

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【公表番号】特表2019-534304(P2019-534304A)

【公表日】令和1年11月28日(2019.11.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-048

【出願番号】特願2019-524273(P2019-524273)

【國際特許分類】

A	6	1	K	31/541	(2006.01)
A	6	1	K	31/366	(2006.01)
A	6	1	K	31/675	(2006.01)
A	6	1	K	31/52	(2006.01)
A	6	1	K	45/00	(2006.01)
A	6	1	K	38/13	(2006.01)
A	6	1	K	38/17	(2006.01)
A	6	1	K	39/395	(2006.01)
C	0	7	D	471/04	(2006.01)
A	6	1	P	17/14	(2006.01)
A	6	1	P	17/00	(2006.01)
A	6	1	P	13/12	(2006.01)
A	6	1	P	37/02	(2006.01)
A	6	1	P	43/00	(2006.01)

(F I)

A 6 1 K	31/541		
A 6 1 K	31/366		
A 6 1 K	31/675		
A 6 1 K	31/52		
A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	38/13		
A 6 1 K	38/17	1	0
A 6 1 K	39/395		N
C 0 7 D	471/04	1	0
A 6 1 P	17/14	1	1
A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	13/12		
A 6 1 P	37/02		
A 6 1 P	43/00	1	2
A 6 1 P	43/00	1	1

【手續補正書】

【提出日】令和2年10月29日(2020.10.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 3 3 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 3 3 3 】

本出願で与

の化学物質命名ソフトウェアプログラムの使用によって自動的に作り出された可能性があ

り、独立に確認されたものではない。この機能を実施する代表的なプログラムとしては、Open Eye Software社によって販売されているLexichem命名ツール、及びMDL社によって販売されているAutonom Softwareツールが挙げられる。表示された化学名と図示された構造が異なる場合、図示された構造が優先する。

References

【化 7】

- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, T.W.J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovský, J., Wolfe, F., Hawker, G., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569–2581. doi:10.1002/art.27584
- Alkhailifah, A., Alsantali, A., Wang, E., McElwee, K.J., Shapiro, J., 2010. Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 177–188. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.032
- Allam, M., Riad, H., 2013. Concise review of recent studies in vitiligo. *Qatar Med. J.* 2013, 1–19. doi:10.5339/qmj.2013.10
- Baughman, R.P., Lower, E.E., du Bois, R.M., 2003. Sarcoidosis. *The Lancet* 361, 1111–1118. doi:10.1016/S0140-6736(03)12888-7
- Di Lernia, V., Bardazzi, F., 2016. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10, 533–539. doi:10.2147/DDDT.S82599
- Ezzedine, K., Lim, H.W., Suzuki, T., Katayama, I., Hamzavi, I., Lan, C.C.E., Goh, B.K., Anbar, T., de Castro, C.S., Lee, A.Y., Parsad, D., van Geel, N., Le Poole, I.C., Oiso, N., Benzekri, L., Spritz, R., Gauthier, Y., Hann, S.K., Picardo, M., Taieb, A., 2012. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 25, E1–E13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x
- Gigante, A., Gasperini, M.L., Afeltra, A., Barbano, B., Margiotta, D., Cianci, R., De Francesco, I., Amoroso, A., 2011. Cytokines expression in SLE nephritis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 15, 15–24.
- Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H, 2004. Parametric modeling of narrowband uv-b phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: The vitiligo area scoring index. *Arch. Dermatol.* 140, 677–683. doi:10.1001/archderm.140.6.677
- Iannuzzi, M.C., Rybicki, B.A., Teirstein, A.S., 2007. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 357, 2153–2165. doi:10.1056/NEJMra071714
- Karia, S.B., De Sousa, A., Shah, N., Sonavane, S., Bharati, A., 2015. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: A comparison of alopecia areata and psoriasis. *Ind. Psychiatry J.* 24, 125–128. doi:10.4103/0972-6748.181724
- Klaeschen, A.S., Wenzel, J., 2016. Upcoming therapeutic targets in cutaneous lupus erythematosus. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 9, 567–578. doi:10.1586/17512433.2016.1145543
- Klein, R.S., Morganroth, P.A., Werth, V.P., 2010. Cutaneous Lupus and the CLASI Instrument. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 36, 33–51. doi:10.1016/j.rdc.2009.12.001
- Kolasinski, S.L., Chung, J.B., Albert, D.A., 2002. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Care Res.* 47, 450–455. doi:10.1002/art.10417
- Kuhn, A., Krammer, P.H., Kolb-Bachofen, V., 2006. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus — novel aspects. *Rheumatology* 45, iii14–iii16. doi:10.1093/rheumatology/kel284
- Lewis, E.J., Schwartz, M.M., Korbet, S.M., Chan, D.T.M. (Eds.), 2010. *Lupus Nephritis*, Second Edition. ed, Oxford Clinical Nephrology Series. Oxford University Press, Oxford, New York.

