

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7532511号
(P7532511)

(45)発行日 令和6年8月13日(2024.8.13)

(24)登録日 令和6年8月2日(2024.8.2)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 10 (全91頁)

(21)出願番号	特願2022-521405(P2022-521405)	(73)特許権者	505193450
(86)(22)出願日	令和2年6月10日(2020.6.10)		インサイト・コーポレイション
(65)公表番号	特表2022-545568(P2022-545568 A)		INCYTE CORPORATION
(43)公表日	令和4年10月27日(2022.10.27)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(86)国際出願番号	PCT/US2020/036985		ウィルミントン、オーガスティン・カットー
(87)国際公開番号	WO2020/252012	(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	令和2年12月17日(2020.12.17)		弁理士 松谷 道子
審査請求日	令和5年6月12日(2023.6.12)	(74)代理人	100156144
(31)優先権主張番号	62/859,495		弁理士 落合 康
(32)優先日	令和1年6月10日(2019.6.10)	(72)発明者	バトラー, キャスリーン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19810デラウェア州
(31)優先権主張番号	62/859,506		ウィルミントン、フォレスト・ロード1606
(32)優先日	令和1年6月10日(2019.6.10)	(72)発明者	リー, ジム
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 J A K阻害剤による尋常性白斑の局所治療

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基ベースで0.5%w/w〜1.5%w/wのルキシソリチニブリン酸塩を含む、患者における尋常性白斑を治療するための医薬組成物であって、
医薬組成物が、患者の皮膚患部に1日2回局所投与され、
投与が、少なくとも52週間続けられ、
皮膚患部が、患者の下肢（足を除く）、体幹および足の少なくとも1つを含み、
患者が、医薬組成物の投与中に光線療法を受けず、
患者が、投与から52週間後に下肢（足を除く）、体幹および足の少なくとも1つである皮膚患部の白斑面積スコアリング指数（Vitiligo Area Scoring Index）において25%以上の改善を達成する、
医薬組成物。

【請求項2】

遊離塩基ベースで1.5%w/wのルキシソリチニブリン酸塩を含む、患者における尋常性白斑を治療するための医薬組成物であって、
医薬組成物が、患者の皮膚患部に1日2回局所投与され、
投与が、少なくとも52週間続けられ、
皮膚患部が、患者の下肢（足を除く）、体幹および足の少なくとも1つを含み、
患者が、医薬組成物の投与中に光線療法を受けず、
患者が、投与から52週間後に下肢（足を除く）、体幹および足の少なくとも1つであ

る皮膚患部の白斑面積スコアリング指数 (Vitiligo Area Scoring Index) において 25 %以上の改善を達成する、

医薬組成物。

【請求項 3】

皮膚患部が患者の下肢を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

皮膚患部が患者の体幹を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

皮膚患部が患者の足を含む、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

患者が、投与から 52 週間後に下肢、体幹および足の少なくとも 1 つである皮膚患部の白斑面積スコアリング指数において 50 %以上の改善を達成する、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

患者が、ベースライン時に顔面体表面積の少なくとも 0.5 %およびベースライン時に非顔面体表面積の少なくとも 3 %が尋常性白斑に罹患しており、尋常性白斑と臨床的に診断されている、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

患者が 12 歳以上である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

クリームである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

水中油型エマルジョンである、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2019年6月10日出願の米国仮出願第62/859584号、2019年8月30日出願の米国仮出願第62/894564号、2019年10月7日出願の米国仮出願第62/911845号、2020年1月30日出願の米国仮出願第62/967879号、2019年6月10日出願の米国仮出願第62/859601号、2019年8月30日出願の米国仮出願第62/894514号、2019年6月10日出願の米国仮出願第62/859495号、2019年8月30日出願の米国仮出願第62/894581号、2019年6月10日出願の米国仮出願第62/859506号、2019年8月30日出願の米国仮出願第62/894496号、2019年6月10日出願の米国仮出願第62/859532号、および2019年8月30日出願の米国仮出願第62/894541（各々、出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）の優先権を主張する。

【0002】

技術分野

本開示は、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を使用する尋常性白斑 (vitiligo) の局所治療に関する。

【背景技術】

【0003】

尋常性白斑は、メラニンを産生する細胞が死滅または機能停止した場合に発生し、結果として皮膚色素沈着が斑状に失われる。非分節型尋常性白斑は、全身の皮膚の斑点状の色素脱失を伴う。色素脱失は、典型的には、顔、頸部および頭皮、ならびに身体の開口部周辺に生じる。色素沈着の喪失は、手および腕など、摩擦、衝撃または他の外傷を受けやすい領域でも頻繁に見られる。分節型尋常性白斑は、体の片側の限られた領域に現れる色素脱失した皮膚の小さな斑点に関連している。

【0004】

尋常性白斑は、世界中の人口の0.5%~2%に影響を及ぼしていると推定されている（Krueger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51:1206-1212）。有病率は、男女間で差がなく、肌タイプまたは人種による症状の違いは知られていない。患者のほぼ50%が20歳になる前に発症し、その多くは10歳になる前に発症している（Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1-13）。汎発型（非分節型）尋常性白斑は最も一般的なタイプであり、症例の最大90%を占める（Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* 2009;360:160-169）。尋常性白斑は、サットン母斑、甲状腺疾患、若年型糖尿病、悪性貧血およびアジソン病などの自己免疫疾患に関連している。この疾患の自然経過は一般的に予測不可能であるが、多くの場合進行性である。患者の10%~20%においてある程度の自然発生的色素再沈着（spontaneous repigmentation）が生じ得る；しかしながら、一般的に外見上受け入れることができない（Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol* 1997;15:845-851）。

【0005】

尋常性白斑は、患者の日常の機能に及ぼす大きな心理的影響および治療しないまま放置した場合のその進行性の経過のため、深刻な疾患である。尋常性白斑が生活の質に及ぼす影響、特に心理的障害が乾癬およびアトピー性皮膚炎（AD）など他の皮膚疾患と同様であることが研究により明らかになっている（Linthorst Homan MW, Spuls PI, de Korte J, Bos JD, Sprangers MA, van der Veen JP. The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:411-420）。顔および手などの露出した皮膚の病変（involvement）は、自尊心に大きな影響を与え得、最終的には心理的負担および生活の質にもつながり得る（Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality of life impairment. *JAMA Dermatol* 2013;149:159-164）。一部の社会では、罹患者に対して差別するほどに、該疾患の受容および理解が不十分である（Yazdani Abyan MA, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. The dark history of white spots. *JAMA Dermatol* 2014;150:936）。尋常性白斑患者の約75%は自分の外見が中程度から重度の耐え難いものであると感じており、患者の41%は自分の状態を改善するためにできることはほとんどないと感じており、時間とともに絶望感が増大する（Salzer BA, Schallreuter KU. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with impaired catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109-115）。研究では、患者の66%が自分の疾患について悩んでいると報告し、92%がスティグマを経験したことがあると報告している（Krueger C, Panske A, Schallreuter KU. Disease-related behavioral patterns and experiences affect quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol* 2014;53:43-50）。恥ずかしいという気持ちおよび拒絶される恐怖は、尋常性白斑患者を引きこもらせる原因となり得、個人的関係と仕事上の関係の両方で社会的孤立につながり得る。尋常性白斑患者の大多数は、知らない人に会ったり、新しい性的関係を始めたるときに、不安や恥ずかしさを感じることを報告している（Porter J, Beuf A and Lerner A et al. The effect of vitiligo on sexual relationship. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:221-222）。さらに、臨床的なうつ病および抑うつ症状は尋常性白斑と関連している。尋常性白斑患者は、健常対照群の約5倍うつ病にかかりやすかった（Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2017;177:708-718；Osinubi O, Grainge MJ, Hong L, et al. The prevalence of psychological comorbidity in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178:863-878）。最近の分析では、17の固有集団（n=1711）

10

20

30

40

50

にわたるうつ病の統合有病率が29%であったことが示された (Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis [published online ahead of print December 9, 2017]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi: 10.1111/jdv.14739)。

【0006】

研究は、また、小児期に始まる尋常性白斑の発症が、自尊心に長期にわたって影響を与え得る重大な心理的トラウマと関連している可能性があることを示唆している。尋常性白斑の程度は小児および青年 (adolescent) における生活の質 (QOL) 障害、特に自意識に関連しているが、いじめおよびからかいにも関連している。15歳から17歳のティーンエイジャーは、全ての小児科年齢層の中で最も高い自意識を経験していると思われる (Silverberg, 前出)。小児尋常性白斑を有する若年成人患者と健常対照群との社会性の発達および健康関連生活の質を比較する研究において、小児期のネガティブな経験を報告した尋常性白斑患者は、ネガティブな経験を報告していない患者よりも社会性の発達において有意に多くの問題を報告した。小児期のネガティブな体験は、成人期初期の健康関連生活の質障害と有意に関連していた (Linthorst Homan MW, De Korte J, Grootenhuys MA, Bos JD, Sprangers MA, Van Der Veen JP. Impact of childhood vitiligo on adult life. *Br J Dermatol* 2008;159(4):915-20)。尋常性白斑は、皮膚科学において最も精神的に苦痛をもたらす疾患 (the most psychologically devastating diseases) の1つと考えられている。

【0007】

現在、尋常性白斑に対する承認された薬物療法はない。薬物は適応外使用されている；しかしながら、得られてきた臨床的証拠は、いくつかの小規模なランダム化対照試験で構成されている。尋常性白斑に使用されてきた適応外局所療法には、コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、およびビタミンD類似体が含まれる。他の治療法には、経口薬、光線療法、およびいくつかの外科的方法 (例えば、色素脱失病変へのメラノサイトの移植) が含まれる。これらの治療法のいずれについてもエビデンスレベルが低いため、尋常性白斑の治療に関する決定的な臨床的推奨を提案することはできず、尋常性白斑の管理は経験的であり、最新のコンセンサスガイドラインに基づいている。

【0008】

尋常性白斑の病因には、メラノサイト内の内因性欠陥と、これらの細胞を標的とする自己免疫が含まれる。メラノサイトがストレスを受けると、それらは自然免疫を活性化する炎症性シグナルを放出し、これは尋常性白斑の開始イベントとなり得る。ヤヌスキナーゼは、尋常性白斑の病因に関与する主要な炎症性サイトカインの下流で作用する細胞内シグナル伝達酵素である。次いで、酸化ストレス、細胞損傷、および自然免疫細胞から分泌されるサイトカインが、皮膚細胞によるCXCL10放出を引き起こし、CD8+ T細胞をその部位に動員する。活性化されたCD8+ T細胞は、IFN- γ およびその他の炎症性メディエーターを産生して、メラノサイトを標的にして破壊する (Frisoli ML, Harris JE. Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:654-662)。IFN- γ シグナル伝達は、ヤヌスキナーゼシグナル伝達物質および転写活性化因子 (JAK-STAT) 経路を利用する。JAKシグナル伝達の阻害は、尋常性白斑の治療において役割を果たし得る。尋常性白斑患者にJAK阻害剤を投与した症例報告には、円形脱毛症と尋常性白斑の両方を有する患者であって、経口ルキシソリチニブ20mg BIDで20週間治療した後、再発毛および尋常性白斑患部の色素再沈着が見られた患者が含まれる (Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:370-371)。別の報告では、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏剤、およびNB-UVB光線療法に反応しなかった広汎性および進行性の尋常性白斑の患者を、経口トファシチニブ5mg QDで治療し、5か月の治療後にほぼ完全な色素再沈着がもたらされた (Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed T

10

20

30

40

50

herapy. JAMA Dermatol 2015;151:1110-1112)。最低1%のBSAを患っていた尋常性白斑を有する参加者12人を対象に、局所ルキソリチニブクリームを使用した20週間の非盲検試験があった。結果は、該試験を完了した9人の参加者のうち7人において、顔面白斑面積スコアリング指数（Face Vitiligo Area Scoring Index）（F-VASI）の76%改善、および全身白斑面積スコアリング指数（Total Body Vitiligo Area Scoring Index）（T-VASI）の26%改善を示した（Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. J Am Acad Dermatol 2017;76:1054-1060）。同じグループが、オプションのNB-UVB治療を伴う追加の32週間延長試験を実施した（Joshipura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: a 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. J Am Acad Dermatol 2018;78:1205-1207）。5人の参加者が該試験を完了し、そのうち3人がNB-UVBを受けた。52週目（20週+32週）で、結果は、F-VASIの92%改善、およびT-VASIの37%改善を示した。結果は、また、体幹病変に対する過去の光線療法および局所クリーム単剤療法に失敗した2人の参加者が併用療法後に反応したことを示した。さらに、参加者を治療中止から6か月後に経過観察し、5人の参加者全員が40週間を超える最長持続時間をもって反応を維持した。しかしながら、結果は、非盲検試験からであり、非常に小さいサンプルサイズからであった。したがって、尋常性白斑の治療におけるルキソリチニブクリームの有効性は、異なる治療レジメンを除いたランダム化二重盲検ビヒクル対照試験でまだ臨床的に実証されていない。

【発明の概要】

【0009】

概要

したがって、本発明は、とりわけ、尋常性白斑に罹患している患者を、ルキソリチニブクリーム0.15%QD、0.5%QD、1.5%QDまたは1.5%BI Dで治療する方法を提供する。

【0010】

本開示は、また、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するためのルキソリチニブ組成物またはクリームを提供する。

【0011】

本開示は、また、本明細書に記載の方法のいずれかで使用するための医薬の製造のためのルキソリチニブ組成物またはクリームの使用を提供する。

【0012】

本発明の1つ以上の実施態様の詳細は、添付の図および以下の説明に示されている。本発明の他の特徴、目的および利点は、該説明および図面、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、ビヒクル、0.15%QDルキソリチニブクリーム、0.5%QDルキソリチニブクリーム、1.5%QDルキソリチニブクリームおよび1.5%BI Dルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4週目、8週目、12週目、18週目および24週目でのF-VASI-50反応（%）のグラフである。

【図2】図2は、ビヒクル、0.15%QDルキソリチニブクリーム、0.5%QDルキソリチニブクリーム、1.5%QDルキソリチニブクリームおよび1.5%BI Dルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4週目、8週目、12週目、18週目および24週目でのF-VASI-75反応（%）のグラフである。

【図3】図3は、ビヒクル、0.15%QDルキソリチニブクリーム、0.5%QDルキソリチニブクリーム、1.5%QDルキソリチニブクリームおよび1.5%BI Dルキソリチニブクリームについての、12週目（1番目の棒）および24週目（2番目の棒）でのク

リアまたはほぼクリア (%) の F-P h G V A のグラフである。

【図 4】図 4 は、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリームについての、F-V A S I の、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目および 24 週目におけるベースラインからの平均 (S E M) 変化率のグラフである。

【図 5】図 5 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団 (the intent-to-treat subjects population in the double blind period) についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群 (visit and treatment group) による F-V A S I 50 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、ラスト・オブザベーション・キャリー・フォワード (Last Observation Carried Forward) (LOCF) インピュテーション法 (imputation method) による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F-V A S I 50 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 7】図 7 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F-V A S I 25 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、LOCF インピュテーション法による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F-V A S I 25 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 9】図 9 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F-V A S I 75 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 10】図 10 は、LOCF インピュテーション法による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5% Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5% B I D ルキソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F-V A S I 75 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【0014】

【図 11】図 11 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% Q D ルキソリチニブクリーム、0.5% Q D ルキソリチニブクリーム、1.5%

10

20

30

40

50

Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F - V A S I 90 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 12】図 12 は、L O C F インピュテーション法による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F - V A S I 90 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

10

【図 13】図 13 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F - V A S I スコアのベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 14】図 14 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による F - V A S I スコアのベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

20

【図 15】図 15 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I スコアのベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 16】図 16 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I スコアのベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

30

【図 17】図 17 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 50 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

40

【図 18】図 18 は、L O C F インピュテーション法による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 50 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 19】図 19 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 %

50

Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 25 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 20】図 20 は、L O C F インピュテーション法による、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 25 反応を達成した被験者の割合を示すグラフである。

10

【0015】

【図 21】図 21 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - B S A スコアのベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 22】図 22 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - B S A スコアのベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

20

【図 23】図 23 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 25 反応（頭頸部のみ）を達成した被験者の割合を示すグラフである。

30

【図 24】図 24 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 50 反応（頭頸部のみ）を達成した被験者の割合を示すグラフである。

【図 25】図 25 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I 75 反応（頭頸部のみ）を達成した被験者の割合を示すグラフである。

40

【図 26】図 26 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T - V A S I スコア（頭頸部のみ）のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 27】図 27 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル

50

、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS Iスコア（頭頸部のみ）のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

【図28】図28は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 25反応（手のみ）の割合を示すグラフである。

10

【図29】図29は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 50反応（手のみ）の割合を示すグラフである。

【図30】図30は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 75反応（手のみ）の割合を示すグラフである。

20

【0016】

【図31】図31は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS Iスコア（手のみ）のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

30

【図32】図32は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS Iスコア（手のみ）のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

【図33】図33は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 25反応（上肢のみ）の割合を示すグラフである。

40

【図34】図34は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BI DLキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通

50

院治療群によるT-VAS I 5 0 反応（上肢のみ）の割合を示すグラフである。

【図 3 5】図 3 5 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 7 5 反応（上肢のみ）の割合を示すグラフである。

【図 3 6】図 3 6 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I スコア（上肢のみ）のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 3 7】図 3 7 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I スコア（上肢のみ）のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

【図 3 8】図 3 8 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 2 5 反応（体幹のみ）の割合を示すグラフである。

【図 3 9】図 3 9 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 5 0 反応（体幹のみ）の割合を示すグラフである。

【図 4 0】図 4 0 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I 7 5 反応（体幹のみ）の割合を示すグラフである。

【0 0 1 7】

【図 4 1】図 4 1 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における、通院治療群によるT-VAS I スコア（体幹のみ）のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 4 2】図 4 2 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15%QDLキソリチニブクリーム、0.5%QDLキソリチニブクリーム、1.5%QDLキソリチニブクリームおよび1.5%BIDルキソリチニブクリーム（各群の棒は順

10

20

30

40

50

序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS コア (体幹のみ) のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

【図 4 3】図 4 3 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS 50 反応 (体幹のみ) の割合を示すグラフである。

10

【図 4 4】図 4 4 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS 25 反応 (体幹のみ) の割合を示すグラフである。

【図 4 5】図 4 5 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS 75 反応 (体幹のみ) の割合を示すグラフである。

20

【図 4 6】図 4 6 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS コア (体幹のみ) のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

【図 4 7】図 4 7 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS コア (体幹のみ) のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

30

【図 4 8】図 4 8 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS 50 反応 (足のみ) の割合を示すグラフである。

40

【図 4 9】図 4 9 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5% QDL キソリチニブクリームおよび1.5% BID キソリチニブクリーム (各群の棒は順序どおりに示されている) についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および52 週目における、通院治療群による T-VASIS 25 反応 (足のみ) の割合を示すグラフである。

【図 5 0】図 5 0 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15% QDL キソリチニブクリーム、0.5% QDL キソリチニブクリーム、1.5%

50

Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T-V A S I 75 反応（足のみ）の割合を示すグラフである。

【0018】

【図 5 1】図 5 1 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T-V A S I スコア（足のみ）のベースラインからの平均変化を示すグラフである。

10

【図 5 2】図 5 2 は、二重盲検期間における治療企図解析対象集団についての、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、通院治療群による T-V A S I スコア（足のみ）のベースラインからの平均変化率を示すグラフである。

【図 5 3】図 5 3 は、24 週目における、併用群とビヒクル群との間の、T-V A S I 25、T-V A S I 50 および T-V A S I 75 についての、フィッシャー直接確率法からの p 値を示す表である。

20

【図 5 4】図 5 4 は、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）について、8 週目、12 週目、24 週目、34 週目および 52 週目においてすべての色素脱失皮膚を治療した患者についての T-V A S I 50 反応を示すグラフである。T-V A S I 50 反応は、ベースライン T-B S A $\leq$ 20 % の患者のサブセットについて報告されており、これは、治療が $\leq$ 20 % の T-B S A を構成する病変に限定されていたためである。

【図 5 5】図 5 5 は、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリーム（各群の棒は順序どおりに示されている）についての、ベースライン、4 週目、8 週目、12 週目、18 週目、24 週目、28 週目、34 週目、40 週目、46 週目および 52 週目における、ベースラインからの F-B S A の平均変化率を示すグラフである。

30

【図 5 6】図 5 6 は、ビヒクル、0.15 % Q D ルキソリチニブクリーム、0.5 % Q D ルキソリチニブクリーム、1.5 % Q D ルキソリチニブクリームおよび 1.5 % B I D ルキソリチニブクリームについての、ベースライン、24 週目および 52 週目における、疾患カテゴリーによる F-P h G V A (A) および T-P h G V A (B) のグラフを示す。棒は、下から上に、クリア (C)、ほぼクリア (A C)、軽度の疾患 (M i D)、中等度の疾患 (M o D)、重度の疾患 (S D)、喪失 (M) を示す。A/ベースラインについて：ビヒクル、0.15 % Q D、0.5 % Q D、1.5 % Q D、1.5 % B I D (M i D、M o D、S D)。A/24 週目について：ビヒクル (M i D、M o D、S D、M)、0.15 % Q D (A C、M i D、M o D、M)、0.5 % Q D、1.5 % Q D、1.5 % B I D (A C、M i D、M o D、S D、M)。A/52 週目について：0.5 % Q D、1.5 % Q D (C、A C、M i D、M o D、S D)、1.5 % B I D (A C、M i D、M o D、S D)。B/ベースラインについて：ビヒクル、0.15 % Q D、0.5 % Q D (M i D、M o D、S D)、1.5 % Q D (M o D、S D)、1.5 % B I D (M i D、M o D)。B/24 週目について：ビヒクル、1.5 % Q D (M i D、M o D、S D)、0.15 % Q D (M i D、M o D)、0.5 % Q D、1.5 % B I D (A C、M i D、M o D)。B/52 週目について：0.5 % Q

40

50

D、1.5% BID (AC、MiD、MoD)、1.5% QD (MiD、MoD)。

【図57】図57は、ビヒクル、0.15% QDルキシソリチニブクリーム、0.5% QDルキシソリチニブクリーム、1.5% QDルキシソリチニブクリームおよび1.5% BIDルキシソリチニブクリームについての、ベースライン、24週目および52週目における、疾患カテゴリーによるF-PaGVA (A) およびT-PaGVA (B) のグラフを示す。棒は、下から上に、白斑なし (NW)、軽度 (Mi)、中等度 (Mo)、重度 (S)、非常に重度 (VS)、喪失 (M) を示す。A/ベースラインについて：ビヒクル、0.15% QD、0.5% QD、1.5% QD、1.5% BID (Mi、Mo、S、VS)。A/24週目について：ビヒクル、0.15% QD、0.5% QD、1.5% QD、1.5% BID (Mi、Mo、S、VS、M)。A/52週目について：0.5% QD、1.5% QD (Mi、Mo、S、VS)、1.5% BID (NW、Mi、Mo、S、VS)。B/ベースラインについて：ビヒクル、0.15% QD、0.5% QD、1.5% QD、1.5% BID (Mi、Mo、S、VS)。B/24週目について：ビヒクル、1.5% QD、1.5% BID (Mi、Mo、S、M)、0.15% QD (Mi、Mo、S、VS、M)、0.5% QD (NW、Mi、Mo、S、VS)。B/52週目について：0.5% QD、1.5% QD、1.5% BID (Mi、Mo、S)。

10

【図58】図58は、1日目、24週目および52週目（左から右へ）の患者の手（上部）および体幹（下部）についての代表的な臨床画像を示す。

【図59】図59は、治療の52週間にわたる治療でのTEAEの表である。

【図60】図60は、ビヒクル、0.15% QDルキシソリチニブクリーム、0.5% QDルキシソリチニブクリーム、1.5% QDルキシソリチニブクリームおよび1.5% BIDルキシソリチニブクリームについての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における平均ヘモグロビン (g/L) を示すグラフである。52週目では、上段が0.5% QDであり、中段が1.5% QDであり、下段が1.5% BIDである。

20

【0019】

【図61】図61は、ビヒクル、0.15% QDルキシソリチニブクリーム、0.5% QDルキシソリチニブクリーム、1.5% QDルキシソリチニブクリームおよび1.5% BIDルキシソリチニブクリームについての、ベースライン、4週目、8週目、12週目、18週目、24週目、28週目、34週目、40週目、46週目および52週目における平均血小板 ($10^9/L$) を示すグラフである。52週目では、上段が1.5% QDであり、中段が1.5% BIDであり、下段が0.5% QDである。

30

【図62】図62は、24週目のルキシソリチニブクリーム1.5% BIDに対するF-VAS I50反応を患者人口統計および肌タイプ別に示すチャートである。

【図63】図63は、24週目のルキシソリチニブクリーム1.5% BIDに対するF-VAS I50反応をベースライン尋常性白斑病変特性別に示すチャートである。

【図64】図64は、24週目のルキシソリチニブクリーム1.5% BIDに対するF-VAS I50反応を疾患特性およびこれまでの治療別に示すチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

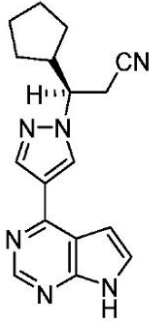
40

詳細な説明

下記に示される構造を有するルキシソリチニブ ((R)-3-(4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンニトリル) (しばしば、INCB018424と称される)、およびその薬学的に許容される塩が米国特許第7,598,257号（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に以前に記載されている。米国特許第8,722,693（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）にはルキシソリチニブリン酸塩が記載されている。本開示は、特に、ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を使用する汎発型尋常性白斑の治療方法を記載する。

50

【化 1】



ルキシソリチニブ

【0021】

治療方法

したがって、本発明は、ルキシソリチニブクリーム0.15%QD、0.5%QD、1.5%QDまたは1.5% BIDを用いる、尋常性白斑に罹患している患者の治療を提供する。全てのパーセンテージは、遊離塩基ベースでのクリーム中のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩（例えば、ルキシソリチニブリン酸塩）に基づく（w/w）。

【0022】

別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約0.15w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日1回投与することを含む方法を提供する。別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約0.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日1回投与することを含む方法を提供する。別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日1回投与することを含む方法を提供する。別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法を提供する。

【0023】

いくつかの実施態様において、患者は、最大24週間、ルキシソリチニブクリーム1.5% BIDを投与される。

【0024】

いくつかの実施態様において、患者は、最大52週間、ルキシソリチニブクリーム1.5% BIDを投与される。

【0025】

いくつかの実施態様において、患者は、最大24週間、ルキシソリチニブクリーム1.5% QDを投与される。

【0026】

いくつかの実施態様において、患者は、最大52週間、ルキシソリチニブクリーム1.5% QDを投与される。

【0027】

いくつかの実施態様において、患者は、最大24週間、ルキシソリチニブクリーム0.5% QDを投与される。

【0028】

いくつかの実施態様において、患者は、最大52週間、ルキシソリチニブクリーム0.5% QDを投与される。

【0029】

いくつかの実施態様において、患者は、最大24週間、ルキソリチニブクリーム0.15%QDを投与される。

【0030】

いくつかの実施態様において、患者は、最大52週間、ルキソリチニブクリーム0.15%QDを投与される。

【0031】

別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日2回投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、該クリームは、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による顔面の白斑の包括的評価（Facial Patient's Global Vitiligo Assessment）回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する。患者は、医師による顔面の白斑の包括的評価（Facial Physician's Global Vitiligo Assessment）において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による白斑の総合的包括的評価（Total Physician's Global Vitiligo Assessment）において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による白斑の変化の包括的印象（Patient global impression of change for vitiligo）において1（非常に改善された（very much improved））または2（大いに改善された（much improved））を達成する。

【0032】

さらなる実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日1回投与することを含む方法を提供する。

【0033】

いくつかの実施態様において、クリームは、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による白斑の総合的包括的

評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による白斑の変化の包括的印象において1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する。

【0034】

別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約0.5 w/w %のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日1回投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、クリームは、遊離塩基ベースで0.5 w/w %のルキソリチニブリン酸塩を含有する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の25 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の50 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の75 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の90 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の25 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の50 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の75 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による白斑の総合的包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による白斑の変化の包括的印象において1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する。

【0035】

別の実施態様において、本開示は、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約0.15 w/w %のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクレームを1日1回投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施態様において、クリームは、遊離塩基ベースで0.15 w/w %のルキソリチニブリン酸塩を含有する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の25 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の50 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の75 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の90 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の25 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の50 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の75 %以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、医師による白斑の総合的包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、患者による白斑の変化の包括的印象において1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する。。

