(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116173014 A
(43)申请公布日 2023.05.30

(21)申请号 202310043259.3
(22)申请日 2020.12.16
(30)优先权数据
62/949,115 2019.12.17 US
63/005,003 2020.04.03 US
63/072,699 2020.08.31 US
63/084,739 2020.09.29 US
63/125,205 2020.12.14 US
(62)分案原申请数据
202080007568.X 2020.12.16
(71)申请人 奇努克医疗公司
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 P·T·弗罗里希 A·J·金 C·拉马钱德拉 S·B·诺恩伯格
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 牟科
(51)Int.Cl.
A61K 31/4025(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 7/12(2006.01)

权利要求书1页 说明书127页 附图19页

(54)发明名称

用阿曲生坦治疗IgA肾病的方法

(57)摘要

本文提供治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。本文还提供在患有IgA肾病的受试者中减少肾脏炎症和/或纤维化、减少血尿症发生、稳定eGFR、减少IgA-肾病相关的疾病发作的数量、延迟ESRD发作、减少蛋白尿和减少疲劳的方法，包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。

CN 116173014 A

1.在患有IgA肾病的受试者中抑制肾小球系膜细胞激活的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

2.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

3.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

4.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

5.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。

6.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。

7.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

8.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中所述受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

9.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

其中已确定所述受试者具有受控的血清葡萄糖水平;

其中所述受试者尚未被诊断患有以下的一种或多种:HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

10.在患有IgA肾病的受试者中减少肾脏炎症和/或纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

用阿曲生坦治疗IgA肾病的方法

[0001] 本申请是申请日为2020年12月16日、申请号为202080007568.X、发明名称为“用阿曲生坦治疗IgA肾病的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2019年12月17日提交的美国临时申请第62/949,115号、2020年4月3日提交的美国临时申请第63/005,003号、2020年8月31日提交的美国临时申请第63/072,699号,2020年9月29日提交的美国临时申请第63/084,739号和2020年12月14日提交的美国临时申请第63/125,205号的优先权,通过引用整体并入。

背景技术

[0004] IgA肾病(IgAN)是全世界最常见的原发性肾小球肾炎。IgA1糖基化异常会导致半乳糖缺陷型IgA1(Gd-IgA1)的血清水平升高,这种水平可被聚糖特异性IgA和IgG自身抗体识别。免疫复合物的聚集体在肾小球系膜中原位形成和/或沉积。这促进了肾小球系膜细胞的增殖,促进了细胞外基质蛋白、细胞因子、趋化因子的合成增加,并促进免疫细胞渗入周围组织。因此,疾病进展涉及(1)Gd-IgA1的产生;和(2)其被抗聚糖自身抗体识别;其(3)在肾脏中形成免疫复合物;和(4)激活肾小球系膜细胞。参见,例如,Penfold等人,Int.J.Nephrol.and Renovascular Dis.11,第137-148页(2017)。

[0005] 与其他进行性肾脏疾病例如糖尿病肾病不同,IgAN主要发生在20多岁和30多岁的在其它方面健康的受试者中。患者表现出一系列症状,通常包括微血尿或大血尿和尿液中蛋白质排泄增加。由于持续性肾损伤,患者也可能出现高血压。当前的治疗方法仅提供支持性护理,包括施用最大耐受剂量的血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂或施用免疫抑制药物,其益处在很大程度上被不良反应所抵消。最终,有30-40%的患者会在诊断IgAN的20-30年内发展为终末期肾脏疾病(ESRD)。在此期间,除了肾功能下降外,患者还会经历多种症状,这些症状会大大降低其生活质量。IgAN患者通常在肾脏中表现出内皮素1(ET-1)和ET-RA的表达明显增加。内皮素的表达增加与蛋白尿呈正相关,蛋白尿是IgAN的标志性症状之一。

发明内容

[0006] 阿曲生坦是选择性内皮素A(ETA)受体拮抗剂(ETA Ki～34pM;ETB Ki～63nM,ETA选择性∽1800x)。参见例如Wu-Wong等人,Clin.Sci.(Lond.),103(48),第107s-111s页(2002)。选择性ETA受体拮抗剂可阻断ETA功能,同时对ETB受体的影响最小,可提供有益的肾脏作用,包括血管舒张和减轻炎症,同时仍可清除ET-1。参见例如,Jandeleit-Dahm and Watson,Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.,21(1),第66-71页(2012);还参见,Nakamura,等人,Nephron,Vol.72,第454-460页(1996)。尽管ETA受体拮抗剂可增加肾脏的钠水潴留,但这在临床上通常是可以控制的。参见,例如,Saleh,等人,J.Pharm.Exp.Ther.,338(1),第263-270页(2011)。已显示阿曲生坦对糖尿病性肾脏疾病(DKD)患者有效,可显著降低定义为血清肌酐加倍或终末期肾脏疾病的肾脏事件风险。参见例如Heerspink等人,The

Lancet,393,第1937-1947页(2019)。在DKD作为长期糖尿病的微血管并发症的情况下,认为DKD是继发性肾小球疾病,其中肾脏疾病继发于已确定的全身性原因。参见,例如Dattani and McAdoo,Medicine,47(10),第644-648页(2019)。DKD的发病机制是多因素的和复杂的。糖尿病导致的血糖水平长期升高会导致对肾细胞(尤其是肾内皮细胞)的葡萄糖毒性,与高血压相关的全身性和肾脏血液动力学因素会导致剪切应力传递至驻留的肾小球细胞,这些是DKD的关键病因。参见,例如Thomas等人,Nat.Rev.Disease Primers.1,第15018-15026页(2015)。糖尿病环境中失调的多种因素(包括代谢成分,例如高血糖症、血脂异常和氧化应激)以及血液动力学因素(例如与高血压相关的血管活性物质)均刺激肾ET-1的形成。此外,由于在DKD出现之前需要长期存在糖尿病,因此通常在老年人群中观察到DKD,并且衰老也与肾脏中ET-1产生增加有关。参见例如Kohan,Kidney Int.,86(5),第896-904页(2014)。结合起来,所有这些为使用ETA受体阻滞剂阿曲生坦治疗DKD提供了合理的科学依据。参见Dhaun等人,Hypertension,Vol.57,第772-779页(2011)。

[0007] 与DKD相反,IgA肾病被认为是存在局部或固有肾脏病理的原发性肾小球疾病。与DKD不同,IgA肾病的发病率峰值在年轻个体的生命的第二个或第三个十年中,并且就本源来说是一种自身免疫性疾病。IgA肾病是由肾小球系膜中的病原性IgA/免疫复合物沉积所致。参见,例如,Lai等,Nature Reviews Disease Primers,2,第16001页,2016。明确诊断需要肾脏活检并通过免疫荧光显微镜检查证实肾小球系膜IgA沉积。在了解引发IgA肾病的起始事件方面的最新进展表明,异常的粘膜免疫反应刺激了半乳糖缺陷型IgA1的产生,而该半乳糖缺陷型IgA1被循环的抗聚糖自身抗体识别为自身抗原。免疫识别导致形成致肾炎性免疫复合物,该免疫复合物沉积在肾脏中并激活肾小球系膜细胞。激活的肾小球系膜细胞增殖并产生过量的细胞外基质成分、细胞因子和趋化因子。参见,例如,Suzuki,等人,J.Am.Soc.Nephrol.,Vol.22,第1795-1803页(2011)。在长期随访期间,多达40%的经活检证实为IgA肾病的患者在某个时间点会发展为终末期肾脏疾病。以前尚未报道过ET-1或ETA受体在肾小球系膜细胞激活中的作用,而且先前尚未在IgA肾病中测试过阿曲生坦。如本文进一步所述,可以以具有可接受毒性的有效剂量来服用阿曲生坦,并且其具有适当的选择性以最大程度地减少不良副作用,同时仍可治疗潜在的IgAN并改善受试者的生活质量。一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中抑制肾小球系膜细胞激活的方法,包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0008] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中抑制肾小球系膜细胞中PDGF信号传导的方法(例如,降低活性和/或表达以下中的一种或多种:PIK3R1、PDGFRA、NFKBIA、PIK3CG、PLA2G4A、TIAM1、PDGFB、NFKB1和MAP3K1),包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0009] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0010] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者未患有糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性

肾衰竭中的一种或多种。

[0011] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者不遭受糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0012] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0013] 一些实施方案提供治疗了IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0014] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0015] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中没有对该受试者进行糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭中的一种或多种的治疗。

[0016] 一些实施方案提供了治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中已确定该受试者具有受控的血清葡萄糖水平;且其中该受试者尚未被诊断为患有HIV-相关的肾病或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0017] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中减少肾脏炎症和/或纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0018] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中减少血尿症发生的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0019] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中稳定eGFR的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0020] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中减少IgA-肾病相关的疾病发作的数量的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0021] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中延迟ESRD发作的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0022] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中减少蛋白尿的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0023] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中减少疲劳的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中已确定该受试者不遭受糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭中的一种或多种。

[0024] 一些实施方案提供了抑制肾小球系膜细胞激活的方法,包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。

[0025] 一些实施方案提供了减少与IgA免疫复合物接触的肾小球系膜细胞激活的方法,包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。

[0026] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:a)确定受试

者具有升高的血清Gd-IgA1水平;和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0027] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:a)确定受试者具有升高的肾小球系膜激活水平;和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0028] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:a)确定受试者的肾中具有升高的IgA-免疫复合物水平;和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0029] 附图简述

[0030] 图1A显示了用阿曲生坦治疗降低了与源自具有IgAN的受试者的免疫复合物接触的原代人肾小球系膜细胞的增殖。

[0031] 图1B显示了在从IgAN或健康对照血清中纯化免疫复合物后,半乳糖缺陷型(Gd)-IgA和总IgA的含量。

[0032] 图2A显示了在用浓度增加的阿曲生坦(以对数标度显示)处理后,用内皮素1(ET-1)刺激的原代人肾小球系膜细胞的增殖减少(48小时后),表明IC_{50}约为5.1nM。

[0033] 图2B显示了在用浓度增加的阿曲生坦(以对数标度显示)处理后,用内皮素1(ET-1)刺激的原代人肾小球系膜细胞的增殖减少(72小时后),表明IC_{50}约为50.8nM。

[0034] 图3A显示了与ET-1接触的原代人肾小球系膜细胞在48小时内的IL-6产生增加(增加约6倍),以及在用浓度增加的阿曲生坦(以对数标度显示)处理后的IL-6水平减少,表明IC_{50}为约1nM。

[0035] 图3B显示了与ET-1接触的原代人肾小球系膜细胞在72小时内的IL-6产生增加(增加约2.2倍),以及在用浓度增加的阿曲生坦(以对数标度显示)处理后的IL-6水平减少,表明IC_{50}为约1nM。

[0036] 图4显示了在g-ddY小鼠中,在施用阿曲生坦之前的基线UACR水平,以及在用0(对照)、10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦(在饮用水中)治疗大约5天后的UACR水平。(*P<0.05,相对于基线水平,配对t检验)。

[0037] 图5显示了在g-ddY小鼠中,在用0(对照)、10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦(在饮用水中)治疗大约5天后的UACR水平变化(基线的%)。(*P<0.05,与对照组(0mg/kg/天)相比,未配对t检验)。

[0038] 图6显示了在用0(对照)、10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,肾脏组织中排名前100位的差异表达基因。热图显示了前100个差异表达基因中每一个的按行进行的z转换每百万计数(counts per million,CPM)值。

[0039] 图7A显示了在用0(对照)和10mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后肾组织中的差异基因表达。黑点表示未显著差异表达的基因。高于0log-倍变化的灰点表示上调的基因。低于0log-倍变化的灰点表示下调的基因。

[0040] 图7B显示了在用0(对照)和20mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后肾组织中的差异基因表达。黑点表示未显著差异表达的基因。高于0log-倍变化的灰点表示上调的基因。低于0log-倍变化的灰点表示下调的基因。

[0041] 图7C显示了在用0(对照)和30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后肾组织中的

差异基因表达。黑点表示未显著差异表达的基因。高于0log-倍变化的灰点表示上调的基因。低于0log-倍变化的灰点表示下调的基因。

[0042] 图8A显示了在用0(对照)和10mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,在与ET1基因标签相关的基因子集中,肾组织中的差异表达基因。

[0043] 图8B显示了在用0(对照)和20mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,在与ET1基因标签相关的基因子集中,肾组织中的差异表达基因。

[0044] 图8C显示了在用0(对照)和30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,在与ET1基因标签相关的基因子集中,肾组织中的差异表达基因。

[0045] 图9A显示了在用10mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,与用0mg/kg/天的阿曲生坦治疗(对照)相比,显著富集(FDR<0.05)的标志基因集。负的归一化富集得分(NES)表示表达不足,正的NES表示表达过度。

[0046] 图9B显示了在用20mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,与用0mg/kg/天的阿曲生坦治疗(对照)相比,显著富集(FDR<0.05)的标志基因集。负的归一化富集得分(NES)表示表达不足,正的NES表示表达过度。

[0047] 图9C显示了在用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,与用0mg/kg/天的阿曲生坦治疗(对照)相比,显著富集(FDR<0.05)的标志基因集。负的归一化富集得分(NES)表示表达不足,正的NES表示表达过度。

[0048] 图10显示了在用10、20或30mg/kg/天治疗g-ddY小鼠后与0阿曲生坦(对照)相比,以及在用1nM和25nM的阿曲生坦处理经ET-1刺激的HRMC之后,以及经ET-1刺激的HRMC与未处理的HRMC(对照)相比,显著富集(FDR<0.05)标志基因集途径的一致性。

[0049] 图11A显示了已公开的人肾小球系膜单细胞标签(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);标记为肾小球系膜),用30mg/kg/天阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后差异表达的基因(标记为g-ddY),和在存在ET1的情况下以25nM的阿曲生坦处理HRMC后的差异表达基因(标记为HRMC)之间的基因标签重叠。

[0050] 图11B显示了在人肾小球系膜单细胞标签和用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后的差异表达基因之间重叠的44个基因的表达水平(每百万log2计数的按行进行的z转换值)。

[0051] 图12A显示了基于人和小鼠的潜在生物标志物之间的比较,其中“x”表示可翻译性以及潜在生物标志物是否在血浆/血清和/或尿液中。值得注意的是,每个相关的标记都可在人和小鼠(例如g-ddY小鼠)中发现。

[0052] 图12B显示了在0(对照)、10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,每种潜在生物标志物的log2(CPM)。

[0053] 表1:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠的前40个DEGs(25个上调和15个下调)。

[0054] 表2:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用20mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠的前50个DEGs(25个上调和25个下调)。

[0055] 表3:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠的前50个DEGs(25个上调和25个下调)。

[0056] 表4:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后的富集的信号传导途径。Z得分值表示每种剂量下所见效果的大小。

[0057] 表5:基因集富集分析,显示了与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后标志性基因集的富集。NES是归一化富集得分,其指示DEGs在基因集中的表现并说明了基因集的大小。认为NES<-1.5或>1.5具有生物学显著性。Adj p值是给定富集基因集的NES计算值为假阳性结果的估计概率。

[0058] 表6:按细胞因子和生长因子分子类型分组的上游调节剂的列表。重叠的P值表示基于数据集和IPKB中的基因靶点之间重叠基因数量的富集显著性。激活z得分阈值<-2或>2且重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[0059] 表7:按跨膜受体、G蛋白偶联受体和蛋白复合物分子类型分组的上游调节剂的列表。重叠的P值表示基于数据集和IPKB中的基因靶点之间重叠基因数量的富集显著性。激活z得分阈值<-2或>2且重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[0060] 表8:按转录调节剂和配体依赖性核受体分子类型分组的上游调节剂的列表。重叠的P值表示基于数据集和IPKB中的基因靶点之间重叠基因数量的富集显著性。激活z得分阈值<-2或>2且重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[0061] 表9:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,NF-kB信号传导途径的组分的基因表达。

[0062] 表10:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,IL6信号传导途径的成分的基因表达。

[0063] 表11:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,PDGF信号传导途径的组分的基因表达。

[0064] 表12:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,细胞增殖信号传导途径(有丝分裂纺锤体和G2M细胞周期检查点)的成分的基因表达。

[0065] 表13:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,炎性反应信号传导途径的成分的基因表达。

[0066] 表14:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,与肾小球系膜细胞标签相关的44种基因的基因表达。

[0067] 发明详述

[0068] A.定义

[0069] 为了可以更容易地理解本公开,首先定义某些术语。如本申请中所使用的,除非本文另有明确规定,否则以下每个术语应具有下面阐述的含义。其他定义在整个申请中列出。

[0070] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开相关领域的普通技术人员通常理解的相同含义。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为技术人员提供了本公开中使用的许多术语的通用词典说明。出于本发明的目的,定义了以下术语。

[0071] 单位、前缀和符号以其国际单位系统(Système International de Unites(SI))接受的形式表示。数字范围包括定义该范围的数字。本文提供的标题不是对本公开各个方面的限制,可以通过整体地参考说明书来获得本公开的各个方面。相应地,通过参考整个说明书更完整地定义了下面定义的术语。

[0072] 本文所使用的术语“一个(a)”,“一种(an)”或“所述/该(the)”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具多于一个成员的方面。例如,除非上下文另有明确说明,单数形式的“一个(a)”,“一种(an)”和“所述/该(the)”包括复数个所指对象。因此,例如,对“一个细胞”的提及包括多个这样的细胞,而对“所述/该药剂”的提及包括本领域技术人员已知的一种或多种药剂,等等。

[0073] 本文所使用的术语“或”通常应被非排他性地解释。例如,对“包含A或B的组合物”的权利要求通常会展现组合物包含A和B二者的方面。但是,“或”应解释为排除那些在没有矛盾的情况下不能组合的方面(例如组合物的pH值为9-10或7-8)。

[0074] 基团“A或B”通常等同于“从由A和B组成的组中选择”的基团。

[0075] 在本文中使用的术语“和/或”应被理解为具体公开了两个指定的特征或部件中的每一个,其可具有或不具有另一个。因此,在本文中在诸如“A和/或B”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独地)”和“B”(单独地)。同样地,在诸如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每个: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(单独);B(单独);和C(单独)。

[0076] 如本文所用,术语“大约”和“约”应通常是指在给定测量的性质或精度的情况下所测量的量的可接受的误差程度。典型的示例性误差度在给定值或值范围的20百分比(%)之内、10%内或5%之内。对“约X”的任何提及均具体地至少表示值X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X和1.05X。因此,“约X”旨在为例如“0.98X”的权利要求限制提供书面描述支持。术语“大约”和“约”,特别是在提及给定数量时,包括并描述了给定数量本身。

[0077] 当“约”应用于数值范围的开始时,其应用于范围的两端。因此,“约5%至20%”等价于“约5%至约20%”。将“约”应用于一组值的第一个值时,它将应用于该组中的所有值。因此,“约0.5、0.75或1.0mg等价于“约0.5、0.75或1.0mg”。

[0078] 如本文所用,术语“约”在用于X射线粉末衍射的一系列峰位置(例如,2θ值)之前是指其所引领的组的所有峰均以具有±0.1°的可变性的角度位置报告。因此,例如,短语约8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°或19.5°是指8.3°±0.1°、9.7°±0.1°、10.0°±0.1°、13.0°±0.1°、15.6°±0.1°、17.2°±0.1°或19.5°+0.1°。

[0079] 受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程或向受试者施用活性剂,其目的是逆转、减轻、改善、抑制或减慢与疾病相关的症状、并发症、病状或生化标记的发作、进展、发展、严重程度或复发。

[0080] “施用/给予”或“给药”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任何一种将治疗剂物理引入受试者。施用途径可包括口服、静脉内、肌内、皮下、腹膜内、脊髓或其他肠胃外给药途径,例如通过注射或输注(例如静脉内输注)。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内实施给药。

[0081] 术语“预防性的”或“预防性地”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程或向

其施用活性剂，目的是保护或预防疾病或病症的发展或至少不能完全发展(例如，减轻疾病或状况的症状或严重程度)，例如出现副作用。

[0082] “受试者”包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括但不限于脊椎动物，例如非人灵长类、绵羊、狗和啮齿动物，例如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中，受试者是人。术语“受试者”和“患者”以及“个体”在本文可互换使用。

[0083] 药物或治疗剂的“有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是当单独或与另一种治疗剂组合使用时减慢疾病发作或促进疾病消退的任何量，这可通过疾病症状的严重程度降低、疾病无症状期的频率和持续时间增加或因疾病困扰所致的损伤或失能减轻来证明。可以使用本领域技术人员已知的多种方法，例如在临床试验期间的人类受试者中、在预测人类功效的动物模型系统中或者通过在体外测定中测定药物活性，来评估治疗剂促进疾病消退的能力。

[0084] 短语“药学上可接受的”表示该物质或组合物必须与构成制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

[0085] 如本文所用，“多晶型物”是指共享相同分子式的不同固体，但是每种多晶型物可以具有不同的固态物理性质。单一化合物可产生多种多晶型形式，其中每种形式具有不同且独特的固态物理特性，例如不同的溶解度分布、熔点温度、流动性、溶解速率和/或不同的X射线衍射峰。这些实际的物理特性受到定义物质的特定多晶型形式的晶胞中的分子构象和取向的影响。可以在实验室通过X射线衍射光谱法(如X射线粉末衍射(“XRPD”))和通过其他方法(如红外光谱法)来区分化合物的多晶型形式。另外，相同药物物质或活性药物成分的多晶型物可以以其自身给药或配制成药物产品(药物组合物)，并且在药学领域众所周知其会影响例如药物的溶解度、稳定性、流动性、易处理性(tractability)和可压缩性以及药品的安全性和有效性。有关更多信息，请参见Hilfiker,Rolf(ed.),Polymorphism in the Pharmaceutical Industry.Weinheim,Germany:Wiley-VCH 2006。

[0086] 如本文所用，术语“无定形”是指处于非晶态固体状态的固体。无定形固体通常具有类似于晶体的短程分子排列，但是没有如在结晶固体中可见的长程有序的分子堆积。固体的固态形式可以通过偏光显微镜、X射线粉末衍射法(“XRPD”)、差示扫描量热法(“DSC”)或本领域技术人员已知的其他标准技术来确定。

[0087] 如本文所用，术语“结晶的”是指固态的固体，其具有分子或外表面平面的规则重复排列。固体的固态形式可以通过偏光显微镜、X射线粉末衍射(“XRPD”)、差示扫描量热法(“DSC”)或本领域技术人员已知的其他标准技术来确定。因此，如本文所用，术语“结晶纯度”是指样品中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的某些结晶多晶型物的百分比，该样品可包含无定形的阿曲生坦或其药学上可接受的盐、阿曲生坦或其药学上可接受的盐的一种或多种另外的结晶多晶型物或者它们的混合物。当阿曲生坦或其药学上可接受的盐的结晶多晶型物被描述为具有“基本上晶体纯的”时，这意味着该多晶型物基本上不含(例如，包含<10％、<5％、<2％、<1％、<0.5％、

[0088] <0.1％或<0.05％)其他多晶型物(无定形和/或结晶态)。

[0089] 如本文所用，术语“化学纯度”是指样品中特定化合物(例如阿曲生坦或其药学上可接受的盐)的百分比。因此，阿曲生坦或其药学上可接受的盐以及包含其或由其制成的组合物可包含一种或多种杂质，包括但不限于：水、乙酸乙酯、乙醇、(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基

苯基)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-(N-(正丁基)氨基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸、(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-((N-(正丁基)-N-乙基)氨基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸、(2R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-(N,N-二(正丁基)氨基羰基甲基)吡咯烷或(2R,3R,4S)-2-(4-甲氧基苯基)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-(N,N-二(正丁基)氨基羰基甲基)吡咯烷-3-甲酸乙酯。当阿曲生坦或其药学上可接受的盐的样品被描述为"基本上纯的"时,该样品基本上不含杂质(例如,包含<10%、<5%、<2%、<1%、<0.5%、<0.1%或<0.05%)。

[0090] 如本文所用,术语"非对映异构体过量"是指混合物中的化合物(例如阿曲生坦或其药学上可接受的盐)的一种非对映异构体的量,在该混合物中可以具有相同化合物的其他非对映异构体。本文所用的术语"基本上非对映异构体纯的"是指大于约90%、95%、99%、99.5%、99.9%或100%的非对映体过量。

[0091] 如本文所用,术语"药学上可接受的载体"是指有助于将活性剂施用给细胞、生物体或受试者的物质。"药学上可接受的载体"是指可以包含在本公开的组合物中并且对受试者不会引起明显的不利毒理学作用的载体或赋形剂。药学上可接受的载体的非限制性示例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、生理蔗糖、生理葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂和色素、脂质体、分散介质、微胶囊、阳离子脂质载体、等渗和吸收延迟剂等。载体也可以是用于为制剂提供稳定性、无菌性和等渗性的物质(例如,抗菌防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂),用于防止微生物的作用(例如,抗微生物剂和抗真菌剂,如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)或用于为制剂提供可食用的风味等。在某些情况下,载体是促进小分子药物或抗体向靶细胞或组织输送的试剂。本领域技术人员将认识到其他药物载体可用于本公开。

[0092] 如本文所用,术语"表达"是指哺乳动物细胞中蛋白质或mRNA的水平。

[0093] 如本文所用,术语"活性"是指蛋白质的一种或多种活性,例如结合或酶活性(例如,磷酸化、去磷酸化、核输入、转录激活、转录抑制和/或对底物或结合伴侣的结合活性中的一种或多种)。

[0094] 如本文所用,术语"IL-6信号传导"是指一种或多种蛋白质在信号传导途径中的表达和/或活性,其始于IL-6受体的激活并终止于基因表达。以激活IL-6受体开始并以基因表达结束的信号传导途径中的蛋白质的非限制性示例包括IL-6受体、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK和ERK。

[0095] 本文使用的术语"NF-kB信号传导"是指以下一种或多种的表达和/或活性:IKKα、IKKβ、IkB和NF-kB和/或被NF-kB活性上调一种或多种基因(例如,TNF-α、IL-1、CAM、COX-2和iNOS中的一种或多种)。

[0096] 本文使用的术语"PDGF信号传导"是指以下一种或多种的表达和/或活性:PDGF受体、PKC、PI3K、Src、Ras、ERK1/2、Rho、Rac、Akt、mTOR、NAPDH氧化酶、MAPK和$cPLA_2$。

[0097] 如本文所用,术语"SGLT-2抑制剂"是指抑制钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)的化合物。SGLT-2抑制剂破坏肾脏对葡萄糖的重吸收,从而发挥降糖作用。通过不依赖于胰岛素地增强葡萄糖尿,已显示SGLT-2抑制剂可治疗2型糖尿病并改善心血管结果。参见Wright,2001,Am.J.Physiol.Renal Physiol.280:F10;和Scheen,2018,Circ.Res.122:1439。在一些实施方案中,术语"SGLT-2抑制剂"是指其主要作用是抑制SGLT-2的化合物,但

不限于仅抑制SGLT-2的化合物，因此包括除SGLT-2抑制以外还具有其他活性的化合物(例如，SGLT-1抑制)。

[0098] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括被称为格列净的一类药物的化合物。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括由监管机构如FDA或EMA批准为SGLT-2抑制剂的化合物。SGLT-2抑制剂的非限制性示例包括贝沙格列净(bexagliflozin)、卡格列净(INVOKANA®)、达格列净(FARXIGA®)、恩格列净(JARDIANCE®)、埃格列净(STEGLATRO™)、伊格列净(SUGLAT®)、鲁格列净(LUSEFI®)、瑞格列净(remogliflozin)、舍格列净(sergliflozin)、licogliflozin、索格列净(ZYNQUISTA™)和托格列净。

[0099] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括但不限于达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、贝沙格列净、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)、托格列净、埃格列净、恒格列净(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-环丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、吲哚-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、索格列净、鲁格列净、舍格列净依碳酸盐(乙基碳酸盐)、瑞格列净、瑞格列净依碳酸盐和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯并呋喃-5-基)丙酰基)-3-羟基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

[0100] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括C-糖苷如达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、贝沙格列净、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)、托格列净、埃格列净、恒格列净(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括具有双环或螺吡喃基团的C-糖苷，如托格列净、埃格列净和恒格列净(SHR-3824)。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括不具有双环或螺吡喃基团的C-糖苷，如达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、贝沙格列净、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)和enavogliflozin(DWP-16001)。

[0101] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括N-糖苷如TA-1887(3-(4-环丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)和吲哚-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)。

[0102] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括2-甲基硫基-C-糖苷，如索格列净。

[0103] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括噻喃-C-糖苷，如鲁格列净。

[0104] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂包括O-糖苷和O-糖苷前药，如舍格列净依碳酸盐(乙基碳酸盐)、瑞格列净、依碳酸瑞格列净和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯并呋喃-5-基)丙酰基)-3-羟基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

[0105] 在一些实施方案中，如本文定义的SGLT-2抑制剂包括任何显示SGLT-2抑制活性的化合物。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂对SGLT-2的选择性高于SGLT-1，例如，对SGLT-2的活性为对SGLT-1的活性的约2倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约300倍、约400倍、约500倍、约750倍、约1,000倍、约1,250倍、约1,500倍、约1,750倍、约2,000倍、约2,500倍或其间的任何值。示例性SGLT-2抑制剂可显示对SGLT-2的抑制活性(IC_{50})小于约1000nM、小于约500nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约50nM、小于约25nM、小于约

10nM或小于约1nM，如本文所述的测试法测量。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂可显示对SGLT-2的抑制活性(IC_{50})小于约25nM、小于约10nM、小于约5nM或小于约1nM，如本文提供的测试法测量。用于测定SGLT-2抑制活性的示例性测试法在以下文献中描述：Ryan，等人，Kidney International，Vol.45，第48-57页(1994)。简言之，用编码人SGLT-2的cDNA(GenBank#M95549)稳定转染CHO细胞。洗涤细胞，然后用10μM[^{14}C]α-甲基吡喃葡萄糖苷(AMG)和10μM抑制剂孵育。用含有根皮苷的冷缓冲液淬灭[^{14}C]AMG的摄取，并裂解细胞。然后使用合适的试剂定量[^{14}C]AMG的摄取。

