

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-516302

(P2024-516302A)

(43)公表日 令和6年4月12日(2024.4.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/04	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4155(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全56頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-568031(P2023-568031)	(71)出願人	505193450
(86)(22)出願日	令和4年5月3日(2022.5.3)		インサイト・コーポレイション
(85)翻訳文提出日	令和5年11月13日(2023.11.13)		INCYTE CORPORATION
(86)国際出願番号	PCT/US2022/027389		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(87)国際公開番号	WO2022/235613		ウィルミントン、オーガスティン・カッ
(87)国際公開日	令和4年11月10日(2022.11.10)		ト-オフ1801番
(31)優先権主張番号	63/183,249	(74)代理人	100106518
(32)優先日	令和3年5月3日(2021.5.3)		弁理士 松谷 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100156144
			弁理士 落合 康
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	スミス, ポール
			アメリカ合衆国92009カリフォルニ
			ア州カールスパッド、イングルトン・ア
			ベニュー2567
		(72)発明者	ブラウン, カート アンドリュウ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 結節性痒疹を治療するためのJAK1経路阻害薬

(57)【要約】

本開示は、結節性痒疹の治療における、JAK1経路阻害薬及びそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における結節性痒疹の治療方法であって、前記方法が、前記対象に、治療有効量の J A K 1 経路阻害薬、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、前記方法

【請求項 2】

前記 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩が、J A K 2、J A K 3、及び T y k 2 よりも、J A K 1 に対して選択的である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3', 5' - ジメチル - 1 H, 1' H - 4, 4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2, 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミド、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、4 - [3 - (シアノメチル) - 3 - (3', 5' - ジメチル - 1 H, 1' H - 4, 4' - ビピラゾール - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル] - 2, 5 - ジフルオロ - N - [(1 S) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、{ 1 - { 1 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル} - 3 [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル}アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 J A K 1 経路阻害薬が、{ 1 - { 1 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン - 4 - イル} - 3 [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル]アゼチジン - 3 - イル}アセトニトリルアジピン酸塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 J A K 1 経路阻害薬、またはその医薬的に許容される塩が、遊離塩基基準で、約 5 m g ~ 約 9 5 m g の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記 J A K 1 経路阻害薬、またはその医薬的に許容される塩が、遊離塩基基準で、約 4 5 m g、または 7 5 m g の 1 日用量で投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 J A K 1 経路阻害薬、またはその医薬的に許容される塩が、さらなる治療薬と組み合わせて投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記さらなる治療薬がニューロキニン 1 受容体アンタゴニストである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ニューロキニン 1 受容体アンタゴニストがアプレピタントである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記さらなる治療薬が抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体が、デュピルマブ、レプリキズマブ、またはトラロキヌマブである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記さらなる治療薬が抗 I L - 5 抗体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記抗 I L - 5 抗体が、ベンラリズマブ、メポリズマブ、またはレスリズマブである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記さらなる治療薬が抗 I L - 3 1 抗体である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 17】

前記抗 I L - 3 1 抗体がネモリズマブである、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記投与することが、前記 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩を、少なくとも 1 種の医薬的に許容される担体または賦形剤と共に投与することを含む、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021年5月3日に出願された米国特許仮出願第63/183,249号の利益を主張し、その全体が本明細書に参照により組み込まれる。

【0002】

2021年5月3日に出願された米国特許仮出願第63/183,225号、及び、上記米国特許仮出願第63/183,225号への優先権を主張する、2022年5月3日に
20
出願された「Ruxolitinib for the Treatment Of Prurigo Nodularis」という発明の名称の米国非仮出願が参照により、本明細書に組み込まれている。

【0003】

本開示は、結節性痒疹の治療における、J A K 1 経路阻害薬及びその使用に関する。

【背景技術】

【0004】

結節性痒疹 (P N) は、サイズが数ミリメートルから数センチメートルにわたる、硬くてドーム形状の、非常に掻痒性の結節を特徴とする慢性皮膚疾患である。結節は多くの場合、四肢の伸筋表面、及び胴体に対称的に分布している。P N は、健康保険に加入した人
30
に基づくと、米国では10万人当たり72人の有症率と推定される。報告は、男性よりも女性で頻繁なのか、または、男女で等しく生じるのかによって異なる。皮膚が黒い、即ち、色素沈着の度合いが大きい人は実質的に、皮膚が明るい、即ち色素沈着が少ない患者よりも、P N を有する可能性が高い。具体的には、ある研究では、アフリカ系米国人患者は、コーカサス系患者よりも、P N を有する可能性が3.4倍高いことが発見された。

【0005】

生活の質は、P N により実質的に悪影響を受ける可能性がある。具体的には、生活の質の問題としては、睡眠妨害、仕事のパフォーマンスへの影響、及び社会活動の回避が挙げられる。さらに、結節性痒疹における全身共存症の負荷は、多くの場合、他の炎症性皮膚疾患 (例えば、アトピー性皮膚炎または乾癬) における全身共存症の負荷を上回る。結節
40
性痒疹は、メンタルヘルス (特に、不安及び鬱) 、内分泌腺、心臓血管、ならびに腎障害、加えて、H I V 及び悪性の割合の増加と関連している。P N を有する全患者のおよそ半分が、アトピー性皮膚炎の病歴を報告している。

【0006】

就寝時に投与される、第一世代の鎮静抗ヒスタミン剤 (例えば、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン) を用いる薬理的療法は、夜間の痒みを制御するのに有用であり得る。選択的セロトニン再取り込み阻害薬及び三環系抗うつ薬の両方もまた、特に、鬱の成分が存在する場合に、慢性掻痒症に用いられる。

【0007】

とても強力な局所用コルチコステロイドが、第一線の療法と考えられている。広範な疾
50

患を有する患者には、光線療法が投与され得る。不応性のPNを有する患者には、全身性免疫抑制剤、サリドマイド、レナリドマイド、及び抗けいれん薬を含む全身治療が投与され得る。これらの治療は、潜在的に著しい毒性と関連しており、不応性のPNを有する患者におけるその有効性は、立証されていない。したがって、結節性痒疹を治療するための新しい治療法を開発することが必要とされている。本出願は、この必要性、及び他の必要性に取り組むものである。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】JAK1が媒介する、PN病態生理学の薬理的阻害に用いられる皮膚パンチ生検の描写を示す。

10

【図2】JAK1阻害剤化合物1を用いる、JAK1が媒介するPN病態生理学の薬理的阻害のグラフ表示を示す。

【図3】化合物1の有効性及び安全性の、第二相無作為化二重盲検プラセボ対照用量範囲研究の概略を示す。

【発明の概要】

【0009】

必要とする対象における結節性痒疹の治療方法であって、該対象に、治療有効量のJAK1経路阻害薬、またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、該方法を、本明細書で提供する。

【0010】

20

必要とする対象において結節性痒疹を治療するための、JAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩を、本明細書において提供する。

【0011】

必要とする対象における、結節性痒疹の治療に用いるための薬剤を製造するための、JAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩の使用を、本明細書において提供する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

[詳細な説明]

本発明はとりわけ、必要とする対象における結節性痒疹の治療方法であって、該対象に、治療有効量のJAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む、該方法を提供する。

30

【0013】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、JAK2、JAK3、及びTyk2よりも、JAK1に対して選択的である。

【0014】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド(化合物1)、またはその医薬的に許容される塩である。

40

【0015】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である。

【0016】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、{1-{1-[3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)イソニコチノイル]ピペリジン-4-イル}-3[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]アゼチジン-3-イル}アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩である。

50

【0017】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬は、{ 1 - { 1 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチノイル] ピペリジン - 4 - イル } - 3 [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼジン - 3 - イル } アセトニトリルアジピン酸塩である。

【0018】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 5 m g ~ 約 9 5 m g の 1 日用量で投与される。

【0019】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 1 5 m g、約 4 5 m g、約 7 5 m g、または約 9 0 m g の 1 日用量で投与される。

10

【0020】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 4 5 m g、または約 7 5 m g の 1 日用量で投与される。

【0021】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、さらなる治療薬と組み合わせて投与される。

【0022】

いくつかの実施形態では、該さらなる治療薬はニューロキニン 1 受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、該ニューロキニン 1 受容体アンタゴニストはアプレピタントである。

20

【0023】

いくつかの実施形態では、該さらなる治療薬は抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体である。いくつかの実施形態では、該抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体は、デュピルマブ、レプリキズマブ、またはトラロキヌマブである。

【0024】

いくつかの実施形態では、該さらなる治療薬は抗 I L - 5 抗体である。いくつかの実施形態では、該抗 I L - 5 抗体は、ベンラリズマブ、メポリズマブ、またはレスリズマブである。

30

【0025】

いくつかの実施形態では、該さらなる治療薬は抗 I L - 3 1 抗体である。いくつかの実施形態では、該抗 I L - 3 1 抗体はネモリズマブである。

【0026】

いくつかの実施形態では、該投与することは、J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩を、少なくとも 1 種の医薬的に許容される担体または賦形剤と共に投与することを含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、医師による全般重症度評価 (I G A) に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、I G A - T S (医師による全般重症度評価の治療成功) は、ベースラインから 2 等級以上の改善を伴う、0 または 1 の I G A スコアとして定義される。所定の時点 (例えば、1 6 週目) において、I G A - T S (2 ポイントの減少を伴う、0 または 1 の I G A) を達成する対象の割合を調査することで、有効性を立証することができる。

40

【0028】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、掻痒数値評点スケール (掻痒 N R S) に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、有効性は、(例えば、1 6 週目における) 掻痒 N R S における、少なくとも 2 または 4 ポイントの改善を達成する対象の予め設定した割合を達成することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、有効性は、掻痒 N R S での、ベースラインからの 2 ポイント以上、また

50

は4ポイント以上の改善までの時間を観察することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害剤（例えば、化合物1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、掻痒NRSへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、掻痒NRSへの対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、ピーク痒みNRSに基づき立証することができる。ピーク痒み数値評点スケール（NRS）は、中程度～深刻なADを有する患者用の、開発中の薬物の臨床試験における、掻痒に関する1つのパラメータまたは次元を評価するために開発された。ピーク痒みNRSは、24時間以内の、ピーク痒み、即ち「最悪の」掻痒を測定するために設計された、患者から報告されるアウトカム試験である。試験は、例えば、以下の質問に基づく：「0～10のスケール（0が「痒みなし」、10が「想像できる最悪の痒み」）において、24時間以内で最悪の瞬間における痒みを、どのように評価しますか？」。いくつかの実施形態では、有効性は、（例えば、16週目における）ピーク痒みNRSにおける、少なくとも2または4ポイントの改善を達成する対象の予め設定した割合を達成することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、有効性は、ピーク痒みNRSでの、ベースラインからの2ポイント以上、または4ポイント以上の改善までの時間を観察することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬（例えば、化合物1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、ピーク痒みNRSへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、ピーク痒みNRSへの対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。

10

20

【0030】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、結節評価に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬（例えば、化合物1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、PASへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬（例えば、化合物1）及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、PASへの対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、影響を受けた領域の写真に基づき立証することができる。PNの影響を受けた体領域の写真は、来院時に入手される。部位は全て、2次元写真撮影を用いて、PN結節を含有する体の領域を写真撮影する。

30

【0031】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、患者から報告されるアウトカム（PRO）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、皮膚疾患の生活の質指数（DLQI）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬（例えば、化合物1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、DLQIへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、JAK1阻害薬、例えば、化合物1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、DLQIへの対象の応答の、約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または約95%の改善をもたらす。

40

【0032】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、患者の全般的な状態の変化（PGIC）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、JAK1

50

阻害薬（例えば、化合物 1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、P G I C への対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、P G I C への対象の応答の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の改善をもたらす。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の、病院での不安及び鬱スケール（H A D S）の改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬（例えば、化合物 1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、H A D S への対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、H A D S への対象の応答の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の改善をもたらす。

10

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の、慢性疾患治療法の機能的調査 - 疲労スケール（F A C I T - 疲労スケール）の改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬（例えば、化合物 1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、F A C I T - 疲労スケールへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、F A C I T - 疲労スケールへの対象の応答の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の改善をもたらす。

20

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の P R O M I S 睡眠スケールの改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬（例えば、化合物 1）、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、P R O M I S 睡眠スケールへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、P R O M I S 睡眠スケールへの対象の応答の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の改善をもたらす。

30

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、有効性は、対象の E Q - 5 D - 5 L アンケートの改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、E Q - 5 D - 5 L アンケートへの対象の応答の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、J A K 1 阻害薬、例えば、化合物 1、及び/または、本明細書に記載する使用方法は、ベースラインからの、E Q - 5 D - 5 L への対象の応答の、約 5 %、約 10 %、約 20 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 80 %、約 90 %、または約 95 % の改善をもたらす。

