

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-503021
(P2024-503021A)

(43)公表日 令和6年1月24日(2024.1.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全56頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-541734(P2023-541734)	(71)出願人	505193450
(86)(22)出願日	令和4年1月10日(2022.1.10)		インサイト・コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和5年7月26日(2023.7.26)		INCYTE CORPORATION
(86)国際出願番号	PCT/US2022/011756		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(87)国際公開番号	WO2022/150676		ウィルミントン、オーガスティン・カットー
(87)国際公開日	令和4年7月14日(2022.7.14)		オフ1801番
(31)優先権主張番号	63/135,969	(74)代理人	100106518
(32)優先日	令和3年1月11日(2021.1.11)		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
(31)優先権主張番号	63/253,384		弁理士 落合 康
(32)優先日	令和3年10月7日(2021.10.7)	(72)発明者	ビール, マイケル
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19134ペンシルベニア州フィラデルフィア、マーサー・ストリート3425
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	スミス、ポール
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 J A K経路阻害剤及びR O C K阻害剤を含む併用療法

(57)【要約】
本出願は、J A K阻害剤及びR O C K阻害剤を含む併用療法、ならびに移植片対宿主病（G V H D）、拘束性同種移植症候群（R A S）、慢性肺同種移植片機能不全（C L A D）及び全身性硬化症（強皮症）などの障害を処置するためにそれを使用する方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

移植片対宿主病（GVHD）、拘束性同種移植症候群（RAS）、慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）（例えば、閉塞性細気管支炎症候群（BOS））、及び全身性硬化症（強皮症）から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、前記対象に、

（i）JAK阻害剤と、

（ii）ROCK阻害剤と、を投与することを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記JAK阻害剤が、選択的JAK1阻害剤である、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記JAK阻害剤が、JAK2、JAK3、及びTYK2よりもJAK1に対して選択的である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の方法であって、前記JAK阻害剤が、

{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；

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；

20

[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；

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；

((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；

30

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；

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；

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；

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；

40

[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；

{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；

{trans-3- (4- { [4- { [(2S)-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジ

50

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;

{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;

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;

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-イソプロピルピラジン-2-カルボキサミド;

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;

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;

{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;

{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;

{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;

{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;

{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;

{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;

{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;

{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

10

20

30

40

50

ラゾール-1-イル] シクロブチル} アセトニトリル ; 及び

{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 ;

またはその薬学的に許容される塩から選択される、前記方法。

【請求項5】

前記JAK阻害剤が、{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可能な塩である、請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項6】

前記JAK阻害剤が、{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}アセトニトリルアジピン酸塩である、請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記JAK阻害剤が、JAK1/2阻害剤である、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

前記JAK阻害剤が、(R)-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)-3-シクロペンチルプロパンニトリル、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1または7に記載の方法。

20

【請求項9】

前記JAK阻害剤が、(R)-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)-3-シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩である、請求項1または7に記載の方法。

【請求項10】

前記JAK阻害剤が、約100mg~約300mgの用量で前記対象に投与される、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項11】

前記JAK阻害剤が、約200mgの用量で前記対象に投与される、請求項1~9のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記ROCK阻害剤が、ROCK2阻害剤である、請求項1~11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記ROCK2阻害剤が、2-(3-(4-(1H-インダゾール-5-イル)アミノ)キナゾリン-2-イル)フェノキシ)-N-イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩である、請求項12に記載の方法。

40

【請求項14】

前記ROCK阻害剤が、前記対象に、約200mg/kg~約300mg/kgの用量で投与される、請求項1~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記ROCK阻害剤が、前記対象に、約200mg/kgの用量で投与される、請求項1~13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記JAK阻害剤が、1日1回前記対象に投与される、請求項1~15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項17】

50

前記 J A K 阻害剤が、1 日 1 回前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 J A K 阻害剤が、1 日 2 回前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 J A K 阻害剤が、1 日 2 回前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 R O C K 阻害剤が、1 日 1 回前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 2 1】

前記 R O C K 阻害剤が、1 日 1 回前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 R O C K 阻害剤が、1 日 2 回前記対象に投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 R O C K 阻害剤が、1 日 2 回前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

前記 J A K 阻害剤及び前記 R O C K 阻害剤が各々、1 日 2 回前記対象に経口投与される、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記疾患または前記障害が、移植片対宿主病である、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記移植片対宿主病が、慢性移植片対宿主病である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記移植片対宿主病が、強皮症型慢性移植片対宿主病である、請求項 2 5 に記載の方法。

30

【請求項 2 8】

前記対象に対する前記 J A K 阻害剤及び前記 R O C K 阻害剤の投与が、前記 J A K 阻害剤及び前記 R O C K 阻害剤の投与前の前記対象の G V H D スコアと比較して、前記対象の G V H D スコアの低下をもたらす、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、前記対象に { 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 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル } アセトニトリルアジピン酸塩 ; 及び 2 - (3 - (4 - ((1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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。

40

【請求項 3 0】

対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、前記対象に (R) - 3 - (4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩 ; 及び 2 - (3 - (4 - ((1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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。

50

【請求項 31】

前記 JAK 阻害剤及び前記 ROCK 阻害剤が、同時に投与される、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

前記 JAK 阻害剤及び前記 ROCK 阻害剤が、連続して投与される、請求項 1～30 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】

本明細書では、JAK 経路阻害剤及び ROCK 経路阻害剤を含む併用療法、ならびに移植片対宿主病 (GVHD)、拘束性同種移植症候群 (RAS)、慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD) 及び全身性硬化症 (強皮症) などの障害を処置するためにそれを使用する方法が開示される。

【背景技術】

【0002】

タンパク質キナーゼ (PK) は、とりわけ、細胞増殖、生存及び分化、器官形成及び形態形成、新生血管形成、組織修復及び再生を含む多様な重要な生物学的プロセスを調節する一群の酵素である。プロテインキナーゼは、タンパク質 (または基質) のリン酸化を触媒し、それによってさまざまな生物学的状況において基質の細胞活性を調節することによって生理学的機能を発揮する。

【0003】

プロテインキナーゼは受容体型と非受容体型に分類され得る。受容体チロシンキナーゼ (RTK) には細胞外部分、膜貫通ドメイン、及び細胞内部分があるが、非受容体チロシンキナーゼは完全に細胞内にある。プロテインチロシンキナーゼ (JAK) のヤヌスキナーゼファミリーは、非受容体型のチロシンキナーゼに属し、これには以下のファミリーメンバー: JAK1 (ヤヌスキナーゼ-1としても知られる)、JAK2 (ヤヌスキナーゼ-2としても知られる)、JAK3 (ヤヌスキナーゼ、白血球; JAKL; L-JAK 及びヤヌスキナーゼ-3としても知られている) 及び TYK2 (プロテインチロシンキナーゼ2としても知られている) が挙げられる。

【0004】

JAK 及び転写シグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) が関与する経路は、広範囲のサイトカインのシグナル伝達に関与している。サイトカインは、事実上すべての細胞型で生物学的反応を刺激する低分子量ポリペプチドまたは糖タンパク質である。一般に、サイトカイン受容体は固有のチロシンキナーゼ活性を有さないので、リン酸化カスケードを伝播するには受容体関連キナーゼが必要である。JAK は、この機能を果たす。サイトカインは、その受容体に結合して受容体の二量体化を引き起こし、これにより JAK が相互にリン酸化したり、サイトカイン受容体内の特定のチロシンモチーフをリン酸化したりできるようにする。これらのホスホチロシンモチーフを認識する STAT は、受容体に補充され、次いで、JAK 依存性のチロシンリン酸化事象によって STAT 自体が活性化される。活性化されると、STAT は、受容体から解離し、二量体化し、核に移行して特定の DNA 部位に結合し、転写を変化させる (Scott, M. J., C. J. Godshall, et al. (2002). "Jaks, STATs, Cytokines, and Sepsis." Clin Diagn Lab Immunol 9 (6): 1153-9)。

【0005】

JAK ファミリーは、免疫応答に関与する細胞の増殖及び機能のサイトカイン依存性制御において役割を果たす。JAK/STAT 経路、特に JAK ファミリーの 4 つの全てのメンバーは、喘息応答、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、及び他の関連する下気道の炎症性疾患の病因における役割を果たすと考えられている。さらに、JAK キナーゼを介してシグナル伝達する複数のサイトカインが、古典的アレルギー反応であってもそうでなくても

、鼻及び副鼻腔に影響するもの（例えば、鼻炎及び副鼻腔炎）等の上気道の炎症性疾患または病態へと結びつけられている。JAK/STAT経路はまた、虹彩炎、ぶどう膜炎、強膜炎、結膜炎、及び慢性アレルギー反応を含む（ただしこれらに限定されない）眼の炎症性疾患／状態において役割を果たすことにも関与していると考えられている。したがって、JAKキナーゼの阻害は、これらの疾患の治療的処置において有益な役割を果たし得る。

【0006】

JAKキナーゼのレベルでシグナル伝達をブロックすることは、ヒトのがんの処置の開発に有望である。JAKキナーゼの阻害はまた、乾癬等の皮膚免疫障害及び皮膚感作を患う患者に利益を有するとも想定される。したがって、ヤヌスキナーゼまたは関連キナーゼの阻害剤が広く求められており、いくつかの出版物が効果的なクラスの化合物を報告している。例えば、選択的JAK1阻害剤イタシチニブ、{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} アセトニトリルは、米国特許出願公開第2011/0224190号及び2015/0065484；ならびにJAK1/2阻害剤ルキソリチニブ（(R)-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)-3-シクロペンチルプロパンニトリルとしても知られる）及びINCB018424（JAKAFI（登録商標）及びJAKAVI（登録商標）の商品名でリン酸塩として販売されている）は、米国特許第7,598,257号、同第8,415,362号、及び同第8,722,693号に報告されており、その開示はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる。

【0007】

Rho関連キナーゼ1（ROCK1）及びRho関連キナーゼ2（ROCK2）からなるRho関連コイルドコイルキナーゼファミリーメンバーは、Rho GTPaseによって活性化されるセリンスレオニンキナーゼである。Rho関連キナーゼは、炎症を含む広範囲の細胞プロセスに関与している（例えば、Flynn, R., Blood, 2016, 127(17), 2144-54を参照のこと）。2つのROCKアイソフォームは似ているが、特定の組織では発現及び制御が異なる。例えば、ROCK1は、比較的高いレベルで普遍的に発現されるが、ROCK2は心臓、及び脳、及び骨格筋で優先的に発現される。アイソフォームはまた、一部の組織でも、発生段階に特異的な方法で発現される。

【発明の概要】

【0008】

本出願は、とりわけ、移植片対宿主病（GVHD）、拘束性同種移植症候群（RAS）、慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）、及び全身性硬化症（強皮症）から選択される疾患または障害を対象において処置する方法であって、この対象に対して以下：

(i) ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤と、

(ii) Rho関連プロテインキナーゼ（ROCK）阻害剤と、投与することを含む方法を提供する。

【0009】

本発明の他の特性、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】強皮症型慢性GVHDのマウスモデルにおける移植片対宿主病（GVHD）スコアを示す。21日目から開始して、マウスにビヒクル、イタシチニブ、ベルモスジル、またはイタシチニブ+ベルモスジルの投与した。

【図2】ビヒクル、イタシチニブ、ベルモスジル、またはイタシチニブ+ベルモスジルの投与後の、強皮症型慢性GVHDのマウスモデルにおける総GVHD負荷を示す。

【図 3】強皮症型慢性 G V H D のマウスモデルにおける移植片対宿主病 (G V H D) スコアを示す。21 日目から開始して、マウスにビヒクル、ルキシソリチニブ、ベルモスジル、またはルキシソリチニブ + ベルモスジルの投与した。