[0106] SGLT-2抑制剂包括药学上可接受的盐、溶剂合物、复合物和其溶剂合物的盐，例如，“达格列净”包括达格列净的盐(如盐酸盐)以及溶剂合物(如丙二醇水合物)；同样，“卡格列净”包括溶剂合物(如卡格列净半水合物)和溶剂合物的盐(如水合物的盐酸盐)。类似的，恒格列净(SHR-3824)和达格列净包括复合物(分别例如复合物恒格列净脯氨酸和达格列净脯氨酸)。

[0107] 如本文所述，当受试者被描述为具有“受控的血清葡萄糖水平”，其是指该受试者具有在正常或健康范围内的血清葡萄糖水平。在一些实施方案中，受试者具有的空腹血清葡萄糖水平为约70mg/dL至约130mg/dL。例如，已确定该受试者具有的空腹血清葡萄糖水平低于约130mg/dL、125mg/dL、120mg/dL、115mg/dL、110mg/dL、105mg/dL、100mg/dL、95mg/dL、90mg/dL、85mg/dL、80mg/dL或75mg/dL。

[0108] 如本文所述的方法中所使用的，术语“减少”是指所指示的参数相对于在开始施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前获取的受试者中相同参数的基线测量值(或多个测量值)的减少或所指示的参数相对于在健康受试者(例如，没有IgA肾病的受试者)中相同参数的基线测量值(或多个测量值)的减少。类似地，如本文所用，术语“增加”是指所指示的参数相对于在开始施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前获取的受试者中相同参数的基线测量值(或多个测量值)而言的增加或所指示的参数相对于在健康受试者(例如，没有IgA肾病的受试者)中相同参数的基线测量值(或多个测量值)的增加。

[0109] 术语“肾小球滤过率(GFR)”定义为每单位时间从肾(肾脏)的肾小球毛细血管过滤到鲍曼氏囊中的流体体积。其表明了总体肾脏功能。肾小球滤过率(GFR)可以通过测量血液中具有稳定水平、可以被自由过滤但既不会被肾脏再吸收也不会被分泌的任何化学物质来计算。因此，测得的比率是尿液中来源于可计算体积的血液的物质的量。GFR通常以单位时间的体积为单位记录，例如每分钟毫升数，并且可以使用以下公式：GFR＝(尿液浓度×尿液体积)/血浆浓度。可以通过将菊粉注射到血浆中来确定GFR。由于菊粉在肾小球滤过后既不会被肾脏再吸收也不会分泌，因此其排泄率与水和溶质穿过肾小球滤器的滤过率成正比。正常值为：GFR＝90-125mL/min/1.73m^2，特别是GFR＝100-125mL/min/1.73m^2。确定GFR的其他原理包括测量51Cr-EDTA、[125I]碘酞酸盐或碘海醇。“肾小球滤过率(eGFR)估算值”定义为根据例如慢性肾脏病流行病学协作(CKD-EPI)方程、Cockcroft-Gault公式或肾脏疾病饮食调整(MDRD)公式从血清肌酸肝值筛选得出，上述方程/公式在本领域中都是已知的。如本文所用，“稳定eGFR”是指减少eGFR降低速率和/或减弱eGFR的下降率。例如，用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，可使eGFR的下降率减少至少约20％；至少约30％；至少约40％；至少约50％；至少约60％；至少约70％；至少约80％；至少约90％；或至少约95％；或其间的任何值。可在治疗例如约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、

约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后有这样的减少。在一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约1年。

[0110] “ESRD”是终末期肾脏疾病的缩写。如本文所用，ESRD的发作定义为当受试者的eGFR低于约15mL/min/1.73m^{2}时的时间点和/或受试者开始慢性透析时的时间点。当受试者被定义为“有发展为ESRD的高度风险”时，在首次服用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有>1g/天的尿蛋白和/或eGFR<60，持续至少约3个月。

[0111] 如本文所用，“IgA肾病相关的疾病发作”是指与血尿、恶化的蛋白尿、全身表现和eGFR下降有关的疾病发作。与疾病发作相关的其他症状包括：浮肿增加、疲劳、血尿增多、肉眼血尿和其他通常对疾病进展产生负面影响的症状。

[0112] 如本文所用，当描述受试者“将钾水平维持在正常生理范围内”时，该受试者的血钾水平为约3.5mEq/L至约5.2mEq/L。

[0113] 如本文所用，当描述受试者“将钠水平维持在正常生理范围内”时，受试者的血钠水平为约135至约145mEq/L。

[0114] 如本文所用，术语“蛋白尿”指在尿液中存在超出正常水平的蛋白质。“蛋白尿”包括“白蛋白尿”和“微量白蛋白尿”。尿液中正常的人类蛋白质水平的范围是约0至30mg/L，尽管对于任何给定尿样本而言，该水平可能达到约80mg/L。对于24小时尿采集，正常的人类尿蛋白水平的范围是约0至150mg。可以通过尿液中总蛋白/肌酐之比(UPCR)或通过特定蛋白的比率(如尿白蛋白/肌酸肝比(ACR))大于约30mg/g来指示蛋白尿。通常，以mg/g为单位的尿UACR值大约等于以mg/天为单位的受试者的白蛋白排泄量。蛋白尿，包括白蛋白尿和微量白蛋白尿，通常导致或指示疾病，但不限于疾病的产生。蛋白尿旨在涵盖所有形式的蛋白尿，包括但不限于生理性蛋白尿；功能性蛋白尿；以及运动性蛋白尿(其与过度的肌肉运动后的功能性蛋白尿有关)。此外，蛋白尿包括良性蛋白尿(也称为“必需的”蛋白尿)，其是指非肾脏病理变化结果的蛋白尿类型。蛋白尿还包括病理性蛋白尿，例如尿蛋白水平高于正常生理水平。

[0115] 如本文所用，术语“白蛋白尿”(也称为“大量白蛋白尿”)是指在尿液中存在超过正常水平的白蛋白。由于尿蛋白主要是白蛋白，正常人尿中UACR的水平在约0至30mg/mmol的范围内。如本文所用，术语“微量白蛋白尿”是指在人的尿液中存在以约20至200μg/min的存在的速率排泄或约30至300mg/L水平的白蛋白。当通过尿ACR定义时，“微量白蛋白尿”是指大于约30mg/g的尿UACR，或者对于女性来说约3.5mg/mmol或更高的尿UACR以及对于男性来说约2.5mg/mmol或更高的尿UACR。微量白蛋白尿通常是肾脏疾病的早期预警，但也可能由于其他原因而存在。

[0116] 如本文所用，术语“血尿症”是指尿液中存在血液。它可能表现为尿液内的肉眼血尿(血细胞可见痕迹)或镜下血尿(血液微观痕迹)。经证实的镜下血尿的指征定义为在至少3个正确采集的尿液样本中，每个显微镜高倍视野(HPF)中存在3个或更多的红细胞。在诊所也可以通过尿液试纸(比色估算)检测镜下血尿。血尿(镜下或肉眼)可能是无症状的(没有与血尿有关的其他症状)或有症状的。其他症状包括排尿困难(排尿疼痛)，感觉膀胱排空不

完全或排尿频率增加或者侧腹疼痛。

[0117] 如本文所用,“ALT”是指丙氨酸转氨酶。如本文所用,“AST”是指天冬氨酸转氨酶。

[0118] 术语“协同作用”或“协同的”在本文中用于表示两种或更多种治疗剂的组合的作用大于每种治疗剂单独施用时的作用之和。参见,例如,Chou和Talalay,Advances in Enzyme Regulation(1984),22,27-55。“协同有效量”是导致协同作用(如本文定义的“协同”)的两种或更多种治疗剂的组合的量。在一些实施方案中,即使在组合中的一种或多种化合物以在单独施用该化合物时未达治疗量的剂量施用时,组合的协同有效量也可能是治疗有效的。

[0119] 应当理解,由于各种本领域公认的因素,例如患者的身高、体重、性别、年龄和病史,可采用不同浓度的每种化合物。示例性的协同作用包括但不限于治疗功效增强,在相同或增加的功效水平下剂量减少,耐药性发展降低或延迟,以及相同治疗作用(例如,与至少一种治疗剂相同的治疗效果)的同时增强和至少一种治疗剂的不良药物作用(例如副作用和不良事件)的减少。

[0120] 在一些实施方案中,如本文所用,“协同作用”是指阿曲生坦或其药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂(例如,SGLT-2抑制剂)的组合所产生的作用(例如,任何有益或期望的结果,包括本文所述的临床结果)大于阿曲生坦或其药学上可接受的盐和SGLT-2抑制剂单独给药时所观察到的效果的作用之和。此类临床结果包括但不限于治疗IgA肾病,减少肾炎症和/或纤维化,减少血尿,减少蛋白尿(例如白蛋白尿),稳定eGFR,减少与IgA-肾病相关的疾病发作量,延迟ESRD发作,减轻疲劳,减少肾小球系膜细胞激活。

[0121] 在一些实施方案中,本文所用的“协同作用”是指阿曲生坦或其药学上可接受的盐和SGLT-2抑制剂的组合所提供的蛋白尿(如白蛋白尿)的减少大于当阿曲生坦或其药学上可接受的盐和SGLT-2抑制剂单独给药时所观察到的效果之和。

[0122] 在一些实施方案中,如本文所用,“协同作用”是指阿曲生坦或其药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂的组合产生了期望的治疗效果并减少不希望的药物作用、副作用或不良事件的发生和/或严重性。在一些实施方案中,不希望的药物作用、副作用或不良事件与阿曲生坦或其药学上可接受的盐或SGLT-2抑制剂的单药疗法相关或在其单药疗法中被观察到。在一些实施方案中,不希望的药物作用、副作用或不良事件是液体潴留、贫血、恶心、便秘、口渴、骨折、排尿增加、尿路感染、酵母菌感染、阴道瘙痒、LDL胆固醇水平升高、脑钠肽(BNP)水平升高、急性钠潴留和肌酐水平急性升高中的一种或多种。在一些实施方案中,液体潴留与大于约3kg的体重增加相关。在一些实施方案中,增加的BNP水平大于约300pg/mL。

[0123] 除非另有说明,否则如本文所描述,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所列范围内的任何整数值,以及在适当时包括其分数(例如,整数的十分之一和百分之一)。

[0124] 除非另有说明,否则本公开中对阿曲生坦的量的任何提及均基于阿曲生坦的游离当量。例如,0.75mg阿曲生坦是指0.75mg的阿曲生坦的游离形式或等量的阿曲生坦的盐形式。

[0125] 在以下小节中进一步详细描述本公开的各个方面。

[0126] B.引言

[0127] 大多数患有IgAN的受试者首先出现单一或偶发的肉眼血尿或者在尿常规检测期

间检测到镜下血尿和/或蛋白尿后出现。在某些情况下,受试者会出现急性肾损伤,例如由新月体IgAN或造成肾小管阻塞的肉眼血尿引起。IgAN的明确诊断通常是通过肾脏活检和对IgA沉积物的免疫荧光和/或免疫过氧化物酶研究确定的。IgA在肾小球系膜中明显的球状IgA沉积(有时伴有C3和IgG)和在肾小球毛细血管壁上不太明显的沉积是IgAN的标志。与长期结果相关的某些组织病理学特征包括肾小球系膜增生、毛细血管内增生、节段性瘢痕形成和肾小管萎缩。

[0128] C.治疗方法

[0129] 在正常和健康的人肾脏中,ET-1和ET-RA的表达在血管组织中更强烈而在肾小球结构中不那么强烈。相反,患有IgAN的受试者在肾脏中显示ET-1和ET-RA的表达增加。在该人群中,ET-1表达与蛋白尿呈正相关,蛋白尿可通过施用ACE抑制剂得到至少部分缓解。实际上,当前用于IgAN的疗法是对抗高血压药和抗蛋白尿药(例如,血管紧张素转换酶抑制剂和/或血管紧张素II受体阻滞剂)以及一系列皮质类固醇进行优化以抑制疾病进展。参见,例如,Penfold et al.,Int.J.Nephrol.and Renovascular Dis.11,第137-148页(2017)。但是,这些药物组合可能表现出明显的剂量限制性副作用,例如高钾血症,在更严重的情况下可能需要进一步的免疫抑制。

[0130] 在临床上,IgAN通过以下来诊断,肾脏活检指示存在肾小球系膜细胞增殖和/或基质扩张(或晚期的局灶性节段性肾小球硬化),并且在免疫荧光上有主要的IgA肾小球系膜颗粒沉积(2+或更多)。这种病理学不同于其他进行性肾脏疾病,例如糖尿病肾病,后者通常表现为弥散性毛细血管基底膜增厚,具有周围透明性PAS阳性结节,具有晚期节段性或整体性肾小球硬化,并且小动脉增厚伴透明性沉积。参见,例如,Zanatta等,Renal Failure,34(3),第308-315页(2012)。

[0131] 因此,在一方面,本文提供治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0132] 在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下任一种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有HIV/AIDS。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有前列腺癌。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、癌症或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病(即,1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中,受试者先前已被诊断患有糖尿病(即,1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中,受试者先前已被诊断患有糖尿病,且先前未被诊断患有糖尿病肾病。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有2型糖尿病。在一些实施方案中,受试者先前已被诊断患有2型糖尿病。在一些实施方案中,受试者先前已被诊断患有2型糖尿病,且先前未被诊断患有糖尿病肾病。

[0133] 在一些实施方案中,受试者目前未被诊断患有癌症。在一些实施方案中,受试者目前未针对癌症进行治疗。在一些实施方案中,癌症为肺癌或前列腺癌。

[0134] 在一些实施方案中,受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、

HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有以下任一种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者未患有HIV/AIDS。在一些实施方案中，受试者未患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者未患有癌症。在一些实施方案中，癌症为前列腺癌。在一些实施方案中，癌症为肺癌。在一些实施方案中，受试者未患有急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、癌症或急性肾衰竭。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。在一些实施方案中，受试者患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者未患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者患有糖尿病，且未患有糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者患有2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者未患有2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者患有2型糖尿病，且未患有糖尿病肾病。

[0135] 在一些实施方案中，受试者不遭受以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有以下任一种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者未患有HIV/AIDS。在一些实施方案中，受试者未患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者未患有癌症。在一些实施方案中，癌症为前列腺癌。在一些实施方案中，癌症为肺癌。在一些实施方案中，受试者未患有急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者未患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、癌症或急性肾衰竭。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。在一些实施方案中，受试者未患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者患有糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者患有糖尿病，如1型糖尿病或2型糖尿病，但未患有糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者未患有2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者患有2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者患有2型糖尿病，但未患有糖尿病肾病。

[0136] 在一些实施方案中，受试者没有正在治疗以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗以下任一种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗HIV/AIDS。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗前列腺癌。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、HIV-相关的肾病、癌症或急性肾衰竭。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者正在治疗糖尿病(即，1型或2型糖尿病)。在一些实施方案中，受试者正在治疗糖尿病，如1型糖尿病或2型糖尿病，但没有正在治疗糖尿病肾病。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者正在治疗2型糖尿病。在一些实施方案中，受试者正在治疗2型糖尿病，但没有正在治疗糖尿病肾病。

[0137] 在某些实施方案中，已确定受试者具有受控的血清葡萄糖水平。在一些实施方案中，具有受控的血清葡萄糖水平的受试者没有正在治疗糖尿病。在一些实施方案中，具有受

控的血清葡萄糖水平的受试者正在治疗糖尿病。在一些实施方案中，具有受控的血清葡萄糖水平的受试者没有正在治疗2型糖尿病。在一些实施方案中，具有受控的血清葡萄糖水平的受试者正在治疗2型糖尿病。在一些实施方案中，已确定受试者具有受控的血清葡萄糖水平；其中该受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。例如，已确定受试者具有的空腹血清葡萄糖水平低于约130mg/dL、约125mg/dL、约120mg/dL、约115mg/dL、约110mg/dL、约105mg/dL、约100mg/dL、约95mg/dL、约90mg/dL、约85mg/dL、约80mg/dL或约75mg/dL或其间的任何值。在某些实施方案中，受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中，已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平；且该受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中，已确定受试者具有受控的血清葡萄糖水平；且该受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

[0138] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少肾脏炎症和/或纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0139] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者中的肾脏炎症减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者中的肾脏炎症减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0140] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者中的肾纤维化减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者中的肾纤维化减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0141] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者中的肾纤维化减少到少于受影响肾的皮质区的约50％。在某些实施方案中，受试者中的肾纤维化减少到少于皮质区的约40％。例如，在一些实施方案中，受试者中的肾纤维化减少到少于皮质区的约35％、约30％、约25％、约20％、约15％或约10％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0142] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少血尿症发生的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者的每高倍(显微镜)视野的尿红细胞数量(rbc/hpf)减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者的尿rbc/hpf减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0144] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中稳定eGFR的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0145] 在一些实施方案中，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少eGFR降低速率的方法，该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的eGFR降低速率减少至少约10％。在一些实施方案中，受试者的eGFR降低速率减少至少约20％；至少约30％；至少约40％；至少约50％；至少约60％；至少约70％；至少约80％；至少约90％；或至少约95％；或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约1年。

[0146] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，患有IgA肾病的受试者的eGFR降低速率减少至低于约10mL/min/1.73m^2。例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗6个月至约1年后，受试者的eGFR降低速率减少至低于约9mL/min/1.73m^2、约8mL/min/1.73m^2、约7mL/min/1.73m^2、约6mL/min/1.73m^2、约5mL/min/1.73m^2、约4mL/min/1.73m^2、约3mL/min/1.73m^2、约2mL/min/1.73m^2、约1mL/min/1.73m^{2}或约0.75mL/min/1.73m^{2}或其间的任何值。eGFR随年龄的典型下降(例如，在约20至约30岁的受试者中)为每年约1mL/min/1.73m^2。

[0147] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少IgA-肾病相关的疾病发作的数量的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该方法减少与血尿症相关的疾病发作。在一些实施方案中，该方法减少与蛋白尿相关的疾病发作。在一些实施方案中，该方法减少与全身表现相关的IgA-肾病相关的疾病发作。在一些实施方案中，该方法减少如本文任何地方所述的eGFR下降。在一些实施方案中，该方法减少水肿、疲劳、血尿症或肉眼血尿中的一种或多种。在一些实施方

案中，该方法积极影响疾病进展。

[0148] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中延迟ESRD发作的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0149] 在一些实施方案中，该方法增加了在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间。在某些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加至少约10％。例如，在一些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约100％、约150％、约200％、约250％、约300％、约350％、约400％、约450％或约500％或其间的任何值。

[0150] 在某些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加至少约1年。例如，该方法可使受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间延迟至少约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。

[0151] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少蛋白尿的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0152] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少至少约10％。在一些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少至少约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0153] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约2天至约30天后，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约20％至约80％。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约20％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约25％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约30％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约35％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约40％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约45％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约50％至约80％。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量的减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量。

[0154] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1

周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约100mg/dL至约3,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约2,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约2,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约1,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约1,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约400mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约300mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约200mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约2,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约2,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约1,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约1,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约800mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约600mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约700mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约1,000mg/dL至约2,000mg/dL。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量的减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量。

[0155] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约100mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，受试者的尿中蛋白质的量减少了约200mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，受试者的尿中蛋白质的量减少了约300mg/dL至约500mg/dL。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量的减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量。

[0156] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约500mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，受试者的尿中蛋白质的量减少了约600mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，受试者的尿中蛋白质的量减少了约700mg/dL至约900mg/dL。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量的减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量。

[0157] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗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周后)，具有IgA肾病的受试者具有低于约1.0克/天的降低的尿中蛋白质(例如，白蛋白)水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.9克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.8克/天降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.7克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.6克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.5克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.4克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.3克/天的降低的尿中蛋白质水平。在某些实施方案中，受试者具有低于约0.2克/天的降低的尿中蛋白质水平。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量的减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量。

[0158] 在另一方面，本文提供了在患有IgA肾病的受试者中减少疲劳的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，已确定受试者未患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在某些实施方案中，已确定受试者未患有糖尿病肾病。在某些实施方案中，已确定受试者未患有HIV-相关的神经病。在某些实施方案中，已确定受试者未患有前列腺癌。在某些实施方案中，已确定受试者未患有急性肾衰竭。

[0159] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，患有IgA肾病的受试者的疲劳减少了约5％至约80％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约65％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约60％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约55％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约50％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约45％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约40％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约35％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约30％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约25％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约20％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约15％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约65％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约60％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约55％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约50％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约45％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约40％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约35％。在某些实施方案中，疲劳减少了约20％至约30％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约65％。在某些

实施方案中，疲劳减少了约30％至约60％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约55％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约50％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约45％。在某些实施方案中，疲劳减少了约30％至约40％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约65％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约60％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约55％。在某些实施方案中，疲劳减少了约40％至约50％。在某些实施方案中，疲劳减少了约50％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约50％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约50％至约65％。在某些实施方案中，疲劳减少了约50％至约60％。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在某些实施方案中，减少疲劳包括以下一种或多种的评分减少：疲劳严重程度量表、Chalder疲劳量表、FACIT疲劳量表、简要疲劳量表、FACT-F子量表、总体活力和影响、May和Kline形容词检查表、Pearson-Byars疲劳感觉检查表、Rhoten疲劳量表、疲劳和无力时间表、视觉模拟量表或个人力量检查表。在上述实施方案中，患有IgA肾病的受试者所经历的疲劳减少是相对于开始用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗之前受试者所经历的疲劳。在一些实施方案中，疲劳的减少包括简易疲劳量表的分数降低。

[0160] 受试者选择

[0161] 如本文任何地方所述的患有IgA肾病的受试者可使用一种或多种本领域已知的方法诊断。非限制性示例包括：肾活检、检测半乳糖缺陷型IgA(例如、Gd-IgA1)、检测抗聚糖抗体、检测IgA-免疫复合物在肾中的沉积或上述的任何组合。在一些实施方案中，IgA肾病的诊断包括检测IgA-免疫复合物在肾中的沉积。在某些实施方案中，IgA肾病的诊断包括肾活检。在某些实施方案中，IgA肾病的诊断包括检测半乳糖缺陷型IgA。在某些实施方案中，IgA肾病的诊断包括检测抗聚糖抗体(例如，KM55)。在某些实施方案中，IgA肾病的诊断包括肾活检，继而检测IgA-免疫复合物在肾中的沉积(例如，通过光学显微术和/或免疫荧光显微技术)。

[0162] 在一些实施方案中，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前测定受试者中特定蛋白质的存在和/或水平。例如，Gd-IgA1的血清水平，对Gd-IgA1特异的自身抗体的血清水平，和/或包含IgA1的免疫复合物的血清和/或尿水平。参见，例如，Knoppova等人，Front.Immunol.,Vol.17,Art.117(2016)，该文献以其整体在此引入作为参考。在一些实施方案中，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有第90百分位数或更高的Gd-IgA水平。在一些实施方案中，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有第95百分位数或更高的Gd-IgA水平。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至1年后，受试者的Gd-IgA水平降低至第90百分位数以下。

[0163] 在某些实施方案中，受试者在≥50％(例如，约≥60％，约70％、约≥80％)的肾小球中具有肾小球系膜细胞性(mesangial cellularity)，其中肾小球系膜细胞性被定义为在肾小球的任何肾小球系膜区域中有多于四个肾小球系膜细胞。在某些实施方案中，受试者存在毛细血管内细胞过多(endocapillary hypercellularity)，其中毛细血管内细胞过多被定义为由于肾小球毛细血管腔内细胞数量的增加而引起的细胞过多。在某些实施方案中，受试者中存在节段性硬化，其中节段性硬化被定义为部分而不是整个肾小球丛的粘附或硬化(通过基质闭塞毛细血管腔)。在某些实施方案中，受试者在皮质区域的约≥50％(例

如,约≥60%、约≥65%、约≥70%、约≥75%或约≥80%)中具有肾小管萎缩/间质纤维化,其中肾小管萎缩/间质纤维化定义为显示肾小管萎缩或间质纤维化的皮质区的估计百分比。在某些实施方案中,受试者在肾小球上具有新月体。在这些实施方案中的一些中,受试者所具有的新月体存在于肾小球的约25%以下(例如,约20%、约15%、约10%或约5%以下)上。在某些实施方案中,受试者具有M1;E1;S1;T1或T2的MEST-C评分;和/或在Oxford MEST-C分类系统下为C0或C1的MEST-C评分。Oxford MEST-C分类系统在以下中定义:Kidney International(2009)76,546-556和Nature Reviews Nephrology(2017)13,385-386,上述文献各自以其整体在此引入作为参考(还参见:Kidney Research and Clinical Practice(2016)35,197-203;和IgA Nephropathy in Medscape(2019年11月4日获得),上述文献各自以其整体在此引入作为参考))。

[0164] 在一些实施方案中,受试者有发展为ESRD的高风险。在这些实施方案中的一些中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者每天在尿液中排泄平均约1克或更多的蛋白质,持续至少约3个月。在某些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的平均eGFR≤60mL/min/1.73m^2(例如,约≤55、约≤50、约≤45、约≤40、约≤35),持续至少约3个月。在这些实施方案中的一些中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的eGFR>30mL/min/1.73m^2。

[0165] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前),受试者每天在尿液中排泄平均约1克或更多的蛋白质,持续至少约3个月(例如,至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年。例如,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者可每天在尿液中排泄平均约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克或其间的任何值的蛋白质持续至少3个月。

[0166] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者每天在尿液中排泄平均约0.3克至约2克蛋白质,持续至少约3个月(例如,至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。例如,受试者可每天在尿液中排泄约0.3克至0.5克、0.5克至1克、约0.5克至1.5克、约1克至1.5克或约1.5克至2克蛋白质持续至少3个月。

[0167] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,在一年中3个连续测量中的至少两个中,受试者每天在尿液中排泄至少约1克蛋白质。例如,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,在一年中3个连续测量中的至少两个中,受试者可每天在尿液中排泄约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克蛋白质或其间的任何值。

[0168] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的UACR值为至少约300mg/g,例如,300mg/g至约5,000mg/g,持续至少3个月。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的UACR值为约

800mg/g,例如,800mg/g至约5,000mg/g,持续至少3个月。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的UACR值为至少约500mg/g、约600mg/g、约700mg/g、约800mg/g、约900mg/g、约1,000mg/g、约1,500mg/g、约2,000mg/g、约2,500mg/g、约3,000mg/g、约3,500mg/g、约4,000mg/g、约4,500mg/g或约5,000mg/g或其间的任何值,持续至少3个月。

[0169] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,相对于受试者的平均UACR值,受试者具有至少约30%的UACR值降低,持续至少3个月,例如,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,相对于受试者的平均UACR值,约30%至约100%的降低,持续至少3个月。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,相对于受试者的平均UACR值,受试者具有至少约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%或其间的任何值的UACR值降低,至少3个月。在一些实施方案中,具有UACR值降低的受试者也没有经历显著的钠潴留和/或显著的液体潴留。在一些实施方案中,显著的液体潴留可为在6周内约1kg至约4k,例如,在6周内约4kg、约3.5kg、约3kg、约2.5kg、约2kg、约1.5kg或约1kg或其间的任何值。在一些实施方案中,具有显著的液体潴留的受试者显示水肿的临床症状。

[0170] 在某些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前),受试者具有的平均eGFR为约20至约90mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月(例如,约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约7个月、约8个月、约9个月、约10个月、约11个月、约12个月、约1.5年或约2年。例如,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,为约20至约50mL/min/1.73m^2;约30至约60mL/min/1.73m^2;约40至约70mL/min/1.73m^2;约50至约80mL/min/1.73m^2;或约60至约90mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的平均eGFR≤60mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤55mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤50mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤45mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤40mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤35mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤25mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在某些实施方案中,受试者具有的平均eGFR≤20mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。在上述一些实施方案中,在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的平均eGFR为约30mL/min/1.73m^{2}至约60mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。例如,受试者具有的平均eGFR可为约30mL/min/1.73m^{2}至约55mL/min/1.73m^2,约30mL/min/1.73m^{2}至约50mL/min/1.73m^2,约30mL/min/1.73m^{2}至约45mL/min/1.73m^{2}或约30mL/min/1.73m^{2}至约40mL/min/1.73m^2。

[0171] 在某些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的平均eGFR为约30mL/min/1.73m^{2}至约45mL/min/1.73m^2,例如,约≤45、约≤40、约≤35或约≤30,持续至少约3个月(例如,至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的平均eGFR为约25mL/min/1.73m^{2}至约75mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。例如,在

第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，为约25mL/min/1.73m^2、约30mL/min/1.73m^2、约35mL/min/1.73m^2、约40mL/min/1.73m^2、约45mL/min/1.73m^2、约50mL/min/1.73m^2、约55mL/min/1.73m^2、约60mL/min/1.73m^2、约65mL/min/1.73m^2、约70mL/min/1.73m^2、约75mL/min/1.73m^{2}或其间的任何值，持续至少约3个月。

[0172] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有的平均HbA1c为约4％至约6％。例如，受试者具有的平均HbA1c可为约4.2％、约4.4％、约4.6％、约4.8％、约5.0％、约5.2％、约5.4％、约5.6％、约5.8％或约6％或其间的任何值，持续至少约3个月(例如，至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。

[0173] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有的平均空腹血糖水平为约125mg/dL或更低，持续至少约3个月(例如，至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。例如，受试者具有的平均空腹血糖水平可为约120mg/dL、约115mg/dL、约110mg/dL、约105mg/dL、约100mg/dL、约95mg/dL、约90mg/dL、约85mg/dL、约80mg/dL或约75mg/dL或其间的任何值。

[0174] 在一些实施方案中，受试者的钾水平保持在正常生理范围内。在某些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者的钾水平保持在正常生理范围内，持续至少约3个月(例如，至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。在某些实施方案中，受试者的钾水平保持在3.5至5.2mEq/L内。例如，受试者的平均钾水平保持在约3.5mEq/L、约3.6mEq/L、约3.7mEq/L、约3.8mEq/L、约3.9、约mEq/L、约4.0mEq/L、约4.1mEq/L、约4.2mEq/L、约4.3mEq/L、约4.4mEq/L、约4.5mEq/L、约4.6mEq/L、约4.7mEq/L、约4.8mEq/L、约4.9mEq/L、约5.0mEq/L、约5.1mEq/L或约5.2mEq/L或其间的任何值。

