



(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 I826361 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：106141628

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/437 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/11/30 美國

62/428,163

2016/12/09 美國

62/432,425

(71)申請人：美商基因科技公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：潘 林 PAN, LIN (US)；鐘 桃樂絲 紫芸 CHEUNG, DOROTHY SZE-WING

(US)；哈里斯 傑佛瑞 馬克 HARRIS, JEFFREY MARK (US)；史東布 印第安

娜 STROMBOM, INDIANA (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

WO 2015/153683A1

期刊 PA WINSTANLEY ET AL he effects of food on drug bioavailability

BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY vol. 28, no. 6 BRITISH

JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 1989 pages 621 - 628

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：2 共 40 頁

(54)名稱

投與抗纖維化療法之方法

(57)摘要

本發明係關於投與化合物 I 以用於治療纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之方法。

The present disclosure relates to methods of administering Compound I for treating fibrotic disorders, inflammatory disorders or autoimmune disorders.

指定代表圖：

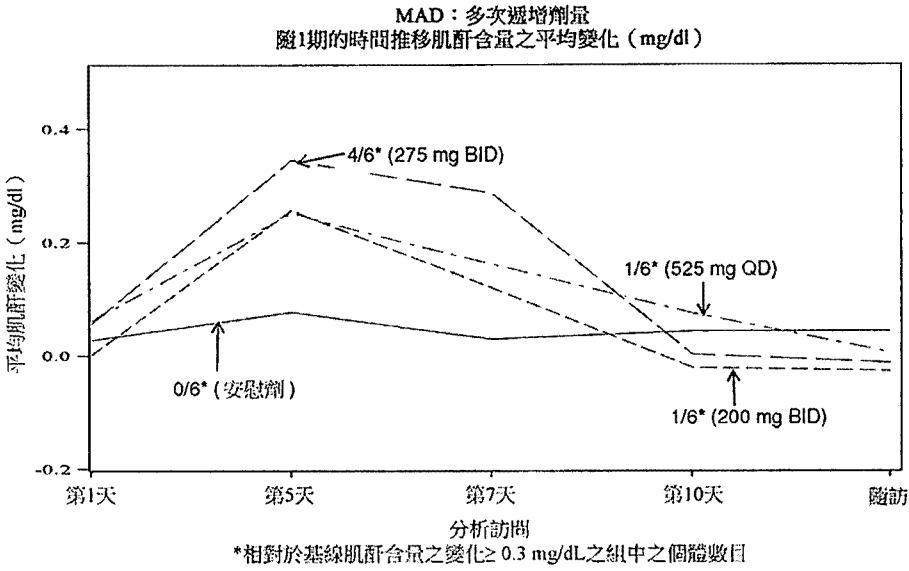


圖1

I826361

【發明摘要】

【中文發明名稱】 投與抗纖維化療法之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF ADMINISTERING ANTI-FIBROTIC
THERAPY

【中文】

本發明係關於投與化合物I以用於治療纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之方法。

【英文】

The present disclosure relates to methods of administering Compound I for treating fibrotic disorders, inflammatory disorders or autoimmune disorders.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 投與抗纖維化療法之方法

【英文發明名稱】 METHODS OF ADMINISTERING ANTI-FIBROTIC THERAPY

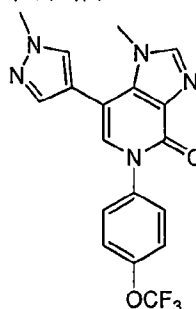
【技術領域】

【0001】 本發明係關於投與化合物I之方法。

【先前技術】

描述

【0002】 化合物I係具有以下結構之經口有效小分子：



化合物I在呈現纖維化病理生理學之若干不同適應症（諸如特發性肺纖維化（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）中具有治療價值。

【0003】 特發性肺纖維化係主要發生在中年及老年患者中之未知病因疾病，其特徵在於肺之進行性纖維化，從而導致肺功能不全及死亡。因為一直以來考慮纖維化係臨床上不可逆之過程，所以治療傳統地專注於控制症狀及併發症，顯著減緩病狀進展希望渺茫。多年來，主要治療通常係消炎劑、免疫抑制劑及抗氧化劑。此等療法在治療IPF及其他纖維化病症中之效果似乎極小且可變，且其副作用患者常常耐受不佳。

【0004】 新的治療選擇僅最近才變得可用。吡非尼酮（pirfenidone）及尼

達尼布 (nintedanib) 二者已經批准用於治療IPF。研發新型抗纖維化劑之當前研究成果以提出與潛在分子致病過程有關之多種機制為目標。此變化景觀已提高使用靶向其他路徑之新型單一試劑或組合療法所實現之效果的希望及期望。

【發明內容】

【0005】 現已鑑別化合物I療法之未預期之食物影響。本文中描述臨床試驗，其揭示與食物一起投與化合物I未預期地提高藥物之生物可用性，表明積極的食物影響。舉例而言，化合物I與高脂餐食或低脂餐食之投藥提高藥物之 $C_{\text{最大}}$ 及AUC，進而提高治療功效。

【0006】 本發明之一些實施例係關於投與化合物I以治療患有纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之患者之方法，所述方法包括與食物組合投與治療有效量之化合物I。

【0007】 本發明之一些實施例係關於提高化合物I療法之藥物生物可用性以治療患有纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之方法，其包括：與食物一起向個體投與治療有效量之化合物I，其中化合物I之生物可用性相比於無食物下所投與之相同量之化合物I的生物可用性提高。

【0008】 本發明之一些實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括向個體提供治療有效量之化合物I；及建議個體不與化合物I伴隨服用胃酸減少劑。在一些實施例中，胃酸減少劑係質子泵抑制劑 (proton pump inhibitor, PPI)。本發明之一些實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括向個體提供治療有效量之化合物I；及建議與化合物I伴隨服用PPI之個體可能需要化合物I之劑量調節。本發明之一些實施例係關於向服用PPI之個體提供化合物I之方法，其包括向服用PPI之個體提供治療有效量之化合物I；其中服用PPI之個體中之化合物I的治療有效量高於不服用PPI之個體中之化合物I的治療有效量。

【0009】 本發明之一些其他實施例係關於提供化合物I療法之方法，其包括向胃內pH值等於或小於4之個體投與治療有效量之化合物I。

【0010】 本發明之一些其他實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括評估個體之腎功能；及向個體投與治療有效量之化合物I。在一些實施例中，評估個體之腎功能包括測定個體之肌酐清除率。在一些實施例中，在向個體投與治療有效量之化合物I之前評估個體之腎功能。在一些實施例中，在向個體投與治療有效量之化合物I之後評估個體之腎功能。

【0011】 本發明之一些其他實施例係關於向個體提供抗纖維化療法之方法，其包括評估個體之腎功能；建議個體不服用化合物I；及提供除化合物I以外之抗纖維化療法。

【0012】 本發明之一些其他實施例係關於包括醫藥組合物、處方資訊及容器之套組，其中醫藥組合物包括治療有效量之化合物I。

【0013】 在本文所述之方法或套組之任何實施例中，化合物I之有效日量為約1 mg至約5000 mg每天、約5 mg至約2500 mg每天、或約10 mg至約2000每天。在一些其他實施例中，所投與之化合物I之量為約25 mg至約1600 mg每天。在一些其他實施例中，所投與之化合物I之量為約25 mg、約75 mg、約200 mg、約275 mg、約400 mg、約550 mg、約575 mg、約800 mg、約1150 mg、或約1600 mg每天，或在由任意兩個前述值所界定之範圍內。

【0014】 在本文所述之方法之任何實施例中，所治療之個體患有纖維化病症，尤其特發性肺纖維化（IPF）。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖1說明自本文所述之臨床研究之多次遞增劑量（Multiple Ascending Dose，

MAD) 中的組合篩選及給藥前基線之血清肌酐之平均變化。

【0016】

圖2說明自本文所述之臨床研究之MAD部分中的篩選水準之肌酐含量的平均變化。分析訪問在第1天 (D1)；第5天 (D5)；第7天 (D7)；第10天 (D10) 及隨訪 (FU)。

【實施方式】

【0017】 本文所描述之各種實施例提供藉由與食物一起投與化合物I提高化合物I之生物可用性之方法。提高化合物I之生物可用性具有各種益處。舉例而言，提高之生物可用性可引起更有效之給藥。在一些實施例中，更有效之給藥允許向個體投與較低劑量之化合物I。在一些實施例中，化合物I與食物一起之投藥亦可降低與化合物I或其他藥物相關之不良影響之頻率及/或嚴重程度。

【0018】 本文中所用之部分標題僅出於組織目的而不應理解為限制所述主題。

【0019】 如本文所用，常用縮寫定義如下：

AE	不良事件
Ae ₀₋₁₂	前12小時所分泌之藥物量
Ae ₀₋₂₄	前24小時所分泌之藥物量
ANOVA	變異數分析
AUC	濃度-時間曲線下之面積
BID	每日兩次
CI	信賴區間
CL _{cr}	肌酐清除
C _{最大}	最大血漿濃度

eGFR	估計之腎小球濾過率
ESRD	末期腎病
fe ₀₋₁₂	前12小時所分泌之藥物百分比
fe ₀₋₂₄	前24小時所分泌之藥物百分比
PK	藥物動力學
PPI	質子泵抑制劑
QD	每日一次
RA _{AUC}	基於給藥間隔期間血漿濃度時間曲線下之面積的累積比率
SAD	單次遞增劑量
Scr	血清肌酐
SD	標準偏差
t _{1/2}	表觀血漿最終消除半衰期
TEAE	治療出現的不良事件
T _{最後}	持續可量測濃度之時間

【0020】 如本文所用，術語「具有食物」定義為意謂，一般而言，在投與化合物I之前約1小時至投與化合物I之後約2小時之間的時段期間具有消耗之食物之情形。在一些實施例中，食物係具有足夠體積及脂肪含量之固體食物，其在胃中並不快速溶解及吸收。較佳地，食物係餐食，諸如早餐、午餐或晚餐。在一些實施例中，食物為至少約100卡、約200卡、約250卡、約300卡、約400卡、約500卡、約600卡、約700卡、約800卡、約900卡、約1000卡、約1250卡、約1500卡。

【0021】 如本文所用，術語「高脂餐食」係指其中脂肪佔餐食總卡路里含量之約50%或更高之餐食。

【0022】 如本文所用，術語「中脂餐食」係指其中脂肪佔餐食總卡路里含

量之約26-49%之餐食。

【0023】 如本文所用，術語「低脂餐食」係指其中脂肪佔餐食總卡路里含量之約25%或更低之餐食。

【0024】 術語「無食物」、「禁食」或「空腹」定義為意謂在投與化合物I之前約1小時至約投與化合物I之後2小時的時段內不具有消耗之食物之情形。在一些實施例中，食物在投與化合物I之前約10小時、約8小時、約6小時、約4小時、約2小時尚未消耗。

