

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-552452

(P2023-552452A)

(43)公表日 令和5年12月15日(2023.12.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全48頁)

(21)出願番号	特願2023-534316(P2023-534316)	(71)出願人	505193450
(86)(22)出願日	令和3年12月8日(2021.12.8)		インサイト・コーポレーション
(85)翻訳文提出日	令和5年7月18日(2023.7.18)		INCYTE CORPORATION
(86)国際出願番号	PCT/US2021/062419		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(87)国際公開番号	WO2022/125670		ウィルミントン、オーガスティン・カット・オフ1801番
(87)国際公開日	令和4年6月16日(2022.6.16)		
(31)優先権主張番号	63/122,574	(74)代理人	100106518
(32)優先日	令和2年12月8日(2020.12.8)		弁理士 松谷 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144
			弁理士 落合 康
(31)優先権主張番号	63/246,688	(74)代理人	100103230
(32)優先日	令和3年9月21日(2021.9.21)		弁理士 高山 裕貢
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	スミス, ポール
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国19803デラウェア州
	最終頁に続く		ウィルミントン、オーガスティン・カット 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 白斑治療用のJAK1経路阻害薬

(57)【要約】

本開示は、JAK1経路阻害薬及び白斑を治療する際の
その使用に関する。

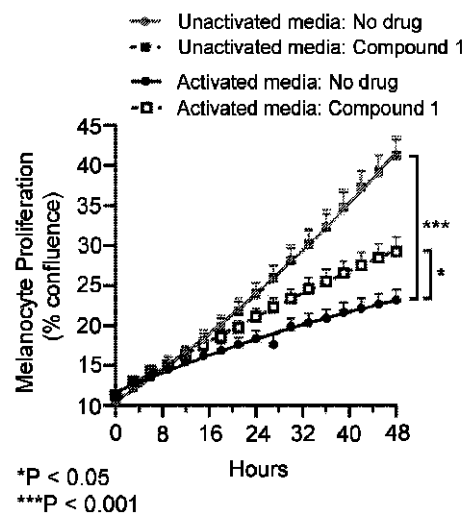


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の白斑を治療する方法であって、前記対象に治療上有効な量の J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記 J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩が、J A K 2、J A K 3、及び T y k 2 よりも J A K 1 に対して選択的である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3', 5' - ジメチル - 1 H, 1' H - 4, 4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2, 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3', 5' - ジメチル - 1 H, 1' H - 4, 4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2, 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記白斑が非分節型白斑である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩が、遊離塩基基準で、1 日に約 5 m g ~ 約 9 5 m g の量で投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩が、遊離塩基基準で、1 日に約 1 5 m g、約 4 5 m g、7 5 m g、または約 9 0 m g の量で投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩が、さらなる治療薬と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記さらなる治療薬がヤヌスキナーゼ阻害薬を含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ヤヌスキナーゼ阻害薬は、ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記投与することが、前記 J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2020年12月8日出願の米国仮出願第63/122,574号、及び、2021年9月21日出願の米国仮出願第63/246,688号の優先権の利益を主張し、各開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、J A K 1 経路阻害薬及び白斑を治療する際のその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

白斑は、メラノサイトの自己免疫破壊による皮膚の色素脱失斑を特徴とする慢性皮膚疾

20

30

40

50

患であり、世界人口の 0.5 ~ 2.0 % が罹患していると推定されている（地理的に異なる）。白斑の罹患率は男性と女性で同様であり、肌のタイプや人種による症状の違いは知られていない。平均発症年齢は 20 代半ばであるが、どの年齢でも発症する可能性がある。この障害は時間の経過とともに進行する傾向がある。白斑患者の 15 ~ 25 % は、少なくとも 1 つの他の自己免疫疾患を患っている傾向がある。非分節型白斑は最も一般的なサブタイプ（白斑患者の最大 90 %）であり、対称的な両側の白い斑点が特徴である。白い斑点が通常、手、足、口周囲 / 顔に見られる。

【 0 0 0 4 】

心理社会的要因により、白斑に苦しむ人の生活の質に重大な影響を与える可能性がある。白斑の慢性的な性質と効果的な治療法の欠如は、患者に心理社会的な悪影響を与える可能性があり、他の皮膚科疾患と同様に生活の質に影響を与える。顔や手などの美容的に敏感な部分の関与は、自尊心に大きな影響を与え、最終的には心理的負担や生活の質につながる可能性がある。体表面積の 25 % 以上が関与している人は、ガーデニング、買い物、衣服の選択などの日常作業を行うことを困難にし、スポーツ活動への参加や恋愛関係の開始と維持などの社交性に支障をきたし得る。

10

【 0 0 0 5 】

臨床管理は、色素脱失を阻止し、再色素沈着の誘導を目的としている。現在、白斑患者の治療に承認されている薬剤はない。一般に、第一選択治療は、局所コルチコステロイド及びカルシニューリン阻害薬の適応外使用からなる。第二選択治療は、光線療法（狭帯域 UVB、ソラレン、UVA）及び全身性コルチコステロイドからなる。あまり一般的ではない治療法には、外科的移植技術や脱色素治療などがある。したがって、白斑を治療するための新規治療法を開発する必要がある。本出願は、このニーズ及び他のニーズに対応するものである。

20

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 6 】

【 図 1 】メラノサイト増殖、コンフルエンス % 対時間（時）を示すグラフである。

【 図 2 】 T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地（ pg / ml ）対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、 JAK1 依存性サイトカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【 図 3 】 T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地（ pg / ml ）対、 IL - 8（ A ）、 HGF（ B ）、及び LIF（ C ）を用いた増殖要因及びケモカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

30

【 図 4 】メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地（ pg / ml ）対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、 JAK1 依存性サイトカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【 図 5 】メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地（ pg / ml ）対、 IL - 8（ A ）、 HGF（ B ）、及び LIF（ C ）を用いた増殖要因及びケモカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。

【 図 6 】化合物 1 の有効性及び安全性に関する第 2 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量範囲試験の概要を示す。

40

【 図 7 】メラノサイト増殖、コンフルエンス % 対時間（時）を示すグラフである。

【 図 8 】 T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地（ pg / ml ）対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、 JAK1 依存性サイトカインに対するルキシソリチニブの効果を示すグラフである。

【 図 9 】 T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地（ pg / ml ）対、 IL - 8（ A ）、及び LIF（ B ）を用いた増殖要因及びケモカインに対するルキシソリチニブの効果を示すグラフである。

【 図 10 】メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地（ pg / ml ）対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、 JAK1 依存性サイトカインに対するルキシソリチニブの効果を示すグラフである。

50

【図 1 1】メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地 (p g / m l) 対、I L - 8 (A)、及び L I F (B) を用いた増殖要因及びケモカインに対するルキシソリチニブの効果を示すグラフである。

【発明の概要】

【 0 0 0 7 】

本明細書では、治療が必要な対象における白斑を治療する方法を提供し、その方法には、その対象に治療上有効な量の J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を投与することが含まれる。

【 0 0 0 8 】

本明細書では、治療が必要な対象における白斑を治療するための J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を提供する。 10

【 0 0 0 9 】

本明細書では、治療が必要な対象における白斑を治療する際に用いる薬物を製造するための J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

本発明では、とりわけ、治療が必要な対象における白斑を治療する方法を提供し、その方法には、その対象に治療上有効な量の J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を投与することが含まれる。いくつかの実施形態では、白斑は非分節型白斑である。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態において、本発明では、対象の白斑を治療する方法を提供し、その方法には、対象に治療上有効な量の J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を投与することが含まれる。 20

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、J A K 2、J A K 3 及び T Y K 2 よりも J A K 1 に対して選択的である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬は、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3 ' , 5 ' - ジメチル - 1 H , 1 ' H - 4 , 4 ' - ビピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] - 2 , 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - 30
- メチルエチル] ベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬は、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3 ' , 5 ' - ジメチル - 1 H , 1 ' H - 4 , 4 ' - ビピラゾール - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル] - 2 , 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 -
- メチルエチル] ベンズアミドリン酸塩である。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、白斑は非分節型白斑である。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 5 m g ~ 約 9 5 m g の用量が投与される。 40

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 1 5 m g、約 4 5 m g、7 5 m g、または約 9 0 m g の用量が投与される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態において、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、さらなる治療薬と組み合わせて投与される。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、さらなる治療薬はヤヌスキナーゼ阻害薬を含む。 50

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、ヤヌスキナーゼ阻害薬は、ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、投与することは、JAK1経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒に投与することを含む。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、白斑は非分節型白斑である。非分節型白斑は、色素脱失斑の位置に何らかの対称性が見られる。非分節型白斑のクラスには、汎発型白斑、全身型白斑、四肢顔面型白斑、粘膜型白斑、及び限局型白斑が含まれる。いくつかの実施形態では、白斑は汎発型白斑である。いくつかの実施形態では、白斑は全身型白斑である。いくつかの実施形態では、白斑は四肢顔面型白斑である。いくつかの実施形態では、白斑は粘膜型白斑である。いくつかの実施形態では、白斑は限局型白斑である。最も一般的なカテゴリーである汎発型白斑は、世界人口の約0.5%が罹患しており、平均発症年齢は約24歳で、男性と女性ではほぼ同じ頻度で発生する。民族による違いはないが、肌の色の濃い人ほどこの病気がより顕著に表れるため、精神的に苦痛となることがある。

10

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、白斑は分節型白斑である。分節型白斑は、非分節型白斑とは、外観、原因、有病率が異なる。分節型白斑は、脊髄の後根に関連する皮膚面積に影響を与える傾向があり、ほとんどの場合片側性です。部分白斑は非部分白斑よりもはるかに急速に広がり、治療なしでは、部分白斑は経過がはるかに安定/静的であり、自己免疫疾患とは関連していない。

20

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療方法の有効性は、様々な指標を使用した様々なベースライン測定からの変化率に基づいて確立することができる。例えば、顔面面積及び顔面以外の面積を含む色素脱失体表面積(BSA)の合計%を使用することができる。BSAは、次のようにパルマー法によって評価することができる：対象者の掌表面全体(つまり、手のひらと5つの指)のおおよそのサイズを1%BSAとみなすべきであり、対象者の親指のおおよそのサイズを0.1%BSAとみなすべきである。

30

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用する「顔」という用語は、一般に、額から元の髪の毛の生え際まで、頬から顎の輪郭まで、顎の輪郭に対して垂直方向、及び口角から耳珠までの横方向の面積を含むものとして定義され得る。「顔」の面積には、唇、頭皮、耳、首の表面面積は含まれないが、鼻とまぶたは含まれる。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象における色素脱失全身表面積(TBSA)の約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の減少をもたらす。

40

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象における色素脱失顔面体表面積(FBSA)の約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の減少をもたらす。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、白斑による色素脱失の影響を受けた面積は、白斑面積スコアリング指数(VASI)を使用して評価することができる。VASIは、白斑の関与率(%BSA、パルマー法を使用)と白斑病変内の色素脱失の程度の複合推定に基づいている。いくつかの実施形態では、色素脱失の程度は、以下のパーセンテージ：0%、10%、

50

25%、50%、75%、90%、または100%の最も近い値に決定及び推定することができる。100%の色素脱失では、色素は存在しない；90%では、色素斑が存在する；75%では、色素脱失面積が色素面積を上回る；50%では、色素脱失面積と色素面積が等しい；25%では、色素面積が色素脱失面積を超える；10%では、色素脱失斑のみが存在する。色素脱失0%では、色素脱失は存在しない。

【0029】

いくつかの実施形態では、顔面白斑面積スコアリング指数（F - VASI）は、顔面白斑関与率（%F - BSA）と白斑病変内の色素脱失の程度を乗算し、すべての病変の値を合計することによって導出される。

【0030】

いくつかの実施形態では、有効性は、全身白斑関与率（%T - BSA）と、すべての身体部位の白斑病変内の色素脱失の程度とを乗算することによって導出される全身VASI（T - VASI）を使用して測定することができ、すべての部位の値を合計する（可能な範囲は0～100）。T - VASI評価の目的で、身体は次の6つの相互に排他的な部位に分割される：（1）頭/首（頭皮を含む）、（2）手、（3）上肢（腋窩及び腋窩を含む）（手を除く）、（4）体幹（生殖器を含む、臀部を除く）、（5）下肢（臀部を含む、足を除く）、（6）足。

