202128157

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128157 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109137864 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4418 (2006.01)* *C07D213/81 (2006.01)*
A61P7/06 (2006.01) *A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2019/10/31 美國 62/928,994
2019/11/06 美國 62/931,458
2019/11/08 美國 62/933,077
2020/09/02 美國 63/073,612

(71)申請人：美商阿克比治療有限公司 (美國) AKEBIA THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
日商田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：迪歌馬 伊米 DEGOMA, EMIL (US)；丸山 暢子 MARUYAMA, NOBUKO (US)；金子 玄樹 KANEKO, GENKI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：187 項 圖式數：29 共 462 頁

(54)名稱

使用 VADADUSTAT 之治療方法

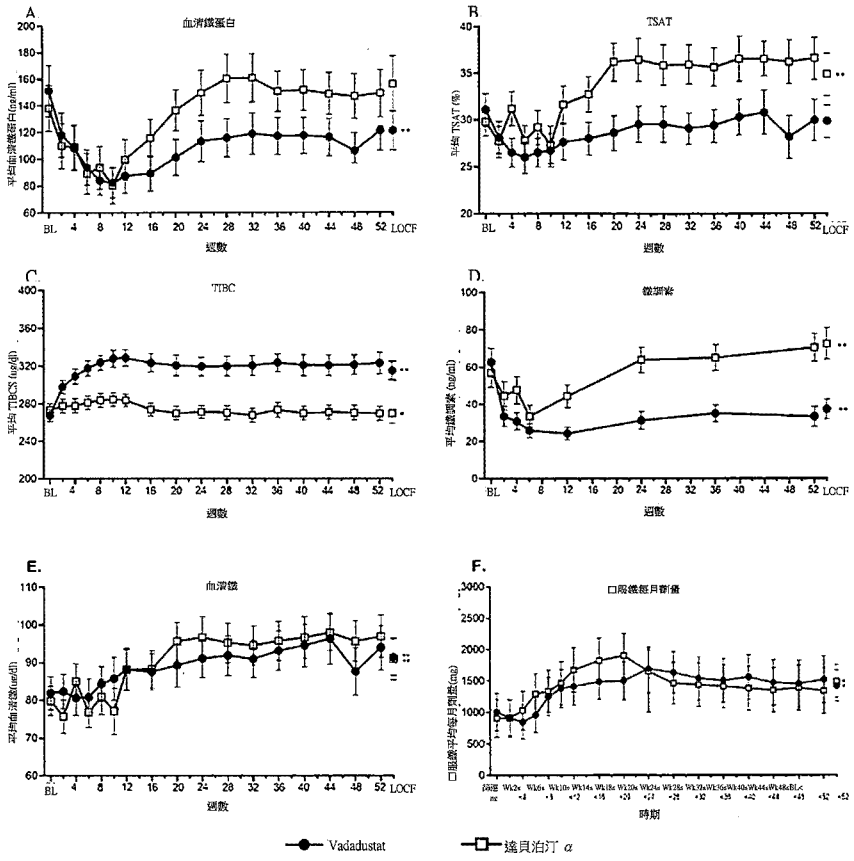
(57)摘要

本發明提供使用 vadadustat(化合物 **1**)於治療慢性腎病(CKD)患者中之貧血治療的方法，其包括適合轉換、矯正及維持用於患者之療法的方法。例如，本文所述之方法具有耐久性，觀察到的功效持續 24-52 週。本文所述之方法特別有利於從先前的貧血治療轉換來的患者，所述先前的貧血治療包含投與諸如達貝泊汀 α(DA)之紅血球生成刺激劑(ESA)、透析中之 CKD 患者(例如，腹膜透析或血液透析)、或具有一定血紅素(Hb)含量的 CKD 患者。

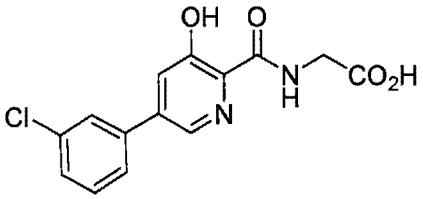
This invention provides methods for the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD) using vadadustat (Compound **1**), including methods suitable for conversion, correction, and maintenance therapy for patients. For example, methods described herein are durable, with efficacy observed for 24-52 weeks. Methods described herein can be particularly beneficial for patients converting from a previous anemia treatment comprising administration of an erythropoietin stimulating agent (ESA) such as darbepoetin alfa (DA), CKD patients on dialysis (e.g., peritoneal dialysis or hemodialysis), or CKD patients having certain hemoglobin (Hb) levels.

指定代表圖：

【圖 4】



特徵化學式：



(化合物**1**)，

202128157

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用VADADUSTAT之治療方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC METHODS USING VADADUSTAT

【中文】

本發明提供使用vadadustat (化合物**1**)於治療慢性腎病(CKD)患者中之貧血治療的方法，其包括適合轉換、矯正及維持用於患者之療法的方法。例如，本文所述之方法具有耐久性，觀察到的功效持續24-52週。本文所述之方法特別有利於從先前的貧血治療轉換來的患者，所述先前的貧血治療包含投與諸如達貝泊汀α (DA)之紅血球生成刺激劑(ESA)、透析中之CKD患者（例如，腹膜透析或血液透析）、或具有一定血紅素(Hb)含量的CKD患者。

【英文】

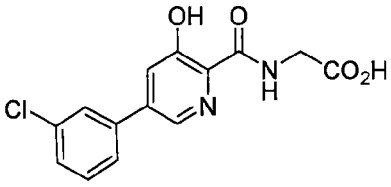
This invention provides methods for the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD) using vadadustat (Compound **1**), including methods suitable for conversion, correction, and maintenance therapy for patients. For example, methods described herein are durable, with efficacy observed for 24-52 weeks. Methods described herein can be particularly beneficial for patients converting from a previous anemia treatment comprising administration of an erythropoietin stimulating agent (ESA) such as darbepoetin alfa (DA), CKD patients on dialysis (*e.g.*, peritoneal dialysis or hemodialysis), or CKD patients having certain hemoglobin (Hb) levels.

【指定代表圖】　圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(化合物**1**)，

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用VADADUSTAT之治療方法

【英文發明名稱】

THERAPEUTIC METHODS USING VADADUSTAT

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 使用諸如依泊汀(epoetin) α、依泊汀 β、達貝泊汀(darbepoetin)或培奈薩肽(peginesatide)之紅血球生成刺激劑(ESA)治療與慢性腎病(CKD)相關之貧血經常導致長期、超越生理的紅血球生成素(EPO)含量，其與非所需心臟血管副作用的增加有關，該等副作用包括高血壓及血栓栓塞事件。因此需要有用於與慢性腎病(CKD)相關之貧血而無長期、超越生理的紅血球生成素(EPO)含量的治療。

【發明內容】

相關申請案之交互參考

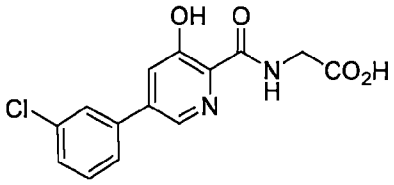
【0002】 本申請案請求 2019 年 10 月 31 日提交之美國臨時申請案第 62/928,994 號、2019 年 11 月 6 日提交之美國臨時申請案第 62/931,458 號、2019 年 11 月 8 日提交之美國臨時申請案第 62/933,077 號及 2020 年 9 月 2 日提交之美國臨時申請案第 63/073,612 號之權益，其每一者的內容係以全文引用方式併入本文中。

【0003】 本發明提供用於治療患有與慢性腎病(CKD)相關之貧血的患者的有效方法，包括適合轉換、矯正及維持用於患者之療法的方法。例如，本文所述之方法具有耐久性，觀察到的功效持續至少約 24-52 週或至少約 260 週。本文所

述之方法一般都很有用，但特別有利於從先前的貧血治療轉換來的患者，所述先前的貧血治療包含投與紅血球生成刺激劑(ESA)（例如，達貝泊汀 α (DA)、依泊汀 α 或依泊汀 β）、先前很少或沒有接觸過 ESA 的患者、透析依賴性 CKD 患者(DD-CKD 患者)、非透析依賴性 CKD 患者(NDD-CKD 患者)、或具有一定血紅素(Hb)含量的 CKD 患者。

【0004】 本發明之方法包括治療貧血的方法。

【0005】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0006】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0007】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0008】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約

6週。在實施例中，該篩選期係長達約4週。

【0009】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀β (依泊汀β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀β (依泊汀β pegol)。

【0010】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀α、依泊汀β、依泊汀γ、依泊汀κ或其任何組合。

【0011】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0012】 在實施例中，患者先前已用每週3次數量約 10 U/kg 至約 500 U/kg 之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約 10 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約 50 U/kg 至約 100 U/kg 之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀β治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀β治療。

【0013】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0014】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀α治療。

【0015】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 至約 1.20 mcg/kg 之依泊汀β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥

量為約 0.6 mcg/kg 至約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0016】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0017】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0018】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0019】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0020】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0021】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0022】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0023】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

【0024】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該

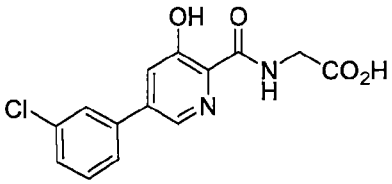
基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0025】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0026】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0027】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

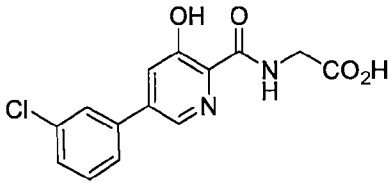
【0028】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

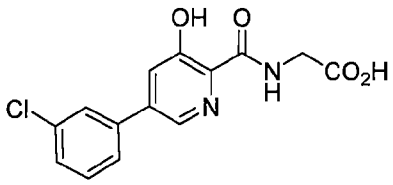


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0030】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

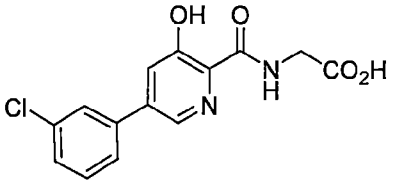


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0031】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

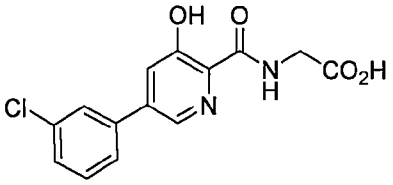


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

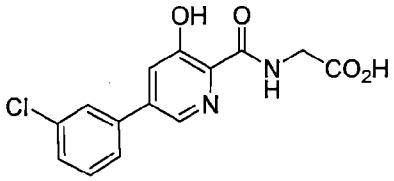
【0032】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

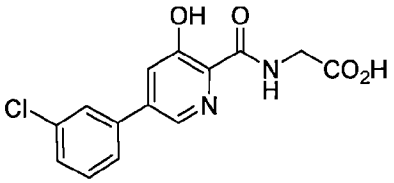
【0033】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

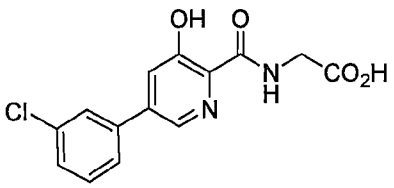
【0034】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0035】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週。

【0036】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施

例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0037】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0038】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0039】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0040】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0041】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0042】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0043】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在

實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0044】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0045】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0046】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0047】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0048】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0049】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0050】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0051】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0052】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在

實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0053】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

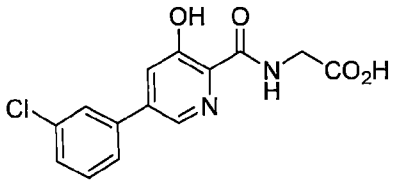
【0054】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0055】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0056】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0057】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0058】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



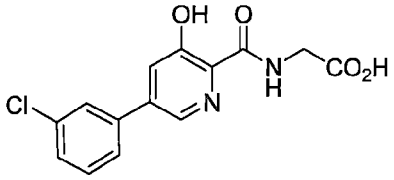
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0059】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯

苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

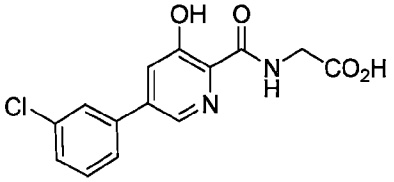


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0060】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

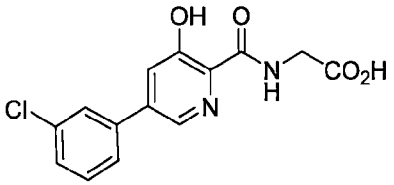


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0061】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。

【0062】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑

量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0063】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0064】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0065】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0066】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0067】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ

或其任何組合。

【0068】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0069】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0070】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0071】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0072】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0073】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0074】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0075】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0076】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0077】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投

與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0078】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0079】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0080】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

【0081】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

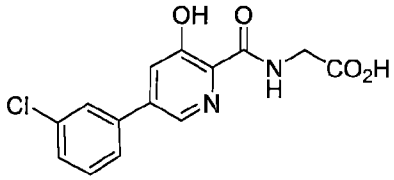
【0082】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0083】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0084】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0085】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯

苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

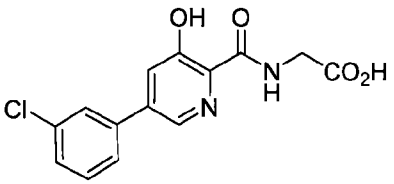


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

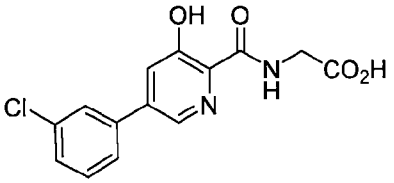
【0086】 在另一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0087】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



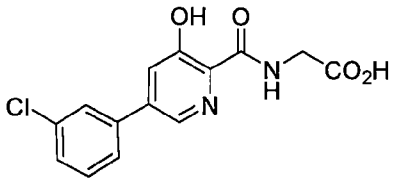
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0088】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎

病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

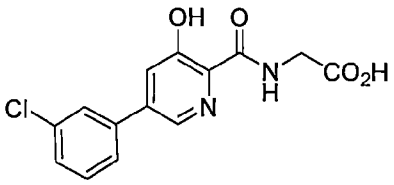


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0089】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

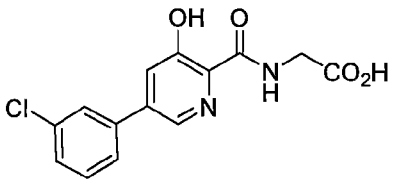


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【0090】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

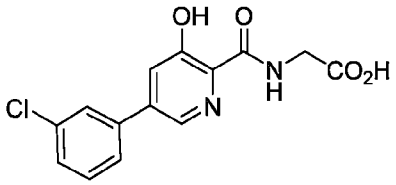


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0091】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

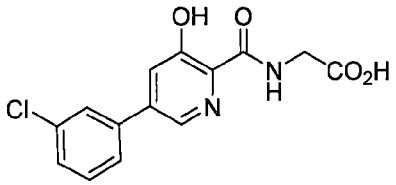


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每週投與一次。

【0092】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

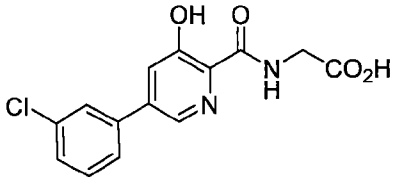


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0093】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者血紅素(Hb)含量< 11.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

【0094】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約<11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>11.5 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約≥9.5 g/dL 至約<11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約≥8.0 g/dL 至約<11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約≥12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約≥13.0 g/dL。

【0095】 在實施例中，該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。在實施例中，該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 12.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。在實施例中，該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量> 11.5 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。

【0096】 在實施例中，調整劑量至少每 2 週發生不超過一次。在實施例中，調整劑量至少每 4 週發生不超過一次。在實施例中，調整劑量至少每 6 週發生不超過一次。

【0097】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0098】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約

6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0099】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0100】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0101】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0102】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0103】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0104】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0105】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0106】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0107】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0108】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0109】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0110】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0111】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0112】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

【0113】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

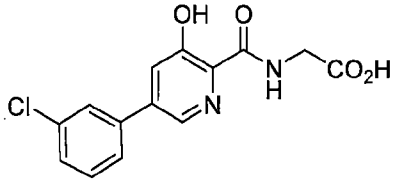
【0114】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0115】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基

期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0116】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0117】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

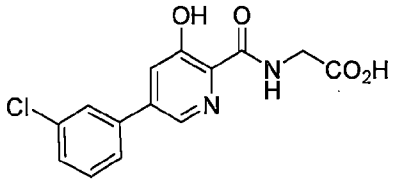


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

【0118】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約<10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>11.5 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約<10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 <10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>13.0 g/dL。

【0119】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

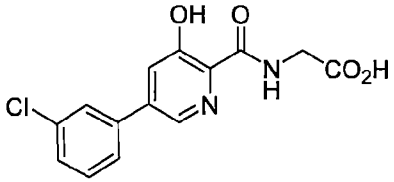


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 12.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

【0120】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約<10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約9.5 g/dL至約<10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約8.0 g/dL至約<10.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>12.5 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約>13.0 g/dL。

【0121】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物**1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者之血紅素(Hb)含量在2週期間內增加> 1.0 g/dL或在4週期間內增加> 2.0 g/dL，則減少化合物**1**約150 mg的劑量。

【0122】 在實施例中，減少劑量至少每2週發生不超過一次。

【0123】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0124】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物**1**之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物**1**之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約6週。在實施例中，該篩選期係長達約4週。

【0125】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀α、甲氧基

聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0126】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0127】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0128】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0129】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0130】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0131】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0132】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0133】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 1。

【0134】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0135】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0136】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0137】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0138】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0139】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

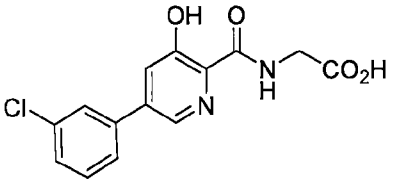
【0140】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0141】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0142】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0143】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0144】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 1)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0145】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0146】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0147】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 1 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期

期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0148】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0149】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0150】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0151】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0152】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0153】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0154】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0155】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0156】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0157】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0158】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0159】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0160】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0161】 在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約<10 g/dL。在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約≤9 g/dL。在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約≤8 g/dL。

【0162】 在實施例中，血紅素含量增加至約 10.0-12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量增加至約 10.0-11.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量增加至約 11.0-13.0 g/dL。

【0163】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

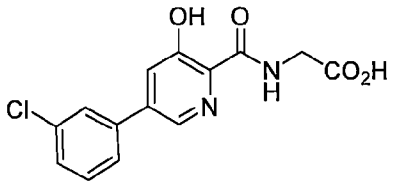
【0164】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0165】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0166】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0167】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

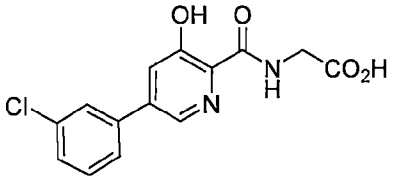
【0168】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

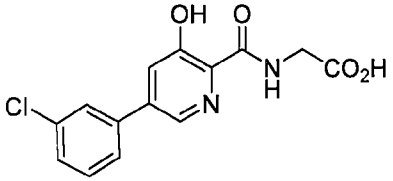
【0169】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

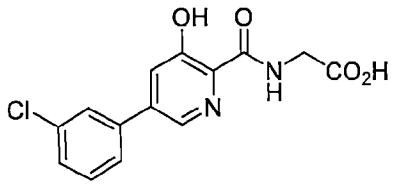
【0170】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0171】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

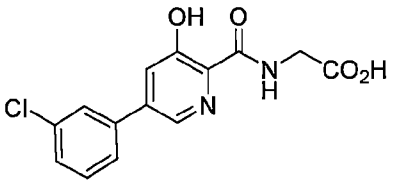


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0172】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧

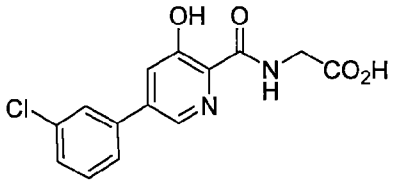
血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物**1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約24、28、32、36、40、44、48或52週，其中該劑量包含約150-600 mg化合物**1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約10.0 – 13.0 g/dL。

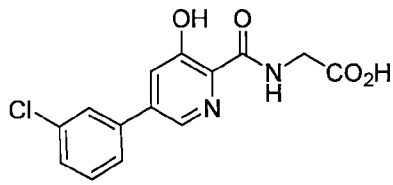
【0173】　在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物**1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約24、28、32、36、40、44、48或52週，其中該劑量包含約150-600 mg化合物**1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約10.0 – 13.0 g/dL。

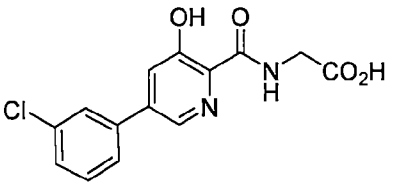
【0174】　在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物**1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0175】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0176】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0177】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0178】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0179】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0180】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0181】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0182】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0183】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0184】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。

在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0185】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0186】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0187】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0188】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0189】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0190】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0191】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0192】 在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約<10 g/dL。在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約≤9 g/dL。在實施例中，患者中之基期血紅素含量為約≤8 g/dL。

【0193】 在實施例中，血紅素含量增加至約 10.0-12.0 g/dL。在實施例中，血

紅素含量增加至約 10.0-11.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量增加至約 11.0-13.0 g/dL。

【0194】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

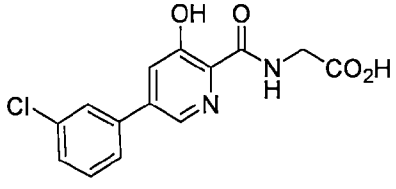
【0195】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0196】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0197】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0198】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0199】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

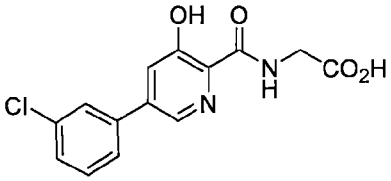


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-250 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0200】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧

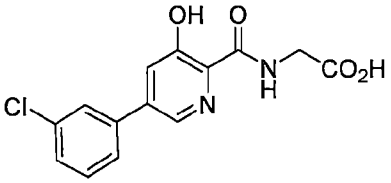
血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

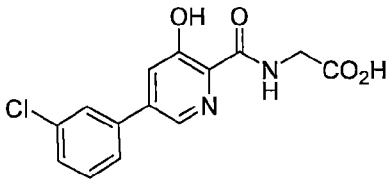
【0201】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0202】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者之基期血紅素含量為約< 10 g/dL，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0203】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0204】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0205】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0206】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 1 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期

期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 1 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0207】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0208】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0209】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0210】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0211】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0212】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0213】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0214】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0215】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0216】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0217】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0218】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0219】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0220】 在實施例中，患者在投與化合物 **1** 之劑量前的基期血紅數含量為約 ≥ 8.0 至約< 10.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 8.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約< 10.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 8.0 – 9.5 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 9.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 9.0 至約< 10.0 g/dL。

【0221】 在實施例中，血紅素含量增加至約 10.0-12.0 g/dL。在實施例中，血

紅素含量增加至約 10.0-11.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量增加至約 11.0-13.0 g/dL。

【0222】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

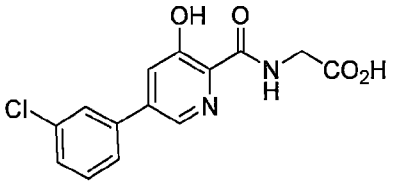
【0223】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0224】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0225】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0226】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0227】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

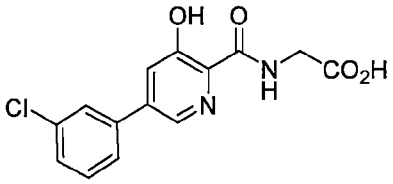


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0228】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

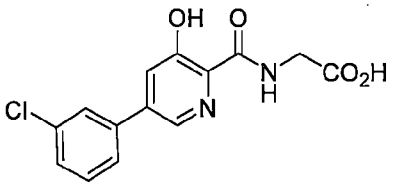


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0229】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

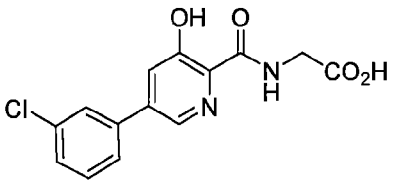


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0230】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

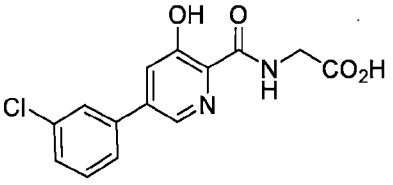


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0231】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

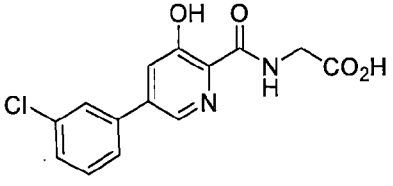


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0232】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

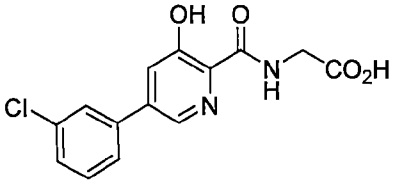


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0233】 在一態樣中，本發明提供一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

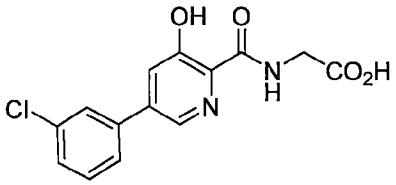


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。基期血紅素含量為投與化合物 1 之前的患者血紅素含量。

【0234】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0235】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向

患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0236】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0237】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0238】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0239】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0240】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0241】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0242】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0243】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0244】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0245】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0246】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0247】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0248】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0249】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與

三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0250】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0251】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

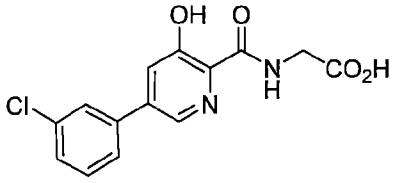
【0252】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0253】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0254】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0255】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0256】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

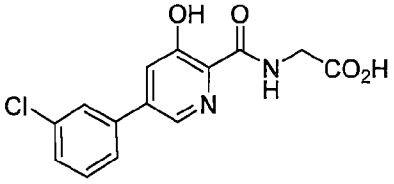


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0257】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

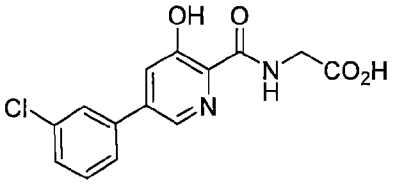


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg，且其中該劑量係每天投與一次。

【0258】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



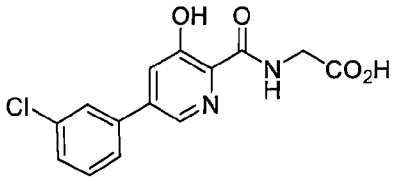
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0259】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯

苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

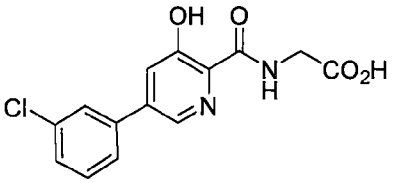


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

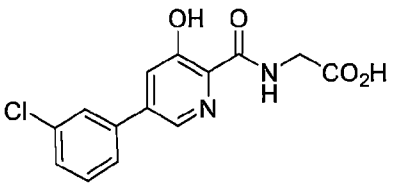
【0260】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

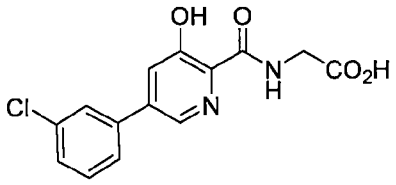
【0261】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

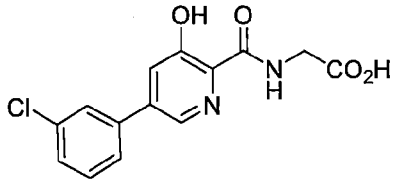
【0262】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0263】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0264】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑

量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0265】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0266】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0267】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0268】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0269】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0270】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0271】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0272】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0273】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0274】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0275】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0276】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0277】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0278】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0279】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與

三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0280】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0281】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

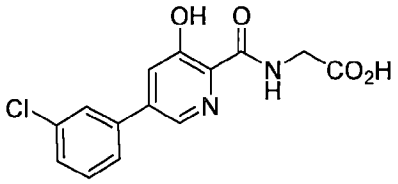
【0282】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0283】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0284】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0285】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0286】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

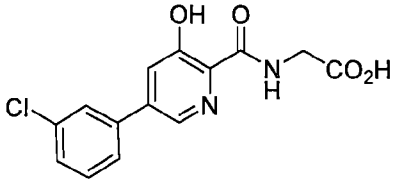


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0287】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

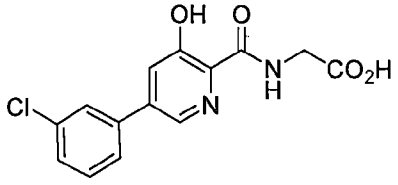


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0288】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



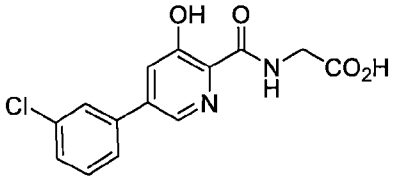
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0289】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎

病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。

【0290】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0291】 在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53-260 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 1 劑量

係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 1 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0292】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0293】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0294】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

[0001]

【0295】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0296】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0297】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0298】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。

在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0299】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0300】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0301】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0302】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0303】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0304】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0305】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係每天投與一次。

【0306】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三

次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 1，且該劑量係一週投與三次。

【0307】 在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，該患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。該患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。

【0308】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

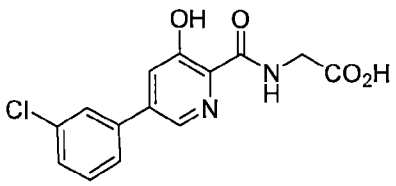
【0309】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0310】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0311】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0312】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0313】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

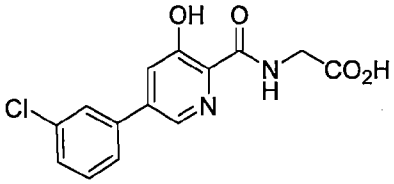


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0314】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

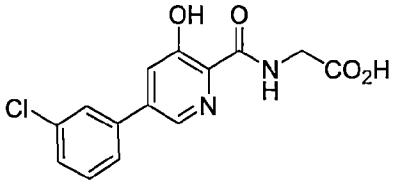


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0315】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



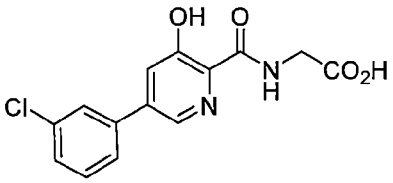
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0316】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎

病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

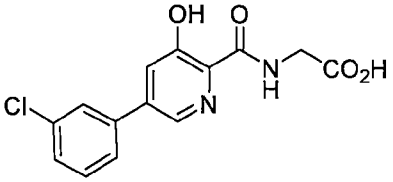


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【0317】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

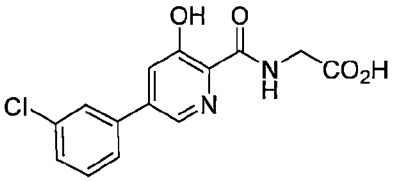


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【0318】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

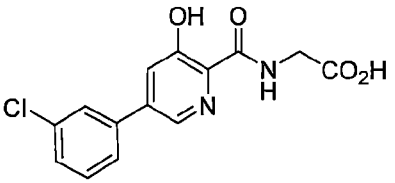


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【0319】 在一態樣中，本發明提供一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

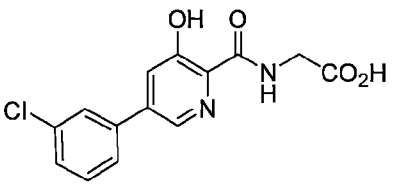


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【0320】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0321】 在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0322】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0323】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0324】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0325】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0326】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0327】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0328】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0329】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0330】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0331】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0332】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0333】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0334】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0335】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與

一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。

【0336】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。

【0337】 在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 11.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 11.0 g/dL。

【0338】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

【0339】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

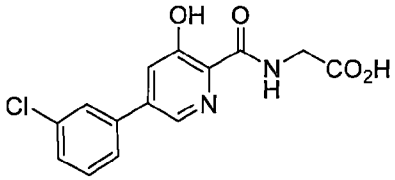
【0340】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0341】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0342】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0343】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有

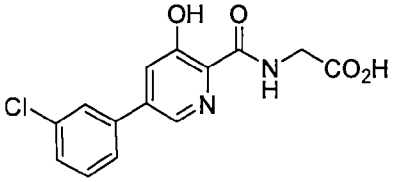
化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

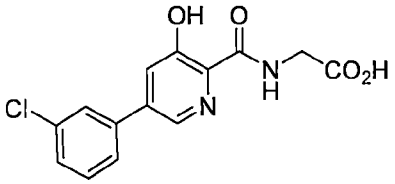
【0344】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0345】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

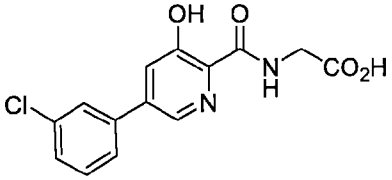


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0346】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼

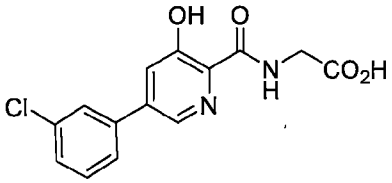
發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

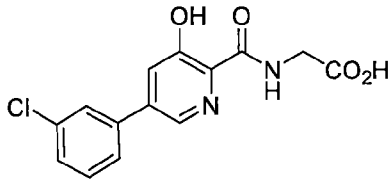
【0347】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

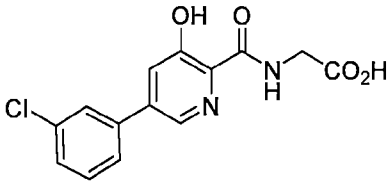
【0348】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

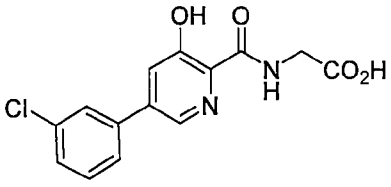
【0349】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0350】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0351】 在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與

至少約 128 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 260 週。

【0352】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0353】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0354】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0355】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0356】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0357】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg

之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0358】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0359】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0360】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0361】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0362】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0363】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0364】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0365】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。

【0366】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。

【0367】 在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 11.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 11.0 g/dL。

【0368】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

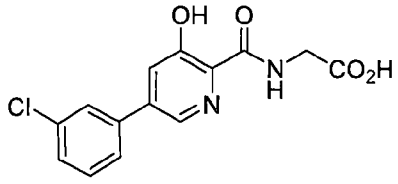
【0369】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者 TIBC 含量。

【0370】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者鐵調素含量。

【0371】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 1 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0372】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

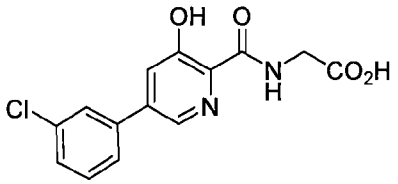
【0373】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

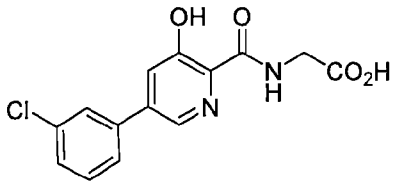
【0374】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0375】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

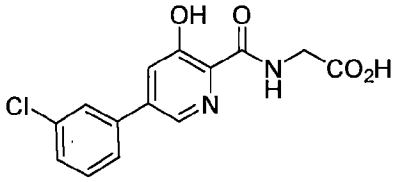


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【0376】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼

發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0377】 在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 52 週。

【0378】 在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係

向患者投與至少約 260 週。

【0379】 在實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。在實施例中，患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【0380】 在實施例中，患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，在投與化合物 **1** 之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。在實施例中，該篩選期係長達約八週。在實施例中，該篩選期係長達約 6 週。在實施例中，該篩選期係長達約 4 週。

【0381】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀 α、甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)或其組合。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為依泊汀。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀 α。在實施例中，該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β (依泊汀 β pegol)。

【0382】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0383】 在實施例中，患者先前已接受過本文所述之任一 ESA 劑量的紅血球生成刺激劑(ESA)。

【0384】 在實施例中，患者先前已用每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β 治療。

【0385】 在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

【0386】 在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約

0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg 之達貝泊汀 α 治療。

【0387】 在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0388】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0389】 在實施例中，該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**。

【0390】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**。

【0391】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量係每天投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與一次。在實施例中，該化合物 **1** 劑量係一週投與三次。

【0392】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係每天投與一次。

【0393】 在實施例中，該劑量包含約 150 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 300 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 450 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。在實施例中，該劑量包含約 600 mg 的化合物 **1**，且該劑量係一週投與三次。

【0394】 在實施例中，患者在投與化合物 **1** 之劑量前的基期血紅數含量為約

≥ 8 至約< 10.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 8.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約< 10.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 8.0 – 9.5 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 9.0 g/dL。在實施例中，患者的基期血紅數含量為約≥ 9.0 至約< 10.0 g/dL。

【0395】 在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 11.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 11.0 g/dL。

【0396】 在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。在實施例中，該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。在實施例中，該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

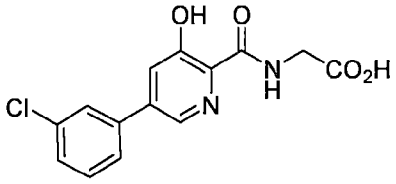
【0397】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。該基期含量為投與化合物 **1** 之前的患者 TIBC 含量。

【0398】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 **1** 之前的患者鐵調素含量。

【0399】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。該基期含量為投與化合物 **1** 之前的患者血清鐵蛋白含量。

【0400】 在實施例中，該患者為成年人。在實施例中，該患者≥ 18 歲。在實施例中，該患者≥ 20 歲。

【0401】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

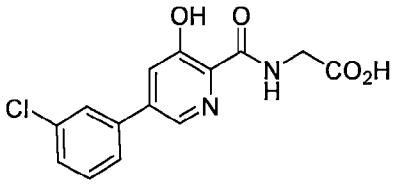


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0402】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

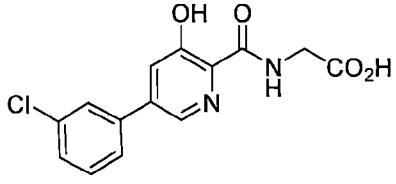


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每週投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0403】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

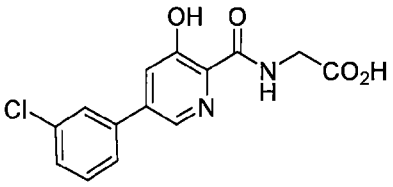


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0404】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

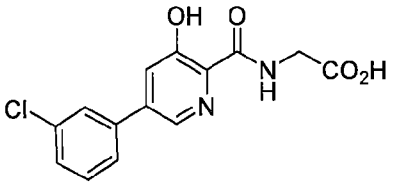


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0405】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

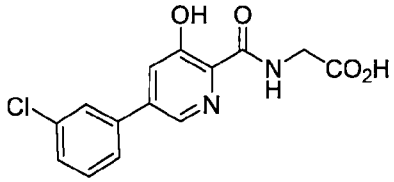


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。該基期血紅素含量為患者在投與化合物 **1** 前的血紅素含量。

【0406】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

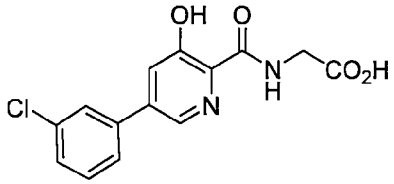


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0407】 在一態樣中，本發明提供一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



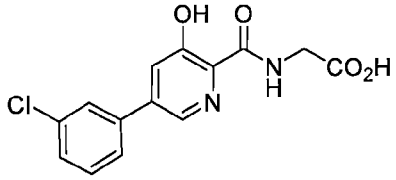
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。基期血紅素含量為投與化合物 **1** 之前的患者血紅素含量。

【0408】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有

慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



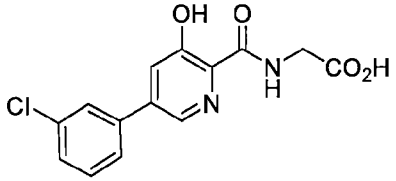
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0409】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

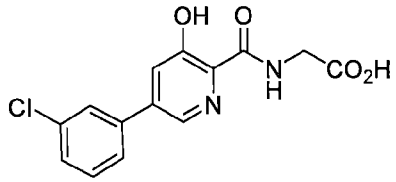
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0410】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

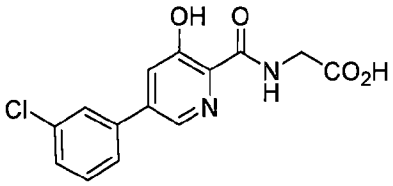
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0411】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

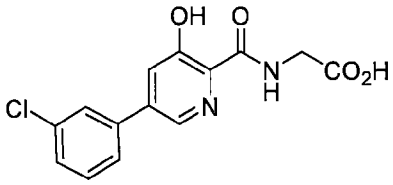
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0412】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

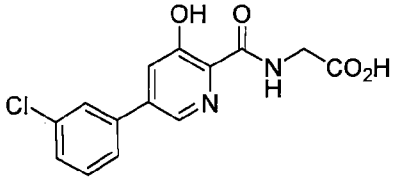
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0413】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

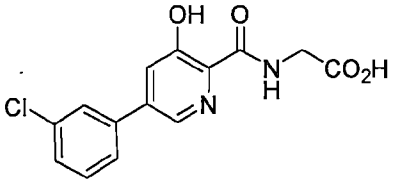
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0414】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

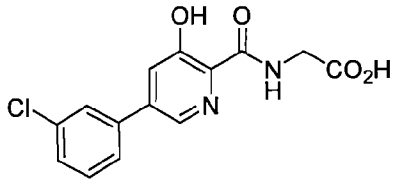
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0415】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

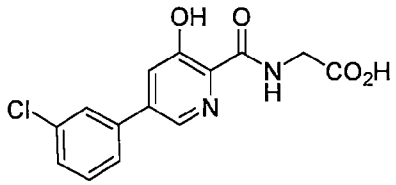
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0416】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

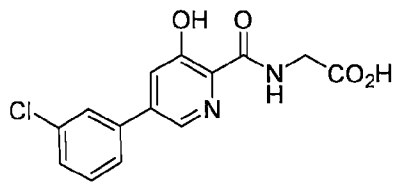
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0417】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

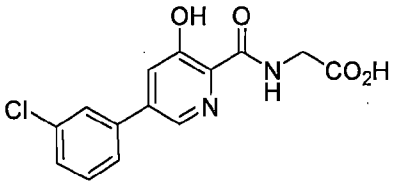
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0418】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

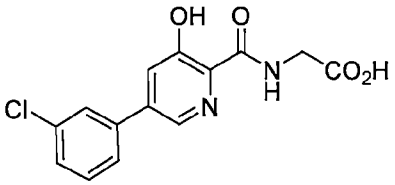
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0419】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

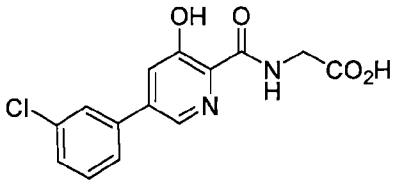
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0420】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

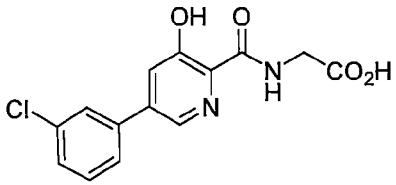
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0421】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

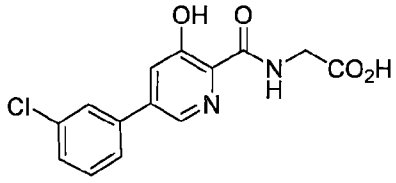
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0422】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 1)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

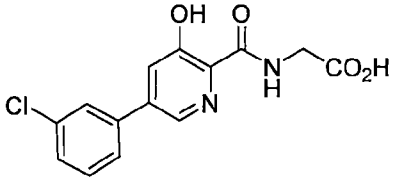
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0423】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 1)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

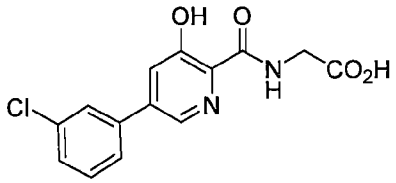
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0424】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 1)，

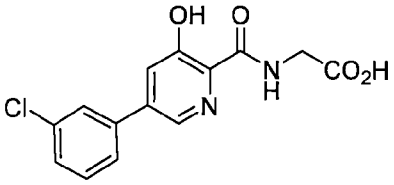
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0425】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

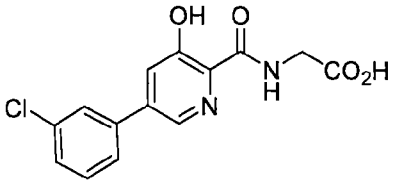
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0426】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0427】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

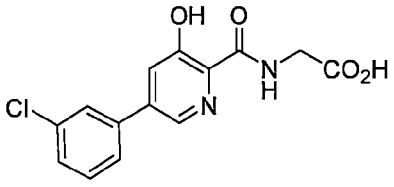
【0428】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0429】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0430】 在實施例中，該患者先前已用每週≥約 15 μg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療。

【0431】 在實施例中，該患者先前已用每週<約 15 μg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療。

【0432】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

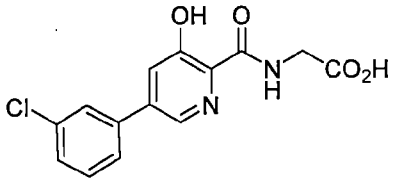
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0433】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

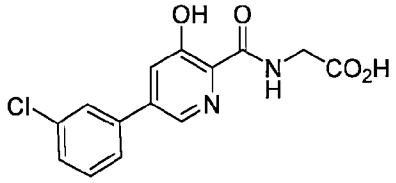
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0434】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

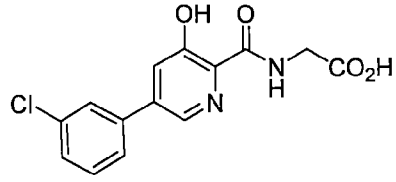
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0435】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

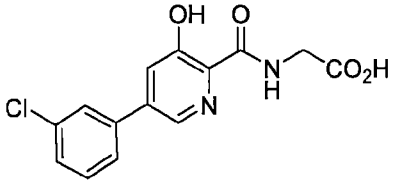
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0436】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

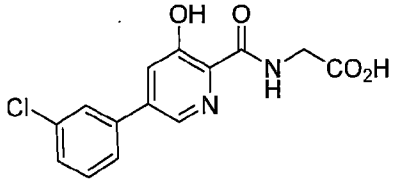
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0437】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

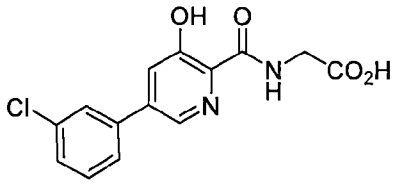
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0438】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

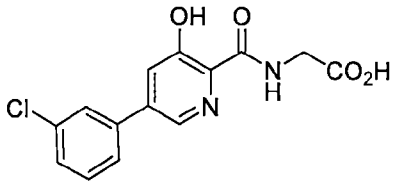
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0439】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

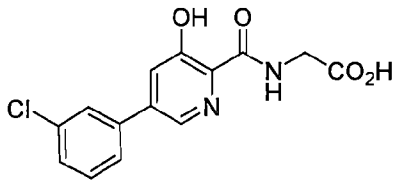
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0440】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0441】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0442】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0443】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0444】 在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。

【0445】 在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

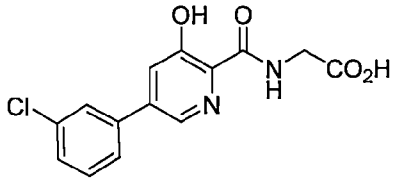
【0446】 在實施例中，患者接受約 150 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0447】 在實施例中，患者接受約 300 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0448】 在實施例中，患者接受約 450 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0449】 在實施例中，患者接受約 600 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0450】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

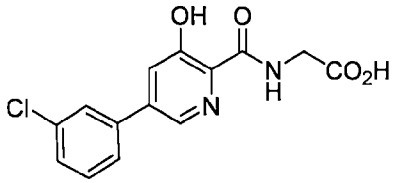
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0451】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

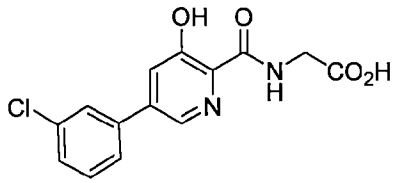
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0452】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

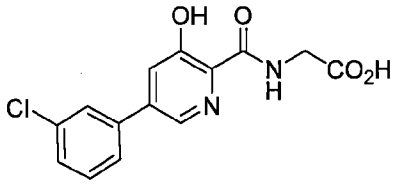
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0453】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

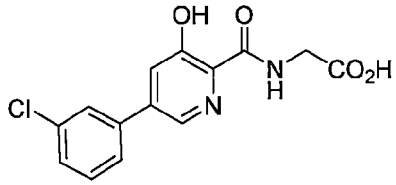
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0454】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

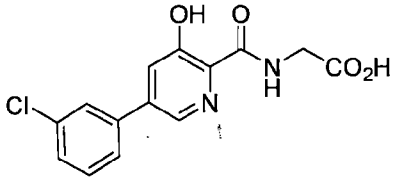
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0455】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢

性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

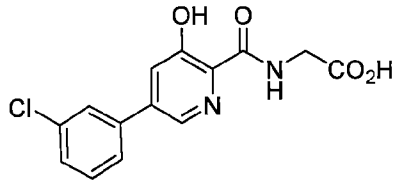
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0456】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

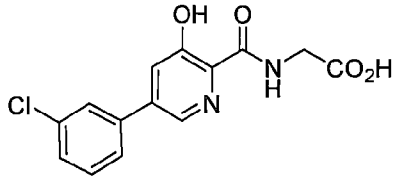
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0457】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

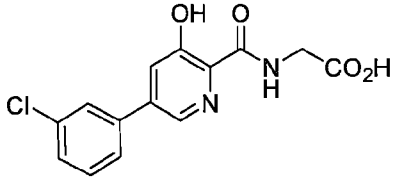
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0458】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

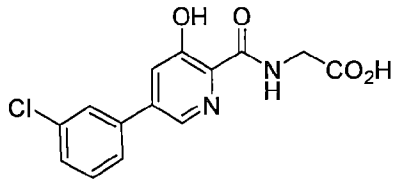
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0459】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

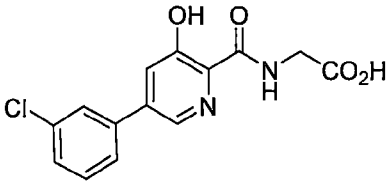
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0460】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

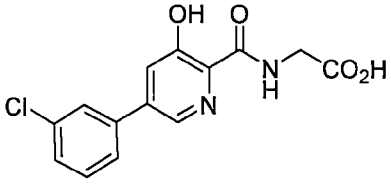
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0461】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

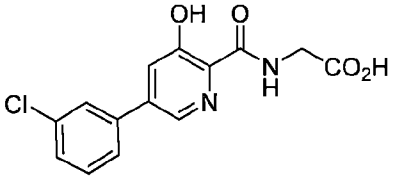
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0462】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有

慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

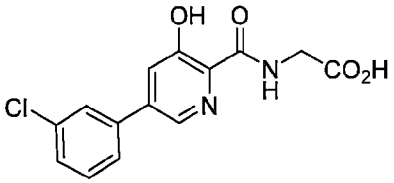
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0463】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

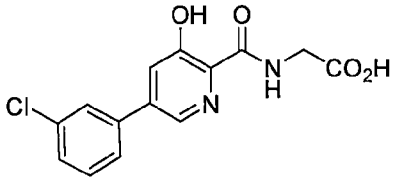
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0464】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

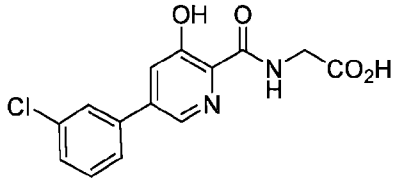
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0465】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

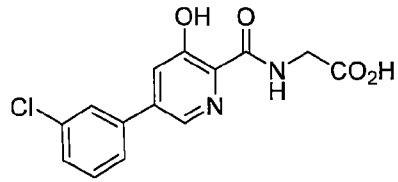
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0466】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

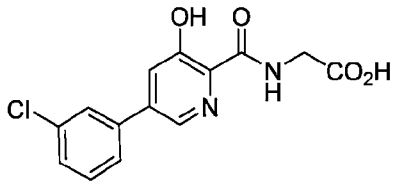
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0467】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

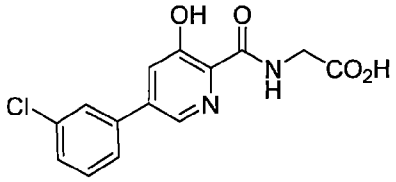
【0468】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

【0469】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

【0470】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

【0471】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

【0472】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



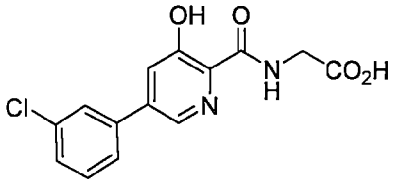
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態來選擇。

【0473】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



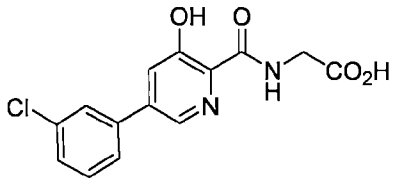
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量來選擇。

【0474】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



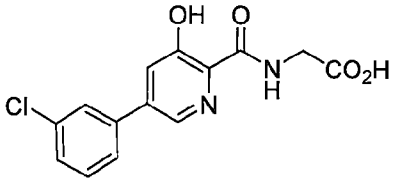
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0475】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



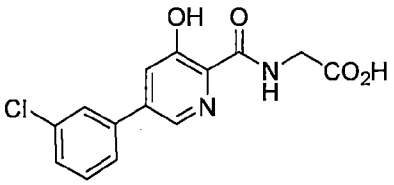
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0476】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



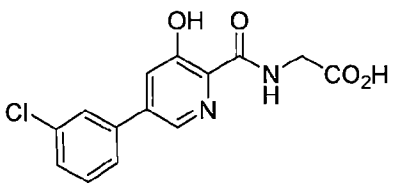
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的透析狀態來選擇。

【0477】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



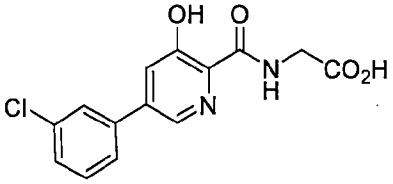
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0478】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



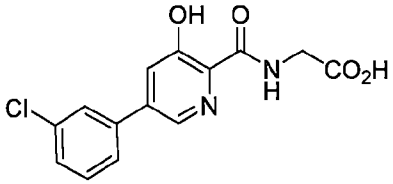
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0479】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

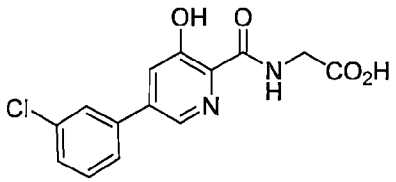
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0480】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之

{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

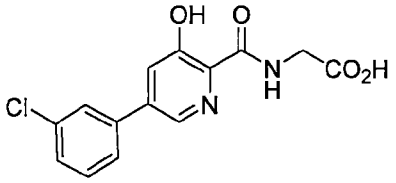


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

【0481】 化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量來選擇。在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



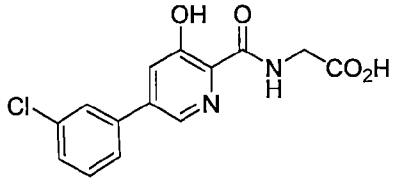
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0482】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



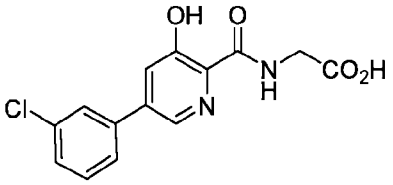
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0483】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



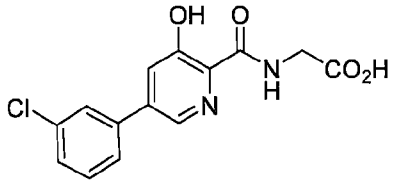
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0484】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

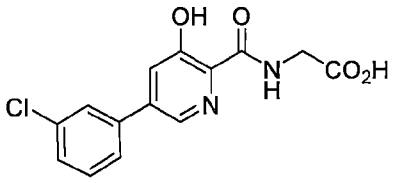
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0485】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之

{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



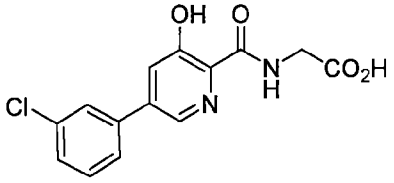
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0486】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



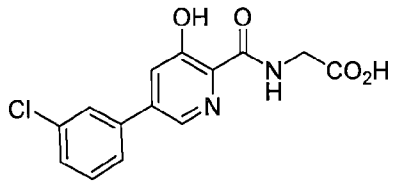
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0487】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



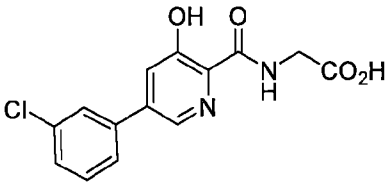
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0488】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



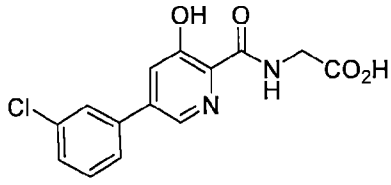
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0489】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0490】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

【0491】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

【0492】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0493】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0494】 在實施例中，患者先前已用週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0495】 在實施例中，患者先前已用週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0496】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

【0497】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0498】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0499】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0500】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0501】 在實施例中，依泊汀之每週劑量≥約 4500 IU。

【0502】 在實施例中，依泊汀之每週劑量<約 4500 IU。

【0503】 在實施例中，該初始劑量為約 150–600 mg 的化合物 **1**。

【0504】 在實施例中，該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

【0505】 在實施例中，該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

【0506】 在實施例中，該初始劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。

【0507】 在實施例中，該初始劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

【0508】 在實施例中，該方法包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

【0509】 在實施例中，該方法包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

【0510】 在實施例中，該方法包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

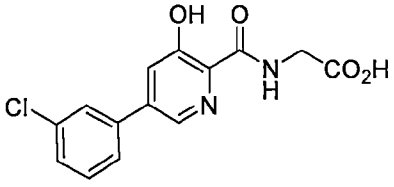
【0511】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

【0512】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

【0513】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

【0514】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

【0515】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

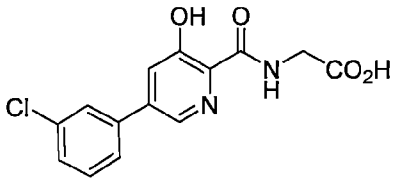
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及/或該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0516】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯

基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



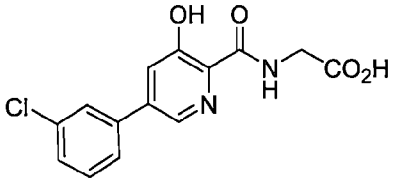
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0517】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



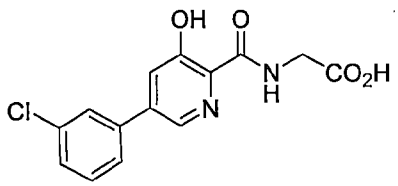
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0518】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



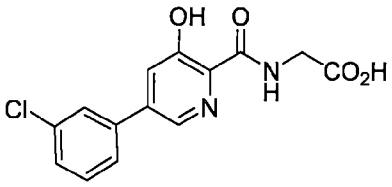
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0519】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



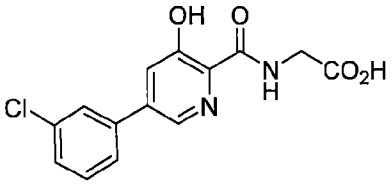
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0520】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

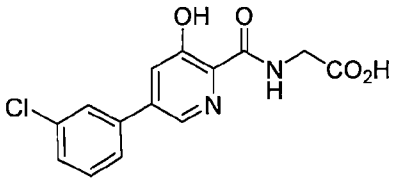
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0521】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯

基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



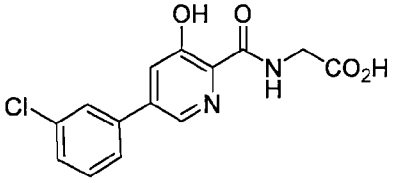
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0522】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



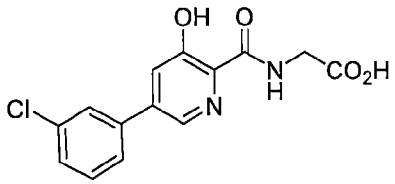
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0523】　在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



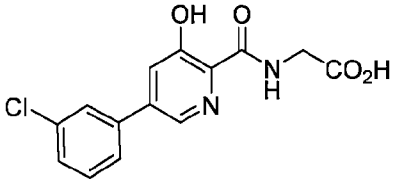
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0524】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



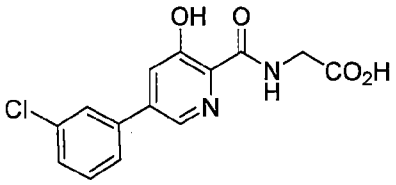
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0525】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



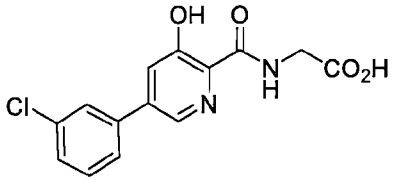
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0526】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



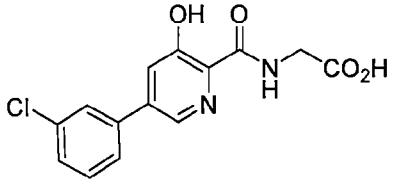
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0527】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



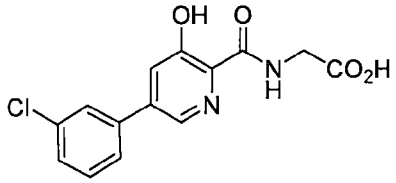
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0528】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



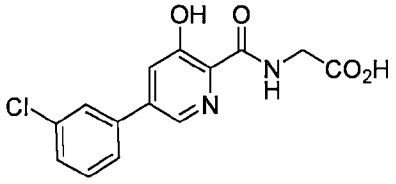
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0529】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



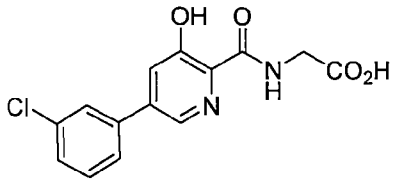
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0530】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



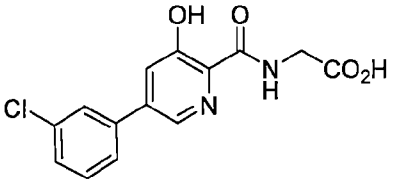
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0531】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



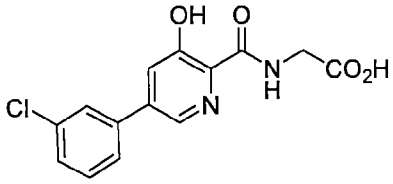
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0532】 在一態樣中，本發明的特點為一種治療貧血之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0533】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

【0534】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

【0535】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0536】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0537】 在實施例中，患者先前已用週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0538】 在實施例中，患者先前已用週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0539】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

【0540】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0541】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0542】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0543】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0544】 在實施例中，患者先前已用≥約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0545】 在實施例中，患者先前已用<約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0546】 在實施例中，該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

【0547】 在實施例中，該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

【0548】 在實施例中，該劑量的增加導致約 450 mg 的化合物 **1** 劑量。

【0549】 在實施例中，該劑量的增加導致約 600 mg 的化合物 **1** 劑量。

【0550】 在實施例中，該方法更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

【0551】 在實施例中，該方法更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

【0552】 在實施例中，該方法更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

【0553】 在實施例中，該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0554】 在實施例中，該患者接受化合物 **1** 至少約 44、48 或 52 週。

【0555】 在實施例中，該患者先前在開始用化合物 **1** 治療約八週內或開始用化合物 **1** 治療前的初始篩選期內已用 ESA 療法治療過。

【0556】 在實施例中，該初始篩選期不超過約四週。

【0557】 在實施例中，該患者為成年人。

【0558】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量一週一次。

【0559】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量每兩週一次。

【0560】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量每月一次。

【0561】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍。

【0562】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 12.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0563】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 11.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

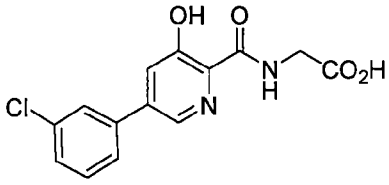
【0564】 在實施例中，該方法更包含若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 或大於 13.0 g/dL 則調整該化合物劑量。

【0565】 在實施例中，調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 13.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 11.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0566】 在實施例中，調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 12.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0567】 本發明的特點亦為維持或控制患者血紅素含量之方法。

【0568】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



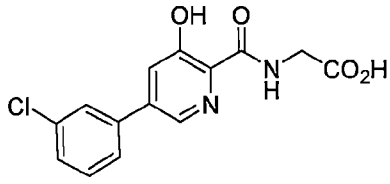
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0569】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

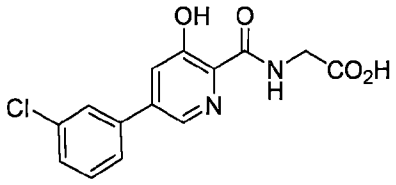
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0570】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

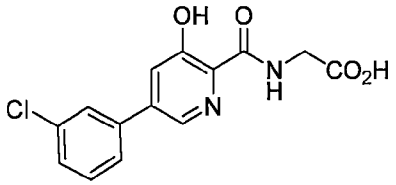
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0571】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

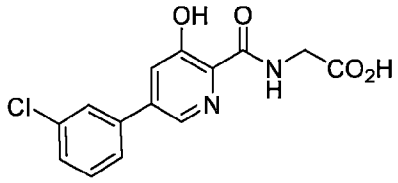
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0572】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物

1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

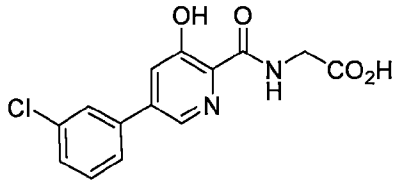
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0573】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

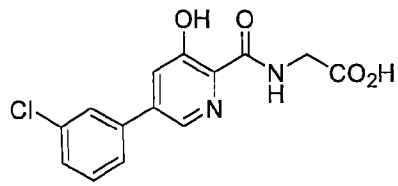
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0574】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

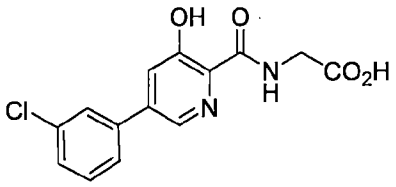
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0575】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

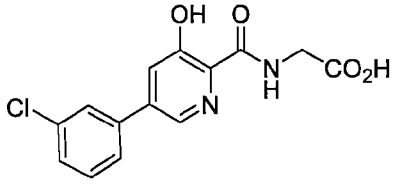
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0576】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

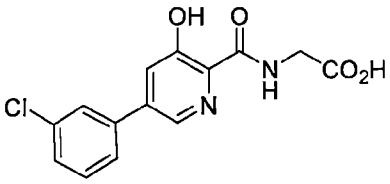
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0577】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

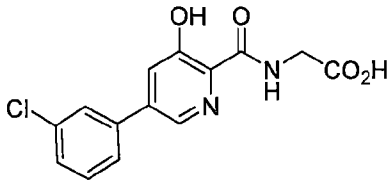
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0578】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

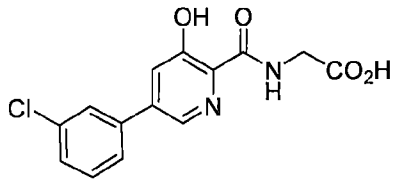
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0579】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

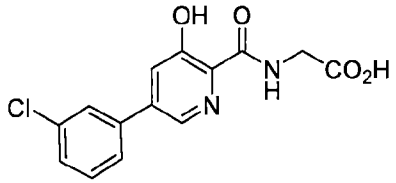
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0580】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

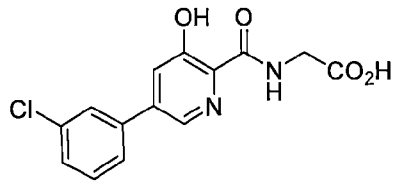
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0581】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

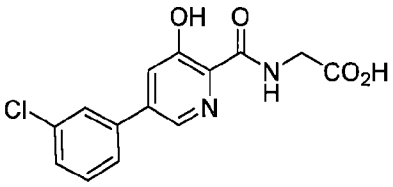
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α 治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0582】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

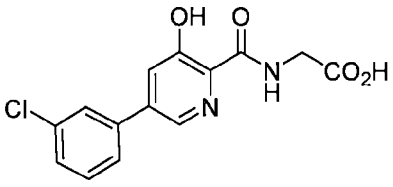
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0583】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

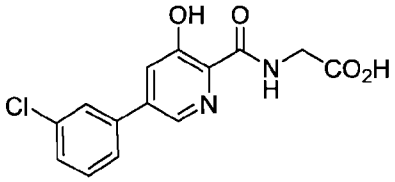
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α 治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0584】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

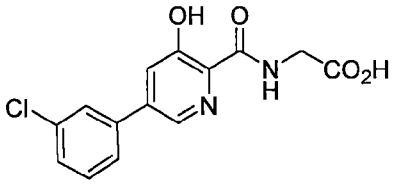
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0585】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

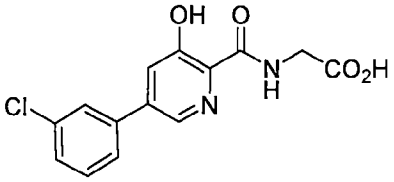
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0586】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0587】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

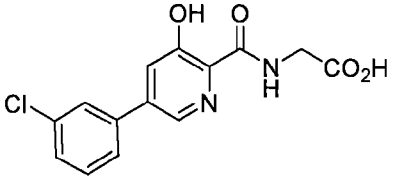
【0588】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0589】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0590】 在實施例中，該患者先前已用每週≥約 15 μg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療。

【0591】 在實施例中，該患者先前已用每週<約 15 μg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療。

【0592】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

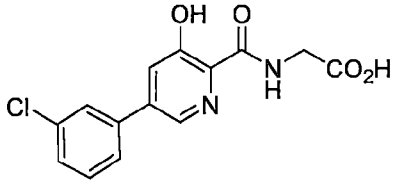
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0593】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

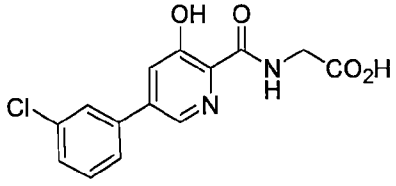
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0594】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

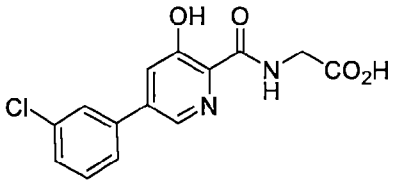
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0595】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

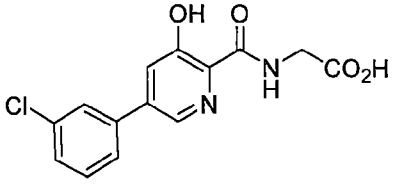
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0596】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

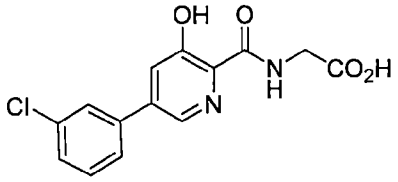
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0597】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

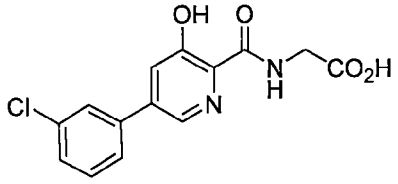
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0598】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

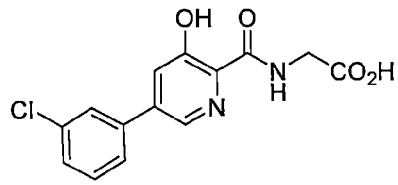
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0599】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

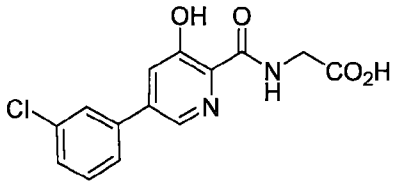
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0600】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

【0601】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0602】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0603】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0604】 在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。

【0605】 在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

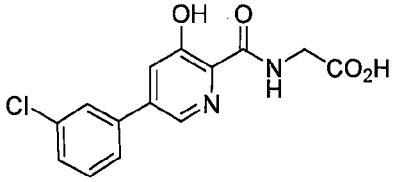
【0606】 在實施例中，患者接受約 150 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0607】 在實施例中，患者接受約 300 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0608】 在實施例中，患者接受約 450 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0609】 在實施例中，患者接受約 600 mg 之化合物 **1** 劑量。

【0610】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

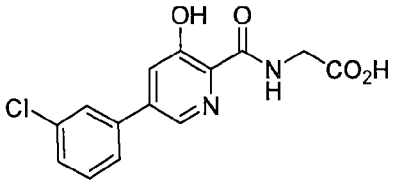
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0611】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