【図 4】ビヒクル、ルキシソリチニブ、ベルモスジル、またはルキシソリチニブ + ベルモスジルの投与後の、強皮症型慢性 G V H D のマウスモデルにおける総 G V H D 負荷を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

(i) ヤヌスキナーゼ (J A K) 阻害剤と、

(i i) R h o 関連プロテインキナーゼ (R O C K) 阻害剤と、を投与することを含む、方法を提供する。

【0012】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び全身性硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

(i) J A K 1 / 2 阻害剤と、

(i i) R O C K 阻害剤と、を投与することを含む方法を提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び全身性硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

【0014】

(i) 選択的 J A K 1 阻害剤と、

(i i) R O C K 阻害剤と、を投与することを含む方法、を提供する。

【0015】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び全身性硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

(i) J A K 阻害剤と、

(i i) R O C K 2 阻害剤と、を投与することを含む方法、を提供する。

【0016】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び全身性硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

(i) J A K 1 / 2 阻害剤と、

(i i) R O C K 2 阻害剤と、を投与することを含む方法、を提供する。

【0017】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病 (G V H D)、拘束性同種移植症候群 (R A S)、慢性肺同種移植片機能不全 (C L A D) (例えば、閉塞性細気管支炎症候群 (B O S))、及び全身性硬化症 (強皮症) から選択される疾患または障害を、対象において処置する方法であって、この対象に以下：

(i) 選択的 J A K 1 阻害剤と、

(i i) R O C K 2 阻害剤と、を投与することを含む方法、を提供する。

10

20

30

40

50

【0018】

本明細書に記載される方法は、JAK経路阻害剤（例えば、JAK1／2阻害剤、選択的JAK1阻害剤など）及びROCK阻害剤（例えば、ROCK2阻害剤）を利用し、そのいずれも薬学的に許容される塩の形態であり得る。

【0019】

JAK阻害剤

I. JAK1／2阻害剤

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、JAK1／2阻害剤を利用する。

【0020】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は、バリシチニブ、またはその薬学的に許容される塩である。

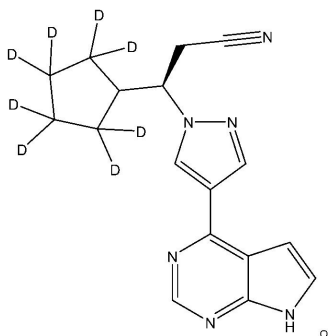
【0021】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は、ルキシリチニブ、またはその薬学的に許容される塩、（例えば、参照によりその全体が本明細書に援用される、米国特許第7,598,257号を参照のこと）である。いくつかの実施形態では、塩はリン酸ルキシリチニブである（例えば、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第8,722,693号を参照のこと）。

【0022】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は、1個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられたルキシリチニブ、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は、米国特許第9,249,149号（参照によりその全体を本明細書に援用する）の任意の化合物、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、JAK1／2阻害剤は、CTP-543（以下の構造を有する化合物111）、または薬学的に許容されるその塩である。

【化1】



【0023】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は式Iの化合物：

10

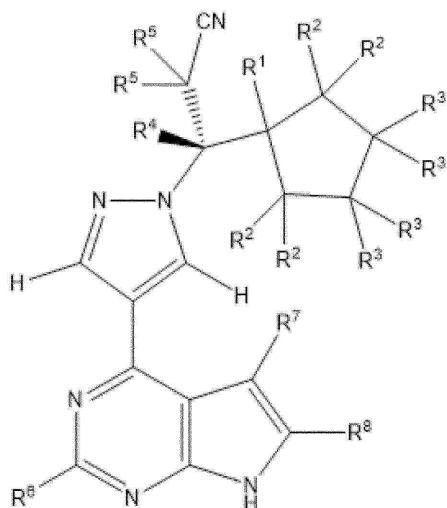
20

30

40

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：

R^1 が、H 及び D から選択され；

各 R^2 は、共通の炭素に結合する各 R^2 が同じであるという条件で、H 及び D から独立して選択され；

20

各 R^3 は、共通の炭素に結合する各 R^3 が同じであるという条件で、H 及び D から独立して選択され；

R^4 は、H 及び D から選択され；

各 R^5 は同じであり、H 及び D から選択され；かつ

R^6 、 R^7 、及び R^8 は、それぞれ独立して H 及び D から選択され、ただし、 R^1 が H であり、各 R^2 及び各 R^3 が H であり、 R^4 が H であり、 R^6 、 R^7 、及び R^8 のそれぞれが H である場合、各 R^5 は D である。

【0024】

いくつかの実施形態では、JAK1／2 阻害剤は、下記表中の以下の化合物 100～130 から選択される式 I の化合物（式中、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はそれぞれ H である）、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、JAK1 及び／または JAK2 の阻害剤は、以下の表中の以下の化合物 200～231 から選択される式 I の化合物（ここで、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は各々 D である）、またはその薬学的に許容される塩である。

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	R ¹	各 R ²	各 R ³	R ⁴	各 R ⁵
100	H	H	H	D	H
101	H	H	H	H	D
102	H	H	H	D	D
103	H	H	D	H	H
104	H	H	D	D	H
105	H	H	D	H	D
106	H	H	D	D	D
107	H	D	H	H	H
108	H	D	H	D	H
109	H	D	H	H	D
110	H	D	H	D	D
111	H	D	D	H	H
112	H	D	D	D	H
113	H	D	D	H	D
114	H	D	D	D	D
115	D	H	H	H	H
116	D	H	H	D	H
117	D	H	H	H	D
118	D	H	H	D	D
119	D	H	D	H	H
120	D	H	D	D	H
121	D	H	D	H	D
122	D	H	D	D	D
123	D	D	H	H	H
124	D	D	H	D	H
125	D	D	H	H	D
126	D	D	H	D	D
127	D	D	D	H	H
128	D	D	D	D	H

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

129	D	D	D	H	D
130	D	D	D	D	D
200	H	H	H	D	H
201	H	H	H	H	D
202	H	H	H	D	D
203	H	H	D	H	H
204	H	H	D	D	H
205	H	H	D	H	D
206	H	H	D	D	D
207	H	D	H	H	H
208	H	D	H	D	H
209	H	D	H	H	D
210	H	D	H	D	D
211	H	D	D	H	H
212	H	D	D	D	H
213	H	D	D	H	D
214	H	D	D	D	D
215	D	H	H	H	H
216	D	H	H	D	H
217	D	H	H	H	D
218	D	H	H	D	D
219	D	H	D	H	H
220	D	H	D	D	H
221	D	H	D	H	D
222	D	H	D	D	D
223	D	D	H	H	H
224	D	D	H	D	H
225	D	D	H	H	D
226	D	D	H	D	D
227	D	D	D	H	H
228	D	D	D	D	H
229	D	D	D	H	D
230	D	D	D	D	D
231	H	H	H	H	H

10

20

30

40

【0025】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤は、1個以上の水素原子が重水素原子に置き換えられたバリシチニブ、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、JAK1及び／またはJAK2の阻害剤は、米国特許第9540367号（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）に記載の任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0026】

いくつかの実施形態では、JAK1／2阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、オクラシチニブ、モメロチニブ、もしくはブレボシチニブ、またはその薬学的に許容される

50

塩である。

【0027】

II. 選択的 JAK1 阻害剤

いくつかの実施形態では、この方法は JAK1 阻害剤を利用した。いくつかの実施形態では、JAK1 阻害剤またはその薬学的に許容される塩は、ウパダシチニブ、フィルゴチニブ、もしくはアプロシチニブ、またはその薬学的に許容される塩である。

【0028】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、選択的 JAK1 阻害剤を利用する。選択的 JAK1 阻害剤は、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 レベルは、IL-6 が有害な効果があることが示唆されている疾患である、関節リウマチにおいて上昇する (Fonesca, et al., Autoimmunity Reviews, 8:538-42, 2009)。IL-6 は、少なくとも部分的に JAK1 を介してシグナル伝達するので、IL-6 は JAK1 阻害剤を介して間接的に潜在的な臨床的利益をもたらし得る (Guschin, et al. Embol J 14:1421, 1995; Smolen, et al. Lancet 371:987, 2008)。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全身レベルの上昇は、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、そのような疾患を有する患者は、JAK1 の阻害により恩恵を受け得る。JAK1 の選択的阻害剤は、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。さらに、JAK1 阻害は、CAR-T 細胞誘発性サイトカインストーム放出 (CRS) の役割においても研究されている (NCT04071366)。

【0029】

本明細書に記載の選択的 JAK1 阻害剤、または薬学的に許容されるその塩は、JAK2、JAK3、及び TYK2 のうちの 1 つ以上よりも JAK1 を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は 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では、選択的 JAK1 阻害剤または塩は、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では、選択的 JAK1 阻害剤または塩は、1 mM の 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)。

【0030】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、表 1 の化合物またはその薬学的に許容される塩である。1 mM の ATP で実施例 A の方法により得られた IC₅₀ 値を表 1 に示す。

10

20

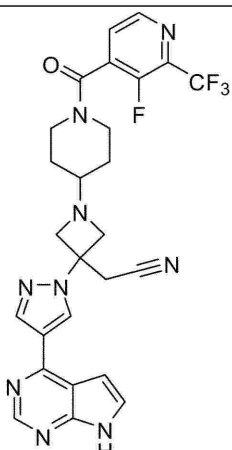
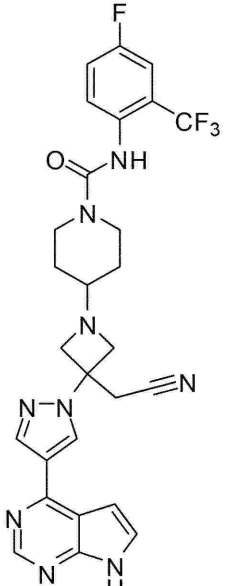
30

40

50

【表 2 - 1】

表 1.