【0025】 如本文所用之術語「口服劑型」具有如熟習此項技術者所理解之其一般含義且因此作為非限制性實例包含藥物調配物或呈可向人類投與之形式（包含丸劑、錠劑、核心、膠囊、囊片、鬆散粉末、溶液及懸浮液）的藥物。

【0026】 如本文所用之術語「食物影響」係指在投與後可影響藥物吸收之現象。食物影響可在吸收減少時表示「消極」，或在吸收增加時表示「積極」且表現為生物可用性之提高（例如，如AUC所反映）。食物影響亦可係指最大濃度之變化（ $C_{\text{最大}}$ ）或達至最大濃度之時間（ $T_{\text{最大}}$ ），無關整體吸收。因此，一些藥物可較佳地在禁食或攝食情形下服用以獲得最佳所需效果。如本文所用，術語「具有食物」及「攝食」可以可互換地使用。如本文所用，術語「無食物」、「禁食（fasted及fasting）」可以可互換地使用。

【0027】 如本文所用之術語「腎臟損傷」係指如下表所概括之《FDA指導草案（FDA Draft Guidance）》，Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling（2010年3月22日）中所定義之腎功能受損。

基於估計之GFR（eGFR）或估計之肌酐清除（CLcr）^a之腎功能分類

階段	描述 ^b	eGFR ^c (mL/min/1.73m ²)	CLcr ^d (mL/min)
1	對照（正常）GFR	≥90	≥90
2	GFR輕度降低	60-89	60-89
3	GFR中度降低	30-59	30-59
4	GFR嚴重降低	15-29	15-29
5	末期腎病（ESRD）	<15未透析	<15未透析
		需要透析	需要透析

^a在一些情況下，用於量測肌酐清除或量測外源性過濾標記物之清除的24小時尿液樣品收集可比預測等式提供更好的GFR估計。所述情況包含患者在以下情境中之GFR測定：進行腎臟置換療法；急性腎衰竭；年齡、體型大小或肌肉質量之極限；嚴重營養不良或肥胖之情形；骨骼肌疾病；或在戒葷腥。^b腎臟損傷階段係基於2002年全國腎臟基金會（National Kidney Foundation）針對慢性腎病（CKD）之K/DOQI臨床實踐指南（Clinical Practice Guidelines）；GFR：腎小球濾過率；^c eGFR：基於MDRD等式之GFR估計；^d CLcr：基於C-G等式之估計肌酐清除。

【0028】 如本文所用之術語「藥物動力學概況」或「藥物動力學」具有如熟習此項技術者所理解之其一般含義且因此作為非限制性實例包含由繪製在向個體投與藥物後，隨著時間推移藥物之濃度（例如血漿、血清或組織）產生之曲線的特徵。藥物動力學概況因此包含可用於表徵在向合適人群投與時特定藥物或劑型之藥物動力學的藥物動力學參數或參數集合。在一些實施例中，合適人群可定義為患有腎臟損傷之患者、患有肝損傷、老人病學或嬰兒病學等之患者。各種藥物動力學參數為熟習此項技術者已知，其包含濃度對時間曲線下之面積（AUC）、自時間0直至最後可定量樣品時間之濃度時間曲線下之面積（AUC_{0-t}）、自時間0趨近無窮大之濃度時間曲線下之面積（AUC_{0-∞}）、每日兩次給藥之歷經穩態給藥間隔之濃度時間曲線下的面積（AUC_{ss}）或自時間0至12小時之濃度時間曲線下的面積（AUC₀₋₁₂）、投藥之後的最大濃度（例如，血漿/血

清)($C_{\text{最大}}$)、投藥之後的最小濃度(例如,血漿/血清)($C_{\text{最小}}$),以及投藥之後達至最大濃度(例如,血漿/血清)之時間($T_{\text{最大}}$)。 $AUC_{\text{最後}}$ 指示自投藥時間直至最後可定量濃度之時間血漿濃度對時間曲線下之面積。例如針對單劑量或穩態,藥物動力學參數可以熟習此項技術者已知之各種方式量測。藥物動力學參數(例如, $C_{\text{最大}}$)中之一或多者之差異可表明兩種調配物之間或兩種投藥方法之間的藥物動力學差異。

【0029】 術語「患者」或「個體」係指人類患者。

【0030】 如本文所用,「提供」之行為包含供應、獲取或投與(包含自投)本文所描述之組合物。

【0031】 如本文所用,術語「投與」藥物包含個體獨立地獲得及服用藥物。舉例而言,在一些實施例中,個體自藥房獲得藥物且根據本文所提供之方法自投與藥物。

【0032】 在本文中描述之任一實施例中,治療方法可以可替代地需要用途申請專利範圍,諸如瑞士型用途申請專利範圍。舉例而言,使用組合物治療纖維化病症之方法可以可替代地需要使用組合物以用於製造供治療纖維化病症、尤其IPF用之藥劑,或使用組合物以用於治療纖維化病症、尤其IPF。

【0033】 熟習此項技術者應瞭解,藥物動力學參數可藉由使用熟習此項技術者已知及接受的臨床試驗方法(例如,如本文所闡述之實例所描述)比較參考標準測定。因為藥物之藥物動力學可以在患者之間變化,所以此類臨床試驗通常涉及多種患者及所得資料之合適統計分析(例如,90%可信度之變方分析)。藥物動力學參數之比較可基於劑量調節,如熟習此項技術者所瞭解。

【0034】 本發明之一些實施例係關於投與化合物I以治療患有纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之個體之方法,所述方法包含與食物組合投與治療有效量之化合物I。

【0035】 本文所揭示之方法包含向患者或個體投與化合物I與食物。化合物I可在一天中的任何時間與食物一起投與。舉例而言，在一些實施例中，食物可在投與化合物I之前約1小時至投與化合物I之後約2小時之間的時段之任何時間消耗。在一些實施例中，食物可在投與化合物I之前約1小時、約45分鐘、約30分鐘、約15分鐘、約10分鐘或約5分鐘之時段內消耗。在一些實施例中，食物可在投與化合物I之後約5分鐘、約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約45分鐘、約1小時、約1.5小時或約2小時之時段內消耗。在一些實施例中，在食物之消耗至多在食物消耗約1小時之後立即向患者投與化合物I（例如，食物消耗之後約1分鐘內）。在一些實施例中，化合物I實質上與食物耗盡同一時間投與。

【0036】 在一些實施例中，所投與之化合物I之量為約1 mg至約5000 mg每天、約5 mg至約2500 mg每天、或約10 mg至約2000 mg每天。在一些其他實施例中，所投與之化合物I之量為約25 mg至約1600 mg每天。在一些其他實施例中，所投與之化合物I之量為約25 mg、約75 mg、約200 mg、約275 mg、約400 mg、約550 mg、約575 mg、約800 mg、約1150 mg、或約1600 mg每天，或在由任意兩個前述值所界定之範圍內。在一個實施例中，400 mg每天投與化合物I。在另一實施例中，550 mg每天投與化合物I。在又一實施例中，800 mg每天投與化合物I。

【0037】 給藥可為每日一次或兩次或三次，每劑量一或多個單位。在一些實施例中，按在一天中在合適間隔分別投與之一次、兩次、三次、四次、五次、六次或大於六次給藥投與化合物I之每日有效攝取量。在本文所述之方法之一些實施例中，每日一次投與化合物I。在一些其他實施例中，化合物I每日投與兩次或大於兩次。在一個實施例中，每日兩次投與化合物I。在另一實施例中，每日三次投與化合物I。在一些實施例中，每次給藥包括一種、兩種、三種或大於三種單位劑型。舉例而言，在一些實施例中，每天一或多次向個體投與一或多個

單位。在一些實施例中，按在一天中隔開之多劑量投與化合物I且每一劑量包括治療有效量之化合物I。在一些實施例中，每天一次投與化合物I與食物。

【0038】 在一些實施例中，以每單位包括約25 mg至約500 mg、或約50 mg至約400 mg、或約100 mg至約200 mg 化合物I之單位劑型向個體投與化合物I。在一實施例中，以每膠囊或錠劑包括約25 mg化合物I之單位劑型向個體投與化合物I。在另一實施例中，以每膠囊或錠劑包括約200 mg化合物I之單位劑型向個體投與化合物I。如本文所用，術語「單位劑型」係指適用作人類及動物個體之單位劑量的物理離散單位，每一單位含有以與醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑或媒劑結合足以產生所需效果的量計算預定數量之化合物I。在一些實施例中，單位劑型為例如丸劑、膠囊或錠劑。在一個實施例中，單位劑型為錠劑。

【0039】 在一些實施例中，方法包含投與治療可接受量之化合物I。如本文所用之術語「治療有效量」係指足以治療、改善或預防所鑑別之疾病或病狀，或呈現可偵測之治療效果之化合物I的量。可藉由此項技術中已知之任何方法偵測效果。在一些實施例中，個體之精確有效量可視個體體重、身材及健康；病狀性質及程度；以及針對投藥所選擇之治療或治療組合而定。給定情況之治療有效量可藉由在臨床醫師之技能及判斷內之常規實驗確定。

【0040】 在本文所述之方法之一些實施例中，食物選自低脂餐食、中脂餐食或高脂餐食。在一個實施例中，食物係高脂餐食。

【0041】 在一些實施例中，方法包含避免伴隨投與胃酸減少治療劑。在一些實施例中，胃酸減少治療劑係質子泵抑制劑(PPI)、組胺2受體拮抗劑(H2RA)及/或抗酸劑。在一些實施例中，胃酸減少治療劑係PPI。在一些實施例中，PPI選自奧美拉唑(omeprazole)、蘭索拉唑(lansoprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)及右蘭索拉唑(dexlansoprazole)。在一些實施例中，胃酸減少治療劑係H2RA。在一些實施例

中，H2RA選自西咪替丁（cimetidine）、法莫替丁（famotidine）、尼沙替丁（nizatidine）及雷尼替丁（ranitidine）。在一些實施例中，胃酸減少治療劑係抗酸劑。在一些實施例中，抗酸劑選自氫氧化鋁/碳酸鋁、氫氧化鈣/碳酸鈣及次水楊酸鉍。在一些實施例中，方法包括向接受胃酸減少劑之患者投與再酸化化合物及化合物I。在一些實施例中，再酸化化合物選自鹽酸甜菜鹼及鹽酸麩胺酸。在一些實施例中，方法包括避免伴隨投與質子泵抑制劑（PPI），例如避免伴隨投與引起等於或大於6.0、5.0、4.0、3.0、2.0或1.0或在由任意兩個前述值所界定之範圍內之24小時平均胃內pH值的PPI。在一個實施例中，應避免引起等於或大於4之24小時平均胃內pH值的PPI。在另一實施例中，應避免引起等於或大於3之24小時平均胃內pH值的PPI。在一些其他實施例中，方法包括避免在投與化合物I之前或之後投與質子泵抑制劑。

