



(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 I419877 B

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：098137907

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D213/64 (2006.01)

A61K31/4402 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

(30)優先權：	2008/11/10	美國	61/113,107
	2009/07/27	美國	61/228,943
	2009/04/22	美國	12/428,393
	2009/09/03	美國	12/553,292

(71)申請人：英特姆尼國際公司 (美國) INTERMUNE, INC. (US)

美國

(72)發明人：布萊德福德 威廉森 賽格勒 BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER (US)；史華克伯格 賈維爾 SZWARCBERG, JAVIER (AT)

(74)代理人：桂齊恆；閻啟泰

(56)參考文獻：

WO 2008/077068A1

Report on the Deliberation results-Pirespa (Pirfenidone), Shionogi & Co., Ltd. 2008 年 9 月。http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Pirespa-Pirfenidone.pdf

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 49 頁

(54)名稱

對於具有非典型肝功能之病人的經修飾的吡非尼酮 (P i r f e n i d o n e) 治療

MODIFYING PIRFENIDONE TREATMENT FOR PATIENTS WITH ATYPICAL LIVER FUNCTION

(57)摘要

本發明提供向已反應吡非尼酮(pirfenidone)投藥顯示出肝功能生物標記異常之病人投予吡非尼酮的方法。該等方法包括以比全目標劑量少之劑量向病人投予吡非尼酮歷時一段時間，隨後以全目標劑量向該病人投予吡非尼酮。該等方法亦包括以未經減少之全目標劑量投予吡非尼酮及投予持久減少劑量之吡非尼酮。

Methods are provided for administering pirfenidone to a patient that has exhibited abnormal biomarkers of liver function in response to pirfenidone administration. The methods include administering to a patient pirfenidone at doses lower than the full target dosage for a time period, followed by administering to the patient pirfenidone at the full target dosage. The methods also include administering pirfenidone at the full target dose with no reduction and administering permanently reduced doses of pirfenidone.

102年6月8日修正
對線原(本)

102年6月28日修正替換頁

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98137907

C07D 213/64 (2006.01)

※ 申請日：98.11.9

※IPC 分類：A61K 31/4402 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

對於具有非典型肝功能之病人的經修飾的吡非尼酮
(Pirfenidone)治療

Modifying Pirfenidone Treatment for Patients with
Atypical Liver Function

二、中文發明摘要：

本發明提供向已反應吡非尼酮 (pirfenidone) 投藥顯示出肝功能生物標記異常之病人投予吡非尼酮的方法。該等方法包括以比全目標劑量少之劑量向病人投予吡非尼酮歷時一段時間，隨後以全目標劑量向該病人投予吡非尼酮。該等方法亦包括以未經減少之全目標劑量投予吡非尼酮及投予持久減少劑量之吡非尼酮。

三、英文發明摘要：

Methods are provided for administering pirfenidone to a patient that has exhibited abnormal biomarkers of liver function in response to pirfenidone administration. The methods include administering to a patient pirfenidone at doses lower than the full target dosage for a time period,

followed by administering to the patient pirfenidone at the full target dosage. The methods also include administering pirfenidone at the full target dose with no reduction and administering permanently reduced doses of pirfenidone.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本案一般係關於減少與疾病及病症之治療相關之不良反應的方法。更特定言之，本案係關於減少與 5-甲基-1-苯基-2-(1H)-吡啶酮（「吡非尼酮」）療法相關之肝功能異常的方法。

【先前技術】

美國專利第 3,974,281 號、第 4,042,699 號及第 4,052,509 號一般係關於吡非尼酮投藥。美國專利第 5,310,562 號、第 5,518,729 號及第 5,716,632 號（皆授予 Margolin 且以引用的方式併入本文中）係關於吡非尼酮投藥。

肺纖維化可由許多不同病狀引起，包括類肉瘤病、過敏性肺炎、膠原血管病及吸入性曝露。特發性肺纖維化（IPF）為一種獨特實體，其特徵在於呼吸困難、放射照相異常及肺功能之進行性喪失。其具有不變之進行性，且預後極差，半數預期壽命為 2 至 3 年。

已向 IPF 病人投予吡非尼酮。在特許使用（compassionate-use）之研究中，Raghu 等人（「Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study.」 Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999）報導了吡非尼酮之投藥。未提及有關血液學或血液化學方面之不良事件。

Nagai 等人對病人進行了吡非尼酮之無對照、開放標籤研究 (「Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis.」 *Internal Medicine* 41:1118-1123, 2002)。在治療過程中，無有關肝功能異常、血液學異常、或過敏反應或休克反應之報導。

Moises 等人「A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone and prednisone for moderate-to-severe pulmonary fibrosis.」 *Chest* 124:116S, 2003 報導了吡非尼酮之投藥。

Azuma 等人 (「Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.」 *Am J Respir Crit Care Med* 171:1040-1047, 2005) 描述以最大 1800 mg/日吡非尼酮之量投予吡非尼酮，並報導在不良事件之後逐步減少藥物且以藥物再激發 (rechallenge) 的方案。

肝功能異常可能表現為肝功能生物標記 (包括丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、膽紅素及/或鹼性磷酸酶) 水準異常，且可能為藥物誘發之肝損傷的指標。參見 *FDA 產業指導草案。藥物誘發之肝損傷：上市前臨床評估 (FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation)*，2007 年 10 月。

【發明內容】

本發明之一個態樣提供向病人投予治療有效劑量之吡

非尼酮用於治療纖維化，例如特發性肺纖維化（IPF）的方法，該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出肝功能生物標記異常。在一些具體實例中，在投予初始全目標劑量之吡非尼酮（例如約 2400 mg/日或 2403 mg/日）之後，鑑別 1 個、2 個、3 個或 3 個以上肝功能生物標記顯示顯著異常水準（例如 2 級異常水準）之病人。在該等病人中，減少或停止吡非尼酮之劑量直至異常之生物標記水準接近正常範圍或在正常範圍內，其後向病人投予漸增劑量之吡非尼酮，達至初始全目標劑量。或者，根本不減少吡非尼酮之劑量，而是繼續監測肝生物標記。在另一具體實例中，在可選之暫時劑量減少或停止之後，以 1602 mg/日之持久減少劑量向病人投予吡非尼酮。如本文所使用，「初始全目標劑量」意謂由美國食品與藥品管理局或外國（視情況除日本以外）類似機構核准之治療有效劑量。在一些具體實例中，初始全目標劑量為約 2400 mg/日或 2403 mg/日吡非尼酮，或約 34 mg/kg/日（例如 33 至 35 mg/kg/日），或 2200 至 2600 mg/日吡非尼酮，或 31 mg/kg/日至 37 mg/kg/日。每日總劑量為每日投予 1 次、2 次或 3 次。

