

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-513320

(P2010-513320A)

(43) 公表日 平成22年4月30日 (2010.4.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く		

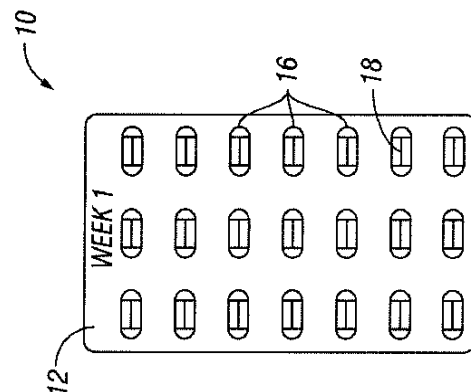
(21) 出願番号	特願2009-541645 (P2009-541645)	(71) 出願人	502191619
(86) (22) 出願日	平成19年12月18日 (2007.12.18)		インターミューン インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月11日 (2009.6.11)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/087988		005 ブリスベン ベイショア ブルバ
(87) 国際公開番号	W02008/077068		ード 3280
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/870,593		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成18年12月18日 (2006.12.18)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビルフェニドン治療を患者に提供する方法

(57) 【要約】

本発明は、ビルフェニドン（5 - メチル - 1 - フェニル - 2 - (1H) - ピリドン）治療に関連した有害事象を低減する方法に関する。本発明は、患者がビルフェニドン投与に関連した有害事象に対する耐性を増大させる最適化された用量増加スキームを開示する。本発明は、用量増加スキームと一緒に使用してもよいスターターパックも開示する。一局面において、本発明は、ビルフェニドン治療を患者に提供する方法を提供し、この方法は、第1の期間に、最初の1日投与量のビルフェニドン患者に第1の量で提供すること；第2の期間に、第2の1日投与量のビルフェニドン患者に第2の量で提供すること；および最後の期間に、最後の1日投与量のビルフェニドン患者に最後の量で提供することを含み、第1および第2の期間を合計すると少なくとも約7日、より好ましくは約8日、9日、10日、11日、または12日、最も好ましくは約13日または14日になる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ビルフェニドン治療を患者に提供する方法であって、
第 1 の期間に、第 1 の 1 日投与量のビルフェニドン将该患者に第 1 の量で提供することと
、
第 2 の期間に、第 2 の 1 日投与量のビルフェニドン将该患者に第 2 の量で提供することと
、
第 3 の期間に、第 3 の 1 日投与量のビルフェニドン将该患者に第 3 の量で提供することと
を含み、該第 1 および該第 2 の期間を合計すると、少なくとも約 7 日になる、方法。

【請求項 2】

前記第 1 の量が約 400 mg / 日 ~ 約 1,200 mg / 日の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 の量が約 700 mg / 日 ~ 約 900 mg / 日の範囲である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 の量が約 780 mg / 日 ~ 約 820 mg / 日の範囲である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 の量が約 801 mg / 日である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 2 の量が約 1,200 mg / 日 ~ 約 2,000 mg / 日の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 2 の量が約 1,500 mg / 日 ~ 約 1,700 mg / 日の範囲である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 2 の量が約 1,580 mg / 日 ~ 約 1,620 mg / 日の範囲である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 2 の量が約 1,602 mg / 日である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 3 の量が約 2,000 mg / 日 ~ 約 3,000 mg / 日の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 3 の量が約 2,300 mg / 日 ~ 約 2,400 mg / 日の範囲である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第 3 の量が約 2,380 mg / 日 ~ 約 2,420 mg / 日の範囲である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 3 の量が約 2,403 mg / 日である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 の期間が約 3 日 ~ 約 10 日の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記第 1 の期間が約 7 日である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 2 の期間が約 3 日 ~ 約 10 日の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 2 の期間が約 7 日である、請求項 16 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記第3の期間が少なくとも1日である、請求項1に記載の方法。

【請求項 19】

前記第3の期間が1日を超える、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

ピルフェニドン治療を患者に提供する方法であって、

1日目～7日目の過程にわたって、第1の1日投与量のピルフェニドンを該患者に801 mg/日の量で提供することと、

8日目～14日目の過程にわたって、第2の1日投与量のピルフェニドンを該患者に1602 mg/日の量で提供することと、

15日目の始めに、第3の1日投与量のピルフェニドンを該患者に2403 mg/日の量で提供し、15日目より後、毎日該2403 mg/日の投与量で継続することを含む方法。

【請求項 21】

1日目～7日目の過程にわたって、ピルフェニドン267 mgを含むカプセル剤1個を1日3回前記患者に投与し、

8日目～14日目の過程にわたって、ピルフェニドン267 mgを含むカプセル剤2個を1日3回前記患者に投与し、かつ

15日目およびその後の毎日、ピルフェニドン267 mgを含むカプセル剤3個を1日3回前記患者に投与し、15日目より後、前記治療は継続される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

第1のセットのコンパートメントであって、それぞれ、第1の定期的な1日投与量または第1の定期的な1日投与量未満のピルフェニドンに依じて第1の投与量のピルフェニドンを有するコンパートメントと、

少なくとも1つの追加のセットのコンパートメントであって、それぞれ、該第1の投与量のピルフェニドンより多く、より多い定期的な1日投与量またはより多い定期的な1日投与量未満のピルフェニドンに依じる投与量のピルフェニドンを有するコンパートメントを含む、スターターパック。

【請求項 23】

前記スターターパックは、前記第1の定期的な1日投与量が摂取される各日のためおよび前記より多い定期的な1日投与量が摂取される各日のための行、ならびに摂取される前記第1の定期的な1日投与量未満のそれぞれのためのおよび摂取される前記より多い定期的な1日投与量未満のそれぞれのための別々の列を含み、前記第1のセットのコンパートメントが該行および列内に配置され、かつ前記の少なくとも1つの追加のセットのコンパートメントが該行および列内に配置されている、請求項22に記載のスターターパック。

【請求項 24】

前記第1のセットのコンパートメントおよび前記少なくとも1つの追加のセットのコンパートメントがそれぞれ、ピルフェニドンが摂取される各日のための3つの列を含む、請求項23に記載のスターターパック。

【請求項 25】

1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、13日目、および14日目のための別々の行を含む、請求項24に記載のスターターパック。

【請求項 26】

前記第1のセットのコンパートメントが、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、および7日目のための前記第1の投与量のピルフェニドンを投与するためのものであり、該第1のセットのコンパートメント中の各コンパートメントがピルフェニドン267 mgの丸剤1個を含む、請求項25に記載のスターターパック。

【請求項 27】

前記少なくとも１つの追加のセットのコンパートメントが、前記第１の投与量より多い第２の投与量のピルフェニドン投与するため、かつ８日目、９日目、１０日目、１１日目、１２日目、１３日目、および１４日目のための第２のセットのコンパートメントを含み、前記第２のセットのコンパートメント中の各コンパートメントがピルフェニドン 267 mg の丸剤２個を含む、請求項 25 に記載のスターターバック。