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
1	米国特許出 願公開第 2011/ 0224190 号 (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
2	米国特許出 願公開第 2011/ 0224190 号 (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-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

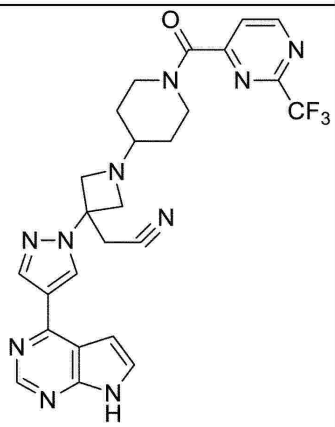
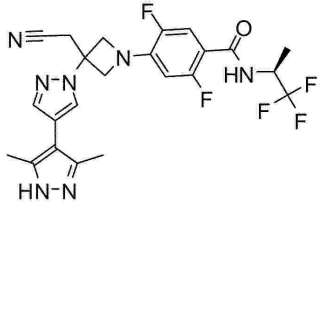
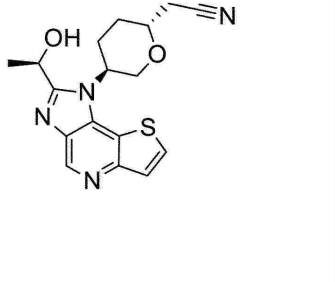
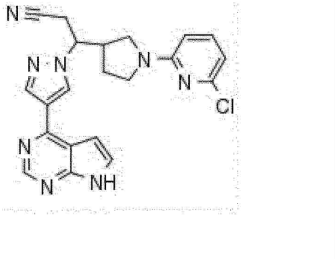
20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
3	米国特許出 願公開第 2011/ 0224190 号 (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	米国特許出 願公開第 2014/034303 0(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
5	米国特許出 願公開第 2014/012119 8 号(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
6	米国特許出 願公開第 2010/ 0298334 号 (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

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
7	米国特許出 願公開第 2010/ 0298334 号 (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	米国特許出 願公開第 2011/ 0059951 号 (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	米国特許出 願公開第 2011/ 0059951 号 (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 ロール-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

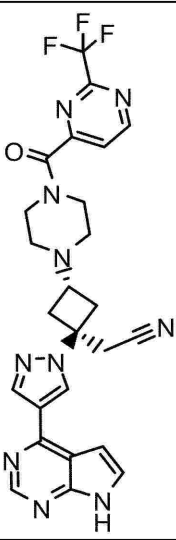
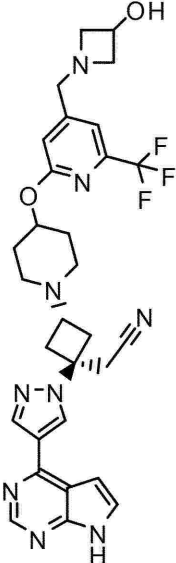
20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
10	米国特許出 願公開第 2012/ 0149681 号 (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	米国特許出 願公開第 2012/ 0149681 号 (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

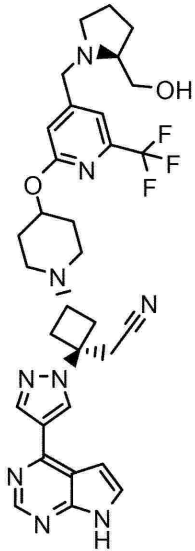
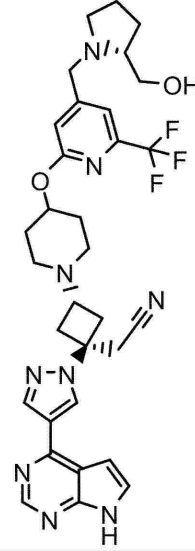
20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
12	米国特許出 願公開第 2012/ 0149681 号 (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	米国特許出 願公開第 2012/ 0149681 号 (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

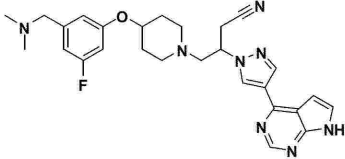
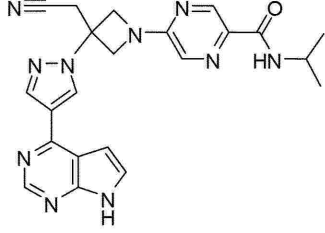
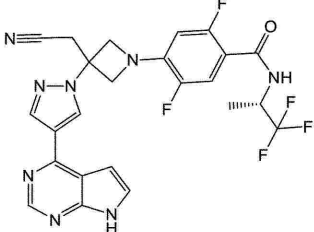
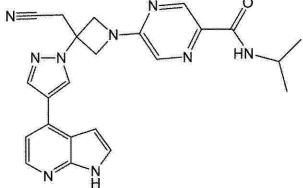
20

30

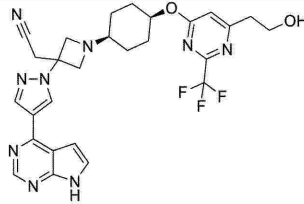
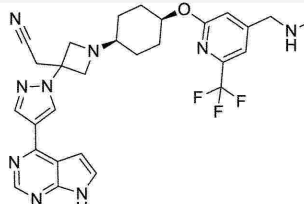
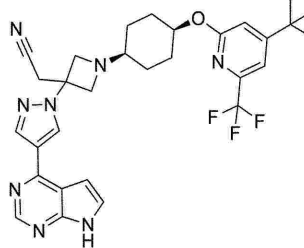
40

50

【表 2 - 6】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
14	米国特許出 願公開第 2012/ 0149682 号 (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	米国特許出 願公開第 2013/ 0018034 号 (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- イソプロピルピラジン- 2-カルボキサミド		+	> 10
16	米国特許出 願公開第 2013/ 0018034 号 (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
17	米国特許出 願公開第 2013/ 0018034 号 (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

【表 2 - 7】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
18	米国特許出 願公開第 2013/ 0045963 号 (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	米国特許出 願公開第 2013/ 0045963 号 (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
20	米国特許出 願公開第 2013/ 0045963 号 (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

10

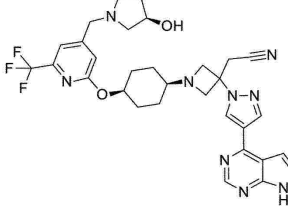
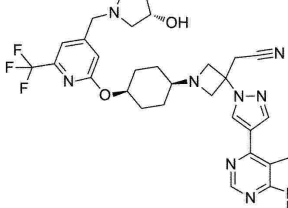
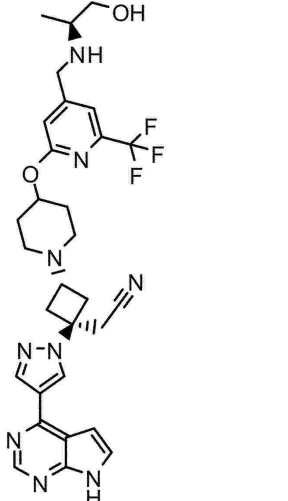
20

30

40

50

【表 2 - 8】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
21	米国特許出 願公開第 2013/ 0045963 号 (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
22	米国特許出 願公開第 2013/ 0045963 号 (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	米国特許出 願公開第 2014/ 0005166 号 (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

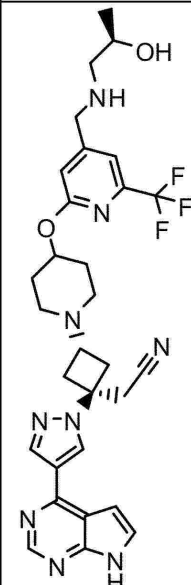
20

30

40

50

【表 2－9】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
24	米国特許出 願公開第 2014/ 0005166 号 (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

10

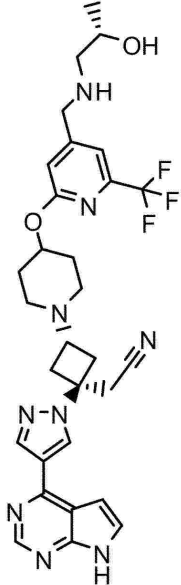
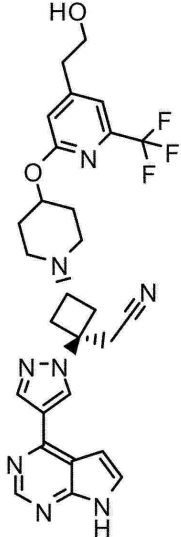
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

化合物 番号	調製	名称	構造	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
25	米国特許出 願公開第 2014/ 0005166 号 (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
26	米国特許出 願公開第 2014/ 0005166 号 (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

＋は、＜10 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照のこと）

＋＋は、≤100 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照のこと）

＋＋＋は、≤300 nMを意味する（アッセイ条件については実施例Aを参照のこと）

^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

【0031】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、{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。

【0032】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、{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} アセトニトリルアジピン酸塩である。

【0033】

{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} アセトニトリル及びそのアジピン酸塩の合成及び調製は、例えば、2011年3月9日出願の米国特許出願公開第2011/0224190号、2012年9月6日出願の米国特許公開第2013/0060026号、2014年3月5日出願の米国特許公開第2014/0256941号に見出され得、その各々はその全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0034】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、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、またはその薬学的に許容される塩である。

【0035】

いくつかの実施形態では、JAK1 阻害剤は、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。

【0036】

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] ベンズアミド及びそのリン酸塩の合成及び調製は、例えば、本明細書に参照によりその全体が組み込まれる2014年5月16日出願の米国特許公開第2014/0343030号にみることができる。

【0037】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、((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、またはその薬学的に許容される塩である。

【0038】

いくつかの実施形態では、選択的 JAK1 阻害剤は、((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) アセトニトリル水和物である。

【0039】

((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) アセトニトリルの合成ならびにその無水物及び一水和物の形態の特性評価については、2013年10月31日出願の米国特許公開第2014/0121198号、及び2015年4月29日出願の米国特許公開第2015/0344497号に見出すことができ、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。

【0040】

いくつかの実施形態では、表1の化合物は、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日に出願された米国特許出願公開第2014/0343030号、2013年10月31日出願の米国特許出願公開第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

10

20

30

40

50

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、及び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され、その各々が、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0041】

いくつかの実施形態では、選択的JAK1阻害剤は、2011年3月9日出願された米国特許出願公開第2011/0224190号、2014年5月16日出願の米国特許出願公開第2014/0343030号、2013年10月31日出願の米国特許出願公開第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、及び2013年5月17日出願の米国特許公開第2014/0005166号の化合物、または薬学的に許容されるその塩から選択され、その各々が全体として参照によって本明細書に組み込まれる。

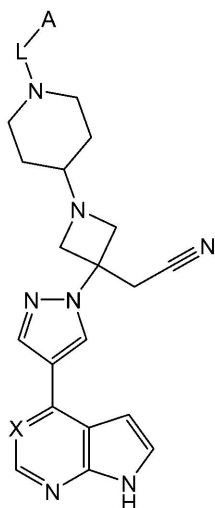
10

【0042】

いくつかの実施形態では、選択的JAK1阻害剤は式IIの化合物

【化3】

20



30

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基で任意選択で置換されており；かつ

40

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。

【0043】

いくつかの実施形態では、式II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。

【0044】

いくつかの実施形態では、式II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]

50

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。

【0045】

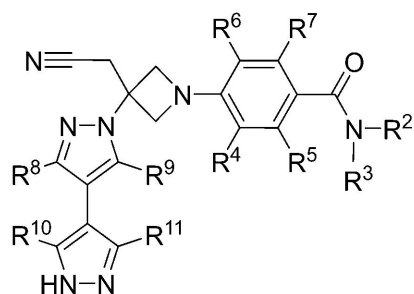
いくつかの実施形態では、式 I I の化合物は、[3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-1-(1-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アゼチジン-3-イル]アセトニトリルまたはその薬学的に許容される塩である。

【0046】

いくつかの実施形態では、選択的 J A K 1 阻害剤は式 I I I の化合物：

【化4】

10



20

I I

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個の置換基で任意選択で置換されており；

30

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；かつ

R¹¹ は、Hまたはメチルである。

【0047】

40

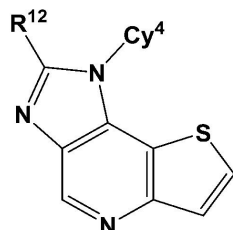
いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド、またはその薬学的に許容される塩である。

【0048】

いくつかの実施形態では、選択的 J A K 1 阻害剤は、式 I V の化合物

50

【化 5】



I II I

10

またはその薬学的に許容される塩であって、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、任意選択で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、任意選択で置換され；かつ

20

R¹²は、–CH₂–OH、–CH(CH₃)–OH、または–CH₂–NH–SO₂–CH₃である。

【0049】

いくつかの実施形態では、式IVの化合物は、((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、またはその薬学的に許容される塩である。

