病変の周囲には、短く脆弱な毛髪 (いわゆる感嘆符) が見られることが多い。患者のおよそ 7 % は、頭皮毛髪が完全に喪失する全頭脱毛症、または頭皮および身体において脱毛がある汎発性脱毛症へと進行する場合がある。少数の患者は、広汎性のタイプの円形脱毛症または色素毛の優先的な喪失を経験する。患者の 2 0 % に、粗造爪、爪甲点状陥凹 (p i t t e d n a i l)、または縦の隆線を始めとする爪の変化が認められる。患者の 5 0 % において、1 年以内に、特に、軽い症例で、毛髪の自発的な再成長が起こる場合がある。

30

【0003】

円形脱毛症は、予想不可能な経過をたどり、現在、この疾患専用の承認された治療は存在しない。現用の、証拠に基づいた治療は、局所 (注射を含む) または全身コルチコステロイド、およびジフェニルシクロプロベノンやジニトロクロロベンゼンなどの増感薬に限定される。しかし、この処置は、狭い範囲にしか適さず、長期使用は、多くの場合、受け入れがたく、有効性も期待外れである。メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン A、アザチオプリンなどの全身免疫抑制薬については、有効性の証拠がない。局所タクロリムス、寒冷療法、または経口ソラレンと組み合わせた紫外線 A (P U V A) についても、確固とした証拠がない。

40

【0004】

円形脱毛症は、生活の質および自尊心にかなりのマイナスの影響を及ぼし、現用の治療では、一過性または最低限の症状緩和しか実現されないことが多いため、まだ対処されていない、新たな有効な処置選択肢の医学的必要性は大きい。本開示は、この必要を満たし、関連した強みも提供する。

【0005】

50

本出願全体における参考文献の引用は、そのような参考文献が本出願の先行技術であることを容認すると解釈されるものではない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

【課題を解決するための手段】

【0007】

それを必要とする個体において円形脱毛症を処置する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) または薬学的に許容できるその塩を含む医薬品剤形を投与することを、方法が提供される。一部の実施形態では、個体は、重度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、中程度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体には、約 0.5 ~ 約 5.0 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。一部の実施形態では、個体には、2 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。他の実施形態では、個体には、3 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩は、経口投与される。一部の実施形態によれば、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩は、1 日に 1 回の頻度で投与される。一部の実施形態によれば、投与の結果、重度の有害事象は生じない。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩は、個体において急性の心拍数減少または心ブロックを実質的に誘発することなく投与される。一部の実施形態では、個体は、50% 以上の頭皮脱毛を有する。一部の実施形態では、方法は、個体のベースライン脱毛症重症度ツール (Severity of Alopecia Tool) (SALT) スコアからの少なくとも 50% の改善を実現するのに治療上有効である。一部の実施形態では、方法は、個体のベースライン SALT スコアからの少なくとも 50% の改善を、少なくとも約 24 週間という期間で実現するのに治療上有効である。

【0008】

また、円形脱毛症と診断された個体において毛髪再成長を誘導する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の (R) - 2 - (7 - (4 - シクロペンチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロシクロペンタ [b] インドール - 3 - イル) 酢酸 (化合物 1) または薬学的に許容できるその塩を含む医薬品剤形を投与することを、方法も提供される。一部の実施形態では、個体は、重度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、中程度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体には、約 0.5 ~ 約 5.0 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。一部の実施形態では、個体には、2 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。他の実施形態では、個体には、3 mg の化合物 1 と等価である、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩が投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩は、経口投与される。一部の実施形態によれば、治療有効量の化合物 1 または薬学的に許容できるその塩は、1 日に 1 回の頻度で投与される。一部の実施形態によれば、投与の結果、重度の有害事象は生じない。

【0009】

本文書で開示する本発明のこれらおよび他の態様は、特許開示が進むにつれて、より詳細に示される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図 1】 パネル A に正常な毛周期、パネル B に円形脱毛症における毛周期を示す図である。Gilhar ら、NEJM 2012; 366: 1515 ~ 25 を参照されたい。

【図 2】円形脱毛症の重症度の例：(a) 50%を超える脱毛、(b) 50%未満の脱毛、および(c)全頭脱毛症の対象を示す写真である。

【図 3】頭皮表面積を求めるための SALT I エイドを示す図である。

【図 4】頭皮表面積を求めるための SALT II エイドを示す図である。

【図 5】実施例 3 に従う、AA 患者サンプルと健康な患者サンプルにおける毛包上皮の比較像、および S1P 発現データを示すグラフである。

【図 6】実施例 3 に従う、AA 患者における S1P₁+CD8⁺ 細胞の増加を例証する像、およびデータによって示すグラフである。

【図 7】実施例 3 に従う、化合物 1 が毛周期ステージ分類および毛周期スコアにもたらす効果を媒体と比較して例証するグラフである。

10

【図 8 a】実施例 3 に記載するとおりの、成長期および退行期毛包における真皮カップ、発芽毛母、および外毛根鞘中の MHC クラス I に対する化合物 1 の効果を証明するグラフである。

【図 8 b】実施例 3 に記載するとおりの、成長期毛包における真皮カップ、発芽毛母、および外毛根鞘中の MHC クラス I に対する化合物 1 の効果を証明するグラフである。

【図 9 a】実施例 3 に記載するとおりの、成長期および退行期毛包における真皮カップ、発芽毛母、および外毛根鞘中の MICA に対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【図 9 b】実施例 3 に記載するとおりの、成長期毛包における真皮カップ、発芽毛母、および外毛根鞘中の MICA に対する化合物 1 の効果を証明するグラフである。

【図 10】実施例 3 に従う、化合物 1 が毛周期ステージ分類および毛周期スコアにもたらす効果を例証するグラフである。

20

【図 11】実施例 3 に記載するとおりの、真皮カップ中の MHC I に対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【図 12】実施例 3 に記載するとおりの、毛包 1 つあたりの毛包周囲 CD8⁺ および CD8⁺S1PR1⁺ 細胞に対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本明細書で使用するとき、以下の単語および語句は、それらが使用されている文脈から別のことが示される場合を除き、一般に、以下で明記するとおりの意味を有することが意図される。

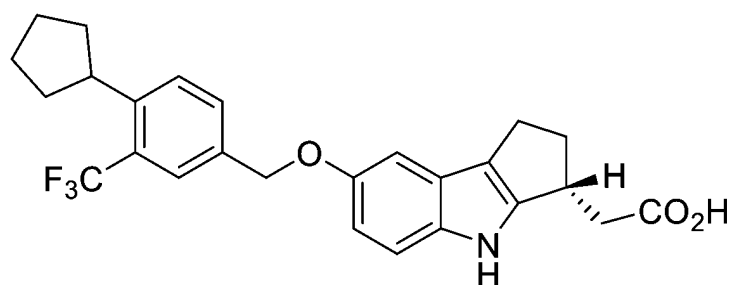
30

【0012】

化合物 1：本文書で使用するとき、「化合物 1」とは、その結晶性形態を含めて、(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸を意味する。

【0013】

【化 1】



(化合物 1)

40

これによってその全体が参照により援用される、PCT 特許出願連番第 PCT/US 2009/004265 号を参照されたい。非限定的な一例として、化合物 1 は、(その全体が参照により本文書に援用される) WO 2010/011316 に記載されているとおり

50

の無水非溶媒和結晶性形態として存在してもよい。別の非限定的な一例として、化合物 1 の L - アルギニン塩が、（それぞれその全体が参照により本文書に援用される）W O 2 0 1 0 / 0 1 1 3 1 6 および W O 2 0 1 1 / 0 9 4 0 0 8 に記載されているとおりの無水非溶媒和結晶性形態として存在する場合がある。別の非限定的な一例として、化合物 1 のカルシウム塩が、（その全体が参照により本文書に援用される）W O 2 0 1 0 / 0 1 1 3 1 6 に記載されているとおりの結晶性形態として存在する場合がある。化合物 1 は、文献において、エトラスイモド（e t r a s i m o d）または A P D 3 3 4 と呼ばれている。

【 0 0 1 4 】

化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物、経口投与される、選択的な合成スフィンゴシン - 1 - リン酸（S 1 P）受容体 1、4、5 モジュレーターである。これまでに、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物は、種々の用量で処置されたおよそ 2 8 1 人の成人対象において、安全であり、申し分なく忍容されたことがわかっている。その安全性および忍容性は、健康な成人対象でのフェーズ 1 研究において、5 m g までの単一用量および 4 m g までの 1 日 1 回（Q D）の反復用量で評価された。U C 患者におけるフェーズ 2 用量設定研究では、2 m g Q D での 1 2 週間の処置が、プラセボに対して、臨床的に意義があり、統計的に有意な内視鏡的および症候的改善につながった。後続の非盲検延長研究では、有益な効果の持続が 4 6 週間まで観察された。

10

【 0 0 1 5 】

投与すること：本文書で使用するとき、「投与すること」とは、化合物または他の治療、療法、もしくは処置を提供した結果、個体が化合物を内在化することを意味する。

20

【 0 0 1 6 】

処方する：本文書で使用するとき、「処方する」とは、薬物または他の治療、療法、もしくは処置の使用について、指示する、許可を出す、または推奨することを意味する。一部の実施形態では、保健医療従事者が、化合物、投与計画、または他の処置の使用について、個体に口頭で助言し、推奨し、または許可を出す場合がある。この場合では、保健医療従事者は、化合物、投与計画、または処置の処方箋を出しても出さなくてもよい。さらに、保健医療従事者は、推奨した化合物または処置を提供してもしなくてもよい。たとえば、保健医療従事者は、化合物を提供せずに、化合物を入手する場所について個体に助言する場合がある。一部の実施形態では、保健医療従事者が、化合物、投与計画、または処置の処方箋を個体に出す場合もある。たとえば、保健医療従事者が、個体に、書面または口頭の処方箋を与える場合がある。処方箋は、紙、または、たとえば、手持ち式コンピューターデバイス上のコンピューターファイルなどの電子媒体に書き込まれる場合がある。たとえば、保健医療従事者が、一片の紙または電子媒体を、化合物、投与計画、または処置の処方箋で書き換える場合がある。加えて、薬局または調剤室に、処方箋が電話連絡され（口頭）、f a x 送信され（書面）、またはインターネットを介して電子的に受理される場合がある。一部の実施形態では、化合物または処置のサンプルが個体に与えられる場合もある。本文書で使用するとき、化合物のサンプルを与えることは、化合物の暗黙の処方箋ということである。化合物または処置を処方および / または投与するために、世界中の異なる保健医療システムで異なる方法が使用されており、こうした方法は、本開示に包

30

40

【 0 0 1 7 】

処方箋は、たとえば、個体の氏名および / または生年月日などの識別情報を含む場合がある。加えて、たとえば、処方箋は、薬剤名、薬剤強度、用量、投与頻度、投与経路、計量供給される数または量、詰め替え品の数、医師名、医師のサインなどを含む場合がある。さらに、たとえば、処方箋が、D E A 番号および / または州番号を含む場合もある。

【 0 0 1 8 】

保健医療従事者には、たとえば、医師、看護師、ナースプラクティショナー、または本文書に記載の状態を処置するために化合物（薬物）を処方もしくは投与することのできる他の関連した保健医療専門家が含まれる。加えて、保健医療従事者には、化合物または

50

薬物を推奨する、処方する、投与する、または個体にそれを受け取らせないようにする場合のある、たとえば、保険業者を含めた、いずれかの者も含まれる。

【0019】

予防する、予防すること、または予防：本文書で使用するとき、用語「予防する」、「予防すること」、または「予防」、たとえば、特定の障害または特定の障害と関連する1つまたは複数の症状の発生または襲来の予防とは、障害の完全な予防を必ずしも意味しない。たとえば、用語「予防する」、「予防すること」、および「予防」とは、疾患または状態の少なくとも1つの症状を最終的には呈しうるが、まだそうになっていない個体に対する、予防法または予防を基礎とした治療の施与を意味する。そのような個体は、その後の疾患の発生と相互に関連することがわかっている危険因子に基づいて特定することができる。別法として、危険因子が事前に確認されなくても、予防法的手段として、予防治療が施与される場合もある。少なくとも1つの症状の襲来を遅らせることも、予防または予防法と考えてよい。

10

【0020】

処置する、処置すること、または処置：本文書で使用するとき、用語「処置する」、「処置すること」、または「処置」とは、疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状をすでに呈している、または疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状を以前に呈したことがある個体への治療の施与を意味する。たとえば、「処置すること」は、疾患もしくは1つもしくは複数の状態症状を軽減する、和らげる、もしくは改善すること、1つもしくは複数の追加の症状を予防すること、1つもしくは複数の症状の根底にある代謝的原因を改善すること、疾患もしくは状態を抑制すること、たとえば、疾患もしくは状態の進展を阻止すること、疾患もしくは状態を緩和すること、疾患もしくは状態を後退させること、疾患もしくは状態によって引き起こされた状態を緩和すること、または疾患もしくは状態の症状を止めることを含む。たとえば、障害に関して、用語「処置すること」は、その特定の障害と関連する1つまたは複数の症状の重症度の軽減を意味する。したがって、障害を処置することは、障害と関連するすべての症状の重症度の軽減を必ずしも意味せず、また障害と関連する1つまたは複数の症状の重症度の完全な軽減を必ずしも意味しない。

20

【0021】

忍容する：本文書で使用するとき、個体に、ある用量が投与された結果、許容できない有害事象または許容できない有害事象の組合せが生じなければ、その個体は、その用量を「忍容する」と述べられる。当業者には、忍容が主観的な尺度であること、および一個体に忍容可能である場合があるものが、異なる個体には忍容可能でない場合もあることは理解されよう。たとえば、ある個体は、頭痛を忍容することができない場合があり、2番目の個体は、頭痛は忍容可能であると感じることもあるが、嘔吐を忍容することができず、3番目の個体については、頭痛のみまたは嘔吐のみは忍容可能であるが、頭痛と嘔吐の組合せは、それぞれの重症度が単独で経験するときより低いとしても、忍容することができない。

30

【0022】

不耐：本文書で使用するとき、「不耐」とは、用量の減量または薬物適用の中断につながる重大な毒性および/または忍容性事項を意味する。「不耐」は、本文書では、用語「忍容することができない」で置き換えることができる。

40

【0023】

有害事象：本文書で使用するとき、「有害事象」とは、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物による処置と関連付けられる、不都合な医療上の出来事である。一実施形態では、有害事象は、白血球減少、便秘、下痢、悪心、腹痛、好中球減少、嘔吐、背痛、および月経障害から選択される。一実施形態では、有害事象は、心ブロック、たとえば、第1度の房室心ブロックである。一実施形態では、有害事象は、急性心拍数減少である。一実施形態では、有害事象は、FVC 80%未満のFEV1などの、異常な肺機能検査所見である。一実施形態では、有害事象は、ALTおよびASTの、ULNの2倍を上回る上昇などの、異常な肝機能検査である。一実施形態では、有害事

50

象は、黄斑浮腫である。

【0024】

処置を必要とするおよびそれを必要とする：本文書で使用する時、「処置を必要とする」および処置を指して「それを必要とする」は、介護者（たとえば、医師、看護師、ナースプラクティショナーなど）によってなされる、個体に処置が必要である、または個体が処置の恩恵を受けるであろうとの判断を意味するのみに、区別なく使用される。この判断は、介護者の経験の範囲内にある様々な要素に基づいてなされるが、それには、本発明の化合物によって処置可能である疾患、状態、または障害の結果として個体が不調である、または不調になるという知識が含まれる。したがって、本発明の化合物は、防御的または予防的に使用され、または本発明の化合物を使用して、疾患、状態、または障害を軽減、抑制、または改善することができる。

10

【0025】

個体：本文書で使用する時、「個体」とは、いずれかのヒトを意味する。一部の実施形態では、ヒト個体を、「対象」または「患者」と呼ぶ。

【0026】

急性心拍数減少：本文書で使用する時、「急性心拍数減少」とは、薬物投与後数時間、たとえば、1～3時間以内に最大化し、その後、心拍数が投与前の値に戻る、正常洞調律からの、たとえば、10またはより多い毎分脈拍（bpm）、たとえば、約5bpm未満、たとえば、約4bpm未満、または約3bpm未満、または2bpm未満の心拍数減少を意味する。

20

【0027】

正常洞調律：本文書で使用する時、「正常洞調律」とは、処置を受けていないときの個体の洞調律を意味する。正常洞調律の上昇は、医師の技量の範囲内にある。正常洞調律は、一般に、60～100bpmの範囲にある心拍数を生じさせる。

【0028】

用量：本文書で使用する時、「用量」とは、疾患または障害を処置または予防するために、特定の一時に個体に与えられる、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物の量を意味する。

【0029】

標準用量：本文書で使用する時、「標準用量」とは、疾患または障害を処置または予防するために、個体に与えられる、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物の用量を意味する。目標用量は、処置がなされる疾患の性質および重症度に応じて変わりうる。

30

【0030】

治療有効量：本文書で使用する時、薬剤、化合物、薬物、組成物、または組合せの「治療有効量」とは、対象または患者（たとえば、ヒト対象または患者）に投与された後、非毒性であり、多少の所望の治療効果を生じるのに有効である量である。対象のための正確な治療有効量は、たとえば、対象の大きさおよび健康、状態の性質および程度、投与するために選択された治療薬または治療薬の組合せ、および当業者に知られている他の可変要素次第となりうる。所与の状況のための有効量は、型通りの実験によって求められ、臨床家の識見の範囲内である。一部の実施形態では、治療有効量は、標準用量である。