因此，本發明提供在鑑別病人已於吡非尼酮投藥之後顯示出肝功能 2 級異常之後，以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量向病人投予吡非尼酮的方法。在一些具體實例中，該等方法涉及在不暫時停止或減少劑量之情況下繼續例如 2400 mg/日或 2403 mg/日之全目標劑量。可繼續監測病人之肝功能生物標記。在一些具體實例中，該方法涉及（a）投

予少於 2400 mg/日之劑量歷時一段時間，例如 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、6 週、或 2 個月，隨後 (b) 投予 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量。在特定具體實例中，在步驟 (a) 之前暫時停止吡非尼酮。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級或 1 級；及 (b) 投予初始全目標劑量歷時至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級或 1 級；(b) 投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週；及 (c) 投予初始全目標劑量歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級或 1 級；(b) 投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週；(c) 投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週；及 (d) 投予初始全

目標劑量歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

或者，向顯示出肝功能 2 級異常之病人以持久減少之劑量（例如 800 mg/日或 801 mg/日，或 1600 mg/日或 1602 mg/日）投予吡非尼酮。在一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。在一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：（a）投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內；及（b）向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。

在其他具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：（a）停止吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級或 1 級；（b）投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內；及（c）向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2

個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。在其他具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級或 1 級；及 (b) 向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。

本發明亦提供在鑑別病人已於吡非尼酮投藥之後顯示出肝功能 1 級異常之後，以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量向病人投予吡非尼酮的方法。在一些具體實例中，該等方法涉及在不暫時停止或減少劑量之情況下繼續例如 2400 mg/日或 2403 mg/日之全目標劑量。可繼續監測病人之肝功能生物標記。在一些具體實例中，該方法涉及 (a) 投予少於 2400 mg/日之劑量歷時一段時間，例如 1 週、2 週、3 週、4 週、1 個月、6 週、或 2 個月，隨後 (b) 投予 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量。在特定具體實例中，在步驟 (a) 之前暫時停止吡非尼酮。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級；及 (b) 投予初始全目標劑量歷時至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、

或 10 年。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a)投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級；(b)投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週；及 (c)投予初始全目標劑量歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a)停止吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級；(b)投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時一段時間，視情況為約 1 週；(c)投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段時間，視情況為約 1 週；及 (d)投予初始全目標劑量歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。每日總劑量較佳為與食物一起每日投予 3 次。

或者，以持久減少之劑量（例如 800 mg/日或 801 mg/日，或 1600 mg/日或 1602 mg/日）投予吡非尼酮。在一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一

段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。在一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a)投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內；及 (b) 向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。

在其他具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級；(b) 投予約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內；及 (c) 向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。在其他具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮一段時間，視情況為約 1 週，或直至肝功能生物標記回到 0 級；及 (b) 向病人投予約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年之時間。

在本文所述之任何具體實例中，可投予任何減少劑量

之吡非尼酮，歷時一段為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、約 2 週之時間，或直至至少一個肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內，或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內。

在本文所述之任何具體實例中，病人可具有纖維變性病變組織。該病人為會得益於吡非尼酮投藥之病人。在一個具體實例中，病人正患有肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病及/或皮膚病變。在一個具體實例中，病人正患有與 HIV 相關之淋巴結纖維化。在一個具體實例中，病人正患有肺纖維化或特發性肺纖維化。在另一具體實例中，病人為會得益於吡非尼酮投藥之人員，視情況其限制條件為該病人為正患有特發性肺纖維化。

在一些具體實例中，肝功能生物標記為丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、膽紅素及/或鹼性磷酸酶。在一些接受吡非尼酮之病人中已觀測到 γ -麩胺醯轉移酶升高，而無臨床肝損害，且因此僅僅升高之 γ -麩胺醯轉移酶不一定為肝損害之徵兆。在本文所述之任何具體實例中，肝功能生物標記可不包括 γ -麩胺醯轉移酶。在另一具體實例中，丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶或鹼性磷酸酶之異常水準為

增加至大於正常上限（ULN）的約 2.5 倍。在一個相關具體實例中，丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶或鹼性磷酸酶之異常水準為增加至大於正常上限（ULN）的約 2.5 倍至約 5 倍，亦即「肝功能 2 級異常」。在一些具體實例中，膽紅素之異常水準為增加至大於正常上限（ULN）的約 1.5 倍至約 3 倍，亦即「肝功能 2 級異常」。

在一些具體實例中，異常之肝功能生物標記，例如丙胺酸轉胺酶及/或天冬胺酸轉胺酶升高及/或膽紅素升高，伴隨有肝功能受損之臨床徵兆，諸如黃疸。

由以下【實施方式】結合實施例之評述，一般熟習此項技術者將容易瞭解其他態樣及優點。雖然方法容許有多種形式之具體實例，但下文中之描述包括特定具體實例，且應瞭解揭示內容為說明性的，而不意欲將本發明限制於本文所述之特定具體實例。

【實施方式】

本發明提供向病人投予全治療有效劑量之吡非尼酮的方法，該病人已在用吡非尼酮治療之後顯示出肝功能生物標記之水準異常。因為肝功能異常可為藥物誘發之肝損傷（肝中毒）之指示，所以重要的是在繼續服用藥物時判定該等異常是否反映肝損傷或僅僅指示會隨時間消退之有限毒性。根據本發明，甚至顯示出肝功能異常之病人亦可視情況在短時間停止吡非尼酮之後或以減少之劑量服用吡非尼酮之後，以初始全目標劑量繼續服用吡非尼酮。此投藥

