

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2022年1月27日 (27.01.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/016509 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*A61K 38/21* (2006.01) *A61P 37/02* (2006.01)  
*C12P 21/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/104453

(22) 国际申请日: 2020年7月24日 (24.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 阎忠扬 (YEN, Chung-Yang) [CN/CN]; 中国台湾省台中市西屯区福科路622号, Taiwan 407 (CN)。

(74) 代理人: 北京华夏正合知识产权代理事务所 (普通合伙) (CHINA ZHENGHE INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国北京市西城区西直门外大街1号院西环广场2号楼17层C7室, Beijing 100044 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, IR, IS, IT, JO, 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, MZ, 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。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: METHOD FOR SCREENING DRUG, AND USE OF DRUG FOR TREATING PSORIASIS

(54) 发明名称: 一种用以筛选药物的方法, 以及该药物用于治疗牛皮癣的用途

(57) Abstract: Provided is a method for screening a therapeutic drug for treating an individual suffering from psoriasis. Also provided is a method for treating psoriasis by means of using the above-mentioned therapeutic drug to treat an individual suffering from psoriasis.

(57) 摘要: 提供一种用以筛选出一治疗药物的方法, 所述治疗药物用以治疗一罹患牛皮癣的个体。还提供一种用以治疗牛皮癣的方法, 其利用上述治疗药物来治疗一罹患牛皮癣的个体。

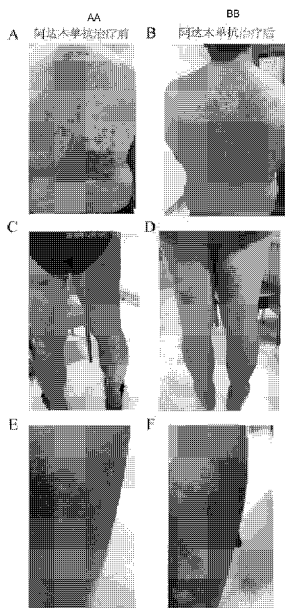


图 1

AA Before treatment with adalimumab  
BB After treatment with adalimumab



WO 2022/016509 A1

## 一种用以筛选药物的方法，以及该药物用于治疗牛皮癣的用途

### 【技术领域】

【0001】 本揭示内容整体上是关于牛皮癣(psoriasis, 银屑病, 干癣)治疗的技术领域。具体来说, 本揭示内容是关于一种筛药方法, 其用以从多个候选药物中筛选出一用以治疗牛皮癣的药物, 以及利用该治疗药物来治疗牛皮癣的方法。

### 【背景技术】

【0002】 牛皮癣(psoriasis)是一种由免疫所介导的慢性发炎性皮肤疾病, 一般认为牛皮癣与免疫功能失调及遗传有关, 然而其他因素例如: 季节交替、压力、病毒、细菌、代谢失调、药源性、外伤及饮食等, 也被认为有诱发牛皮癣的可能。牛皮癣的典型症状是在病患皮肤表面出现块状的皮肤异常病灶, 在患处会有发红、发痒及脱屑的现象。已知牛皮癣的盛行率约为2-4%, 女性与男性患病的机会相等, 并且相较于孩童(盛行率约为0-2.1%), 在成人中的盛行率较高(约为0.91-8.5%)。

【0003】 现行用于治疗牛皮癣的治疗方法不外乎: 外敷疗法、光学疗法、光化学疗法或系统疗法等。以外敷疗法来说, 是使用类固醇(Steroid)、卡泊三醇(Calcipotriol)、蒽林(Anthralin), 或焦油(Coal tar)等药物在患处局部使用。光学疗法则是利用紫外线对病患的皮肤进行照射, 为目前治疗牛皮癣的一线疗法, 然而病患常需要前往具有光疗设备的治疗中心接受治疗, 较为麻烦, 且紫外线也具有潜在致癌的风险。而在光化学疗法的部分, 是指口服补骨脂素, 再配合使用波长为320-400奈米的紫外线照射的合并疗法。至于系统疗法, 则是使用可治疗牛皮癣的生物制剂(例如, 治疗性抗体), 或是环孢素(Cyclosporine)、氨甲喋呤(Methotrexate), 或维甲酸(Tretinoin)等。

【0004】 尽管已有上述各种不同的方法来治疗牛皮癣, 然而在临床上经常可以发现, 由于个别病患的个人体质均不相同, 临床医师对于从上述疗法中找到个别

病患适合的疗法并不容易，以至于病患对于不适当疗法的反应性不佳，进而造成病患的治疗遵从性低落，同时造成医疗资源的浪费。

**【0005】** 有鉴于此，为改善牛皮癣病患的用药精准度的问题，以达到个性化医疗的境界，相关领域亟需开发一种可改善牛皮癣的精准用药的方法，以提高病患用药的有效性 & 安全性，并减少医疗资源的浪费。

## **【发明内容】**

**【0006】** 下文呈现本揭示内容的简单概要，以利读者对本揭示内容有基本的理解。本概要并非对本揭示内容的广泛性概观，也非用以鉴别本揭示内容的关键性/决定性组件，或勾勒本揭示内容的范围。它唯一的目的在于以一种简化的形式呈现本揭示内容某些概念，作为后续呈现更多详细说明的序幕。

**【0007】** 据此，本揭示内容的目的在于提供一种筛药方法，以利从多个候选药物中筛选出一个适用于个别牛皮癣病患的治疗药物，藉以治疗该病患的牛皮癣病症。如在本揭示内容中具体实施及广泛描述的，本揭示内容的其中一态样乃是关于一种从多个（复数个）候选药物中筛选出一治疗药物的方法，其中该治疗药物用以治疗一罹患牛皮癣的个体。所述方法包含：

(a) 自该个体取得一离体的周边血液单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)；

(b) 以一刺激物活化步骤(a)的周边血液单核细胞，使细胞产生干扰素- $\gamma$  (interferon-gamma, IFN- $\gamma$ )及白介素-13 (interleukin-13, IL-13)；

(c) 对步骤(b)的活化的周边血液单核细胞分别投予该多个候选药物；

(d) 分别检测步骤(c)的周边血液单核细胞的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量；以及

(e) 基于步骤(d)所检测到的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量，由该多个候选药物中筛选出该治疗药物，其中该治疗药物对该干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是使该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值达到最小。

**【0008】** 依据本揭示内容的一实施例，其中该治疗药物是相较于投予该候选药物前，在投予该候选药物后至少降低1%的该干扰素- $\gamma$ 表达量。依据本揭示内容的

另一实施例，其中该治疗药物是相较于投予该候选药物前，在投予该候选药物后至少降低1%的该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值。

**【0009】** 依据本揭示内容的某些实施方式，所述刺激物为一革兰氏阳性菌(Gram-positive bacteria)、一革兰氏阴性菌(Gram-negative bacteria)，或脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)。依据本揭示内容的一操作实施例，该革兰氏阳性菌产脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)。依据本揭示内容的其他实施例，该革兰氏阴性菌为大肠杆菌(*Escherichia coli*)。

**【0010】** 依据本揭示内容的某些实施方式，所述多个候选药物中的每一个是选自由：阿维A (Acitretin)、阿法西普(alefacept)、蒽林(Anthralin, 葱酚)、阿普斯特(Apremilast)、倍他米松(Betamethasone)、卡泊三烯(Calcipotriene)、卡泊三醇(Calcipotriol)、骨化三醇(Calcitriol)、倍氯他索(Clobetasol)、焦油(Coal tar)、环孢素(Cyclosporine)、地蒽酚(Dithranol)、依那西普(Etanercept)、氟轻松(Fluocinolone)、氢化可的松(Hydrocortisone)、英夫利昔单抗(Infliximab)、氨甲喋呤(Methotrexate)、吡美莫司(Pimecrolimus)、他克莫司(Tacrolimus)、他扎罗汀(Tazarotene)、维甲酸(Tretinoin)、ALX-0761、BCD-085、必美珠单抗(Bimekizumab)、博达卢单抗(Brodalumab)、CJM112、CNTO 6785、COVA322、依赛珠单抗(Ixekizumab)、LY3114062、MSB0010841、NI-1401、培拉珠单抗(Perakizumab)、任多卢单抗(Remtolumab)、RG7624、司库奇尤单抗(Secukinumab)、伏那珠单抗(Vunakizumab)、布拉库单抗(Brazikumab)、古塞库单抗(Guselkumab)、米利珠单抗(Mirikizumab)、瑞莎珠单抗(Risankizumab)、蒂尔他昔单抗(Tildrakizumab)、优特克单抗(Ustekinumab)、阿达木单抗(Adalimumab)、赛妥珠单抗(Certolizumab)、依那西普(Etanercept)、高利木单抗(Golimumab)、英夫利昔单抗(Infliximab)，以及来那西普(Lenercept)所组成的群组。依据一特定实施方式，所述多个候选药物是由：阿达木单抗、高利木单抗、古塞库单抗、依赛珠单抗、司库奇尤单抗，以及优特克单抗所组成。

**【0011】** 本揭示内容的另一态样乃是关于一种用以治疗一罹患牛皮癣的个体的方法。所述方法包含：

(1) 通过以下步骤自多个候选药物中筛选出一治疗药物，其中该治疗药物用以治疗该个体的牛皮癣，包含：

(1a) 自该个体取得一离体的周边血液单核细胞；

(1b) 以一刺激物活化步骤(1a)的周边血液单核细胞，使细胞产生干扰素- $\gamma$ 及白介素-13；

(1c) 对步骤(1b)的活化的周边血液单核细胞分别投予该多个候选药物；

(1d) 分别检测步骤(1c)的周边血液单核细胞的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量；以及

(1e) 基于步骤(1d)所检测到的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量，由该多个候选药物中筛选出该治疗药物，其中该治疗药物对该干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是使该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值达到最小；以及

(2) 对该个体投予一有效量的步骤(1e)的治疗药物。

**【0012】** 依据本揭示内容的一实施例，其中该治疗药物是相较于投予该候选药物前，在投予该候选药物后至少降低1%的该干扰素- $\gamma$ 表达量。依据本揭示内容的另一实施例，其中该治疗药物是相较于投予该候选药物前，在投予该候选药物后至少降低1%的该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值。

**【0013】** 依据本揭示内容的某些实施方式，所述刺激物为一革兰氏阳性菌、一革兰氏阴性菌，或脂多醣。在一较佳的实施方式中，所述革兰氏阳性菌为产脓链球菌。在另一较佳的实施方式中，所述革兰氏阴性菌为大肠杆菌。

**【0014】** 依据本揭示内容的某些实施方式，所述该多个候选药物中的每一个是选自由：阿维A、阿法西普、葱林、阿普斯特、倍他米松、卡泊三烯、卡泊三醇、骨化三醇、倍氯他索、焦油、环孢素、地蒽酚、依那西普、氟轻松、氢化可的松、英夫利昔单抗、氨甲喋呤、吡美莫司、他克莫司、他扎罗汀、维甲酸、ALX-0761、BCD-085、必美珠单抗、博达卢单抗、CJM112、CNTO 6785、COVA322、依赛珠单抗、LY3114062、MSB0010841、NI-1401、培拉珠单抗、任多卢单抗、RG7624、司库奇尤单抗、伏那珠单抗、布拉库单抗、古塞库单抗、米利珠单抗、瑞莎珠单抗、蒂尔他昔单抗、优特克单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、高利木单抗、英夫利昔单抗，以及来那西普所组成的群组。在一特定实施方式中，所述多个候选药物是由：阿达木单抗、高利木单抗、古塞库单抗、依赛珠单抗、司库奇尤单抗，以及优特克单抗所组成。