【請求項 28】

１５日目、１６日目、１７日目、１８日目、１９日目、２０日目、および２１日目のための別々の行を含む、請求項 27 に記載のスターターバック。

【請求項 29】

前記少なくとも１つの追加のセットのコンパートメントが、前記第２の投与量より多い第３の投与量のピルフェニドン投与するため、かつ１５日目、１６日目、１７日目、１８日目、１９日目、２０日目、および２１日目のための第３のセットのコンパートメントを含み、前記第３のセットのコンパートメント中の各コンパートメントが、ピルフェニドン 267 mg の丸剤３個を含む、請求項 28 に記載のスターターバック。

10

【請求項 30】

前記第１のセットのコンパートメントを有する第１のパネル、および前記少なくとも１つの追加のセットのコンパートメントのそれぞれのための追加のパネルをさらに含み、前記第１のパネルおよび追加のパネルのそれぞれが、等しい数のコンパートメントを含む、請求項 22 に記載のスターターバック。

20

【請求項 31】

前記コンパートメントがブリスターである、請求項 22 に記載のスターターバック。

【請求項 32】

少なくとも２枚のパネル、および２枚のパネルを分ける少なくとも１つの折り畳み部分を含み、第１のパネルが、第１の期間のための投与量を含み、第２のパネルが、第２の期間のための投与量を含む、請求項 22 に記載のスターターバック。

【請求項 33】

いくつかの容器を保持するためのケーシングをさらに含み、各容器が、前記第１のセットのコンパートメントの１つまたは前記少なくとも１つの追加のセットのコンパートメントの１つを有するパネルを含む、請求項 22 に記載のスターターバック。

30

【請求項 34】

最初の投与量、第２の投与量、および第３の投与量のピルフェニドンと、１日投与量のピルフェニドンに応じて前記最初、第２、および第３の投与量を分ける複数のコンパートメントとを含み、前記コンパートメントが列および行に形成され、前記コンパートメントは、前記スターターバックの使用者が請求項 21 によって開示された方法に従って前記ピルフェニドンを摂取するように指示されるように配置されるスターターバック。

【請求項 35】

ピルフェニドン治療を患者に与える方法であって、前もって決めた第１の１日投与量のピルフェニドンの前記患者に投与することと、前記患者に投与する前記投与量を前もって決めた最終の１日投与量のピルフェニドンに増加させることとを含み、前記増加期間が前記最初の第１の投与量から測定して、約 7 ～ 約 20 日である方法。

40

【請求項 36】

前記増加期間が 13 日または 14 日である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記第１の投与量が約 801 mg / 日である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記最終の投与量が約 2,403 mg / 日である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

50

１日投与量がそれぞれ、１日３回の経口投与に分けられる、請求項３８に記載の方法。

【請求項４０】

それぞれ第１の期間に第１の１日投与量のビルフェニドンを患者に第１の量で提供する複数のコンパートメントを有する第１のパネルと、
それぞれ第２の期間に第２の１日投与量のビルフェニドンを患者に第２の量で提供する複数のコンパートメントを有する第２のパネルと、
第３の期間に第３の１日投与量のビルフェニドンを患者に第３の量で提供する複数のコンパートメントを有する第３のパネルとを含み、前記第１および第２の期間はそれぞれ、合計すると少なくとも約７日になるスターターパック。

【請求項４１】

前記第１の１日投与量が約７００ｍｇ／日～約９００ｍｇ／日の範囲である、請求項４０に記載のスターターパック。

【請求項４２】

前記第２の１日投与量が約１，５００ｍｇ／日～約１，７００ｍｇ／日の範囲である、請求項４０に記載のスターターパック。

【請求項４３】

前記第３の１日投与量が約２，３００ｍｇ／日～約２，４００ｍｇ／日の範囲である、請求項４０に記載のスターターパック。

【請求項４４】

前記第１の期間が約３日～約１０日の範囲である、請求項４０に記載のスターターパック。

【請求項４５】

前記第２の期間が約３日～約１０日の範囲である、請求項４０に記載のスターターパック。

【請求項４６】

前記第３の期間が１日を超える、請求項４０に記載のスターターパック。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連する特許出願の交差引用）

本特許出願は、２００６年１２月１８日に提出された米国仮特許出願番号第６０／８７０，５９３号の利益をクレームしており、そこでの開示内容全体が参考として援用される。

【０００２】

本発明は、ビルフェニドン（５－メチル－１－フェニル－２－（１Ｈ）－ピリドン）治療に関連した有害事象を低減する方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ビルフェニドンは、５－メチル－１－フェニル－２－（１Ｈ）－ピリドンという化学名の薬物低分子である。それは、分子量１８５．２３ダルトンの非ペプチド合成分子である。その化学元素は、 $C_{12}H_{11}NO$ で表され、その構造および合成は既知である。ビルフェニドンは、工業的に製造され、広域スペクトルの抗線維化薬であると臨床評価されている。いくつかのビルフェニドン新薬臨床試験開始届（IND）が、米国食品医薬品局に現在ファイルされている。肺線維症、腎系球体硬化症、および肝硬変について、ヒトにおける第ⅠⅠ相試験がいくつか進行中であり、または最近完了した。良性前立腺肥大、肥厚性瘢痕化（ケロイド）、および関節リウマチを処置するのにビルフェニドンを使用した他の第ⅠⅠ相試験も行われた。

【０００４】

ビルフェニドンは、ヘルマンスキー－パドラック症候群（Hermansky - Pudlak Syndrome）（HPS）に伴う肺線維症および特発性肺線維症（IPF）

10

20

30

40

50

などの線維症状態を患っている患者への治療効果が検討されている。ピルフェニドンは、肺、皮膚、関節、腎臓、前立腺、および肝臓の線維症を含めて、傷害された組織を伴う線維症で見られる過剰瘢痕組織を予防または除去する薬理学的能力についても検討されている。発表および未発表の基礎および臨床研究によって、ピルフェニドンは、線維性病変の進行性肥大を安全に遅延または抑制し、かつ組織傷害に続く新しい線維性病変の形成を予防できることが示唆される。

【 0 0 0 5 】

ピルフェニドンがその治療効果を発揮する一機序によって、サイトカイン作用が調節されていることが解明されている。ピルフェニドンは、線維形成サイトカインおよび T N F - の強力な阻害薬である。ピルフェニドンは、T G F - 1、b F G F、P D G F、および E G F などの様々な線維形成サイトカインの過剰生合成または放出を抑制することがよく証明されている。非特許文献 1。実験報告によって、ピルフェニドンがマクロファージおよび他の細胞から過剰量の T N F - が合成および放出されるのを阻止することも示されている。非特許文献 2。

