(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510813
(P2025-510813A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/519*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全141頁）

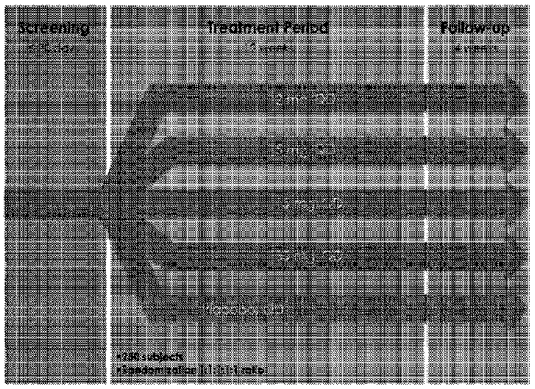
(21)出願番号　特願2024-556626(P2024-556626)
(86)(22)出願日　令和5年3月24日(2023.3.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月21日(2024.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/064902
(87)国際公開番号　WO2023/183901
(87)国際公開日　令和5年9月28日(2023.9.28)
(31)優先権主張番号　63/269,943
(32)優先日　令和4年3月25日(2022.3.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/371,033
(32)優先日　令和4年8月10日(2022.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/490,664
最終頁に続く

(71)出願人　000002934
武田薬品工業株式会社
大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100103182
弁理士　日野 真美
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100141195
弁理士　西澤 恵美子
(72)発明者　コリス，アラン ジョン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４２１，レキシントン，ウォルサム
最終頁に続く

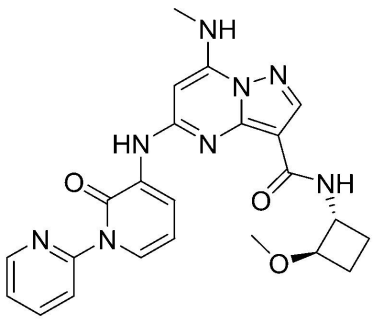
(54)【発明の名称】　ＴＹＫ２阻害剤及びその使用

(57)【要約】
ＴＹＫ２の阻害、ならびに乾癬及び乾癬性関節炎を含む炎症性障害の治療のための化合物、その組成物、及び投与プロトコールでのこれらの使用方法を説明する。
【選択図】図１

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療を必要とする患者で、乾癬または乾癬性関節炎を治療する方法であって、患者に、治療有効量の化合物１：
【化１】

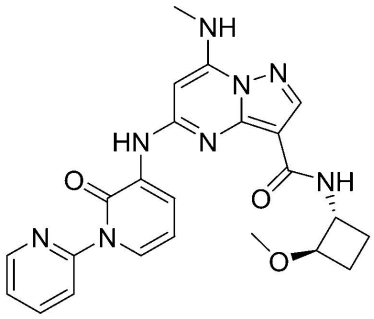


1

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項２】
投与が、約１日～約７日、約１週間～約３週間、約３週間～約６週間、約６週間～約９週間、約９週間～１２週間、約１２週間～約１５週間、または約１５週間～約１８週間の期間にわたり毎日行われる、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
約５０％～７５％のＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が達成される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
約７５％～１００％のＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が達成される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
０または１の医師による全般的評価（ＰＧＡ）が達成される、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
０の医師による全般的評価（ＰＧＡ）が達成される、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１～約３点、約３～約６点、約６～約９点、約９～約１２点、約１２～約１５点、約１５～約１８点、約１８～約２１点、約２１～約２４点、約２４～約２７点、または約２７～約３０点低下させる、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約５点超低下させる、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約６～約９点低下させる、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
患者の体表面積（ＢＳＡ）が、約１～約１０パーセントポイント、約１０～約２０パーセントポイント、約２０～約３０パーセントポイント、約３０～約４０パーセントポイント、約４０～約５０パーセントポイント、約５０～約６０パーセントポイント、約６０～約７０パーセントポイント、約７０～約８０パーセントポイント、約８０～約９０パーセ

ントポイント、または約９０～約１００パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイントが低下する、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下が達成される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０の掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下が達成される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％の間のＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率が達成される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
患者が尋常性乾癬を有する、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
尋常性乾癬が、中等度から重度の尋常性乾癬である、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
患者が、乾癬及び乾癬性関節炎の両方を有するである、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
患者が乾癬性関節炎を有する、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
少なくともＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（ＡＣＲ）２０の応答を実現する、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
１日目に体表面積（ＢＳＡ）の３％以上に乾癬病変を有する対象において、１２週目に、圧痛関節数、膨張関節数、患者による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、Ｈｅａｌｔｈ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ－Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＨＡＱ－ＤＩ）のスコア、指炎数、Ｌｅｅｄ’ｓ Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ Ｉｎｄｅｘ、Ｍｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ（ＤＡＰＳＡ）の改善を達成するか、もしくはＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を達成するか、または１２週目に、医師による静的全般的評価を０もしくは１にするとともに、ベースラインから少なくとも２ポイント改善する、請求項１７に記載の方法。
【請求項２０】
循環サイトカイン及び／または炎症性バイオマーカーの改善、３６－Ｉｔｅｍ Ｓｈｏｒｔ Ｆｏｒｍ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｕｒｖｅｙの改善、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅの改善、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ ２８及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅの改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａの改善、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度２５％以上、あるいは１２週目での乾癬病変があるＢＳＡの改善または治療の１２週目での医師による乾癬の全般的評価の改善を達成する、請求項１７に記載の方法。
【請求項２１】
患者においてインターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）産生を阻害する方法であって、患者

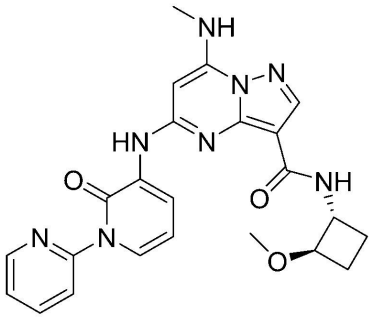
に、治療有効量の化合物１：
【化２】



1

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法。
【請求項２２】
患者が乾癬を有する、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
患者が乾癬性関節炎を有する、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
乾癬が、中等度から重度である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
乾癬性関節炎が、中等度から重度である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
化合物１の血漿中T_{max}が、約３時間～約６時間後に達成される、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
化合物１の血漿中$t_{1/2}$が、約１７時間～約３７時間後に達成される、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を最大約２００ｍｇの用量で患者に投与する、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２９】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を約２０ｍｇ～約１００ｍｇの用量で患者に投与する、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３０】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を約２ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、または約３０ｍｇの用量で患者に投与する、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を患者に、１日１回投与で投与する、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を患者に、１日複数回投与で投与する、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を患者に、毎日２週間投与する、請求項１～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
化合物１またはその薬学的に許容される塩を患者に、毎日４週間投与する、請求項１～

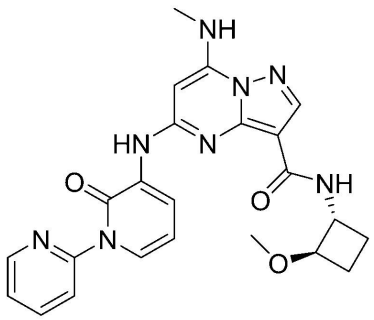
３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
化合物１を患者に経口投与する、請求項１～３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
患者がヒトである、請求項１～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
患者のＰＡＳＩが、投与前に少なくとも約１２である、請求項１～３６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
患者のＰＧＡが、投与前に少なくとも約３である、請求項１～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
患者のＢＳＡが、投与前に少なくとも約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％である、請求項１～３８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
乾癬が、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に滴状乾癬、または薬剤誘発性乾癬を含まない、請求項１～３９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
約２５ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌ、約５０ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌ、約１００ｎｇ／ｍｌ～約１２５ｎｇ／ｍｌ、約１２５ｎｇ／ｍｌ～約１５０ｎｇ／ｍｌ、約１５０ｎｇ／ｍｌ～約１７５ｎｇ／ｍｌ、約１７５ｎｇ／ｍｌ～約２００ｎｇ／ｍｌ、約２００ｎｇ／ｍｌ～約２２５ｎｇ／ｍｌ、約２２５ｎｇ／ｍｌ～約２５０ｎｇ／ｍｌ、約２５０ｎｇ／ｍｌ～約２７５ｎｇ／ｍｌ、または約２７５ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌの血清中C_{max}が達成される、請求項１～４０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４２】
治療を必要とする患者で中等度から重度の尋常性乾癬を治療する方法であって、治療有効量の化合物１：
【化３】



1

を約５ｍｇ～約３０ｍｇの１日用量で投与することを含む方法。
【請求項４３】
乾癬または乾癬性関節炎の治療における化合物１：

【化４】



1

またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

優先権の主張

本願は、２０２２年３月２５日に出願した米国仮特許出願第６３／２６９，９４３号、２０２２年８月１０日に出願した米国仮特許出願第６３／３７１，０３３号、及び２０２３年３月１６日に出願した米国仮特許出願第６３／４９０，６６４号に対する優先権を主張するものであり、これらはそれぞれ、参照によりその全体が組み込まれる。

【０００２】

技術分野

本発明は、非受容体型チロシンタンパク質キナーゼ２（ＴＹＫ２）阻害剤、例えばＮ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－メトキシシクロブチル）－７－（メチルアミノ）－５－（（２－オキソ－２Ｈ－［１，２’－ビピリジン］－３－イル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド（化合物１）を投与する方法、及び炎症性障害（例えば乾癬及び乾癬性関節炎）を治療するためのその使用に関するものである。

【背景技術】

【０００３】

タンパク質キナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連した酵素の大きなファミリーを構成する。タンパク質キナーゼは、それらの構造及び触媒機能の保存性から、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられている。ほぼすべてのキナーゼは、類似のアミノ酸触媒ドメインを２５０～３００個含む。これらのキナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質のチロシン、タンパク質のセリン／トレオニン、脂質など）によってファミリーに分類し得る。

【０００４】

概して、タンパク質キナーゼは、ヌクレオシド三リン酸から、シグナル伝達経路に関与するタンパク質アクセプターにリン酸基転移を行うことによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生体機能を調節（ｍｏｄｕｌａｔｅ）または調節（ｒｅｇｕｌａｔｅ）できる、分子のオン／オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化イベントは最終的には、様々な細胞外の刺激及びその他の刺激に応答して誘発される。このような刺激の例としては、環境ストレス及び化学的ストレスのシグナル（例えば、浸透圧ショック、ヒートショック、紫外線照射、細菌内毒素及びH_2O_2）、サイトカイン（例えば、インターロイキン－１（ＩＬ－１）、インターロイキン－８（ＩＬ－８）、インターロイキン－１２（ＩＬ－１２）、インターロイキン－２３（ＩＬ－２３）及び腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α））、ならびに成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）及び線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ））が挙げられる。細胞外の刺激は、細胞の成長、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の

活性化、筋肉の収縮、グルコースの代謝、タンパク質合成の制御、及び細胞周期の調節に関連する１つ以上の細胞応答に作用し得る。

【０００５】

多くの疾患は、キナーゼの介在によるイベントによって誘発される異常な細胞応答と関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経疾患及び神経変性疾患、いくつかのがん、心血管疾患、アレルギー及び喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【０００６】

ＴＹＫ２は、Ｉ型インターフェロン受容体、ＩＬ－１２受容体及びＩＬ－２３受容体を含む相当数のサイトカイン受容体の下流で、ＳＴＡＴタンパク質のリン酸化を触媒する。ＴＹＫ２依存性受容体が、そのサイトカインリガンドによって活性化すると、ＴＹＫ２が発現している受容体及び細胞種に特異的なＳＴＡＴ依存性の転写及び細胞機能応答が活性化する。ＴＹＫ２によって調節されるサイトカインシグナル伝達経路は、免疫介在性のいくつかの障害において重要な役割を果たす。サイトカインＩＬ－１２は、１型Ｔヘルパー細胞（Ｔｈ１）の発生に不可欠であり、このＴｈ１は、全身性自己免疫障害、例えば全身性ループスエリテマトーデスの主要エフェクター分子であるインターフェロン－ガンマを産生する。サイトカインＩＬ－２３は、Ｔｈ１７細胞及び自然リンパ球細胞の増加及び生存の中核となり、これらの細胞のいずれも、自己免疫において重要な病因的役割を果たすことが示されている。ＩＬ－２３の刺激は、Ｔｈ１７細胞による重大な炎症性サイトカイン（ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ｆ及びＩＬ－２２を含む）の産生を促し、これらのサイトカインのいずれも、乾癬、乾癬性関節炎及び強直性脊椎炎のような状態の病因にとって重要なエフェクター分子である。ＴＹＫ２を阻害すると、ＩＬ－２３／Ｔｈ１７／Ｔｈ２２という軸、ＩＬ－１２の介在によるＴｈ１の機能、及びＩ型インターフェロンの駆動による、多様な免疫経路及び細胞種の調節に対してＴＹＫ２が及ぼす作用を通じて、免疫介在性の複数の障害に影響を及ぼすと予測される。

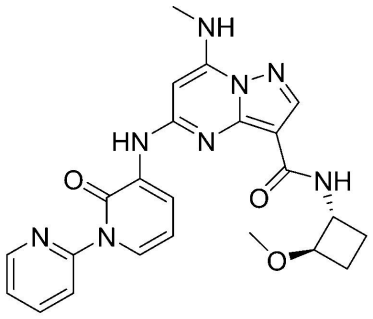
したがって、治療剤として有用なＴＹＫ２阻害剤を見出すニーズが依然として存在する。本開示は、このニーズを満たすとともに、他の関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【０００７】

特定のＴＹＫ２阻害剤は、炎症性障害（例えば、乾癬、乾癬性関節炎、または炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、例えば潰瘍性大腸炎もしくはクローン病）を治療するために、患者に経口投与するのに適することが分かっている。したがって、一態様では、治療を必要とする患者の乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病または炎症性腸疾患を治療する方法は、患者に、治療有効量のＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含むことができる。化合物１は下記の構造を有する。

【化１】



1

【０００８】

化合物１は、Ｎ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－メトキシシクロブチル）－７－（メチルアミノ）－５－（（２－オキソ－２Ｈ－［１，２’－ビピリジン］－３－イル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミドというＩＵＰＡＣ名を有する。

【０００９】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度（ｍｅａｎ ｄｅｃｒｅａｓｅ）を最大約５０％（例えば、約３０％、約４７％もしくは約４８％）とすることができるか、またはＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を約２５％～約５０％とすることができる。Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度は、約５０％～７５％または約７５％～１００％とすることができる。

【００１０】

いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）を０もしくは１とすることができるか、または医師による全般的評価（ＰＧＡ）を０とすることができる。

【００１１】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１～約３点、約３～約６点、約６～約９点、約９～約１２点、約１２～約１５点、約１５～約１８点、約１８～約２１点、約２１～約２４点、約２４～約２７点、または約２７～約３０点低下させることができる。

【００１２】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約５点超または約６～約９点低下させる。

【００１３】

いくつかの実施形態では、患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）を約１～約１０パーセントポイント、約１０～約２０パーセントポイント、約２０～約３０パーセントポイント、約３０～約４０パーセントポイント、約４０～約５０パーセントポイント、約５０～約６０パーセントポイント、約６０～約７０パーセントポイント、約７０～約８０パーセントポイント、約８０～約９０パーセントポイントまたは約９０～約１００パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下させることができる。

【００１４】

いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０とすることができる。

【００１５】

いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０とすることができる。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率を約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％とすることができる。

【００１７】

いくつかの実施形態では、その患者は尋常性乾癬を有する場合があり、その尋常性乾癬は、中等度から重度の尋常性乾癬であり得る。

【００１８】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬及び乾癬性関節炎を有する場合がある。その患者は、乾癬性関節炎を有し得る。

【００１９】

いくつかの実施形態では、その方法は、少なくともＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（ＡＣＲ）２０の応答を達成できる。

【００２０】

いくつかの実施形態では、その方法は、１日目に乾癬病変があるＢｏｄｙ　Ｓｕｒｆａｃｅ　Ａｒｅａ（ＢＳＡ）が３％以上である対象において、１２週目に、圧痛関節数、膨張関節数、患者による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、Ｈｅａｌｔｈ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ　Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＨＡＱ－ＤＩ）のスコア、指炎数、Ｌｅｅｄ’ｓ　Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ　Ｉｎｄｅｘ、Ｍｉｎｉｍａｌ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ、Ｄｉｓｅａｓｅ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ　ｆｏｒ　Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ　Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ（ＤＡＰＳＡ）の改善を達成できるか、もしくはＰｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を達成できるか、または１２週目に、医師による静的全般的評価を０もしくは１にできるとともに、ベースラインから少なくとも２ポイント改善できる。

【００２１】

いくつかの実施形態では、その方法は、循環サイトカイン及び／または炎症性バイオマーカーの改善、３６－Ｉｔｅｍ　Ｓｈｏｒｔ　Ｆｏｒｍ　Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｕｒｖｅｙの改善、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ　Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｎｉｃ　Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅの改善、Ｄｉｓｅａｓｅ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｓｃｏｒｅ　２８及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ　Ｄｉｓｅａｓｅ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｓｃｏｒｅの改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ　Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｃｒｉｔｅｒｉａの改善、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度２５％以上、あるいは１２週目での乾癬病変があるＢＳＡの改善または治療の１２週目での医師による乾癬の全般的評価の改善を達成できる。

【００２２】

【００２３】

別の態様では、インターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）産生を阻害する方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の化合物１もしくはその薬学的に許容される塩、またはその組成物を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、その方法は、ＰＡＳＩ、例えば、上記及び本明細書の他の箇所に記載されているものの改善と関連する。

【００２４】

場合によっては、本開示の特定の薬物動態パラメーターを達成する、化合物１を投与する本開示の方法及びその使用には、乾癬及び乾癬性関節炎を治療する際に特定の利点がある。例えば、いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中T_{max}が、約３時間～約６時間となるか、または化合物１の血漿中$t_{1/2}$が、約１７時間～約３７時間となる。

【００２５】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩を最大約２００ｍｇ（例えば約２０ｍｇ～約１００ｍｇ）の用量で、その患者に投与する。他の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、約２ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇまたは約３０ｍｇの用量で、その患者に投与する。

【００２６】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に、１日１回投与または１日複数回投与で投与する。他の実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に毎日、２週間～４週間投与する。いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、例えば、患者の乾癬または乾癬性関節炎が改善するまで少なくとも２週間または少なくとも４週間投与する。いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者を治療するために長期にわたり投与する。いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者（例えばヒト）に経口投与する。

【００２７】

いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが少なくとも約１２であることができる。

【００２８】
いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが少なくとも約３であることができる。
【００２９】
いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＢＳＡが少なくとも約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％または約９０％～約１００％であることができる。
【００３０】
いくつかの実施形態では、その乾癬は、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に（predominantly）滴状乾癬、または薬剤誘発性乾癬を含まない
【００３１】
いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２５ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌ、約５０ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌ、約１００ｎｇ／ｍｌ～約１２５ｎｇ／ｍｌ、約１２５ｎｇ／ｍｌ～約１５０ｎｇ／ｍｌ、約１５０ｎｇ／ｍｌ～約１７５ｎｇ／ｍｌ、約１７５ｎｇ／ｍｌ～約２００ｎｇ／ｍｌ、約２００ｎｇ／ｍｌ～約２２５ｎｇ／ｍｌ、約２２５ｎｇ／ｍｌ～約２５０ｎｇ／ｍｌ、約２５０ｎｇ／ｍｌ～約２７５ｎｇ／ｍｌ、または約２７５ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌにできる。
【００３２】
別の態様では、治療を必要とする患者において中等度から重度の尋常性乾癬を治療する方法であって、治療有効量の化合物１を約５ｍｇ～約３０ｍｇの１日用量で投与することを含む、方法を提供する。
【００３３】
別の態様では、乾癬または乾癬性関節炎の治療における化合物１またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。
【００３４】
本開示の上記の態様及び他の態様は、以下の発明を実施するための形態を参照することにより明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００３５】
【図１】実施例４の試験の図を示す概略図である。
【図２】実施例５の試験の図を示す概略図である。
【図３】デュークラバシチニブ及び化合物１のＰＫモデル化に基づき、ＪＡＫ１／３のIC_{50}に対する最高薬物濃度（C_{MAX}）の相対的な選択性を示すグラフを示している。注：化合物１のデータは、ＴＹＫ２に関するＰＢＭＣ中ｐＳＴＡＴのIC_{50}であり、ＪＡＫについての値は、５０，０００ｎｇ／ｍＬ超である。
【図４】相対的なＴＹＫ２阻害レベルを示すグラフを示しており、第１ａ相データに基づきモデル化されており、１：１の試験では評価されていない。注：化合物１のデータにおいては、ｈＷＢ中IC_{50}は２５ｎｇ／ｍＬ、曲線の傾きは１である。
【図５】ＩＦＮガンマの阻害に基づく、化合物１の第１ａ相試験の薬力学的データを示すグラフである。
【図６】４週間での３つの投与コホートにわたる患者（患者１７人を評価）において、化合物１が表皮厚を低下させ、バイオマーカーＫ１６の発現を消失させたことを示す画像及びデータである。
【図７】化合物１によって２８日処置したところ、重要なサイトカインのＲＮＡ発現レベルと、病変皮膚における乾癬遺伝子シグネチャーが低下したことを示すグラフを示している。皮膚生検標本から得られたｍＲＮＡの定量では、ＲＴ－ＰＣＲによっていくつかの乾癬関連遺伝子（ＫＲＴ１６、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ｆ及びＩＬ２２など）の発現減少が示され、病変皮膚において、マイクロアレイ解析を通じて乾癬と以前に関連付けられた、皮膚のトランスクリプトームの最大５０％の発現改善が見られた（プラセボ処置との比較で

ｐは０．００１未満）。
【図８】ＴＹＫ２のＪＨ２ドメインに結合した化合物１（上部）と、ＪＡＫ１のＪＨ２ドメインに結合した化合物１の分子ドッキング調査（下部）のＸ線結晶解析結果を示す概略図である。
【図９】化合物１が、アジュバント誘導関節炎（ＡＩＡ）ラット有効性モデルにおいて、用量と関連のある形で疾患活動性を抑制したことを示すグラフを示している。０日目に、アジュバントを注射した。９日目に、足関節直径のベースラインを測定した。１２～２０日目に、毎日、足関節直径の測定を行った。２０日目に、最後の検視と、足の重量測定を行った。化合物１は、２０日間毎日投与した。化合物１への暴露量を１９日目に評価した。$IC_{50/90}$の基準線（上パネル）は、ラット全血のＴＹＫ２依存的なＩＦＮα誘導ＩＰ１０アッセイでの阻害濃度を表している。ラットでは、ＴＹＫ２依存的なＩＬ１２誘導のＩＮＦγ産生の濃度依存的な抑制も観察された（図示なし）。
【図１０】抗ＣＤ４０を投与されたマウスに投与した化合物１の定常状態暴露量（血漿中濃度）（上パネル）と、そのマウスの結腸の重量及び結腸の組織診断結果（下パネル）を示すグラフを示している。
【図１１】健常ボランティア（ＰＯ、ＱＤ）で測定した化合物１の薬物動態を示すグラフを示している（試験１０１及び試験１０４）。T_{max}中央値におけるピーク平均血漿中濃度は、１日目及び１４日目に４～６時間であった。C_{max}及びAUC_{0-24h}は、５～７５ｍｇで概ね用量比例的に増大した。経口$T_{1/2}$は、用量全体にわたって一貫しており、１６．５～３０．７時間であった。C_{max}の蓄積率は２．２～２．９倍、ＡＵＣの蓄積率は２．５～３．２倍であった。
【図１２】試験１０１の２０ｍｇコホート及び３５ｍｇコホート（実施例１）、試験１０２の５ｍｇコホート（実施例２）、ならびに試験１０４の５０ｍｇコホートから得た定常状態暴露量に基づき、化合物１の定常状態血漿中濃度を示すグラフを示している。$IC_{50/90}$の基準線は、ヒト全血のＴＹＫ２依存的なＩＦＮα誘導ＩＰ１０アッセイでの阻害濃度を表している。３５ｍｇ及び５０ｍｇの用量で、IC_{90}に２４時間対応する。
【図１３】実施例４の試験のｍＩＴＴ解析セットで、１２週目にＰＡＳＩ７５を達成した患者の割合を示すグラフである。
【図１４】実施例４の試験で、１２週目にＰＡＳＩ７５、ＰＡＳＩ９０、及びＰＡＳＩ１００を達成した患者の割合を示すグラフである。
【図１５】実施例４の試験で、１２週目にＰＧＡ０／１を達成した患者の割合を示すグラフである。
【図１６Ａ】図１６Ａは、実施例４の試験における患者のベースライン時及び１２週目の平均ＤＬＱＩスコアを示すグラフである。図１６Ｂは、１２週目のＤＬＱＩのベースラインからの変化である。
【図１６Ｂ】図１６Ａの記載と同じ。
【図１７Ａ】図１７Ａ～図１７Ｅは、０週目、１週目、２週目、４週目、８週目、１２週目及び１６週目の血液パラメーター及びＣＰＫを示すグラフである。図１７Ａは、好中球数（ＡＮＣ）である。図１７Ｂは、リンパ球数（ＡＬＣ）である。図１７Ｃは、ヘモグロビンである。図１７Ｄは、血小板である。図１７Ｅは、クレアチンキナーゼ（ＣＰＫ）である。
【図１７Ｂ】図１７Ａの記載と同じ。
【図１７Ｃ】図１７Ａの記載と同じ。
【図１７Ｄ】図１７Ａの記載と同じ。
【図１７Ｅ】図１７Ａの記載と同じ。
【図１８Ａ】図１８Ａ～図１８Ｅは、肝臓及び腎臓のパラメーターを示すグラフである。図１８Ａは、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）である。図１８Ｂは、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）である。図１８Ｃは、（総）ビリルビンである。図１８Ｄは、クレアチンである。図１８Ｅは、推定糸球体濾過量（ｅＧＦＲ）である。

【図１８Ｂ】図１８Ａの記載と同じ。
【図１８Ｃ】図１８Ａの記載と同じ。
【図１８Ｄ】図１８Ａの記載と同じ。
【図１８Ｅ】図１８Ａの記載と同じ。
【図１９Ａ】図１９Ａ～図１９Ｅは、脂質パラメーターを示すグラフである。図１８Ａは、（総）コレステロールである。図１９Ｂは、トリグリセリドである。図１９Ｃは、ＨＤＬコレステロールである。図１９Ｄは、ＬＤＬコレステロールである。図１９Ｅは、ＬＤＬ／ＨＤＬ比である。
【図１９Ｂ】図１９Ａの記載と同じ。
【図１９Ｃ】図１９Ａの記載と同じ。
【図１９Ｄ】図１９Ａの記載と同じ。
【図１９Ｅ】図１９Ａの記載と同じ。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
所定の実施形態の詳細な説明
ＴＹＫ２は、ＩＬ－２３、ＩＬ－１２、及びＩ型インターフェロン受容体を介したシグナル伝達の必須メディエーターであり、乾癬及び乾癬性関節炎において、検証済みの治療標的である。化合物１は、選択性が優れたアロステリックなＴＹＫ２阻害剤であり、３つのプラセボ対照第１相試験、すなわち、試験１及び２（健常ボランティア（ＨＶ）を２週間、単回投与（５～２００ｍｇ、６群のそれぞれにおいてＮ＝５または６、プラセボはＮ＝６）、及び複数回投与（２０ｍｇ～１００ｍｇを毎日、４群のそれぞれにおいてＮ＝６、プラセボは、２群のそれぞれにおいてＮ＝４）で処置した）、試験３（中等度から重度の乾癬を有する患者を４週間、毎日処置した（５ｍｇ、１０ｍｇまたは３０ｍｇ、合わせてＮ＝２１、プラセボはＮ＝５））で試験してきた。
【００３７】
化合物１は、中等度から重度の乾癬における無作為二重盲検プラセボ対照第２ｂ相試験でも試験してきた（実施例４：２ｍｇ　ＱＤ（Ｎ＝５０）、５ｍｇ　ＱＤ（Ｎ＝５２）、１５ｍｇ　ＱＤ（Ｎ＝５３）、３０ｍｇ　ＱＤ（Ｎ＝５２）、プラセボ（Ｎ＝５２））。化合物１は、活動性乾癬性関節炎を有する対象における第２ｂ相無作為多施設二重盲検プラセボ対照反復投与試験でも試験してきた（実施例５：５ｍｇ　ＱＤ、１５ｍｇ　ＱＤ、及び３０ｍｇ　ＱＤ）。
【００３８】
本明細書に開示されている化合物１は、乾癬、乾癬性関節炎、ならびにその他の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に使用する経口用のアロステリックな選択的ＴＹＫ２阻害剤である。現在、承認されたＴＹＫ２阻害剤はなく、化合物１は、現在臨床開発中で最も選択的なＴＹＫ２阻害剤である。さらに、化合物１の選択性と、より高いＴＹＫ２阻害レベルをさらに長い期間、１日１回（ＱＤ）投与でもたらす可能性によって、開発中の他のＴＹＫ２阻害剤よりも、臨床上の利点と、最終的には商業上の利点が得られる可能性もある。ＴＹＫ２は、細胞内シグナル伝達タンパク質の一種であるのヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）ファミリーのキナーゼのメンバーであり、炎症性疾患及び自己免疫疾患における慢性の炎症を調節する。ＪＡＫの阻害は、炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療に有効な場合があるが、多様なサイトカイン経路を調節することにより、オンターゲット安全性の問題も生じる場合もある。その結果、ＪＡＫ阻害剤は、数多くの炎症性疾患及び自己免疫疾患用の経口治療剤として確立されているが、それらの臨床的有用性には、感染リスク及びその他の副作用リスクの上昇によって制約があり、その結果、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）が、それらのラベルの一部として枠囲み警告及び投与制限を義務付けている。意図するキナーゼ機能を直接かつ特異的に阻害する選択的なＪＡＫ阻害剤及び投与プロトコールの設計は、ＪＡＫ触媒ドメインにおける、ドラッグターゲティング用の触媒部位（オルソステリックな部位またはＪＨ１部位）間の構造的類似性のために困難である。アロステリックなＴＹＫ２阻害剤の選択性に関するヒト遺伝子データ及び増え続けている臨床エビデンスに基づ

き、ＴＹＫ２の選択的なアロステリックな阻害の本発明でのアプローチは、複数の炎症性疾患及び自己免疫疾患の治療のために、ＪＡＫの広範な阻害と関連する、安全性の懸念を潜在的に回避しながら、強力な有効性を実現する最適なバランスをもたらす。

【００３９】

３つの第Ｉ相試験にわたり、化合物１の吸収は速く（T_{max}中央値が３～６時間）、暴露量の増加は、ほぼ用量に比例し、半減期（$t_{1/2}$）は１７～３７時間であった。全血試料を用いて、サイトカインの誘導によるｅｘ ｖｉｖｏアッセイで、薬力を試験した。化合物１で処置したところ、インターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）産生の阻害が速くなり、暴露量の増加が、ＩＦＮγ阻害の増加と相関していた。重篤な有害事象（ＳＡＥ）または死亡は観察されなかった。観察された有害事象（ＡＥ）には、ざ瘡様皮膚炎、丘疹状発疹、アフター性潰瘍、頭痛及び下痢が含まれた。有害事象共通用語規準（ＣＴＣＡＥ）のグレードが２以上であった１人超の対象で生じた検体検査値異常には、好中球減少、リンパ球減少、クレアチンホスホキナーゼレベルの上昇、及び非空腹時トリグリセリドの上昇が含まれた。乾癬患者での探索的有効性により、試験した用量のすべてで改善が見られた（Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の低下値平均は、５ｍｇで３０％、１０ｍｇで４７％、３０ｍｇで４８％であったのに対して、プラセボでは２６％であった）。本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤は、経口投与によって、本明細書に記載されている用量及びスケジュールで供給する。

【００４０】

尋常性乾癬の第２ｂ相試験では、ＰＡＳＩ７５を達成した患者の割合は、プラセボでは５．８％、２ｍｇの用量では１８．０％、５ｍｇの用量では４４．２％、１５ｍｇの用量では６７．９％、３０ｍｇの用量では６７．３％であった。図１３を参照されたい。さらなる結果及び考察は、下記の実施例４にある。

【００４１】

以下の開示では、様々な実施形態の十分な理解をもたらすために、特定の具体的な詳細が示されている。しかしながら、これらの詳細がなくても、本明細書に記載されている方法及び使用を実施し得ることを当業者は理解するであろう。別の場合には、実施形態の説明を不必要に分かりにくくしないように、周知の構造は詳細に示されたり、または説明されたりしていない。文脈上別段の意味を必要としない限り、下記の明細書及び特許請求の範囲の全体を通じて、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という語及びその変形表現、例えば「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、オープンで包含的な意味で、すなわち、「～が含むが、これらに限定されない」として解釈すべきである。さらに、本明細書に示されている見出しは、便宜上のものにすぎず、特許請求する発明の範囲及び意味を解釈したものではない。

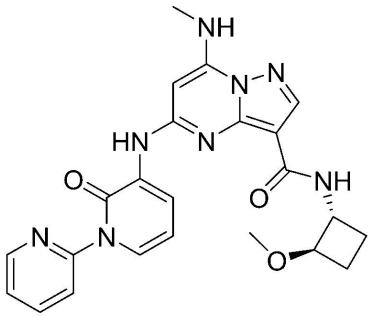
【００４２】

本明細書の全体を通じて、「一実施形態」、「いくつかの実施形態，」または「ある実施形態」に言及する際には、その実施形態との関連で記載されている特定の機構、構造、または特徴が、少なくとも１つの実施形態に含まれることを意味する。すなわち、本明細書の全体を通じて、様々な位置で「一実施形態では」、「いくつかの実施形態では」、または「ある実施形態では」という語句が出現しても、必ずしもすべて、同じ実施形態に言及しているわけではない。さらに、その特定の機構、構造、または特徴は、１つ以上の実施形態において、いずれかの適切な形で組み合わせてよい。また、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」の付された単数形には、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、複数の言及物が含まれる。「または」という用語は概して、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、「及び／または」を含む意味で用いられていることにも留意されたい。

【００４３】

一態様では、治療を必要とする患者の乾癬、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病または炎症性腸疾患（ＩＢＤ）を治療する方法は、患者に、治療有効量の下記の化合物１、

【化２】



1

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含むことができる。

【００４４】

いくつかの実施形態では、その投与は、約１日～約７日、約１週間～約３週間、約３週間～約６週間、約６週間～約９週間、約９週間～１２週間、約１２週間～約１５週間、または約１５週間～約１８週間の期間にわたって毎日行われる。

【００４５】

いくつかの実施形態では、その方法は、乾癬及び／または乾癬性関節炎の治療に対するものである。

【００４６】

いくつかの実施形態では、その方法は、尋常性乾癬、例えば、中等度から重度の尋常性乾癬の治療に対するものである。

【００４７】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が２５％以上となる。

【００４８】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が約３５％以上となる。

【００４９】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が約４５％以上となる。

【００５０】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が約２５％～５０％となる。

【００５１】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が約５０％～７５％となる。

【００５２】

いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ　Ａｒｅａ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が約７５％～１００％となる。

【００５３】

いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）が０、１または２となる。

【００５４】

いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）が０または１となる。

【００５５】

いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）が０となる。

【００５６】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアが、約１～約３点、約３～約６点、約６～約９点、約９～約１２点、約１２～約１５点、約１５～約１８点、約１８～約２１点、約２１～約２４点、約２４～約２７点、または約２７～約３０点低下する。

【００５７】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアが約５点超低下できる。

【００５８】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアが約６～約９点低下できる。

【００５９】

いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）が、約１～約１０パーセントポイント、約１０～約２０パーセントポイント、約２０～約３０パーセントポイント、約３０～約４０パーセントポイント、約４０～約５０パーセントポイント、約５０～約６０パーセントポイント、約６０～約７０パーセントポイント、約７０～約８０パーセントポイント、約８０～約９０パーセントポイント、または約９０～約１００パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。

【００６０】

いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０となる。

【００６１】

いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下は、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０となる。

【００６２】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％となる。

【００６３】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬及び乾癬性関節炎の両方を有する。

【００６４】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬を有するが、乾癬性関節炎を有しない。

【００６５】

いくつかの実施形態では、その乾癬は、中等度から重度である。

【００６６】

いくつかの実施形態では、その乾癬性関節炎は、中等度から重度である。

【００６７】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬性関節炎を有する。

【００６８】

いくつかの実施形態では、その方法は、少なくともＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（ＡＣＲ）２０の応答を達成する。

【００６９】

いくつかの実施形態では、その方法では、約１２週間の治療後に、ＡＣＲ２０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、ＡＣＲ５０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、ＡＣＲ７０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、約１２週間の治療後に、ＡＣＲ５０またはＡＣＲ７０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、１８週間後に、ＡＣＲ２０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、１８週間後に、ＡＣＲ５０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、その方法では、１８週間後に、ＡＣＲ７０の応答が得られる。いくつかの実施形態では、ＡＣＲの応答は、１週間後、２週間後、３週間後、４週

間後、５週間後、６週間後、７週間後、８週間後、９週間後、１０週間後、１１週間後、１２週間後、１３週間後、１４週間後、１５週間後、１６週間後、１７週間後、１８週間後、１９週間後、２０週間後、２１週間後、２２週間後、２３週間後、２４週間後、２５週間後、２６週間後、２７週間後、２８週間後、２９週間後、または３０週間後に測定する。ＡＣＲ２０は、圧痛関節数（６８）及び腫脹関節数（６６）の両方の２０％改善、ならびに患者による乾癬性関節炎の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による疼痛スケール、機能障害歴質問書（すなわちＨＡＱ－ＤＩ）及び急性相反応物質（すなわち赤血球沈降速度［ＥＳＲ］またはｈｓＣＲＰ）という５つの基準のうち３つの２０％改善として定義された総合的指標である。いくつかの実施形態では、急性相反応物質の改善は、ｈｓＣＲＰによって測定する。いくつかの実施形態では、このような改善は、治療開始前の患者のベースラインスコアに対して測定する。

【００７０】

いくつかの実施形態では、その方法は、１日目に乾癬病変があるＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）が３％以上である対象において、１２週目に、圧痛関節数、膨張関節数、患者による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、Ｈｅａｌｔｈ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＨＡＱ－ＤＩ）のスコア、指炎数、Ｌｅｅｄ’ｓ Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ Ｉｎｄｅｘ、Ｍｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ（ＤＡＰＳＡ）の改善を達成するか、もしくはＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を達成するか、または１２週目に、医師による静的全般的評価を０もしくは１にするとともに、ベースラインから少なくとも２ポイント改善する。

【００７１】

いくつかの実施形態では、その方法は、圧痛関節数を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、膨張関節数を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、患者による乾癬性関節炎の全般的評価を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、患者による乾癬性関節炎の全般的評価を約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、もしくは５０超、または約１～５、２～８、２～１５、２～２５、３～９、５～１０、５～２０、５～３０、７～１２、８～１５、１０～２０、１５～２５、２０～３０、２５～４５、もしくは３０～５０改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価を約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、もしくは５０超、または約１～５、２～８、２～１５、２～２５、３～９、５～１０、５～２０、５～３０、７～１２、８～１５、１０～２０、１５～２５、２０～３０、２５～４５、もしくは３０～５０改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、医師による乾癬性関節炎の全般的評価を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、医師による乾癬性関節炎の全般的評価を約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、もしくは５０超、または約１～５、２～８、２～１５、２～２５、３～９、５～１０、５～２０、５～３０、７～１２、８～１５、１０～２０、１５～２５、２０～３０、２５～４５、もしくは３０～５０を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｈｅａｌｔｈ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＨＡＱ－ＤＩ）のスコアを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、指炎数を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｌｅｅｄ’ｓ Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ Ｉｎｄｅｘを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｍｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ（ＤＡＰＳＡ）を改善させる。５～１４のＤＡＰＳＡスコアは、疾患活動性が低い状態を表す。４未満のスコアは、寛解を表す

。したがって、いくつかの実施形態では、その方法は、５～１４、４、または４未満のＤＡＰＳＡスコアを達成する。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、約１２週間の治療後にＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を改善させ、その患者は、治療１日目に、乾癬病変があるＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）が３％以上である。いくつかの実施形態では、その方法は、例えば約１２週間の治療後に医師による静的全般的評価を０または１にするとともに、ベースラインから少なくとも２ポイント改善させる。いくつかの実施形態では、その改善は、６週間の治療後に達成する。いくつかの実施形態では、その改善は、１８週間の治療後に達成する。いくつかの実施形態では、その改善は、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、７週間後、８週間後、９週間後、１０週間後、１１週間後、１２週間後、１３週間後、１４週間後、１５週間後、１６週間後、１７週間後、１８週間後、１９週間後、２０週間後、２１週間後、２２週間後、２３週間後、２４週間後、２５週間後、２６週間後、２７週間後、２８週間後、２９週間後、または３０週間後に達成する。

【００７２】

いくつかの実施形態では、その方法は、循環サイトカイン及び／または炎症性バイオマーカーの改善、３６－Ｉｔｅｍ Ｓｈｏｒｔ Ｆｏｒｍ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｕｒｖｅｙの改善、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅの改善、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ ２８及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）の改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅの改善、治療の１２週目でのＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａの改善、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度２５％以上、あるいは１２週目での乾癬病変があるＢＳＡの改善または治療の１２週目での医師による乾癬の全般的評価の改善を達成する。

【００７３】

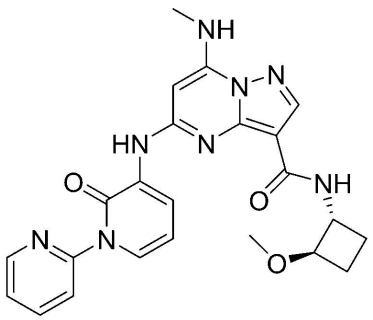
いくつかの実施形態では、その方法は、循環サイトカイン及び／または炎症性バイオマーカーを改善させる。いくつかの実施形態では、そのバイオマーカーは、Ｋ１６を含む。いくつかの実施形態では、そのバイオマーカーは、ＫＲＴ１６、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ｆ、またはＩＬ２２の発現を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、本明細書に記載されているような３６－Ｉｔｅｍ Ｓｈｏｒｔ Ｆｏｒｍ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｕｒｖｅｙを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ ２８及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）を改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、治療の１２週目にＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、治療の１２週目にＰｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、１日目に乾癬病変のあるＢＳＡが３％以上であった対象で、例えば治療の１２週目にＰＡＳＩを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、１日目に乾癬病変のあるＢＳＡが３％以上であった対象で、１２週目に、乾癬病変があるＢＳＡを改善させる。いくつかの実施形態では、その方法は、例えば１２週目に、医師による乾癬の全般的評価を改善させる。いくつかの実施形態では、その改善は、６週間の治療後に達成する。いくつかの実施形態では、その改善は、１８週間の治療後に達成する。いくつかの実施形態では、その改善は、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、７週間後、８週間後、９週間後、１０週間後、１１週間後、１２週間後、１３週間後、１４週間後、１５週間後、１６週間後、１７週間後、１８週間後、１９週間後、２０週間後、２１週間後、２２週間後、２３週間後、２４週間後、２５週間後、２６週間後、２７週間後、２８週間後、２９週間後、または３０週間

後に達成する。

【００７４】

一態様では、患者においてインターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）産生を阻害する方法は、患者に、治療有効量の下記の化合物１、

【化３】



1

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含むことができる。

【００７５】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬を有する。

【００７６】

いくつかの実施形態では、その患者は、乾癬性関節炎を有する。

【００７７】

いくつかの実施形態では、その乾癬は、中等度から重度である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、その乾癬性関節炎は、中等度から重度である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中T_{max}は、約３時間～約６時間で達成される。

【００８０】

いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、約１７時間～約３７時間で達成される。

【００８１】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、最大約２００ｍｇの用量でその患者に投与する。

【００８２】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、約２０ｍｇ～約１００ｍｇの用量でその患者に投与する。

【００８３】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、約２ｍｇ、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、約１５ｍｇ、または約３０ｍｇの用量でその患者に投与する。

【００８４】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に単回投与として投与する。

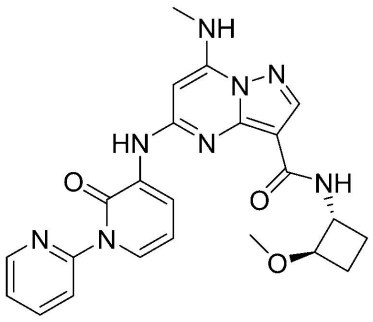
【００８５】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に複数回投与で投与する。

【００８６】

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に毎

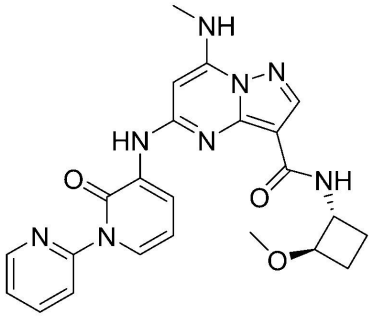
日、２週間投与する。
【００８７】
いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、その患者に毎日、４週間投与する。
【００８８】
いくつかの実施形態では、化合物１は、その患者に経口投与する。
【００８９】
いくつかの実施形態では、その患者はヒトである。
【００９０】
いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが少なくとも約１２である。
【００９１】
いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが少なくとも約３である。
【００９２】
いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＢＳＡが少なくとも約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％である。
【００９３】
いくつかの実施形態では、その乾癬は、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に滴状乾癬、または薬剤誘発性乾癬を含まない。
【００９４】
いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２５ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌ、約５０ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌ、約１００ｎｇ／ｍｌ～約１２５ｎｇ／ｍｌ、約１２５ｎｇ／ｍｌ～約１５０ｎｇ／ｍｌ、約１５０ｎｇ／ｍｌ～約１７５ｎｇ／ｍｌ、約１７５ｎｇ／ｍｌ～約２００ｎｇ／ｍｌ、約２００ｎｇ／ｍｌ～約２２５ｎｇ／ｍｌ、約２２５ｎｇ／ｍｌ～約２５０ｎｇ／ｍｌ、約２５０ｎｇ／ｍｌ～約２７５ｎｇ／ｍｌ、または約２７５ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌにする。
【００９５】
一態様では、治療を必要とする患者で中等度から重度の尋常性乾癬を治療する方法は、治療有効量の下記の化合物１
【化４】



１

を約５ｍｇ～約３０ｍｇの１日用量で投与することを含むことができる。
【００９６】
一態様では、下記の化合物１

【化５】



1

またはその薬学的に許容される塩を乾癬または乾癬性関節炎の治療に使用できる。

【００９７】

本明細書に記載されている化合物は、本明細書に概ね記載されている化合物を含み、本明細書に開示されているクラス、サブクラス及び化学種によってさらに例示されている。本明細書で使用する場合、別段に示されていない限り、下記の定義を適用するものとする。本明細書に記載されている目的上、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ．に従って特定する。加えて、有機化学の一般的な原理は、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９及び“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５th Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に記載されており、これらの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

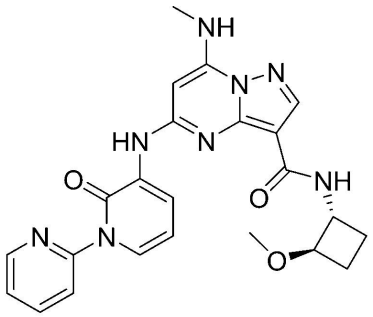
【００９８】

本明細書で使用する場合、「約」という用語は、所与の値から２０％以内を指す。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、所与の値から２０％以内、１９％以内、１８％以内、１７％以内、１６％以内、１５％以内、１４％以内、１３％以内、１２％以内、１１％以内、１０％以内、９％以内、８％以内、７％以内、６％以内、５％以内、４％以内、３％以内、２％以内、または１％以内を指す。

【００９９】

本明細書で使用する場合、「化合物１」という用語は、下記の式を有するＮ－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－メトキシシクロブチル）－７－（メチルアミノ）－５－（（２－オキソ－２Ｈ－［１，２’－ビピリジン］－３－イル）アミノ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミドを指す。

【化６】



1

いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、非晶質形態である。いくつかの実施形態では、化合物１またはその薬学的に許容される塩は、結晶形態である。

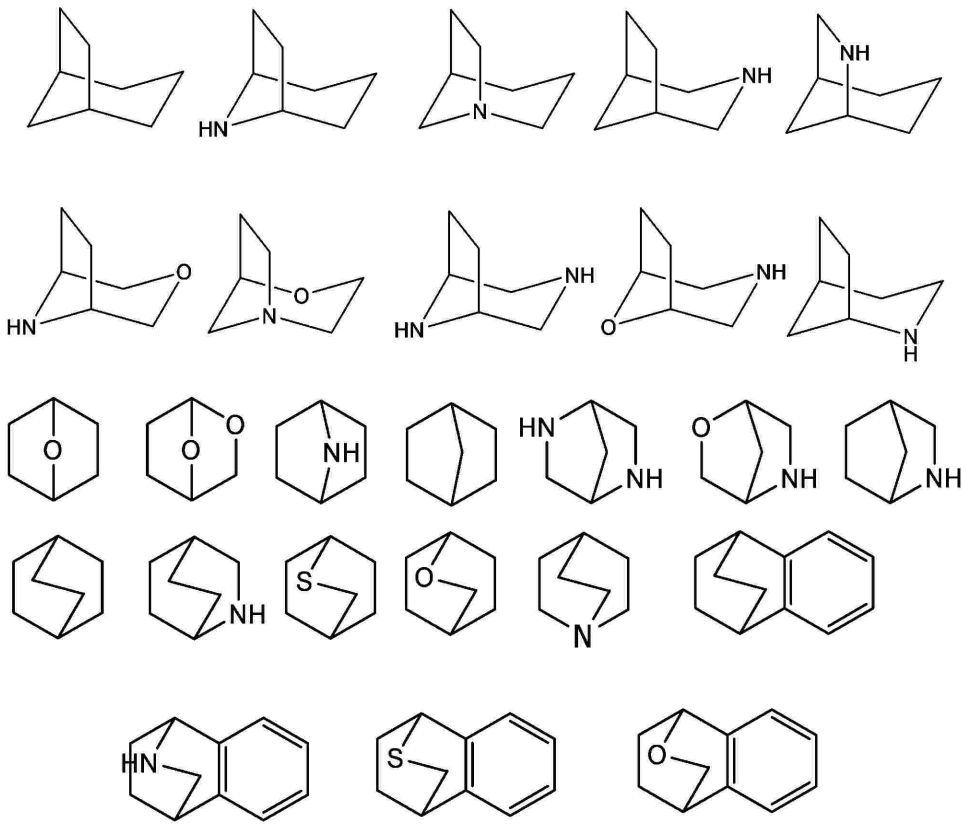
【０１００】

「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用する場合、直鎖（すなわち非分岐）もしくは分岐鎖であり、置換または非置換である炭化水素鎖のうち、完全飽和であるか、もしくは不飽和単位を１つ以上含む炭化水素鎖、または完全飽和であるか、もしくは不飽和単位を１つ以上含むが、芳香族ではない単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」ともいう）であって、その分子の残部への結合点を１つ有するものを意味する。別段に定められていない限り、脂肪族基は、脂肪族炭素原子を１～６個含む。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、脂肪族炭素原子を１～５個含む。他の実施形態では、脂肪族基は、脂肪族炭素原子を１～４個含む。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、脂肪族炭素原子を１～３個含み、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、脂肪族炭素原子を１～２個含む。いくつかの実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、完全飽和であるか、もしくは不飽和単位を１つ以上含むが、芳香族ではなく、その分子の残部への結合点を１つ有する単環式のC_3－C_6炭化水素を指す。適切な脂肪族基としては、直鎖または分岐鎖であり、置換または非置換であるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、及びこれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０１】

本明細書で使用する場合、「架橋二環式」という用語は、架橋を少なくとも１つ有するいずれかの二環式の環系、すなわち、飽和または部分不飽和の炭素環式または複素環式を指す。ＩＵＰＡＣによって定義されているように、「架橋」は、２つの橋頭をつなぐ非分岐の原子鎖、または原子もしくは原子価結合であり、この際、「橋頭」は、３つ以上の骨格原子に結合している、環系の骨格原子のいずれか（水素を除く）である。いくつかの実施形態では、架橋二環式基は、７～１２個の環員、及び窒素、酸素、または硫黄から独立して選択した０～４個のヘテロ原子を有する。このような架橋二環式基は当該技術分野において周知であり、以下に示されている基が挙げられ、この際、それぞれの基は、その分子の残部に、いずれかの置換可能な炭素原子または窒素原子で結合している。別段に定められていない限り、架橋二環式基は任意に、脂肪族基について定められているように、１つ以上の置換基で置換されている。これに加えてまたはこの代わりに、架橋二環式基の置換可能な窒素のいずれかが任意に置換されている。例示的な架橋二環式基としては、下記のものが挙げられる。

【化７】



【０１０２】

「低級アルキル」という用語は、直鎖または分岐鎖のＣ$_{1-4}$アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル及びｔｅｒｔ－ブチルである。