[0175] 在一些实施方案中，受试者的钠水平保持在正常生理范围内。在某些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者的钠水平保持在正常生理范围内，持续至少约3个月(例如，至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年、至少约1.5年或至少约2年)。在某些实施方案中，受试者的钠水平保持在135至145mEq/L内。例如，受试者的平均钠水平保持在约135mEq/L、约136mEq/L、约137mEq/L、约138mEq/L、约139mEq/L、约140mEq/L、约141mEq/L、约142mEq/L、约143mEq/L、约144mEq/L或约145mEq/L或其间的任何值。

[0176] 在一些实施方案中，受试者在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中具有的ALT/AST水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的ALT/AST水平大概相同。例如，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中受试者具有的ALT/AST水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的水平相差不超过约25％、约20％、约15％、约10％、约5％、约2.5％或其间的任何值。

[0177] 在一些实施方案中，受试者在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中具有的胆红素水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的胆红素水平大概相同。例如，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中所述受试者具有的胆红素水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的水平相差不超过约25％、约20％、

约15％、约10％、约5％或约2.5％或其间的任何值。

[0178] 在一些实施方案中，受试者的液体潴留可用利尿剂控制(例如，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗的过程中和/或在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前)。例如，液体潴留在6周内可少于约3千克(kg)增重。在一些实施方案中，液体潴留在6周内少于约4kg、约3.5kg、约3kg、约2.5kg、约2kg、约1.5kg或约1kg或其间的任何值。

[0179] 在一些实施方案中，如本文所公开的，受试者在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前、基本同时或之后经历手术和/或其他方案。在一些实施方案中，在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前、基本上同时或之后，向受试者施用其他化学和/或生物治疗剂，如本文所公开。

[0180] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前至少约60周，受试者已接受肾素-血管紧张素系统的一种或多种抑制剂。例如，在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前至少约12周、约24周、约48周或约60周或其间的任何值，受试者已接受肾素-血管紧张素系统的一种或多种抑制剂。

[0181] 在一些实施方案中，受试者已接受最大耐受稳定剂量的一种或多种肾素-血管紧张素系统抑制剂。例如，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前至少约12周、约14周、约16周、约18周、约20周、约25周、约30周、约35周、约40周、约45周或约50周或其间的任何值，受试者可接受最大耐受稳定剂量的一种或多种肾素-血管紧张素系统抑制剂。在一些实施方案中，肾素-血管紧张素系统的一种或多种抑制剂选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体阻断剂(ARBs)、肾素抑制剂和醛甾酮拮抗剂。例如，肾素-血管紧张素系统的一种或多种抑制剂可为ACE抑制剂、ARB或其组合，其中所述ACE抑制剂或ARB可在本文任何地方描述。例如，ACE抑制剂可选自：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、贝那普利、赖诺普利、螺普利、群多普利、perindep、喷托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。例如，ARB可选自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil)和BRA-657。

[0182] 在一些实施方案中，还正在对受试者施用一种或多种其它药剂。在一些实施方案中，一种或多种其它药剂选自钙调神经磷酸酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、氨基喹啉、补体抑制物、B-细胞抑制剂、细胞毒素剂、mTOR抑制剂和类固醇。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，减少一种或多种其它药剂的剂量。在一些实施方案中，一种或多种其它药剂为免疫抑制剂。

[0183] 在一些实施方案中，受试者目前没有接受一种或多种其它药剂。在某些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者在6个月内没有使用一种或多种其它药剂达两周或更多周。

[0184] 在一些实施方案中，一种或多种其它药剂选自钙调神经磷酸酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、氨基喹啉、补体抑制物、B-细胞抑制剂、细胞毒素剂、mTOR抑制剂和类固醇。

[0185] 在某些实施方案中，一种或多种其它药剂为类固醇。例如，一种或多种其它药剂可选自泼尼松、地塞米松、氢化可的松、环孢素以及上述的任何组合。

[0186] 在某些实施方案中，一种或多种其它药剂为氨基喹啉。例如，一种或多种其它药剂

可为羟氯喹。

[0187] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦治疗时，受试者正接受一种或多种其它药剂。在某些实施方案中，用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(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周治疗后)减少一种或多种其它药剂的剂量。在这些实施方案中的一些中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，减少一种或多种其它药剂的剂量。在上述一些实施方案中，其它药剂的剂量减少了约10％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约15％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约20％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约25％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约30％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约35％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约40％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约45％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约50％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约55％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约60％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约65％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约70％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约75％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约80％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约85％至约100％。在某些实施方案中，其它药剂剂量减少了约90％至约100％。在上述一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天(例如，约15天、约20天、约25天或约30天)后减少，一种或多种其它药剂的剂量。如本文所述当其它药剂的剂量减少100％时，受试者不再需要其它药剂。

[0188] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，例如在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天之后，减少一种或多种类固醇的剂量。在一些实施方案中，如本文所述，类固醇剂量减少了约10％至约100％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，泼尼松、地塞米松、氢化可的松、环孢素或任何前述的组合的剂量减少了约10％至约100％。

[0189] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，例如在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天之后，减少一种或多种氨基喹啉的剂量。在一些实施方案中，如本文所述，氨基喹啉剂量减少了约10％至约100％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，羟氯喹的剂量减少了约10％至约100％。

[0190] 在一些实施方案中，受试者伴随接受一种或多种其它治疗剂。一种或多种其它治疗剂在本文中描述。例如，受试者伴随接受肾素-血管紧张素-醛甾酮系统中一种或多种元素的抑制剂。在某些实施方案中，受试者伴随接受SGLT-2抑制剂、ACE抑制剂、ARB、他汀类、利尿剂、钙通道阻滞剂、β阻断剂、醛甾酮拮抗剂、鱼油、羟氯喹或上述的任何组合。在这些实施方案中的一些中，受试者伴随接受SGLT-2抑制剂。在这些实施方案中的一些中，受试者伴随接受ACE抑制剂、ARB或其组合。在某些实施方案中，受试者伴随接受一种或多种他汀类，如阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀。在某些实施方案中，受试者伴随接受一种或多种利尿剂，如氢氯噻嗪、三氯噻嗪、氢氟噻嗪、喹乙宗、美托拉宗、氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、甲氯噻嗪、贝美他尼(bemetanide)、托塞米、吡咯

他尼、依他尼酸、布美他尼、呋塞米、氨苯蝶啶、螺内酯、依普利酮和阿米洛利。在某些实施方案中，受试者伴随接受SGLT-2抑制剂，如卡格列净、达格列净、恩格列净或埃格列净。在某些实施方案中，受试者伴随接受一种或多种ACE抑制剂，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、贝那普利、赖诺普利、螺普利、群多普利、perindep、喷托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。在某些实施方案中，受试者伴随接受ARB，如坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦酯和BRA-657。在某些实施方案中，受试者伴随接受利尿剂和ACE抑制剂或ARB。在某些实施方案中，受试者伴随接受利尿剂、ACE抑制剂和ARB。在某些实施方案中，受试者伴随接受利尿剂和SGLT-2抑制剂，以及ACE抑制剂或ARB。在某些实施方案中，受试者伴随接受利尿剂、SGLT-2抑制剂、ACE抑制剂和ARB。在某些实施方案中，伴随接受一种或多种其它治疗剂的受试者之前未接受一种或多种治疗剂。例如，伴随接受SGLT-2抑制剂的受试者之前未接受SGLT-2抑制剂。

[0191] 在一些实施方案中，受试者之前已接受，但没有伴随接受一种或多种其它治疗剂，如本文所述的那些。例如，受试者之前已接受，但没有伴随接受SGLT-2抑制剂、ACE抑制剂、ARB、他汀类、利尿剂、钙通道阻滞剂、β阻断剂、醛甾酮拮抗剂、鱼油、羟氯喹或上述的任何组合，如本文所述。在这些实施方案中的一些中，受试者之前已接受，但没有伴随接受SGLT-2抑制剂。

[0192] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者在6个月内具有存在于约≤25％的肾小球上的细胞肾小球新月体。例如，受试者可具有存在于约25％、约20％、约15％、约10％、约5％或约1％或其间的任何值中的肾小球上的细胞肾小球新月体。在一些实施方案中，受试者不具有存在于肾小球中的细胞肾小球新月体。在某些实施方案中，受试者未在临床上怀疑为具有快速进行性肾小球肾炎(RPGN)。

[0193] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者未经历器官移植。

[0194] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有的收缩压低于约160mmHg。例如，受试者具有的收缩压可低于约155mmHg、低于约150mmHg、低于约145mmHg或低于约140mmHg。在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者具有的舒张压低于约100mmHg。例如，受试者具有的舒张压可低于约100mmHg、低于约95mmHg或低于约90mmHg。在一些实施方案中，受试者具有的收缩压为约100mm Hg至约130mm Hg，且舒张压为约70mm Hg至约90mm Hg。

[0195] 在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者未被诊断患有心力衰竭。在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者先前未曾因与液体超负荷有关的疾病而住院。病症的非限制性示例包括不受受控的周围水肿、胸腔积液或腹水。在一些实施方案中，在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，受试者未被诊断患有临床上显著的肝脏疾病。在一些实施方案中，受试者的转氨酶或胆红素值不超过在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的正常上限的两倍。例如，受试者的ALT水平低于约110U/L(例如，低于约100U/L、低于90U/L、低于约80U/L、低于约70U/L、低于约60U/L、低于约50U/L或低于约40U/L或其间的任何值)。作为另一示例，受试者的AST水平低于100U/L(例如，低于90U/L、低于约80U/L、低于约70U/L、低

于约60U/L、低于约50U/L或低于约40U/L或其间的任何值)。作为另一示例,受试者的胆红素水平低于约2.5mg/dL(例如,低于约2mg/dL、低于约1.5mg/dL、低于约1.4mg/dL、低于约1.3mg/dL、低于约1.2mg/dL、低于约1.1mg/dL、低于约1.0mg/dL或低于约0.9mg/dL或其间的任何值)。

[0196] 在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者具有的血红蛋白水平大于约9g/dL(例如,大于约10g/dL、约11g/dL、约12g/dL或约13g/dL或其间的任何值)。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未因贫血而接受输血,持续至少约3个月(例如,至少约4个月、约5个月、约6个月或约一年)。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未被诊断患有癌症,持续至少5年。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未被诊断患有癌症(例如,肺癌或前列腺癌),持续至少5年。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未被诊断患有癌症,除非该癌症为不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌,持续至少5年。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未患有癌症,除非该癌症为不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者不遭受癌症,除非该癌症为不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌。在一些实施方案中,在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,受试者未针对癌症进行治疗,除非该癌症为不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌,持续至少5年。

[0197] 在本文的方法、用途或使用产品的一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在本文的方法、用途或使用产品的一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、癌症(例如,前列腺癌或肺癌)或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、癌症(例如,肺癌或前列腺癌)或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有HIV/AIDS。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。在某些实施方案中,受试者未被诊断患有癌症。在某些实施方案中,受试者未被诊断患有前列腺癌。在某些实施方案中,受试者未被诊断患有肺癌。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病和急性肾衰竭中的任一种。在本文的方法、用途或使用产品的一些实施方案中,该受试者先前未被诊断患有糖尿病。在本文的方法、用途或使用产品的一些实施方案中,该受试者先前未被诊断患有2型糖尿病。在上述一些实施方案中,已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平。

[0198] 在一些实施方案中,受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者未患有糖尿病肾病。在某些实施方案中,受试者未患有HIV/AIDS。在某些实施方案中,受试者未患有急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者未患有HIV-相关的肾病。在某些实施方案中,受试者未患有前列腺癌。在某些实施方案中,受试者未患有糖尿病肾病、HIV/AIDS和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者未患有糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者未患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者未患有糖尿病肾病、HIV-相关的肾病和急性肾衰竭中的任一种。在一些实施方案中,受试者未患有糖尿病。在一些实施方案中,受试者未患有2型糖尿病。在上述一些实施方案中,已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平。

[0199] 在一些实施方案中,受试者不遭受以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者不遭受以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者不遭受以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者不遭受以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者不遭受糖尿病肾病。在某些实施方案中,受试者不遭受HIV/AIDS。在某些实施方案中,受试者不遭受急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者不遭受HIV-相关的肾病。在某些实施方案中,受试者不遭受前列腺癌。在某些实施方案中,受试者不遭受糖尿病肾病、HIV/AIDS和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者不遭受糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者不遭受糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者不遭受糖尿病肾病、HIV-相关的肾病和急性肾衰竭中的任一种。在一些实施方案中,受试者不遭受糖尿病。在一些实施方案中,受试者不遭受2型糖尿病。在上述一些实施方案中,已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平。

[0200] 在一些实施方案中,受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。在一些实施方案中,受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗糖尿病肾病。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗HIV/AIDS。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗急性肾衰竭。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗HIV-相关的肾病。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗前列腺癌。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗糖尿病肾病、HIV/AIDS和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌和急性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中,受试者没有正在治疗糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌和急

性肾衰竭中的任一种。在某些实施方案中，受试者没有正在治疗糖尿病肾病、HIV-相关的肾病和急性肾衰竭中的任一种。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗糖尿病。在一些实施方案中，受试者没有正在治疗2型糖尿病。在上述一些实施方案中，已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平。

[0201] 在一些实施方案中，已确定受试者具有受控的血清葡萄糖水平；或受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中，已确定受试者具有受控的血清葡萄糖水平。例如，已确定受试者具有的空腹血清葡萄糖水平低于约130mg/dL、约125mg/dL、约120mg/dL、约115mg/dL、约110mg/dL、约105mg/dL、约100mg/dL、约95mg/dL、约90mg/dL、约85mg/dL、约80mg/dL或约75mg/dL或其间的任何值。在某些实施方案中，受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。在某些实施方案中，已确定受试者具有如本文任何其它地方所述的受控的血清葡萄糖水平；且该受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种：HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

[0202] 在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有除了IgA肾病之外的慢性肾病。非限制性示例包括糖尿病肾病、高血压肾病或确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。在某些实施方案中，受试者先前未被诊断患有糖尿病肾病。在某些实施方案中，受试者先前未被诊断患有高血压肾病。在某些实施方案中，受试者未被诊断患有确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。

[0203] 在一些实施方案中，受试者未患有除了IgA肾病之外的慢性肾病。非限制性示例包括糖尿病肾病、高血压肾病或确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。在某些实施方案中，受试者未患有糖尿病肾病。在某些实施方案中，受试者未患有高血压肾病。在某些实施方案中，受试者未患有确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。

[0204] 在一些实施方案中，受试者不遭受除了IgA肾病之外的慢性肾病。非限制性示例包括糖尿病肾病、高血压肾病或确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。在某些实施方案中，受试者不遭受糖尿病肾病。在某些实施方案中，受试者不遭受高血压肾病。在某些实施方案中，受试者不遭受确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。

[0205] 在一些实施方案中，受试者没有正在治疗除了IgA肾病之外的慢性肾病。非限制性示例包括糖尿病肾病、高血压肾病或确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。在某些实施方案中，受试者没有正在治疗糖尿病肾病。在某些实施方案中，受试者没有正在治疗高血压肾病。在某些实施方案中，受试者没有正在治疗确定与IgA肾病不相关的原发性肾小球疾病。

[0206] 治疗结果

[0207] 在本文的方法、用途或使用产品的一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，肾脏炎症减少。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的肾脏炎症减少至少约10％。在一些实施方案中，受试者中的肾脏炎症减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15

天至约30天。

[0208] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，肾纤维化减少。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)受试者的肾纤维化减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者的肾纤维化减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0209] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的肾纤维化减少到少于皮质区的约50％。在某些实施方案中，受试者的肾纤维化减少到少于皮质区的约40％。例如，在一些实施方案中，受试者的肾纤维化减少到少于皮质区的约35％、约30％、约25％、约20％、约15％或约10％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0210] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，受试者的血尿症发生减少。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周后)，受试者的每高倍(显微镜)视野的尿红细胞数量(rbc/hpf)减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者的尿rbc/hpf减少至少约20％。例如，在一些实施方案中，受试者的尿rbc/hpf减少至少约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0211] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、2周、3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的eGFR降低速率减少至少约10％。在某些实施方案中，受试者的eGFR降低速率减少至少约20％。例如，在一些实施方案中，受试者的eGFR降低速率减少至少约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约1年。

[0212] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者

的eGFR降低速率减少至约10mL/min/年以下。在一些实施方案中，受试者的eGFR降低速率减少至约9mL/min/年以下。例如，在一些实施方案中，受试者的eGFR降低速率减少至约8mL/min/年、约7mL/min/年、约6mL/min/年、约5mL/min/年、约4mL/min/年、约3mL/min/年、约2mL/min/年或约1mL/min/年或其间的任何值以下。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约1年。

[0213] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者发展ESRD的风险降低了约20％至约99％。例如，受试者发展ESRD的风险可减少约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％或约99％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已治疗约90天至约180天。在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约90至约180天后，受试者发展ESRD的风险降低了约20％至约99％。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约1年。

[0214] 在一些实施方案中，该方法增加了在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至约15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间。在某些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加了至少约10％。例如，在一些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至约15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加了至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％、约95％、约100％、约150％、约200％、约250％、约300％、约350％、约400％、约450％或约500％或其间的任何值。

[0215] 在一些实施方案中，该方法使在受试者中诊断出IgA肾病至受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间之间的时间增加了至少约1年。例如，该方法可将受试者的eGFR降低至15mL/min/1.73m^{2}以下的时间延迟至少约1.5年、约2年、约2.5年、约3年、约3.5年、约4年、约4.5年、约5年、约5.5年、约6年、约6.5年、约7年、约7.5年、约8年、约8.5年、约9年、约9.5年、约10年、约11年、约12年、约13年、约15年、约15年、约16年、约17年、约18年、约19年或约20年或其间的任何值。

[0216] 在一些实施方案中，该方法使第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的eGFR平均降低速率减少了约0.75mL/min/年至约6mL/min/年，持续至少约3个月(例如，至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约1年，至少约1.5年或至少约2年)。例如，该方法使eGFR的平均降低速率减少了约0.75mL/min/年、约1mL/min/年、约1.5mL/min/年、约2mL/min/年、约2.5mL/min/年、约3mL/min/年、约3.5mL/min/年、约4mL/min/年、约4.5mL/min/年、约5mL/min/年、约5.5mL/min/年或约6mL/min/年。在一些实施方案中，该方法使第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的eGFR平均降低速率减少了了约4mL/min/年至约5mL/min/年，持续至少约3个月。在一些实施方案中，该方法使第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的eGFR平均降低速率减少了了约3mL/min/年至约6mL/min/年，持续至少约3个月。在一些

实施方案中，该方法使第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的eGFR平均降低速率减少了了约4mL/min/年至约5mL/min/年，持续至少约3个月。在一些实施方案中，以mL/min/年计的eGFR的减少是指每1.73m^2的单位。

[0217] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约24个月之后，该方法使eGFR平均降低速率减少了约15％至约30％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月或24个月之后，eGFR平均降低速率可减少约15％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月或24个月之后，eGFR平均降低速率可减少约20％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月或24个月之后，eGFR平均降低速率可减低约25％。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月、9个月、12个月、15个月、18个月、21个月或24个月之后，eGFR平均降低速率可减少约30％。

[0218] 在另一方面，本文提供了减少蛋白尿的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0219] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少至少约10％。在一些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少至少约15％。例如，在一些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少至少约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％、约90％或约95％或其间的任何值。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0220] 在某些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后，受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约20％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约25％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约30％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约35％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约40％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约45％至约80％。在这些实施方案中的一些中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约50％至约80％。

[0221] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，受试者的尿中蛋白质(例如，白蛋白)的量减少了约100mg/dL至约3,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约2,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约2,000mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约1,500mg/dL。在某些实施方案中，受试者的尿中蛋白质

的量减少了约100mg/dL至约1,000mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约400mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约300mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约200mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约2,500mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约2,000mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约1,500mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约1,000mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约800mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约600mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约700mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中,受试者的尿中蛋白质的量减少了约1,000mg/dL至约2,000mg/dL。在上述一些实施方案中,受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0222] 在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质(例如,白蛋白)的量减少了约100mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约200mg/dL至约500mg/dL。在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约300mg/dL至约500mg/dL。

[0223] 在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质(例如,白蛋白)的量减少了约500mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约600mg/dL至约900mg/dL。在某些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约700mg/dL至约900mg/dL。

[0224] 在一些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如,在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周后),受试者具有约1.0克/天以下的降低的尿中蛋白质水平(例如,白蛋白)。在一些实施方案中,受试者具有约0.9克/天以下的降低的尿中蛋白质水平(例如,白蛋白)。例如,在一些实施方案中,受试者具有约0.8克/天、约0.7克/天、约0.6克/天,0.5克/天、约0.4克/天、约0.3克/天或约0.2克/天或其间的任何值以下的降低的尿中蛋白质水平(例如,白蛋白)。在上述一些实施方案中,受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。

[0225] 在一些实施方案中,受试者为约15至约40岁。在一些实施方案中,受试者为约15至约25岁、约20至约30岁、约25至约35岁、约30至约40岁或其间的任何年龄。在一些实施方案中,受试者为约20至约30岁或其间的任何年龄。在一些实施方案中,受试者为约20岁、约21岁、约22岁、约23岁、约24岁、约25岁、约26岁、约27岁、约28岁、约29岁或约30岁。

[0226] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后，患者的疲劳水平降低。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，疲劳减少了约5％至约80％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约75％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约70％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约65％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约60％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约55％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约50％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约45％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约40％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约35％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约30％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约25％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约20％。在某些实施方案中，疲劳减少了约10％至约15％。在上述一些实施方案中，受试者已用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天。在某些实施方案中，减少疲劳包括以下一种或多种的评分减少:疲劳严重程度量表、Chalder疲劳量表、FACIT疲劳量表、简要疲劳量表、FACT-F子量表、总体活力和影响、May和Kline形容词检查表、Pearson-Byars疲劳感觉检查表、Rhoten疲劳量表、疲劳和无力时间表或个人力量检查表。

[0227] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中抑制肾小球系膜细胞激活的方法，包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0228] 一些实施方案提供了在患有IgA肾病的受试者中在肾小球系膜细胞中抑制PDGF信号传导活性的方法(例如，减少以下一种或多种的表达和/或活性:PIK3R1、PDGFRA、NFKBIA、PIK3CG、PLA2G4A、TIAM1、PDGFB、NFKB1和MAP3K1)，包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;其中该受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0229] 一些实施方案提供了抑制肾小球系膜细胞激活的方法，包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。

[0230] 在一些实施方案中，通过IgA免疫复合物诱导肾小球系膜激活。在一些实施方案中，肾小球系膜激活与IgA免疫复合物的存在相关。可通过多种方法检测IgA免疫复合物的存在和/或量。例如，可以在血清或尿液中检测这些复合物，也可以在肾脏活检样品中检测这些复合物。

[0231] 在一些实施方案中，肾小球系膜细胞激活的抑制包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞增殖的生物标志物的表达和/或活性。在一些实施方案中，抑制肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞炎症。在一些实施方案中，减少肾小球系膜细胞炎症包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:IL6、MCP1或指示肾小球系膜细胞炎症的其它生物标志物。在一些实施方案中，减少肾小球系膜细胞炎症包括减少IL-6的表达和/或活性。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约

160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，一种或多种指示肾小球系膜细胞炎症的生物标志物的表达和/或活性减少了约25％至约99％。在一些实施方案中，一种或多种指示肾小球系膜细胞炎症的生物标志物的表达和/或活性减少了约25％至约50％、约40％至约60％、约50％至约75％、约60％至约80％、约75％至约90％、约85％至约99％或其间的任何值。例如，在一些这类实施方案中，一种或多种生物标志物可为IL-6。

[0232] 在一些实施方案中，肾小球系膜细胞激活的抑制包括减少肾小球系膜细胞炎症。在一些实施方案中，减少肾小球系膜细胞炎症包括减少IL-6信号传导(例如，减少IL-6信号传导途径中涉及的一种或多种蛋白质的表达和/或活性，例如，减少以下一种或多种的表达和/或活性:Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8和Il1r1)。在一些实施方案中，减少肾小球系膜细胞炎症包括减少以下一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)的表达和/或活性:Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1。

[0233] 在一些实施方案中，肾小球系膜细胞激活的抑制包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。在一些实施方案中，减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:NF-κB、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示肾小球系膜细胞纤维化的其它生物标志物。在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，相对于施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的表达和/或活性，NF-κB、TGF、PDGF、CTGF、MMP和TIMPS中一种或多种的表达和/或活性减少了约25％至约99％。在一些实施方案中，NF-κB，TGF，PDGF，CTGF，MMP和TIMPS中一种或多种的表达和/或活性减少了约25％至约50％、约40％至约60％、约50％至约75％、约60％至约80％、约75％至约90％、约85％至约99％或其间的任何值。

[0234] 在一些实施方案中，肾小球系膜细胞激活的抑制包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。在一些实施方案中，减少促纤维化反应包括减少NF-κB信号传导。在一些实施方案中，减少促纤维化反应包括减少以下一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)的表达和/或活性:Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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，和/或增加以下一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)的表达和/或活性:Ehd1、Snn、Tnfaip8、Ackr3、Id2、Ccn1、Efna1、Ccnd1、Cdkn1a、Pnrc1(在该组分抑制NF-κB信号传导的情况下)。

[0235] 在一些实施方案中，减少促纤维化反应包括减少PDGF信号传导。在一些实施方案中，减少促纤维化反应包括减少以下一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)的表达和/或活性:Pik3r1、Pdgfra、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1、Pdgfb、Nfkb1，和/或增加以下一种或多种(例如，1、2、3、4或5种)的表达和/或活性:Hras(在该组分抑制PDGF信号传导的情况下)。

[0236] 在一些实施方案中，在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后)，相对于

施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的表达和/或活性,NF-κB的表达和/或活性和/或PDGF表达和/或活性减少了约25％至约99％。在一些实施方案中,NF-κB和/或PDGF的表达和/或活性减少了约25％至约50％、约40％至约60％、约50％至约75％、约60％至约80％、约75％至约90％、约85％至约99％或其间的任何值。

[0237] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少肾小球系膜细胞的基质分泌。在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞的基质分泌包括减少肾小球系膜细胞的过量基质分泌的一种或多种的表达和/或活性。

[0238] 一些实施方案提供了减少与IgA免疫复合物接触的肾小球系膜细胞激活的方法,包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞激活包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞增殖的生物标志物的表达和/或活性。

[0239] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞炎症。在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞炎症包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:IL6、MCP1或指示肾小球系膜细胞炎症的其它生物标志物。

[0240] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示肾小球系膜细胞纤维化的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0241] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少肾小球系膜细胞的基质分泌。在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞的基质分泌包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞的过量基质分泌的生物标志物的表达和/或活性。

[0242] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞激活包括减少不理想的肾小球系膜细胞迁移。在一些实施方案中,减少不理想的肾小球系膜细胞迁移在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后发生。在一些实施方案中,减少不理想的肾小球系膜细胞迁移在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约3个月至约6个月后发生。

[0243] 在一些实施方案中,减少肾小球系膜细胞激活包括减少不理想的肾小球系膜细胞增殖。在一些实施方案中,减少不理想的肾小球系膜细胞增殖在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后发生。在一些实施方案中,减少不理想的肾小球系膜细胞增殖在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约3个月至约6个月后发生。

[0244] 在一些实施方案中,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后(例如,在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后),不理想的肾小球系膜细胞增殖减少了约25％至约99％。在一些实施方案中,不理想的肾小球系膜细胞增殖减少了约25％至约50％、约40％至约60％、约50％至约75％、约60％至约80％、约75％至约90％、约85％至约99％或其间的任何值。

[0245] 在一些实施方案中,肾小球系膜细胞激活可通过以下一种或多种评估:血清分析、尿分析和肾活检样品的显微镜检查(例如,光学显微术和/或免疫荧光显微技术)。

[0246] 在一些实施方案中,接触发生于体外。在一些实施方案中,接触发生于体内。

[0247] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法，包括：a)确定受试者具有升高的血清Gd-IgA1水平；和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有癌症。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。

[0248] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法，包括：a)确定受试者具有升高的肾小球系膜激活水平；和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0249] 在一些实施方案中，确定升高的肾小球系膜激活水平包括从受试者获得样品和评估该样品中肾小球系膜激活的水平。在一些实施方案中，样品为肾活检样品。在一些实施方案中，样品选自血样、尿样、肾活检样品或上述两种或三种的组合。

[0250] 在一些实施方案中，样品具有升高的以下一种或多种的水平：肾小球系膜细胞的基质分泌、IgA-免疫复合物沉积、肾小球系膜细胞增殖和毛细血管内细胞增殖。在一些实施方案中，样品具有升高的IgA-免疫复合物沉积水平。

[0251] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的年份中连续3个读数中的至少两个中，已确定受试者具有至少约1g/天的蛋白尿。例如，约1g/天、约1.2g/天、约1.4g/天、约1.6g/天、约1.8g/天或约至少2g/天。

[0252] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已对受试者施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂，持续至少12周。在一些实施方案中，对受试者同时施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂和治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，RAS抑制剂为血管紧张素-转化酶抑制剂。在一些实施方案中，RAS抑制剂为血管紧张素受体阻断剂(ARB)。

[0253] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者患有血尿症。在一些实施方案中，血尿症为微血尿症。在一些实施方案中，血尿症为肉眼血尿。

[0254] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者具有的eGFR为至少30mL/min/1.73m^2。在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者具有的eGFR为约30mL/min/1.73m^{2}至约60mL/min/1.73m^2。

[0255] 在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有癌症。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。

[0256] 一些实施方案提供了在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法，包括：a)确定受试者在肾中具有升高的IgA-免疫复合物水平；和b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0257] 在一些实施方案中，确定肾中升高的IgA-免疫复合物水平包括从受试者获得样品和评估该样品中IgA-免疫复合物的水平。在一些实施方案中，样品为肾活检样品。在一些实

