



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I859521 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 21 日

(21) 申請案號：111111623

(22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 03 月 28 日

(51) Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30) 優先權：2021/03/30 美國

63/167,833

(71) 申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72) 發明人：皮瓦 伊蓮娜 PEEVA, ELENA (US)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

網路文獻 Pfizer "Pfizer reports fourth-quarter and full-year 2020 results and releases 5-year pipeline metrics" 2021/2/2 https://s21.q4cdn.com/317678438/files/doc_financials/2020/q4/Q4-2020-PFE-Earnings-Release.pdf

網路文獻 ClinicalTrials.gov archive, "History of Changes for Study: NCT03715829", version 21, 2021/3/3 https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT03715829?V_21=View#StudyPageTop

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 25 頁

(54) 名稱

治療白斑病之方法

(57) 摘要

一種使用抑制包括詹納斯激酶(JAK)的某些激酶的化合物及類似物治療包括活動型及穩定型非分節型白斑(non-segmental vitiligo)的白斑病之方法，該方法包含向有其需要之個體投予 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽之該步驟。

Method for treating vitiligo, including active and stable non-segmental vitiligo, using compounds and analogues which inhibit certain kinases including Janus Kinase (JAK), said method comprising the step of administering to the subject in need thereof 1-[(2S,5R)-2-methyl-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-piperidinyl]-2-propen-1-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



公告本

I859521

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療白斑病之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATMENT OF VITILIGO

【中文】

一種使用抑制包括詹納斯激酶(JAK)的某些激酶的化合物及類似物治療包括活動型及穩定型非分節型白斑(non-segmental vitiligo)的白斑病之方法，該方法包含向有其需要之個體投予1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘍啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽之該步驟。

【英文】

Method for treating vitiligo, including active and stable non-segmental vitiligo, using compounds and analogues which inhibit certain kinases including Janus Kinase (JAK), said method comprising the step of administering to the subject in need thereof 1-[(2S,5R)-2-methyl-5-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-1-piperidinyl]-2-propen-1-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療白斑病之方法

【英文發明名稱】

METHODS FOR TREATMENT OF VITILIGO

【技術領域】

本發明提供使用化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽治療白斑病之方法。

【先前技術】

蛋白質激酶係催化蛋白質中之特定殘基磷酸化的酵素家族，大致上分類為酪胺酸及絲胺酸/蘇胺酸激酶。由突變、過度表現、或不適當的調節、異常調節 (dys-regulation) 或降調節 (de-regulation) 所產生之不適當的激酶活性、以及生長因子或細胞激素之生產過度或生產不足已牽涉到許多疾病，包括但不限於癌症、心血管疾病、過敏、氣喘及其他呼吸道疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病、骨病、代謝障礙、及神經性及神經退化性病徵 (諸如阿滋海默氏病 (Alzheimer's disease))。不適當的激酶活性觸發與牽涉到前述及相關疾病之細胞生長、細胞分化、細胞功能、存活、凋亡、及細胞遷移性有關的多種生物細胞

反應。

因此，蛋白質激酶已顯現為作為治療性干預目標之重要酵素類別。特定而言，細胞蛋白質酪胺酸激酶之JAK家族(JAK1、JAK2、JAK3、及JAK3)在細胞激素訊息傳導上扮演重要角色(Kisseleva *et al.*, *Gene*, 2002, 285, 1; Yamaoka *et al.* *Genome Biology* 2004, 5, 253)。細胞激素在與其受體結合後活化JAK，JAK接著使細胞激素受體磷酸化，從而建立導致基因表現之訊息傳導分子(尤其是訊息傳導子及轉錄活化子(signal transducer and activator of transcription, STAT)家族之成員)之停泊位點(docking site)。已知許多細胞激素活化JAK家族。這些細胞激素包括干擾素(interferon, IFN)家族(IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、限制素(Limitin)、IFN- γ 、IL-10、IL-19、IL-20、IL-22)、gp130家族(IL-6、IL-11、OSM、LIF、CNTF、NNT-1/BSF-3、G-CSF、CT-1、瘦素、IL-12、IL-23)、 γ C家族(IL-2、IL-7、TSLP、IL-9、IL-15、IL-21、IL-4、IL-13)、IL-3家族(IL-3、IL-5、GM-CSF)、單鏈家族(EPO、GH、PRL、TPO)、受體酪胺酸激酶(EGF、PDGF、CSF-1、HGF)、及G蛋白偶聯受體(AT1)。