【０１０３】

「低級ハロアルキル」という用語は、１つ以上のハロゲン原子で置換されている直鎖または分岐鎖のＣ$_{1-4}$アルキル基を指す。

【０１０４】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（いずれかの酸化形態の窒素、硫黄、リンもしくはケイ素、いずれかの塩基性窒素の４級化物、または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるようなもの）、ＮＨ（ピロリジニルにおけるようなもの）もしくはＮＲ$^{+}$（Ｎ置換ピロリジニルにおけるようなもの）を含む）の１つ以上を意味する。

【０１０５】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用する場合、とある部分が、不飽和単位を１つ以上有することを意味する。

【０１０６】

本明細書で使用する場合、「飽和または不飽和であり、直鎖または分岐鎖である二価のＣ$_{1-8}$（またはＣ$_{1-6}$）炭化水素鎖」という用語は、本明細書に定義されているような直鎖または分岐鎖である二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖、及びアルキニレン鎖を指す。

【０１０７】

「アルキレン」という用語は、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち－（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、式中、ｎは、正の整数、好ましくは、１～６、１～４、１～３、１～２、または２～３である。置換アルキレン鎖は、メチレンの水

素原子の１つ以上が置換基に置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について下に記載されている基が挙げられる。

【０１０８】

「アルケニレン」という用語は、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、二重結合を少なくとも１つを含むポリメチレン基であって、１つ以上の水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について下に記載されている基が挙げられる。

【０１０９】

「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【０１１０】

単独で用いているか、またはより大きい部分、例えば「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」の一部として用いている「アリール」という用語は、環員を合わせて５～１４個有する単環式または二環式の環系であって、その系内の少なくとも１つの環が芳香族であり、その系内のそれぞれの環が環員を３～７個含む環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と同義的に用いられていることもある。特定の実施形態では、「アリール」は、１つ以上の置換基を有し得る芳香族環系を指し、そのアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用する場合、「アリール」という用語の範囲内には、芳香族環が１つ以上の非芳香族環に縮合している基、例えば、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなども含まれる。

【０１１１】

単独で用いているか、またはより大きい部分、例えば「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」の一部として用いている「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」という用語は、環原子を５～１０個、好ましくは環原子を５個、６個、または９個有し、環状の配置の中で共有されているπ電子を６個、１０個、または１４個有し、炭素原子に加えて、ヘテロ原子を１～５個有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素、または硫黄を指し、いずれかの酸化形態の窒素または硫黄、及び塩基性窒素の４級化物のいずれかを含む。ヘテロアリール基としては、以下に限定されるものではないが、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、及びプテリジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアル－」という用語には、本明細書で使用する場合、複素芳香族環が、１つ以上のアリール環、脂環式環またはヘテロシクリル環に縮合している基であって、別段に定められていない限り、そのラジカルまたは結合点が、その複素芳香族環、またはその複素芳香族環が縮合している環の１つにある基も含まれる。非限定的な例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式でも二環式でもよい。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」という用語と同義的に用いられていることもあり、これらの用語のいずれにも、任意に置換されている環が含まれる。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールによって置換されたアルキル基を指し、そのアルキル部分及びヘテロアリール部分は独立して、任意に置換されている。

【０１１２】

本明細書で使用する場合、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式のラジカル」及び「複素環式環」という用語は、同義的に用いられており、飽和または部分不飽和のい

ずれかであるとともに、炭素原子に加えて、上で定義されているようなヘテロ原子を１つ以上、好ましくは１～４個有する安定な５～７員の単環式または７～１０員の二環式の複素環式部分を指す。「窒素」という用語は、複素環の環原子に関して使用するときには、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択したヘテロ原子を０～３個有する飽和または部分不飽和の環では、その窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるようなもの）、ＮＨ（ピロリジニルにおけるようなもの）または＋ＮＲ（Ｎ－置換ピロリジニルにおけるようなもの）であってよい。

【０１１３】

複素環式環は、そのペンダント基に、安定な構造をもたらすいずれかのヘテロ原子または炭素原子で結合していることができ、その環原子のいずれかは、任意に置換されていることができる。飽和または部分不飽和のこのような複素環式ラジカルの例としては、以下に限定されるものではないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、及びキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」及び「複素環式ラジカル」という用語は、本明細書では同義的に用いられており、ヘテロシクリル環が１つ以上のアリール、ヘテロアリール、または脂環式環に縮合している基、例えば、インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルも含む。ヘテロシクリル基は、単環式でも二環式でもよい。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルによって置換されたアルキル基を指し、そのアルキル部分及びヘテロシクリル部分は独立して、任意に置換されている。

【０１１４】

本明細書で使用する場合、「部分不飽和」という用語は、二重結合または三重結合を少なくとも１つ含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、不飽和の部位を複数有する環を含むように意図されているが、本明細書に定義されているようなアリール部分またはヘテロアリール部分を含むようには意図されていない。

【０１１５】

本明細書に記載されているように、化合物は、「任意に置換された」部分を含んでよい。概して、「置換された」という用語は、「任意に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、定められた部分の水素の１つ以上が適切な置換基に置き換えられていることを意味する。別段に示されていない限り、「任意に置換された」基は、適切な置換基をその基の置換可能な各位置に有してよく、いずれかの所定の構造内の位置の１つ超を、所定の基から選択した１つ超の置換基で置換し得るときには、その置換基は、すべての位置において、同じ基または異なる基のいずれであってもよい。本発明で想定及び説明されている置換基の組み合わせは好ましくは、安定な化合物または化学的に可能な化合物を形成させる置換基である。「安定な」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に開示されている目的の１つ以上のために、その化合物の生成、検出、ならびに特定の実施形態では、その化合物の回収、精製、及び使用を可能にする条件に供したときに実質的に変化しない化合物を指す。

【０１１６】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子に対する適切な一価の置換基は独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ°、－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ°、－Ｏ（CH_2）$_{0-4}$Ｒ°、－Ｏ－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ°、－（CH_2）$_{0-4}$ＣＨ（ＯＲ°）$_2$、－（CH_2）$_{0-4}$ＳＲ°、－（CH_2）$_{0-4}$Ｐｈ（Ｒ°で置換されていてもよい）、－（CH_2）$_{0-4}$Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ（Ｒ°で置換されていてもよい）、－ＣＨ＝ＣＨＰｈ（Ｒ°で置換されていてもよい）、－（CH_2）$_{0-4}$Ｏ（CH_2）$_{0-1}$－ピリジル（Ｒ°で置換されていてもよい）、－NO_2、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）$_2$、－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°、－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）Ｒ°、－（

ＣＨ２）０－４Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°２、－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｓ）ＮＲ°２、－（ＣＨ２）０－４Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°、－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）Ｒ°、－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＮＲ°２、－Ｎ（Ｒ°）Ｎ（Ｒ°）Ｃ（Ｏ）ＯＲ°、－Ｎ（Ｒ°）Ｃ（ＮＲ°）Ｎ（Ｒ°）２、－（ＣＨ２）０－４Ｃ（Ｏ）Ｒ°、－Ｃ（Ｓ）Ｒ°、－（ＣＨ２）０－４Ｃ（Ｏ）ＯＲ°、－（ＣＨ２）０－４Ｃ（Ｏ）ＳＲ°、－（ＣＨ２）０－４Ｃ（Ｏ）ＯＳｉＲ°３、－（ＣＨ２）０－４ＯＣ（Ｏ）Ｒ°、－ＯＣ（Ｏ）（ＣＨ２）０－４ＳＲ°、－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°、－（ＣＨ２）０－４ＳＣ（Ｏ）Ｒ°、－（ＣＨ２）０－４Ｃ（Ｏ）ＮＲ°２、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ°２、－Ｃ（Ｓ）ＳＲ°、－ＳＣ（Ｓ）ＳＲ°、－（ＣＨ２）０－４ＯＣ（Ｏ）ＮＲ°２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ°、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２Ｃ（Ｏ）Ｒ°、－Ｃ（ＮＯＲ°）Ｒ°、－（ＣＨ２）０－４ＳＳＲ°、－（ＣＨ２）０－４Ｓ（Ｏ）２Ｒ°、－（ＣＨ２）０－４Ｓ（Ｏ）２ＯＲ°、－（ＣＨ２）０－４ＯＳ（Ｏ）２Ｒ°、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ°２、－（ＣＨ２）０－４Ｓ（Ｏ）Ｒ°、－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）２ＮＲ°２、－Ｎ（Ｒ°）Ｓ（Ｏ）２Ｒ°、－Ｎ（ＯＲ°）Ｒ°、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ°２、－Ｐ（Ｏ）２Ｒ°、－Ｐ（Ｏ）Ｒ°２、－ＯＰ（Ｏ）Ｒ°２、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ°）２、－ＳｉＲ°３、－（直鎖または分岐鎖のＣ１－４アルキレン）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）２、または－（直鎖または分岐鎖のＣ１－４アルキレン）Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｎ（Ｒ°）２であり、それぞれのＲ°は、下に定義されているように置換されていてもよく、独立して、水素、Ｃ１－６脂肪族基、－ＣＨ２Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ２）０－１Ｐｈ、－ＣＨ２－（５～６員のヘテロアリール環）、または５～６員の飽和、部分不飽和、またはアリールの環であって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択したヘテロ原子を０～４個有する環であるか、あるいは、上記の定義にかかわらず、Ｒ°が独立して２個存在する場合には、介在する原子（複数可）と一体となって、３～１２員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または二環式の環であって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択したヘテロ原子を０～４個有する環を形成し、これらは、下に定義されているように置換されていてもよい。

【０１１７】

Ｒ°（またはＲ°が独立して２個存在する場合には、介在する原子と一体となって形成される環）に対する適切な一価の置換基は独立して、ハロゲン、－（ＣＨ２）０－２Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ２）０－２ＯＨ、－（ＣＨ２）０－２ＯＲ●、－（ＣＨ２）０－２ＣＨ（ＯＲ●）２、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ３、－（ＣＨ２）０－２Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ２）０－２Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ２）０－２Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ２）０－２ＳＲ●、－（ＣＨ２）０－２ＳＨ、－（ＣＨ２）０－２ＮＨ２、－（ＣＨ２）０－２ＮＨＲ●、－（ＣＨ２）０－２ＮＲ●２、－ＮＯ２、－ＳｉＲ●３、－ＯＳｉＲ●３、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（直鎖または分岐鎖のＣ１－４アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、または－ＳＳＲ●であり、それぞれのＲ●は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合には、１つ以上のハロゲンのみで置換されているとともに、独立して、Ｃ１－４脂肪族基、－ＣＨ２Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ２）０－１Ｐｈ、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する５～６員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリール環から選択されている。Ｒ°の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基としては、＝Ｏ及び＝Ｓが挙げられる。

【０１１８】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子に対する適切な二価の置換基としては、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊２、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）２Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊２））２－３Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊２））２－３Ｓ－が挙げられ、Ｒ＊が独立して存在する場合にはそれぞれ、水素、下に定義されているように置換されていてよいＣ１－６脂肪族基、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する非置換の５～６員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択されている。「任意に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合している適切な二価の置換基としては、－Ｏ（ＣＲ＊２）２－３Ｏ－が挙げられ、Ｒ＊が独立して存在する場合にはそれぞれ、水素、下に定義されている

ように置換されていてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する非置換の５～６員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択されている。

【０１１９】

Ｒ＊の脂肪族基に対する適切な置換基としては、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$または－ＮＯ$_2$が挙げられ、それぞれのＲ●は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合には、１つ以上のハロゲンのみで置換されているとともに、独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族基、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する５～６員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【０１２０】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素に対する適切な置換基としては、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられ、それぞれのＲ†は独立して、水素、下に定義されているように置換されていてよいＣ$_{1-6}$脂肪族基、非置換の－ＯＰｈ、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する非置換の５～６員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にかかわらず、Ｒ†が独立して２個存在する場合には、Ｒ†は、介在する原子（複数可）と一体となって、独立して窒素、酸素または硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する非置換の３～１２員の単環式または二環式の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環を形成する。

【０１２１】

Ｒ†の脂肪族基に対する適切な置換基は独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、それぞれのＲ●は、非置換であるか、または「ハロ」が前にある場合には、１つ以上のハロゲンのみで置換されているとともに、独立して、Ｃ$_{1-4}$脂肪族基、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または独立して窒素、酸素もしくは硫黄から選択したヘテロ原子を０～４個有する５～６員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【０１２２】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適するとともに、合理的な利益／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９（参照により本明細書に組み込まれる）に薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書に記載されている化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機酸及び無機塩基ならびに有機酸及び有機塩基に由来する塩が挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成されるか、あるいは、当該技術分野において用いられている他の方法、例えば、イオン交換を用いることによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩

、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【０１２３】

適切な塩基に由来する塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及びN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$の塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムの塩などが挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩としては、適切な場合、対イオンを用いて形成された非毒性のアンモニウム、４級アンモニウム及びアミンのカチオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩及びアリールスルホン酸塩が挙げられる。

【０１２４】

別段に定められていない限り、本明細書に示されている構造は、その構造の異性体のすべて（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何学形態（または立体配座形態））、例えば、各不斉中心についてのＲ配置及びＳ配置、Ｚ及びＥの二重結合異性体、ならびにＺ及びＥの立体配座異性体を含むようにも意図されている。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物、及び幾何（または立体配座）混合物が、本発明の範囲内である。別段に定められていない限り、本発明の化合物の互変異性体のすべては、本発明の範囲内である。加えて、別段に定められていない限り、本明細書に示されている構造には、同位体に富む原子が１つ以上存在する点のみが異なる化合物も含まれるように意図されている。例えば、本発明の構造を有する化合物は、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または^{13}C濃縮炭素もしくは^{14}C濃縮炭素による炭素の置き換えを含め、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。特定の実施形態では、提供する化合物のウォーヘッド部分R^1は、重水素原子を１つ以上含む。特定の実施形態では、提供する化合物の環Ｂは、１つ以上の重水素原子で置換されていてよい。

【０１２５】

本明細書で使用する場合、「阻害剤」という用語は、測定可能な親和性で、ＴＹＫ２に結合し及び／またはＴＹＫ２を阻害する化合物として定義する。特定の実施形態では、阻害剤は、IC_{50}及び／または結合定数が約５０μＭ未満、約１μＭ未満、約５００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、または約１ｎＭ未満である。

【０１２６】

「測定可能な親和性」及び「測定可能な程度阻害する」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に記載されている化合物またはその組成物及びＴＹＫ２タンパク質キナーゼを含む試料と、前記化合物またはその組成物の非存在下でＴＹＫ２タンパク質キナーゼを含む対応する試料との間で、ＴＹＫ２タンパク質キナーゼ活性が測定可能な程度変化することを意味する。

【０１２７】

本明細書で使用する場合、「Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ」またはＤＬＱＩは、簡単な１０つの質問からなる検証済みの質問書であって、４０を超える様々な皮膚状態で用いられてきた質問書である。Ｆｉｎｌａｙ ＡＹ，Ｋｈａｎ ＧＫ．“Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）－－ａ ｓｉｍｐｌｅ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ｍｅａｓｕｒｅ ｆｏｒ ｒｏｕｔｉｎｅ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｕｓｅ，”Ｃｌｉｎ Ｅｘｐ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．１９９４；１９（３）：２１０－２１６（その開示全体は、参照により、その全体が本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

【０１２８】
「Ｂｏｄｙ　Ｓｕｒｆａｃｅ　Ａｒｅａ」は、本明細書で使用する場合、乾癬で覆われている表面積の割合（％）を指す。「パーセントポイント」の低下は、前記表面積の割合（％）が治療後に低下する量を指す。例えば、７パーセントポイントの低下は、５７％のＢＳＡから５０％のＢＳＡへの低下を説明することになる。
【０１２９】
「数値評価スケール」（ＮＲＳ）は、本明細書で使用する場合、１～１０のスケールを指し、その症状（例えば疼痛または掻痒）を患者がスコア化し、１０は、想像できる最悪の苦痛であり、０は、まったく苦痛なしである。
【０１３０】
「Ｃｍａｘ」は、本明細書で使用する場合、薬物の投与後かつ２回目の投与前に、その薬物が身体の所定の領域または検査部位で達成する最高（またはピーク）血清中濃度である。
【０１３１】
「ＳＤＤ」は、本明細書で使用する場合、噴霧乾燥製剤である医薬製剤（例えば、化合物１またはその薬学的に許容される塩の製剤）を指す。その製剤は、本開示の化合物及びヒプロメロースアセテートサクシネート（ＨＰＭＣＡＳ）を含んでよい。一実施形態では、そのＨＭＰＣＡＳはＨＰＭＣＡＳ－Ｍであり、その「Ｍ」は、（アセチル含有率が７．０％～１１．０％、サクシノイル含有率が１０％～１４％であること）を示す。噴霧乾燥を用いて、流体であるフィードストックから粉末を生成することは周知であり、粉ミルクからバルク化学物質及び医薬に及ぶ用途がある。米国特許第４，１８７，６１７号及びＭｕｊｕｍｂａｒ　ｅｔ　ａｌ．，９１　Ｄｒｙｉｎｇ，ｐａｇｅｓ　５６－７３（１９９１）を参照されたい。噴霧乾燥を用いて、薬物と濃度増強ポリマーとの非晶質固体分散体を形成することも知られている。欧州特許出願第０　９０１　７８６号、同第１　０２７　８８６号、同第１　０２７　８８７号、同第１　０２７　８８８号、ならびにＰＣＴ出願第ＷＯ００／１６８０９２号及び同第ＷＯ００／１６８０５５号（それぞれ、参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。典型的な噴霧乾燥装置は、乾燥室、乾燥室に供給された溶媒含有液を微粒化する微粒化手段、乾燥室に誘導される加熱乾燥ガスの供給源、及び冷却された乾燥ガスと気化した溶媒流から乾燥生成物を、乾燥室から排出させた後に分離する乾燥生成物回収手段を含む。このような装置の例としては、Ｎｉｒｏ　ＭｏｄｅｌのＰＳＤ－１、ＰＳＤ－２及びＰＳＤ－４（Ｎｉｒｏ　Ａ／Ｓ，Ｓｏｅｂｏｒｇ，Ｄｅｎｍａｒｋ）が挙げられる。
【０１３２】
本開示の化合物の医薬製剤の記述子としての「ＴＰＧＳ」または「ビタミンＥ　ＴＰＧＳ」は、本明細書で使用する場合、（ａ）活性化合物、（ｂ）１つ以上の希釈剤（例えば微結晶セルロース）、（ｃ）１つ以上の可溶化剤（例えばＤ－α－トコフェロールポリエチレングリコールサクシネート［ビタミンＥ　ＴＰＧＳ］）、及び（ｄ）１つ以上の結合剤（例えばポビドン）という構成要素を含む医薬製剤（例えば、化合物１またはその薬学的に許容される塩の医薬製剤）を指す。その製剤は、造粒プロセス（例えば湿式造粒）を用いて調製してよい。「造粒」は、本明細書で使用する場合、物質または物質混合物のより大きいかまたはより小さい顆粒または粒子を生成するプロセスを指す。このプロセスは、細粒を除去し、その製剤内の流動性を改善させることもある。湿式造粒及び／または乾式造粒の両方を用いてもよい。乾式造粒は、いずれの液体も必要とせずに、顆粒の組み合わせのみを用いて行う。スラッギングでは、製剤の流動性が劣ることから、打錠機を用いて、重量にばらつきのある大きい錠剤を形成する。続いて、作られたスラグを造粒機に通し、破砕して顆粒にしてから、再度圧縮して最終的な造粒品にする。
【０１３３】
３．例示的な化合物：
一態様によると、治療を必要とする患者の炎症性障害（例えば乾癬または乾癬性関節炎）を治療する方法は、治療有効量のＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）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ことができる。いくつかの実施形態では、その方法は、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩を最大１００ｍｇ、１回投与または複数回投与（例えば分割投与）で投与することを含む。

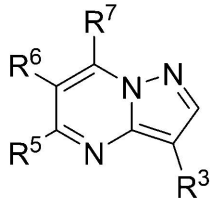
【０１３４】

米国特許第１１，０４６，６９８号（その全体が、参照により本明細書に組み込まれる）には、特定の治療上有益な化合物が記載されている。このような化合物としては、化合物１が挙げられる。化合物１は、ＵＳ１１，０４６，６９８ではＩ－９０８と称されており、その合成、特性、ならびに様々な疾患及び障害の治療での用途が詳細に記載されている。数多くの他のＴＹＫ２阻害剤がＵＳ１１，０４６，６９８に記載されており、それらの阻害剤を本開示の方法で用いてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、そのＴＹＫ２阻害剤は、ＵＳ１１，０４６，６９８に記載されているものの１つである。

【０１３５】

特定の実施形態では、開示されている方法で用いるＴＹＫ２阻害剤は、下記の式Ｉの阻害剤

【化８】



Ｉ

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^3は、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{3A}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{3A}）$_2$、または独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する５～６員の単環式ヘテロアリール環であり、前記環は、ｍ個のR^{5B}で置換されており、

R^5は、水素もしくは－L^1－R^{5A}であり、

R^6は、水素、R^AもしくはR^Bであるか、

またはR^5及びR^6は、介在する原子と一体となって、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を０～３個有する４～７員の部分不飽和環またはヘテロアリール環を形成し、前記環は、R^{5A}及びｎ個のR^Cによって置換されており、

R^7は、水素、ハロゲン、－NH_2、－NHR^{7A}もしくは－ＮＨＣ（Ｏ）R^{7A}であるか、

またはR^6及びR^7は、介在する原子と一体となって、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を０～３個有する４～７員の部分不飽和環もしくはヘテロアリール環を形成し、前記環は、ｐ個のR^Cによって置換されており、

L^1は、共有結合、または飽和もしくは不飽和であり直鎖もしくは分岐鎖である二価のC_{1-4}炭化水素鎖であり、その鎖のメチレン単位の１つまたは２つは任意にかつ独立して、－Ｃ（R^{5B}）$_2$－、－ＣＨ（R^{5B}）－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－によって置き換えられており、

R^{3A}及びR^{7A}はそれぞれ独立して、R^Bであり、それぞれ、ｑ個のR^Cによって置換されており、

R^{5A}及びそれぞれのR^{5B}はそれぞれ独立して、R^AまたはR^Bであり、それぞれ、ｒ個のR^Cによって置換されており、

それぞれのR^Aは独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－NO_2、－ＯＲ、－ＳＲ、－NR_2、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$NR_2$、－

Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（ＮＲ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_2$、または－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒであり、

それぞれのＲ^{B}は独立して、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基、フェニル、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する５～６員の単環式ヘテロアリール環、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する８～１０員の二環式ヘテロアリール環、３～７員の飽和もしくは部分不飽和の炭素環式環、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～２個有する３～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する７～１２員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環式環であり、

それぞれのＲ^{C}は独立して、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ、－ＳＲ、－ＮＲ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_2$、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（ＮＲ）ＮＲ$_2$、－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_2$、もしくは－Ｎ（Ｒ）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ、または任意に置換された基であって、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基、フェニル、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～２個有する３～７員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式環、ならびに独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する５～６員のヘテロアリール環から選択した基であり、

それぞれのＲは独立して、水素、または任意に置換された基であって、Ｃ$_{1-6}$脂肪族基、フェニル、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～２個有する３～７員の飽和もしくは部分不飽和の複素環式、ならびに独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を１～４個有する５～６員のヘテロアリール環から選択した基であるか、あるいは

同じ窒素上の２つのＲ基は、介在する原子と一体となって、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択したヘテロ原子を０～３個、その窒素に加えて有する４～７員の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し、

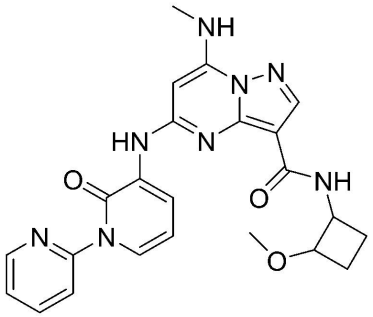
炭素に結合したそれぞれの水素は、任意にかつ独立して、重水素によって置き換えられていることができ、

それぞれのｍ、ｎ、ｐ、ｑ、及びｒは独立して、０、１、２、３または４である。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、開示されている方法で用いるＴＹＫ２阻害剤は、下記の化合物１ａ

【化９】

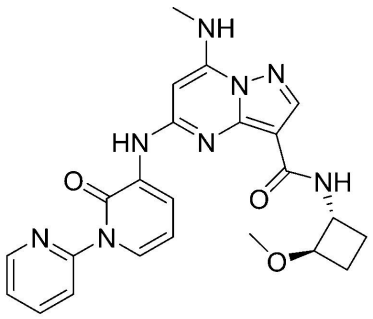


１ａ

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、開示されている方法で用いるＴＹＫ２阻害剤は、下記の化合物１
【化１０】



1

もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。
【０１３８】
本明細書に記載されている化合物及び組成物は概して、１つ以上の酵素のキナーゼ活性の阻害に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物及び方法によって阻害されるキナーゼは、ＴＹＫ２である。
【０１３９】
ＴＹＫ２は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）ファミリーのタンパク質キナーゼの非受容体型チロシンキナーゼメンバーである。哺乳類動物ＪＡＫファミリーは、ＴＹＫ２、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、及びＪＡＫ３という４つのメンバーからなる。ＪＡＫタンパク質は、ＴＹＫ２を含め、サイトカインのシグナル伝達に不可欠である。ＴＹＫ２は、Ｉ型及びＩＩ型のサイトカイン受容体、ならびにＩ型及びＩＩＩ型のインターフェロン受容体の細胞質ドメインと会合し、サイトカインが結合すると、これらの受容体によって活性化される。ＴＹＫ２活性化に関与するサイトカインとしては、インターフェロン（例えば、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－β、ＩＦＮ－κ、ＩＦＮ－δ、ＩＦＮ－ε、ＩＦＮ－τ、ＩＦＮ－ω、及びＩＦＮ－ζ（リミチンとしても知られる））、ならびにインターロイキン（例えば、ＩＬ－４、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３、ＩＬ－２２、ＩＬ－２３、ＩＬ－２７、ＩＬ－３１、オンコスタチンＭ、毛様体神経栄養因子、カルジオトロフィン１、カルジオトロフィン様サイトカイン及びＬＩＦ）が挙げられる。Ｖｅｌａｓｑｕｅｚ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｐｒｏｔｅｉｎ ｋｉｎａｓｅ ｉｎ ｔｈｅ ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ α／β ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｐａｔｈｗａｙ，”Ｃｅｌｌ（１９９２）７０：３１３、Ｓｔａｈｌ ｅｔ ａｌ．，“Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ａｎｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ Ｊａｋ－Ｔｙｋ ｋｉｎａｓｅｓ ｂｙ ＣＮＴＦ－ＬＩＦ－ＯＳＭ－ＩＬ－６β ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔｓ，”Ｓｃｉｅｎｃｅ（１９９４）２６３：９２、Ｆｉｎｂｌｏｏｍ ｅｔ ａｌ．，“ＩＬ－１０ ｉｎｄｕｃｅｓ ｔｈｅ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ Ｔｙｋ２ ａｎｄ Ｊａｋ １ ａｎｄ ｔｈｅ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ａｓｓｅｍｂｌｙ ｏｆ Ｓｔａｔ１ ａｎｄ Ｓｔａｔ３ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ ｉｎ ｈｕｍａｎ Ｔ ｃｅｌｌｓ ａｎｄ ｍｏｎｏｃｙｔｅｓ，”Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（１９９５）１５５：１０７９、Ｂａｃｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ １２（ＩＬ－１２）ｉｎｄｕｃｅｓ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｐｈｏｓｐｈｏｒｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ Ｊａｋ２ ａｎｄ Ｔｙｋ２：ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ｕｓｅ ｏｆ Ｊａｎｕｓ ｆａｍｉｌｙ ｋｉｎａｓｅｓ ｂｙ ＩＬ－２ ａｎｄ ＩＬ－１２，”Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．（１９９５）１８１：３９９、Ｗｅｌｈａｍ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－１３ ｓｉｇｎａｌ ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ｌｙｍｐｈｏｈｅｍｏｐｏｉｅｔｉｃ ｃｅｌｌｓ：ｓｉｍｉｌａｒｉｔｉｅｓ ａｎｄ ｄｉｆｆｅｒｅｎｃｅｓ ｉｎ ｓｉｇｎａｌ ｔｒ

ansduction with interleukin－4 and insulin，”Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（１９９５）２７０：１２２８６、Ｐａｒｈａｍ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｏｒ ｔｈｅ ｈｅｔｅｒｏｄｉｍｅｒｉｃ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ＩＬ－２３ ｉｓ ｃｏｍｐｏｓｅｄ ｏｆ ＩＬ－１２Ｒβ１ ａｎｄ ａ ｎｏｖｅｌ ｃｙｔｏｋｉｎｅ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｓｕｂｕｎｉｔ，ＩＬ－２３Ｒ，”Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００２）１６８：５６９９。続いて、活性化ＴＹＫ２は、さらなるシグナル伝達タンパク質、例えば、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ２、ＳＴＡＴ４、及びＳＴＡＴ６を含むＳＴＡＴファミリーメンバーのリン酸化を行う。

【０１４０】

ＩＬ－２３によるＴＹＫ２活性化は、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、クローン病、及び潰瘍性大腸炎に関連付けられている。Ｄｕｅｒｒ ｅｔ ａｌ．，“Ａ Ｇｅｎｏｍｅ－Ｗｉｄｅ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｓｔｕｄｙ Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ＩＬ２３Ｒ ａｓ ａｎ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｇｅｎｅ，”Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００６）３１４：１４６１－１４６３。ＴＹＫ２は、ＩＬ－２３の下流エフェクターとして、乾癬、強直性脊椎炎、及びベーチェット病にも関与する。Ｃｈｏ ｅｔ ａｌ．，“Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ａｎｄ ｔｈｅ ｍｕｌｔｉｆａｃｔｏｒｉａｌ ｎａｔｕｒｅ ｏｆ ｈｕｍａｎ ａｕｔｏ－ｉｍｍｕｎｅ ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ（２０１１）３６５：１６１２－１６２３、Ｃｏｒｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｒｉｓｋ ｖａｒｉａｎｔｓ ｆｏｒ ａｎｋｙｌｏｓｉｎｇ ｓｐｏｎｄｙｌｉｔｉｓ ｔｈｒｏｕｇｈ ｈｉｇｈ－ｄｅｎｓｉｔｙ ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ ｏｆ ｉｍｍｕｎｅ－ｒｅｌａｔｅｄ ｌｏｃｉ，”Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．（２０１３）４５（７）：７３０－７３８、Ｒｅｍｍｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｓｔｕｄｙ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ｖａｒｉａｎｔｓ ｉｎ ｔｈｅ ＭＨＣ ｃｌａｓｓ Ⅰ，ＩＬ１０，ａｎｄ ＩＬ２３Ｒ－ＩＬ１２ＲＢ２ ｒｅｇｉｏｎｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ Ｂｅｈｃｅｔ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．（２０１０）４２：６９８－７０２。乾癬を有する２，６２２人の個体のゲノムワイド関連解析により、疾患感受性とＴＹＫ２の関連が特定された。Ｓｔｒａｎｇｅ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｇｅｎｏｍｅ－ｗｉｄｅ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｓｔｕｄｙ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ｎｅｗ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｌｏｃｉ ａｎｄ ａｎ ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ ｂｅｔｗｅｅｎ ＨＬＡ－Ｃ ａｎｄ ＥＲＡＰ１，”Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．（２０１０）４２：９８５－９９２。ＴＹＫ２ノックアウトまたはチルホスチンによるＴＹＫ２阻害は、ＩＬ－２３及びＩＬ－２２の両方の誘導による皮膚炎を有意に軽減する。Ｉｓｈｉｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｙｋ２ ｉｓ ａ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｔａｒｇｅｔ ｆｏｒ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ－ｌｉｋｅ ｓｋｉｎ ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ，”Ｉｎｔｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２０１３），ｄｏｉ：１０．１０９３／ｉｎｔｉｍｍ／ｄｘｔ０６２。

【０１４１】

ＴＹＫ２は、呼吸器系疾患、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺癌、及び嚢胞性線維症にも関与する。杯細胞過形成（ＧＣＨ）及び粘液過分泌は、ＩＬ－１３の誘導によるＴＹＫ２活性化（ひいては、ＳＴＡＴ６を活性化する）によって媒介される。Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，“Ｄｏｃｋｉｎｇ ｐｒｏｔｅｉｎ Ｇａｂ２ ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ｍｕｃｉｎ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ａｎｄ ｇｏｂｌｅｔ ｃｅｌｌ ｈｙｐｅｒｐｌａｓｉａ ｔｈｒｏｕｇｈ ＴＹＫ２／ＳＴＡＴ６ ｐａｔｈｗａｙ，”ＦＡＳＥＢ Ｊ．（２０１２）２６：１－１１。

【０１４２】

ＴＹＫ２活性の低下により、コラーゲン抗体の誘導による関節炎（ヒト関節リウマチのモデル）から関節を保護する。メカニズム的に、ＴＹＫ２活性の低下により、$Th1$／$Th17$関連サイトカイン、マトリックスメタロプロテアーゼ及び他の重要な炎症マーカーの産生が減少した。Ｉｓｈｉｚａｋｉ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｙｋ２ ｄｅｆｉｃｉｅｎｃｙ

ｐｒｏｔｅｃｔｓ ｊｏｉｎｔｓ ａｇａｉｎｓｔ ｄｅｓｔｒｕｃｔｉｏｎ ｉｎ ａｎｔｉ－ｔｙｐｅ ＩＩ ｃｏｌｌａｇｅｎ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｉｎｄｕｃｅｄ ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ｉｎ ｍｉｃｅ，”Ｉｎｔｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２０１１）２３（９）：５７５－５８２。

【０１４３】

ＴＹＫ２ノックアウトマウスでは、実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ、多発性硬化症（ＭＳ）の動物モデル）で完全な耐性が見られ、コントロールと比べて、脊髄でのＣＤ４Ｔ細胞の浸潤が見られなかったことから、ＴＹＫ２が、ＭＳにおいて、病原性ＣＤ４の介在による疾患発現に不可欠であることが示唆された。Ｏｙａｍａｄａ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ ２ Ｐｌａｙｓ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｒｏｌｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｐａｔｈｏｇｅｎｉｃ ＣＤ４ Ｔ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｅ Ｅｎｃｅｐｈａｌｏｍｙｅｌｉｔｉｓ，”Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００９）１８３：７５３９－７５４６。これにより、ＴＹＫ２の発現増加をＭＳ感受性と関連付けた過去の研究が裏付けられる。Ｂａｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ ａｎａｌｙｓｉｓ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ ＴＹＫ２ ａｓ ａ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｆａｃｔｏｒ，”Ｅｕｒ Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．（２００９）１７：１３０９－１３１３。ＴＹＫ２での機能欠損変異により、ニューロンの脱髄が減少するとともに、再有髄化が増加し、ＭＳ及びその他のＣＮＳ脱髄障害の治療でのＴＹＫ２阻害剤の役割がさらに示唆されている。

【０１４４】

ＴＹＫ２は、ＩＬ－１２及びＩＬ－２３の両方に共通する唯一のシグナル伝達メッセンジャーである。ＴＹＫ２ノックアウトにより、マウスにおいて、メチル化ＢＳＡ注射の誘導による足蹠厚、イミキモドの誘導による乾癬様の皮膚炎症、及びデキストラン硫酸ナトリウムまたは２，４，６－トリニトロベンゼンスルホン酸の誘導による大腸炎が減少した。

【０１４５】

全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ、自己免疫障害）との様々なＩ型ＩＦＮシグナル伝達遺伝子の関節の連鎖解析及び関連解析では、ＴＹＫ２の機能欠損変異と、罹患したメンバーのいる家族でのＳＬＥ有病率の低下との間で、強力かつ有意な相関性が見られた。Ｓｉｇｕｒｄｓｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ ２ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ Ｆａｃｔｏｒ ５ Ｇｅｎｅｓ Ａｒｅ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｌｕｐｕｓ Ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ，”Ａｍ．Ｊ．Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．（２００５）７６：５２８－５３７。ＳＬＥコホートの個体と未罹患コホートの個体のゲノムワイド関連解析では、ＴＹＫ２座位とＳＬＥとの有意な相関性が高かった。Ｇｒａｈａｍ ｅｔ ａｌ．，“Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｏｆ ＮＣＦ２，ＩＫＺＦ１，ＩＲＦ８，ＩＦｉＨ１，ａｎｄ ＴＹＫ２ ｗｉｔｈ Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｌｕｐｕｓ Ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ，”ＰＬｏＳ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（２０１１）７（１０）：ｅ１００２３４１。

【０１４６】

ＴＹＫ２は、腫瘍監視性の維持で重要な役割を果たすことが示されており、ＴＹＫ２ノックアウトマウスでは、細胞傷害性Ｔ細胞応答の低下及び腫瘍発現の加速が見られた。しかしながら、これらの作用は、ナチュラルキラー（ＮＫ）及び細胞傷害性Ｔリンパ球の効率的な抑制に関連付けられたことから、ＴＹＫ２阻害剤は、自己免疫障害または移植片拒絶反応の治療に非常に適すると思われることが示唆されている。他のＪＡＫファミリーメンバー、例えばＪＡＫ３も、免疫系で同様の役割を持つが、ＴＹＫ２は、多かれ少なかれ密接に関連するシグナル伝達経路に関与して、他のメンバーよりもオフターゲット作用が少なくなるので、他のメンバーよりも優れた標的として示唆されている。Ｓｉｍｍａ ｅｔ ａｌ．“Ｉｄｅｎｔｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎ Ｉｎｄｉｓｐｅｎｓａｂｌｅ

Ｒｏｌｅ ｆｏｒ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ ２ ｉｎ ＣＴＬ－Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｔｕｍｏｒ Ｓｕｒｖｅｉｌｌａｎｃｅ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（２００９）６９：２０３－２１１。

【０１４７】

しかしながら、Ｓｉｍｍａらによって観察された腫瘍監視性低下とは逆に、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）での研究では、抗アポトーシスタンパク質ＢＣＬ２のアップレギュレーションを通じてがん細胞の生存を維持するために、Ｔ－ＡＬＬが、ＴＹＫ２により、ＳＴＡＴ１の介在によるシグナル伝達を介して、ＩＬ－１０への依存性が高いことが示されている。他のＪＡＫファミリーメンバーではなく、ＴＹＫ２のノックダウンにより、細胞の成長が軽減された。がん細胞の生存を促す、ＴＹＫ２での特定の活性化変異としては、ＦＥＲＭドメインでの変異（Ｇ３６Ｄ、Ｓ４７Ｎ、及びＲ４２５Ｈ）、ＪＨ２ドメインでの変異（Ｖ７３１Ｉ）、ならびにキナーゼドメインでの変異（Ｅ９５７Ｄ及びＲ１０２７Ｈ）が挙げられる。しかしながら、ＴＹＫ２のキナーゼ機能が、がん細胞の生存向上に必要であることも特定されたが、これは、活性化変異（Ｅ９５７Ｄ）に加えて、キナーゼデッド変異（Ｍ９７８ＹまたはＭ９７８Ｆ）を特徴とするＴＹＫ２酵素により、転化が生じなかったためである。Ｓａｎｄａ ｅｔ ａｌ．“ＴＹＫ２－ＳＴＡＴ１－ＢＣＬ２ Ｐａｔｈｗａｙ Ｄｅｐｅｎｄｅｎｃｅ ｉｎ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ａｃｕｔｅ Ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ Ｌｅｕｋｅｍｉａ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃ．（２０１３） ３（５）：５６４－５７７。

【０１４８】

すなわち、ＴＹＫ２の選択的な阻害は、ＩＬ－１０依存性及び／またはＢＣＬ２依存性の腫瘍の患者、例えば、成人のＴ細胞白血病の症例の７０％に適する標的として示唆されている。Ｆｏｎｔａｎ ｅｔ ａｌ．“Ｄｉｓｃｏｖｅｒｉｎｇ Ｗｈａｔ Ｍａｋｅｓ ＳＴＡＴ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ＴＹＫ ｉｎ Ｔ－ＡＬＬ，”Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃ．（２０１３）３：４９４－４９６。

【０１４９】

ＴＹＫ２の介在によるＳＴＡＴ３シグナル伝達も、アミロイドβ（Ａβ）ペプチドを原因とする、神経細胞の死を媒介することが示されている。Ａβ投与後、ＴＹＫ２によるＳＴＡＴ３のリン酸化の低下により、神経細胞の死が減少し、アルツハイマー患者の死後脳では、ＳＴＡＴ３リン酸化の増加が観察された。Ｗａｎ ｅｔ ａｌ．“Ｔｙｋ／ＳＴＡＴ３ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｍｅｄｉａｔｅｓ β－Ａｍｙｌｏｉｄ－Ｉｎｄｕｃｅｄ Ｎｅｕｒｏｎａｌ Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ：Ｉｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｌｚｈｅｉｍｅｒ’ｓ Ｄｉｓｅａｓｅ，”Ｊ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．（２０１０）３０（２０）：６８７３－６８８１。

【０１５０】

ＪＡＫ－ＳＴＡＴシグナル伝達経路の阻害は、発毛、及び円形脱毛症と関連する脱毛の回復にも関与する。Ｘｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，“Ａｌｏｐｅｃｉａ ａｒｅａｔａ ｉｓ ｄｒｉｖｅｎ ｂｙ ｃｙｔｏｔｏｘｉｃ Ｔ ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅｓ ａｎｄ ｉｓ ｒｅｖｅｒｓｅｄ ｂｙ ＪＡＫ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，”Ｎａｔ． Ｍｅｄ．（２０１４）２０：１０４３－１０４９、Ｈａｒｅｌ ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ＪＡＫ－ＳＴＡＴ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｐｒｏｍｏｔｅｓ ｈａｉｒ ｇｒｏｗｔｈ，”Ｓｃｉ．Ａｄｖ．（２０１５）１（９）：ｅ１５００９７３。

【０１５１】

したがって、ＴＹＫ２の活性を阻害する化合物、特に、ＪＡＫ２よりも選択性を有する化合物は有益である。このような化合物は、ＪＡＫ２の阻害と関連する副作用なしに、本明細書に記載されている状態の１つ以上を良好に治療する薬理応答をもたらすはずである。

【０１５２】

ＴＹＫ２阻害剤は、当該技術分野において知られていても、より有効または有益な薬学

的に適切な特性を有する新規の阻害剤の提供に対するニーズは引き続き存在する。例えば、活性、他のＪＡＫキナーゼ（特にＪＡＫ２）及びＡＤＭＥＴを上回る選択性、（吸収、分布、代謝、排泄及び／または毒性の）特性が向上している化合物である。すなわち、いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２の阻害剤は、ＪＡＫ２を上回る選択性を示すことができる。

【０１５３】

ＴＹＫ２阻害剤としての本明細書に記載されている化合物、またはその変異体の活性は、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｉｎ ｖｉｖｏまたは細胞株でアッセイし得る。ｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイとしては、活性化ＴＹＫ２またはその変異体のリン酸化活性及び／またはその後の機能的結果、あるいはＡＴＰａｓｅ活性のいずれかの阻害を求めるアッセイが挙げられる。代替的なｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイは、その阻害剤がＴＹＫ２に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前にその阻害剤を放射性標識し、その阻害剤／ＴＹＫ２複合体を単離し、結合した放射性標識の量を求めることによって測定し得る。あるいは、阻害剤の結合は、新規な阻害剤を、既知の放射性リガンドに結合させたＴＹＫ２とインキュベートする競合実験を行うことによって求めてもよい。ＴＹＫ２阻害剤をアッセイするのに有用な代表的なｉｎ ｖｉｔｒｏアッセイ及びｉｎ ｖｉｖｏアッセイとしては、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる各文献に記載及び開示されているアッセイが挙げられる。ＴＹＫ２の阻害剤としての本明細書に記載されている化合物、またはその変異体をアッセイする詳細な条件は、下記の実施例及びＵＳ１１，０４６，６９８（参照により本明細書に組み込まれる）に示されている。

【０１５４】

本明細書で使用する場合、「治療」、「治療する」及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載されているような疾患もしくは障害、またはその症状の１つ以上を逆転させること、それらを緩和すること、それらの発現を遅延すること、またはそれらの進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態では、治療は、１つ以上の症状が発現した後に行ってよい。他の実施形態では、治療は、症状のない状態で行ってよい。例えば、治療は、罹患しやすい個体に、症状の発現前に、（例えば、症状の履歴に鑑みて、及び／または遺伝因子もしくはその他の感受性因子に鑑みて）行ってよい。治療は、症状が解消された後にも継続して、例えば、その再発を予防または遅延してよい。

【０１５５】

提供する化合物は、ＴＹＫ２の阻害剤であり、したがって、ＴＹＫ２またはその変異体の活性と関連する１つ以上の疾患を治療するのに有用である。したがって、特定の実施形態では、ＴＹＫ２の介在による障害を治療する方法は、治療を必要とする患者に、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される組成物を投与する工程を含むことができる。

【０１５６】

本明細書で使用する場合、「ＴＹＫ２の介在による」障害、疾患及び／または状態という用語は、本明細書で使用する場合、ＴＹＫ２またはその変異体が関与することが知られているいずれかの疾患またはその他の有害な状態を意味する。したがって、別の実施形態は、ＴＹＫ２またはその変異体が関与することが知られている１つ以上の疾患を治療するか、またはその重症度を低下させることに関するものである。ＴＹＫ２の介在によるこのような障害としては、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経障害、及び移植と関連する障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、１つ以上の障害を治療する方法であり、その障害は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経障害、及び移植と関連する障害から選択し、前記方法は、治療を必要とする患者に、有効量の本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含むことができる。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、その障害は、自己免疫障害である。いくつかの実施形態では、その障害は、１型糖尿病、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、乾癬（例えば尋常性乾癬）、ベーチェット病、ＰＯＥＭＳ症候群、クローン病、潰瘍性大腸炎、及び炎症性腸疾患から選択する。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、その障害は炎症性障害である。いくつかの実施形態では、その炎症性障害は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患、乾癬（例えば尋常性乾癬）、乾癬性関節炎、肝腫大、クローン病、潰瘍性大腸炎、または炎症性腸疾患である。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする患者の乾癬（例えば尋常性乾癬）または乾癬性関節炎を治療する方法は、本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）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ことができる。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする患者の乾癬（例えば尋常性乾癬）を治療する方法は、本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）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ことができる。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする患者の乾癬性関節炎を治療する方法は、本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）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ことができる。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、その障害は増殖性障害である。いくつかの実施形態では、その増殖性障害は血液癌である。いくつかの実施形態では、その増殖性障害は白血病である。いくつかの実施形態では、その白血病はＴ細胞白血病である。いくつかの実施形態では、そのＴ細胞白血病はＴ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）である。いくつかの実施形態では、その増殖性障害は、真性多血症、骨髄線維症または本態性血小板増加症である。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、その障害は内分泌障害である。いくつかの実施形態では、その内分泌障害は、多嚢胞性卵巣症候群、クルゾン症候群、または１型糖尿病である。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、その障害は神経障害である。いくつかの実施形態では、その神経障害はアルツハイマー病である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、その増殖性障害は、ＴＹＫ２での１つ以上の活性化変異と関連する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２でのその活性化変異は、ＦＥＲＭドメイン、ＪＨ２ドメイン、またはキナーゼドメインに対する変異である。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２でのその活性化変異は、Ｇ３６Ｄ、Ｓ４７Ｎ、Ｒ４２５Ｈ、Ｖ７３１Ｉ、Ｅ９５７Ｄ、及びＲ１０２７Ｈから選択する。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、その障害は、移植と関連する。いくつかの実施形態では、移植と関連するその障害は、移植片拒絶反応または移植片対宿主病である。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、その障害は、Ｉ型インターフェロン、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２、またはＩＬ－２３のシグナル伝達と関連する。いくつかの実施形態では、その障害は、Ｉ型インターフェロンのシグナル伝達と関連する。いくつかの実施形態では、その障害は、ＩＬ－１０のシグナル伝達と関連する。いくつかの実施形態では、その障害は、ＩＬ－１２のシグナル伝達と関連する。いくつかの実施形態では、その障害は、ＩＬ－２３のシグナル伝達と関連する。

【０１６９】

本明細書に記載されている化合物は、皮膚の炎症状態またはアレルギー状態、例えば、乾癬（例えば尋常性乾癬）、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、ループスエリテマトーデス、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、尋常性座瘡、及び皮膚のその他の炎症状態またはアレルギー状態の治療にも有用である。

【０１７０】

本明細書に記載されている化合物は、その他の疾患または状態、例えば、炎症性の要素のある疾患または状態の治療、例えば、眼の疾患及び状態、例えば、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、及び春季カタル、アレルギー性鼻炎を含め、鼻に影響を及ぼす疾患、ならびに自己免疫性血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆及び特発性血小板減少症）、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病）、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部及び後部）、シェーグレン症候群、乾性角結膜炎及び春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、クリオピリン関連周期性症候群、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎（ネフローゼ症候群の有無にかかわらない。例えば、特発性ネフローゼ症候群もしくは微少変化腎症を含む）、慢性肉芽腫性疾患、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患（ｌｅｐｔｏｓｐｉｒｏｓｉｓ　ｒｅｎａｌ　ｄｉｓｅａｓｅ）、緑内障、網膜疾患、加齢、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋肉消耗、異化作用障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心疾患、慢性心不全、中皮腫、無汗性外胚葉性形成異常、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、膵炎、遺伝性周期熱症候群、喘息（アレルギー性及び非アレルギー性、軽度、中等度、重度、気管支炎性及び運動誘発性）、急性肺障害、急性呼吸窮迫症候群、好酸球増加症、過敏性、アナフィラキシー、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘導疾患、ＣＯＰＤ（損傷、気道炎症、気管支過敏性、リモデリングもしくは疾患進行の軽減）、肺疾患、嚢胞性線維症、酸誘導の肺障害、肺高血圧症、多発ニューロパチー、白内障、全身性硬化症に伴う筋肉炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、１型糖尿病もしくは２型糖尿病、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶反応、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、免疫グロブリンＡ腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎を含め、自己免疫反応が関与するか、または自己免疫の要素もしくは病因のある炎症性疾患の治療にも用いてよい。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療できる炎症性疾患は、急性及び慢性の痛風、慢性の痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、全身型若年性特発性関節炎（ＳＪＩＡ）、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、及び変形性関節症から選択する。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療できる炎症性疾患は、$Th1$または$Th17$の介在による疾患である。いくつかの実施形態では、$Th1$

７の介在による疾患は、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、多発性硬化症、及び炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎を含む）から選択する。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている方法に従って治療できる炎症性疾患は、シェーグレン症候群、アレルギー性障害、変形性関節症、眼の病態、例えば、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎及び春季カタル、ならびに鼻に影響を及ぼす疾患、例えばアレルギー性鼻炎から選択する。

【０１７４】

さらに、本発明は、自己免疫障害、炎症性障害もしくは増殖性障害、または移植に関連して一般に生じる障害を治療する医薬の調製のための、本発明での定義による化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはその水和物もしくは溶媒和物の使用を提供できる。

【０１７５】

いずれかの特定の理論に束縛されることを望まないが、阻害化合物または阻害化合物のペンダント部分が、対象となる水に近接すると、その水が、その阻害化合物または阻害化合物のペンダント部分によって置換または破壊されるのが促進されると考えられる。いくつかの実施形態では、阻害化合物または阻害化合物のペンダント部分によって置換または破壊される水分子は、不安定な水分子である。

【０１７６】

特定の実施形態では、その方法は、ＴＹＫ２と阻害剤とを含む複合体を利用し、そのＴＹＫ２の不安定な水の少なくとも１つは、その阻害剤によって置換または破壊される。いくつかの実施形態では、選択された少なくとも２つの不安定な水が、その阻害剤によって置換または破壊される。

【０１７７】

５．薬物動態／薬力

いくつかの実施形態では、本開示は、投与を必要とする患者に、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）を投与する方法であって、前記患者に、治療有効量の化合物１もしくはその薬学的に許容される塩、またはその組成物を投与することを含み、特定の薬物動態パラメーターを達成させる、方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物１を投与して、本開示の特定の薬物動態パラメーターを達成させる本開示の方法及び使用には、本明細書に記載されている疾患、例えば炎症性障害を治療する利点がある。このような疾患としては、乾癬及び乾癬性関節炎が挙げられる。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、最大約１０時間、例えば、約１時間、約２時間、約３時間、約４時間、約５時間、６時間、約７時間、約８時間、約９時間、もしくは約１０時間、または上記の時間のうちの２つを端点値として用いることによって作られる時間範囲のいずれかで達成される。いくつかの実施形態では、T_{max}は、約１～約１０時間、約１～約９時間、約２～約１０時間、約２～約９時間、約３～約１０時間、約３～約９時間、約４～約１０時間、約４～約９時間、約５～約１０時間、約５～約９時間、約６～約１０時間、約６～約９時間、約７～約１０時間、約７～約９時間、約８～約１０時間、約９～約１０時間、または約８～約９時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、最大約３時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、最大約４時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中T_{max}は、最大約５時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、最大約６時間で達成される。

【０１７９】

いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、約１時間～約４時間、約２時間～約５時間、約３時間～約６時間、約４時間～約７時間、約

