



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875895 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：109144568

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/4025 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2019/12/17 美國

62/949,115

2020/04/03 美國

63/005,003

2020/08/31 美國

63/072,699

2020/09/29 美國

63/084,739

2020/12/14 美國

63/125,205

(71)申請人：美商奇努克醫療股份有限公司 (美國) CHINOOK THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：弗洛里奇 菲利浦 T FROHLICH, PHILIP THOMAS (US)；金 安德魯 J KING,
ANDREW JAMES (US)；拉馬強德瑞 奇丹巴拉姆 RAMACHANDRAN,
CHIDAMBARAM (US)；諾恩伯格 莎拉 B NOONBERG, SARAH BETH (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；張雅雯

(56)參考文獻：

TW 202216787A

US 2016/0015701A1

US 2019/0262317A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：12 共 228 頁

(54)名稱

用阿曲生坦 (ATRASENTAN) 治療 IgA 腎病的方法

(57)摘要

本文提供治療 IgA 腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。本文還提供在患有 IgA 腎病的受試者中減少腎臟炎症和/或纖維化、減少血尿症發生、穩定 eGFR、減少 IgA-腎病相關的疾病發作的數量、延遲 ESRD 發作、減少蛋白尿和減少疲勞的方法，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。

Provided herein are methods of treating IgA nephropathy, comprising administering a therapeutically effective amount of atrasentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof. Also provided herein are methods of decreasing renal inflammation and/or fibrosis, decreasing the occurrence of hematuria, stabilizing eGFR, decreasing the number of IgA-nephropathy associated disease flares, delaying the onset of ESRD, decreasing proteinuria, and decreasing fatigue in a subject having IgA nephropathy, comprising administering a therapeutically effective amount of atrasentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the subject. In some embodiments, the subject has not been previously diagnosed with one or more of diabetic nephropathy, HIV/AIDS, HIV-related nephropathy, prostate cancer, or acute kidney failure.



I875895

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

用阿曲生坦(ATRASENTAN)治療IgA腎病的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING IGA NEPHROPATHY WITH ATRASENTAN

【中文】

本文提供治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。本文還提供在患有IgA腎病的受試者中減少腎臟炎症和/或纖維化、減少血尿症發生、穩定eGFR、減少IgA-腎病相關的疾病發作的數量、延遲ESRD發作、減少蛋白尿和減少疲勞的方法，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。

【英文】

Provided herein are methods of treating IgA nephropathy, comprising administering a therapeutically effective amount of atrasentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to a subject in need thereof. Also provided herein are methods of decreasing renal inflammation and/or fibrosis, decreasing the occurrence of hematuria, stabilizing eGFR, decreasing the number of IgA-nephropathy associated disease flares, delaying the onset of ESRD, decreasing proteinuria, and decreasing fatigue in a subject having IgA nephropathy, comprising administering a therapeutically effective amount of atrasentan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the subject. In some embodiments, the subject has not been previously diagnosed with one or more of diabetic nephropathy, HIV/AIDS, HIV-related nephropathy, prostate cancer, or acute kidney failure.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】
(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用阿曲生坦(ATRASENTAN)治療IgA腎病的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING IGA NEPHROPATHY WITH ATRASENTAN

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於一種用阿曲生坦(atrasentan)治療IgA腎病的方法。

【先前技術】

發明背景

【0002】 IgA腎病(IgAN)是全世界最常見的原發性腎小球腎炎。IgA1醯基化異常會導致半乳糖缺陷型IgA1(Gd-IgA1)的血清位準升高，這種位準可被聚醣特异性IgA和IgG自身抗體識別。免疫複合物的聚集體在腎小球系膜中原位形成和/或沉積。這促進了腎小球系膜細胞的增殖，促進了細胞外基質蛋白、細胞介素、趨化介素的合成增加，並促進免疫細胞滲入周圍組織。因此，疾病進展涉及(1)Gd-IgA1的產生；和(2)其被抗聚醣自身抗體識別；其(3)在腎臟中形成免疫複合物；和(4)活化腎小球系膜細胞。參見，例如，Penfold等人，Int. J. Nephrol. and Renovascular Dis. 11, 第137-148頁(2017)。

【0003】 與其他進行性腎臟疾病例如糖尿病腎病不同，IgAN主要發生在20多歲和30多歲的在其它方面健康的受試者中。患者表現出一系列症狀，通常包括微血尿或大血尿和尿液中蛋白質排泄增加。由於持續性腎損傷，患者也可能出現高血壓。當前的治療方法僅提供支持性護理，包括施用最大耐受劑量的血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素受體阻斷劑或施用免疫抑制藥物，其益處在很大程度上被不良反應所抵消。最終，有30-40%的患者會在診斷IgAN的20-30年內發展為終末期腎臟疾病(ESRD)。在此期間，除了腎功能下降外，患者還會經歷多

種症狀，這些症狀會大大降低其生活品質。IgAN患者通常在腎臟中表現出內皮素1(ET-1)和ET-RA的表現明顯增加。內皮素的表現增加與蛋白尿呈正相關，蛋白尿是IgAN的標誌性症狀之一。

【發明內容】

發明概要

【0004】阿曲生坦是選擇性內皮素A(ETA)受體拮抗劑(ETA Ki ~ 34pM；ETB Ki ~ 63 nM，ETA選擇性~1800x)。參見例如Wu-Wong等人，Clin. Sci.(Lond.)，103(48)，第107s-111s頁(2002)。選擇性ETA受體拮抗劑可阻斷ETA功能，同時對ETB受體的影響最小，可提供有益的腎臟作用，包括血管舒張和減輕炎症，同時仍可清除ET-1。參見例如，Jandeleit-Dahm and Watson，Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.，21(1)，第66-71頁(2012)；還參見，Nakamura，等人，Nephron，Vol. 72，第454-460頁(1996)。儘管ETA受體拮抗劑可增加腎臟的鈉水滯留，但這在臨床上通常是可以控制的。參見，例如，Saleh，等人，J. Pharm. Exp. Ther.，338(1)，第263-270頁(2011)。已顯示阿曲生坦對糖尿病性腎臟疾病(DKD)患者有效，可顯著降低定義為血清肌酐加倍或終末期腎臟疾病的腎臟事件風險。參見例如Heerspink等人，The Lancet，393，第1937-1947頁(2019)。在DKD作為長期糖尿病的微血管併發症的情況下，認為DKD是繼發性腎小球疾病，其中腎臟疾病繼發於已確定的全身性原因。參見，例如Dattani and McAdoo，Medicine，47(10)，第644-648頁(2019)。DKD的發病機制是多因素的和複雜的。糖尿病導致的血糖位準長期升高會導致對腎細胞(尤其是腎內皮細胞)的葡萄糖毒性，與高血壓相關的全身性和腎臟血液動力學因素會導致剪切應力傳遞至駐留的腎小球細胞，這些是DKD的關鍵病因。參見，例如Thomas等人，Nat. Rev. Disease Primers. 1，第15018-15026頁(2015)。糖尿病環境中失調的多種因素(包括代謝成分，例如高血糖症、血脂異常和氧化壓力)以及血液動力學因素(例如

與高血壓相關的血管活性物質)均刺激腎ET-1的形成。此外，由於在DKD出現之前需要長期存在糖尿病，因此通常在老年人群中觀察到DKD，並且衰老也與腎臟中ET-1產生增加有關。參見例如Kohan, *Kidney Int.*, 86(5), 第896-904頁(2014)。結合起來，所有這些為使用ETA受體阻斷劑阿曲生坦治療DKD提供了合理的科學依據。參見Dhaun等人, *Hypertension*, Vol. 57, 第772-779頁(2011)。

【0005】 與DKD相反，IgA腎病被認為是存在局部或固有腎臟病理的原發性腎小球疾病。與DKD不同，IgA腎病的發病率峰值在年輕個體的第二個或第三個十年中，並且就本源來說是一種自身免疫性疾病。IgA腎病是由腎小球系膜中的病原性IgA/免疫複合物沉積所致。參見，例如，Lai等, *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 第16001頁, 2016。明確診斷需要腎臟生檢並通過免疫螢光顯微鏡檢查證實腎小球系膜IgA沉積。在瞭解引發IgA腎病的起始事件方面的最新進展表明，異常的黏膜免疫反應刺激了半乳糖缺陷型IgA1的產生，而該半乳糖缺陷型IgA1被循環的抗聚醣自身抗體識別為自身抗原。免疫識別導致形成致腎炎性免疫複合物，該免疫複合物沉積在腎臟中並活化腎小球系膜細胞。活化的腎小球系膜細胞增殖並產生過量的細胞外基質成分、細胞介素和趨化介素。參見，例如，Suzuki, 等人, *J. Am. Soc. Nephrol.*, Vol. 22, 第1795-1803頁(2011)。在長期隨訪期間，多達40%的經生檢證實為IgA腎病的患者在某個時間點會發展為終末期腎臟疾病。以前尚未報導過ET-1或ETA受體在腎小球系膜細胞活化中的作用，而且先前尚未在IgA腎病中測試過阿曲生坦。如本文進一步所述，可以以具有可接受毒性的有效劑量來服用阿曲生坦，並且其具有適當的選擇性以最大程度地減少不良副作用，同時仍可治療潛在的IgAN並改善受試者的生活品質。一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中抑制腎小球系膜細胞活化的方法，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰

竭中的一種或多種。

【0006】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中抑制腎小球系膜細胞中PDGF信號傳導的方法(例如，降低活性和/或表現以下中的一種或多種：PIK3R1、PDGFRA、NFKBIA、PIK3CG、PLA2G4A、TIAM1、PDGFB、NFKB1和MAP3K1)，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0007】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0008】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者未患有糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0009】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者不遭受糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0010】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0011】 一些實施方案提供治療了IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0012】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診

斷患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0013】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中沒有對該受試者進行糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭中的一種或多種的治療。

【0014】 一些實施方案提供了治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中已確定該受試者具有受控的血清葡萄糖位準；且其中該受試者尚未被診斷為患有HIV-相關的腎病或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0015】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中減少腎臟炎症和/或纖維化的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0016】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中減少血尿症發生的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0017】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中穩定eGFR的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0018】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中減少IgA-腎病相關的疾病發作的次數的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0019】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中延遲ESRD發作的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0020】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中減少蛋白尿的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0021】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中減少疲勞的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中已確定該受試者不遭受糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭中的一種或多種。

【0022】 一些實施方案提供了抑制腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。

【0023】 一些實施方案提供了減少與IgA免疫複合物接觸的腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。

【0024】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者具有升高的血清Gd-IgA1位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0025】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者具有升高的腎小球系膜活化位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0026】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者的腎中具有升高的IgA-免疫複合物位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【圖式簡單說明】

【0027】 圖1A顯示了用阿曲生坦治療降低了與源自具有IgAN的受試者的免疫複合物接觸的原代人類腎小球系膜細胞的增殖。

【0028】 圖1B顯示了在從IgAN或健康對照血清中純化免疫複合物後，半乳糖缺陷型(Gd)-IgA和總IgA的含量。

【0029】 圖2A顯示了在用濃度增加的阿曲生坦(以對數標度顯示)處理後，

用內皮素1(ET-1)刺激的原代人類腎小球系膜細胞的增殖減少(48小時後)，表明 IC_{50} 約為5.1 nM。

【0030】 圖2B顯示了在用濃度增加的阿曲生坦(以對數標度顯示)處理後，用內皮素1(ET-1)刺激的原代人類腎小球系膜細胞的增殖減少(72小時後)，表明 IC_{50} 約為50.8 nM。

【0031】 圖3A顯示了與ET-1接觸的原代人類腎小球系膜細胞在48小時內的IL-6產生增加(增加約6倍)，以及在用濃度增加的阿曲生坦(以對數標度顯示)處理後的IL-6位準減少，表明 IC_{50} 為約1 nM。

【0032】 圖3B顯示了與ET-1接觸的原代人類腎小球系膜細胞在72小時內的IL-6產生增加(增加約2.2倍)，以及在用濃度增加的阿曲生坦(以對數標度顯示)處理後的IL-6位準減少，表明 IC_{50} 為約1 nM。

【0033】 圖4顯示了在g-ddY小鼠中，在施用阿曲生坦之前的基線UACR位準，以及在用0(對照)、10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦(在飲用水中)治療大約5天後的UACR位準。(* $P < 0.05$ ，相對於基線位準，配對t檢驗)。

【0034】 圖5顯示了在g-ddY小鼠中，在用0(對照)、10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦(在飲用水中)治療大約5天後的UACR位準變化(基線的%)。(* $P < 0.05$ ，與對照組(0 mg/kg/天)相比，未配對t檢驗)。

【0035】 圖6顯示了在用0(對照)、10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，腎臟組織中排名前100位的差異表現基因。熱圖顯示了前100個差異表現基因中每一個的按行進行的z轉換每百萬計數(counts per million, CPM)值。

【0036】 圖7A顯示了在用0(對照)和10 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後腎組織中的差異基因表現。黑點表示未顯著差異表現的基因。高於0 log-倍變化的灰點表示上調的基因。低於0 log-倍變化的灰點表示下調的基因。

【0037】 圖7B顯示了在用0(對照)和20 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠

後腎組織中的差異基因表現。黑點表示未顯著差異表現的基因。高於0 log-倍變化的灰點表示上調的基因。低於0 log-倍變化的灰點表示下調的基因。

【0038】 圖7C顯示了在用0(對照)和30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後腎組織中的差異基因表現。黑點表示未顯著差異表現的基因。高於0 log-倍變化的灰點表示上調的基因。低於0 log-倍變化的灰點表示下調的基因。

【0039】 圖8A顯示了在用0(對照)和10 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，在與ET1基因標籤相關的基因子集中，腎組織中的差異表現基因。

【0040】 圖8B顯示了在用0(對照)和20 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，在與ET1基因標籤相關的基因子集中，腎組織中的差異表現基因。

【0041】 圖8C顯示了在用0(對照)和30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，在與ET1基因標籤相關的基因子集中，腎組織中的差異表現基因。

【0042】 圖9A顯示了在用10 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，與用0 mg/kg/天的阿曲生坦治療(對照)相比，顯著富集($FDR < 0.05$)的標誌基因集。負的歸一化富集得分(NES)表示表現不足，正的NES表示表現過度。

【0043】 圖9B顯示了在用20 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，與用0 mg/kg/天的阿曲生坦治療(對照)相比，顯著富集($FDR < 0.05$)的標誌基因集。負的歸一化富集得分(NES)表示表現不足，正的NES表示表現過度。

【0044】 圖9C顯示了在用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，與用0 mg/kg/天的阿曲生坦治療(對照)相比，顯著富集($FDR < 0.05$)的標誌基因集。負的歸一化富集得分(NES)表示表現不足，正的NES表示表現過度。

【0045】 圖10顯示了在用10、20或30 mg/kg/天治療g-ddY小鼠後與0阿曲生坦(對照)相比，以及在用1 nM和25 nM的阿曲生坦處理經ET-1刺激的HRMC之後，以及經ET-1刺激的HRMC與未處理的HRMC(對照)相比，顯著富集($FDR < 0.05$)標誌基因集途徑的一致性。

【0046】 圖11A顯示了已公開的人類腎小球系膜單細胞標籤(Lake等人，A single-nucleus RNA-sequencing pipeline to decipher the molecular anatomy and pathophysiology of human kidneys. Nat. Comm., 10(1), 1–15(2018)；標記為腎小球系膜)，用30 mg/kg/天阿曲生坦治療g-ddY小鼠後差異表現的基因(標記為g-ddY)，和在存在ET1的情況下以25 nM的阿曲生坦處理HRMC後的差異表現基因(標記為HRMC)之間的基因標籤重疊。

【0047】 圖11B顯示了在人類腎小球系膜單細胞標籤和用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後的差異表現基因之間重疊的44個基因的表現位準(每百萬log2計數的按行進行的z轉換值)。

【0048】 圖12A顯示了基於人和小鼠的潛在生物標誌物之間的比較，其中“x”表示可轉譯性以及潛在生物標誌物是否在血漿/血清和/或尿液中。值得注意的是，每個相關的標記都可在人和小鼠(例如g-ddY小鼠)中發現。

【0049】 圖12B顯示了在0(對照)、10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，每種潛在生物標誌物的log2(CPM)。

【0050】 表1：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠的前40個DEGs(25個上調和15個下調)。

【0051】 表2：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用20mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠的前50個DEGs(25個上調和25個下調)。

【0052】 表3：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠的前50個DEGs(25個上調和25個下調)。

【0053】 表4：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後的富集的信號傳導途徑。Z得分值表示每種劑量下所見效果的大小。

【0054】 表5：基因集富集分析，顯示了與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，

用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後標誌性基因集的富集。NES是歸一化富集得分，其指示DEGs在基因集中的表現並說明了基因集的大小。認為NES <-1.5或>1.5具有生物學顯著性。Adj p值是給定富集基因集的NES計算值為假陽性結果的估計概率。

【0055】 表6：按細胞介素和生長因子分子類型分組的上游調節劑的列表。重疊的P值表示基於數據集和IPKB中的基因靶點之間重疊基因數量的富集顯著性。活化z得分閾值<-2或>2且重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

【0056】 表7：按跨膜受體、G蛋白偶聯受體和蛋白複合物分子類型分組的上游調節劑的列表。重疊的P值表示基於數據集和IPKB中的基因靶點之間重疊基因數量的富集顯著性。活化z得分閾值<-2或>2且重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

【0057】 表8：按轉錄調節劑和配體依賴性核受體分子類型分組的上游調節劑的列表。重疊的P值表示基於數據集和IPKB中的基因靶點之間重疊基因數量的富集顯著性。活化z得分閾值<-2或>2且重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

【0058】 表9：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，NF-kB信號傳導途徑的組分的基因表現。

【0059】 表10：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，IL6信號傳導途徑的成分的基因表現。

【0060】 表11：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，PDGF信號傳導途徑的組分的基因表現。

【0061】 表12：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，細胞增殖信號傳導途徑(有絲分裂紡錘體和G2M細胞週期檢查點)的成分的基因表現。

【0062】 表13：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天

的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，炎性反應信號傳導途徑的成分的基因表現。

【0063】 表14：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，與腎小球系膜細胞標籤相關的44種基因的基因表現。

【實施方式】

A. 定義

【0064】 為了可以更容易地理解本公開，首先定義某些術語。如本申請中所使用的，除非本文另有明確規定，否則以下每個術語應具有下面闡述的含義。其他定義在整個申請中列出。

【0065】 除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語具有與本公開相關領域的普通技術人員通常理解的相同含義。例如，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；和the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press為技術人員提供了本公開中使用的許多術語的通用詞典說明。出於本發明的目的，定義了以下術語。

【0066】 單位、前綴和符號以其國際單位系統(Système International de Unites(SI))接受的形式表示。數字範圍包括定義該範圍的數字。本文提供的標題不是對本公開各個方面的限制，可以通過整體地參考說明書來獲得本公開的各個方面。相應地，通過參考整個說明書更完整地定義了下面定義的術語。

【0067】 本文所使用的術語“一個(a)”，“一種(an)”或“所述/該(the)”不僅包括具有一個成員的方面，而且還包括具多於一個成員的方面。例如，除非上下文另有明確說明，單數形式的“一個(a)”，“一種(an)”和“所述/該(the)”包括複數個所指對象。因此，例如，對“一個細胞”的提及包括多個這樣的細胞，而對“所述/該藥

劑”的提及包括本領域技術人員已知的一種或多種藥劑，等等。

【0068】 本文所使用的術語“或”通常應被非排他性地解釋。例如，對“包含A或B的組合物”的請求項通常會展現組合物包含A和B二者的方面。但是，“或”應解釋為排除那些在沒有矛盾的情況下不能組合的方面(例如組合物的pH值為9-10或7-8)。

【0069】 基團“A或B”通常等同於“從由A和B組成的組中選擇”的基團。

【0070】 在本文中使用的術語“和/或”應被理解為具體公開了兩個指定的特徵或部件中的每一個，其可具有或不具有另一個。因此，在本文中在諸如“A和/或B”之類的短語中使用的術語“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(單獨地)和“B”(單獨地)。同樣地，在諸如“A、B和/或C”的短語中使用的術語“和/或”旨在涵蓋以下方面中的每個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(單獨)；B(單獨)；和C(單獨)。

【0071】 如本文所用，術語“大約”和“約”應通常是指在給定測量的性質或精度的情況下所測量的量的可接受的誤差程度。典型的示例性誤差度在給定值或值範圍的20百分比(%)之內、10%內或5%之內。對“約X”的任何提及均具體地至少表示值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此，“約X”旨在為例如“0.98X”的請求項限制提供書面描述支援。術語“大約”和“約”，特別是在提及給定數量時，包括並描述了給定數量本身。

【0072】 當“約”應用於數值範圍的開始時，其應用於範圍的兩端。因此，“約5%至20%”等價於“約5%至約20%”。將“約”應用於一組值的第一個值時，它將應用於該組中的所有值。因此，“約0.5、0.75或1.0mg等價於“約0.5、0.75或1.0mg”。

【0073】 如本文所用，術語“約”在用於X射線粉末衍射的一系列峰位置(例如， 2θ 值)之前是指其所引領的組的所有峰均以具有 $\pm 0.1^\circ$ 的可變性的角度位置

報告。因此，例如，短語約 8.3° 、 9.7° 、 10.0° 、 13.0° 、 15.6° 、 17.2° 或 19.5° 是指 $8.3^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 、 $9.7^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 、 $10.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 、 $13.0^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 、 $15.6^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 、 $17.2^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 或 $19.5^{\circ} \pm 0.1^{\circ}$ 。

【0074】 受試者的“治療”或“療法”是指對受試者進行的任何類型的干預或過程或向受試者施用活性劑，其目的是逆轉、減輕、改善、抑制或減慢與疾病相關的症狀、併發症、病狀或生化標記的發作、進展、發展、嚴重程度或復發。

【0075】 “施用/給予”或“給藥”是指使用本領域技術人員已知的各種方法和遞送系統中的任何一種將治療劑物理引入受試者。施用途徑可包括口服、靜脈內、肌內、皮下、腹膜內、脊髓或其他腸胃外給藥途徑，例如通過注射或輸注(例如靜脈內輸注)。也可以例如一次、多次和/或在一個或多個延長的時期內實施給藥。

【0076】 術語“預防性的”或“預防性地”是指對受試者進行的任何類型的干預或過程或向其施用活性劑，目的是保護或預防疾病或病症的發展或至少不能完全發展(例如，減輕疾病或狀況的症狀或嚴重程度)，例如出現副作用。

【0077】 “受試者”包括任何人類或非人類動物。術語“非人類動物”包括但不限於脊椎動物，例如非人靈長類、綿羊、狗和齧齒動物，例如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些實施方案中，受試者是人。術語“受試者”和“患者”以及“個體”在本文可互換使用。

【0078】 藥物或治療劑的“有效量”或“治療有效量”或“治療有效劑量”是當單獨或與另一種治療劑組合使用時減慢疾病發作或促進疾病消退的任何量，這可通過疾病症狀的嚴重程度降低、疾病無症狀期的頻率和持續時間增加或因疾病困擾所致的損傷或失能減輕來證明。可以使用本領域技術人員已知的多種方法，例如在臨床試驗期間的人類受試者中、在預測人類功效的動物模型系統中或者通過在體外測定中測定藥物活性，來評估治療劑促進疾病消退的能力。

【0079】 短語“藥學上可接受的”表示該物質或組合物必須與構成製劑的其他成分和/或用其治療的哺乳動物在化學和/或毒理學上相容。

【0080】 如本文所用，“多晶型物”是指享有相同分子式的不同固體，但是每種多晶型物可以具有不同的固態物理性質。單一化合物可產生多種多晶型形式，其中每種形式具有不同且獨特的固態物理特性，例如不同的溶解度分佈、熔點溫度、流動性、溶解速率和/或不同的X射線衍射峰。這些實際的物理特性受到定義物質的特定多晶型形式的晶胞中的分子構象和取向的影響。可以在實驗室通過X射線衍射光譜法(如X射線粉末衍射(“XRPD”))和通過其他方法(如紅外光譜法)來區分化合物的多晶型形式。另外，相同藥物物質或活性藥物成分的多晶型物可以以其自身給藥或配製成藥物產品(藥物組合物)，並且在藥學領域眾所周知其會影響例如藥物的溶解度、穩定性、流動性、易處理性(tractability)和可壓縮性以及藥品的安全性和有效性。有關更多資訊，請參見Hilfiker, Rolf(ed.), *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim, Germany : Wiley-VCH 2006。

【0081】 如本文所用，術語“無定形”是指處於非晶態固體狀態的固體。無定形固體通常具有類似於晶體的短程分子排列，但是沒有如在結晶固體中可見的長程有序的分子堆積。固體的固態形式可以通過偏光顯微鏡、X射線粉末衍射法(“XRPD”)、差示掃描量熱法(“DSC”)或本領域技術人員已知的其他標準技術來確定。

【0082】 如本文所用，術語“結晶的”是指固態的固體，其具有分子或外表面平面的規則重複排列。固體的固態形式可以通過偏光顯微鏡、X射線粉末衍射(“XRPD”)、差示掃描量熱法(“DSC”)或本領域技術人員已知的其他標準技術來確定。因此，如本文所用，術語“結晶純度”是指樣品中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的某些結晶多晶型物的百分比，該樣品可包含無定形的阿曲生坦或其藥學

上可接受的鹽、阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的一種或多種另外的結晶多晶型物或者它們的混合物。當阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的結晶多晶型物被描述為具有“基本上晶體純的”時，這意味著該多晶型物基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<2%、<1%、<0.5%、<0.1%或<0.05%)其他多晶型物(無定形和/或結晶態)。

【0083】如本文所用，術語“化學純度”是指樣品中特定化合物(例如阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽)的百分比。因此，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽以及包含其或由其製成的組合物可包含一種或多種雜質，包括但不限於：水、乙酸乙酯、乙醇、(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-(N-(正丁基)胺基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸、(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-((N-(正丁基)-N-乙基)胺基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸、(2R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-(N,N-二(正丁基)胺基羰基甲基)吡咯烷或(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-(N,N-二(正丁基)胺基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸乙酯。當阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的樣品被描述為“基本上純的”時，該樣品基本上不含雜質(例如，包含<10%、<5%、<2%、<1%、<0.5%、<0.1%或<0.05%)。

【0084】如本文所用，術語“非對映異構體過量”是指混合物中的化合物(例如阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽)的一種非對映異構體的量，在該混合物中可以具有相同化合物的其他非對映異構體。本文所用的術語“基本上非對映異構體純的”是指大於約90%、95%、99%、99.5%、99.9%或100%的非對映體過量。

【0085】如本文所用，術語“藥學上可接受的載體”是指有助於將活性劑施用給細胞、生物體或受試者的物質。“藥學上可接受的載體”是指可以包含在本公開的組合物中並且對受試者不會引起明顯的不利毒理學作用的載體或賦形劑。藥學上可接受的載體的非限制性示例包括水、NaCl、生理鹽水溶液、乳酸林格氏

液、生理蔗糖、生理葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣、甜味劑、調味劑和色素、脂質體、分散介質、微膠囊、陽離子脂質載體、等滲和吸收延遲劑等。載體也可以是用於為製劑提供穩定性、無菌性和等滲性的物質(例如，抗菌防腐劑、抗氧化劑、螯合劑和緩沖劑)，用於防止微生物的作用(例如，抗微生物劑和抗真菌劑，如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)或用於為製劑提供可食用的風味等。在某些情況下，載體是促進小分子藥物或抗體向靶細胞或組織輸送的試劑。本領域技術人員將認識到其他藥物載體可用於本公開。

【0086】 如本文所用，術語“表現”是指哺乳動物細胞中蛋白質或mRNA的位準。

【0087】 如本文所用，術語“活性”是指蛋白質的一種或多種活性，例如結合或酶活性(例如，磷酸化、去磷酸化、核輸入、轉錄活化、轉錄抑制和/或對受質或結合伴侶的結合活性中的一種或多種)。

【0088】 如本文所用，術語“IL-6信號傳導”是指一種或多種蛋白質在信號傳導途徑中的表現和/或活性，其始於IL-6受體的活化並終止於基因表現。以活化IL-6受體開始並以基因表現結束的信號傳導途徑中的蛋白質的非限制性示例包括IL-6受體、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF- κ B、MAPK、Ras、Raf、MEK和ERK。

【0089】 本文使用的術語“NF- κ B信號傳導”是指以下一種或多種的表現和/或活性：IKK α 、IKK β 、I κ B和NF- κ B和/或被NF- κ B活性上調一種或多種基因(例如，TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2和iNOS中的一種或多種)。

【0090】 本文使用的術語“PDGF信號傳導”是指以下一種或多種的表現和/或活性：PDGF受體、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK和cPLA₂。

【0091】 如本文所用，術語“SGLT-2抑制劑”是指抑制鈉-葡萄糖共轉運蛋白

-2(SGLT-2)的化合物。SGLT-2抑制劑破壞腎臟對葡萄糖的重吸收，從而發揮降低葡萄糖的作用。通過不依賴於胰島素地增強葡萄糖尿，已顯示SGLT-2抑制劑可治療2型糖尿病並改善心血管結果。參見Wright，2001，Am. J. Physiol. Renal Physiol. 280：F10；和Scheen，2018，Circ. Res. 122：1439。在一些實施方案中，術語“SGLT-2抑制劑”是指其主要作用是抑制SGLT-2的化合物，但不限於僅抑制SGLT-2的化合物，因此包括除SGLT-2抑制以外還具有其他活性的化合物(例如，SGLT-1抑制)。

【0092】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括被稱為格列淨(gliflozins)的一類藥物的化合物。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括由監管機構如FDA或EMA批准為SGLT-2抑制劑的化合物。SGLT-2抑制劑的非限制性示例包括貝沙格列淨(bexagliflozin)、卡格列淨(INVOKANA®)、達格列淨(FARXIGA®)、恩格列淨(JARDIANCE®)、埃格列淨(STEGLATRO™)、伊格列淨(SUGLAT®)、魯格列淨(LUSEFI®)、瑞格列淨(remogliflozin)、舍格列淨(sergliflozin)、licogliflozin、索格列淨(ZYNQUISTA™)和托格列淨(tofogliflozin)。

【0093】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括但不限於達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、貝沙格列淨、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)、托格列淨、埃格列淨、恒格列淨(SHR-3824)、enavogliflozin (DWP-16001)、TA-1887(3-(4-環丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、吡啶-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、索格列淨、魯格列淨、舍格列淨依碳酸鹽(乙基碳酸鹽)、瑞格列淨、瑞格列淨依碳酸鹽和 T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯並呋喃-5-基)丙醯基)-3-羥基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

【0094】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括C-糖苷如達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、貝沙格列淨、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)、

托格列淨、埃格列淨、恒格列淨(SHR-3824)、enavogliflozin (DWP-16001)。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括具有雙環或螺吡喃基團的C-糖苷，如托格列淨、埃格列淨和恒格列淨(SHR-3824)。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括不具有雙環或螺吡喃基團的C-糖苷，如達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、貝沙格列淨、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)和enavogliflozin (DWP-16001)。

【0095】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括N-糖苷如TA-1887(3-(4-環丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)和吡啶-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)。

【0096】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括2-甲基硫基-C-糖苷，如索格列淨。

【0097】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括噻喃-C-糖苷，如魯格列淨。

【0098】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑包括O-糖苷和O-糖苷前藥，如舍格列淨依碳酸鹽(乙基碳酸鹽)、瑞格列淨、依碳酸瑞格列淨和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯並呋喃-5-基)丙基)-3-羥基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

【0099】 在一些實施方案中，如本文定義的SGLT-2抑制劑包括任何顯示SGLT-2抑制活性的化合物。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑對SGLT-2的選擇性高於SGLT-1，例如，對SGLT-2的活性為對SGLT-1的活性的約2倍、約5倍、約10倍、約20倍、約50倍、約100倍、約200倍、約300倍、約400倍、約500倍、約750倍、約1,000倍、約1,250倍、約1,500倍、約1,750倍、約2,000倍、約2,500倍或其間的任何值。示例性SGLT-2抑制劑可顯示對SGLT-2的抑制活性(IC₅₀)小於約1000 nM、小於約500 nM、小於約200 nM、小於約100 nM、小於約50 nM、小於

約25 nM、小於約10 nM或小於約1 nM，如本文所述的測試法測量。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑可顯示對SGLT-2的抑制活性(IC₅₀)小於約25 nM、小於約10 nM、小於約5 nM或小於約1 nM，如本文提供的測試法測量。用於測定SGLT-2抑制活性的示例性測試法在以下文獻中描述：Ryan，等人，*Kidney International*，Vol. 45，第48-57頁(1994)。簡言之，用編碼人SGLT-2的cDNA(GenBank # M95549)穩定轉染CHO細胞。洗滌細胞，然後用10 μM [¹⁴C]α-甲基吡喃葡萄糖苷(AMG)和10 μM抑制劑孵育。用含有根皮苷的冷緩衝液淬滅[¹⁴C]AMG的攝取，並裂解細胞。然後使用合適的試劑定量[¹⁴C]AMG的攝取。

【0100】 SGLT-2抑制劑包括藥學上可接受的鹽、溶劑合物、複合物和其溶劑合物的鹽，例如，“達格列淨”包括達格列淨的鹽(如鹽酸鹽)以及溶劑合物(如丙二醇水合物)；同樣，“卡格列淨”包括溶劑合物(如卡格列淨半水合物)和溶劑合物的鹽(如水合物的鹽酸鹽)。類似的，恒格列淨(SHR-3824)和達格列淨包括複合物(分別例如複合物恒格列淨脯胺酸和達格列淨脯胺酸)。

【0101】 如本文所述，當受試者被描述為具有“受控的血清葡萄糖位準”，其是指該受試者具有在正常或健康範圍內的血清葡萄糖位準。在一些實施方案中，受試者具有的空腹血清葡萄糖位準為約70 mg/dL至約130 mg/dL。例如，已確定該受試者具有的空腹血清葡萄糖位準低於約130 mg/dL、125 mg/dL、120 mg/dL、115 mg/dL、110 mg/dL、105 mg/dL、100 mg/dL、95 mg/dL、90 mg/dL、85 mg/dL、80 mg/dL或75 mg/dL。

【0102】 如本文所述的方法中所使用的，術語“減少”是指所指示的參數相對於在開始施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前獲取的受試者中相同參數的基線測量值(或多個測量值)的減少或所指示的參數相對於在健康受試者(例如，沒有IgA腎病的受試者)中相同參數的基線測量值(或多個測量值)的減少。類似地，如本文所用，術語“增加”是指所指示的參數相對於在開始施用阿曲生坦或

其藥學上可接受的鹽之前獲取的受試者中相同參數的基線測量值(或多個測量值)而言的增加或所指示的參數相對於在健康受試者(例如，沒有IgA腎病的受試者)中相同參數的基線測量值(或多個測量值)的增加。

【0103】術語“腎小球濾過率(GFR)”定義為每單位時間從腎(腎臟)的腎小球毛細血管過濾到鮑曼氏囊中的流體體積。其表明了總體腎臟功能。腎小球濾過率(GFR)可以通過測量血液中具有穩定位準、可以被自由過濾但既不會被腎臟再吸收也不會被分泌的任何化學物質來計算。因此，測得的比率是尿液中來源於可計算體積的血液的物質的量。GFR通常以單位時間的體積為單位記錄，例如每分鐘毫升數，並且可以使用以下公式： $GFR = (\text{尿液濃度} \times \text{尿液體積}) / \text{血漿濃度}$ 。可以通過將菊糖注射到血漿中來確定GFR。由於菊糖在腎小球濾過後既不會被腎臟再吸收也不會分泌，因此其排泄率與水和溶質穿過腎小球濾器的濾過率成正比。正常值為： $GFR = 90-125 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，特別是 $GFR = 100-125 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 。確定GFR的其他原理包括測量 $^{51}\text{Cr-EDTA}$ 、 $[^{125}\text{I}]$ 碘酞酸鹽或碘海醇。“腎小球濾過率(eGFR)估算值”定義為根據例如慢性腎臟病流行病學協作(CKD-EPI)方程、Cockcroft-Gault公式或腎臟疾病飲食調整(MDRD)公式從血清肌酸肝值篩選得出，上述方程/公式在本領域中都是已知的。如本文所用，“穩定eGFR”是指減少eGFR降低速率和/或減弱eGFR的下降率。例如，用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，可使eGFR的下降率減少至少約20%；至少約30%；至少約40%；至少約50%；至少約60%；至少約70%；至少約80%；至少約90%；或至少約95%；或其間的任何值。可在治療例如約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後有這樣的減少。在一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽

治療約15天至約30天。在一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約1年。

【0104】“ESRD”是終末期腎臟疾病的縮寫。如本文所用，ESRD的發作定義為當受試者的eGFR低於約15 mL/min/1.73 m²時的時間點和/或受試者開始慢性透析時的時間點。當受試者被定義為“有發展為ESRD的高度風險”時，在首次服用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有>1 g/天的尿蛋白和/或eGFR < 60，持續至少約3個月。

【0105】如本文所用，“IgA腎病相關的疾病發作”是指與血尿、惡化的蛋白尿、全身表現和eGFR下降有關的疾病發作。與疾病發作相關的其他症狀包括：浮腫增加、疲勞、血尿增多、肉眼血尿和其他通常對疾病進展產生負面影響的症狀。

【0106】如本文所用，當描述受試者“將鉀位準維持在正常生理範圍內”時，該受試者的血鉀位準為約3.5 mEq/L至約5.2 mEq/L。

【0107】如本文所用，當描述受試者“將鈉位準維持在正常生理範圍內”時，受試者的血鈉位準為約135至約145 mEq/L。

【0108】如本文所用，術語“蛋白尿”指在尿液中存在超出正常位準的蛋白質。“蛋白尿”包括“白蛋白尿”和“微量白蛋白尿”。尿液中正常的人類蛋白質位準的範圍是約0至30mg/L，儘管對於任何給定尿樣本而言，該位準可能達到約80mg/L。對於24小時尿採集，正常的人類尿蛋白位準的範圍是約0至150mg。可以通過尿液中總蛋白/肌酐之比(UPCR)或通過特定蛋白的比率(如尿白蛋白/肌酸酐比(ACR))大於約30 mg/g來指示蛋白尿。通常，以mg/g為單位的尿UACR值大約等於以mg/天為單位的受試者的白蛋白排泄量。蛋白尿，包括白蛋白尿和微量白蛋白尿，通常導致或指示疾病，但不限於疾病的產生。蛋白尿旨在涵蓋所有形式的蛋白尿，包括但不限於生理性蛋白尿；功能性蛋白尿；以及運動性蛋白尿(其

與過度的肌肉運動後的功能性蛋白尿有關)。此外，蛋白尿包括良性蛋白尿(也稱為“必需的”蛋白尿)，其是指非腎臟病理變化結果的蛋白尿類型。蛋白尿還包括病理性蛋白尿，例如尿蛋白位準高於正常生理位準。

【0109】如本文所用，術語“白蛋白尿”(也稱為“大量白蛋白尿”)是指在尿液中存在超過正常位準的白蛋白。由於尿蛋白主要是白蛋白，正常人尿中UACR的位準在約0至30 mg/mmol的範圍內。如本文所用，術語“微量白蛋白尿”是指在人的尿液中存在以約20至200 µg/min的存在的速率排泄或約30至300 mg/L位準的白蛋白。當通過尿ACR定義時，“微量白蛋白尿”是指大於約30 mg/g的尿UACR，或者對於女性來說約3.5 mg/mmol或更高的尿UACR以及對於男性來說約2.5mg/mmol或更高的尿UACR。微量白蛋白尿通常是腎臟疾病的早期預警，但也可能由於其他原因而存在。

【0110】如本文所用，術語“血尿症”是指尿液中存在血液。它可能表現為尿液內的肉眼血尿(血細胞可見痕跡)或鏡下血尿(血液微觀痕跡)。經證實的鏡下血尿的指徵定義為在至少3個正確採集的尿液樣本中，每個顯微鏡高倍視野(HPF)中存在3個或更多的紅細胞。在診所也可以通過尿液試紙(比色估算)檢測鏡下血尿。血尿(鏡下或肉眼)可能是無症狀的(沒有與血尿有關的其他症狀)或有症狀的。其他症狀包括排尿困難(排尿疼痛)，感覺膀胱排空不完全或排尿頻率增加或者側腹疼痛。

【0111】如本文所用，“ALT”是指丙胺酸轉胺酶。如本文所用，“AST”是指天冬胺酸轉胺酶。

【0112】術語“協同作用”或“協同的”在本文中用於表示兩種或更多種治療劑的組合的作用大於每種治療劑單獨施用時的作用之和。參見，例如，Chou和Talalay, *Advances in Enzyme Regulation*(1984), 22, 27-55。“協同有效量”是導致協同作用(如本文定義的“協同”)的兩種或更多種治療劑的組合的量。在一些實施方

案中，即使在組合中的一種或多種化合物以在單獨施用該化合物時未達治療量的劑量施用時，組合的協同有效量也可能是治療有效的。

【0113】 應當理解，由於各種本領域公認的因素，例如患者的身高、體重、性別、年齡和病史，可採用不同濃度的每種化合物。示例性的協同作用包括但不限於治療功效增強，在相同或增加的功效位準下劑量減少，耐藥性發展降低或延遲，以及相同治療作用(例如，與至少一種治療劑相同的治療效果)的同時增強和至少一種治療劑的不良藥物作用(例如副作用和不良事件)的減少。

【0114】 在一些實施方案中，如本文所用，“協同作用”是指阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽與一種或多種其他治療劑(例如，SGLT-2抑制劑)的組合所產生的作用(例如，任何有益或期望的結果，包括本文所述的臨床結果)大於阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和SGLT-2抑制劑單獨給藥時所觀察到的效果的作用之和。此類臨床結果包括但不限於治療IgA腎病，減少腎炎症和/或纖維化，減少血尿，減少蛋白尿(例如白蛋白尿)，穩定eGFR，減少與IgA-腎病相關的疾病發作量，延遲ESRD發作，減輕疲勞，減少腎小球系膜細胞活化。

【0115】 在一些實施方案中，本文所用的“協同作用”是指阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和SGLT-2抑制劑的組合所提供的蛋白尿(如白蛋白尿)的減少大於當阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和SGLT-2抑制劑單獨給藥時所觀察到的效果之和。

【0116】 在一些實施方案中，如本文所用，“協同作用”是指阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽與SGLT-2抑制劑的組合產生了期望的治療效果並減少不希望的藥物作用、副作用或不良事件的發生和/或嚴重性。在一些實施方案中，不希望的藥物作用、副作用或不良事件與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽或SGLT-2抑制劑的單藥療法相關或在其單藥療法中被觀察到。在一些實施方案中，不希望的藥物作用、副作用或不良事件是液體滯留、貧血、噁心、便秘、口渴、骨折、

排尿增加、尿路感染、酵母菌感染、陰道瘙癢、LDL膽固醇位準升高、腦鈉肽(BNP)位準升高、急性鈉滯留和肌酐位準急性升高中的一種或多種。在一些實施方案中，液體滯留與大於約3kg的體重增加相關。在一些實施方案中，增加的BNP位準大於約300pg/mL。

【0117】 除非另有說明，否則如本文所描述，任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括所列範圍內的任何整數值，以及在適當時包括其分數(例如，整數的十分之一和百分之一)。

【0118】 除非另有說明，否則本公開中對阿曲生坦的量的任何提及均基於阿曲生坦的游離當量。例如，0.75mg阿曲生坦是指0.75mg的阿曲生坦的游離形式或等量的阿曲生坦的鹽形式。

【0119】 在以下小節中進一步詳細描述本公開的各個方面。

B. 引言

【0120】 大多數患有IgAN的受試者首先出現單一或偶發的肉眼血尿或者在尿常規檢測期間檢測到鏡下血尿和/或蛋白尿後出現。在某些情況下，受試者會出現急性腎損傷，例如由新月體IgAN或造成腎小管阻塞的肉眼血尿引起。IgAN的明確診斷通常是通過腎臟生檢和對IgA沉積物的免疫螢光和/或免疫過氧化物酶研究確定的。IgA在腎小球系膜中明顯的球狀IgA沉積(有時伴有C3和IgG)和在腎小球毛細血管壁上不太明顯的沉積是IgAN的標誌。與長期結果相關的某些組織病理學特徵包括腎小球系膜增生、毛細血管內增生、節段性瘢痕形成和腎小管萎縮。

C. 治療方法

【0121】 在正常和健康的人類腎臟中，ET-1和ET-RA的表現在血管組織中更強烈而在腎小球結構中不那麼強烈。相反，患有IgAN的受試者在腎臟中顯示ET-1和ET-RA的表現增加。在該人群中，ET-1表現與蛋白尿呈正相關，蛋白尿可

通過施用ACE抑制劑得到至少部分緩解。實際上，當前用於IgAN的療法是對抗高血壓藥和抗蛋白尿藥(例如，血管張力素轉換酶抑制劑和/或血管張力素II受體阻斷劑)以及一系列皮質類固醇進行優化以抑制疾病進展。參見，例如，Penfold et al., *Int. J. Nephrol. and Renovascular Dis.* 11, 第137-148頁(2017)。但是，這些藥物組合可能表現出明顯的劑量限制性副作用，例如高鉀血症，在更嚴重的情況下可能需要進一步的免疫抑制。

【0122】 在臨床上，IgAN通過以下來診斷，腎臟生檢指示存在腎小球系膜細胞增殖和/或基質擴張(或晚期的局灶性節段性腎小球硬化)，並且在免疫螢光上有主要的IgA腎小球系膜顆粒沉積(2+或更多)。這種病理學不同於其他進行性腎臟疾病，例如糖尿病腎病，後者通常表現為彌散性毛細血管基底膜增厚，具有周圍透明性PAS陽性結節，具有晚期節段性或整體性腎小球硬化，並且小動脈增厚伴透明性沉積。參見，例如，Zanatta等，*Renal Failure*, 34(3), 第308-315頁(2012)。