施方案中，样品选自血样、尿样、肾活检样品或上述两种或三种的组合。在一些实施方案中，IgA-免疫复合物在肾小球系膜中沉积。

[0258] 在一些实施方案中，IgA-免疫复合物的水平可通过以下一种或多种评估：血清分析、尿分析和肾活检样品的显微镜检查(例如，光学显微术和/或免疫荧光显微技术)。

[0259] 在一些实施方案中，样品具有升高的以下一种或多种的水平：肾小球系膜细胞的基质分泌、IgA-免疫复合物在肾小球系膜中的沉积、肾小球系膜细胞激活、肾小球系膜细胞增殖和毛细血管内细胞增殖。

[0260] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的年份的连续3个读数中的至少两个，已确定受试者具有至少约1g/天的蛋白尿。例如，约1g/天、约1.2g/天、约1.4g/天、约1.6g/天、约1.8g/天或约至少2g/天。

[0261] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已对受试者施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂，持续至少12周。在一些实施方案中，对受试者同时施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂和治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，RAS抑制剂为血管紧张素-转化酶抑制剂。在一些实施方案中，RAS抑制剂为血管紧张素受体阻断剂(ARB)。

[0262] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者患有血尿症。在一些实施方案中，血尿症为微血尿症。在一些实施方案中，血尿症为肉眼血尿。

[0263] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者具有的eGFR为至少30mL/min/1.73m^2。在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前，已确定受试者具有的eGFR为约30mL/min/1.73m^{2}至约60mL/min/1.73m^2。

[0264] 在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。在一些实施方案中，受试者先前未被诊断患有癌症。在一些实施方案中，癌症为肺癌或前列腺癌。

[0265] 在一些实施方案中，该方法包括在受试者中测定以下一种或多种的表达和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6和NF-kB。在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前测定的表达和/或活性。在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之后测定表达和/或活性。

[0266] 在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前进行表达和/或活性的确定。在一些实施方案中，在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之后进行表达和/或活性的确定，例如，在治疗约1周、约2周、约3周、约4周、约5周、约6周、约7周、约8周、约9周、约10周、约20周、约30周、约40周、约50周、约60周、约70周、约80周、约90周、约100周、约110周、约120周、约130周、约140周、约150周、约160周、约170周、约180周、约190周或约200周或其间的任何值之后。

[0267] 在一些实施方案中，已确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/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、$cPLA_2$、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。在一些实施方案中，已确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/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、$cPLA_2$、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。在一些实施方案中，已确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。在一些实施方案中，已确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、IL-6和NF-kB。在一些实施方案中，已确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL和SLC6A19。

[0268] 一些实施方案提供了在受试者中治疗IgA肾病的方法，包括：(a)确定受试者具有升高的以下一种或多种的表达和/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、$cPLA_2$、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb；和(b)向该受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0269] 一些实施方案提供了在确定具有升高的以下一种或多种的表达和/或活性的受试者中治疗IgA肾病的方法：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、$cPLA_2$、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb，包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0270] D.阿曲生坦

[0271] 阿曲生坦，也称为(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基氨基)-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，

为以下化学结构的小分子：

[0272] 

分子量：510.62 。

[0273] 阿曲生坦及其制备方法在以下中描述:美国专利第7,208,517号和国际专利申请公开第WO 1997/030045号(参见例如实施例501),以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0274] 在一些实施方案中,阿曲生坦作为游离碱施用。在一些其它实施方案中,阿曲生坦作为药学上可接受的盐施用,如本文其它地方所述。

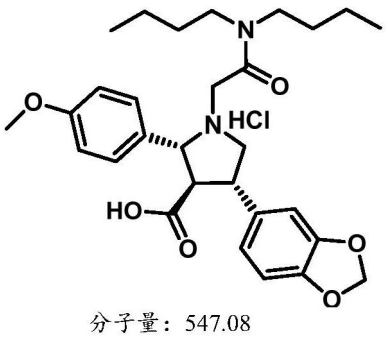
[0275] 阿曲生坦为ET_A抑制剂,其对ET_A的选择性是对ET_B的选择性的约1,860倍。如本文所用,“ET_A”是内皮素受体A的缩写;而“ET_B”是内皮素受体B的缩写。参见,例如,Ann Rheum Dis.,66(11),第1467-1472页(2007);Eur.Resp.J.,37,第475-476页(2011);Plos One,9,e87548(2014);J.Clin.Oncol.,10,31(14),第1740-7页(2013);Pharmacol.Rev.,68(2)第357-418页(2016);和Nephrol.Dial.Transplant.,29,第i69-i73页(2014)。

[0276] 盐

[0277] 在一些实施方案中,阿曲生坦是药学上可接受的盐形式。如本文所述的短语"药学上可接受的盐"是指本公开的化合物(例如,阿曲生坦)的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括通过阿曲生坦与酸(例如有机酸或无机酸)之间的反应形成的酸加成盐。非限制性示例包括:硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐(例如(S)-扁桃酸盐或(R)-扁桃酸盐)、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲烷磺酸盐“甲磺酸盐”、乙磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,4,4'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。示例性的盐还包括由阿曲生坦与碱之间的反应形成的碱加成盐。非限制性示例包括:碱金属(例如钠和钾)盐、碱土金属(例如镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可涉及包含另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。抗衡离子可以是任何能稳定母体化合物上电荷的有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐在其结构中可以具有多于一个的带电原子。其中多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。当提及阿曲生坦时,术语“盐”应理解为是阿曲生坦的盐,其可以单独存在或与游离阿曲生坦混合存在。

[0278] 在一些实施方案中,阿曲生坦为盐酸盐形式。阿曲生坦的盐酸盐,也称为盐酸阿曲生坦(CAS号:195733-43-8);阿曲生坦氯化氢;阿曲生坦盐酸盐;阿曲生坦氯化物盐;阿曲生坦HCl;阿曲生坦单盐酸盐;(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸,单盐酸盐;3-吡咯烷羧酸,4-(1,

3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-,盐酸盐(1:1),(2R,3R,4S)-;(2R,3R,4S)-1-[(二丁基氨基甲酰基)甲基]-2-(p-甲氧基苯基)-4-[3,4-(亚甲基二氧基)苯基]-3-吡咯烷羧酸,单盐酸盐;3-吡咯烷羧酸,4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-,单盐酸盐,[2R-(2α,3β,4α)];ABT-627;A-147627.1;Abbott-147627.1,具有以下结构:

[0279] 

分子量:547.08

[0280] 其中阿曲生坦与盐酸根的摩尔比为1:1。阿曲生坦盐酸盐及其制备方法进一步在以下中描述:美国专利第7,208,517号和国际专利申请公开第WO1997/030045号(参见例如实施例501),以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0281] 在一些实施方案中,阿曲生坦为扁桃酸盐的形式。在某些实施方案中,阿曲生坦为(S)-扁桃酸盐的形式。在某些实施方案中,阿曲生坦为(R)-扁桃酸盐的形式。在某些实施方案中,在阿曲生坦扁桃酸盐中,阿曲生坦和扁桃酸根的摩尔比为1:1。在某些实施方案中,在阿曲生坦扁桃酸盐中,阿曲生坦和扁桃酸根的摩尔比为2:1。阿曲生坦扁桃酸盐及其制备方法进一步在以下中描述:美国专利第8,962,675号和第9,637,476号,以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0282] 在一些实施方案中,阿曲生坦为半硫酸盐的形式。半硫酸盐及其制备方法进一步在以下中描述:美国专利第8,962,675号和第9,637,476号,以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0283] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为无水物的形式。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为水合物的形式。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为溶剂合物的形式。

[0284] 立体化学

[0285] 阿曲生坦具有3个不对称中心且可制备为单独的立体异构体(例如,对映体或非对映体)或其混合物,如美国专利第7,208,517号和国际专利申请公开第WO 1997/030045号中所述。在一些实施方案中,本文所述的阿曲生坦包括(2R,3R,4S)-立体异构体,即(2R,3R,4S)-4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-[2-(二丁基氨基)-2-氧代乙基]-2-(4-甲氧基苯基)吡咯烷-3-甲酸。在某些实施方案中,阿曲生坦为(2R,3R,4S)-立体异构体,其基本上不含另一立体异构体(例如,包含<10%、<5%、<2%、<1%、<0.5%、<0.1%或<0.05%的其它立体异构体)。

[0286] 多晶型物

[0287] 如本文所述,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可为一种或多种多晶型物。在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上是无定形的(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%无定形)。在一些实施方案中,阿曲生坦或其药

学上可接受的盐基本上是结晶的(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%结晶)。

[0288] 在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括阿曲生坦盐酸盐晶型1。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上是阿曲生坦盐酸盐晶型1(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型1)。阿曲生坦盐酸盐晶型1及其制备方法在以下中描述:国际专利申请公开第WO 2006/034094号,该文献以其整体在此引入作为参考。

[0289] 在一些实施方案中,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型1的特征为以下X-射线粉末衍射图,其具有至少3个峰(例如,3、4、5、6或7个),所述峰具有以下各2θ值:约8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°或19.5°。在某些实施方案中,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型1的特征为以下X-射线粉末衍射图,其具有至少3个峰,所述峰具有以下各2θ值:约8.3°、9.7°、10.0°、13.0°、15.6°、17.2°或19.5°,且基本上不含2θ值低于约6.2°和/或在约6.6°至8.0°之间的峰。

[0290] 在一些实施方案中,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型1的特征在于斜方晶晶系和$P2_12_12_1$空间群,其中晶格参数a、b和c分别为17.663 Å ± 0.005 Å、21.24 Å ± 0.01 Å 和 8.005 Å ± 0.002 Å。

[0291] 在一些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型1具有基本上结晶纯度。在一些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型1具有基本上化学纯度。在一些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型1具有基本上非对映体纯度。

[0292] 当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型I的X-射线粉末衍射图中的代表性特征峰位置,以相对2θ的度表示,为约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%)。显示每个峰位置及其伴随的米勒指数(hkl)值及其积分强度(峰高)。应当理解,峰高可以变化并且将取决于诸如Scintag x 2衍射图样系统的分析井中的温度、晶体尺寸或形态的大小、样品制备或样品高度之类的变量。还应理解,当用不同的辐射源测量时,峰位置可能会变化。例如,分别具有1.54060Å、0.7107Å、1.7902Å 和 1.9373Å 波长的Cu-Kα1、Mo-Kα、Co-Kα和Fe-Kα辐射可提供与使用Cu-Kα辐射测量的峰位置不同的峰位置。

[0293] 在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括阿曲生坦盐酸盐晶型2。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上是阿曲生坦盐酸盐晶型2(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型2)。阿曲生坦盐酸盐晶型2及其制备方法在以下中描述:国际专利申请公开号WO 2006/034084,该文献以其整体在此引入作为参考。

[0294] 在某些实施方案中,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型2的特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和22.05°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0295] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型2具有基本上结晶纯度,且当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和22.05°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0296] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型2具有基本上结晶纯度和基本上化学纯度;并且当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,所述阿曲生坦盐酸盐晶型2的特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和22.05°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0297] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型2具有基本上结晶纯度、基本上化学纯度和基本上非对映体纯度;并且当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,所述阿曲生坦盐酸盐晶型2的特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和22.05°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0298] 在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括阿曲生坦盐酸盐晶型3。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上是阿曲生坦盐酸盐晶型3(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%晶型3)。阿曲生坦盐酸盐晶型3及其制备方法在以下中描述:国际专利申请公开号WO 2006/034234和美国专利号9,051,301,以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0299] 在某些实施方案中,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,阿曲生坦盐酸盐晶型3的特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和21.95°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0300] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型3具有基本上结晶纯度,且当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和21.95°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0301] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型3具有基本上结晶纯度和基本上化学纯度;且所述阿曲生坦盐酸盐晶型3,当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和21.95°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0302] 在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐晶型3具有基本上结晶纯度、基本上化学纯度和基本上非对映体纯度;并且当在约25℃用Cu-Kα辐射测量时,所述阿曲生坦盐酸盐晶型3的特征为以下X-射线粉末衍射图,其包含具有以下各2θ值峰:约6.7°和21.95°,和至少一个具有以下各2θ值峰:约8.4°、15.6°、18.0°、18.5°、19.8°或20.6°。

[0303] 在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括无定形的阿曲生坦盐酸盐。在某些实施方案中,阿曲生坦盐酸盐是基本上无定形的(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%无定形)。无定形阿曲生坦盐酸盐及其制备方法在以下中描述:国际专利申请公开号WO 2006/034085,该文献以其整体在此引入作为参考。

[0304] 在某些实施方案中,无定形阿曲生坦盐酸盐具有基本上化学纯度。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦盐酸盐具有基本上非对映体纯度。

[0305] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括结晶阿曲生坦扁桃酸盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上为结晶的阿曲生坦扁桃酸盐(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%结晶的阿曲生坦扁桃

酸盐)。

[0306] 在某些实施方案中,结晶阿曲生坦扁桃酸盐为结晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸盐。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为选自以下的溶剂化盐:乙腈溶剂合物、乙醇溶剂合物和吡啶溶剂合物。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为水合盐。

[0307] (a)(S)-扁桃酸盐(1:1化学计量)

[0308] 在某些实施方案中,结晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为如下的结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为选自以下的溶剂化盐:乙腈溶剂合物、乙醇溶剂合物和吡啶溶剂合物。在某些实施方案中,阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为水合盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为基本上(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)结晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。

[0309] 在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.5±0.2、9.7±0.2和19.4±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.5±0.2、9.7±0.2、12.1±0.2和19.4±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.5±0.2、9.7±0.2、12.1±0.2、18.0±0.2、18.4±0.2和19.4±0.2度2θ。在某些实施方案中,与上述各个实施方案所述的X-射线粉末衍射峰值相关的实验误差为±0.1度2θ。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。

[0310] 在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有斜方晶晶格类型。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有$P2_12_12_1$空间群。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有的晶胞a、b和c值分别为约9.954 Å、约11.049 Å和约30.861 Å。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有的晶胞α、β和γ值分别为约90°、约90°和约90°。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有以下性质中的至少3个或更多个:(a)斜方晶晶格类型,(b)$P2_12_12_1$空间群,(c)晶胞a、b和c值分别为约9.954 Å,约11.049 Å和约30.861 Å,和/或(d)晶胞α、β和γ值分别为约90°、约90°和约90°。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐具有:(a)斜方晶晶格类型,(b)$P2_12_12_1$空间群,(c)晶胞a、b和c值分别为约9.954 Å,约11.049 Å和约30.861 Å,和(d)晶胞α、β和γ值分别为约90°,约90°和约90°。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。

[0311] (b)(S)-扁桃酸盐(2:1化学计量)

[0312] 在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐为如下的结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约2:1。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方

案中,结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为水合盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为基本上(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)结晶的阿曲生坦(S)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(S)-扁桃酸根的摩尔比为约2:1。

[0313] 在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:4.5±0.2,8.6±0.2和18.1±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:4.5±0.2,8.6±0.2,18.1±0.2和18.7±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶(S)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:4.5±0.2,8.6±0.2,9.1±0.2,18.1±0.2和18.7±0.2度2θ。在某些实施方案中,与上述各个实施方案所述的X-射线粉末衍射峰值相关的实验误差为±0.1度2θ。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,结晶(S)-扁桃酸盐为水合盐。

[0314] 在某些实施方案中,结晶阿曲生坦扁桃酸盐为结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为水合盐。

[0315] (c)(R)-扁桃酸盐(1:1化学计量)

[0316] 在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(R)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为水合盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐为基本上(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%)结晶的阿曲生坦(R)-扁桃酸盐,其中阿曲生坦与(R)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。

[0317] 在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.7±0.2,11.8±0.2和20.9±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.7±0.2,8.2±0.2,11.8±0.2和20.9±0.2度2θ。在某些实施方案中,当在约25℃用单色Kα1辐射测量时,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐具有包含以下峰的X-射线粉末衍射图:5.7±0.2,8.2±0.2,8.6±0.2,11.8±0.2和20.9±0.2度2θ。在某些实施方案中,与上述各个实施方案所述的X-射线粉末衍射峰值相关的实验误差为±0.1度2θ。在某些实施方案中,结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为无水盐。

[0318] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐包括无定形阿曲生坦扁桃酸盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐基本上为无定形阿曲生坦扁桃酸盐(例如,>75%、>80%、>85%、>90%、>95%、>98%、>99%或>99.5%无定形阿曲生坦扁桃酸盐)。

[0319] 在某些实施方案中,无定形阿曲生坦扁桃酸盐为无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为选自以下的溶剂化盐:乙腈溶剂合物、乙醇溶剂合物和吡啶溶剂合物。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐为水合盐。在某些实施方案中,在无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐中,阿曲生坦和(S)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,在无定形阿曲生坦

(S)-扁桃酸盐中,阿曲生坦和(S)-扁桃酸根的摩尔比为约2:1。

[0320] 在某些实施方案中,无定形阿曲生坦扁桃酸盐为无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为无水盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为溶剂化盐。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为选自以下的溶剂化盐:乙腈溶剂合物、乙醇溶剂合物和吡啶溶剂合物。在某些实施方案中,无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐为水合盐。在某些实施方案中,在无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐中,阿曲生坦和(R)-扁桃酸根的摩尔比为约1:1。在某些实施方案中,在无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐中,阿曲生坦和(R)-扁桃酸根的摩尔比为约2:1。

[0321] 结晶和无定形阿曲生坦扁桃酸盐进一步在以下中描述:美国专利号8,962,675和9,637,476,以上文献各自以其整体在此引入作为参考。

[0322] E.制剂

[0323] 本文所用的术语"药物组合物"旨在涵盖包含活性成分和构成载体的惰性成分的产品,以及直接或间接地来自任何两种或多种成分的组合、复合或聚集或者来自一种或多种成分的解离或者来自一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用的任何产品。因此,本发明的药物组合物包括通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或盐的溶剂化物与药学上可接受的载体混合制成的任何组合物。

[0324] 施用的量取决于化合物制剂、施用途径等,并且通常根据经验确定,并且必然会根据靶标、宿主和施用途径等而发生变化。通常,根据特定应用,单位剂量制剂中活性化合物的量可以在约0.1毫克(mg)至约10mg或者约0.5mg至约2mg之间变化或调节。为了方便起见,可以将每日总剂量分开,并在一天中分批施用。

[0325] 用于注射的本公开的药物组合物包含药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂,以及用于在即将使用前重建为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂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)及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)以及可注射的有机酯如油酸乙酯。可以例如通过使用包衣材料如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需的粒径,以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。

[0326] 这些药物组合物还可包含佐剂,例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可以通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂以确保阻止微生物的作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等。还可能需要包括等渗剂,例如糖、氯化钠等。可以通过包含延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。可以将化合物掺入缓慢释放或靶向递送系统中,例如聚合物基质、脂质体和微球。这样的制剂可以提供更有效的化合物分布。

[0327] 可以通过例如经由细菌保留过滤器过滤或者通过掺入无菌固体药物组合物形式的灭菌剂(其可在使用前溶解或分散在无菌的水或其他惰性可注射介质中)来对作为可注射制剂的药物组合物进行灭菌。

[0328] 用于口服的本发明药物组合物的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)湿润剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐

和碳酸钠,e)溶液阻滞剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土粘土,以及i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[0329] 类似类型的固体药物组合物也可以用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,其使用诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0330] 片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的本发明药物组合物的固体剂型可以制备为具有包衣和外壳,如肠溶衣和其他药物包衣。它们可以任选地包含遮光剂,并且也可以是如下制剂:它们仅或优选地在肠道的某些部分中任选地以延迟的方式释放一种或多种活性成分。可以使用的包埋药物组合物的示例包括聚合物质和蜡。

[0331] 如果合适,活性化合物也可以与一种或多种上述赋形剂一起呈微囊化形式。

[0332] 用于口服的本发明药物组合物的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0333] 除了惰性稀释剂之外,口服药物组合物还可包含佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[0334] 除了活性化合物之外,本发明化合物的悬浮液还可以包含悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0335] 可以例如每4至120小时以范围在约0.01毫克/千克(mg/kg)至约0.05mg/kg的剂量或者根据特定药物、剂型和/或施用途径的要求口服或肠胃外施用本文所述的化合物和组合物。Freireich等人,Cancer Chemother.Rep.50,219-244(1966)描述了动物和人的剂量之间的相互关系(基于每平方米身体表面的毫克数)。身体表面积可根据患者的身高和体重大致确定。参见,例如,Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Adsley,N.Y.,537(1970)。在某些实施方案中,组合物通过口服或通过注射施用。本文的方法预期施用有效量的化合物或化合物组合物以达到期望或陈述的效果。通常,本发明的药物组合物每天将施用约1至约6次,或者可替代地,作为连续输注施用。这样的施用可以用作慢性或急性疗法。

[0336] 可能需要比上述剂量更低或更高的剂量。任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、疾病的严重程度和病程、病状或症状、患者对疾病的态度以及治疗医师的判断。

[0337] 剂型包含约0.01mg至约10mg(包括,约0.1mg至约5mg、约0.2mg至约4mg、约0.3mg至约3mg、约0.4mg至约2mg、约0.5mg至约1.5mg或from约0.6mg至约1mg)的阿曲生坦化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含约0.1mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.65、约0.7mg、约0.75、约0.8mg、约0.85、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg、约2mg或其间的任何值的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含约0.75mg的化合物

阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0338] 剂型可以进一步包含药学上可接受的载体和/或另外的治疗剂。

[0339] 可以通过任何合适的方法确定合适的剂量水平。优选地,对于局部施用,活性物质每天以1-4次的频率施用,或者如果使用药物递送系统则以更低的频率施用。然而,可以改变本公开的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平和施用的时程,以便获得对于特定患者、组合物和施用方式有效地实现期望的治疗反应的活性成分的量,而不会对患者产生难以忍受的毒性。在某些情况下,剂量可能会偏离规定的剂量,具体取决于患者的年龄、性别、体重、饮食和总体健康状况、施用途径、对活性成分的个体反应、制剂的性质以及施用的时间或间隔。因此,在某些情况下以小于上述最小量进行施用可能是令人满意的,而在其他情况下,可能会超出所述上限。在较大剂量施用的情况下,建议将其分成散布在一天中的多个单独剂量。

[0340] 阿曲生坦的示例性剂型

[0341] 在一些实施方案中,本文提供了稳定的固体药物剂型,包含:(a)约0.25mg至约1.25mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐;其中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,该剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.05重量%至约2.0重量%;和(b)药学上可接受的稀释剂。

[0342] 在一些实施方案中,本文提供了稳定的固体药物剂型,包含:(a)约0.25mg至约1.25mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐;其中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,该剂型中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.05重量%至约2.0重量%;(b)药学上可接受的抗氧化剂;其中抗氧化剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约10:1至约1:10;和(c)药学上可接受的稀释剂。

[0343] 在这些实施方案中的一些中,当剂型在约40℃和约75%相对湿度储存6个月的储存期时,该剂型中的阿曲生坦的降解低于其他方面相同但缺少抗氧化剂的剂型中的阿曲生坦的降解。

[0344] 在一些实施方案中,剂型在储存期间被储存在半透气容器或基本上不透气的容器中。在一些实施方案中,剂型在储存期间被储存在密封的HDPE瓶或泡罩包装中。在一些实施方案中,剂型在储存期间被储存在密封的HDPE瓶中。在一些实施方案中,剂型在储存期间被储存在泡罩包装中。

[0345] (i)阿曲生坦

[0346] 剂型可包含阿曲生坦的游离碱、阿曲生坦的药学上可接受的盐或其组合。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦的游离碱。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐。在一些实施方案中,剂型包含具有选自以下的多形态形式的阿曲生坦盐酸盐:无定形阿曲生坦盐酸盐、阿曲生坦盐酸盐晶型1、阿曲生坦盐酸盐晶型2和阿曲生坦盐酸盐晶型3。在一些实施方案中,剂型包含无定形阿曲生坦盐酸盐。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型1。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型2。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型3。在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦扁桃酸盐。在某些实施方案中,剂型包含结晶阿曲生坦扁桃酸盐(例如,结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐和/或结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐)。在某些实施方案中,剂型包含无定形阿曲生坦扁桃酸盐(例如,无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐和/

或无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐)。在上述一些实施方案中(当剂型包含结晶和/或无定形阿曲生坦(S)-和/或(R)-扁桃酸盐时),阿曲生坦和扁桃酸根的摩尔比为1:1。在某些其它实施方案中,阿曲生坦和扁桃酸根的摩尔比为2:1。

[0347] 在某些实施方案中,剂型包含无定形阿曲生坦盐酸盐;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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型2;且其基本上不含其它形式(例如,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含阿曲生坦盐酸盐晶型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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含结晶阿曲生坦(S)-扁桃酸盐;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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含结晶阿曲生坦(R)-扁桃酸盐;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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含无定形阿曲生坦(S)-扁桃酸盐;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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。在某些实施方案中,剂型包含无定形阿曲生坦(R)-扁桃酸盐;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,其它盐和/或其它多晶型物)的阿曲生坦。

[0348] 在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.1重量%至约2.0重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.2重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.3重量%至约0.8重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.40重量%至约0.45重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.60重量%至约0.65重量%。

[0349] 在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约1.00mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含约0.50mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型包含约0.75mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0350] (ii)稀释剂

[0351] 用于公开的剂型的合适的稀释剂包括,但不限于,乳糖(如乳糖一水合物、无水乳糖和PHARMATOSE® DCL21)、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、异麦芽糖醇、微晶纤维素(如AVICEL® PH101和AVICEL® PH102)、硅化微晶纤维素(如PROSOLV® SMCC 50和SMCC 90)、磷酸二钙、淀粉及其组合。在一些实施方案中,稀释剂选自乳糖、甘露醇、异麦芽糖醇、微晶纤维素、磷酸二钙及其组合。在一些实施方案中,稀释剂为乳糖。

[0352] 在一些实施方案中，剂型中的稀释剂的重量百分比为约70重量％至约99重量％。在一些实施方案中，剂型中的稀释剂的重量百分比为约80重量％至约99重量％。在一些实施方案中，剂型中的稀释剂的重量百分比为约85重量％至约99重量％。在上述一些实施方案中，稀释剂选自乳糖、甘露醇、异麦芽糖醇及其组合。作为非限制性示例，稀释剂可为乳糖。

[0353] (iii)粘合剂

[0354] 在一些实施方案中，剂型进一步包含药学上可接受的粘合剂(例如，聚合物粘合剂)。用于公开的剂型的合适的粘合剂包括，但不限于，纤维素(如羟丙基甲基纤维素(例如，羟丙甲纤维素E5(Premium LV)))、羟丙基乙基纤维素和羟丙基纤维素以及其它具有粘着性质的药学上可接受的物质。在一些实施方案中，粘合剂选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素。在一些实施方案中，粘合剂为羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中，粘合剂为羟丙基纤维素。在一些实施方案中，粘合剂为羟乙基丙基纤维素。

[0355] 在一些实施方案中，剂型进一步包含药学上可接受的粘合剂；且剂型中的粘合剂的重量百分比为约1.0重量％至约10.0重量％。在一些实施方案中，剂型中的粘合剂的重量百分比为约1.0重量％至约8.0重量％。在一些实施方案中，剂型中的粘合剂的重量百分比为约1.0重量％至约5.0重量％。在上述一些实施方案中，粘合剂为选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素的聚合物粘合剂。

[0356] 在一些实施方案中，剂型进一步包含药学上可接受的粘合剂；并且基于阿曲生坦游离碱重量当量，粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约2:1至约25:1。在一些实施方案中，基于阿曲生坦游离碱重量当量，粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约1:1至约20:1。在一些实施方案中，基于阿曲生坦游离碱重量当量，粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约1:1至约15:1。在某些实施方案中，粘合剂为选自以下的聚合物粘合剂：羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素。

[0357] (iv)崩解剂

[0358] 在一些实施方案中，剂型任选包含药学上可接受的崩解剂。用于公开的剂型的合适的崩解剂包括，但不限于，交联聚乙烯吡咯烷酮(如POLYPLASDONE™ XL)、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉和改性淀粉(包括羟乙酸淀粉钠)、琼脂、海藻酸、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合。在一些实施方案中，崩解剂选自交聚维酮、羟乙酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中，崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中，崩解剂为交聚维酮。

[0359] 在一些实施方案中，剂型进一步包含药学上可接受的崩解剂。在某些实施方案中，剂型中崩解剂的重量百分比为约1.0重量％至约10.0重量％。在一些实施方案中，剂型中崩解剂的重量百分比为约1.0重量％至约6.0重量％。在一些实施方案中，剂型中崩解剂的重量百分比为约1.0重量％至约4.0重量％。在上述一些实施方案中，崩解剂为交聚维酮。

[0360] 在一些实施方案中，剂型进一步包含药学上可接受的崩解剂，并且崩解剂与抗氧化剂(例如，L-半胱氨酸)或其药学上可接受的盐或酯的重量/重量比为约60:1至约3:1。在一些实施方案中，崩解剂与抗氧化剂(例如，L-半胱氨酸)或其药学上可接受的盐或酯的重量/重量比为约50:1至约4:1。在一些实施方案中，崩解剂与抗氧化剂(例如，L-半胱氨酸)或

其药学上可接受的盐或酯的重量/重量比为约35:1至约5:1。

[0361] (v)其它赋形剂

[0362] 在其它实施方案中,剂型任选包含药学上可接受的润滑剂和/或助流剂。用于公开的剂型的合适的润滑剂和助流剂包括,但不限于,二氧化硅(如SYLOID®244FP和AEROSIL®200)、山嵛酸甘油酯(如COMPRITOL®)、滑石、硬脂酸、固体聚乙二醇、硅胶及其混合物和其它具有润滑或助流性质的物质。在某些实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯(如COMPRITOL®)。在某些实施方案中,助流剂为二氧化硅(如SYLOID®244FP)。在某些实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯且助流剂为二氧化硅。