【0036】

さらなる実施態様において、本開示は、患者の皮膚患部に医薬組成物（例えば、クリーム）を局所投与することを含む、患者における尋常性白斑の治療であって、該組成物が、遊離塩基ベースで、該組成物（またはクリーム）の重量に対して約0.15 %、約0.5 %または約1.5 %（w/w）のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む、治

療を提供する。

【0037】

いくつかの実施態様において、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩はルキソリチニブリン酸塩である。いくつかの実施態様において、該組成物はクリームである。

【0038】

いくつかの実施態様において、該組成物（またはクリーム）は、遊離塩基ベースで0.15%のルキソリチニブリン酸塩を含んでおり、患者の皮膚に1日1回（QD）投与される。

【0039】

いくつかの実施態様において、該組成物（またはクリーム）は、遊離塩基ベースで0.5%のルキソリチニブリン酸塩を含んでおり、患者の皮膚に1日1回（QD）投与される。

【0040】

いくつかの実施態様において、該組成物（またはクリーム）は、遊離塩基ベースで1.5%のルキソリチニブリン酸塩を含んでおり、患者の皮膚に1日1回（QD）投与される。

【0041】

いくつかの実施態様において、該組成物（またはクリーム）は、遊離塩基ベースで1.5%のルキソリチニブリン酸塩を含んでおり、患者の皮膚に1日2回（BID）投与される。

【0042】

いくつかの実施態様において、該組成物（またはクリーム）の60g以下が4日間の間に投与される。

【0043】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、患者の顔の罹患皮膚である。

【0044】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、患者の顔および身体の罹患皮膚である。

【0045】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、患者の体幹の罹患皮膚である。

【0046】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、上肢の罹患皮膚である。

【0047】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、下肢の罹患皮膚である。

【0048】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、手の罹患皮膚である。

【0049】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、足の罹患皮膚である。

【0050】

いくつかの実施態様において、患者の皮膚患部は、頭頸部の罹患皮膚である。

【0051】

いくつかの実施態様において、患者は、頭頸部の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、頭頸部の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。

【0052】

いくつかの実施態様において、患者は、上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。

【0053】

いくつかの実施態様において、患者は、下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50

10

20

30

40

50

【 0 0 5 4 】

10

【 0 0 5 5 】

【 0 0 5 6 】

20

【 0 0 5 7 】

【 0 0 5 8 】

30

【 0 0 5 9 】

40

【 0 0 6 0 】

【 0 0 6 1 】

50

、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

【0062】

いくつかの実施態様において、患者は、下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

【0063】

いくつかの実施態様において、患者は、手の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、手の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

【0064】

いくつかの実施態様において、患者は、足の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、足の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

【0065】

いくつかの実施態様において、患者は、汎発型尋常性白斑に罹患している

【0066】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患している。

【0067】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、顔面白斑面積スコアリング指数（Facial Vitiligo Area Scoring Index）スコアの25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

【0068】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。

【0069】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する。

【0070】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの90%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、

10

20

30

40

50

または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数スコアの90%以上の改善を達成する。

【0071】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、全身白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、全身白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する。

10

【0072】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、全身白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、全身白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。

【0073】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、全身白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、全身白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する。

20

【0074】

いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、全身白斑面積スコアリング指数スコアの90%以上の改善を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、分節型尋常性白斑に罹患しており、4週目、または8週目、または12週目、または18週目、または24週目、または28週目、または34週目、または40週目、または46週目、または52週目に、全身白斑面積スコアリング指数スコアの90%以上の改善を達成する。

30

【0075】

いくつかの実施態様において、患者は、白人である。

【0076】

いくつかの実施態様において、患者は、非白人である。

【0077】

いくつかの実施態様において、患者は、女性である。

【0078】

いくつかの実施態様において、患者は、男性である。

【0079】

いくつかの実施態様において、患者は、フィッツパトリックスケール (Fitzpatrick scale) タイプ I、II または III 肌タイプを有する。

40

【0080】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時に1.5%以下の顔面BSAを有する。

【0081】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時に0.75から1.5未満のFVASISコアを有する。

【0082】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時に安定性の尋常性白斑を有する。

50

【0083】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する。例えば、進行性の尋常性白斑の患者は、新しい病変および／または活動性疾患の他の客観的な臨床徴候（例えば、紙吹雪様斑（confetti-like macules）および／またはトリクローム病変（trichrome lesions））を経験する。

【0084】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも5年である。

【0085】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも10年である。

10

【0086】

いくつかの実施態様において、患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも20年である。

【0087】

いくつかの実施態様において、患者は、過去に局所コルチコステロイドで治療されたことがある。

【0088】

いくつかの実施態様において、患者は、20%以下の総BSAを有する。

【0089】

いくつかの実施態様において、患者は、10%以上の総BSAを有する。いくつかの実施態様において、患者は、10%を超える総BSAを有する。

20

【0090】

いくつかの実施態様において、患者は、15%以上の総BSAを有する。いくつかの実施態様において、患者は、15%を超える総BSAを有する。

【0091】

いくつかの実施態様において、患者は、20%以上の総BSAを有する。いくつかの実施態様において、患者は、20%を超える総BSAを有する。

【0092】

いくつかの実施態様において、患者は、長年にわたる尋常性白斑に罹患している。

30

【0093】

いくつかの実施態様において、患者は、1.5%を超える、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積%（F-BSA）を有する。

【0094】

いくつかの実施態様において、患者は、1.5%を超える、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積%（F-BSA）を有しており、24週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する。

【0095】

いくつかの実施態様において、患者は、（i）顔面において0.5%以上の体表面積（body surface area）（BSA）、（ii）非顔面領域において3%以上のBSA、および（iii）10%BSAを超えない全身の、色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患している。

40

【0096】

いくつかの実施態様において、患者は、（i）顔面において0.5%以上の体表面積（BSA）、（ii）非顔面領域において3%以上のBSA、および（iii）20%BSAを超えない全身の、色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患している。

【0097】

尋常性白斑に罹患している総BSA%（顔面と非顔面を含む）は、指（fingers）を合わせてその横に親指を押し込んだ状態（手形）の手のひらと5本の指を1%BSAとして、親指を0.1%BSAとして、ガイドとして手掌法（Palmar Method）を使用して最も

50

近い0.1%に近似できる。

【0098】

いくつかの実施態様において、患者は、12歳以上の個体である。

【0099】

いくつかの実施態様において、患者は、50歳以下の個体である。

【0100】

いくつかの実施態様において、患者は、12歳～50歳の個体である。

【0101】

いくつかの実施態様において、患者は、成人である。

【0102】

いくつかの実施態様において、患者は、青年である。

【0103】

いくつかの実施態様において、患者は、フィッツパトリックスケールタイプIまたはII肌タイプを有する。

【0104】

いくつかの実施態様において、患者は、フィッツパトリックスケールタイプIII、IV、VまたはVI肌タイプを有する。

【0105】

いくつかの実施態様において、患者は、以下の患者ではない：

(i) 顔面患部に色素の着いた毛がない患者；

(ii) 非汎発型の尋常性白斑（分節型尋常性白斑が挙げられるがこれに限定されない）または他の鑑別診断の尋常性白斑または他の皮膚色素脱失障害（まだら症、白色糠疹、ハンセン病（leprosy）、炎症後色素脱失（postinflammatory hypopigmentation）、進行性斑メラニン減少症（progressive macule hypomelanosis）、貧血性母斑（nevus anemicus）、化学性白斑（chemical leukoderma）、および癬風（tinea versicolor）が挙げられるがこれらに限定されない）の患者；

(iii) 過去に尋常性白斑または他の色素沈着領域の治療で、漂白以外の色素脱失治療を行ったことのある患者；および

(iv) 過去に以下のものを使用したことのある患者：（a）活動性の急性細菌性、真菌性またはウイルス性皮膚感染症；（b）血栓症の病歴（深部静脈血栓症（DVT）、肺塞栓症（PE）または動脈血栓症が挙げられる）；（c）不安定狭心症、試験薬物投与の1日目から6か月以内の急性心筋梗塞、ニューヨーク心臓協会分類IIIまたはIVうっ血性心不全、および治療を必要とする不整脈または制御不能な高血圧（血圧 $>150/90$ mmHg）を含む、臨床的に重要なまたは制御不能な心疾患；（d）現在の肝疾患（肝異常または胆管異常を伴う、既知のB型またはC型肝炎を含む）；（e）スクリーニング前1年以内のアルコール依存症もしくは薬物依存症の病歴、または医師の意見では投与スケジュールおよび治療評価を遵守する患者の能力を妨害するであろう現在のアルコールもしくは薬物使用；および（f）司法当局または行政当局の命令によるメンタルヘルス施設；

(v) スクリーニング時にいずれかの検査値を有する患者：（a）ヘモグロビン（ <10 g/dL）；（b）肝機能検査：正常値の上限の2倍以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼ；または正常値の上限の1.5倍を超えるアルカリホスファターゼおよび／またはビリルビン；（c）透析を受けている重度腎疾患（血清クレアチニン >2 mg/dL）；（d）医師が判断するスクリーニング時の臨床的に重大な甲状腺刺激ホルモンまたは遊離T4異常；または（e）スクリーニング時のHIV抗体について陽性の血清学的検査結果；

(vi) ボディ・マス・インデックス <17 または >40 kg/m²の患者；および

(vii) 妊娠中または授乳中。

【0106】

いくつかの実施態様において、患者は、以下の患者ではない：

(i) 顔面患部に色素の着いた毛がない患者；

(i i) 非汎発型の尋常性白斑（分節型尋常性白斑が挙げられるがこれに限定されない）または他の鑑別診断の尋常性白斑または他の皮膚色素脱失障害（まだら症、白色秕糠疹、ハンセン病、炎症後色素脱失、進行性斑メラニン減少症、貧血性母斑、化学性白斑、および癬風が挙げられるがこれらに限定されない）の患者；

(i i i) 過去に尋常性白斑または他の色素沈着領域の治療で、漂白以外の色素脱失治療を行ったことのある患者；および

(i v) 過去に以下のことを使用したことのある患者：（ a ）活動性の急性細菌性、真菌性またはウイルス性皮膚感染症；（ b ）血栓症の病歴（深部静脈血栓症（ D V T ）、肺塞栓症（ P E ）または動脈血栓症が挙げられる）；（ c ）不安定狭心症、試験薬物投与の1日目から6か月以内の急性心筋梗塞、ニューヨーク心臓協会分類 I I I または I V うっ血性心不全、および治療を必要とする不整脈または制御不能な高血圧（血圧 $> 150 / 90$ mmHg）を含む、臨床的に重要なまたは制御不能な心疾患；（ d ）現在の肝疾患（肝異常または胆管異常を伴う、既知の B 型または C 型肝炎を含む）；（ e ）スクリーニング前1年以内のアルコール依存症もしくは薬物依存症の病歴、または医師の意見では投与スケジュールおよび治療評価を遵守する患者の能力を妨害するであろう現在のアルコールもしくは薬物使用；および（ f ）司法当局または行政当局の命令によるメンタルヘルス施設；

(v) スクリーニング時にいずれかの検査値を有する患者：（ a ）ヘモグロビン（ < 10 g / d L ）；（ b ）肝機能検査： 正常値の上限の2倍以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼ；または正常値の上限の1.5倍を超えるアルカリホスファターゼおよび／またはビリルビン；（ c ）透析を受けている重度腎疾患（血清クレアチニン > 2 mg / d L ）；（ d ）医師が判断するスクリーニング時の臨床的に重大な甲状腺刺激ホルモンまたは遊離 T 4 異常；または（ e ）スクリーニング時の H I V 抗体について陽性の血清学的検査結果；

(v i) ボディ・マス・インデックス < 17 または > 40 k g / m² の患者；または

(v i i) 妊娠中または授乳中。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施態様において、患者は、過去に全身性または局所性の J A K 阻害剤の投与を受けたことがない。

【 0 1 0 8 】

いくつかの実施態様において、該方法は、患部に局所薬物（コルチコステロイド、カルシニューリン、およびホスホジエステラーゼ4型阻害剤またはレチノイドを含むがこれらに限定されない）を投与することを含まない。いくつかの実施態様において、該方法は、該組成物（またはクリーム）による治療開始後1週間以内に、患部に局所薬物（コルチコステロイド、カルシニューリン、およびホスホジエステラーゼ4型阻害剤またはレチノイドを含むがこれらに限定されない）を投与することを含まない。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施態様において、該方法は、メラノサイト刺激薬（アフアメラノチドが挙げられるがこれに限定されない）、全身免疫調節薬（コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリンが挙げられるがこれらに限定されない）、U V / 可視光に対する皮膚の感度を高め得るかまたは皮膚の色素沈着に影響を与え得る全身療法（テトラサイクリンおよびメトキシソラレンが挙げられるがこれらに限定されない）、および生ワクチンを投与することは含まない。いくつかの実施態様において、当該方法は、該組成物（またはクリーム）による治療開始後4週間以内に、メラノサイト刺激薬（アフアメラノチドが挙げられるがこれに限定されない）、全身免疫調節薬（コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリンが挙げられるがこれらに限定されない）、U V / 可視光に対する皮膚の感度を高め得るかまたは皮膚の色素沈着に影響を与え得る全身療法（テトラサイクリンおよびメトキシソラレンが挙げられるがこれらに限定されない）、および生ワクチンを投与することを含まない。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施態様において、該方法は、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法（日

10

20

30

40

50

焼け用ベッドまたは意図的UV曝露が挙げられるがこれらに限定されない)を施すことを含まない。いくつかの実施態様において、本方法は、組成物(またはクリーム)による治療開始後8週間以内に、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法(日焼け用ベッドまたは意図的UV曝露が挙げられるがこれらに限定されない)を含まない。

【0111】

いくつかの実施態様において、該方法は、尋常性白斑の治療のための生物学的製剤を投与することを含まない。いくつかの実施態様において、該方法は、該組成物(またはクリーム)による治療開始後12週間以内に、尋常性白斑の治療のための生物学的製剤を投与することを含まない。

【0112】

いくつかの実施態様において、患者は、過去に光線療法(例えば、狭帯域紫外線B光線療法、ソラレン紫外線A光化学療法、またはエキシマレーザーを含む)を受けたことがある。

【0113】

いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善(F-VASI50)を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善(F-VASI75)を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善(F-VASI90)を達成する。

【0114】

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善(F-VASI75)を達成する。

【0115】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善(F-VASI75)を達成する。

【0116】

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善(F-VASI50)を達成する。

【0117】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善(F-VASI50)を達成する。

【0118】

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善(F-VASI90)を達成する。

【0119】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善(F-VASI90)を達成する。

【0120】

いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善(T-VASI25)を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善(T-VASI50)を達成する。いくつかの実施態様において、患者は、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善(T-VASI75)を達成する。

【0121】

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善(T-VASI25)を達成する。

【0122】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善(T-VASI25)を達成する。

【0123】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善（T-VASI50）を達成する。

【0124】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善（T-VASI50）を達成する。

【0125】

いくつかの実施態様において、患者は、24週目に、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善（T-VASI75）を達成する。

【0126】

いくつかの実施態様において、患者は、52週目に、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善（T-VASI75）を達成する。

【0127】

いくつかの実施態様において、患者は、白斑顕著性スケール（Vitiligo Noticeability Scale）（VNS）において4または5のスコアを達成する。VNSは、5点スケールを有する、尋常性白斑治療成功の患者報告型尺度である（Batchelor JM, Tan W, Tour S, Yong A, Montgomery AA, Thomas KS. Validation of the Vitiligo Noticeability Scale: a patient-reported outcome measure of vitiligo treatment success. Br J Dermatol 2016;174:386-394）：（1）より目立つ（More noticeable）、（2）目立つ（As noticeable）、（3）やや目立たない（Slightly less noticeable）、（4）かなり目立たない（A lot less noticeable）、および（5）もはや目立たない（No longer noticeable）。

【0128】

いくつかの実施態様において、患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積%（FBSA）のベースラインからの改善を達成する。

【0129】

いくつかの実施態様において、FBSAのベースラインからの改善は、約10パーセントポイントである。

【0130】

いくつかの実施態様において、FBSAのベースラインからの改善は、約15パーセントポイントである。

【0131】

いくつかの実施態様において、FBSAのベースラインからの改善は、約20パーセントポイントである。

【0132】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における非顔面尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法を提供する。

【0133】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が過去に尋常性白斑のための光線療法を受けたことがある、方法を提供する。

【0134】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が投与工程前に高い炎症負荷を追っていた、方法を提供する。

10

20

30

40

50

【0135】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該組成物（例えば、クリーム）が患者の手、足またはその両方に適用される、方法を提供する。

【0136】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が、女性であり、50歳以下である、方法を提供する。

10

【0137】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、女性であり、50歳以下である患者が、組成物（例えば、クリーム）の投与の24週間後に同年齢の男性よりも良好に反応する、方法を提供する。

【0138】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が女性である、方法を提供する。

20

【0139】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、女性である患者が、組成物（例えば、クリーム）の投与の24週間後に男性よりも良好に反応する、方法を提供する。

【0140】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が、投与工程の前に20年を超える期間尋常性白斑を患っている、方法を提供する。

30

【0141】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、投与工程の前に20年を超える期間尋常性白斑を患っている患者が、組成物（例えば、クリーム）の投与の24週間後に、投与工程の前に20年を超える期間尋常性白斑を患っていない患者よりも良好に反応する、方法を提供する。

40

【0142】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が肌タイプⅠ～Ⅲを有する、方法を提供する。

【0143】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニ

50

ブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が肌タイプⅠ～Ⅲを有する、方法を提供する。

【0144】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、肌タイプⅠ～Ⅲを有する患者が、組成物（例えば、クリーム）の投与の24週間後に、肌タイプⅠ～Ⅲを有しない患者よりも良好に反応する、方法を提供する。

【0145】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、白人患者と非白人患者との間で反応の実質的な差がない、方法を提供する。

【0146】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、安定性の尋常性白斑患者と進行性の尋常性白斑患者との間で反応に実質的な差がない、方法を提供する。

【0147】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が進行性の尋常性白斑を有する、方法を提供する。

【0148】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、20以下のBSAを有する患者と20を超えるBSAを有する患者との間で反応に実質的な差がない、方法を提供する。

【0149】

いくつかの実施態様において、本開示は、また、患者における尋常性白斑の治療方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する組成物（例えば、クリーム）を1日2回投与することを含む方法であり、該患者が20を超えるBSAを有する、方法を提供する。

【0150】

尋常性白斑の重症度は、下記の表に示す5段階評価を有する、医師による白斑の包括的評価（Physician's Global Vitiligo Assessment）（PhGVA）を用いて、医師によって評価され得る。反応は、顔または全体（F-PhGVAまたはT-PhGVA）について報告され得る。

【0151】

10

20

30

40

50

【表 1】

スコア	重症度	説明
0	クリア	尋常性白斑の徴候なし。完全な色素再沈着。
1	ほぼクリア	色素脱失の斑点のみが存在する。
2	軽度疾患	色素沈着領域と色素脱失領域が同等である。
3	中等度疾患	より多くのまたは完全な色素脱失（30%未満の毛髪の色化を含み得る）。
4	重度疾患	完全な色素脱失と30%未満の毛髪の色化。

10

【0152】

いくつかの実施態様において、患者は、患者による白斑の変化の包括的印象において1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する。PaGIC-Vは、ベースライン時の白斑領域と該参加者の治療を受けた白斑領域を比較して、7段階評価での患者による改善度の評価である：（1）非常に改善された、（2）大いに改善された、（3）わずかに改善された、（4）変化なし、（5）わずかに悪化した、（6）大いに悪化した、および（7）非常に悪化した。反応は、顔または全身について報告され得る（F-PaGVAまたはT-PaGVA）。

20

【0153】

いくつかの実施態様において、ルキシリチニブの平均血漿濃度は、BID投与の2時間後に150nM未満である。

【0154】

いくつかの実施態様において、ルキシリチニブの平均血漿濃度は、BID投与の2時間後に120nM未満である。

【0155】

いくつかの実施態様において、ルキシリチニブの平均血漿濃度は、QD投与の2時間後に80nM未満である。

【0156】

いくつかの実施態様において、ルキシリチニブの平均血漿濃度は、QD投与の2時間後に60nM未満である。

30

【0157】

本明細書で用いる場合、互換性をもって使用される「ヒト対象体」、「個体」または「患者」という用語は、動物をいい、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類が挙げられ、最も好ましくはヒトである。いくつかの実施態様において、患者は、ヒトである。いくつかの実施態様において、患者は、12歳以上のヒトである。

【0158】

本明細書で用いる場合、患者（単数）に言及する実施形態は、患者（複数）に言及する実施形態と組み合わせることができ、逆もまた同様である。いくつかの実施態様において、「患者」とは1人の患者を意味する。いくつかの実施態様において、「患者」とは、患者集団を意味する。いくつかの実施態様において、「患者」とは、1人以上の患者を意味する。いくつかの実施態様において、「患者」とは1人の患者を意味する。いくつかの実施態様において、「患者」とは患者集団を意味する。いくつかの実施態様において、「患者」とは1人以上の患者を意味する。

40

【0159】

本明細書で用いる場合、「を含有する」とは、「を含む」と同等である。

【0160】

医薬組成物

50

いくつかの実施態様において、医薬組成物は、クリーム製剤である。いくつかの実施態様において、クリーム製剤は、水中油型エマルジョンである。いくつかの実施態様において、クリーム製剤は、米国特許出願公開第2015/0250790号（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）に記載されている。

【0161】

いくつかの実施態様において、水中油型エマルジョンは、水、油成分、乳化剤、および遊離塩基ベースで該製剤の1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施態様において、水中油型エマルジョンは、水、油成分、乳化剤、および遊離塩基ベースで該製剤の1.5重量%のルキソリチニブリン酸塩を含む。

【0162】

いくつかの実施態様において、クリーム製剤pHは、約2.8～約3.9である。いくつかの実施態様において、クリーム製剤pHは、約2.8～約3.6である。いくつかの実施態様において、クリーム製剤pHは、約2.9～約3.6である。いくつかの実施態様において、クリーム製剤pHは、3.6を超えない。

【0163】

本明細書で用いる場合、「乳化剤成分」という用語は、一の態様において、流体媒体内で要素または粒子を懸濁状態に維持する物質または物質の混合物をいう。いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、水と組み合わせたときに油相がエマルジョンを形成することを可能にする。いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、1つ以上の非イオン性界面活性剤をいう。

【0164】

また、新たに摘出したマウス皮膚を用いた輸送試験では、可溶化クリームの強度を0.5%w/wから1.5%w/wに上げると、水中油型製剤は透過性が増加する一般的な傾向も示した。また、本明細書に記載された製剤は、製剤の繰り返し可能なプロセスにより製造するのが比較的簡単である。得られた製品は、容易に包装される。該製剤は、良好な安定性および比較的一貫した透過プロファイルを有するようである。

【0165】

いくつかの実施態様において、油成分は、製剤の約10重量%～約40重量%の量で存在する。

【0166】

いくつかの実施態様において、油成分は、製剤の約17重量%～約27重量%の量で存在する。

【0167】

いくつかの実施態様において、油成分は、製剤の約20重量%～約27重量%の量で存在する。

【0168】

いくつかの実施態様において、油成分は、製剤の約17重量%～約24重量%の量で存在する。

【0169】

いくつかの実施態様において、油成分は、ワセリン、脂肪族アルコール、鉱油、トリグリセリド、およびシリコンオイルから独立して選択される1つ以上の物質を含む。

【0170】

いくつかの実施態様において、油成分は、白色ワセリン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、軽鉱油、中鎖トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0171】

いくつかの実施態様において、油成分は、閉塞剤成分を含む。

【0172】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、製剤の約2重量%～約15重量%の量で存在する。

10

20

30

40

50

【0173】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、製剤の約5重量%～約10重量%の量で存在する。

【0174】

本明細書で用いる場合、「閉塞剤成分」という用語は、角質層からの水分の蒸発を防ぐことによって経表皮水分喪失（TEWL）を減少させる閉塞フィルムを皮膚の上に形成する疎水性薬剤または疎水性薬剤の混合物をいう。

【0175】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、脂肪酸（例えば、ラノリン酸）、脂肪族アルコール（例えば、ラノリンアルコール）、炭化水素油・ワックス（例えば、ワセリン）、多価アルコールアルコール（例えば、プロピレングリコール）、シリコン（例えば、ジメチコン）、ステロール（例えば、コレステロール）、植物性または動物性脂肪（例えば、カカオバター）、植物ワックス（例えば、カルナウバロウ）、およびワックスエステル（例えば、ミツロウ）から選択される1つ以上物質を含む。

10

【0176】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、ラノリン酸脂肪族アルコール、ラノリンアルコール、ワセリン、プロピレングリコール、ジメチコン、コレステロール、カカオバター、カルナウバロウ、およびミツロウから選択される1つ以上物質を含む。

【0177】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、ワセリンを含む。

20

【0178】

いくつかの実施態様において、閉塞剤成分は、白色ワセリンを含む。

【0179】

いくつかの実施態様において、油成分は、硬化剤成分を含む。

【0180】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、製剤の約2重量%～約8重量%の量で存在する。

【0181】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、製剤の約3重量%～約6重量%の量で存在する。

30

【0182】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、製剤の約4重量%～約7重量%の量で存在する。

【0183】

本明細書で用いる場合、「硬化剤成分」という用語は、製剤の粘度および／または稠度を増加させるかまたは製剤のレオロジーを改善する物質または物質の混合物をいう。

【0184】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、脂肪族アルコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0185】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、C₁₂₋₂₀脂肪族アルコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

40

【0186】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、C₁₆₋₁₈脂肪族アルコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0187】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分は、セチルアルコールおよびステアリルアルコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0188】

いくつかの実施態様において、油成分は、皮膚軟化成分を含む。

50

【0189】

いくつかの実施態様において、皮膚軟化成分は、製剤の約5重量%～約15重量%の量で存在する。

【0190】

いくつかの実施態様において、皮膚軟化成分は、製剤の約7重量%～約13重量%の量で存在する。

【0191】

本明細書で用いる場合、「皮膚軟化成分」という用語は、皮膚を軟化させるかもしくは整える (soothe) か、または炎症を起こした内面 (irritated internal surface) を整える薬剤をいう。

【0192】

いくつかの実施態様において、皮膚軟化成分は、鉱油およびトリグリセリドから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0193】

いくつかの実施態様において、皮膚軟化成分は、軽鉱油および中鎖トリグリセリドから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0194】

いくつかの実施態様において、皮膚軟化成分は、軽鉱油、中鎖トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0195】

いくつかの実施態様において、水は、製剤の約35重量%～約65重量%の量で存在する。

【0196】

いくつかの実施態様において、水は、製剤の約40重量%～約60重量%の量で存在する。

【0197】

いくつかの実施態様において、水は、製剤の約45重量%～約55重量%の量で存在する。

【0198】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、製剤の約1重量%～約9重量%の量で存在する。

【0199】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、製剤の約2重量%～約6重量%の量で存在する。

【0200】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、製剤の約3重量%～約5重量%の量で存在する。

【0201】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、製剤の約4重量%～約7重量%の量で存在する。

【0202】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、乳化剤成分および硬化剤成分を含み、乳化剤成分と硬化剤成分の配合量は製剤の少なくとも約8重量%である。

【0203】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、グリセリル脂肪酸エステルおよびソルビタン脂肪酸エステルから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0204】

いくつかの実施態様において、乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリル、およびポリソルベート20から独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0205】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、また、安定化剤成分を含む。

【0206】

いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、製剤の約0.05重量%～約5重量%の量で存在する。

【0207】

いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、製剤の約0.1重量%～約2重量%の量で存在する。

【0208】

いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、製剤の約0.3重量%～約0.5重量%の量で存在する。

【0209】

本明細書で用いる場合、「安定化剤成分」という用語は、該医薬製剤の安定性および／または該製剤中の成分の適合性を改善する物質または物質の混合物をいう。いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、エマルションの凝集を防ぎ、水中油型エマルション中の液滴を安定化させる。

【0210】

いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、多糖類から独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0211】

いくつかの実施態様において、安定化剤成分は、キサンタンガムを含む。

【0212】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、また、溶媒成分を含む。

【0213】

いくつかの実施態様において、溶媒成分は、製剤の約10重量%～約35重量%の量で存在する。

【0214】

いくつかの実施態様において、溶媒成分は、製剤の約15重量%～約30重量%の量で存在する。

【0215】

いくつかの実施態様において、溶媒成分は、製剤の約20重量%～約25重量%の量で存在する。

【0216】

本明細書で用いる場合、「溶媒成分」という用語は、製剤中のルキソリチニブまたは他の物質を溶解することができる液体物質または液体物質の混合物である。いくつかの実施態様において、溶媒成分は、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が適度な溶解度を有する液体物質または液体物質の混合物である。例えば、ルキソリチニブ（遊離塩基）またはそのリン酸塩の溶解度は、米国特許出願公開第2015/0250790号の表21に報告されている。いくつかの実施態様において、溶媒は、米国特許出願公開第2015/0250790の実施例4に記載されるように測定した場合、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩（いずれか一方が使用される）が少なくとも約10mg/mL以上、少なくとも約15mg/mL以上、または少なくとも約20mg/mL以上の溶解度を有する物質またはその混合物である。