方案具有使藥物處於全目標劑量之時間最大化之優點且因此可能具有有利之治療效果。

病人可能正患有可用吡非尼酮療法改善症狀之任何疾病。該病人為會得益於吡非尼酮投藥之病人。此等疾病包括（但不限於）：慢性阻塞性肺病（COPD）、發炎性肺纖維化（IPF）、類風濕性關節炎；類風濕性脊椎炎；骨關節炎；痛風、其他關節炎病狀；敗血症；敗血性休克；內毒素性休克；革蘭氏陰性敗血症；中毒性休克症候群；肌筋膜疼痛症候群（MPS）；志賀桿菌病（Shigellosis）；哮喘；成人呼吸窘迫症候群；發炎性腸道疾病；克羅恩氏病（Crohn's disease）；牛皮癬；濕疹；潰瘍性結腸炎；腎小球腎炎；硬皮病；慢性甲狀腺炎；格雷夫氏病（Grave's disease）；奧蒙德病（Ormond's disease）；自體免疫性胃炎；重症肌無力；自體免疫性溶血性貧血；自體免疫性中性白細胞減少；血小板減少症；胰纖維化；慢性活動性肝炎，包括肝纖維化；急性及慢性腎臟疾病；腎纖維化、大腸急躁症候群；發熱；心瓣手術後的再狹窄；腦型瘡；中風及缺血性損傷；神經創傷；阿茲海默氏症；亨廷頓氏症（Huntington's disease）；帕金森氏症（Parkinson's disease）；急性及慢性疼痛；過敏症，包括過敏性鼻炎及過敏性結膜炎；心臟肥大、慢性心臟衰竭；急性冠狀動脈症候群；惡病質；瘡疾；麻風；利什曼體病；萊姆病（Lyme disease）；雷德氏症候群（Reiter's syndrome）；急性滑膜炎；肌肉變性、滑囊炎；肌腱炎；腱鞘炎；椎間盤突出、破裂或脫出症候群；骨硬化症；血栓

症；矽肺病；肺部肉瘤病（pulmonary sarcosis）；骨吸收疾病，諸如骨質疏鬆症或多發性骨髓瘤相關之骨骼病症；癌症，包括（但不限於）轉移性乳癌、結腸直腸癌、惡性黑色素瘤、胃癌及非小細胞肺癌；移植物抗宿主反應；及自體免疫疾病，諸如多發性硬化症、狼瘡及纖維肌痛症；AIDS 及其他病毒性疾病，諸如帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群（SARS）及細胞巨大病毒；及糖尿病。此外，該等具體實例之方法可用於治療增生性病（包括良性及惡性增生兩者），包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、轉移性黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳癌（包括轉移性乳癌）；結腸直腸癌；惡性黑色素瘤；胃癌；非小細胞肺癌（NSCLC）；骨骼癌轉移及類似病症；疼痛病症，包括神經肌肉疼痛、頭痛、癌症疼痛、牙齒疼痛及關節炎疼痛；血管生成病症，包括實體腫瘤血管生成、眼睛新血管生成及嬰兒血管瘤；與環加氧酶及脂肪加氧酶信號路徑相關之病狀，包括與前列腺素內過氧化物合成酶-2 相關之病狀（包括水腫、發熱、痛覺缺失及疼痛）；器官低氧；凝血酶誘發之血小板凝集；原蟲性疾病。

本發明之方法視情況包括鑑別接受吡非尼酮之病人的肝功能異常及監測接受減少劑量之吡非尼酮之病人的肝功能生物標記。在本文所述之任何方法中，AST 及/或 ALT 可能升高，例如升高至 2 級或 3 級水準。在一些具體實例中，升高至 1 級水準。或者，AST 及膽紅素可能升高、或 AST

或 ALP 可能升高、或 AST 及 GGT 可能升高、或 ALT 及 膽紅素可能升高、或 ALT 及 ALP 可能升高、或 ALT 及 GGT 可能升高、或 膽紅素及 ALP 可能升高、或 膽紅素及 GGT 可能升高，例如升高至 1 級、2 級或 3 級水準。或者，三種肝功能生物標記可能升高，例如，ALT 及 AST 及 膽紅素、或 ALT 及 AST 及 ALP，升高至 1 級、2 級或 3 級水準。在本文所述之任何具體實例中，肝功能生物標記可不包括 γ -麩胺醯轉移酶。

在該等方法之一些具體實例中，向在投予吡非尼酮之後顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮，或約 23 mg/kg/日（例如 22 至 24 mg/kg/日），或 1400 至 1800 mg/日吡非尼酮，或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間。在一些具體實例中，步驟 (a) 後為 (b) 投予初始全目標劑量。在其他具體實例中，在不暫時減少或停止劑量之情況下繼續初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內。在一些具體實例中，步驟 (b) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 過程中量測一或多種肝功能生物

標記。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予至少約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮、或約 11 mg/kg/日（例如 10 至 12 mg/kg/日）、或 600 至 1000 mg/日、或 700 至 900 mg/日、或 8 mg/kg/日至 15 mg/kg/日，歷時一段時間；(b) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮、或約 23 mg/kg/日（例如 22 至 24 mg/kg/日）、或 1400 至 1800 mg/日吡非尼酮、或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間；及 (c) 投予初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (b) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (c) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 及/或步驟 (c) 過程中量測一或多種肝功能生物標記。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 2 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮一段時間；(b) 投予至少約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮、或約 11 mg/kg/日(例如 10 至 12 mg/kg/日)、或 600 至 1000 mg/日、或 700 至 900 mg/日、或 8 mg/kg/日至 15 mg/kg/日，歷時一段時間；(c) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮、或約 23 mg/kg/日(例如 22 至 24 mg/kg/日)、或 1400 至 1800 mg/日吡非尼酮、或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間；及 (d) 投予初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (b) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (c) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (d) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、

或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 及/或步驟 (c) 及/或步驟 (d) 過程中量測一或多種肝功能生物標記。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮、或約 23 mg/kg/日（例如 22 至 24 mg/kg/日）、或 1400 至 1800 mg/日吡非尼酮、或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間；及 (b) 投予初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內。在一些具體實例中，步驟 (b) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 過程中量測一或多種肝功能生物標記。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 投予至少約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮、或約 11 mg/kg/日（例如 10 至 12 mg/kg/日）、或 600 至 1000 mg/日、或 700 至 900 mg/日、或 8 mg/kg/日至 15 mg/kg/日，歷時一段時間；(b) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮、或約 23 mg/kg/日

(例如 22 至 24 mg/kg/日)、或 1400 至 1800 mg/日吡非尼酮、或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間；及 (c) 投予初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (b) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (c) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 及/或步驟 (c) 過程中量測一或多種肝功能生物標記。