- Menet, C.J.M., Smits, K.K., 2010. 5-Phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-A]pyridin-2-Y1 Carboxamides as Jak Inhibitors. WO2010149769 (A1).
- Olsen, E.A., Hordinsky, M.K., Price, V.H., Roberts, J.L., Shapiro, J., Canfield, D., Duvic, M., King Jr., L.E., McMichael, A.J., Randall, V.A., Turner, M.L., Sperling, L., Whiting, D.A., Norris, D., 2004. Alopecia areata investigational assessment guidelines—Part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 51, 440–447. doi:10.1016/j.jaad.2003.09.032
- O’Shea, J.J., Laurence, A., McInnes, I.B., 2013. Back to the Future: Oral targeted therapy for RA and other autoimmune diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 9, 173–182. doi:10.1038/nrrheum.2013.7
- O’Shea, J.J., Plenge, R., 2012. JAKs and STATs in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. *Immunity* 36, 542–550. doi:10.1016/j.immuni.2012.03.014
- Ponte, C., Rodrigues, A.F., O’Neill, L., Luqmani, R.A., 2015. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J. Clin. Cases WJCC* 3, 484–494. doi:10.12998/wjcc.v3.i6.484
- Proven, A., Gabriel, S.E., Orces, C., O’Fallon, W.M., Hunder, G.G., 2003. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 49, 703–708. doi:10.1002/art.11388
- Rashighi, M., Agarwal, P., Richmond, J.M., Harris, T.H., Dresser, K., Su, M., Zhou, Y., Deng, A., Hunter, C.A., Luster, A.D., Harris, J.E., 2014. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci. Transl. Med.* 6, 223ra23. doi:10.1126/scitranslmed.3007811
- Remedy for Sarcoidosis and Method of Treating the Same, 2006. . JPWO2005002623 (A1) Abstract of corresponding document: EP1642592 (A1).
- Rizzato, G., Riboldi, A., Imbimbo, B., Torresin, A., Milani, S., 1997. The long-term efficacy and safety of two different corticosteroids in chronic sarcoidosis. *Respir. Med.* 91, 449–460. doi:10.1016/S0954-6111(97)90109-8
- Robinson, E.S., Werth, V.P., 2015. The role of cytokines in the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus. *Cytokine, Skin Disease, Immune Response and Cytokines* 73, 326–334. doi:10.1016/j.cyto.2015.01.031
- Rosenbaum, J.T., Pasadhika, S., Crouser, E.D., Choi, D., Harrington, C.A., Lewis, J.A., Austin, C.R., Diebel, T.N., Vance, E.E., Braziel, R.M., Smith, J.R., Planck, S.R., 2009. Hypothesis: Sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. *Clin. Immunol. Orlando Fla* 132, 174–183. doi:10.1016/j.clim.2009.04.010
- Rutgers, A., Mulder, D.J., Brouwer, E., 2016. Giant cell arteritis, truly a form of systemic vasculitis. *Neth. J. Med.* 74, 180–181.
- Shepherd, J., Nicklin, M.J.H., 2005. Elastic-Vessel Arteritis in Interleukin-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice Involves Effector Th1 Cells and Requires Interleukin-1 Receptor. *Circulation* 111, 3135–3140. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519132
- Singh, S., Wu, T., Xie, C., Vanarsa, K., Han, J., Mahajan, T., Oei, H.B., Ahn, C., Zhou, X.J., Puttermann, C., Saxena, R., Mohan, C., 2012. Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. *Arthritis Res. Ther.* 14, R164. doi:10.1186/ar3912
- The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19th ed, 2011. . MERCK SHARP & DOHME CORP., A SUBSIDIARY OF MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ, USA.
- Vainchenker, W., Dusa, A., Constantinescu, S.N., 2008. JAKs in pathology: Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin. Cell Dev. Biol.* 19, 385–393. doi:10.1016/j.semcdb.2008.07.002
- Van’t Klooster, G., Brys, R.C.X., Van, R., Namour, F.S., 2013. Aminotriazolopyridine for Use in the Treatment of Inflammation, and Pharmaceutical Compositions Thereof. WO2013189771 (A1).
- Wang, E., McElwee, K.J., 2011. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatol. Ther.* 24, 337–347. doi:10.1111/j.1529-8019.2011.01416.x
- Wang, S., Yang, N., Zhang, L., Huang, B., Tan, H., Liang, Y., Li, Y., Yu, X., 2010. Jak/STAT signaling is involved in the inflammatory infiltration of the kidneys in MRL/lpr mice. *Lupus* 19, 1171–1180. doi:10.1177/0961203310367660
- Wigerinck, P., Van’t Klooster, G.A.E., 2016. Methods for the Treatment of Cardiovascular Disorders. WO2016165952 (A1).
- Wigerinck, P., Van’t Klooster, G.A.E., Vanhoutte, F., 2016. Methods for the Treatment of Inflammatory Disorders. WO2016165953 (A1).
- Xing, L., Dai, Z., Jabbari, A., Cerise, J.E., Higgins, C.A., Gong, W., de Jong, A., Harel, S., DeStefano, G.M., Rothman, L., Singh, P., Petukhova, L., Mackay-Wiggan, J., Christiano, A.M., Clynes, R.,