白斑病係一種後天性色素減退之病症(acquired hypopigmented disorder)，伴有或不伴有自體免疫合併症，包括甲狀腺疾病、斑禿、乾癬、發炎性腸道疾病、第1型糖尿病及惡性貧血。白斑病之全世界盛行率範圍在0.5%與2.0%之間。Kruger, C. and K. U. Schallreuter (2012),

Int J Dermatol 51(10): 1206 1212。

儘管尚未完全理解白斑病之複雜病理生理學，但是白斑病致病機轉之三個因素可為造成黑色素細胞損傷之氧化壓力 (oxidative stress)、影響黑色素細胞生長及分化之遺傳學、及涉及自體反應性細胞毒性 T 細胞之自體免疫性。受壓之黑色素細胞 (stressed melanocyte) 可經由自然殺手細胞及附近樹狀細胞來起始活化之先天性免疫，隨後活化後天性免疫。Picardo, M., *et al.*, (2015), *Nature Reviews Disease Primers* 1: 15011。儘管亦提出抗體媒介之致病機轉，但 CD8+ T 細胞與黑色素細胞但緊密對合 (close apposition) 之存在表明白斑病之致病機轉係 T 細胞所媒介。最近的回顧提出 CD8+ T 細胞產生 IFN γ 的假設，該 IFN γ 活化角質細胞釋放 CXCL9/10/11，進而經由活化 CXCR3 而活化 CD8+ T 細胞之功能。涉及白斑病之細胞激素包括 IFN γ 、IL-2、IL-17、IL-15 及 IL-4。值得注意的是，IL-2 及 IL-15 被認為在白斑病皮膚中活化 CD49a+/CD8+ 駐留記憶 T 細胞，並在那些 T 細胞中誘導穿孔蛋白及顆粒酶 B，此誘導黑色素細胞凋亡。Cheuk, S., H., *et al.*, (2017), *Immunity* 46(2): 287 300。

目前沒有專門治療活動型非分節型白斑病 (active non-segmental vitiligo) 之核准療法。目前的治療選項 (有限且可能無效) 包括局部皮質類固醇、局部維生素 D3、局部鈣調神經磷酸酶抑制劑、全身性皮質類固醇 (以治療快速進行性活動型病灶)、光療法、手術療法 (以治療少量且穩定

型病灶)及偽裝 Ezzedine, K., V. *et al.* (2015), *The Lancet* 386(9988): 74 84; Taieb, A.及 M. Picardo (2009), *New Eng J Med*, 360(2): 160 169。

化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮(亦通稱為利特昔替尼(ritlecitinib))係口服生物可利用的小分子，其藉由不可逆地阻斷 ATP 結合位點抑制在肝細胞癌(TEC)激酶家族(布魯東氏酪胺酸激酶(bruton's tyrosine kinase) [BTK]、骨髓表現之激酶(bone marrow expressed kinase) [BMX]、可誘導型 T 細胞激酶(inducible T cell kinase) [ITK]、TEC、靜息淋巴球激酶(resting lymphocyte kinase) [RLK/TXK]))中表現的 JAK3 及酪胺酸激酶，且對於其他三種 JAK 同功異構體(JAK1、JAK2、及 TYK2)、以及對於更廣泛的蛋白激酶組(kinome)具有高選擇性。迄今為止，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮已在患有類風濕性關節炎、斑禿、潰瘍性結腸炎、及克隆氏疾病(Crohn's disease)的患者中進行研究。

本文中揭示將化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮用於治療白斑病，包括活動型及穩定型非分節型白斑病的發現。因此，本文中揭示降低個體之白斑病症狀之嚴重性與更低的不良作用發生率之方法。