【0042】 本發明之一些實施例係關於提高化合物I療法之藥物生物可用性以治療患有纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之方法，其包括：向個體投與治療有效量之化合物I與食物，其中化合物I之生物可用性相比於無食物下所投與之相同量之化合物I的生物可用性提高。

【0043】 生物可用性之提高可使用熟習此項技術者已知之一或多種量測測定，諸如AUC或 $C_{\text{最大}}$ 之提高，其可各自獨立地為、為約、為至少或至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%、600%、700%或大於700%或在任何兩個此等值所界定之範圍內（例如5%-500%、10%-400%或20%-300%）的提高，其中所述提高係相比於參考治療（例如禁食狀態或不同攝食狀態）。在一些實施例中，提高化合物I之生物可用性包括提高化合物I之最大血漿濃度（ $C_{\text{最大}}$ ）或吸收程度（ AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ ）。

【0044】 在一些此類實施例中，當化合物I與食物一起服用相比於在禁食

情形期間服用相同量之化合物I時，生物可用性之提高包括在約10%至約400%、約15%至約300%、或約20%至約250%範圍內的化合物I之 $C_{\text{最大}}$ 。在一些其他實施例中，化合物I之 $C_{\text{最大}}$ 之提高在約20%至約200%、約40%至約150%、或約60%至約125%範圍內。在一個實施例中，化合物I之 $C_{\text{最大}}$ 之提高為約64%。在另一實施例中， $C_{\text{最大}}$ 之提高為約69%。在又一實施例中， $C_{\text{最大}}$ 之提高為約126%。

【0045】 在一些此類實施例中，當化合物I與食物一起服用相比於在禁食情形期間服用相同量之化合物I時，生物可用性之提高包括在約10%至約400%、約15%至約300%、或約20%至約250%範圍內的化合物I之 AUC_{0-t} 。在一些其他實施例中，化合物I之 AUC_{0-t} 之提高在20%至約200%、約25%至約150%、或約30%至約125%之範圍內。在一個實施例中，化合物I之 AUC_{0-t} 之提高為約37%。在另一實施例中， AUC_{0-t} 之提高為約49%。在又一實施例中， AUC_{0-t} 之提高為約114%。

【0046】 在一些此類實施例中，當化合物I與食物一起服用相比於在禁食情形期間服用相同量之化合物I時，生物可用性之提高包括在約10%至約400%、約15%至約300%、或約20%至約250%範圍內的化合物I之 $AUC_{0-\infty}$ 。在一些其他實施例中，化合物I之 $AUC_{0-\infty}$ 之提高在20%至約200%、約25%至約150%、或約30%至約125%之範圍內。在一個實施例中，化合物I之 $AUC_{0-\infty}$ 之提高為約35%。在另一實施例中， $AUC_{0-\infty}$ 之提高為約46%。在又一實施例中， $AUC_{0-\infty}$ 之提高為約103%。

【0047】 本發明之一些實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括向個體提供治療有效量之化合物I；及建議個體不與化合物I伴隨服用質子泵抑制劑（PPI）。本發明之一些實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括向個體提供治療有效量之化合物I；及建議個體不在服用化合物I之前或之後服用質子泵抑制劑（PPI）。本發明之一些實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括向個體提供治療有效量之化合物I；及建議個體不與化合物I伴隨服用質子泵抑制劑（PPI），其中PPI造成24小時胃內pH為4或高於4。在一些實施

例中，在化合物I療法期間應避免包含引起24小時平均胃內pH值等於或大於約6.0、5.9、5.8、5.7、5.6、5.5、5.4、5.3、5.2、5.1、5.0、4.9、4.8、4.7、4.6、4.5、4.4、4.3、4.2、4.1、4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1或1.0，或在由任意兩個前述值所界定之範圍內之彼等PPI的PPI。在一個實施例中，應避免引起等於或大於4.0之24小時平均胃內pH值的PPI。在另一實施例中，應避免引起等於或大於3.0之24小時平均胃內pH值的PPI。在一個實施例中，PPI係雷貝拉唑。在一些實施例中，方法進一步包括建議個體與食物一起服用化合物I。

【0048】 本發明之一些其他實施例係關於提供化合物I療法之方法，其包括向胃內pH值等於或小於4.0、3.5、3.0、2.5、2.0、1.5或1.0或在由任意兩個前述值所界定之範圍內之個體投與治療有效量之化合物I。本發明之一些其他實施例係關於提供化合物I療法之方法，其包括向胃內pH值等於或小於3.0之個體投與治療有效量之化合物I。本發明之一些其他實施例係關於提供化合物I療法之方法，其包括向胃內pH值等於或小於2.0之個體投與治療有效量之化合物I。在一些此類實施例中，胃內pH值係平均24小時胃內pH值。在一些其他實施例中，胃內pH值量測為平均12小時胃內pH值、平均8小時胃內pH值、平均6小時胃內pH值或平均4小時胃內pH值。在本文中描述之任一實施例中，化合物I可與食物一起投與。

【0049】 本發明之一些其他實施例係關於向個體提供化合物I療法之方法，其包括評估個體之腎功能；及向個體投與治療有效量之化合物I。此評估之目的為確定化合物I之腎臟影響，例如化合物I療法是否將可能引起任何腎損傷。

【0050】 急性腎損傷（Acute kidney injury，AKI）由改善全球腎臟病預後組織（Kidney Disease Improving Global Outcomes，KDIGO）（國際腎臟病雜誌增

刊 (Kidney International Supplements) (2012) 2, 8-12) 定義為以下中之任一者：
48小時內血清肌酐 (SCr) 增加 ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/L)；或SCr增加 ≥ 1.5 倍
基線，已知或假定其已在前7天內出現；或尿量 < 0.5 mL/kg/h為期6小時。根據以
下準則針對嚴重程度對AKI分級。

階段	血清肌酐 (SCr)	尿排出量
1	1.5-1.9倍基線 或 ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/L)增加	< 0.5 mL/kg/h為期6-12 h
2	2-2.9倍基線	< 0.5 mL/kg/h為期 ≥ 12 h
3	3倍基線 或 SCr增加 ≥ 4 mg/dL (≥ 353.6 μ mol/L) 或 起始腎臟置換療法 或 在 < 18 歲之患者中，eGFR降低至每 $1.73\text{m}^2 < 35$ mL/min	< 0.3 mL/kg/h為期 ≥ 24 h 或 無尿症為期 ≥ 12 h

【0051】 在一些實施例中，評估個體之腎功能包括測定個體之肌酐清除率。在一些實施例中，在向個體投與治療有效量之化合物I之前評估個體之肌酐清除率。在一些實施例中，在向個體投與治療有效量之化合物I之後評估個體之肌酐清除率。在一些實施例中，在向個體投與治療有效量之化合物I之前及之後評估個體之肌酐清除率。在一些此類實施例中，個體之肌酐清除為 ≥ 90 mL/min。在一些其他實施例中，個體之肌酐清除為60-89 mL/min。在一些其他實施例中，個體之肌酐清除為30-59 mL/min。在另外一些其他實施例中，個體之肌酐清除為15-29 mL/min。在一些實施例中，個體未患需要透析之末期腎病 (ESRD) 或腎衰竭。在一些實施例中，方法進一步包括在投與化合物I之後監測個體之血清肌酐 (Scr) 含量之變化。在一些其他實施例中，在投與化合物I之後監測個體Scr之增加。在一個特定實施例中，量測個體Scr自基線增加 $\geq$ 之0.3 mg/dL。在另一實施例中，量測個體Scr自基線之增加百分比 $\geq 30\%$ 。在一些實施例中，方法進一

步包括調節化合物I之量或中斷化合物I療法，例如若個體Scr自基線之百分比變化大於30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%或200%。可替代地，若個體Scr自基線之增加大於0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8或4.0 mg/dL，則可能需要調節化合物I之量或中斷化合物I療法。在一些實施例中，方法進一步包括建議個體中斷化合物I療法。

【0052】 本發明之一些其他實施例係關於向個體提供抗纖維化療法之方法，其包括評估個體之腎功能；建議個體不服用化合物I；及提供除化合物I以外之抗纖維化療法。在一些實施例中，在向個體提供抗纖維化療法之前評估個體之腎功能。在一些實施例中，在向個體提供抗纖維化療法之後評估個體之腎功能。在一些實施例中，在向個體提供抗纖維化療法之前及之後評估個體之腎功能。

【0053】 在本文所述之方法之任何實施例中，個體患有纖維化病症。在一個特定實施例中，個體患有特發性肺纖維化（IPF）。

【0054】 本發明之一些其他實施例係關於包括醫藥組合物、處方資訊及容器之套組，其中所述醫藥組合物包括治療有效量之化合物I。在一些實施例中，處方資訊建議個體與食物一起服用醫藥組合物。在一些其他實施例中，處方資訊建議個體不要與化合物I伴隨服用質子泵抑制劑（PPI）。在一個實施例中，處方資訊建議避免引起等於或大於4.0之24小時平均胃內pH值之PPI。在另一實施例中，處方資訊建議避免引起等於或大於3.0之24小時平均胃內pH值之PPI。在一個實施例中，PPI選自奧美拉唑、蘭索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷貝拉唑及右蘭索拉唑。在一個實施例中，PPI係雷貝拉唑。套組可包含一或多種包括化合物I之單位劑型。單位劑型可具有口服調配物。舉例而言，單位劑型可包括丸劑、

錠劑或膠囊。套組可包含多種單位劑型。在一些實施例中，單位劑型呈容器形式。在一些實施例中，劑型係包括化合物I或其醫藥學上可接受之鹽之單一口服劑型。在一些其他實施例中，處方資訊建議健保提供者視患有腎臟損傷個體之需要監測異常及/或不良反應且考慮劑量修改或中斷。在一些實施例中，異常及/或不良反應包括超出正常範圍之實驗室值。在一些實施例中，超出正常範圍之實驗室值係肌酐清除。在一些實施例中，超出正常範圍之實驗室值係血清肌酐。在一些其他實施例中，處方資訊建議健保提供者不要向需要透析之患有末期腎病之個體投與醫藥組合物。在一些另外其他實施例中，處方資訊建議健保提供者不需要調節患有輕度腎臟損傷之患者之劑量。在一些另外其他實施例中，處方資訊建議健保提供者醫藥組合物應謹慎用於患有中度至嚴重腎臟損傷之患者。在一些另外其他實施例，處方資訊建議健保提供者醫藥組合物應謹慎用於患有中度腎臟損傷之患者。在一些另外其他實施例中，處方資訊建議健保提供者不要向患有嚴重腎臟損傷之個體投與醫藥組合物。