【0031】

いくつかの実施形態では、有効性は、T - VASIのベースラインからの変化率に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約50%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約75%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約90%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約40%～約90%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約50%～約95%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるT - VASIの約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の減少をもたらす。

【0032】

いくつかの実施形態では、有効性は、特定の期間内にT - VASIの約50%以上の減少を達成した対象の割合に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、有効性は、特定の期間内にT - VASIの約50%以上、約75%以上、または、約90%以上の減少を達成した対象の割合に基づいて評価することができる。

【0033】

いくつかの実施形態では、有効性は、F - VASIのベースラインからの変化率に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるF - VASIの減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるF - VASIの約50%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるF - VASIの約75%以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象におけるF - VASIの約90%以上の減少をもたらす。いくつかの実

10

20

30

40

50

施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における F - V A S I の約 40 % ~ 約 90 % 以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における F - V A S I の約 50 % ~ 約 95 % 以上の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における F - V A S I の約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の減少をもたらす。

【 0 0 3 4 】

白斑拡大スコア (V E S) は、体の全体的な白斑の関与を表す検証済みの測定値である。V E S は、白斑の程度 (% B S A) を評価するために 19 個の個別の解剖学的面積の写真を使用する。

10

【 0 0 3 5 】

白斑拡大スコアプラス (V E S p l u s) は、体の全体的な白斑の関与を表し、毛包周囲の再色素沈着パターンを評価する検証済みの尺度である。V E S p l u s は、19 個の個別面積の写真を使用して、白斑の程度 (% B S A) と毛包周囲の色素沈着のそれぞれのパターンを 7 つのカテゴリ (0 %、5 %、10 %、25 %、50 %、75 %、90 %) に分けて評価する。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、V E S p l u s を使用して、白斑の範囲及び毛包周囲の再色素沈着パターンの改善に基づいて有効性を評価することができる。通常、V E S p l u s では、B S A に毛包周囲の再色素沈着の程度を掛けた計算を使用する。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における V E S p l u s の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 50 % 以上の V E S p l u s をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 75 % 以上の V E S p l u s をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 90 % 以上の V E S p l u s をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 50 % ~ 約 90 % 以上の V E S p l u s をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 5 % ~ 約 75 % 以上の V E S p l u s をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び / または本明細書に記載の使用方法は、対象における約 5 % ~ 約 90 % 以上の V E S p l u s をもたらす。

20

30

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、有効性は、顔面静的調査員全体評価 (F S I G A) スコアの改善に基づいて評価することができる。顔面白斑の発病度は、5 段階尺度の F S I G A を使用して評価することができる (表 1)。

40

【表 1】

表 1

スコア	発病度	説明
0	なし	白斑の兆候なし
1	ほぼなし	主に額、眼周囲の皮膚、唇、及び／または限られた面積に、かすかな、ほとんど検出できない色素の喪失；病変内の色素が約 90%；ケブナー現象の兆候がないか、またはまれである；紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり
2	軽度の白斑	主に額、眼周囲の皮膚、唇、及び／または限られた面積に、軽度の色素の喪失；病変内の色素が約 75%；いくつかのケブナー現象の兆候；紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり
3	中程度の白斑	顔のいくつかの面積に大きな斑点が見られる、中程度の色素の喪失。病変内の色素が約 50%；中程度のケブナー現象の兆候、紙吹雪状または三色の病変が存在する場合あり
4	重度の白斑	顔のほとんどの面積における広範な色素の喪失。病変内の色素が約 25%以下；多くのケブナー現象の兆候、身体の一部の面積におよぶ紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり

10

20

【0038】

いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象において、なし（0）またはほぼなし（1）の F S I G A スコアをもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、少なくとも 2 ポイントの F S I G A スコアの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象において、なし（0）またはほぼなし（1）、及び、少なくとも 2 ポイントの F S I G A スコア改善をもたらす。

30

【0039】

いくつかの実施形態では、有効性は、静的調査員全体評価（S I G A）スコアの改善に基づいて評価することができる。白斑の発病度は、5 段階尺度の S I G A を使用して評価することができる（表 2）。

40

50

【表 2】

表 2

スコア	発病度	説明
0	なし	白斑の兆候なし
1	ほぼなし	主に手の甲、足、骨隆起及び／または限られた面積に、かすかな、ほとんど検出できない色素の喪失；病変内の色素が約 90 %；ケブナー現象の兆候がないか、またはまれである；紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり
2	軽度の白斑	主に手の甲、足、骨隆起及び／または限られた面積に、軽度の色素の喪失；病変内の色素が約 75 %；いくつかのケブナー現象の兆候；紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり
3	中等度の白斑	身体いくつかの面積に大きな斑点が見られる、中程度の色素の喪失。病変内の色素が約 50 %；中程度のケブナー現象の兆候、紙吹雪状または三色の病変が存在する場合あり
4	重度の白斑	身体ほとんどの面積における広範な色素の喪失。病変内の色素が約 25 %以下；多くのケブナー現象の兆候、身体いくつかの面積におよぶ紙吹雪のような病変または三色の病変が存在する場合あり

10

20

【0040】

いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象において、なし（0）またはほぼなし（1）の SIGA スコアをもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、少なくとも 2 ポイントの SIGA スコアの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、少なくとも 1、2 または 3 ポイントの SIGA スコアの改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象において、なし（0）またはほぼなし（1）、及び、少なくとも 2 ポイントの SIGA スコア改善をもたらす。

30

【0041】

白斑は、機能的なメラノサイトの進行性の喪失を特徴とし、健康な対照と比較した場合の有病率が 4.0 ~ 68.8 % の感音性難聴（SNHL）などの聴覚異常を伴う。胚形成中に、前駆体メラノサイト細胞（メラノプラスト）が真皮に移動し、さらに高周波を聞く役割を担う蝸牛の基部にも移動する。内耳メラノサイトは、蝸牛有毛細胞の機能と正常な聴覚にとって非常に重要であるように思われる。苦しんでいる人は、聴力を評価するためにベースラインで SNHL 評価を受け、治療全体を通じて JAK1 阻害薬、例えば化合物 1 曝露と比較して聴力の潜在的な改善を確認することができる。いくつかの実施形態では、有効性は、対象の聴力の改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象のベースライン聴覚パラメータの改善をもたらす。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、対象のベースライン聴覚パラメータの約 5 %、約 10 %、約 20 %

50

、約 30 %、約 40 %、50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 %の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、対象のベースライン聴覚パラメータの約 50 %以上の改善をもたらす。

【0043】

いくつかの実施形態では、有効性は、色合わせの質問に対する対象の応答（すなわち、患者報告結果（PRO））の改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、色合わせの質問に対する対象の応答の改善をもたらす。色合わせの質問では、現在の対象の顔画像（対象は鏡を使用する場合がある）を参考として対象に見せることができ、対象は次の質問に答えるように求められる：今の治療の段階で、あなたの肌の色は、白斑治療を受けた顔の皮膚と正常な顔の皮膚の色はどれくらい一致していますか？」考えられる応答：（1）大変素晴らしく良い、（2）大変良い、（3）良い、（4）悪い、及び（5）非常に悪い。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、少なくとも 2 ポイントの色合わせ質問の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、少なくとも 1、2 または 3 ポイントの色合わせ質問の改善をもたらす。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、有効性は、ベースラインの顔写真に対する対象が評価する応答、PROの改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースライン顔写真に対する対象が評価する応答の改善をもたらす。白斑視認性尺度（VNS）は、患者が報告する白斑治療の成功の尺度であり、5 段階尺度で構成されている。ベースラインの顔写真を参照用に対象に見せることができ、対象が自分の顔の白斑を評価するために鏡を提供することができる。対象は次の質問に答えるように求められる：「治療前と比較して、白斑は今どれくらい目立ちますか？」考えられる応答は次のとおりである：（1）より目立つ、（2）同程度目立つ、（3）わずかに目立たない、（4）かなり目立たない、（5）もう目立たない。治療前と比較して、白斑はどのくらい目立ちますか？応答：（1）より目立つ、（2）同程度目立つ、（3）わずかに目立たない、（4）かなり目立たない、（5）もう目立たない。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、4 または 5 の VNS スコアをもたらす。

20

30

【0045】

いくつかの実施形態では、有効性は、顔面患者全体的印象変化 - 白斑（F - P a G I C - V）に対する対象の応答、PROの改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、F - P a G I C - Vに対する対象の応答の改善をもたらす。F - P a G I C - V は改善の評価である。これは、ベースラインの白斑面積と対象の顔面白斑の治療面積を比較する 7 段階尺度である。ベースラインの写真と現在の対象の顔画像（対象には鏡が提供され得る）を参考のために対象に見せる。対象は次の質問に答えるように求められる：この研究で受けた治療を開始して以来、治験薬で治療された顔の白斑は：（1）非常に改善された、（2）かなり改善された、（3）わずかに改善された、（4）変化なし、（5）わずかに悪化した、（6）かなり悪化した、（7）非常に悪化した。いくつかの実施形態では、化合物 1 及び/または本明細書に記載の使用方法は、1 または 2 の F - P a G I C - V スコアをもたらす。

40

【0046】

いくつかの実施形態では、有効性は、全身患者全体的印象変化 - 白斑（T - P a G I C - V）に対する対象の応答、PROの改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、T - P a G I C - Vに対する対象の応答の改善をもたらす。T - P a G I C - V

50

は改善の評価である。これは、ベースラインの白斑面積と対象の全身白斑の治療面積を比較する7段階尺度である。対象は次の質問に答えるように求められる：この研究で受けた治療を開始して以来、治験薬で治療された全身の白斑は：（１）非常に改善された、（２）かなり改善された、（３）わずかに改善された、（４）変化なし、（５）わずかに悪化した、（６）かなり悪化した、（７）非常に悪化した。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、1 または 2 の T - P a G I C - V スコアをもたらす。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の自己評価白斑程度スコア（S A - V E S）の改善、P R O に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの S A - V E S に対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの S A - V E S に対する対象の応答の、約 5 %、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、または約 9 5 % の改善をもたらす。自己評価白斑程度スコア（S A - V E S）は、患者が 1 2 の解剖学的面積にわたる疾患の範囲（画像で表示）を選択できる検証済みのツールである。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の白斑の生活の質（V i t i Q o L）の改善、P R O に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの V i t i Q o L に対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの V i t i Q o L に対する対象の応答の、約 5 %、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、または約 9 5 % の改善をもたらす。V i t i Q o L は 1 5 項目の生活の質の評価であり、対象に過去 1 か月間の自分の状態のさまざまな側面を 7 段階尺度（「まったくない」から「常に」）で評価してもらう。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の皮膚学的生活の質指数（D L Q I）の改善、P R O に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの D L Q I に対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの D L Q I に対する対象の応答の、約 5 %、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、約 9 0 %、または約 9 5 % の改善をもたらす。D L Q I は、過去 7 日間に対象に皮膚の問題がどの程度影響を与えたかを測定するための 1 0 問の検証済みアンケートである。対象は、（１）非常に、（２）かなり、（３）少し、または（４）全くなし、でアンケートに答えることができます。アンケートは次の 6 つの見出しで分析される：症状と感情（質問 1 及び 2）；日常の活動（質問 3 及び 4）；レジャー（質問 5 及び 6）；職場と学校（質問 7）；人間関係（質問 8 及び 9）；及び治療（質問 1 0）。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の病院不安及び抑うつ尺度（H A D S）における改善、P R O に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの H A D S に対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び／または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからの H A D S に対する対象の応答の、約 5 %、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0

%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。HADSは、人が現在経験している不安や抑うつレベルを評価する14項目のアンケートである。不安を測定するための質問と抑うつを測定するための質問がそれぞれ7つあり、各質問に対して4つの回答が可能（回答は0、1、2、または3としてスコア付けされる）。不安と抑うつについては別々のスコアが計算される。