【發明內容】

在第一態樣 A1 中，本發明提供治療個體之白斑病之方法，其包含向有其需要之個體投予治療有效量的 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

本發明之態樣 A1 之具體實施例 (E) 包括下列，其中為便於後續參考，具體實施例 E1 等同於態樣 A1。

E1. 一種用於治療個體之白斑病之方法，其包含向有其需要之個體投予治療有效量的 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽。

E2. 如具體實施例 E1 之方法，其中治療有效量係選自由下列所組成之群組：10、30、50、100 或 200 mg QD。

E3. 如具體實施例 E1 至 E2 中任一者之方法，其中治療有效量係向個體投予達至四週之誘導期、或達至 52 週之治療期。

E4. 如具體實施例 E1 至 E3 中任一者之方法，其中 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽係在誘導期後向個體投予達至 20 週之維持期。

E5. 如具體實施例 E1 至 E4 中任一者之方法，其中白斑病係非分節型白斑病。

E6. 如具體實施例 E1 至 E4 中任一者之方法，其中個體

具有4至50%之體表面積受累。

E7. 如具體實施例E1至E6中任一者之方法，其中個體達到局部讀取面部白斑病面積評分指數(local read facial Vitiligo Area Scoring Index)自基線的百分比變化為至少約-15%。

E8. 如具體實施例E1至E7中任一者之方法，其中個體在第24週達到F-VASI自基線之75%降低。

E9. 如具體實施例E1至E8中任一者之方法，其中個體在第8週達到自基線至少4%降低。

E10. 如具體實施例E1至E9中任一者之方法，其中個體在第16週達到自基線至少11%降低。

E11. 如具體實施例E1至E9中任一者之方法，其進一步包含向個體同時或隨後投予具有窄帶紫外線B輻射附加療法(narrow band ultraviolet B radiation add on therapy)的治療。

E12. 如具體實施例E11中任一者之方法，其中窄帶紫外線B輻射附加療法係投予至少24週。

E13. 如具體實施例E12中任一者之方法，藉此個體在第24週達到局部面部白斑病面積評分指數自基線的百分比變化為達至約-17%與約-30%之間且在第48週為達至約-40%與約-80%之間。

E14. 如具體實施例E11至E13中任一者之方法，藉此該個體在第24週達到局部面部白斑病面積評分指數自基線的百分比變化為達至約-17%與約-30%之間且在第48週為

達至約-40%與約-80%之間。

E15. 如具體實施例 E11 至 E14 中任一者之方法，藉此個體在第 24 週達到總白斑病面積評分指數自基線的百分比變化為達至約 -5% 與約 -20% 之間且在第 48 週為達至約 -30% 與約 -58% 之間。

E16. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中治療有效量係 10 mg QD。

E17. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中治療有效量係 30 mg QD。

E18. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中治療有效量係 50 mg QD。

E19. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中治療有效量係 100 mg QD。

E20. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中治療有效量係 200 mg QD。

E21. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中在誘導期期間的治療有效量係 50 mg QD。

E22. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中在誘導期期間的治療有效量係 100 mg QD。

E23. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中在誘導期期間的治療有效量係 200 mg QD。

E24. 如具體實施例 E1 至 E23 中任一者之方法，其中在維持期期間的治療有效量係 10 mg QD。

E25. 如具體實施例 E1 至 E23 中任一者之方法，其中在

維持期期間的治療有效量係 30 mg QD。

E26. 如具體實施例 E1 至 E23 中任一者之方法，其中維持期的治療有效量係 30 mg QD。

E27. 如具體實施例 E1 至 E23 中任一者之方法，其中在維持期期間的治療有效量係 50 mg QD。

E28. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中在誘導期期間的治療有效量係 100 mg 且在維持期期間在誘導期期間的治療有效量係 50 mg QD。

E29. 如具體實施例 E1 至 E15 中任一者之方法，其中在誘導期期間的治療有效量係 200 mg 且在維持期期間的治療有效量係 50 mg QD。

E30. 如具體實施例 E1 至 E29 中任一者之方法，其中 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮係游離鹼。