40

【0031】

円形脱毛症：本文書で使用する時、「円形脱毛症」または「AA」とは、脱毛をもたらす慢性のT細胞介在性自己免疫性皮膚疾患を意味する。円形脱毛症の病因を図1に示している。毛髪が、頭皮全体にわたってより散漫に失われることがあり、この場合、この状態は、汎性円形脱毛症と呼ばれる。単発性円形脱毛症とは、一箇所だけの禿げをいう。この円形脱毛症は、頭部のどこにでも生じうる。多発性円形脱毛症とは、何箇所もの脱毛の範囲を指す。蛇行状脱毛症とは、頭部の周縁における波形の脱毛を指す。疾患が顎髭だけに限定されていることがあり、この場合、この疾患は、顎髭円形脱毛症と呼ばれる。ヒトが頭皮上のすべての毛髪を喪失する場合、疾患は、全頭円形脱毛症と呼ばれる。すべて

50

の体毛が失われている場合、診断は、汎発性円形脱毛症になる。重症円形脱毛症とは、全頭皮の50%以上の罹患、全頭脱毛症、および汎発性脱毛症を指す。本発明は、すべての形態の円形脱毛症を処置する方法を含む。

【0032】

SALTスコア：本文書で使用するとき、「SALTスコア」とは、脱毛症重症度ツール(Severity of Alopecia Tool)を指す。SALT Iスコアは、頭皮の頂部、後部、および各側部(図3)上の罹患した頭皮表面積の百分率に基づいて脱毛の度合いを明らかにするための、検証され、広く使用されているツールである。調査者または医療専門家が、図3における略図を使用して、所与の四半分における頭皮脱毛パーセントを求め、これに、その四半分によって輪郭が描かれた合計頭皮面積を掛け、各四半分について得られた数を合計すると、最大スコアを100とした、合計頭皮脱毛パーセントを得ることができる。SALT IIスコアは、狭い脱毛区画が主体となっている脱毛の評価を容易にするために、頭皮被覆のより小幅な漸増を含む、改定されたツールである(図4)。たとえば、それぞれがすべての目的で参照により援用される、Olsen EA、Hordinsky MK、Price VHら、Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II、J Am Acad Dermatol. 2004; 51(3): 440~447; Olsenら(2016) J. Am. Acad. Dermatol. Research Letters 1268~1270; Olsen(2001) J. Am. Acad. Dermatol. 45(増刊3): S70~S80; およびOlsenら(2003) Hair Science and Technology 2003: 251~254を参照されたい。原型のSALT IまたはSALT IIのいずれかを使用してのSALTスコアが、種々の頭皮範囲における脱毛百分率を合算して、最大スコアを100とすることによって求められる。

10

20

30

40

50

【0033】

円形脱毛症症状影響尺度(Alopecia Areata Symptom Impact Scale)(AASIS)：本文書で使用するとき、「AASIS」とは、AA患者に、AAに関連した症状、およびそうした症状がどれだけ日常の役割の妨げになっているかについて尋ねる13項目の疾患特異的評価基準を指す場合がある。患者は、AA症状に関係する次の7つの症状、すなわち、1)頭皮の脱毛、2)身体もしくは睫毛の脱毛、3)頭皮の刺痛/しびれ、4)皮膚の痒みもしくは痛み、5)皮膚の刺激、6)不安もしくは心配を感じる、または7)悲しく感じる、のそれぞれが過去1週間でどれだけの重さであったかを、0「存在しない」~10「想像できる限り最悪」の範囲の11段階尺度を使用して評価するよう求められる場合がある。患者は、日常の役割の次の6つの領域、すなわち、仕事、人生の楽しみ、他者との関わり方、日常活動、性的関係、および生活の質のそれぞれについて、過去1週間でAAがどれだけの重さで妨げになったかを、0 = 「妨げにならなかった」~10「完全に妨げになった」の範囲の11段階尺度を使用して評価するよう求められる場合もある。全体としての採点システムは、0~130の範囲に及び、高いスコアが、AA症状のより大きい影響を示す。

【0034】

円形脱毛症関連生活の質指標(Alopecia Areata-Related Quality of Life Index)(AA-QLI)：本文書で使用するとき、円形脱毛症関連生活の質指標(AA-QLI)とは、AAが生活の質に及ぼす影響を評価するために開発された疾患特異的な質問票を指す。結果は、スコア0が最良の生活の質を表し、スコア84が最悪の生活の質結果を表す、0~84の間の一様でない尺度で示される。AA-QLIは、日常生活の3つの領域、すなわち、主観的症狀、関係性、および客観的徴候をカバーする質問からなる。

【0035】

臨床的寛解：本文書で使用するとき、「臨床的寛解」とは、処置終了の時点で、SALTスコアに基づいた、ベースラインからの90%またはより高度な毛髪再成長を実現する

ことを指す（たとえば、完全な毛髪再成長では、SALTスコアが0となる）。

【0036】

臨床応答：本文書で使用する時、「臨床応答」とは、処置終了の時点で、SALTスコアに基づいた、ベースラインからの50%またはより高度な毛髪再成長を実現することを指す。

【0037】

ALADIN：本文書で使用する時、「円形脱毛症疾患活性指標（Alopecia Areata Disease Activity Index）」または「ALADIN」とは、疾患重症度および処置に対する応答を追跡するためのバイオマーカーとして使用される、三次元の定量的複合遺伝子発現スコアである。たとえば、すべての目的で参照により援用される米国特許公開2019/0072541を参照されたい。

10

【0038】

AAと関連するバイオマーカー：本明細書で使用する時、用語「AAと関連するバイオマーカー」とは、AA患者において、非AA患者において存在するまたは検出可能であるマーカーのレベルまたは量と異なる（たとえば、より多いまたはより少ない）レベルまたは量で存在するまたは検出可能である、いずれかの生体応答、細胞型、パラメーター、タンパク質、ポリペプチド、酵素、酵素活性、代謝産物、核酸、炭水化物、または他の生体分子を意味する。用語「AA関連バイオマーカー」は、AAを有する対象において、AAなしの対象と比較して異なって発現される、当業界で知られている遺伝子または遺伝子プローブも包含する。別法として、「AA関連バイオマーカー」は、AAのせいで下向き調節される遺伝子も包含する。

20

【0039】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、組織学を使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、RNAseqを使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、プロテオミクス解析を使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、酵素結合免疫吸着検定法を使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、質量分析を使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、血液サンプルを使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、血清サンプルを使用して評価されていく。一部の実施形態では、バイオマーカーは、血漿サンプルを使用して評価されていく。一部の実施形態では、バイオマーカーは、組織サンプルを使用して評価される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、パンチ生検を使用して評価されていく。

30

【0040】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、Th2/IL-13、Th22/IL-22、Th1/IFN-、およびTh17/IL-17Aから選択される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IFN-、IL-2、IL-12、IL-13、IL-10、およびIL-17から選択される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-2、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IL-17A、IL-22、およびIFN-の少なくとも1つから選択される。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-2である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-10である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-12である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-13である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-17である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-17Aである。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IL-22である。一部の実施形態では、バイオマーカーは、IFN-である。

40

【0041】

一部の実施形態では、バイオマーカーは、遺伝子発現サインである。一部の実施形態では、遺伝子発現サインは、次の遺伝子グループ、すなわち、毛髪ケラチン（KRT）関連遺伝子、細胞傷害性Tリンパ球浸潤（CTL）関連遺伝子、およびインターフェロン（IFN）関連遺伝子の1つまたは複数の遺伝子発現情報を含む。一部の実施形態では、KR

50

T 関連遺伝子は、DSG4、HOXC31、KRT31、KRT32、KRT33B、KRT82、PKP1、および/またはPKP2を含む。一部の実施形態では、CTL 関連遺伝子は、CD8A、GZMB、ICOS、および/またはPRF1を含む。一部の実施形態では、IFN 関連遺伝子は、CXCL9、CXCL10、CXCL11、STAT1、および/またはMX1を含む。

【0042】

一部の実施形態では、AA 関連バイオマーカーは、IL-15、CCL2、CCL3、CXCL10、IL-13、CCL13、CCL17、CCL22、CCL26、CCL4、およびCCL11から選択され、バイオマーカーのレベルは、AAを有する個体からの血清において、健康な患者からの血清に比べて増大している。

10

【0043】

一部の実施形態では、AA 関連バイオマーカーは、IL-15およびエオタキシン/CCL11から選択され、バイオマーカーのレベルは、SALTスコアと関連付けられる。

【0044】

一部の実施形態では、AA 関連バイオマーカーは、頭皮TH2 関連マーカー(CCL13およびIL-13)ならびに血清T細胞/NK細胞活性化マーカー(IL-15)から選択される。

【0045】

ある特定の実施形態は、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与しながら疾患の逆転をモニターするための、こうしたバイオマーカーの使用に関する。そのようなAA 関連バイオマーカーを検出および/または定量化する方法は、当業界で知られており、そのようなAA 関連バイオマーカーを測定するためのキットは、種々の市販品供給元から入手可能であり、種々の民間の診断検査室が、そのようなバイオマーカーの測定も賄うサービスを提供している。

20

【0046】

一部の実施形態では、AA 関連バイオマーカーは、円形脱毛症疾患活性指標(ALADIN)である遺伝子発現サインである。一部の実施形態では、AA 関連バイオマーカーは、以下に示す1種または複数の遺伝子を含む円形脱毛症遺伝子サイン(Alopecia Areata Gene Signature)(AAGS)である。

【0047】

30

40

50

【表 1 - 1】

NCBI GenBank ID	公式遺伝子名	
T 細胞活性化		
596	B 細胞 CLL/リンパ腫 2 (B-cell CLL/lymphoma 2)	
914	CD2 分子(CD2 molecule)	
915	CD3d 分子,デルタ(CD3-TCR 複合体) (CD3d molecule, delta (CD3-TCR complex))	
920	CD4 分子(CD4 molecule)	10
972	CD74 分子,主要組織適合遺伝子複合体,クラス II インバリアント鎖(CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain)	
942	CD86 分子(CD86 molecule)	
925	CD8a 分子(CD8a molecule)	
926	CD8b 分子(CD8b molecule)	
10320	IKAROS ファミリー亜鉛フィンガー1 (イカロス) (IKAROS family zinc finger 1 (Ikaros))	
8440	NCK アダプタータンパク質 2 (NCK adaptor protein 2)	
1499	カテニン(カドヘリン結合型タンパク質),ベータ 1, 88 kDa (catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88 kDa)	20
55636	クロモドメインヘリカーゼ DNA 結合タンパク質 7 (chromodomain helicase DNA binding protein 7)	
8320	エオメソデルミン相同体(アフリカツメガエル) (eomesodermin homolog (Xenopus laevis))	
3683	インテグリン,アルファ L (抗原 CD11A (p180),リンパ球機能関連抗原 1;アルファポリペプチド) (integrin, alpha L (antigen CD11A (p180), lymphocyte function-associated antigen 1; alpha polypeptide))	
3684	インテグリン,アルファ M (補体成分 3 受容体 3 サブユニット) (integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit))	
3659	インターフェロン調節因子 1 (interferon regulatory factor 1)	30
3600	インターロイキン 15 (interleukin 15)	
3936	リンパ球細胞質タンパク質 1 (L-プラスチン) (lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin))	
3932	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(lymphocyte-specific protein tyrosine kinase)	
3108	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DM アルファ(major histocompatibility complex, class II, DM alpha)	
6693	シアロホリン(sialophorin)	
387357	胸腺細胞_選択経路関連(thymocyte_selection pathway associated)	
免疫応答		
		40

【 0 0 4 8 】

【表 1 - 2】

596	B 細胞 CLL/リンパ腫 2 (B-cell CLL/lymphoma 2)	
29760	B 細胞リンカー(B-cell linker)	
23601	C 型レクチンドメインファミリー5,メンバーA (C-type lectin domain family 5, member A)	
929	CD14 分子(CD14 molecule)	
9332	CD163 分子(CD163 molecule)	
100133941	CD24 分子; CD24 分子様 4 (CD24 molecule; CD24 molecule-like 4)	
972	CD74 分子,主要組織適合遺伝子複合体,クラス II インバリアント鎖(CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain)	10
9308	CD83 分子(CD83 molecule)	
8832	CD84 分子(CD84 molecule)	
50848	F11 受容体(F11 receptor)	
2268	Gardner-Rasheed ネコ肉腫ウイルス(v-fgr)癌遺伝子相同体(Gardner-Rasheed feline sarcoma viral (v-fgr) oncogene homolog)	
10866	HLA 複合体 P5 (HLA complex P5)	
150372	ITAM モチーフ 1 を有する NFAT 活性化タンパク質(NFAT activating protein with ITAM motif 1)	
25939	SAM ドメインおよび HD ドメイン 1 (SAM domain and HD domain 1)	
50852	T 細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (T cell receptor associated transmembrane adaptor 1)	20
7078	TIMP メタロペプチダーゼインヒビター3 (TIMP metalloproteinase inhibitor 3)	
7305	TYRO タンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質(TYRO protein tyrosine kinase binding protein)	
11326	V-set および免疫グロブリンドメイン含有 4 (V-set and immunoglobulin domain containing 4)	
84632	アクチンフィラメント結合型タンパク質 1 様 2 (actin filament associated protein 1-like 2)	
90	アクチビン A 受容体, I 型(activin A receptor, type I)	
199	同種移植片炎症因子 1 (allograft inflammatory factor 1)	
197	アルファ-2-HS-糖タンパク質(alpha-2-HS-glycoprotein)	
60489	アポリポタンパク質 B mRNA 編集酵素,触媒ポリペプチド様 3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3G)	30
80833	アポリポタンパク質 L, 3 (apolipoprotein L, 3)	
650	骨形成タンパク質 2 (bone morphogenetic protein 2)	
9435	炭水化物(N-アセチルグルコサミン-6-O)_スルホトランスフェラーゼ 2 (carbohydrate (N-acetylglucosamine-6-O)_sulfotransferase 2)	
1508	カテプシン B (cathepsin B)	
6357	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 13 (chemokine (C-C motif) ligand 13)	
6362	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 18 (肺および活性化調節型) (chemokine (C-C motif) ligand 18 (pulmonary and activation-regulated))	
6351	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 4 (chemokine (C-C motif) ligand 4)	40

【 0 0 4 9 】

【表 1 - 3】

6352	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 5 (chemokine (C-C motif) ligand 5)	
6355	ケモカイン(C-C モチーフ)リガンド 8 (chemokine (C-C motif) ligand 8)	
1230	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 1 (chemokine (C-C motif) receptor 1)	
1234	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 5 (chemokine (C-C motif) receptor 5)	
3627	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 10 (chemokine (C-X-C motif) ligand 10)	
4283	ケモカイン(C-X-C モチーフ)リガンド 9 (chemokine (C-X-C motif) ligand 9)	
4261	クラス II, 主要組織適合遺伝子複合体, トランス活性化因子(class II, major histocompatibility complex, transactivator)	
713	補体成分 1, q 小成分, B 鎖(complement component 1, q subcomponent, B chain)	10
714	補体成分 1, q 小成分, C 鎖(complement component 1, q subcomponent, C chain)	
1755	悪性脳腫瘍における欠失 1 (deleted in malignant brain tumors 1)	
8456	フォークヘッドボックス N1 (forkhead box N1)	
3055	造血細胞キナーゼ(hemopoietic cell kinase)	
8347, 8343,	ヒストンクラスター1, H2bi; ヒストンクラスター1, H2bg; ヒストン(histone cluster 1, H2bi; histone cluster 1, H2bg; histone)	
8346, 8344,	クラスター1, H2be; ヒストンクラスター1, H2bf; ヒストンクラスター1, (cluster 1, H2be; histone cluster 1, H2bf; histone cluster 1,)	
8339	H2bc	
3399	DNA 結合のインヒビター3, ドミナントネガティブヘリックス-ループ-ヘリックスタンパク質(inhibitor of DNA binding 3, dominant negative helix-loop-helix protein)	20
3683	インテグリン, アルファ L (抗原 CD11A (p180), リンパ球機能関連抗原 1; アルファポリペプチド) (integrin, alpha L (antigen CD11A (p180), lymphocyte function-associated antigen 1; alpha polypeptide))	
3689	インテグリン, ベータ 2 (補体成分 3 受容体 3 および 4 サブユニット) (integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit))	
3694	インテグリン, ベータ 6 (integrin, beta 6)	
64135	ヘリカーゼ C ドメイン 1 と共に誘導されるインターフェロン(interferon induced with helicase C domain 1)	
338376	インターフェロン, イプシロン(interferon, epsilon)	30
3600	インターロイキン 15 (interleukin 15)	
9235	インターロイキン 32 (interleukin 32)	
3579	インターロイキン 8 受容体, ベータ (interleukin 8 receptor, beta)	
3822	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーC, メンバー2 (killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 2)	
3988	リパーゼ A, リソソーム酸, コレステロールエステラーゼ(lipase A, lysosomal acid, cholesterol esterase)	
58530	リンパ球抗原 6 複合体, 遺伝子座 G6F; リンパ球抗原 6 複合体, 遺伝子座 G6D (lymphocyte antigen 6 complex, locus G6F; lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D)	40