30

【0050】

ROCK阻害剤

プロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連コイルドコイルの例としては、限定するものではないが、WO98/06433及びWO00/09162に開示の(R)–トランス–N–(ピリジン–4–イル)–4–(1–アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)–(+)-N–(1H–ピロロ[2, 3–b]ピリジン–4–イル)–4–(1–アミノエチル)ベンズアミドなど；WO97/23222に開示されている1–(5–イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン、1–(5–イソキノリンスルホニル)–2–メチルピペラジンなどのプロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連コイルドコイル；WO01/56988に開示されている(1–ベンジルピロリジン–3–イル)–(1H–インダゾール–5–イル)アミンなどのようなプロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連コイルドコイル；WO02/100833に開示されている(1–ベンジルピペリジン–4–イル)–(1H–インダゾール–5–イル)アミンなどのようなプロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連コイルドコイル；WO02/076976に開示されている、N–[2–(4–フルオロフェニル)–6, 7–ジメトキシ–4–キナゾリニル]–N–(1H–インダゾール–5–イル)アミンなどのようなプロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連コイルドコイル；WO02/076977に開示されている、N–4–(1H–インダゾール–5–イル)–6, 7–ジメトキシ–N–2–ピリジン–4–イル–キナゾリン–2, 4–ジアミンなどのようなプロテインキナーゼ阻害剤を含むRhο関連

40

50

コイルドコイル；WO 99 / 6 4 0 1 1に開示されている4-メチル-5-(2-メチル-[1, 4] ジアゼパン-1-スルホニル) イソキノリンなどのプロテインキナーゼ阻害剤を含むRh o 関連コイルドコイル；WO 2 0 0 6 / 0 6 8 2 0 8に開示されている(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-2-メチル-1, 4-ホモペラジンなどのプロテインキナーゼ阻害剤を含むRh o 関連コイルドコイル；ならびに WO 2 0 1 0 / 1 2 6 6 2 6 に記載の4-(3-アミノ-1-(イソキノリン-6-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル) ベンジル2, 4-ジメチルベンゾエートなどのようなプロテインキナーゼ阻害剤を含むRh o 関連コイルドコイルが挙げられる。国際特許公開番号：WO 9 8 / 0 6 4 3 3、WO 0 0 / 0 9 1 6 2、WO 9 7 / 2 3 2 2 2、WO 0 1 / 5 6 9 8 8、WO 0 2 / 1 0 0 8 3 3、WO 0 2 / 0 7 6 9 7 6、W 10 0 0 2 / 0 7 6 9 7 7、WO 9 9 / 6 4 0 1 1、WO 2 0 0 6 / 0 6 8 2 0 8、及びWO 2 0 1 0 / 1 2 6 6 2 6の開示は、それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0051】

いくつかの実施形態では、Rh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤は、リパスジル、または(S)-()-1-(4-フルオロ-5-イソキノリンスルホニル)-2-メチル-1, 4-ホモペラジン、またはその薬学的に許容される塩である。

【0052】

いくつかの実施形態では、Rh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤は、ネタルスジル、または[4-[(1S)-1-(アミノメチル)-2-(イソキノリン-6-イルアミノ)-2-オキソエチル] フェニル] メチル2, 4-ジメチル安息香酸、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0053】

一実施形態では、Rh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤は、ファスジル、または5-(1, 4-ジアゼパン-1-スルホニル) イソキノリンである。

【0054】

追加のRh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤としては、限定するものではないが、米国特許第7, 572, 913号及び同第6, 140, 333号に記載されているものなどの4-基質化ピペリドン誘導体（例えば、BA-1049、BA-1041、BA-1042、BA-1043、BA-1044、BA-1050、及びBA-1051）、Y27632 [(R)-(+) -トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル) シクロヘキサン-カルボキサミドを二塩酸塩として] (ROCK1及びROCK2の両方を不活化する（例えば、Ishizaki et al. Mol. Pharmacol. 2000, 57: 976；及び米国特許第4, 997, 834号を参照）、Rh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤、例えば、米国特許第9, 815, 820号に記載のもの（例えば、ベルモスジルまたはSLx-2119）、HA-1077（例えば、Zhao et al. Neurol. Med. Chir., (2011), (Tokyo) 51: 679-683）、及びアザインドールベースのRh oキナーゼ阻害剤、例えば、6-クロロ-N4-(3, 5-ジフルオロ-4-{(3-メチル-1H-ピロロ){2, 3-b}ピリジン-4-イル) オキシ}-フェニル) ピリミジン-2, 4-ジアミン（アザインドレル）（例えば、Kast et al. Brit. J. Pharmacol. 2007, 152: 1070-1080を参照のこと）が挙げられる。米国特許第4, 997, 834号、第6, 140, 333号、第7, 572, 913号、及び第9, 815, 820号の開示はそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

40

【0055】

いくつかの実施形態では、Rh o 関連コイルドコイル含有プロテインキナーゼ阻害剤は、Rh o 関連コイルドコイルキナーゼ2阻害剤（ROCK2阻害剤）である。

【0056】

いくつかの実施形態では、Rh o 関連コイルドコイルキナーゼ2阻害剤は、ベルモスジ

50

ル（すなわち、2-（3-（4-（（1H-インダゾール-5-イル）アミノ）キナゾリン-2-イル）フェノキシ）-N-イソプロピルアセトアミド）、またはその薬学的に許容される塩である。

【0057】

使用方法

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、移植片対宿主病である。いくつかの実施形態では、移植片対宿主病は、慢性移植片対宿主病である。いくつかの実施形態では、移植片対宿主病は、強皮症型慢性移植片対宿主病である。いくつかの実施形態では、移植片対宿主病は、急性移植片対宿主病である。

【0058】

選択的 JAK1 経路阻害剤であるイタシチニブは、現在、HSC T 後の急性及び慢性両方の GVHD の処置において臨床研究中である。慢性 GVHD (cGVHD) は体内のあらゆる臓器に影響を与える可能性があり、最も一般的なのは皮膚、肝臓、及び腸である。慢性 GVHD は、肺にも影響を与える可能性があり、肺移植後の BOS とほぼ同じ臨床症状を呈する。肺 cGVHD と肺移植後 BOS との間の相関関係は 1995 年に初めて報告され、肺 cGVHD と肺移植後 BOS を患う 9 人の患者から臨床データ及び組織が収集された。両方の群とも、進行性呼吸困難及び不可逆的な閉塞パターンを含む同様の兆候及び症状、ならびに太い気管支の拡張を引き起こすびまん性炎症を含む同様の転帰及び組織学を有していた (Phililit et al., Eur. Respir. J. 1995, 8: 551-558)。

【0059】

肺 cGVHD は、サイトカイン、トール様受容体アゴニスト、好中球、血小板、及び血管炎症の放出を特徴とする組織損傷反応を引き起こす正常組織損傷の進行を通じて、移植プロセス中に開始される (Cooke et al., Biol. Blood Marrow Transplant 2017, 23: 211-234)。CD4 及び CD8 細胞と Th17 細胞はその部位に動員されるが、胸腺損傷または機能不全により、これらの細胞のネガティブ選択が損なわれ、自己反応性 T 細胞クローンが存続する。さらに、CNI を含む cGVHD で使用される必須の免疫抑制レジメンは、Treg の枯渇を引き起こす。最終的に、最初の T 細胞応答は、その部位への APC だけでなく、T、B、NK 細胞を含むさまざまな自然免疫細胞及び適応免疫細胞の活性化につながり、炎症誘発性サイトカイン TGF β 、PDGF α 、TNF α 、及び IL17 の上方制御につながる。この慢性炎症及び線維芽細胞の動員は、標的器官のコラーゲンの沈着及び継続的な機能不全、線維症によって終了する (Cooke et al., Biol. Blood Marrow Transplant 2017, 23: 211-234)。

【0060】

さらに、マウスモデルでは、イタシチニブの予防的及び治療的投与により、1 日あたり 60 mg/kg または 120 mg/kg のいずれかで GVHD スコアの改善がもたらされることが実証されており、これはアロ反応性マウスモデルにおける臨床有効性を示している。JAK 阻害剤であるルキシソリチニブ (JAK1/2 阻害剤) 及びイタシチニブは、急性 GVHD (aGVHD) における臨床効果を実証している；さらに、ルキシソリチニブは慢性 GVHD (cGVHD) において臨床効果をもたらした。

【0061】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD) である。いくつかの実施形態では、慢性肺同種移植片機能不全 (CLAD) は閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) である。

【0062】

肺移植後 BOS の診断は臨床的に行ってもよく、FEV₁ で測定される肺機能の持続的な低下によって定義され得る。肺移植後 BOS を診断するため、移植後の衰弱の他の原因、例としては、急性拒絶反応、感染、片肺レシピエントの生来の肺の問題、レシピエントの過剰な体重増加、吻合不全、呼吸筋機能不全、胸水、または技術的問題、例えば、デバ

10

20

30

40

50

イスの機能不全に起因する誤った測定などは、肺移植片の機能不全の原因として除外できる。(Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503)。肺移植後BOSの許容される等級付けシステムであるBOS分類スキームは、移植後のベースラインFEV₁の80%以下までのFEV₁の持続的な低下の肺活量測定評価に基づく場合がある。ベースラインは、肺移植後の機能回復及び安定化後の3週間以上離れた2つの最良のFEV₁（またはFEF_{25~75%}）値の平均として定義できる。以下に提供される最新の更新には、肺移植後BOSの早期診断を確実にするために追加された新しい分類、グレード0pが含まれている。(Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503)。表1は、Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503から適応させており、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。FEV₁: 1秒間の努力呼気量。FEF_{25~75%}: 努力肺活量の25~75%の努力性呼気流量。

【表3】

表A. BOS分類スキーム

BOS グレード	定義
0	FEV ₁ >90%及び FEF _{25~75%} >75%
0p	FEV ₁ 81~90%及び FEF _{25~75%} ≤75%
1	FEV ₁ 66~80%
2	FEV ₁ 51~65%
3	FEV ₁ ≤50%

【0063】

cGVHDに関連する同じ生物学的原理の多くは、肺移植後のBOSに固有のものである。主な違いは、cGVHDでは免疫応答が異常で、移植された幹細胞が宿主組織を攻撃する原因となるのに対し、肺移植後BOSでは免疫応答が生理学的に正常であるにもかかわらず、依然として患者の転帰が不良であることである。肺移植後のBOSでは、同種反応性急性炎症期の誘発事象（すなわち、同種異系肺移植移植）は明らかである。ただし、cGVHDと同様に、移植後の急性拒絶反応エピソード、CMV感染を含む移植片組織損傷につながる事象、ならびに他の組織損傷現象、例えば、GERD及び冷虚血時間がある患者は、肺移植後BOSを発症する可能性が高いことに注意する必要がある。(Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503)。cGVHDで見られる胸腺機能不全は、同種反応性T細胞がネガティブに選択されないため、肺移植後のBOSには関係ありません。しかし重要なのは、初期のCD4、CD8、及びTh17細胞浸潤の役割、及びその後のB細胞、NK細胞、及びAPCの補充は、たとえこれらが生理学的に適切であるとしても、肺移植後のBOSではすべて十分に文書化されているということである(Boehler and Estenne, Eur. Respir. J. 2003, 22: 1007-1018; Gupta et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2017, 56: 708-715; Fukami et al., Am. J. Transplant, 2012, 12: 867-876; Hodge et al, J. Heart Lung Transplant, 2012, 31: 888-895, Leonard et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000, 161: 1349-1354)。cGVHDと同様に、維持免疫抑制レジメンはCNIを使用し、Tregの枯渇及び阻害をもたらす(Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503)。最後に、既知のサイトカインの各々、例として

は、 $TGF\beta$ 、 $PDGF\alpha$ 、 $TNF\alpha$ 、及び $IL-17$ ならびに異常な組織修復の細胞メディエーターが、肺移植後の BOS に存在することが実証されている。

【0064】

BOS 療法には標準治療もコンセンサス処置アルゴリズムもなく、BOS 患者に対する明確な利点を実証した質の高いランダム化試験はほとんどない (Meyer, K. C., et al. Eur. Respir. J. 2014; 44: 1479-1503)。