５時間～約８時間、約６時間～約９時間、または約７時間～約１０時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中T_{max}は、約３時間～約６時間で達成される。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約５０時間、例えば、約１０時間、約１１時間、約１２時間、約１３時間、約１４時間、約１５時間、１６時間、約１７時間、約１８時間、約１９時間、約２０時間、約２１時間、約２２時間、約２３時間、約２４時間、約２５時間、２６時間、約２７時間、約２８時間、約２９時間、約３０時間、約３１時間、約３２時間、約３３時間、約３４時間、約３５時間、３６時間、約３７時間、約３８時間、約３９時間、約４０時間、約４１時間、約４２時間、約４３時間、約４４時間、約４５時間、４６時間、約４７時間、約４８時間、約４９時間、もしくは約５０時間、または上記の時間のうちの２つを端点値として用いることによって作られる時間範囲のいずれかで達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約１７時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約１８時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、最大約１９時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２０時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２１時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２２時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２３時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２４時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２５時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２６時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２７時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２８時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約２９時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３０時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３１時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３２時間で達成する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３３時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３４時間で達成される。いくつかの実施形態では、化合物１の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３５時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３６時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、最大約３７時間で達成される。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、約１０時間～３０時間、約１２時間～３２時間、約１４時間～３４時間、約１６時間～３６時間、約１８時間～３８時間、約２０時間～４０時間、または約２２時間～４２時間で達成される。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の血漿中$t_{1/2}$は、約１７時間～３７時間で達成される。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、本開示は、投与を必要とする患者にＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）を投与する方法であって、前記患者に、治療有効量のＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含み、特定の薬力学的な結果を達成させる方法を提供する。

【０１８３】
本明細書に開示されている方法及び使用のいくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）の投与により、インターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）産生が速やかに阻害され、暴露量の増加は、ＩＦＮγ阻害の向上と相関する。いくつかの実施形態では、患者においてＩＦＮγ産生を阻害する方法は、その患者に、本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を投与することを含むことができる。
【０１８４】
いくつかの実施形態では、化合物１を投与する本開示の方法及び使用は、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度が最大約１００％または最大約９０％、例えば、最大約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約８５％、もしくは約９０％、または上記の％のうちの２つを端点値として用いることによって作られる％範囲のいずれかであることを含む。ＰＡＳＩスコアは、乾癬の重症度及び程度の測定に用いられるツールであり、当業者に周知である。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を最大約５０％にする。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を最大約７５％にする。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を最大約９０％にする。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を最大約１００％にする。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を約３０％、約４７％、または約４８％にする。
【０１８５】
いくつかの実施形態では、開示する方法及び使用は、ＰＡＳＩの平均低下度を少なくとも２５％にする。いくつかの実施形態では、開示する方法及び使用は、ＰＡＳＩの平均低下度を少なくとも２６％、２７％、２８％、２９％、３０％、３１％、３２％、３３％、３４％、３５％、３６％、３７％、３８％、３９％、４０％、４１％、４２％、４３％、４４％、４５％、４６％、４７％、４８％、４９％、５０％、５１％、５２％、５３％、５４％、５５％、５６％、５７％、５８％、５９％、６０％、６１％、６２％、６３％、６４％、または６５％以上にする。いくつかの実施形態では、開示する方法及び使用は、ＰＡＳＩの平均低下度を約２６～６５％、２６～６０％、２６～５５％、２６～５０％、２６～４５％、２６～４０％、２６～３５％、２６～３０％、２７～６５％、２７～６５％、２７～６０％、２７～５５％、２７～５０％、２７～４５％、２７～４０％、２７～３５％、２７～３０％、２８～６５％、２８～６５％、２８～６０％、２８～５５％、２８～５０％、２８～４５％、２８～４０％、２８～３５％、２８～３０％、２９～６５％、２９～６５％、２９～６０％、２９～５５％、２９～５０％、２９～４５％、２９～４０％、２９～３５％、３０～６５％、３０～６０％、３０～５５％、３０～５０％、３０～４５％、３０～４０％、３０～３５％、３５～６５％、３５～６０％、３５～５５％、３５～５０％、３５～４５％、３５～４０％、４０～６５％、４０～６０％、４０～５５％、４０～５０％、４０～４５％、４５～６５％、４５～６０％、４５～５５％、４５～５０％、５０～６５％、５０～６５％、５０～６０％、５０～５５％、５５～６５％、または５５～６０％にする。
【０１８６】
いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を約５０％～７５％にする。いくつかの実施形態では、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）の平均低下度を約７５％～１００％にする。
【０１８７】

いくつかの実施形態では、開示する方法及び使用は、炎症性疾患、例えば乾癬または乾癬性関節炎を有する患者群にわたって、ＰＡＳＩを統計的に有意に（ｐ＜０．０５）改善させる。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが少なくとも約１２である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約１０～約２０である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約２０～約３０である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約３０～約４０である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約４０～約５０である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約５０～約６０である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＡＳＩが約６０～約７２である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）を０、１または２にする。いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）を０または１にする。いくつかの実施形態では、医師による全般的評価（ＰＧＡ）を０にする。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが１である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが２である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが３である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが４である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前にＰＧＡが５である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１～約３点、約３～約６点、約６～約９点、約９～約１２点、約１２～約１５点、約１５～約１８点、約１８～約２１点、約２１～約２４点、約２４～約２７点、または約２７～約３０点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１～約３点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約３～約６点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約６～約９点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約９～約１２点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１２～約１５点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１５～約１８点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約１８～約２１点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約２１～約２４点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約２４～約２７点低下させる。いくつかの実施形態では、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のスコアを約２７～約３０点低下させる。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、乾癬の影響を受ける患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約１～約１０パーセントポイント、約１０～約２０パーセントポイント、約２０～約３０パーセントポイント、約３０～約４０パーセントポイント、約４０～約５０パーセントポイント、約５０～約６０パーセントポイント、約６０～約７０パーセントポイント、約７０～約８０パーセントポイント、約８０～約９０パーセントポイント

、または約９０～約１００パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、乾癬の影響を受ける患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約１～約１０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約１０～約２０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約２０～約３０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約３０～約４０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約４０～約５０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約５０～約６０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約６０～約７０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約７０～約８０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約８０～約９０パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。いくつかの実施形態では、その患者のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）は、約９０～約１００パーセントポイントの間でいくらかのパーセントポイント低下する。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、乾癬の影響を受けるＢＳＡが少なくとも約１０％、例えば、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、影響を受けるＢＳＡが約１０％～約２０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約２０％～約３０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約３０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約４０％～約５０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約５０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約６０％～約７０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約７０％～約８０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約８０％～約９０％である。いくつかの実施形態では、その患者は、その投与前に、ＢＳＡが約９０％～約１００％である。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約２にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約３にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約４にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約５にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約６にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約７にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約８にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約９にする。いくつかの実施形態では、疼痛の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１０にする。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約２にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約３にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約４にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約５にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約６にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約７にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約８にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約９にする。いくつかの実施形態では、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）の低下を約１０にする。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約１％～約１０％、約１０％～約２０％、約２０％～約３０％、約３０％～約４０％、約４０％～約５０％、約５０％～約６０％、約６０％～約７０％、約７０％～約８０％、約８０％～約９０％、または約９０％～約１００％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約１％～約１０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約１０％～約２０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約２０％～約３０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約３０％～約４０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約４０％～約５０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約５０％～約６０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約６０％～約７０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約７０％～約８０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約８０％～約９０％となる。いくつかの実施形態では、ＩＬ－１２／１８の誘導によるＩＦＮγ産生の阻害率は、約９０％～約１００％となる。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、その乾癬は、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に滴状乾癬、または薬剤誘発性乾癬を含まない。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２５ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌ、約５０ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌ、約１００ｎｇ／ｍｌ～約１２５ｎｇ／ｍｌ、約１２５ｎｇ／ｍｌ～約１５０ｎｇ／ｍｌ、約１５０ｎｇ／ｍｌ～約１７５ｎｇ／ｍｌ、約１７５ｎｇ／ｍｌ～約２００ｎｇ／ｍｌ、約２００ｎｇ／ｍｌ～約２２５ｎｇ／ｍｌ、約２２５ｎｇ／ｍｌ～約２５０ｎｇ／ｍｌ、約２５０ｎｇ／ｍｌ～約２７５ｎｇ／ｍｌ、または約２７５ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２５ｎｇ／ｍｌ～約５０ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約５０ｎｇ／ｍｌ～約７５ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約７５ｎｇ／ｍｌ～約１００ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約１００ｎｇ／ｍｌ～約１２５ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約１２５ｎｇ／ｍｌ～約１７５ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約１７５ｎｇ／ｍｌ～約２００ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２００ｎｇ／ｍｌ～約２２５ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２２５ｎｇ／ｍｌ～約２５０ｎｇ／ｍｌにする。いくつかの実施形態では、血清中C_{max}を約２５０ｎｇ／ｍｌ～約３００ｎｇ／ｍｌにする。

【０１９９】
６．投与及びスケジュール
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている方法及び使用、例えば、治療を必要とする患者の炎症性障害（例えば乾癬及び乾癬性関節炎）の治療での方法または使用は、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）を治療有効量、例えば最大で２００ｍｇ、１回投与または複数回投与で（例えば経口）投与することによって行う。いくつかの実施形態では、そのＴＹＫ２阻害剤は、１日に１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回または８回投与する。いくつかの実施形態では、その方法は、１回投与または複数回投与で、約２～約２００ｍｇの範囲、例えば、約２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１４５ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８５ｍｇ、１９０ｍｇ、１９５ｍｇ、もしくは約２００ｍｇ、または上記の量のうちの２つを端点値として用いることによって作られる量の範囲のいずれかを（例えば経口）投与することを含む。例えば、経口投与量は、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩を１剤形当たりに２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、または５０ｍｇで含むことができる。
【０２００】
いくつかの実施形態では、その方法は、１回投与または複数回投与で、毎日約２～約２００ｍｇ／投与量の範囲、例えば、約２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１４５ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８５ｍｇ、１９０ｍｇ、１９５ｍｇ、または約２００ｍｇを（例えば経口）投与することを含む。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、その方法は、１回投与または複数回投与で、毎日約２～約２００ｍｇ、約２ｍｇ～約１０ｍｇ、約１５ｍｇ～約２０ｍｇ、約２５ｍｇ～約３０ｍｇ、約３５ｍｇ～約４０ｍｇ、約４５ｍｇ～約５０ｍｇ、約６０ｍｇ～約７０ｍｇ、約８０ｍｇ～約９０ｍｇ、約１００ｍｇ～約１１０ｍｇ、約１２０ｍｇ～約１３０ｍｇ、約１４０ｍｇ～約１５０ｍｇ、約１５０ｍｇ～約１６０ｍｇ、約１７０ｍｇ～約１８５ｍｇ、約１９０ｍｇ～約２００ｍｇ、約５ｍｇ～約３０ｍｇ、約１０ｍｇ～約３０ｍｇ、約１０ｍｇ～約５０ｍｇ、約１０ｍｇ～約１００ｍｇ、約２５ｍｇ～約５０ｍｇ、約２５ｍｇ～約１００ｍｇ、約２５ｍｇ～約２００ｍｇ、約３０ｍｇ～約５０ｍｇ、約３０ｍｇ～約１００ｍｇ、約４０ｍｇ～約５０ｍｇ、約４０ｍｇ～約１００ｍｇ、約５０ｍｇ～約１００ｍｇ、約７５ｍｇ～約１００ｍｇ、約７５ｍｇ～約２００ｍｇ、約１００ｍｇ～約２００ｍｇ、約１２５ｍｇ～約１５０ｍｇ、または約１５０～約２００ｍｇの範囲で（例えば経口）投与することを含む。この段落の範囲のそれぞれにおけるいずれの具体的な投与量も想定されている。例えば、「約２ｍｇ～約１０ｍｇ」と記載されている場合には、約２ｍｇ、約３ｍｇ、約４ｍｇ、約５ｍｇ、約６ｍｇ、約７ｍｇ、約８ｍｇ、約９ｍｇ、または約１０ｍｇの投与が含まれる。それらの範囲間の非整数の投与量のいずれも想定されており、例えば、「約２ｍｇ～約１０ｍｇ」の範囲には、約２ｍｇ、約２．１ｍｇ、約２．２ｍｇ、約２．３ｍｇ、約２．４ｍｇ、約２．５ｍｇ、約２．６ｍｇなどを含む値が想定されている。
【０２０２】
前の段落の投与量のいずれも、１日の間に１回、２回、３回または４回投与してよい。例えば、２ｍｇの投与量は、１ｍｇの投与量を投与してから、とある経過期間後に、２回目の１ｍｇの投与量を投与して、２ｍｇの投与量に達するようにしてもよい。さらなる例では、２ｍｇの投与量は、１日の間に、０．５ｍｇを投与し、経過時間を取り、２回目の０．５ｍｇを投与し、経過時間を取り、３回目の０．５ｍｇを投与し、経過時間を取り、４回目の０．５ｍｇを投与して、その日の合計投与量を２ｍｇとすることができる。

【０２０３】
したがって、いくつかの実施形態では、２ｍｇの化合物１の投与は、１ｍｇを投与し、定められた経過期間を置き、２回目の１ｍｇを投与することを含む。いくつかの実施形態では、５ｍｇの化合物１の投与は、２．５ｍｇを投与し、定められた経過期間を置き、２回目の２．５ｍｇを投与することを含む。いくつかの実施形態では、１０ｍｇの化合物１の投与は、５ｍｇを投与し、定められた経過期間を置き、２回目の５ｍｇを投与することを含む。いくつかの実施形態では、１５ｍｇの化合物１の投与は、７．５ｍｇを投与し、定められた経過期間を置き、２回目の７．５ｍｇを投与することを含む。いくつかの実施形態では、３０ｍｇの化合物１の投与は、１５ｍｇを投与し、定められた経過期間を置き、２回目の１５ｍｇを投与することを含む。定められた経過期間は、臨床医が決めてよく、個々の患者の代謝を検討の対象とする。いくつかの実施形態では、定められた経過期間は、約２．５時間～約５時間、約５時間～約７．５時間、約７．５時間～約１０時間、約１０時間～約１２．５時間、約１２．５時間～約１５時間、約１５時間～約１７．５時間、約１７．５時間～約２０時間、約２０時間～約２２．５時間、または約２２．５時間～約２４時間である。

【０２０４】
いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大２ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大５ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大１０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大１５ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大２０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大２５ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大３０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大３５ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大４０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大４５ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、最大５０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、約５ｍｇ～約３０ｍｇの用量で、例えば、約５ｍｇ、約１０ｍｇ、または約３０ｍｇで、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、約１０ｍｇ～約４０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその薬学的に許容される塩は、約２５ｍｇ～約５０ｍｇの用量で、その患者に（例えば経口）投与する。

【０２０５】
本明細書に記載されている前臨床データに鑑みて示されているように、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、患者に、最小限の副作用で、所望通りに疾患を好転させるのに適する投与スケジュールで投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその医薬組成物は、患者に、１日に１回（ＱＤ）、約１日～約７日、約１週間～約３週間、約３週間～約６週間、約６週間～約９週間、約９週間～１２週間、約１２週間～約１５週間、または

約１５週間～約１８週間の期間にわたって投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその医薬組成物は、患者に、１日に１回（ＱＤ）、２週間、４週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、または１８週間投与する。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）もしくはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、患者に、２～２００ｍｇの１日１回用量で、２週間投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその医薬組成物は、患者に、２０～２００ｍｇの１日複数回用量で、２週間投与する。いくつかの実施形態では、ＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）またはその医薬組成物は、患者に、２ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇの１日用量で、２週間、４週間、６週間、９週間、１２週間、１５週間、または１８週間投与する。

【０２０７】

７．調合及び組み合わせ

薬学的に許容される組成物

本明細書に記載されている方法による化合物及び組成物は、本明細書に開示されているいずれかの障害を治療するかまたはその重症度を低下させるのに有効ないずれかの量及びいずれかの投与経路を用いて投与してよい。その正確な必要量は、対象の人種、年齢、及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法などに応じて、対象ごとに変動することになる。本明細書に記載されている化合物は好ましくは、投与しやすさ及び投与量の均一性のために、投与単位形態で調合する。「単位剤形」という表現は、本明細書で使用する場合、治療を受ける患者に適した物理的に別個の薬剤単位を指す。しかしながら、本明細書に記載されている化合物及び組成物の１日の総使用量は、担当医が妥当な医学的判断の範囲内で定めることになるのは分かるであろう。いずれかの特定の患者または生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療している障害及びその障害の重症度、用いる具体的な化合物の活性、用いる具体的な組成物、その患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、用いる具体的な化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度、その治療の継続期間、用いる具体的な化合物と組み合わせるかまたは同時に使用する薬物、ならびに医療分野において周知な同様の要因を含む様々な要因に左右されることになる。

【０２０８】

別の実施形態によれば、組成物は、本明細書に記載されている化合物またはその薬学的に許容される誘導体と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含むことができる。本明細書に記載されている組成物中の化合物の量は、生体試料または患者において、ＴＹＫ２タンパク質キナーゼまたはその変異体を測定可能な程度で阻害するのに有効であるような量である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている組成物中の化合物の量は、生体試料または患者において、ＴＹＫ２タンパク質キナーゼまたはその変異体を測定可能な程度で阻害するのに有効であるような量である。特定の実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、そのような組成物を必要とする患者に投与するために調合する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、患者への経口投与用に調合する。

【０２０９】

「患者」という用語は、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳類動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【０２１０】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それとともに調合されている化合物の薬理活性を破壊しない非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本明細書に記載されている組成物で用いてよい薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リ

ン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、ならびに羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２１１】

「薬学的に許容される誘導体」は、本明細書に記載されている化合物の非毒性の塩、エステル、エステルの塩、またはその他の誘導体のいずれかであって、被投与者に投与すると、直接または間接的のいずれかで、本明細書に記載されている化合物、または阻害活性のあるその代謝産物もしくは残留物を供給できるものを意味する。

【０２１２】

本明細書で使用する場合、「阻害活性のあるその代謝産物または残留物」という用語は、その代謝産物または残留物も、ＴＹＫ２タンパク質キナーゼの阻害剤またはその変異体であることを意味する。

【０２１３】

本明細書に記載されている組成物は、経口投与、非経口投与、吸入噴霧によって投与、局所投与、直腸投与、大槽内投与、腹腔内投与、経鼻投与、口腔内投与、膣投与または移植リザーバーを介して投与してもよい。特定の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、１日につき対象の体重当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの投与量レベルで、１日１回以上、経口投与または非経口投与して、所望の治療効果をもたらしてもよい。「非経口」という用語には、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内への注射または注入の技法が含まれる。好ましくは、その組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与する。本明細書に記載されている組成物の滅菌注射形態は、水性懸濁液であっても油性懸濁液であってもよい。これらの懸濁液は、当該技術分野で知られている技法に従って、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁化剤を用いて調合し得る。滅菌注射調製物は、非毒性の許容される非経口の希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または滅菌注射懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液としてのものであってもよい。用いてよい、許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、従来から、滅菌固定油が溶媒または懸濁媒体として用いられている。この目的では、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含め、刺激の少ない固定油のいずれかを用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用する。

【０２１４】

注射製剤は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することによって、または使用前に滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散できる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌できる。

【０２１５】

本明細書に記載されている化合物の作用を延長するために、皮下注射または筋肉内注射した化合物の吸収を遅くするのが望ましいことが多い。これは、水難溶性の結晶または非晶質物質の液体懸濁液を用いることによって行ってよい。そして、その化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、その溶解速度はひいては、結晶のサイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与する化合物形態の吸収遅延は、その化合物を油のビヒクルに溶解または懸濁することによって行う。注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド－ポリグリコリド中で、その化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製する。ポリマーに対する化合物の比率、及び用いる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御できる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射製剤も、生体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンにその化合物を封入することによって調製する。

【０２１６】
直腸投与または膣投与用の組成物は好ましくは、本明細書に記載されている化合物を適切な非刺激性賦形剤もしくは担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールと混合することによって調製できる坐剤、または周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸もしくは膣腔で溶解して、その活性化合物を放出する座薬ワックスである。
【０２１７】
この目的では、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含め、刺激の少ない固定油のいずれかを用いてよい。脂肪酸、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製に有用であるが、これは、これらがオリーブ油またはヒマシ油（特にこれらのポリオキシエチレン型）のような薬学的に許容される天然油であるからである。これらの油の溶液または懸濁液は、長鎖アルコールの希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、または乳剤及び懸濁剤を含め、薬学的に許容される剤形の調合で広く用いられている類似の分散剤も含んでよい。薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造の際に広く用いられている他の界面活性剤、例えばＴｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ、及び他の乳化剤または生体利用率増進剤も、調合の目的で使用し得る。
【０２１８】
本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、許容される経口用剤形のいずれかで経口投与してよく、その剤形としては、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または溶液剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口で使用するための錠剤の場合には、広く用いられている担体としては、ラクトース及びコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的に添加されている。カプセル形態での経口投与用では、有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスターチが挙げられる。経口で使用するために水溶性懸濁液が必要となるときには、活性成分を乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせる。所望の場合には、特定の甘味剤、矯臭剤、香味剤、または着色剤も加えてよい。
【０２１９】
あるいは、本明細書に記載されている、薬学的に許容される組成物は、直腸投与用に坐剤の形態で投与してよい。これらの坐剤は、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸内では融解して、その薬物を放出することになる適切な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製できる。このような物質としては、カカオバター、ミツロウ及びポリエチレングリコールが挙げられる。
【０２２０】
経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒が挙げられる。このような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、及び／またはａ）充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及びアカシア、ｃ）保湿剤、例えばグリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延化剤（ｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｒｅｔａｒｄｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）、例えばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば４級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、ｈ）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、ならびにｉ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにこれらの混合物と混合する。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、その剤形には、緩衝剤も含めてよい。同様の種類の固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤中で充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の

固体剤形は、製剤分野で周知なコーティング及びシェル、例えば、腸溶性コーティング及びその他のコーティングを用いて調製できる。それらの剤形は、不透明化剤を任意に含んでよく、活性成分（複数可）のみを放出するか、または腸管の特定部分で優先的に、任意に遅延様式で放出する組成の剤形であることもできる。使用できる包理組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物も、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを用いて、軟ゼラチンカプセル剤及び硬ゼラチンカプセル剤中で充填剤として用いてよい。

【０２２１】

本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含め、特に、局所適用によって容易に接触可能な領域または臓器が治療標的に含まれるときには、局所投与してもよい。これらの領域または臓器のそれぞれに合わせて、適切な局所製剤を調製するのは容易である。

【０２２２】

下部腸管に対する局所適用は、直腸坐剤製剤（上記を参照されたい）または適切な注腸剤製剤で行うことができる。局所的な経皮パッチも使用してよい。

【０２２３】

提供する薬学的に許容される組成物は、局所適用用に、１つ以上の担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切な軟膏剤で調合し得る。他の局所用剤形としては、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、噴霧剤、吸入剤またはパッチ剤が挙げられる。本明細書に記載されている化合物を局所投与するための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、提供する薬学的に許容される組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた活性成分を含む適切なローション剤またはクリーム剤で調合できる。適切な担体としては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられるが、これらに限定されない。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体と、必要な場合には、いずれかの必要な保存剤もしくは緩衝剤と添加混合する。吸収促進剤を用いて、化合物が皮膚を透過する量を増やすこともできる。その速度は、（例えば、局所塗布する経皮パッチにおけるように、）速度制御膜を設けるか、または化合物をポリマーのマトリックスもしくはゲルに分散させるかのいずれかによって制御できる。

【０２２４】

提供する薬学的に許容される組成物は、眼科用に、等張ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁剤として、または好ましくは、等張ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の溶液剤として、いずれも、塩化ベンジルアルコニウムのような保存剤の有無は問わずに調合し得る。あるいは、その薬学的に許容される組成物は、眼科用に、ワセリンのような軟膏剤で調合し得る。

【０２２５】

本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、点鼻エアゾールまたは吸入によっても投与してよい。このような組成物は、医薬製剤分野で周知の技法に従って調製し、ベンジルアルコールもしくはその他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／またはその他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液剤として調製し得る。

【０２２６】

最も好ましくは、本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、経口投与用に調合する。このような製剤は、食物とともに、または食物なしで投与してよい。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、食物なしで投与する。他の実施形態では、本明細書に記載されている薬学的に許容される組成物は、食物とともに投与する。

【０２２７】
担体物質と組み合わせて単一剤形で組成物をもたらしてよい本明細書に記載されている化合物の量は、治療を受ける宿主、特定の投与方法に応じて変動し得る。好ましくは、提供する組成物は、これらの組成物の投与を受ける患者に、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の投与量の阻害剤を投与できるように調合すべきである。
【０２２８】
経口投与用の液体剤形を用いてよく、その剤形としては、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体剤形は、活性化合物に加えて、当該技術分野において広く用いられている不活性希釈剤、例えば、水またはその他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含んでよい。
【０２２９】
いずれかの特定の患者に対する具体的な投与量及び治療レジメンは、用いる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、及び治療する医師の判断、ならびに治療している特定の疾患の重症度を含む様々な要因に左右されることも理解されたい。その組成物中での、本明細書に記載されている化合物の量は、その組成物中でのその特定の化合物にも左右されることになる。
【０２３０】
治療する特定の状態または疾患に応じて、その状態を治療するために通常投与する追加の治療剤を、本明細書に記載されている化合物及び組成物と組み合わせて投与してよい。本明細書で使用する場合、特定の疾患または状態を治療するために通常投与する追加の治療剤は、「治療するその疾患または状態に適するもの」として知られている。
【０２３１】
特定の実施形態では、提供する組み合わせ、またはその組成物は、別の治療剤と組み合わせて投与する。
【０２３２】
本明細書に記載されているように組み合わせてもよい薬剤の例としては、以下に限定されるものではないが、アルツハイマー病の治療剤、例えば、Ａｒｉｃｅｐｔ（登録商標）及びＥｘｃｅｌｏｎ（登録商標）、ＨＩＶの治療剤、例えばリトナビル、パーキンソン病の治療剤、例えば、Ｌ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル及びアマンタジン、多発性硬化症（ＭＳ）を治療するための薬剤、例えば、ベータインターフェロン（例えば、Ａｖｏｎｅｘ（登録商標）及びＲｅｂｉｆ（登録商標））、Ｃｏｐａｘｏｎｅ（登録商標）ならびにミトキサントロン、喘息の治療剤、例えば、アルブテロール及びＳｉｎｇｕｌａｉｒ（登録商標）、統合失調症を治療するための薬剤、例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、及びハロペリドール、抗炎症剤、例えば、副腎皮質ステロイド、ＴＮＦブロッカー、ＩＬ－１　ＲＡ、アザチオプリン、シクロホスファミド、及びスルファサラジン、免疫調節剤及び免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、及びスルファサラジン、神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ＭＡＯ阻害剤、インターフェロン、抗けいれん剤、イオンチャネルブロッカー、リルゾール、及び抗パーキンソン病剤、心血管疾患を治療するための薬剤、例えば、ベーター－ブロッカー、ＡＣＥ阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャネルブロッカー、及びスタチン、肝疾患を治療するための薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、コレスチラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤、血液障害を治療するための

薬剤、例えば、副腎皮質ステロイド、抗白血病剤、及び成長因子、薬物動態を延長または改善する薬剤、例えば、シトクロムＰ４５０阻害剤（すなわち代謝分解阻害剤）及びＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、ケトコナゾール及びリトナビル）、ならびに免疫不全障害を治療するための薬剤、例えばガンマグロブリンが挙げられる。

【０２３３】

特定の実施形態では、本明細書に記載されている併用療法剤またはその薬学的に許容される組成物は、モノクローナル抗体またはｓｉＲＮＡ医薬と組み合わせて投与する。

【０２３４】

これらの追加の薬剤は、複数回投与レジメンの一部として、提供する併用療法剤とは別に投与してよい。あるいは、これらの薬剤は、本明細書に記載されている化合物と一緒に単一の組成物で混合した単一剤形の一部であってもよい。これらの２つの活性剤は、複数回投与レジメの一部として投与する場合、同時に、逐次に、またはもう一方からある期間内に、通常、もう一方から５時間以内に供給してよい。

【０２３５】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ」、「組み合わされた」という用語、及び関連の用語は、本発明による治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、本明細書に記載されている組み合わせは、別の治療剤と同時または逐次に、別々の単位剤形でまたは１つの単位剤形で一緒に、投与してよい。

【０２３６】

本明細書に記載される組成物中に存在する追加の治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物において通常投与されることになる量より多くなることはない。好ましくは、本発明で開示する組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲となる。

【０２３７】

一実施形態では、組成物は、式Ｉの化合物と１つ以上の追加の治療剤とを含むことができる。その治療剤は、式Ｉの化合物と一緒に投与してもよいし、または式Ｉの化合物の投与の前もしくは後に投与してもよい。適切な治療剤は、下にさらに詳細に記載されている。特定の実施形態では、式Ｉの化合物は、その治療剤の最大５分前、１０分前、１５分前、３０分前、１時間前、２時間前、３時間前、４時間前、５時間前、６時間前、７時間前、８時間前、９時間前、１０時間前、１１時間前、１２時間前、１３時間前、１４時間前、１５時間前、１６時間前、１７時間前、または１８時間前に投与してもよい。他の実施形態では、式Ｉの化合物は、その治療剤の最大５分後、１０分後、１５分後、３０分後、１時間後、２時間後、３時間後、４時間後、５時間後、６時間後、７時間後、８時間後、９時間後、１０時間後、１１時間後、１２時間後、１３時間後、１４時間後、１５時間後、１６時間後、１７時間後、または１８時間後に投与してもよい。

【０２３８】

別の実施形態では、乾癬及び／または乾癬性関節炎を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物（例えば化合物１）及び１つ以上の追加の治療剤を投与することを含むことができる。このような追加の治療剤は、小分子または組み換えの生物学的薬剤であってよく、これには、例えば、クロベタゾール、メトトレキサート、Ｈｕｍｉｒａ（登録商標）、Ｓｔｅｌａｒａ（登録商標）、トリアムシノロン、ウステキヌマブ、アダリムマブ、Ｃｏｓｅｎｔｙｘ（登録商標）、Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）、Ｔａｌｔｚ（登録商標）、Ｓｋｙｒｉｚｉ（登録商標）、Ｔｒｅｍｆｙａ（登録商標）、エタネルセプト、Ｉｌｕｍｙａ（登録商標）、Ａｖｓｏｌａ（登録商標）、グセルクマブ、Ｉｎｆｌｅｃｔｒａ（登録商標）、イキセキズマブ、Ｒｅｎｆｌｅｘｉｓ（登録商標）、リサンキズマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、フルオシノニド、トリアムシノロン、Ｅｌｏｃｏｎ（登録商標）、カルシポトリエン、モメタゾン、Ｃｌｏｂｅｘ（登録商標）、Ｄｏｖｏｎｅｘ（登録商標）、プレドニゾン、デソニド、ヒドロコルチゾン、Ｓｏｒｉａｔａｎｅ（登録商標）、Ｔａｃｌｏｎｅｘ（登録商標）、Ｔａｚｏｒａｃ（登録商標）、Ａｃｉｔｒｅｔｉｎ（登録商標）、Ｃｙｃｌｏｓｐｏｒｉｎｅ（登録商標）、ベタメタゾン、ベ

タメタゾン／カルシポトリエン、ハロベタソール、Ｔｅｍｏｖａｔｅ（登録商標）、Ｋｅｎａｌｏｇ（登録商標）、Ｋｅｎａｌｏｇ－４０（登録商標）、Ｎｅｏｒａｌ（登録商標）、Ｄｅｓｏｘｉｍｅｔａｓｏｎｅ（登録商標）、Ｆｌｕｏｃｉｎｏｎｉｄｅ－Ｅ（登録商標）、Ｏｔｒｅｘｕｐ（登録商標）、Ｔｒｅｘａｌｌ（登録商標）、コールタール、Ｅｎｓｔｉｌａｒ（登録商標）、フルオシノロン、タザロテン、Ｔｏｐｉｃｏｒｔ（登録商標）、カルシトリオール、Ｃｏｒｔｉｚｏｎｅ－１０（登録商標）、デキサメタゾン、Ｋｅｎａｌｏｇ－１０（登録商標）、Ｌｏｃｏｉｄ（登録商標）、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、Ｒａｓｕｖｏ（登録商標）、ＲｅｄｉＴｒｅｘ（登録商標）、Ｔａｃｌｏｎｅｘ　Ｓｃａｌｐ（登録商標）、タクロリムス、Ｔｒｉｄｅｒｍ（登録商標）、Ｖａｎｏｓ（登録商標）、Ｖｅｃｔｉｃａｌ（登録商標）、Ａｃｔｈａｒ（登録商標）、Ａｌａ－Ｃｏｒｔ（登録商標）、Ａｌａ－Ｓｃａｌｐ（登録商標）、Ａｌａ－Ｓｃａｌｐ　ＨＰ（登録商標）、アルクロメタゾン、乳酸アンモニウム／ハロベタソール、Ａｑｕａｎｉｌ　ＨＣ（登録商標）、Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ　Ａ（登録商標）、Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ　Ｒ（登録商標）、Ａｒｉｓｔｏｓｐａｎ（登録商標）、Ｂｅｔａ　ＨＣ（登録商標）、Ｂｉｏｅｌｅｍｅｎｔｓ　Ｉｍｍｅｄｉａｔｅ　Ｃｏｍｆｏｒｔ（登録商標）、Ｃａｌｄｅｃｏｒｔ（登録商標）、Ｃｉｎｏｌａｒ（登録商標）、Ｃｌｉｎａｃｏｒｔ（登録商標）、Ｃｌｏｄｅｒｍ（登録商標）、Ｃｏｒｄｒａｎ（登録商標）、Ｃｏｒｄｒａｎ　Ｔａｐｅ（登録商標）、Ｃｏｒｔｉｚｏｎｅ－５（登録商標）、Ｄｅｒｍａｒｅｓｔ　Ｐｌｕｓ　Ａｎｔｉ－Ｉｔｃｈ（登録商標）、Ｄｅｒｍｏｖａｔｅ（登録商標）、Ｄｅｒｍｔｅｘ　ＨＣ（登録商標）、ジフロラゾン、フルランドレノリド、Ｇｅｎｇｒａｆ（登録商標）、Ｈａｌｏｇ（登録商標）、インフリキシマブ、Ｉｔｃｈ－Ｘ　Ｌｏｔｉｏｎ（登録商標）、Ｌｏｃｏｉｄ　Ｌｉｐｏｃｒｅａｍ（登録商標）、ＮｕＣｏｒｔ（登録商標）、Ｏｌｕｘ（登録商標）、Ｏｌｕｘ－Ｅ（登録商標）、Ｏｘｓｏｒａｌｅｎ－Ｕｌｔｒａ（登録商標）、Ｐａｎｄｅｌ（登録商標）、Ｐｓｏｒｉａｓｉｎ（登録商標）、Ｓａｒｎｏｌ－ＨＣ（登録商標）、Ｓｅｒｎｉｖｏ（登録商標）、Ｓｙｎａｌａｒ（登録商標）、Ｔｅｘａｃｏｒｔ（登録商標）、Ｔｒｉａｎｅｘ（登録商標）、Ｔｒｉｔｏｃｉｎ（登録商標）、Ｕ－Ｃｏｒｔ（登録商標）、Ａｂｒｉｌａｄａ（登録商標）、アムシノニド、Ａｍｊｅｖｉｔａ（登録商標）、乳酸アンモニウム／尿素、Ａｎａｌｐｒａｍ－ＨＣ（登録商標）、Ａｎａｌｐｒａｍ　Ｅ（登録商標）、Ａｎｔｈｒａｆｏｒｔｅ（登録商標）、アントラリン、Ａｎｔｈｒａｓｃａｌｐ（登録商標）、Ａｐｅｘｉｃｏｎ（登録商標）、ＡｐｅｘｉＣｏｎ　Ｅ（登録商標）、Ｂａｌｎｅｔａｒ（登録商標）、Ｂｅｔａｔａｒ　Ｇｅｌ（登録商標）、ブロダルマブ、Ｂｒｙｈａｌｉ（登録商標）、Ｃａｌｃｉｔｒｅｎｅ（登録商標）、Ｃａｐｅｘ（登録商標）、Ｃａｒｂ－Ｏ－Ｌａｃ５（登録商標）、Ｃａｒｂ－Ｏ－Ｌａｃ　ＨＰ（登録商標）、Ｃｌｏｂｅｖａｔｅ（登録商標）、クロコルトロン、Ｃｌｏｄａｎ（登録商標）、コールタール／サリチル酸／硫黄、コールタール／サリチル酸、Ｃｏｒｄｒａｎ　ＳＰ（登録商標）、Ｃｏｒｍａｘ（登録商標）、Ｃｏｒｍａｘ　Ｓｃａｌｐ（登録商標）、コルチコトロピン、Ｃｕｔａｒ（登録商標）、Ｃｙｃｌｏｃｏｒｔ（登録商標）、Ｃｙｌｔｅｚｏ（登録商標）、Ｄｅｒｍａ－Ｓｍｏｏｔｈｅ／ＦＳ（登録商標）、Ｄｅｒｍａ－Ｓｍｏｏｔｈｅ（登録商標）／ＦＳ（ボディオイル）、Ｄｅｒｍａ－Ｓｍｏｏｔｈｅ（登録商標）／ＦＳ（頭皮用）、Ｄｅｒｍａｔｏｐ（登録商標）、Ｄｅｓｏｎａｔｅ（登録商標）、ＤｅｓＯｗｅｎ（登録商標）、ＤＨＳ　Ｔａｒ　Ｓｈａｍｐｏｏ（登録商標）、Ｄｏａｋ　Ｔａｒ（登録商標）、Ｄｒｉｔｈｏ－Ｓｃａｌｐ（登録商標）、Ｄｒｉｔｈｏｃｒｅｍｅ（登録商標）、Ｄｕｏｂｒｉｉ（登録商標）、Ｅｌｔａ　Ｔａｒ（登録商標）、Ｅｍｂｅｌｉｎｅ（登録商標）、Ｅｍｂｅｌｉｎｅ　Ｅ（登録商標）、Ｅｐｉｆｏａｍ（登録商標）、Ｅｓｔａｒ（登録商標）、Ｆｏｔｏｔａｒ（登録商標）、Ｈ．Ｐ．Ａｃｔｈａｒ　Ｇｅｌ（登録商標）、Ｈａｄｌｉｍａ（登録商標）、ハルシノニド、ハロベタソール／タザロテン、Ｈａｌｏｎａｔｅ（登録商標）、ＨＣ　Ｐｒａｍ（登録商標）、Ｈｕｌｉｏ（登録商標）、ヒドロコルチゾン／プラモキシン、ヒドロキシウレア、Ｈｙｒｉｍｏｚ（登録商標）、Ｉｍｐｏｙｚ（登録商標）、Ｉｏｎｉｌ　Ｔ（登録商標）、Ｉｘｉｆｉ（登録商標）、Ｋａｌｏｓａｒ（登録商標）、Ｋｅｒａｓａｌ　Ｕｌｔ

ｒａ　２０（登録商標）、ＬｏＫａｒａ（登録商標）、Ｍｅｄｏｔａｒ（登録商標）、メトキサレン、ＭＧ２１７　Ｍｅｄｉｃａｔｅｄ　Ｔａｒ（登録商標）、Ｎｅｕｔｒｏｇｅｎａ　Ｔ（登録商標）／皮膚用、Ｎｅｕｔｒｏｇｅｎａ　Ｔ（登録商標）／ゲル、Ｎｏｌｉｘ（登録商標）、Ｎｏｖａｃｏｒｔ（登録商標）、Ｏｘｉｐｏｒ　ＶＨＣ（登録商標）、Ｐｒａｍｏｓｏｎｅ（登録商標）、プレドニカルベート、Ｐｒｏｃｔｏｆｏａｍ　ＨＣ（登録商標）、ＲＡ　Ａｃｎｅ（登録商標）、Ｒｅｓｉｎｏｌ（登録商標）、レゾルシノール、Ｓｃｙｔｅｒａ（登録商標）、Ｓｉｌｉｑ（登録商標）、Ｓｏｒｉｌｕｘ（登録商標）、Ｓｙｎａｌａｒ　Ｏｉｎｔｍｅｎｔ（登録商標）、Ｔａｒｓｕｍ（登録商標）、Ｔｈｅｒａｐｌｅｘ　Ｔ（登録商標）、Ｔｏｖｅｔ（登録商標）、Ｕｌｔｒａｌｙｔｉｃ（登録商標）、Ｕｌｔｒａｌｙｔｉｃ　２（登録商標）、Ｕｌｔｒａｖａｔｅ（登録商標）、Ｖｅｒｄｅｓｏ（登録商標）、Ｗｙｎｚｏｒａ（登録商標）、Ｙｕｓｉｍｒｙ（登録商標）、Ｚｉｔｈｒａｎｏｌ（登録商標）、及びＺｉｔｈｒａｎｏｌ－ＲＲ（登録商標）が挙げられる。

【０２３９】

別の実施形態では、炎症性の疾患、障害または状態を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物及び１つ以上の追加の治療剤を投与することを含むことができる。このような追加の治療剤は、小分子または組み換えの生物学的薬剤であってよく、これには、例えば、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））及びセレコキシブ、コルヒチン（Ｃｏｌｃｒｙｓ（登録商標））、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット（Ｕｌｏｒｉｃ（登録商標））、スルファサラジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ（登録商標））、抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（登録商標））及びクロロキン（Ａｒａｌｅｎ（登録商標））、メトトレキサート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ（登録商標））、金塩、例えば、金チオグルコース（Ｓｏｌｇａｎａｌ（登録商標））、金チオマレート（Ｍｙｏｃｈｒｙｓｉｎｅ（登録商標））及びオーラノフィン（Ｒｉｄａｕｒａ（登録商標））、Ｄ－ペニシラミン（Ｄｅｐｅｎ（登録商標）もしくはＣｕｐｒｉｍｉｎｅ（登録商標））、アザチオプリン（Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シクロスポリン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（登録商標））、レフルノミド（Ａｒａｖａ（登録商標））、ならびに「抗ＴＮＦ」剤、例えば、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標））、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））、セルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標））及びアダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））、「抗ＩＬ－１」剤、例えば、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））及びリロナセプト（Ａｒｃａｌｙｓｔ（登録商標））、カナキヌマブ（Ｉｌａｒｉｓ（登録商標））、抗Ｊａｋ阻害剤、例えばトファシチニブ、抗体、例えば、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、「抗Ｔ細胞」剤、例えばアバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ（登録商標））、「抗ＩＬ－６」剤、例えばトシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ（登録商標））、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Ｓｙｎｖｉｓｃ（登録商標）もしくはＨｙａｌｇａｎ（登録商標））、モノクローナル抗体、例えばタネズマブ、抗凝固剤、例えば、ヘパリン（Ｃａｌｃｉｎｐａｒｉｎｅ（登録商標）もしくはＬｉｑｕａｅｍｉｎ（登録商標））及びワルファリン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ（登録商標））、止瀉薬、例えば、ジフェノキシレート（Ｌｏｍｏｔｉｌ（登録商標））及びロペラミド（Ｉｍｏｄｉｕｍ（登録商標））、胆汁酸結合剤、例えば、コレスチラミン、アロセトロン（Ｌｏｔｒｏｎｅｘ（登録商標））、ルビプロストン（Ａｍｉｔｉｚａ（登録商標））、下剤、例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール（ＭｉｒａＬａｘ（登録商標））、Ｄｕｌｃｏｌａｘ（登録商標）、Ｃｏｒｒｅｃｔｏｌ（登録商標）及びＳｅｎｏｋｏｔ（登録商標）、抗コリン剤もしくは鎮痙剤、例えば、ジサイクロミン（Ｂｅｎｔｙｌ（登録商標））、Ｓｉｎｇｕｌａｉｒ（登録商標）、ベータ－２アゴニスト、例えば、アルブテロール（Ｖｅｎ

ｔｏｌｉｎ（登録商標）ＨＦＡ、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標）ＨＦＡ）、レバルブテロール（Ｘｏｐｅｎｅｘ（登録商標））、メタプロテレノール（Ａｌｕｐｅｎｔ（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Ｍａｘａｉｒ（登録商標））、硫酸テルブタリン（Ｂｒｅｔｈａｉｒｅ（登録商標））、キシナホ酸サルメテロール（Ｓｅｒｅｖｅｎｔ（登録商標））及びホルモテロール（Ｆｏｒａｄｉｌ（登録商標））、抗コリン剤、例えば、臭化イプラトロピウム（Ａｔｒｏｖｅｎｔ（登録商標））及びチオトロピウム（Ｓｐｉｒｉｖａ（登録商標））、吸入副腎皮質ステロイド薬、例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標）、Ｑｖａｒ（登録商標）、及びＶａｎｃｅｒｉｌ（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Ａｚｍａｃｏｒｔ（登録商標））、モメタゾン（Ａｓｔｈｍａｎｅｘ（登録商標））、ブデソニド（Ｐｕｌｍｏｃｏｒｔ（登録商標））、及びフルニソリド（Ａｅｒｏｂｉｄ（登録商標））、Ａｆｖｉａｒ（登録商標）、Ｓｙｍｂｉｃｏｒｔ（登録商標）、Ｄｕｌｅｒａ（登録商標）、クロモリンナトリウム（Ｉｎｔａｌ（登録商標））、メチルキサンチン、例えば、テオフィリン（Ｔｈｅｏ－Ｄｕｒ（登録商標）、Ｔｈｅｏｌａｉｒ（登録商標）、Ｓｌｏ－ｂｉｄ（登録商標）、Ｕｎｉｐｈｙｌ（登録商標）、Ｔｈｅｏ－２４（登録商標））及びアミノフィリン、ＩｇＥ抗体、例えばオマリズマブ（Ｘｏｌａｉｒ（登録商標））、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えば、ジドブジン（Ｒｅｔｒｏｖｉｒ（登録商標））、アバカビル（Ｚｉａｇｅｎ（登録商標））、アバカビル／ラミブジン（Ｅｐｚｉｃｏｍ（登録商標））、アバカビル／ラミブジン／ジドブジン（Ｔｒｉｚｉｖｉｒ（登録商標））、ジダノシン（Ｖｉｄｅｘ（登録商標））、エムトリシタビン（Ｅｍｔｒｉｖａ（登録商標））、ラミブジン（Ｅｐｉｖｉｒ（登録商標））、ラミブジン／ジドブジン（Ｃｏｍｂｉｖｉｒ（登録商標））、スタブジン（Ｚｅｒｉｔ（登録商標））、及びザルシタビン（Ｈｉｖｉｄ（登録商標））、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、例えば、デラビルジン（Ｒｅｓｃｒｉｐｔｏｒ（登録商標））、エファビレンツ（Ｓｕｓｔｉｖａ（登録商標））、ネビラピン（Ｖｉｒａｍｕｎｅ（登録商標））及びエトラビリン（Ｉｎｔｅｌｅｎｃｅ（登録商標））、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えばテノホビル（Ｖｉｒｅａｄ（登録商標））、プロテアーゼ阻害剤、例えば、アンプレナビル（Ａｇｅｎｅｒａｓｅ（登録商標））、アタザナビル（Ｒｅｙａｔａｚ（登録商標））、ダルナビル（Ｐｒｅｚｉｓｔａ（登録商標））、ホスアンプレナビル（Ｌｅｘｉｖａ（登録商標））、インジナビル（Ｃｒｉｘｉｖａｎ（登録商標））、ロピナビル及びリトナビル（Ｋａｌｅｔｒａ（登録商標））、ネルフィナビル（Ｖｉｒａｃｅｐｔ（登録商標））、リトナビル（Ｎｏｒｖｉｒ（登録商標））、サキナビル（Ｆｏｒｔｏｖａｓｅ（登録商標）もしくはＩｎｖｉｒａｓｅ（登録商標））、及びチプラナビル（Ａｐｔｉｖｕｓ（登録商標））、侵入阻害剤、例えば、エンフビルチド（Ｆｕｚｅｏｎ（登録商標））及びマラビロク（Ｓｅｌｚｅｎｔｒｙ（登録商標））、インテグラーゼ阻害剤、例えば、ラルテグラビル（Ｉｓｅｎｔｒｅｓｓ（登録商標））、ドキソルビシン（Ｈｙｄｒｏｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））、及びデキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））をレナリドマイド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））と組み合わせたもの、またはこれらの組み合わせのいずれか（複数可）が挙げられる。

【０２４０】

別の実施形態では、関節リウマチを治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））及びセレコキシブ、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど、スルファサラジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ（登録商標））、抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（登録商標））及びクロロキン（Ａｒａｌｅｎ（登録商標））、メトトレキサート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ（登録商標））、金塩、例えば、金チオグルコース（Ｓｏｌｇａｎａｌ（登録商標））、金チオマレート（Ｍｙｏｃｈｒｙｓｉｎｅ（登録商標））及びオーラノフィン（Ｒｉｄａｕｒａ（登録商標））、Ｄ－ペニシラミン（Ｄｅｐｅｎ（登録商標）またはＣｕｐｒｉｍｉｎｅ（登

録商標））、アザチオプリン（Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、クロラムブシル（Ｌｅｕｋｅｒａｎ（登録商標））、シクロスポリン（Ｓａｎｄｉｍｍｕｎｅ（登録商標））、レフルノミド（Ａｒａｖａ（登録商標））、「抗ＴＮＦ」剤、例えば、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ（登録商標））、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ（登録商標））、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ（登録商標））、セルトリズマブペゴル（Ｃｉｍｚｉａ（登録商標））及びアダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ（登録商標））、「抗ＩＬ－１」剤、例えば、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標））及びリロナセプト（Ａｒｃａｌｙｓｔ（登録商標））、抗体、例えばリツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、「抗Ｔ細胞」剤、例えば、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ（登録商標））、ならびに「抗ＩＬ－６」剤、例えばトシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ（登録商標））から選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４１】

いくつかの実施形態では、変形性関節症を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））及びセレコキシブ、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Ｓｙｎｖｉｓｃ（登録商標）またはＨｙａｌｇａｎ（登録商標））、ならびにモノクローナル抗体、例えばタネズマブから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、皮膚ループスエリテマトーデスまたは全身性ループスエリテマトーデスを治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤＳ）、例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（登録商標））及びセレコキシブ、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾンなど、抗マラリア剤、例えば、ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ（登録商標））及びクロロキン（Ａｒａｌｅｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、メトトレキサート（Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ（登録商標））、アザチオプリン（Ｉｍｕｒａｎ（登録商標））、ならびに抗凝固剤、例えば、ヘパリン（Ｃａｌｃｉｎｐａｒｉｎｅ（登録商標）またはＬｉｑｕａｅｍｉｎ（登録商標））及びワルファリン（Ｃｏｕｍａｄｉｎ（登録商標））から選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、クローン病、潰瘍性大腸炎、または炎症性腸疾患を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、メサラミン（Ａｓａｃｏｌ（登録商標））、スルファサラジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ（登録商標））、止瀉薬、例えば、ジフェノキシレート（Ｌｏｍｏｔｉｌ（登録商標））及びロペラミド（Ｉｍｏｄｉｕｍ（登録商標））、胆汁酸結合剤、例えば、コレスチラミン、アロセトロン（Ｌｏｔｒｏｎｅｘ（登録商標））、ルビプロストン（Ａｍｉｔｉｚａ（登録商標））、下剤、例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール（ＭｉｒａＬａｘ（登録商標））、Ｄｕｌｃｏｌａｘ（登録商標）、Ｃｏｒｒｅｃｔｏｌ（登録商標）及びＳｅｎｏｋｏｔ（登録商標）、ならびに抗コリン剤または鎮痙剤、例えば、ジサイクロミン（Ｂｅｎｔｙｌ（登録商標））、抗ＴＮＦ療法剤、ステロイド、ならびに抗生物質、例えば、フラジールまたはシプロフロキサシンから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、喘息を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、Ｓｉｎｇｕｌａｉｒ（登録商標）、ベータ－２アゴニスト、例えば、アルブテロール（Ｖｅｎｔｏｌｉｎ（登録商標）ＨＦＡ、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標）ＨＦＡ）、レバルブテロール（Ｘｏｐｅｎｅｘ（登録商標））、メタプロテレノール（Ａｌｕｐｅ