【0123】 因此，在一方面，本文提供治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0124】 在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下任一種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV/AIDS。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有前列腺癌。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、癌症或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實

施方案中，受試者先前已被診斷患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者先前已被診斷患有糖尿病，且先前未被診斷患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者先前已被診斷患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者先前已被診斷患有2型糖尿病，且先前未被診斷患有糖尿病腎病。

【0125】 在一些實施方案中，受試者目前未被診斷患有癌症。在一些實施方案中，受試者目前未針對癌症進行治療。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。

【0126】 在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下任一種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者未患有HIV/AIDS。在一些實施方案中，受試者未患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者未患有癌症。在一些實施方案中，癌症為前列腺癌。在一些實施方案中，癌症為肺癌。在一些實施方案中，受試者未患有急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、癌症或急性腎衰竭。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。在一些實施方案中，受試者患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者未患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者患有糖尿病，且未患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者未患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者患有2型糖尿病，且未患有糖尿病腎病。

【0127】 在一些實施方案中，受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，

受試者未患有以下任一種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者未患有HIV/AIDS。在一些實施方案中，受試者未患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者未患有癌症。在一些實施方案中，癌症為前列腺癌。在一些實施方案中，癌症為肺癌。在一些實施方案中，受試者未患有急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、癌症或急性腎衰竭。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。在一些實施方案中，受試者未患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者患有糖尿病，如1型糖尿病或2型糖尿病，但未患有糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者未患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者患有2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者患有2型糖尿病，但未患有糖尿病腎病。

【0128】 在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下任一種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療HIV/AIDS。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療前列腺癌。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、HIV-相關的腎病、癌症或急性腎衰竭。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者正在治療糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些實施方案中，受試者正在治療糖尿病，如1型糖尿病或2型糖尿病，但沒有正在治療糖尿

病腎病。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者正在治療2型糖尿病。在一些實施方案中，受試者正在治療2型糖尿病，但沒有正在治療糖尿病腎病。

【0129】 在某些實施方案中，已確定受試者具有受控的血清葡萄糖位準。在一些實施方案中，具有受控的血清葡萄糖位準的受試者沒有正在治療糖尿病。在一些實施方案中，具有受控的血清葡萄糖位準的受試者正在治療糖尿病。在一些實施方案中，具有受控的血清葡萄糖位準的受試者沒有正在治療2型糖尿病。在一些實施方案中，具有受控的血清葡萄糖位準的受試者正在治療2型糖尿病。在一些實施方案中，已確定受試者具有受控的血清葡萄糖位準；其中該受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。例如，已確定受試者具有的空腹血清葡萄糖位準低於約130 mg/dL、約125 mg/dL、約120 mg/dL、約115 mg/dL、約110 mg/dL、約105 mg/dL、約100 mg/dL、約95 mg/dL、約90 mg/dL、約85 mg/dL、約80 mg/dL或約75 mg/dL或其間的任何值。在某些實施方案中，受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準；且該受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，已確定受試者具有受控的血清葡萄糖位準；且該受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。

【0130】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少腎臟炎症和/或纖維化的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0131】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、

約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者中的腎臟炎症減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者中的腎臟炎症減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0132】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者中的腎纖維化減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者中的腎纖維化減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0133】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者中的腎纖維化減少到少於受影響腎的皮質區的約50%。在某些實施方案中，受試者中的腎纖維化減少到少於皮質區的約40%。例如，在一些實施方案中，受試者中的腎纖維化減少到少於皮質區的約35%、約30%、約25%、約20%、約15%

或約10%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0134】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少血尿症發生的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0135】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者的每高倍(顯微鏡)視野的尿紅細胞數量(rbc/hpf)減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者的尿rbc/hpf減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0136】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中穩定eGFR的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0137】 在一些實施方案中，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少eGFR降低速率的方法，該方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者

的eGFR降低速率減少至少約10%。在一些實施方案中，受試者的eGFR降低速率減少至少約20%；至少約30%；至少約40%；至少約50%；至少約60%；至少約70%；至少約80%；至少約90%；或至少約95%；或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約1年。

【0138】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，患有IgA腎病的受試者的eGFR降低速率減少至低於約10 mL/min/1.73 m²。例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療6個月至約1年後，受試者的eGFR降低速率減少至低於約9 mL/min/1.73 m²、約8 mL/min/1.73 m²、約7 mL/min/1.73 m²、約6 mL/min/1.73 m²、約5 mL/min/1.73 m²、約4 mL/min/1.73 m²、約3 mL/min/1.73 m²、約2 mL/min/1.73 m²、約1 mL/min/1.73 m²或約0.75 mL/min/1.73 m²或其間的任何值。eGFR隨年齡的典型下降(例如，在約20至約30歲的受試者中)為每年約1 mL/min/1.73 m²。

【0139】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少IgA-腎病相關的疾病發作的數量的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，該方法減少與血尿症相關的疾病發作。在一些實施方案中，該方法減少與蛋白尿相關的疾病發作。在一些實施方案中，該方法減少與全身表現相關的IgA-腎病相關的疾病發作。在一些實施方案中，該方法減少如本文任何地方所述的eGFR下降。在一些實施方案中，該方

法減少水腫、疲勞、血尿症或肉眼血尿中的一種或多種。在一些實施方案中，該方法積極影響疾病進展。

【0140】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中延遲ESRD發作的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0141】 在一些實施方案中，該方法增加了在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間。在某些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加至少約10%。例如，在一些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約100%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%或約500%或其間的任何值。

【0142】 在某些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加至少約1年。例如，該方法可使受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間延遲至少約1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年、4.5年、5年、5.5年、6年、6.5年、7年、7.5年、8年、8.5年、9年、9.5年、10年、11年、12年、13年、15年、15年、16年、17年、18年、19年或20年。

【0143】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少蛋白尿的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0144】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後（例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9

周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少至少約10%。在一些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少至少約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0145】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約2天至約30天後，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約20%至約80%。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約20%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約25%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約30%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約35%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約40%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約45%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約50%至約80%。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量的減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量。

【0146】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約

90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約100 mg/dL至約3,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約2,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約2,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約1,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約1,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約400 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約300 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約200 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約2,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約2,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約1,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約1,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約800 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約600 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約700 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約1,000 mg/dL至約2,000 mg/dL。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量的減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前的尿中蛋白

質(例如，白蛋白)的量。

【0147】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約100 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約200 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約300 mg/dL至約500 mg/dL。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量的減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量。

【0148】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約500 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約600 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約700 mg/dL至約900 mg/dL。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量的減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量。

【0149】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、20周、30周、40周、50周、60周、70周、80周、90周、100周、110周、120周、130周、140周、150周、160周、170周、180周、190周或200周後)，具有IgA腎病的受試者具有低於約1.0克/天的降低的尿中蛋白質(例如，白蛋白)位準。在某些實施方

案中，受試者具有低於約0.9克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.8克/天降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.7克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.6克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.5克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.4克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.3克/天的降低的尿中蛋白質位準。在某些實施方案中，受試者具有低於約0.2克/天的降低的尿中蛋白質位準。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量的減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量。

【0150】 在另一方面，本文提供了在患有IgA腎病的受試者中減少疲勞的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，已確定受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在某些實施方案中，已確定受試者未患有糖尿病腎病。在某些實施方案中，已確定受試者未患有HIV-相關的神經病。在某些實施方案中，已確定受試者未患有前列腺癌。在某些實施方案中，已確定受試者未患有急性腎衰竭。

【0151】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，患有IgA腎病的受試者的疲勞減少了約5%至約80%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約

75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約70%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約60%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約55%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約50%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約45%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約40%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約35%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約30%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約25%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約20%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約15%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約70%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約60%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約55%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約50%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約45%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約40%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約35%。在某些實施方案中，疲勞減少了約20%至約30%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約70%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約60%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約55%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約50%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約45%。在某些實施方案中，疲勞減少了約30%至約40%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約70%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約60%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約55%。在某些實施方案中，疲勞減少了約40%至約50%。在某些實施方案中，疲勞減少了約50%至約75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約50%至約70%。在某些實

施方案中，疲勞減少了約50%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約50%至約60%。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在某些實施方案中，減少疲勞包括以下一種或多種的評分減少：疲勞嚴重程度量表、Chalder疲勞量表、FACIT疲勞量表、簡要疲勞量表、FACT-F子量表、總體活力和影響、May和Kline形容詞檢查表、Pearson-Byars疲勞感覺檢查表、Rhoten疲勞量表、疲勞和無力時間表、視覺類比量表或個人力量檢查表。在上述實施方案中，患有IgA腎病的受試者所經歷的疲勞減少是相對於開始用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療之前受試者所經歷的疲勞。在一些實施方案中，疲勞的減少包括簡易疲勞量表的分數降低。

【0152】 受試者選擇

【0153】 如本文任何地方所述的患有IgA腎病的受試者可使用一種或多種本領域已知的方法診斷。非限制性示例包括：腎生檢、檢測半乳糖缺陷型IgA(例如、Gd-IgA1)、檢測抗聚醣抗體、檢測IgA-免疫複合物在腎中的沉積或上述的任何組合。在一些實施方案中，IgA腎病的診斷包括檢測IgA-免疫複合物在腎中的沉積。在某些實施方案中，IgA腎病的診斷包括腎生檢。在某些實施方案中，IgA腎病的診斷包括檢測半乳糖缺陷型IgA。在某些實施方案中，IgA腎病的診斷包括檢測抗聚醣抗體(例如，KM55)。在某些實施方案中，IgA腎病的診斷包括腎生檢，繼而檢測IgA-免疫複合物在腎中的沉積(例如，通過光學顯微術和/或免疫螢光顯微技術)。

【0154】 在一些實施方案中，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前測定受試者中特定蛋白質的存在和/或位準。例如，Gd-IgA1的血清位準，對Gd-IgA1特異的自身抗體的血清位準，和/或包含IgA1的免疫複合物的血清和/或尿位準。參見，例如，Knoppova等人，Front. Immunol., Vol. 17, Art. 117(2016)，該文獻以其整體在此引入作為參考。在一些實施方案中，在施用阿曲生坦或其藥學

上可接受的鹽之前，受試者具有第90百分位數或更高的Gd-IgA位準。在一些實施方案中，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有第95百分位數或更高的Gd-IgA位準。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至1年後，受試者的Gd-IgA位準降低至第90百分位數以下。

【0155】 在某些實施方案中，受試者在 $\geq 50\%$ (例如，約 $\geq 60\%$ ，約 70% ，約 $\geq 80\%$)的腎小球中具有腎小球系膜細胞性(mesangial cellularity)，其中腎小球系膜細胞性被定義為在腎小球的任何腎小球系膜區域中有多於四個腎小球系膜細胞。在某些實施方案中，受試者存在毛細血管內細胞過多(endocapillary hypercellularity)，其中毛細血管內細胞過多被定義為由於腎小球毛細血管腔內細胞數量的增加而引起的細胞過多。在某些實施方案中，受試者中存在節段性硬化，其中節段性硬化被定義為部分而不是整個腎小球叢的黏附或硬化(通過基質閉塞毛細血管腔)。在某些實施方案中，受試者在皮質區域的約 $\geq 50\%$ (例如，約 $\geq 60\%$ 、約 $\geq 65\%$ 、約 $\geq 70\%$ 、約 $\geq 75\%$ 或約 $\geq 80\%$)中具有腎小管萎縮/間質纖維化，其中腎小管萎縮/間質纖維化定義為顯示腎小管萎縮或間質纖維化的皮質區的估計百分比。在某些實施方案中，受試者在腎小球上具有新月體。在這些實施方案中的一些中，受試者所具有的新月體存在於腎小球的約 25% 以下(例如，約 20% 、約 15% 、約 10% 或約 5% 以下)上。在某些實施方案中，受試者具有M1；E1；S1；T1或T2的MEST-C評分；和/或在Oxford MEST-C分類系統下為C0或C1的MEST-C評分。Oxford MEST-C分類系統在以下中定義：Kidney International(2009)76, 546–556和Nature Reviews Nephrology(2017)13, 385–386，上述文獻各自以其整體在此引入作為參考(還參見：Kidney Research and Clinical Practice(2016)35, 197–203；和IgA Nephropathy in Medscape(2019年11月4日獲得)，上述文獻各自以其整體在此引入作為參考))。

【0156】 在一些實施方案中，受試者有發展為ESRD的高風險。在這些實施

方案中的一些中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者每天在尿液中排泄平均約1克或更多的蛋白質，持續至少約3個月。在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 m²(例如，約 ≤ 55 、約 ≤ 50 、約 ≤ 45 、約 ≤ 40 、約 ≤ 35)，持續至少約3個月。在這些實施方案中的一些中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的eGFR >30 mL/min/1.73 m²。

【0157】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前)，受試者每天在尿液中排泄平均約1克或更多的蛋白質，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年。例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者可每天在尿液中排泄平均約1.1克、1.2克、1.3克、1.4克、1.5克、1.6克、1.7克、1.8克、1.9克、2.0克、2.1克、2.2克、2.3克、2.4克、2.5克、2.6克、2.7克、2.8克、2.9克、3.0克、3.1克、3.2克、3.3克、3.4克、3.5克、5克或7.5克或10克或其間的任何值的蛋白質持續至少3個月。

【0158】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者每天在尿液中排泄平均約0.3克至約2克蛋白質，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。例如，受試者可每天在尿液中排泄約0.3克至0.5克、0.5克至1克、約0.5克至1.5克、約1克至1.5克或約1.5克至2克蛋白質持續至少3個月。

【0159】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，在一年中3個連續測量中的至少兩個中，受試者每天在尿液中排泄至少約1克蛋白質。例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，在一

年中3個連續測量中的至少兩個中，受試者可每天在尿液中排泄約1.1克、1.2克、1.3克、1.4克、1.5克、1.6克、1.7克、1.8克、1.9克、2.0克、2.1克、2.2克、2.3克、2.4克、2.5克、2.6克、2.7克、2.8克、2.9克、3.0克、3.1克、3.2克、3.3克、3.4克、3.5克、5克或7.5克或10克蛋白質或其間的任何值。

【0160】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的UACR值為至少約300 mg/g，例如，300 mg/g至約5,000 mg/g，持續至少3個月。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的UACR值為約800 mg/g，例如，800 mg/g至約5,000 mg/g，持續至少3個月。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的UACR值為至少約500 mg/g、約600 mg/g、約700 mg/g、約800 mg/g、約900 mg/g、約1,000 mg/g、約1,500 mg/g、約2,000 mg/g、約2,500 mg/g、約3,000 mg/g、約3,500 mg/g、約4,000 mg/g、約4,500 mg/g或約5,000 mg/g或其間的任何值，持續至少3個月。

【0161】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，相對於受試者的平均UACR值，受試者具有至少約30%的UACR值降低，持續至少3個月，例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，相對於受試者的平均UACR值，約30%至約100%的降低，持續至少3個月。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，相對於受試者的平均UACR值，受試者具有至少約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約100%或其間的任何值的UACR值降低，至少3個月。在一些實施方案中，具有UACR值降低的受試者也沒有經歷顯著的鈉滯留和/或顯著的液體滯留。在一些實施方案中，顯著的液體滯留可為在6周內約1 kg至約4 k，例如，在6周內約4 kg、約3.5 kg、約3 kg、約2.5 kg、約2 kg、約1.5 kg或約1 kg或其間的任何值。在一些實施方案中，具有顯著的液體滯留的受試者顯示水腫的臨床症

狀。

【0162】 在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前)，受試者具有的平均eGFR為約20至約90 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月(例如，約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、約12個月、約1.5年或約2年。例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，為約20至約50 mL/min/1.73 m²；約30至約60 mL/min/1.73 m²；約40至約70 mL/min/1.73 m²；約50至約80 mL/min/1.73 m²；或約60至約90 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 60 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 55 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 50 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 45 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 40 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 35 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 25 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在某些實施方案中，受試者具有的平均eGFR $\leq$ 20 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。在上述一些實施方案中，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均eGFR為約30 mL/min/1.73 m²至約60 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。例如，受試者具有的平均eGFR可為約30 mL/min/1.73 m²至約55 mL/min/1.73 m²，約30 mL/min/1.73 m²至約50 mL/min/1.73 m²，約30 mL/min/1.73 m²至約45 mL/min/1.73 m²或約30 mL/min/1.73 m²至約40 mL/min/1.73 m²。

【0163】 在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的

鹽之前，受試者具有的平均eGFR為約30 mL/min/1.73 m²至約45 mL/min/1.73 m²，例如，約 ≤ 45、約 ≤ 40、約 ≤ 35或約 ≤ 30，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均eGFR為約25 mL/min/1.73 m²至約75 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，為約25 mL/min/1.73 m²、約30 mL/min/1.73 m²、約35 mL/min/1.73 m²、約40 mL/min/1.73 m²、約45 mL/min/1.73 m²、約50 mL/min/1.73 m²、約55 mL/min/1.73 m²、約60 mL/min/1.73 m²、約65 mL/min/1.73 m²、約70 mL/min/1.73 m²、約75 mL/min/1.73 m²或其間的任何值，持續至少約3個月。

【0164】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均HbA1c為約4%至約6%。例如，受試者具有的平均HbA1c可為約4.2%、約4.4%、約4.6%、約4.8%、約5.0%、約5.2%、約5.4%、約5.6%、約5.8%或約6%或其間的任何值，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。

【0165】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的平均空腹血糖位準為約125 mg/dL或更低，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。例如，受試者具有的平均空腹血糖位準可為約120 mg/dL、約115 mg/dL、約110 mg/dL、約105 mg/dL、約100 mg/dL、約95 mg/dL、約90 mg/dL、約85 mg/dL、約80 mg/dL或約75 mg/dL或其間的任何值。

【0166】 在一些實施方案中，受試者的鉀位準保持在正常生理範圍內。在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者的鉀位準保持在正常生理範圍內，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。在某些實施方案中，受試者的鉀位準保持在3.5至5.2 mEq/L內。例如，受試者的平均鉀位準保持在約3.5 mEq/L、約3.6 mEq/L、約3.7 mEq/L、約3.8 mEq/L、約3.9、約mEq/L、約4.0 mEq/L、約4.1 mEq/L、約4.2 mEq/L、約4.3 mEq/L、約4.4 mEq/L、約4.5 mEq/L、約4.6 mEq/L、約4.7 mEq/L、約4.8 mEq/L、約4.9 mEq/L、約5.0 mEq/L、約5.1 mEq/L或約5.2 mEq/L或其間的任何值。

【0167】 在一些實施方案中，受試者的鈉位準保持在正常生理範圍內。在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者的鈉位準保持在正常生理範圍內，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年、至少約1.5年或至少約2年)。在某些實施方案中，受試者的鈉位準保持在135至145 mEq/L內。例如，受試者的平均鈉位準保持在約135 mEq/L、約136 mEq/L、約137 mEq/L、約138 mEq/L、約139 mEq/L、約140 mEq/L、約141 mEq/L、約142 mEq/L、約143 mEq/L、約144 mEq/L或約145 mEq/L或其間的任何值。

【0168】 在一些實施方案中，受試者在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中具有的ALT/AST位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的ALT/AST位準大概相同。例如，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中受試者具有的ALT/AST位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的位準相差不超過約25%、約20%、約15%、約10%、約5%、約2.5%

或其間的任何值。

【0169】 在一些實施方案中，受試者在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中具有的膽紅素位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的膽紅素位準大概相同。例如，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中所述受試者具有的膽紅素位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的位準相差不超過約25%、約20%、約15%、約10%、約5%或約2.5%或其間的任何值。

【0170】 在一些實施方案中，受試者的液體滯留可用利尿劑控制(例如，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療的過程中和/或在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前)。例如，液體滯留在6周內可少於約3千克(kg)增重。在一些實施方案中，液體滯留在6周內少於約4 kg、約3.5 kg、約3 kg、約2.5 kg、約2 kg、約1.5 kg或約1 kg或其間的任何值。

【0171】 在一些實施方案中，如本文所公開的，受試者在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前、基本同時或之後經歷手術和/或其他方案。在一些實施方案中，在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前、基本上同時或之後，向受試者施用其他化學和/或生物治療劑，如本文所公開。

【0172】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前至少約60周，受試者已接受腎素-血管張力素系統的一種或多種抑制劑。例如，在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前至少約12周、約24周、約48周或約60周或其間的任何值，受試者已接受腎素-血管張力素系統的一種或多種抑制劑。

【0173】 在一些實施方案中，受試者已接受最大耐受穩定劑量的一種或多種腎素-血管張力素系統抑制劑。例如，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前至少約12周、約14周、約16周、約18周、約20周、約25周、約30周、

約35周、約40周、約45周或約50周或其間的任何值，受試者可接受最大耐受穩定劑量的一種或多種腎素-血管張力素系統抑制劑。在一些實施方案中，腎素-血管張力素系統的一種或多種抑制劑選自血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑、血管張力素II受體阻斷劑(ARBs)、腎素抑制劑和醛甾酮拮抗劑。例如，腎素-血管張力素系統的一種或多種抑制劑可為ACE抑制劑、ARB或其組合，其中所述ACE抑制劑或ARB可在本文任何地方描述。例如，ACE抑制劑可選自：喹那普利、福辛普利、培哚普利、卡托普利、依那普利、依那普利拉、雷米普利、西拉普利、地拉普利、福森普利、佐芬普利、吲哚普利、貝那普利、賴諾普利、螺普利、群多普利、perindep、噴托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。例如，ARB可選自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦、巰沙坦、阿齊沙坦酯(azilsartan medoxomil)和BRA-657。

【0174】 在一些實施方案中，還正在對受試者施用一種或多種其它藥劑。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑選自鈣調神經磷酸酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、胺基喹啉、補體抑制物、B-細胞抑制劑、細胞毒素劑、mTOR抑制劑和類固醇。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，減少一種或多種其它藥劑的劑量。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為免疫抑制劑。

【0175】 在一些實施方案中，受試者目前沒有接受一種或多種其它藥劑。在某些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者在6個月內沒有使用一種或多種其它藥劑達兩周或更多周。

【0176】 在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑選自鈣調神經磷酸酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、胺基喹啉、補體抑制物、B-細胞抑制劑、細胞毒素劑、mTOR抑制劑和類固醇。

【0177】 在某些實施方案中，一種或多種其它藥劑為類固醇。例如，一種或多種其它藥劑可選自潑尼松、地塞米松、氫化可的松、環孢素以及上述的任何組合。

【0178】 在某些實施方案中，一種或多種其它藥劑為胺基喹啉。例如，一種或多種其它藥劑可為羥氯喹。

【0179】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦治療時，受試者正接受一種或多種其它藥劑。在某些實施方案中，用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、20周、30周、40周、50周、60周、70周、80周、90周、100周、110周、120周、130周、140周、150周、160周、170周、180周、190周或200周治療後)減少一種或多種其它藥劑的劑量。在這些實施方案中的一些中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，減少一種或多種其它藥劑的劑量。在上述一些實施方案中，其它藥劑的劑量減少了約10%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約15%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約20%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約25%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約30%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約35%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約40%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約45%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約50%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約55%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約60%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約65%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約70%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約75%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約80%至約100%。在某些實施方案中，其它藥劑劑量減少了約85%至約100%。在某些實施

方案中，其它藥劑劑量減少了約90%至約100%。在上述一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天(例如，約15天、約20天、約25天或約30天)後減少，一種或多種其它藥劑的劑量。如本文所述當其它藥劑的劑量減少100%時，受試者不再需要其它藥劑。

【0180】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，例如在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天之後，減少一種或多種類固醇的劑量。在一些實施方案中，如本文所述，類固醇劑量減少了約10%至約100%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，潑尼松、地塞米松、氫化可的松、環孢素或任何前述的組合的劑量減少了約10%至約100%。

【0181】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，例如在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天之後，減少一種或多種胺基喹啉的劑量。在一些實施方案中，如本文所述，胺基喹啉劑量減少了約10%至約100%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，羥氯喹的劑量減少了約10%至約100%。

【0182】 在一些實施方案中，受試者伴隨接受一種或多種其它治療劑。一種或多種其它治療劑在本文中描述。例如，受試者伴隨接受腎素-血管張力素-醛甾酮系統中一種或多種元素的抑制劑。在某些實施方案中，受試者伴隨接受SGLT-2抑制劑、ACE抑制劑、ARB、他汀類、利尿劑、鈣通道阻斷劑、 β 阻斷劑、醛甾酮拮抗劑、魚油、羥氯喹或上述的任何組合。在這些實施方案中的一些中，受試者伴隨接受SGLT-2抑制劑。在這些實施方案中的一些中，受試者伴隨接受ACE抑制劑、ARB或其組合。在某些實施方案中，受試者伴隨接受一種或多種他汀類，如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、羅蘇伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀。在某些實施方案中，受試者伴隨接受一種或多種利尿劑，如氫氯噻

嗪、三氯噻嗪、氫氟噻嗪、噻乙宗、美托拉宗、氯噻嗪、氯噻酮、吲達帕胺、甲氯噻嗪、貝美他尼(bemetanide)、托塞米、吡咯他尼、依他尼酸、布美他尼、呋塞米、氨苯蝶啶、螺內酯、依普利酮和阿米洛利。在某些實施方案中，受試者伴隨接受SGLT-2抑制劑，如卡格列淨、達格列淨、恩格列淨或埃格列淨。在某些實施方案中，受試者伴隨接受一種或多種ACE抑制劑，如喹那普利、福辛普利、培哚普利、卡托普利、依那普利、依那普利拉、雷米普利、西拉普利、地拉普利、福森普利、佐芬普利、吲哚普利、貝那普利、賴諾普利、螺普利、群多普利、perindep、噴托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。在某些實施方案中，受試者伴隨接受ARB，如坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、奧美沙坦酯、替米沙坦、巹沙坦、阿齊沙坦酯和BRA-657。在某些實施方案中，受試者伴隨接受利尿劑和ACE抑制劑或ARB。在某些實施方案中，受試者伴隨接受利尿劑、ACE抑制劑和ARB。在某些實施方案中，受試者伴隨接受利尿劑和SGLT-2抑制劑，以及ACE抑制劑或ARB。在某些實施方案中，受試者伴隨接受利尿劑、SGLT-2抑制劑、ACE抑制劑和ARB。在某些實施方案中，伴隨接受一種或多種其它治療劑的受試者之前未接受一種或多種治療劑。例如，伴隨接受SGLT-2抑制劑的受試者之前未接受SGLT-2抑制劑。

【0183】 在一些實施方案中，受試者之前已接受，但沒有伴隨接受一種或多種其它治療劑，如本文所述的那些。例如，受試者之前已接受，但沒有伴隨接受SGLT-2抑制劑、ACE抑制劑、ARB、他汀類、利尿劑、鈣通道阻斷劑、β阻斷劑、醛甾酮拮抗劑、魚油、羥氯喹或上述的任何組合，如本文所述。在這些實施方案中的一些中，受試者之前已接受，但沒有伴隨接受SGLT-2抑制劑。

【0184】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者在6個月內具有存在於約 $\leq 25\%$ 的腎小球上的細胞腎小球新月體。例如，受試者可具有存在於約25%、約20%、約15%、約10%、約5%或約1%

或其間的任何值中的腎小球上的細胞腎小球新月體。在一些實施方案中，受試者不具有存在於腎小球中的細胞腎小球新月體。在某些實施方案中，受試者未在臨床上懷疑為具有快速進行性腎小球腎炎(RPGN)。

【0185】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未經歷器官移植。

【0186】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的收縮壓低於約160 mmHg。例如，受試者具有的收縮壓可低於約155 mmHg、低於約150 mmHg、低於約145 mmHg或低於約140 mmHg。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的舒張壓低於約100 mmHg。例如，受試者具有的舒張壓可低於約100 mmHg、低於約95 mmHg或低於約90 mmHg。在一些實施方案中，受試者具有的收縮壓為約100 mm Hg至約130 mm Hg，且舒張壓為約70 mm Hg至約90 mm Hg。

【0187】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未被診斷患有心力衰竭。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者先前未曾因與液體超負荷有關的疾病而住院。病症的非限制性示例包括不受受控的周圍水腫、胸腔積液或腹水。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未被診斷患有臨床上顯著的肝臟疾病。在一些實施方案中，受試者的轉胺酶或膽紅素值不超過在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的正常上限的兩倍。例如，受試者的ALT位準低於約110 U/L(例如，低於約100 U/L、低於90 U/L、低於約80 U/L、低於約70 U/L、低於約60 U/L、低於約50 U/L或低於約40 U/L或其間的任何值)。作為另一示例，受試者的AST位準低於100 U/L(例如，低於90 U/L、低於約80 U/L、低於約70 U/L、低於約60 U/L、低於約50 U/L或低於約40 U/L或其間的任何值)。作為另一示例，受試者的膽紅素位準低於約2.5 mg/dL(例

如，低於約2 mg/dL、低於約1.5 mg/dL、低於約1.4 mg/dL、低於約1.3 mg/dL、低於約1.2 mg/dL、低於約1.1 mg/dL、低於約1.0 mg/dL或低於約0.9 mg/dL或其間的任何值)。

【0188】 在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者具有的血紅蛋白位準大於約9 g/dL(例如，大於約10 g/dL、約11 g/dL、約12 g/dL或約13 g/dL或其間的任何值)。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未因貧血而接受輸血，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、約5個月、約6個月或約一年)。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未被診斷患有癌症，持續至少5年。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未被診斷患有癌症(例如，肺癌或前列腺癌)，持續至少5年。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未被診斷患有癌症，除非該癌症為不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌，持續至少5年。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未患有癌症，除非該癌症為不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者不遭受癌症，除非該癌症為不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌。在一些實施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，受試者未針對癌症進行治療，除非該癌症為不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌，持續至少5年。

【0189】 在本文的方法、用途或使用產品的一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在本文的方法、用途或使用產品的一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、癌症(例如，前列腺癌或肺癌)或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎

病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、癌症(例如，肺癌或前列腺癌)或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV/AIDS。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。在某些實施方案中，受試者未被診斷患有癌症。在某些實施方案中，受試者未被診斷患有前列腺癌。在某些實施方案中，受試者未被診斷患有肺癌。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病和急性腎衰竭中的任一種。在本文的方法、用途或使用產品的一些實施方案中，該受試者先前未被診斷患有糖尿病。在本文的方法、用途或使用產品的一些實施方案中，該受試者先前未被診斷患有2型糖尿病。在上述一些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準。

【0190】 在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急

性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者未患有HIV/AIDS。在某些實施方案中，受試者未患有急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者未患有HIV-相關的腎病。在某些實施方案中，受試者未患有前列腺癌。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病、HIV/AIDS和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病、HIV-相關的腎病和急性腎衰竭中的任一種。在一些實施方案中，受試者未患有糖尿病。在一些實施方案中，受試者未患有2型糖尿病。在上述一些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準。

【0191】 在一些實施方案中，受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者不遭受HIV/AIDS。在某些實施方案中，受試者不遭受急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者不遭受HIV-相關的腎病。在某些實施方案中，受試者不遭受前列腺癌。在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病、HIV/AIDS和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。

在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病、HIV-相關的腎病和急性腎衰竭中的任一種。在一些實施方案中，受試者不遭受糖尿病。在一些實施方案中，受試者不遭受2型糖尿病。在上述一些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準。

【0192】 在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療HIV/AIDS。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療急性腎衰竭。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療HIV-相關的腎病。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療前列腺癌。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病、HIV/AIDS和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌和急性腎衰竭中的任一種。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病、HIV-相關的腎病和急性腎衰竭中的任一種。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病。在一些實施方案中，受試者沒有正在治療2型糖尿病。在上述一些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準。

【0193】 在一些實施方案中，已確定受試者具有受控的血清葡萄糖位準；或受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，已確定受試者具有受控的血清葡萄糖位準。例如，已確定受

試者具有的空腹血清葡萄糖位準低於約130 mg/dL、約125 mg/dL、約120 mg/dL、約115 mg/dL、約110 mg/dL、約105 mg/dL、約100 mg/dL、約95 mg/dL、約90 mg/dL、約85 mg/dL、約80 mg/dL或約75 mg/dL或其間的任何值。在某些實施方案中，受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。在某些實施方案中，已確定受試者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖位準；且該受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。

【0194】 在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有除了IgA腎病之外的慢性腎病。非限制性示例包括糖尿病腎病、高血壓腎病或確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者先前未被診斷患有高血壓腎病。在某些實施方案中，受試者未被診斷患有確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。

【0195】 在一些實施方案中，受試者未患有除了IgA腎病之外的慢性腎病。非限制性示例包括糖尿病腎病、高血壓腎病或確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。在某些實施方案中，受試者未患有糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者未患有高血壓腎病。在某些實施方案中，受試者未患有確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。

【0196】 在一些實施方案中，受試者不遭受除了IgA腎病之外的慢性腎病。非限制性示例包括糖尿病腎病、高血壓腎病或確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。在某些實施方案中，受試者不遭受糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者不遭受高血壓腎病。在某些實施方案中，受試者不遭受確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。

【0197】 在一些實施方案中，受試者沒有正在治療除了IgA腎病之外的慢性腎病。非限制性示例包括糖尿病腎病、高血壓腎病或確定與IgA腎病不相關的原

發性腎小球疾病。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療糖尿病腎病。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療高血壓腎病。在某些實施方案中，受試者沒有正在治療確定與IgA腎病不相關的原發性腎小球疾病。

治療結果

【0198】 在本文的方法、用途或使用產品的一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，腎臟炎症減少。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的腎臟炎症減少至少約10%。在一些實施方案中，受試者中的腎臟炎症減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0199】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，腎纖維化減少。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)受試者的腎纖維化減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者的腎纖維化減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0200】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的腎纖維化減少到少於皮質區的約50%。在某些實施方案中，受試者的腎纖維化減少到少於皮質區的約40%。例如，在一些實施方案中，受試者的腎纖維化減少到少於皮質區的約35%、約30%、約25%、約20%、約15%或約10%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0201】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，受試者的血尿症發生減少。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周後)，受試者的每高倍(顯微鏡)視野的尿紅細胞數量(rbc/hpf)減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者的尿rbc/hpf減少至少約20%。例如，在一些實施方案中，受試者的尿rbc/hpf減少至少約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0202】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、2周、3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、

約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的eGFR降低速率減少至少約10%。在某些實施方案中，受試者的eGFR降低速率減少至少約20%。例如，在一些實施方案中，受試者的eGFR降低速率減少至少約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約1年。

【0203】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的eGFR降低速率減少至約10 mL/min/年以下。在一些實施方案中，受試者的eGFR降低速率減少至約9 mL/min/年以下。例如，在一些實施方案中，受試者的eGFR降低速率減少至約8 mL/min/年、約7 mL/min/年、約6 mL/min/年、約5 mL/min/年、約4 mL/min/年、約3 mL/min/年、約2 mL/min/年或約1 mL/min/年或其間的任何值以下。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約1年。

【0204】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、

約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者發展ESRD的風險降低了約20%至約99%。例如，受試者發展ESRD的風險可減少約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約99%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已治療約90天至約180天。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約90至約180天後，受試者發展ESRD的風險降低了約20%至約99%。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約1年。

【0205】 在一些實施方案中，該方法增加了在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至約15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間。在某些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加了至少約10%。例如，在一些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至約15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加了至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%、約100%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%或約500%或其間的任何值。

【0206】 在一些實施方案中，該方法使在受試者中診斷出IgA腎病至受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間之間的時間增加了至少約1年。例如，該方法可將受試者的eGFR降低至15 mL/min/1.73 m²以下的時間延遲至少約1.5年、約2年、約2.5年、約3年、約3.5年、約4年、約4.5年、約5年、約5.5年、約6年、約6.5年、約7年、約7.5年、約8年、約8.5年、約9年、約9.5年、約10年、約11年、約12年、約13年、約15年、約15年、約16年、約17年、約18年、約19年或約20年或其間的任何值。

【0207】 在一些實施方案中，該方法使第一次施用阿曲生坦或其藥學上可

接受的鹽之前的eGFR平均降低速率減少了約0.75 mL/min/年至約6 mL/min/年，持續至少約3個月(例如，至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約1年，至少約1.5年或至少約2年)。例如，該方法使eGFR的平均降低速率減少了約0.75 mL/min/年、約1 mL/min/年、約1.5 mL/min/年、約2 mL/min/年、約2.5 mL/min/年、約3 mL/min/年、約3.5 mL/min/年、約4 mL/min/年、約4.5 mL/min/年、約5 mL/min/年、約5.5 mL/min/年或約6 mL/min/年。在一些實施方案中，該方法使第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的eGFR平均降低速率減少了約4 mL/min/年至約5 mL/min/年，持續至少約3個月。在一些實施方案中，該方法使第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的eGFR平均降低速率減少了約3 mL/min/年至約6 mL/min/年，持續至少約3個月。在一些實施方案中，該方法使第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的eGFR平均降低速率減少了約4 mL/min/年至約5 mL/min/年，持續至少約3個月。在一些實施方案中，以mL/min/年計的eGFR的減少是指每1.73 m²的單位。

【0208】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約24個月之後，該方法使eGFR平均降低速率減少了約15%至約30%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之後，eGFR平均降低速率可減少約15%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之後，eGFR平均降低速率可減少約20%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之後，eGFR平均降低速率可減低約25%。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月、9個月、12個月、15個月、18個月、21個月或24個月之後，eGFR平均降低

速率可減少約30%。

【0209】 在另一方面，本文提供了減少蛋白尿的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0210】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少至少約10%。在一些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少至少約15%。例如，在一些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少至少約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%或約95%或其間的任何值。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0211】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約20%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約25%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約30%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約35%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約40%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約45%至約80%。在這些實施方案中的一些中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約50%至約80%。

【0212】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、

約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約100 mg/dL至約3,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約2,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約2,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約1,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約1,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約400 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約300 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約200 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約2,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約2,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約1,500 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約1,000 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約800 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約600 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約700 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，受試者的尿中蛋白質的量減少了約1,000 mg/dL至約2,000 mg/dL。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0213】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約

15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約100 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約200 mg/dL至約500 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約300 mg/dL至約500 mg/dL。

【0214】 在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質(例如，白蛋白)的量減少了約500 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約600 mg/dL至約900 mg/dL。在某些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約700 mg/dL至約900 mg/dL。

【0215】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周後)，受試者具有約1.0克/天以下的降低的尿中蛋白質位準(例如，白蛋白)。在一些實施方案中，受試者具有約0.9克/天以下的降低的尿中蛋白質位準(例如，白蛋白)。例如，在一些實施方案中，受試者具有約0.8克/天、約0.7克/天、約0.6克/天、0.5克/天、約0.4克/天、約0.3克/天或約0.2克/天或其間的任何值以下的降低的尿中蛋白質位準(例如，白蛋白)。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。

【0216】 在一些實施方案中，受試者為約15至約40歲。在一些實施方案中，受試者為約15至約25歲、約20至約30歲、約25至約35歲、約30至約40歲或其間的

任何年齡。在一些實施方案中，受試者為約20至約30歲或其間的任何年齡。在一些實施方案中，受試者為約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歲或約30歲。

【0217】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，患者的疲勞位準降低。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，疲勞減少了約5%至約80%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約75%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約70%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約65%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約60%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約55%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約50%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約45%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約40%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約35%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約30%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約25%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約20%。在某些實施方案中，疲勞減少了約10%至約15%。在上述一些實施方案中，受試者已用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天。在某些實施方案中，減少疲勞包括以下一種或多種的評分減少：疲勞嚴重程度量表、Chalder疲勞量表、FACIT疲勞量表、簡要疲勞量表、FACT-F子量表、總體活力和影響、May和Kline形容詞檢查表、Pearson-Byars疲勞感覺檢查表、Rhoten疲勞量表、疲勞和無力時間表或個人力量檢查表。

【0218】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中抑制腎小球系膜

細胞活化的方法，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

【0219】 一些實施方案提供了在患有IgA腎病的受試者中在腎小球系膜細胞中抑制PDGF信號傳導活性的方法(例如，減少以下一種或多種的表現和/或活性：PIK3R1、PDGFRA、NFKBIA、PIK3CG、PLA2G4A、TIAM1、PDGFB、NFKB1和MAP3K1)，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；其中該受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

【0220】 一些實施方案提供了抑制腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。

【0221】 在一些實施方案中，通過IgA免疫複合物誘導腎小球系膜活化。在一些實施方案中，腎小球系膜活化與IgA免疫複合物的存在相關。可通過多種方法檢測IgA免疫複合物的存在和/或量。例如，可以在血清或尿液中檢測這些複合物，也可以在腎臟生檢樣品中檢測這些複合物。

【0222】 在一些實施方案中，腎小球系膜細胞活化的抑制包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞增殖的生物標誌物的表現和/或活性。在一些實施方案中，抑制腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞炎症包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：IL6、MCP1或指示腎小球系膜細胞炎症的其它生物標誌物。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL-6的表現和/或活性。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約

130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，一種或多種指示腎小球系膜細胞炎症的生物標誌物的表現和/或活性減少了約25%至約99%。在一些實施方案中，一種或多種指示腎小球系膜細胞炎症的生物標誌物的表現和/或活性減少了約25%至約50%、約40%至約60%、約50%至約75%、約60%至約80%、約75%至約90%、約85%至約99%或其間的任何值。例如，在一些這類實施方案中，一種或多種生物標誌物可為IL-6。

【0223】 在一些實施方案中，腎小球系膜細胞活化的抑制包括減少腎小球系膜細胞炎症。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL-6信號傳導(例如，減少IL-6信號傳導途徑中涉及的一種或多種蛋白質的表現和/或活性，例如，減少以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8和Il1r1)。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞炎症包括減少以下一種或多種(例如，1、2、3、4或5種)的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1。

【0224】 在一些實施方案中，腎小球系膜細胞活化的抑制包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：NF- κ B、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示腎小球系膜細胞纖維化的其它生物標誌物。在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，相對於施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的表現和/或活性，NF- κ B、TGF、PDGF、CTGF、MMP和TIMPS中一種或多種的表現和/或活性減少了約25%至約99%。在一些實施方案中，NF- κ B，

TGF, PDGF, CTGF, MMP和TIMPS中一種或多種的表現和/或活性減少了約25%至約50%、約40%至約60%、約50%至約75%、約60%至約80%、約75%至約90%、約85%至約99%或其間的任何值。

【0225】 在一些實施方案中，腎小球系膜細胞活化的抑制包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。在一些實施方案中，減少促纖維化反應包括減少NF- κ B信號傳導。在一些實施方案中，減少促纖維化反應包括減少以下一種或多種(例如，1、2、3、4或5種)的表現和/或活性：Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnaja4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1，和/或增加以下一種或多種(例如，1、2、3、4或5種)的表現和/或活性：Ehd1、Snn、Tnfrsf8、Acr3、Id2、Ccn1、Efnal、Ccnd1、Cdkn1a、Pnrc1(在該組分抑制NF- κ B信號傳導的情況下)。

【0226】 在一些實施方案中，減少促纖維化反應包括減少PDGF信號傳導。在一些實施方案中，減少促纖維化反應包括減少以下一種或多種(例如，1、2、3、4或5種)的表現和/或活性：Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、Pdgfb、Nfkb1，和/或增加以下一種或多種(例如，1、2、3、4或5種)的表現和/或活性：Hras(在該組分抑制PDGF信號傳導的情況下)。

【0227】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，相對於施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的表現和/或活性，NF- κ B的表現和/或活性和/或PDGF表現和/或活性減少了約25%至約99%。在一些實施方案中，NF- κ B和/或

PDGF的表現和/或活性減少了約25%至約50%、約40%至約60%、約50%至約75%、約60%至約80%、約75%至約90%、約85%至約99%或其間的任何值。

【0228】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少腎小球系膜細胞的基質分泌。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞的基質分泌包括減少腎小球系膜細胞的過量基質分泌的一種或多種的表現和/或活性。

【0229】 一些實施方案提供了減少與IgA免疫複合物接觸的腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞活化包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞增殖的生物標誌物的表現和/或活性。

【0230】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞炎症包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：IL6、MCP1或指示腎小球系膜細胞炎症的其它生物標誌物。

【0231】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示腎小球系膜細胞纖維化的其它生物標誌物中的一種或多種的表現和/或活性。

【0232】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少腎小球系膜細胞的基質分泌。在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞的基質分泌包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞的過量基質分泌的生物標誌物的表現和/或活性。

【0233】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞活化包括減少不理想的腎小球系膜細胞遷移。在一些實施方案中，減少不理想的腎小球系膜細胞遷移在

用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後發生。在一些實施方案中，減少不理想的腎小球系膜細胞遷移在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約3個月至約6個月後發生。

【0234】 在一些實施方案中，減少腎小球系膜細胞活化包括減少不理想的腎小球系膜細胞增殖。在一些實施方案中，減少不理想的腎小球系膜細胞增殖在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後發生。在一些實施方案中，減少不理想的腎小球系膜細胞增殖在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約3個月至約6個月後發生。

【0235】 在一些實施方案中，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後(例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後)，不理想的腎小球系膜細胞增殖減少了約25%至約99%。在一些實施方案中，不理想的腎小球系膜細胞增殖減少了約25%至約50%、約40%至約60%、約50%至約75%、約60%至約80%、約75%至約90%、約85%至約99%或其間的任何值。

【0236】 在一些實施方案中，腎小球系膜細胞活化可通過以下一種或多種評估：血清分析、尿分析和腎生檢樣品的顯微鏡檢查(例如，光學顯微術和/或免疫螢光顯微技術)。

【0237】 在一些實施方案中，接觸發生於體外。在一些實施方案中，接觸發生於體內。

【0238】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者具有升高的血清Gd-IgA1位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患

有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有癌症。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。

【0239】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者具有升高的腎小球系膜活化位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0240】 在一些實施方案中，確定升高的腎小球系膜活化位準包括從受試者獲得樣品和評估該樣品中腎小球系膜活化的位準。在一些實施方案中，樣品為腎生檢樣品。在一些實施方案中，樣品選自血樣品、尿樣品、腎生檢樣品或上述兩種或三種的組合。

【0241】 在一些實施方案中，樣品具有升高的以下一種或多種的位準：腎小球系膜細胞的基質分泌、IgA-免疫複合物沉積、腎小球系膜細胞增殖和毛細血管內細胞增殖。在一些實施方案中，樣品具有升高的IgA-免疫複合物沉積位準。