【 0 0 5 0 】

【表 1 - 4】

3107, 3106	主要組織適合遺伝子複合体,クラス I, C;主要組織適合遺伝子複合体,クラス I, B (major histocompatibility complex, class I, C; major histocompatibility complex, class I, B)	
4332	骨髄系細胞核分化抗原(myeloid cell nuclear differentiation antigen)	
4542	ミオシン IF (myosin IF)	
5551	パーフォリン 1 (穴形成タンパク質) (perforin 1 (pore forming protein))	
30814	ホスホリパーゼ A2,グループ IIE (phospholipase A2, group IIE)	
5341	プレクストリン (pleckstrin)	
10544	プロテイン C 受容体,内皮(EPCR) (protein C receptor, endothelial (EPCR))	10
5265	セルピンペプチダーゼインヒビター,分岐群 A (アルファ-1 抗プロテイナーゼ,アン チトリプシン),メンバー1 (serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 1)	
12	セルピンペプチダーゼインヒビター,分岐群 A (アルファ-1 抗プロテイナーゼ,アン チトリプシン),メンバー3 (serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 3)	
6614	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1,シアロアドヘシン(sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin)	
6693	シアロホリン(sialophorin)	
6469	ソニックヘッジホッグ相同体(ショウジョウバエ) (sonic hedgehog homolog (Drosophila))	20
7057	トロンボスポンジン 1 (thrombospondin 1)	
7096	トール様受容体 1 (toll-like receptor 1)	
7042	形質転換成長因子,ベータ 2 (transforming growth factor, beta 2)	
6890	輸送体 1, ATP 結合カセット,サブファミリー-B (MDR/TAP) (transporter 1, ATP- binding cassette, sub-family B (MDR/TAP))	
7133	腫瘍壊死因子受容体_スーパーファミリー,メンバー1B (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1B)	
7534	チロシン 3-モノオキシゲナーゼ/トリプトファン 5-モノオキシゲナーゼ活性化タ ンパク質,ゼータポリペプチド(tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5- monooxygenase activation protein, zeta polypeptide)	
形質膜		
8909	26_セリンプロテアーゼ(26_serine protease)	30
417	ADP-リボシルトランスフェラーゼ 1 (ADP-ribosyltransferase 1)	
24	ATP 結合カセット,サブファミリー-A (ABC1),メンバー4 (ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 4)	
5243	ATP 結合カセット,サブファミリー-B (MDR/TAP),メンバー1 (ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1)	
5244	ATP 結合カセット,サブファミリー-B (MDR/TAP),メンバー4 (ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4)	
9619	ATP 結合カセット,サブファミリー-G (WHITE),メンバー1 (ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1)	
29760	B 細胞リンカー(B-cell linker)	40

【 0 0 5 1 】

【表 1 - 5】

598	BCL2 様 1 (BCL2-like 1)	
23601	C 型レクチンドメインファミリー5,メンバーA (C-type lectin domain family 5, member A)	
160365	C 型レクチン様 1 (C-type lectin-like 1)	
135228	CD109 分子(CD84 molecule)	
929	CD14 分子(CD14 molecule)	
9332	CD163 分子(CD163 molecule)	
911	CD1c 分子(CD1c molecule)	
914	CD2 分子(CD2 molecule)	10
30835	CD209 分子(CD209 molecule)	
100133941	CD24 分子; CD24 分子様 4 (CD24 molecule; CD24 molecule-like 4)	
915	CD3d 分子, デルタ (CD3-TCR 複合体) (CD3d molecule, delta (CD3-TCR complex))	
920	CD4 分子(CD4 molecule)	
1043	CD52 分子(CD52 molecule)	
963	CD53 分子(CD53 molecule)	
972	CD74 分子, 主要組織適合遺伝子複合体, クラス II インバリアント鎖 (CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain)	
3732	CD82 分子(CD82 molecule)	20
9308	CD83 分子(CD83 molecule)	
8832	CD84 分子(CD84 molecule)	
942	CD86 分子(CD86 molecule)	
925	CD8a 分子(CD8a molecule)	
926	CD8b 分子(CD8b molecule)	
10225	CD96 分子(CD96 molecule)	
56882	CDC42_小エフェクター1 (CDC42_small effector 1)	
30845	EH ドメイン含有 3 (EH-domain containing 3)	
1969	EPH 受容体 A2 (EPH receptor A2)	
2048	EPH 受容体 B2 (EPH receptor B2)	
50848	F11 受容体(F11 receptor)	30
22844	FERM および PDZ ドメイン含有 1 (FERM and PDZ domain containing 1)	
2205	IgE の Fc 断片, 高親和性 I, アルファポリペプチドの受容体 (Fc fragment of IgE, high affinity I, receptor for; alpha polypeptide)	
2212	IgG の Fc 断片, 低親和性 IIa, 受容体 (CD32) (Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (CD32))	
2213	IgG の Fc 断片, 低親和性 IIb, 受容体 (CD32); IgG の Fc 断片, 低親和性 IIc, (CD32) の受容体 (Fc fragment of IgG, low affinity IIb, receptor (CD32); Fc fragment of IgG, low affinity IIc, receptor for (CD32))	
166647	G タンパク質共役受容体 125 (G protein-coupled receptor 125)	
23432	G タンパク質共役受容体 161 (G protein-coupled receptor 161)	40

【 0 0 5 2 】

【表 1 - 6】

1880	G タンパク質共役受容体 183 (G protein-coupled receptor 183)	
55507	G タンパク質共役受容体,ファミリーC,グループ 5,メンバーD (G protein-coupled receptor, family C, group 5, member D)	
3927	LIM および SH3 タンパク質 1 (LIM and SH3 protein 1)	
130576	LY6/PLAUR ドメイン含有 6B (LY6/PLAUR domain containing 6B)	
65108	MARCKS 様 1 (MARCKS-like 1)	
3071	NCK 関連タンパク質 1 様(NCK-associated protein 1-like)	
150372	ITAM モチーフ 1 を有する NFAT 活性化タンパク質(NFAT activating protein with ITAM motif 1)	10
4864	Niemann-Pick 病, C1 型(Niemann-Pick disease, type C1)	
5754	PTK7 タンパク質チロシンキナーゼ 7 (PTK7 protein tyrosine kinase 7)	
376267	RAB15, メンバー-RAS 癌遺伝子ファミリー(RAB15, member RAS oncogene family)	
22931	RAB18, メンバー-RAS 癌遺伝子ファミリー(RAB18, member RAS oncogene family)	
285613	RELT 様 2 (RELT-like 2)	
56963	RGM ドメインファミリー,メンバーA (RGM domain family, member A)	
23504	RIMS 結合タンパク質 2 (RIMS binding protein 2)	
10900	RUN ドメイン含有 3A (RUN domain containing 3A)	20
6016	Ras 様 CAAX 1 なし(Ras-like without CAAX 1)	
51458	Rh ファミリー, C 糖タンパク質(Rh family, C glycoprotein)	
30011	SH3 ドメインキナーゼ結合タンパク質 1 (SH3-domain kinase binding protein 1)	
4092	SMAD ファミリーメンバー7 (SMAD family member 7)	
8869	ST3 ベータ-ガラクトシドアルファ-2,3-シアリルトランスフェラーゼ 5 (ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 5)	
6461	アダプタータンパク質 B 含有 Src 相同性 2 ドメイン(Src homology 2 domain containing adaptor protein B)	
50852	T 細胞受容体関連膜貫通アダプター1 (T cell receptor associated transmembrane adaptor 1)	
28639	T 細胞受容体ベータ可変 19; T 細胞受容体ベータ定常 1 (T cell receptor beta variable 19; T cell receptor beta constant 1)	30
6967	T 細胞受容体ガンマ遺伝子座; T 細胞受容体ガンマ定常 2 (T cell receptor gamma locus; T cell receptor gamma constant 2)	
445347	TCR ガンマ代替リーディングフレームタンパク質; T 細胞受容体ガンマ可変 9; T 細胞受容体ガンマ定常 1 (TCR gamma alternate reading frame protein; T cell receptor gamma variable 9; T cell receptor gamma constant 1)	
7305	TYRO タンパク質チロシンキナーゼ結合タンパク質(TYRO protein tyrosine kinase binding protein)	
11326	V-set および免疫グロブリンドメイン含有 4 (V-set and immunoglobulin domain containing 4)	
65266	WNK リシン欠損タンパク質キナーゼ 4 (WNK lysine deficient protein kinase 4)	40

【 0 0 5 3 】

【表 1 - 7】

10152	abl 相互作用物質 2 (abl interactor 2)	
90	アクチビン A 受容体, I 型(activin A receptor, type I)	
120425	接着分子, CXADR 抗原 1 と相互作用 (adhesion molecule, interacts with CXADR antigen 1)	
199	同種移植片炎症因子 1 (allograft inflammatory factor 1)	
83543	同種移植片炎症因子 1 様(allograft inflammatory factor 1-like)	
351	アミロイドベータ(A4)前駆体タンパク質(amyloid beta (A4) precursor protein)	
56899	アンキリン反復配列およびステライルアルファモチーフドメイン含有 1B (ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B)	10
83464	前咽頭欠損 1 相同体 B (線虫) (anterior pharynx defective 1 homolog B (C. elegans))	
54796	バソヌクリン 2 (basonuclin 2)	
144453	ベストロフィン 3 (bestrophin 3)	
685	ベータセルリン (Betacellulin)	
1952	カドヘリン, EGF LAG_seven-pass G 型受容体 2 (フラミンゴ相同体, ショウジョウバエ) (cadherin, EGF LAG_seven-pass G-type receptor 2 (flamingo homolog, Drosophila))	
776	カルシウムチャンネル, 電位依存性, L 型, アルファ 1D サブユニット(calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1D subunit)	20
8913	カルシウムチャンネル, 電位依存性, T 型, アルファ 1G サブユニット(calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit)	
27092	カルシウムチャンネル, 電位依存性, ガンマサブユニット 4 (calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 4)	
800	カルデスモン 1 (caldesmon 1)	
768	炭酸脱水酵素 IX (carbonic anhydrase IX)	
1499	カテニン(カドヘリン結合型タンパク質), ベータ 1, 88 kDa (catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88 kDa)	
1500	カテニン(カドヘリン結合型タンパク質), デルタ 1 (catenin (cadherin-associated protein), delta 1)	
1501	カテニン(カドヘリン結合型タンパク質), デルタ 2 (神経プラコフィリン関連 arm 反復タンパク質) (catenin (cadherin-associated protein), delta 2 (neural plakophilin-related arm-repeat protein))	30
1508	カテプシン B (cathepsin B)	
1230	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 1 (chemokine (C-C motif) receptor 1)	
1234	ケモカイン(C-C モチーフ)受容体 5 (chemokine (C-C motif) receptor 5)	
25932	塩化物細胞内チャンネル 4 (chloride intracellular channel 4)	
1464	コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4 (chondroitin sulfate proteoglycan 4)	
23562	クローディン 14 (claudin 14)	
1436	コロニー刺激因子 1 受容体(colony_stimulating factor 1 receptor)	
594855	コンプレキシン 3 (complexin 3)	40

【 0 0 5 4 】

【表 1 - 8】

1525	コクサッキーウイルスおよびアデノウイルス受容体偽遺伝子 2;コクサッキーウイルスおよびアデノウイルス受容体(coxsackie virus and adenovirus receptor pseudogene 2; coxsackie virus and adenovirus receptor)	
26999	細胞質 FMR1 相互作用タンパク質 2 (cytoplasmic FMR1 interacting protein 2)	
1824	デスモコリン 2 (desmocollin 2)	
1830	デスモグレイン 3 (尋常性天疱瘡抗原) (desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen))	
147409	デスモグレイン 4 (desmoglein 4)	
55740	enabled 相同体(ショウジョウバエ) (enabled homolog (Drosophila))	10
30816	内因性レトロウイルスファミリーW, env(C7), メンバー1 (endogenous retroviral family W, env(C7), member 1)	
1946	エフリン-A5 (ephrin-A5)	
2099	エストロゲン受容体 1 (estrogen receptor 1)	
2260	線維芽細胞成長因子受容体 1 (fibroblast growth factor receptor 1)	
23767	フィブロネクチンロイシンリッチ膜貫通タンパク質 3 (fibronectin leucine rich transmembrane protein 3)	
54751	フィラミン結合 LIM タンパク質 1 (filamin binding LIM protein 1)	
2323	fms 関連チロシンキナーゼ 3 リガンド(fms-related tyrosine kinase 3 ligand)	
2350	葉酸受容体 2(胎児) (folate receptor 2 (fetal))	20
342184	フォルミン 1 (formin 1)	
7976	frizzled 相同体 3 (ショウジョウバエ) (frizzled homolog 3 (Drosophila))	
8323	frizzled 相同体 6 (ショウジョウバエ) (frizzled homolog 6 (Drosophila))	
8324	frizzled 相同体 7 (ショウジョウバエ) (frizzled homolog 7 (Drosophila))	
2523	フコシルトランスフェラーゼ 1 (ガラクトシド 2-アルファ-L-フコシルトランスフェラーゼ, H 血液型) (fucosyltransferase 1 (galactoside 2-alpha-L-fucosyltransferase, H blood group))	
2554	ガンマアミノ酪酸(GABA) A 受容体, アルファ 1 (gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 1)	
2561	ガンマアミノ酪酸(GABA) A 受容体, ベータ 2 (gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, beta 2)	30
2700	ギャップ結合タンパク質, アルファ 3, 46 kDa (gap junction protein, alpha 3, 46 kDa)	
2706	ギャップ結合タンパク質, ベータ 2, 26 kDa (gap junction protein, beta 2, 26 kDa)	
10804	ギャップ結合タンパク質, ベータ 6, 30 kDa (gap junction protein, beta 6, 30 kDa)	
125111	ギャップ結合タンパク質, デルタ 3, 31.9 kDa (gap junction protein, delta 3, 31.9 kDa)	
342035	グリオメジン(Gliomedin)	
2892	グルタミン酸受容体, イオンチャネル型, AMPA 3 (glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3)	40

【 0 0 5 5 】

【表 1 - 9】

3001	グランザイム A (グランザイム 1,細胞傷害性 T リンパ球関連_セリンエステラーゼ 3) (granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated_serine esterase 3))	
3002	グランザイム B (グランザイム 2,細胞傷害性 T リンパ球関連_セリンエステラーゼ 1) (granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated_serine esterase 1))	
2774	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G タンパク質), アルファ活性化活性ポリペプチド,嗅覚型(guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypeptide, olfactory type)	10
2782	グアニンヌクレオチド結合タンパク質(G タンパク質),ベータポリペプチド 1 (guanine nucleotide binding protein (G protein), beta polypeptide 1)	
115362	グアニル酸結合タンパク質 5 (guanylate binding protein 5)	
64399	ヘッジホッグ相互作用タンパク質(hedgehog interacting protein)	
9456	homer 相同体 1 (ショウジョウバエ) (homer homolog 1 (Drosophila))	
9455	homer 相同体 2 (ショウジョウバエ) (homer homolog 2 (Drosophila))	
3683	インテグリン,アルファ L (抗原 CD11A (p180),リンパ球機能関連抗原 1;アルファポリペプチド) (integrin, alpha L (antigen CD11A (p180), lymphocyte function-associated antigen 1; alpha polypeptide))	
3684	インテグリン,アルファ M (補体成分 3 受容体 3 サブユニット) (integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit))	20
3687	インテグリン,アルファ X (補体成分 3 受容体 4 サブユニット) (integrin, alpha X (complement component 3 receptor 4 subunit))	
3689	インテグリン, ベータ 2 (補体成分 3 受容体 3 および 4 サブユニット) (integrin, beta 2 (complement component 3 receptor 3 and 4 subunit))	
3694	インテグリン,ベータ 6 (integrin, beta 6)	
3587	インターロイキン 10 受容体,アルファ (interleukin 10 receptor, alpha)	
3594	インターロイキン 12 受容体,ベータ 1 (interleukin 12 receptor, beta 1)	
3600	インターロイキン 15 (interleukin 15)	
3561	インターロイキン 2 受容体,ガンマ (重症複合免疫不全) (interleukin 2 receptor, gamma (severe combined immunodeficiency))	
3579	インターロイキン 8 受容体,ベータ (interleukin 8 receptor, beta)	30
182	jagged 1 (アラジール症候群) (jagged 1 (Alagille_syndrome))	
58494	接合部接着分子 2 (junctional adhesion molecule 2)	
3821	キラー細胞レクチン様受容体_サブファミリーC,メンバー1 (killer cell lectin-like receptor_subfamily C, member 1)	
3822	キラー細胞レクチン様受容体_サブファミリーC,メンバー2 (killer cell lectin-like receptor_subfamily C, member 2)	
22914	キラー細胞レクチン様受容体_サブファミリーK,メンバー1 (killer cell lectin-like receptor_subfamily K, member 1)	
8549	ロイシンリッチリピート含有 G タンパク質共役受容体 5 (leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5)	
3977	白血病抑制因子受容体アルファ (leukemia inhibitory factor receptor alpha)	40