ｎｔ（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Ｍａｘａｉｒ（登録商標））、硫酸テルブタリン（Ｂｒｅｔｈａｉｒｅ（登録商標））、キシナホ酸サルメテロール（Ｓｅｒｅｖｅｎｔ（登録商標））及びホルモテロール（Ｆｏｒａｄｉｌ（登録商標））、抗コリン剤、例えば、臭化イプラトロピウム（Ａｔｒｏｖｅｎｔ（登録商標））及びチオトロピウム（Ｓｐｉｒｉｖａ（登録商標））、吸入副腎皮質ステロイド薬、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標）、Ｑｖａｒ（登録商標）、及びＶａｎｃｅｒｉｌ（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Ａｚｍａｃｏｒｔ（登録商標））、モメタゾン（Ａｓｔｈｍａｎｅｘ（登録商標））、ブデソニド（Ｐｕｌｍｏｃｏｒｔ（登録商標））、フルニソリド（Ａｅｒｏｂｉｄ（登録商標））、Ａｆｖｉａｒ（登録商標）、Ｓｙｍｂｉｃｏｒｔ（登録商標）、及びＤｕｌｅｒａ（登録商標）、クロモリンナトリウム（Ｉｎｔａｌ（登録商標））、メチルキサンチン、例えば、テオフィリン（Ｔｈｅｏ－Ｄｕｒ（登録商標）、Ｔｈｅｏｌａｉｒ（登録商標）、Ｓｌｏ－ｂｉｄ（登録商標）、Ｕｎｉｐｈｙｌ（登録商標）、Ｔｈｅｏ－２４（登録商標））及びアミノフィリン、ならびにＩｇＥ抗体、例えばオマリズマブ（Ｘｏｌａｉｒ（登録商標））から選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、ＣＯＰＤを治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、ベーター２アゴニスト、例えば、アルブテロール（Ｖｅｎｔｏｌｉｎ（登録商標）ＨＦＡ、Ｐｒｏｖｅｎｔｉｌ（登録商標）ＨＦＡ）、レバルブテロール（Ｘｏｐｅｎｅｘ（登録商標））、メタプロテレノール（Ａｌｕｐｅｎｔ（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Ｍａｘａｉｒ（登録商標））、硫酸テルブタリン（Ｂｒｅｔｈａｉｒｅ（登録商標））、キシナホ酸サルメテロール（Ｓｅｒｅｖｅｎｔ（登録商標））及びホルモテロール（Ｆｏｒａｄｉｌ（登録商標））、抗コリン剤、例えば、臭化イプラトロピウム（Ａｔｒｏｖｅｎｔ（登録商標））及びチオトロピウム（Ｓｐｉｒｉｖａ（登録商標））、メチルキサンチン、例えば、テオフィリン（Ｔｈｅｏ－Ｄｕｒ（登録商標）、Ｔｈｅｏｌａｉｒ（登録商標）、Ｓｌｏ－ｂｉｄ（登録商標）、Ｕｎｉｐｈｙｌ（登録商標）、Ｔｈｅｏ－２４（登録商標））及びアミノフィリン、吸入副腎皮質ステロイド薬、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Ｂｅｃｌｏｖｅｎｔ（登録商標）、Ｑｖａｒ（登録商標）及びＶａｎｃｅｒｉｌ（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Ａｚｍａｃｏｒｔ（登録商標））、モメタゾン（Ａｓｔｈｍａｎｅｘ（登録商標））、ブデソニド（Ｐｕｌｍｏｃｏｒｔ（登録商標））、フルニソリド（Ａｅｒｏｂｉｄ（登録商標））、Ａｆｖｉａｒ（登録商標）、Ｓｙｍｂｉｃｏｒｔ（登録商標）、及びＤｕｌｅｒａ（登録商標）から選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４６】

別の実施形態では、血液悪性腫瘍を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、ドキソルビシン（Ｈｙｄｒｏｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ／ｐａｎ－ＪＡＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＳＹＫ阻害剤、及びこれらの組み合わせから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２４７】

別の実施形態では、固形腫瘍を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、ドキソルビシン（Ｈｙｄｒｏｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ／ｐａｎ－ＪＡＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＳＹＫ阻害剤、及びこれらの組み合わせから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与する

ことを含むことができる。

【０２４８】

別の実施形態では、血液悪性腫瘍を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、ヘッジホッグ（Ｈｈ）シグナル伝達経路阻害剤を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、その血液悪性腫瘍は、ＤＬＢＣＬである（７月１７日にオンラインで公開されたとともに、参照により本明細書にその全体が組み込まれるＲａｍｉｒｅｚ ｅｔ ａｌ“Ｄｅｆｉｎｉｎｇ ｃａｕｓａｔｉｖｅ ｆａｃｔｏｒｓ ｃｏｎｔｒｉｂｕｔｉｎｇ ｉｎ ｔｈｅ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｈｅｄｇｅｈｏｇ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｉｎ ｄｉｆｆｕｓｅ ｌａｒｇｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ”Ｌｅｕｋ．Ｒｅｓ．（２０１２））。

【０２４９】

別の実施形態では、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（登録商標））、ドキソルビシン（Ｈｙｄｒｏｄａｕｎｏｒｕｂｉｃｉｎ（登録商標））、ビンクリスチン（Ｏｎｃｏｖｉｎ（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、及びこれらの組み合わせから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２５０】

別の実施形態では、多発性骨髄腫を治療する方法は、治療を必要とする患者に、式Ｉの化合物と、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標））及びデキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ＪＡＫ／ｐａｎ－ＪＡＫ阻害剤、ＴＹＫ２阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、ＳＹＫ阻害剤をレナリドマイド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（登録商標））と組み合わせたものから選択した１つ以上の追加の治療剤とを投与することを含むことができる。

【０２５１】

別の実施形態では、疾患を治療するか、またはその重症度を低下させる方法は、それを必要とする患者に、式Ｉの化合物とＢＴＫ阻害剤を投与することを含むことができ、その疾患は、炎症性腸疾患、関節炎、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）、血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スティル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、ライム神経ボレリア症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄膜炎、アジソン病、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、強直性脊椎症、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性胃炎、悪性貧血、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、膜性糸球体腎症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、ニューロミオトニア、強皮症、ヴルヴォディニア、過剰増殖症、移植臓器または移植組織の拒絶反応、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ、ＨＩＶとしても知られる）、１型糖尿病、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー（例えば、植物の花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫毒、動物の毛、動物の鱗屑、チリダニ、またはゴキブリの傘部に対するアレルギー）、Ｉ型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、及びアトピー性皮膚炎、喘息、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶反応、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺膿瘍、免疫グロブリンＡ腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、

直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎、Ｂ細胞増殖性障害、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾臓辺縁帯リンパ腫、多発性骨髄腫（形質細胞性骨髄腫としても知られる）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、形質細胞腫、節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病またはリンパ腫様肉芽腫症、乳癌、前立腺癌または肥満細胞の癌（例えば、肥満細胞腫、肥満細胞白血病、肥満細胞肉腫、全身性肥満細胞症）、骨癌、結腸直腸癌、膵臓癌、骨及び関節の疾患（以下に限定されるものではないが、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節症（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎及びライター病を含む）が挙げられる）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、骨粗鬆症、骨癌、骨への転移、血栓塞栓性障害（例えば、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠状動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠状動脈バイパス後の再狭窄、脳梗塞、一過性虚血、末梢動脈閉塞性障害、肺塞栓症、深部静脈血栓症）、骨盤炎症性疾患、尿道炎、皮膚の日焼け、副鼻腔炎、肺炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン病、組織移植片拒絶反応、移植臓器の超急性拒絶反応、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、自己免疫性多腺性疾患（自己免疫性多腺性症候群としても知られる）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血性及び自己免疫性血小板減少性の状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変形性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症、菌状息肉腫、急性炎症性応答（急性呼吸窮迫症候群及び虚血／再灌流障害など）、ならびにグレーブス病から選択する。

【０２５２】

別の実施形態では、疾患を治療するか、またはその重症度を低下させる方法は、それを必要とする患者に、式Ｉの化合物及びＰＩ３Ｋ阻害剤を投与することを含むことができ、その疾患は、がん、神経変性障害、血管形成障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、臓器移植と関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死と関連する状態、トロンビンの誘導による血小板凝集、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、肝疾患、Ｔ細胞活性化を伴う病的な免疫状態、心血管障害、及びＣＮＳ障害から選択する。

【０２５３】

別の実施形態では、疾患を治療するか、またはその重症度を低下させる方法は、それを必要とする患者に、式Ｉの化合物及びＰＩ３Ｋ阻害剤を投与することを含むことができ、その疾患は、脳、腎臓（例えば腎細胞癌（ＲＣＣ））、肝臓、副腎、膀胱、乳房、腹部、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膣、子宮内膜、子宮頸、精巣、尿生殖器管、食道、喉頭、皮膚、骨または甲状腺の良性または悪性の腫瘍、癌腫、または固形腫瘍、肉腫、膠芽細胞腫、神経芽腫、多発性骨髄腫、または胃腸管癌、特に結腸癌もしくは結腸直腸腺腫、または頭頸部の腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺肥厚、新生物、上皮形質新生物、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）及びホジキンリンパ腫（ホジキンもしくはホジキン病ともいう）を含む）、乳癌、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、メラノーマ、ま

たは白血病、カウデン症候群、レルミット・ダクロス病及びＢａｎｎａｙａｎ－Ｚｏｎａｎａ症候群を含む疾患、またはＰＩ３Ｋ／ＰＫＢ経路が異常活性化する疾患、いずれかの種類または発生源の喘息（内因性（非アレルギー性）喘息及び外因性（アレルギー性）喘息の両方、軽度喘息、中等度喘息、重度喘息、気管支炎性喘息、運動誘発性喘息、職業性喘息、ならびに細菌感染後に誘発される喘息を含む）、急性肺障害（ＡＬＩ）、成人／急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性気道疾患または慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ、ＣＯＡＤまたはＣＯＬＤ）（慢性気管支炎または慢性気管支炎と関連する呼吸困難、気腫、及び他の薬物療法、特に他の吸入薬療法の結果生じる気道過敏性増悪を含む）、いずれかの種類または発生源の気管支炎（急性、アラキジン酸性、カタル性、クループ性、慢性または狭長型の気管支炎が挙げられるが、これらに限定されない）、いずれかの種類または発生源の塵肺（慢性または急性にかかわらず、気道閉塞を伴う場合の多いとともに、粉塵の反復吸入によって生じる、肺の炎症性疾患、一般に職業性の疾患、例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿肺症、石粉症、タイローシス（ｐｔｉｌｏｓｉｓ）、鉄症、珪肺症、タバコ中毒症及び綿肺症を含む）、レフラー症候群、好酸球性、肺炎、寄生虫（特に後生動物）の体内侵入（熱帯性好酸球増加症を含む）、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発動脈炎（チャーグ・ストラウス症候群を含む）、気道に影響を及ぼす好酸球性肉芽腫及び好酸球関連障害（薬物反応によって生じる）、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、ループスエリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾性角結膜炎、及び春季カタル、鼻に影響を及ぼす疾患（アレルギー性鼻炎を含む）、及び自己免疫反応が関与するか、または自己免疫の要素もしくは病因を有する炎症性疾患（自己免疫性血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆、及び特発性血小板減少症）、皮膚ループスエリテマトーデス、全身性ループスエリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎及びクローン病）、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎（前部及び後部）、乾性角結膜炎及び春季カタルを含む）、間質性肺線維症、乾癬性関節炎及び糸球体腎炎（ネフローゼ症候群を併発するかは問わない（例えば特発性ネフローゼ症候群または微小変化腎症を含む））、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性脳梗塞及びうっ血性心不全、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、及び脳虚血、及び外傷を原因とする神経変性疾患、グルタミン酸神経毒性ならびに低酸素から選択する。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、疾患を治療するか、またはその重症度を低下させる方法は、それを必要とする患者に、式Ｉの化合物及びＢｃｌ－２阻害剤を投与することを含むことができ、その疾患は、炎症性障害、自己免疫障害、増殖性障害、内分泌障害、神経障害、または移植と関連する障害である。いくつかの実施形態では、その障害は、増殖性障害、ループス、またはループス腎炎である。いくつかの実施形態では、その増殖性障害は、慢性リンパ性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、ホジキン病、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、骨髄異形成症候群、リンパ腫、血液新生物、または固形腫瘍である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、疾患を治療するか、またはその重症度を低下させる方法は、それを必要とする患者に、ＴＹＫ２シュードキナーゼ（ＪＨ２）ドメイン結合化合物及びＴＹＫ２キナーゼ（ＪＨ１）ドメイン結合化合物を投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、その疾患は、自己免疫障害、炎症性障害、増殖性障害、内分泌障害、神経障害、または移植と関連する障害である。いくつかの実施形態では、そのＪＨ２結合化合物は、式Ｉの化合物である。他の適切なＪＨ２ドメイン結合化合物としては、ＷＯ２０１４０７４６６０Ａ１、ＷＯ２０１４０７４６６１Ａ１、ＷＯ２０１５０８９１４３Ａ１に記載されているものが挙げられ、これらのそれぞれの全体は、参照により本明細

書に組み込まれる。適切なＪＨ１ドメイン結合化合物としては、ＷＯ２０１５１３１０８０Ａ１に記載されているものが挙げられ、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５６】

一実施形態によれば、タンパク質キナーゼ活性を生体試料中で阻害する方法は、前記生体試料と、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を接触させる工程を含むことができる。

【０２５７】

別の実施形態によれば、ＴＹＫ２またはその変異体の活性を生体試料中で阻害する方法は、前記生体試料と、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を接触させる工程を含むことができる。特定の実施形態では、ＴＹＫ２またはその変異体の活性を生体試料中で不可逆的に阻害する方法は、前記生体試料と、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を接触させる工程を含むことができる。

【０２５８】

別の実施形態では、ＴＹＫ２をＪＡＫ１、ＪＡＫ２、及びＪＡＫ３の１つ以上よりも選択的に阻害する方法が記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ＪＡＫ１／２／３よりも２倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ＪＡＫ１／２／３よりも５倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ＪＡＫ１／２／３よりも１０倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ＪＡＫ１／２／３よりも５０倍超選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、ＪＡＫ１／２／３よりも１００倍超選択的である。

【０２５９】

「生体試料」という用語には、本明細書で使用する場合、以下に限定されるものではないが、細胞培養液またはその抽出物、哺乳類動物から得た生検物またはその抽出物、及び血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくはその他の体液、またはその抽出物が含まれる。

【０２６０】

ＴＹＫ２（またはその変異体）の活性を生体試料中で阻害することは、当業者に知られている様々な目的で有用である。このような目的の例としては、輸血、臓器移植、生体試料の保存及び生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６１】

タンパク質キナーゼ活性を患者において阻害する、別の実施形態の方法は、前記患者に、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する工程を含むことができる。

【０２６２】

別の実施形態によれば、ＴＹＫ２またはその変異体の活性を患者において阻害する方法は、前記患者に、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する工程を含むことができる。特定の実施形態によれば、ＴＹＫ２またはその変異体の活性の１つ以上を患者において可逆的または不可逆的に阻害する方法は、前記患者に、本明細書に記載されている化合物、または前記化合物を含む組成物を投与する工程を含むことができる。他の実施形態では、治療を必要とする患者において、ＴＹＫ２またはその変異体の介在による障害を治療する方法は、前記患者に、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される組成物を投与する工程を含むことができる。このような障害は、本明細書に詳細に記載されている。

【０２６３】

治療する特定の状態または疾患に応じて、その状態を治療するために通常投与する追加の治療剤も、本明細書に記載されている組成物に存在してもよい。本明細書で使用する場合、特定の疾患または状態を治療するために通常投与する追加の治療剤は、「治療するその疾患または状態に適するもの」として知られている。

【０２６４】
他の治療用化合物と組み合わせて、本明細書に記載されている化合物を用いて、利益をもたらしてもよい。いくつかの実施形態では、その他の治療用化合物は、抗増殖性化合物である。このような抗増殖性化合物としては、アロマターゼ阻害剤、抗エストロゲン剤、トポイソメラーゼＩ阻害剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤、微小管活性化合物、アルキル化化合物、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、細胞分化プロセスを誘導する化合物、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、ＭＭＰ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、プラチン化合物、タンパク質または脂質のキナーゼ活性を標的とする／低減する化合物、及びさらなる血管新生阻害化合物、タンパク質または脂質のホスファターゼの活性を標的とするか低減するかまたは阻害する化合物、ゴナドレリンアゴニスト、抗アンドロゲン、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、ビスホスホネート、生物応答修飾剤、抗増殖性抗体、ヘパラナーゼ阻害剤、Ｒａｓ発がん性アイソフォームの阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、血液悪性腫瘍の治療で使用する化合物、Ｆｌｔ－３の活性を標的とするか低減するかまたは阻害する化合物、Ｈｓｐ９０阻害剤、例えば、１７－ＡＡＧ（１７－アリルアミノゲルダナマイシン、ＮＳＣ３３０５０７）、１７－ＤＭＡＧ（１７－ジメチルアミノエチルアミノ－１７－デメトキシ－ゲルダナマイシン、ＮＳＣ７０７５４５）、ＩＰＩ－５０４、ＣＮＦ１０１０、ＣＮＦ２０２４、ＣＮＦ１０１０（Ｃｏｎｆｏｒｍａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ製）、テモゾロミド（Ｔｅｍｏｄａｌ（登録商標））、キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えば、ＳＢ７１５９９２もしくはＳＢ７４３９２１（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ製）、またはペンタミジン／クロルプロマジン（ＣｏｍｂｉｎａｔｏＲｘ製）、ＭＥＫ阻害剤、例えば、ＡＲＲＹ１４２８８６（Ａｒｒａｙ ＢｉｏＰｈａｒｍａ製）、ＡＺＤ６２４４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ製）、ＰＤ１８１４６１（Ｐｆｉｚｅｒ製）、ならびにロイコボリンが挙げられるが、これらに限定されない。「アロマターゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、エストロゲン産生、例えば、基質であるアンドロステンジオン及びテストステロンからそれぞれエストロン及びエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関するものである。この用語としては、ステロイド、特に、アタメスタン、エキセメスタンプ及びフォルメスタン、ならびに特には非ステロイド、特に、アミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール及びレトロゾールが挙げられるが、これらに限定されない。エキセメスタンは、Ａｒｏｍａｓｉｎ（商標）という商品名で販売されている。フォルメスタンは、Ｌｅｎｔａｒｏｎ（商標）という商品名で販売されている。ファドロゾールは、Ａｆｅｍａ（商標）という商品名で販売されている。アナストロゾールは、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（商標）という商品名で販売されている。レトロゾールは、Ｆｅｍａｒａ（商標）またはＦｅｍａｒ（商標）という商品名で販売されている。アミノグルテチミドは、Ｏｒｉｍｅｔｅｎ（商標）という商品名で販売されている。本明細書に記載されている組み合わせは、アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含むことができ、この阻害剤は、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の治療に特に有用である。

【０２６５】
「抗エストロゲン剤」という用語は、本明細書で使用する場合、エストロゲン受容体レベルで、エストロゲンの作用を拮抗阻害する化合物に関するものである。この用語としては、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン及びラロキシフェン塩酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。タモキシフェンは、Ｎｏｌｖａｄｅｘ（商標）という商品名で販売されている。ラロキシフェン塩酸塩は、Ｅｖｉｓｔａ（商標）という商品名で販売されている。Ｆａｓｌｏｄｅｘ（商標）という商品名のフルベストラントを投与することができる。本明細書に記載されている組み合わせは、抗エストロゲン剤である化学療法剤を含むことができ、この薬剤は、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房の腫瘍の治療に特に有用である。

【０２６６】
「抗アンドロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、男性ホルモンの生体作用

を阻害できるいずれかの物質を指し、これには、ビカルタミド（Ｃａｓｏｄｅｘ（商標））が含まれるが、これらに限定されない。「ゴナドレリンアゴニスト」という用語には、本明細書で使用する場合、アバレリクス、ゴセレリン及び酢酸ゴセレリンが含まれるが、これらに限定されない。Ｚｏｌａｄｅｘ（商標）という商品名のゴセレリンを投与できる。

【０２６７】

「トポイソメラーゼＩ阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシン及びその類似体、９－ニトロカンプトテシン、ならびに高分子カンプトテシンコンジュゲートＰＮＵ－１６６１４８が含まれるが、これらに限定されない。例えば、販売されている形態のイリノテカン、例えば、Ｃａｍｐｔｏｓａｒ（商標）という商品名のものを投与できる。トポテカンは、Ｈｙｃａｍｐｔｉｎ（商標）という商品名で販売されている。

【０２６８】

「トポイソメラーゼＩＩ阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン（Ｃａｅｌｙｘ（商標）などのリポソーム製剤を含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びネモルビシン、アントラキノンであるミトキサントロン及びロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシド及びテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。エトポシドは、Ｅｔｏｐｏｐｈｏｓ（商標）という商品名で販売されている。テニポシドは、ＶＭ　２６－Ｂｒｉｓｔｏｌという商品名で販売されている。ドキソルビシンは、Ａｃｒｉｂｌａｓｔｉｎ（商標）またはＡｄｒｉａｍｙｃｉｎ（商標）という商品名で販売されている。エピルビシンは、Ｆａｒｍｏｒｕｂｉｃｉｎ（商標）という商品名で販売されている。イダルビシンは、Ｚａｖｅｄｏｓ（商標）という商品名で販売されている。ミトキサントロンは、Ｎｏｖａｎｔｒｏｎという商品名で販売されている。

【０２６９】

「微小管活性剤」という用語は、微小管安定化化合物、微小管脱安定化化合物及び微小管重合阻害剤に関するものであり、タキサン、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル、ビンカアルカロイド、例えば、ビンブラスチンまたは硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチンまたは硫酸ビンクリスチン、及びビノレルビン、ディスコデルモライド、コルヒチン、ならびにエポチロン、ならびにこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、Ｔａｘｏｌ（商標）という商品名で販売されている。ドセタキセルは、Ｔａｘｏｔｅｒｅ（商標）という商品名で販売されている。硫酸ビンブラスチンは、Ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎ　Ｒ．Ｐ（商標）という商品名で販売されている。硫酸ビンクリスチンは、Ｆａｒｍｉｓｔｉｎ（商標）という商品名で販売されている。

【０２７０】

「アルキル化剤」という用語には、本明細書で使用する場合、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソウレア（ＢＣＮＵもしくはＧｌｉａｄｅｌ）が含まれるが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、Ｃｙｃｌｏｓｔｉｎ（商標）という商品名で販売されている。イホスファミドは、Ｈｏｌｏｘａｎ（商標）という商品名で販売されている。

【０２７１】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「ＨＤＡＣ阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害するとともに、抗増殖性活性を有する化合物に関するものである。これには、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）が含まれるが、これに限定されない。

【０２７２】

「抗腫瘍性代謝拮抗剤」という用語には、５－フルオロウラシルまたは５－ＦＵ、カペシタビン、ゲムシタビン、ＤＮＡ脱メチル化化合物、例えば、５－アザシチジン及びデシタビン、メトトレキサート及びエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドが含まれるが、これらに限定されない。カペシタビンは、Ｘｅｌｏｄａ（

商標）という商品名で販売されている。ゲムシタビンは、Ｇｅｍｚａｒ（商標）という商品名で販売されている。

【０２７３】

「プラチン化合物」という用語には、本明細書で使用する場合、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム及びオキサリプラチンが含まれるが、これらに限定されない。例えば、販売されている形態のカルボプラチン、例えば、Ｃａｒｂｏｐｌａｔ（商標）という商品名のものを投与できる。例えば、販売されている形態のオキサリプラチン、例えば、Ｅｌｏｘａｔｉｎ（商標）という商品名のものを投与できる。

【０２７４】

「タンパク質もしくは脂質のキナーゼ活性、またはタンパク質もしくは脂質のホスファターゼ活性を標的とする／低減する化合物、あるいはさらなる血管新生阻害化合物」という用語には、本明細書で使用する場合、タンパク質チロシンキナーゼ及び／またはセリン及び／またはトレオニンキナーゼの阻害剤、あるいは脂質キナーゼ阻害剤、例えば、ａ）血小板由来成長因子受容体（ＰＤＧＦＲ）の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、ＰＤＧＦＲの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、特に、ＰＤＧＦ受容体を阻害する化合物、例えばＮ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体、例えば、イマチニブ、ＳＵ１０１、ＳＵ６６６８及びＧＦＢ－１１１、ｂ）線維芽細胞成長因子受容体（ＦＧＦＲ）の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、ｃ）インスリン様成長因子受容体Ｉ（ＩＧＦ－ＩＲ）の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、ＩＧＦ－ＩＲの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、特に、ＩＧＦ－Ｉ受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはＩＧＦ－Ｉ受容体もしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的とする抗体、ｄ）Ｔｒｋ受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、低減するかもしくは阻害する化合物、またはエフリンＢ４阻害剤、ｅ）ＡｘＩ受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、ｆ）Ｒｅｔ受容体型チロシンキナーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、ｇ）Ｋｉｔ／ＳＣＦＲ受容体チロシンキナーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えばイマチニブ、ｈ）ＰＤＧＦＲファミリーの一員であるＣ－ｋｉｔ受容体型チロシンキナーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、ｃ－Ｋｉｔ受容体型チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、特に、ｃ－Ｋｉｔ受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ、ｉ）ｃ－Ａｂｌファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物（例えばＢＣＲ－Ａｂｌキナーゼ）及び変異体の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、ｃ－Ａｂｌファミリーメンバー及びその遺伝子融合産物の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えばＮ－フェニル－２－ピリミジン－アミン誘導体、例えば、イマチニブもしくはニロチニブ（ＡＭＮ１０７）、ＰＤ１８０９７０、ＡＧ９５７、ＮＳＣ６８０４１０、ＰＤ１７３９５５（ＰａｒｋｅＤａｖｉｓ製）、またはダサチニブ（ＢＭＳ－３５４８２５）、ｊ）タンパク質キナーゼＣ（ＰＫＣ）及びＲａｆファミリーのメンバーのセリン／トレオニンキナーゼ、ＭＥＫ、ＳＲＣ、ＪＡＫ／ｐａｎ－ＪＡＫ、ＦＡＫ、ＰＤＫ１、ＰＫＢ／Ａｋｔ、Ｒａｓ／ＭＡＰＫ、ＰＩ３Ｋ、ＳＹＫ、ＢＴＫ及びＴＥＣファミリーのメンバー、及び／またはサイクリン依存性キナーゼファミリー（ＣＤＫ）のメンバーの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（ミドスタウリンのようなスタウロスポリン誘導体を含む。さらなる化合物の例としては、ＵＣＮ－０１、サフィンゴール、ＢＡＹ４３－９００６、ブリオスタチン１、ペリホシン、イルモホシン、ＲＯ３１８２２０及びＲＯ３２０４３２、ＧＯ６９７６、ｌｓｉｓ３５２１、ＬＹ３３３５３１／ＬＹ３７９１９６、イソキノリン化合物、ＦＴＩ、ＰＤ１８４３５２もしくはＱＡＮ６９７（Ｐ１３Ｋ阻害剤）、またはＡＴ７５１９（ＣＤＫ阻害剤）が挙げられる）、ｋ）タンパク質チロシンキナーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（例えば、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物としては、メシル酸イマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（商標））、チルホスチン、例え

ば、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　Ａ２３／ＲＧ－５０８１０、ＡＧ９９、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　ＡＧ２１３、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　ＡＧ１７４８、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　ＡＧ４９０、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　Ｂ４４、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　Ｂ４４（＋）エナンチオマー、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　ＡＧ　５５５、ＡＧ４９４、Ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ　ＡＧ５５６、ＡＧ９５７、及びアダフォスチン（４－｛［（２，５－ジヒドロキシフェニル）メチル］アミノ｝－安息香酸アダマンチルエステル、ＮＳＣ６８０４１０、アダフォスチン）が挙げられる）、ｌ）受容体型チロシンキナーゼの上皮細胞成長因子ファミリー（ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのＥＧＦＲ$_1$、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４）及びその変異体の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（例えば、上皮細胞成長因子受容体ファミリーの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、特に、ＥＧＦ受容体型チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば、ＥＧＦ受容体、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３及びＥｒｂＢ４を阻害するか、またはＥＧＦもしくはＥＧＦ関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、ＣＰ３５８７７４、ＺＤ１８３９、ＺＭ１０５１８０、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標））、イレッサ、タルセバ、ＯＳＩ－７７４、Ｃｌ－１０３３、ＥＫＢ－５６９、ＧＷ－２０１６、Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３またはＥ７．６．３、ならびに７Ｈ－ピロロ－［２，３－ｄ］ピリミジン誘導体）、ｍ）ｃ－Ｍｅｔ受容体の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、ｃ－Ｍｅｔの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、特に、ｃ－Ｍｅｔ受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはｃ－Ｍｅｔの細胞外ドメインを標的とするか、もしくはＨＧＦに結合する抗体、ｎ）１つ以上のＪＡＫファミリーメンバー（ＪＡＫ１／ＪＡＫ２／ＪＡＫ３／ＴＹＫ２及び／またはｐａｎ－ＪＡＫ）のキナーゼ活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（ＰＲＴ－０６２０７０、ＳＢ－１５７８、バリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、ＶＸ－５０９、ＡＺＤ－１４８０、ＴＧ－１０１３４８、トファシチニブ、及びルキソリチニブが挙げられるが、これらに限定されない）、ｏ）ＰＩ３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）のキナーゼ活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（ＡＴＵ－０２７、ＳＦ－１１２６、ＤＳ－７４２３、ＰＢＩ－０５２０４、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＺＳＴＫ－４７４、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、ＰＦ－４６９１５０２、ＢＹＬ－７１９、ダクトリシブ、ＸＬ－１４７、ＸＬ－７６５、及びイデラリシブが挙げられるが、これらに限定されない）、ならびにｑ）ヘッジホッグタンパク質（Ｈｈ）またはスムーズンド受容体（ＳＭＯ）経路のシグナル伝達作用を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物（シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブ、及びＩＰＩ－９２６（サリデギブ）が挙げられるが、これらに限定されない）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２７５】

「ＰＩ３Ｋ阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、ホスファチジルイノシトール－３－キナーゼファミリーにおける１つ以上の酵素に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されず、その酵素としては、ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋγ、ＰＩ３Ｋδ、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２α、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２β、ＰＩ３Ｋ－Ｃ２γ、Ｖｐｓ３４、ｐ１１０－α、ｐ１１０－β、ｐ１１０－γ、ｐ１１０－δ、ｐ８５－α、ｐ８５－β、ｐ５５－γ、ｐ１５０、ｐ１０１、及びｐ８７が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載されている方法で有用なＰＩ３Ｋ阻害剤の例としては、ＡＴＵ－０２７、ＳＦ－１１２６、ＤＳ－７４２３、ＰＢＩ－０５２０４、ＧＳＫ－２１２６４５８、ＺＳＴＫ－４７４、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、ＰＦ－４６９１５０２、ＢＹＬ－７１９、ダクトリシブ、ＸＬ－１４７、ＸＬ－７６５、及びイデラリシブが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７６】

「ＢＴＫ阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されず、その化合物としては、ＡＶＬ－２９２及びイブルチニブが挙げられるが、これらに限定され

ない。
【０２７７】
「ＳＹＫ阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、脾臓チロシンキナーゼ（ＳＹＫ）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されず、その化合物としては、ＰＲＴ－０６２０７０、Ｒ－３４３、Ｒ－３３３、Ｅｘｃｅｌｌａｉｒ、ＰＲＴ－０６２６０７、及びホスタマチニブが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７８】
「Ｂｃｌ－２阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、Ｂ細胞リンパ腫２タンパク質（Ｂｃｌ－２）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されず、その化合物としては、ＡＢＴ－１９９、ＡＢＴ－７３１、ＡＢＴ－７３７、アポゴシポール、ＡｓｃｅｎｔａのＰａｎ－Ｂｃｌ－２阻害剤、クルクミン（及びそのアナログ）、デュアルＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ阻害剤（Ｉｎｆｉｎｉｔｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ／Ｎｏｖａｒｔｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（Ｇ３１３９）、ＨＡ１４－１（及びそのアナログ。ＷＯ２００８１１８８０２を参照されたい）、ナビトクラックス（及びそのアナログ。ＵＳ７３９０７９９を参照されたい）、ＮＨ－１（Ｓｈｅｎａｙｎｇ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、オバトクラックス（及びそのアナログ。ＷＯ２００４１０６３２８を参照されたい）、Ｓ－００１（Ｇｌｏｒｉａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）、ＴＷシリーズ化合物（Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｍｉｃｈｉｇａｎ）、ならびにベネトクラクスが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、そのＢｃｌ－２阻害剤は、小分子医薬である。いくつかの実施形態では、そのＢｃｌ－２阻害剤は、ペプチド模倣体である。
【０２７９】
ＢＴＫ阻害化合物、及び本明細書に記載されている化合物と組み合わせて、このような化合物によって治療可能な状態のさらなる例は、ＷＯ２００８０３９２１８及びＷＯ２０１１０９０７６０に見ることができ、これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２８０】
ＳＹＫ阻害化合物、及び本明細書に記載されている化合物と組み合わせて、このような化合物によって治療可能な状態のさらなる例は、ＷＯ２００３０６３７９４、ＷＯ２００５００７６２３、及びＷＯ２００６０７８８４６に見ることができ、これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２８１】
ＰＩ３Ｋ阻害化合物、及び本明細書に記載されている化合物と組み合わせて、このような化合物によって治療可能な状態のさらなる例は、ＷＯ２００４０１９９７３、ＷＯ２００４０８９９２５、ＷＯ２００７０１６１７６、ＵＳ８１３８３４７、ＷＯ２００２０８８１１２、ＷＯ２００７０８４７８６、ＷＯ２００７１２９１６１、ＷＯ２００６１２２８０６、ＷＯ２００５１１３５５４、及びＷＯ２００７０４４７２９に見ることができ、これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２８２】
ＪＡＫ阻害化合物、及び本明細書に記載されている化合物と組み合わせて、このような化合物によって治療可能な状態は、ＷＯ２００９１１４５１２、ＷＯ２００８１０９９４３、ＷＯ２００７０５３４５２、ＷＯ２０００１４２２４６、及びＷＯ２００７０７０５１４に見ることができ、これらの全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０２８３】
さらなる血管新生阻害化合物としては、その活性のために別の機序、例えば、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼの阻害に関連しない機序を有する化合物、例えば、サリドマイド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ（商標））及びＴＮＰ－４７０が挙げられる。
【０２８４】
本明細書に記載されている化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン－３－ガレート（

ＥＧＣＧ）、サリノスポラミドＡ、カルフィルゾミブ、ＯＮＸ－０９１２、ＣＥＰ－１８７７０、及びＭＬＮ９７０８が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８５】

タンパク質ホスファターゼまたは脂質ホスファターゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ１、ホスファターゼ２Ａ、またはＣＤＣ２５の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【０２８６】

細胞分化プロセスを誘導する化合物としては、レチノイン酸、α－トコフェロール、γ－トコフェロール、δ－トコフェロール、α－トコトリエノール、γ－トコトリエノールまたはδ－トコトリエノールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２８７】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語には、本明細書で使用する場合、Ｃｏｘ－２阻害剤、５－アルキル置換２－アリールアミノフェニル酢酸及び誘導体、例えば、セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（商標））、エトリコキシブ、バルデコキシブ、または５－アルキル－２－アリールアミノフェニル酢酸、例えば５－メチル－２－（２’－クロロ－６’－フルオロアニリノ）フェニル酢酸であるルミラコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

【０２８８】

「ビスホスホネート」という用語には、本明細書で使用する場合、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸、及びゾレドロン酸が含まれるが、これらに限定されない。エチドロン酸は、Ｄｉｄｒｏｎｅｌ（商標）という商品名で販売されている。クロドロン酸は、Ｂｏｎｅｆｏｓ（商標）という商品名で販売されている。チルドロン酸は、Ｓｋｅｌｉｄ（商標）という商品名で販売されている。パミドロン酸は、Ａｒｅｄｉａ（商標）という商品名で販売されている。アレンドロン酸は、Ｆｏｓａｍａｘ（商標）という商品名で販売されている。イバンドロン酸は、Ｂｏｎｄｒａｎａｔ（商標）という商品名で販売されている。リセドロン酸は、Ａｃｔｏｎｅｌ（商標）という商品名で販売されている。ゾレドロン酸は、Ｚｏｍｅｔａ（商標）という商品名で販売されている。「ｍＴＯＲ阻害剤」という用語は、ラパマイシンの哺乳類動物標的（ｍＴＯＲ）を阻害するともに、抗増殖性活性を有する化合物、例えば、シロリムス（Ｒａｐａｍｕｎｅ（登録商標））、エベロリムス（Ｃｅｒｔｉｃａｎ（商標））、ＣＣＩ－７７９及びＡＢＴ５７８に関するものである。

【０２８９】

「ヘパラナーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、ヘパリン硫酸の分解を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物を指す。この用語には、ＰＩ－８８が含まれるが、これらに限定されない。「生物応答修飾剤」という用語は、本明細書で使用する場合、リンフォカインまたはインターフェロンを指す。

【０２９０】

Ｈ－Ｒａｓ、Ｋ－Ｒａｓ、またはＮ－Ｒａｓのような「Ｒａｓの発がん性アイソフォームの阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、Ｒａｓの発がん活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えば、Ｌ－７４４８３２、ＤＫ８Ｇ５５７またはＲ１１５７７７（Ｚａｒｎｅｓｔｒａ（商標））を指す。「テロメラーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、テロメラーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物を指す。テロメラーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物は特に、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【０２９１】

「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物としては、ベンガミドまたはその誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２９２】
「プロテアソーム阻害剤」という用語は、本明細書で使用する場合、プロテアソームの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物としては、ボルテゾミブ（Ｖｅｌｃａｄｅ（商標））及びＭＬＮ３４１が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２９３】
「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または（「ＭＭＰ」阻害剤）」という用語には、本明細書で使用する場合、コラーゲンペプチド模倣体及び非ペプチド模倣体である阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートのペプチド模倣体である阻害剤バチマスタット及びその経口用で生体内で利用可能な類似体マリマスタット（ＢＢ－２５１６）、プリノマスタット（ＡＧ３３４０）、メタスタット（ＮＳＣ６８３５５１）、ＢＭＳ－２７９２５１、ＢＡＹ１２－９５６６、ＴＡＡ２１１、ＭＭＩ２７０Ｂまたは ＡＡＪ９９６が含まれるが、これらに限定されない。
【０２９４】
「血液悪性腫瘍の治療で使用する化合物」という用語には、本明細書で使用する場合、ＦＭＳ様チロシンキナーゼ受容体（Ｆｌｔ－３Ｒ）の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物であるＦＭＳ様チロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン、１－β－Ｄ－アラビノフランシルシトシン（ａｒａ－ｃ）及びブスルファン、未分化リンパ腫キナーゼを標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物であるＡＬＫ阻害剤、ならびにＢｃｌ－２阻害剤が含まれるが、これらに限定されない。
【０２９５】
ＦＭＳ様チロシンキナーゼ受容体（Ｆｌｔ－３Ｒ）の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物は特に、Ｆｌｔ－３Ｒ受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体であり、例えば、ＰＫＣ４１２、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、ＳＵ１１２４８及びＭＬＮ５１８である。
【０２９６】
「ＨＳＰ９０阻害剤」という用語には、本明細書で使用する場合、ＨＳＰ９０の内因性ＡＴＰａｓｅ活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、ユビキチンプロテオソーム経路を介して、ＨＳＰ９０クライアントタンパク質を分解するか、標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物が含まれるが、これらに限定されない。ＨＳＰ９０の内因性ＡＴＰａｓｅ活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物は特に、ＨＳＰ９０のＡＴＰａｓｅ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、１７－アリルアミノ、１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７ＡＡＧ）、ゲルダナマイシン誘導体、その他のゲルダナマイシン関連化合物、ラジシコール及びＨＤＡＣ阻害剤である。
【０２９７】
「抗増殖性抗体」という用語には、本明細書で使用する場合、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、トラスツズマブ－ＤＭ１、アービタックス、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、ＰＲＯ６４５５３（抗ＣＤ４０）及び２Ｃ４抗体が含まれるが、これらに限定されない。抗体とは、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも２つのインタクト抗体から形成された多特異性抗体、及び抗体断片（ただし、所望の生物学的活性を示すことを条件とする）を意味する。
【０２９８】
急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の治療には、本明細書に記載されている化合物を標準的な白血病療法と組み合わせて、特に、ＡＭＬの治療で用いる療法と組み合わせて使用できる。特には、本明細書に記載されている化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤及び／またはＡＭＬの治療に有用なその他の薬物、例えば、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ａｒａ－Ｃ、ＶＰ－１６、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム及びＰＫＣ４１２と組み合わせて投与できる。いくつかの実施形態では、ＩＴＤ及び／またはＤ８３５Ｙの変異と関連するＡＭＬを治療する方法は、本明細

書に記載されている化合物を１つ以上のＦＬＴ３阻害剤と一緒に投与することを含むことができる。いくつかの実施形態では、そのＦＬＴ３阻害剤は、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、スタウロスポリン誘導体（例えば、ミドスタウリンまたはレスタウルチニブ）、ソラフェニブ、タンズチニブ、ＬＹ－２４０１４０１、ＬＳ－１０４、ＥＢ－１０、ファミチニブ、ＮＯＶ－１１０３０２、ＮＭＳ－Ｐ９４８、ＡＳＴ－４８７、Ｇ－７４９、ＳＢ－１３１７、Ｓ－２０９、ＳＣ－１１０２１９、ＡＫＮ－０２８、フェドラチニブ、トザセルチブ、及びスニチニブから選択する。いくつかの実施形態では、そのＦＬＴ３阻害剤は、キザルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、ソラフェニブ、及びスニチニブから選択する。

【０２９９】

他の抗白血病化合物としては、例えば、Ａｒａ－Ｃ、ピリミジンアナログが挙げられ、これは、デオキシシチジンの２’－アルファ－ヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である。また、プリンアナログのヒポキサンチン、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ）及びリン酸フルダラビンも挙げられる。ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤の活性を標的とするか、低減するかまたは阻害する化合物、例えば、酪酸ナトリウム及びスベロイルアニリドヒドロキサム酸（ＳＡＨＡ）は、ヒストンデアセチラーゼとして知られる酵素の活性を阻害する。具体的なＨＤＡＣ阻害剤としては、ＭＳ２７５、ＳＡＨＡ、ＦＫ２２８（以前のＦＲ９０１２２８）、トリコスタチンＡ、及びＵＳ６，５５２，０６５に開示されている化合物が挙げられ、その化合物としては、Ｎ－ヒドロキシ－３－［４－［［［２－（２－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）－エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、及びＮ－ヒドロキシ－３－［４－［（２－ヒドロキシエチル）｛２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル］－アミノ］メチル］フェニル］－２Ｅ－２－プロペンアミド、またはその薬学的に許容される塩、特に乳酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。ソマトスタチン受容体アンタゴニストは、本明細書で使用する場合、ソマトスタチン受容体を標的とするか、治療するかまたは阻害する化合物、例えば、オクトレオチド及びＳＯＭ２３０を指す。腫瘍細胞を損傷するアプローチは、電離性放射線などのアプローチを指す。上記及び下記で言及している「電離性放射線」という用語は、電磁波（Ｘ線及びガンマ線など）または粒子（アルファ粒子及びベータ粒子など）のいずれかとして発生する電離性放射線を意味する。電離性放射線は、以下に限定されるものではないが、放射線療法で供給され、当該技術分野において知られている。Ｈｅｌｌｍａｎ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｔｈｅｒａｐｙ，Ｃａｎｃｅｒ，ｉｎ Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｄｅｖｉｔａ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．１，ｐｐ．２４８－２７５（１９９３）を参照されたい。

【０３００】

また、ＥＤＧ結合剤及びリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤も含まれる。「ＥＤＧ結合剤」という用語は、本明細書で使用する場合、リンパ球の再循環を調節する類の免疫抑制剤、例えばＦＴＹ７２０を指す。「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用語は、ピリミジンまたはプリンのヌクレオシドアナログを指し、これには、フルダラビン及び／またはシトシンアラビノシド（ａｒａ－Ｃ）、６－チオグアニン、５－フルオロウラシル、クラドリビン、６－メルカプトプリン（特に、ＡＬＬに対してはａｒａ－Ｃと組み合わせる）及び／またはペントスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は特に、ヒドロキシウレアまたは２－ヒドロキシ－１Ｈ－イソインドール－１，３－ジオン誘導体である。

【０３０１】

特には、これらの化合物、タンパク質またはＶＥＧＦのモノクローナル抗体、例えば、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンもしくはその薬学的に許容される塩、１－（４－クロロアニリノ）－４－（４－ピリジルメチル）フタラジンサクシネート、Ａｎｇｉｏｓｔａｔｉｎ（商標）、Ｅｎｄｏｓｔａｔｉｎ（商標）、ア

ントラニル酸アミド、ＺＤ４１９０、ＺＤ６４７４、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ベバシズマブ、または抗ＶＥＧＦ抗体もしくは抗ＶＥＧＦ受容体抗体、例えば、ｒｈｕＭＡｂ及びＲＨＵＦａｂ、ＶＥＧＦアプタマー、例えばＭａｃｕｇｅｎ、ＦＬＴ－４阻害剤、ＦＬＴ－３阻害剤、ＶＥＧＦＲ－２　ＩｇＧＩ抗体、Ａｎｇｉｏｚｙｍｅ（ＲＰＩ４６１０）、ならびにベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））も含まれる。

【０３０２】

光線力学療法は、本明細書で使用する場合、光感受性化合物として知られる特定の化学物質を使用して、がんを治療または予防する療法を指す。光線力学療法の例としては、Ｖｉｓｕｄｙｎｅ（商標）及びポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いた治療が挙げられる。

【０３０３】

血管新生阻害性ステロイドは、本明細書で使用する場合、血管新生をブロックまたは阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、１１α－ヒドロコルチゾン、コルテキソロン、１７α－ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン及びデキサメタゾンを指す。

【０３０４】

副腎皮質ステロイドを含むインプラントは、フルオシノロン及びデキサメタゾンなどの化合物を指す。

【０３０５】

他の化学療法用化合物としては、植物アルカロイド、ホルモン化合物及びアンタゴニスト、生物応答修飾剤、好ましくは、リンフォカインもしくはインターフェロン、アンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはオリゴヌクレオチド誘導体、ｓｈＲＮＡもしくｓｉＲＮＡ、または雑多な化合物、またはその他もしくは未知の作用機序がある化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３０６】

本明細書に記載されている化合物は、特に、閉塞性または炎症性の気道疾患、例えば、上記疾患の治療で、他の薬剤物質、例えば、抗炎症性、気管支拡張性または抗ヒスタミン性の薬剤物質と組み合わせて、例えば、このような薬物の治療活性の増強剤として、またはこのような薬物の所要投与量もしくは潜在的な副作用を低減する手段として使用する併用治療用化合物としても有用である。本明細書に記載されている化合物は、その他の薬剤物質と、一定の医薬組成物で混合してもよいし、またはその他の薬剤物質の前に、それと同時に、もしくはその後に、別々に投与してもよい。したがって、上記のような本明細書に記載されている化合物と、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性の薬剤物質との組み合わせ、本明細書に記載されている前記化合物、及び前記薬剤物質は、同じ医薬組成物中でも、または異なる医薬組成物中に存在することができる。

【０３０７】

適切な抗炎症薬としては、ステロイド、特に、グルココルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ベクロメタゾンジプロピオネート、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドまたはモメタゾンフロエート、非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＬＴＢ４アンタゴニスト、例えば、ＬＹ２９３１１１、ＣＧＳ０２５０１９Ｃ、ＣＰ－１９５５４３、ＳＣ－５３２２８、ＢＩＩＬ２８４、ＯＮＯ４０５７、ＳＢ２０９２４７、ＬＴＤ４アンタゴニスト、例えば、モンテルカスト及びザフィルルカスト、ＰＤＥ４阻害剤、例えば、シロミラスト（Ａｒｉｆｌｏ（登録商標）、ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）、ロフルミラスト（Ｂｙｋ　Ｇｕｌｄｅｎ）、Ｖ－１１２９４Ａ（Ｎａｐｐ）、ＢＡＹ１９－８００４（Ｂａｙｅｒ）、ＳＣＨ－３５１５９１（Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ）、アロフィリン（Ａｌｍｉｒａｌｌ　Ｐｒｏｄｅｓｆａｒｍａ）、ＰＤ１８９６５９／ＰＤ１６８７８７（Ｐａｒｋｅ－Ｄａｖｉｓ）、ＡＷＤ－１２－２８１（Ａｓｔａ　Ｍｅｄｉｃａ）、ＣＤＣ－８０１（Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ＳｅＩＣＩＤ（商標）ＣＣ－１００４（Ｃｅｌｇｅｎｅ）、ＶＭ５５４／ＵＭ５６５（Ｖｅｒｎａｌｉｓ）、Ｔ－４４０

（Ｔａｎａｂｅ）、ＫＷ－４４９０（Ｋｙｏｗａ　Ｈａｋｋｏ　Ｋｏｇｙｏ）、Ａ２ａアゴニスト、Ａ２ｂアンタゴニスト、ならびにベータ－２アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェノテロール、プロカテロール、及び特にホルモテロール、ならびにこれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。適切な気管支拡張薬としては、抗コリン作用性または抗ムスカリン性の化合物、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩及びＣＨＦ４２２６（Ｃｈｉｅｓｉ）、ならびにグリコピロレートが挙げられる。

【０３０８】

適切な抗ヒスタミン薬剤物質としては、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン及びフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン及びテルフェナジンが挙げられる。

【０３０９】

本明細書に記載されている化合物と抗炎症薬との他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えば、ＣＣＲ－１、ＣＣＲ－２、ＣＣＲ－３、ＣＣＲ－４、ＣＣＲ－５、ＣＣＲ－６、ＣＣＲ－７、ＣＣＲ－８、ＣＣＲ－９及びＣＣＲ１０、ＣＸＣＲ１、ＣＸＣＲ２、ＣＸＣＲ３、ＣＸＣＲ４、ＣＸＣＲ５のアンタゴニスト、特にＣＣＲ－５アンタゴニスト、例えば、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ製アンタゴニストＳＣ－３５１１２５、ＳＣＨ－５５７００及びＳＣＨ－Ｄ、ならびにＴａｋｅｄａ製アンタゴニスト、例えば、Ｎ－［［４－［［［６，７－ジヒドロ－２－（４－メチルフェニル）－５Ｈ－ベンゾ－シクロヘプテン－８－イル］カルボニル］アミノ］フェニル］－メチル］テトラヒドロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２Ｈ－ピラン－４－アミニウムクロリド（ＴＡＫ－７７０）との組み合わせである。

【０３１０】

コード番号、一般名または商標名によって特定される活性化合物の構造は、標準的な概論「Ｔｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｉｎｄｅｘ」の現行版、またはデータベース、例えばＰａｔｅｎｔｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（例えばＩＭＳ　Ｗｏｒｌｄ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ）から得ることができる。

【０３１１】

本明細書に記載されている化合物は、既知の治療プロセス、例えば、ホルモンの投与または放射線照射と組み合わせて使用してもよい。特定の実施形態では、提供する化合物は、特に、放射線療法に対する感受性が低い腫瘍の治療に、放射線増感剤として使用する。

【０３１２】

本明細書に記載されている化合物は、単独で、または１つ以上の他の治療用化合物と組み合わせて投与でき、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、本明細書に記載されている化合物と１つ以上の他の治療用化合物の投与を時間差で行うか、もしくは互いに独立して行う形態、または一定の組み合わせと１つ以上の他の治療用化合物との併用投与を行う形態を取る。本明細書に記載されている化合物は、特に腫瘍の治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせて、さらにまたは追加で投与できる。アジュバント療法のように、上記のように他の治療戦略との関連では、長期療法が同様に可能である。他の可能な治療は、腫瘍の退縮後、またはさらには、例えばリスクのある患者での化学予防療法後に患者の状態を保つための療法である。

【０３１３】

これらの追加の薬剤は、本発明の化合物を含む組成物とは別に、複数回投与レジメンの一部として投与してよい。あるいは、これらの薬剤は、本明細書に記載されている化合物と一緒に単一の組成物で混合した単一剤形の一部であってもよい。これらの２つの活性剤は、複数回投与レジメの一部として投与する場合、同時に、逐次に、またはもう一方からある期間内に、通常、もう一方から５時間以内に供給してよい。