**【0015】** 依据本揭示内容的某些实施方式，适用于本揭示内容方法来治疗牛皮癣的个体是人类。

【0016】 在参阅以下的详细说明及附随图式后，本揭示内容诸多伴随的特征及优点当可轻易了解。

#### 【附图说明】

【0017】 在参阅以下的详细说明、申请专利范围及附随图式后，本揭示内容及其他特征、态样及优点将更明显易懂，其中：

【0018】 图1是依据本揭示内容的一实施方式所得的相片图，说明利用本揭示内容方法筛选出一治疗药物阿达木单抗(HUMIRA<sup>®</sup>)后，病患在治疗前后病灶处外观上的变化，其中A、C、E小图为阿达木单抗治疗前，而B、D、F小图则为阿达木单抗治疗后；A、B小图：背部；C、D小图：大腿后侧；E、F小图：小腿后侧(局部)。

#### 【具体实施方式】

【0019】 为了使本揭示内容的叙述更加详尽与完备，下文针对了本发明的实施态样与具体实施例提出了说明性的描述；但这并非实施或运用本发明具体实施例的唯一形式。实施方式中涵盖了多个具体实施例的特征以及用以建构与操作这些具体实施例的方法步骤与其顺序。然而，亦可利用其他具体实施例来达成相同或均等的功能与步骤顺序。

#### 【0020】 I. 定义

【0021】 为方便起见，本说明书、实施例及所附申请专利范围中所使用的特定专有名词集中在此。除非本说明书另有定义，此处所用的科学与技术词汇的含义与本发明所属技术领域中具有通常知识者所理解与惯用的意义相同。并且，在不和上下文冲突的情形下，本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型；而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。具体而言，在本说明书与申请专利范围中，单数形式「一」(a及an)包括复数参考值，但依据上下文而另有指示者除外。此外，在本说明书与申请专利范围中，「至少一」与「一或更多」等表述方式的意义相同，两者都代表包含了一、二、三或更多。更有甚者，在本说明书与申请专利范围中，「A、B及C其中至少一者」、「A、B或C其中至少一者」以及「A、B及/或C其中至少一者」是指涵盖了仅有A、仅有B、仅有C、A与B两者、B与C两者、与C两者，以及A、B与C三者。

**【0022】** 虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处，「约」(about)一词通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负10%、5%、1%或0.5%之内。或者是，「约」一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内，视本发明所属技术领域中具有通常知识者的考虑而定。除了实验例之外，或除非另有明确的说明，当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比(例如，用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其他相似者)均经过「约」的修饰。因此，除非另有相反的说明，本说明书与附随申请专利范围所揭示的数值参数皆为约略的数值，且可视需求而更动。至少应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与套用一般进位法所得到的数值。在此处，将数值范围表示成由一 endpoint 至另一 endpoint 或介于二 endpoint 之间；除非另有说明，此处所述的数值范围皆包含 endpoint。

**【0023】** 在本文中所使用之「治疗」(treatment或treating)一词，可指一种治愈性或缓解性的措施。具体来说，本文所使用之「治疗」一词，是指对一个体施用或投予一有效量之本揭示内容治疗药物，所述治疗药物是利用本揭示内容筛药方法所筛选出，且所述个体是罹患牛皮癣、患有与牛皮癣相关的症状、牛皮癣的续发性疾病(disease)或病症(disorder)，藉以部分或完全地减缓(alleviate)、改善(ameliorate)、缓解(relieve)、延迟发作(delay onset)、抑制病程(inhibit progression)、降低严重度(reduce severity)，及/或降低牛皮癣之一或多种症状或征象(feature)的发生(incidence)。

**【0024】** 本文所使用之「活化」(activate、activating或activation)一词，是指利用一特定物质(例如，链球菌)来刺激一活体或活细胞(例如，周边血液单核细胞)，使该活体或活细胞经由该特定物质所诱发而产生相对应的免疫反应(例如，分泌相关的发炎性细胞激素，如：干扰素- $\gamma$ 、白介素-13、白介素-6、白介素-8、白介素-12，或白介素-17等)。

**【0025】** 在本文中，「投予」(administered、administering或administration)一词此处可交替使用，并且是指，使一目标物(例如，周边血液单核细胞)直接接触一特定物质(例如，本揭示内容候选药物)的行为；或是，对一个体(例如，人类)施用一特定物质(例如，本揭示内容治疗药物)的行为。举例来说，是将本揭示内容候选药物直接加入至含有周边血液单核细胞的培养皿中共同培养一段时间。此外，当对一个体施

用本揭示内容治疗药物时，是指经由口服、颅内、脊椎内、鞘内、髓内、大脑内、脑室内、静脉内、动脉内、心内、皮内、皮下、经皮、腹腔，或肌肉内等途径来对该有需要治疗之个体施予本揭示内容治疗药物。

**【0026】** 本文所使用之「一有效量」(an effective amount)一词是指一种有效的量，在必要的剂量及时间内，使本揭示内容治疗药物的治疗可达到欲求的疗效(例如，治疗牛皮癣)的使用剂量。为达到治疗的目的，一有效量也指一种药物之成分的治疗利益超越该成分的毒性或有害影响。药剂的有效量不必然能够治愈疾病或病症，但能够推迟、阻碍或防止该疾病或病症的发生，或是可缓减与疾病或病症相关的病征。可将一有效量可分成一、二或更多剂，并以适当的剂型在指定期间内施用一次、二次或更多次。具体的有效量取决于各种不同的因素，例如，所欲治疗的病症、个体的生理条件(例如，个体体重、年龄或性别)、接受治疗的物种、治疗持续时间、并行疗法(若有的话)的本质，及所用的具体剂型，以及该化合物或其衍生物之结构。可利用任何适当的方式来表示有效量。举例来说，可将药剂的有效量表示成药物总重量(例如，公克、毫克或微克)，或表示成药物重量相对于体重的比例(例如，每公斤体重几毫克(毫克/公斤，mg/Kg))。或者，可将药剂的有效量以浓度来表示，例如，莫耳浓度(molar concentration)、重量浓度(mass concentration)、体积浓度(volume concentration)、重量莫耳浓度(molality)、莫耳分率(mole fraction)、重量分率(mass fraction)及混合比例(mixing ratio)。适当的剂量范围介于每公斤体重0.01毫克至100.0毫克。当可理解，大范围地调整所需剂量也是可预期的，其视不同的组合物及不同的投予路径所致不同效力而定。举例而言，相较于静脉注射，预期口服需要较高的剂量。本领域技术人员完全理解可依据经验法则来调整剂量。本领域技术人员可基于实验动物模式取得的剂量换算成药物(例如，本揭示内容治疗药物)的人体等效剂量(human equivalent dose, HED)。举例来说，本领域技术人员可依据美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)所公告的「估算成人健康志愿者在初始临床治疗测式的最大安全起始剂量」(Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers)来估算人体使用的最高安全剂量。

**【0027】** 在本文中，「个体」(subject)或「病患」(patient)一词可交替使用，是指一种可利用本揭示内容治疗药物来治疗的动物，包括人类，其中所述治疗药物是指利用本揭示内容筛药方法所筛选出来者。除非有具体指出其中一种性别，否则「个

体」及「病患」一词是指男性及女性二者。据此，「个体」及「病患」一词包含任何可从本揭示内容治疗药物的治疗中获益的哺乳动物。可利用本揭示内容治疗药物来治疗之「个体」及「病患」的实例包括，但不限于，人类、大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子、猪、山羊、牛、马、狗、猫、鸟及鸡。在一例示性的实施例中，该个体是小鼠。在另一例示性的实施例中，该个体是人类。

**【0028】** 「药学上可接受的」(pharmaceutically acceptable)一词是指「通常认为安全」(generally regarded as safe)的分子实体及组合物，例如，其是生理学上可耐受的，并且在投予至人类时，一般不产生过敏反应或类似的不良反应，例如反胃、头晕等。较佳地，在此使用之「药学上可接受的」一词是指由联邦政府或者州政府的管理机构所批准或是列于美国药典或者其它普遍承认的药典中，以用于动物，特别是用于人类。

## **【0029】 II. 发明详述**

**【0030】** 本揭示内容的目的在于提供一种从多个候选药物中筛选出适合治疗牛皮癣的药物的方法，该方法可针对个别牛皮癣病患的不同体质，来筛选出适用于该病患的牛皮癣药物，藉以提高牛皮癣治疗的有效性及安全性，并减少医疗资源的浪费。

### **【0031】 1. 筛选药物的方法**

**【0032】** 据此，本揭示内容的其中一态样是关于一种筛选药物的方法，其是自多个候选药物中筛选出一治疗药物，其中该治疗药物用以治疗一个体的牛皮癣，包含：

- (a) 自该个体取得一离体的周边血液单核细胞(PBMC)；
- (b) 以一刺激物活化步骤(a)的周边血液单核细胞，使细胞产生干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )及白介素-13 (IL-13)；
- (c) 对步骤(b)的活化的周边血液单核细胞分别投予该多个候选药物；
- (d) 分别检测步骤(c)的周边血液单核细胞的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量；以及
- (e) 基于步骤(d)所检测到的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量，由该多个候选药物中筛选出该治疗药物，其中该治疗药物对该干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是对该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值具有最高的抑制能力。

【0033】 首先，在步骤(a)中，是自一罹患牛皮癣的病患中采集全血样本，并从该全血样本中分离出周边血液单核细胞。接着，将所得到的周边血液单核细胞以一刺激物处理一段时间(例如，16至72小时，如：16、18、24、36、48、60或72小时；较佳地，是处理24小时)，以使该周边血液单核细胞受到该链球菌的刺激而活化，并分泌出包含干扰素- $\gamma$ 、白介素-13，以及其他发炎性细胞激素(例如，白介素-6、白介素-8、白介素-12，或白介素-17等)(步骤(b))。

【0034】 依据本揭示内容的实施方式，所述刺激物为一革兰氏阳性菌、一革兰氏阴性菌，或脂多醣。例示性的革兰氏阳性菌包括，但不限于，芽孢杆菌(*Bacillus*)(例如，蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)、炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*))；李斯特菌(*Listeria*)(例如，单核细胞增生性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*))；葡萄球菌(*Staphylococcus*)(例如，金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、白色葡萄球菌(*Staphylococcus albus*)、柠檬色葡萄球菌(*Staphylococcus citreus*))；链球菌(*Streptococcus*)(如下文所述)、肠球菌(*Enterococcus*)(如下文所述)；以及梭菌(*Clostridium*)(例如，肉毒杆菌(*Clostridium botulinum*)、丁酸梭菌(*Clostridium butyricum*)、艰难梭菌(*Clostridium difficile*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*))。在一较佳的实施方式中，所述革兰氏阳性菌为链球菌。

【0035】 依据本揭示内容的一实施方式，所述链球菌为A型链球菌(Group A *Streptococcus*)，例如，产脓链球菌。依据本揭示内容的另一实施方式，所述链球菌为B型链球菌(Group B *Streptococcus*)，例如，无乳链球菌。依据本揭示内容的再另一实施方式，所述链球菌为C型链球菌(Group C *Streptococcus*)，例如，马链球菌、动物流行性链球菌，以及坏乳链球菌。依据本揭示内容的又再另一实施方式，所述链球菌为D型链球菌(Group D *Streptococcus*)(现在已经重新划分为肠球菌属(*Enterococcus*))，例如，粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)、尿肠球菌(*Enterococcus faecium*)、坚忍肠球菌(*Enterococcus durans*)，以及鸟肠球菌(*Enterococcus avium*)。依据本揭示内容的其他实施方式，所述链球菌为F型链球菌(Group F *Streptococcus*)，例如，咽峡炎链球菌(或称米勒链球菌(*Streptococcus milleri*))、中间型链球菌，以及星座链球菌。依据本揭示内容的再其他实施方式，所述链球菌为G型链球菌(Group G *Streptococcus*)，例如，坏乳链球菌、犬链球菌，以及海豹链球菌。依据本揭示内容的又再其他实施方式，所述链球菌为H型链球菌(Group H *Streptococcus*)，例如，血链