E31. 一種化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽於製備用於治療如具體實施例 E1 至 E30 中任一者之白斑病之藥劑之用途。

E32. 一種化合物 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽供使用於治療如具體實施例 E1 至 E30 中任一者之白斑病之方法。

在治療個體之白斑病的治療用途中，利特昔替尼及本發明之化合物或其醫藥組成物可口服、腸胃外、局部、直

腸、經黏膜、或腸內投予。腸胃外投予包括間接注射以產生全身性作用或直接注射至患部。局部投予包括藉由局部施加(例如，眼眶周圍或耳部)來治療容易觸及之皮膚或器官。其亦包括經皮遞送以產生全身性作用。直腸投予包括塞劑之形式。較佳的投予途徑係口服及局部。

用於本發明中之醫藥組成物可藉由所屬技術領域中眾所周知之方法來製造，例如，藉由習知混合、溶解、造粒、糖衣製造、研碎、乳化、膠囊充填、包覆、冷凍乾燥製程、或噴霧乾燥之方式。

根據本發明中所使用之醫藥組成物可以習知方式使用一或多種醫藥上可接受之載劑(包含賦形劑及輔助劑)調配，該等賦形劑及輔助劑有助於將活性化合物處理成可被醫藥上所使用之製劑。適當的配方取決於所選擇之投予路徑。醫藥上可接受之賦形劑及載劑通常係所屬技術領域中具有通常知識者通常已知的且因此被包括在本發明中。此類賦形劑及載劑描述於，例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Pub.Co., New Jersey (1991) 中。本發明中所使用之配方可經設計成短效型(short-acting)、快速釋放型(fast-releasing)、長效型(long-acting)、及持續釋放型(sustained-releasing)。因此，亦可針對控制釋放或針對緩慢釋放來調配醫藥配方。

此外，應當理解的是，所投予之初始劑量可增加超過以上上限水平，以便迅速達到所欲之血漿濃度。另一方面，初始劑量可小於最佳值，且每日劑量可在治療病程期

間取決於特定情況來漸進增加。如有需要，亦可將每日劑量分成多次劑量進行投予，例如每天二次至四次。

本發明之實踐中所使用之化合物可藉由所屬技術領域中已知之任何方法來製備。特定而言，化合物可藉由參考其中彼等所揭示之先前技術參考文獻所述之程序來製備。

利特昔替尼，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮之製備揭示於美國專利第10,144,738號中，其內容係以全文方式併入本文中。利特昔替尼，1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮之配方揭示於美國臨時專利申請案序號第62/949995號中，其內容全文併入本文中。

如本文中所使用，在本文中可互換使用之「患者(patient)」、「個體(individual/subject)」係哺乳動物，更佳地係人類。哺乳動物亦包括但不限於農場動物(例如，牛、豬、馬、雞等)、運動動物、寵物、靈長類動物、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。

如本文中所使用，「誘導期(induction period)」係治療之初期，一般而言達至約4至8週，於其中通常以治療藥物之相對較高的劑量投予一個劑量，且係在其中投予另一個一般較高劑量的「維持期(maintenance period)」之前。

術語「不良作用(adverse effect, AE)」係個體或臨床研究參與者在時間上與投予JAK抑制劑相關的任何不幸醫療事件。

術語「QD」或「Q.D.」意指每天一次投予劑量。

術語「治療(treating/treatment)」意指減輕與疾病、病症、或病況相關之症狀，或阻止那些症狀進一步進展或惡化。取決於個體之疾病及病況，如本文中所使用之術語「治療(treatment)」可包括治癒、緩和、及預防性治療中之一或多者。治療亦可包括將本發明之醫藥配方與其他療法組合投予。