【０３１４】
本明細書で使用する場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、及び関連の用語は、治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、本明細書に記載されている化合物は、別の治療剤と同時または逐次に、別々の単位剤形でまたは１つの単位剤形で一緒に、投与してよい。したがって、１つの単位剤形は、本明細書に記載されている化合物と、追加の治療剤と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含むことができる。
【０３１５】
１つの剤形を作製するために担体物質と組み合わせてよい本発明の化合物及び追加の治療剤の（上記のように追加の治療剤を含む組成物中の）いずれの量も、治療を受ける宿主及び特定の投与方法に応じて変動することになる。好ましくは、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の投与量で本発明の化合物を投与できるように、本明細書に記載されている組成物を調合すべきである。
【０３１６】
追加の治療剤を含むそれらの組成物では、その追加の治療剤及び本明細書に記載されている化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤のみを使用した単剤療法で必要とされた量を下回ることになる。このような組成物で、０．０１～１，０００μｇ／ｋｇ体重／日の投与量で、追加の治療剤を投与できる。
【０３１７】
本明細書に記載される組成物中に存在する追加の治療剤の量は、唯一の活性剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与されることになる量より多くなることはない。好ましくは、本発明で開示する組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲となる。
【０３１８】
本明細書に記載されている化合物またはその医薬組成物は、移植可能な医療器具、例えば、人工器官、人工弁、血管グラフト、ステント及びカテーテルのコーティング用の組成物に組み込んでもよい。血管用ステントは例えば、再狭窄（損傷後の血管壁の再狭小化）を解消するのに用いられている。しかしながら、ステントまたはその他の移植可能な器具を用いている患者には、血餅形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない影響は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でその器具をプレコーティングすることによって予防または緩和し得る。本明細書に記載されている化合物でコーティングした埋め込み可能な器具は、別の実施形態である。
【実施例】
【０３１９】
下記の実施例に示されているように、特定の例示的な実施形態では、化合物を下記の一般的手順に従って調製する。一般的な方法には、本明細書に記載されている特定の化合物の合成が示されているが、本明細書に記載されているように、下記の一般的な方法、及び当業者に知られている他の方法をすべての化合物及び物質、ならびにこれらのそれぞれの化合物のサブクラス及び種に適用できることは明らかであろう。本明細書に記載されている追加の化合物は、実施例に記載されている方法と実質的に同様の方法、及び当業者に知られている方法によって調製してよい。本明細書に記載されているＴＹＫ２阻害剤（例えば化合物１）は、当業者に知られている方法、例えばＵＳ１１，０４６，６９８（その内容は、参照により、全体が本明細書に組み込まれる）に記載されているような方法によって調製できる。
【０３２０】
実施例１：健常な対象における安全性及び忍容性（試験１０１）
試験１０１は、１８～５５歳の健常な対象における無作為単一施設二重盲検プラセボ対照の単回投与及び反復投与の用量漸増試験であった。この試験では、５ｍｇ、２０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、及び２００ｍｇの単回投与漸増用量（ＳＡＤ）、ならびに１日１

回で１４日間の２０ｍｇ及び３５ｍｇの反復投与漸増用量（ＭＡＤ）を調べた。追加の非盲検コホートも含めて、２つの薬品調合物、すなわち、元来のｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００サクシネート（ＴＰＧＳ）調合物及び新規な噴霧乾燥分散液（ＳＤＤ）調合物のバイオアベイラビリティの比較結果を評価して、健常な対象において、飽食条件及び絶食条件下で、化合物１のＳＤＤ調合物の単回経口用量のＰＫを評価した。そのＳＤＤ調合物は、化合物１の臨床試験で用いられている。

【０３２１】

この試験では、４７人の参加者（健常ボランティア）を単回投与コホートに登録した（３５人：５ｍｇ～２００ｍｇの範囲の化合物１で処置、１２人：プラセボで処置）。化合物１での処置は概して、安全で忍容性が高かった。化合物１で処置した３５人の参加者のうち合わせて１４人（４０％）において、処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）が少なくとも１つ見られ、それに比べて、プラセボで処置した１２人では３人（２５％）であった。化合物１での処置と関連するＡＥで最も多く見られたのは、ざ瘡様皮膚炎／丘疹状発疹及びアフター性口内炎であり、これらの事象は軽度であり、処置の中止には至らなかった。死亡、重篤もしくは重度なＡＥ、または試験もしくは試験薬の中止に至ったＡＥは、活性剤で処置した参加者またはプラセボで処置した参加者のいずれでも見られなかった。安全性に関する検体検査、ＥＣＧ、バイタルサイン、または身体診察所見で、有害な傾向は見られなかった。

【０３２２】

この試験では、１６人の参加者（健常ボランティア）を複数回投与コホートに登録した（１２人：２０ｍｇまたは３５ｍｇのいずれかの化合物１で毎日、２週間処置、４人：プラセボで毎日、２週間処置）。化合物１での処置は概して、安全で忍容性が高かった。化合物１で処置した１２人の参加者のうち合わせて１２人（１００％）において、試験期間中に少なくとも１つのＴＥＡＥが見られ、これに比べて、プラセボを投与された４人では、２人（５０％）であった。基本語ごとに観察したＴＥＡＥで、最も多く見られた（２人以上の対象）のＴＥＡＥは、ざ瘡様皮膚炎で、化合物１で処置した８人の対象（毎日、２週間、２０ｍｇを投与された６人全員、及び３５ｍｇを投与された２人）で報告された。３５ｍｇの化合物１で処置した３人の対象で、丘疹状発疹が報告された。ざ瘡様皮膚炎または丘疹状発疹のすべての事象が、薬物関連とみなされた。それらはいずれも、強度が軽度で、発症から１～２週間以内に解消され、処置の中止は必要なかった。２０ｍｇ群の２人の対象及び３５ｍｇ群の１人で、アフター性潰瘍が見られ、その全員で、ざ瘡様皮膚炎も見られた。いずれの事象も、薬物関連とみなされた。これらの事象のいずれも、プラセボ群では観察されなかった。死亡、重篤もしくは重度なＡＥ、または試験の中止に至ったＡＥは見られなかった。２０ｍｇ群の参加者の１人では、甲状腺機能亢進症と関連する心房細動により、処置が中止されたが、試験経過観察は完了した。この事象は、試験薬とは無関係とみなされ、重篤ではなかった。安全性に関する検体検査、ＥＣＧ、バイタルサイン、または身体診察所見で、有害な傾向は見られなかった。

【０３２３】

非盲検コホートに登録された６人の対象のうち、１人の対象（１６．７％）で、３５ｍｇの化合物１（ＳＤＤ調合物）を絶食条件下で単回投与後に、口唇ヘルペスのＴＥＡＥ１件のみが観察された。このＴＥＡＥは、重症度が軽度であり、治験責任医師に、化合物１とは無関係と判断された。この事象は、特に注目すべきＴＥＡＥでもあり、試験終了前に解消された。ＳＡＥは観察されず、試験期間中に投与中止に至ったＴＥＡＥが見られた対象はいなかった。

【０３２４】

薬物動態結果：この試験では、ＳＡＤコホート１～６、ならびにＭＡＤコホート７及び８において、化合物１の吸収は概ね速やかで、投与から中央値３～５時間の最高濃度到達時間（Ｔｍａｘ）で、平均ピーク血漿中濃度が観察された。ＳＡＤコホート９、ピリオド１及び２では、化合物１（それぞれＴＰＧＳ調合物、ＳＤＤ調合物）を絶食対象に投与し、Ｔｍａｘは、他のＳＡＤコホートと同程度であり、投与から時間中央値４～５時間で観

察された。ＳＡＤコホート９、ピリオド３では、化合物１（ＳＤＤ調合物としての化合物）を飽食対象に投与し、Ｔｍａｘは、投与から中央値８時間で観察され、個々の値は、投与後８～２４時間の範囲であった。

【０３２５】

コホート１～３（５ｍｇ、２０ｍｇ、及び７５ｍｇの用量の化合物１）では、最高濃度（Ｃｍａｘ）の平均は、概ね用量に比例して上昇した。

【０３２６】

Ｃｍａｘについては、（２１．６～２３７．４ｎｇ／ｍＬ、または用量を１５倍増加させたのに対して、１１倍上昇した）とともに、対象間の変動は中等度であった（変動係数［ＣＶ］２０～２８％）。１００ｍｇ（コホート５）、１５０ｍｇ（コホート４）及び２００ｍｇ（コホート６）の用量では、C_{max}の平均は、用量に比例するレベルを下回って上昇し（２３２．５～２５０ｍｇ／ｍＬ）、対象間の変動が多少大きかった（ＣＶ３５～５７％）。

【０３２７】

同様に、コホート１～３（５ｍｇ、２０ｍｇ及び７５ｍｇの用量の化合物１）では、時間０から無限大時間の血漿中濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ０－ｉｎｆ）の平均は、概ね用量に比例して増加した（５８９．４～８３６９．８ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ、または用量を１５倍増加させたのに対して、ＡＵＣ０－ｉｎｆが１４倍増加した）。１００ｍｇ及び１５０ｍｇの用量（コホート５及び４）では、ＡＵＣ０－ｉｎｆの平均は、用量に比例するレベルを下回って増加した（それぞれ１０７４４．９ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ及び１２１９０．８ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ）。コホート６（用量２００ｍｇ）の暴露量では、さらには増加せず、ＡＵＣ０－ｉｎｆの平均は９０１５ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬであった。単回投与コホート１～６では、外挿した濃度－時間曲線下面積のパーセンテージ（ＡＵＣ％）は中等度で、９．９～３０．９％の範囲であった。

【０３２８】

１４日間、２０ｍｇ（コホート７）または３５ｍｇ（コホート８）の１日用量で反復投与したところ、C_{max}の蓄積率は、それぞれ２．６及び２．２であったとともに、かつ時間０から投与期間の終期までの血漿中濃度対時間曲線下面積（ＡＵＣ０－ｔａｕ）は、それぞれ２．９及び２．４であった。２０ｍｇまたは３５ｍｇで反復投与後、１４日目において、次の１日用量投与の２４時間前における最低濃度（C_{min}）は、それぞれ８２．７ｎｇ／ｍＬ及び１６９．９ｎｇ／ｍＬであった。

【０３２９】

単回投与コホート１～６ならびに反復投与コホート７及び８にわたって、終末相半減期（ｔ１／２）は、試験した用量レベルにわたって一貫していたとともに、１７．１～３７．４時間の範囲であった。

【０３３０】

コホート９、ピリオド１及び２では、３５ｍｇを絶食対象に単回投与時に、ＴＰＧＳ調合物（コホート１～８での投与の際に、化合物１を調合するのに使用した）とＳＤＤ調合物とのバイオアベイラビリティの比較結果を評価した。全体としては、化合物１をＴＰＧＳ調合物またはＳＤＤ調合物として単回投与後、C_{max}（それぞれ１１２．３ｎｇ／ｍＬ及び１４８ｎｇ／ｍＬ）及びAUC_{0-inf}（３１４６．３ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ及び４０２７．５ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬ（ＴＰＧＳ調合物に対するＳＤＤ調合物の相対的な経口バイオアベイラビリティ（Ｆ％）を計算したところ、１２８％であった））によって評価したところ、暴露量は同程度であった。コホート９、ピリオド２（絶食、ＳＤＤ調合物）及びピリオド３（飽食、ＳＤＤ調合物）では、暴露量に対する食物の影響の可能性を評価した。概して、２つのピリオドでの暴露量は同程度であり、絶食対象の薬物動態パラメーターに対する飽食対象の薬物動態パラメーターの比率は、いずれも、C_{max}（０．９１）、AUC_{0-inf}（１．０７）、時間０から濃度測定可能最終時点までの血漿中濃度対時間曲線下面積（AUC_{0-last}、１．０２）及びｔ１／２（０．９５）と１に近かった。したがって、食物の影響はこの試験では観察されなかった。

【０３３１】
全体として、その親薬物の腎排泄率は低いが、化合物１の総投与量の測定可能な割合（％）であり、その用量のうち、尿に排出された割合（ＦＥ％）は、用量の０．３７～１．８９％の範囲であった。したがって、この試験に基づき、腎排泄は、その親薬物の除去に寄与し得るが、比較的マイナーな除去ルートであると予測される。腎クリアランス（ＣＬｒ）は、０．０６～０．３０Ｌ／ｈｒの範囲であった。
【０３３２】
薬力学的な結果：ベースライン時（投与前）及び処置後に、サイトカインＩＬ－１２及びＩＬ－１８で刺激された全血試料によって産生されたＴＹＫ２依存性のインターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）の量を測定したｅｘ－ｖｉｖｏ免疫アッセイを用いて、この試験での処置のＰＤ作用を評価した。化合物１に対する暴露量を増加させるほど、ＩＦＮγの減少量が増え、いくつかの自己免疫疾患の病因に関連する生物学的評価項目に対するこの化合物の確かな作用が確認された。
【０３３３】
デュークラバシチニブ及び化合物１について、ＪＡＫ１／３阻害の相対的リスクを評価するために、生理的に関連するＩＣ$_{50}$阻害レベルに対して、ヒトでの試験で達成される、各化合物のピーク濃度を本発明者らはモデル化した。図３は、ヒト細胞（末梢血単球、すなわちＰＢＭＣ）中でのデュークラバシチニブ及び化合物１の、ＪＡＫ１／３　ＩＣ$_{50}$阻害濃度に関する選択性の倍率を示している。デュークラバシチニブの第１ａ相臨床試験の公開ＰＫデータに基づくと、１２ｍｇで１日１回投与されたデュークラバシチニブでは、達成されたピーク濃度（およそ１２０ｎｇ／ｍｌ）と、ＪＡＫ１／３　ｐＳＴＡＴ阻害のためのおよそ３７０ｎｇ／ｍｌのＩＣ$_{50}$濃度との間で、４倍の差が見られた。理論に束縛されることを望まないが、本発明者らの第１ａ相臨床試験のＰＫデータに基づくと、化合物１での差は、３０ｍｇを１日１回投与した後、ピーク濃度がおよそ３２０ｎｇ／ｍｌであったことによると、５０倍超であると考えられる。本発明者らは、デュークラバシチニブ及び化合物１の前臨床試験または臨床試験の１対１の比較を行っていない。そのため、ＢＭＳがデュークラバシチニブについて提供しているデータと、本発明者らが化合物１について観察したデータとの間で、比較結果を導き出すことはできない。
【０３３４】
理論に束縛されることを望まないが、２４時間にわたるＴＹＫ２阻害性の向上により、さらに高いサイトカイン調節レベルを必要とする炎症性疾患及び自己免疫疾患である患者、特に、潰瘍性大腸炎及びクローン病などの患者における応答が上昇する可能性があると本発明者らは考える。中等度から重度の潰瘍性大腸炎において、６ｍｇで１日１回投与したデュークラバシチニブの第２ｂ相試験では、デュークラバシチニブは、１２週間での臨床的寛解の主要評価項目、または修正版のＭａｙｏスコアを用いた臨床応答の副次評価項目も、内視鏡下での応答及び組織学的改善も達成しなかった。ＢＭＳは現在、潰瘍性大腸炎でのデュークラバシチニブの２回目の試験を行っており、その試験には、さらに高い用量が含まれる。下に示されている、本発明者らの第１ａ相臨床試験で観察されたＰＫデータに基づき、その試験用量の化合物１は、２４時間の期間にわたるＴＹＫ２阻害性が、第２ｂ相試験での用量のデュークラバシチニブよりも上昇し得ると本発明者らは考え、このことが、潰瘍性大腸炎での化合物１のさらなる評価を裏付けるものと本発明者らは考える。図４を参照されたい。
【０３３５】
本発明者らは、デュークラバシチニブの第１ａ相臨床試験のＰＫデータ、及び本発明者らの第１ａ相臨床試験の同様のデータに基づき、ヒト全血細胞でもＴＹＫ２阻害のＩＣ$_{50}$値をモデル化した。図４に示されているような本発明者らのモデル化によると、１日１回６ｍｇのデュークラバシチニブ（デュークラバシチニブの乾癬での第３相試験及び潰瘍性大腸炎での第２ｂ相試験で用いた用量）では、ヒト全血においてＴＹＫ２　ＩＣ$_{50}$に達したのは、およそ１０時間であった。このモデルに基づくと、化合物１を５ｍｇ及び３０ｍｇ、１日１回投与すれば、ＴＹＫ２　ＩＣ５０の状態を２４時間維持できると思われ

る。さらに、このモデルでは、３０ｍｇの用量の化合物１において、概ねＩＣ$_{75}$の状態が２４時間実現され、ＩＣ$_{90}$の状態が１日当たり数時間実現した。

【０３３６】

理論に束縛されることを望まないが、本発明者らの第１ａ相試験のＰＫデータ及び薬力学的（ＰＤ）データにより、化合物１に関しては、その広範な治療指数を考慮すると、ＪＡＫ１／３阻害に対して、投与量の柔軟性を高められると考えられる。公的に入手可能な情報に基づくと、ＢＭＳは、いずれの適応に関する患者での研究のいずれでも、１日に２回の１２ｍｇよりも高い用量を探求したことはない。図５に示されているように、本発明者らの第１ａ相試験の本発明者らのＰＫデータ及びＰＤデータでは、用量レベル及び血中薬物レベルと、活発な応答（ＴＹＫ２シグナル伝達によって調節されるサイトカインＩＦＮｙの用量依存的な阻害を含む）との間で、良好な線形応答が示された。ＰＤデータに基づく（ヒト白血球中のＩＣ$_{50}$を上回る濃度を通じた）予測有効用量の範囲は、１日１回の３～３０ｍｇであった。

【０３３７】

実施例２：乾癬の対象での安全性及び忍容性（試験１０２）

この試験は、中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象における化合物１の第１相無作為多施設二重盲検プラセボ対照反復投与用量漸増試験であった。この試験の目標は、中等度から重度の尋常性乾癬集団における安全性、忍容性、薬物動態、薬力、及び早期有効性の予備的なエビデンスを提供することであった。

【０３３８】

この試験では、合わせて２６人の対象が登録され、これらの対象を無作為に分けて、毎日、合計継続期間２８日、プラセボ（Ｎ＝５）、または３つの用量のうちの１つの用量の化合物１（Ｎ＝２１）のいずれかで処置した。用量レベルは、５ｍｇ（Ｎ＝８）、１０ｍｇ（Ｎ＝７）、または３０ｍｇ（Ｎ＝６）であった。ＴＰＧＳ調合物を５ｍｇの用量レベルに使用し、ＳＤＤ調合物を１０ｍｇ及び３０ｍｇの用量レベルに使用した。外来受診時に試験手順を実施しているときを除き、食物摂取は制限しなかった。

【０３３９】

有効性の結果：この試験では、乾癬の探索的有効性データ（ＰＡＳＩ、静的ＰＧＡ［ｓＰＧＡ］）を得た。この試験では、サンプルサイズが小さく（有効性データに寄与した対象は２５人）、処置継続期間は２８日に限られた。有効性解析セットには、合わせて２５人の対象（５ｍｇではＮ＝８、１０ｍｇではＮ＝７、３０ｍｇではＮ＝５、プラセボではＮ＝５）を含め、そのセットには、１日目及び２８日目にＰＡＳＩ及び／またはｓＰＧＡのデータのある対象を含めた。これらの２５人の対象において、有効性データは完全であり、欠損データのためのインピュテーションは不要であった。ＰＧＡ評価を表１に従って行った。

【表１】

表１：医師による全般的評価（ＰＧＡ）の評価

スコア	グレード	明細
0	なし	乾癬の徴候なし、炎症後色素沈着が存在し得る
1	ほぼなし	肥厚なし、正常からピンク色の着色、病巣の鱗屑がないか最小限
2	軽度	辛うじて検出可能な程度から軽度な肥厚、ピンク色から淡赤色の着色、主に細かい鱗屑
3	中等度	明らかに識別可能な程度から中等度の肥厚、暗赤色から鮮赤色、明らかに識別可能な程度から中等度の紅斑、中等度の鱗屑
4	重度	縁部が硬い重度の肥厚、鮮赤色から深い暗赤色の着色、重度/粗い鱗屑がほとんとすべてまたはすべての病変を覆っている

・化合物１で処置した場合には、疾患重症度の低下の用量依存的な傾向が見られ、１日目と比べて、２８日目の平均ＰＡＳＩスコア低下率は、５ｍｇ群では３０％（平均ＰＡＳＩが１日目の１５．４から２８日目に１０．９まで低下）、１０ｍｇ群では４７％（平均ＰＡＳＩが１日目の１８．２から２８日目に９．６まで低下）、３０ｍｇ群では４８％（平均ＰＡＳＩが１日目の２０．０から２８日目に１０．４まで低下）であったのに対し、プラセボ群では２６％の低下（平均ＰＡＳＩが１日目の１３．５から２８日目に１０．０まで低下）であった。

・ＰＡＳＩ－５０を達成したのは、５ｍｇ群では１３％（１／８）、１０ｍｇ群では５７％（４／７）、３０ｍｇ群では４０％（２／５）であったのに対して、プラセボ群では０％（０／５）であった。

・ＰＡＳＩ－７５は、３０ｍｇ群では１人の対象（１／５、２０％）で達成されたが、他の群では達成されなかった。同じ対象は、ＰＡＳＩ９０も達成した。

・化合物１での処置では、ｓＰＧＡスコアもプラセボと比べて改善し、３０ｍｇコホートの１人の対象で、２８日目にｓＰＧＡが１（疾患がごく軽度）であった。

【０３４０】

安全性の結果：化合物１での処置は概して、安全で忍容性が高かった。死亡または重篤なＡＥは見られなかった。ＴＥＡＥは、化合物１を５ｍｇ投与された対象の３８％（３／８）、１０ｍｇ投与された対象の５７％（４／７）、３０ｍｇ投与された対象の６７％（４／６）で見られたのに対して、プラセボ群では、対象の２０％（１／５）で見られた。処置の中止に至った３０ｍｇの化合物１で処置した対象においては、好中球減少症１件の重度（グレード３）有害事象を除き、いずれのＴＥＡＥも、軽度（グレード１）または中等度（グレード２）の強度であった。この事象は、処置の８日目に観察され、１２日目に試験薬の投与が中止された。処置を停止してから３日後、１５日目に、その対象の好中球数は正常であった。

【０３４１】

グレード３の好中球減少症は、この試験で観察されたグレード２以上の血液毒性を構成する唯一の有害事象であった。その有害事象は、試験薬に関係するとみなされたが、重篤ではなかった。ざ瘡様皮膚炎、丘疹状発疹、またはアフター性潰瘍の事象が、この試験で報告されることはなかった。バイタルサイン、身体診察結果、またはＥＣＧには、臨床的に有意な変化は見られなかった。３０ｍｇコホートの１人の対象は、試験薬を１回のみ投与され、１日目の後に、ＴＢ検査で陽性であったために試験が中止された。この対象は、安全性解析セットには含めたが、有効性解析には含めなかった。

【０３４２】
薬物動態結果：この試験では、コホート１～３（１日に１回、５～３０ｍｇ）において、化合物１の吸収は概ね速やかで、平均ピーク血漿中濃度は、投与から中央値３～４時間で観察された。５ｍｇ～３０ｍｇの用量では、Ｃｍａｘ平均は概して、定常状態条件下では（すなわち、投与の２８日目には）、用量に比例する場合よりも多少大きく上昇し、用量を６倍増加させたのに対して、Ｃｍａｘは８倍上昇した。同様に、その投与間隔時間に対する暴露量観察値ＡＵＣ０－ｔａｕは、用量に比例する場合よりも大きく増加し、用量を６倍増加させたのに対して、ＡＵＣ０－ｔａｕは１１倍増加した。サンプルサイズが小さく、その試験で観察された対象間変動が大きかった（ＣｍａｘのＣＶは５５～１１１％、ＡＵＣ０－ｔａｕのＣＶは４７～２６９％）ため、用量比例性の観察結果が乏しいことは、薬動態的または薬理学的に関係がない可能性がある。この試験において、１日目と２８日目の間で観察された蓄積率は、健常ボランティアにおける以前の試験で得られた値と整合していた。

【０３４３】
リスク：健常ボランティアでの試験１０１、または中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象での試験１０２から重要なリスクは特定されなかった。

【０３４４】
それに比べて、第三者が行ったＯｔｅｚｌａ（登録商標）の臨床試験では、中等度から重度の乾癬患者において、３０ｍｇで１日に２回投与したＯｔｅｚｌａ（登録商標）の第３相試験で報告された平均ＰＡＳＩ低下率は、４週間で３７％であった。デュークラバシチニブでの平均ＰＡＳＩ低下率は報告されておらず、ＢＭＳは、デュークラバシチニブでは第１ｂ相試験を行わなかった。本発明者らの４週間の第１ｂ相試験では、化合物１において、臨床活性の探索的シグナルが示され、このシグナルは、それらの第２ｂ相試験でのデュークラバシチニブ及びグセルクマブ（抗ＩＬ－２３モノクローナル抗体）の４週間の結果と整合していると本発明者らは考える。それらの試験では、臨床応答は、４週目から１２週目までに実質的に増大した。デュークラバシチニブ及びグセルクマブの第３相試験で用いた用量範囲では、応答は、１２週間で、４週間の場合と比べて３～４倍増大した。したがって、本発明者らは、中等度から重度の乾癬での進行中の本発明者らの第２ｂ相試験において、ＰＡＳＩスコアによって測定した場合に、１２週間で化合物１での臨床応答率の上昇を見ることができると本発明者らは考える。

【０３４５】
ＰＤマーカーの結果：皮膚パンチ生検標本から得たＰＤマーカーは、化合物１の臨床活性の探索的シグナル（アロステリックなＴＹＫ２阻害剤に期待されるシグナルと整合する）を裏付けると本発明者らは考える。皮膚のＰＤマーカーは、（ヘマトキシリン及びエオシン、すなわちＨ＆Ｅ染色を介した）表皮厚の変化、ならびにＩ型ケラチンＫ１６過剰増殖マーカーの存在に基づき評価する。Ｋ１６の発現は、乾癬でアップレギュレートし、乾癬が改善するとダウンレギュレートする。図６に見られるように、化合物１は、患者において、３つの投与コホートにわたって、４週間で表皮厚を減少させたとともに、Ｋ１６バイオマーカーの発現を消失させた（１７人の患者を評価した）。

【０３４６】
図７に示されているように、２８日間の処置により、病変皮膚において、重要なサイトカイン及び乾癬遺伝子シグネチャーのＲＮＡ発現レベルが低下した。方法：皮膚生検標本から得たｍＲＮＡを単離し、標的遺伝子発現（ＲＴ－ＰＣＲ）または全体的遺伝子発現（マイクロアレイ）について評価した。マイクロアレイ解析では、ベースラインの病変試料と非病変試料とを比較した遺伝子発現差（乾癬のトランスクリプトーム、ＰＳＴＲ）と、ベースラインの病変試料と２８日目の病変試料を比較した遺伝子発現差（化合物１の応答）を評価した。病変と非病変のベースラインの皮膚生検標本（ＰＳＴＲ）で有意な発現差があった遺伝子セット（ＦＣ≧２、ｐ値＜０．０５）では、乾癬病変と非病変皮膚で発現差があった遺伝子の公開データセットのいくつかとの重複が大きい。結果：皮膚生検標本から得られたｍＲＮＡの定量では、ＲＴ－ＰＣＲによるいくつかの乾癬関連遺伝子（ＫＲ

Ｔ１６、ＩＬ１７Ａ、ＩＬ１７Ｆ、及びＩＬ２２など）の発現低下の示唆と、病変皮膚において、マイクロアレイ解析を通じて、乾癬と以前に関連付けられた、皮膚のトランスクリプトームの最大５０％の発現改善（プラセボ処置との比較でｐ＜０．００１）が見られた。これらの結果は、乾癬において化合物１の開発を進めることの裏付けとなっている。公開されている乾癬皮膚データセットでアップレギュレーションまたはダウンレギュレーションが見られる遺伝子において、すべての用量で、化合物１で処置してから２８日後に有意な改善が見られた。括弧内の数字は、（Ｎｉｍｂｕｓ　ＰＳＴＲのプローブセットと、示されているデータセットとの重複数／データセット中のプローブセット総数）である。ベースラインの非病変での発現に対する、重複したプローブセットの発現の平均変化率（％）（±標準誤差）として改善率を評価する（＊＊＊は、処置群とプラセボを比較した場合のｐ＜０．００１）。

【０３４７】

実施例３：健常ボランティアにおける化合物１の第１相無作為二重盲検プラセボ対照複数用量試験（試験１０４）

概要

論拠：以前の試験（試験１０１）では、化合物１を２０ｍｇまたは３５ｍｇの用量で毎日、２週間投与された健常な参加者の２コホート。処置は概して、安全であり、忍容性が高く、重篤または重度の有害事象が報告されることもなかった。本試験は、比較的広範な用量範囲を定義して、乾癬及びその他の自己免疫疾患を有する患者における将来の試験で、用量を選択するのを助けるために、健常な参加者で用量漸増を継続するように設計した。非臨床での薬理試験、毒性試験、及び薬物動態（ＰＫ）試験、ならびに過去の臨床データにより、健常な参加者における、化合物１の複数用量試験の提案が裏付けられている。

【表２】

目標及び評価項目

目標	評価項目
主要目標	
健常な参加者において複数の経口用量の化合物１の安全性及び忍容性を評価する	有害事象の頻度及び重症度
副次目標	
健常な参加者において、複数の経口用量の化合物１のPKを評価する	$AUC_{0\text{-}tau}$、C_{max}、t_{max}、及び$AUC_{0\text{-}last}$ 投与間隔時間内の最低濃度 時間０から投与間隔の終期までの濃度-時間曲線下面積$AUC_{0\text{-}tau}$(tau=24時間) $\%AUC_{extrapt}$、t1/2z、定常状態でのCL/F及び定常状態でのVz/F 蓄積指数
健常な参加者で、複数の経口用量の化合物１の薬力(PD)を特徴付ける	化合物を投与してからIL-12でex-vivoで処置した全血からのインターフェロン-ガンマ(IFNγ)の産生

【０３４８】

全体的デザイン

この試験は、健常な参加者における、化合物１の第１相無作為二重盲検プラセボ対照複

数用量試験であった。

【０３４９】

その試験集団は、１８～６５歳の健常な男性参加者及び／または妊娠の可能性のない女性参加者から構成されていた。１日用量の化合物１（Ｎ＝６）またはプラセボ（Ｎ＝２）を２週間投与された８人の健常な参加者からなる複数用量コホートが２つ（コホート１及びコホート２）存在していた。試験参加者は、ＣＲＵに－１日目に入院した。参加者は、すべての予定手順が完了するまで、ＣＲＵに２２日目まで拘束されたままであり、その後、医学的に適切ならば退院した。安全性検査、ＰＫ用の採血、ＰＤ用の採血、及び有害事象評価をＳｃｈｅｄｕｌｅ ｏｆ Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ（ＳｏＡ）に従って行った。

【０３５０】

コホート１の十分な安全性及び忍容性が示されたとＰＩ及びスポンサーが判断するまで、コホート２を登録しなかった。

【０３５１】

患者に、ＣＯＶＩＤ－１９への暴露／その症状の可能性について質問し、スクリーニング来院及び－１日目に、ＣＯＶＩＤ－１９についてＰＣＲ検査を実施し、試料を中央検査室に送った。スクリーニング時または－１日目にＰＣＲ検査が陽性であった患者は、スクリーニング不適格とみなした。ＣＯＶＩＤ－１９感染と一致する症状を投与後に発現した参加者には、ＰＣＲ検査を実施、結果が陽性であった場合には、試験から除外した。これは、有害事象として記録した。

開示陳述書：この試験は、２コホートを用いた、逐次群による介入研究であって、スポンサー、参加者、及び治験責任医師に対して盲検化する介入研究である。

【０３５２】

参加者数：

無作為に割り付けて介入を試験したおよそ１６人の参加者、及び１６人の評価可能な参加者（１コホート当たり８人）が存在していた。

【０３５３】

介入群及び継続期間：

１６人の参加者は、活性な試験薬またはプラセボのいずれかを、以下に定められている用量で投与される。

【表３】

表１：コホート及び用量レベル

コホート	用量レベル	用量
コホート 1	DL1	50mg または対応するプラセボ
コホート 2	DL2	100mg または対応するプラセボ

【０３５４】

スクリーニング期間はおよそ２８日であった。参加者は、－１日目から２２日目までＣＲＵに拘束された。処置を毎日、１４日間行い、２２日目、ＣＲＵからの退院の前に、安全性経過観察の受診を行う予定とした。試験参加の合計継続期間はおよそ５０日であった。

【０３５５】

用量漸増の停止規則

コホート１の少なくとも６人の参加者について、１５日目までのすべての妥当な盲検の安全性／忍容性データ（例えば、ＡＥ、臨床検体検査結果、身体診察結果、バイタルサイン、及び安全性ＥＣＧ）、ならびにＰＫデータの考察に従って、コホート１からコホート２に、次に高い用量に進むための決定は、スポンサー及びＰＩが一緒に行った。これとと

もに、スポンサー及びＰＩは、計画どおりに試験を継続するか、追加の安全性評価とともに試験を継続するか、コホート２用に計画した用量とは異なる用量で試験を継続するか、または用量漸増を中止するかを判断した。

【０３５６】

コホートの少なくとも２人の参加者が、試験薬に起因する下記の基準のいずれかを満たす場合には、用量漸増を停止した。

・薬物関連のＳＡＥがある

・薬物関連のグレード３以上の毒性が見られる

【０３５７】

所定の用量レベルで、参加者が１人でも試験薬に起因する下記の基準を満たす場合には、用量漸増を停止した。

１．薬物性肝障害（ＤＩＬＩ）のエビデンスがある

【０３５８】

処置関連のＳＡＥ、グレード３以上のＡＥ及び／またはＤＩＬＩを示唆するエビデンスが観察される場合には、ＰＫ試料を集め、スポンサーが通知した。ＰＩの裁量で、対応する参加者の処置への割り付けを非盲検化して、その事象が化合物１に関連するか、かつ中止基準を満たしているかを判断しよい。参加者への処置の非盲検化のいずれも、文書化した。

【０３５９】

該当する場合、試験終了の理由を十分に記した書面をＩＲＢに提供した。この試験は、試験チームがモニタリングした。

【０３６０】

用量の根拠

化合物１は以前に、最初に健常ボランティアのヒト試験（試験１０１）において、単回投与用量レベルと２つの反復投与用量レベル（ＳＡＤ及びＭＤ）で調べたことがある。２週間にわたる毎日の５ｍｇ～２００ｍｇでの単回投与、及び２０ｍｇまたは３５ｍｇでの複数回投与は概ね安全であり、忍容性が高かった。重篤または重度のＡＥも処置の中止に至ったＡＥも見られなかった。最も多く見られた有害作用は、皮膚の発疹、すなわち、ざ瘡様皮膚炎の形態であり、１００ｍｇ以上を単回投与された対象１７人中７人（４１％）、及び反復投与された対象１２人中８人（６７％）で見られた。これらの事象は多く見られたが、いずれも、強度は軽度であり、反復投与群でさえ、１～２週間で解消され、介入は限定的であったか、または行われず、処置の中止も必要なかった。

【０３６１】

ＴＰＧＳ調合物を用いた単回投与コホートでは、化合物１への全体的な暴露量は、５ｍｇ～７５ｍｇでは、概ね用量比例的に増加し、１００ｍｇ～２００ｍｇでは、用量に比例するレベルを下回って増加した。全体として、暴露量は、化合物１をＴＰＧＳ調合物またはＳＤＤ調合物として単回投与した後には同程度であった。ＳＤＤ調合物を用いた化合物１が飽食状態時に投与された場合でも、または絶食状態時に投与された場合でも、同程度の経口暴露量が観察された。

【０３６２】

ＴＰＧＳ調合物を用いた反復投与コホートでは、２０ｍｇ及び３５ｍｇの１日用量レベルで、化合物１の中等度の蓄積が観察され、いずれの投与レジメンにおいても、C_{max}及びAUC_{0-tau}の両方にわたり、蓄積率は３未満であった。定常状態では、２０ｍｇによる処置で、C_{max}がおよそ２０７ｎｇ／ｍＬとなり、AUC_{last}がおよそ３１６０ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬとなった。３５ｍｇを毎日２週間投与した場合には、定常状態で観察された対応するC_{max}の値はおよそ３２５ｎｇ／ｍＬ、AUC_{last}の値は５８３９ｈｒ＊ｎｇ／ｍＬであった。試験したさらに高用量、すなわち３５ｍｇで達成されたＡＵＣ暴露レベルは、サル及びラットそれぞれでの２８日の反復投与毒性試験で求めたＮＯＡＥＬのおよそ８～９分の１であった。

【０３６３】

本試験では、試験用量の範囲を拡大するために、２つの追加の反復回投与、すなわち、コホート１での５０ｍｇ及びコホート２での最大１００ｍｇについて調べた。この試験では、ＳＤＤ調合物を使用した。５０ｍｇ及び１００ｍｇの用量を毎日２週間投与後の予測暴露レベルは、サル及びラットでの２８日の反復投与毒性試験で求めたＮＯＡＥＬのそれぞれおよそ７～８分の１（５０ｍｇ）及びおよそ３～４分の１（１００ｍｇ）と予測される。

【０３６４】

非臨床の薬理試験、毒性試験及び薬物動態試験（ＰＫ）、過去の臨床データ、ならびに５０ｍｇ及び１００ｍｇの用量のモデル化データにより、健常な参加者において、５０ｍｇを最初に試験する用量として用いて、化合物１を反復投与する試験の提案が裏付けられている。

【０３６５】

チェックイン手順（－１日目）

－１日目の午前中に、参加者全員がＣＲＵに戻った。組み入れ基準及び除外基準を検討し、参加者が、引き続きすべてのエントリー基準を満たすようにした。２回目のＣＯＶＩＤ－１９　ＰＣＲ検査も行い、試料を中央検査室に送った。ＰＣＲ検査を行った後、参加者は、その日の後になって検査結果が明らかになるまで、隔離エリアに留めた。－１日目に、すべての組み入れ基準を満たすわけではないか、除外基準（ＣＯＶＩＤ－１９検査で陽性であることを含む）のいずれかに当てはまる参加者は、スクリーニング不適格とみなした。

【０３６６】

スクリーニングでエントリー基準を満たした他の参加者も、ＣＲＵに戻り、－１日目の活動を完了させた。１コホート当たりの参加者目標数を満たしたために、これらの他の参加者が無作為に分けられなかった場合でも、それらの参加者には、以降のコホートへの適格があった。これらの他の参加者が、最初の－１日目の評価の翌日に試験に登録された場合には、－１日目の検査を繰り返す必要はなかった。

【０３６７】

処置及びモニタリング期間

１日目の午前中に、投与前の評価結果を得た。すべての基準の検討が完了したら、参加者を無作為に分けた。

【０３６８】

参加者には、化合物１またはプラセボを盲検で、１日目の午前中に単回経口投与してから、毎日、合わせて１４日間投与した。処置期間中に、バイタルサイン、臨床検体検査、１２誘導ＥＣＧ及びＡＥを含め、モニタリングを通じて、安全性及び忍容性を評価した。ＰＫ及びＰＤの評価用の血液試料、ならびに代謝産物のプロファイリング用の尿試料を、列挙されているような時点に採取した。循環動態（ｃａｒｄｉｏｄｙｎａｍｉｃ）のモニタリングも行った。

【０３６９】

安全性経過観察の診察／早期中止

２２日目、退院の前に安全性経過観察の診察を行った。

【０３７０】

バイタルサイン、臨床検体検査、１２誘導ＥＣＧ及びＡＥを含め、モニタリングを通じて、安全性及び忍容性を評価した。

【０３７１】

早期中止の場合には、安全性経過観察の診察について、ＳｏＡに列挙されている手順を行わなければならない。しかしながら、ＰＫの評価用の血液試料も採取した。早期中止の来院後、その参加者は、安全性経過観察の診察のために、試験薬の最後の投与から７日以内に、その施設を再訪する必要がある。

【０３７２】

食事スケジュール

－１日目に、食事及び／または軽食を適宜提供した。
【０３７３】
参加者は、試験薬の投与前に一晩、最低８時間絶食するとともに、その後、１日目のみ、少なくとも４時間、引き続き絶食する必要があった。
【０３７４】
水（投与に伴って提供される水を除く）は、投与の１時間前から１時間後まで制限されたが、他の時間はすべて、自由摂取とした。他の流体は、標準的な食事及び／または軽食の一部として認められたが、他のすべての時間では、拘束期間全体を通じて制限された。
【０３７５】
拘束の継続期間
参加者は、ＣＲＵに２２日間拘束された。
【０３７６】
組み入れ基準
参加者は、下記の基準すべてに当てはまる場合にのみ、試験に含まれる資格があるものとした。
年齢
１．参加者は、インフォームドコンセントに署名する時点で、１８～６５歳（両方の年齢を含む）でなければならない。
参加者のタイプ及び疾患の特徴
２．スクリーニング時及び－１日目に、臨床的に重大な病歴、身体診察結果、検体プロファイル、バイタルサイン、またはＥＣＧが見られないとＰＩがみなした、医学的に健常なボランティアである参加者。すべての検体検査結果は概して、ＣＲＵの検査機関が定めた正常な範囲内でなければならない。
３．非喫煙者（投与以前の少なくとも３カ月間、タバコ及び電子タバコを含むニコチン含有製品を使用していない個体として定義する）
体重
４．スクリーニング及びクリニック入院時に、肥満度指数（ＢＭＩ）が１８～３５ｋｇ／ｍ^2（両方の数字を含む）の範囲内
性別
５．男性、または妊娠の可能性がない女性。男性参加者及びその女性パートナーは、試験中、２つの避妊方法、すなわち、ＣＴＦＧガイドライン（ＣＴＦＧ２０１４）に定義されているように、極めて有効（１年当たりの失敗率が１％未満）とみなされている１つの方法、及び性交に臨むときのバリア法というもう１つの方法を使用しなければならない。最後の投与を行った後、男性参加者及びそのパートナーは、９０日間、避妊法の使用を継続するとともに、精子の提供を控えなければならない。女性参加者は、スクリーニングの少なくとも６カ月前に手術により不妊となっているか、または閉経している（ＦＳＨ検査で確認する）のいずれかでなければならない。
インフォームドコンセント
６．インフォームドコンセント文書（ＩＣＦ）及びこのプロトコールに列挙されている要件及び制限の順守を含む署名済みのインフォームドコンセントを提出することができる
【０３７７】
除外基準
下記の基準のいずれかに当てはまる場合には、参加者を試験から除外した。
病状
１．いずれかの急性または慢性の病状（検体検査値異常（グレード１超）もしくは心電図（ＥＣＧ）検査異常、または参加者がインフォームドコンセント文書に署名できないようにしたり、参加者が試験に参加した場合に、その参加者が、許容できないリスクのある者とされたり、もしくはその試験に由来するデータを解釈する能力を混乱させたりするような精神病が見られることを含む）。スクリーニング時に、軽度な活動性感染症（例えば、上気道、尿路、胃腸の感染症）のエビデンスがある参加者は、症状が完全に解消された

とともに、適切な治療過程が完了した後に、再スクリーニングに戻すことができる。
２．妊娠の可能性がある女性参加者
３．Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、またはヒト免疫不全ウイルスにおける血清反応が陽性（ＨＢｓＡｇ陽性、ＨＣＶ　Ａｂ陽性、またはＨＩＶ　Ａｂ陽性）
４．スクリーニング時または－１日目の来院時に、ＣＯＶＩＤ－１９に関してＰＣＲ検査が陽性であるか、スクリーニング来院から１０日以内に、ＣＯＶＩＤ－１９感染の疑いがあるか、またはスクリーニングから１０日以内に、ＣＯＶＩＤ－１９と診断されたか、もしくはＣＯＶＩＤ－１９に関して調査中である別の者と以前に接触がある。しかしながら、コホート１において、スクリーニング中に検査でＣＯＶＩＤ－１９陽性となった対象は、ＣＤＣガイドラインに従って適切な検疫期間を完了した後に、コホート２用に再スクリーニングを行ってよい。（臨床症状または臨床検体検査に基づき）以前にＣＯＶＩＤ－１９に感染した対象であって、症状から回復し、ＰＣＲにより検査でＣＯＶＩＤ－１９抗原が陰性であり、後遺症がない対象は、ＰＩが適切とみなした場合には、試験組み入れのためにスクリーニングしてもよい。
５．試験薬の吸収、分布、代謝、または排泄に影響を及ぼし得るいずれかの外科的状態または病状のある参加者
６．血圧がスクリーニング時に９０／４０ｍｍＨｇ未満または１４０／９０ｍｍＨｇ超である
７．心拍数がスクリーニング時に４０ｂｐｍ未満または９９ｂｐｍ超である
８．ＱＴｃＦ（Ｆｒｉｄｅｒｉｃｉａ補正）間隔がスクリーニング時に、男性では＞４５０ｍｓｅｃ、女性では＞４７０ｍｓｅｃであるか、またはＱＴ延長症候群歴がある
９．投与前５６日以内に輸血（全血、血小板、または血漿を含む）もしくはかなりの失血があったか、または最後の試験薬投与から３０日以内に輸血の予定がある
１０．経口投与に耐えられない
１１．過去５年以内に固形または血液の悪性腫瘍（前悪性状態、例えば骨髄異形成症候群もしくはリンパ増殖性障害を含む）の病歴がある（皮膚の限局性の基底細胞癌または扁平上皮細胞癌のうち、手術で除去して、再発のエビデンスがない癌、治療が成功した非浸潤性乳管癌、及び治療が成功した上皮内癌の過去の病歴を除く）
以前使用した／併用する薬物、サプリメント、または処置
１２．投与から２８日以内に、ＣＯＶＩＤ－１９を含め、いずれかのワクチン投与を受けた参加者
１３．投与から３０日以内（もしくは併用療法剤の投与から５半減期以内のうち長い方）に全身用処方薬を使用したことがあるか、または投与から１４日以内に、市販薬、漢方薬、ビタミンサプリメント、もしくは局所用薬剤を使用したことがある参加者。薬剤（例えばＴｙｌｅｎｏｌ）の自己限定性の使用は、ＰＩ及びスポンサーが認めた場合には例外とみなすことができる。
１４．試験実施中に、選択的な医療処置を受ける予定のある参加者
１５．スクリーニング時に、レクリエーショナルドラッグの使用に関与しているか、または薬物スクリーニング検査で陽性である参加者
１６．検査でコチニン陽性である参加者
過去／同時期の臨床試験の経験
１７．試験薬の投与から３０日以内もしくは５半減期以内（いずれか長い方）、または治験薬が生物製剤（例えば抗体）である場合には、試験薬の投与から６カ月以内に、治験環境で治験薬もしくは承認薬の投与を受けたことがあるか、あるいは現在治験に登録されている参加者
診断評価
１８．いずれかの他の基準（臨床的に有意なスクリーニング血液検査結果など）のうち、ＰＩの意見において、試験の実施または結果の妨げとなり得る基準があると見られる参加者
他の除外基準

１９．試験薬またはプラセボ調合剤に含まれる賦形剤のいずれかに対していずれかの既知の過敏性がある参加者
２０．無作為化から１４日以内のアルコール摂取
【０３７８】
ライフスタイルの検討事項
下記のセクションに概説されているように、試験参加中、食事、物質使用、及び活動レベルに対する制限を求めた。
【０３７９】
食事及び食事制限
参加者は、投与前の１４日間、全処置期間中、及びＰＫ用試料の採取期間全体にわたり、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースの摂取を禁止される。
【０３８０】
カフェイン、アルコール、タバコ、及び大麻の制限
示されているように、下記の物質を含む食物及び飲料の摂取を禁止した。
【０３８１】
参加者は、投与の４８時間前からＰＫ用試料の採取期間全体を通じて、キサンチンまたはカフェインを含む製品を摂取してはならない。
【０３８２】
参加者は、投与から１４日以内、または併用薬の使用について記載されているように、アルコールまたはアルコール含有製品を摂取してはならない。ＰＩが必要とみなした場合には、風邪薬、及び少量のアルコールを含む他の薬剤は認められる。
【０３８３】
参加者は、臨床施設にいる間に、タバコまたはニコチン製品（無煙タバコ、ニコチンパッチ、またはニコチンガムを含む）を使用してはならず、試験スクリーニング期間には、このような製品の使用を控えなければならない。
【０３８４】
参加者は、臨床施設にいる間に、大麻製品（経口用または舌下用を含むいずれかの形態の製品）を含め、レクリエーショナルドラッグを使用してはならない。参加者は、試験スクリーニング期間中にも、レクリエーショナルドラッグの使用を控えなければならない。
【０３８５】
活動
参加者は、投与の４８時間前から安全性経過観察の診察時まで、日常生活の活動（例えば、摂食、入浴、着替え）を行うのに十分なレベルまでの身体活動を制限しなければならない。この時間の間、中等度または激しい活動（例えば、ダブルステニス、３～５ｋのランニング、マラソントレーニング／ランニング、クロスフィットトレーニング、またはウェイトリフティング）は認められない。

【表４】

投与した治験介入薬（複数可）

アーム名	コホート1	コホート2
介入薬名	化合物1のSDD薬品またはプラセボ	化合物1のSDD薬品またはプラセボ
種類	薬物	薬物
剤形	カプセル剤	カプセル剤
単位用量強度(複数可)	50mg	25mg
投与レベル(複数可)	2週間、50mg QD	2週間、100mg QD
投与経路	経口	経口
用途	実験	実験
治験薬及び非治験薬	治験薬	治験薬
供給源	スポンサーからの受託者が主に供給	スポンサーからの受託者が主に供給
パッケージ及びラベル	治験介入薬は、容器で供給した。国の要件に従って、必要に応じて、それぞれの容器にラベルを付けた。	治験介入薬は、容器で供給した。国の要件に従って、必要に応じて、それぞれの容器にラベルを付けた。
賦形剤	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、微結晶セルロース、マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム及びフマル酸ステアリルナトリウム	

【０３８６】

安全性評価

この試験の主要目標は、化合物１の安全性及び忍容性を評価することであった。安全性は、身体診察結果、バイタルサイン、ＥＣＧ、臨床検体検査パラメーター及びＡＥを評価することによって判断した。

【０３８７】

必要と判断された場合に、追加の安全性測定をＰＩの裁量で行った。スポンサーメディカルモニター（Ｓｐｏｎｓｏｒ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｍｏｎｉｔｏｒ）が、試験全体を通じて、いずれかの安全性の問題の可能性について相談に応じた。

【０３８８】

身体診察結果

身長（センチメートル）及び体重（キログラム）を測定した。

【０３８９】

対象とした身体診察結果には少なくとも、循環系、呼吸器系、胃腸系、筋骨格系、及び神経系の評価を含めた。身長（スクリーニング時のみ）及び体重も測定して記録した。スクリーニング時及びクリニック入院時のみにＢＭＩを計算した。有資格の医師または適格

の受託者が、各参加者を検査した。ＰＩが必要とみなした場合には、予定外の様々な時点に身体診察を行ってよい。

【０３９０】

スクリーニング期間中の異常所見のいずれも病歴として記録した。

【０３９１】

ＰＩまたは適格の受託者は、既往症に関連する臨床徴候に注意しなければならない。

【０３９２】

バイタルサイン

仰臥位の参加者で、注意を乱すもの（例えば、テレビ、携帯電話）のない状態で５分安静にさせた後にバイタルサインを測定した。安全性ＥＣＧが、循環動態ＥＣＧの抽出のために定められた時点と一致する場合には、少なくとも１０分休息後に、バイタルサインを取得した。バイタルには、温度（経口または鼓膜）、最高血圧及び最低血圧、心拍数、ならびに呼吸数の測定値を含めた。

【０３９３】

血圧及び心拍数の測定値は、自動装置で評価した。手動の技法は、自動装置を利用できない場合のみに使用した。血圧及び心拍数では、３回読み取りを行った。スクリーニング時の参加者の適格性は、３つの読み取り値の平均を用いて求めた。

【０３９４】

バイタルサインは、－１日目に測定した。血圧及び心拍数では、３回読み取りを行って記録しなければならない。適格性は、３つの読み取り値の平均を用いて確認しなければならない。

【０３９５】

１日目及び２日目に、バイタルサインを投与前３０分以内に取得しなければならない。投与後のバイタルサインは、Ｓｃｈｅｄｕｌｅ　ｏｆ　Ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓに指定の時点（すなわち、投与から２時間後、４時間後、８時間後及び２４時間後）の３０分以内に取得しなければならない。

【０３９６】

また、バイタルは、試験薬の投与最終日及び安全性経過観察時に測定した（ＳｏＡを参照されたい）。血圧及び心拍数では、３回読み取りを行って記録しなければならない。

【０３９７】

ＰＩが必要とみなした場合には、追加の測定を行わなければならない。

【０３９８】

心電図

試験実施の際に、ＥＣＧを安全性ＥＣＧまたは循環動態ＥＣＧに分類して取得した。

【０３９９】

標準１２誘導ＥＣＧ（安全性ＥＣＧ）

１２誘導ＥＣＧを記録した。ＥＣＧのタイミング及び記録技法を全参加者について標準化した。１日目の試験薬投与後の安全性ＥＣＧはすべて、３回取得及び記録した。

【０４００】

ホルターモニタリング（循環動態ＥＣＧ）

ＥＣＧのタイミング及び記録技法を、循環動態のモニタリングに関係する参加者全員について標準化した。１日目及び１４日目に、投与の２時間前から投与の２４時間後までホルターモニタリングを実施して、連続的な１２誘導ＥＣＧデータを収集した。この期間中、概してＰＫ用採血と組み合わされる一定の時点（循環動態のモニタリングで、投与の６０分前、４５分前、及び３０分前の３つの独立した投与前測定値が必要となる投与前を除く）において、第三者の業者によって、ホルターモニター由来のデータを用いて、ＥＣＧ抽出を行った。

