



(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 I861052 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：109102901

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/28 美國

62/797,803

2019/02/22 美國

62/809,404

(71)申請人：瑞士商葛德瑪控股公司(瑞士) GALDERMA HOLDING SA (CH)

瑞士拉圖爾德佩勒市雙城路 10 號

日商中外製藥股份有限公司(日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

(JP)

日本

(72)發明人：皮凱提 克里斯多夫 PIKETTY, CHRISTOPHE (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

網路文獻 Galderma, NCT03181503:A Study to Assess the Safety and Efficacy of Nemolizumab (CD14152) in Subjects With Prurigo Nodularis (PN), 20170608, clinicaltrials.gov show/results/NCT03181503.

期刊 Ruzicka T, et al., XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):826-835. download NEJMoa1606490. \_28249150

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：46 項 圖式數：20 共 95 頁

(54)名稱

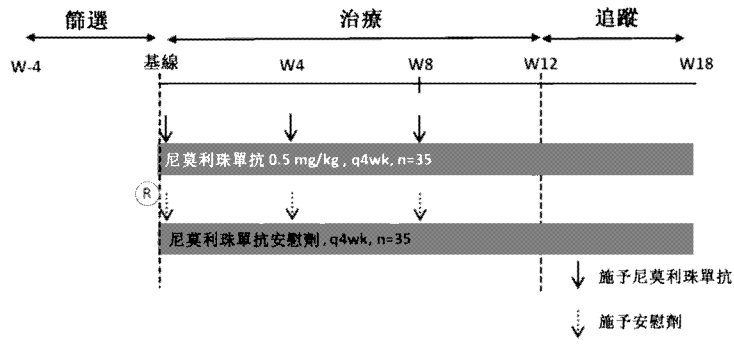
結節性癢疹患者皮膚病灶及搔癢症之治療

(57)摘要

本文揭露用於選擇性治療患有慢性癢疹 (chronic prurigo, CP) 包含結節性癢疹 (prurigo nodularis, PN) 個體 (subject) 之搔癢症 (pruritus) 之方法、用於治療患有 CP 或 PN 個體之搔癢症之醫藥組合物、及使用尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療患有 CP 或 PN 個體之搔癢症。

Disclosed herein are methods for selectively treating pruritus in a subject having chronic prurigo (CP)、including prurigo nodularis (PN)、pharmaceutical compositions for use in the treatment of pruritus in a subject having CP or PN、uses of nemolizumab or an equivalent thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of pruritus in a subject having CP or PN.

指定代表圖：



【圖1】



I861052

【發明摘要】

【中文發明名稱】

結節性癢疹患者皮膚病灶及搔癢症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF SKIN LESIONS AND PRURITUS IN PRURIGO

NODULARIS PATIENTS

【中文】 本文揭露用於選擇性治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）包含結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）個體（subject）之搔癢症（pruritus）之方法、用於治療患有CP或PN個體之搔癢症之醫藥組合物、及使用尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療患有CP或PN個體之搔癢症。

【英文】 Disclosed herein are methods for selectively treating pruritus in a subject having chronic prurigo (CP)、including prurigo nodularis (PN)、pharmaceutical compositions for use in the treatment of pruritus in a subject having CP or PN、uses of nemolizumab or an equivalent thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of pruritus in a subject having CP or PN.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

結節性癢疹患者皮膚病灶及搔癢症之治療

### 【英文發明名稱】

TREATMENT OF SKIN LESIONS AND PRURITUS IN PRURIGO  
NODULARIS PATIENTS

### 【技術領域】

【0001】 本文係用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）包含結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）個體（subject）之皮膚病灶（skin lesion）及搔癢症（pruritus）之方法、用於治療患有CP個體之皮膚病灶及搔癢症之醫藥組合物、及使用尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療患有CP個體之皮膚病灶及搔癢症。

### 【先前技術】

【0002】 下列論述經提供以助於讀者理解本發明，並不認可為論述或構成其先前技術。

【0003】 慢性癢疹（chronic prurigo，CP）係為一種皮膚疾病，其係由神經元對搔癢致敏化並發展搔癢-搔抓（itch-scratch）循環。結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）係為CP之亞型，其係為一種皮膚疾病，造成形成於皮膚上之硬、癢團塊（結節）。搔癢（搔癢症）係可為強烈性，造成個體搔抓自身至流血或

疼痛。搔抓可造成顯現更多皮膚病灶。因熱、流汗或衣物刺激會使搔癢惡化。於某些情況，患有PN之個體可具有其他疾病史，包括濕疹（eczema）〔異位性皮膚炎（atopic dermatitis）〕、糖尿病、淋巴瘤（lymphoma）、HIV感染、重度貧血（severe anemia）、或腎臟疾病。

【0004】 CP或PN之實際成因係為未知。雖然已知搔抓造成顯現更多結節，但尚不清楚發展最初搔癢之成因。疾病之診斷係基於觀察病徵，如形成結節之極度發癢皮膚。於某些情況，皮膚切片（skin biopsy）經使用以確認診斷。目前之治療可包括皮質類固醇乳霜（corticosteroid cream）、口服藥劑（oral medication）、冷凍治療（cryotherapy）、光化學療法（photochemotherapy）。

【0005】 發展新穎治療方法係為所需，以治療PN患者，尤其係患有慢性搔癢症之該等患者。

#### 【發明內容】

【0006】 本文提供用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo, CP）包含結節性癢疹（prurigo nodularis, PN）個體（subject）之皮膚病灶（skin lesion）及搔癢症（pruritus）之方法、用於治療患有 CP 包括 PN 個體之皮膚病灶及搔癢症之醫藥組合物、及使用尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物製造一藥劑之用途，該藥劑係用於治療患有 CP 包含 PN 個體之皮膚病灶及搔癢症。

【0007】 根據某些實施例，其等提供用於治療患有 CP 個體之皮膚病灶及搔癢症，該方法係包含、由下列組成，或基本上由下列組成：將尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物之一有效量施予（administering）個體。

【0008】 於方法之某些實施例，個體患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）。於方法之某些實施例，個體經診斷為 PN 已至少約 6 個月。於方法之特定實施例，個體於其軀體具有至少約 20 個結節，且呈兩側分布。於方法之特定實施例，個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具於軀幹或下肢之病灶。於方法之特定實施例，搔癢症經指定為至少 4 之分數，且於某些實施例，搔癢症經指定為至少 7 之分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。於方法之特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去 3 日內係為至少 7。於方法之其他特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少 7。

【0009】 於方法之某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於方法之某些實施例，個體未患有因 PN 以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於方法之某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛

(notalgia paresthetica)、肱橈肌搔癢症 (brachioradial pruritus)、寄生蟲妄想症 (delusional parasitosis)、模仿病 (pathomimia)。

【0010】於方法之某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量範圍係約 0.01 mg/kg 至約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 0.5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 1.5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、或約 2.5 mg/kg 至約 10 mg/kg。於特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg，或約 2.5 mg/kg。於特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為均一劑量 (flat dose) 40 mg。於其他特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為 30 mg，且負荷劑量 (loading dose) 係 60 mg。於其他特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為均一劑量 (flat dose) 60 mg，且每 4 周施予一次。於方法之某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係透過局部 (topical)、腸胃外 (parenteral) 途徑施予。於方法之某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係經皮下施予。於某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係以每周一次、每兩周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、或每八周一次經施予。於某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 係以至少 2 周、3 周、1 個月、1.5 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月、6 個月或更長之周期經施予。

【0011】 根據某些實施例，其等提供醫藥組合物，以用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）個體之皮膚病灶及搔癢症，該組合物係包含、由下列組成、或基本上由下列組成：尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物。

【0012】 於醫藥組合物之某些實施例，個體患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）。於組合物之某些實施例，個體經診斷為 PN 已至少約 6 個月。於組合物之特定實施例，個體於其軀體具有至少約 20 個結節，且呈兩側分布。於組合物之特定實施例，個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具有軀幹或下肢之病灶。於組合物之特定實施例，搔癢症經指定為至少 4 之分數，且於某些實施例，搔癢症經指定為至少 7 之分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。於組合物之特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去 3 日內係為至少 7。於組合物之其他特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少 7。

【0013】 於組合物之某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於組合物之某些實施例，個體未患有因 PN 以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於組合物之某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛

(notalgia paresthetica)、肱橈肌搔癢症 (brachioradial pruritus)、寄生蟲妄想症 (delusional parasitosis)、模仿病 (pathomimia)。

【0014】於某些實施例，醫藥組合物進一步包含一載體。於某些實施例，載體係為醫藥可接受載體。

【0015】於醫藥組合物之某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係根據均一給藥方案 (flat dosing regimen) 經施予，且於某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係根據負荷劑量方案 (loading dose regimen) 經施予，其中，負荷劑量係可高於隨後之系列劑量 (例如，60 mg 之負荷劑量，隨後為 30 mg 之系列劑量)。

【0016】於醫藥組合物之某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係以約 0.01 mg/kg 至約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 0.5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 1.5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、或約 2.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 經施予。且於某些實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係以約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg 之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物經施予。

【0017】根據某些實施例，其等提供使用尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物製造一藥劑之用途，藥劑係用於治療患有 PN 個體之搔癢症。

【0018】於用途之某些實施例，搔癢症係為中度至重度。於用途之某些實施例，個體經診斷為 PN 已至少約 6 個月。於用途之特定實施例，個體於其軀體

具有至少約 20 個結節，且呈兩側分布。於用途之特定實施例，個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具有軀幹或下肢之病灶。於用途之特定實施例，搔癢症經指定為至少 4 之分數，且於某些實施例，搔癢症經指定為至少 7 之分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。於用途之特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去 3 日內係為至少 7。於用途之其他特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少 7。

**【0019】** 於用途之某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於用途之某些實施例，個體未患有因 PN 以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於用途之某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛（notalgia paresthetica）、肱橈肌搔癢症（brachioradial pruritus）、寄生蟲妄想症（delusional parasitosis）、模仿病（pathomimia）。

**【0020】** 於用途之某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係根據均一給藥方案（flat dosing regimen）經施予，且於某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係根據負荷劑量方案（loading dose regimen）經施予，其中，負荷劑量係可高於隨後之系列劑量（例如，60 mg 之負荷劑量，隨後為 30 mg 之系列劑量）。

【0021】於用途之某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係以約 0.01 mg/kg 至約 0.1 mg/kg、約 0.1 mg/kg 至約 0.5 mg/kg、約 0.5 mg/kg 至約 1.5 mg/kg、約 1.5 mg/kg 至約 2.5 mg/kg、或約 2.5 mg/kg 至約 10 mg/kg 經施予。且於某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係以約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg 之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物經施予。

#### 【圖式簡單說明】

#### 【0022】

〔圖1〕係為臨床研究之概述，其係以尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）之病患之搔癢症。多中心（於歐洲及美國之20地點）、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組（parallel group）研究係以約 70個隨機病患並以雙臂（每臂35人）執行，且依照特異反應（atopy）背景分群。由基線至第8周，參與之病患每4周接收0.5 mg/kg劑量之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或安慰劑。

〔圖2〕係為自基線至第4周，每周搔癢症數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）平均峰值之變化比例。

〔圖3〕係為自基線至第18周，每周搔癢症NRS平均峰值之變化比例。

〔圖4〕係為自基線至第18周，每周搔癢症NRS平均峰值之絕對變化。

〔圖5〕係為自基線至第18周，每周搔癢症NRS平均峰值之絕對變化，病患不具特異反應

〔圖6〕係為自基線至第18周，每周搔癢症NRS平均峰值之絕對變化，病患具有特異反應。

〔圖7〕係為達成研究者總體評估（Investigators' Global Assessment，IGA）成功（0/1）之個體比例。研究者總體評估（IGA）分數範圍由0（清除）至4（重度疾病），且以指定族群之病患比例表示。

〔圖8〕係為18周治療後病患之IGA分布。

〔圖9〕係為18周治療後口述評價量表（verbal rating scale，VRS）之變化比例。口述評價量表（VRS）係為一維量表，其允許病患透過逐漸上升之形容詞，以描述其發癢強度。

〔圖10〕係為於第4周及第12周之皮膚科生活品質指數（dermatology life quality index，DLQI）反應者（Responders）（ $\geq 4$ ）。皮膚科生活品質指數（DLQI）之分數範圍由0至30，較高分數表示較低之生活品質。

〔圖11〕係為自基線至第4周及第12周之DLQI變化。

〔圖12〕係比較病患於16周之尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療後（B及D），與治療前（A及C）之全身影像。

〔圖13〕係比較病患於16周之尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療後（B及D），與治療前（A及C）之全身影像。

〔圖14〕係比較病患於16周之尼莫利珠單抗(nemolizumab)治療後(B及D)，與治療前(A及C)之全身影像。

〔圖15〕係為18周治療內，搔癢症NRS平均之變化比例。

〔圖16〕係為18周治療內，癢疹活性分數(Prurigo Activity Score, PAS) 75% 治癒之個體比例。

〔圖17〕係為18周治療內，癢疹活性分數(Prurigo Activity Score, PAS) 50% 治癒之個體比例。

〔圖18〕係為18周治療內，癢疹活性分數(Prurigo Activity Score, PAS) 0-24% 治癒之個體比例。

〔圖19〕係自基線至第4周之睡眠障礙NRS變化比例。

〔圖20〕係第4周之睡眠障礙NRS變化比例。

## 【實施方式】

### 【0023】 [相關申請案]

本申請依據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2019 年 1 月 28 日申請之美國臨時申請案第 62/797,803 號及 2019 年 2 月 22 日申請之美國臨時申請案 62/809,404 號之優先權，其等之完整內容係以參考方式經整合於本文。

【0024】 本文將於下方詳細論述根據本發明之實施例。然而，本發明之樣態係可經實施於不同形式，且不應解釋及限制為本文論述之實施例。相對地，

該等實施例係經提供以使本發明更加周密及完整，且將本發明之範疇完整傳遞予所屬技術領域之習知技藝者。於本文論述使用之術語係僅意欲用於論述特定實施例，而非對其限制。

**【0025】** 除非另有定義，本文使用之所有術語（包括技術或科學術語）具有與發明所屬技術領域習知技藝者普遍認知之相同涵義。應進一步理解，該等術語，例如定義於普遍使用之字典，應解釋為具有一涵義，其係與本發明所屬技術領域習知技藝者之普遍認知一致，且不應解釋為一理想化或過度形式化之涵義，除非本文如此定義。於下列並無明確定義時，該等術語應根據其等之普遍涵義解釋。

**【0026】** 本文使用之術語係僅用於論述特定實施例，而非限制本發明。所有本文論述之出版物、專利申請、專利及或其他參考文獻係以參考方式完全整合於本文內。

**【0027】** 除非於脈絡另外指出，否則，本發明於本文論述之不同特徵係可以任意組合經使用。再者，本發明亦考量於某些實施例排除或省略本文論述之任一特徵或組合特徵。為了描述，若說明書闡述包含元件A、B及C之一複合物，其係意欲指稱A、B、或C、或其等之一組合係可經省略及不單獨主張，或於任一組合。

**【0028】** 除非另有定義，所有列舉之實施例、特徵、及術語係包括列舉實施例、特徵及術語及其生物等效物。

**【0029】** 定義

本文使用之單數術語「一」及「該」（「a」、「an」及「the」），除非另行論述其僅用於指稱單數，否則係用於指稱單數及複數。

**【0030】** 應理解，雖然並非總是明確闡述，所有數字前方皆加上「約」（「about」）。術語「約」（「about」）表示該包括之數字係不限於論述之準確數字，且，於不脫離本發明範疇，其意欲指稱於列舉數字實質附近之數字。於本文使用之「約」（「about」）係為所屬技術領域之習知技藝者所理解，且可根據其使用之脈絡改變其範圍。若該術語之使用對於所屬技術領域之習知技藝者並不清楚時，則「約」（「about」）係指特定數值之正負15%、10%、5%、1%、或0.1%。