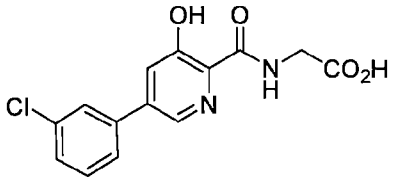
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0612】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

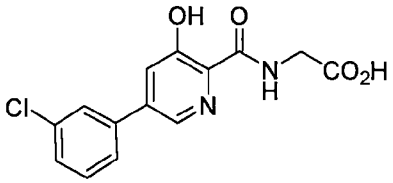
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0613】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

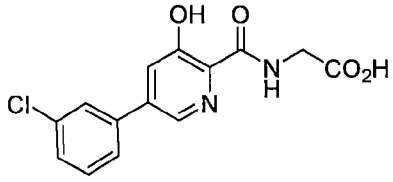
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0614】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

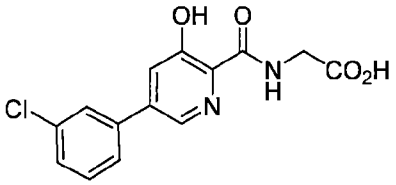
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0615】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

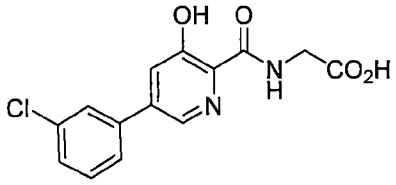
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0616】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

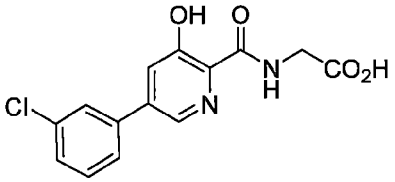
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0617】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

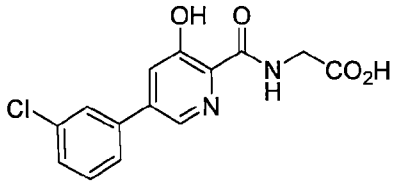
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0618】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

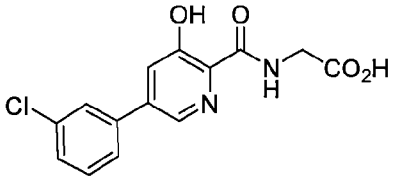
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 1 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0619】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

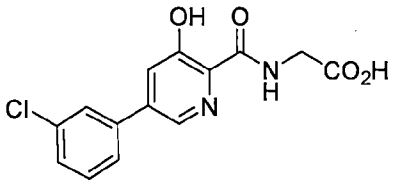
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0620】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

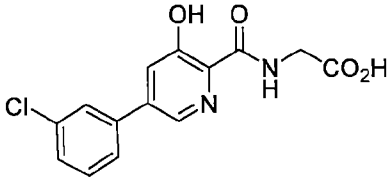
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0621】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

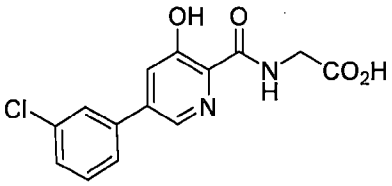
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0622】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

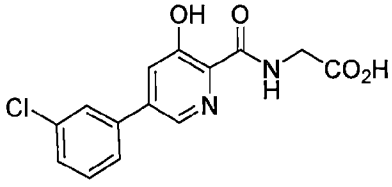
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0623】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

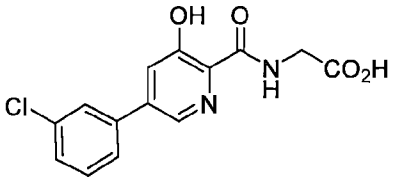
該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 每日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0624】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之

方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

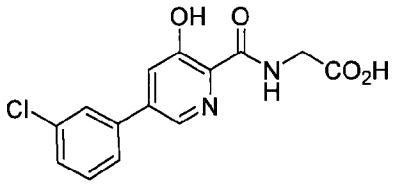
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0625】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

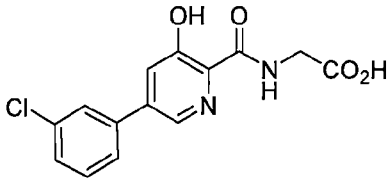
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0626】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

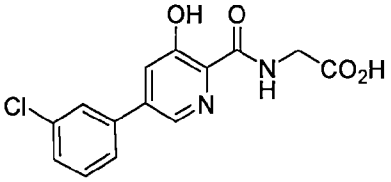
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0627】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150–600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0628】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

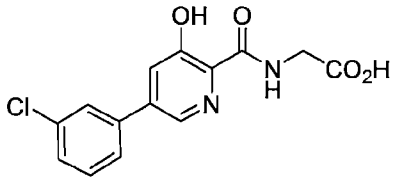
【0629】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

【0630】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

【0631】　在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

【0632】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之

具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



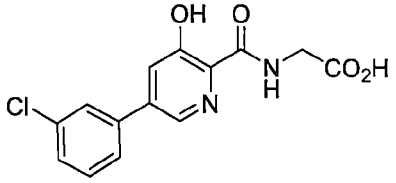
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態來選擇。

【0633】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



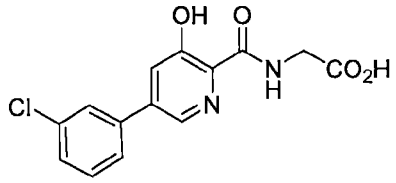
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量來選擇。

【0634】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



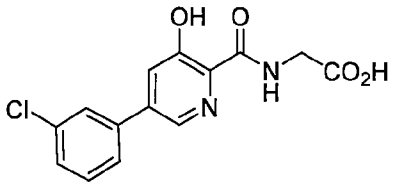
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0635】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



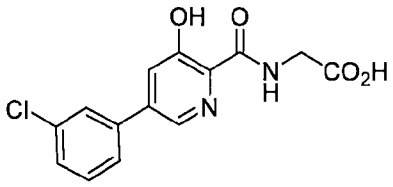
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0636】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



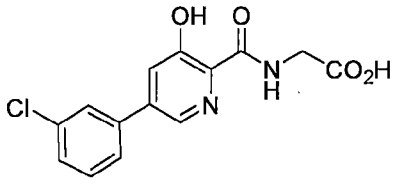
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的透析狀態來選擇。

【0637】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



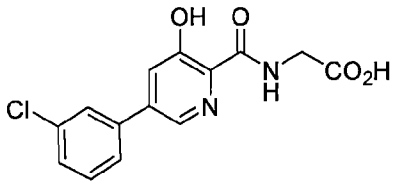
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0638】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



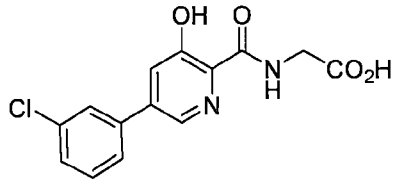
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0639】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



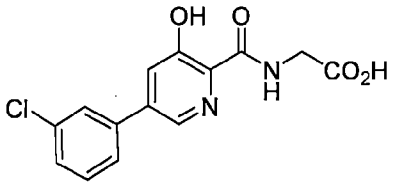
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0640】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



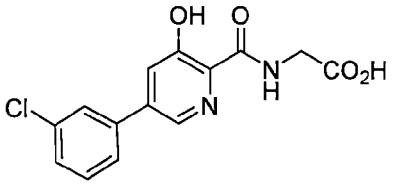
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量來選擇。

【0641】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



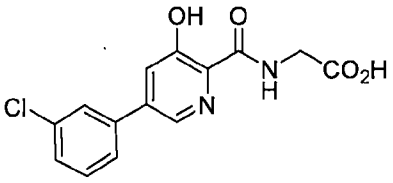
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0642】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



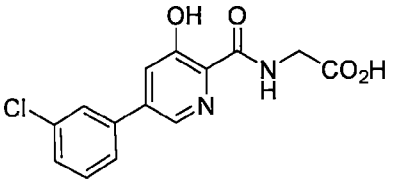
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0643】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



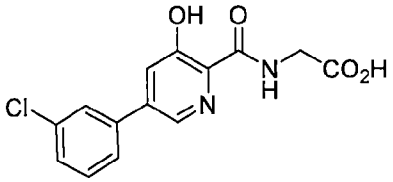
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0644】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



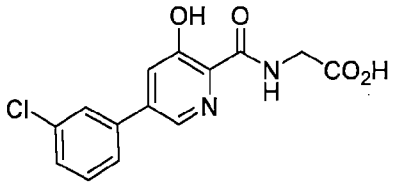
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0645】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



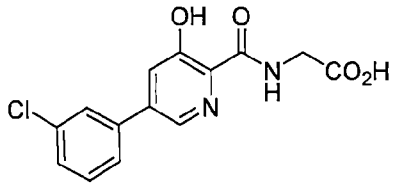
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

【0646】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

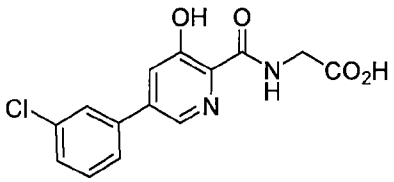
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0647】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量

之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



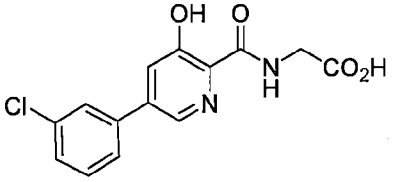
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0648】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



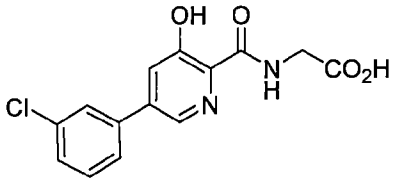
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

【0649】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

【0650】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

【0651】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

【0652】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0653】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0654】 在實施例中，患者先前已用週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0655】 在實施例中，患者先前已用週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0656】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

【0657】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0658】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0659】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0660】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0661】 在實施例中，患者先前已用≥約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0662】 在實施例中，患者先前已用<約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0663】 在實施例中，該初始劑量為約 150–600 mg 的化合物 **1**。

【0664】 在實施例中，該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

【0665】 在實施例中，該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

【0666】 在實施例中，該初始劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。

【0667】 在實施例中，該初始劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

【0668】 在實施例中，該方法包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

【0669】 在實施例中，該方法包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

【0670】 在實施例中，該方法包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

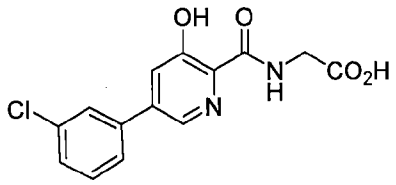
【0671】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

【0672】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

【0673】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

【0674】 在實施例中，該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

【0675】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



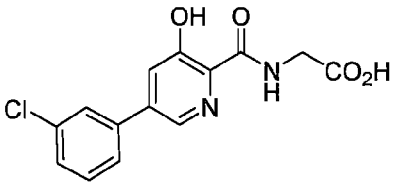
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及/或該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0676】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



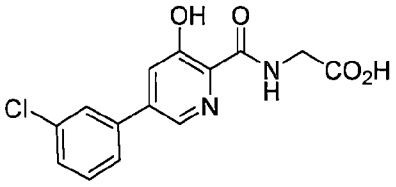
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0677】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

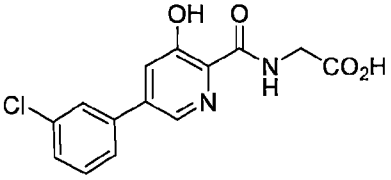
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0678】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物

1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



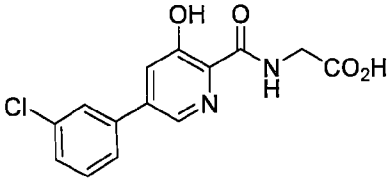
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0679】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



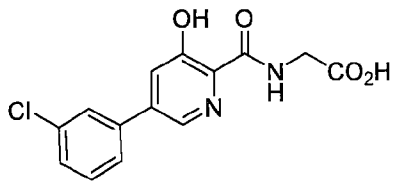
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0680】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



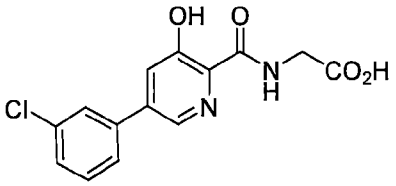
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0681】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



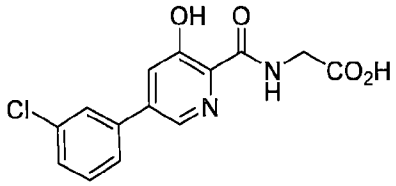
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0682】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

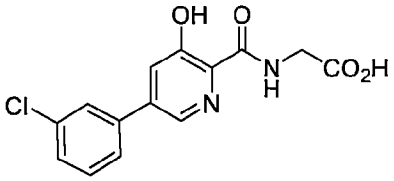
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0683】　在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之

方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



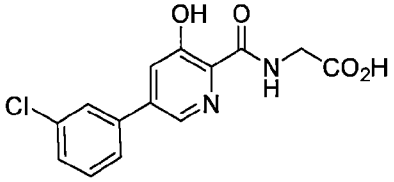
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0684】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



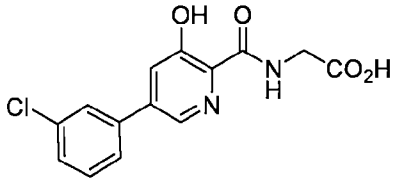
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0685】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



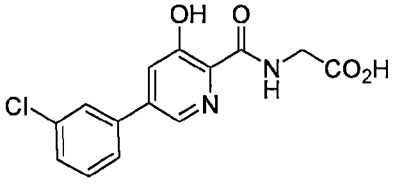
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0686】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



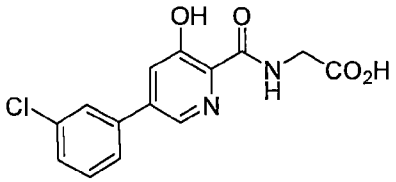
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0687】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



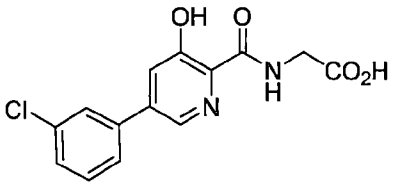
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0688】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



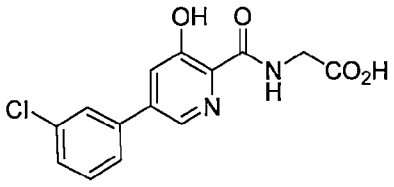
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0689】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



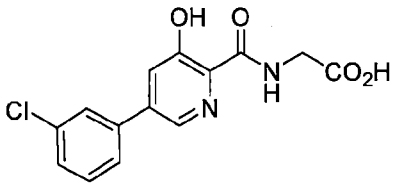
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0690】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



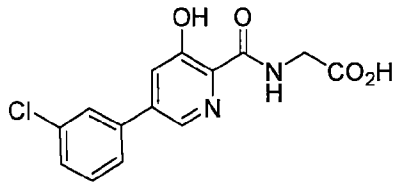
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0691】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



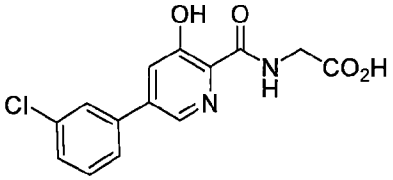
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0692】 在一態樣中，本發明的特點為一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【0693】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

【0694】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每四週一次。

【0695】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療每兩週一次。

【0696】 在實施例中，該患者先前已用約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 給藥量之達貝泊汀 α (DA)治療一週一次。

【0697】 在實施例中，患者先前已用週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0698】 在實施例中，患者先前已用週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0699】 在實施例中，該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

【0700】 在實施例中，該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

【0701】 在實施例中，該患者先前已用每週 3 次給藥量約 50 U/kg 至約 300

U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)治療過。

【0702】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0703】 在實施例中，該患者先前已用每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)治療過。

【0704】 在實施例中，患者先前已用≥約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0705】 在實施例中，患者先前已用<約 4500 IU 之依泊汀每週劑量治療。

【0706】 在實施例中，該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

【0707】 在實施例中，該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

【0708】 在實施例中，該劑量的增加導致約 450 mg 的化合物 **1** 劑量。

【0709】 在實施例中，該劑量的增加導致約 600 mg 的化合物 **1** 劑量。

【0710】 在實施例中，該方法更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

【0711】 在實施例中，該方法更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

【0712】 在實施例中，該方法更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

【0713】 在實施例中，該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

【0714】 在實施例中，該患者接受化合物 **1** 至少約 44、48 或 52 週。

【0715】 在實施例中，該患者先前在開始用化合物 **1** 治療約八週內或開始用化合物 **1** 治療前的初始篩選期內已用 ESA 療法治療過。

【0716】 在實施例中，該初始篩選期不超過約四週。

【0717】 在實施例中，該患者為成年人。

【0718】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量一週一次。

【0719】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量每兩週一次。

【0720】 在實施例中，該方法更包含測試患者的血紅素含量每月一次。

【0721】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍。

【0722】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 12.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0723】 在實施例中，患者的血紅素含量係維持在約 11.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0724】 在實施例中，該方法更包含若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 或大於 13.0 g/dL 則調整該化合物劑量。

【0725】 在實施例中，調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 13.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 11.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【0726】 在實施例中，調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 12.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【圖式簡單說明】

【0727】 **圖 1** 為對於第 III 期隨機分組、開放性、活性對照之 NDD-CKD 轉換/矯正研究(J01)之研究設計示意圖。

【0728】 **圖 2A** 為全部患者群體之 NDD-CKD 轉換/矯正研究的整個 52 週中隨時間推移之平均 Hb。**圖 2B** 為非 ESA 使用者群組中隨時間(52 週)推移之平均血紅素。**圖 2C** 為 ESA 使用者群組中隨時間(52 週)推移之平均血紅素。**圖 2D** 為以篩選期間 Hb ≥11.0 g/dl 來歸類之 ESA 使用者子群中之隨時間(52 週)推移之平均血紅素。**圖 2E** 為以篩選期間：Hb <11.0 g/dl 來歸類之 ESA 使用者子群中之隨時間(52 週)推移之平均血紅素。

【0729】 **圖 3A** 係顯示全部群體直到該研究的第 24 週之化合物 **1** 平均劑量，而**圖 3B** 係顯示全部群體直到該研究的第 52 週之化合物 **1** 平均劑量。**圖 3C** 係顯示非 ESA 使用者群組中之化合物 **1** (每天的)或達貝泊汀 α (每週的)平均劑量。**圖 3D** 係顯示 ESA 使用者群組中之化合物 **1** (每天的)或達貝泊汀 α (每週的)平均劑量。**圖 3E** 係顯示以篩選期間 Hb ≥11.0 g/dl 來歸類之 ESA 使用者子群中之化合物 **1** (每天的)或達貝泊汀 α (每週的)平均劑量。**圖 3F** 係顯示以篩選期間：Hb <11.0 g/dl 來歸類之 ESA 使用者子群中之化合物 **1** (每天的)或達貝泊汀 α (每週的)平均劑量。

【0730】 **圖 4** 係比較接受化合物 **1** 療法及接受達貝泊汀 α (DA)療法之全部群體中隨時間之各種與鐵相關的參數，包括血清鐵蛋白(ng/mL)、TSAT %、TIBC (μg/dL)、鐵調素(ng/mL)、血清鐵(μg/dL)及通過任何途徑的每月鐵劑量(mg)之中的差異。

【0731】 **圖 5** 係顯示隨時間推移的平均紅血球相關參數：化合物 **1** 及 DA 患者之 MCH (平均血球血紅素)、MCHC (平均血球血紅素濃度)、MCV (平均血球體積)；及 RDW (紅血球分佈寬度)。

【0732】 **圖 6A-6E** 係提供 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中與達貝泊汀 α 相比下之化合物 1 從基期至第 24 週之平均劑量及平均 Hb 含量圖示。**圖 6A** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中從基期至第 24 週之 Hb 含量。**圖 6B** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中從基期至第 24 週在目標 Hb 範圍內的患者比例。**圖 6C** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中從基期至第 24 週之化合物 1 平均每日劑量及達貝泊汀 α 每週劑量。**圖 6D** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中至第 52 週之平均血紅素(Hb)含量。**圖 6E** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之矯正群體中從基期至第 52 週之化合物 1 平均每日劑量。

【0733】 **圖 7A-7E** 係提供 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中與達貝泊汀 α 相比下之化合物 1 從基期至第 24 週之平均劑量及平均 Hb 含量圖示。**圖 7A** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中從基期至第 24 週之 Hb 含量。**圖 7B** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中從基期至第 24 週在目標 Hb 範圍內的患者比例。**圖 7C** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中從基期至第 24 週之化合物 1 平均每日劑量及達貝泊汀 α 每週劑量。**圖 7D** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中至第 52 週之平均血紅素(Hb)含量。**圖 7E** 係顯示 NDD-CKD 轉換/矯正研究之轉換群體中從基期至第 52 週之化合物 1 平均每日劑量及達貝泊汀 α 每週劑量。

【0734】 **圖 8A** 係顯示至該研究第 52 週之血紅素(Hb)含量< 11 g/dL 的轉換患者中之化合物 **1** 的平均每日劑量，而**圖 8B** 係顯示至該研究第 52 週之血紅素(Hb)含量≥ 11 g/dL 的轉換患者中之化合物 **1** 的平均每日劑量。

【0735】 **圖 9** 係顯示所接受的紅血球生成刺激劑(ESA)數量在整個 52 週期間亦可影響化合物 **1** 的日劑量。例如，與每週接受< 15 μg 劑量之達貝泊汀 α 的患者相比，每週接受≥ 15 μg 劑量之達貝泊汀 α 的患者的化合物 **1** 平均劑量較高。

【0736】 **圖 10A** 顯示接受化合物 **1** (VDT)或達貝泊汀 α (DA)療法之 HD-CKD 患者在 52 週中隨時間之平均 Hb。**圖 10B** 顯示 HD-CKD 患者在整個研究的 52 週中之化合物 **1** (VDT)平均劑量。**圖 10C** 顯示 HD-CKD 患者在整個研究的 52 週中之達貝泊汀 α (DA)平均劑量。**圖 10D** 係顯示 Hb 含量在目標範圍內之患者比例。

【0737】 **圖 11** 係顯示在 24 週期間在目標 Hb 範圍內之接受化合物 **1** (VDT)或達貝泊汀 α (DA)療法的患者比例。

【0738】 **圖 12A** 顯示經化合物 **1** (VDT)治療之 HD-CKD 患者中的平均 Hb，**圖 12B** 顯示經達貝泊汀 α (DA)治療之 HD-CKD 患者中的平均 Hb，而**圖 12C** 顯

示接受此療法之 HD-CKD 患者直至該研究第 24 週之化合物 **1** (VDT)平均劑量。**圖 12D** 顯示 HD-CKD 患者在整個 52 週研究中之平均 Hb 值。

【0739】 **圖 13A-13D** 係顯示 HD-CKD 患者直至該研究第 24 週之先前的 ESA 治療與劑量效果之隨時間推移的平均 Hb。**圖 13A** 顯示基於先前的依泊汀、達貝泊汀 α (DA)或依泊汀 β pegol (EBP)治療之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。**圖 13B** 顯示基於先前的依泊汀、達貝泊汀 α (DA)或依泊汀 β pegol (EBP)治療之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT)劑量。**圖 13C** 顯示基於達貝泊汀 α (DA)的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。**圖 13D** 顯示基於長達 24 週的達貝泊汀 α (DA)轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT)劑量。**圖 13E** 顯示基於長達 52 週的達貝泊汀 α (DA)轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT, MT-6548)劑量。

【0740】 **圖 14** 係比較接受化合物 **1** 療法及接受達貝泊汀 α (DA)療法之全部 HD-CKD 群體中之各種與鐵相關的參數，包括血清鐵蛋白(ng/mL) (**14A**)、TSAT % (**14B**)、TIBC (μg/dL) (**14C**)、鐵調素(ng/mL) (**14D**)、及通過任何途徑的每月鐵劑量(mg) (**14E**)之中的差異。

【0741】 **圖 15** 係比較化合物 **1** 及 DA 患者之紅血球指數 MCV（平均血球體積）(**15A**)；MCH（平均血球血紅素）(**15B**)；MCHC（平均血球血紅素濃度）(**15C**)；及 RDW（紅血球分佈寬度）(**15D**)直到 52 週。

【0742】 **圖 16** 係顯示 HD-CKD 轉換子群中之基於患者先前接受之依泊汀每週劑量的化合物 **1** 平均劑量。

【0743】 **圖 17** 係顯示 HD-CKD 轉換子群中之基於患者先前接受之達貝泊汀 α (DA)每週劑量的化合物 1 平均劑量。

【0744】 **圖 18**.係顯示該第 III 期隨機分組、開放性、活性對照之 NDD-CKD 轉換/矯正研究(J01)之全部患者群體之人口統計資訊及基期特徵。

【0745】 **圖 19** 顯示基於依泊汀 β pegol 的轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的化合物 **1** (MT-6548)之平均數平均劑量。

【0746】 **圖 20** 顯示基於依泊汀的轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的化合物 **1** (MT-6548)之平均數平均劑量。

【0747】 **圖 21** 顯示基於依泊汀的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。

【0748】 **圖 22** 顯示基於依泊汀 β pegol 的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。

【0749】 **圖 23** 係顯示化合物 **1** 在先前接受過 ESA 之接受血液透析的個體中維持了血紅素濃度。

【0750】 **圖 24** 係顯示在透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)患者中之貧血治療的試驗設計。

【0751】 **圖 25A-25B** 為用於矯正/轉換試驗之化合物 **1** (vadadustat)給藥及劑量調整演算法。**圖 25C-25D** 為用於矯正/轉換試驗之達貝泊汀 α 給藥及劑量調整演算法。

【0752】 **圖 26A-26B** 為用於矯正試驗之化合物 **1** (vadadustat)給藥及劑量調整演算法。**圖 26C-26D** 為用於矯正試驗之達貝泊汀 α 給藥及劑量調整演算法。

【0753】 **圖 27A-27B** 係顯示用於盛行性 DD-CKD 及新發病 DD-CKD 的研究之安全性群體的研究治療的中位數每週劑量。

【0754】 **圖 28A-28B** 係顯示新發病 DD-CKD 及盛行性 DD-CKD 的研究中之隨機分組群體中之血紅素含量從基期的平均變化。

【0755】 **圖 29** 係顯示在非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)患者中之貧血治療的試驗設計。

【實施方式】

【0756】 本文所描述的是用於治療患有與慢性腎病(CKD)相關之貧血之患者之有效且耐久的方法，包括適用於患者轉換、矯正及維持療法的方法。例如，以本文所述方法所實現之治療效益是耐久的，觀察到的長期治療功效諸如為約或至少六個月(24 週)、約或至少一年(52 週)、約或至少 5 年(260 週)。本文所述之方法大體上係有用於非透析依賴性患者(NDD-CKD 患者)以及接受透析的患者(DD-CKD)。此外，本文所述之方法可特別有益於從先前的貧血治療轉變來的患者，所述先前的貧血治療包含投與諸如達貝泊汀 α (DA)之紅血球生成刺激劑(ESA)，及先前很少或沒有接觸過 ESA 的患者。本文所述之方法亦可特別有效於增加以及維持一目標血紅素(Hb)含量。

定義

【0757】 為使本發明更易於理解，首先在下文定義某些術語。隨附術語及其他術語之額外定義貫穿本說明書記載。本文引用之描述本發明背景且提供關於其實踐之額外細節之出版物及其他參考材料以引用之方式併入本文中。

【0758】 *動物*：如本文所使用之術語「動物」係指動物界之任何成員。在一些實施例中，「動物」係指處於發育之任何階段之人類。在一些實施例中，「動物」係指處於發育之任何階段之非人類動物。在實施例中，非人類動物為哺乳動物(例如嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、綿羊、牛、靈長類動物及/或豬)。在一些實施例中，動物包括但不限於哺乳動物、鳥、爬蟲類、兩棲動物、魚、昆蟲及/或蠕蟲。在一些實施例中，動物可為基因轉殖動物、經基因工程改造之動物及/或純系。

【0759】 *大約或約*：如本文所使用，如應用於所關注之一或者多個值之術語「大約」或者「約」係指類似於所陳述參考值之值。在實施例中，除非另外說

明或者另外自上下文顯而易見，否則術語「大約」或者「約」係指在任一方向(大於或者小於)上處於所陳述參考值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或者更小百分比之內之一系列值(但該等數值將超出可能性值之 100%的情況除外)。

【0760】 *劑量*：如本文所用，術語「劑量」意謂化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物一次性投與的量。劑量可包含單次單位劑型，或者可包含超過一個單次單位劑型（例如單次劑量可包含兩個錠劑）或甚至少於一個單次單位劑型（例如單次劑量可包含錠劑之一半）。本文所述之劑量可以不同的間隔投與。例如，患者可以每天或每週（例如，每週一次或每週三次）接受本文所述之劑量。

【0761】 *日劑量*：如本文所用，術語「日劑量」意謂化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物在 24 小時期間內投與的量。因此，日劑量可全部一次性投與（亦即每日給藥一次），或者每日可分次給藥，使得化合物的投與為每日兩次、每日三次或甚至每日四次。

【0762】 *改進、增加或減少*：如本文所使用之術語「改進」、「增加」或「減少」或者文法等效物係指示相對於諸如同一個體中在起始本文所描述之治療前之量測值或者對照樣本或個體(或者多個對照樣本或個體)中在不存在本文所描述之治療情況下之量測值的基期量測值而言的值。「對照個體」為罹患與所治療個體相同之疾病形式、年齡與所治療個體大約相同之個體。

【0763】 *活體外*：如本文所使用之術語「活體外」係指事件發生在人工環境中(例如試管或者反應容器中)、細胞培養物中等，而非多細胞生物體內。

【0764】 *活體內*：如本文所使用之術語「活體內」係指事件發生在諸如人類及非人類動物之多細胞生物體內。在基於細胞之系統之情形下，該術語可用於

指事件發生在活細胞內(與例如活體外系統相反)。

【0765】 *患者*：如本文所用，術語「患者」或「個體」係指可以投與經提供之組成物的任何生物體，以用於(例如)實驗、診斷、預防、化妝、及/或治療目的。典型的患者包括動物（例如，哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、兔、非人靈長類、及/或人類）。在一些實施例中，患者為人類。人類包括出生前及出生後的形式。

【0766】 *醫藥學上可接受的*：如本文所用之術語「醫藥學上可接受的」係指在合理醫學判斷之範圍內適合與人類及動物的組織接觸使用而無過量毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比率相稱之物質。

【0767】 *醫藥學上可接受的鹽*：醫藥學上可接受的鹽在本技術領域中是為人熟知的。例如，S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19 中詳細描述了醫藥學上可接受的鹽。本發明化合物之醫藥學上可接受的鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸（諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸）或有機酸（諸如乙酸、三氟乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸）形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法（諸如離子交換）形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、

硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似物。衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}$-烷基$)_4$鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似物。其他醫藥學上可接受之鹽包括(合適時)無毒銨、四級銨及使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、磺酸根及芳基磺酸根之相對離子所形成的胺陽離子。進一步的醫藥學上可接受的鹽包括使用適當的親電子劑（例如烷基鹵化物）從胺的季銨化所形成的鹽，以形成季銨化的烷基化胺基鹽。

【0768】 *預防*：如本文所用之術語「預防(“prevent”、“preventing”或“prevention”)」係指減輕非所要作用（例如非所要的藥物-藥物交互作用或藥物-鐵螯合物的形成）的效果。預防並不需要100%消除事件之可能性。更確切地說，其表示在存在該化合物或方法之情況下，事件發生之概率已降低。

【0769】 *個體*：如本文所用，術語「個體」係指人類或任何非人類動物（例如，小鼠、大鼠、兔、犬、貓、牛、豬、綿羊、馬或靈長類動物）。人類包括出生前及出生後的形式。在許多實施例中，個體為人類。個體可以是患者，此係指前往醫療服務提供者為診斷或治療疾病的人類。術語「個體」在本文中可與「個人」或「患者」互換使用。個體可罹患或易患疾病或病症，但可能顯示或可能不顯示該疾病或病症之症狀。

【0770】 *實質上*：如本文所用，術語「實質上」係指展現所關注的特徵或性質之全部或接近全部範圍或程度的定性條件。生物學領域中具有通常技藝者將會理解，生物及化學現象很少(若有)達到完成及/或進行至完全或實現或避免絕對的結果。因此，術語「實質上」在本文中用於包羅許多生物及化學現象中固有之潛在缺乏的完全性。

【0771】 *治療有效量*：如本文所用，治療劑之術語「治療有效量」意謂在投

與至罹患或易患疾病、病症及/或病狀之個體時，足以治療、診斷、預防及/或延遲該疾病、病症及/或病狀的發作。本領域中具有通常技藝者將瞭理解，治療有效量通常經由一包含有至少一單位劑量之給藥方案來投與。

【0772】 *治療*：如本文所使用之術語「治療(“treatment”、“treat”或“treating”)」)係指用以部分或者完全緩解、改善、減輕、抑制、特定疾病、病症及/或病況之一或多種症狀或病徵、以及延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其發生率之任何方法。治療可投與未展現疾病之體征及/或僅展現疾病之早期體征的受試者以便降低患上與疾病相關之病狀的風險。

【0773】 如本文所用，術語「HIF 脯胺醯羥化酶」是本領域公認的，並可縮寫為“PHD”。HIF 脯胺醯羥化酶也稱為「含脯胺醯羥化酶結構域的蛋白質」，可縮寫為“PHD”。在此方面，存在三種不同的 PHD 異構體，PHD1、PHD2 和 PHD3，也分別稱為 EGLN2、EGLN1 和 EGLN3，或 HPH3、HPH2 和 HPH1。

【0774】 如本文所用，術語「單位劑型」包括錠劑；囊劑；膠囊(諸如軟彈性明膠膠囊)；藥囊；扁囊劑；糖衣錠；口含錠；分散液；散劑；溶液；凝膠；適於經口或黏膜投與患者之液態劑型，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液)、乳液(例如水包油型乳液或油包水型液體乳液)、溶液及酏劑；及可經復原的無菌固體(例如結晶或非晶形固體)以提供適於經口或非經腸投與患者之液體劑型。單位劑型不一定以單次劑量投與，亦不一定為構成全部劑量之單次單位劑型。

【0775】 其他縮寫及字首縮寫係提供如下。

ACTH	促腎上腺皮質激素
AE	不良事件
ALT	丙胺酸轉胺酶(SGPT)
ANOVA	變異數分析

AST	天門冬胺酸轉胺酶(SGOT)
BUN	血尿素氮
C	攝氏溫度
CBC	全血計數
CHF	充血性心臟衰竭
CKD	慢性腎病
CKD-EPI	慢性腎病流行病學合作
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CPK	肌胺酸磷酸轉移酶
CRF	個案報告表
CRO	委託研究機構
CS	臨床上顯著的
CV	心血管
CVD	心血管疾病
dL	分升
DVT	深度靜脈血栓
EAC	臨床終點裁決委員會
ECG	心電圖
EDC	電子資料擷取
eGFR	腎小球濾過率估算值
EOT	治療結束
EPO	紅血球生成素
ESA	紅血球生成刺激劑
ESRD	末期腎病
EU	歐盟
F	華氏溫度

FDA	食品與藥物管理局
g	公克
GCP	優良臨床規範
GFR	腎小球濾過率
GMP	優良製造規範
HA	衛生當局
HDL	高密度脂蛋白
Hb	血紅素
HIF	低氧誘導因子
HIFPH	低氧誘導因子脯胺醯基羥化酶
HIF-PHI	低氧誘導因子脯胺醯基羥化酶抑制劑
IC_{50}	50%抑制濃度
ICH	國際協調會議
IDMC	獨立資料監測委員會
IDMS	同位素稀釋質譜法
IEC	獨立倫理委員會
INR	國際標準化比值
IRB	機構審查委員會
IV	靜脈內
IWR	交互式網路回應
JSDT	日本透析療法學會
JSN	日本腎臟學學會
KDIGO	腎病：改善總體結果
kg	公斤
LDH	乳酸脫氫酶
LDL	低密度脂蛋白

LLN	正常值下限
MACE	嚴重不良心血管事件
MCH	平均血球(細胞)血紅素
MCHC	平均血球(細胞)血紅素濃度
MCV	平均血球(細胞)體積
MedDRA	藥事管理醫學詞典
μM	微莫耳
mg	毫克
mL	毫升
mRNA	信使核糖核酸
MTD	最大耐受劑量
NDD-CKD	非透析依賴性慢性腎病
ng	奈克
PD	藥效學
PE	肺栓塞
PHD	脯胺醯基4-羥化酶域
PK	藥物動力學
PP	根據方案
PT	凝血酶原時間
PTT	部分凝血激酶時間
QA	品質保證
QC	品質控制
RBC	紅血球
RDW	紅血球分佈寬度
ROW	世界其餘地區
SAE	嚴重不良事件

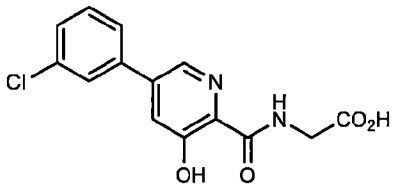
SAP	統計分析計劃
SC	皮下
SGOT	血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶 (AST)
SGPT	血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶(ALT)
SmPC	產品特性概述
SV	篩選探訪
TIBC	總鐵結合容量
TREAT	利用安然愛思普療法減少心血管事件的試驗
TSAT	轉鐵蛋白飽和度
uACR	尿液白蛋白與肌酐比率
ULN	正常值上限
US	美國
VEGF	血管內皮生長因子
WBC	白血球
WHO	世界衛生組織

與慢性腎病(CKD)相關之貧血

【0776】 貧血一般發生在 CKD 患者（腎臟功能永久性部分喪失）中。當某人有 20%至 50%的正常腎臟功能時，貧血可能會在 CKD 的早期開始發展。隨著 CKD 的進展，貧血趨於惡化。大多數腎功能完全喪失或腎衰竭的人係患有貧血。當一個人需要進行腎臟移植或透析（例如血液透析或腹膜透析）以維持生命時，就會患有腎衰竭。當腎臟患病或受損時，其不會製造足夠的 EPO。結果，骨髓產生較少的紅血球而造成貧血。當血液中的紅血球較少時，它會剝奪人體所需的氧。腎病患者的貧血病因包括因血液透析失血及食物中之下列營養素的含量低：諸如鐵、維生素 B12 及葉酸。CKD 患者的其他貧血病因包括骨

髓問題；發炎問題，諸如關節炎、紅斑性狼瘡或發炎性腸病，其中人體的免疫系統攻擊人體自身的細胞及器官；慢性感染，諸如糖尿病性潰瘍；和營養不良。

【0777】 Vadadustat ({[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸；(化合物 **1** 或 VDT 或 MT-6548)為一種低氧誘導因子脯胺醯羥化酶抑制劑(HIF-PH 抑制劑)。



化合物 **1**

【0778】 化合物 **1** 已經成為一種新藥，其高度有用於治療或預防慢性腎病繼發性或相關性貧血而無長期、超越生理的紅血球生成素(EPO)含量。

治療與預防方法

【0779】 如本文所述，化合物 **1** 可導致 CKD 患者之貧血之有效且耐久性治療。例如，本文所述之方法可有效實現及維持接受化合物 **1** 療法之患者中的目標血紅素(Hb)含量。

【0780】 在實施例中，CKD 患者先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療。ESA 包括依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 β pegol 及達貝泊汀 α (DA)。在實施例中，患者將受益於化合物 **1** 療法且/或可基於 ESA 特性及/或先前接受的 ESA 劑量而選擇用於患者之有效劑量。

【0781】 在實施例中，CKD 患者為非透析依賴性（亦即，患有 NDD-CKD 之患者）。

【0782】 在實施例中，CKD 患者為透析依賴性（亦即，患有 DD-CKD 之患者）。

【0783】 在實施例中，CKD 患者接受透析或先前已接受透析。在實施例中，透析為血液透析（例如，患有 HD-CKD 之患者）。在實施例中，透析為腹膜透析（例如，患有 PD-CKD 之患者）。在實施例中，CKD 患者接受透析（例如，血液透析或腹膜透析）。在實施例中，CKD 患者先前接受過透析（例如，血液透析或腹膜透析）。

【0784】 在實施例中，接受化合物 1 療法之患者將在至少約 24–52 週（例如至少約 24 週或至少約 52 週）的治療期間中經歷持續的治療益處。

紅血球生成刺激劑(ESA)

【0785】 在實施例中，患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【0786】 本文如述之方法亦可有益於先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療之患者。本文所述之方法可特別有益於實現所要的治療結果，同時避免或降低與 ESA 療法相關的不良反應。例示性不良反應可包括心血管事件、腎功能快速惡化、較早的透析需求、及血管通路衰竭。

【0787】 *達貝泊汀 α.* 在實施例中，患者先前接受過使用達貝泊汀 α (DA)的治療(例如，如本文所述者)。在一些實施例中，DD-CKD 患者先前每週以靜脈注射或皮下注射 0.45 mcg/kg 的達貝泊汀 α 治療。在其他實施例中，DD-CKD 患者先前每 2 週以靜脈注射或皮下注射至少 0.75 mcg/kg 的達貝泊汀 α 治療。在一些實施例中，DD-CKD 患者先前以 4 週間隔靜脈注射或皮下注射至少 0.45 mcg/kg 的達貝泊汀 α 治療。可得到單次劑量小瓶為 25、40、60、100、200、300 及 500 mcg/1 mL，以及 150 mcg/0.75 mL 的達貝泊汀 α。亦可得到單次劑量載藥注射器為 25 mcg/0.42mL、40 mcg/,0.4mL、60 mcg/0.3 mL、100 mcg/0.5 mL、150 mcg/0.3 mL、200 mcg/0.4 mL、300 mcg/0.6 mL、及 500 mcg/1 mL 的達貝泊汀 α。在實施例中，患者先前已用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約

0.75 mcg/kg之達貝泊汀α(DA)治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量約0.45 mcg/kg至約0.75 mcg/kg之達貝泊汀α(DA)治療。在實施例中，患者先前已用一週一次給藥量約0.45 mcg/kg至約0.75 mcg/kg之達貝泊汀α(DA)治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg之達貝泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週給藥量約< 15 μg之達貝泊汀α治療。

【0788】 *依泊汀α.* 在實施例中，患者先前接受過使用依泊汀α的治療(例如，如本文所述者)。在一些實施例中，DD-CKD患者或NDD-CKD患者先前係以每週三次至少50至100單位/kg的依泊汀α治療。較佳地，血液透析中的患者建議用靜脈注射途徑。可得到在單次劑量小瓶中為2,000單位/mL、3,000單位/mL、4,000單位/mL及10,000單位/mL之可注射形式的依泊汀α；以及在含有苯甲醇之多劑量小瓶中為20,000單位/2 mL (10,000單位/mL)及20,000單位/mL之可注射形式的依泊汀α。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約10 U/kg至約500 U/kg之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約10 U/kg至約300 U/kg之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約50 U/kg至約300 U/kg之依泊汀α治療。在實施例中，患者先前已用每週3次數量約50 U/kg至約100 U/kg之依泊汀α治療。

【0789】 *依泊汀β.* 在實施例中，患者先前接受過依泊汀β的治療(例如，如本文所述者)。在一些實施例中，DD-CKD患者或NDD-CKD患者先前係以每週三次20 IU/kg的依泊汀β治療。在一些實施例中，DD-CKD患者或NDD-CKD患者先前係以每週三次至少80 IU/kg的依泊汀β治療。較佳的投與路徑為靜脈注射。可得到單次劑量載藥注射器為500 IU、2000 IU、3000 IU、4000 IU、5000 IU、6000 IU、10,000 IU、20,000 IU及30,000 IU注射溶液的依泊汀β。

【0790】 *依泊汀β pegol.* 在實施例中，患者先前接受過依泊汀β的治療(例如，如本文所述者)。在一些實施例中，DD-CKD患者或NDD-CKD患者先前係以

每兩週一次投與 0.6 mcg/kg 的依泊汀 β pegol 治療。較佳的投與路徑為靜脈注射。可得到 0.3 mL 依泊汀 β pegol 溶液中含 50、75、100、150、200 或 250 mcg 之注射用載藥注射器。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 至約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每月一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 至約 1.20 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 0.6 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。在實施例中，患者先前已用每兩週一次給藥量為約 1.2 mcg/kg 之依泊汀 β pegol 治療。

【0791】 *依泊汀.* 在實施例中，患者先前接受過依泊汀的治療(例如，如本文所述者)。在實施例中，患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU 之依泊汀治療。在實施例中，患者先前已用劑量約< 4500 IU 之依泊汀治療。

透析狀態

【0792】 本文所述之方法可有益於不同透析狀態的患者。

【0793】 在實施例中，患者的透析狀態可用以選擇化合物 **1** 的初始劑量。在實施例中，患者的透析狀態可用以修改化合物 **1** 的劑量（例如，在開始用化合物 **1** 治療的約六或八週內增加劑量）。

【0794】 在實施例中，該患者為非透析依賴性。例如，在一些實施例中，患有慢性腎病之患者為非透析依賴性(NDD-CKD 患者)。

【0795】 在實施例中，該患者為透析依賴性。例如，在實施例中，患有慢性腎病之患者為透析依賴性(DD-CKD 患者)。

【0796】 在實施例中，該患者接受或先前已接受透析。在實施例中，該患者接受透析。在實施例中，該患者先前接受過透析。

【0797】 在實施例中，透析為血液透析(HD)。在實施例中，患有慢性腎病之

患者接受或先前接受過血液透析。在實施例中，患有慢性腎病之患者接受血液透析。在實施例中，患有慢性腎病之患者先前接受過血液透析。

【0798】 在實施例中，透析為腹膜透析(PD)。在實施例中，患有慢性腎病之患者接受或先前接受過腹膜透析。在實施例中，患有慢性腎病之患者接受腹膜透析。在實施例中，患有慢性腎病之患者先前接受過腹膜透析。

矯正及維持

【0799】 在一態樣中，本文所述之方法係適於矯正治療及維持方案。在實施例中，本文所述之方法係適於治療慢性腎病(CKD)相關性或繼發性貧血。在實施例中，本文所述之方法係適於實現、控制及/或維持血紅素(Hb)含量於一目標範圍內。

【0800】 在實施例中，矯正方案包含向先前尚未接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療之患者、或向先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療但在篩選期（例如，持續不超過約四週之篩選期）及/或接受第一劑量之化合物**1**的八(8)週內尚未接受 ESA 治療之患者投與化合物 **1**。在實施例中，向先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療但在篩選期及/或接受第一劑量之化合物 **1** 的八(8)週內尚未接受 ESA 治療之患者投與化合物 **1**。在實施例中，患者在投與化合物 **1** 之前已中止用 ESA 治療至少八(8)週。

【0801】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 α（例如，每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 α）、依泊汀 β（例如，每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 β）、依泊汀 β pegol（例如，每四週數量≤約 250 μg 之依泊汀 β pegol）、或達貝泊汀 α (DA)（例如，每兩週數量≤約 120 μg 之達貝泊汀 α）。

【0802】 在實施例中，個體的初始平均血紅素含量為≥約 8.0 g/dL 且<約 11.0 g/dL。

【0803】 在實施例中，患者患有非透析依賴性 CKD (NDD-CKD)。

【0804】 在實施例中，患者患有透析依賴性 CKD (DD-CKD)。

【0805】 在實施例中，CKD 患者接受透析或先前已接受透析。在實施例中，透析為血液透析(HD-CKD)。在實施例中，透析為腹膜透析(PD-CKD)。在實施例中，CKD 患者接受透析（例如，血液透析或腹膜透析）。在實施例中，CKD 患者先前接受過透析（例如，血液透析或腹膜透析）。

【0806】 在實施例中，患者在開始用化合物 **1** 治療之前至少約八(8)週尚未接受透析。在實施例中，該患者預期在用化合物 **1** 治療期間不會接受透析。

【0807】 在實施例中，本文所述之方法係適於實現、控制及/或維持血紅素(Hb)含量於一目標範圍內。在實施例中，該 Hb 範圍為約 11–13 g/dL（例如，對於非透析依賴性 CKD 患者）。

【0808】 在實施例中，患者接受約 150–600 mg 化合物 **1** 之日劑量。在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0809】 在實施例中，患者接受約每週一次約 150–600 mg 化合物 **1** 之劑量。在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0810】 在實施例中，患者接受約每週三次約 150–600 mg 化合物 **1** 之劑量。

在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0811】 在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約二十四(24)週或約 6 個月。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約五十二(52)週或約 12 個月。

【0812】 在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約四週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約六週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約八週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十二週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。

【0813】 在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。在實施

例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）。在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約四週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約六週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約八週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十二週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。

【0814】 在實施例中，患者接受約 150 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 150 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0815】 在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0816】 在實施例中，患者接受約 450 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 450 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0817】 在實施例中，患者接受約 600 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 600 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0818】 在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約四個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約六個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約八個連續週。在實施

例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）約十個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約十二個連續週。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約四週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約六週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約八週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十二週內開始。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0819】　在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約四個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約六個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約八個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）約十個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約十二個連續週。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約四週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約六週內開始。在實施例中，該等

連續週的時間係於開始化合物 1 療法的約八週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 1 療法的約十週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 1 療法的約十二週內開始。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 1。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 1。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 1。

【0820】 在另一態樣中，本發明之方法亦包括選擇及/或治療可特別受益於化合物 1 療法之治療之患者的方法。在另一態樣中，本發明之方法亦包括選擇及/或治療可特別受益於較高劑量化合物 1 之治療（例如，使用約 450 mg 或約 600 mg 之化合物 1 劑量的療法，諸如日劑量約 450 mg 或約 600 mg 之化合物 1）之患者的方法。

【0821】 例如，可基於患者所接受之先前的 ESA 療法（包括先前的 ESA 療法劑量）及/或患者的血紅素含量來選擇及/或治療。

【0822】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 1 之劑量，其中該劑量係基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇。在實施例中，該方法包含基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇患者，並基於所述初始血紅素(Hb)含量向該患者投與化合物 1 之劑量。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 1。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 1。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 1。

【0823】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 1 之日劑量，其中該日劑量係基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇。在實施例中，該方法包含基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇患者，並基於所述初始血紅素(Hb)含量向該患者投與化合物 1 之日劑量。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 1。

在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0824】 在實施例中，患者的初始血紅素含量≤約 11 g/dL。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 1 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0825】 在實施例中，患者的初始血紅素含量≤約 11 g/dL。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少

約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0826】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之劑量，其中該劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇。在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之劑量，其中該劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量來選擇。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。

【0827】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之日劑量，其中該日劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇。在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之日劑量，其中該日劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量來選擇。

【0828】 在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法向該患者投與化合物 **1** 之日劑量。在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量向該患者投與化合物 **1** 之日劑量。

【0829】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 α（例如，每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 α）、依泊汀 β（例如，每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀

β）、依泊汀 β pegol（例如，每四週數量≤約 250 μg 之依泊汀 β pegol）、或達貝泊汀 α (DA)（例如，每兩週數量≤約 120 μg 之達貝泊汀 α）。

【0830】 在實施例中，患者先前接受過達貝泊汀 α (DA)。在實施例中，患者先前接受過≥約 15 μg 之劑量程度的 DA（例如，每週）。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0831】 在實施例中，患者先前接受過達貝泊汀 α (DA)。在實施例中，患者先前接受過≥約 15 μg 之劑量程度的 DA（例如，每週）。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg

化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0832】　在實施例中，患者先前已接受過依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度約≥ 4500 IU (例如，每週)之依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。

在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0833】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度約≥ 4500 IU (例如，每週)之依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 450 mg（例如，約 450 mg 或約 600 mg）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 450 mg（例如，約 450 mg 或約 600 mg）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

矯正及維持

【0834】 在實施例中，本文所述之方法係適於轉換治療及維持方案。在實施

例中，本文所述之方法係適於治療慢性腎病(CKD)相關性或繼發性貧血。在實施例中，本文所述之方法係適於實現、控制及/或維持血紅素(Hb)含量於一目標範圍內。

【0835】 在實施例中，轉換方案包含向在篩選及/或接受第一劑量之化合物 **1** 的八(8)週內之先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療之患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 係向在篩選及/或接受第一劑量之化合物 **1** 的八(8)週內之先前已接受過使用紅血球生成刺激劑(ESA)的治療之患者投與。

【0836】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 α（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 α 或是 DD-CKD 患者每週≤約 9,000 IU）、依泊汀 β（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 β 或是 DD-CKD 患者每週≤約 9,000 IU）、依泊汀 β pegol（例如，NDD-CKD 患者或 DD-CKD 患者每四週數量≤約 250 μg 之依泊汀 β pegol）、或達貝泊汀 α (DA)（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 120 μg 之達貝泊汀 α 或是 DD-CKD 患者每週≤約 60 μg）。在實施例中，患者先前用達貝泊汀 α 治療過。

【0837】 在實施例中，患者先前用每週三次給藥量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀 α 治療過。在實施例中，患者先前用每四週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療過。在實施例中，患者先前用每兩週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療過。在實施例中，患者先前用一週一次給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α 治療過。

【0838】 在實施例中，患者患有非透析依賴性 CKD (NDD-CKD)。在實施例中，個體的初始平均血紅素含量為≥約 8.0 g/dL 且<約 11.0 g/dL。

【0839】 在實施例中，患者患有透析依賴性 CKD (DD-CKD)。在實施例中，患者的初始平均血紅素含量為≥約 8.5 g/dL 且<約 12.0 g/dL。

【0840】 在實施例中，該患者患有 CKD 且接受透析或先前已接受透析。在

實施例中，該患者接受透析。在實施例中，該患者先前已接受透析。

【0841】 在實施例中，透析為血液透析(HD)。在實施例中，該患者接受血液透析(HD)。在實施例中，該患者先前已接受血液透析(HD)。

【0842】 在實施例中，透析為腹膜透析(PD)。在實施例中，該患者接受腹膜透析(PD)。在實施例中，該患者先前已接受腹膜透析(PD)。

【0843】 在實施例中，該患者患有 CKD 且接受或先前已接受透析。在實施例中，該患者的初始平均血紅素含量為≥約 8.5 g/dL 及<約 12.0 g/dL。

【0844】 在實施例中，該患者患有 CKD 且接受或先前已接受血液透析(HD-CKD)。在實施例中，該患者的初始平均血紅素含量為≥約 8.5 g/dL 及<約 12.0 g/dL。

【0845】 在實施例中，該患者患有 CKD 且接受或先前已接受腹膜透析(PD-CKD)。在實施例中，該患者的初始平均血紅素含量為≥約 8.5 g/dL 及<約 12.0 g/dL。

【0846】 在實施例中，該患者在開始用化合物 **1** 治療之前至少約八(8)週或在篩選期（例如，持續不超過約四週之篩選期）之前在開始用化合物 **1** 治療之前尚未接受透析。在實施例中，該患者預期在用化合物 **1** 治療期間不會接受透析。

【0847】 在實施例中，本文所述之方法係適於實現、控制及/或維持血紅素(Hb)含量於一目標範圍內。在實施例中，該 Hb 範圍為約 11–13 g/dL（例如，對於非透析依賴性 CKD 患者）。在實施例中，該 Hb 範圍為約 10–12 g/dL（例如，對於 DD-CKD 患者）。在實施例中，該 Hb 範圍為約 10–12 g/dL（例如，對於接受諸如血液透析或腹膜透析之透析的 CKD 患者）。

【0848】 在實施例中，患者接受約 150–600 mg 化合物 **1** 之日劑量。在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該

單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0849】 在實施例中，患者接受約每週一次約 150–600 mg 化合物 **1** 之劑量。在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 1 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0850】 在實施例中，患者接受約每週三次約 150–600 mg 化合物 **1** 之劑量。在實施例中，係經由口服向患者投與化合物 **1**。在實施例中，化合物 1 為一單位劑型（例如，調配用於口服投與之單位劑型，諸如錠劑或膠囊）。在實施例中，該單位劑型包含約 150 mg 或約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0851】 在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月。在實施例中，患者接受化合物 1 療法至少約二十四(24)週或約 6 個月。在實施例中，患者接受化合物 **1** 療法至少約五十二(52)週或約 12 個月。

【0852】 在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、

約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約四週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約六週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約八週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十二週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的劑量。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。

【0853】　在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）。在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約四週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約六週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約八週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。在實施例中，患者在開始化合物 **1** 療法的約十二週內接受劑量調整至約 450 mg 或至約 600 mg 的日劑量。

【0854】　在實施例中，患者接受約 150 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 150 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0855】　在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 300 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0856】 在實施例中，患者接受約 450 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 450 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0857】 在實施例中，患者接受約 600 mg 的化合物 **1** 初始劑量。在實施例中，患者接受約 600 mg 的化合物 **1** 初始日劑量。

【0858】 在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約四個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約六個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約八個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）約十個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約十二個連續週。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約四週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約六週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約八週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十二週內開始。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0859】 在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約四個

連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約六個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約八個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）約十個連續週。在實施例中，患者接受至少約 300 mg 的化合物 **1** 日劑量（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）至少約十二個連續週。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約四週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約六週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約八週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十週內開始。在實施例中，該等連續週的時間係於開始化合物 **1** 療法的約十二週內開始。在實施例中，該劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0860】　在另一態樣中，本發明之方法亦包括選擇及/或治療可特別受益於化合物 **1** 療法之治療之患者的方法。在另一態樣中，本發明之方法亦包括選擇及/或治療可特別受益於較高劑量化合物 **1** 之治療（例如，使用約 450 mg 或約 600 mg 之化合物 **1** 劑量的療法，諸如日劑量約 450 mg 或約 600 mg 之化合物 **1**）之患者的方法。

【0861】　例如，可基於患者所接受之先前的 ESA 療法（包括先前的 ESA 療法劑量）及/或患者的血紅素含量來選擇及/或治療。

【0862】　在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之劑量，其中該劑量係基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇。在實施例中，該方法包含基於患

者的初始血紅素(Hb)含量來選擇患者，並基於所述初始血紅素(Hb)含量向該患者投與化合物 **1** 之劑量。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0863】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之日劑量，其中該日劑量係基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇。在實施例中，該方法包含基於患者的初始血紅素(Hb)含量來選擇患者，並基於所述初始血紅素(Hb)含量向該患者投與化合物 **1** 之日劑量。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0864】 在實施例中，患者的初始血紅素含量≤約 11 g/dL。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者接受

約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0865】 在實施例中，患者的初始血紅素含量≤約 11 g/dL。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0866】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之劑量，其中該日劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇。在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之劑量，其中該劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量來選擇。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每天一次。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每週一次。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每週三次。

【0867】 在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之日劑量，其中該日劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇。在實施例中，該方法包含向該患者投與化合物 **1** 之日劑量，其中該日劑量係基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量來選擇。

【0868】 在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法向該患者投與化合物 **1** 之劑量。在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量向該患者投與化合物 **1** 之劑量。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每天一次。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每週一次。在實施例中，患者係經投與化合物 **1** 約每週三次。

【0869】 在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法向該患者投與化合物 **1** 之日劑量。在實施例中，該方法包含基於該患者所接受之先前的 ESA 療法來選擇患者，並基於該患者所接受之先前的 ESA 療法的劑量向該患者投與化合物 **1** 之日劑量。

【0870】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 α（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 α 或是 DD-CKD 患者每週≤約 9,000 IU）、依泊汀 β（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 12,000 IU 之依泊汀 β 或是 DD-CKD 患者每週≤約 9,000 IU）、依泊汀 β pegol（例如，NDD-CKD 患者或 DD-CKD 患者每四週數量≤約 250 μg 之依泊汀 β pegol）、或達貝泊汀 α (DA)（例如，NDD-CKD 患者每兩週數量≤約 120 μg 之達貝泊汀 α 或是 DD-CKD 患者每週≤約 60 μg）。

【0871】 在實施例中，患者先前接受過達貝泊汀 α (DA)。在實施例中，患者先前接受過≥約 15 μg 之劑量程度的 DA（例如，每週）。在實施例中，該方法

包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0872】 在實施例中，患者先前接受過達貝泊汀 α (DA)。在實施例中，患者先前接受過≥約 15 μg 之劑量程度的 DA（例如，每週）。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受

用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0873】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 β pegol。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度≥約 15 μg (例如，每週)之依泊汀 β pegol。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg

化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0874】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀 β pegol。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度≥約 15 μg (例如，每週)之依泊汀 β pegol。在實施例中，方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，方法包含向患者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0875】 在實施例中，患者先前已接受過依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度約≥ 4500 IU (例如，每週)之依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，方法包含向患

者投與日劑量至少 300 mg（例如，約 300 mg 化合物 **1**、約 450 mg 化合物 **1**、或約 600 mg 化合物 **1**）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者接受約每天一次的劑量(日劑量)。在實施例中，患者接受約每週一次的劑量。在實施例中，患者接受約每週三次的劑量。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該劑量(例如，日劑量)為約 600 mg 化合物 **1**。

【0876】　在實施例中，患者先前已接受過依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，患者先前已接受過劑量程度約≥ 4500 IU (例如，每週)之依泊汀(例如，依泊汀 α 或依泊汀 β)。在實施例中，該方法包含在開始用化合物 **1** 治療的時候或是在從開始用化合物 **1** 開始治療時之約 4、6、8、10 或 12 週內的時候，向患者投與日劑量至少 450 mg（例如，約 450 mg 或約 600 mg）的化合物 **1**，如本文所述。在實施例中，該方法包含向患者投與日劑量至少 450 mg（例如，約 450 mg 或約 600 mg）的化合物 **1** 至少約 6、8、10、12、14、16、18 或 20 個連續週，如本文所述。在實施例中，患者接受用化合物 **1** 治療至少約 24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58 或 60 週、至少約 6-24、6-12 或 12-24 個月；或至少約 6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23 或 24 個月，如本文所述。在

實施例中，患者接受用化合物 **1** 療法至少約 24 週(約 6 個月)或至少約 52 週(約 12 個月)，如本文所述。在實施例中，患者患有 NDD-CKD。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，該日劑量為約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，該日劑量為約 600 mg 化合物 **1**。

【0877】 在某些實施例中，患者不具有內源性 EPO 晝夜循環表現型態。在某些實施例中，投與化合物 **1** 以模擬 EPO 之正常及內源性晝夜型態(亦即健康人之型態)，從而 EPO 表現之峰值出現在下午 6 點與之間。在某些實施例中，在使得 EPO 峰值比皮質醇峰值更早之時間投與化合物 1，特定言之，該時間使得 EPO 峰值先於皮質醇峰值約 1 小時、約 2 小時、約 3 小時、約 4 小時、約 5 小時、約 6 小時、約 7 小時或約 8 小時。在某些實施例中，皮質醇峰值在早晨。在某些實施例中，在上午 8 點、上午 9 點、上午 10 點、上午 11 點、下午 12 點、下午 1 點或下午 2 點投與化合物。在某些實施例中，在早餐之後投與化合物 **1**。在某些實施例中，在早餐與上午 8 點之間、上午 9 點、上午 10 點、上午 11 點、下午 12 點、下午 1 點或下午 2 點投與化合物 **1**。在某些實施例中，在午餐之前投與化合物 **1**。在某些實施例中，在早餐與午餐之間投與化合物 **1**。在某些實施例中，在午餐之後投與化合物 **1**。在某些實施例中，在午餐與下午 2 點之間投與化合物 **1**。在某些實施例中，每天在同一時間或在約同一時間投與化合物 **1**。

安全性評估

【0878】 本文所述之方法亦可避免或降低不良事件及/或不良藥物反應，包括通常與 ESA 療法相關者。例如，本文所述之方法可避免或降低與心血管事件、視網膜病症及/或惡性腫瘤相關之不良事件。

【0879】 在實施例中，本文所述之方法避免或降低血栓的風險。在一些這類實施例中，血栓為血栓性栓塞。術語「血栓性栓塞」係指在血管中形成血塊

（栓塞），其鬆脫且被血流運載而堵塞另一條血管。血塊可能堵塞肺部、大腦、胃腸道、腎臟或腿部的血管。血栓性栓塞可以是致命的。這類血栓性栓塞病症包括(但不限於)腦中風、心肌梗塞及肺栓塞。因此，本文所述之方法可避免或降低與血栓性栓塞相關的不良事件，諸如腦中風、心肌梗塞及/或肺栓塞。

與鐵相關之參數及紅血球指數

【0880】 本文所述之方法亦可在與鐵相關之參數（血清鐵蛋白、轉鐵蛋白飽和度(TSAT)、總鐵結合容量(TIBC)、鐵調素、血清鐵及通過任何給藥途徑的每月鐵劑量）上及/或在紅血球指數（例如，平均血球體積(MCV)、平均血球血紅素(MCH)、平均血球血紅素濃度(MCHC)及/或紅血球分佈寬度(RDW)）上取得有利的結果。例如，與其他治療貧血的方法（包括 ESA 療法）相比，本文所述之方法在這些參數及指數上可取得有利的結果。

總鐵結合容量(TIBC)

【0881】 總鐵結合容量(TIBC)為血液結合鐵與運鐵蛋白之能力的度量且藉由抽取血液且量測血液可運載之鐵之最大量來進行。因此，TIBC 代表循環運鐵蛋白之量，循環運鐵蛋白含有兩個將鐵由鐵儲存位點傳輸至紅血球系祖細胞之結合位點。

【0882】 第 2a 期臨床試驗顯示出，在第 3、4 或 5 期 CKD 患者之中，與經安慰劑治療的患者相比，化合物 **1** 在投與後 6 週時能夠增加總鐵結合容量(TIBC)程度。未預料到的是，TIBC 含量的增加與血清鐵含量的增加無關。再者，也發現到化合物 **1** 導致劑量相關的 TIBC 增加及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)減少，表明投與化合物 **1** 導致了鐵移動增強。

【0883】 在實施例中，患者的總鐵結合容量(TIBC)相對於基期含量增加。在一些實施例中，本文所述之方法使 TIBC 相對於患者中之基期 TIBC 升高，而不使血清鐵含量相對於基線顯著增加。

【0884】 在某些實施例中，TIBC 相對於基期 TIBC 增加約 10 μg/dL、約 20 μg/dL、約 30 μg/dL、約 40 μg/dL、約 50 μg/dL about 60 μg/dL、約 70 μg/dL、約 80 μg/dL、約 90 μg/dL 或約 100 μg/dL。在某些實施例中，TIBC 增加至少約 10 μg/dL、至少約 20 μg/dL、至少約 30 μg/dL、至少約 40 μg/dL、至少約 50 μg/dL about 60 μg/dL、至少約 70 μg/dL、至少約 80 μg/dL、至少約 90 μg/dL 或約 100 μg/dL。在某些實施例中，TIBC 增加約 10 μg/dL 與約 60 μg/dL 之間、約 10 μg/dL 與約 50 μg/dL 之間、約 10 μg/dL 與約 40 μg/dL 之間、約 10 μg/dL 與約 30 μg/dL 之間、約 10 μg/dL 與約 20 μg/dL 之間。在某些實施例中，TIBC 增加約 20 μg/dL 與約 60 μg/dL 之間、約 30 μg/dL 與約 60 μg/dL 之間、約 40 μg/dL 與約 60 μg/dL 之間、約 50 μg/dL 與約 60 μg/dL 之間。

【0885】 在某些這類實施例中，歷經約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週、約 15 週、約 16 週、約 17 週、約 18 週、約 19 週、約 20 週、約 21 週、約 22 週、約 23 週或約 24 週出現 TIBC 相對於基期 TIBC 增加。

【0886】 在某些實施例中，化合物 **1** 之投與係適於增加患者中之總鐵結合容量至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少 50%。在更特定的實施例中，該醫藥學上有效量係適於增加患者中之總鐵結合容量至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或至少 50%，而總血清鐵含量不增加或增加至多 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%或至多 25%。

【0887】 在某些實施例中，可藉由將血清添加至含有已知濃度之鐵的鹼性緩衝劑/還原劑溶液中以飽和運鐵蛋白上之可用結合位點來測定不飽和鐵結合能力(UIBC)。菲洛嗪色原體僅與 Fe^{2+} 反應；因此，添加鐵還原劑以確保全部鐵以亞鐵狀態存在。過量未結合二價鐵與菲洛嗪色原體反應以形成洋紅色錯合物，其

以分光光度法量測。不飽和鐵結合能力(UIBC)等於以所添加之鐵溶液之濃度與過量未結合鐵量測的差值。血清 TIBC 等於總血清鐵加 UIBC 且因此可使用 UIBC 及血清鐵測定之結果計算。

血清鐵

【0888】 在某些實施例中，可使用基於菲洛嗪(FerroZine)方法而無去蛋白作用之測試來測定血清鐵。在羅氏模組儀器(Roche Modular Instrument)上利用羅氏診斷試劑(Roche Diagnostics Reagent)分析標本。在酸性條件下，由運鐵蛋白釋放鐵。清潔劑使血脂樣品澄清。抗壞血酸根將釋放的 Fe3+離子還原成 Fe2+離子，其隨後與菲洛嗪反應以形成染色錯合物。顏色強度與鐵濃度成正比且可以光度法量測。

【0889】 血清鐵含量量測確定有多少鐵在血漿中。存在於血清中之鐵之量取決於使儲存於細胞中的鐵移動之能力。藉由共同起作用以調節輸出至血漿之鐵之量的膜鐵轉運蛋白及鐵調素控制鐵移動之此過程。膜鐵轉運蛋白使鐵在細胞中及在細胞外移動，同時鐵調素調節膜鐵轉運蛋白之行為，進而確定釋放鐵進入血漿亦或保持在細胞中。因此，依據膜鐵轉運蛋白及鐵調素之活性有可能具有較大量之儲存於細胞中之鐵，但相對較低含量之血清鐵。

【0890】 在某些實施例中，血清鐵含量相對於基期血清鐵含量增加不到約 20 μg/dL、不到約 15 μg/dL、不到約 10 μg/dL 或不到約 5 μg/dL。在某些實施例中，血清鐵含量增加約 0 μg/dL 與約 20 μg/dL 之間、約 0 μg/dL 與約 15 μg/dL 之間、約 0 μg/dL 與約 10 μg/dL 之間或約 0 μg/dL 與約 5 μg/dL 之間。

鐵調素含量

【0891】 在實施例中，患者的鐵調素含量相對於基期含量減少。

【0892】 在某些實施例中，鐵調素含量相對於基期鐵調素含量減少不到約 20%、不到約 15%、不到約 10%、不到約 5%、不到約 4%、不到約 3%、不到

約 2%或不到約 1%。在某些實施例中，鐵調素含量相對於基期鐵調素表現量減少約 0%與約 20%之間、約 0%與約 15%之間、約 0%與約 10%之間、約 0%與約 5%之間、約 0%與約 4%之間、約 0%與約 3%之間、約 0%與約 2%之間或約 0%與約 1%之間。在某些實施例中，鐵調素含量相對於基期鐵調素含量減少約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%或約 1%。

【0893】 在實施例中，本文所述之方法可於晝夜循環期間使血清 EPO 之峰值含量相對於血清 EPO 之低谷含量增加至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%或至少 150%，而不使鐵調素之血清含量相對於在投與化合物 **1** 之前的鐵調素含量減少超過 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或超過 20%。

【0894】 在實施例中，本文所述之方法可適於使血紅素含量之峰值含量相對於治療之前的鐵調素含量增加至少 2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%或至少 20%，而不使鐵調素之血清含量相對於在投與化合物 **1** 之前的鐵調素含量減少超過 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或超過 20%。

【0895】 在某些實施例中，可如 Ganz, T. 等人, "Immunoassay for human serum hepcidin" *Blood* 112: 4292–97 (2008)中所述地測定鐵調素的含量。簡言之，根據製造商之實驗方案在葡萄球菌蛋白 A 管柱上純化人類鐵調素之抗體；用抗體塗佈 96 孔培養盤且使用 100 μL (標準樣品)或 200 μL (具有極低濃度之鐵調素)之於含有 0.05% Tween-20 (TBS-Tween 20)之 Tris 緩衝生理鹽水中的血清 1:20 稀釋液或尿液 1:10 稀釋液培養，伴以添加 10 ng/ml 之生物素標記鐵調素-25 作

為追蹤劑。藉由於含有該追蹤劑之 TBS-Tween 20 緩衝液中之合成鐵調素 4000 ng/ml 的連續 2 倍稀釋液來製備標準曲線。藉由質譜分析及藉由使用表現 HEK-293 細胞之膜鐵轉運蛋白-綠色螢光蛋白質之生物分析來檢驗合成鐵調素與生物素標記鐵調素之完整性及生物活性。在洗滌之後，使用鏈黴親和素-過氧化酶及四甲基聯苯胺使分析物顯色。以硫酸使酶反應停止，且在 DTX 880 微量培養盤讀取器上以 450 nm 讀取培養盤。使用 GraphPad Prism 軟體以 12 點擬合來擬合標準曲線。接著將該擬合曲線用於將樣品吸光度讀數轉換成鐵調素濃度。

血清血紅素

【0896】 在某些實施例中，針對患者之高度、性別及年齡調整血紅素數值。

【0897】 在實施例中，患者之基期血紅素含量為約<10 g/dL。在實施例中，患者之基期血紅素含量為約≤9 g/dL。在實施例中，患者之基期血紅素含量為約≤8 g/dL。

【0898】 在實施例中，本文所述之方法維持血紅素含量於目標範圍之內。

【0899】 在實施例中，目標範圍為約 11.0–13.0 g/dL (例如，對於 NDD-CKD 患者)。在實施例中，目標範圍為約 10.0–12.0 g/dL (例如，對於 DD-CKD 患者)。

【0900】 在實施例中，患者之血紅素含量係維持或控制在含量為 8.0 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL、至少約 8.5 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL、至少約 9.0 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL、至少約 9.5 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL、或至少約 10.0 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL。在某些這類實施例中，血紅素含量係維持或控制在至少約 11.0 g/dL 及處於或低於約 13.0 g/dL 的含量。在某些這類實施例中，血紅素含量係維持或控制在至少約 11.0 g/dL 及處於或低於約 12.0 g/dL 的含量。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持或控制在約 11.0 – 13.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係維持