【0055】 本文所揭示之方法、組合物及套組可包含資訊。資訊可呈調控藥品之製造、使用或出售之政府機構所規定之形式，所述介紹反應機構批准用於人類或獸醫投藥之藥物形式。此類資訊例如可為處方藥物之美國食品與藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration）所批准之標籤，或經過批准之產品插頁。該資訊可包含關於劑量及劑型、投藥進度及投藥途徑、不良事件、禁忌、警告及注意事項、藥物相互作用及特定人群之用法的所需資訊（參見例如21 C.F.R. § 201.57，其以全文引用之方式併入本文中），且在一些實施例中需要呈現於用於藥物出售之藥物上或與用於藥物出售之藥物相關。在一些實施例中，套組係用於出售需要政府機構（諸如美國食品與藥物管理局（Food and Drug Administration of the United States）之法規批准及受其管制之處方藥物。在一些實施例中，套組包括機構（諸如FDA）所要求之標籤或產品插頁，以用於向消

費者（例如在美國）出售套組。在較佳實施例中，資訊指導個體與食物，較佳餐食一起服用化合物I。資訊亦可指導個體避免在服用化合物I之前或之後伴隨服用質子泵抑制劑。在一些實施例中，資訊指導健保提供者視患有腎臟損傷個體之需要監測異常及/或不良反應且考慮劑量修改或中斷且/或不要向需要透析之患有末期腎病之個體投與化合物I。在一些實施例中，資訊指導健保提供者監測異常及/或不良反應且不需要調節患有輕度腎臟損傷之患者之劑量。在一些實施例中，資訊指導健保提供者監測異常及/或不良反應且化合物I應謹慎用於患有中度至嚴重腎臟損傷之患者。在一些實施例中，資訊指導健保提供者監測異常及/或不良反應且化合物I應謹慎用於患有中度腎臟損傷之患者。在一些實施例中，資訊指導健保提供者監測異常及/或不良反應且不要向患有嚴重腎臟損傷之個體投與醫藥組合物。

【0056】 一些實施例包含以下資訊，較佳印刷資訊：與食物一起服用化合物I相比於無食物下服用相同量之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽引起化合物I或其醫藥學上可接受之鹽之生物可用性的提高。

【0057】 說明書及/或資訊可呈各種形式存在，包含合適介質或基板（例如，將資訊印刷其上之一或多張紙）上之印刷資訊、電腦可讀取媒體（例如資訊已記錄其上之磁片、CD等）上之印刷資訊、或可經由網際網路訪問之網址上之印刷資訊。印刷資訊可例如提供於與藥品相關之標籤上；提供於藥品容器上；與藥品一起封裝；或與藥品隔開分別給予患者；或以患者可獨立獲取資訊之方式（例如網站）提供。印刷資訊亦可提供於參與治療患者之醫療護理者。在一些實施例中，資訊經口提供於個人。

【0058】 一些實施例包括適合於商業銷售之治療包裝。一些實施例包括容器。容器可呈如此項技術中已知之任何習知形狀或形式，其由醫藥學上可接受之材料製成，所述材料例如紙盒或硬紙板盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重新密封

袋（例如，容納「再填充」錠劑以置放於不同容器中）或個體劑量根據治療進程按壓出包裝之泡殼包裝。所採用之容器可視所涉及之確切劑型而定，例如習知硬紙板盒通常將不用於容納液體懸浮液。大於一種容器共同用於市場單一劑型之單一包裝係可行的。舉例而言，錠劑可包含於瓶中，所述瓶繼而包含於盒內。

【0059】 資訊可例如藉由以下與容器相關聯：寫於黏附地貼附於含有本文所述之劑型之瓶的標籤（例如，處方標籤或獨立標籤）上；包括於容器內部作為書面藥品說明書，諸如含有單位劑量封包之盒內部；直接塗覆於容器，諸如印刷於盒壁上；或如藉由繫結或黏貼附著，例如作為經由細繩、帶或其他線、小繩或繫栓型裝置貼附於瓶頸之說明卡。資訊可直接印刷於單位劑量包裝或泡殼包裝或吸塑卡上。

醫藥組合物

【0060】 一些實施例包含包括以下各者之醫藥組合物：(a) 安全及治療有效量之本文所述之化合物I（包含多晶型物及其溶劑合物）或其醫藥學上可接受之鹽；及（b）醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

【0061】 如上文所述之有用化合物可調配成用於治療各種病狀或病症之醫藥組合物。使用標準醫藥調配技術，諸如以全文引用之方式併入本文中之 Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Lippincott Williams & Wilkins (2005)中所揭示之彼等技術。

【0062】 除了如上文所述之所選有用化合物之外，一些實施例包含含有醫藥學上可接受之載劑的組合物。如本文所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」意謂適合於向哺乳動物投與之一或多種相容固體或液體填充劑、稀釋劑或囊封物質。如本文所用之術語「相容」意謂組合物之組分能夠以使得不存在相互作用之方式與本發明化合物混合，且彼此混合，其在一般使用情況下將實質上降

低組合物之醫藥功效。醫藥學上可接受之載劑必須當然具有足夠高之純度及足夠低之毒性以使其適合於較佳向動物、較佳正治療之哺乳動物投與。

【0063】 醫藥學上可接受之載劑包含例如固體或液體填充劑、稀釋劑、助水溶劑、表面活性劑及囊封物質。可充當醫藥學上可接受之載劑或其組分之物質的一些實例為：糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及甲基纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；固體潤滑劑，諸如硬脂酸及硬脂酸鎂；硫酸鈣；植物油，諸如花生油、棉籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及可可油；多元醇，諸如丙二醇、丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；海藻酸；乳化劑，諸如TWEENS；潤濕劑，諸如月桂基硫酸鈉；著色劑；調味劑；製錠劑、穩定劑；抗氧化劑；防腐劑；無熱原質水；等張生理食鹽水；以及磷酸鹽緩衝溶液。

【0064】 可包含視情況選用之醫藥學上之活性材料，其實質上不干擾化合物之抑制活性。結合化合物採用之載劑之量足以根據單位劑量之化合物投與提供實用量之物質。用於製備適用於本文所述之方法之劑型的技術及組合物描述於以下全部以引用之方式併入本文中的參考文獻中：Modern Pharmaceuticals, 第4版, 第9及10章 (Banker & Rhodes, editors, 2002)；Lieberman等人, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989)；以及Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 第8版 (2004)。

【0065】 可使用多種經口劑型，包含諸如錠劑、膠囊、顆粒及散裝粉末之固體形式。錠劑可經壓縮、錠劑研磨、包覆腸溶包衣、糖塗佈、包覆膜衣或多次壓縮，含有適合黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、調味劑、引流劑及熔融劑。液體經口劑型包含水溶液、乳液、懸浮液、溶液及/或自非起泡顆粒復原之懸浮液，及自起泡顆粒復原之起泡製劑，含有適合溶劑、防腐劑、乳

化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、熔融劑、著色劑及調味劑。

【0066】 適合於製備用於經口投藥之單位劑型的醫藥學上可接受之載劑為此項技術中熟知的。錠劑通常包括習知醫藥學上相容之佐劑作為惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、甘露糖醇、乳糖及纖維素；黏合劑，諸如澱粉、明膠及蔗糖；崩解劑，諸如澱粉、褐藻酸及交聯羧甲纖維素；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸及滑石。諸如二氧化矽之滑動劑可用於改良粉末混合物之流動特徵。可針對外觀添加諸如FD&C染料之著色劑。諸如阿斯巴甜糖（aspartame）、糖精、薄荷醇、胡椒薄荷及水果調味劑之甜味劑及調味劑為適用於咀嚼錠劑之佐劑。膠囊通常包括一或多種上文揭示之固體稀釋劑。載劑組分之選擇視次要考慮而定，如口味、成本及存放穩定性，其並不關鍵且熟習此項技術者容易做出。

【0067】 經口組合物亦包含液體溶液、乳液、懸浮液及其類似物。適合於製備此類組合物之醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知。用於糖漿、酏劑、乳液及懸浮液之載劑之典型組分包含乙醇、丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、液體蔗糖、山梨糖醇及水。針對懸浮液，典型懸浮劑包含甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、AVICEL RC-591、黃蓍及海藻酸鈉；典型濕潤劑包含卵磷脂及聚山梨醇酯80；且典型防腐劑包含對羥基苯甲酸甲酯及苯甲酸鈉。經口液體組合物亦可含有一或多種組分，諸如上文揭示之甜味劑、調味劑及著色劑。

【0068】 此類組合物亦可藉由習知方法，通常使用pH或時間依賴性塗料塗佈，使得本發明化合物在胃腸道中在所需局部施用附近釋放，或在多個時間釋放來延長所需作用。此類劑型通常包含但不限於以下中之一或多者：鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙基纖維素、Eudragit塗料、蠟及蟲膠。

【0069】 本文所述之組合物可視情況包含其他藥物活性劑。

【0070】 熟習此項技術者應瞭解，可在不背離本發明之精神的情況下進行大量及各種修改。因此，應明確瞭解，本文所揭示之本發明之實施例僅為說明性的且不意欲限制本發明之範疇。本文所提及之任何參考以本文所論述之材料及全文引用之方式併入。

實例

【0071】 在80名健康成年個體中進行化合物I之1期、隨機、盲目、安慰劑對照安全性、耐受性及藥物動力學研究。

方法

【0072】 此研究為評估健康個體中之化合物I之單次（部分A）及多次（部分B）給藥之安全性、耐受性及藥物動力學（PK）的隨機、盲目、安慰劑對照、劑量遞增研究。另外，研究在部分A中之2個組中，標準高脂早餐、標準低脂早餐及質子泵抑制劑（PPI）之預治療及共同投藥對單劑量化合物I之耐受性及PK的影響。所有個體均接受其化合物I之完全劑量，按合適數量之25或200 mg錠劑投與。高脂早餐包括以下：總能量：895千卡；總脂肪：61 g；總蛋白：41 g；總碳水化合物：46 g。低脂早餐包括以下：總能量：611千卡；總脂肪：14.7 g；總蛋白：20.3 g；總碳水化合物：106.3 g。

部分A-單次遞增劑量（SAD）：

【0073】 在部分A中，研究6個組（A1至A6組）中之56名個體，A1、A2、A3、A5及A6組中之每一者由8名個體組成（6名接受化合物I，2名接受安慰劑）且A4組由16名個體組成（12名接受化合物I，4名接受安慰劑）。第一劑量組（A1）包含提前其餘組48小時給藥之2名個體（1名個體接受化合物I且1名個體接受安慰劑）之前哨組。

【0074】 A1至A6組中之所有個體均參與治療期1且接受禁食治療方案。在治療期1中，個體自第1天（給藥之前的一天）至第4天（給藥後72小時）駐存在

臨床研究單位 (Clinical Research Unit, CRU)。在治療期1中，在隔夜禁食至少8小時之後，所有劑量均在第1天上午投與。在A1、A2、A3及A6組中，在研究期間每一個體僅接受單劑量化合物I (A1組25 mg、A2組75 mg、A3組200 mg及A6組1600 mg) 或安慰劑 (根據隨機化表)。