【0242】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的年份中連續3個讀數中的至少兩個中，已確定受試者具有至少約1 g/天的蛋白尿。例如，約1 g/天、約1.2 g/天、約1.4 g/天、約1.6 g/天、約1.8 g/天或約至少2 g/天。

【0243】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已對受試者施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑，持續至少12周。在一些實施方案中，對受試者同時施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑和治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，RAS抑制劑為血管張力素-轉化酶抑制劑。在一些實施方案中，RAS抑制劑為血管張力素受體阻斷劑(ARB)。

【0244】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可

接受的鹽之前，已確定受試者患有血尿症。在一些實施方案中，血尿症為微血尿症。在一些實施方案中，血尿症為肉眼血尿。

【0245】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定受試者具有的eGFR為至少30 mL/min/1.73 m²。在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定受試者具有的eGFR為約30 mL/min/1.73 m²至約60 mL/min/1.73 m²。

【0246】 在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有癌症。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。

【0247】 一些實施方案提供了在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：a)確定受試者在腎中具有升高的IgA-免疫複合物位準；和b)向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0248】 在一些實施方案中，確定腎中升高的IgA-免疫複合物位準包括從受試者獲得樣品和評估該樣品中IgA-免疫複合物的位準。在一些實施方案中，樣品為腎生檢樣品。在一些實施方案中，樣品選自血樣品、尿樣品、腎生檢樣品或上述兩種或三種的組合。在一些實施方案中，IgA-免疫複合物在腎小球系膜中沉積。

【0249】 在一些實施方案中，IgA-免疫複合物的位準可通過以下一種或多種評估：血清分析、尿分析和腎生檢樣品的顯微鏡檢查(例如，光學顯微術和/或免疫螢光顯微技術)。

【0250】 在一些實施方案中，樣品具有升高的以下一種或多種的位準：腎小球系膜細胞的基質分泌、IgA-免疫複合物在腎小球系膜中的沉積、腎小球系膜細胞活化、腎小球系膜細胞增殖和毛細血管內細胞增殖。

【0251】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的年份的連續3個讀數中的至少兩個，已確定受試者具有至少約1 g/天的蛋白尿。例如，約1 g/天、約1.2 g/天、約1.4 g/天、約1.6 g/天、約1.8 g/天或約至少2 g/天。

【0252】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已對受試者施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑，持續至少12周。在一些實施方案中，對受試者同時施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑和治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，RAS抑制劑為血管張力素-轉化酶抑制劑。在一些實施方案中，RAS抑制劑為血管張力素受體阻斷劑(ARB)。

【0253】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定受試者患有血尿症。在一些實施方案中，血尿症為微血尿症。在一些實施方案中，血尿症為肉眼血尿。

【0254】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定受試者具有的eGFR為至少30 mL/min/1.73 m²。在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定受試者具有的eGFR為約30 mL/min/1.73 m²至約60 mL/min/1.73 m²。

【0255】 在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。在一些實施方案中，受試者先前未被診斷患有癌症。在一些實施方案中，癌症為肺癌或前列腺癌。

【0256】 在一些實施方案中，該方法包括在受試者中測定以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6和NF-kB。在一些實施方案中，在施用治

療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前測定的表現和/或活性。在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之後測定表現和/或活性。

【0257】 在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前進行表現和/或活性的確定。在一些實施方案中，在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之後進行表現和/或活性的確定，例如，在治療約1周、約2周、約3周、約4周、約5周、約6周、約7周、約8周、約9周、約10周、約20周、約30周、約40周、約50周、約60周、約70周、約80周、約90周、約100周、約110周、約120周、約130周、約140周、約150周、約160周、約170周、約180周、約190周或約200周或其間的任何值之後。

【0258】 在一些實施方案中，已確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntrf、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。在一些實施方案中，已確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、

IkB α s、NF- κ B、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。在一些實施方案中，已確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb α 、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb α 、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。在一些實施方案中，已確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6和NF- κ B。在一些實施方案中，已確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL和SLC6A19。

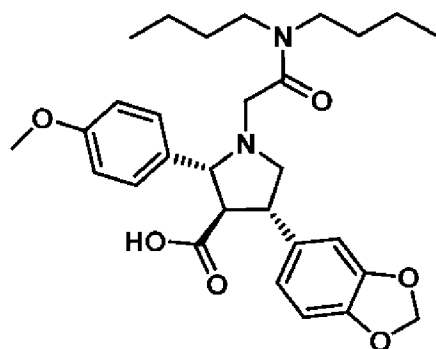
【0259】一些實施方案提供了在受試者中治療IgA腎病的方法，包括：(a)確定受試者具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF- κ B、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF- κ B、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb α 、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb α 、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb；和(b)向該受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0260】一些實施方案提供了在確定具有升高的以下一種或多種的表現和/或活性的受試者中治療IgA腎病的方法：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、

IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntrf、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnajb4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

D. 阿曲生坦

【0261】 阿曲生坦，也稱為(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸、ABT-627、A-147627或A-127722，為以下化學結構的小分子：



分子量：510.62。

【0262】 阿曲生坦及其製備方法在以下中描述：美國專利第7,208,517號和國際專利申請公開第WO 1997/030045號(參見例如實施例501)，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

【0263】 在一些實施方案中，阿曲生坦作為游離鹼施用。在一些其它實施方案中，阿曲生坦作為藥學上可接受的鹽施用，如本文其它地方所述。

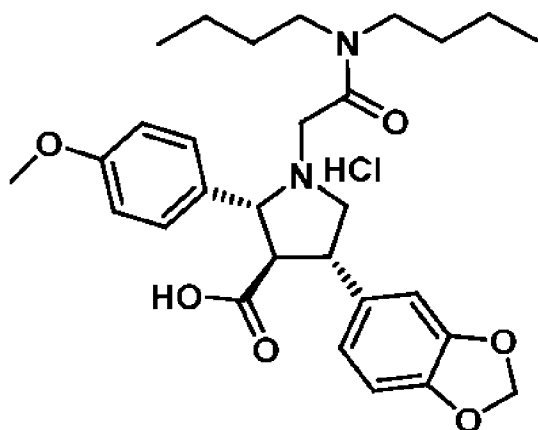
【0264】阿曲生坦為ETA抑制劑，其對ETA的選擇性是對ETB的選擇性的約1,860倍。如本文所用，“ETA”是內皮素受體A的縮寫；而“ETB”是內皮素受體B的縮寫。參見，例如，Ann Rheum Dis.，66(11)，第1467–1472頁(2007)；Eur. Resp. J.，37，第475-476頁(2011)；Plos One，9，e87548(2014)；J. Clin. Oncol.，10，31(14)，第1740-7頁(2013)；Pharmacol. Rev.，68(2)第357-418頁(2016)；和Nephrol. Dial. Transplant.，29，第i69–i73頁(2014)。

鹽

【0265】在一些實施方案中，阿曲生坦是藥學上可接受的鹽形式。如本文所述的短語“藥學上可接受的鹽”是指本公開的化合物(例如，阿曲生坦)的藥學上可接受的有機或無機鹽。示例性的鹽包括通過阿曲生坦與酸(例如有機酸或無機酸)之間的反應形成的酸加成鹽。非限制性示例包括：硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽(例如(S)-扁桃酸鹽或(R)-扁桃酸鹽)、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽“甲磺酸鹽”、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽和對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(即，4,4'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。示例性的鹽還包括由阿曲生坦與鹼之間的反應形成的鹼加成鹽。非限制性示例包括：鹼金屬(例如鈉和鉀)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽和銨鹽。藥學上可接受的鹽可涉及包含另一種分子，例如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他抗衡離子。抗衡離子可以是任何能穩定母體化合物上電荷的有機或無機部分。此外，藥學上可接受的鹽在其結構中可以具有多於一個的帶電原子。其中多個帶電原子是藥學上可接受的鹽的一部分的情況可以具有多個抗衡離子。因此，藥學上可接受的鹽可具有一個或多個帶電原子和/或一個或多個抗衡離子。當提及阿曲生坦時，術語“鹽”應

理解為是阿曲生坦的鹽，其可以單獨存在或與游離阿曲生坦混合存在。

【0266】 在一些實施方案中，阿曲生坦為鹽酸鹽形式。阿曲生坦的鹽酸鹽，也稱為鹽酸阿曲生坦(CAS號：195733-43-8)；阿曲生坦氯化氫；阿曲生坦鹽酸鹽；阿曲生坦氯化物鹽；阿曲生坦HCl；阿曲生坦單鹽酸鹽；(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸，單鹽酸鹽；3-吡咯烷羧酸，4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-，鹽酸鹽(1：1)，(2R，3R，4S)-；(2R，3R，4S)-1-[(二丁基胺基甲醯基)甲基]-2-(p-甲氧基苯基)-4-[3,4-(亞甲基二氧基)苯基]-3-吡咯烷羧酸，單鹽酸鹽；3-吡咯烷羧酸，4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-，單鹽酸鹽，[2R-(2 α ，3 β ，4 α)]；ABT-627；A-147627.1；Abbott-147627.1，具有以下結構：



分子量：547.08

其中阿曲生坦與鹽酸根的莫耳比為1：1。阿曲生坦鹽酸鹽及其製備方法進一步在以下中描述：美國專利第7,208,517號和國際專利申請公開第WO 1997/030045號(參見例如實施例501)，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

【0267】 在一些實施方案中，阿曲生坦為扁桃酸鹽的形式。在某些實施方案中，阿曲生坦為(S)-扁桃酸鹽的形式。在某些實施方案中，阿曲生坦為(R)-扁

桃酸鹽的形式。在某些實施方案中，在阿曲生坦扁桃酸鹽中，阿曲生坦和扁桃酸根的莫耳比為1：1。在某些實施方案中，在阿曲生坦扁桃酸鹽中，阿曲生坦和扁桃酸根的莫耳比為2：1。阿曲生坦扁桃酸鹽及其製備方法進一步在以下中描述：美國專利第8,962,675號和第9,637,476號，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

【0268】 在一些實施方案中，阿曲生坦為半硫酸鹽的形式。半硫酸鹽及其製備方法進一步在以下中描述：美國專利第8,962,675號和第9,637,476號，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

【0269】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為無水物的形式。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為水合物的形式。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為溶劑合物的形式。

立體化學

【0270】 阿曲生坦具有3個不對稱中心且可製備為單獨的立體異構體(例如，對映體或非對映體)或其混合物，如美國專利第7,208,517號和國際專利申請公開第WO 1997/030045號中所述。在一些實施方案中，本文所述的阿曲生坦包括(2R,3R,4S)-立體異構體，即(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯並間二氧雜環戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基胺基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸。在某些實施方案中，阿曲生坦為(2R,3R,4S)-立體異構體，其基本上不含另一立體異構體(例如，包含<10%、<5%、<2%、<1%、<0.5%、<0.1%或<0.05%的其它立體異構體)。

多晶型物

【0271】 如本文所述，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可為一種或多種多晶型物。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上は無定形的(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%無定形)。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上是結晶的(例如，

>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%結晶)。

【0272】 在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括阿曲生坦鹽酸鹽晶型1。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上是阿曲生坦鹽酸鹽晶型1(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型1)。阿曲生坦鹽酸鹽晶型1及其製備方法在以下中描述：國際專利申請公開第WO 2006/034094號，該文獻以其整體在此引入作為參考。

【0273】 在一些實施方案中，當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其具有至少3個峰(例如，3、4、5、6或7個)，所述峰具有以下各 2θ 值：約8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°或19.5°。在某些實施方案中，當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其具有至少3個峰，所述峰具有以下各 2θ 值：約8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°或19.5°，且基本上不含 2θ 值低於約6.2°和/或在約6.6°至8.0°之間的峰。

【0274】 在一些實施方案中，當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1的特徵在於斜方晶晶系和P2₁2₁2₁空間群，其中晶格參數a、b和c分別為17.663 Å $\pm$ 0.005 Å、21.24 Å $\pm$ 0.01 Å和8.005 Å $\pm$ 0.002 Å。

【0275】 在一些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1具有基本上結晶純度。在一些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1具有基本上化學純度。在一些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型1具有基本上非對映體純度。

【0276】 當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型I的X-射線粉末衍射圖中的代表性特徵峰位置，以相對 2θ 的度表示，為約8.3°((020)，77.35%)；9.7°((120)，76.37%)；10.0°((200)，14.53%)；13.2°((220)，28.03%)；13.6°((130)，16.71%)；14.9°((121)，38.93%)；15.8°((310)，13.11%)；16.2°((230)，18.09%)；17.4°((320)，15.87%)；17.5°((131)，37.80%)；19.6°((240)，28.77%)；

20.8°((141), 46.26%); 23.3°((112), 100.0%); 24.3°((151), 52.6%); 25.3°((341), 13.08%); 和25.9°((132), 33.98%)。顯示每個峰位置及其伴隨的米勒指數(hkl)值及其積分強度(峰高)。應當理解，峰高可以變化並且將取決於諸如Scintag x 2衍射圖樣系統的分析井中的溫度、晶體尺寸或形態的大小、樣品製備或樣品高度之類的變數。還應理解，當用不同的輻射源測量時，峰位置可能會變化。例如，分別具有1.54060Å、0.7107Å、1.7902Å和1.9373Å波長的Cu-Kα1、Mo-Kα、Co-Kα和Fe-Kα輻射可提供與使用Cu-Kα輻射測量的峰位置不同的峰位置。

【0277】 在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括阿曲生坦鹽酸鹽晶型2。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上是阿曲生坦鹽酸鹽晶型2(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型2)。阿曲生坦鹽酸鹽晶型2及其製備方法在以下中描述：國際專利申請公開號WO 2006/034084，該文獻以其整體在此引入作為參考。

【0278】 在某些實施方案中，當在約25°C用Cu-Kα輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型2的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2θ值峰：約6.7°和22.05°，和至少一個具有以下各2θ值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0279】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型2具有基本上結晶純度，且當在約25°C用Cu-Kα輻射測量時，特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2θ值峰：約6.7°和22.05°，和至少一個具有以下各2θ值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0280】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型2具有基本上結晶純度和基本上化學純度；並且當在約25°C用Cu-Kα輻射測量時，所述阿曲生坦鹽酸鹽晶型2的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2θ值峰：約6.7°和22.05°，和至少一個具有以下各2θ值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0281】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型2具有基本上結晶純度、基本上化學純度和基本上非對映體純度；並且當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，所述阿曲生坦鹽酸鹽晶型2的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2 θ 值峰：約6.7°和22.05°，和至少一個具有以下各2 θ 值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0282】 在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括阿曲生坦鹽酸鹽晶型3。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上是阿曲生坦鹽酸鹽晶型3(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型3)。阿曲生坦鹽酸鹽晶型3及其製備方法在以下中描述：國際專利申請公開號WO 2006/034234和美國專利號9,051,301，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

【0283】 在某些實施方案中，當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，阿曲生坦鹽酸鹽晶型3的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2 θ 值峰：約6.7°和21.95°，和至少一個具有以下各2 θ 值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0284】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型3具有基本上結晶純度，且當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2 θ 值峰：約6.7°和21.95°，和至少一個具有以下各2 θ 值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0285】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型3具有基本上結晶純度和基本上化學純度；且所述阿曲生坦鹽酸鹽晶型3，當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2 θ 值峰：約6.7°和21.95°，和至少一個具有以下各2 θ 值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0286】 在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽晶型3具有基本上結晶純度、

基本上化學純度和基本上非對映體純度；並且當在約25°C用Cu-K α 輻射測量時，所述阿曲生坦鹽酸鹽晶型3的特徵為以下X-射線粉末衍射圖，其包含具有以下各2 θ 值峰：約6.7°和21.95°，和至少一個具有以下各2 θ 值峰：約8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

【0287】 在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括無定形的阿曲生坦鹽酸鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦鹽酸鹽是基本上無定形的(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%無定形)。無定形阿曲生坦鹽酸鹽及其製備方法在以下中描述：國際專利申請公開號 WO 2006/034085，該文獻以其整體在此引入作為參考。

【0288】 在某些實施方案中，無定形阿曲生坦鹽酸鹽具有基本上化學純度。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦鹽酸鹽具有基本上非對映體純度。

【0289】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括結晶阿曲生坦扁桃酸鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上為結晶的阿曲生坦扁桃酸鹽(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%結晶的阿曲生坦扁桃酸鹽)。

【0290】 在某些實施方案中，結晶阿曲生坦扁桃酸鹽為結晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為選自以下的溶劑化鹽：乙腈溶劑合物、乙醇溶劑合物和吡啶溶劑合物。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為水合鹽。

(a)(S)-扁桃酸鹽(1：1化學計量)

【0291】 在某些實施方案中，結晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為如下的結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃

桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為選自以下的溶劑化鹽：乙腈溶劑合物、乙醇溶劑合物和吡啶溶劑合物。在某些實施方案中，阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為水合鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為基本上(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)結晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。

【0292】 在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2和19.4 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、12.1 $\pm$ 0.2和19.4 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.5 $\pm$ 0.2、9.7 $\pm$ 0.2、12.1 $\pm$ 0.2、18.0 $\pm$ 0.2、18.4 $\pm$ 0.2和19.4 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，與上述各個實施方案所述的X-射線粉末衍射峰值相關的實驗誤差為 $\pm$ 0.1度2 θ 。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。

【0293】 在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有斜方晶晶格類型。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有P212121空間群。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有的晶胞a、b和c值分別為約9.954 Å、約11.049 Å和約30.861 Å。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有的晶胞 α 、 β 和 γ 值分別為約90°、約90°和約90°。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有以下性質中的至少3個或更多個：(a)斜方晶晶格類型，(b)P212121空間群，(c)晶胞a、b和c值分別為約9.954 Å，約11.049 Å和約30.861 Å，和/或(d)晶胞 α 、 β 和 γ 值分別為約90°、約90°和約90°。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽具有：(a)斜方晶晶格類型，(b)P212121空間群，(c)晶胞a、b和c值分別為約9.954 Å，約11.049 Å和約30.861 Å，和(d)晶胞

α 、 β 和 γ 值分別為約 90° ，約 90° 和約 90° 。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。

(b)(S)-扁桃酸鹽(2：1化學計量)

【0294】 在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽為如下的結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約2：1。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為水合鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為基本上(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)結晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(S)-扁桃酸根的莫耳比為約2：1。

【0295】 在某些實施方案中，當在約 25°C 用單色 $K\alpha_1$ 輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖： 4.5 ± 0.2 ， 8.6 ± 0.2 和 18.1 ± 0.2 度 2θ 。在某些實施方案中，當在約 25°C 用單色 $K\alpha_1$ 輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖： 4.5 ± 0.2 ， 8.6 ± 0.2 ， 18.1 ± 0.2 和 18.7 ± 0.2 度 2θ 。在某些實施方案中，當在約 25°C 用單色 $K\alpha_1$ 輻射測量時，結晶(S)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖： 4.5 ± 0.2 ， 8.6 ± 0.2 ， 9.1 ± 0.2 ， 18.1 ± 0.2 和 18.7 ± 0.2 度 2θ 。在某些實施方案中，與上述各個實施方案所述的X-射線粉末衍射峰值相關的實驗誤差為 ± 0.1 度 2θ 。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，結晶(S)-扁桃酸鹽為水合鹽。

【0296】 在某些實施方案中，結晶阿曲生坦扁桃酸鹽為結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為水合鹽。

(c)(R)-扁桃酸鹽(1：1化學計量)

【0297】 在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(R)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為水合鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽為基本上(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)結晶的阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽，其中阿曲生坦與(R)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。

【0298】 在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.7 $\pm$ 0.2，11.8 $\pm$ 0.2和20.9 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.7 $\pm$ 0.2，8.2 $\pm$ 0.2，11.8 $\pm$ 0.2和20.9 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，當在約25°C用單色K α 1輻射測量時，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽具有包含以下峰的X-射線粉末衍射圖：5.7 $\pm$ 0.2，8.2 $\pm$ 0.2，8.6 $\pm$ 0.2，11.8 $\pm$ 0.2和20.9 $\pm$ 0.2度2 θ 。在某些實施方案中，與上述各個實施方案所述的X-射線粉末衍射峰值相關的實驗誤差為 $\pm$ 0.1度2 θ 。在某些實施方案中，結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為無水鹽。

【0299】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽包括無定形阿曲生坦扁桃酸鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽基本上為無定形阿曲生坦扁桃酸鹽(例如，>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%無定形阿曲生坦扁桃酸鹽)。

【0300】 在某些實施方案中，無定形阿曲生坦扁桃酸鹽為無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為選自以下的溶劑化鹽：乙腈溶劑合物、乙醇溶劑

合物和吡啶溶劑合物。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽為水合鹽。在某些實施方案中，在無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽中，阿曲生坦和(S)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。在某些實施方案中，在無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽中，阿曲生坦和(S)-扁桃酸根的莫耳比為約2：1。

【0301】 在某些實施方案中，無定形阿曲生坦扁桃酸鹽為無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為無水鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為溶劑化鹽。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為選自以下的溶劑化鹽：乙腈溶劑合物、乙醇溶劑合物和吡啶溶劑合物。在某些實施方案中，無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽為水合鹽。在某些實施方案中，在無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽中，阿曲生坦和(R)-扁桃酸根的莫耳比為約1：1。在某些實施方案中，在無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽中，阿曲生坦和(R)-扁桃酸根的莫耳比為約2：1。

【0302】 結晶和無定形阿曲生坦扁桃酸鹽進一步在以下中描述：美國專利號8,962,675和9,637,476，以上文獻各自以其整體在此引入作為參考。

E. 製劑

【0303】 本文所用的術語“藥物組合物”旨在涵蓋包含活性成分和構成載體的惰性成分的產品，以及直接或間接地來自任何兩種或多種成分的組合、複合或聚集或者來自一種或多種成分的解離或者來自一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用的任何產品。因此，本發明的藥物組合物包括通過將本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物或鹽的溶劑化物與藥學上可接受的載體混合製成的任何組合物。

【0304】 施用的量取決於化合物製劑、施用途徑等，並且通常根據經驗確定，並且必然會根據靶標、宿主和施用途徑等而發生變化。通常，根據特定應用，單位劑量製劑中活性化合物的量可以在約0.1毫克(mg)至約10 mg或者約0.5 mg至

約2 mg之間變化或調節。為了方便起見，可以將每日總劑量分開，並在一天中分批施用。

【0305】 用於注射的本公開的藥物組合物包含藥學上可接受的無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳劑，以及用於在即將使用前重建為無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。合適的水性和非水性載體、稀釋劑、溶劑或媒介物的示例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合適的混合物、植物油(例如橄欖油)以及可注射的有機酯如油酸乙酯。可以例如通過使用包衣材料如卵磷脂，在分散液的情況下通過維持所需的粒徑，以及通過使用表面活性劑來維持適當的流動性。

【0306】 這些藥物組合物還可包含佐劑，例如防腐劑、濕潤劑、乳化劑和分散劑。可以通過包含各種抗細菌劑和抗真菌劑以確保阻止微生物的作用，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等。還可能需要包括等滲劑，例如糖、氯化鈉等。可以通過包含延遲吸收的試劑如單硬脂酸鋁和明膠來延長可注射藥物形式的吸收。可以將化合物摻入緩慢釋放或靶向遞送系統中，例如聚合物基質、脂質體和微球。這樣的製劑可以提供更有效的化合物分佈。

【0307】 可以通過例如經由細菌保留過濾器過濾或者通過摻入無菌固體藥物組合物形式的滅菌劑(其可在使用前溶解或分散在無菌的水或其他惰性可注射介質中)來對作為可注射製劑的藥物組合物進行滅菌。

【0308】 用於口服的本發明藥物組合物的固體劑型包括膠囊、片劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在這樣的固體劑型中，將活性化合物與至少一種惰性的、藥學上可接受的賦形劑或載體混合，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣和/或a)填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸；b)黏合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯膠，c)濕潤劑，例如甘油，d)崩解劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉，

e)溶液阻滯劑，例如石蠟，f)吸收促進劑，例如季銨化合物，g)潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，例如高嶺土和膨潤土黏土，以及i)潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、片劑和丸劑的情況情況下，劑型還可包含緩衝劑。

【0309】 類似類型的固體藥物組合物也可以用作軟和硬填充明膠膠囊中的填充劑，其使用諸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等賦形劑。

【0310】 片劑、糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒劑的本發明藥物組合物的固體劑型可以製備為具有包衣和外殼，如腸溶衣和其他藥物包衣。它們可以任選地包含遮光劑，並且也可以是如下製劑：它們僅或優選地在腸道的某些部分中任選地以延遲的方式釋放一種或多種活性成分。可以使用的包埋藥物組合物的示例包括聚合物質和蠟。

【0311】 如果合適，活性化合物也可以與一種或多種上述賦形劑一起呈微囊化形式。

【0312】 用於口服的本發明藥物組合物的液體劑型包括藥學上可接受的乳劑、溶液劑、混懸劑、糖漿劑和酏劑。除活性化合物外，液體劑型還可包含本領域常用的惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、增溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苶醇、苯甲酸苶酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和脫水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

【0313】 除了惰性稀釋劑之外，口服藥物組合物還可包含佐劑，例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑和加香劑。

【0314】 除了活性化合物之外，本發明化合物的懸浮液還可以包含懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脫水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃蓍膠及其混合物。

【0315】 可以例如每4至120小時以範圍在約0.01毫克/千克(mg/kg)至約0.05 mg/kg的劑量或者根據特定藥物、劑型和/或施用途徑的要求口服或腸胃外施用本文所述的化合物和組合物。Freireich等人，*Cancer Chemother. Rep.* 50，219-244(1966)描述了動物和人的劑量之間的相互關係(基於每平方米身體表面的毫克數)。身體表面積可根據患者的身高和體重大致確定。參見，例如，*Scientific Tables*，Geigy Pharmaceuticals，Adsley，N.Y.，537(1970)。在某些實施方案中，組合物通過口服或通過注射施用。本文的方法預期施用有效量的化合物或化合物組合物以達到期望或陳述的效果。通常，本發明的藥物組合物每天將施用約1至約6次，或者可替代地，作為連續輸注施用。這樣的施用可以用作慢性或急性療法。

【0316】 可能需要比上述劑量更低或更高的劑量。任何特定患者的具體劑量和治療方案將取決於多種因素，包括所用特定化合物的活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、飲食、施用時間、排泄率、藥物組合、疾病的嚴重程度和病程、病狀或症狀、患者對疾病的態度以及治療醫師的判斷。

【0317】 劑型包含約0.01 mg至約10 mg(包括，約0.1 mg至約5 mg、約0.2 mg至約4 mg、約0.3 mg至約3 mg、約0.4 mg至約2 mg、約0.5 mg至約1.5 mg或from約0.6 mg至約1 mg)的阿曲生坦化合物或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含約0.1 mg、約0.2 mg、約0.3 mg、約0.4 mg、約0.5 mg、約0.6 mg、約0.65、約0.7 mg、約0.75、約0.8 mg、約0.85、約0.9 mg、約1 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg、約1.5 mg、約1.6 mg、約1.7 mg、約1.8 mg、約1.9 mg、約2 mg或其間的任何值的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含約0.75 mg的化合物阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0318】 劑型可以進一步包含藥學上可接受的載體和/或另外的治療劑。

【0319】 可以通過任何合適的方法確定合適的劑量位準。優選地，對於局

部施用，活性物質每天以1-4次的頻率施用，或者如果使用藥物遞送系統則以更低的頻率施用。然而，可以改變本公開的藥物組合物中的活性成分的實際劑量位準和施用的時程，以便獲得對於特定患者、組合物和施用方式有效地實現期望的治療反應的活性成分的量，而不會對患者產生難以忍受的毒性。在某些情況下，劑量可能會偏離規定的劑量，具體取決於患者的年齡、性別、體重、飲食和總體健康狀況、施用途徑、對活性成分的個體反應、製劑的性質以及施用的時間或間隔。因此，在某些情況下以小於上述最小量進行施用可能是令人滿意的，而在其他情況下，可能會超出所述上限。在較大劑量施用的情況下，建議將其分成散佈在一天中的多個單獨劑量。

阿曲生坦的示例性劑型

【0320】 在一些實施方案中，本文提供了穩定的固體藥物劑型，包含：(a) 約0.25 mg至約1.25 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽；其中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，該劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.05重量%至約2.0重量%；和(b)藥學上可接受的稀釋劑。

【0321】 在一些實施方案中，本文提供了穩定的固體藥物劑型，包含：(a) 約0.25 mg至約1.25 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽；其中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，該劑型中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.05重量%至約2.0重量%；(b)藥學上可接受的抗氧化劑；其中抗氧化劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約10：1至約1：10；和(c)藥學上可接受的稀釋劑。

【0322】 在這些實施方案中的一些中，當劑型在約40°C和約75%相對濕度儲存6個月的儲存期時，該劑型中的阿曲生坦的降解低於其他方面相同但缺少抗氧化劑的劑型中的阿曲生坦的降解。

【0323】 在一些實施方案中，劑型在儲存期間被儲存在半透氣容器或基本

上不透氣的容器中。在一些實施方案中，劑型在儲存期間被儲存在密封的HDPE瓶或泡罩包裝中。在一些實施方案中，劑型在儲存期間被儲存在密封的HDPE瓶中。在一些實施方案中，劑型在儲存期間被儲存在泡罩包裝中。

(i)阿曲生坦

【0324】 劑型可包含阿曲生坦的游離鹼、阿曲生坦的藥學上可接受的鹽或其組合。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦的游離鹼。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦的藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽。在一些實施方案中，劑型包含具有選自以下的多形態形式的阿曲生坦鹽酸鹽：無定形阿曲生坦鹽酸鹽、阿曲生坦鹽酸鹽晶型1、阿曲生坦鹽酸鹽晶型2和阿曲生坦鹽酸鹽晶型3。在一些實施方案中，劑型包含無定形阿曲生坦鹽酸鹽。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型1。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型2。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型3。在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦扁桃酸鹽。在某些實施方案中，劑型包含結晶阿曲生坦扁桃酸鹽(例如，結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽和/或結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽)。在某些實施方案中，劑型包含無定形阿曲生坦扁桃酸鹽(例如，無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽和/或無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽)。在上述一些實施方案中(當劑型包含結晶和/或無定形阿曲生坦(S)-和/或(R)-扁桃酸鹽時)，阿曲生坦和扁桃酸根的莫耳比為1：1。在某些其它實施方案中，阿曲生坦和扁桃酸根的莫耳比為2：1。

【0325】 在某些實施方案中，劑型包含無定形阿曲生坦鹽酸鹽；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型1；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方

案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型2；且其基本上不含其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含阿曲生坦鹽酸鹽晶型3；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含結晶阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含結晶阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含無定形阿曲生坦(S)-扁桃酸鹽；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些實施方案中，劑型包含無定形阿曲生坦(R)-扁桃酸鹽；且其基本上不含(例如，包含<10%、<5%、<1%、<0.5%、<0.1%、<0.05%)其它形式(例如，其它鹽和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。

【0326】 在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.1重量%至約2.0重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.2重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.3重量%至約0.8重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.40重量%至約0.45重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.60重量%至約0.65重量%。

【0327】 在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約1.00 mg的阿曲生坦或

相當量的其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含約0.50 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型包含約0.75 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

(ii)稀釋劑

【0328】 用於公開的劑型的合適的稀釋劑包括，但不限於，乳糖(如乳糖一水合物、無水乳糖和PHARMATOSE® DCL21)、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、異麥芽糖醇、微晶纖維素(如AVICEL® PH101和AVICEL® PH102)、矽化微晶纖維素(如PROSOLV® SMCC 50和SMCC 90)、磷酸二鈣、澱粉及其組合。在一些實施方案中，稀釋劑選自乳糖、甘露醇、異麥芽糖醇、微晶纖維素、磷酸二鈣及其組合。在一些實施方案中，稀釋劑為乳糖。

【0329】 在一些實施方案中，劑型中的稀釋劑的重量百分比為約70重量%至約99重量%。在一些實施方案中，劑型中的稀釋劑的重量百分比為約80重量%至約99重量%。在一些實施方案中，劑型中的稀釋劑的重量百分比為約85重量%至約99重量%。在上述一些實施方案中，稀釋劑選自乳糖、甘露醇、異麥芽糖醇及其組合。作為非限制性示例，稀釋劑可為乳糖。

(iii)黏合劑

【0330】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的黏合劑(例如，聚合物黏合劑)。用於公開的劑型的合適的黏合劑包括，但不限於，纖維素(如羥丙基甲基纖維素(例如，羥丙基纖維素E5(Premium LV)))、羥丙基乙基纖維素和羥丙基纖維素以及其它具有黏著性質的藥學上可接受的物質。在一些實施方案中，黏合劑選自羥丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素。在一些實施方案中，黏合劑為羥丙基纖維素。在一些實施方案中，黏合劑為羥乙基丙基纖維素。

【0331】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的黏合劑；且劑型中的黏合劑的重量百分比為約1.0重量%至約10.0重量%。在一些實施方案中，劑型中的黏合劑的重量百分比為約1.0重量%至約8.0重量%。在一些實施方案中，劑型中的黏合劑的重量百分比為約1.0重量%至約5.0重量%。在上述一些實施方案中，黏合劑為選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素的聚合物黏合劑。

【0332】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的黏合劑；並且基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約2：1至約25：1。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約1：1至約20：1。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約1：1至約15：1。在某些實施方案中，黏合劑為選自以下的聚合物黏合劑：羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素。

(iv)崩解劑

【0333】 在一些實施方案中，劑型任選包含藥學上可接受的崩解劑。用於公開的劑型的合適的崩解劑包括，但不限於，交聯聚乙炔吡咯烷酮(如POLYPLASDONE™ XL)、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉和改性澱粉(包括羥乙酸澱粉鈉)、瓊脂、海藻酸、微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及其組合。在一些實施方案中，崩解劑選自交聚維酮、羥乙酸澱粉鈉和交聯羧甲基纖維素鈉。在一些實施方案中，崩解劑為交聯聚乙炔吡咯烷酮。在一些實施方案中，崩解劑為交聚維酮。

【0334】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的崩解劑。在某些實施方案中，劑型中崩解劑的重量百分比為約1.0重量%至約10.0重量%。在

一些實施方案中，劑型中崩解劑的重量百分比為約1.0重量%至約6.0重量%。在一些實施方案中，劑型中崩解劑的重量百分比為約1.0重量%至約4.0重量%。在上述一些實施方案中，崩解劑為交聚維酮。

【0335】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的崩解劑，並且崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸)或其藥學上可接受的鹽或酯的重量/重量比為約60：1至約3：1。在一些實施方案中，崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸)或其藥學上可接受的鹽或酯的重量/重量比為約50：1至約4：1。在一些實施方案中，崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸)或其藥學上可接受的鹽或酯的重量/重量比為約35：1至約5：1。

(v)其它賦形劑

【0336】 在其它實施方案中，劑型任選包含藥學上可接受的潤滑劑和/或助流劑。用於公開的劑型的合適的潤滑劑和助流劑包括，但不限於，二氧化矽(如SYLOID® 244FP和AEROSIL® 200)、山嶺酸甘油酯(如COMPRITOL®)、滑石、硬脂酸、固體聚乙二醇、矽膠及其混合物和其它具有潤滑或助流性質的物質。在某些實施方案中，潤滑劑為山嶺酸甘油酯(如COMPRITOL®)。在某些實施方案中，助流劑為二氧化矽(如SYLOID® 244FP)。在某些實施方案中，潤滑劑為山嶺酸甘油酯且助流劑為二氧化矽。

【0337】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的助流劑。在另一方面，劑型中助流劑的重量百分比為約0.1重量%至約1.5重量%。在一些實施方案中，劑型中助流劑的重量百分比為約0.1重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，劑型中助流劑的重量百分比為約0.1重量%至約0.8重量%。在一些實施方案中，助流劑為二氧化矽。

【0338】 在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的潤滑劑。在一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的疏水性潤滑劑。在一些實施方

案中，劑型中潤滑劑的重量百分比為約0.05重量%至約5.0重量%。在一些實施方案中，劑型中潤滑劑的重量百分比為約0.2重量%至約3.0重量%。在一些實施方案中，劑型中潤滑劑的重量百分比為約0.5重量%至約2.0重量%。在某些實施方案中，潤滑劑為山嶮酸甘油酯。

【0339】 在一些實施方案中，劑型進一步包含崩解劑、助流劑和潤滑劑。

(vi)抗氧化劑

【0340】 用於公開的劑型的合適的抗氧化劑包括在劑型中起還原劑作用並且被氧化成藥學上可接受的還原產物的抗氧化劑。在一些實施方案中，抗氧化劑的氧化還原電位小於阿曲生坦的氧化還原電位(即，氧化還原電位小於約900 mV)且大於約550 mV。在一些實施方案中，抗氧化劑的氧化還原電位小於約550 mV。在一些實施方案中，抗氧化劑具有約1 mV至約550 mV的氧化還原電位。在一些實施方案中，抗氧化劑在約25°C時在水中的溶解度大於約24 mg/mL。在一些實施方案中，抗氧化劑為胺基酸或其藥學上可接受的鹽或酯。在一些實施方案中，抗氧化劑為半胱胺酸。在一些實施方案中，抗氧化劑為L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯。在一些實施方案中，抗氧化劑選自L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物、L-半胱胺酸鹽酸鹽無水物和L-半胱胺酸乙基酯。在一些實施方案中，劑型包含L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物。

【0341】 在一些實施方案中，劑型中的抗氧化劑的重量百分比為約0.05重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，劑型中的抗氧化劑的重量百分比為約0.07重量%至約0.7重量%。在一些實施方案中，劑型中的抗氧化劑的重量百分比為約0.09重量%至約0.5重量%。

【0342】 在一些實施方案中，抗氧化劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約10：1至約1：10。在一些實施方案中，抗氧化劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在劑型中的莫耳比為約5：1至約1：5。在一些實施方案中，抗氧

化劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約2：1至約1：2。在一些實施方案中，抗氧化劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約1：1。

【0343】 在一些實施方案中，抗氧化劑為L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽。在某些實施方案中，劑型中的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯的重量百分比為約0.05重量%至約1.0重量%。在某些實施方案中，劑型中的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯的重量百分比為約0.07重量%至約0.7重量%。在某些實施方案中，劑型中的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯的重量百分比為約0.09重量%至約0.5重量%。

【0344】 在某些實施方案中，劑型中的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約10：1至約1：10。在某些實施方案中，劑型中的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約5：1至約1：5。在某些實施方案中，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約2：1至約1：2。在某些實施方案中，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約1：1。

【0345】 在某些實施方案中，抗氧化劑選自L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物、L-半胱胺酸鹽酸鹽無水物和L-半胱胺酸乙酯。在一些實施方案中，劑型包含L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物。

(vii)其它實施方案

【0346】 在一些實施方案中，劑型包含阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和抗氧化劑。在這些實施方案中的一些中，抗氧化劑為L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯。在一些實施方案中，抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)的莫耳比為約5：1至約1：5。在上述一些實施方案中，劑型進一步包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素，羥乙基丙基纖維

素和羥丙基纖維素；抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約5：1至約1：5；且基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約1：1至約20：1。在一些實施方案中，劑型進一步包含崩解劑，且崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)的重量比為約60：1至約3：1。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，劑型中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量百分比為約0.2重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0347】 在一些實施方案中，劑型包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素；抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約2：1至約1：2；且基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約1：1至約15：1。在一些實施方案中，劑型進一步包含崩解劑且崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)的重量/重量比為約50：1至約4：1。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在該劑型中的重量百分比為約0.2重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，該劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0348】 在一些實施方案中，劑型包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素；抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的莫耳比為約1：1；且基於阿曲生坦游離鹼重量當量，黏合劑與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的重量/重量比為約1：1至約15：1。在一些實施方案中，該劑型進一步包含崩解劑且崩解劑與抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或

酯)的重量/重量比為約35：1至約5：1。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在該劑型中的重量百分比為約0.3重量%至約0.8重量%。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0349】 在一些實施方案中，劑型包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素；該劑型包含約0.05重量%至約1.0重量%的抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)；且該劑型包含約1.0重量%至約10.0重量%的黏合劑。在一些實施方案中，劑型進一步包含崩解劑且崩解劑在劑型中的重量百分比為約1.0重量%至約10.0重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在該劑型中的重量百分比為約0.1重量%至約2.0重量%。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0350】 在一些實施方案中，劑型包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素；該劑型包含約0.07重量%至約0.70重量%的抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)；且劑型包含約1.0重量%至約8.0重量%的黏合劑。在一些實施方案中，劑型進一步包含崩解劑，且崩解劑在劑型中的重量百分比為約1.0重量%至約6.0重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在該劑型中的重量百分比為約0.2重量%至約1.0重量%。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0351】 在一些實施方案中，劑型包含藥學上可接受的聚合物黏合劑，其選自羥甲基丙基纖維素、羥乙基丙基纖維素和羥丙基纖維素；該劑型包含約0.09

重量%至約0.80重量%的抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)且劑型包含約1.0重量%至約5.0重量%的黏合劑。在一些實施方案中，該劑型進一步包含崩解劑且崩解劑在劑型中的重量百分比為約1.0重量%至約4.0重量%。在一些實施方案中，基於阿曲生坦游離鹼重量當量，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在該劑型中的重量百分比為約0.3重量%至約0.8重量%。在一些實施方案中，劑型包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0352】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.1重量%至約2.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約0.05重量%至約1.0重量%的抗氧化劑(例如，L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)；
- (c) 約75重量%至約99重量%的稀釋劑；
- (d) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (e) 任選地，約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
- (f) 任選地，約0重量%至約1.5重量%的藥學上可接受的助流劑；和
- (g) 任選地，約0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0353】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.1重量%至約2.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約0.05重量%至約1.0重量%的抗氧化劑(L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)；
- (c) 約75重量%至約99重量%的稀釋劑；

- (d) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
 - (e) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
 - (f) 任選地，約0重量%至約1.5重量%的藥學上可接受的助流劑；和
 - (g) 任選地，約0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；
- 其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0354】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.2重量%至約1.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
 - (b) 約0.07重量%至約0.7重量%的抗氧化劑(L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯)；
 - (c) 約82重量%至約99重量%的稀釋劑；
 - (d) 約1.0重量%至約8.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
 - (e) 任選地，約1.0重量%至約6.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
 - (f) 任選地，約0重量%至約1.0重量%的藥學上可接受的助流劑；和
 - (g) 任選地，約0重量%至約3.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；
- 其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0355】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.2重量%至約1.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約0.07重量%至約0.70重量%的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯；
- (c) 約82重量%至約99重量%的稀釋劑；
- (d) 約1.0重量%至約8.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (e) 約1.0重量%至約6.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
- (f) 任選地，約0重量%至約1.0重量%的藥學上可接受的助流劑；和

(g) 任選地，約0重量%至約3.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0356】 在一些實施方案中，劑型包含：

(a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.3重量%至約0.8重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

(b) 約0.09重量%至約0.50重量%的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯；

(c) 約87重量%至約99重量%的藥學上可接受的稀釋劑；

(d) 約1.0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；

(e) 任選地，約1.0重量%至約4.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；

(f) 任選地，約0重量%至約0.75重量%的藥學上可接受的助流劑；和

(g) 任選地，約0重量%至約2.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0357】 在一些實施方案中，劑型包含：

(a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.3重量%至約0.8重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

(b) 約0.09重量%至約0.50重量%的L-半胱胺酸或其藥學上可接受的鹽或酯；

(c) 約87重量%至約99重量%的藥學上可接受的稀釋劑；

(d) 約1.0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；

(e) 約1.0重量%至約4.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；

(f) 任選地，約0重量%至約0.75重量%的藥學上可接受的助流劑；和

(g) 任選地，約0重量%至約2.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0358】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.1重量%至約2.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約75重量%至約99重量%的稀釋劑；
- (c) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (d) 任選地，約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
- (e) 任選地，約0重量%至約1.5重量%的藥學上可接受的助流劑；和
- (f) 任選地，約0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0359】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.1重量%至約2.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約75重量%至約99重量%的稀釋劑；
- (c) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (d) 約1.0重量%至約10.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
- (e) 任選地，約0重量%至約1.5重量%的藥學上可接受的助流劑；和
- (f) 任選地，約0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0360】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.2重量%至約1.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
- (b) 約82重量%至約99重量%的稀釋劑；
- (c) 約1.0重量%至約8.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (d) 任選地，約1.0重量%至約6.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；

- (e) 任選地，約0重量%至約1.0重量%的藥學上可接受的助流劑；和
 - (f) 任選地，約0重量%至約3.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；
- 其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0361】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.2重量%至約1.0重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
 - (b) 約82重量%至約99重量%的稀釋劑；
 - (c) 約1.0重量%至約8.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
 - (d) 約1.0重量%至約6.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
 - (e) 任選地，約0重量%至約1.0重量%的藥學上可接受的助流劑；和
 - (f) 任選地，約0重量%至約3.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；
- 其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0362】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.3重量%至約0.8重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；
 - (b) 約87重量%至約99重量%的藥學上可接受的稀釋劑；
 - (c) 約1.0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
 - (d) 任選地，約1.0重量%至約4.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
 - (e) 任選地，約0重量%至約0.75重量%的藥學上可接受的助流劑；和
 - (f) 任選地，約0重量%至約2.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；
- 其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0363】 在一些實施方案中，劑型包含：

- (a) 基於阿曲生坦游離鹼重量當量，約0.3重量%至約0.8重量%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

- (b) 約87重量%至約99重量%的藥學上可接受的稀釋劑；
- (c) 約1.0重量%至約5.0重量%的藥學上可接受的黏合劑；
- (d) 約1.0重量%至約4.0重量%的藥學上可接受的崩解劑；
- (e) 任選地，約0重量%至約0.75重量%的藥學上可接受的助流劑；和
- (f) 任選地，約0重量%至約2.0重量%的藥學上可接受的潤滑劑；