【0052】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象のWHO-5の改善、PROに基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのWHO-5に対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのWHO-5に対する対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。WHO-5は、過去2週間の精神的健康状態を評価するために設計された、検証済みの自己記入式の5項目の質問票であり、治療の望ましい効果と望ましくない効果の結果尺度として使用することができる。アンケートは5つのステートメントで構成されており、回答者は次のスケールに従って評価する：0 = まったくない；1 = 時々；2 = 半分未満；3 = 半分以上；4 = ほとんど；5 = 常に。

10

【0053】

生スコアは、5つの回答の数値を0～25の範囲で合計することによって計算される。0は可能な限り最悪の生活の質を表し、25は可能な限り最高の生活の質を表す。13未満のスコアは幸福度が低いことを示す。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の投薬に対する治療満足度アンケート(TSQM)の改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのTSQMに対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのTSQMに対する対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。TSQMは、過去2～3週間、または治療が最後に使用されてからの想起期間を使用して、治療に対する対象の満足度を測定する検証済みの9項目のアンケートである。アンケートでは各質問に対して7段階尺度が使用される。

30

【0055】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象のEQ-5D-5Lアンケートの改善に基づいて評価することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのEQ-5D-5Lアンケートに対する対象の応答の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または本明細書に記載の使用方法は、ベースラインからのEQ-5D-5Lアンケートに対する対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。EQ-5D-5Lアンケートは、健康成果の尺度として使用するための標準化され検証された手段である。EQ-5D-5Lアンケートは、医療事業や品質調整生存年数(QALY)の開発など、経済モデルや分析で使用するデータを提供する。EQ-5D-5Lアンケートは、EQ-5D記述システムとEQVASの2つのセクションで構成されている。記述システムは、可動性、セルフケア、通常の活動、痛み/不快感、不安/抑うつ5つの側面で構成されている。

40

【0056】

各次元には5つのレベルがあり、レベル1は「問題なし」、レベル2は「軽度の問題」、レベル3は「中程度の問題」、レベル4は「重程度の問題」、レベル5は「極度の問題」

50

」です。EQ-5D-5Lアンケートのこの部分では、健康状態プロファイルの生成に使用できる記述プロファイルが提供される。例えば、「健康状態12345」の対象は、可動性に問題はなく、セルフケア（洗濯や着替え）に軽度の問題があり、通常の活動を行うことに中程度の問題があり、重程度の痛みや不快感、極度の不安や抗うつを抱えている。各健康状態には、その健康状態に対する社会的嗜好の重みに基づいて、要約インデックススコアを割り当てることができる可能性がある。これらの重みは、効用とも呼ばれ、医療経済分析で使用するQALYを計算するためによく使用される。健康状態インデックスのスコアは一般に0未満（0は死亡と同等の健康状態の値、負の値は死亡より悪い値を表す）～1（完全な健康の値）の範囲であり、スコアが高いほど健康有用性が高いことを示す。健康状態の好みは国や地域の価値観を表すことが多いため、国/地域によって異なり得る。EQ-VASは、対象の自己評価健康状態を視覚的なアナログスケール（0～100）で記録し、エンドポイントには、「想像できる最高の健康状態」（100スコア）と「想像できる最悪の健康状態」（0スコア）が付けられる。

【0057】

本明細書に記載の方法は、JAK1経路阻害薬、特にJAK1選択的阻害薬を利用する。JAK1選択的阻害薬は、JAK1活性を他のヤヌスキナーゼよりも優先的に阻害する化合物である。JAK1は、調節不全の場合に、疾患状態をもたらし得るかまたはそれに寄与し得るような多くのサイトカイン及び増殖因子のシグナル経路において中心的な役割を果たす。例えば、IL-6（炎症促進性サイトカイン）のレベルは、白斑に罹患している対象において上昇する（Singh, et al., Indian J Dermatol, 2012 Jan-Feb; 57(1): 12-14）。他の自己免疫疾患及びがんにおいて、JAK1を活性化する炎症性サイトカインの上昇した全身レベルにより、その疾患及び/または関連症状にも寄与し得る。したがって、白斑のような自己免疫性疾患を有する患者は、JAK1の阻害により恩恵を受け得る。JAK1の選択的阻害薬は、他のJAKキナーゼを阻害することによる不必要かつ潜在的な所望されない効果を回避する一方で、有益であり得る。

【0058】

いくつかの実施形態において、JAK1経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、JAK2、JAK3及びTYK2よりもJAK1に対して選択的である（すなわち、JAK1選択的阻害薬）。例えば、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、1種または複数種のJAK2、JAK3及びTYK2よりもJAK1を優先的に阻害する。いくつかの実施形態において、化合物はJAK2よりもJAK1を優先的に阻害する（例えば、JAK2/JAK1 IC₅₀比>1）。いくつかの実施形態において、化合物または塩は、JAK2よりもJAK1に対して約10倍選択的である。いくつかの実施形態において、化合物または塩は、1 mM ATPでIC₅₀を測定することによって計算すると、JAK2よりもJAK1に対して約3倍、約5倍、約10倍、約15倍または約20倍選択的である（例えば、実施例Aを参照のこと）。

【0059】

いくつかの実施形態では、JAK1経路阻害薬は、表3の化合物、または薬学的に許容されるその塩である。表3の化合物は、選択的JAK1阻害薬である（JAK2、JAK3、及びTYK2よりも選択的）。1 mM ATPで実施例Aの方法により得られたIC₅₀値を表3に示す。

【0060】

表3の化合物は、例えば、2011年3月9日出願の米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日出願の米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日出願の第2014/0121198号、2010年5月21日出願の米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日出願の米国特許公開第2011/0059951号、2011年11月18日出願の米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日出願の米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日出願の米国特許公開第2013/0018034号、

2012年8月17日出願の米国特許公開第2013/0045963号、2013年5月17日出願の米国特許公開第2014/0005166号に記載の合成手順によって調製することができ、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【表3-1】

表3

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
1	米国2014/0343030 (実施例7)	4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'-H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド		+++	>10
2	米国2011/00224190 (実施例154)	4-{3-(シアノメチル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ビピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド		+	>10

10

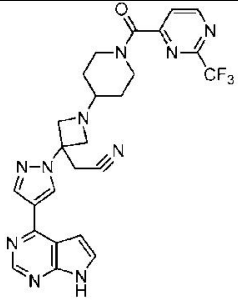
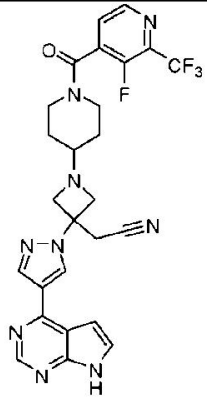
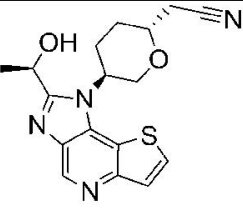
20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
3	米国2011/0224190 (実施例85)	[3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-(1-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリル		+	>10
4	米国2011/0224190 (実施例1)	{1-[1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル；		+	>10
5	米国2014/0121198 (実施例20)	((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1H-イミダゾ[4,5-d]チエノ[3,2-b]ピリジン-1-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)アセトニトリル		++	>10

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
6	米国2010/0298334 (実施例2) ^a	3-[1-(6-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル		+	>10
7	米国2010/0298334 (実施例13c)	3-(1-[1,3]オキサゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル		+	>10
8	米国2011/0059951 (実施例12)	4-[(4-{3-シアノ-2-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-フルオロベンゾニトリル		+	>10
9	米国2011/0059951 (実施例13)	4-[(4-{3-シアノ-2-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-フルオロベンゾニトリル		+	>10

10

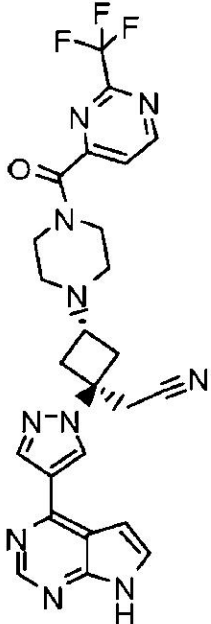
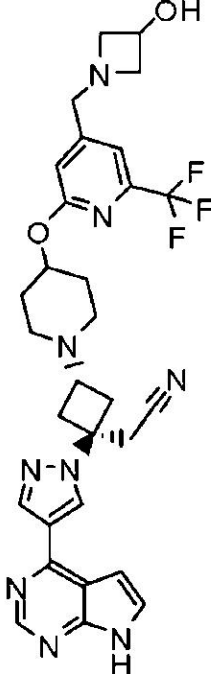
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
10	US2012/0149681 (実施例7b)	[trans-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)シクロブチル]アセトニトリル		+	>10
11	US2012/0149681 (実施例157)	{trans-3-(4-{[4-[(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

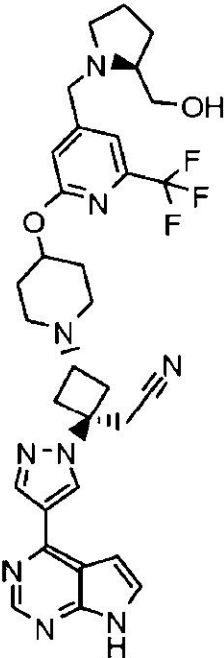
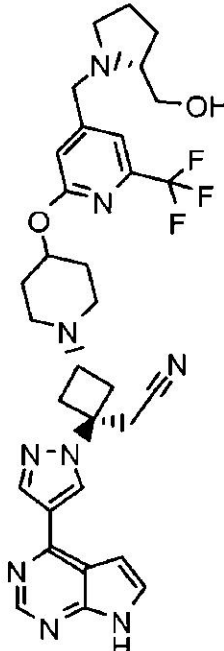
20

30

40

50

【表 3 - 5】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
12	US2012/0149681 (実施例161)	{trans-3-(4-{[4-{[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10
13	US2012/0149681 (実施例162)	{trans-3-(4-{[4-{[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

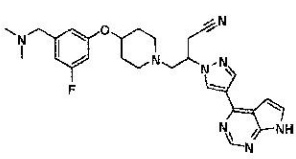
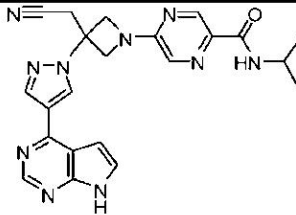
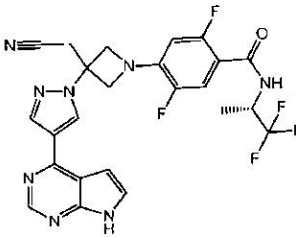
20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
14	US2012/0149682 (実施例20) ^b	4- (4- {3- [(ジメチルアミノ) メチル]-5-フルオロフェノキシ} ピペリジン-1-イル)-3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] ブタンニトリル		+	> 10
15	米国2013/0018034 (実施例18)	5- {3- (シアノメチル)-3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-1-イル} -N-イソプロピルピルピラジン-2-カルボキサミド		+	> 10
16	米国2013/0018034 (実施例28)	4- {3- (シアノメチル)-3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-1-イル} -2, 5-ジフルオロ-N- [(1S)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-メチルエチル] ベンズアミド		+	> 10

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
17	米国2013/0018034 (実施例34)	5- {3- (シアノメチル) -3- [4- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-1-イル} -N-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド		+	>10
18	米国2013/0045963 (実施例45)	{1- (cis-4- { [6- (2-ヒドロキシエチル) -2- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル] オキシ} シクロヘキシル) -3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-3-イル} アセトニトリル		+	>10
19	米国2013/0045963 (実施例65)	{1- (cis-4- { [4- [(エチルアミノ) メチル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} シクロヘキシル) -3- [4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -1H-ピラゾール-1-イル] アゼチジン-3-イル} アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
20	米国2013/0045963 (実施例69)	{1-(cis-4-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル		+	>10
21	米国2013/0045963 (実施例95)	{1-(cis-4-[4-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル		+	>10