術語「治療有效(therapeutically effective)」指示劑對預防、或改善病症之嚴重性之能力，同時避免一般與替代療法相關之不良副作用。片語「治療有效(therapeutically effective)」應理解為等同於片語「有效治療、預防、或改善(effective for the treatment, prevention, or amelioration)」，且兩者皆意欲限定供使用於組合療法之每種劑的量，該組合療法將在每種藥劑本身之治療期間達成改善疾病、或疼痛或其其他症狀之嚴重性、及發病率之頻率的目標，同時避免一般與替代療法相關之不良副作用。

「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」意指適合用於「個體(subject)」中。

實施例

所呈現之下列非限制性實施例僅用於說明本發明。熟悉此項技藝者將理解的是，存在許多未例示之等同物及變型，但其仍形成本教示之一部分。

實施例 1

治療白斑病之方法

個體每天一次口服本文中所述之藥劑，且一般以大約一杯溫水吞服整顆錠劑，無需任何操作或咀嚼。給藥方案包括100或200mg之誘導劑量及50 mg之維持劑量、或24週治療期，其中參與者接受利特昔替尼50 mg、30 mg、或10 mg治療。在初期臨床試驗中，誘導期係4週之初期治療期。維持期係20週。錠劑可或可不與食物服用。在投予之後定期評估個體反應。白斑病面積評分指數(vitiligo area scoring index, VASI)係一種經驗證之定量量表，最初開發用來測量白斑病對nbUVB治療之反應，但後來被用於評估用於白斑病之各種療法。在此研究中，白斑病之臨床評估包括VASI、面部-VASI (facial-VASI)之中心讀取及現場評估、靜態調查者總體評估(static Investigator Global Assessment, sIGA)、體表面積(Body Surface Area, BSA)受累、白斑病程度分數(Vitiligo Extent Score, VES)、及皮膚鏡(dermoscopy)。自我評估VES (Self-Assessment VES, SA-VES)、白斑病專用生活品質(Vitiligo Specific Quality of Life, VitiQoL)、皮膚病學生活品質指數(Dermatology Life Quality Index, DLQL)、醫院焦慮及憂鬱量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)、患者白斑病變化之總體印象(Patient Global Impression of Change Vitiligo, PGIC-V)、EQ-5D-5L、醫療資源使用(Healthcare Resource Utilization, HCRU)及白斑病顯著性量表

(Vitiligo Noticeability Scale, VNS)。

評估之方法

(a) nbUVB光療法

依循白斑病工作組光療法建議投予nbUVB光療法，除了在研究期間每週進行兩次nbUVB光療法而非每週三次之外。Mohammad, T. F., et al. (2017), J Am Acad Dermatol 76(5): 879-888。

(b) 面部白斑病面積評分指數(面部-VASI)-中心讀取

中心讀取面部-VASI係基於由中心讀取者在現場拍攝的面部照片來評估。臨床試驗影像終點實施標準-工業指南(Clinical Trial Imaging Endpoint Process Standards - Guidance for Industry)(2018年4月)。

使用公式計算中心讀取面部-VASI，該公式包括受影響面部表面積之貢獻，該公式用由Hamzavi等人所述之修正方法(Hamzavi, I., $eA = \pi r^2$)顯示所有六個(6)不同脫色率(depigmentation rate)(0.1、0.25、0.5、0.75、0.9及1)。

受影響總體表面積(BSA)%之計算係顯示如下：

受影響面部表面積 X 4 = %受影響總體表面積。

面部經定義為自前額頂部上之髮際線至臉頰底部之下顎輪廓線(jawline)的區域。藉由將受影響面部表面積(表示為在0.0至1.0之間的值)定義為總體表面積之4%，面部-VASI(中心讀取)將在0.000至4.000之範圍內。

例如：25%受影響之面部表面積(0.25)代表1%總體表面積(0.25 X 4)。15%受影響之面部表面積(0.15)代表0.6%總體表面積(0.15 X 4)。

脫色之程度係由下列百分比表示：0、10%、25%、50%、75%、90%、或100%。在100%脫色時，不存在色素；在90%時，存在色素斑點；在75%時，脫色區域超過色素沉著區域(pigmented area)；在50%時，脫色區域與色素沉著區域相等；在25%時，色素沉著區域超過脫色區域；及在10%時，只存在脫色斑點。