球菌。其他未归类的链球菌亦可适用于本揭示内容方法中，只要该链球菌可达到活化周边血液单核细胞，使其分泌发炎性细胞激素的目的即可。据此，适用于本揭示内容方法的链球菌包括，但不限于，无乳链球菌、咽峡炎链球菌、牛链球菌、犬链球菌、星座链球菌、坏乳链球菌、马链球菌、格登链球菌、中间型链球菌、和缓链球菌、变种链球菌、海豹链球菌、肺炎链球菌、产脓链球菌、涎链球菌、血链球菌、猪链球菌，或动物流行性链球菌。在一较佳的实施方式中，所述链球菌为A型链球菌，例如，产脓链球菌。

【0036】 依据本揭示内容的一实施方式，所述刺激物为一革兰氏阴性菌，包括，但不限于，不动杆菌(*Acinetobacter*)(例如，鲍曼氏不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calocoaceticus*)、洛菲氏不动杆菌(*Acinetobacter lwoffii*))；蛭弧菌(*Bdellovibrio*)(例如，噬菌蛭弧菌(*Bdellovibrio bacteriovorus*))；肠杆菌(*Enterobacter*)(例如，生癌肠杆菌(*Enterobacter cancerogenous*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、牛肠杆菌(*Enterobacter cowanii*)、格高菲肠杆菌(*Enterobacter gergoviae*)、泰勒肠杆菌(*Enterobacter taylorae*))；大肠菌(*Escherichia*)(例如，大肠杆菌(*Escherichia coli*))；嗜血杆菌(*Haemophilus*)(例如，杜克氏嗜血杆菌(*Haemophilus ducreyi*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*))；螺旋杆菌(*Helicobacter*)(例如，幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*))；克雷伯氏菌(*Klebsiella*)(例如，产酸克雷伯氏菌(*Klebsiella oxytoca*)、克雷伯氏肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*))；退伍军人症杆菌(*Legionella*)(例如，退伍军人症嗜肺杆菌(*Legionella pneumophila*))；莫拉菌(*Moraxella*)(例如，卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*))；奈瑟菌(*Neisseria*)(例如，淋病双球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎双球菌(*Neisseria meningitidis*))；变形杆菌(*Proteus*)(例如，奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*))；假单胞菌(*Pseudomonas*)(例如，绿脓杆菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、栖稻假单胞菌(*Pseudomonas oryzihabitans*)、变形假单胞菌(*Pseudomonas plecoglossicida*))；沙门杆菌(*Salmonella*)(例如，邦戈尔沙门杆菌(*Salmonella bongori*)、肠炎沙门杆菌(*Salmonella enteritidis*)、伤寒沙门杆菌(*Salmonella typhi*))；沙雷氏菌(*Serratia*)(例如，粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*))；志贺杆菌(*Shigella*)(例如，鲍氏志贺杆菌(*Shigella boydii*)、痢疾志贺杆菌(*Shigella dysenteriae*)、福式志贺杆菌(*Shigella flexneri*)、宋内志贺杆菌(*Shigella sonnei*))；窄食单胞菌(*Stenotrophomonas*)(例如，嗜麦芽窄食单

胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)。在一较佳的实施方式中，所述革兰氏阴性菌为大肠杆菌。

**【0037】** 在步骤(b)中，当周边血液单核细胞与链球菌共同培养一段时间(例如，24小时)后，收集该些细胞的培养上清液，以分析该些细胞受活化而分泌炎症性细胞激素的情形。可利用本领域技术人员所熟知的各种分析方法来检测炎症性细胞激素的表达量，举例来说，可利用酵素结合免疫吸附分析法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)(例如，多重测定法(multiplex assay))、放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、免疫荧光法(immunofluorescence, IFA)、西方墨点法(Western blot, WB)、免疫墨点法(immunoblotting, IB)、免疫沉淀法(immunoprecipitation, IP)，或流式细胞分析法(flow cytometry)等分析方法。依据本揭示内容的一操作实施例，是利用ELISA来分析该些经活化的周边血液单核细胞的炎症性细胞激素表达量。

**【0038】** 或者是，可侦测周边血液单核细胞受链球菌所活化而表现炎症性细胞激素的表达量情形。可收集该些经活化的周边血液单核细胞，利用分析基因表达量的分析方法来侦测其炎症性细胞激素表达量。所述分析基因表达量的分析方法是本领域技术人员所熟知的，包括，但不限于，使用表现序列标签(EST)分析的全基因组表达谱(genome-wide expression profiling using expressed sequence tag (EST) analysis)；基因表现的序列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)；cDNA微数组(cDNA microarray)；大规模平行标签序列定序(massively parallel signature sequencing, MPSS)；RNA定序(RNA sequencing, RNA-seq)；聚合酶连锁反应(polymerase chain reaction, PCR)(例如，反转录聚合酶连锁反应(reverse transcription-PCR, RT-PCR)、实时RT-PCR(real-time RT-PCR或qRT-PCR)、数位聚合酶链反应(digital-PCR或dPCR)、递减PCR(touchdown PCR)、巢式PCR(nested PCR)、多重PCR(multiplex PCR)、复原条件PCR(reconditioning PCR)等)；二维凝胶电泳(two-dimensional gel electrophoresis, 2-D电泳)；组织数组(tissue array)；免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色等。

**【0039】** 接着，在将周边血液单核细胞活化后，利用该些已活化的周边血液单核细胞测试所述多个候选药物(步骤(c))。具体步骤是对该些已活化的周边血液单核细胞分别授予待测的候选药物，使该些已活化的周边血液单核细胞与各待测的候选药物共同培养一段时间(例如，16至72小时，如：16、18、24、36、48、60或72小时；

较佳地，是处理24小时)(步骤(c))。具体对细胞投予的候选药物浓度，可参照各候选药物的仿单中有关药物动力学章节所建议的稳定状态下的血清低谷浓度。举例来说，阿达木单抗(HUMIRA<sup>®</sup>)使用4微克/毫升；高利木单抗(SIMPONI<sup>®</sup>)使用0.5微克/毫升；古塞库单抗(TREMFYA<sup>®</sup>)使用1.2微克/毫升；依赛珠单抗(TALTZ<sup>®</sup>)使用3.5微克/毫升；司库奇尤单抗(COSENTYX<sup>®</sup>)使用34微克/毫升；优特克单抗(STELARA<sup>®</sup>)使用0.25微克/毫升。

**【0040】** 所述多个候选药物可以是现行用于治疗牛皮癣的药物，或是开发中的用于治疗牛皮癣的潜力药物。依据本揭示内容的某些实施方式，所述多个候选药物包含阿维A、阿法西普、蒽林、阿普斯特、倍他米松、卡泊三烯、卡泊三醇、骨化三醇、倍氯他索、焦油、环孢素、地萘酚、依那西普、氟轻松、氢化可的松、英夫利昔单抗、氨甲喋呤、吡美莫司、他克莫司、他扎罗汀、维甲酸、ALX-0761、BCD-085、必美珠单抗、博达卢单抗、CJM112、CNTO 6785、COVA322、依赛珠单抗、LY3114062、MSB0010841、NI-1401、培拉珠单抗、任多卢单抗、RG7624、司库奇尤单抗、伏那珠单抗、布拉库单抗、古塞库单抗、米利珠单抗、瑞莎珠单抗、蒂尔他昔单抗、优特克单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、高利木单抗、英夫利昔单抗，以及/或是来那西普。此外，在一特定实施方式中，所述多个候选药物是包含阿达木单抗、高利木单抗、古塞库单抗、依赛珠单抗、司库奇尤单抗，以及优特克单抗。

**【0041】** 在步骤(d)中，在特定候选药物处理后，分别收集该些细胞的培养上清液或该些细胞，以上述分析方法来分析该些细胞受药物影响所导致的发炎性细胞激素表达量变化情形，特别是关于干扰素- $\gamma$ 、白介素-13，以及其他发炎性细胞激素(例如，白介素-6、白介素-8、白介素-12，或白介素-17等)的表达量变化情形。

**【0042】** 之后，在步骤(e)中，是利用步骤(d)所检测到的干扰素- $\gamma$ 及白介素-13的表达量变化情形，从该多个候选药物中筛选出治疗药物。所述干扰素- $\gamma$ 及白介素-13的表达量变化情形是指，步骤(b)中的干扰素- $\gamma$ 及白介素-13的表达量(即，投予特定候选药物之前)，与步骤(d)中的干扰素- $\gamma$ 及白介素-13的表达量(即，投予特定候选药物之后)的相对变化率。相关计算公式如下所示，其中式(I)为计算干扰素- $\gamma$ 的表达量变化率的公式，而式(II)则为计算干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值变化率的公式。

$$\Delta \text{干扰素} - \gamma \% = \frac{\text{步骤(d)测得的干扰素} - \gamma \text{表达量} - \text{步骤(b)测得的干扰素} - \gamma \text{表达量}}{\text{步骤(b)测得的干扰素} - \gamma \text{表达量}} \times 100\% \text{ 式(I)}$$

$$\frac{\text{步骤(d)测得的(干扰素-}\gamma\text{与白介素-13的比值)} - \text{步骤(b)测得的(干扰素-}\gamma\text{与白介素-13的比值)}}{\text{步骤(b)测得的(干扰素-}\gamma\text{与白介素-13的比值)}} \times 100\% \text{ 式(II)}$$

**【0043】** 依据本揭示内容较佳实施方式，在步骤(e)中，所述治疗药物是从该多个候选药物中选出对干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力(依据式(I)的计算结果)的药物，或是选出对该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值具有最高的抑制能力(或是使该比值达到最小)(依据式(II)的计算结果)的药物。依据一操作实施例，是对特定牛皮癣病患的周边血液单核细胞处理阿达木单抗及优特克单抗，其中投予阿达木单抗可使细胞的干扰素- $\gamma$ 的表达量约下降9.4%，而投予优特克单抗则可使细胞的干扰素- $\gamma$ 的表达量约下降12.8%；在该实施例中，是选择以优特克单抗来治疗该牛皮癣病患。依据另一操作实施例，是对特定牛皮癣病患的周边血液单核细胞处理依赛珠单抗及优特克单抗，其中投予依赛珠单抗可使细胞的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值约上升4.2%，而投予优特克单抗则可使细胞的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值约下降5.9%；在该实施例中，是选择以优特克单抗来治疗该牛皮癣病患。

**【0044】** 亦或是，本领域技术人员可基于上述式(I)的计算结果来筛选治疗药物。依据本揭示内容某些实施方式，若一候选药物约可降低至少1%的干扰素- $\gamma$ 表达量(例如，降低1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、10.0%、10.1%、10.2%、10.3%、10.4%、10.5%、10.6%、10.7%、10.8%、10.9%、11.0%、11.1%、11.2%、11.3%、11.4%、11.5%、11.6%、11.7%、11.8%、11.9%、12.0%、12.1%、12.2%、12.3%、12.4%、12.5%、12.6%、12.7%、12.8%、12.9%、13.0%、13.1%、13.2%、13.3%、13.4%、13.5%、13.6%、13.7%、13.8%、13.9%、14.0%、14.1%、14.2%、14.3%、14.4%、14.5%、14.6%、14.7%、14.8%、14.9%、15.0%、15.1%、15.2%、15.3%、15.4%、15.5%、15.6%、15.7%、15.8%、15.9%、16.0%、16.1%、16.2%、16.3%、16.4%、16.5%、16.6%、16.7%、16.8%、16.9%、17.0%、17.1%、17.2%、17.3%、17.4%、17.5%、

17.6%、17.7%、17.8%、17.9%、18.0%、18.1%、18.2%、18.3%、18.4%、18.5%、18.6%、18.7%、18.8%、18.9%、19.0%、19.1%、19.2%、19.3%、19.4%、19.5%、19.6%、19.7%、19.8%、19.9%、20.0%、25.0%、30.0%、35.0%、40.0%、45.0%、50.0%、55.0%、60.0%、65.0%、70.0%、75.0%、80.0%、85.0%、90.0%、95.0%、100.0%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%，或300%的干扰素- $\gamma$ 表达量)，则该候选药物可筛选为治疗药物。较佳地，若一候选药物约可降低1至20%的干扰素- $\gamma$ 表达量，则该候选药物可筛选为治疗药物。更佳地，若一候选药物约可降低1至10%的干扰素- $\gamma$ 表达量，则该候选药物可筛选为治疗药物。在特定实施方式中，所述候选药物约可分别降低4.1%、4.6%、8.0%、9.4%、12.8%、13.5%、13.9%、16.9%的干扰素- $\gamma$ 表达量。