在該等方法之一些具體實例中，向顯示出肝功能 1 級異常之病人如下投予吡非尼酮：(a) 停止吡非尼酮一段時間；(b) 投予至少約 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮、或約 11 mg/kg/日(例如 10 至 12 mg/kg/日)、或 600 至 1000 mg/日、或 700 至 900 mg/日、或 8 mg/kg/日至 15 mg/kg/日，歷時一段時間；(c) 投予至少約 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮、或約 23 mg/kg/日(例如 22 至 24 mg/kg/日)、或

1400 至 1800 mg/日吡非尼酮、或 20 mg/kg/日至 26 mg/kg/日，歷時一段時間；及 (d) 投予初始全目標劑量。在一些具體實例中，步驟 (a) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (b) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (c) 之時期為 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 1 個月、或直至至少一種肝功能生物標記之水準已回到正常範圍內或回到 1 級、或直至所有生物標記或肝功能已回到正常範圍內或回到 1 級。在一些具體實例中，步驟 (d) 進行一段為至少 1 週、2 週、3 週、4 週或 1 個月、2 個月或 3 個月、或 1 年、或 2 年、或 3 年、或 4 年、或 5 年、或 7 年、或 10 年、或 10 年以上之時間。視情況該方法包括在步驟 (a) 及/或步驟 (b) 及/或步驟 (c) 及/或步驟 (d) 過程中量測一或多種肝功能生物標記。

吡非尼酮可提供為錠劑或膠囊形式或任何其他口服劑型，且典型地經調配用於口服。例示性膠囊製劑為 WO 2007/038315 中所述（國際申請案第 PCT/US2006/037057

號)。

吡非尼酮療法可能與不良反應相關，包括光敏性皮疹、厭食（食慾降低）、胃不適、噁心、胃灼熱、倦睡（drowsiness）（嗜眠（somnolence））、疲勞、上呼吸道感染、發熱、尿潛血陽性、C反應蛋白（CRP）升高、體重減少、頭痛、便秘及不適感。肝功能異常亦可能作為一種不良反應（AE）發生於接受吡非尼酮之患者中。在接受吡非尼酮之前，病人之基線肝功能可為（且典型地為）正常。肝功能可藉由此項技術中已知之各種方法評估，諸如量測肝功能生物標記之血液化學試驗。肝功能生物標記之實例包括（但不限於）丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

丙胺酸轉胺酶（ALT），亦稱為血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶（SGPT）或丙胺酸胺基轉移酶（ALAT），催化胺基自丙胺酸轉移至 α -酮戊二酸鹽產生丙酮酸鹽及麩胺酸鹽。當肝受損時，由於 ALT 自受損或壞死之肝細胞洩漏進入血液內，因此血液中 ALT 之水準可上升。

天冬胺酸轉胺酶（AST），亦稱為血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶（SGOT 或 GOT）或天冬胺酸胺基轉移酶（ASAT），催化胺基自天冬胺酸鹽轉移至 α -酮戊二酸鹽產生草醯乙酸鹽及麩胺酸鹽。AST 可增加對肝損害之反應。升高之 AST 亦可源於對其它來源之損害，包括紅血球、心肌、骨骼肌、腎臟組織及腦組織。AST 與 ALT 之比率可用作肝損害之生

物標記。

膽紅素為由肝自身體中清除之血紅素的分解代謝產物。膽紅素與葡萄糖醛酸藉由肝細胞結合產生直接膽紅素 (direct bilirubin)，其為一種易於自身體清除的水溶性產物。間接膽紅素 (indirect bilirubin) 為非結合性，且直接膽紅素與間接膽紅素之總和構成總膽紅素。總膽紅素升高可為肝損害之指示。

鹼性磷酸酶 (ALP) 水解各種分子中之磷酸基且存在於內襯於肝膽管之細胞中。血漿中之 ALP 水準可反應肝損害而上升，且在成長中兒童及患有佩吉特氏病 (Paget's disease) 之年長病人中較高。然而，ALP 水準升高通常反映膽道疾病 (biliary tree disease)。

本文中藉由表 1 中提供的經修改之常見毒性標準 (Common Toxicity Criteria, CTC) 來定義肝功能異常之不良反應等級。參見美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute) 於 2006 年 8 月 9 日發表的不良事件常用術語標準 3.0 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，其全文以引用的方式併入本文中。

表 1.經修改之常見毒性標準

	等級				
毒性	0	1	2	3	4
ALT	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
AST	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
膽紅素	WNL	>ULN-1.5 x ULN	>1.5-3 x ULN	>3-10 x ULN	>10 x ULN
ALP	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN
GGT	WNL	>ULN-2.5 x ULN	>2.5-5 x ULN	>5-20 x ULN	>20 x ULN

(WNL = 在正常範圍內；ULN = 正常上限)

雖然各種肝功能指標的 ULN 取決於所使用之檢定、病人群體及各實驗室對於指定生物標記之正常值範圍，但可由熟習此項技術者輕易測定。下表 2 中列出健康成年群體之例示性正常範圍值。參見 Cecil Textbook of Medicine, 第 2317-2341 頁, W.B. Saunders & Co. (1985)。

表 2

ALT	8-20 U/L
AST	8-20 U/L
膽紅素	0.2-1.0 mg/dL 3.4-17.1 μ mol/L
ALP	20-70 U/L
GGT	男性：9-50 U/L 女性：8-40 U/L

0 級水準特徵在於生物標記水準在正常範圍內 (WNL)。如本文所使用，「正常」肝功能係指 0 級不良反應。如本文所使用，「異常」肝功能係指 1 級及 1 級以上不良反應。

「1 級肝功能異常」包括 ALT、AST、ALP 或 GGT 升高至大於 ULN 且小於或等於 ULN 之 2.5 倍。1 級肝功能異常亦包括膽紅素水準升高至大於 ULN 且小於或等於 ULN 之 1.5 倍。

「2 級肝功能異常」包括丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天冬胺酸轉胺酶 (AST)、鹼性磷酸酶 (ALP) 或 γ -麩胺醯轉移酶 (GGT) 升高至大於正常上限 (ULN) 之 2.5 倍且小於或等於 ULN 之 5 倍。2 級肝功能異常亦包括膽紅素水準升高至大於 ULN 之 1.5 倍且小於或等於 ULN 之 3 倍。