頭皮、頸部、眉毛、睫毛、及朱紅色被排除在此計算外，儘管總VASI評估包括所有這些區域。

利特昔替尼符合主要終點之療效準則，如初期臨床研究所示。數據列於下表中：

主要療效終點 – 中心 F-VASI 之% CFB(第 24 週)

治療組	安慰劑調整之 LS 平均值 CFB (SE)	90% CI	調整之 p-值	未調整之 p-值
200/50 mg	-23.62 (5.79)	(-33.18, -14.05)	<0.0001	-
100/50 mg	-22.99 (5.74)	(-32.46, -13.51)	<0.0001	-
50 mg	-22.05 (6.00)	(-31.96, -12.14)	0.0001	-
30 mg	-16.93 (6.87)	(-28.26, -5.59)	-	0.0072
10 mg	-4.13 (6.16)	(-14.30, 6.04)	-	0.2516

(c) 總白斑病面積評分指數 (VASI)

由研究者評估總體 VASI 分數。使用公式計算總體 VASI，該公式用由 Hamzavi 等人所述之修正方法包括來自

所有身體區域的貢獻(可能範圍，0至100)：

$$\text{總-VASI} = \sum_{\text{六個不同身體部位}} [\text{手單位}] \times [\text{脫色率}]$$

總體表面積(BSA)之百分比係由手單位測定。一個手單位(其涵蓋手掌加上所有手指之掌側表面)大約係總體表面積之1%，且被用作估計各身體區域之白斑病受累之基線百分比之指南。

將身體分成6個分開且相互排斥的區域：面部/頸部、手、上肢(不包括手)、軀幹、下肢(不包括腳)、及腳。腋窩區域包括在上肢中，而臀部及鼠蹊部區域包括在下肢中。生殖器區域包括在軀幹中。在本研究中測量面部及頸部病灶。

脫色之程度係由下列百分比表示：0、10%、25%、50%、75%、90%、或100%。在100%脫色時，不存在色素；在90%時，存在色素斑點；在75%時，脫色區域超過色素沉著區域；在50%時，脫色區域與色素沉著區域相等；在25%時，色素沉著區域超過脫色區域；及在10%時，只存在脫色斑點。

(d) 面部白斑病面積評分指數(面部-VASI)-現場評估

由研究者評估現場評估面部-VASI。使用與中心讀取之面部-VASI類似的公式計算面部-VASI之現場評估。其包括來自面部的貢獻(可能範圍，0.00至4.00)。頭皮、頸

部、眉毛、睫毛、及朱紅色被排除在此計算外，儘管總VASI評估包括所有這些區域。

$$\text{面部VASI} = [\text{手指單位}] \times [\text{脫色}] \times 0.1$$

一隻手指之掌側表面(個體之拇指)大約係總體表面積之0.1%，且被用作估計面部之白斑病受累之基線百分比之指南。

脫色之程度係由下列百分比表示：0、10%、25%、50%、75%、90%、或100%。在100%脫色時，不存在色素；在90%時，存在色素斑點；在75%時，脫色區域超過色素沉著區域；在50%時，脫色區域與色素沉著區域相等；在25%時，色素沉著區域超過脫色區域；及在10%時，只存在脫色斑點。

(e) 靜態調查者總體評估 (sIGA)