【0065】

注目すべきことに、肺 cGVHD を有する研究における 5 人の患者のうち 4 人が、10% 以上の FEV_1 増大によって定義される FEV_1 反応を示した。さらに、肺 cGVHD の小児患者 5 人 (評価可能 4 人) におけるルキソリチニブの使用を調べた研究では、2つの反応が示され、1 人の患者では FEV_1 が 9% 増加した。患者 5 人中 4 人はステロイドを完全に断つことができ、最後の患者はステロイド必要量を 50% 超減らすことができた (Schoettler et al, Bone Marrow Transplantation, 2019, 54: 1158-1160)。ルキソリチニブに加えて、イタシチニブも aGVHD 患者において重大な臨床活性を示している。最近の研究では、未処置またはステロイド抵抗性の aGVHD 患者を対象に、イタシチニブ 200mg (QD) 及び 300mg (QD) の 2 回投与の安全性及び有効性を評価した。

【0066】

いくつかの実施形態では、対象は肺移植レシピエント (例えば、単一肺移植レシピエントまたは二重肺移植レシピエント) である。

【0067】

いくつかの実施形態では、対象は両肺移植レシピエントである。

【0068】

いくつかの実施形態では、対象は、国際心臓肺移植学会 (ISHLT) 基準によって決定されるグレード 0、グレード 0p、グレード 1、グレード 2、またはグレード 3 の閉塞性細気管支炎症候群を患っている。

【0069】

いくつかの実施形態では、対象は、国際心臓肺移植学会 (ISHLT) 基準によって決定されるグレード 0p、グレード 1、グレード 2、またはグレード 3 の閉塞性細気管支炎症候群を患っている。

【0070】

いくつかの実施形態では、対象は、国際心臓肺移植学会 (ISHLT) 基準によって決定されるグレード 1、またはグレード 2 の閉塞性細気管支炎症候群を患っている。

【0071】

いくつかの実施形態では、対象は、 FEV_1 の部分的減少が、移植後ベースライン FEV_1 の約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または 95% 未満である。これらの値は、約 50% から約 75% などの範囲を定義するために使用できる。

【0072】

いくつかの実施形態では、対象は、約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、または 95%、またはそれ以下の FEF_{25-75} 値を有する。これらの値は、約 60% から約 80% などの範囲を定義するために使用され得る。

【0073】

いくつかの実施形態では、対象はグレード 0 の閉塞性細気管支炎症候群を患っており、グレード 0 の閉塞性細気管支炎症候群とは、 FEV_1 の 100% 未満までの部分的減少であって、ただし移植後のベースライン FEV_1 の 90% 超、及び／または移植後ベースラインの 75% 超のベースライン FEF_{25-75} として定義される。

【0074】

いくつかの実施形態では、対象はグレード 0p の閉塞性細気管支炎症候群を患っており

10

20

30

40

50

、グレード 0 p の閉塞性細気管支炎症候群は、 FEV_1 の部分的減少であって、移植後のベースライン FEV_1 の 81 ~ 90 %、及び／または移植後ベースラインの 75 % 以下というベースライン FEV_1 の 25 ~ 75 % として定義される。

【0075】

いくつかの実施形態では、対象はグレード 1 閉塞性細気管支炎症候群を患っており、グレード 1 閉塞性細気管支炎症候群は、移植後のベースライン FEV_1 の 66 ~ 80 % への FEV_1 の部分的減少として定義される。

【0076】

いくつかの実施形態では、対象はグレード 2 閉塞性細気管支炎症候群を患っており、グレード 2 閉塞性細気管支炎症候群は、移植後のベースライン FEV_1 の 51 ~ 65 % への FEV_1 の部分的減少として定義される。

【0077】

いくつかの実施形態では、対象はグレード 3 閉塞性細気管支炎症候群を患っており、グレード 3 閉塞性細気管支炎症候群は、 FEV_1 の移植後のベースライン FEV_1 50 % 以下への部分的減少として定義される。

【0078】

いくつかの実施形態では、閉塞性細気管支炎症候群の処置は、本明細書に記載の JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤の初回投与後、約 4 週間、8 週間、12 週間、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月または 6 ヶ月後の約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 % または 50 % 超の FEV_1 の増大を含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、閉塞性細気管支炎症候群の処置は、本明細書に記載の JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤の初回投与後、約 4 週間、8 週間、12 週間、3 ヶ月、4 ヶ月、5 ヶ月または 6 ヶ月後、約 5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 % または 50 % 超の FEV_1 の増大を含む。

【0080】

いくつかの実施形態では、閉塞性細気管支炎症候群の処置は、本明細書に記載されるように、JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤の初回投与後約 12 週間での FEV_1 の約 10 % 以上の増大を含む。

【0081】

いくつかの実施形態では、閉塞性細気管支炎症候群の処置は、本明細書に記載されるように、JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤の初回投与後 12 週間での FEV_1 の約 10 % 以上の増大を含む。

【0082】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における閉塞性細気管支炎症候群のリスクを低減する方法を提供し、前記方法は、本明細書に記載される JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤を対象に投与することを含む。

【0083】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における肺再移植のリスクを低減する方法を提供し、前記方法は、本明細書に記載される JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤を対象に投与することを含む。

【0084】

いくつかの実施形態では、本出願は、閉塞性細気管支炎症候群の対象における FEV_1 を改善する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤を対象に投与することを含む。

【0085】

いくつかの実施形態では、本出願は、閉塞性細気管支炎症候群の対象におけるクオリティオブライフを改善する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載される JAK 阻害剤及び ROCK 阻害剤を対象に投与することを含む。

【0086】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本出願は、死亡を減少させる、進行性細気管支拡張症を減少させる、臓器不全を減少させる、肺機能の低下を減少させる、肺移植後の回復及び安定化を増加させる、入院を減少させる、医療利用を減少させる、及び／または再移植のリスクを減少させる方法、ならびに対象における、本明細書で提供される他の潜在的な利益を提供し、この方法は、本明細書に記載の J A K 阻害剤及び R O C K 阻害剤を対象に投与することを含む。

【0087】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における入院のリスクを低減する方法を提供し、前記方法は、本明細書に記載されるような J A K 阻害剤及び R O C K 阻害剤を前記対象であって、前記対象は、(a) 閉塞性細気管支炎症候群と診断されている；(b) J A K 阻害剤及び R O C K 阻害剤の投与前 1 ～ 5 年以内に肺移植を受けている、ならびに (c) 閉塞性細気管支炎症候群以外の原因による F E V₁ の低下がない対象に投与することを含む。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における非移植関連閉塞性細気管支炎症候群を処置する方法であって、本明細書に記載される J A K 阻害剤及び R O C K 阻害剤を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0089】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、拘束性同種移植症候群 (R A S) である。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は全身性硬化症 (強皮症) である。

【0091】

投薬及び投与

いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、約 1 m g ～ 約 2 0 0 0 m g、約 1 0 m g ～ 約 2 0 0 0 m g、または約 1 0 0 m g ～ 約 2 0 0 0 m g の 1 日量で対象に投与される。

【0092】

いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、遊離塩基基準で、約 5 0 m g ～ 約 1 2 0 0 m g の投与量で対象に投与される。従って、いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、遊離塩基基準で、約 5 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 2 5 m g、約 1 5 0 m g、約 1 7 5 m g、約 2 0 0 m g、約 2 2 5 m g、約 2 5 0 m g、約 2 7 5 m g、約 3 0 0 m g、約 3 2 5 m g、約 3 5 0 m g、約 3 7 5 m g、約 4 0 0 m g、約 4 2 5 m g、約 4 5 0 m g、約 4 7 5 m g、約 5 0 0 m g、約 5 2 5 m g、約 5 5 0 m g、約 5 7 5 m g、約 6 0 0 m g、約 6 2 5 m g、約 6 5 0 m g、約 6 7 5 m g、約 7 0 0 m g、約 7 2 5 m g、約 7 5 0 m g、約 7 7 5 m g、約 8 0 0 m g、約 8 2 5 m g、約 8 5 0 m g、約 8 7 5 m g、約 9 0 0 m g、約 9 2 5 m g、約 9 5 0 m g、約 9 7 5 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 0 2 5 m g、約 1 0 5 0 m g、約 1 0 7 5 m g、約 1 1 0 0 m g、約 1 1 2 5 m g、約 1 1 5 0 m g、約 1 1 7 5 m g、または約 1 2 0 0 m g という 1 日用量で対象に投与される。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、遊離塩基基準で、約 2 0 0 m g ～ 約 1 2 0 0 m g の 1 日量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、2 8 日周期の処置の 1 ～ 2 8 日に、遊離塩基基準で、約 2 0 0 m g ～ 約 1 2 0 0 m g の 1 日量で対象に投与される。約 2 0 0 m g から約 1 2 0 0 m g の 1 日量を、例えば、約 1 0 0 m g から約 6 0 0 m g の別々の用量で 1 日 2 回投与してもよい。

40

【0094】

いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、遊離塩基基準で、約 1 0 0 m g ～ 約 6 0 0 m g の 1 日量で対象に投与される。

【0095】

いくつかの実施形態では、J A K 阻害剤は、2 8 日周期の処置の 1 ～ 2 8 日に、遊離塩基基準で、約 1 0 0 m g ～ 約 6 0 0 m g の 1 日量で対象に投与される。

50

【0096】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤は、1日1回対象に投与される。

【0097】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤は、1日2回対象に投与される。

【0098】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤の用量は、1つ以上の徐放性剤形として対象に投与される。徐放性剤形のJAK阻害剤 {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可能な塩 (表1、化合物1) は、参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第9, 655, 854号及び同第10, 561, 616号に見出され得る。

10

【0099】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤の用量は、1つ以上の即時放出剤形として投与される。

【0100】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、約1mg~約2000mg、約10mg~約2000mg、または約100mg~約2000mgの1日量で対象に投与される。

【0101】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約50mg~約1200mgの1日量で対象に投与される。従って、いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約50mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、約500mg、約525mg、約550mg、約575mg、約600mg、約625mg、約650mg、約675mg、約700mg、約725mg、約750mg、約775mg、約800mg、約825mg、約850mg、約875mg、約900mg、約925mg、約950mg、約975mg、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、または約1200mgの1日量で対象に投与される。

20

30

【0102】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約100mg/kg~約300mg/kgの量で対象に投与される。

【0103】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約100mg/kg~約200mg/kgの量で対象に投与される。

【0104】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約100mg/kgの量で対象に投与される。

【0105】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約150mg/kgの量で対象に投与される。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約200mg/kgの量で対象に投与される。

【0107】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約250mg/kgの量で対象に投与される。

【0108】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、遊離塩基基準で、約300mg/kgの

50

量で対象に投与される。

【0109】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤は、対象に1日1回投与される。

【0110】

いくつかの実施形態では、ROCKの阻害剤は、1日2回対象に投与される。

【0111】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤の用量は、1つ以上の徐放性剤形として対象に投与される。

【0112】

いくつかの実施形態では、ROCK阻害剤の用量は、1つ以上の即時放出剤形として投与される。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤、及びROCK阻害剤は、同時に投与される。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤、及びROCK阻害剤は、連続して投与される。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤はそれぞれ1日1回投与される。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤はそれぞれ1日1回、経口投与される。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤はそれぞれ1日2回投与される。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤はそれぞれ1日2回、経口投与される。

【0114】

20

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、本明細書で提供される疾患または障害の1つ以上の症状の改善をもたらす。

【0115】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の1つ以上の症状と比較して、対象におけるGVHDの1つ以上の症状（例えば、GVHDスコアによって測定される）の改善をもたらす。