[0363] 在一些实施方案中,剂型进一步包含药学上可接受的助流剂。在另一方面,剂型中助流剂的重量百分比为约0.1重量%至约1.5重量%。在一些实施方案中,剂型中助流剂的重量百分比为约0.1重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,剂型中助流剂的重量百分比为约0.1重量%至约0.8重量%。在一些实施方案中,助流剂为二氧化硅。

[0364] 在一些实施方案中,剂型进一步包含药学上可接受的润滑剂。在一些实施方案中,剂型进一步包含药学上可接受的疏水性润滑剂。在一些实施方案中,剂型中润滑剂的重量百分比为约0.05重量%至约5.0重量%。在一些实施方案中,剂型中润滑剂的重量百分比为约0.2重量%至约3.0重量%。在一些实施方案中,剂型中润滑剂的重量百分比为约0.5重量%至约2.0重量%。在某些实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0365] 在一些实施方案中,剂型进一步包含崩解剂、助流剂和润滑剂。

[0366] (vi)抗氧化剂

[0367] 用于公开的剂型的合适的抗氧化剂包括在剂型中起还原剂作用并且被氧化成药学上可接受的还原产物的抗氧化剂。在一些实施方案中,抗氧化剂的氧化还原电位小于阿曲生坦的氧化还原电位(即,氧化还原电位小于约900mV)且大于约550mV。在一些实施方案中,抗氧化剂的氧化还原电位小于约550mV。在一些实施方案中,抗氧化剂具有约1mV至约550mV的氧化还原电位。在一些实施方案中,抗氧化剂在约25℃时在水中的溶解度大于约24mg/mL。在一些实施方案中,抗氧化剂为氨基酸或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,抗氧化剂为半胱氨酸。在一些实施方案中,抗氧化剂为L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,抗氧化剂选自L-半胱氨酸盐酸盐一水合物、L-半胱氨酸盐酸盐无水物和L-半胱氨酸乙基酯。在一些实施方案中,剂型包含L-半胱氨酸盐酸盐一水合物。

[0368] 在一些实施方案中,剂型中的抗氧化剂的重量百分比为约0.05重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,剂型中的抗氧化剂的重量百分比为约0.07重量%至约0.7重量%。在一些实施方案中,剂型中的抗氧化剂的重量百分比为约0.09重量%至约0.5重量%。

[0369] 在一些实施方案中,抗氧化剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约10:1至约1:10。在一些实施方案中,抗氧化剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐在剂型中的摩尔比为约5:1至约1:5。在一些实施方案中,抗氧化剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约2:1至约1:2。在一些实施方案中,抗氧化剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约1:1。

[0370] 在一些实施方案中,抗氧化剂为L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐。在某些实施

方案中,剂型中的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯的重量百分比为约0.05重量%至约1.0重量%。在某些实施方案中,剂型中的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯的重量百分比为约0.07重量%至约0.7重量%。在某些实施方案中,剂型中的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯的重量百分比为约0.09重量%至约0.5重量%。

[0371] 在某些实施方案中,剂型中的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约10:1至约1:10。在某些实施方案中,剂型中的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约5:1至约1:5。在某些实施方案中,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约2:1至约1:2。在某些实施方案中,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约1:1。

[0372] 在某些实施方案中,抗氧化剂选自L-半胱氨酸盐酸盐一水合物、L-半胱氨酸盐酸盐无水物和L-半胱氨酸乙酯。在一些实施方案中,剂型包含L-半胱氨酸盐酸盐一水合物。

[0373] (vii)其它实施方案

[0374] 在一些实施方案中,剂型包含阿曲生坦或其药学上可接受的盐和抗氧化剂。在这些实施方案中的一些中,抗氧化剂为L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中,抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)的摩尔比为约5:1至约1:5。在上述一些实施方案中,剂型进一步包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素,羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约5:1至约1:5;且基于阿曲生坦游离碱重量当量,粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约1:1至约20:1。在一些实施方案中,剂型进一步包含崩解剂,且崩解剂与抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)的重量比为约60:1至约3:1。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,剂型中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量百分比为约0.2重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0375] 在一些实施方案中,剂型包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约2:1至约1:2;且基于阿曲生坦游离碱重量当量,粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约1:1至约15:1。在一些实施方案中,剂型进一步包含崩解剂且崩解剂与抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)的重量/重量比为约50:1至约4:1。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,阿曲生坦或其药学上可接受的盐在该剂型中的重量百分比为约0.2重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,该剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0376] 在一些实施方案中,剂型包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的摩尔比为约1:1;且基于阿曲生坦游离碱重量当量,粘合剂与阿曲生坦或其药学上可接受的盐的重量/重量比为约1:1至约15:1。在一些实施方案中,该剂型进一步包含崩解剂且崩解剂与抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药

学上可接受的盐或酯)的重量/重量比为约35:1至约5:1。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,阿曲生坦或其药学上可接受的盐在该剂型中的重量百分比为约0.3重量%至约0.8重量%。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0377] 在一些实施方案中,剂型包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;该剂型包含约0.05重量%至约1.0重量%的抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯);且该剂型包含约1.0重量%至约10.0重量%的粘合剂。在一些实施方案中,剂型进一步包含崩解剂且崩解剂在剂型中的重量百分比为约1.0重量%至约10.0重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,阿曲生坦或其药学上可接受的盐在该剂型中的重量百分比为约0.1重量%至约2.0重量%。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0378] 在一些实施方案中,剂型包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;该剂型包含约0.07重量%至约0.70重量%的抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯);且剂型包含约1.0重量%至约8.0重量%的粘合剂。在一些实施方案中,剂型进一步包含崩解剂,且崩解剂在剂型中的重量百分比为约1.0重量%至约6.0重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,阿曲生坦或其药学上可接受的盐在该剂型中的重量百分比为约0.2重量%至约1.0重量%。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0379] 在一些实施方案中,剂型包含药学上可接受的聚合物粘合剂,其选自羟甲基丙基纤维素、羟乙基丙基纤维素和羟丙基纤维素;该剂型包含约0.09重量%至约0.80重量%的抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯)且剂型包含约1.0重量%至约5.0重量%的粘合剂。在一些实施方案中,该剂型进一步包含崩解剂且崩解剂在剂型中的重量百分比为约1.0重量%至约4.0重量%。在一些实施方案中,基于阿曲生坦游离碱重量当量,阿曲生坦或其药学上可接受的盐在该剂型中的重量百分比为约0.3重量%至约0.8重量%。在一些实施方案中,剂型包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0380] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0381] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.1重量%至约2.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0382] (b)约0.05重量%至约1.0重量%的抗氧化剂(例如,L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯);

[0383] (c)约75重量%至约99重量%的稀释剂;

[0384] (d)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0385] (e)任选地,约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0386] (f)任选地,约0重量%至约1.5重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0387] (g)任选地,约0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0388] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0389] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0390] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.1重量%至约2.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0391] (b)约0.05重量%至约1.0重量%的抗氧化剂(L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯);

[0392] (c)约75重量%至约99重量%的稀释剂;

[0393] (d)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0394] (e)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0395] (f)任选地,约0重量%至约1.5重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0396] (g)任选地,约0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0397] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0398] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0399] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.2重量%至约1.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0400] (b)约0.07重量%至约0.7重量%的抗氧化剂(L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯);

[0401] (c)约82重量%至约99重量%的稀释剂;

[0402] (d)约1.0重量%至约8.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0403] (e)任选地,约1.0重量%至约6.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0404] (f)任选地,约0重量%至约1.0重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0405] (g)任选地,约0重量%至约3.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0406] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0407] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0408] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.2重量%至约1.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0409] (b)约0.07重量%至约0.70重量%的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯;

[0410] (c)约82重量%至约99重量%的稀释剂;

[0411] (d)约1.0重量%至约8.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0412] (e)约1.0重量%至约6.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0413] (f)任选地,约0重量%至约1.0重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0414] (g)任选地,约0重量%至约3.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0415] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0416] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0417] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.3重量%至约0.8重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0418] (b)约0.09重量%至约0.50重量%的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯;

[0419] (c)约87重量%至约99重量%的药学上可接受的稀释剂;

[0420] (d)约1.0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0421] (e)任选地,约1.0重量%至约4.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0422] (f)任选地,约0重量%至约0.75重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0423] (g)任选地,约0重量%至约2.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0424] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0425] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0426] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.3重量%至约0.8重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0427] (b)约0.09重量%至约0.50重量%的L-半胱氨酸或其药学上可接受的盐或酯;

[0428] (c)约87重量%至约99重量%的药学上可接受的稀释剂;

[0429] (d)约1.0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0430] (e)约1.0重量%至约4.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0431] (f)任选地,约0重量%至约0.75重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0432] (g)任选地,约0重量%至约2.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0433] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0434] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0435] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.1重量%至约2.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0436] (b)约75重量%至约99重量%的稀释剂;

[0437] (c)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0438] (d)任选地,约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0439] (e)任选地,约0重量%至约1.5重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0440] (f)任选地,约0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0441] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0442] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0443] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.1重量%至约2.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0444] (b)约75重量%至约99重量%的稀释剂;

[0445] (c)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0446] (d)约1.0重量%至约10.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0447] (e)任选地,约0重量%至约1.5重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0448] (f)任选地,约0重量%至约5.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0449] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100%。

[0450] 在一些实施方案中,剂型包含:

[0451] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量,约0.2重量%至约1.0重量%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0452] (b)约82重量%至约99重量%的稀释剂;

[0453] (c)约1.0重量%至约8.0重量%的药学上可接受的粘合剂;

[0454] (d)任选地,约1.0重量%至约6.0重量%的药学上可接受的崩解剂;

[0455] (e)任选地,约0重量%至约1.0重量%的药学上可接受的助流剂;和

[0456] (f)任选地,约0重量%至约3.0重量%的药学上可接受的润滑剂;

[0457] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100％。

[0458] 在一些实施方案中，剂型包含：

[0459] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量，约0.2重量％至约1.0重量％的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0460] (b)约82重量％至约99重量％的稀释剂；

[0461] (c)约1.0重量％至约8.0重量％的药学上可接受的粘合剂；

[0462] (d)约1.0重量％至约6.0重量％的药学上可接受的崩解剂；

[0463] (e)任选地，约0重量％至约1.0重量％的药学上可接受的助流剂；和

[0464] (f)任选地，约0重量％至约3.0重量％的药学上可接受的润滑剂；

[0465] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100％。

[0466] 在一些实施方案中，剂型包含：

[0467] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量，约0.3重量％至约0.8重量％的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0468] (b)约87重量％至约99重量％的药学上可接受的稀释剂；

[0469] (c)约1.0重量％至约5.0重量％的药学上可接受的粘合剂；

[0470] (d)任选地，约1.0重量％至约4.0重量％的药学上可接受的崩解剂；

[0471] (e)任选地，约0重量％至约0.75重量％的药学上可接受的助流剂；和

[0472] (f)任选地，约0重量％至约2.0重量％的药学上可接受的润滑剂；

[0473] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100％。

[0474] 在一些实施方案中，剂型包含：

[0475] (a)基于阿曲生坦游离碱重量当量，约0.3重量％至约0.8重量％的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0476] (b)约87重量％至约99重量％的药学上可接受的稀释剂；

[0477] (c)约1.0重量％至约5.0重量％的药学上可接受的粘合剂；

[0478] (d)约1.0重量％至约4.0重量％的药学上可接受的崩解剂；

[0479] (e)任选地，约0重量％至约0.75重量％的药学上可接受的助流剂；和

[0480] (f)任选地，约0重量％至约2.0重量％的药学上可接受的润滑剂；

[0481] 其中剂型的所有组分的累积重量百分比等于100％。

[0482] 在一些实施方案中，剂型满足以下条件的一个或多个：

[0483] (a)稀释剂为乳糖；

[0484] (b)剂型包含药学上可接受的粘合剂且粘合剂为羟丙基甲基纤维素；

[0485] (c)剂型包含药学上可接受的崩解剂且崩解剂为交聚维酮；

[0486] (d)剂型包含药学上可接受的助流剂且助流剂为二氧化硅；

[0487] (e)剂型包含药学上可接受的润滑剂且润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0488] 在一些实施方案中，基于阿曲生坦母体重量当量，剂型为包含约0.25mg至约1.25mg阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如，阿曲生坦盐酸盐)的固体药物剂型。在一些实施方案中，基于阿曲生坦母体重量当量，药物组合物包含约0.40mg至约1.00mg的阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如，阿曲生坦盐酸盐。在一些实施方案中，基于阿曲生坦母体重量当量，药物组合物包含约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如，

阿曲生坦盐酸盐)。在一些实施方案中,基于阿曲生坦母体重量当量,药物组合物包含约0.50mg的阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如,阿曲生坦盐酸盐),。在一些实施方案中,基于阿曲生坦母体重量当量,药物组合物包含约0.75mg的阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如,阿曲生坦盐酸盐)。在上述一些实施方案中,剂型为片剂。

[0489] 在一些实施方案中,剂型为片剂。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约37.5mg至约1500mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约50mg至约750mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约50mg至约250mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约75mg至约500mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约75mg至约150mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约100mg至约250mg。在一些实施方案中,片剂具有的重量为约100mg至约230mg。在一些实施方案中,片剂的水含量低于约10%。在某些实施方案中,片剂的水含量为约4%-6%(例如,约4%-5%)。

[0490] 通常,片剂可以任选地被至少一层非速率控制层包围或包衣。非速率控制层可以形成为单个层、包衣或膜或者多个单层、包衣或膜。非速率控制层的功能可包括,例如,为阿曲生坦提供进一步的稳定性,用作制剂的加工助剂和/或化妆品增强剂,和/或用作掩蔽剂以减少任何与制剂相关的不良气味(例如通常与L-半胱氨酸相关的气味)。

[0491] 当剂型包含非速率控制层时,该非速率控制层可以由一种或多种聚合物以及本领域已知的其他成分制成,例如但不限于:增塑剂、颜料/遮光剂、蜡等。可以使用的聚合物的示例包括但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇和聚乙二醇。可以使用的增塑剂的示例包括但不限于聚乙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、L-半胱氨酸和矿物油。可以使用的颜料/遮光剂的示例包括但不限于水溶性染料(例如日落黄、喹啉黄、赤藓红和酒石黄)、颜料(例如铝色淀、氧化钛、氧化铁和滑石粉)和天然产物(例如核黄素、类胡萝卜素、叶绿素、花青素和胭脂红)。可以使用的蜡的示例包括但不限于石蜡。

[0492] 在一些实施方案中,剂型为用药学上可接受的聚合物包衣的片剂。

[0493] 在一些实施方案中,剂型为胶囊。

[0494] 在一些实施方案中,剂型被包装在半透气性容器中。在一些实施方案中,半透气性容器为泡罩包装。

[0495] 在一些实施方案中,剂型包装在基本上不透气的容器中。

[0496] 在一些实施方案中,剂型是立即释放剂型。在一些实施方案中,剂型是立即释放片剂,并且如在使用USP溶出度仪2(Paddle Apparatus)、0.01N盐酸溶解介质、50RPM的桨转速进行的体外溶出试验中所测定的那样,在约45分钟内释放出至少约85%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,剂型是立即释放片剂,并在约30分钟内释放至少约75%的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0497] 在一些实施方案中,在约40℃和约75%相对湿度储存六个月后,剂型包含小于约1.0重量%的总杂质,该总杂质是由阿曲生坦或其药学上可接受的盐的降解引起的。在一些实施方案中,使用高效液相色谱法分析阿曲生坦或其药学上可接受的盐的降解。

[0498] 在一些实施方案中,在约40℃和约75%相对湿度储存六个月之后,剂型包含小于约0.6重量%的任何单一杂质,该任何单一杂质是由阿曲生坦或其药学上可接受的盐降解引起的。在一些实施方案中,使用高效液相色谱法分析阿曲生坦或其药学上可接受的盐的

降解。

[0499] 在一些实施方案中，在约40℃和约75％相对湿度储存六个月之后，剂型包含小于约1.0重量％的任何单一杂质，该任何单一杂质是由阿曲生坦或其药学上可接受的盐降解引起的。在一些实施方案中，使用高效液相色谱法分析阿曲生坦或其药学上可接受的盐的降解。

[0500] 在某些实施方案中，剂型选自：

[0501]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**
阿曲生坦单盐酸盐	0.31	0.37[a]
乳糖一水合物(普通)	91.19	109.4
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.00	3.6
交聚维酮 (Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二氧化硅(SYLOID®)	0.50	0.6
山嵛酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.50	1.8
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		

[0502]

成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.5
净化水	n/a	n/a

[0503] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即，0.35mg游离碱×1.07＝0.37mg盐)。[b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2％。

[0504] [c]基于10％固体的水溶液。

[0505] [d]基于120mg片剂重量，其中包衣增重为3％。

[0506]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**
阿曲生坦单盐酸盐	0.4460	0.5350[a]
乳糖一水合物(普通)	91.05	109.3
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚维酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化硅(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵛酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.500	1.80
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		
成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1080
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.492
净化水	n/a	n/a
总计	100%	123.6 mg

[0507] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即,0.50mg游离碱×1.07＝0.5350mg盐)。[b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2%。

[0508] [c]基于10%固体的水溶液。

[0509] [d]基于120mg片剂重量,其中包衣增重为3%。

[0510]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**
阿曲生坦单盐酸盐	0.6690	0.8025[a]
乳糖一水合物(普通)	90.83	109.0
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚维酮 (Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化硅(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵛酸甘油酯 (COMPRITOL®)	1.500	1.80
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		
成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1080
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.492
净化水	n/a	n/a
总计	100%	123.6 mg

[0511] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即,0.75mg游离碱×1.07＝0.8025mg盐)。[b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2%。

[0512] [c]基于10%固体的水溶液。

[0513] [d]基于120mg片剂重量,其中包衣增重为3%。

[0514] 在某些实施方案中,剂型选自:

[0515]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**
阿曲生坦单盐酸盐	0.4460	0.5350[a]
乳糖一水合物(普通)	90.91	109.1
L-半胱氨酸盐酸盐一水合物	0.1440	0.1728
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚维酮(Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化硅(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵛酸甘油酯(COMPRITOL®)	1.500	1.800
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		
成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.5
净化水	n/a	n/a
总计	100%	123.6 mg

[0516] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即,0.5mg游离碱×1.07＝0.5350mg盐)。[b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2%。

[0517] [c]基于10%固体的水溶液。

[0518] [d]基于120mg片剂重量,其中包衣增重为3%。

[0519]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**

[0520]

阿曲生坦单盐酸盐	0.6690	0.8025[a]
乳糖一水合物(普通)	90.61	108.7
L-半胱氨酸盐酸盐一水合物	0.216	0.2592
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.000	3.600
交聚维酮(Polyplasdone™ XL)	3.500	4.200
二氧化硅(SYLOID® 244FP)	0.500	0.600
山嵛酸甘油酯(COMPRITOL®)	1.500	1.800
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		
成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1080
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.492
净化水	n/a	n/a
总计	100%	123.6 mg

[0521] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即,0.75mg游离碱×1.07＝0.8025mg盐)。[b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2%。

[0522] [c]基于10%固体的水溶液。

[0523] [d]基于120mg片剂重量,其中包衣增重为3%。

[0524]

片芯组合物		
成分	**重量/重量%**	**mg/片**
阿曲生坦单盐酸盐	0.31	0.372[a]
乳糖一水合物(普通)	91.09	109.3

[0525]

L-半胱氨酸盐酸盐一水合物	0.0999	0.120
羟丙甲纤维素 E5(Premium IV)	3.00	3.6
交聚维酮(Polyplasdone™ XL)	3.50	4.2
二氧化硅(SYLOID® 244FP)	0.50	0.60
山嵛酸甘油酯(COMPRITOL®)	1.50	1.8
净化水[b]	n/a	n/a
总计	100%	120 mg
膜包衣片剂组合物		
成分	**重量/重量%[c]**	**mg/片[d]**
PEG1450	3	0.1
羟丙甲纤维素 E3(Premium IV)	97	3.5
净化水	n/a	n/a
总计	100%	123.6 mg

[0526] [a]阿曲生坦单盐酸盐因子＝1.07(即,0.35mg游离碱×1.07＝0.37mg盐)。

[0527] [b]粒化悬浮介质。最终产物中少于2%。

[0528] [c]基于10%固体的水溶液。

[0529] [d]基于120mg片剂重量,其中包衣增重为3%。

[0530] 在美国专利第9,364,458号和美国专利第10,016,393号中进一步描述了阿曲生坦或其药学上可接受的盐的制剂及其制备方法,上述文献各自通过引用整体并入本文。

[0531] F.剂量和施用

[0532] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约0.001mg至0.1mg/kg受试者体重(例如,约0.001、约0.002、约0.003、约0.004、约0.005、约0.006、约0.007、约0.008、约0.009、约0.01、约0.015、约0.02、约0.025、约0.03、约0.035、约0.04、约0.045、约0.05、约0.055、约0.06、约0.065、约0.07、约0.075、约0.08、约0.085、约0.09、约0.095或约0.10mg/kg受试者体重或其间的任何值)的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0533] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约0.1mg至10mg(例如,约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.75、约0.8、约0.9、约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.5、约3.0、约3.5、约

[0534] 4.0、约4.5、约5.0、约5.5、约6.0、约6.5、约7.0、约7.5、约8.0、约8.5、约9.0、约9.5

或约10.0mg或其间的任何值)的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约0.75mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次时)。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约0.25mg(例如,当每天施用一次)阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约0.35mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次)。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约1.0mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次)。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约1.25mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次)。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约1.5mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次)。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为约1.75mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐(例如,当每天施用一次)。在这些实施方案中的一些中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量为0.75mg(例如,1×0.75mg片剂;或1.5×0.50mg片剂)的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐,每天施用一次。

[0535] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其盐或溶剂合物的剂量包含治疗有效量的阿曲生坦或其盐或溶剂合物。在其它实施方案中,阿曲生坦或其盐或溶剂合物的剂量包含少于治疗有效量的阿曲生坦或其盐或溶剂合物(例如,当施用多个剂量以实现所需的临床或治疗效果)。

[0536] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.20mg至约1.5mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。例如,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量可为约0.20mg、约0.30mg、约0.40mg、约0.50mg、约0.60mg、约0.70mg、约0.80mg、约0.90mg、约1.0mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg或约1.5mg阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.25mg至约1.25mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。例如,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量可为约0.50mg、约0.55mg、约0.60mg、约0.65mg、约0.70mg、约0.75mg、约0.80mg或约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。作为非限制性示例,阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量可为约0.75mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0537] 可以通过任何合适的途径和方式施用阿曲生坦或其盐或溶剂化物。施用本公开的抗体和/或抗体-药物缀合物的合适途径是本领域众所周知的,并且可以由本领域普通技术人员选择。在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐是肠胃外施用的。肠胃外施用是指除肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括表皮、静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方案中,阿曲生坦的施用途径为静脉注射或输注。在一些实施方案中,阿曲生坦的施用途径为静脉内输注。在一些实施方案中,阿曲生坦的施用途径为静脉注射或输注。在一些实施方案中,阿曲生坦为静脉内输注。在一些实施方案中,阿曲生坦的施用途径为口服。

[0538] 在本文提供的方法或用途或产品的一个实施方案中,将阿曲生坦每天、每天两次、

每天三次或每天四次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦每隔一天、约每周一次或约每三周一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦每天两次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约0.75mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以0.75mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约0.25mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以0.25mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约0.35mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以0.35mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约0.5mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以0.5mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约1.0mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以1.0mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以约1.75mg的剂量每天一次施用于受试者。在一些实施方案中，将阿曲生坦以1.75mg的剂量每天一次施用于受试者。

[0539] G.组合治疗

[0540] 本公开的方法还考虑了治疗，包括施用如本公开的任何实施方案中所述的阿曲生坦或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗剂(如肾素-血管紧张素-醛甾酮系统的一个或多个元素的抑制剂)的组合。因此，本文中任何地方所述的阿曲生坦或其药学上可接受的盐可以单独施用或与一种或多种其他治疗剂组合施用。当与一种或多种其它治疗剂组合施用时，可以对受试者施用单独的剂型，或者可以对受试者施用同时包含阿曲生坦或其药学上可接受的盐和其它治疗剂的单一剂型。如果作为单独的剂型施用，则其它治疗剂可以与本发明的阿曲生坦剂型同时施用或者与本发明的阿曲生坦剂型依次(以任何顺序)施用。两种或更多种药剂的组合施用在本文中也可以称为“共同施用”。

[0541] 代表性的其它治疗剂包括，例如，利尿剂、抗高血压剂、糖尿病或糖尿病并发症的治疗剂以及高脂血症的治疗剂。

[0542] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种利尿剂共同施用，所述利尿剂如氢氯噻嗪(如MICROZIDE™或ORETIC™)、氢氟噻嗪(如SALURON™)、贝美他尼(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™)、吲达帕胺(如LOZOL™)或阿米洛利(如MIDAMOR™或MODURETIC™)。

[0543] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种噻嗪类利尿剂共同施用，所述噻嗪类利尿剂如氯噻嗪、氯噻酮、氢氯噻嗪、三氯噻嗪、吲达帕胺或美托拉宗。

[0544] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种髓袢利尿剂共同施用，所述髓袢利尿剂如布美他尼、依他尼酸、呋塞米或托塞米。

[0545] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种保钾利尿剂共同施用，所述保钾利尿剂如阿米洛利、依普利酮、螺内酯和氨苯蝶啶。

[0546] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂共同施用，所述血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂如喹那普利(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、贝那普利(如LOTENSIN™)、赖诺普利(如PRINIVIL™或ZESTRIL™)、螺普利、群多普利(如MAVIK™)、perindep、喷托普利、莫昔普利(如UNIVASC™)、匹伏普利、替莫普利、奥马曲拉、咪达普利、瑞西那明、贝那普利拉、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、喹啉黄WS或西拉普利拉。在某些实施方案中,ACE抑制剂选自: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、贝那普利、赖诺普利、螺普利、群多普利、perindep、喷托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。

[0547] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种血管紧张素II受体阻断剂(ARB)共同施用,所述血管紧张素II受体阻断剂(ARB)如坎地沙坦(如ATACAND™)、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦(如TEVETEN™)、厄贝沙坦(如AVEPRO™)氯沙坦(如COZAAR™)、奥美沙坦、奥美沙坦酯(如BENICAR™)他索沙坦、替米沙坦(如MICARDIS™)、缬沙坦(如DIOVAN™)、佐拉沙坦、阿齐沙坦酯、F1-6828K、RNH-6270、UR-7198、Way-126227、KRH-594、TAK-536、BRA-657或TA-606。在某些实施方案中,ARB选自:坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦酯和BRA-657。

[0548] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种钙通道阻滞剂共同施用,所述钙通道阻滞剂如硝苯地平(如ADALAT™、ADALAT CC™或PROCARDIA™)、维拉帕米(如GALAN™、COVERA-HS™、ISOPTIN SR™或VERELAN™)、地尔硫卓(如CARDIZEM™、CARDIZEMCD™、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™)、苄普地尔(如VASCOR™)、伐尼地平、氯维地平、乐卡地平或地尔硫卓。

[0549] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种肾素抑制剂共同施用,所述肾素抑制剂如阿利吉仑(如TEKTURNA™)。

[0550] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种醛甾酮受体拮抗剂共同施用,所述醛甾酮受体拮抗剂如依普利酮(如INSPRA™)或螺内酯(如ALDACTONE™)。

[0551] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种α阻断剂共同施用,所述α阻断剂如dozazosin(如CARDURA™)、酚苄明(如DIBENZYLINE™)、特拉唑嗪(如HYTRIN™)、CDR1-93/478或CR-2991。

[0552] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种β阻断剂共同施用,所述β阻断剂如噻吗洛尔(如BLOCARDEN™)卡替洛尔(如CARTROL™)、卡维地洛(如COREG™)、纳多洛尔(如CORGARD™)、普萘洛尔(如INNOPRAN XL™)、倍他洛尔(如KERLONE™)喷布洛尔(如LEVATOL™)、美托洛尔(如LOPRESSOR™或TOPROL-XL™)、阿替洛尔(如TENORMIN™)、吲哚洛尔(如VISKEN™)或比索洛尔。

[0553] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种α-β阻断剂共同施用,所述α-β阻断剂如拉贝洛尔(如NORMODYNE™或TRANDATE™)。

[0554] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种中枢抗肾上

腺能药共同施用,所述中枢抗肾上腺能药如甲基多巴(如ALDOMET™)、可乐定(如CATAPRES™或CATAPRES-TTS™)、胍法辛(如TENEX™)或胍那苄(如WYTENSIN™)。

[0555] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种糖苷/正性肌力药共同施用,所述糖苷/正性肌力药如地高辛(如LANOXIN™)。

[0556] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种α葡萄糖苷酶抑制剂共同施用,所述α葡萄糖苷酶抑制剂如米格列醇(如GLYSET™)或阿卡波糖(如PRECOSE™)。

[0557] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种双胍共同施用,所述双胍如罗格列酮(如AVANDAMET™)或二甲双胍(如GLUCOPHAGE™或GLUCOPHAGE XR™)。

[0558] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种胰岛素共同施用,所述胰岛素如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™。

[0559] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种美格列脲(meglitnides)类共同施用,所述美格列脲类如瑞格列奈(如PRANDIN™)或那格列奈(如STARLIX™)。

[0560] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种磺酰脲共同施用,所述磺酰脲如格列美脲(如AMARYL™)、格列本脲(如DIA B™、GLYNASE PRESTAB™或MICRONASE™)或格列吡嗪(如GLUCOTROL™或GLUCOTROL XL™)。

[0561] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种噻唑烷二酮共同施用,所述噻唑烷二酮如吡格列酮(如ACTOS™)或罗格列酮(如AVANDIA™)。

[0562] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种烟酸或一种或多种烟酸衍生物共同施用,如NIACOR™、NIASPAN™、NICOLAR™或SLO-烟酸™。

[0563] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种织物酸衍生物共同施用,所述织物酸衍生物如氯贝丁酯(如ATROMID-S™)、吉非贝齐(如LOPID™)或非诺贝特(如TRICOR™)。