【 0 0 5 6 】

【表 1 - 1 0】

58530	リンパ球抗原 6 複合体, 遺伝子座 G6F; リンパ球抗原 6 複合体, 遺伝子座 G6D (lymphocyte antigen 6 complex, locus G6F; lymphocyte antigen 6 complex, locus G6D)	
3936	リンパ球細胞質タンパク質 1 (L-プラスチン) (lymphocyte cytosolic protein 1 (L-plastin))	
3932	リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase)	
4033	リンパ系限定膜タンパク質 (lymphoid-restricted membrane protein)	
9170	リゾホスファチジン酸受容体 2 (lysophosphatidic acid receptor 2)	10
23566	リゾホスファチジン酸受容体 3 (lysophosphatidic acid receptor 3)	
3107, 3106	主要組織適合遺伝子複合体, クラス I, C; 主要組織適合遺伝子複合体, クラス I, B (major histocompatibility complex, class I, C; major histocompatibility complex, class I, B)	
3134	主要組織適合遺伝子複合体, クラス I, F (major histocompatibility complex, class I, F)	
3108	主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DM アルファ (major histocompatibility complex, class II, DM alpha)	
3109	主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DM ベータ (major histocompatibility complex, class II, DM beta)	
3111	主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DO アルファ (major histocompatibility complex, class II, DO alpha)	20
3113	主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DP アルファ 1 (major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1)	
3119	主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DQ ベータ 1; 主要組織適合遺伝子複合体, クラス II, DQ ベータ 1 と同類 (major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1; similar to major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1)	
4118	mal, T 細胞分化タンパク質 (mal, T-cell differentiation protein)	
4360	マンノース受容体, C タイプ 1 (mannose receptor, C type 1)	
55686	メラノレグリン (Melanoregulin)	
154043, 9223	膜結合型グアニル酸キナーゼ, WW および PDZ ドメイン含有 1; CNKSR ファミリーメンバー 3 (membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1; CNKSR family member 3)	30
23499	微小管-アクチン架橋因子 1 (microtubule-actin crosslinking factor 1)	
9053	微小管結合タンパク質 7 (microtubule-associated protein 7)	
4128	モノアミンオキシダーゼ A (monoamine oxidase A)	
4155	ミエリン塩基性タンパク質 (myelin basic protein)	
8828	ニューロピリン 2 (neuropilin 2)	
4846	一酸化窒素_シンターゼ 3 (内皮細胞) (nitric oxide_synthase 3 (endothelial cell))	
123264	有機溶質輸送体ベータ (organic_solute transporter beta)	
29780	パルビン, ベータ (parvin, beta)	
64098	パルビン, ガンマ (parvin, gamma)	40

【 0 0 5 7 】

【表 1 - 1 1】

5551	パーフォリン 1 (穴形成タンパク質) (perforin 1 (pore forming protein))	
5141	ホスホジエステラーゼ 4A, cAMP 特異的(ホスホジエステラーゼ E2 dunce 相同体, ショウジョウバエ) (phosphodiesterase 4A, cAMP-specific (phosphodiesterase E2 dunce homolog, Drosophila))	
27445	ピッコロ(シナプス前細胞マトリックスタンパク質) (piccolo (presynaptic cytomatrix protein))	
5317	プラコフィリン 1 (外胚葉異形成症/皮膚脆弱性症候群);_プラコフィリン 1 アイソフォーム 1a と同類(plakophilin 1 (ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome);_ similar to plakophilin 1 isoform 1a)	10
11187	プラコフィリン 3 (plakophilin 3)	
5341	プレクストリン(Pleckstrin)	
23362	プレクストリンおよび Sec7 ドメイン含有 3 (pleckstrin and Sec7 domain containing 3)	
5362	プレキシシン A2(plexin A2)	
5818	ポリオウイルス受容体関連 1 (ヘルペスウイルス侵入メディエーターC) (poliovirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C))	
81607	ポリオウイルス受容体関連 4 (poliovirus receptor-related 4)	
200845	カリウムチャンネル四量体化ドメイン含有 6 (potassium channel tetramerisation domain containing 6)	
3784	カリウム電位開口型チャンネル, KQT 様サブファミリー, メンバー1 (potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1)	20
56937	前立腺膜貫通タンパク質, アンドロゲン誘導型 1 (prostate transmembrane protein, androgen induced 1)	
10544	プロテイン C 受容体, 内皮(EPCR) (protein C receptor, endothelial (EPCR))	
5579	タンパク質キナーゼ C, ベータ (protein kinase C, beta)	
5587	タンパク質キナーゼ D1 (protein kinase D1)	
26051	タンパク質ホスファターゼ 1, 調節性(インヒビター)サブユニット 16B (protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 16B)	
5099	プロトカドヘリン 7 (protocadherin 7)	
53829	プリン受容体 P2Y, G タンパク質共役型, 13 (purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 13)	30
9934	プリン受容体 P2Y, G タンパク質共役型, 14 (purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 14)	
54509	ras 相同体遺伝子ファミリー, メンバーF (糸状仮足中) (ras homolog gene family, member F (in filopodia))	
9699	調節_シナプス膜エキソサイトーシス 2 (regulating_synaptic membrane exocytosis 2)	
9783	調節_シナプス膜エキソサイトーシス 3 (regulating_synaptic membrane exocytosis 3)	
6248	調節性_溶質担体タンパク質, ファミリー1, メンバー1 (regulatory_solute carrier protein, family 1, member 1)	40

【 0 0 5 8 】

【表 1 - 1 2】

22800	関連 RAS ウイルス(r-ras)癌遺伝子相同体 2;関連 RAS ウイルス(r-ras)癌遺伝子相同体 2 と同類(related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2; similar to related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2)	
6404	セレクチン P リガンド(selectin P ligand)	
64218	sema ドメイン,免疫グロブリンドメイン(Ig),膜貫通ドメイン(TM)および_短細胞質ドメイン, (セマフォリン) 4A (sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and _short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4A)	
6614	シアル酸結合 Ig 様レクチン 1,シアロアドヘシン(sialic acid binding Ig-like lectin 1, sialoadhesin)	
89790	シアル酸結合 Ig 様レクチン 10 (sialic acid binding Ig-like lectin 10)	10
6693	シアロホリン(sialoporphin)	
140885	シグナル調節タンパク質アルファ(signal-regulatory protein alpha)	
55423	シグナル調節タンパク質ガンマ(signal-regulatory protein gamma)	
6504	シグナル伝達リンパ球活性化分子ファミリーメンバー1 (signaling lymphocytic activation molecule family member 1)	
4301	アフアディンと同類(タンパク質 AF-6);骨髄系/リンパ系または混合型白血病(トライソラクス相同体,ショウジョウバエ);転位置した, 4 (similar to Afadin (Protein AF-6); myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocated to, 4)	
57228	小さい膜貫通およびグリコシル化タンパク質(small trans-membrane and glycosylated protein)	20
6509	溶質担体ファミリー1 (グルタミン酸/神経アミノ酸輸送体),メンバー4 (solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4)	
6511	溶質担体ファミリー1 (高親和性アスパラギン酸/グルタミン酸輸送体),メンバー6 (solute carrier family 1 (high affinity aspartate/glutamate transporter), member 6)	
10723	溶質担体ファミリー12 (カリウム/塩化物輸送体),メンバー7 (solute carrier family 12 (potassium/chloride transporters), member 7)	
9120	溶質担体ファミリー16,メンバー6 (モノカルボン酸輸送体 7);溶質担体ファミリー16,メンバー6 と同類(solute carrier family 16, member 6 (monocarboxylic acid transporter 7); _similar to_ solute carrier family 16, member 6)	
220963	溶質担体ファミリー16,メンバー9 (モノカルボン酸輸送体 9) (solute carrier family 16, member 9 (monocarboxylic acid transporter 9))	30
6575	溶質担体ファミリー20 (リン酸輸送体),メンバー2 (solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 2)	
28965	溶質担体ファミリー27 (脂肪酸輸送体),メンバー6 (solute carrier family 27 (fatty acid transporter), member 6)	
10991	溶質担体ファミリー38,メンバー3 (solute carrier family 38, member 3)	
30061	溶質担体ファミリー40 (鉄調節型輸送体),メンバー1 (solute carrier family 40 (iron-regulated transporter), member 1)	
200010	溶質担体ファミリー5 (ナトリウム/グルコース共輸送体),メンバー9 (solute carrier family 5 (sodium/glucose cotransporter), member 9)	
11254	溶質担体ファミリー6 (アミノ酸輸送体),メンバー14 (solute carrier family 6 (amino acid transporter), member 14)	40

【 0 0 5 9 】

【表 1 - 1 3】

55117	溶質担体ファミリー6 (神経アミノ酸輸送体), メンバー15 (solute carrier family 6 (neutral amino acid transporter), member 15)	
23428	溶質担体ファミリー7 (カチオン性アミノ酸輸送体, y+系), メンバー8 (solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 8)	
23657	溶質担体ファミリー7, (カチオン性アミノ酸輸送体, y+系) メンバー11 (solute carrier family 7, (cationic amino acid transporter, y+ system) member 11)	
6751	ソマトスタチン受容体 1 (somatostatin receptor 1)	
6752	ソマトスタチン受容体 2 (somatostatin receptor 2)	
6469	ソニックヘッジホッグ相同体(ショウジョウバエ) (sonic hedgehog homolog (Drosophila))	10
6272	ソルチリン 1 (sortilin 1)	
124460	ソーティングネキシン 20 (sorting nexin 20)	
2040	ストマチン (stomatin)	
6854	シナプシン 11 (synapsin 11)	
54843	シナプトタグミン様 2 (synaptotagmin-like 2)	
117178	滑膜肉腫, X ブレックポイント 2 相互作用タンパク質 (synovial_sarcoma, X breakpoint 2 interacting protein)	
7057	トロンボスポンジン 1 (thrombospondin 1)	
6915	トロンボキササン A2 受容体 (thromboxane A2 receptor)	
7096	トール様受容体 1 (toll-like receptor 1)	20
7039	形質転換成長因子, アルファ (transforming growth factor, alpha)	
7053	トランスグルタミナーゼ 3 (E ポリペプチド, タンパク質-グルタミン-ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ) (transglutaminase 3 (E polypeptide, protein-glutamine-gamma-glutamyltransferase))	
140803	一過性受容体電位カチオンチャネル, サブファミリーM, メンバー6 (transient receptor potential cation channel, _subfamily M, member 6)	
4071	膜貫通 4L6 ファミリーメンバー1 (transmembrane 4 L six family member 1)	
6890	輸送体 1, ATP 結合カセット, サブファミリーB (MDR/TAP) (transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP))	
10381	チューブリン, ベータ 3; メラノコルチン 1 受容体 (アルファメラニン細胞刺激ホルモン受容体) (tubulin, beta 3; melanocortin 1 receptor (alpha melanocyte stimulating hormone receptor))	30
8795	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー, メンバー10b (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b)	
51330	腫瘍壊死因子受容体_スーパーファミリー, メンバー12A (tumor necrosis factor receptor_superfamily, member 12A)	
7133	腫瘍壊死因子受容体_スーパーファミリー, メンバー1B (tumor necrosis factor receptor_superfamily, member 1B)	
7126	腫瘍壊死因子, アルファ誘導タンパク質 1 (内皮) (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 1 (endothelial))	
94015	tweety 相同体 2 (ショウジョウバエ) (tweety homolog 2 (Drosophila))	40

【 0 0 6 0 】

【表 1 - 1 4】

5412	ユビキチン様 3 (ubiquitin-like 3)	
673	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子相同体 B1 (v-raf murine_sarcoma viral oncogene homolog B1)	
6843	小胞結合型膜タンパク質 1 (シナプトブレビン 1) (vesicle-associated membrane protein 1 (synaptobrevin 1))	
抗原提示		
920	CD4 分子(CD4 molecule)	
972	CD74 分子,主要組織適合遺伝子複合体,クラス II インバリアント鎖(CD74 molecule, major histocompatibility complex, class II invariant chain)	10
925	CD8a 分子(CD8a molecule)	
926	CD8b 分子(CD8b molecule)	
1508	カテプシン B (cathepsin B)	
1520	カテプシン S (cathepsin S)	
4261	クラス II,主要組織適合遺伝子複合体,トランス活性化因子(class II, major histocompatibility complex, transactivator)	
3306	熱ショック 70 kDa タンパク質 2 (heat shock 70 kDa protein 2)	
3821	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーC,メンバー1 (killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 2)	
3822	キラー細胞レクチン様受容体サブファミリーC,メンバー2 (killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 2)	20
3107, 3106	主要組織適合遺伝子複合体,クラス I, C;主要組織適合遺伝子複合体,クラス I, B (major histocompatibility complex, class I, C; major histocompatibility complex, class I, B)	
3134	主要組織適合遺伝子複合体,クラス I, F (major histocompatibility complex, class I, F)	
3108	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DM アルファ(major histocompatibility complex, class II, DM alpha)	
3109	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DM ベータ(major histocompatibility complex, class II, DM beta)	
3111	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DO アルファ(major histocompatibility complex, class II, DO alpha)	30
3113	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DP アルファ 1 (major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1)	
3119	主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DQ ベータ 1;主要組織適合遺伝子複合体,クラス II, DQ ベータ 1 と同類(major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1; similar to major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1)	
2923	タンパク質ジスルフィドイソメラーゼファミリーA,メンバー3 (protein disulfide isomerase family A, member 3)	
5993	調節性因子 X, 5 (HLA クラス II 発現に影響) (regulatory factor X, 5 (influences HLA class II expression))	
6890	輸送体 1, ATP 結合カセット,サブファミリーB (MDR/TAP) (transporter 1, ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP))	40

【 0 0 6 1 】

【表 1 - 15】

毛髪サイクル/毛包 dev/表皮 dev	
596	B 細胞 CLL/リンパ腫 2 (B-cell CLL/lymphoma 2)
8538	BARX ホメオボックス 2 (BARX homeobox 2)
2001	E74 様因子 5 (ets ドメイン転写因子) (E74-like factor 5 (ets domain transcription factor))
646	バソヌクリン 1 (basonuclin 1)
1499	カテニン(カドヘリン結合タンパク質), ベータ 1, 88 kDa (catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88 kDa)
1474	シスタチン ELM (cystatin ELM)
2068	除去修復交差補完性げっ歯動物修復欠陥, 補完群 2 (excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 2)
2171	脂肪酸結合タンパク質 5 様 2; 脂肪酸結合タンパク質 5 (乾癬と関連); 脂肪酸結合タンパク質 5 様 8; 脂肪酸結合タンパク質 5 様 7; 脂肪酸結合タンパク質 5 様 9 (fatty acid binding protein 5-like 2; fatty acid binding protein 5 (psoriasis-associated); fatty acid binding protein 5-like 8; fatty acid binding protein 5-like 7; fatty acid binding protein 5-like 9)
2304	フォークヘッドボックス E1 (甲状腺転写因子 2) (forkhead box E1 (thyroid transcription factor 2))
8456	フォークヘッドボックス N1 (forkhead box N1)
3229	ホメオボックス C13 (homeobox C13)
182	jagged 1 (アラジール症候群) (jagged 1 (Alagille syndrome))
3868	ケラチン 16; ケラチン 16 型様 (keratin 16; keratin type 16-like)
342574	ケラチン 27 (keratin 27)
3881	ケラチン 31 (keratin 31)
3882	ケラチン 32 (keratin 32)
3885	ケラチン 34 (keratin 34)
3854	ケラチン 6B (keratin 6B)
3889	ケラチン 83 (keratin 83)
3891	ケラチン 85 (keratin 85)
3846	ケラチン関連タンパク質 5-9 (keratin associated protein 5-9)
51176	リンパ系エンハンサー結合因子 1 (lymphoid enhancer-binding factor 1)
55686	メラノレグリン(melanoregulin)
5017	ovo 様 1(ショウジョウバエ) (ovo-like 1(Drosophila))
864	runt 関連転写因子 3 (runt-related transcription factor 3)
6469	ソニックヘッジホッグ相同体(ショウジョウバエ) (sonic hedgehog homolog (Drosophila))
7042	形質転換成長因子, ベータ 2 (transforming growth factor, beta 2)
7053	トランスグルタミナーゼ 3 (E ポリペプチド, タンパク質-グルタミン-ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ) (transglutaminase 3 (E polypeptide, protein-glutamine-gamma-glutamyltransferase))

10

20

30

40

【0062】

医薬組成物：ここで使用するとき、「医薬組成物」とは、限定はしないが、化合物 1 の塩、溶媒和物、および水和物を含めた化合物 1 などの、少なくとも 1 種の活性成分を含み、指定された有効な成果についての調査がなされやすい組成物を意味する。当業者は、活性成分が技術者の要求に基づく所望の有効な成果を示すかどうかを見極めるのに相応しい技術について理解および認識するところとなる。

【0063】

水和物：本文書で使用するとき、「水和物」とは、非共有結合性の分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の水をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を

50

意味する。

【0064】

溶媒和物：本文書で使用する時、「溶媒和物」とは、非共有結合性の分子間力によって結合した化学量論量または非化学量論量の溶媒をさらに含む、本発明の化合物またはその塩を意味する。好ましい溶媒は、揮発性であり、非毒性であり、かつ/または極微量でのヒトへの投与について許容できるものである。

【0065】

本発明による化合物は、場合により、無機および有機酸を含む薬学的に許容できる非毒性の酸から調製された薬学的に許容できる酸付加塩を始めとする薬学的に許容できる塩として存在してもよい。代表的な酸には、限定はしないが、その全体が参照により本明細書に援用される、Bergeら、Journal of Pharmaceutical Sciences、66：1～19（1977）において示されている薬学的に許容できる塩などの、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸塩、クエン酸、エタンスルホン酸、ジクロロ酢酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸塩、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸などが含まれる。

10

【0066】

酸付加塩は、化合物合成の直接の生成物として得られる場合がある。代替形態では、遊離塩基を、適切な酸を含有する適切な溶媒に溶解させ、溶媒を蒸発させる、または別な形で塩と溶媒を分離することによって、塩を単離することができる。当業者に知られている方法を使用して、本発明の化合物が、標準の低分子量溶媒と溶媒和物を形成する場合もある。