**【0031】** 本文使用之「及/或」（「and/or」）係指稱並包含至少一經列舉物件之任一及所有可能組合，當解釋為選擇性（「or」）時，其亦可缺乏組合。

**【0032】** 本文使用之術語「施予」（「administer」、「administration」或「administering」）係指稱（1）提供、給予、給藥及/或開立處方，舉例而言，透過一醫療專業人員，或其授權之代理人，或於其指導下為之；及（2）放入、服用或攝取，舉例而言，借由一醫療專業人員或該個體。施予應包括但不限於，透過口服、腸胃外（parenteral）（舉例而言，肌肉內〔intramuscular〕、腹膜內〔intraperitoneal〕、靜脈〔intravenous〕、腦室內〔intra-cerebroventricular injection，ICV〕、鞘內腔〔intracisternal〕注射或輸液〔infusion〕、皮下〔subcutaneous〕注射、或植入〔implant〕）、吸入鼻噴劑（spray nasal）、陰道（vaginal）、直腸（rectal）、舌下（sublingual）、尿道（urethral）（如，尿道栓劑〔urethral suppository〕）經施予、或局部（topical）之施予途徑（如，凝膠〔gel〕、軟膏〔ointment〕、

乳劑〔cream〕、噴霧劑〔aerosol〕等），且可經單獨或合併配置於合適之劑量單位配方，其包含習知非毒性醫藥可接受載體（conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers）、佐劑（adjuvants）、賦形劑（excipients）及用於各施予途徑之合適載體。本發明並不限於該等施予途徑、配方及給藥計劃（dosing schedule）。

【0033】 本文使用之術語「治療」（「treat」、「treating」或「treatment」）包括減輕（alleviating）、緩和（abating）、或改善（ameliorating）PN、搔癢症或其等之至少一症狀，不論PN及/或搔癢症是否被認定為治癒（「cured」）或痊癒（「healed」），且不論所有症狀是否已解決。該等術語亦包括降低或避免PN及/或搔癢症或其等至少一症狀之進程、阻礙或避免PN及/或搔癢症或其等至少一症狀之潛在機制（underlying mechanism）、及達成任一治療及/或預防之益處。

【0034】 介白素31受體次單元 $\alpha$ （interleukin 31 receptor subunit alpha，「IL-31RA」，亦稱為NR10、glm-r、及GPL）係為蛋白質，其與抑癌蛋白M受體（oncostatin M receptor，OSMR）形成異二聚體（heterodimer），其功能係作為IL-31受體。已知衍生自人類之IL-31RA（WO 00/075314）之複數剪切變體：NR10.1係由662個胺基酸組成，且具有跨膜區域。NR10.2係為一可溶性類受體蛋白質，由252個胺基酸組成，不具跨膜區域。其中，作為跨膜受體蛋白之已知IL-31RA剪切變體包括NR10.3及IL-31RAv3。較佳之IL-31RA變體包括NR10.3（亦稱為ILRAv4）（Nat Immunol 5、752-60、2004）及IL-31RAv3。NR10.3（ILRAv4）由662個胺基酸組成（WO 00/075314；Nat Immunol 5、752-60、2004），IL-31RAv3由732個胺基酸組成（基因庫存取編號：NM—139017）。

## 【0035】 IL31RAv4之胺基酸序列係：

MKLSPQPSCVNLGMMWTWALWMLPSLCKFSLAALPAKPENISCVYYRKN  
 LTCTWSPGKETSQYTVKRTYAFGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFFLPRITIP  
 DNYTIEVEAENGDGVIKSHMTYWRLLENIAKTEPPKIFRVKPVLGKRMIEQIEW  
 IKPELAPVSSDLKYTLRFRTVNSTSWMEVNFANKNRKDKNQTYNLTGLQPFTE  
 YVIALRCAVKESKFWSDWSQEKMGMTTEEAPCGLELWRVLKPAEADGRRP  
 VRLLWKKARGAPVLEKTLGYNIWYYPESNTNLTETMNTTNQQLELHLGGES  
 FWVSMISYNSLGKSPVATLRIPAIQEKSFCIEVMQACVAEDQLVVKWQSSA  
 LDVNTWMIEWFPDVDSEPTTLSWESVSQATNWTIQQDKLKPFWCYNISVYP  
 MLHDKVGEPIYSIQAYAKEGVPSEGPETKVENIGVKTVTITWKEIPKSERKGII  
 CNYTIFYQAEGGKGFSTVNSSILQYGLESKRKTSYIVQVMASSTAGGTNG  
 TSINFKTLFSVFEIILITSLIGGGLLILILTVAAYGLKKPNKLTHLCWPTVPNPAE  
 SSIATWHGDDFKDKLNLKESDDSVNTEDRILKPCSTPSDKLVIDKLVVNFNGN  
 VLQEIFTDEARTGQENNLGGEKNGTRILSSCPTSI (序列號 [ SEQ ID NO ] : 1)

## 【0036】 IL31RAv3之胺基酸序列係：

MMWTWALWMLPSLCKFSLAALPAKPENISCVYYRKNLTCTWSPGKETSQY  
 TQYTVKRTYAFGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFFLPRITIPDNYTIEVEAENGD  
 GVIKSHMTYWRLLENIAKTEPPKIFRVKPVLGKRMIEQIEWIKPELAPVSSDLKY  
 TLRFRRTVNSTSWMEVNFANKNRKDKNQTYNLTGLQPFTEYVIALRCAVKESK  
 FWSWSDWSQEKMGMTTEEAPCGLELWRVLKPAEADGRRPVRLLWKKARGAP  
 VLEKTLGYNIWYYPESNTNLTETMNTTNQQLELHLGGESFWVSMISYNSLGK  
 SPVATLRIPAIQEKSFCIEVMQACVAEDQLVVKWQSSALDVNTWMIEWFPD  
 VDSEPTTLSWESVSQATNWTIQQDKLKPFWCYNISVYPMLHDKVGEPIYSIQAY

YAKEGVPSEGPETKVENIGVKTVTITWKEIPKSERKGIICNYTIFYQAEGGKGF  
 SKTVNSSILQYGLES�KRKTSYIVQVMASTSAGGTNGTSINFKTLFSVFEIILI  
 TSLIGGGLLILILTVAAYGLKKNKLTHLCWPTVPNPAESSIATWHGDDFKDK  
 LNLKESDDSVNTEDRILKPCSTPSDKLVIDKLVVNFGNVLQEIFTDEARTGQE  
 NNLGGEKNGYVTCFPRPDCPLGKSFEELPV SPEIPPRKSQYLRSRMPEGTRPE  
 AKEQLLFSGQSLVPDHLCEEGAPNPYLKNSVTAREFLVSEKLP EHTKGEV (序  
 列號 [ SEQ ID NO ] : 2)

【0037】 衍生自小鼠之IL-31RA包括具有下列胺基酸序列之蛋白質：

MWTLALWAFSFLCKFSLAVLPTKPENISCVFYFDRNLTCTWRPEKETNDTSYI  
 VTLTYSYGKSNYSDNATEASYSFPRSCAMPPDICSVEVQAQNGDGKVKSDIT  
 YWHLISIAKTEPPIILSVNPICNRMFQIQWKPREKTRGFPLVCMLRFRTVNSSR  
 WTEVNFENCKQVCNLTGLQAFTEYVLALRFRFNDSTRYWSKWSKEETRVTM  
 EEVPHVLDLWRILEPADMNGDRKVRLWKKARGAPVLEKTFGYHIQYFAEN  
 STNLTEINNITTQQYELLMSQAHSVSVTSFNSLGKSQEAILRIPDVHEKTFQY  
 IKSMKAYIAEPLL VVNWQSSIPAVDTWIVEWLPEAAMSKFPALSWESVSQVT  
 NWTIEQDKLKPFTCYNISVYPVLGHRVGEPIYSIQAYAKEGTPLKGPETRVENI  
 GLRTATITWKEIPKSARNGFINNYTVFYQAEGGKELSKTVNSHALQCDLES�T  
 RRTSYTVWVMASTRAGGTNGVRINFKTLSSVFEIVLLTSLVGGGLLLLSIKT  
 VTFGLRKPNRLTPLCCPDVPNPAESSLATWLGDGFKKSNMKETGNSGDTE  
 VVLKPCPVPADLIDKLVVNFENFLEVVLTEEAGKGQASILGGEANEYVTSPSR  
 PDGPPGKSFKEPSVLTEVASEDSHSTCSRMADEAYSELARQPSSSCQSPGLSPP  
 REDQAQNPYLKNSVTTREFLVHENIPEHKSKEV (序列號 [ SEQ ID NO ] : 3)

【0038】 衍生自食蟹獼猴 (cynomolgus monkey) 之IL-31RA包括具有下列胺基酸序列之蛋白質：

MMWTWALWMFPLLCKFGLAALPAKPENISCVYYYRKNLTCTWSPGKETS  
 TQYTAKRTYAFGKKHDNCTTSSSTSENRASCSFFLPRITIPDNYTIEVEAENG  
 DGVIKSDMTCWRLEDIAKTEPPEIFSVKPVLGIKRMIRIEWIKPELAPVSSDLKY  
 ALRFRTVNSTSWMEVNFANKNRKDTNQTYNLMGLQAFTEYVVALRCAVKES  
 KFWSDWSQEKMGMTEEEAPCGLELWRVLKPTEVDGRRPVRLWKKARGAP  
 VLEKTLGYNIWYFPENNTNLTETVNTTNQQLHLGGESYWVSMISYNSLGK  
 SPVTTLRIPAIQEKSFRICIEVMQACLAEDQLVVKWQSSALDVNTWMIEWFPD  
 MDSEHPTLSWESVSQATNWTIQQDKLKPFWCYNISVYPMLHDKVGEPYSIQ  
 AYAKEGIPSKGPETKVENIGVKTVTITWKEIPKSERKGIICNYTIFYQAEGGKG  
 FSKTVNSSILQYGLESLKRKTSYTVRVMASSTAGGINGTSINFKTLFSVFEIILI  
 TSLIGGGLLILILITVAYGLKKNKLTHLCWPSVPNPAESSIATWRGDDDFKDKL  
 NLKESDDSVNTEDRILKPCSTPSDKLVIDKSVVNFGNVLQEMFTDEARTGQE  
 NNLGGEKNEYVTHPFRADCPLGKSFEELPVSPEIPPRKSQYLRSRMPEGTCLE  
 AEEQLLVSGQSLES LAPDHVREAAAPNPYLKNSVTTREFLVSQKLPEHTKGE  
 V (序列號 [ SEQ ID NO ] : 4)

【0039】 於本文中，術語「個體 (subject)」係與「病患 (patient)」交替使用，其指稱一哺乳類，尤其係人類、馬 (equine)、牛 (bovine)、豬 (porcine)、貓 (feline)、犬 (canine)、鼠 (murine)、大鼠 (rat)、或非人靈長類 (non-human primate)。於較佳實施例，個體經診斷為PN已至少約6個月。於特定實施例，個體於其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。於特定實施例，個體於上肢

具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具於軀幹或下肢之病灶。於特定實施例，個體之搔癢症經指定為至少7之分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。於特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去3日內係為至少7。於其他特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少7。

【0040】於某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於某些實施例，個體未患有因PN以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛（notalgia parasthetica）、肱橈肌搔癢症（brachioradial pruritus）、寄生蟲妄想症（delusional parasitosis）、模仿病（pathomimia）。

【0041】本文中，術語「慢性癢疹（chronic prurigo）」或「CP」之使用係如習知技術領域，其為一獨特疾病（distinct disease），藉由慢性搔癢症及複數全身性分布之癢疹病灶之顯現而界定。慢性搔癢情況之特徵係為抓傷（excoriated）、鱗癬（scaled）、或結痂（crusted）之斑塊（plaques）及/或丘疹（papules）及/或結節（nodules），通常具有發白或粉紅之中心，及色素沉積（hyperpigmented）之邊緣與傷疤。慢性搔癢症具有四個亞型：結節型（prurigo

nodularits, PN)、丘疹型 (papular prurigo)、斑塊型、及臍型 (umbilicated) (Kyrle型)。因神經元對搔癢致敏化而產生CP, 並發展搔癢-搔抓 (itch-scratch) 循環。CP之起因係可為皮膚性 (dermatological)、全身性 (systemic)、神經性 (neurologic)、精神性/心身疾病性 (psychiatric/psychosomatic)、多因素性、或不確定性。術語CP包括慢性癢疹之各階段及表現 (manifestation)。CP最為人之亞型係為結節性癢疹(PN)。請參照Pereira *et al.*、Journal of European Academy of Dermatology and Venereology (2018) 32:1059-1065。

【0042】本文中，術語「結節性癢疹 (prurigo nodularis)」或「PN」之使用係如習知技術領域，其為一皮膚疾病，造成形成於皮膚上之硬、癢團塊 (結節)。搔癢 (搔癢症) 係可為強烈性，造成個體搔抓自身至流血或疼痛。搔抓可造成顯現更多皮膚病灶。因熱、流汗或衣物刺激會使搔癢惡化。於某些情況，患有PN之個體可具有其他疾病史，包括濕疹 (eczema) [異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)]、糖尿病、淋巴瘤 (lymphoma)、HIV感染、重度貧血 (severe anemia)、或腎臟疾病。PN之實際成因尚不明確。一般認為，當皮膚受到某種程度之搔抓或刺激時，可能會形成更多結節。因此，人搔抓皮膚之舉動可能造成結節之形成。患有PN之許多個體具有濕疹 (eczema) [異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)] 或其他皮膚疾病或過敏之疾病史。結節性癢疹 (PN) 之主要症狀係為形成於皮膚上之硬、癢團塊 (結節)。結節通常具有硬且乾之表面，且其數量範圍可為少數至上百個。結節最常形成於外臂、肩膀及腿部。結節亦可形成於頸部及軀幹，且其等很少形成於臉部及手掌。其等之顏色係可較淡或較深於周圍之皮膚。於結節開始痊癒後可能形成結痂。PN之症狀可使於任意年齡，但通常好發於20

至60歲之成人。患有PN之個體可能變得非常在意結節之外觀，且強烈發癢之皮膚可能干擾睡眠或日常生活。此可導致患有PN個體感到壓力並罹患抑鬱。

**【0043】** 本文中，術語「搔癢症（pruritus）」之使用係如習知技術領域，其指稱發癢皮膚及/或發癢感覺。搔癢症可起因於PN或其他疾病或狀況，如乾燥皮膚。於某些情況，搔癢症包括遍布全身之全身性發癢皮膚。於某些情況，搔癢症係位於身體之特定區域，如手臂或腿部上。搔癢症係可為慢性或急性。搔癢症之症狀包括但不限於皮膚剝落（skin excoriations）、發紅、腫塊（bumps）、斑點、水疱（blisters）、乾燥皮膚、皮膚龜裂（cracked skin）、及皮膚之粗糙（leathery）或鱗狀（scaly）質地。於某些情況，搔癢症並不導致皮膚可偵測之變化。搔癢症之行為反應包括但不限於皮膚搔抓及/或皮膚按摩。於某些情況，皮膚搔抓可導致皮膚剝落，其可為輕度至重度。於某些情況，患有搔癢症之病患抗拒搔抓及/或按摩其皮膚。用於搔癢症之傳統治療包括但不限於皮膚保濕劑（skin moisturizer）、外用潤膚劑（topical emollient）、抗組織胺（antihistamine）如二苯安明（diphenhydramine）、皮質類固醇（corticosteroids）如氫皮質酮（hydrocortisone）外用乳霜、反刺激劑（counterirritant）如薄荷油（mint oil）、薄荷醇（menthol）、或樟腦（camphor）、克羅米通（crotamiton）、止癢劑（antipruritic agent）通常經使用以治療疥瘡（scabies）、局部麻醉劑（local anesthetics）如苯唑卡因（benzocaine）外用乳霜及光療法（phototherapy）。用於光療法之常見光類型係為UVB。

**【0044】** 本文中，術語「抗體（antibody）」係統稱免疫球蛋白（immunoglobulins）或類免疫球蛋白分子（immunoglobulin-like molecule），其

例示係包括但不限於：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其等之組合或其等之片段（fragment）。抗體片段之例示係包括但不限於：Fab片段及單鏈可變片段（scFv），及於任意脊椎動物（vertebrate）之免疫反應產生之近似分子，舉例而言，於哺乳類動物如人、山羊、兔及小鼠，與非哺乳類物種，如鯊魚免疫球蛋白。