2014. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat. Med.* 20, 1043–1049, doi:10.1038/nm.3645

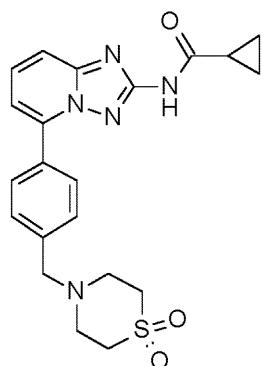
Yamaoka, K., 2016. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 32, 29–33.
doi:10.1016/j.cbpa.2016.03.006

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態 樣 1)

円形脱毛症、白斑、皮膚ループス、ループス腎炎、巨細胞動脈炎、サルコイドーシス、
及び/又はサルコイドーシス関連状態の予防及び/又は治療における使用のための、式1:

(化 1)



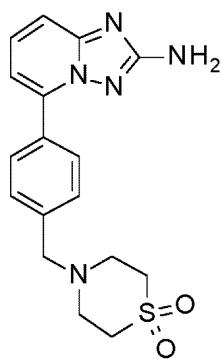
I

による化合物、又はその医薬として許容し得る塩、又はその溶媒和物もしくは溶媒和物の塩、又はその活性代謝産物。

（ 態 樣 2 ）

前記活性代謝産物が、式(1):

(化 2)



II

によるものである、態様1記載の使用のための化合物。

(態 樣 3)

前記式1による化合物が、医薬として許容し得る塩であり、該塩が、臭化水素酸、塩酸、硫酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-2-エタンジスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、リン酸、エタンスルホン酸、マロン酸、2-5-ジヒドロキシ安息香酸、又はL-酒石酸から選択される塩形成剤と形成されたものである、態様1記載の使用のための化合物。

(態 樣 4)

前記式1による化合物が、医薬として許容し得る塩であり、該塩が、マレイン酸と形成されたものである、態様1記載の使用のための化合物。

(態 様 5)

さらなる治療薬剤と組み合わされた、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態 様 6)

態様1～4のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、円形脱毛症、白斑、皮膚ループス、ループス腎炎、巨細胞動脈炎、サルコイドーシス、及び/又はサルコイドーシス関連状態の予防及び/又は治療における使用のための医薬組成物。

(態 様 7)

さらなる治療薬剤を含む、態様6記載の使用のための医薬組成物。

(態 様 8)

前記さらなる治療薬剤が、円形脱毛症の予防及び/又は治療のための薬剤である、態様5記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様7記載の使用のための医薬組成物。

(態 様 9)