40

【 0 0 3 7 】

本明細書に記載の方法は、J A K 1 経路阻害薬、特に J A K 1 選択的阻害薬を利用する。J A K 1 選択的阻害薬は、J A K 1 活性を他のヤヌスキナーゼよりも優先的に阻害する化合物である。J A K 1 は、調節不全の際に疾患状態をもたらすか、または疾患状態に寄与することができる、いくつかのサイトカイン及び増殖因子シグナル伝達経路において中心的な役割を果たす。自己免疫疾患及びがんでは、J A K 1 を活性化する炎症性サイトカインの全身レベルの上昇も、疾患及び/または関連する症状に寄与し得る。したがって、結節性痒疹などの自己免疫関連疾患を有する患者は、J A K 1 阻害から利益を得る場合が

50

ある。JAK1の選択的阻害薬は、他のJAKキナーゼを阻害することによる不必要かつ潜在的な所望されない効果を回避する一方で、有益であり得る。活性化T細胞は、健常対照と比較して、PNを有する患者においてIL-22サイトカイン発現の増加を示した(Belzberg, et al., J Invest Dermatol, 141(9): 2208-2218.e14(2021))。

【0038】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、JAK2、JAK3及びTYK2よりもJAK1に対して選択的である(すなわち、JAK1選択的阻害薬)。例えば、本明細書に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩は、JAK2、JAK3、及びTYK2のうちの一つ以上よりもJAK1を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、化合物はJAK2よりもJAK1を優先的に阻害する(例えば、JAK2/JAK1 IC₅₀比>1)。いくつかの実施形態では、該化合物または塩は、JAK2よりもJAK1に対して約10倍選択的である。いくつかの実施形態では、該化合物または塩は、1mM ATPでIC₅₀を測定することによって計算すると、JAK2よりもJAK1に対して約3倍、約5倍、約10倍、約15倍または約20倍選択的である(例えば、実施例Aを参照のこと)。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、表1の化合物またはその医薬的に許容される塩である。表1の化合物は、選択的JAK1阻害薬である(JAK2、JAK3及びTYK2よりも選択的)。1mM ATPで実施例Aの方法により得られたIC₅₀値を表1に示す。

20

【0040】

表1の化合物は、例えば、各々その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2011年3月9日出願された米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日出願された米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日出願された米国特許公開第2014/0121198号、2010年5月21日出願された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日出願された米国特許公開第2011/0059951号、2011年11月18日出願された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日出願された米国特許公開第2012/0149682号、2012年8月17日出願された第2013/0045963号、及び2013年5月17日出願された米国特許公開第2014/0005166号に記載の化合物、または医薬的に許容されるその塩から選択される。

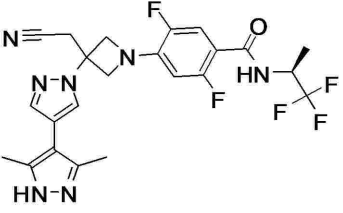
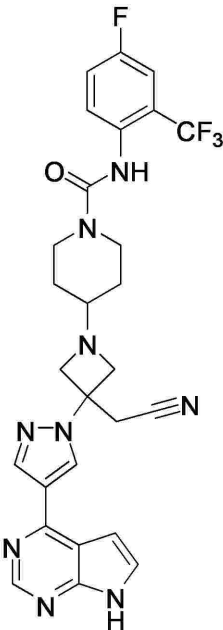
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅ o (n M)	JAK 2/ JAK 1
1	US 2014/0343030 (実施例 7)	4- [3- (シアノ メチル) - 3- (3', 5'-ジメチ ル-1H, 1'H- 4, 4'-ビピラゾ ール-1-イル) ア ゼチジン-1-イ ル] - 2, 5-ジフ ルオロ-N- [(1 S) - 2, 2, 2- トリフルオロ-1- メチルエチル] ベ ン ズアミド		++ +	>10
2	US 2011/ 0224190 (実 施例 154)	4- {3- (シアノ メチル) - 3- [4 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリ ミジン-4-イル) - 1H-ピラゾール - 1-イル] アゼチ ジン-1-イル} - N- [4-フルオロ - 2- (トリフルオ ロメチル) フェニ ル] ピペリジン-1 -カルボキサミド		+	>10

10

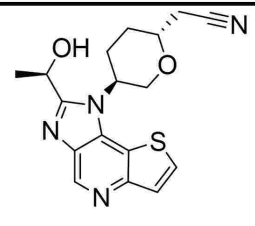
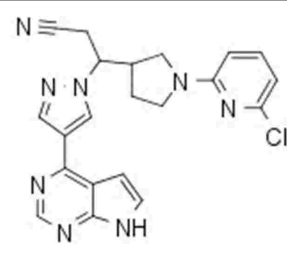
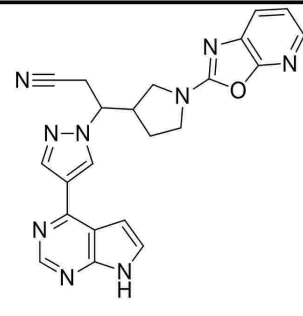
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
5	US 2014/0121198 (実施例 20)	((2R, 5S) - 5 - { 2 - [(1 R) - 1 - ヒドロキ シエチル] - 1H- イミダゾ [4, 5- d] チエノ [3, 2 - b] ピリジン-1 - イル } テトラヒド ロ-2H-ピラン- 2-イル) アセトニ トリル		++	>10
6	US 2010/ 0298334 (実施例 2) ^a	3 - [1 - (6-ク ロロピリジン-2- イル) ピロリジン- 3-イル] - 3 - [4 - (7H-ピロ ロ [2, 3-d] ピ リミジン-4-イ ル) - 1H-ピラゾ ール-1-イル] プ ロパンニトリル		+	>10
7	US 2010/ 0298334 (実施例 13c)	3 - (1 - [1, 3] オキサゾロ [5, 4-b] ピリ ジン-2-イルピロ リジン-3-イル) - 3 - [4 - (7H -ピロロ [2, 3- d] ピリミジン-4 -イル) - 1H-ピ ラゾール-1-イ ル] プロパンニトリ ル		+	>10

10

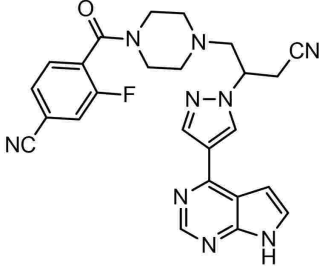
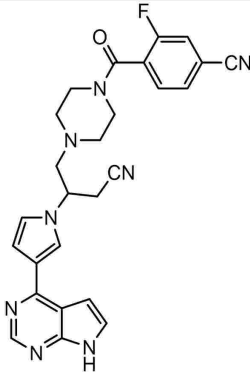
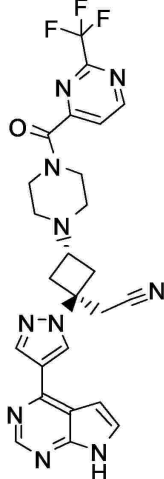
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (n M)	JAK 2/ JAK 1
8	US 2011/ 0059951 (実施例 12)	4-[(4-{3-シアノ-2-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロピル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-フルオロベンゼニトリル		+	>10
9	US 2011/ 0059951 (実施例 13)	4-[(4-{3-シアノ-2-[3-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピロール-1-イル]プロピル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-フルオロベンゼニトリル		+	>10
10	US 2012/ 0149681 (実施例 7b)	[trans-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]-3-(4-{[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)シクロブチル]アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
11	US 2012/ 0149681 (実 施例 157)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - [(3 - ヒドロキシ アゼチジン - 1 - イ ル) メチル] - 6 - (トリフルオロメチ ル) ピリジン - 2 - イル] オキシ} ピペ リジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル] シクロブチル アセトニトリル		+	>10
12	US 2012/ 0149681 (実 施例 161)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - { [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチ ル) ピロリジン - 1 - イル] メチル} - 6 - (トリフルオロメチ ル) ピリジン - 2 - イル] オキシ} ピペ リジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] シクロ ブチル} アセトニト リル		+	>10

10

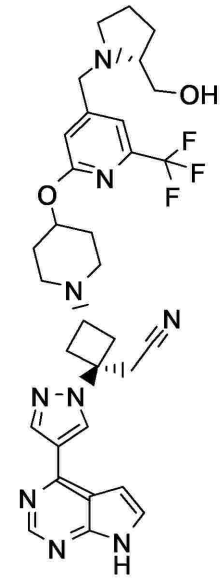
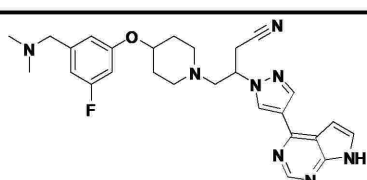
20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
13	US 2012/ 0149681 (実 施例 162)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - { [(2 R) - 2 - (ヒ ド ロ キ シ メ チ ル) ピ ロ リ ジ ン - 1 - イ ル] メ チ ル } - 6 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) ピ リ ジ ン - 2 - イ ル] オ キ シ } ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) - 1 - [4 - (7 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ズ ー ル - 1 - イ ル] シ ク ロ ブ チ ル } ア セ ト ニ ト リ ル		+	>10
14	US 2012/ 0149682 (実 施例 20) ^b	4 - (4 - { 3 - [(ジ メ チ ル ア ミ ノ) メ チ ル] - 5 - フ ル オ ロ フ ェ ノ キ シ } ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) - 3 - [4 - (7 H - ピ ロ ロ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル) - 1 H - ピ ラ ズ ー ル - 1 - イ ル] ブ タ ン ニ ト リ ル		+	>10

10

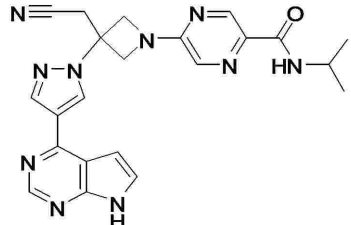
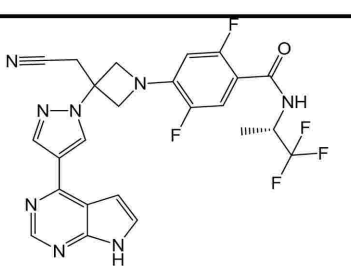
20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (n M)	JAK 2/ JAK 1
15	US 2013/ 0018034 (実 施例 18)	5- {3- (シアノ メチル) - 3- [4 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリ ミジン-4-イル) -1H-ピラゾール -1-イル] アゼチ ジン-1-イル} - N-イソプロピルピ ラジン-2-カルボ キサミド		+	>10
16	US 2013/ 0018034 (実 施例 28)	4- {3- (シアノ メチル) - 3- [4 - (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリ ミジン-4-イル) -1H-ピラゾール -1-イル] アゼチ ジン-1-イル} - 2, 5-ジフルオロ -N- [(1S) - 2, 2, 2-トリフ ルオロ-1-メチル エチル] ベンズアミ ド		+	>10

10

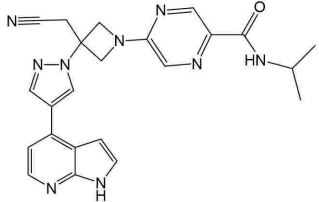
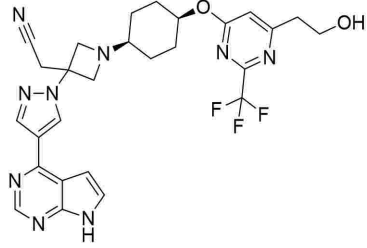
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
17	US 2013/ 0018034 (実 施例 34)	5 - { 3 - (シアノ メチル) - 3 - [4 - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリ ジン-4-イル) - 1H-ピラゾール- 1-イル] アゼチジ ン-1-イル} -N -イソプロピルピラ ジン-2-カルボキ サミド		+	>10
18	US 2013/ 0045963 (実 施例 45)	{ 1 - (c i s - 4 - { [6 - (2 - ヒ ドロキシエチル) - 2 - (トリフルオロ メチル) ピリミジン - 4 - イル] オキ シ } シクロヘキシ ル) - 3 - [4 - (7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリ ミジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチ ジン - 3 - イル } ア セトニトリル		+	>10

10

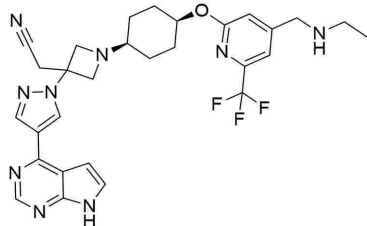
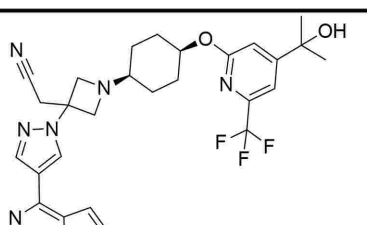
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
19	US 2013/ 0045963 (実 施例 65)	{1-(cis-4- -[4-[(エチ ルアミノ) メチル] -6-(トリフルオ ロメチル) ピリジン -2-イル] オキシ シクロヘキシ ル) -3-[4- (7H-ピロロ [2, 3-d] ピリ ミジン-4-イル) -1H-ピラゾール -1-イル] アゼチ ジン-3-イル} ア セトニトリル		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (実 施例 69)	{1-(cis-4- -[4-(1-ヒ ドロキシ-1-メチ ルエチル) -6- (トリフルオロメチ ル) ピリジン-2- イル] オキシシク ロヘキシル) -3- [4-(7H-ピロ ロ[2, 3-d] ピ リミジン-4-イ ル) -1H-ピラゾ ール-1-イル] ア ゼチジン-3-イ ル} アセトニトリル		+	>10