「3 級肝功能異常」包括 ALT、AST、ALP 或 GGT 升高至大於 ULN 之 5 倍且小於或等於 ULN 之 20 倍。3 級肝功能異常亦包括膽紅素水準升高至大於 ULN 之 3 倍且小於或等於 ULN 之 10 倍。

「4 級肝功能異常」包括 ALT、AST、ALP 或 GGT 升高至大於 ULN 之 20 倍。4 級肝功能異常亦包括膽紅素水準升高至大於 ULN 之 10 倍。

本案提供治療患有特發性肺纖維化且接受全目標劑量吡非尼酮之病人的方法，其中該全目標劑量為每日 2400 或 2403 mg 吡非尼酮。根據該等方法，對肝功能異常之病人投予第二劑量之吡非尼酮，其中第二劑量為每日 1600 或 1602

mg 吡非尼酮，直至肝功能在正常範圍內，隨後對病人投予每日 2400 或 2403 mg 吡非尼酮之全目標劑量。

本案亦提供治療在吡非尼酮投藥之後顯示出一或多種肝功能生物標記 1 級異常之病人的方法。該方法包括以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量向病人投予吡非尼酮或以 1600 mg/日或 1602 mg/日之劑量向病人投予吡非尼酮。病人較佳可能正在接受吡非尼酮用於治療特發性肺纖維化。或者，病人可能正患有吡非尼酮投藥可能有利之病狀。視情況，病人可能先接受減少之劑量或停止治療一段時間，再接著重新開始吡非尼酮投藥。

除非另有說明，否則本文揭示之方法意欲包括各種具體實例，其包含本文進一步所述之其他可選要素、特徵及步驟（包括實施例中所述者）之一或多者的任何組合。

本文中之範圍可表述為自「約」一個特定值及/或至「約」另一個特定值。當表述該範圍時，另一具體實例包括自該一個特定值及/或至該另一個特定值。類似地，當藉由使用先行詞「約」將值表述為近似值時，應瞭解該特定值形成另一具體實例。

應瞭解本發明提供作為藥物之吡非尼酮，其中藥物之投予模式包含根據本文所述之任何治療方法投予。

應瞭解本發明提供用於治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人的吡非尼酮，該治療係根據如上關於本發明方法所述之任何治療方案進行，本發明方法是用於向病人投予吡非尼酮以治療特發性肺纖維化

或向會得益於吡非尼酮投藥之病人投予吡非尼酮。吡非尼酮經封裝且經呈現為用於根據該等治療方案治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人。根據如上所述之治療方案向病人投予吡非尼酮。該病人為已在吡非尼酮投藥之後顯示出肝功能生物標記異常者，如上關於用於向病人投予吡非尼酮以治療特發性肺纖維化或向會得益於吡非尼酮投藥之病人投予吡非尼酮的本發明方法所述。

特定言之，本發明包括用於治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人的吡非尼酮，該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出一或多種肝功能生物標記之 1 級或 2 級異常，其中該病人係以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。視情況，在以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量投予吡非尼酮之前，該病人係以少於 2400 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

本發明進一步包括用於治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人的吡非尼酮，該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出一或多種肝功能生物標記之 1 級或 2 級異常，其中該病人係以 1600 mg/日或 1602 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。視情況，在以少於 1600 mg/日或 1602 mg/日之劑量投予吡非尼酮之前，該病人係以少於 1600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

應瞭解本發明提供吡非尼酮用於製造藥物之用途，其根據如上關於任何方法所述之任何治療方案用於治療患有

特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人。根據本發明此態樣製造之藥物係根據該等治療方案用於治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人。如此製造之藥物係根據如上所述之治療方案向病人投予。該病人為已在吡非尼酮投藥之後顯示出肝功能生物標記異常者，如上關於用於向病人投予吡非尼酮以治療特發性肺纖維化或向會得益於吡非尼酮投藥之病人投予吡非尼酮的本發明方法所述。

特定言之，本發明包括吡非尼酮用於製造藥物之用途，該藥物係用於治療患有特發性肺纖維化之病人或會得益於吡非尼酮投藥之病人，該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出一或多種肝功能生物標記之 1 級或 2 級異常，其中該病人係以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。視情況，在以 2400 mg/日或 2403 mg/日之劑量投予吡非尼酮之前，該病人係以少於 2400 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

對於與用於治療患有特發性肺纖維化之病人的吡非尼酮有關的本發明態樣，及與吡非尼酮在製造供治療患有特發性肺纖維化之病人之藥物中的用途有關的本發明態樣，關於與投予吡非尼酮以治療患有特發性肺纖維化之病人的方法有關的本發明態樣的較佳實施例所表述之偏好同樣適用。類似地，實施例係關於用於治療患有特發性肺纖維化之病人的吡非尼酮，及吡非尼酮在製造供治療患有特發性肺纖維化之病人之藥物中的用途，以及向病人投予吡非尼

酮以治療特發性肺纖維化之方法。

實施例

提供以下實施例以作說明，且並不意欲限制本發明之範疇。

實施例 1

吡非尼酮給藥方案

病人藉由在 15 天時期內接受逐步提高劑量之吡非尼酮直至達到全維持劑量而開始吡非尼酮治療。特定言之，自第 1 天至第 7 天，每日 3 次向病人投予 1 個 267 mg 吡非尼酮膠囊。在第 8 天至第 14 天期間，每日 3 次向病人投予 2 個 267 mg 吡非尼酮膠囊。自第 15 天起，每日 3 次用 3 個 267 mg 吡非尼酮膠囊治療病人。吡非尼酮係經口投予，且每一劑量應與食物一起服用。若病人不能攝食，則吡非尼酮劑量應與牛奶或果汁（不包括葡萄柚汁）一起服用。

人們已知吡非尼酮會引起光敏反應；因此在整個治療期內，病人應使用防曬係數（SPF）50、至少抵禦 UV-A 之防曬乳。此外，病人應穿戴適當衣物以最小化日光曝露，且若可能，應避免其他已知會引起光敏反應之藥物。