【０４０１】

臨床安全性の検査室評価

上にまとめたようにして、臨床安全性の検査室評価を行った。

【０４０２】
ＰＩまたは有資格者は、検査室の報告書を検討し、この検討内容を文書化し、試験中に生じたいずれかの臨床的に有意義な変化を記録しなければならない。
【０４０３】
試験に参加中に臨床的に有意に異常であるとみなされた値が生じた臨床検体検査は、その値が参加者のベースラインまで戻るか、またはＰＩに臨床的に有意とはみなされなくなるまで反復しなければならない。
【０４０４】
ＰＩに妥当と判断される期間内に、上記のような値が正常値／ベースラインに戻らない場合には、病因を調べて、スポンサーに通知しなければならない。
【０４０５】
参加者管理の変更を必要とするかまたはＰＩが臨床的に有意とみなす（例えば、ＡＥとなる）、プロトコールに定められていない検査室評価結果も、ＣＲＦに記録しなければならない。
【０４０６】
薬剤性肝障害（ＤＩＬＩ）
薬物性肝障害（ＤＩＬＩ）の定義を満たす事象：
・正常なアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）の存在下で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）がＵＬＮの３倍以上、及び総ビリルビン（ＴＢＬ）がＵＬＮの２倍超の場合には、速やかに、（すべての肝臓検査、最低でも、ＡＬＴ、ＡＳＴ、ＡＬＰ、及びＴＢＬ、ならびにプロトロンビン時間（ＰＴ）／ＩＮＲの）モニタリングの強化と、肝臓検査異常の原因に関する評価を必要とする（ＦＤＡ２００９）。
・ＡＬＴまたはＡＳＴがＵＬＮの３倍超で、疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛もしくは圧痛、発熱、発疹、及び／または好酸球増加（５％超）の出現を伴う（ＦＤＡ２００９）
【０４０７】
メディカルモニターに速やかに連絡しなければならない。評価を行っている間、医療管理上の追加の考察事項（所定の参加者について。場合により、さらに広いコホートまで広げる）について考察しなければならない。
【０４０８】
下記の特に注目すべき有害事象は、スポンサーに速やかに報告しなければならず、ＰＩは、下記の事象を認識してから２４時間以内に、スポンサーに通知しなければならない。
・血球減少がグレード２超
・血小板が７５０００／ｍｍ３個未満
・ＷＢＣが３０００／ｍｍ３個未満
・好中球が１５００／ｍｍ３個未満
・リンパ球が８００／ｍｍ３未満
・ヘモグロビンが１０ｇ／ｄＬ未満
・クレアチンホスホキナーゼ（ＣＰＫ）がグレード３超上昇［ＵＬＮの５倍超］
【０４０９】
薬物動態測定
化合物１及びその代謝産物の血漿中濃度の測定のために、およそ５ｍＬの血液試料を採取した。
【０４１０】
各試料の実際の日時（２４時間表記）を記録した。
【０４１１】
試料を用いて、化合物１のＰＫを評価した。各試料を２つのアリコート（ＰＫ用及びバックアップ用に１つずつ）に分けた。血漿中濃度の解析用に採取した試料を用いて、試験中または試験後に生じた懸念に関連する代謝産物の形成または安全面を評価してもよい。

【０４１２】
薬物動態用血液試料は、下記のように採取した。
【表５】

ＰＫ用試料の採取

時点	許容可能な時間枠
投与前(1日目、8日目及び14日目)	±30分
投与の0.5時間後(1日目及び14日目)	±5分
投与の1時間後(1日目及び14日目)	±5分
投与の2時間後(1日目及び14日目)	±5分
投与の3時間後(1日目及び14日目)	±10分
投与の4時間後(1日目及び14日目)	±30分
投与の6時間後(1日目及び14日目)	±60分
投与の8時間後(1日目及び14日目)	±60分
投与の12時間後(1日目及び14日目)	±60分
投与の24時間後(2日目及び15日目)	±60分
投与の48時間後(3日目及び16日目)	±120分
投与の72時間後(4日目及び17日目)	±120分
試験終了時(早期中止の場合)	該当なし

【０４１３】
尿試料をコホート２の参加者全員から、１日目の投与前及び１４日目に、下記のように採取した。

【表６】

時間間隔	
投与前	実時間を記録する
投与の 0～8 時間後	総排泄量、採取開始時間及び採取終了時間を記録する
投与の 8～16 時間後	総排泄量、採取開始時間及び採取終了時間を記録する
投与の 16～24 時間後	総排泄量、採取開始時間及び採取終了時間を記録する

【０４１４】
薬力
化合物１での処置に対する薬力学的応答の尺度として、約１ｍＬの全血試料を選択された時点から直接、提供されたＴｒｕＣｕｌｔｕｒｅ（Ｍｙｒｉａｄ　ＲＢＭ）全血アッセイ採取管に採取した。採取は、所定の時点から±３０分の時間枠内で行った。これらの試料をＣＲＵでｅｘ－ｖｉｖｏにおいて３７℃で約２４時間インキュベートし、適切なイムノアッセイを用いて、細胞上清に由来するサイトカインによる刺激に応答して産生されたＩＦＮγのレベルを定量した。
【０４１５】
実施例４：尋常性乾癬を有する対象における第２ｂ相試験
この試験は、図１に従って行った。この試験では、対象およそ２５０人を無作為に分ける（およそ５０人の対象／アーム）。対象１人当たりの最長の試験期間はおよそ２０週間であり、この期間には、最大３０日のスクリーニング期間、１２週間の処置期間、及び４週間の安全性経過観察期間が含まれる。２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、もしくは３０ｍｇの用量の化合物１、またはプラセボを１日に１回（ＱＤ）、１２週間経口投与する。化合物１は、２ｍｇ、５ｍｇ、及び１５ｍｇの強度のカプセル剤で利用可能である。対応するプラセボは、化合物１と同等であるが、活性成分を含まない。対象は、１：１：１：１：１の比率で無作為に分ける。

【表７－１】

略称または専門用語	説明
AE	有害事象
ADL	日常生活の活動
AESI	特に注目すべき有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
抗 HBc	B 型肝炎コア抗原に対する抗体
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC%	濃度-時間曲線下面積のパーセンテージ
AUC0-inf	時間 0 から無限大時間の血漿中濃度対時間曲線下面積
AUC0-last	時間 0 から濃度測定可能最終時点の血漿中濃度対時間曲線下面積
AUC0-tau	時間 0 から投与期間終期の血漿中濃度対時間曲線下面積
13-hCG	13-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	肥満度指数
BSA	Ｂｏｄｙ　Ｓｕｒｆａｃｅ　Ａｒｅａ
BUN	血中尿素窒素
Cavg	投与間隔全体にわたる平均濃度
CLr	腎クリアランス
Cmax	最高濃度
Cmin	最低濃度
CMH	コクラン-マンテル-ヘンツェル
COVID-19	コロナウイルス疾患 2019
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
CRO	医薬品開発業務受託機関
CTCAE	有害事象共通用語規準
Ctrough	トラフ濃度
CV	変動係数

【表７－２】

略称または専門用語	説明
CYP3A	シトクロム P450 3A
DDI	薬物間相互作用
DILI	薬剤性肝障害
DLQI	Dermatology Life Quality Index
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
EDC	エレクトリックデータキャプチャー
EOS	試験終了
EOT	処置終了
ET	早期中止
F%	経口バイオアベイラビリティ
FDA	食品医薬品局
FE%	尿中排泄率
FIH	ファースト・イン・ヒューマン
FSH	卵胞刺激ホルモン
GCP	優良臨床試験基準
GGT	ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ
hADME	ヒトにおける吸収、分布、代謝、及び排泄
HBsAg	B 型肝炎表面抗原
HBV	B 肝炎ウイルス
HCT	ヘマトクリット
HCV	C 型肝炎ウイルス
Hgb	ヘモグロビン
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
IB	治験薬概要書
IC30	30%阻害濃度
IC50	半最大阻害濃度
IC50	90%阻害濃度

【表７－３】

略称または専門用語	説明
ICF	インフォームドコンセント文書
ICH	医薬品規制調和国際会議
IL	インターロイキン
IND	治験薬
IFNγ	インターフェロンガンマ
INR	国際標準比
IRB	施設内審査委員会
ITT	Intent-To-Treat
IV	静脈内
IWRS	双方向ウェブ応答システム
JAK	ヤヌスキナーゼ
LOCF	最終観察繰越
LMW	低分子量
MAD	反復投与漸増用量
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	医薬品規制用語集
MMRM	反復測定混合効果モデル
MPV	平均血小板容積
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
N/A	該当なし
NCI	米国国立癌研究所
NMSC	非メラノーマ皮膚癌
NOAEL	観察不能な有害作用レベル
NRS	数値評価スケール
PASI	Psoriasis Area and Severity Index

【表７－４】

略称または専門用語	説明
PASI-100	Psoriasis Area and Severity Index のベースラインからの100%改善
PASI-50	Psoriasis Area and Severity Index のベースラインからの 50%改善
PASI-75	Psoriasis Area and Severity Index のベースラインからの 75%改善
PASI-90	Psoriasis Area and Severity Index のベースラインからの 90%改善
PBPK	生理学的薬物動態
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	薬力
PDE4	4型ホスホジエステラーゼ
PGA	医師による全般的評価
PK	薬物動態
PLT	血小板
PP	per-protocol
PT	プロトロンビン時間
PUVA	ソラレン及び紫外線 A
QC	品質管理
QD	1日に1回
RBC	赤血球(数)
REB	研究倫理委員会
SAD	単回投与漸増用量
SAE	重篤な有害事象
SAP	統計解析計画書
SD	標準偏差
SDD	噴霧乾燥分散液
SOC	器官別大分類
sPGA	医師による静的全般的評価
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子

【表７－５】

t1/2	終末相半減期
TB	結核
TEAE	処置下で発現した有害事象
Th	Tヘルパー
Tmax	最高濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
TPGS	d-α-トコフェリルポリエチレングリコール1000サクシネート
TYK2	チロシンキナーゼ2
UV	紫外線
WBC	白血球(数)
WHO-DD	世界保健機関-薬物辞典
WOCBP	妊娠の可能性がある女性

【０４１６】
主要目標は、以下のとおりである。
・中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象において、ＱＤ、２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで１２週間経口投与した化合物１の有効性を評価すること
副次目標は、以下のとおりである。
・中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象において、ＱＤ、２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで１２週間経口投与した化合物１の安全性及び忍容性を評価すること
・中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象において、ＱＤ、２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで経口投与した化合物１の血漿中濃度を評価すること
探索的目標は、以下のとおりである。
・中等度から重度の尋常性乾癬及び随伴性の乾癬性関節炎を有する対象の関節痛に化合物１が及ぼす作用を評価すること
・中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象の血液中のサイトカイン及びその他の炎症性バイオマーカーに化合物１が及ぼす作用を評価すること
【０４１７】
評価項目：
主要な有効性評価項目：
・１２週目に、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘのベースラインからの少なくとも７５％改善（ＰＡＳＩ－７５）を達成した対象の割合
副次的な有効性評価項目：
・１２週目に、医師による全般的評価（ＰＧＡ）が、なし（０）またはほぼなし（１）であった対象の割合
・１２週目に、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘのベースラインからの少なくとも９０％改善（ＰＡＳＩ－９０）を達成した対象の割合
・１２週目に、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘのベースラインからの１００％改善（ＰＡＳＩ－１００）を達成した対象の割合

・１２週目に、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のベースラインからの変化
探索的有効性評価項目：
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目に、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘのベースラインからの少なくとも５０％改善（ＰＡＳＩ－５０）を達成した対象の割合
・２週目、４週目、及び８週目に、ＰＡＳＩ－７５を達成した対象の割合
・２週目、４週目、及び８週目に、ＰＡＳＩ－９０を達成した対象の割合
・２週目、４週目、及び８週目に、ＰＡＳＩ－１００を達成した対象の割合
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）のベースラインからの変化
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、ＰＡＳＩのベースラインからの変化率（％）
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、ＰＧＡのベースラインからの変化
・２週目、４週目、及び８週目に、ＰＧＡが、なし（０）またはほぼなし（１）であった対象の割合
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目に、ＰＧＡがベースラインから少なくとも２グレード低下した対象の割合
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、Ｂｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）のベースラインからの変化
・２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、掻痒の数値評価スケール（ＮＲＳ）のベースラインからの変化
・掻痒のＮＲＳのベースラインが４以上であり、２週目、４週目、８週目及び１２週目に、掻痒のＮＲＳがベースラインから少なくとも４ポイント低下した対象の割合
・４週目及び８週目における、Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）のベースラインからの変化
・随伴性の乾癬性関節炎を有する対象での２週目、４週目、８週目、及び１２週目における、疼痛のＮＲＳのベースラインからの変化
副次的な安全性評価項目：
・有害事象（ＡＥ）の発生率
・バイタルサイン、臨床検体検査パラメーター、及び心電図（ＥＣＧ）の変化
副次的な薬物動態（ＰＫ）評価項目：
１．積極的治療を受けた対象における化合物１の血漿中濃度の測定
探索的な薬力学的（ＰＤ）評価項目：
２．病変皮膚及び非病変皮膚における皮膚バイオマーカー（免疫細胞浸潤レベル及びｍＲＮＡ発現レベル）の定量
３．循環サイトカイン及びその他の炎症性バイオマーカーの定量

【０４１８】

試験デザイン：この試験は、中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象において、化合物１の有効性、安全性、及び忍容性を評価するために設計された第２ｂ相無作為多施設二重盲検プラセボ対照反復投与試験である。この試験では、中等度から重度の尋常性乾癬を有する対象において、化合物１の血漿中濃度を評価するとともに、化合物１に対する免疫応答（血液中及び皮膚内）を探索することにもなる。この試験では、中等度から重度の尋常性乾癬を有する、１８～７０歳（両端の数字を含む）の男性及び女性の対象およそ２５０人を無作為に分ける。この試験に適格となるには、対象は、尋常性乾癬の履歴が、スクリーニング診察前に少なくとも６カ月間ある必要がある。加えて、対象は、スクリーニング時及び１日目に、ＰＡＳＩスコアが少なくとも１２、ＰＧＡスコアが少なくとも３、尋常性乾癬に関連するＢＳＡが少なくとも１０％という特徴を有する必要がある。

【０４１９】

全員の対象は、いずれかのスクリーニング手順を行う前に、インフォームドコンセント

文書（ＩＣＦ）を読み、これに署名するものとする。組み入れ基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも当てはまらない対象を試験に組み入れることとする。－３０日目以降から－１日目のスクリーニング期間中、対象を無作為に分けて（－７日目）、１日目に、４つの用量（２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、もしくは３０ｍｇ）のうちの１つの化合物１またはプラセボのいずれかを投与する。その目標は、１日目に、１処置群当たりおよそ５０人の対象を無作為に分けることである（１：１：１：１：１の比率）。処置期間中、化合物１（２ｍｇ、５ｍｇ、１５ｍｇ、もしくは３０ｍｇ）またはプラセボをＱＤで１２週間、経口投与する。１２週間の処置期間の後に、４週間の安全性経過観察期間が続く。予定されている治験来院では、対象は、試験施設に８回、すなわち、スクリーニング時、１日目、ならびに１週目、２週目、４週目、８週目、１２週目（処置終了時［ＥＯＴ］）及び１６週目（試験終了時［ＥＯＳ］／早期中止のための来院時［ＥＴ］）に来院する。随伴性の乾癬性関節炎を有する対象において、ＰＡＳＩ、ＰＧＡ、尋常性乾癬に関連するＢＳＡ、掻痒のＮＲＳ、及び疼痛のＮＲＳを用いて、有効性を評価する。ＤＬＱＩを用いて、クオリティオブライフを評価する。ＡＥを収集し、バイタルサインを記録し、身体診察を行い、臨床検体検査及びＥＣＧの結果を評価することによって、安全性を評価する。

【０４２０】

血液試料を採取して、下記のように、化合物１の血漿中レベルを測定する。

・１日目の投与前及び投与の１時間（±５分）後
・４週目の投与前、投与の１時間（±５分）後、及び投与の４時間（±１０分）後
・８週目の投与前
・１２週目のいずれかの時間（この来院時には、治験薬を投与しない）
・ＥＴのための来院時のいずれかの時間（ＥＴのための来院が、１２週目の来院の前に予定されている場合）

【０４２１】

尿試料を１日目ならびに４週目、１２週目、及び１６週目に採取し、その試料を用いて、化合物１が探索的バイオマーカーに及ぼす作用を評価してよい。血液試料を１日目ならびに４週目及び１２週目に採取して、化合物１が循環炎症性バイオマーカーに及ぼす作用を評価する。その手順に同意した対象のサブセットでは、任意の皮膚生検標本を３つまたは４つ採取することによって、化合物１が皮膚バイオマーカーに及ぼす作用を評価する。５ｍｍのパンチ生検標本を２つ（一方は、病変皮膚から得られるもの、もう一方は、隣接する非病変皮膚から得られるもの）を１日目に採取し、５ｍｍのパンチ生検標本を１つ、同じ病変皮膚（その病変が消失した場合でも、以前の生検の瘢痕外、以前の瘢痕から少なくとも１ｃｍ離れた位置）から１２週目に採取する。加えて、４回の皮膚生検に同意した対象では、５ｍｍのパンチ生検標本を１つを同じ病変皮膚（以前の生検の瘢痕外、以前の瘢痕から少なくとも１ｃｍ離れた位置）から４週目に採取する。生検領域の写真を撮影する。

【０４２２】

その手順に同意した対象のサブセットでは、テープストリップを採取することによって、化合物１が皮膚バイオマーカーに及ぼす作用を評価する。皮膚のテープストリップを病変皮膚及び隣接する非病変皮膚から１日目に採取し、同じ病変皮膚から１２週目に採取する。特定の試験部位で、同意した対象のサブセットにおいて、全身、前及び後ろの任意の医療写真を撮影して、試験の結果を示す。

【０４２３】

組み入れ／除外基準：この試験に参加する資格を得るには、対象は、基準に記述されているように、スクリーニング時及び１日目の来院時のいずれにおいても、または、所定の来院時の１回のみ（スクリーニング時もしくは１日目）に、下記の基準のすべてを満たさなければならない。

・同意時に１８～７０歳（両端の数字を含む）である男性または女性の対象
・対象には、スクリーニング来院の少なくとも６カ月前に、尋常性乾癬の履歴がある
・対象には、スクリーニング前の少なくとも３カ月間、乾癬における有意な発赤がなか

った（情報は、カルテもしくは対象の医師から、または対象から直接入手する）
・対象は、スクリーニング時及び１日目に、ＰＡＳＩスコアが少なくとも１２であり、ＰＧＡスコアが少なくとも３であることによって定義されるような、中等度から重度の尋常性乾癬を有する
・対象は、スクリーニング時及び１日目に、その総ＢＳＡの１０％を覆う尋常性乾癬を有する
・対象は、光線療法または全身療法に対する候補でなければならない
・妊娠に至る可能性があるいずれかの性交に関与した妊娠の可能性がある女性対象：対象は、１日目の少なくとも４週間前から、試験製品の最後の投与の少なくとも４週間後まで、効果の高い避妊方法の使用に同意しなければならない。効果の高い避妊方法としては、ホルモン避妊薬（例えば、経口避妊薬、パッチ、膣内リング、注射剤、もしくはインプラントの組み合わせ）、子宮内避妊具もしくは子宮内システム、精管切除を行ったパートナー（複数可）（示されている精管切除術をスクリーニングの少なくとも４カ月前に行った）、両側卵管結紮もしくは両側卵管閉塞、または殺精子剤と併せた二重バリア避妊法（例えば、男性のコンドームと子宮頸管キャップ、男性のコンドームとダイアフラム、及び男性のコンドームと避妊用スポンジ）が挙げられる。注：対象は、１日目以前に少なくとも４週間、継続してホルモン避妊薬を服用していなければならない。注：上記リストの避妊法は、１日目以前に少なくとも４週間、禁欲しているとともに、試験を通じて、陰茎と膣の性交を控え続けるつもりの対象には適用されない。禁欲の信頼性は、臨床試験の継続期間、及び対象の好ましくかつ通常のライフスタイルに関して評価する必要がある。断続的な禁欲（カレンダー法、症状体温法、排卵後法）は認められない。注：妊娠の可能性がない女性対象は、下記のように定義する。
－避妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、または両側卵管摘除術）を受けた女性対象
－スクリーニング来院前の少なくとも１２カ月間、代替的な医学的原因なく、月経が停止しているとともに、妊娠の可能性がないことを確認する卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）検査結果（確証的レベルのための検査値基準範囲を指す）が出ている女性対象
・妊娠の可能性がある女性対象は、スクリーニング時に血清妊娠検査が陰性であったとともに、１日目に尿中妊娠検査が陰性であった。
・妊娠に至る可能性があるいずれかの性交に関与した男性対象について、対象は、１日目から、試験製品の最後の投与から少なくとも１２週間後まで、組み入れ基準６に列挙されている、効果の高い避妊方法の１つを使用することに同意しなければならない。男性対象の女性パートナーは、上に列挙されているホルモン避妊方法のいずれかを使用する場合、この避妊方法をその女性パートナーは、１日目の少なくとも４週間前から、試験製品の最後の投与から少なくとも１２週間後まで使用しなければならない。
注：男性対象は、１日目から、試験製品の最後の投与から少なくとも１２週間後まで、精子の提供を控えなければならない。
注：スクリーニングの少なくとも４カ月前に精管切除術を受け、その手術が文書化されている男性対象には、制限を必要としない。精管切除術が文書化されていないか、またはスクリーニングの４カ月前未満に行った場合には、男性対象は、精管切除術を受けていない対象と同じ避妊要件及び精子提供要件に従わなければならない。
・対象の肥満度指数（ＢＭＩ）は、１８～３８ｋｇ／ｍ^2（両端の数字を含む）の範囲内であり（ＢＭＩ＝体重［ｋｇ］／［身長（ｍ）］^{2}）、総体重は５０ｋｇ（１１０ｌｂ）超である。
・対象は、参加の意思があり、インフォームドコンセントを提供できる。注：試験関連のいずれかの手順の前に、同意を得る必要がある。
・対象は、すべての試験手順に従う意思があり、試験の継続期間中に応じられなければならない。
【０４２４】
除外基準：スクリーニング及び／または１日目の来院時に、下記の基準のいずれかに当てはまる対象は、適宜この試験への参加から除外する。

１．対象は、試験中に、授乳中、妊娠中であるか、または妊娠する予定のある女性である。
２．対象は、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に滴状乾癬、または薬剤誘発性乾癬のエビデンスがある。
３．対象は、皮膚疾患の履歴があるか、または試験の評価を妨げると治験責任医師が考える皮膚の状態が見られる。
４．対象は、全身治療（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、または生物学的製剤を含む）を必要とする乾癬、例えば乾癬性関節炎、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患と一般的に関連付けられる、免疫介在性の状態が見られる。
注：全身治療を必要としない、免疫介在性の状態である対象は、試験に組み入れてよい。ＮＳＡＩＤのような特定の療法は認められることがあるが、対象の適格性を判断する前に、メディカルモニターとの議論が必要である。
５．対象は、対象を過度のリスクにさらすか、または試験結果の解釈を妨げると治験責任医師が考えるいずれかの臨床的に有意な病状、不安定な臨床状態（例えば、心血管疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、肺疾患、免疫疾患、もしくは局所的な活動性感染／感染症）のエビデンス、精神状態、またはバイタルサイン異常／身体的異常／検体検査値異常／ＥＣＧ異常がある。
６．対象は、１日目以前の８週間以内に大手術を受けたか、または試験中に大手術を受ける予定がある。
７．対象は、New York Heart Association Criteriaによって定義されているようなクラスＩＩＩまたはクラスＩＶのうっ血性心不全の履歴がある。
８．対象は、過去３カ月に喘息で入院したことがあるか、これまで、喘息の治療で挿管を必要としたことがあるか、現在、喘息の治療で経口用副腎皮質ステロイドを必要としているか、または１日目以前の６カ月以内に、喘息で短期（２週間以内）のコースの経口用副腎皮質ステロイドを１回超必要としている。
９．対象は、１日目以前の５年以内に、がんまたはリンパ増殖性障害の履歴がある。非転移性の皮膚扁平上皮細胞癌または皮膚基底細胞癌及び／または子宮頸部上皮内局所癌に対する治療が成功している対象は、除外しないものとする。
１０．対象は、１日目以前の４週間以内に、発熱、炎症、または全身性感染症もしくは侵襲性感染症を示唆する、疾患の全身徴候の履歴がある。
１１．対象は、入院、または１日目以前の１２週間以内の静脈内抗生物質による治療もしくは１日目以前の４週間以内の経口用抗生物質による治療を要する活動性の細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、マイコバクテリウム感染症、もしくは他の感染症（ＴＢもしくは非定型マイコバクテリウム症を含む）、または感染症の主要エピソードのいずれかが見られる。
１２．対象は、慢性または再発性の感染症の履歴があり、その感染症としては、慢性腎感染症、慢性肺感染症、再発性尿路感染症、真菌感染症（爪床の表在性真菌感染症を除く）、または感染皮膚の創傷もしくは潰瘍が挙げられるが、これらに限定されない。
１３．対象は、人工関節の感染の履歴があるか、または人工関節の感染疑いで、その人工物が除去もしくは交換されていない場合に、抗生物質を投与されたことがある。
１４．対象は、１日目以前の８週間以内に、活動性のヘルペス感染症を有し、その感染症としては、単純ヘルペス１型及び２型、ならびに帯状疱疹（身体診察及び／または病歴で示される）が挙げられる。
１５．対象は、対象の免疫状態を損ないかねないと治験責任医師が考える先天性または後天性の免疫不全の状態または病態であることが知られていたかまたは疑われていた履歴（例えば、脾臓摘出、原発性免疫不全の履歴）がある。
１６．対象は、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、Ｂ型肝炎コア抗原（抗ＨＢｃ）、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、またはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）に対する抗体についての結果が陽性である。

１７．対象は、スクリーニング時に、活動性または潜伏性の結核（ＴＢ）感染の臨床エビデンスまたは検体検査によるエビデンスがある。注：活動性または潜伏性のＴＢの履歴がある対象は、試験には組み入れない。ただし、現地の国の最新のガイドラインに従って、継続期間及び種類が適切である、以前の抗ＴＢ治療かつ抗ＴＢ治療の完了に関する文書を提供できる場合には、この限りではない。注：対象は、スクリーニング時に、潜伏性のＴＢ感染について、ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ－ＴＢ　Ｇｏｌｄ（ＱＦＴ）検査で評価する。潜伏性ＴＢは、スクリーニング時に、ＱＦＴ検査で陽性であるか、またはＱＴＦ検査で２回連続で不確定であるものとして定義されている。

１８．スクリーニング来院時に、下記の検体検査値のいずれかである対象：

・アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）の値が、正常値上限（ＵＬＮ）の３倍以上である

・ヘモグロビンが１１．０ｇ／ｄＬ未満（１１０．０ｇ／Ｌ未満）

・白血球数が３．５×10^9／Ｌ未満（３５００／mm^3未満）

・好中球絶対数が１．８×10^9／Ｌ未満（１８００／mm^3未満）

・リンパ球絶対数が１．０×10^9／Ｌ未満（１０００／mm^3未満）

・血小板数が１００×10^9／Ｌ未満（１００，０００／mm^3未満）

・総ビリルビンがＵＬＮの２倍以上

１９．スクリーニングの３０日以内に、５０ｍｌ超の血液もしくは血漿を提供したか、またはスクリーニングの５６日以内（臨床試験中もしくは血液バンクへの献血中）に、５００ｍＬ超の血液もしくは血漿を提供した対象

２０．対象は、１日目以前の２週間以内に、乾癬に作用し得るいずれかの局所薬（副腎皮質ステロイド、レチノイド、ビタミンＤ類似体［カルシポトリオールなど］、ＪＡＫ阻害剤、またはタールを含む）を使用したことがある。

２１．対象は、乾癬に作用し得るいずれかの全身治療剤（経口用、静脈内用、筋肉内用、もしくは病巣内用の副腎皮質ステロイド、経口用レチノイド、免疫抑制薬／免疫調節薬、メトトレキサート、シクロスポリン、経口用ＪＡＫ阻害剤またはアプレミラストを含む）を１日目以前の４週間以内に使用したことがある。注：鼻腔内用副腎皮質ステロイド及び吸入副腎皮質ステロイド薬は認められる。副腎皮質ステロイドを含む点眼薬及び点耳薬も認められる。

２２．対象は、１日目以前の４週間以内に、いずれかの紫外線（ＵＶ）－Ｂ光線療法（日焼けベッドを含む）またはエキシマレーザーを受けたことがある。

２３．対象は、１日目以前の４週間以内に、ソラレン及び紫外線Ａ（ＰＵＶＡ）による処置を受けたことがある。

２４．対象は、１日目以前の４週間以内に、いずれかの生弱毒化ワクチンを受けたことがあるか、または試験中、及びその試験製品の最後の投与から最大４週間後もしくはその試験製品の５半減期後のうち長い方に、生弱毒化ワクチンを受ける予定がある。注：試験中、コロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）に対する非生弱毒化ワクチン（例えば、ＲＮＡベースのワクチン、アデノウイルスベースの不活化ワクチン、タンパク質ベースのワクチン）は認められる。試験施設は、ＣＯＶＩＤ－１９に関連する現地のガイドラインに従わなければならない。

２５．対象は、非生物学的な治験中の製品もしくは器具を現在使用しているか、１日目以前の４週間以内に投与を受けたことがある。

２６．対象は、１日目以前の１２週間以内または５半減期以内（いずれか長い方）に、いずれかの市販の生物学的薬剤または治験中の生物学的薬剤を投与されたことがある（６カ月間除外すべき除外基準２７及び２８に列挙されているものを除く）。

２７．対象は以前に、化合物１によるいずれかの試験に登録していた。

２８．対象は、インターロイキン（ＩＬ）－１２、ＩＬ－１７、及び／またはＩＬ－２３を標的とする認可された用量のいずれかの治療剤（例えば、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、チルドラキズマブ、リサンキズマブ）に、治療から少なくとも１２週間後、応答しなかった履歴がある、及び／またはこれ

らの療法剤の１つを、１日目以前の６カ月以内に投与されたことがある。
２９．対象は、リツキシマブまたは他の免疫細胞枯渇療法剤を６カ月以内に投与されたことがある。
３０．対象は現在、強力もしくは中等度のシトクロムＰ４５０　３Ａ（ＣＹＰ３Ａ４）阻害剤（イトラコナゾールなど）による治療を受けているか、または１日目以前の４週間以内に、中等度もしくは強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されたことがある。
３１．対象は現在、テルビナフィンによる治療を受けているか、または１日目以前の４週間以内に、テルビナフィンを投与されたことがある。
３２．対象は、１日目以前の１週間以内に、グレープフルーツを摂取したことがある。
注：グレープフルーツの摂取は、処置期間中及び最後の投与から少なくとも１週間避けなければならない。
３３．対象は、１日目以前の４週間以内に日焼けブースを使用したことがあるか、日光に過剰に露出されたことがあるか、または試験中に、自然及び人工の日光への露出を最小限に抑えるつもりがない。注：日光への露出を避けることができないときには、日焼け止め製品及び保護アパレルの使用を推奨する。
３４．対象は、化合物１、もしくは治験品のいずれかの構成要素に対するアレルギー、またはいずれかの他の有意な薬物アレルギー（アナフィラキシーもしくは肝毒性など）があることが知られているかまたは疑われている。
３５．対象は、１日目以前の過去１年に、薬物またはアルコールの臨床的に有意な乱用の履歴が知られている。
３６．生検標本の採取に同意した対象のみ：
・対象は、リドカインまたはその他の局所麻酔薬に対するアレルギー反応または顕著な感受性の履歴がある。
・対象は、肥厚性瘢痕化、または瘢痕もしくは縫合部位でのケロイド形成の履歴がある。
・対象は、１日目以前の２週間以内に、抗凝固薬、例えば、ヘパリン、低分子量（ＬＭＷ）ヘパリン、ワルファリン、もしくは抗血小板剤を服用したことがあるか（８１ｍｇ以内の低用量アスピリンを除く。これは認められる）、または皮膚生検が禁忌である。非ステロイド性抗炎症薬は、抗血小板剤とみなさず、認められる。

【０４２５】

カテゴリー変数は、表に頻度及びパーセンテージとして示す。連続変数は、表にまとめ、その変数には、対象の人数、平均、標準偏差（ＳＤ）、中央値、最低値、及び最高値が含まれる。有効性及び安全性の変数の定義、解析戦略、統計的根拠、ならびに欠測値を扱う技法（該当する場合）に関するさらなる詳細は、データベースをロックして、いずれかの解析を行う前に作成する別個の統計解析計画書（ＳＡＰ）に詳述する。ＳＡＰからの逸脱点（複数可）のいずれも、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｓｔｕｄｙ　Ｒｅｐｏｒｔ最終版に適宜記載及び弁明する。

【０４２６】

ＳＡＰに別段の定めのない限り、いずれの統計的検定も、両側検定であり、有意レベル０．０５で行う。処置群間の多重検定を考慮するために、アルファ値の調整は行わない。

【０４２７】

有効性解析：主要評価項目は、レスポンダー解析として解釈でき、この解析では、対象が１２週目にＰＡＳＩ－７５を達成した場合には、その対象をレスポンダーとして分類する。主要評価項目についての群間比較は、コクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）を用いて行い、生物学的製剤による過去の治療は、層別化因子として含める。主要有効性解析は、Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔ（ＩＴＴ）解析セットで行う一方で、ｐｅｒ－ｐｒｏｔｏｃｏｌ（ＰＰ）解析セットを感受性解析として使用する。

【０４２８】

対象の割合に関わる副次評価項目は、それぞれの時点に、主要有効性解析について記載されているのと同じアプローチ（ＣＭＨ検定）を用いて、ＩＴＴ解析に基づき解析する。

ＩＴＴ解析セットのみに基づき、反復測定混合効果モデル（ＭＭＲＭ）を用いて、ベースラインからの絶対変化に関わる連続的な副次評価項目を解析する。このモデルには、処置、来院、処置×来院の交互作用、及び生物学的製剤による過去の治療（固定効果）、ならびにベースラインスコア（共変量）が含まれる。

【０４２９】

安全性解析：安全性解析セットを用いて、すべての安全性解析を行う。安全性変数では、推測統計は行わない。処置群ごとに、医薬品規制用語集（ＭｅｄＤｒＡ）の分類に従って、有害事象及び重篤な有害事象（ＳＡＥ）を提示及び表にする。ＡＥの明細には、ＡＥの開始日、終了日（回復した場合）、重症度及び重篤度、試験品に対するＡＥの因果関係、試験品に関してとった行動、ならびに結果が含まれる。

【０４３０】

その事象が報告された対象の人数ごとに、ならびに、器官別大分類、基本語、報告されたバーベイタムな重症度、重篤度、及び試験品に対する関係の治験責任医師の評価ごとにＡＥの報告をまとめる。重症度ごとのＡＥの概要では、各解析において、それぞれのカテゴリー内で、強度が最も高いＡＥを使用することによって、器官別大分類内または基本語内で１回のみ、各対象を計数する。試験品に対する関係ごとのＡＥの概要では、それぞれのカテゴリー内で、報告された関係が最も大きいＡＥを使用することによって、器官別大分類内または基本語内で１回のみ、各対象を計数する。試験品に対する関係及び重症度ごとのＡＥの概要では、（１）報告された最も大きい関係、その後（２）報告された最も高い強度を使用することによって、器官別大分類内または基本語内で１回のみ、各対象を計数する。

【０４３１】

試験中に認められたＡＥに関するすべての情報を、処置群、対象、詳述しているバーベイタム、器官別大分類、基本語、開始日、終了日、強度、結果、試験品に関してとった行動、及び試験品に対する関係ごとに列挙する。ＡＥの発生は、試験品の投与日に対しても（日数で）示す。重篤な有害事象は、処置群、試験物品に対する関係、及び相対的な投与日に対するＳＡＥ発生の基準日ごとに表にする。試験中止に至ったＳＡＥ及びＡＥについても、同様のリストを提供する。

【０４３２】

記述統計学を用いて、バイタルサイン、検体検査値解析、及びＥＣＧの結果を処置群及び来院ごとに表にする。毎回の来院時の観察値、及びベースラインからの変化を示す。臨床検体検査の結果については、正常値からはずれた範囲への変化を記載した、変化を示す表を提供し、バイタルサインについては、正常値から異常値への変化を示す表を提供してもよい。

【０４３３】

併用薬は、世界保健機関－薬物辞典（ＷＨＯ－ＤＤ）に従ってコード化し、対象ごとに列挙する。投薬の概要も表にする。

【０４３４】

薬物動態解析：濃度データを対象ごとに列挙し、投与ごとに記述的にまとめる。

【０４３５】

薬力学的解析：尿、血液、及び皮膚バイオマーカーのレベルの解析を別個の解析計画に記載する。

【０４３６】

他の解析：対象の内訳及びベースラインの特徴（人口統計データ及び過去の併用療法を含む）の記述概要を処置群ごとに示す。加えて、試験を中止した対象のリストを、中止理由とともに示す。プロトコールからの逸脱を処置及びカテゴリーごとにまとめる。

【０４３７】

サンプルサイズの検討：サンプルサイズの決定は、アルファ＝０．０５及び検定力８５％の有意レベルで、両側検定を用いて、２つの独立した応答率の検定の質をベースとする。計算で使用する式は、ｎＱｕｅｒｙ（登録商標）で使用するもの（すなわち、フライス

の式及び連続性補正による正規近似）と同じである。

【０４３８】

１２週目の終わりのプラセボ応答率（ＰＡＳＩ－７５を達成する対象の割合）が１０％と仮定すると、この試験では、化合物１を少なくとも１回投与の処置群は、応答率が少なくとも４０％であり、１５％の中断率の調整後、合わせて２５０人の対象（１処置群当たり５０人）を無作為に分ける。有意レベルが０．０５である、２標本による片側のフィッシャー正確確率検定で、１処置群当たり５０人の対象は、いずれかの２つの処置群間で、ＰＡＳＩ－７５における応答率差が少なくとも３０％であることを検出する検定力が少なくともおよそ９０％となる。

【０４３９】

結果：ベースラインの特徴：試験対象の人口統計データ及びその対象のベースライン疾患の特徴は、下記の表に示されている。

【表８】

	プラセボ (n=52)	化合物１ 2mg QD (n=50)	化合物１ 5mg QD (n=52)	化合物１ 15mg QD (n=53)	化合物１ 30mg QD (n=52)
年齢 (平均(SD)、歳)	48.8 (12.7)	45.8 (14.2)	45.1 (13.6)	46.2 (13.0)	48.5 (11.4)
男性、n(%)	31 (59.6)	38 (76.0)	41 (78.8)	34 (64.2)	33 (63.5)
人種 (n(%)) 白人 アジア人 黒人/アフリカ系アメリカ人 その他	44 (84.6) 5 (9.6) 2 (3.8) 1 (1.9)	43 (86.0) 3 (6.0) 4 (8.0) 0	40 (76.9) 7 (13.5) 4 (7.7) 1 (1.9)	46 (86.8) 2 (3.8) 3 (5.7) 2 (3.8)	42 (80.8) 3 (5.8) 4 (7.7) 3 (5.8)
体重 (平均(SD)、kg)	88.4 (15.8)	93.9 (16.7)	90.4 (18.7)	92.7 (16.8)	90.0 (18.3
BMI (平均(SD)、kg/m^2)	31.3 (5.1)	31.2 (5.2)	30.5 (5.7)	32.0 (4.9)	30.4 (5.4)
乾癬継続期間 (平均(SD)、年)	12.7 (10.5)	13.8 (10.8)	14.8 (10.7)	17.6 (14.6)	17.4 (11.1)
PASI スコア (平均(SD))	18.3 (8.1)	18.4 (6.8)	18.6 (6.1)	15.5 (4.5)	17.6 (6.2)
DLQI スコア (平均(SD))	12.4 (7.0)	10.3 (6.2)	12.8 (7.5)	11.9 (7.1)	12.5 (6.9)
BSA (平均(SD))	21.3 (13.6)	24.9 (15.5)	22.6 (12.1)	18.3 (10.3)	22.2 (14.3)
生物学的処置の経験あり (n(%))	8 (15.4)	8 (16.0)	8 (15.4)	9 (17.0)	8 (15.4)

ＢＭＩ：肥満度指数、ＢＳＡ：体表面積(Body Surface Area)、ＤＬＱＩ：Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ、ＰＡＳＩ：Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ、ＱＤ：１日に１回、ＳＤ：標準偏差

【０４４０】

結果：主要評価項目（１２週目におけるＰＡＳＩ７５の応答）は、５ｍｇ以上の用量の化合物１で達成された。化合物１を１５ｍｇ、ＱＤでは患者の６８％、３０ｍｇ、ＱＤでは患者の６７％が、ＰＡＳＩ７５を達成した。副次評価項目も、５ｍｇ以上の用量の化合物１で達成され、最高用量の化合物１では、ＰＡＳＩ１００またはＰＧＡ０を達成した患者の割合が大きくなり、３０ｍｇ、ＱＤの投与では、患者の３３％で皮膚の病変が消失した。改変Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔ（ｍＩＴＴ）解析セットにおける主要評価項目（１２週目のＰＡＳＩ７５）のさらに詳細な結果は、下記の表に示されている。結果は、図１３に図示されている。ＰＡＳＩスコア７５、９０、または１００を達成した患者の割合を示したグラフは、図１４に示されている。

【表９】

	プラセボ (n=52)	化合物１ 2mg QD (n=50)	化合物１ 5mg QD (n=52)	化合物１ 15mg QD (n=53)	化合物１ 30mg QD (n=52)
12週目*に PASI75を達成	3(5.8)	9(18.0)	23(44.2)	36(67.9)	35(67.3)
割合の差 (95%CI)	-	12.3 (0.04、24.60)	38.5 (23.52、53.40)	61.9 (47.56、76.20)	61.5 (47.46、75.61)
オッズ比 (95%CI)†	-	3.73 (0.93、14.89)	12.73 (3.53、45.99)	29.01 (8.53、98.74)	40.11 (10.28、156.55)
p値‡	-	0.052	<0.001	<0.001	<0.001

*患者数（%）

†コクラン－マンテルーヘンツェル統計を用いた調整オッズ比

‡コクラン－マンテルーヘンツェル検定に由来するｐ値（過去の生物学的処置を層別化因子として含め、処置群とプラセボにおいて、患者の割合を比較した）

改変Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔ（ｍＩＴＴ）解析セット：無作為に分けて、試験治療剤の投与を少なくとも１回受けた対象全員

ＣＩ：信頼区間、ＱＤ：１日に１回

【０４４１】

図１５では、１２週目にＰＧＡ０／１を達成した患者の割合が示されている。ＰＧＡ１及びＰＧＡ０の割合のいずれも、化合物１の用量の増加とともに向上した。プラセボ及び様々な用量レベルの化合物１における、ベースライン時及び１２週間でのＤｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ Ｌｉｆｅ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＤＬＱＩ）の平均スコアが、図１６Ａに示されており、図１６Ｂに、１２週目における、ＤＬＱＩのベースラインからの変化が示されている。

【０４４２】

安全性結果が下記の表にまとめられている。

【表１０】

安全性の概要

	プラセボ (n=52)	化合物 1 2mg QD (n=50)	化合物 1 5mg QD (n=52)	化合物 1 15mg QD (n=53)	化合物 1 30mg QD (n=52)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な AE	0	0	0	1 (2)	0
AE	23 (44)	31 (62)	28 (54)	28 (53)	31 (60)
中止に至った AE*	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
最も頻度の高い AE†					
COVID-19	1 (2)	6 (12)	4 (8)	6 (11)	7 (14)
ざ瘡	0	0	1 (2)	3 (6)	2 (4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (2)	1 (2)	3 (6)
下痢	1 (2)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	0

＊５人の対象で、薬物中止及び早期中止に至った有害事象には、以下のものが含まれた。

・ＣＰＫの上昇（３０ｍｇ）

・心嚢水及び胸水（１５ｍｇ）

・頻脈及び失神（５ｍｇ）

・リンパ球数の減少（２ｍｇ）

・心房細動（プラセボ）

さらなる対象１人（３０ｍｇ）は、高血圧緊急症のＡＥにより、試験薬が恒久的に中止となったが、試験は継続した。

患者数（％）データは、切り上げて整数にした。

＊ＣＯＶＩＤ－１９により中止となった患者はいなかった。

†いずれの処置群でも、ＡＥを報告した患者は３人以上であった（臨床検体検査によって誘発された事象は含まれない）。

【表１１】

有害事象グレード３以上の共通用語規準

処置下で発現した検体検査値変化 CTCAE グレード３以上 [a,b]	プラセボ (n=52)	化合物１ 2mg QD (n=50)	化合物１ 5mg QD (n=52)	化合物１ 15mg QD (n=53)	化合物１ 30mg QD (n=52)
好中球減少症	1 (2)	1 (2)	0	0	1 (2)
リンパ球減少症	1 (2)	1 (2)	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0
CPK 上昇	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
ALT 上昇	0	0	0	0	0
AST 上昇	0	0	0	0	0
クレアチニン上昇	0	0	0	0	0
コレステロール上昇、Wk12	0	0	0	0	0
トリグリセリド上昇、Wk12	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)
タンパク尿の悪化	0	0	0	0	0

[a]事後分析、切り上げて整数にしたパーセント

[b]処置下で発現した、ベースラインからの１グレード以上の上昇

ＡＬＴ：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ＡＳＴ：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ＣＰＫ：クレアチンキナーゼ、ＣＴＣＡＥ：有害事象共通用語規準、ＱＤ：１日に１回、Ｗｋ：週

【０４４３】

図１７Ａ～１７Ｅには、試験中に収集した血液パラメーター及びＣＰＫデータが示されている。データは、平均±標準偏差である。検体検査値平均及びベースラインからの変化では、細胞数の有害な傾向は明らかになっていない。ＣＰＫには、１５ｍｇ及び３０ｍｇにおいて、多少のばらつきが見られ、エラーバーが長い。

【０４４４】

図１８Ａ～１８Ｅには、試験中に収集した、肝臓及び腎臓のパラメーターが示されている。データは、平均±標準偏差である。検体検査値平均及びベースラインからの変化では、肝臓酵素、クレアチニンまたはｅＧＦＲの有害な傾向は明らかになっていない。

【０４４５】

図１９Ａ～１９Ｅには、試験中に収集した脂質パラメーターが示されている。データは、平均±標準偏差である。検体検査値平均及びベースラインからの変化では、コレステロール、ＨＤＬ、またはＬＤＬの有害な傾向は明らかになっていない。トリグリセリドの上昇は最小限である。

【０４４６】

実施例５：活動性乾癬性関節炎を有する対象において、化合物１の有効性、安全性、及

び忍容性を評価するための第２ｂ相無作為多施設二重盲検プラセボ対照反復投与試験
試験部位：
北米及び欧州における国際的な試験施設およそ８０カ所が、この試験に参加する。
【０４４７】
対象数（予定）：
この試験では、対象およそ２６０人を無作為に分ける（１アーム当たり対象およそ６５人）。
【０４４８】
試験の継続期間：
対象１人当たりの最長の試験期間はおよそ２０週間であり、この期間には、最大３０日のスクリーニング期間、１２週間の処置期間、及び４週間の安全性経過観察期間が含まれる。
【０４４９】
治験品、投与量、及び投与方法：
５ｍｇ、１５ｍｇ、３０ｍｇの用量の化合物１、またはプラセボを１日に１回（ＱＤ）、１２週間経口投与する。化合物１は、５ｍｇ及び１５ｍｇの強度のカプセル剤で利用可能である。対応するプラセボは、化合物１と同等であるが、活性成分を含まない。
【０４５０】
対象は、１：１：１：１の比率で無作為に分ける。
【０４５１】
目標：
主要目標は、以下のとおりである。
・活動性乾癬性関節炎（ＰｓＡ）を有する対象において、リウマチ性の徴候、症状及び機能に対して、ＱＤ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで１２週間、経口投与した化合物１の有効性を評価すること
【０４５２】
副次目標は、以下のとおりである。
・活動性ＰｓＡを有する対象において、ＱＤ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで１２週間経口投与した化合物１の有効性の追加の評価を行うこと
・活動性ＰｓＡを有する対象において、ＱＤ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで１２週間経口投与した化合物１の安全性及び忍容性を評価すること
・活動性ＰｓＡを有する対象において、ＱＤ、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇで経口投与した化合物１の血漿中濃度を評価すること
【０４５３】
探索的目標は、以下のとおりである。
・活動性ＰｓＡを有する対象の血液中のサイトカイン及びその他の炎症性バイオマーカーに化合物１が及ぼす作用を評価すること
【０４５４】
評価項目：
主要な有効性評価項目：
・１２週目に、少なくともＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（ＡＣＲ）２０の応答を達成した対象の割合
【０４５５】
副次評価項目－有効性：
・１２週目に、少なくともＡＣＲ５０またはＡＣＲ７０の応答を達成した対象の割合
・１２週目における、圧痛関節数のベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、膨張関節数のベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、患者による乾癬性関節炎の全般的評価のベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価のベースライン（１

日目）からの変化
・１２週目における、医師による乾癬性関節炎の全般的評価のベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、Ｈｅａｌｔｈ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ－Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＨＡＱ－ＤＩ）のスコアのベースライン（１日目）からの変化
・１日目に指炎が見られる対象での１２週目における、指炎数のベースライン（１日目）からの変化
・１日目に付着部炎が見られる対象での１２週目における、Ｌｅｅｄ’ｓ Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ Ｉｎｄｅｘのベースライン（１日目）からの変化
・１２週目にＭｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙが見られる対象の割合
・１２週目における、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓのベースライン（１日目）からの変化
・１日目に乾癬病変のＢｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ（ＢＳＡ）が３％以上であった対象において、１２週目にＰｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ（ＰＡＳＩ）－７５を達成した対象の割合
・１２週目に、医師による静的全般的評価が０または１であり、ベースラインから少なくとも２ポイント改善した対象の割合
【０４５６】
副次評価項目－安全性：
・有害事象（ＡＥ）の発生率、処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）、処置下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）及び試験の薬中止に至ったＴＥＳＡＥ
・バイタルサイン、臨床検体検査パラメーター、臨床的に有意な異常心電図（ＥＣＧ）が見られた対象の割合、及び身体診察結果の臨床的に有意義な変化の評価
【０４５７】
副次評価項目－薬物動態：
・５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇの化合物１を投与された対象における化合物１の血漿中濃度の測定
【０４５８】
探索的評価項目：
・循環サイトカイン及びその他の炎症性バイオマーカーの定量
・１２週目における、３６－Ｉｔｅｍ Ｓｈｏｒｔ Ｆｏｒｍ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｕｒｖｅｙのベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｈｒｏｎｉｃ Ｉｌｌｎｅｓｓ－Ｆａｔｉｇｕｅのベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ ２８及び高感度Ｃ反応性タンパク質（ｈｓＣＲＰ）のベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅのベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａのベースライン（１日目）からの変化
・１日目に乾癬病変のあるＢＳＡが３％以上であった対象での１２週目における、ＰＡＳＩのベースライン（１日目）からの変化率（％）
・１日目に乾癬病変のあるＢＳＡが３％以上であった対象での１２週目における、乾癬病変のあるＢＳＡのベースライン（１日目）からの変化
・１２週目における、医師による乾癬の全般的評価のベースライン（１日目）からの変化
【０４５９】
試験デザイン
この試験は、活動性ＰｓＡを有する対象において、化合物１の有効性、安全性、及び忍

容性を評価するために設計した第２ｂ相無作為多施設二重盲検プラセボ対照反復投与試験である。化合物１で処置した活動性ＰｓＡを有する対象において、化合物１の血漿中濃度の評価、及び血液中の炎症性サイトカインのレベルの薬力学的変化の探索も行う。

【０４６０】

この試験では、１８～７０歳（両端の数字を含む）であり、活動性ＰｓＡを有するおよそ２６０人の男性対象及び女性対象を無作為に分ける。試験に適格となるには、対象は、スクリーニング来院前の６カ月間以上、症状を伴うＰｓＡ診断の履歴がなければならず、スクリーニング時及びベースライン（１日目）来院時に、Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ（ＣＡＳＰＡＲ）の基準に加えて、圧痛関節３カ所以上及び腫脹関節３カ所以上、ならびに非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）、または１つの腫瘍壊死因子阻害剤（ＴＮＦｉ）による過去の治療にもかかわらず活動性ＰｓＡを有することを含む組み入れ基準のすべてを満たさなければならない。

【０４６１】

全員の対象は、いずれかのスクリーニング手順を行う前に、インフォームドコンセント文書（ＩＣＦ）を読み、これに署名するものとする。組み入れ基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも当てはまらない対象を試験に組み入れることとする。３０日以内のスクリーニング期間中、対象を無作為に分けて（－７日目）、１日目に、３つの用量（５ｍｇ、１５ｍｇもしくは３０ｍｇ）のうちの１つの化合物１またはプラセボのいずれかを投与する。その目標は、１処置群当たりおよそ６５人の対象を無作為に分けることである（１：１：１：１の比率）。処置期間中、化合物１（５ｍｇ、１５ｍｇ、もしくは３０ｍｇ）またはプラセボをＱＤで１２週間経口投与する。１２週間の処置期間の後に、４週間の安全性経過観察期間が続く。

【０４６２】

予定されている治験来院では、対象は、試験施設に８回、すなわち、スクリーニング時、１日目、ならびに１週目、２週目、４週目、８週目、１２週目（処置終了時／早期中止のための来院時）、及び１６週目（試験終了時［ＥＯＳ］）に来院する。