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
21	US 2013/ 0045963 (実 施例 95)	{1-(cis-4- -[4-{[(3 R)-3-ヒドロキ シピロリジン-1- イル]メチル}-6 -(トリフルオロメ チル)ピリジン-2 -イル]オキシ}シ クロヘキシル)-3 -[4-(7H-ピ ロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピラゾ ール-1-イル]ア ゼチジン-3-イ ル}アセトニトリル		+	>10
22	US 2013/ 0045963 (実 施例 95)	{1-(cis-4- -[4-{[(3 S)-3-ヒドロキ シピロリジン-1- イル]メチル}-6 -(トリフルオロメ チル)ピリジン-2 -イル]オキシ}シ クロヘキシル)-3 -[4-(7H-ピ ロロ[2,3-d] ピリミジン-4-イ ル)-1H-ピラゾ ール-1-イル]ア ゼチジン-3-イ ル}アセトニトリル		+	>10

10

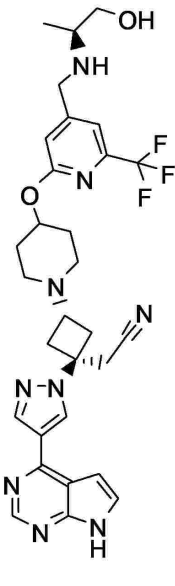
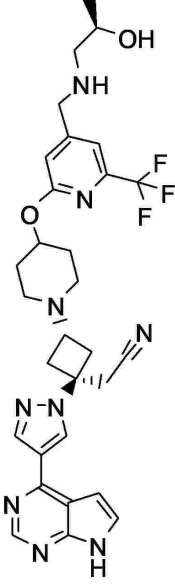
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (n M)	JAK 2/ JAK 1
23	US 2014/ 0005166 (実 施例 1)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - ({ [(1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル } アミ ノ } メチル) - 6 - (トリフルオロメチ ル) ピリジン - 2 - イル } オキシ } ピペ リジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - ピ ラゾール - 1 - イ ル } シクロブチル } アセトニトリル		+	>10
24	US 2014/ 0005166 (実 施例 14)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - ({ [(2 R) (2 - ヒドロキシプロピ ル } アミノ } メチ ル) - 6 - (トリフ ルオロメチル) ピリ ジン - 2 - イル } オ キシ } ピペリジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - ピロ ロ [2 , 3 - d] ピ リミジン - 4 - イ ル) - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル } シ クロブチル } アセト ニトリル		+	>10

10

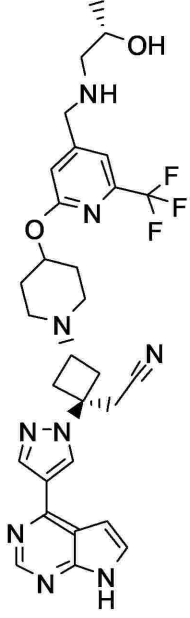
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (n M)	JAK 2/ JAK 1
25	US 2014/ 0005166 (実 施例 15)	{ t r a n s - 3 - (4 - { [4 - ({ [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピ ル] アミノ } メチ ル) - 6 - (トリフ ルオロメチル) ピリ ジン - 2 - イル] オ キシ } ピペリジン - 1 - イル) - 1 - [4 - (7 H - ピロ ロ [2 , 3 - d] ピ リミジン - 4 - イ ル) - 1 H - ピラゾ ール - 1 - イル] シ クロブチル } アセト ニトリル		+	>10

10

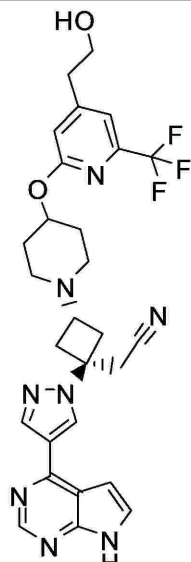
20

30

40

50

【表 1 - 13】

化合物番号	調製	名称	構造	JA K1 IC ₅₀ (nM)	JAK 2/ JAK 1
26	US 2014/ 0005166 (実 施例 20)	{trans-3-(4-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}ピペリジン-1-イル)-1-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]シクロブチル}アセトニトリル		+	>10

10

20

+は、10 nM未満を意味する（アッセイ条件については、実施例A参照）

++は、100 nM以下を意味する（アッセイ条件については、実施例A参照）

+++は、300 nM以下を意味する（アッセイ条件については、実施例A参照）

^aエナンチオマー1に関するデータ

^bエナンチオマー2に関するデータ

【0041】

30

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミド（化合物1）、またはその医薬的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、4-[3-(シアノメチル)-3-(3',5'-ジメチル-1H,1'H-4,4'-ビピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル]-2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエチル]ベンズアミドリン酸塩である。化合物1及びその塩は、例えば、その全体が本明細書に参照により組み込まれる、2014年5月16日に出願された、US 9,382,231（例えば、実施例7を参照されたい）に記載されている手順により作製することができる。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は、各々その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2011年3月9日に出願された米国特許公開第2011/0224190号、2014年5月16日に出願された米国特許公開第2014/0343030号、2013年10月31日に出願された米国特許公開第2014/0121198号、2010年5月21日に出願された米国特許公開第2010/0298334号、2010年8月31日に出願された米国特許公開第2011/0059951号、2011年1月18日に出願された米国特許公開第2012/0149681号、2011年11月18日に出願された米国特許公開第2012/0149682号、2012年8月17日

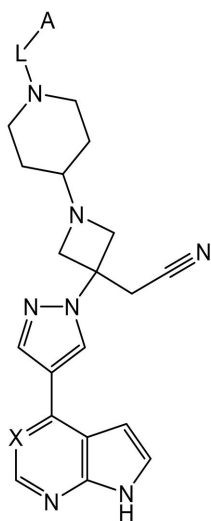
50

に出願された第 2013/0045963 号、及び 2013 年 5 月 17 日に出願された米国特許公開第 2014/0005166 号に記載の化合物または医薬的に許容されるそれらの塩から選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、該 JAK1 経路阻害薬は式 (I)

【化 1】



10

20

I

の化合物またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

X は N または CH であり、

L は、C(=O) または C(=O)NH であり、

A は、フェニル、ピリジニル、またはピリミジニルであり、その各々は、任意に、1 個または 2 個の独立して選択される R¹ 基で置換され、

各 R¹ は、独立して、フルオロまたはトリフルオロメチルである。

30

【0044】

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

【0045】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、4 - { 3 - (シアノメチル) - 3 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] アゼチジン - 1 - イル } - N - [4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボキサミドまたはその医薬的に許容される塩である。

40

【0046】

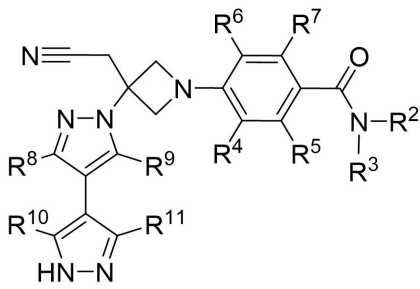
いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、[3 - [4 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] - 1 - (1 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ピペリジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリルまたはその医薬的に許容される塩である。

【0047】

いくつかの実施形態では、該 JAK1 経路阻害薬は式 I I

50

【化 2】



10

I I

の化合物またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルであり、ここで、該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-3} アルキルは各々任意に、フルオロ、 $-CF_3$ 、及びメチルから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^3 は、Hまたはメチルであり、

R^4 は、H、F、またはClであり、

R^5 は、HまたはFであり、

R^6 は、HまたはFであり、

R^7 は、HまたはFであり、

R^8 は、Hまたはメチルであり、

R^9 は、Hまたはメチルであり、

R^{10} は、Hまたはメチルであり、

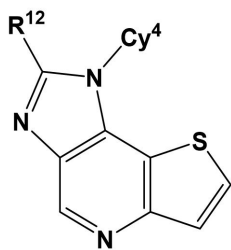
R^{11} は、Hまたはメチルである。

20

【0048】

いくつかの実施形態では、該JAK1経路阻害薬は式I I I

【化 3】



30

I I I

40

の化合物またはその医薬的に許容される塩であり、式中、

Cy^4 は、テトラヒドロ-2H-ピラン環であり、これは、任意に、CN、OH、F、Cl、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから独立して選択される1個または2個の基で置換され、ここで、該 C_{1-3} アルキル及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノは、任意に、F、Cl、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、及び C_{1-3} アルキルスルホニルから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^{12} は、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH(CH_3)-OH$ 、または $-CH_2-NHSO_2CH_3$ である。

50

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態では、式 I I I の化合物は、((2 R , 5 S) - 5 - { 2 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - d] チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 1 - イル } テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) アセトニトリル、またはその医薬的に許容される塩である。

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 1 0 m g ~ 約 1 0 0 m g の 1 日量で投与される。したがって、いくつかの実施形態では、該選択的 J A K 1 経路阻害薬は、遊離塩基基準で、約 1 0 m g 、約 1 5 m g 、約 2 0 m g 、約 2 5 m g 、約 3 0 m g 、約 3 5 m g 、約 4 0 m g 、約 4 5 m g 、約 5 0 m g 、約 5 5 m g 、約 6 0 m g 、約 6 5 m g 、約 7 0 m g 、約 7 5 m g 、約 8 0 m g 、約 8 5 m g 、約 9 0 m g 、約 9 5 m g 、または約 1 0 0 m g の 1 日量で投与される。いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の 1 日量で投与される。いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 1 0 m g ~ 約 8 0 m g の 1 日量で投与される。いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 9 0 m g の 1 日量で投与される。いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 7 5 m g の 1 日量で投与される。いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、遊離塩基基準で、約 4 5 m g の 1 日量で投与される。

10

20

【 0 0 5 1 】

「約」という用語は、「およそ」（例えば、示された値の ± およそ 1 0 % ）を意味する。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩をそれぞれ含む、1 つ以上の持続放出性剤形として投与される。

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩は、経口投与される。

30

【 0 0 5 4 】

本明細書に記載の実施形態は、その実施形態が多項従属クレームであるかのように、任意の好適な組み合わせで合わせられることが意図される（例えば、該選択的な J A K 1 経路阻害薬及びその用量に関する実施形態、本明細書で開示される化合物の任意の塩形態に関する実施形態、サイトカイン関連疾患または障害の個々の種類に関する実施形態及び任意の組み合わせで合わされ得る組成物及び / または投与に関する実施形態）。

【 0 0 5 5 】

全ての可能な組み合わせは、単に簡潔にするために、本明細書において別々に示されていない。

40

【 0 0 5 6 】

本明細書に記載される化合物は、不斉（例えば、1 つ以上の立体中心を有する）であり得る。エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体は、特に明記されていない限り意図されている。非対称に置換された炭素原子を含有する化合物は、光学的活性形態、またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によるものなど、当該技術分野において既知である。オレフィン、C = N 二重結合等の多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定した異性体が本発明において企図される。本発明の化合物におけるシス及びトランスの幾何異性体が記載され、異性体の混合物として、または分離された異性の形態として単離され得る。

50

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、該化合物は、(R) 配置を有する。いくつかの実施形態では、該化合物は (S) 配置を有する。

【 0 0 5 8 】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で周知である多数の方法のいずれかによって実行され得る。例示的な方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法に適する分割剤は、例えば、D 及び L 型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸などの光学活性酸、または α -カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸である。分別結晶法に好適な他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態の α -メチルベンジルアミン（例えば、S 型及び R 型、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2 - フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N - メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2 - ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

10

【 0 0 5 9 】

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

【 0 0 6 0 】

本明細書に記載される化合物には、互変異性の形態も含まれる。互変異性の形態は、隣接する二重結合と単結合の交換と、同時にプロトンが移動することによって得られる。互変異性形態には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例示的なプロトトロピック互変異性体としては、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、エナミン - イミン対、ならびにプロトンがヘテロ環系の 2 つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1 H - 及び 3 H - イミダゾール、1 H - 、2 H - 、及び 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、1 H - 及び 2 H - イソインドール、ならびに 1 H - 及び 2 H - ピラゾールが挙げられる。互変異性の形態は、平衡状態である場合があり、または適切な置換によって 1 つの形態に立体的に固定されている場合もある。

