

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510311
(P2025-510311A)

(43)公表日 令和7年4月14日(2025.4.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00		
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全35頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557475(P2024-557475)	(71)出願人	521173096		
(86)(22)出願日	令和5年3月29日(2023.3.29)		アルミス インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月26日(2024.11.26)		アメリカ合衆国カリフォルニア州940		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/016677		80, サウス・サンフランシスコ, イー		
(87)国際公開番号	WO2023/192351		スト・グラント・アベニュー 280		
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)	(74)代理人	100118902		
(31)優先権主張番号	63/324,754		弁理士 山本 修		
(32)優先日	令和4年3月29日(2022.3.29)	(74)代理人	100106208		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 宮前 徹		
(31)優先権主張番号	63/344,126	(74)代理人	100196508		
(32)優先日	令和4年5月20日(2022.5.20)		弁理士 松尾 淳一		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100106080		
(31)優先権主張番号	63/408,572		弁理士 山口 晶子		
	最終頁に続く	(72)発明者	ナン, フィリップ		
			アメリカ合衆国カリフォルニア州940		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 T Y K 2 阻害剤およびその使用

(57)【要約】

T Y K 2 媒介性障害を処置するための方法および組成物が本明細書に記載されている。一部の実施形態では、T Y K 2 媒介性障害は自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に伴う障害である。

【選択図】 図 1

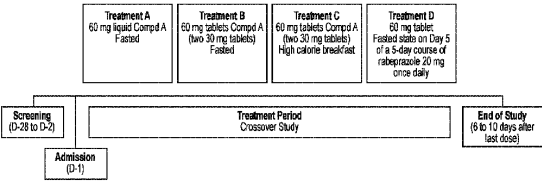


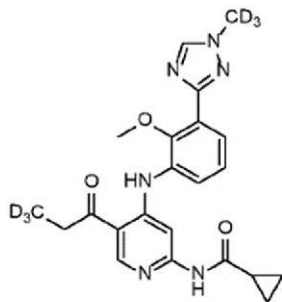
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

T Y K 2 媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、T Y K 2 媒介性疾患または障害を処置する方法であって、

【化 1】



10

で表される 30 mg、40 mg、60 mg、または 80 mg の化合物を 1 日 1 回または 2 回患者に経口投与することを含む方法。

【請求項 2】

プロトンポンプ阻害剤を患者に経口投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 3】

プロトンポンプ阻害剤が、ラベプラゾール、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、およびデクスランソプラゾールからなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

プロトンポンプ阻害剤がラベプラゾールである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

化合物が患者に空腹状態で投与される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

化合物の投与前または投与時に患者に食物を投与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。

30

【請求項 7】

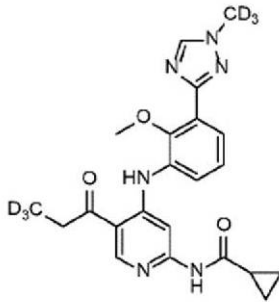
T Y K 2 媒介性疾患または障害が、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症からなる群から選択される、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数処置する方法であって、
それぞれが、

40

【化 2】



10

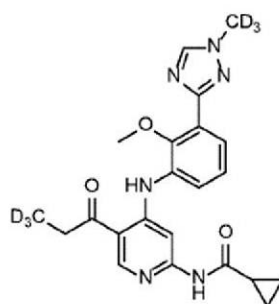
で表される 30 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物 2 錠を 1 日 1 回患者に投与すること、
任意選択で、ラベプラゾールを患者に経口投与すること、ならびに
任意選択で、化合物の投与時に患者に食物を投与すること
を含む方法。

【請求項 9】

処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数処置する方法であって、

20

【化 3】

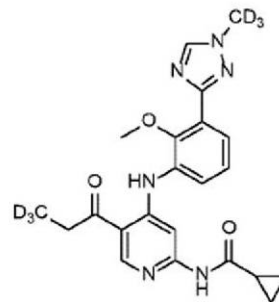


30

で表される 10 mg、20 mg、30 mg、60 mg、または 80 mg の化合物を 1 日 1 回または 1 日 2 回患者に経口投与することを含み、患者が空腹状態または摂食状態にある、方法。

【請求項 10】

【化 4】



40

で表される 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、60 mg、または 80 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、経口投与のための一定単位用量の医薬組成物。

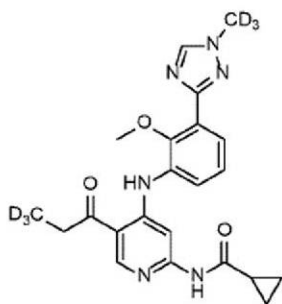
【請求項 11】

50

錠剤として製剤化されている、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

【化 5】



10

で表される約 30 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物。

【請求項 13】

TYK2 媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、TYK2 媒介性疾患または障害を処置する方法であって、患者に、有効量の請求項 12 に記載の経口錠剤組成物を投与することを含む方法。

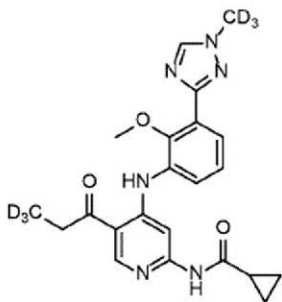
【請求項 14】

投与が 1 日 1 回の投与である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

TYK2 媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、TYK2 媒介性疾患または障害を処置する方法であって、

【化 6】



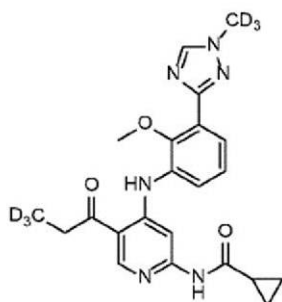
30

で表される 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、80 mg、100 mg、120 mg、または 160 mg の化合物を 1 日 1 回または 2 回患者に経口投与することを含む方法。

【請求項 16】

処置を必要とする患者において、中程度から重症の乾癬を処置する方法であって、

【化 7】



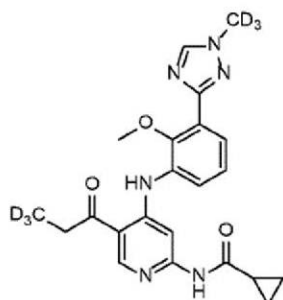
50

で表される 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、80 mg、またはそれよりも多くの化合物を 1 日 1 回または 2 回患者に経口投与することを含み、少なくとも 12 週間の投与後、患者が、ベースラインと比較して、面積および重症度指数（PASI-75）スコアにより特徴付けられる有意な臨床的改善を有する、方法。

【請求項 17】

処置を必要とする患者において、中程度から重症の乾癬を処置する方法であって、

【化 8】



10

で表される 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg、80 mg、またはそれよりも多くの化合物を 1 日 1 回または 2 回患者に経口投与することを含み、少なくとも 12 週間の投与後、患者が、乾癬の影響を受けた身体表面積に対する作用%により特徴付けられる有意な臨床的改善を有する、方法。

20

【請求項 18】

患者が、投与前に、 ≥ 6 カ月間のプラーク乾癬という診断；身体表面積（BSA）の $\geq 10\%$ にわたるプラーク；乾癬領域の重症度指数スコア（PASI）のスコア ≥ 12 および／または医師による静的総合評価（sPGA）のスコア ≥ 3 のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

10 mg、20 mg、40 mg の化合物が 1 日 1 回または 2 回投与される、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

【0001】本出願は、それぞれの内容がこれら全体において本明細書で参照により本明細書に組み込まれている、2022 年 3 月 29 日に提出した米国仮特許出願第 63/324,754 号；2022 年 5 月 20 日に提出した米国仮特許出願第 63/344,126 号；2022 年 9 月 21 日に提出した米国仮特許出願第 63/408,572 号；および 2022 年 12 月 2 日に提出した米国仮特許出願第 63/429,720 号の利益および優先権を主張する。

【背景技術】

40

【0002】

【0002】TYK2 は、タンパク質キナーゼのヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーの非受容体チロシンキナーゼメンバーである。哺乳動物の JAK ファミリーは、4 種のメンバー、TYK2、JAK1、JAK2、および JAK3 からなる。TYK2 を含む JAK タンパク質は、サイトカインシグナル伝達に不可欠である。TYK2 は、I 型および II 型サイトカイン受容体、ならびにインターフェロン I および III 型受容体の細胞質ドメインと会合し、サイトカイン結合の際に、これらの受容体により活性化される。TYK2 活性化への関与が示唆されているサイトカインとして、インターフェロン（例えば、IFN- α 、IFN- β 、IFN- κ 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- τ 、IFN- ω 、および IFN- ζ （リミチンとしても公知）、およびインターロイキン（例えば、IL-4

50

、IL-6、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-22、IL-23、IL-27、IL-31、オンコスタチンM、繊毛様神経栄養因子、カルジオトロフィン1、カルジオトロフィン様サイトカイン、およびLIF)が挙げられる。次いで、活性化したTYK2は、さらなるシグナル伝達タンパク質、例えば、STAT1、STAT2、STAT4、およびSTAT6を含むSTATファミリーメンバーのリン酸化へと進む。

【0003】

【0003】IL-23によるTYK2活性化は、炎症性腸疾患（IBD）、クローン病、および潰瘍性大腸炎と関連付けられている。乾癬を有する2,622人の個人のゲノム全般の関連研究では、疾患感受性とTYK2との間の関連を同定した。TYK2のノックアウトまたはチルホスチン阻害は、IL-23誘発性皮膚炎とIL-22誘発性皮膚炎との両方を有意に減少させる。

10

【0004】

【0004】TYK2はまた呼吸器疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺がん、および嚢胞性線維症においてもある役割を果たす。杯細胞過形成（GCH）および粘液過剰分泌は、TYK2のIL-13誘発性活性化により媒介され、このTYK2の活性化がひいてはSTAT6を活性化する。

【0005】

【0005】TYK2活性の低減は、ヒト関節リウマチのモデルであるコラーゲン抗体誘発性関節炎からの関節の保護をもたらす。機構的に、Tyk2活性の低減は、Th1/Th17関連のサイトカインおよびマトリックスメタロプロテアーゼ、ならびに他の炎症主要マーカーの産生を減少させた。

20

【0006】

【0006】TYK2ノックアウトマウスは、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE、多発性硬化症（MS）の動物モデル）において完全な耐性を示し、対照と比較して、脊髄におけるCD4 T細胞の浸潤がなく、これは、TYK2がMSにおいて病原性CD4媒介性疾患の発症に必要な不可欠であることを示唆している。これは、TYK2発現の増加とMS感受性とを関連付けている初期の研究を確認するものである。TYK2における機能欠失変異は、脱髄の低減およびニューロンの再ミエリン化の増加をもたらし、これはMSおよび他のCNS脱髄障害の処置におけるTYK2阻害剤に役割をさらに示唆するものである。

30

【0007】

【0007】TYK2は、IL-12とIL-23の両方に共通する唯一のシグナル伝達メッセンジャーである。TYK2ノックアウトは、マウスにおいて、メチル化BSAの注射誘発性足蹠の厚さ、イミキモド誘発性乾癬様皮膚炎症、およびデキストラン硫酸ナトリウムまたは2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発性大腸炎を減少させた。

【0008】

【0008】様々なI型IFNシグナル伝達遺伝子と、全身性エリテマトーデス（SLE、自己免疫障害）とのジョイントリンケージおよび関連研究は、TYK2に対する機能欠失変異と、罹患したメンバーを有するファミリーにおけるSLEの罹患率の低減との間の強い、有意な相関関係を示した。SLEを有する個人と、罹患していないコホートとを対比したゲノム全般関連研究は、TYK2位置と、SLEとの間で極めて有意な相関関係を示した。