【0045】就抗體結構而言，免疫球蛋白普遍具有重鏈（H）及輕鏈（L），其等透過雙硫鍵互相連接。輕鏈具有兩個類型， $\lambda$ （lambda）及 $\kappa$ （kappa）。重鏈具有五個主要分類（或同種型〔isotypes〕），其等決定一抗體分子之功能活性：IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。各重鏈及輕鏈包含一固定區域（constant region）及一可變區域（variable region）（區域亦稱為「域〔domains〕」。組合時，重鏈及輕鏈可變區域（亦稱為「Fab區域」）專一性地結合抗原。輕鏈及重鏈可變區域包含一「骨架」區域（"framework" region），其受三個高度可變區域（hypervariable region，亦稱為「互補決定區域」〔complementarity-determining regions，CDRs〕）中斷。骨架區域及CDRs之內容已界定（參照Kabat *et al.*、Sequences of Proteins of Immunological Interest、U.S. Department of Health and Human Services、1991，且透過參考方式經整合入本文）。Kabat資料庫現已維持於線上。相異輕鏈或重鏈之骨架區域之序列係於一物種中相對地保守。一抗體之骨架區域，其係為組成分輕鏈及重鏈之經結合骨架區域，大幅地使用 $\beta$ 摺板構形（ $\beta$ -sheet conformation），並且，於結合時CDRs形成螺旋，於某些情況則形成部分 $\beta$ 摺板結構。因此，骨架區域之作用係形成一支架（scaffold），其經提

供以透過鏈間非共價交互作用（inter-chain、non-covalent interactions），將CDRs定位於正確方向（orientation）。

【0046】 CDRs係主要負責結合一抗原之一表位（epitope）。各鏈之CDRs係通常稱為CDR1、CDR2及CDR3，其係由N端開始依序編號，且通常亦透過特定CDR所在之鏈作區分。因此，一V<sub>H</sub> CDR3係於其存在之抗體之重鏈可變區域，而一V<sub>L</sub> CDR1係來自CDR1於其存在之抗體之輕鏈可變區域。與IL-31RA結合之抗體將具有專一V<sub>H</sub>區域及V<sub>L</sub>區域序列，及特定CDR序列。具有相異專一性之抗體（即，用於相異抗原之相異結合位點）具有相異CDRs。雖然每個抗體之CDRs係為相異，於CDRs內直接參與抗原結合之胺基酸位置係為有限數量。於CDRs內之該等位置稱為專一性決定殘基（specificity determining residues，SDRs）。抗體之基座具有調節免疫細胞活性之功用。此區域亦稱為Fc片段區域（Fc fragment region，Fc），由兩重鏈組成，其等根據抗體之分類貢獻二或三個固定區域。Fc片段區域之功用係確保各抗體產生用於一給定抗原之一合適免疫反應，其係透過結合至一特定分類之蛋白質，該蛋白質係存在於特定細胞上，如B淋巴球（B lymphocytes）、毛囊樹突狀細胞（follicular dendritic cells）、自然殺手細胞（natural killer cells）、巨噬細胞（macrophages）、嗜中性球（neutrophils）等，該蛋白質稱為「Fc受體（Fc receptors）」。因為重鏈之固定區域組成抗體之Fc區域，於抗體中，重鏈之分類決定其等之分類效應（class effect）。於抗體中，重鏈包括α（alpha）、γ（gamma）、δ（delta）、ε（epsilon）及μ（mu），其等分別對應於抗體之同種型IgA、G、D、E及M。此意味著，抗體之相異同種型具有相異之分類效應，因其等之Fc區域結合與活化相異類型之受體。

【0047】 IgG具有四個次分類，其係為人類血清（human serum）中最豐富之抗體同種型。四個次分類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4係為高度保守。請參照全球資訊網：[ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202688/](http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202688/)。該等胜肽之固定區域之胺基酸序列於習知技藝領域係為已知，舉例而言，參照Rutishauser、U. *et al.* (1968) 「Amino acid sequence of the Fc region of a human gamma G-immunoglobulin」 PNAS 61(4):1414-1421；Shinoda *et al.* (1981) 「Complete amino acid sequence of the Fc region of a human delta chain」 PNAS 78(2):785-789；及Robinson *et al.* (1980) 「Complete amino acid sequence of a mouse immunoglobulin alpha chain (MOPC 511)」 PNAS 77(8):4909-4913。

#### 【0048】 治療性抗體

「尼莫利珠單抗（nemolizumab）」係為一人源化單株抗體，其結合至IL-31RA。尼莫利珠單抗（nemolizumab）係如下註釋（annotated）：免疫球蛋白G2- $\kappa$ （immunoglobulin G2-kappa）、抗-智人IL31RA（介白素31受體次單元 $\alpha$ ）（anti-[*Homo sapiens* IL31RA (interleukin 31 receptor subunit alpha)]）、人源化單株抗體（humanized monoclonal antibody）； $\gamma$ 2重鏈（gamma2 heavy chain）(1-445) [人源化重鏈可變區域（humanized VH）（智人（*Homo sapiens*）IGHV1-2\*02 (83.70%) -(IGHD)-IGHJ5\*01) [8.8.14] (1-121) - 智人（*Homo sapiens*）IGHG2\*01 (CH1 C10>S (135)、R12>K (137)、E16>G (141)、S17>G (142) (122-219)、絞鏈區（hinge）C4>S (223) (220-231)、CH2 H30>Q (268) (232-340)、CH3 R11>Q (355)、Q98>E (419) (341-445)) (122-445)]、(224- 214')-雙硫鍵- $\kappa$ 輕鏈（kappa light chain）(1'-214') [人源化（humanized）V-KAPPA（智人（*Homo sapiens*）IGKV1-39\*01

(82.10%) - IGKJ4\*01) [6.3.9] (1'-107') -智人 (*Homo sapiens*) IGKC\*01 (108'-214')]；二聚體 (dimer) (227-227":230-230")-雙二硫化物 (bisdisulfide)。尼莫利珠單抗(nemolizumab)於下列位置具有雙硫鍵(disulfide bridge)位點：內(Intra)-H (C23-C104) 22-96 148-204 261-321 367-425 22"-96" 148"-204" 261"-321" 367"-425"；內(Intra)-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194' 23"-88" 134"-194"；間(Inter)-H-L (h 5-CL 126) 224-214' 224"-214"；間(Inter)-H-H (h 8、h 11) 227-227" 230-230"。尼莫利珠單抗(nemolizumab)於下列位置具有N-醣基化(N-glycosylation)位點：H CH2 N84.4: 297、297"。尼莫利珠單抗(nemolizumab)缺乏重鏈C端(H chain C-terminal)甘胺酸(glycine)及離胺酸(lysine)(CHS G1>del、K2>del)。

【0049】尼莫利珠單抗(nemolizumab)重鏈胺基酸序列：

**QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIMNWVRQAPGQGLEW  
MGLINPYNGGTDYNPQFQDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA  
RDGYDDGPTYLETWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL  
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT  
YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMIS  
RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS  
LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEE  
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSK  
LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (序列號[SEQ ID NO]:  
5)。**

【0050】尼莫利珠單抗(nemolizumab)輕鏈胺基酸序列：

第 23 頁(發明說明書)

**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDIYSFVAWYQQKPGKAPKLLIYNA**  
**QTEAQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYDSPLTFGGGT**  
**KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL**  
**QSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT**  
**KSFNRGEC**（序列號〔SEQ ID NO〕：6）。

【0051】重鏈及輕鏈之可變區域序列係如上粗體所示，且CDR序列係以底線/斜體所示。

【0052】尼莫利珠單抗（nemolizumab）之等效抗體包括但不限於：（1）一抗體，其重鏈具有與尼莫利珠單抗（nemolizumab）重鏈序列至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%相似之胺基酸序列；（2）一抗體，其輕鏈具有與尼莫利珠單抗（nemolizumab）輕鏈序列至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%相似之胺基酸序列；（3）一抗體，其可變區域具有與尼莫利珠單抗（nemolizumab）可變區域序列至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%相似之胺基酸序列；（4）一抗體，其CDRs具有與尼莫利珠單抗（nemolizumab）CDRs序列至少55%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%相似之胺基酸序列；（5）一抗體，與其結合之IL-31RA同型種（如，IL31-RAv3）係與尼莫利珠單抗（nemolizumab）結合之同型種相同，可選地，相同之IL-31RA表位（epitope）；

(6) 一抗體，其抑制或中和IL-31RA；(7) 一抗體，其連接至抑癌蛋白M受體 (oncostatin M receptor, OSMR)；及(8) 其等之組合。舉例而言，合適之等效物包括免疫球蛋白 (immunoglobulins) 或類免疫球蛋白分子 (immunoglobulin-like molecule)，其與尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 具有相同或實質近似之重鏈及輕鏈胺基酸序列。其他例示性之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 等效物係經論述於如WO 2010/064697。

**【0053】** 尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 之等效物係可為單株或多株抗體。具有IL31-RA結合及/或中和活性之單株抗體係可，舉例而言，由下列程序取得：透過已知方法，使用衍生自一哺乳類動物如人類或小鼠之抗IL31-RA抗原或其一片段製備抗IL31-RA單株抗體，接著，具有IL31-RA結合及/或中和活性之單株抗體係經選自取得之抗IL31-RA單株抗體。尤其，所望抗原或表現所望抗原之細胞係經使用作為用於免疫反應之一感應抗體 (sensitizing antibody)，其係根據習知之免疫方法。抗IL31-RA單株抗體之製備係透過將獲取之免疫細胞與已知表皮細胞混合，其使用習知細胞融合方法，並透過習知篩選法篩選單株抗體產生細胞 (融合瘤細胞 [hybridomas])。用於免疫之動物包括，舉例而言，哺乳類動物，如小鼠、大鼠、兔、綿羊、猴、山羊、驢、母牛、馬、及豬。抗原之製備係可使用已知IL31-RA基因序列，其係根據已知方法，如使用桿狀病毒 (baculovirus) 之方法 (舉例而言，WO 98/46777)。

**【0054】** 融合瘤細胞 (hybridomas) 之製備係可，舉例而言，根據Milstein等人之方法 (Kohler、G. and Milstein、C.、Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46)。當抗原之免疫原性較低時，可將抗原連接製具有免疫原性之大分子，如白蛋白

(albumin) 之後，再執行免疫反應。製備具有IL31-RA結合及/或中和活性之單株抗體所使用之抗原係未受特定限制，只要其等可製備具有人類IL31-RA之結合及/或中和活性即可。舉例而言，人類之IL31-RA係已知具有複數變體，且任一變體可經使用作為一免疫原，只要其可製備具有人類IL31-RA之結合及/或中和活性即可。可選地，於相同條件下，經導入人為突變至天然IL31-RA序列之一IL31-RA之胜肽片段或一蛋白質，其等可經使用作為一免疫原。人類IL31-RA.3係為製備抗體之其一較佳免疫原，於本發明中，該等抗體具有IL31-RA之結合及/或中和活性。

**【0055】** 等效抗體之IL31-RA結合活性係可透過習知技術領域之已知方法測定。用於測定抗體之抗原結合活性之方法包括，舉例而言，酵素結合免疫吸附分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、酵素免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)、放射免疫分析法(radioimmunoassay, RIA)、及螢光抗體法(fluorescent antibody method)。舉例而言，使用免疫分析法時，包含抗體之樣品，如經純化抗體及抗體生產細胞之培養上澄液，係經加入塗布抗原之培養皿(antigen-coated plate)。二次抗體係經酵素標定，如鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)，並加入培養之培養皿中。漂洗後，加入酵素受質，如對硝基苯磷酸鹽(p-nitrophenyl phosphate)，且測定吸光度以評估抗原結合活性。等效抗體之IL31-RA結合及/或中和活性係可經測定，舉例而言，透過觀察IL-31-依賴細胞株(IL-31-dependent cell line)之生長抑制效應。舉例而言，一經純化之小鼠IL-31抗體之活性係可透過評估IL-31-依賴性細胞株Ba/F3之生長而測定，該細胞株係以小鼠IL-31受體 $\alpha$ (IL-31 receptor  $\alpha$ )及小鼠OSMR基因轉染。

【0056】發明人係假設抗搔癢症藥物可能對於PN具有較大影響，其病患係患有輕度至重度之搔癢症。

【0057】於某些實施例，搔癢症經評分為無、輕度、中度、或重度。「無」、「輕度」、「中度」、「重度」係為所屬領域用於描述存在（presence）、程度（extent）及/或剝落強度（intensity of excoriation）之術語。所屬技術領域之習知技藝者理解該等術語之界限（metes and bounds）。

【0058】於某些實施例，搔癢症之特徵係根據下列所屬技術領域之習知技藝者已知之方法。舉例而言，強度係可使用一維量表快速測定，其係經例行地使用於臨床照護。參照Pereira *et al.*、*Allergology International* (2017) 66:3-78，其以參考方式經整合於本文內。舉例而言，詢問病患以使用數字評價量表

（Numerical Rating Scale，NRS）自0（「無發癢」）至10（「可想像之最差程度發癢」）評估其發癢強度。其他一維量表，視覺類比量表（visual analogue scale，VAS）提供病患透過標記10公分長之尺狀量表指示其發癢強度之機會。兩端點係經標示相應於強度之一數字，以0表示（「無發癢」），且以10表示（「可想像之最差程度發癢」）。低於3.0之VAS/NRS分數係普遍與輕度發癢相關，而高於6.9係描述為重度發癢。高於9.0之分數代表極重度之發癢。口述評價量表

（verbal rating scale，VRS）係為其他一維量表，其使病患透過逐漸升高之形容詞（0-無發癢、4-可想像之最差程度發癢）論述其發癢強度。NRS、VAS及VRS係經驗證用於大尺度研究，該研究包含患有搔癢性皮膚炎（pruritic dermatoses）或其他不同起因搔癢症之慢性搔癢症病患。儀器具有高度重富性，且於量表6、7、8具有高度相關性。慢性搔癢症可大幅降低病患生活品質。為此，皮膚科生

活品質指數（dermatology life quality index，DLQI）係經驗證且廣泛地經使用。DLQI分數範圍由0至30，較高分數表示較差之生活品質。研究者總體評估（Investigators' Global Assessment，IGA）分數由0（清除）至5（極重度疾病），且以指定族群之病患比例表示。於本研究，IGA分數範圍係為0至4。

#### 【0059】 醫藥組合物

本文提供用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）個體之皮膚病灶及搔癢症之一醫藥組合物，該組合物包含、由下列組成、或基本上由下列組成：尼莫利珠單抗（nemolizumab）、或其等效物。再者，本文提供用於CP之一藥劑，其包含尼莫利珠單抗（nemolizumab）、或其等效物，以作為一有效成分。

【0060】 於某些實施例，個體患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）。於某些實施例，個體經診斷為PN已至少約6個月。於特定實施例，個體於其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。於特定實施例，個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具於軀幹或下肢之病灶。於特定實施例，搔癢症經指定為至少7之分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。於特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去3日內係為至少7。於其他特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少7。

【0061】 於某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於某些實施例，個體未患有因PN以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、

第 28 頁(發明說明書)

疱疹性皮膚炎 (dermatitis herpetiformis)、孢子絲菌病 (sporotrichosis)、水疱病 (bullous disease)。於某些實施例，個體未患有神經性 (neuropathic) 或精神性 (psychogenic) 搔癢症，如感覺異常性背痛 (notalgia paresthetica)、肱橈肌搔癢症 (brachioradial pruritus)、寄生蟲妄想症 (delusional parasitosis)、模仿病 (pathomimia)。

【0062】術語「包含尼莫利珠單抗 (nemolizumab)、或其等效物，以作為一有效成分」意指包含尼莫利珠單抗 (nemolizumab)、或其等效物，以作為至少一有效成分，且並不限制抗體之比例。此外，於本文中，用於PN之藥劑亦可包含其他成分，與尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物組合，以增強PN之治療。舉例而言，組合物可包含至少一外用皮質類固醇 (corticosteroid) 乳霜或注射劑、具有薄荷醇 (menthol) 或酚 (phenol) 之軟膏 (ointment)，以清涼及緩解發癢皮膚、辣椒鹼 (capsaicin) 乳霜、口服皮質類固醇 (corticosteroid)、選擇性血清素再吸收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)，及口服抗組織胺 (antihistamine)。