20

【 0 0 6 1 】

本明細書に記載の化合物には、本開示の同位体標識された化合物も含み得る。「同位体的」または「放射標識された」化合物とは、1 種または複数種の原子が、通常天然に見られる（すなわち、天然に存在している）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている、または置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種には、 ^2H （また、ジウテリウムとして D とともに記される）、 ^3H （トリチウムとして T とともに記される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^8Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及び ^{131}I が含まれるが限定されない。例えば、本開示の化合物中の 1 種または複数種の水素原子は、ジウテリウム原子で置き換えられ得る（例えば、式 (I)、(II)、もしくは (III)）または表 1 の化合物の C_{1-6} アルキル基の 1 つまたは複数の水素原子は、 $-\text{CD}_3$ が $-\text{CH}_3$ に対して置換されるように、ジウテリウム原子で任意に置換することが可能である）。本明細書で使用される「化合物」という用語は、名前が特定の立体異性体を示していない限り、示された構造に対する、全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体及び同位体を含むことを意味する。特定の 1 つの互変異性の形態として名前また構造で特定されている本明細書の化合物は、他に特定されていない限り、他の互変異性の形態を含むように意図される。

30

40

【 0 0 6 2 】

全ての化合物、及び医薬的に許容されるそれらの塩は、水及び溶媒などの他の物質（例えば、水和物及び溶媒和物）と共に見出すことができる、または単離することができる。

【 0 0 6 3 】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載する化合物またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が形成または検出された環境から化合物が少なくとも部分的に、または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書に記載の化合物が濃縮された組成物を含むことができる。実質的な分離には、本明細書において記載される化合物またはその塩の少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%を含む組成物が含まれ得る。化合物及びそれらの塩を単離する方法は、当該技術分野において日常的なものである。

【0064】

10

「医薬的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内でヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、妥当な利益/リスク比に見合うような化合物、物質、組成物、及び/または剤形を指すために本明細書で用いられる。

【0065】

本明細書で使用する「周囲温度」及び「室温」または「r t」という表現は、当該技術分野で理解されており、概して、反応が行われる部屋の温度、例えば、約20 ~ 約30の温度に近い温度、例えば反応温度を指す。

【0066】

本発明には、本明細書に記載の化合物の医薬的に許容される塩も含まれる。本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が改変されている、開示される化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の医薬的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来非毒性塩が含まれる。本発明の医薬的に許容される塩は、従来化学的方法により、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で、化学量論的量の適切な塩基または酸と、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（ACN）のような非水性培地が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)で確認でき、これらの各出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0067】

本明細書で用いられる場合、交換可能に使用される「対象」、「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトとを指す。いくつかの実施形態では、「対象」、「個体」、または「患者」は、上述の治療を必要としている。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、阻害薬は、治療有効量で投与される。本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている生物学的または薬物的応答を引き出す、活性化化合物または医薬品の量を指す。

【0069】

「治療すること」または「治療」という用語は、(1)疾患の抑制、例えば、疾患、状

50

態または障害の病変または症状を経験しているまたは表している個体における該疾患、状態または障害の抑制（すなわち、該病変及び／または症状のさらなる発展の停止）、（２）疾患の改善、例えば、疾患、状態または障害の病変または症状を経験しているまたは表している個体における該疾患、状態または障害の改善（すなわち、該病変及び／または症状の改善）、例えば、疾患の重症度の改善のうちの１つ以上を指す。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態では、該 J A K 1 阻害薬は、疾患に罹りやすい可能性のある個体における、結節性痒疹を予防することができる。「予防すること」という用語は、疾患に罹りやすい可能性があるが、該疾患の病状または総合的症状をまだ経験していない、または示さない患者における、疾患の発生を遮断することを指す。

10

【 0 0 7 1 】

併用療法

本明細書に記載される方法は、１つ以上の追加の治療薬を投与することをさらに含むことができる。該１つ以上の追加の治療薬は、患者に同時に、または順次に投与され得る。該１つ以上の追加の治療薬は、異なる方法を使用して（例えば、局所）投与することができる。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬は J A K 阻害薬から選択される。追加の J A K 阻害薬としては、A T I - 5 0 0 0 2（J A K 1 / 3 選択的）を挙げてよい。追加の J A K 阻害薬としては、P F - 0 6 6 5 1 6 0 0（J A K 3 選択的）を挙げてよい。追加の J A K 阻害薬としては、P F 0 6 7 0 0 8 4 1（J A K 1 / T Y K 2 選択的）を挙げてよい。追加の J A K 阻害薬としては、パリシチニブ（J A K 1 / J A K 2 選択的）を挙げてよい。追加の J A K 阻害薬としては、T Y K 2 選択的阻害薬を挙げてよい。

20

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬は酸化防止剤から選択される。酸化防止剤は、シュードカタラーゼ、ビタミン E、ビタミン C、ユビキノン、リポ酸、シダ、カタラーゼ / スーパーオキシドジスムターゼの組み合わせ、及びイチョウから選択され得る。いくつかの実施形態では、酸化防止剤は、光線療法と組み合わせてさらに投与され得る。光線療法中、または前の酸化防止剤の投与は、紫外線照射自体により誘発された酸化応力の影響を弱め、該光線療法の有効性を高めることを目的とする。

30

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、抗ヒスタミンが挙げられる。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬は代謝拮抗薬である。代謝拮抗薬としては、5 - フルオロウラシルを挙げてよい。

【 0 0 7 6 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬は、局所用コルチコステロイド、免疫賦活剤、カルシニューリン阻害剤、及び光線療法から選択される。いくつかの実施形態では、該追加の療法は、全身ステロイドまたは免疫抑制剤である。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、全身ステロイドを含むステロイド（例えば、経口投与ステロイド）が挙げられる。ステロイド治療としては、（例えば、-メタゾン及び／またはデキサメタゾンを使用する）経口ステロイドミニパルス療法を挙げてよい。

40

【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態では、該局所用コルチコステロイドは、増強 - メタゾンジプロピオン酸エステル、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ジフロラゾン二酢酸エステル、ハロベタゾールプロピオン酸エステルアムシノニド、-メタゾン吉草酸エステル、デスオキシメタゾン、ジフロラゾン二酢酸エステル、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、及びトリアムシノロンアセトニドから選択される。

50

【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、免疫調節薬が挙げられる。免疫調節薬としては、抗 I L 1 5 療法（例えば、A M G 7 1 4 モノクローナル抗体）挙げてよい。免疫調節薬としては、抗 I L 3 6 療法（例えば、イムシドリマブ及びスペソリマブ）を挙げてよい。免疫調節薬としては、抗 T N F 療法（例えば、エタネルセプト及びインフリキシマブ）を挙げてよい。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、免疫調節薬は、アプレミラスト、クリサボロール、アフアメラノチド、ミノサイクリン、亜鉛、トファシチニブ、A M G 7 1 4 モノクローナル抗体、イムシドリマブ、スペソリマブシクロスポリン、エタネルセプト、インフリキシマブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、及びオキソ - ジヒドロ - アクリジニル酢酸ナトリウム（O D H A A）から選択される。

10

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、カルシニューリン阻害剤は、タクロリムス（F K - 5 0 6）及びピメクロリムスから選択される。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、光線療法は、紫外線（例えば、エキシマランプまたはレーザー）への曝露を含む。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬はヤヌスキナーゼ阻害薬である。いくつかの実施形態では、該ヤヌスキナーゼ阻害薬は局所投与される。

20

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬はニューロキニン 1 受容体アンタゴニスト（例えば、アプレピタント）である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗 I L - 4 / I L - 1 3 抗体は、デュピルマブ、レプリキズマブ、及びトラロキヌマブから選択される。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、抗 I L - 5 抗体が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗 I L - 5 抗体は、ベンラリズマブ、メポリズマブ、及びレスリズマブから選択される。

30

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬としては、抗 I L - 3 1 抗体が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗 I L - 3 1 抗体としては、ネモリズマブが挙げられる。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、該追加の治療薬は、I L - 6 アンタゴニストまたは受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、I L - 6 受容体アンタゴニストはトシリズマブである。

【 0 0 8 9 】

医薬製剤及び剤形

医薬品として用いる場合、該 J A K 1 経路阻害薬または医薬的に許容されるそれらの塩を医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野で周知の方法で調製することができ、局所治療が所望されるか全身的治療が適応されるかに応じて、及び治療される領域に応じて、様々な経路で投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、点眼、ならびに鼻腔内、腔内及び直腸送達を含めた粘膜に対するもの等）、経肺（例えば、ネブライザーによるものを含めた散剤もしくはエアゾール剤の吸入もしくは吹送によるもの、気管内または鼻腔内）、経口あるいは非経口でよい。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋内または注射もしくは注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボラス投与の形態であつ

40

50

てもよいし、例えば、連続灌流ポンプによる投与でもよい。局所投与用の医薬組成物及び製剤としては、経皮パッチ、軟膏剤、ローション剤、クリーム、ゲル剤、滴剤、座剤、噴霧剤、フォーム、液剤及び散剤が挙げられ得る。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要または望ましい場合がある。

【0090】

本発明はまた、活性成分として、本明細書に記載するJAK1経路阻害薬またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を、1つ以上の医薬的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、局所投与に適する。該組成物の製造の際には、該活性成分は、通常、賦形剤と混合されるか、賦形剤で希釈されるか、または、例えば、カプセル、サッシェ、紙もしくはその他の容器の形態の担体に封入される。該賦形剤が希釈剤としての役割を果たす場合、該賦形剤は、固体物質でも、半固体物質でも、液体物質でもよく、これが、該活性成分のビヒクル、担体または媒体として機能する。したがって、該組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サッシェ剤、カッシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルジョン、液剤、シロップ剤、エアゾール剤（固体として、または液体媒体中）、例えば、活性化化合物を最大10重量%含む軟膏剤、軟及び硬ゼラチンカプセル剤、座剤、滅菌注射液及び滅菌包装散剤の形態であることができる。

10

【0091】

製剤を調製するには、他の成分と混合する前に、該活性化化合物を粉砕し、適切な粒径にしてもよい。該活性化化合物が実質的に不溶性である場合は、これを200メッシュ未満の粒径まで粉砕することができる。該活性化化合物が実質的に水溶性である場合は、粉砕によって粒径を調節し、該製剤中での実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを得ることができる。

20

【0092】

該JAK1経路阻害薬を、既知の粉砕手順、例えば、湿式粉砕を使用して粉砕し、錠剤の形成及び他の製剤のタイプに適切な粒径を得てもよい。該JAK1選択的阻害薬の化合物の微粉化（ナノ粒子）調製物は、当技術分野で既知の工程によって調製することができる。例えば、国際出願第2002/000196号を参照されたい。

【0093】

該組成物は、各剤形が、遊離形態または塩形態で、設定された量の活性成分を含有する単位剤形で製剤化されることができる。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に個別の単位を指し、各単位には、好適な薬学的賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すために算出された、既定量の活性物質が含まれる。

30

【0094】

本発明の方法及び使用において、本明細書に記載の化合物の同様の投与量を用いることが可能である。

【0095】

該活性化化合物は、広い用量域にわたって有効である可能性があり、一般には、治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される該化合物の量は、通常は、治療される状態、選択された投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重及び反応、患者の症状の重症度等を含めた関連する状況に応じて、医師によって判断されることが理解されよう。

40

【0096】

錠剤等の固体組成物を調製する場合、主活性成分を医薬品賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一混合物を含む固体予備処方組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均一と呼ぶ場合、該活性成分は、通常、該組成物全体にわたって均等に分散されているため、該組成物は、錠剤、丸剤及びカプセル剤等の有効性が等しい単位剤形に容易にさらに分割することができる。この固体予備処方をその後、例えば、約0.1~約1000mgの本発明の活性成分を含む上記のタイプの単位剤形にさらに分割する。

【0097】

50

本発明の錠剤または丸剤は、持続性作用の利点を提供する剤形を得るため、コーティングされる場合もあれば、配合される場合もある。例えば、該錠剤または丸剤は、内側の投与成分及び外側の投与成分を含むことができ、後者が前者の外皮の形態である。これら2成分は、胃での崩壊に耐え、内側の成分が無傷で十二指腸に入るようにするか、またはその放出が遅延されるようにする働きをする腸溶性の層によって分けることができる。様々な材料をかかると腸溶性の層またはコーティングに使用することができ、かかる材料としては、いくつかのポリマー酸ならびにポリマー酸とシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロース等の材料との混合物が挙げられる。

【0098】

本発明の化合物及び組成物が組み込まれ得る、経口投与または注射による投与用の液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、または落花生油で風味付けされたエマルション、ならびにエリキシル剤及び同様の医薬品ビヒクルが挙げられる。

10

【0099】

吸入または吹送のための組成物には、医薬的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液体及び懸濁液、ならびに粉末が含まれる。液体または固体の組成物は、上記のような好適な医薬的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスが、顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼吸機器に装着され得る。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または鼻腔に投与され得る。