【0116】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、本明細書に提供される疾患または障害の1つ以上の症状の進行を軽減または停止させる。

【0117】

30

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の1つ以上の症状と比較して、対象におけるGVHDの1つ以上の症状（例えば、GVHDスコアによって測定される）の進行を軽減または停止させる。

【0118】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の対象のGVHDスコアと比較して、対象のGVHDスコアの低下をもたらす。例えば、いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、対象のGVHDスコアを4から3、4から2、4から1、4から0、3から2、3から1、3から0、2から1、2から0、または1から0に低下させる。強皮症GVHDスコアの評価は、本明細書の実施例1、表3に提供される。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、対象の体重減少、対象の姿勢、対象の活動性、対象の毛髪の質感、及び対象の皮膚の完全性と比較して、GVHDスコアによって測定した場合、対象の体重減少、対象の姿勢、対象の活動性、対象の毛髪の質感、及び対象の皮膚の完全性のうちの1つ以上の改善をもたらす。

【0120】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、GVHDスコアによって測定される対象の体重減少と比較

50

して、GVHDスコアによって測定される対象の体重減少の改善をもたらす。例えば、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前に $>15\%$ の体重減少を示した対象（GVHDスコアによって測定されるグレード4）では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与により、対象の体重減少が、 $10\% \sim 15\%$ （GVHDスコアで測定したグレード3）、 $5\% \sim 10\%$ （GVHDスコアで測定したグレード2）、 $0\% \sim 5\%$ （GVHDスコアで測定したグレード1）、または体重減少なし（GVHDスコアで測定したグレード0）減少し得る。

【0121】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、GVHDスコアによって測定される対象の姿勢と比較して、GVHDスコアによって測定される対象の姿勢の改善をもたらす。例えば、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前に重度の猫背姿勢を示していた対象（GVHDスコアによって測定されるグレード3）では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与により、対象の姿勢が中等度の猫背姿勢（GVHDスコアで測定したグレード2）、軽度の猫背姿勢（GVHDスコアで測定したグレード1）、または正常な姿勢（GVHDスコアで測定したグレード0）まで改善し得る。

10

【0122】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、GVHDスコアによって測定される対象の活動と比較して、GVHDスコアによって測定される対象の活動の改善をもたらす。例えば、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前に不動を示した対象（GVHDスコアによって測定されるグレード3）において、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与により、対象の活動性が改善されて、歩行が遅くなり、触れると動くことを拒否する（GVHDスコアで測定したグレード2）、歩行が遅くなる（GVHDスコアで測定したグレード1）、または通常の活動（GVHDスコアで測定したグレード0）の場合がある。

20

【0123】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、GVHDスコアによって測定される対象の毛髪の質感と比較して、GVHDスコアによって測定される対象の毛髪の質感の改善をもたらす。例えば、完全な脱毛または $>1\text{ cm}^2$ の面積を示す対象では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前に脱毛があり（GVHDスコアによって測定されるグレード4）、その後、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与が、単一領域 $>1\text{ cm}^2$ の脱毛（GVHDスコアによって測定されるグレード3）、単一領域の脱毛 $<1\text{ cm}^2$ （GVHDスコアによって測定されるグレード2）、少量の脱毛を伴う波立つ毛髪（GVHDスコアによって測定されるグレード1）、または正常な毛髪の質感（GVHDスコアによって測定されるグレード0）まで対象の毛髪の質感を改善し得る。

30

【0124】

いくつかの実施形態では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与は、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前の、GVHDスコアによって測定される対象の毛髪の質感と比較して、GVHDスコアによって測定される対象の皮膚の完全性の改善をもたらす。例えば、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与前に複数の病変を伴うかさぶたまたは出血を示している対象（GVHDスコアによって測定されるグレード4）では、JAK阻害剤及びROCK阻害剤の投与により、単一の病変があるかさぶたまたは出血（GVHDスコアで測定したグレード3）、単一の病変がある皮膚の剥離／剥離（GVHDスコアで測定した場合、グレード2）、発赤／刺激性の皮膚病変（GVHDスコアで測定した場合、グレード1）、または正常な皮膚の完全性（GVHDスコアで測定した場合、グレード0）まで対象の皮膚の完全性が改善され得る。

40

【0125】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病（GVHD）、拘束性同種移植症候群（RAS）、慢性肺同種移植片機能不全（CLAD）（例えば、閉塞性細気管支炎症

50

候群（BOS））、及び対象における全身性硬化症（強皮症）から選択される疾患または障害を処置する方法であって、対象に {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；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【0126】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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} アセトニトリルアジピン酸塩；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

20

【0128】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

30

【0129】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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} アセトニトリルアジピン酸塩；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

40

【0130】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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；及び 2 - (3 - (4 - (1H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【0131】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置

50

する方法であって、対象に {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【0132】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 150 mg ~ 約 250 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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を、遊離塩基基準で; 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

10

【0133】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に 150 mg ~ 約 250 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

20

【0134】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 200 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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を、遊離塩基基準で; 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

30

【0135】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 200 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

40

【0136】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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を; 及び遊離塩基基準で、約 100 mg / kg ~ 約 200 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【0137】

50

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び約 100 mg / kg ~ 約 200 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【0138】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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; 及び約 150 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【0139】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び約 150 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【0140】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 150 mg ~ 約 250 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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; 及び約 100 mg / kg ~ 約 200 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【0141】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 150 mg ~ 約 250 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 3 - イル} アセトニトリルアジピン酸塩; 及び約 100 mg / kg ~ 約 200 mg / kg の 2 - (3 - (4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) アミノ) キナゾリン - 2 - イル) フェノキシ) - N - イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【0142】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約 200 mg の {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 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 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; 及び約 150 mg / kg の 2

10

20

30

40

50

－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）キナゾリン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド、またはその薬学的に許容される塩を、遊離塩基基準で、投与することを含む方法を提供する。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に約２００ｍｇの{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}アセトニトリルアジピン酸塩；及び約１５０ｍｇ／ｋｇの２－（３－（４－（（１

10

【０１４４】

いくつかの実施形態では、本出願は、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、拘束性同種移植症候群（ＲＡＳ）、慢性肺同種移植片機能不全（ＣＬＡＤ）（例えば、閉塞性細気管支炎症候群（ＢＯＳ））、及び対象における全身性硬化症（強皮症）から選択される疾患または障害を処置する方法であって、対象に（Ｒ）－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）－３－シクロペンチルプロパンニトリル、またはその薬学的に許容される塩；及び２－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）キナゾリン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

20

【０１４５】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に（Ｒ）－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）－３－シクロペンチルプロパンニトリル、またはその薬学的に許容される塩；及び２－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）キナゾリン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に（Ｒ）－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）－３－シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩；及び２－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）キナゾリン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

30

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に（Ｒ）－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）－３－シクロペンチルプロパンニトリル、またはその薬学的に許容される塩；及び２－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）ア

40

【０１４８】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に（Ｒ）－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）－３－シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩；及び２－（３－（４－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル）アミノ）キナゾリン－２－イル）フェノキシ）－Ｎ－イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【０１４９】

50

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に (R) - 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) - 3-シクロペンチルプロパンニトリル、またはその薬学的に許容される塩；及び 2 - (3 - (4 - ((1H-インダゾール-5-イル) アミノ) キナゾリン-2-イル) フェノキシ) - N-イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

【0150】

いくつかの実施形態では、本出願は、対象における強皮症型慢性移植片対宿主病を処置する方法であって、対象に (R) - 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) - 3-シクロペンチルプロパンニトリルリン酸塩；及び 2 - (3 - (4 - ((1H-インダゾール-5-イル) アミノ) キナゾリン-2-イル) フェノキシ) - N-イソプロピルアセトアミド、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方法を提供する。

10

【0151】

本明細書に記載の実施形態は、あたかも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、JAK阻害薬及びその用量に関する実施形態、ROCK2阻害剤及びその用量に関する実施形態、本明細書に開示される化合物の任意の塩型に関する実施形態、及び組成及び／もしくは投与に関する実施形態が、任意の組み合わせで合わされてもよい）。全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列挙されてはいない。

20

【0152】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。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、光学活性形態で単離されても、またはラセミ形態で単離されてもよい。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、当該技術分野において公知であり、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してもよく、すべてのそのような安定した異性体が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得る。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、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。

【0154】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で公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。分別結晶法に適する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ー的に純粋な形態）、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。

40

【0155】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）が充填されたカラムでの溶出によって実施してもよい。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

【0156】

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

50

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得る環状形態、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。

【0157】

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」または「放射性標識された」化合物とは、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる（すなわち、天然に存在する）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子に置き換えられた、すなわち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むことができる適当な放射性核種としては、これらに限定されるものではないが、 ^2H （重水素として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 が挙げられる。例えば、本開示の化合物中の1つ以上の水素原子を、重水素原子に置換してもよい（例えば、 $-\text{CD}_3$ を $-\text{CH}_3$ に置換するなど、必要に応じて式（I）、（II）、もしくは（III）または表2の化合物の C_{1-6} アルキル基の1つ以上の水素原子を重水素原子に置換してもよい）。

【0158】

「化合物」という用語は、名称が特定の立体異性体を示さない限り、本明細書で 사용되는場合、図示される構造の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ものと意図される。

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書において記載される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その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んでもよい。実質的な分離には、本明細書において記載される化合物またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99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。

【0160】

全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見出され得る（例えば、水和物及び溶媒和物）か、または単離され得る。固体状態である場合、本明細書に記載の化合物及びその塩は、様々な形態で発生し得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとり得る。化合物は、多形体または溶媒和物などの任意の固体状態の形態であってもよい。特に明記しない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体状態の形態を包含すると理解されるべきである。

【0161】

「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／または剤形を指して本明細書で用いられる。

10

20

30

40

50

【0162】

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。「薬学的に許容される塩」という用語は、開示される化合物の誘導体を指し、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修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、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挙げられるが、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有する親化合物から合成され得る。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され得、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（MeCN）のような非水性培地が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 and in Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002) にみられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物には、N-オキシド型が含まれる。

10

20

【0163】

「個体」、「患者」及び「対象」という用語は、互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

【0164】

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

【0165】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているか、または呈している個体において、その疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病理及び／または総体症状のさらなる発達を停止させること）、あるいは疾患を改善すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているか、または呈している個体において、その疾患、状態、または障害を改善すること（すなわち、病理及び／または総体症状を反転させること）、例えば、疾患の重症度を低減させることを指す。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを発症するリスクを予防または低減させるのに、例えば、疾患、状態、または障害に罹患しやすい可能性があるが、疾患の病状または総体症状をまだ経験または呈していない個体の疾患、状態、または障害を発症するリスクを予防または低減させるのに、有用である。

40

【0167】

用語「例えば」及び「など」、及びそれらの文法的等価物については、明示的に別段の記載がない限り、「及び限定されない」という語句が続くものと理解される。

【0168】

本明細書で使用する場合、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、「ある、1つの（a：不定冠詞）」、「ある、1つの（an：不定冠詞）」及び「この、その（th

50

e：定冠詞）」という単数形には、複数の言及物が含まれる。

【0169】

本明細書で使用される場合、「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。

【0170】

医薬製剤及び剤形

薬剤として用いられる場合、本開示の化合物は、医薬組成物の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、医薬分野で周知の様式で調製されてもよく、局所処置が所望されるか、または全身処置が所望されるか、及び処置対象となる領域に応じて、様々な経路によって投与されてもよい。投与は、局所的（経皮、表皮、眼、ならびに、鼻腔内、膣、及び直腸送達を含む粘膜への送達を含む）、経肺（例えば、ネブライザーによるものを含む散剤もしくはエアロゾル剤の吸入もしくは吹送によるもの；気管内もしくは経鼻）、経口、または非経口であってよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、または注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内、投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス用量の形態であってもよいし、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであってもよい。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、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、増粘剤などが、必須であるか、または望ましいことがある。