其中劑型的所有組分的累積重量百分比等於100%。

【0364】 在一些實施方案中，劑型滿足以下條件的一個或多個：

- (a) 稀釋劑為乳糖；
- (b) 劑型包含藥學上可接受的黏合劑且黏合劑為羥丙基甲基纖維素；
- (c) 劑型包含藥學上可接受的崩解劑且崩解劑為交聚維酮；
- (d) 劑型包含藥學上可接受的助流劑且助流劑為二氧化矽；
- (e) 劑型包含藥學上可接受的潤滑劑且潤滑劑為山嶺酸甘油酯。

【0365】 在一些實施方案中，基於阿曲生坦母體重量當量，劑型為包含約0.25 mg至約1.25 mg阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)的固體藥物劑型。在一些實施方案中，基於阿曲生坦母體重量當量，藥物組合物包含約0.40 mg至約1.00 mg的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)。在一些實施方案中，基於阿曲生坦母體重量當量，藥物組合物包含約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)。在一些實施方案中，基於阿曲生坦母體重量當量，藥物組合物包含約0.50 mg的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)，。在一些實施方案中，基於阿曲生坦母體重量當量，藥物組合物包含約0.75 mg的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)。在上述一些實施方案中，劑型為片劑。

【0366】 在一些實施方案中，劑型為片劑。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約37.5 mg至約1500 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約50 mg

至約750 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約50 mg至約250 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約75 mg至約500 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約75 mg至約150 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約100 mg至約250 mg。在一些實施方案中，片劑具有的重量為約100 mg至約230 mg。在一些實施方案中，片劑的水含量低於約10%。在某些實施方案中，片劑的水含量為約4%-6%(例如，約4%-5%)。

【0367】 通常，片劑可以任選地被至少一層非速率控制層包圍或包衣。非速率控制層可以形成為單個層、包衣或膜或者多個單層、包衣或膜。非速率控制層的功能可包括，例如，為阿曲生坦提供進一步的穩定性，用作製劑的加工助劑和/或化妝品增強劑，和/或用作掩蔽劑以減少任何與製劑相關的不良氣味(例如通常與L-半胱胺酸相關的氣味)。

【0368】 當劑型包含非速率控制層時，該非速率控制層可以由一種或多種聚合物以及本領域已知的其他成分製成，例如但不限於：增塑劑、顏料/遮光劑、蠟等。可以使用的聚合物的示例包括但不限於羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯醇和聚乙二醇。可以使用的增塑劑的示例包括但不限於聚乙二醇、甘油、三醋精、檸檬酸三乙酯、鄰苯二甲酸二乙酯、L-半胱胺酸和礦物油。可以使用的顏料/遮光劑的示例包括但不限於水溶性染料(例如日落黃、喹啉黃、赤蘚紅和酒石黃)、顏料(例如鋁色澱、氧化鈦、氧化鐵和滑石粉)和天然產物(例如核黃素、類胡蘿蔔素、葉綠素、花青素和胭脂紅)。可以使用的蠟的示例包括但不限於石蠟。

【0369】 在一些實施方案中，劑型為用藥學上可接受的聚合物包衣的片劑。

【0370】 在一些實施方案中，劑型為膠囊。

【0371】 在一些實施方案中，劑型被包裝在半透氣性容器中。在一些實施方案中，半透氣性容器為泡罩包裝。

【0372】 在一些實施方案中，劑型包裝在基本上不透氣的容器中。

【0373】 在一些實施方案中，劑型是立即釋放劑型。在一些實施方案中，劑型是立即釋放片劑，並且如在使用USP溶出度儀2(Paddle Apparatus)、0.01N鹽酸溶解介質、50 RPM的槳轉速進行的體外溶出試驗中所測定的那樣，在約45分鐘內釋放出至少約85%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，劑型是立即釋放片劑，並在約30分鐘內釋放至少約75%的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

【0374】 在一些實施方案中，在約40°C和約75%相對濕度儲存六個月後，劑型包含小於約1.0重量%的總雜質，該總雜質是由阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的降解引起的。在一些實施方案中，使用高效液相色譜法分析阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的降解。

【0375】 在一些實施方案中，在約40°C和約75%相對濕度儲存六個月之後，劑型包含小於約0.6重量%的任何單一雜質，該任何單一雜質是由阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽降解引起的。在一些實施方案中，使用高效液相色譜法分析阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的降解。

【0376】 在一些實施方案中，在約40°C和約75%相對濕度儲存六個月之後，劑型包含小於約1.0重量%的任何單一雜質，該任何單一雜質是由阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽降解引起的。在一些實施方案中，使用高效液相色譜法分析阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的降解。

【0377】 在某些實施方案中，劑型選自：

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.31	0.37 ^a
乳糖一水合物(普通)	91.19	109.4
羥丙甲纖維素E5(Premium IV)	3.00	3.6
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二氧化矽(SYLOID®)	0.50	0.6

山嶺酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.50	1.8
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量 % ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1
羥丙甲纖維素E3(Premium IV)	97	3.5
淨化水	n/a	n/a

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.35 mg游離鹼×1.07=0.37 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於 120 mg 片劑重量，其中包衣增重為 3%。

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.4460	0.5350 ^a
乳糖一水合物(普通)	91.05	109.3
羥丙甲纖維素E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化矽(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵴酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.500	1.80
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量% ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1080
羥丙甲纖維素E3(Premium IV)	97	3.492
淨化水	n/a	n/a
總計	100%	123.6 mg

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.50 mg游離鹼×1.07=0.5350 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於120 mg片劑重量，其中包衣增重為3%。

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.6690	0.8025 ^a
乳糖一水合物(普通)	90.83	109.0
羥丙甲纖維素E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化矽(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵴酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.500	1.80
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量% ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1080
羥丙甲纖維素E3(Premium IV)	97	3.492
淨化水	n/a	n/a
總計	100%	123.6 mg

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.75 mg游離鹼×1.07=0.8025 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於120 mg片劑重量，其中包衣增重為3%。

【0378】 在某些實施方案中，劑型選自：

【0379】

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.4460	0.5350 ^a
乳糖一水合物(普通)	90.91	109.1
L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物	0.1440	0.1728
羥丙甲纖維素E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化矽(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嶺酸甘油酯(COMPRITOL®)	1.500	1.800
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量% ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1
羥丙甲纖維素E3(Premium IV)	97	3.5
淨化水	n/a	n/a
總計	100%	123.6 mg

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.5 mg游離鹼×1.07=0.5350 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於120 mg片劑重量，其中包衣增重為3%。

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.6690	0.8025 ^a
乳糖一水合物(普通)	90.61	108.7
L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物	0.216	0.2592
羥丙甲纖維素E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化矽(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嶺酸甘油酯(COMPRITOL®)	1.500	1.800
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量% ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1080
羥丙甲纖維素E3(Premium IV)	97	3.492
淨化水	n/a	n/a
總計	100%	123.6 mg

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.75 mg游離鹼×1.07=0.8025 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於120 mg片劑重量，其中包衣增重為3%。

片芯組合物		
成分	重量/重量%	mg/片
阿曲生坦單鹽酸鹽	0.31	0.372 ^a
乳糖一水合物(普通)	91.09	109.3
L-半胱胺酸鹽酸鹽一水合物	0.0999	0.120
羥丙甲纖維素 E5(Premium IV)	3.00	3.6
交聚維酮 (Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二氧化矽(SYLOID® 244FP)	0.50	0.60
山 嶺 酸 甘 油 酯 (COMPRITOL®)	1.50	1.8
淨化水 ^b	n/a	n/a
總計	100%	120 mg
膜包衣片劑組合物		
成分	重量/重量% ^c	mg/片 ^d
PEG1450	3	0.1
羥丙甲纖維素 E3(Premium IV)	97	3.5
淨化水	n/a	n/a
總計	100%	123.6 mg

^a阿曲生坦單鹽酸鹽因子=1.07(即，0.35 mg游離鹼×1.07=0.37 mg鹽)。

^b粒化懸浮介質。最終產物中少於2%。

^c基於10%固體的水溶液。

^d基於120 mg片劑重量，其中包衣增重為3%。

【0380】 在美國專利第9,364,458號和美國專利第10,016,393號中進一步描述了阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的製劑及其製備方法，上述文獻各自通過引用整體併入本文。

F. 劑量和施用

【0381】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約0.001 mg至0.1 mg/kg受試者體重(例如，約0.001、約0.002、約0.003、約0.004、約0.005、約0.006、約0.007、約0.008、約0.009、約0.01、約0.015、約0.02、約0.025、約0.03、約0.035、約0.04、約0.045、約0.05、約0.055、約0.06、約0.065、約0.07、約0.075、約0.08、約0.085、約0.09、約0.095或約0.10 mg/kg受試者體重或其間的任何值)的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0382】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約0.1 mg至10 mg(例如，約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.75、約0.8、約0.9、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.5、約3.0、約3.5、約4.0、約4.5、約5.0、約5.5、約6.0、約6.5、約7.0、約7.5、約8.0、約8.5、約9.0、約9.5或約10.0 mg或其間的任何值)的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約0.75 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次時)。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約0.25 mg(例如，當每天施用一次)阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約0.35 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次)。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約1.0 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次)。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約1.25 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次)。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約1.5 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次)。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為約1.75 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽(例如，當每天施用一次)。在這些實施方案中的一些中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量為0.75 mg(例如，1×0.75 mg片劑；或1.5×0.50 mg片劑)的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽，每天施用一次。

【0383】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其鹽或溶劑合物的劑量包含治療有效量的阿曲生坦或其鹽或溶劑合物。在其它實施方案中，阿曲生坦或其鹽或溶劑合物的劑量包含少於治療有效量的阿曲生坦或其鹽或溶劑合物(例如，當施用

多個劑量以實現所需的臨床或治療效果)。

【0384】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.20 mg至約1.5 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。例如，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量可為約0.20 mg、約0.30 mg、約0.40 mg、約0.50 mg、約0.60 mg、約0.70 mg、約0.80 mg、約0.90 mg、約1.0 mg、約1.1 mg、約1.2 mg、約1.3 mg、約1.4 mg或約1.5 mg阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.25 mg至約1.25 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。在某些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。例如，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量可為約0.50 mg、約0.55 mg、約0.60 mg、約0.65 mg、約0.70 mg、約0.75 mg、約0.80 mg或約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。作為非限制性示例，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量可為約0.75 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

【0385】 可以通過任何合適的途徑和方式施用阿曲生坦或其鹽或溶劑化物。施用本公開的抗體和/或抗體-藥物綴合物的合適途徑是本領域眾所周知的，並且可以由本領域普通技術人員選擇。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽是腸胃外施用的。腸胃外施用是指除腸內和局部施用以外的施用方式，通常通過注射，並且包括表皮、靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、腱內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、被膜下、蛛網膜下、脊柱內、顱內、胸內、硬膜外和胸骨內注射和輸注。在一些實施方案中，阿曲生坦的施用途徑為靜脈注射或輸注。在一些實施方案中，阿曲生坦的施用途徑為靜脈內輸注。在一些實施方案中，阿曲生坦的施用途徑為靜脈注射或輸注。在一些實施方案中，阿曲生坦為靜脈內輸注。在一些實施方案中，阿曲生坦的施用

途徑為口服。

【0386】 在本文提供的方法或用途或產品的一個實施方案中，將阿曲生坦每天、每天兩次、每天三次或每天四次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦每隔一天、約每週一次或約每三週一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦每天兩次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約0.75 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以0.75 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約0.25 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以0.25 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約0.35 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以0.35 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約0.5 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以0.5 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約1.0 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以1.0 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以約1.75 mg的劑量每天一次施用於受試者。在一些實施方案中，將阿曲生坦以1.75 mg的劑量每天一次施用於受試者。

G. 組合治療

【0387】 本公開的方法還考慮了治療，包括施用如本公開的任何實施方案中所述的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽與一種或多種其它治療劑(如腎素-血管張力素-醛甾酮系統的一個或多個元素的抑制劑)的組合。因此，本文中任何地方所述的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可以單獨施用或與一種或多種其他治療劑組合施用。當與一種或多種其它治療劑組合施用時，可以對受試者施用單獨的劑型，或者可以對受試者施用同時包含阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和其

它治療劑的單一劑型。如果作為單獨的劑型施用，則其它治療劑可以與本發明的阿曲生坦劑型同時施用或者與本發明的阿曲生坦劑型依次(以任何順序)施用。兩種或更多種藥劑的組合施用在本文中也可以稱為“共同施用”。

【0388】 代表性的其它治療劑包括，例如，利尿劑、抗高血壓劑、糖尿病或糖尿病併發症的治療劑以及高脂血症的治療劑。

【0389】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種利尿劑共同施用，所述利尿劑如氫氯噻嗪(如MICROZIDE™或ORETIC™)、氫氟噻嗪(如SALURON™)、貝美他尼(如BUMEX™)、托塞米(如DEMADEX™)、美托拉宗(如ZAROXOLYN™)、氯噻嗪(如DIURIL™、ESIDRIX™或HYDRODIURIL™)、氨苯蝶啶(如DYRENIUM™)、依他尼酸(如EDECRIN™)、氯噻酮(如HYGROTON™)、呋塞米(如LASIX™)、吲達帕胺(如LOZOL™)或阿米洛利(如MIDAMOR™或MODURETIC™)。

【0390】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種噻嗪類利尿劑共同施用，所述噻嗪類利尿劑如氯噻嗪、氯噻酮、氫氯噻嗪、三氯噻嗪、吲達帕胺或美托拉宗。

【0391】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種髓祥利尿劑共同施用，所述髓祥利尿劑如布美他尼、依他尼酸、呋塞米或托塞米。

【0392】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種保鉀利尿劑共同施用，所述保鉀利尿劑如阿米洛利、依普利酮、螺內酯和氨苯蝶啶。

【0393】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑共同施用，所述血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑如喹那普利(如ACCUPRIL™)、福辛普利、培哚普利(如ACEON™)、卡托普

利(如CAPOTEN™)、依那普利(如VASOTEC™)、依那普利拉™、雷米普利(如ALTACE™)、西拉普利、地拉普利、福森普利(如MONOPRIL™)、佐芬普利、吲哚普利、貝那普利(如LOTENSIN™)、賴諾普利(如PRINIVIL™或ZESTRIL™)、螺普利、群多普利(如MAVIK™)、perindop、噴托普利、莫昔普利(如UNIVASC™)、匹伏普利、替莫普利、奧馬曲拉、咪達普利、瑞西那明、貝那普利拉、福辛普利拉、雷米普利拉、培哚普利拉、喹那普利拉、群多普利拉、莫昔普利拉、喹啉黃WS或西拉普利拉。在某些實施方案中，ACE抑制劑選自：喹那普利、福辛普利、培哚普利、卡托普利、依那普利、依那普利拉、雷米普利、西拉普利、地拉普利、福森普利、佐芬普利、吲哚普利、貝那普利、賴諾普利、螺普利、群多普利、perindop、噴托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。

【0394】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種血管張力素II受體阻斷劑(ARB)共同施用，所述血管張力素II受體阻斷劑(ARB)如坎地沙坦(如ATACAND™)、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦(如TEVETEN™)、厄貝沙坦(如AVEPRO™)氯沙坦(如COZAAR™)、奧美沙坦、奧美沙坦酯(如BENICAR™)他索沙坦、替米沙坦(如MICARDIS™)、緬沙坦(如DIOVAN™)、佐拉沙坦、阿齊沙坦酯、F1-6828K、RNH-6270、UR-7198、Way-126227、KRH-594、TAK-536、BRA-657或TA-606。在某些實施方案中，ARB選自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、奧美沙坦酯、替米沙坦、緬沙坦、阿齊沙坦酯和BRA-657。

【0395】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種鈣通道阻斷劑共同施用，所述鈣通道阻斷劑如硝苯地平(如ADALAT™、ADALAT CCT™或PROCARDIA™)、維拉帕米(如GALAN™、COVERA-HS™、ISOPTIN SR™或VERELAN™)、地爾硫卓(如CARDIZEM™、CARDIZEM CD™、CARDIZEM LA™、CARDIZEM SR™、DILACOR™、TIAMATE™或TIAZAC™)、

伊拉地平(如DYNACIRC™或DYNACIRC CR™)、氨氯地平(如NORVASC™)、非洛地平(如PLENDIL™)、尼索地平(如SULAR™)、苧普地爾(如VASCOR™)、伐尼地平、氯維地平、樂卡地平或地爾硫卓。

【0396】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種腎素抑制劑共同施用，所述腎素抑制劑如阿利吉侖(如TEKTURNATM)。

【0397】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種醛甾酮受體拮抗劑共同施用，所述醛甾酮受體拮抗劑如依普利酮(如INSPRATM)或螺內酯(如ALDACTONETM)。

【0398】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種 α 阻斷劑共同施用，所述 α 阻斷劑如dozazosin(如CARDURATM)、酚苄明(如DIBENZYLINE™)、特拉唑嗪(如HYTRIN™)、CDR1-93/478或CR-2991。

【0399】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種 β 阻斷劑共同施用，所述 β 阻斷劑如噻嗎洛爾(如BLOCARDENTM)卡替洛爾(如CARTROL™)、卡維地洛(如COREG™)、納多洛爾(如CORGARD™)、普萘洛爾(如INNOPRAN XL™)、倍他洛爾(如KERLONETM)噴布洛爾(如LEVATOL™)、美托洛爾(如LOPRESSOR™或TOPROL-XL™)、阿替洛爾(如TENORMINTM)、吲哚洛爾(如VISKENTM)或比索洛爾。

【0400】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種 α - β 阻斷劑共同施用，所述 α - β 阻斷劑如拉貝洛爾(如NORMODYNETM或TRANDATE™)。

【0401】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種中樞抗腎上腺能藥共同施用，所述中樞抗腎上腺能藥如甲基多巴(如ALDOMET™)、可樂定(如CATAPRESTM或CATAPRES-TTSTM)、胍法辛(如TENEXTM)或胍那苄(如WYTENSINTM)。

【0402】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種糖苷/正性肌力藥共同施用，所述糖苷/正性肌力藥如地高辛(如LANOXIN™)。

【0403】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種 α 葡萄糖苷酶抑制劑共同施用，所述 α 葡萄糖苷酶抑制劑如米格列醇(如GLYSET™)或阿卡波糖(如PRECOSE™)。

【0404】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種雙胍共同施用，所述雙胍如羅格列酮(如AVANDAMET™)或二甲雙胍(如GLUCOPHAGE™或GLUCOPHAGE XR™)。

【0405】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種胰島素共同施用，所述胰島素如HUMALOG™、HUMALOG 50/50™、HUMALOG 75/25™、HUMULIN 50/50™、HUMALIN 75/25™、HUMALIN L™、HUMALIN N™、HUMALIN R™、HUMALIN R U-500™、HUMALIN U™、ILETIN II LENTE™、ILETIN II NPH™、ILETIN II REGULAR™、LANTUS™、NOVOLIN 70/30™、NOVILIN N™、NOVILIN R™、NOVOLOG™或VELOSULIN BR™和EXUBERA™。

【0406】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種美格列脲(meglitnides)類共同施用，所述美格列脲類如瑞格列奈(如PRANDIN™)或那格列奈(如STARLIX™)。

【0407】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種磺醯脲共同施用，所述磺醯脲如格列美脲(如AMARYL™)、格列本脲(如DIAB™、GLYNASE PRESTAB™或MICRONASE™)或格列吡嗪(如GLUCOTROL™或GLUCOTROL XL™)。

【0408】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或

多種噻唑烷二酮共同施用，所述噻唑烷二酮如吡格列酮(如ACTOS™)或羅格列酮(如AVANDIA™)。

【0409】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種菸鹼酸或一種或多種菸鹼酸衍生物共同施用，如NIACOR™、NIASPAN™、NICOLAR™或SLO-菸鹼酸™。

【0410】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種纖維物酸衍生物共同施用，所述纖維物酸衍生物如氯貝丁酯(如ATROMID-S™)、吉非貝齊(如LOPID™)或非諾貝特(如TRICOR™)。

【0411】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種膽汁酸螯合劑共同施用，所述膽汁酸螯合劑如考來替泊(如COLESTID™)、考來烯胺(如LOCHOLEST™、PREVALITE™、QUESTRAN™或QUESTRAN LIGHT™)或考來維侖(如WELCHOL™)。

【0412】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種膽固醇吸收抑制劑共同施用，所述膽固醇吸收抑制劑如依澤替米貝(如ZETIA™)。

【0413】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種3-羥基-3-甲基戊二醯輔酶A(HMG-CoA)還原酶抑制劑(他汀類)共同施用，如氟伐他汀(如LESCOL™)、阿托伐他汀(如LIPITOR™)、洛伐他汀(如ALTOCOR™或MEVACOR™)、普伐他汀(如PRAVACHOL™)、羅蘇伐他汀(如CRESTOR™)、辛伐他汀(如ZOCOR™)或匹伐他汀。

【0414】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種其它藥劑共同施用。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為免疫抑制劑。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑選自胺基蝶呤、硫唑嘌呤、環孢黴素A、D-青黴胺、金鹽、羥氯喹、來氟米特、甲氨蝶呤、米諾環素、雷帕黴素、

柳氮磺吡啶、他克莫司(FK506)及其藥學上可接受的鹽。作為非限制性示例，所述一種或多種其它藥劑可為羥氯喹。

【0415】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與一種或多種其它治療劑共同施用，所述其它治療劑選自SGLT-2抑制劑(如卡格列淨、GR-免疫抑制劑(如布地奈德、MASP-2抗體(如OMS721)、雙重ET1A/ARB抑制劑(如sparsentan)、B細胞調節劑(例如，APRIL調節劑如阿塞西普、APL-2和VIS649)、SYK抑制劑(如fosamatinib)、補體因子3轉化酶抑制劑(如LNP023)、NRF2活化劑(如Bardoxolone)和靶向補體途徑的C5成分的RNAi治療劑(例如，cemdisiram)。

【0416】 在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為SGLT-2抑制劑。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為SGLT-2抑制劑，其選自達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、bexagliflozin、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)、托格列淨、埃格列淨、恒格列淨(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-環丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、吡啶-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、索格列淨、魯格列淨、依碳酸舍格列淨、瑞格列淨、依碳酸瑞格列淨和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯並呋喃-5-基)丙醯基)-3-羥基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為SGLT-2抑制劑，其選自bexagliflozin、卡格列淨、達格列淨、恩格列淨、埃格列淨、伊格列淨、魯格列淨、瑞格列淨、serfliflozin、licofliglozin、索格列淨和托格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為bexagliflozin。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為卡格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為達格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為恩格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為埃格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為伊格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為魯格列淨。在一些實施方案中，一種或

多種其它藥劑為瑞格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為serfliflozin。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為licofliglozin。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為索格列淨。在一些實施方案中，一種或多種其它藥劑為托格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為達格列淨丙二醇水合物。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為卡格列淨半水合物。

【0417】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑的量為約1 mg至約350 mg。例如，約1 mg至約175 mg、約175 mg至約350 mg或約90 mg至約260 mg。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑的量為約85 mg至約325 mg。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑的量為約1 mg至約50 mg、約20 mg至約70 mg、約50 mg至約100 mg、約70 mg至約120 mg、約90 mg至約140 mg、約110 mg至約160 mg、約130 mg至約180 mg、約150 mg至約200 mg、約170 mg至約220 mg、約190 mg至約240 mg、約210 mg至約260 mg、約230 mg至約280 mg、約250 mg至約300 mg、約270 mg至約320 mg或約290 mg至約350 mg。例如，約100 mg或約300 mg。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑的量為約1至約15 mg。例如，約1至約10 mg或約5至約15 mg。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑的量為1 mg至約3 mg、約2 mg至約4 mg、約3 mg至約5 mg、約4 mg至約6 mg、約5 mg至約7 mg、約6 mg至約8 mg、約7 mg至約9 mg、約8 mg至約10 mg、約9 mg至約11 mg、約10 mg至約12 mg、約11 mg至約13 mg、約12 mg至約14 mg或約13 mg至約15 mg。

【0418】 在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為卡格列淨。在一些實施方案中，施用100 mg或300 mg卡格列淨。在一些實施方案中，施用100 mg或300 mg卡格列淨半水合物。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為達格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為達格列淨丙二醇水合物。在一些實施方案中，施用5 mg或10 mg達格列淨。在一些實施方案中，施用5 mg或10 mg達格列淨丙二醇水合物。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為恩格列淨。在一些實施方案中，

施用10 mg或25 mg恩格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為埃格列淨。在一些實施方案中，施用5 mg或15 mg埃格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為伊格列淨。在一些實施方案中，施用25 mg或50 mg伊格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為bexagliflozin。在一些實施方案中，施用20 mg bexagliflozin。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為索格列淨。在一些實施方案中，施用200 mg或400 mg索格列淨。在一些實施方案中，SGLT-2抑制劑為licogliflozin。在一些實施方案中，施用15 mg、50 mg、75 mg或150 mg licogliflozin。

【0419】 在本文描述的任何實施方案中，考慮了產生效果的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽與SGLT-2抑制劑的各種組合。在一些實施方案中，例如本文所述的任何有益或期望結果的作用大於與共同施用時相同量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和與共同施用時相同量的SGLT-2抑制劑作為單一療法施用時觀察到的作用的總和。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽與SGLT-2抑制劑的共同施用產生作用，例如使用較小劑量得到單一療法的任一種或兩種化合物的治療效果。例如，與單一療法中使用的量相比，使用較小劑量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽和/或SGLT-2抑制劑產生治療效果。例如，在一些實施方案中，與SGLT-2抑制劑組合施用的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量可為作為單一治療施用的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的劑量的約50%至約90%，以產生相同治療效果，例如，本文所述的任何有益或期望結果。在一些實施方案中，與阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽組合施用的SGLT-2抑制劑的劑量，可為作為單一治療施用的SGLT-2抑制劑的約50%至約90%，以產生相同治療效果，例如，本文所述的任何有益或期望結果。例如，治療IgA腎病、減少腎臟炎症和/或纖維化、減少血尿症、減少蛋白尿、穩定eGFR、減少IgA-腎病相關的疾病發作的數量、延遲ESRD發作、減少疲勞和減少腎小球系膜細胞活化。

【0420】 在一些實施方案中，本公開涉及阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽

與第二治療劑組合用於治療如本公開的各種實施方案中所述的病症的用途。

【0421】 在一些實施方案中，本發明涉及阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽在治療如本發明的各種實施方案中所述的病症中的用途，其中所述用途包括一種或多種其它治療劑。

【0422】 在一些實施方案中，本發明涉及藥物組合物，該藥物組合物包含阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽，且進一步包含一種或多種其它治療劑。

【0423】 在一些實施方案中，一種或多種其它治療劑抑制一種或多種腎素-血管張力素-醛甾酮系統的元素。在一些實施方案中，一種或多種其它治療劑選自利尿劑、血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑、血管張力素II受體(ARB)阻斷劑、鈣通道阻斷劑、腎素抑制劑和醛甾酮拮抗劑。在某些具體實施方案中，一種或多種其它治療劑選自血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑和血管張力素II受體阻斷劑(ARBs)。在某些實施方案中，一種或多種其它治療劑選自一種或多種血管張力素轉化酶抑制劑。在某些實施方案中，一種或多種其它治療劑選自一種或多種血管張力素II受體阻斷劑。在某些實施方案中，一種或多種其它治療劑包括一種或多種ACE抑制劑和一種或多種ARBs。例如，一種或多種腎素-血管張力素系統的抑制劑可為ACE抑制劑、ARB或其組合。例如，ACE抑制劑可選自：喹那普利、福辛普利、培哚普利、卡托普利、依那普利、依那普利拉、雷米普利、西拉普利、地拉普利、福森普利、佐芬普利、呋喃普利、貝那普利、賴諾普利、螺普利、群多普利、perindopril、噴托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伐普利。例如，ARB可選自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、奧美沙坦酯、替米沙坦、維沙坦、阿齊沙坦酯和BRA-657。

【0424】 在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與SGLT-2抑制劑和一種或多種ACE抑制劑和/或一種或多種ARB共同施用。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與SGLT-2抑制劑和一種或多種ACE抑

制劑共同施用。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與SGLT-2抑制劑和一種或多種ARB共同施用。在一些實施方案中，阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽可與SGLT-2抑制劑、ACE抑制劑和ARB共同施用。

【0425】 應當理解，本文所述的實施例和實施方案僅用於說明目的，並且將對本領域技術人員建議根據其進行各種修改或改變，這些修改或改變包括在本申請的精神和範圍和所附請求項的範圍之內。本文引用的所有出版物、專利、專利申請和序列登記號出於所有目的通過引用整體併入本文。

【0426】 通過參考以下實施例將更充分地理解本公開。然而，它們不應被解釋為限制本公開的範圍。應當理解，本文描述的實施例和實施方案僅用於說明目的，並且將對本領域技術人員建議根據其進行各種修改或改變，這些修改或改變將被包括在本申請的精神和範圍和所附請求項的範圍之內。

選擇的實施方案

實施方案1：在患有IgA腎病的受試者中抑制腎小球系膜細胞活化的方法，包括向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者之前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案2：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者之前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案3：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案4：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者不遭受以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案5：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者之前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性腎衰竭。

實施方案6：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者之前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。

實施方案7：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者之前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。

實施方案8：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中所述受試者沒有正在治療以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病或急性腎衰竭。

實施方案9：治療IgA腎病的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中已確定所述受試者具有受控的血清葡萄糖位準；

其中所述受試者尚未被診斷為患有以下的一種或多種：HIV-相關的腎病或

急性腎衰竭。

實施方案10：在患有IgA腎病的受試者中減少腎臟炎症和/或纖維化的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案11：在患有IgA腎病的受試者中減少血尿症發生的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案12：在患有IgA腎病的受試者中穩定eGFR的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案13：在患有IgA腎病的受試者中減少IgA-腎病相關的疾病發作的數量的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案14：在患有IgA腎病的受試者中延遲ESRD發作的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案15：在患有IgA腎病的受試者中減少蛋白尿的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案16：實施方案1所述的方法，其中所述腎小球系膜活化通過IgA免疫複合物誘導。

實施方案17：實施方案1所述的方法，其中所述腎小球系膜活化與IgA免疫複合物的存在相關。

實施方案18：實施方案1所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞增殖的生物標誌物的表現和/或活性。

實施方案19：實施方案1所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症。

實施方案20：實施方案19所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL6、MCP1或指示腎小球系膜細胞炎症的其它生物標誌物中的一種或多種的

表現和/或活性。

實施方案21：實施方案19或20所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL-6信號傳導。

實施方案22：實施方案1所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。

實施方案23：實施方案22所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示腎小球系膜細胞纖維化的其它生物標誌物中的一種或多種的表現和/或活性。

實施方案24：實施方案22或23所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnajb4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案25：實施方案22-24任一項所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

實施方案26：實施方案22-25任一項所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnajb4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案27：實施方案22-25任一項所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少NF- κ B信號傳導和/或PDGF信號傳導。

實施方案28：實施方案23-27任一項所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少腎小球系膜細胞的基質分泌。

實施方案29：實施方案28所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞的基質分泌包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：腎小球系膜細胞的過量基質分泌。

實施方案30：實施方案1-29任一項所述的方法，其中所述受試者目前未接受一種或多種免疫抑制劑。

實施方案31：實施方案1-30任一項所述的方法，其中還正在對所述受試者施用一種或多種其它藥劑。

實施方案32：實施方案31所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑選自鈣調神經磷酸酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑、胺基喹啉、補體抑制物、B-細胞抑制劑、細胞毒素劑、mTOR抑制劑和類固醇。

實施方案33：實施方案31或32所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑為免疫抑制劑。

實施方案34：實施方案31-33任一項所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑為類固醇。

實施方案35：實施方案34所述的方法，其中所述類固醇選自潑尼松、地塞米

松、氫化可的松、環孢素以及上述的任何組合。

實施方案36：實施方案31或32所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑為胺基喹啉。

實施方案37：實施方案31、32或36任一項所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑為羥氯喹。

實施方案38：實施方案31-37任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，一種或多種其它藥劑的劑量減少。

實施方案39：實施方案33-38任一項所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑的劑量減少了約25%至約100%。

實施方案40：實施方案33-39任一項所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑的劑量減少了約50%至約100%。

實施方案41：實施方案33-40任一項所述的方法，其中所述一種或多種其它藥劑的劑量減少了約75%至約100%。

實施方案42：在患有IgA腎病的受試者中減少疲勞的方法，包括向有需要的受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽；

其中已確定所述受試者未患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV-相關的腎病、前列腺癌或急性腎衰竭。

實施方案43：實施方案42所述的方法，其中所述疲勞減少了約10%至約20%。

實施方案44：實施方案42或43所述的方法，其中減少疲勞包括以下一種或多種的評分減少：疲勞嚴重程度量表、Chalder疲勞量表、FACIT疲勞量表、簡要疲勞量表、FACT-F子量表、總體活力和影響、May和Kline形容詞檢查表、Pearson-Byars疲勞感覺檢查表、Rhoten疲勞量表、疲勞和無力時間表或個人力量檢查表。

實施方案45：實施方案1-44任一項所述的方法，其中所述受試者伴隨接受ACE抑制劑、ARB、他汀類、利尿劑、鈣通道阻斷劑、 β 阻斷劑、醛甾酮拮抗劑、

魚油、羥氯喹或上述的任何組合。

實施方案46：實施方案1-45任一項所述的方法，其中所述受試者伴隨接受ACE抑制劑、ARB或其組合。

實施方案47：實施方案45或46所述的方法，其中所述他汀類選自：阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、羅蘇伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀。

實施方案48：實施方案45-47任一項所述的方法，其中所述利尿劑選自：氫氯噻嗪、三氯噻嗪、氫氟噻嗪、噻乙宗、美托拉宗、氯噻嗪、氯噻酮、吲達帕胺、甲氯噻嗪、貝美他尼、托塞米、吡咯他尼、依他尼酸、布美他尼、呋塞米、氨苯蝶啶、螺內酯、依普利酮和阿米洛利。

實施方案49：實施方案45-48任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑選自：喹那普利、福辛普利、培哌普利、卡托普利、依那普利、依那普利拉、雷米普利、西拉普利、地拉普利、福森普利、佐芬普利、吲哚普利、貝那普利、賴諾普利、螺普利、群多普利、perindop、噴托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伐普利。

實施方案50：實施方案45-49任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑選自：喹那普利、福辛普利、卡托普利、依那普利和賴諾普利。

實施方案51：實施方案45-50任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑為喹那普利。

實施方案52：實施方案45-50任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑為福辛普利。

實施方案53：實施方案45-50任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑為卡托普利。

實施方案54：實施方案45-50任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑為依那普利。

實施方案55：實施方案45-50任一項所述的方法，其中所述ACE抑制劑為賴

諾普利。

實施方案56：實施方案45-55任一項所述的方法，其中所述ARB選自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普羅沙坦、厄貝沙坦、氯沙坦、奧美沙坦、奧美沙坦酯、替米沙坦、巰沙坦、阿齊沙坦酯和BRA-657。

實施方案57：實施方案45-56任一項所述的方法，其中所述ARB選自：坎地沙坦、氯沙坦、奧美沙坦和巰沙坦。

實施方案58：實施方案45-57任一項的方法，其中所述ARB為坎地沙坦。

實施方案59：實施方案45-57任一項的方法，其中所述ARB為氯沙坦。

實施方案60：實施方案45-57任一項的方法，其中所述ARB為奧美沙坦。

實施方案61：實施方案45-57任一項的方法，其中所述ARB為巰沙坦。

實施方案62：實施方案45-61任一項的方法，其中ACE抑制劑、ARB、他汀類、利尿劑、鈣通道阻斷劑、 β 阻斷劑、醛甾酮拮抗劑、魚油、羥氯喹或上述的任何組合的劑量，在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後減少。

實施方案63：實施方案45-62任一項的方法，其中所述劑量減少了約25%至約100%。

實施方案64：實施方案45-63任一項的方法，其中所述劑量減少了約50%至約100%。

實施方案65：實施方案45-64任一項的方法，其中所述劑量減少了約75%至約100%。

實施方案66：實施方案46或49-65任一項的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ACE抑制劑、ARB和/或利尿劑的劑量減少。

實施方案67：實施方案46或49-66任一項的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，ACE抑制劑、ARB和/或利尿劑的劑量

減少。

實施方案68：實施方案46或49-67任一項的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ACE抑制劑、ARB和/或利尿劑的劑量減少了約25%至約100%。

實施方案69：實施方案46或49-68任一項的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ACE抑制劑、ARB和/或利尿劑的劑量減少了約50%至約100%。

實施方案70：實施方案46或49-69任一項的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ACE抑制劑、ARB和/或利尿劑的劑量減少了約75%至約100%。

實施方案71：實施方案66的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ACE抑制劑的劑量減少。

實施方案72：實施方案66的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，ARB的劑量減少。

實施方案73：實施方案66的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療後，利尿劑的劑量減少。

實施方案74：實施方案1-73任一項所述的方法，其中所述阿曲生坦作為藥學上可接受的鹽施用。

實施方案75：實施方案1-74任一項所述的方法，其中所述阿曲生坦作為阿曲生坦鹽酸鹽或阿曲生坦扁桃酸鹽施用。

實施方案76：實施方案1-75任一項所述的方法，其中所述阿曲生坦作為阿曲生坦鹽酸鹽施用。

實施方案77：實施方案1-76任一項所述的方法，其中所述阿曲生坦作為游離鹼施用。

實施方案78：實施方案1-77任一項所述的方法，其中所述受試者處於發展為ESRD的高風險。

實施方案79：實施方案1-78任一項所述的方法，其中所述受試者已被診斷患有IgA腎病。

實施方案80：實施方案79所述的方法，其中所述IgA腎病的診斷包括腎生檢、檢測抗聚醣抗體、檢測IgA-免疫複合物在腎中的沉積或上述的任何組合。

實施方案81：實施方案79或80所述的方法，其中所述IgA腎病的診斷包括腎生檢。

實施方案82：實施方案1-81任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者每天在尿液中排泄平均約0.5克或更多的蛋白質，持續至少3個月。

實施方案83：實施方案1-82任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者每天在尿液中排泄平均約0.75克或更多的蛋白質，持續至少3個月。

實施方案84：實施方案1-82任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者每天在尿液中排泄平均約1克或更多的蛋白質，持續至少3個月。

實施方案85：實施方案1-84任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者具有的平均eGFR為約20至約90 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。

實施方案86：實施方案1-85任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者具有的平均eGFR為約30至約90 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。

實施方案87：實施方案1-85任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦

或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者具有的平均eGFR為約20至約60 mL/min/1.73 m²，持續至少約3個月。

實施方案88：實施方案1-87任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者具有的平均HbA1c為約4%至約6%，持續至少約3個月。

實施方案89：實施方案1-88任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，所述受試者具有的平均空腹血糖位準為約125 mg/dL或更少，持續至少約3個月。

實施方案90：實施方案1-89任一項所述的方法，其中所述受試者的鉀位準保持在正常生理範圍內。

實施方案91：實施方案1-90任一項所述的方法，其中所述受試者的鈉位準保持在正常生理範圍內。

實施方案92：實施方案1-91任一項所述的方法，其中所述受試者在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中具有的ALT/AST位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的ALT/AST位準大概相同。

實施方案93：實施方案1-92任一項所述的方法，其中所述受試者在施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的過程中具有的膽紅素位準與在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的膽紅素位準大概相同。

實施方案94：實施方案1-93任一項所述的方法，其中可用利尿劑控制所述受試者中的液體滯留。

實施方案95：實施方案1-94任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約20%至約80%。

實施方案96：實施方案95所述的方法，其中所述受試者的尿中蛋白質的量減

少了約35%至約80%。

實施方案97：實施方案1-96任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約100 mg/dL至約500 mg/dL。

實施方案98：實施方案1-97任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約15天至約30天後，受試者的尿中蛋白質的量減少了約500 mg/dL至約900 mg/dL。

實施方案99：實施方案1-98任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約24個月之後，受試者發展ESRD的風險減少了約20%至約99%。

實施方案100：實施方案1-99任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約12個月至約24個月之後，受試者發展ESRD的風險減少了約20%至約99%。

實施方案101：實施方案1-100任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，eGFR的平均降低速率為約0.75 mL/min/年至約6 mL/min/年，持續至少約3個月。

實施方案102：實施方案1-101任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，eGFR的平均降低速率為約3 mL/min/年至約6 mL/min/年，持續至少約3個月。

實施方案103：實施方案1-102任一項所述的方法，其中在第一次施用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，eGFR的平均降低速率為約4 mL/min/年至約5 mL/min/年，持續至少約3個月。

實施方案104：實施方案1-103任一項所述的方法，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽治療約6個月至約24個月之後，eGFR的平均降低速率減少了約

15%至約30%。

實施方案105：實施方案1-104任一項所述的方法，其中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量，為約0.20 mg至約1.5 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

實施方案106：實施方案1-105任一項所述的方法，其中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.25 mg至約1.25 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

實施方案107：實施方案1-106任一項所述的方法，其中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.40 mg至約0.85 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

實施方案108：實施方案1-107任一項所述的方法，其中阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽的治療有效量為約0.75 mg的阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受的鹽。

實施方案109：實施方案1-108任一項所述的方法，進一步包括確定以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntrf、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnajb4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案110：實施方案1-109任一項所述的方法，進一步包括確定以下一種

或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

實施方案111：實施方案1-110任一項所述的方法，進一步包括確定以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnajb4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案112：實施方案1-108任一項所述的方法，進一步包括在受試者中確定以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、NF-kB和IL6。

實施方案113：實施方案109所述的方法，其中確定表現和/或活性在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前進行。

實施方案114：實施方案109所述的方法，其中確定表現和/或活性在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之後進行。

實施方案115：實施方案1-114任一項所述的方法，進一步包括施用治療有效量的SGLT-2抑制劑。

實施方案116：實施方案115所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑選自達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、bexagliflozin、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)、托格列淨、埃格列淨、恒格列淨(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-環丙基苄基)-4-氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、吡啶-

N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、索格列淨、魯格列淨、依碳酸舍格列淨、瑞格列淨、依碳酸瑞格列淨和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯並呋喃-5-基)丙基)-3-羥基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

實施方案117：實施方案115或116所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑選自bexagliflozin、卡格列淨、達格列淨、恩格列淨、埃格列淨、伊格列淨、魯格列淨、瑞格列淨、serfliflozin、licofliglozin、索格列淨和托格列淨。

實施方案118：實施方案115-117任一項所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為卡格列淨、達格列淨、恩格列淨或埃格列淨。

實施方案119：實施方案115-117任一項的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為卡格列淨。

實施方案120：實施方案115-117任一項的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為達格列淨。

實施方案121：實施方案115-117任一項的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為恩格列淨。

實施方案122：實施方案115-117任一項的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為埃格列淨。

實施方案123：實施方案115-122任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-2抑制劑以及一種或多種ACE抑制劑和/或一種或多種ARB。

實施方案124：實施方案115-123任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-2抑制劑和一種或多種ACE抑制劑。

實施方案125：實施方案115-123任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-2抑制劑和一種或多種ARB。

實施方案126：實施方案115-123任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-

2抑制劑和ACE抑制劑。

實施方案127：實施方案115-123任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-2抑制劑和ARB。

實施方案128：實施方案115-123任一項的方法，其中所述受試者施用SGLT-2抑制劑、ACE抑制劑和ARB。

實施方案129：抑制腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。

實施方案130：實施方案129所述的方法，其中通過IgA免疫複合物誘導所述腎小球系膜活化。

實施方案131：實施方案129所述的方法，其中所述腎小球系膜活化與IgA免疫複合物的存在相關。

實施方案132：實施方案129所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞增殖的生物標誌物的表現和/或活性。

實施方案133：實施方案129所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症。

實施方案134：實施方案133所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL6、MCP1或指示腎小球系膜細胞炎症的其它生物標誌物中的一種或多種的表現和/或活性。

實施方案135：實施方案134所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞炎症包括減少IL-6信號傳導。

實施方案136：實施方案129所述的方法，其中所述抑制腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。

實施方案137：實施方案136所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示腎小球系膜細胞

纖維化的其它生物標誌物中的一種或多種的表現和/或活性。

實施方案138：實施方案136或137所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnaja4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案139：實施方案136或137所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

實施方案140：實施方案136或137所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnaja4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、Rhob、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案141：實施方案136或137所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少NF- κ B信號傳導和/或PDGF信號傳導。

實施方案142：實施方案136-141任一項的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少腎小球系膜細胞的基質分泌。

實施方案143：實施方案142所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞的基質分泌包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：腎小球系膜細胞的過量基質分泌。

實施方案144：減少與IgA免疫複合物接觸的腎小球系膜細胞活化的方法，包括將腎小球系膜細胞與有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽接觸。

實施方案145：實施方案144所述的方法，其中所述減少腎小球系膜細胞活化包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞增殖的生物標誌物的表現和/或活性。

實施方案146：實施方案144所述的方法，其中所述減少腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症。

實施方案147：實施方案146所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞炎症包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：IL6、MCP1或指示腎小球系膜細胞炎症的其它生物標誌物。

實施方案148：實施方案144所述的方法，其中所述減少腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應。

實施方案149：實施方案148所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示腎小球系膜細胞纖維化的其它生物標誌物中的一種或多種的表現和/或活性。

實施方案150：實施方案148或149所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF- κ B、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧

化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、RhoB、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案151：實施方案148或149所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6、NF-kB、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK、cPLA2、TNF- α 、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、I κ Bs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

實施方案152：實施方案148或149所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少以下一種或多種的表現和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkb1a、Ifit2、Nr4a2、Klf2、Jag1、Dnabp4、Il1b、Spsb1、Btg2、Atf3、Csf1、Trib1、Zbtb10、Btg1、RhoB、Nfat5、Edn1、Rel、Nr4a3、Nfkb1、Serpine1、Ccl20、Per1、Cxcl2、Map3k8、Traf1、Pik3r1、Pdgfra、Nfkb1a、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

實施方案153：實施方案148-152任一項所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞中的促纖維化反應包括減少腎小球系膜細胞的基質分泌。