40

【0009】

【0009】TYK2は、腫瘍監視の維持において重要な役割を果たすことが示されており、TYK2ノックアウトマウスは、細胞傷害性T細胞応答の障害、および腫瘍発症の加速を示した。しかし、これらの作用は、ナチュラルキラー（NK）および細胞傷害性Tリンパ球の効率的な抑制に関連付けられており、TYK2阻害剤が自己免疫障害または移植片拒絶反応の処置に極めて適していることを示唆するものであった。他のJAKファミリーメンバー、例えば、JAK3は、免疫系において類似の役割を果たすが、TYK2は、より少ない、より密接に関連したシグナル伝達経路に関与し、より少ないオフターゲット効

50

果をもたらすことから、優れた標的として示唆されている。

【0010】

【0010】T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）の研究は、T-ALLが、抗アポトーシスタンパク質BCL2の上方調節を介してがん細胞の生存を維持するために、TYK2を介し、STAT1媒介シグナル伝達を介してIL-10に極めて依存していることを示唆している。TYK2のノックダウンが細胞成長を減少させたが、他のJAKファミリーメンバーのノックダウンは細胞成長を減少させなかった。がん細胞の生存を促進するTYK2に対する特異的活性化突然変異は、FERMドメイン（G36D、S47N、およびR425H）、JH2ドメイン（V731I）、およびキナーゼドメイン（E957DおよびR1027H）に対する活性化突然変異を含む。しかし、TYK2のキナーゼ機能が、がん細胞生存度の増加のために必要とされることもまた同定された。これは、活性化突然変異（E957D）に加えて、キナーゼ不活性化変異（M978YまたはM978F）を特徴とするTYK2酵素が変換の失敗をもたらしたからであった。

10

【0011】

【0011】よって、TYK2の選択的阻害は、IL-10および／またはBCL2依存性腫瘍を有する患者、例えば、成人T細胞白血病症例の70%に対して適切な標的として提案されてきた。TYK2媒介性STAT3シグナル伝達はまた、アミロイドβ（Aβ）ペプチドにより引き起こされる神経細胞死を媒介することが示されている。Aβ管理後のSTAT3のTYK2リン酸化の低減は、神経細胞死の低減をもたらし、STAT3のリン酸化の増加がアルツハイマー型患者の死後解剖の脳において観察された。JAK-STATシグナル伝達経路の阻害はまた発毛、および円形脱毛症に関連する脱毛の好転への関与が示唆されている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

【0012】したがって、JAK2の阻害に関連する副作用を生じることなく、本明細書に記載されている状態のうちの1種または複数を処置するための、TYK2の活性を阻害するための方法を提供する必要がある。

【課題を解決するための手段】

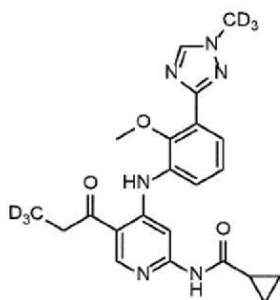
【0013】

【0013】TYK2媒介性障害を処置するのに有用な方法および組成物が本明細書に部分的に記載されている。例えば、TYK2媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、TYK2媒介性疾患または障害を処置する方法であって、

30

【0014】

【化1】



40

【0015】

で表される30mg、40mg、60mg、または80mgの化合物を1日1回または2回患者に経口投与することを含む方法が本明細書で開示される。

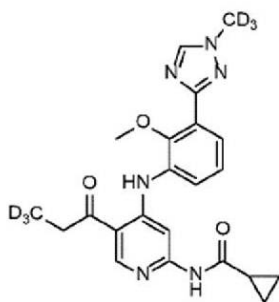
【0014】処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの1種または

50

複数を処置する方法であって、それぞれが、

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 7 】

で表される 3 0 m g の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物 2 錠を 1 日 1 回患者に投与すること、

任意選択で、ラベプラゾールを患者に経口投与すること、ならびに

任意選択で、化合物の投与時に患者に食物を投与すること

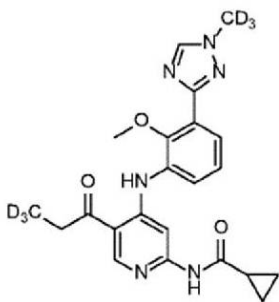
を含む方法もまた本明細書で開示される。

【 0 0 1 8 】

[0 0 1 5] 処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数を処置する方法であって、

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



20

30

【 0 0 2 0 】

で表される 3 0 m g 、 6 0 m g 、または 8 0 m g の化合物を 1 日 1 回または 1 日 2 回患者に経口投与することを含み、患者が空腹状態または摂食状態にある方法がさらに本明細書で開示される。

【 0 0 2 1 】

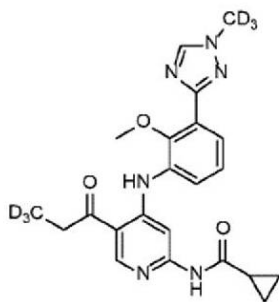
[0 0 1 6] またここでは、

【 0 0 2 2 】

40

50

【化 4】



10

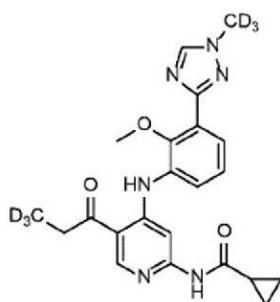
【0023】

で表される 30 mg、40 mg、60 mg、または 80 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、経口投与のための一定単位用量の医薬組成物が開示される。

[0017] 例えば、

【0024】

【化 5】



20

【0025】

で表される約 30 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物が本明細書で開示される。

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図 1】[0018] 健康な参加者における、経口錠剤組成物と液体製剤とを対比した化合物 A の相対的バイオアベイラビリティ、および開示化合物または経口錠剤組成物の薬物動態に対する食物または胃酸減少の作用について調査した実験を表している。

【発明を実施するための形態】

【0027】

[0019] 本開示の特徴および他の詳細は、ここでより具体的に記載される。本開示のさらなる説明の前に、本明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に利用されているある特定の用語がここに収集されている。これらの定義は、本開示の残りを考慮して、当業者により理解されている通りに読み取られるべきである。他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、当業者により共通して理解されている意味と同じ意味を有する。

40

定義

[0020] 本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が明確に他を指示していない限り、複数の指示対象を含む。よって、例えば、「薬剤」についての言及は、複数のこのような薬剤、および当業者に公知のその均等物を含む、といった通りである。本明細書で範囲が使用されている場合、その中の範囲ならびに特定の実施形態のすべての組合せおよび下位の組合せが含まれることを意図する。「約」という用語は、数または数値範囲について言及している場合、言

50

及された数または数値範囲は、実験的ばらつき（または統計的実験誤差）内の近似値、よって数または数値範囲は、ある場合には、述べられている数または数値範囲の1%～15%の間で変動することになることを意味する。「含む（comprising）」という用語（および関連用語、例えば、「含む（comprise）」または「含む（comprises）」または「有する（having）」または「含む（including）」）は、他のある特定の実施形態において、例えば、本明細書に記載されている物質の任意の組成、組成物、方法（method）、または方法（process）などの実施形態が、記載されている特徴「からなる」または「から本質的になる」ことを排除することを意図するわけではない。

【0028】

【0021】「処置する」、「予防する」、「改善する」および「阻害する」という用語、ならびにこれらに由来する単語は、本明細書で使用される場合、必ずしも100%または完全な処置、予防、改善、または阻害を意味するわけではない。むしろ、当業者が、潜在的恩恵が得られるまたは治療効果を有すると認識する異なる程度の処置、予防、改善、および阻害が存在する。この観点から、開示された方法は、哺乳動物において障害のいかなる量のいかなるレベルの処置、予防、改善、または阻害も提供することができる。例えば、その症状または状態を含む障害は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、または約10%減少させることができる。さらに、本明細書に開示されている方法により提供される処置、予防、改善、または阻害は、障害、例えば、がんまたは炎症性疾患の1種または複数の状態または症状の処置、予防、改善、または阻害を含むことができる。また、本明細書の目的のため、「処置」、「予防」、「改善」、または「阻害」は、障害、またはその症状もしくは状態の開始を遅らせることを包含する。

【0029】

【0022】「有効量」または「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、処置を受けている疾患または状態、例えば、がんまたは炎症性疾患の症状の1種または複数がある程度和らげる十分な量の本明細書に開示されている化合物または組成物（例えば、経口錠剤組成物）が投与されることを指す。一部の実施形態では、結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および／もしくは軽減、または他の所望されたあらゆる生体系の変化である。例えば、治療に使用するための「有効量」とは、疾患症状の臨床的に有意な低減をもたらすのに必要とされる本明細書に開示されている化合物を含む組成物の量である。一部の実施形態では、あらゆる個々の症例における適当な「有効」量は、用量漸増試験などの技術を使用して決定される。

【0030】

【0023】本明細書で使用される場合、「TYK2媒介性」障害、疾患、および／または状態という用語は、本明細書で使用される場合、TYK2またはその突然変異体がある役割を果たすことが知られているあらゆる疾患または他の有害な状態を意味する。したがって、別の実施形態は、TYK2、またはその突然変異体がある役割を果たすことが知られた1種または複数の疾患の重症度を処置するまたは軽減することに関する。このようなTYK2媒介性障害として、これらに限定されないが、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、および移植に伴う障害が挙げられる。

方法および組成物

【0024】例えば、TYK2媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、TYK2媒介性疾患または障害を処置する方法であって、

【0031】

10

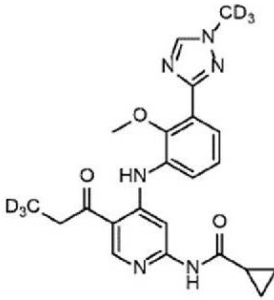
20

30

40

50

【化 6】



10

【0032】

で表される 30 mg、40 mg、60 mg、または 80 mg の化合物を 1 日 1 回または 2 回患者に経口投与することを含む方法が本明細書で開示されている。

【0025】一部の実施形態では、本明細書に記載されている方法は、プロトンポンプ阻害剤を患者に経口投与することをさらに含む。例えば、一部の実施形態では、プロトンポンプ阻害剤は、例えば、ラベプラゾール、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、およびデクスランソプラゾールからなる群から選択される。ある特定の実施形態では、プロトンポンプ阻害剤はラベプラゾールである。

20

【0033】

【0026】一部の実施形態では、開示化合物は患者に空腹状態で投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されている方法は、開示化合物の投与前または投与時に患者に食物を投与することをさらに含む。

【0034】

【0027】さらなる実施形態では、TYK2 媒介性疾患または障害は、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症からなる群から選択される。

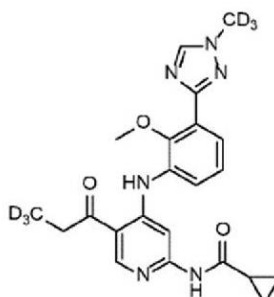
【0035】

【0028】例えば、処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの 1 種または複数を処置する方法であって、それぞれが、

30

【0036】

【化 7】



40

【0037】

で表される 30 mg の化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物 2 錠を 1 日 1 回患者に投与すること、

任意選択で、ラベプラゾールを患者に経口投与すること、ならびに

任意選択で、化合物の投与時に患者に食物を投与することを含む方法が本明細書に記載されている。

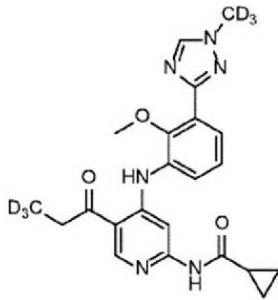
【0038】

50

【0029】処置を必要とする患者において、クローン病、関節リウマチ、乾癬、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、および全身性硬化症のうちの1種または複数を処置する方法であって、

【0039】

【化8】



10

【0040】

で表される30mg、60mg、または80mgの化合物を1日1回または1日2回患者に経口投与することを含み、

患者が空腹状態または摂食状態にある方法もまた本明細書に記載されている。

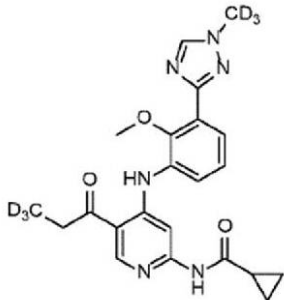
【0041】

20

【0030】加えて、

【0042】

【化9】



30

【0043】

で表される30mg、40mg、60mg、または80mgの化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む、経口投与のための一定単位用量の医薬組成物が本明細書で開示されている。