【0171】

本開示には、1つ以上の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩（例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、1つ以上のJAK経路阻害剤、及び／または1つ以上のROCK阻害剤）を活性成分として含む医薬組成物も含まれる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的投与に好適である。本開示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、それは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体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。

【0172】

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碎してもよい。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碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、粉碎によって調整されて、製剤中に実質的に均一な分布、例えば約40メッシュをもたし得る。

【0173】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の製剤タイプに適した粒経を得るために、湿式粉碎などの既知の粉碎手順を使用して粉碎され得る。本開示の化合物の微細に分割された（ナノ粒子）調製物は、当該技術分野で公知のプロセスによって調製され得、例えば、国際出願第WO2002/000196号の開示を参照されたい。

【0174】

好適な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤滑剤、湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；メチルベンゾエート及びプロピルヒドロキシベンゾエートなどの保存剤、甘味料、ならびに香味料をさらに含んでもよい。本開示の組成物は、当該技術分野で公知の手順を用いること

による患者への投与後に、活性成分の迅速、持続、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0175】

組成物は、単位剤形で製剤化することができ、各投与量が約5～約1000mg（1g）、より通常は約100～約500mgの活性成分を含有する。「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用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。

【0176】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約5～約50mgの活性成分を含有する。当業者には、この実施形態の組成物が、約5～約10、約10～約15、約15～約20、約20～約25、約25～約30、約30～約35、約35～約40、約40～約45または約45～約50mgの活性成分を含むことが、理解されよう。

【0177】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約50～約500mgの活性成分を含む。当業者には、この実施形態の組成物が、約50～約100、約100～約150、約150～約200、約200～約250、約250～約300、約350～約400または約450～約500mgの活性成分を含むことが、理解されよう。

【0178】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約500～約2000mgの活性成分を含む。当業者であれば、この実施形態の組成物が、約500～約550、約550～約600、約600～約650、約650～約700、約700～約750、約750～約800、約800～約850、約850～約900、約900～約950、約950～約1000mg、約1000mg～約1100mg、約1100mg～約1200mg、約1200mg～約1300mg、約1300mg～約1400mg、約1400mg～約1500mg、約1500mg～約1600mg、約1600mg～約1700mg、約1700mg～約1800mg、約1800mg～約1900mg、または約1900mg～約2000mgの有効成分（複数可）を含むと予測する。

【0179】

本開示の方法及び使用において、本明細書に記載される化合物の同様の投与量が使用され得る。

【0180】

活性化合物は、広範な投与量範囲にわたって有効であり得るので、概ね、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って、医師によって決定されることが理解されよう。

【0181】

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、本開示の化合物の均質な混合物を含有する固体の前製剤組成物を形成する。これらの前製剤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、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの等しく有効な単位剤形に容易に細分化することができる。次いで、この固体前製剤は、例えば、約0.1～約1000mgの本開示の活性成分を含む上述の種類の単位剤形に細分化される。

【0182】

本開示の錠剤または丸剤は、長期作用の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングまたは別様に配合され得る。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。多数のポリマー酸、ならば

10

20

30

40

50

にシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの物質とのポリマー酸の混合物を含む様々な物質は、そのような腸溶性層またはコーティングとして利用することができる。

【0183】

本開示の化合物及び組成物が経口または注射による投与の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、及び綿実油、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、ならびにエリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルが含まれる。

【0184】

吸入または吹送のための組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液体及び懸濁液、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。

【0185】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含有し得る。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（登録商標）（Vaseline）等から選択される1つ以上の疎水性担体を含有し得る。クリームは、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、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で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%の本開示の化合物を含む。局所製剤は、例えば、乾癬または他の皮膚症状等の選択された適応症を処置するための指示書を任意選択で添付した100gのチューブ中に適切に包装され得る。

【0186】

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。

【0187】

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せられる。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。ある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。

【0188】

本開示の化合物の治療量は、例えば、処置を行う特定の用途、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。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含めたいくつかの要因に応じて様々であり得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10%w/vの化合物を含有する生理緩衝水溶液中で提供すること

ができる。いくつかの典型的な用量の範囲は、1日当たり体重の約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1\text{g}/\text{kg}$ である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ 体重～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ 体重である。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システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。

【0189】

キット

本開示はまた、例えば、有用な医薬キットであって、治療有効量の化合物またはその任意の実施形態を含む医薬組成物を収容する1つ以上の容器を備えるキットを含む。当業者らには容易に明らかであるように、そのようなキットは、さらに、様々な従来の医薬キットの構成要素のうちの1つ以上、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器など、を含んでもよい。投与されるべき構成成分の量を示すインサートまたはラベルのいずれかとしての使用説明書、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分を混合するためのガイドラインもキットに含まれ得る。

【実施例】

【0190】

本発明は、特定の実施例により、より詳細に説明されるであろう。以下の実施例は例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されない。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。

【0191】

実施例A。In vitroのJAKキナーゼアッセイ

本明細書に記載されるROCK阻害剤と組み合わせて用いられ得る選択的JAK1阻害剤を、以下のPark et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104に記載されるin vitroアッセイに従い、JAK標的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またはJAK3の触媒活性を、ビ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。100mMのNaCl、5mMのDTT及び0.1mg/mL（0.01%）のBSAを含む50mMのトリス（pH7.8）バッファー中の、酵素、ATP及び500nMのペプチドを含む40μL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。1mMのIC₅₀測定について、反応中のATP濃度は1mMである。反応を室温で1時間行い、次いで20μLの45mMEDTA、300nMのSA-APC、6nMのEu-Py20のアッセイバッファー液（Perkin Elmer, Boston, MA）により停止した。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）で測定した。表1の化合物をこのアッセイで試験したところ、表1のIC₅₀の値を有していることが示された。

【0192】

実施例B：細胞アッセイ

本明細書に記載のROCK阻害剤と組み合わせて使用できるJAK阻害剤は、以下の細胞アッセイの少なくとも1つに従って、JAK標的の阻害活性について試験される。

【0193】

T細胞活性化に対する化合物の効果を研究するために、マウス脾細胞を、RPMI1640、10%FBS、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン、0.05mMのベターメルカプトエタノール中でウェル当たり 2×10^6 細胞（24ウェルプレート形式）でプレートして、CD3/CD28ビーズ（Gibco, Wa

l t t h a m, M A) で活性化する。化合物を D M S O / 培地 (0 . 2 % の D M S O の最終濃度) 中で細胞へ添加し、37℃、5%のCO₂で72時間インキュベートする。化合物 (複数可) の効果は、マルチスポットアッセイシステム、炎症誘発性パネル 1 (I F N - γ、I L - 1 β、I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 6、K C / G R O、I L - 1 0、I L - 1 p 7 0、及び T N F α;、M e s o S c a l e D i a g n o s t i c s [M S D], R o c k v i l l e, M a r y l a n d) を使用してサイトカインレベルを定量することによって評価される。

【0194】

さらに、T細胞活性化に対する複合効果は、混合リンパ球反応 (M L R) アッセイによって測定できる。樹状細胞は、B A L B / c マウスの大腿骨及び脛骨から単離した骨髓細胞を、R P M I 1 6 4 0、10% F B S、100 U / m l ペニシリン、100 μ g / m l ストレプトマイシン及び25 n g / m l の顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 中で培養することによって生成し、37℃、5% CO₂ (ウェルあたり3 x 10⁶細胞、6ウェルプレート形式) でインキュベートした。同種異系レスポンドー C 5 7 B L / 6 脾細胞を、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (C F S E) 色素で標識し、7日後に化合物とともに培養物に添加する。T細胞活性化に対する化合物の効果は、サイトカイン分泌 (M S D, R o c k v i l l e, M a r y l a n d) 及びフローサイトメトリーによる C F S E 希釈によるT細胞増殖を測定することによって評価される。

【0195】

マクロファージに対する化合物の効果を研究するために、マウス脾細胞を、R P M I 1 6 4 0、10% F B S、100 U / m l ペニシリン、100 μ g / m l ストレプトマイシン及び50 n g / m l マクロファージコロニー刺激因子 (M - C S F) 中で1ウェルあたり3 x 10⁶細胞でプレートして、(6ウェルプレート形式)、37℃、5% CO₂ でインキュベートした。6日目に、細胞を化合物で処理する。7日目に、マクロファージを5 n g / m l のリポ多糖 (L P S) で活性化し、24時間後に上清からのサイトカインを測定することによって化合物の効果を評価する (M S D, R o c k v i l l e, M a r y l a n d)。

【0196】

本明細書における、ある特定の化合物は、T細胞分裂増殖を阻害する活性について評価されているか、または評価されてもよい。かかるアッセイは、第2のサイトカイン (すなわち J A K) による増殖アッセイ、及び免疫抑制または免疫活性化の阻害の単純化アッセイともみなされ得る。以下は、かかる実験をどのように遂行することができるかについての簡潔な概略である。末梢血中単核細胞 (P B M C) を F i c o l l H y p a q u e 分離法を使用してヒト全血サンプルから調製し、T細胞 (画分2000) は水簸によって P B M C から得ることができる。新鮮分離したヒトT細胞は、37℃で2 x 10⁶細胞 / m l の密度で、培養培地 (10%のウシ胎仔血清、100 U / m l ペニシリン、100 μ g / m l ストレプトマイシンを補足した R P M I 1 6 4 0) 中で2日間まで維持することができる。I L - 2 刺激性の細胞分裂増殖分析のために、T細胞を、最初に10 μ g / m l の最終濃度のフィトヘマグルチニン (P H A) により72時間処理する。P B S により1回洗浄した後に、6000細胞 / ウェルを96ウェルプレート中でプレートし、100 U / m l のヒト I L - 2 (P r o S p e c - T a n y T e c h n o G e n e; R e h o v o t, I s r a e l) の存在下において、培養培地中の異なる濃度の化合物により処理する。プレートを37℃で72時間、インキュベートし、製造所に示唆されたプロトコル (P r o m e g a; M a d i s o n, W I) に従って、C e l l T i t e r - G l o L u m i n e s c e n t 試薬を使用して、分裂増殖の指標を査定する。

【0197】

実施例1. 強皮症型慢性移植片対宿主病 (G v H D) のマウスモデルにおける J A K 1 阻害剤及び R O C K 2 阻害剤を用いた併用治療

選択的 J A K 1 阻害剤 (イタシチニブ)、R O C K 2 阻害剤 (ベルモスジル)、及び選

10

20

30

40

50

択的 J A K 1 阻害剤と R O C K 2 阻害剤（イタシチニブ＋ベルモスジル）との組み合わせの治療用量の効果を、強皮症型慢性 G V H D のマウスモデルで試験した。

【 0 1 9 8 】

強皮症型慢性 G V H D は、－ 1 日目に 8 . 5 G y の全身照射の単回急性線量を使用して C 5 7 B l / 6 マウスで誘発された。0 日目に、レシピエントマウスに、ドナー L P / J マウスからの脾細胞と骨髄細胞の組み合わせを静脈内注射した。2 1 日目から動物にビヒクル、イタシチニブ、ベルモスジル、またはイタシチニブとベルモスジルとの両方の組み合わせを投与した（P O 、 B I D 、表 2 を参照）。すべての動物を毎日監視して、体重変化、生存率及び G V H D スコアを記録した（表 3 を参照）。3 3 、 3 6 、 3 9 、 4 2 及び 4 5 日目に、疾患の重症度を評価するためにイソフルラン麻酔下ですべての動物の写真を撮影した。

10

【表 4】

表 2 .