或控制在約 11.0 – 12.0 g/dL。

【0901】 在實施例中，患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 11.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約 9.5 g/dL 至約 12.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約 9.0 g/dL 至約 12.5 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約<11.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約>11.5 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約≥9.5 g/dL 至約<11.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約≥8.0 g/dL 至約<11.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約≥12.0 g/dL。在實施例中，患者的血紅素含量為約≥13.0 g/dL。

【0902】 在實施例中，相對於患者中的基期血紅素含量，本文所述之方法增加血紅素含量至少約 0.2 g/dL、至少約 0.3 g/dL、至少約 0.4 g/dL、至少約 0.5 g/dL、至少約 0.6 g/dL、至少約 0.7 g/dL、至少約 0.8 g/dL、至少約 0.9 g/dL、至少約 1.0 g/dL、至少約 1.2 g/dL、或至少約 1.5 g/dL。

【0903】 在實施例中，血紅素含量係增加至約 10.0-12.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係增加至約 10.0-11.0 g/dL。在實施例中，血紅素含量係增加至約 11.0-13.0 g/dL。

【0904】 在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週、約四週、約五週或約六週之時間段血清血紅素之含量相對於基期血紅素含量升高約 0.1 g/dL 與約 1.0 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.9 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.8 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.7 g/dL 之間、約 0.1 g/dL 與約 0.6 g/dL 之間或約 0.1 g/dL 與約 0.5 g/dL 之間。在某些實施例中，歷經諸如約一週、約兩週、約三週、約四週、約五週或約六週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升

高至少約 0.1 g/dL、約 0.2 g/dL、約 0.3 g/dL、約 0.4 g/dL、約 0.5 g/dL、約 0.6 g/dL、約 0.7 g/dL、約 0.8 g/dL、約 0.9 g/dL 或約 1.0 g/dL。

【0905】 在某些實施例中，歷經一週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經兩週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.1 g/dL。在某些實施例中，歷經三週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.5 g/dL。在某些實施例中，歷經四週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.6 g/dL。在某些實施例中，歷經五週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.6 g/dL。在某些實施例中，歷經六週之時間段血紅素含量相對於基期血紅素含量升高約 0.6 g/dL。

【0906】 可測定血清血紅素含量，例如使用標準方法 CBC，其中紅細胞溶解且鐵氰化鉀將血紅素氧化成變性血紅素，其與氰化鉀組合形成氰化變性血紅素。以分光光度法量測棕色且報告對應的血紅素。

轉鐵蛋白飽和度(TSAT)

【0907】 在實施例中，患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。

【0908】 在實施例中，患者中之鐵蛋白含量為至少約 50 ng/mL 或甚至至少約 100 ng/mL。在實施例中，血清鐵蛋白係維持在約 50 ng/mL 與約 300 ng/mL 之間的含量。在實施例中，患者之血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。

【0909】 在實施例中，轉鐵蛋白飽和度(TSAT)相對於基期 TSAT 減少。在實施例中，患者之轉鐵蛋白飽和度(TSAT)為至少約 15%、至少約 18%、或甚至至少約 20%。在實施例中，患者之血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 且/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT)為≥ 20%。

【0910】 在實施例中，患者之血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 且/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT)為≥ 20%。在實施例中，患者之血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 且轉鐵蛋白飽和度(TSAT)為約≥ 20%。

患者族群

【0911】 本文所述之劑量及給藥方案可用於治療 CKD 繼發性貧血之方法，包含向患有貧血之患者投與有效量之化合物 **1** 或其醫藥學上可接受的鹽。

【0912】 如本文所述，該等方法可有用於具有各種透析狀態（例如，如本文所述之透析狀態）之患者的治療。

【0913】 在某些實施例中，患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。NDD-CKD 患者包括尚不需要維持生命的腎臟衰竭治療（諸如腎臟替代療法(RRT，包括維持透析或腎臟移植)）之 CKD 患者。

【0914】 在其他實施例中，患者為透析依賴性 CKD 患者(DD-CKD)。DD-CKD 患者為末期腎病患者。ESKD 通常為 DD-CKD 的不可逆結論。縱使 NDD-CKD 狀態係指患有較早期 CKD（第 1 至 4 期）的人的狀態，患有較晚期 CKD（第 5 期）之尚未開始腎臟替代療法的人也稱為 NDD-CKD。因此，在一些實施例中，NDD-CKD 患者在投與化合物 **1** 期間將需要或開始透析。在實施例中，透析為血液透析(HD)。在實施例中，透析為腹膜透析(PD)。

【0915】 在一些實施例中，患者先前已用 ESA（諸如紅血球生成素模擬物）治療過。在某些實施例中，該 ESA 為一種 rhEPO 產物，包括(但不限於)依泊汀 α、依泊汀 β、達貝泊汀或培奈薩肽(peginesatide)。（例如，依泊汀 α、依泊汀 β、達貝泊汀或培奈薩肽）。在一些實施例中，在被投與化合物 **1** 前至少八(8)週，該患者中止使用 ESA。在某些實施例中，該患者難以用 ESA 治療或對其具抗性。

【0916】 在一些實施例中，患者的鐵蛋白含量為至少約 100 ng/mL。在其他實施例中，患者的轉鐵蛋白飽和度至少約 20%。

【0917】 在一些實施例中，患者的身體質量指數(BMI)為低於約 30 kg/m^2。

【0918】 在實施例中，患者為成年人。在實施例中，患者年齡≥ 18 歲。在實

施例中，患者年齡≥ 20 歲。在實施例中，患者年齡為約 20 歲與約 90 歲之間，例如約 25 歲與約 90 歲之間、約 30 歲與約 90 歲之間約 35 歲與約 90 歲之間、約 40 歲與約 90 歲之間、約 45 歲與約 90 歲之間、約 50 歲與約 90 歲之間、約 55 歲與約 90 歲之間、約 60 歲與約 90 歲之間、約 60 歲與約 85 歲之間、或約 60 歲與約 80 歲之間。在某些實施例中，患者年齡為約 60 歲與 80 歲之間。在某些實施例中，患者為約 70 歲。

【0919】 在一些實施例中，患者為至少 20 歲、至少 25 歲、至少 30 歲、至少 35 歲、至少 40 歲、至少 45 歲、至少 50 歲、至少 55 歲、至少 60 歲、至少 65 歲、至少 70 歲、至少 75 歲、至少 80 歲、至少 85 歲、或至少 90 歲。在一些實施例中，患者為約 20 歲、約 21 歲、約 22 歲、約 23 歲、約 24 歲、約 25 歲、約 26 歲、約 27 歲、約 28 歲、約 29 歲、約 30 歲、約 31 歲、約 32 歲、約 33 歲、約 34 歲、約 35 歲、約 36 歲、約 37 歲、約 38 歲、約 39 歲、約 40 歲、約 41 歲、約 42 歲、約 43 歲、約 44 歲、約 45 歲、約 46 歲、約 47 歲、約 48 歲、約 49 歲、約 50 歲、約 51 歲、 52 歲、約 53 歲、約 54 歲、約 55 歲、約 56 歲、約 57 歲、約 58 歲、約 59 歲、約 60 歲、約 61 歲、約 62 歲、約 63 歲、約 64 歲、約 65 歲、約 66 歲、約 67 歲、約 68 歲、約 69 歲、約 70 歲、約 71 歲、約 72 歲、約 73 歲、約 74 歲、約 75 歲、約 76 歲、約 77 歲、約 78 歲、約 79 歲、約 80 歲、約 81 歲、約 82 歲、約 83 歲、約 84 歲、約 85 歲、約 86 歲、約 87 歲、約 88 歲、約 89 歲、或約 90 歲。

【0920】 該患者可為任何種族或族裔亞族群的成員，包括白人、黑人、西班牙裔及亞裔。患者亦可為男性或女性。

腎小球濾過率

【0921】 若未出現腎臟損傷，則腎小球濾過率(GFR) ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 被認為是正常且無慢性腎病的。

【0922】 腎臟損害的定義為在血液、尿液或影像學研究中發現的損害跡象，其包括實驗室白蛋白/肌酸酐比率(ACR) ≥30。所有 GFR <60 ml/min/1.73 m^2 且持續 3 個月的人被定義為患有慢性腎臟病。

【0923】 尿液中的蛋白被認為是使腎功能惡化及心血管疾病的獨立標誌物。

【0924】 CKD 有五(5)期，如**表 1** 中所示。

表 1. 慢性腎臟病(CKD)分期

CKD G1-5 A1-3 腎小球濾過率(GFR)及白蛋白/肌酸酐比率(ACR)					
			ACR		
			A1	A2	A3
			正常至輕度增加	中度增加	嚴重增加
			<30	30–300	>300
G1	正常	90+	1 若出現腎臟損傷	1	2
G2	輕度減少	60–89	1 若出現腎臟損傷	1	2
G3a	輕度至中度減少	45–59	1	2	3
G3b	輕度至嚴重減少	30–44	2	3	3
G4	嚴重減少	15–29	3	4+	4+
G5	腎臟衰竭	<15	4+	4+	4+
數字 1–4 表示病程的風險以及監測頻率（一年的次數）。 腎臟疾病改善全球預後組織療效- KDIGO 2012 慢性腎病之評價及處理之臨床實務準則					

【0925】 第 1 期：功能輕微減弱；具有正常或相對高的 GFR (≥90 mL/min/1.73 m^2)的腎臟損傷。腎臟損傷的定義為有病理異常或損傷標記物，包

括血檢或尿檢或影像學研究中的異常。

【0926】 第 2 期：伴隨腎臟損傷的 GFR 的輕度降低(60–89 mL/min/1.73 m^2)。腎臟損傷的定義為有病理異常或損傷標記物，包括血檢或尿檢或影像學研究中的異常。

【0927】 第 3 期：GFR 的中度降低(30–59 mL/min/1.73 m^2)。為篩選及轉診的目的，英國指南區分階段 3A (GFR 45–59)和階段 3B (GFR 30–44)。

【0928】 第 4 期：GFR 的嚴重降低(15–29 mL/min/1.73 m^2)。準備腎臟替代療法。

【0929】 第 5 期：確定為腎臟衰竭(GFR <15 mL/min/1.73 m^2)，永久性腎臟替代療法(RRT)，或終末期腎病(ESRD)。

【0930】 可基於血清肌酸酐含量來估計 GFR。肌酸酐是一種肌肉廢物，可藉由腎臟從血液中過濾出來，並以相對穩定的速度釋放到尿液中。當腎功能下降時，較少的肌酸酐被消除且血液中的濃度增加。通過肌酸酐測試，可以判定實際 GFR 的合理估算值。可使用不同的方程式來計算 eGFR。在一些實施例中，係基於慢性腎臟病流行病學合作組織(CKD-EPI)肌酸酐方程式(2009)來計算 eGFR。在其他實施例中，eGFR 係由方程式 1 (式 1)計算：

eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 x 血清肌酸酐 -1.094 x 年齡 - 0.287 (女性: x 0.739) (式 1)

【0931】 在一些實施例中，患者的 eGFR 低於約 60 mL/min/1.73m^2、低於約 45 mL/min/1.73m^2、低於約 30 mL/min/1.73m^2、低於約 15 mL/min/1.73m^2、或低於約 15 mL/min/1.73m^2。

【0932】 在某些實施例中，該 CKD 為第 1、2、3、4 或 5 期慢性腎病。在某些實施例中，該 CKD 為第 3、4 或 5 期慢性腎病。在某些實施例中，該 CKD 為第 1 期慢性腎病。在某些實施例中，該 CKD 為第 2 期慢性腎病。在某些實

施例中，該 CKD 為第 3 期慢性腎病。在某些實施例中，該 CKD 為第 4 期慢性腎病。在某些實施例中，該 CKD 為第 5 期慢性腎病。在某些實施例中，該慢性腎病為透析前慢性腎病。在某些實施例中，該患者為透析患者且這些患者可稱為患有末期腎病(ESRD)。

劑量及給藥方案

【0933】　用於使用化合物 **1** 的特定劑量係可以熟習此項技術者已知的任何方式投與。本文提供了例示性劑量，包括該等實例中的劑量。

【0934】　化合物 **1** 的例示性劑量包括約 150-600 mg 的化合物 **1** 的劑量。在實施例中，化合物 **1** 的劑量為約 150 mg。在實施例中，化合物 **1** 的劑量為約 300 mg。在實施例中，化合物 **1** 的劑量為約 450 mg。在實施例中，化合物 **1** 的劑量為約 600 mg。

【0935】　在實施例中，本文所述之任何例示性劑量（例如，約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、或約 600 mg 之化合物 **1** 劑量）係向患者約每天投與一次。在實施例中，劑量為每天投與一次約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每天投與一次約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每天投與一次約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每天投與一次約 600 mg 化合物 **1**。

【0936】　在實施例中，本文所述之任何例示性劑量（例如，約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、或約 600 mg 之化合物 **1** 劑量）係向患者約每週投與一次。在實施例中，劑量為每週投與一次約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與一次約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與一次約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與一次約 600 mg 化合物 **1**。

【0937】　在實施例中，本文所述之任何例示性劑量（例如，約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg、或約 600 mg 之化合物 **1** 劑量）係向患者約每週投與三次。

在實施例中，劑量為每週投與三次約 150 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與三次約 300 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與三次約 450 mg 化合物 **1**。在實施例中，劑量為每週投與三次約 600 mg 化合物 **1**。

【0938】 患者可根據特定連續週數的任何例示性給藥頻率而接受任何例示性劑量。

【0939】 在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受化合物 **1** 劑量（例如，約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg 或約 600 mg）至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週的時間(例如，至少約 52 週的時間)。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 24 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 28 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 32 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 36 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 40 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 44 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 48 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 52 週。在實施例中，劑量為約 150 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 300 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 450 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 600 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。

【0940】 在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受化合物 **1** 劑量（例如，約 150 mg、約 300 mg、約 450 mg 或約 600 mg）至少約 53-260 週的時間。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 53 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 64 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 76 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 88 週。在實

施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 104 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 116 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 128 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 140 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 156 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 168 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 180 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 192 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 208 週。在實施例中，化合物 **1** 劑量係向患者投與至少約 260 週。在實施例中，劑量為約 150 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 300 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 450 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。在實施例中，劑量為約 600 mg (例如，每天投與一次、一週投與一次、或每週投與三次)。

【0941】 在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 24、28、32、36、40、44、48、52、53、64、76、88、104、116、128、140、156、168、180、192、208 或 260 週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 53-260 週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 53、64、76、88、104、116、128、140、156、168、180、192、208 或 260 週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 1 劑量至少約 6-52、6-48、6-42、6-36、6-30、6-24、6-18 或 6-12 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 8、10、12、14、16、18、20、22 或 24 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50 或

52 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 8 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 12 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 24 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 36 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 52 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 53 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 64 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 76 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 88 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 104 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 116 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 128 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 140 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 156 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 168 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 180 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 192 個連續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 208 個連

續週。在本文所述之任何方法之實施例中，所述患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量至少約 260 個連續週。在實施例中，劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

【0942】 患者可根據閾值治療期知任何例示性給藥頻率而接受任何例示性劑量。在實施例中，治療期包含不中斷的化合物 **1** 治療。在實施例中，治療期包含中斷（例如，患者在 1-7 天、約 1 週或約 2 週期間不接受化合物 **1**）。

【0943】 在本文所述之任何方法之實施例中，該患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量長達約 1-12、1-6、24-32、24-40 或 24-52 週的治療期中之任一者。在本文所述之任何方法之實施例中，該患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量長達約 24 週、28 週或 32 週的化合物 **1** 治療。在本文所述之任何方法之實施例中，該患者接受至少約 300 mg 之化合物 **1** 劑量長達約 46 週、48 週、50 週或 52 週的化合物 **1** 治療。在實施例中，劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

【0944】 在實施例中，適合的給藥方案係根據紅血球生成刺激劑(ESA)療法的特性、ESA 的給藥量、及/或個體先前接受的透析（例如，血液透析或腹膜透析）。

【0945】 在實施例中，適合的給藥方案（例如，如本文所述者）係根據個體先前接受的 ESA 療法的特性（例如，達貝泊汀 α）來選擇。

【0946】 在實施例中，適合的給藥方案（例如，如本文所述者）係根據個體先前接受的 ESA 療法的給藥量（例如，達貝泊汀 α 的每週劑量）來選擇。

【0947】 在實施例中，適合的給藥方案（例如，如本文所述者）係根據個體（例如，對於接受或先前接受諸如血液透析或腹膜透析之透析的患者）的透析狀態來選擇。在實施例中，患者患有 DD-CKD。在實施例中，患者患有 NDD-

CKD。

【0948】 在實施例中，給藥方案包含向患者投與至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 450 mg 或約 600 mg 的劑量），如本文所述。在實施例中，該給藥方案係判定給先前已接受過達貝泊汀 α (DA)之患者（例如，在開始用化合物 **1** 治療的約八週內或在用化合物 **1** 治療進行篩選時）。在實施例中，該患者先前已接受過≥約 15 μg 的達貝泊汀 α 劑量。在實施例中，該患者為透析依賴性(DD-CKD 患者)。在實施例中，患者接受諸如血液透析(HD-CKD 患者)或腹膜透析(PD-CKD)之透析。在實施例中，該患者為非透析依賴性(NDD-CKD 患者)。在實施例中，劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 係每天投與。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與一次。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與三次。

【0949】 在實施例中，給藥方案包含向患者投與至少約 300 mg 的化合物 **1** 劑量（例如，約 450 mg 或約 600 mg 的劑量），如本文所述。在實施例中，該給藥方案係判定給先前已接受過達貝泊汀 α (DA)之患者（例如，在開始用化合物 **1** 治療的約八週內或在用化合物 **1** 治療進行篩選時）。在實施例中，該患者先前已接受過≥約 15 μg 的達貝泊汀 α 劑量。在實施例中，該患者為透析依賴性(DD-CKD 患者)。在實施例中，患者接受諸如血液透析(HD-CKD 患者)或腹膜透析(PD-CKD)之透析。在實施例中，該患者為非透析依賴性(NDD-CKD 患者)。在實施例中，劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 係每天投與。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與一次。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與三次。

【0950】 在實施例中，給藥方案包含向患者投與至少約 300 mg 的化合物 **1**

劑量（例如，約 450 mg 或約 600 mg 的劑量），如本文所述。在實施例中，該給藥方案係判定給先前已接受過諸如依泊汀 α 或依泊汀 β 之依泊汀的患者（例如，在開始用化合物 **1** 治療的約八週內或在用化合物 **1** 治療進行篩選時）。在實施例中，患者先前已接受過≥約 4500 IU 的依泊汀(諸如依泊汀 α 或依泊汀 β)劑量。在實施例中，該患者為透析依賴性(DD-CKD 患者)。在實施例中，患者接受諸如血液透析(HD-CKD 患者)或腹膜透析(PD-CKD)之透析。在實施例中，劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。在實施例中，劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。在實施例中，化合物 **1** 係每天投與。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與一次。在實施例中，化合物 **1** 係每週投與三次。

【0951】　化合物 **1** 之劑量可經口服用。化合物 **1** 之劑量可在禁食的同時，與流體一起或與任何種類的食物一起服用。在特定實施例中，化合物 **1** 的劑量可加以服用或在用餐之後的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時服用，或在用餐之前的 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時服用。化合物 **1** 的劑量可在一天中的任何時間服用。在某些實施例中，在每天的相同時間投與重複劑量。在某些實施例中，劑量係在早晨、大約中午或在晚上投與。在某些實施例中，劑量係在 4.00am 與 2.00pm 之間投與。在某些實施例中，劑量係在 5.00am 與 1.00pm 之間投與。在某些實施例中，劑量係在 6.00am 與正午 12.00 之間投與。在某些實施例中，劑量係在 7.00am 與 11.00am 之間投與。在某些實施例中，劑量係在 8.00am 與 10.00am 之間投與。在某些實施例中，劑量係在早餐之前、期間或之後投與。投藥及給藥方案可如本文所述調整。

【0952】　在一特定實施例中，個體首先用含有約 300mg 劑量的化合物 **1** 治療。化合物之劑量水準包括 150、300、450 及 600mg。隨後，在治療過程中用藥每日一次。在初始劑量之後，患者接受每天約 150 mg 至 600 mg 之間的化合物 1

維持劑量。不論食物攝入，患者應隨 4 盎司水或其他口服飲料一起服用研究藥物。劑量係在每天的大致相同時間，較佳在 7AM 與 2PM 之間服用。

【0953】 此章節提供若干化合物 **1** 的例示性劑量。在某些實施例中，這類劑量為治療開始時的初始劑量。在其他實施例中，這類劑量為治療過程中較晚時間的經調整劑量。

【0954】 在本文所述之任何方法之實施例中，化合物 **1** 劑量可基於患者血紅素(Hb)含量而調整或維持。在實施例中，若患者血紅素(Hb)含量< 11.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 劑量（例如，約 150 mg 的化合物 **1**）。在實施例中，劑量係經增加。在實施例中，劑量係經減少。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 12.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含調整劑量，包含增加化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量> 11.5 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含調整劑量，包含減少化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含調整劑量，包含增加化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含若患者血紅素(Hb)含量> 11.5 g/dL，則調整化合物 1 約 150 mg 的劑量。在實施例中，方法係包含調整劑量，包含減少化合物 1 約 150 mg 的劑量。

【0955】 在本文所述之任何方法之實施例中，化合物 **1** 劑量可基於患者血紅素(Hb)含量的變化而調整或維持。在實施例中，若患者血紅素(Hb)含量在 2 週期間內增加> 1.0 g/dL 或在約 4 週期間內增加> 2.0 g/dL，則減少化合物 **1** 約 150

mg 的劑量。

【0956】 在本文所述之任何方法之實施例中，調整劑量至少每 2 週發生不超過一次。在本文所述之任何方法之實施例中，調整劑量至少每 4 週發生不超過一次。在本文所述之任何方法之實施例中，調整劑量至少每 6 週發生不超過一次。在本文所述之任何方法之實施例中，減少劑量至少每 2 週發生不超過一次。

化合物 1 之調配物（醫藥組合物）

【0957】 在某些實施例中，化合物 **1** 可作為一種調配物（醫藥組合物）提供。在實施例中，調配物為口服劑型（例如，錠劑或膠囊）。

【0958】 化合物 **1** 之例示性調配物係描述於 WO 2014/200773 及 WO/2016/161094 之中，其係以全文引用方式併入。再進一步之例示性調配物係描述於本文中。

【0959】 由於水可促進一些化合物降解，因此亦提供無水醫藥組合物及劑型。例如，添加水(例如 5%)在醫藥技術中被廣泛接受為模擬長期儲存的方式以便決定調配物隨時間存在之特徵，諸如存放期或穩定性。參見例如 Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 頁。實際上，水及熱均加速一些化合物分解。因此，水對調配物之影響可能非常顯著，此係因為在製造、加工、包裝、儲存、裝運及使用調配物期間常碰到水分及/或濕氣。

【0960】 無水醫藥組合物應以維持其無水性質的方式製備且儲存。因此，在一實施例中，無水組合物係使用已知防止暴露於水之材料包裝，使得其可包括於適合的調配套組中。適合之包裝實例包括(但不限於)密封的箔片、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡殼包裝及條帶包裝。

【0961】 亦提供包含一或多種使活性成分分解速率降低之化合物的醫藥組合

物及劑型。本文中稱為「穩定劑」之此類化合物包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH 緩衝劑或鹽緩衝劑等。

【0962】 如同賦形劑之量及類型，劑型中活性成分之量及特定類型可視諸如(但不限於)其投與患者之途徑的因素而不同。

賦形劑

【0963】 包含有化合物 **1** 之調配物可進一步包含一或多種賦形劑。

【0964】 在某些實施例中，醫藥組合物及劑型包含一或多種賦形劑。適合之賦形劑為熟習藥劑學技術者所熟知，且適合之賦形劑之非限制性實例提供於本文中。特定賦形劑是否適合併入醫藥組合物或劑型中視此項技術中所熟知之多種因素而定，該等因素包括(但不限於)劑型投與患者之方式。例如，諸如錠劑之口服劑型可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適合性亦可視劑型中之特定活性成分而定。例如，一些活性成分之分解可因某些賦形劑(諸如乳糖)或在暴露於水時而加速。包含一級胺或二級胺之活性成分特別容易發生此類加速分解。因此，提供含有極少(若存在)乳糖其他單醣或雙醣之醫藥組合物及劑型。如本文所用，術語「無乳糖」意謂所存在之乳糖(若存在)的量不足以實質上提高活性成分之降解速率。

【0965】 無乳糖組合物可包含此項技術中所熟知且例如在美國藥典(USP) 25 NF20 (2002)中所列出之賦形劑。一般而言，無乳糖組合物包含醫藥學上相容及醫藥學上可接受之量的活性成分、結合劑/填充劑及潤滑劑。在一實施例中，無乳糖劑型包含活性成分、微晶纖維素、預膠凝澱粉及硬脂酸鎂。

【0966】 可用於本文所述之調配物中的賦形劑實例包括(但不限於)不溶性稀釋劑、結合劑、填充劑、崩解劑、滑動劑、載劑及潤滑劑。

【0967】 在實施例中，化合物 **1** 之調配物包含：一或多種稀釋劑及/或填充劑；

一或多種崩解劑；一或多種潤滑劑；及/或一或多種滑動劑。

【0968】 適用於醫藥組合物及劑型中之結合劑包括(但不限於)玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠)、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀黃蓍、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、纖維素乙酸酯、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、預膠凝澱粉、羥丙基甲基纖維素(例如第 2208、2906、2910 號)、微晶纖維素及其混合物。

【0969】 適用於本文提供之醫藥組合物及劑型中之不溶性稀釋劑及載劑實例包括(但不限於)磷酸氫二鈣及微晶纖維素。微晶纖維素之適合形式包括(但不限於)：以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 出售之材料（可購自 FMC 公司, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA）及其混合物。一特定的結合劑為以 AVICEL RC-581 出售之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物。適合之無水或低水分賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103™及 Starch 1500 LM。微晶纖維素之其他適合形式包括(但不限於)矽化微晶纖維素，諸如以 PROSOLV 50、PROSOLV 90、PROSOLV HD90、PROSOLV 90 LM 銷售之材料及其混合物。

【0970】 適用於本文所提供之醫藥組合物及劑型中的稀釋劑/填充劑實例包括(但不限於)滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶纖維素、粉末狀纖維素、葡萄糖結合劑、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨糖醇、澱粉、預膠凝化澱粉、羥丙基甲基纖維素(HPMC 或羥丙甲纖維素) (例如 Methocel E5 Premium LV)及其混合物。在某些實施例中，填充劑可包括(但不限於)環氧乙烷與環氧丙烷之嵌段共聚物。此類嵌段共聚物可以 POLOXAMER 或 PLURONIC 銷售，且包括(但不限於) POLOXAMER 188 NF、POLOXAMER 237 NF、POLOXAMER 338 NF、POLOXAMER 437 NF 及其混合物。在某些實施例中，填充劑可包括(但不限於)

異麥芽糖、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、赤藻糖醇及其混合物。

【0971】 組合物中可使用崩解劑以提供當暴露於水性環境時崩解之錠劑。含有過多崩解劑之錠劑可能在儲存期間崩解，而含有過少崩解劑之錠劑可能無法以所要速率崩解或在所要環境下崩解。因此，可使用足量崩解劑來形成固體口服劑型，此量既不過多、亦不過少而有害地改變活性成分釋放。崩解劑之用量根據調配物之類型變化，且一般技術者易於辨別。

【0972】 醫藥組合物及劑型中可使用之崩解劑包括(但不限於)：瓊脂-瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、聚維酮、交聯聚維酮、聚克立林鉀(polacrilin potassium)、羥基乙酸澱粉鈉(例如 Explotab®)、馬鈴薯或木薯澱粉、其他澱粉、預膠凝化澱粉、其他澱粉、黏土、其他海藻酸、其他纖維素、樹膠及其混合物。

【0973】 醫藥組合物及劑型中可使用的滑動劑包括(但不限於)煙霧狀二氧化矽、碳酸鎂、硬脂酸鎂、膠態二氧化矽(例如 Aerosil、Cab-O-Sil)、澱粉及滑石。

【0974】 醫藥組合物及劑型中可使用的潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣、硬脂酸鎂(例如 Hyqual® 5712)、礦物油、輕質礦物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、硬脂醯反丁烯二酸鈉、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、硬脂酸鋅、油酸乙酯、乙基月桂酸酯、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括例如矽酸鹽矽膠(AEROSIL200，由馬里蘭州巴爾的摩的 W.R. Grace 公司製造)、合成二氧化矽之凝聚型氣溶膠(Degussa 公司, Plano, TX 出售)、CAB-O-SIL (由麻薩諸塞州波士頓的 Cabot 公司出售之熱解膠態二氧化矽產品)及其混合物。

【0975】 在實施例中，化合物 **1** 之調配物包含顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分，其中該顆粒內組分包含化合物 **1**、不溶性稀釋劑或載劑、崩解劑及稀

釋劑或填充劑；其中該顆粒外組分包含崩解劑、滑動劑及/或潤滑劑；且其中該膜衣組分包含錠劑包衣。

【0976】 在某些實施例中，本文提供化合物 **1** 的調配物，其包含約 10 重量%、約 15 重量%、約 20 重量%、約 25 重量%、約 30 重量%、約 35 重量%、約 40 重量%、約 45 重量%、約 50 重量%、約 55 重量%、約 60 重量%、約 65 重量%、約 70 重量%、約 75 重量%、約 80 重量%、約 85 重量%或約 90 重量%的化合物 **1**，其中該重量為錠劑之所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0977】 在某些實施例中，本文提供化合物 **1** 的調配物，其包含約 5 重量%、約 10 重量%、約 15 重量%、約 20 重量%、約 25 重量%、約 30 重量%、約 35 重量%、約 40 重量%、約 45 重量%或約 50 重量%的不溶性稀釋劑或載劑，其中該重量為錠劑之所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0978】 在某些實施例中，本文提供化合物 **1** 的調配物，其包含約 1 重量%、約 1.5 重量%、約 2.0 重量%、約 2.5 重量%、約 3 重量%、約 3.5 重量%、約 4 重量%、約 4.5 重量%、約 5.0 重量%、約 5.5 重量%、約 6.0 重量%、約 6.5 重量%、約 7 重量%、約 7.5 重量%、約 8 重量%、約 8.5 重量%、約 9.0 重量%、約 9.5 重量%或約 10 重量%的崩解劑，其中該重量為錠劑之所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0979】 在某些實施例中，本文提供化合物 **1** 的調配物，其包含約 0.05 重量%、約 0.1 重量%、約 0.15 重量%、約 0.2 重量%、約 0.25 重量%、約 0.3 重量%、約 0.35 重量%、約 0.4 重量%、約 0.45 重量%、約 0.5 重量%、約 0.55 重量%、約 0.6 重量%、約 0.65 重量%、約 0.7 重量%、約 0.75 重量%或約 0.8 重量%的滑動劑，其中該重量為錠劑之所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0980】 在某些實施例中，本文提供化合物 **1** 的調配物，其包含約 0.1 重量%、約 0.15 重量%、約 0.2 重量%、約 0.25 重量%、約 0.3 重量%、約 0.35 重量

%、約 0.4 重量%、約 0.45 重量%、約 0.5 重量%、約 0.55 重量%、約 0.6 重量%、約 0.65 重量%、約 0.7 重量%、約 0.75 重量%或約 0.8 重量%、約 0.85 重量%、約 0.9 重量%、約 0.95 重量%、約 1.0 重量%、約 1.05 重量%、約 1.1 重量%、約 1.15 重量%、約 1.2 重量%、約 1.2 重量%、約 1.25 重量%、約 1.3 重量%、約 1.35 重量%、約 1.4 重量%、約 1.45 重量%或約 1.5 重量%的潤滑劑，其中該重量為錠劑之所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0981】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 50 重量%至約 80 重量%的化合物 1、約 10 重量%至約 40 重量%的不溶性稀釋劑或載劑、約 1.5 重量%至約 4.5 重量%的崩解劑及約 1 重量%至約 5 重量%的稀釋劑或填充劑；其中顆粒外組分包含約 1.5 重量%至約 4.5 重量%的崩解劑、約 0.1 重量%至約 0.4 重量%的滑動劑及約 0.15 重量%至約 1.35 重量%的潤滑劑；且其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的錠劑包衣；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0982】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 55 重量%至約 75 重量%的化合物 1、約 15 重量%至約 35 重量%的不溶性稀釋劑或載劑、約 2.0 重量%至約 4.0 重量%的崩解劑及約 1.8 重量%至約 3.8 重量%的稀釋劑或填充劑；其中顆粒外組分包含約 2.0 重量%至約 4.0 重量%的崩解劑、約 0.15 重量%至約 0.35 重量%的滑動劑及約 0.35 重量%至約 1.15 重量%的潤滑劑；且其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的錠劑包衣；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0983】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 60 重量%至約 70 重量%的化

合物 **1**、約 20 重量%至約 30 重量%的不溶性稀釋劑或載劑、約 2.5 重量%至約 3.5 重量%的崩解劑及約 2.3 重量%至約 3.3 重量%的稀釋劑或填充劑；其中顆粒外組分包含約 2.5 重量%至約 3.5 重量%的崩解劑、約 0.2 重量%至約 0.3 重量%的滑動劑及約 0.55 重量%至約 0.95 重量%的潤滑劑；且其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的錠劑包衣；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0984】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 65 重量%的化合物 **1**、約 25 重量%的不溶性稀釋劑或載劑、約 3 重量%的崩解劑及約 2.8 重量%的稀釋劑或填充劑；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的崩解劑、約 0.25 重量%的滑動劑、約 0.75 重量%的潤滑劑；且其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的錠劑包衣；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0985】 在實施例中，化合物 **1** 的調配物包含一或多種稀釋劑/填充劑（例如，微晶纖維素及/或 HPMC (羥丙甲纖維素)）以及崩解劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉）。在實施例中，調配物更包含一或多種滑動劑（例如，膠態二氧化矽及/或硬脂酸鎂）。

【0986】 在實施例中，化合物 **1** 的調配物包含一或多種稀釋劑/填充劑（例如，微晶纖維素及/或異麥芽糖）、一或多種崩解劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉及/或聚維酮）以及一或多種潤滑劑（例如，月桂基硫酸鈉）。在實施例中，調配物更包含一或多種滑動劑（例如，膠態二氧化矽及/或硬脂酸鎂）。在實施例中，調配物更包含一或多種選自微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉及 HPMC (羥丙甲纖維素)組成之群的賦形劑。在實施例中，調配物更包含微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉及 HPMC (羥丙甲纖維素)。

【0987】 在實施例中，化合物 **1** 的調配物包含膜衣組分，該膜衣組分包含有

Opadry®。Opadry®為一種市售膜衣，其為由 Colorcon 提供的一種調配粉末摻合物。Opadry®係將聚合物、塑化劑及色素合併成乾濃縮物。有用於本發明中之 Opadry®實施例包括(但不限於) Opadry® I (HPC/HPMC)、Opadry® 20A18334、Opadry® II、Opadry® II HP (PVA-PEG)、或另一種適宜 Opadry®懸浮液（諸如具有或不具有色料之聚乙烯醇、聚乙二醇、二氧化鈦及滑石）。

【0988】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含化合物 **1**、微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉及羥丙基甲基纖維素，其中顆粒外組分包含羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂；且其中膜衣組分包含 Opadry®。

【0989】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 50 重量%至約 80 重量%的化合物 **1**、約 10 重量%至約 40 重量%的微晶纖維素、約 1.5 重量%至約 4.5 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 1 重量%至約 5 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 1.5 重量%至約 4.5 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.1 重量%至約 0.4 重量%的膠態二氧化矽及約 0.15 重量%至約 1.35 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0990】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 55 重量%至約 75 重量%的化合物 **1**、約 15 重量%至約 35 重量%的微晶纖維素、約 2.0 重量%至約 4.0 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 1.8 重量%至約 3.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 2.0 重量%至約 4.0 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.15 重量%至約 0.35 重量%的膠態二氧化矽及約 0.35 重量%至約 1.15 重量%的硬脂酸鎂；且其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有

顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0991】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 60 重量%至約 70 重量%的化合物 **1**、約 20 重量%至約 30 重量%的微晶纖維素、約 2.5 重量%至約 3.5 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.3 重量%至約 3.3 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 2.5 重量%至約 3.5 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.2 重量%至約 0.3 重量%的膠態二氧化矽及約 0.55 重量%至約 0.95 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 1.0 重量%至約 8 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0992】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 60 重量%的化合物 **1**、約 30 重量%的微晶纖維素、約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.25 重量%的膠態二氧化矽及約 0.75 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0993】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 65 重量%的化合物 **1**、約 25 重量%的微晶纖維素、約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.25 重量%的膠態二氧化矽及約 0.75 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0994】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣

組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 70 重量%的化合物 **1**、約 20 重量%的微晶纖維素、約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.25 重量%的膠態二氧化矽及約 0.75 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0995】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 75 重量%的化合物 **1**、約 15 重量%的微晶纖維素、約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.25 重量%的膠態二氧化矽及約 0.75 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

【0996】 在某些實施例中，本文提供包含有顆粒內組分、顆粒外組分及膜衣組分之化合物 **1** 調配物，其中顆粒內組分包含約 80 重量%的化合物 **1**、約 10 重量%的微晶纖維素、約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉及約 2.8 重量%的羥丙基甲基纖維素；其中顆粒外組分包含約 3 重量%的羥基乙酸澱粉鈉、約 0.25 重量%的膠態二氧化矽及約 0.75 重量%的硬脂酸鎂；其中膜衣組分包含約 2.0 重量%至約 6.0 重量%的 Opadry®；且其中該重量為所有顆粒內及顆粒外組分的總重量。

口服劑型

【0997】 適於經口投與之醫藥組合物可以不連續劑型提供，諸如(但不限於)：錠劑(例如咀嚼錠劑)、囊片、膠囊及液體(例如經調味的糖漿)。此類劑型含有預定量之活性成分，且可藉由熟習此項技術者熟知之藥劑學方法製備。大致參見

Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins (2005)。

【0998】 本文所提供之口服劑型係藉由根據習知醫藥混配技術將活性成分與至少一種賦形劑以緊密混合方式合併來製備。視投藥所需之製劑形式而定，賦形劑可採用多種形式。例如，適用於口服液或氣溶膠劑型中之賦形劑包括(但不限於)：水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑及著色劑。適用於固體口服劑型(例如散劑、錠劑、膠囊及囊片)中之賦形劑之實例包括(但不限於)：澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、結合劑及崩解劑。

【0999】 在一實施例中，口服劑型為錠劑或膠囊，在此狀況下使用固體賦形劑。在另一實施例中，錠劑可藉由標準水性或非水性技術包覆包衣。此類劑型可由任一種藥劑學方法來製備。一般而言，醫藥組合物及劑型係藉由將活性成分與液體載劑、細粉狀固體載劑或二者均一且緊密混合且必要時接著使產物定形成所要呈現形式來製備。

【1000】 例如，錠劑可藉由壓縮或成型而製備。壓縮錠劑可藉由在適合機器中將活性成分壓縮成自由流動形式(如粉末或顆粒)、視情況與賦形劑混合來製備。成型錠劑可藉由使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物的混合物在適合機器中成型來製造。

液體劑型

【1001】 用於經口投與之化合物 **1** 的液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成分之外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如(例如)水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油

及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、及其混合物。

【1002】 除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【1003】 除了惰性稀釋劑之外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

化合物 1 的用量

【1004】 在某些其他實施例中，本文提供化合物 **1** 之單位劑型，其包含約 150 mg 與約 600 mg 之間之具有化合物 **1** 結構的化合物，或其醫藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物。

【1005】 在某些其他實施例中，本文提供化合物 **1** 之單位劑型，其包含約 150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg 或甚至 600 mg 之具有化合物 **1** 結構的化合物。在某些實施例中，該單位劑型包含約 150 mg、約 185 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg 或甚至約 315 mg 之具有化合物 **1** 結構的化合物，或其醫藥學上可接受的鹽、溶劑合物或水合物。在某些這類實施例中，該單位劑型為包含有約 185 mg、約 200 mg、約 200、約 250 mg 或甚至約 300 mg 之化合物的膠囊。

【1006】 在實施例中，單位劑型包含約 150 mg 的化合物 **1**。在實施例中，單位劑型為錠劑（例如，膜衣錠劑）。在實施例中，單位劑型為膠囊。在實施例中，單位劑型包含微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉及/或羥丙基甲基纖維素之賦形劑。在實施例中，單位劑型包含羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及/或硬脂酸鎂之賦形劑。

【1007】 在實施例中，單位劑型包含約 300 mg 的化合物 **1**。在實施例中，單

位劑型為錠劑（例如，膜衣錠劑）。在實施例中，單位劑型為膠囊。在實施例中，單位劑型包含微晶纖維素、羥基乙酸澱粉鈉及/或羥丙基甲基纖維素之賦形劑。在實施例中，單位劑型包含羥基乙酸澱粉鈉、膠態二氧化矽及/或硬脂酸鎂之賦形劑。

【1008】 雖然本文已展示及描述本發明之實施例，但對熟悉本技藝者將顯而易見的是，此類實施例僅藉助於實施例提供。在不脫離本發明之情況下，熟悉本技藝者現將想到許多變化、改變及取代。應理解，本文所述之本發明實施例的各種替代方案可用於實施本發明。以下申請專利範圍意欲界定本發明之範疇，且從而涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

範例

實例1：Vadadustat (化合物1)用於患有非透析依賴性慢性腎病之個體之貧血的治療。

【1009】 此實例係描述第一個開放性、活性對照之化合物 **1** (Vadadustat 或 VDT 或 MT-6548)用於治療患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)之個體之貧血長達 52 週的第 3 期研究。化合物 **1** 之功效及安全性係與用於治療患有 NDD-CKD 之個體之貧血的達貝泊汀 α (DA)進行比較。一些個體係從 ESA 療法轉換成以化合物 **1** 治療。這些研究顯示化合物 **1** 對於以下患者組係有效控制血紅素(Hb)含量（包括在一目標範圍內）：(1)在開始 vadadustat 療法前八週內未接受過紅血球生成刺激劑(ESA)療法（「矯正」患者組），以及(2)在開始 vadadustat 療法的八週內接受過 ESA 療法（「轉換」患者組）。這些發現支持 vadadustat 的用途對於 NDD-CKD 患者之貧血為耐久、有效的療法。

【1010】 研究群體係由≥20 歲之患有 NDD-CKD 的個體組成，腎小球濾過率估算值(eGFR) < 60 mL/min/1.73 m^2，且血紅素(Hb)數值大於或等於 8.0 g/dL 且小

於 11.0 g/dL (矯正組)或是大於或等於 9.0 g/dL 且小於 12.5 g/dL (轉換組)，其當前因貧血而接受紅血球生成刺激劑(ESA)治療。

【1011】 如圖 1 所示，長達 6 週的篩選期之後，滿足下述所有納入及非排除標準的個體係以 1:1 隨機分組至化合物 1 或達貝泊汀 α。隨機分組之後，患者係經治療長達 52 週的時期。接著在治療之後觀察患者兩(2)週的時間（追蹤期）。

個體選擇及停藥

【1012】 基於以下納入及排除標準選擇用於研究之個體。

關鍵納入標準

【1013】 為了符合這項研究的條件，患者必須符合所有以下納入標準：

- 至少 20 歲，包含 20 歲；
- 在篩選時以腎小球濾過率估算值(eGFR) < 60 mL/分鐘/1.73 m^2 [eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 x (血清肌酐)$^{-1.094}$ x (年齡)$^{-0.287}$ (女性: x 0.739)]診斷患有慢性腎病；
- 在篩選期之前的 8 週內尚未接受透析且預期在治療期間預期不會開始透析；
- ESA 治療
  - ***矯正組***：臨到篩選之前至少八(8)週未接受 ESA；
  - ***轉換組***：臨到篩選之前至少 8 週使用相同的投與途徑及相同的給藥間隔（該給藥間隔應為 ESA 調配物之藥品仿單中所述）接受相同的 ESA 調配物且使用下述劑量：

依泊汀 α、依泊汀 β：每 2 週≤12,000 IU

達貝泊汀 α：每 2 週≤120 μg

依泊汀 β pegol：每 4 週≤250 μg

- 基期 Hb：

矯正組：≥ 8.0 至< 11.0 g/dL

轉換組：≥ 9.0 至≤ 12.0 g/dL

- 在篩選期間最近的兩次試驗中 Hb 的差異<1.5 g/dL；
- 在篩選期間有≥100 ng/mL 的血清鐵蛋白值或是≥20%轉鐵蛋白飽和；以及
- 在篩選期間的葉酸或維生素 B12 值高於標準最低值。

關鍵排除標準

【1014】 被認為不符合研究條件的個體包括下列各者：

- 患有除 CKD 之外之病因所致的貧血；
- 正在出血或臨到篩選之前八(8)週期間失血；
- 臨到篩選之前八(8)週期間有紅血球輸注；
- 有不可控的高血壓；
- 正患有眼底疾病或不能接受眼底檢查；
- 被診斷出患有心血管疾病、惡性腫瘤或血鐵質沉積症(hemisiderosis)；
- 有不良藥物反應或藥物過敏史；以及
- 先前已接受過化合物 **1**。

關鍵功效評估指標

【1015】 此研究的功效評估指標定義如下：

主要的

- 在治療期間的第 20 及 24 週之平均 Hb 含量。

次要的

- 每次治療診視時的 Hb 含量；以及
- 目標 Hb 範圍(11.0–13.0 g/dL)之內的患者比例。

關鍵安全性評估指標

【1016】 此研究的安全性評估指標定義如下：

- 不良事件(AE)；
- 不良藥物反應；以及

其他功效評估指標

【1017】 此研究的其他評估指標定義如下：

- 與鐵相關之參數：血清鐵蛋白、轉鐵蛋白飽和度(TSAT)、總鐵結合容量(TIBC)、鐵調素、血清鐵及通過任何給藥途徑（口服及靜脈內）的每月鐵劑量；以及
- 紅血球指數。

統計分析

主要功效評估指標

【1018】 *非劣性*：若在第 20 及 24 週之平均 Hb 之最小平方平均(LS)在化合物 1 與達貝泊汀 α 之間的差異的 95%信賴區間(CI)下限大於或等於預定義非劣性臨界值-0.75 g/dL，則認為化合物 1 相對於達貝泊汀 α 係非劣性。LS 平均的差異係指該等患者內有非結構化共變異數矩陣之重複測量混合模型(MMRM)。

個體的治療

【1019】 將該等個體 1:1 隨機分組至下列組別：

- 化合物 **1** 初始劑量為 300 mg/天；或
- 達貝泊汀 α (皮下)初始劑量如下：

【1020】 對於所有個體的給藥資訊係顯示於**圖 1** 中。

【1021】 對於已服用達貝泊汀的個體，研究中的初始給藥方案係基於先前的給藥方案。

【1022】 對於矯正組中的個體，初始給藥方案為每兩週一次 30 μg 的達貝泊汀。

【1023】 對於服用其他 ESA 的個體，達貝泊汀的初始劑量係基於已核准的在地產品標籤。

【1024】 對於所有個體，在篩選診視 2 (SV2)之後及在隨機診視之前不投與額外的 ESA 劑量。

劑量調整準則

【1025】 在基期診視時開始給藥，並於其他基期程序已完成之後，在研究地點投與第一劑量的研究藥物（化合物 **1** 或達貝泊汀 α）。對於所有個體而言，在 SV2 之後且在隨機診視之前不投與額外的 ESA 劑量。在整個研究中，經由 HemoCue®照護點裝置監測血紅素以判定是否需要調整或暫停研究藥物（化合物 **1** 或達貝泊汀 α）之劑量。

【1026】 目標為在整個研究中維持 Hb 含量在 11.0–13.0 g/dL。

【1027】 化合物 **1** 及達貝泊汀 α 的劑量調整算法如下(參見下文)。

【1028】 調整療法時，已考量 Hb 上升速率、下降速率及變異性以及個體臨床病狀（亦即近期疾病、體液容積降低、體液容積過多等）。

關鍵劑量調整算法：

- 不允許提高劑量的頻率超過每 4 週一次。可允許較頻繁地降低劑量。避免頻繁的劑量調整。
- 若 Hb 快速上升，則降低劑量。
- 若 Hb 降低至 11.0 g/dL 以下，則增加劑量。
- 若 Hb 含量超過 13.0g/dL，則降低劑量。

【1029】 對於隨機服用達貝泊汀 α 的個體，初始劑量係如下判定：

- 對於已服用達貝泊汀的個體，研究中的初始給藥方案係基於先前的給藥方案。
- 對於服用其他 ESA 的個體，達貝泊汀的初始劑量係基於已核准的在地產品標籤。

給藥指示

化合物1

【1030】 所有個體於基期診視時係以 300 mg 的初始劑量開始。化合物 **1** 之劑

量含量包括 150 mg、300 mg、450 mg 及 600 mg。每位個體在基期診視時，於研究地點服用其第一劑量之研究藥物。隨後在門診服用研究藥物。個體可隨食物或不隨食物一起服用化合物 **1**。該劑量係於每天的大致相同時間服用。該個體係依指示在該劑量的化合物 1 之前至少 2 小時或之後 2 小時服用任何口服鐵增補劑。

達貝泊汀 α

【1031】 達貝泊汀 α 係根據已核准的在地產品標籤投與、儲存及分配。

鐵增補劑

【1032】 研究者在研究期間係視需要開立鐵增補劑處方，以維持鐵蛋白≥100 ng/mL 或 TSAT ≥20%。要點：由於口服鐵可能降低化合物 1 之生物可用性，該研究藥物未與口服鐵增補劑同時投與。該個體係依指示在給予化合物 1 之前至少兩(2)小時或之後兩(2)小時服用任何口服鐵增補劑。

結果

【1033】 將 304 名患者以 1:1 隨機分組至接受 vadadustat (化合物 **1**)療法及達貝泊汀 α (DA)療法之群組。於 vadadustat 組的 151 名患者中，有 130 名完成治療期 1。於 DA 組的 153 名患者中，有 141 名完成治療期 1。

【1034】 矯正群體於基期之患者特徵係顯示於**表 2** 中。

表 2. 矯正群體於基期之患者特徵。

	化合物 **1** (N=71)	達貝泊汀 α (N=71)
性別 (男性)，n (%)	34 (47.9)	30 (42.3)
年齡 (歲)	70.8 (10.8)	71.7 (8.8)
體重(kg)	58.35 (13.29)	57.89 (10.16)
BMI (kg/m^2)	23.71 (3.56)	23.58 (3.74)
Hb (g/dL)	10.17 (0.87)	10.10 (0.77)
eGFR($mL/min/1.73m^2$)	24.33 (12.40)	25.22 (12.39)
eGFR 類別，n (%)		

	化合物 1 (N=71)	達貝泊汀 α (N=71)
<15	22 (31.0)	19 (26.8)
15≤ 至 <30	24 (33.8)	31 (43.7)
30 ≤ 至 <60	25 (35.2)	20 (28.2)
≥60	0 (0.0)	1 (1.4)
CRP (mg/dL)	0.315 (0.783)	0.196 (0.424)
血清鐵蛋白(ng/dL)	167.85 (146.65)	142.35 (108.18)
TSAT(%)	29.3 (10.3)	27.3 (8.3)
先前的 ESA，n (%)		
依泊汀	-	-
達貝泊汀 α	-	-
依泊汀 β pegol	-	-
共病症，n (%)		
高血壓	67 (97.2)	67 (94.4)
糖尿病	28 (39.4)	27 (38.0)
血脂異常症	44 (62.0)	47 (66.2)

全部群體

【1035】 全部患者群體之人口統計資訊及基期特徵之描述係於**圖 18** 中提供。

【1036】 在全部的化合物 **1** 組中，平均 Hb 從基期增加並於第 8 週達到目標範圍，且之後保持在該目標範圍內；確認功效的耐久性直到第 52 週。

【1037】 的確，主要功效評估指標係以第 20 及 24 週之平均 Hb 測得。見**表 3**。化合物 1 組及達貝泊汀 α 組之第 20 及 24 週的平均 Hb 的 95%信賴區間(CI)皆在 11.0–13.0 g/dL 的目標範圍之內。該等群組(VDT–DA)之間的差異的 95% CI 下限係高於所述預定義非劣性臨界值-0.75 g/dL。亦即，在第 24 週時該主要評估指標符合：平均血紅素(Hb)的差異為-0.26 g/dL (95% CI -0.50, -0.02 g/dL)，因此實現-0.75 g/dL 的預先指定非劣性標準。

表 3. 在第 20 及 24 週之平均*Hb 的 LSMean 以及化合物 1 與達貝泊汀 α 之間的差異

治療組	N	平均 Hb，第 20 及 24 週	
		LSMean	95% CI
化合物 1	151	11.66	11.49, 11.84
達貝泊汀 α	153	11.93	11.76, 12.10
差異(化合物 1 - 達貝泊汀 α)	-	-0.26	-0.50, -0.02
*此 MMRM 模型包括治療組、診視、個體族群（矯正、轉換）、治療組與診視的交互作用、固定效應時之診視與個體族群（矯正、轉換）的交互作用、共變異數效應時之基期數值、以及隨機效應（共變異數矩陣：非結構化）時之個體。			

【1038】 在(化合物 1) vadadustat 組中，平均 Hb 從基期增加並於第 8 週達到目標範圍，且保持在該目標範圍內直到第 52 週(**圖 2A**)。在非 ESA 使用者中，使用 vadadustat 及達貝泊汀 α 的平均 Hb 從基期增加且分別於第 8 週及第 6 週達到目標範圍，之後接著保持在該目標範圍內(**圖 2B**)。使用 vadadustat 之基期 Hb 含量落在目標範圍內的患者比例為 15.5%且在第 52 週增加至 71.4%，而使用達貝泊汀 αHb 之基期 Hb 含量落在目標範圍內的患者比例為 9.9%且在第 52 週增加至 84.5%，這確認了使用化合物 **1** 治療的功效耐久性(**圖 2**)。確切地說，與經達貝泊汀 α 治療的個體在第 52 週的平均 Hb 含量 11.58 g/dL (95% CI 11.43, 11.74 g/dL)相比，經化合物 **1** 治療的個體在第 52 週的平均 Hb 含量為 11.51 g/dL (95% CI 11.35, 11.67 g/dL)(**圖 2**)。在全部群體中化合物 **1** 之平均劑量係顯示於**圖 3A**（24 週）及**圖 3B**（52 週）中。從第 48 至 52 週，化合物 1 之平均劑量為 335.65 mg/天 (95% CI, 286.72–384.58)，而達貝泊汀 α 為 16.37 μg/週 (95%

CI, 13.09–19.65)(**圖 3C**)。

【1039】 在 ESA 使用者中，兩個群組中之平均 Hb 含量在從先前的 ESA 轉換之後是幾乎穩定的。vadadustat 及達貝泊汀 α 之平均 Hb 分別在第 8 週及第 6 週達到目標範圍，且之後維持在該目標範圍內(**圖 2C**)。使用 vadadustat 之基期 Hb 含量落在目標範圍內的患者比例為 45.0%且在第 52 週增加至 79.2%，而使用達貝泊汀 α 之基期 Hb 含量落在目標範圍內的患者比例及在第 52 週的比例分別為 52.4%及增加至 76.6%。從第 48 至 52 週，化合物 1 之平均劑量為 403.67 mg/天 (95% CI, 355.84–451.50)，而達貝泊汀 α 為 23.15 μg/週 (95% CI, 18.29–28.00)(**圖 3D**)。

【1040】 在化合物 1 群組中，ESA 使用者於篩選期間係以平均 Hb 含量分析 (<11.0 g/dl, Hb ≥11.0 g/dl)。對於 Hb ≥11.0 g/dl 的子群，Hb 含量在整個治療期間係維持在目標範圍內(**圖 2D**)。對於 Hb <11.0 g/dl 的子群，平均 Hb 從基期增加並在 12 週達到目標範圍，且之後維持在目標範圍內(**圖 2E**)。對於 Hb ≥11.0 g/dl 的子群，基期 Hb 含量落在目標範圍內的患者比例及在第 52 週分別為 91.9%及 80.0%，而對於 Hb <11.0 g/dl 的子群則分別為 4.7%及 78.3%。

【1041】 **圖 4** 係比較接受化合物 **1** 療法及接受達貝泊汀 α (DA)療法之全部群體中之各種與鐵相關的參數，包括血清鐵蛋白(ng/mL)、TSAT %、TIBC (μg/dL)、鐵調素(ng/mL)、血清鐵(μg/dL)及通過任何途徑的每月鐵劑量(mg)之中的差異。

【1042】 在 52 週的 LOCF 與基期相比時，使用 vadadustat 的血清鐵蛋白及鐵調素有顯著的減少，而使用達貝泊汀 α 的血清鐵蛋白沒有差異但鐵調素有顯著增加(**圖 4A, 4D**)。對於 TSAT，使用 vadadustat 在 52 週的 LOCF 與基期相比時沒有顯著差異，但使用達貝泊汀 α 的則顯著增加(**圖 4B**)。對於 TIBC，使用 vadadustat 在 52 週的 LOCF 與基期相比時有顯著增加，而使用達貝泊汀 α 的則

顯著減少(**圖 4C**)。在篩選期間於化合物 1 組接受口服鐵的患者比例在第 48 至 52 週分別為 23.8%及 33.6%，而在達貝泊汀 α 組則分別為 18.3%及 29.0%。

【1043】 **圖 5** 係比較化合物 **1** 及 DA 患者之紅血球指數 MCH（平均血球血紅素）、MCHC（平均血球血紅素濃度）、MCV（平均血球體積）及 RDW（紅血球分佈寬度）直到 52 週。在化合物 1 組中，在 52 週的 LOCF 與基期相比時之 MCV、MCH 及 MCHC 顯著增加(**圖 5A**、**5B**、**5C**)，而在 RDW 中則沒有顯著差異(**圖 5D**)。在達貝泊汀 α 組中係與基期沒有差異，除 RDW 有輕微但顯著高於基期之外(**圖 5D**)。

【1044】 *安全性評估.* 於該等治療組之間通報有 AE 及嚴重 AE 之患者的比例是近似的。直到第 52 週，VDT 及 DA 組中分別通報 90.1%及 92.2%的患者有至少一個 AE (**表 4**)。通報有 AE 及嚴重 AE 之患者的比例於該等群組中是近似的。沒有嚴重 AE 被認為與研究藥物有關。VDT 組最常通報的 AE 為鼻咽炎、腹瀉及便秘。儘管在 VDT 組中腹瀉是較常被通報的，大多的 AE 被通報是輕度的。在 VDT 組中未通報有死亡事件。特別關注的 AE 包括心血管事件、視網膜病症、惡性腫瘤、高血鉀症、肺動脈高血壓及心臟衰竭。

表 4. 不良事件概述

AE 概述，52 週

AE 類型	**VDT (N = 151) n (%)**	**DA (N = 153) n (%)**
≥1 AE 之個體	136 (90.1)	141 (92.2)
不良藥物反應	20 (13.2)	7 (4.6)
嚴重的 AE	42 (27.8)	49 (32.0)
嚴重的不良藥物反應	0 (0.0)	0 (0.0)
因為 AE 而中止	10 (6.6)	6 (3.9)
因為 AE 而降低劑量或中斷研究藥物	11 (7.3)	4 (2.6)
因為 AE 而死亡	0 (0.0)	1 (0.7)

使用 VDT 之最常見的 AE，52 週

AE (首選項目)	VDT (N = 151) n (%)	DA (N = 153) n (%)
鼻咽炎	37 (24.5)	43 (28.1)
腹瀉	18 (11.9)	8 (5.2)
便秘	14 (9.3)	11 (7.2)

特別關注的 AE，52 週

特別關注的 AE	VDT (N = 151) n (%)	DA (N = 153) n (%)
心血管事件	3 (2.0)	4 (2.6)
視網膜病症	4 (2.6)	12 (7.8)
惡性腫瘤	2 (1.3)	6 (3.9)
高血鉀症	1 (0.7)	5 (3.3)
肺動脈高血壓	0 (0.0)	0 (0.0)
心臟衰竭	6 (4.0)	2 (1.3)

【1045】 如**表 4** 中所示，在 vadadustat 治療組中之不良事件(AE)的發生率為 90.1%，相比下在達貝泊汀 α 治療組中則為 92.2%。在 vadadustat 治療組中所通報之最常見的前三名 AE 為鼻咽炎(24.5%)、腹瀉(11.9%)及便秘(9.3%)。在化合物 **1** 治療組中之嚴重不良事件(SAE)的發生率為 27.8%，相比下在達貝泊汀 α 治療組中則為 32.0%；沒有 SAE 被認為是與研究藥物有關。

【1046】 對於矯正及轉換患者而言，化合物 **1** 被鑑別為有效控制 Hb 於目標 Hb 範圍內，且未察覺新的安全考量。使用化合物 **1** 的治療具有耐久性，其功效確認直到第 52 週。再者，使用化合物 **1** 的治療係與 TIBC、MCV 及 MCH 的顯著增加以及鐵調素的減少有關聯性，表明鐵代謝的改善。

矯正組

【1047】 對於矯正組，平均 Hb 從基期增加並於第 8 週達到目標範圍，且之後

保持在該目標範圍內(**圖 6A**)。對於矯正組，化合物 **1** 改善了矯正患者中之平均 Hb 在第 24 週從基期由 10.17 g/dL 增加至 11.85 g/dL。

【1048】 在第 24 週，矯正患者在目標 Hb 範圍 11.0–13.0 g/dL 之內的患者比例在化合物 1 及達貝泊汀 α 組中分別為 69.7%及 72.3%(**圖 6B**)。**圖 6D** 顯示直至該研究第 52 週的患者平均血紅素含量。

【1049】 **圖 6C** 顯示直至該研究第 24 週的化合物 **1** (VDT)的平均劑量。圖 6E 顯示直至該研究第 52 週的化合物 **1** (VDT)的平均劑量。

轉換組

【1050】 對於轉換組，兩個群組中之平均 Hb 含量在從先前的 ESA 轉換之後是幾乎穩定的。平均 Hb 在第 8 週達到目標範圍，且之後維持在該目標範圍內(**圖 7A**、**圖 7D**)。具體而言，化合物 1 改善了轉換患者中之平均 Hb 在第 24 週從基期由 10.68 g/dL 增加至 11.27 g/dL。在第 24 週時，轉換組在目標 Hb 範圍之內的患者比例在化合物 **1** 中為 66.7%且在 DA 組中為 82.7% (**圖 7B**)。**圖 7C** 顯示直至該研究第 24 週的化合物 **1** (VDT)的平均劑量。圖 7D 顯示轉換組中直至該研究第 52 週的平均血紅素(Hb)含量，而**圖 7E** 顯示直至該研究第 52 週的化合物 **1** 平均劑量。

【1051】 與矯正組相比，轉換組有較高平均劑量的化合物 **1**。在轉換組的其他子群體中也觀察到平均劑量的差異。例如，血紅素(Hb)含量< 11 g/dL 的患者係比血紅素(Hb)含量≥ 11 g/dL 的患者接受了較高的化合物 **1** 平均日劑量(**圖 8A-8B**)。

【1052】 **圖 9** 係顯示所接受的紅血球生成刺激劑(ESA)數量在整個 52 週期間亦可影響化合物 **1** 的日劑量。例如，與每週接受< 15 μg 劑量之達貝泊汀 α 的患者相比，每週接受≥ 15 μg 劑量之達貝泊汀 α 的患者的化合物 **1** 平均劑量較高。

【1053】 在 NDD-CKD 的矯正與轉換群組中，化合物 **1** 係有效治療貧血。再者，較高劑量的化合物 **1** 可特別有用於具有較低 Hb 含量及/或先前已接受較高劑量之達貝泊汀 α (DA)的 NDD-CKD 轉換患者：例如，這類患者可受益於(例如) 450 mg 或 600 mg 較高劑量的化合物 **1**。另外，使用化合物 **1** 之療法在整個 52 週研究期間的療程中已顯示出是有效（例如，在維持目標 Hb 含量方面）且耐久的。

討論

【1054】 這是第一個第 3 期隨機分組對照的試驗，其顯現每天一次通過皮下注射投予口服 vadadustat 治療 NDD-CKD 患者相對於達貝泊汀 α 的非劣性。使用化合物 1 時，平均 Hb 增加到預定義目標 11.0–13.0 g/dl，無論患者先前是否接受過 ESA 治療，並維持在目標範圍內長達 52 週。整體而言，化合物 1 與達貝泊汀 α 一樣安全，且在 52 週的治療期間未觀察到重大的安全顧慮。

【1055】 整體而言，此研究的發現表明，以 300 mg 劑量的化合物 1 開始並根據患者的 Hb 含量調整以將 Hb 維持在目標範圍內，可以有效且安全地用於治療處於透析前階段之 CKD 患者的貧血。由於登記於此研究之患者的基期特徵與開始使用達貝泊汀 α 或依泊汀 β pegol 治療 NDD-CKD 貧血患者的大型上市後研究相似 [1,2]，因此這些發現可推廣至治療 NDD-CKD 患者的貧血的臨床實務中。在臨床實務中，許多處於透析前階段的患者尚未開始治療貧血，且在接受 ESA 治療的患者中，Hb 含量可以受到很好的控制，但是許多患者的 Hb 含量低於該等指引建議的目標 [3,4,5]。因此，因為申請人評估了化合物 1 在非 ESA 使用者及 ESA 使用者二者中的功效，所以這些發現與臨床實務有進一步的關聯性。在此研究中，化合物 1 於平均 Hb 達基期的 8.0–11.0 g/dl 之非 ESA 使用者中係有效維持 Hb 在目標範圍之內，而這平均 Hb 含量為建議開始貧血治療的含量之指引 [5]。另外，對於 ESA 使用者而言，以化合物 1 治療係改善篩選時 Hb <11.0 g/dl

之患者中的 Hb 含量，且在 Hb ≥11.0 g/dl 之患者中維持 Hb 含量。

【1056】 除了 CKD 患者的紅血球生成刺激劑減少外，鐵利用率的低效率（其在一定程度上會受鐵調素的含量增加所影響）也是貧血發病的一個促成因子 [6]。HIF 的穩定會減少鐵調素的產生並增加涉及鐵的運輸及吸收的多個基因的表現，包括二價金屬轉運蛋白 1、十二指腸細胞色素 b 及轉鐵蛋白的基因 [7]。此外，在此研究中，與鐵相關之參數發生了有益的改變，而使用達貝泊汀 α 則沒有。尤其，使用化合物 1 觀察到 TIBC 的顯著增加及血清鐵蛋白與鐵調素的顯著減少，表明鐵的吸收與利用已在治療期間改善。儘管在研究期間兩個治療組中之與紅血球相關之參數落入正常範圍內，使用化合物 1 觀察到 MCV、MCH 及 MCHC 從基期顯著增加，其可反映在治療期間使用 vadadustat 的鐵利用率改善。在兩個治療組中，鐵的增補有顯著增加，其最有可能是確保血清鐵蛋白與 TSAT 分別維持在≥100 ng/ml 及≥20%的方案結果。

【1057】 此研究中之 AE 及 SAE 比率在該等治療組之間是近似的，且沒有 SAE 可歸因於 vadadustat 或達貝泊汀 α。最常通報的 AE 是胃腸道病症，儘管與達貝泊汀 α 相比下有較高頻率之使用 vadadustat 的患者通報腹瀉，但大多腹瀉事件的嚴重性為輕度或中度。儘管高血壓是已知與 ESA 治療相關的不良反應 [12]，在此研究中，兩個治療組的高血壓發生率皆較低，且重要的是，與達貝泊汀 α 相比下，使用 vadadustat 的高血壓發生率沒有數值增加。

【1058】 在此研究中所評估之使用化合物 1 特別關注的 AE 為已知與 HIF-PHI 的作用機制相關或先前與 HIF-PHI 類相關的 AE [13]。整體而言，有少數特別關注的 AE 被通報，且在治療組之間沒有臨床相關差異。儘管一名患者通報了一例可能與化合物 1 有關的視網膜出血，但該事件是輕度的且該患者的血清 VEGF 似乎沒有任何臨床相關變化。在未接受透析的患者及正接受透析的患者中，其他 HIF-PHI 的貧血臨床試驗中高血鉀症的發生率也有所增加 [14,15]。然而，

在此研究中，在化合物 1 組中僅有一例高血鉀症，且其不被認為與化合物 1 有關。

【1059】 總之，此研究是第一個研究顯現化合物 1 相對於達貝泊汀 α 之非劣性以及化合物 1 治療 NDD-CKD 患者之貧血長達 52 週之耐久性功效。重要的是，此研究中之 vadadustat 安全性係與先前在高加索人[8,10,11]及日本人[9]患者中的報告一致且未察覺新的安全考量。整體而言，這些發現可支持 vadadustat 治療於透析前階段之患者的貧血。

參考文獻

【1060】 1. Tanaka T, Nangaku M, Imai E, Tsubakihara Y, Kamai M, Wada M, 等人: Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: A post-marketing surveillance study in Japan. *Clin Exp Nephrol* 23: 231-243, 2019.

【1061】 2. Hayashi T, Uemura Y, Kumagai M, Kimpara M, Kanno H, Ohashi Y, 等人: Effect of achieved hemoglobin level on renal outcome in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients receiving epoetin beta pegol: MIRcerA CLinical Evidence on Renal Survival in CKD patients with renal anemia (MIRACLE-CKD Study). *Clin Exp Nephrol* 23: 349-361, 2019.

【1062】 3. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, 等人: Management of anemia in chronic kidney disease patients: Baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol* 15: 248-257, 2011.

【1063】 4. Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, 等人: Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: Baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. *Clin Exp Nephrol* 14: 558-570, 2010.

【1064】 5. The Japanese Society of Nephrology: Clinical Practice Guidebook for Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease, 2012. 可於以下找到: https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf. 2020 年三月 10 日查閱。

【1065】 6. Babitt JL, Lin HY: Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 23: 1631-1634, 2012.

【1066】 7. Haase VH: HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int* 21 增刊 1: S110-S124, 2017.

【1067】 8. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH: Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int* 90: 1115-1122, 2016.

【1068】 9. Nangaku M, Farag YMK, deGoma E, Luo W, Vargo D, Khawaja Z: Vadadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, for treatment of anemia of treating chronic kidney disease: Two randomized phase 2 trials in Japanese patients. *Nephrol Dial Transplant* Accepted: February, 2020.

【1069】 10. Martin ER, Smith MT, Maroni BJ, Zuraw QC, deGoma EM: Clinical trial of vadadustat in patients with anemia secondary to stage 3 or 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 45: 380-388, 2017.

【1070】 11. Haase VH, Chertow GM, Block GA, Pergola PE, deGoma EM, Khawaja Z, 等人: Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 34: 90-99, 2019.

【1071】 12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, 等人: Meta-analysis: Erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 153: 23-33, 2010.

【1072】 13. Sanghani NS, Haase VH: Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: Current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 26: 253-266, 2019.

【1073】 14. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, 等人: Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 381: 1011-1022, 2019.

【1074】 15. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, Hao L, 等人: Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 381: 1001-1010, 2019.