10

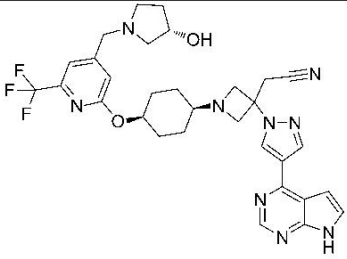
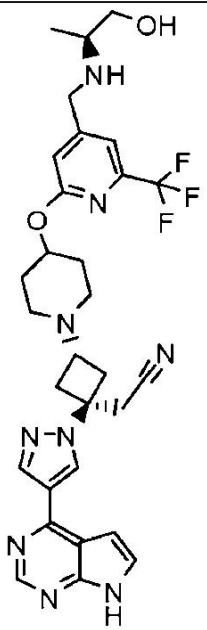
20

30

40

50

【表 3 - 9】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
22	米国2013/0045963 (実施例95)	{1-(cis-4-{[4-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}シクロヘキシル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル		+	>10
23	US2014/0005166 (実施例1)	{trans-3-(4-{[4-({[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

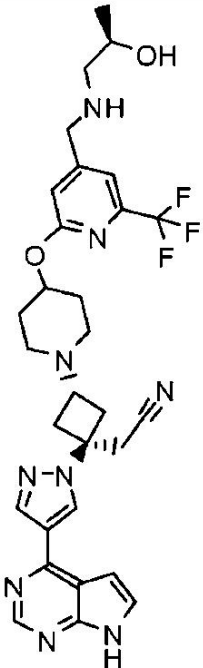
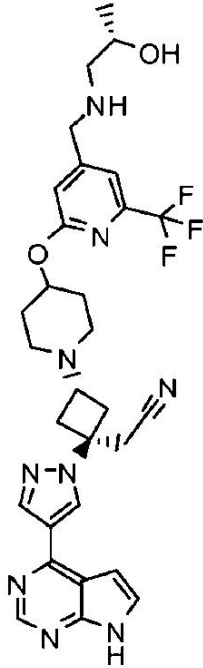
20

30

40

50

【表 3 - 10】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
24	米国2014/0005166 (実施例14)	{trans-3-(4-{[4-{(2R)-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10
25	US2014/0005166 (実施例15)	{trans-3-(4-{[4-(2S)-(2-ヒドロキシプロピル)アミノ}メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

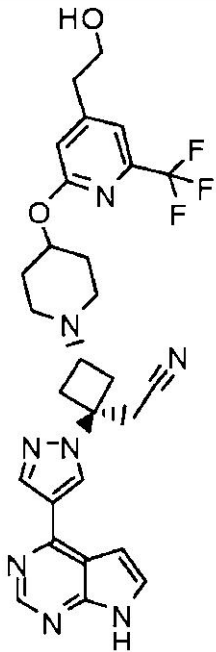
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/J AK1
26	US2014/0005166 (実施例20)	{trans-3-(4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

20

＋ <10 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照されたい）

＋＋ ≤100 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照されたい）

＋＋ ≤300 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照されたい）

^aエナンチオマー1のデータ

^bエナンチオマー2のデータ

【0061】

30

いくつかの実施形態において、JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド（化合物1）またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である。化合物1及びその塩は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2014年5月16日出願された米国特許第9,382,231号（例えば、実施例7を参照）に記載の手順によって製造することができる。

40

【0062】

いくつかの実施形態では、JAK1経路阻害薬は、2011年3月9日出願の米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日出願の米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日出願の第2014/0121198号、2010年5月21日出願の米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日出願の米国特許公開第2011/0059951号、2011年11月18日出願の米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日出願の米国特許公開第2012/0149682号、2012年6月19日出願の米国特許公開第2013/0018034号、2012年8月17日出願の米国特許公開第2013/0045

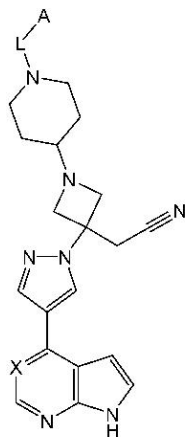
50

963号、2013年5月17日出願の米国特許公開第2014/0005166号に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩から選択され、その各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0063】

いくつかの実施形態において、JAK1経路阻害薬は式Iの化合物

【化1】



10

20

I

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

XはNまたはCHであり、

LはC(=O)またはC(=O)NHであり、

Aは、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、そのそれぞれは、1つまたは2つの独立して選択されたR¹基で任意に置換されており、さらに

各R¹は、独立して、フルオロまたはトリフルオロメチルである。

【0064】

30

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリル、またはその薬学的に許容される塩である。

【0065】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、4-{3-(シアノメチル)-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-イル}-N-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミドまたはその薬学的に許容される塩である。

【0066】

40

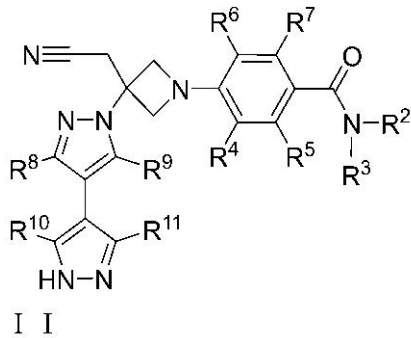
いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、[3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-(1-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0067】

いくつかの実施形態において、JAK1経路阻害薬は式IIの化合物

50

【化 2】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R² は、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、または C₃ - 6 シクロアルキル - C₁ - 3 アルキルであり、前記 C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、及び C₃ - 6 個のシクロアルキル - C₁ - 3 アルキルは、それぞれフルオロ、-CF₃、及びメチルから独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されていてもよく、

20

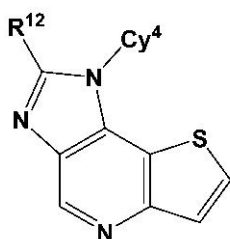
R³ は H またはメチルであり、
 R⁴ は、H、F、または Cl であり、
 R⁵ は H または F であり、
 R⁶ は H または F であり、
 R⁷ は H または F であり、
 R⁸ は H またはメチルであり、
 R⁹ は H またはメチルであり、
 R¹⁰ は H またはメチルであり、さらに
 R¹¹ は H またはメチルである。

【0068】

30

いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬は式 I I I の化合物

【化 3】



40

または、その薬学的に許容される塩であり、式中、

Cy⁴ は、CN、OH、F、Cl、C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 ハロアルキル、シアノ - C₁ - 3 アルキル、HO - C₁ - 3 アルキル、アミノ、C₁ - 3 アルキルアミノ及びジ(C₁ - 3 アルキル)アミノから独立して選択された 1 または 2 つの基で任意に置換されたテトラヒドロ - 2H - ピラン環であり、ここで、この C₁ - 3 アルキル及びジ(C₁ - 3 アルキル)アミノは、F、Cl、C₁ - 3 アルキルアミノスルホニル及び C₁ - 3 アルキ

50

ルスルホニルから独立して選択された 1、2 または 3 つの置換基で任意に置換され、

$R^{1,2}$ は、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH(CH_3)-OH$ または $-CH_2-NHSO_2CH_3$ である。

【0069】

いくつかの実施形態では、式 III の化合物は、 $((2R, 5S) - 5 - \{2 - [(1R) - 1 - \text{ヒドロキシエチル}] - 1H - \text{イミダゾ}[4, 5 - d] \text{チエノ}[3, 2 - b] \text{ピリジン} - 1 - \text{イル}\} \text{テトラヒドロ} - 2H - \text{ピラン} - 2 - \text{イル}) \text{アセトニトリル}$ 、またはその薬学的に許容される塩である。

【0070】

いくつかの実施形態では、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 10 mg ~ 約 100 mg の量が投与される。したがって、いくつかの実施形態では、選択的な JAK1 経路阻害薬は、遊離塩基基準で、1日に約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、または約 100 mg の量が投与される。いくつかの実施形態では、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 1 mg ~ 約 100 mg の量が投与される。いくつかの実施形態では、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 10 mg ~ 約 80 mg の量が投与される。いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 90 mg の量が投与される。いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 75 mg の量が投与される。いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 45 mg の量が投与される。いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1日に約 15 mg の量が投与される。

【0071】

「約」という用語は、「およそ」（例えば、示された値のプラスまたはマイナス約 10 %）を意味する。

【0072】

いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、その JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩をそれぞれ含む 1 種または複数種の徐放性剤形で投与される。

【0073】

いくつかの実施形態において、JAK1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、経口投与される。

【0074】

本明細書に記載の実施形態は、その実施形態が多項従属クレームであるかのように、任意の好適な組み合わせで合わせられることが意図される（例えば、選択的な JAK1 経路阻害薬及びその用量に関する実施形態、本明細書で開示される化合物の任意の塩形態に関する実施形態、サイトカイン関連疾患または障害の個々の種類に関する実施形態及び任意の組み合わせで合わされ得る組成物及び/または投与に関する実施形態）。

【0075】

すべての可能な組み合わせは、単に簡潔にするために、本明細書において別々に示されていない。

【0076】

本明細書に記載される化合物は、不斉（例えば、1 つまたは複数の立体中心を有する）であり得る。エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体は、特に明記されていない限り意図されている。非対称に置換された炭素原子を含有する化合物は、光学活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、当技術分野において周知であり、例えば、ラセミ混合物の分

割または立体選択的合成による。オレフィン、 $C=N$ 二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定した異性体が本発明において企図される。本発明の化合物におけるシス及びトランスの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性の形態として単離される。

【0077】

いくつかの実施形態において、化合物は、(R)配置を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、(S)配置を有する。

【0078】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で周知である多数の方法のいずれかによって実行され得る。例示的な方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適する分割剤は、例えば、D及びL型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸などの光学活性酸、または β -カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態の α -メチルベンジルアミン（例えば、S型及びR型、またはジアステレオマ的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【0079】

ラセミ混合物の分解はまた、光学活性分解剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）で充填したカラム上の溶出によって実行され得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

【0080】

本明細書に記載される化合物には、互変異性の形態も含まれる。互変異性の形態は、隣接する二重結合と単結合の交換と、同時にプロトンが移動することによって得られる。互変異性の形態には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例示的なプロトトロピック互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンがヘテロ環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-、及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性の形態は、平衡状態である場合があり、または適切な置換によって1つの形態に立体的に固定されている場合もある。

【0081】

本明細書に記載の化合物には、本開示の同位体標識された化合物も含み得る。「同位体標識された」または「放射標識された」化合物は、1個以上の原子が、通常は天然に見られる（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているか、または置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、 2H （また、ジウテリウムとしてDとも記される）、 3H （トリチウムとしてTとも記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が含まれるが限定されない。例えば、本開示の化合物中の1種または複数種の水素原子は、ジウテリウム原子で置き換えられ得る（例えば、式(I)、(II)、もしくは(III)または表3の化合物の C_1 - C_6 アルキル基の1つまたは複数の水素原子は、 $-CD_3$ が $-CH_3$ に対して置換されるように、ジウテリウム原子で任意に置換することが可能である）。本明細書で使用される「化合物」という用語は、名前が特定の立体異性体を示していない限り、示された構造に対する、すべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むことを意味する。特定の1つの互変異性の形態として名前また構造で特定されている本明細書の化合物は、他に特定されていない限り、他の互変異性の形態を含むよう

10

20

30

40

50

に意図される。

【 0 0 8 2 】

すべての化合物及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質と一緒に確認され得る（例えば、水和物及び溶媒和物）または、単離され得る。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその塩は、実質的に単離される。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から化合物が少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書に記載の化合物が濃縮された組成物を含むことができる。実質的な分離には、本明細書に記載の化合物またはその塩の少なくとも約 5 0 重量%、少なくとも約 6 0 重量%、少なくとも約 7 0 重量%、少なくとも約 8 0 重量%、少なくとも約 9 0 重量%、少なくとも約 9 5 重量%、少なくとも約 9 7 重量%、または少なくとも約 9 9 重量%を含む組成物が含まれ得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

10

【 0 0 8 4 】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、妥当な利益/リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び/または剤形を指すために本明細書で用いられる。

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用する「周囲温度」及び「室温」または「r t」という表現は、当技術分野で理解されており、概して、反応が行われる部屋の温度、例えば、約 2 0 ~ 約 3 0 の温度に近い温度、例えば反応温度を指す。