當達到全維持劑量時，即向病人每日 3 次經口投予吡非尼酮以提供 2403 mg 吡非尼酮之日劑量。801 mg 吡非尼酮之三次劑量均各自包括 3 個 267 mg 吡非尼酮膠囊。吡非尼酮 267 mg 膠囊之內容物為吡非尼酮（82.15%）；交聯羧甲基纖維素鈉（8.15%）；微晶纖維素（7.39%）；聚維酮，USP，EP（1.85%）；及硬脂酸鎂（0.46%）。

病人用吡非尼酮治療長達 72 週。一些病人的治療超過 72 週。在治療期內第 2 週、第 4 週、第 6 週、第 12 週及之後每 12 週 (± 2 週)，如以下步驟所詳述檢查病人並收集病史，其中第 72 週及治療完成之探訪除外。

1. 收集病人病史，其包括不良反應 (AE) 及嚴重不良反應 (SAE) 之評述，伴隨藥物之使用、氧氣之使用、住院治療、IPF 惡化或急性呼吸性代償失衡 (acute respiratory decompensation)、及給藥。

2. 病人接受身體檢查，並量測生命徵象及體重。

3. 肺功能藉由在支氣管擴張劑投藥前及投藥後之肺活量測定法評估。量測用力肺活量 (FVC) 及用力呼氣 1 秒量 (FEV1)。

4. 進行臨床實驗室試驗，包括血液學、血清化學、有生育能力女性之妊娠試驗及用顯微鏡檢查之尿分析。

5. 執行問卷調查，包括加州大學聖地牙哥分校呼吸急促問卷 (University of California at San Diego Shortness of Breath Questionnaire, UCSD SOBQ)、聖喬治醫院呼吸問卷 (St. George's Hospital Respiratory Questionnaire, SGRQ)、及世界衛生組織生活品質 (World Health Organization Quality of Life, WHO QOL) 問卷。第 72 週之後，在預訂之 12 週探訪時僅獲得 UCSD SOBQ 及 SGRQ。

另外，自第 12 週起每 24 週 (例如第 12 週、第 36 週及第 60 週) 獲得心電圖 (ECG) 量測結果。在投予支氣管擴張劑用於肺功能試驗 (PFT) 量測之前獲得 ECG 數據。

在第 36 週探訪時，獲得所選病人之藥物動力學 (PK) 數據。

若病人在基線或在吡非尼酮給藥開始之後直到第 6 週 (且包括第 6 週) 經歷 1 級或更高等級之丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天冬胺酸轉胺酶 (AST) 或膽紅素升高，則必須在第 8 週與第 10 週之間進行額外的安全化學血液試驗 (safety chemistry blood test)。

實施例 2

反應 2 級肝功能試驗 (LFT) 升高而修飾吡非尼酮給藥方案

根據實施例 1 用吡非尼酮治療病人。在吡非尼酮治療過程中，顯示出異常肝功能試驗結果之病人為劑量修飾之候選者。如實施例 1 中所述，在治療期內以預訂時間間隔進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶 (ALT)、天冬胺酸轉胺酶 (AST)、膽紅素、鹼性磷酸酶 (ALP) 及 γ -麩胺醯轉移酶 (GGT)。

若病人經歷 AST、ALT 或膽紅素中任一者之 2 級增加，則減少吡非尼酮劑量至每日 3 次 1 個 267 mg 吡非尼酮膠囊。在接受減少之吡非尼酮劑量時，仍對病人進行 AST、ALT 及膽紅素之額外監測。繼續減少之吡非尼酮劑量直至至少 AST、ALT 及膽紅素全部為 1 級或在正常範圍內 (0 級)。在 AST、ALT 及膽紅素已達到 1 級或 0 級之後可投予減少之吡非尼酮劑量一段時間。

在 AST、ALT 及膽紅素已消退為 0 級或 1 級之後任何時候，可按與初始劑量遞增一致之方式再逐步提高吡非尼

酮劑量，直至每日 6 個膠囊之劑量。在 AST、ALT 及膽紅素已消退為 0 級或 1 級之後，亦可按與初始劑量遞增一致之方式再逐步提高吡非尼酮劑量，直至最大為每日 9 個膠囊。

在遞增期內視情況以預訂時間間隔（例如每週、或每 2 週、或每 3 週、或每月）進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

實施例 3

反應 2 級肝功能試驗（LFT）升高而暫時停止吡非尼酮給藥

根據實施例 1 用吡非尼酮治療病人。在吡非尼酮治療過程中，顯示出異常肝功能試驗結果之病人為劑量修飾之候選者。如實施例 1 中所述，在治療期內以預訂時間間隔進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

若病人經歷 AST、ALT 或膽紅素中任一者之 2 級增加，則停止吡非尼酮劑量。在停止吡非尼酮劑量之後，仍對病人進行 AST、ALT 及膽紅素之額外監測。停止吡非尼酮給藥直至至少 AST、ALT 及膽紅素全部為 1 級或在正常範圍內（0 級）。在 AST、ALT 及膽紅素已達到 1 級或 0 級之後可停止吡非尼酮劑量一段時間。

在 AST、ALT 及膽紅素已消退為 0 級或 1 級之後，若病人已中斷藥物 14 天或 14 天以上，則可按與初始劑量遞增一致之方式再逐步提高吡非尼酮劑量，直至每日 6 個或 9 個膠囊之劑量，亦即 1602 mg/日或 2403 mg/日。或者，在 AST、ALT 及膽紅素已消退為 0 級或 1 級之後，以每日 6 個膠囊之劑量再開始吡非尼酮劑量，亦即 1602 mg/日，且在 1 週之後再逐步提高至最大為每日 9 個膠囊。

在遞增期內視情況以預訂時間間隔（例如每週、或每 2 週、或每 3 週、或每月）進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

實施例 4

反應 2 級肝功能試驗（LFT）升高而修飾吡非尼酮給藥方案為每日 3 次 2 個膠囊

根據實施例 1 用吡非尼酮治療病人。在吡非尼酮治療過程中，顯示出異常肝功能試驗結果之病人為劑量修飾之候選者。如實施例 1 中所述，在治療期內以預訂時間間隔進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

若病人經歷 AST、ALT 或膽紅素中任一者之 2 級增加，則減少吡非尼酮劑量至每日 3 次 2 個 267 mg 吡非尼酮膠囊，亦即 1602 mg/日。在接受減少之吡非尼酮劑量時，仍