【0044】

【0031】一部の実施形態では、開示された一定用量医薬組成物は錠剤として製剤化されている。

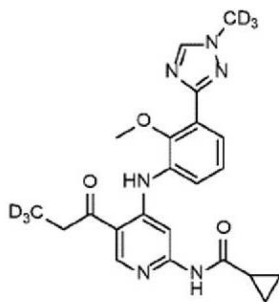
40

【0032】さらに、

【0045】

50

【化 10】



10

【0046】

で表される約30mgの化合物、および薬学的に許容される賦形剤を含む経口錠剤組成物が本明細書で開示される。

【0033】TYK2媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者において、TYK2媒介性疾患または障害を処置する方法であって、有効量の開示された経口錠剤組成物を患者に投与することを含む方法もまた本明細書に記載されている。一部の実施形態では、投与は1日1回の投与である。他の実施形態では、投与は1日2回の投与である。

医薬組成物

【0034】ある特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は純粋な化学物質として投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、選択された投与経路（例えば、経口投与）および標準的な薬務に基づいて選択される、薬学的に適切なまたは許容される担体（本明細書では薬学的に適切な（または許容される）賦形剤、生理学的に適切な（または許容される）賦形剤、または生理学的に適切な（または許容される）担体とも称されている）、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版、Mack Pub. Co., Easton, PA (2005年))に記載されているものと組み合わせる。

20

【0047】

【0035】ある特定の実施形態では、本明細書に提供されている化合物は、これが、約5%未満、または約1%未満、または約0.1%未満の他の有機小分子、例えば、合成法の1つまたは複数のステップにおいて作り出される、例えば、未反応の中間体または合成副産物を含有するという意味で実質的に純粋である。

30

【0048】

【0036】医薬組成物は、処置すべき（または予防すべき）疾患に適切な方式で投与される。適当な用量ならびに投与の適切な期間および頻度は、患者の状態、患者の疾患の種類および重症度、活性成分の特定の形態、ならびに投与の方法などの要因により決定される。一般的に、適当な用量および処置レジメンは、治療上および／または予防上の恩恵（例えば、臨床成績の改善、例えば、より頻繁な、完全なもしくは部分的な緩解、またはより長い無病期間および／もしくは全生存期間、または症状の重症度の軽減）をもたらすのに十分な量で組成物（複数可）を提供する。最適な用量は一般的に、実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適な用量は患者の体質量、体重、または血液量に依存する。

40

【0049】

【0037】例えば、一部の実施形態では開示化合物または組成物（例えば、経口錠剤組成物）は、1日1回患者に投与することができる。他の実施形態では、開示化合物または組成物（例えば、経口錠剤組成物）は1日2回患者に投与することができる。

【0050】

【0038】一部の実施形態では、開示化合物または医薬組成物は、経口、局所的（口腔内頬側および舌下を含む）、直腸、経膈、経皮的、非経口、肺内、皮内、髄腔内、ならびに硬膜外および鼻腔内投与のために製剤化されている。非経口投与は、筋肉内、静脈内、動

50

脈内、腹腔内、または皮下投与を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内注射、経口投与、吸入、経鼻投与、局所投与、または眼用投与用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は経口投与用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は静脈内注射用に製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、吸入剤、点鼻薬溶液、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド、分散液、懸濁剤、液剤、乳剤、軟膏剤、ローション剤、点眼剤、または点耳剤として製剤化される。一部の実施形態では、医薬組成物は錠剤として製剤化される。

【0051】

【0039】一部の実施形態では、例えば、開示化合物または医薬組成物は、経口投与用に製剤化されている。一部の実施形態では、医薬組成物は錠剤、丸剤、カプセル剤、液体、懸濁剤、分散液、溶液、または乳剤として製剤化されている。一部の実施形態では、医薬組成物は錠剤として、例えば、経口投与用に製剤化された錠剤として製剤化されている。

10

【0052】

【0040】適切な用量および投与量レジメンは、当業者に既知の従来の用量設定技法により決定される。一般的に、処置は、本明細書に開示されている化合物の最適用量よりも低い少量の用量から開始される。その後、用量はその状況下で最適作用に到達するまで、小さな増分で増加させる。一部の実施形態では、本発明の方法は、対象の体重1 kg当たり約0.1 μg～約50 mgの、少なくとも1種の本明細書に記載の化合物の投与を含む。70 kgの患者に対して、約10 μg～約200 mgの本明細書に開示されている化合物の用量が、対象の生理学的応答に応じて、より一般的に使用されている。

20

【0053】

【0041】単なる例示により、本明細書に記載されている疾患を処置するための方法に対する本明細書に記載の化合物の用量は、1日当たり、約0.001～約1 mg/kg（対象の体重）、例えば、1日当たり、約0.001 mg、約0.002 mg、約0.005 mg、約0.010 mg、0.015 mg、約0.020 mg、約0.025 mg、約0.050 mg、約0.075 mg、約0.1 mg、約0.15 mg、約0.2 mg、約0.25 mg、約0.5 mg、約0.75 mg、または約1 mg/kg（体重）である。一部の実施形態では、記載されている方法に対する本明細書に記載の化合物の用量は、1日当たり、約1～約1000 mg/kg（処置を受けている対象の体重）、例えば、1日当たり、約1 mg、約2 mg、約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約80 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約500 mg、約750 mg、または約1000 mgである。

30

【0054】

【0042】さらに、本明細書に記載されている疾患を処置する方法のための化合物の用量は、単なる例示ではあるが、一定用量、例えば、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、または80 mgなどの一定用量であってもよい。

処置の方法

【0043】本明細書に記載されている方法は、1種または複数の酵素のキナーゼ活性の阻害に有用である。一部の実施形態ではキナーゼはTYK2である。

40

【0055】

【0044】疾患または障害を処置するための方法であって、疾患または障害が自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌性障害、神経学的障害、または移植に伴う障害であり、前記方法が、疾患または障害の処置を必要とする患者に、有効量の本明細書に記載の化合物または組成物（例えば、経口錠剤組成物）を投与することを含む方法が本明細書に提供されている。

【0056】

【0045】一部の実施形態では、疾患または障害は自己免疫障害である。一部の実施形態では疾患または障害は、1型糖尿病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬、ベーチェット病、POEMS症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患から

50

選択される。

【0057】

【0046】一部の実施形態では、疾患または障害は炎症性障害である。一部の実施形態では、炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬、肝肥大、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患である。

【0058】

【0047】一部の実施形態では、疾患または障害は増殖性障害である。一部の実施形態では、増殖性障害はがんである。一部の実施形態では、増殖性障害は血液がんである。一部の実施形態では増殖性障害は白血病である。一部の実施形態では、白血病はT細胞白血病である。一部の実施形態では、T細胞白血病はT細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）である。一部の実施形態では増殖性障害は真性赤血球増加症、骨髓線維症、本態性血小板増加症または血小板増加症である。

10

【0059】

【0048】一部の実施形態では、疾患または障害は内分泌性障害である。一部の実施形態では、内分泌性障害は多嚢胞性卵巢症候群、クルーゾン症候群、または1型糖尿病である。

【0049】一部の実施形態では、疾患または障害は神経学的障害である。一部の実施形態では、神経学的障害はアルツハイマー病である。

【0060】

【0050】一部の実施形態では増殖性障害はTYK2における1つまたは複数の活性化突然変異に伴う。一部の実施形態では、TYK2における活性化突然変異はFERMドメイン、JH2ドメイン、またはキナーゼドメインに対する突然変異である。一部の実施形態では、TYK2における活性化突然変異は、G36D、S47N、R425H、V731I、E957D、およびR1027Hから選択される。

20

【0061】

【0051】一部の実施形態では、疾患または障害は移植に伴う。一部の実施形態では移植に伴う疾患または障害は移植片拒絶反応、または移植片対宿主病である。

【0052】一部の実施形態では疾患または障害はI型インターフェロン、IL-10、IL-12、またはIL-23シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はI型インターフェロンシグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はIL-10シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では障害はIL-12シグナル伝達に関連する。一部の実施形態では疾患または障害はIL-23シグナル伝達に関連する。

30

【0062】

【0053】皮膚の炎症性またはアレルギー性状態、例えば乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形紅斑（*erythema multiforma*）、疱疹状皮膚炎、強皮症、尋常性白斑、過敏性血管炎、じんま疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、尋常性ざ瘡、および他の皮膚の炎症状態またはアレルギー状態を処置するための方法が本明細書に提供されている。

40

【0063】

【0054】他の疾患または状態、例えば、炎症成分を有する疾患または状態を処置するための方法、例えば、眼の疾患および状態の処置、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性結膜炎、および春季カタル、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、ならびに自己免疫性反応の関与が示唆される、または自己免疫性血液疾患（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、純粋な赤血球貧血および特発性の血小板減少症）を含む自己免疫性の成分もしくは原因を有する炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症（*Wegener granulomatosis*）、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーブンスジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば潰瘍性大腸炎およびクローン病）、過敏性腸症候

50

群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓疾患、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌性眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性の過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部および後部）、シェーグレン症候群、乾性結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性発症型若年性特発性関節炎、クリオピリン関連周期性熱症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を伴う、および伴わないもの、例えば特発性ネフローゼ症候群または微小病変症（*minimal change nephropathy*）を含む）、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、レチナール疾患、老化現象、頭痛、疼痛、複合性局所性疼痛症候群、心肥大、筋肉疲労、異化の障害、肥満、胎児成長遅延、高コレステロール血症、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉異形成症（*anhidrotic ectodermal dysplasia*）、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、膵炎、遺伝性周期性発熱症候群、喘息（アレルギー性および非アレルギー性、軽症、中程度、重症、気管支炎性、および運動誘発性）、急性肺損傷、急性呼吸促進症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、鼻副鼻腔炎、眼のアレルギー、シリカ誘発性疾患、COPD（損傷、気道炎症、気管支過敏症、リモデリングまたは疾患進行の減少）、肺疾患、嚢胞性線維症、酸誘発性肺傷害、肺高血圧、多発ニューロパシー、白内障、全身性硬化症と関連した筋肉炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、1型糖尿病、または2型糖尿病、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホシェーンライン紫斑、肝炎、化膿性汗腺炎、イムノグロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎を処置するための方法が本明細書に提供されている。

10

20

30

40

【0064】

【0055】一部の実施形態では炎症性疾患は、急性および慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身性発症型若年性特発性関節炎（S J I A）、クリオピリン関連周期性症候群（C A P S）、または骨関節炎である。

【0065】

【0056】一部の実施形態では炎症性疾患は、T h 1またはT h 1 7媒介性疾患である。一部の実施形態ではT h 1 7媒介性疾患は、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、および炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎を含む）から選択される。

【0066】

【0057】一部の実施形態では炎症性疾患は、シェーグレン症候群、アレルギー性疾患、骨関節炎、眼の状態、例えば、眼のアレルギー、結膜炎、乾性結膜炎、春季カタル、または鼻に影響を与える疾患、例えば、アレルギー性鼻炎である。

併用療法

【0058】ある特定の事例では、本明細書に記載されている化合物または組成物（例えば、開示された経口錠剤組成物）は、第2の治療剤、例えば、プロトンポンプ阻害剤、例えば、ラベプラゾールと組み合わせて投与される。

【0067】

【0059】一部の実施形態では、患者が受ける恩恵は、本明細書に記載されている化合物を、治療上の恩恵を同様に有する第2の治療剤（治療用レジメンもまた含む）と共に投与することにより増加する。