20

【0100】

局所的製剤は、1種または複数種の従来 of 担体を含み得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリン等から選択される1つ以上の疎水性担体を含み得る。クリーム of 担体組成物は、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適には、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の構成成分と組み合わせで製剤化され得る。

30

【0101】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、投与の目的、例えば、予防または治療、患者の状態、投与方法等に応じて変化する。治療的適応では、組成物は、すでに疾患に罹患している患者に対して、該疾患及びその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与することができる。有効量は、治療される病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重及び全身状態等の要因に応じた担当医の判断に依存する。

【0102】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来 of 滅菌技術によって滅菌される場合もあれば、滅菌濾過される場合もある。水溶液は、そのまま使用するために包装される場合もあれば、凍結乾燥される場合もあり、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と混合される。該化合物 of 調製物のpHは、通常、3~11、より好ましくは、5~9、最も好ましくは、7~8である。ある特定 of 上記 of 賦形剤、担体または安定剤を使用することで、医薬品の塩が形成されることが理解されよう。

40

【0103】

本発明 of 化合物 of 治療量は、例えば、治療を行う特定 of 用途、化合物 of 投与方法、患者 of 健康及び症状ならびに処方する医師 of 判断に従って変動し得る。医薬組成物における本明細書に記載される化合物 of 比率または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）

50

及び投与経路を含む多くの因子に応じて変化し得る。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体健康状態、選択された化合物の相対生体効能、賦形剤の製剤化、及びその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。

【0104】

本発明の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症性化合物または免疫抑制剤などの1種または複数種の追加の医薬品をさらに含むことが可能であり、その例は本明細書に記載している。

【0105】

キット

本発明はまた、例えば、結節性痒疹の治療及び/または予防において有用な医薬品キットも含み、これには、治療有効量の本明細書に記載する化合物を含む医薬組成物を含む1つ以上の容器が含まれる。当業者には容易に分かるように、かかるキットはさらに、必要に応じて、様々な従来の医薬品キットの成分の1つ以上、例えば、1つ以上の医薬的に許容される担体を含む容器、追加の容器等を含むことができる。成分の投与量、投与のためのガイドライン、及び/または成分を混合するためのガイドラインを示す使用説明書を、挿入物またはラベルとして、該キットに含めることもできる。

【実施例】

【0106】

本発明を具体的な実施例によってより詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的で示すものであり、本発明をいかなる方法によっても限定することを意図していない。当業者には、本質的に同じ結果を得るために変更または修正され得る様々な重要ではないパラメーターが容易に認識されよう。実施例の化合物は、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイにより、JAK阻害薬であることが判明している。

【0107】

実施例A：インビトロJAKキナーゼアッセイ

サイトカイン関連疾患または障害を治療するために用いられ得るJAK1経路阻害薬を、Park et al., Analytical Biochemistry 1999, 269, 94-104に記載される以下のインビトロアッセイに従い、JAK標的の阻害活性について試験する。N末端にHisタグを有するヒトJAK1(a.a. 837-1142)、JAK2(a.a. 828-1132)及びJAK3(a.a. 781-1124)の触媒ドメインを、昆虫細胞中でバキュロウイルスを使用して発現させ、精製する。JAK1、JAK2、またはJAK3の触媒活性を、ピオチン化ペプチドのリン酸化を測定することでアッセイする。このリン酸化ペプチドは、均一系時間分解蛍光(HTRF)によって検出した。化合物のIC₅₀は、各キナーゼについて、酵素、ATP及び500 nMのペプチドを、100 mMのNaCl、5 mMのDTT、及び0.1 mg/mL(0.01%)のBSAとともに含む50 mMのTris(pH 7.8)緩衝液を含む40 µLの反応物中で測定した。1 mMのIC₅₀測定の場合、反応物中のATP濃度は1 mMである。反応は、室温で1時間行い、その後、45 mMのEDTA、300 nMのSA-APC、6 nMのEu-Py20を含むアッセイ緩衝液(Perkin Elmer, Boston, MA)20 µLで停止させた。ユーロピウム標識抗体への結合を40分行い、HTRFシグナルをFusionプレートリーダー(Perkin Elmer, Boston, MA)で測定した。表1の化合物をこのアッセイで調べたところ、表1にも見出されるIC₅₀値を有することが分かった。

【0108】

実施例B：

JAK1が媒介する、PN病態生理学の薬理的阻害

活性疾患の未治療結節性痒疹の、全層(4 mm)皮膚生検を入手した。各病変に対して、4 mmのパンチ生検を2個入手した(図1を参照されたい)。合計で4つの2 mmの全層セクションに対して、生検を縦向きに2片に分け、これらを次いで、培養液に入れた。

10

20

30

40

50

図1は、JAK1が媒介する、PN病態生理学の薬理的阻害に用いられる皮膚パンチ生検の描写を示す。次に生検を8日間、ビヒクル対照(DMSO)または低分子JAK1阻害剤化合物(本具体例においては化合物1)の存在下で培養した。2日毎に、サイトカイン/タンパク質分析のために上清を回収した。収集した上清を分析し、培養液中で皮膚外植片により分泌される、ケモカイン、サイトカイン、及び成長因子を定量した。合計で51個のタンパク質を検出し、Procarta Multiplex Immunoassay(Thermo Fisher, Waltham, MA)により、培養上清液中で定量した。上清及び標準を、4℃で一晩インキュベートした。アッセイプレートを、Luminex 200 Instrument(Luminex Corporation, Austin, TX)で読み取った。濃度を、各検体の抗原検量線から推定した。各検体に対する阻害割合を、DMSO(C_D)を用いる培養液と、JAK1阻害剤である化合物1(C_J)を用いる培養液におけるタンパク質濃度差、即ち、 $(C_D - C_J) / C_D$ として測定した。図2を参照されたい。

【0109】

化合物1は、鍵となる疾患通路が関与する、鍵となるケモカイン、サイトカイン、及び成長因子を阻害することが示された(表2及び図2を参照されたい)。これらの鍵となるケモカイン、サイトカイン、及び成長因子は、PNと関係している可能性がある、炎症、痒み(掻痒)、または病変の発症に関与している。例えば、PNの病変皮膚では、非病変対照皮膚と比較したときに、CXCL8、CXCL10、及びインターフェロンのレベルが増加することが示されている(Tsoi et al., *J Allergy Clin Immunol* 149, 1329-39(2022))。

【0110】

さらに、IL-31及びIL-17などの他のサイトカインもまた、PNにおいて役割を果たすことが示されている。例えば、CD4+ T細胞は、非病変対照皮膚と比較して、病変PNを有意に浸潤することが示されている(Wong, et al., *J Investigative Dermatology*, 140(3), 702-706.e2(2020))。CD4+ T細胞は、PNの重要な症状である痒みの指標であることが示されている、インターロイキン31(IL-31)を発現することができる(Stander, et al., *N Engl J Med*, 382:706-716(2020))発現したIL-31は、ネモリズマブによるIL-31の阻害によるPNの発症において役割を果たすことが示されており、PN患者において、痒み及び皮膚病変の改善をもたらす(Stander, 上記)。PN皮膚をネモリズマブ(IL-31阻害剤)で培養したとき、病変皮膚でのIL-17レベルの低下が観察され、このことは、IL31Rシグナル伝達の阻害がIL-17発現に影響を及ぼす可能性があることを示唆している(Tsoi, 上記)。さらに、IL-17を発現する細胞が、対照皮膚と比較して、PN病変皮膚の真皮で増加する(Wong, 上記)。さらに、IL-2は浸潤+ T細胞の成長、維持、及び機能に重要であり(Furtado, *J Exp Med*, 196(6):851-7(2002))、強力な掻痒媒介物質である(Xie, et al., *J Dermatol*, 46(3), 177-185(2019))。さらに、PN皮膚の表皮は、IL-5及びIL-31などのTh2サイトカインに対するマーカーであるSTAT6に対して陽性であることが示されている(Mullins, et al., *NLM, StatPearls Publishing*, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459204>), Sep. 14, 2021)。最後に、特に痒みの周辺で、PNの病因が示唆されている(Zhong et al., *Acta Dermato-Venerologica* volume 99, 579-586 May(2019))。皮膚では、ケラチノサイトがIL-34を産生する。

【0111】

したがって、化合物1は、PN、及び/または、PNに関連する、根底にある炎症及び痒みに関与する、鍵となる複数のケモカイン、サイトカイン、及び成長因子を阻害することが示されている。

【表 2】

化合物 1 による阻害割合を示す表 2

HGF	1.46	22.65
IP-10 (CXCL10)	8.53	54.12
IL-22	11.16	**
VEGF-A	16.92	7.79
FGF-2	17.17	8.70
SCF	18.98	8.85
IL-5	20.25	**
IL-34	24.98	29.61
IL-18	26.35	**
IFN γ	26.98	23.67
IL-2	31.63	17.75
IL-8 (CXCL8)	32.51	4.38
IL-1RA	33.82	30.75
EGF	34.30	**
IL-10	36.18	21.91
IL-17 α (CTLA-8)	67.51	61.79

10

20

**測定可能な阻害なし

【0112】

30

実施例 C : 化合物 1 の第二相研究

研究デザイン

結節性痒疹患者の、JAK 阻害剤化合物 1 治療の有効性及び安全性についての、第二相無作為化二重盲検プラセボ対照用量範囲研究について記載する。図 3 は、結節性痒疹を有する参加者を治療するために、化合物 1 を用いて行う研究を示す。研究は、結節性痒疹を有する参加者における、24 週の二重盲検延長期間を含むことができる。参加者には、合計で 20 個以上の結節を有し、2 箇所以上の異なる体領域の結節を有し、IGA が 3 以上であり、深刻な痒みを有する、結節性痒疹（例えば、少なくとも 3 ヶ月間、臨床的に診断されている）人を含めることができる。研究は、18 歳以上の男女を含むことができる。

40

【0113】

参加者は、スクリーニングのための最大 4 週間、治療のための最大 40 週間（プラセボ対照期間で 16 週間、及び、延長で 24 週間）、ならびに、安全性フォローアップで 4 週間を含む、最大 48 週間参加をする。およそ 105 名の参加者を、1 : 1 : 1 ~ 1 の 3 治療群に無作為化する（用量 A（45 mg（例えば、化合物 1 は 15 mg の錠剤、及び 2 個のプラセボ錠剤））、用量 B（75 mg（例えば、化合物 1 は 15 mg の錠剤））、またはプラセボ（例えば、5 個のプラセボ錠剤））。化合物 1 または一致するプラセボは、経口 QD で摂取される。16 週目における有効性応答に基づき、参加者は、さらに 24 週間、活性研究薬剤 2 用量のうちの一つを受ける。例えば、ある人は、（週の平均搔痒スコアに基づき）搔痒 NRS の 4 ポイント以上の減少、及び、IGA-TS（ベース

50

ラインから2等級以上の改善を伴う、スコア0または1)を達成することにより、治療に
応答する場合は応答者であり、応答者の定義を満たさない場合は、応答性ではない。

【0114】

いくつかの実施形態では、参加者を本研究に含める基準としては、以下のうちのいずれ
か1つが挙げられる：18歳以上の男女；少なくとも3ヶ月間、結節性痒疹の臨床診断を
受けている；20個以上の結節を有する；2箇所以上の異なる体の領域に結節を有する；
3以上のIGA；及び、深刻な痒み。深刻な痒みは、スクリーニングの前の週で、平均搔
痒NRSスコアが5以上；及び、1日目の前の週で、平均搔痒NRSが5以上により定義
することができる（注：参加者は、平均を計算し、無作為化を受けるためには、7日間
のうち少なくとも4日は、ベースライン前の搔痒データを有していなければならない）。参
加者は、適切な、医学的に許容される避妊手段を取って、研究参加の間に妊娠しない、ま
たは父とならない意思がなければならない。また、女性の参加者は、スクリーニング時に
陰性血清妊娠試験、及び、1日目に、無作為化の前に陰性尿妊娠試験を受けなければなら
ない。

10

【0115】

プラセボ対照及び延長期間に対する活動スケジュールの実施形態をそれぞれ、表3及
び表4に示す。

20

30

40

50

【表 3 - 1】

表 3

来院日 (範囲)	スクリーニング	プラセボ対照治療							安全性フォローアップ	注
	-28~ 1 日目	1日 目 (ベ ース ライ ン)	2週 目 (遠 隔) (±3 日)	4週 目 (±3 日)	6週 目 (遠 隔) (±3 日)	8週 目 (±3 日)	12週 目 (±3 日)	16週 目 /ET (±3 日)	最終 投与 から 28日 目(+7 日)後	16週目の調査は、参加者が研究を継続することができる前に完了しなければならない。
投与手順										
インフォームドコンセント	X									
I/E基準の確認	X	X								
個体群統計及び病歴	X									一般的及び疾患特異的な病歴
以前の／不随投薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
接触IRT	X	X		X		X	X	X		
無作為化		X						X*		*有効性調査に基づく、可能性のある用量変化。
リマインダーカードと日記を配布する		X		X		X	X	X		
来院時に摂取する研究薬剤										
研究薬剤を投薬する		X		X		X	X	X		