靜態調查者總體評估(sIGA)分數

分數	簡短描述	詳細描述
0	沒有	<ul style="list-style-type: none"> 在自然光或在伍德燈(Woods lamp)檢查之情況下沒有色素沉著損失(loss of pigmentation)之徵象。
1	幾乎沒有	<ul style="list-style-type: none"> 微弱、幾乎無法檢測到的色素沉著損失，主要位於手背、腳、骨突、及/或有限區域。 在病灶內大約有 90%色素沉著。 可能不存在或存在罕見的寇伯那現象(Koebner phenomenon)、類彩紙(confetti-like)或三色病灶之徵象。
2	輕度白斑病	<ul style="list-style-type: none"> 輕度色素沉著損失，主要位於手背、腳、骨突、及/或有限區域。 在病灶內大約有 75%色素沉著。 可能存在少許的寇伯那現象、類五彩或三色病灶之徵象。
3	中度白斑病	<ul style="list-style-type: none"> 中度色素沉著損失，影響身體數個區域(具有大的斑塊)。 在病灶內大約有 50%色素沉著。 可能存在中等數量的寇伯那現象、類彩紙或三色病灶之徵象。
4	重度白斑病	<ul style="list-style-type: none"> 大量的色素沉著損失，影響身體大部分區域。 在病灶內大約有 25%色素沉著。 可能存在許多寇伯那現象、類五彩或三色病灶之徵象，影響身體數個區域。

(f) 體表面積 (BSA)

身體區域中罹患白斑病之皮膚之手單位數量可用於判定身體區域涉及白斑病之程度(%)。當測量時，手單位係指每個個別個體之手掌加上所有手指處於閉合位置(closed position)下之掌側表面的尺寸。使用規則 9 來估計 BSA(頭部/頸部 9%；上肢(不包括手)14%；手 4%；軀幹(包括生殖器區域)33%；下肢(不包括腳)36%；腳 4%)。

(g) 白斑病程度分數 (VES)

白斑病程度分數係表示身體總體白斑病受累(程度)之量度。van Geel, N., *et al.*, *J Am Acad Dermatol* 76(3): 464-471。

選擇反映不同受累程度(1、5、10、25、50、及之75%脫色)的19個單獨身體區域之臨床圖例來代表個體之皮膚病灶，以得到疾病之總程度。VES係所有表面測量之總和，其與VASI類似。

(h) 皮膚鏡

在篩選中，選擇至少二個基於VES之不同解剖區域。檢查所選擇之解剖區域中最大病灶中之至少二個區(可能為周圍或中央)來判定在脫色病灶中白色毛髮是否存在於少於30%的毛髮中。記錄具有少於30%白色毛髮的區的數量。評估相同選擇之病灶。在整個研究中使用相同皮膚鏡。

(i) 目標病灶評估

在第1天將一個獨立且完整的穩定病灶(如果適用)定義為穩定型目標病灶(stable target lesion)。在不同的時間點獲得病灶之照片(根據分開提供之攝影說明)。目標病灶之脫色程度係由下列百分比表示：0、10%、25%、50%、75%、90%、或100%。在100%脫色時，不存在色素；在

90%時，存在色素斑點；在75%時，脫色區域超過色素沉著區域；在50%時，脫色區域與色素沉著區域相等；在25%時，色素沉著區域超過脫色區域；及在10%時，只存在脫色斑點。評估相同目標病灶。

在混合型白斑病之情況下，於第1天將一個獨立之分節型白斑病病灶(如果適用)定義為分節型目標病灶(segmental target lesion)。在不同的時間點獲得病灶照片(根據分開提供之攝影說明)。目標病灶之脫色程度係由下列百分比表示：0、10%、25%、50%、75%、90%、或100%。在100%脫色時，不存在色素；在90%時，存在色素斑點；在75%時，脫色區域超過色素沉著區域；在50%時，脫色區域與色素沉著區域相等；在25%時，色素沉著區域超過脫色區域；及在10%時，只存在脫色斑點。評估相同目標病灶。

無需對活動型白斑病病灶進行目標病灶評估。獲得活動型病灶、穩定型病灶、及分節型白斑病病灶(如果適用)之照片。

(j) 患者報告結果(Patient Report Outcome, PRO)措施

應盡一切努力讓個體在進行任何其他評估之前完成所有患者報告結果(patient reported outcome, PRO)問卷。除篩選訪視及基線訪視之外，所有PRO應在患者被規定的那些訪視中按下列所規定之順序完成：SA-VES、VitiQoL、DLQI、PHQ-8、PGIC-V、及VNS。除VNS以紙本管理之