【0217】

いくつかの実施態様において、該溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0218】

いくつかの実施態様において、該溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0219】

いくつかの実施態様において、該治療剤は、遊離塩基ベースで製剤の約0.5重量%～約

10

20

30

40

50

1.5重量%の量で存在する。

【0220】

いくつかの実施態様において、該治療剤は、遊離塩基ベースで製剤の約0.5重量%の量で存在する。

【0221】

いくつかの実施態様において、該治療剤は、遊離塩基ベースで製剤の約1重量%の量で存在する。

【0222】

いくつかの実施態様において、該治療剤は、遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%の量で存在する。

【0223】

いくつかの実施態様において、該治療剤は、(R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルリン酸塩である。

【0224】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約35重量%～約65重量%の水；
製剤の約10重量%～約40重量%の油成分；
製剤の約1重量%～約9重量%の乳化剤成分；
製剤の約10重量%～約35重量%の溶媒成分；
製剤の約0.05重量%～約5重量%の安定化剤成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0225】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約40重量%～約60重量%の水；
製剤の約15重量%～約30重量%の油成分；
製剤の約2重量%～約6重量%の乳化剤成分；
製剤の約15重量%～約30重量%の溶媒成分；
製剤の約0.1重量%～約2重量%の安定化剤成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0226】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約45重量%～約55重量%の水；
製剤の約17重量%～約27重量%の油成分；
製剤の約3重量%～約5重量%の乳化剤成分；
製剤の約20重量%～約25重量%の溶媒成分；
製剤の約0.3重量%～約0.5重量%の安定化剤成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0227】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約45重量%～約55重量%の水；
製剤の約17重量%～約27重量%の油成分；
製剤の約4重量%～約7重量%の乳化剤成分；
製剤の約20重量%～約25重量%の溶媒成分；
製剤の約0.3重量%～約0.5重量%の安定化剤成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

10

20

30

40

50

【0228】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約45重量%～約55重量%の水；
製剤の約17重量%～約24重量%の油成分；
製剤の約4重量%～約7重量%の乳化剤成分；
製剤の約20重量%～約25重量%の溶媒成分；
製剤の約0.3重量%～約0.5重量%の安定化剤成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0229】

いくつかの実施態様において、
該油成分は、ワセリン、脂肪族アルコール、鉱油、トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される1つ以上物質を含み；
該乳化剤成分は、グリセリル脂肪酸エステルおよびソルビタン脂肪酸エステルから独立して選択される1つ以上物質を含み；
該溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される1つ以上物質を含み；
該安定化剤成分は、多糖類から独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0230】

いくつかの実施態様において、
該油成分は、白色ワセリン、セチルアルコール、ステアリルアルコール、軽鉱油、中鎖トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される1つ以上物質を含み；
該乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリルおよびポリソルベート20から独立して選択される1つ以上物質を含み；
該溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される1つ以上物質を含み；
該安定化剤成分は、キサンタンガムを含む。

【0231】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約35重量%～約65重量%の水；
製剤の約2重量%～約15重量%の閉塞剤成分；
製剤の約2重量%～約8重量%の硬化剤成分；
製剤の約5重量%～約15重量%の皮膚軟化成分；
製剤の約1重量%～約9重量%の乳化剤成分；
製剤の約0.05重量%～約5重量%の安定化剤成分；
製剤の約10重量%～約35重量%の溶媒成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0232】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約40重量%～約60重量%の水；
製剤の約5重量%～約10重量%の閉塞剤成分；
製剤の約2重量%～約8重量%の硬化剤成分；
製剤の約7重量%～約12重量%の皮膚軟化成分；
製剤の約2重量%～約6重量%の乳化剤成分；
製剤の約0.1重量%～約2重量%の安定化剤；
製剤の約15重量%～約30重量%の溶媒成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約1.5重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

【0233】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約 4 5 重量%～約 5 5 重量%の水；
製剤の約 5 重量%～約 1 0 重量%の閉塞剤成分；
製剤の約 3 重量%～約 6 重量%の硬化剤成分；
製剤の約 7 重量%～約 1 3 重量%の皮膚軟化成分；
製剤の約 3 重量%～約 5 重量%の乳化剤成分；
製剤の約 0.3 重量%～約 0.5 重量%の安定化剤成分；
製剤の約 2 0 重量%～約 2 5 重量%の溶媒成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約 1.5 重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

10

【0 2 3 4】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約 4 5 重量%～約 5 5 重量%の水；
製剤の約 5 重量%～約 1 0 重量%の閉塞剤成分；
製剤の約 4 重量%～約 7 重量%の硬化剤成分；
製剤の約 7 重量%～約 1 3 重量%の皮膚軟化成分；
製剤の約 4 重量%～約 7 重量%の乳化剤成分；
製剤の約 0.3 重量%～約 0.5 重量%の安定化剤成分；
製剤の約 2 0 重量%～約 2 5 重量%の溶媒成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約 1.5 重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

20

【0 2 3 5】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、
製剤の約 4 5 重量%～約 5 5 重量%の水；
製剤の約 7 重量%の閉塞剤成分；
製剤の約 4.5 重量%～約 5 重量%の硬化剤成分；
製剤の約 1 0 重量%の皮膚軟化成分；
製剤の約 4 重量%～約 4.5 重量%の乳化剤成分；
製剤の約 0.4 重量%の安定化剤成分；
製剤の約 2 2 重量%の溶媒成分；および
遊離塩基ベースで製剤の約 1.5 重量%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含む。

30

【0 2 3 6】

いくつかの実施態様において、硬化剤成分と乳化剤成分を合わせた量は、製剤の少なくとも約 8 重量%である。

【0 2 3 7】

いくつかの実施態様において、
該閉塞剤成分は、ワセリンを含み；
該硬化剤成分は、1 つ以上の脂肪族アルコールから独立して選択される 1 つ以上物質を含み；
該皮膚軟化成分は、鉱油およびトリグリセリドから独立して選択される 1 つ以上物質を含み；
該乳化剤成分は、グリセリル脂肪酸エステルおよびソルビタン脂肪酸エステルから独立して選択される 1 つ以上物質を含み；
該安定化剤成分は、多糖類から独立して選択される 1 つ以上物質を含み；
該溶媒成分は、アルキレングリコールおよびポリアルキレングリコールから独立して選択される 1 つ以上物質を含む。

40

【0 2 3 8】

いくつかの実施態様において、
該閉塞剤成分は、白色ワセリンを含み；

50

該硬化剤成分は、セチルアルコールおよびステアリルアルコールから独立して選択される1つ以上物質を含み；

該皮膚軟化成分は、軽鉱油、中鎖トリグリセリド、およびジメチコンから独立して選択される1つ以上物質を含み；

該乳化剤成分は、ステアリン酸グリセリルおよびポリソルベート20から独立して選択される1つ以上物質を含み；

該安定化剤成分は、キサントガムを含み；

該溶媒成分は、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0239】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、また、抗菌性保存剤成分を含む。

【0240】

いくつかの実施態様において、該抗菌性保存剤成分は、製剤の約0.05重量%～約3重量%の量で存在する。

【0241】

いくつかの実施態様において、該抗菌性保存剤成分は、製剤の約0.1重量%～約1重量%の量で存在する。

【0242】

本明細書で用いる場合、語句「抗菌性保存剤成分」とは、製剤中の微生物の増殖を阻害する物質または物質の混合物である。

【0243】

いくつかの実施態様において、該抗菌性保存剤成分は、アルキルパラベンおよびフェノキシエタノールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0244】

いくつかの実施態様において、該抗菌性保存剤成分は、メチルパラベン、プロピルパラベン、およびフェノキシエタノールから独立して選択される1つ以上物質を含む。

【0245】

いくつかの実施態様において、該医薬製剤は、また、キレート剤成分を含む。

【0246】

本明細書で用いる場合、語句「キレート剤成分」とは、金属イオンと強く結合する能力を有する化合物または化合物の混合物をいう。

【0247】

いくつかの実施態様において、該キレート剤成分は、エデト酸二ナトリウムを含む。

【0248】

本明細書で用いる場合、「製剤の重量%」とは、製剤中の成分の濃度パーセントが重量／重量ベースであることを意味する。例えば、成分Aの $1\text{ w/w\%} = [(\text{成分Aの質量}) / (\text{製剤の総質量})] \times 100$ である。

【0249】

本明細書で用いる場合、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩の「遊離塩基ベースで製剤の重量%」とは、 $\text{w/w\%}$ が、全製剤中のルキソリチニブの重量に基づいて算出されていることを意味する。例えば、ルキソリチニブリン酸塩の「遊離塩基ベースで $0.5\text{ w/w\%}$ 」とは、全製剤100gに対して、製剤中にルキソリチニブリン酸塩が0.66g（遊離塩基であるルキソリチニブの0.5gと等しい）存在することを意味する。

【0250】

いくつかの実施態様において、該成分は、指定された範囲に正確に存在する（例えば、「約」という用語は存在しない）。いくつかの実施態様において、「約」とは、値の $\pm 10\%$ を意味する。

【0251】

理解されるように、本明細書に記載される医薬製剤のいくつかの成分は、複数の機能を有することができる。例えば、所与の物質は、乳化剤成分および安定化剤の両方として作

10

20

30

40

50

用し得る。いくつかのそのような場合、所与の成分の機能は、その特性が複数の機能性を可能にすることがあっても、1つだけであると考えることができる。いくつかの実施形態では、製剤の各成分は、異なる物質または物質の混合物を含む。

【0252】

本明細書で用いる場合、「成分」という用語は、1つの物質または物質の混合物を意味することができる。

【0253】

本明細書で用いる場合、「脂肪酸」という用語は、飽和または不飽和の脂肪族酸をいう。いくつかの実施態様において、脂肪酸は、異なる脂肪酸の混合物である。いくつかの実施態様において、脂肪酸は、平均で約8～約30個の炭素を有する。いくつかの実施態様において、脂肪酸は、平均で約12～20個、14～20個、または16～18個の炭素を有する。好適な脂肪酸として、セチル酸、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、エルカ酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、カプリン酸、カプリル酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ヒドロキシステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、セトステアリン酸、イソステアリン酸、セスキオレイン酸、セスキ-9-オクタデカン酸、セスキイソオクタデカン酸、ベヘン酸、イソベヘン酸、およびアラキドン酸、またはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0254】

本明細書で用いる場合、「脂肪族アルコール」という用語は、飽和または不飽和の脂肪族アルコールをいう。いくつかの実施態様において、脂肪族アルコールは、異なる脂肪族アルコールの混合物である。いくつかの実施態様において、脂肪族アルコールは、平均で約12～約20個、約14～約20個、または約16～約18個の炭素を有する。好適な脂肪族アルコールとしては、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、パルミチルアルコール、セチルアルコール、カプリルアルコール、カプリルアルコール、オレイルアルコール、リノレニルアルコール、アラキドンアルコール (arachidonic alcohol)、ベヘニルアルコール、イソベヘニルアルコール、セラキルアルコール (selachyl alcohol)、チミルアルコール (chimyl alcohol)、およびリノレイルアルコール (linoleyl alcohol)、またはこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0255】

本明細書で用いる場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ポリアルキレングリコール」という用語は、アルキレン基が2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する、オキシアルキレンモノマー単位を含有するポリマー、または異なるオキシアルキレンモノマー単位のコポリマーを含有するポリマーをいう。本明細書で用いる場合、単独または他の用語と組み合わせて使用される「オキシアルキレン」という用語は、式-O-アルキレンの基をいう。いくつかの実施態様において、ポリアルキレングリコールはポリエチレングリコールである。

【0256】

本明細書で用いる場合、「ソルビタン脂肪酸エステル」という用語としては、ソルビタンエステルおよびポリエトキシ化ソルビタンエステルを含む、ソルビタンまたはソルビトールと脂肪酸および場合によってはポリ(エチレングリコール)単位から誘導される生成物が挙げられる。いくつかの実施形態において、ソルビタン脂肪酸エステルは、ポリエトキシ化ソルビタンエステルである。

【0257】

本明細書で用いる場合、「ソルビタンエステル」という用語は、ソルビトールと少なくとも1つの脂肪酸のエステル化により誘導される化合物または化合物の混合物をいう。ソルビタンエステルを誘導するのに有用な脂肪酸としては、本明細書に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。好適なソルビタンエステルとしては、Span 20 (モノラウリン酸ソルビタン)、40 (モノパルミチン酸ソルビタン)、60 (モノステアリン酸ソルビタン)、65 (トリステアリン酸ソルビタン)、80 (モノオレイン酸ソルビタン) および 85 (トリオレイン酸ソルビタン) を含む、Uniqema から入

10

20

30

40

50

手可能である SpanTMシリーズ (Uniqemaから入手可能) が挙げられるが、これらに限定されない。他の好適なソルビタンエステルとしては、R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.に列挙されているものが挙げられる (出典明示によりその全体として本明細書の一部とする)。

【0258】

本明細書で用いる場合、「ポリエトキシ化ソルビタンエステル」という用語は、ソルビタンエステルのエトキシ化により誘導される化合物または化合物の混合物をいう。該化合物のポリオキシエチレン部分は、脂肪酸エステルとソルビタン部分との間にあり得る。本明細書で用いる場合、「ソルビタンエステル」という用語は、ソルビトールと少なくとも1つの脂肪酸とのエステル化により誘導される化合物または化合物の混合物をいう。ポリエトキシ化ソルビタンエステルを誘導するのに有用な脂肪酸としては、本明細書に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約2～約200オキシエチレン単位を有する。いくつかの実施態様において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約2～約100オキシエチレン単位を有する。いくつかの実施態様において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約8オキシエチレン単位を有する。いくつかの実施態様において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約40オキシエチレン単位を有する。いくつかの実施態様において、化合物または混合物のポリオキシエチレン部分は、約4～約20オキシエチレン単位を有する。好適なポリエトキシ化ソルビタンエステルとしては、Tween 20 (POE(20)ソルビタンモノラウレート)、21 (POE(4)ソルビタンモノラウレート)、40 (POE(20)ソルビタンモノパルミテート)、60 (POE(20)ソルビタンモノステアレート)、60K (POE(20)ソルビタンモノステアレート)、61 (POE(4)ソルビタンモノステアレート)、65 (POE(20)ソルビタントリステアレート)、80 (POE(20)ソルビタンモノオレエート)、80K (POE(20)ソルビタンモノオレエート)、81 (POE(5)ソルビタンモノオレエート)、および85 (POE(20)ソルビタントリオレエート)を含む、TweenTMシリーズ (Uniqemaから入手可能) が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で用いる場合、略語「POE」とは、ポリオキシエチレンをいう。略語POEに続く数字は、化合物中のオキシエチレン繰り返し単位の数を意味する。他の好適なポリエトキシ化ソルビタンエステルとしては、R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of pharmaceutical excipients, (2006), 5th ed.に列挙されているポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルが挙げられる (出典明示によりその全体として本明細書の一部とする)。いくつかの実施態様において、ポリエトキシ化ソルビタンエステルはポリソルベートである。いくつかの実施態様において、ポリエトキシ化ソルビタンエステルはポリソルベート20である。

【0259】

本明細書で用いる場合、「グリセリル脂肪酸エステル」という用語は、脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドをいう。グリセリル脂肪酸エステルは、スルホン酸基またはその薬学的に許容される塩で置換されていてもよい。脂肪酸の誘導化グリセリドについての好適な脂肪酸としては、本明細書に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、グリセリル脂肪酸エステルは、12～18個の炭素原子を有する脂肪酸のモノグリセリドである。いくつかの実施態様において、グリセリル脂肪酸エステルはステアリン酸グリセリルである。

【0260】

本明細書で用いる場合、「トリグリセリド」という用語は、脂肪酸のトリグリセリドをいう。いくつかの実施態様において、トリグリセリドは中鎖トリグリセリドである。

【0261】

本明細書で用いる場合、「アルキレングリコール」という用語は、式-O-アルキレン- (式中、アルキレン基は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を有する) をいう。いくつかの実施態様において、アルキレングリコールはプロピレングリコール (

1,2-プロパンジオール)である。

【0262】

本明細書で用いる場合、「ポリエチレングリコール」という用語は、式 $-O-CH_2-CH_2-$ で示されるエチレングリコールモノマー単位を含有するポリマーをいう。好適なポリエチレングリコールは、ポリマー分子の各末端に遊離ヒドロキシル基を有し得るか、または、低級アルキル（例えば、メチル基）でエーテル化された1個以上のヒドロキシル基を有し得る。エステル化可能なカルボキシ基を有するポリエチレングリコールの誘導体も好適である。本発明で有用なポリエチレングリコールは、いかなる鎖長または分子量のポリマーでもあり得、分枝を含み得る。いくつかの実施態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約9000である。いくつかの実施態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約5000である。いくつかの実施態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約200～約900である。いくつかの実施態様において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、約400である。好適なポリエチレングリコールとしては、ポリエチレングリコール-200、ポリエチレングリコール-300、ポリエチレングリコール-400、ポリエチレングリコール-600、およびポリエチレングリコール-900が挙げられるが、これらに限定されない。名称中のダッシュ記号に続く数字は、ポリマーの平均分子量を表す。

10

【0263】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様において、生体試料は、血液、血清、血漿、尿、髄液、唾液、涙液または汗である。いくつかの実施態様において、生体試料は、血液、血清、または血漿である。

20

【0264】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様において、タンパク質の濃度は、免疫学的方法（例えば、酵素結合免疫吸着測定法、酵素免疫測定法、ラジオイムノアッセイ、化学発光免疫測定法、電気化学発光免疫測定法、ラテックス比濁免疫測定法、ラックス光度免疫測定法、免疫クロマトグラフィー測定法、およびウェスタンブロットティングからなる群から選択される）により測定される。

【0265】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施態様において、タンパク質の濃度は、質量分析によって測定される。

30

【0266】

タンパク質の「ベースライン濃度」という用語は、ルキソリチニブによる治療の開始前の被験者のタンパク質の濃度をいう。

【0267】

「濃度の低下」という用語は、分析されるタンパク質の濃度が、対照におけるかまたは以前の試料におけるそのタンパク質の濃度より低いことを意味する。例えば、分析されるタンパク質の濃度は、対照におけるそのタンパク質の濃度の、少なくとも、1.5分の1、2分の1、3分の1、4分の1、5分の1、6分の1、7分の1、8分の1、9分の1、10分の1、20分の1、25分の1、50分の1、75分の1、または100分の1であり得るか、または少なくとも、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500%、または5,000%低いものであり得る。

40

【0268】

「濃度の増加」という用語は、分析されるタンパク質の濃度が、対照におけるかまたは以前の試料におけるそのタンパク質の濃度より高いことを意味する。例えば、分析されるタンパク質の濃度は、対照におけるそのタンパク質の濃度の、少なくとも、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、25、50、75、または100倍であり得るかまたは少なくとも、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80

50

%、90%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%、1,500%、2,000%、2,500%、3,000%、3,500%、4,000%、4,500%、または5,000%高いものであり得る。

【0269】

「療法に反応する」とは、該療法を施された被験者が、提供されたルキシソリチニブ療法に対して陽性の反応を示すことを意味する。

【0270】

併用療法

1以上のさらなる医薬剤、例えば、抗炎症剤、ステロイド剤、免疫抑制剤、ならびに例えば、国際公開第2006/056399号に記載されているもののようなBcr-Abl、Flt-3、RAFおよびFAKキナーゼ阻害剤などを、尋常性白斑のために本発明の製剤と併用し得る。この1以上のさらなる医薬剤は、患者に同時に(simultaneously)または順次(sequentially)投与され得る。

【0271】

ステロイド剤の例としては、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどのコルチコステロイドが挙げられる。

【0272】

Bcr-Abl阻害剤の例としては、米国特許第5,521,184号、国際公開第04/005281号、および米国特許出願第60/578,491号に開示されている属および種の化合物およびその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0273】

好適なFlt-3阻害剤の例としては、国際公開第03/037347号、国際公開第03/099771号および国際公開第04/046120に開示されている化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0274】

好適なRAF阻害剤の例としては、国際公開第00/09495号および国際公開第05/028444号に記載されている化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0275】

好適なFAK阻害剤の例としては、国際公開第04/080980号、国際公開第04/056786号、国際公開第03/024967号、国際公開第01/064655号、国際公開第00/053595号、および国際公開第01/014402に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0276】

いくつかの実施態様において、本発明の製剤は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に抵抗性の患者を治療するために、イマチニブを含む1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【0277】

いくつかの実施態様において、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本発明の化合物と組み合わせて患者に投与され、該デキサメタゾンは、連続的に投与されるのとは対照的に断続的に投与される。

【0278】

以下の実施態様が提供される：

【0279】

実施態様1． 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者に遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日2回投与することを含む、方法。

【0280】

実施態様2． クリームが遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキシソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様1に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0281】

実施態様3. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0282】

実施態様4. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0283】

実施態様5. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0284】

実施態様6. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する、実施態様1～2のいずれか1つに記載の方法。

【0285】

実施態様7. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0286】

実施態様8. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0287】

実施態様9. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様1～6のいずれか1つに記載の方法。

【0288】

実施態様10. 患者が、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する、実施態様1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0289】

実施態様11. 患者が、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0290】

実施態様12. 患者が、医師による白斑の総合的包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0291】

実施態様13. 患者が、患者による白斑の変化の包括的印象において1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する、実施態様1～9のいずれか1つに記載の方法。

【0292】

実施態様14. 患者が、ベースライン時の罹患期間が少なくとも10年である、実施態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0293】

実施態様15. 患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも20年である、実施態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0294】

実施態様16. 患者が、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する、実施態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0295】

実施態様17. 患者が、分節型尋常性白斑に罹患している、実施態様1～13のいずれか1つに記載の方法。

【0296】

実施態様18. 投与が、最大24週間である、実施態様1～17のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

【0297】

実施態様19. 投与が、最大52週間である、実施態様1～17のいずれか1つに記載の方法。

【0298】

実施態様20. 患者が、分節型尋常性白斑に罹患しており、52週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0299】

実施態様21. 患者が、分節型尋常性白斑に罹患しており、52週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0300】

実施態様22. 患者が、分節型尋常性白斑に罹患しており、52週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1および20～21のいずれか1つに記載の方法。

【0301】

実施態様23. 患者が、24週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0302】

実施態様24. 患者が、24週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0303】

実施態様25. 患者が、24週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0304】

実施態様26. 患者が、52週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0305】

実施態様27. 患者が、52週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0306】

実施態様28. 患者が、52週目に上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0307】

実施態様29. 患者が、24週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0308】

実施態様30. 患者が、24週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0309】

実施態様31. 患者が、24週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0310】

実施態様32. 患者が、52週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0311】

実施態様33. 患者が、52週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0312】

実施態様34. 患者が、52週目に下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0313】

10

20

30

40

50

実施態様35. 患者が、24週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0314】

実施態様36. 患者が、24週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0315】

実施態様37. 患者が、24週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0316】

実施態様38. 患者が、52週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

10

【0317】

実施態様39. 患者が、52週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0318】

実施態様40. 患者が、52週目に手の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0319】

実施態様41. 患者が、24週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

20

【0320】

実施態様42. 患者が、24週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0321】

実施態様43. 患者が、24週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0322】

実施態様44. 患者が、52週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0323】

30

実施態様45. 患者が、52週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0324】

実施態様46. 患者が、52週目に足の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様1に記載の方法。

【0325】

実施態様47. クリームが、水中油型エマルジョンである、実施態様1～46のいずれか1つに記載の方法。

【0326】

実施態様48. クリームが、約2.8～約3.9のpHを有する、実施態様1～47のいずれか1つに記載の方法。

40

【0327】

実施態様49. 患者が、1.5%を超える、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積%(FBSA)を有する、実施態様1～48のいずれか1つに記載の方法。

【0328】

実施態様50. 患者が、1.5%を超える、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積%(FBSA)を有しており、24週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様1～48のいずれか1つに記載の方法。

【0329】

実施態様51. 患者が、50歳以下の個体である、実施態様1～50のいずれか1つ

50

に記載の方法。

【0330】

実施態様52. 患者が、女性である、実施態様1～51のいずれか1つに記載の方法。

【0331】

実施態様53. 患者が、過去に光線療法を受けたことがある、実施態様1～52のいずれか1つに記載の方法。

【0332】

実施態様54. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日2回投与することを含む、方法。

【0333】

実施態様55. クリームが、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様54に記載の方法。

【0334】

実施態様56. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0335】

実施態様57. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0336】

実施態様58. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0337】

実施態様59. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0338】

実施態様60. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0339】

実施態様61. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0340】

実施態様62. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0341】

実施態様63. 患者が、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0342】

実施態様64. 患者が、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0343】

実施態様65. 患者が、医師による白斑の総合的包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0344】

実施態様66. 患者が、患者による白斑の変化の包括的印象が1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する、実施態様54に記載の方法。

【0345】

実施態様67. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩を含有するクリームを1日1回投与することを含む、方法。

【0346】

実施態様68. クリームが、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様67に記載の方法。

【0347】

実施態様69. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0348】

実施態様70. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0349】

実施態様71. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0350】

実施態様72. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0351】

実施態様73. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0352】

実施態様74. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0353】

実施態様75. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0354】

実施態様76. 患者が、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0355】

実施態様77. 患者が、医師による顔面の白斑の包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0356】

実施態様78. 患者が、医師による白斑の総合的包括的評価において0（クリア）または1（ほぼクリア）を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0357】

実施態様79. 患者が、患者による白斑の変化の包括的印象が1（非常に改善された）または2（大いに改善された）を達成する、実施態様67に記載の方法。

【0358】

実施態様80. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約0.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを1日1回投与することを含む、方法。

【0359】

実施態様81. クリームが、遊離塩基ベースで0.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様80に記載の方法。

【0360】

実施態様82. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様80に記載の方法。

【0361】

実施態様83. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成す

10

20

30

40

50

る、実施態様 80 に記載の方法。

【0362】

実施態様 84. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 75% 以上の改善を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0363】

実施態様 85. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 90% 以上の改善を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0364】

実施態様 86. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 25% 以上の改善を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0365】

実施態様 87. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0366】

実施態様 88. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 75% 以上の改善を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0367】

実施態様 89. 患者が、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において 0（白斑なし）または 1（軽度）、およびベースラインから少なくとも 1 ポイント減少を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0368】

実施態様 90. 患者が、医師による顔面の白斑の包括的評価において 0（クリア）または 1（ほぼクリア）を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0369】

実施態様 91. 患者が、医師による白斑の総合的包括的評価において 0（クリア）または 1（ほぼクリア）を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0370】

実施態様 92. 患者が、患者による白斑の変化の包括的印象において 1（非常に改善された）または 2（大いに改善された）を達成する、実施態様 80 に記載の方法。

【0371】

実施態様 93. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者に、遊離塩基ベースで約 0.15 w/w% のルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有するクリームを 1 日 1 回投与することを含む、方法。

【0372】

実施態様 94. クリームが、遊離塩基ベースで 0.15 w/w% のルキシソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様 93 に記載の方法。

【0373】

実施態様 95. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 25% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0374】

実施態様 96. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0375】

実施態様 97. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 75% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0376】

実施態様 98. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 90% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0377】

実施態様 99. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 25% 以上の改善を達成す

10

20

30

40

50

る実施態様 93 に記載の方法、。

【0378】

実施態様 100. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0379】

実施態様 101. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 75% 以上の改善を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0380】

実施態様 102. 患者が、患者による顔面の白斑の包括的評価回答において 0（白斑なし）または 1（軽度）、およびベースラインから少なくとも 1 ポイント減少を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

10

【0381】

実施態様 103. 患者が、医師による顔面の白斑の包括的評価において 0（クリア）または 1（ほぼクリア）を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0382】

実施態様 104. 患者が、医師による白斑の総合的包括的評価において 0（クリア）または 1（ほぼクリア）を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

【0383】

実施態様 105. 患者が、患者による白斑の変化の包括的印象において 1（非常に改善された）または 2（大いに改善された）を達成する、実施態様 93 に記載の方法。

20

【0384】

実施態様 106. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む、方法。

【0385】

実施態様 107. 尋常性白斑が、汎発型尋常性白斑である、実施態様 106 に記載の方法。

【0386】

実施態様 108. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む方法であり、該患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、方法。