實施方案154：實施方案153所述的方法，其中減少腎小球系膜細胞的基質分泌包括減少一種或多種指示腎小球系膜細胞的過量基質分泌的生物標誌物的表現和/或活性。

實施方案155：實施方案144所述的方法，其中所述減少腎小球系膜細胞活化包括減少不希望有的腎小球系膜細胞遷移。

實施方案156：實施方案129-155任一項所述的方法，其中所述接觸發生於體外。

實施方案157：實施方案129-155任一項所述的方法，其中所述接觸發生於體內。

實施方案158：在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：

- a) 確定受試者在腎中具有IgA-免疫複合物沉積；和
- b) 向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案159：實施方案158所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案160：實施方案158所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。

實施方案161：實施方案158-160任一項所述的方法，其中所述受試者目前未被診斷患有癌症。

實施方案162：實施方案158-160任一項所述的方法，其中所述受試者目前未針對癌症進行治療。

實施方案163：實施方案158-160任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有癌症。

實施方案164：實施方案163所述的方法，其中所述癌症為肺癌或前列腺癌。

實施方案165：在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：

- a) 確定受試者具有升高的腎小球系膜活化位準；和
- b) 向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案166：實施方案165所述的方法，其中確定升高的腎小球系膜活化位

準包括從受試者獲得樣品和評估樣品中腎小球系膜活化的位準。

實施方案167：實施方案166所述的方法，其中所述樣品為腎生檢樣品。

實施方案168：實施方案166或167所述的方法，其中所述樣品具有升高的以下一種或多種的位準：腎小球系膜細胞的基質分泌、IgA-免疫複合物沉積、腎小球系膜細胞增殖和毛細血管內細胞增殖。

實施方案169：實施方案166-168任一項所述的方法，其中所述樣品具有升高的IgA-免疫複合物沉積位準。

實施方案170：實施方案165-169任一項所述的方法，其中已確定在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的年份內的連續三個讀數中的至少兩個中所述受試者具有至少1 g/天的蛋白尿。

實施方案171：實施方案165-170任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前已對所述受試者施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑持續至少12周。

實施方案172：實施方案165-171任一項所述的方法，其中對所述受試者同時施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑和治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案173：實施方案165-171任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前已確定所述受試者患有血尿症。

實施方案174：實施方案173所述的方法，其中所述血尿症為微血尿症。

實施方案175：實施方案173所述的方法，其中所述血尿症為肉眼血尿。

實施方案176：實施方案165-175任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前，已確定所述受試者具有的eGFR為至少30 mL/min/1.73 m²。

實施方案177：實施方案165-176任一項所述的方法，其中所述受試者先前未

被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案178：實施方案165-177任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。

實施方案179：實施方案165-178任一項所述的方法，其中所述受試者目前未被診斷患有癌症。

實施方案180：實施方案165-178任一項所述的方法，其中所述受試者目前未針對癌症進行治療。

實施方案181：實施方案165-178任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有癌症。

實施方案182：實施方案181所述的方法，其中所述癌症為肺癌或前列腺癌。

實施方案183：實施方案165-182任一項所述的方法，其中評估樣品中腎小球系膜活化的位準包括血清分析、尿分析、光學顯微術和免疫螢光顯微技術中的一種或多種。

實施方案184：在有需要的受試者中治療IgA腎病的方法，包括：

- a) 確定受試者在腎中具有升高的IgA-免疫複合物位準；和
- b) 向受試者施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案185：實施方案184所述的方法，其中確定腎中的升高的IgA-免疫複合物位準包括從受試者獲得腎生檢樣品和評估樣品中IgA-免疫複合物的位準。

實施方案186：實施方案184或185所述的方法，其中所述樣品具有升高的以下一種或多種的位準：腎小球系膜細胞的基質分泌、腎小球系膜細胞活化、腎小球系膜細胞增殖和毛細血管內細胞增殖。

實施方案187：實施方案184-186任一項所述的方法，其中已確定在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前的年份的連續三個讀數中的至少兩個中所述受試者具有至少1 g/天的蛋白尿。

實施方案188：實施方案184-187任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前已對所述受試者施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑，持續至少12周。

實施方案189：實施方案184-188任一項所述的方法，其中對所述受試者同時施用最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑和治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽。

實施方案190：實施方案184-189任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前已確定所述受試者患有血尿症。

實施方案191：實施方案190所述的方法，其中所述血尿症為微血尿症。

實施方案192：實施方案190所述的方法，其中所述血尿症為肉眼血尿。

實施方案193：實施方案184-192任一項所述的方法，其中在施用治療有效量的阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽之前已確定所述受試者具有的eGFR為至少30 mL/min/1.73 m²。

實施方案194：實施方案184-193任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有以下的一種或多種：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

實施方案195：實施方案184-194任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有HIV-相關的腎病。

實施方案196：實施方案184-195任一項所述的方法，其中所述受試者目前未被診斷患有癌症。

實施方案197：實施方案184-196任一項所述的方法，其中所述受試者目前未針對癌症進行治療。

實施方案198：實施方案184-197任一項所述的方法，其中所述受試者先前未被診斷患有癌症。

實施方案199：實施方案196-198任一項所述的方法，其中所述癌症為肺癌或

前列腺癌。

實施方案200：實施方案185-199任一項所述的方法，其中評估樣品中的IgA-免疫複合物位準包括血清分析、尿分析、光學顯微術和免疫螢光顯微技術中的一種或多種。

實施方案201：實施方案158-200任一項所述的方法，進一步包括施用SGLT-2抑制劑。

實施方案202：實施方案201所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑選自達格列淨、卡格列淨、伊格列淨、恩格列淨、bexagliflozin、licogliflozin、加格列淨(XZP-5695)、托格列淨、埃格列淨、恒格列淨(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-環丙基苄基)-4-氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、吡啶-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-1H-吡啶)、索格列淨、魯格列淨、依碳酸舍格列淨、瑞格列淨、依碳酸瑞格列淨和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯並呋喃-5-基)丙醯基)-3-羥基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

實施方案203：實施方案200或201所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑選自bexagliflozin、卡格列淨、達格列淨、恩格列淨、埃格列淨、伊格列淨、魯格列淨、瑞格列淨、serfliflozin、licofliglozin、索格列淨和托格列淨。

實施方案204：實施方案201-203任一項所述的方法，其中所述SGLT-2抑制劑為卡格列淨、達格列淨、恩格列淨或埃格列淨。

實施例

實施例1. 使用人類IgA腎病的細胞模型的體外研究

【0427】 用從人類IgA腎病患者分離的或在體外產生的病原性dgIgA免疫複合物來刺激培養物中的原代人類腎小球系膜細胞。在48小時內在腎小球系膜細胞中觀察到增殖以及對這些引起疾病的免疫複合物的促炎和促纖維化反應。在

適當的培養基中用阿曲生坦或其藥學上可接受的鹽(例如，阿曲生坦鹽酸鹽)處理細胞。測量增殖、促炎反應和/或促纖維化反應的變化。這項研究的結果將表明阿曲生坦在體外模型中使IgA腎病中潛在疾病過程減輕的程度。

實施例2. 阿曲生坦在患有IgA腎病的患者中的隨機、雙盲、安慰劑對照的療效和安全性的研究

【0428】 該實施例描述了阿曲生坦對具有持續蛋白尿和快速腎臟進展風險的接受腎素血管張力素系統(RAS)抑制劑的IgA腎病患者的隨機、雙盲、安慰劑對照的療效和安全性研究。

研究概述

【0429】 該方案涵蓋2個階段。第一階段涉及約20-30名IgA腎病患者的開放標籤治療，以確認6周內每天0.75 mg阿曲生坦的安全性和耐受性。在所有患者均完成了至少6周的治療後，獨立的數據監控委員會(DMC)審查所有可用的安全性數據，包括不良事件、實驗室研究和生命體徵，並就安全性特徵是否與先前的臨床經驗相符以及安全性數據是否支援在更大的隨機研究中繼續做出建議。如果DMC建議繼續進行隨機研究，則最初的開放標籤患者將繼續接受開放標籤治療110周(約兩年)。

【0430】 第二階段涉及大約350-400名患者的雙盲、安慰劑對照的研究，這些患者以1：1的比例隨機接受每天0.75 mg的阿曲生坦或相匹配的安慰劑，持續110周。定期跟蹤患者的腎功能的血液和尿液標記物以及安全性評估。

【0431】 最初的開放標籤研究組和隨機化雙盲研究組在第110周之前都接受了指定的治療。所有患者隨後在第110周中止研究藥物，並在第114周返回進行安全性隨訪/研究完成。在第114周之前中止治療的任何患者均應在接受最後一劑研究藥物後約4周接受安全性隨訪。在安全性隨訪之後，鼓勵過早中斷治療的患者繼續接受研究，以進行季度療效評估，以便為研究終點提供數據。

目標：

【0432】 該研究的主要目標為：

- (1) 確認IgA腎病患者每天服用0.75 mg阿曲生坦的短期安全性和耐受性；和
- (2) 在第24周時評估阿曲生坦與安慰劑相比對蛋白尿位準的影響。

【0433】 次要目標為：

(3) 在基線至第114周(停止隨機治療後4周)之間評價阿曲生坦對減緩腎小球濾過率(eGFR)損失的影響；

(4) 比較阿曲生坦和安慰劑之間的eGFR的兩年治療變化率(隨機治療6至110周的eGFR斜率)；和

(5) 比較阿曲生坦和安慰劑之間的在第24周時達到部分臨床反應(其中蛋白尿減少至小於1 g/天)的患者百分比。

【0434】 探索目標為：

(6) 評估在第6周至第114周的每個時間點達到部分和完全反應的患者百分比；

(7) 與安慰劑相比，評估接受阿曲生坦的患者的生活品質(QOL)；和

(8) 評估支持探索性暴露-反應分析的阿曲生坦的穩態藥物動力學。

受試者數量

【0435】 大約20-30名患者參加了2期安全期，大約350-400名患者參加了隨機雙盲期。

【0436】 因安全考慮以外的原因中斷初始開放標籤期的患者可以由申辦者決定更換，以確保在治療至少6周後進行足夠的安全性數據審查。

【0437】 研究地點數量：全世界約120個地點

納入標準：

【0438】 以下是納入標準。患者必須符合以下所有納入標準才能入選：

- (1)年齡在18歲以上的男女患者；
- (2)經生檢證實的IgA腎病並非由繼發原因引起的診斷；
- (3)在篩選前至少12周接受最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑；
- (4)在篩選時和在前一年的連續三個讀數中的至少兩個上的蛋白尿量至少為每天1 g/天。
- (5)篩選時的eGFR至少為30 mL/min/1.73 m²；
- (6)願意遵守整個研究方案中規定的高效避孕方式；和
- (7)願意並能夠提供書面知情同意書，並遵守所有研究訪問和研究程序。

排除標準

【0439】 以下是排除標準；患者必須不符合以下任何一項排除標準才能入選：

- (1)同時診斷出慢性腎臟疾病的另一原因，包括糖尿病性腎臟疾病、高血壓性腎臟疾病或另一種原發性腎小球疾病。有良好控制的高血壓病史是可以接受的；
- (2)腎生檢(如果在篩選後的6個月內可進行生檢)或臨床懷疑有快速進行性腎小球腎炎(RPGN)中腎小球中有>25%的部分存在細胞性腎小球新月體；
- (3)器官移植史；
- (4)在過去6個月中，至少連續2周使用全身免疫抑制劑藥物(或研究藥物)；
- (5)篩選時收縮壓>160或舒張壓>100；
- (6)有與液體超負荷有關的狀況的心力衰竭病史或先前的住院治療，例如不受控制的外周水腫、胸腔積液或腹水；
- (7)臨床顯著的肝臟疾病史和轉胺酶或膽紅素值超過正常上限的兩倍的歷史；
- (8)篩選時血紅蛋白低於9 g/dL或篩選3個月內有用於貧血的先前輸血史；

(9)惡性病史，除非至少有5年沒有癌症或不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌；

(10)女性在研究期間懷孕、哺乳或打算懷孕；

(11)打算在研究期間當父親的男性；

(12)在篩選之前的1個月內(或該藥劑的5個半衰期，以較長者為準)已接受任何研究或生物製劑；

(13)同時存在臨床上顯著、不穩定或不受控制的心血管、肺、肝、腎，胃腸道、泌尿生殖道、血液學、凝血、免疫學、內分泌/代謝或其他醫學疾病，研究者認為可能混淆研究結果，或由於患者參與研究而給患者帶來額外的風險；或

(14)有酒精或非法藥物相關疾病的病史。

注意：在醫療監護人的批准下，可以重複篩選以前不合格的患者。

測試產品、劑量和給藥方式：

【0440】 處於開放標籤期的患者每天口服接受一次0.75mg阿曲生坦。隨機雙盲期患者接受以下藥物之一：每天一次口服阿曲沙坦0.75 mg；或每天一次口服匹配的安慰劑。

【0441】 通過互動式語音/網路回應系統(IXRS)確定隨機研究期間的治療分配。患者、研究者和申辦者確實可以使用分配的研究治療。在發生醫療緊急情況時，如果需要為患者提供最佳護理，研究人員可以通過IXRS系統接收治療任務。隨機化按地區(北美與所有其他地區)和篩選時的基線尿蛋白位準(>2g/天與<2g/天)進行分層。

治療持續時間：

【0442】 篩選持續時間：至多4周

【0443】 治療持續時間：110周

【0444】 安全性跟蹤：4周

【0445】 個體患者的總研究持續時間：至多118周(約2.3年)

評價標準：功效

【0446】 主要功效終點是與安慰劑治療的患者相比，從基線到第24周，阿曲生坦治療的患者中蛋白尿的變化(基於24小時尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

【0447】 關鍵的次要療效終點是與安慰劑治療的患者相比，通過從基線到安全性隨訪/研究完成就診(第114周)的值計算的斜率測量的阿曲生坦治療的患者的eGFR變化率。

【0448】 其他的次要療效終點包括：與安慰劑治療的患者相比，通過從第6周到第110周的值計算得出的慢性斜率測量的阿曲生坦治療的患者在兩年治療期間的eGFR的變化率，以及獲得部分和完全臨床反應的患者百分比。

評價標準：安全性

【0449】 安全性終點包括：

(1)不良事件和嚴重不良事件的頻率和嚴重程度；

(2)特別令人關注的不良事件的頻率和嚴重程度，包括心力衰竭和/或體液超負荷事件；和

(3)安全實驗室、心電圖或體格檢查結果(包括生命體徵)在臨床上有重大變化。

停止標準

【0450】 任命了獨立數據監視委員會(DMC)來監視研究。DMC定期開會審查安全性數據，並就研究的繼續、修改、中止或終止提出建議。DMC還正式建議在開放標籤期內對所有患者完成至少6周的治療後，進行隨機研究。

【0451】 唯一需要的研究藥物停止標準是妊娠或不遵守方案規定的避孕或妊娠監測的證據。其他研究藥物停止標準可基於研究人員和患者的判斷力，其中可能包括利尿劑和藥物管理無法控制的液體超負荷症候群，以及代表不可接受

的毒性的任何可疑的與研究藥物相關的不良事件。

【0452】 鼓勵所有在第110周之前停止研究藥物的患者繼續進行季度訪問直至第114周，僅用於療效評估。

評價標準：藥物動力學和藥效學

【0453】 藥物動力學和藥效學終點是：

(1)阿曲生坦血漿位準；和

(2)探索性生物標誌物。

注意：PK採樣稀疏，無法支持群體PK的發展

統計方法

治療人群定義：

- 所有開放標籤參與者均包括用於安全性分析和描述性非比較功效分析的開放標籤人群
- 所有接受任何量研究藥物的隨機參與者均包括用於安全性和暴露分析的安全性人群
- 所有隨機參與者均包括意向性治療人群以進行功效分析
- 所有接受任何量研究藥物且至少有一個基線後PK樣本的隨機參與者組成PK人群

安全性和耐受性：

【0454】 用治療組的描述性統計量(算術平均值、標準差[SD]、中值、最小和最大值)總結了連續的安全性數據。分類安全性數據按治療組的頻率計數和百分比匯總。不良事件使用最新的法規管制醫學詞典(MedDRA)版本進行編碼。總結了經歷治療緊急不良事件的參與者的數量以及最大嚴重性和與研究藥物的關係。

【0455】 按治療組和協議規定的收集時間點總結實驗室評估、生命體徵評

估和ECG參數。還列出了治療組在每個協議指定時間點的基線變化摘要。參與者列出了伴隨用藥，並使用世界衛生組織最新的藥物詞典進行編碼。醫療史按受試者列出。統計分析計畫(SAP)中詳細介紹了有關安全數據表示和分析的進一步細節。

藥物動力學：

【0456】 列出並總結了個體穩態阿曲生坦濃度數據，並具有描述性統計數據(樣本大小、算術平均值、SD、中位數、最小值、最大值、幾何平均值和幾何變異係數)。這些數據可以被輸入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探討阿曲生坦藥物位準與安全性或療效反應之間的相關性。SAP中提供了有關藥物動力學數據統計分析的詳細資訊。

功效評價：

【0457】 描述性統計數據用於評估人口統計和基線特徵的差異。主要療效終點是從基線到每次基線後隨訪直至第24周尿蛋白與肌酐之比的變化，這是根據24小時尿液收集樣本確定的。使用對數轉換後的數據進行初步分析，並使用在基線、第12周和第24周收集的所有數據進行重複測量分析。對主要終點進行其他敏感性分析，以評估穩健性和缺失數據的影響。亞組分析按照SAP中的指定進行。在第24周收集並分析主要終點數據後，隨機研究中的患者繼續接受分配的研究治療，直至研究在第114周完成。

實施例3. 使用人類IgA腎病的細胞模型的體外研究

【0458】 用從人類IgA腎病患者中分離的含有病原性半乳糖缺陷型(Gd)-IgA的免疫複合物來刺激培養物中的原代人類腎小球系膜細胞。在48-72小時內，在腎小球系膜細胞中觀察到增殖以及對這些引起疾病的免疫複合物的促炎和促纖維化反應。用阿曲生坦處理細胞，並測量增殖、促炎反應和/或促纖維化反應的變化。

【0459】 具體地，從IgA腎病患者或年齡、性別和種族匹配的健康個體的血清中分離出含有病原體的含IgA的免疫複合物。從BioIVT購買冷凍血清，並使用jacalin親和層析來純化含IgA的免疫複合物。簡而言之，將2 mL血清加至Jacalin-瓊脂糖親和柱(ThermoFisher)上，並用0.1 M黑松糖(Sigma Aldrich)洗脫IgA。使用100K Amicon過濾裝置濃縮純化的含IgA的免疫複合物，並通過ELISA(分別為ThermoFisher和IBL America)測量免疫複合物中總IgA和半乳糖缺陷型IgA(Gd-IgA)的量。來自23歲男性供體的原代人類腎小球系膜細胞(HRMC)購自ScienCell研究實驗室。HRMC按照供應商的建議在含有2% FBS和專有生長因子的MCM培養基中進行培養。為了進行增殖和細胞介素產生實驗，將每孔5,000個細胞鋪在96孔板中，在完全培養基中培養過夜，然後在沒有生長因子的情況下切換到含0.5% FBS的MCM培養基中。在低血清處理一天後，在有或沒有阿曲生坦(長達72小時)的純化免疫複合物存在下，用含0.5% FBS的MCM替代培養基。參見例如Novak等人，Kidney International, 67, pp. 504-516；2005；Novak等人，Nephrol. Dial. Transplant, 26, pp. 3451-3457；2011；Liang等人，Cell Physiol. Biochem., 36, pp. 1793-1808；2015；Nguyen等人，Clin. Kidney J., 12(2), pp, 232-238；2019。通過測量BrdU摻入(Abcam)的增殖來評估腎小球系膜細胞活化，並通過ELISA(R&D Systems)測量包括IL-6在內的炎性細胞介素的分泌。

【0460】 與來自健康對照的含IgA的血清級分相比，用從三名獨立的IgA腎病患者中純化的含IgA的免疫複合物處理的HRMCs顯示出細胞增殖增加，這是回應於病原性IgA免疫複合物的腎小球系膜細胞活化的標誌(圖1A)。阿曲生坦對用健康對照的含IgA的血清級分處理的HRMC中的基底細胞增殖沒有影響，但是，阿曲生坦顯著減弱了由從三名獨立的IgA腎病患者中純化的含IgA免疫複合物誘導的HRMC的過度增殖(圖1A)。來自正常和IgAN供體的純化免疫複合物分別平均含有1.9和4.4 µg/mL Gd-IgA(圖1B)。

實施例4. 阿曲生坦抑制了原代人類腎小球系膜細胞中的ET-1誘導的增殖和IL-6產生

【0461】 來自23歲男性供體的原代人類腎小球系膜細胞(HRMC)購自ScienCell Research Laboratories。按照供應商的建議在含有2% FBS和專有生長因子(ScienCell)的MCM培養基中培養HRMCs。為了進行增殖和細胞介素產生實驗，將每孔5,000個細胞鋪在96孔板中，在完全培養基中培養過夜，然後在沒有生長因子的情況下轉換到含0.5% FBS的MCM培養基中。在低血清處理一天後，在存在或不存在10 ng/mL ET-1和一系列濃度的阿曲生坦(長達72小時)的情況下，用含有0.5% FBS的MCM代替培養基。通過測量溴去氧尿苷(BrdU)摻入(Abcam)的增殖來評估腎小球系膜細胞活化，並通過ELISA(R & D Systems)測量包括IL-6在內的炎性細胞介素的分泌。使用可變斜率四參數擬合在GraphPad Prism中計算IC50值。

【0462】 ET-1在48小時(圖2A)和72小時(圖2B)都誘導HRMC增殖。在處理48小時(圖2A)和72小時(圖2B)後，阿曲沙坦以濃度依賴的方式阻斷ET-1誘導的HRMC增殖，IC50值分別為4.2 nM和50.8 nM。ET-1還在48(圖3A)和72小時(圖3B)刺激了HRMC中IL-6的產生，其被阿曲生坦以濃度依賴性的方式抑制，IC50值在48和72小時時間點分別為1.0 nM和0.65 nM(圖3A和3B)。

實施例5. 具有腎功能逐漸喪失風險的IgA腎病患者中阿曲生坦的3期、隨機、雙盲安慰劑對照研究(ALIGN研究)

【0463】 該實施例描述了阿曲生坦在如下的IgA腎病患者中的3期、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，該患者儘管使用最大耐受劑量和穩定劑量的RAS抑制劑治療仍具有腎功能逐漸喪失風險。

研究概述

【0464】 將大約320名IgA腎病患者按1：1隨機分配，接受0.75 mg阿曲生坦

每天一次(QD)或匹配的安慰劑治療達132周。隨機化將根據區域和篩選UPCR位準進行分層。將評估受試者的安全性以及蛋白尿和eGFR與基線相比的變化。每個受試者參與研究的總持續時間預計將長達140周，包括4周的篩選，132周的治療和4周的隨訪。

【0465】獨立數據監視委員會(IDMC)將定期召開會議以審查非盲法的總體安全性和新興療效結果。同樣，支持關鍵次要終點的樣本量的中期重新評估可能會導致入選人數增加至最多總共450名受試者。

【0466】完成研究的受試者可能有資格參加擴展研究，以在單獨的方案下接受阿曲生坦的開放標籤治療。

目標：

【0467】該研究的主要目標為：

(1)與安慰劑相比，在第24周評估阿曲生坦對蛋白尿位準的影響。

【0468】次要目標為：

(2)評估從基線到第136周(隨機治療終止後4周)，阿曲生坦和安慰劑對估算的腎小球濾過率(eGFR)的變化的影響；

(3)比較阿曲生坦和安慰劑之間的eGFR的2年治療變化率(隨機治療第12周至第120周的eGFR斜率)；和

(4)比較阿曲生坦和安慰劑之間的eGFR的總研究變化率(從基線到第136周的eGFR斜率)。

【0469】探索目標為：

(5)與安慰劑相比，評估接受阿曲生坦的患者的生活品質(QOL)；和

(6)評估支持探索性暴露-反應分析的阿曲生坦的穩態藥物動力學。

受試者數量

【0470】大約將招募320名患者。

研究地點數量：全世界約150個地點

納入標準：

【0471】 以下是納入標準。患者必須符合以下所有納入標準才能入選：

1. 在開始任何研究特定活動/程序之前，在簽署ICF時年滿18歲的男性和女性受試者。
2. 研究者認為，經生檢證實的IgAN並非由次要原因引起。
 - 在研究之前的任何時間都可能發生生檢。
 - 診斷報告必須可供發起人或指定人審查。
3. 在篩選前已穩定進行了12周的接受最大耐受和優化劑量的RAS抑制劑。
 - 在確定最大耐受和最佳劑量時應使用研究者的判斷力。
 - 不耐受RAS抑制劑的受試者符合條件，但不會超過隨機分組總人群的5%。
4. $UPCR \geq 1\text{g/g}$ ，基於中央實驗室對篩選時收集的第一天首次晨尿的評估。
5. 根據CKD-EPI方程，篩選時的eGFR至少為30 mL/min/1.73 m²。
6. 在整個研究過程中和之後的1個月內，願意遵循方案中規定的高效避孕方式。在WOCBP中，使用激素避孕藥
7. 願意並能夠提供書面知情同意書，並遵守所有研究訪問和研究程序。

排除標準

【0472】 以下是排除標準；患者必須不符合以下任何一項排除標準才能入選：

1. 同時診斷慢性腎臟疾病的另一原因，包括糖尿病性腎臟疾病或另一種原發性腎小球疾病。
2. 根據KDIGO指南臨床懷疑為快速進行性腎小球腎炎(RPGN)或臨床懷疑為過敏性紫斑。

3. 在篩選時診斷腎病症候群伴血清白蛋白<3 g/dL。
4. 在篩選時BNP值>200 pg/mL。
5. 在篩選時血小板計數<80,000 / μ L
6. 器官移植史(不排除有角膜移植史的受試者)。
7. 使用全身性免疫抑制劑藥物，包括麥考酚酸酯、硫唑嘌呤、環孢菌素、他克莫司等；使用草藥，如雷公藤(*Tripterygium Wilfordii* Hook F)、青風藤(*Caulis sinomenii*)和防己(*Sinomenium acutum*)；在過去3個月中，超過2周。在過去6個月內使用利妥昔單抗。
8. 根據篩選時獲得的3次測量結果的平均值，確認的收縮壓>150 mmHg或舒張壓>95 mmHg。
9. 已知有與液體超負荷有關的狀況的心力衰竭病史或先前的住院治療，例如肺水腫、不受控制的外周水腫、胸腔積液或腹水；
10. 已知的臨床顯著的肝臟疾病史或轉胺酶或膽紅素值超過正常上限的兩倍的歷史。經治療的C型肝炎受試者可在與申辦者醫療監察人員(或指定人員)協商後考慮納入研究。
11. 篩選時血紅蛋白低於9 g/dL或篩選3個月內有用於貧血的先前輸血史。
12. 惡性病史，除非至少有5年沒有癌症或不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌。經過治癒性治療的子宮頸原位癌患者有資格進行此研究。
13. 女性在研究期間和之後至少1個月懷孕、哺乳或打算懷孕
14. 男性打算在研究期間以及之後至少1個月當父親或捐贈精子。
15. 在篩選之前的1個月內(或該藥劑的5個半衰期，以較長者為準)已接受任何研究藥劑。如果研究藥物是細胞毒性或免疫抑制劑，那麼該清除期為6個月。
16. 同時存在臨床上顯著、不穩定或不受控制的心血管、肺、肝、腎，胃腸道、泌尿生殖道、血液學、凝血、免疫學、內分泌/代謝或其他醫學疾病，研究

者或申辦者的醫療監察人員(或指定人員)認為可能混淆研究結果，或由於患者參與研究而給患者帶來額外的風險。

17. 過去三年內酒精或非法藥物相關疾病的病史。

測試產品、劑量和給藥方式：

【0473】 對象將每天一次口服接受0.75 mg阿曲生坦或每天一次口服接受匹配的安慰劑。

【0474】 通過互動式語音/網路回應系統(IXRS)確定治療分配。患者、研究者和申辦者確實可以使用分配的研究治療。在發生醫療緊急情況時，如果需要為患者提供最佳護理，研究人員可以通過IXRS系統接收治療任務。隨機化按地區(亞洲與所有其他地區)和篩選時的UPCR位準(≥ 2 g/天 vs. < 2 g/天)進行分層。

治療持續時間：

【0475】 篩選持續時間：至多4周

【0476】 治療持續時間：110周

【0477】 安全性跟蹤：4周

【0478】 個體患者的總研究持續時間：長達140周(約2.3年)

評價標準：功效

【0479】 主要功效終點是與安慰劑治療的患者相比，從基線到第24周，阿曲生坦治療的患者中蛋白尿的變化(基於24小時尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

【0480】 關鍵的次要終點，即每個受試者的eGFR相對於基線的變化，將由第136周時eGFR與基線的差異來確定。eGFR從基線的變化將使用MMRM模型進行分析。

其他次要功效終點包括：

- 通過從第12周至第120周的值計算出的慢性斜率測得的治療期間2年eGFR的變化率

- 研究期間eGFR的變化率，通過從基線到第136周的值計算出的總斜率測得
- 在第24周達到蛋白尿減少至<1 g/天比以及UPCR從基線降低40%的受試者百分比
- 在研究過程中，eGFR降低至少30%或達到ESKD的受試者百分比
- 在研究過程中，eGFR降低至少40%或達到ESKD的受試者百分比。在ITT分析組中約有320位受試者完成136周的訪視或中止研究後，將在136周的最終分析中以分層的方式測試次要終點。次要分析將基於2面顯著性位準0.05進行分層測試(如上所述)。

評價標準：安全性

【0481】 安全性終點包括：

- (1)不良事件和嚴重不良事件的頻率和嚴重程度；
- (2)特別令人關注的不良事件的頻率和嚴重程度，包括心力衰竭和/或體液超負荷事件；和
- (3)安全實驗室、心電圖或體格檢查結果(包括生命體徵)在臨床上有重大變化。

停止標準

【0482】 任命了獨立數據監視委員會(DMC)來監視研究。DMC定期開會審查安全性數據，並就研究的繼續、修改、中止或終止提出建議。

【0483】 出於以下原因，將要求受試者永久停用研究藥物：

- 懷孕或不遵守規程規定的避孕或妊娠監測的證據
- 用於ESKD的慢性透析或腎移植
- 其他研究藥物停止標準可能基於研究人員和受試者的判斷力，其中可能包括利尿劑和藥物管理無法控制的液體超負荷症候群，以及代表不可接受的

毒性的任何可疑的與研究藥物相關的不良事件。

【0484】 所有在第132周之前停用研究藥物的受試者在研究藥物停用時將接受EoT訪視，隨後在研究藥物停用後2周進行訪視，並在研究藥物停用後4周進行安全隨訪。此後，受試者應繼續進行季度療效評估訪視至周136/EoS。

評價標準：藥物動力學和藥效學

【0485】 藥物動力學和藥效學終點為：

(1)阿曲生坦血漿位準；和

(2)對血液和尿液進行蛋白質體學、代謝體學和轉錄體學分析，以分析潛在的IgAN疾病活動生物標誌物(例如半乳糖缺陷型IgA(gd-IgA)和gd-IgA自身抗體)或對受試者對阿曲生坦的反應有影響的因素，關於功效、耐受性和安全性進行評估。

(3)可以對同意進行PGx採樣的受試者的任何生物樣品進行藥物遺傳學(PGx)分析。保持受試者保密。該分析是可選的。

統計方法

治療人群定義：

【0486】 已登記：所有簽署知情同意書(ICF)的受試者。

【0487】 意向治療：隨機分配給研究藥物的所有受試者。將根據受試者被隨機分配的干預措施對其進行分析。

【0488】 安全性：隨機分配給研究藥物並且服用至少1劑研究藥物的所有受試者。將根據受試者實際接受的干預對其進行分析

【0489】 藥物動力學(PK)人群：接受任意量的研究藥物並且具有至少一個基線後PK樣品的所有隨機受試者將構成PK人群。數據將根據接受的治療進行分析

安全性和耐受性：

【0490】 用治療組的描述性統計量(算術平均值、標準差[SD]、中值、最小和最大值)總結了連續的安全性數據。分類安全性數據按治療組的頻率計數和百分比匯總。不良事件使用最新的法規管制醫學詞典(MedDRA)版本進行編碼。總結了經歷治療緊急不良事件的參與者的數量以及最大嚴重性和與研究藥物的關係。

【0491】 按治療組和協議規定的收集時間點總結實驗室評估、生命體徵評估和ECG參數。還列出了治療組在每個協議指定時間點的基線變化摘要。參與者列出了伴隨用藥，並使用世界衛生組織最新的藥物詞典進行編碼。醫療史按受試者列出。統計分析計畫(SAP)中詳細介紹了有關安全數據表示和分析的進一步細節。

藥物動力學：

【0492】 列出並總結了個體穩態阿曲生坦濃度數據，並具有描述性統計數據(樣本大小、算術平均值、SD、中位數、最小值、最大值、幾何平均值和幾何變異係數)。這些數據可以被輸入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探討阿曲生坦藥物位準與安全性或療效反應之間的相關性。SAP中提供了有關藥物動力學數據統計分析的詳細資訊。

功效評價：

【0493】 描述性統計數據用於評估人口統計和基線特徵的差異。

【0494】 主要功效終點是從基線到第24周的基於24小時尿液收集的蛋白尿(UPCR)變化。主要分析將在意向治療(ITT)分析組中約270名受試者完成第24周的訪問或停止研究後進行。主要分析將基於2側顯著性位準0.01進行測試。基線和第24周的UPCR值將估計為在任何研究藥物值之前的14天之內收集的兩個獨立樣品的自然對數的平均值。

【0495】 將使用混合效應模型重複測量(MMRM)模型來分析主要終點。

MMRM模型將包括每次基線測量後自然對數UPCR的基線變化作為結果。該模型還將包括治療、就診和就診治療相互作用的固定效果，並將基線自然對數UPCR和基線eGFR的共變數作為連續變數和區域隨機分層因子(區域：亞洲與其他區域)。假設協方差結構是非結構化的。丟失的數據將被認為是隨機丟失的。透析、使用SGLT-2抑制劑或使用禁用的全身性皮質類固醇後收集的UPCR數據將不包括在分析中。24周後得出的分析結果將用於評估療效。

【0496】 將進行主要終點的支持和敏感性分析，以評估數據的穩健性並評估缺失數據的影響。將使用協方差分析(ANCOVA)方法對自然對數UPCR中從基線到第24周的變化的點估計進行支持性分析。丟失的數據將不會被估算，因此被假定為隨機丟失。如主要分析中所述，將使用MMRM模型通過24周終點分析進行敏感性分析，包括所有治療中和治療後的數據。此外，將進行臨界點分析，以評估缺失數據對最終終點的影響。這些敏感性分析將在SAP中進一步描述。缺少基線UPCR的受試者將從療效分析中排除。可以按照SAP的規定進行臨床相關人口統計學和基線疾病特徵的亞組分析。

實施例6. 具有腎功能逐漸喪失風險的IgA腎病患者中阿曲生坦的隨機、雙盲、安慰劑對照研究

研究概述

【0497】 該研究是一項3期、雙盲、安慰劑對照的研究，用於在有腎功能逐漸喪失的風險的IgA腎病患者中比較選擇性內皮素A受體拮抗劑阿曲生坦與安慰劑的療效和安全性。大約320名患者將按1：1的比例隨機分配，以每天0.75 mg阿曲生坦或相匹配的安慰劑治療132周，同時接受最大耐受且穩定劑量的RAS抑制劑(醫師選擇)。可能包括不能耐受RAS抑制的患者(占研究人群的至多5%)，研究組將根據地區和基線尿蛋白位準進行分層。

【0498】 患者將在第1周通過電話聯繫進行安全性評估，然後在第2、4、6、

12周返回診所，然後每12周至在132周完成治療，以評估安全性和有效性。在整個研究過程中，每月對有生育能力的女性進行妊娠測試和避孕要求的患者諮詢。懷孕測試結果陰性的將由醫療服務提供者在批准患者繼續給藥之前進行驗證。妊娠試驗結果陽性或不確定會導致研究藥物立即停藥，並在2天之內在臨床試驗位點重複進行血清試驗。任何血清妊娠試驗陽性都會導致永久治療終止。在某些地區，經首席研究人員批准並與申辦者達成協議，患者可以選擇在當地護理機構/實驗室進行每月尿液妊娠試驗，或在家進行尿液妊娠試驗，並通過視訊/音訊進行虛擬現場訪問。

【0499】 在第132周之前過早中斷治療的患者應繼續進行研究以進行季度療效評估，以提供研究終點的數據。在最後一次服用研究藥物後約4周，患者將返回診所。在最後一次服用研究藥物後約2周應再抽血。最終的研究訪問將在第136周左右進行。完成研究直至第136周的患者可能有資格參加擴展研究，以按照單獨的方案接受阿曲生坦的開放標籤治療。

目標：

【0500】 該研究的主要目標為：

(1)與安慰劑相比，在第24周評估阿曲生坦對蛋白尿位準的影響。

【0501】 次要目標為：

(2)評估從基線到第136周(隨機治療終止後4周)阿曲生坦和安慰劑對估算的腎小球濾過率(eGFR)的變化的影響；

(3)比較阿曲生坦和安慰劑之間eGFR的2年治療變化率(隨機治療第12周至第120周的eGFR斜率)；和

(4)比較阿曲生坦和安慰劑之間eGFR的總研究變化率(從基線到第136周的eGFR斜率)。

【0502】 探索目標為：

(5)比較阿曲生坦和安慰劑之間蛋白尿從基線降低至少50%且在第24周達到小於1 g/天的值的患者百分比；

(6)評估第24周蛋白尿位準低於0.3 g/天的患者百分比；

(7)評估研究期間eGFR降低至少30%的患者百分比；

(8)評估研究期間eGFR降低至少40%的患者百分比；

(9)與安慰劑相比，評估接受阿曲生坦的患者的生活品質(QOL)；和

(10)評估支持探索性暴露-反應分析的阿曲生坦的穩態藥物動力學。

受試者數量

【0503】 將招募約320名患者。出於安全考慮以外的原因中斷的患者可以由申辦者決定更換，以確保在治療至少6周後進行足夠的安全性數據審查。

【0504】 研究地點數量：全世界約120個地點

納入標準：

【0505】 以下是納入標準。患者必須符合以下所有納入標準才能入選：

(1)年齡在18歲以上的男女患者；

(2)經生檢證實的IgA腎病診斷不是由繼發原因引起的；

(3)在篩選前至少12周接受最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑；

(4)篩選時的尿蛋白質與肌酸肝(UPCR)比為至少1 g/g。

(5)篩選時的eGFR至少為30 mL/min/1.73 m²；

(6)願意遵守整個研究方案中規定的高效避孕方式；和

(7)願意並能夠提供書面知情同意書，並遵守所有研究訪問和研究程序。

排除標準

【0506】 以下是排除標準；患者必須不符合以下任何一項排除標準才能入選：

(1)同時診斷慢性腎臟疾病的另一原因，包括糖尿病性腎臟疾病、高血壓性

腎臟疾病或另一種原發性腎小球疾病。有良好控制的高血壓病史是可以接受的；

(2)在腎生檢(如果在篩選後的6個月內可進行生檢)或臨床懷疑有快速進行性腎小球腎炎(RPGN)的腎小球中有>25%的部分存在細胞性腎小球新月體；

(3)器官移植史；

(4)在過去6個月中，至少連續2周使用全身免疫抑制劑藥物(或研究藥物)；

(5)篩選時收縮壓>160或舒張壓>100；

(6)有與液體超負荷有關的狀況的心力衰竭病史或先前的住院治療，例如不受控制的外周水腫、胸腔積液或腹水；

(7)臨床顯著的肝臟疾病史和轉胺酶或膽紅素值超過正常上限的兩倍的歷史；

(8)篩選時血紅蛋白低於9 g/dL或篩選3個月內有用於貧血的先前輸血史；

(9)惡性病史，除非至少有5年沒有癌症或不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌；

(10)女性在研究期間懷孕、哺乳或打算懷孕；

(11)打算在研究期間當父親的男性；

(12)在篩選之前的1個月內(或該藥劑的5個半衰期，以較長者為準)已接受任何研究或生物製劑；如果研究藥物是細胞毒性或免疫抑制劑，則清除期為6個月；

(13)同時存在臨床上顯著、不穩定或不受控制的心血管、肺、肝、腎，胃腸道、泌尿生殖道、血液學、凝血、免疫學、內分泌/代謝或其他醫學疾病，研究者認為可能混淆研究結果，或由於患者參與研究而給患者帶來額外的風險；或

(14)有酒精或非法藥物相關疾病的病史。

(15)篩選時正在進行腎病症候群的診斷，血清白蛋白<3 g/dL；或

(16)篩選時腦鈉肽(BNP)值>200 pg/mL。

注意：在醫療監護人的批准下，可以重複篩選以前不合格的患者。

測試產品、劑量和給藥方式：

【0507】 患者接受：每天一次口服阿曲生坦0.75 mg；或每天一次口服匹配的安慰劑。

【0508】 將以盲法方式在具有4周供應量的瓶中(35片以適應訪問窗期)提供阿曲生坦片劑或安慰劑片劑。將指示患者每天大約在同一時間(最好在早晨)服用一粒藥片。在進行研究拜訪的幾天中，患者應堅持服藥直至臨床，以便在適用劑量給藥之前進行藥物動力學採樣。可以在有或沒有食物的情況下服用藥物。在研究期間不允許減少研究藥物的劑量。如果無法接受的毒性無法通過支持性措施進行處理，則應暫時停止研究藥物或永久停用該藥物。

【0509】 將通過互動式語音/網路回應系統(IXRS)確定治療分配。患者、研究者和申辦者確實可以使用分配的研究治療。在發生醫療緊急情況時，如果需要為患者提供最佳護理，研究人員可以通過IXRS系統接收治療任務。隨機化按地區(亞洲與所有其他地區)和篩選時的基線尿蛋白位準($\geq 2\text{g}/\text{天}$ 相對於 $< 2\text{g}/\text{天}$)和基線eGFR($\geq 60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ 相對於 $< 60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$)進行分層。根據護理標準，所有患者將繼續接受醫師選擇的最大耐受且穩定劑量的RAS抑制劑(血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素-受體阻斷劑)。在整個研究過程中，應盡一切努力保持穩定的給藥方案。

治療持續時間：

【0510】 單個患者的研究持續時間約為2年零7個月(136周)，包括長達4周的篩選、132周的盲法研究治療和4周的治療後隨訪。患者可以提供額外的同意，以進行預篩選，直至預期的基線訪視之前的6個月；但是，如果在28天的篩選窗期之外進行篩選，則必須重複進行篩選前評估用於篩選。研究的總持續時間預計為4-5年。入選預計持續2至2.5年，最後一名患者在大約2年零7個月後完成治療和安全性隨訪。

評價標準：功效

【0511】 主要功效終點是與安慰劑治療的患者相比，從基線到第24周，阿曲生坦治療的患者中蛋白尿的變化(基於24小時尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

【0512】 關鍵的次要療效終點是阿曲生坦-治療的患者與安慰劑治療的患者相比，使用CKD-EPI肌酸酐方程的eGFR從基線值到研究結束就診(第136周)的變化率。其他次要療效終點包括：阿曲生坦-治療的患者與安慰劑治療的患者相比，從基線到第136周的值計算的兩年治療內eGFR的變化率。

【0513】 探索性終點包括在第24周達到蛋白尿減少至小於1 g/天和從基線降低50%的患者百分比，在第24周達到蛋白尿減少至小於0.3 g/天的患者百分比，研究期間eGFR降低至少30%的患者百分比，研究期間eGFR降低至少40%的患者百分比。

評價標準：安全性

【0514】 安全性終點包括：

- (1)不良事件的類型、發生率、嚴重性、等級、嚴重程度和相關性；
- (2)特別關注的不良事件(包括液體超負荷事件)的發生率、嚴重性、嚴重程度和相關性；以及
- (3)安全實驗室、心電圖或體格檢查結果(包括生命體徵)在臨床上有重大變化。

停止標準

【0515】 任命了獨立數據監視委員會(DMC)來監視研究。DMC定期開會審查安全性數據，並就研究的繼續、修改、中止或終止提出建議。

【0516】 出於以下原因，將要求患者停用研究藥物：

- (1)懷孕或不遵守規程規定的避孕或妊娠監測的證據
- (2)開始高劑量的類固醇或其它免疫抑制劑或細胞毒素劑以治療IgAN；或

(3)用於ESRD的慢性透析。

【0517】 其他研究藥物停止標準可能基於研究人員和受試者的判斷力，其中可能包括利尿劑和藥物管理無法控制的液體超負荷症候群，以及任何可疑的與研究藥物相關的不良事件，其代表了不可接受的毒性。所有在第132周之前停止研究藥物的患者在停藥後2周將採血，並在4周後進行安全隨訪。患者應繼續進行季度訪問至第136周，僅用於療效評估。

統計方法

治療人群定義：

【0518】 安全性人群：所有接受任何量研究藥物的隨機參與者均包括用於安全性和暴露分析的安全性人群。數據將根據所接受的治療進行分析。

【0519】 意向治療：所有隨機參與者均包括意向性治療人群以進行功效分析。數據將基於隨機治療分配分析。

【0520】 PK人群：所有接受任何量研究藥物且至少有一個基線後PK樣本的隨機參與者組成PK人群。數據將根據所接受的治療進行分析。

安全性和耐受性：

【0521】 用治療組的描述性統計量(算術平均值，標準差[SD]，中值，最小和最大值)總結了連續的安全性數據。分類安全性數據按治療組的頻率計數和百分比匯總。不良事件使用最新的法規管制醫學詞典(MedDRA)版本進行編碼。總結了經歷治療緊急不良事件的參與者的數量以及最大嚴重性和與研究藥物的關係。

【0522】 按治療組和協議規定的收集時間點總結實驗室評估、生命體徵評估和ECG參數。還列出了治療組在每個協議指定時間點的基線變化摘要。參與者列出了伴隨用藥，並使用世界衛生組織最新的藥物詞典進行編碼。醫療史按受試者列出。統計分析計畫(SAP)中詳細介紹了有關安全數據表示和分析的進一步細