10

【 0 0 0 6 】

治験薬として、ピルフェニドンは、主に経口投与用の錠剤およびカプセル剤形で用いられている。様々な製剤が、臨床試験ならびに他の研究および実験で試験され、採用された。ピルフェニドン治療に関連した最も一般的な有害反応または事象としては、胃腸不調、悪心、疲労、傾眠、眩暈、頭痛、および光線過敏性発疹が挙げられる。これらの作用の多くは、毎日の活動および生活の質に干渉する可能性がある。これらの作用は、用量関連性のようである。ピルフェニドン治療に関連した有害反応は、ピルフェニドンがこのようなより高い用量で投与されると悪化する。

20

【 0 0 0 7 】

現在、ピルフェニドン投与後の有害事象は、ピルフェニドンの用量低減または中断によって軽減される。最近の研究では、グレード 2 またはそれより悪い有害事象の場合、投与量は、ピルフェニドン 2 0 0 m g 錠剤 9 個 / 日からピルフェニドン 2 0 0 m g 錠剤 6 個 / 日に、さらにピルフェニドン 2 0 0 m g 錠剤 6 個 / 日からピルフェニドン 2 0 0 m g 錠剤 3 個 / 日に段階的に低減された。非特許文献 3 (「A z u m a 試験 (s t u d y)」)。より具体的には、投与量を低減して 1 4 日間観察した後、有害事象が持続または増大した場合、投与量をもう一段階低減、すなわち錠剤 6 個 / 日から錠剤 3 個 / 日にさらに低減した。投与量を錠剤 3 個 / 日に低減したにもかかわらず有害事象が持続または増大した場合、試験薬物投与を中止した。

30

【 0 0 0 8 】

A z u m a 試験は、すべての患者に対する用量漸増スケジュールを開示している。この用量漸増スケジュールでは、患者に、最初の 2 日間、ピルフェニドンを 1 回 2 0 0 m g、1 日 3 回投与し、次いで次の 2 日間ピルフェニドンを 1 回 4 0 0 m g、1 日 3 回投与し、次いで残りの処置期間にピルフェニドンを 1 回最大 6 0 0 m g、1 日 3 回投与した。したがって、A z u m a 試験で得られた最高用量は、ピルフェニドン 1 , 8 0 0 m g / 日ではなかった。さらに、A z u m a 試験の用量漸増スケジュールは、4 日間だけ処置を行った後、完全に最高投与量のピルフェニドンに到達する。A z u m a 用量増加は、患者が有害事象の発生率を低減するのに十分な耐性を発現する速度の用量増加の速度と最適には一致しないと考える重要な理由がある。したがって、より高い用量のピルフェニドンを、悪心、嘔吐、胃腸不調、眠気、眩暈、頭痛、傾眠、および他の望ましくない副作用などの有害事象をなくし、または最小限に抑える方式で患者に投与する方法に対する臨床的必要性が満たされていないままである。

40

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 非特許文献 1 】 Zhang S R、Australian and New England J Ophthalmology (1 9 9 8 年) 2 6 巻 : S 7 4 ~ S 7 6 頁

50

【非特許文献2】Cainら、Int'l J Immunopharmacology (1998年) 20巻: 685 ~ 695頁

【非特許文献3】Azuma, A.ら、Am J Respir Crit Care Med (2005年) 171巻: 1040 ~ 47頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0010】

(要旨)

本発明は、この満たされていない臨床的必要性を、ピルフェニドン投与のための改善され最適化された用量増加スキームを提供することによって克服する。本発明の用量増加スキームは、ピルフェニドンを、少なくとも1週間、完全な最高投与量に到達しないような量で提供する。好ましい実施形態において、処置約15日目までピルフェニドンの完全な最高投与量に到達しない。本発明の方法によって、最高投与量のピルフェニドン2,403mg/日を患者に投与することが可能になり、また用量増加を患者における耐性発現とより正確に合わせることによってピルフェニドン投与に関連した有害事象の発生率が低下する。実際、本明細書に記載する用量増加スキームを使用して投与量が増加するときでさえ、傾眠などの有害事象が減少することが観察された。

10

【0011】

本発明は、ピルフェニドン治療を患者に提供する方法であって、第1の期間に、最初の1日投与量のピルフェニドンを患者に第1の量で提供すること；第2の期間に、第2の1日投与量のピルフェニドンを患者に第2の量で提供すること；および最後の期間に、最後の1日投与量のピルフェニドンを患者に最後の量で提供することを含み、第1および第2の期間を合計すると少なくとも約7日、より好ましくは約8日、9日、10日、11日、または12日、最も好ましくは約13日または14日になる方法を開示する。いくつかの実施形態において、第1および第2の期間を合計すると、最長約15日または約20日または21日になり得る。

20

【0012】

一実施形態において、第1の量は約801mg/日であり、第2の量は約1,602mg/日であり、かつ第3の量は約2,403mg/日である。別の実施形態において、第1の期間は約7日であり、第2の期間は約7日であり、かつ第3の期間は約1日から無制限の日数までの範囲である。特定の実施形態において、第3の期間は、少なくとも約1カ月、少なくとも約2カ月、少なくとも約3カ月、少なくとも約1年、少なくとも約18カ月、少なくとも約2年、もしくは2年より長く、少なくとも約3年、少なくとも約4年、少なくとも約5年、またはピルフェニドンを用いた治療が必要とされる限り続く。

30

【0013】

本発明は、スターターパックであって、複数の投与量のピルフェニドン、およびその投与量を1日投与量のピルフェニドンに応じて分けるコンパートメントを含むスターターパックも開示する。他の配置も考えられるが、コンパートメントを列および行に配置できることが有利である。

【0014】

例示的な一実施形態において、スターターパックは、日番号を指定する行、および投与量のピルフェニドンを毎日摂取する回数を示す別々の列を含む。一実施形態において、スターターパックは、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、7日目、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、13日目、および14日目のための別々の行、ならびに毎日摂取する3つの投与量のための3つの別々の列を含んでもよい。一実施形態において、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、および7日目のための3つのコンパートメントにはそれぞれ、ピルフェニドン267mgの丸剤1個が別々に入っており、8日目、9日目、10日目、11日目、12日目、13日目、および14日目のための3つのコンパートメントにはそれぞれ、ピルフェニドン267mgの丸剤2個が別々に入っている。別の実施形態において、各週の処置は、別のパネル上に指定してもよ

40

50

い。別の実施形態において、スターターバック内に入っているパネルはそれぞれ、ほぼ同じサイズであってもよい。別の実施形態において、スターターバックは、スターターバックの使用者が本発明によって教示される用量増加方法に従ってビルフェニドンを投与することができるように配置されたコンパートメントを有する。

【0015】

本明細書に開示する投与計画に従うビルフェニドンの投与を含む線維症状態の処置のための医薬品の調製におけるビルフェニドンの使用も意図される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】処置の第1週のためのスターターバックの一部分の構造を示す図である。