30

【0387】

実施態様 109. 皮膚患部が、患者の下肢である、実施態様 108 に記載の方法。

【0388】

実施態様 110. 皮膚患部が、患者の体幹である、実施態様 108 に記載の方法。

【0389】

実施態様 111. 皮膚患部が、患者の手である、実施態様 108 に記載の方法。

【0390】

実施態様 112. 皮膚患部が、患者の上肢である、実施態様 108 に記載の方法。

40

【0391】

実施態様 113. 皮膚患部が、患者の足である、実施態様 108 に記載の方法。

【0392】

実施態様 114. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 25% 以上の改善を達成する、実施態様 108 ~ 113 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0393】

実施態様 115. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108 ~ 114 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0394】

実施態様 116. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 75% 以上

50

の改善を達成する、実施態様 108～115 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0395】

実施態様 117. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の手の白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108～116 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0396】

実施態様 118. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の上肢白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108～117 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0397】

実施態様 119. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の足の白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108～118 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0398】

実施態様 120. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108～119 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0399】

実施態様 121. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の体幹の白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、実施態様 108～120 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0400】

実施態様 122. 患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択され；

患者が、(i) 顔面において 0.5% 以上の体表面積 (BSA)、(ii) 非顔面領域において 3% 以上の BSA、および (iii) 全身の面積において 10% を超えない BSA の、色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患しており；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、
実施態様 108 に記載の方法。

【0401】

実施態様 123. 患部が、下肢、体幹、および足から選択され；

患者が、(i) 顔面において 0.5% 以上の体表面積 (BSA)、(ii) 非顔面領域において 3% 以上の BSA、および (iii) 全身の面積において 10% を超えない BSA の、色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患しており；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、
実施態様 108 に記載の方法。

【0402】

実施態様 124. 患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w% のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む方法であり、患者が、尋常性白斑罹患期間が少なくとも 20 年であり、患者が、顔面白斑スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、方法。

【0403】

実施態様 125. 患部が顔である、実施態様 124 に記載の方法。

【0404】

10

20

30

40

50

実施態様 1 2 6 . 患部が頭頸部である、実施態様 1 2 4 に記載の方法

【 0 4 0 5 】

実施態様 1 2 7 . 患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、実施態様 1 2 4 に記載の方法。

【 0 4 0 6 】

実施態様 1 2 8 . 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む方法であり、患者が、医薬組成物の投与中に尋常性白斑のための光線療法を受けていない、方法。

【 0 4 0 7 】

実施態様 1 2 9 . 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数で 2 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 2 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 0 8 】

実施態様 1 3 0 . 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 2 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 0 9 】

実施態様 1 3 1 . 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 0 】

実施態様 1 3 2 . 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 9 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 1 】

実施態様 1 3 3 . 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 2 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 2 】

実施態様 1 3 4 . 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 3 】

実施態様 1 3 5 . 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 4 】

実施態様 1 3 6 . 投与が、最大 2 4 週間である、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 5 】

実施態様 1 3 7 . 投与が、最大 5 2 週間である、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 6 】

実施態様 1 3 8 . 患者が、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F - B S A) が少なくとも 1.5 % である、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 7 】

実施態様 1 3 9 . 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F - B S A) が少なくとも 1.5 % であり、2 4 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 8 】

実施態様 1 4 0 . 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F - B S A) が 1.5 % であり、5 2 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 1 0 6 ~ 1 3 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 4 1 9 】

実施態様 1 4 1 . 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F - B S A) が 1.5 % であり、2 4 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 7 5 % 以上の改善を達

10

20

30

40

50

成する、実施態様 106～140 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0420】

実施態様 142. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積（F－BSA）が少なくとも 1.5 % であり、52 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～141 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0421】

実施態様 143. 患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 25 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～142 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0422】

実施態様 144. 患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 25 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～143 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0423】

実施態様 145. 患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 50 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～144 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0424】

実施態様 146. 患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 50 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～145 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0425】

実施態様 147. 患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～146 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0426】

実施態様 148. 患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 106～147 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0427】

実施態様 149. 患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積（T－BSA）が 10 % を超えない、実施態様 106～148 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0428】

実施態様 150. 患者が、尋常性白斑と臨床的に診断されている、実施態様 106～149 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0429】

実施態様 151. 患者が、12 歳以上である、実施態様 106～150 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0430】

実施態様 152. 患者が、18 歳以上である、実施態様 106～150 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0431】

実施態様 153. 患者が、18 歳～75 歳である、実施態様 106～150 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0432】

実施態様 154. 患者が、50 歳以下である、実施態様 106～150 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0433】

実施態様 155. 患者が、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する、実施態様 106～154 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0434】

実施態様 156. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 0.5 % である、実施態様 106～155 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0435】

実施態様 157. 患者は、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも 3 % である、実施態様 106～156 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0436】

実施態様158. 患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積が10%を超えない、実施態様106～157のいずれか1つに記載の方法。

【0437】

実施態様159. 患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも10年である、実施態様106～158のいずれか1つに記載の方法。

【0438】

実施態様160. 患者が、尋常性白斑の治療のための他の薬剤の投与を全く受けていない、実施態様106～159のいずれか1つに記載の方法。

【0439】

実施態様161. 患者が、過去に光線療法を受けたことがある、実施態様106～160のいずれか1つに記載の方法。

【0440】

実施態様162. 該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まない、実施態様106～161のいずれか1つに記載の方法。

【0441】

実施態様163. 52週目の患者のヘモグロビンレベルが、ベースライン時の患者のヘモグロビンレベルと同様である、実施態様106～162のいずれか1つに記載の方法。

【0442】

実施態様164. 52週目の患者の血小板レベルが、ベースライン時の患者の血小板レベルと同様である、実施態様106～163のいずれか1つに記載の方法。

【0443】

実施態様165. 尋常性白斑に罹患しているベースライン総体表面積が20%以下である患者と尋常性白斑に罹患しているベースライン総体表面積が20%を超える患者との間で反応に実質的な差がない、実施態様106～164のいずれか1つに記載の方法。

【0444】

実施態様166. ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキシソリチニブリン酸塩である、実施態様106～165のいずれか1つに記載の方法。

【0445】

実施態様167. 医薬組成物が、クリームである、実施態様106～166のいずれか1つに記載の方法。

【0446】

実施態様168. クリームが、水中油型エマルジョンである、実施態様167に記載の方法。

【0447】

実施態様169. クリームが、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキシソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様168に記載の方法。

【0448】

実施態様170. クリームが、約2.8～約3.9のpHを有する、実施態様169に記載の方法。

【0449】

実施態様171. 尋常性白斑が、分節型尋常性白斑である、実施態様106に記載の方法。

【0450】

実施態様172. 実施態様106～171に記載の方法のいずれかにおいて用いるための医薬組成物。

【0451】

実施態様173. 実施態様106～171に記載の方法のいずれかにおいて用いるための医薬の製造のための医薬組成物の使用。

【0452】

10

20

30

40

50

実施態様 174. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む、方法であり、患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、方法。

【0453】

実施態様 175. ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキソリチニブリン酸塩である、実施態様 174 に記載の方法。

【0454】

実施態様 176. 該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まない、実施態様 174 に記載の方法。

10

【0455】

実施態様 177. 皮膚患部が、患者の下肢である、実施態様 174 に記載の方法。

【0456】

実施態様 178. 皮膚患部が、患者の体幹である、実施態様 174 に記載の方法。

【0457】

実施態様 179. 皮膚患部が、患者の手である、実施態様 174 に記載の方法。

【0458】

実施態様 180. 皮膚患部が、患者の上肢である、実施態様 174 に記載の方法。

【0459】

実施態様 181. 皮膚患部が、患者の足である、実施態様 174 に記載の方法。

20

【0460】

実施態様 182. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 25 % 以上の改善を達成する、実施態様 174 に記載の方法。

【0461】

実施態様 183. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 50 % 以上の改善を達成する、実施態様 174 に記載の方法。

【0462】

実施態様 184. 患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 174 に記載の方法。

【0463】

実施態様 185. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 0.5 % である、実施態様 174 に記載の方法。

30

【0464】

実施態様 186. 患者は、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも 3 % である、実施態様 174 に記載の方法。

【0465】

実施態様 187. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 0.5 % である、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも 3 % である、実施態様 174 に記載の方法。

【0466】

実施態様 188. 患者が、尋常性白斑と臨床的に診断されている、実施態様 174 に記載の方法。

40

【0467】

実施態様 189. 患者が、尋常性白斑の治療のための他の薬剤の投与を全く受けていない、実施態様 174 に記載の方法。

【0468】

実施態様 190. 患者が、18 歳～75 歳である、実施態様 174 に記載の方法。

【0469】

実施態様 191. 患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の手の白斑面積スコアリング指数スコ

50

アの25%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0470】

実施態様192. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の上肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0471】

実施態様193. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の足の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0472】

実施態様194. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0473】

実施態様195. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の体幹の白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0474】

実施態様196. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の手の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0475】

実施態様197. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の上肢白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0476】

実施態様198. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の足の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0477】

実施態様199. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0478】

実施態様200. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の体幹の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0479】

実施態様201. 患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の下肢、上肢、足、手または体幹の白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様174に記載の方法。

【0480】

実施態様202. 医薬組成物が、クリームである、実施態様174に記載の方法。

【0481】

実施態様203. クリームが、水中油型エマルジョンである、実施態様202に記載の方法。

【0482】

実施態様204. クリームが、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様203に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0483】

実施態様205. クリームが、約2.8～約3.9のpHを有する、実施態様204に記載の方法。

【0484】

実施態様206. 尋常性白斑に罹患しているベースライン総体表面積(TBSA)が20%以下である患者とベースラインTBSAが20%を超える患者との間で反応に実質的な差がない、実施態様174に記載の方法。

【0485】

実施態様207. 患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含むクリームを1日2回局所投与することを含む方法であり、

患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択され；

患者が、18歳以上であり；

患者が、(i)顔面において0.5%以上の体表面積(BSA)、(ii)非顔面領域において3%以上のBSA、および(iii)全身の面積において10%を超えないBSAの色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患しており；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、
方法。

【0486】

実施態様208. 患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含むクリームを1日2回局所投与することを含む方法であり、

患部が、下肢、体幹、および足から選択され；

患者が、18歳以上であり；

患者が、(i)顔面において0.5%以上の体表面積(BSA)、(ii)非顔面領域において3%以上のBSA、および(iii)全身の面積において10%を超えないBSAの色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患しており；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、
方法。

【0487】

実施態様209. 患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を1日2回局所投与することを含む、方法であり、患者が、尋常性白斑罹患期間が少なくとも20年であり、患者が、顔面白斑スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、方法。

【0488】

実施態様210. ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキソリチニブリン酸塩である、実施態様209に記載の方法。

【0489】

実施態様211. 医薬組成物が、クリームである、実施態様209に記載の方法。

【0490】

実施態様212. クリームが、水中油型エマルションである、実施態様211に記載の方法。

【0491】

実施態様213. クリームが、遊離塩基ベースで1.5w/w%のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様212に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0492】

実施態様214. クリームが、約2.8～約3.9のpHを有する、実施態様213に記載の方法。

【0493】

実施態様215. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも0.5%である、実施態様209に記載の方法。

【0494】

実施態様216. 患者は、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも3%である、実施態様209に記載の方法。

【0495】

実施態様217. 患者は、(i) 尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも0.5%であり、および(ii) 尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも3%である、色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患している、実施態様209に記載の方法。

【0496】

実施態様218. 患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積が10%を超えない、実施態様209に記載の方法。

【0497】

実施態様219. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0498】

実施態様220. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の90%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0499】

実施態様221. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の25%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0500】

実施態様222. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0501】

実施態様223. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0502】

実施態様224. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも1.5%である、実施態様209に記載の方法。

【0503】

実施態様225. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも1.5%であり、24週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0504】

実施態様226. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも1.5%であり、52週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0505】

実施態様227. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも1.5%であり、24週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様209に記載の方法。

【0506】

実施態様228. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも1.5%であり、52週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成す

10

20

30

40

50

る、実施態様 209 に記載の方法。

【0507】

実施態様 229. 患者が、24週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0508】

実施態様 230. 患者が、52週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの25%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0509】

実施態様 231. 患者が、24週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0510】

実施態様 232. 患者が、52週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0511】

実施態様 233. 患者が、24週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0512】

実施態様 234. 患者が、52週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの75%以上の改善を達成する、実施態様 209 に記載の方法。

【0513】

実施態様 235. 患者が、尋常性白斑と臨床的に診断されている、実施態様 209 に記載の方法。

【0514】

実施態様 236. 患者が、尋常性白斑の治療のための他の薬剤の投与を全く受けていない、実施態様 209 に記載の方法。

【0515】

実施態様 237. 患者が、18歳～75歳である、実施態様 209 に記載の方法。

【0516】

実施態様 238. 患者が、50歳以下である、実施態様 209 に記載の方法。

【0517】

実施態様 239. 患者が、過去に光線療法を受けたことがある、実施態様 209 に記載の方法。

【0518】

実施態様 240. 該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まない、実施態様 209 に記載の方法。

【0519】

実施態様 241. 52週目の患者のヘモグロビンレベルが、ベースライン時に観察された患者のヘモグロビンレベルと同様である、実施態様 209 に記載の方法。

【0520】

実施態様 242. 52週目の患者の血小板レベルが、ベースライン時に観察された患者の血小板レベルと同様である実施態様 209 に記載の方法。

【0521】

実施態様 243. ベースライン総体表面積が20%以下である患者とベースライン総体表面積が20%を超える患者との間で反応に実質的な差がない、実施態様 209 に記載の方法。

【0522】

実施態様 244. 患部が、顔である、実施態様 209 に記載の方法。

【0523】

実施態様 245. 患部が、頭頸部である、実施態様 209 に記載の方法。

【0524】

10

20

30

40

50

実施態様 246. 患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、実施態様 209 に記載の方法。

【0525】

実施態様 247. 患者が、医薬組成物の投与中に尋常性白斑のための光線療法を受けていない、実施態様 209 に記載の方法。

【0526】

実施態様 248. 患者が、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する、実施態様 209 に記載の方法。

【0527】

実施態様 249. 患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む、方法。

10

【0528】

実施態様 250. 患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む方法であり、患者が、医薬組成物の投与中に尋常性白斑のための光線療法を受けていない、方法。

【0529】

実施態様 251. ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキソリチニブリン酸塩である、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

20

【0530】

実施態様 252. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 25 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0531】

実施態様 253. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 50 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0532】

実施態様 254. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

30

【0533】

実施態様 255. 患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 90 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0534】

実施態様 256. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 25 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0535】

実施態様 257. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 50 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0536】

実施態様 258. 患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 75 % 以上の改善を達成する、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

40

【0537】

実施態様 259. 投与が、最大 24 週間である、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0538】

実施態様 260. 投与が、最大 52 週間である、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0539】

実施態様 261. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 1.5

50

%である、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 0】

実施態様 2 6 2. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 1.5 % であり、2 4 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 1】

実施態様 2 6 3. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が 1.5 % であり、5 2 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 2】

実施態様 2 6 4. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が 1.5 % であり、2 4 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 3】

実施態様 2 6 5. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 1.5 % であり、5 2 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 4】

実施態様 2 6 6. 患者が、2 4 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 2 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 5】

実施態様 2 6 7. 患者が、5 2 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 2 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 6】

実施態様 2 6 8. 患者が、2 4 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 7】

実施態様 2 6 9. 患者が、5 2 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 5 0 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 8】

実施態様 2 7 0. 患者が、2 4 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 4 9】

実施態様 2 7 1. 患者が、5 2 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 7 5 % 以上の改善を達成する、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 5 0】

実施態様 2 7 2. 患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積が 1 0 % を超えない、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 5 1】

実施態様 2 7 3. 医薬組成物が、クリームである、実施態様 2 4 9 または 2 5 0 に記載の方法。

【0 5 5 2】

実施態様 2 7 4. クリームが、水中油型エマルジョンである、実施態様 2 7 3 に記載の方法。

【0 5 5 3】

実施態様 2 7 5. クリームが、遊離塩基ベースで 1.5 w / w % のルキソリチニブリン酸塩を含有する、実施態様 2 7 4 に記載の方法。

【0 5 5 4】

実施態様 2 7 6. クリームが、約 2.8 ~ 約 3.9 の pH を有する、実施態様 2 7 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0555】

実施態様277. 患者が、50歳以下である、実施態様249または250に記載の方法。

【0556】

実施態様278. 患者が、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する、実施態様249または250に記載の方法。

【0557】

実施態様279. 患者が、過去に光線療法を受けたことがある、実施態様249または250に記載の方法。

【0558】

実施態様280. 52週目の患者のヘモグロビンレベルが、ベースライン時の患者のヘモグロビンレベルと同様である、実施態様249または250に記載の方法。

【0559】

実施態様281. 52週目の患者の血小板レベルが、ベースライン時の患者の血小板レベルと同様である、実施態様249または250に記載の方法。

【0560】

実施態様282. ベースライン総体表面積スコアが20%以下である患者とベースライン総体表面積スコアが20%を超える患者との間で反応に実質的な差がない、実施態様249または250に記載の方法。

【0561】

実施態様283. 尋常性白斑が、分節型尋常性白斑である、実施態様249または250に記載の方法。

【0562】

実施態様284. 患者は、尋常性白斑罹患期間が少なくとも20年である、実施態様249または250に記載の方法。

【0563】

実施態様285. 患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも10年である、実施態様249または250に記載の方法。

【0564】

実施態様286. 皮膚患部が、顔である、実施態様249または250に記載の方法。

【0565】

実施態様287. 皮膚患部が、頭頸部である、実施態様249または250に記載の方法。

【0566】

実施態様288. 皮膚患部が、下肢、体幹、手、上肢および足から選択される、実施態様249または250に記載の方法。

【0567】

実施態様289. 皮膚患部が、非末端の(non-acral)下肢および非末端の上肢から選択される、実施態様249または250に記載の方法。

【0568】

実施態様290. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも0.5%である、実施態様249または250に記載の方法。

【0569】

実施態様291. 患者は、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも3%である、実施態様249または250に記載の方法。

【0570】

実施態様292. 患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも0.5%であり、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも3%である、実施態様249または250に記載の方法。

【0571】

10

20

30

40

50

実施態様 293. 患者が、尋常性白斑と臨床的に診断されている、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0572】

実施態様 294. 患者が、尋常性白斑の治療のための他の薬剤の投与を全く受けていない、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0573】

実施態様 295. 患者が、18 歳～75 歳である、実施態様 249 または 250 に記載の方法。

【0574】

以下は、本発明の実施例である。これらは、決して本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【実施例】

【0575】

実施例 1 - ルキシソリチニブによる尋常性白斑の治療に関する第 I I 相試験

I N C B 1 8 4 2 4 - 2 1 1 は、顔面に少なくとも 0.5 % の B S A および非顔面領域に少なくとも 3 % の B S A を含む色素脱失領域を有する尋常性白斑の成人における、第 I I 相、ランダム化、二重盲検、ビヒクル対照、3 パート試験であった。合計 157 人の参加者が、ルキシソリチニブクリーム 1.5 % B I D、1.5 % Q D、0.5 % Q D、0.15 % Q D、またはビヒクル B I D を 24 週間投与することに均等に無作為に割り付けられた。クリーム製剤中のルキシソリチニブは、ルキシソリチニブリン酸塩として存在し、その割合は遊離塩基ベースの w / w % であった。0.5 % および 1.5 % クリーム製剤は、米国特許出願公開第 2015 / 0250790 号の表 3 および 5 に記載される水中油型クリーム製剤であった（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）。

【0576】

平均（S D）年齢は、48.3（12.9）歳であり、患者の 46.5 % が男性であり、84.1 % が白人であった。ベースライン疾患特性の分布は、治療群間で同様であった。患者人口統計およびベースライン疾患特性については表 1 を参照。ほとんどの患者（93.0 %）が非分節型尋常性白斑であり、肌タイプ I I ~ I I I（63.7 %）であった。罹患期間の中央値（範囲）は、14.0（0.3 ~ 67.9）年であった。ベースライン時の T - B S A および F - B S A 病変（involvement）の平均（S D）パーセンテージは、それぞれ 22.1 %（18.4 %）および 1.48 %（0.86 %）であり、ベースライン平均（S D）T - V A S I および F - V A S I スコアは、それぞれ 18.0（15.5）および 1.26（0.82）であった。中止率は、52 週目までは低かった。24 週目までに、18 人の患者（11.5 %）が試験治療を中止した。主な理由は、患者による中止（6.4 %）、A E（1.9 %）、追跡不能患者（1.3 %）、プロトコル逸脱（1.3 %）、および試験薬の非遵守（0.6 %）であった。

【0577】

該試験の第 2 パートでは、すべての参加者は最初にビヒクル B I D にランダム化され、F - V A S I のベースラインから 25 % 以上の改善を達成しなかった最初に 0.15 % Q D にランダム化された参加者は、さらに 28 週間、3 つの高用量群のうちの 1 つに再ランダム化された。その他の参加者はすべて、52 週目まで同じ治療を維持した。52 週目以降、参加者は、さらに 52 週間、非盲検 1.5 % B I D を受けることができた。主要評価項目は、24 週目に F - V A S I 50 のベースラインからの 50 % 以上の改善を達成した参加者の割合であった。副次評価項目としては、24 週目の医師による白斑の包括的評価（F - P h G V A）においてクリアまたはほぼクリア（F - P h G V A が 0 または 1）のスコアの達成；52 週目に T - V A S I 50 を達成した参加者のパーセンテージ；ならびに最後の投与から少なくとも 30 日後で 120 週間までの有害事象（A E）の頻度、期間および重症度のモニタリングによって評価される安全性および忍容性が挙げられる。日焼け用ベッドを含む何らかの光線療法を受けている被験者は、この試験から除外された。以下の被験者も除外された：尋常性白斑以外の他の皮膚疾患があり、その存在または治療が色

10

20

30

40

50

素再沈着の評価を複雑にし得る被験者；過去に尋常性白斑または他の色素沈着領域の治療で皮膚漂白治療を使用したことがある被験者；指定された最小限の期間内に以下の治療のいずれかを受けたことがある被験者、例えば、スクリーニングから12週間または5半減期以内（いずれか長い方）の尋常性白斑に対する生物学的療法、調査的治療または研究的治療または処置の使用、スクリーニングから8週間以内の日焼け用ベッドを含むレーザーまたは光ベースの尋常性白斑治療の使用、およびスクリーニングから4週間以内の免疫調節性の経口薬または全身薬（例えば、コルチコステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン）または尋常性白斑に影響を与え得る局所治療薬（例えば、コルチコステロイド、タクロリムス／ピメクロリムス、レチノイド）の使用など；スクリーニングから8週間以内に光線過敏症または皮膚色素沈着を引き起こす薬物（例えば、テトラサイクリンのような抗生物質、抗真菌薬）を含む、治験責任医師の裁量により研究の目的を阻害し得る上記以外の過去の前治療および併用療法を使用している患者；スクリーニング時に臨床的に重大な甲状腺刺激ホルモンまたは遊離T4異常を有する被験者；スクリーニング時にプロトコルで定義された血球減少症のある被験者；重度の肝機能障害のある被験者；腎機能障害のある被験者；ベースライン通院前に、2週間以内または5半減期以内のいずれか長い期間、強力な全身用チトクロムP450 3A4阻害剤またはフルコナゾールを服用している被験者；ならびに、過去にJAK阻害剤療法（全身または局所）を受けたことがある被験者。この試験では、F-VASIについて分析された顔の面積は、額から生え際まで、垂直方向に、頬から顎のライン（jawline）まで垂直方向に顎のラインまで（the cheek to the jawline vertically to the jawline）、また、横方向に口角から耳珠までの面積を含んだ。分析された顔の面積には、唇、頭皮、眼瞼、耳または頸部の表面積は含まれていなかったが、鼻は含まれていた。

【0578】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1. 患者人口統計およびベースラインの疾患の特徴

	ビヒクル BID (n=32)	ルキシソリチニブクリーム				
		0.15%QD (n=31)	0.5%QD (n=31)	1.5%QD (n=30)	1.5%BID (n=33)	Total (n=157)
年齢, 平均(SD), 年	46.3(13.1)	45.1(11.5)	53.8(14.3)	46.7(11.7)	49.5(12.3)	48.3(12.9)
年齢群, n(%), 年 ≤50	20(62.5)	21(67.7)	10(32.3)	18(60.0)	17(51.5)	86(54.8)
>50	12(37.5)	10(32.3)	21(67.7)	12(40.0)	16(48.5)	71(45.2)
性別, n(%)						
男性	12(37.5)	13(41.9)	19(61.3)	11(36.7)	18(54.5)	73(46.5)
女性	20(62.5)	18(58.1)	12(38.7)	19(63.3)	15(45.5)	84(53.5)
人種, n(%)						
白人	26(81.3)	29(93.5)	25(80.6)	23(76.7)	29(87.9)	132(84.1)
非白人	6(18.8)	2(6.5)	6(19.4)	7(23.3)	4(12.1)	25(15.9)
肌タイプ, n(%)						
I~II	8(25.0)	12(38.7)	13(41.9)	10(33.3)	13(39.4)	56(35.7)
III~VI	24(75.0)	19(61.3)	18(58.1)	20(66.7)	20(60.6)	101(64.3)
F-BSA ^a , 平均 (SD), %	1.44(0.84)	1.35(0.86)	1.40(0.76)	1.67(0.95)	1.55(0.89)	1.48(0.86)
≤1.5, n(%)	20(62.5)	21(67.7)	20(64.5)	17(56.7)	19(57.6)	97(61.8)
>1.5, n(%)	12(37.5)	10(32.3)	11(35.5)	13(43.3)	14(42.4)	60(38.2)
T-BSA, 平均 (SD), %	23.5(21.0)	17.6(10.9)	23.0(21.5)	24.8(20.1)	21.5(16.8)	22.1(18.4)
≤20, n(%)	19(59.4)	22(71.0)	20(64.5)	19(63.3)	20(60.6)	100(63.7)
>20, n(%)	13(40.6)	9(29.0)	11(35.5)	11(36.7)	13(39.4)	57(36.3)
ベースラインF- VASI, 平均(SD)	1.21(0.85)	1.19(0.75)	1.22(0.71)	1.45(0.98)	1.26(0.81)	1.26(0.82)
罹患期間 ^b , 中央 値(範囲), 年	15.4 (1.5-37.6)	13.7 (0.3-67.9)	10.8 (1.7-59.0)	14.7 (0.3-56.0)	13.5 (0.8-47.8)	14.0 (0.3-67.9)
<10, n(%)	10(31.3)	11(35.5)	14(45.2)	7(23.3)	11(33.3)	53(33.8)
10~20, n(%)	10(31.3)	8(25.8)	7(22.6)	13(43.3)	11(33.3)	49(31.2)
>20, n(%)	12(37.5)	12(38.7)	10(32.3)	10(33.3)	10(30.3)	54(34.4)
病状 ^c , n(%)						
安定性	11(34.4)	11(35.5)	19(61.3)	14(46.7)	13(39.4)	68(43.3)
進行性	21(65.6)	20(64.5)	12(38.7)	16(53.3)	20(60.6)	89(56.7)
以前の治療, n(%)						
TCS	16(50.0)	16(51.6)	12(38.7)	14(46.7)	14(42.4)	72(45.9)
TCI	18(56.3)	14(45.2)	13(41.9)	11(36.7)	14(42.4)	70(44.6)
光線療法 ^d	14(43.8)	5(16.1)	13(41.9)	11(36.7)	12(36.4)	55(35.0)

BID、1日2回；F-BSA、顔面体表面積；F-VASI、顔面白斑面積スコアリング指数；QD、1日1回；T-BSA、総体表面積；TCI、局所カルシニューリン阻害剤；TCS、局所コルチコステロイド；T-VASI、総白斑面積スコアリング指数。

^aT-BSAのパーセンテージ。

^b1.5%BID群中1人の患者のデータ喪失。

^c疾患の安定性の決定は、治験責任医師の判断に基づいた。

^d光線療法には、狭帯域紫外線B光線療法、ソラレン紫外線A光化学療法、およびエキシマレーザーが含まれる。

【0579】

24週目

すべてのルキシソリチニブ治療群は、臨床的に意味のある有効性を示し、ビヒクルに対して優位性を示した。24週目にF-VASI50を達成した参加者の割合は、ビヒクルと比べてルキシソリチニブクリームの方が統計的に有意に高く、奏効率は、ルキシソリチニブクリーム0.15%QD、0.5%QD、1.5%QD、1.5%BID、およびビヒクルについて、それぞれ32.3%、25.8%、50.0%、45.5%、および3.2%であった。