**【0045】** 当可想见，本领域技术人员亦可基于上述式(II)的计算结果来筛选治疗药物。依据本揭示内容某些替代性实施方式，若一候选药物约可降低至少1%的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值(例如，降低1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、10.0%、10.1%、10.2%、10.3%、10.4%、10.5%、10.6%、10.7%、10.8%、10.9%、11.0%、11.1%、11.2%、11.3%、11.4%、11.5%、11.6%、11.7%、11.8%、11.9%、12.0%、12.1%、12.2%、12.3%、12.4%、12.5%、12.6%、12.7%、12.8%、12.9%、13.0%、13.1%、13.2%、13.3%、13.4%、13.5%、13.6%、13.7%、13.8%、13.9%、14.0%、14.1%、14.2%、14.3%、14.4%、14.5%、14.6%、14.7%、14.8%、14.9%、15.0%、15.1%、15.2%、15.3%、15.4%、15.5%、15.6%、15.7%、15.8%、15.9%、16.0%、16.1%、16.2%、16.3%、16.4%、16.5%、16.6%、16.7%、16.8%、16.9%、17.0%、17.1%、17.2%、17.3%、17.4%、17.5%、17.6%、17.7%、17.8%、17.9%、18.0%、18.1%、18.2%、

18.3%、18.4%、18.5%、18.6%、18.7%、18.8%、18.9%、19.0%、19.1%、19.2%、19.3%、19.4%、19.5%、19.6%、19.7%、19.8%、19.9%、20.0%、20.1%、20.2%、20.3%、20.4%、20.5%、20.6%、20.7%、20.8%、20.9%、21.0%、21.1%、21.2%、21.3%、21.4%、21.5%、21.6%、21.7%、21.8%、21.9%、22.0%、22.1%、22.2%、22.3%、22.4%、22.5%、22.6%、22.7%、22.8%、22.9%、23.0%、23.1%、23.2%、23.3%、23.4%、23.5%、23.6%、23.7%、23.8%、23.9%、24.0%、24.1%、24.2%、24.3%、24.4%、24.5%、24.6%、24.7%、24.8%、24.9%、25.0%、25.1%、25.2%、25.3%、25.4%、25.5%、25.6%、25.7%、25.8%、25.9%、26.0%、26.1%、26.2%、26.3%、26.4%、26.5%、26.6%、26.7%、26.8%、26.9%、27.0%、27.1%、27.2%、27.3%、27.4%、27.5%、27.6%、27.7%、27.8%、27.9%、28.0%、28.1%、28.2%、28.3%、28.4%、28.5%、28.6%、28.7%、28.8%、28.9%、29.0%、29.1%、29.2%、29.3%、29.4%、29.5%、29.6%、29.7%、29.8%、29.9%、30.0%、35.0%、40.0%、45.0%、50.0%、55.0%、60.0%、65.0%、70.0%、75.0%、80.0%、85.0%、90.0%、95.0%、100.0%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%、或300%的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值), 则该候选药物可筛选为治疗药物。较佳地, 若一候选药物约可降低1至30%的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值, 则该候选药物可筛选为治疗药物。更佳地, 若一候选药物约可降低1至10%的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值, 则该候选药物可筛选为治疗药物。在特定实施方式中, 所述候选药物约可分别降低1.1%、4.3%、4.6%、5.9%、9.2%、27.1%的干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值。

## 【0046】 2. 治疗方法

【0047】 本揭示内容的另一态样是关于一种用以治疗一个体的牛皮癣的方法, 所述治疗方法包含:

(1) 通过以下步骤自多个候选药物中筛选出一治疗药物, 其中该治疗药物是用以治疗该个体的牛皮癣, 包含:

(1a) 自该个体取得一离体的周边血液单核细胞;

(1b) 以一刺激物活化步骤(1a)的周边血液单核细胞, 使细胞产生干扰素- $\gamma$ 及白介素-13;

(1c) 对步骤(1b)的活化的周边血液单核细胞分别投予该多个候选药物；

(1d) 分别检测步骤(1c)的周边血液单核细胞的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量；以及

(1e) 基于步骤(1d)所检测到的该干扰素- $\gamma$ 及该白介素-13的表达量，由该多个候选药物中筛选出该治疗药物，其中该治疗药物对该干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是对该干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值具有最高的抑制能力；以及

(2) 对该个体投予一有效量的步骤(1e)的治疗药物。

【0048】 在本揭示内容治疗方法中，筛选治疗药物的步骤(即步骤(1)中所述的步骤，包含步骤(1a)至(1e))与本揭示内容筛药方法相同，为求简洁，在此不再赘述。

【0049】 步骤(2)则是对该个体投予步骤(1)筛选出的治疗药物，可通过口服、静脉内、皮内、皮下、经皮、局部表面涂抹，或肌肉内等途径来对该个体施予本揭示内容药学组合物。依据本揭示内容某些实施方式，是经由静脉内注射方式对该个体投予有效量的治疗药物，以达到治疗目的。

【0050】 所述个体是一哺乳类动物，包括人类、大鼠、小鼠、天竺鼠、猴子、猪、山羊、牛、马、狗、猫、鸟及鸡。较佳地，所述个体是人类。

【0051】 利用本揭示内容治疗方法所治疗的个体，可通过牛皮癣面积和严重度指数(Psoriasis Area Severity Index, PASI)来评估治疗成效。所述PASI的评估方式涵盖牛皮癣面积(Area)及牛皮癣严重度(Severity)的评估，如表1及表2所示，并在评估牛皮癣面积及牛皮癣严重度后，所得的数值，通过下列公式来计算PASI： $PASI = 0.1 \times (E_h + I_h + D_h) \times A_h + 0.3 \times (E_t + I_t + D_t) \times A_t + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.4 \times (E_l + I_l + D_l) \times A_l$ ；部位：头部(h)、躯干(t)、上肢(u)、下肢(l)。

表1 牛皮癣面积(Area)：合并总面积占体表%

涵盖程度	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
分数	0	1	2	3	4	5	6
皮肤							

部位							
----	--	--	--	--	--	--	--

部位：头部(h)、躯干(t)、上肢(u)、下肢(l)

表2 牛皮癣严重度(Severity):

严重度	无	轻微	中度	重度	最严重
分数	0	1	2	3	4
发红(E)	无	轻微粉红色	粉红色	红色	暗红色/紫癜
病灶厚度(I)	无	轻微增厚	中度增厚且边缘呈圆形或倾斜	明显增厚且边缘明显	非常明显的增厚且边缘非常硬而明显
脱屑状况(D)	无	轻微脱屑	大量脱屑且大部分的病灶其中部分被脱屑所覆盖	大量脱屑且几乎所有的病灶均被粗糙表面所覆盖	所有病灶均覆盖非常大量且厚的脱屑，非常粗糙的表面

**【0052】** 通过本揭示内容方法所治疗的个体，可发现治疗前后PASI明显改善，举例来说，相较于治疗前的PASI，治疗后的PASI可至少改善3分以上，例如可改善3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25分。

**【0053】** 下文提出多个实验例来说明本发明的某些态样，以利本发明所属技术领域中具有通常知识者实作本发明，且不应将这些实验例视为对本发明范围的限制。据信习知技艺者在阅读了此处提出的说明后，可在不需过度解读的情形下，完整利用并实践本发明。此处所引用的所有公开文献，其全文皆视为本说明书的一部分。

#### **【0054】 实施例**

#### **【0055】 材料及方法**

#### **【0056】 1. 病患及临床样本**

**【0057】** 本研究采用一组台湾地区牛皮癣病患，在完成样本收集之前，所有参与者均已获得书面告知同意书。

#### **【0058】 2. 细胞分离及培养**

【0059】 采集牛皮癣病患的周边血(全血)16毫升至细胞预备管(cell preparation tube, CPT)中。接着,将血液离心 $1700\times g$ , 15分钟,再以3毫升吸量管吸取周边血液单核细胞。之后,以磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)清洗细胞,并培养于RPMI 1640培养基中,并添加10%的胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)及1%的抗生素。将细胞培养于 $37^{\circ}\text{C}$ , 含5%的二氧化碳的培养箱中。

【0060】 有关周边血液单核细胞的活化及测试候选药物,是将周边血液单核细胞与A型链球菌(产脓链球菌)的菌液麦克法兰2(McFarland 2)溶液的浓度以及不同的生物制剂候选药物共同培养24小时后,收集细胞上清液分析发炎激素(包含干扰素- $\gamma$ 、白介素-13,以及其他发炎性细胞激素(例如,白介素-6、白介素-8、白介素-12,或白介素-17等))的浓度。本研究中所检测的生物制剂候选药物,其使用浓度是参考各该生物制剂仿单中于药物动力学章节所揭示的稳定状态下的血清低谷浓度。具体使用浓度如下:阿达木单抗(HUMIRA<sup>®</sup>)使用4微克/毫升;高利木单抗(SIMPONI<sup>®</sup>)使用0.5微克/毫升;古塞库单抗(TREMFYA<sup>®</sup>)使用1.2微克/毫升;依赛珠单抗(TALTZ<sup>®</sup>)使用3.5微克/毫升;司库奇尤单抗(COSENTYX<sup>®</sup>)使用34微克/毫升;优特克单抗(STELARA<sup>®</sup>)使用0.25微克/毫升。

### 【0061】 3. 统计分析

【0062】 除非另有说明,否则所有定量的实验数据皆是以平均值 $\pm$ 标准偏差(Mean $\pm$ SD)来呈现。利用斯皮曼等级相关系数(Spearman's rank correlation coefficient)分析:(1)治疗前后所得的PASI的改变比率或差值,与(2)牛皮癣病患的周边血液单核细胞于投予候选药物前后所得的(a)发炎性细胞激素(例如,干扰素- $\gamma$ )的改变比率或差值,或(b)发炎性细胞激素的比值(例如,干扰素- $\gamma$ /白介素-13)的改变比率或差值,二者之间关连性。双尾的学生t检验用于比较不同样本,且 $P < 0.05$ 视为具有统计学上的显著意义;\*:  $P < 0.05$ ; \*\*:  $P < 0.01$ 。

### 【0063】 实施例1 治疗前后的PASI变化与发炎性细胞激素变化量之间的关系

【0064】 由于不同牛皮癣病患对于不同生物制剂所产生的治疗反应各有不同,因此发展出针对各牛皮癣病患评估适合该病患所使用的疗法的评估用药方法至关重要。本研究因而发展出利用投药前后,周边血液单核细胞所产生的发炎性细胞激素或发炎性细胞激素的比值的表达量变化作为用药指标,藉以评估该患者是否适合特定

疗法。在本实施例中，是分析不同病患在接受特定生物制剂治疗前后，其PASI变化与其发炎性细胞激素的表达量变化(即，比率或差值)之间的关系。

**【0065】 实施例1.1 干扰素- $\gamma$**

**【0066】** 治疗前后的PASI变化与投药前后的干扰素- $\gamma$ 变化量之间的关系及相关统计分析如表3至表4所示。其中，治疗前后的PASI变化是指，个别病患在接受个别生物制剂之前及之后，记录其PASI的数值变化；而投药前后的干扰素- $\gamma$ 变化量则是指，取该病患的周边血液单核细胞，以本揭示内容所述的筛选药物的方法，于体外测试个别生物制剂所得的投予药物之前及之后的干扰素- $\gamma$ 变化量。在计算PASI变化时，所述差值的计算方式为：治疗后-治疗前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{治疗后}-\text{治疗前})/\text{治疗前}] \times 100\%$ 。而在计算干扰素- $\gamma$ 变化量时，所述差值的计算方式为：投药后-投药前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{投药后}-\text{投药前})/\text{投药前}] \times 100\%$ 。