10

【図2】処置の第2週のためのスターターバックの一部分の構造を示す図である。

【図3】処置の第3週のためのスターターバックの一部分の構造を示す図である。

【図4】折り畳まれた複数のパネルを有するスターターバックを示す図である。

【図5】広げられた状態の複数のパネルを有するスターターバックを示す図である。

【図6】処置の第1週のためのスターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

【図7】処置の第2週のためのスターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

【図8】処置の第3週のためのスターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

【図9】使用者がケーシング物から容器を容易にスライドさせることができる方式で異なる3つの容器を保持するケーシング物を有するスターターバックを示す図である。

20

【図10】容器がケーシング物から一部引き出されたスターターバックを示す図である。

【図11】投与量のビルフェニドンを含むための複数のコンパートメントを有するパネルを含む容器を示す図である。

【図12】パネルが容器から引き出された容器を示す図である。

【図13】ビルフェニドンを含む少なくとも1枚の環状パネルを保持するケーシング物を有するスターターバックを示す図である。

【図14】処置の第1週のための環状スターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

【図15】処置の第2週のための環状スターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

【図16】処置の第3週のための環状スターターバックの一部分の別の構造を示す図である。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、ビルフェニドンの使用に関連した有害事象を緩和し、投与量の増加に伴う薬物の潜在的有害作用に対する耐性の発現によりよく合うと考えられる用量増加法でビルフェニドン治療を患者に提供する方法を開示する。本発明の一実施形態において、それは、ビルフェニドン治療を患者に提供する方法であって、第1の期間に、最初の1日投与量のビルフェニドンを患者に第1の量で提供すること；第2の期間に、第2の1日投与量のビルフェニドンを患者に第2の量で提供すること；および最後の期間に、最後の1日投与量のビルフェニドンを患者に最後の量で提供することを含む方法である。第1および第2の期間の合計は、好ましくは少なくとも約7日、より好ましくは約8日、9日、10日、11日、または12日、最も好ましくは約13日または14日である。いくつかの実施形態において、第1および第2の期間を合計すると、最長約15日または約20日または21日になり得る。第1および第2の期間を合計すると、21日を超えることができ、（例えば）22日、24日、26日、または30日とすることもできると考えられているが、より長い用量増加期間は、完全な治療投与量を投与することが遅延することによって生ずる患者に対する治療効果の低下のため、決して最適ではないと考えられている。

40

【0018】

本開示は、3つのステップを有する用量増加法を例示するが、同じ時間量でより多いステップを有して、したがって投与量がより小さいステップで増加することも可能である。

50

実際、望むなら、各用量は前の用量より徐々に多くすることができ、あるいは用量は例えば毎日、2日毎、または3日毎もしくは4日毎に増加することができる。用量増加ステップのサイズにかかわらず、下記に述べる量における最初の用量および終わりの用量の使用が特に好ましい。

【0019】

一実施形態において、第1の量は、約400mg/日～約1,200mg/日の範囲である。別の実施形態において、第1の量は、約700mg/日～約900mg/日の範囲である。別の実施形態において、第1の量は、約780mg/日～約820mg/日の範囲である。別の実施形態において、第1の量は約801mg/日である。

【0020】

一実施形態において、第2の量は、約1,200mg/日～約2,000mg/日の範囲である。別の実施形態において、第2の量は、約1,500mg/日～約1,700mg/日の範囲である。別の実施形態において、第2の量は、約1,580mg/日～約1,620mg/日の範囲である。別の実施形態において、第2の量は約1,602mg/日である。

【0021】

一実施形態において、第3の量は、約2,000mg/日～約3,000mg/日の範囲である。別の実施形態において、第3の量は、約2,300mg/日～約2,400mg/日の範囲である。別の実施形態において、第3の量は、約2,380mg/日～約2,420mg/日の範囲である。別の実施形態において、第3の量は約2,403mg/日である。

【0022】

一実施形態において、第1の期間は、約3日～約10日の範囲である。別の実施形態において、第1の期間は、約6日～約8日である。別の実施形態において、第1の期間は約7日である。

【0023】

一実施形態において、第2の期間は、約3日～約10日の範囲である。別の実施形態において、第2の期間は、約6日～約8日である。別の実施形態において、第2の期間は約7日である。

【0024】

一実施形態において、最後の期間は、約1日～無制限の日数の範囲である。好ましくは、最後の期間は、ピルフェニドンを用いた処置の期間が続く限りの長さである。

【0025】

本発明の一実施形態において、それは、ピルフェニドン治療を患者に提供する方法であって、1日目～7日目の過程にわたって、最初の1日投与量のピルフェニドンを患者に801mg/日の量で提供すること；8日目～14日目の過程にわたって、第2の1日投与量のピルフェニドンを患者に1602mg/日の量で提供すること；および15日目の始めに、最後の1日投与量のピルフェニドンを患者に2403mg/日の量で提供し、15日目の後、毎日2403mg/日の投与量で継続することを含む方法である。

【0026】

一実施形態において、1日目～7日目の過程にわたって、ピルフェニドン267mgを含むカプセル剤1個（1日投与量未満）を1日3回患者に投与して、1日投与量のピルフェニドン801mgを提供し、次いで8日目～14日目の過程にわたって、ピルフェニドン267mgを含むカプセル剤2個（1日投与量未満）を1日3回患者に投与して、1日投与量のピルフェニドン1602mgを提供し、次いで15日目およびその後の毎日、ピルフェニドン267mgを含むカプセル剤3個（1日投与量未満）を1日3回患者に投与して、1日投与量のピルフェニドン2403mgを提供し、15日目の後、治療は継続される。

【0027】

一実施形態において、投与量のピルフェニドンを食物とともに摂取する。別の実施形態

10

20

30

40

50

において、患者は、投与量のピルフェニドンを食物とともに投与するように指示される。

【0028】

本発明の別の実施形態において、ピルフェニドンを含むスターターパックが提供される。スターターパックは、経口用固体薬物を分割し、輸送し、貯蔵し、最終的に分配するのに比較的容易な方法である。このようなパックとしては、例えば、「プリスター」または行および列に構成されている凸突起部が設けられている平面状透明プラスチック小片が挙げられる。プリスターまたは凸突起部はそれぞれ、分割した投与量の分配される特定の経口用固体薬物を受容するようなサイズにする。

【0029】

典型的には、プリスターパックの固体受容面に、少なくとも1つのバッキング層が固定されている。この層は、低強度保持障壁である。この低強度保持層は、プリスターの裏面全体に広がり、かつ各プリスター内に個別に封止された分割した経口投与量を保持する。

【0030】

薬物をこのようなプリスターパックから分配することは、容易に理解される。消費者は、プリスターの凸面からプリスターを押し下げる。このような圧力は、プリスターに入っている分割した経口投与量を直接押し付ける。次いで、分割した経口用固体薬物は低強度保持障壁を貫いて押し進められる。この低強度保持障壁は、少なくとも部分的に引き裂かれ、剥離する。この部分的な剥離および引裂きの間に、分割した経口投与量は、その個々のプリスターから部分的に排出するが、典型的には完全には排出しない。好ましくは、経口用固体薬物が使用者によって把持され、指示通りに消費されるのは、この部分排出中である。その結果は、所望の単回投与量の薬物のプリスターパックからの安全で無菌の分配である。