20

【 0 0 8 6 】

本発明には、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。本明細書で使用する「薬学的に許容される塩」は、開示されている化合物の誘導体であり、ここで、親化合物は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって改変されている。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の無機塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成することが可能である。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはその 2 つの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（A C N）のような非水性培地が好ましい。好適な塩のリストは、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 7 t h e d . , M a c k P u b l i s h i n g C o m p a n y , E a s t o n , P a . , 1 9 8 5 , p . 1 4 1 8 及び J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e , 6 6 , 2 (1 9 7 7) で確認でき、これらの各出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【 0 0 8 7 】

本明細書で用いられる場合、交換可能に使用される「対象」、「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトとを指す。いくつかの実施形態において、「対象」、「個体」、または「患者」は、上述の治療を必要としている。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、阻害薬は、治療上有効な量で投与される。本明細書で使

50

用されるとき、「治療上有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医が組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求めている生物学的または医薬的応答を引き出す、活性化化合物または医薬品の量を指す。

【0089】

本明細書で使用されるとき、「処置すること」または「処置」という用語は、(1)疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを示している個体において疾患、状態、または障害を阻害すること(すなわち、病状及び/または総体症状のさらなる進展を停止させること)、(2)疾患を改善させること、例えば、疾患の重症度を低下させる等、疾患、状態、または障害の病状または総体症状を経験しているかまたはそれを示している個体において疾患、状態、または障害を改善させること(すなわち、病状及び/または総体症状を好転させること)、のうちの1つまたは複数を指す。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬は、白斑にかかりやすい個体の白斑を予防することができる。「予防する」という用語は、疾患の素因があるかもしれないが、まだ疾患の病理または症状を経験または表示していない患者における疾患の発生を阻止することを指す。

【0091】

併用療法

本明細書に記載の方法は、1つまたは複数の追加の治療薬を投与することをさらに含むことができる。1種または複数種の追加の治療薬は、同時にまたは逐次的に患者に投与することができる。1つまたは複数の追加の治療薬は、化合物1とは異なる方法を使用して(例えば、局所的に)投与することができる。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、他のJAK阻害薬から選択される。追加のJAK阻害薬には、ATI-50002(JAK1/3選択的)が含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、PF-06651600(JAK3選択的)が含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、PF06700841(JAK1/TYK2選択的)が含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、ウバダシチニブが含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、アプロシチニブ(JAK1選択的)が含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、セルデュラチニブ(JAK1/SYK選択的)が含まれ得る。追加のJAK阻害薬には、デュークラバシチニブ(TYK2選択的)が含まれ得る。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、抗酸化剤から選択される。抗酸化剤は、シュードカタラーゼ、ビタミンE、ビタミンC、ユビキノン、リポ酸、ポリボディウム・ロイコトモス、カタラーゼ/スーパーオキシドジスムターゼの組み合わせ、及びイチョウから選択され得る。いくつかの実施形態では、抗酸化剤を光線療法と組み合わせてさらに投与され得る。光線療法中または光線療法前の抗酸化剤の投与は、紫外線自体によって誘発される酸化ストレスに対抗し、光線療法の効果を高めることを目的としている。

【0094】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、無翼関連組み込み部位(Wnt)アゴニストである。WntアゴニストにはSKL2001が含まれ得る。

40

【0095】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、メラノコルチン1受容体(MC1R)アゴニストである。

【0096】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、炎症性メディエーターである。炎症性メディエーターには、プロスタグランジンE₂(PGE₂)及びピマトプロスト(プロスタグランジンF₂αの合成類似体)が含まれ得る。

【0097】

50

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、代謝拮抗剤である。代謝拮抗剤には、5 - フルオロウラシルが含まれ得る。

【0098】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、プラスミドHSP70i遺伝子治療を含む。プラスミドHSP70i遺伝子治療には、HSP70iQ435Aが含まれ得る。

【0099】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、局所コルチコステロイド、免疫調節剤、カルシニューリン阻害薬、及び光線療法から選択される。いくつかの実施形態では、追加の治療法は全身性ステロイドまたは免疫抑制剤である。

【0100】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬には、全身性ステロイドを含むステロイド（例えば、経口投与ステロイド）が含まれる。ステロイド治療には、経口ステロイドミニパルス療法（例、ベタメタゾン及び/またはデキサメタゾンの使用）が含まれ得る。

【0101】

いくつかの実施形態では、局所コルチコステロイドは、強化ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、二酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸ハロベタゾールアムシノニド、吉草酸ベタメタゾン、デソキシメタゾン、二酢酸ジフロラゾン、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、免疫調節剤を含む。免疫調節剤には、PDE4阻害薬（例えば、アプレミラスト（例えば、経口）またはクリサボロール（例えば、局所））が含まれ得る。免疫調節剤には、抗CD20療法（例えば、オファツムマブ）が含まれ得る。免疫調節剤には、抗CD19療法（例えば、タファシタマブ）が含まれ得る。免疫調節剤には、抗IL15療法（例えば、AMG714モノクローナル抗体）が含まれ得る。免疫調節剤には、抗IL36療法（例えば、イムシドリマブ及びスベソリマブ）が含まれ得る。免疫調節剤には、抗TNF α 療法（例えば、エタネルセプト及びインフリキシマブ）が含まれ得る。免疫調節剤には、抗CD122療法が含まれ得る。

【0103】

いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、アプレミラスト、クリサボロール、アフメラノチド、リツキシマブ、オファツムマブ、タファシタマブ、ミノサイクリン、ラタノプロスト、亜鉛、トファシチニブ、AMG714モノクローナル抗体、イムシドリマブ、スベソリマブシクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサートとナトリウムオキシージヒドロアクリジニル酢酸（ODHAA）から選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、カルシニューリン阻害薬は、タクロリムス（FK-506）及びピメクロリムスから選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、光線療法には、紫外線（例えば、エキシマランプまたはレーザー）への曝露が含まれる。

【0106】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ヤヌスキナーゼ阻害薬である。いくつかの実施形態では、ヤヌスキナーゼ阻害薬は、ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、ルキシソリチニブは局所的に投与される。ルキシソリチニブの局所投与は、例えば、2011年3月20日出願の米国特許公開第2011/0288107号、及びPersaud et al., "Plasma pharmacokinetics and distribution of ruxolitinib into skin following oral and topical administration in minipigs" Int J Pharm, 590:119889, November 30, 2020, PMID: 32949620において詳

10

20

30

40

50

細に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0107】

いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、IL-6アンタゴニストまたは受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、IL-6受容体アンタゴニストはトシリズマブである。

【0108】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、外科的技術と組み合わせた使用をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、外科的技術には、外科的皮膚移植が含まれる。

【0109】

医薬製剤及び剤形

医薬品として使用する場合、JAK1経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、製薬分野において周知の方法で調製されることができ、局所治療または全身治療のどちらが望ましいか、かつ治療される面積に応じて、様々な経路によって投与されることが可能である。投与は、局所的（経皮、上皮、眼ならびに鼻腔内、膈及び直腸の送達などの粘膜へのもの）、肺性の（例えば、噴霧器などによる散剤もしくはエアロゾルの吸入もしくはガス注入によるもの；気管内または鼻腔内のもの）、経口または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内もしくは注射、または注入、あるいは、くも膜下腔内または脳室内などの頭蓋内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態または例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための薬学的組成物及び製剤としては、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、泡、液体、及び粉末が挙げられ得る。従来の薬学的担体、水性基剤、粉末基剤、または油性基剤、増粘剤などは、必要であるか、または望ましい場合がある。

【0110】

本発明には、1種または複数種の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、活性成分として、本明細書に記載されるJAK1経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物も含まれる。いくつかの実施形態において、組成物は、局所的投与に好適である。この組成物を作製する際に、典型的には活性成分は賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えば、カプセル、小袋、紙もしくは他の容器の形態のそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、活性成分のための溶媒、担体または媒質として作用する固体、半固体または液体の材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

【0111】

製剤を調製する際は、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するために粉砕することができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉砕され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径を粉砕によって例えば、約40メッシュに調整して、製剤中の実質的に均一な分布を提供することができる。

【0112】

JAK1経路阻害薬は、湿式製粉などの既知の製粉手順を用いて製粉され、錠剤形成に対して及び他の製剤型に対して適切な粒径を得ることができる。JAK1選択的阻害薬の精密に分けられた（ナノ粒子）調製物は、当技術分野で周知である方法によって調製されることが可能であり、例えば、国際特許出願第WO2002/000196号を参照のこと。

【0113】

組成物は、遊離形態または塩形態として設定量の活性成分を含む各投与量の単位剤形で

10

20

30

40

50

製剤化することができる。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位には、好適な薬学的賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すために算出された、既定量の活性物質が含まれる。

【0114】

本発明の方法及び使用において、本明細書に記載の化合物の同様の投与量を用いることが可能である。

【0115】

活性化化合物は、広範な投与量範囲にわたって有効であり得るので、概して薬学的に有効な量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される症 10
状、選択した投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従い、医師によって決定されることは理解されよう。

【0116】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体の予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物が均質物として言及される場合、活性成分は、典型的には組成物全体に均一に分散され、それによりこの組成物は、錠剤、丸剤及びカプセルなどの等しく有効な単位 20
剤形に容易に細分され得る。さらに、この固体の予備処方は、例えば約 0.1 ~ 約 1000 mg の本発明の活性成分を含む、上述した種類の単位剤形に細分される。

【0117】

本発明の錠剤または丸剤は、コーティングまたは他の方法で混合することで、作用を遅延させる利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量及び外部用量の成分を含み得、後者は前者上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性の層によって分離することができる。様々な材料をそのような腸溶性層またはコーティングに用いることができ、そのような材料には、多くのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール及びセルロースアセテートなどの材料との混合物が含まれる。

【0118】

本発明の化合物及び組成物を経口または注射により投与するために組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液と、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤と、エリキシル剤及び類似の薬学的溶媒とが含まれる。

【0119】

吸入またはガス注入のための組成物には、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒またはその混合物中の溶液及び懸濁液ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または鼻腔に投与され得る。

【0120】

局所的製剤は、1種または複数種の従来の担体を含み得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン等から選択される1つまたは複数の疎水性担体を含み得る。クリームは、水と、グリセロール及び1つまたは複数の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアル 50

コール及び水を使用して、好適には、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の構成成分と組み合わせて製剤化され得る。

【0121】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の方法などに応じて変化するであろう。治療的用途では、組成物は、疾患の症状及びその合併症を治療または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される疾患病態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般状態などの因子に基づく担当医師の判断に依存する。

【0122】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るか、または無菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥することができ、凍結乾燥調製物は、投与前に無菌水性担体と組み合わされる。化合物調製物のpHは、典型的には3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8であろう。特定の前述の賦形剤、担体または安定剤の使用によって、薬学的塩の製剤が得られることは理解されよう。

【0123】

本発明の化合物の治療量は、例えば、治療を行う特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康及び症状ならびに処方する医師の判断に従って変動し得る。医薬組成物における本明細書に記載される化合物の比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）及び投与経路を含む多くの因子に応じて変化し得る。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験系に由来する用量反応曲線から外挿することが可能である。

【0124】

本発明の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症性化合物または免疫抑制剤などの1種または複数種の追加の医薬品をさらに含むことが可能であり、その例は本明細書に記載している。

【0125】

キット

本発明には、例えば、白斑を治療及び/または予防をする際に有用な医薬キットも含まれ、そのキットには、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物を含む医薬組成物を含有する1種または複数種の容器も含まれる。当業者には明らかなように、そのようなキットは、必要に応じて、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の容器等の様々な従来の医薬キット構成要素のうちの1つまたは複数を含めることができる。挿入物またはラベルのいずれかとして、投与される成分の量、投与のガイドライン、及び/または成分を混合するためのガイドラインを示す指示書も、キットに含めることができる。

【実施例】

【0126】

本発明は、特定の実施例によってより詳細に記載される。以下の実施例は、例証目的で提示されるにすぎず、決して本発明の範囲を限定するようには意図されていない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイにより、JAK阻害薬であることが判明している。

【0127】

実施例A：インビトロJAKキナーゼアッセイ

サイトカイン関連疾患または障害を治療するために用いられ得るJAK1経路阻害薬を、Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104に記載される以下のインビトロアッセイに従い、JAK標的