20

【0067】

語句「薬学的に許容できる塩、溶媒和物、および水和物」または語句「薬学的に許容できる塩、溶媒和物、または水和物」は、化合物1に関連して使用されるとき、化合物1の薬学的に許容できる溶媒和物および/または水和物、化合物1の薬学的に許容できる塩、ならびに化合物1の薬学的に許容できる塩の薬学的に許容できる溶媒和物および/または水和物を包含すると理解される。また、語句「薬学的に許容できる溶媒和物および水和物」または語句「薬学的に許容できる溶媒和物または水和物」は、塩である化合物1に関連して使用されるとき、そうした塩の薬学的に許容できる溶媒和物および/または水和物を包含すると理解される。

30

【0068】

本文書に記載の剤形が、活性成分として、化合物1、または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物のいずれを含んでもよいことは、当業者には明白であろう。その上、化合物1およびその塩の種々の水和物および溶媒和物は、医薬組成物の製造において中間体としても使用される。本文書で言及するもの以外の、適切な水和物および溶媒和物を製造および特定するための典型的な手順は、当業者によく知られており、たとえば、K. J. Guillory、「Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids」、Polymorphism in Pharmaceutical Solids、Harry G. Britain編、第95巻、Marcel Dekker, Inc.、ニューヨーク、1999の202～209頁を参照されたい。したがって、本開示の一態様は、熱重量分析(TGA)、TGA-質量分析、TGA-赤外分光法、粉末X線回折(XRPD)、Karl Fisher滴定、高分解能X線回折などの、当業界で知られている方法によって単離し、特徴付けることのできる、化合物1および/またはその薬学的に許容できる塩の水和物および溶媒和物を処方および/または投与する方法に関する。溶媒和物および水和物を特定するための迅速かつ効率的なサービスを日常的に提供しているいくつかの商業主体が存在する。そうしたサービスを提供する企業例として、Wilmingtonton PharmaTech（デラウェア州ウィルミントン）、Avantium

40

50

Technologies (アムステルダム)、および Aptuit (コネティカット州 Greenwich) が挙げられる。

【0069】

本文書で開示する方法において整数が使用されるとき、用語「約」を整数の前に挿入することができる。

【0070】

本明細書全体を通して、文脈上別段規定されない限り、単語「comprise」または「comprises」や「comprising」などの変形語は、明記されたステップもしくは要素もしくは整数またはステップもしくは要素もしくは整数の群を含むことを意味するが、他のいずれかのステップもしくは要素もしくは整数または要素もしくは整数の群を排除することを意味しないと理解される。

10

【0071】

本明細書全体を通して、別段詳細に明記または文脈上別段規定されない限り、単一のステップ、物質組成、ステップの群、または物質組成の群への言及は、1つおよび複数(すなわち、1つ以上(one or more))のそうしたステップ、物質組成、ステップの群、または物質組成の群を包含すると解釈されるものとする。

【0072】

本文書に記載の各実施形態は、別段詳細に明記しない限り、他のありとあらゆる実施形態に準用される。

【0073】

当業者は、本文書に記載する本発明に、詳細に記載するもの以外の変更および改良の余地があることを認識するところとなる。本発明は、すべてのそうした変更および改良を包含すると理解される。本発明はまた、別段詳細に明記しない限り、本明細書において言及または指摘するすべてのステップ、特色、組成物、および化合物を個々にまたは包括的に、ならびに前記ステップまたは特色のいずれか2つ以上の組合せのいずれかおよびすべてを包含する。

20

【0074】

本発明は、例示する目的しか意図していない本文書に記載の詳細な実施形態によって範囲を限定されない。機能的に均等な生成物、組成物、および方法は、本文書に記載しており、明確に本発明の範囲内にある。

30

【0075】

明確にするために別個の実施形態という状況で記載されている、本発明のある特定の特色は、単一の実施形態として組み合わせ提供されてもよいと認識される。逆に、簡潔にするために単一の実施形態という状況で記載されている、本発明の種々の特色は、別々に、または適切ないずれかの下位組合せとして提供されてもよい。たとえば、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方および/または投与することを謳う方法が、2つの方法に分けられ、一方の方法が、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方することを謳い、他方の方法が、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを謳う場合がある。加えて、たとえば、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方することを謳う方法と、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を投与することを謳う本発明の別の方法を組み合わせ、化合物1または薬学的に許容できるその塩、溶媒和物、もしくは水和物を処方および/または投与することを謳う単一の方法にする場合もある。

40

【0076】

提供されるのは、それを必要とする個体において円形脱毛症を処置する方法であって、それを必要とする個体に、治療有効量の(R)-2-(7-(4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロシクロペンタ[b]インドール-3-イル)酢酸(化合物1)または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を含む医薬品剤形を投与することを含む、方法である。

50

【0077】

一部の実施形態では、個体は、重度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、中程度の円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、軽度の円形脱毛症を有する。

【0078】

一部の実施形態では、個体は、広汎性円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、単発性円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、多発性円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、蛇行状脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、顎髭円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、全頭円形脱毛症を有する。一部の実施形態では、個体は、汎発性円形脱毛症を有する。

10

【0079】

一部の実施形態では、個体は、AA重症度について評価される。一部の実施形態では、個体は、SALT Iを使用して評価される。一部の実施形態では、個体は、SALT IIを使用して評価される。一部の実施形態では、個体は、患者報告転帰(PRO)測定を使用して評価される。一部の実施形態では、個体は、生活の質について評価される。一部の実施形態では、個体は、質問票を使用して評価される。一部の実施形態では、個体は、円形脱毛症症状影響尺度(AASIS)を使用して評価される。Mendoza TR、Osei J、Duvic M、The utility and validity of the Alopecia Areata Symptom Impact Scale in measuring disease-related symptoms and their effect on functioning、J Invest Dermatol Symp Proc. 2018; 19(1): S41~S46を参照されたい。一部の実施形態では、個体は、円形脱毛症関連生活の質(AA-QLI)質問票を使用して評価される。Fabbrocini G、Panariello L、De Vita Vら、Quality of life in alopecia areata: A disease-specific questionnaire、J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27(3): e276~281を参照されたい。一部の実施形態では、個体は、Skindex-16生活の質評価基準を使用して評価される。Chren MM、The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life、Dermatol Clin. 2012; 30(2): 231~236を参照されたい。一部の実施形態では、個体は、皮膚科生活の質指標(Dermatology Life Quality Index)(DLQI)を使用して評価される。Finlay AY、Khan GK、Dermatology Life Quality Index(DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use、Clin Exp Dermatol. 1994; 19(3): 210~216; Basra MKA、Salek MS、Camilleri L、Sturkey R、Finlay AY、Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index(DLQI): Further data、Dermatology. 2015; 230(1): 27~33を参照されたい。一部の実施形態では、個体の手指の爪および/または足指の爪が、(たとえば、凹み、白色斑点、または粗さについて)評価される。

20

30

40

【0080】

一部の実施形態では、処置を必要とする個体は、少なくとも30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100のSALTスコアを有する。一部の実施形態では、個体は、50%以上の頭皮脱毛を有する。一部の実施形態では、方法は、個体のベースライン脱毛症重症度ツール(SALT)スコアが

50

【 0 0 8 3 】

一部の実施形態によれば、方法は、円形脱毛症と診断された個体において抜け毛を減らすのに治療上有効である。一部の実施形態では、方法は、円形脱毛症と診断された個体において脱毛を予防するのに治療上有効である。一部の実施形態によれば、方法は、円形脱毛症と診断された個体において毛髪成長を誘導するのに治療上有効である。一部の実施形態では、方法は、円形脱毛症と診断された個体において毛髪再成長を誘導するのに治療上有効である。一部の実施形態によれば、方法は、円形脱毛症に罹患している個体の頭皮の少なくとも30%において毛髪再成長を誘導するのに治療上有効である。一部の実施形態では、方法は、円形脱毛症に罹患している個体の頭皮の少なくとも50%において毛髪再成長を誘導するのに治療上有効である。一部の実施形態によれば、方法は、円形脱毛症に罹患している個体の頭皮の少なくとも75%において毛髪再成長を誘導するのに治療上有効である。

10

【 0 0 8 4 】

一部の実施形態では、方法は、個体においてAA関連バイオマーカーを検出することをさらに含む。一部の実施形態では、方法は、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を個体に投与する前に、AA関連バイオマーカーのレベルに基づいて個体を選択することをさらに含む。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の投与の結果、個体においてAA関連バイオマーカーのレベルが変化する。

【 0 0 8 5 】

一部の実施形態では、AA関連バイオマーカーは、円形脱毛症の重症度を示すものである。一部の実施形態では、AA関連バイオマーカーは、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物による処置に個体が応答する傾向を示すものである。

20

【 0 0 8 6 】

一部の実施形態では、個体は、1つまたは複数のAA関連バイオマーカーのレベルの上昇を示す。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の投与の結果、個体においてAA関連バイオマーカーのレベルが低下する。

【 0 0 8 7 】

一部の実施形態では、医薬品剤形が、1日1回個体に投与される。

30

【 0 0 8 8 】

一部の実施形態では、個体には、約0.5~約5.0mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、1mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、1.5mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、2mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、2.25mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、2.5mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、2.75mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、個体には、3mgの化合物1と等価な量が投与される。

40

【 0 0 8 9 】

一部の実施形態では、個体は、化合物1または薬学的に許容できるその塩を、少なくとも1か月間、たとえば、1か月、2か月、3か月、4か月などの間投与される。一部の実施形態では、個体は、化合物1または薬学的に許容できるその塩を、少なくとも1週間、たとえば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間などの間投与される。一部の実施形態では、期間は、不確定、たとえば、長期投与である。

【 0 0 9 0 】

一部の実施形態では、個体には、第1の期間の間、2mgの化合物1と等価な量が、引き続いて、第2の期間の間、3mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態

50

では、第1の期間は、少なくとも1か月、たとえば、1か月、2か月、3か月、4か月などである。一部の実施形態では、第1の期間は、少なくとも1週間、たとえば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間などである。一部の実施形態では、第2の期間は、少なくとも1か月、たとえば、1か月、2か月、3か月、4か月などである。一部の実施形態では、第2の期間は、少なくとも1週間、たとえば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間などである。一部の実施形態では、第2の期間は、不確定、たとえば、長期投与である。

【0091】

一部の実施形態では、個体には、第1の期間の間、3mgの化合物1と等価な量が、引き続き、第2の期間の間、2mgの化合物1と等価な量が投与される。一部の実施形態では、第1の期間は、少なくとも1か月、たとえば、1か月、2か月、3か月、4か月などである。一部の実施形態では、第1の期間は、少なくとも1週間、たとえば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間などである。一部の実施形態では、第2の期間は、少なくとも1か月、たとえば、1か月、2か月、3か月、4か月などである。一部の実施形態では、第2の期間は、少なくとも1週間、たとえば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間などである。一部の実施形態では、第2の期間は、不確定、たとえば、長期投与である。

【0092】

一部の実施形態では、剤形は、用量設定しながら投与される。一部の実施形態では、用量設定なしで標準用量が投与される。一部の実施形態では、用量設定なしで標準用量が投与され、個体は、重度の関連有害事象を経験しない。一部の実施形態では、他のS1P受容体モジュレーターで認められた初回用量効果を回避するための用量設定を必要とすることなく、標準用量が投与される。

【0093】

一部の実施形態では、剤形は、絶食条件下で投与される。一部の実施形態では、剤形は、食後条件下で投与される。

【0094】

一部の実施形態では、方法は、性別非特異的である。

【0095】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩は、第2の治療薬または治療と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、第2の治療薬または治療は、AA以外の自己免疫疾患の処置のためのものである。一部の実施形態では、第2の治療薬または治療は、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、白斑、および/または乾癬の処置のためのものである。

【0096】

一部の実施形態では、アトピー性皮膚炎の処置のための第2の治療薬または治療は、石油ゼリーのような皮膚軟化薬、局所ステロイド、経口抗ヒスタミン薬、および/または抗生物質から選択される。

【0097】

一部の実施形態では、アレルギー性鼻炎の処置のための第2の治療薬または治療は、そう痒および他のアレルギー関連症状を緩和するための抗ヒスタミン薬、うっ血除去薬、点眼液、および/もしくは点鼻スプレー、および/または免疫療法もしくはアレルギーショットから選択される。

【0098】

一部の実施形態では、白斑の処置のための第2の治療薬または治療は、日焼け止め、局所副腎皮質ステロイドクリーム、局所oxsoralen、ミニグラフト(minig

10

20

30

40

50

rafting)、および/またはPUVA光化学療法から選択される。

【0099】

一部の実施形態では、乾癬の処置のための第2の治療薬または治療は、ビタミンD類似体、アントラリン、レチノイド、カルシニューリン阻害薬、サリチル酸、コールタール、保湿薬、光線療法、メトトレキサート、シクロスポリン、チオグアニン、ヒドロキシ尿素、ならびにエタネルセプト(Enbrel)、インフリキシマブ(Remicade)、アダリムマブ(Humira)、ウステキヌマブ(Stelara)、ゴリムマブ(Simponi)、アプレミラスト(Otezla)、セクキヌマブ(Cosentyx)、およびイキセキズマブ(Taltz)などの生物製剤から選択される。

【0100】

一部の実施形態では、個体は、副腎皮質ステロイド、局所ステロイド、および/または局所副腎皮質ステロイドクリームなどのステロイドを投与されない。一部の実施形態では、個体は、局所、病変内、または全身副腎皮質ステロイドを投与されない。一部の実施形態では、個体は、全身副腎皮質ステロイドを投与されない。一部の実施形態では、個体は、局所カルシニューリン阻害薬を投与されない。一部の実施形態では、個体は、局所または経口ミノキシジルなどのミノキシジルを投与されない。一部の実施形態では、個体は、局所ピマトプロストなどのピマトプロストを投与されない。一部の実施形態では、個体は、AAのための局所処方箋薬剤を投与されない。一部の実施形態では、個体は、全身副腎皮質ステロイドを投与されない。一部の実施形態では、個体は、免疫グロブリンまたは血液製剤を投与されない。一部の実施形態では、個体は、シクロスポリン、アザチオプリン、および/またはメトトレキサートなどの全身免疫抑制および/または免疫調節薬を投与されない。一部の実施形態では、個体は、局所または経口JAK阻害薬などのJAK阻害薬を投与されない。一部の実施形態では、個体は、デュピルマブ(Dupixent)、エタネルセプト(Enbrel)、インフリキシマブ(Remicade)、アダリムマブ(Humira)、ウステキヌマブ(Stelara)、ゴリムマブ(Simponi)、アプレミラスト(Otezla)、セクキヌマブ(Cosentyx)、および/またはイキセキズマブ(Taltz)などの生物製剤を投与されない。一部の実施形態では、個体は、リツキシマブなどの細胞枯渇薬(cell-depleting agent)を投与されない。一部の実施形態では、個体は、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の投与より前に、前述の治療薬または治療を施与されない。一部の実施形態では、個体は、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の投与中に、前述の治療薬または治療を同時施与されない。

【0101】

一部の実施形態では、第2の治療薬または治療は、不安および/または抑うつ処置のためのものである。一部の実施形態では、不安および/または抑うつ処置のための第2の治療薬または治療は、精神療法、抗うつ薬、プスピロン、およびベンゾジアゼピンから選択される。

【0102】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与される個体に、AA処置のための少なくとも1つの治療薬または治療が以前に施与されている。一部の実施形態では、以前に施与された、AA処置のための少なくとも1種の治療薬または治療は、副腎皮質ステロイド、局所免疫療法、免疫療法、アントラリン、スクアリン酸ジブチルエステル、およびジフェンシプロンから選択される。

【0103】

一部の実施形態では、AA処置のための少なくとも1つの治療薬または治療は、JAK阻害薬である。本文書で使用する時、「JAK阻害薬」とは、Jak1/Jak2/Jak3/Tyk2/STAT1/STAT2/STAT3/STAT4/STAT5a/STAT5b/STAT6/OSM/gp130/LIFR/OSM-R 遺伝子またはJak1/Jak2/Jak3/Tyk2/STAT1/STAT2/STAT3/STAT4/STAT5a/STAT5b/STAT6/OSM/gp130-/LIFR/

10

20

30

40

50

OSM-R タンパク質もしくはポリペプチドと相互作用し、その活性および/またはその発現を阻害する化合物を指す。その化合物は、Jak1/Jak2/Jak3/Tyk2/STAT1/STAT2/STAT3/STAT4/STAT5a/STAT5b/STAT6/OSM/gp130/LIFR/OSM-R によってコードされるタンパク質の活性または発現を低減しうる。

【0104】

一部の実施形態では、JAK阻害薬は、ルキソリチニブ(INCB018424)、トファシチニブ(CP690550)、チロホスチンAG490(CAS番号:133550-30-8)、モメロチニブ(CYT387)、パクリチニブ(SB1518)、バリシチニブ(LY3009104)、フェドラチニブ(TG101348)、BMS-911543(CAS番号:1271022-90-2)、レスタウルチニブ(CEP-701)、フルダラビン、没食子酸エピガロカテキン(EGCG)、ペフィシチニブ、ABT494(CAS番号:1310726-60-3)、AT9283(CAS番号:896466-04-9)、デセルンモチニブ(decernmotinib)、フィルゴチニブ、ガンドチニブ、INCB39110(CAS番号:1334298-90-6)、PF04965842(CAS番号:1622902-68-4)、R348(R-932348、CAS番号:916742-11-5、1620142-65-5)、AZD1480(CAS番号:935666-88-9)、セルデュラチニブ(cerdulatinib)、INCB052793(Incyte、臨床試験ID:NCT02265510)、NS018(CAS番号:1239358-86-1(遊離塩基)、1239358-85-0(HCl))、AC410(CAS番号:1361415-84-0(遊離塩基)、1361415-86-2(HCl))、CT1578(SB1578、CAS番号:937273-04-6)、JTE052(日本たばこ産業株式会社)、PF6263276(Pfizer)、R548(Rigel)、TG02(SB1317、CAS番号:937270-47-8)、ルンブリクス・レベルス(lumbricus rebellus)抽出物、ARN4079(Arrien Pharmaceuticals, LLC)、AR13154(Aerie Pharmaceuticals Inc)、UR67767(Palau Pharma S.A.)、CS510(Shenzhen Chipscreen Biosciences Ltd)、VR588(Vectura Group plc)、DNX04042(Dynamix Pharmaceuticals/Clevexel)、ハイパーフォリン、またはこれらの組合せである。