【0063】本文之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之醫藥組合物可根據標準方法 (舉例而言，參照Remington's Pharmaceutical Science、Mark Publishing Company、Easton、USA) 之配方經製備。於某些實施例，醫藥組合物包含一載體及/或添加劑。於某些實施例，載體係為一醫藥可接受載體。舉例而言，於某些實施例，醫藥組合物包含至少一界面活性劑 (surfactants) (舉例而言，聚乙二醇 [PEG] 及聚山梨醇酯 [Tween])、賦形劑 (excipients)、抗氧化劑 (antioxidants) (舉例而言，抗壞血酸 [ascorbic acid])、著色劑 (coloring

agents)、調味劑(flavoring agent)、防腐劑(preservatives)、安定劑(stabilizers)、緩衝劑(buffering agents)(舉例而言,磷酸[phosphoric acid]、檸檬酸[ citric acid]、及其他有機酸)、螯合劑(chelating agents)(舉例而言,乙二胺四乙酸二鈉[EDTA])、懸浮劑(suspending agents)、等張劑(isotonizing agents)、黏合劑(binders)、崩散劑(disintegrators)、潤滑劑(lubricants)、流動促進劑(fluidity promoters)、矯味劑(corrigents)、輕質無水矽酸(light anhydrous silicic acid)、乳糖、微晶纖維素(crystalline cellulose)、甘露醇(mannitol)、澱粉、羧甲基纖維素鈣(carmelose calcium)、羧甲基纖維素鈉(carmelose sodium)、羥丙基纖維素(hydroxypropylcellulose)、羥丙基甲基纖維素(hydroxypropylmethylcellulose)、聚乙烯醇縮乙醛二乙氨基乙酸酯(polyvinylacetaldietiethylaminoacetate)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)、明膠(gelatin)、中鏈三酸甘油酯(medium chain fatty acid triglyceride)、聚氧乙烯氫化蓖麻油-60(polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60)、蔗糖、羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)、玉米澱粉、及無機鹽。於某些實施例,醫藥組合物包含至少一其他低分子量胜肽(low-molecular-weight polypeptides)、蛋白質如血清白蛋白(serum albumin)、明膠(gelatin)、與免疫球蛋白(immunoglobulin)、及胺基酸如甘胺酸(glycine)、麩醯胺酸(glutamine)、天門冬醯胺(asparagine)、精胺酸(arginine)、與離胺酸(lysine)。

【0064】當尼莫利珠單抗(nemolizumab)或其等效物經製備為用於注射之一水溶液,尼莫利珠單抗(nemolizumab)或其等效物可經溶解於一等張溶液(isotonic solution),其包含,舉例而言,生理鹽水(physiological saline)、右旋糖(dextrose)、或其他佐劑(adjuvant)。佐劑可包括,舉例而言,D-山梨醇(D-sorbitol)、D-甘露糖(D-mannose)、D-甘露醇(D-mannitol)、及氯化鈉

(sodium chloride)。此外，亦可伴隨地使用合適之助溶劑 (solubilizing agent)，舉例而言，醇 (舉例而言，乙醇)、多元醇 (polyalcohol) (舉例而言，丙二醇 [propylene glycol] 及聚乙二醇 [PEG])、非離子洗滌劑 (non-ionic detergent) (聚山梨醇酯80 [polysorbate 80] 及氫化蓖麻油-50 [HCO-50])

【0065】 若必要時，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物可經囊封 (encapsulated) 於微膠囊 (microcapsules) 內 (微膠囊係由羥甲基纖維素 [hydroxymethylcellulose]、明膠 [gelatin]、聚甲基丙烯酸甲酯 [polymethylmethacrylate] 等組成)，且作為膠體給藥系統 (colloidal drug delivery system) (微脂體 [liposomes]、白蛋白微球 [albumin microspheres]、微乳液 [microemulsions]、奈米粒子 [nano-particles]、及奈米膠囊 [nano-capsules]、) 之成分 (舉例而言，參照「Remington's Pharmaceutical Science 16th edition」 & Oslo Ed. (1980)」。再者，用於製造持續釋放 (sustained-release) 藥物之方法係為已知，其等可經應用於尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物 (Langer *et al.*、J. Biomed. Mater. Res. (1981) 15、167-277；Langer、Chem. Tech. (1982) 12、98-105；美國專利第3,773,919號；歐洲專利申請 [EP] 第58,481號；Sidman *et al.*、Biopolymers (1983) 22、547-56；歐洲專利申請 [EP] 第133,988號)。

【0066】 本文之醫藥組合物係可經口服或腸胃外 (parenterally) 施予，但較佳地係為腸胃外施予。尤其，醫藥組合物係透過注射或經皮 (percutaneous) 施予至患者。注射包括，舉例而言，靜脈注射 (intravenous injections)、肌內注射 (intramuscular injections)、及皮下注射 (subcutaneous injections)，且用於全身性或局部施予。醫藥組合物可透過局部滴注 (local infusion) 或肌內注射

( intramuscular injections ) 經提供至欲抑制發炎之位點，或該位點周圍之區域。於某些實施例，醫藥組合物經施予於至少一皮膚剝落 ( skin excoriations ) 之位點，或鄰近至少一皮膚剝落 ( skin excoriations ) 之位點。

【0067】 施予方法係可合適地根據病患之年齡及狀況選擇。單一施予劑量係可經選擇，舉例而言，每公斤體重施予之有效成分範圍係0.0001至100 mg。或者，舉例而言，當藥劑經施予至人類病患時，有效成分之劑量係可選自0.001至1,000 mg/kg體重。於某些實施例，組合物係經制定以施予一劑量，其包含，舉例而言，約0.01至50 mg/kg、約0.01 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.05 mg/kg至0.15 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.6 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg、約0.25 mg/kg至約0.75 mg/kg、約0.4 mg/kg至約0.8 mg/kg、約0.4 mg/kg至約1.8 mg/kg、約0.5至約2.5 mg/kg、約0.8 mg/kg至約2.2 mg/kg、約1 mg/kg至約2.5 mg/kg、約1 mg/kg至約3.5 mg/kg、約1 mg/kg至約5 mg/kg、約2 mg/kg至約4 mg/kg、約2.5 mg/kg至約10 mg/kg、約5 mg/kg至約10 mg/kg、約10 mg/kg至約20 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約20 mg/kg至約50 mg/kg、約25 mg/kg至約75 mg/kg、約50 mg/kg至約100 mg/kg、或約100 mg/kg至約500 mg/kg、或約100 mg/kg至約1000 mg/kg體重之尼莫利珠單抗 ( nemolizumab ) 或其等效物。於某些實施例，劑量範圍係為約0.01 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約2.5 mg/kg、或約2.5 mg/kg至約10 mg/kg。於某些實施例，劑量係為約0.01 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.04 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約

0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約6 mg/kg、約7 mg/kg、約8 mg/kg、約9 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約50 mg/kg、約75 mg/kg、約100 mg/kg、約500 mg/kg、或約1,000 mg/kg。於特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為約 0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、或約2.5 mg/kg。於較佳實施例，劑量係為約0.5 mg/kg。

#### 【0068】 治療方法

根據某些實施例，其等提供用於治療患有結節性癢疹 (prurigo nodularis, PN) 個體之搔癢症之方法，方法包含、由下列組成、或基本上由下列組成：將一有效量之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物施予至個體。

【0069】 於某些實施例，搔癢症係為中度至重度。於方法之某些實施例，個體經診斷為PN已至少約6個月。於方法之特定實施例，個體於其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。於方法之特定實施例，個體於上肢具有癢疹病灶 (prurigo lesion)，且具有或不具於軀幹或下肢之病灶。於方法之特定實施例，搔癢症經指定為至少7之分數，其基於數字評價量表 (Numerical Rating Scale, NRS)。於方法之特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去3日內係為至少7。於方法之其他特定實施例，NRS分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少7。

【0070】於方法之某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於方法之某些實施例，個體未患有因PN以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於方法之某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛（notalgia paresthetica）、肱橈肌搔癢症（brachioradial pruritus）、寄生蟲妄想症（delusional parasitosis）、模仿病（pathomimia）。

【0071】一「有效量」係為足以達成有益或所望結果（如，減輕PN及/或搔癢症之至少一症狀）之一數量。本文使用之一有效量亦包括一數量，其足以延遲AD及/或搔癢症之形成、改變PN及/或搔癢症症狀（舉例而言，睡眠障礙）之病程、或逆轉（reverse）PN及/或搔癢症之症狀。因此，指定明確之「有效量」係為不可行。然而，於任意給定情況，一合適之「有效量」係可由所屬技術領域之習知技藝者使用例行試驗（routine experimentation）確立。

【0072】一有效量係可透過至少一經施予法（administrations）、用法（applications）或劑量經施予。該給藥係取決於複數變數，包括使用每一劑量單位之時間間隔、藥劑之生物有效性（bioavailability）、施予途徑等。然而，應理解，本文中用於任一特定個體之藥劑特定劑量水準係取決於複數因子，包括特定化合物之活性、個體之年齡、體重、總體健康狀況、性別與飲食狀況、施予時間、排泄率、藥物組合、欲治療特定疾病之嚴重程度及施予形式。普遍而言，

治療劑量係可經逐漸增加 (titrated) 至最佳安全及功效。必要時，劑量係可取決於醫師，且經調整以配合治療之觀測效應 (observed effect)。通常，體外 (*in vitro*) 及/或體內 (*in vivo*) 之劑量效應關係可初步提供用於病患給藥合適劑量之實用指引。普遍而言，人們期望施予一數量之化合物，其有效地達成相應於體外 (*in vitro*) 證實有效之一血清水準。決定該等參數於所屬技術領域係為習知。該等考量及有效配方與施予步驟於所屬技術領域係為習知，且經論述於標準參考書中。

**【0073】** 用於治療CP及PN之給藥方案可包含均一給藥方案 (flat dosing regimen) (即，於預先設定之間隔重複施予相同劑量)，或包含一負荷劑量 (loading dose) (即，施予高於或異於接續系列劑量之一起始劑量)。對於兩種類型給藥方案，一有效量係可經局部 (topically)、腸胃外 (parenterally)、皮下 (subcutaneously)、表皮下 (subdermally)、皮內 (intradermally)、肌內 (intramuscularly)、施予

**【0074】** 於某些實施例，一負荷劑量 (loading dose) 及接續系列劑量可透過相同途徑 (如，皮下途徑) 經施予，而於某些實施例，一負荷劑量 (loading dose) 及接續系列劑量可透過相異途徑 (如，分別透過腸胃外及皮下途徑) 經施予。於某些實施例，負荷劑量係可為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、或更高。於某些實施例，負荷劑量係可為5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、

105 mg、110 mg、115 mg、120 mg或更高。於某些實施例，負荷劑量係可為約0.01 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.04 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約6 mg/kg、約7 mg/kg、約8 mg/kg、約9 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約50 mg/kg、約75 mg/kg、約100 mg/kg、約500 mg/kg、或約1,000 mg/kg。於某些實施例，負荷劑量係可為0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.06 mg/kg、0.07 mg/kg、0.08 mg/kg、0.09 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg、或1,000 mg/kg。於某些實施例，負荷劑量係可經施予為一單一注射。於某些實施例，負荷劑量係可經施予為複數注射，其可同時施予或於給定間隔施予。

【0075】一負荷劑量方案（loading dose regimen）之接續系列劑量係普遍低於負荷劑量。舉例而言，於某些實施例，給藥方案可包含60 mg之一負荷劑量，及30 mg之一系列劑量，其係可經一給定間隔施予，舉例而言，4周。於某些實施例，給藥方案之系列劑量係可為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、或更高。於某些實施例，系列劑量係可為5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、或更高。於某些實施例，系列劑量係可為約0.01 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.04 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約6 mg/kg、約7 mg/kg、約8 mg/kg、約9 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約50 mg/kg、約75 mg/kg、約100 mg/kg、約500 mg/kg、或約1,000 mg/kg。於某些實施例，系列劑量係可為0.01 mg/kg、0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg、0.05 mg/kg、0.06 mg/kg、0.07 mg/kg、

0.08 mg/kg、0.09 mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、2.9 mg/kg、3 mg/kg、3.5 mg/kg、4 mg/kg、4.5 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg、75 mg/kg、100 mg/kg、500 mg/kg、或1,000 mg/kg。

【0076】對於一負荷劑量方案，第一系列劑量可於起始負荷劑量後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周或10周經施予。於某些實施例，第一系列劑量係於起始負荷劑量後4周經施予。於某些實施例，接續系列劑量係為每天一次、每2天一次、每3天一次、每4天一次、每5天一次、每6天一次、每7天一次、每8天一次、每9天一次、每10天一次、每11天一次、每12天一次、每13天一次、每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次、每7周一次、每8周一次、每9周一次、或每10周一次經施予。於某些實施例，系列劑量係為4周間隔（即，尼莫利珠單抗〔nemolizumab〕或其等效物係以每4周一次經施予）。

【0077】於某些實施例，施予至個體之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係於0.001至1,000 mg/kg個體體重之範圍內。於某些實施例，劑量範圍係為約0.01至50 mg/kg、約0.01 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.05 mg/kg至0.15 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.6 mg/kg、約0.1 mg/kg至約1 mg/kg、約0.25 mg/kg至約0.75

mg/kg、約0.4 mg/kg至約0.8 mg/kg、約0.4 mg/kg至約1.8 mg/kg、約0.5至約2.5 mg/kg、約0.8 mg/kg至約2.2 mg/kg、約1 mg/kg至約2.5 mg/kg、約1 mg/kg至約3.5 mg/kg、約1 mg/kg至約5 mg/kg、約2 mg/kg至約4 mg/kg、約2.5 mg/kg至約10 mg/kg、約5 mg/kg至約10 mg/kg、約10 mg/kg至約20 mg/kg、約10 mg/kg至約40 mg/kg、約20 mg/kg至約50 mg/kg、約25 mg/kg至約75 mg/kg、約50 mg/kg至約100 mg/kg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、或約100 mg/kg至約1000 mg/kg個體體重之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物。於較佳實施例，劑量範圍係為約0.01 mg/kg至約0.1 mg/kg、約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、約0.5 mg/kg至約1.5 mg/kg、約1.5 mg/kg至約2.5 mg/kg、或約2.5 mg/kg至約10 mg/kg。於某些實施例，劑量係為約0.01 mg/kg、約0.02 mg/kg、約0.03 mg/kg、約0.04 mg/kg、約0.05 mg/kg、約0.06 mg/kg、約0.07 mg/kg、約0.08 mg/kg、約0.09 mg/kg、約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約5 mg/kg、約6 mg/kg、約7 mg/kg、約8 mg/kg、約9 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約25 mg/kg、約50 mg/kg、約75 mg/kg、約100 mg/kg、約500 mg/kg、或約1,000 mg/kg。於特定實施例，尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之有效量係為約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、或約2.5 mg/kg。於較佳實施例，劑量係為約0.5 mg/kg。

【0078】於某些實施例，施予至個體之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係於1至100 mg、25至75 mg、30至60 mg、40至80 mg、20至80 mg、1至25 mg、1至50 mg、10至90 mg、15至85 mg之範圍內，或其等之間之範圍內。於某些實施例，劑量係可為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg、約100 mg、約105 mg、約110 mg、約115 mg、約120 mg、或更高。於某些實施例，劑量係可為5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、或更高。

【0079】於特定實施例，約60 mg之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物之一負荷劑量係可經施予至需要其之個體，且隨後係為每4周一次之約30 mg之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物之一系列劑量。

【0080】於方法之某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係以局部（topical）或腸胃外（parenteral）途徑經施予。於方法之某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係以皮下（subcutaneously）經施予。於某些實施例，劑量係以皮下（subcutaneously）經施予於至少一結節之位點或鄰近至少一結節之位點。

【0081】於某些實施例，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物係以每日、隔日、每周兩次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次、每周一次、每兩周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七

周一次、每八周一次、每九周一次、每10周一次、每11周一次、每12周一次、每年兩次、每年一次、及/或基於異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 或搔癢症 (如, CP或PN) 症狀外觀之需求經施予。於較佳實施例, 尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物係以每四周一次或每八周一次經施予。

【0082】 於某些實施例, 治療之期間係為約一天、約一周、約兩周、約三周、約四周、約五周、約六周、約七周、約八周、約九周、約10周、約11周、約12周、約13周、約14周、約15周、約16周、約17周、約18周、約19周、約20周、約24周、約30周、約36周、約40周、約48周、約50周、約一年、約兩年、約三年、約四年、約五年、或基於異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 或搔癢症 (如, CP或PN) 症狀外觀之需求經施予。於較佳實施例, 治療之期間係為約12周至約24周、約12至約36周、約12至約48周、或約24至約36周。