10

20

30

40

50

の阻害活性について試験する。N末端Hisタグを有するヒトJAK1（アミノ酸837～1142）、JAK2（アミノ酸828～1132）、及びJAK3（アミノ酸781～1124）の触媒ドメインを、昆虫細胞中でバキュロウイルスを用いて発現させ、精製する。JAK1、JAK2及びJAK3の触媒活性を、ピオチン化ペプチドのリン酸化の測定によってアッセイした。リン酸化ペプチドを均一系時間分解蛍光（HTRF）によって検出した。100 mMのNaCl、5 mMのDTT及び0.1 mg/mL（0.01 %）のBSAを含む50 mMのトリス（pH 7.8）バッファー中の、酵素、ATP及び500 nMのペプチドを含む40 µLの反応物において、各々のキナーゼについて化合物のIC₅₀を測定した。1 mMのIC₅₀測定について、反応中のATP濃度は1 mMである。反応を室温で1時間実行し、次いで20 µLのアッセイバッファー（Perkin Elmer、Boston、MA）中の、45 mMのEDTA、300 nMのSA-APC、6 nMのEu-Py20により停止した。μユウロピウム標識抗体への結合を40分間行い、HTRFシグナルをFusionプレートリーダー（Perkin Elmer、Boston、MA）上で測定した。表3の化合物をこのアッセイで試験したところ、表3で見られるIC₅₀の値を有していることが示された。

10

【0128】

実施例B：20 % CD8 + T細胞馴化培地を使用したメラノサイト増殖アッセイを使用したインビトロJAKキナーゼアッセイ

このアッセイでは、CD8 + T細胞とメラノサイトを使用したインビトロシステムを調査する。このアッセイは、化合物1が炎症反応を調節するかどうか、及びそのような調節がメラノサイト生物学にどのような影響を与えるかを試験する。

20

【0129】

方法：CD8 + T細胞馴化培地ステップ：末梢血からの正常ヒトCD8 + T細胞を購入した（STEMCELL Technologies）。これらを、Incucyte Live-Cell Analysis System（Essen Bioscience）内で活性化及び非活性化条件下、37 °C、5 % CO₂で48時間培養した。活性化されたT細胞を、最初に10 µg/mLの抗CD3（BD Biosciences）で室温で2時間コーティングした平底96ウェルプレート（Costar）中で培養し、その後、PBSで1回洗浄した後に細胞を添加した。それらを、1 µg/mLの抗CD28（BDBiosciences）を含むメラノサイト増殖培地（NHM-GM、MatTek）中で増殖させた。非活性化T細胞を、抗CD3及び抗CD28を含まない別のプレートで培養したことを除いて、同じ方法で処理した。各T細胞プレートは、播種時に化合物1（1000、100、または10 nM）または培地単独で処理した。各処理は3連で行った。48時間後、すべてのサンプル（T細胞及び培地）を新しいV底プレートに移し、1300 RPMで10分間遠心分離にかけた。ペレットを乱さないように慎重にT細胞ペレットから上清を収集した。上清（CD8 + T細胞馴化培地）をメラノサイトの処理に新鮮な状態で使用した。残りの量は-80 °Cで保存し、Luminexテクノロジー（カスタムProcarta 45-plex、Thermo Fisher Scientific）によるタンパク質分析のために解凍した。処理されたCD8 + T細胞ペレットを、QuantiGeneサンプル処理キット試薬を使用してキットの説明書に従って溶解した。溶解物を-80 °Cで保存し、2つのカスタムQuantiGene 80-plex - 合計150の標的遺伝子（Thermo Fisher Scientific）を使用したLuminexテクノロジーによるRNA分析のために解凍した。

30

40

【0130】

メラノサイト増殖ステップ：黒人ドナーの新生児包皮表皮から単離された正常なヒトメラノサイトを購入した（MatTek）。これらをメーカーの指示に従って解凍し、平底96ウェルプレート（Costar）中のNHM-GM培地に37 °C及び5 % CO₂で18時間播種した。20 %のCD8 + T細胞馴化培地で処理した場合、それらは約10 %コンフルエントであった（25 µLの馴化培地を、すでにウェルに入っている100 µLのNHM-GMに添加した）。これらを、Incucyte Live-Cell Ana

50

lysis System (Essen Bioscience) 内で 37、5% CO₂ で 48 時間培養し、ウェルあたり 5 枚の画像を 3 時間ごとに撮影した。48 時間後、すべての上清をメラニン細胞プレートから新しい V 底プレートに移し、1300 RPM で 10 分間遠心分離にかけた。上清を収集し、-80 で保存し、Luminex テクノロジー (カスタム Procarta 45-plex、Thermo Fisher Scientific) によるタンパク質分析のために解凍した。処理されたメラノサイトを、Quantigene サンプル処理キット試薬を使用してキットの説明書に従って溶解した。溶解物を -80 で保存し、2 つのカスタム Quantigene 80-Plex - 合計 150 の標的遺伝子 (Thermo Fisher Scientific) を使用した Luminex テクノロジーによる RNA 分析のために解凍した。Incucyte

10

【0131】

結果：図 1 は、メラノサイト増殖、コンフルエンス % 対時間 (時) を示すグラフである。化合物 1 は、20% 非活性化 T 細胞培地の移入後のメラノサイトの増殖を直接変化させない。CD3 / CD28 活性化ヒト CD8 + T 細胞からの 20% 培地を NHM - GM インビトロ培養物に添加すると、非活性化条件と比較してメラノサイトの増殖が有意に阻害された。CD3 / CD28 活性化ヒト CD8 + T 細胞と共培養した化合物 1 (1000 nM) は、抑制されたメラノサイト増殖応答を部分的に逆転させた。このメラノサイト増殖の改善は統計的に有意であった。炎症性培地に添加された化合物 1 は、自然のメラノサイト増殖速度と比較して自発的増殖の大幅な減少をもたらす。これは、自発的な自然増殖反応の時間依存的な減少である。

20

【0132】

図 2 は、T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地 (pg/ml) 対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、JAK1 依存性サイトカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。以前に報告されたデータと一致して、CD3 / CD28 活性化ヒト CD8 + T 細胞と共培養された化合物 1 は、JAK - STAT 依存性の炎症性サイトカインを阻害する。

【0133】

図 3 A ~ C は、T 細胞区画、タンパク質 T 細胞培地 (pg/ml) 対、IL - 8 (A)、HGF (B)、及び LIF (C) を用いた増殖要因及びケモカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。CD3 / CD28 活性化ヒト CD8 + T 細胞と共培養した化合物 1 は、JAK1 シグナル伝達を使用する必要のないいくつかの追加のメディエーターを減少させた。

30

【0134】

図 4 は、メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地 (pg/ml) 対特定の JAK1 依存性サイトカインを使用した、JAK1 依存性サイトカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。化合物 1 は、JAK - STAT に依存する炎症性サイトカインを減少させる。これらのサイトカインのいくつかは、ストレス条件下でメラノサイトによって上方制御される (IFN γ 、CXCL10、IL - 6)。

40

図 5 A ~ C は、メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地 (pg/ml) 対、IL - 8 (A)、HGF (B)、及び LIF (C) を用いた増殖要因及びケモカインに対する化合物 1 の効果を示すグラフである。IL - 8 はストレス条件下でメラノサイトによって上方制御され、これは化合物 1 条件下で増加する。

【0135】

考察：肝細胞増殖因子 (HGF) / 間葉上皮移行因子 (c - MET) シグナル伝達は、メラノサイトをアポトーシスから保護し、その増殖と運動性を刺激する。活性化 T 細胞馴化培地の移入後、メラノサイト培養上清中の HCF 濃度が増加した。化合物 1 は HGF レベルを大幅に低下させました (約 67%) が、メラノサイトの増殖は増加しました。データ (メラノサイト及び T 細胞) に基づいて、シグナル伝達機構を介した化合物 1 による H

50

G F 発現の減少は、メラノサイトの増殖に有害であると予想される。

【0136】

インターロイキン - 8 (I L - 8 / C X C L 8) は、その同族受容体 (C X C R 1 及び C X C R 2) への結合を介して、複数の成長因子に対するメラノサイトの増殖応答を増強することが報告されている。I L - 8 産生と C X C R 1 / 2 シグナル伝達は両方とも J A K 1 に依存しない。C D 8 + T 細胞の化合物 1 処理により、I L - 8 濃度はわずかに減少したが (↓ 2 2 %)、メラノサイト培養物では大幅な増加 (↑ 約 4 5 0 %) があつた。データ (メラノサイト及び T 細胞) に基づいて、メラノサイト培養物における I L - 8 レベルの予期せぬ上方制御が観察され、これにより増殖反応が増強されると考えられる。

【0137】

白血病抑制因子 (L I F) は、一次メラノサイトの増殖と分化を増加させる。L I F 受容体シグナル伝達は J A K 1 依存性であるため、化合物 1 はメラノサイトの増殖に有害な影響を与えることが予想される。予期せぬことに、メラノサイトの増殖が増加した。データ (T 細胞) に基づくと、L I F のオンターゲット阻害は、メラノサイト増殖応答の増強と一致しない。

【0138】

化合物 1 は、C D 8 + 活性化 T 細胞微小環境において炎症性サイトカインを下方制御することができる。メラノサイトの増殖を正常化し、メラノサイトからの炎症性メディエーターの生成も停止させる。

【0139】

実施例 C : 化合物 1 の第 2 相試験
研究デザイン

図 6 は、化合物 1 の有効性及び安全性に関する第 2 相ランダム化二重盲検プラセボ対照用量範囲試験の概要を示す。試験は、非分節性白斑の参加者を治療するために化合物 1 を使用して実施される。この試験には、白斑に罹患した参加者を対象とした 2 8 週間の二重盲検延長期間が含まれ得る。参加者には、全身 B S A 8 %、T - V A S I 8 %、顔面 B S A 0 . 5 %、及び F - V A S I 0 . 5 の色素脱失面積を持つ非分節型白斑に罹患した者を含むことができる。参加者は、全身 B S A 関与 (8 ~ 2 0 % 及び > 2 0 %) に基づいて階層化される。いくつかの実施形態では、参加者には、T - V A S I 5 %、顔面 B S A 0 . 5 %、及び F - V A S I 0 . 5 を含む、全身 B S A 5 % の色素脱失面積を持つ非分節型白斑に罹患した者を含むことができる。参加者は、全身 B S A 関与 (8 ~ 2 0 % 及び > 2 0 %) に基づいて階層化される。この試験には、1 8 歳 ~ 7 5 歳までの男性と女性が含まれる。

【0140】

2 4 週間のプラセボ対照二重盲検期間では、約 1 6 0 人の参加者が 3 つの治療群 (用量 A、用量 B、または用量 C) のうちの 1 つまたはプラセボ群に 1 : 1 : 1 : 1 でランダムに割り当てられる。2 8 週間の二重盲検延長には、プラセボ対照期間を正常に完了したすべての参加者が含まれる。いくつかの実施形態では、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1 日に約用量 B の量で投与される。いくつかの実施形態では、J A K 1 経路阻害薬またはその薬学的に許容される塩は、遊離塩基基準で、1 日に約用量 C の量で投与される。主要評価項目は、2 4 週目の総白斑面積スコアリング指数 (T - V A S I) のベースラインからの変化率であり、重要な副次評価項目は 2 4 週目に T - V A S I 5 0 を達成した参加者の割合である。いくつかの実施形態では、この試験の結果は、第 3 相試験で評価される用量選択を知らせるのに役立つであろう。

【0141】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、以下のいずれか 1 つが含まれる : 他の皮膚色素脱失疾患 (例えば、斑点禿げ症、白朮糠症、ハンセン病、炎症後色素沈着低下、進行性黄斑低黒色症、貧血母斑、化学性白皮症、及び癩風) ; 治験責任医師によって判定された、スクリーニング時の甲状腺機能が制御されていない (注 : 参加者に甲状腺疾患の病歴があり、治療を受けている場合、参加者は 1 日目までの少なくとも