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

スクリーニング	プラセボ対照治療								安全性フォローアップ	注
	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)			-28~-1日目	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)	
来院日 (範囲)	-28~ 1日目									
研究薬物を収集し、日記カードを確認する	X		X			X	X	X		
電子日記のコンプライアンスを調査する	X		X			X	X	X		
研究薬剤のコンプライアンスを調査する	X		X			X	X	X		
安全性調査										
A E調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	A Eが記載される場合、体の系を物理的に調査しなければならない。
全体の身体検査	X							X*		*E T来院時のみ、全体の身体検査を行う
身長	X									
体重	X							X		
生命徴候	X	X		X		X	X	X	X	

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

スクリーニング	プラセボ対照治療								安全性フォローアップ	注
	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)			-28~-1日目	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)	
来院日 (範囲)	-28~1 日目									
12個の リードE CG	X							X		
有効性調査										
I G A	X	X		X		X	X	X	X	
結節調査	X	X		X		X	X	X	X	
掻痒NR S	日記は、スクリーニング時から、研究薬剤の投与中にわたって、毎夕に完了させる。									
写真		X				X		X	X	
生活の質の調査 注：任意の他の調査の前に行わなければならない。										
DLQI	X	X		X		X	X	X	X	
EQ-5 D	X	X		X		X	X	X	X	
PGIC				X		X	X	X	X	
HADS	X	X		X		X	X	X	X	
FACIT T疲労	X	X		X		X	X	X	X	
PROM IS睡眠	X	X		X		X	X	X	X	
実験室調査 注：臨床実験室試験のための採血は適宜、研究薬剤がクリニックで投与される前に行う必要がある。										

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

来院日 (範囲)	スクリーニング	プラセボ対照治療							安全性フォローアップ	注
	-28~ 1日目	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)		-28~ -1日目	1日目 (ベースライン)	2週目 (遠隔) (±3日)	4週目 (±3日)	
化学調査	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	*スクリーニング調査を1日目から14日以内に行うのであれば、必要ない。
血液学調査	X	X*	X	X	X	X	X	X	X	
妊娠試験	X	X		X		X	X	X	X	*WOCBPは、スクリーニング時及びフォローアップ時に血清試験、ならびに、他の全ての来院時に尿試験を有する。陽性の尿試験は、血清試験により確認されなければならない。
凝固	X					X		X		
検尿	X					X		X		
TBスクリーニング	X									
血清学	X									
甲状腺機能	X									
炎症マーカー		X				X		X		
PK採血				X			X			TBDの訪問
皮膚生検										TBDの訪問

10

20

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

来院日 (範囲)	延長治療								安全性フォローアップ	注
	18週目 (遠隔) (±3日)	20週目 (±3日)	22週目 (遠隔) (±3日)	24週目 (±3日)	28週目 (±3日)	32週目 (±3日)	36週目 (±3日)	40週目 /ET (±3日)	最終投与から 28日目(+7日)後	
投与手順										
以前の /不随 投薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
接触 I R T		X		X	X	X	X	X		
リマイン ダー カード を配布 する		X		X	X	X	X	X		
来院時 に摂取 する研 究薬剤										
研究薬 剤を投 薬する		X		X	X	X	X			
研究薬 剤を収 集し、 日記を 確認す る		X		X	X	X	X	X		

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

来院日 (範囲)	延長治療								安全性 フォロー アップ	注
	18 週目 (遠 隔) (±3 日)	20 週目 (±3 日)	22 週目 (遠 隔) (±3 日)	24 週目 (±3 日)	28 週目 (±3 日)	32 週目 (±3 日)	36 週目 (±3 日)	40 週目 /ET (±3 日)	最終 投与 から 28日 目(+7 日)後	
電子日記 のコンプ ライアン スを調査 する		X		X	X	X	X	X		
研究薬剤 のコンプ ライアン スを調査 する		X		X	X	X	X	X		
安全性調査										
A E調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	A Eが記載さ れる場合、体 の系を物理的 に調査しなけ ればならな い。
全体の身 体検査								X		
体重					X			X		
生命徴候		X		X	X	X	X	X	X	
1 2個の リードE CG								X		
有効性調査										
I G A		X		X	X	X	X	X	X	
掻痒NR S	日記は、スクリーニング時から、研究薬剤の投与中に わたって、毎夕に完了させる。									
結節調査		X		X	X	X	X	X	X	

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

来院日 (範囲)	延長治療								安全性フ ォロー アップ	注
	18 週目 (遠 隔) (±3 日)	20 週目 (±3 日)	22 週目 (遠 隔) (±3 日)	24 週目 (±3 日)	28 週目 (±3 日)	32 週目 (±3 日)	36 週目 (±3 日)	40 週目 /ET (±3 日)	最終 投与 から 28日 目(+7 日)後	
写真										延長時には、全 てで行うわけ ではない場合があ る。
生活の質の調査 注：任意の他の調査の前に行わなければならない。										
DLQI		X		X	X	X	X	X	X	
EQ-5 D-5L		X		X	X	X	X	X	X	
PGIC		X		X	X	X	X	X	X	
HADS		X		X	X	X	X	X	X	
FACIT T-疲労		X		X	X	X	X	X	X	
PROM IS睡眠		X		X	X	X	X	X	X	
実験室調査 注：臨床実験室試験のための採血は適宜、研究薬剤がクリニックで投与され る前に行う必要がある。										
化学的性 質	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液学	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

来院日 (範囲)	延長治療								安全性フ ォロー アップ	注
	18 週目 (遠 隔) (±3 日)	20 週目 (±3 日)	22 週目 (遠 隔) (±3 日)	24 週目 (±3 日)	28 週目 (±3 日)	32 週目 (±3 日)	36 週目 (±3 日)	40 週目 /ET (±3 日)	最終 投与 から 28日 目(+7 日)後	
妊娠		X		X	X	X	X	X		*WOCBP： スクリーニング 時及びフォロー アップ時に血清 試験、ならび に、他の全ての 来院時に尿試 験。陽性の尿試 験は、血清試験 により確認され なければならない。
凝固				X				X		
検尿				X				X		
甲状腺機 能										
炎症マー カー				X				X		
薬物動態				X						TBDの訪問

10

20

30

【0116】

いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、以下のうちのいずれか1つが挙げられる：結節性痒疹以外の条件による慢性掻痒症（例えば、疥癬、刺咬症、ウィダール苔癬、乾癬、座瘡、毛囊炎、習慣性むしり症、リンパ腫様丘疹症、慢性光線性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、スポロトリコーシス、水疱性疾患、擦過症候群）；神経障害性及び心因性掻痒症（例えば、背部錯感覚症、皮膚掻痒症、小径線維ニューロパチー、皮膚むしり症候群、または妄想性寄生虫症）；ならびに、同時病状及び他の疾患の病歴。同時病状及び他の疾患の病歴としては、以下を挙げることができる：血小板減少症、凝固障害、血小板機能異常症、または血栓性事象の病歴；免疫無防備化（例えば、リンパ腫、後天性免疫不全症候群、ウイスコット・アルドリッチ症候群）、またはベースライン前の5年以内に悪性疾患の病歴を有すること；ベースライン来院前の2週間以内の、全身性抗生物質、抗ウイルス薬、駆虫薬、抗原虫薬、または抗カビ薬による治療を必要とする慢性もしくは急性感染症；ベースライン来院前の1週間以内の、活性急性細菌性、真菌性、またはウイルス性皮膚感染症（例えば、単純ヘルペス、带状疱疹、水痘、臨床感染アトピー性皮膚炎、膿痂疹）；任意の他の随伴性皮膚疾患（例えば、ネザートン症候群などの全身性紅皮症）、色素沈着、または、研究員の意見では、PN病変の評価もしくは有効性の調査と

40

50

干渉し得る、もしくは参加者の安全性を損ない得る、広範囲の瘢痕；現在の帯状疱疹感染症、散在性単純ヘルペスの病歴、または帯状疱疹の病歴；治療が成功した非転移性皮膚扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、または子宮頸の *in situ* 局在化癌を除く、1日目の前から5年以内の黒色腫、リンパ腫、及び白血病を含む悪性腫瘍の病歴；ならびに白児症。

【0117】

いくつかの実施形態では、患者が除外される基準は、ベースライン来院前の、示されたウォッシュアウト期間内に、以下の治療のいずれかを受けたことである：血小板減少症を引き起こすことが知られている抗凝血物質または投薬の現在の使用；4週間 - 全身コルチコステロイドもしくは副腎皮質刺激ホルモン類似体、シクロスポリン、メトトレキサート、アザチオプリン、または他の全身性免疫抑制もしくは免疫制御薬（例えば、ミコフェノレートもしくはタクロリムス）（注：研究員及びスポンサーにより許容可能とみなされる場合、コルチコステロイド吸入器及び鼻内噴霧の使用が許可され、非皮膚科学的条件（例えば、喘息悪化、気管支炎）に対する経口コルチコステロイドの使用は、7日以内で許可される）；2週間 - 全身性抗生物質及び予防接種；長期の安定レジメンでない限り、鎮静用抗ヒスタミン剤（非鎮静用抗ヒスタミン剤が許可される）（注：生ワクチンは、研究の過程においては推奨されない）；1週間 - コルチコステロイド、カルシニューリン阻害剤、PDE 4 阻害剤、コールタール（シャンプー）、局所抗生物質、抗菌クレンジングボディーウォッシュ/ソープ（長期の安定レジメンでない限り）などの、PN用の（無刺激性皮膚軟化剤以外の）任意の局所処理の使用；任意の局所または全身 JAK または TYK2 阻害剤に対して、12週間未満または5半減期（既知の場合）のいずれか長いほう；任意の治験中または実験治療に対して、12週間未満または5半減期（既知の場合）のいずれか長いほう；全身免疫抑制または免疫制御生物学的薬に対して、12週間未満または5半減期（既知の場合）のいずれか長いほう；6週間未満の生ワクチン、または、研究の間、もしくは研究薬の最終投与後6週間以内に生ワクチンを受ける計画がある；任意の経口または局所 PDE - 4 阻害剤（例えば、アプレミラスト、クリサボロール）に対して、3週間未満；強力な及び中程度の全身 CYP 3A4 阻害剤、ならびに強力な全身 CYP 3A4 誘導因子に対して、2週間未満または5半減期（既知の場合）のいずれか短いほう；ならびに、抗血小板薬に対して、1週間未満。注：研究員の自由裁量にて、心臓血管予防のために、低用量アセチルサリチル酸（100mg 以下の QD）が許可される。

【0118】

いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、研究員により測定すると、スクリーニング時に甲状腺機能が制御されていないことが挙げられる（注：参加者が甲状腺疾患の病歴を有し、治療中である場合、参加者は、1日目より前に少なくとも3ヶ月間、安定した甲状腺レジメンを受けなければならない）。いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、表5に定義する、スクリーニング時の実験室値が挙げられる。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5

実験室パラメーター		除外基準
血液学		
a	血小板	$< 150 \times 10^9/L$
b	ヘモグロビン	$< 10 \text{ g/L}$
c	ANC	$< 1.5 \times 10^9/L$
d	WBC	$\leq 3.0 \times 10^9/L$
肝		
e	ALT	$\geq 2 \times \text{ULN}$
f	AST	$\geq 2 \times \text{ULN}$
g	コンジュゲート（直接）ビリルビン／全ビリルビン	$\geq 1.2 \times \text{ULN} / \geq 1.5 \times \text{ULN}$ (注：ギルバート症候群の臨床診断がない限り)
h	アルカリホスファターゼ	$\geq 2 \times \text{ULN}$
腎		
j	eGFR	$\leq \text{Cockcroft-Gaultの式に基づき}$ 70 mL/分
凝固		
l	PT	$> \text{ULN}$
m	INR	$> \text{ULN}$

10

20

【0119】

いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、HBVもしくはHCV感染の証拠、または再活性化のリスクが挙げられる。参加者は、B型肝炎表面抗原、抗B型肝炎コア抗体、またはHCV抗体に対して陽性であることはできない；患者はまた、これらの反射調査を実施することが必要な場合、HBV DNAまたはHCV RNAに対して陽性であることはできない（HBVのワクチン接種をしており、曝露前の唯一の証拠として、HBsAgに対する陽性抗体（B型肝炎表面抗体）を有する、HBV感染の以前の病歴を有しない参加者は、研究に参加することができ；抗体陽性であり、12週より前に治療に成功しており、かつ、検出可能なHCV RNAを有しない、HCV感染の病歴を有する参加者は、研究に許可される）。いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、既知のHIV感染症が挙げられる。