【0083】 根據某些實施例, 其等提供使用尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物製造一藥劑之用途, 該藥劑係用於治療患有結節性癢疹 (prurigo nodularis, PN) 個體之皮膚病灶及搔癢症。

【0084】 於用途之某些實施例, 搔癢症係為中度至重度。於用途之某些實施例, 個體經診斷為 PN 已至少約 6 個月。於用途之特定實施例, 個體於其軀體具有至少約 20 個結節, 且呈兩側分布。於用途之特定實施例, 個體於上肢具有癢疹病灶 (prurigo lesion), 且具有或不具於軀幹或下肢之病灶。於用途之特定實施例, 搔癢症經指定為至少 7 之分數, 其基於數字評價量表 (Numerical Rating Scale, NRS)。於用途之特定實施例, NRS 分數之最差每日強度平均於過去 3

日內係為至少 7。於用途之其他特定實施例，NRS 分數之最差每日強度平均於過去一周內係為至少 7。

**【0085】** 於用途之某些實施例，個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。於用途之某些實施例，個體未患有因 PN 以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。於用途之某些實施例，個體未患有神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症，如感覺異常性背痛（notalgia paresthetica）、肱橈肌搔癢症（brachioradial pruritus）、寄生蟲妄想症（delusional parasitosis）、模仿病（pathomimia）。

**【0086】** 例示

例示1：測定尼莫利珠單抗（nemolizumab）於治療PN患者搔癢症之功效  
多中心（於歐洲及美國之20地點）、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組（parallel group）研究係以約70個隨機病患並以雙臂（每臂35人）執行，且依照特異反應（atopy）背景分群。參與之病患每4周接收0.5 mg/kg劑量之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或安慰劑。病患係基於下列基準經選擇。

**【0087】** 列入基準（Inclusion criteria）：

**【0088】** 1. 篩選大於18歲之男性或女性。

【0089】 2. PN之臨床診斷已至少約6個月：包含（a）於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion），且具有或不具於軀幹或下肢之病灶，及（b）其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。

【0090】 3. 基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）之重度搔癢症。NRS係於篩選訪視（screening visit）及基線訪視（baseline visit）測定。篩選訪視：NRS分數之最差每日強度平均於過去3日內係 $\geq 7$ 。基線訪視：NRS分數之最差每日強度平均於過去一周內係 $\geq 7$ 。

【0091】 4. 女性個體必須符合其一基準：（a）不具生育能力（non-childbearing potential）之女性個體（停經後〔postmenopausal〕，即，於篩選前已1年未有經血，且無任一其他醫療原因、子宮切除術〔hysterectomy〕或兩側卵巢切除術〔bilateral oophorectomy〕）；（b）具有生育能力之女性個體，其同意真正禁戒（abstinence）（符合個體之較佳及日常生活方式），或於整個臨床試驗期間及最後一次研究藥物施予後120天內使用一有效避孕方法。

【0092】 具有以下情況的病患係經排除。

【0093】 排除基準（Exclusion criteria）：

【0094】 1. 具有因PN以外之情況引起之慢性搔癢症，如疥瘡（scabies）、昆蟲咬傷、慢性單純苔癬（lichen simplex chronicus）、乾癬（psoriasis）、痤瘡（acne）、毛囊炎（folliculitis）、習慣性摳皮（habitual picking）、淋巴瘤樣丘疹病（lymphomatoid papulosis）、慢性光化性皮膚炎（chronic actinic dermatitis）、

疱疹性皮膚炎（dermatitis herpetiformis）、孢子絲菌病（sporotrichosis）、水疱病（bullous disease）。

【0095】 2. 單側（unilateral）之癢疹病灶（lesion of prurigo）（如，僅單一手臂發病）。

【0096】 3. 於基線訪視（baseline visit）前1周內之皮膚細菌或病毒感染。

【0097】 4. 於基線訪視（baseline visit）前1周內，或於篩選期間，需要以口服或腸胃外（parenteral）抗生素、抗病毒劑（antivirals）、抗寄生物劑（antiparasitics）抗真菌劑（antifungals）治療之感染，除非其等係於篩選/基線訪視時已分別解決。

【0098】 5. 任一無法控制或嚴重之疾病，或任一醫療或手術狀況，其可干擾臨床試驗結果之詮釋及/或使個體於篩選或基線具有依據研究者判斷之顯著危險（如，實質固態癌〔solid cancer〕、愛滋病〔AIDS〕、嚴重或無法控制之心血管疾病〔cardiac disease〕）。

【0099】 6. 需要立即治療之任一皮膚病（dermatoses）。

【0100】 7. 活躍（active）之異位性皮膚炎（atopic dermatitis），或已知具有反覆發作（recurrent flare）之異位性皮膚炎。

【0101】 8. 神經性（neuropathic）或精神性（psychogenic）搔癢症〔感覺異常性背痛（notalgia paresthetica）、肱橈肌搔癢症（brachioradial pruritus）、寄生蟲妄想症（delusional parasitosis）、模仿病（pathomimia）〕。

【0102】 9. 於篩選訪視時，具有下列之陽性血清結果：B型肝炎表面抗原（hepatitis B surface antigen, HBsAg）、B型肝炎核心抗體（hepatitis B core antibody, HBcAb）、C型肝炎抗體（hepatitis C antibody）、或人類免疫缺乏病毒（Human Immunodeficiency virus, HIV）抗體

【0103】 10. 具有下列之異常實驗室基準（lab criteria），於篩選訪視時：ALT/AST上升 $\geq 3$  ULN、CPK上升 $> 1.5$  ULN、嗜中性白血球數（Neutrophil count） $< 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、肌酸酐清除率（Creatinine clearance） $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>

【0104】 11. 氣喘（asthma）之醫療史已達成下列任一情況：（1）於篩選訪視前12個月內具有急性氣喘發作（asthma exacerbation）；（2）於篩選訪視前3個月內氣喘未經良好控制（即，每周症狀出現 $> 2$ 天，每周夜間覺醒 $> 1-3$ 次、或部分干擾正常活動）；於篩選或基線訪視時，PEF  $<$  預測值之80%。

【0105】 12. 潛伏或活性之TB，其係為篩選訪視時測定之基於Quantiferon TB測試之陽性結果。

【0106】 13. 於基線訪視前之給定時段內，接受任一禁制治療（forbidden treatment）：

[表]1 禁制治療

局部治療	廓清期（Wash-out period）
鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitors）（他克莫司〔tacrolimus〕、吡美莫司〔pimecrolimus〕）、TCS、維生素D 類似物（vitamin D analog）、PDE-4 抑制劑（PDE-4 inhibitors）	2 周

任何非保濕劑 (moisturizer) 之局部治療 (如, 辣椒鹼 [capsaicin]、冷凍治療 [cryotherapy])	2 周
具有薄荷醇 (menthol)、辣椒鹼 (capsaicin)、聚多卡醇 (polidocanol) 或其他主張「抗癢」之軟化劑 (emollient) 或保濕劑 (moisturizer)	1 周
全身治療	廓清期 (Wash-out period)
口服、可注射之皮質類固醇 (corticosteroids)	4 周
免疫抑制或免疫調節藥物 (如, 硫唑嘌呤 [azathioprine]、胺甲蝶呤 [methotrexate]、沙利竇邁 [thalidomide]、環孢素 [cyclosporine])	8 周或 5 個半衰期 (取較長者)
抗組織胺 (antihistamines)	1 周
光療法 (phototherapy)	4 周
羅紅黴素 (roxithromycin)、紅黴素 (erythromycin)	1 周
鴉片類藥物 (Opioids) (拿淬松 [naltrexone]、納洛酮 [naloxone]、納布啡因 [nalbuphine] 等)、NK1 受體拮抗劑 (NK1 receptor antagonists) (阿瑞匹坦 [aprepitant])、抗癲癇劑 (antiepileptics) (磷苯妥英 [gabapentin]、普瑞巴林 [pregabalin])	4 周或 5 個半衰期 (取較長者)
生物製劑 (Biologics)、類視黃醇 (Retinoids)	8 周或 5 個半衰期 (取較長者)
活毒疫苗 (Live vaccine)	4 周
具有鎮定效果 (sedative effect) 之藥物, 如, 苯重氮基鹽 (benzodiazepines)、咪唑吡啶類 (imidazopyridines)、羥嗪巴比妥類 (hydroxyzine barbiturates), 或鎮定性抗憂鬱劑 (sedative anti-depressants), 如阿米催替林 (amitryptiline)、帕羅西汀 (paroxetine), 除非該等治療於篩選前已達穩定劑量至少 3 個月	3 個月

【0107】 若研究者認為具有醫療上之必要，可自第29天起伴隨研究藥物，針對搔癢症給予急救治療。於急救治療開始前，應完成功效及安全性之評估。

【0108】 [表2] 急救療法

急救療法	採取之行動
抗組織胺（antihistamines）、 結合抗組織胺（antihistamines）及中效 （mid-potency）之 TCS	持續施予研究藥物
環孢素（cyclosporine）、沙利竇邁（thalidomide）、 磷苯妥英（gabapentin）、光療法（phototherapy） 等	中斷施予研究藥物

【0109】 療效指標（Endpoints）：

【0110】 研究之主要療效指標係為自基線（BL）至第4周之搔癢症NRS降低比例。

【0111】 研究之次要療效指標係為自每次訪視至第18周之NRS、VRS或DPS降低。次要療效指標亦執行安全性評估。癢疹緩解（prurigo remission）係以癢疹活性分數（PAS）及IGA評估。PN患者之藥物動力學（Pharmacokinetic，PK）曲線亦經測定。PN患者之藥效動力學（Pharmacodynamic，PD）曲線係以病患之血液、組織切片（biopsies）、及D-鱗狀細胞樣品（D-squames samples）經測定。PN患者之生活品質係已DLQI經測定。腕動計（Actigraphy）係經應用以獲取睡眠改善及搔抓之資訊（透過Actiwatch）。PN患者之照片係於選定中心，以fotofinder拍攝。

【0112】 臨床試驗之結果係顯示於下表。

[表3] 族群調查 (Demographics) 及基線特徵

	安慰劑 (N=36)	尼莫利珠單抗 (Nemolizumab) 0.5 mg /kg (N=34)	總計(N=70)
<b>性別</b>			
男性	14 (38.9%)	15 (44.1%)	29 (41.4%)
女性	22 (61.1%)	19 (55.9%)	41 (58.6%)
<b>種族</b>			
白人	35 (97.2%)	33 (97.1%)	68 (97.1%)
黑人/非裔美國人	1 (2.8%)	1 ( 2.9%)	2 (2.9%)
亞洲人	0	0	0
其他	0	0	0
<b>年齡 (歲)</b>			
平均(SD)	52.4 (17.47)	59.7 (13.16)	56.0 (15.85)
範圍	20-77	26-85	20-85
<b>體重</b>			
平均(SD) (kg)	36 80.30 (20.716)	34 81.61 (21.766)	70 80.94 (21.088)

附註：比例係基於各治療臂 (arm) 中無缺失值之患者數目

【0113】 如表3所示，於本研究中，安慰劑族群及尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 治療族群係以性別、種族、年齡及體重之可比組成呈現。

[表4] 基線臨床疾病及特徵

	安慰劑 (N=36)	尼莫利珠單抗 (Nemolizumab) 0.5 mg /kg (N=34)	總計(N=70)

平均癢疹基線評估 (PAS) (SD)	22.4 (17.50)	17.1 (13.39)	19.8 (15.76)
特異反應 (atopy) 背景			
具有			1
不具	6 (16.7%)	5 (14.7%)	1 (15.7%)
全身結節總數 n (%)	30 (83.3%)	29 (85.3%)	59 (84.3%)
20-100			
>100	21 (58.3)	21 (61.8)	42 (60.0)
每周搔癢症 NRS 峰值	15 (41.7)	13 (38.2)	28 (40.0)
平均± SD			
範圍	8.4 (1.18)	8.4 (1.19)	8.4 (1.17)
每周搔癢症 NRS 平均	(7-9)	(8-9)	(8-9)
平均(SD)	34	33	67
研究者總體評估 (Investigator Global Assessment, IGA) n (%)	7.9 (1.28)	7.8 (1.66)	7.9 (1.47)
中度			
重度			
DLQI 基線分數 (範圍：0-30)	22 (61.1)	16 (47.1)	38 (54.3)
Mean ± SD	14 (38.9)	18 (52.9)	32 (45.7)
	15.8 ± 6.0	16.9 ± 7.5	

【0114】如表4所示，於本研究中，安慰劑族群及尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 治療族群係以搔癢症基線水準、全身結節總數、每周搔癢症數

字評價量表（ Numerical Rating Scale， NRS ）峰值、每周搔癢症NRS分數平均及研究者總體評估（ Investigator Global Assessment， IGA ）分數之可比組成呈現。

[表5] 急救治療之發生率

	安慰劑 (N=36)	尼莫利珠單抗 (Nemolizumab) 0.5 mg /kg (N=34)	總計 (N=70)
於治療期間具有 ≥ 1 急救治療之個體	4 (11.1%)	2 (5.9%)	6 (8.6%)
於治療期間之急救治療類型：			
局部急救治療(n)	4 (11.1%)	0	4 (5.7%)
全身急救治療(n)	3 (8.3%)	2 (5.9%)	5 (7.1%)

【0115】 如表5所示，安慰劑族群具有較高之局部急救治療與全身急就治療之發生率。

【0116】 功效係如圖2至圖15所示。詳言之，於主要療效指標（primary endpoint），尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療於第4周顯著降低搔癢症，如自基線之每周搔癢症NRS平均峰值變化比例所示（圖2）。因此，於第4周時，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療於0.5 mg/kg之劑量係優於安慰劑（-38%，95%信賴區間〔CI〕=[-51%,-25%]，且具有統計上之顯著差異〔p < 0.001〕）。

【0117】於次要療效指標，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群於18周試驗持續顯現經降低之搔癢症症狀，其可見於搔癢症NRS峰值之變化比例（圖3）及絕對變化（圖4），該等結果係具有統計上之顯著差異（ $p < 0.001$ ）。相同結果亦可觀察自具有或不具異位性皮膚炎（atopic dermatitis）之病患（圖5及圖6）。

【0118】研究者總體評估（Investigator Global Assessment，IGA）分數之範圍係由0（清除）自4（重度疾病），且以指定族群之病患比例表示。相較於安慰劑族群，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群具有較高比例之病患達成IGA成功（IGA 0/1）（圖7）。此外，IGA分布顯示，相較於安慰劑族群，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群持續具有較高比例之低IGA分數病患（圖8）。該等研究結果於第12周及第18周係具有統計上之顯著差異（ $p < 0.05$ ）。

【0119】口述評價量表（verbal rating scale，VRS）係為一維量表，其使病患透過逐漸升高之形容詞（0-無發癢、4-可想像之最差程度發癢）論述其發癢強度。換言之，相較於安慰劑族群，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群持續顯現較高比例之負值變化，其係可詮釋為於18周試驗之較高經降低發癢程度（圖9）。該等結果係具有統計上之顯著差異（ $p < 0.001$ ）。

【0120】皮膚科生活品質指數（DLQI）之分數範圍由0至30，較高分數表示較低之生活品質。如圖10所示，於第4周及第12周，相較於安慰劑族群，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群具有較高比例之反應者評價 $DLQI \geq 4$ 。如圖11所示，於第4周而非第12周之尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療自基線之DLQI變化係具有統計上之顯著差異（ $p < 0.01$ ）。

【0121】 拍攝代表病患之全身照片。如圖12至圖14所示，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療係於第16周後顯著降低病患身體之結節總數。

【0122】 初步之安全性結果

【0123】 如表6及表7所示，尼莫利珠單抗（nemolizumab）治療族群及安慰劑族群顯示所有原因之治療期間不良事件（treatment emergent adverse events，TEAEs）之可比數量，及所有原因之系統器官分類（System Organ Class，SOC）TEAE可比發生率。整體尼莫利珠單抗（nemolizumab）係為良好耐受。