【0580】

すべてのルキシソリチニブ治療群は、重大なTEAEまたは適用部位事象はなく、臨床的に関連する血液学的変化もなく、概して安全かつ忍容性も良好であった。24週間までの治療中止は低かった（全体で11.5%）。24週目の分析で得られた重要な評価項目を

表 2 にまとめている。

【 0 5 8 1 】

【表 3】

表 2： 24 週間目における I N C B 1 8 4 2 4 - 2 1 1 の有効性評価項目の概要

24 週間目	顔のみ					
	F-VASI50 達成%	F-VASI75 達成%	F-VASI の変化%	F-BSA の変化%	F-PhGVA 0/1 達成%	F-PaGVA 反応 達成%
ビヒクル BID	3.2	0	6	6.5	0	6.3
0.15%QD	32.3	9.7	-32.1	-19.8	3.2	12.9
0.5%QD	25.8	16.1	-29.5	-17.6	9.7	6.5
1.5%QD	50.0	16.7	-41.0	-19.5	13.3	13.3
1.5%BID	45.5	30.3	-37.8	-27.8	9.1	18.2

24 週間目	全身					
	T-VASI25 達成%	T-VASI50 達成%	T-VASI の変化%	T-BSA の変化%	T-PhGVA 0/1 達成%	PaGICV 1/2 達成%
ビヒクル BID	0	0	1.26	3.4	0	7.4
0.15%QD	32.3	16.1	-21.9	-14.0	0	23.1
0.5%QD	29.0	6.5	-16.0	-10.8	3.3	20.0
1.5%QD	46.7	23.3	-28.1	-17.2	0	30.8
1.5%BID	36.4	12.1	-22.9	-13.6	3.2	29.0

F-PaGVA＝患者による顔面の白斑の包括的評価（反応は、0（白斑なし）または1（軽度）、およびベースラインから少なくとも1ポイント減少である）；F-PhGVA＝医師による顔面の白斑の包括的評価（0＝クリア；1＝ほぼクリア）；PaGICV＝患者による白斑の変化の包括的印象（1＝非常に改善された；2＝大いに改善された）；T-PhGVA＝医師による白斑の総合的包括的評価（0＝クリア；1＝ほぼクリア）。

【 0 5 8 2 】

24 週目の分析の結果を図 1 ～ 4 に示す。

【 0 5 8 3 】

図 6 2 は、24 週目のルキソリチニブクリーム 1.5 % B I D に対する F - V A S I 5 0 反応を患者人口統計および肌タイプ別に示す。ルキソリチニブクリーム 1.5 % B I D を投与された患者 3 3 人においては、若年（50 歳以下：n = 17 [58.8%]）および女性（n = 15 [60.0%]）の患者のより多くの割合が 24 週目において F - V A S I 5 0 反応者だった。白人の反応者と非白人の反応者との間、または肌タイプ I ～ II の反応者と III ～ V の反応者との間では、実質的な差は見られなかった。

【 0 5 8 4 】

図 6 3 は、24 週目のルキソリチニブクリーム 1.5 % B I D に対する F - V A S I 5 0 反応をベースライン尋常性白斑病変特性別に示す。ルキソリチニブクリーム 1.5 % B I D を投与された患者においては、罹患ベースライン F - B S A が $\leq 1.5\%$ である患者のより多くの割合（n = 19 [52.6%]）が 24 週目において F - V A S I 5 0 反応者だった。ベースライン T - B S A が $\leq 20\%$ の反応者と $> 20\%$ の反応者との間では実質的な差はなく、これは、ルキソリチニブクリームが、疾患負担の高い患者にも有効であることを示している。

【 0 5 8 5 】

図 6 4 は、24 週目のルキソリチニブクリーム 1.5 % B I D に対する F - V A S I 5 0

反応を疾患特性およびこれまでの治療別に示す。ルキソリチニブクリーム1.5% B I Dで治療された患者においては、罹患期間が長い患者のより多くの割合 (> 20年; n = 10 [60.0%]) が F - V A S I 5 0 反応者だった。安定な疾患に罹患している反応者と進行性の疾患に罹患している反応者との間には、実質的な差は見られなかった。これは、ルキソリチニブクリームが、炎症負荷の高い(皮膚表面の色素脱失の程度で示される)長期にわたる広範な疾患を有する患者の尋常性白斑の治療に有効であることを示している。コルチコステロイド (n = 14 [50.0%]) またはカルシニューリン阻害剤 (n = 14 [42.9%]) とは対照的に、光線療法を受けたことがある患者のより多くの割合 (n = 12 [66.7%]) が F - V A S I 5 0 反応者だった。

【0586】

24週目の評価終了後、ビヒクルにランダム化された被験者を、ブラインドを維持したまま1:1:1の割合で3つの高活性治療群のうち1つにランダム化した。F - V A S I においてベースラインから25%以上の改善を達成しかつたルキソリチニブ (I N C B 0 1 8 4 2 4) 0.15% Q D 投与群の被験者 (F - V A S I 2 5 の非反応者) を、ブラインドを維持したまま3つの高活性治療群のうちの1つにランダム化した。F - V A S I においてベースラインから25%以上の改善を達成したルキソリチニブ0.15% Q D にランダム化された被験者には、52週目まで同じ用量を継続した。ルキソリチニブ1.5% B I D、1.5% Q D、0.5% Q D にランダム化された被験者には、52週目まで同じ用量を継続した。

【0587】

主要評価項目である24週目のF - V A S I 5 0は、ビヒクル (3.1%; 図5) よりも、いずれかの用量のルキソリチニブクリームで治療された患者の方が有意に多く達成した (1.5% B I D、45.5% [P < 0.001]; 1.5% Q D、50.0% [P < 0.001]; 0.5% Q D、25.8% [P < 0.05]; 0.15% Q D、32.3% [P < 0.01])。24週目にF - P h G V A においてクリアまたはほぼクリアのスコアを達成するというさらなる重要な副次評価項目は、ルキソリチニブクリームで治療された患者のみによって達成された (用量全体で3.2% ~ 13.3%; 図3)。

【0588】

サブグループ分析では、患者人口統計とベースライン特性による反応を調査した; 結果は、24週目では治療群全体でほぼ同様だった。ルキソリチニブクリーム1.5% B I Dを投与された患者 (n = 33; F - V A S I 5 0 反応者、45.5%) の間では、以下のサブグループにおける患者のより多くの割合が、F - V A S I 5 0 反応者であった: 50歳以上の患者 (58.8%); 女性の患者 (60.0%); 肌タイプI ~ I I I の患者 (50.0%); 罹患ベースライン顔面B S Aが1.5%以上の患者 (52.6%); ベースラインF - V A S I スコアが0.75から1.5未満までの患者 (75.0%); および罹患期間が20年を超える患者 (60.0%); ならびに以前に局所コルチコステロイド投与を受けたレシピエント (50.0%)。白人の反応者 (44.8%) と非白人反応者 (50.0%) との間、安定性の疾患に罹患している反応者 (46.2%) と進行性の疾患に罹患している反応者 (45.0%) との間、または総B S Aが20%以上の反応者 (45.0%) と20%を超える反応者 (46.2%) との間で実質的な差はなかった。ルキソリチニブクリームは、長期にわたる広範な疾患を有する患者を含めて、人口統計的特徴および臨床的特徴の全体にわたって尋常性白斑の治療に有効であった。

【0589】

52週目

52週目の分析結果を図5 ~ 図22および表3に示す。頭頸部、手、上肢、体幹、下肢および足のT - V A S I スコアについてのサブ分析も行った。このサブ分析の結果を図23 ~ 図53に示す。さらなる結果を図54 ~ 図61に示す。

【0590】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 3

		ルキシソリチニブクリーム			
ビヒクルBID (N=32)		0.15%QD (N=31)	0.5%QD (N=31)	1.5%QD (N=30)	1.5%BID (N=33)
WEEK 24					
F-VASI、N(%)					
F-VASI25	2 (6.3)	12 (38.7)	31 (41.9)	20 (66.7)	18 (54.5)
F-VASI50	1 (3.1)	10 (32.3)	8 (25.8)	15 (50.0)	15 (45.5)
F-VASI75	0	3 (9.7)	5 (16.1)	5 (16.7)	10 (30.3)
F-VASI90	0	1 (3.2)	3 (9.7)	4 (13.3)	4 (12.1)
T-VASI、N(%)					
T-VASI25	0	8 (36.4)	6 (30.0)	10 (52.6)	8 (40.0)
T-VASI50	0	4 (18.2)	2 (10.0)	6 (31.6)	4 (20.0)
T-VASI75	0	2 (9.1)	1 (5.0)	0	1 (5.0)
T-VASI90	0	1 (4.5)	0	0	0
WEEK 52					
F-VASI、N(%)					
F-VASI25	NA	NA	20 (64.5)	18 (60.0)	23 (69.7)
F-VASI50	NA	NA	15 (48.4)	13 (43.3)	19 (57.6)
F-VASI75	NA	NA	9 (29.0)	9 (30.0)	17 (51.5)
F-VASI90	NA	NA	6 (19.4)	4 (13.3)	11 (33.3)
T-VASI、N(%)					
T-VASI25	NA	NA	7 (35.0)	9 (47.4)	15 (75.0)
T-VASI50	NA	NA	5 (25.0)	7 (36.8)	9 (45.0)
T-VASI75	NA	NA	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (15.0)
T-VASI90	NA	NA	0	0	1 (5.0)

【0591】

52週間のルキシソリチニブクリーム単剤療法後に継続的な改善が達成され、1.5% BIDがF-VASI50(57.6%)、F-VASI75(51.5%)およびF-VASI90(33.3%)において最も高い反応をもたらした(図5、図9および図11)。すべての色素脱失皮膚を治療した患者(ベースラインT-BSA $\leq$ 20%)において、T-VASI50反応は52週目45.0%(1.5%BID)であった(図54)。重要な副次評価項目である52週目のT-VASI50は、患者によって用量依存的に達成された(図17 - 1.5%BID、36.4%; 1.5%QD、30.0%; 0.5%QD、25.8%)。VASI(図14(F-VASI)および図16(T-VASI))ならびにBSA(図55(F-BSA)および図22(T-BSA))におけるベースラインからの平均変化率は、ほとんどのルキシソリチニブクリーム用量での治療の8週目という早い時期から始まる、顔および全身でのビヒクルとの明確な分離を示した。

【0592】

F-VASI75およびF-VASI90の反応は、完全またはほぼ完全な色素再沈着という患者の望ましいアウトカムに近似している(Eleftheriadou, et al., Br J Dermatol 2019;180:574-9);これらの反応は、52週目のPhGVAおよびPaGVAのスコアの改善と並行していた。52週目では、F-PhGVAおよびT-PhGVAの評価で、ベースラインと比べてより多くの患者がクリア〜軽度の疾患を有した(図56)。同様に、ベースラインと比べてより多くの患者が、ルキシソリチニブクリームによる52週間の治療後に、F-PaGVAおよびT-PaGVAで軽度の疾患または白斑なしと報告した(図57)。ルキシソリチニブクリームのいずれかの用量を投与された患者は、顔面および非顔面の白斑病変の色素再沈着の目に見える改善を示した;色素再沈着は1.5%QDおよび1.5%BIDで最も顕著であり、患者は52週目まで継続的な改善を示した(図58、体幹および手を示す)。

【0593】

サブグループ分析では、52週目に総白斑面積スコアリング指数（T-VASI50およびT-VASI75）がベースラインから50%以上および75%以上の改善を達成した患者の割合を患部領域別に決定した。ルキソリチニブクリームの適用は20%以下の総BSAに限定され、分析はこれらの患者のみににおいて実施された。ルキソリチニブクリーム1.5% BIDは、ほとんどの身体領域で最も高い反応をもたらした。52週目において、1.5% BIDは、すべての身体領域にわたって実質的な全体的なT-VASI50およびT-VASI75反応（45.0%および15.0%）をもたらした：頭頸部（60.0%および55.0%）（図24および図25）、体幹（29.4%および11.8%）（図39および図40）、上肢（52.9%および23.5%）（図34および図35）、下肢（52.6%および26.3%）（図43および図45）、手（15.0%および5.0%）（図29および図30）、ならびに足（29.4%および17.6%）（図48および図50）。要約すれば、ルキソリチニブクリームは、これまでの治療法では報告されていなかった、手／足を含む尋常性白斑患者の全身体領域の色素再沈着をもたらした。

【0594】

被験者157人のうち、分節型尋常性白斑の患者は11人であった。この患者のうち4人に0.5% QDまたは1.5% BIDのルキソリチニブクリームを投与した。1.5% ルキソリチニブクリームを投与された患者2人は、52週目にF-VASI75およびT-VASI50を達成したことが判明した（表4）。

【0595】

【表5】

表 4

被験者	グループ	F-VASI			T-VASI	
		ベースラインからの変化% (24週目)	ベースラインからの変化% (52週目)	F-VASI75	ベースラインからの変化% (52週目)	T-VASI50
1	1.5%BID	0.00	94.44	Y	61.28	Y
2	1.5%BID	75.00	95.00	Y	54.32	Y
3	0.5%QD	33.33	33.33	N	-13.45	N
4	0.5%QD	0.00	16.00	N	5.69	N

【0596】

治療下で発現したAE（TEAE）の発生率および種類は、治療群間で同様であった（図59）。4人の患者が、試験治療とは無関係の重篤なTEAE（1.5% BID、硬膜下血腫 [n=1]；1.5% QD、発作 [n=1]；0.5% QD、冠動脈閉塞 [n=1] および食道アカラシア [n=1]）を経験した。ルキソリチニブクリーム（1.5% BID、n=1 [3.0%]；1.5% QD、n=3 [10.0%]；0.5% QD、n=3 [9.7%]；0.15% QD、n=6 [19.4%]）およびビヒクル（n=3 [9.4%]；図59）で治療した患者において、適用部位そう痒が最も一般的な治療関連AEであった。ルキソリチニブクリームを投与された患者13人（8.3%）およびビヒクルを投与された患者1人（3.1%）において、治療関連AEとして、ざ瘡が認められた。すべての治療関連AEが、重症度において軽度（グレード1）または中等度（グレード2）であった。3人の患者が、治療中止に至るTEAE（0.15% QDおよびビヒクル [ともに、n=1]、頭痛 [0.15% QDについての治療に関連]；1.5% QD [n=1]、発作）を経験した。

【0597】

臨床検査値には臨床的に関連する変化はなかった。ヘモグロビン（図60）および血小板（図61）レベルの正常範囲内での一過性的変化は、二重盲検治療を通じて観察された。52週目では、ヘモグロビンおよび血小板レベルは、ベースライン時に観察されたものとはほぼ同様であった。ルキソリチニブクリーム全身曝露は限定されており、適用された局所用量の約4%～5%に相当した。

【0598】

実施例2 — ルキソリチニブによる尋常性白斑の治療に関する第ⅠⅠⅠ相試験

非分節型尋常性白斑と診断され、顔面の少なくとも0.5%以上のBSA、0.5以上のF-VASI、非顔面領域の少なくとも3%以上のBSA、および3以上のT-VASIを含む色素脱失領域を有する青年および成人（12歳以上）の参加者を対象とした第ⅠⅠⅠ相、ランダム化、ビヒクル対照試験が行われている。全身体（顔面および非顔面）の尋常性白斑は、BSA10%を超えてはならない。参加者は、ルキソリチニブクリーム1.5% BIDまたはビヒクルにランダム化され、年齢（40歳以下または40歳を超える）および肌タイプ（フィッツパトリックスケールタイプⅠおよびⅡとタイプⅢⅢ、Ⅳ、ⅤおよびⅥ）で層別化されて、24週間試験治療を受ける。クリーム製剤中のルキソリチニブは、遊離塩基ベースでのw/w%としてのパーセンテージでもってルキソリチニ布林酸塩として存在した。クリーム製剤は、米国特許出願公開第2015/0250790の表5に記載の水中油型クリーム製剤であった（出典明示によりその全体として本明細書の一部とする）。青年は、研究対象人口の少なくとも10%を占め、参加者の50%以下が40歳を超える。この試験では、F-VASIについて分析される顔の面積は、額から生え際まで、頬から顎のラインまで垂直方向に顎のラインまで（the cheek to the jaw line vertically to the jawline）、また、横方向に口角から耳珠までの面積を含む。分析される顔の面積には、唇、頭皮、耳または頸部の表面積は含まれていないが、鼻および眼瞼は含まれる。

【0599】

VASIは、ベースライン時の尋常性白斑の斑の全体的な面積と、これらの斑内の経時的な斑状色素再沈着の程度の複合推定に基づいている。顔面VASIは、尋常性白斑病変（vitiligo involvement）のパーセンテージ（BSAの%）および色素脱失の程度で測定される。BSA（手単位（hand unit））尋常性白斑病変のパーセンテージは、手掌法（セクション8.2.1を参照）を用いて治験責任医師によって推定される。手単位は参加者の手の大きさに基づいている。治験責任医師は、自分の手を使用して参加者の手の大きさを模倣し、BSA尋常性白斑病変のパーセンテージを評価する。各尋常性白斑病変部位の色素脱失の程度が判定され、以下のパーセンテージのうち最も近いものと推定される：0、10%、25%、50%、75%、90%、または100%。色素脱失100%では、色素は存在しない；90%では、色素の斑点が存在する；75%では、色素脱失領域が色素沈着領域を上回る；50%では、色素沈着領域と色素沈着領域は等しい；25%では、色素沈着領域が色素脱失領域を上回り、10%では色素脱失の斑点のみが存在している。次に、F-VASIは、尋常性白斑病変について評価された値に、顔の各部位の患部皮膚のパーセンテージを乗じ、すべての部位の値を合計することで導き出される（可能な範囲は0～3である）。

【0600】

全身体VASIは、全身体領域からの寄与を含む計算式を用いて算出される（可能な範囲、0 100）。

【0601】

（数1）

$VASI = \sum [\text{手単位}] \times [\text{残留色素脱失}]$ 全身体領域

【0602】

身体は、相互に排他的な以下の6つの部位に分かれている：（1）頭頸部、（2）手、（3）上肢（手を除く）、（4）体幹、（5）下肢（足を除く）、および（6）足。尋常

10

20

30

40

50

性白斑病変のパーセンテージは、試験の全過程を通じて、同じ治験責任医師によって手単位（BSAの%）で推定される。手単位は参加者の手の大きさに基づいている。治験責任医師は、自分の手を使用して参加者の手の大きさを模倣し、BSA尋常性白斑病変のパーセンテージを評価する。各身体部位についての色素脱失の程度が判定され、以下のパーセンテージのうち最も近いものと推定される：0、10%、25%、50%、75%、90%、または100%。次に、T-VASIは、尋常性白斑病変について評価された値に、各身体部位の患部皮膚のパーセンテージを乗じ、すべての身体部位の値を合計することで導き出される（Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. Arch Dermatol 2004;140:677-683）。

10

【0603】

24週目の評価終了後、参加者にはルキシソリチニブクリーム1.5% BIDによるさらなる28週間の非盲検延長治療を受ける機会が与えられるであろう。資格を得るためには、参加者は、ベースラインおよび24週目の通院評価を完了し、試験薬を遵守し、すべての算入基準／除外基準を満たす必要がある。ただし、%BSAの下限值および上限値は必要なく、以前のJAK阻害剤治療がないという除外基準は、最初の24週間の二重盲検ビヒクル対照期間にルキシソリチニブクリームを投与された参加者には適用されない。治療領域は10%BSAまたは20%BSAを超えてはならない。完全に色素再沈着した領域については、参加者は、試験薬の投与を中止し、観察を継続することができる。非盲検延長期間中、追加治療領域（新たな尋常性白斑領域または既存の尋常性白斑領域の拡大）の承認は、電話で行うことができるが、治験責任医師の判断により、参加者に予定外の通院を求め得る。レーザー、または日焼け用ベッドもしくは意図的UV曝露を含むあらゆる光線療法を受けている患者は、当該試験から除外される。また、以下の被験者も除外される：顔の尋常性白斑領域のいずれにも色素の着いた毛がない被験者；他の形態の尋常性白斑（例えば、分節型）または他の鑑別診断の尋常性白斑または他の皮膚色素脱失障害（例えば、まだら症、白色糠疹、ハンセン病、炎症後色素脱失、進行性斑メラニン減少症、貧血性母斑、化学性白斑、および癩風）に罹患している被験者；過去に尋常性白斑または他の色素沈着領域の治療に色素脱失治療薬（例えば、モノベンゾン）を使用したことのある被験者；およびベースライン前の指示された休薬期間内にプロトコルで定義された治療法を使用している被験者。

20

30

【0604】

当該試験の主要評価項目は、24週目にF-VASI 75を達成している参加者の割合である。副次的評価項目としては、以下のものが挙げられる：24週目のF-BSA（顔面体表面積）のベースラインからの変化率；24週目にF-VASI 50を達成した参加者の割合；24週目にF-VASI 90を達成した参加者の割合；24週目にT-VASI 50を達成した参加者の割合；52週目にF-VASI 75を達成した参加者の割合；52週目にF-VASI 90を達成した参加者の割合；52週目にT-VASI 50を達成した参加者の割合；52週目にT-VASI 75を達成した参加者の割合；および24週目に白斑顕著性スケール（VNS）において4（「かなり立たない」）または5（「もはや目立たない」）を達成した患者の割合；56週目までの治療下で発現した有害事象の数（試験薬初回投与後に初めて報告された有害事象または既存の事象の悪化を含む）；52週目までにF-VASI 25／50／75／90（F-VASIスコアのベースラインから $\geq 25\%$ ／ 50% ／ 75% ／ 90% 改善）を達成した参加者の割合；52週目までのF-VASIのベースラインからの変化率；52週目までのF-BSAのベースラインからの変化率；52週目までのT-VASIのベースラインからの変化率；52週目までの総体表面積（T-BSA）のベースラインからの変化率；52週目にT-VASI 25／50／75／90（T-VASIの $\geq 25\%$ ／ 50% ／ 75% ／ 90% の改善）を達成した参加者の割合；52週目にVNSの各カテゴリーに属する参加者の割合；4週目のルキシソリチニブの集団ベース（トラフ）血漿濃度；24週目のルキシソリチニブの集団ベース（

40

50

トラフ) 血漿濃度; 40週目のルキソリチニブの集団ベース(トラフ) 血漿濃度。また、当該試験では、ルキソリチニブクリームの使用に関連する有害事象の頻度、期間、重症度も追跡する。

本願は、下記の態様も包含する。

〔態様1〕

患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を1日2回局所投与することを含む、方法。

〔態様2〕

尋常性白斑が、汎発型尋常性白斑である態様1に記載の方法。

〔態様3〕

患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約1.5w/w%のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を1日2回局所投与することを含む方法であり、患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、方法。

〔態様4〕

皮膚患部が、患者の下肢である、態様3に記載の方法。

〔態様5〕

皮膚患部が、患者の体幹である、態様3に記載の方法。

〔態様6〕

皮膚患部が、患者の手である、態様3に記載の方法。

〔態様7〕

皮膚患部が、患者の上肢である、態様3に記載の方法。

〔態様8〕

皮膚患部が、患者の足である、態様3に記載の方法。

〔態様9〕

患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数(Vitiligo Area Scoring Index)の25%以上の改善を達成する、態様3~8のいずれか1つに記載の方法。

〔態様10〕

患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の50%以上の改善を達成する、態様3~9のいずれか1つに記載の方法。

〔態様11〕

患者が、皮膚患部において白斑面積スコアリング指数の75%以上の改善を達成する、態様3~10のいずれか1つに記載の方法。

〔態様12〕

患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の手の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、態様3~11のいずれか1つに記載の方法。

〔態様13〕

患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の上肢白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、態様3~12のいずれか1つに記載の方法。

〔態様14〕

患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の足の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、態様3~13のいずれか1つに記載の方法。

〔態様15〕

患者が、4週目、8週目、18週目、24週目、32週目、38週目、42週目、48週目、または52週目に、患者の下肢の白斑面積スコアリング指数スコアの50%以上の改善を達成する、態様3~14のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

40

50

〔態様 16〕

患者が、4 週目、8 週目、18 週目、24 週目、32 週目、38 週目、42 週目、48 週目、または 52 週目に、患者の体幹の白斑面積スコアリング指数スコアの 50 % 以上の改善を達成する、態様 3 ～ 15 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 17〕

患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択され；

患者が、(i) 顔面において 0.5 % 以上の体表面積 (BSA)、(ii) 非顔面領域において 3 % 以上の BSA、および (iii) 全身の面積において 10 % を超えない BSA の色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患しており；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの 50 % 以上の改善を達成する、

態様 3 に記載の方法。

〔態様 18〕

患部が、下肢、体幹、および足から選択され；

患者が、(i) 顔面において 0.5 % 以上の体表面積 (BSA)、(ii) 非顔面領域において 3 % 以上の BSA、および (iii) 全身の面積において 10 % を超えない BSA の色素脱失領域を有する汎発型尋常性白斑に罹患している；

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まず；

患者が、皮膚患部における白斑面積スコアリング指数スコアの 50 % 以上の改善を達成する、

態様 3 に記載の方法。

〔態様 19〕

患者において汎発型尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む、方法であり、患者は、尋常性白斑罹患期間が少なくとも 20 年であり、患者が、顔面白斑スコアリング指数 (Face Vitiligo Scoring Index) の 50 % 以上の改善を達成する、方法。

〔態様 20〕

患部が、顔である、態様 19 に記載の方法。

〔態様 21〕

患部が、頭頸部である、態様 19 に記載の方法。

〔態様 22〕

患部が、下肢、体幹、手、上肢、および足から選択される、態様 19 に記載の方法。

〔態様 23〕

患者において尋常性白斑を治療する方法であって、該治療を必要とする該患者の皮膚患部に、遊離塩基ベースで約 1.5 w/w % のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物を 1 日 2 回局所投与することを含む方法であり、患者が、医薬組成物の投与中に尋常性白斑のための光線療法を受けていない、方法。

〔態様 24〕

患者が、顔面白斑面積スコアリング指数 (Face Vitiligo Area Scoring Index) の 25 % 以上の改善を達成する、態様 1 ～ 23 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 25〕

患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 50 % 以上の改善を達成する、態様 1 ～ 24 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 26〕

患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 75 % 以上の改善を達成する、態様 1 ～ 25 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 27〕

患者が、顔面白斑面積スコアリング指数の 90 % 以上の改善を達成する、態様 1 ～ 26

10

20

30

40

50

のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 28〕

患者が、全身白斑面積スコアリング指数 (Total Body Vitiligo Area Scoring Index) の 25% 以上の改善を達成する、態様 1～27 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 29〕

患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 50% 以上の改善を達成する、態様 1～28 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 30〕

患者が、全身白斑面積スコアリング指数の 75% 以上の改善を達成する、態様 1～29 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 31〕

投与が、最大 24 週間である、態様 1～30 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 32〕

投与が、最大 52 週間である、態様 1～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 33〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F-BSA) が少なくとも 1.5% である、態様 1～32 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 34〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F-BSA) が少なくとも 1.5% であり、24 週目に顔面白斑面積スコアリング指数 (Face Vitiligo Area Scoring Index) スコアの 50% 以上の改善を達成する、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 35〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F-BSA) が 1.5% であり、52 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、態様 1～34 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 36〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F-BSA) が 1.5% であり、24 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 75% 以上の改善を達成する、態様 1～35 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 37〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積 (F-BSA) が少なくとも 1.5% であり、52 週目に顔面白斑面積スコアリング指数スコアの 75% 以上の改善を達成する、態様 1～36 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 38〕

患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 25% 以上の改善を達成する、態様 1～37 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 39〕

患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 25% 以上の改善を達成する、態様 1～38 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 40〕

患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、態様 1～39 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 41〕

患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 50% 以上の改善を達成する、態様 1～40 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 42〕

患者が、24 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 75% 以上の改善を達成する、態様 1～41 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 43〕

患者が、52 週目に全身白斑面積スコアリング指数スコアの 75% 以上の改善を達成す

10

20

30

40

50

る、態様 1～42 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 44〕

患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積（TBSA）が 10 %を超えない、態様 1～43 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 45〕

患者が、尋常性白斑と臨床的に診断されている、態様 1～44 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 46〕

患者が、12 歳以上である、態様 1～45 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 47〕

患者が、18 歳以上である、態様 1～45 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 48〕

患者が、18 歳～75 歳である、態様 1～45 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 49〕

患者が、50 歳以下である、態様 1～45 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 50〕

患者が、ベースライン時に進行性の尋常性白斑を有する、態様 1～49 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 51〕

患者は、尋常性白斑に罹患している顔面体表面積が少なくとも 0.5 %である、態様 1～50 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 52〕