實例 2：Vadadustat (化合物 1)用於患有血液透析依賴性慢性腎病之個體之貧血的維持治療。

【1075】 此實例係描述第 3 期隨機分組、雙盲、活性對照之研究，以評估口服化合物 **1** 在大約 300 位個體中之用於患有血液透析依賴性慢性腎病(HD-CKD)之個體之貧血的維持治療之功效及安全性。在從當前 ESA 療法轉換之後，口服化合物 **1** 之功效及安全性係與用於 DD-CKD 個體之貧血的維持治療之達貝泊汀 α 進行比較。

【1076】 研究群體係由≥20 歲的個體組成，該等患者係患有 DD-CKD、診斷患有 CKD、已接受血液透析或血液透析過濾每週 3 次並持續至少 12 週、已接受相同 ESA 療法（依泊汀 α、依泊汀 β、或依泊汀 κ [≤9000 IU/週]；DA [≤60 μg/週]；或依泊汀 β pegol [≤250 μg/4 週]）持續至少 8 週、平均 Hb 值≥9.5 至 ≤12.0 g/dL，且血清鐵蛋白含量≥100 ng/mL 或≥20%Hb 轉鐵蛋白飽和(TSAT)。

個體選擇及停藥

【1077】 基於以下納入及排除標準選擇用於研究之個體。

關鍵納入標準

【1078】 被認為符合此研究條件的受試者包括以下各者：

- 至少 20 歲，包含 20 歲；
- 診斷患有慢性腎病；
- 在篩選前正接受血液透析或血液透析過濾每週至少三(3)次並持續≥ 12 週；
- 在篩選期第一天之前的 8 週內正使用相同的投與途徑及相同的給藥間隔（該給藥間隔應為 ESA 調配物之藥品仿單中所述）接受相同的 ESA 調配物且使用下述劑量：

依泊汀 α 及依泊汀 β 及 κ：每週≤ 9,000 IU

達貝泊汀 α：每週≤ 60 μg

依泊汀 β pegol：每 4 週≤ 250 μg

- 於篩選時最近的 Hb 含量平均值在≥ 9.5 至≤ 12.0 g/dL 的範圍內。
- 在篩選期間最近的兩次試驗中 Hb 的差異<1.5 g/dL；
- 在篩選期間有≥100 ng/mL 的血清鐵蛋白值或是≥20%轉鐵蛋白飽和；以及
- 在篩選期間的葉酸或維生素 B12 值高於標準最低值。

關鍵排除標準

【1079】 被認為不符合研究條件所含的個體包括下列各者：

- 患有除 CKD 之外之病因所致的貧血；
- 正在出血或失血；
- 已接受紅血球輸注；
- 有不可控的高血壓；
- 正患有眼底疾病或不能接受眼底檢查；
- 被診斷出患有心血管疾病、惡性腫瘤或血鐵質沉積症(hemisiderosis)；

關鍵功效評估指標

【1080】 此研究的功效評估指標定義如下：

主要的

【1081】 在治療期間的第 20 及 24 週之平均 Hb 含量。

次要的

【1082】 每次治療診視時的 Hb 含量；以及

【1083】 目標 Hb 範圍（超過範圍：≥ 12.0 g/dL；在範圍內：10.0–12.0 g/dL；低於範圍：< 10.0 g/dL）之內的患者比例。

安全性評估指標

【1084】 此研究的安全性評估指標定義如下：

- 不良事件(AE)；
- 不良藥物反應；以及

其他功效評估指標

【1085】 此研究的其他評估指標定義如下：

- 與鐵相關之參數：血清鐵蛋白、轉鐵蛋白飽和度(TSAT)、總鐵結合容量(TIBC)、鐵調素、血清鐵及通過任何給藥途徑（口服及靜脈內）的每月鐵劑量；以及
- 紅血球指數。

統計分析

主要功效評估指標

【1086】 *非劣性*：若在第 20 及 24 週之平均 Hb 之最小平方平均(LS)在化合物 1 與達貝泊汀 α 之間的差異的 95%信賴區間(CI)下限大於或等於預定義非劣性臨界值-0.75 g/dL，則認為化合物 1 相對於達貝泊汀 α 係非劣性。LS 平均的差異係指該等患者內有非結構化共變異數矩陣之重複測量混合模型(MMRM)。

個體的治療

【1087】 將該等個體 1:1 隨機分組至下列組別：

- 化合物 **1** 初始劑量為 300 mg/每天一次並調整至 150-600 mg/每天一次；或
- 達貝泊汀 α (IV)初始劑量如下：

【1088】 對於所有個體的給藥資訊係顯示於**圖 1** 中。

【1089】 對於已服用達貝泊汀的個體，研究中的初始給藥方案係基於先前的給藥方案。

【1090】 對於服用其他 ESA 的個體，達貝泊汀的初始劑量係基於已核准的在地產品標籤。

【1091】 對於所有個體，在篩選診視 2 (SV2)之後及在隨機診視之前不投與額外的 ESA 劑量。

劑量調整準則

【1092】 在基期診視時開始給藥，並於其他基期程序已完成之後，在研究地點投與第一劑量的研究藥物（化合物 **1** 或達貝泊汀 α）。對於所有個體而言，在 SV2 之後且在隨機診視之前不投與額外的 ESA 劑量。在整個研究中，經由 HemoCue®照護點裝置監測血紅素以判定是否需要調整或暫停研究藥物（化合物 **1** 或達貝泊汀 α）之劑量。

【1093】 目標為在整個研究中維持 Hb 含量在 10.0–12.0 g/dL。

【1094】 化合物 **1** 及達貝泊汀 α 的劑量調整算法如下(參見下文)。

【1095】 調整療法時，已考量 Hb 上升速率、下降速率及變異性以及個體臨床病狀（亦即近期疾病、體液容積降低、體液容積過多等）。

【1096】 ***關鍵劑量調整算法：***

- 不允許提高劑量的頻率超過每 4 週一次。可允許較頻繁地降低劑量。避免頻繁的劑量調整。
- 若 Hb 快速上升，則降低劑量。

- 若 Hb 降低至 10.0 g/dL 以下，則增加劑量。
- 若 Hb 含量超過 12.0g/dL，則降低劑量。

【1097】 對於隨機服用達貝泊汀 α 的個體，初始劑量係如下判定：

- 對於已服用達貝泊汀的個體，研究中的初始給藥方案係基於先前的給藥方案。
- 對於服用其他 ESA 的個體，達貝泊汀的初始劑量係基於已核准的在地產品標籤。

給藥指示

化合物 1

【1098】 所有個體於基期診視時係以 300 mg/天的初始劑量開始。化合物 **1** 之劑量含量包括 150 mg、300 mg、450 mg 及 600 mg。每位個體在基期診視時，於研究地點服用其第一劑量之研究藥物。隨後在門診服用研究藥物每天一次。個體可隨食物或不隨食物一起服用化合物 **1**。該劑量係於每天的大致相同時間服用。該個體係依指示在該劑量的化合物 1 之前至少 2 小時或之後 2 小時服用任何口服鐵增補劑。

達貝泊汀 α

【1099】 達貝泊汀 α 係根據已核准的在地產品標籤投與、儲存及分配。

鐵增補劑

【1100】 研究者在研究期間係視需要開立鐵增補劑處方，以維持鐵蛋白≥100 ng/mL 或 TSAT ≥20%。要點：由於口服鐵可能降低化合物 1 之生物可用性，該研究藥物未與口服鐵增補劑（包括含有鐵的綜合維生素）同時投與。該個體係依指示在給予化合物 1 之前至少 2 小時或之後 2 小時服用任何口服鐵增補劑。

結果

【1101】 患者基期特徵係顯示於**表 5** 中。

表 5. 患者基期特徵。

特徵	VDT (N = 162)		DA (N = 161)	
性別 (男性)，n (%)	104 (64.2)		109 (67.7)	
年齡 (歲)	66.0 ± 11.3		64.9 ± 11.7	
體重(kg) (乾重)	58.1 ± 11.9		58.8 ± 13.8	
BMI (kg/m^2)	22.4 ± 3.4		22.4 ± 4.5	
Hb (g/dL)	10.73 ± 0.7		10.73 ± 0.7	
透析持續時間(年)	7.4 ± 6.7		7.6 ± 7.6	
血清鐵蛋白(ng/mL)	144.5 ± 139.6		140.0 ± 95.3	
TSAT (%)	28.6 ± 10.6		26.9 ± 9.4	
先前的 ESA	n (%)	每週劑量	n (%)	每週劑量
依泊汀(IU)	49 (30.2)	3704 ± 2118	53 (32.9)	4783 ± 3183
達貝泊汀 α (μg)	97 (59.9)	17.2 ± 12.2	90 (55.9)	18.7 ± 14.1
依泊汀 β pegol (μg)	16 (9.9)	18.8 ± 12.1	18 (11.2)	22.9 ± 17.4
共病症, n (%)				
高血壓	152 (93.8)		147 (91.3)	
糖尿病	35 (21.6)		49 (30.4)	
血脂異常症	59 (36.4)		79 (49.1)	

除非另有說明，否則數據為平均值± SD（標準差）。

結果

【1102】 化合物 **1** 係顯示出有效維持 Hb 含量於目標 Hb 範圍之內，且未察覺新的安全考量。該等發現支持化合物 **1** 用於治療從 ESA 療法轉換來的 DD-CKD 貧血患者之用途。

【1103】 在兩個群組中之平均數平均 Hb 含量係從基期維持至第 52 週（圖

10A）。的確，主要功效評估指標係以第 20 及 24 週之平均 Hb 測得。見(**表 6**)。在 VDT 及 DA 組在 20–24 週之 95% CI 皆在目標 Hb 範圍 10.0–12.0 g/dL 之內（化合物 1 及達貝泊汀 α 分別為 10.61 g/dL 及 10.65 g/dL）。在 FAS 中，95% CI 下限係高於預定義非劣性臨界值-0.75 g/dL，確認了 VDT 相對於 DA 的非劣性。亦即，在第 24 週時該主要評估指標符合：平均 Hb 的差異為-0.05 g/dL (95% CI -0.26, 0.17 g/dL)，實現-0.75 g/dL 的預先指定非劣性標準。

表 6. HD-CKD 患者在 20–24 週之平均 Hb 的平均變化

治療組	N	平均 Hb，第 20 及 24 週	
		LSMean*	95% CI
VDT	160	10.61	10.45, 10.76
DA	160	10.65	10.50, 10.80
差異(VDT–DA)	-	–0.05	–0.26, 0.17

【1104】 如表 6 所示，在第 20 週及第 24 週之經化合物 **1** 治療之個體的平均 Hb 含量為 10.61 g/dL (95% CI 10.45, 10.76 g/dL)，相比下經達貝泊汀 α 治療之個體則為 10.65 g/dL (95% CI 10.50, 10.80 g/dL)。

【1105】 於化合物 **1** 組中在基期及第 24 及 52 週展現出 Hb 含量在 10.0–12.0 g/dL 的目標範圍內之患者比例分別為 81.5%、75.4%及 75.7%，而在 DA 組中則分別為 78.9%、75.7%及 86.5%(**圖 10D**)。於化合物 **1** 組中展現出 Hb 偏移≥12 及≥13 g/dL 之患者比例分別為 25.3%及 3.7%，而在 DA 組中則分別為 29.8%及 3.1%。在兩個群組中沒有患者在 52 周治療期間展現出 Hb 含量快速上升(>2 g/dL/4 週)。

【1106】 **圖 10A** 顯示接受化合物 1 (VDT)或達貝泊汀 α (DA)療法之 HD-CKD 患者在 52 週中隨時間之平均 Hb。**圖 10B** 顯示 HD-CKD 患者在整個研究的 52 週中之化合物 **1** (VDT)平均劑量。化合物 **1** 係以 300 mg/天開始，且化合物 1 在 20–24 週之平均日劑量(95% CI)為 375.34 (343.45–407.23) mg，在第 48–52 週則

為 367.65 (331.91–403.39) mg。**圖 10C** 顯示 HD-CKD 患者在整個研究的 52 週中之達貝泊汀 α (DA)平均劑量。DA 在基期及第 2 週之平均週劑量(95% CI)為 19.31 (17.43–21.19) μg，在 20–24 週為 18.67 (15.43–21.91) μg，在第 48–52 週為 24.15 (19.12–29.18) μg。

【1107】 **圖 12A** 顯示經化合物 **1** (VDT)治療之 HD-CKD 患者中之按基期 Hb 的平均 Hb，**圖 12B** 顯示經達貝泊汀 α (DA)治療之 HD-CKD 患者中之按基期 Hb 的平均 Hb，而**圖 12C** 顯示接受此療法之 HD-CKD 患者中之化合物 **1** (VDT)平均劑量。**圖 12D** 顯示 HD-CKD 患者在整個 52 週研究中之平均 Hb 值。具體而言，經 vadadustat 治療的個體在第 52 週之平均 Hb 含量為 10.39 g/dL (95% CI 10.24, 10.54 g/dL)，相比下經達貝泊汀 α 治療的個體則為 10.62 g/dL (95% CI 10.48, 10.76 g/dL)(**圖 12D**)。

【1108】 **圖 13A** 顯示基於先前的依泊汀、達貝泊汀 α (DA)或依泊汀 β pegol (EBP)治療之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。**圖 13B** 顯示基於先前的依泊汀、達貝泊汀 α (DA)或依泊汀 β pegol (EBP)治療之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT)劑量。**圖 13C** 顯示基於達貝泊汀 α (DA)的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。**圖 13D** 顯示基於長達 24 週的達貝泊汀 α (DA)轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT)劑量。**圖 13E** 顯示基於長達 52 週的達貝泊汀 α (DA)轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的平均化合物 **1** (VDT, MT-6548)劑量。**圖 19** 顯示基於依泊汀 β pegol 的轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的化合物 **1** (MT-6548)之平均數平均劑量。**圖 20** 顯示基於依泊汀的轉換前劑量之 HD-CKD 患者中的化合物 **1** (VDT)之平均數平均劑量。**圖 21** 顯示基於依泊汀的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。**圖 22** 顯示基於依泊汀 β pegol 的轉換前劑量之接受化合物 **1** (VDT)之 HD-CKD 患者中的平均 Hb。

【1109】 **圖 14** 係比較接受化合物 **1** 療法及接受達貝泊汀 α (DA)療法之全部 HD-CKD 群體中之各種與鐵相關的參數，包括血清鐵蛋白(ng/mL)、TSAT %、TIBC (μg/dL)、鐵調素(ng/mL)、血清鐵(μg/dL)及通過任何途徑的每月鐵劑量(mg)之中的差異。與基期相比下，兩個群組在第 52 週(LOCF)之血清鐵及 TSAT 沒有顯著差異(**圖 14A**、**圖 14B**)。在化合物 1 組中之平均總鐵結合容量(TIBC)係從基期顯著增加至第 52 週(LOCF)，然而其在 DA 組中幾乎維持穩定(**圖 14C**)。在化合物 1 組中之平均鐵調素含量在第 52 週(LOCF)係從基期顯著減少，然而其在 DA 組中維持不變(**圖 14D**)。兩個群組從篩選期至第 48–52 週的靜脈內鐵平均每月劑量並未記錄到顯著差異(**圖 14E**)。化合物 1 組在篩選期間及第 48–52 週之接受靜脈內鐵的患者比例分別為 26.5%及 30.9%，而在 DA 組中分別為 30.4%及 33.3%。VDT 組在篩選期間及第 48–52 週之接受口服鐵的患者比例分別為 4.3%及 3.3%，而在 DA 組中分別為 1.2%及 2.2%。

【1110】 **圖 15** 係比較化合物 **1** 及 DA 患者之紅血球指數 MCH（平均血球血紅素）、MCHC（平均血球血紅素濃度）、MCV（平均血球體積）及 RDW（紅血球分佈寬度）直到 52 週。紅血球參數的變化係顯示於**圖 15A-D** 中。只有在化合物 1 組中之平均 MCV 及 MCH 含量在第 52 週(LOCF)從基期顯著增加(**圖 15A**、**圖 15B**)，而在兩個群組中之平均 MCHC 含量在第 52 週從基期顯著增加(**圖 15C**)。至於化合物 1 組中之平均 RDW 在第 52 週(LOCF)從基期顯著減少，而在 DA 組中其在第 52 週顯著增加(**圖 15D**)。

【1111】 **圖 16** 係顯示 HD-CKD 轉換子群中之基於患者先前接受之依泊汀每週劑量的化合物 **1** 平均劑量。

【1112】 **圖 17** 係顯示 HD-CKD 轉換子群中之基於患者先前接受之達貝泊汀 α (DA)每週劑量的化合物 **1** 平均劑量。在整個 52 週的研究過程期間，接受每週 DA 劑量≥ 15 μg 之患者係接受較高平均劑量的化合物 **1**（例如，在研究的第 2

週之後）。

【1113】 這些數據顯示出，化合物 **1** 係有效治療先前接受過 ESA 療法之 HD-CKD 轉換患者的貧血。再者，較高劑量的化合物 1 可特別有用於已接受較高劑量之達貝泊汀 α (DA)或依泊汀（例如，依泊汀 α、依泊汀 β、或依泊汀 γ）的 HD-CKD 轉換患者：例如，這類患者可受益於(例如) 450 mg 或 600 mg 劑量的化合物 **1**。另外，使用化合物 **1** 之療法在整個 52 週研究期間的療程中已顯示出是有效（例如，在維持目標 Hb 含量方面）且耐久的。

【1114】 *安全性評估.* 52 週的安全性結果係提供於**表 7** 中。於長達 52 週的治療期間內，化合物 1 組與對照組（達貝泊汀 α 組）之間的血栓性栓塞不良事件（諸如腦中風、心肌梗塞及肺栓塞）相似，且未觀察到血栓性栓塞的不良藥物反應。此外，在通報為特別關注的不良事件（心血管事件、心臟衰竭、視網膜病症、惡性腫瘤、高血鉀症、肺動脈高血壓）的患者比例中，兩組之間皆未觀察到有意義的失衡。

表 7. 不良事件

概述，n (%)	**VDT (N = 162)**	**DA (N = 161)**
≥1 AE 之個體	154 (95.1)	158 (98.1)
不良藥物反應	18 (11.1)	6 (3.7)
嚴重的 AE	41 (25.3)	44 (27.3)
嚴重的不良藥物反應	0 (0.0)	0 (0.0)
因為 AE 而中止	16 (9.9)	14 (8.7)
因為 AE 而降低劑量或中斷研究藥物	13 (8.0)	4 (2.5)
因為 AE 而死亡	2 (1.2)	1 (0.6)
使用 VDT 之最常見的 AE，n (%)	**VDT (N = 162)**	**DA (N = 161)**
鼻咽炎	74 (45.7)	73 (45.3)
腹瀉	25 (15.4)	24 (14.9)
分流狹窄	23 (14.2)	26 (16.1)
特別關注的 AE，n (%)	**VDT (N = 162)**	**DA (N = 161)**
心血管事件、心臟衰竭	13 (8.0)	15 (9.3)
視網膜病症	21 (13.0)	16 (9.9)

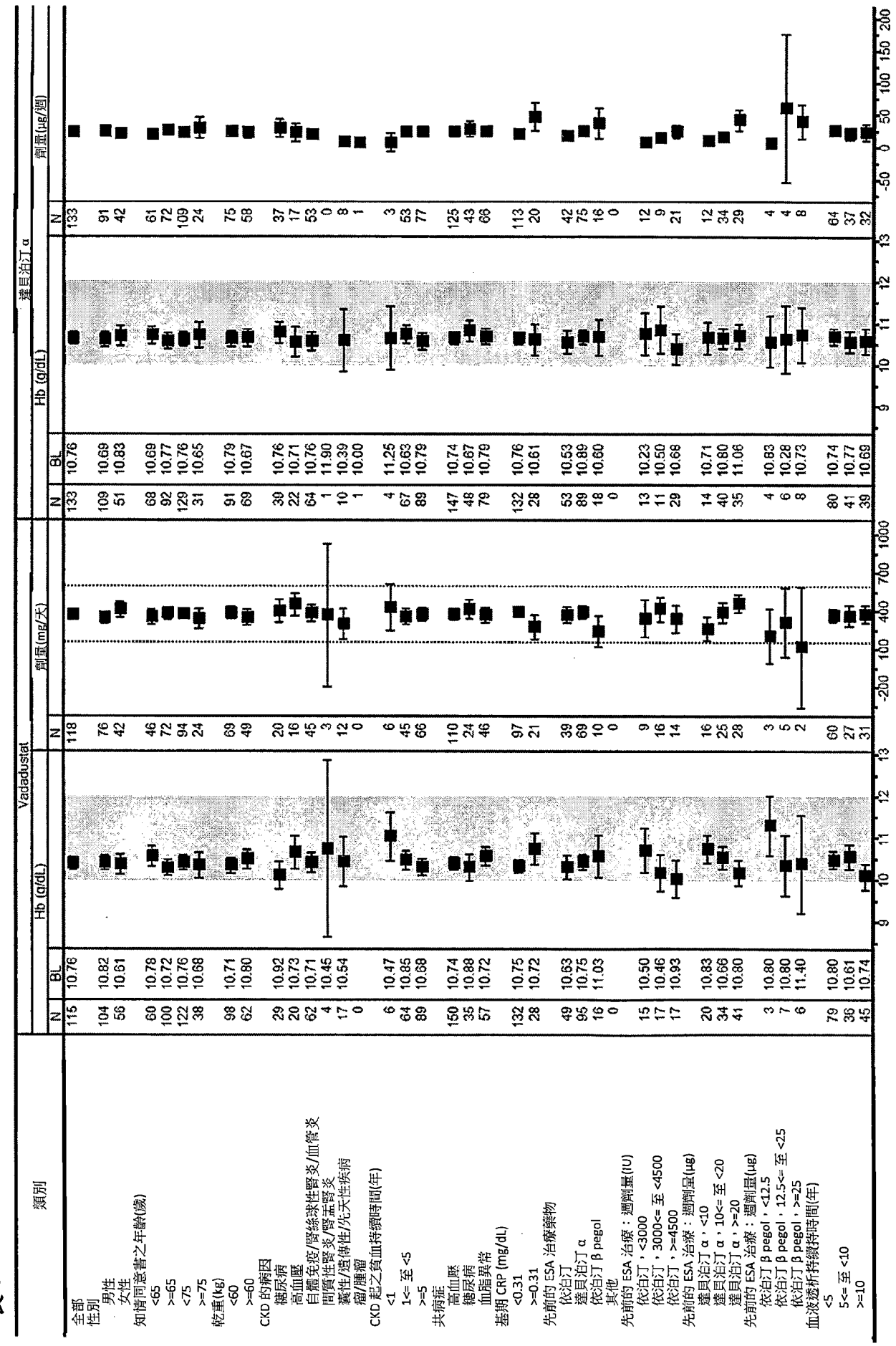
惡性腫瘤	7 (4.3)	9 (5.6)
高血鉀症	1 (0.6)	1 (0.6)
肺動脈高血壓	0 (0.0)	0 (0.0)

【1115】 如表 7 中所示，在化合物 **1** 治療組中之 AE 發生率為 95.1%，相比下在達貝泊汀 α 治療組中則為 98.1%。在 vadadustat 治療組中所通報之最常見的前三名 AE 為鼻咽炎(45.7%)、腹瀉(15.4%)及分流狹窄(14.2%)。在化合物 **1** 治療組中之嚴重 AE 發生率為 25.3%，相比下在達貝泊汀 α 治療組中則為 27.3%；沒有嚴重 AE 被認為是與研究藥物有關。在化合物 **1** 治療組中通報有兩例死亡且在達貝泊汀 α 治療組中通報有一例死亡，這三例係經評估皆與化合物 **1** 或達貝泊汀 α 無關。

子群分析

【1116】 基於患者背景之子群分析（例如，CKD 的病因、共病症、貧血持續時間、透析持續時間、先前 ESA 療法、及基期 C 反應蛋白含量）顯示出，通過化合物 1 劑量調整(150–600 mg/天)，LSMean Hb 含量在第 52 週係維持在 10.0–12.0 g/dL 的目標範圍之內且與患者背景無關(**表 8**)。

表 8


類別
Vadadustat
達貝泊汀 α
Hb (g/dL)
劑量(mg/天)
劑量(μg/週)
N
BL
全部
性別
男性
女性
知情同意書之年齡(歲)
<65
>=65
<75
>=75
乾重(kg)
<60
>=60
CKD 的病因
糖尿病
高血壓
自體免疫/腎絲球性腎炎/血管炎
間質性腎炎/腎盂腎炎
囊性/遺傳性/先天性疾病
腫瘤
CKD 起之貧血持續時間(年)
<1
1<= 至 <5
>=5
共病症
高血壓
糖尿病
血脂異常
基期 CRP (mg/dL)
<0.31
>=0.31
先前的 ESA 治療藥物
依泊汀
達貝泊汀 α
依泊汀 β pegol
其他
先前的 ESA 治療：週劑量(IU)
依泊汀，<3000
依泊汀，3000<= 至 <4500
依泊汀，>=4500
先前的 ESA 治療：週劑量(μg)
達貝泊汀 α，<10
達貝泊汀 α，10<= 至 <20
達貝泊汀 α，>=20
先前的 ESA 治療：週劑量(μg)
依泊汀 β pegol，<12.5
依泊汀 β pegol，12.5<= 至 <25
依泊汀 β pegol，>=25
血液透析持續時間(年)
<5
5<= 至 <10
>=10

討論

【1117】 此 52 週的第 3 期研究確認了化合物 1 (VDT)在血液透析中之 ESA 轉換貧血患者中維持 Hb 含量於目標範圍內的效用，並在這些患者中顯現口服 VDT 相對於 DA 治療貧血的非劣性。在 VDT 組中，Hb 含量於從 ESA 轉換來之後係在早期治療期間短暫減少。這可能是因為初始 VDT 劑量在 ESA 轉換患者中係設定成避免 Hb 含量過量，以及因為劑量調整算法要求 Hb 含量應<10.0 g/dL 而以≥4 週的間隔增加 VDT 劑量。然而，當根據該劑量調整算法調整 VDT 劑量時，大約 80%的患者可於第 24 及 52 週維持在目標 Hb 範圍內且近似於基期的劑量。這程度與使用 DA 所觀察到的程度相似。

【1118】 化合物 1 (VDT)在鐵參數方面的效果包括在此研究中接受血液透析之患者中增加 TIBC 含量及減少血清鐵調素含量，這效果並未見於 DA 組中，這與先前的 VDT 研究中之正接受血液透析的貧血患者中所觀察到的一致(1)。

【1119】 在化合物 1 (VDT)組中最常見的 AE 為鼻咽炎、腹瀉及分流狹窄，這與在 DA 組中所觀察到的相似。特別關注的 AE（包括心血管事件/心臟衰竭、視網膜病症、惡性腫瘤、高血鉀症及肺動脈高血壓）在 VDT 及 DA 組中也同樣發生。VDT 組中經常通報比 DA 組中多的視網膜出血（分別為 9.9%與 6.2%）；然而，這些所有事件都是輕微的，且認為與該研究藥物的因果關係不合理。再者，觀察到視網膜出血的患者中之血液 VEGF 含量沒有顯著改變。與篩選期相比時，這些視網膜出血患者的眼底鏡檢查未顯示出差異。使用其他 HIF-PHI 係比對照組(依泊汀 α)更常發生高血鉀症及動靜脈瘻管栓塞(2)；然而，HIF-PHI 可能造成這些事件的病理生理機制是不清楚的，且在我們的研究中已注意到這些事件沒有較高的危險。儘管如此，仍需要在整個 HIF-PHI 類別中進一步調查特別關注的 AE。

【1120】 這些因素（包括可能影響 HIF-PHI 功效的患者背景）還沒有被了解。

本研究顯示出以 150–600 mg/天的劑量來調整化合物 1 (VDT)可將 Hb 含量維持在目標範圍內且與患者背景無關，如**表 8** 所示。

【1121】 總之，在先前接受 ESA 之血液透析中的貧血患者的第 3 期研究中，口服化合物 1 (VDT)於第 20 及 24 週在維持 Hb 含量方面相對於 DA 係非劣性。兩個組中之平均 Hb 含量係維持在目標範圍內長達 52 週。化合物 1 (VDT)具有良好耐受性，且未察覺新的安全考量。這些發現表明 VDT 係有用於治療從 ESA 療法轉換之血液透析中的貧血患者。

參考文獻

【1122】 1. Nangaku M, Youssef F, deGoma E, 等人: Vadadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, for the treatment of anemia of chronic kidney disease: Two randomized phase 2 trial in Japanese patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 印刷中。

【1123】 2. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, Liang X, Jiang G, Liu Z, Li X, Zuo L, Luo L, Wang J, Zhao MH, Liu Z, Cai GY, Hao L, Leong R, Wang C, Liu C, Neff T, Szczech L, Yu KHP: Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 381: 1011–1022, 2019.

實例 3：評估化合物 1(Vadadustat)於接受血液透析且先前以紅血球生成刺激劑(ESA)治療之患者中的第 2 期臨床試驗

【1124】 在此開放性之第 2 期試驗中，係於 94 個接受血液透析之先前服用依泊汀 α 維持的患者中評估化合物 1。患者係依序分配至三個化合物 1 劑量組中之一，起始劑量：300mg 每天一次(QD)、450mg QD 或 450mg 每週三次(TIW)。主要的評估指標為到試驗中期(第 7–8 週)及試驗終期(第 15–16 週)之平均血紅素(Hb)距基期前平均值的變化，並使用可用數據進行分析(無插補)。

【1125】 *結果.* 整體而言，在 300mg QD、450mg QD 及 450mg TIW 劑量組中

分別有 80%、73%及 68%的個體完成該研究。所有的劑量組皆未觀察到 Hb 距基期前平均值有統計學上的顯著平均變化(**圖 23**)，並使用試驗中期及試驗終期仍穩定的可用數據而分析平均 Hb 濃度。其中有一位個體的 Hb 偏移>13 g/dL。整體而言，83%的個體經歷了不良事件(AE)；在這三個劑量組中，經歷至少一種 AE 的患者比例近似。最常通報的 AE 為噁心(11.7%)、腹瀉(10.6%)及嘔吐(9.6%)。在研究期間並未發生無死亡案例。沒有嚴重 AE 可歸因於 vadadustat。

【1126】 *結論.* 化合物維持了先前接受依泊汀之血液透析中的個體的平均 Hb 濃度。這些數據支持進一步調查 vadadustat 以評估其在血液透析中之個體中的長期安全性及功效。

實例 4：評估化合物 1 (Vadadustat 或 VDT 或 VADA)用於治療患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)之患者之貧血的第 3 期臨床試驗

【1127】 兩個隨機分組之第 3 期開放性、試驗委託者設盲、活性對照之不劣性試驗係於貧血 DD-CKD 患者中進行，該等患者為新發病透析患者且有限度地暴露於 ESA（矯正/轉換試驗）以及盛行性透析患者且已建立 ESA 治療（轉換試驗）。主要的安全性評估指標係於兩個試驗匯集的第一次嚴重不良新血管事件(MACE)（所有原因之死亡、非致命心肌梗塞(MI)，或非致命中風）的時間點預先指定。主要的及關鍵的次要功效評估指標為兩個治療組間分別至第 24-36 週及至第 40-52 週之距基期[BL]的 Hb 平均變化。

新發病 DD-CKD/矯正/轉換(Corr/Conv)試驗之安全設計概述(圖 24)：

【1128】 在血紅素(Hb)矯正後或從當前 ESA 療法轉換後之最近已針對 DD-CKD 開始透析治療的個體中，vadadustat 與達貝泊汀 α 相比在貧血的維持治療上之功效及安全性的第 3 期隨機分組、開放性、活性對照研究。在長達 8 週(56 天)的篩選期之後，滿足所有納入及沒有排除標準的個體係以 1:1 隨機分組至 vadadustat 或達貝泊汀 α。

【1129】 隨機分組根據以下進行：

- 地理區域(美國[US]與歐盟[EU]與世界其餘地方[ROW])。
- 紐約心臟協會充血性心臟衰竭(CHF)類別 0 (無 CHF)或 I 與 II 或 III。
- 參加研究之血紅素(Hb)含量(<9.5 或≥9.5 g/dL)。

【1130】 隨機分組之後，研究期間存在 4 個時段：

- 矯正/轉換期(第 0 至 23 週)：研究藥物的初始期。
- 維持期(第 24 至 52 週)：研究藥物期，在此期間評估功效(初始評估期：第 24 至 36 週；第二評估期：第 40 至 52 週)。
- 長期治療期(第 53 週至治療結束[EOT])：持續研究藥物以評估長期安全性。
- 隨訪期(治療結束(EOT) + 4 週)：治療後的安全性訪視(親自或經由電話)。

【1131】 *納入標準*：個體符合以下標準：

- 年齡≥ 18 歲。
- 在篩選之前的 16 週內因末期腎病開始慢性維持透析（腹膜透析或血液透析）。
- 平均篩選血紅素(Hb)在 8.0 及 11.0 g/dL 之間（包括端值），由中央實驗室在篩選期間測得之 2 個 Hb 數值的平均值所判定。
- 在篩選時血清鐵蛋白≥ 100 ng/mL 且轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥20%。
- 在篩選時葉酸或維生素 B12 測量值≥正常的下限。
- 瞭解研究程序及要求且提供書面知情同意書及授權書以保護健康資訊揭示內容。

【1132】 排除標準：個體若符合以下標準中之任一者即被排除：

- 由於除 CKD 之外之病因所致的貧血或正在出血或近期失血的個體。
- 患有鐮狀細胞疾病、骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、惡性血液病、骨髓瘤、溶血性貧血、地中海貧血或純紅血球發育不全的個體。
- 隨機分組之前 8 週內有紅血球(RBC)輸注。

- 預期恢復足夠的腎功能至不再需要透析。
- 篩選時或篩選期間，天冬胺酸轉胺酶(AST)/血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶(SGOT)、丙胺酸轉胺酶(ALT)/血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶(SGPT)、或總膽紅素>2.0 x 正常值上限(ULN)。不排除具有吉伯症候群病史的個體。
- 篩選時或篩選期間出現不可控的高血壓（定義為確認休息時透析前的收縮血壓[BP] >190 mmHg 或舒張 BP >110 mmHg）。
- 篩選時或篩選期間出現重度心臟衰竭(紐約心臟協會類別 IV)。
- 於篩選前 12 週內或篩選期間出現急性冠狀動脈症候群（因不穩定心絞痛、心肌梗塞而住院）；冠狀動脈、腦血管或周邊動脈疾病（主動脈或下肢）的外科或經皮介入治療；外科或經皮瓣膜置換或修復；持續性心室性心搏過速；因 CHF 而住院；或中風。
- 於篩選前 2 年內或篩選期間有活動性惡性腫瘤病史，但以下除外：經治療之皮膚基底細胞癌、根治性切除之皮膚鱗狀細胞癌、或子宮頸原位癌瘤。
- 隨機分組前之 12 週內之深靜脈血栓(DVT)或肺栓塞(PE)的病史。
- 含鐵血黃素沈積症或血色素沈著症之病史。
- 先前器官移植或排定器官移植（不排除腎臟移植等候清單中或有腎臟移植失敗病史的個體）或先前的造血幹細胞或骨髓移植（不排除角膜移植及膝關節炎幹細胞療法）的病史。
- 對 vadadustat、達貝泊汀 α 或其任一賦形劑有高敏感性。
- 於篩選前 30 天內或該研究性藥物之 5 倍半衰期內(以較長者為準)或篩選期間，使用研究性藥物或參與研究性研究。
- 先前參與此研究或先前參與使用 vadadustat 以外之另一種低氧誘導因子脯胺醯基羥化酶抑制劑(HIF PHI)的研究。
- 懷孕或正哺乳的女性。不能或不願意使用可接受之避孕方法的有生育潛力之女性。
- 不能或不願意使用可接受之避孕方法的未切除輸精管之男性個體。

- 在研究者看來會使得個體不適於參與研究的任何其他原因。
- 於篩選前8週內或篩選期間符合下列ESA之個體：
  - 每週三次依泊汀>7700單位/劑量或是每週>23,000單位；
  - 達貝泊汀α：>100 mcg/週；
  - 甲氧基聚乙二醇-依泊汀β：每隔一週>100 mcg或是>200 mcg/月。

盛行性 DD-CKD/轉換(Corr)試驗之安全設計概述(圖 24)：

【1133】 從 ESA 療法轉換後之 vadadustat 與達貝泊汀 α 相比在貧血的維持治療上的第 3 期隨機分組、開放性、活性對照研究。

【1134】 在長達 8 週(56 天)的篩選期之後，滿足所有納入及沒有排除標準的個體係以 1:1 隨機分組至 vadadustat 或達貝泊汀 α。

【1135】 隨機分組根據以下進行：

- 地理區域(美國[US]與歐盟[EU]與世界其餘地方[ROW])
- 紐約心臟協會充血性心臟衰竭(CHF)類別 0 (無 CHF)或 I 與 II 或 III。
- 參加研究之 Hb (<10.0 與≥10.0 g/dL)。

【1136】 隨機分組之後，研究期間存在 3 個時段：

- 轉換及維持期(第 0 至 52 週)：轉換至研究藥物以用於維持 Hb (第 0-23 週)、初始功效評估(第 24-36 週)、及第二功效評估(第 40-52 週)。
- 長期治療期(第 53 週至治療結束[EOT])：持續研究藥物以評估長期安全性。
- 隨訪期(治療結束(EOT) + 4 週)：治療後的安全性訪視(親自或經由電話)。

【1137】 納入標準：

- 年齡≥ 18 歲。
- 在篩選之前的 12 週內因末期腎病接受慢性維持透析（腹膜透析或血液透析）。
- 目前維持 ESA 療法中，於篩選前 6 週內或篩選期間內接受一次劑量。

- 平均篩選 Hb 在美國係於 8.0 及 11.0 g/dL 之間（包括端值），在美國以外於 9.0 及 12.0 g/dL 之間（包括端值），由中央實驗室在篩選期間測得之 2 個 Hb 數值的平均值所判定。
- 在篩選期間血清鐵蛋白≥ 100 ng/mL 且轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥20%。
- 在篩選期間葉酸或維生素 B12 測量值≥正常的下限。
- 瞭解研究程序及要求且提供書面知情同意書及授權書以保護健康資訊揭示內容。

【1138】 *排除標準*：

- 由於除 CKD 之外之病因所致的貧血或正在出血或近期失血的個體。
- 鐮狀細胞疾病、骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、惡性血液病、骨髓瘤、溶血性貧血、地中海貧血或純紅血球發育不全之病史。
- 隨機分組之前 8 週內有紅血球(RBC)輸注。
- 預期恢復足夠的腎功能至不再需要透析。
- 篩選期間，天冬胺酸轉胺酶(AST)/血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶(SGOT)、丙胺酸轉胺酶(ALT)/血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶(SGPT)、或總膽紅素>2.0 x 正常值上限(ULN)。不排除具有吉伯症候群病史的個體。
- 篩選期間出現不可控的高血壓（定義為確認休息時透析前的收縮血壓[BP] >190 mmHg 或舒張 BP >110 mmHg）。
- 篩選期間出現重度心臟衰竭(HF) (紐約心臟協會類別 IV)。
- 於篩選前 12 週內或篩選期間出現急性冠狀動脈症候群（因不穩定心絞痛、心肌梗塞而住院），冠狀動脈、腦血管或周邊動脈疾病（主動脈或下肢）的外科或經皮介入治療，外科或經皮瓣膜置換或修復，持續性心室性心搏過速，因 HF 而住院，或中風。
- 於篩選前 2 年內或篩選期間有活動性惡性腫瘤病史，但以下除外：經治療之皮膚基底細胞癌、根治性切除之皮膚鱗狀細胞癌、或子宮頸原位癌瘤。
- 隨機分組前之 12 週內之深靜脈血栓(DVT)或肺栓塞(PE)的病史。

- 含鐵血黃素沈積症或血色素沈著症之病史。
- 先前器官移植或排定器官移植（不排除腎臟移植等候清單中或有腎臟移植失敗病史的個體）或先前的造血幹細胞或骨髓移植（不排除角膜移植及膝關節炎幹細胞療法）的病史。
- 對 vadadustat、達貝泊汀 α 或其任一賦形劑有高敏感性。
- 在篩選之前的 30 天或研究性藥物之 5 倍半衰期內(以較長者為準)，使用研究性藥物或參與研究性研究。
- 先前參與此研究或先前參與使用 vadadustat 以外之另一種低氧誘導因子脯胺醯基羥化酶抑制劑(HIF PHI)的研究。
- 懷孕或正哺乳的女性。不能或不願意使用可接受之避孕方法的有生育潛力之女性。
- 不能或不願意使用可接受之避孕方法的未切除輸精管之男性個體。
- 在研究者看來會使得個體不適於參與研究的任何其他原因。

功效評估指標

【1139】 *主要功效評估指標：*

- 基期(治療前平均 Hb)與初始評估期(第 24 至 36 週的平均 Hb)之間的平均 Hb 變化。

【1140】 *主要功效評估指標分析：* 主要療效分析係使用共變異數分析(ANCOVA)進行多重插補，以隨機分群進行分層且使用基期 Hb 作為共變量。計算 vadadustat 組與對照組之間差異的雙側 95%信賴區間(CI)。若此 CI 的下限為≥ -0.75 g/dL，則 vadadustat 確立為非劣性。

【1141】 關鍵的次要功效評估指標：

- 基期(治療前平均 Hb)與第二評估期(第 40 至 52 週的平均 Hb)之間的平均 Hb 值變化。
- 在初始評估期(第 24 至 36 週)期間，Hb 值在目標範圍之內的個體比例。
- 在第二評估期(第 40 至 52 週)期間，Hb 值在目標範圍之內的個體比例。

【1142】 *其他次要功效評估指標*：

- 在初始評估期(第 24 至 36 週)期間，Hb 值在目標範圍之內的時間比例。
- 在第二評估期(第 40 至 52 週)期間，Hb 值在目標範圍之內的時間比例。
- Hb 從基期增加>1.0 g/dL 之個體比例。
- 實現 Hb 從基期增加>1.0 g/dL 之時間。
- 根據基期前的 ESA 暴露度分層進行之基期(治療前平均 Hb)與初始評估期(第 24-36 週的平均 Hb)之間的平均 Hb 變化。
- 從基期至第 52 週接受 IV 鐵療法的個體比例。
- 從基期至第 52 週所投與之 IV 元素鐵的平均週劑量。
- 從基期至第 52 週接受 RBC 輸注的個體比例。
- ESA 救援。
- 從基期至第 52 週調整劑量。

安全性評估指標：

- MACE，定義為所有原因之死亡、非致命心肌梗塞(MI)或非致命中風。

MACE 之個別分量為：

- 所有原因之死亡
- 非致命心肌梗塞
- 非致命中風。
- 血栓栓塞事件：動脈血栓、DVT、PE 或血管近接血栓。
- 因心臟衰竭(HF)而住院。
- 擴大 MACE 定義為所有原因之死亡、非致命心肌梗塞、非致命中風、因 HF 而住院、或血栓栓塞事件。
- 致命/非致命 MI。
- 致命/非致命中風。
- 突然死亡。
- 心血管死亡。

- 非心血管死亡。
- 住院。
- Hb >12.0 g/dL、>13.0 g/dL 或>14.0 g/dL。
- Hb < 8.0 g/dL。
- 在任何 2 週間隔時間內，Hb 提高>1.0 g/dL，或在任何 4 週間隔時間內，Hb 提高>2.0 g/dL。
- 不良事件(AE)及嚴重 AE (SAE)。
- 生命徵象量測及臨床實驗值。
- 實現目標範圍內之穩定 Hb 數值的時間。
- Hb 數值在目標範圍內且無鐵過載的證據之個體比例。

給藥方案

【1143】 將該等個體 1:1 隨機分組至下列組別：

- 化合物 1 (vadadustat)起始劑量：2 個錠劑每天一次(300mg/天)。達貝泊汀 α IV/SC 起始劑量：對於透析中之 CKD 成年患者，基於當前美國調查地點的藥品仿單(PI)及歐洲所有其他調查地點(非 US)的產品特性概述(SmPC)。
    - 對於已服用達貝泊汀 α 的個體，研究中的初始給藥方案係基於先前的給藥方案。

【1144】 對於所有個體，建議在篩選診視 2 (SV2)之後及在隨機診視之前不投與額外的 ESA 劑量。

【1145】 這些研究中之起始劑量及所提出的給藥演算法係設計成以可預測及受控方式來增加或維持 Hb，同時將 Hb 含量的突然增加或過度升高情況減至最低。基於先前進行之 vadadustat 臨床研究的血漿濃度及 PD 測量值，已開發出一個群體 PK/PD 模型。使用此模型及使用所提出之給藥演算法給藥，執行了模擬以評估不同起始劑量的影響以及所得的 Hb 反映，進而支持給藥理論基礎。模擬結果指出了每天一次 300 mg 的起始劑量方案與所提出的給藥演算法最佳

在 US 可將 Hb 含量增加至或維持 10.0 至 11.0 g/dL，在美國以外則增加至或維持 10.0 至 12.0 g/dL，同時將過度升高情況減至最低。

【1146】 *劑量調整準則：* 在基期診視時開始給藥，並於其他基期程序已完成之後，在研究地點投與第一劑量的研究藥物（化合物 1 或達貝泊汀 α）。調查員可基於受試者在基期訪視時所評估的個體 Hb 含量或 Hb 軌跡，或基於篩選期間給出最後一次 ESA 劑量的時間，選擇推遲研究藥物的初始劑量，直至隨後的訪視。

【1147】 在整個研究中，經由 HemoCue®照護點裝置監測血紅素以判定是否應該調整、中斷或維持研究藥物（vadadustat 或達貝泊汀 α）之劑量。

【1148】 *1-4 年治療期訪視：*從第 0 至 12 週，每 2 週經由 HemoCue 測量 Hb 以監測 Hb 進行劑量調整。從第 12 至 52 週，每 4 週經由 HemoCue 監測 Hb，除非臨床上根據給藥變化指示或授權更頻繁的監測。從第 53 週至研究結束，經由 HemoCue 繼續監測 Hb 以判定研究藥物劑量是否應該調整、中斷或維持。亦可經由中央實驗室用全血計數(CBC)評估血紅素用於功效及安全性評估；然而，劑量調整應該基於在地的 HemoCue Hb 數值。若調查員對個體的 HemoCue 數值有立即性的臨床考量，調查員可以使用臨床判斷並重複 HemoCue Hb，使用在地實驗室數值或等待中心實驗室結果。利用來告知治療決定的測試方法必須以適當的 CRF 及該個體來源進行記錄。

【1149】 *2-4 年每月 Hb 監測：*另外，第 52 週之後，抽取作為在地標準照護實驗室的一部分之 Hb 必須每月進行給藥隔夜監測。根據 vadadustat 或依泊汀 α 的給藥演算法，若 Hb 數值表明需要劑量調整，則必須執行非計畫性訪視。若每月沒有可用的標準照護實驗室，則必須執行非計畫性的研究訪視。這訪問至少將包括經由 HemoCue 的 Hb 測量、劑量調整評估、及不良事件評估。在第 52 週後之研究訪問之間的每月 Hb 監測方法是有彈性的，以該個體不必要的旅行

或多餘的血液採樣降至最低程度。

【1150】 其目標為在整個研究中將美國的 Hb 含量增加至或維持 10.0 至 11.0 g/dL，而在美國以外則為 10.0 至 12.0 g/dL。

【1151】 劑量調整係由 Hb 濃度及劑量調整演算法所引導。對於透析中之 CKD 成年患者，達貝泊汀 α 的劑量調整演算法係依循 US 調查地點的藥品仿單(PI)，及歐洲所有其他調查地點(非 US)的產品特性概述(SmPC)。

【1152】 此方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hb 上升率、Hb 下降率、Hb 變異性及 ESA 反應性。

【1153】 *化合物 1 給藥：*化合物 1 (vadadustat)係根據**圖 25A-25B** 及 **26A-26B** 中的劑量調整演算法給藥。所有的個體係以每天 2 錠劑(300 mg/天)開始。vadadustat 的劑量含量包括 150、300、450 及 600 mg (可用的錠劑強度為 150 mg) (**圖 27A-27B**)。每位個體在基期訪視時、在研究地點服用其第一劑量之 vadadustat。隨後在門診每日服用 vadadustat 一次。Vadadustat 可隨或不隨食物一起服用。全部劑量應在每天的大致相同時間。該等個體係依指示在該劑量的 vadadustat 之前至少 2 小時或之後 2 小時服用任何口服鐵增補劑（包括含有鐵的綜合維生素）、含有鐵的磷酸鹽黏合劑、或任何含鐵的藥物。

【1154】 *達貝泊汀 α 給藥*：達貝泊汀 α 係根據圖 **25C-25D** 及 **26C-26D** 中的劑量調整演算法給藥。隨後可在診所/研究地點投與達貝泊汀 α，或可根據地區照護標準及/或基於透析形式（血液透析或腹膜透析）在家自行投與達貝泊汀 α。達貝泊汀 α 給藥係獨立於訪視時程，且給藥時程可根據當地照護標準、患者透析時程、及根據調查者的判斷來推移。達貝泊汀 α 係根據該劑量演算法以及針對透析中之 CKD 成年患者的 US 調查地點藥品仿單(PI)及歐洲所有其他調查地

點(非 US)的產品特性概述(SmPC)而投與、儲存及分配。

【1155】 *鐵增補劑：* 在研究期間開立鐵增補劑（IV、口服或透析中）以維持鐵蛋白≥100 ng/mL 或 TSAT ≥20%。已經接受口服鐵增補劑做為其部分的治療計畫之個體係繼續其當前治療方案。對於腹膜透析中的個體，允許按照當地準則及常規實務使用口服鐵增補劑。由於口服鐵可能降低 vadadustat 之生物可用性，該研究藥物未與口服鐵增補劑（包括含有鐵的綜合維生素）、含有鐵的磷酸鹽黏合劑、或任何含鐵的藥物同時投與。該等個體係依指示在該劑量的 vadadustat 之前至少 2 小時或之後 2 小時服用這些藥物。

結果

【1156】 將 3923 位患者以 1:1 隨機分組至化合物 1 (VADA)或達貝泊汀 α (DA) (Corr/Conv, N=369; Conv, N=3554)。見**表 9** 的基期人口統計資訊。

表 9

	新發病 DD-CKD		**盛行性 DD-CKD**	
	Vadadustat	達貝泊汀 α	Vadadustat	達貝泊汀 α
特徵	(N=181)	(N=188)	(N=1777)	(N=1777)
年齡，y，平均(SD)	56.5 (14.8)	55.6 (14.6)	57.9 (13.9)	58.4 (13.8)
男性，數目(%)	107 (59.1)	113 (60.1)	990 (55.7)	1004 (56.5)
從透析開始的時間，平均(SD)，y	0.14 (0.09)	0.15 (0.28)	4.00 (4.02)	3.94 (4.01)
疾病史，n (%)				
糖尿病	105 (58.0)	96 (51.1)	971 (54.6)	998 (56.2)
心血管疾病	69 (38.1)	73 (38.8)	868 (48.8)	932 (52.4)
血紅素				
平均(SD), g/dL	9.4 (1.1)	9.2 (1.1)	10.6 (0.9)	10.2 (0.8)
分佈, 數目(%)				
<9.5 g/dL	94 (51.9)	99 (52.7)	N/A	N/A
≥9.5 g/dL	87 (48.1)	89 (47.3)	N/A	N/A
<10.0 g/L	N/A	N/A	620 (34.9)	619 (34.8)
≥10.0 g/dL	N/A	N/A	1157 (65.1)	1158 (65.2)

	新發病 DD-CKD		盛行性 DD-CKD	
	Vadadustat	達貝泊汀 α	Vadadustat	達貝泊汀 α
基期使用鐵，數目 (%)				
未接受任何鐵之患者	52 (28.7)	56 (29.8)	660 (37.1)	721 (40.6)
僅接受 IV 鐵之患者	92 (50.8)	110 (58.5)	911 (51.3)	853 (48.0)

【1157】 功效評估指標。

【1158】 *新發病 DD-CKD 的試驗(Corr/Conv).* **圖 28A-28B** 顯示兩個治療組中之血紅素從基期的變化。在 24 至 36 週期間，在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組之血紅素從基期的平均(SEM)變化分別為 1.26 (0.11) g/dL 及 1.58 (0.11) g/dL，該等群組間相應的平均差為 0.31 (0.11) g/dL (95% CI，-0.53 至-0.10)。在 40 至 52 週期間，在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組之血紅素從基期的平均(SEM)變化分別為 1.42 (0.132) g/dL 及 1.50 (0.136) g/dL，該等群組間相應的平均差為-0.07 (0.13) g/dL (95% CI， 0.34 至 0.19)。

【1159】 在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中於 24-36 週及 40-52 週之平均血紅素數值在地理特定的目標範圍內之患者比例分別為 43.6%與 56.9%以及 39.8%與 41.0%。

【1160】 在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中於 24-36 週及 40-52 週之需要 RBC 輸注之患者比例分別為 1.3%與 1.8%以及 2.4%與 0.7%。

【1161】 *盛行性 DD-CKD 的試驗(Conv).* 如**圖 28B** 所示，在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中於第 24 至 36 週之血紅素從基期的平均(SEM)變化係分別為 0.19 (0.032) g/dL 及 0.36 (0.032) g/dL，該等群組間相應的平均差為 0.17 (0.033) g/dL (95% CI，-0.23 至-0.10)。於第 40 至 52 週，在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中之血紅素從基期的平均變化係分別為 0.23 (0.035) g/dL 及 0.41 (0.033) g/dL，該等群組間相應的平均差為-0.18 (0.035) g/dL (95% CI， 0.25 至-0.12)。在 vadadustat

及達貝泊汀 α 組中於 24-36 週及 40-52 週之平均血紅素數值在地理特定的目標範圍內之患者比例分別為 49.2%與 53.2%以及 44.3%與 50.9%。

【*1162*】 在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中於 24-36 週及 40-52 週之需要 RBC 輸注之患者比例分別為 2.0%與 1.9%以及 3.7%與 3.1%。

【*1163*】 鐵參數. 於新發病 CC-CKD 及盛行性 DD-CKD 的試驗中，在 vadadustat 及達貝泊汀 α 組中於主要及次要評估期期間之鐵調素與鐵蛋白之平均濃度及 TSAT 數值是相似的(**表 10**)。

【*1164*】 **表 10**：隨機分組之群體中之在基期、第 24-26 週平均值、及第 40-52 週之鐵相關的參數

	鐵調素(ng/mL)		鐵蛋白(ng/mL)		TSAT (%)	
	Vadadustat	達貝泊汀 α	Vadadustat	達貝泊汀 α	Vadadustat	達貝泊汀 α
新發病試驗	N=181	N=188	N=181	N=188	N=181	N=188
基期，平均 (SD)	122.43 (109.48)	126.88 (111.18)	469.72 (316.92)	527.76 (401.10)	31.32 (9.45)	34.21 (12.68)
第 24-36 週，平均 (SD)	96.05 (95.19)	105.88 (89.65)	495.73 (398.49)	529.63 (410.72)	31.65 (10.61)	36.26 (13.82)
第 40-52 週，平均 (SD)	95.73 (72.10)	101.14 (95.62)	555.47 (453.16)	559.42 (458.51)	33.11 (12.00)	35.62 (13.78)
盛行性試驗	N=1777	N=1777	N=1777	N=1777	N=1777	N=1777
基期，平均 (SD)	193.86 (140.12)	190.38 (135.87)	846.78 (562.65)	840.65 (538.49)	38.06 (13.45)	37.63 (13.17)
第 24-	146.95	165.52	801.93	838.18	34.77	36.42

36 週，平均 (SD)	(123.57)	(128.21)	(605.91)	(580.75)	(12.55)	(14.25)
第 40-52 週，平均 (SD)	137.41 (119.87)	158.22 (123.37)	787.27 (550.21)	828.91 (565.77)	34.11 (12.44)	36.62 (14.31)

討論

【1165】 這兩個全球性第 III 期臨床試驗的目標為評估與達貝泊汀 α 相比下之口服 vadadustat 每天一次以用於腎臟衰竭及貧血患者的維持治療之安全性及功效，且其符合預先指定之管制機構批准的非劣性臨界值，以確保心血管安全性及血液學功效。在初始評估期(第 24-36 週)期間於新透析患者或已確立透析的貧血患者中維持血紅素濃度方面，vadadustat 相對於達貝泊汀 α 係非劣性。相似的功效係於整個第二評估期(第 40-52 週)中及整個研究過程中持續。這些發現預先指定的子群中皆一致且強健。

【1166】 達貝泊汀 α 是一種可注射的高醣基化重組紅血球生成素分子，為持續活化紅血球生成素受體而開發[1,2]，而 vadadustat 是一種開發用來穩定 HIF 並藉此模擬細胞缺氧狀態之口服活性小分子 HIF 脯胺醯羥化酶抑制劑[3]。儘管 DD-CKD 患者的貧血是多因子的，但重組人類紅血球生成素在治療腎衰竭性貧血方面的成功已提供有力的證據顯示，患病腎臟產生很低的內源性紅血球生成素並缺乏肝紅血球生成素產生補償性的增加為主要的病因[4]。儘管減弱 CKD 中之內源性紅血球生成素產生的機制尚未被解析，但目前的研究指出，藉由靶向 HIF 途徑持續的去抑制作用，從而延伸了 vadadustat 及其他 HIF 脯胺醯羥化酶抑制劑之先前第 II 期的研究結果[5-8]。

【1167】 在盛行性 DD-CKD 試驗開始研究之後，我們觀察到在與達貝泊汀 α 相比下，隨機服用 vadadustat 的患者血紅素濃度會暫時下降且較不快速增加，

我們解讀為這是研究設計的結果。隨機服用 vadadustat 的所有患者皆以相同的 vadadustat 劑量（即 300 mg/d）開始，而隨機服用達貝泊汀 α 的患者則繼續以先前已根據個人需要調整的劑量使用達貝泊汀 α，或使用已接受之先前所建立劑量的轉換係數從另一個 ESA 轉換。因此，超過 24 週的血紅素濃度曲線的虛擬疊加圖不僅展現了 vadadustat 的功效，也顯現了實現目標血紅素範圍的能力而不會在整個 vadadustat 的劑量滴定中過量。在初始及第二功效評估期間的 vadadustat 平均維持劑量表明大多數患者中之劑量需求係高於當前試驗中所使用的起始劑量。

【1168】 總之，在 DD-CKD 及貧血患者中之血紅素濃度的矯正/維持方面，vadadustat 相對於達貝泊汀 α 係非劣性。

參考文獻

【1169】 1. 處方資訊。ARANESP® (達貝泊汀 α)注射劑，用於靜脈或皮下使用。Amgen, 2019.

【1170】 2. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 增刊 4:iv2-iv9.

【1171】 3. Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;90(5):1115-1122.

【1172】 4. Eckardt KU. After 15 years of success--perspectives of erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(9):1745-1749.

【1173】 5. Hartman C, Smith MT, Flinn C, 等人, AKB-6548, a new hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor increases hemoglobin while decreasing ferritin in a 28-day, phase 2a dose escalation study in stage 3 and 4 chronic kidney disease patients with anemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.*

2011;22:435A.

【1174】 6. Nangaku M, Farag Y, de Goma E, Luo W, Vargo D, Khawaja Z. Vadadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, for treatment of anemia of chronic kidney disease: two randomized phase 2 trials in Japanese patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;(已接受).

【1175】 7. Nangaku M, Khawaja Z, Luo W, Garafola S, DeGoma E, Komatsu Y. Randomized, placebo-controlled phase 2 trials of vadadustat, an oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHI), to treat anemia of chronic kidney disease (CKD) [摘要]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2018;29:171.

【1176】 8. Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis.* 2017;21 增刊 1(Suppl 1):S110-s124.

實例 5：vadadustat (化合物 1)用於患有非透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)之患者之貧血的維持治療

【1177】 進行兩個全球性、第 3 期隨機分組、開放性、活性對照、試驗委託者設盲之臨床試驗以評估 vadadustat (化合物 1)相比於 ESA 達貝泊汀 α 在患有 NDD-CKD 及貧血之成年患者中的安全性及功效。招募至未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗之患者(N=1761)的血紅素 <10 g/dL，且先前沒有以 ESA 治療過。招募至經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗之患者(N=1750)的血紅素範圍為 8-11 g/dL (US)或 9-12 g/dL (非 US)，且積極以 ESA 治療與 CKD 相關的貧血。兩個試驗的試驗期間包括 1)矯正/轉換(第 0-23 週)；2)維持(第 24-52 週)；3)長期治療(第 53 週至治療結束)；以及 4)安全性隨訪期(治療結束至 4 週之後)。主要的安全性評估指標為首次判定嚴重不良新血管事件的時間，其定義為在這兩個試

驗中所匯集之所有原因之死亡、非致命心肌梗塞、非致命中風。每個試驗中之主要的安全性評估指標為比較 vadadustat 與達貝泊汀 α 治療組之血紅素從基期至初始評估期(第 24-36 週)之平均變化。人口統計資訊及基期特性在兩個試驗的患者之間相似，且一般有高比例的 NDD-CKD 群體。這些試驗幫助了定義出 vadadustat 的安全性及功效，其為一種用於管理與 NDD-CKD 相關之貧血的口服低氧誘導因子脯胺醯基羥化酶抑制劑。

方法

【1178】 進行兩個隨機分組、第 3 期、開放性、活性對照之臨床試驗以評估口服 vadadustat 相比於可注射的達貝泊汀 α 之安全性及功效：矯正組(先前未經 ESA 治療)及轉換組(先前經 ESA 治療)。每一組目標登記大約 1850 位患者，在北美、拉丁美洲、歐洲及亞太區大約 390 及 480 個位點分別對未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗及經 ESA 治療之 CKD 試驗招募。

【1179】 *試驗群體.* 每個試驗招募了患有 NDD-CKD（腎小球濾過率估算值 ≤60 mL/min/1.73 m^2）之患者（年齡>18 歲）。招募至未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗的患者的篩選血紅素為<10 g/dL，而招募至經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗的患者的篩選血紅素係介於 8.0 及 11 g/dL (US)之間或是介於 9.0 及 12 g/dL (非 US)之間。除了血紅素參加標準，所有患者在篩選時皆須血清鐵蛋白≥100 ng/mL 且轉鐵蛋白飽和度≥20%以進行隨機分組。在未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中，在篩選期間允許根據照護標準使用 ESA；然而，患者若在隨機分組的 8 週內接受任何 ESA 即被排除。經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中，患者係積極維持 ESA 療法，在篩選之前的 6 週內或篩選期間接受至少一個劑量。患者若貧血是由於 CKD 以外的病症（包括正在出血或近期失血）所致，或其有不可控的高血壓或最近有心血管事件，患者即被排除。每個試驗的綜合納入及排除標準係顯示於**表 11** 中。

【1180】 **表 11**：適格性標準

<table>
<tr><td>矯正 - 未經 ESA 治療的 NDD-CKD
N = 1761</td><td colspan="2">轉換 - 經 ESA 治療的 NDD-CKD
N = 1750</td></tr>
<tr><td>診斷有 CKD 之成年人(≥18 歲)，以 2009 CKD-EPI 標準其 eGFR ≤60 mL/min/1.73 m^2，不預期在篩選前少於 6 個月期間開始透析</td><td colspan="2">診斷有 CKD 之成年人(≥18 歲)，以 2009 CKD-EPI 標準其 eGFR ≤60 mL/min/1.73 m^2，不預期在篩選前少於 6 個月期間開始透析</td></tr>
<tr><td colspan="3">鐵蛋白≥100 ng/mL 且轉鐵蛋白飽和度≥20%
在篩選期間葉酸或維生素 B_{12} 測量值≥正常的下限
瞭解試驗程序及要求且提供書面知情
同意書及授權書以保護健康資訊揭示內容</td></tr>
<tr><td colspan="3">Hb 適格性</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hb <10 g/dL</td><td colspan="2">US: Hb 8–11 g/dL (包括端值)</td></tr>
<tr><td colspan="2">非 US: Hb 9–12 g/dL (包括端值)</td></tr>
<tr><td colspan="3">ESA 治療</td></tr>
<tr><td>在隨機分組前 8 週內沒有 ESA（例如，重組人類 EPO [rhEPO]、達貝泊汀 α、或甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β）</td><td colspan="2">目前維持 ESA 療法，在篩選前 6 週內接受過給藥</td></tr>
<tr><td colspan="3">RBC 輸注</td></tr>
<tr><td colspan="3">在隨機分組前 8 週內沒有 RBC 輸注</td></tr>
<tr><td colspan="3">患者有以下事項中之任一者即排除：</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 由於除 CKD 之外之病因所致的貧血或正在出血或近期失血的患者</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 鐮狀細胞疾病、骨髓發育不良症候群、骨髓纖維化、惡性血液病、骨髓瘤、溶血性貧血、地中海貧血或純紅血球發育不全的病史</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 篩選期間 AST/SGOT、ALT/SGPT、或總膽紅素>2.0 × ULN；不排除具有吉伯症候群病史的患者</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 篩選期間出現不可控的高血壓（定義為確認休息時透析前的收縮 BP >190 mmHg 或舒張 BP >110 mmHg）</td></tr>
<tr><td colspan="3">• 篩選期間出現重度 HF (紐約心臟協會類別 IV)</td></tr>
</table>

矯正 - 未經 ESA 治療的 NDD-CKD N = 1761	轉換 - 經 ESA 治療的 NDD-CKD N = 1750
• 於篩選前 12 週內出現急性冠狀動脈症候群（因不穩定心絞痛或 MI 而住院）；冠狀動脈、腦血管或周邊動脈疾病（主動脈或下肢）的外科或經皮介入治療；外科或經皮瓣膜置換或修復；持續性心室性心搏過速；因 HF 或中風而住院	
• 於篩選前 2 年內或篩選期間有活動性惡性腫瘤病史，但以下除外：經治療之皮膚基底細胞癌、根治性切除之皮膚鱗狀細胞癌、或子宮頸原位癌瘤	
• 隨機分組前之 12 週內之 DVT 或 PE 的病史	
• 含鐵血黃素沈積症或血色素沈著症之病史	
• 先前器官移植或排定器官移植（不排除腎臟移植等候清單中或有腎臟移植失敗病史的患者）或先前的造血幹細胞或骨髓移植（不排除角膜移植及膝關節炎幹細胞療法）的病史	
• 對 vadadustat、達貝泊汀 α 或其任一賦形劑有高敏感性	
• 於篩選前 30 天內或該研究性藥物之 5 倍半衰期內(以較長者為準)，使用研究性藥物或參與研究性試驗	
• 先前參與此試驗或先前參與使用 vadadustat 以外之 HIF 脯胺醯基羥化酶抑制劑的試驗	
• 懷孕或正哺乳的女性，或是不能或不願意使用可接受之避孕方法的有生育潛力之女性	
• 不能或不願意使用可接受之避孕方法的未切除輸精管之男性患者	
• 在研究者看來會使得患者不適於參與試驗的任何其他原因	

ALT，丙胺酸轉胺酶；AST，天冬胺酸轉胺酶；BP，血壓；CKD，慢性腎病；DVT，深靜脈血栓；eGFR，腎小球濾過率估算值；ESA，紅血球生成刺激劑；Hb，血紅素；HF，心臟衰竭；HIF，低氧誘導因子；MI，心肌梗塞；PE，肺栓塞；RBC，紅血球；SGOT，血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶；SGPT，血清麩胺酸丙酮酸轉胺酶；ULN，正常值上限。

【1181】 總計有 5457 位患者在未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中篩選，且對 1761 位隨機分組。大多數患者(N=1070)是在 US，其餘的是在歐洲或非 US/非歐洲。總共 3422 位患者在經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中篩選，且對其中 1750 位隨機分組。大多數患者(N=1063)是來自歐洲或非 US/非歐洲國家，其餘的是來自 US。在兩個試驗中最常見的篩選失敗原因是血紅素濃度超出範圍。

【1182】 **表 12** 係顯示隨機分組至未經 ESA 治療與經 ESA 治療之 NDD-CKD

試驗中的患者之基期人口統計及臨床特性。在未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中的患者平均年齡為 65.0 歲，而在經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中則為 66.8 歲。兩個試驗中之大多數患者為白人（分別為 63.8%及 71.5%）且為女性（分別為 56.1%及 55.4%）。兩個試驗群體的種族多元化，招募了黑人/非裔美國人（分別為 20.6%及 13.2%）、亞裔（分別為 4.8%及 6.7%）、夏威夷原住民或其他太平洋島民（分別為 0.7%及 0.2%）、美洲印第安人或阿拉斯加原住民（分別為 2.6%及 3.3%）、以及其他種族（分別為 6.0%及 3.3%）。

【1183】 **表 12.** 人口統計及基期特性

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD			**經 ESA 治療的 NDD-CKD**		
特徵	**US (N=1070)**	**非 US (N=691)**	**總計 (N=1761)**	**US (N=685)**	**非 US (N=1063)**	**總計 (N=1750)**
年齡(y), 平均(SD)	67.3 (12.9)	61.4 (14.9)	65 (14.0)	69.0 (12.5)	65.4 (13.7)	66.8 (13.4)
男性，n (%)	478 (44.7)	295 (42.7)	773 (43.9)	309 (45.1)	471 (44.3)	780 (44.6)
BMI (kg/m^2)，平均 (SD)	31.1 (7.9)	27.8 (5.7)	29.8 (7.3)	31.1 (8.1)	28.3 (6.4)	29.4 (7.3)
種族，n (%)						
白人	682 (63.7)	442 (64.0)	1124 (63.8)	451 (65.8)	798 (75.1)	1251 (71.5)
黑人或非裔美國人	309 (28.9)	54 (7.8)	363 (20.6)	201 (29.3)	30 (2.8)	231 (13.2)
亞裔	48 (4.5)	37 (5.4)	85 (4.8)	16 (2.3)	101 (9.5)	117 (6.7)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	3 (0.3)	42 (6.1)	45 (2.6)	1 (0.1)	57 (5.4)	58 (3.3)
夏威夷原住民或其他太平洋島民	10 (0.9)	2 (0.3)	12 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.2)
其他	3 (0.3)	103 (14.9)	106 (6.0)	4 (0.6)	53 (5.0)	57 (3.3)
多重	6 (0.6)	9 (1.3)	15 (0.9)	2 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.2)
未報告	8 (0.7)	2 (0.3)	10 (0.6)	8 (1.2)	19 (1.8)	27 (1.5)
抽菸，n (%)						
未曾抽菸	640 (59.8)	486 (70.3)	1126 (63.9)	376 (54.9)	772 (72.6)	1150 (65.7)
曾吸菸者	383 (35.8)	157 (22.7)	540 (30.7)	270 (39.4)	236 (22.2)	506 (28.9)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD			經 ESA 治療的 NDD-CKD		
特徵	**US (N=1070)**	**非 US (N=691)**	**總計 (N=1761)**	**US (N=685)**	**非 US (N=1063)**	**總計 (N=1750)**
目前吸菸者	45 (4.2)	48 (6.9)	93 (5.3)	39 (5.7)	53 (5.0)	92 (5.3)
地理區域，n (%)						
美國	1066 (99.6)	5 (0.7)	1071 (60.8)	685 (100.0)	5 (0.5)	690 (39.4)
歐洲	0	139 (20.1)	139 (7.9)	0	444 (41.8)	446 (25.5)
非 US/非歐洲	4 (0.4)	547 (79.2)	551 (31.3)	0	614 (57.8)	614 (35.1)
CKD 期數 n, (%)						
第 3 期	243 (22.7)	133 (19.2)	376 (21.4)	168 (24.5)	246 (23.1)	415 (23.7)
第 4 期	523 (48.9)	243 (35.2)	766 (43.5)	340 (49.6)	482 (45.3)	823 (47.0)
第 5 期	284 (26.5)	310 (44.9)	594 (33.7)	163 (23.8)	326 (30.7)	489 (27.9)
共病症/CKD 的病因，n (%)*						
自體免疫/腎絲球性腎炎/血管炎	48 (4.5)	66 (9.6)	114 (6.5)	39 (5.7)	100 (9.4)	139 (7.9)
囊性/遺傳性/先天性疾病	14 (1.3)	21 (3.0)	35 (2.0)	15 (2.2)	39 (3.7)	54 (3.1)
糖尿病	693 (64.8)	334 (48.3)	1027 (58.3)	407 (59.4)	486 (45.7)	894 (51.1)
高血壓	684 (63.9)	323 (46.7)	1007 (57.2)	453 (66.1)	498 (46.8)	951 (54.3)
間質性腎炎/腎盂腎炎	11 (1.0)	69 (10.0)	80 (4.5)	16 (2.3)	126 (11.9)	142 (8.1)
瘤/腫瘤	2 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.6)	10 (0.6)
其他	72 (6.7)	85 (12.3)	157 (8.9)	53 (7.7)	140 (13.2)	194 (11.1)
實驗值及血壓，平均(SD)						
參與者於基期前使用 ESA(n)	NA	NA	NA	640	991	1633
基期前 ESA (U/kg/週)	NA	NA	NA	135.7 (177.4)	87.6 (239.8)	106.5 (218.6)
基期 Hb (g/dL)	9.1 (0.7)	9.1 (0.9)	9.1 (0.8)	9.8 (0.8)	10.8 (0.8)	10.4 (0.9)
鐵蛋白(ng/mL)	373.4 (301.4)	346.9 (270.4)	363.0 (289.9)	396.7 (297.0)	357.9 (304.1)	373.1 (301.7)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD			經 ESA 治療的 NDD-CKD		
特徵	**US (N=1070)**	**非 US (N=691)**	**總計 (N=1761)**	**US (N=685)**	**非 US (N=1063)**	**總計 (N=1750)**
TSAT (%)	31.0 (9.7)	30.7 (10.0)	30.9 (9.8)	32.0 (10.3)	33.2 (10.0)	32.7 (10.1)
TIBC (μg/dL)	238.2 (44.6)	245.8 (49.4)	241.2 (46.6)	239.1 (45.7)	246.3 (43.1)	243.5 (44.2)
鐵調素(ng/mL)	102.1 (95.8)	107.7 (105.3)	104.3 (99.6)	114.9 (105.9)	94.6 (86.3)	102.4 (94.9)
血清肌酸酐(mg/dL)	3.1 (1.6)	4.0 (2.5)	3.4 (2.0)	2.9 (1.4)	3.2 (1.7)	3.1 (1.6)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	23.2 (12.7)	19.5 (12.4)	21.7 (12.7)	24.4 (14.6)	22.3 (12.2)	23.1 (13.2)
UACR (mg/g)	1496.8 (1960.8)	1676.7 (2259.2)	1570.7 (2089.7)	1219.7 (1862.4)	1240.7 (2548.2)	1231.6 (2308.2)
CRP (mg/dL)	0.7 (1.2)	0.8 (2.0)	0.8 (1.6)	0.8 (1.7)	0.7 (1.7)	0.8 (1.7)
總膽固醇(mg/dL)	159.9 (48.5)	177.0 (58.5)	166.6 (53.3)	165.3 (48.8)	178.8 (51.3)	173.5 (50.7)
LDL (mg/dL)	80.1 (38.2)	97.3 (45.1)	86.8 (41.9)	82.9 (37.3)	97.4 (42.1)	91.7 (40.9)
HDL (mg/dL)	49.0 (18.6)	45.4 (15.8)	47.6 (17.6)	49.2 (19.2)	47.3 (15.0)	48.1 (16.8)
三酸甘油酯(mg/dL)	155.0 (108.8)	169.6 (111.1)	160.7 (109.9)	163.6 (116.4)	172.7 (108.7)	169.1 (111.8)
收縮血壓(mm Hg)	139.8 (18.1)	138.2 (18.1)	139.1 (18.1)	137.6 (18.2)	136.2 (17.2)	136.8 (17.6)
舒張血壓(mm Hg)	71.2 (12.2)	77.4 (11.6)	73.6 (12.3)	70.9 (11.0)	75.9 (10.8)	73.9 (11.2)
先前的藥物，n (%)						
利尿劑	719 (67.2)	412 (59.6)	1131 (64.2)	483 (70.5)	612 (57.6)	1097 (62.7)
ß-阻斷劑	663 (62.0)	292 (42.3)	955 (54.2)	438 (63.9)	494 (46.5)	933 (53.3)
ACE 抑制劑	250 (23.4)	154 (22.3)	404 (22.9)	158 (23.1)	285 (26.8)	444 (25.4)
血管收縮素 II 受體阻斷劑	363 (33.9)	289 (41.8)	652 (37.0)	206 (30.1)	469 (44.1)	676 (38.6)
鈣通道阻斷劑	583 (54.5)	389 (56.3)	972 (55.2)	367 (53.6)	480 (45.2)	847 (48.4)
胰島素	416 (38.9)	213 (30.8)	629 (35.7)	243 (35.5)	306 (28.8)	550 (31.4)
降血糖藥物，不包括胰島素	334 (31.2)	155 (22.4)	489 (27.8)	200 (29.2)	237 (22.3)	437 (25.0)
醛固酮拮抗劑	55 (5.1)	40 (5.8)	95 (5.4)	41 (6.0)	39 (3.7)	80 (4.6)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD			經 ESA 治療的 NDD-CKD		
特徵	**US (N=1070)**	**非 US (N=691)**	**總計 (N=1761)**	**US (N=685)**	**非 US (N=1063)**	**總計 (N=1750)**
HMG-CoA 還原酶抑制劑	694 (64.9)	263 (38.1)	957 (54.3)	445 (65.0)	446 (42.0)	892 (51.0)
脂質修飾劑	751 (70.2)	286 (41.4)	1037 (58.9)	484 (70.7)	478 (45.0)	963 (55.0)
阿斯匹靈	442 (41.3)	172 (24.9)	614 (34.9)	302 (44.1)	264 (24.8)	566 (32.3)
維生素 K 拮抗劑	30 (2.8)	14 (2.0)	44 (2.5)	31 (4.5)	44 (4.1)	77 (4.4)
口服鐵	347 (32.4)	157 (22.7)	504 (28.6)	218 (31.8)	206 (19.4)	424 (24.2)
IV 鐵	13 (1.2)	8 (1.2)	21 (1.2)	9 (1.3)	8 (0.8)	17 (1.0)