【0105】

一部の実施形態では、個体は、AA処置のための別の薬剤に対して、応答が不十分であった、応答しなかった、不耐であった、または依存性を示したことがある。一部の実施形態では、個体は、AA処置のための他の薬剤に対する応答が不十分であったことがある。一部の実施形態では、個体は、AA処置のための別の薬剤に反応しなかったことがある。一部の実施形態では、個体は、AA処置のための別の薬剤に不耐である。

【0106】

一部の実施形態では、個体は、従来の治療に対して、応答が不十分であった、応答しなかった、または不耐であったことがある。一部の実施形態では、個体は、従来の治療に対する応答が不十分であったことがある。一部の実施形態では、個体は、従来の治療に反応しなかったことがある。一部の実施形態では、個体は、従来の治療に不耐であったことがある。一部の実施形態では、事前の従来の治療を、事前処置と呼ぶ。

【0107】

一部の実施形態では、個体は、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、応答が不十分であった、応答しなかった、または不耐であった。一部の実施形態では、個体は、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示したことがある。一部の実施形態では、個体は、過去3か月(12週間)の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示して

いたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去6か月の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去9か月の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去1年の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去2年の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去3年の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去4年の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。一部の実施形態では、個体は、過去5年の間に、少なくとも1つの治療薬または治療に対して、不十分な応答、応答の喪失、または不耐を示していたことがある。

10

20

30

40

50

【0108】

一部の実施形態では、個体は、アンドロゲン性脱毛症、瘢痕性（瘢痕化（scarring））脱毛症、二期梅毒、頭部白癬、抜毛癬、または三角形脱毛症でない。一部の実施形態では、個体は、瘢痕性（瘢痕化）脱毛症でない。一部の実施形態では、個体は、頭頂部遠心性瘢痕性脱毛症（central centrifugal cicatricial alopecia）でない。一部の実施形態では、個体は、牽引性脱毛症（traction alopecia）でない。一部の実施形態では、個体は、アンドロゲン性脱毛症でない。

【0109】

一部の実施形態では、方法は、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与する間、有害事象をモニターすることと、場合により、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の投与を中断する、または終了させることとをさらに含む。

【0110】

一部の実施形態では、処置は、投与の間、心拍数をモニターすること、投与の間、肺機能をモニターすること、または投与の間、肝機能をモニターすることをさらに含む。

【0111】

一部の実施形態では、処置は、投与の間、心拍数をモニターすることをさらに含む。

【0112】

一部の実施形態では、処置は、投与の間、肺機能をモニターすることをさらに含む。

【0113】

一部の実施形態では、処置は、投与の間、肝機能をモニターすることをさらに含む。

【0114】

一部の実施形態では、方法は、本文書に記載の状態の処置の結果として生じる有害事象の出現率および重症度を低減する。

【0115】

一部の実施形態では、有害事象は、重度の有害事象である。

【0116】

一部の実施形態では、重度の有害事象は、白血球減少、便秘、下痢、悪心、腹痛、好中球減少、嘔吐、背痛、および月経障害から選択される。

【0117】

一部の実施形態では、方法は、重度の有害事象をもたらさない。

【0118】

一部の実施形態では、標準用量が、個体において急性の心拍数減少または心ブロックを実質的に誘発することなく投与される。

【0119】

一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、6 bpm を超える心拍数の減少を引き起こすことなく投与される。

【0120】

一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、他の S1P 受容体モジュレーターで認められるような、心拍数に対する初回用量効果なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、他の S1P 受容体モジュレーターで認められるような、AV 伝導に対する初回用量効果なしに投与される。

【0121】

一部の実施形態では、処置は、臨床的寛解を誘導するためにある。一部の実施形態では、処置は、臨床的寛解を維持するためにある。一部の実施形態では、処置は、臨床的寛解を誘導し、維持するためにある。

10

【0122】

一部の実施形態では、処置するとは、円形脱毛症の徴候および/または症状を減少させる、たとえば、脱毛を減少させることである。一部の実施形態では、処置するとは、円形脱毛症の徴候を減少させることである。一部の実施形態では、処置するとは、円形脱毛症の症状を減少させることである。

【0123】

一部の実施形態では、処置するとは、臨床的寛解を誘導および/または維持する、たとえば、毛髪成長を誘導および/または維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、臨床的寛解を誘導し、維持することである。

20

【0124】

一部の実施形態では、処置するとは、臨床的応答を誘導および/または維持する、たとえば、毛髪成長を誘導および/または維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、臨床的応答を誘導し、維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、臨床的応答を誘導することである。一部の実施形態では、処置するとは、臨床的応答を維持することである。

【0125】

一部の実施形態では、処置するとは、従来の治療に対する応答が不十分であったことがある個体において、円形脱毛症の徴候および症状を減少させ、また臨床的寛解を誘導および維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、従来の治療に応答しなかったことがある、または不耐である個体において、円形脱毛症の徴候および症状を減少させ、また臨床的寛解を誘導および維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、従来の治療に対する応答が不十分であったことがある、円形脱毛症の個体において、徴候および症状を減少させ、臨床的応答を誘導および維持することである。一部の実施形態では、処置するとは、従来の治療に応答しなかったことがある、または不耐である、円形脱毛症の個体において、徴候および症状を減少させ、臨床的応答を誘導および維持することである。

30

【0126】

一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、心拍数に関連した重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、心拍数変化に関連した重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、心拍数の上昇に関連した重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、徐脈に関連した重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、AV ブロックに関連した重篤な有害事象を引き起こす

40

50

ことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、A V 伝導に関連した重篤な有害事象を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、徐脈を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、A V ブロックを引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、処置の第 1 日目における心拍数の、軽度を上回る減少（たとえば、 $> 10 \text{ bpm}$ ）を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、他の S 1 P 受容体モジュレーターで認められる初回用量効果なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、他の S 1 P 受容体モジュレーターで認められる、心血管の初回用量効果なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物、心拍数の症候性変化なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、心調律の症候性変化なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、他の S 1 P 受容体モジュレーターで認められる初回用量効果を回避するための用量設定を必要とすることなく投与される。

10

【 0 1 2 7 】

一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、肝機能検査結果（LFT）を増大させることなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物、LFT の上昇を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ALT を増大させることなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、AST を増大させることなく投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 3 倍を超える ALT の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 2.5 倍を超える ALT の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 2 倍を超える ALT の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 1.5 倍を超える ALT の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 3 倍を超える AST の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 2 倍を超える AST の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 1.5 倍を超える AST の増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 3 倍を超えるビリルビンの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 2.5 倍を超えるビリルビンの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 2 倍を超えるビリルビンの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULN の 1.5 倍を超えるビリルビンの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物 1 または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼ（

20

30

40

50

G G T)を増大させることなく投与される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULNの3倍を超えるGGTの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULNの2.5倍を超えるGGTの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULNの2倍を超えるGGTの増大なしに投与される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、ULNの1.5倍を超えるGGTの増大なしに投与される。

【0128】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、肺機能検査の異常を引き起こすことなく投与される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、黄斑浮腫を引き起こすことなく投与される。

10

【0129】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、経口投与される。

【0130】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、経口投与に適するカプセル剤または錠剤として製剤化される。

【0131】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物1、化合物1のカルシウム塩、および化合物1のL-アルギニン塩から選択される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物1のL-アルギニン塩である。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物1のL-アルギニン塩の無水非溶媒和結晶性形態である。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物は、化合物1の無水非溶媒和結晶性形態である。

20

【0132】

また、標準用量の化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、場合により、薬学的に許容できる1種または複数の担体とを含む医薬組成物も提供される。化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物、場合により、薬学的に許容できる1種または複数の担体を含む医薬組成物も提供される。担体は、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントにとって過度に有害でないという意味で、許容できるものでなければならない。

30

【0133】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、生または純粋な化学物質として、たとえば、カプセル製剤中の粉末として投与される。

【0134】

一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、薬学的に許容できる1種または複数の担体をさらに含む医薬組成物として製剤化される。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、医薬組成物中の唯一の活性薬剤である。一部の実施形態では、化合物1または薬学的に許容できるその塩、水和物、もしくは溶媒和物が、医薬品剤形中の唯一の活性成分である。

40

【0135】

医薬組成物は、適切ないずれかの方法によって、通常は、活性化合物を、必要とされる割合で、液体もしくは微粉固体担体または両方と満遍なく混合し、次いで、必要なら、得られる混合物を所望の形状にすることによって調製することができる。

50

【0136】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤には、従来の賦形剤、たとえば、結合剤、充填剤、許容できる湿潤剤、打錠滑沢剤、崩壊剤を使用してよい。本文書に記載の化合物は、当業界でよく知られている技術を使用して医薬組成物に製剤化することができる。本文書で言及するもの以外にも、薬学的に許容できる適切な担体が当業界で知られており、たとえば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000、Lippincott Williams & Wilkins (Gennaroら編)を参照されたい。

【0137】

経口投与については、医薬組成物を、たとえば、錠剤またはカプセル剤の形態にすることができる。医薬組成物は、特定の量の活性成分を含有する投与量単位の形で製造されることが好ましい。そのような投与量単位の例は、従来の添加剤、たとえば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ、パレイショデンプン；結合剤、たとえば、結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチ、ゼラチン；崩壊剤、たとえば、コーンスターチ、パレイショデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム；および滑沢剤、たとえば、タルクやステアリン酸マグネシウムが用いられた、カプセル剤、錠剤、粉末、顆粒、または懸濁液である。固体形態調製物には、粉末、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒が含まれる。固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶性剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、またはカプセル化材料としても働きうる1種または複数の物質でよい。

【0138】

粉末では、担体は、微粉化活性成分との混合物になっている微粉固体である。

【0139】

錠剤では、活性成分が、必要な結着力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧密化される。

【0140】

粉末および錠剤は、様々となるパーセント量の活性化合物を含有しうる。粉末または錠剤中の代表的な量は、0.5～約90パーセントの活性化合物となりうる。しかし、当業者は、この範囲外の量が必要になるときを心得ていよう。粉末および錠剤に適する担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点蠟、カカオ脂などが挙げられる。用語「調製物」は、活性成分が、担体と共にまたは担体なしで、担体に取り囲まれており、したがって、それと関連しているカプセル剤をもたらず担体としてのカプセル化材料が用いられた活性化合物の製剤を包含する。同様に、カシェ剤および口中錠も含まれる。錠剤、粉末、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、および口中錠を経口投与に適する固体形態として使用することができる。

【0141】

医薬調製物は、単位剤形にすることが好ましい。このような形態では、調製物が、適正な量の活性化合物を含有する単位用量に細分されている。単位剤形が、包装された調製物にされ、包装品が、個別の量の調製物、たとえば、小包装された錠剤またはカプセル剤を収容する場合がある。また、単位剤形は、カプセル剤もしくは錠剤それ自体でもよく、または包装された形態になった、適切な数のそれらのいずれかでもよい。

【0142】

さらなる実施形態は、以下の実施例で開示する実施形態を含み、それら実施形態は、いかなる点でも、限定するものとは解釈されない。

【実施例】

【0143】

(実施例1)

化合物1のL-アルギニン塩を含有する即時放出硬ゼラチンカプセル剤で構成された製

剤を、表 1 に示すとおりに調製した。

【 0 1 4 4 】

【 表 2 】

表 1

	製剤				
	0.1 mg	0.35 mg	0.5 mg	1 mg	2 mg
化合物1のL-アルギニン塩 (mg/カプセル)	0.14	0.48	0.69	1.38	2.76
空カプセル重量(mg)*	38.0	61.0	61.0	61.0	61.0
総カプセル剤目標重量(mg)**	38.14	61.48	61.69	62.38	63.76

*おおよその重量。カプセル仕様書に基づく

**充填物と空カプセル重量を合算することによって算出された理論総重量

10

20

【 0 1 4 5 】

(実施例 2)

化合物 1 の L - アルギニン塩を含有する即時放出錠剤で構成された製剤を、表 2 に示すとおりに調製した。

【 0 1 4 6 】

【 表 3 】

表 2

錠剤強度	0.5 mg	1 mg	2 mg	3 mg
化合物 1 の L-Arg 塩	0.69	1.381	2.762	4.143
マンニトール Pearlitol(登録商標) 100SD	54.81	54.119	52.738	51.357
微結晶性セルロース- Avicel(登録商標) PH102	40	40	40	40
デンプングリコール酸ナトリウム- Explotab(登録商標)	4	4	4	4
ステアリン酸マグネシウム	0.5	0.5	0.5	0.5
Opadry(登録商標) II Blue	4	4	4	4
総錠剤目標重量	104	104	104	104

30

40

【 0 1 4 7 】

(実施例 3)

50

皮膚において、S1P受容体シグナル伝達が、表皮ケラチノサイト増殖および分化に関与することは知られている (Vogler 2003)。頭皮毛包がケラチノサイトも内包し、自己免疫応答のターゲットであることを踏まえると、化合物1 (エトラシモド) は、毛包 (HF) 生理および病理に有益となりうる。RNAseq、インサイトハイブリダイゼーション、および免疫蛍光法により、皮膚ケラチノサイトと同様に、頭皮皮膚におけるHF上皮および間充織によっても、S1P₁およびS1P₅が発現されることが確認された。3人の健康なドナーおよび3人のAA患者からの新たに凍結させた頭皮生検材料を、S1P₁およびS1P₅について免疫染色し、異なる毛包および免疫細胞浸潤領域において発現を定量化した。図5に示されるとおり、健康な対照に比べて、円形脱毛症 (AA) に罹患している患者では、S1P₁およびS1P₅の毛包内上皮発現が増加することがわかった。図6に示されるとおり、AA HFは、毛包周囲および毛包内免疫細胞浸潤巣も示し、浸潤巣は、この疾患の特徴であるCD8⁺T細胞を含んでいた。この浸潤巣内で、AA HFは、CD8⁺細胞を始めとする、S1P₁⁺免疫細胞の増加を示した。全体として、このデータから、化合物1によって変調されるS1P受容体が、AA患者における毛包および免疫細胞浸潤巣の両方において増加することが示され、化合物1の影響力が及ぶ潜在的可能性が示唆された。

10

【0148】

毛包器官培養モデルを使用して、HF生理に対する化合物1の直接の効果を、非炎症条件下で分析した。4人の健康なドナーからのヒト全層頭皮皮膚を、1群あたり11のHFを含む4つの群、すなわち、1. 媒体 (DMSO対照)、2. 10 nMの化合物1、3. 100 nMの化合物1、4. 1 μMの化合物1として、*ex vivo*で培養し、処置した。処置開始前に、54の全長顕微解剖HFを単離し、撮像し、HFの長さを測定し、HFをWCMで培養した。1、3、および5日目に、HF伸長の像を撮影し、培地を交換し、群1~4における処置を行った。2および4日目を休止日とした。加えて、2日目には、前日の処置から24時間後に、1群あたり3つのHFをRNAseq用に凍結させた。6日目に、HF伸長の像を撮影し、培養を打ち切り、1群あたり8つのHFを、さらなる顕微鏡免疫組織学分析のために、最適切削温度化合物 (OCT化合物) に包埋した。

20

【0149】

図7に示されるとおり、10 nMおよび100 nMの化合物1処置は、処置されたHFの成長期相を長引かせる傾向があった。これは、成長相を延長し、抜け毛を予防することにおける、薬物の潜在的に有益な役割を示唆している。図8aおよび8bに示されるとおり、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラスI (MHC-I) 発現の変化は、成長期および退行期HF混合においても、成長期毛包単独においても、認められなかった。これによって、HFの免疫特権の保存が証明されるが、これは、毛包がその免疫特権を喪失しているAA患者において、直接関係のあることである。図9に示されるとおり、100 nMの化合物1によって、AAにおいて増加するストレスシグナルであるMICAが、成長期および退行期HF混合ならびに成長期毛包単独において有意に減少した。RNAseqデータから、10 nMおよび100 nM群における、毛髪角化に関与する遺伝子の有意な上向き調節が明らかになった。全体として、このデータから、化合物1が、毛包生理に影響を及ぼし、AA処置への潜在的な治療的有用性を有することが示唆される。

30

40

【0150】

毛包生理および病理に対する化合物1の効果をAA様炎症環境において評価するために、ヒト全層頭皮皮膚モデルを使用した。2人の健康なドナーからの頭皮生検材料を、*ex vivo*で培養し、AA発生に関与する重要な病理的サイトカインであるIFN γ の存在下および非存在下において、トファシチニブ (400 nM) および化合物1 (10 nM、100 nM、1000 nM) で処置した。毛髪を有する5 mm角の皮膚立方体を、56歳の女性ドナー (ドナー1) および44歳の女性ドナー (ドナー2) から取得した。10の群、すなわち、1. 媒体 (DMSO対照)、2. トファシチニブ (400 nM)、3. 10 nMの化合物1、4. 100 nMの化合物1、5. 1 μMの化合物1、6. 媒体 (DMSO対照) + 100 IU IFN γ 、7. トファシチニブ (400 nM) + 100