患者は、尋常性白斑に罹患している非顔面体表面積が少なくとも 3 %である、態様 1～51 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 53〕

患者は、尋常性白斑に罹患している総体表面積が 10 %を超えない態様 1～52 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 54〕

患者は、ベースライン時の罹患期間が少なくとも 10 年である、態様 1～53 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 55〕

患者が、尋常性白斑の治療のための他の薬剤の投与を全く受けていない、態様 1～54 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 56〕

患者が、過去に光線療法を受けたことがある、態様 1～55 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 57〕

該方法が、レーザーまたはあらゆる種類の光線療法を施すことを含まない、態様 1～56 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 58〕

52 週目の患者のヘモグロビンレベルが ベースライン時の患者のヘモグロビンレベルと同様である、態様 1～57 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 59〕

52 週目の患者の血小板レベルが ベースライン時の患者の血小板レベルと同様である、態様 1～58 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 60〕

尋常性白斑に罹患しているベースライン総体表面積が 20 %以下である患者と尋常性白斑に罹患しているベースライン総体表面積が 20 %を超える患者との間で反応に実質的な差がない、態様 1～59 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 61〕

10

20

30

40

50

ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキソリチニブリン酸塩である、
態様 1 ～ 6 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 6 2〕

医薬組成物が、クリームである、態様 1 ～ 6 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

〔態様 6 3〕

クリームが、水中油型エマルジョンである、態様 6 2 に記載の方法。

〔態様 6 4〕

クリームが、遊離塩基ベースで 1.5 w/w % のルキソリチニブリン酸塩を含有する、態
様 6 3 に記載の方法。

〔態様 6 5〕

クリームが、約 2.8 ～ 約 3.9 の pH を有する、態様 6 4 に記載の方法。

〔態様 6 6〕

尋常性白斑が、分節型尋常性白斑である、態様 1 に記載の方法。

〔態様 6 7〕

態様 1 ～ 6 6 に記載の方法のいずれかにおいて用いるための医薬組成物。

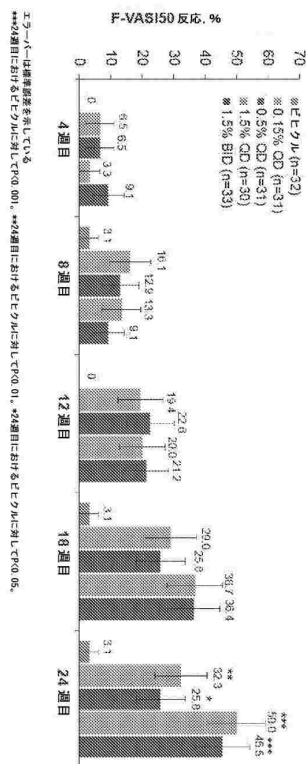
〔態様 6 8〕

態様 1 ～ 6 6 に記載の方法のいずれかにおいて用いるための医薬の製造のための医薬組
成物の使用。

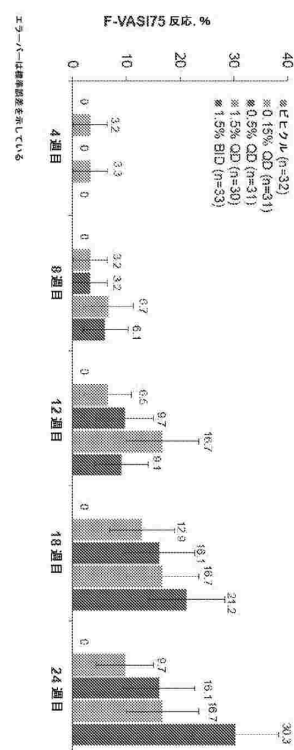
【図面】

【図 1】

【図 2】



F-VAS150 反応



F-VAS175 反応

10

20

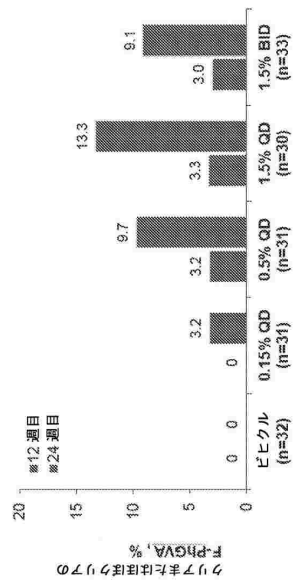
30

40

50

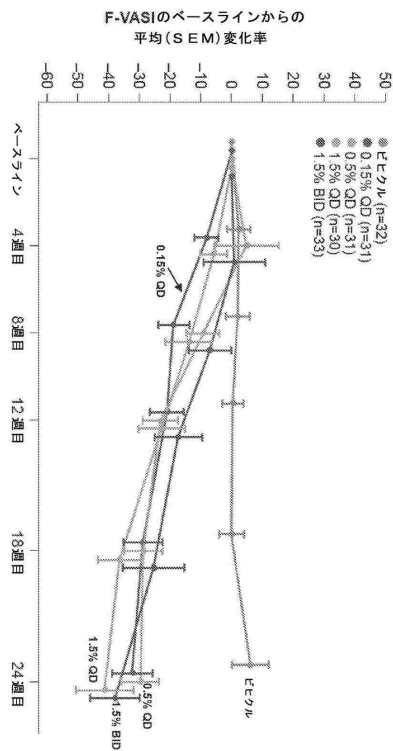
【図 3】

24週目にクリアまたはほぼクリアのF-PhGVA



【図 4】

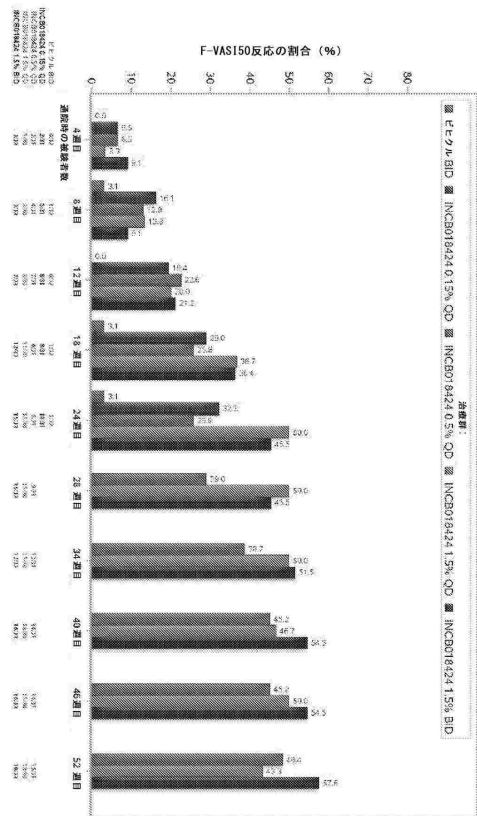
F-VASIのベースラインからの変化率