【0068】

【0060】1つの特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、第2の

50

治療剤と共投与され、本明細書に記載の化合物または組成物、および第2の治療剤は、処置を受けている疾患、障害または状態の異なる態様をモジュレートし、これによって、いずれかの治療剤単独での投与より大きな全体的恩恵をもたらす。

【0069】

[0061]いずれにせよ、処置を受けている疾患、障害または状態に関わらず、患者が受ける全体的恩恵は、単に2種の治療剤を加算したものであるか、または患者は相乗的恩恵を受ける。

【0070】

[0062]ある特定の実施形態では、本明細書に開示されている化合物が第2の治療剤と組み合わせて投与される場合、本明細書に開示されている化合物の異なる治療有効投与量が、医薬組成物（例えば、経口錠剤組成物）の製剤化および／または処置レジメンで利用される。組合せ処置レジメンで使用するための薬物および他の薬剤の治療有効投与量は、活性物質それら自体に対して本明細書の上記に記載されたものと類似の手段により決定されてもよい。さらに、本明細書に記載されている予防／処置の方法は、規則的投薬の使用を包含する、すなわち、有毒性副作用を最小化するために、より頻繁な、より低い用量を提供する。一部の実施形態では、組合せ処置レジメンは、化合物または組成物の投与が、本明細書に記載されている第2の薬剤を用いた処置前、または処置中、または処置後に開始され、第2の薬剤での処置中の任意の時間または第2の薬剤を用いた処置の停止後まで継続する処置レジメンを包含する。組合せ処置レジメンはまた、化合物または組成物および組み合わせて使用される第2の薬剤が同時にもしくは異なる時間に投与され、および／または処置期間中、その間隔が低減または増加される処置を含む。組合せ処置は、患者の臨床管理を助けるために様々な時間に開始および停止される周期的な処置をさらに含む。

【0071】

[0063]救済が探究されている状態（複数）を処置する、予防する、または改善するための投与量レジメンは、様々な要因（例えば、対象が患っている疾患、障害、または状態；対象の年齢、体重、性別、食生活、および医学的状态）により修正されることを理解されたい。こうして、ある場合には、実際に利用される投与量レジメンは変動し、一部の実施形態では、本明細書に記載の投与量レジメンから逸脱する。

【0072】

[0064]本明細書に記載されている併用療法に対して、共投与される化合物の用量は、利用されるコドラッグの種類、利用される特定の薬物、処置を受けている疾患または状態などに応じて変動する。追加の実施形態では、第2の治療剤と共投与される場合、本明細書に提供されている化合物は第2の治療剤と同時に、または逐次的に投与される。

【0073】

[0065]併用療法において、多数の治療剤（このうちの1種は、本明細書に記載されている化合物のうちの1種である）が任意の順序またはさらには同時にも投与される。投与が同時である場合、多数の治療剤が単一の、統一された形態で、または多数の形態（例えば、単一の丸剤としてまたは2個の別個の丸剤として）で提供されるが、これらは単なる例示である。

【0074】

[0066]本明細書で記載されている化合物および組成物は、疾患または状態の発症前、発症中、または発症後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変動する。よって、一実施形態では、本明細書に記載されている化合物および組成物は、疾患または状態の発症を予防するために、状態または疾患を発症する傾向にある対象に、予防用として使用され、連続的に投与される。別の実施形態では、化合物および組成物は、症状が発現している間、または症状が発現後できるだけ早く対象に投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、疾患または状態の発現が検出されたまたは疑われた後、一刻も早く、疾患の処置のために必要な時間にわたり投与される。一部の実施形態では、処置に対して必要とされる期間の長さは変動し、処置の期間の長さは各対象の特定の必要性に適合するよう調節される。例えば、特定の実施形態では、本明細

書に記載の化合物または化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間、約1カ月～約5年間投与される。

【0075】

【0067】一部の実施形態では、本明細書に記載されている化合物または組成物は、アジュバントと組み合わせて投与される。一実施形態では、本明細書に記載されている化合物または組成物のうちの1種の治療有効性はアジュバントの投与により増強される（すなわち、アジュバントはそれ自体最小限の治療上の恩恵を有するが、別の治療剤と組み合わせると、患者に対する全体的な治療上の恩恵は増強される）。

【実施例】

【0076】

【0068】以下の実施例は、例証的目的のためのみ提供されており、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【0069】N-（4-（（2-メトキシ-3-（1-（メチル-d₃）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル）フェニル）アミノ）-5-（プロパノイル-3,3,3-d₃）ピリジン-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（化合物A）は、その全内容物が参照により本明細書に組み込まれている、WO2020/086616に記載されている合成手順に従い調製することができる。

【0077】

実施例1

実験の説明：

【0070】健康な参加者において、経口錠剤組成物と液体製剤とを対比した化合物Aの相対的バイオアベイラビリティおよび開示化合物または経口錠剤組成物の薬物動態に対する食物または胃酸減少の作用を調査する。

主要目的：健康な参加者において、30mgの即時放出性錠剤2錠として投与された60mgの化合物Aを、液体製剤として投与された場合と対比して相対的バイオアベイラビリティを評価する；健康な参加者において、即時放出性30mg錠剤2錠として投与された60mgの化合物Aの薬物動態（PK）に対する食物の作用を評価する；健康な参加者において、即時放出性30mg錠剤2錠として投与された60mgの化合物AのPKに対する、ラベプラゾールによる胃酸減少の作用を評価する。副次的目的は、健康な参加者において、60mgの化合物Aの単回用量の安全性および耐性を評価する、ならびに／または健康な参加者において、選択された薬力学的（PD）マーカーに対する、単回用量60mgの化合物Aの作用を評価することを含む。

実験設計：

【0071】実験は、およそ15人の健康な参加者における、単一施設、インハウス、非盲検、4期間、部分的無作為抽出のクロスオーバー実験である。実験集団は、年齢18～60才、18～34kg/m²の間のボディマス指数（BMI）を有する、健康な男性および女性の参加者を含む。予測実験期間は以下を含む：スクリーニング期間：28日まで；処置期間：17日；および追跡調査期間：最終投薬後6～10日間。

【0078】

【0072】各参加者には化合物Aの単回用量が4つの条件で与えられる：

- ・ A. 60mgの液体製剤が空腹状態で投与される。
- ・ B. 60mg（30mg錠剤2錠）が空腹状態で投与される。
- ・ C. 60mg（30mg錠剤2錠）が高カロリー朝食と共に投与される。
- ・ D. 60mg（30mg錠剤2錠）が、ラベプラゾール20mg1日1回の5日間コースの5日目に空腹状態で投与される。

【0079】

【0073】レジメンDは最後に生じるが、レジメンA、BおよびCの順序は無作為抽出である（ABC、BCA、CAB）。適格な参加者は、実験薬物の初回投与前（-1日目、第1期）治験単位（CRU）に受け入れられ、CRU内に18日間残留する。実験終了（EOS）の来院は化合物Aの最終投与から6～10日後に行われる。

・空腹状態での化合物 A の投与（A および B）：

[0074] 化合物 A 60 mg が 30 mg 錠剤 2 錠としてまたは 60 mg が液体製剤として、少なくとも 10 時間の一晚の絶食後、240 mL の水と共に投与され、これに続いてもう 4 時間絶食する。水は、化合物 A の投与の 1 時間前および 1 時間後を除いて、自由に摂取することが許されている。

・摂食状態での化合物 A の投与（C）：

[0075] 化合物 A 60 mg が 30 mg 錠剤 2 錠として標準化した高カロリー食の終わりに 240 mL の水と共に投与される。食事は、少なくとも 10 時間の一晚の絶食後に投与され、これに続いてもう 4 時間絶食する。水は化合物 A の投与の 1 時間前および 1 時間後を除いて、自由に摂取することが許されている。

10

・空腹状態でのラベプラゾールおよび空腹状態での化合物 A の投与（D）：

[0076] ラベプラゾール 20 mg が、第 3 期の 3、4、5 および 6 日目に、少なくとも 10 時間の一晚の絶食後に 240 mL の水と共に投与される。投与後、もう 1 時間絶食する。第 4 期の 1 日目、少なくとも 10 時間の一晚の絶食後、ラベプラゾール 20 mg が、化合物 A の 60 mg（30 mg 錠剤 2 錠）および 240 mL の水と一緒に投与され、これに続いてもう 4 時間絶食する。水は、ラベプラゾールおよび／または化合物 A の投与の 1 時間前および 1 時間後を除いて、自由に摂取することが許されている。

【0080】

[0077] 化合物 A に対する以下の PK パラメーターを必要に応じて決定する：

- ・ C_{max} ：濃度－時間プロファイルから直接決定される化合物 A の最大血漿濃度
- ・ T_{max} ：濃度－時間プロファイルから直接決定される化合物 A の最大血漿濃度の時間
- ・ AUC_{0-last} ：投薬前（時間 0）から最後の定量化可能濃度の時間（ t_{last} ）までの濃度－時間曲線下面積
- ・ AUC_{0-inf} ：投薬前（時間 0）から無限時間まで外挿した（ $AUC_{0-last} + C_{last} / \lambda_z$ ）濃度－時間曲線下面積
- ・ $AUC\%_{extrap}$ ： t_{last} を超えた外挿による AUC_{0-inf} のパーセンテージ
- ・ λ_z ：濃度－時間曲線の最終段階の少なくとも 3 つのデータ点の選択により決定される最終排出速度定数
- ・ $t_{1/2}$ ： $\ln 2 / \lambda_z$ ：として計算した最終排出半減期
- ・ CL / F ：用量 / AUC_{inf} ：として計算した見かけの全身クリアランス：
- ・ V_z / F ：用量 / （ $AUC_{inf} * \lambda_z$ ）：として計算した見かけの体積分布
- ・ Ae_{0-48} ：化合物 A の尿濃度 * 尿体積：として計算した 48 時間までの完全な収集中の未変化薬物の累積的尿中排泄
- ・ $\%Fe$ ：（ $Ae / \text{用量}$ ）* 100：として計算した、尿中未変化で排泄された薬物のパーセンテージ
- ・ CL_r ： Ae_{0-48} / AUC_{0-48} ：として計算した、血漿からの未変化薬物の腎臓のクリアランス

20

30

[0078] 以下の基準を満たす参加者は、臨床研究への参加資格があると考えられる：

[0079] 参加者は、実験手順を理解し、それに従うことができ、実験に関わる危険性を理解することができ、任意の臨床スクリーニング活動前に連邦、地方、および施設のガイドラインに従い文書によるインフォームドコンセントを提出することができる；参加者は、スクリーニング来院時に年齢 18～60 才（両端の値を含む）の男性または女性である；参加者は、スクリーニング来院時に $18 \text{ kg} / \text{m}^2 \sim 34 \text{ kg} / \text{m}^2$ （両端の値を含む）の BMI を有する；参加者は、病歴、健康診断、バイタルサイン、および慣習的臨床検査値パラメーター（化学、血液学、血清学、および尿検査）、ならびに来院時および 1 日目の ECG スクリーニングによる決定に従い健康である。正常範囲外側の検査値は、臨床的にわずかであるとみなされた場合許容される。スクリーニング評価は、調査者の裁量で 1 回繰り返すことができる；女性の参加者は妊娠してはならない（スクリーニングおよびチェックイン時に妊娠可能な女性の場合は妊娠試験陰性であること）または授乳中であってはならない、性的活動性がある場合には以下の基準を満たさなければならない：

40

50

妊娠可能な場合、実験参加中、実験薬物の最終投薬から少なくとも3カ月後まで、極めて有効な（＜1%失敗率）避妊方法（例えば、非ホルモン、子宮内避妊器具、無精子症のパートナー、性的禁欲）を使用しなければならない、または実験薬物の初回投薬の少なくとも6カ月以前に不妊手術を受けている（すなわち、子宮摘出術、両側卵管結紮術または両側卵巢摘出術）、または閉経している（12カ月連続した無月経および血漿ろ胞ー刺激ホルモン（FSH）レベル＞40 IU/mLの記録と定義される）。女性の性的パートナーを有する性的活動性のある男性参加者は、6カ月の間不妊手術を受けた状態（例えば、精管切除）でなければならない、またはスクリーニング来院時から、実験薬物の最終投薬から3カ月後まで殺精子泡／ゲル／フィルム／クリーム剤／坐剤と一緒にコンドームを使用しなければならない（パートナーが妊娠不可能な女性であっても、精液による薬物透過を予防するため）、同じ期間全体にわたり精子提供を控えなければならない。