ACE，血管收縮素轉換酶；BMI，身體質量指數；CKD，慢性腎病；CRP，C 反應蛋白；eGFR，腎小球濾過率估算值；ESA，紅血球生成刺激劑；Hb，血紅素；HDL，高密度脂蛋白；HMG-CoA，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A；IV，靜脈注射；LDL，低密度脂蛋白；NA，不適用；SD，標準差；TIBC，總鐵結合容量；TSAT，轉鐵蛋白飽和度；UACR，尿白蛋白對肌酐比率。

【1184】 於未經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗及經 ESA 治療之 NDD-CKD 試驗中超過 40%的患者於基期有心血管疾病(CVD)的病史（分別為 46%及 43%）。**表 13** 顯示在有 CVD 及沒有 CVD 的情況下之基期特性。如所預期的，有 CVD 病史的患者年紀較大，更經常為男性、更經常為白人、較少從不抽菸、且更經常有糖尿病。其他基期特性(包括實驗數值)在兩個試驗的患者中相似，與 CVD 病史無關。至於伴隨藥物，兩個試驗中具有 CVD 病史的患者係更經常被開立利尿劑、ß-阻斷劑、醛固酮拮抗劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑及其他脂質修飾劑、阿斯匹靈、維生素 K 拮抗劑及胰島素。

【1185】 **表 13**. 按心血管疾病狀態之人口統計及基期特性

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD		**經 ESA 治療的 NDD-CKD**	
	在基期的心血管疾病病史			
特徵	**是 (N=806)**	**否 (N=955)**	**是 (N=760)**	**否 (N=990)**
年齡(y), 平均(SD)	68.9 (11.6)	61.8 (15.0)	69.4 (12.0)	64.8 (14.0)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD		經 ESA 治療的 NDD-CKD	
	在基期的心血管疾病病史			
特徵	是 (N=806)	否 (N=955)	是 (N=760)	否 (N=990)
男性，n (%)	377 (46.8)	396 (41.5)	366 (48.2)	414 (41.8)
BMI (kg/m^2)，平均(SD)	30.6 (7.7)	29.1 (6.9)	30.0 (7.6)	28.9 (7)
種族，n (%)				
白人	569 (70.6)	555 (58.1)	589 (77.5)	662 (66.9)
黑人或非裔美國人	160 (19.9)	203 (21.3)	102 (13.4)	129 (13.0)
亞裔	25 (3.1)	60 (6.3)	29 (3.8)	88 (8.9)
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	5 (0.6)	40 (4.2)	10 (1.3)	48 (4.8)
夏威夷原住民或其他太平洋島民	7 (0.9)	5 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)
其他	32 (4.0)	74 (7.7)	17 (2.2)	40 (4.0)
多重	5 (0.6)	10 (1.0)	2 (0.3)	2 (0.2)
未報告	3 (0.4)	7 (0.7)	9 (1.2)	18 (1.8)
抽菸，n (%)				
未曾抽菸	472 (58.6)	654 (68.5)	474 (62.4)	676 (68.3)
曾吸菸者	292 (36.2)	248 (26.0)	246 (32.4)	260 (26.3)
目前吸菸者	41 (5.1)	52 (5.4)	40 (5.3)	52 (5.3)
地理區域，n (%)				
美國	521 (64.6)	550 (57.6)	329 (43.3)	361 (36.5)
歐洲	75 (9.3)	64 (6.7)	219 (28.8)	227 (22.9)
非 US/非歐洲	210 (26.1)	341 (35.7)	212 (27.9)	402 (40.6)
CKD 期數，n (%)				
第 3 期	175 (21.7)	201 (21.0)	195 (25.7)	220 (22.2)
第 4 期	375 (46.5)	391 (40.9)	364 (47.9)	459 (46.4)
第 5 期	247 (30.6)	347 (36.3)	194 (25.5)	295 (29.8)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD		經 ESA 治療的 NDD-CKD	
	在基期的心血管疾病病史			
特徵	是 (N=806)	否 (N=955)	是 (N=760)	否 (N=990)
共病症/CKD 的病因，n (%)*				
自體免疫/腎絲球性腎炎/血管炎	44 (5.5)	70 (7.3)	53 (7.0)	86 (8.7)
囊性/遺傳性/先天性疾病	7 (0.9)	28 (2.9)	19 (2.5)	35 (3.5)
糖尿病	498 (61.8)	529 (55.4)	425 (55.9)	469 (47.4)
高血壓	467 (57.9)	540 (56.5)	399 (52.5)	552 (55.8)
間質性腎炎/腎盂腎炎	46 (5.7)	34 (3.6)	69 (9.1)	73 (7.4)
瘤/腫瘤	3 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.7)	5 (0.5)
其他	68 (8.4)	89 (9.3)	71 (9.3)	123 (12.4)
瘤/腫瘤(SD)				
參與者於基期前使用 ESA(n)	NA	NA	715	918
基期前 ESA (U/kg/週)	NA	NA	100.4 (130.6)	111.2 (267.7)
基期 Hb (g/dL)	9.1 (0.8)	9.1 (0.8)	10.3 (0.9)	10.4 (0.9)
鐵蛋白(ng/mL)	366.4 (312.0)	360.2 (269.9)	376.7 (291.5)	370.3 (309.4)
TSAT (%)	30.3 (9.3)	31.4 (10.3)	32.1 (10.3)	33.2 (10.0)
TIBC (μg/dL)	240.9 (47.3)	241.4 (46.0)	243.0 (44.7)	243.9 (43.9)
鐵調素(ng/mL)	105.7 (103.4)	103.1 (96.4)	98.7 (89.1)	105.2 (99.1)
血清肌酸酐(mg/dL)	3.2 (1.8)	3.6 (2.2)	2.9 (1.4)	3.2 (1.7)
eGFR (mL/min/1.73 m^2)	22.1 (12.1)	21.4 (13.2)	23.3 (11.8)	23.0 (14.2)
UACR (mg/g)	1461.1 (1894.4)	1663.5 (2238.6)	1204.3 (1929.0)	1252.4 (2559.4)
CRP (mg/dL)	0.8 (1.8)	0.7 (1.3)	0.9 (1.9)	0.7 (1.5)
總膽固醇(mg/dL)	163.9 (55.4)	168.9 (51.4)	170.5 (52.8)	175.7 (49.0)
LDL (mg/dL)	84.8 (42.1)	88.5 (41.6)	90.0 (42.7)	93.0 (39.4)

	未經 ESA 治療的 NDD-CKD		經 ESA 治療的 NDD-CKD	
	在基期的心血管疾病病史			
特徵	是 (N=806)	否 (N=955)	是 (N=760)	否 (N=990)
HDL (mg/dL)	46.4 (16.3)	48.7 (18.6)	46.4 (15.6)	49.3 (17.6)
三酸甘油酯(mg/dL)	160.2 (103.7)	161.2 (114.9)	168.3 (109.8)	169.6 (113.4)
收縮血壓(mm Hg)	139.8 (18.5)	138.6 (17.8)	136.2 (17.4)	137.2 (17.8)
舒張血壓(mm Hg)	72.4 (13.1)	74.7 (11.5)	73.0 (11.2)	74.6 (11.1)
先前的藥物，n (%)				
利尿劑	579 (71.8)	552 (57.8)	547 (72.0)	550 (55.6)
ß-阻斷劑	556 (69.0)	399 (41.8)	518 (68.2)	415 (41.9)
ACE 抑制劑	187 (23.2)	217 (22.7)	198 (26.1)	246 (24.8)
血管收縮素 II 受體阻斷劑	304 (37.7)	348 (36.4)	277 (36.4)	399 (40.3)
鈣通道阻斷劑	449 (55.7)	523 (54.8)	372 (48.9)	475 (48.0)
胰島素	316 (39.2)	313 (32.8)	284 (37.4)	266 (26.9)
降血糖藥物，不包括胰島素	227 (28.2)	262 (27.4)	206 (27.1)	231 (23.3)
醛固酮拮抗劑	65 (8.1)	30 (3.1)	49 (6.4)	31 (3.1)
HMG-CoA 還原酶抑制劑	510 (63.3)	447 (46.8)	438 (57.6)	454 (45.9)
脂質修飾劑	547 (67.9)	490 (51.3)	464 (61.1)	499 (50.4)
阿斯匹靈	378 (46.9)	236 (24.7)	329 (43.3)	237 (23.9)
維生素 K 拮抗劑	29 (3.6)	15 (1.6)	59 (7.8)	18 (1.8)
口服鐵	221 (27.4)	283 (29.6)	180 (23.7)	244 (24.6)
IV 鐵	8 (1.0)	13 (1.4)	11 (1.4)	6 (0.6)

ACE，血管收縮素轉換酶；BMI，身體質量指數；CKD，慢性腎病；CRP，C 反應蛋白；eGFR，腎小球濾過率估算值；ESA，紅血球生成刺激劑；Hb，血紅素；HDL，高密度脂蛋白；HMG-CoA，3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶 A；IV，

靜脈注射；LDL，低密度脂蛋白；NA，不適用；SD，標準差；TIBC，總鐵結合容量；TSAT，轉鐵蛋白飽和度；UACR，尿白蛋白對肌酐比率。

【1186】 *研究設計及倫理.* 該等試驗的進行係根據赫爾辛基宣言之涉及人類個體之醫學研究倫理原則、國際協和會之優良臨床規範準則、以及當地法規要求及法律。

【1187】 *治療方案.* 其為 8 週的篩選期，符合所有納入標準之患者係於基期訪視時以 1:1 隨機分組至 vadadustat (化合物 1)或達貝泊汀 α，以地理區域(US 與歐盟與世界其餘地方)、紐約心臟協會充血性心臟衰竭類別(0/I 與 II/III)、及參加時之血紅素含量（未經 ESA 治療之 NDD-CKD: <9.5 與≥9.5 g/dL；經 ESA 治療之 NDD-CKD: <10 與≥10 g/dL）來進行分層。

【1188】 在兩個試驗中，患者進入四個連續時期進行治療及安全性與功效的評估(**圖 29**)。這些時期包括矯正或轉換期(第 0-23 週)、涵蓋初始及第二功效評估期(分別為第 24-36 週及 40-52 週)之維持期(第 23-52 週)以及長期安全期(第 53 週至治療結束)。在治療結束之後，在四週時有一個治療後訪視（親自訪視或通過視頻或音頻進行遠端訪視）以進一步評估安全性。

【1189】 患者繼續服用研究藥物，直至依據兩個試驗中匯集之大約 631 個 MACE 應計項目而結束該等試驗，且全部登記的患者皆已結束訪視 13。

【1190】 *研究藥物.* 在基期訪視時 vadadustat (化合物 1)起始劑量為 300 mg 每天一次(兩個 150-mg 錠劑)，且在試驗中可用的給藥含量包括每天 150 mg、300 mg、450 mg 及 600 mg。達貝泊汀 α 的皮下給藥係基於當前美國的藥品仿單或所有非 US 調查地點的產品特性概述。給藥策略的目標為在整個試驗中將美國的血紅素含量增加至或維持 10 至 11 g/dL，而在美國以外則為 10 至 12 g/dL。vadadustat 的劑量調整係由血紅素濃度及劑量調整演算法所引導。兩種試劑的劑量調整係併入經由 HemoCue (照護點裝置)所獲得之血紅素濃度，但對於安全

性及功效分析，則在實驗方案指定抽取血液進行全血計數之後使用中央實驗室血紅素數值。在整個試驗中，患者係經開立鐵增補劑處方以將血清鐵蛋白維持≥100 ng/mL 或將轉鐵蛋白飽和度維持≥20%，且可繼續進行中的口服鐵增補劑治療方案。根據調查者的判斷可進行紅血球輸注。第 6 週開始，血紅素<9.0 g/dL 且相較於基期經歷貧血症狀惡化（例如，疲乏、虛弱、呼吸短促、胸痛、意識模糊或眩暈）之患者係可使用 ESA 療法。在接受 ESA 療法的同時，暫時中止研究藥物。在重新開始研究藥物時，ESA 療法係於血紅素濃度增加至 9.5 g/dL 或更高時停止。重新開始 vadadustat 係基於投與該用於恢復血紅素濃度（依泊汀 α：2 天；達貝泊汀 α：7 天；甲氧基聚乙二醇-依泊汀 β：14 天）之特定 ESA 最後劑量的時間而依循實驗方案指定間隔。

試驗評估指標.

【1191】 主要的安全性及功效評估指標與關鍵的次要安全性及功效評估指標系列於**表 14** 中。

【1192】 **表 14**：選定之安全性及功效評估指標

主要安全評估指標	• 第一次 MACE 的時間
關鍵的次要安全性評估指標	• 第一次擴大 MACE 的時間：因 HF 或血栓栓塞事件而住院，排除血管通路血栓 • 心血管死亡、非致命 MI、或非致命中風的時間 • 心血管死亡的時間 • 所有原因之死亡的時間

其他安全性評估指標	• 第一次 MACE 之個別分量的時間 o 非致命 MI o 非致命中風 • 非心血管死亡的時間 • 第一次擴大 MACE 之個別分量的時間 o MACE 加上血栓栓塞事件 o MACE 加上血栓栓塞事件，排除血管通路血栓 o MACE 加上因 HF 而住院 o MACE 加上因 HF 或血栓栓塞事件而住院 • 緊急治療 AE 及緊急治療 SAE • 收縮及舒張血壓 • 以下任一數值：Hb >12.0 g/dL； >13.0 g/dL、>14.0 g/dL、<9.0 g/dl 或<8.0 g/dl • 在任何 2 週間隔時間內，Hb 提高>1.0 g/dL，或在任何 4 週間隔時間內，Hb 提高>2.0 g/dL
主要功效評估指標	• 基期與初始評估期之間的平均 Hb 變化(第 24–36 週)
關鍵的次要功效評估指標	• 基期與第二評估期之間的平均 Hb 變化(第 40–52 週)
其他功效評估指標	• 於 24 至 36 週之平均 Hb 值在地理特定性目標範圍中之患者比例 • 於 40 至 52 週之平均 Hb 值在地理特定性目標範圍中之患者比例 • 接受紅血球輸注之患者比例 • CKD 的病程
特別關注的評估指標	• 基期與初始評估期(第 24–36 週)及第二評估期(第 40–52 週)之間的鐵調素平均及百分比變化 • 基期與初始評估期(第 24–36 週)及第二評估期(第 40–52 週)之間的鐵蛋白平均及百分比變化 • 基期與初始評估期(第 24–36 週)及第二評估期(第 40–52 週)之間的 TSAT 平均及百分比變化

【1193】 *資料收集.* 在基期及每兩週一次進行研究訪視直至第 12 週，且之後每四週一次直至第 52 週。在每次研究訪視時，測量生命徵象並進行全血計數，且在隔次研究訪視時評估鐵指數、血清化學測量、肝臟酵素、及腎小球濾過率估算值。在基期及第 28 與 52 週執行脂質檢查，且在基期及第 12、28 與 52 週

執行生物標記的判定。在第 2 年或之後每 12 週繼續患者的研究訪視。在每次研究訪視時收集安全性參數（MACE 評估指標調查表、AE、輸注、及 ESA 救援評估）、伴隨藥物的使用、及藥物分配紀錄等資訊。患者可因為死亡、撤回同意書或錯過隨訪期而退出該等試驗，然而活動時程及安全性評估係持續到第 52 週，且在第 52 週之後僅追蹤患者的安全性評估。

【1194】 *統計檢定力及樣本大小計算.* 主要的安全性分析，及首次判定 MACE 的時間，係基於兩個試驗中累積的全部事件。對於 MACE 評估指標，申請人係基於需要用來顯現風險比(vadadustat 與達貝泊汀 α)及預期事件發生率之雙側 95% CI 之非劣性的事件數而確定所計畫的樣本大小。在假定該等治療組之間沒有差異的情況下，申請人計算出將需要 631 個事件以產生 80%統計檢定力而建立臨界值為 1.25 的非劣性，以及產生>90%統計檢定力而建立臨界值為 1.3 的非劣性。若風險比為有利於 vadadustat 的 0.95，統計檢定力為>90%以建立預先指定之管制機構同意下之 1.25 的非劣性臨界值。

【1195】 主要功效分析係假定 vadadustat 組的血紅素平均變化與達貝泊汀 α 組的相同，且假定距基期之平均變化的共同標準差(SD)為 1.5 g/dL。基於 vadadustat 組與達貝泊汀 α 組之間差異的雙側 95% CI 與使用-0.75 g/dL 非劣性容限來確立非劣性。使用此方式之下，各個試驗的治療組需要大約 925 位個體以給出>90%統計檢定力的功效非劣性評估。若 vadadustat 組平均值與達貝泊汀 α 組平均值之間差異的雙側 95% CI 的下限在零以上，則會為 vadadustat 確立優勢。

【1196】 *統計分析.* 兩個試驗係皆有四個分析群體：隨機分組群體；完全分析組，其包含接受至少一劑量之研究藥物的患者與有至少一次給藥後血紅素量測的患者；安全性群體其包含所有隨機分組之接受至少一劑量之研究藥物的患者；以及依照實驗方案執行的群體，其包含所有接受研究藥物及在主要功效期有至少一次血紅素量測及沒有偏離主要試驗方案的患者。

【1197】 主要及次要功效評估指標的主要療效分析係使用共變異數分析進行多重插補，以隨機分群進行分層且使用基期血紅素作為共變量。計算該等治療組之間差異的雙側 95% CI（不含達貝泊汀 α 之 vadadustat）。若此 CI 的下限為 -0.75 g/dL 或更高，則確立 vadadustat 的非劣性。

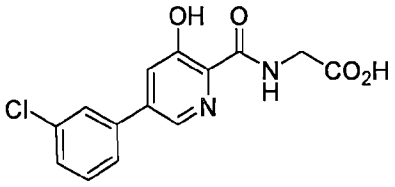
功效評估指標結果

【1198】 與達貝泊汀 α 相比，vadadustat 達到了該等研究在成年透析患者中之基期與初始評估期（第 24 至 36 週的平均 Hb）之間的平均 Hb 變化的每一個主要功效評估指標，基於使用-0.75 g/dL 的非劣性臨界值，其顯現出相對於達貝泊汀 α 係非劣性。在矯正研究中，Hb 的最小平方平均差異為 0.05 g/dL (95% CI: -0.04, 0.15)，達到-0.75 g/dL 的預先指定非劣性標準。經 vadadustat 治療的患者在第 24 至 36 週之平均(SD) Hb 含量為 10.39 (0.99) g/dL，相比下經達貝泊汀 α 治療的患者則為 10.35 (1.03) g/dL。另外，與達貝泊汀 α 相比，vadadustat 在第 40 至 52 週持續了目標 Hb 功效反映且達到非劣性。Hb 的最小平方平均差異為 0.04 g/dL (95% CI: -0.06, 0.14)。經 vadadustat 治療的患者在第 40 至 52 週之平均(SD) Hb 含量為 10.48 (1.05) g/dL，相比下經達貝泊汀 α 治療的患者則為 10.45 (1.01) g/dL。至於轉換研究，Hb 的最小平方平均差異為-0.01 g/dL (95% CI: -0.09, 0.07)，達到-0.75 g/dL 的預先指定非劣性標準。經 vadadustat 治療的患者在第 24 至 36 週之平均(SD) Hb 含量為 10.77 (0.98) g/dL，相比下經達貝泊汀 α 治療的患者則為 10.77 (0.99) g/dL。在轉換研究中 vadadustat 也持續了功效，Hb 的最小平方平均差異為 0.00 g/dL (95% CI: -0.10, 0.09)，顯現出相對於達貝泊汀 α 係非劣性。經 vadadustat 治療的患者在第 40 至 52 週之平均(SD) Hb 含量為 10.80 (1.04) g/dL，相比下經達貝泊汀 α 治療的患者則為 10.79 (1.05) g/dL。

某些例示性實施例

【1199】 此外，在以下編號的段落 1-321 中進一步描述了本發明之例示性實施例。

1. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



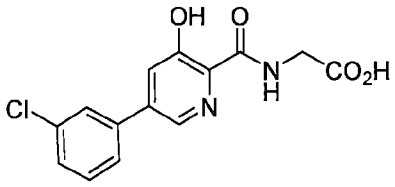
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

2. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

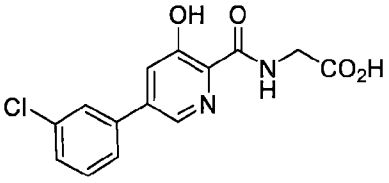
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

3. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

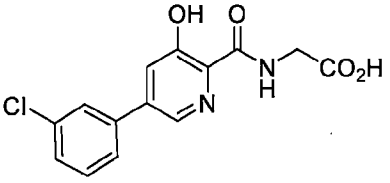
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

4. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

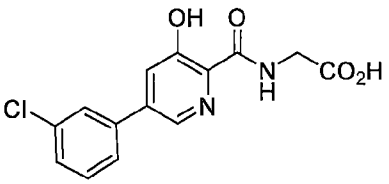
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

5. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

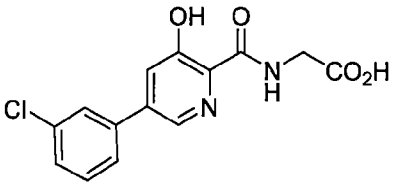
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

6. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

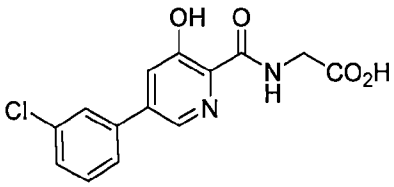
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

7. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

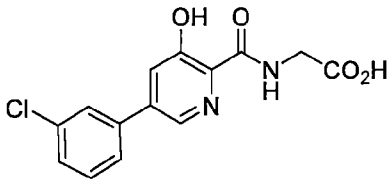
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

8. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

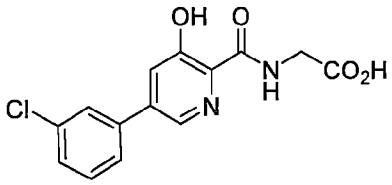
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

9. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

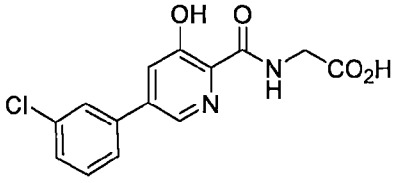
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

10. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

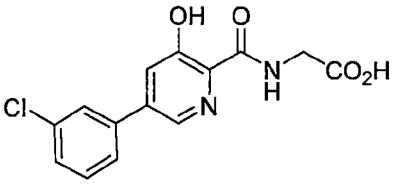
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

11. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

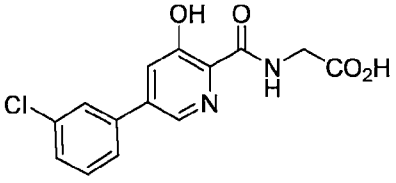
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

12. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

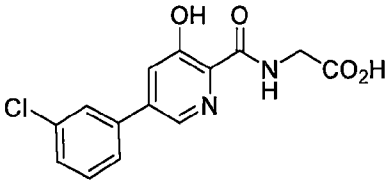
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

13. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

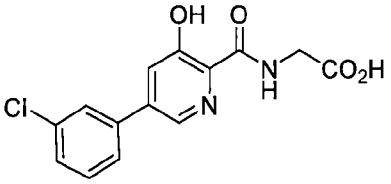
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

14. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

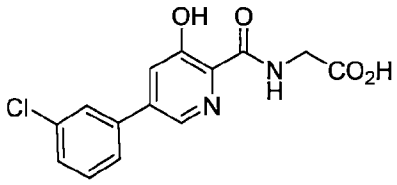
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

15. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

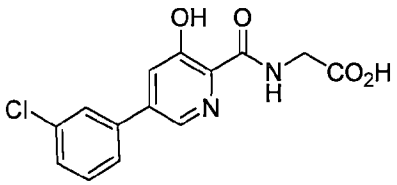
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

16. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

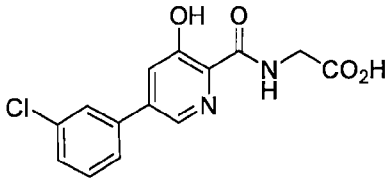
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

17. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

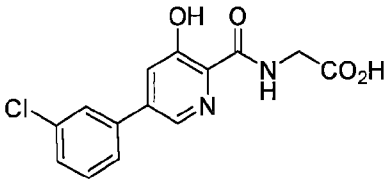
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

18. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

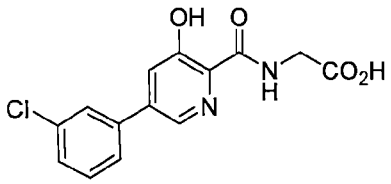
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

19. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

20. 如第 11 至 19 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

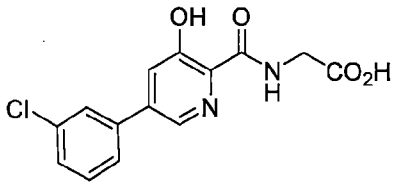
21. 如第 11 至 19 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

22. 如第 11 至 19 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

23. 如第 11 至 19 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週給藥量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α (DA)。

24. 如第 11 至 19 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週給藥量<約 15 μg 之達貝泊汀 α (DA)。

25. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

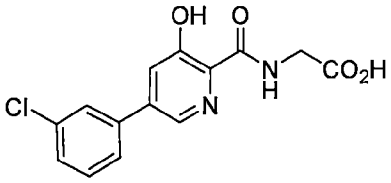
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

26. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

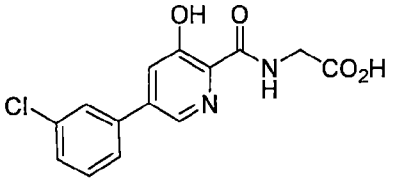
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

27. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

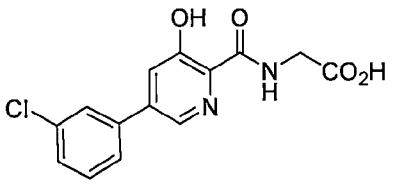
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

28. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

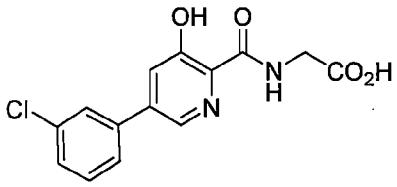
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

29. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

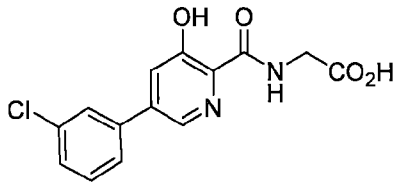
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

30. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

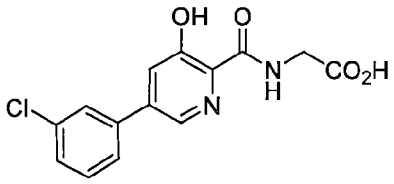
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

31. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

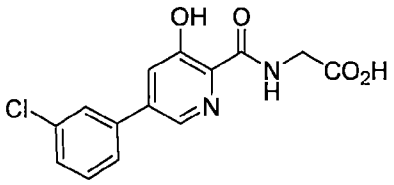
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

32. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

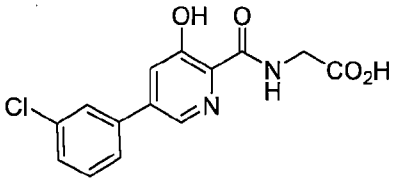
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

33. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

34. 如第 25 至 33 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

35. 如第 25 至 33 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

36. 如第 25 至 33 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

37. 如第 25 至 33 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週數量≥約 4500 IU 之依泊汀。

38. 如第 25 至 33 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週數量<約 4500 IU 之依泊汀。

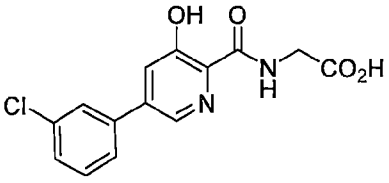
39. 如第 1 至 38 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 150 mg 之化合物 **1** 劑量。

40. 如第 1 至 38 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 300 mg 之化合物 **1** 劑量。

41. 如第 1 至 38 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 450 mg 之化合物 **1** 劑量。

42. 如第 1 至 38 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 600 mg 之化合物 **1** 劑量。

43. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

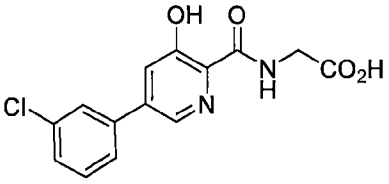
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

44. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

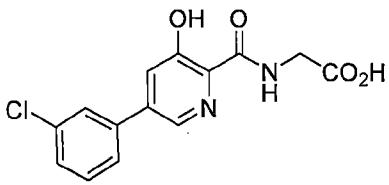
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

45. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

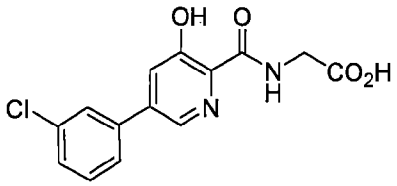
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

46. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

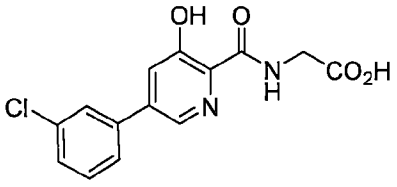
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

47. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

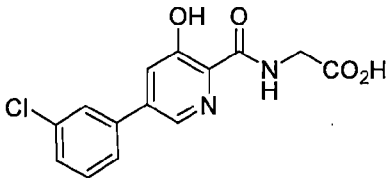
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

48. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

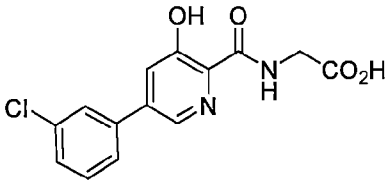
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

49. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

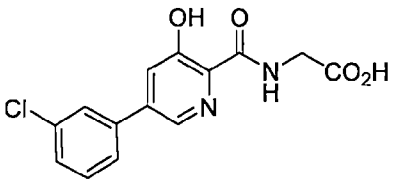
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

50. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

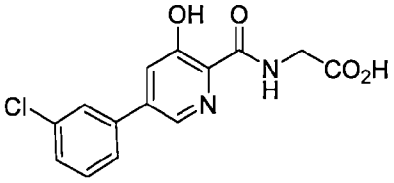
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

51. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

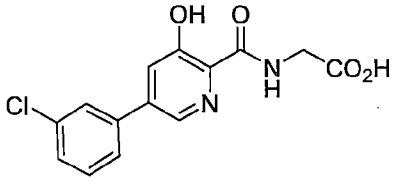
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

52. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

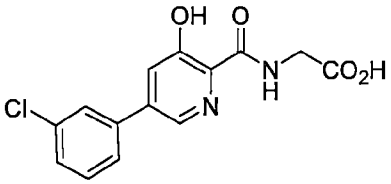
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

53. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

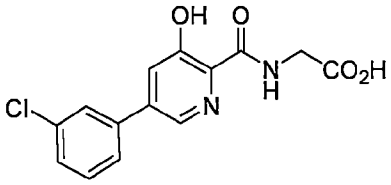
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

54. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

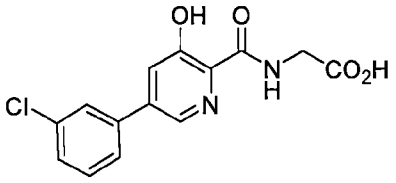
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

55. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

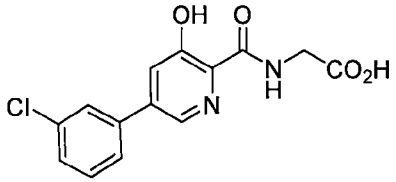
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

56. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

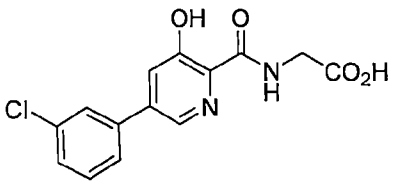
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

57. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

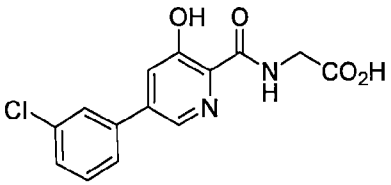
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

58. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

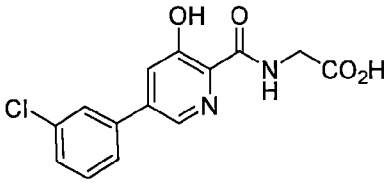
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

59. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

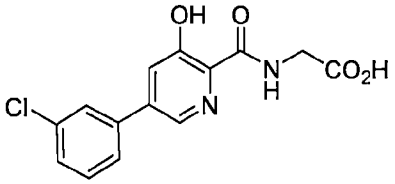
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

60. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

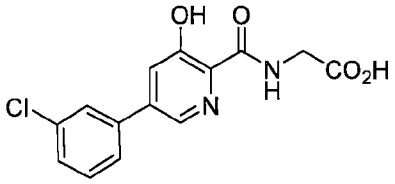
61. 如第 43 至 60 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

62. 如第 43 至 60 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

63. 如第 43 至 60 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

64. 如第 43 至 60 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

65. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



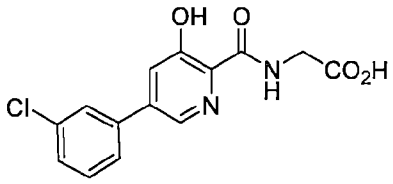
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態來選擇。

66. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



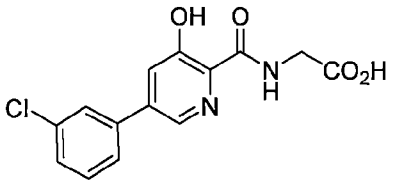
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量來選擇。

67. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



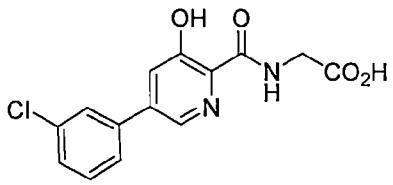
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的血紅素(Hgb)含量來選擇。

68. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



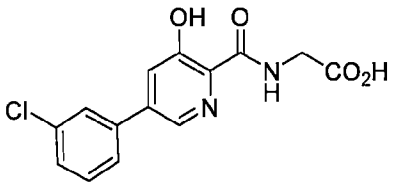
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量來選擇。

69. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



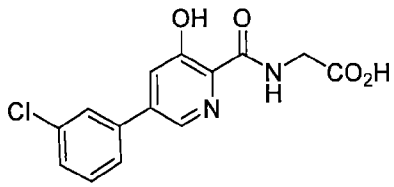
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的透析狀態來選擇。

70. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



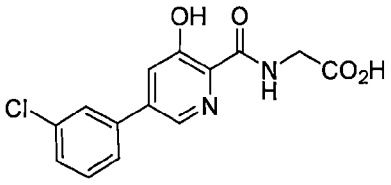
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

71. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



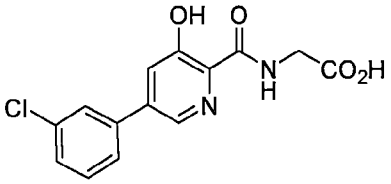
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

72. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



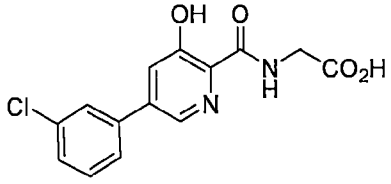
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hgb)含量來選擇。

73. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



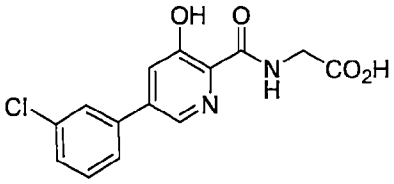
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量來選擇。

74. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



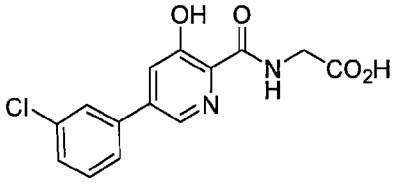
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態來選擇。

75. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



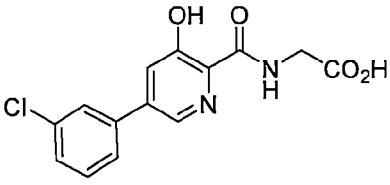
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

76. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



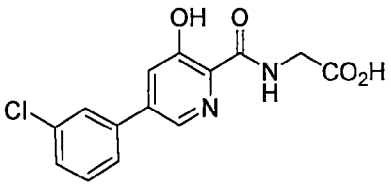
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

77. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



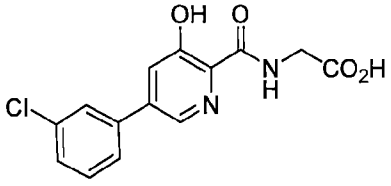
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

78. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



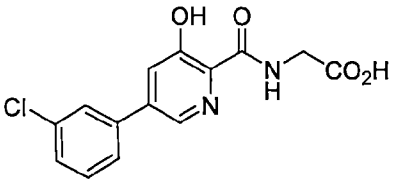
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

79. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



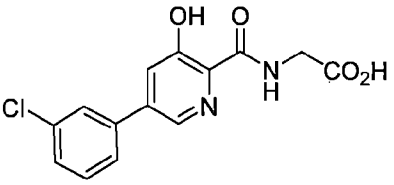
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

80. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



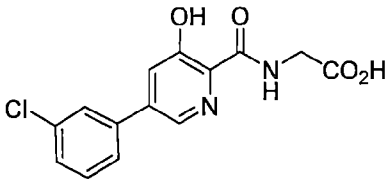
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

81. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



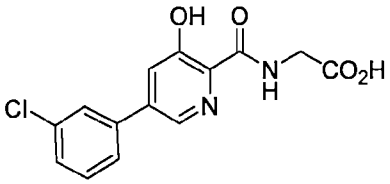
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

82. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

83. 如第 65 至 82 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

84. 如第 83 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

85. 如第 83 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

86. 如第 83 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

87. 如第 83 段之方法，其中該患者接受過週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α。

88. 如第 83 段之方法，其中該患者接受過週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α。

89. 如第 65 至 82 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

90. 如第 89 段之方法，其中該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

91. 如第 89 段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

92. 如第 89 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

93. 如第 89 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

94. 如第 89 或 90 段之方法，其中依泊汀之每週劑量≥約 4500 IU。

95. 如第 89 或 90 段之方法，其中依泊汀之每週劑量<約 4500 IU。

96. 如第 65 至 95 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 150–600 mg 的化合物 **1**。

97. 如第 96 段之方法，其中該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

98. 如第 96 段之方法，其中該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

99. 如第 96 段之方法，其中該初始劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。

100. 如第 96 段之方法，其中該初始劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

101. 如第 65 至 100 段中之任一段之方法，其更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

102. 如第 65 至 100 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

103. 如第 65 至 100 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

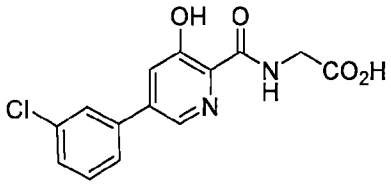
104. 如第 101 至 103 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

105. 如第 101 至 103 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

106. 如第 101 至 103 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

107. 如第 101 至 103 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

108. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



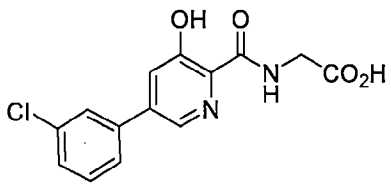
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

109. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



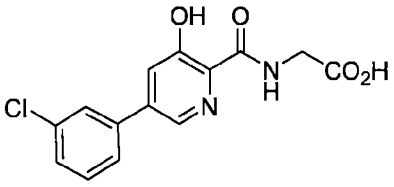
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

110. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



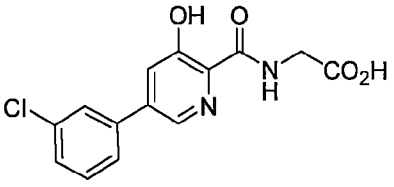
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

111. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



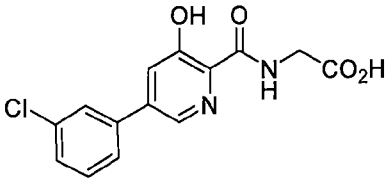
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

112. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



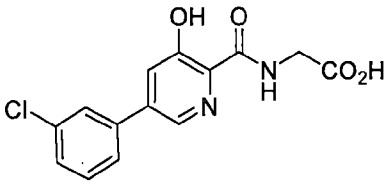
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

113. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



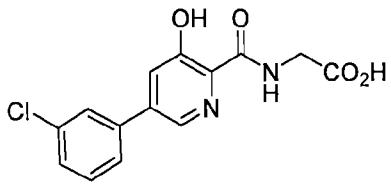
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

114. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



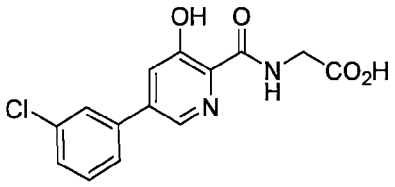
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

115. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



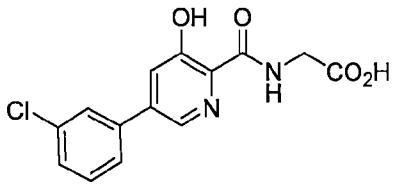
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hgb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

116. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



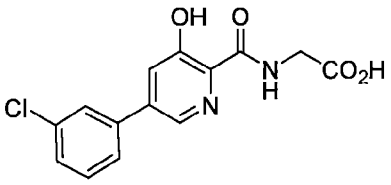
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

117. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



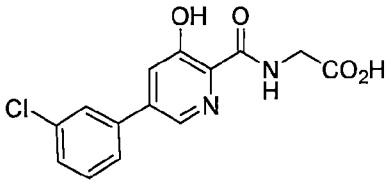
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

118. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



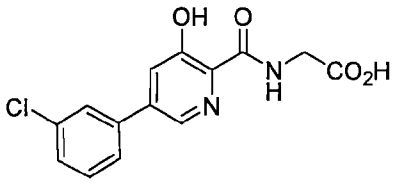
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

119. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



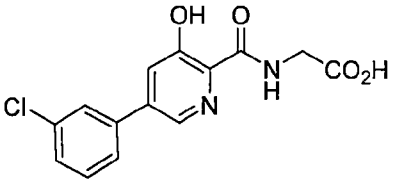
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

120. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



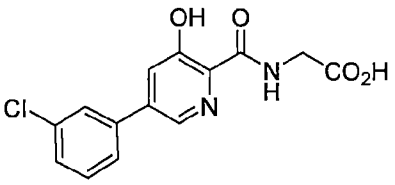
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

121. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



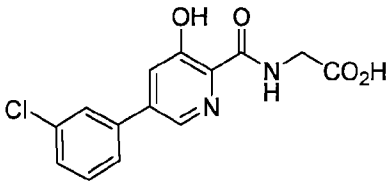
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

122. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



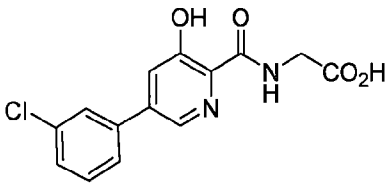
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

123. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



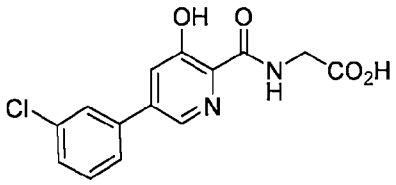
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

124. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



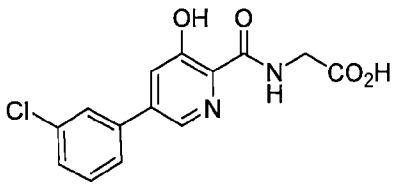
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

125. 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

126. 如第 108 至 125 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

127. 如第 126 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

128. 如第 126 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

129. 如第 126 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

130. 如第 126 段之方法，其中該患者接受過週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α。

131. 如第 126 段之方法，其中該患者接受過週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α。

132. 如第 108 至 125 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

133. 如第 132 段之方法，其中該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

134. 如第 132 段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

135. 如第 132 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

136. 如第 132 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

137. 如第 132 或 134 段之方法，其中依泊汀之每週劑量≥約 4500 IU。

138. 如第 132 或 134 段之方法，其中依泊汀之每週劑量<約 4500 IU。

139. 如第 108 至 138 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

140. 如第 108 至 138 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

141. 如第 108 至 140 段中之任一段之方法，其中該劑量的增加導致約 450 mg 的化合物 **1** 劑量。

142. 如第 108 至 140 段中之任一段之方法，其中該劑量的增加導致約 600 mg 的化合物 **1** 劑量。

143. 如第 108 至 142 段中之任一段之方法，其更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

144. 如第 108 至 142 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

145. 如第 108 至 142 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

146. 如第 65 至 145 段中之任一段之方法，其中該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

147. 如第 65 至 146 段中之任一段之方法，其中該患者接受化合物 **1** 至少約 44、48 或 52 週。

148. 如第 1 至 147 段中之任一段之方法，其中所述患者在開始用化合物 **1** 治療約八週內或開始用化合物 **1** 治療前的初始篩選期內接受過 ESA 療法。

149. 如第 148 段之方法，其中該初始篩選期不超過約四週。

150. 如第 1 至 149 段中之任一段之方法，其中所述患者為成年人。

151. 如第 1 至 150 段中之任一段之方法，其中所述慢性腎病為第 3、4 或 5 期。

152. 如第 1 至 151 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量一週一次。

153. 如第 1 至 151 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量每兩週一次。

154. 如第 1 至 151 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量每月一次。

155. 如第 1 至 154 段中之任一段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍。

156. 如第 155 段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 12.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

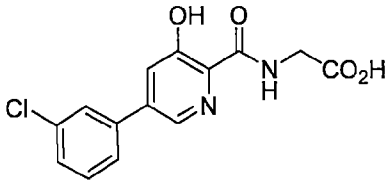
157. 如第 155 段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 11.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

158. 如第 152 至 157 段中之任一段之方法，其更包含若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 或大於 13.0 g/dL 則調整該化合物劑量。

159. 如第 158 段之方法，其中調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 13.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 11.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

160. 如第 158 段之方法，其中調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 12.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

161. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



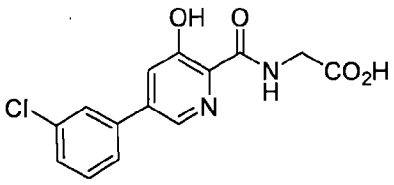
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

162. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

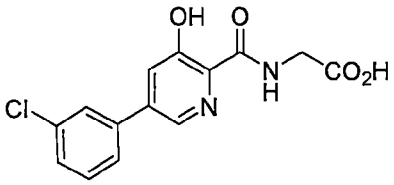
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

163. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

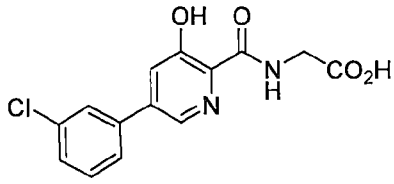
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

164. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

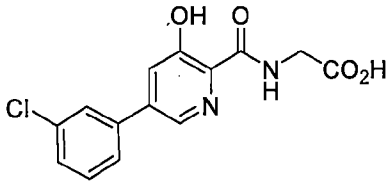
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

165. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

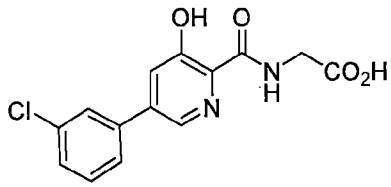
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

166. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

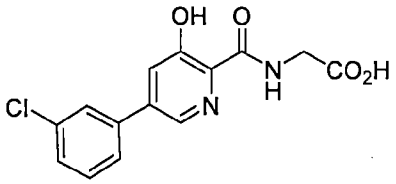
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

167. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

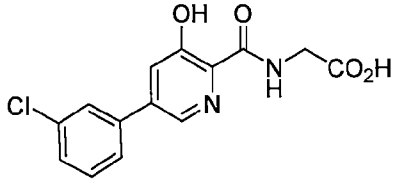
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

168. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

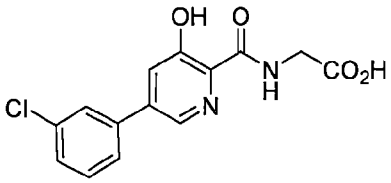
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

169. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

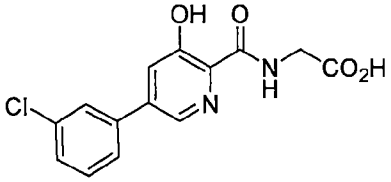
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

170. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

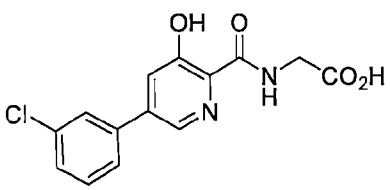
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

171. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

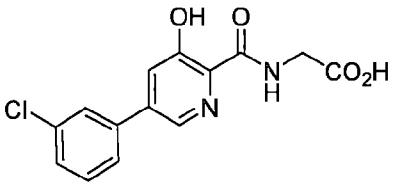
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

172. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

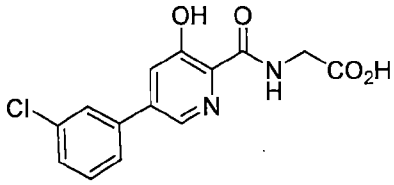
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

173. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

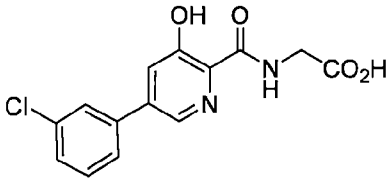
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

174. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

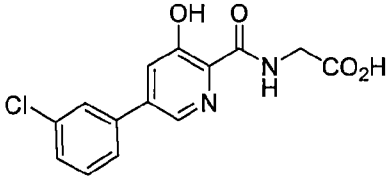
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

175. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

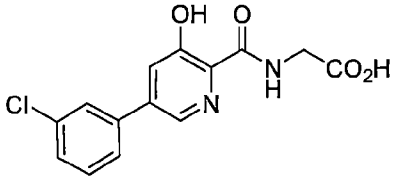
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

176. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

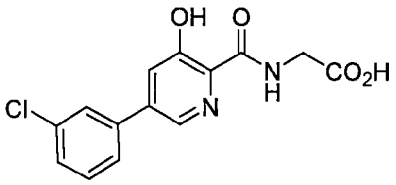
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

177. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

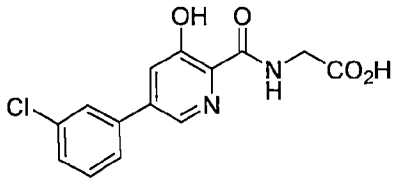
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

178. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

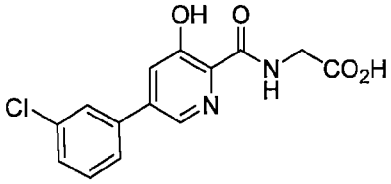
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

179. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

180. 如第 171 至 179 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

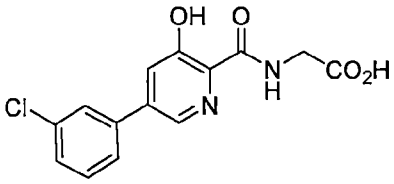
181. 如第 171 至 179 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

182. 如第 171 至 179 段中之任一段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

183. 如第 171 至 179 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週給藥量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α (DA)。

184. 如第 171 至 179 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週給藥量<約 15 μg 之達貝泊汀 α (DA)。

185. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

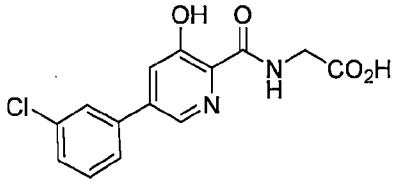
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

186. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

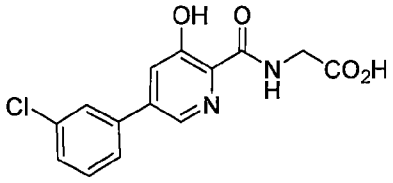
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

187. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

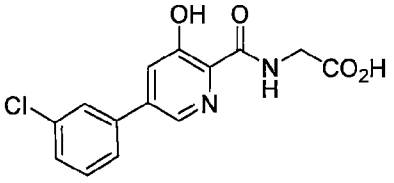
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

188. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

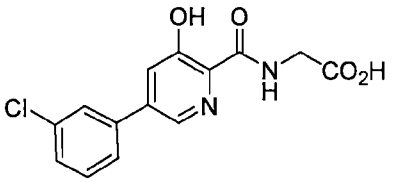
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

189. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

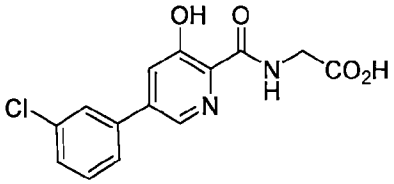
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

190. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

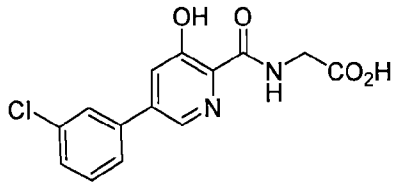
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

191. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

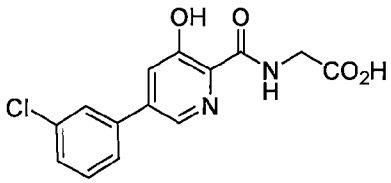
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

192. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

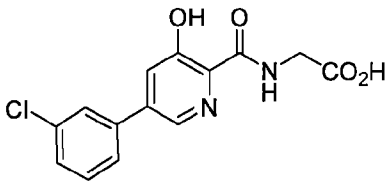
該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

193. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 52 週。

194. 如第 185 至 193 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

195. 如第 185 至 193 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

196. 如第 185 至 193 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

197. 如第 185 至 193 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週數量≥約 4500 IU 之依泊汀。

198. 如第 185 至 193 段中之任一段之方法，其中該患者接受過每週數量<約 4500 IU 之依泊汀。

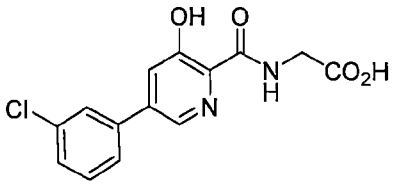
199. 如第 161 至 198 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 150 mg 之化合物 **1** 劑量。

200. 如第 161 至 198 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 300 mg 之化合物 **1** 劑量。

201. 如第 161 至 198 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 450 mg 之化合物 **1** 劑量。

202. 如第 161 至 198 段中之任一段之方法，其中該患者接受約 600 mg 之化合物 **1** 劑量。

203. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

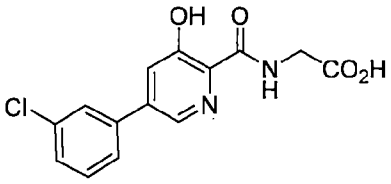
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

204. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

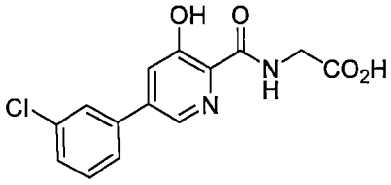
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

205. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

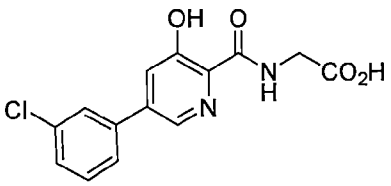
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

206. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

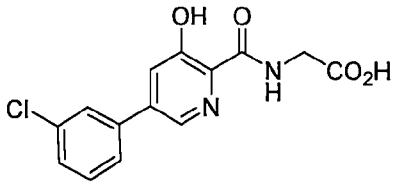
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

207. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

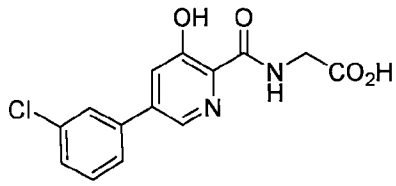
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

208. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

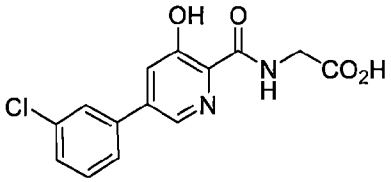
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

209. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

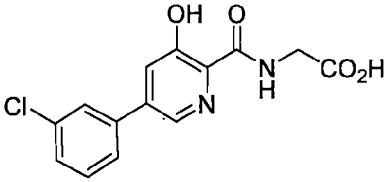
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

210. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

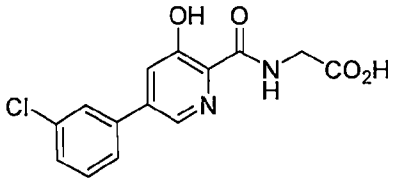
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

211. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

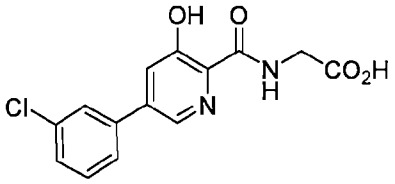
該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

212. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

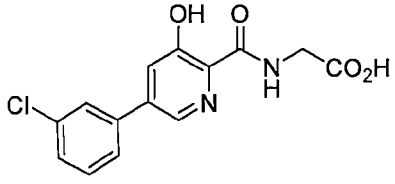
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

213. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

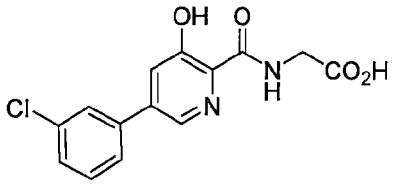
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

214. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

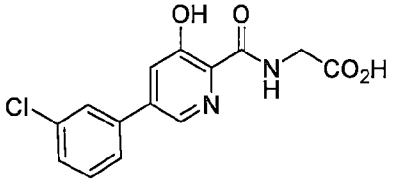
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

215. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

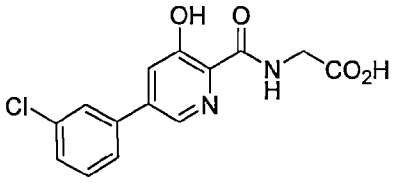
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

216. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

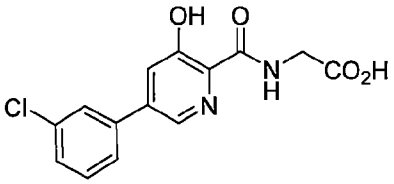
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 日劑量，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

217. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

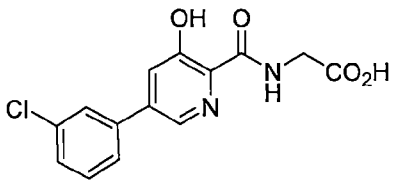
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

218. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

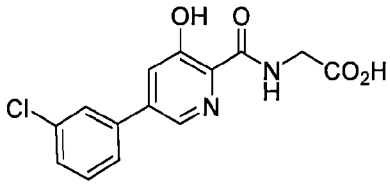
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 的化合物 **1** 劑量約每週一次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

219. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

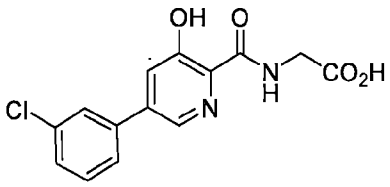
該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)達貝泊汀 α (DA)治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

220. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 **1** 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，

該患者接受約 150-600 mg 之化合物 **1** 劑量約每週三次，

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)依泊汀治療過，及

該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

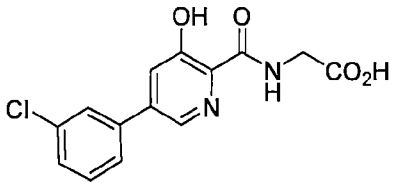
221. 如第 203 至 220 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

222. 如第 203 至 220 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

223. 如第 203 至 220 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

224. 如第 203 至 220 段中之任一段之方法，其中化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

225. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



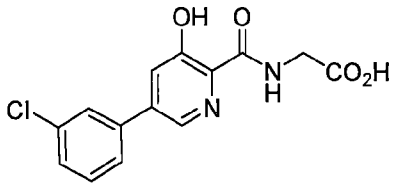
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態來選擇。

226. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



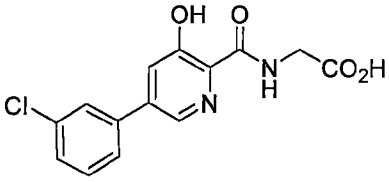
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量來選擇。

227. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



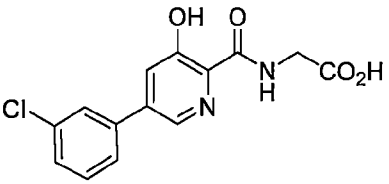
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的血紅素(Hgb)含量來選擇。

228. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



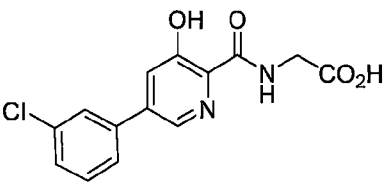
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量來選擇。

229. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



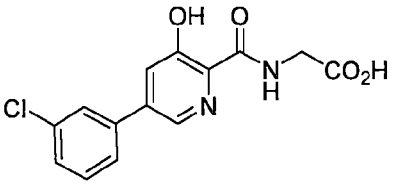
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者的透析狀態來選擇。

230. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



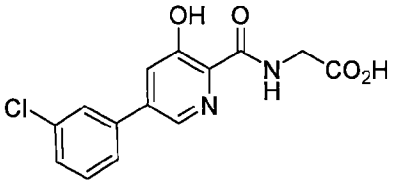
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

231. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



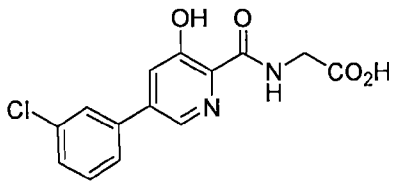
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

232. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



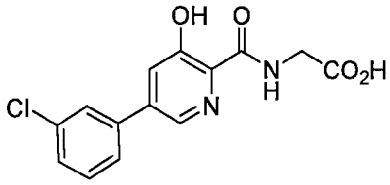
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hgb)含量來選擇。

233. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



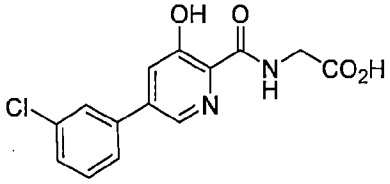
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量來選擇。

234. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



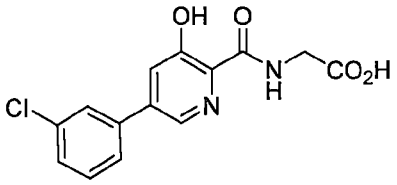
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態來選擇。

235. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



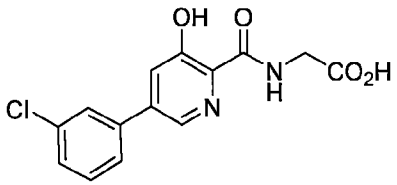
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

236. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



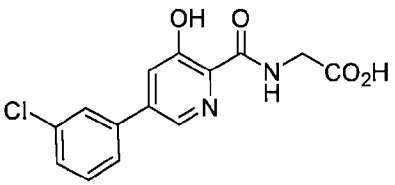
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

237. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



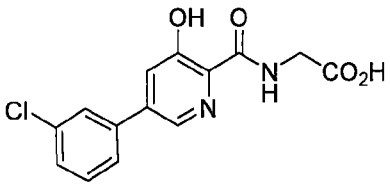
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

238. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



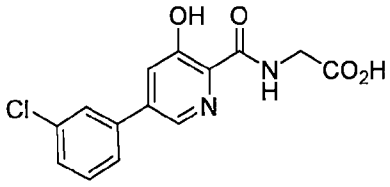
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態來選擇。

239. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



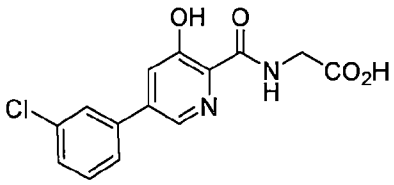
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

240. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



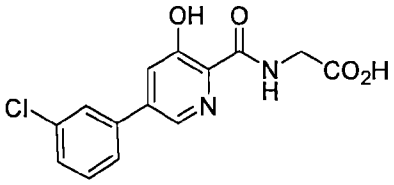
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

241. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



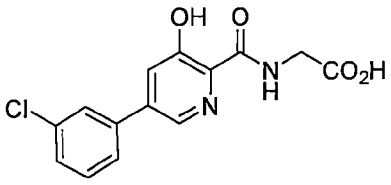
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)來選擇。

242. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)來選擇。

243. 如第 203 至 242 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

244. 如第 243 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

245. 如第 243 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

246. 如第 243 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

247. 如第 243 段之方法，其中該患者接受過週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α。

248. 如第 243 段之方法，其中該患者接受過週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α。

249. 如第 203 至 242 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

250. 如第 249 段之方法，其中該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

251. 如第 249 段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

252. 如第 249 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

253. 如第 249 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

254. 如第 249 或 252 段之方法，其中依泊汀之每週劑量≥約 4500 IU。

255. 如第 249 或 252 段之方法，其中依泊汀之每週劑量<約 4500 IU。

256. 如第 203 至 255 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 150–600 mg 的化合物 **1**。

257. 如第 256 段之方法，其中該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

258. 如第 256 段之方法，其中該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

259. 如第 256 段之方法，其中該初始劑量為約 450 mg 的化合物 **1**。

260. 如第 256 段之方法，其中該初始劑量為約 600 mg 的化合物 **1**。

261. 如第 203 至 260 段中之任一段之方法，其更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

262. 如第 203 至 260 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

263. 如第 203 至 260 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

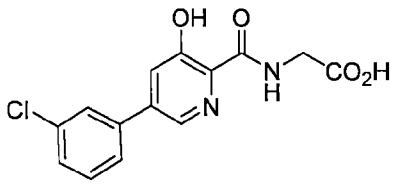
264. 如第 261 至 263 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 150 mg。

265. 如第 261 至 263 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 300 mg。

266. 如第 261 至 263 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 450 mg。

267. 如第 261 至 263 段中之任一段之方法，其中該化合物 **1** 劑量為約 600 mg。

268. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



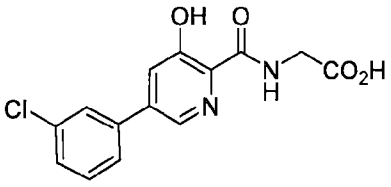
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

269. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



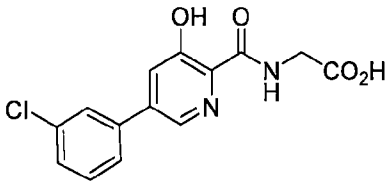
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA 及/或該患者先前接受的 ESA 給藥量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

270. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



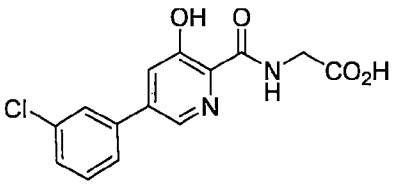
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

271. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



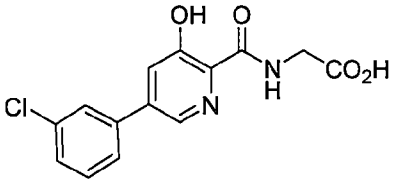
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

272. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



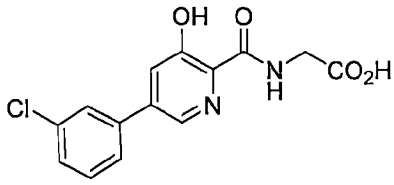
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

273. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



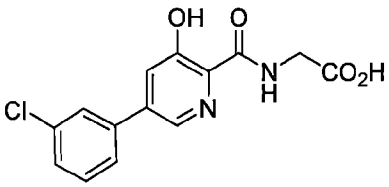
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

274. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



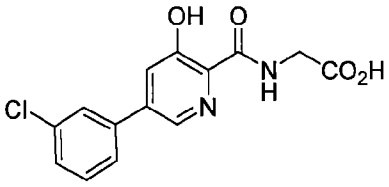
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

275. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



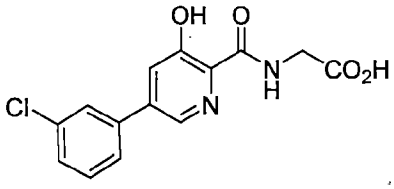
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的血紅素(Hgb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

276. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



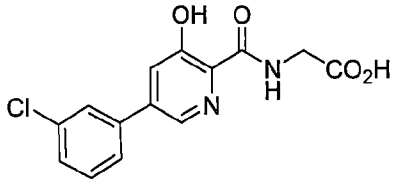
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

277. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



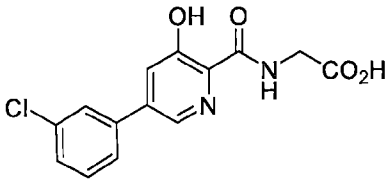
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

278. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



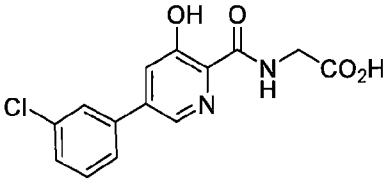
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

279. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



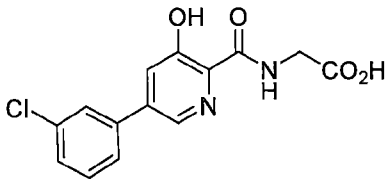
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

280. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



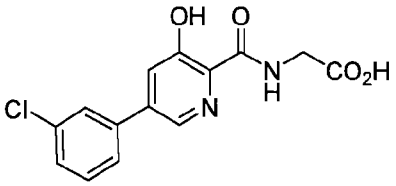
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

281. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



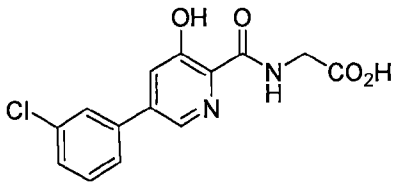
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

282. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



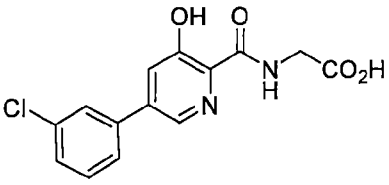
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

283. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



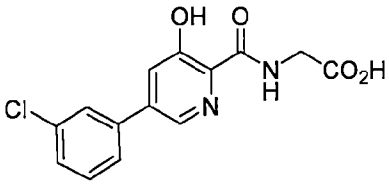
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

284. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



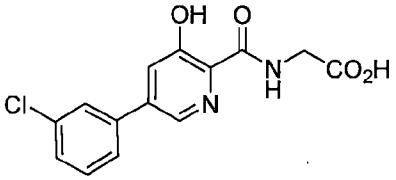
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者<約 11 g/dL 的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

285. 一種維持或控制患者之血紅素含量之方法，其包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物 1 結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

286. 如第 268 至 285 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為達貝泊汀 α。

287. 如第 286 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每四週一次。

288. 如第 286 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)每兩週一次。

289. 如第 286 段之方法，其中該患者接受過給藥量約 0.45 mcg/kg 至約 0.75 mcg/kg 之達貝泊汀 α (DA)一週一次。

290. 如第 286 段之方法，其中該患者接受過週劑量≥約 15 μg 之達貝泊汀 α。

291. 如第 286 段之方法，其中該患者接受過週劑量<約 15 μg 之達貝泊汀 α。

292. 如第 268 至 285 段中之任一段之方法，其中該紅血球生成刺激劑(ESA)為依泊汀。

293. 如第 292 段之方法，其中該依泊汀為依泊汀 α、依泊汀 β、依泊汀 γ、依泊汀 κ 或其任何組合。

294. 如第 293 段之方法，其中該依泊汀為依泊汀 α。

295. 如第 292 或 293 段之方法，其中該患者接受過每週 3 次數量約 50 U/kg 至約 300 U/kg 之依泊汀(依泊汀 α)。

296. 如第 292 或 293 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 0.6 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

297. 如第 292 或 293 段之方法，其中該患者接受過每兩週一次給藥量約 1.2 mcg/kg 之依泊汀(依泊汀 β)。

298. 如第 292 至 294 段中之任一段之方法，其中依泊汀之每週劑量≥約 4500 IU。

299. 如第 292 至 294 段中之任一段之方法，其中依泊汀之每週劑量<約 4500 IU。

300. 如第 268 至 299 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 150 mg 的化合物 **1**。