[表6] 所有原因之治療期間不良事件（treatment emergent adverse events，TEAEs）及其總體安全性概要

	安慰劑 (N=36)	尼莫利珠單抗 (Nemolizumab) 0.5 mg /kg (N=34)	總計(N=70)
TEAE 總數	69	77	146
具有至少一 TEAE 之個體	24 (66.7%)	23 (67.6%)	47 (67.1%)
嚴重 (Serious) TEAE	3 (8.3%)	4 (11.8%)	7 (10.0%)
重度 (Severe) TEAE	1 (2.8%)	5 (14.7%)	6 (8.6%)
致命 (Fatal) TEAE	0	0	0
導致暫時性中斷藥物藥之 TEAE	1 (2.8%)	0	1 (1.4%)
導致永久性中斷藥物之 導致退出試驗之 TEAE	1 (2.8%)	2 (5.9%)	3 (4.3%)
	2 (5.6%)	2 (5.9%)	4 (5.7%)

[表7] 所有原因之TEAEs之系統器官分類 ( System Organ Class , SOC )

	安慰劑 (N=36)	尼莫利珠單抗 ( Nemolizumab ) 0.5 mg /kg (N=34)	總計(N=70)
感染及侵染 ( Infections and infestation )	12 (33.3%)	10 (29.4%)	22 (31.4%)
皮膚及皮下組織疾病 ( Skin and subcutaneous tissue disorders )	12 (33.3%)	10 (29.4%)	22 (31.4%)
胃腸系統疾病 ( Gastrointestinal disorders )			
肌肉骨骼及結締組織疾病 ( Musculoskeletal and connective tissue disorders )	5 (13.9%)	7 (20.6%)	12 (17.1%)
全身性疾病及施予位點之反應 ( General disorders and administration site conditions )	5 (13.9%)	6 (17.6%)	11 (15.7%)
損傷、中毒及手術併發症 ( Injury, poisoning and procedural complication )	4 (11.1%)	5 (14.7%)	9 (12.9%)
腎臟及泌尿系統疾病 ( Renal and urinary disorders )			
神經系統疾病 ( Nervous system disorders )	2 (5.6%)	4 (11.8%)	6 (8.6%)

呼吸系統、胸及縱膈疾病 (Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)	2 (5.6%)	2 (5.9%)	4 (5.7%)
血液及淋巴系統疾病 (Blood and lymphatic system disorders)	1 (2.8%)	2 (5.9%)	3 (4.3%)
代謝及營養類疾病 (Metabolism and nutrition disorders)	3 (8.3%)	0	3 (4.3%)
精神疾病 (Psychiatric disorders)			
血管疾病 (Vascular disorders)	2 (5.6%)	0	2 (2.9%)
	0	2 (5.9%)	2 (2.9%)
	2 (5.6%)	0	2 (2.9%)
	2 (5.6%)	0	2 (2.9%)

## 【序列表】

<110> 瑞士商雀巢肌膚健康公司 (Nestle Skin Health S.A.)  
日商中外製藥股份有限公司 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)

<120> 結節性癢疹患者皮膚病灶及搔癢症之治療

<140> 109102901

<141> 2020-01-30

<150> US 62/797,803

<151> 2019-01-28

<150> US 62/809,404

<151> 2019-02-22

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 662

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Lys Leu Ser Pro Gln Pro Ser Cys Val Asn Leu Gly Met Met Trp  
1 5 10 15

Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe Ser Leu Ala  
20 25 30

Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr Tyr Tyr Arg  
35 40 45

Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr Ser Tyr Thr  
50 55 60

Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys His Asp Asn  
65 70 75 80

Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser Cys Ser Phe  
85 90 95

Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile Glu Val Glu  
 100 105 110

Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr Tyr Trp Arg  
 115 120 125

Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe Arg Val Lys  
 130 135 140

Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp Ile Lys Pro  
 145 150 155 160

Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu Arg Phe Arg  
 165 170 175

Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala Lys Asn Arg  
 180 185 190

Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln Pro Phe Thr  
 195 200 205

Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser Lys Phe Trp  
 210 215 220

Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu Glu Ala Pro  
 225 230 235 240

Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu Ala Asp Gly  
 245 250 255

Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly Ala Pro Val  
 260 265 270

Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro Glu Ser Asn  
 275 280 285

# I861052

Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln Leu Glu Leu  
290 295 300

His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser Tyr Asn Ser  
305 310 315 320

Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala Ile Gln Glu  
325 330 335

Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val Ala Glu Asp  
340 345 350

Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val Asn Thr Trp  
355 360 365

Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr Thr Leu Ser  
370 375 380

Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln Gln Asp Lys  
385 390 395 400

Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro Met Leu His  
405 410 415

Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala Lys Glu Gly  
420 425 430

Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile Gly Val Lys  
435 440 445

Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu Arg Lys Gly  
450 455 460

Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly Gly Lys Gly  
465 470 475 480

Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly Leu Glu Ser  
485 490 495

Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala Ser Thr Ser  
 500 505 510

Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr Leu Ser Phe  
 515 520 525

Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly Gly Gly Leu  
 530 535 540

Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys Lys Pro Asn  
 545 550 555 560

Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro Ala Glu Ser  
 565 570 575

Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys Leu Asn Leu  
 580 585 590

Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile Leu Lys Pro  
 595 600 605

Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu Val Val Asn  
 610 615 620

Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala Arg Thr Gly  
 625 630 635 640

Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Thr Arg Ile Leu Ser  
 645 650 655

Ser Cys Pro Thr Ser Ile  
 660

<210> 2

<211> 732

<212> PRT

<213> 智人

# I861052

<400> 2

Met Met Trp Thr Trp Ala Leu Trp Met Leu Pro Ser Leu Cys Lys Phe  
1 5 10 15

Ser Leu Ala Ala Leu Pro Ala Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Tyr  
20 25 30

Tyr Tyr Arg Lys Asn Leu Thr Cys Thr Trp Ser Pro Gly Lys Glu Thr  
35 40 45

Ser Tyr Thr Gln Tyr Thr Val Lys Arg Thr Tyr Ala Phe Gly Glu Lys  
50 55 60

His Asp Asn Cys Thr Thr Asn Ser Ser Thr Ser Glu Asn Arg Ala Ser  
65 70 75 80

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile  
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser His Met Thr  
100 105 110

Tyr Trp Arg Leu Glu Asn Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Lys Ile Phe  
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Gln Ile Glu Trp  
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala  
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Lys Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Thr Gly Leu Gln  
180 185 190

Pro Phe Thr Glu Tyr Val Ile Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser  
 195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu  
 210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Ala Glu  
 225 230 235 240

Ala Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly  
 245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Tyr Pro  
 260 265 270

Glu Ser Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Met Asn Thr Thr Asn Gln Gln  
 275 280 285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Phe Trp Val Ser Met Ile Ser  
 290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Ala Thr Leu Arg Ile Pro Ala  
 305 310 315 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Gln Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Val  
 325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val  
 340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Val Asp Ser Glu Pro Thr  
 355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln  
 370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro

# I861052

385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala  
405 410 415

Lys Glu Gly Val Pro Ser Glu Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile  
420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu  
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly  
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly  
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Ile Val Gln Val Met Ala  
485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Thr Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr  
500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly  
515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys  
530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Thr Val Pro Asn Pro  
545 550 555 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp His Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys  
565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile  
580 585 590

# I861052

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Leu  
595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Ile Phe Thr Asp Glu Ala  
610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Gly Tyr Val  
625 630 635 640

Thr Cys Pro Phe Arg Pro Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu  
645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg  
660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Arg Pro Glu Ala Lys Glu Gln Leu Leu  
675 680 685

Phe Ser Gly Gln Ser Leu Val Pro Asp His Leu Cys Glu Glu Gly Ala  
690 695 700

Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Ala Arg Glu Phe Leu Val  
705 710 715 720

Ser Glu Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val  
725 730

<210> 3  
<211> 716  
<212> PRT  
<213> 小鼠

<400> 3

Met Trp Thr Leu Ala Leu Trp Ala Phe Ser Phe Leu Cys Lys Phe Ser  
1 5 10 15

Leu Ala Val Leu Pro Thr Lys Pro Glu Asn Ile Ser Cys Val Phe Tyr  
20 25 30

Phe Asp Arg Asn Leu Thr Cys Thr Trp Arg Pro Glu Lys Glu Thr Asn  
 35 40 45

Asp Thr Ser Tyr Ile Val Thr Leu Thr Tyr Ser Tyr Gly Lys Ser Asn  
 50 55 60

Tyr Ser Asp Asn Ala Thr Glu Ala Ser Tyr Ser Phe Pro Arg Ser Cys  
 65 70 75 80

Ala Met Pro Pro Asp Ile Cys Ser Val Glu Val Gln Ala Gln Asn Gly  
 85 90 95

Asp Gly Lys Val Lys Ser Asp Ile Thr Tyr Trp His Leu Ile Ser Ile  
 100 105 110

Ala Lys Thr Glu Pro Pro Ile Ile Leu Ser Val Asn Pro Ile Cys Asn  
 115 120 125

Arg Met Phe Gln Ile Gln Trp Lys Pro Arg Glu Lys Thr Arg Gly Phe  
 130 135 140

Pro Leu Val Cys Met Leu Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Ser Arg Trp  
 145 150 155 160

Thr Glu Val Asn Phe Glu Asn Cys Lys Gln Val Cys Asn Leu Thr Gly  
 165 170 175

Leu Gln Ala Phe Thr Glu Tyr Val Leu Ala Leu Arg Phe Arg Phe Asn  
 180 185 190

Asp Ser Arg Tyr Trp Ser Lys Trp Ser Lys Glu Glu Thr Arg Val Thr  
 195 200 205

Met Glu Glu Val Pro His Val Leu Asp Leu Trp Arg Ile Leu Glu Pro  
 210 215 220

# I861052

Ala Asp Met Asn Gly Asp Arg Lys Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala  
225 230 235 240

Arg Gly Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Phe Gly Tyr His Ile Gln Tyr  
245 250 255

Phe Ala Glu Asn Ser Thr Asn Leu Thr Glu Ile Asn Asn Ile Thr Thr  
260 265 270

Gln Gln Tyr Glu Leu Leu Leu Met Ser Gln Ala His Ser Val Ser Val  
275 280 285

Thr Ser Phe Asn Ser Leu Gly Lys Ser Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ile  
290 295 300

Pro Asp Val His Glu Lys Thr Phe Gln Tyr Ile Lys Ser Met Lys Ala  
305 310 315 320

Tyr Ile Ala Glu Pro Leu Leu Val Val Asn Trp Gln Ser Ser Ile Pro  
325 330 335

Ala Val Asp Thr Trp Ile Val Glu Trp Leu Pro Glu Ala Ala Met Ser  
340 345 350

Lys Phe Pro Ala Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Val Thr Asn Trp  
355 360 365

Thr Ile Glu Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Thr Cys Tyr Asn Ile Ser  
370 375 380

Val Tyr Pro Val Leu Gly His Arg Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln  
385 390 395 400

Ala Tyr Ala Lys Glu Gly Thr Pro Leu Lys Gly Pro Glu Thr Arg Val  
405 410 415

Glu Asn Ile Gly Leu Arg Thr Ala Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro  
420 425 430

Lys Ser Ala Arg Asn Gly Phe Ile Asn Asn Tyr Thr Val Phe Tyr Gln  
435 440 445

Ala Glu Gly Gly Lys Glu Leu Ser Lys Thr Val Asn Ser His Ala Leu  
450 455 460

Gln Cys Asp Leu Glu Ser Leu Thr Arg Arg Thr Ser Tyr Thr Val Trp  
465 470 475 480

Val Met Ala Ser Thr Arg Ala Gly Gly Thr Asn Gly Val Arg Ile Asn  
485 490 495

Phe Lys Thr Leu Ser Ile Ser Val Phe Glu Ile Val Leu Leu Thr Ser  
500 505 510

Leu Val Gly Gly Gly Leu Leu Leu Leu Ser Ile Lys Thr Val Thr Phe  
515 520 525

Gly Leu Arg Lys Pro Asn Arg Leu Thr Pro Leu Cys Cys Pro Asp Val  
530 535 540

Pro Asn Pro Ala Glu Ser Ser Leu Ala Thr Trp Leu Gly Asp Gly Phe  
545 550 555 560

Lys Lys Ser Asn Met Lys Glu Thr Gly Asn Ser Gly Asp Thr Glu Asp  
565 570 575

Val Val Leu Lys Pro Cys Pro Val Pro Ala Asp Leu Ile Asp Lys Leu  
580 585 590

Val Val Asn Phe Glu Asn Phe Leu Glu Val Val Leu Thr Glu Glu Ala  
595 600 605

Gly Lys Gly Gln Ala Ser Ile Leu Gly Gly Glu Ala Asn Glu Tyr Val  
610 615 620



# I861052

Cys Ser Phe Phe Leu Pro Arg Ile Thr Ile Pro Asp Asn Tyr Thr Ile  
85 90 95

Glu Val Glu Ala Glu Asn Gly Asp Gly Val Ile Lys Ser Asp Met Thr  
100 105 110

Cys Trp Arg Leu Glu Asp Ile Ala Lys Thr Glu Pro Pro Glu Ile Phe  
115 120 125

Ser Val Lys Pro Val Leu Gly Ile Lys Arg Met Ile Arg Ile Glu Trp  
130 135 140

Ile Lys Pro Glu Leu Ala Pro Val Ser Ser Asp Leu Lys Tyr Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Phe Arg Thr Val Asn Ser Thr Ser Trp Met Glu Val Asn Phe Ala  
165 170 175

Lys Asn Arg Lys Asp Thr Asn Gln Thr Tyr Asn Leu Met Gly Leu Gln  
180 185 190

Ala Phe Thr Glu Tyr Val Val Ala Leu Arg Cys Ala Val Lys Glu Ser  
195 200 205

Lys Phe Trp Ser Asp Trp Ser Gln Glu Lys Met Gly Met Thr Glu Glu  
210 215 220

Glu Ala Pro Cys Gly Leu Glu Leu Trp Arg Val Leu Lys Pro Thr Glu  
225 230 235 240

Val Asp Gly Arg Arg Pro Val Arg Leu Leu Trp Lys Lys Ala Arg Gly  
245 250 255

Ala Pro Val Leu Glu Lys Thr Leu Gly Tyr Asn Ile Trp Tyr Phe Pro  
260 265 270

Glu Asn Asn Thr Asn Leu Thr Glu Thr Val Asn Thr Thr Asn Gln Gln

# I861052

275

280

285

Leu Glu Leu His Leu Gly Gly Glu Ser Tyr Trp Val Ser Met Ile Ser  
290 295 300

Tyr Asn Ser Leu Gly Lys Ser Pro Val Thr Thr Leu Arg Ile Pro Ala  
305 310 315 320

Ile Gln Glu Lys Ser Phe Arg Cys Ile Glu Val Met Gln Ala Cys Leu  
325 330 335

Ala Glu Asp Gln Leu Val Val Lys Trp Gln Ser Ser Ala Leu Asp Val  
340 345 350

Asn Thr Trp Met Ile Glu Trp Phe Pro Asp Met Asp Ser Glu His Pro  
355 360 365

Thr Leu Ser Trp Glu Ser Val Ser Gln Ala Thr Asn Trp Thr Ile Gln  
370 375 380

Gln Asp Lys Leu Lys Pro Phe Trp Cys Tyr Asn Ile Ser Val Tyr Pro  
385 390 395 400

Met Leu His Asp Lys Val Gly Glu Pro Tyr Ser Ile Gln Ala Tyr Ala  
405 410 415

Lys Glu Gly Ile Pro Ser Lys Gly Pro Glu Thr Lys Val Glu Asn Ile  
420 425 430

Gly Val Lys Thr Val Thr Ile Thr Trp Lys Glu Ile Pro Lys Ser Glu  
435 440 445

Arg Lys Gly Ile Ile Cys Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Gln Ala Glu Gly  
450 455 460

Gly Lys Gly Phe Ser Lys Thr Val Asn Ser Ser Ile Leu Gln Tyr Gly  
465 470 475 480

Leu Glu Ser Leu Lys Arg Lys Thr Ser Tyr Thr Val Arg Val Met Ala  
 485 490 495

Ser Thr Ser Ala Gly Gly Ile Asn Gly Thr Ser Ile Asn Phe Lys Thr  
 500 505 510

Leu Ser Phe Ser Val Phe Glu Ile Ile Leu Ile Thr Ser Leu Ile Gly  
 515 520 525

Gly Gly Leu Leu Ile Leu Ile Ile Leu Thr Val Ala Tyr Gly Leu Lys  
 530 535 540

Lys Pro Asn Lys Leu Thr His Leu Cys Trp Pro Ser Val Pro Asn Pro  
 545 550 555 560