グループ	番号 動物	TBI (－1 日目)	細胞移植 (0 日目)	処理	スケジュール	写真	犠牲及びコレクション (56 日目)
1	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ビヒクル	BID、PO 21～56 日	33、 36、 39、42 日目	皮膚、肺、 血液
2	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	イタシチニブ 120mg/kg	BID、PO 21～56 日	33、 36、 39、42 日目	皮膚、肺、 血液
3	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ベルモスジル 150mg/kg	QD、PO 21～56 日	33、 36、 39、42 日目	皮膚、肺、 血液
4	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	イタシチニブ ＋ ベルモスジル	BID、PO ＋ QD、PO 21～56 日	33、 36、 39、42 日目	皮膚、肺、 血液

20

30

40

【表 5】

表 3.

基準	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
減量	減量なし	>0%<5%	>5%<10%	>10%<15%	>15%
姿勢	正常	軽度の猫背姿勢	中度の猫背姿勢	重度の猫背姿勢	—
活動	正常	遅い歩行	歩行が遅くなった；触れられても動くことを拒否する	触れられた時、不動	—
毛皮の質感	正常	波立った毛髪；少量の脱毛	単一領域の脱毛<1 cm ²	単一領域の脱毛>1 cm ²	完全な脱毛、または1cm ² を超える面積
肌の完全性	正常	赤く／炎症を起こした皮膚病変	皮膚の剥離/剥離;単一病変	かさぶたまたは出血；単一病変	かさぶたまたは出血；複数の病変

10

20

【0199】

単剤イタシチニブまたはベルモスジルによる処置は、ビヒクル処置動物と比較した場合、GVHDスコアの減少をもたらした（図1を参照のこと）。イタシチニブとベルモスジルとの併用療法は、ビヒクル処置動物と比較した場合、GVHDスコアの有意な減少をもたらした（図1を参照）。AUC分析によると、併用療法で治療した動物は、ビヒクル、イタシチニブで治療した動物、及びベルモスジルで治療した動物よりも有意に低いGVHDスコアを示した（図2を参照）。これらの結果は、イタシチニブ＋ベルモスジルの併用療法が、強皮症型慢性GVHDのマウスモデルにおいて潜在的な相乗効果を有することを示している。

30

【0200】

実施例2．強皮症型慢性移植片対宿主病（GVHD）のマウスモデルにおけるJAK1／2阻害剤及びROCK2阻害剤を用いた併用処置

JAK1／2阻害剤（ルキシリチニブ）、ROCK2阻害剤（ベルモスジル）、及びJAK1／2阻害剤とROCK2阻害剤（ルキシリチニブ＋ベルモスジル）との組み合わせの治療用量の効果を、強皮症型慢性GVHDのマウスモデルで試験した。

40

【0201】

強皮症の慢性GVHDは、－1日目に8.5 Gyの全身照射の単回急性線量を使用してC57BL／6マウスで誘発された。0日目に、レシピエントマウスに、ドナーLP／Jマウス由来の脾細胞と骨髓細胞の組み合わせを静脈内注射した。21日目に開始して、動物にビヒクル、ルキシリチニブ、ベルモスジル、またはルキシリチニブとベルモスジルとの両方の組み合わせを投与した（PO、BID、表4を参照）。すべての動物を毎日監視して、体重変化、生存率及びGVHDスコアを記録した（表5を参照）。33、36、39、42及び45日目に、疾患の重症度を評価するためにイソフルラン麻酔下ですべての動物の写真を撮影した。

50

【表 6】

表 4.

グループ	番号 動物	TBI (-1 日目)	細胞移植 (0 日目)	処理	スケジュー ール	写真	犠牲及びコ レクション (56 日目)
1	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ビヒクル	BID、PO 21～56 日	33、36、 39、42 日 目	皮膚、肺、 血液
2	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ルキシリ チニブ 60mg/kg	BID、PO 21～56 日	33、36、 39、42 日 目	皮膚、肺、 血液
3	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ベルモス ジル 150mg/kg	QD、PO 21～56 日	33、36、 39、42 日 目	皮膚、肺、 血液
4	15	8.5 グレイ	4x10 ⁶ 脾細胞 1x10 ⁷ 骨髄	ルキシリ チニブ + ベルモス ジル	BID、PO + QD、 PO 21～56 日	33、36、 39、42 日 目	皮膚、肺、 血液

10

20

30

40

50

【表 7】

表 5.

基準	グレード 0	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
減量	減量なし	>0%<5%	>5%<10%	>10%<15%	>15%
姿勢	正常	軽度の前屈姿勢	適度な猫背姿勢	重度の猫背姿勢	—
活動	正常	遅い歩行	歩行が遅くなった；触れられても動くことを拒否する	触れられた時、不動	—
毛皮の質感	正常	波立った毛髪；少量の脱毛	単一領域の脱毛<1 cm ²	単一領域の脱毛>1 cm ²	完全な脱毛、または1 cm ² を超える面積
肌の完全性	正常	赤く炎症を起こした皮膚病変	皮膚の剥離/剥離；単一病変	かさぶたまたは出血；単一病変	かさぶたまたは出血；複数の病変

10

20

【0202】

単剤ルキシソリチニブによる処置は、ビヒクル処置動物と比較した場合、GVHDスコアの数値的減少をもたらしたが、単剤ベルモスジルは利益をもたらさなかった（図3を参照のこと）。AUC分析によると、併用療法で治療した動物は、ビヒクル、ルキシソリチニブで治療した動物、及びベルモスジルで治療した動物よりも低いGVHDスコアを示した（図4を参照のこと）。併用療法は、ルキシソリチニブまたはベルモスジル単剤療法と比較して、数値的に低いAUC疾患負荷をもたらした。

30

【0203】

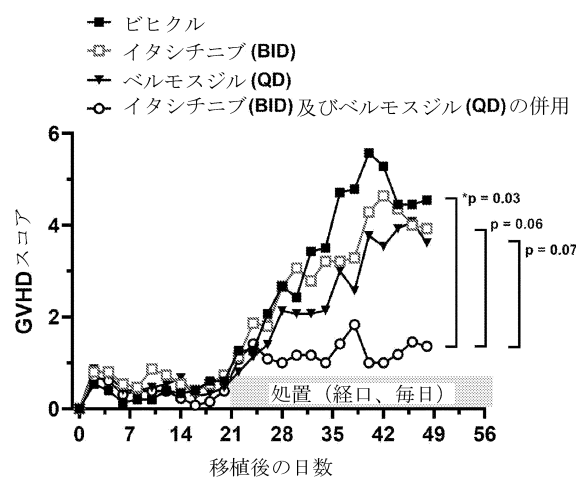
本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなろう。そのような修正は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。本出願で引用されたすべての特許、特許出願、及び刊行物を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

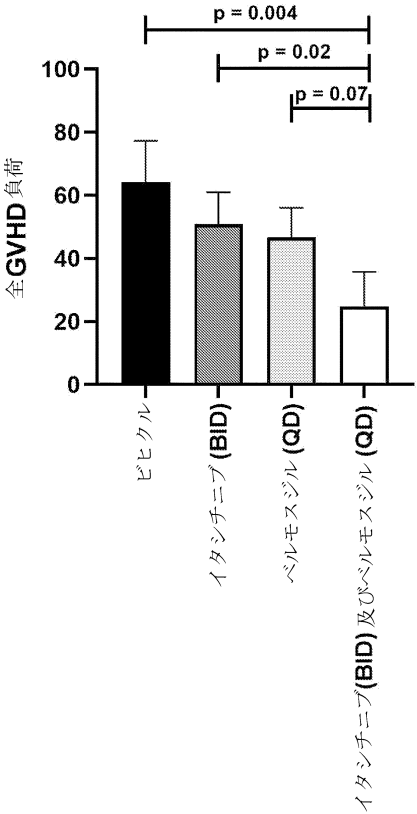
50

【図面】

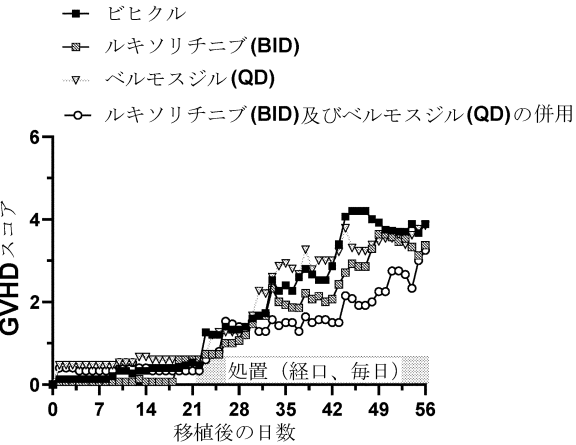
【図 1】



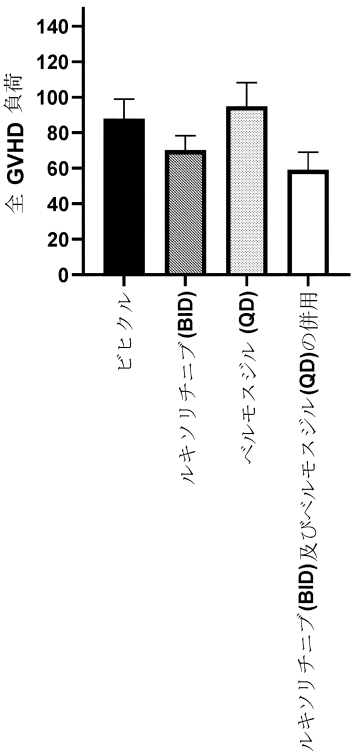
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/011756

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **A61K31/517 A61K31/519 A61P37/06**
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	HILL LAQUISA ET AL: "New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease", THERAPEUTIC ADVANCES IN HEMATOLOGY, vol. 9, no. 1, 28 November 2017 (2017-11-28), pages 21-46, XP055848978, GB ISSN: 2040-6207, DOI: 10.1177/2040620717741860 page 24, column 1, paragraph 2 - page 25, column 1, paragraph 1 page 29, column 2, paragraph 2 - page 30, column 1, paragraph 3 page 31, column 1, paragraph 4 - column 2, paragraph 1 ----- -/-	1-28, 31, 32

☒ 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

30 March 2022

Date of mailing of the international search report

08/04/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rodríguez-Palmero, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/011756

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Giralt Sergio A: "Belumosudil shows promise for chronic GVHD", Healio, 6 December 2020 (2020-12-06), XP055906332, Retrieved from the Internet: URL:https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20201206/belumosedil-shows-promise-for-chronic-gvhd [retrieved on 2022-03-29] page 1, paragraph 1-2 page 2, lines 2-4 page 3, paragraph 2-3 -----	1-32
A	CUTLER COREY ET AL: "Belumosudil for Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD) after 2 or More Prior Lines of Therapy: The Rockstar Study (KD025-213)", BLOOD, vol. 136, no. Suppl 1, 5 November 2020 (2020-11-05), pages 45-46, XP055906338, DOI: 10.1182/blood-2020-139445 page 1 -----	1-32

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 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 K 31/517	

,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

アメリカ合衆国 1 9 8 1 0 デラウェア州ウィルミントン、ブライドル・ドライブ 5 1 5

F ターム (参考)	4C084	AA19 AA20 NA05 ZB081 ZB082 ZC201 ZC202 ZC751 ZC752
	4C086	AA01 AA02 BC46 CB05 GA07 GA16 MA02 MA04 MA52 NA05 ZB08 ZC20 ZC75