301. 如第 268 至 299 段中之任一段之方法，其中該初始劑量為約 300 mg 的化合物 **1**。

302. 如第 268 至 301 段中之任一段之方法，其中該劑量的增加導致約 450 mg 的化合物 **1** 劑量。

303. 如第 268 至 301 段中之任一段之方法，其中該劑量的增加導致約 600 mg 的化合物 **1** 劑量。

304. 如第 268 至 303 段中之任一段之方法，其更包含每天投與化合物 **1** 之劑量。

305. 如第 268 至 303 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週一次。

306. 如第 268 至 303 段中之任一段之方法，其更包含投與化合物 **1** 之劑量約每週三次。

307. 如第 203 至 306 段中之任一段之方法，其中該患者接受化合物 **1** 至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

308. 如第 203 至 306 段中之任一段之方法，其中該患者接受化合物 **1** 至少約 44、48 或 52 週。

309. 如第 161 至 308 段中之任一段之方法，其中所述患者在開始用化合物 **1** 治療約八週內或開始用化合物 **1** 治療前的初始篩選期內接受過 ESA 療法。

310. 如第 309 段之方法，其中該初始篩選期不超過約四週。

311. 如第 161 至 310 段中之任一段之方法，其中所述患者為成年人。

312. 如第 161 至 311 段中之任一段之方法，其中所述慢性腎病為第 3、4 或 5 期。

313. 如第 161 至 312 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量一週一次。

314. 如第 161 至 312 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量每兩週一次。

315. 如第 161 至 312 段中之任一段之方法，其更包含測試患者的血紅素含量每月一次。

316. 如第 161 至 315 段中之任一段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍。

317. 如第 316 段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 10.0 g/dL 至約 12.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

318. 如第 316 段之方法，其中該患者的血紅素含量係維持在約 11.0 g/dL 至約 13.0 g/dL 的範圍，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

319. 如第 313 至 318 段中之任一段之方法，其更包含若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 或大於 13.0 g/dL 則調整該化合物劑量。

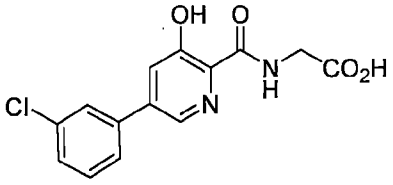
320. 如第 319 段之方法，其中調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 13.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 11.0 g/dL 則增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

321. 如第 319 段之方法，其中調整該化合物劑量包含若患者的血紅素含量大於 12.0 g/dL 則降低該劑量約 150 mg，或若患者的血紅素含量小於 10.0 g/dL 則

增加該劑量約 150 mg，且其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病相關性或繼發性貧血。

【發明申請專利範圍】

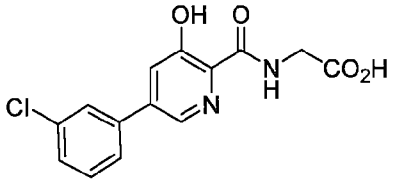
【請求項1】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週。

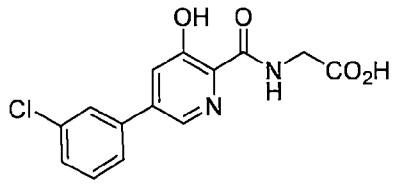
【請求項2】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

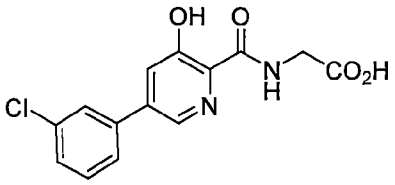
【請求項3】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

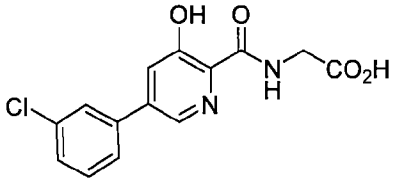
【請求項4】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週。

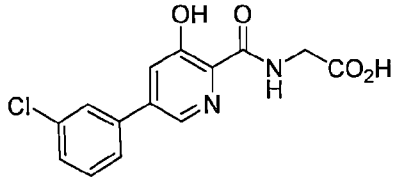
【請求項5】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

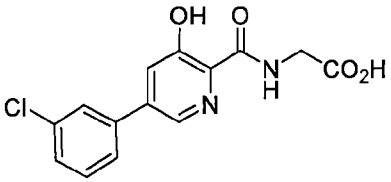
【請求項6】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

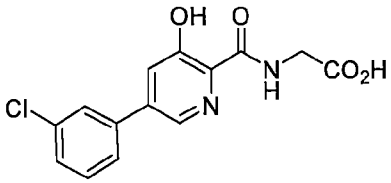
【請求項7】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者之血紅素(Hb)含量< 11.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

【請求項8】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者之血紅素(Hb)含量在 2 週期間內增加> 1.0 g/dL 或在 4 週期間內增加> 2.0 g/dL，則減少化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

【請求項9】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約24週。

【請求項10】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約28週。

【請求項11】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約32週。

【請求項12】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約36週。

【請求項13】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約40週。

【請求項14】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約44週。

【請求項15】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約48週。

【請求項16】 如請求項1至3中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約52週。

【請求項17】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約53週。

【請求項18】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約64週。

【請求項19】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約76週。

【請求項20】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約88週。

【請求項21】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約104週。

【請求項22】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約116週。

【請求項23】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約128週。

【請求項24】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約140週。

【請求項25】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約156週。

【請求項26】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約168週。

【請求項27】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約180週。

【請求項28】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約192週。

【請求項29】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約208週。

【請求項30】 如請求項4至6中之任一項之方法，其中化合物1劑量係向患者投與至少約260週。

【請求項31】 如請求項1至30中之任一項之方法，其中該患者患有非透析依賴性慢性腎病(NDD-CKD)。

【請求項32】 如請求項1至30中之任一項之方法，其中該患者患有透析依賴性慢性腎病(DD-CKD)。

【請求項33】 如請求項1至32中之任一項之方法，其中該患者先前已接受過紅血球生成刺激劑(ESA)。

【請求項34】 如請求項33之方法，其中在投與化合物1之劑量之前，患者先前已於篩選期前約八週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。

【請求項35】 如請求項33之方法，其中在投與化合物1之劑量之前，患者先前已於篩選期前約六週內或篩選期期間內以紅血球生成刺激劑(ESA)治療。

【請求項36】 如請求項34或35中之任一項之方法，其中該篩選期係長達約八週。

【請求項37】 如請求項34或35中之任一項之方法，其中該篩選期係長達約6週。

【請求項38】 如請求項34或35中之任一項之方法，其中該篩選期係長達約4週。

【請求項39】 如請求項33至38中之任一項之方法，其中該紅血球生成刺激劑為依泊汀、達貝泊汀α (DA)或甲氧基聚乙二醇-依泊汀β (依泊汀β pegol)。

【請求項40】 如請求項39之方法，其中該依泊汀為依泊汀α、依泊汀β、依泊汀γ、依泊汀κ或其任何組合。

【請求項41】 如請求項39之方法，其中該紅血球生成刺激劑為達貝泊汀α。

【請求項42】 如請求項39之方法，其中該紅血球生成刺激劑為甲氧基聚乙二醇-依泊汀β (依泊汀β pegol)。

【請求項43】 如請求項40之方法，其中該患者先前已用每週3次數量約10 U/kg至約500 U/kg之依泊汀α治療。

【請求項44】 如請求項40之方法，其中該患者先前已用每週3次數量約10 U/kg至約300 U/kg之依泊汀α治療。

【請求項45】 如請求項40之方法，其中該患者先前已用每週3次數量約50 U/kg至約300 U/kg之依泊汀α治療。

【請求項46】 如請求項40之方法，其中該患者先前已用每週3次數量約50 U/kg至約100 U/kg之依泊汀α治療。

【請求項47】 如請求項42之方法，其中該患者先前已用每兩週一次給藥量為約0.6 mcg/kg至約1.20 mcg/kg之依泊汀β pegol治療。

【請求項48】 如請求項42之方法，其中該患者先前已用每月一次給藥量為約0.6 mcg/kg至約1.20 mcg/kg之依泊汀β pegol治療。

【請求項49】 如請求項42之方法，其中該患者先前已用每兩週一次給藥量為約0.6 mcg/kg之依泊汀β pegol治療。

【請求項50】 如請求項42之方法，其中該患者先前已用每兩週一次給藥量為約1.2 mcg/kg之依泊汀β pegol治療。

【請求項51】 如請求項39之方法，其中該患者先前已用每週劑量約≥ 4500 IU之依泊汀治療。

【請求項52】 如請求項39之方法，其中該患者先前已用劑量約< 4500 IU之依泊汀治療。

【請求項53】 如請求項41之方法，其中該患者先前已用每四週一次給藥量約0.45 mcg/kg至約0.75 mcg/kg之達貝泊汀α (DA)治療。

【請求項54】 如請求項41之方法，其中該患者先前已用每兩週一次給藥量約0.45 mcg/kg至約0.75 mcg/kg之達貝泊汀α (DA)治療。

【請求項55】 如請求項41之方法，其中該患者先前已用一週一次給藥量約0.45 mcg/kg至約0.75 mcg/kg之達貝泊汀α (DA)治療。

【請求項56】 如請求項41之方法，其中該患者先前已用每週給藥量約≥ 15 μg之達貝泊汀α治療。

【請求項57】 如請求項41之方法，其中該患者先前已用每週給藥量約< 15 μg之達貝泊汀α治療。

【請求項58】 如請求項1至32中之任一項之方法，其中該患者先前未以紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【請求項59】 如請求項1至58中之任一項之方法，其中該劑量包含約150-600 mg的化合物1。

【請求項60】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約150 mg的化合物**1**。

【請求項61】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約300 mg的化合物**1**。

【請求項62】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約450 mg的化合物**1**。

【請求項63】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約600 mg的化合物**1**。

【請求項64】 如請求項1至63中之任一項之方法，其中該化合物**1**劑量係每天投與一次。

【請求項65】 如請求項1至63中之任一項之方法，其中該化合物**1**劑量係一週投與一次。

【請求項66】 如請求項1至63中之任一項之方法，其中該化合物**1**劑量係一週投與三次。

【請求項67】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約300 mg的化合物1，且該劑量係每天投與一次。

【請求項68】 如請求項1至59中之任一項之方法，其中該劑量包含約450 mg的化合物1，且該劑量係一週投與三次。

【請求項69】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約8.0 g/dL至約13.0 g/dL。

【請求項70】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約8.0 g/dL至約12.0 g/dL。

【請求項71】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約8.0 g/dL至約11.0 g/dL。

【請求項72】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約9.0 g/dL至約12.0 g/dL。

【請求項73】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約9.5 g/dL至約12.0 g/dL。

【請求項74】 如請求項1、4及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約9.0 g/dL至約12.5 g/dL。

【請求項75】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約<11.0 g/dL。

【請求項76】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約>11.5 g/dL。

【請求項77】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≥9.5 g/dL至約<11.0 g/dL。

【請求項78】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≥8.0 g/dL至約<11.0 g/dL。

【請求項79】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≥12.0 g/dL。

【請求項80】 如請求項7及9至68中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≥13.0 g/dL。

【請求項81】 如請求項1至80中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約<10 g/dL。

【請求項82】 如請求項1至80中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≤9 g/dL。

【請求項83】 如請求項1至80中之任一項之方法，其中該患者的血紅素含量為約≤8 g/dL。

【請求項84】 如請求項2、5、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量增加至約10.0-12.0 g/dL。

【請求項85】 如請求項2、5、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量增加至約10.0-11.0 g/dL。

【請求項86】 如請求項2、5、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量增加至約11.0-13.0 g/dL。

【請求項87】 如請求項7、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL或> 11.5 g/dL，則調整化合物1約150 mg的劑量。

【請求項88】 如請求項7、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL或> 12.5 g/dL，則調整化合物1約150 mg的劑量。

【請求項89】 如請求項7、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該方法包含若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL，則調整化合物1約150 mg的劑量。

【請求項90】 如請求項89之方法，其中調整該劑量係包含增加化合物1約150 mg的劑量。

【請求項91】 如請求項7、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該方法包含若患者血紅素(Hb)含量> 11.5 g/dL，則調整化合物1約150 mg的劑量。

【請求項92】 如請求項91之方法，其中調整該劑量係包含減少化合物1約150 mg的劑量。

【請求項93】 如請求項7、9至68、81至83及87至92中之任一項之方法，其中調整劑量至少每2週發生不超過一次。

【請求項94】 如請求項7、9至68、81至83及87至92中之任一項之方法，其中調整劑量至少每4週發生不超過一次。

【請求項95】 如請求項7、9至68、81至83及87至92中之任一項之方法，其中調整劑量至少每6週發生不超過一次。

【請求項96】 如請求項8、9至68及81至83中之任一項之方法，其中減少劑量至少每2週發生不超過一次。

【請求項97】 如請求項3、6、9至68及81至83中任一項之方法，其中該血紅素含量係維持或控制在約10.0 – 13.0 g/dL。

【請求項98】 如請求項3、6、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量係維持或控制在約10.0 – 12.0 g/dL。

【請求項99】 如請求項3、6、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量係維持或控制在約11.0 – 13.0 g/dL。

【請求項100】 如請求項3、6、9至68及81至83中之任一項之方法，其中該血紅素含量係維持或控制在約10.0 – 11.0 g/dL。

【請求項101】 如請求項1至100中之任一項之方法，其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【請求項102】 如請求項101之方法，其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL。

【請求項103】 如請求項101之方法，其中該患者的轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

【請求項104】 如請求項101之方法，其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL及轉鐵蛋白飽和度(TSAT)約≥ 20%。

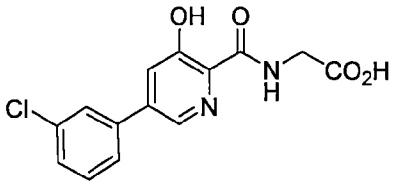
【請求項105】 如請求項1至104中之任一項之方法，其中該患者中之血清鐵蛋白含量相對於基期含量減少。

【請求項106】 如請求項1至105中之任一項之方法，其中該患者為成年人。

【請求項107】 如請求項1至106中之任一項之方法，其中該患者≥ 18歲。

【請求項108】 如請求項1至106中之任一項之方法，其中該患者≥ 20歲。

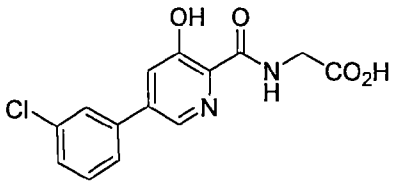
【請求項109】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週。

【請求項110】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

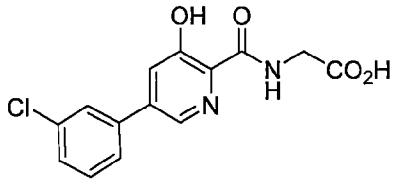


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項111】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

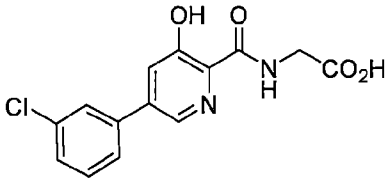


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項112】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

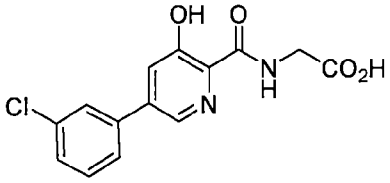


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

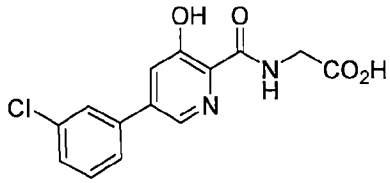
【請求項113】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

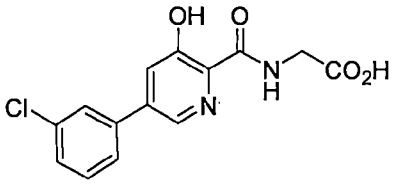
【請求項114】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

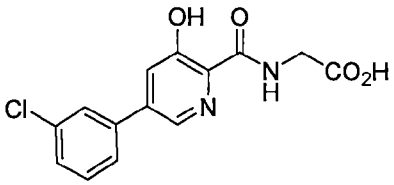
【請求項115】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項116】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

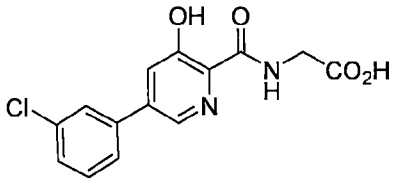


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項117】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

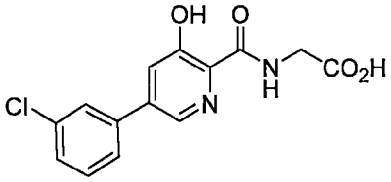


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項118】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

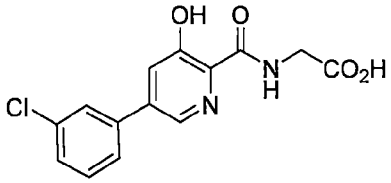


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項119】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

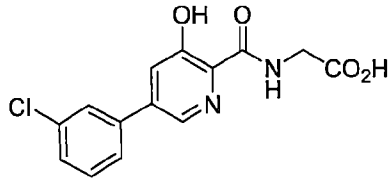


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。

【請求項120】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



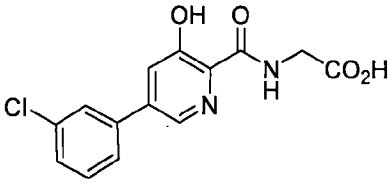
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約

150-600 mg的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

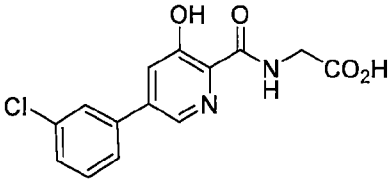
【請求項121】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項122】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

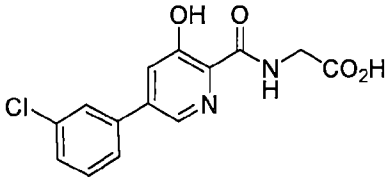


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項123】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

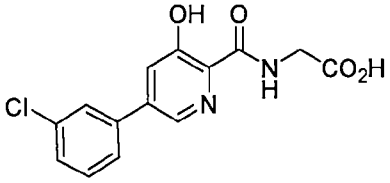


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項124】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

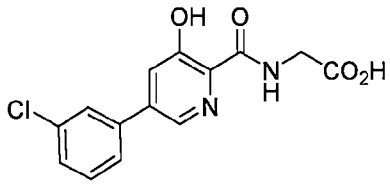


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【請求項125】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

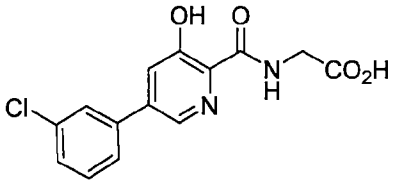


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項126】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

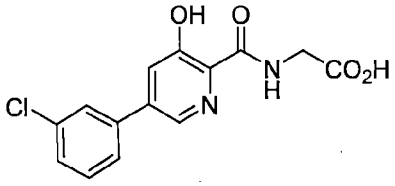


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每週投與一次。

【請求項127】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

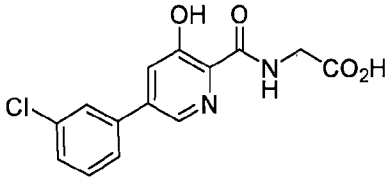


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

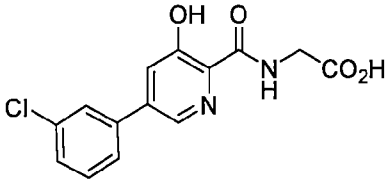
【請求項128】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 11.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

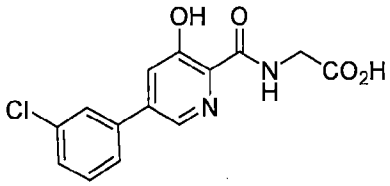
【請求項129】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，獲得患者之血紅素(Hb)含量，且若患者血紅素(Hb)含量< 10.0 g/dL 或> 12.5 g/dL，則調整化合物 **1** 約 150 mg 的劑量。

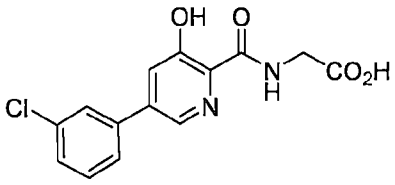
【請求項130】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

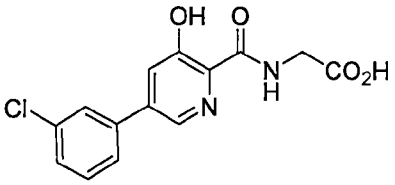
【請求項131】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

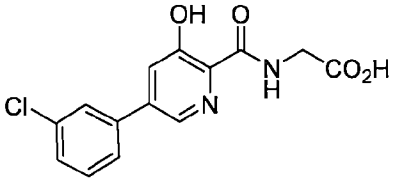
【請求項132】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

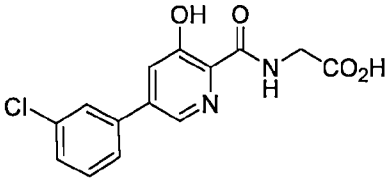
【請求項133】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

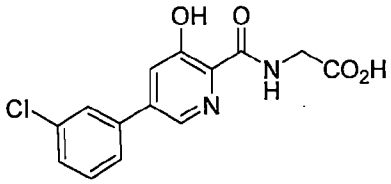
【請求項134】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

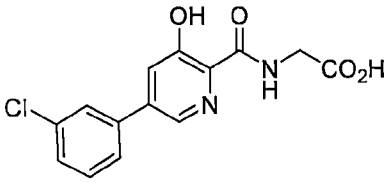
【請求項135】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

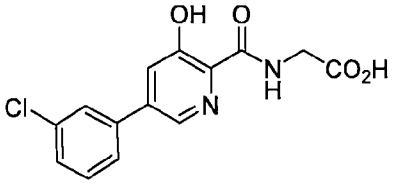
【請求項136】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

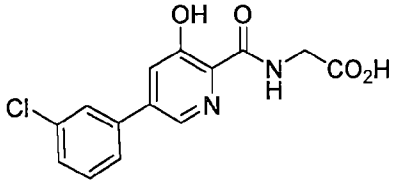
【請求項137】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-250 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

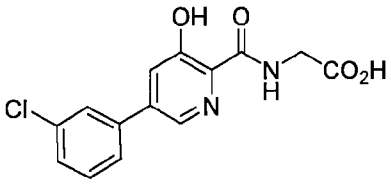
【請求項138】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

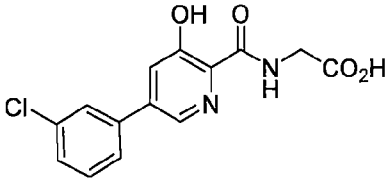
【請求項139】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【請求項140】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

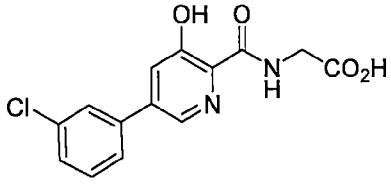


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者之基期血紅素含量為約< 10 g/dL，且其中該患者中之血紅素含量從基期血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL。

【請求項141】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

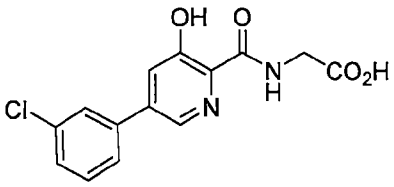


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項142】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

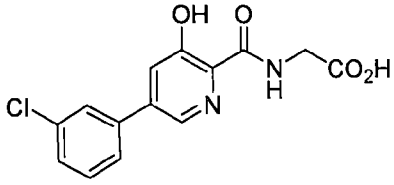


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項143】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

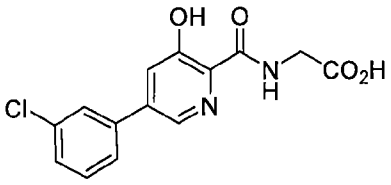


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項144】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

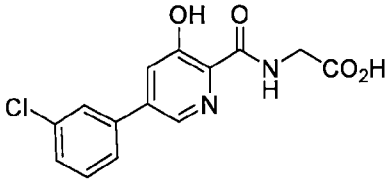


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【請求項145】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

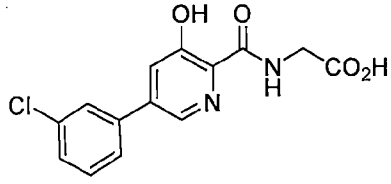


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項146】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

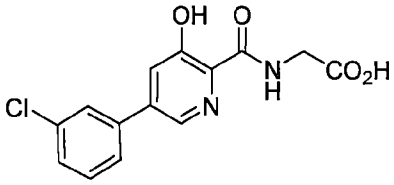


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係增加至約10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項147】 一種增加患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

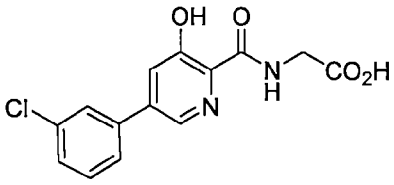


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量增加至約10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

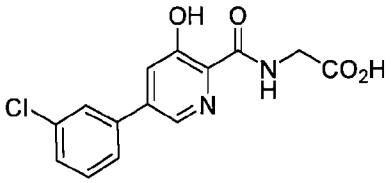
【請求項148】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【請求項149】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

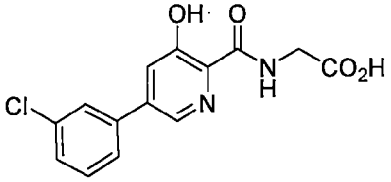


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【請求項150】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



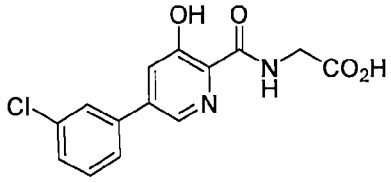
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約

150-600 mg，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項151】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

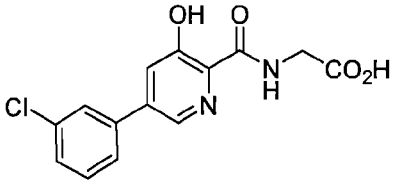


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項152】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

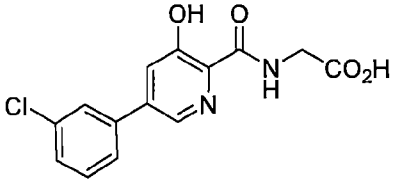


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

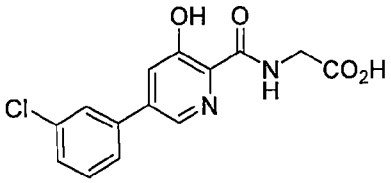
【請求項153】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

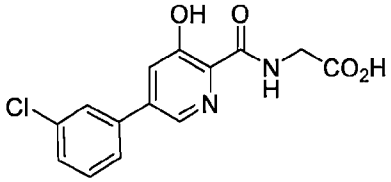
【請求項154】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

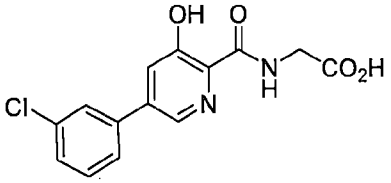
【請求項155】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

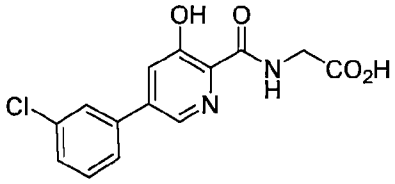
【請求項156】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過。

【請求項157】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

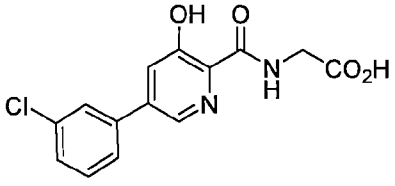


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項158】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

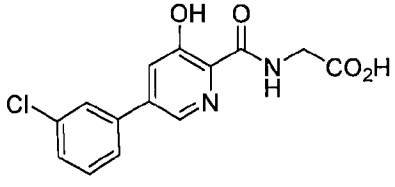


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項159】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

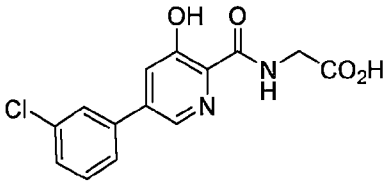


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中

該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項160】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

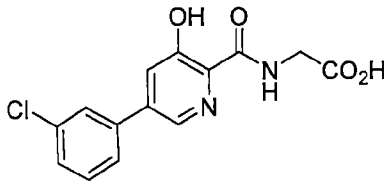


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL。

【請求項161】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

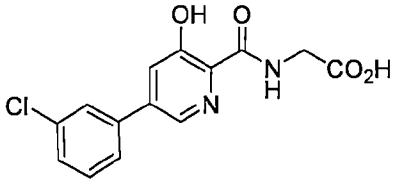


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項162】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

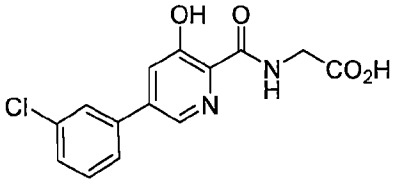


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項163】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

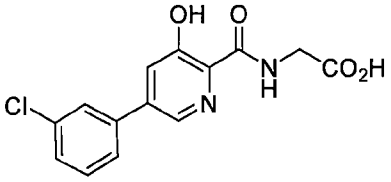


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項164】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

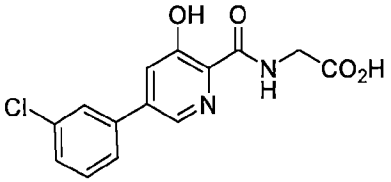


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約 ≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【請求項165】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

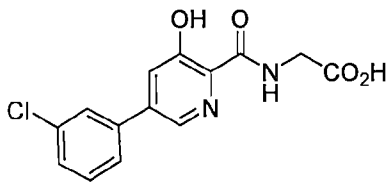


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約 ≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項166】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

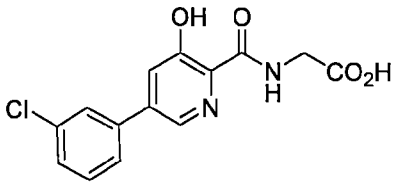


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約 ≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 的化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項167】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

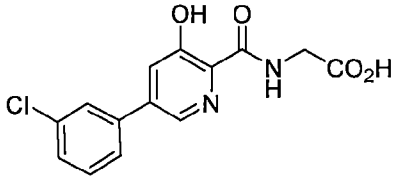


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的血紅素含量為約 8.0 g/dL 至約 13.0 g/dL，其中該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約 ≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

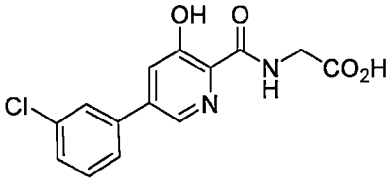
【請求項168】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

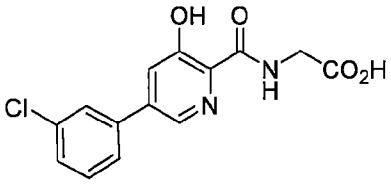
【請求項169】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

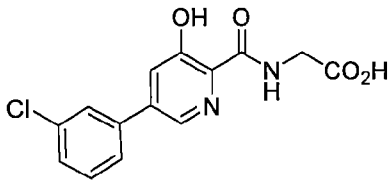
【請求項170】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

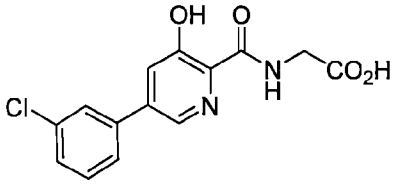
【請求項171】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

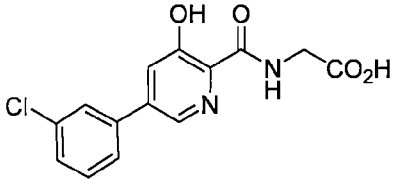
【請求項172】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

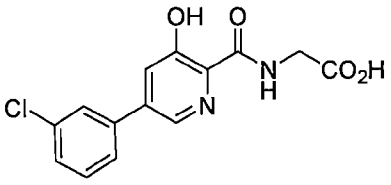
【請求項173】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

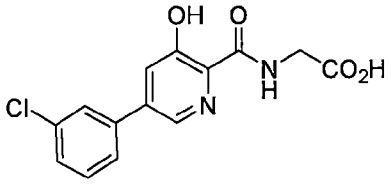
【請求項174】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 24、28、32、36、40、44、48 或 52 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

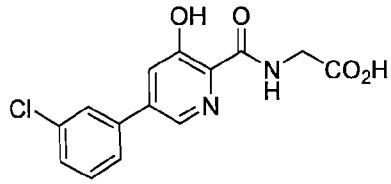
【請求項175】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係每天投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

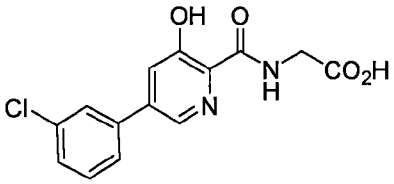
【請求項176】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物**1**結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與一次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

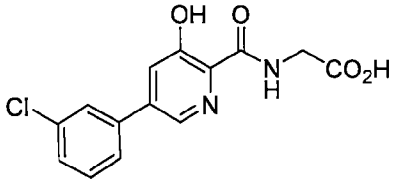
【請求項177】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，至少約 53-260 週，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，其中該劑量係一週投與三次，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【請求項178】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

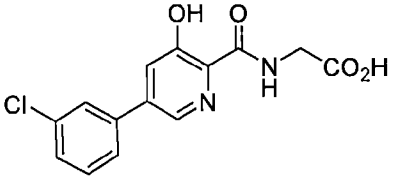


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，且其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL。

【請求項179】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

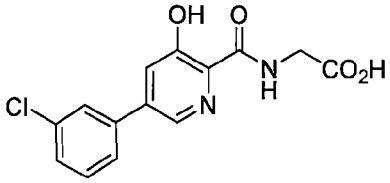


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項180】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

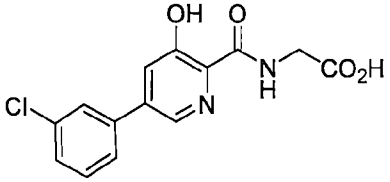


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每週投與一次。

【請求項181】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

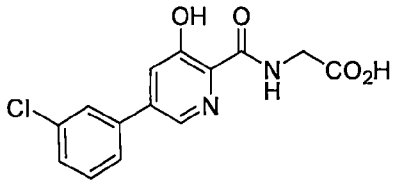


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項182】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

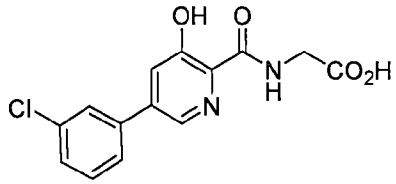


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%。

【請求項183】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

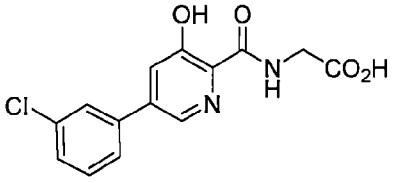


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係每天投與一次。

【請求項184】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

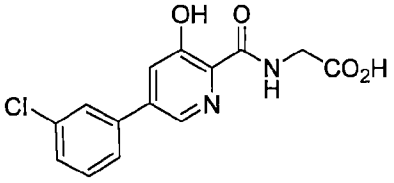


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與一次。

【請求項185】 一種維持或控制患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者中之血紅素含量之方法，包含向該患者經口投與一劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，

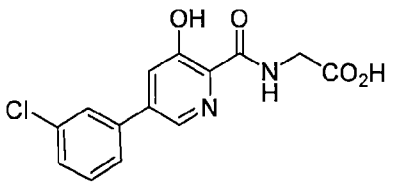


(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該患者的基期血紅素含量為約< 10 g/dL，其中該血紅素含量係維持或控制在約 10.0 – 13.0 g/dL，且其中該患者的血清鐵蛋白含量為約≥ 100 ng/mL 及/或轉鐵蛋白飽和度(TSAT) ≥ 20%，其中該劑量包含約 150-600 mg 化合物 **1**，且其中該劑量係一週投與三次。

【請求項186】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與一初始劑量之具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



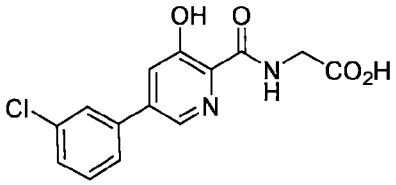
(化合物 **1**)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

化合物 **1** 之初始劑量係基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態來選擇。

【請求項187】 一種治療貧血之方法，包含向患有慢性腎病相關性或繼發性貧血之患者經口投與具有化合物1結構之{[5-(3-氯苯基)-3-羥基吡啶-2-羰基]胺基}乙酸之化合物，



(化合物 **1**)，

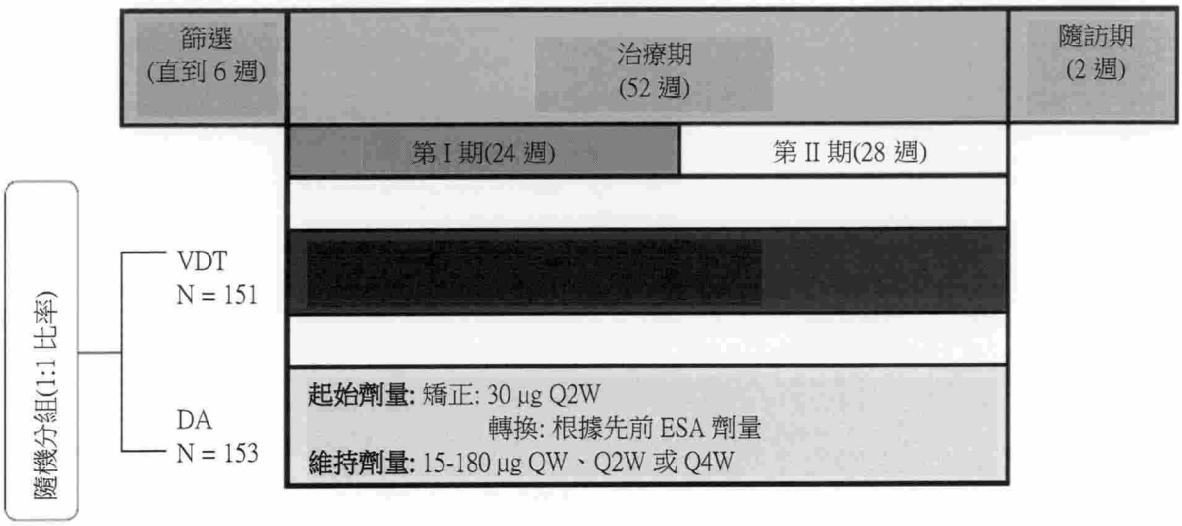
或其醫藥學上可接受之鹽，其中

該患者先前已用紅血球生成刺激劑(ESA)治療過，且

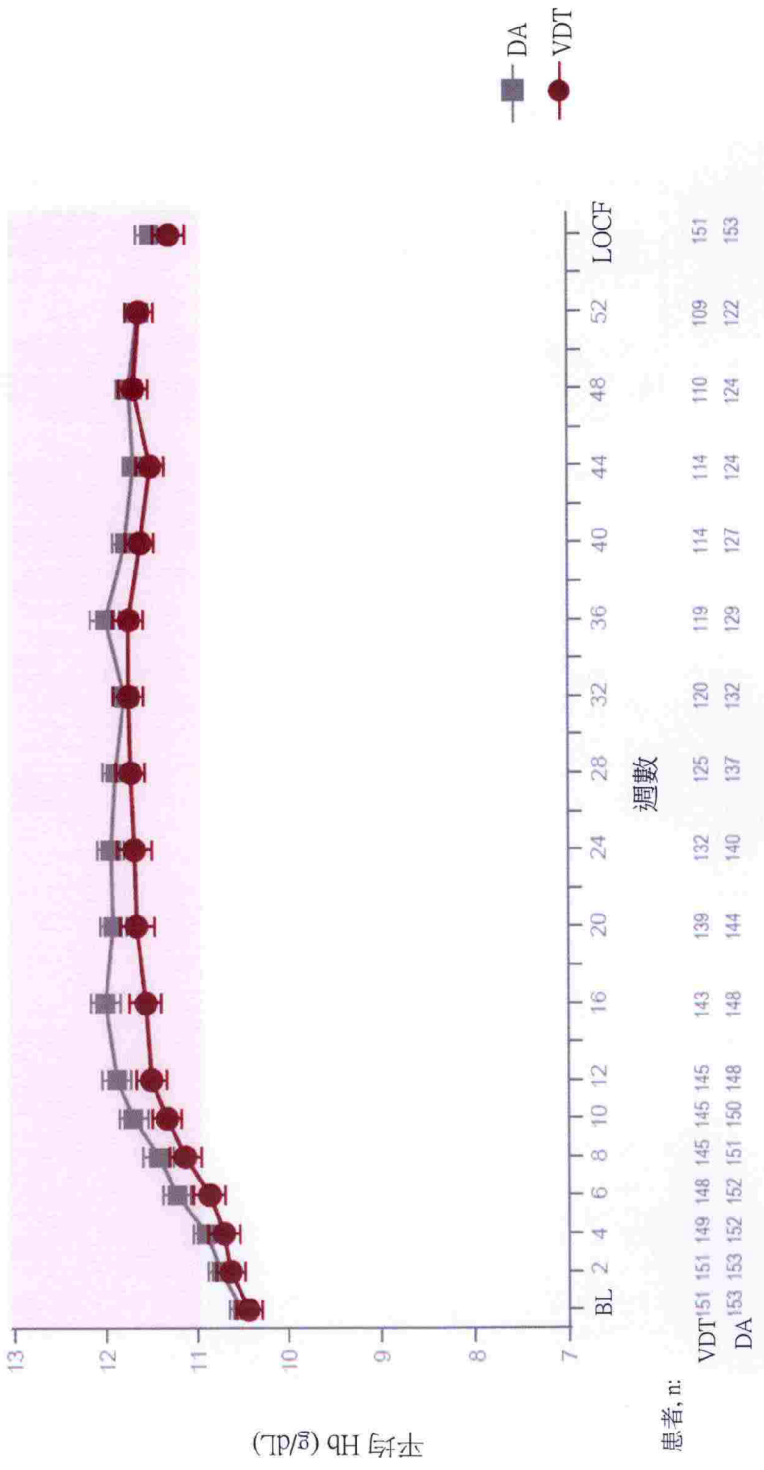
基於該患者先前接受的 ESA、該患者先前接受的 ESA 給藥量、該患者的血紅素(Hgb)含量、及/或該患者的透析狀態，該患者在開始用化合物 **1** 治療後約六週內接受化合物 **1** 的劑量增加。

【發明圖式】

【圖 1】

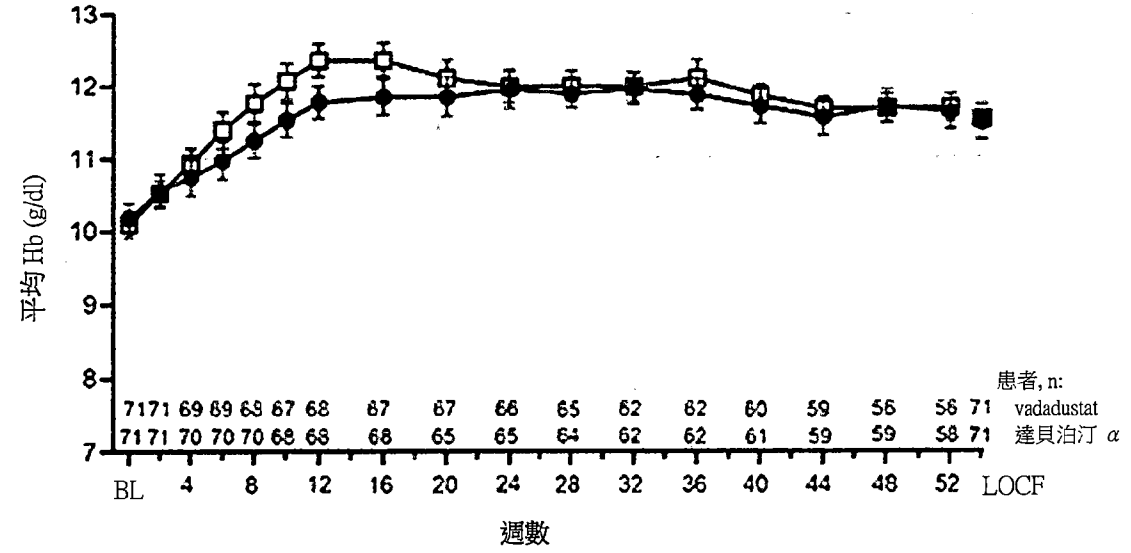

篩選
(直到 6 週)
治療期
(52 週)
隨訪期
(2 週)
第 I 期(24 週)
第 II 期(28 週)
隨機分組(1:1 比率)
VDT
N = 151
DA
N = 153
起始劑量: 矯正: 30 μg Q2W
轉換: 根據先前 ESA 劑量
維持劑量: 15-180 μg QW、Q2W 或 Q4W

【圖 2A】

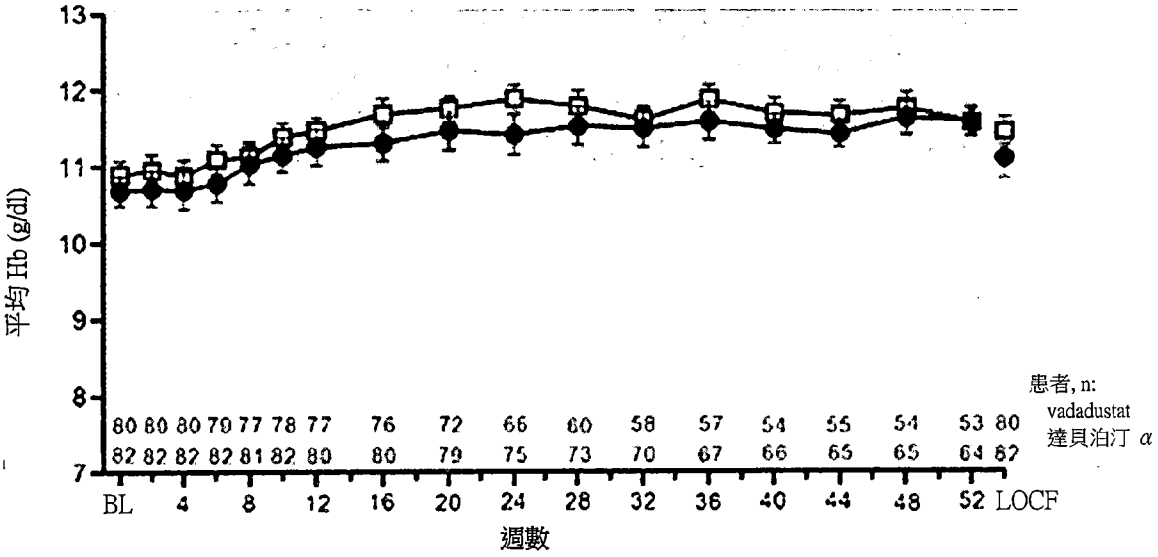

DA
VDT
平均 Hb (g/dL)
13
12
11
10
9
8
7
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數
患者, n:
VDT 151 151 149 148 145 145 150 148 145 143 139 132 125 120 119 114 114 110 109 151
DA 153 153 152 152 151 150 148 148 144 140 137 132 129 127 124 124 122 153

【圖 2B-2C】

B



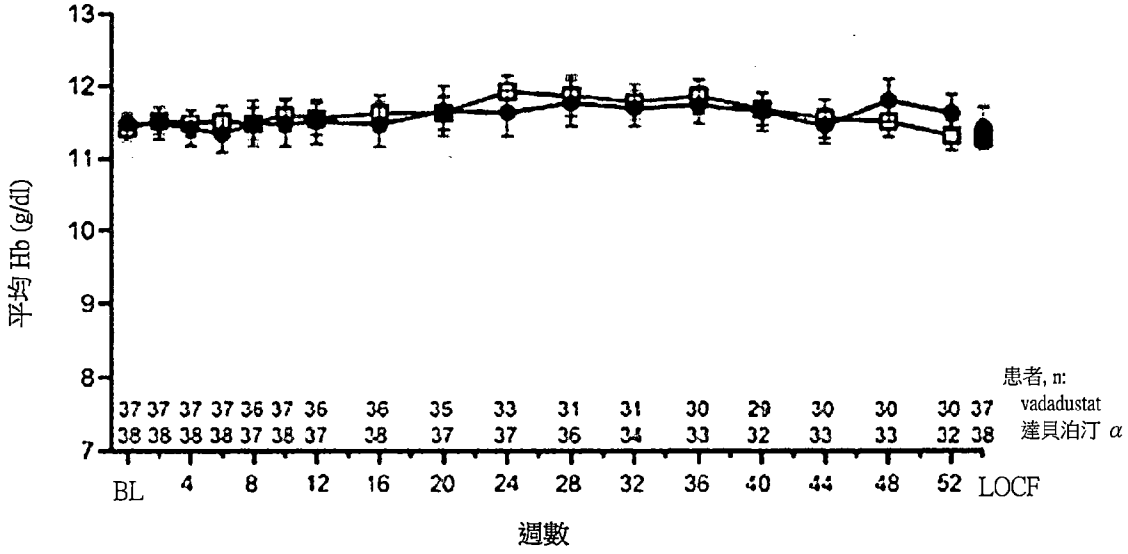
C



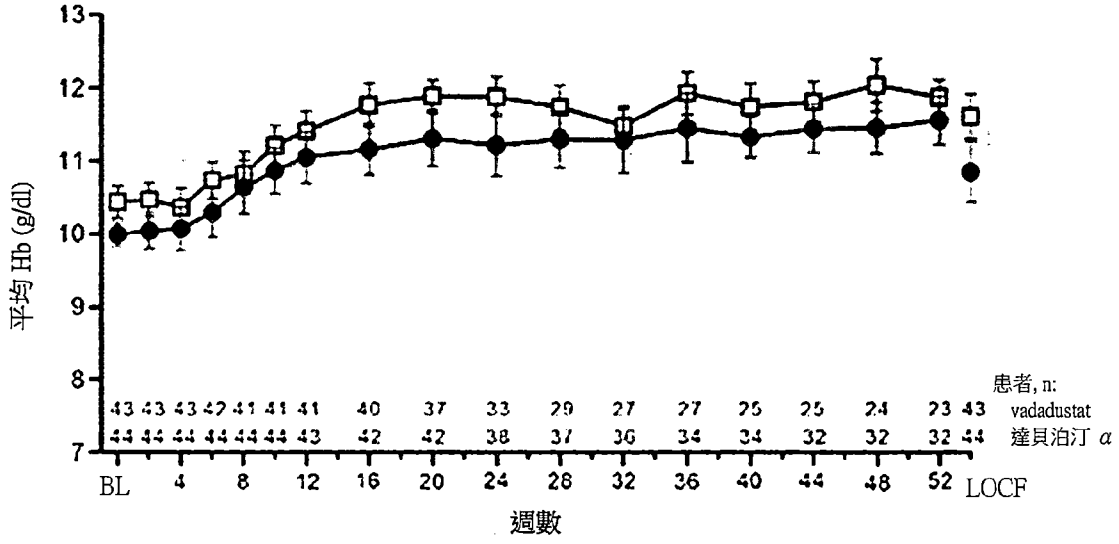
Vadadustat　　達貝泊汀 α

【圖 2D-2E】

D



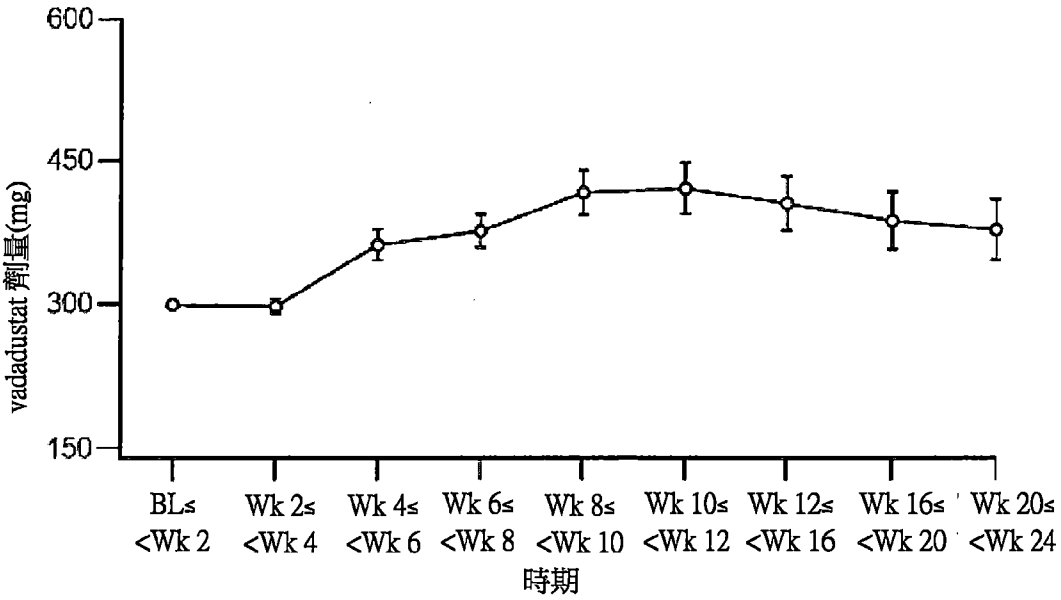
E



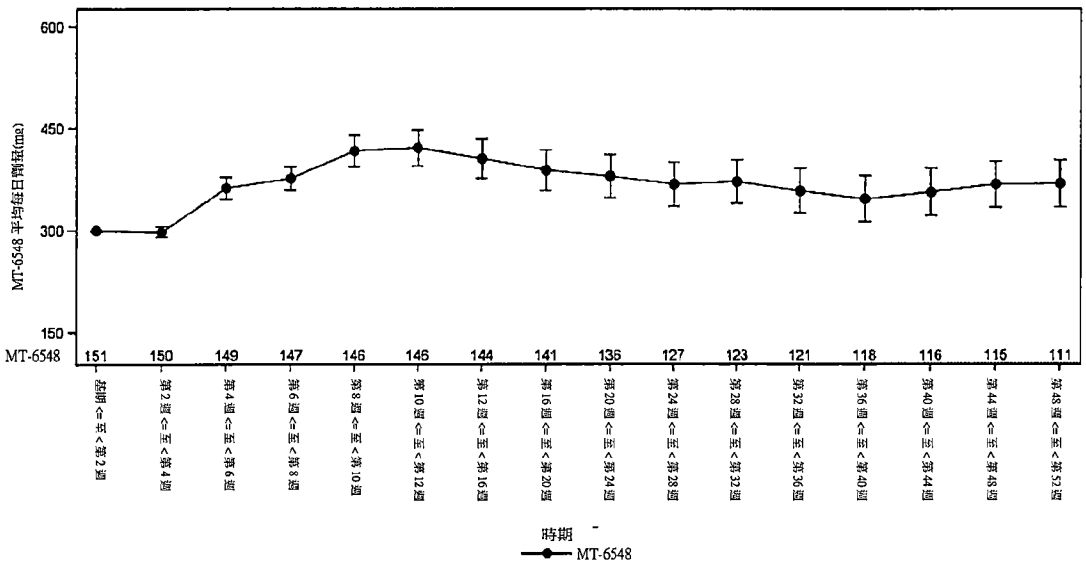
Vadadustat　　達貝泊汀 α

【圖 3A-3B】

A

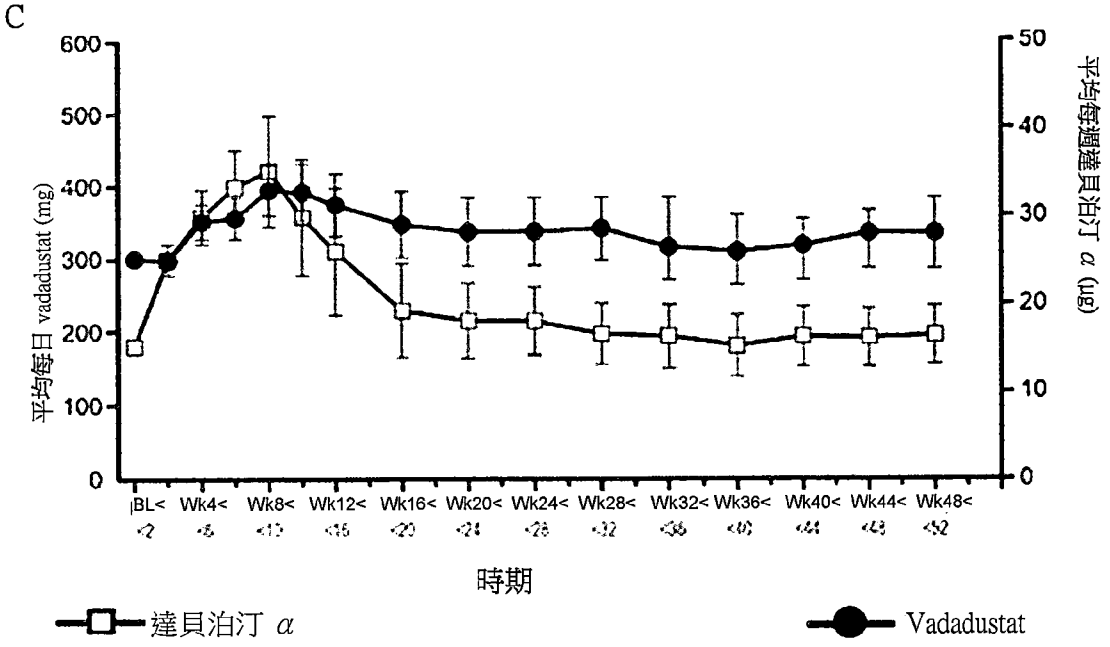

600
450
300
150
vadadustat 劑量(mg)
BL≤ <Wk 2
Wk 2≤ <Wk 4
Wk 4≤ <Wk 6
Wk 6≤ <Wk 8
Wk 8≤ <Wk 10
Wk 10≤ <Wk 12
Wk 12≤ <Wk 16
Wk 16≤ <Wk 20
Wk 20≤ <Wk 24
時期

B

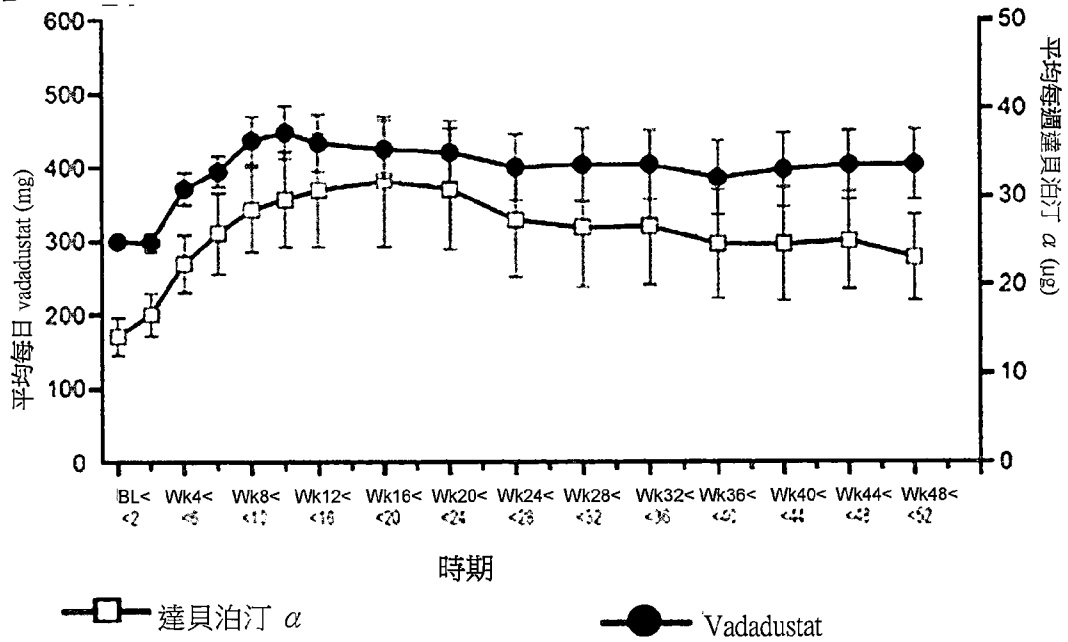

600
450
300
150
MT-6548 平均每日劑量(mg)
MT-6548
151
150
149
147
146
146
144
141
136
127
123
121
118
116
115
111
第 1 週 <= 至 < 第 2 週
第 2 週 <= 至 < 第 4 週
第 4 週 <= 至 < 第 6 週
第 6 週 <= 至 < 第 8 週
第 8 週 <= 至 < 第 10 週
第 10 週 <= 至 < 第 12 週
第 12 週 <= 至 < 第 16 週
第 16 週 <= 至 < 第 20 週
第 20 週 <= 至 < 第 24 週
第 24 週 <= 至 < 第 28 週
第 28 週 <= 至 < 第 32 週
第 32 週 <= 至 < 第 36 週
第 36 週 <= 至 < 第 40 週
第 40 週 <= 至 < 第 44 週
第 44 週 <= 至 < 第 48 週
第 48 週 <= 至 < 第 52 週
時期
MT-6548

【圖 3C-3D】

C

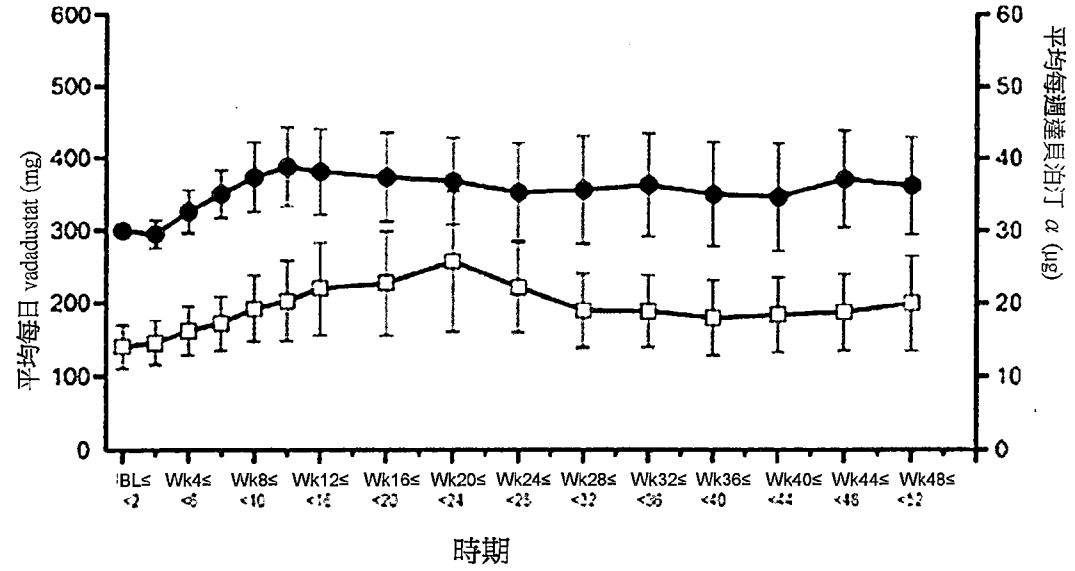

600
500
400
300
200
100
0
50
40
30
20
10
0
平均每日 vadadustat (mg)
平均每週達貝泊汀 α (μg)
BL<
Wk4<
Wk8<
Wk12<
Wk16<
Wk20<
Wk24<
Wk28<
Wk32<
Wk36<
Wk40<
Wk44<
Wk48<
時期
達貝泊汀 α
Vadadustat

D

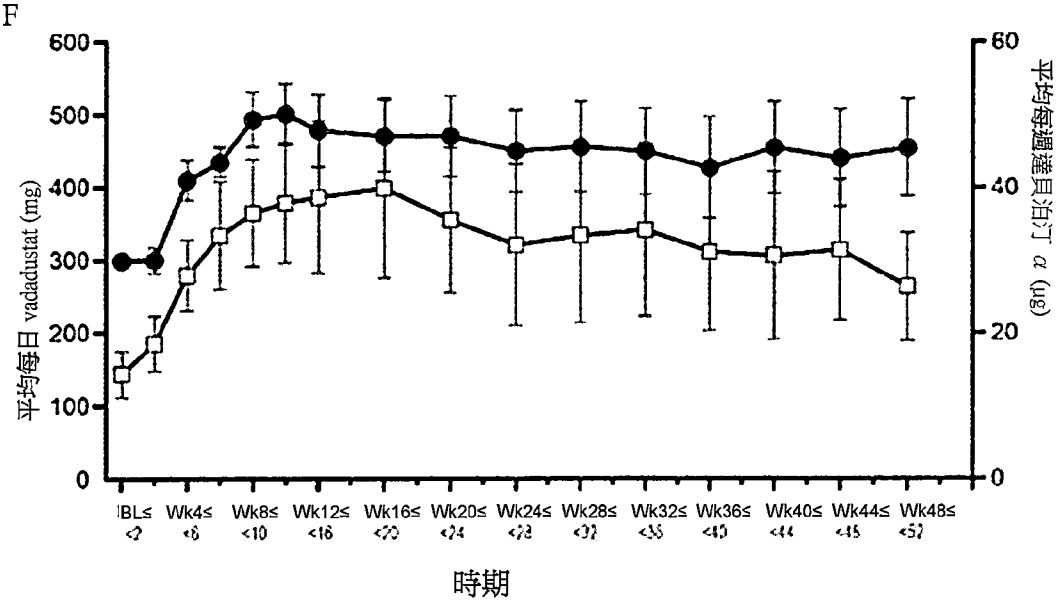

600
500
400
300
200
100
0
50
40
30
20
10
0
平均每日 vadadustat (mg)
平均每週達貝泊汀 α (μg)
BL<
Wk4<
Wk8<
Wk12<
Wk16<
Wk20<
Wk24<
Wk28<
Wk32<
Wk36<
Wk40<
Wk44<
Wk48<
時期
達貝泊汀 α
Vadadustat

【圖 3E-3F】

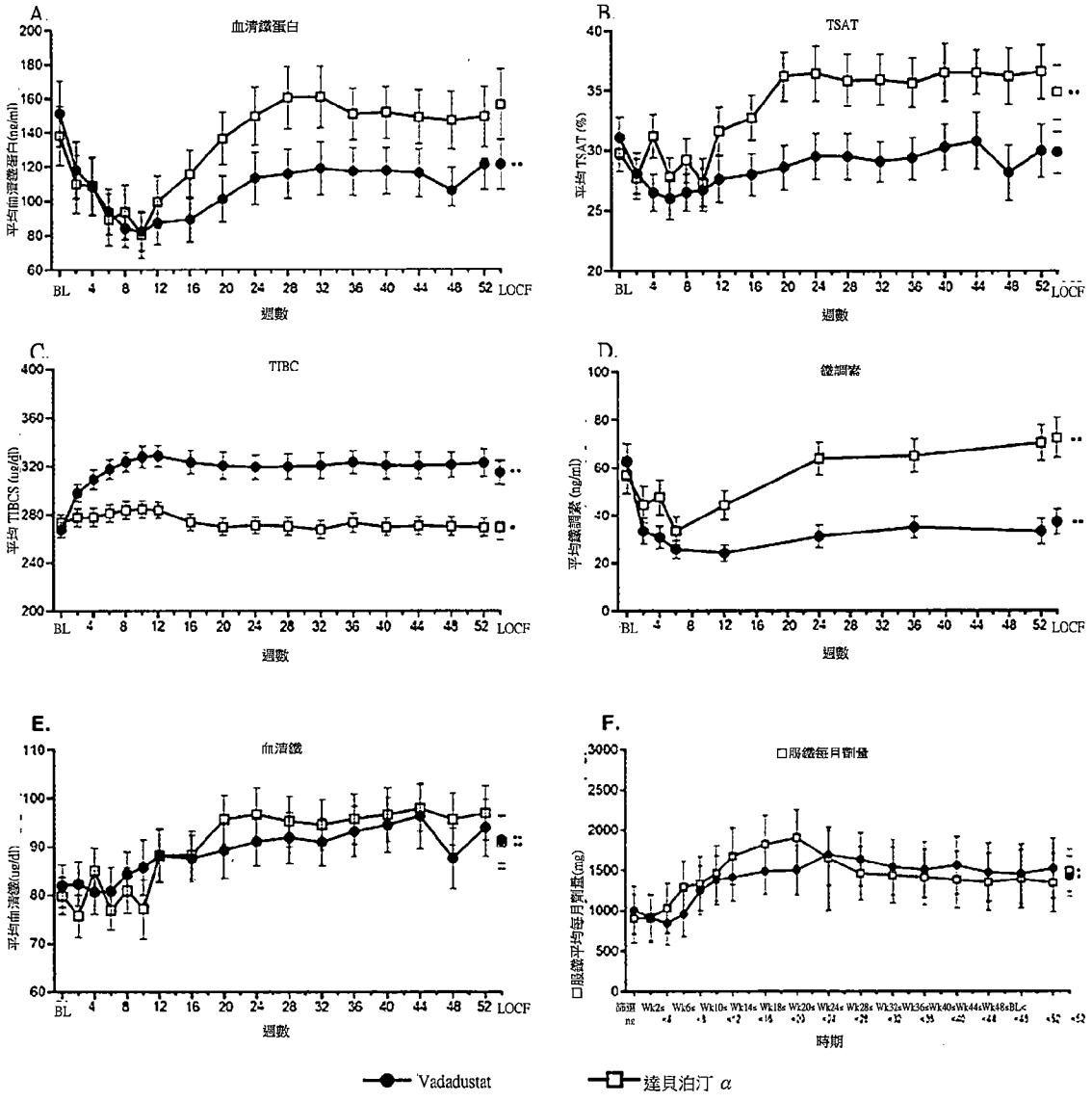
E


600
500
400
300
200
100
0
平均每日 vadadustat (mg)
60
50
40
30
20
10
0
平均每週達貝泊汀 α (μg)
BL≤ <2
Wk4≤ <6
Wk8≤ <10
Wk12≤ <16
Wk16≤ <20
Wk20≤ <24
Wk24≤ <28
Wk28≤ <32
Wk32≤ <36
Wk36≤ <40
Wk40≤ <44
Wk44≤ <48
Wk48≤ <52
時期

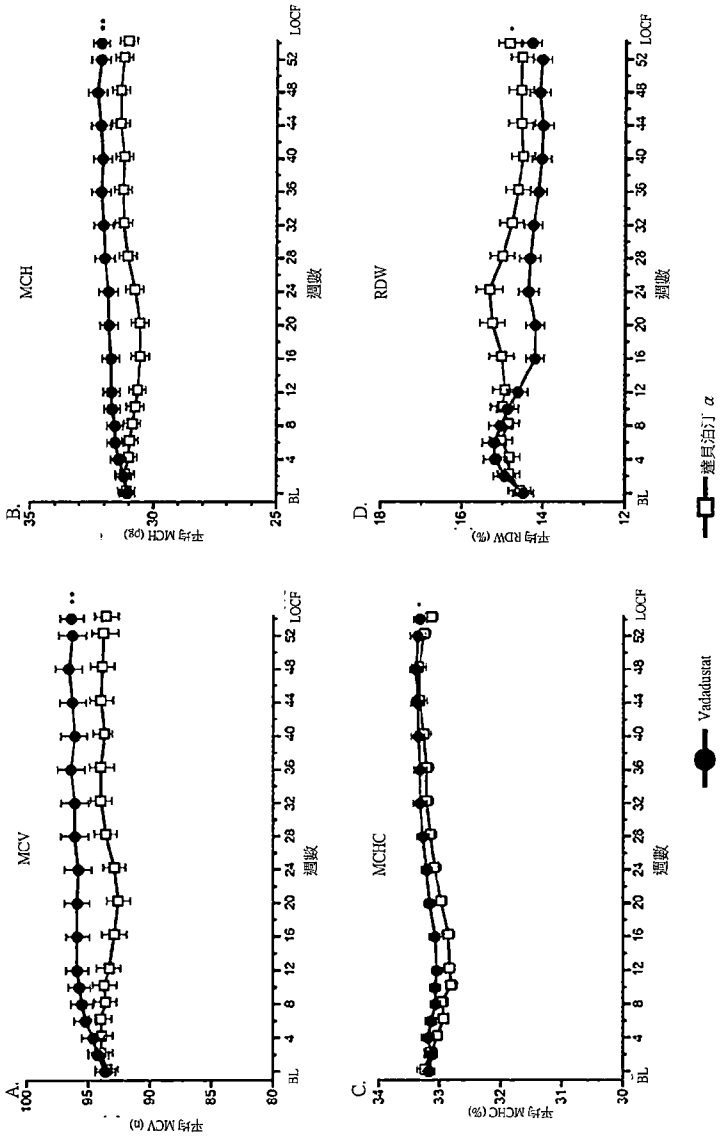
F


600
500
400
300
200
100
0
平均每日 vadadustat (mg)
60
40
20
0
平均每週達貝泊汀 α (μg)
BL≤ <2
Wk4≤ <6
Wk8≤ <10
Wk12≤ <16
Wk16≤ <20
Wk20≤ <24
Wk24≤ <28
Wk28≤ <32
Wk32≤ <36
Wk36≤ <40
Wk40≤ <44
Wk44≤ <48
Wk48≤ <52
時期
Vadadustat
達貝泊汀 α

【圖 4】

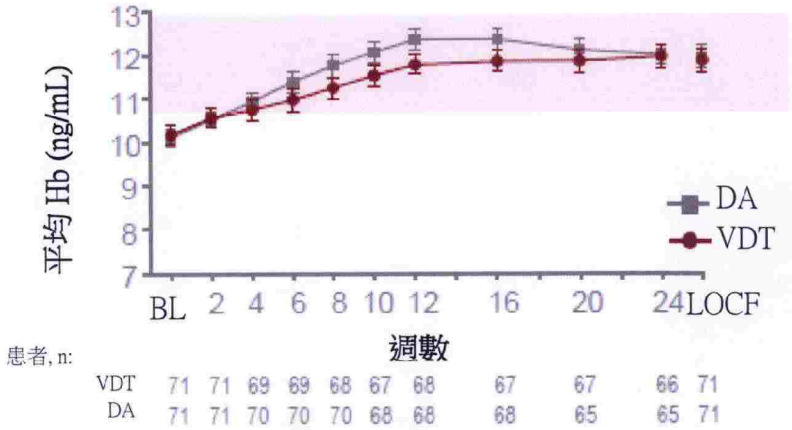

A.
血清鐵蛋白
平均血清鐵蛋白(ng/ml)
週數
B.
TSAT
平均 TSAT (%)
週數
C.
TIBC
平均 TIBCS (ug/dl)
週數
D.
鐵調素
平均鐵調素 (ng/ml)
週數
E.
血清鐵
平均血清鐵(ug/dl)
週數
F.
口服鐵每月劑量
口服鐵平均每月劑量(mg)
時期
BL
LOCF
Vadadustat
達貝泊汀 α