【0031】

本発明のスターターパックは、患者が適切な投与量の薬物を毎日摂取するように、プリスターまたは他の個別のコンパートメント内に指定された様々な投与量のピルフェニドンを含んでもよい。スターターパックは、異なる多くの形を含んでもよい。スターターパックの一実施形態を図1～3に示す。図1は、ピルフェニドンを使用する治療の第1週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。処置の第1週のためのスターターパック(10)は、投与量(18)のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント(16)を有するパネル(12)を含んでもよい。コンパートメント(16)は、すべてのコンパートメントを線状に配置させたものまたはそれらを環状に配置させたものを含めて、他の配置も考えられるが、例示するように行および列に配置してもよい。スターターパックが列および行を含む実施形態において、各1日投与量は、唯一の横列または唯一の縦列で代表することがある。

【0032】

図2は、ピルフェニドンを使用する治療の第2週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。処置の第2週のためのスターターパック(20)は、投与量(28)のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント(26)を有するパネル(22)を含んでもよい。処置の第2週のためのコンパートメント(26)は、処置の第1週のためのコンパートメント(16)より多い量のピルフェニドンを保持するように形成してもよい。第2週のための投与量(28)のピルフェニドンは、第1週の投与量(18)より多くてもよい。

【0033】

図3は、ピルフェニドンを使用する治療の第3週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。処置の第3週のためのスターターパック(30)は、投与量(38)のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント(36)を有するパネル(32)を含んでもよい。処置の第3週のためのコンパートメント(36)は、処置の第2週のためのコンパートメント(26)より多い量のピルフェニドンを保持するように形成することができる。第3週のための投与量(38)のピルフェニドンは、第2週の投与量(28)より多くてもよい。

【 0 0 3 4 】

図 1 ~ 3 は、1 枚のパネルが 1 週の投与量を表すスターターバックを示すが、パネルはより多いまたはより少ないコンパートメントを含むように構成してもよいと意図される。例えば、パネルは、3 日間の処置のための投与量を保持するように構成してもよい。別の実施形態において、パネルは、6 日間の処置のための投与量を保持するように構成してもよい。別の実施形態において、パネルは、10 日間の処置のための投与量を保持するように構成してもよい。単一のパネルの任意の日数および投与量は、発明者らによって意図される。好ましくは、スターターバックは、使用者が本発明の用量増加スキームに従ってピルフェニドン投与するように設計してもよい。

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、スターターバックは、処置の第 1 週および処置の第 2 週のための投与量のピルフェニドンを与えるパネルを含む。別の実施形態において、スターターバックは、さらに処置の第 3 週のための投与量のピルフェニドンを与えるパネルを含む。別の実施形態において、スターターバックは、パネル、または適切な投与量のピルフェニドン投与するためのインストラクションを患者に与えるインサート (i n s e r t) を含む。

【 0 0 3 6 】

一実施形態において、スターターバックは、処置の第 1 週および処置の第 2 週のための投与量だけを含んでもよい。好ましくは、このようなスターターバックは、用量増加が完了した後に治療用のピンからピルフェニドン投与するための患者へのインストラクションも含んでもよい。スターターバックの使用者は、用量増加が完了した後にピンからのピルフェニドン丸剤を用いた治療を継続することが意図されている。

【 0 0 3 7 】

スターターバックおよびスターターバックを構成するパネルのサイズは、すでに公知の同様なスターターバックの典型であり得る。好ましい実施形態において、スターターバック内の各パネルは、スターターバックの他のパネルとほぼ同様のサイズディメンションを有する。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、スターターバックは一体型の構造を含み、この一体型の構造は 1 枚を超えるパネルを含み、かつ各パネルは、1 週の処置のための投与量を含んでもよい。いくつかの実施形態において、スターターバックは、インストラクションがその上に印刷されたパネルを含む。図 4 は、折り畳まれた複数のパネル (4 2 、 4 4 、 4 6) を有するスターターバック (4 0) を示す。スターターバックは、スターターバック (4 0) の一体型の構造を維持しながら、別々のパネル (4 2 、 4 4 、 4 6) を互いに積み重ねることができるように折り畳むことができる少なくとも 1 つの領域 (4 8) を有する。いくつかの実施形態において、スターターバックは、投与量のピルフェニドンを含むためのコンパートメントを有するパネル (4 2 、 4 4) を含んでもよい。投与量は、ブリスターの位置と反対の場所 (4 5) で低強度保持障壁越しに押されてもよい。

【 0 0 3 9 】

図 5 は、4 枚のパネル (5 2 、 5 4 、 5 6 、 5 8) を含む、完全に開いているスターターバック (5 0) を示す。1 週パネル (5 4) は、処置の第 1 週と関係付けられた投与量 (5 4 b) のピルフェニドンを含むコンパートメント (5 4 a) を有してもよい。2 週パネル (5 6) は、処置の第 2 週と関係付けられた投与量 (5 6 b) のピルフェニドンを含むコンパートメント (5 6 a) を有してもよい。場合によっては、3 週の投与量のためのパネルを含めてもよい。3 週パネル (5 8) は、第 3 週の使用と関係付けられた投与量 (5 8 b) のピルフェニドンを含むコンパートメント (5 8 a) を有してもよい。他のパネル (5 2) は、空白のままにしておいてもよく、あるいはインストラクションまたは任意の他のタイプの指示 (i n d i c i a) が設けられていてもよい。いくつかの実施形態において、スターターバック (5 0) は、使用者によって接着シールまたはステッカーが破られるまで、スターターバックを折り畳まれた形に保持する接着シールまたはステッカー

10

20

30

40

50

を含んでもよい。スターターパックは、スターターパック（５０）の一体型の構造を維持しながら、別々のパネル（５２、５４、５６、５８）を互いに積み重ねることができるように折り畳むことができる領域（５５）を含んでもよい。

【００４０】

一実施形態において、１枚のパネル（５４）は、用量増加スキームの１日目～７日目のための投与量（５４ｂ）を与えるコンパートメント（５４ａ）を含んでもよく、かつ第２のパネル（５６）は、用量増加スキームの８日目～１４日目のための投与量（５６ｂ）を与えるコンパートメント（５６ａ）を含んでもよい。別の実施形態において、さらに、用量増加スキームの１５日目～２１日目のための投与量（５８ｂ）を与えるコンパートメント（５８ａ）を含むためのオプションの第３のパネル（５８）を設けてもよい。

10

【００４１】

図６は、ピルフェニドンを使用する治療の第１週のための投与量を含む別のスターターパックの一部分を示す。処置の第１週のためのスターターパック（６０）は、投与量（６８）のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント（６６）を有するパネル（６２）を含んでもよい。コンパートメント（６６）は、すべてのコンパートメントを線状に配置させたものまたはそれらを環状に配置させたものを含めて、他の配置も意図されているが、例示するように行および列に配置してもよい。さらに、投与量（６８）を投与する適切な日時を示すインストラクションをスターターパック（６０）上に設けてもよい。