10

20

30

40

50

も 3 か月間、安定した甲状腺療法を受けていなければならない) ; 1 日目の 8 週間以内に日焼けベッドを含むレーザーまたは光ベースの治療 (光線療法) を使用した ; 1 日目の 4 週間以内のジヒドロキシアセトン (通常、セルフタンニング製品に含まれています) の使用。Benquin (登録商標) (モノベンゾン) などのハイドロキノンの脱色剤モノベンジルエーテルの現在または過去の使用 ; 白斑に対するメラニン細胞ケラチノサイト移植手術 (M K T P) またはその他の外科的治療の病歴 ; スクリーニング前 6 か月以内の自発的かつ顕著な再色素沈着 (例えば、治療を受けずに、研究者によって決定された量で有意な再色素沈着) ; 妊娠中の女性、妊娠を検討している女性、または授乳中の女性。全身または局所の J A K または T Y K 2 阻害薬 (例、ルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、レスタウルチニブ、パクリチニブ、アプロシチニブ、ブレボシチニブ) による白斑またはその他の炎症状態の治療失敗歴 ; 血小板減少症を引き起こすことが知られている抗凝固剤または薬剤の現在の使用 ; 肝炎 : H B V または H C V 感染の証拠、または再活性化のリスク (参加者は H B V D N A 、 H C V R N A 、 H B s A g 、または抗 B 型肝炎コア抗体について陽性であってはならないが、ただし、H B V 感染歴がなく、H B V ワクチン接種を受けている参加者は対象となる) 過去の曝露の唯一の証拠として H B V 表面抗原に対する陽性抗体 (抗 H B s +) を持っている人は研究に参加できる) ; 既知の H I V 感染症。化合物 1 または化合物 1 の賦形剤に対する既知の過敏症または重度の反応 ; 研究者の意見では、参加者が用量スケジュール及び研究評価に従うことができない、または従う可能性が低い ; 及び治験責任医師の判断による、治験薬の投与や必要な治験来院への出席 ; 参加者に重大なリスクをもたらす ; または研究データの解釈の妨げを含む治験への完全な参加を妨げる状態。

【 0 1 4 2 】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、以下のいずれか 1 つを含む他の疾患の併発症状または病歴を有する参加者が含まれる : 血小板減少症、凝固障害、血小板機能不全、または血栓性事象の病歴 ; 研究者によって判断された白斑以外の臨床的に重大な病状で、適切な治療で十分に管理されていない、またはこの研究の経過、重症度、または評価を妨げる可能性があるもの。この研究の経過、重症度、または評価を妨げる可能性のあるその他の活動性の皮膚疾患または状態。研究者の臨床評価に基づいて、細菌、真菌、またはウイルス感染症がある場合、参加者は研究に不適切な候補者となります。現在の帯状疱疹感染、播種性単純ヘルペスの病歴、または帯状疱疹の病歴 ; - 治療が成功した非転移性皮膚扁平上皮癌、基底細胞癌、または限局性子宮頸部上皮癌を除く、1 日目以前の 5 年以内の黒色腫、リンパ腫及び白血病を含む悪性腫瘍の病歴 ; そしてアルビノ。

【 0 1 4 3 】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、1 日目 (治験薬の初回投与) 前の以下の間隔内で薬剤または治験薬の受領が含まれる : < 1 2 週間または 5 半減期 (既知の場合) のいずれかである。局所的または全身的な J A K または T Y K 2 阻害薬の場合はさらに長くなります。研究的治療または実験的治療の場合、1 2 週間未満または 5 半減期 (既知の場合) のいずれか長い方。全身性免疫抑制性または免疫調節性の生物学的製剤 (例、エガダリムマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、プロダルマブ、イキキズマブ、リサンキズマブ、グセルクマブ、ビメキズマブ) について、1 2 週間未満または 5 半減期 (既知の場合) のいずれか長い方、イスカリマブ、ベルメキマブ、リツキシマブ、アナキンラ) 。生ワクチンの接種が 6 週間未満、または治験期間中または治験薬の最後の投与後 6 週間以内に生ワクチンの接種を計画している。全身性免疫抑制剤または免疫調節性小分子薬 (例、経口または注射可能なコルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、ダブソン、アザチオプリン) の場合は 4 週間未満。経口または局所 P D E - 4 阻害薬 (アプレミラスト、クリサボロールなど) の場合は 3 週間未満。白斑病変に局所薬を塗布する場合は 2 週間未満。白斑治療に使用される O T C 療法の場合は 2 週間未満。強力及び中等度の全身性 C Y P 3 A 4 阻害薬及び強力な全身性 C Y P 3 A 4 誘導剤の場合、2 週間または 5 半

減期（既知の場合）のいずれか長い方以内、2週間または5半減期（既知の場合）以内。例としては、以下の薬剤が挙げられますが、これらに限定されません：エリスロマイシン、リファンピシン／リファンピン、シプロフロキサシン、一部のアゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、フルコナゾールなど）、ネファゾドン、セントジョーンズワート、ジルチアゼム、ミベフラジル、ベラパミル、グレープフルーツ／グレープフルーツジュース、セビリアオレンジ；抗血小板薬の場合は1週間未満。

【0144】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、全身性免疫抑制剤または免疫調節性小分子薬の使用が含まれる。注：コルチコステロイド吸入器及び鼻腔内スプレーの使用は許可される；非皮膚疾患（喘息増悪、気管支炎など）に対する経口コルチコステロイドの使用は、治験責任医師及び治験依頼者が許容できると判断した場合、7日間未満で許可される；白斑以外の皮膚疾患（例、アトピー性皮膚炎や乾癬）に対する局所コルチコステロイドの使用は、白斑の治療を受けていない領域では許可される（白斑の治療面積以外の他の皮膚疾患に対するBSAの総関与は10%を超えてはならない）。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、全身性免疫抑制剤または免疫調節性小分子薬の使用が含まれるが、研究者の裁量により、心血管予防の目的で低用量のアセチルサリチル酸（100mg QD）が許可されることに留意されたい。

【0146】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、以下のうちの少なくとも1つによって定義される結核菌（すなわち、TB）による活動性または潜伏性または不十分に治療された感染症の証拠が含まれ、それは次の少なくとも1つによって定義される：1日目までの12週間以内に実施された陽性のQuantiferon（登録商標）-TB Gold In-Tube test（QFT-GIT）、または、陽性のMantoux / PPDツベルクリン皮膚検査は除外され、資格を得るには検査陰性を必要とし、ここで説明されている他の基準が適用されない限り、（カルメット・ゲラン菌のワクチン接種歴のある参加者は、ワクチン接種によりマントゥー / PPDツベルクリン皮膚検査が陽性となる可能性があるため、QFT-GITによる検査を受けることが推奨される（注：参加者が、潜伏性または活動性結核感染症に対して文書化された適切な治療コースを以前に受けている場合は、QFT-GITまたはMantoux / PPDツベルクリン皮膚検査は必要ない）；未治療または不十分な治療を受けた潜伏性または活動性結核感染症の病歴；参加者が潜伏性結核感染症（初発多剤併用結核耐性率が<5%の地域での9ヶ月間のイソニアジド投与または許容可能な代替レジメン）または活動性結核感染症（許容可能な多剤併用レジメン）のいずれかに対して適切な治療コースを以前に受けている場合、QFT-GIT及びMantoux / PPDツベルクリン皮膚検査のいずれも必要ないが、1日目までの3か月以内に実施される胸部X線写真またはその他の適切な診断画像が必要となる（研究の対象とみなされるには、資格のある放射線科医によって判断された活動性結核感染症に対してX線写真（複数可）が陰性である必要があり、結核に対する適切な治療の記録があり、胸部X線写真（複数可）の陰性結果を1日目までに取得する必要がある）；及び活動性結核感染症の治療を現在受けている参加者。

20

30

40

【0147】

いくつかの実施形態では、試験から除外される参加者の基準には、表4に定義されるスクリーニング時の検査値を有する参加者が含まれる。

【表 4】

表 4

臨床検査パラメータ		除外基準
血液学		
a	血小板	$< 150 \times 10^9 / L$
b	ヘモグロビン	$< 10 g / L$
c	ANC	$< 1.5 \times 10^9 / L$
d	WBC	$\leq 3.0 \times 10^9 / L$
肝臓		
e	ALT	$\geq 2 \times ULN$
f	AST	$\geq 2 \times ULN$
g	総ビリルビン	$\geq 1.5 \times ULN$ (注：ギルバート症候群の臨床診断を除く)
h	アルカリホスファターゼ	$\geq 2 \times ULN$
腎臓		
j	血清クレアチニン	$> 1.25 \times ULN$
凝固		
l	PT (及び計算されたINR)	$> ULN$
m	INR	$> ULN$

10

20

【0148】

実施例 D：20%CD8+T細胞馴化培地によるメラノサイト増殖アッセイを使用したインビトロJAKキナーゼアッセイ

30

このアッセイでは、CD8+T細胞とメラノサイトを使用したインビトロシステムを調査する。このアッセイは、ルキソリチニブが炎症反応を調節するかどうか、及びそのような調節がメラノサイト生物学にどのような影響を与えるかを試験する。

【0149】

方法：CD8+T細胞馴化培地ステップ：末梢血からの正常ヒトCD8+T細胞を購入した(STEMCELL Technologies)。これらを、Incucyte Live-Cell Analysis System(Essen Bioscience)内で活性化及び非活性化条件下、37℃、5%CO₂で48時間培養した。活性化されたT細胞を、最初に10µg/mlの抗CD3(BD Biosciences)で室温で2時間コーティングした平底96ウェルプレート(Costar)中で培養し、その後、PBSで1回洗浄した後に細胞を添加した。それらを、1µg/mlの抗CD28(BD Biosciences)を含むメラノサイト増殖培地(NHM-GM、MatTek)中で増殖させた。非活性化T細胞を、抗CD3及び抗CD28を含まない別のプレートで培養したことを除いて、同じ方法で処理した。各T細胞プレートは、播種時にルキソリチニブ(1000、100、または10nM)または培地単独で処理した。各処理は3連で行った。48時間後、すべてのサンプル(T細胞及び培地)を新しいV底プレートに移し、1300RPMで10分間遠心分離にかけた。ペレットを乱さないように慎重にT細胞ペレットから上清を収集した。上清(CD8+T細胞馴化培地)をメラノサイトの処理に新鮮な状態で使用した。残りの量は-80℃で保存し、Luminexテクノ

40

50

ロジ（カスタムProcarta 45-plex、Thermo Fisher Scientific）によるタンパク質分析のために解凍した。処理されたCD8+T細胞ペレットを、QuantiGeneサンプル処理キット試薬を使用してキットの説明書に従って溶解した。溶解物を-80で保存し、2つのカスタムQuantiGene 80-Plex-合計150の標的遺伝子（Thermo Fisher Scientific）を使用したLuminexテクノロジーによるRNA分析のために解凍した。

【0150】

メラノサイト増殖ステップ：黒人ドナーの新生児包皮表皮から単離された正常なヒトメラノサイトを購入した（MatTek）。これらをメーカーの指示に従って解凍し、平底96ウェルプレート（Costar）中のNHM-GM培地に37及び5%CO₂で18時間播種した。20%のCD8+T細胞馴化培地で処理した場合、それらは約10%コンフルエントであった（25μlの馴化培地を、すでにウェルに入っている100μlのNHM-GMに添加した）。これらを、Incucyte Live-Cell Analysis System（Essen Bioscience）内で37、5%CO₂で48時間培養し、ウェルあたり5枚の画像を3時間ごとに撮影した。48時間後、すべての上清をメラニン細胞プレートから新しいV底プレートに移し、1300RPMで10分間遠心分離にかけた。上清を収集し、-80で保存し、Luminexテクノロジー（カスタムProcarta 45-plex、Thermo Fisher Scientific）によるタンパク質分析のために解凍した。処理されたメラノサイトを、QuantiGeneサンプル処理キット試薬を使用してキットの説明書に従って溶解した。溶解物を-80で保存し、2つのカスタムQuantiGene 80-Plex-合計150の標的遺伝子（Thermo Fisher Scientific）を使用したLuminexテクノロジーによるRNA分析のために解凍した。Incucyteソフトウェアを使用してIncucyte画像を分析し、各処理についてメラノサイトコンフルエンスを決定した。