【圖 5】


A.
MCV
平均 MCV (fL)
B.
MCH
平均 MCH (pg)
C.
MCHC
平均 MCHC (%)
D.
RDW
平均 RDW (%)
週數
BL
LOCF
Vadadustat
達貝泊汀 α

【圖 6】

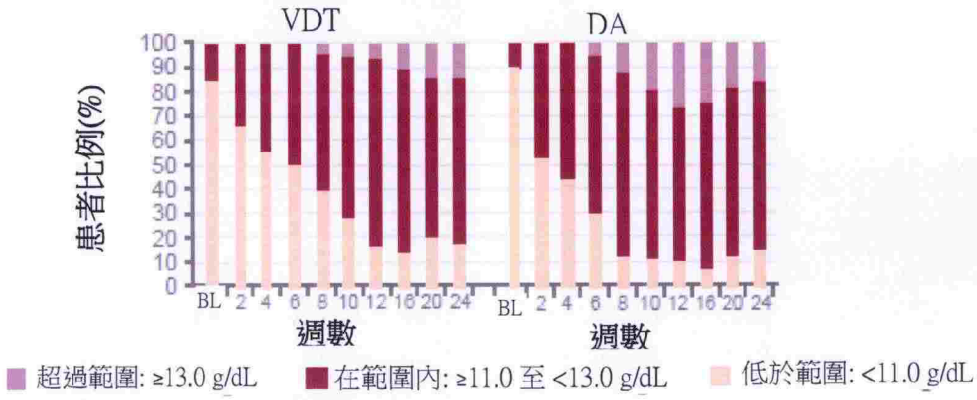
a. 隨時間推移之平均 Hb



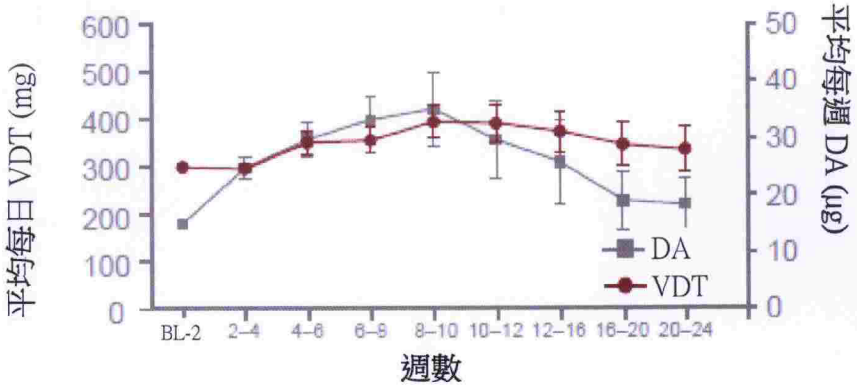
患者, n:

VDT	71	71	69	69	68	67	68	67	67	66	71
DA	71	71	70	70	70	68	68	68	65	65	71

b. 在目標 Hb 範圍內之患者比例



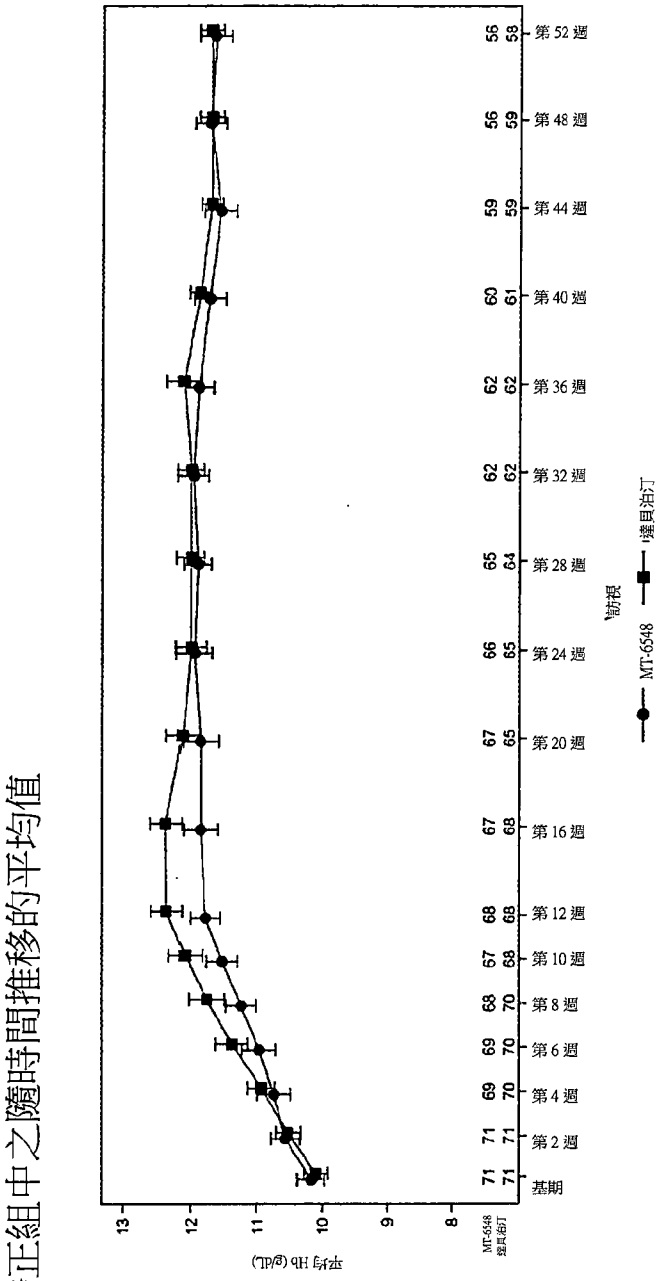
c. 每日 VDT 及每週 DA 之平均劑量



數據為平均值(95% CI)，除非另外說明

【圖 6 (續)】

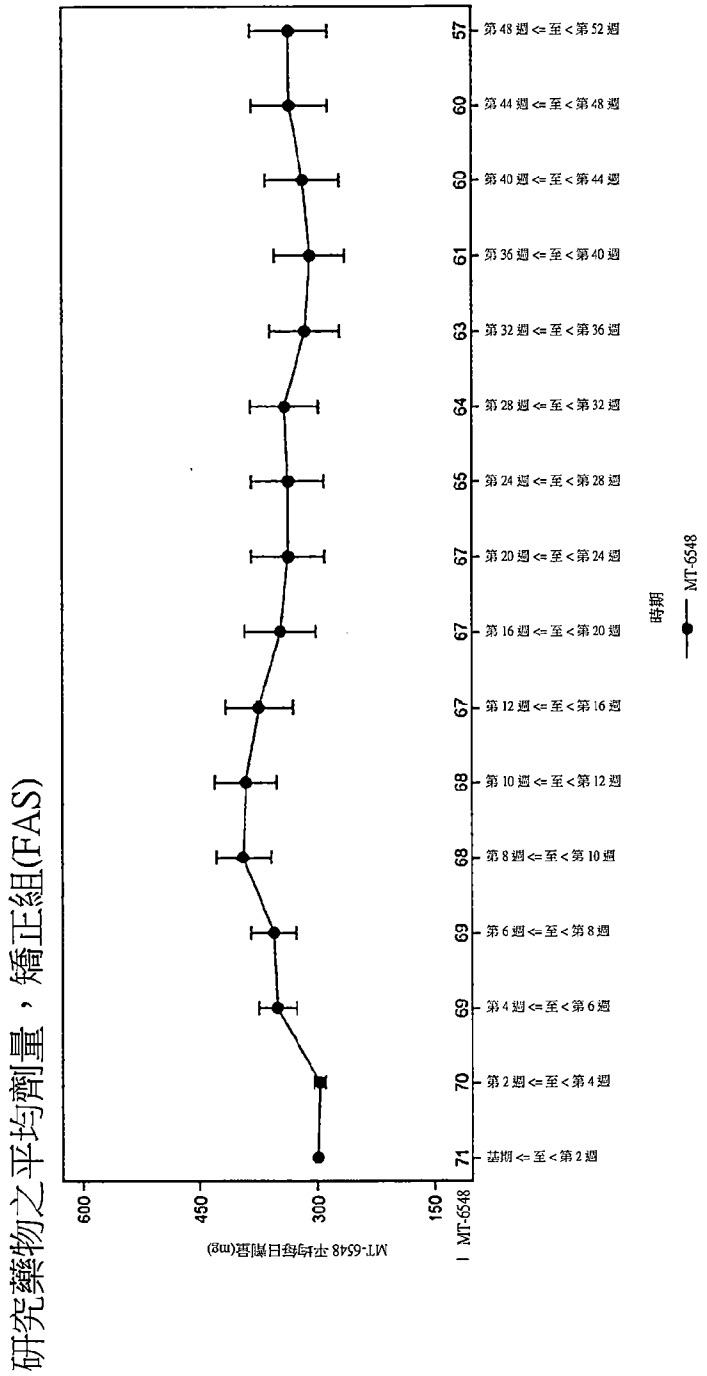
d. 至 52 週之平均血紅素(Hb)含量



Hb: 矯正組中之隨時間推移的平均值

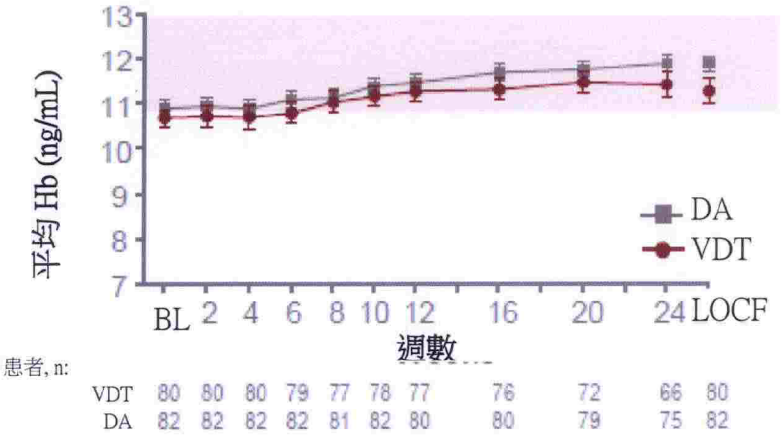
【圖 6 (續)】

e. 至 52 週之化合物 1 平均劑量



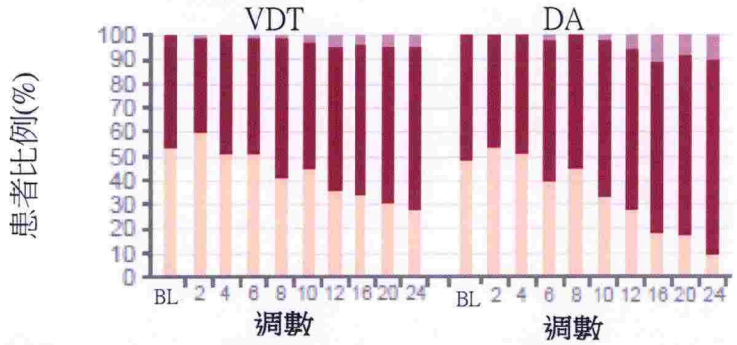
【圖 7】

a. 隨時間推移之平均 Hb



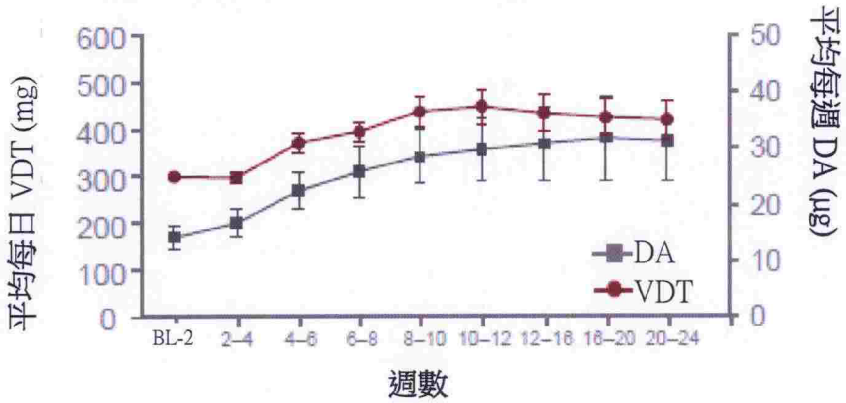
患者, n:											
VDT	80	80	80	79	77	78	77	76	72	66	80
DA	82	82	82	82	81	82	80	80	79	75	82

b. 在目標 Hb 範圍內之患者比例



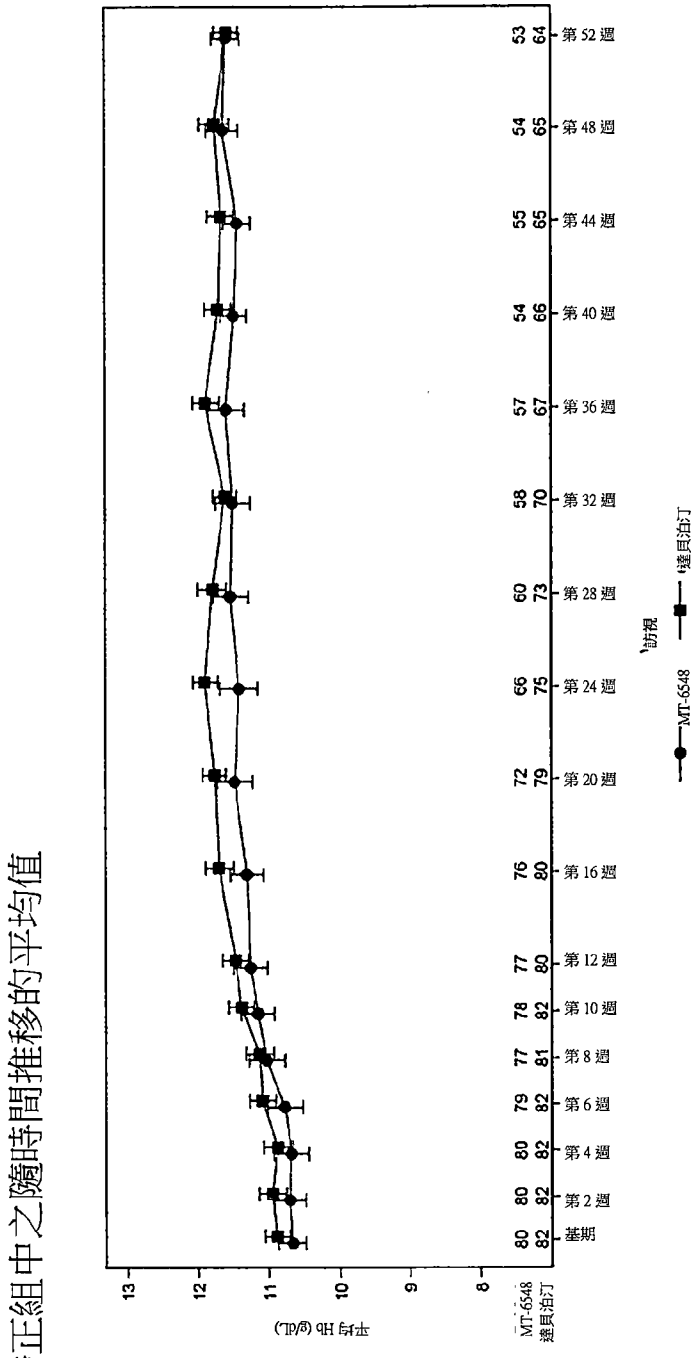
超過範圍: ≥13.0 g/dL ■ 在範圍內: ≥11.0 至 <13.0 g/dL 低於範圍: <11.0 g/dL

c. 每日 VDT 及每週 DA 之平均劑量



【圖 7 (續)】

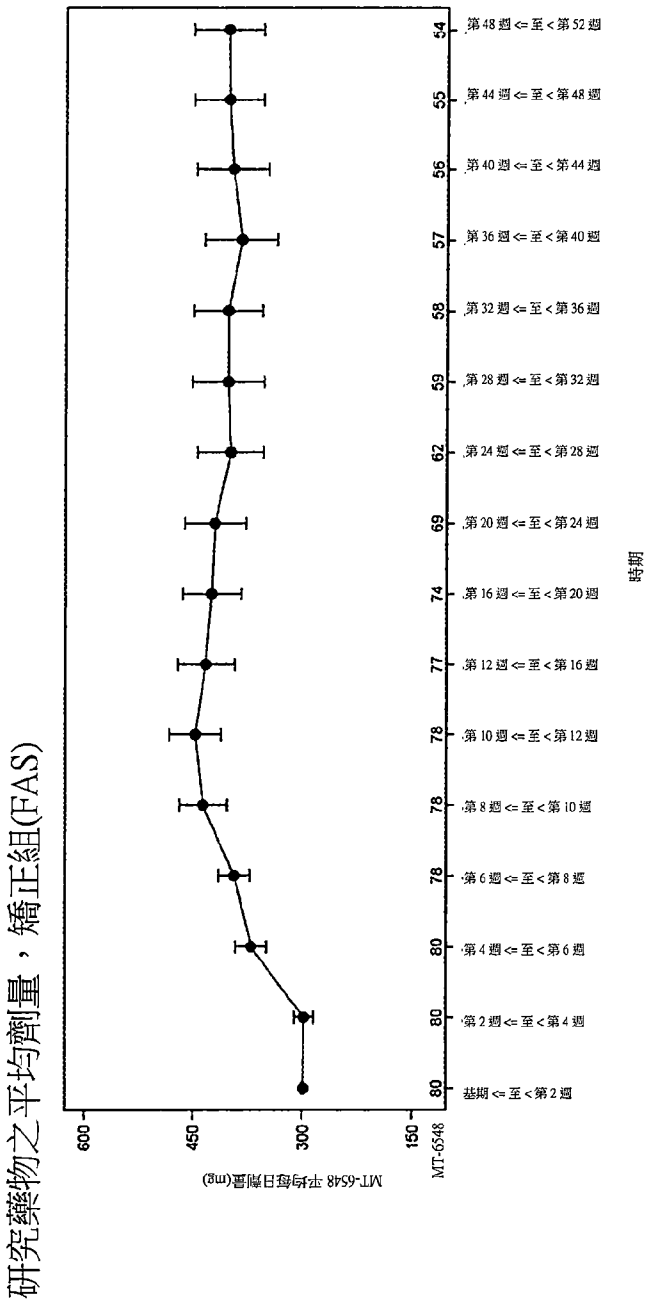
d. 至 52 週之平均血紅素(Hb)含量



Hb: 矯正組中之隨時間推移的平均值

【圖 7 (續)】

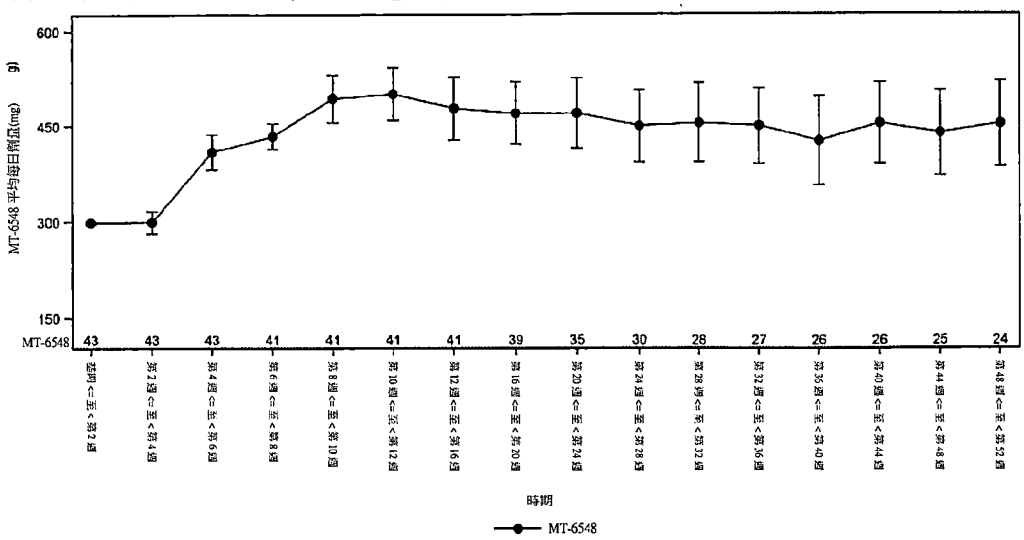
e. 至 52 週之化合物 1 平均劑量



【圖 8A-8B】

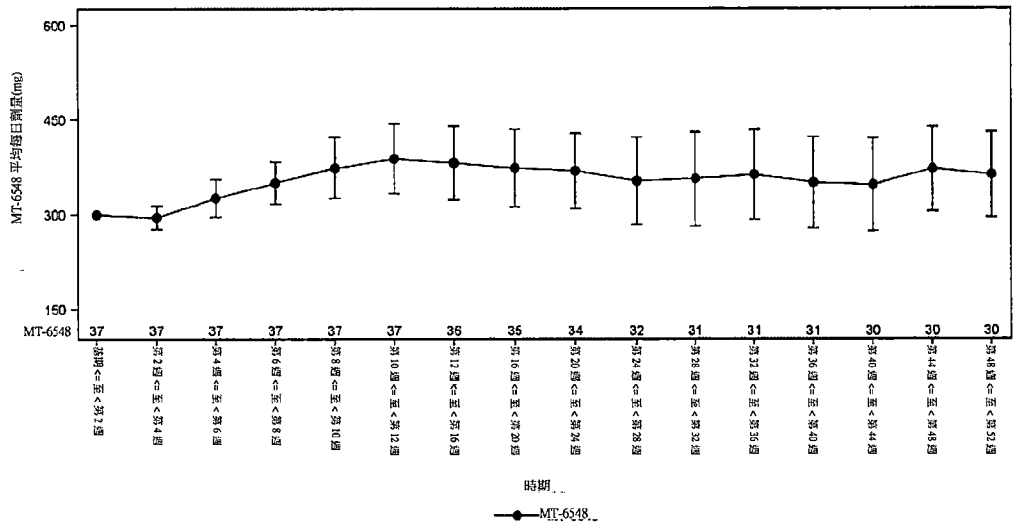
a.

研究藥物之平均劑量，矯正(Hb <11 g/dL)組(FAS)

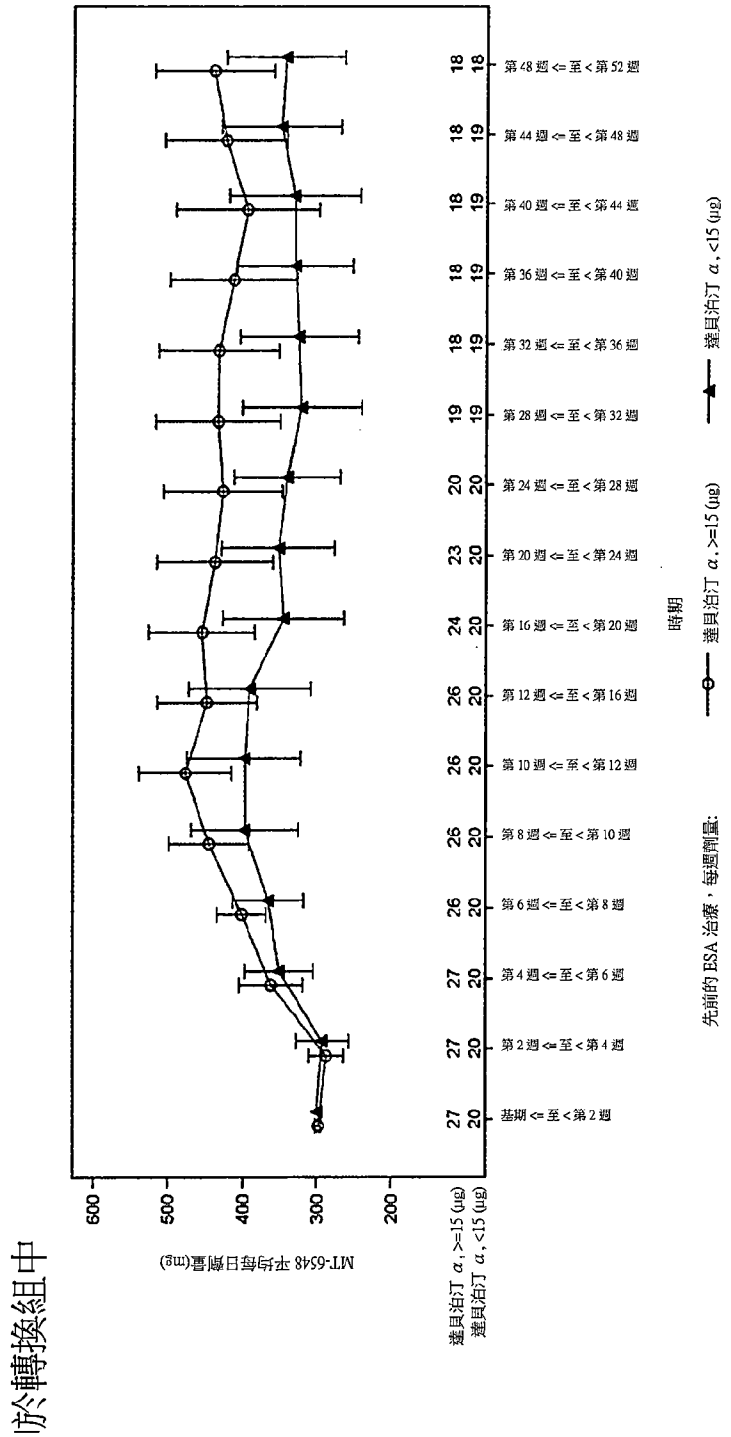


b.

研究藥物之平均劑量，矯正(Hb ≥11 g/dL)組(FAS)

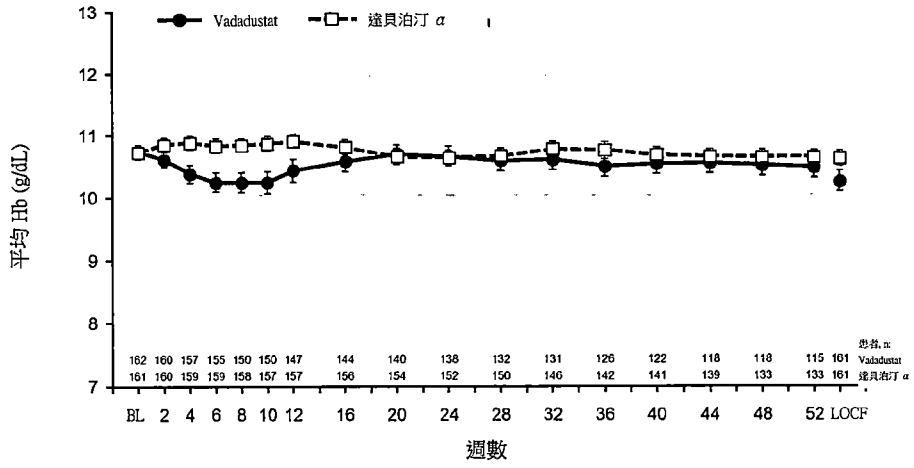


【圖 9】

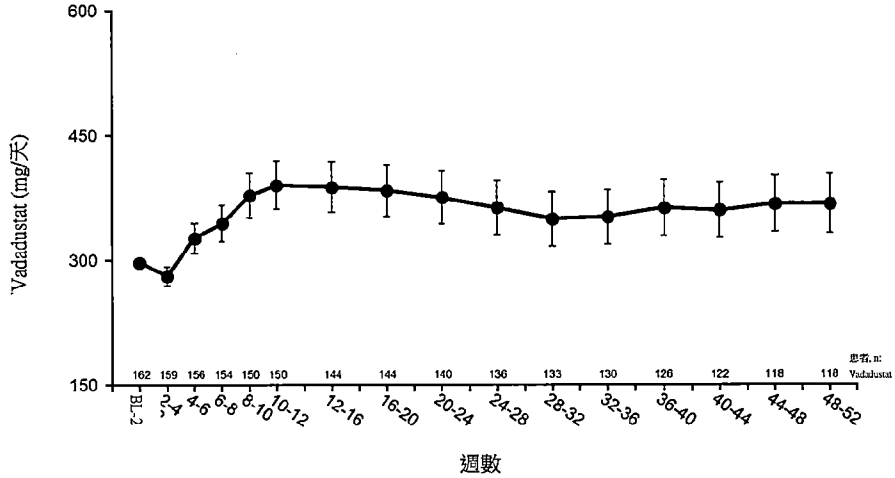

於轉換組中
MT-6548 平均每日劑量(mg)
600
500
400
300
200
達貝泊汀 α，>=15 (μg)
達貝泊汀 α，<15 (μg)
基期 <= 至 < 第 2 週
第 2 週 <= 至 < 第 4 週
第 4 週 <= 至 < 第 6 週
第 6 週 <= 至 < 第 8 週
第 8 週 <= 至 < 第 10 週
第 10 週 <= 至 < 第 12 週
第 12 週 <= 至 < 第 16 週
第 16 週 <= 至 < 第 20 週
第 20 週 <= 至 < 第 24 週
第 24 週 <= 至 < 第 28 週
第 28 週 <= 至 < 第 32 週
第 32 週 <= 至 < 第 36 週
第 36 週 <= 至 < 第 40 週
第 40 週 <= 至 < 第 44 週
第 44 週 <= 至 < 第 48 週
第 48 週 <= 至 < 第 52 週
時期
先前的 ESA 治療，每週劑量:
達貝泊汀 α，>=15 (μg)
達貝泊汀 α，<15 (μg)

【圖 10A-10C】

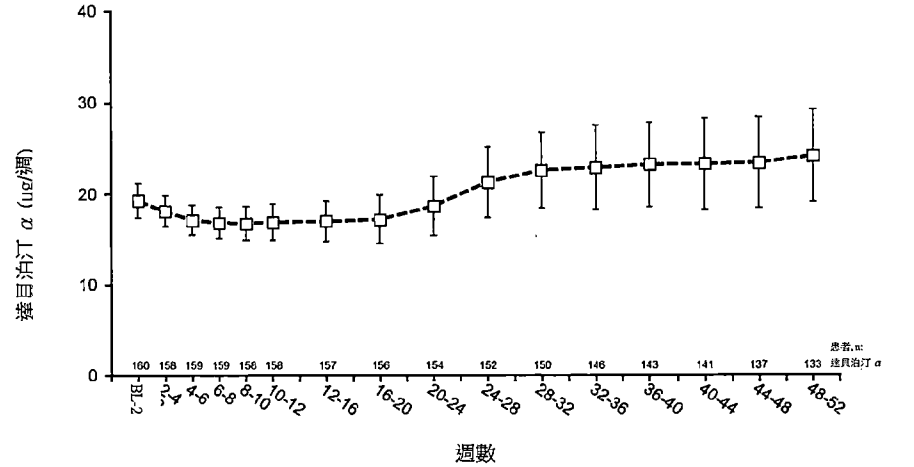
A


Vadadustat
達貝泊汀 α
平均 Hb (g/dL)
13
12
11
10
9
8
7
患者, n:
162 160 157 155 150 150 147 144 140 138 132 131 126 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

B

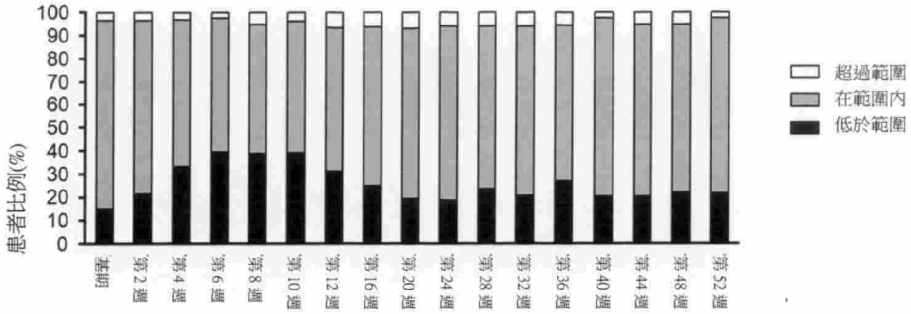

Vadadustat (mg/天)
600
450
300
150
患者, n:
162 159 156 154 150 150 144 144 140 136 133 130 126 122 118 110 Vadadustat
BL-2
2-4
4-6
6-8
8-10
10-12
12-16
16-20
20-24
24-28
28-32
32-36
36-40
40-44
44-48
48-52
週數

C

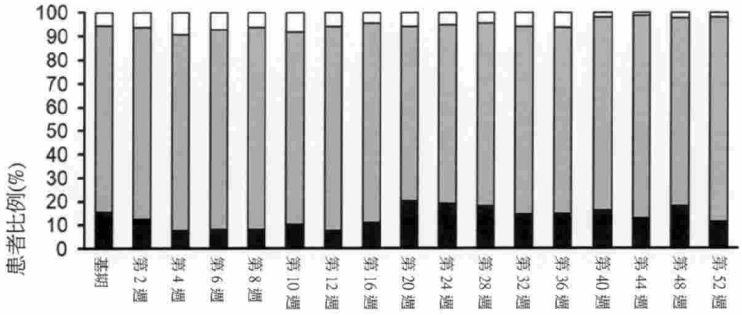

達貝泊汀 α (ug/週)
40
30
20
10
0
患者, n:
160 158 159 159 156 158 157 156 154 152 150 146 143 141 137 133 達貝泊汀 α
BL-2
2-4
4-6
6-8
8-10
10-12
12-16
16-20
20-24
24-28
28-32
32-36
36-40
40-44
44-48
48-52
週數

【圖 10D】

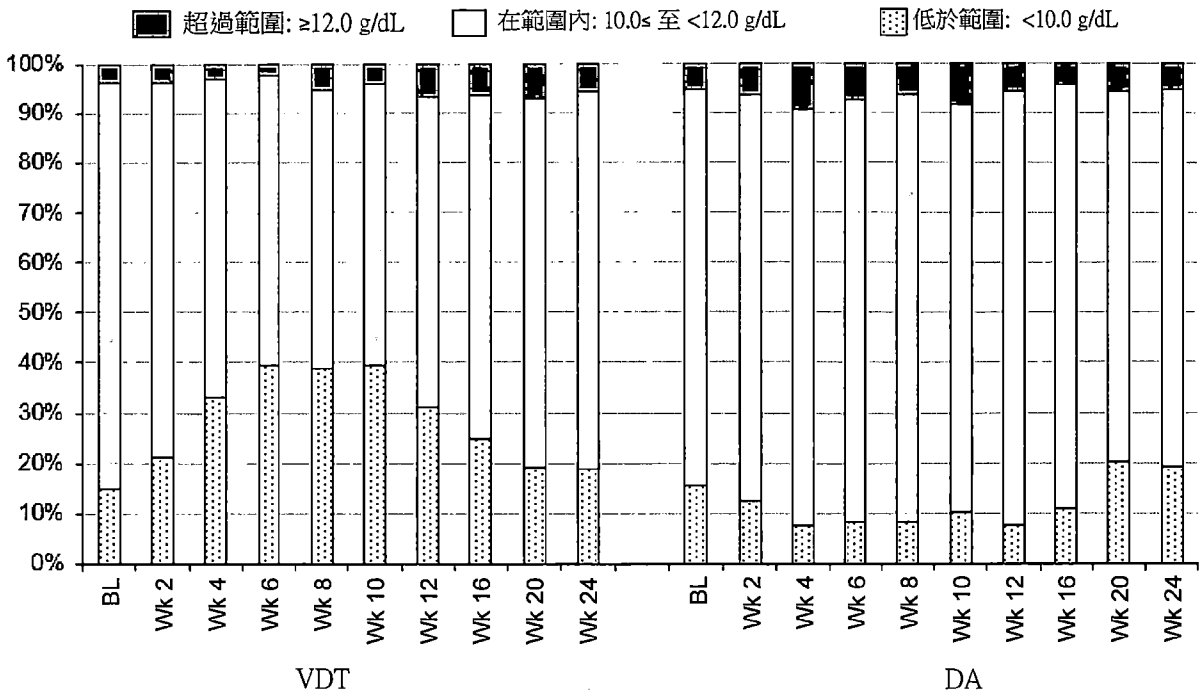
(a) Vadadustat



(b) 達貝泊汀 α



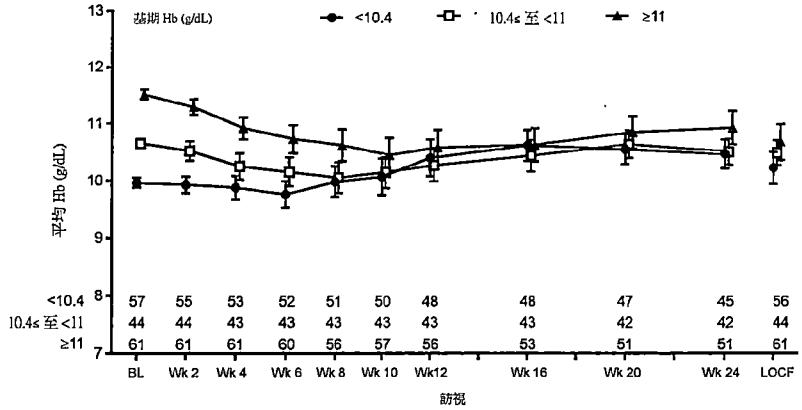
【圖 11】



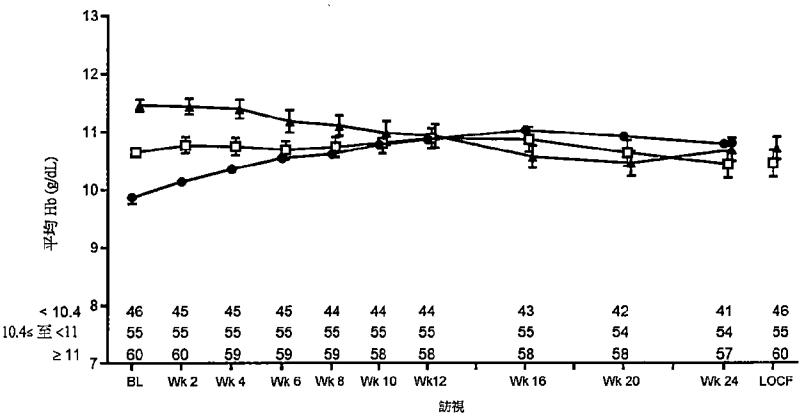
BL=基期; DA=達貝泊汀 α; FAS=完全分析組; Hb=血紅素; VDT=vadadustat; wk=週

【圖 12】

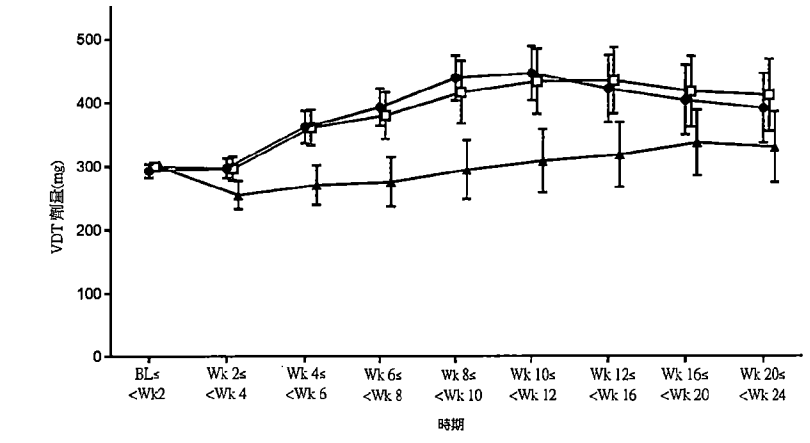
a. 於經 VDT-治療的患者中之平均 Hb



b. 於經 DA-治療的患者中之平均 Hb



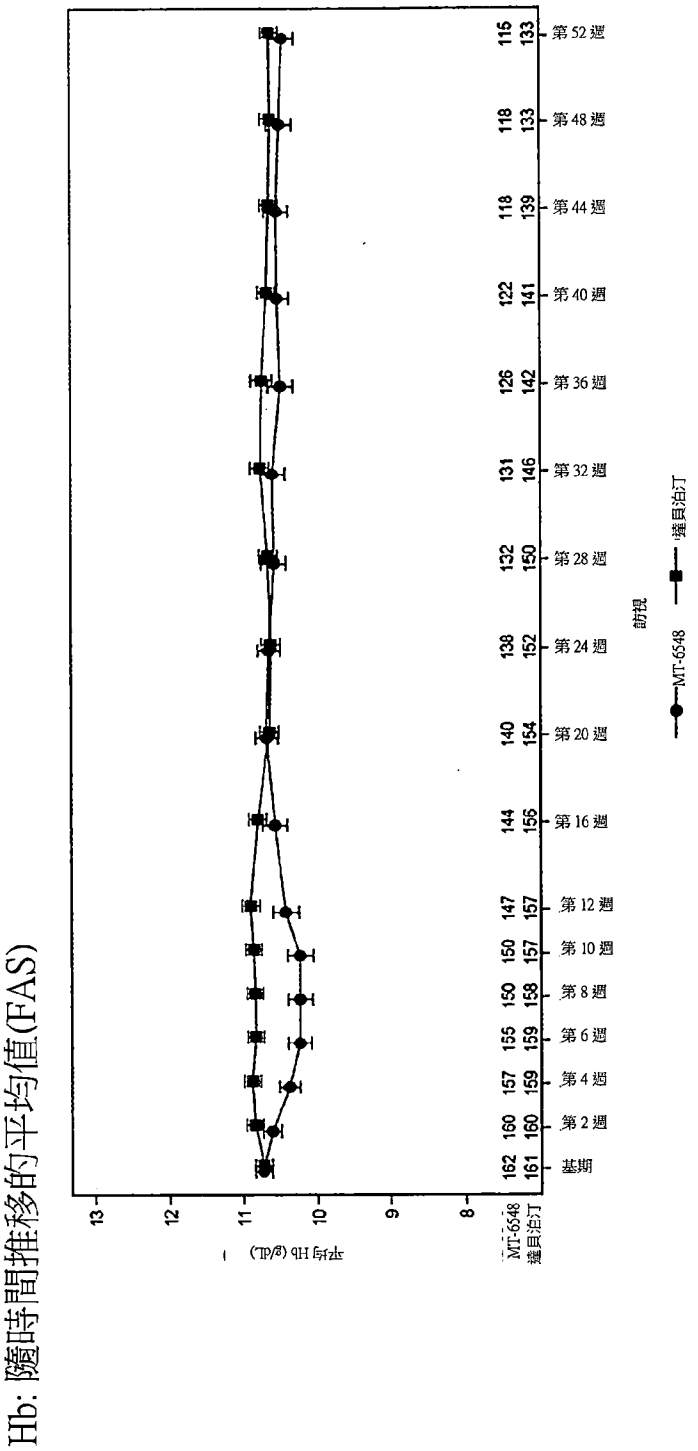
c. 於經 VDT-治療的患者中之 VDT 劑量



基期 Hb (g/dL): <10.4 10.4≤ 至 <11 ≥11

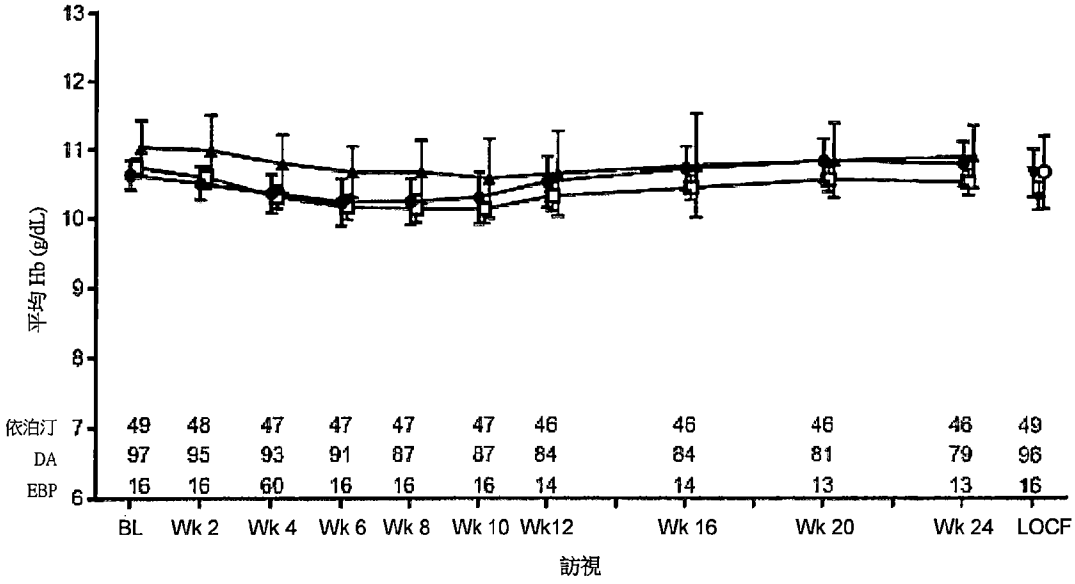
【圖 12 (續)】

d.

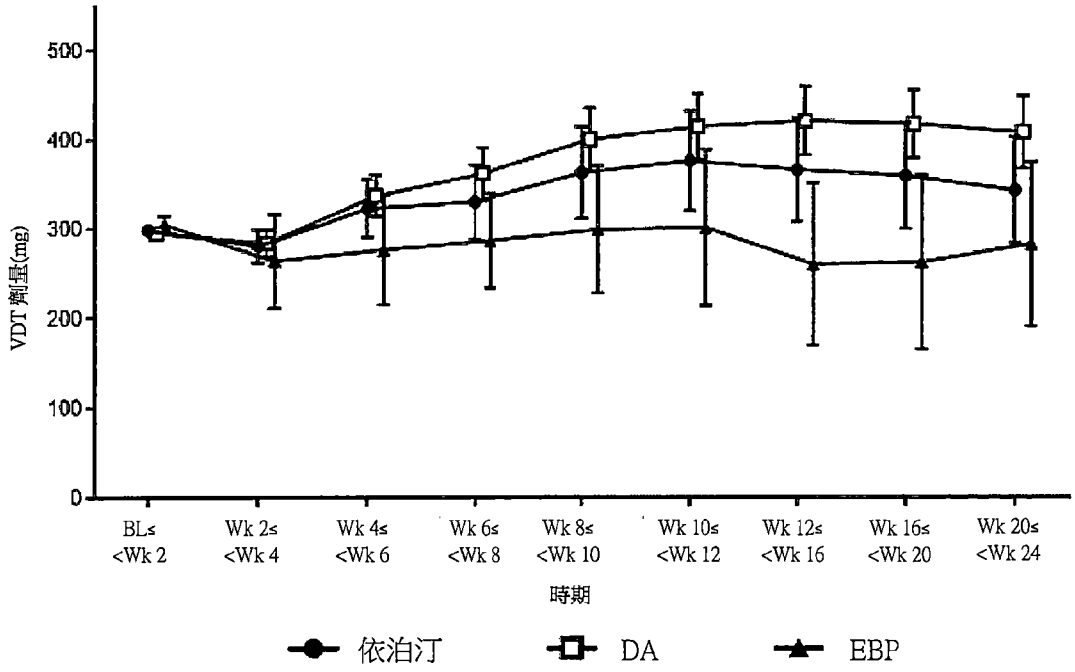

Hb: 隨時間推移的平均值(FAS)
平均 Hb (g/dL)
13
12
11
10
9
8
MT-6548
達貝汀
162 160 157 155 150 150 147 144 140 132 131 126 122 118 118 115
161 160 159 159 158 157 157 156 154 150 146 142 141 139 133 133
基期
第 2 週
第 4 週
第 6 週
第 8 週
第 10 週
第 12 週
第 16 週
第 20 週
第 24 週
第 28 週
第 32 週
第 36 週
第 40 週
第 44 週
第 48 週
第 52 週
時間
MT-6548
達貝汀

【圖 13】

a. 於經 VDT-治療的患者中之平均 Hb，以 ESA 治療

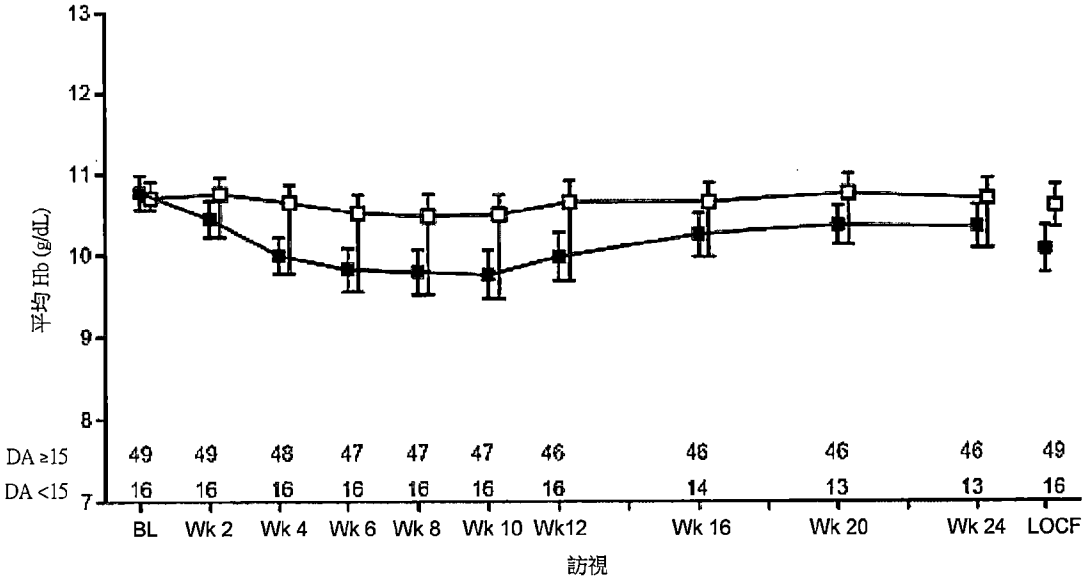


b. 平均 VDT 劑量，以 ESA 治療

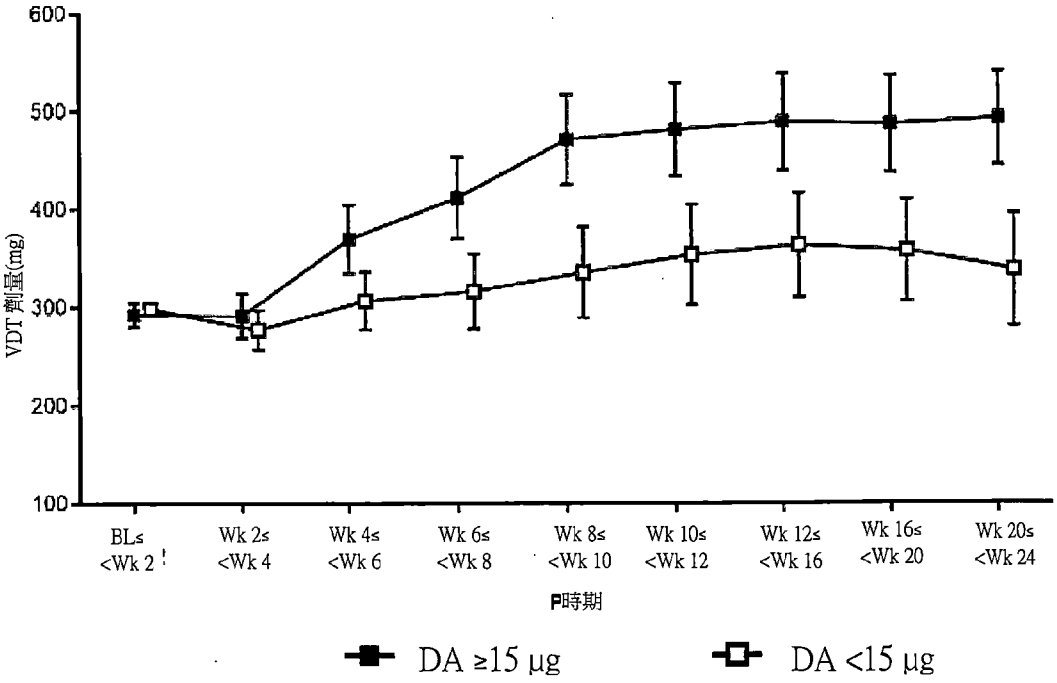


【圖 13 (續)】

c. 於經 VDT-治療的患者中之平均 Hb，以轉換前 ESA 劑量計

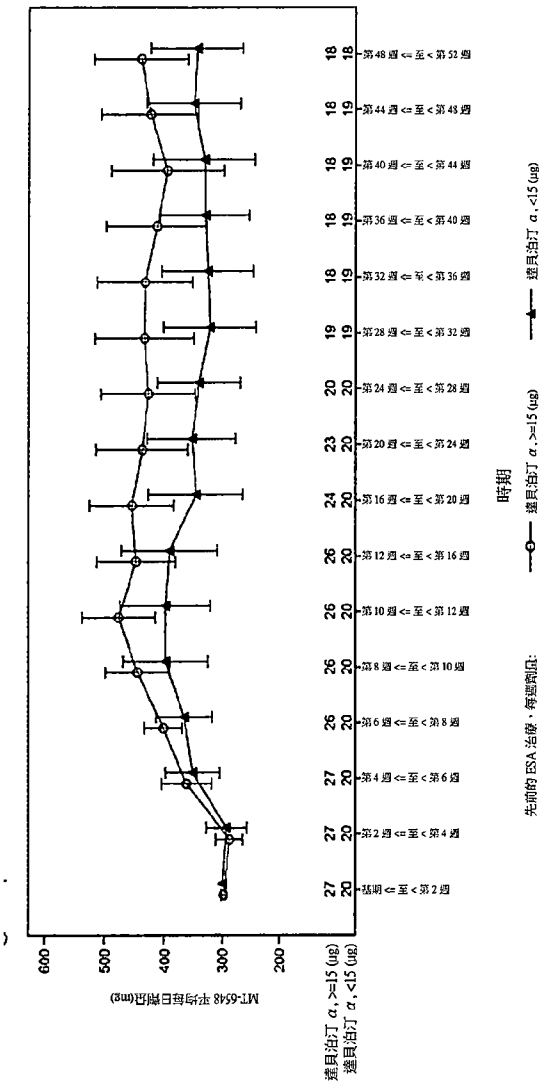


d. 平均 VDT 劑量，以轉換前 ESA 劑量計(24 週)



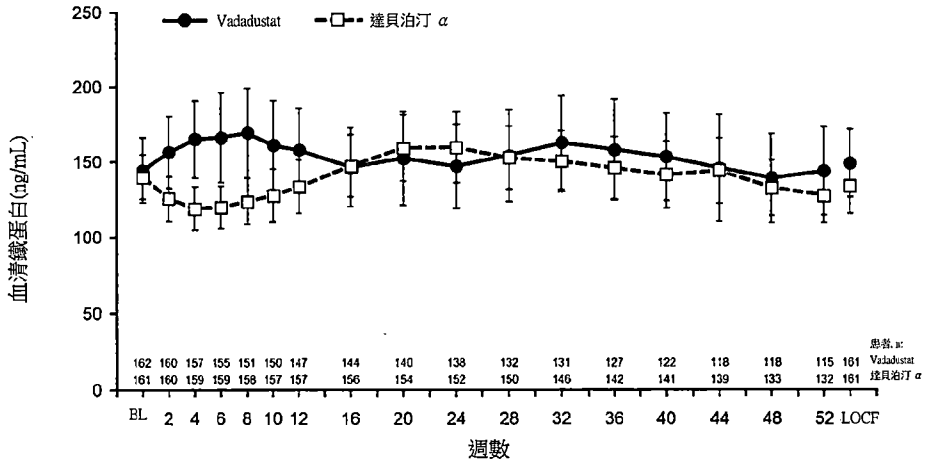
【圖 13 (續)】

e. 平均 VDT (MT-6548)劑量，以轉換前 ESA 劑量計(52 週)

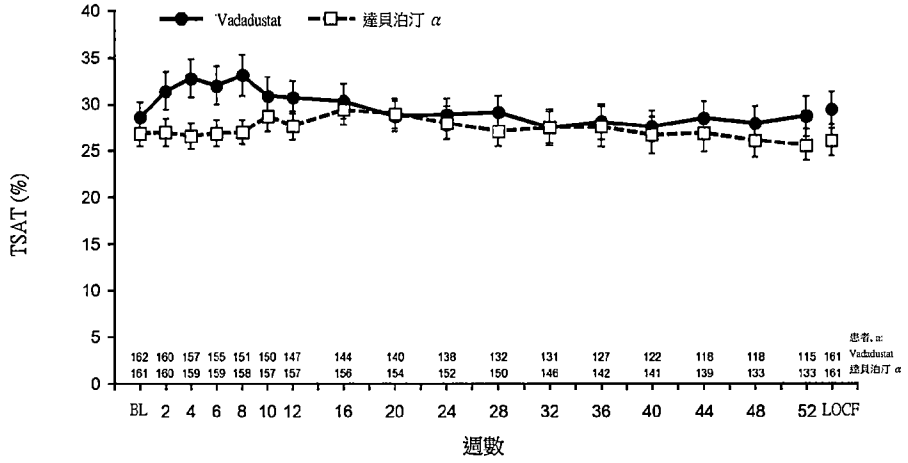


【圖 14A-14C】

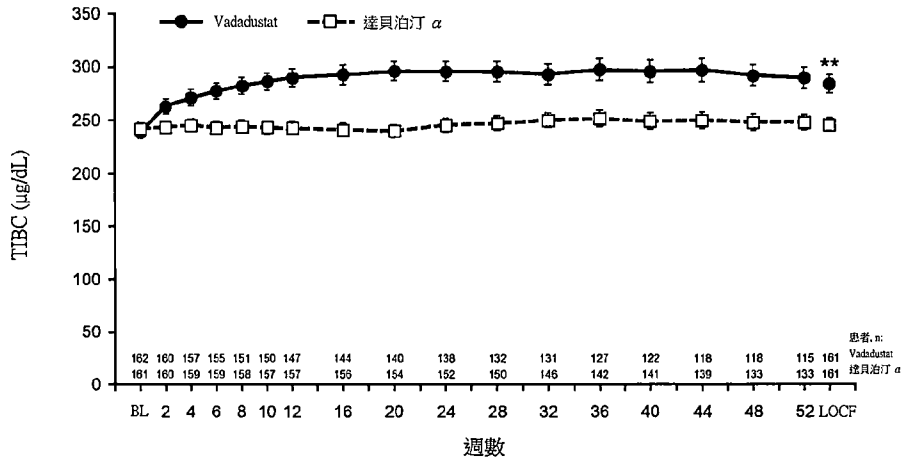
A


Vadadustat
達貝泊汀 α
血清鐵蛋白(ng/mL)
250
200
150
100
50
0
患者, n:
162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 132 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

B

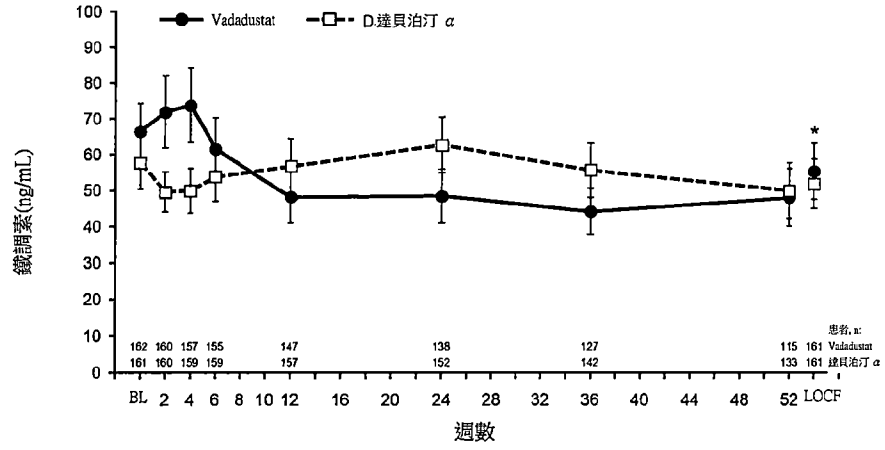

Vadadustat
達貝泊汀 α
TSAT (%)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
患者, n:
162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

C

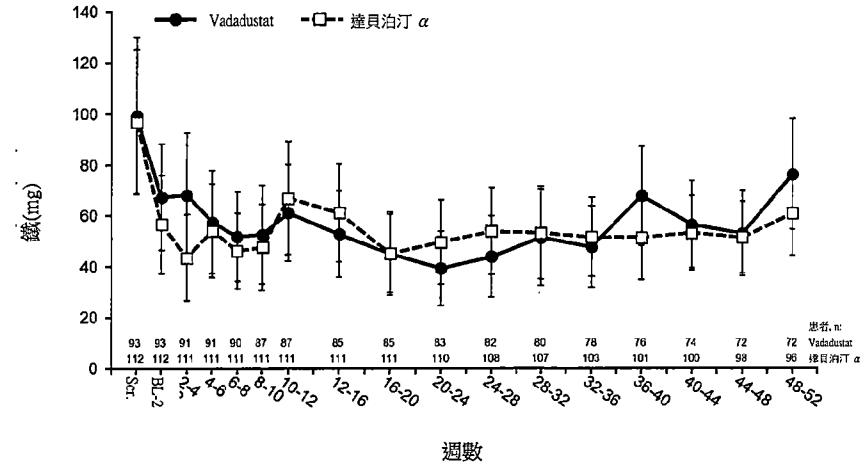

Vadadustat
達貝泊汀 α
TIBC (μg/dL)
350
300
250
200
150
100
50
0
**
患者, n:
162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

【圖 14D-14E】

D

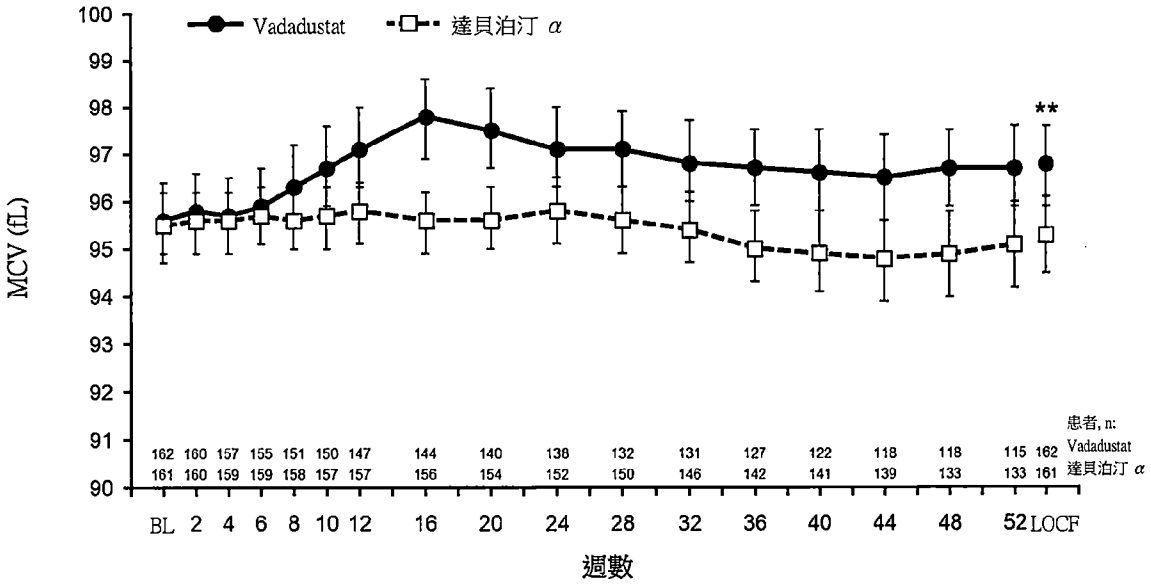

Vadadustat
D.達貝泊汀 α
鐵調素(ng/mL)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
*
患者, n:
162 160 157 155 147 138 127 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 157 152 142 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

E

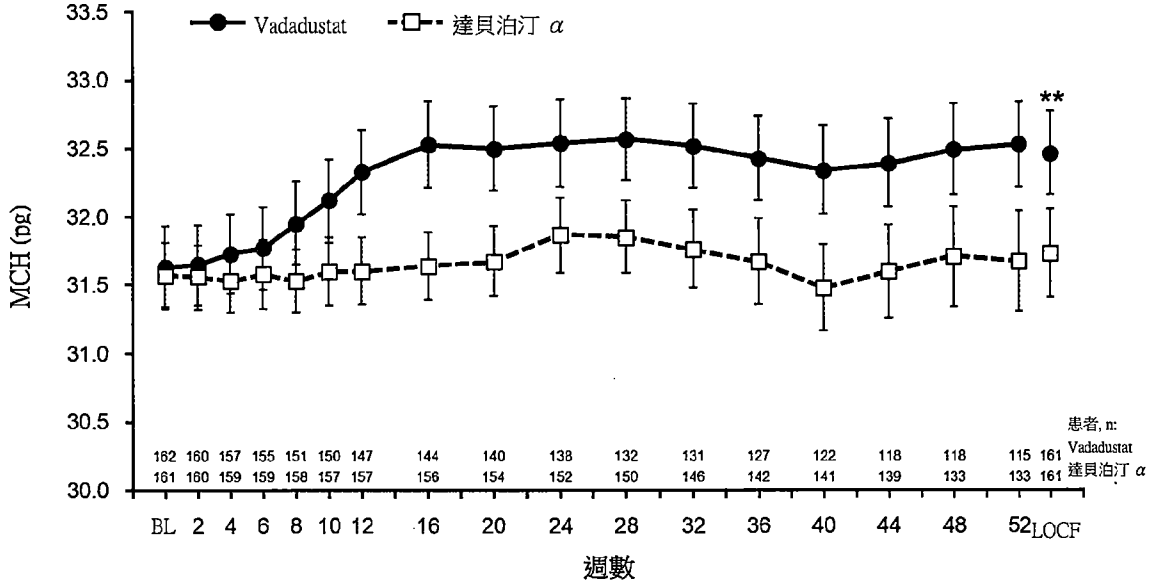

Vadadustat
達貝泊汀 α
鐵(mg)
140
120
100
80
60
40
20
0
患者, n:
93 93 91 91 90 87 87 85 85 83 82 80 78 76 74 72 72 Vadadustat
112 112 111 111 111 111 111 111 111 110 108 107 103 101 100 98 96 達貝泊汀 α
Scr. BL-2 2-4 4-6 6-8 8-10 10-12 12-16 16-20 20-24 24-28 28-32 32-36 36-40 40-44 44-48 48-52
週數

【圖 15A-15B】

A

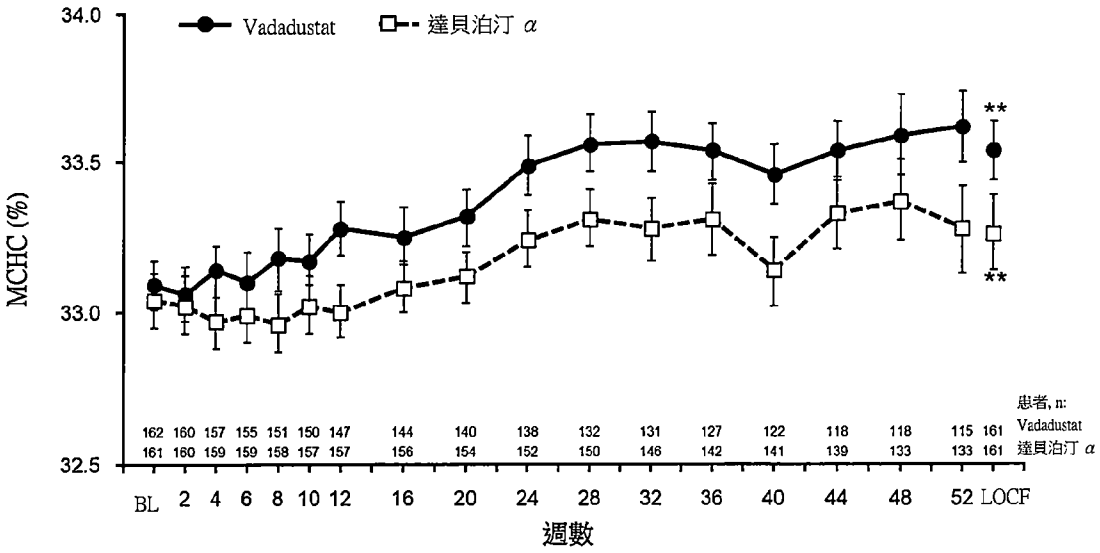

Vadadustat
達貝泊汀 α
MCV (fL)
100
99
98
97
96
95
94
93
92
91
90
**
患者, n:
Vadadustat 162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 162
達貝泊汀 α 161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

B

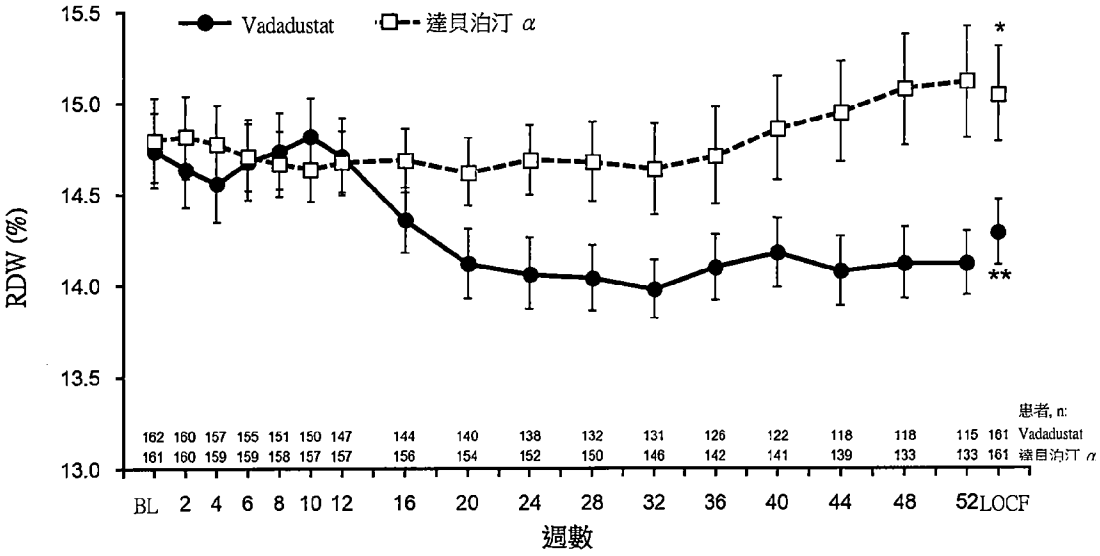

Vadadustat
達貝泊汀 α
MCH (pg)
33.5
33.0
32.5
32.0
31.5
31.0
30.5
30.0
**
患者, n:
Vadadustat 162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 161
達貝泊汀 α 161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

【圖 15C-15D】

C

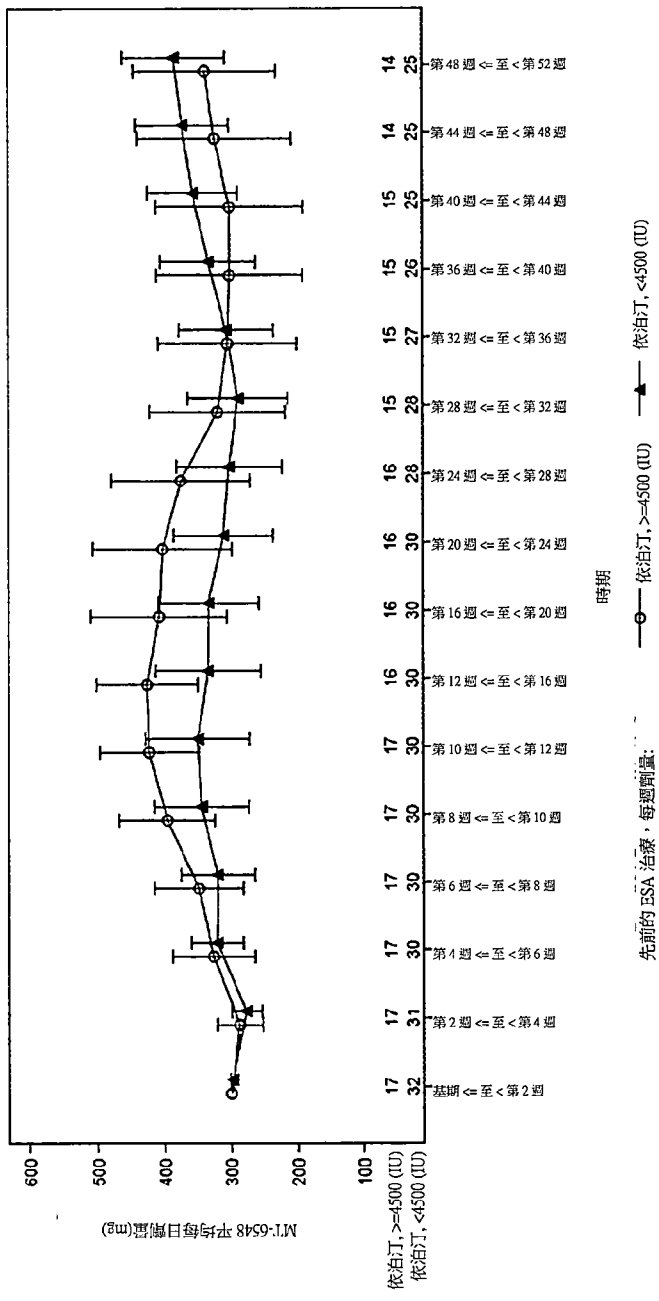

Vadadustat
達貝泊汀 α
MCHC (%)
34.0
33.5
33.0
32.5
**
**
患者, n:
162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 127 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 LOCF
週數