10

【0081】

[0080]以下の基準のうちの1つまたは複数に該当する参加者は、臨床研究への参加資格がないと考えられる：参加者は化合物Aを以前服用したことがある；参加者は化合物Aまたはラベプラゾールの任意の原料成分に対して過敏症の病歴を有する；参加者は、過去3カ月以内に、調査者により臨床的に重大であると決定された任意の急性疾患または大手術を含めて、免疫抑制または重大な心血管、肺、肝臓、腎臓、血液、消化管、内分泌性、免疫、皮膚もしくは神経疾患の病歴もしくは存在を有する；参加者は、消化管、肝臓（ギルバート症候群を含む）、腎臓、または薬物の吸収、分布、代謝、または排泄を妨げることが公知の他の状態の病歴を有する（s/p胆嚢切除は許容される）；参加者は－1日目から10年以内に悪性腫瘍の病歴を有する（上皮内子宮頸がんの場合は5年および外科的に切除した非黒色腫性皮膚がんの場合は2年）；参加者はヒト免疫不全ウイルス（HIV－1およびHIV－2）による感染症、B型肝炎表面抗原（HBsAg）またはC型肝炎ウイルス（HCV）抗体についてスクリーニング時の血清試験で陽性である；参加者は、活性のある、潜在的もしくは処置が不十分であった結核感染症の病歴がある、またはスクリーニング時のクォンティフェロン試験で陽性である；参加者は、スクリーニング時または－1日目のアルコールまたは依存性薬物に対する試験で陽性である；参加者は、－1日目の28日以内に処方せん薬物療法を使用していた、または－1日目の14日以内にワクチン接種をしていた、または－1日目の14日以内にOTC薬物療法（薬草調製物およびサプリメントを含む）を受けていた（1日当たり1.5gまでのアセトアミノフェンは許容される）；参加者は、実験中もしくは初回の実験薬物投与前の3カ月以内に、全身性免疫抑制剤（例えば、コルチコステロイド、メトトレキセート、アザチオプリン、シクロスポリン）または免疫モジュレート薬物療法（例えば、IFN）を使用していた、もしくは使用する予定である；参加者は、調査者の意見では、参加者の安全性にリスクをもたらす、または実験評価、手順、もしくは完了を妨げる、任意の他の臨床的に重大な障害、状態、または疾患の病歴もしくは証拠を有する；参加者は、実験の遂行を妨げる恐れがある、または調査者の意見では、参加者の実験への参加にリスクをもたらすような任意の状態もしくは状態に対する処置を受けている。これには、以下が含まれるが、これらに限定されない：アルコール中毒、薬物依存症または乱用、および精神的状態；参加者は任意のタバコまたはニコチン含有製品、1日当たり煙草10本超またはこれと同等を現在使用している；参加者は、スクリーニング前の30日以内に、またはそれぞれの排出半減期（ $t_{1/2}$ ）の少なくとも5倍の期間内に（どちらか長い方）、研究用薬物の投与を受けた（または現在研究用デバイスを使用している）；参加者は高カロリー食の摂取を含むいずれかの実験制限／必要条件に従うことができない、例えば、ラクトース不耐性である、卵アレルギーがある、ベジタリアンである；参加者は、スクリーニング来院前の最近60日以内に500mL以上の血液または最近2週間以内に血漿の献血をした。

20

30

40

【0082】

[0081]投薬日：少なくとも10時間の一晩の絶食後、レジメンA、B、およびDでの投薬が行われる。水の摂取は、投薬の1時間前までおよび投薬から1時間後には許容される。絶食の制限は、投薬後少なくとも4時間継続する（水以外のいかなる食物も飲料も禁

50

止)。化合物 A は食事の終わりに 240 mL の水と共に投与される。

【0083】

【0082】摂食状態：標準化した高カロリー朝食が少なくとも 10 時間の一晩の絶食後に投与され、これはおよそ 30 分間以内に摂取すべきである。化合物 A は食事の終わりに 240 mL の水と共に投与される。

【0084】

実施例 2

実験の説明

【0083】14 日間にわたり健康な参加者に投与された化合物 A 錠剤の安全性、耐性、薬物動態、および薬力学を決定するための盲検、無作為抽出、プラセボを対照とした、複数回用量の実験が行われる。

主要目的：14 日間にわたり健康な参加者に投与された化合物 A 錠剤の安全性および耐性を評価するため；定常状態の健康な参加者において、化合物 A 錠剤の薬物動態 (PK) を評価するため。

実験設計：

【0084】これは、健康な参加者の 6 つまでのコホートにおける、単一施設、インハウス、スポンサー公開した二重盲検、無作為抽出、プラセボを対照とした、並行群、複数回用量実験である。参加者は、治験薬 (IMP) の初回投薬の前日 (-1 日目) に治験単位に受け入れられ、IMP 14 日間コースの最終投薬から 48 時間後まで残留する。1 日 1 回より多くの投与の場合、最終投薬は 14 日目の初回 (朝) 投薬である。実験終了の来院は IMP の最終投薬から 5 ~ 7 日後に行われる。参加者の数は、およそ 48 人の健康な成人参加者である (それぞれ 8 人の参加者のコホートが 6 つまで、化合物 A のプラセボに対する無作為化比 3 : 1)。年齢 18 ~ 60 才、ボディマス指数 (BMI) 18 ~ 32 kg / m² を有する健康な男性および女性の参加者が登録されることが予定されている。

【0085】

【0085】IMP は、化合物 A の 10 および 30 mg の錠剤およびこれらのマッチングプラセボからなる。100 mg までの化合物 A の単回用量が臨床的に有意な安全性の懸念なしに、FIH 実験において健康な参加者に投与される。その用量において C_{max} は、平均 949 ng / mL (最高値 1,160 ng / mL) であり、AUC₀₋₁₂ は平均 11,286 ng * h / mL (最高値 13,705 ng * h / mL) であった。40 mg までの q 12 h、7 日間コース (定常状態での平均 C_{max} [C_{max,ss}] : 433 ng / mL、定常状態での 0 時点 ~ 12 時間の平均 AUC [AUC_{0-12,ss}] : 3620 ng * h / mL) が実験され、その実験において十分許容された。最初の 2 コホートに対する用量レベルはそれぞれ 20 mg qd および 20 mg q 12 h である。他の用量レベルは、錠剤対懸濁剤の相対的バイオアベイラビリティに依存する。投与は、qd または q 12 h に行うことができ、実験すべき最大用量は、949 ng / mL および 11,286 ng * h / mL をそれぞれ超えない平均定常状態 C_{max} および AUC₀₋₂₄ の予測値を有する。錠剤と懸濁剤との間で生物学的同等性があると仮定すると、実験すべき最大用量は 60 mg q 12 h または 80 mg qd となる。錠剤対懸濁剤のバイオアベイラビリティに 50 % 減少がある場合、実験すべき最大用量は 120 mg q 12 h または 160 mg qd となる。これらはこの実験で予定された最も高い可能な用量である。

【0086】

【0086】以下の安全性変数が実験中に定期的な間隔で記録される：有害事象 (AE)；臨床検査室試験 (血液学、臨床化学、および尿検査)；バイタルサイン (心臓収縮期および心臓拡張期の血圧、体温、脈、および呼吸数)；12 リード心電図 (ECG) および連続的 Holter ECG；および健康診断。記録される薬物動態学的エンドポイントは以下である：初回および最終投薬後の最大観察濃度 (C_{max})；初回および最終投薬後の C_{max} までの時間 (T_{max})；3、5、7、9、12、13、および 14 日目の A_M 最低濃度 (C_{trough})；最終投薬後の 0 ~ 最終定量化可能濃度の時間までの濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-t})；初回および最終投薬後の投薬間隔中の濃度 - 時間曲

線下面積 (AUC_{0-tau}) ; 蓄積比 ($RAUC = \text{最終投薬後の } AUC_{0-tau} / \text{初回投薬後の } AUC_{0-tau}$) ; C_{max} を使用して計算した蓄積比 ($Rac[C_{max}]$) ; 最終投薬後の見かけの最終排出半減期 ($t_{1/2}$) ; 最終投薬後の最終排出速度定数 (λ_z) ; 定常状態での経口投与後の見かけの全身クリアランス (CL/F) ; 定常状態での見かけの体積分布 (V_{ss}/F) ; Ae_{0-24} : 以下のように計算した、完全 24 時間収集物中の未変化薬物の累積的尿中排泄 : 化合物 A の尿濃度 * 尿体積 ; % Fe : 以下のように計算した、排泄された未変化薬物の尿中パーセンテージ : ($Ae_{0-24} / 24$ 時間にわたり投与された用量) * 100 ; CL_r : 以下のように計算した、血漿からの未変化薬物の腎臓クリアランス : q_d コホートで Ae_{0-24} / AUC_{0-24} 、および q_{12h} コホートで $Ae_{0-24} / 2 * AUC_{0-12}$ 。

10

【0087】

実施例 3

実験の説明

【0087】中程度から重症のプラーク乾癬を有する患者において、化合物 A の有効性および安全性を評価するために、無作為抽出、二重盲検、プラセボを対照とした実験を行う。主要目的 : 12 週間の処置後、化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、乾癬面積および重症度指数 (PASI-75) を比較する。

主要エンドポイント : 12 週において、PASI スコアの $\geq 75\%$ 減少を達成している化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間の、中程度から重症の乾癬を有する患者の割合。

副次的目的 : 中程度から重症の乾癬患者において、化合物 A の投薬の安全性および耐性を評価するため ; 化合物 A の薬物動態 (PK) を特徴付けるため ; 12 週間の処置後の医師による静的総合評価 (Physician's Global Assessment (sPGA)) スコアにおける応答率を評価するため ; 12 週間の処置後、PASI-50、90、および 100 スコアにおける応答率を評価するため ; 化合物 A の各処置間で PASI-75 における応答率を比較するため ; 12 週間の処置後、乾癬の影響を受けた身体表面積 (%BSA) に対する作用を評価するため ; 皮膚病の生活品質指数 (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) の変化を評価するため。副次的エンドポイント : 治療により発現した有害事象 (TEAE) および重篤有害事象 (SAE) の発症率 ; 化合物 A の血漿中濃度および PK パラメーター ; 12 週間の処置後、プラセボと比較した、sPGA スコア「0」(「排除された」) または「1」(「最小値」) を達成した患者の割合 ; 12 週間の化合物 A 処置後、プラセボと比較した、PASI-50、90、および 100 を達成した患者の割合 ; 化合物 A の処置の間で比較した、12 週の時点で PASI-75 を達成した患者の割合 ; 12 週間の化合物 A の処置後、プラセボと比較した、%BSA におけるベースラインからの変化 ; プラセボと比較した、12 週の時点での化合物 A における、DLQI におけるベースラインからの変化。

20

予備的目的 : 12 週間の処置後かゆみの数値評価スケール (NRS) における変化を評価するため ; EQ-5D の変化を評価するため ; 化合物 A 処置による、乾癬および TYK2 に関連した皮膚ベースのバイオマーカーの変化を評価するため ; 化合物 A 処置による、乾癬および TYK2 に関連した血液ベースのバイオマーカーの変化を評価するため ; 化合物 A 処置による、トランスクリプトミクスおよびプロテオームベースのバイオマーカーの血中および皮膚の変化を評価するため。