【００４２】

図７は、ピルフェニドンを使用する治療の第２週のための投与量を含む別のスターターパックの一部分を示す。処置の第２週のためのスターターパック（７０）は、投与量（７８）のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント（７６）を有するパネル（７２）を含んでもよい。処置の第２週のためのコンパートメント（７６）は、処置の第１週のためのコンパートメント（６６）より多い量のピルフェニドンを保持するように形成することができる。第２週のための投与量（７８）のピルフェニドンは、第１週の投与量（６８）より多くてもよい。さらに、投与量（７８）を投与する適切な日時を示すインストラクションをスターターパック（７０）上に設けてもよい。

20

【００４３】

図８は、ピルフェニドンを使用する治療の第３週のための投与量を含む別のスターターパックの一部分を示す。処置の第３週のためのスターターパック（８０）は、投与量（８８）のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント（８６）を有するパネル（８２）を含んでもよい。処置の第３週のためのコンパートメント（８６）は、処置の第２週のためのコンパートメント（７６）より多い量のピルフェニドンを保持するように形成することができる。第３週のための投与量（８８）のピルフェニドンは、第２週の投与量（７８）より多くてもよい。さらに、投与量（８８）を投与する適切な日時を示すインストラクションをスターターパック（８０）上に設けてもよい。

30

【００４４】

いくつかの実施形態において、スターターパックは、別々のパネルを保持するケーシング物を含んでもよく、少なくとも１枚のパネルが投与量のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメントを含む。いくつかの実施形態において、パネルは、容易に容器をスライドしてケーシング物から出し入れすることができるように平らな外面を有する容器内に配置されてもよい。図９は、使用者が容易に容器をスライドしてケーシング物（９８）から取り出すことができるように異なる３つの容器（９２、９４、９６）を保持するケーシング物（９８）を有するスターターパック（９０）を示す。一実施形態において、各容器は、投与量のピルフェニドンを保持する複数のコンパートメントを含むパネルを含んでもよい。いくつかの実施形態において、パネルは、さらに、使用者が用量増加スキームに従ってピルフェニドンを投与することができるようにインストラクションまたは指示を含んでもよい。いくつかの実施形態において、パネルは、薬物の使用に関する指示またはインストラクションを提供するため別に設けられてもよい。いくつかの実施形態において、指示またはインストラクションは、容器（９２、９４、９６）の１個または複数に設けら

40

50

れていてもよい。

【 0 0 4 5 】

図 1 0 は、ケーシング物 (1 0 8) および少なくとも 1 個の容器 (1 0 2) を含むスターターパック (1 0 0) を示す。容器 (1 0 2) は、ケーシング物 (1 0 8) から一部引き出されており、投与量のビルフェニドンを含むための複数のコンパートメントを有するパネルを含んでもよい。例えば、容器 (1 0 2) は、図 1 ~ 3 および図 6 ~ 8 に示すパネルのいずれかを含んでもよい。好ましくは、各パネルは、ケーシング物 (1 0 8) に容易にかつコンパクトに挿入するためほぼ同じサイズである。

【 0 0 4 6 】

図 1 1 は、投与量 (1 1 8) のビルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (1 1 6) を有するパネル (1 1 2) を含む容器 (1 1 0) を示す。パネル (1 1 2) は容器 (1 1 0) から一部引き出されており、容易に使用するためスライドして出し入れすることができる。図 1 2 は、投与量 (1 2 8) のビルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (1 2 6) を有するパネル (1 2 2) が容器 (1 2 0) から完全に引き出された容器 (1 2 0) を示す。インストラクションは、パネル (1 2 2) に加えて、容器 (1 2 0) 内の別のシート (1 2 4) に設けられてもよい。あるいは、インストラクションまたは他の指示は、容器 (1 2 0) またはパネル (1 2 2) に直接印刷されてもよい。

【 0 0 4 7 】

本発明の一実施形態は、投与量のビルフェニドン、および 1 日投与量のビルフェニドンに応じて投与量を分けるコンパートメントを含むスターターパックである。一実施形態において、スターターパックは、日番号を指定する行、および投与量のビルフェニドンを毎日摂取する回数のための別々の列を含む。一実施形態において、スターターパックは、1 日目、2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、7 日目、8 日目、9 日目、1 0 日目、1 1 日目、1 2 日目、1 3 日目、および 1 4 日目のための別々の行、ならびに毎日摂取する 3 つの投与量のための 3 つの別々の列を含んでもよい。一実施形態において、1 日目、2 日目、3 日目、4 日目、5 日目、6 日目、および 7 日目のための 3 つのコンパートメントにはそれぞれ、ビルフェニドン 2 6 7 m g の丸剤 1 個が別々に入っており、8 日目、9 日目、1 0 日目、1 1 日目、1 2 日目、1 3 日目、および 1 4 日目のための 3 つのコンパートメントにはそれぞれ、ビルフェニドン 2 6 7 m g の丸剤 2 個が別々に入っている。別の実施形態において、処置の各週は、別のパネル上に指定してもよい。別の実施形態において、スターターパック内に入っているパネルはそれぞれ、ほぼ同じサイズであってもよい。別の実施形態において、スターターパックは、スターターパックの使用者が本発明によって教示される用量増加方法に従ってビルフェニドンを投与するように配置されたコンパートメントを有する。

【 0 0 4 8 】

一実施形態において、スターターパックは、さらに 1 5 日目、1 6 日目、1 7 日目、1 8 日目、1 9 日目、2 0 日目、および 2 1 日目のための追加の行を含む。別の実施形態において、1 5 日目、1 6 日目、1 7 日目、1 8 日目、1 9 日目、2 0 日目、および 2 1 日目に対応する 3 つのコンパートメントにはそれぞれ、ビルフェニドン 2 6 7 m g の丸剤 3 個が別々に入っている。1 5 日目、1 6 日目、1 7 日目、1 8 日目、1 9 日目、2 0 日目、および 2 1 日目のための行を追加することは、スターターパックが終了し、患者が薬瓶など別の供給源から丸剤を摂取し始めた後に必要となる正しい量の投与量に関して患者をトレーニングする目的のためである。全投与量のビルフェニドンにおいて第 3 週でスターターパックを提供することによって、患者は、本発明のビルフェニドン治療方法によって必要とされる 1 5 日目およびその後の毎日から 2 , 4 0 3 m g / 日の投与量を摂取することによりよく慣れる。

【 0 0 4 9 】

別の実施形態において、スターターパックは環状の形を含む。図 1 3 は、投与量のビルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (1 3 6) を有する少なくとも 1 枚のパネル (1 3 2) を保持するベース (1 3 8) を含む容器 (1 3 0) を示す。パネル (1 3