D

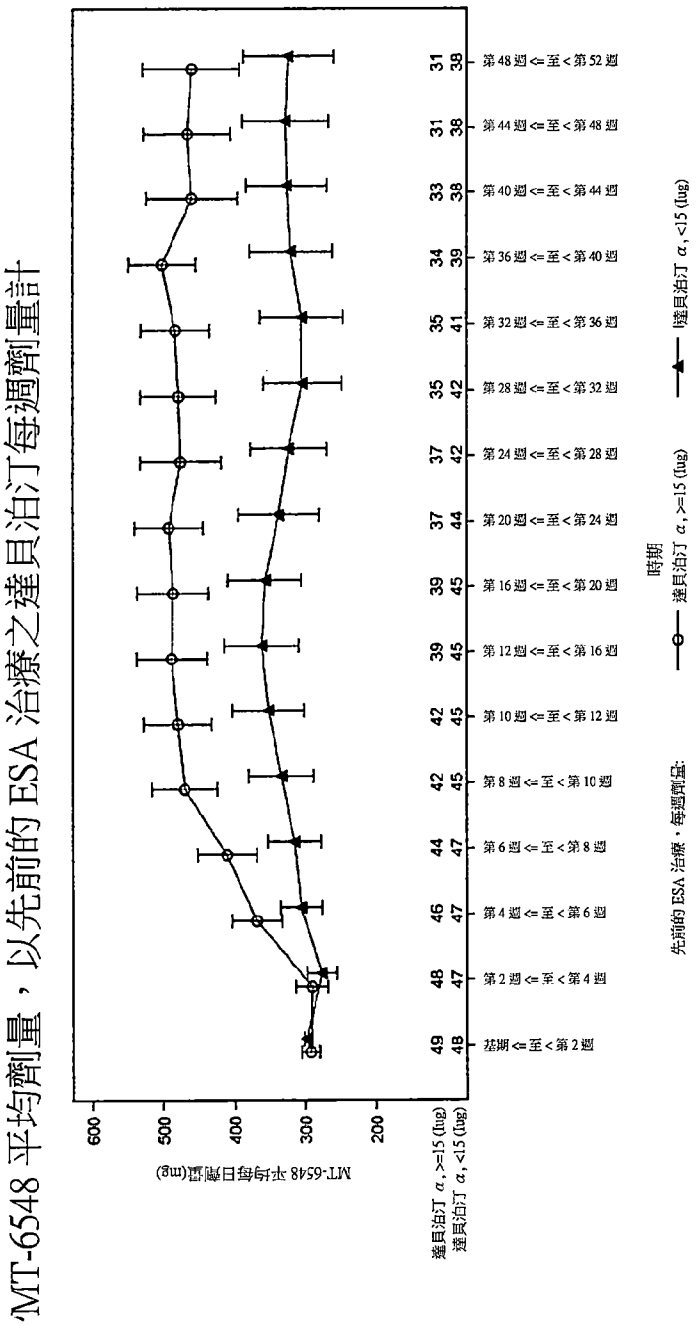

Vadadustat
達貝泊汀 α
RDW (%)
15.5
15.0
14.5
14.0
13.5
13.0
*
**
患者, n:
162 160 157 155 151 150 147 144 140 138 132 131 126 122 118 118 115 161 Vadadustat
161 160 159 159 158 157 157 156 154 152 150 146 142 141 139 133 133 161 達貝泊汀 α
BL 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52LOCF
週數

【圖 16】

MT-6548 平均劑量，以先前的 ESA 治療之依泊汀每週劑量計



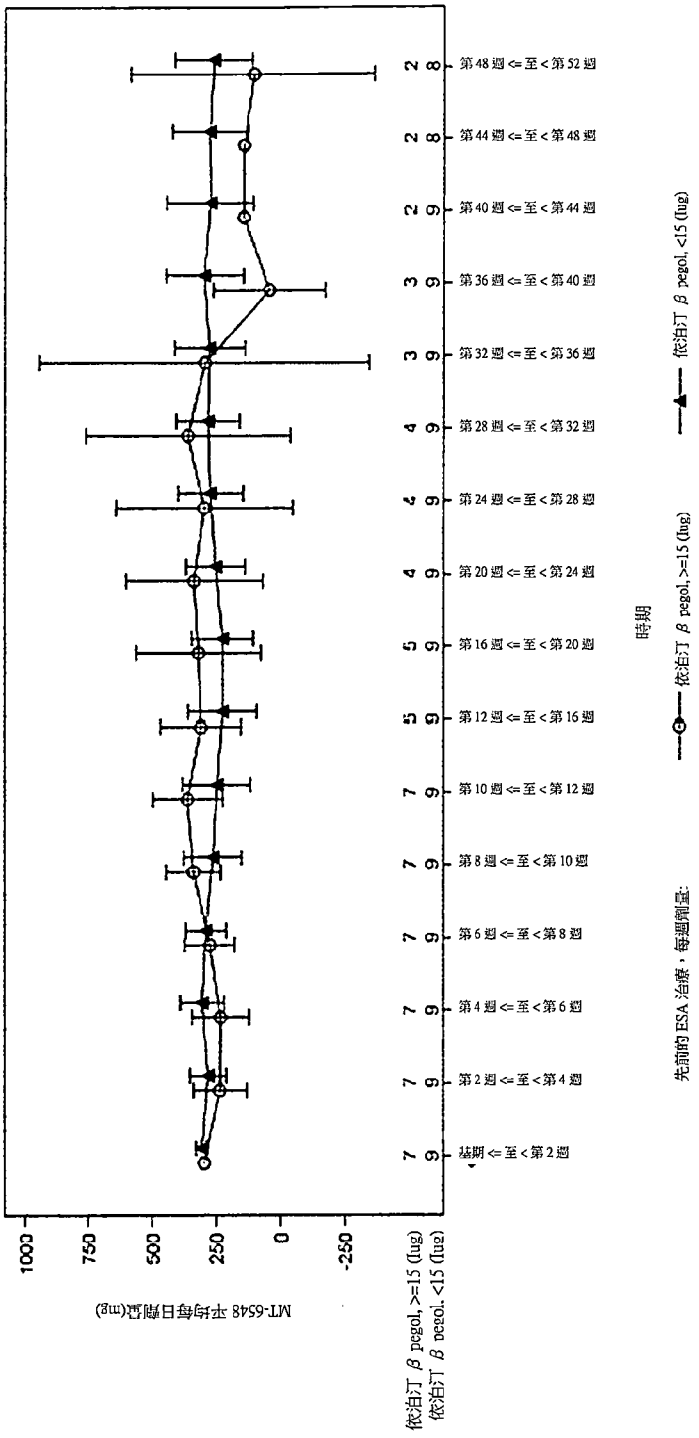
【圖 17】


MT-6548 平均劑量，以先前的 ESA 治療之達貝泊汀每週劑量計
MT-6548 平均每日劑量(mg)
600
500
400
300
200
達貝泊汀 α，>=15 (lug)
達貝泊汀 α，<15 (lug)
基期 <= 至 < 第 2 週
第 2 週 <= 至 < 第 4 週
第 4 週 <= 至 < 第 6 週
第 6 週 <= 至 < 第 8 週
第 8 週 <= 至 < 第 10 週
第 10 週 <= 至 < 第 12 週
第 12 週 <= 至 < 第 16 週
第 16 週 <= 至 < 第 20 週
第 20 週 <= 至 < 第 24 週
第 24 週 <= 至 < 第 28 週
第 28 週 <= 至 < 第 32 週
第 32 週 <= 至 < 第 36 週
第 36 週 <= 至 < 第 40 週
第 40 週 <= 至 < 第 44 週
第 44 週 <= 至 < 第 48 週
第 48 週 <= 至 < 第 52 週
時期
達貝泊汀 α，>=15 (lug)
達貝泊汀 α，<15 (lug)
先前的 ESA 治療，每週劑量:

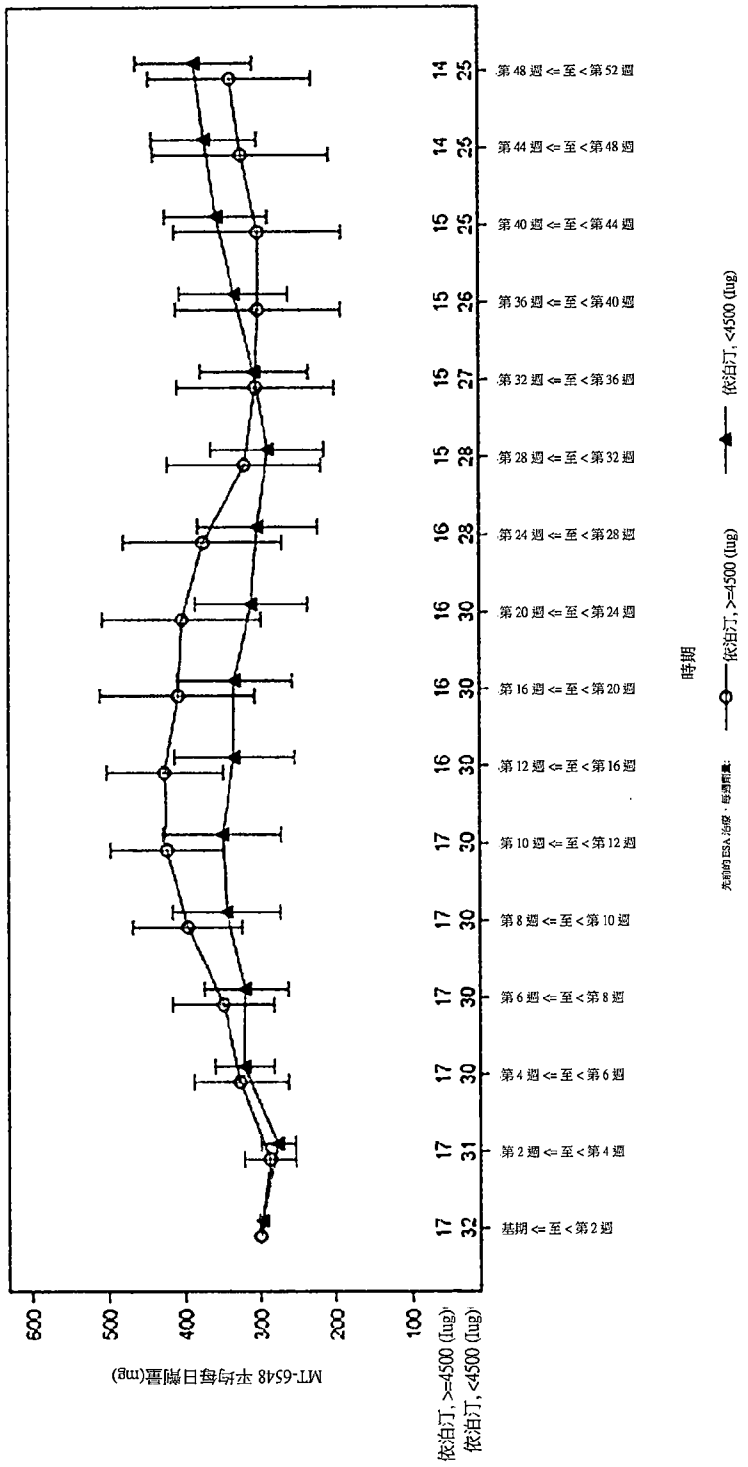
	類別	統計	MT-6548 (N=151)	達貝泊汀 (N=153)
性別	男性	n(%)	75 (49.7)	73 (47.7)
	女性	n(%)	76 (50.3)	80 (52.3)
知情同意的年齡(歲)		N	151	153
		平均	71.7	72.2
		SD	10.3	9.5
		中位數	73.0	74.0
		最小、最大	(33, 94)	(33, 93)
	<65	n(%)	33 (21.9)	28 (18.3)
	>=65	n(%)	118 (78.1)	125 (81.7)
	<75	n(%)	81 (53.6)	79 (51.6)
	>=75	n(%)	70 (46.4)	74 (48.4)
CKD 之貧血持續時間(年)		n	151	153
		平均	2.75	2.98
		SD	3.02	6.08
		中位數	1.83	1.58
		最小、最大	(0.0, 21.0)	(0.0, 60.8)
	<1	n(%)	50 (33.1)	51 (33.3)
	1<= to <5	n(%)	78 (51.7)	80 (52.3)
	>=5	N	23 (15.2)	22 (14.4)
高度(cm)		平均	151	153
		SD	156.60	157.12
		中位數	9.54	8.24
		最小、最大	156.30	157.10
		N	(133.3, 186.6)	(134.5, 180.9)
重量(kg)		平均	151	153
		SD	57.42	57.46
		中位數	11.51	10.70
		最小、最大	56.10	56.90
			(34.0, 111.4)	(35.1, 88.0)

註：N1:有該特徵資料之個體數量；依泊汀係指依泊汀 α 或依泊汀 β。
註：因為個體可能有一種以上的病因，關於 CKD 病因之總百分比增加至超過 100。
註：僅轉換組中的個體被包含在「先前的 ESA 治療」之分析中。
資料來源：表列 16.2.1.2、表列 16.2.2.2、表列 16.2.2.3、表列 16.2.4.1、表列 16.2.4.3、表列 16.2.4.4、表列 16.2.6.2、表列 16.2.6.4
來源：t_14_1_3_1_1.sas

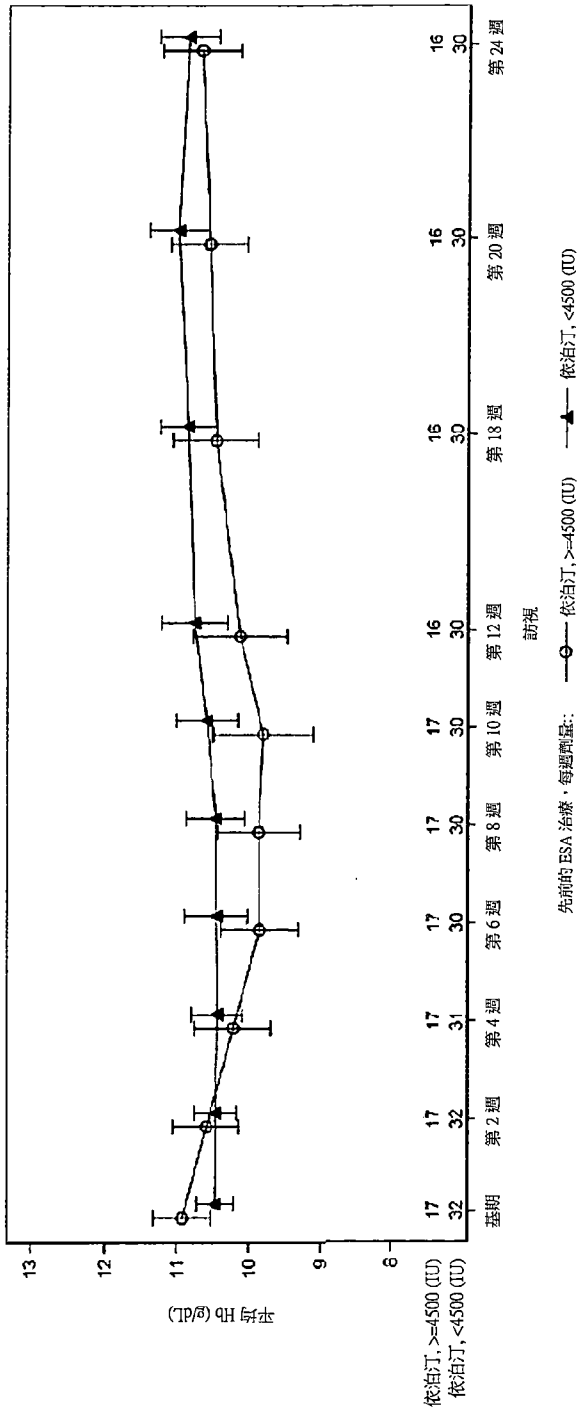
【圖 19】


MT-6548 平均每日劑量(mg)
1000
750
500
250
0
-250
時期
基期 <= 至 < 第 2 週
第 2 週 <= 至 < 第 4 週
第 4 週 <= 至 < 第 6 週
第 6 週 <= 至 < 第 8 週
第 8 週 <= 至 < 第 10 週
第 10 週 <= 至 < 第 12 週
第 12 週 <= 至 < 第 16 週
第 16 週 <= 至 < 第 20 週
第 20 週 <= 至 < 第 24 週
第 24 週 <= 至 < 第 28 週
第 28 週 <= 至 < 第 32 週
第 32 週 <= 至 < 第 36 週
第 36 週 <= 至 < 第 40 週
第 40 週 <= 至 < 第 44 週
第 44 週 <= 至 < 第 48 週
第 48 週 <= 至 < 第 52 週
依泊汀 β pegol, >=15 (lug)
依泊汀 β pegol, <15 (lug)
先前的 ESA 治療，每週劑量:
依泊汀 β pegol, >=15 (lug)
依泊汀 β pegol, <15 (lug)

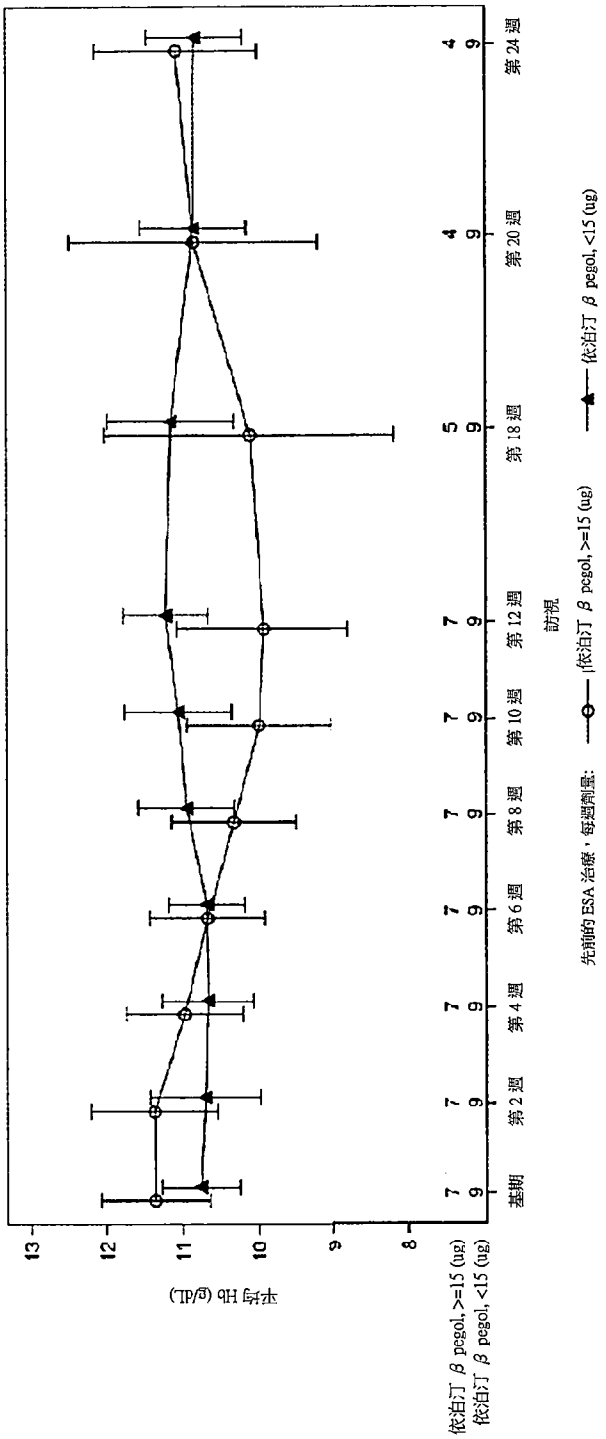
【圖 20】


MT-6548 平均每日劑量(mg)
600
500
400
300
200
100
依泊汀, >=4500 (Iug)
依泊汀, <4500 (Iug)
時期
基期 <= 至 < 第 2 週
第 2 週 <= 至 < 第 4 週
第 4 週 <= 至 < 第 6 週
第 6 週 <= 至 < 第 8 週
第 8 週 <= 至 < 第 10 週
第 10 週 <= 至 < 第 12 週
第 12 週 <= 至 < 第 16 週
第 16 週 <= 至 < 第 20 週
第 20 週 <= 至 < 第 24 週
第 24 週 <= 至 < 第 28 週
第 28 週 <= 至 < 第 32 週
第 32 週 <= 至 < 第 36 週
第 36 週 <= 至 < 第 40 週
第 40 週 <= 至 < 第 44 週
第 44 週 <= 至 < 第 48 週
第 48 週 <= 至 < 第 52 週
依泊汀, >=4500 (Iug)
依泊汀, <4500 (Iug)

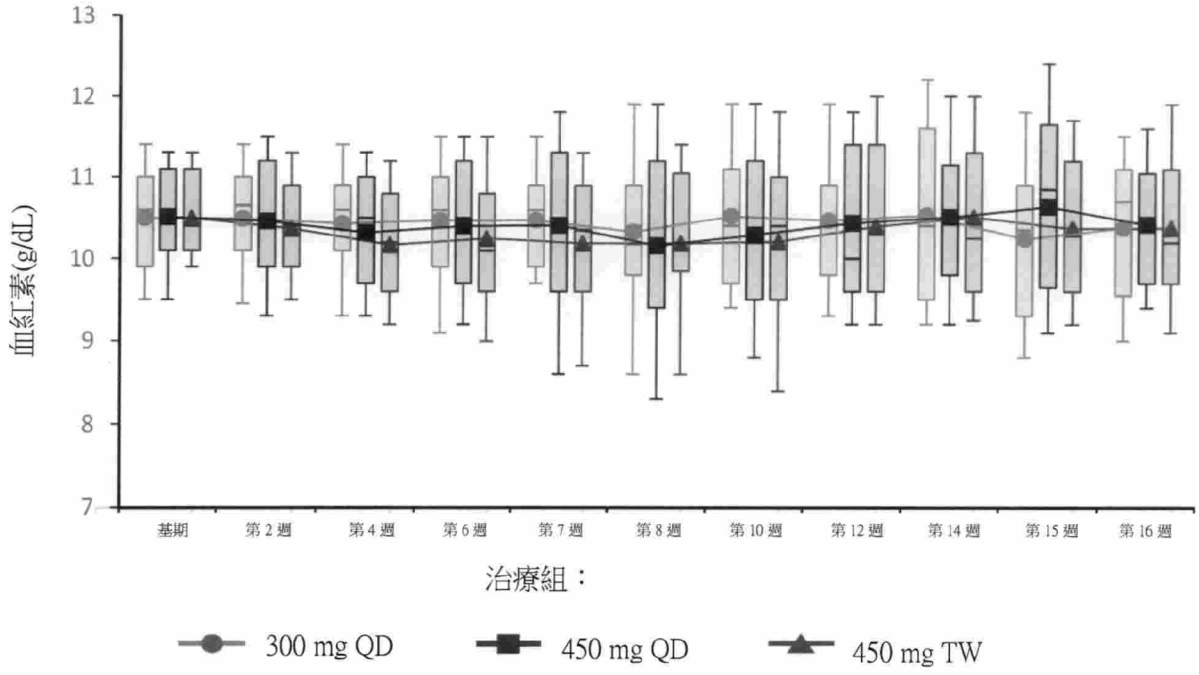
【圖 21】


平均 Hb (g/dL)
13
12
11
10
9
8
依泊汀, >=4500 (IU)
依泊汀, <4500 (IU)
17 17 17 17 17 17 17 16 16 16 16
32 32 31 30 30 30 30 30 30 30 30
基期
第 2 週
第 4 週
第 6 週
第 8 週
第 10 週
第 12 週
第 18 週
第 20 週
第 24 週
訪視
先前的 ESA 治療，每週劑量:
依泊汀, >=4500 (IU)
依泊汀, <4500 (IU)

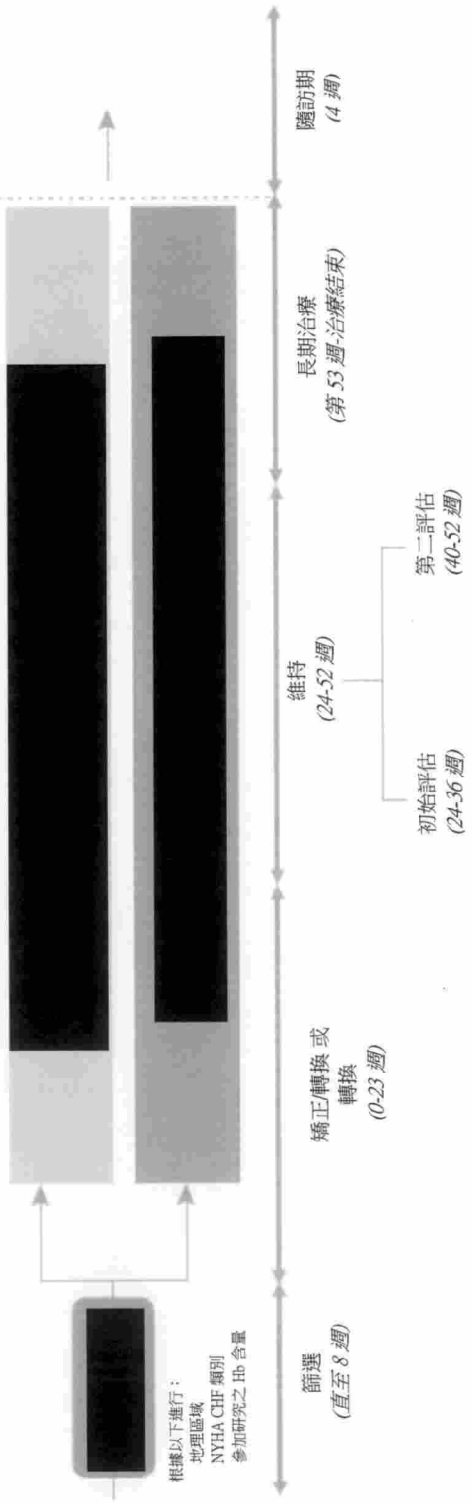
【圖 22】


平均 Hb (g/dL)
13
12
11
10
9
8
基期
第 2 週
第 4 週
第 6 週
第 8 週
第 10 週
第 12 週
第 18 週
第 20 週
第 24 週
訪視
7 7 9 9 7 7 9 9 7 7 9 9 7 7 9 9 7 7 9 9 5 9 4 9 4 9
依泊汀 β pegol, >=15 (ug)
依泊汀 β pegol, <15 (ug)
先前的 ESA 治療，每週劑量:
依泊汀 β pegol, >=15 (ug)
依泊汀 β pegol, <15 (ug)

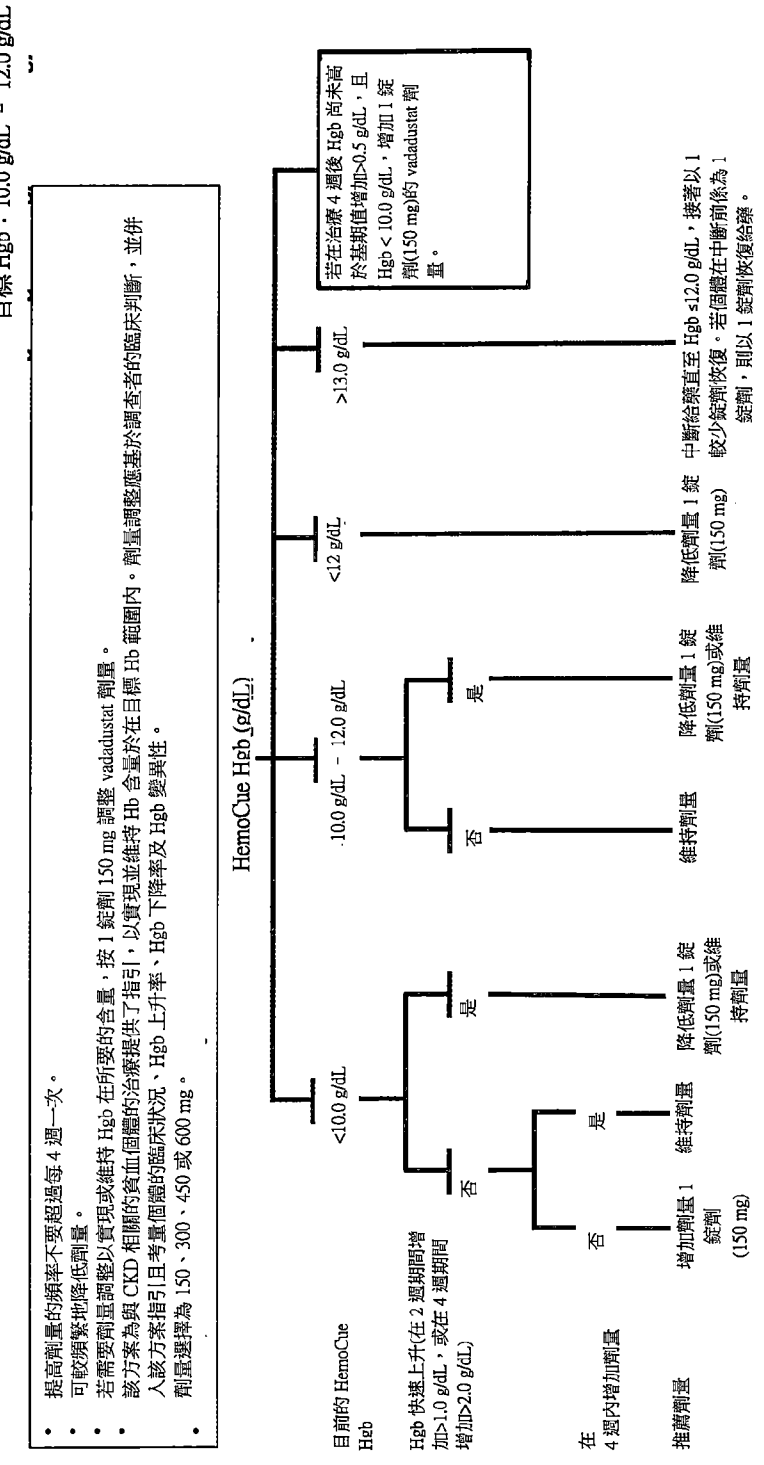
【圖 23】


13
12
11
10
9
8
7
血紅素(g/dL)
基期
第 2 週
第 4 週
第 6 週
第 7 週
第 8 週
第 10 週
第 12 週
第 14 週
第 15 週
第 16 週
治療組：
300 mg QD
450 mg QD
450 mg TW

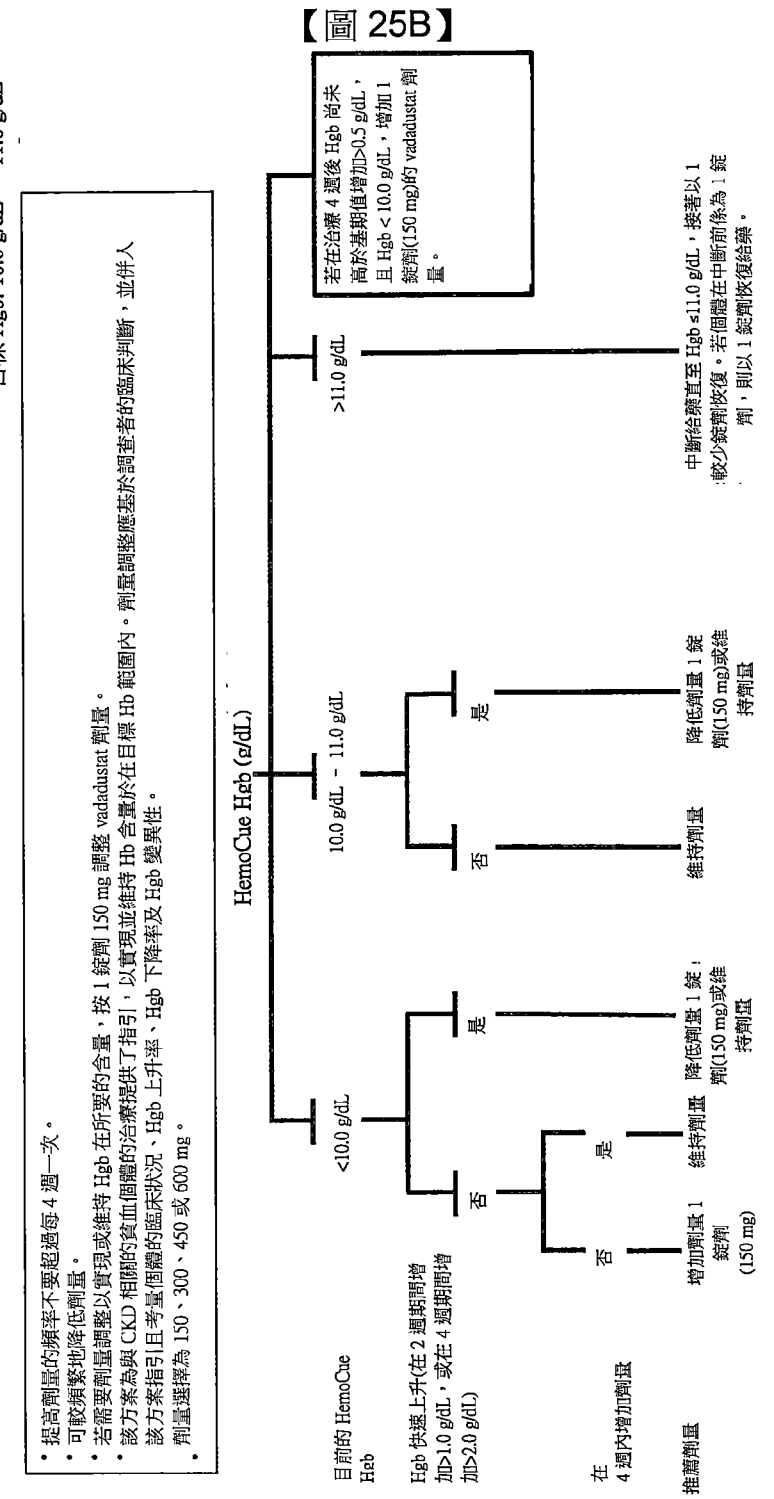
【圖 24】


隨訪期
(4 週)
長期治療
(第 53 週-治療結束)
第二評估
(40-52 週)
維持
(24-52 週)
初始評估
(24-36 週)
矯正/轉換 或
轉換
(0-23 週)
篩選
(直至 8 週)
根據以下進行：
地理區域
NYHA CHF 類別
參加研究之 Hb 含量

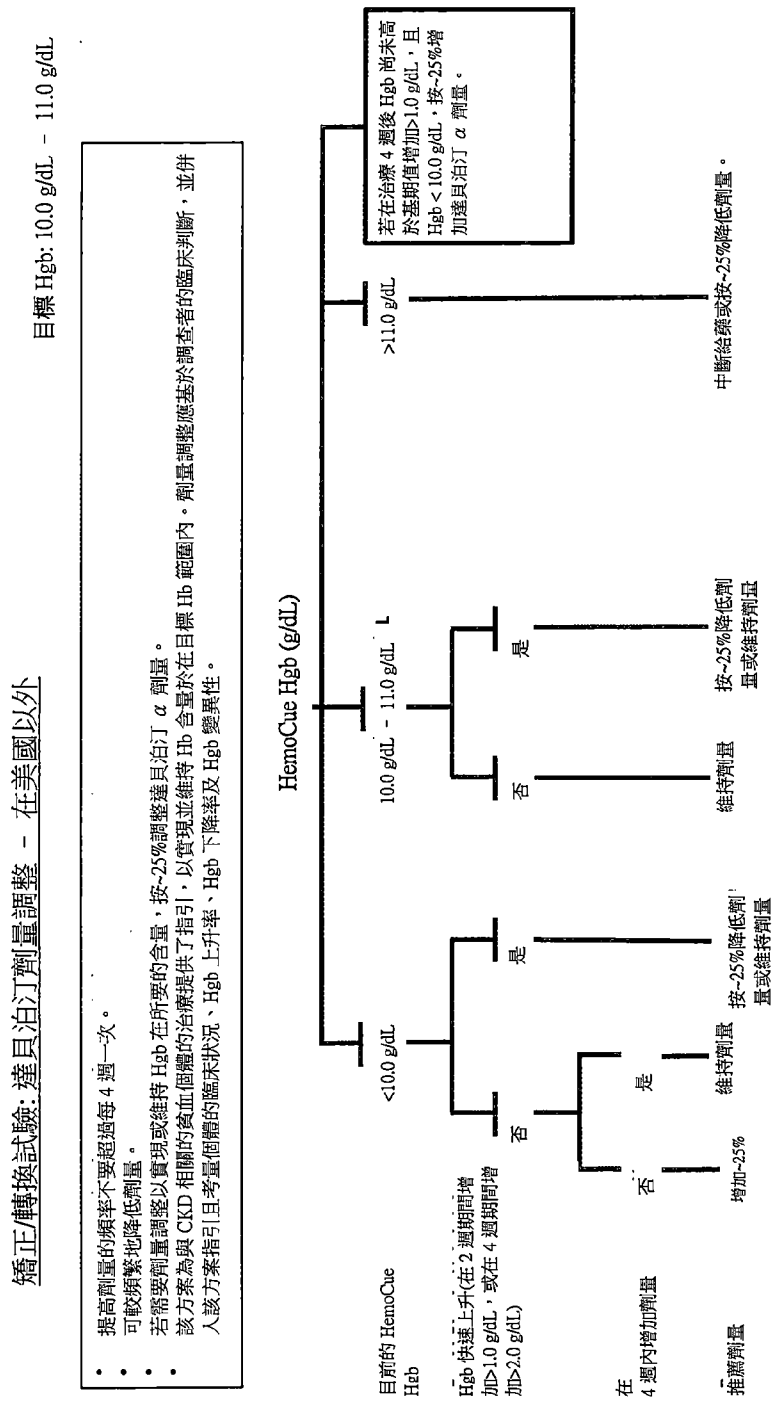
【圖 25A】


矯正/轉換試驗: Vadadustat 劑量調整 – 在美國以外
目標 Hgb：10.0 g/dL – 12.0 g/dL
提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
可較頻繁地降低劑量。
若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按 1 錠劑 150 mg 調整 vadadustat 劑量。
該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
劑量選擇為 150、300、450 或 600 mg。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 12.0 g/dL
<12 g/dL
>13.0 g/dL
若在治療 4 週後 Hgb 尚未高於基期值增加>0.5 g/dL，且 Hgb < 10.0 g/dL，增加 1 錠劑(150 mg)的 vadadustat 劑量。
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
增加劑量 1 錠劑 (150 mg)
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)
中斷給藥直至 Hgb ≤12.0 g/dL，接著以 1 較少錠劑恢復。若個體在中斷前係為 1 錠劑，則以 1 錠劑恢復給藥。

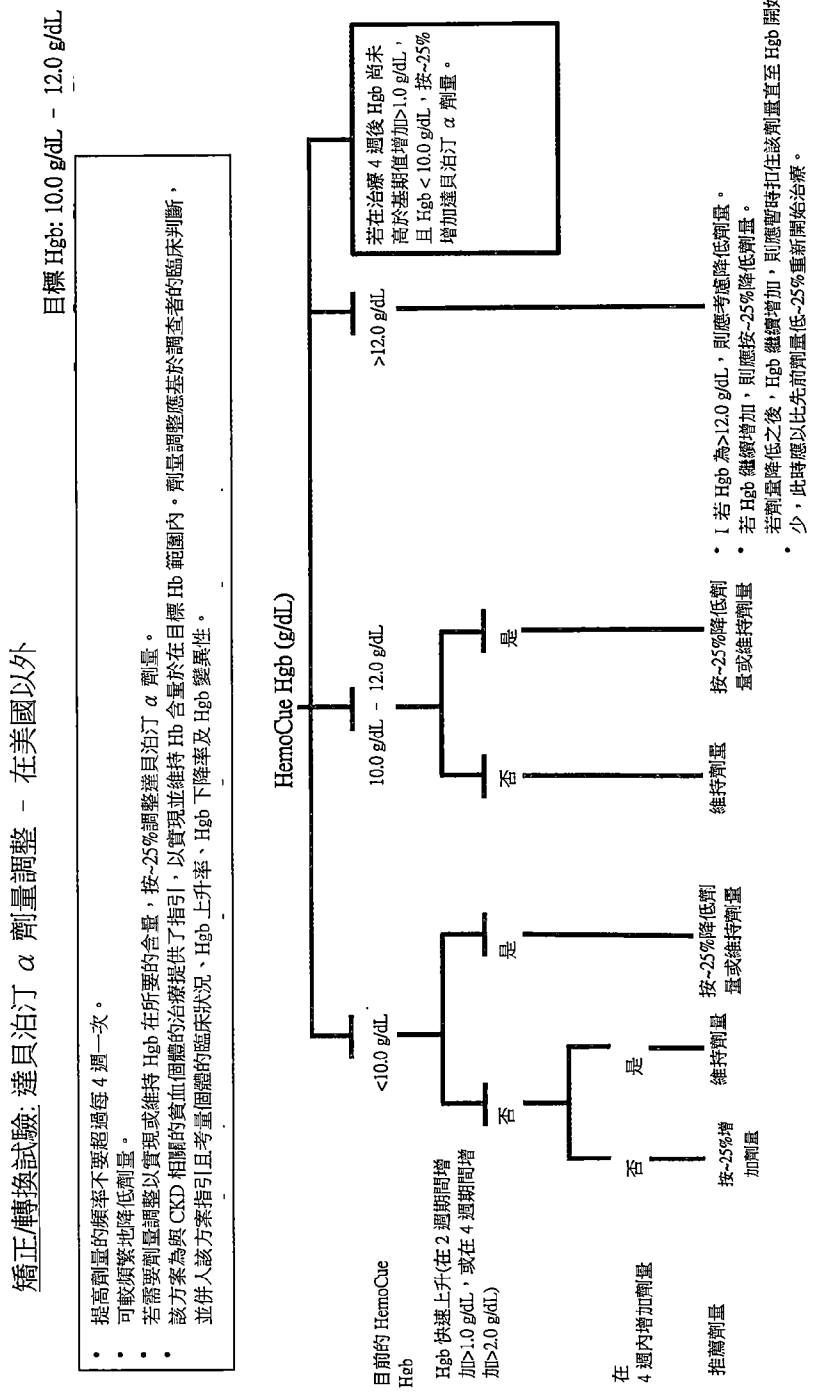
【圖 25B】


矯正轉換試驗: Vadadustat 劑量調整 - 在美國以外
目標 Hgb: 10.0 g/dL - 11.0 g/dL
• 提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
• 可較頻繁地降低劑量。
• 若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按 1 錠劑 150 mg 調整 vadadustat 劑量。
• 該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
• 劑量選擇為 150、300、450 或 600 mg。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL - 11.0 g/dL
>11.0 g/dL
若在治療 4 週後 Hgb 尚未高於基期值增加>0.5 g/dL，且 Hgb < 10.0 g/dL，增加 1 錠劑(150 mg)的 vadadustat 劑量。
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
增加劑量 1 錠劑 (150 mg)
維持劑量
降低劑量 1 錠；劑(150 mg)或維持劑量
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
中斷給藥直至 Hgb ≤11.0 g/dL，接著以 1 較少錠劑恢復。若個體在中斷前係為 1 錠劑，則以 1 錠劑恢復給藥。

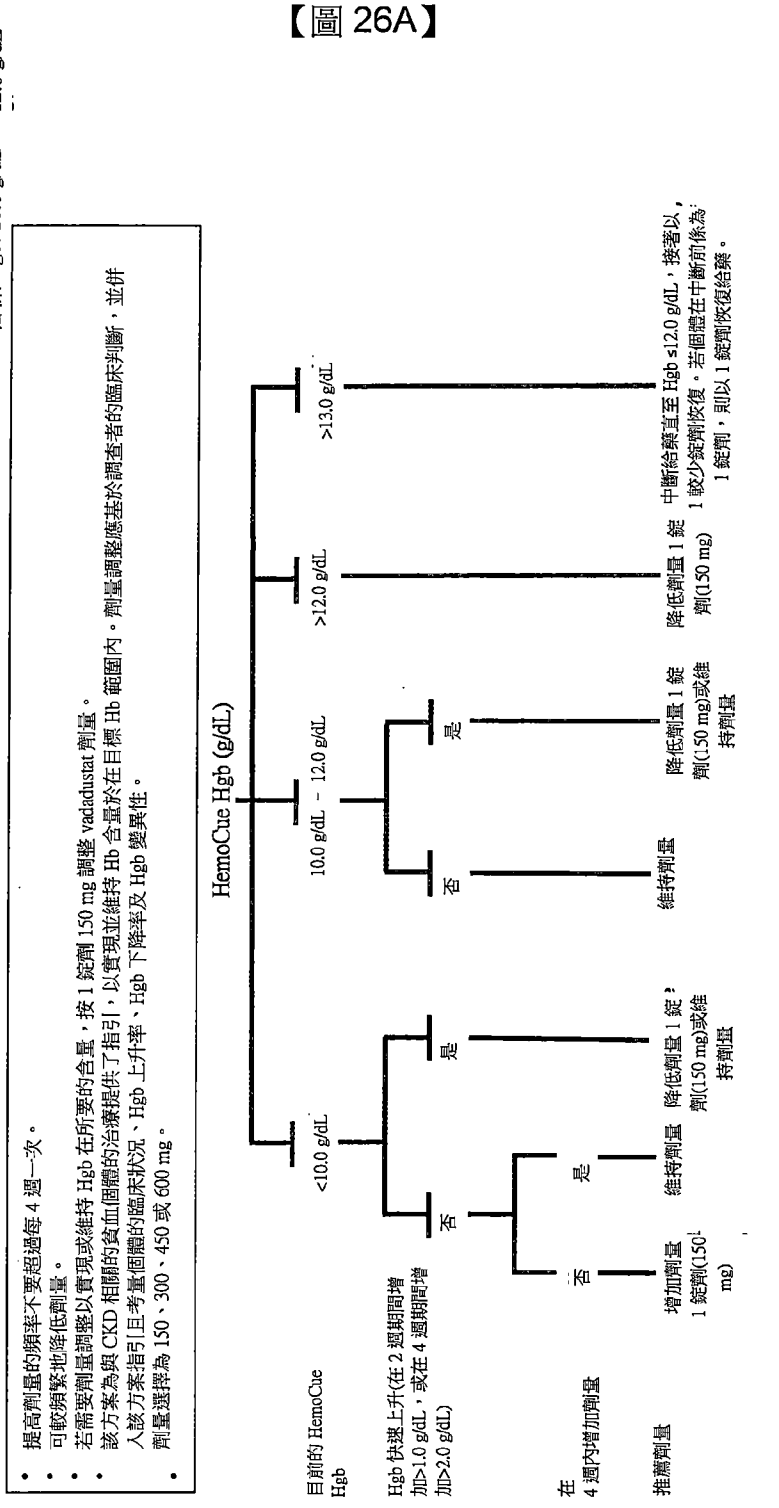
【圖 25C】


矯正/轉換試驗: 達貝泊汀劑量調整 – 在美國以外
目標 Hgb: 10.0 g/dL – 11.0 g/dL
提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
可較頻繁地降低劑量。
若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按~25%調整達貝泊汀 α 劑量。
該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 11.0 g/dL
>11.0 g/dL
若在治療 4 週後 Hgb 尚未高於基期值增加>1.0 g/dL，且 Hgb < 10.0 g/dL，按~25%增加達貝泊汀 α 劑量。
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
增加~25%
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量
中斷給藥或按~25%降低劑量。

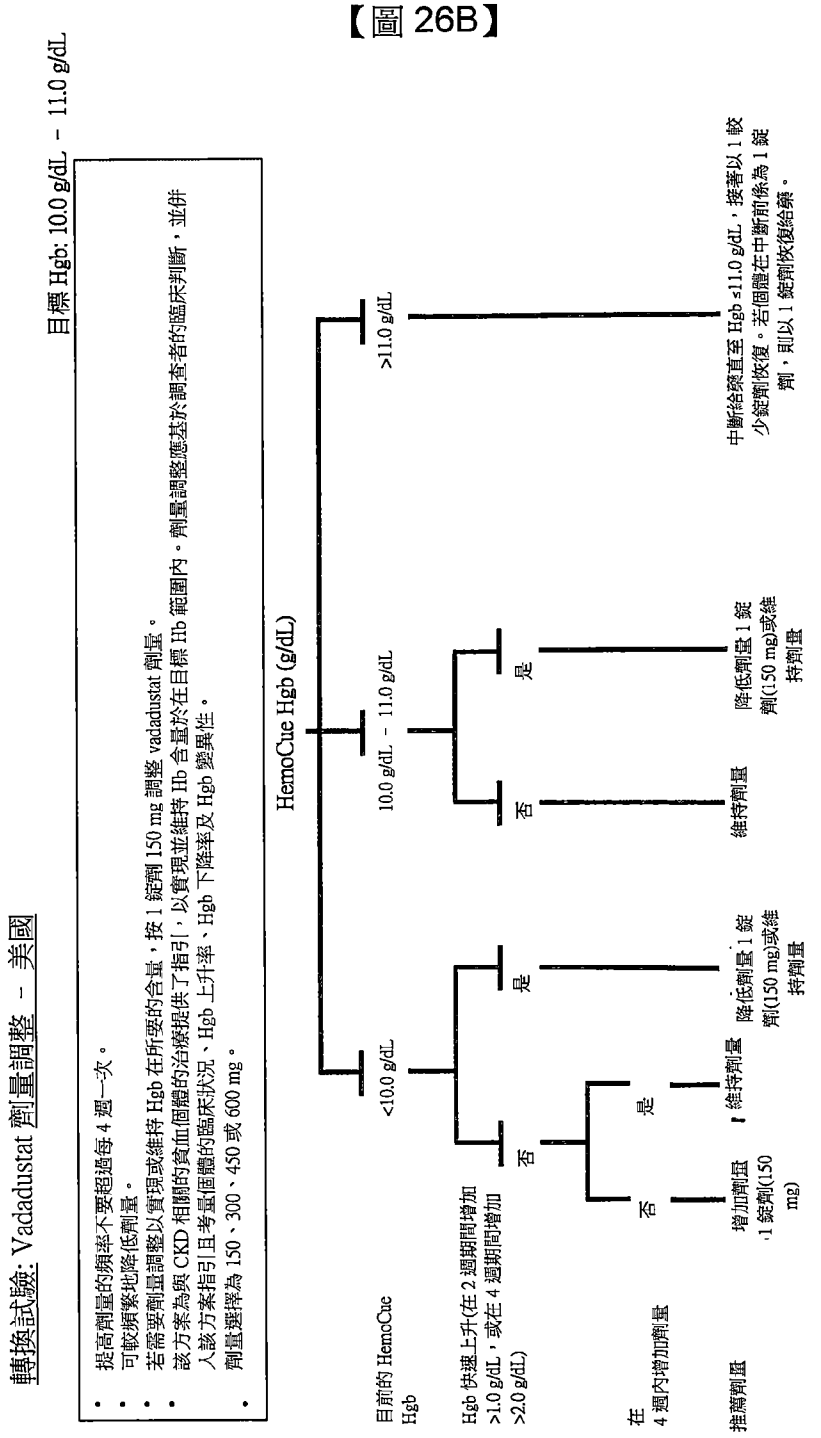
【圖 25D】


矯正/轉換試驗: 達貝泊汀 α 劑量調整 - 在美國以外
目標 Hgb: 10.0 g/dL - 12.0 g/dL
• 提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
• 可較頻繁地降低劑量。
• 若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按~25%調整達貝泊汀 α 劑量。
• 該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL - 12.0 g/dL
>12.0 g/dL
若在治療 4 週後 Hgb 尚未高於基期值增加>1.0 g/dL，且 Hgb < 10.0 g/dL，按~25%增加達貝泊汀 α 劑量。
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
按~25%增加劑量
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量
• 1 若 Hgb 為>12.0 g/dL，則應考慮降低劑量。
• 若 Hgb 繼續增加，則應按~25%降低劑量。
• 若劑量降低之後，Hgb 繼續增加，則應暫時扣住該劑量直至 Hgb 開始減少，此時應以比先前劑量低~25%重新開始治療。

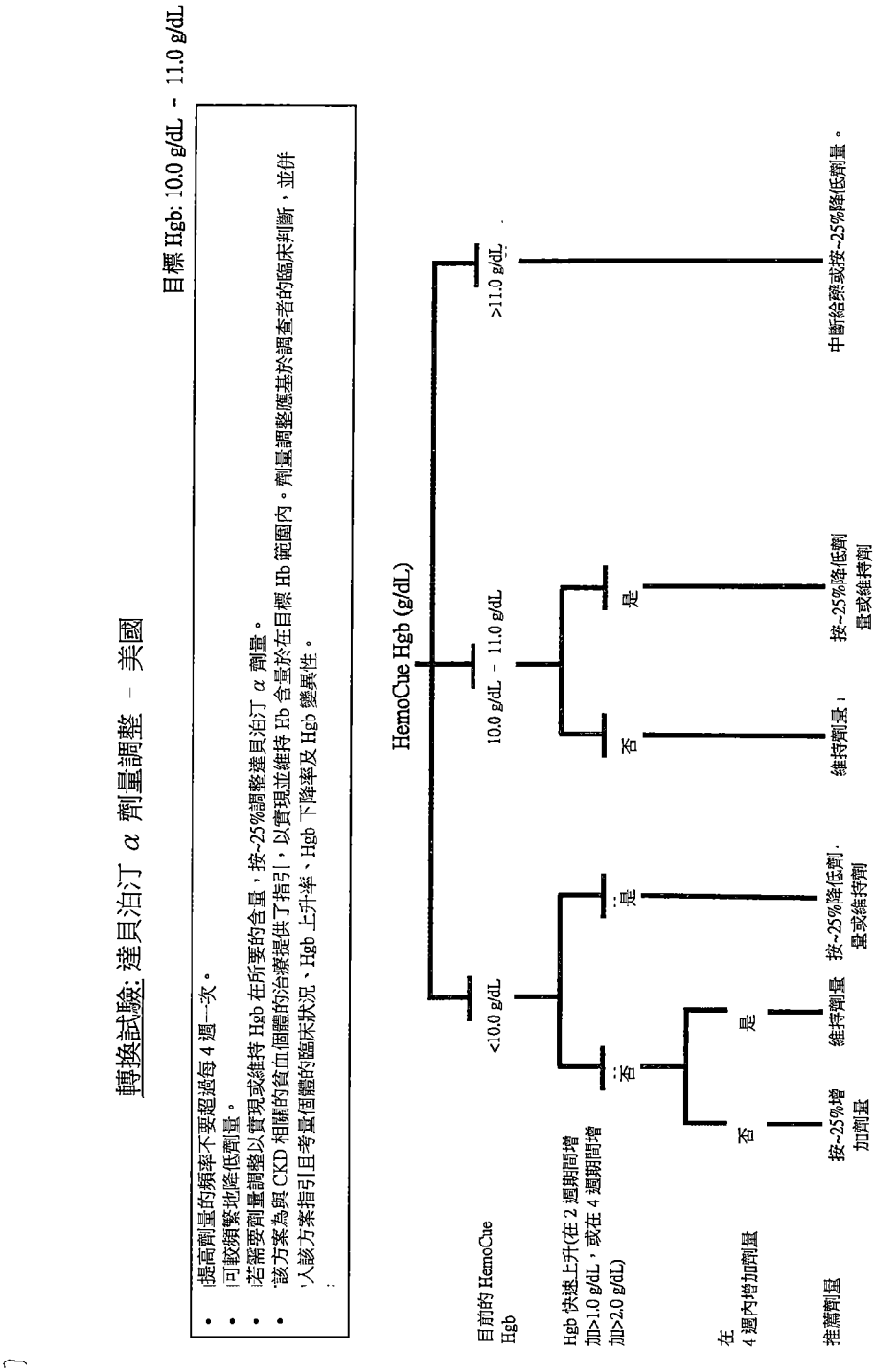
【圖 26A】


轉換試驗: Vadadustat α 劑量調整 – 在美國以外
目標 Hgb: 10.0 g/dL – 12.0 g/dL
提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
可較頻繁地降低劑量。
若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按 1 錠劑 150 mg 調整 vadadustat 劑量。
該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
劑量選擇為 150、300、450 或 600 mg。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 12.0 g/dL
>12.0 g/dL
>13.0 g/dL
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
增加劑量 1 錠劑(150 mg)
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)
中斷給藥直至 Hgb ≤12.0 g/dL，接著以 1 較少錠劑恢復。若個體在中斷前係為 1 錠劑，則以 1 錠劑恢復給藥。

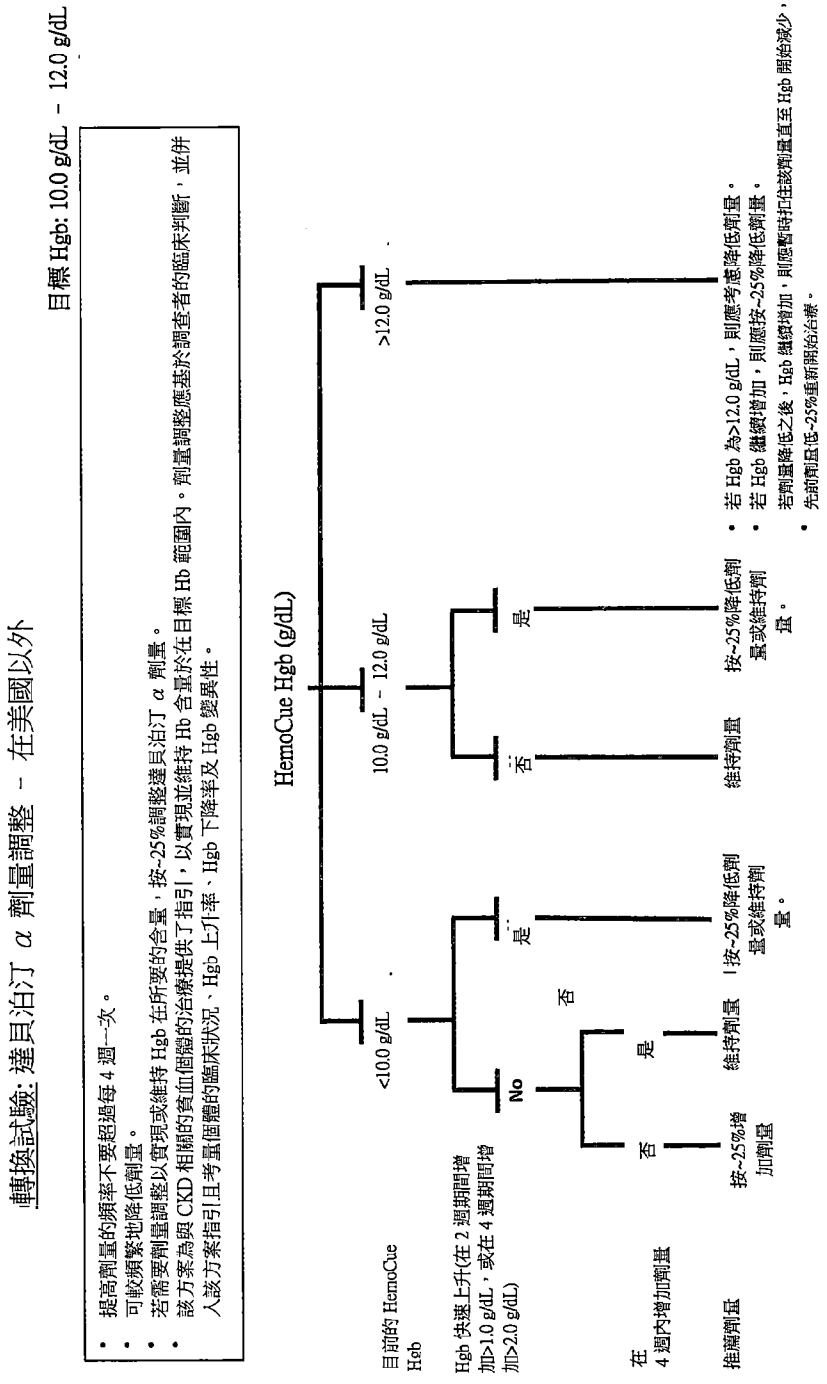
【圖 26B】


轉換試驗: Vadadustat 劑量調整 – 美國
目標 Hgb: 10.0 g/dL – 11.0 g/dL
• 提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
• 可較頻繁地降低劑量。
• 若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按 1 錠劑 150 mg 調整 vadadustat 劑量。
• 該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
• 劑量選擇為 150、300、450 或 600 mg。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 11.0 g/dL
>11.0 g/dL
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加 >1.0 g/dL，或在 4 週期間增加 >2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
增加劑量 1 錠劑(150 mg)
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
維持劑量
降低劑量 1 錠劑(150 mg)或維持劑量
中斷給藥直至 Hgb ≤11.0 g/dL，接著以 1 較少錠劑恢復。若個體在中斷前係為 1 錠劑，則以 1 錠劑恢復給藥。

【圖 26C】

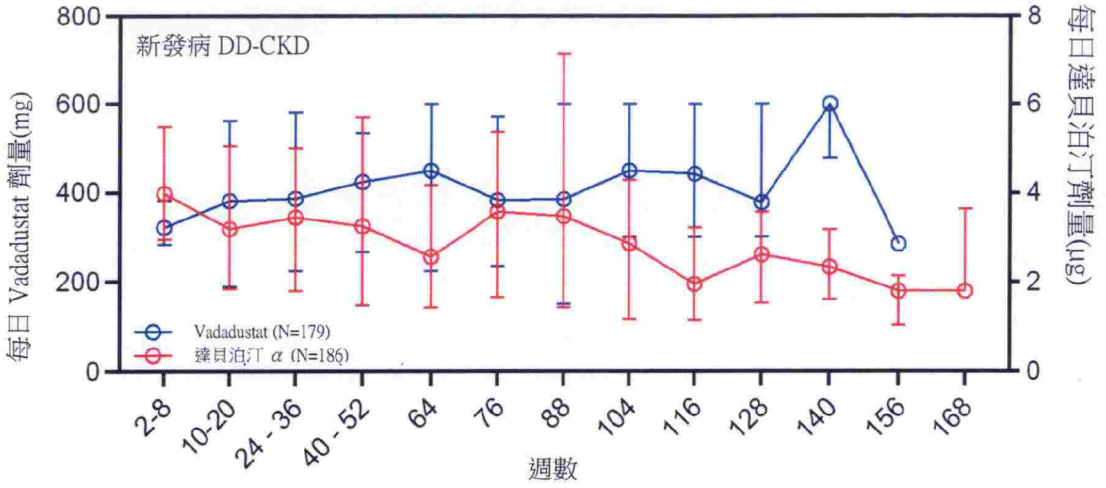

轉換試驗: 達貝泊汀 α 劑量調整 – 美國
目標 Hgb: 10.0 g/dL – 11.0 g/dL
• 提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
• 可較頻繁地降低劑量。
• 若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按~25%調整達貝泊汀 α 劑量。
• 該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 11.0 g/dL
>11.0 g/dL
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
否
是
否
是
在 4 週內增加劑量
否
是
推薦劑量
按~25%增加劑量
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量。
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量。
中斷給藥或按~25%降低劑量。

【圖 26D】

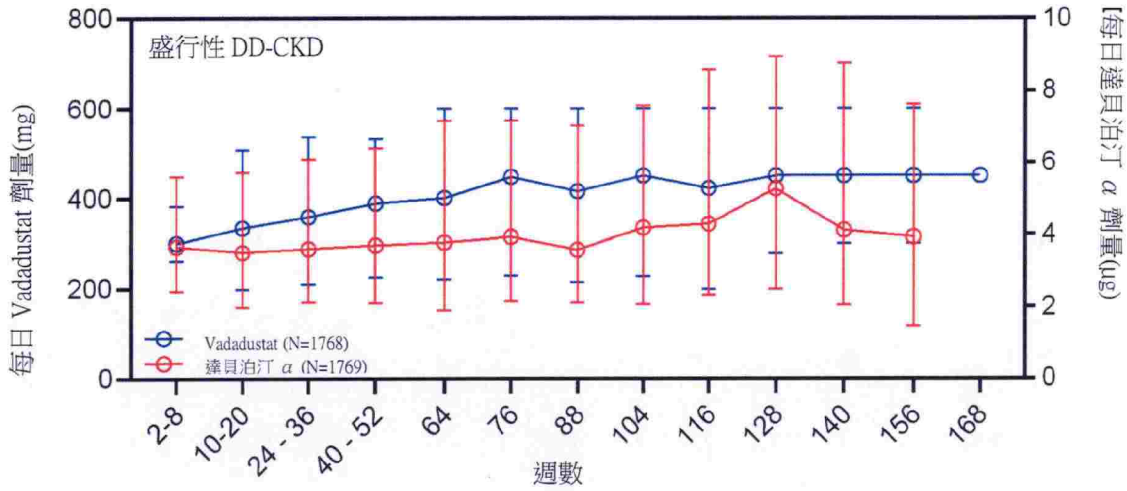

轉換試驗: 達貝泊汀 α 劑量調整 – 在美國以外
目標 Hgb: 10.0 g/dL – 12.0 g/dL
• 提高劑量的頻率不要超過每 4 週一次。
• 可較頻繁地降低劑量。
• 若需要劑量調整以實現或維持 Hgb 在所要的含量，按~25%調整達貝泊汀 α 劑量。
• 該方案為與 CKD 相關的貧血個體的治療提供了指引，以實現並維持 Hb 含量於在目標 Hb 範圍內。劑量調整應基於調查者的臨床判斷，並併入該方案指引且考量個體的臨床狀況、Hgb 上升率、Hgb 下降率及 Hgb 變異性。
HemoCue Hgb (g/dL)
目前的 HemoCue Hgb
<10.0 g/dL
10.0 g/dL – 12.0 g/dL
>12.0 g/dL
Hgb 快速上升(在 2 週期間增加>1.0 g/dL，或在 4 週期間增加>2.0 g/dL)
No
是
否
在 4 週內增加劑量
否
是
否
是
推薦劑量
按~25%增加劑量
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量。
維持劑量
按~25%降低劑量或維持劑量。
• 若 Hgb 為>12.0 g/dL，則應考慮降低劑量。
• 若 Hgb 繼續增加，則應按~25%降低劑量。
若劑量降低之後，Hgb 繼續增加，則應暫時扣住該劑量直至 Hgb 開始減少，此時應以比先前劑量低~25%重新開始治療。

【圖 27A-27B】

A

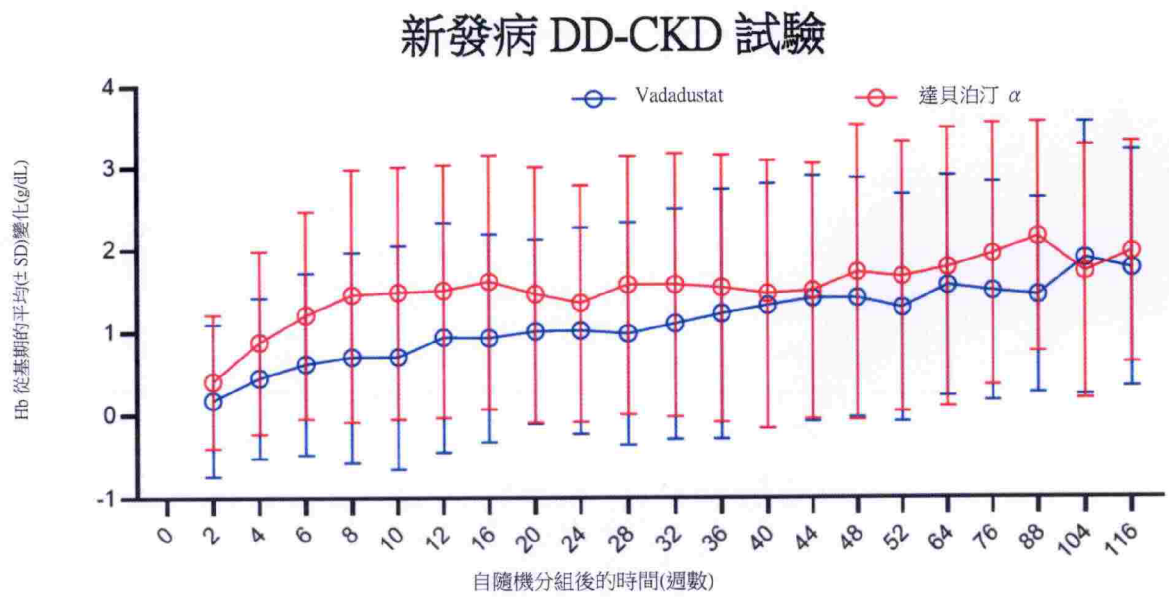

新發病 DD-CKD
每日 Vadadustat 劑量(mg)
每日達貝泊汀劑量(μg)
Vadadustat (N=179)
達貝泊汀 α (N=186)
2-8
10-20
24 - 36
40 - 52
64
76
88
104
116
128
140
156
168
週數

B

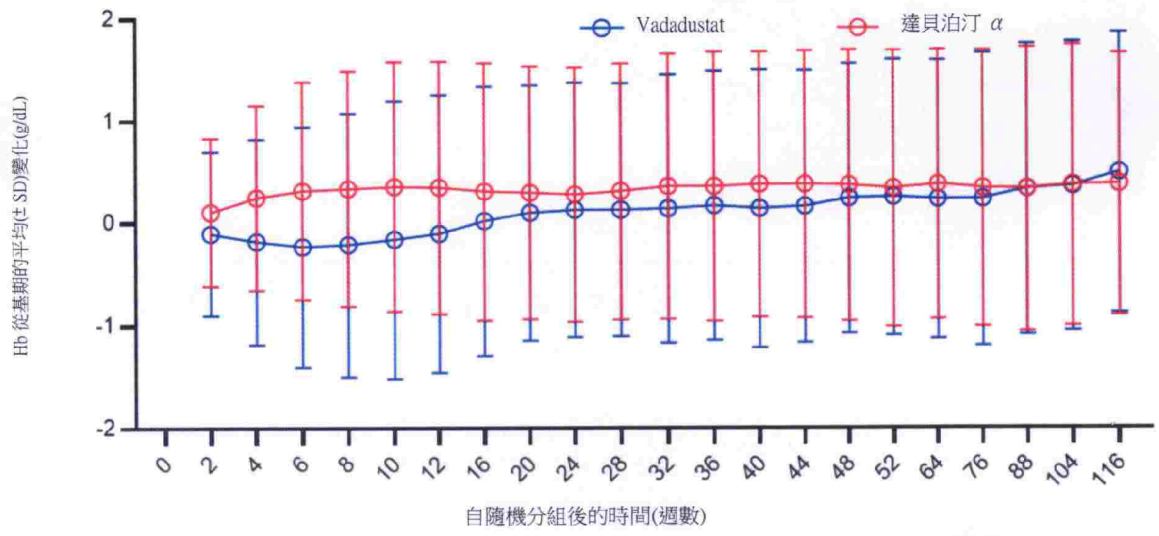

盛行性 DD-CKD
每日 Vadadustat 劑量(mg)
每日達貝泊汀 α 劑量(μg)
Vadadustat (N=1768)
達貝泊汀 α (N=1769)
2-8
10-20
24 - 36
40 - 52
64
76
88
104
116
128
140
156
168
週數

【圖 28A-28B】

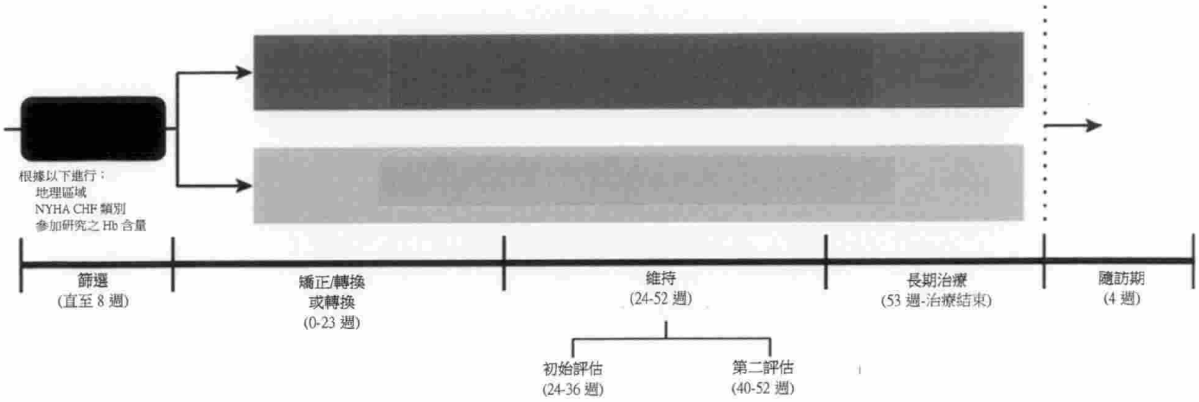
A


新發病 DD-CKD 試驗
Vadadustat
達貝泊汀 α
Hb 從基期的平均(± SD)變化(g/dL)
4
3
2
1
0
-1
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 64 76 88 104 116
自隨機分組後的時間(週數)

B


盛行性 DD-CKD 試驗
Vadadustat
達貝泊汀 α
Hb 從基期的平均(± SD)變化(g/dL)
2
1
0
-1
-2
0 2 4 6 8 10 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 64 76 88 104 116
自隨機分組後的時間(週數)

【圖 29】


[redacted]
根據以下進行：
地理區域
NYHA CHF 類別
參加研究之 Hb 含量
篩選
(直至 8 週)
矯正/轉換
或轉換
(0-23 週)
維持
(24-52 週)
初始評估
(24-36 週)
第二評估
(40-52 週)
長期治療
(53 週-治療結束)
隨訪期
(4 週)