【0075】 針對A4組，在第1天上午處於禁食狀態投與治療期1期間之劑量 (400 mg 化合物I或安慰劑)。在第1天上午開始高脂標準早餐30分鐘之後及完成高脂標準早餐約10分鐘內投與治療期2之劑量。在第1天上午開始低脂標準餐食30分鐘之後及完成低脂標準餐食約10分鐘內投與治療期3期間之劑量。在隔夜禁食之後且在投與PPI (雷貝拉唑20 mg) 3天 (給定為每日3次 (QD) 劑量，在第1天在研究藥物投藥之前2小時時最終PPI劑量) 後投與治療期4期間之劑量。A4組中之個體在所有治療週期中均接受相同化合物I或安慰劑治療，使得每一個體接受化合物I或安慰劑之至多4次單劑量。

【0076】 針對A5組，在第1天上午禁食狀態下投與治療期1期間之劑量 (800 mg 化合物I或安慰劑)；在第1天上午開始低脂標準早餐30分鐘之後投與治療期2期間之劑量；且在低脂餐食之後及在投與PPI (雷貝拉唑20 mg) 3天 (給定為3次QD劑量，在第1天研究藥物投藥之前2小時時最終PPI劑量) 後在第1天投與治療期3期間之劑量。A5組中之個體在所有治療週期中均接受相同化合物I或安慰劑治療，使得每一個體接受化合物I或安慰劑之至多3次單劑量。

【0077】 針對A4組，每一個體參與3個額外治療週期，每一個體間隔最少7天。A4組在治療週期2、3及4之第1天至第4天駐留在CRU。針對A5組，每一個體參與2個額外治療週期，每一個體間隔最少7天。A5組在治療週期2及3之第1天至第4天駐留在CRU。所有個體在研究治療之其最終給藥之後的5至14天之間返回進行隨訪訪問。

【0078】 在部分A中，在隔夜禁食至少8小時之後投與治療期1之所有劑

量。針對A4組，在治療週期2及3中，在開始高脂或低脂早餐30分鐘之後及完成高脂或低脂早餐約10分鐘之後投與劑量。在治療期4中，在隔夜禁食之後及在投與PPI（PPI由雷貝拉唑20 mg之3次劑量組成，在第2天開始且在第1天化合物I投藥之前的2小時最終劑量）後投與劑量。針對A5組，在第1天上午開始低脂標準早餐30分鐘之後及完成低脂標準早餐約10分鐘之後投與治療期2期間的劑量；且在低脂餐食之後及在投與PPI 3天（給定為3次QD劑量，在第1天在研究藥物投藥之前2小時時最終PPI劑量）後在第1天投與治療期3期間的劑量。

【0079】 在禁食狀態下單劑量投藥之後化合物I之PK參數之概述概括於表1中。

表1.治療組之化合物I之平均藥物動力學參數（部分A-禁食狀態下投與之單劑量）
化合物I之劑量

參數	25 mg (A1) (N=6)	75 mg (A2) (N=6)	200 mg (A3) (N=6)	400 mg (A4) (N=12)	800 mg (A5) (N=6)	1600 mg (A6) (N=6)
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	4550 (26.0)	13000 (16.3)	32300(31.3)	53800 (23.2)	74500 (27.1)	73600 (47.6)
AUC _{0-t} (標準值) (hr*ng/mL/ (mg/kg))	13400 (25.2)	12600 (31.8)	12000(33.6)	9420 (31.0)	6700 (35.4)	3090 (41.4)
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	4600 (25.7)	13000 (16.1)	32600(31.1)	55100 (23.0)	78700 (29.7)	86900 (61.2) ^d
AUC _{0-∞} (標準值) (hr*ng/mL/ (mg/kg))	13600 (24.9)	12600 (31.6)	12100(33.5)	9650 (30.0)	7080 (38.0)	3740 (51.2) ^d
%AUC _{趨近} ^a (%)	1.25 (0.493)	0.486 (0.248)	0.969 (0.434)	2.37 (2.83)	5.17 (6.34)	6.57 (4.04) ^d
C _{最大} (ng/mL)	913 (28.0)	2250 (17.1)	3060 (31.9)	4510 (13.1)	5910 (27.2)	5580 (37.0)
C _{最大} (標準值) (ng/mL/ (mg/kg))	2700 (29.8)	2180 (31.4)	1140 (30.1)	790 (16.3)	532 (28.9)	235 (32.5)
t _{最大} ^b (hr)	1.50 (1.00-2.50)	1.25 (1.00-2.00)	1.75 (1.00-6.00)	2.50 (1.00-4.25)	1.75 (1.50-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
t _{1/2} (hr)	3.61 (43.8)	5.02 (42.1)	10.2 (14.5) ^c	11.7 (54.5)	11.3(44.6) ^d	19.8 (25.8) ^d
λ _z (hr ⁻¹)	0.192 (43.8)	0.138 (42.1)	0.0602 (34.0)	0.0594 (54.5)	0.0433 (70.8)	0.0351 (25.8) ^d
CL/F (mL/min)	90.5 (25.7)	96.0 (16.1)	102 (31.1)	121 (23.0)	169 (29.7)	307 (61.2) ^d
CL/F (標準值) ((mL/min) /kg)	1.23 (24.9)	1.32 (31.6)	1.38 (33.5)	1.73 (30.0)	2.35(38.0)	4.46 (51.2) ^d
V _z /F (L)	28.3 (49.9)	41.7 (53.8)	102 (51.2)	122 (54.1)	234 (46.9)	525 (47.8) ^d
V _z /F(標準值)(L/kg)	0.384(49.6)	0.574 (64.0)	1.37 (56.0)	1.74 (64.8)	3.26(49.8)	7.62 (39.1) ^d
Ae ₀₋₂₄ (mg)	19.2 (8.7)	54.8(6.8)	105 (21.3)	133 (12.4)	172 (23.0)	145 (16.2)
fe ₀₋₂₄ (%)	76.9 (8.7)	73.0(6.8)	52.5 (21.3)	33.3 (12.4)	21.5(23.0)	9.09 (16.2)
CL _R (mL/min)	70.5 (32.0)	71.8 (19.7)	63.5 (36.7)	49.7 (21.2)	48.5(32.3)	47.6 (50.5)

Ae₀₋₂₄=超過24小時分泌之GDC-3280量；AUC_{0-t} =時間0至最終可定量濃度之時間的濃度-時間曲線下面積 (AUC)；AUC_{0-∞} =趨近無窮大之AUC；%AUC_{趨近} =歸因於自最終可量測濃度至無窮大之外推法之AUC的百分比；C_{最大} =最大觀測血漿濃度；CL/F =表觀總血漿清除；CL_R=腎臟清除率；CV%=變異係數；fe₀₋₂₄ =超過24小時分泌之GDC-3280之百分比；N =個體數量；

標準值=體重-正規化值； $t_{\text{最大}}$ = 達至最大濃度之時間； $t_{1/2}$ = 表觀最終消除半衰期； $V_z F$ = 最終消除相期間之表觀分佈體積； λ_z = 表觀最終消除速率常數。

^a算數平均值（算術標準偏差）。

^b中值（最小-最大）。

^c $n=5$ 。

^d $n=4$ 。

【0080】 所有劑量之血漿濃度對時間曲線之特徵在於快速吸收相。中值 $t_{\text{最大}}$ 最大結果通常在所有劑量中相似，在1.3至2.5小時範圍內，儘管在較高劑量（200至1600 mg）下存在個體 $t_{\text{最大}}$ 最大範圍之增加趨勢， $t_{\text{最大}}$ 相比於遍及25及75 mg劑量所觀測之2.5小時之最遲時間點晚至6小時。25及75 mg劑量之平均 $t_{1/2}$ 相似，分別具有3.6及5.0小時之值（範圍為2.1至9.6小時），且在劑量為200、400及800 mg時分別提高至10.2、11.7及11.3小時（範圍為4.1至27.0小時）。在1600 mg之最高劑量時，幾何平均 $t_{1/2}$ 為19.8小時（範圍為13.8至24.0小時）。

【0081】 使用變方分析分析劑量正規化PK參數。基於AUC及 $C_{\text{最大}}$ ，2個最低劑量（25及75 mg）之間的全身性暴露量增加與線性PK相一致，分別對於劑量及體重正規化之AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及 $C_{\text{最大}}$ ，劑量增加3倍導致AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及 $C_{\text{最大}}$ 分別提高2.9倍、2.8倍及2.5倍。在200至800 mg之較高劑量之間，AUC及 $C_{\text{最大}}$ 值往往以不到成比例之方式提高。在800 mg劑量時，劑量增加32.0倍導致AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及 $C_{\text{最大}}$ 分別提高16.4倍、17.1倍及6.5倍。在1600 mg劑量之後，AUC及 $C_{\text{最大}}$ 之提高相比於800 mg劑量之AUC及 $C_{\text{最大}}$ 並不顯著。

【0082】 在攝食及禁食狀態下及使用雷貝拉唑（PPI）在400及800 mg之單劑量投藥以後化合物I之PK參數之概述提供於下表2中。

表2.治療條件之化合物I之平均藥物動力學參數

(部分A-單劑量)

參數	化合物I劑量						
	400 mg (A4) (N=12)				800 mg (A5) (N=6)		
	禁食	攝食， 高脂	攝食， 低脂	+ 20 mg 雷貝拉唑 QD × 3 禁食	禁食	攝食， 低脂	+ 20 mg 雷貝拉唑 QD × 3 攝食，低脂
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	53800 (23.2)	80200 (26.6)	73700 (36.1)	46500 (19.9)	74500 (27.1)	159000 (36.4)	122000 (21.6)
AUC _{0-t} (標準值) (hr*ng/mL) / (mg/kg))	9420 (31.0)	14000 (33.3)	12900 (40.0)	8130 (29.0)	6700 (35.4)	14300 (29.3)	11000 (29.9)
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	55100 (23.0)	80300 (26.5)	74200 (35.5)	48100 (19.0)	78700 (29.7)	160000 (36.5)	124000 (20.7)
AUC _{0-∞} (標準值) (hr*ng/mL) / (mg/kg))	9650 (30.0)	14100 (33.3)	13000 (39.4)	8410 (27.0)	7080 (38.0)	14400 (29.2)	11100 (29.7)
%AUC _{趨近} ^a (%)	2.37 (2.83)	0.213 (0.114)	0.691 (0.659)	3.25 (4.03)	5.17 (6.34)	0.395 (0.410)	1.27 (2.08)
C _{最大} (ng/mL)	4510 (13.1)	7620 (11.0)	7420 (17.4)	3770 (19.3)	5910 (27.2)	13300 (31.5)	10000 (28.7)
C _{最大} (標準值) (ng/mL/ mg/kg))	790 (16.3)	1330 (17.7)	1300 (20.5)	660 (22.4)	532 (28.9)	1200 (21.7)	900 (34.5)
t _{最大} ^b (hr)	2.50 (1.00-4.25)	3.50 (1.50-6.00)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (1.50-4.00)	1.75 (1.50-4.00)	3.00 (2.50-4.00)	3.00 (2.50-4.00)
t _{1/2} (hr)	11.7 (54.5)	8.05 (45.2)	7.52 (48.1) ^c	10.5 (62.8) ^c	11.3 (44.6) ^d	8.74 (57.1)	8.92 (43.8) ^e
λ _Z (hr ⁻¹)	0.0594 (54.5)	0.0861 (45.2)	0.0852 (54.8)	0.0603 (70.3)	0.0433 (70.8)	0.0793 (57.1)	0.0666 (57.1)
CL/F (mL/min)	121 (23.0)	83.0 (26.5)	89.8 (35.5)	139 (19.0)	169 (29.7)	83.3 (36.5)	108 (20.7)
CL/F(標準值) ((mL/min) /kg)	1.73 (30.0)	1.19 (33.3)	1.28 (39.4)	1.98 (27.0)	2.35 (38.0)	1.16 (29.2)	1.50 (29.7)
V _Z /F (L)	122 (54.1)	57.8 (58.6)	63.3 (68.4)	138 (71.3)	234 (46.9)	63.0 (78.2)	97.2 (67.7)
V _Z /F(標準值) (L/kg)	1.74 (64.8)	0.826 (68.5)	0.904 (77.5)	1.97 (84.7)	3.26 (49.8)	0.876 (79.8)	1.35 (61.6)