2) は、環状の形状であり、中心から放射パターンに広がるコンパートメント (136) を有し、各放射状線はピルフェニドンを用いた処置のためのそれ自体の日を示す。午前、正午、および午後のための投与量は、図 13 に示すように分けてもよい。容器 (130) は、ピルフェニドンを含む少なくとも 1 枚のパネル (132) を容器 (130) 内に貯蔵し、封止することができるように蓋 (139) も含む。

【0050】

図 14 は、ピルフェニドンを使用する治療の第 1 週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。処置の第 1 週のためのスターターパック (140) は、投与量 (148) のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (146) を有する環状パネル (142) を含んでもよい。コンパートメント (146) は、パネル (pane) (142) の中心から放射状に広がるように配置してもよい。パネル (142) は、患者にどの投与量を適切な時間に投与するかを知らせる指示を含んでもよい。

【0051】

図 15 は、ピルフェニドンを使用する治療の第 2 週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。処置の第 2 週のためのスターターパック (150) は、投与量 (158) のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (156) を有する環状パネル (152) を含んでもよい。コンパートメント (156) は、中心から放射状に広がるように、またはパネル内に合致するように配置してもよい。パネル (152) は、患者にどの投与量を適切な時間に投与するかを知らせる指示を含んでもよい。

【0052】

図 16 は、ピルフェニドンを使用する治療の第 3 週のための投与量を含むスターターパックの一部分を示す。治療の第 3 週のためのパネルが、場合によっては設けられている。処置の第 3 週のためのスターターパック (160) は、投与量 (168) のピルフェニドンを含むための複数のコンパートメント (166) を有する環状パネル (162) を含んでもよい。コンパートメント (166) は、パネル (pane) (162) の中心から放射状に広がるように配置してもよい。パネル (162) は、患者にどの投与量を適切な時間に投与するかを知らせる指示を含んでもよい。

【0053】

別の実施形態において、スターターパックは、スターターパックの使用者が本発明によって教示される用量増加方法に従ってピルフェニドンを投与するように配置されたコンパートメントを有する。当然、プリスターパックの代替物として、用量をプラスチック袋または本の形に固定された他の容器；一行または他の幾何パターンに配置されたスナップオープン型蓋付きのプラスチック容器、あるいは広範囲の種々の他の投与量含有パッケージのいずれかなど任意の他のタイプのコンパートメントに入れることができる。

【0054】

一実施形態において、ピルフェニドン治療を患者に投与する方法は、前もって決めた開始投与量のピルフェニドンを患者に最初に投与すること、および患者に投与する投与量を、前もって決めた期間にわたって前もって決めた全投与量のピルフェニドンに増加させることを含む。いくつかの実施形態において、前もって決めた期間は、最初の開始投与量から測定して、約 7 日 ~ 20 日である。いくつかの実施形態において、前もって決めた期間は 13 日または 14 日である。いくつかの実施形態において、開始投与量は約 801 mg / 日である。いくつかの実施形態において、全投与量は約 2,403 mg / 日である。いくつかの実施形態において、投与量を 1 日 3 回の経口投与に分ける。

【0055】

本明細書に例示的に記載された本発明は、任意の 1 つまたは複数の要素、本明細書に具体的には開示していない 1 つまたは複数の制限なしに実施してもよい。使用された用語および表現は、説明の用語として使用され、制限の用語としては使用されず、このような用語および表現の使用において、図示し説明した特徴の等価なものまたはその一部分を排除することを意図するものではない。様々な改変が本発明の範囲内で可能であることが理解される。したがって、好ましい実施形態およびオプションの特徴によって、本発明を具体

10

20

30

40

50

的に開示してきたが、本明細書に開示する概念の改変および変形は、当業者によって頼られてもよいこと、ならびにこのような改変および変形は、本発明の範囲内に入るものとみなされることを理解されたい。