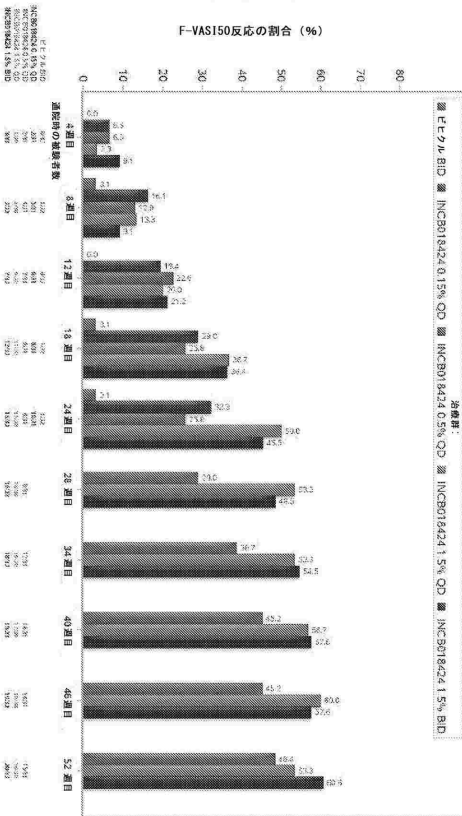
10

20

【図 5】



【図 6】

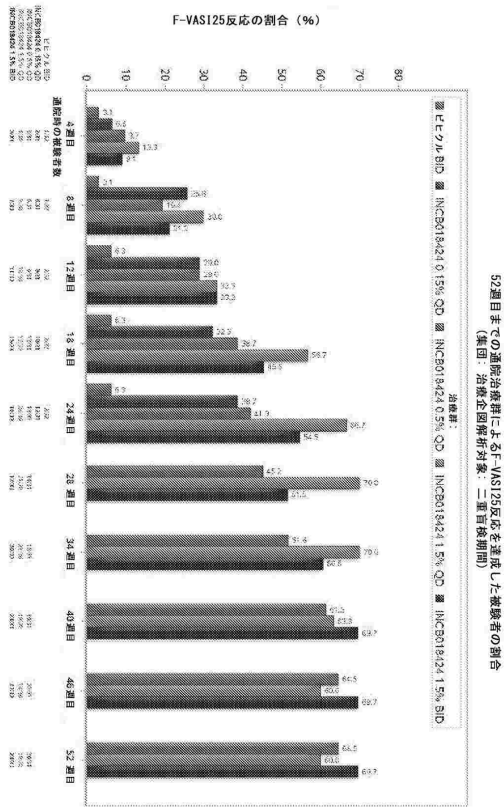


30

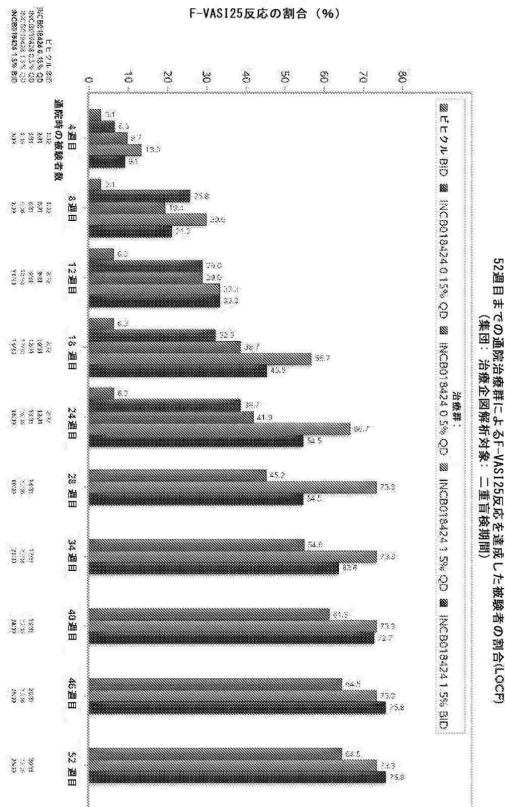
40

50

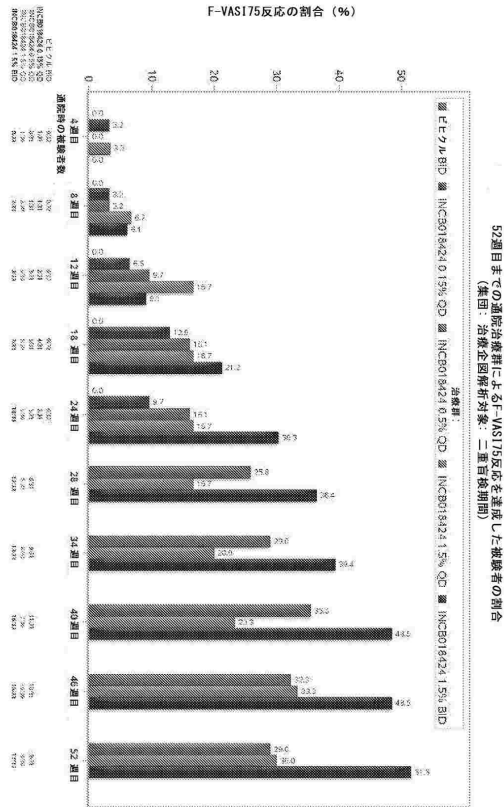
【図 7】



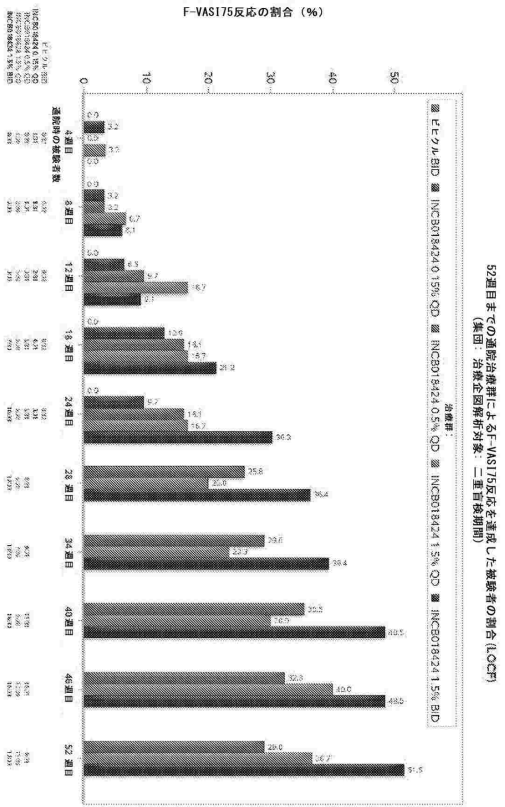
【図 8】



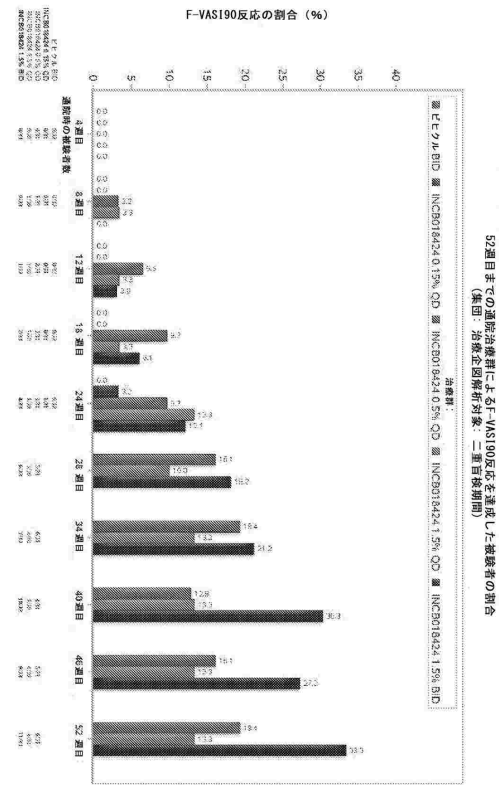
【図 9】



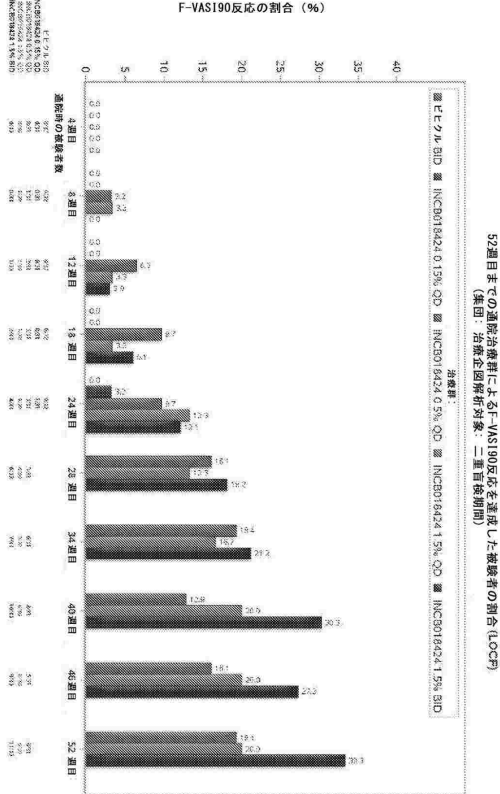
【図 10】



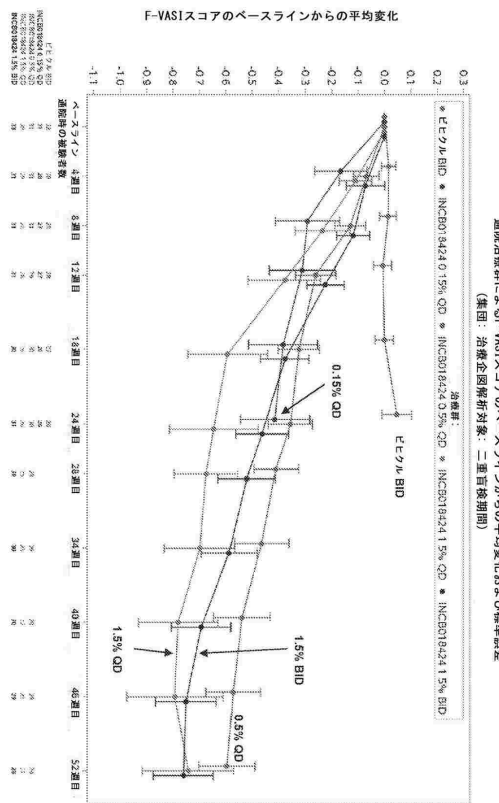
【図 1 1】



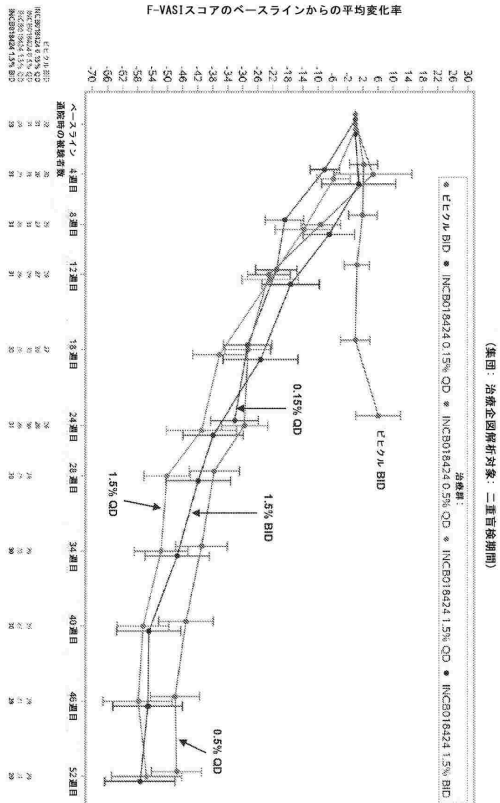
【図 1 2】



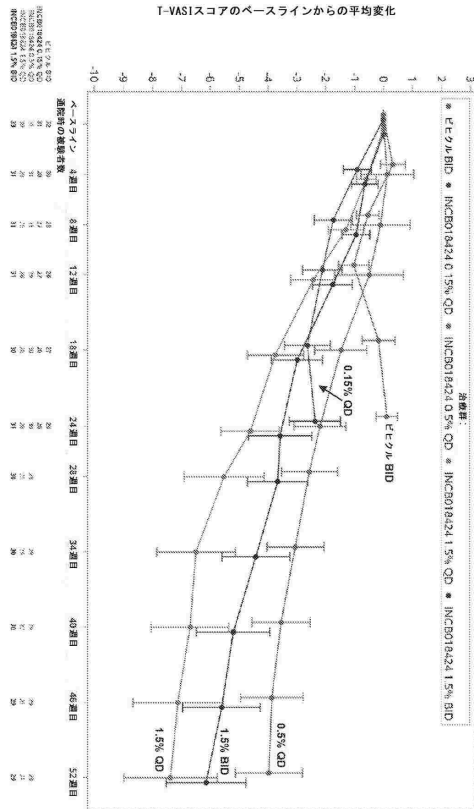
【図 1 3】



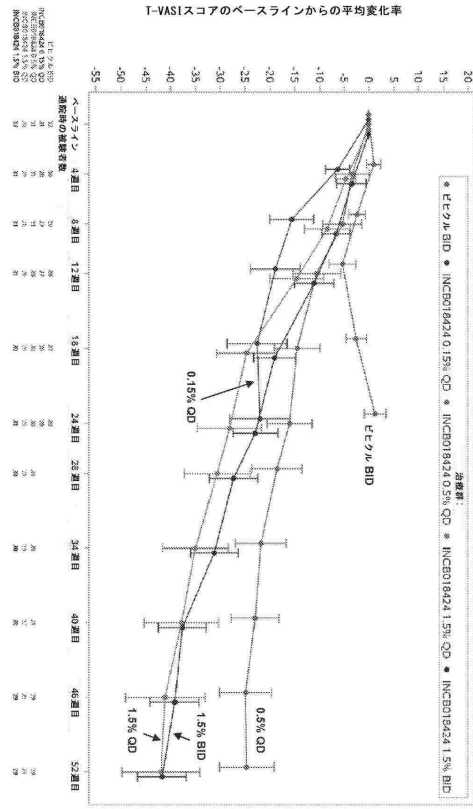
【図 1 4】



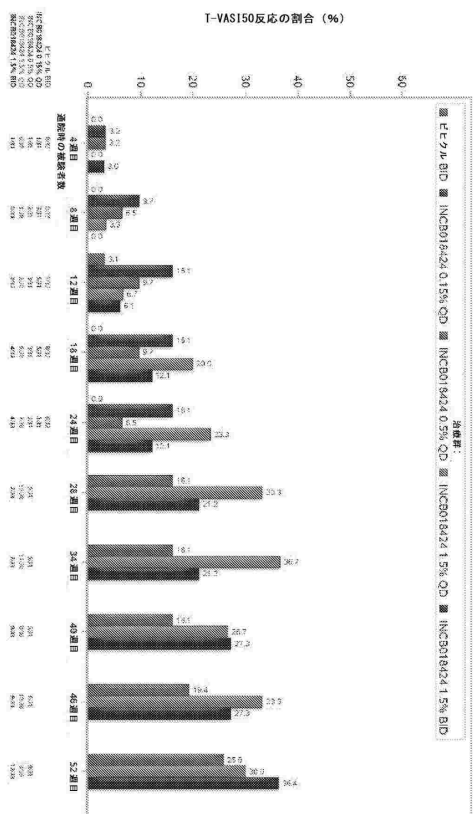
【図 15】



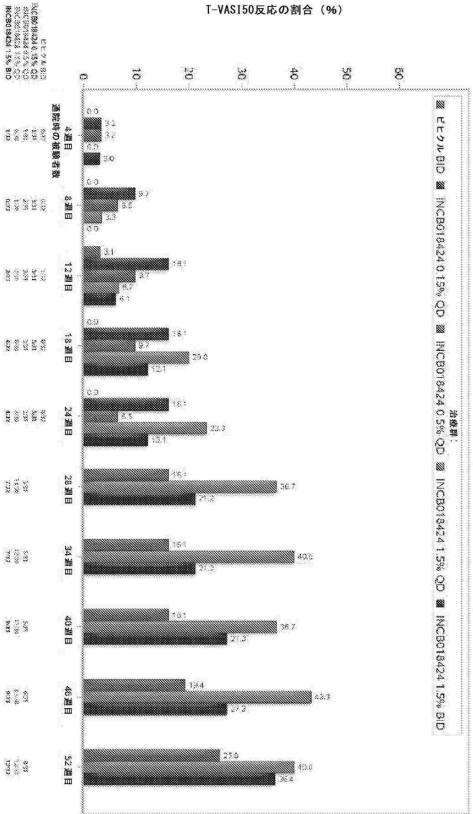
【図 16】



【図 17】



【図 18】



10

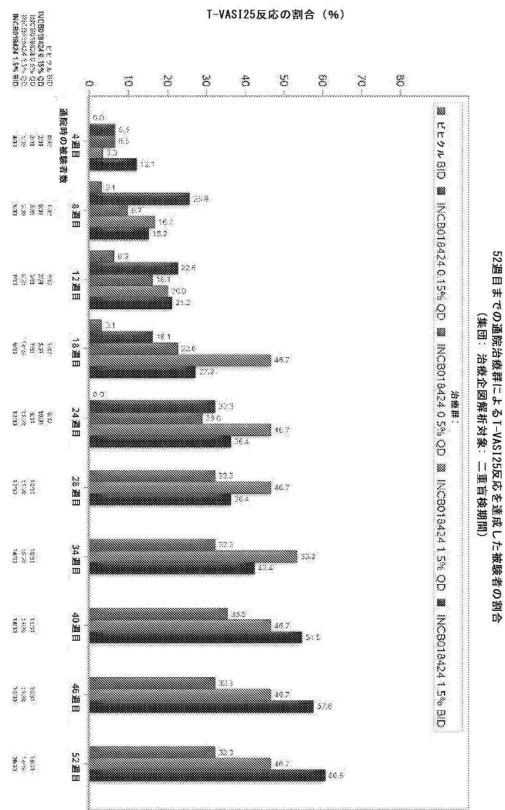
20

30

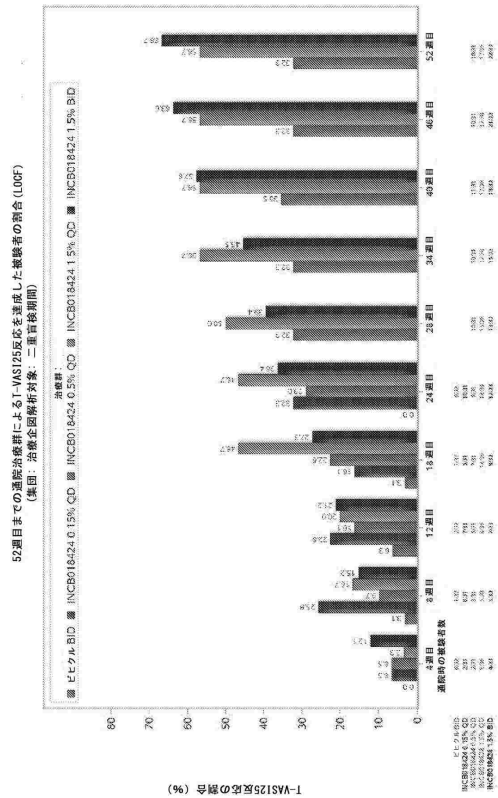
40

50

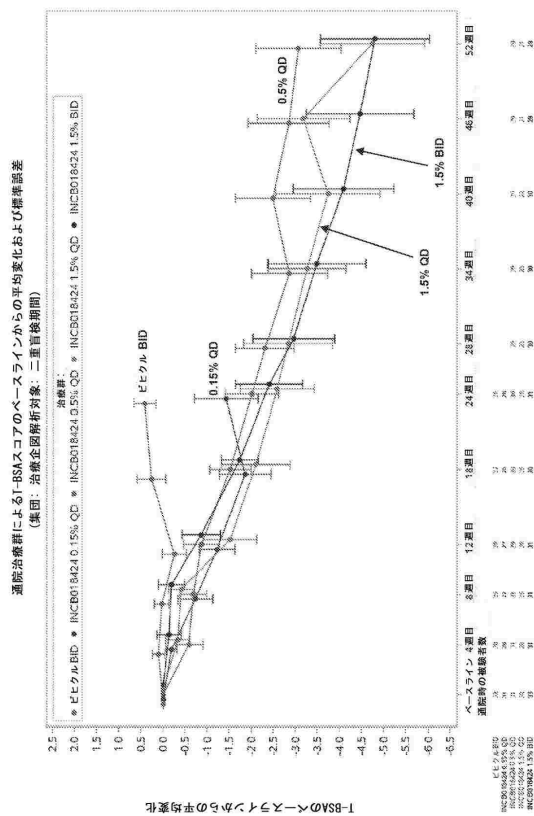
【図 19】



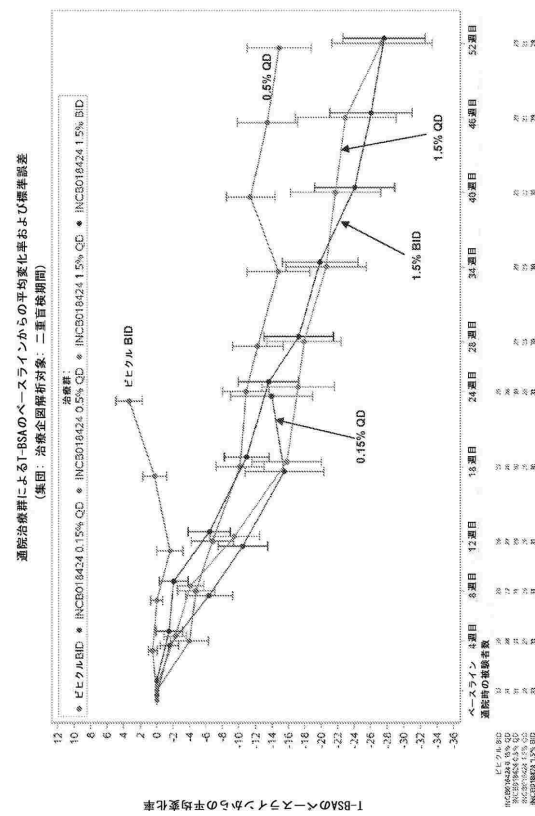
【図 20】



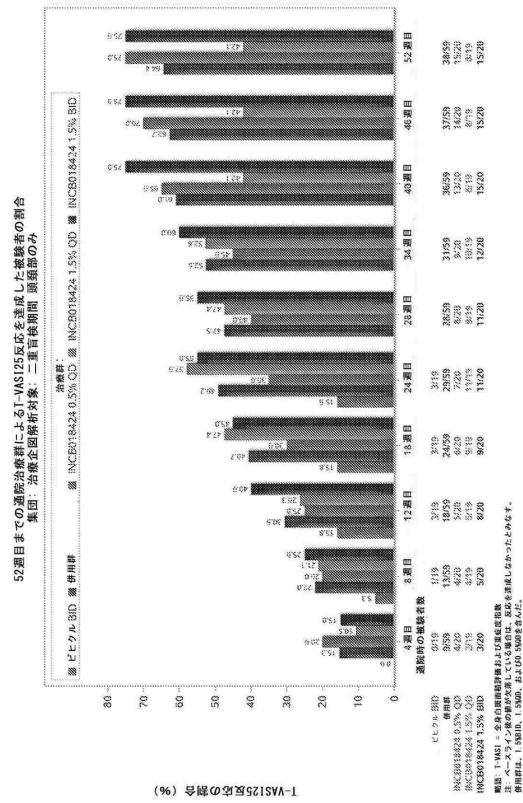
【図 2 1】



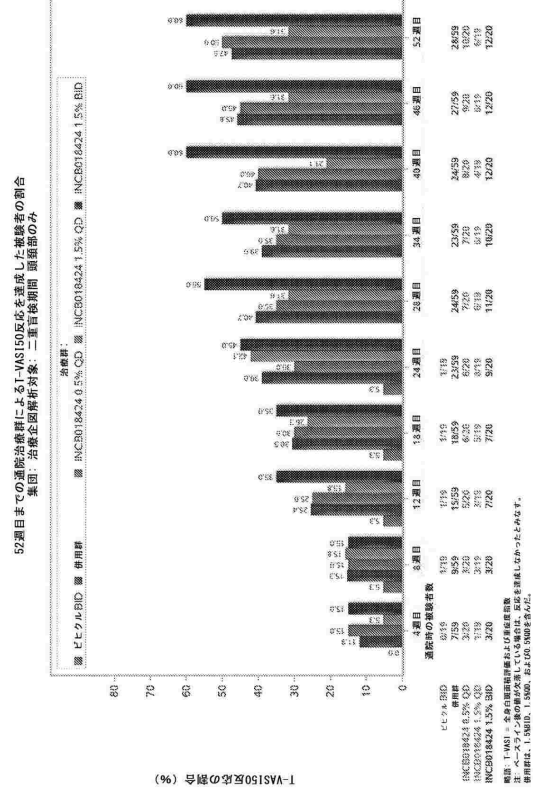
【圖 22】



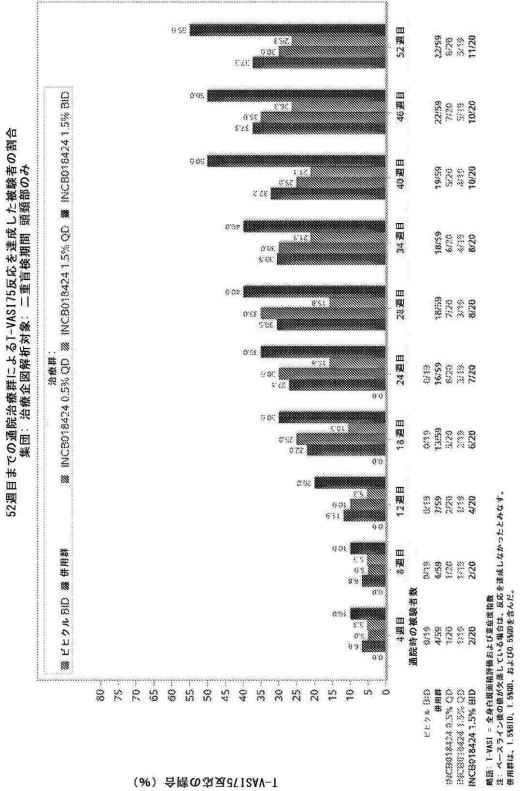
【図 2 3】



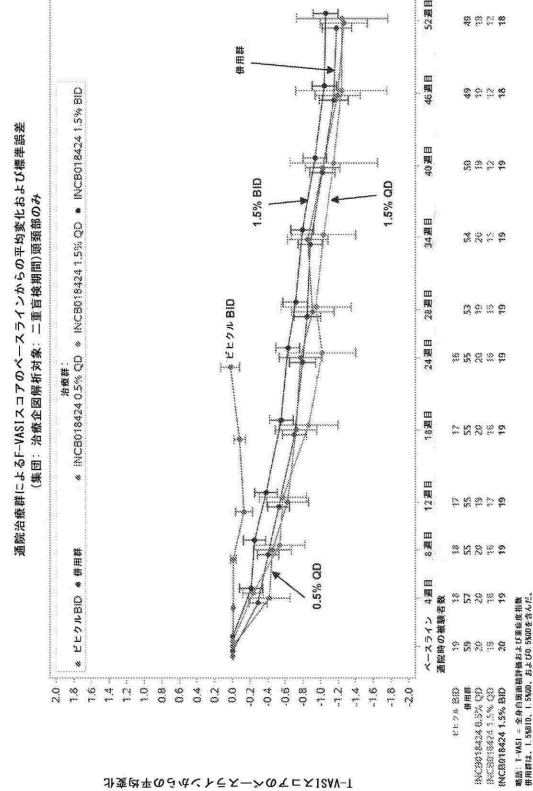
【図 2 4】



【図 2 5】



【図 2 6】



10

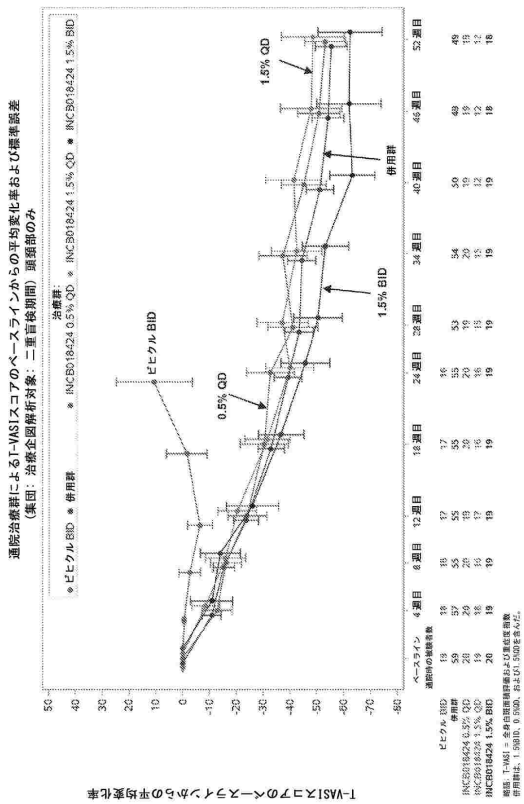
20

30

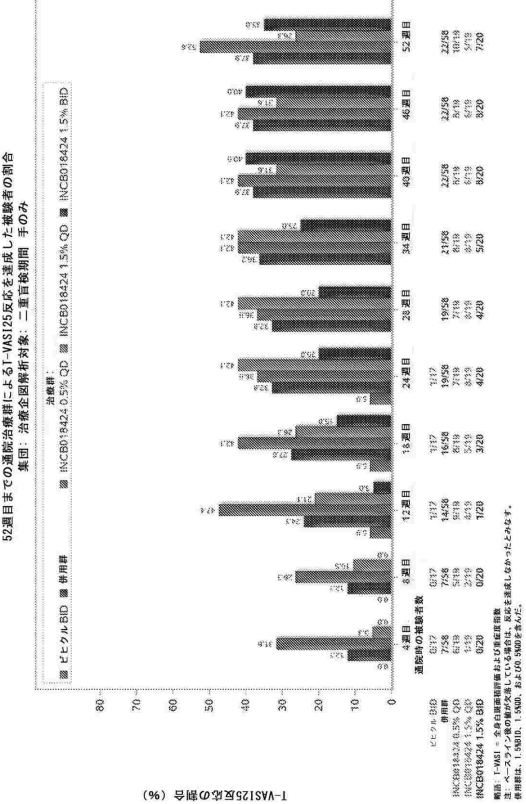
40

50

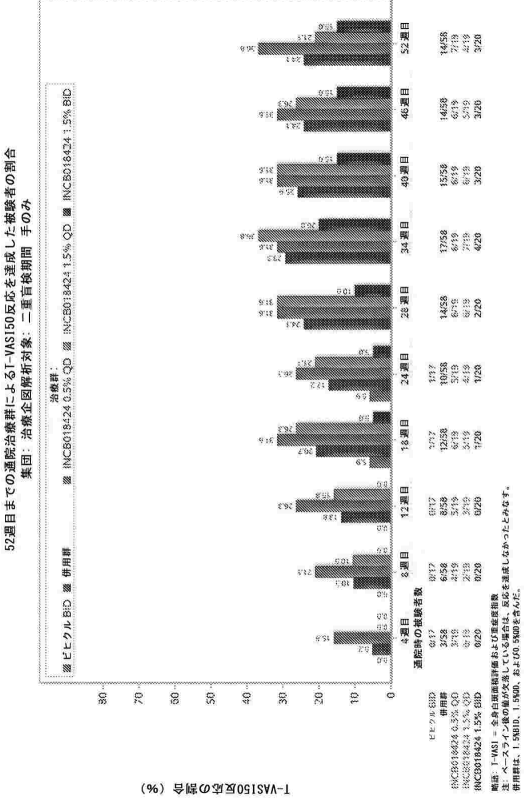
【図 27】



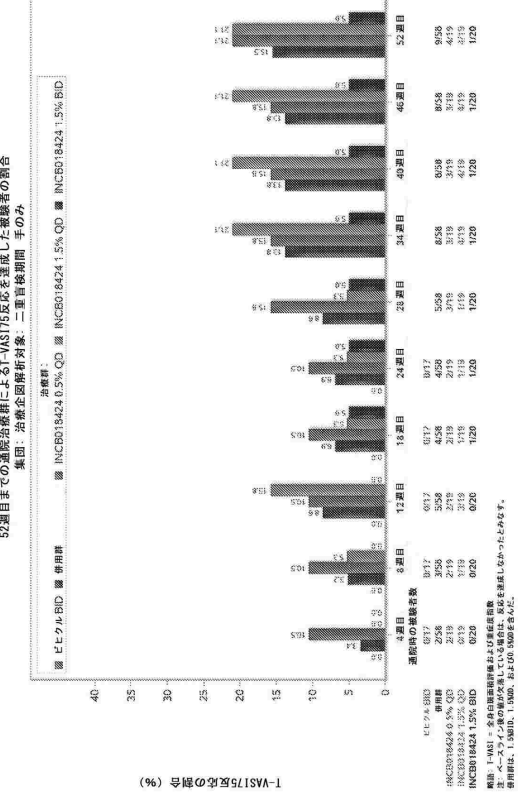
【図 28】



【図 29】

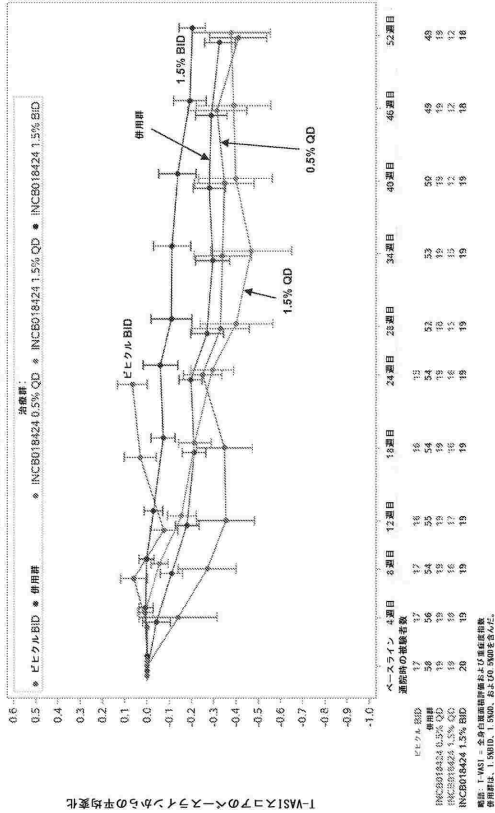


【図 30】



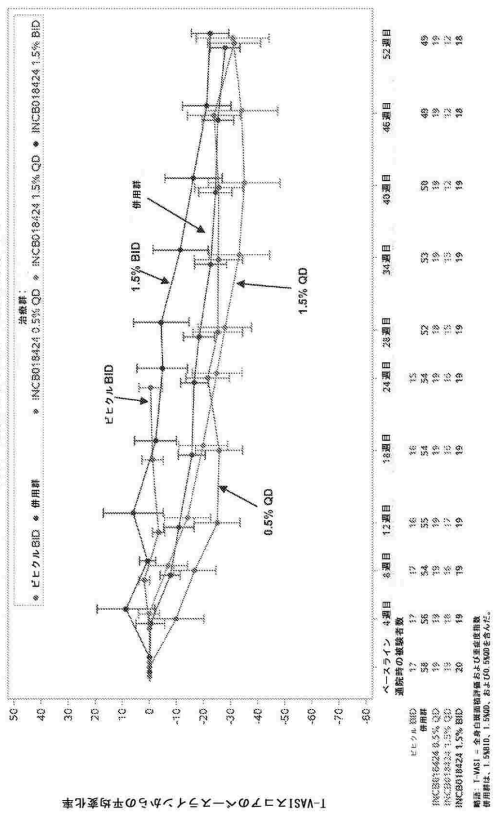
【図 3 1】

通院治療群によるT-VAS1スコアのベースラインからの平均変化および標準偏差
(集団：治療全図解析対象、二重盲検期間) 手のみ



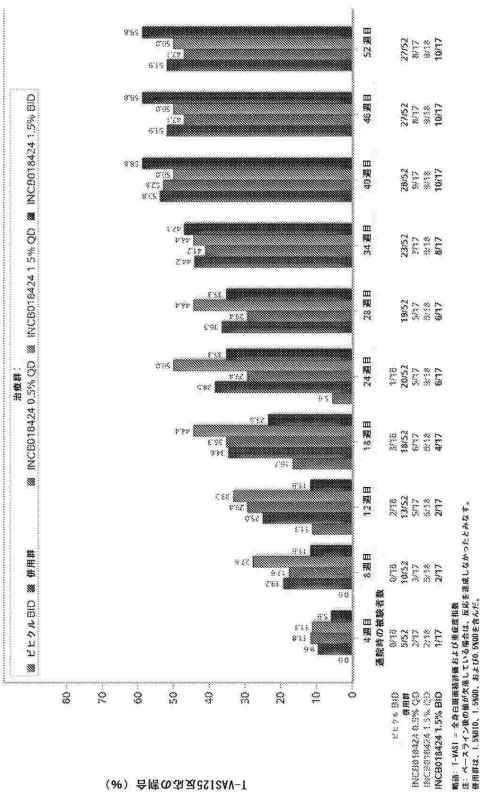
【図 3 2】

通院治療群によるT-VAS1スコアのベースラインからの平均変化および標準偏差
(集団：治療全図解析対象、二重盲検期間) 手のみ



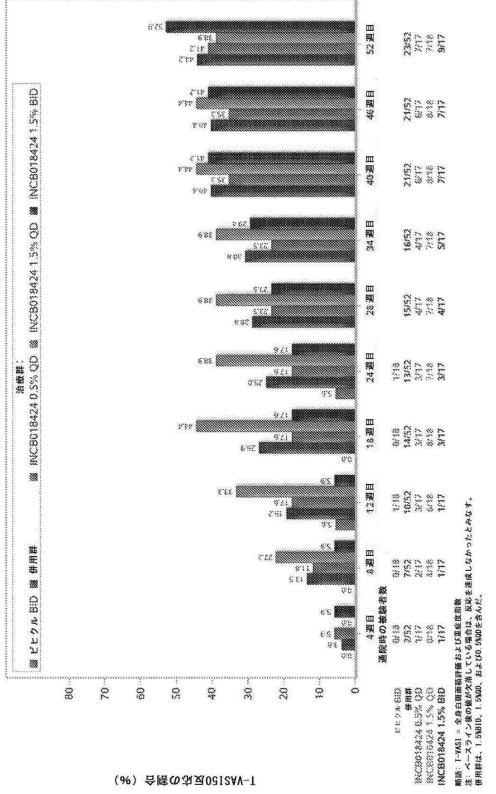
【図 3 3】

52週目までの通院治療群によるT-VAS150反応を達成した被験者の割合
(集団：治療全図解析対象、二重盲検期間) 上肢のみ

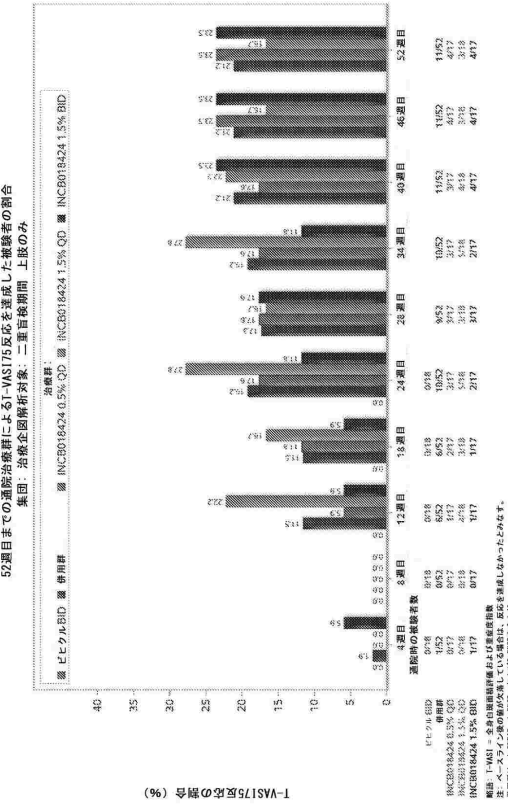


【図 3 4】

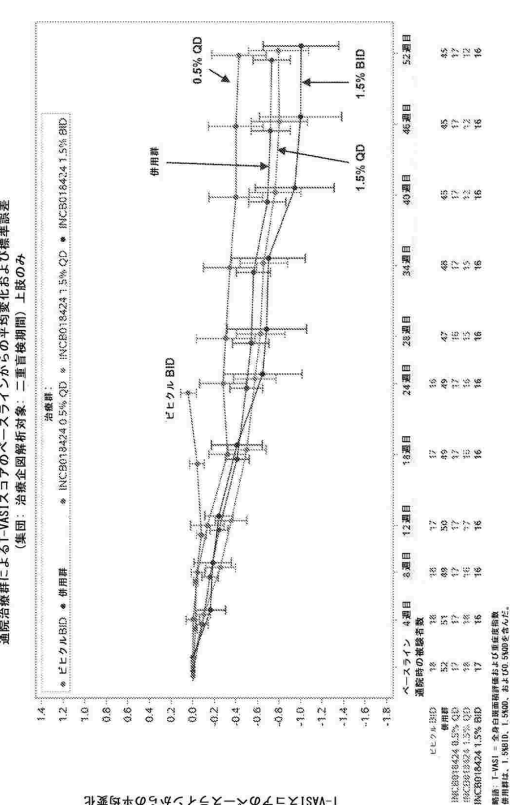
52週目までの通院治療群によるT-VAS150反応を達成した被験者の割合
(集団：治療全図解析対象、二重盲検期間) 上肢のみ