円形脱毛症、白斑、皮膚ループス、ループス腎炎、巨細胞動脈炎、サルコイドーシス、及び/又はサルコイドーシス関連状態に苦しむ個体における、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態 様 10)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1～9のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 11)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1～9のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 12)

前記化合物が、少なくとも4、6、8、10、12、14、16、20、又は24週間の期間にわたって投与される、態様1～11のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 13)

前記化合物が、少なくとも12週間の期間にわたって投与される、態様1～11のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 14)

重症度脱毛症ツール(SALT)スコアによって特徴づけられる円形脱毛症に苦しむ個体における、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態 様 15)

少なくとも25%のSALTスコアによって特徴づけられる円形脱毛症に苦しむ個体における、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態 様 16)

少なくとも50%のSALTスコアによって特徴づけられる円形脱毛症に苦しむ個体における、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態 様 17)

少なくとも75%のSALTスコアによって特徴づけられる円形脱毛症に苦しむ個体における、態様1～4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態 様 18)

治療前と比較して治療後で再成長改善が、少なくとも10% (SALT₁₀)、20% (SALT₂₀)、30

% (SALT₃₀)、40% (SALT₄₀)、又は50% (SALT₅₀)である、態様1~4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態様19)

円形脱毛症の予防及び/又は治療のための方法であって:

a)個体のSALTスコアを、患者の左側、右側、頂部、及び後部の脱毛を評価して頭皮脱毛分析を行うことによって測定する工程であって、該左側及び該右側がそれぞれ、全頭表面の18%を占め、該頂部が、全頭表面の40%を占め、かつ該後部が、全頭表面の24%を占める、前記工程;

b)各エリアに残っている毛髪のタイプを評価する工程(色素沈着/色素不沈着/確定不能)、

c)下記式によってSALTスコアを算出する工程:

d)SALTスコア = (%左側)*0.18+ (%右側)*0.18+ (%頂部側)*0.40+ (%後部側)*0.24; 及び

e)該個体への投与のために、25mg~400mgの間で含まれる前記式Iによる化合物又はその医薬として許容し得る塩の一日量を決定する工程

を含む、前記方法。

(態様20)

円形脱毛症に苦しむ個体における、態様1~4のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物であって、該使用が、

a)血液サンプルをアッセイする工程、

b)少なくとも1つの円形脱毛症関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、

c)治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、

d)該円形脱毛症関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び

e)該個体に投与されるべき化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該円形脱毛症関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、增量される、前記工程

を含む、前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は前記医薬組成物。

(態様21)

前記バイオマーカーが、IFNである、態様20記載の使用のための化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様22)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、又は少なくとも15%低減される、態様20記載の使用のための化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様23)

前記IFNが、12週間の治療後に治療前レベルと比較して少なくとも5%低減される、態様20記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様24)

前記さらなる治療薬剤が、白斑の予防及び/又は治療のための薬剤である、態様5記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様7記載の使用のための医薬組成物。

。

(態様25)

白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様6もしくは7記載の医薬組成物。

(態様26)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1~7、24、又は25のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様27)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1~7、24、又は25のいずれか1項記

載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 28)

前記化合物が、少なくとも4、6、8、10、12、14、16、20、又は24週間の期間にわたって投与される、態様1~9、24、又は25のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 29)

前記化合物が、少なくとも12週間の期間にわたって投与される、態様1~9、24、又は25のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 30)

白斑活性重症度インデックス(VASI)スコアによって特徴づけられる白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物。

(態様 31)

少なくとも25%のVASIスコアによって特徴づけられる白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物。

(態様 32)

少なくとも50%のVASIスコアによって特徴づけられる白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物。

(態様 33)

少なくとも75%のVASIスコアによって特徴づけられる白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物。

(態様 34)

VASI改善が、治療前と比較して治療後で少なくとも10%、20%、30%、40%、又は50%である、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物。

(態様 35)

白斑の予防及び/又は治療のための方法であって:

a)手(手掌+全ての指の掌側の表面)を単位として用いて、個体の手、上肢(手を除く)、体幹、下肢(足を除く)、及び足の色素脱失を測定する工程、

b)以下の式によってVASIスコアを算出する工程:

$$a. VASI = \frac{\text{体の全部位}}{\text{手単位}} \times [\text{手単位}] \times [\text{残存色素脱失}]$$

c)該個体への投与のために、25mg~400mgの間で含まれる前記式1による化合物又はその医薬として許容し得る塩の一日量を決定する工程を含む、前記方法。

(態様 36)