【図 1】

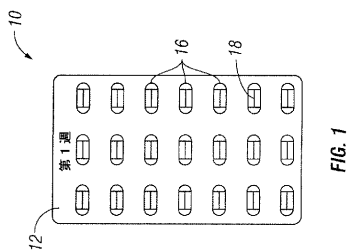


FIG. 1

【図 2】

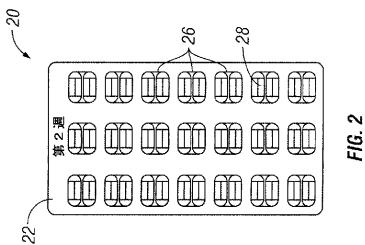


FIG. 2

【図 3】

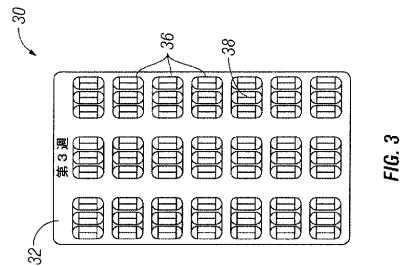


FIG. 3

【図 4】

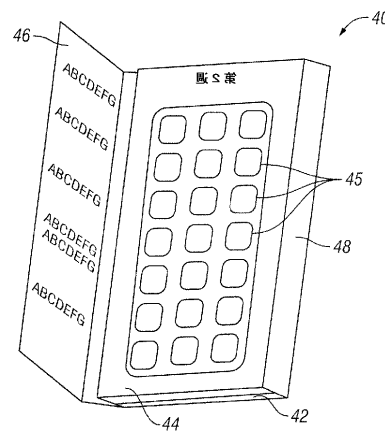


FIG. 4

【図 5】

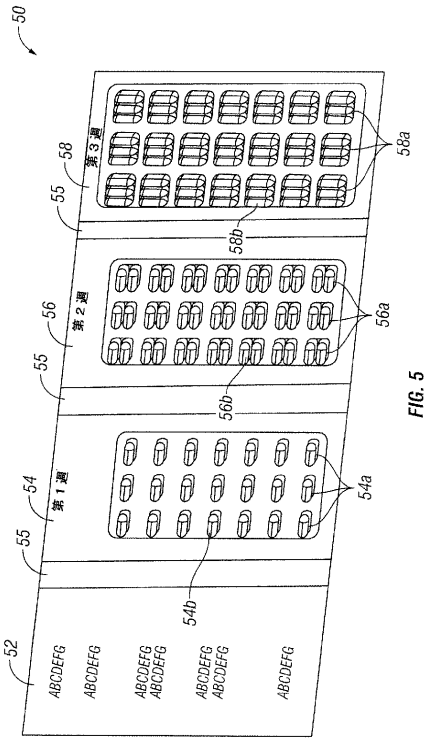


FIG. 5

【図 6】

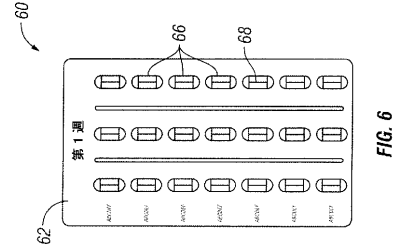


FIG. 6

【図 7】

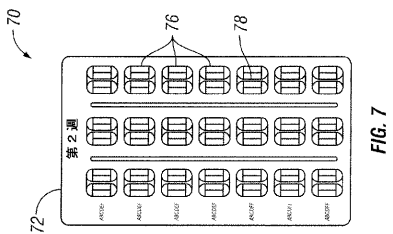


FIG. 7

【図 8】

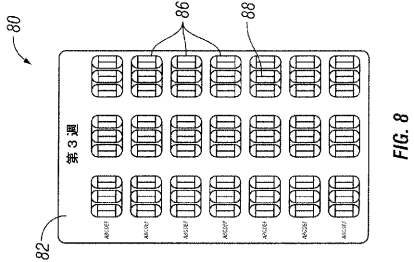


FIG. 8

【図 9】

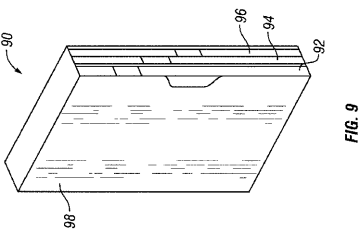


FIG. 9

【図 10】

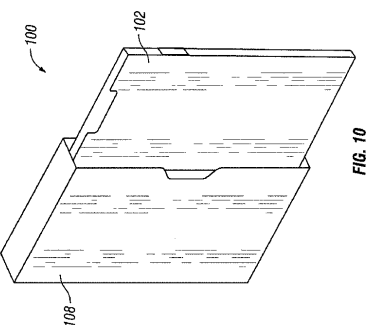


FIG. 10

【図 11】

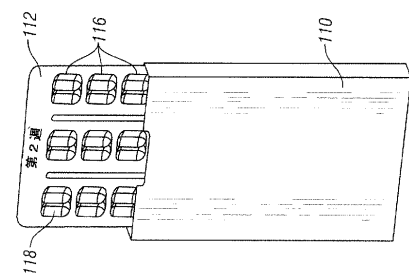
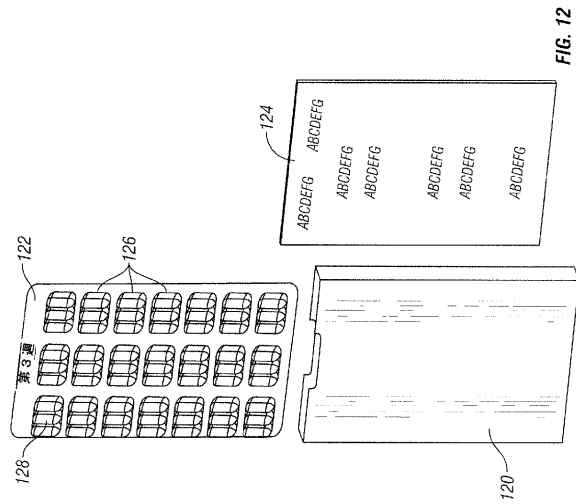


FIG. 11

【 図 1 2 】



【 図 1 4 】

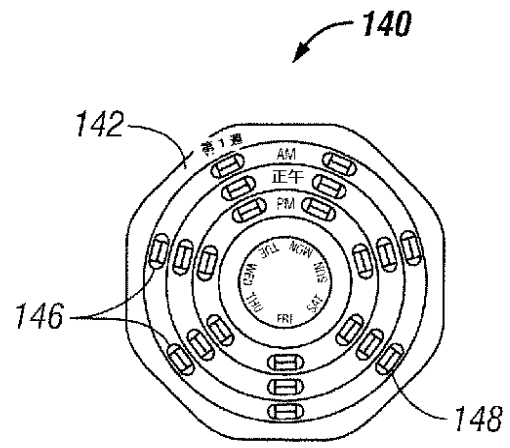


FIG. 14

【 図 1 3 】

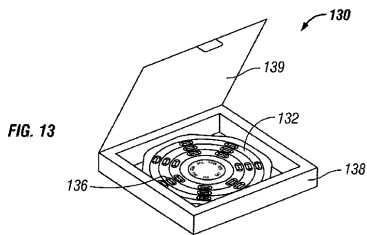


FIG. 13

【 図 1 5 】

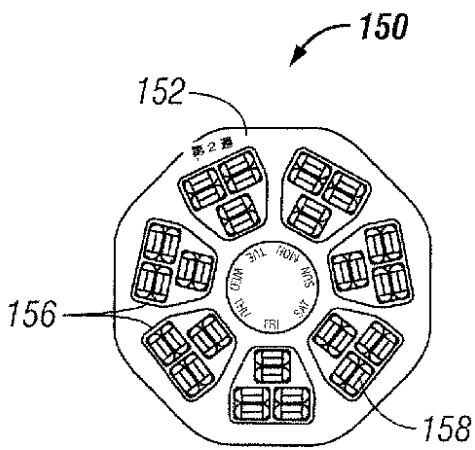


FIG. 15

【 図 1 6 】

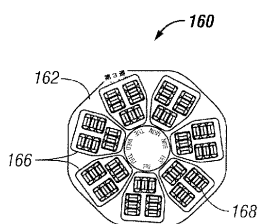


FIG. 16

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/087988

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4412

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>BABOVIC-VUKSANOVIC D ET AL: "Phase II trial of pirfenidone in adults with neurofibromatosis type 1." NEUROLOGY 28 NOV 2006, vol. 67, no. 10, 28 November 2006 (2006-11-28), pages 1860-1862, XP002476128 ISSN: 1526-632X page 1860, right-hand column, paragraph 2</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-46

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 April 2008

Date of mailing of the international search report

28/04/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, Florian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/087988

C(Continuation). . DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AZUMA ARATA ET AL: "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 1 MAY 2005, vol. 171, no. 9, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 1040-1047, XP002476129 ISSN: 1073-449X cited in the application page 1042, paragraph 2	1-46
X	BOWEN JAMES D ET AL: "Open-label study of pirfenidone in patients with progressive forms of multiple sclerosis." MULTIPLE SCLEROSIS, vol. 9, no. 3, June 2003 (2003-06), pages 280-283, XP009098524 ISSN: 1352-4585 page 282, left-hand column, paragraph 4	1-46
P,X	WO 2007/064738 A (INTERMUNE INC [US]; ROBINSON CYNTHIA Y [US]; LOUITT JEFFERY STUART [US] 7 June 2007 (2007-06-07) example 2	1-46

International Application No. PCT/US2007 /087988

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-21 and 35-39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/087988

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

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.: —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/087988

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007064738	A	07-06-2007	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ブラッドフォード, ウィリアムソン ジーグラー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 5 7 , ロス , ピー . オー . ボックス 5 6 6

Fターム(参考) 4C076 AA53 CC26 FF68

4C086 AA10 BC17 MA02 MA05 MA37 MA52 NA06 NA10 ZA59 ZA75
ZA81 ZA89 ZA96 ZB15 ZB21