[0564] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种胆汁酸螯合剂共同施用,所述胆汁酸螯合剂如考来替泊(如COLESTID™)、考来烯胺(如LOCHOLEST™、PREVALITE™、QUESTRAN™或QUESTRAN LIGHT™)或考来维仑(如WELCHOL™)。

[0565] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种胆固醇吸收抑制剂共同施用,所述胆固吸收抑制剂如依泽替米贝(如ZETIA™)。

[0566] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂(他汀类)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™)、罗苏伐他汀(如CRESTOR™)、辛伐他汀(如ZOCOR™)或匹伐他汀。

[0567] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种其它药剂共同施用。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为免疫抑制剂。在一些实施方案中,一种

或多种其它药剂选自氨基蝶呤、硫唑嘌呤、环孢霉素A、D-青霉胺、金盐、羟氯喹、来氟米特、甲氨蝶呤、米诺环素、雷帕霉素、柳氮磺吡啶、他克莫司(FK506)及其药学上可接受的盐。作为非限制性示例,所述一种或多种其它药剂可为羟氯喹。

[0568] 在一些实施方案中,阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与一种或多种其它治疗剂共同施用,所述其它治疗剂选自SGLT-2抑制剂(如卡格列净、GR-免疫抑制剂(如布地奈德、MASP-2抗体(如OMS721)、双重ET1A/ARB抑制剂(如sparsentan)、B细胞调节剂(例如,APRIL调节剂如阿塞西普、APL-2和VIS649)、SYK抑制剂(如fosamatinib)、补体因子3转化酶抑制剂(如LNP023)、NRF2激活剂(如Bardoxolone)和靶向补体途径的C5成分的RNAi治疗剂(例如,cemdisiram)。

[0569] 在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为SGLT-2抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为SGLT-2抑制剂,其选自达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、bexagliflozin、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)、托格列净、埃格列净、恒格列净(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-环丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、吲哚-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、索格列净、鲁格列净、依碳酸舍格列净、瑞格列净、依碳酸瑞格列净和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯并呋喃-5-基)丙酰基)-3-羟基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为SGLT-2抑制剂,其选自bexagliflozin、卡格列净、达格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、舍格列净、licofliglozin、索格列净和托格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为bexagliflozin。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为卡格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为达格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为恩格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为埃格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为伊格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为鲁格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为瑞格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为舍格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为licofliglozin。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为索格列净。在一些实施方案中,一种或多种其它药剂为托格列净。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂为达格列净丙二醇水合物。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂为卡格列净半水合物。

[0570] 在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂的量为约1mg至约350mg。例如,约1mg至约175mg、约175mg至约350mg或约90mg至约260mg。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂的量为约85mg至约325mg。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂的量为约1mg至约50mg、约20mg至约70mg、约50mg至约100mg、约70mg至约120mg、约90mg至约140mg、约110mg至约160mg、约130mg至约180mg、约150mg至约200mg、约170mg至约220mg、约190mg至约240mg、约210mg至约260mg、约230mg至约280mg、约250mg至约300mg、约270mg至约320mg或约290mg至约350mg。例如,约100mg或约300mg。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂的量为约1至约15mg。例如,约1至约10mg或约5至约15mg。在一些实施方案中,SGLT-2抑制剂的量为1mg至约3mg、约2mg至约4mg、约3mg至约5mg、约4mg至约6mg、约5mg至约7mg、约6mg至约8mg、约7mg至约9mg、约8mg至约10mg、约9mg至约11mg、约10mg至约12mg、约11mg至约13mg、约12mg至约14mg或约13mg至约15mg。

[0571] 在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为卡格列净。在一些实施方案中，施用100mg或300mg卡格列净。在一些实施方案中，施用100mg或300mg卡格列净半水合物。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为达格列净。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为达格列净丙二醇水合物。在一些实施方案中，施用5mg或10mg达格列净。在一些实施方案中，施用5mg或10mg达格列净丙二醇水合物。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为恩格列净。在一些实施方案中，施用10mg或25mg恩格列净。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为埃格列净。在一些实施方案中，施用5mg或15mg埃格列净。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为伊格列净。在一些实施方案中，施用25mg或50mg伊格列净。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为bexagliflozin。在一些实施方案中，施用20mg bexagliflozin。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为索格列净。在一些实施方案中，施用200mg或400mg索格列净。在一些实施方案中，SGLT-2抑制剂为licogliflozin。在一些实施方案中，施用15mg、50mg、75mg或150mg licogliflozin。

[0572] 在本文描述的任何实施方案中，考虑了产生效果的阿曲生坦或其药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂的各种组合。在一些实施方案中，例如本文所述的任何有益或期望结果的作用大于与共同施用时相同量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐和与共同施用时相同量的SGLT-2抑制剂作为单一疗法施用时观察到的作用的总和。在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐与SGLT-2抑制剂的共同施用产生作用，例如使用较小剂量得到单一疗法的任一种或两种化合物的治疗效果。例如，与单一疗法中使用的量相比，使用较小剂量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐和/或SGLT-2抑制剂产生治疗效果。例如，在一些实施方案中，与SGLT-2抑制剂组合施用的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量可为作为单一治疗施用的阿曲生坦或其药学上可接受的盐的剂量的约50％至约90％，以产生相同治疗效果，例如，本文所述的任何有益或期望结果。在一些实施方案中，与阿曲生坦或其药学上可接受的盐组合施用的SGLT-2抑制剂的剂量，可为作为单一治疗施用的SGLT-2抑制剂的约50％至约90％，以产生相同治疗效果，例如，本文所述的任何有益或期望结果。例如，治疗IgA肾病、减少肾脏炎症和/或纤维化、减少血尿症、减少蛋白尿、稳定eGFR、减少IgA-肾病相关的疾病发作的数量、延迟ESRD发作、减少疲劳和减少肾小球系膜细胞激活。

[0573] 在一些实施方案中，本公开涉及阿曲生坦或其药学上可接受的盐与第二治疗剂组合用于治疗如本公开的各种实施方案中所述的病症的用途。

[0574] 在一些实施方案中，本发明涉及阿曲生坦或其药学上可接受的盐在治疗如本发明的各种实施方案中所述的病症中的用途，其中所述用途包括一种或多种其它治疗剂。

[0575] 在一些实施方案中，本发明涉及药物组合物，该药物组合物包含阿曲生坦或其药学上可接受的盐，且进一步包含一种或多种其它治疗剂。

[0576] 在一些实施方案中，一种或多种其它治疗剂抑制一种或多种肾素-血管紧张素-醛甾酮系统的元素。在一些实施方案中，一种或多种其它治疗剂选自利尿剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素II受体(ARB)阻断剂、钙通道阻滞剂、肾素抑制剂和醛甾酮拮抗剂。在某些具体实施方案中，一种或多种其它治疗剂选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂和血管紧张素II受体阻断剂(ARBs)。在某些实施方案中，一种或多种其它治疗剂选自一种或多种血管紧张素转化酶抑制剂。在某些实施方案中，一种或多种其它治疗剂选自一种或多种血管紧张素II受体阻断剂。在某些实施方案中，一种或多种其它治疗剂包括一种或多种ACE抑制剂和一种或多种ARBs。例如，一种或多种肾素-血管紧张素系统的抑制剂可为ACE抑

制剂、ARB或其组合。例如，ACE抑制剂可选自：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、贝那普利、赖诺普利、螺普利、群多普利、perindep、喷托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。例如，ARB可选自：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦酯和BRA-657。

[0577] 在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与SGLT-2抑制剂和一种或多种ACE抑制剂和/或一种或多种ARB共同施用。在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与SGLT-2抑制剂和一种或多种ACE抑制剂共同施用。在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与SGLT-2抑制剂和一种或多种ARB共同施用。在一些实施方案中，阿曲生坦或其药学上可接受的盐可与SGLT-2抑制剂、ACE抑制剂和ARB共同施用。

[0578] 应当理解，本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的，并且将对本领域技术人员建议根据其进行各种修改或改变，这些修改或改变包括在本申请的精神和范围和所附权利要求的范围之内。本文引用的所有出版物、专利、专利申请和序列登记号出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0579] 通过参考以下实施例将更充分地理解本公开。然而，它们不应被解释为限制本公开的范围。应当理解，本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的，并且将对本领域技术人员建议根据其进行各种修改或改变，这些修改或改变将被包括在本申请的精神和范围和所附权利要求的范围之内。

[0580] 选择的实施方案

[0581] 实施方案1.在患有IgA肾病的受试者中抑制肾小球系膜细胞激活的方法，包括向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0582] 其中所述受试者之前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0583] 实施方案2.治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0584] 其中所述受试者之前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0585] 实施方案3.治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0586] 其中所述受试者未患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0587] 实施方案4.治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0588] 其中所述受试者不遭受以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0589] 实施方案5.治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0590] 其中所述受试者之前未被诊断患有以下的一种或多种：糖尿病肾病、HIV/AIDS、前列腺癌或急性肾衰竭。

[0591] 实施方案6.治疗IgA肾病的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐；

[0592] 其中所述受试者之前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。

[0593] 实施方案7.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0594] 其中所述受试者之前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

[0595] 实施方案8.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0596] 其中所述受试者没有正在治疗以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

[0597] 实施方案9.治疗IgA肾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0598] 其中已确定所述受试者具有受控的血清葡萄糖水平;

[0599] 其中所述受试者尚未被诊断为患有以下的一种或多种:HIV-相关的肾病或急性肾衰竭。

[0600] 实施方案10.在患有IgA肾病的受试者中减少肾脏炎症和/或纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0601] 实施方案11.在患有IgA肾病的受试者中减少血尿症发生的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0602] 实施方案12.在患有IgA肾病的受试者中稳定eGFR的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0603] 实施方案13.在患有IgA肾病的受试者中减少IgA-肾病相关的疾病发作的数量的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0604] 实施方案14.在患有IgA肾病的受试者中延迟ESRD发作的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0605] 实施方案15.在患有IgA肾病的受试者中减少蛋白尿的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0606] 实施方案16:实施方案1所述的方法,其中所述肾小球系膜激活通过IgA免疫复合物诱导。

[0607] 实施方案17:实施方案1所述的方法,其中所述肾小球系膜激活与IgA免疫复合物的存在相关。

[0608] 实施方案18:实施方案1所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞增殖的生物标志物的表达和/或活性。

[0609] 实施方案19:实施方案1所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞炎症。

[0610] 实施方案20:实施方案19所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞炎症包括减少IL6、MCP1或指示肾小球系膜细胞炎症的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0611] 实施方案21:实施方案19或20所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞炎症包括减

少IL-6信号传导。

[0612] 实施方案22:实施方案1所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。

[0613] 实施方案23:实施方案22所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示肾小球系膜细胞纤维化的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0614] 实施方案24:实施方案22或23所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、IkBs、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0615] 实施方案25:实施方案22-24任一项所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

[0616] 实施方案26:实施方案22-25任一项所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0617] 实施方案27:实施方案22-25任一项所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少NF-κB信号传导和/或PDGF信号传导。

[0618] 实施方案28:实施方案23-27任一项所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少肾小球系膜细胞的基质分泌。

[0619] 实施方案29:实施方案28所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞的基质分泌包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:肾小球系膜细胞的过量基质分泌。

[0620] 实施方案30:实施方案1-29任一项所述的方法,其中所述受试者目前未接受一种或多种免疫抑制剂。

[0621] 实施方案31:实施方案1-30任一项所述的方法,其中还正在对所述受试者施用一种或多种其它药剂。

[0622] 实施方案32:实施方案31所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂选自钙调神经磷酸酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、氨基喹啉、补体抑制物、B-细胞抑制剂、细胞毒素剂、mTOR抑制剂和类固醇。

[0623] 实施方案33:实施方案31或32所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂为免疫抑制剂。

[0624] 实施方案34:实施方案31-33任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂为类固醇。

[0625] 实施方案35:实施方案34所述的方法,其中所述类固醇选自泼尼松、地塞米松、氢化可的松、环孢素以及上述的任何组合。

[0626] 实施方案36:实施方案31或32所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂为氨基喹啉。

[0627] 实施方案37:实施方案31、32或36任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂为羟氯喹。

[0628] 实施方案38:实施方案31-37任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,一种或多种其它药剂的剂量减少。

[0629] 实施方案39:实施方案33-38任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂的剂量减少了约25%至约100%。

[0630] 实施方案40:实施方案33-39任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂的剂量减少了约50%至约100%。

[0631] 实施方案41:实施方案33-40任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它药剂的剂量减少了约75%至约100%。

[0632] 实施方案42:在患有IgA肾病的受试者中减少疲劳的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐;

[0633] 其中已确定所述受试者未患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV-相关的肾病、前列腺癌或急性肾衰竭。

[0634] 实施方案43:实施方案42所述的方法,其中所述疲劳减少了约10%至约20%。

[0635] 实施方案44:实施方案42或43所述的方法,其中减少疲劳包括以下一种或多种的评分减少:疲劳严重程度量表、Chalder疲劳量表、FACIT疲劳量表、简要疲劳量表、FACT-F子量表、总体活力和影响、May和Kline形容词检查表、Pearson-Byars疲劳感觉检查表、Rhoten疲劳量表、疲劳和无力时间表或个人力量检查表。

[0636] 实施方案45:实施方案1-44任一项所述的方法,其中所述受试者伴随接受ACE抑制剂、ARB、他汀类、利尿剂、钙通道阻滞剂、β阻断剂、醛甾酮拮抗剂、鱼油、羟氯喹或上述的任何组合。

[0637] 实施方案46:实施方案1-45任一项所述的方法,其中所述受试者伴随接受ACE抑制剂、ARB或其组合。

[0638] 实施方案47:实施方案45或46所述的方法,其中所述他汀类选自:阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、罗苏伐他汀、辛伐他汀和匹伐他汀。

[0639] 实施方案48:实施方案45-47任一项所述的方法,其中所述利尿剂选自:氢氯噻嗪、三氯噻嗪、氢氟噻嗪、喹乙宗、美托拉宗、氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、甲氯噻嗪、贝美他尼、托塞米、吡咯他尼、依他尼酸、布美他尼、呋塞米、氨苯蝶啶、螺内酯、依普利酮和阿米洛利.

[0640] 实施方案49:实施方案45-48任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自: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、贝那普利、赖诺普利、螺普利、群多普利、perindep、喷托普利、莫昔普利、瑞西那明和匹伏普利。

[0641] 实施方案50:实施方案45-49任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂选自:喹那普利、福辛普利、卡托普利、依那普利和赖诺普利。

[0642] 实施方案51:实施方案45-50任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂为喹那普利。

[0643] 实施方案52:实施方案45-50任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂为福辛普利。

[0644] 实施方案53:实施方案45-50任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂为卡托普利。

[0645] 实施方案54:实施方案45-50任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂为依那普利。

[0646] 实施方案55:实施方案45-50任一项所述的方法,其中所述ACE抑制剂为赖诺普利。

[0647] 实施方案56:实施方案45-55任一项所述的方法,其中所述ARB选自:坎地沙坦、坎地沙坦西酯、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、阿齐沙坦酯和BRA-657。

[0648] 实施方案57:实施方案45-56任一项所述的方法,其中所述ARB选自:坎地沙坦、氯沙坦、奥美沙坦和缬沙坦。

[0649] 实施方案58:实施方案45-57任一项的方法,其中所述ARB为坎地沙坦。

[0650] 实施方案59:实施方案45-57任一项的方法,其中所述ARB为氯沙坦。

[0651] 实施方案60:实施方案45-57任一项的方法,其中所述ARB为奥美沙坦。

[0652] 实施方案61:实施方案45-57任一项的方法,其中所述ARB为缬沙坦。

[0653] 实施方案62:实施方案45-61任一项的方法,其中ACE抑制剂、ARB、他汀类、利尿剂、钙通道阻滞剂、β阻断剂、醛甾酮拮抗剂、鱼油、羟氯喹或上述的任何组合的剂量,在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后减少。

[0654] 实施方案63:实施方案45-62任一项的方法,其中所述剂量减少了约25%至约100%。

[0655] 实施方案64:实施方案45-63任一项的方法,其中所述剂量减少了约50%至约100%。

[0656] 实施方案65:实施方案45-64任一项的方法,其中所述剂量减少了约75%至约100%。

[0657] 实施方案66:实施方案46或49-65任一项的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ACE抑制剂、ARB和/或利尿剂的剂量减少。

[0658] 实施方案67:实施方案46或49-66任一项的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,ACE抑制剂、ARB和/或利尿剂的剂量减少。

[0659] 实施方案68:实施方案46或49-67任一项的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ACE抑制剂、ARB和/或利尿剂的剂量减少了约25%至约100%。

[0660] 实施方案69:实施方案46或49-68任一项的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ACE抑制剂、ARB和/或利尿剂的剂量减少了约50%至约100%。

[0661] 实施方案70:实施方案46或49-69任一项的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ACE抑制剂、ARB和/或利尿剂的剂量减少了约75%至约100%。

[0662] 实施方案71:实施方案66的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ACE抑制剂的剂量减少。

[0663] 实施方案72:实施方案66的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,ARB的剂量减少。

[0664] 实施方案73:实施方案66的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗后,利尿剂的剂量减少。

[0665] 实施方案74:实施方案1-73任一项所述的方法,其中所述阿曲生坦作为药学上可接受的盐施用。

[0666] 实施方案75:实施方案1-74任一项所述的方法,其中所述阿曲生坦作为阿曲生坦盐酸盐或阿曲生坦扁桃酸盐施用。

[0667] 实施方案76:实施方案1-75任一项所述的方法,其中所述阿曲生坦作为阿曲生坦盐酸盐施用。

[0668] 实施方案77:实施方案1-76任一项所述的方法,其中所述阿曲生坦作为游离碱施用。

[0669] 实施方案78:实施方案1-77任一项所述的方法,其中所述受试者处于发展为ESRD的高风险。

[0670] 实施方案79:实施方案1-78任一项所述的方法,其中所述受试者已被诊断患有IgA肾病。

[0671] 实施方案80:实施方案79所述的方法,其中所述IgA肾病的诊断包括肾活检、检测抗聚糖抗体、检测IgA-免疫复合物在肾中的沉积或上述的任何组合。

[0672] 实施方案81:实施方案79或80所述的方法,其中所述IgA肾病的诊断包括肾活检。

[0673] 实施方案82:实施方案1-81任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者每天在尿液中排泄平均约0.5克或更多的蛋白质,持续至少3个月。

[0674] 实施方案83:实施方案1-82任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者每天在尿液中排泄平均约0.75克或更多的蛋白质,持续至少3个月。

[0675] 实施方案84:实施方案1-82任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者每天在尿液中排泄平均约1克或更多的蛋白质,持续至少3个月。

[0676] 实施方案85:实施方案1-84任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者具有的平均eGFR为约20至约90mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。

[0677] 实施方案86:实施方案1-85任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者具有的平均eGFR为约30至约90mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。

[0678] 实施方案87:实施方案1-85任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者具有的平均eGFR为约20至约60mL/min/1.73m^2,持续至少约3个月。

[0679] 实施方案88:实施方案1-87任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者具有的平均HbA1c为约4%至约6%,持续至少约3个月。

[0680] 实施方案89:实施方案1-88任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,所述受试者具有的平均空腹血糖水平为约125mg/dL或更少,持续至少约3个月。

[0681] 实施方案90:实施方案1-89任一项所述的方法,其中所述受试者的钾水平保持在正常生理范围内。

[0682] 实施方案91:实施方案1-90任一项所述的方法,其中所述受试者的钠水平保持在正常生理范围内。

[0683] 实施方案92:实施方案1-91任一项所述的方法,其中所述受试者在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中具有的ALT/AST水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的ALT/AST水平大概相同。

[0684] 实施方案93:实施方案1-92任一项所述的方法,其中所述受试者在施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐的过程中具有的胆红素水平与在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的胆红素水平大概相同。

[0685] 实施方案94:实施方案1-93任一项所述的方法,其中可用利尿剂控制所述受试者中的液体潴留。

[0686] 实施方案95:实施方案1-94任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约20%至约80%。

[0687] 实施方案96:实施方案95所述的方法,其中所述受试者的尿中蛋白质的量减少了约35%至约80%。

[0688] 实施方案97:实施方案1-96任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约100mg/dL至约500mg/dL。

[0689] 实施方案98:实施方案1-97任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约15天至约30天后,受试者的尿中蛋白质的量减少了约500mg/dL至约900mg/dL。

[0690] 实施方案99:实施方案1-98任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约6个月至约24个月之后,受试者发展ESRD的风险减少了约20%至约99%。

[0691] 实施方案100:实施方案1-99任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上可接受的盐治疗约12个月至约24个月之后,受试者发展ESRD的风险减少了约20%至约99%。

[0692] 实施方案101:实施方案1-100任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,eGFR的平均降低速率为约0.75mL/min/年至约6mL/min/年,持续至少约3个月。

[0693] 实施方案102:实施方案1-101任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,eGFR的平均降低速率为约3mL/min/年至约6mL/min/年,持续至少约3个月。

[0694] 实施方案103:实施方案1-102任一项所述的方法,其中在第一次施用阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,eGFR的平均降低速率为约4mL/min/年至约5mL/min/年,持续至少约3个月。

[0695] 实施方案104:实施方案1-103任一项所述的方法,其中在用阿曲生坦或其药学上

可接受的盐治疗约6个月至约24个月之后，eGFR的平均降低速率减少了约15％至约30％。

[0696] 实施方案105：实施方案1-104任一项所述的方法，其中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量，为约0.20mg至约1.5mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0697] 实施方案106：实施方案1-105任一项所述的方法，其中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.25mg至约1.25mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0698] 实施方案107：实施方案1-106任一项所述的方法，其中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.40mg至约0.85mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0699] 实施方案108：实施方案1-107任一项所述的方法，其中阿曲生坦或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约0.75mg的阿曲生坦或相当量的其药学上可接受的盐。

[0700] 实施方案109：实施方案1-108任一项所述的方法，进一步包括确定以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0701] 实施方案110：实施方案1-109任一项所述的方法，进一步包括确定以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

[0702] 实施方案111：实施方案1-110任一项所述的方法，进一步包括确定以下一种或多种的表达和/或活性：Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0703] 实施方案112：实施方案1-108任一项所述的方法，进一步包括在受试者中确定以下一种或多种的表达和/或活性：ET1、TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS、IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL、SLC6A19、NF-kB和IL6。

[0704] 实施方案113：实施方案109所述的方法，其中确定表达和/或活性在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前进行。

[0705] 实施方案114：实施方案109所述的方法，其中确定表达和/或活性在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之后进行。

[0706] 实施方案115：实施方案1-114任一项所述的方法，进一步包括施用治疗有效量的SGLT-2抑制剂。

[0707] 实施方案116：实施方案115所述的方法，其中所述SGLT-2抑制剂选自达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、bexagliflozin、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)、托格列净、埃格列净、恒格列净(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-环丙

基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、吲哚-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、索格列净、鲁格列净、依碳酸舍格列净、瑞格列净、依碳酸瑞格列净和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯并呋喃-5-基)丙酰基)-3-羟基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

[0708] 实施方案117:实施方案115或116所述的方法,其中所述SGLT-2抑制剂选自bexagliflozin、卡格列净、达格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、舍格列净、licofliglozin、索格列净和托格列净。

[0709] 实施方案118:实施方案115-117任一项所述的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为卡格列净、达格列净、恩格列净或埃格列净。

[0710] 实施方案119:实施方案115-117任一项的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为卡格列净。

[0711] 实施方案120:实施方案115-117任一项的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为达格列净。

[0712] 实施方案121:实施方案115-117任一项的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为恩格列净。

[0713] 实施方案122:实施方案115-117任一项的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为埃格列净。

[0714] 实施方案123:实施方案115-122任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂以及一种或多种ACE抑制剂和/或一种或多种ARB。

[0715] 实施方案124:实施方案115-123任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂和一种或多种ACE抑制剂。

[0716] 实施方案125:实施方案115-123任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂和一种或多种ARB。

[0717] 实施方案126:实施方案115-123任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂和ACE抑制剂。

[0718] 实施方案127:实施方案115-123任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂和ARB。

[0719] 实施方案128:实施方案115-123任一项的方法,其中所述受试者施用SGLT-2抑制剂、ACE抑制剂和ARB。

[0720] 实施方案129.抑制肾小球系膜细胞激活的方法,包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。

[0721] 实施方案130:实施方案129所述的方法,其中通过IgA免疫复合物诱导所述肾小球系膜激活。

[0722] 实施方案131:实施方案129所述的方法,其中所述肾小球系膜激活与IgA免疫复合物的存在相关。

[0723] 实施方案132:实施方案129所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞增殖的生物标志物的表达和/或活性。

[0724] 实施方案133:实施方案129所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞炎症。

[0725] 实施方案134:实施方案133所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞炎症包括减少IL6、MCP1或指示肾小球系膜细胞炎症的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0726] 实施方案135:实施方案134所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞炎症包括减少IL-6信号传导。

[0727] 实施方案136:实施方案129所述的方法,其中所述抑制肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。

[0728] 实施方案137:实施方案136所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示肾小球系膜细胞纤维化的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0729] 实施方案138:实施方案136或137所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0730] 实施方案139:实施方案136或137所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、$cPLA_2$、TNF-α、IL-1、CAM、COX-2、iNOS、JAK、STAT3、PI3K、Akt/PKB、IKKs、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

[0731] 实施方案140:实施方案136或137所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0732] 实施方案141:实施方案136或137所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少NF-κB信号传导和/或PDGF信号传导。

[0733] 实施方案142:实施方案136-141任一项的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少肾小球系膜细胞的基质分泌。

[0734] 实施方案143:实施方案142所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞的基质分泌包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:肾小球系膜细胞的过量基质分泌。

[0735] 实施方案144:减少与IgA免疫复合物接触的肾小球系膜细胞激活的方法,包括将肾小球系膜细胞与有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐接触。

[0736] 实施方案145:实施方案144所述的方法,其中所述减少肾小球系膜细胞激活包括

减少一种或多种指示肾小球系膜细胞增殖的生物标志物的表达和/或活性。

[0737] 实施方案146:实施方案144所述的方法,其中所述减少肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞炎症。

[0738] 实施方案147:实施方案146所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞炎症包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:IL6、MCP1或指示肾小球系膜细胞炎症的其它生物标志物。

[0739] 实施方案148:实施方案144所述的方法,其中所述减少肾小球系膜细胞激活包括减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应。

[0740] 实施方案149:实施方案148所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少TGF、PDGF、CTGF、MMP、TIMPS或指示肾小球系膜细胞纤维化的其它生物标志物中的一种或多种的表达和/或活性。

[0741] 实施方案150:实施方案148或149所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK、MCP1、Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0742] 实施方案151:实施方案148或149所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/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、IkBs、NF-kB、MAPK、Ras、Raf、MEK、ERK和MCP1。

[0743] 实施方案152:实施方案148或149所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少以下一种或多种的表达和/或活性:Cntfr、Il1b、Csf1、Il2ra、Map3k8、Il1r1、Pfkfb3、Nr4a1、Gem、Fosl2、Klf4、F3、Nfkbia、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、Nfkbia、Pik3cg、Pla2g4a、Tiam1和Pdgfb。

[0744] 实施方案153:实施方案148-152任一项所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞中的促纤维化反应包括减少肾小球系膜细胞的基质分泌。

[0745] 实施方案154:实施方案153所述的方法,其中减少肾小球系膜细胞的基质分泌包括减少一种或多种指示肾小球系膜细胞的过量基质分泌的生物标志物的表达和/或活性。

[0746] 实施方案155:实施方案144所述的方法,其中所述减少肾小球系膜细胞激活包括减少不希望有的肾小球系膜细胞迁移。

[0747] 实施方案156:实施方案129-155任一项所述的方法,其中所述接触发生于体外。

[0748] 实施方案157:实施方案129-155任一项所述的方法,其中所述接触发生于体内。

[0749] 实施方案158:在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:

[0750] a)确定受试者在肾中具有IgA-免疫复合物沉积;和

[0751] b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0752] 实施方案159:实施方案158所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0753] 实施方案160:实施方案158所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。

[0754] 实施方案161:实施方案158-160任一项所述的方法,其中所述受试者目前未被诊断患有癌症。

[0755] 实施方案162:实施方案158-160任一项所述的方法,其中所述受试者目前未针对癌症进行治疗。

[0756] 实施方案163:实施方案158-160任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有癌症。

[0757] 实施方案164:实施方案163所述的方法,其中所述癌症为肺癌或前列腺癌。

[0758] 实施方案165:在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:

[0759] a)确定受试者具有升高的肾小球系膜激活水平;和

[0760] b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0761] 实施方案166:实施方案165所述的方法,其中确定升高的肾小球系膜激活水平包括从受试者获得样品和评估样品中肾小球系膜激活的水平。

[0762] 实施方案167:实施方案166所述的方法,其中所述样品为肾活检样品。

[0763] 实施方案168:实施方案166或167所述的方法,其中所述样品具有升高的以下一种或多种的水平:肾小球系膜细胞的基质分泌、IgA-免疫复合物沉积、肾小球系膜细胞增殖和毛细血管内细胞增殖。

[0764] 实施方案169:实施方案166-168任一项所述的方法,其中所述样品具有升高的IgA-免疫复合物沉积水平。

[0765] 实施方案170:实施方案165-169任一项所述的方法,其中已确定在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的年份内的连续三个读数中的至少两个中所述受试者具有至少1g/天的蛋白尿。

[0766] 实施方案171:实施方案165-170任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前已对所述受试者施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂持续至少12周。

[0767] 实施方案172:实施方案165-171任一项所述的方法,其中对所述受试者同时施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂和治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0768] 实施方案173:实施方案165-171任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前已确定所述受试者患有血尿症。

[0769] 实施方案174:实施方案173所述的方法,其中所述血尿症为微血尿症。

[0770] 实施方案175:实施方案173所述的方法,其中所述血尿症为肉眼血尿。

[0771] 实施方案176:实施方案165-175任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前,已确定所述受试者具有的eGFR为至少30mL/min/

1.73m^2。

[0772] 实施方案177:实施方案165-176任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0773] 实施方案178:实施方案165-177任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。