30

40

予備的エンドポイント : 12 週間の化合物 A の処置後、プラセボと比較した、NRS スコアにおけるベースラインからの変化 ; プラセボと比較した、12 週時の化合物 A の EQ-5D におけるベースラインからの変化 ; 化合物 A 処置に応答した、乾癬および TYK2 に関連した皮膚バイオマーカーにおけるベースラインからの変化 ; 化合物 A 処置に応答した、乾癬および TYK2 に関連した皮膚バイオマーカーにおけるベースラインからの変化 ; 化合物 A 処置に応答した、トランスクリプトミクスおよびプロテオーム発現におけるベースラインからの変化。

実験設計 :

【0088】これは、中程度から重症の乾癬を有する患者における、無作為抽出、二重盲検

50

、プラセボを対照とした実験である。この実験の目的は、中程度から重症の乾癬を有する患者において、プラセボと比較して、化合物 A の臨床効果、安全性、P K、および P D を評価することである。全実験期間はおよそ 20 週間である。スクリーニング期間は 4 週間であり、処置期間は 12 週間であり、安全性追跡調査期間は 4 週間である。実験全体に関して、実験の完了とは、任意のプロトコールに関連した活動に対する最終患者の最終来院（最終患者、最終来院）と定義される。個々の患者に関して、実験の完了とは、患者の最終データ収集の時間として定義される。有効性（P A S I、s P G A、Q o L 測定値を含む）、安全性、および P K が評価される。予備的薬力学的（P D）評価は、血液ベースおよび皮膚ベースの R N A、プロテオーム、および他の分子マーカーを含む。別個の非盲検実験の延長で、継続した処置が提供される。

10

【0088】

【0089】実験集団は、中程度から重症の乾癬を有する男性および女性の成人患者からなる。患者は、すべての登録基準を満たさなければならず、除外基準のいずれにも該当してはならない。すべての適格性基準を満たす患者は、1：1：1：1：1：1 方式で無作為抽出されて、5 つの用量レベル（10 mg Q D、20 mg Q D、40 mg Q D、20 mg B I D、40 mg B I D）のうちの 1 つの用量レベルの化合物 A またはプラセボの経口投与を受ける。およそ 210 人の患者が 6 つの実験アームのうちの 1 つ（1 アーム当たり 35 人の患者）に無作為に振り分けられる。化合物 A は、2 つの用量強度、10 mg および 20 mg で錠剤として提供される。マッチングプラセボ錠剤は、サイズ、形状、および外観が化合物 A 10 mg および 20 mg 活性薬物錠剤と類似している。それぞれの実験アームにおいて投与される化合物 A の用量レベルが表 1 に概説されている。患者は、盲検の化合物 A またはプラセボに振り分けられる。

20

【0089】

【表 1】

表 1

アーム	薬物	経路	用量 レベル	用量 レジメン	1 用量当たりの錠剤の数					
					AM			PM		
					10mg	20mg	PBO	10mg	20mg	PBO
1	化合物 A	経口	10 mg	QD	1	-	1	-	-	2
2	化合物 A	経口	20 mg	QD	-	1	1	-	-	2
3	化合物 A	経口	40 mg	QD	-	2	-	-	-	2
4	化合物 A	経口	20 mg	BID	-	1	1	-	1	1
5	化合物 A	経口	40 mg	BID	-	2	-	-	2	-
6	プラセボ	経口	-	BID	-	-	2	-	-	2

30

40

【0090】

【0090】登録基準は、 ≥ 6 カ月間のプラーク乾癬という診断；身体表面積（B S A）の $\geq 10\%$ にわたるプラーク；乾癬領域の重症度指数スコア（P A S I）スコア ≥ 12 および医師による静的総合評価（s P G A）スコア ≥ 3 を有する患者を含む。

【0091】

【0091】非プラーク乾癬の診断（滴状、インバース、膿疱性、紅皮症性、薬物誘発性）および／もしくは一般的に乾癬に伴う他の免疫媒介性状態（例えば、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患）もしくは実験評価を妨げ得る他の炎症性皮膚状態であるという診断；乾癬性関節炎の診断、すなわち現在全身性（経口、S C、I M または I V）免疫抑制剤による医学的

50

処置（コルチコステロイド、免疫抑制剤、生物製剤を含む）を必要とする、または調査者の意見では、不安定な疾患を発症しなければならない、もしくは発症が予想されている者は、実験の除外基準となり得る。

【0092】

実施例 4

実験の説明

[0092]全身性エリテマトーデス（SLE）を有する成人患者において、複数回用量レベルの化合物Aの安全性、有効性、および薬物動態を評価するための第2相、無作為抽出、二重盲検、プラセボを対照とした実験が行われる。

主要目的：化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、32週において、大英連邦ループス検討グループ（BILAG）ベースの複合体ループス評価（BICLA）応答を達成した患者の割合により測定される、疾患活性に対する作用を比較するため

主要エンドポイント：以下の基準のすべてを満たすことにより定義される複合的エンドポイント（BICLA）：すべてのBILAG-2004AからB/C/Dへの減少およびベースラインBILAG-2004BからC/Dへの減少、および他の臓器系におけるBILAG-2004の悪化なし、 ≥ 1 新規BILAG-2004Aまたは ≥ 2 新規BILAG-2004Bに定義されている通り；SLE疾患活性指数2000（SLEDAI-2K）におけるベースラインからの悪化なし、ここで悪化とは、SLEDAI-2Kにおいて、ベースラインからの > 0 ポイントの増加として定義される；患者ループス疾患活性の医師の評価においてベースラインからの悪化なし、ここで悪化とは、医師の総合評価（PGA）3ポイント、視覚的アナログスケール（VAS）において、 ≥ 0.30 ポイントの増加と定義される；試験薬（IP）の中断なし、または評価前にプロトコールで許可された閾値を超えた救済薬物の使用なし；エスティマンドとは、中程度から重症の疾患SLEを有する患者における、各処置条件間（中断に関わらず、化合物Aおよびプラセボの用量）の成功的処置の割合の差異であり、ここで成功的処置とは、追加的または代替の薬物療法を使用せずに、32週において、BICLAにおいて応答があると定義される。

副次的目的：化合物Aの複数回用量レベルの安全性および耐性を評価するため；ベースラインにおいて、皮膚エリテマトーデス疾患面積および重症度指数（CLASSI）活性スコア ≥ 8 を有し、化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、32週においてCLASSI活性スコアの $\geq 50\%$ 減少を達成した患者の割合により測定される、皮膚疾患活性に対する作用を比較するため；インターフェロン遺伝子シグネチャー（IGS）の高いサブグループの中で、化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、32週においてBICLA応答を達成した患者の割合により測定される疾患活性に対する作用を比較するため；32週においてSLE応答者指数 ≥ 4 （SRI[4]）の応答を達成した患者の割合により測定される、疾患活性に対する作用を比較するため；32週において化合物A投薬とプラセボ投薬との間でのループス低疾患活性状態（LLDAS）応答を比較するため；32週において患者におけるステロイド使用を比較するため；化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、健康に関連した生活の質（HRQOL）に対する作用を比較するため；化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、疾患特異的なQoLを比較するため；化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、FACIT-Fにより測定される疲労を比較するため；化合物A投薬とプラセボ投薬との間で、疾患活性の患者の総合評価（PtGA）を比較するため。

副次的エンドポイント：治療により発現したAE（TEAE）およびSAEの発症率、バイタルサイン、健康診断、12-リードECG、および臨床検査室試験（血液学、臨床化学、尿検査）；以下の基準で定義されるベースラインと比較して、CLASSI活性スコアにおいて50%減少がある：ベースラインCLASSI活性スコア ≥ 8 であり、32週においてベースラインと比較して、CLASSI活性スコアの $\geq 50\%$ 減少がある；IPの中断なし、または評価前にプロトコールで許可された閾値を超えた救済薬物の使用なし；BICLA応答；複合的エンドポイントSRI（4）、定義は以下の基準の通り：SLEDAI-2Kにおいてベースラインからの ≥ 4 ポイントの減少があり、新規BILAG Aなし、1超のBILAG Bドメインスコアなし、PGAにおいてベースラインからの ≥ 0

10

20

30

40

50

・ 3 の悪化なし；IP の中断なしまたは評価前にプロトコルで許可された閾値を超えた救済薬物の使用なし；以下を達成することにより測定される LLDA S：SLEDAI-2K ≤ 4 、主要臓器系における活性なし、および溶血性貧血または消化管活性なし、および過去の SLEDAI-2K 評価と比較して新規のループス疾患活性なし、PGA ≤ 1 であり、現在のプレドニゾン（または当量の）毎日用量 $\leq 7.5 \text{ mg}$ ；免疫抑制薬物および承認された生物学的作用物質の十分に許容される標準的維持量； $\leq 5 \text{ mg/日}$ のプレドニゾン当量のステロイド用量を達成する患者の割合；ショートフォーム 36 健康調査、バージョン 2、急性（SF-36 v. 2 急性）の身体的健康度（PCS）および／または精神的健康度（MCS）のサマリースコアにおけるベースライン（1日目）と 32 週との間の差異；ループス QoL における、ベースライン（1日目）と 32 週との間の差異；FACIT-F におけるベースライン（1日目）と 32 週との間の差異；PtGA におけるベースライン（1日目）と 32 週との間の差異。

10

48 週の副次的分析の目的：48 週において、化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、BICLA 応答を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、ベースラインにおいて CLASI 活性スコア ≥ 8 の患者が 48 週において CLASI 活性スコアの $\geq 50\%$ 減少を達成した割合により測定される、皮膚疾患活性に対する作用を比較するため；IGS の高いサブグループの中で、化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、48 週において BICLA 応答を達成した患者の割合により測定される、疾患活性に対する作用を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、処置から 48 週後の SRI (4) 応答を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、48 週における LLDA S 応答を比較するため；48 週を介して、再燃の年間発生率を比較するため；48 週において患者におけるグルココルチコイド使用を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、HRQoL に対する作用を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、疾患特異的 QoL を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、FACIT-F により測定される疲労を比較するため；化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間で、疾患活性の患者の総合評価（PtGA）を比較するため。

20

48 週の副次的分析エンドポイント：48 週における BICLA 応答；48 週における CLASI；48 週における SRI (4)；48 週における LLDA S；新規または悪化と評定された項目により、 ≥ 1 BILAG A または ≥ 2 BILAG B スコアと定義される再燃の年間発生率； $\leq 5 \text{ mg/日}$ プレドニゾン当量のグルココルチコイド用量を達成する患者の割合；SF-36 v. 2 急性 PCS および／または MCS スコアにおけるベースライン（1日目）と 48 週との間の差異；ループス QoL におけるベースライン（1日目）と 48 週との間の差異；FACIT-F におけるベースライン（1日目）と 48 週との間の差異；PtGA におけるベースライン（1日目）と 48 週との間の差異。

30

予備的目的：持続した BICLA 応答までの時間；32 および 48 週において、IFN 試験の高いサブグループ中で SRI (4) を有する患者の割合を比較するため；化合物 A の複数回用量レベルの PK を特徴付けるため；化合物 A とプラセボとの間の 28 関節数差異において、ベースラインからの変化を評価するため；32 および 48 週までの時間経過にわたる、SRI 応答のレベル、SRI の個々の成分、ならびに膨張関節数および圧痛関節数を含めた、疾患活性の測定値に対する、ならびに時間経過による SRI および BICLA に対する化合物 A とプラセボとの間の差異を評価するため；48 週までの化合物 A 投薬とプラセボ投薬との間での、インターフェロン制御遺伝子（IRG）発現レベルの平均値および中央値におけるベースラインからの変化を評価するため；化合物 A 処置による血中トランスクリプトミクススペースおよびプロテオームベースバイオマーカーの変化を評価するため；48 週までの平均補体（C3、C4）および抗二重鎖 DNA（dsDNA）抗体におけるベースラインからの変化を評価するため。