Ala Glu Ser Ser Ile Ala Thr Trp Arg Gly Asp Asp Phe Lys Asp Lys  
 565 570 575

Leu Asn Leu Lys Glu Ser Asp Asp Ser Val Asn Thr Glu Asp Arg Ile  
 580 585 590

Leu Lys Pro Cys Ser Thr Pro Ser Asp Lys Leu Val Ile Asp Lys Ser  
 595 600 605

Val Val Asn Phe Gly Asn Val Leu Gln Glu Met Phe Thr Asp Glu Ala  
 610 615 620

Arg Thr Gly Gln Glu Asn Asn Leu Gly Gly Glu Lys Asn Glu Tyr Val  
 625 630 635 640

Thr His Pro Phe Arg Ala Asp Cys Pro Leu Gly Lys Ser Phe Glu Glu  
 645 650 655

Leu Pro Val Ser Pro Glu Ile Pro Pro Arg Lys Ser Gln Tyr Leu Arg  
 660 665 670

Ser Arg Met Pro Glu Gly Thr Cys Leu Glu Ala Glu Glu Gln Leu Leu

# I861052

675

680

685

Val Ser Gly Gln Ser Leu Glu Ser Leu Ala Pro Asp His Val Arg Glu  
690 695 700

Ala Ala Ala Pro Asn Pro Tyr Leu Lys Asn Ser Val Thr Thr Arg Glu  
705 710 715 720

Phe Leu Val Ser Gln Lys Leu Pro Glu His Thr Lys Gly Glu Val  
725 730 735

<210> 5

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尼莫利珠單抗重鏈胺基酸序列

<400> 5

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr  
20 25 30

Ile Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Gln Phe  
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Leu Glu Thr Trp Gly

# I861052

100

105

110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His  
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys  
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser  
290 295 300

# I861052

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
435 440 445

<210> 6

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 尼莫利珠单抗輕鏈胺基酸序列

<400> 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15

# I861052

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Phe  
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Asn Ala Gln Thr Glu Ala Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys



## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種使用尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物製造藥劑之用途，該藥劑係用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）個體之皮膚病灶（skin lesion）及搔癢症（pruritus），其中，該個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。

### 【請求項2】

如請求項1之用途，其中，該個體患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）。

### 【請求項3】

如請求項2之用途，其中，該個體經診斷為PN已至少6個月。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之用途，其中，該個體於其軀體具有至少20個結節，且呈兩側分布。

### 【請求項5】

如請求項1至3中任一項之用途，其中，該個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion）。

### 【請求項6】

如請求項1至3中任一項之用途，其中，該搔癢症經指定為至少4之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

### 【請求項7】

如請求項1至3中任一項之用途，其中，該搔癢症經指定為至少7之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

**【請求項8】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物係根據均一給藥方案（flat dosing regimen）經施予。

**【請求項9】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中，尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物係根據負荷劑量方案（loading dose regimen）經施予。

**【請求項10】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑包含具有下列劑量之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物：0.01 mg/kg至0.1 mg/kg、0.1 mg/kg至0.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1.5 mg/kg、1.5 mg/kg至2.5 mg/kg、或2.5 mg/kg至10 mg/kg。

**【請求項11】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑包含具有下列劑量之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物：10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg。

**【請求項12】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑包含30 mg至60 mg之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物。

**【請求項13】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑包含30 mg或60 mg之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物。

**【請求項14】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑係透過局部（topical）或腸胃外（parenteral）途徑經施予。

**【請求項15】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑係經皮下（subcutaneously）施予。

**【請求項16】**

如請求項1至3中任一項之用途，其中該藥劑係以每周一次、每兩周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、或每八周一次經施予。

**【請求項17】**

一種用於治療患有慢性癢疹（chronic prurigo，CP）個體之皮膚病灶（skin lesion）及搔癢症（pruritus）之醫藥組合物，該醫藥組合物包含在約30 mg至約60 mg範圍內之尼莫利珠單抗（nemolizumab）或其等效物。

**【請求項18】**

如請求項17之醫藥組合物，其中，該個體患有結節性癢疹（prurigo nodularis，PN）。

**【請求項19】**

如請求項18之醫藥組合物，其中，該個體經診斷為PN已至少約6個月。

**【請求項20】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該個體於其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。

**【請求項21】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion）。

**【請求項22】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該搔癢症經指定為至少4之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

**【請求項23】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該搔癢症經指定為至少7之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

**【請求項24】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。

**【請求項25】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其進一步包含載體。

**【請求項26】**

如請求項25之醫藥組合物，其中，該載體係為醫藥可接受載體。

**【請求項27】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物係用於使尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物係根據均一給藥方案（flat dosing regimen）施予至個體。

**【請求項28】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物係用於使尼

莫利珠單抗 (nemolizumab) 或該其等效物係根據負荷劑量方案 (loading dose regimen) 施予至個體。

**【請求項29】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含30 mg 或 60mg之尼莫利珠單抗 (nemolizumab)。

**【請求項30】**

如請求項29之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物係用於使該醫藥組合物以每四周一次施予至個體。

**【請求項31】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物係用於使該醫藥組合物以每周一次、每兩周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、或每八周一次施予至個體。

**【請求項32】**

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中，該醫藥組合物包含尼莫利珠單抗 (nemolizumab)。

**【請求項33】**

一種尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物之用途，其係用於製備用於治療患有慢性癢疹 (chronic prurigo, CP) 個體之皮膚病灶 (skin lesion) 及搔癢症 (pruritus) 之藥劑，其中該藥劑包含在約30 mg至約60 mg範圍內之尼莫利珠單抗 (nemolizumab) 或其等效物。

**【請求項34】**

如請求項33之用途，其中，該個體患有結節性癢疹 (prurigo nodularis, PN)。

**【請求項35】**

如請求項34之用途，其中，該個體經診斷為PN已至少約6個月。

**【請求項36】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該個體於其軀體具有至少約20個結節，且呈兩側分布。

**【請求項37】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該個體於上肢具有癢疹病灶（prurigo lesion）。

**【請求項38】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該搔癢症經指定為至少4之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

**【請求項39】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該搔癢症經指定為至少7之一分數，其基於數字評價量表（Numerical Rating Scale，NRS）。

**【請求項40】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該個體未患有異位性皮膚炎（atopic dermatitis）。

**【請求項41】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該藥劑係用於使尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物係根據均一給藥方案（flat dosing regimen）施予至個體。

**【請求項42】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該藥劑係用於使尼莫利珠單抗（nemolizumab）或該其等效物係根據負荷劑量方案（loading dose regimen）施予至個體。

**【請求項43】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該藥劑係用於使尼莫利珠單抗（nemolizumab）以30 mg或 60mg之劑量施予至個體。

**【請求項44】**

如請求項43之用途，其中，該藥劑係用於使該藥劑以每四周一次施予至個體。

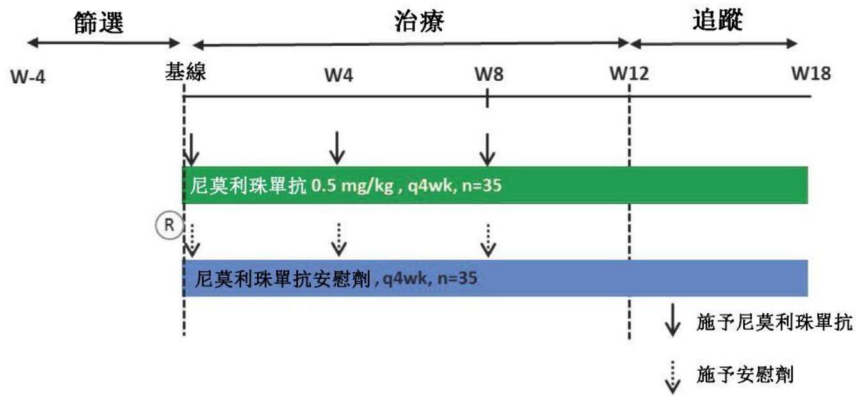
**【請求項45】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該藥劑係用於使該藥劑以每周一次、每兩周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每六周一次、每七周一次、或每八周一次施予至個體。