30

【0120】

いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、以下により定義される、活性な、または潜在的な、もしくは不適切に治療されたMycobacterium tuberculosis（即ち、TB）による感染症の証拠が挙げられる：1日目から12週前、または12週以内に実施される、陽性QFT-GITまたは陽性Mantoux/PPDツベルクリン皮膚試験は除外される；未治療または不十分な治療のいずれかの、潜在的または活性TB感染症の病歴；潜在TB感染症または活性TB感染症のいずれかに対して、参加者が以前に十分な過程の治療法を受けている場合、QFT-GIT及びMantoux/PPDツベルクリン皮膚試験のいずれも必要はないが、1日目から3ヶ月以内に実施される、胸部x線（複数可）または他の適切な診断画像が必要である；そして、活性TB感染症の治療を現在受けている参加者は除外されなければならない。

40

【0121】

50

いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、既知の過敏症、または化合物 1 もしくは化合物 1 の賦形剤への深刻な反応が挙げられる。いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、妊娠もしくは授乳中の参加者、または妊娠していると考えられる人が挙げられる。いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、研究員の意見では、投与スケジュールと研究調査を遵守する参加者の能力と干渉するであろう、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麻薬常用の病歴、または現在のアルコールまたは薬物使用が挙げられる。いくつかの実施形態では、参加者を研究から除外する基準としては、研究員の意見で、投与スケジュールと研究調査を、参加者が遵守できない、またはしない可能性があることが挙げられる。

【 0 1 2 2 】

10

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、医師による全般重症度評価（I G A）に基づき立証することができる。I G Aとは、表 6 に示すように、0 ~ 4 の全体重症度評点付けである。いくつかの実施形態では、I G A - T S（医師による全般重症度評価の治療成功）は、ベースラインから 2 等級以上の改善を伴う、0 または 1 の I G A スコアとして定義される。所定の時点（例えば、16 週目）において、I G A - T S（2 ポイントの減少を伴う、0 または 1 の I g A）を達成する参加者の割合を調査することで、有効性を立証することができる。

【表 6】

表 6

20

グレード	重症度	状態
0	明瞭	結節なし（0 個の結節）
1	ほぼ明瞭	ドーム形状の触診可能な結節が 5 個未満の、希少な平坦病変（およそ 1 ~ 5 個の結節）
2	穏やか	ドーム形状の触診可能な結節が少数の、わずかな平坦病変（およそ 6 ~ 19 個の結節）
3	中程度	多くの病変、部分的に平坦であり、ドーム形状の触知可能な結節（およそ 20 ~ 100 個の結節）
4	重症	多数の病変、大部分がドーム形状の触知可能な結節（100 個を超える結節）

30

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、掻痒数値評点スケール（掻痒 N R S）に基づき立証することができる。参加者は、毎日の調査のために、手持ち式デバイス（e D i a r y）を発行され得る。参加者は、設定された終点（例えば、40 週目）または治療中断時まで、スクリーニング日から始めて、各調査に必要な特定の時点の間に、日記を完了するように指示されることができる。いくつかの実施形態では、有効性は、（例えば、16 週目における）掻痒 N R S における、少なくとも 2 または 4 ポイントの改善を達成する参加者の予め設定した割合を達成することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、有効性は、掻痒 N R S での、ベースラインからの 2 ポイント以上、または 4 ポイント以上の改善までの時間を観察することにより示すことができる。いくつかの実施形態では、化合物 1 及び / または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、N R S への参加者の応答の改善がもたらされる。

40

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、結節評価に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、結節の数を、各クリニック来院時に数え、疾患活動性を P A S で調査する。いくつかの実施形態では、化合物 1 及び / または、本

50

明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、P A Sへの参加者の応答の改善がもたらされる。P A S（痒疹活性スコア）は、擦過/上部外皮（活性な引っ掻きを反映する）での痒疹性病変の割合の観点で、疾患活動性を調査し、治癒した痒疹性病変の割合は、結節性痒疹皮膚損傷の変化を定量するために、P A Sの副項目「活性」で測定される。

【0125】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、影響を受けた領域の写真に基づき立証することができる。P Nの影響を受けた体領域の写真は、来院時に入手される。部位は全て、2次元写真撮影を用いて、P N結節を含有する体の領域を写真撮影する。

10

【0126】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、患者から報告されるアウトカム（P R O）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、皮膚疾患の生活の質指数（D L Q I）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、化合物1及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、D L Q Iへの参加者の応答の改善がもたらされる。D L Q Iは、S o A sで概略が記載されるように、以前7日間で、皮膚症状が参加者にどれだけの影響を与えたかを測定するための認証済みアンケート（例えば、10個の設問）である。参加者は、（1）非常に多い、（2）多い、（3）少し、または（4）全くないのいずれかでアンケートに答える。アンケートは、6つの見出し：症状及び感覚；毎日の活動；余暇；仕事及び学校；個人関係；ならびに治療の下で分析することができる。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示する治療法の有効性は、患者の全般的な状態の変化（P G I C）に基づき立証することができる。いくつかの実施形態では、化合物1及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、P G I Cへの参加者の応答の改善がもたらされる。P G I Cは、治療の有効性についての、参加者の考えを反映する、参加者の自己報告型測定である。P G I Cは、全体の改善についての参加者の評点付けを描写する7段階スケールであり、現地訪問時に捕捉される。例えば、参加者は以下に答える：「本研究を受けた治療開始時から、研究薬で治療した領域でのP Nは：（1）著しく改善した、（2）大きく改善した、（3）やや改善した、（4）変化なし、（5）やや悪化した、（6）大きく悪化した、及び（7）著しく悪化した。」

30

いくつかの実施形態では、有効性は、参加者の、病院での不安及び鬱スケール（H A D S）の改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、化合物1及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、H A D Sへの参加者の応答の改善がもたらされる。H A D Sは、人が現在経験している、不安及び鬱のレベルを調査する14項目のアンケートである。不安を測定するため、及び鬱を測定するために、それぞれ7つの設問があり、各設問には4つの可能な回答がある（回答は、0、1、2、または3としてスコア付けされる）。不安及び鬱に関して、別個のスコアが計算される。

【0128】

いくつかの実施形態では、有効性は、参加者の、慢性疾患治療法の機能的調査 - 疲労スケール（F A C I T - 疲労スケール）の改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、化合物1及び/または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、F A C I T - 疲労スケールへの参加者の応答の改善がもたらされる。F A C I T - 疲労スケールは認証された機器であり、7日間の回想期間として、慢性疾患を有する患者における疲労を調査するように元々設計された、13段階のアンケートが付属している。各項目は、「4 = 全くない」から「0 = 非常に当てはまる」の範囲の、5段階スケールを用いる。合計のF A C I T - 疲労スコアは、0（最大疲労）から52（疲労なし）の範囲である。現場の職員が、あらゆる臨床調査を行う前、かつ、参加者の応答が偏るのを避けるために、現地の職員とのあらゆる交流が起こる前に、参加者はアンケートを完了させなければならない。

40

50

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、有効性は、参加者の P R O M I S 睡眠スケールの改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、化合物 1 及び / または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、P R O M I S 睡眠スケールへの参加者の応答の改善がもたらされる。P R O M I S 睡眠スケールを用いると、睡眠が、P R O M I S : 短い形態、睡眠関連の機能障害、及び睡眠妨害のうちの 2 つを用いて調査される。P R O M I S の短い形態 - 睡眠関連の機能障害アンケートは、通常の起床時間の間の、アラートネス、眠気、及び疲労の、自己報告での知覚、ならびに、睡眠問題またはアラートネス不全と関連する、覚醒中に知覚される機能障害を評価する。アンケートには 8 個の質問があり、これらは、5 段階スケールを用いて評価される。スコアは 8 ~ 4 0 の範囲であり、高いスコアほど、睡眠関連の機能障害の深刻度が大きいことを示す。P R O M I S の短い形態 - 睡眠妨害アンケートは、睡眠の質、睡眠の深さ、及び、睡眠と関連する回復の、自己報告での知覚を評価する。睡眠妨害は、特定の睡眠障害の症状に焦点を当てず、睡眠の質（例えば、睡眠の総量、寝入るまでの時間、睡眠中の覚醒量）を主観的に推定しない。睡眠障害の短い形態は、疾患特異的ではなく、遺伝的なものである。アンケートには 8 個の質問があり、5 段階スケールを用いて評価される。スコアは 8 ~ 4 0 の範囲であり、高いスコアほど、睡眠妨害の深刻度が大きいことを示す。

10

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態では、有効性は、参加者の E Q - 5 D - 5 L アンケートの改善に基づき評価することができる。いくつかの実施形態では、化合物 1 及び / または、本明細書に記載する使用方法により、ベースラインからの、E Q - 5 D - 5 L アンケートへの参加者の応答の改善がもたらされる。E Q - 5 D - 5 L アンケートは、健康アウトカム指標として用いるための、標準化された認証済み機器である。E Q - 5 D - 5 L アンケートは、健康の効用の発展、または質調整生存年 (Q A L Y) を含む、経済モデル及び分析において用いるためのデータを提供する。E Q - 5 D - 5 L アンケートは、以下の 2 つのセクション : E Q - 5 D 説明システム及び E Q V A S で構成される。説明システムは、5 つの特性 : 移動度、セルフケア、通常の活動、疼痛 / 不快感、及び不安 / 鬱を含む。

20

【 0 1 3 1 】

各特性は、5 つのレベルを有する : レベル 1 は「問題なし」であり、レベル 2 は「わずかに問題」であり、レベル 3 は「中程度の問題」であり、レベル 4 は「深刻な問題」であり、レベル 5 は「極度に問題」である。E Q - 5 D - 5 L アンケートのこの部分は、健康状態プロファイルを生成するために使用可能な説明プロファイルを提供する。例えば、「健康状態 1 2 3 4 5」の参加者は、移動度に問題はなく、セルフケア（洗浄または着付け）にわずかに問題があり、通常の活動を行うのに中程度の問題があり、深刻な疼痛または不快感、及び、極度の不安または鬱がある。各健康状態は場合により、健康状態に対する社会上好ましい体重に基づき、要約指数スコアに割り当てることができる。有効性とも呼ばれる場合がある、これらの体重は多くの場合、健康経済分析で用いるための Q A L Y を演算するために用いられる。健康状態指数スコアは通常、0 未満（0 は、死と同等の健康状態の値であり、負の値は、死よりひどい値を表す）~ 1（完全に健康な値）の範囲にまたがり、スコアが高いほど、より健康な有効性を示す。健康状態の好みは多くの場合、国の、または地域の値を表し、それ故に、国 / 地域によって異なる可能性がある。W Q V A S は、垂直の視覚的アナログスケール（0 ~ 1 0 0）で、参加者の自己評点健康を記録し、ここで、端点は「想像可能な最も良い健康状態（スコア 1 0 0）」、及び、「想像可能な最も悪い健康（スコア 0）」である。

30

40

【 0 1 3 2 】

いくつかの集団を分析する。いくつかの実施形態では、治療企図 (I T T) を分析する。I T T 集団は、無作為化された参加者を全員含む。本集団に対する治療群は、無作為化時点での治療割り当てに従い定義される。いくつかの実施形態では、安全性解析対象集団を分析する。安全性解析対象集団は、研究薬剤の投与を少なくとも 1 回受けた参加者全員を含み、本集団に対する治療群は、1 日目に参加者が受けた実際に治療に従い決定される

50

。いくつかの実施形態では、PK/PDを評価可能な集団を分析する。PK/PDを評価可能な集団は、研究薬剤（化合物1及び/またはプラセボ）の投与を少なくとも1回受け、少なくとも1回の投与後PK/PD試料/調査を受けた参加者を含む。研究薬物動態専門家が、参加者の投与及び試料記録のデータ一覧を確認し、分析から除外すべき参加者を同定する。

【0133】

統計分析

いくつかの実施形態では、一次分析は、ITT集団に基づく。一次対立仮説（16週目において、掻痒NRSの4項目改善を達成する参加者（応答者）の割合における、プラセボ群と比較した化合物1群の優越性）を、厳密なロジスティック回帰を用いて試験する。本モデルは、治療群と層別化因子を含む。化合物1群とプラセボ群のそれぞれ同士での、未調整p値を、予め明記した有意水準と比較する。オッズ比、及び対応する95%信頼区間を、同様に提供する。プラセボ対照期間における非応答者全員、加えて、ポストベースライン値を欠いている参加者全員を、非応答者帰属分析における非応答者と定義する。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、二次有効性分析を、ITT集団にて実施する。記述統計を用いて、二次有効性変数を全てまとめる。16週目にIGA-TS（2ポイントの減少を伴う、0または1のIGA）を達成する参加者の割合である、バイナリーエンドポイントに関して、要約統計量は、サンプルの大きさ、頻度、及び割合を含む。掻痒NRSの、ベースラインから2ポイント以上の改善にかかる時間の、時間-事象エンドポイントに関して、治療群により、 Kaplan-Meier 曲線が表される。参加者の数、事象の数、及び打ち切りの数を、治療群によりまとめる。時間の中央値に関するKM推定値が、その95% CIと共に表される。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、安全性分析を、安全性解析対象集団にて実施する。TEAEは、研究薬剤の初回投与後から、研究薬剤の最終投与の最大28日後までにおける、以前から存在する事象の初回、または悪化のいずれかに対して報告される、任意のAEである。AEの分析はTEAEに限定されるが、データの一覧は、薬物投与を調査するタイミングに関係なく、AEを全て含む。有害事象は、MedDRAの好ましい期間、及びシステム器官クラスにより、表に表される。AEの重症度は、グレード1~5を用い、National Cancer Institute CTCAE v5.0に基づく。