**【0067】** 表3 治疗前后的PASI与干扰素- $\gamma$ 的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	HUMIRA <sup>®</sup>	3.2	2.6	-18.8%	-0.6
A	STELARA <sup>®</sup>	3.2	0	-100.0%	-3.2
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8
C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5
C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	0.4	-98.4%	-24.6
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂种类	干扰素- $\gamma$ (投药前) (皮克/毫升)	干扰素- $\gamma$ (投药后) (皮克/毫升)	干扰素- $\gamma$ 改变比率	干扰素- $\gamma$ 差值 (皮克/毫升)
A	HUMIRA <sup>®</sup>	13.72	12.43	-9.4%	-1.29

A	STELARA <sup>®</sup>	13.72	11.97	-12.8%	-1.75
B	HUMIRA <sup>®</sup>	74.46	88.28	18.6%	13.82
B	STELARA <sup>®</sup>	74.46	71.02	-4.6%	-3.44
C	HUMIRA <sup>®</sup>	22.9	19.71	-13.9%	-3.19
C	STELARA <sup>®</sup>	22.9	21.97	-4.1%	-0.93
D	HUMIRA <sup>®</sup>	200.39	222.11	10.8%	21.72
D	STELARA <sup>®</sup>	200.39	201.66	0.6%	1.27
E	HUMIRA <sup>®</sup>	92.6	76.99	-16.9%	-15.61
E	TREMFYA <sup>®</sup>	92.6	85.17	-8.0%	-7.43
E	COSENTYX <sup>®</sup>	92.6	80.12	-13.5%	-12.48

【0068】 表4 表3的相关统计结果

	PASI 改变比率 对 干扰素- $\gamma$ 改变比率	PASI 改变比率 对 干扰素- $\gamma$ 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	0.6364	-0.6182
95%的信赖区间	0.03841 至 0.8987	-0.8928 至 -0.008442
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.0402	0.0478
P 值结果	*	*
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	显著	显著
	PASI 差值 对 干扰素- $\gamma$ 改变 比率	PASI 差值 对 干扰素- $\gamma$ 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.6273	0.7818
95%的信赖区间	-0.8958 至 -0.02329	0.3243 至 0.9429
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.044	0.0064
P 值结果	*	**

是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	显著	显著
---------------------------	----	----

【0069】 基于上述表3结果可知，对一特定牛皮癣病患来说，投予不同生物制剂进行治疗，会造成其PASI的改变比率或差值产生不同程度的下降(即，病患的牛皮癣情形获得不同程度的改善)，在此同时，亦发现干扰素- $\gamma$ 表达量的改变比率或差值会有不同程度的下降。举例来说，以病患A而言，相较于投予HUMIRA<sup>®</sup>或STELARA<sup>®</sup>治疗前，在治疗后可造成其PASI的改变比率分别下降18.8%及100.0%，而其PASI的差值分别下降0.6及3.2；同时，其干扰素- $\gamma$ 表达量的改变比率分别下降9.4%及12.8%，而其干扰素- $\gamma$ 表达量的差值分别下降1.29及1.75皮克/毫升，以此类推。据此，本实施例进一步以统计分析治疗前后的PASI与干扰素- $\gamma$ 变化量之间的关系，并总结于表4中。基于上述表4结果可知，不同生物制剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的干扰素- $\gamma$ 的下降比率或下降差值均显著相关，且PASI下降差值则与该病患的干扰素- $\gamma$ 的下降比率或下降差值均显著相关。据此，干扰素- $\gamma$ 在治疗前后的表达量变化(无论是下降比率或下降差值)均可作为牛皮癣病患的用药指标。

#### 【0070】 实施例1.2 白介素-6

【0071】 治疗前后的PASI变化与投药前后的白介素-6变化量之间的关系及相关统计分析如表5至表6所示。其中，治疗前后的PASI变化是指，个别病患在接受个别生物制剂之前及之后，记录其PASI的数值变化；而投药前后的白介素-6变化量则是指，取该病患的周边血液单核细胞，以本揭示内容所述的筛选药物的方法，于体外测试个别生物制剂所得的投予药物之前及之后的白介素-6变化量。在计算PASI变化时，所述差值的计算方式为：治疗后-治疗前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{治疗后}-\text{治疗前})/\text{治疗前}] \times 100\%$ 。而在计算白介素-6变化量时，所述差值的计算方式为：投药后-投药前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{投药后}-\text{投药前})/\text{投药前}] \times 100\%$ 。

#### 【0072】 表5 治疗前后的PASI与白介素-6的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	HUMIRA <sup>®</sup>	3.2	2.6	-18.8%	-0.6
A	STELARA <sup>®</sup>	3.2	0	-100.0%	-3.2
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8

C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5
C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	0.4	-98.4%	-24.6
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂 种类	白介素-6 (投药前) (皮克/毫升)	白介素-6 (投药后) (皮克/毫升)	白介素-6 改 变比率	白介素-6 差 值 (皮克/毫升)
A	HUMIRA <sup>®</sup>	269.08	253.7	-5.7%	-15.38
A	STELARA <sup>®</sup>	269.08	233.74	-13.1%	-35.34
B	HUMIRA <sup>®</sup>	1992.34	2134.34	7.1%	142
B	STELARA <sup>®</sup>	1992.34	2079.52	4.4%	87.18
C	HUMIRA <sup>®</sup>	468.01	425.03	-9.2%	-42.98
C	STELARA <sup>®</sup>	468.01	455.88	-2.6%	-12.13
D	HUMIRA <sup>®</sup>	8985.92	9421.22	4.8%	435.3
D	STELARA <sup>®</sup>	8985.92	8574.26	-4.6%	-411.66
E	HUMIRA <sup>®</sup>	12915.64	12207.14	-5.5%	-708.5
E	TREMFYA <sup>®</sup>	12915.64	14041.18	8.7%	1125.54
E	COSENTYX <sup>®</sup>	12915.64	12819.59	-0.7%	-96.05

【0073】 表6 表5的相关统计结果

	PASI 改变比率 对 白介素-6 改变比率	PASI 改变比率 对 白介素-6 差值
斯皮曼系数 r		
r	0.5636	-0.5455
95%的信赖区间	-0.07532 至 0.8745	-0.8681 至 0.1014
P 值		

P 值(双尾检验)	0.0761	0.0876
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
	<b>PASI 差值 对 白介素-6 改变 比率</b>	<b>PASI 差值 对 白介素-6 差值</b>
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.2727	0.6
95% 的信赖区间	-0.7588 至 0.4085	-0.02046 至 0.8868
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.4181	0.0562
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著

【0074】 基于上述表5结果可知，对一特定牛皮癣病患来说，投予不同生物制剂进行治疗，其PASI的改变比率或差值会产生不同程度的下降，然而，白介素-6表达量的改变比率或差值则产生上升或下降的变化。举例来说，以病患A而言，相较于投予HUMIRA®或STELARA®治疗前，在治疗后可造成其PASI的改变比率分别下降18.8%及100.0%，而其PASI的差值分别下降0.6及3.2；同时，其白介素-6表达量的改变比率分别下降5.7%及13.1%，而其白介素-6表达量的差值分别下降15.38及35.34皮克/毫升，以此类推。据此，为了解PASI与白介素-6两者之间变化量的关系，本实施例进一步进行统计分析，相关结果提供于表6中。基于上述表6结果可知，不同生物制剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的白介素-6的下降比率或下降差值均无显著相关，且PASI下降差值则与该病患的白介素-6的下降比率或下降差值亦无显著相关。

### 【0075】 实施例1.3 白介素-8

【0076】 治疗前后的PASI变化与投药前后的白介素-8变化量之间的关系及相关统计分析如表7至表8所示。其中，治疗前后的PASI变化是指，个别病患在接受个别生物制剂之前及之后，记录其PASI的数值变化；而投药前后的白介素-8变化量则是指，取该病患的周边血液单核细胞，以本揭示内容所述之筛选药物的方法，于体外测试个别生物制剂所得的投予药物之前及之后的白介素-8变化量。在计算PASI变化时，所述差值的计算方式为：治疗后-治疗前；而所述改变比率的计算方式为：[(治疗后-

治疗前)/治疗前]×100%。而在计算白介素-8变化量时，所述差值的计算方式为：投药后-投药前；而所述改变比率的计算方式为：[(投药后-投药前)/投药前]×100%。

【0077】 表7 治疗前后的PASI与白介素-8的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	HUMIRA <sup>®</sup>	3.2	2.6	-18.8%	-0.6
A	STELARA <sup>®</sup>	3.2	0	-100.0%	-3.2
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8
C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5
C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	0.4	-98.4%	-24.6
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂种类	白介素-8 (投药前) (皮克/毫升)	白介素-8 (投药后) (皮克/毫升)	白介素-8 改变比率	白介素-8 差值 (皮克/毫升)
A	HUMIRA <sup>®</sup>	4002.25	3212.29	-19.7%	-789.96
A	STELARA <sup>®</sup>	4002.25	3622.79	-9.5%	-379.46
B	HUMIRA <sup>®</sup>	27693.97	431959.9	1459.8%	404265.93
B	STELARA <sup>®</sup>	27693.97	36870.27	33.1%	9176.3
C	HUMIRA <sup>®</sup>	6952.5	7980.57	14.8%	1028.07
C	STELARA <sup>®</sup>	6952.5	8082.76	16.3%	1130.26
D	HUMIRA <sup>®</sup>	9204.67	11061.83	20.2%	1857.16
D	STELARA <sup>®</sup>	9204.67	8091.09	-12.1%	-1113.58
E	HUMIRA <sup>®</sup>	13225.99	12401.19	-6.2%	-824.8
E	TREMFYA <sup>®</sup>	13225.99	13132.35	-0.7%	-93.64

E	COSENTYX <sup>®</sup>	13225.99	11597.1	-12.3%	-1628.89
---	-----------------------	----------	---------	--------	----------

【0078】 表8 表7的相关统计结果

	PASI 改变比率 对 白介素-8 比率	PASI 改变比率 对 白介素-8 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	0.2636	-0.3364
95%的信赖区间	-0.4166 至 0.7546	-0.7870 至 0.3484
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.4348	0.3132
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
	PASI 差值 对 白介素-8 改变 比率	PASI 差值 对 白介素-8 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.1727	0.3818
95%的信赖区间	-0.7104 至 0.4923	-0.3017 至 0.8061
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.6147	0.2483
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著

【0079】 基于上述表7结果可知，对一特定牛皮癣病患来说，投予不同生物制剂进行治疗，其PASI的改变比率或差值会产生不同程度的下降，然而，白介素-8表达量的改变比率或差值则产生上升或下降的变化。举例来说，以病患A而言，相较于投予HUMIRA<sup>®</sup>或STELARA<sup>®</sup>治疗前，在治疗后可造成其PASI的改变比率分别下降18.8%及100.0%，而其PASI的差值分别下降0.6及3.2；同时，其白介素-8表达量的改变比率分别下降19.7%及9.5%，而其白介素-8表达量的差值分别下降789.96及379.46皮克/毫升，以此类推。据此，为了解PASI与白介素-8两者之间变化量的关系，本实施例进一步进行统计分析，相关结果提供于表8中。基于上述表8结果可知，不同生物制

剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的白介素-8的下降比率或下降差值均无显著相关，且PASI下降差值则与该病患的白介素-8的下降比率或下降差值亦无显著相关。