【0151】

結果：図7は、メラノサイト増殖、コンフルエンス%対時間（時）を示すグラフである。CD3/CD28活性化ヒトCD8+T細胞からの20%培地をNHM-GMインビトロ培養物に添加すると、非活性化条件と比較してメラノサイトの増殖が有意に阻害された。CD3/CD28活性化ヒトCD8+T細胞と共培養したルキシリチニブ（1000nM）は、抑制されたメラノサイト増殖応答を完全に逆転させたようであった。このメラノサイト増殖の改善は統計的に有意であった。炎症性培地に添加されたルキシリチニブは、自然のメラノサイト増殖速度と比較して自発的増殖の大幅な減少をもたらす。これは、自発的な自然増殖反応の時間依存的な減少である。

【0152】

図8は、T細胞区画、タンパク質T細胞培地（pg/ml）対特定のJAK1依存性サイトカインを使用した、JAK1依存性サイトカインに対するルキシリチニブの効果を示すグラフである。以前に報告されたデータと一致して、CD3/CD28活性化ヒトCD8+T細胞と共培養したルキシリチニブは、上方制御される炎症性サイトカインIL-2を除き（炎症性サイトカインIL-4、IL-5（IL-5はJAK2/2であることに注意）、及びIL-6には効果がないようである）、JAK-STAT依存性の炎症性サイトカインを阻害する。

【0153】

図9A~Bは、T細胞区画、タンパク質T細胞培地（pg/ml）対IL-8（A）、及びLIF（B）を用いた増殖要因及びケモカインに対するルキシリチニブの効果を示すグラフである。CD3/CD28活性化ヒトCD8+T細胞と共培養したルキシリチニブは、JAK1シグナル伝達を使用する必要のないいくつかの追加のメディエーターを減少させた。

【0154】

図10は、メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地（pg/ml）対特定のJAK

1 依存性サイトカインを使用した、J A K 1 依存性サイトカインに対するルキソリチニブの効果を示すグラフである。ルキソリチニブは、J A K - S T A T 依存性の炎症性サイトカインを減少させる（炎症性サイトカイン I L - 1 3 及び I L - 1 0 には効果がないようである）。これらのサイトカインのいくつかは、ストレス条件下でメラノサイトによって上方制御される（I F N γ 、C X C L 1 0、I L - 6）。

図 1 1 A ~ B は、メラノサイト、タンパク質メラノサイト培地（p g / m l）対、I L - 8（A）、及び L I F（B）を用いた増殖要因及びケモカインに対するルキソリチニブの効果を示すグラフである。I L - 8 はストレス条件下でメラノサイトによって上方制御され、これはルキソリチニブ条件下で減少する。

【0155】

考察：インターロイキン - 8（I L - 8 / C X C L 8）は、その同族受容体（C X C R 1 及び C X C R 2）への結合を介して、複数の成長因子に対するメラノサイトの増殖応答を増強することが報告されている。I L - 8 産生と C X C R 1 / 2 シグナル伝達は両方とも J A K 1 に依存しない。C D 8 + T 細胞のルキソリチニブ処理により、I L - 8 濃度がわずかに減少した。

【0156】

白血病抑制因子（L I F）は、一次メラノサイトの増殖と分化を増加させる。L I F 受容体シグナル伝達は J A K 1 依存性であるため、ルキソリチニブはメラノサイトの増殖に有害な影響を与えることが予想される。予期せぬことに、メラノサイトの増殖が増加した。データ（T 細胞）に基づく、L I F のオンターゲット阻害は、メラノサイト増殖応答の増強と一致しない。

【0157】

ルキソリチニブは、C D 8 + 活性化 T 細胞微小環境において炎症性サイトカインを下方制御することができる。メラノサイトの増殖を正常化し、メラノサイトからの炎症性メディエーターの生成も停止させる。

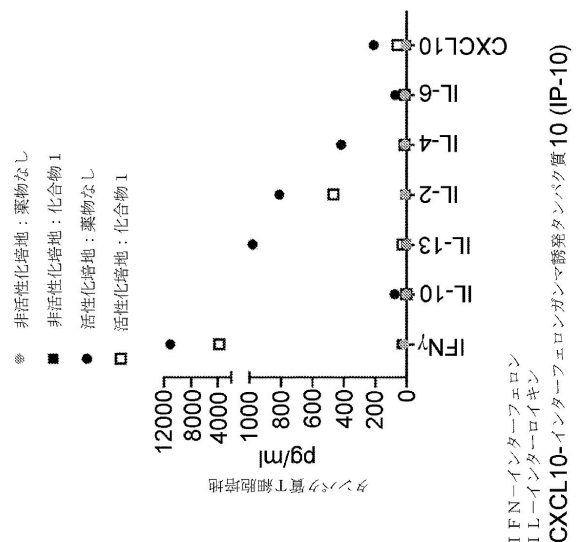
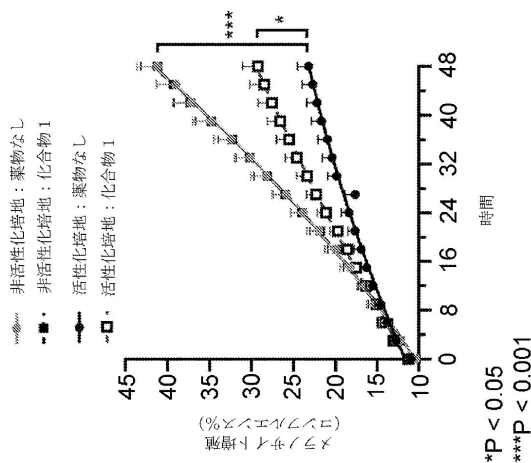
【0158】

本明細書に記載されたものに加えて、本発明の様々な修正は、上述の説明から当業者らには明らかであろう。そのような修正はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。本出願で引用されたすべての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

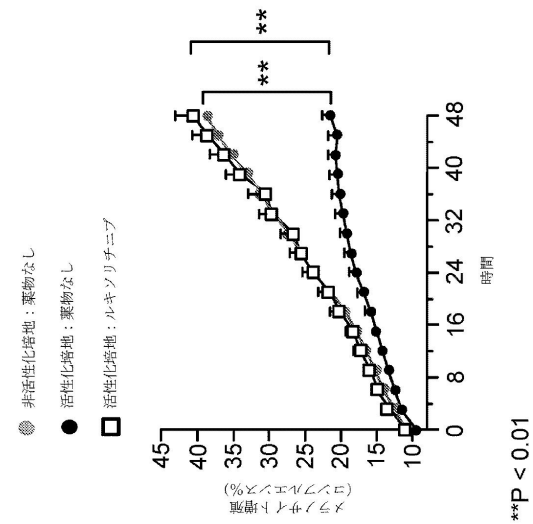
【図面】

【図 1】

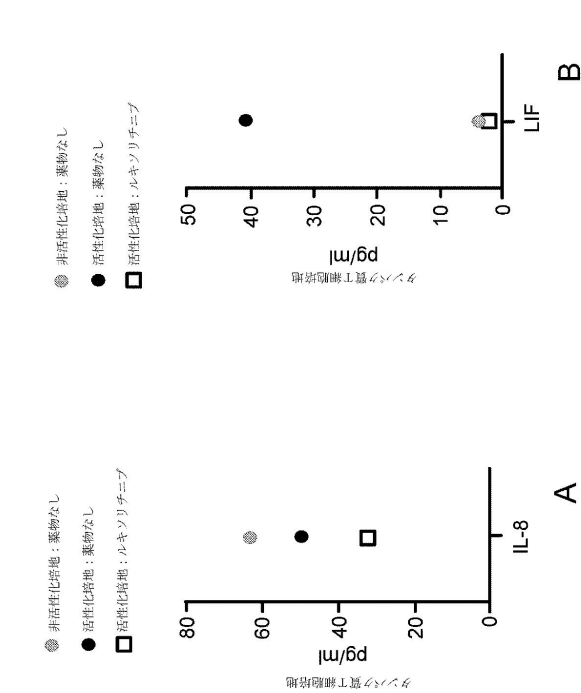
【図 2】



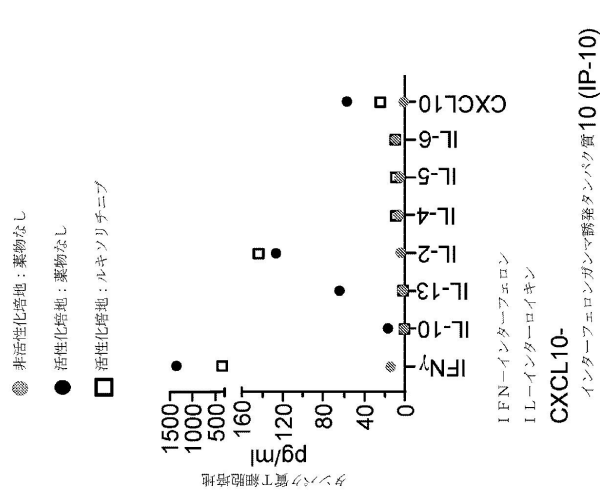
【 図 7 】



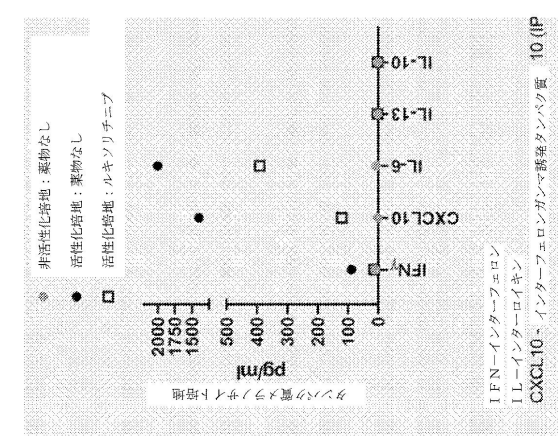
【 図 9 】



【 図 8 】



【 図 10 】



10

20

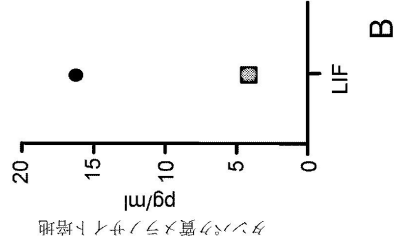
30

40

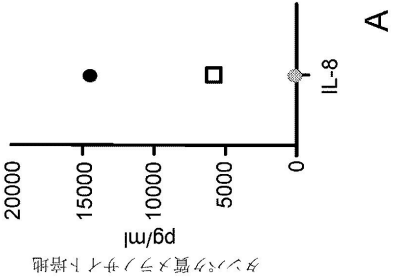
50

【図 1 1】

- 非活性化培地：薬物なし
- 活性化培地：薬物なし
- 活性化培地：ルキシソリチニブ



- 非活性化培地：薬物なし
- 活性化培地：薬物なし
- 活性化培地：ルキシソリチニブ



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/062419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K31/415 A61K31/437 A61K31/519 A61K45/06 A61P17/00**
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/191041 A2 (INCYTE CORP [US]) 24 September 2020 (2020-09-24) claims 1, 10, 12, 14-19, 24-30, 34-37 page 1, line 10 page 20, line 31 - page 21, line 9 page 21, line 10 - page 21, line 14 page 26, line 12 - page 26, line 13 page 18, line 10 - page 18, line 11 page 30, line 9 abstract the whole document -----	1-11

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2022

Date of mailing of the international search report

16/03/2022

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Langer, Oliver

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/US2021/062419	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2020191041	A2	24-09-2020	EP 3941474 A2		26-01-2022
			TW 202102222 A		16-01-2021
			US 2020348313 A1		05-11-2020
			WO 2020191041 A2		24-09-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,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,Z
W

ト - オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ブラウン , カート アンドリュー

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ハウエル , マイケル ディ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ギデオ・ドライブ 1 1 8

(72)発明者 クオ , フィオナ

アメリカ合衆国 1 9 3 8 2 ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、クレセント・ドライブ 4 6 4

(72)発明者 リー , ジェイムズ

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ドス サントス , レアンドロ ルイス

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1

(72)発明者 ランバーガー , ベス

アメリカ合衆国 1 9 8 0 3 デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット - オフ 1 8 0 1

F ターム (参考) 4C084 AA17 NA05 NA14 ZA89 ZC20

4C086 AA01 AA02 BC36 CB05 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA89
ZC20 ZC75