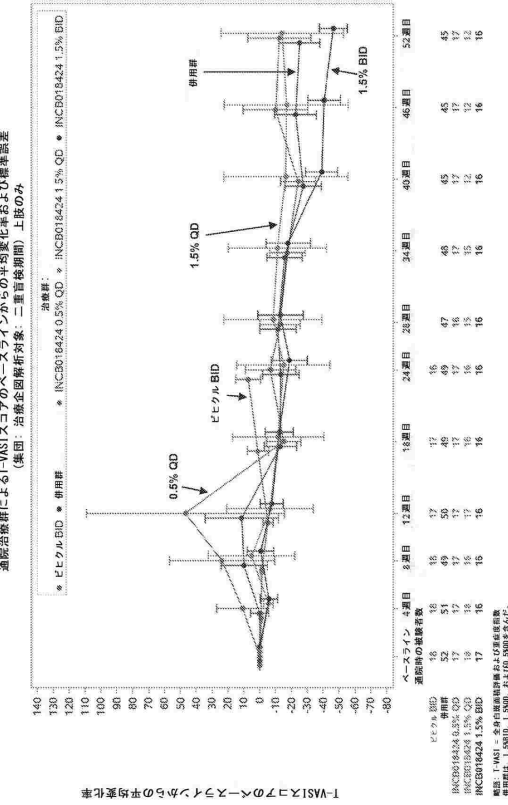
【図 3 5】



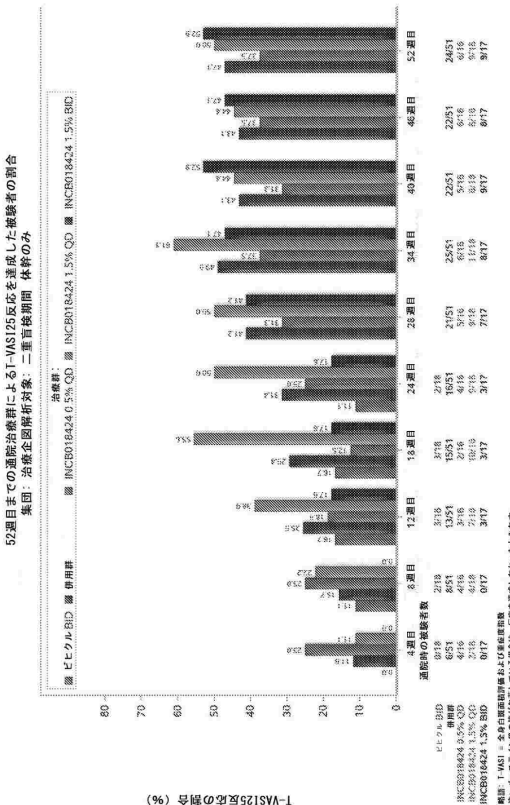
【図 3 6】



【図 3 7】



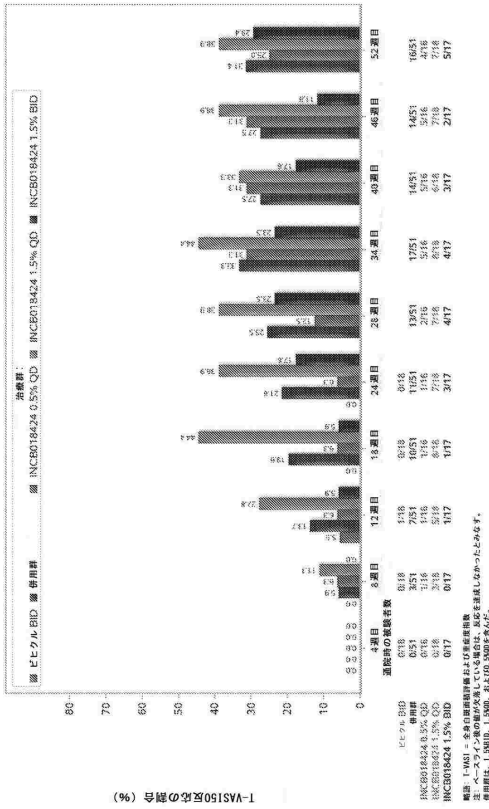
【図 3 8】



【図 3 9】

52週目までの通院治療群によるT-VAS150反応を達成した被験者の割合

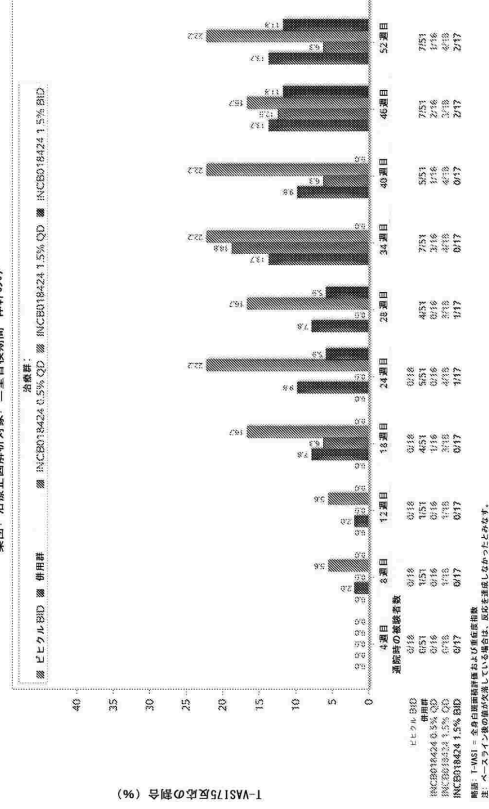
集団：治療全図解析対象：二重盲検期間 体幹のみ



【図 4 0】

52週目までの通院治療群によるT-VAS175反応を達成した被験者の割合

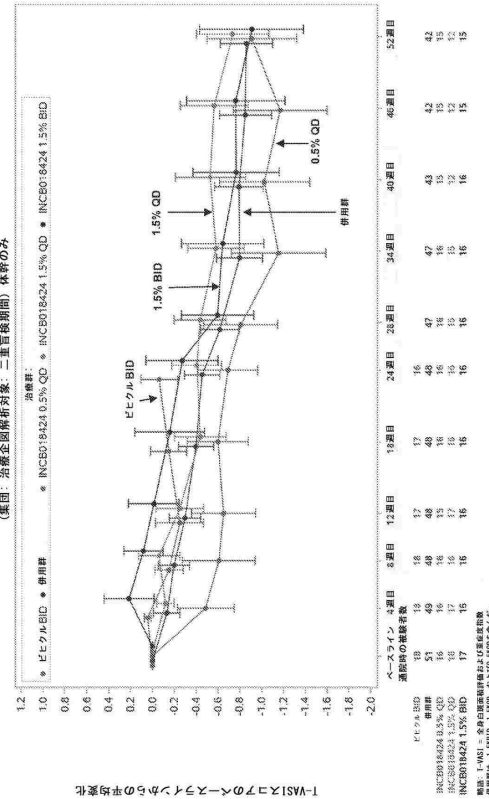
集団：治療全図解析対象：二重盲検期間 体幹のみ



【図 4 1】

通院治療群によるT-VAS1スコアのベースラインからの平均変化および標準誤差

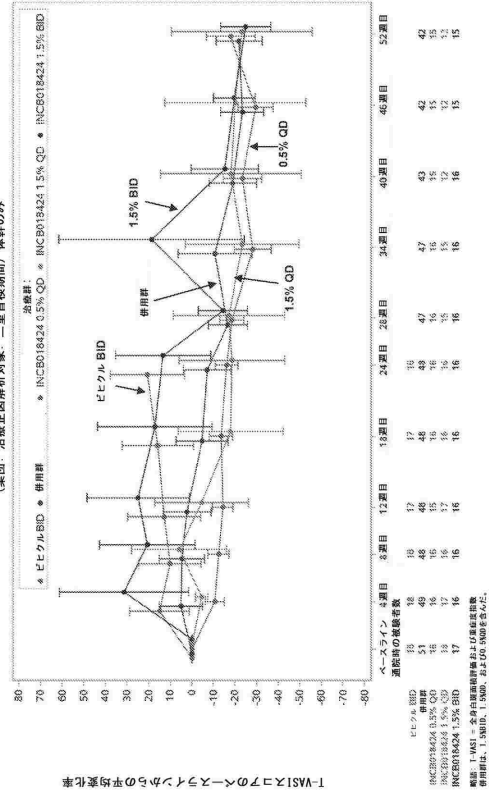
集団：治療全図解析対象：二重盲検期間 体幹のみ



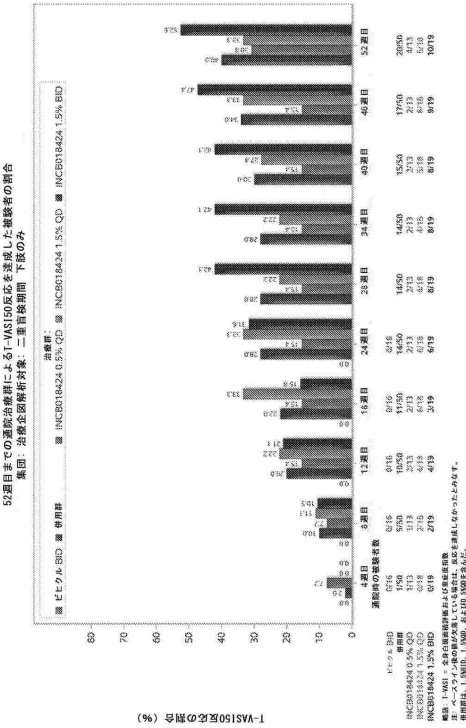
【図 4 2】

通院治療群によるT-VAS1スコアのベースラインからの平均変化率および標準誤差

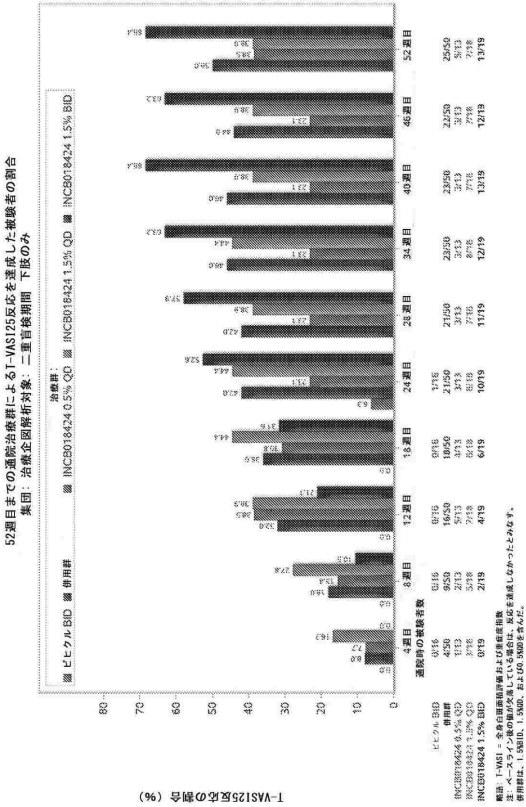
集団：治療全図解析対象：二重盲検期間 体幹のみ



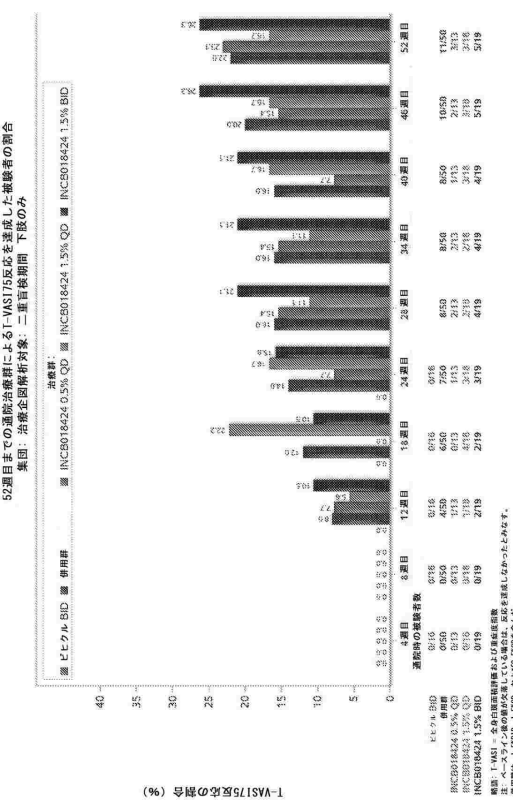
【図 4 3】



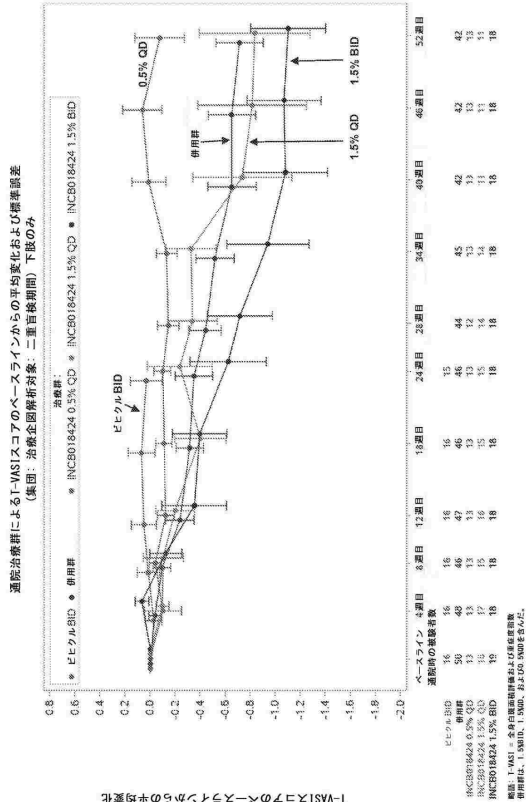
【図 4 4】



【図 4 5】



【図 4 6】



10

20

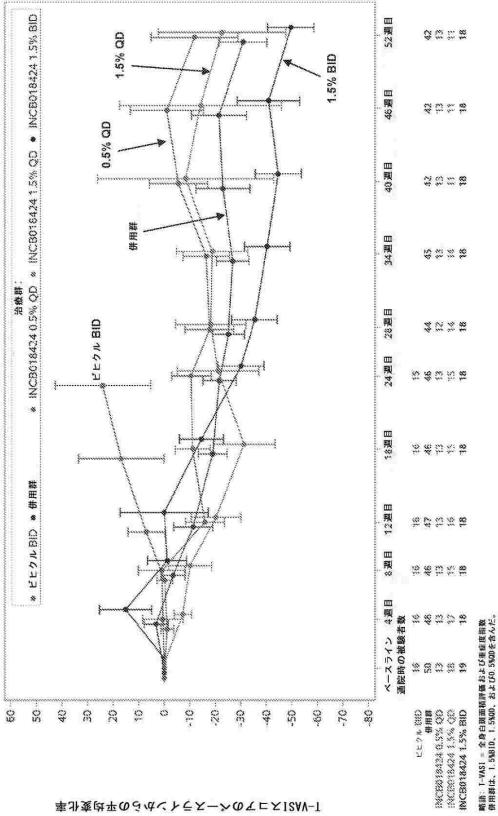
30

40

50

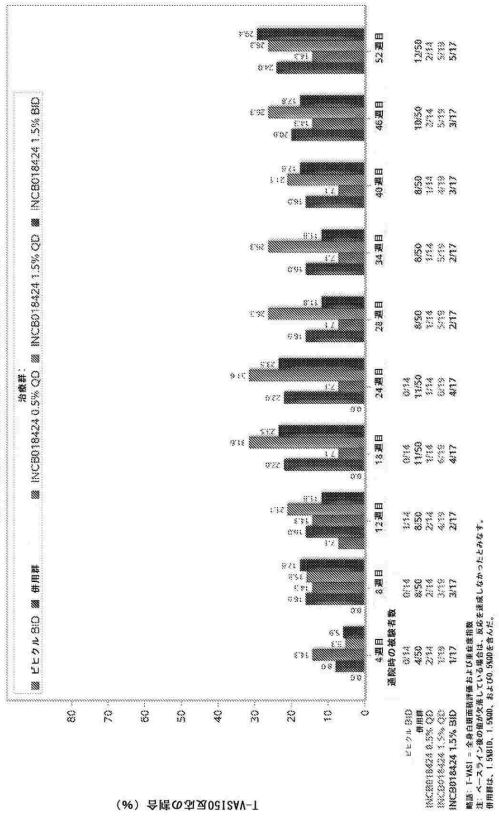
【図 4 7】

通院治療群によるT-VAS150反応の割合 (集団: 治療全図解析対象: 二重盲検期間) 下段のみ



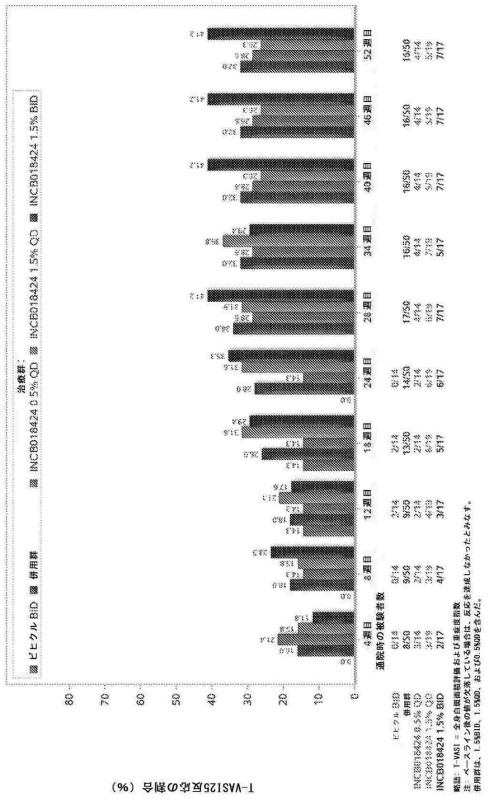
【図 4 8】

52週目までの通院治療群によるT-VAS150反応を達成した被験者の割合 (集団: 治療全図解析対象: 二重盲検期間) 足のみ



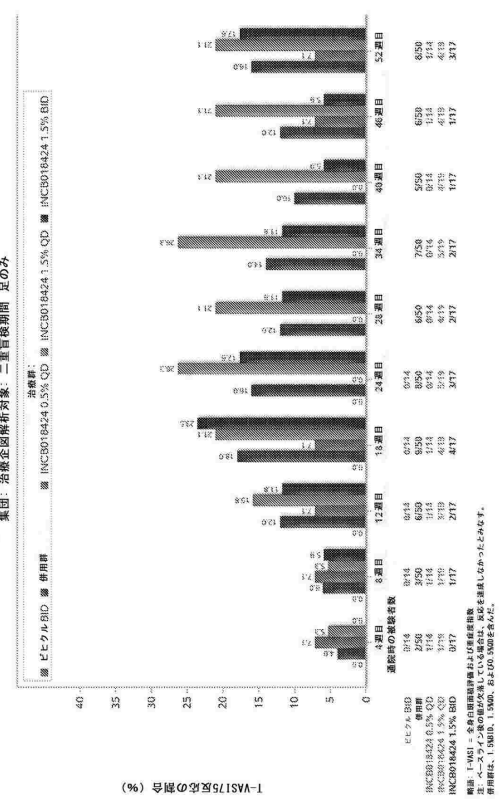
【図 4 9】

52週目までの通院治療群によるT-VAS125反応を達成した被験者の割合 (集団: 治療全図解析対象: 二重盲検期間) 足のみ

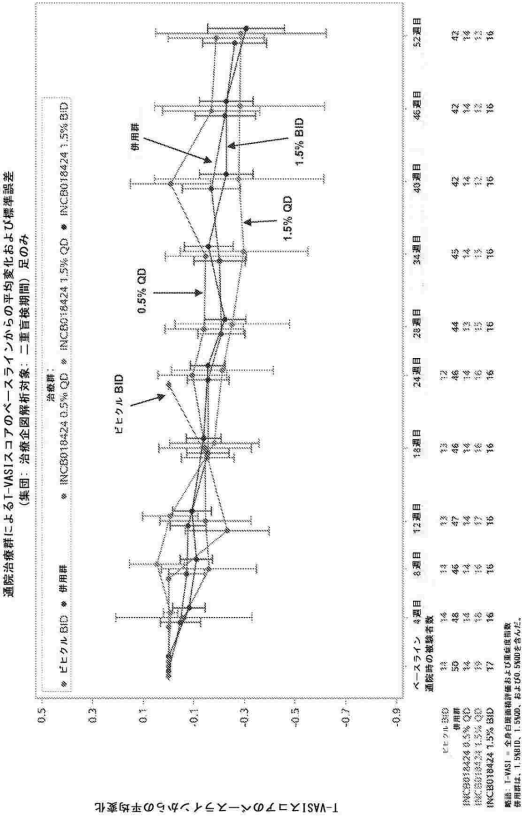


【図 5 0】

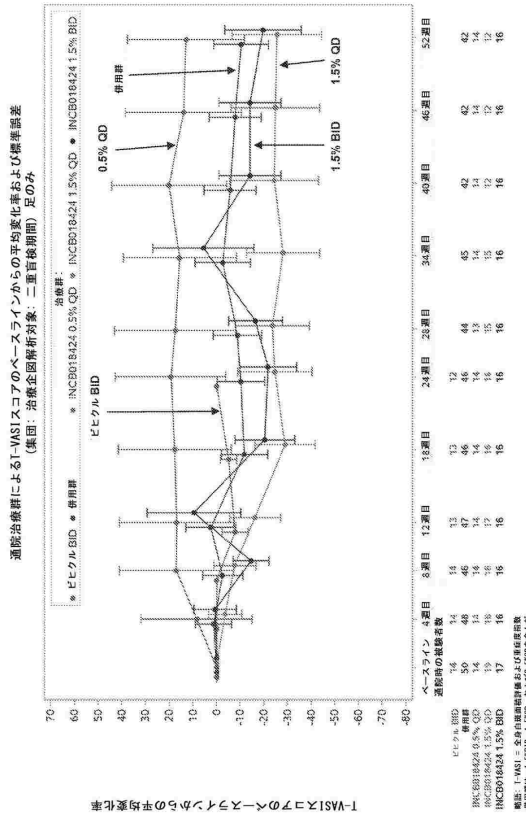
52週目までの通院治療群によるT-VAS175反応を達成した被験者の割合 (集団: 治療全図解析対象: 二重盲検期間) 足のみ



【図 5 1】



【図 5 2】

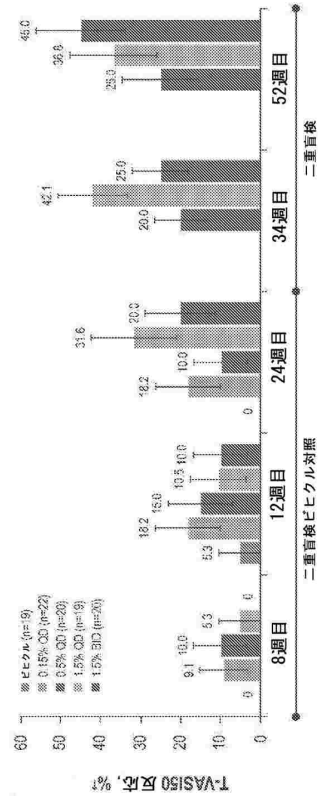


【図 5 3】

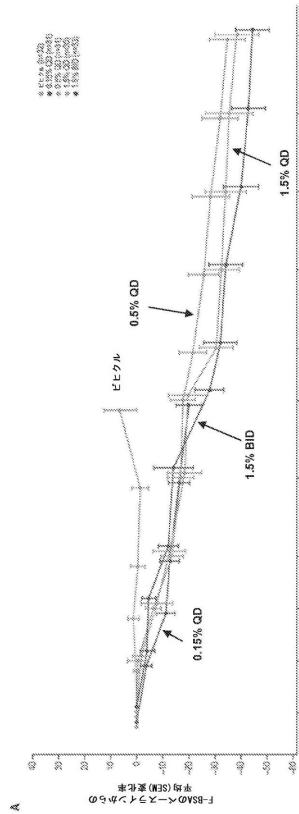
24週目における併用群とピヒクル群との間のフィッシャー直接確率法からのp値

	頭	手	上	体幹	下	足
T-VAS125	0.0147	0.0307	0.0079	0.1236	0.0127	0.0279
T-VAS150	0.0046	0.4382	0.0957	0.0549	0.0151	0.1027
T-VAS175	0.0085	0.5684	0.0545	0.3162	0.1815	0.1831

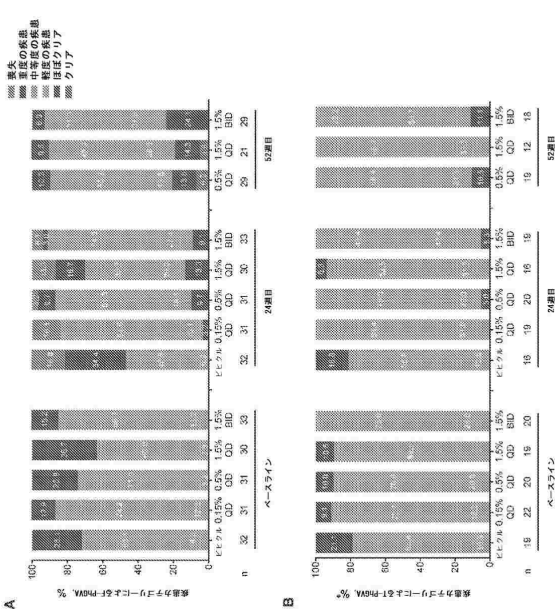
【図 5 4】



【図 5 5】



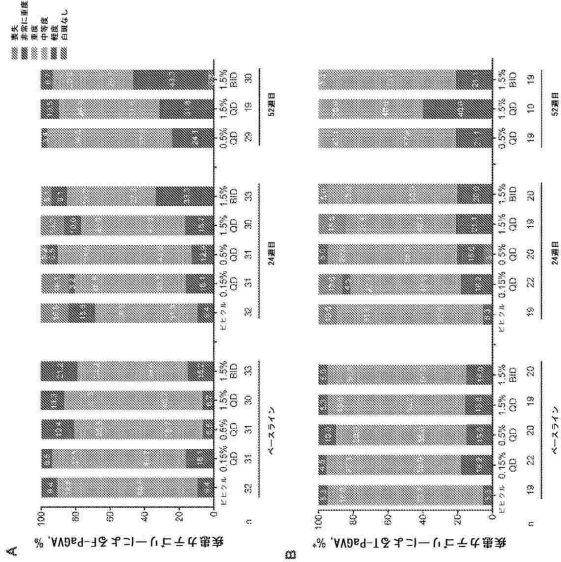
【図 5 6】



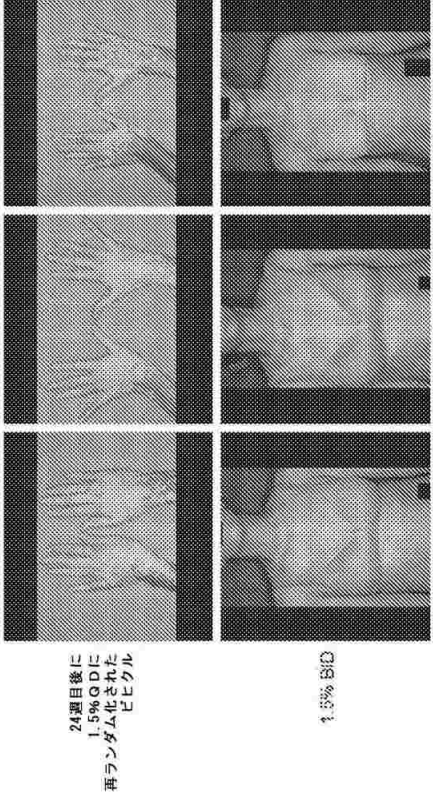
10

20

【図 5 7】



【図 5 8】

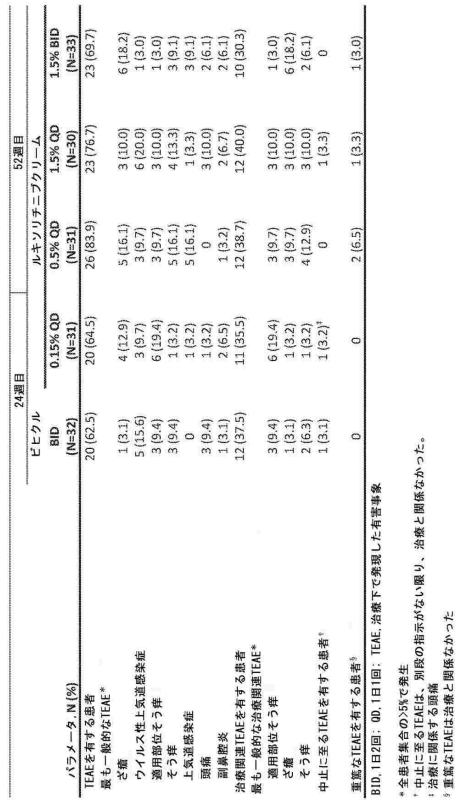


30

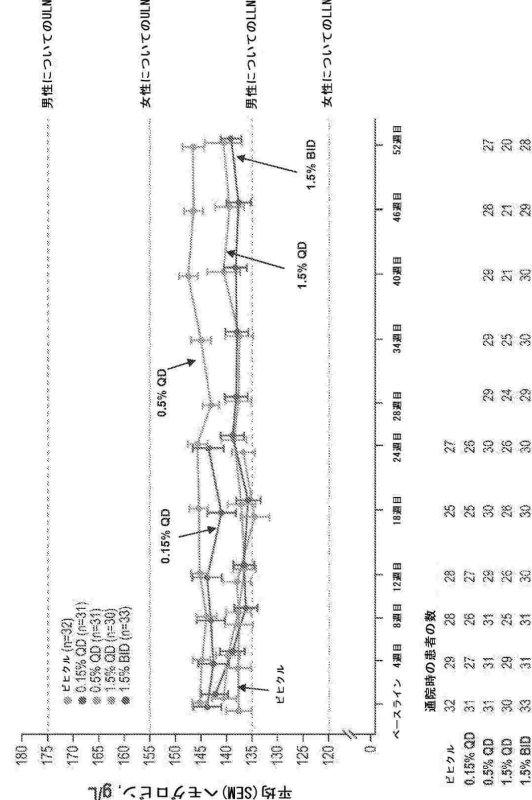
40

50

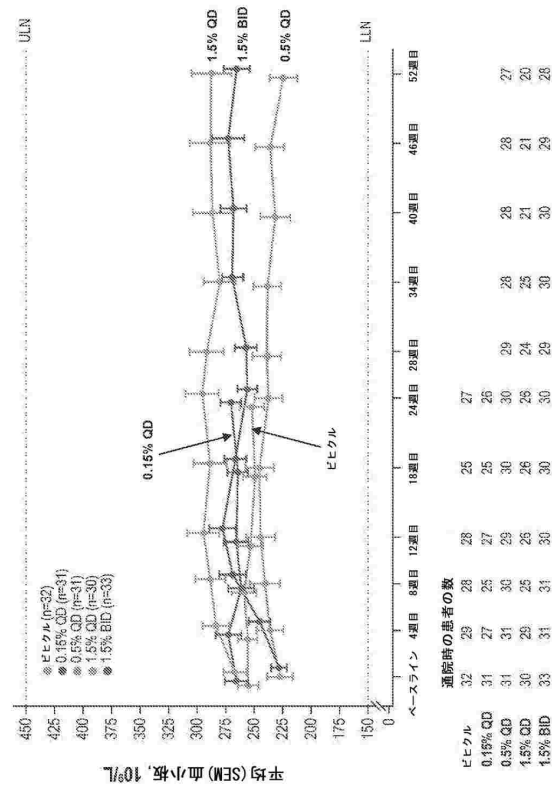
【図 5 9】



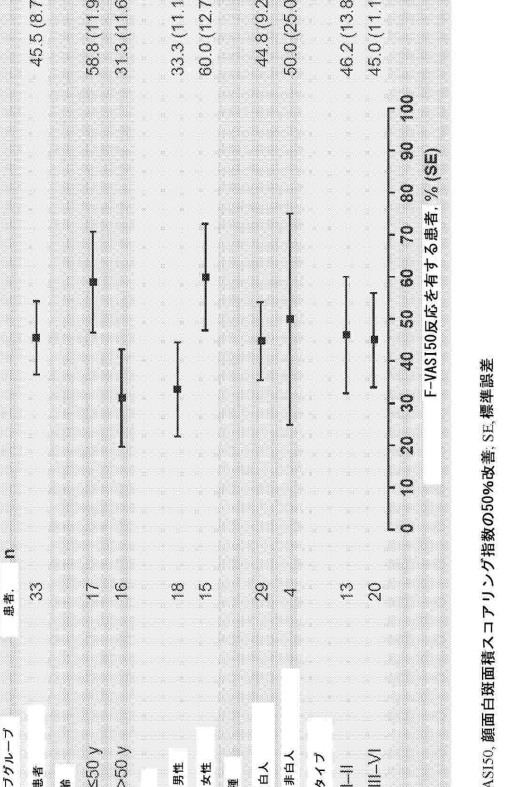
【図 6 0】



【図 6 1】

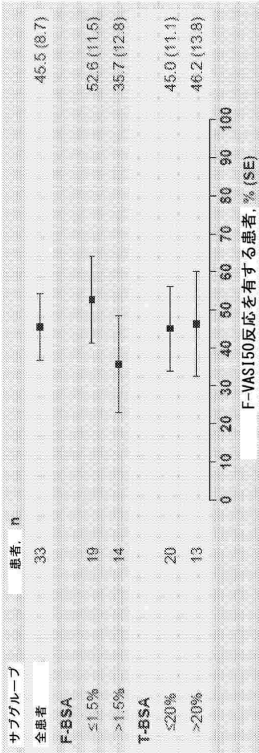


【図 6 2】



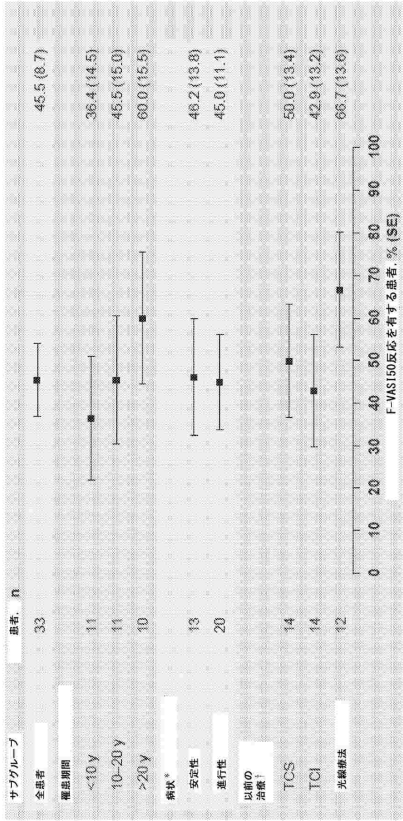
F-VAS150, 顔面白斑面積スコアリング指数の50%改善, SE, 標準誤差

【図 6 3】



BID, 1日2回; F-BSA, 顔面体表面積; F-VAS150, 顔面白斑面積スコアリング指数の50%改善; SE, 標準誤差; T-BSA, 総体表面積。

【図 6 4】



F-VAS150, 顔面白斑面積スコアリング指数の50%改善; SE, 標準誤差; TCl, 局所カルシニューリン阻害剤; TCS, 局所コルチコステロイド。
* 疾患の安定性の決定は、治療責任医師の判断に基づいた。
† 患者は、以前の治療を1つ以上の使用したことがあってもよかった。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/859,532
- (32)優先日 令和1年6月10日(2019.6.10)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/859,584
- (32)優先日 令和1年6月10日(2019.6.10)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/859,601
- (32)優先日 令和1年6月10日(2019.6.10)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/894,496
- (32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/894,514
- (32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/894,541
- (32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/894,564
- (32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/894,581
- (32)優先日 令和1年8月30日(2019.8.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/911,845
- (32)優先日 令和1年10月7日(2019.10.7)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/967,879
- (32)優先日 令和2年1月30日(2020.1.30)
- (33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

- アメリカ合衆国19333ペンシルベニア州ディーボン、オールド・ランカスター・ロード106
- (72)発明者 スン, カン
- アメリカ合衆国19086ペンシルベニア州ウォーリングフォード、モーガン・レイン3
- (72)発明者 クオ, フィオナ

- アメリカ合衆国19382ペンシルベニア州ウエスト・チェスター、クレセント・ドライブ464
(72)発明者 ハウエル、マイケル
アメリカ合衆国19348ペンシルベニア州ケネット・スクエア、ギディオン・ドライブ118
審査官 愛清 哲
- (56)参考文献 米国特許出願公開第2019/0060311 (US, A1)
国際公開第2018/200786 (WO, A1)
米国特許出願公開第2015/0250790 (US, A1)
米国特許出願公開第2019/0125750 (US, A1)
米国特許出願公開第2008/0312259 (US, A1)
Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib, J AM ACAD DERM
ATOL, 2017年, vol.76, no.6, pp.1054-1060, DOI:10.1016/J.JAAD.2017.02.049
Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-lab
el extension study with optional narrow-band ultraviolet B, J AM ACAD DERMATOL, 2018
年, vol.78, no.6, pp.1205-1207,1207.e1
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/00-31/80
A61P 17/00-17/18
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)