對病人進行 AST、ALT 及膽紅素之額外監測。繼續減少之吡非尼酮劑量直至至少 AST、ALT 及膽紅素全部為 1 級或在正常範圍內（0 級）。在 AST、ALT 及膽紅素已達到 1 級或 0 級之後可投予減少之吡非尼酮劑量一段時間。

在以 1602 mg/日治療 1 週之後，若 AST、ALT 及膽紅素已消退為 0 級或 1 級，則可再逐步提高吡非尼酮劑量至最大為每日 9 個膠囊，亦即 2403 mg。

實施例 5

應反 1 級或 2 級肝功能試驗（LFT）升高而不修飾吡非尼酮給藥方案

根據實施例 1 用吡非尼酮治療病人。在吡非尼酮治療過程中，一些病人顯示出異常肝功能試驗結果。如實施例 1 中所述，在治療期內以預訂時間間隔進行血清化學試驗來監測各種參數，包括肝功能生物標記，諸如丙胺酸轉胺酶（ALT）、天冬胺酸轉胺酶（AST）、膽紅素、鹼性磷酸酶（ALP）及 γ -麩胺醯轉移酶（GGT）。

若一位病人顯示出 AST、ALT 或膽紅素中任一者之 1 級或 2 級增加，則一些病人不減少吡非尼酮劑量。該病人繼續接受 2403 mg/日之全目標劑量。在接受全目標劑量時，仍對病人進行 AST、ALT 及膽紅素水準之監測。

實施例 6

肝功能異常之發生率及給藥方案反應

肝功能 1 級異常

在對 345 個患有特發性肺纖維化且接受每日 3 次吡非

尼酮、每日總劑量 2403 mg/日之病人的研究中，無基線肝功能異常之 49 個病人在吡非尼酮投藥之後顯示出 AST 或 ALT 水準之 1 級升高。在該 49 個病人中，3 個具有 1 級肝功能試驗升高之病人發生 AST 或 ALT 增加的治療緊急不良事件。在一個病人中，對於參與研究之剩餘天數（自第 51 天至第 602 天）將研究藥物劑量減少至 1602 mg/日，且 1 級 AST 或 ALT 異常回到 0 級。對於第二個病人，在參與研究之剩餘天數中將研究藥物劑量先減少至 1602 mg/日再接著增加至 2403 mg/日，且 ALT 回到 0 級。第三個病人之研究藥物劑量減少至 801 mg/日，最終在 1602 mg/日時完成研究，此時 ALT 回到 0 級。其餘病人（46 個病人）未接受劑量修飾。

肝功能 2 級異常

在 2403 mg/日之吡非尼酮投藥之後，15 個病人發展出肝功能試驗 AST 及/或 ALT 水準之 2 級異常。在該 15 個病人中，12 個病人報告了 AST 或 ALT 增加或肝炎的治療緊急不良事件。其餘 3 個病人之肝功能試驗升高未記錄為不良事件（如下所述）。

在該 12 個病人中，2 個病人接受繼續以 2403 mg/日之全日劑量投予吡非尼酮。一個病人之肝功能試驗消退為 0 級。另一個病人在吡非尼酮治療之前具有脂肪變性及 1 級異常之病史且由於無關原因（皮疹及腹瀉）而非肝功能試驗異常原因進行劑量減少，且以 1 級升高結束研究。

2 個病人進行吡非尼酮之暫時劑量減少或暫時停止，且

再激發並逐步提高回到全劑量。其在 2403 mg/日全劑量時以正常之肝酶完成研究。

在暫時停止藥物之後的一些病例中，7 個病人進行永久之吡非尼酮劑量減少；到研究完成時，3 個病人接受 801 mg/日而 4 個病人接受 1602 mg/日。除一個病人以外，未對此等病人嘗試以更高劑量再激發。經再激發之病人接受 2403 mg/日之全劑量，但該劑量隨後由於 ALT 水準之 2 級升高復發而減少。7 個病人皆以各轉胺酶之消退完成研究，只有一個病人在研究完成時具有 1 級升高。

一個病人由於 AST 及/或 ALT 水準之肝功能試驗異常而停止治療。此病人之劑量最初減少至 1602 mg/日，接著停止，且接著以 1602 mg/日重新開始。然而，對此病人永久停止治療，因為肝功能試驗中 AST 2 級升高與 ALT 3 級升高重合。

在肝功能試驗升高未記錄為不良事件之 3 個病人中，1 個在基線具有 AST 及 ALT 1 級升高，且在最後記錄之評估時經歷 AST 之 1 級升高。此病人在 AST 及/或 ALT 水準 2 級升高之後未接受劑量修飾。具有 2 級轉胺酶升高之第二個病人由於急性腦動脈阻塞而暫時停止治療。當劑量逐步提高回到 2403 mg/日時轉胺酶水準恢復正常，且該病人在全劑量下以正常轉胺酶完成研究。第三個病人在治療時不具有肝功能試驗異常直至第 422 天，接著該病人經歷 2 級 AST 升高及 1 級 ALT 升高且由於 IPF 而發生呼吸衰竭。呼吸衰竭當日停止研究藥物。該病人在第 434 天住院且在第

439 天因呼吸衰竭死亡。

肝功能 3 級異常

在吡非尼酮投藥之後 4 個病人發展成 AST 及/或 ALT 水準之 3 級肝功能異常，其皆發生 AST 及/或 ALT 增加之治療緊急不良事件。4 個病人中之 2 個由於肝功能試驗升高而停止研究藥物。兩例中，異常均未有消退，最後記錄為 2 級及 3 級異常。另外 2 個病人在篩檢及/或基線處具有 1 級異常。1 個病人停止以進行肺臟移植，彼時最後記錄值顯示 1 級異常。另一個病人中斷研究藥物（研究者決定），且隨後停止研究藥物（贊助者決定）。在最後記錄值時 AST 及 ALT 升高已正常化。

上述描述僅為清楚理解之目的而提供且不應自其推測不必要之限制，因為熟習此項技術者可易見在本發明範疇內之修改。儘管已參考特定具體實例來描述方法，但熟習此項技術者將輕易地瞭解亦有執行與該等方法相關之作用的其他方式使用。