白斑に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様24もしくは25記載の医薬組成物であって、該使用が:

a)血液サンプルをアッセイする工程、

b)少なくとも1つの白斑関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、

c)治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、

d)該白斑関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び

e)該個体に投与されるべき該化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該白斑関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、增量される、前記工程

を含む、前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 37)

前記バイオマーカーが、IFN である、態様36記載の使用のための化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 38)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、又は少なくとも15%低減される、態様36記載の使用のための化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 39)

前記IFN が、12週間の治療後に治療前レベルと比較して少なくとも5%低減される、態様36記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 40)

前記式1による化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、皮膚ループスの予防及び/又は治療における使用のための医薬組成物。

(態様 41)

さらなる治療薬剤を含む、態様40記載の使用のための医薬組成物。

(態様 42)

皮膚ループスに苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の使用のための医薬組成物。

(態様 43)

ヒトにおいて皮膚ループスを治療する方法であって、皮膚ループスに苦しむ個体に、治療的有効量の態様1~4のいずれか1項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法。

(態様 44)

少なくとも1つのさらなる治療薬剤を投与することを含む、態様43記載の方法。

(態様 45)

前記さらなる治療薬剤が、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬ARB)、抗マラリア薬、スタチン、シクロホスファミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン、アバタセプト、リツキシマブ、ペリムマブ、シクロスボリン、及び他のカルシニューリン阻害剤から選択される、態様5記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様41記載の使用のための医薬組成物、又は態様44記載の方法。

(態様 46)

前記皮膚ループスが、慢性皮膚エリテマトーデス、亜急性皮膚エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、急性皮膚エリテマトーデス、及び薬剤誘発性エリテマトーデスからなる群から選択される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは42記載の使用のための医薬組成物、又は態様43記載の方法。

(態様 47)

前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物の投与が、バイオマーカーの検出可能な変化をもたらす、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40又は41記載の使用のための医薬組成物。

(態様 48)

皮膚ループスに苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の医薬組成物であって、該使用が、

a) 血液サンプルをアッセイする工程、

- b)少なくとも1つの皮膚ループス関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、
c)治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、
d)該皮膚ループス関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び
e)該個体に投与されるべき該化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該皮膚ループス関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、増量される、前記工程を含む、前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 49)

前記バイオマーカーが、IL-6及び補体成分からなる群から選択される、態様47又は48記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 50)

前記バイオマーカーが、IL6である、態様47又は48記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 51)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%低減される、態様47又は48記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態様 52)

皮膚エリテマトーデス疾患エリア及び重症度インデックス(CLASI)によって特徴づけられる皮膚ループスに苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の使用のための医薬組成物、又は態様43もしくは44記載の方法。

(態様 53)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の使用のための医薬組成物、又は態様43もしくは44記載の方法。

(態様 54)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の使用のための医薬組成物、又は態様43もしくは44記載の方法。

(態様 55)

前記化合物が、少なくとも6ヶ月の期間にわたって投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様40もしくは41記載の使用のための医薬組成物、又は態様43もしくは44記載の方法。

(態様 56)

前記式1による化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、ループス腎炎の予防及び/又は治療における使用のための医薬組成物。

(態様 57)

さらなる治療薬剤を含む、態様56記載の使用のための医薬組成物。

(態様 58)

ループス腎炎に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物。

(態様 59)

ヒトにおいてループス腎炎を治療する方法であって、ループス腎炎の患者に、治療的有効量の態様1~6のいずれか1項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは

溶媒和物を投与することを含む、前記方法。

(態様 6 0)

前記ループス腎炎が、膜性ループス腎炎である、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物、又は態様59記載の方法。

(態様 6 1)

さらなる治療薬剤を投与することを含む、態様59記載の方法。

(態様 6 2)

さらなる治療薬剤が、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、アンジオテンシン受容体拮抗薬ARB)、抗マラリア薬、スタチン、シクロホスファミド、アザチオプリン、6-メルカブトプリン、アバタセプト、リツキシマブ、ベリムマブ、シクロスボリン、及び他のカルシニューリン阻害剤から選択される、態様5記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様57記載の使用のための医薬組成物、又は態様61記載の方法。