AUC_{0-t} = 時間0至最終可定量濃度之時間的濃度-時間曲線下面積 (AUC) ; AUC_{0-∞} = 趨近無窮大之AUC ; % AUC_{趨近} = 歸因於自最終可量測濃度至無窮大之外推法之AUC的百分比 ; C_{最大} = 最大觀測血漿濃度 ; CL/F = 表觀總血漿清除 ; CL_R = 腎臟清除率 ; t_{最大} = 達至最大濃度之時間 ; CV% = 變異係數 ; N = 個體數量 ; 標準值 = 體重-正規化值 ; t_{1/2} = 表觀最終消除半衰期 ; V_Z/F = 最終消除相期間之表觀分佈體積 ; λ_Z = 表觀最終消除速率常數。

^a算數平均值 (算術標準偏差)。

^b中值 (最小-最大)。

^cn=11。

^dn=4。

^en=5。

食物影響

【0083】 在高脂攝食狀態下投與400 mg化合物I後， $t_{\text{最大}}$ 相比於低脂攝食及禁食狀態（中值 $t_{\text{最大}}$ 2.5小時，範圍為1.0至4.3小時）下延遲1.0小時（中值 $t_{\text{最大}}$ 3.5小時，範圍為1.5至6.0小時）。參見表2。在達到C最大之後，在禁食及攝食狀態二者下血漿化合物I濃度以兩相方式下降。全身性暴露量在高脂攝食狀態下較高，攝食與禁食針對AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及C最大之比值分別為149.0%、145.8%及168.9%（表3）。在低脂攝食狀態下在400 mg化合物I劑量之後，全身性暴露量增加，攝食與禁食之AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及C最大比值分別為137.1%、134.7%及164.4%（表3）。在400 mg 化合物I下高脂與低脂攝食狀態之統計學比較指示相似的暴露量，AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及C最大之比值分別為108.7%、108.2%及102.7%（表3）。

【0084】 在低脂攝食狀態下投與800 mg 化合物I後，中值 $t_{\text{最大}}$ 延遲1.25小時。如藉由AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}及C最大所量測之低脂攝食狀態下之化合物I的全身性暴露量提高，攝食與禁食之比值分別為214.0%、203.3%及225.5%（表3）。

【0085】 在投與400 mg及800 mg化合物I二者後，在禁食狀態下存在略微較長之 $t_{1/2}$ 趨勢，幾何平均 $t_{1/2}$ 值分別為11.7及11.3小時。此係高脂與低脂狀態之比較，其中幾何平均值範圍在7.5至8.7小時。

表3.化合物I之藥物動力學資料之統計學分析（部分A）：高脂、低脂及攝食狀態之影響

參數（單位）	LS平均值 ^a		LS平均值 ^a		測試/ 參考 ^c （%）	90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
	n ^b	400 mg化合物I 攝食，高脂 （測試）	n ^b	400 mg化合物I 禁食 （參考）			
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	12	80200	12	53800	149.0	（131.9, 168.4）	17.8
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	12	80300	12	55100	145.8	（129.3, 164.3）	17.5
C _{最大} （ng/mL）	12	7620	12	4510	168.9	（151.8, 187.9）	15.5
參數（單位）	n ^b	400 mg化合物I 攝食，低脂 （測試）	n ^b	400 mg化合物I 禁食 （參考）	測試/ 參考 ^c （%）	90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	12	73700	12	53800	137.1	（121.3, 154.9）	17.8
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	12	74200	12	55100	134.7	（119.5, 151.8）	17.5
C _{最大} （ng/mL）	12	7420	12	4510	164.4	（147.8, 182.9）	15.5
參數（單位）	n ^b	400 mg化合物I 攝食，高脂 （測試）	n ^b	400 mg化合物I 攝食，低脂 （參考）	測試/ 參考 ^c （%）	90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	12	80200	12	73700	108.7	（96.2, 122.9）	17.8
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	12	80300	12	74200	108.2	（96.0, 122.0）	17.5
C _{最大} （ng/mL）	12	7620	12	7420	102.7	（92.3, 114.3）	15.5
參數（單位）	n ^b	800 mg化合物I 攝食，低脂 （測試）	n ^b	800 mg化合物I 禁食 （參考）	測試/ 參考 ^c （%）	90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	6	159000	6	74500	214.0	（167.3, 273.7）	23.9
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	6	160000	6	78700	203.3	（157.8, 262.0）	24.6
C _{最大} （ng/mL）	6	13300	6	5910	225.5	（181.0, 280.9）	21.2

AUC_{0-t} =時間0至最終可定量濃度之時間的濃度-時間曲線下面積（AUC）；AUC_{0-∞} =趨近無窮大之AUC；C_{最大} =最大觀測血漿濃度；CV_w =個體內變異係數；LS =最小平方。

^a最小平方意謂來自變異數分析，藉由將自然-對數平均值轉換返回至線性標度（亦即，幾何平均值）。

^b n係模型中所用之每一治療中之觀測數量。

^c參數比值意謂針對自然對數轉換之參數（表示為百分比）。自然對數轉換之比值轉換返回至線性標度。

^d參數比值之90%信賴區間意謂自然對數轉換之參數（表示為百分比）。自然對數轉換之信賴界限轉換返回至線性標度。

°個體內變異係數 CV_w (%) = $[\exp(mse)-1]^{1/2} \times 100$

質子泵抑制劑 (PPI) 影響

【0086】 在禁食狀態下與20 mg雷貝拉唑 (QD×3) 組合投與單一400 mg化合物I後，化合物I經快速吸收，2.5小時之中值 $t_{\text{最大}}$ (在1.5至4.0小時範圍內) 與單獨投與400 mg化合物I時之結果 (中值 $t_{\text{最大}}$ 係2.5小時，在1.0至4.3小時範圍內) 相似。在達至 $C_{\text{最大}}$ 之後，化合物I展示雙相下降，具有與單獨禁食狀態下所見之幾何平均 $t_{1/2}$ 相似，分別為10.5小時及11.7小時。

【0087】 當在禁食狀態下與雷貝拉唑 (20 mg QD×3) 組合投與400 mg化合物I之單劑量時，存在 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\text{最大}}$ 之降低，PPI共同投藥與非PPI共同投藥之比值分別為86.4%、87.2%及83.6%，90% CI不包括所有比較中之100% (表4)。在單獨化合物I投藥之後基於 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\text{最大}}$ 之個體間變化較低且在禁食狀態下與雷貝拉唑共同投與時，AUC及 $C_{\text{最大}}$ 分別在19.0%至23.2%及13.1%至19.3%範圍內 (表2)。

【0088】 當在低脂攝食狀態下共同投與單劑量之800 mg化合物I與雷貝拉唑 (20mg，QD×3) 時，存在 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\text{最大}}$ 之降低，PPI共同投藥與非PPI共同投藥之比值分別為76.5%、77.2%及75.0% (表4)。此等結果展示胃pH值提高 (胃酸減少) 引起一些化合物I吸收之損傷。在與雷貝拉唑共同投藥之後，達至最大血漿濃度之時間出現延遲，相比於單獨投與時的1.8小時 (在1.5至4.0小時範圍內)，中值 $t_{\text{最大}}$ 為3.0小時 (在2.5至4.0小時範圍內)。

表4.化合物I之藥物動力學資料之統計學分析（部分A）：PPI影響

參數（單位）	LS平均值 ^a			LS平均值 ^a			90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
	n ^b	400 mg化合物I 禁食+20 mg 雷貝 拉唑QD × 3（測 試）	n ^b	400 mg化合物I 禁食 （參考）	測試/ 參考 ^c （%）			
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	12	46500	12	53800	86.4	（76.5, 97.6）	17.8	
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	12	48100	12	55100	87.2	（77.4, 98.3）	17.5	
C _{最大} （ng/mL）	12	3770	12	4510	83.6	（75.2, 93.0）	15.5	

參數（單位）	800 mg化合物I 攝食，低脂			800 mg化合物I 攝食，低脂			90%信賴區間 ^d （%）	CV _w ^e （%）
	n ^b	+ 20 mg雷貝拉唑 QD × 3 （測試）	n ^b	攝食，低脂 （參考）	測試/ 參考 ^c （%）			
AUC _{0-t} （hr*ng/mL）	6	122000	6	159000	76.5	（59.8, 97.9）	23.9	
AUC _{0-∞} （hr*ng/mL）	6	124000	6	160000	77.2	（59.9, 99.5）	24.6	
C _{最大} （ng/mL）	6	10000	6	13300	75.0	（60.2, 93.5）	21.2	

AUC_{0-t} =時間0至最終可定量濃度之時間的濃度-時間曲線下面積（AUC）；AUC_{0-∞} =趨近無窮大之AUC；C_{最大} =最大觀測血漿濃度；CV_w =個體內變異係數；LS=最小平方。

^a最小平方意謂來自變異數分析，藉由將自然-對數平均值轉換返回至線性標度（亦即，幾何平均值）。

^bn係模型中所用之每一治療中之觀測數量。

^c參數比值意謂針對自然對數轉換之參數（表示為百分比）。自然對數轉換之比值轉換返回至線性標度。

^d參數比值之90%信賴區間意謂自然對數轉換之參數（表示為百分比）。自然對數轉換之信賴界限轉換返回至線性標度。

^e個體內變異係數CV_w（%）=[exp(mse)-1]^{1/2} × 100

部分B-多次遞增劑量（MAD）：

【0089】 在部分B中，在3個組（組B1至B3）中研究24名個體，每一組由8名個體組成（6名接受化合物I且2名接受安慰劑）。基於回顧部分A及B之可用PK、安全性及耐受性資料而確定部分B之劑量、給藥頻率、持續時間及膳食狀態。