外，所有的PRO均以電子版本在平板電腦上管理。

(k) 自我評估白斑病程度分數 (Self-Assessment Vitiligo Extent Score, SA-VES)

自我評估白斑病程度分數(SA-VES)係一種經驗證之患者報告結果測量量表，以提供關於疾病程度的資訊。

(l) 白斑病-專用生活品質 (VitiQoL)及患者白斑病嚴重性之總體印象 (Patient Global Impression of Severity of Vitiligo, PGIS-V)

白斑病-專用生活品質量表 (Vitiligo-Specific Quality of Life Instrument, VitiQoL)係一種可靠且經驗證之白斑病-疾病專用HRQoL量表，其評量對白斑病個體有關的想法 (concept)。VitiQoL係一種有15個項目的PRO指標，用於評量對症狀、日常活動、休閒活動、工作、人際關係及治療之想法。回答範圍從「完全沒有(not at all)」(得分為0)到「絕大部分時間(most of the time)」(得分為6)，並給出從0至90的最低及最高分數，其中分數愈高代表負荷越大。尚未建立問卷之最小重要差異 (minimally important difference)。

患者白斑病嚴重性之總體印象 (PGIS-V)係在VitiQoL問卷內的1個項目，該問卷在「無皮膚受累(no skin involvement)」至「最嚴重情況(most severe case)」之7-點李克特反應(7-point Likert response)上詢問個體以判定彼

等覺得在該時間點時彼等的皮膚狀況有多嚴重。

(m) 皮膚病學生活品質指數 (DLQI)

DLQI係一種通用皮膚病學問卷，由10個項目所組成，其評估個體健康相關之生活品質(日常或動、人際關係、症狀及感受、休閒、工作及學校、及治療)。DLQI係一種心理測量學上有效且可靠的量表，其已被翻譯成數種語言，且DLQI總得分已顯示能對變化有所反應。已估計DLQI之最小臨床重要差異為自基線起2至5點變化。

(n) 白斑病顯著性量表 (VNS)

白斑病顯著性量表係一個單項患者填寫之量表，其評估與治療前相比，「現在(now)」的白斑病斑塊之顯著性-作為從患者角度評估治療效果之一種方式。Batchelor, *et al.*, *Br. J. Derm.* (2016), 174: 386-394。量表包括5點李克特選項，範圍從1=更明顯(more noticeable)至5=不再明顯(no longer noticeable)。患者完成此量表並需要回顧彼等的第1天面部影像(治療之前)，並在填寫量表的那天看著鏡中彼等的臉來完成彼等對此量表之反應。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種治療有效量 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療個體之白斑病之藥劑之用途，其中該 1-[(2S,5R)-2-甲基-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)-1-哌啶基]-2-丙烯-1-酮或其醫藥上可接受之鹽係在誘導期後對該個體投予達至 20 週之維持期，該治療有效量係選自由 50 mg QD 及 100 mg QD 所組成之群組，且其中在誘導期期間的該治療有效量係 50mg QD 或 100 mg QD。

【請求項 2】如請求項 1 之用途，其中該個體具有 4 至 50% 之體表面積受累。

【請求項 3】如請求項 1 之用途，其中該個體達到局部讀取面部白斑病面積評分指數 (local read facial Vitiligo Area Scoring Index) 自基線的百分比變化為至少約 -15%。

【請求項 4】如請求項 1 之用途，其進一步包含向該個體同時或隨後投予具有窄帶紫外線 B 輻射附加療法 (narrow band ultraviolet B radiation add on therapy) 的治療。

【請求項 5】如請求項 4 之用途，其中該窄帶紫外線 B 輻射附加療法係投予至少 24 週。

【請求項 6】如請求項 4 之用途，藉此該個體在第 24 週達到局部面部白斑病面積評分指數自基線的百分比變化為達至約 -17% 與約 -30% 之間且在第 48 週為達至約 -40% 與約 -80% 之間。

【請求項 7】如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其中該治療有效量係 50 mg QD。

【請求項 8】如請求項 1 至 6 中任一項之用途，其中該治療有效量係 100 mg QD。