40

予備的エンドポイント：最初の BICLA 応答の来院として定義され、これは 48 週までおよび 48 週を含めた期間まで持続する；SRI (4) 応答；32 および 48 週までの化合物 A の血漿 PK パラメーター；ベースラインにおいて、少なくとも 6 の膨張関節数または圧痛関節数を有する患者で、32 および 48 週において 50% の減少を達成した患者の

50

割合；時間の経過による S R I (4)、S R I (5)、S R I (6)、S R I (7)、S R I (8)、B I C L A 応答、B I L A G-2004 スコア、S L E D A I-2 K、P G A、および関節数；48 週までの I R G 発現レベルの平均値および中央値における変化；化合物 A 処置に应答した、トランスクリプトミクスおよびプロテオーム発現におけるベースラインからの変化；異常な C 3 もしくは C 4 または抗 d s D N A をベースラインにおいて有し、32 週または 48 週において、正常な C 3 もしくは C 4 または抗 d s D N A 抗体を有する患者の割合；48 週までの I R G 状態に基づく（すなわち、高い I R G シグネチャー対低い I R G シグネチャー）患者における包括的 S L E 臨床応答の測定値に対する化合物 A の作用の評価。

実験設計：

10

【0093】これは、中程度から激しい活性の、自己抗体陽性 S L E を有する患者であり、標準治療（S O C）を受療中の年齢 18～70 才の成人患者において、3 つの用量レベルの化合物 A（20 mg 1 日 1 回 [Q D]、40 mg [20 mg、1 日 2 回（B I D）を摂取]、および 60 mg [30 mg、1 日 2 回（B I D）を摂取] の安全性、有効性、P K、および薬力学（P D）を評価するための、第 2 相、無作為抽出、二重盲検、プラセボを対照とした実験である。無作為化は、スクリーニング時の S L E D A I-2 K スコア（< 10 ポイント対 $\geq$ 10 ポイント）、1 日目のステロイド用量（< 10 mg のプレドニゾン当量対 $\geq$ 10 mg）および I G S スコア（高い対低い）を使用して階層化する。

【0093】

【0094】実験は、プロトコール定義されたステロイド漸減を含む。ステロイド漸減は、すべての患者に対して試みることになる。標的は、24 週までに、ステロイド用量 $\leq$ 5 mg / 日プレドニゾン当量である。漸減は、8 週までに（またはもっと前）開始し、標的に到達するまで進行する。漸減は、24 週および 32 週の間では許容されないが、調査者の裁量で、32 週の来院後、40 週までに再開することができる。40 週と 48 週の来院との間では、いかなる漸減も許容されない。

20

【0094】

【0095】有効性診断は、S L E D A I-2 K、B I L A G-2004、P G A V A S、C L A S I、圧痛関節および膨張関節数を含む。患者の報告による結果（P R O）の測定値は、S F-36 v. 2 急性、ループス Q o L、慢性疾患療法（F A C I T）- 疲労アンケートの機能的評価および患者の総合評価（P t G A）を含む。安全性評価は、A E モニタリング、臨床検査室試験、バイタルサイン、E C G、および健康診断を含む。観察された濃度-時間データは主にモデリングおよびシミュレーション目的のために使用される。P K パラメーターは、平均最大観察濃度（C_{max}）および C_{max} までの時間（T_{max}）を含む。化合物 A の面積最低値の観察された血漿中濃度（C_{trough}）は、データが許容すれば決定することができる。予備的 P D およびバイオマーカー評価は、血液ベースのトランスクリプトミクス、プロテオーム、および他の T Y K 2 に関連するおよび疾患関連マーカーを含む。

30

【0095】

【0096】すべての適格性基準を満たす患者は、1 : 1 : 1 : 1 比で無作為に振り分けることによって、表 2 に概説されている通り、1～3 の用量レベルまたはプラセボで化合物 A の経口投与を受けることができる。

40

【0096】

【表 2】

表 2

アーム	化合物A用量	患者数
1	20 mg QD	97
2	40 mg (20mg BIDとして摂取)	97
3	60 mg (30mg BIDとして摂取)	97
4 (プラセボ)	-	97

10

【0097】

【0097】各患者に対する全実験参加期間はおよそ57週である。実験は、およそ35日のスクリーニング期間、これに続く48週の二重盲検の処置期間を含み、この後、4週間の安全性追跡調査期間、または非盲検による延長（OLE）実験において継続した長期的処置を受けることを選んだ適格な患者に対するOLE実験のいずれかが続く。およそ388人の患者が4つの実験アームのうちの1つに無作為に振り分けられる（3種の活性のある化合物A + 1種のプラセボ）。

【0098】

【0098】以下の基準を満たす参加者が、臨床研究への参加資格があると考えられる：この実験に参加し、実験プロトコルにおけるすべての必要条件に従うよう、文書によるインフォームドコンセント（署名し、期日を記入）を提供することができるおよび提供する意思がある；インフォームドコンセント時に年齢18～70才（両端の値を含む）の男性または女性；ボディマス指数 $18 \sim 40 \text{ kg/m}^2$ および全体重 $> 40 \text{ kg}$ （88 lbs）；静脈穿刺が十分可能；スクリーニングの ≥ 6 カ月前にSLEと診断され、スクリーニング時において2019年欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism）（EULAR）／米国リウマチ学会（American College of Rheumatology）（ACR）基準を満たし、かつスクリーニング時の、中央実験室における、力価 $\geq 1:80$ を有する免疫蛍光アッセイによる抗核抗体テストでの陽性または抗dsDNA抗体の上昇、あるいはスクリーニング時、中央実験室により決定される抗Smith抗体、あるいは正常下限より下のC3またはC4のいずれかを有する；スクリーニング中および実験薬物の初回投与前、スクリーニング時のSLEDAIスコア > 6 および「臨床的」SLEDAI-2Kスコア ≥ 4 ポイント（「臨床的」SLEDAI-2Kとは、免疫学的測定を含む任意の尿または検査結果に起因するポイントを包含しないSLEDAI-2K評価スコアである（以下の臨床成分からのポイントを含む：関節炎、筋炎、発疹、脱毛症、粘膜の潰瘍、胸膜炎、心膜炎、および血管炎。ただし、発熱、SLE頭痛、および器質性脳症候群に起因するポイントは排除する））；以下のうちの少なくとも1つ：少なくとも1つの身体／臓器系におけるBILAG-2004指数レベルA疾患および／または1つより多くの身体／臓器系におけるBILAG-2004指数レベルB疾患（ループス頭痛からのスコアは排除する）；スクリーニング時の0～3のVASに対するPGAスコア > 1.0 ；臨床的SLEDAI-2Kスコア ≥ 4 ポイント、実験薬物の初回投与前に皮膚への影響あり；現在以下のうちの少なくとも1つの投与を受けている：インフォームドコンセントフォーム（ICF）に署名する前の最低2週間経口コルチコステロイド（ $\leq 40 \text{ mg/日}$ のプレドニゾンまたは当量）が投薬され、および／または以下の薬物療法のいずれかが、ICFに署名する前の最低12週間投与され、ICFに署名する前の最低8週間、および1日目まで安定した用量が投与されている：アザチオプリン $\leq 200 \text{ mg/日}$ 、抗マラリア（例えば、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、キナクリン）、ミコフェノール酸モフェチル $\leq 2 \text{ g/日}$ またはミコフェノール酸 $\leq 1.44 \text{ g/日}$ 、経口、皮下、または筋肉内（IM）メトトレキセート $\leq 20 \text{ mg/週}$ （1種以下の免疫抑制剤処置を並行的に使用することができ、コルチコステロ

20

30

40

50

イドがSLE活性に対して使用されている唯一の薬物療法である場合、用量はスクリーニング前の最低8週間、 $\geq 10\text{ mg}$ および $\leq 40\text{ mg}$ プレドニゾン当量でなくてはならず、スクリーニング前の少なくとも2週間は安定用量 $\geq 10\text{ mg}$ および $\leq 40\text{ mg}$ でなければならない；スクリーニング時の血清 β -ヒト絨毛膜ゴナドトロピン (β -hCG) 試験で陰性 (妊娠可能な女性 [WOCBP] のみ)；スクリーニングでの「臨床的」SLEDAI-2Kスコア ≥ 4 ポイントおよび無作為化前の1日目において少なくとも2週間の安定OC用量。

【0099】

[0099]以下の一般的な除外基準に該当する参加者は、臨床研究に参加するのに不適格であると考えられる：調査者の判断で、患者が実験に参加する場合、彼または彼女への危険性を実質的に増加させるような任意の急性もしくは慢性疾患／状態、または不安定な病態であるという証拠；調査者の意見では、インフォームドコンセントを提供する、実験手順に従う患者の能力を妨げる可能性が高い、または実験に参加することにより患者をより高い危険性にさらしてしまうような精神疾患の存在または病歴 (1年以内)；調査者の臨床的判断に基づく、スクリーニングの1年以内のアルコールまたは薬物乱用の現況または病歴 (大麻は除く)；実験期間中および実験完了または中断から3カ月の間に妊娠する、授乳する、妊娠する予定がある；スクリーニング時、QTcf $> 450\text{ msec}$ (男性) または $> 470\text{ msec}$ (女性) を有する患者；最近の臨床的悪化 (例えば、不安定狭心症、急速な心房細動) または最近3カ月以内の心臓による入院として定義される不安定な心血管疾患；スクリーニング時、以下の検査異常のいずれかを有する：好中球絶対数 $< 1 \times 10^9 / \text{L}$ 、ヘモグロビン $< 8\text{ g} / \text{dL}$ 、血小板数 $< 25,000 / \mu\text{L}$ 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) / アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) $\geq 2 \times$ 正常上限 (ULN)、ただし、ループス肝炎に起因していない場合に限る、全ビリルビン $\geq 2 \times \text{ULN}$ (患者がギルバート症候群を記録していない場合に限る)、推算糸球体濾過量 (腎臓病における食事療法の修正 (Modification of Diet in Renal Disease) [MDRD] 式によるeGFR) 中程度または重症の腎不全を示す < 30 、および／またはUPCR $> 3.5\text{ g} / \text{日}$ 。

【0100】

[00100]SLEおよび他の疾患に関係した以下の除外基準に該当する参加者は臨床研究に参加するのは不適格であると考えられる：調査者の意見では、有効性の診断において混同する可能性が高い、薬物誘発性SLEまたは他の自己免疫疾患；調査者の意見ではプロトコルで許可されていない処置を必要とし得る、活性のある、増殖性ループス腎炎；調査者の意見では、SLE疾患活性評価を妨げる可能性が高いSLE以外の現在の疾患 (例として重症の線維筋痛、重症の骨関節炎、他の重症心臓呼吸器疾患が挙げられる)；これらに限定されないが、以下を含む、活性のある重症または不安定な神経精神医学的SLE：無菌髄膜炎；脳の血管炎；ミエロパシー；脱髄症候群 (上行性、横行性、急性炎症性脱髄性多発神経根症)；急性錯乱状態；意識障害のレベル；精神病；急性脳卒中または脳卒中症候群；脳ニューロパチー；新規の発作；小脳性運動失調；および患者がICFを完全に理解することを不可能にし、または主要な調査者の意見では、プロトコル特定SOCでは不十分であり、より侵攻性の治療手段の利用 (例えば、静脈内 (IV) シクロホスファミドおよび／または高用量IVパルスコルチコステロイド療法もしくは許可されていない他の処置をプロトコルに追加) が適応となるような多発単神経炎；ICFに署名する前の12カ月以内における劇症型抗リン脂質抗体症候群の病歴または現在の診断 (少なくとも3カ月間、抗凝血剤療法により十分に制御された抗リン脂質症候群は許容され、臨床症候のない抗リン脂質抗体陽性は排他的ではない)；ICFに署名する前の最近52週間以内合計2週間より長く経口または非経口コルチコステロイドを用いた処置を必要とするような任意の反復性非SLE疾患の病歴 (再発が予想されなかった状態 (例えば、ツタウルシ) に対するステロイドによる処置は除外されない)。