**【0080】 实施例1.4 白介素-12**

**【0081】** 治疗前后的PASI变化与投药前后的白介素-12变化量之间的关系及相关统计分析如表9至表10所示。其中，治疗前后的PASI变化是指，个别病患在接受个别生物制剂之前及之后，记录其PASI的数值变化；而投药前后的白介素-12变化量则是指，取该病患的周边血液单核细胞，以本揭示内容所述之筛选药物的方法，于体外测试个别生物制剂所得的投予药物之前及之后的白介素-12变化量。在计算PASI变化时，所述差值的计算方式为：治疗后-治疗前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{治疗后}-\text{治疗前})/\text{治疗前}] \times 100\%$ 。而在计算白介素-12变化量时，所述差值的计算方式为：投药后-投药前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{投药后}-\text{投药前})/\text{投药前}] \times 100\%$ 。

**【0082】** 表9 治疗前后的PASI与白介素-12的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	HUMIRA <sup>®</sup>	3.2	2.6	-18.8%	-0.6
A	STELARA <sup>®</sup>	3.2	0	-100.0%	-3.2
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8
C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5
C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	0.4	-98.4%	-24.6
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂种类	白介素-12 (投药前) (皮克/毫升)	白介素-12 (投药后) (皮克/毫升)	白介素-12 改变比率	白介素-12 差值 (皮克/毫升)
A	HUMIRA <sup>®</sup>	1.86	1.86	0.0%	0

A	STELARA <sup>®</sup>	1.86	1.86	0.0%	0
B	HUMIRA <sup>®</sup>	8.56	11.13	30.0%	2.57
B	STELARA <sup>®</sup>	8.56	5.67	-33.8%	-2.89
C	HUMIRA <sup>®</sup>	3.05	3.63	19.0%	0.58
C	STELARA <sup>®</sup>	3.05	3.34	9.5%	0.29
D	HUMIRA <sup>®</sup>	12	11.55	-3.7%	-0.45
D	STELARA <sup>®</sup>	12	11.89	-0.9%	-0.11
E	HUMIRA <sup>®</sup>	9.28	7.05	-24.0%	-2.23
E	TREMFYA <sup>®</sup>	9.28	7.97	-14.1%	-1.31
E	COSENTYX <sup>®</sup>	9.28	9.7	4.5%	0.42

【0083】 表10 表9的相关统计结果

	PASI 改变比率 对 白介素-12 比率	PASI 改变比率 对 白介素-12 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	0.3599	-0.3326
95%的信赖区间	-0.3246 至 0.7970	-0.7854 至 0.3521
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.2757	0.3082
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
	PASI 差值 对 白介素-12 改变比率	PASI 差值 对 白介素-12 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.3918	0.3554
95%的信赖区间	-0.8102 至 0.2910	-0.3293 至 0.7951
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.2271	0.2814
P 值结果	不显著	不显著

是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
---------------------------	-----	-----

**【0084】** 基于上述表9结果可知, 对一特定牛皮癣病患来说, 投予不同生物制剂进行治疗, 其PASI的改变比率或差值会产生不同程度的下降, 然而, 白介素-12表达量的改变比率或差值则产生上升或下降的变化。举例来说, 以病患B而言, 相较于投予HUMIRA<sup>®</sup>或STELARA<sup>®</sup>治疗前, 在治疗后可造成其PASI的改变比率分别上升6.7%及下降98.7%, 而其PASI的差值分别上升1及下降14.8; 同时, 其白介素-12表达量的改变比率分别上升30.0%及下降33.8%, 而其白介素-12表达量的差值分别上升2.57及下降2.89皮克/毫升, 以此类推。据此, 为了解PASI与白介素-12两者之间变化量的关系, 本实施例进一步进行统计分析, 相关结果提供于表10中。基于上述表10结果可知, 不同生物制剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的白介素-12的下降比率或下降差值均无显著相关, 且PASI下降差值则与该病患的白介素-12的下降比率或下降差值亦无显著相关。

**【0085】 实施例1.5 白介素-17**

**【0086】** 治疗前后的PASI变化与投药前后的白介素-17变化量之间的关系及相关统计分析如表11至表12所示。其中, 治疗前后的PASI变化是指, 个别病患在接受个别生物制剂之前及之后, 记录其PASI的数值变化; 而投药前后的白介素-17变化量则是指, 取该病患的周边血液单核细胞, 以本揭示内容所述之筛选药物的方法, 于体外测试个别生物制剂所得之投予药物之前及之后的白介素-17变化量。在计算PASI变化时, 所述差值的计算方式为: 治疗后-治疗前; 而所述改变比率的计算方式为: [(治疗后-治疗前)/治疗前]×100%。而在计算白介素-17变化量时, 所述差值的计算方式为: 投药后-投药前; 而所述改变比率的计算方式为: [(投药后-投药前)/投药前]×100%。

**【0087】** 表11 治疗前后的PASI与白介素-17的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	HUMIRA <sup>®</sup>	3.2	2.6	-18.8%	-0.6
A	STELARA <sup>®</sup>	3.2	0	-100.0%	-3.2
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8
C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5

C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	0.4	-98.4%	-24.6
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂 种类	白介素-17 (投药前) (皮克/毫升)	白介素-17 (投药后) (皮克/毫升)	白介素-17 改 变比率	白介素-17 差 值 (皮克/毫升)
A	HUMIRA <sup>®</sup>	69.02	65.58	-5.0%	-3.44
A	STELARA <sup>®</sup>	69.02	68.26	-1.1%	-0.76
B	HUMIRA <sup>®</sup>	109.09	78.53	-28.0%	-30.56
B	STELARA <sup>®</sup>	109.09	107.2	-1.7%	-1.89
C	HUMIRA <sup>®</sup>	109.76	103.76	-5.5%	-6
C	STELARA <sup>®</sup>	109.76	103.76	-5.5%	-6
D	HUMIRA <sup>®</sup>	179.24	185.8	3.7%	6.56
D	STELARA <sup>®</sup>	179.24	193.12	7.7%	13.88
E	HUMIRA <sup>®</sup>	85.99	67.64	-21.3%	-18.35
E	TREMFYA <sup>®</sup>	85.99	82.1	-4.5%	-3.89
E	COSENTYX <sup>®</sup>	85.99	82.1	-4.5%	-3.89

【0088】 表12 表11的相关统计结果

	PASI 改变比率 对 白介素 -17 改变比率	PASI 改变比率 对 白介素 -17 差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.1827	0.1553
95%的信赖区间	-0.7155 至 0.4845	-0.5058 至 0.7014
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.5792	0.6472

P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
	<b>PASI 差值 对 白介素-17 改变比率</b>	<b>PASI 差值 对 白介素-17 差值</b>
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.07763	0.1507
95%的信赖区间	-0.6592 至 0.5621	-0.5093 至 0.6991
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.8119	0.657
P 值结果	不显著	不显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著

【0089】 基于上述表11结果可知，对一特定牛皮癣病患来说，投予不同生物制剂进行治疗，其PASI的改变比率或差值会产生不同程度的下降，然而，白介素-17表达量的改变比率或差值则产生上升或下降的变化。举例来说，以病患A而言，相较于投予HUMIRA<sup>®</sup>或STELARA<sup>®</sup>治疗前，在治疗后可造成其PASI的改变比率分别下降18.8%及100.0%，而其PASI的差值分别下降0.6及3.2；同时，其白介素-17表达量的改变比率分别下降5.0%及1.1%，而其白介素-17表达量的差值分别下降3.44及0.76皮克/毫升，以此类推。据此，为了解PASI与白介素-17两者之间变化量的关系，本实施例进一步进行统计分析，相关结果提供于表12中。基于上述表12结果可知，不同生物制剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的白介素-17的下降比率或下降差值均无显著相关，且PASI下降差值则与该病患的白介素-17的下降比率或下降差值亦无显著相关。

【0090】 总结上述结果，本实施例证明在不同生物制剂的治疗前后，干扰素- $\gamma$ 会产生表达量下降的变化(无论是下降比率或下降差值)，因此干扰素- $\gamma$ 表达量下降可作为牛皮癣病患的用药指标。

### 【0091】 实施例2 治疗前后的PASI变化与干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的变化量之间的关系

【0092】 在本实施例中，是分析不同病患在接受特定生物制剂治疗前后，其PASI变化与其发炎性细胞激素的比值的表达量变化(即，改变比率或差值)之间的关系。治疗前后的PASI变化与投药前后的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的表达量变化之间的关系。

系及相关统计分析如表13至表14所示。其中，治疗前后的PASI变化是指，个别病患在接受个别生物制剂之前及之后，记录其PASI的数值变化；而投药前后的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的的变化量则是指，取该病患的周边血液单核细胞，以本揭示内容所述的筛选药物的方法，于体外测试个别生物制剂所得的投予药物之前及之后的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的的变化量。有关计算PASI变化的部分，所述差值的计算方式为：治疗后-治疗前；而所述改变比率的计算方式为： $[(\text{治疗后}-\text{治疗前})/\text{治疗前}]\times 100\%$ 。而在干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的的变化量的部分，所述差值的计算方式为：投药后所得的(干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值)-投药前所得的(干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值)；而所述改变比率的计算方式如上文式(II)所示。

【0093】 表13 治疗前后的PASI与干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的的变化情形

病患	使用生物制剂种类	PASI (治疗前)	PASI (治疗后)	PASI 改变比率	PASI 差值
A	TALTZ <sup>®</sup>	15	1.2	-92.0%	-13.8
A	STELARA <sup>®</sup>	16	0	-100.0%	-16
B	HUMIRA <sup>®</sup>	15	16	6.7%	1
B	STELARA <sup>®</sup>	15	0.2	-98.7%	-14.8
C	HUMIRA <sup>®</sup>	13	0.5	-96.2%	-12.5
C	STELARA <sup>®</sup>	13	12	-7.7%	-1
D	HUMIRA <sup>®</sup>	7.5	15	100.0%	7.5
D	STELARA <sup>®</sup>	7.5	0.8	-89.3%	-6.7
E	HUMIRA <sup>®</sup>	25	12	-52.0%	-13
E	TREMFYA <sup>®</sup>	8	4.3	-46.3%	-3.7
E	COSENTYX <sup>®</sup>	8	1.2	-85.0%	-6.8
病患	使用生物制剂种类	干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值 (投药前)	干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值 (投药后)	干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的改变比率	干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的差值
A	TALTZ <sup>®</sup>	127.3	132.63	4.2%	5.33
A	STELARA <sup>®</sup>	127.3	119.85	-5.9%	-7.45

B	HUMIRA <sup>®</sup>	60.05	108.99	81.5%	48.94
B	STELARA <sup>®</sup>	60.05	57.27	-4.6%	-2.78
C	HUMIRA <sup>®</sup>	45.8	33.4	-27.1%	-12.4
C	STELARA <sup>®</sup>	45.8	43.82	-4.3%	-1.98
D	HUMIRA <sup>®</sup>	38.6	51.53	33.5%	12.93
D	STELARA <sup>®</sup>	38.6	38.19	-1.1%	-0.41
E	HUMIRA <sup>®</sup>	141.95	151.67	6.8%	9.72
E	TREMFYA <sup>®</sup>	141.95	155.73	9.7%	13.78
E	COSENTYX <sup>®</sup>	141.95	128.9	-9.2%	-13.05

【0094】 表14 表13的相关统计结果

	PASI改变比率对干扰素- $\gamma$ /白介素-13 的比值的改变比率	PASI改变比率对干扰素- $\gamma$ /白介素-13 的比值的差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	0.7364	-0.6818
95%的信赖区间	0.2250 至 0.9297	-0.9131 至 -0.1183
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.0128	0.0251
P 值结果	显著	显著
是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	显著	显著
	PASI差值对干扰素- $\gamma$ /白介素-13 的比值的改变比率	PASI差值对干扰素- $\gamma$ /白介素-13 的比值的差值
<b>斯皮曼系数 r</b>		
r	-0.5818	0.5455
95%的信赖区间	-0.8807 至 0.04837	-0.1014 至 0.8681
<b>P 值</b>		
P 值(双尾检验)	0.0656	0.0876
P 值结果	不显著	不显著