50

IU IFN、8. 10 nMの化合物1 + 100 IU IFN、9. 100 nMの化合物1 + 100 IU IFN、10. 1 μMの化合物1 + 100 IU IFNを、1群あたり1つの皮膚パンチで試験した。0日目に、毛髪を有する10 × 6 mmパンチの分離を行った。1、3、および5日目に培地を交換し、群1 ~ 10による処置を行った。2および4日目を休止日とした。6日目に、培養を打ち切り、さらなる顕微鏡分析のためにOCT化合物に包埋した。

【0151】

図10に示されるとおり、ドナー1において、化合物1（エトラシモド）は、成長期を長引かせる傾向があり、IFNの存在下でも、さらにいっそうその傾向があった。図11に示されるとおり、化合物1の投与によって、毛包の真皮カップにおける、IFNを介したMHC-I上向き調節が妨げられた。図12に示されるとおり、ドナー2において、リンパ球性形態を示すCD8+およびCD8-S1P1+細胞の増加が、化合物1によって妨げられた。これらの結果から、化合物1が、成長期相を長引かせ、実験的に誘導したAA免疫特権崩壊を妨げることにより、AAの処置の助力となりうることを示唆される。

10

【0152】

（実施例4）

中程度から重度の円形脱毛症の個体において、フェーズ2二重盲検プラセボ対照臨床試験を実施する。試験では、化合物1（2 mg）またはプラセボの1日1回の経口投与が52週まで評価される。研究は、スクリーニング期間、24週間の二重盲検処置期間、28週間の非盲検延長期間、および安全性追跡期間を含む。対象を2：1の比で無作為化して、化合物1またはプラセボを二重盲検方式で与える。6か月間以上8年間未満の最近の脱毛エピソードを有する中程度から重度のAAである、およそ36人の対象を、2：1の比で無作為化して、化合物1（2 mg）錠剤またはプラセボ錠剤を、二重盲検方式で1日1回経口的に24週間与える。全頭脱毛症または汎発性脱毛症を有するおよそ6人の対象が起用されて研究に参加する。無作為化は、1日目/ベースラインにおけるSALTスコア（< 100、100）によって層別化される。非盲検延長期間の間は、すべての適格対象に、2 mgの化合物1が1日1回経口的に与えられる。

20

【0153】

頭皮面積の少なくとも50%が患部である円形脱毛症（少なくとも50のSALTスコア）を有する、18歳以上70歳以下の対象を適格とする。対象は、6か月以上8年間未満の間、安定または増悪性疾患を有する。二重盲検処置期間の間、2 mg化合物1群におけるおよそ24人の対象と、プラセボ群における12人の対象とを含む、およそ36人の対象が研究に登録される計画である。目標は、全頭脱毛症または汎発性脱毛症を有するおよそ6人の対象を登録することである。

30

【0154】

組み入れ基準：

対象が研究への登録に適格となるためには、以下の組み入れ基準すべてを満たさなければならない。

【0155】

重要組み入れ基準

1. インフォームドコンセントの時点で18歳以上～70歳以下の間の男女
2. 50以上のSALTスコアによって査定される、中程度から重度のAA
3. 6か月間以上8年間未満の最近の脱毛エピソード
4. 調査者によって査定される、最近6か月の安定疾患状態（すなわち、毛髪の有意な成長または喪失がない）
5. 研究継続期間の間、同じ髪型および髪色（たとえば、毛髪用製品、経過、および理美容院予約のタイミング）を維持する意思がある。

40

【0156】

重要除外基準

50

1. HamiltonステージIIIまたはLudwigステージIIを超える男性または女性型脱毛の履歴
2. 他のタイプの脱毛症（たとえば、瘢痕性/瘢痕化脱毛症〔頭頂部遠心性瘢痕性脱毛症を含む〕、牽引性脱毛症、休止期脱毛）または脱毛を引き起こすかもしれない他の疾患
3. 活動性頭皮炎症、頭皮感染症、頭皮乾癬、またはSALT I査定の妨げとなりうる他のいずれかの頭皮状態

4. JAK阻害薬の臨床研究への参加を含む、経口JAK阻害薬の以前の使用

【0157】

薬物適用、治療、または皮膚疾患に関連した除外基準

5. スクリーニングの4週間以内の、頭皮に対する光線療法 10
6. スクリーニングの12週間以内の、以下の薬物適用による処置：
 - a. 局所、病巣内、または全身副腎皮質ステロイド
 - b. 局所免疫療法（たとえば、ジフェニルシクロプロペノン、スクアリン酸）
 - c. 局所カルシニューリン阻害薬
 - d. 局所JAK阻害薬
 - e. 局所または経口ミノキシジル
 - f. 全身糖質コルチコイド（いずれかの理由で局所とみなされる吸入または鼻腔内送達を除く）

g. 免疫グロブリンまたは血液製剤

7. 適応症にかかわりない、いずれかの生物学的薬剤（たとえば、デュピルマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ）、または全身免疫抑制/免疫調節薬（たとえば、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート）の、スクリーニング前の5半減期（わかる場合）または12週間のいずれか長い期間内の使用。 20

8. スフィンゴシン-1-リン酸受容体モジュレーター（たとえば、フィンゴリモド、シボニモド、オザニモド）、4-1-インテグリン受容体拮抗薬（たとえば、ナタリズマブ）、およびリンパ球除去療法（たとえば、リツキシマブ、シクロホスファミド、骨髄移植、放射線全身照射）の、スクリーニング前の6か月またはリンパ球数が正常に戻るまでの、いずれか長い期間内の使用。

9. 研究の間の毛髪移植術の履歴または予定

10. 研究の間の頭皮のマイクロブレイディングまたはマイクロピグメンテーションの計画 30

11. 非生物学的薬剤および局所薬剤を含む、いずれかの調査薬剤の、スクリーニング前の5半減期（わかる場合）または4週間（いずれか長い方）以内の受容

12. シトクロムP450（CYP）2C8もしくはCYP2C9（たとえば、クロピドグレル、ゲムフィブロジル、フルコナゾール、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ）またはウリジンニリン酸（UDP）グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）ファミリー1メンバーA7（UGT1A7）の中程度または強度の誘導薬/阻害薬の、スクリーニングの4週間以内の使用

【0158】

病歴に関連した除外基準

13. スクリーニング前の4週間以内もしくはスクリーニング中に入院もしくは静脈内抗生物質による処置を必要とした、またはスクリーニング前の2週間以内もしくはスクリーニング中に経口抗生物質による処置を必要とした、既知の活動性細菌、ウイルス、真菌、微生物感染症、もしくは他の感染症（結核〔TB〕または非定型微生物疾患を含む）、または大きな感染症エピソード。爪床の表在性真菌感染症は許容される

14. 以下の状態または危険因子のいずれかを有する：

- a. 原発性または続発性免疫不全症候群（たとえば、遺伝性免疫不全症候群、後天性免疫不全症候群、薬物誘発免疫不全）
- b. 臓器移植の履歴（角膜移植を除く）
- c. 日和見感染症（たとえば、ニューモシスティスジロベシ肺炎、クリプトコッカス髄膜炎） 50

炎、進行性多巣性白質脳症 [P M L]) の履歴

d . 播種性単純ヘルペスもしくは播種性帯状疱疹またはいずれかの帯状疱疹のエピソードの履歴

e . スクリーニング時の、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス (B型肝炎表面抗原 [H B s A g] について陽性)、または活動性C型肝炎ウイルス (H C V) (検出可能なウイルス負荷を伴う陽性 H C V 抗体) についての検査陽性

f . 活動性または潜在性 T B の履歴

15 . スクリーニングの前の4週間以内に、いずれかの生または生弱毒化ワクチンを受けている

16 . 処置された、または未処置の (切除または消散されている、皮膚の限局性扁平細胞または基底細胞癌以外の) いずれかの臓器系の悪性病変の、過去5年以内の履歴 10

17 . 心血管機能に影響を及ぼしうる、以下の状態のいずれかを有する、または処置を受けている :

a . スクリーニング前の8週間以内の、心筋梗塞、不安定狭心症、発作 / 一過性脳虚血発作、入院を必要とする非代償性心不全、またはクラス I I I / I V 心不全

b . 2度または3度房室ブロック、機能しうるペースメーカーなしの洞機能不全症候群、または植込み型除細動器なしの3秒を超える不全収縮期間

c . 再発性症候性徐脈または再発性心原性失神

d . 心拍数 (H R) が 50 毎分脈拍 (b p m) 未満である、収縮期血圧 (B P) が 90 m m H g 未満である、または拡張期 B P が 55 m m H g 未満である、スクリーニングまたは 1 日目無作為化前バイタルサイン (座位で測定)。バイタルサインは、異常な読みを確認するために、来訪の間に3回まで繰り返してよい 20

e . P R 間隔が 200 m s 以上である、または F r i d e r i c i a の式を使用して補正した Q T 間隔 (Q T c F) が、男性において 450 ミリ秒 (m s) 以上である、もしくは女性において 470 m s 以上である、スクリーニングまたは1日目無作為化前心電図 (E C G)

f . スクリーニングの1週間以内の、クラス I ~ I V 抗不整脈薬の開始、中断、または投与量変更

18 . 活動性糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、色素性網膜炎、または黄斑浮腫の履歴。スクリーニングの1年以内の最近のいずれかの眼内手術 30

19 . スクリーニングの前の12か月以内またはスクリーニング期間中の、活動性重症肺疾患 (たとえば、慢性閉塞性肺疾患や肺線維症)、または静脈内副腎皮質ステロイド処置もしくは入院を必要とする慢性肺疾患

20 . スクリーニング時に、1秒努力呼気量 (F E V 1) または努力肺活量 (F V C) が予測値の70%未満である

21 . 制御されていない、いずれかの全身疾患 (たとえば、甲状腺障害、高血圧、糖尿病) を有する。状態が制御されているとみなされ、対象が、疾患処置のためにいずれかの薬物適用 (たとえば、甲状腺薬物適用やホルモン療法) を受けている場合、対象は、参加することが可能となりうるが、スクリーニング前に少なくとも6か月間安定用量を受け、研究の間終始、安定用量を維持しなければならない。 40

【 0 1 5 9 】

(中央検査室によって行われる) 検査または臨床検査結果に関連した除外基準注 : 確認された結果とは、一貫した臨床的に妥当な異常な結果を示す2回の連続する査定があったことを意味する。

22 . スクリーニング時における、 0.8×10^9 細胞 / L 未満である確認された絶対リンパ球数

23 . スクリーニング時における、慢性腎疾患疫学共同 (C h r o n i c K i d n e y D i s e a s e E p i d e m i o l o g y C o l l a b o r a t i o n) 式によって $30 \text{ mL} / \text{分} / 1.73 \text{ m}^2$ 未満となる、確認された推定糸球体濾過率

24 . スクリーニング時における、確認された、正常の上限 (U L N) の2倍を超えるア 50

スパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、および (ジルベール症候群の履歴と一致しない限り) ULN の 1.5 倍を超える総ビリルビン

【0160】

一般除外基準

25. 母乳栄養を行っている泌乳のある女性

26. 精神疾患、認知障害、およびアルコール / 薬物乱用 / 依存症を含む、いずれかの急性の病気または医学的状态、または、調査者の見解において、患者を安全性事象のリスクの増大に陥れる可能性があり、研究プロトコルに従う研究への参加、もしくは研究手順に協力し、それを遵守する対象の能力の妨げとなりかねない重症疾患が疑われる徴候 / 症状

【0161】

(非盲検延長期間のための) 除外基準:

対象は、24週目の来訪時に以下の除外基準に合致する場合、非盲検延長期間から除外される:

1. HR が 50 bpm 未満である、収縮期 BP が 90 mmHg 未満である、または拡張期 BP が 55 mmHg 未満である、24週目投与前バイタルサイン (座位で測定)。バイタルサインは、異常な読みを確認するために、来訪の間に3回まで繰り返してよい

【0162】

円形脱毛症の重症度および臨床応答は、円形脱毛症調査指針 (Alopecia Areata Investigational Guidelines) に詳述されているとおりに測定される。毛髪再成長は、SALT スコアの下降によって反映される (たとえば、完全な毛髪再成長であれば、SALT スコアが 0 になる)。有効性エンドポイントには、24週目の時点で SALT スコアがベースラインから少なくとも 30%、50%、75%、および 90% 改善している参加者の百分率が含まれる。SALT スコアは、研究医師によって視覚的に測定され、写真解析によって裏付けられる。SALT 1 スコアは、スクリーニング時、24週間の処置期間の 1 日目、2 週目、4 週目、8 週目、12 週目、20 週目、24 週目、および非盲検延長期間の 28 週目、26 週目、44 週目、および 52 週目に評価される。

【0163】

有効性評価には、脱毛のパーセント変化、変化、および分類別パーセント変化 (SALT I スコア); 次の患者報告転帰、すなわち、AA 症状影響尺度 (AASIS) および AA 生活の質指標 (AA-QLI); 血清バイオマーカー; ならびに、すべての対象についての全頭皮、1 日目 / ベースライン時に眉毛および睫毛の脱毛を伴っていた対象についてはこれらの範囲、および 1 日目 / ベースライン時に AA に関連した手指の爪の変化 (たとえば、点状陥凹、白色斑点、および粗さ) のあった対象については手指の爪の写真が含まれる。主要、二次、および探査的有効性転帰の評価に使用される定義を以下で述べる。写真評価は、こうした評価のための変化の正式な尺度および標準化された評価基準が不十分であることを踏まえ、エンドポイントとして統計的に集計されない。

【0164】

主要有効性エンドポイント

・ 24 週目における SALT I のベースラインからのパーセント変化

【0165】

二次有効性エンドポイント

・ 24 週目における SALT I のベースラインからの変化

・ 24 週目における SALT I のベースラインからの 30% の改善 (SALT 30) を実現する対象の割合

・ 24 週目における SALT I のベースラインからの 50% の改善 (SALT 50) を実現する対象の割合

・ 24 週目における SALT I のベースラインからの 75% の改善 (SALT 75) を

10

20

30

40

50

実現する対象の割合

【 0 1 6 6 】

探査的有効性エンドポイント

- ・ S A L T I のベースラインからの経時的なパーセント変化
- ・ S A L T I のベースラインからの経時的な変化
- ・ S A L T I のベースラインからの 3 0 % の改善 (S A L T 3 0) を実現する対象の経時的な割合
- ・ S A L T I のベースラインからの 5 0 % の改善 (S A L T 5 0) を実現する対象の経時的な割合
- ・ S A L T I のベースラインからの 7 5 % の改善 (S A L T 7 5) を実現する対象の経時的な割合
- ・ 2 4 週目における S A L T I のベースラインからの 9 0 % の改善 (S A L T 9 0) を実現する対象の割合
- ・ 2 4 週目における円形脱毛症症状影響尺度 (A A S I S) のベースラインからの変化
- ・ 2 4 週目における円形脱毛症生活の質質問票 A A - Q L I のベースラインからの変化
- ・ 2 4 週目における血清バイオマーカーのベースラインからの変化
- ・ 2 4 週目における末梢リンパ球数のベースラインからのパーセント変化

10

【 0 1 6 7 】

組織生検材料および血清を用いたバイオマーカー評価を行う。サイトカインおよびケモカイン（たとえば、インターフェロンガンマ [I F N -]、インターロイキン [I L] - 2、I L - 1 2、I L - 1 3、I L - 1 0、I L - 1 7）を、酵素結合免疫吸着検定法、質量分析、または同等の技術によって測定することができる。