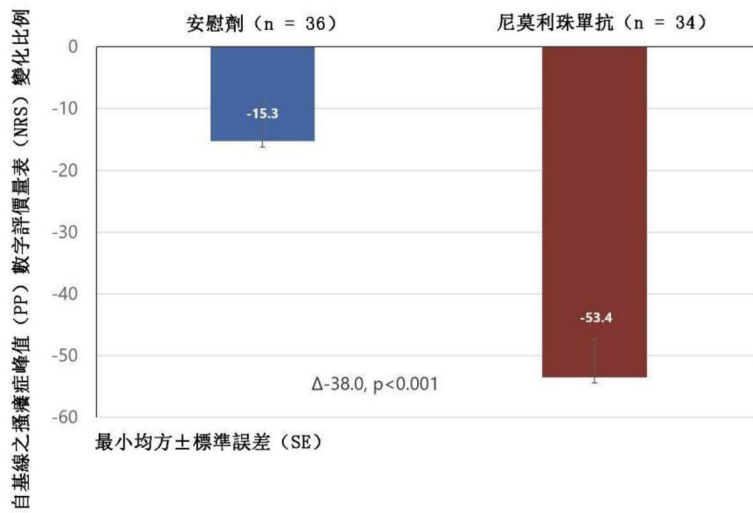
**【請求項46】**

如請求項33至35中任一項之用途，其中，該藥劑包含尼莫利珠單抗（nemolizumab）。

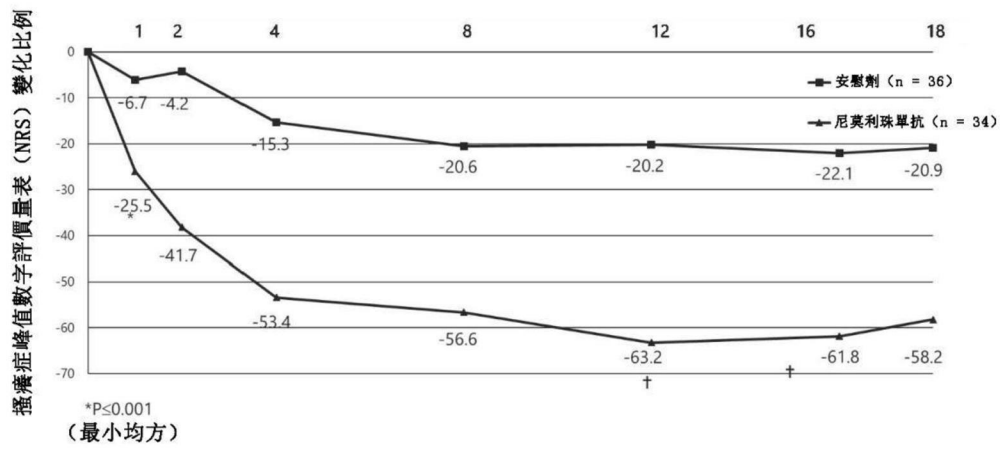
# 【發明圖式】



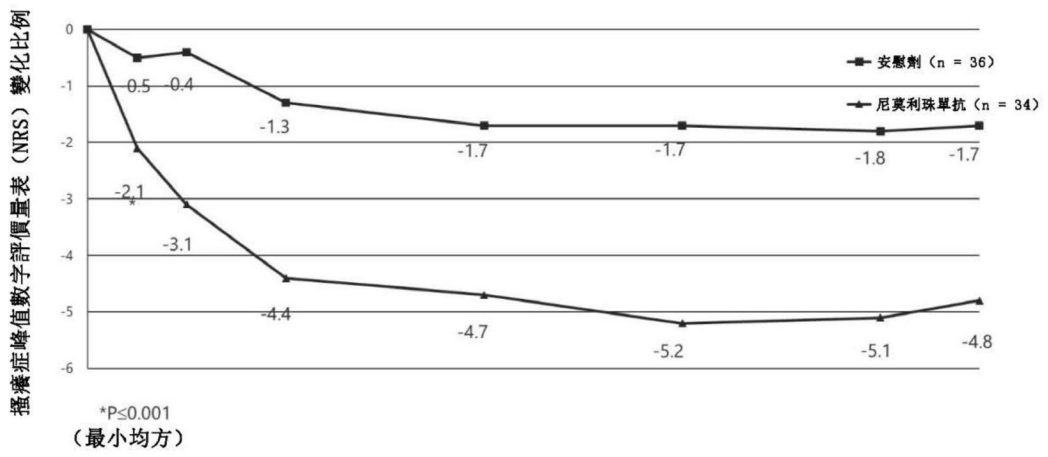
【圖1】



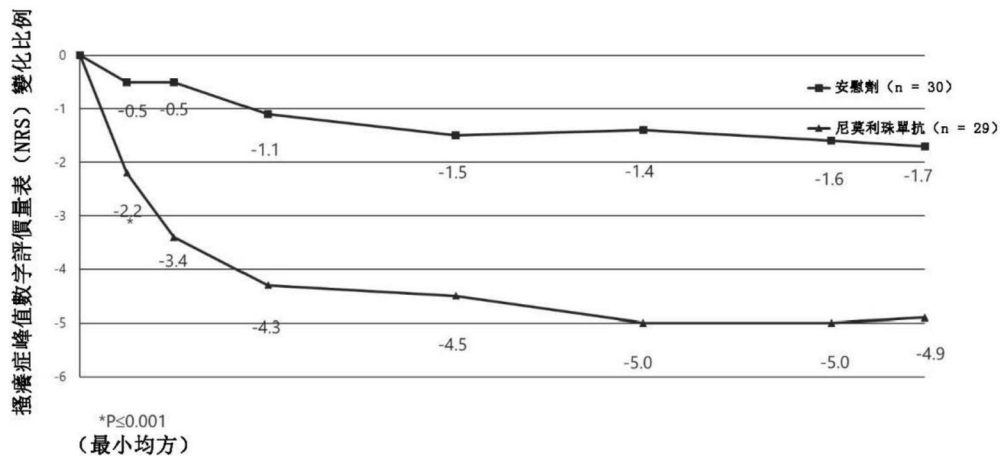
【圖2】



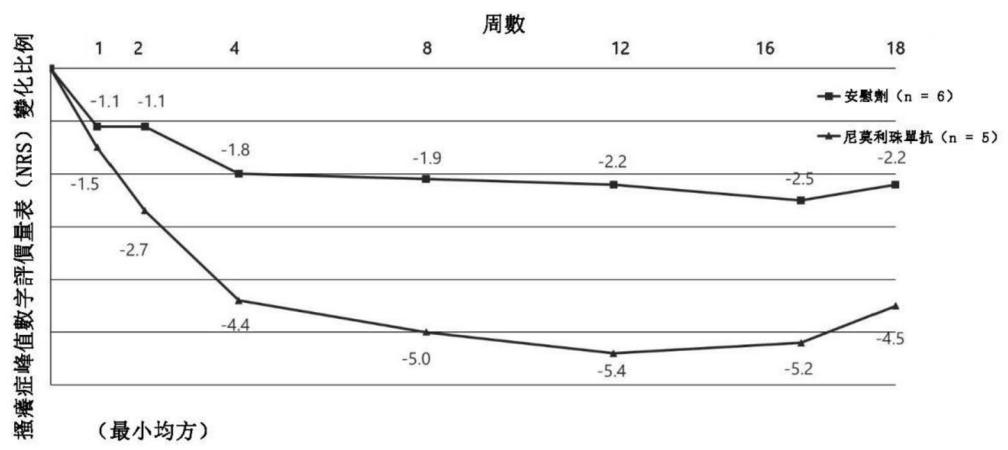
【圖3】



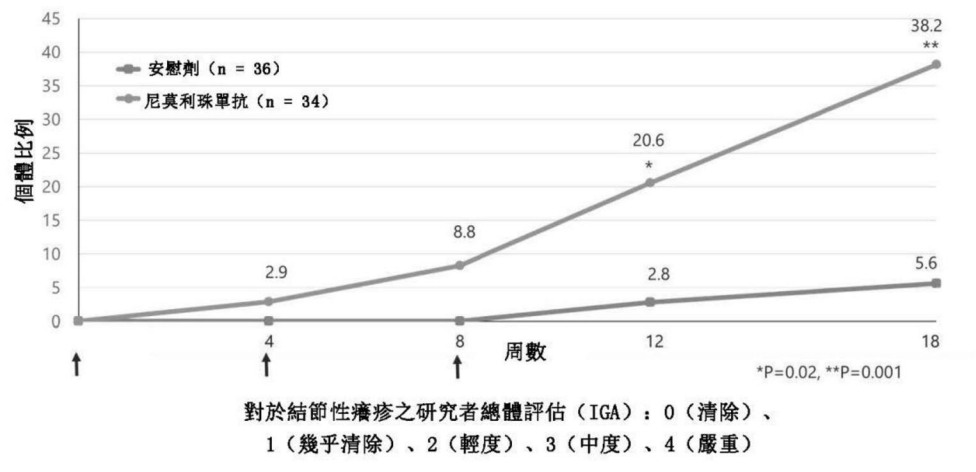
【圖4】



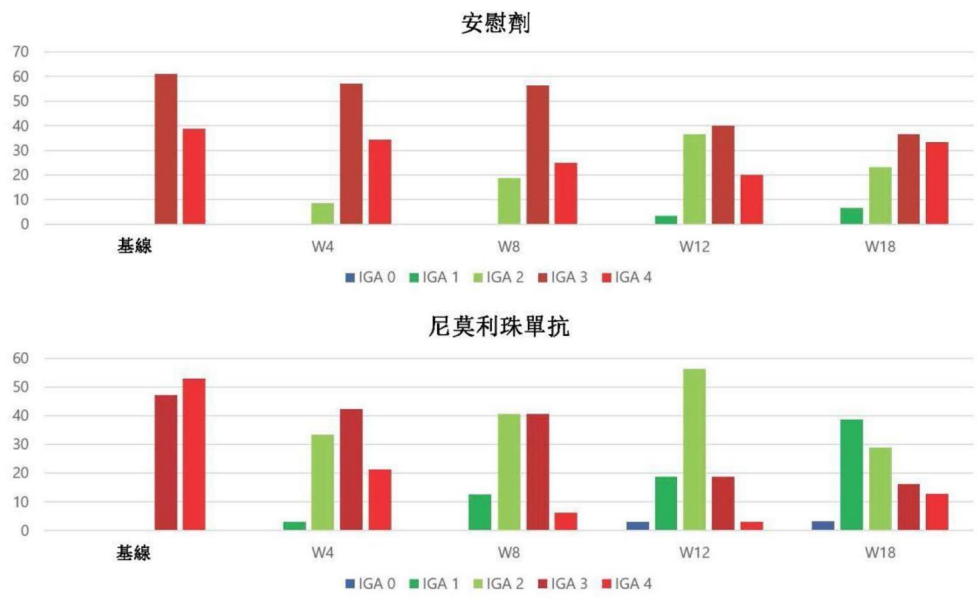
【圖5】



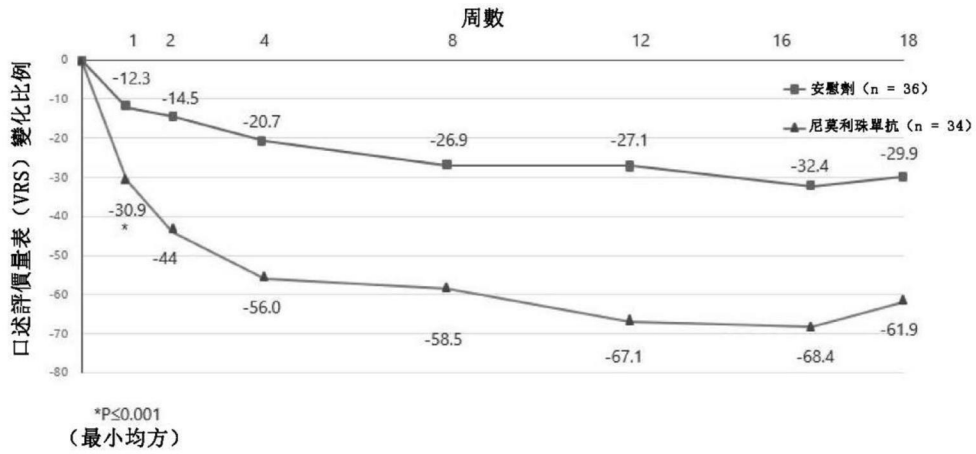
【圖6】



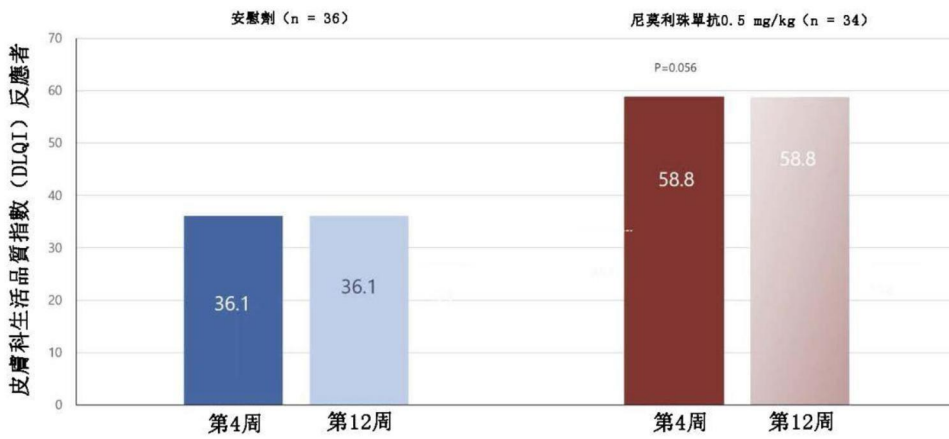
【圖7】



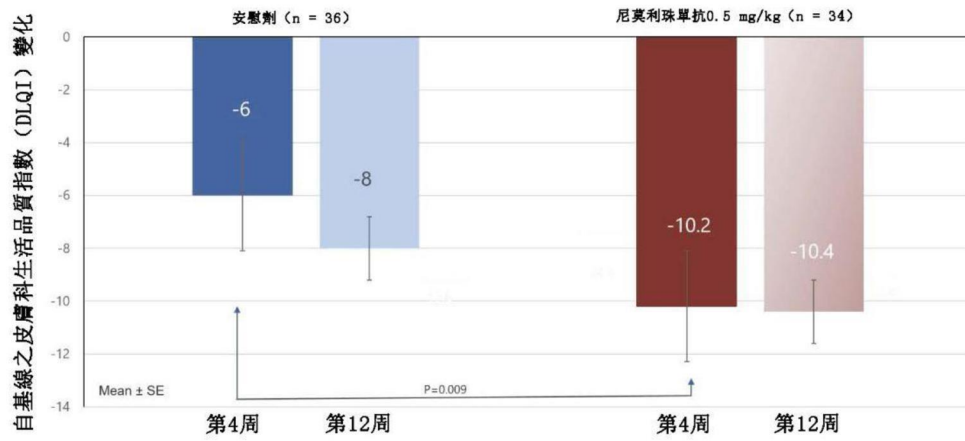
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】



【圖12A】



【圖12B】



【圖12C】



【圖12D】



【圖13A】



【圖13B】



【圖13C】



【圖13D】



【圖14A】



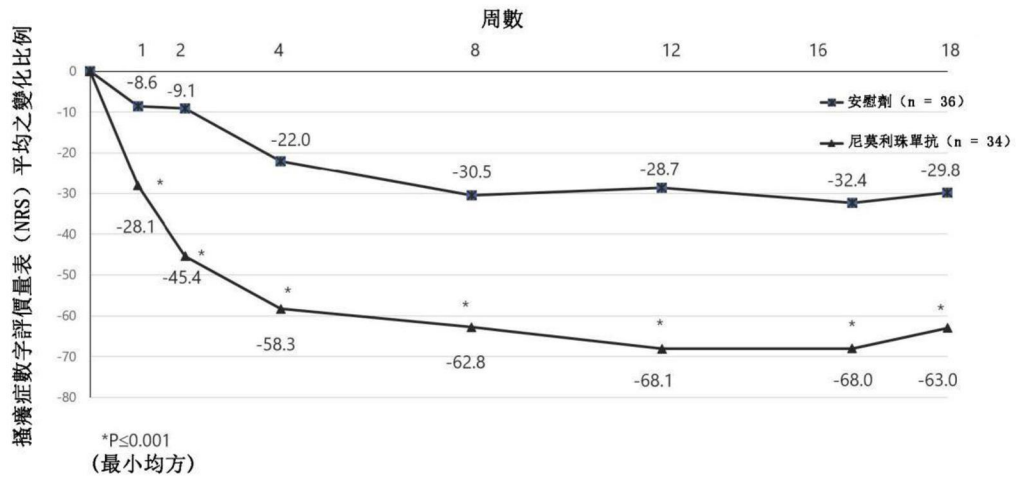
【圖14B】



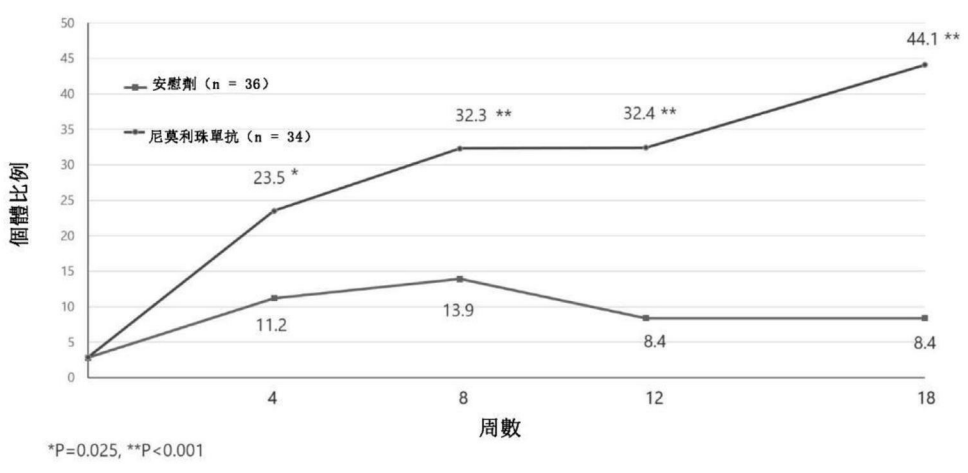
【圖14C】



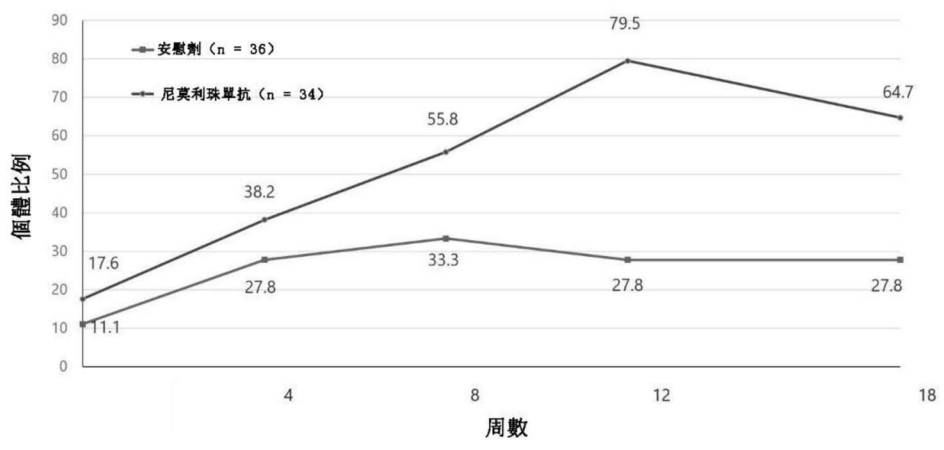
【圖14D】



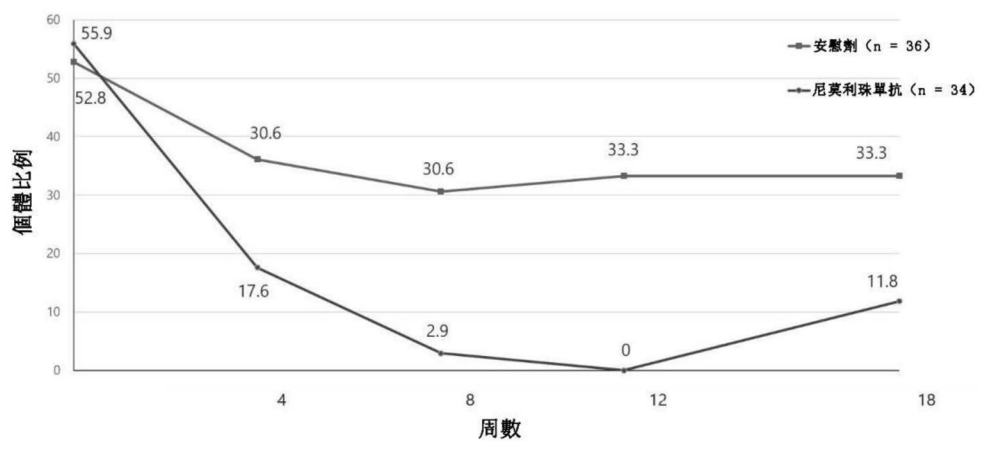
【圖15】



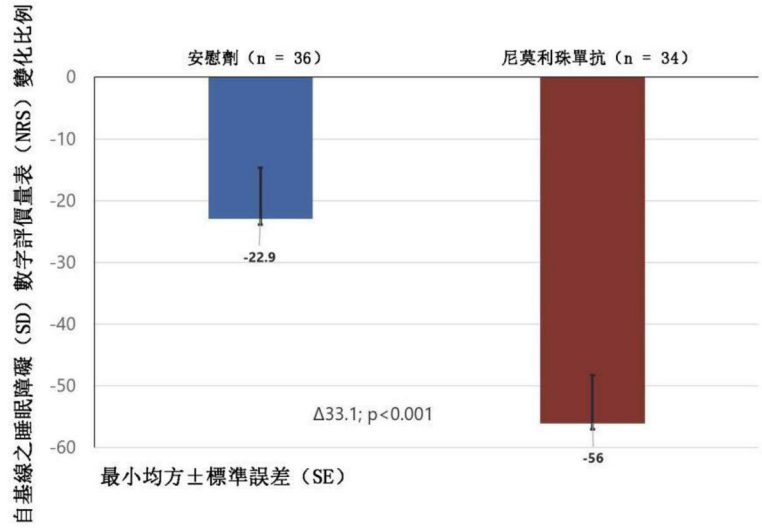
【圖16】



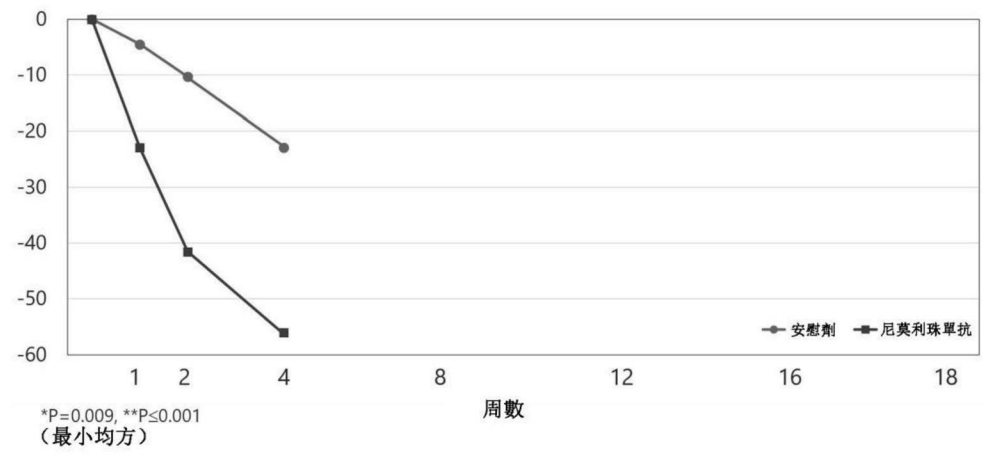
【圖17】



【圖18】



【圖19】



【圖20】