節。

藥物動力學：

【0523】 列出並總結了個體穩態阿曲生坦濃度數據，並具有描述性統計數據(樣本大小、算術平均值、SD、中位數、最小值、最大值、幾何平均值和幾何變異係數)。這些數據可以被輸入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探討阿曲生坦藥物位準與安全性或療效反應之間的相關性。

功效評價：

【0524】 將對試驗的主要和關鍵次要療效終點進行分層排序，並通過守門程序進行順序測試。首先將測試主要終點，並充當守門者，並且如果無效假設在1%的顯著性位準($\alpha = 0.01$)下被拒絕，則將測試關鍵的次要終點。如果關鍵的次要終點無效假設在5%的顯著位準($\alpha = 0.05$)被拒絕，則該研究將被視為陽性。

【0525】 主要功效終點是從24小時尿液收集樣品確定的從基線到每次基線後訪視直至第24周尿蛋白與肌酸酐比(UPCR)的變化。由於主要分析正在考慮縱向結果，因此分析方法將是從基線到log UPCR的每個基線後測量的變化的混合效應模型重複測量(MMRM)分析。該模型將包括治療、就診和就治療診相互作用的固定效果，並包含包括隨機分層因素在內的共變數(區域：亞洲相對所有其他區域；篩選時的基線尿蛋白位準： $\geq 2\text{g/天}$ 相對於 $< 2\text{g/天}$ ，基線eGFR $\geq 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ 相對於 $< 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$)。假設協方差結構是非結構化的。24周後得出的分析結果將用於評估療效。將使用協方差分析(ANCOVA)方法進行支持性分析，在log UPCR從基線到第24周的變化的點估計。將在主要端點上執行此分析，以評估數據的穩健性。丟失的數據將不會被估算，因此被假定為隨機丟失。缺少基線UPCR的患者將從療效分析中排除。可以進行進一步的敏感性分析以評估丟失數據的影響。將按照統計分析計畫中的規定，對臨床相關人口統計學和基線疾病特徵進行亞組分析。

【0526】 在第24周收集並分析主要終點數據後，患者將繼續接受分配的盲研究治療直至132周，並停止研究藥物4周以在136周完成研究，收集有關eGFR下降的其他數據。

【0527】 將基線和最終eGFR值估計為每個時間點兩個樣本的平均值，以減少變異性。基線參考eGFR值將由篩選和基線(任何研究藥物之前)的平均值確定，最終eGFR值將估計為最後一次服用研究藥物後7天至35天(包括訪視窗期)中兩個獨立樣本的平均值)。估計的GFR將使用慢性腎臟病流行病學協作方程確定。每位患者eGFR從基線的變化將由基線和第136周平均值的絕對差值確定，然後針對研究的各個時間進行歸一化，以減少兩組之間因研究中止的發生時間的差異而產生偏差的風險。將通過ANCOVA分析終點，並將諸如治療組和隨機分層因素等因素作為獨立變數。

實施例7. IgA腎病患者中的阿曲生坦和達格列淨的3期、隨機安慰劑對照研究

【0528】 該實施例描述了阿曲生坦在IgA腎病患者中的3期、隨機、雙盲、安慰劑對照研究，該患者儘管使用最大耐受劑量和穩定劑量的RAS抑制劑治療仍具有腎功能逐漸喪失風險。

研究概述

【0529】 該實施例描述了在患有IgA腎病的患者中阿曲生坦(選擇性的內皮素-A受體拮抗劑)與達格列淨(鈉-葡萄糖連接的轉運體2(SGLT-2)抑制劑)聯合使用的隨機安慰劑對照療效和安全性研究。約36例患者將按1：1：1的比例隨機分配，在最大耐受劑量的RAS抑制劑之外，分別接受每天0.75 mg的阿曲生坦、每天0.75 mg的阿曲生坦和每天10 mg的達格列淨或者相匹配的安慰劑(對於阿曲生坦和達格列淨二者而言)，持續4周(加上2周清除期)。

【0530】 患者將在第1周進行電話聯繫以進行安全性評估，並在第3周和清

除期結束時(第6周)返回診所以進行安全性和功效評估。

目標：

【0531】 該研究的主要目標為：

(1)與安慰劑相比，評價阿曲生坦聯合達格列淨與單用阿曲生坦對蛋白尿位準的影響。

【0532】 次要目標為：

(2)評價在積極治療期和清除期中白蛋白與肌酸肝比例從基線變化的影響；

(3)評估在積極治療期間和清除期內對體重從基線變化的影響；

(4)評估在積極治療期間和清除期中，對細胞外液從基線的變化的影響(例如，通過生物阻抗譜法(即阻抗)測量)；

(5)評估在積極治療期和清除期中對腦鈉肽(BNP)位準相對於基線變化的影響；和

(6)評估在積極治療期和清除期中，對收縮壓相對於基線變化的影響。

【0533】 探索目標為：

(7)比較從基線到積極治療結束時血細胞比容的變化；

(8)比較從基線到積極治療結束時eGFR的變化；和

(9)比較從基線到清除期結束(末次研究藥物給藥後2周)eGFR的變化。

受試者數量

【0534】 將招募約36名患者。出於安全考慮以外的原因中斷的患者可以由申辦者決定更換，以確保在治療至少6周後進行足夠的安全性數據審查。

【0535】 *研究地點數量：*全世界約6個地點

納入標準：

【0536】 以下是納入標準。患者必須符合以下所有納入標準才能入選：

(1)年齡在18歲以上的男女患者；

- (2)經生檢證實的IgA腎病診斷不是由繼發原因引起的；
- (3)在篩選前至少4周接受最大耐受穩定劑量的RAS抑制劑；
- (4)篩選時的eGFR至少為30 mL/min/1.73 m²；
- (5)願意遵守整個研究方案中規定的高效避孕方式；和
- (6)願意並能夠提供書面知情同意書，並遵守所有研究訪問和研究程序。

排除標準

【0537】 以下是排除標準；患者必須不符合以下任何一項排除標準才能入選：

- (1)同時診斷慢性腎臟疾病的另一原因，包括糖尿病性腎臟疾病、高血壓性腎臟疾病或另一種原發性腎小球疾病。有良好控制的高血壓病史是可以接受的；
- (2)同時診斷1型糖尿病或2型糖尿病；
- (3)篩選時腦鈉肽(BNP)值>200 pg/mL；
- (4)篩選前3個月內有心血管事件；
- (5)有與液體超負荷有關的狀況的心力衰竭病史或先前的住院治療，例如不受控制的外周水腫、胸腔積液或腹水；
- (6)在過去6個月使用全身免疫抑制劑藥物(或研究藥物)持續至少2周；
- (7)篩選時收縮壓>160或舒張壓>100；
- (8)臨床上顯著的肝臟疾病史和轉胺酶或膽紅素值超過正常上限的兩倍的歷史；
- (9)篩選時血紅蛋白低於9 g/dL或篩選3個月內有用於貧血的先前輸血史；
- (10)惡性病史，除非至少有5年沒有癌症或不需要持續治療的非黑素瘤皮膚癌；
- (11)在篩選之前的1個月內(或該藥劑的5個半衰期，以較長者為準)已接受任何研究或生物製劑；如果研究藥物是細胞毒性或免疫抑制劑，則清除期為6個月；

(12)同時存在臨床上顯著、不穩定或不受控制的心血管、肺、肝、腎，胃腸道、泌尿生殖道、血液學、凝血、免疫學、內分泌/代謝或其他醫學疾病，研究者認為可能混淆研究結果，或由於患者參與研究而給患者帶來額外的風險；或

(13)有酒精或非法藥物相關疾病的病史。

(14)篩選時進行性診斷腎病症候群伴血清白蛋白 <3 g/dL；或

注意：在醫療監護人的批准下，可以重複篩選以前不合格的患者。

測試產品、劑量和給藥方式：

【0538】 患者接受：阿曲生坦0.75 mg，每天一次口服給藥；或阿曲生坦0.75 mg和達格列淨10 mg，各每天一次口服給藥；或匹配的安慰劑，每天一次口服給藥。

【0539】 將通過互動式語音/網路回應系統(IXRS)確定治療分配。患者、研究者和申辦者確實可以使用分配的研究治療。在發生醫療緊急情況時，如果需要為患者提供最佳護理，研究人員可以通過IXRS系統接收治療任務。隨機化按地區(亞洲與所有其他地區)和篩選時的基線尿蛋白位準(≥ 2 g/天相對於 < 2 g/天)和基線 eGFR(≥ 60 mL/min/1.73 m²相對於 < 60 mL/min/1.73 m²)進行分層。根據護理標準，所有患者將繼續接受醫師選擇的最大耐受且穩定劑量的RAS抑制劑(血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素-受體阻斷劑)。在整個研究過程中，應盡一切努力保持穩定的給藥方案。

評價標準：功效

【0540】 主要功效終點是阿曲生坦治療的患者和阿曲生坦+達格列淨治療的患者與安慰劑治療的患者相比，從基線到第4周的蛋白尿的變化(基於24小時尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

評價標準：安全性

【0541】 安全性終點包括：

(1)不良事件的類型、發生率、嚴重性、等級、嚴重程度和相關性；

(2)特別關注的不良事件(包括液體超負荷事件)的發生率、嚴重性、嚴重程度和相關性；以及

(3)安全實驗室、心電圖或體格檢查結果(包括生命體徵)在臨床上有重大變化。

停止標準

【0542】 任命了獨立數據監視委員會(DMC)來監視研究。DMC定期開會審查安全性數據，並就研究的繼續、修改、中止或終止提出建議。

安全性和耐受性：

【0543】 用治療組的描述性統計量(算術平均值、標準差[SD]、中值、最小和最大值)總結了連續的安全性數據。分類安全性數據按治療組的頻率計數和百分比匯總。不良事件使用最新的法規管制醫學詞典(MedDRA)版本進行編碼。總結了經歷治療緊急不良事件的參與者的數量以及最大嚴重性和與研究藥物的關係。

【0544】 按治療組和協議規定的收集時間點總結實驗室評估、生命體徵評估和ECG參數。還列出了治療組在每個協議指定時間點的基線變化摘要。參與者列出了伴隨用藥，並使用世界衛生組織最新的藥物詞典進行編碼。醫療史按受試者列出。

功效評價：

【0545】 主要功效終點是從24小時尿液收集樣品確定的從基線到研究結束蛋白尿位準的變化。在第4周收集並分析主要終點數據後，患者將停止研究藥物治療2周(清除期)，以收集有關蛋白尿位準的其他數據。

實施例8. 使用IgA腎病小鼠模型的體內研究

【0546】 分組的ddY(g-ddY)小鼠是早期發作的IgA腎病的自發模型，其特徵

在於IgA免疫複合物沉積在腎臟的腎小球系膜中，導致明顯的蛋白尿、腎小球細胞過多、系膜增生性腎小球病變、腎小球硬化和降低的腎功能，這是人類IgA腎病的所有特徵(J Am Soc Nephrol 23：1364-1374，2012)。與人類IgA腎病一致，在g-ddY小鼠中的腎小球系膜IgA沉積還伴有IgG和補體C3沉積。

方法

【0547】 對約6周齡的g-ddY小鼠施用在飲用水中的不同劑量的阿曲生坦鹽酸鹽(10、20或30 mg/kg/天，n=3/組)，持續約5天。另一組6周齡的雄性對照g-ddY小鼠(n=2)接受無阿曲生坦的常規飲用水。在阿曲生坦給藥前的基線和阿曲生坦給藥的最後一天時，將蛋白尿評估為尿白蛋白與肌酸酐的比率(UACR)。在單個小鼠中，相對於基線比較了阿曲生坦對UACR的作用，並且還與未接受阿曲生坦的對照組進行了比較。

【0548】 RNA測序(RNA-seq)用於評估在以0(對照)、10、20或30 mg/kg/天對g-ddY小鼠施用阿曲生坦後，腎臟組織中基因表現的變化。RNA分離和測序文庫是使用標準方案生成的。使用Illumina NextSeq500按照製造商的說明進行測序，讀取長度為75 bp，讀取深度為3000萬。原始數據被組裝到FASTQ檔案中。經過QC分析後，使用比對演算法的預設參數，將高品質測序讀數(例如Phred品質得分>36的讀數)與小鼠參考基因組(GRCm38-mm10)進行比對，並使用RSubread包的featureCounts演算法的預設參數生成每個庫的轉錄物計數表。高品質測序讀圖映射到27,129個基因。在對低計數過濾進行額外的QC後(即所有樣品的轉錄物<10個計數)，鑒定了16,207個基因並將其用於進一步分析。將包括的16,207個基因的其餘測序讀取計數歸一化為文庫大小，進行對數轉換，並量化為每百萬計數(CPM)。使用qPCR驗證選擇的RNA-seq計數。

【0549】 使用edgeR包的擬似然方法，測序讀取計數(CPM)用於鑒定特定群體之間的差異基因表現。如果基因的p值經過調整(FDR小於0.05)，則認為它們在

群體之間差異表現。使用edgeR生成MA圖。使用gplots和ggplot2包生成了熱圖和其他圖。

【0550】 使用Qiagen's Ingenuity Pathway Analysis(IPA)和基因集富集分析(Subramanian, et al., Gene set enrichment analysis : A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 102(43), 15545–15550(2005))進行了基因途徑的分析。差異基因表現分析的結果上傳到IPA系統進行核心分析，然後覆蓋在Ingenuity途徑知識庫(IPKB)中的全域分子網絡。進行IPA以鑒定作為對使用上述分析鑒定的差異表現基因最顯著的規範途徑和基因網絡。輸入IPA的基因表現數據不包含倍數變化閾值，P值過濾器設置為 <0.001 。Benjamin-Hochberg調整後的p值 <0.001 ，認為產生的富集基因途徑是顯著的。IPA分析輸出匯總在一個熱圖中，其中活化z分數代表不同人群中的途徑富集。參見圖6。對於GSEA，edgeR(Robinson等人，A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. Bioinformatics, 26(1), 139–140(2009))的差異表現基因列表根據F-統計排序，沒有任意logFC或p值閾值。GSEA使用fgsea包(Korotkevich等人，BioRxiv 2016, Fast gene set enrichment analysis. 1–29. <https://doi.org/10.1101/060012>)和MSigDB的Hallmark基因集集合(Liberzon等人，The Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection. Cell Systems, 1(6), 417–425(2015))實施。

結果

【0551】 沒有IgA腎病的健康Balb/c小鼠(對於g-ddY小鼠合適的對照株)，即使到2歲，其UACR的位準也非常低，幾乎不可檢測(Tsaih等，2010，Kidney International)。在基線時，本研究使用的分組g-ddY小鼠具有大量蛋白尿，UACR平均值($\pm$ 平均值的標準誤差(SEM))位準為 293.1 ± 16 mg/g。基線白蛋白尿在各治療組之間均良好匹配，各組之間無顯著性差異(圖4)。

阿曲生坦對UACR的作用：與基線比較

【0552】 以30 mg/kg/天進行約5天的阿曲生坦治療顯著地($P=0.0002$ ，配對的雙向t-檢驗)從基線減少白蛋白尿(圖4)。通過使用20 mg/kg/天的阿曲生坦治療，白蛋白尿從基線降低到相似的程度，但是這種作用未能達到統計學顯著性($P=0.0593$)(圖4)。在未接受阿曲生坦的對照g-ddY小鼠中，或在接受10 mg/kg/天阿曲生坦治療的小鼠組中，白蛋白尿與基線相比無顯著變化；儘管在此10 mg/kg/天的組中，2/3小鼠的蛋白尿減少(圖4)。

阿曲生坦對UACR的作用：與對照比較

【0553】 在用阿曲生坦或對照治療約5天後，蛋白尿相對於基線的變化(相對於基線的百分比(%)變化)顯示在圖5中。阿曲生坦在10、20和30 mg/kg/天時分別使UACR相對於基線降低了 $28 \pm 44\%$ 、 $62 \pm 8\%$ 和 $63 \pm 6\%$ 。與對照組(0 mg/kg/天)相比，阿曲生坦在20 mg/kg/天($P=0.0498$ ，未配對t檢驗)和30 mg/kg/天($P=0.029$)時從基線降低UACR的作用在統計學上具有顯著性(圖5)。然而，儘管在該10 mg/kg/天組的2/3小鼠中蛋白尿再次減少，但是10 mg/kg/天的阿曲生坦的作用並不顯著(圖5)。

阿曲生坦治療後的基因表現分析

【0554】 RNA-seq數據的分析提供了以0(對照)、10、20或30 mg/kg/天對g-ddY小鼠施用阿曲生坦後，腎組織中的前100個差異表現的基因，根據疾病和阿曲生坦治療情況聚類，如圖6和表5所示。10 mg/kg/天與對照，20 mg/kg/天與對照，以及30 mg/kg/天與對照之間的成對比較顯示劑量依賴性基因表現改變(圖7A-7C)。圖7A顯示了10 mg/kg/天相對於對照的差異表現基因，其中25個基因被上調(+ log-倍變化)和15個基因被下調(-log-倍變化)。表1顯示了圖7A中上調和下調的基因。圖7B顯示了20 mg/kg/天相對於對照的差異表現的基因，其中214個基因上調(+ log-倍變化)，而281個基因下調(-log-倍數變化)。表2顯示了來自圖7B的前25

個上調基因和前25個下調的基因。圖7C顯示了30 mg/kg/天相對於對照的差異表現基因，其中有910個基因被上調(+ log倍變化)，而有768個基因被下調(-log-倍數變化)。表3顯示了來自圖7C的前25個上調基因和前25個下調基因。

【0555】 比較具有人特異性Atra/ET1基因標籤的經阿曲生坦治療的小鼠中的基因表現變化，顯示60個基因中有53個重疊。具體地，圖8A-8C示出了差異基因表現基因(p值<0.05)，其被注釋為與ET1基因標籤相關的60個基因的一部分，並且在用阿曲生坦治療的小鼠中差異表現。基因表現分析顯示，ET1(End1)在所有三個劑量中均下調(圖8A-8C)。此外，在30 mg/kg/天時Ednra和Ednrb被下調。在將10 mg/kg/天的阿曲生坦治療與未治療的對照進行比較時，在小鼠和人類之間重疊且差異表現的基因中，Ccnd1、Ppara、Agt、Map2k2和Hoxa9上調，而Grk5、Mllt3、Klf2、Pparg、Hgf、Edn1、Fos、Ptgs2、and IL-1b被下調(圖8A)。查看將20 mg/kg/天的阿曲生坦治療與未治療的對照進行比較時差異表現的重疊基因，圖8B顯示Ccdn1、Cat、Ppara、Map2k2、Hoxa9、Agt和Egfr上調，而Nfatc1、Grk5、Klf2、Cav1、Pparg、Itga5、Myc、Ednra、Sell、Hgf、Mmp2、Edn1、Syk、Fos和IL-1b均被下調。最後，當將30 mg/kg/天的阿曲生坦治療與未經處理的對照進行比較時，物種間重疊的差異表現基因包括上調基因Ccnd1、Agt、Cat、Map2k2、Hoxa9和Ppara，以及下調基因Ednrb、Myc、Mllt3、Hdac7、Ednra、Itga5、Grk5、Pparg、Klf2、Hgf、Mmp2、Sell、Sphk1、Fos、Syk、Edn1和IL-1b(圖8C)。

【0556】 應用了Ingenuity pathway analysis(IPA)和基因組富集分析(GSEA)來系統地鑒定與在不同劑量的阿曲生坦差異表現的基因相關的途徑。在IPA中，顯著富集的規範性途徑，包括調整後的p值小於0.001，而活化z評分上沒有過濾器，示於表4。IPA分析表明，以30 mg/kg/天的阿曲生坦治療可降低NF-κB信號傳導、IL-6途徑信號傳導(例如STAT3)和PDGF信號傳導。表9-11列出了對於NF-κB信號傳導(表9)、IL-6信號傳導(表10)和PDGF信號傳導(表11)，受阿曲生坦治療影

響的特定信號傳遞組分。此外，IPA證實，阿曲生坦治療誘導的基因表現變化可在挽救途徑中協同發揮作用，例如，減少炎症和增殖途徑。表5顯示了阿曲生坦治療後來自GSEA的正向和負向富集基因集。如表5所示，GSEA鑒定出一致的負向富集(NES <-1.5和調整的p值<0.05)，表明在10、20和30 mg/kg/天用阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，標誌信號傳遞通路的表現不足，包括通過NF-κB的TNFα信號傳導，上皮間質轉化，炎症反應，IL6-JAK-STAT3信號傳導以及與細胞增殖相關的基因集(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)。

【0557】 使用Ingenuity Pathway進行的上游調節劑分析，確定了潛在的上游調節性調節分子的預測活化/失活狀態，與生物過程和途徑有關，該生物過程和途徑在30 mg/kg/天阿曲生坦中受到差異調節(表6，7和8)。表6、7和8顯示促炎、纖維化和細胞增殖的減少是預期的抑制炎症、纖維化和細胞增殖的一種或多種正性調節劑和/或預期的活化炎症、纖維化和細胞增殖的一種或多種負性調節劑的結果。預期的細胞介素、生長因子、轉錄調節劑、配體依賴性核受體、跨膜受體和G偶聯蛋白受體的抑制和活化可以包括但不限於EDN1、CCL5、CD40LG、CSF2、CSF3、CXCL2、IFNA2、IFNG、OSM、PF4、PRL、腫瘤壞死家族(TNF、TNFSF11、TNFSF12)、TSLP、WNT3A、白介素細胞介素家族(IL1A、IL1B、IL2、IL3、IL6、IL10、IL21、IL33)、TGFB1、TGFB2、TGFB3、IGF1、HGF、AGT、EGF、NRG1、PDGFB、VEGFA、FGF23、BMP2、GDF2、FGF2、IL6R、EDNRA、Toll-樣受體家族(TLR3、TLR4、TLR9)、JUNB、YAP1、TEAD1、TEAD2、TEAD3、TEAD4、NFKB1、JUNB、STAT1、STAT3、STAT4、SMAD2、SMAD3和SMAD4。

【0558】 如表4、5和8所示，用30mg/kg/天的阿曲生坦治療降低了NF-κB信號傳導。表9中顯示了用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療後差異表現的NF-κB信號傳導。表9顯示，NK-κB信號傳導減少是NF-κB信號傳導的一種或多種正調節劑減少和/或NF-κB信號傳導的一種或多種負調節劑增加的結果。表9還顯示，NK-κB

信號傳導的減少也是調節NF- κ B信號傳導的一種或多種核心成分從而減少NF- κ B信號傳導的結果。NF- κ B信號傳導途徑成分可包括但不限於CHUK、FADD、IKBKB、IKBKG、IL1A、IL1R1、MAP3K1、MAP3K14、MAP3K7、MYD88、NFKB1、NFKBIA、RELA、RIPK1、TAB1、TNF、TNFAIP3、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TRADD和TRAF6(參見，例如，BIOCARTA NFKB_PATHWAY)。

【0559】如表5和10所示，用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療減少了IL-6信號傳導。在表10中可以發現在用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療後差異表現的IL-6信號傳導的成分。表10顯示IL-6信號傳導的減少是IL-6信號傳導的一種或多種正調節劑減少和/或IL-6信號傳導的一種或多種負調節劑增加的結果。表10還顯示，IL-6信號傳導的減少也是調節IL-6信號傳導的一種或多種核心成分以致IL-6信號傳導減少的結果。IL-6信號傳導途徑成分可包括但不限於AGT、AKT1、BAD、BCL2L1、CREBBP、CRP、GAB1、GRB2、GSK3B、HCK、HDAC1、IL6、IL6R、IL6ST、IRF1、JAK1、JAK2、JUNB、MAP2K1、MAP2K2、MAP2K4、MAP3K7、MAPK1、MAPK3、NCOA1、NLK、NR2F6、PIK3R1、PIK3R2、PRDM1、PRKCD、PTPN11、RAC1、RPS6KB1、SHC1、SOCS3、SOS1、STAT1、STAT3、TIMP1、TYK2、VAV1和VIP(參見，例如，Wiki Pathway IL6_SIGNALING_PATHWAY)。

【0560】如表4和11所示，用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療降低了PDGF信號傳導。在表11中可以發現用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療後差異表現的PDGF信號傳導的成分。表11顯示，PDGF信號傳導的減少是PDGF信號傳導的一種或多種正調節劑減少和/或PDGF信號傳導的一種或多種負調節劑增加的結果。表11還顯示，PDGF信號傳導的減少也是PDGF信號傳導的一種或多種核心組分的調節的結果，從而減少PDGF信號傳導。PDGF信號傳導途徑成分可以包括但不限於ARFIP2CDC42、CHUK、ELK1、FOS、GRB2、HRAS、JAK1、JUN、MAP2K1、MAP2K4、MAP3K1、MAPK1、MAPK3、MAPK8、MT-CO2、NFKB1、NFKBIA、

PAK1、PDGFA、PDGFB、PDGFRB、PIK3R1、PLA2G4A、PLCG1、PTPN11、RAC1、RAF1、RASA1、RHOA、SHC1、SOS1、SRC、SRF、STAT1、STAT3、TIAM1、VAV1、VAV2和WASL(例如參見Wiki Pathway PDGF_PATHWAY)。例如，阿曲生坦可以抑制選自以下的一種或多種PDGF信號傳導途徑成分的表現和/或活性：ARFIP2CDC42、CHUK、ELK1、FOS、GRB2、HRAS、JAK1、JUN、MAP2K1、MAP2K4、MAP3K1、MAPK1、MAPK3、MAPK8、MT-CO2、NFKB1、NFKBIA、PAK1、PDGFA、PDGFB、PDGFRA、PDGFRB、PIK3CG、PIK3R1、PLA2G4A、PLCG1、PTPN11、RAC1、RAF1、RASA1、RHOA、SHC1、SOS1、SRC、SRF、STAT1、STAT3、TIAM1、VAV1、VAV2和WASL。

【0561】如表5和12所示，用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療減少了與細胞增殖相關的信號傳導。表12中顯示了用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療後差異表現的細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的成分。表12顯示了細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的減少是細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的一種或多種正調節劑減少和/或細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的一種或多種負調節劑增加的結果。表12還顯示細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的減少也是細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)的一種或多種核心成分的調節的結果，使得細胞增殖相關信號傳導(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)減少。與細胞增殖相關的信號傳導途徑(有絲分裂紡錘體和G2M檢查點)組分可以包括但不限於CCDC88A、SORBS2、RHOT2、EPB41L2、CEP192、BCAR1、PPP4R2、TUBA4A、OPHN1、CNTRL、TIAM1、NIN、MYH10、FLNA、RAPGEF5、FGD6、MYO1E、VCL、ITSN1、SMC3、MYH9、SLC12A2、DMD、CCND1、ARID4A、KMT5A、ATRX、SLC38A1、SLC7A1、YTHDC1和MEIS1(參見，例如，MSigDB標誌_G2M_檢查點和HALLMARK_有絲分裂_紡錘體)。

【0562】如表5和13中所示，用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療降低了炎症反應信號傳導。表13中顯示了用30 mg/kg/天的阿曲生坦治療後差異表現的炎症反應信號傳導的成分。表13顯示炎症反應信號傳導的減少是炎症反應信號傳導的一種或多種正調節劑減少和/或炎症反應信號傳導的一種或多種負調節劑增加的結果。表13還顯示，炎症反應信號傳導的減少也是調節炎症反應信號傳導的一種或多種核心成分以致炎症反應信號傳導減少的結果。炎症反應信號傳導途徑成分可以包括但不限於RNF144B、ROS1、SLC7A2、F3、NFKBIA、HPN、SLC4A4、CHST2、IL1B、CDKN1A、BTG2、CSF1、SLC11A2、EIF2AK2、EDN1、NFKB1、SERPINE1、SLC7A1、CCL20、IL1R1、LY6E和GABBR1(參見，例如，MSigDB 標誌_炎症_反應)。

【0563】圖10顯示了在兩種模型(IgAN和ET-1處理的HRMC的g-ddY小鼠模型)中，阿曲生坦治療對標誌基因集的影響的交叉驗證。圖10說明了負富集得分的一致性，表明標誌基因集的表現不足(即通過NF- κ B的TNF α 信號傳導、有絲分裂紡錘體、炎症反應、上皮間質轉化、IL2-STAT5信號傳導、IL6-JAK-STAT3信號傳導、G2M檢查點、E2F靶標、補體、細胞凋亡和同種異體移植排斥)，其為在g-ddY和HRMC模型系統中使用阿曲生坦治療的結果。與未處理的HRMC(對照)相比，用ET-1處理HRMC後的富集基因集顯示正富集得分，表明相同標誌基因集的過表現(即通過NF- κ B的TNF α 信號傳導、有絲分裂紡錘體、炎症反應、上皮間質轉化、IL2-STAT5信號傳導、IL6-JAK-STAT3信號傳導、G2M檢查點、E2F靶標、補體、細胞凋亡和同種異體移植排斥)。

【0564】對腎小球系膜細胞相關基因標籤的分析示於圖11A和圖11B中。圖11A顯示了用30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後與0mg/kg/天的阿曲生坦治療(對照)相比差異表現的基因之間，在ET-1存在的情況下以25 nM阿曲生坦處理HRMC後差異表現的基因，和已公開的人類腎小球系膜單細胞標籤(Lake等人，

2018)的重疊基因。圖11B示出了在0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)治療的g-ddY小鼠中，與腎小球膜細胞標籤相關的44個基因的表現位準的增加和/或降低，以及以10、20和30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後表現位準的降低和/或增加。腎小球系膜細胞相關基因標籤的組分如表14所示。

【0565】 基於RNA-seq數據的潛在生物標誌物的評估顯示在圖12A-12B中。圖12A總結了以下選定生物標誌物之間的小鼠相對人類可轉譯性：ALPL、AMN、ASL、CRYL1、DPEP1、GAPDH、IGF1、PDZK1IP1、PEBP1、SELENBP1、SLC19A1和SLC6A19。圖12A顯示了血漿/血清和/或尿液中存在哪些潛在的生物標誌物，以及潛在的生物標誌物是否在小鼠和人中均表現。由於在小鼠中產生了RNA-seq數據，因此基於一組標準過濾潛在的生物標記物(如圖12A所示)被用於限制缺乏可轉譯性的未來潛在問題。對於對照和10 mg/kg/天、20 mg/kg/天和30 mg/kg/天阿曲生坦治療，繪製了每種潛在生物標誌物的基因表現變化(log₂(CPM))(圖12B)。根據圖12A中的標準和圖12B中的RNA-seq數據，IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL和SLC6A19被鑒定為潛在的生物標誌物。

【0566】 總之，阿曲生坦治療後的基因表現分析表明，治療誘導了在挽救途徑中協同起作用的基因的變化(例如，炎症和增殖途徑的減少)。另外，RNA-seq數據確定了可以與ET-1(EDN1)、TNF和FGF-2一起使用的潛在生物標誌物(例如IGF1，DPEP1，ASL，AMN，ALPL和SLC6A19)。請注意，治療後基因表現的總體劑量依賴性變化表明，生物標誌物和功能性UACR讀數可結合使用。

表

表1：阿曲生坦10 mg/kg/天相對於對照的前40 DEGs(25上調和15下調)。

前25上調基因				前15下調基因			
符號	logFC	P值	FDR	符號	logFC	P值	FDR
Cryl1	0.520646	7.06E-05	0.035738	Apoc1	-1.92878	0.000107	0.045268
Pdzklip1	0.530754	6.24E-05	0.034124	Nr4a1	-1.52471	1.11E-05	0.02068
Slc7a9	0.545579	9.00E-05	0.040481	Gem	-1.50783	4.30E-05	0.028806
Bckdha	0.549172	3.73E-05	0.028796	Gm15910	-1.39721	3.43E-05	0.027787
Gapdh	0.625688	1.93E-05	0.021512	Cish	-1.30133	2.79E-06	0.015098
Slc19a1	0.645059	7.31E-05	0.035903	Dbp	-1.20474	1.42E-05	0.020966
Dpep1	0.647598	4.23E-05	0.028806	Pfkfb3	-1.16606	5.04E-06	0.016337
Mnt	0.666881	2.82E-05	0.025402	Ccn1	-1.08749	6.74E-05	0.035252
Hac11	0.680475	0.000118	0.047742	Mmd	-1.01248	1.02E-06	0.008642
Frmd4b	0.686272	5.76E-05	0.034124	Igf1	-0.87229	2.12E-05	0.021512
Mapt	0.703518	8.51E-05	0.040481	Filip11	-0.81857	2.44E-05	0.023255
Asl	0.707013	1.15E-05	0.02068	Pde3b	-0.66114	4.28E-05	0.028806
Bmp6	0.714133	1.99E-05	0.021512	Mef2c	-0.62169	9.17E-05	0.040481
Pdzd3	0.726782	2.05E-05	0.021512	Zeb2	-0.56382	0.000109	0.045268
Sirt3	0.737604	9.11E-06	0.02068	Ccn2	-0.53791	5.98E-05	0.034124
Slc5a2	0.747833	3.07E-05	0.026184				
S100g	0.754604	5.84E-05	0.034124				
Slc6a19	0.85668	1.82E-05	0.021512				
Slc34a3	0.89234	9.24E-05	0.040481				
Acnat2	0.917366	4.44E-05	0.028806				
Ethel	0.941025	7.89E-06	0.02068				
Slc16a1	0.980825	1.07E-06	0.008642				
Ndrgl	0.988732	4.13E-06	0.016337				
Arntl	1.039427	6.32E-05	0.034124				
Npas2	1.41519	1.37E-05	0.020966				

表2：阿曲生坦20 mg/kg/天相對於對照的前50 DEGs(25上調和25下調)

前25上調基因				前25下調基因			
符號	logFC	P值	FDR	符號	logFC	P值	FDR
Glis1	0.877569	0.000497	0.033022	Lep	-5.90482	0.000285	0.027287
Klf15	0.87985	9.74E-05	0.020853	Otop1	-5.80751	0.000198	0.026094
Ndrg1	0.894577	1.19E-05	0.011184	Paral1	-5.13251	0.000207	0.026429
Prodh	0.898674	5.01E-05	0.0167936	Spr2a3	-4.40323	0.00025	0.026639
Lhx1	0.925842	0.000382	0.029887	C5ar2	-4.27061	0.000429	0.031245
Pfn3	0.93398	0.000559	0.033736	Bche	-4.06216	0.000249	0.026639
Slc34a3	0.934522	5.82E-05	0.017159	Ivl	-3.8887	0.000596	0.034028
Cndp1	0.937324	0.000184	0.025434	Dio2	-3.82328	5.45E-05	0.016936
Morn2	0.937472	0.000256	0.026639	Ebf2	-3.71451	0.000316	0.028532
Tmem37	0.943864	8.88E-05	0.019978	Plekhs1	-3.66111	0.000155	0.023432
Pvalb	0.944123	0.001322	0.047017	Apol6	-3.61598	2.86E-05	0.016936
Slc6a19	0.958468	5.59E-06	0.009287	Ccl20	-3.56331	0.000567	0.033736
Aspdh	0.964605	0.000115	0.021249	Ankef1	-3.38241	0.000347	0.029573
Hao2	0.985461	0.00074	0.037501	Ly6d	-3.37673	0.000848	0.040407
Cyp4b1-ps2	1.004361	0.000176	0.025048	Nat8l	-3.26334	0.000359	0.029887
Npas2	1.011763	0.000377	0.029887	Krt5	-3.04432	0.001278	0.046755
Clec2h	1.077782	0.000267	0.026652	Il1b	-3.02945	0.000263	0.026639
Dnase1	1.085844	0.000173	0.024747	A530016L24Rik	-3.02722	0.000155	0.023432
Ftcd	1.086278	0.000998	0.042127	Ccl8	-2.99918	0.000577	0.033797
Frs3	1.093787	0.000444	0.031697	Abcd2	-2.68553	9.78E-06	0.011184
Ren1	1.117496	0.000566	0.033736	Lgals12	-2.53645	5.63E-05	0.016936
Fcamr	1.182032	1.22E-05	0.011184	Adcy2	-2.48445	0.000234	0.026429
1700101I11Rik	1.65775	0.000966	0.041578	Prkar2b	-2.46803	0.000194	0.026008
Igfbp1	2.820036	0.000497	0.033022	Cadm3	-2.43878	0.001079	0.04323
Hrg	4.888319	0.000192	0.025954	Tns4	-2.38111	0.00111	0.043442

表3：阿曲生坦30 mg/kg/天相對於對照的前50個DEGs(25上調和25下調)

前25上調基因				前25下調基因			
符號	logFC	P值	FDR	符號	logFC	P值	FDR
Frs3	1.17584	0.000241	0.01131	Clec4d	-4.65021	0.004497	0.046687
Slc16a1	1.178285	1.26E-07	0.000796	Adamts17	-3.19106	0.001153	0.023207
Ndrgr1	1.197276	5.02E-07	0.000796	A530016L24Rik	-3.0348	0.000191	0.010045
G6pc	1.206971	0.000984	0.021884	Arhgap36	-2.90784	0.00497	0.04903
Ethel	1.210571	4.78E-07	0.000796	Rnf182	-2.81664	0.00456	0.046915
Calb1	1.211236	1.55E-05	0.003454	Fam163b	-2.78491	5.34E-05	0.00548
Clec2h	1.21514	9.25E-05	0.00704	Igkv3-5	-2.72187	0.004931	0.048844
Slc6a19	1.238229	3.26E-07	0.000796	Cxcl2	-2.6664	0.004478	0.04664
Pgam2	1.24014	1.46E-05	0.003454	Xirp2	-2.61909	0.002983	0.037627
Mogat2	1.285346	0.000444	0.015136	Ccl20	-2.47108	0.004346	0.045771
Nepn	1.290765	0.000594	0.017346	Tns4	-2.44271	0.001081	0.022699
Nkx3-1	1.29376	0.002691	0.035636	Kcnk2	-2.43099	0.001377	0.025337
S100g	1.295748	1.68E-07	0.000796	Plch2	-2.42276	0.003667	0.041761
Misp3	1.307023	0.000755	0.019283	Ebf2	-2.38601	0.003955	0.043366
Cyp27b1	1.350092	0.00012	0.008122	E030018B13Rik	-2.37324	5.79E-07	0.000796
Pvalb	1.388586	4.38E-05	0.004946	Ankef1	-2.3582	0.003009	0.037799
Npas2	1.393557	1.65E-05	0.003454	Adcy2	-2.32735	0.000415	0.014673
Chadl	1.409504	0.003796	0.042633	Il1b	-2.26303	0.001846	0.029185
Slc34a3	1.435992	5.69E-07	0.000796	Stx1b	-2.24452	0.000525	0.016224
Cyp2d26	1.463625	0.00016	0.00927	Atf3	-2.21952	0.002193	0.031678
Ren1	1.530684	4.64E-05	0.005079	Kif1a	-2.10828	0.000147	0.008889
1700101I11Rik	1.613376	0.00129	0.024488	1700003D09Rik	-2.08702	0.003352	0.039918
Cyp2d37-ps	2.922005	0.002459	0.033932	Gm20026	-2.0755	0.002092	0.031103
Igfbp1	3.447021	5.49E-05	0.005512	Wnt10a	-2.07117	0.003982	0.043533
Bhmt	4.173438	0.000315	0.012685	Fat3	-2.06711	0.000583	0.017174

表4：用0(對照)、10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦處理g-ddY小鼠後，富集的信號傳導途徑。Z分數值表示每種劑量下所見效果的大小。

典型的途徑	阿曲生坦_10mg	阿曲生坦_20mg	阿曲生坦_30mg
氧化磷酸化	-0.309	-0.283	7.02
葉酸聚穀氨醯化	-1	0.447	1.342
PTEN信號傳導	-0.426	1.029	2.214
Apelin心臟成纖維細胞信號傳導通路	1.134	0.577	1.732
NRF2介導的氧化壓力反應	0.471	-0.392	1.3
谷胱甘肽氧化還原反應I	-0.302	-0.277	2.496
色胺酸降解III(真核生物)	0.378	-1.265	3.742
TCA週期II(真核生物)	0.277	-0.535	3.207
糖酵解I	0.577	0	3.051
糖質新生I	0.905	-0.302	3.464
心臟肥大信號傳導(增強)	0.361	-0.396	-6.236
肝纖維化信號傳導通路	-0.25	-3.181	-5.058
PDGF信號傳導	-0.5	-2.353	-3.528
GP6信號傳導通路	0	-1.715	-4.938
NF-κB信號傳導	0.507	-1.313	-4.636
B淋巴細胞中的PI3K信號傳導	0.426	-1.333	-4.041
病毒對NF-κB的活化	0	-0.816	-3.9
PEDF信號傳導	0	-1.043	-3.922
精子運動	1.213	1.633	-2.263
Sirtuin信號傳導通路	0.849	0.62	-1.254
異種生物代謝的一般信號通路	-0.577	-1.581	-0.152
Gα12/13信號傳導	-1.279	-0.707	-0.949
TNFR2信號傳導	-1.89	0	-1.291
鬆弛肽信號傳導	-0.535	-0.853	-2.449
樁蛋白信號傳導	-1	-0.626	-2.268
整合素信號傳導	-0.928	-1.342	-3.311
急性期反應信號傳導	-1.177	-1.298	-2.832
小細胞肺癌信號傳導	-0.905	-1.886	-2.236
淋巴毒素β受體信號傳導	-1.508	-1.291	-2.183
GM-CSF信號傳導	-0.243	-1.46	-1.225
急性髓細胞白血病信號傳導	-0.258	-0.853	-1.134
鞘氨醇-1-磷酸信號傳導	-0.218	-0.73	-1.808
PI3K/AKT信號傳導	0.447	-0.18	-1.947
IGF-1信號傳導	0.243	-0.408	-1.633
多形性成膠質細胞瘤信號傳導	1	-0.16	-3.464
凝血酶信號傳導	1.3	-0.926	-2.828
Gαq信號傳導	1	-0.822	-2.16
神經膠質瘤信號傳導	0.5	-0.816	-2.353
IL-8信號傳導	0.365	-0.905	-2.828
HGF信號傳導	-0.688	0	-3.182
Toll樣受體信號傳導	-0.302	-0.258	-2.982
巨胞飲信號傳導	0.277	0.243	-2.828
LPS/IL-1介導的RXR功能抑制	0.535	0.626	-2.746
STAT3途徑	-0.218	0.192	-2.556
CXCR4信號傳導	0	0.333	-2.214

表5：基因集富集分析，顯示了在用0(對照)、10、20或30 mg/kg/天阿曲生坦處理 g-ddY小鼠後標誌基因集的富集。NES是歸一化的富集得分，表明考慮了基因集大小。NES <-1.5或>1.5被認為具有生物學顯著性。Adj p值是給定富集基因集的結果是假陽性結果的估計概率。

途徑	阿曲生坦10 mg/kg/ 天相對於對照		阿曲生坦20 mg/kg/ 天相對於對照		阿曲生坦30 mg/kg/ 天相對於對照	
	Adj p-值	NES	Adj p-值	NES	Adj p-值	NES
標誌_脂肪形成	6.03E-09	2.15	3.57E-10	2.26	6.25E-10	2.64
標誌_同種異體移植物_排斥	1.42E-09	-2.25	3.57E-10	-2.90	2.41E-07	-2.12
標誌_雄激素_反應	0.75	0.88	0.46	1.03	0.67	0.92
標誌_血管生成	7.37E-04	-1.94	1.80E-05	-2.19	3.42E-03	-1.86
標誌_頂端接合	1.06E-04	-1.79	3.57E-10	-2.24	1.23E-06	-2.00
標誌_頂端表面	5.06E-02	-1.52	8.79E-03	-1.67	0.03	-1.65
標誌_凋亡	2.22E-03	-1.59	1.04E-08	-2.17	6.12E-03	-1.52
標誌_膽汁酸代謝	6.97E-06	2.08	4.69E-09	2.39	1.42E-08	2.40
標誌_膽固醇動態平衡	0.47	1.03	0.46	-1.03	0.27	1.14
標誌_凝結	1.38E-2	-1.53	4.51E-07	-2.11	6.12E-03	-1.56
標誌_補體	7.80E-03	-1.51	3.81E-07	-2.01	3.50E-03	-1.56
標誌_DNA修復	0.94	0.79	0.93	0.83	3.50E-03	1.52
標誌_E2F靶標	3.92E-08	-2.07	3.57E-10	-2.34	1.19E-02	-1.46
標誌_上皮間質轉化	8.33E-10	-2.47	3.57E-10	-2.92	6.25E-10	-2.60
標誌_雌激素反應早期	0.09	-1.27	3.84E-03	-1.52	0.10	-1.22
標誌_雌激素反應晚期	0.18	-1.18	2.80E-02	-1.37	0.18	1.16
標誌_脂肪酸代謝	5.83E-09	2.25	3.57E-10	2.51	6.25E-10	2.90
標誌_G2M_檢查點	4.73E-09	-2.15	3.57E-10	-2.26	4.82E-06	-1.92
標誌_糖酵解	3.80E-04	1.62	1.52E-03	1.53	1.10E-06	1.96
標誌_HEDGEHOG_信號傳導	5.56E-02	-1.51	8.79E-03	-1.72	1.76E-03	-1.94
標誌_血紅素代謝	1.38E-04	1.57	4.00E-06	1.92	2.51E-07	1.99
標誌_低氧	2.81E-02	-1.38	1.65E-02	-1.62	0.17	-1.18
標誌_IL2 STAT5信號傳導	1.28E-04	-1.77	1.38E-09	-2.20	3.44E-03	-1.56