本文所列舉之所有專利、公開案及參考文獻皆藉此以引用的方式全文併入本文中。在本案與所併入之專利、公開案及參考文獻之間相矛盾之情況下，應以本案為準。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種用於治療病人之吡非尼酮，該病人為會得益於吡非尼酮投藥之病人，該病人已在吡非尼酮投藥之後在丙胺酸轉胺酶（ALT）和天冬胺酸轉胺酶（AST）中之一或兩者顯示出 2 級異常，其中（a）該病人係以至少 1600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

2.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中（a）該病人係以 2200 至 2600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

3.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中（a）該病人係以 2400 至 2403 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

4.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中，在步驟（a）之前，該病人係以少於 1600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

5.如申請專利範圍第 3 項之吡非尼酮，其中，在步驟（a）之前，該病人係以少於 2400 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

6.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中，在步驟（a）之前，停止向該病人投予吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內。

7.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中，在步驟（a）之前，停止向該病人投予吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內，然後向該病人投予 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時第一段時間，約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內，然後向該病人投予 1600 mg/日

或 1602 mg/日 吡非尼酮歷時第二段時間，約 1 週，其係接著該第一段時間之後，或直至肝功能生物標記在正常範圍內。

8.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中，在步驟(a)之前，向該病人投予 600-1000 mg/日 吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內。

9.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中該吡非尼酮係與食物一起每日投予 3 次。

10.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

11.如申請專利範圍第 2 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

12.如申請專利範圍第 3 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

13.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有特發性肺纖維化(IPF)。

14.如申請專利範圍第 2 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有 IPF。

15.如申請專利範圍第 3 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有 IPF。

16.如申請專利範圍第 1 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗

塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜炎疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病 (Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘧、中風及缺血性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘧疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary

sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

17.如申請專利範圍第 2 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病 (Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘧、中風及缺血

性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘧疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

18.如申請專利範圍第 3 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸

道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病 (Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘡、中風及缺血性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘡疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

19.如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之吡非尼酮，其中該該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出丙胺酸轉胺酶及/或天冬胺酸轉胺酶之異常水準，其中該異常水準為大於正常上限的 2.5 倍且小於或等於正常上限的 5 倍。

20.如申請專利範圍第 19 項之吡非尼酮，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有特發性肺纖維化。

21.一種吡非尼酮用於製造供治療病人的藥物之用途，

該病人為會得益於吡非尼酮投藥之病人，該病人已在吡非尼酮投藥之後在丙胺酸轉胺酶（ALT）和天冬胺酸轉胺酶（AST）中之一或兩者顯示出 2 級異常，其中（a）該病人係以至少 1600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

22.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中（a）該病人係以 2200 至 2600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

23.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中（a）該病人係以 2400 至 2403 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮。

24.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中，在步驟（a）之前，該病人係以少於 1600 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

25.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中，在步驟（a）之前，該病人係以少於 2400 mg/日之劑量加以投予吡非尼酮歷時一段時間。

26.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中，在步驟（a）之前，停止向該病人投予吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內。

27.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中，在步驟（a）之前，停止向該病人投予吡非尼酮約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內，然後向該病人投予 800 mg/日或 801 mg/日吡非尼酮歷時第一段時間，約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內，然後向該病人投予 1600 mg/日或 1602 mg/日吡非尼酮歷時第二段時間，約 1 週，其係接著該第一段時間之後，或直至肝功能生物標記在正常範圍

內。

28.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中，在步驟 (a) 之前，向該病人投予 600-1000 mg/日吡非尼酮歷時約 1 週，或直至肝功能生物標記在正常範圍內。

29.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該吡非尼酮係與食物一起每日投予 3 次。

30.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

31.如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

32.如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有纖維化病狀。

33.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有特發性肺纖維化(IPF)。

34.如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有 IPF。

35.如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有 IPF。

36.如申請專利範圍第 21 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬

皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病 (Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘧、中風及缺血性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘧疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、

嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

37.如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：
肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病 (Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘡、中風及缺血性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏

症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘡疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

38.如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有選自由下列所組成之群組的病狀：肺纖維化、特發性肺纖維化、特發性間質性肺炎、自體免疫性肺臟疾病、良性前列腺肥大、冠狀動脈或心肌梗塞、心房顫動、腦梗塞、心肌纖維化、肌肉骨骼纖維化、手術後黏連、肝硬化、腎纖維變性疾病、纖維變性血管病、硬皮病、哈布二氏症候群 (Hermansky-Pudlak syndrome)、多發性神經纖維瘤、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病性視網膜病、皮膚病變、與 HIV 相關之淋巴結纖維化、慢性阻塞性肺病 (COPD)、發炎性肺纖維化 (IPF)、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、痛風、敗血症、敗血性休克、內毒素性休克、革蘭氏陰性敗血症、中毒性休克症候群、肌筋膜炎疼痛症候群 (MPS)、志賀桿菌病 (Shigellosis)、哮喘、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、牛皮癬、濕疹、潰瘍性結腸炎、腎小球腎炎、慢性甲狀腺炎、格雷夫氏病

(Grave's disease)、奧蒙德病 (Ormond's disease)、自體免疫性胃炎、重症肌無力、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性中性白細胞減少、血小板減少症、胰纖維化、慢性活動性肝炎、急性及慢性腎臟疾病、腎纖維化、大腸急躁症候群、發熱、心瓣手術後的再狹窄、腦型瘡、中風及缺血性損傷、神經創傷、亨廷頓氏症 (Huntington's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、急性及慢性疼痛、過敏症、心臟肥大、慢性心臟衰竭、急性冠狀動脈症候群、惡病質、瘡疾、麻風、利什曼體病、萊姆病 (Lyme disease)、雷德氏症候群 (Reiter's syndrome)、急性滑膜炎、肌肉變性、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、椎間盤突出、破裂或脫出症候群、骨硬化症、血栓症、矽肺病、肺部肉瘤病 (pulmonary sarcosis)、骨吸收疾病、癌症、移植物抗宿主反應、自體免疫疾病、AIDS、帶狀疱疹、單純疱疹 I 或 II、流感病毒、嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)、細胞巨大病毒及糖尿病。

39.如申請專利範圍第 21 至 38 項中任一項之用途，其中該該病人已在吡非尼酮投藥之後顯示出丙胺酸轉胺酶及/或天冬胺酸轉胺酶之異常水準，其中該異常水準為大於正常上限的 2.5 倍且小於或等於正常上限的 5 倍。

40.如申請專利範圍第 39 項之用途，其中該會得益於吡非尼酮投藥之病人患有特發性肺纖維化。

八、圖式：

無。