是否显著? ( $\alpha = 0.05$ )	不显著	不显著
---------------------------	-----	-----

【0095】 基于上述表13结果可知，对一特定牛皮癣病患来说，投予不同生物制剂进行治疗，会造成其PASI的改变比率或差值产生不同程度的下降，与此同时，亦发现干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的改变比率或差值会有不同程度的下降。举例来说，以病患C而言，相较于投予HUMIRA<sup>®</sup>或STELARA<sup>®</sup>治疗前，在治疗后可造成其PASI的改变比率分别下降96.2%及7.7%，而其PASI的差值分别下降12.5及1；同时，其干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的改变比率分别下降27.1%及4.3%，而其干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的差值分别下降12.4及1.98，以此类推。据此，本实施例进一步以统计分析治疗前后的PASI与干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值之间的关系，并总结于表14中。基于上述表14结果可知，不同生物制剂的治疗前后PASI下降比率与该病患的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的下降比率或下降差值均显著相关，但PASI下降差值则与该病患的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值的下降比率或下降差值均无显著相关。据此，干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值在治疗前后的表达量变化(无论是下降比率或下降差值)均可作为牛皮癣病患的用药指标。

### 【0096】 实施例3 筛选药物以治疗牛皮癣病患

【0097】 基于实施例1及实施例2的结果，证实利用干扰素- $\gamma$ 及干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值在治疗前后的表达量下降变化可作为牛皮癣病患用药的指标，因此，本实施例遂评估体外先行筛药方法的可行性，亦即，先在体外利用本发明细胞筛检平台以筛选出适合该细胞之来源病患的药物，再对该病患投予所筛选出的药物。

【0098】 参照图1，为本实施例的一名在门诊收治的牛皮癣病患(即实施例1及2中的病患C)的治疗结果，该名病患起初是以STELARA<sup>®</sup>治疗六个月后，未发现有显著的改善，牛皮癣病灶处呈现发红、目测病灶具有厚度，且近看有大量脱屑情形(图1的A小图(背部)、C小图(大腿后侧)、E小图(小腿后侧(局部)))。为寻求对该病患最佳的治疗药物，采取该病患的周边血液单核细胞来进行本发明筛药方法，并筛选出可对该病患产生最佳疗效的药物来做治疗。从本发明筛药方法的结果中发现，该病患的周边血液单核细胞对于HUMIRA<sup>®</sup>的反应较佳(投药后所得的干扰素- $\gamma$ /白介素-13的比值为HUMIRA<sup>®</sup>: 33.4，而STELARA<sup>®</sup>: 43.82)。据此，后续治疗遂改用HUMIRA<sup>®</sup>，并在治疗6个月后，发现该病患的病情显现出显著改善，牛皮癣病灶处的发红情形消退、病灶厚度未增厚，且脱屑情形减轻(图1的B小图(背部)、D小图(大腿后侧)、F小图(小腿后侧(局部)))，且该病患的PASI亦从原先HUMIRA<sup>®</sup>治疗前的13进步到HUMIRA<sup>®</sup>治疗后的0.5。

**【0099】** 基于上述结果，本发明筛药方法通过先在体外评估细胞分泌炎症性细胞激素的表达量的变化(例如：干扰素- $\gamma$ 表达量下降比率，或干扰素- $\gamma$ 表达量/白介素-13表达量的比值的下降比率)，以此作为该细胞之来源个体的用药依据，确实可达到明显改善药物疗效的目的，具有请求发明专利保护的实益。

**【0100】** 虽然上文实施方式中揭露了本发明的具体实施例，然其并非用以限定本发明，本发明所属技术领域中具有通常知识者，在不悖离本发明之原理与精神的情形下，当可对其进行各种更动与修饰，因此本发明之保护范围当以附随权利要求范围所界定者为准。

。

# 权利要求书

1. 一种从多个候选药物中筛选出一治疗药物的方法，其中该治疗药物用以治疗一个体的牛皮癣，包含：
  - (a) 自该个体取得一离体的周边血液单核细胞；
  - (b) 以一刺激物活化步骤(a)的周边血液单核细胞，使细胞产生干扰素- $\gamma$ 及白介素-13；
  - (c) 对步骤(b)的活化的周边血液单核细胞分别投予所述多个候选药物；
  - (d) 分别检测步骤(c)的周边血液单核细胞的所述干扰素- $\gamma$ 及所述白介素-13的表达量；以及
  - (e) 基于步骤(d)所检测到的所述干扰素- $\gamma$ 及所述白介素-13的表达量，由所述多个候选药物中筛选出所述治疗药物，其中所述治疗药物对所述干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是使所述干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值达到最小。
2. 如权利要求1所述的方法，其中所述治疗药物是相较于投予所述候选药物前，在投予所述候选药物后至少降低1%的所述干扰素- $\gamma$ 表达量。
3. 如权利要求1所述的方法，其中所述治疗药物是相较于投予所述候选药物前，在投予所述候选药物后至少降低1%的所述干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值。
4. 如权利要求1所述的方法，其中所述刺激物为一革兰氏阳性菌、一革兰氏阴性菌，或脂多醌(LPS)。
5. 如权利要求4所述的方法，其中所述革兰氏阳性菌为产脓链球菌。
6. 如权利要求4所述的方法，其中所述革兰氏阴性菌为大肠杆菌。

7. 如权利要求1所述的方法，其中所述多个候选药物中的每一个是选自：阿维A、阿法西普、蒽林、阿普斯特、倍他米松、卡泊三烯、卡泊三醇、骨化三醇、倍氯他索、焦油、环孢素、地萘酚、依那西普、氟轻松、氢化可的松、英夫利昔单抗、氨甲喋呤、吡美莫司、他克莫司、他扎罗汀、维甲酸、必美珠单抗、博达卢单抗、依赛珠单抗、培拉珠单抗、任多卢单抗、司库奇尤单抗、伏那珠单抗、布拉库单抗、古塞库单抗、米利珠单抗、瑞莎珠单抗、蒂尔他昔单抗、优特克单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、高利木单抗、英夫利昔单抗，以及来那西普所组成的群组。

8. 如权利要求7所述的方法，其中所述多个候选药物是由：阿达木单抗、高利木单抗、古塞库单抗、依赛珠单抗、司库奇尤单抗，以及优特克单抗所组成。

9. 如权利要求1所述的方法，其中所述个体为人类。

10. 一种用以治疗一个体的牛皮癣的方法，包含：

(1) 通过以下步骤从多个候选药物中筛选出一治疗药物，其中所述治疗药物用以治疗所述个体的牛皮癣，包含：

(1a) 自所述个体取得一离体的周边血液单核细胞；

(1b) 以一刺激物活化步骤(1a)的周边血液单核细胞，使细胞产生干扰素- $\gamma$ 及白介素-13；

(1c) 对步骤(1b)的活化的周边血液单核细胞分别投予所述多个候选药物；

(1d) 分别检测步骤(1c)的周边血液单核细胞的所述干扰素- $\gamma$ 及所述白介素-13的表达量；以及

(1e) 基于步骤(1d)所检测到的所述干扰素- $\gamma$ 及所述白介素-13的表达量，由所述多个候选药物中筛选出所述治疗药物，其中所述治疗药物对所述干扰素- $\gamma$ 的表达量具有最高的抑制能力，或是使所述干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值达到最小；以及

(2) 对所述个体投予一有效量的步骤(1e)的治疗药物。

11. 如权利要求10所述的方法，其中所述治疗药物是相较于投予所述候选药物前，在投予所述候选药物后至少降低1%的所述干扰素- $\gamma$ 表达量。

12. 如权利要求10所述的方法，其中所述治疗药物是相较于投予所述候选药物前，在投予所述候选药物后至少降低1%的所述干扰素- $\gamma$ 表达量与白介素-13表达量的比值。
13. 如权利要求10所述的方法，其中所述刺激物为一革兰氏阳性菌、一革兰氏阴性菌，或脂多醣。
14. 如权利要求13所述的方法，其中所述革兰氏阳性菌为产脓链球菌。
15. 如权利要求13所述的方法，其中所述革兰氏阴性菌为大肠杆菌。
16. 如权利要求10所述的方法，其中所述多个候选药物中的每一个是选自由：阿维A、阿法西普、蒽林、阿普斯特、倍他米松、卡泊三烯、卡泊三醇、骨化三醇、倍氯他索、焦油、环孢素、地萘酚、依那西普、氟轻松、氢化可的松、英夫利昔单抗、氨甲喋呤、吡美莫司、他克莫司、他扎罗汀、维甲酸、必美珠单抗、博达卢单抗、依赛珠单抗、培拉珠单抗、任多卢单抗、司库奇尤单抗、伏那珠单抗、布拉库单抗、古塞库单抗、米利珠单抗、瑞莎珠单抗、蒂尔他昔单抗、优特克单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、高利木单抗、英夫利昔单抗，以及来那西普所组成的群组。
17. 如权利要求16所述的方法，其中所述多个候选药物是由：阿达木单抗、高利木单抗、古塞库单抗、依赛珠单抗、司库奇尤单抗，以及优特克单抗所组成。
18. 如权利要求10所述的方法，其中所述个体为人类。