(態様 6 3)

前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物の投与が、バイオマーカーの検出可能な変化をもたらす、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物。

(態様 6 4)

ループス腎炎に苦しむ個体においてループス腎炎を治療する方法であって、
a) 血液サンプルをアッセイする工程、
b) 少なくとも1つのループス腎炎関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、
c) 治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、
d) 該ループス腎炎関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び
e) 該個体に投与されるべき該化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該ループス腎炎関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、增量される、前記工程を含む、前記方法。

(態様 6 5)

前記バイオマーカーが、IL-6、IL-10、IFN 、及びTGF からなる群から選択される、態様63記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様64記載の方法。

(態様 6 6)

前記バイオマーカーが、IL6である、態様63記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様64記載の方法。

(態様 6 7)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%低減される、態様63記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様64記載の方法。

(態様 6 8)

前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は前記医薬組成物の投与が、対象における蛋白尿症を減少させる、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物、又は態様59もしくは61記載の方法。

(態様 6 9)

蛋白尿症の減少が、24時間尿蛋白、24時間蛋白/クレアチニン比、スポット蛋白/クレア

チニン比、24時間尿アルブミン、24時間アルブミン/クレアチニン比、スポットアルブミン/クレアチニン比によってか、又は尿試験紙によって測定される、態様68記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様70)

前記化合物又はその医薬として許容し得る塩の定期的な投与が、対象の蛋白/クレアチニン比を減少させる、態様68記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様71)

前記対象の蛋白/クレアチニン比が、ベースラインと比べて、少なくとも50%減少する、態様70記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様72)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物、又は態様59もしくは61記載の方法。

(態様73)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様56もしくは57記載の使用のための医薬組成物、又は態様59もしくは61記載の方法。

(態様74)

前記化合物が、少なくとも6ヶ月の期間にわたって投与される、態様72又は73記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様75)

前記式1による化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、サルコイドーシスの予防及び/又は治療における使用のための医薬組成物。

(態様76)

さらなる治療薬剤を含む、態様75記載の使用のための医薬組成物。

(態様77)

サルコイドーシスに苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様75もしくは76記載の使用のための医薬組成物。

(態様78)

ヒトにおいてサルコイドーシスを治療する方法であって、サルコイドーシスの患者に、治療的有効量の態様1~5のいずれか1項記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法。

(態様79)

さらなる治療薬剤の投与をさらに含む、態様78記載の方法。

(態様80)

前記さらなる治療薬剤が、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制性化合物、及び抗生物質から選択される、態様79記載の方法。

(態様81)

前記さらなる治療薬剤が、コルチコステロイド、ブレドニゾン、メトトレキサート、アザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、シクロホスファミド、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、クロロキン、インフリキシマブ、ペニシリン系抗生物質、セファロスルピリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質、及びテトラサイクリン系抗生物質から選択される、態様79記載の方法。

(態様82)

前記サルコイドーシスが、心サルコイドーシス、皮膚サルコイドーシス、肝サルコイドーシス、肺サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、レフグレン症候群、及び慢性皮膚

サルコイドーシスからなる群から選択される、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様83)

前記サルコイドーシスが、皮膚サルコイドーシスである、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様84)

前記サルコイドーシスが、レフグレン症候群である、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様85)

前記サルコイドーシスが、神経サルコイドーシスである、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様86)

前記サルコイドーシスが、心サルコイドーシスである、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様87)

前記サルコイドーシスが、肺サルコイドーシスである、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様88)

前記サルコイドーシスが、肺サルコイドーシスによって引き起こされる肺線維症である、態様1～5又は75～81のいずれか1項記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、医薬組成物、又は方法。

(態様89)

前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物の投与が、バイオマーカーの検出可能な変化をもたらす、態様1～5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様75もしくは77記載の使用のための医薬組成物、又は態様78もしくは79記載の方法。

(態様90)

サルコイドーシスに苦しむ個体においてサルコイドーシスを治療する方法であって、

a) 血液サンプルをアッセイする工程、

b) 少なくとも1つのサルコイドーシス及び/又はサルコイドーシス関連状態関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、

c) 治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、

d) 該サルコイドーシス及び/又はサルコイドーシス関連状態関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び

e) 該個体に投与されるべき化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該サルコイドーシス及び/又はサルコイドーシス関連状態関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、增量される、前記工程、