【０４６３】

総合的指標ＡＣＲ２０（圧痛関節数、膨張関節数、対象によるＰｓＡの疼痛のビジュアルアナログスケール［ＶＡＳ］の評価、対象による全般的ＰｓＡ評価のＶＡＳ、医師による全般的評価ＰｓＡ　ＶＡＳ、ＨＡＱ－ＤＩ及びｈｓＣＲＰを含む）、ならびに個々の構成要素を用いて、有効性を評価する。ＰＡＳＩ、ＢＳＡ、及び医師による全般的評価を用いて、１日目に病変のあるＢＳＡが３％以上であった対象において、乾癬に対する有効性を測定する。

【０４６４】

ＡＥを収集し、バイタルサインを記録し、身体診察を行い、臨床検体検査及びＥＣＧの結果を評価することによって、安全性を評価する。

【０４６５】

血液試料を採取して、化合物１の血漿中濃度を測定する。

【０４６６】

血液試料を採取して、化合物１が循環炎症性バイオマーカーに及ぼす作用も評価する。

【０４６７】

１日目（来院２）、投与前及び投与の１時間（±５分）後

【０４６８】

４週目（来院５）、投与前、投与の１時間（±５分）後及び投与の４時間（±１０分）後

【０４６９】

８週目（来院６）、投与前

【０４７０】

１２週目（来院７）、試験薬の投与が完了したいずれかの時間、またはＥＴの可能なと

き

【０４７１】

１日目、及び４週目、及び１２週目、またはＥＴの可能なときに血液試料を採取して、化合物１が循環炎症性バイオマーカーに及ぼす作用も評価する。

【０４７２】

この試験では、中間解析は予定していない。

【０４７３】

組み入れ基準：

この試験に参加する資格を得るには、対象は、基準に記述されているように、スクリーニング時及び１日目の来院時のいずれにおいても、または、所定の来院時の１回のみ（スクリーニング時もしくは１日目）に、下記の基準のすべてを満たさなければならない。

１．対象は、同意時に１８～７０歳（両端の数字を含む）である男性または女性の対象である。

２．治験責任医師が評価したところ、対象は、スクリーニング来院時に、ＣＡＳＰＡＲに加えて末梢症状に基づきＰｓＡである。

３．治験責任医師が評価したところ、対象は、スクリーニング前に６カ月間以上、ＰｓＡ症状が見られる。

４．治験責任医師が評価したところ、対象は、スクリーニング時及び１日目の来院時に、圧痛関節を３カ所以上、及び腫脹関節を３カ所以上有する。

５．対象は、直径２ｃｍ以上の尋常性乾癬病変が少なくとも１つあるか、乾癬に特徴的な爪の変化があるか、または尋常性乾癬の履歴が記録されている。

６．治験責任医師が評価したところ、対象は、過去に標準的な用量のＮＳＡＩＤを４週間以上投与されたか、従来のＤＭＡＲＤ（メトトレキサート及びスルファサラジンを含む）を３カ月以上投与されたか、またはＴＮＦｉ剤を３カ月以上投与されたにもかかわらず、活動性ＰｓＡが見られるか、あるいは、対象は、ＮＳＡＩＤまたはＤＭＡＲＤまたはＴＮＦｉ剤に不耐である。

７．対象が、ＰｓＡの併用治療を受けている場合には、下記の安定な用量を試験の継続期間中に服用していなければならない。

ａ．メトトレキサート（ＭＴＸ）：対象は、１日目以前の４週間以上、１６週目（ＥＯＳ）まで安定な用量及び安定な投与経路で（１週間当たり２５ｍｇ以下のＭＴＸで）、３カ月以上治療を受けていなければならず、ＭＴＸ服用の対象は、現地の標準ケアに従って葉酸補充を行って、ＭＴＸ関連の毒性の可能性を最小限に抑えなければならない。

ｂ．スルファサラジン：最高用量３ｇｍ／日。最短療法継続期間２カ月、及び１日目以前の４週間、安定な用量

ｃ．列挙されていない他の従来のＤＭＡＲＤは、メディカルモニターと協議後、ケースバイケースで検討してよい。

ｄ．経口用副腎皮質ステロイド：対象は、安定な用量で、１日当たり１０ｍｇのプレドニゾンに相当する量を超えずに、１日目以前の２週間以上服用しなければならない。対象が経口用副腎皮質ステロイドを現在使用していない場合には、１日目以前の少なくとも２週間、服用していてはならない。

ｅ．必要に応じてＮＳＡＩＤまたはパラセタモール／アセトアミノフェン：対象は、安定な用量で、１日目以前の２週間以上服用していなければならない。現在ＮＳＡＩＤを使用していない場合には、１日目以前の少なくとも２週間、服用していてはならない。

８．妊娠に至る可能性があるいずれかの性交に関与した妊娠の可能性がある女性対象：対象は、スクリーニング時から、試験薬の最後の投与の少なくとも４週間後まで、効果の高い避妊方法の使用に同意しなければならない。効果の高い避妊方法としては、ホルモン避妊薬（例えば、経口避妊薬、パッチ、膣内リング、注射剤もしくはインプラントの組み合わせ）、子宮内避妊具もしくは子宮内システム、精管切除を行ったパートナー（複数可）（示されている精管切除術をスクリーニングの４カ月以上前に行った）、卵管結紮、または殺精子剤と併せた二重バリア避妊法（例えば、男性のコンドームと子宮頸管キャップ

、男性のコンドームとダイアフラム、及び男性のコンドームと避妊用スポンジ）が挙げられる。注：対象は、１日目以前に少なくとも４週間、継続してホルモン避妊薬を服用していなければならない。注：上記リストの避妊法は、１日目以前に少なくとも４週間、禁欲しているとともに、試験を通じて、陰茎と膣の性交を控え続けるつもりの対象には適用されない。禁欲の信頼性は、臨床試験の継続期間、及び対象の好ましくかつ通常のライフスタイルに関して評価する必要がある。断続的な禁欲（カレンダー法、症状体温法、排卵後法）は認められない。注：妊娠の可能性がない女性対象は、下記のように定義する。

ａ．避妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術または両側卵管摘除術）を受けた女性対象

ｂ．スクリーニング来院前の少なくとも１２カ月間、代替的な医学的原因なく、月経が停止しているとともに、妊娠の可能性がないことを確認する卵胞刺激ホルモン検査結果（確証的レベルのための検査値基準範囲を指す）が出ている女性対象

９．妊娠の可能性がある女性対象は、スクリーニング時に血清妊娠検査が陰性であったとともに、１日目に尿中妊娠検査が陰性でなければならない。

１０．妊娠に至る可能性があるいずれかの性交に関与した男性対象について、対象は、１日目から、試験薬の最後の投与から少なくとも１２週間後まで、組み入れ基準９に列挙されている、効果の高い避妊方法の１つを使用することに同意しなければならない。男性対象の女性パートナーは、上に列挙されているホルモン避妊方法のいずれかを使用する場合、この避妊方法をその女性パートナーは、１日目の少なくとも４週間前から、試験薬の最後の投与から少なくとも１２週間後まで使用しなければならない。注：男性対象は、１日目から、試験薬の最後の投与から少なくとも１２週間後まで、精子の提供を控えなければならない。注：スクリーニングの少なくとも４カ月前に精管切除術を受け、その手術が文書化されている男性対象には、制限を必要としない。精管切除術が文書化されていないか、またはスクリーニングの４カ月前未満に行った場合には、男性対象は、精管切除術を受けていない対象と同じ避妊要件及び精子提供要件に従わなければならない。

１１．対象の肥満度指数（ＢＭＩ）は、１８ｋｇ／ｍ２超（両方の数字を含む）（ＢＭＩ＝体重（ｋｇ）／［身長（ｍ）］２）であり、総体重は５０ｋｇ（１１０ｌｂ）超である。

１２．対象は、参加の意思があり、インフォームドコンセントを提供できる。注：試験関連のいずれかの手順の前に、署名して日付を記入したインフォームドコンセント文書を得る必要がある。

１３．対象は、すべての試験手順に従う意思があり、試験の継続期間中に応じられなければならない。

【０４７４】

除外基準：

スクリーニング及び／または１日目の来院時に、下記の基準のいずれかに当てはまる対象は、適宜この試験への参加から除外する。

１．対象は、化合物１による療法の有用性評価を混乱させることのある他の疾患（複数可）を有し、その疾患としては、関節リウマチ、体軸性脊椎関節炎（この疾患には、脊椎炎を伴うＰｓＡの一次診断は含まれない）、全身性ループスエリテマトーデス、ライム病または線維筋痛症が挙げられるが、これらに限定されない。

２．対象は、インターロイキン（ＩＬ）－１２、ＩＬ－１７、及び／またはＩＬ－２３を標的とする認可された用量のいずれかの治療剤（例えば、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、チルドラキズマブ、リサンキズマブ）に、治療から少なくとも１２週間後、応答しなかった履歴がある、及び／またはこれらの療法剤の１つを、ベースライン（１日目）以前の６カ月以内に投与されたことがある。

３．対象は、腫瘍壊死因子を標的とする１つ超の治療剤に応答しなかった履歴がある。

４．対象は、ベースライン（１日目）以前の８週間以内に、インフリキシマブ、ゴリムマブ、アダリムマブ、もしくはセルトリズマブペゴル、またはこれらの薬剤のバイオシミラーのいずれかを投与されたことがある。

５．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、エタネルセプト、またはエ

タネルセプトのバイオシミラーのいずれかを投与されたことがある。
６．対象は、ベースライン（１日目）以前の６カ月以内に、リツキシマブまたはいずれかの免疫細胞枯渇療法剤を投与されたことがある。
７．対象は、ベースライン（１日目）以前の１２週間以内または５半減期以内（いずれか長い方）に、他の組み入れ基準／除外基準で定められている薬剤以外のいずれかの市販の生物学的薬剤または治験中の生物学的薬剤を投与されたことがある。
８．対象は、非生物学的な治験中の製品もしくは器具を現在使用しているか、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に使用したことがある。
９．対象は、ＭＴＸ、スルファサラジン、副腎皮質ステロイド、ＮＳＡＩＤ、またはパラセタモール／アセトアミノフェン（これらは、組み入れ基準７に記載されているように、安定な用量では認められる）を除き、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、アプレミラスト、またはＰｓＡに対するその他の非生物学的な全身治療剤を投与されたことがある。対象は、消失手順に従わなかったか、または消失手順を順守しなかった場合（例えば、現地のラベルによれば、コレスチラミンで１１日、または活性炭で３０日休薬）、ベースライン（１日目）以前の８週間以内に、レフルノミドを投与されたことがある。スクリーニング時にＭＴＸ及びスルファサラジンを投与されていない対象では、ＭＴＸ及びスルファサラジンは、ベースライン（１日目）以前の４週間以内では除外される。
１０．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、関節内注射（副腎皮質ステロイドを含む）、筋肉内ステロイド、病巣内ステロイド、または静脈内ステロイドを受けたことがある。スクリーニング時に、ＭＴＸ及びスルファサラジンを投与されていない対象では、ＭＴＸ及びスルファサラジンは、ベースライン（１日目）以前の４週間以内では除外される。
１１．対象は、ベースライン（１日目）以前の２週間以内に、効力の高いオピオイド鎮痛剤（例えば、メサドン、ヒドロモルフォン、またはモルヒネ）を投与されたことがある。
１２．対象は、ベースライン（１日目）以前の２週間以内に、ＰｓＡまたは乾癬に作用し得るいずれかの局所薬（副腎皮質ステロイド、レチノイド、ビタミンＤ類似体［カルシポトリオールなど］、ヤヌスキナーゼ［ＪＡＫ］阻害剤またはタールを含む）を使用したことがある。
１３．対象は、別段にプロトコールにより除外されているか、または認められている場合を除き、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、ＰｓＡまたは乾癬に作用し得るいずれかの全身治療剤（経口用レチノイド、免疫抑制薬／免疫調節薬、シクロスポリン、経口用ＪＡＫ阻害剤またはアプレミラストを含む）を使用したことがある。注：鼻腔内用副腎皮質ステロイド及び吸入副腎皮質ステロイド薬は認められる。副腎皮質ステロイドを含む点眼薬及び点耳薬も認められる。
１４．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、いずれかの紫外線（ＵＶ）－Ｂ光線療法（日焼けベッドを含む）またはエキシマレーザーを受けたことがある。
１５．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、ソラレン及び紫外線Ａ（ＰＵＶＡ）による処置を受けたことがある。
１６．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、中国伝統の医薬を投与されたことがある。
１７．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、コロナウイルス疾患－１９（ＣＯＶＩＤ－１９）に対するワクチンを含め、いずれかの生弱毒化ワクチンを投与されたことがあるか、または試験中、及びその試験薬の最後の投与から最大４週間後もしくはその試験薬の５半減期後のうち長い方に、生弱毒化ワクチンを受ける予定がある。注：試験中、ＣＯＶＩＤ－１９に対する非生弱毒化ワクチン（例えば、ＲＮＡベースのワクチン、アデノウイルスベースの不活化ワクチン、タンパク質ベースのワクチン）は認められる。試験施設は、ＣＯＶＩＤ－１９に関連する現地のガイドラインに従わなければならない。
１８．対象は現在、強力もしくは中等度のシトクロムＰ４５０　３Ａ（ＣＹＰ３Ａ４）

阻害剤、例えばイトラコナゾールによる治療を受けているか、またはベースライン（１日目）以前の４週間以内に、中等度もしくは強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤を投与されたことがある。

１９．対象は、ベースライン（１日目）以前の１週間以内に、グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースを摂取したことがある。注：グレープフルーツの摂取は、処置期間中及び最後の試験薬投与から少なくとも１週間避けなければならない。

２０．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に日焼けブースを使用したことがあるか、日光に過剰に露出されたことがあるか、または試験中に、自然及び人工の日光への露出を最小限に抑えるつもりがない。注：日光への露出を避けることができないときには、日焼け止め製品及び保護アパレルの使用を推奨する。

２１．対象は、試験中に、授乳中、妊娠中であるか、または妊娠する予定のある女性である。

２２．対象は、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、主に滴状乾癬または薬剤誘発性乾癬のエビデンスがある。

２３．対象は、皮膚疾患の履歴があるか、または試験の評価を妨げると治験責任医師が考える皮膚の状態が見られる。

２４．対象は、対象を過度のリスクにさらすか、または試験結果の解釈を妨げると治験責任医師が考えるいずれかの臨床的に有意な病状、不安定な臨床状態（例えば、心血管疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、消化器疾患、内分泌疾患、肺疾患、免疫疾患、もしくは局所的な活動性感染／感染症）のエビデンス、精神状態、またはバイタルサイン異常／身体的異常／検体検査値異常／ＥＣＧ異常がある。

２５．対象は、ベースライン（１日目）以前の８週間以内に大手術を受けたか、または試験中に大手術を受ける予定がある。

２６．対象は、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ Ｈｅａｒｔ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａによって定義されているようなクラスＩＩＩまたはクラスＩＶのうっ血性心不全の履歴がある。

２７．対象は、コッククロフト－ゴールドの式に基づく推定クレアチニンクリアランスが４０ｍＬ／分未満であるか、または治験責任医師が定義した腎不全の履歴がある。

－コッククロフトゴールドの式：

クレアチニンクリアランス（推定）／従来のｍＬ／分＝（１４０－年齢［歳］）×体重（ｋｇ）×因子ａ）／（７２×血清クレアチニン［ｍｇ／ｄＬ］）

注：因子ａ＝女性では０．８５及び男性では１．００

２８．対象は、スクリーニング以前の３カ月に、喘息で入院したか、これまで、喘息の治療で挿管を必要としたことがあるか、現在、喘息の治療で経口用副腎皮質ステロイドを必要としているか、またはベースライン（１日目）以前の６カ月以内に、喘息で短期（２週間以内）のコースの経口用副腎皮質ステロイドを１回超必要としている。

２９．対象は、ベースライン（１日目）以前の５年以内に、がんまたはリンパ増殖性障害の履歴がある。非転移性の皮膚扁平上皮細胞癌または皮膚基底細胞癌及び／または子宮頸部上皮内局所癌に対する治療が成功している対象は、除外しないものとする。

３０．対象は、ベースライン（１日目）以前の４週間以内に、発熱、炎症、または全身性感染症もしくは侵襲性感染症を示唆する、疾患の全身徴候の履歴がある。

３１．対象は、入院、またはベースライン（１日目）以前の１２週間以内の静脈内抗生物質による治療もしくはベースライン（１日目）以前の４週間以内の経口用抗生物質による治療を要する活動性の細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、マイコバクテリウム感染症、もしくは他の感染症（結核［ＴＢ］もしくは非定型マイコバクテリウム症を含む）、または感染症の主要エピソードのいずれかが見られる。

３２．対象は、慢性または再発性の感染症の履歴があり、その感染症としては、慢性腎感染症、慢性肺感染症、再発性尿路感染症、真菌感染症（爪床の表在性真菌感染症を除く）、または感染皮膚の創傷もしくは潰瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

３３．対象は、人工関節の感染の履歴があるか、または人工関節の感染疑いで、その人

工物が除去もしくは交換されていない場合に、抗生物質を投与されたことがある。
３４．対象は、１日目以前の８週間以内に、活動性のヘルペス感染症を有し、その感染症としては、単純ヘルペス１型及び２型、ならびに帯状疱疹（身体診察及び／または病歴で示される）が挙げられる。
３５．対象は、対象の免疫状態を損ないかねないと治験責任医師が考える先天性または後天性の免疫不全の状態または病態であることが知られていたかまたは疑われていた履歴（例えば、脾臓摘出、原発性免疫不全の履歴）がある。
３６．対象は、Ｂ型肝炎表面抗原、Ｂ型肝炎コア抗原、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）、またはヒト免疫不全ウイルスに対する抗体についての結果が陽性である。ＨＣＶ抗体検査が陽性である試料は、ＨＣＶ　ＲＮＡに対するポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）定性検査を要する。検出感受性を満たすか、これを超えるＨＣＶ　ＲＮＡ　ＰＣＲ結果はいずれも除外する。
３７．対象は、スクリーニング時に、ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ－ＴＢ　Ｇｏｌｄ（あるいは精製タンパク質誘導物［ＰＰＤ］皮膚検査もしくは同等物（または現地のガイドラインに従って必要な場合には両方）、及び胸部Ｘ線によって評価した場合に、活動性または潜伏性のＴＢ感染の臨床エビデンスまたは検体検査によるエビデンスがある。ＰＰＤ皮膚検査は、ＱｕａｎｔｉＦＥＲＯＮ－ＴＢ　Ｇｏｌｄ　Ｔｅｓｔが何らかの理由で不可能であるときのみに使用しなければならない（現地のガイドラインで両方の検査が必要である場合を除く）。胸部Ｘ線をスクリーニング時に撮影するか、またはスクリーニング来院以前の３カ月以内に完了することができ、有資格の医師が読影した場合に、感染または悪性腫瘍のエビデンスがないことを示す文書を作成する。
注：活動性または潜伏性のＴＢの履歴がある対象は、試験には組み入れない。ただし、現地の国の最新のガイドラインに従って、継続期間及び種類が適切である、以前の抗ＴＢ治療かつ抗ＴＢ治療の完了に関する文書を提供できる場合には、この限りではない。
３８．スクリーニング来院時に、下記の検体検査値のいずれかである対象：
ａ．アラニンアミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの値が、正常値上限（ＵＬＮ）の３倍以上である
ｂ．ヘモグロビンが１１．０ｇ／ｄＬ未満（１１０．０ｇ／Ｌ未満）
ｃ．白血球数が３．５×10^9／Ｌ未満（３５００／mm^3未満）
ｄ．好中球絶対数が１．８×10^9／Ｌ未満（１８００／mm^3未満）
ｅ．リンパ球絶対数が１．０×10^9／Ｌ未満（１０００／mm^3未満）
ｆ．血小板数が１００×10^9／Ｌ未満（１００，０００／mm^3未満）
ｇ．総ビリルビンがＵＬＮの２倍以上
３９．スクリーニングの３０日以内に、５０ｍｌ超の血液もしくは血漿を提供したか、またはスクリーニングの５６日以内（臨床試験中もしくは血液バンクへの献血中）に、５００ｍＬ超の血液もしくは血漿を提供した対象
４０．対象は、化合物１、もしくは治験品のいずれかの構成要素に対するアレルギー、またはいずれかの他の有意な薬物アレルギー（アナフィラキシーもしくは肝毒性など）があることが知られているかまたは疑われている。
４１．対象は、ベースライン（１日目）以前の過去１年に、薬物またはアルコールの臨床的に有意な乱用の履歴が知られている。
【０４７５】
統計手法：
カテゴリー変数は、表に頻度及びパーセンテージとして示す。連続変数は、表にまとめ、その変数には、対象の人数、平均、標準偏差、中央値、最低値、及び最高値が含まれる。
【０４７６】
有効性及び安全性の変数の定義、解析戦略、統計的根拠、ならびに欠測値を扱う技法（該当する場合）に関するさらなる詳細は、データベースをロックして、いずれかの解析を行う前に作成する別個の統計解析計画書（ＳＡＰ）に詳述する。ＳＡＰからの逸脱点（複

数可）のいずれも、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｓｔｕｄｙ　Ｒｅｐｏｒｔ最終版に適宜記載及び弁明する。

【０４７７】

ＳＡＰに別段の定めのない限り、いずれの統計的検定も、両側検定であり、有意レベル０．０５で行う。処置群間の多重検定を考慮するために、アルファ値の調整は行わない。

【０４７８】

試験薬への暴露量及びコンプライアンス：

試験薬への暴露量及び試験薬のコンプライアンスは、安全性解析セットの処置群ごとにまとめられている。

【０４７９】

有効性解析：

主要評価項目は、レスポンダー解析として解釈でき、この場合、対象は、１２週目にＡＣＲ２０を達成した場合に、レスポンダーとして分類する。主要評価項目の比較は、各用量群とプラセボ群との間で、無作為化層別化因子（生物学的製剤及び非従来的なＤＭＡＲＤによる過去の治療［はい／いいえ］、ならびに領域）について調整したコクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）検定を用いて行う。主要有効性解析をフルアナリシスセット（ＦＡＳ）で行う一方で、Ｉｎｔｅｎｔ－ｔｏ－Ｔｒｅａｔセット及びｐｅｒ　ｐｒｏｔｏｃｏｌセットを副次的解析として使用する。試験薬を早期に中止するか、または主要評価項目に欠損データのある対象は、主要解析で非レスポンダーとみなす。追加の感受性解析は、ＳＡＰに記載する。

【０４８０】

主要有効性解析は、年齢、性別、人種、及びＢＭＩを含む人口統計的なサブグループでも行って、治療効果の一貫性を評価する。ベースラインの疾患の特徴及び無作為化層別化因子に基づく追加のサブグループ解析も行い、ＳＡＰに記載する。

【０４８１】

対象の割合に関わる副次評価項目は、主要有効性解析について記載されているのと同じアプローチ（ＣＭＨ検定）を用いて、ＦＡＳに基づき解析する。

【０４８２】

ベースラインからの変化に関わる連続的な副次評価項目は、ＦＡＳに基づき、反復測定値の混合モデルを用いて解析する。このモデルには、共変量としてのベースラインスコア及び無作為化層別化因子、ならびに従属変数としてのベースラインからの変化とともに、処置群、来院、及び処置群×来院の交互作用の固定効果が含まれる。感受性解析、及び副次評価項目の欠損データのインピュテーションに関する追加の詳細は、ＳＡＰに示す。

【０４８３】

安全性解析：

いずれの安全性解析も安全性解析セットで行う。安全性変数について、推測統計は予定されていない。

【０４８４】

有害事象は、医薬品規制用語集バージョン２４．０以上を用いてコード化し、器官別大分類（ＳＯＣ）及び基本語（ＰＴ）によってまとめる。ＡＥの解析及び報告は、ＴＥＡＥをベースとする。ＴＥＡＥは、１日目の投与時または投与後に発生するＡＥとして定義する（発生の日付／時間）。開始及び／または終了の日及び／または時間がわからない有害事象（該当する場合）は、ＳＡＰに記載されているように取り扱う。

【０４８５】

いずれのＴＥＡＥも対象ごとに列挙する。試験薬の中止に至ったＴＥＡＥ及び処置下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＳＡＥ）について、別個のリストを提示する。ＩＣＦの署名と１日目の投与との間に発生したいずれのＡＥも、別個のリストに提示する。いずれのリスト化も、処置群ごと及び対象ごとに行い、バーベイタム、ＳＯＣ、ＰＴ、開始日、終了日（解消した場合）、強度、重篤度、結果、試験薬に関して取った行動、及び試験薬に対する関係を詳述する。ＡＥの発生は、試験薬の投与日に対しても（日数で）示す。

【０４８６】
いずれのＴＥＡＥの概説も処置群ごとに提示する。この概説には、以下のものを含める。
・ＴＥＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・薬物関連のＴＥＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・試験薬の中止に至ったＴＥＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・ＴＥＳＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・試験薬の中止に至ったＴＥＳＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・ＴＥＡＥ強度（有害事象共通用語規準グレード１、２、３、４、５）ごとの対象の人数及びパーセンテージ
・死亡に至ったＴＥＡＥが見られる対象の人数及びパーセンテージ
・特に注目すべき有害事象（ＡＥＳＩ）が見られる対象の人数及びパーセンテージ
【０４８７】
処置群、ＳＯＣ、及びＰＴごとのＴＥＡＥの概要は、以下について提示する。
・すべてのＴＥＡＥ
・ＴＥＳＡＥ
・試験薬の中止に至ったＴＥＳＡＥ
・薬物関連のＴＥＡＥ
・強度ごとのＴＥＡＥ
・ＡＥＳＩ
【０４８８】
バイタルサイン、検体検査値解析、ＥＣＧ、及び身体診察から得られる結果を対象ごと及び時点ごとに列挙する。バイタルサイン、検体検査値解析、ＥＣＧ、及び身体診察の記述概要も提供する。
【０４８９】
薬力学的解析：
血液バイオマーカーレベルの解析結果を別個の解析計画書に記載する。
【０４９０】
探索的解析：
ベースラインからの変化またはベースラインからの変化率（％）に関わる連続的な探索的評価項目は、ＦＡＳに基づき、反復測定値の混合モデルを用いて解析する。追加の詳細はＳＡＰに示す。
【０４９１】
他の解析：
対象の内訳及びベースラインの特徴（人口統計データならびに病歴及び手術歴を含む）の記述概要を処置群ごとに示し、列挙も行う。プロトコールからの逸脱を処置及びカテゴリーごとに列挙してまとめる。
【０４９２】
投与薬は、世界保健機関－薬物辞典を用いてコード化し、対象ごとに列挙する。処置群及び投与薬の種類ごとの併用薬の概要も表にする。
【０４９３】
薬物動態解析：
血漿中濃度データを対象ごとに列挙して、予定されている各サンプリング時点において用量ごとに記述的にまとめる。
【０４９４】
サンプルサイズの検討：
すべての施設にわたって１処置群当たりサンプルサイズ６５人では、第１種の過誤確率が０．０５であり、それぞれの化合物１投与群において、ＡＣＲ２０の応答の割合としての応答率が５５％であり、プラセボでのＡＣＲ２０応答率が３０％であると仮定して、２つの比率における両側ＣＭＨ検定（層間で等しい分布及び共通オッズ比を仮定する）を用

いた検定力が８３％となる。対象総数２６０人（１処置群当たり６５人）を無作為に分けて、１：１：１：１の割り当ての試験にするように計画されている。

【０４９５】

２つの比率において２標本によるＣＭＨ検定を用いて、サンプルサイズをｎＱｕｅｒｙ８．７で計算した。

【０４９６】

概論－乾癬性関節炎

乾癬性関節炎（ＰｓＡ）は、末梢関節炎、体軸病、指炎、付着部炎、ならびに皮膚病変及び爪病変として顕在化する慢性の全身性炎症性疾患である。乾癬性関節炎の推定有病率は、一般人口の０．３～１％であり、対象のおよそ５０％が２年以内に骨浸食を経験する。乾癬性関節炎は、乾癬を有する対象の最大３０％で見られ、多くの対象で、不可逆性の関節損傷及び変形による機能障害を伴う。加えて、ＰｓＡは、死亡率の増加とも関連している。乾癬患者の８５％で、皮膚疾患に続いて関節疾患が見られる。乾癬性関節炎の正確な病因は不明であり、環境因子及び遺伝的素因の両方が、この疾患の発症に関与していると思われる。

【０４９７】

乾癬性関節炎は、機能、クオリティオブライフ、及び仕事の生産性に実質的な影響を及ぼす。関節の炎症を未治療のままにすると、関節が破壊され、機能障害が生じる。治療の目標は、ＰｓＡの徴候及び症状を改善し、機能を改善し、構造的な損傷を予防し、クオリティオブライフ及び生産性を向上させることである。ＰｓＡと関連する有意な病的状態は典型的には、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）、及び／または生物学的製剤、例えば、腫瘍壊死因子阻害剤（ＴＮＦｉ）またはインターロイキン（ＩＬ）－１２／２３阻害剤またはＩＬ－１７阻害剤で治療する。ＰｓＡに従来のＤＭＡＲＤを使用することを裏付けるデータは限定的であり、ＤＭＡＲＤが構造的な損傷を予防するとは限らない。生物学的製剤では、非経口送達が必要となり、対象にとって利便的ではない。加えて、これらの療法にもかかわらず、寛解を達成する対象のパーセンテージは低く、多くは、ＰｓＡの併存する複数の発現症状に関する有効性にばらつきがあるか、または利用可能な療法に不耐である。したがって、安全かつ有効な経口用ＰｓＡ療法剤に対する顕著なアンメットニーズが依然として存在している。

【０４９８】

試験論拠

特に、効力の高い経口用薬剤がないことを考慮すると、化合物１は、ＰｓＡの治療アルゴリズムの価値を増す可能性がある。安全で忍容性が高く、効力の高い、ＰｓＡに対する経口用療法剤は、対象及び医師の両方にとって魅力的な治療選択肢を提供することになる。

【０４９９】

理論に束縛されることを望まないが、化合物１によるＴＹＫ２の阻害は、化合物１がＩＬ－２３／Ｔｈ１７／Ｔｈ２２という軸に及ぼす作用を主に通じて、ＰｓＡの病因に影響を及ぼすと予想されると考えられる。加えて、ＴＹＫ２阻害剤（ＢＭＳ－９８６１６５またはデュークラバシチニブ）（ＪＨ２ドメインのアロステリックな結合を通じてもＴＹＫ２活性を阻害する）についてその時点まで示した、第２相ＰｓＡ試験における安全性データ及び有効性データにより、この疾患において、ＴＹＫ２活性を選択的に標的とすることに臨床的な優先性が定められる。ＴＹＫ２の特異的阻害は、現行のいずれかの経口用療法剤よりも有効性が高いと予想され、現在用いられているいくつかの生物学的療法剤で観察された有効性に匹敵し得る。

【０５００】

ＰｓＡの治療は、従来の合成ＤＭＡＲＤ、グルココルチコイド、生物学的療法剤（すなわち、腫瘍壊死因子［ＴＮＦ］及びＩＬの阻害剤）、バイオシミラー及び標的合成ＤＭＡＲＤ、ならびにその他の新規標的剤によって、過去１０年間で劇的に変化している。乾癬における化合物１の早期の有効性及び安全性のプロファイル、ならびにＰｓＡにおける別

のＴＹＫ２阻害剤の作用のエビデンスを考慮すると、化合物１がＰｓＡで有効である可能性は高い。

【０５０１】

投与する試験治療剤

この試験は、５ｍｇ、１５ｍｇ、または３０ｍｇ、ＱＤで経口投与した化合物１と、プラセボを比較するものである。化合物１は、５ｍｇ及び１５ｍｇの強度のカプセル剤で利用可能である。

【０５０２】

いずれの試験薬も、割り付けたように、毎日１２週間経口投与する。試験日に、試験薬を試験施設で投与する（該当する場合）。試験施設が、薬物投与の日時を毎日来院時に毎回、対象に提供する日誌を介して収集する。対象は、その日のほぼ同じ時間に試験薬を服用するように指示されなければならない。対象は、１日目及び１２週目の来院では、来院前の少なくとも８時間、空腹時脂質パネルの採血時まで絶食していなければならない。

【表１２】

試験薬

薬物名	試験薬			
	化合物 1	化合物 1	化合物 1	プラセボ
剤形	カプセル剤	カプセル剤	カプセル剤	カプセル剤
単位用量強度(複数可)	5mg	15mg	15mg	N/A
用量レベル(複数可)	5mg	15mg	30mg	N/A
1 用量レベル当たりのカプセル剤の数	活性剤 1 プラセボ 1	活性剤 1 プラセボ 1	活性剤 2	プラセボ 2
投与経路	経口	経口	経口	経口
投与 指示内容	およそ 240mL 水で QD	およそ 240mL 水で QD	およそ 240mL 水で QD	およそ 240mL 水で QD
物理的詳細	不透明な白色カプセル剤	不透明な白色カプセル剤	不透明な白色カプセル剤	プラセボは、活性なカプセル剤とサイズ、形状、及び色が同じである。

Ｎ／Ａ＝該当なし、ＱＤ＝１日に１回

【０５０３】

認められている療法剤

下記の療法剤は認められている。

【０５０４】

鼻腔内用副腎皮質ステロイド及び吸入副腎皮質ステロイド薬は認められる。副腎皮質ステロイドを含む点眼薬及び点耳薬も認められ、経口用副腎皮質ステロイド及びＰｓＡの併

用治療剤（すなわち、ＭＴＸ及びスルファサラジン）の使用も認められる。
【０５０５】
日焼け止め製品及び保護アパレルの使用は、日光への露出を回避できない場合に認められる。しかしながら、対象は、来院予定日には、来院予定時間の前には日焼け止め製品を塗布できない。
【０５０６】
皮膚軟化薬
対象は、乾癬病変を含む自分の皮膚に、自分で選択した皮膚軟化薬を塗布できる（サリチル酸を含むものを除く）。しかしながら、対象は、来院予定日には、来院予定時間の前には皮膚軟化薬を塗布できない。
【０５０７】
試験全体を通じて、同じ身体領域に同じ皮膚軟化薬を維持するようにあらゆる努力をしなければならない。しかしながら、選択した皮膚軟化薬は、身体領域に応じて異なっていてもよい（例えば、胴体と顔では、皮膚軟化薬が異なっていてもよい）。選択した皮膚軟化薬（複数可）の商品名を原資料及びｅＣＲＦに記録する。試験中に他の製品を病変に塗布することはできない。
【０５０８】
禁止されている療法剤または処置
１日目の来院時の最初の試験薬投与前の所定休薬期間から、最後の試験来院時まで使用できない禁止薬は、下記の表に示されている。
【０５０９】
ＰｓＡまたは尋常性乾癬の治療に有効であると示されてきた禁止薬（全身及び局所）または禁止療法剤の使用を試験中に開始した対象は、試験薬を中止してよい。治験責任医師は、禁止薬の使用が開始されたら早急に、適切な工程を議論するために、メディカルモニターに連絡しなければならない。試験中に、他の理由で禁止薬または禁止療法剤の使用を開始する対象は、その対象の有効性評価または安全性に対する影響が予測される場合、試験薬を中止してよい。

【表１３－１】

禁止されている療法剤または処置

禁止薬、禁止製品、及び禁止手順	最初の投与前の休薬期間(1日目)
DMARD療法剤	
IL-12、IL-17、及び/またはIL-23を標的とする治療剤(例えば、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブ、チルドラキズマブ、リサンキズマブ)	6カ月
リツキシマブまたはその他の免疫細胞枯渇剤	6カ月
TNF-αを標的とする治療剤(例えば、インフリキシマブ、ゴリムマブ、アダリムマブ、もしくはセルトリズマブペゴル)、またはこれらの薬剤のバイオシミラーのいずれか	8週間
消失手順に従わなかった場合のレフルノミド。または、消失手順を使用する場合には、現地のラベルに従って、コレスチラミンで11日、もしくは活性炭で30日の休薬	8週間
アプレミラスト、またはPsAに対するその他の非生物学的な全身治療剤(MTX、スルファサラジン、副腎皮質ステロイド、NSAID、またはパラセタモール/アセトアミノフェン以外。これらは、組み入れ基準に記載されているように、安定な用量では認められる)	4週間
エタネルセプトまたはエタネルセプトのバイオシミラーのいずれか	4週間
治験薬またはワクチン	
いずれかの市販の生物学的薬剤または治験中の生物学的薬剤(上に列挙されているものを除く)	12週間または5半減期(いずれか長い方)
COVID-19に対するものを含むいずれかの生弱毒化ワクチン、または生弱毒化ワクチンを予定しているかまたは受ける 注:試験中、COVID-19に対する非生弱毒化ワクチン(例えば、RNAベースのワクチン、アデノウイルスベースの不活化ワクチン、タンパク質ベースのワクチン)は認められる。試験施設は、COVID-19に関連する現地のガイドラインに従わなければならない。	4週間または5半減期(いずれか長い方)
非生物学的な治験薬または器具	4週間
ステロイド及び類似の療法剤	

【表１３－２】

乾癬またはPsAに作用し得る全身治療剤(経口用レチノイド、免疫抑制薬/免疫調節薬、シクロスポリン、経口用JAK阻害剤またはアプレミラスト) 注:鼻腔内用副腎皮質ステロイド及び吸入副腎皮質ステロイド薬は認められる。副腎皮質ステロイドを含む点眼薬及び点耳薬も認められる。	4週間
関節内注射(副腎皮質ステロイドを含む)、筋肉内ステロイド、病巣内ステロイド、または静脈内ステロイド	4週間
乾癬に作用し得る局所薬(副腎皮質ステロイド、レチノイド、ビタミンD類似体[カルシポトリオールなど]、JAK阻害剤、またはタールを含む)	2週間
抗生物質/抗真菌剤/CYP3A4阻害剤	

【表１４】

禁止薬、禁止製品、及び禁止手順	最初の投与前の休薬期間(1日目)
静脈内抗生物質治療	12週間
強力または中等度のCYP3A4阻害剤(イトラコナゾールなど)	4週間
経口抗生物質治療	4週間
グレープフルーツまたはグレープフルーツジュース 注:グレープフルーツの摂取は、処置期間中及び最後の投与から少なくとも1週間避けなければならない。	1週間
他のすべての禁止薬/禁止療法	
PUVA治療、UV-B光線療法(日焼けベッドを含む)、またはエキシマレーザー、または日焼けブース、日光に過剰に露出されたことがある、または試験中に自然及び人工の日光への露出を最小限に抑えるつもりがない 注:日光への露出を避けることができないときには、日焼け止め製品及び保護アパレルの使用を推奨する。	4週間
中国伝統の医薬	4週間
効力の高いオピオイド鎮痛剤(例えば、メサドン、ヒドロモルフォン、またはモルヒネ)	2週間

ＣＯＶＩＤ－１９＝コロナウイルス疾患－２０１９、ＣＹＰ３Ａ４＝シトクロムＰ４５０３Ａ、ＩＬ＝インターロイキン、ＪＡＫ＝ヤヌスキナーゼ、ＭＴＸ＝メトトレキサート、ＮＳＡＩＤ＝非ステロイド性炎症薬、ＰｓＡ－乾癬性関節炎、ＰＵＶＡ＝ソラレン－紫外線－Ａ、ＲＮＡ＝リボ核酸、ＴＮＦ－α－腫瘍壊死因子アルファ、ＵＶ＝紫外線

【０５１０】

有効性評価

ＰｓＡの臨床評価は、熟練の有資格医師（学会認定医もしくは同等の医師）またはその他の相応の資格を有している熟練の受託者が行う。一貫性を確保し、ばらつきを減らすために、試験の実施または患者の直接的なケアに関与していない同じ評価者が、いつでも可能な限り、所定の対象に対するすべての臨床有効性評価を行わなければならない。

【０５１１】

評価項目の詳細な説明は、別個の試験マニュアルに示す。

【０５１２】

主要な有効性評価項目－Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ ２０

ＡＣＲ－２０を上に定めた毎回の来院時に評価する。ＡＣＲ－２０は、圧痛関節数（６８）及び腫脹関節数（６６）の両方の２０％改善、かつ患者による乾癬性関節炎の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による疼痛スケール、機能障害歴質問書（すなわちＨＡＱ－ＤＩ）及び急性相反応物質（すなわち赤血球沈降速度［ＥＳＲ］またはｈｓＣＲＰ）という５つの基準のうち３つの２０％改善として定義された総合的指標である。この主要評価項目では、ｈｓＣＲＰを使用する。

【０５１３】
副次的な有効性評価項目
Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ ５０／７０
ＡＣＲ－５０及びＡＣＲ－７０の応答を毎回の来院時に評価する。ＡＣＲ－５０及びＡＣＲ－７０は、圧痛関節数（６８）及び腫脹関節数（６６）の両方のそれぞれ５０％または７０％改善、かつ患者による乾癬性関節炎の全般的評価、医師による乾癬性関節炎の全般的評価、患者による疼痛スケール、機能障害歴質問書（すなわちＨＡＱ－ＤＩ）及び急性相反応物質（すなわちＥＳＲまたはＣＲＰ）という５つの基準のうち３つのそれぞれ５０％または７０％改善として定義された総合的指標である。
【０５１４】
圧痛関節数６８及び膨張関節数６６
ＴＪＣ６８及びＳＪＣ６６（膨張について評価できない股関節以外のＳＪＣ）は、下記において圧痛または膨張の存在について割り当てたポイントのトータルスコアである。
・顎、胸鎖、肩鎖、肩、肘、手根、股（ＴＪＣのみ）、膝、足、足根には典型的には、それぞれ２ポイントを割り当てる。
・中手指節、近位手指節間、中足指節、近位足指節間には典型的には、それぞれ１０ポイントを割り当てる。
・遠位指節間には典型的には、８ポイントを割り当てる。
【０５１５】
患者による乾癬性関節炎の全般的評価
対象が、ＶＡＳを用いてそのＰｓＡの評価を採点する。この場合、０は「非常によい、無症状」であり、１００は「非常に悪い、重度症状」である。
【０５１６】
患者による乾癬性関節炎の疼痛の全般的評価
対象が、ＶＡＳを用いてそのＰｓＡの評価を採点する。この場合、０は「疼痛なし」であり、１００は「最も重度な疼痛」である。
【０５１７】
医師による乾癬性関節炎の全般的評価
治験責任医師または有資格の治験分担医師が、来院時に影響を受けている関節及び皮膚の全構成要素の徴候、症状、及び機能を考慮して、患者の疾患の全体的状態を評価し、ＶＡＳスケールを用いてこの全体的状態を採点する。この場合、０は「非常によく、無症状で正常な活動の制限なし」であり、１００は、「非常に悪く、極めて重度な症状であり、耐えられず、すべての正常な活動を行うことができない」である。
【０５１８】
Ｈｅａｌｔｈ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ－Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ
ＨＡＱ－ＤＩを上で定めた来院時に評価する。ＨＡＱ－ＤＩは、着替え、起立、食事、歩行、衛生、動作範囲、握力、及び行動とういう８つのドメインから構成されている。セクションごとに２つまたは３つの質問がある。各セクションのスコアは、０（まったく難しくない）～３（できない）である。各セクションにおいて、そのセクションに与えられるスコアは、そのセクション内で最も悪いスコアである（すなわち、ある１つの質問のスコアが１であり、別の質問のスコアが２である場合には、そのセクションのスコアは２である）。加えて、補助もしくは装置を用いるか、または別の人の助けが必要な場合には、そのセクションの最小スコアは２である。そのセクションのスコアが既に２以上である場合には、修正は行わない。８つのセクションの８つのスコアを合計して、８で除する。その結果がＤＩ、すなわち機能障害指数である。
【０５１９】
指炎数
指炎数は、圧痛を伴う手及び足の１桁の数の合計からなる。
【０５２０】

Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ ２８－ＣＲＰ
ＤＡＳ２８－ＣＲＰを上で定めた来院時に評価する。ＤＡＳ２８－ＣＲＰは、臨床データ及び検体検査データ、特にｈｓＣＲＰを用いて、ＰｓＡの重症度を記述するものである。ＤＡＳスコアでは、対象の乾癬性関節炎の活動性が現在どの程度であるかを示し、経時的な傾向を取ることができる。
【０５２１】
Ｌｅｅｄ’ｓ Ｅｎｔｈｅｓｉｔｉｓ Ｉｎｄｅｘ
ＬＥＩを上で定めた来院時に評価する。ＬＥＩは、アキレス腱付着部、大腿骨内顆、及び上腕骨外側上顆の両側部位６カ所の検討結果から構成されている。それぞれの部位の圧痛を二項選択ベースで定量し、０は圧痛なしを意味し、１は圧痛ありを意味する。
【０５２２】
医師による乾癬の全般的評価
ＰＧＡを上で定めた来院時に評価する。ＰＧＡは、０～４のスケールを用いて測定し、スコア０は病変なしを意味し、スコア４は重度であることを意味し、所定の時点、特にこの試験では１２週目における、ベースラインからのグレード２以上の改善である。
【０５２３】
探索的有効性評価項目
Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ ｆｏｒ Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ
ＤＡＰＳＡを上で定めたような来院時に評価する。ＤＡＰＳＡのスコアは、６８関節からなるＴＪＣと６６関節からなるＳＪＣのスコア、患者によるＶＡＳでの全般的スコア及び疼痛スコア、ならびにＣＲＰレベルを用いて計算された複合的なスコアである。ＤＡＰＳＡの５～１４のスコアは、疾患活動性が低い状態を表し、スコア４未満は寛解を表す。
【０５２４】
Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ｓｃｏｒｅ
ＰＡＳＤＡＳを上で定めたような来院時に評価する。ＰＡＳＤＡＳは、ＰｓＡの複数の局面を評価する複合的なスコアである。ＰＡＳＤＡＳには、患者及び医師による皮膚疾患及び関節疾患の全般的スコア、腫脹関節数及び圧痛関節数、ＬＥＩ、圧痛指炎数、ＳＦ－３６の身体的構成要素、ならびにＣＲＰレベルが含まれる。
【０５２５】
Ｐｓｏｒｉａｔｉｃ Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ
ＰｓＡＲＣを上で定めたような来院時に評価する。ＰｓＡの評価及びモニタリングでは、ＰｓＡＲＣが推奨される。ＰｓＡＲＣは、ＴＪＣ６８の評価、ＳＪＣ６６の評価、患者による全般的評価、及び医師による全般的評価という４つの構成要素からなる。
【０５２６】
Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ａｒｅａ ａｎｄ Ｓｅｖｅｒｉｔｙ Ｉｎｄｅｘ
ＰＡＳＩを上で定めたような来院時に評価する。この指数では、病変の重症度及び病変のあるＢＳＡの割合（％）の両方に基づき、対象の乾癬の重症度を定量する。ＰＡＳＩは、４カ所の身体領域のそれぞれにおいて、紅斑、硬化／浸潤、及び落屑の程度（それぞれ、０～４で別々にスコア化）を考慮する、０～７２の範囲の複合的なスコアであり、それぞれの身体領域に関するＢＳＡの割合（％）及び全身に対するその身体領域の割合を調整したものである。
【０５２７】
Ｂｏｄｙ Ｓｕｒｆａｃｅ Ａｒｅａ
尋常性乾癬に影響されたＢＳＡ全体を上で定めた来院時に評価する（０％～１００％）。片手の手掌面（対象の手を使用し、指を含む）は、その対象の合計ＢＳＡの１％に相当する。対象は、適格になるには、スクリーニング時及び１日目の来院時に、尋常性乾癬に影響されたＢＳＡが少なくとも１０％でなければならない。
【０５２８】
Ｍｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙ

Ｍｉｎｉｍａｌ Ｄｉｓｅａｓｅ Ａｃｔｉｖｉｔｙは、以下のように測定する。すなわち、患者は、７つの基準のうちの少なくとも５つを満たす。その基準は、１）圧痛関節数が１個未満、２）膨張関節数が１個未満、３）ＰＡＳＩスコアが１未満またはＢＳＡが３％未満、４）患者によるＰｓＡ疼痛の全般的評価がＶＡＳスコア１５未満、５）患者によるＰｓＡの全般的評価がＶＡＳスコア２０未満、６）ＨＡＱ－ＤＩスコアが０．５未満、７）腱付着点の圧痛（ＬＥＩ１未満を使用）である。

【０５２９】

高感度Ｃ反応性タンパク質

Ｈｓ－ＣＲＰを中央検査室で測定して、経時的に炎症を追跡する一助とする。中等度に上昇したＣＲＰを他の有効性評価と併せて用いて、特定の有効性評価項目を定める。

【０５３０】

赤血球沈降速度

ＥＳＲを局所部位で測定して、体内の炎症レベルを示す一助とする。ＥＳＲを他の有効性評価と併せて用いて、特定の有効性評価項目を定める。

【０５３１】

統計解析

一般的検討事項

統計解析には、概要データの製表、推定解析、対象ごとのリスト化、及び図が含まれる。

【０５３２】

別段の定めのない限り、いずれの統計的検定も両側検定であり、有意性レベル５％で行う。頻度の計数（ｎ及びパーセント）をそれぞれの質的変数について行う。別段の定めのない限り、記述統計値（ｎ、平均、ＳＤ、中央値、最低値、及び最高値）をそれぞれの量的変数について計算する。いずれのデータも処置群ごとにまとめる。

【０５３３】

解析及び記録のためのベースライン値は、１日目における投与前の最後の（非欠測）測定値をベースとする。１日目の投与後に、いずれかの安全性測定を反復する場合、いずれかの反復測定の最初の（非欠測）値を、記述統計、及びベースラインからの変化の計算で用いる。

【０５３４】

有効性解析

主要評価項目は、レスポンダー解析として解釈でき、この場合、対象は、１２週目にＡＣＲ２０を達成した場合に、レスポンダーとして分類する。主要評価項目の比較は、各用量群とプラセボ群との間で、無作為化層別化因子（生物学的製剤及び非従来的なＤＭＡＲＤによる過去の治療［はい／いいえ］、ならびに領域）について調整したコクラン－マンテル－ヘンツェル（ＣＭＨ）検定を用いて行う。主要有効性解析をＦＡＳで行う一方で、ＩＴＴセット及びＰＰセットを副次的解析として使用する。試験薬を早期に中止するか、または主要評価項目に欠損データのある対象は、主要解析で非レスポンダーとみなす。追加の感受性解析は、ＳＡＰに記載する。

【０５３５】

主要有効性解析は、年齢、性別、人種、及び肥満度指数を含む人口統計的なサブグループでも行って、治療効果の一貫性を評価する。ベースラインの疾患の特徴及び無作為化層別化因子に基づく追加のサブグループ解析も行い、ＳＡＰに記載する。

【０５３６】

対象の割合に関わる副次評価項目は、主要有効性解析について記載されているのと同じアプローチ（ＣＭＨ検定）を用いて、ＦＡＳに基づき解析する。

【０５３７】

ベースラインからの変化に関わる連続的な副次評価項目は、ＦＡＳに基づき、反復測定値の混合モデルを用いて解析する。このモデルには、共変量としてのベースラインスコア及び無作為化層別化因子、ならびに従属変数としてのベースラインからの変化とともに、

処置群、来院及び処置群×来院の交互作用の固定効果が含まれる。感受性解析、及び副次評価項目の欠損データのインピュテーションに関する追加の詳細は、ＳＡＰに示す。

【０５３８】

実施例６：化合物１によるＩＢＤ治療

炎症性腸疾患（ＩＢＤ）は、本発明者らの選択的なＴＹＫ２アロステリック阻害剤である化合物１にとって、差別化される機会となる重要な可能性の１つを表し、化合物１の選択性、ならびにＰＫプロファイル及びＰＤプロファイルにより、ＴＹＫ２の標的阻害性がさらに高くなることがあると同時に、良好な忍容性プロファイルが維持されると本発明者らは考える。

【０５３９】

ＩＢＤは、環境刺激に対する免疫応答を原因とする、胃腸管の炎症である。Ｄｅｃｉｓｉｏｎ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｇｒｏｕｐによると、最も多く見られた２つの形態のＩＢＤ、すなわち潰瘍性大腸炎及びクローン病は、米国でおよそ１９０万人の成人が罹患していると推定される。潰瘍性大腸炎及びクローン病は、胃腸管の罹患部分によって主に識別される。潰瘍性大腸炎は、大腸または結腸及び直腸の炎症を特徴とする一方で、クローン病には、胃腸管部分のいずれかの炎症が含まれるが、結腸とつながる小腸または回腸の末端が影響を受けることが最も多い。米国でおよそ９８０，０００人の成人が、ＥＵ４カ国及び英国でも同等の数の成人が潰瘍性大腸炎と診断されており、米国、ならびにＥＵ４カ国及び英国のそれぞれにおいて、およそ９００，０００人の成人がクローン病と診断されていると本発明者らは考える。