【0101】

[00101]併用薬に関係した以下の除外基準に該当する参加者は、臨床研究に参加する

のに不適格と考えられる：ICFに署名する前の3カ月もしくは5半減期以内（どちらか長い方）に任意の研究用製品の投与を受けた（小分子または生物学的作用剤）、または研究用実験に現在登録している；ICFに署名する前の5半減期以内に任意の市販の生物学的作用剤の投与を受けた；ICFに署名する＜6カ月前、B細胞枯渇療法（これらに限定されないがオビヌツズマブ、オクレリズマブ、またはリツキシマブを含む）を受けた、または療法がICFに署名する＞6カ月前に行われた場合には、無水B細胞がB細胞枯渇療法を受ける前の正常値もしくはベースライン値の下限（どちらかより低い方）未満である；ICFに署名する前の6カ月以内にIL-12、IL-17、もしくはIL-23を標的とする任意の治療剤、またはICFに署名する前の12週間以内に任意の腫瘍壊死因子アルファ阻害剤（複数可）の投与を受けた；ICFに署名する前の12週間以内にJAK阻害剤（例えば、バリシチニブ、トファシチニブ）またはTYK2阻害剤の投与を受けた；PPI、例えば、オメプラゾールまたはエソメプラゾールの投与を現在受けている（実験1日目より前にヒスタミン2受容体遮断薬、または経口制酸剤を置き換えることは許容されている）；以下のうちのいずれかの投与を受けている：1日目の前の6週間以内に関節内、IM、もしくはIV糖質コルチコステロイドの投与を受けている、ICFに署名する前の4週間以内にいずれかの生ワクチンもしくは弱毒化ワクチンを受けている（不活化ワクチンの投与は許容される）、ICFに署名する前の4週間以内に血液輸血を受けている、および／またはウォッシュアウト期間が満たされていない場合、以下の制限された薬物療法のいずれかを受けている：アバタセプト（12週間）、アダリムマブ（12週間）、アナキンラ（4週間）、アニフロルマブ（12週間）、ベリムマブ（12週間）、BT
K阻害剤（12週間）、セルトリズマブペゴル（12週間）、シクロホスファミド（IV
または経口、24週間）、シクロスポリン（経口、8週間）、ダナゾール（4週間）、ダ
ブソン（4週間）、エクリズマブ（8週間）、エタネルセプト（12週間）、ゴリムマブ
（12週間）、インフリキシマブ（12週間）、IVイムノグロブリン（8週間）、JAK
K阻害剤（12週間）、レフルノミド（コレステラミンウォッシュアウト後、36週間ま
たは2週間）、レナリドミド（8週間）、ナタリズマブ（12週間）、オクレリズマブ（
48週間）、ピメクロリムス（4週間）、プラスマフェレーシス（8週間）、レチノイド
（4週間）、リツキシマブ（48週間）、ルキソリチニブ（4週間）、B細胞枯渇剤（4
8週間）、スルファサラジン（4週間）、シロリムス（4週間）、タクロリムス（12週
間）、サリドマイド（8週間）、トシリズマブ（12週間）、研究用薬剤（5半減期の3
0日間）。

10

20

30

【0102】

[00102]感染症および他の要因に関係した以下の除外基準に該当する参加者は、臨床研究に参加するのに不適格であると考えられる：スクリーニング時のコロンビア自殺重症度評価尺度（Columbia-Suicide Severity Rating Scale）（C-SSRS）の評価に基づき、過去6カ月以内に自殺念慮の病歴または証拠がある（重症度4〔積極的：方法および意思はあるが、計画はなし〕または5〔積極的：方法、意思、計画あり〕）；または過去12カ月以内にいずれかの自殺行為がある；原発性免疫不全の既知の病歴または内在する状態、例えば、患者を感染症に罹りやすくさせるようなHIV感染症または脾臓摘出；以下に対するB型肝炎の血清学的試験で陽性が確認された：B型肝炎表面抗原、またはB型肝炎コア抗体（HBcAb）、かつB型肝炎ウイルス（HBV）DNA（＞169コピー／mL〔29IU／mL〕）がスクリーニング時の反射検査で検出された；C型肝炎抗体に対する試験で陽性；0週（1日目）以前の任意の時点での任意の重症ヘルペス感染症、これらに限定されないが、多発性ヘルペス（既往）、ヘルペス脳炎（既往）、反復性帯状疱疹（2年以内に2回の症状の発現と定義される）、またはヘルペス眼感染（既往）を含む；ICFに署名する前12週間以内の活性帯状疱疹感染症；1日目の4週間以内の活性単純ヘルペスウイルス；現在既知の悪性腫瘍、もしくは悪性腫瘍の可能性があるという現在の評価、またはスクリーニング前の過去5年以内の悪性腫瘍の病歴、ただし、0週（1日目）から＞3カ月前の皮膚の扁平もしくは基底細胞癌を処置した治癒的療法の成功が記録されている場合、および／または0週（1日

40

50

目) から > 1 年前、上皮内子宮頸がんが治癒的療法で処置されて外見上成功している場合を除く；以下の場合のうちのいずれか：任意の種類の現在活性のある、臨床的に重大な感染症、ICF に署名する前の 8 週間以内に臨床的に重大な慢性感染症（例えば、骨髄炎、気管支拡張症）（慢性爪感染症は許容される）、入院または IV 抗感染症薬による処置を必要とし、この入院または処置が ICF 署名の少なくとも 4 週間前に完了していないあらゆる感染症、および／または 1 日目以前の 2 週間以内の経口抗感染症薬（抗ウイルス剤を含む）を必要とする任意の感染症。

参照による組み込み

[00103] 以下に列挙されているような項目を含む、本明細書に記述されているすべての刊行物および特許は、すべての目的のため、それぞれ個々の刊行物または特許がまるで具体的におよび個々に参照により組み込まれているかのように、これらの全体において、参照により本明細書に組み込まれている。矛盾する場合、本明細書の任意の定義を含む本出願が優先される。

均等物および範囲

[00104] 特許請求の範囲の冠詞、例えば、「a」、「an」および「the」は、特にそれとは反対の指示がない限りまたは文脈から明らかではない限り、1 つまたは 1 つより多くを意味し得る。群の 1 つまたは複数のメンバーの間で「または」を含む特許請求の範囲または明細書は、特にそれとは反対の指示がない限りまたは文脈から明らかではない限り、群のメンバーのうちの 1 つ、1 つより多く、またはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在する、利用されている、または関連する限り、満たされると考えられる。本発明は、正確に群の 1 つのメンバーが所与の生成物またはプロセスに存在する、利用されている、または関連する実施形態を含む。本発明は、群のメンバーの 1 つより多くまたはすべてが、所与の生成物またはプロセスに存在する、利用されている、または関連する実施形態を含む。

[0103]

[00105] さらに、本発明は、列挙された請求項のうちの 1 つまたは複数からの 1 種または複数の制限、要素、条項、および記述的用語が別の請求項に導入されている場合、すべての変化形、組合せ、および順序を包含する。例えば、別の請求項に依存する任意の請求項は、同じベースの請求項に依存する任意の他の請求項に見出される 1 つまたは複数の制限を含むように修正することができる。要素がリストとして、例えば、マーカッシュ群フォーマットで提示された場合、要素の各サブグループもまた開示され、任意の要素（複数可）が群から除去されてもよい。一般的に、本発明、または本発明の態様が特定の要素および／または特徴を含むと言及されている場合、本発明のある特定の実施形態または本発明の態様は、このような要素および／または特徴からなる、または本質的になることを理解されたい。簡単にするため、これらの実施形態は、具体的に本明細書ではこの言葉で記載されていない。「含む」および「含有する」という用語は、開かれており、追加的要素またはステップの包含を許容することが意図されることもまた指摘されている。範囲が付与されている場合、エンドポイントは含まれる。さらに、他に指摘されていない限りまたは文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現された値は、文脈が明確に他を指示していない限り、範囲の下限の単位の 10 分の 1 まで、本発明の異なる実施形態において述べられた範囲内の任意の特定の値または部分範囲を想定することができる。

[0104]

[00106] 本出願は、すべてが本明細書に参照により組み込まれている、様々な発行された特許、公開された特許出願、学術誌論文、および他の刊行物を参照している。組み込まれた参考文献のいずれかと、本発明の明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が優先されるものとする。加えて、従来技術の範囲内に入る本発明の任意の特定の実施形態が、特許請求の範囲のいずれか 1 つまたは複数から明示的に除外されてもよい。このような実施形態は当業者には既知であると考えられるので、排除が本明細書で明示的に記載されていなくてもこれらは除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、従来技術

の存在に関係しているかどうかに関わらず、いかなる理由のためにいかなる請求項からも除外することができる。

【0105】

[00107]当業者であれば、ただの慣用的実験を使用して、本明細書に記載されている特定の実施形態の多くの均等物を認識するまたは確定することができる。本明細書に記載されている本発明の実施形態の範囲は、上記明細書に限定されることを意図しておらず、むしろ添付の特許請求の範囲に記載されている通りである。当業者であれば、以下の特許請求の範囲に定義されている本発明の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に対する様々な変更および修正を行うことができることを認識している。

【図面】

【図1】

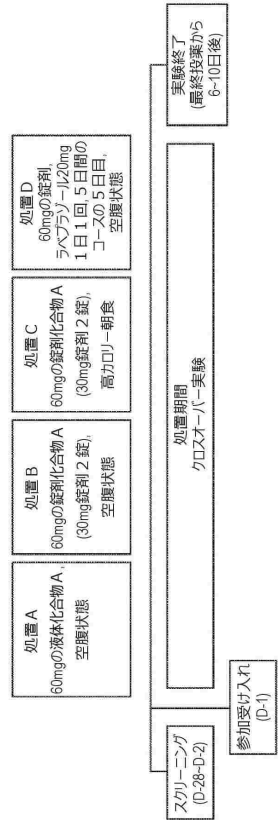


FIG. 1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/016677

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/237121 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES INC [US]) 25 November 2021 (2021-11-25) paragraph [0020] Claim 35-36 paragraph [0099] -----	1-19
A	STEPHEN T. WROBLESKI ET AL: "Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 20, 18 July 2019 (2019-07-18), pages 1-23, XP055629848, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00444 the whole document -----	1-19

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/016677

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021211741 A1	21-10-2021	AU 2021254764 A1	03-11-2022
		CA 3174845 A1	21-10-2021
		CN 115702145 A	14-02-2023
		EP 4136073 A1	22-02-2023
		JP 2023522195 A	29-05-2023
		KR 20230004612 A	06-01-2023
		WO 2021211741 A1	21-10-2021
<hr/>			
WO 2020086616 A1	30-04-2020	AU 2019364336 A1	27-05-2021
		BR 112021007679 A2	27-07-2021
		CA 3117200 A1	30-04-2020
		CL 2021000989 A1	29-10-2021
		CN 113490664 A	08-10-2021
		EP 3870579 A1	01-09-2021
		IL 282487 A	30-06-2021
		JP 2022505987 A	14-01-2022
		KR 20210095634 A	02-08-2021
		SG 11202104017V A	28-05-2021
		US 2020354338 A1	12-11-2020
		US 2022235035 A1	28-07-2022
		US 2023021554 A1	26-01-2023
		WO 2020086616 A1	30-04-2020
<hr/>			
WO 2021237121 A1	25-11-2021	NONE	
<hr/>			

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
(32)優先日	令和4年9月21日(2022.9.21)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	
(31)優先権主張番号	63/429,720	
(32)優先日	令和4年12月2日(2022.12.2)	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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 8 0 , サウス・サンフランシスコ, イースト・グランド・アベニュー 2 8 0	
F ターム (参考)	4C086 AA01 AA02 BC60 GA07 GA08 MA01 MA04 MA35 MA52 NA14 ZA66 ZA68 ZA89 ZA96 ZB07 ZB11 ZC20	