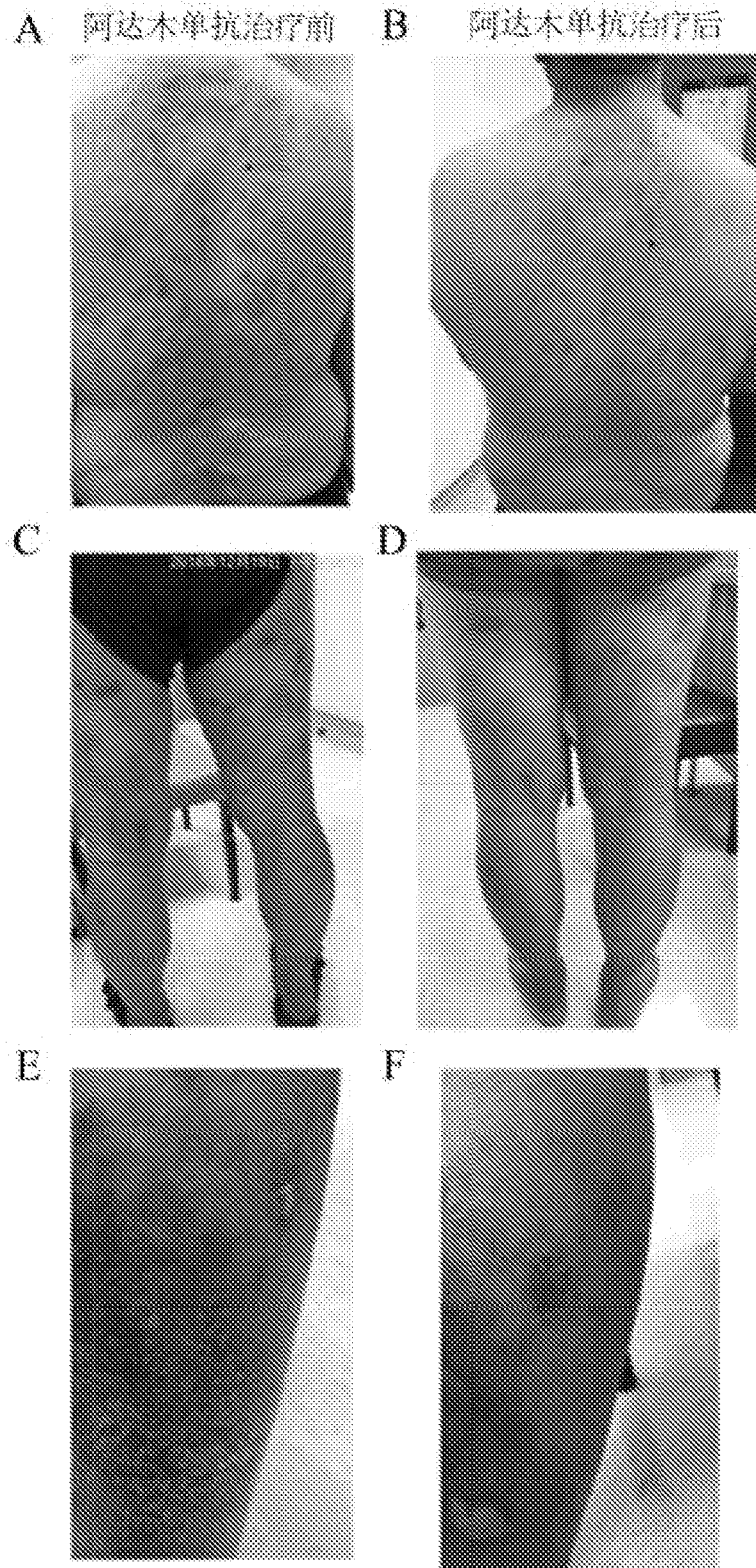


图 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/104453

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 38/21(2006.01)i; C12P 21/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; C12P; 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) CNTXT, CNABS, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, PUBMED, BAIDU, ISI Web of knowledge, CNKI: 阎忠扬, 牛皮癣, 周边血液单核细胞, peripheral blood mononuclear cell, PBMC, 干扰素- $\gamma$ , 干扰素 $\gamma$ , interferon- $\gamma$ , 白介素13, interleukin-13, IL-13, IL13, 表达, 抑制, inhibit, 比值, ratio.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	徐丽敏等 (XU, Limin et al.). "银屑病患者外周血干扰素- $\gamma$ 和白介素18的表达 (Expression of IFN- $\gamma$ and IL-18 in Peripheral Blood of Psoriasis)" 《中华皮肤科杂志》 (Chinese Journal of Dermatology), Vol. 36, No. 10, 31 October 2003 (2003-10-31), pp. 577-579	1-18
Y	CANCINO-DíAZ, J.C. et al. "Interleukin-13 Receptor in Psoriatic Keratinocytes: Overexpression of the mRNA and Underexpression of the Protein" <i>The Journal of Investigative Dermatology</i> , Vol. 119, No. 5, 30 November 2002 (2002-11-30), pp. 1114-1120	1-18
Y	HJNEN, D. et al. "CD8+ T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22" <i>Journal of Investigative Dermatology</i> , Vol. 133, 06 December 2012 (2012-12-06), pp. 973-979	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>09 April 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>23 April 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer   Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	张锡宝等 (ZHANG, Xibao et al.). "银屑病患者外周血CD4+T细胞内干扰素 $\gamma$ 、白介素4表达与发病的关系 (Investigation on IFN- $\gamma$ and IL-4 in Peripheral Blood CD4+T Cells and Relationship with Pathogenesis of Psoriasis)" 《中华皮肤科杂志》 ( <i>Chinese Journal of Dermatology</i> ), Vol. 36, No. 3, 31 March 2003 (2003-03-31), pp. 151-153	1-18
Y	CN 1052608 A (SCHERING CORP.) 03 July 1991 (1991-07-03) entire document	1-18
A	CN 102212505 A (IVY LIFE SCIENCES INC.) 12 October 2011 (2011-10-12) entire document	1-18

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

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

1.  Claims Nos.: **10-18**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
[1] Claims 10-18 relate to methods of treatment of disease and therefore do not comply with PCT Rule 39.1(iv). This search is made on the basis of drug preparation use.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/104453**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1052608	A	03 July 1991	KR	960015199	B1	01 November 1996
				DE	69013011	D1	03 November 1994
				CA	2071907	C	08 August 2000
				WO	9109127	A1	27 June 1991
				HU	9202075	D0	28 October 1992
				PT	96231	A	30 September 1991
				ZA	9010188	B	28 August 1991
				OA	9703	A	30 August 1993
				FI	922770	A0	16 June 1992
				FI	922770	A	16 June 1992
				PT	96231	B	30 September 1998
				CZ	283049	B6	17 December 1997
				AU	7063691	A	18 July 1991
				NO	922456	D0	19 June 1992
				ES	2064082	T3	16 January 1995
				IE	72203	B1	09 April 1997
				HU	215909	B	29 March 1999
				AU	7899694	A	09 February 1995
				JP	2648236	B2	27 August 1997
				CZ	9006351	A3	17 September 1997
				ZA	9010188	A	28 August 1991
				IE	904588	A1	03 July 1991
				HK	185396	A	11 October 1996
				EP	0506836	B1	28 September 1994
				NZ	236512	A	27 July 1997
				US	5627155	A	06 May 1997
				US	5736390	A	07 April 1998
				CN	1057012	C	04 October 2000
				CZ	635190	A3	17 September 1997
				IL	96715	D0	16 September 1991
				FI	104883	B	28 April 2000
				NO	922456	L	19 June 1992
				JP	H05503846	A	24 June 1993
				DE	69013011	T2	23 February 1995
				DK	0506836	T3	28 November 1994
				NO	922456	A	19 June 1992
				EP	0506836	A1	07 October 1992
				PH	31669	A	18 January 1999
				SK	635190	A3	13 April 1999
				OA	09703	A	30 August 1993
				CA	2071907	A1	21 June 1991
				NO	305703	B1	12 July 1999
				AT	112317	T	15 October 1994
				AU	652732	B2	08 September 1994
				HU	T65369	A	02 May 1994
				SK	279830	B6	13 April 1999
				MX	9203409	A	01 July 1992
<hr/>							
CN	102212505	A	12 October 2011	CN	102212505	B	22 April 2015
<hr/>							

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/104453

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61K 38/21(2006.01)i; C12P 21/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; C12P; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXT, CNABS, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, PUBMED, BAIDU, ISI Web of knowledge, CNKI: 阎忠扬, 牛皮癣, 周边血液单核细胞, peripheral blood mononuclear cell, PBMC, 干扰素-<math>\gamma</math>, 干扰素<math>\gamma</math>, interferon-<math>\gamma</math>, 白介素13, interleukin-13, IL-13, IL13, 表达, 抑制, inhibit, 比值, ratio.</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>徐丽敏等. "银屑病外周血干扰素-<math>\gamma</math>和白介素18的表达" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第10期, 2003年 10月 31日 (2003 - 10 - 31), 第577-579页</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CANCINO-DÍAZ, J.C. 等. "Interleukin-13 Receptor in Psoriatic Keratinocytes: Overexpression of the mRNA and Underexpression of the Protein" 《THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY》, 第119卷, 第5期, 2002年 11月 30日 (2002 - 11 - 30), 第1114-1120页</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>HIJNEN, D. 等. "CD8+ T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN-<math>\gamma</math>, IL-13, IL-17, and IL-22" 《Journal of Investigative Dermatology》, 第133卷, 2012年 12月 6日 (2012 - 12 - 06), 第973-979页</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>张锡宝等. "银屑病外周血CD4+T细胞内干扰素<math>\gamma</math>、白介素4表达与发病的关系" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第3期, 2003年 3月 31日 (2003 - 03 - 31), 第151-153页</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	徐丽敏等. "银屑病外周血干扰素- $\gamma$ 和白介素18的表达" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第10期, 2003年 10月 31日 (2003 - 10 - 31), 第577-579页	1-18	Y	CANCINO-DÍAZ, J.C. 等. "Interleukin-13 Receptor in Psoriatic Keratinocytes: Overexpression of the mRNA and Underexpression of the Protein" 《THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY》, 第119卷, 第5期, 2002年 11月 30日 (2002 - 11 - 30), 第1114-1120页	1-18	Y	HIJNEN, D. 等. "CD8+ T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22" 《Journal of Investigative Dermatology》, 第133卷, 2012年 12月 6日 (2012 - 12 - 06), 第973-979页	1-18	Y	张锡宝等. "银屑病外周血CD4+T细胞内干扰素 $\gamma$ 、白介素4表达与发病的关系" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第3期, 2003年 3月 31日 (2003 - 03 - 31), 第151-153页	1-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	徐丽敏等. "银屑病外周血干扰素- $\gamma$ 和白介素18的表达" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第10期, 2003年 10月 31日 (2003 - 10 - 31), 第577-579页	1-18															
Y	CANCINO-DÍAZ, J.C. 等. "Interleukin-13 Receptor in Psoriatic Keratinocytes: Overexpression of the mRNA and Underexpression of the Protein" 《THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY》, 第119卷, 第5期, 2002年 11月 30日 (2002 - 11 - 30), 第1114-1120页	1-18															
Y	HIJNEN, D. 等. "CD8+ T Cells in the Lesional Skin of Atopic Dermatitis and Psoriasis Patients Are an Important Source of IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17, and IL-22" 《Journal of Investigative Dermatology》, 第133卷, 2012年 12月 6日 (2012 - 12 - 06), 第973-979页	1-18															
Y	张锡宝等. "银屑病外周血CD4+T细胞内干扰素 $\gamma$ 、白介素4表达与发病的关系" 《中华皮肤科杂志》, 第36卷, 第3期, 2003年 3月 31日 (2003 - 03 - 31), 第151-153页	1-18															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:                  "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件                  "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  "&amp;" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 4月 9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 4月 23日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>刘苗</p> <p>电话号码 86-(10)-53961924</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 1052608 A (先灵公司) 1991年 7月 3日 (1991 - 07 - 03) 全文	1-18
A	CN 102212505 A (长春藤生命科学股份有限公司) 2011年 10月 12日 (2011 - 10 - 12) 全文	1-18

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 10-18  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求10-18涉及疾病的治疗方法，因此不符合PCT细则第39.1(iv)的规定。本次检索基于药物制备用途作出。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/104453

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	1052608	A	1991年 7月 3日	KR	960015199	B1	1996年 11月 1日
				DE	69013011	D1	1994年 11月 3日
				CA	2071907	C	2000年 8月 8日
				WO	9109127	A1	1991年 6月 27日
				HU	9202075	D0	1992年 10月 28日
				PT	96231	A	1991年 9月 30日
				ZA	9010188	B	1991年 8月 28日
				OA	9703	A	1993年 8月 30日
				FI	922770	A0	1992年 6月 16日
				FI	922770	A	1992年 6月 16日
				PT	96231	B	1998年 9月 30日
				CZ	283049	B6	1997年 12月 17日
				AU	7063691	A	1991年 7月 18日
				NO	922456	D0	1992年 6月 19日
				ES	2064082	T3	1995年 1月 16日
				IE	72203	B1	1997年 4月 9日
				HU	215909	B	1999年 3月 29日
				AU	7899694	A	1995年 2月 9日
				JP	2648236	B2	1997年 8月 27日
				CZ	9006351	A3	1997年 9月 17日
				ZA	9010188	A	1991年 8月 28日
				IE	904588	A1	1991年 7月 3日
				HK	185396	A	1996年 10月 11日
				EP	0506836	B1	1994年 9月 28日
				NZ	236512	A	1997年 7月 27日
				US	5627155	A	1997年 5月 6日
				US	5736390	A	1998年 4月 7日
				CN	1057012	C	2000年 10月 4日
				CZ	635190	A3	1997年 9月 17日
				IL	96715	D0	1991年 9月 16日
				FI	104883	B	2000年 4月 28日
				NO	922456	L	1992年 6月 19日
				JP	H05503846	A	1993年 6月 24日
				DE	69013011	T2	1995年 2月 23日
				DK	0506836	T3	1994年 11月 28日
				NO	922456	A	1992年 6月 19日
				EP	0506836	A1	1992年 10月 7日
				PH	31669	A	1999年 1月 18日
				SK	635190	A3	1999年 4月 13日
				OA	09703	A	1993年 8月 30日
				CA	2071907	A1	1991年 6月 21日
				NO	305703	B1	1999年 7月 12日
				AT	112317	T	1994年 10月 15日
				AU	652732	B2	1994年 9月 8日
				HU	T65369	A	1994年 5月 2日
				SK	279830	B6	1999年 4月 13日
				MX	9203409	A	1992年 7月 1日
CN	102212505	A	2011年 10月 12日	CN	102212505	B	2015年 4月 22日