標誌_IL6_JAK_STAT3_信號傳導	9.50E-08	-2.34	3.57E-10	-2.92	1.07E-07	-2.33
標誌_炎症反應	8.33E-10	-2.34	3.57E-10	-2.96	6.25E-10	-2.40
標誌_干擾素 α 反應	4.12E-05	-1.96	1.48E-09	-2.44	5.93E-04	-1.80
標誌_干擾素 γ 反應	8.33E-10	-2.26	3.57E-10	-2.88	8.95E-10	-2.26
標誌_KRAS_信號傳導_DN	0.10	1.28	0.08	1.32	0.26	-1.12
標誌_KRAS_信號傳導UP	8.33E-10	-2.24	3.57E-10	-2.65	7.40E-10	-2.31
標誌_有絲分裂紡錘體	3.13E-03	-1.55	1.61E-05	-1.79	9.54E-08	-2.02
標誌_MTORC1信號傳導	0.28	1.11	0.11	1.23	2.36E-05	1.81
標誌_MYC_靶標_V1	0.18	-1.17	0.94	-0.81	0.09	1.26
標誌_MYC_靶標_V2	0.88	-0.780	0.94	0.76	0.64	0.92
標誌_肌形成	0.18	-1.19	2.82E-03	-1.60	0.07	-1.30
標誌_NOTCH_信號傳導	0.76	0.83	0.94	0.69	0.29	-1.15
標誌_氧化磷酸化	8.33E-10	3.06	3.57E-10	3.38	6.25E-10	3.69
標誌_P53途徑	0.25	-1.12	0.06	-1.3	0.27	1.10
標誌_胰腺 β 細胞	0.75	0.85	0.51	0.98	0.39	1.07
標誌_過氧化物酶體	3.55E-03	1.68	2.66E-04	1.88	6.93E-08	2.39
標誌_PI3K AKT MTOR信號傳導	0.73	-0.92	0.12	-1.24	0.86	0.83
標誌_蛋白質分泌	0.42	1.06	0.34	1.08	2.75E-03	1.73
標誌_活性氧物種途徑	0.02	1.59	9.30E-04	1.61	6.02E-04	1.98
標誌_精子發生	0.74	0.89	0.21	1.17	0.20	1.21
標誌_TGF β 信號傳導	7.80E-03	-1.72	2.66E-04	-1.96	0.03	-1.55
標誌_TNFA信號傳導_通過NFKB	8.33E-10	-2.55	3.57E-10	-3.06	6.25E-10	-2.63
標誌_未折疊的蛋白質反應	0.73	-0.91	0.99	-0.64	0.90	0.78
標誌_UV_反應_DN	1.64E-08	-2.19	3.57E-10	-2.36	6.25E-10	-2.39
標誌_UV_反應_UP	0.08	1.28	0.22	1.15	2.13E-03	1.63
標誌_WNT_ β _連環蛋白_信號傳導	0.50	-1.02	0.13	-1.57	0.02	-1.63
標誌_異物代謝	4.98E-07	1.95	9.17E-09	2.16	6.25E-10	2.38

表6：按細胞介素和生長因子分子類型分組的上游調節劑的列表。基於數據集和IPKB中基因靶點之間重疊基因的數量，重疊的P值表示富集的顯著性。活化z得分閾值<-2或>2和重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

上游調節劑	分子類型	預測的活化狀態	活化z-得分	重疊的p-值
VEGFB	生長因子	活化的	3.128	0.0183
CCN5	生長因子	活化的	2.45	0.000199
DKK1	生長因子	活化的	2.113	0.0264
GDF2	生長因子	抑制的	-2.055	0.0000181
PF4	細胞介素	抑制的	-2.219	0.0331
CCL5	細胞介素	抑制的	-2.268	0.00286
BMP2	生長因子	抑制的	-2.435	0.00524
FGF23	生長因子	抑制的	-2.497	0.000088
VEGFA	生長因子	抑制的	-2.501	5.6E-09
TNFSF11	細胞介素	抑制的	-2.519	0.000579
TSLP	細胞介素	抑制的	-2.533	0.0371
PDGFB	生長因子	抑制的	-2.622	0.0453
TGFB2	生長因子	抑制的	-2.631	0.0000392
TGFB3	生長因子	抑制的	-2.663	0.00265
IGF1	生長因子	抑制的	-2.676	0.0000051
IL10	細胞介素	抑制的	-2.775	0.000086
CXCL12	細胞介素	抑制的	-2.851	0.000837
IL21	細胞介素	抑制的	-2.886	0.0482
CSF3	細胞介素	抑制的	-3.116	0.000333
TNFSF12	細胞介素	抑制的	-3.271	0.0184
IFNA2	細胞介素	抑制的	-3.465	0.0171
NRG1	生長因子	抑制的	-3.478	0.000000103
PRL	細胞介素	抑制的	-3.529	1.13E-10
CD40LG	細胞介素	抑制的	-3.607	0.0000006
EGF	生長因子	抑制的	-3.649	7.11E-09
WNT3A	細胞介素	抑制的	-3.711	3.78E-08
IL33	細胞介素	抑制的	-3.781	0.00000473
IL6	細胞介素	抑制的	-3.872	0.00000371
IL3	細胞介素	抑制的	-3.894	6.97E-08
IL2	細胞介素	抑制的	-4.023	0.00000511
EDN1	細胞介素	抑制的	-4.26	0.00012
FGF2	生長因子	抑制的	-4.33	3.56E-09
IFNG	細胞介素	抑制的	-4.604	1.34E-12
AGT	生長因子	抑制的	-4.741	5.66E-13
IL1A	細胞介素	抑制的	-4.942	0.00513
HGF	生長因子	抑制的	-5.138	1.15E-10
TGFB1	生長因子	抑制的	-5.163	1.87E-26
CSF2	細胞介素	抑制的	-5.645	7.08E-10
OSM	細胞介素	抑制的	-5.912	0.000000269
TNF	細胞介素	抑制的	-6.593	5.21E-21
IL1B	細胞介素	抑制的	-7.154	4.35E-09

表7：上游調節劑的列表，按跨膜受體、G蛋白偶聯受體和蛋白複合物分子類型分組。基於數據集和IPKB中基因靶點之間重疊基因的數量，重疊的P值表示富集的顯著性。活化z得分閾值<-2或>2，且重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

上游調節劑	分子類型	預測的活化狀態	活化z-得分	重疊的p-值
PLA2R1	跨膜受體	活化的	2.917	0.0000325
FAS	跨膜受體	活化的	2.887	0.000000264
SMO	G蛋白偶聯受體	活化的	2.621	0.043
IGF1R	跨膜受體	活化的	2.165	0.00206
LGR5	跨膜受體	活化的	2.137	0.000486
層黏連蛋白(複合物)	複合物	活化的	2.043	0.00105
PTGER4	G蛋白偶聯受體	活化的	2.017	0.000049
ADGRF5	G蛋白偶聯受體	活化的	2	0.0437
PROKR1	G蛋白偶聯受體	活化的	2	0.0437
26s蛋白酶體	複合物	抑制的	-2.122	0.0000336
IL6R	跨膜受體	抑制的	-2.179	0.0213
FCGR1A	跨膜受體	抑制的	-2.201	0.000821
HTR7	G蛋白偶聯受體	抑制的	-2.219	0.0141
TCR	複合物	抑制的	-2.362	8.88E-11
TYROBP	跨膜受體	抑制的	-2.376	0.048
CHRM3	G蛋白偶聯受體	抑制的	-2.425	0.0079
TNFRSF1A	跨膜受體	抑制的	-2.449	0.0455
EDNRA	跨膜受體	抑制的	-2.449	0.0119
Pdgf(複合物)	複合物	抑制的	-2.779	0.015
F2R	G蛋白偶聯受體	抑制的	-3.04	0.00000844
IFNAR1	跨膜受體	抑制的	-3.094	0.0185
PI3K(複合物)	複合物	抑制的	-3.293	0.0000027
Ifny	複合物	抑制的	-3.354	0.0476
GPER1	G蛋白偶聯受體	抑制的	-3.527	0.000000242
LDL	複合物	抑制的	-3.568	0.000272
TREM1	跨膜受體	抑制的	-3.62	0.000494
CCR2	G蛋白偶聯受體	抑制的	-3.791	0.00113
F3	跨膜受體	抑制的	-3.862	0.0113
PDGF BB	複合物	抑制的	-3.976	6.87E-14
CG	複合物	抑制的	-4.34	1.58E-10
TLR4	跨膜受體	抑制的	-4.561	0.000392
Ige	複合物	抑制的	-4.883	0.00000228
TLR9	跨膜受體	抑制的	-4.894	0.00697
TLR3	跨膜受體	抑制的	-5.02	0.0158
NFkB(複合物)	複合物	抑制的	-5.503	0.0000354

表8：按轉錄調節劑和配體依賴性核受體分子類型分組的上游調節劑列表。基於數據集和IPKB中基因靶點之間重疊基因的數量，重疊的P值表示富集的顯著性。活化z得分閾值<-2或>2，且重疊閾值的p值<0.05被認為是顯著的。

上游調節劑	分子類型	預測的活化狀態	活化z-得分	重疊的p-值
PPARGC1A	轉錄調節劑	活化的	8.123	1.65E-14
HNF4A	轉錄調節劑	活化的	4.856	3.88E-27
MYCN	轉錄調節劑	活化的	4.584	1.75E-10
RB1	轉錄調節劑	活化的	4.435	1.57E-09
SPDEF	轉錄調節劑	活化的	4.415	0.000000425
LHX1	轉錄調節劑	活化的	4.214	3.15E-15
HNF1A	轉錄調節劑	活化的	4.107	0.0000186
PITX2	轉錄調節劑	活化的	3.976	0.000000278
PPARG	配體依賴性核受體	活化的	3.581	3.16E-10
XBPI	轉錄調節劑	活化的	3.505	0.00651
SMAD7	轉錄調節劑	活化的	3.504	0.0218
IKZF1	轉錄調節劑	活化的	3.472	0.0000024
KLF15	轉錄調節劑	活化的	3.401	0.000534
NFE2L2	轉錄調節劑	活化的	3.389	2.21E-08
RUNX3	轉錄調節劑	活化的	3.355	0.0000332
PPARA	配體依賴性核受體	活化的	3.182	3.79E-17
IKZF3	轉錄調節劑	活化的	3.165	0.000634
NEUROG1	轉錄調節劑	活化的	3	0.0000441
RXRA	配體依賴性核受體	活化的	2.96	0.00000779
HNF1B	轉錄調節劑	活化的	2.944	0.0000399
TFAP2C	轉錄調節劑	活化的	2.899	0.00026
MLXIPL	轉錄調節劑	活化的	2.871	0.00638
GFI1	轉錄調節劑	活化的	2.82	0.000832
KLF2	轉錄調節劑	活化的	2.742	0.00107
PPARGC1B	轉錄調節劑	活化的	2.664	0.000802
TFEB	轉錄調節劑	活化的	2.587	0.000232
MEOX2	轉錄調節劑	活化的	2.54	0.0197
ESRRA	配體依賴性核受體	活化的	2.517	0.0189
BCL6	轉錄調節劑	活化的	2.514	9.52E-09
GPS2	轉錄調節劑	活化的	2.51	0.00975
TCF7L1	轉錄調節劑	活化的	2.373	0.0384
CBX5	轉錄調節劑	活化的	2.355	0.0000488
DACH1	轉錄調節劑	活化的	2.354	0.0243
FOXO3	轉錄調節劑	活化的	2.338	9.92E-08
SRSF2	轉錄調節劑	活化的	2.328	0.00808
PRDM1	轉錄調節劑	活化的	2.281	0.000765
SREBF2	轉錄調節劑	活化的	2.277	0.0488

SMYD1	轉錄調節劑	活化的	2.213	1.71E-11
AHR	配體依賴性核受體	活化的	2.092	3.17E-13
PCGF2	轉錄調節劑	活化的	2	0.0127
Msx3	轉錄調節劑	抑制的	-2	0.0128
SPZ1	轉錄調節劑	抑制的	-2.022	0.0283
HIF1A	轉錄調節劑	抑制的	-2.042	5.35E-08
ARNT2	轉錄調節劑	抑制的	-2.079	0.00156
ETS1	轉錄調節劑	抑制的	-2.096	0.00125
TEAD4	轉錄調節劑	抑制的	-2.143	0.00305
NCOA3	轉錄調節劑	抑制的	-2.143	0.0176
ELK1	轉錄調節劑	抑制的	-2.151	0.00543
CEBPD	轉錄調節劑	抑制的	-2.154	0.00211
NR3C2	配體依賴性核受體	抑制的	-2.191	0.000655
KMT2A	轉錄調節劑	抑制的	-2.246	0.000564
FOXF1	轉錄調節劑	抑制的	-2.253	0.00866
NRIP1	轉錄調節劑	抑制的	-2.267	0.0000719
FOXM1	轉錄調節劑	抑制的	-2.307	0.000132
SMAD2	轉錄調節劑	抑制的	-2.323	0.00988
HOXC6	轉錄調節劑	抑制的	-2.35	0.000765
SOX4	轉錄調節劑	抑制的	-2.397	0.0000114
STAT4	轉錄調節劑	抑制的	-2.401	7.22E-08
SMAD4	轉錄調節劑	抑制的	-2.417	0.00000815
MECP2	轉錄調節劑	抑制的	-2.419	0.0155
ESR1	配體依賴性核受體	抑制的	-2.439	7.07E-18
SP1	轉錄調節劑	抑制的	-2.444	7.53E-10
MESP2	轉錄調節劑	抑制的	-2.449	0.0255
REL	轉錄調節劑	抑制的	-2.451	0.0000517
NR4A1	配體依賴性核受體	抑制的	-2.488	7.08E-13
FOXC1	轉錄調節劑	抑制的	-2.563	0.0227
IRF8	轉錄調節劑	抑制的	-2.577	0.0237
MESP1	轉錄調節劑	抑制的	-2.646	0.0178
SNAI1	轉錄調節劑	抑制的	-2.699	6.16E-08
ECSIT	轉錄調節劑	抑制的	-2.72	0.00604
EGR1	轉錄調節劑	抑制的	-2.766	0.00543
TCF4	轉錄調節劑	抑制的	-2.836	0.00000487
PAX7	轉錄調節劑	抑制的	-2.883	0.00101
SPIB	轉錄調節劑	抑制的	-2.933	0.00407
MTPN	轉錄調節劑	抑制的	-2.942	0.000223
SMAD3	轉錄調節劑	抑制的	-2.952	0.000126
PDX1	轉錄調節劑	抑制的	-2.958	0.0000197
TWIST1	轉錄調節劑	抑制的	-2.987	0.000114

CCND1	轉錄調節劑	抑制的	-3.003	1.83E-08
TEAD1	轉錄調節劑	抑制的	-3.036	0.00192
MEF2D	轉錄調節劑	抑制的	-3.056	0.000802
FOXL2	轉錄調節劑	抑制的	-3.108	0.00539
TEAD2	轉錄調節劑	抑制的	-3.153	0.00127
SMARCA4	轉錄調節劑	抑制的	-3.211	1.99E-09
NFKB1	轉錄調節劑	抑制的	-3.239	0.0000117
SRF	轉錄調節劑	抑制的	-3.269	0.000056
GATA1	轉錄調節劑	抑制的	-3.309	0.00268
FOXC2	轉錄調節劑	抑制的	-3.361	0.048
TP53	轉錄調節劑	抑制的	-3.365	1.2E-36
CTNNB1	轉錄調節劑	抑制的	-3.373	2.83E-14
SPI1	轉錄調節劑	抑制的	-3.51	0.0135
TEAD3	轉錄調節劑	抑制的	-3.638	0.0102
FEV	轉錄調節劑	抑制的	-3.651	0.000117
ERG	轉錄調節劑	抑制的	-3.672	0.0000583
JUNB	轉錄調節劑	抑制的	-3.721	0.00172
MRTFA	轉錄調節劑	抑制的	-3.84	0.0491
STAT1	轉錄調節劑	抑制的	-3.918	0.00156
KLF4	轉錄調節劑	抑制的	-3.94	0.0148
Tcf7	轉錄調節劑	抑制的	-3.984	0.0000319
YAP1	轉錄調節劑	抑制的	-4.255	0.0000177
RELA	轉錄調節劑	抑制的	-4.344	0.0000969
IRF7	轉錄調節劑	抑制的	-4.492	0.00811
STAT3	轉錄調節劑	抑制的	-4.716	5.94E-09
MRTFB	轉錄調節劑	抑制的	-4.734	0.000158
KDM5A	轉錄調節劑	抑制的	-5.858	1.92E-13

表9：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，NF-kB信號傳導途徑的組分的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR	logFC	FDR
Pfkfb3	-1.16606	0.016337	-1.12478	0.009909	-1.48475	0.000796
Nr4a1	-1.52471	0.02068	-1.62096	0.009287	-1.80272	0.001473
Gem	-1.50783	0.028806	-1.23709	0.026639	-1.91184	0.002183
Ccn1	-1.08749	0.035252	-1.08727	0.018504	-0.91985	0.012547
Fosl2	-0.86618	0.067384	-1.12215	0.016936	-1.20525	0.003639
Klf4	-0.54933	0.083567	-0.90396	0.009287	-0.94744	0.001843
Efna1	0.693762	0.098009	0.286021	0.359139	0.727762	0.021668
F3	-0.49627	0.122022	-0.52346	0.05148	-0.564	0.021548
Nfkbia	-0.5525	0.123145	-0.70406	0.029887	-0.73071	0.011919
Ifit2	-0.47104	0.143064	-0.63233	0.030246	-0.61195	0.016546
Snn	0.351718	0.143092	0.475301	0.029887	0.472482	0.014513
Nr4a2	-1.3802	0.150927	-1.11098	0.124988	-1.72799	0.022984
Klf2	-0.4894	0.156952	-0.48163	0.080629	-0.71822	0.011835
Jag1	-0.41987	0.163479	-0.39391	0.100075	-0.67841	0.008592
Dnajb4	-0.36834	0.172404	-0.35475	0.099555	-0.75343	0.003454
Il1b	-1.68357	0.193146	-3.02945	0.026639	-2.26303	0.029185
Cdkn1a	0.558282	0.20458	0.254616	0.471505	0.636882	0.049691
Spsb1	-0.61566	0.206032	-0.65404	0.094579	-1.09671	0.009718
Btg2	-0.42396	0.209991	-0.69738	0.029887	-0.66894	0.016296
Ccnd1	0.452977	0.214814	0.643985	0.047017	0.69473	0.01924
Atf3	-1.51365	0.22778	-2.10661	0.060485	-2.21952	0.031678
Csf1	-0.83319	0.237302	-1.08925	0.072389	-1.26006	0.027904
Trib1	-0.64809	0.240117	-0.76678	0.091587	-1.07401	0.019758
Zbtb10	-0.23348	0.242089	-0.25865	0.10667	-0.29122	0.049691
Btg1	-0.37446	0.250264	-0.51866	0.060738	-0.48249	0.046956
Ehd1	0.256254	0.260538	0.271542	0.132492	0.413845	0.022598
Rhob	-0.53303	0.261164	-0.54187	0.148633	-0.72645	0.045084
Nfat5	-0.31176	0.298987	-0.32299	0.17069	-0.58448	0.017517
Tnfaip8	0.273019	0.300195	0.399971	0.072756	0.516997	0.017659
Pnrc1	0.263462	0.304842	0.041556	0.870084	0.485627	0.020041
Edn1	-1.00599	0.306986	-1.32804	0.10522	-1.68836	0.035952
Rel	-0.72185	0.315094	-1.0782	0.075629	-1.29814	0.026258
Nr4a3	-1.14299	0.340486	-1.11302	0.234364	-1.93865	0.047968
Nfkb1	-0.34242	0.36235	-0.61603	0.059621	-0.64981	0.028263
Serpine1	-0.71692	0.365608	-1.50107	0.049438	-1.38665	0.034662
Ackr3	0.285126	0.37038	0.491654	0.069748	0.548488	0.028167
Ccl20	-1.27345	0.384854	-3.56331	0.033736	-2.47108	0.045771
Perl	-0.41615	0.408249	-0.12155	0.798223	-0.93068	0.025478
Cxcl2	-1.18965	0.446123	-2.5772	0.075629	-2.6664	0.04664
Map3k8	-0.35577	0.45048	-0.82217	0.050202	-0.86644	0.022718
Traf1	-0.51819	0.570487	-1.48546	0.059621	-1.37067	0.046862
Id2	0.166343	0.656887	0.222761	0.421533	0.539366	0.040736

表10：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，IL6信號傳導途徑的組分的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR_20mg	logFC	FDR
Cntfr	-0.86692	0.099624	-0.85744	0.049966	-0.93652	0.019879
Il1b	-1.68357	0.193146	-3.02945	0.026639	-2.26303	0.029185
Csf1	-0.83319	0.237302	-1.08925	0.072389	-1.26006	0.027904
Il2ra	-0.85988	0.372724	-0.95904	0.206119	-1.57951	0.042633
Map3k8	-0.35577	0.45048	-0.82217	0.050202	-0.86644	0.022718
Il1rl	-0.29875	0.455743	-0.82629	0.029887	-0.60782	0.044115

表11：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，PDGF信號傳導途徑的組分的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR_20mg	logFC	FDR
Pik3r1	-0.42534	0.07447	-0.42839	0.033132	-0.62233	0.003454
Pdgfra	-0.51003	0.113814	-0.658	0.026639	-0.70937	0.008179
Nfkbia	-0.5525	0.123145	-0.70406	0.029887	-0.73071	0.011919
Pik3cg	-0.58823	0.193255	-1.09598	0.019436	-0.72874	0.034335
Pla2g4a	-0.69994	0.201471	-0.83808	0.067311	-0.9024	0.031577
Tiam1	-0.74555	0.280074	-0.94943	0.098932	-1.22717	0.029267
Pdgfb	-0.34145	0.351246	-0.83749	0.023432	-0.54241	0.049074
Nfkb1	-0.34242	0.36235	-0.61603	0.059621	-0.64981	0.028263
Map3k1	-0.38251	0.413587	-0.72028	0.072782	-0.76362	0.036915
Hras	0.188685	0.470644	0.068017	0.780401	0.435389	0.030337

表12：與0mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，細胞增殖信號傳導途徑的組分(有絲分裂紡錘體和G2M細胞週期檢查點)的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR_20mg	logFC	FDR
Ccdc88a	-0.560213108	0.064307704	-0.63737	0.019436	-0.72059	0.003971
Sorbs2	-0.395795452	0.094299303	-0.47171	0.026652	-0.36011	0.033932
Rhot2	0.472719618	0.118416595	0.457604	0.061542	0.543154	0.019524
Epb41l2	-0.437552327	0.123145067	-0.6149	0.023432	-0.70213	0.004946
Cep192	-0.421092775	0.150917991	-0.41731	0.07457	-0.43003	0.043366
Bcar1	0.337889791	0.184961955	0.346027	0.092736	0.41824	0.031186
Ppp4r2	-0.421363936	0.186488374	-0.39924	0.113169	-0.50412	0.036549
Tuba4a	0.273786265	0.207446205	0.28609	0.100847	0.495831	0.008518
Ophn1	-0.499897642	0.209990532	-0.7587	0.036699	-0.71292	0.023569
Cntrl	-0.289023549	0.264775176	-0.39629	0.069769	-0.55688	0.011835
Tiam1	-0.745550285	0.280074251	-0.94943	0.098932	-1.22717	0.029267
Nin	-0.339329706	0.291537075	-0.42364	0.104354	-0.7352	0.00911
Myh10	-0.306833953	0.291537075	-0.1801	0.445837	-0.52418	0.023157
Flna	-0.416208801	0.29963401	-0.78417	0.03471	-0.61835	0.042633
Rapgef5	-0.273198499	0.310608123	-0.38035	0.087682	-0.42253	0.039906
Fgd6	-0.236922692	0.318947872	-0.34192	0.082731	-0.69833	0.003454
Myo1e	-0.234884513	0.327254691	-0.29201	0.127987	-0.41769	0.02663
Vcl	-0.200128517	0.335661912	-0.33173	0.061542	-0.36045	0.026782
Itsn1	-0.227594667	0.384854101	-0.27517	0.181905	-0.51285	0.01799
Smc3	-0.230373555	0.410052693	-0.16956	0.458127	-0.4558	0.034583
Myh9	-0.209349487	0.631442809	-0.45434	0.154803	-0.61714	0.04296
Slc12a2	-0.250697945	0.207446205	-0.33735	0.051461	-0.33063	0.029395
Dmd	-0.333454644	0.211421937	-0.34846	0.104532	-0.40498	0.043352
Ccnd1	0.452977372	0.214813934	0.643985	0.047017	0.69473	0.01924
Arid4a	-0.277719336	0.264775176	-0.19604	0.315402	-0.57195	0.00866
Kmt5a	0.260119308	0.291940817	0.287339	0.144023	0.416918	0.030303
Atrx	-0.246276232	0.322185047	-0.21876	0.258831	-0.40313	0.034743
Slc38a1	-0.497099916	0.335090449	-0.69888	0.099211	-0.81081	0.041274
Slc7a1	-0.396018735	0.366958406	-0.73041	0.057987	-0.79523	0.02442
Ythdc1	-0.193613498	0.408636337	-0.0815	0.701193	-0.35794	0.043485
Meis1	-0.250703773	0.445700579	-0.35928	0.161072	-0.49344	0.045256

表13：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，炎症反應信號傳導途徑的組分的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR	logFC	FDR
Rnf144b	-0.71083	0.093159	-0.97649	0.018504	-0.88478	0.009694
Ros1	-2.07792	0.107948	-1.99181	0.057987	-1.98547	0.034335
Slc7a2	-0.83149	0.120432	-1.33578	0.016936	-0.98085	0.018794
F3	-0.49627	0.122022	-0.52346	0.05148	-0.564	0.021548
Nfkbia	-0.5525	0.123145	-0.70406	0.029887	-0.73071	0.011919
Hpn	0.400668	0.134179	0.418714	0.057987	0.619746	0.006798
Slc4a4	0.512324	0.172404	0.524475	0.085406	0.614581	0.03148
Chst2	-0.52123	0.191357	-0.36799	0.22704	-0.92143	0.008518
Il1b	-1.68357	0.193146	-3.02945	0.026639	-2.26303	0.029185
Cdkn1a	0.558282	0.20458	0.254616	0.471505	0.636882	0.049691
Btg2	-0.42396	0.209991	-0.69738	0.029887	-0.66894	0.016296
Csf1	-0.83319	0.237302	-1.08925	0.072389	-1.26006	0.027904
Slc11a2	0.319159	0.264775	0.350018	0.12506	0.420512	0.049481
Eif2ak2	-0.27199	0.27558	-0.30022	0.130897	-0.5033	0.015208
Edn1	-1.00599	0.306986	-1.32804	0.10522	-1.68836	0.035952
Nfkb1	-0.34242	0.36235	-0.61603	0.059621	-0.64981	0.028263
Serpine1	-0.71692	0.365608	-1.50107	0.049438	-1.38665	0.034662
Slc7a1	-0.39602	0.366958	-0.73041	0.057987	-0.79523	0.02442
Ccl20	-1.27345	0.384854	-3.56331	0.033736	-2.47108	0.045771
Il1r1	-0.29875	0.455743	-0.82629	0.029887	-0.60782	0.044115
Ly6e	0.166615	0.73244	0.243601	0.496099	0.685667	0.041805
Gabbr1	-0.02473	0.964627	-0.13161	0.701936	-0.57619	0.046381

表14：與0 mg/kg/天的阿曲生坦(對照)相比，用10、20或30 mg/kg/天的阿曲生坦治療g-ddY小鼠後，與腎小球系膜細胞標籤相關的44個基因的基因表現。

符號	阿曲生坦10 mg/kg/天		阿曲生坦20 mg/kg/天		阿曲生坦30 mg/kg/天	
	logFC	FDR	logFC	FDR	logFC	FDR
Nr4a1	-1.52471	0.02068	-1.62096	0.009287	-1.80272	0.001473
Mef2c	-0.62169	0.040481	-0.6302	0.019436	-0.6869	0.004544
Zeb2	-0.56382	0.045268	-0.64921	0.016936	-0.67777	0.003454
Postn	-1.38468	0.064308	-2.29303	0.009287	-1.24718	0.017778
Stard13	-0.72235	0.070757	-0.63665	0.047017	-0.84655	0.008122
Rbms3	-0.57488	0.074375	-0.71922	0.018674	-0.88947	0.002755
Gpx3	0.680189	0.094299	0.710044	0.040407	1.122196	0.003454
Ahnak	-0.57555	0.103546	-0.71282	0.026639	-1.01336	0.002755
Nfkbia	-0.5525	0.123145	-0.70406	0.029887	-0.73071	0.011919
Epb41l2	-0.43755	0.123145	-0.6149	0.023432	-0.70213	0.004946
Gata3	-0.48215	0.141854	-0.49245	0.06467	-0.52161	0.031516
Akt3	-0.38631	0.143064	-0.46726	0.041092	-0.48434	0.018794
Cald1	-0.37193	0.159141	-0.53608	0.028056	-0.50596	0.015786
Unc5c	0.561795	0.160194	0.36849	0.224278	0.951658	0.00669
Psd3	-0.35444	0.172404	-0.52273	0.029887	-0.58428	0.00866
Pparg	-0.61292	0.172404	-0.56156	0.112215	-0.67808	0.042887
Robo1	-0.48025	0.180027	-0.7261	0.029888	-0.60087	0.029099
C7	-0.77671	0.201471	-1.277	0.031245	-1.07912	0.026221
Raph1	-0.29653	0.202275	-0.38519	0.054865	-0.53579	0.008122
Lama2	-0.29553	0.206144	-0.4437	0.035116	-0.48948	0.011923
Tjp1	-0.24892	0.242617	-0.30541	0.081209	-0.39891	0.019552
Utrn	-0.49005	0.247838	-0.51434	0.126507	-0.76971	0.022718
Aldob	0.419369	0.259564	0.492327	0.102004	0.747988	0.015448
Fchsd2	-0.25643	0.262979	-0.18823	0.292954	-0.37722	0.032457
Nbea	-0.28187	0.270291	-0.19334	0.334672	-0.43202	0.029267
Ebf1	-0.33006	0.274512	-0.35124	0.142697	-0.45065	0.047835
Tcf4	-0.21758	0.286673	-0.22405	0.162797	-0.30548	0.046576
Ppp1r12a	-0.19949	0.294247	-0.21354	0.15604	-0.38255	0.015257
Ankrd12	-0.28245	0.298987	-0.24628	0.245564	-0.4726	0.026737
Ptpm	-0.26142	0.298987	-0.2678	0.175547	-0.54534	0.011636
Ets1	-0.21985	0.308571	-0.30649	0.086114	-0.33787	0.040012
Rapgef5	-0.2732	0.310608	-0.38035	0.087682	-0.42253	0.039906
Myo1e	-0.23488	0.327255	-0.29201	0.127987	-0.41769	0.02663
Tns3	-0.2638	0.340113	-0.30431	0.162366	-0.45216	0.033592
Tacc1	-0.24487	0.354586	-0.3693	0.090837	-0.49245	0.020907
Piezo2	-0.40781	0.391686	-0.61479	0.113663	-0.8237	0.030578
Maml2	-0.23179	0.42616	-0.23109	0.309113	-0.44408	0.043294
Akap12	-0.2687	0.445264	-0.54041	0.068209	-0.8211	0.008226
Meis1	-0.2507	0.445701	-0.35928	0.161072	-0.49344	0.045256
Frmd4a	-0.28382	0.446123	-0.39548	0.171443	-0.57422	0.041274
Igfbp7	0.205172	0.45523	0.108837	0.648747	0.425852	0.040662
Prkg1	-0.21871	0.488645	-0.32796	0.180294	-0.63558	0.015208
Myh9	-0.20935	0.631443	-0.45434	0.154803	-0.61714	0.04296
Cblb	-0.082	0.788712	-0.20682	0.316455	-0.42884	0.034058

結論

【0567】 因此，在自發性IgA腎病的g-ddY小鼠模型中，與未用阿曲生坦治療的對照g-ddY小鼠相比，以20和30 mg/kg/天的阿曲生坦在約5天的治療後顯著降低了蛋白尿。在這些劑量下觀察到的蛋白尿降低的幅度(比基線降低>60%)被認為具有高度的臨床意義，表明阿曲生坦減少了IgA腎病小鼠模型中的蛋白尿。

【符號說明】

(無)

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種0.20 mg至1.5 mg之阿曲生坦(atrasentan)或相當量的其藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療IgA腎病之藥物，其中該藥物係經投與至被診斷患有為原發性腎小球疾病的IgA腎病之人類受試者。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中該IgA腎病之診斷包括腎生檢。

【請求項3】 如請求項1或2之用途，其中該IgA腎病之診斷包括檢測在該人類受試者之血清或尿中或來自該人類受試者之腎生檢樣品中之IgA-免疫複合物之沉積。

【請求項4】 如請求項1或2之用途，其中該IgA腎病之診斷包括檢測在該人類受試者之血清中之半乳糖缺陷型IgA或抗聚醣自身抗體。

【請求項5】 如請求項1或2之用途，其中該人類受試者先前未被診斷患有以下之一或多者：糖尿病腎病、HIV/AIDS或急性腎衰竭。

【請求項6】 如請求項1或2之用途，其中該藥物係用於抑制IgA腎病腎小球系膜細胞活化。

【請求項7】 如請求項6之用途，其中抑制IgA腎病腎小球系膜細胞活化包括減少腎小球系膜細胞炎症及/或減少腎小球系膜細胞中之促纖維化反應。

【請求項8】 如請求項1或2之用途，其中該人類受試者係處於發展為終末期腎臟疾病之高度風險。

【請求項9】 如請求項1或2之用途，其中在第一次投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，該人類受試者每天在尿液中排泄平均0.3克至2克、或0.5克至1.5克、或1克至1.5克、或1.5克至2克之蛋白質，持續至少3個月。

【請求項10】 如請求項1或2之用途，其中在第一次投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，該人類受試者每天在尿液中排泄平均0.75克或更多或1克或更多之蛋白質，持續至少3個月。

【請求項11】 如請求項1或2之用途，其中在第一次投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，在一年內3次連續測量中之至少兩次中，該人類受試者每天在尿液中排泄至少1克之蛋白質。

【請求項12】 如請求項1或2之用途，其中在投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前之年份中連續3個讀數中之至少兩個中，該人類受試者具有至少1 g/天之蛋白尿；或在投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前之年份中連續3個讀數中之至少兩個中，該人類受試者具有至少2 g/天之蛋白尿。

【請求項13】 如請求項1或2之用途，其中在投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，該人類受試者具有為至少30 mL/min/1.73 m²之腎小球濾過率(eGFR)估算值。

【請求項14】 如請求項13之用途，其中在第一次投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，該人類受試者具有自30至90 mL/min/1.73 m²之平均eGFR，持續至少3個月。

【請求項15】 如請求項8之用途，其中在第一次投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽之前，該人類受試者具有大於1 g/天之蛋白尿及/或小於60 mL/min/1.73 m²之平均eGFR，持續至少3個月。

【請求項16】 如請求項1或2之用途，其中該藥物係用於減少蛋白尿。

【請求項17】 如請求項16之用途，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽來治療之後，該人類受試者之尿中蛋白質之量減少至少20%、或至少25%、或至少30%。

【請求項18】 如請求項17之用途，其中在用阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽來治療30週之後，該人類受試者之尿中蛋白質之量減少至少20%、或至少25%、或至少30%。

【請求項19】 如請求項16之用途，其中在投與阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽

之後，該人類受試者具有小於1 g/天之降低之尿中蛋白質之量。

【請求項20】 如請求項1或2之用途，其中該蛋白尿包括白蛋白尿。

【請求項21】 如請求項1或2之用途，其中該藥物係用於降低腎功能下降。

【請求項22】 如請求項21之用途，其中該藥物係用於使eGFR之下降率減少。

【請求項23】 如請求項22之用途，其中該藥物係用於在用阿曲生坦或其藥學上可接受之鹽來治療之後，使eGFR之下降率減少至少20%、或至少30%、或至少40%。

【請求項24】 如請求項1或2之用途，其中該藥物係用於在該人類受試者中減少血尿症發生。

【請求項25】 如請求項24之用途，其中該血尿症為微血尿症(microhematuria)、肉眼血尿(gross hematuria)、有症狀之血尿(symptomatic hematuria)或無症狀之血尿(asymptomatic hematuria)。

【請求項26】 如請求項1或2之用途，其中被投與該人類受試者之該藥物包含0.40 mg至0.85 mg之阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受之鹽。

【請求項27】 如請求項1或2之用途，其中被投與該人類受試者之該藥物包含0.75 mg之阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受之鹽。

【請求項28】 如請求項1或2之用途，其中該藥物係以0.75 mg之阿曲生坦或相當量的其藥學上可接受之鹽之劑量每天一次被投與至該人類受試者。

【請求項29】 如請求項1或2之用途，其中被投與該人類受試者之該藥物係呈包含0.75 mg之阿曲生坦或其相當量的藥學上可接受之鹽之錠劑形式，每天一次。

【請求項30】 如請求項1或2之用途，其中阿曲生坦係作為阿曲生坦鹽酸鹽或阿曲生坦扁桃酸鹽投與。

【請求項31】 如請求項30之用途，其中阿曲生坦係作為阿曲生坦鹽酸鹽投與。

【請求項32】 如請求項1或2之用途，其中該人類受試者已接受一或多種腎素-血

管張力素系統(RAS)抑制劑之最大耐受穩定劑量。

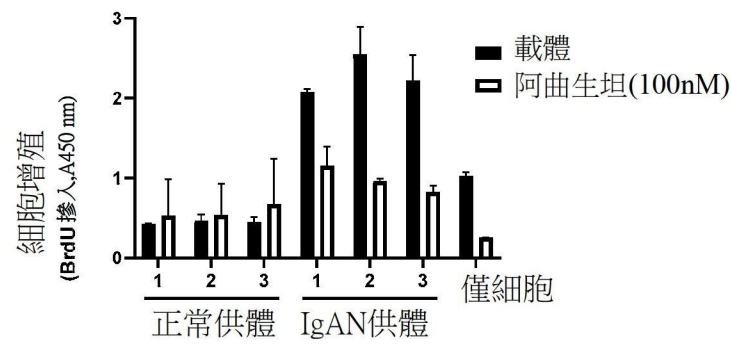
【請求項33】如請求項1或2之用途，其中該人類受試者正接受一或多種腎素-血管張力素系統(RAS)抑制劑之最大耐受穩定劑量。

【請求項34】如請求項32之用途，其中該RAS抑制劑係血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑或血管張力素II受體阻斷劑(ARB)。