20

【 0 1 6 8 】

開示した方法の他の使用については、特に、本特許文書を精査することで、当業者に明白となる。

【 図 面 】

【 図 1 】

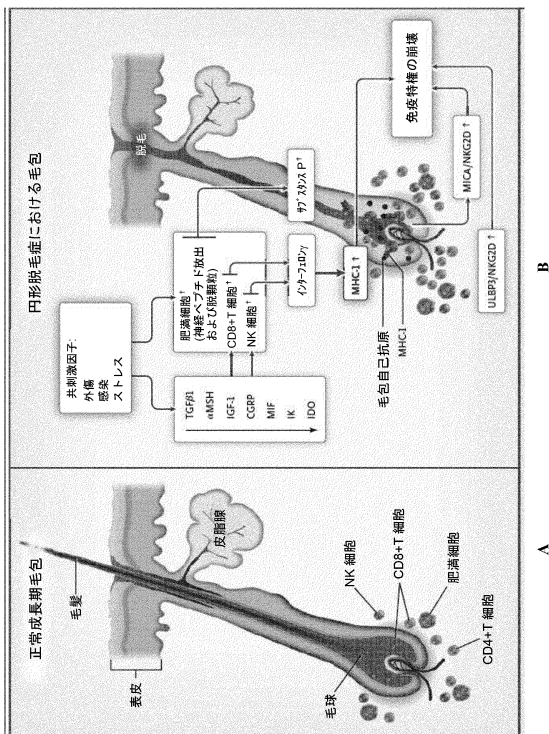


図 1

【 図 2 】

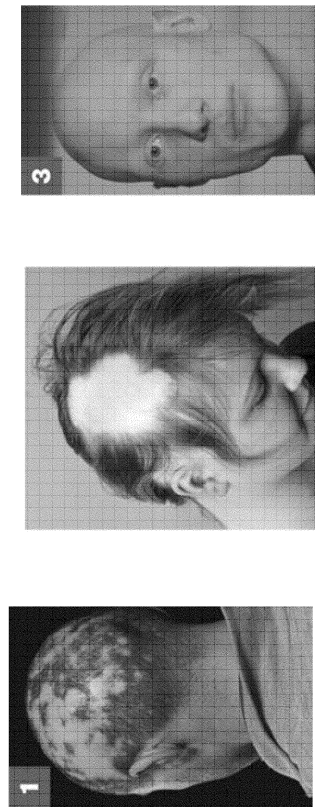


図 2

30

40

50

【 図 3 】

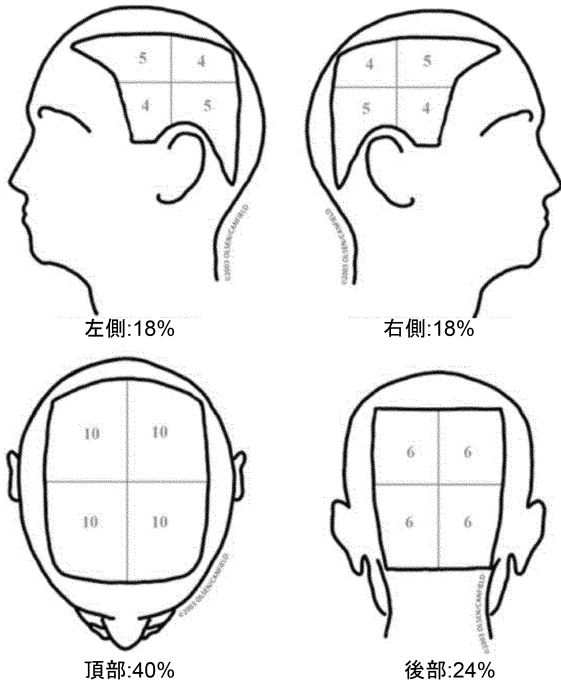


図 3

【 図 4 】

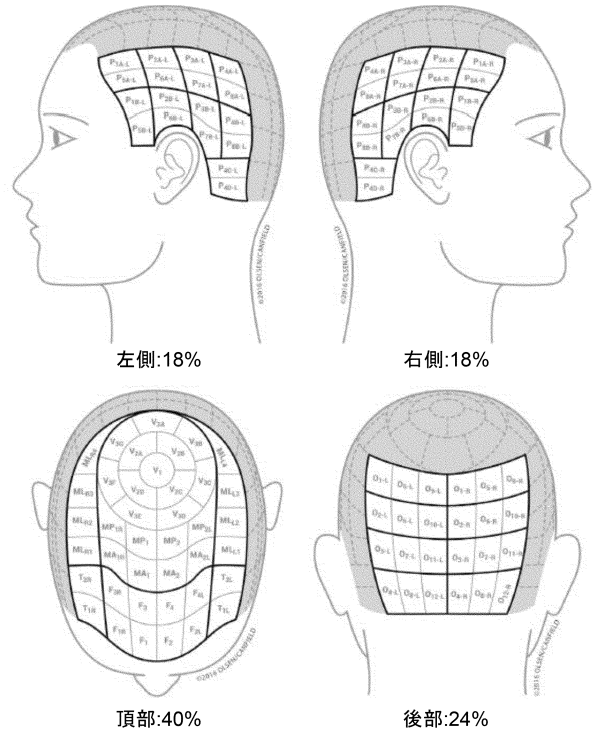


図 4

10

20

【 図 5 】

AA 患者の HF 上皮において増加した S1P₁ および S1P₅

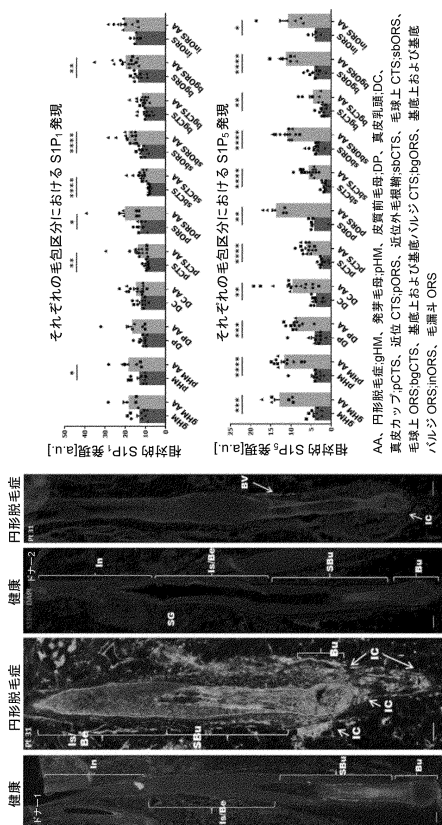


図 5

【 図 6 】

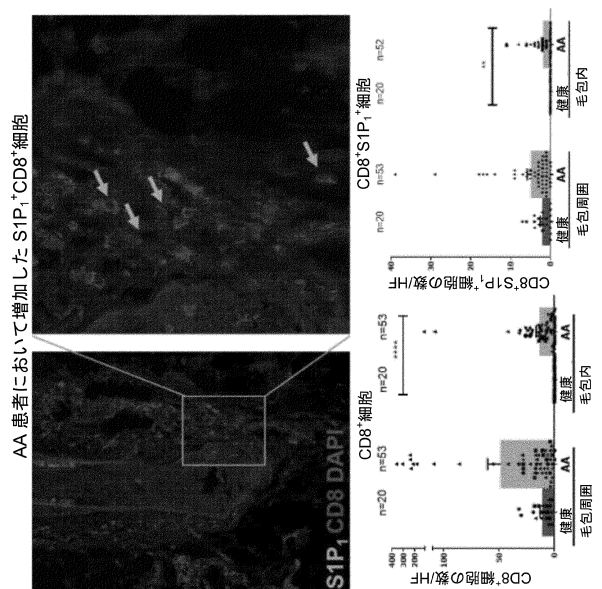


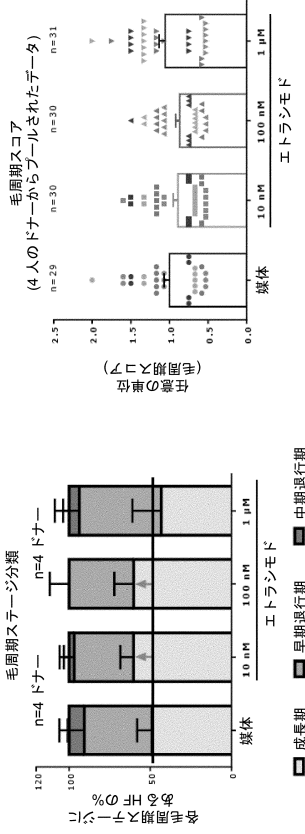
図 6

30

40

50

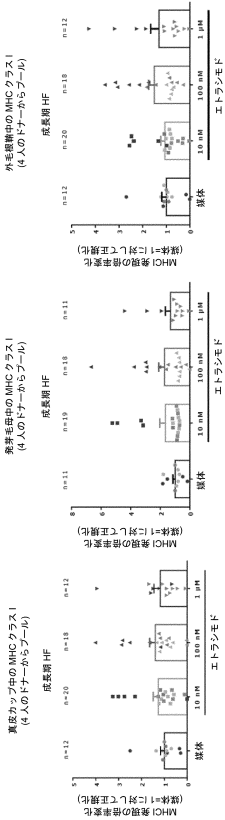
【 図 7 】



平均±SEM、(チャートにおいて異なる色で表される)4人のドナーからn=29~31のHF群、
Graph Pad Prism 6、Kruskal-Wallis 検定および規定検体との Dunn の多重比較、n.s.、対応のないt検定、n.s.9

図 7

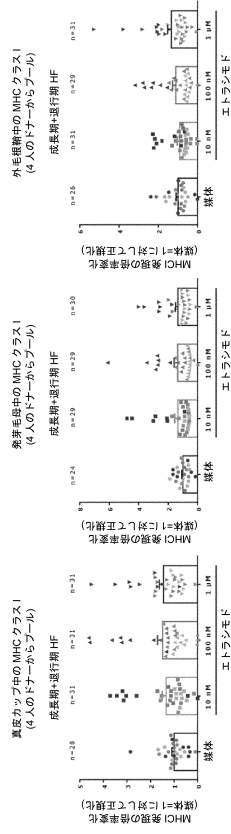
【 図 8 - 2 】



平均±SEM、4人のドナーから、真皮カプ、発芽毛母、および外毛根鞘について、n=11~20の成長期HF群、
Graph Pad Prism 6、Kruskal-Wallis 検定およびDunnの多重比較検定、n.s.、Mann-Whitney 検定、n.s.

図 8B

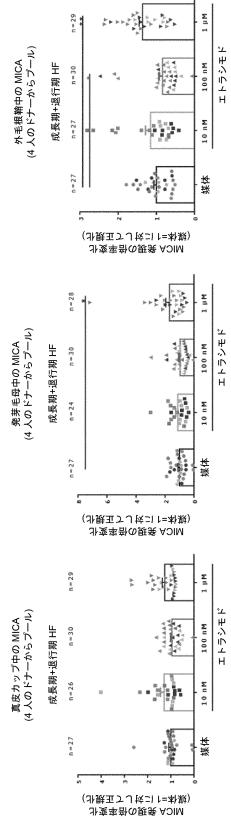
【 図 8 - 1 】



平均±SEM、4人のドナーから、真皮カプ、発芽毛母、および外毛根鞘について、n=24~31の成長期+進行期HF群、
Graph Pad Prism 6、Kruskal-Wallis 検定およびDunnの多重比較検定、n.s.、Mann-Whitney 検定、n.s.

図 8A

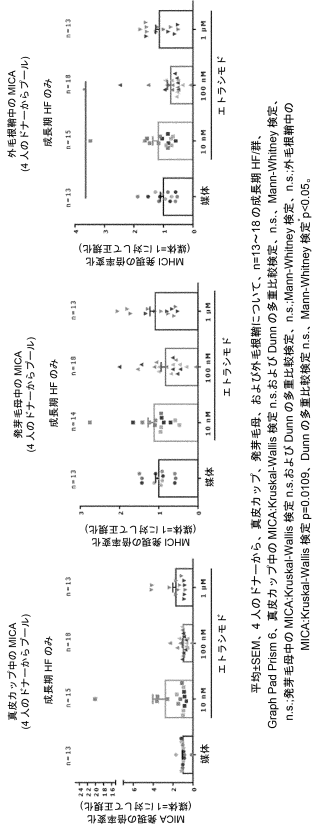
【 図 9 - 1 】



平均±SEM、4人のドナーから、真皮カプ、発芽毛母、および外毛根鞘について、n=24~30の成長期+進行期HF群、
Graph Pad Prism 6、真皮カプ中のMICA-Kruskal-Wallis 検定 n.s.および外毛根鞘について、n=24~30の成長期+進行期HF群、
Graph Pad Prism 6、真皮カプ中のMICA-Kruskal-Wallis 検定 n.s.およびDunnの多重比較検定、n.s.、Mann-Whitney 検定、n.s.、
発芽毛母中のMICA-Kruskal-Wallis 検定 p=0.0090 およびDunnの多重比較検定、n.s.、Mann-Whitney 検定、p<0.05外毛根鞘中の
MICA-Kruskal-Wallis 検定 p=0.0002 およびDunnの多重比較検定 n.s.、Mann-Whitney 検定、p<0.05、p<0.01.

図 9A

【 図 9 - 2 】



平均±SEM, 4人のドナーから、真皮カップ、発芽毛根、および外毛根について、n=13~18の成長期HF群、Graph Pad Prism 6、真毛カップ中のMICA-Kruskal-Wallis検定 n.s., およびDunnの多重比較検定, n.s., Mann-Whitney検定, n.s.; 発芽毛根中のMICA-Kruskal-Wallis検定 n.s., およびDunnの多重比較検定, n.s., Mann-Whitney検定, n.s.; 外毛根中のMICA-Kruskal-Wallis検定 p<0.019, Dunnの多重比較検定 n.s., Mann-Whitney検定 p<0.05.

図 9B

【 図 10 】

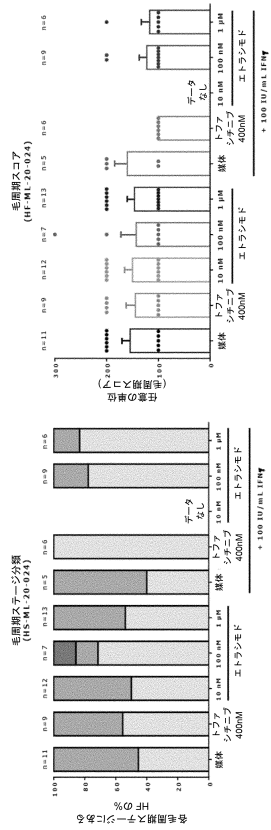
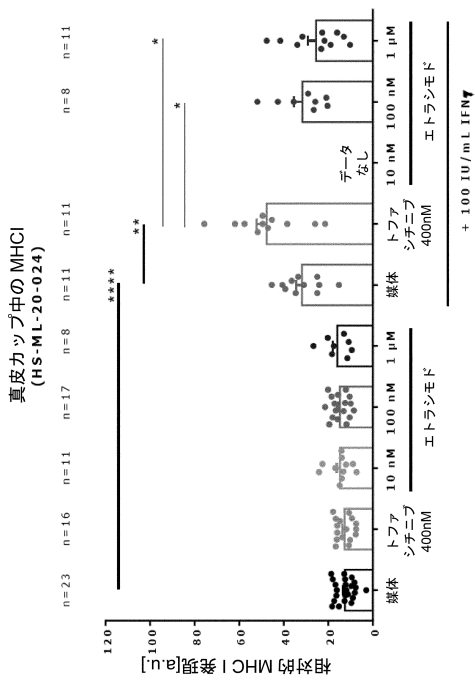


図 10

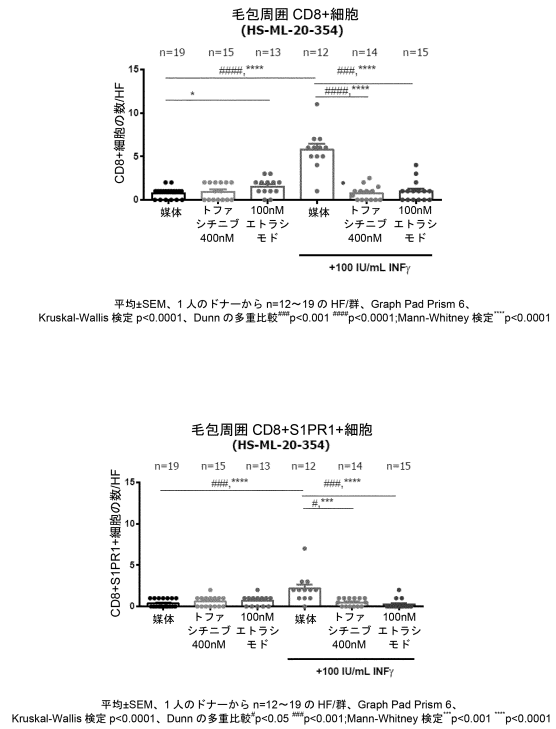
【 図 11 】



平均±SEM, 1人のドナーから、真皮カップについて n=9~23のHF群(毛根期ステージ分類とは無関係), Graph Pad Prism 6, p<0.05, *P<0.01, および***p<0.001 Mann-Whitney検定

図 11

【 図 12 】



平均±SEM, 1人のドナーから n=12~19のHF群、Graph Pad Prism 6, Kruskal-Wallis検定 p<0.0001, Dunnの多重比較***p<0.0001***p<0.0001; Mann-Whitney検定****p<0.0001

平均±SEM, 1人のドナーから n=12~19のHF群、Graph Pad Prism 6, Kruskal-Wallis検定 p<0.0001, Dunnの多重比較#p<0.05***p<0.001; Mann-Whitney検定****p<0.0001

図 12

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/12367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/404; A61K 31/575; A61K 31/66 (2021.01) CPC - A61K 31/404; A61K 31/575; A61K 31/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/0070506 A1 (Doherty et al.) 31 March 2005 (31.03.2005); abstract, para [0001], [0012], [0052]	1-5, 45-47
Y	US 2018/0263958 A1 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.) 20 September 2018 (20.09.2018); abstract	1-5, 45-47
Y	US 2014/0065153 A1 (The Trustees of Columbia University in the City of New York) 06 March 2014 (06.03.2014); para [0385]	2-5
A	WO 2018/151873 A1 (ARENA PHARMACEUTICALS, INC.) 23 August 2018 (23.08.2018); entire document	1-5, 45-47
A	US 2017/0320839 A1 (Celgene International II Sarl) 09 November 2017 (09.11.2017); entire document	1-5, 45-47
<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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 March 2021		Date of mailing of the international search report MAR 22 2021
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. 571-273-8300		Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/12367

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos. :
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
- 2. Claims Nos. :
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3. Claims Nos.: 6-44, 46-55
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

20

30

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/48

テーマコード (参考)

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

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サンディエゴ市 ラウンドアップ・アヴェニュー
1 3 1 0 7

(72)発明者 ガープリート アルワリア

アメリカ合衆国 9 2 7 0 5 カリフォルニア州 サンタアナ市 サンライズ・レーン 1 0 0 7 1

(72)発明者 アンドリュー クリストファー ウェズレー セルフリッジ

イギリス国 エス・エル9 7キュー・ティー バッキンガムシャー ジェラーズ・クロス バルスト
ロード・ウェイ 2 7 リトル・ヘイ

F ターム (参考)

4C076 AA36 AA53 BB01 CC18

4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZA92 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC10 GA13 GA15 MA01 MA02 MA04 MA35 MA37

MA52 NA05 NA14 ZA92 ZC75