【0090】 在投與低脂餐食後投與部分B之所有劑量。在組B1及B3中，在第1至6天每日兩次（BID）投與化合物I（組B1 200 mg，組B3 275 mg）或安慰劑

且在第7天上午每日一次。在組B2中，個體在第1至7天接受使用525 mg 化合物I之QD給藥。

【0091】 在部分B中，每一個體參與1治療期。個體自第1天（給藥之前的一天）直至第10天上午（在第7天最終給藥之後72小時）駐留在CRU處。所有個體在其最終給藥之後的5至14天之間返回進行隨訪訪問。

【0092】 在部分B中，所有劑量均在低脂餐食之後投與。在第1天及第7天（給藥後PK取樣之天數），個體在給藥之前的30分鐘開始低脂早餐且給予15分鐘以完成其餐食；給藥在完成早餐約15分鐘後發生。在給藥第2至6天，個體將在給藥之前的一小時內完成其早餐。對於晚間給藥，給予個體標準餐食且在給藥之前的1與2小時之間完成其餐食。

【0093】 在以200 mg BID、275 mg BID及525 mg QD單劑量及多劑量投與化合物I之後，化合物I輕易吸收，在第1天給藥後中值 $t_{\text{最大}}$ 為2.3至3.5小時且在第7天給藥後為2.8至4.0小時。在第7天，化合物I之血漿濃度在達到 $C_{\text{最大}}$ 之後以通常雙相方式下降， $t_{1/2}$ 幾何平均值在200 mg BID劑量及275 mg BID劑量時分別為4.9小時（個體值在3.5至6.3小時範圍內）及5.6小時（個體值在3.6至12.1小時範圍內），且在525 mg QD時為6.3小時（個體值在3.7至11.2小時範圍內）（表5）。

【0094】 在200 mg BID與525 mg QD給藥方案之間 $AUC_{0-\infty}$ 存在約劑量成比例增加，劑量增加2.6倍導致幾何平均 $AUC_{0-\infty}$ 增加2.5倍。對於200 mg及275 mg BID給藥，針對劑量增加1.4倍，存在幾何平均 $C_{\text{最大}}$ 之1.2倍增加。在200及275 mg BID以及525 mg QD之多次投藥之後，化合物I之穩態血漿濃度通常在2天內實現。在第7天，在多次BID給藥之後，存在一些化合物I積聚之證據，幾何平均 RA_{AUC} 值在200 mg BID給藥之後為1.1（在0.9至1.3範圍內）、在275 mg BID劑量時為1.5（在1.1至1.9範圍內）且在525 mg QD劑量時為1.3（在1.0至1.6範圍內）。如對不同給藥方案所預期，BID給藥方案相比於QD方案獲得較高波谷濃度，平均給藥前

化合物I濃度在第7天對於200 mg BID、275 mg BID及525 mg QD給藥分別為1680、3260及897 ng/ml。

表5.治療組之化合物I之平均藥物動力學參數（部分B-低脂餐食之後所投與之多

參數	劑量)					
	化合物I劑量					
	200 mg BID (B1) (N=6)		525 mg QD (B2) (N=6)		275 mg BID (B3) (N=6)	
	第1天	第7天	第1天	第7天	第1天	第7天
$auc_{0-\tau}$ (hr*ng/mL)	34900 (29.5) ^d	38800 (27.3)	78100 (31.3) ^e	97800 (19.5)	37700 (12.8) ^d	56500 (13.4)
AUC_{0-t} (標準值) (hr*ng/mL/ (mg/kg))	11300 (34.1) ^d	12600 (34.9)	10500 (26.9) ^e	13100 (14.8)	9560 (22.0) ^d	14300 (35.9)
$C_{最大}$ (ng/mL)	6080 (20.7)	6060 (20.1)	8510 (16.2)	9440 (10.8)	6070 (11.6)	7500 (10.9)
$C_{最大}$ (標準值) (ng/mL/ (mg/kg))	1970 (30.5)	1970 (28.5)	1140 (11.3)	1260 (11.6)	1540 (18.2)	1900 (30.5)
$t_{最大}^a$ (hr)	3.00 (2.00-4.00)	4.00 (2.50-4.02)	3.50 (1.50-4.00)	3.53 (2.50-4.02)	2.28 (1.50-4.00)	2.75 (2.00-4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	---	4.89 (23.0) ^b	---	6.25 (60.3) ^c	---	5.64 (43.6)
λ_z (hr ⁻¹)	---	0.142 (23.0) ^b	---	0.0544 (107.5)	---	0.123 (43.6)
CL/F (mL/min)	---	85.9 (27.3)	---	89.4 (19.5)	---	81.1 (13.4)
CL/F (標準值) ((mL/min) /kg)	---	1.32 (34.9)	---	1.27 (14.8)	---	1.16 (35.9)
$V_z F$ (L)	---	36.1 (33.7) ^b	---	98.6 (112.1)	---	39.6 (39.3)
$V_z F$ (標準值) (L/kg)	---	0.576 (36.0) ^b	---	1.40 (110.6)	---	0.568 (43.6)
Ae_{0-12} (mg)	105 (18.0)	142 (15.2)	171 (13.3)	185 (27.1)	162 (9.7)	190 (13.1)
Ae_{0-24} (mg)	---	---	242 (7.2)	284 (19.4)	---	---
fe_{0-12} (%)	52.5 (18.0)	71.2 (15.2)	32.6 (13.3)	35.3 (27.1)	58.9 (9.7)	69.1 (13.1)
fe_{0-24} (%)	---	---	46.1 (7.2)	54.0 (19.4)	---	---
CL_R (mL/min)	50.2 (45.4)	61.2 (35.7)	51.7 (31.8)	48.3 (32.2)	71.6 (17.9)	56.1 (16.2)
RA_{auc}	---	1.11 (13.3)	---	1.25 (13.7)	---	1.50 (19.1)

Ae_{0-12} =在前12小時分泌之GDC-3280量； Ae_{0-24} =超過24小時分泌之GDC-3280量； $AUC_{0-\tau}$ =
 $AUC_{0-\tau}$ =給藥間隔期間濃度-時間曲線（AUC）下之面積（t或tau）； $C_{最大}$ =最大觀測血漿濃度；
CL/F =表觀總清除（僅GDC-3280）； CL_R =腎臟清除率；CV%=變異係數； fe_{0-12} =前12小時所
分泌之藥物百分比； fe_{0-24} =超過24小時分泌之GDC-3280之百分比；N=個體數量；標準值=體
重-正規化值； RA_{AUC} =基於 $AUC_{0-\tau}$ 之積聚比值； $t_{最大}$ =達至最大濃度之時間； $t_{1/2}$ = 表觀最終
消除半衰期； $V_z F$ =最終消除相期間之表觀分佈體積（僅GDC-3280）； λ_z =表觀最終消除速率

常數。
^a中值（最小-最大）。
^b_n = 5。
^c_n = 3。
^d_τ = 12小時。
^e_τ = 24小時。

血清肌酐（Scr）觀測

【0095】 除了量測兩個研究部分之各種PK參數以外，在此研究中亦評估個體血清肌酐含量之變化。表6A及6B概述在每一治療組中在SAD研究中，來自個體之平均化篩選及給藥前值之血清肌酐的含量變化及百分比變化（若適用）。表7A及7B概述在MAD研究中來自個體之平均化篩選及給藥前值之血清肌酐的含量變化及百分比變化。在研究之部分A（SAD）及部分B（MAD）二者中觀測到血清肌酐之超過正常值上限（upper limit of normal，ULN）之提高。在研究部分A中，觀測到200 mg或大於200 mg之劑量暴露變化約21%。在研究部分B中，觀測到在遍及所有劑量中個體變化約56%。在MAD研究中，25%百分比之個體具有自基線≥0.3 mg/dL之Scr平均變化；且在MAD研究中，50%之個體具有自基線≥30%之平均百分比變化。在研究部分B中，2名個體（275 mg BID）在第5天經歷臨床上顯著之提高之肌酐的TEAE。圖1中說明自研究之MAD部分中之組合篩選及給藥前基線之血清肌酐的平均變化。另外，圖2中說明自研究之MAD部分中之篩選及給藥前含量的肌酐含量之平均變化。

表6A.在SAD研究中血清肌酐含量自基線之變化								
Scr之變化	安慰劑	25 mg	75 mg	200 mg	400 mg 禁食	800 mg 禁食	1600 mg	總計
變化< 0.3 mg/dL	14	6	6	6	10	5	6	53
變化 ≥ 0.3 mg/dL	0	0	0	0	2	1	0	3
總計	14	6	6	6	12	6	6	56

表6B.在SAD研究中血清肌酐含量自基線之百分比變化

Scr之百分比變化	安慰劑	25 mg	75 mg	200 mg	400 mg 禁食	800 mg 禁食	1600 mg	總計
變化 < 30%	14	6	6	6	9	4	6	51
變化 ≥ 30%	0	0	0	0	3	2	0	5
總計	14	6	6	6	12	6	6	56

表7A.在MAD研究中血清肌酐含量自基線之變化

Scr之變化	400 mg (200 mg BID)	安慰劑	525 mg	550 mg (275 mg BID)	總計
變化 < 0.3 mg/dL	5	6	5	2	18
變化 ≥ 0.3 mg/dL	1	0	1	4	6
總計	6	6	6	6	24

表7B.在MAD研究中血清肌酐含量自基線之百分比變化

Scr之百分比變化	400 mg (200 mg BID)	安慰劑	525 mg	550 mg (275 mg BID)	總計
變化 < 30%	1	6	3	2	12
變化 ≥ 30%	5	0	3	4	12
總計	6	6	6	6	24

結論

【0096】 化合物I在化合物I之單次口服給藥之後在禁食狀態下快速吸收，中值 $t_{\text{最大}}$ 值在1.3至2.5小時範圍內。25及75 mg 化合物I給藥之幾何平均 $t_{1/2}$ 相似，具有隨著劑量增加而增加之趨勢，在200 mg劑量下之10.2小時至1600 mg劑量下之19.8小時範圍內。

【0097】 全身性暴露量（ $C_{\text{最大}}$ 及AUC）在25及75 mg之間以劑量成比例方式提高且其後，針對200 mg劑量及更大觀測方式到不到成比例之提高。在800與1600 mg劑量之間，不存在AUC及 $C_{\text{最大}}$ 之增加，反射飽和吸收。全身性暴露量之不到成比例增加由尿液中分泌之化合物I之百分比的劑量依賴性降低反應（25 mg下之76.9%至1600 mg下之9.1%）。