30

【0136】

研究員により、研究薬剤に関係するとみなされるAEのサブセットは、治療関連AEとみなされる。研究員が、AEと研究薬剤の関係を明記しない場合、AEは、治療に関連しているとみなされる。AE及び、治療関連AEの罹患率を表に表す。

【0137】

要約統計量を用いて、臨床実験室データを分析する；形式的な治療群の比較は計画されていない。臨床参照用実験室に対する正常範囲に基づき、重症度に関する正常範囲外の実験室試験値を調査する。ベースラインと比較して異常な実験室値及びシフトテーブルの発生を、表に表す。記述統計及びベースラインからの平均変化を、各調査時間において、生命徴候（血圧、脈拍、呼吸数、及び体温）に対して測定する。記述統計及びベースラインからの平均変化を、各調査時間における、各ECGパラメーターに対して測定する。

40

【0138】

いくつかの実施形態では、記述統計を用いて、診査効率変数をまとめる。カテゴリ-測定に関して、要約統計量は、サンプルの大きさ、頻度、及び割合を含む。連続測定に関して、要約統計量は、サンプルの大きさ、平均値、中央値、標準偏差、最低値、及び最大値を含む。連続測定に関する要約測定量を、ベースライン、各来院時の実際の測定値、ならびに、適用可能である場合、各来院時におけるベースラインからの変化及び変化割合に対して示す。時間-事象エンドポイントに関して、参加者の数、事象の数、及び打ち切りの

50

数を、治療群によりまとめる。時間の中央値に関するKM推定値が、その95%CIと共に表される。

【0139】

いくつかの実施形態では、薬物動態分析を、PKを評価可能な集団で実施する。化合物1の血漿濃度データを、集団PKモデリングアプローチにより分析する。このようなデータを、健康な参加者、化膿性汗腺炎参加者、及び/または、白斑参加者の集団が調査される、臨床開発プログラムでの他の研究からのデータと組み合わせて、集団PKモデルを開発し、または洗練させ、有意である場合、共変量としてモデルに含める。本モデルを使用して、化合物1のPKにおける、固有の、及び外因の共変量の効果を調査し、個別の血漿曝露の測定値(定常状態のピーク、トラフ、及び/または、時間平均濃度など)を測定することができる。集団PK分析のデータ分析計画及び結果を、別個に報告する。

10

【0140】

いくつかの実施形態では、薬物動態/薬力学分析を、PK/PDを評価可能な集団で行う。例えば、血小板数などの臨床応答を分析する。集団PK/PD分析のデータ分析計画及び結果を、別個に報告する。

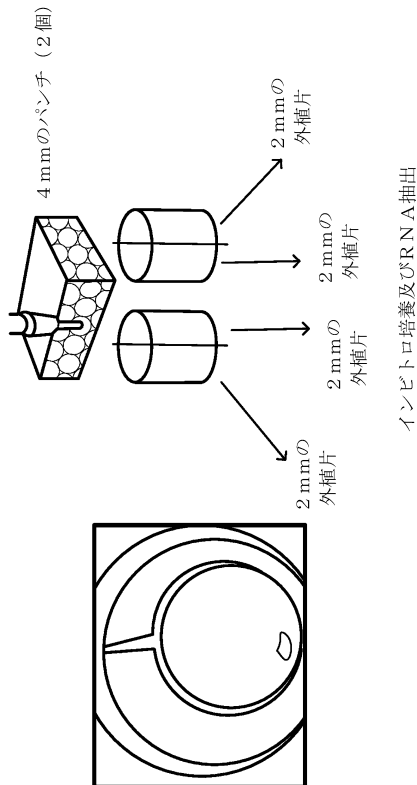
【0141】

本明細書に記載するものに加えて、本発明の様々な修正が、前述の説明から当業者には明白となろう。そのような修正は添付のクレームの範囲内に入るようにも意図されている。本出願に引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物を含むそれぞれの参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

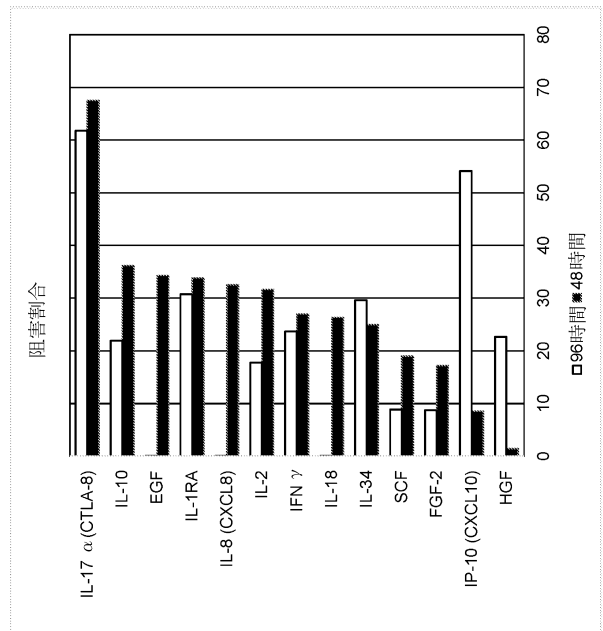
20

【図面】

【図1】



【図2】

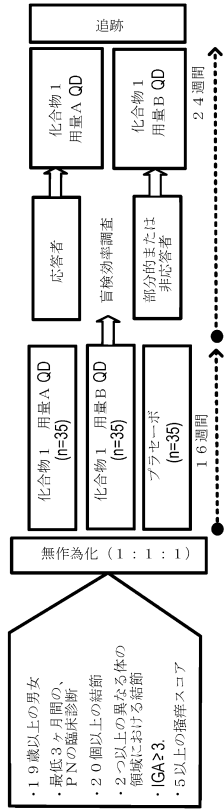


30

40

50

【 図 3 】



- ・ 19歳以上の男女
- ・ 最低3ヶ月間の、P/Nの臨床診断
- ・ 2.0個以上の結節
- ・ 2つ以上の異なる体の領域における結節
- ・ IGA ≥ 3
- ・ 5以上の振解スコア

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2022/027389
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/4155 A61K31/519 A61K31/5377 A61K39/395 A61K45/06	
	A61P17/00 A61P17/04	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MOLLOY O E ET AL: "Successful treatment of recalcitrant nodular prurigo with tofacitinib", CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, GB, vol. 45, no. 7, 18 July 2020 (2020-07-18), pages 918-920, XP071610192, ISSN: 0307-6938, DOI: 10.1111/CED.14320	1, 7-9, 12, 13, 18
Y	page 918, column 2, paragraph 1 page 919; figure 1 page 919, column 1, paragraph 1 - column 2, paragraph 3	1-18
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 12 July 2022	Date of mailing of the international search report 20/07/2022	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cielen, Elsie	

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

page 1 of 4

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MCINNES IAIN B. ET AL: "Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations", ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY, vol. 21, no. 1, 2 August 2019 (2019-08-02), XP055941071, DOI: 10.1186/s13075-019-1964-1 Retrieved from the Internet: URL:http://link.springer.com/article/10.1186/s13075-019-1964-1/fulltext.html> abstract page 2, paragraph 2 page 8, column 1, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1
X	<p>WO 2020/219640 A1 (THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC [US]) 29 October 2020 (2020-10-29)</p>	1, 2, 7-9, 12-18
Y	<p>page 24, lines 23-33 page 27, lines 1-7 page 27, line 24 - page 28, line 7 page 30, lines 22-34 page 107, line 16 - page 110; table 5 claims 1, 23, 29</p> <p>-----</p>	1-18
Y	<p>COVINGTON MARYANNE ET AL: "Preclinical characterization of itacitinib (INC039110), a novel selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 885, 28 August 2020 (2020-08-28), XP086272969, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2020.173505 [retrieved on 2020-08-28] abstract page 2; table 1 page 5, column 2; figure 4 page 8, column 1, paragraph 1 page 11, column 1, paragraph 2</p> <p>-----</p>	1, 2, 5-8, 18
Y	<p>WO 2021/076124 A1 (INCYTE CORP [US]) 22 April 2021 (2021-04-22) page 4, lines 14-17 pages 53-55; example 4 claims 1-6, 9</p> <p>-----</p>	1-4, 7, 8, 18

10

20

30

40

-/--

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>RESZKE RADOMIR ET AL: "Emerging Therapeutic Options for Chronic Pruritus", AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY, vol. 21, no. 5, 30 June 2020 (2020-06-30), pages 601-618, XP055940901, US ISSN: 1175-0561, DOI: 10.1007/s40257-020-00534-y Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-020-00534-y/fulltext.html> abstract page 603; table 1 page 604, column 2, paragraph 2 page 605, column 2, last paragraph - page 606, column 1, paragraph 1 References 88-93; page 613, column 2</p>	9-13, 16, 17
Y	<p>SIMON DAGMAR ET AL: "Therapeutic strategies for eosinophilic dermatoses", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL, vol. 46, 10 February 2019 (2019-02-10), pages 29-33, XP085767499, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/J.COPH.2019.01.002 [retrieved on 2019-02-10] abstract page 29, column 2, paragraph 2 - page 30, column 1, paragraph 2 page 30; figure 1 page 31, column 1, paragraph 3 page 31, column 2, paragraph 2-4 page 32, column 1, paragraph 2</p>	14, 15
Y	<p>OETJEN LANDON K. ET AL: "Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch", CELL, vol. 171, no. 1, 1 September 2017 (2017-09-01), pages 217-228.e13, XP055903664, Amsterdam NL ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006 abstract page 218, column 1, paragraph 2 page 222, column 1, paragraph 2 - page 223, column 1, paragraph 1 page 224, column 2, paragraph 4 page 225, column 2, paragraph 2 page 26; figure S6</p>	1-18

10

20

30

40

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027389

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HE YIHONG ET AL: "Effectiveness of baricitinib in prurigo-type atopic dermatitis: A case report", DERMATOLOGIC THERAPY, vol. 34, no. 2, 26 February 2021 (2021-02-26), XP055940668, US ISSN: 1396-0296, DOI: 10.1111/dth.14878 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/dth.14878> page 1, column 1, paragraph 1 page 1, column 2, paragraphs 2, 4 page 2, column 1, paragraph 1 -----</p>	1, 7, 18
X,P	<p>PENG CHANGLAN ET AL: "Tofacitinib for Prurigo Nodularis: A Case Report", CLINICAL, COSMETIC AND INVESTIGATIONAL DERMATOLOGY, vol. Volume 15, 1 March 2022 (2022-03-01), pages 503-506, XP055940673, DOI: 10.2147/CCID.S354025 Retrieved from the Internet: URL:https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=79240> abstract page 503, paragraph 1-2 page 505, paragraph 1-3 -----</p>	1, 7, 8, 18
T	<p>YIN MENGTING ET AL: "Successful treatment of refractory prurigo nodularis with baricitinib", DERMATOLOGIC THERAPY, 26 June 2022 (2022-06-26), XP055940682, US ISSN: 1396-0296, DOI: 10.1111/dth.15642 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1111/dth.15642> page 1, column 1, paragraph 1 - page 2, column 2, paragraph 1 -----</p>	

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027389

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020219640 A1	29-10-2020	AR 118767 A1	27-10-2021
		CA 3135388 A1	29-10-2020
		EP 3959213 A1	02-03-2022
		JP 2022529371 A	21-06-2022
		TW 202106681 A	16-02-2021
		US 2020338073 A1	29-10-2020
		WO 2020219640 A1	29-10-2020

WO 2021076124 A1	22-04-2021	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377(2006.01) A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 39/395(2006.01) A 6 1 K 39/395 N

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 1 9 0 7 2 ペンシルベニア州ナールース、モレノ・ロード 6 3 4

F ターム (参考) 4C084 AA17 AA19 NA14 ZA891 ZC022 ZC202 ZC422

4C085 AA14 BB17 EE03

4C086 AA01 AA02 BC36 BC73 CB05 GA07 GA09 GA13 GA14 GA16

MA01 MA04 NA14 ZA89 ZC20 ZC42 ZC75