を含む、前記方法。

(態様91)

前記バイオマーカーが、CXCL9又はCXCL10である、態様89記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様90記載の方法。

(態様92)

前記バイオマーカーが、CXCL10である、態様89記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様90記載の方法。

(態様93)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%低減される、態様89記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成

物、又は態様90記載の方法。

(態様94)

前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は前記医薬組成物の投与が、前記サルコイドーシスの1つ以上の症状の検出可能な改善をもたらす、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様75もしくは77記載の使用のための医薬組成物、又は態様78もしくは79記載の方法。

(態様95)

前記症状が、肉芽腫の形成、疲労、体重減少、発熱、痛み、疼痛、関節炎、ドライアイ、膝の腫脹、霧視、息切れ、咳、及び皮膚病変のうちの1つ以上である、態様94記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様96)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様75もしくは77記載の使用のための医薬組成物、又は態様78もしくは79記載の方法。

(態様97)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様75もしくは77記載の使用のための医薬組成物、又は態様78もしくは79記載の方法。

(態様98)

前記化合物が、少なくとも6ヶ月の期間にわたって投与される、態様97記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物、又は方法。

(態様99)

前記式1による化合物又はその医薬として許容し得る塩、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、巨細胞動脈炎の予防及び/又は治療における使用のための医薬組成物。

(態様100)

さらなる治療薬剤を含む、態様99記載の使用のための医薬組成物。

(態様101)

前記さらなる治療薬剤が、巨細胞動脈炎の予防及び/又は治療のための薬剤である、態様5記載の化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様100記載の使用のための医薬組成物。

(態様102)

巨細胞動脈炎に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態様103)

3mg/L超のCRPレベルによって特徴づけられる巨細胞動脈炎に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態様104)

30mm/h超の赤血球沈降速度によって特徴づけられる巨細胞動脈炎に苦しむ個体における、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態様105)

前記化合物が、100mg b.i.dの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態様106)

前記化合物が、200mg qdの用量で投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態 様 1 0 7)

前記化合物が、少なくとも4、6、8、10、12、14、16、20、又は24週間にわたって投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態 様 1 0 8)

前記化合物が、少なくとも12週間にわたって投与される、態様1~5のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、もしくは医薬組成物、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物。

(態 様 1 0 9)

巨細胞動脈炎の予防及び/又は治療のための方法であって、

- a) 個体のESRを測定する工程、
 - b) 個体のCRPレベルを測定する工程、
 - c) 該ESR及び/又はCRPレベルを正常値と比較する工程、
 - d) 該個体への投与のために、25mg~400mgの間で含まれる前記式Iによる化合物又はその医薬として許容し得る塩の一日量を決定する工程
- を含む、前記方法。

(態 様 1 1 0)

巨細胞動脈炎に苦しむ個体における、態様1~5記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は態様99もしくは100記載の医薬組成物であって、該使用が、

- a) 血液サンプルをアッセイする工程、
 - b) 少なくとも1つの巨細胞動脈炎関連バイオマーカーのレベルを測定する工程、
 - c) 治療的有効量の該化合物又はその医薬として許容し得る塩を、該個体に投与する工程、
 - d) 該巨細胞動脈炎関連バイオマーカーの治療後レベルを測定して、治療前レベルと比較する工程、及び
 - e) 該個体に投与されるべき該化合物又はその医薬として許容し得る塩の投薬量を調整する工程であって、12週間後の該巨細胞動脈炎関連バイオマーカーのレベルに2%未満の低減が検出される場合に、該投薬量が、增量される、前記工程
- を含む、前記化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 1 1 1)

前記バイオマーカーが、IL6である、態様110記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 1 1 2)

前記バイオマーカーが、IL1である、態様110記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 1 1 3)

前記バイオマーカーが、GM-CSFである、態様110記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 1 1 4)

前記バイオマーカーレベルが、治療前レベルと比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%低減される、態様109~113のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。

(態 様 1 1 5)

前記バイオマーカーレベルが、12週間後に少なくとも5%低減される、態様109~113のいずれか1項記載の使用のための化合物もしくはその医薬として許容し得る塩、又は医薬組成物。