【０５４０】

ＩＢＤ治療に対するアプローチは、疾患の重症度、炎症の位置、治療に対する過去の応答、副作用及び併存症を含む複数の要因によって決定する。潰瘍性大腸炎に対する最も一般的な経口治療薬は、５－アミノサリチル酸（５－ＡＳＡ）を含む抗炎症剤である。これらの薬物は、腸壁の炎症を軽減し、潰瘍性大腸炎において症状を軽減して、寛解状態を維持させることがあるが、クローン病の治療にはそれほど有効ではない。副腎皮質ステロイド及びその他の経口免疫調節剤は、他の薬物に応答しなかったＩＢＤ患者において、悪化の短期的な制御及び寛解の維持に使用してもよい。

【０５４１】

注射用の生物学的製剤は概して、中等度から重度の潰瘍性大腸炎及びクローン病の治療のために確保されている。最も一般的に処方される生物学的製剤は、抗ＴＮＦαの生物学的製剤（ＡｂｂＶｉｅのＨｕｍｉｒａ（登録商標）、Ｊｏｈｎｓｏｎ ＆ ＪｏｈｎｓｏｎのＲｅｍｉｃａｄｅ（登録商標）及びＳｉｍｐｏｎｉ（登録商標）、ならびにＵＣＢ ＰｈａｒｍａのＣｉｍｚｉａ（登録商標）を含む）である。生物学的治療のより新しい選択肢としては、潰瘍性大腸炎では抗インテグリン療法剤（ＴａｋｅｄａのＥｎｔｙｖｉｏ（登録商標））、クローン病では抗ＩＬ－１２／ＩＬ－２３抗体（例えばＪｏｈｎｓｏｎ ＆ ＪｏｈｎｓｏｎのＳｔｅｌａｒａ（登録商標））が挙げられる。Ｐｆｉｚｅｒの経口用ＪＡＫ阻害剤Ｘｅｌｊａｎｚ（登録商標）は、２０１８年に潰瘍性大腸炎の治療用に承認されたが、上記の安全性の懸念から、市場での摂取は限られている。Ｓ１Ｐ１Ｒ経口用モジュレーターである、ＢＭＳのＺｅｐｏｓｉａ（登録商標）は、２０２１年５月に、中等度から重度の潰瘍性大腸炎の治療用に承認された。

【０５４２】

２０２０年においては、あらゆるレベルの重症度のＩＢＤの市場は、米国ではおよそ１４０億ドルであり、世界では２５０億ドルであった。潰瘍性大腸炎治療薬の世界における報告販売額は、２０２０年に合計で推定７９億ドルとなり、クローン病治療薬の世界における年間販売額は、２０２０年に合計で推定１７７億ドルとなった。市場調査により、ＩＢＤ市場は、疾患罹患率の上昇と新規な経口医薬の出現に牽引されて、成長の可能性が大きいことが示唆されている。経口剤の成長見込みは、医師及び患者が注射用の生物学的療法剤よりも経口投与を好むこと、競争力のある臨床プロファイルを持つ新たな療法剤に対する需要が高いこと、及び強力で忍容性が高い経口剤が、中等度から重度の潰瘍性大腸炎

の治療集団全体を拡大させる可能性があることによって支えられると本発明者らは考える。

【０５４３】

現在、ＴＮＦ阻害剤の販売が、潰瘍性大腸炎の治療市場を占めており、注射用のその他の生物学的療法剤（抗ＩＬ－１２／２３抗体及び抗インテグリン療法剤）ならびに経口用５－ＡＳＡ療法剤の販売が僅差で続いている。

【０５４４】

実施例７：化合物１の吸収、分布、代謝、排泄（ＡＤＭＥ）及びその他の特性

１マイクロモル濃度の化合物１を、６３１個のキナーゼのパネルに対する結合についてスクリーニングすることによって、化合物１の効力及び選択性を探索した。１つのキナーゼのみが５０％超の阻害率で阻害された（ＰＩＰ５Ｋ１Ｃ（阻害率５４％））。ｉｎ ｖｉｔｒｏでの効力／選択性の様々な結果が、下記の表にまとめられている。

【表１５】

in vitro での効力/選択性及びその他の特性	化合物 1
ALog D	2.0
Caco-2(A-B P_{app}/排出比)	15/1
TYK2 の JH2 に対する Kd	0.0038 nM
PBMC 中の TYK2 IL12 pSTAT4 の IC_{50}	6.7 nM
hWB 中の IFNα IP-10 の IC_{50}	51 nM
mWB 中の IFNα IP-10 の IC_{50}	347 nM
rWB 中の IFNα IP-10 の IC_{50}	91 nM
TYK2/JAK1-3 の JH1 に対する Kd	30,000 nM 超
JAK1 の JH2 に対する Kd	5,000 nM
JAK2 の JH2 に対する Kd	23,000 nM
PBMC 中の JAK2 GMCSF pSTAT5 の IC_{50}	50,000 nM 超
PBMC 中の JAK1/3 IL 2 pSTAT5 の IC_{50}	50,000 nM 超
PDE4D の IC_{50}	10,000 nM 超
hERG(パッチクランプ)の IC_{50}	30,000 nM 超
酵素、イオンチャネル、受容体の 87 個の標的パネル@10,000 nM	85 個の標的に対する阻害率は 50%未満。2 つの酵素のみが阻害率 50%超で阻害された(すなわち、LCK(54%)及びアデノシントランスポーター(53%))。

【０５４５】

図８には、ＴＹＫ２に結合した化合物１（上部）と、ＪＡＫ１における化合物１の分子ドッキング調査（下部）のＸ線結晶解析結果が示されている。これらの調査では、ＪＡＫ１との結合に対してＴＹＫ２との結合の方が、化合物１の選択性が優れていることの構造的根拠が明らかであることが示された。ＴＹＫ２のＪＨ２ドメインに対する化合物１のK_d計算値は、０．００３８ｎｍ（Ｘ線分解能１．８３Å）であった一方で、ＪＡＫ１のＪＨ２ドメインに対する化合物１のK_d計算値は、５，０００ｎＭであった（ＰＤＢ　４Ｌ００からモデル化。Ａ．Ｖ．Ｔｏｍｓ，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０１３，ＤＯＩ：１０．１０３８／ｎｓｍｂ．２６７３を参照されたい）。モ

デル化により、化合物１と、ＪＡＫ１のＪＨ２の保存されていないＩｌｅ５９７残基との間の立体衝突が示され、Ｉｌｅ５５９との同様の衝突も見られた（ＰＤＢ　５ＵＴ６に由来。Ａ．Ｓ．Ｎｅｗｔｏｎ，ｅｔ　ａｌ．ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０１７，ＤＯＩ：１０．１０２１／ａｃｓｍｅｄｃｈｅｍｌｅｔｔ．７ｂ００１５４を参照されたい）。

【０５４６】

齧歯類（マウス及びラット）ならびに非齧歯類（イヌ及びサル）の種において、薬物代謝及び薬物動態（ＰＫ）の試験を化合物１で行い、終了した非臨床安全性試験で、経口投与後の化合物１への全身暴露量を評価した。

【表１６】

	in vitro		in vivo					
	Hep Cl_{pred}(mL/分/kg)	PPB F_u (%)	$Cl_{p,obs}$ (mL/分/kg)	Vss (L/kg)	$t_{1/2}$ (時)	経口用量	t_{max} (時)	%F
マウス	54	8	16	1.3	2.0	30 mpk	0.4	81
ラット	30	15	26	1.6	1.2	10 mpk	1.7	63
イヌ	15	23	14	4.0	5.3	10 mpk	0.83	47
カニクイザル	11	23	7	1.9	3.8	5 mpk	3.0	47
ヒト	0.69*	23	1.7～7.5**	1.2～10**				

静脈内用量１ｍｐｋに由来する、前臨床のＣｌ及びＶｓｓ

*Ｈｅｐａｔｏｐａｃでの低ターンオーバーアッセイ

**Ｗａｊｉｍａの相対成長モデル及びＰＢＰＫ－消化管モデルから予測

【０５４７】

化合物１では、種を越えて良好な吸収が見られた。ＦａＳＳＩＦ溶解度は１３μｇ／ｍＬ、ＦｅＳＳＩＦ溶解度は７０μｇ／ｍＬであった（動的溶解度３２μＭ）。Ｃａｃｏ－２　Ｐａｐｐ（Ａ－Ｂ）は１５×１０$^{-6}$ｃｍ／秒、排出比は１であった。ＤＤＩでの相互作用薬（ｐｅｒｐｅｔｒａｔｏｒ）の可能性は、臨床的に有意義な暴露量では低かった。ＣＹＰ４５０のＩＣ$_{50}$は、１Ａ２、２Ｃ９、２Ｄ６では３０μＭ超、２Ｃ１９及び３Ａ４（Ｍ）では８μＭ超、３Ａ４（Ｔ）では２ｕＭであり、時間依存性の阻害ではなく、ＰＸＲ活性化は低かった（３０μＭにおいて、コントロールであるリファンピシンの２６％）。全体的代謝の低さを本発明者らは観察し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのヒト代謝産物が、前臨床の種（ラット、カニクイザル）の肝細胞で観察された。消失は主に、複数のＣＹＰ４５０酵素による酸化的代謝と、それに続く抱合を介したものであった。

【０５４８】

図９に示されているように、化合物１は、アジュバント誘導関節炎（ＡＩＡ）ラットの有効性モデルにおいて、用量と関連のある形で疾患活動性を抑制した。０日目に、アジュバントを注射した。９日目に、足関節直径のベースラインを測定した。１２～２０日目に、毎日、足関節直径の測定を行った。２０日目に、最後の検視と、足の重量測定を行った。化合物１は、２０日間毎日投与した。化合物１への暴露量を１９日目に評価した。ＩＣ５０／９０の基準線（上パネル）は、ラット全血のＴＹＫ２依存的なＩＦＮα誘導ＩＰ１０アッセイでの阻害濃度を表している。ラットでは、ＴＹＫ２依存的なＩＬ１２誘導のＩＮＦγ産生の濃度依存的な抑制も観察された（図示なし）。

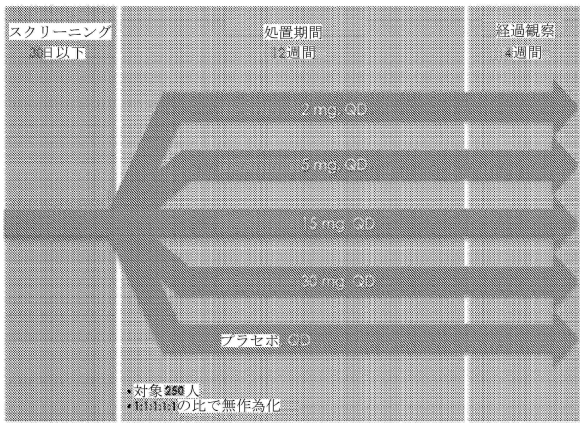
【０５４９】
図１０には、抗ＣＤ４０を投与されたマウスに投与した化合物１の定常状態暴露量（血漿中濃度）（上パネル）と、そのマウスの結腸の重量及び結腸の組織診断結果（下パネル）が示されている。抗ＣＤ４０誘導大腸炎マウスモデルで、化合物１が疾患活動性を抑制できることを本発明者らは調べた。１５ｍｇ／ｋｇの化合物１を１日２回投与すると、血漿中レベルが約２４時間、ＴＹＫ２　IC_{50}に対応する十分な量になり、９０ｍｇ／ｋｇの化合物１を１日２回投与すると、血漿中レベルが約２４時間、ＴＹＫ２　IC_{90}に対応するのに十分になることがわかった。抗ＣＤ４０は、０日目に注射した。薬物暴露量を７日目に評価し、最後の検視、結腸の評価、及び組織診断を行った。結腸の組織診断結果の要約には、炎症、腺の消失、びらん、及び肥厚の測定値を含めた。

【０５５０】
図１１には、健常ボランティア（ＰＯ、ＱＤ）（試験１０１及び試験１０４）で測定した化合物１の薬物動態が示されている。T_{max}中央値におけるピーク平均血漿中濃度は、１日目及び１４日目に４～６時間であった。C_{max}及びAUC_{0-24h}は、５～７５ｍｇで概ね用量比例的に増大した。経口$T_{1/2}$は、用量全体にわたって一貫しており、１６．５～３０．７時間であった。C_{max}の蓄積率は２．２～２．９倍、ＡＵＣの蓄積率は２．５～３．２倍であった。

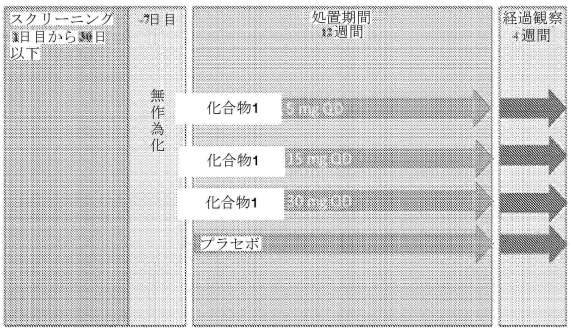
【０５５１】
図１２には、試験１０１の２０ｍｇコホート及び３５ｍｇコホート（実施例１）、試験１０２の５ｍｇコホート（実施例２）、ならびに試験１０４の５０ｍｇコホートから得た定常状態暴露量に基づき、化合物１の定常状態血漿中濃度が示されている。IC_{50}／$_{90}$の基準線は、ヒト全血のＴＹＫ２依存的なＩＦＮα誘導ＩＰ１０アッセイでの阻害濃度を表している。３５ｍｇ及び５０ｍｇの用量で、IC_{90}に２４時間対応する。

【０５５２】
本発明者らは、本発明の相当数の実施形態について説明してきたが、本発明者らの基本的な例を変更して、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態をもたらしてよいことは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表されている具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義すべきであることが理解されよう。

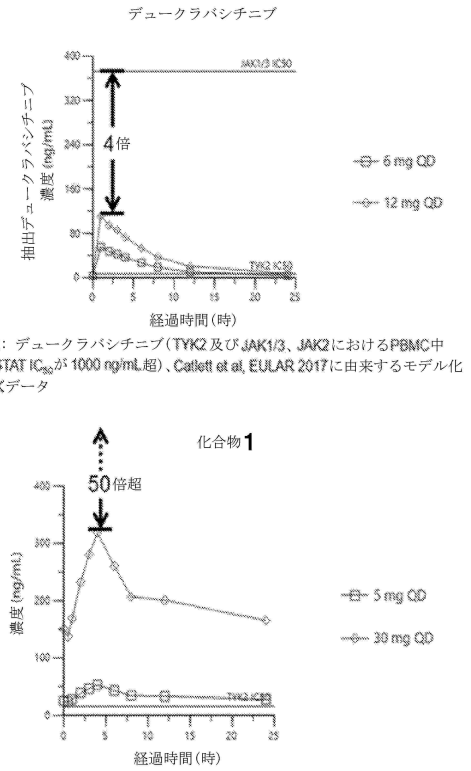
【図面】
【図１】



【図２】

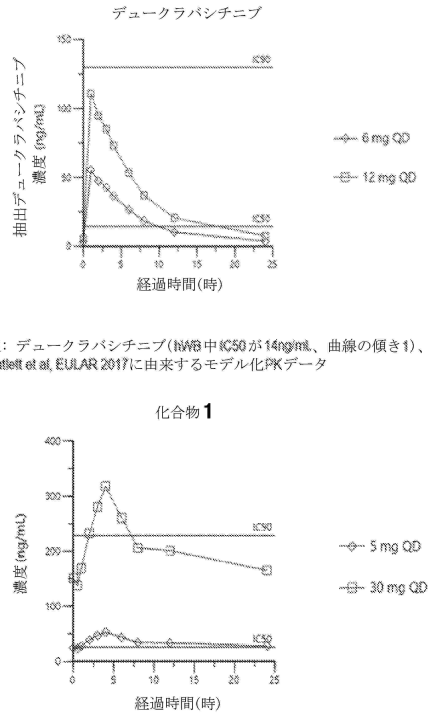


【図３】



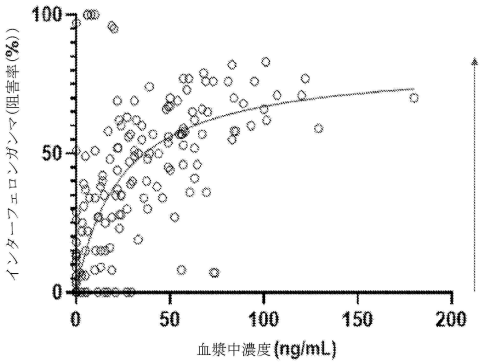
注：デュークラバシチニブ（TYK2及びJAK1/3、JAK2におけるPBMC中pSTAT IC_{50}が1000 ng/mL超）、Catlett et al, EULAR 2017に由来するモデル化PKデータ

【図４】



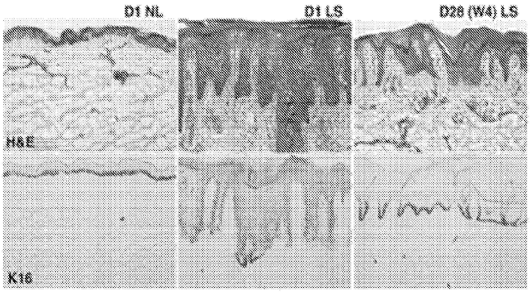
注：デュークラバシチニブ（hWB中IC50が14ng/mL、曲線の傾き1）、Catlett et al, EULAR 2017に由来するモデル化PKデータ

【図５】



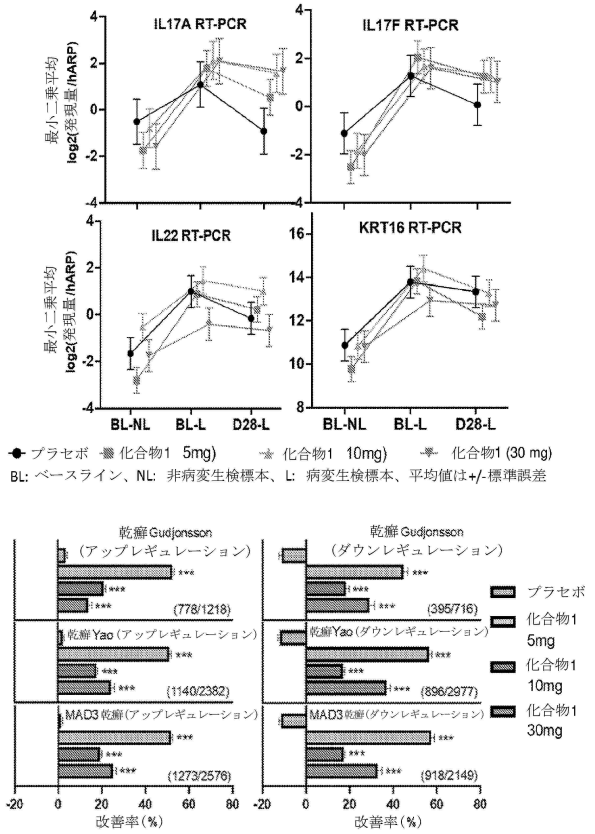
【図６】

	N	表皮厚の変化	K16消失率(%)
プラセボ	4	+73%	0% (0/4)
化合物1			
5 mg	6	-42%	67% (4/6)
10 mg	6	-20%	33% (2/6)
30 mg	5	-27%	60% (3/5)
ウステキヌマブ			
45mg皮下注射	21	およそ-40%	70% (16/21)

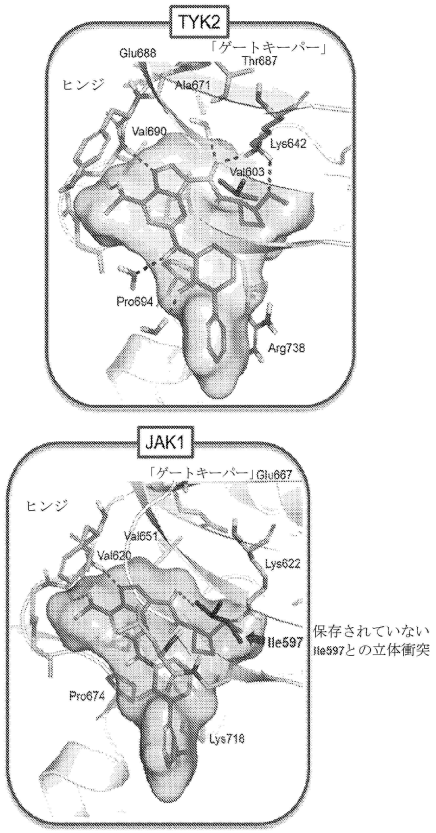


代表的な試料（対象101～104）、NL＝非病変皮膚、LS＝病変皮膚

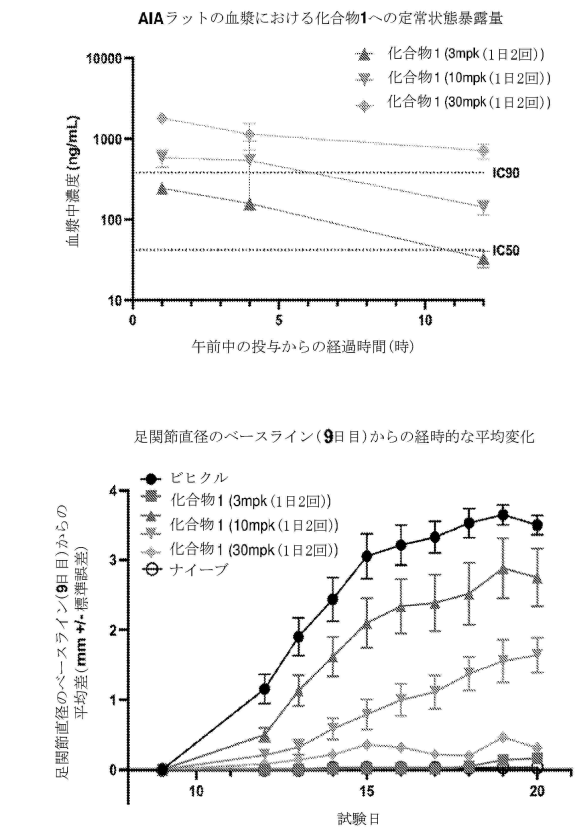
【図７】


IL17A RT-PCR
IL17F RT-PCR
IL22 RT-PCR
KRT16 RT-PCR
最小二乗平均 log2(発現量/hARP)
BL-NL
BL-L
D28-L
プラセボ
化合物1 5mg)
化合物1 10mg)
化合物1 (30 mg)
BL: ベースライン、NL: 非病変生検標本、L: 病変生検標本、平均値は+/-標準誤差
乾癬Gudjonsson (アップレギュレーション)
乾癬Gudjonsson (ダウンレギュレーション)
乾癬Yao (アップレギュレーション)
乾癬Yao (ダウンレギュレーション)
MAD3 乾癬(アップレギュレーション)
MAD3 乾癬(ダウンレギュレーション)
(778/1218)
(395/716)
(1140/2382)
(896/2977)
(1273/2576)
(918/2149)
プラセボ
化合物1 5mg
化合物1 10mg
化合物1 30mg
改善率(%)

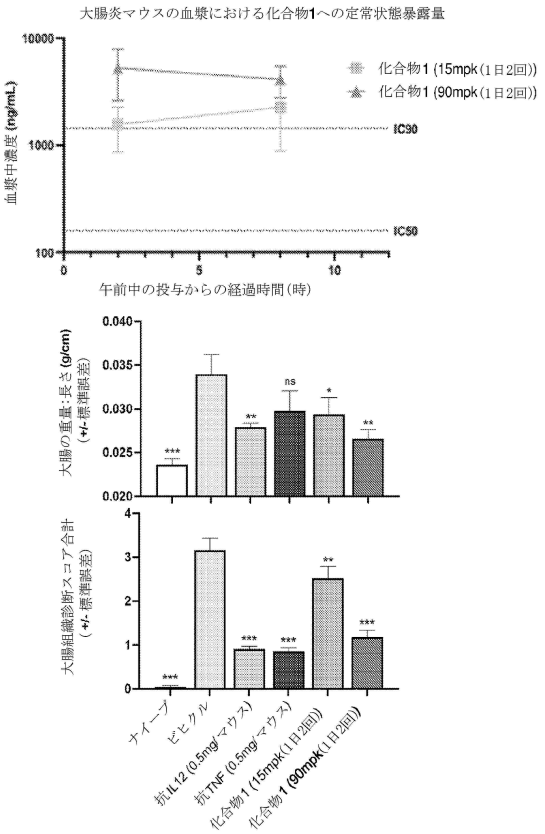
【図８】


TYK2
「ゲートキーパー」
ヒンジ
Glu688
Thr687
Ala671
Val690
Lys642
Val603
Pro694
Arg738
JAK1
「ゲートキーパー」Glu667
ヒンジ
Val651
Val620
Lys622
Ile597
保存されていない
Ile597との立体衝突
Pro674
Lys718

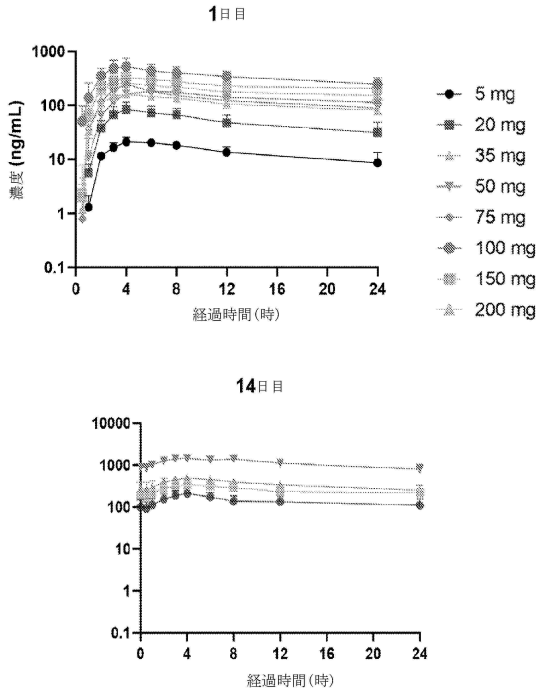
【図９】


AIAラットの血漿における化合物1への定常状態暴露量
化合物1 (3mpk (1日2回))
化合物1 (10mpk (1日2回))
化合物1 (30mpk (1日2回))
血漿中濃度 (ng/mL)
IC90
IC50
午前中の投与からの経過時間(時)
足関節直径のベースライン(9日目)からの経時的な平均変化
ビヒクル
化合物1 (3mpk (1日2回))
化合物1 (10mpk (1日2回))
化合物1 (30mpk (1日2回))
ナイーブ
足関節直径のベースライン(9日目)からの平均差 (mm +/- 標準誤差)
試験日

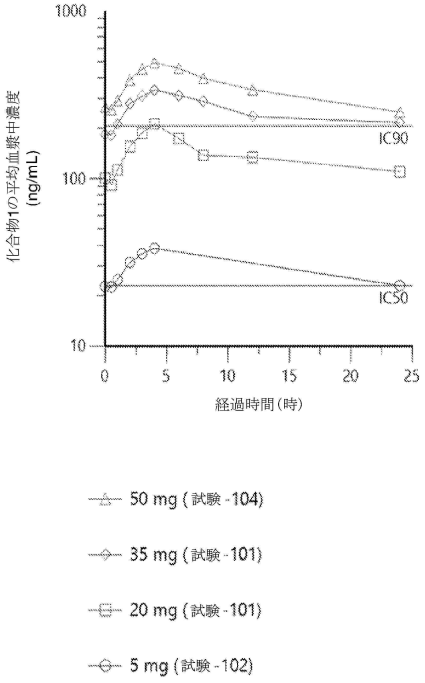
【図１０】


大腸炎マウスの血漿における化合物1への定常状態暴露量
化合物1 (15mpk (1日2回))
化合物1 (90mpk (1日2回))
血漿中濃度 (ng/mL)
IC90
IC50
午前中の投与からの経過時間(時)
大腸の重量・長さ (g/cm) (+/- 標準誤差)
大腸組織診断スコア合計 (+/- 標準誤差)
ns
ナイーブ
ビヒクル
抗IL12 (0.5mg/マウス)
抗TNF (0.5mg/マウス)
化合物1 (15mpk(1日2回))
化合物1 (90mpk(1日2回))

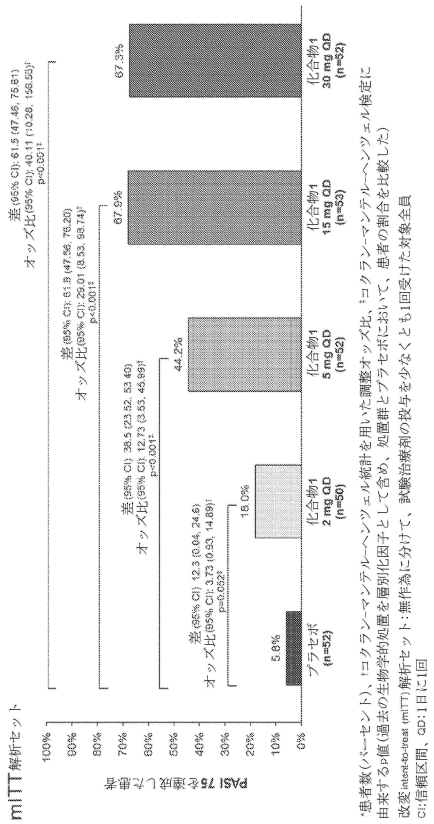
【図１１】



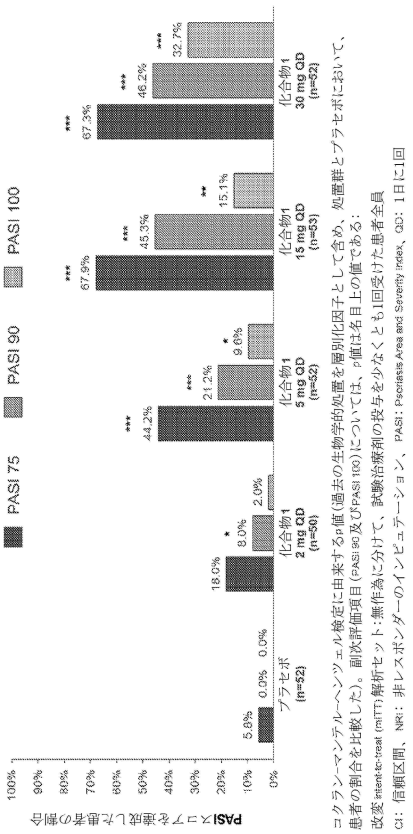
【図１２】



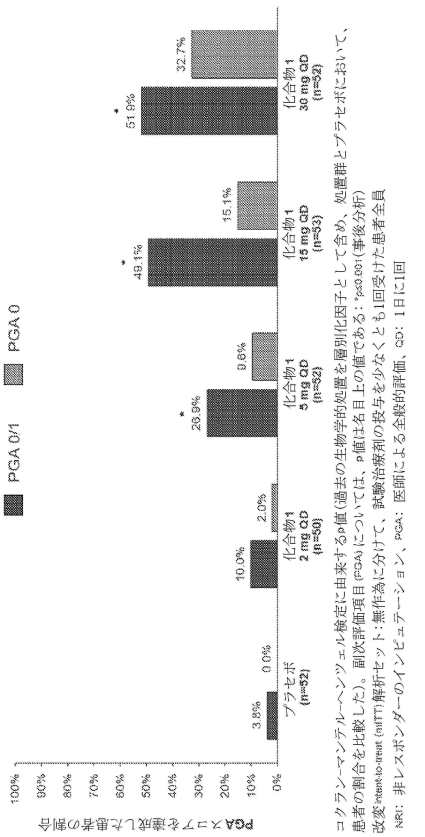
【図１３】



【図１４】

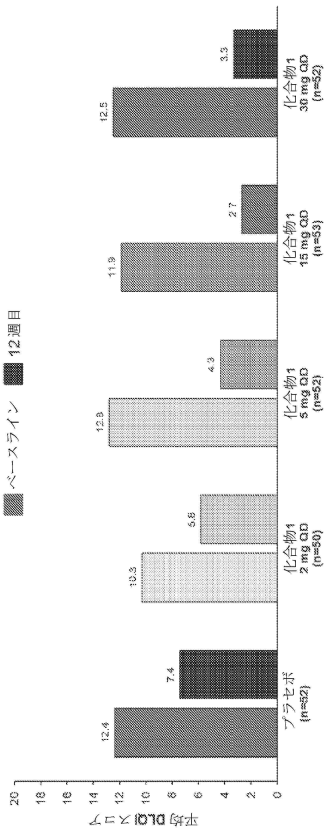


【図１５】

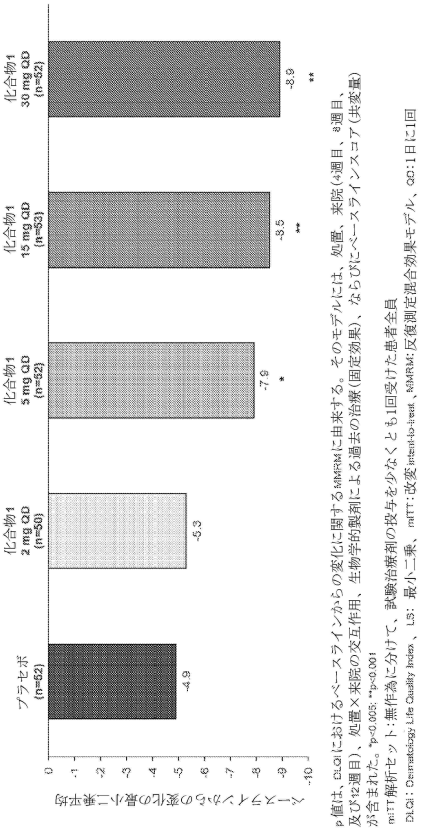


コクラン-マンテル-ヘンツェル検定に由来するp値（過去の生物学的処置を層別化因子として含め、処置群とプラセボにおいて、患者の割合を比較した）。副次評価項目（PGA）については、p値は名目上の値である：*p<0.001（事後分析）
改変intent-to-treat（mITT）解析セット：無作為に分けて、試験治療剤の投与を少なくとも1回受けた患者全員
NRI：非レスポンダーのインピュテーション、PGA：医師による全般的評価、QD：1日に1回

【図１６Ａ】

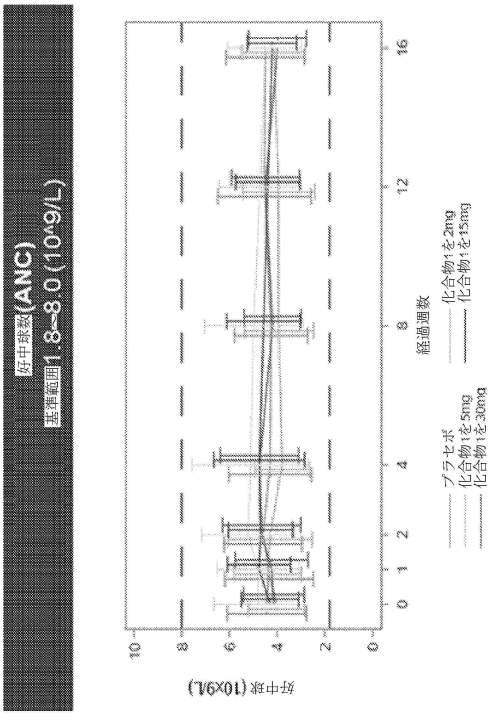


【図１６Ｂ】

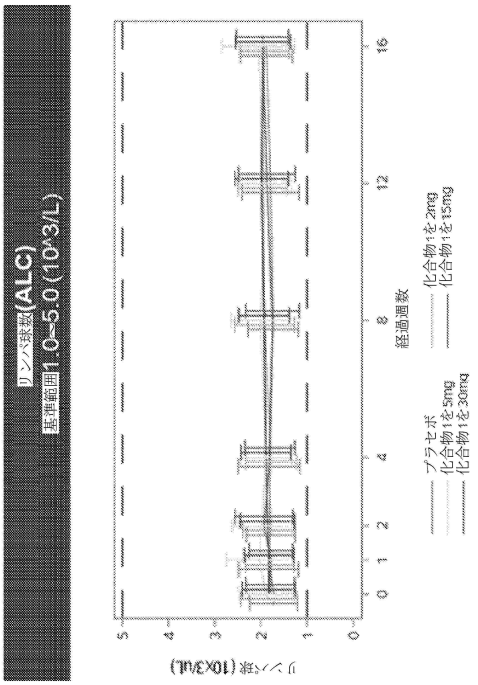


p値は、DLQIにおけるベースラインからの変化に関するANRIMに由来する。そのモデルには、処置、来院（4週目、8週目、及び12週目）、処置×来院の交互作用、生物学的製剤による過去の治療（固定効果）、ならびにベースラインスコア（共変量）が含まれた。*p<0.005; **p<0.001
mITT解析セット：無作為に分けて、試験治療剤の投与を少なくとも1回受けた患者全員
DLQI: Dermatology Life Quality Index、LS：最小二乗、mITT：改変intent-to-treat、ANRIM：反復測定混合効果モデル、QD：1日に1回

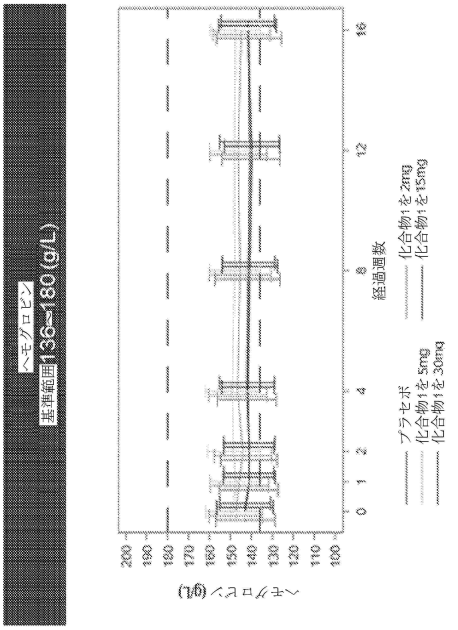
【図１７Ａ】



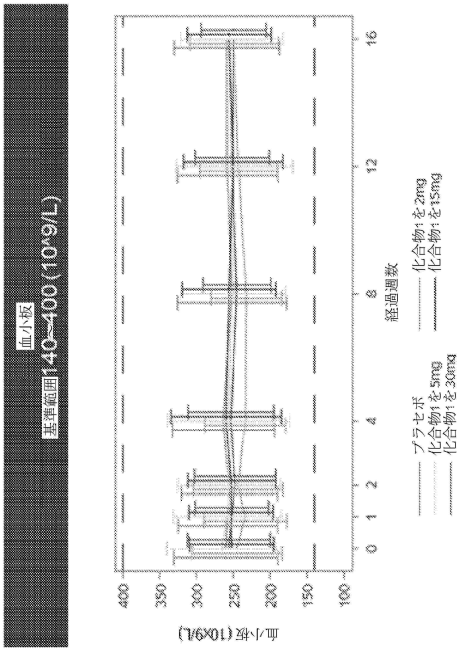
【図１７Ｂ】



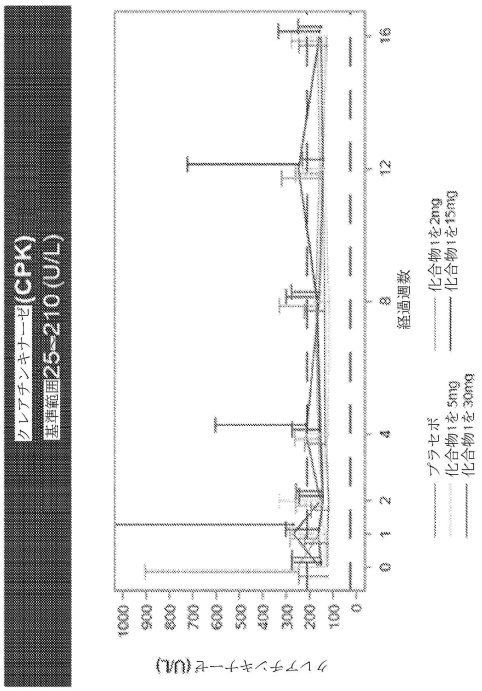
【図１７Ｃ】



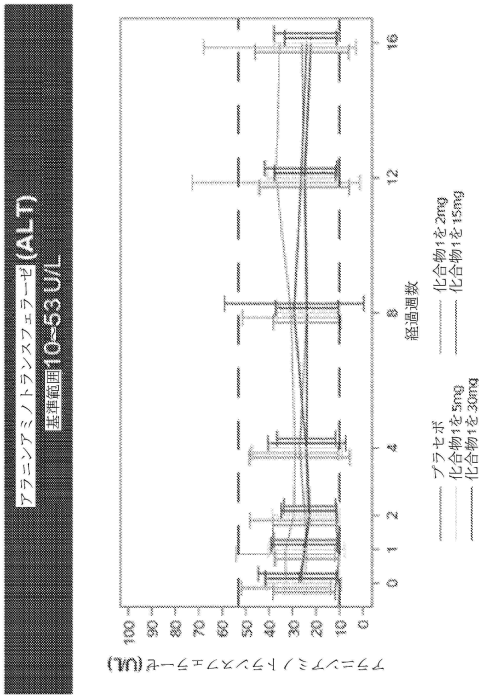
【図１７Ｄ】



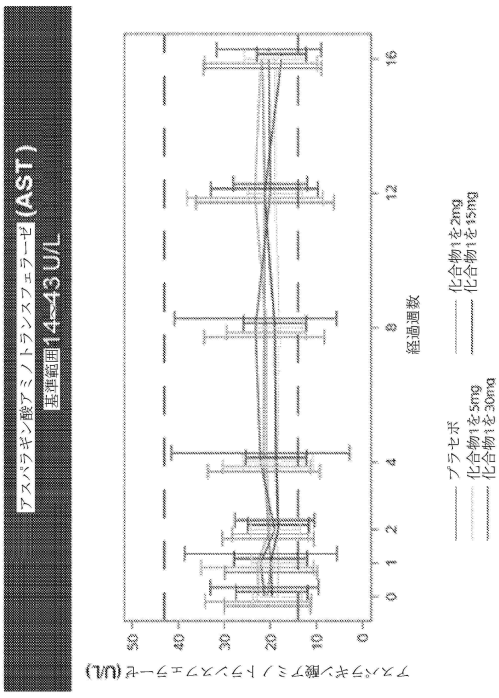
【図１７Ｅ】



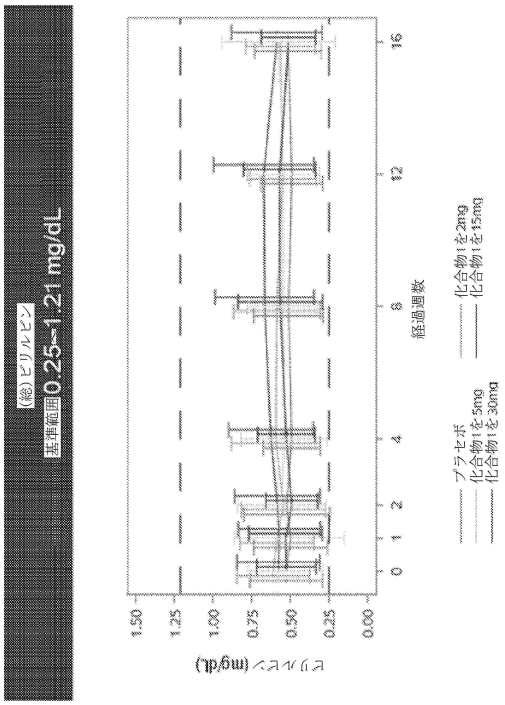
【図１８Ａ】



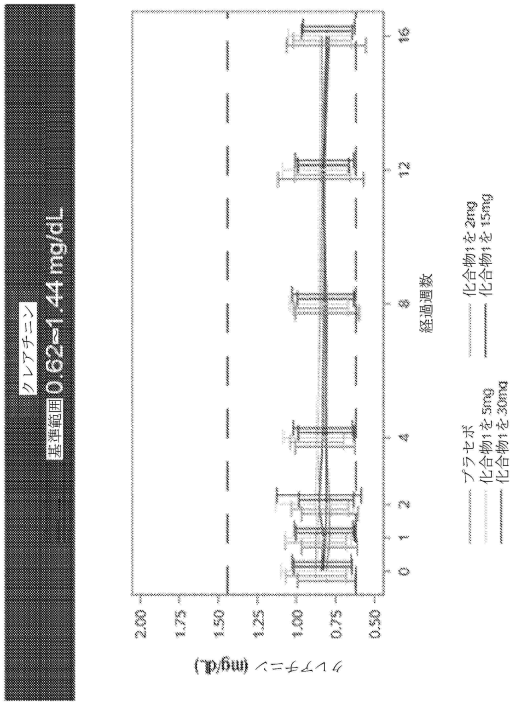
【図１８Ｂ】



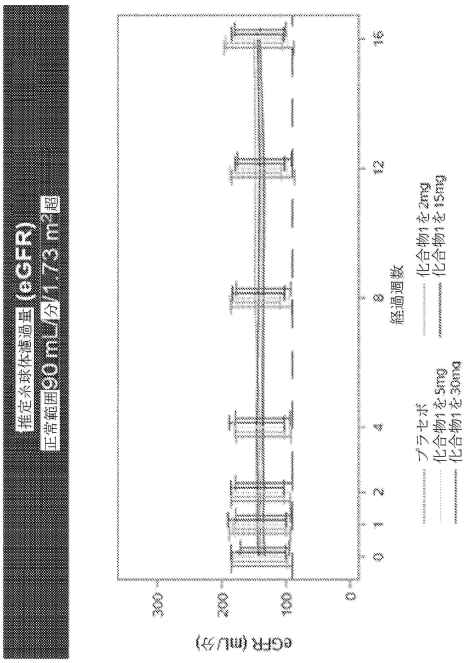
【図１８Ｃ】



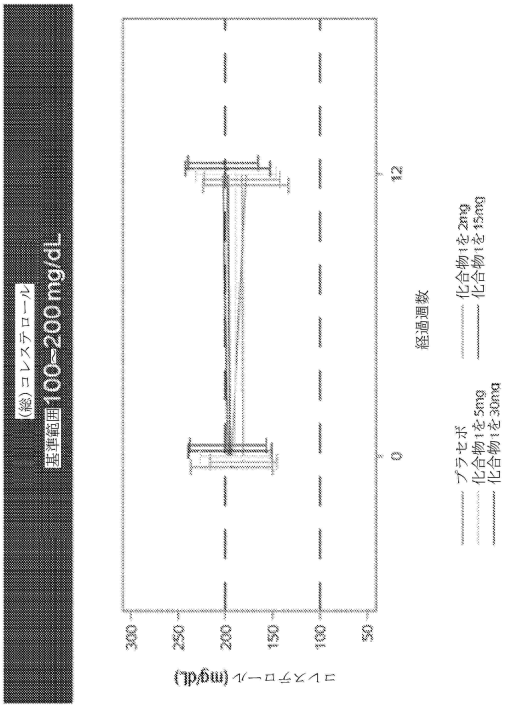
【図１８Ｄ】



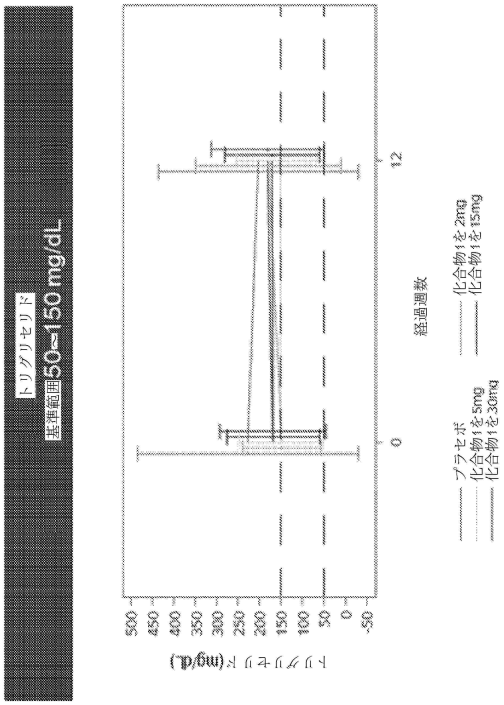
【図１８Ｅ】



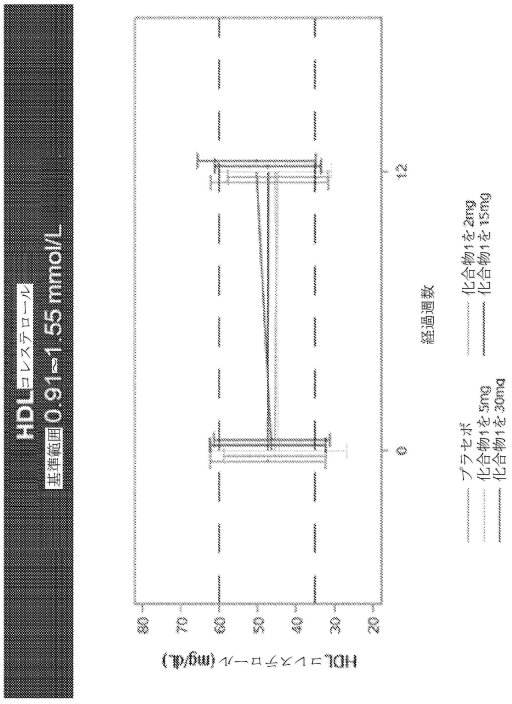
【図１９Ａ】



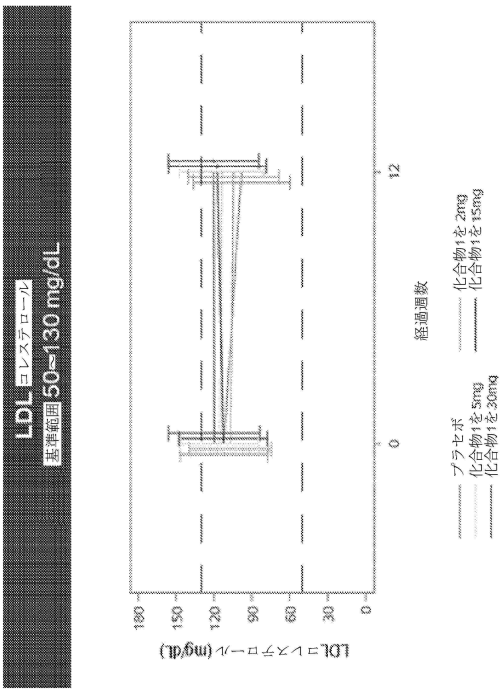
【図１９Ｂ】



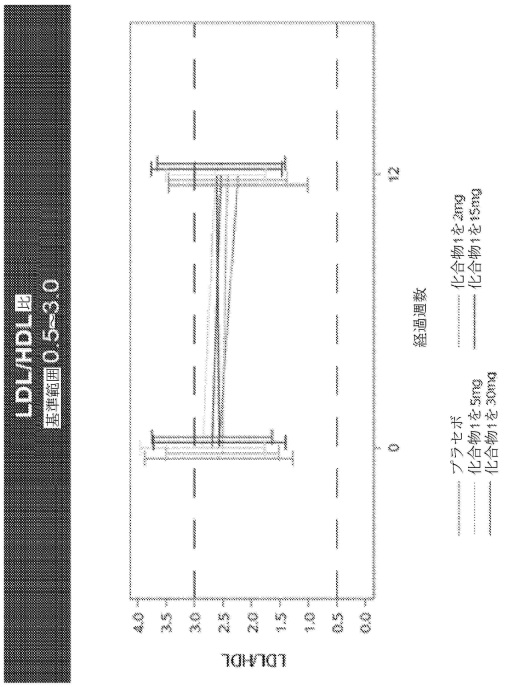
【図１９Ｃ】



【図１９Ｄ】


LDL コレステロール
基準範囲 50–130 mg/dL
LDL コレステロール (mg/dL)
180
150
120
90
60
30
0
0
12
経過週数
プラセボ
化合物1を5mg
化合物1を30mg
化合物1を2mg
化合物1を15mg

【図１９Ｅ】


LDL/HDL比
基準範囲 0.5–3.0
LDL/HDL
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
12
経過週数
プラセボ
化合物1を5mg
化合物1を30mg
化合物1を2mg
化合物1を15mg

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 31/519; A61P 17/06; A61P 19/02 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. - A61K 31/519; A61P 17/06; A61P 19/02 (2023.05)

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)
See Search History document

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

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0031664 A1 (NIMBUS LAKSHMI INC) 31 January 2019 (31.01.2019) entire document	1-4, 43
Y		21-25, 42
Y	US 2020/0345731 A1 (CELGENE CORPORATION) 05 November 2020 (05.11.2020) entire document	21-25, 42

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 2023	JUL 10 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064902

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-20, 26-41
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(32)優先日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

ストリート　２２３
(72)発明者　ホサグラハラ，ヴィナヤック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州　０２４７４　アーリントン，　フェザント　アベニュー　２５３
(72)発明者　スリヴァスタヴァ，バスカー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州　０２４５９，ニュートン，エルジン　ストリート　１１１

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 CB06 GA08 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA89 ZA96
ZB11