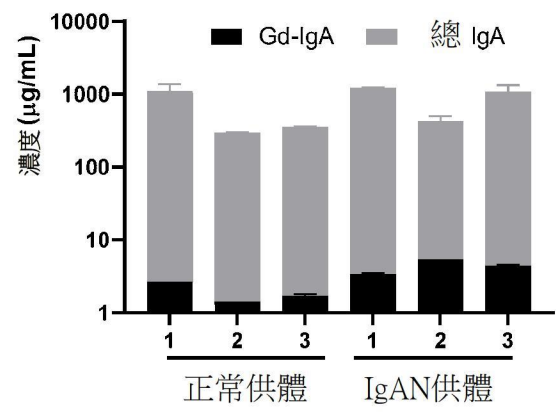
【請求項35】如請求項1或2之用途，其中該人類受試者已接受SGLT-2抑制劑。

【請求項36】如請求項35之用途，其中該人類受試者正同時接受SGLT-2抑制劑。

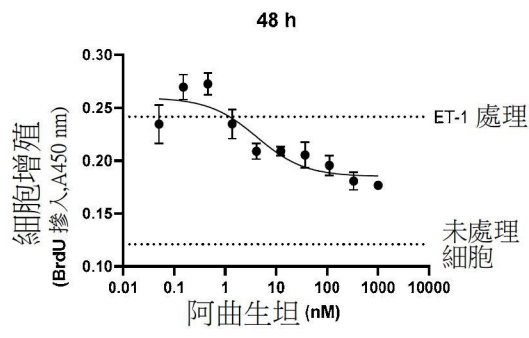
【發明圖式】



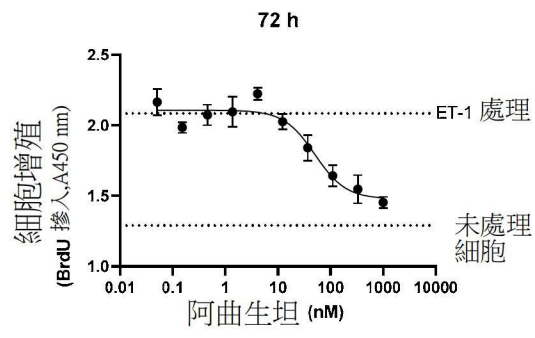
【圖1A】



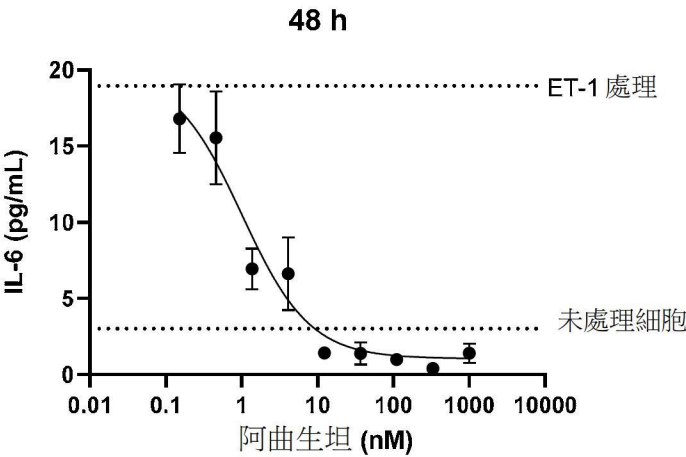
【圖1B】



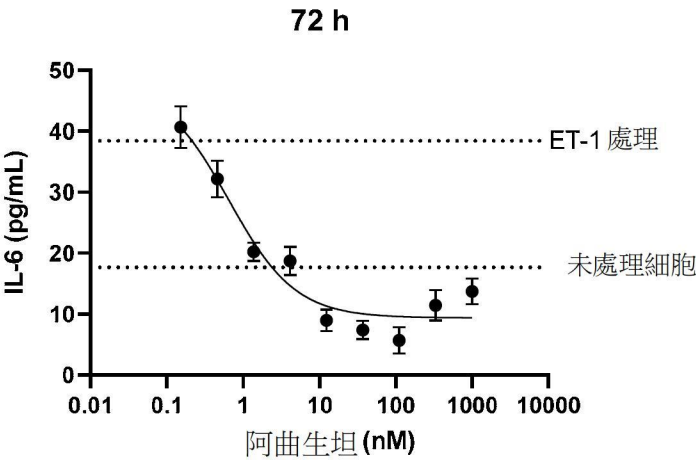
【圖2A】



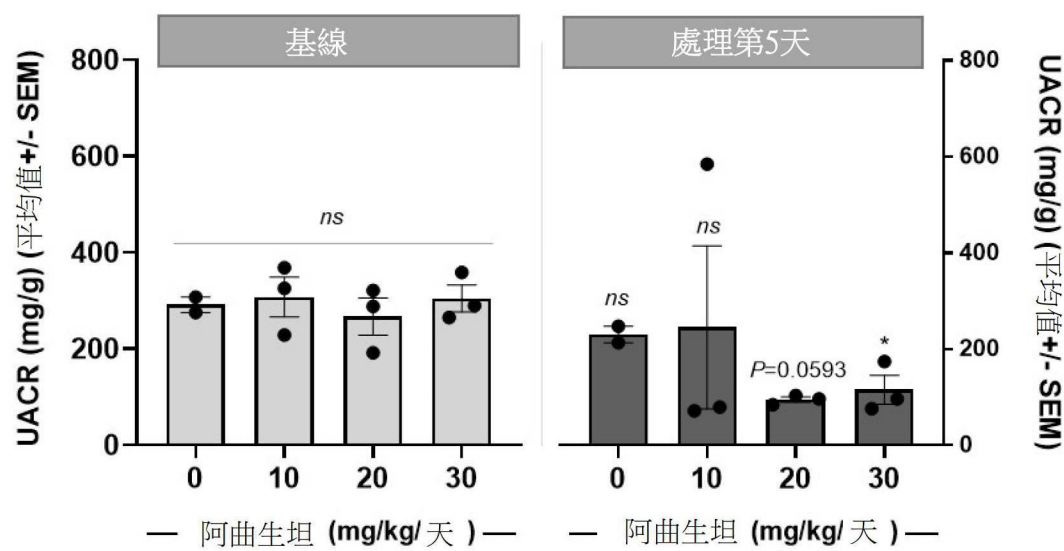
【圖2B】



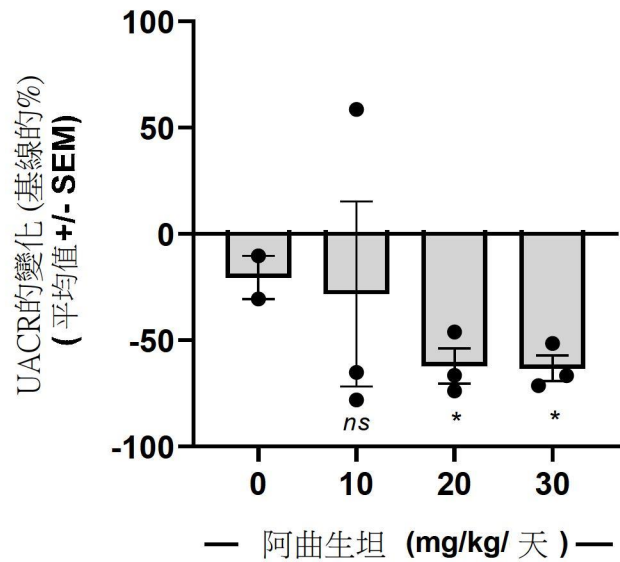
【圖3A】



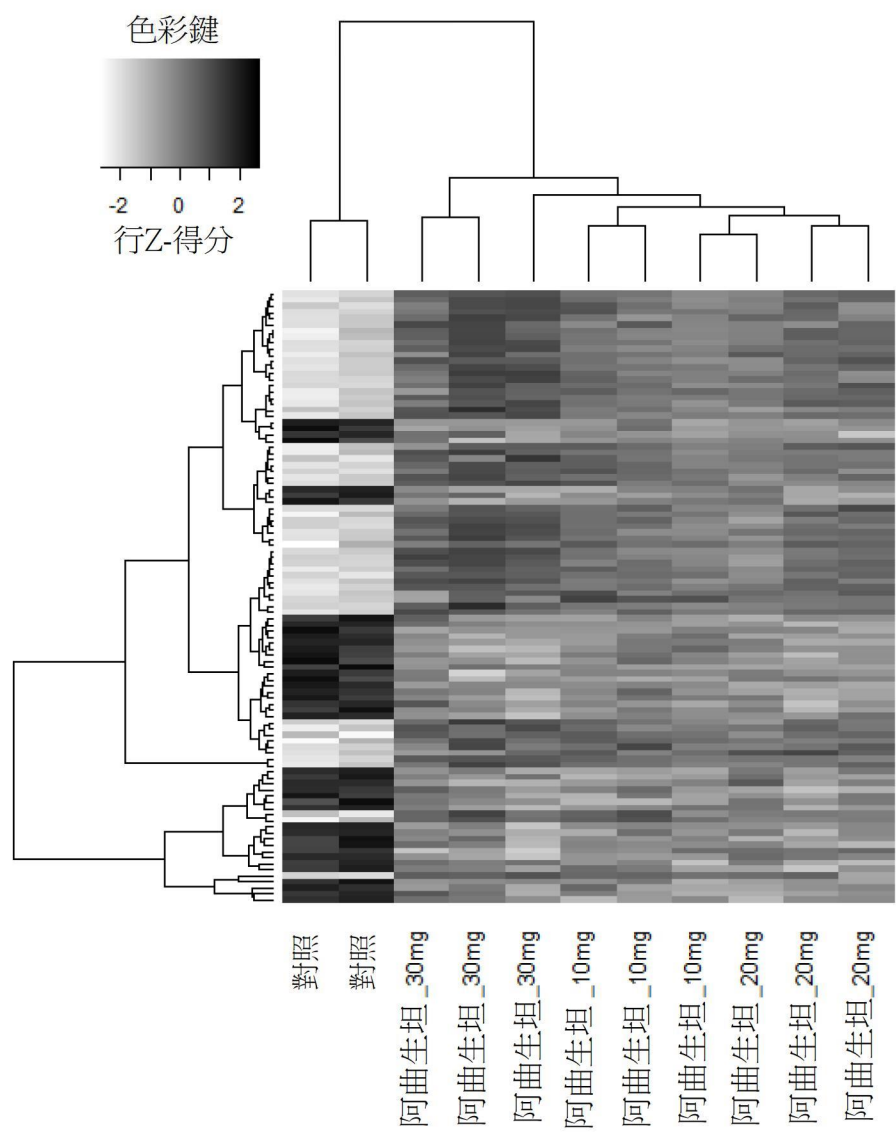
【圖3B】



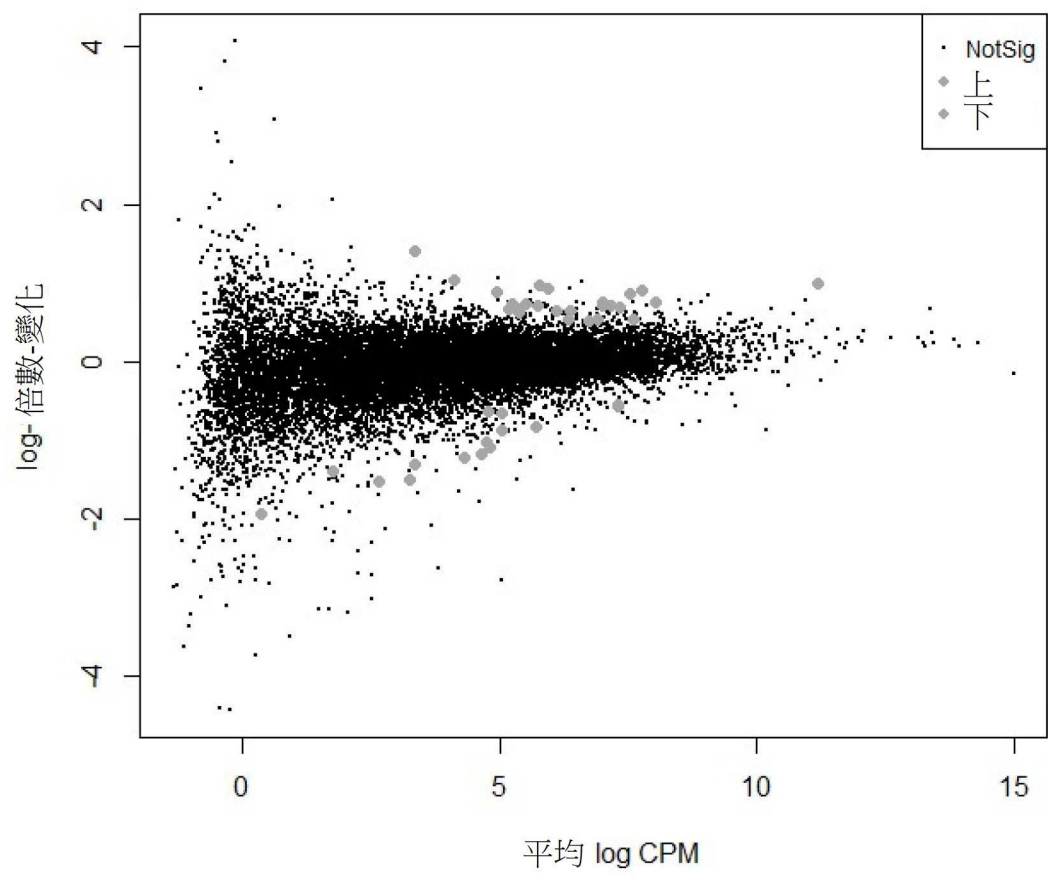
【圖4】



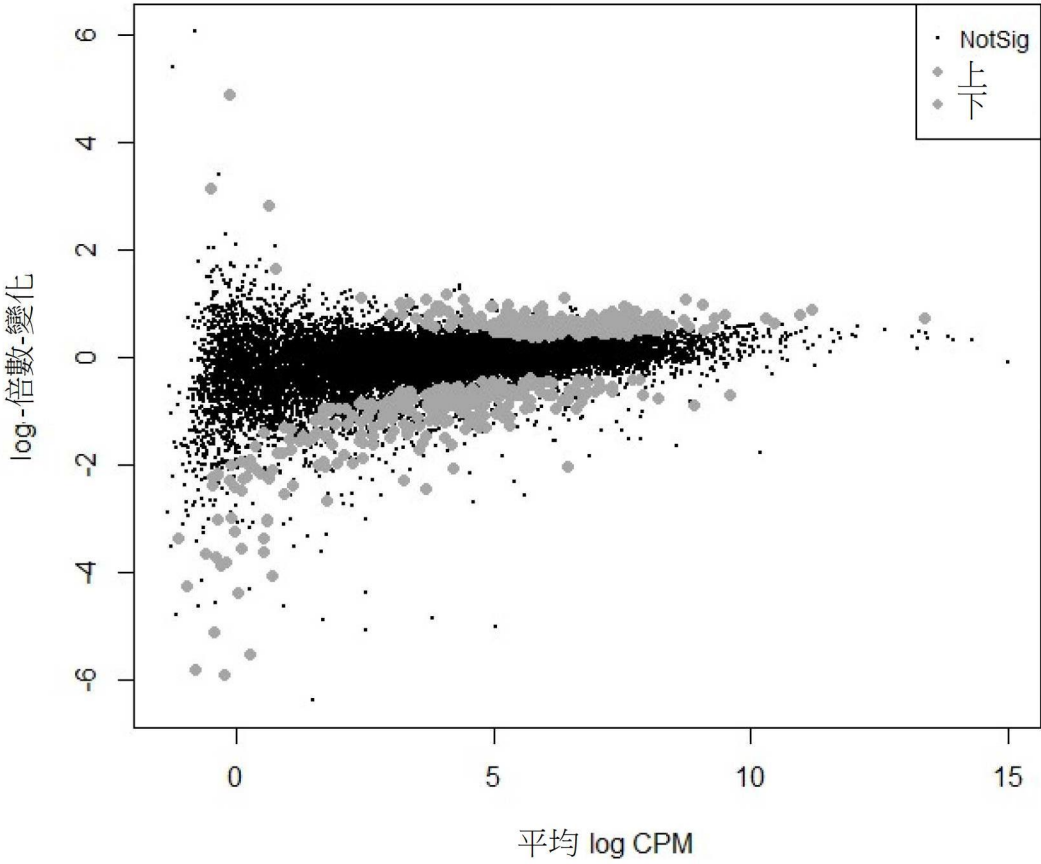
【圖5】



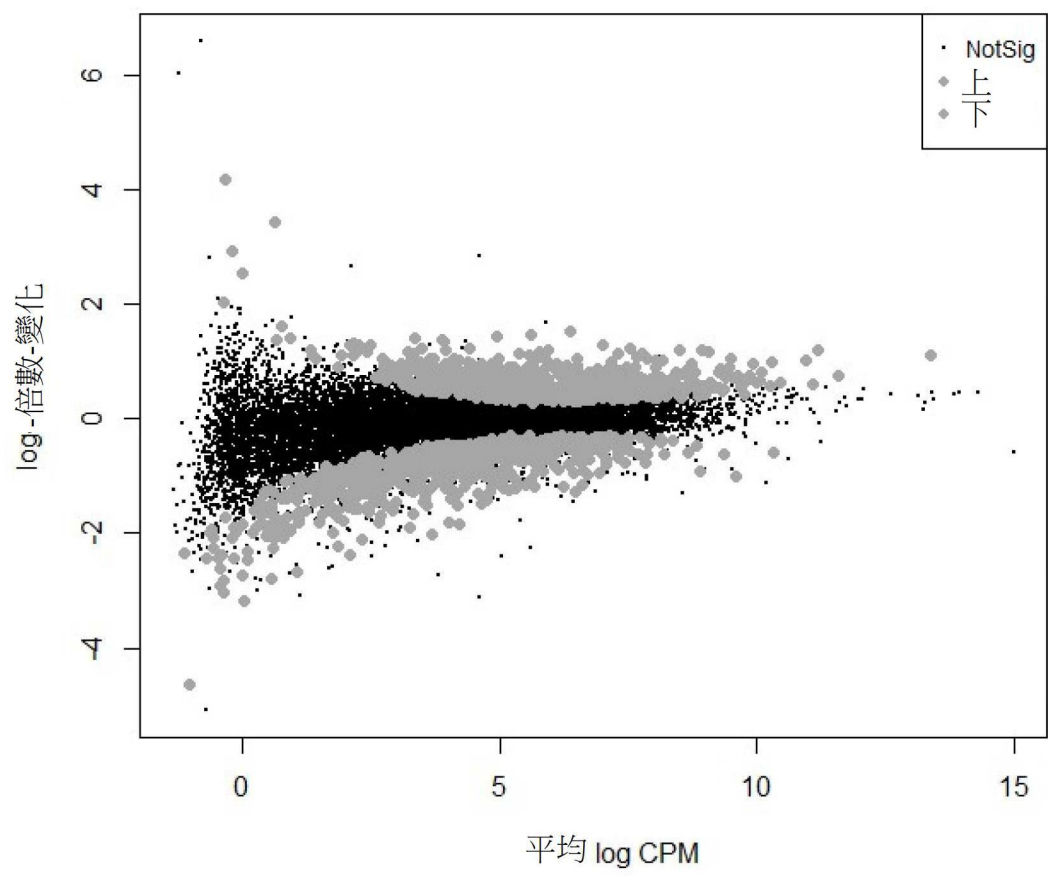
【圖6】



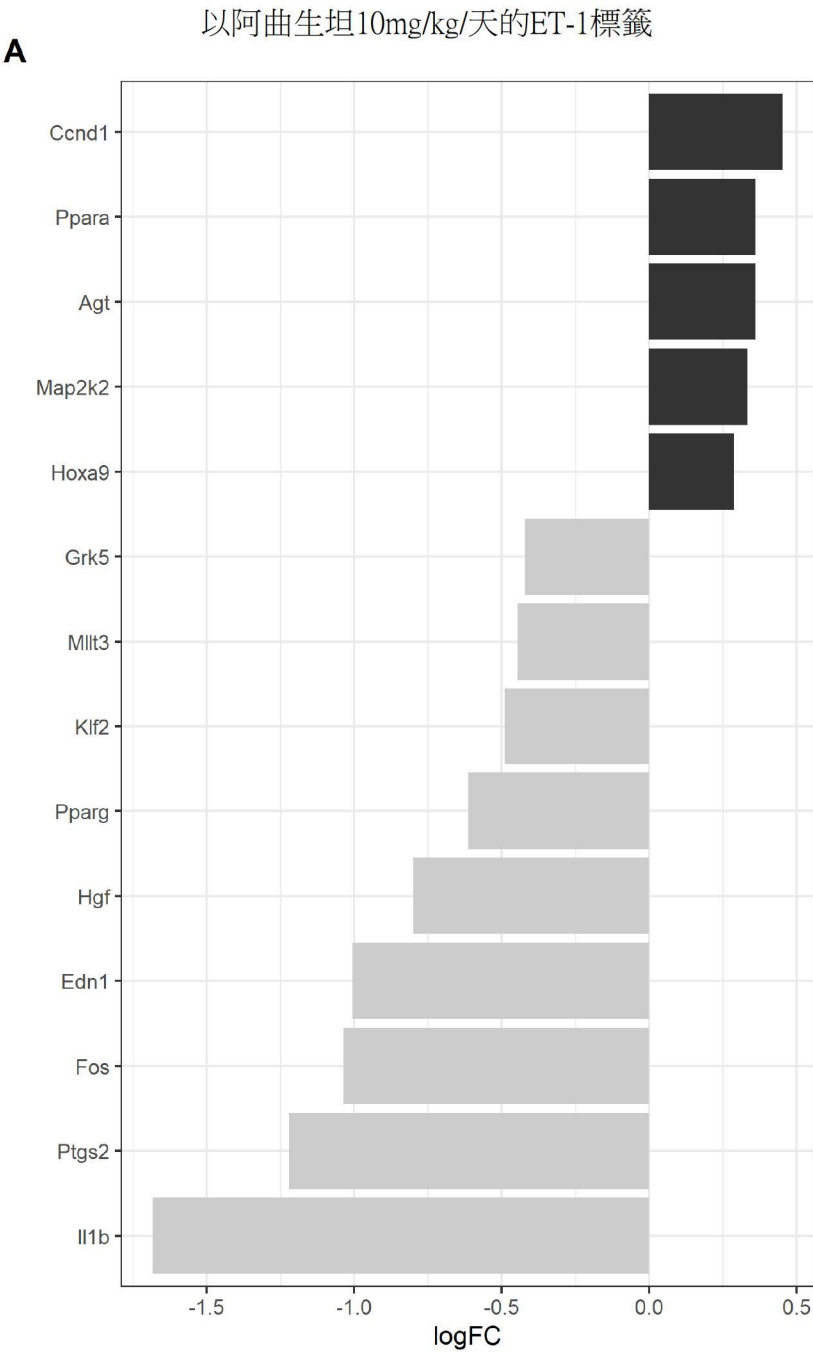
【圖7A】



【圖7B】

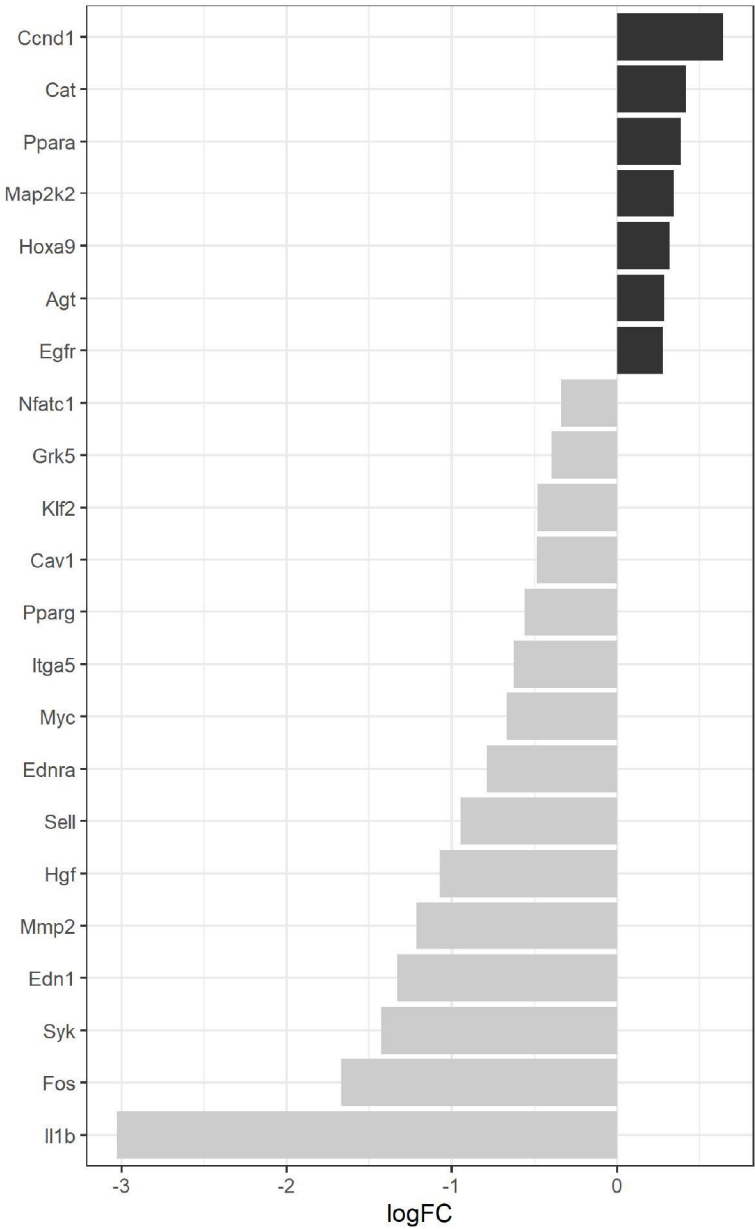


【圖7C】

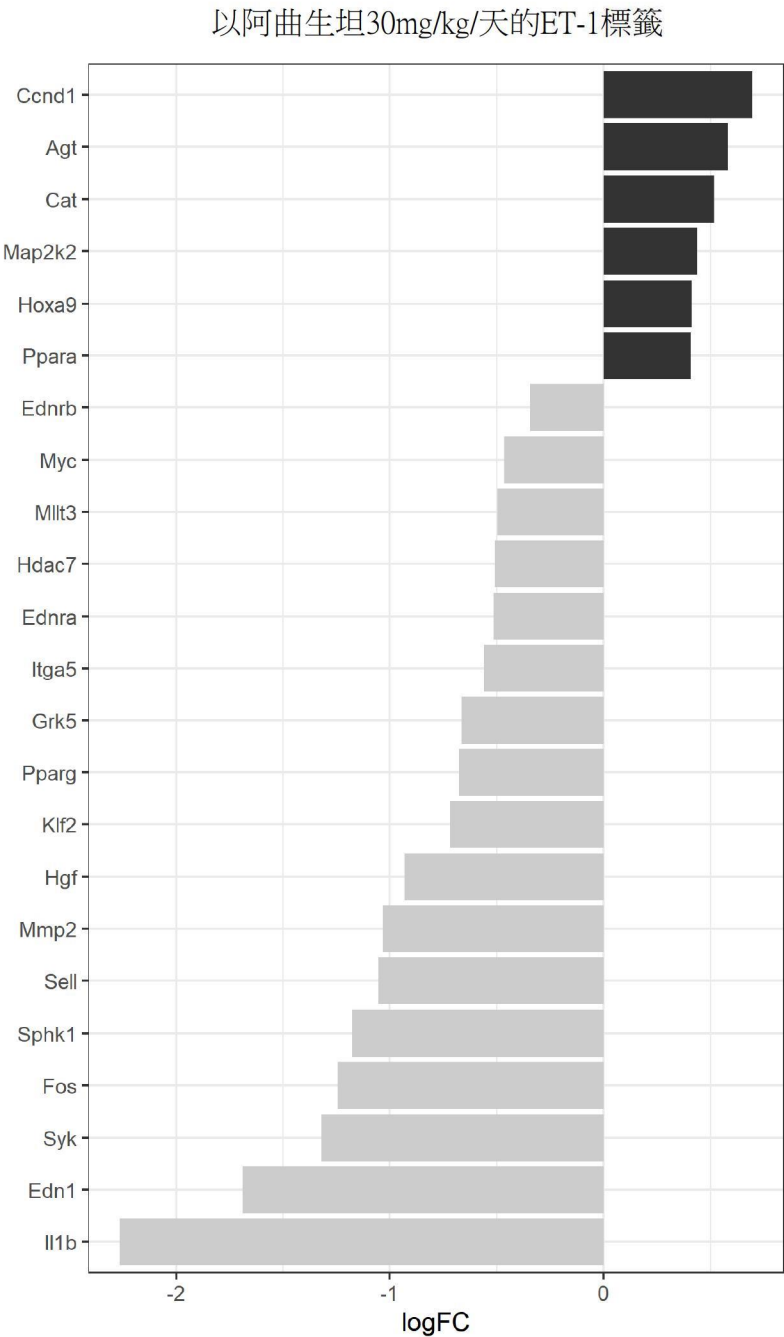


【圖8A】

以阿曲生坦20mg/kg/天的ET-1標籤

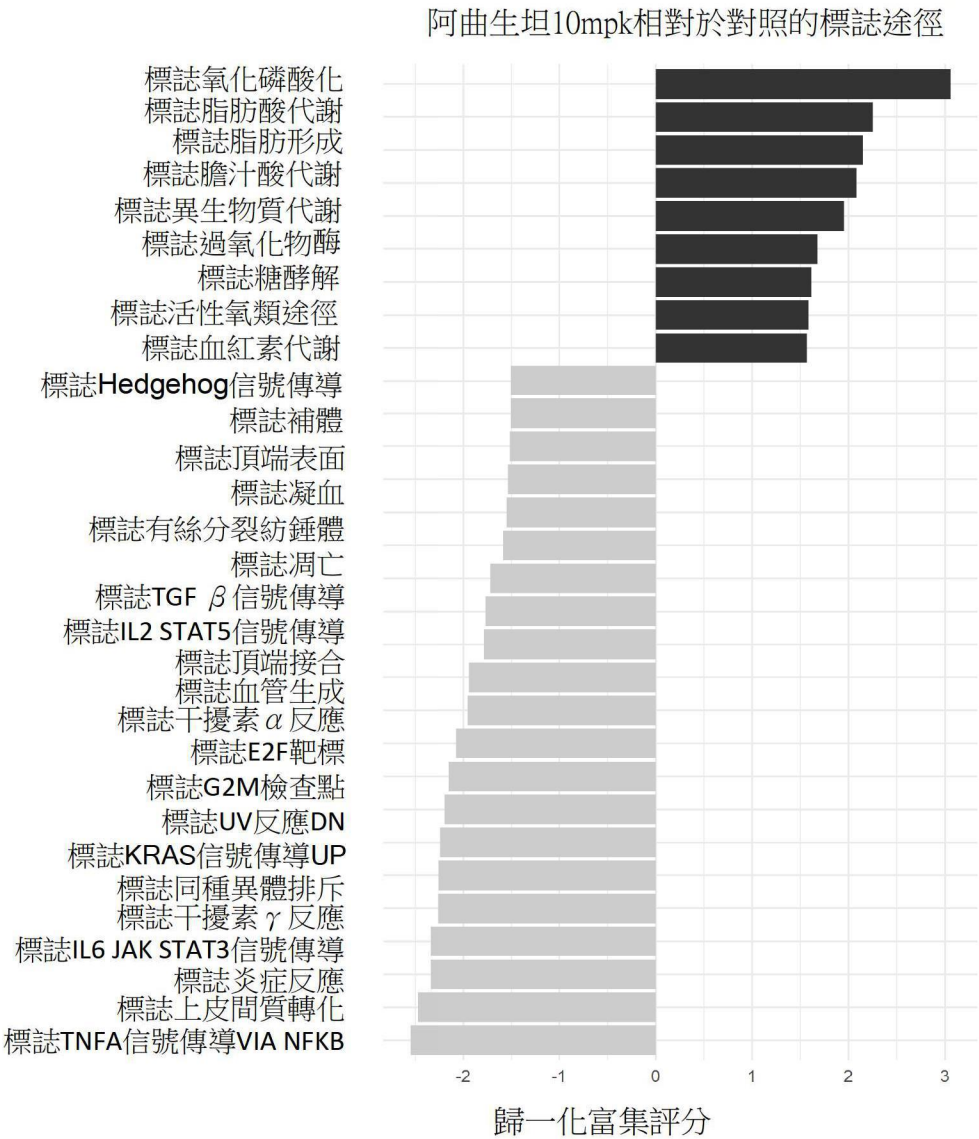


【圖8B】

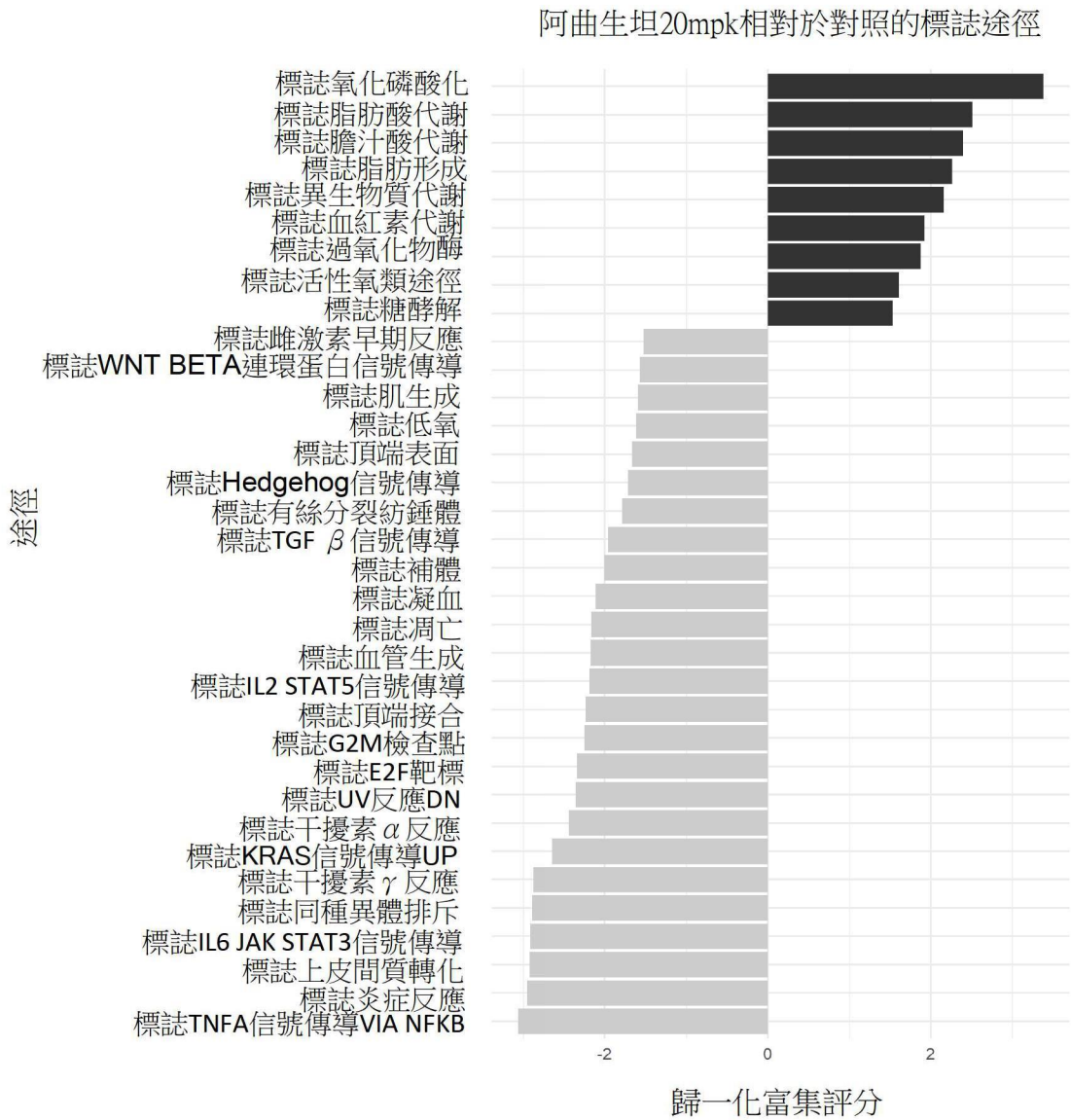


【圖8C】

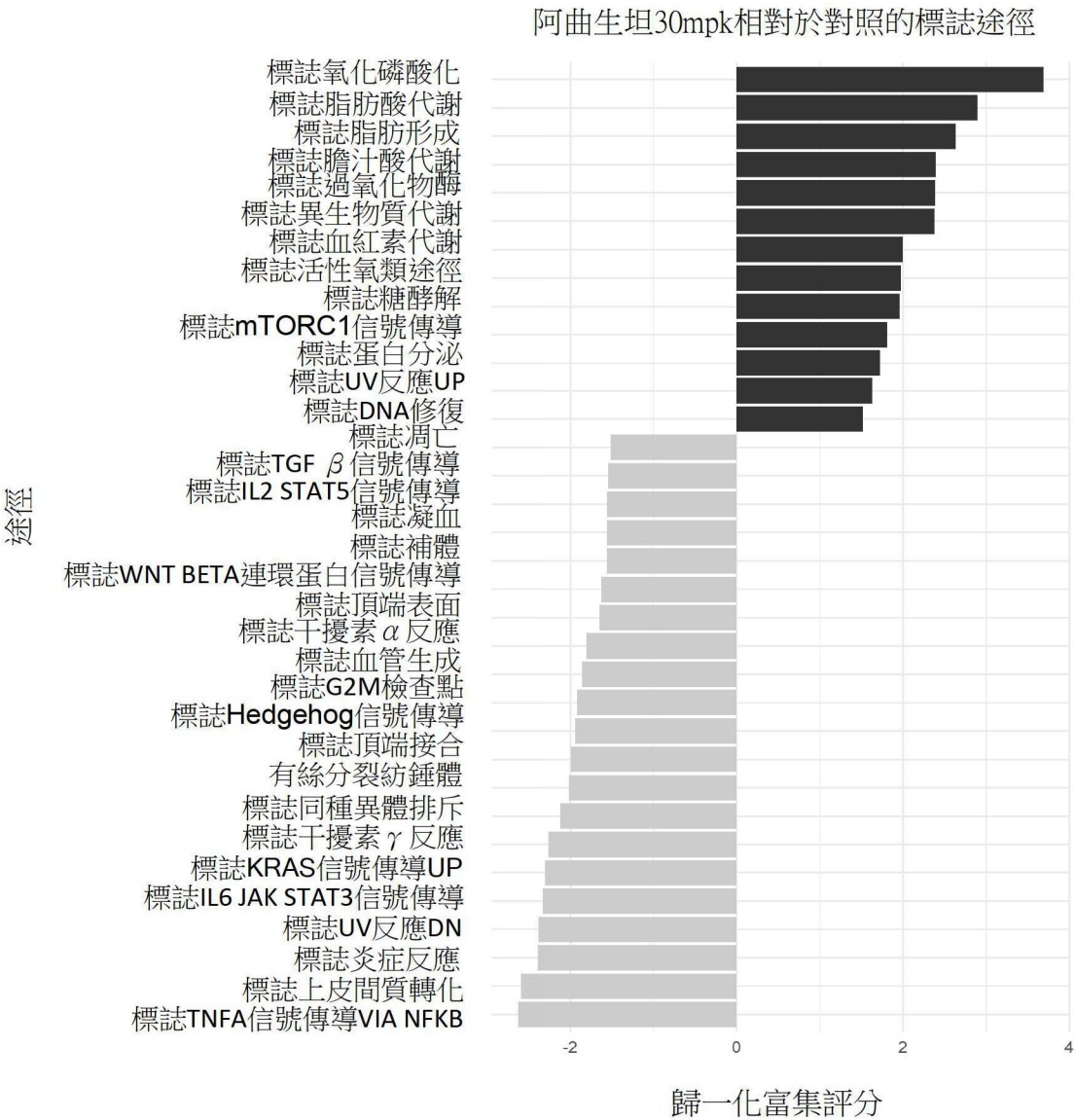
途徑



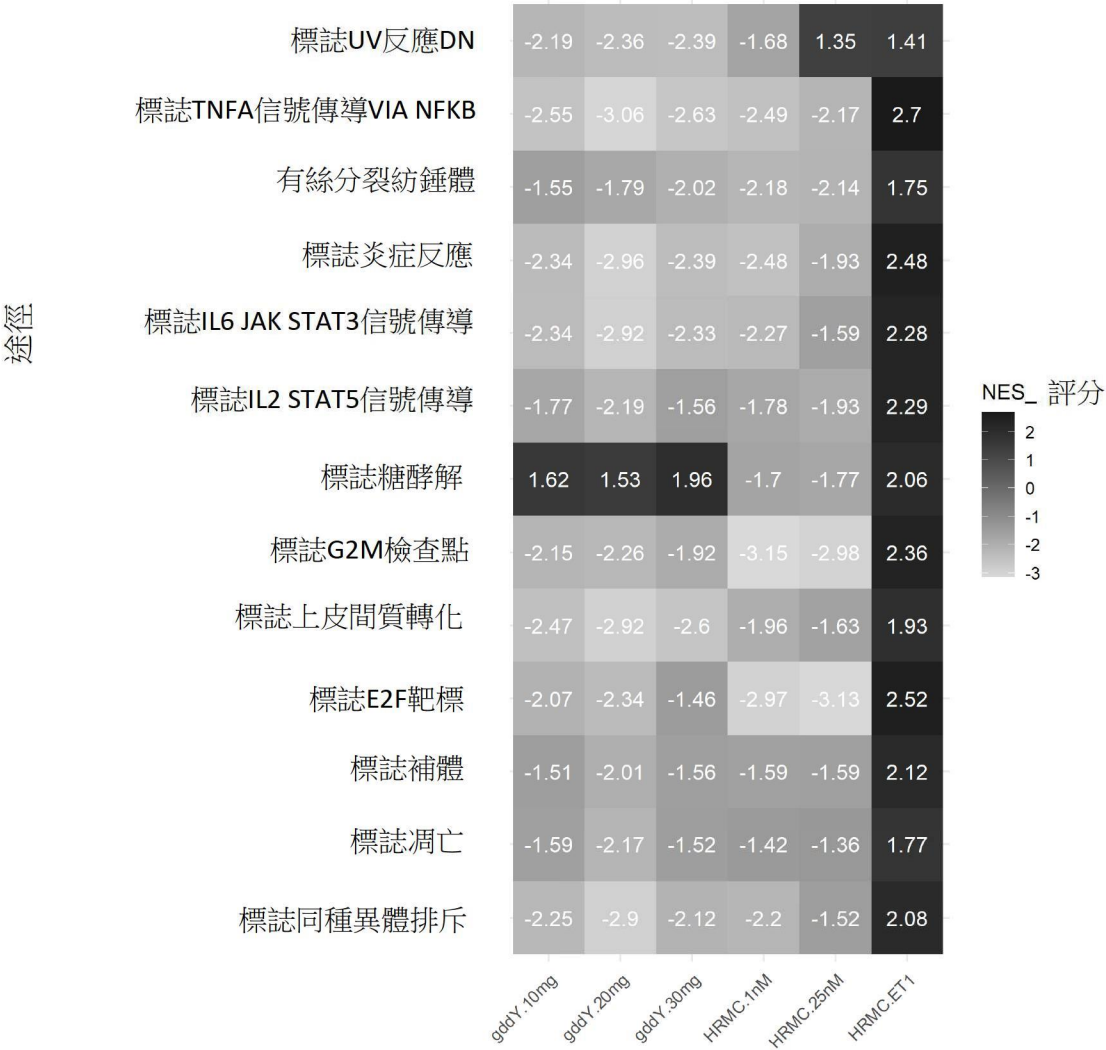
【圖9A】



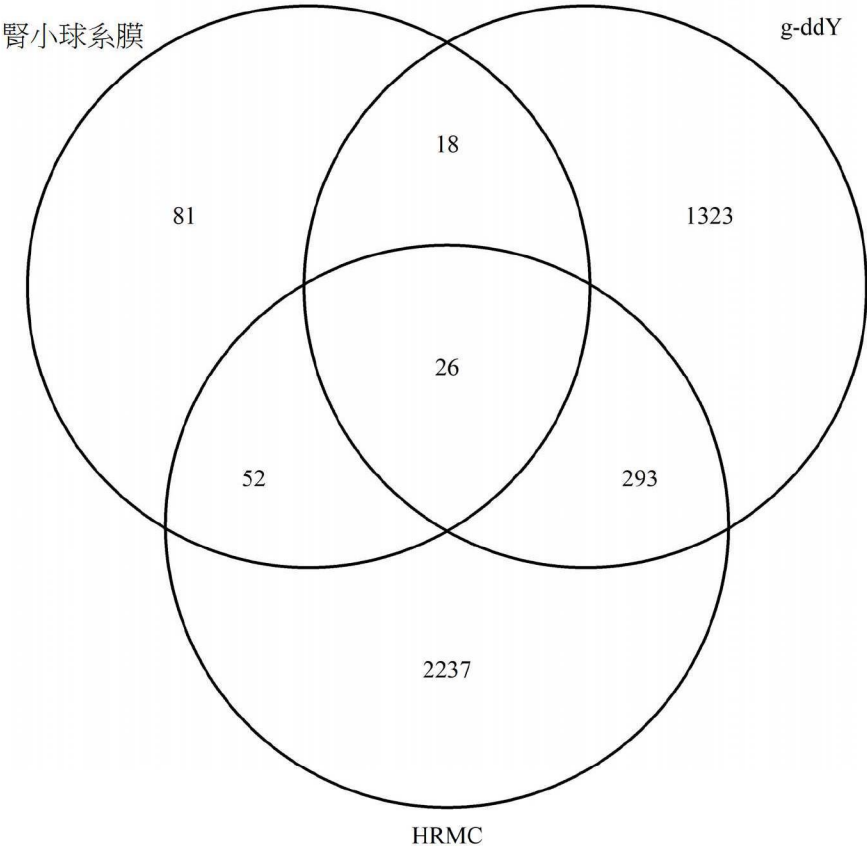
【圖9B】



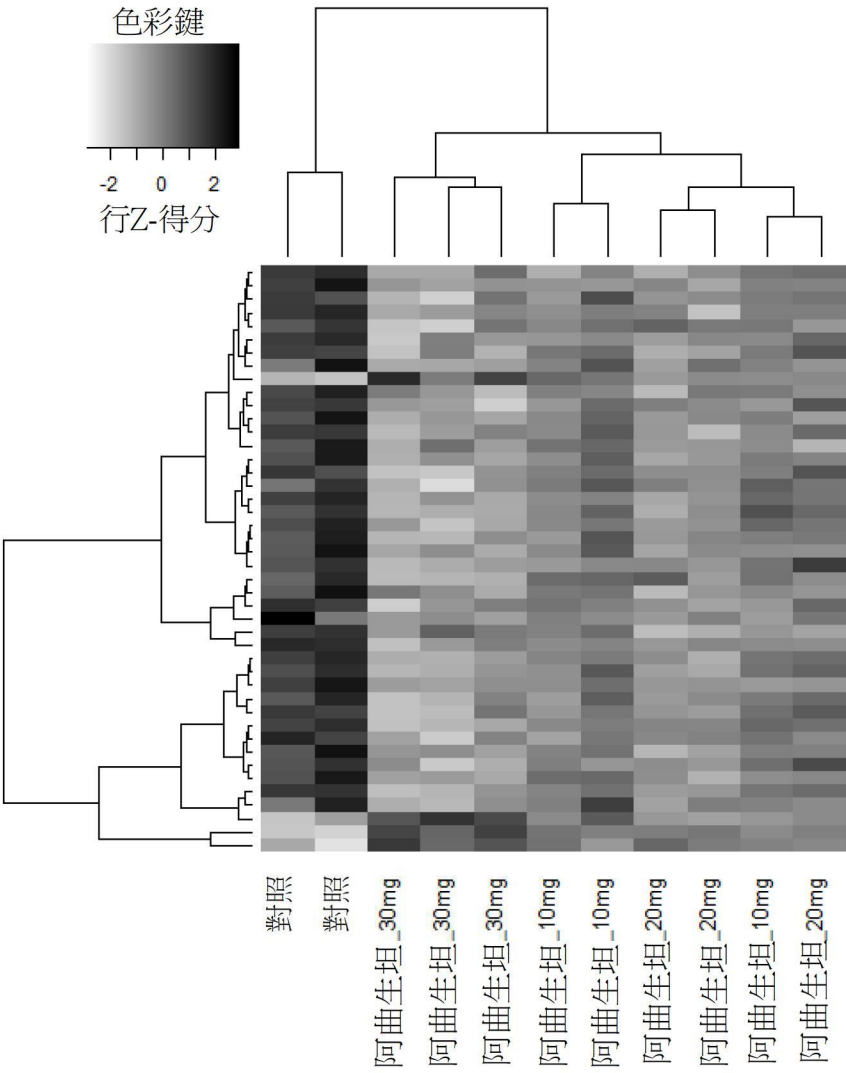
【圖9C】



【圖10】



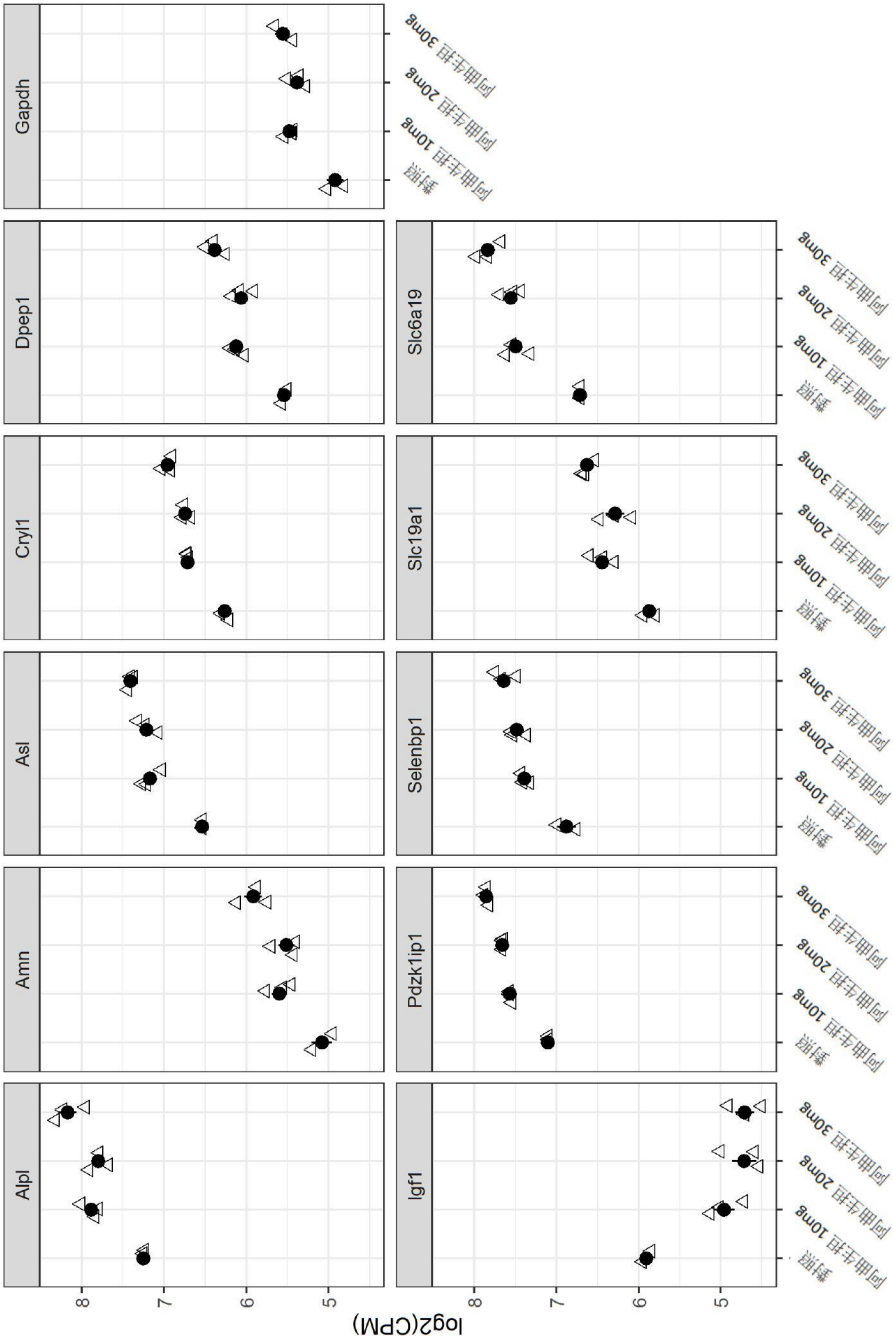
【圖11A】



【圖11B】

符號	Entrez基因名稱	人類	小鼠	血漿/血清	尿
ALPL	鹼性磷酸酶,與生物礦化有關	x	x	x	x
AMN	羊膜相跨膜蛋白	x	x		x
ASL	精氨酸琥珀酸裂解酶	x	x	x	
CRYL1	晶狀蛋白 λ 1	x	x		x
DPEP1	二肽酶1	x	x		x
GAPDH	甘油醛-3-磷酸脫氫酶	x	x	x	x
IGF1	胰島素樣生長因子1	x	x	x	x
PDZK1IP1	PDZK1相互作用蛋白1	x	x		x
PEBP1	磷脂酰乙醇胺結合蛋白1	x	x		x
SELENBP1	硒結合蛋白1	x	x	x	x
SLC19A1	溶質載體家族19成員1	x	x	x	
SLC6A19	溶質載體家族6成員19	x	x		x

【圖12A】



【圖12B】