【0098】 在低脂攝食狀態下，化合物I快速吸收， $t_{\text{最大}}$ 值在1.0至4.0小時範圍內。在高脂攝食狀態下， $t_{\text{最大}}$ 在1.5至6.0小時範圍內提高。在高脂攝食狀態下投

與化合物I導致 $AUC_{0-\infty}$ 及 AUC_{0-t} 分別提高45.8%至49.0%，且禁食狀態之 $C_{\text{最大}}$ 增加68.9%。低脂攝食狀態下之投藥亦提高全身性暴露量， AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\text{最大}}$ 分別提高37.1%、34.7%及64.4%。

【0099】 隨著在低脂攝食狀態下20 mg雷貝拉唑（QD×3）之預治療及共同投藥相比於單獨化合物I導致 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\text{最大}}$ 分別降低23.5%、22.8%及25.0%，觀測到與雷貝拉唑之藥物-藥物相互作用。

【0100】 在以200及275 mg BID及525 mg QD多劑量投與化合物I之後，在2天內獲得穩態。存在到第7天積聚最少之證據（對於BID積聚1.1至1.5倍且對於QD方案1.3倍）。BID相比於QD給藥方案觀測到更高之波谷及更低之波峰濃度。

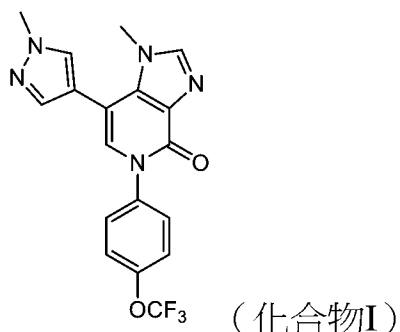
【0101】 在研究部分B中，2名個體（275 mg BID）在第5天經歷提高之血清肌酐含量之臨床顯著TEAE。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種化合物I之用途，其係用於製造用於治療纖維化病症、發炎性病症或自體免疫病症之醫藥品，



其中該治療包括與食物組合投與治療有效量之化合物I，其中該治療進一步包括

- (i)避免伴隨投與質子泵抑制劑（PPI）；或
- (ii)避免在投與化合物I之前或之後投與質子泵抑制劑（PPI）。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述的用途，其中該質子泵抑制劑（PPI）選自奧美拉唑（omeprazole）、蘭索拉唑（lansoprazole）、泮托拉唑（pantoprazole）、埃索美拉唑（esomeprazole）、雷貝拉唑（rabeprazole）及右蘭索拉唑（dexlansoprazole）。

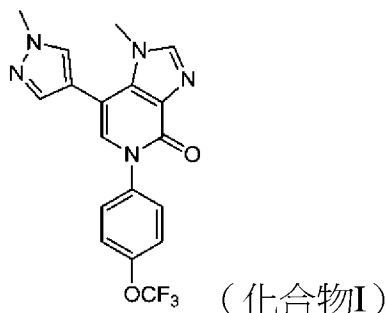
【第3項】如申請專利範圍第1項所述的用途，其中該治療包括避免伴隨投與組胺2受體拮抗劑（H2RA），或其中該治療進一步包括避免在投與化合物I之前或之後投與組胺2受體拮抗劑（H2RA）。

【第4項】如申請專利範圍第3項所述的用途，其中該組胺2受體拮抗劑（H2RA）選自西咪替丁（cimetidine）、法莫替丁（famotidine）、尼沙替丁（nizatidine）及雷尼替丁（ranitidine）。

【第5項】如申請專利範圍第1項所述的用途，其中該治療包括避免伴隨投與抗酸劑，或其中該治療進一步包括避免在投與化合物I之前或之後投與抗酸劑。

【第6項】如申請專利範圍第5項所述的用途，其中該抗酸劑選自氫氧化鋁/碳酸鋁、氫氧化鈣/碳酸鈣及次水楊酸鉍。

【第7項】一種化合物I之用途，其係用於製造用於提高化合物I療法中之藥物生物可用性之方法之醫藥品，



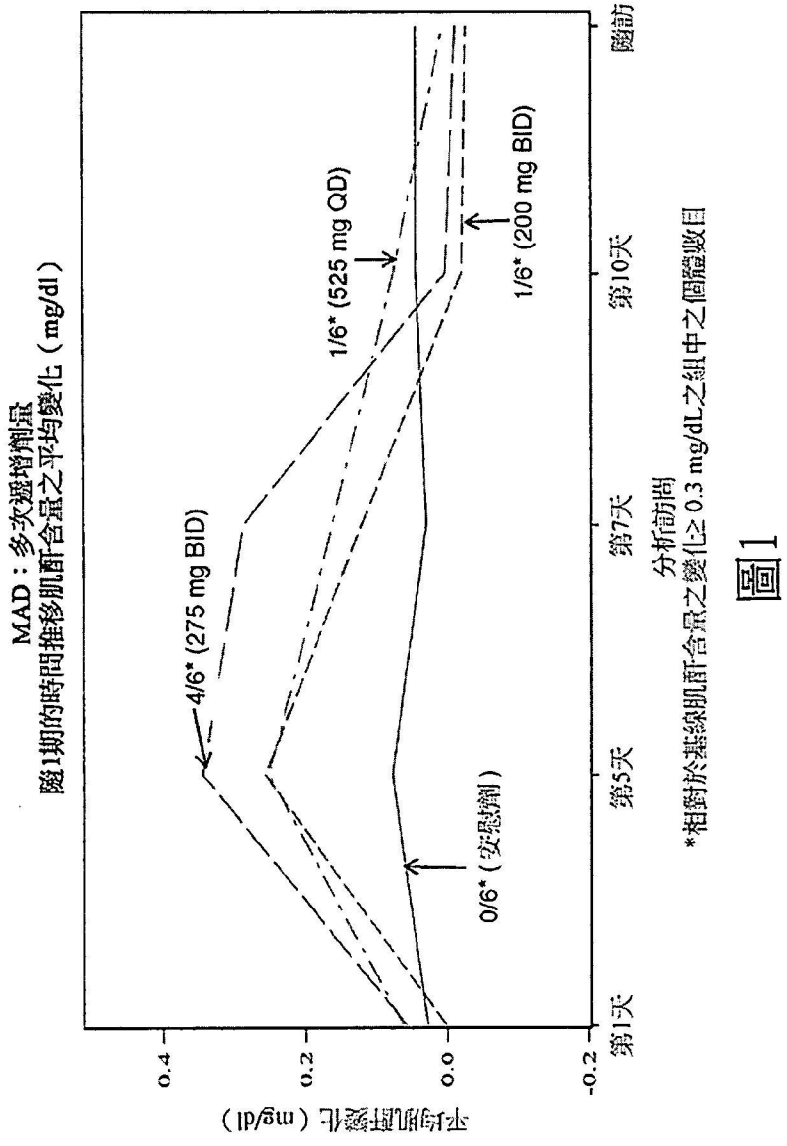
該方法包括：

向個體投與治療有效量之化合物I，其特徵在於該化合物係與食物組合向個體投與，其中相比於無食物下所投與之相同量之化合物I的生物可用性，化合物I之生物可用性提高，該方法進一步包括避免伴隨投與胃酸減少劑。

【第8項】如申請專利範圍第7項所述的用途，其中所述胃酸減少劑選自質子泵抑制劑（PPI）、組胺2受體拮抗劑（H2RA）或抗酸劑或其組合。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述的用途，其中所述胃酸減少劑係PPI。

【發明圖式】



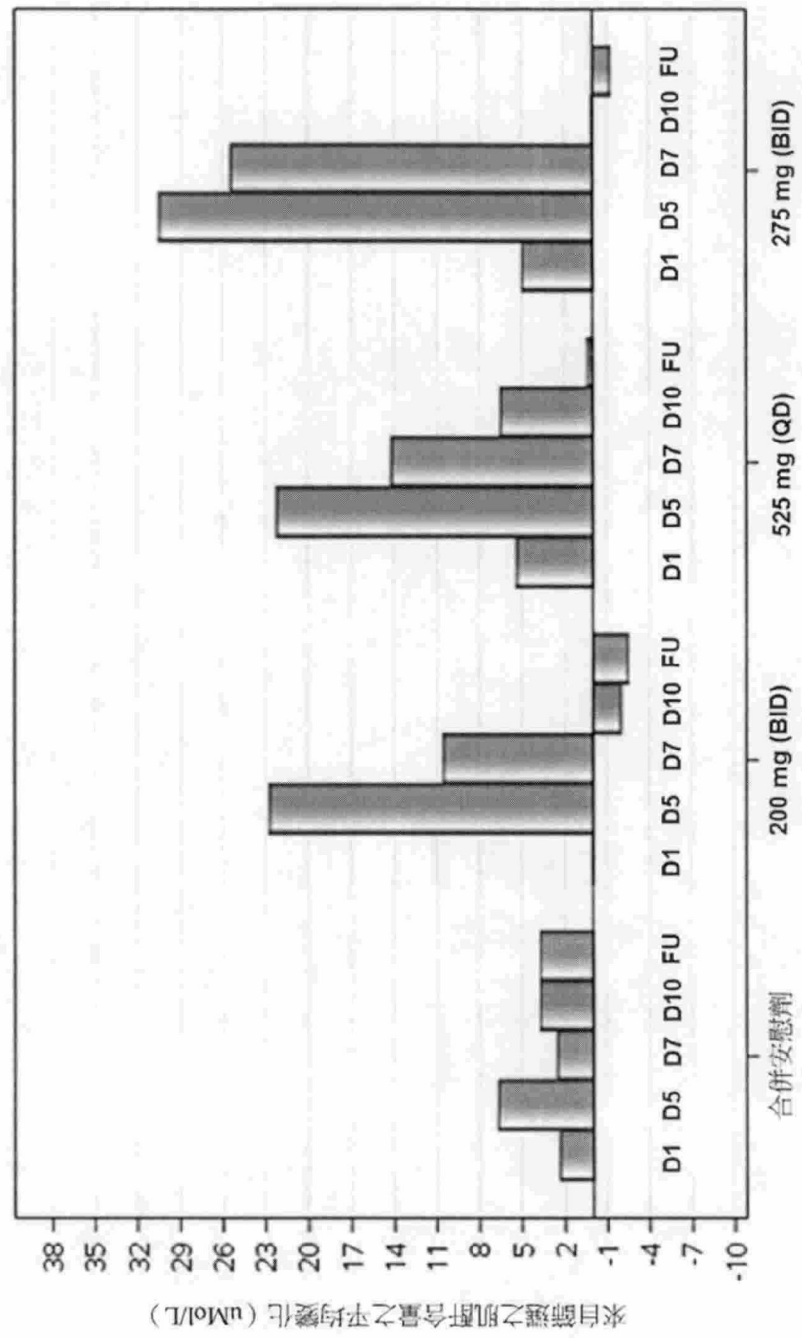


圖2