[0774] 实施方案179:实施方案165-178任一项所述的方法,其中所述受试者目前未被诊断患有癌症。

[0775] 实施方案180:实施方案165-178任一项所述的方法,其中所述受试者目前未针对癌症进行治疗。

[0776] 实施方案181:实施方案165-178任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有癌症。

[0777] 实施方案182:实施方案181所述的方法,其中所述癌症为肺癌或前列腺癌。

[0778] 实施方案183:实施方案165-182任一项所述的方法,其中评估样品中肾小球系膜激活的水平包括血清分析、尿分析、光学显微术和免疫荧光显微技术中的一种或多种。

[0779] 实施方案184:在有需要的受试者中治疗IgA肾病的方法,包括:

[0780] a)确定受试者在肾中具有升高的IgA-免疫复合物水平;和

[0781] b)向受试者施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0782] 实施方案185:实施方案184所述的方法,其中确定肾中的升高的IgA-免疫复合物水平包括从受试者获得肾活检样品和评估样品中IgA-免疫复合物的水平。

[0783] 实施方案186:实施方案184或185所述的方法,其中所述样品具有升高的以下一种或多种的水平:肾小球系膜细胞的基质分泌、肾小球系膜细胞激活、肾小球系膜细胞增殖和毛细血管内细胞增殖。

[0784] 实施方案187:实施方案184-186任一项所述的方法,其中已确定在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前的年份的连续三个读数中的至少两个中所述受试者具有至少1g/天的蛋白尿。

[0785] 实施方案188:实施方案184-187任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前已对所述受试者施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂,持续至少12周。

[0786] 实施方案189:实施方案184-188任一项所述的方法,其中对所述受试者同时施用最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂和治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐。

[0787] 实施方案190:实施方案184-189任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前已确定所述受试者患有血尿症。

[0788] 实施方案191:实施方案190所述的方法,其中所述血尿症为微血尿症。

[0789] 实施方案192:实施方案190所述的方法,其中所述血尿症为肉眼血尿。

[0790] 实施方案193:实施方案184-192任一项所述的方法,其中在施用治疗有效量的阿曲生坦或其药学上可接受的盐之前已确定所述受试者具有的eGFR为至少30mL/min/1.73m^2。

[0791] 实施方案194:实施方案184-193任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有以下的一种或多种:糖尿病肾病、HIV/AIDS或急性肾衰竭。

[0792] 实施方案195:实施方案184-194任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有HIV-相关的肾病。

[0793] 实施方案196:实施方案184-195任一项所述的方法,其中所述受试者目前未被诊断患有癌症。

[0794] 实施方案197:实施方案184-196任一项所述的方法,其中所述受试者目前未针对癌症进行治疗。

[0795] 实施方案198:实施方案184-197任一项所述的方法,其中所述受试者先前未被诊断患有癌症。

[0796] 实施方案199:实施方案196-198任一项所述的方法,其中所述癌症为肺癌或前列腺癌。

[0797] 实施方案200:实施方案185-199任一项所述的方法,其中评估样品中的IgA-免疫复合物水平包括血清分析、尿分析、光学显微术和免疫荧光显微技术中的一种或多种。

[0798] 实施方案201:实施方案158-200任一项所述的方法,进一步包括施用SGLT-2抑制剂。

[0799] 实施方案202:实施方案201所述的方法,其中所述SGLT-2抑制剂选自达格列净、卡格列净、伊格列净、恩格列净、bexagliflozin、licogliflozin、加格列净(XZP-5695)、托格列净、埃格列净、恒格列净(SHR-3824)、enavogliflozin(DWP-16001)、TA-1887(3-(4-环丙基苄基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、吲哚-N-糖苷18(3-(4-乙基苄基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-1H-吲哚)、索格列净、鲁格列净、依碳酸舍格列净、瑞格列净、依碳酸瑞格列净和T-1095(((2R,3S,4S,5R,6S)-6-(2-(3-(苯并呋喃-5-基)丙酰基)-3-羟基-5-甲基苯氧基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基)依碳酸酯)。

[0800] 实施方案203:实施方案200或201所述的方法,其中所述SGLT-2抑制剂选自bexagliflozin、卡格列净、达格列净、恩格列净、埃格列净、伊格列净、鲁格列净、瑞格列净、舍格列净、licofliglozin、索格列净和托格列净。

[0801] 实施方案204:实施方案201-203任一项所述的方法,其中所述SGLT-2抑制剂为卡格列净、达格列净、恩格列净或埃格列净。

实施例

[0802] 实施例1.使用人IgA肾病的细胞模型的体外研究

[0803] 用从人IgA肾病患者分离的或在体外产生的病原性dgIgA免疫复合物来刺激培养物中的原代人肾小球系膜细胞。在48小时内在肾小球系膜细胞中观察到增殖以及对这些引起疾病的免疫复合物的促炎和促纤维化反应。在适当的培养基中用阿曲生坦或其药学上可接受的盐(例如,阿曲生坦盐酸盐)处理细胞。测量增殖、促炎反应和/或促纤维化反应的变化。这项研究的结果将表明阿曲生坦在体外模型中使IgA肾病中潜在疾病过程减轻的程度。

[0804] 实施例2.阿曲生坦在患有IgA肾病的患者中的随机、双盲、安慰剂对照的疗效和安全性的研究

[0805] 该实施例描述了阿曲生坦对具有持续蛋白尿和快速肾脏进展风险的接受肾素血管紧张素系统(RAS)抑制剂的IgA肾病患者的随机、双盲、安慰剂对照的功效和安全性研究。

[0806] 研究概述

[0807] 该方案涵盖2个阶段。第一阶段涉及约20-30名IgA肾病患者的开放标签治疗，以确认6周内每天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周的治疗后，独立的数据监控委员会(DMC)审查所有可用的安全性数据，包括不良事件、实验室研究和生命体征，并就安全性特征是否与先前的临床经验相符以及安全性数据是否支持在更大的随机研究中继续做出建议。如果DMC建议继续进行随机研究，则最初的开放标签患者将继续接受开放标签治疗110周(约两年)。

[0808] 第二阶段涉及大约350-400名患者的双盲、安慰剂对照的研究，这些患者以1:1的比例随机接受每天0.75 mg的阿曲生坦或相匹配的安慰剂，持续110周。定期跟踪患者的肾功能的血液和尿液标记物以及安全性评估。

[0809] 最初的开放标签研究组和随机化双盲研究组在第110周之前都接受了指定的治疗。所有患者随后在第110周中止研究药物，并在第114周返回进行安全性随访/研究完成。在第114周之前中止治疗的任何患者均应在接受最后一剂研究药物后约4周接受安全性随访。在安全性随访之后，鼓励过早中断治疗的患者继续接受研究，以进行季度疗效评估，以便为研究终点提供数据。

[0810] 目标：

[0811] 该研究的主要目标为：

[0812] (1)确认IgA肾病患者每天服用0.75mg阿曲生坦的短期安全性和耐受性；和

[0813] (2)在第24周时评估阿曲生坦与安慰剂相比对蛋白尿水平的影响。

[0814] 次要目标为：

[0815] (3)在基线至第114周(停止随机治疗后4周)之间评价阿曲生坦对减缓肾小球滤过率(eGFR)损失的影响；

[0816] (4)比较阿曲生坦和安慰剂之间的eGFR的两年治疗变化率(随机治疗6至110周的eGFR斜率)；和

[0817] (5)比较阿曲生坦和安慰剂之间的在第24周时达到部分临床反应(其中蛋白尿减少至小于1g/天)的患者百分比。

[0818] 探索目标为：

[0819] (6)评估在第6周至第114周的每个时间点达到部分和完全反应的患者百分比；

[0820] (7)与安慰剂相比，评估接受阿曲生坦的患者的生活质量(QOL)；和

[0821] (8)评估支持探索性暴露-反应分析的阿曲生坦的稳态药代动力学。

[0822] 受试者数量

[0823] 大约20-30名患者参加了2期安全期，大约350-400名患者参加了随机双盲期。

[0824] 因安全考虑以外的原因中断初始开放标签期的患者可以由申办者决定更换，以确保在治疗至少6周后进行足够的安全性数据审查。

[0825] 研究地点数量：全世界约120个地点

[0826] 纳入标准：

[0827] 以下是纳入标准。患者必须符合以下所有纳入标准才能入选：

[0828] (1)年龄在18岁以上的男女患者；

[0829] (2)经活检证实的IgA肾病并非由继发原因引起的诊断；

[0830] (3)在筛选前至少12周接受最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂；

[0831] (4)在筛选时和在前一年的连续三个读数中的至少两个上的蛋白尿量至少为每天1g/天。

[0832] (5)筛选时的eGFR至少为30mL/min/1.73m^2;

[0833] (6)愿意遵守整个研究方案中规定的高效避孕方式;和

[0834] (7)愿意并能够提供书面知情同意书,并遵守所有研究访问和研究程序。

[0835] 排除标准

[0836] 以下是排除标准;患者必须不符合以下任何一项排除标准才能入选:

[0837] (1)同时诊断出慢性肾脏疾病的另一原因,包括糖尿病性肾脏疾病、高血压性肾脏疾病或另一种原发性肾小球疾病。有良好控制的高血压病史是可以接受的;

[0838] (2)肾活检(如果在筛选后的6个月内可进行活检)或临床怀疑有快速进行性肾小球肾炎(RPGN)中肾小球中有>25%的部分存在细胞性肾小球新月体;

[0839] (3)器官移植史;

[0840] (4)在过去6个月中,至少连续2周使用全身免疫抑制剂药物(或研究药物);

[0841] (5)筛选时收缩压>160或舒张压>100;

[0842] (6)有与液体超负荷有关的状况的心力衰竭病史或先前的住院治疗,例如不受控制的外周水肿、胸腔积液或腹水;

[0843] (7)临床显著的肝脏疾病史和转氨酶或胆红素值超过正常上限的两倍的历史;

[0844] (8)筛选时血红蛋白低于9g/dL或筛选3个月内有用于贫血的先前输血史;

[0845] (9)恶性病史,除非至少有5年没有癌症或不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌;

[0846] (10)女性在研究期间怀孕、哺乳或打算怀孕;

[0847] (11)打算在研究期间当父亲的男性;

[0848] (12)在筛选之前的1个月内(或该药剂的5个半衰期,以较长者为准)已接受任何研究或生物制剂;

[0849] (13)同时存在临床上显著、不稳定或不受控制的心血管、肺、肝、肾,胃肠道、泌尿生殖道、血液学、凝血、免疫学、内分泌/代谢或其他医学疾病,研究者认为可能混淆研究结果,或由于患者参与研究而给患者带来额外的风险;或

[0850] (14)有酒精或非法药物相关疾病的病史。

[0851] 注意:在医疗监护人的批准下,可以重复筛选以前不合格的患者。

[0852] 测试产品、剂量和给药方式:

[0853] 处于开放标签期的患者每天口服接受一次0.75mg阿曲生坦。随机双盲期患者接受以下药物之一:每天一次口服阿曲沙坦0.75mg;或每天一次口服匹配的安慰剂。

[0854] 通过交互式语音/网络响应系统(IXRS)确定随机研究期间的治疗分配。患者、研究者和申办者确实可以使用分配的研究治疗。在发生医疗紧急情况时,如果需要为患者提供最佳护理,研究人员可以通过IXRS系统接收治疗任务。随机化按地区(北美与所有其他地区)和筛选时的基线尿蛋白水平(>2g/天与<2g/天)进行分层。

[0855] 治疗持续时间:

[0856] 筛选持续时间:至多4周

[0857] 治疗持续时间:110周

[0858] 安全性跟踪:4周

[0859] 个体患者的总研究持续时间:至多118周(约2.3年)

[0860] 评价标准:功效

[0861] 主要功效终点是与安慰剂治疗的患者相比,从基线到第24周,阿曲生坦治疗的患者中蛋白尿的变化(基于24小时尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

[0862] 关键的次要疗效终点是与安慰剂治疗的患者相比,通过从基线到安全性随访/研究完成就诊(第114周)的值计算的斜率测量的阿曲生坦治疗的患者的eGFR变化率。

[0863] 其他的次要疗效终点包括:与安慰剂治疗的患者相比,通过从第6周到第110周的值计算得出的慢性斜率测量的阿曲生坦治疗的患者在两年治疗期间的eGFR的变化率,以及获得部分和完全临床反应的患者百分比。

[0864] 评价标准:安全性

[0865] 安全性终点包括:

[0866] (1)不良事件和严重不良事件的频率和严重程度;

[0867] (2)特别令人关注的不良事件的频率和严重程度,包括心力衰竭和/或体液超负荷事件;和

[0868] (3)安全实验室、心电图或体格检查结果(包括生命体征)在临床上有重大变化。

[0869] 停止标准

[0870] 任命了独立数据监视委员会(DMC)来监视研究。DMC定期开会审查安全性数据,并就研究的继续、修改、中止或终止提出建议。DMC还正式建议在开放标签期内对所有患者完成至少6周的治疗后,进行随机研究。

[0871] 唯一需要的研究药物停止标准是妊娠或不遵守方案规定的避孕或妊娠监测的证据。其他研究药物停止标准可基于研究人员和患者的判断力,其中可能包括利尿剂和药物管理无法控制的液体超负荷综合征,以及代表不可接受的毒性的任何可疑的与研究药物相关的不良事件。

[0872] 鼓励所有在第110周之前停止研究药物的患者继续进行季度访问直至第114周,仅用于疗效评估。

[0873] 评价标准:药代动力学和药效学

[0874] 药代动力学和药效学终点是:

[0875] (1)阿曲生坦血浆水平;和

[0876] (2)探索性生物标志物。

[0877] 注意:PK采样稀疏,无法支持群体PK的发展

[0878] 统计方法

[0879] 治疗人群定义:

[0880] • 所有开放标签参与者均包括用于安全性分析和描述性非比较功效分析的开放标签人群

[0881] • 所有接受任何量研究药物的随机参与者均包括用于安全性和暴露分析的安全性人群

[0882] • 所有随机参与者均包括意向性治疗人群以进行功效分析

[0883] • 所有接受任何量研究药物且至少有一个基线后PK样本的随机参与者组成PK人群

[0884] 安全性和耐受性：

[0885] 用治疗组的描述性统计量(算术平均值、标准差[SD]、中值、最小和最大值)总结了连续的安全性数据。分类安全性数据按治疗组的频率计数和百分比汇总。不良事件使用最新的法规管制医学词典(MedDRA)版本进行编码。总结了经历治疗紧急不良事件的参与者的数量以及最大严重性和与研究药物的关系。

[0886] 按治疗组和协议规定的收集时间点总结实验室评估、生命体征评估和ECG参数。还列出了治疗组在每个协议指定时间点的基线变化摘要。参与者列出了伴随用药，并使用世界卫生组织最新的药物词典进行编码。医疗史按受试者列出。统计分析计划(SAP)中详细介绍了有关安全数据表示和分析的进一步细节。

[0887] 药代动力学：

[0888] 列出并总结了个体稳态阿曲生坦浓度数据，并具有描述性统计数据(样本大小、算术平均值、SD、中位数、最小值、最大值、几何平均值和几何变异系数)。这些数据可以被输入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探讨阿曲生坦药物水平与安全性或疗效反应之间的相关性。SAP中提供了有关药代动力学数据统计分析的详细信息。

[0889] 功效评价：

[0890] 描述性统计数据用于评估人口统计和基线特征的差异。主要疗效终点是从基线到每次基线后随访直至第24周尿蛋白与肌酐之比的变化，这是根据24小时尿液收集样本确定的。使用对数转换后的数据进行初步分析，并使用在基线、第12周和第24周收集的所有数据进行重复测量分析。对主要终点进行其他敏感性分析，以评估稳健性和缺失数据的影响。亚组分析按照SAP中的指定进行。在第24周收集并分析主要终点数据后，随机研究中的患者继续接受分配的研究治疗，直至研究在第114周完成。

[0891] 实施例3.使用人IgA肾病的细胞模型的体外研究

[0892] 用从人IgA肾病患者中分离的含有病原性半乳糖缺陷型(Gd)-IgA的免疫复合物来刺激培养物中的原代人肾小球系膜细胞。在48-72小时内，在肾小球系膜细胞中观察到增殖以及对这些引起疾病的免疫复合物的促炎和促纤维化反应。用阿曲生坦处理细胞，并测量增殖、促炎反应和/或促纤维化反应的变化。

[0893] 具体地，从IgA肾病患者或年龄、性别和种族匹配的健康个体的血清中分离出含有病原体的含IgA的免疫复合物。从BioIVT购买冷冻血清，并使用jacalin亲和层析来纯化含IgA的免疫复合物。简而言之，将2mL血清加至Jacalin-琼脂糖亲和柱(ThermoFisher)上，并用0.1M黑松糖(Sigma Aldrich)洗脱IgA。使用100K Amicon过滤装置浓缩纯化的含IgA的免疫复合物，并通过ELISA(分别为ThermoFisher和IBL America)测量免疫复合物中总IgA和半乳糖缺陷型IgA(Gd-IgA)的量。来自23岁男性供体的原代人肾小球系膜细胞(HRMC)购自ScienCell研究实验室。HRMC按照供应商的建议在含有2％FBS和专有生长因子的MCM培养基中进行培养。为了进行增殖和细胞因子产生实验，将每孔5,000个细胞铺在96孔板中，在完全培养基中培养过夜，然后在没有生长因子的情况下切换到含0.5％ FBS的MCM培养基中。在低血清处理一天后，在有或没有阿曲生坦(长达72小时)的纯化免疫复合物存在下，用含0.5％ FBS的MCM替代培养基。参见例如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。通过测量BrdU掺入(Abcam)的增殖来评估肾小球系膜细胞激活,并通过ELISA(R&DSystems)测量包括IL-6在内的炎性细胞因子的分泌。

[0894] 与来自健康对照的含IgA的血清级分相比,用从三名独立的IgA肾病患者中纯化的含IgA的免疫复合物处理的HRMCs显示出细胞增殖增加,这是响应于病原性IgA免疫复合物的肾小球系膜细胞激活的标志(图1A)。阿曲生坦对用健康对照的含IgA的血清级分处理的HRMC中的基底细胞增殖没有影响,但是,阿曲生坦显著减弱了由从三名独立的IgA肾病患者中纯化的含IgA免疫复合物诱导的HRMC的过度增殖(图1A)。来自正常和IgAN供体的纯化免疫复合物分别平均含有1.9和4.4μg/mL Gd-IgA(图1B)。

[0895] 实施例4.阿曲生坦抑制了原代人肾小球系膜细胞中的ET-1诱导的增殖和IL-6产生

[0896] 来自23岁男性供体的原代人肾小球系膜细胞(HRMC)购自ScienCell Research Laboratories。按照供应商的建议在含有2% FBS和专有生长因子(ScienCell)的MCM培养基中培养HRMCs。为了进行增殖和细胞因子产生实验,将每孔5,000个细胞铺在96孔板中,在完全培养基中培养过夜,然后在没有生长因子的情况下转换到含0.5% FBS的MCM培养基中。在低血清处理一天后,在存在或不存在10ng/mL ET-1和一系列浓度的阿曲生坦(长达72小时)的情况下,用含有0.5% FBS的MCM代替培养基。通过测量溴脱氧尿苷(BrdU)掺入(Abcam)的增殖来评估肾小球系膜细胞激活,并通过ELISA(R&D Systems)测量包括IL-6在内的炎性细胞因子的分泌。使用可变斜率四参数拟合在GraphPad Prism中计算IC_{50}值。

[0897] ET-1在48小时(图2A)和72小时(图2B)都诱导HRMC增殖。在处理48小时(图2A)和72小时(图2B)后,阿曲沙坦以浓度依赖的方式阻断ET-1诱导的HRMC增殖,IC_{50}值分别为4.2nM和50.8nM。ET-1还在48(图3A)和72小时(图3B)刺激了HRMC中IL-6的产生,其被阿曲生坦以浓度依赖性的方式抑制,IC_{50}值在48和72小时时间点分别为1.0nM和0.65nM(图3A和3B)。

[0898] 实施例5.具有肾功能逐渐丧失风险的IgA肾病患者中阿曲生坦的3期、随机、双盲安慰剂对照研究(ALIGN研究)

[0899] 该实施例描述了阿曲生坦在如下的IgA肾病患者中的3期、随机、双盲、安慰剂对照研究,该患者尽管使用最大耐受剂量和稳定剂量的RAS抑制剂治疗仍具有肾功能逐渐丧失风险。

[0900] 研究概述

[0901] 将大约320名IgA肾病患者按1:1随机分配,接受0.75mg阿曲生坦每天一次(QD)或匹配的安慰剂治疗达132周。随机化将根据区域和筛选UPCR水平进行分层。将评估受试者的安全性以及蛋白尿和eGFR与基线相比的变化。每个受试者参与研究的总持续时间预计将长达140周,包括4周的筛选,132周的治疗和4周的随访。

[0902] 独立数据监视委员会(IDMC)将定期召开会议以审查非盲法的总体安全性和新兴疗效结果。同样,支持关键次要终点的样本量的中期重新评估可能会导致入选人数增加至最多总共450名受试者。

[0903] 完成研究的受试者可能有资格参加扩展研究,以在单独的方案下接受阿曲生坦的开放标签治疗。

[0904] 目标:

[0905] 该研究的主要目标为:

[0906] (1)与安慰剂相比,在第24周评估阿曲生坦对蛋白尿水平的影响。

[0907] 次要目标为:

[0908] (2)评估从基线到第136周(随机治疗终止后4周),阿曲生坦和安慰剂对估算的肾小球滤过率(eGFR)的变化的影响;

[0909] (3)比较阿曲生坦和安慰剂之间的eGFR的2年治疗变化率(随机治疗第12周至第120周的eGFR斜率);和

[0910] (4)比较阿曲生坦和安慰剂之间的eGFR的总研究变化率(从基线到第136周的eGFR斜率)。

[0911] 探索目标为:

[0912] (5)与安慰剂相比,评估接受阿曲生坦的患者的生活质量(QOL);和

[0913] (6)评估支持探索性暴露-反应分析的阿曲生坦的稳态药代动力学。

[0914] 受试者数量

[0915] 大约将招募320名患者。

[0916] 研究地点数量:全世界约150个地点

[0917] 纳入标准:

[0918] 以下是纳入标准。患者必须符合以下所有纳入标准才能入选:

[0919] 1.在开始任何研究特定活动/程序之前,在签署ICF时年满18岁的男性和女性受试者。

[0920] 2.研究者认为,经活检证实的IgAN并非由次要原因引起。

[0921] •在研究之前的任何时间都可能发生活检。

[0922] •诊断报告必须可供发起人或指定人审查。

[0923] 3.在筛选前已稳定进行了12周的接受最大耐受和优化剂量的RAS抑制剂。

[0924] •在确定最大耐受和最佳剂量时应使用研究者的判断力。

[0925] •不耐受RAS抑制剂的受试者符合条件,但不会超过随机分组总人群的5%。

[0926] 4.UPCR≥1g/g,基于中央实验室对筛选时收集的第一天首次晨尿的评估。

[0927] 5.根据CKD-EPI方程,筛选时的eGFR至少为30mL/min/1.73m^2。

[0928] 6.在整个研究过程中和之后的1个月内,愿意遵循方案中规定的高效避孕方式。在WOCBP中,使用激素避孕药

[0929] 7.愿意并能够提供书面知情同意书,并遵守所有研究访问和研究程序。

[0930] 排除标准

[0931] 以下是排除标准;患者必须不符合以下任何一项排除标准才能入选:

[0932] 1.同时诊断慢性肾脏疾病的另一原因,包括糖尿病性肾脏疾病或另一种原发性肾小球疾病。

[0933] 2.根据KDIGO指南临床怀疑为快速进行性肾小球肾炎(RPGN)或临床怀疑为过敏性紫癜。

[0934] 3.在筛选时诊断肾病综合征伴血清白蛋白<3g/dL。

[0935] 4.在筛选时BNP值>200pg/mL。

[0936] 5.在筛选时血小板计数<80,000/μL

[0937] 6.器官移植史(不排除有角膜移植史的受试者)。

[0938] 7.使用全身性免疫抑制剂药物,包括麦考酚酸酯、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司等;使用草药,如雷公藤(Tripterygium Wilfordii Hook F)、青风藤(Caulis sinomenii)和防己(Sinomenium acutum);在过去3个月中,超过2周。在过去6个月内使用利妥昔单抗。

[0939] 8.根据筛选时获得的3次测量结果的平均值,确认的收缩压>150mmHg或舒张压>95mmHg。

[0940] 9.已知有与液体超负荷有关的状况的心力衰竭病史或先前的住院治疗,例如肺水肿、不受控制的外周水肿、胸腔积液或腹水;

[0941] 10.已知的临床显著的肝脏疾病史或转氨酶或胆红素值超过正常上限的两倍的历史。经治疗的丙型肝炎受试者可在与申办者医疗监察人员(或指定人员)协商后考虑纳入研究。

[0942] 11.筛选时血红蛋白低于9g/dL或筛选3个月内有用于贫血的先前输血史。

[0943] 12.恶性病史,除非至少有5年没有癌症或不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌。经过治愈性治疗的子宫颈原位癌患者有资格进行此研究。

[0944] 13.女性在研究期间和之后至少1个月怀孕、哺乳或打算怀孕

[0945] 14.男性打算在研究期间以及之后至少1个月当父亲或捐赠精子。

[0946] 15.在筛选之前的1个月内(或该药剂的5个半衰期,以较长者为准)已接受任何研究药剂。如果研究药物是细胞毒性或免疫抑制剂,那么该清除期为6个月。

[0947] 16.同时存在临床上显著、不稳定或不受控制的心血管、肺、肝、肾,胃肠道、泌尿生殖道、血液学、凝血、免疫学、内分泌/代谢或其他医学疾病,研究者或申办者的医疗监察人员(或指定人员)认为可能混淆研究结果,或由于患者参与研究而给患者带来额外的风险。

[0948] 17.过去三年内酒精或非法药物相关疾病的病史。

[0949] 测试产品、剂量和给药方式:

[0950] 对象将每天一次口服接受0.75mg阿曲生坦或每天一次口服接受匹配的安慰剂。

[0951] 通过交互式语音/网络响应系统(IXRS)确定治疗分配。患者、研究者和申办者确实可以使用分配的研究治疗。在发生医疗紧急情况时,如果需要为患者提供最佳护理,研究人员可以通过IXRS系统接收治疗任务。随机化按地区(亚洲与所有其他地区)和筛选时的UPCR水平(≥2g/天vs.<2g/天)进行分层。

[0952] 治疗持续时间:

[0953] 筛选持续时间:至多4周

[0954] 治疗持续时间:110周

[0955] 安全性跟踪:4周

[0956] 个体患者的总研究持续时间:长达140周(约2.3年)

[0957] 评价标准:功效

[0958] 主要功效终点是与安慰剂治疗的患者相比,从基线到第24周,阿曲生坦治疗的患者中蛋白尿的变化(基于24小时尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

[0959] 关键的次要终点,即每个受试者的eGFR相对于基线的变化,将由第136周时eGFR与基线的差异来确定。eGFR从基线的变化将使用MMRM模型进行分析。

[0960] 其他次要功效终点包括:

[0961] • 通过从第12周至第120周的值计算出的慢性斜率测得的治疗期间2年eGFR的变

化率

[0962] • 研究期间eGFR的变化率,通过从基线到第136周的值计算出的总斜率测得

[0963] • 在第24周达到蛋白尿减少至<1g/天比以及UPCR从基线降低40％的受试者百分比

[0964] • 在研究过程中,eGFR降低至少30％或达到ESKD的受试者百分比

[0965] • 在研究过程中,eGFR降低至少40％或达到ESKD的受试者百分比。在ITT分析组中约有320位受试者完成136周的访视或中止研究后,将在136周的最终分析中以分层的方式测试次要终点。次要分析将基于2面显著性水平0.05进行分层测试(如上所述)。

[0966] 评价标准:安全性

[0967] 安全性终点包括:

[0968] (1)不良事件和严重不良事件的频率和严重程度;

[0969] (2)特别令人关注的不良事件的频率和严重程度,包括心力衰竭和/或体液超负荷事件;和

[0970] (3)安全实验室、心电图或体格检查结果(包括生命体征)在临床上有重大变化。

[0971] 停止标准

[0972] 任命了独立数据监视委员会(DMC)来监视研究。DMC定期开会审查安全性数据,并就研究的继续、修改、中止或终止提出建议。

[0973] 出于以下原因,将要求受试者永久停用研究药物:

[0974] • 怀孕或不遵守规程规定的避孕或妊娠监测的证据

[0975] • 用于ESKD的慢性透析或肾移植

[0976] • 其他研究药物停止标准可能基于研究人员和受试者的判断力,其中可能包括利尿剂和药物管理无法控制的液体超负荷综合征,以及代表不可接受的毒性的任何可疑的与研究药物相关的不良事件。

[0977] 所有在第132周之前停用研究药物的受试者在研究药物停用时将接受EoT访视,随后在研究药物停用后2周进行访视,并在研究药物停用后4周进行安全随访。此后,受试者应继续进行季度疗效评估访视至周136/EoS。

[0978] 评价标准:药代动力学和药效学

[0979] 药代动力学和药效学终点为:

[0980] (1)阿曲生坦血浆水平;和

[0981] (2)对血液和尿液进行蛋白质组学、代谢组学和转录组学分析,以分析潜在的IgAN疾病活动生物标志物(例如半乳糖缺陷型IgA(gd-IgA)和gd-IgA自身抗体)或对受试者对阿曲生坦的应答有影响的因素,关于功效、耐受性和安全性进行评估。

[0982] (3)可以对同意进行PGx采样的受试者的任何生物样品进行药物遗传学(PGx)分析。保持受试者保密。该分析是可选的。

[0983] 统计方法

[0984] 治疗人群定义:

[0985] 已登记:所有签署知情同意书(ICF)的受试者。

[0986] 意向治疗:随机分配给研究药物的所有受试者。将根据受试者被随机分配的干预措施对其进行分析。

[0987] 安全性:随机分配给研究药物并且服用至少1剂研究药物的所有受试者。将根据受试者实际接受的干预对其进行分析

[0988] 药代动力学(PK)人群:接受任意量的研究药物并且具有至少一个基线后PK样品的所有随机受试者将构成PK人群。数据将根据接受的治疗进行分析

[0989] 安全性和耐受性:

[0990] 用治疗组的描述性统计量(算术平均值、标准差[SD]、中值、最小和最大值)总结了连续的安全性数据。分类安全性数据按治疗组的频率计数和百分比汇总。不良事件使用最新的法规管制医学词典(MedDRA)版本进行编码。总结了经历治疗紧急不良事件的参与者的数量以及最大严重性和与研究药物的关系。

[0991] 按治疗组和协议规定的收集时间点总结实验室评估、生命体征评估和ECG参数。还列出了治疗组在每个协议指定时间点的基线变化摘要。参与者列出了伴随用药,并使用世界卫生组织最新的药物词典进行编码。医疗史按受试者列出。统计分析计划(SAP)中详细介绍了有关安全数据表示和分析的进一步细节。

[0992] 药代动力学:

[0993] 列出并总结了个体稳态阿曲生坦浓度数据,并具有描述性统计数据(样本大小、算术平均值、SD、中位数、最小值、最大值、几何平均值和几何变异系数)。这些数据可以被输入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探讨阿曲生坦药物水平与安全性或疗效反应之间的相关性。SAP中提供了有关药代动力学数据统计分析的详细信息。

[0994] 功效评价:

[0995] 描述性统计数据用于评估人口统计和基线特征的差异。

[0996] 主要功效终点是从基线到第24周的基于24小时尿液收集的蛋白尿(UPCR)变化。主要分析将在意向治疗(ITT)分析组中约270名受试者完成第24周的访问或停止研究后进行。主要分析将基于2侧显著性水平0.01进行测试。基线和第24周的UPCR值将估计为在任何研究药物值之前的14天之内收集的两个独立样品的自然对数的平均值。

[0997] 将使用混合效应模型重复测量(MMRM)模型来分析主要终点。MMRM模型将包括每次基线测量后自然对数UPCR的基线变化作为结果。该模型还将包括治疗、就诊和就诊治疗相互作用的固定效果,并将基线自然对数UPCR和基线eGFR的协变量作为连续变量和区域随机分层因子(区域:亚洲与所有其他区域)。假设协方差结构是非结构化的。丢失的数据将被认为是随机丢失的。透析、使用SGLT-2抑制剂或使用禁用的全身性皮质类固醇后收集的UPCR数据将不包括在分析中。24周后得出的分析结果将用于评估疗效。

[0998] 将进行主要终点的支持和敏感性分析,以评估数据的稳健性并评估缺失数据的影响。将使用协方差分析(ANCOVA)方法对自然对数UPCR中从基线到第24周的变化的点估计进行支持性分析。丢失的数据将不会被估算,因此被假定为随机丢失。如主要分析中所述,将使用MMRM模型通过24周终点分析进行敏感性分析,包括所有治疗中和治疗后的数据。此外,将进行临界点分析,以评估缺失数据对最终终点的影响。这些敏感性分析将在SAP中进一步描述。缺少基线UPCR的受试者将从疗效分析中排除。可以按照SAP的规定进行临床相关人口统计学和基线疾病特征的亚组分析。

[0999] 实施例6.具有肾功能逐渐丧失风险的IgA肾病患者中阿曲生坦的随机、双盲、安慰剂对照研究

[1000] 研究概述

[1001] 该研究是一项3期、双盲、安慰剂对照的研究，用于在有肾功能逐渐丧失的风险的IgA肾病患者中比较选择性内皮素A受体拮抗剂阿曲生坦与安慰剂的疗效和安全性。大约320名患者将按1:1的比例随机分配，以每天0.75mg阿曲生坦或相匹配的安慰剂治疗132周，同时接受最大耐受且稳定剂量的RAS抑制剂(医师选择)。可能包括不能耐受RAS抑制的患者(占研究人群的至多5％)，研究组将根据地区和基线尿蛋白水平进行分层。

[1002] 患者将在第1周通过电话联系进行安全性评估，然后在第2、4、6、12周返回诊所，然后每12周至在132周完成治疗，以评估安全性和有效性。在整个研究过程中，每月对有生育能力的女性进行妊娠测试和避孕要求的患者咨询。怀孕测试结果阴性的将由医疗服务提供者在批准患者继续给药之前进行验证。妊娠试验结果阳性或不确定会导致研究药物立即停药，并在2天之内在临床试验位点重复进行血清试验。任何血清妊娠试验阳性都会导致永久治疗终止。在某些地区，经首席研究人员批准并与申办者达成协议，患者可以选择在当地护理机构/实验室进行每月尿液妊娠试验，或在家进行尿液妊娠试验，并通过视频/音频进行虚拟现场访问。

[1003] 在第132周之前过早中断治疗的患者应继续进行研究以进行季度疗效评估，以提供研究终点的数据。在最后一次服用研究药物后约4周，患者将返回诊所。在最后一次服用研究药物后约2周应再抽血。最终的研究访问将在第136周左右进行。完成研究直至第136周的患者可能有资格参加扩展研究，以按照单独的方案接受阿曲生坦的开放标签治疗。

[1004] 目标：

[1005] 该研究的主要目标为：

[1006] (1)与安慰剂相比，在第24周评估阿曲生坦对蛋白尿水平的影响。

[1007] 次要目标为：

[1008] (2)评估从基线到第136周(随机治疗终止后4周)阿曲生坦和安慰剂对估算的肾小球滤过率(eGFR)的变化的影响；

[1009] (3)比较阿曲生坦和安慰剂之间eGFR的2年治疗变化率(随机治疗第12周至第120周的eGFR斜率)；和

[1010] (4)比较阿曲生坦和安慰剂之间eGFR的总研究变化率(从基线到第136周的eGFR斜率)。

[1011] 探索目标为：

[1012] (5)比较阿曲生坦和安慰剂之间蛋白尿从基线降低至少50％且在第24周达到小于1g/天的值的患者百分比；

[1013] (6)评估第24周蛋白尿水平低于0.3g/天的患者百分比；

[1014] (7)评估研究期间eGFR降低至少30％的患者百分比；

[1015] (8)评估研究期间eGFR降低至少40％的患者百分比；

[1016] (9)与安慰剂相比，评估接受阿曲生坦的患者的生活质量(QOL)；和

[1017] (10)评估支持探索性暴露-反应分析的阿曲生坦的稳态药代动力学。

[1018] 受试者数量

[1019] 将招募约320名患者。出于安全考虑以外的原因中断的患者可以由申办者决定更换，以确保在治疗至少6周后进行足够的安全性数据审查。

[1020] 研究地点数量:全世界约120个地点

[1021] 纳入标准:

[1022] 以下是纳入标准。患者必须符合以下所有纳入标准才能入选:

[1023] (1)年龄在18岁以上的男女患者;

[1024] (2)经活检证实的IgA肾病诊断不是由继发原因引起的;

[1025] (3)在筛选前至少12周接受最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂;

[1026] (4)筛选时的尿蛋白质与肌酸肝(UPCR)比为至少1g/g。

[1027] (5)筛选时的eGFR至少为30mL/min/1.73m^2;

[1028] (6)愿意遵守整个研究方案中规定的高效避孕方式;和

[1029] (7)愿意并能够提供书面知情同意书,并遵守所有研究访问和研究程序。

[1030] 排除标准

[1031] 以下是排除标准;患者必须不符合以下任何一项排除标准才能入选:

[1032] (1)同时诊断慢性肾脏疾病的另一原因,包括糖尿病性肾脏疾病、高血压性肾脏疾病或另一种原发性肾小球疾病。有良好控制的高血压病史是可以接受的;

[1033] (2)在肾活检(如果在筛选后的6个月内可进行活检)或临床怀疑有快速进行性肾小球肾炎(RPGN)的肾小球中有>25%的部分存在细胞性肾小球新月体;

[1034] (3)器官移植史;

[1035] (4)在过去6个月中,至少连续2周使用全身免疫抑制剂药物(或研究药物);

[1036] (5)筛选时收缩压>160或舒张压>100;

[1037] (6)有与液体超负荷有关的状况的心力衰竭病史或先前的住院治疗,例如不受控制的外周水肿、胸腔积液或腹水;

[1038] (7)临床显著的肝脏疾病史和转氨酶或胆红素值超过正常上限的两倍的历史;

[1039] (8)筛选时血红蛋白低于9g/dL或筛选3个月内有用于贫血的先前输血史;

[1040] (9)恶性病史,除非至少有5年没有癌症或不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌;

[1041] (10)女性在研究期间怀孕、哺乳或打算怀孕;

[1042] (11)打算在研究期间当父亲的男性;

[1043] (12)在筛选之前的1个月内(或该药剂的5个半衰期,以较长者为准)已接受任何研究或生物制剂;如果研究药物是细胞毒性或免疫抑制剂,则清除期为6个月;

[1044] (13)同时存在临床上显著、不稳定或不受控制的心血管、肺、肝、肾,胃肠道、泌尿生殖道、血液学、凝血、免疫学、内分泌/代谢或其他医学疾病,研究者认为可能混淆研究结果,或由于患者参与研究而给患者带来额外的风险;或

[1045] (14)有酒精或非法药物相关疾病的病史。

[1046] (15)筛选时正在进行肾病综合征的诊断,血清白蛋白<3g/dL;或

[1047] (16)筛选时脑钠肽(BNP)值>200pg/mL。

[1048] 注意:在医疗监护人的批准下,可以重复筛选以前不合格的患者。

[1049] 测试产品、剂量和给药方式:

[1050] 患者接受:每天一次口服阿曲生坦0.75mg;或每天一次口服匹配的安慰剂。

[1051] 将以盲法方式在具有4周供应量的瓶中(35片以适应访问窗口)提供阿曲生坦片剂或安慰剂片剂。将指示患者每天大约在同一时间(最好在早晨)服用一粒药片。在进行研究

拜访的几天中，患者应坚持服药直至临床，以便在适用剂量给药之前进行药代动力学采样。可以在有或没有食物的情况下服用药物。在研究期间不允许减少研究药物的剂量。如果无法接受的毒性无法通过支持性措施进行处理，则应暂时停止研究药物或永久停用该药物。

[1052] 将通过交互式语音/网络响应系统(IXRS)确定治疗分配。患者、研究者和申办者确实可以使用分配的研究治疗。在发生医疗紧急情况时，如果需要为患者提供最佳护理，研究人员可以通过IXRS系统接收治疗任务。随机化按地区(亚洲与所有其他地区)和筛选时的基线尿蛋白水平(≥2g/天相对于<2g/天)和基线eGFR(≥60mL/min/1.73m^{2}相对于<60mL/min/1.73m^2)进行分层。根据护理标准，所有患者将继续接受医师选择的最大耐受且稳定剂量的RAS抑制剂(血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素-受体阻断剂)。在整个研究过程中，应尽一切努力保持稳定的给药方案。

[1053] 治疗持续时间：

[1054] 单个患者的研究持续时间约为2年零7个月(136周)，包括长达4周的筛选、132周的盲法研究治疗和4周的治疗后随访。患者可以提供额外的同意，以进行预筛选，直至预期的基线访视之前的6个月；但是，如果在28天的筛选窗口之外进行筛选，则必须重复进行筛选前评估用于筛选。研究的总持续时间预计为4-5年。入选预计持续2至2.5年，最后一名患者在大约2年零7个月后完成治疗和安全性随访。

[1055] 评价标准：功效

[1056] 主要功效终点是与安慰剂治疗的患者相比，从基线到第24周，阿曲生坦治疗的患者中蛋白尿的变化(基于24小时尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

[1057] 关键的次要疗效终点是阿曲生坦-治疗的患者与安慰剂治疗的患者相比，使用CKD-EPI肌酸酐方程的eGFR从基线值到研究结束就诊(第136周)的变化率。其他次要疗效终点包括：阿曲生坦-治疗的患者与安慰剂治疗的患者相比，从基线到第136周的值计算的两年治疗内eGFR的变化率。

[1058] 探索性终点包括在第24周达到蛋白尿减少至小于1g/天和从基线降低50％的患者百分比，在第24周达到蛋白尿减少至小于0.3g/天的患者百分比，研究期间eGFR降低至少30％的患者百分比，研究期间eGFR降低至少40％的患者百分比。

[1059] 评价标准：安全性

[1060] 安全性终点包括：

[1061] (1)不良事件的类型、发生率、严重性、等级、严重程度和相关性；

[1062] (2)特别关注的不良事件(包括液体超负荷事件)的发生率、严重性、严重程度和相关性；以及

[1063] (3)安全实验室、心电图或体格检查结果(包括生命体征)在临床上有重大变化。

[1064] 停止标准

[1065] 任命了独立数据监视委员会(DMC)来监视研究。DMC定期开会审查安全性数据，并就研究的继续、修改、中止或终止提出建议。

[1066] 出于以下原因，将要求患者停用研究药物：

[1067] (1)怀孕或不遵守规程规定的避孕或妊娠监测的证据

[1068] (2)开始高剂量的类固醇或其它免疫抑制剂或细胞毒素剂以治疗IgAN；或

[1069] (3)用于ESRD的慢性透析。

[1070] 其他研究药物停止标准可能基于研究人员和受试者的判断力,其中可能包括利尿剂和药物管理无法控制的液体超负荷综合征,以及任何可疑的与研究药物相关的不良事件,其代表了不可接受的毒性。所有在第132周之前停止研究药物的患者在停药后2周将采血,并在4周后进行安全随访。患者应继续进行季度访问至第136周,仅用于疗效评估。

[1071] 统计方法

[1072] 治疗人群定义:

[1073] 安全性人群:所有接受任何量研究药物的随机参与者均包括用于安全性和暴露分析的安全性人群。数据将根据所接受的治疗进行分析。

[1074] 意向治疗:所有随机参与者均包括意向性治疗人群以进行功效分析。数据将基于随机治疗分配分析。

[1075] PK人群:所有接受任何量研究药物且至少有一个基线后PK样本的随机参与者组成PK人群。数据将根据所接受的治疗进行分析。

[1076] 安全性和耐受性:

[1077] 用治疗组的描述性统计量(算术平均值,标准差[SD],中值,最小和最大值)总结了连续的安全性数据。分类安全性数据按治疗组的频率计数和百分比汇总。不良事件使用最新的法规管制医学词典(MedDRA)版本进行编码。总结了经历治疗紧急不良事件的参与者的数量以及最大严重性和与研究药物的关系。

[1078] 按治疗组和协议规定的收集时间点总结实验室评估、生命体征评估和ECG参数。还列出了治疗组在每个协议指定时间点的基线变化摘要。参与者列出了伴随用药,并使用世界卫生组织最新的药物词典进行编码。医疗史按受试者列出。统计分析计划(SAP)中详细介绍了有关安全数据表示和分析的进一步细节。

[1079] 药代动力学:

[1080] 列出并总结了个体稳态阿曲生坦浓度数据,并具有描述性统计数据(样本大小、算术平均值、SD、中位数、最小值、最大值、几何平均值和几何变异系数)。这些数据可以被输入到更大的阿曲生坦人群PK模型中。可以探讨阿曲生坦药物水平与安全性或疗效反应之间的相关性。

[1081] 功效评价:

[1082] 将对试验的主要和关键次要疗效终点进行分层排序,并通过守门程序进行顺序测试。首先将测试主要终点,并充当守门者,并且如果无效假设在1%的显著性水平($\alpha=0.01$)下被拒绝,则将测试关键的次要终点。如果关键的次要终点无效假设在5%的显著水平($\alpha=0.05$)被拒绝,则该研究将被视为阳性。

[1083] 主要功效终点是从24小时尿液收集样品确定的从基线到每次基线后访视直至第24周尿蛋白与肌酸酐比(UPCR)的变化。由于主要分析正在考虑纵向结果,因此分析方法将是从基线到log UPCR的每个基线后测量的变化的混合效应模型重复测量(MMRM)分析。该模型将包括治疗、就诊和就治疗诊相互作用的固定效果,并包含包括随机分层因素在内的协变量(区域:亚洲相对所有其他区域;筛选时的基线尿蛋白水平:≥2g/天相对于<2g/天,基线eGFR≥60mL/min/1.73m^{2}相对于<60mL/min/1.73m^2)。假设协方差结构是非结构化的。24周后得出的分析结果将用于评估疗效。将使用协方差分析(ANCOVA)方法进行支持性分析,在log UPCR从基线到第24周的变化的点估计。将在主要端点上执行此分析,以评估数据的稳

健性。丢失的数据将不会被估算，因此被假定为随机丢失。缺少基线UPCR的患者将从疗效分析中排除。可以进行进一步的敏感性分析以评估丢失数据的影响。将按照统计分析计划中的规定，对临床相关人口统计学和基线疾病特征进行亚组分析。

[1084] 在第24周收集并分析主要终点数据后，患者将继续接受分配的盲研究治疗直至132周，并停止研究药物4周以在136周完成研究，收集有关eGFR下降的其他数据。

[1085] 将基线和最终eGFR值估计为每个时间点两个样本的平均值，以减少变异性。基线参考eGFR值将由筛选和基线(任何研究药物之前)的平均值确定，最终eGFR值将估计为最后一次服用研究药物后7天至35天(包括访视窗口)中两个独立样本的平均值)。估计的GFR将使用慢性肾脏病流行病学协作方程确定。每位患者eGFR从基线的变化将由基线和第136周平均值的绝对差值确定，然后针对研究的各个时间进行归一化，以减少两组之间因研究中止的发生时间的差异而产生偏差的风险。将通过ANCOVA分析终点，并将诸如治疗组和随机分层因素等因素作为独立变量。

[1086] 实施例7.IgA肾病患者中的阿曲生坦和达格列净的3期、随机安慰剂对照研究

[1087] 该实施例描述了阿曲生坦在IgA肾病患者中的3期、随机、双盲、安慰剂对照研究，该患者尽管使用最大耐受剂量和稳定剂量的RAS抑制剂治疗仍具有肾功能逐渐丧失风险。

[1088] 研究概述

[1089] 该实施例描述了在患有IgA肾病的患者中阿曲生坦(选择性的内皮素-A受体拮抗剂)与达格列净(钠-葡萄糖连接的转运体2(SGLT-2)抑制剂)联合使用的随机安慰剂对照疗效和安全性研究。约36例患者将按1:1:1的比例随机分配，在最大耐受剂量的RAS抑制剂之外，分别接受每天0.75mg的阿曲生坦、每天0.75mg的阿曲生坦和每天10mg的达格列净或者相匹配的安慰剂(对于阿曲生坦和达格列净二者而言)，持续4周(加上2周清除期)。

[1090] 患者将在第1周进行电话联系以进行安全性评估，并在第3周和清除期结束时(第6周)返回诊所以进行安全性和功效评估。

[1091] 目标：

[1092] 该研究的主要目标为：

[1093] (1)与安慰剂相比，评价阿曲生坦联合达格列净与单用阿曲生坦对蛋白尿水平的影响。

[1094] 次要目标为：

[1095] (2)评价在积极治疗期和清除期中白蛋白与肌酸肝比例从基线变化的影响；

[1096] (3)评估在积极治疗期间和清除期内对体重从基线变化的影响；

[1097] (4)评估在积极治疗期间和清除期中，对细胞外液从基线的变化的影响(例如，通过生物阻抗谱法(即阻抗)测量)；

[1098] (5)评估在积极治疗期和清除期中对脑钠肽(BNP)水平相对于基线变化的影响；和

[1099] (6)评估在积极治疗期和清除期中，对收缩压相对于基线变化的影响。

[1100] 探索目标为：

[1101] (7)比较从基线到积极治疗结束时血细胞比容的变化；

[1102] (8)比较从基线到积极治疗结束时eGFR的变化；和

[1103] (9)比较从基线到清除期结束(末次研究药物给药后2周)eGFR的变化。

[1104] 受试者数量

[1105] 将招募约36名患者。出于安全考虑以外的原因中断的患者可以由申办者决定更换,以确保在治疗至少6周后进行足够的安全性数据审查。

[1106] 研究地点数量:全世界约6个地点

[1107] 纳入标准:

[1108] 以下是纳入标准。患者必须符合以下所有纳入标准才能入选:

[1109] (1)年龄在18岁以上的男女患者;

[1110] (2)经活检证实的IgA肾病诊断不是由继发原因引起的;

[1111] (3)在筛选前至少4周接受最大耐受稳定剂量的RAS抑制剂;

[1112] (4)筛选时的eGFR至少为30mL/min/1.73m^2;

[1113] (5)愿意遵守整个研究方案中规定的高效避孕方式;和

[1114] (6)愿意并能够提供书面知情同意书,并遵守所有研究访问和研究程序。

[1115] 排除标准

[1116] 以下是排除标准;患者必须不符合以下任何一项排除标准才能入选:

[1117] (1)同时诊断慢性肾脏疾病的另一原因,包括糖尿病性肾脏疾病、高血压性肾脏疾病或另一种原发性肾小球疾病。有良好控制的高血压病史是可以接受的;

[1118] (2)同时诊断1型糖尿病或2型糖尿病;

[1119] (3)筛选时脑钠肽(BNP)值>200pg/mL;

[1120] (4)筛选前3个月内有心血管事件;

[1121] (5)有与液体超负荷有关的状况的心力衰竭病史或先前的住院治疗,例如不受控制的外周水肿、胸腔积液或腹水;

[1122] (6)在过去6个月使用全身免疫抑制剂药物(或研究药物)持续至少2周;

[1123] (7)筛选时收缩压>160或舒张压>100;

[1124] (8)临床上显著的肝脏疾病史和转氨酶或胆红素值超过正常上限的两倍的历史;

[1125] (9)筛选时血红蛋白低于9g/dL或筛选3个月内有用于贫血的先前输血史;

[1126] (10)恶性病史,除非至少有5年没有癌症或不需要持续治疗的非黑素瘤皮肤癌;

[1127] (11)在筛选之前的1个月内(或该药剂的5个半衰期,以较长者为准)已接受任何研究或生物制剂;如果研究药物是细胞毒性或免疫抑制剂,则清除期为6个月;

[1128] (12)同时存在临床上显著、不稳定或不受控制的心血管、肺、肝、肾,胃肠道、泌尿生殖道、血液学、凝血、免疫学、内分泌/代谢或其他医学疾病,研究者认为可能混淆研究结果,或由于患者参与研究而给患者带来额外的风险;或

[1129] (13)有酒精或非法药物相关疾病的病史。

[1130] (14)筛选时进行性诊断肾病综合征伴血清白蛋白<3g/dL;或

[1131] 注意:在医疗监护人的批准下,可以重复筛选以前不合格的患者。

[1132] 测试产品、剂量和给药方式:

[1133] 患者接受:阿曲生坦0.75mg,每天一次口服给药;或阿曲生坦0.75mg和达格列净10mg,各每天一次口服给药;或匹配的安慰剂,每天一次口服给药。

[1134] 将通过交互式语音/网络响应系统(IXRS)确定治疗分配。患者、研究者和申办者确实可以使用分配的研究治疗。在发生医疗紧急情况时,如果需要为患者提供最佳护理,研究人员可以通过IXRS系统接收治疗任务。随机化按地区(亚洲与所有其他地区)和筛选时的基

线尿蛋白水平(≥2g/天相对于<2g/天)和基线eGFR(≥60mL/min/1.73m^{2}相对于<60mL/min/1.73m^2)进行分层。根据护理标准,所有患者将继续接受医师选择的最大耐受且稳定剂量的RAS抑制剂(血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素-受体阻断剂)。在整个研究过程中,应尽一切努力保持稳定的给药方案。

[1135] 评价标准:功效

[1136] 主要功效终点是阿曲生坦治疗的患者和阿曲生坦+达格列净治疗的患者与安慰剂治疗的患者相比,从基线到第4周的蛋白尿的变化(基于24小时尿液收集的尿蛋白/肌酸酐比)。

[1137] 评价标准:安全性

[1138] 安全性终点包括:

[1139] (1)不良事件的类型、发生率、严重性、等级、严重程度和相关性;

[1140] (2)特别关注的不良事件(包括液体超负荷事件)的发生率、严重性、严重程度和相关性;以及

[1141] (3)安全实验室、心电图或体格检查结果(包括生命体征)在临床上有重大变化。

[1142] 停止标准

[1143] 任命了独立数据监视委员会(DMC)来监视研究。DMC定期开会审查安全性数据,并就研究的继续、修改、中止或终止提出建议。

[1144] 安全性和耐受性:

[1145] 用治疗组的描述性统计量(算术平均值、标准差[SD]、中值、最小和最大值)总结了连续的安全性数据。分类安全性数据按治疗组的频率计数和百分比汇总。不良事件使用最新的法规管制医学词典(MedDRA)版本进行编码。总结了经历治疗紧急不良事件的参与者的数量以及最大严重性和与研究药物的关系。

[1146] 按治疗组和协议规定的收集时间点总结实验室评估、生命体征评估和ECG参数。还列出了治疗组在每个协议指定时间点的基线变化摘要。参与者列出了伴随用药,并使用世界卫生组织最新的药物词典进行编码。医疗史按受试者列出。

[1147] 功效评价:

[1148] 主要功效终点是从24小时尿液收集样品确定的从基线到研究结束蛋白尿水平的变化。在第4周收集并分析主要终点数据后,患者将停止研究药物治疗2周(清除期),以收集有关蛋白尿水平的其他数据。

[1149] 实施例8.使用IgA肾病小鼠模型的体内研究

[1150] 分组的ddY(g-ddY)小鼠是早期发作的IgA肾病的自发模型,其特征在于IgA免疫复合物沉积在肾脏的肾小球系膜中,导致明显的蛋白尿、肾小球细胞过多、系膜增生性肾小球病变、肾小球硬化和降低的肾功能,这是人类IgA肾病的所有特征(J Am Soc Nephrol 23:1364-1374,2012)。与人IgA肾病一致,在g-ddY小鼠中的肾小球系膜IgA沉积还伴有IgG和补体C3沉积。

[1151] 方法

[1152] 对约6周龄的g-ddY小鼠施用在饮用水中的不同剂量的阿曲生坦盐酸盐(10、20或30mg/kg/天,n=3/组),持续约5天。另一组6周龄的雄性对照g-ddY小鼠(n=2)接受无阿曲生坦的常规饮用水。在阿曲生坦给药前的基线和阿曲生坦给药的最后一天时,将蛋白尿评

估为尿白蛋白与肌酸酐的比率(UACR)。在单个小鼠中,相对于基线比较了阿曲生坦对UACR的作用,并且还与未接受阿曲生坦的对照组进行了比较。

[1153] RNA测序(RNA-seq)用于评估在以0(对照)、10、20或30mg/kg/天对g-ddY小鼠施用阿曲生坦后,肾脏组织中基因表达的变化。RNA分离和测序文库是使用标准方案生成的。使用Illumina NextSeq500按照制造商的说明进行测序,读取长度为75bp,读取深度为3000万。原始数据被组装到FASTQ文件中。经过QC分析后,使用比对算法的默认参数,将高质量测序读数(例如Phred质量得分>36的读数)与小鼠参考基因组(GRCm38-mm10)进行比对,并使用RSubread包的featureCounts算法的默认参数生成每个库的转录物计数表。高质量测序读图映射到27,129个基因。在对低计数过滤进行额外的QC后(即所有样品的转录物<10个计数),鉴定了16,207个基因并将其用于进一步分析。将包括的16,207个基因的其余测序读取计数归一化为文库大小,进行对数转换,并量化为每百万计数(CPM)。使用qPCR验证选择的RNA-seq计数。

[1154] 使用edgeR包的拟似然方法,测序读取计数(CPM)用于鉴定特定群体之间的差异基因表达。如果基因的p值经过调整(FDR小于0.05),则认为它们在群体之间差异表达。使用edgeR生成MA图。使用gplots和ggplot2包生成了热图和其他图。

[1155] 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))进行了基因途径的分析。差异基因表达分析的结果上传到IPA系统进行核心分析,然后覆盖在Ingenuity途径知识库(IPKB)中的全局分子网络。进行IPA以鉴定作为对使用上述分析鉴定的差异表达基因最显著的规范途径和基因网络。输入IPA的基因表达数据不包含倍数变化阈值,P值过滤器设置为<0.001。Benjamin-Hochberg调整后的p值<0.001,认为产生的富集基因途径是显著的。IPA分析输出汇总在一个热图中,其中激活z分数代表不同人群中的途径富集。参见图6。对于GSEA,edgeR(Robinson等人,A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data.Bioinformatics,26(1),139-140(2009)的差异表达基因列表根据F-统计排序,没有任意logFC或p值阈值。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))实施。

[1156] 结果

[1157] 没有IgA肾病的健康Balb/c小鼠(对于g-ddY小鼠合适的对照株),即使到2岁,其UACR的水平也非常低,几乎不可检测(Tsaih等,2010,Kidney International)。在基线时,本研究中使用的分组g-ddY小鼠具有大量蛋白尿,UACR平均值(±平均值的标准误差(SEM))水平为293.1±16mg/g。基线白蛋白尿在各治疗组之间均良好匹配,各组之间无显著性差异(图4)。

[1158] 阿曲生坦对UACR的作用:与基线比较

[1159] 以30mg/kg/天进行约5天的阿曲生坦治疗显著地(P=0.0002,配对的双向t-检验)从基线减少白蛋白尿(图4)。通过使用20mg/kg/天的阿曲生坦治疗,白蛋白尿从基线降低到

相似的程度，但是这种作用未能达到统计学显著性(P＝0.0593)(图4)。在未接受阿曲生坦的对照g-ddY小鼠中，或在接受10mg/kg/天阿曲生坦治疗的小鼠组中，白蛋白尿与基线相比无显著变化；尽管在此10mg/kg/天的组中，2/3小鼠的蛋白尿减少(图4)。

[1160] 阿曲生坦对UACR的作用：与对照比较

[1161] 在用阿曲生坦或对照治疗约5天后，蛋白尿相对于基线的变化(相对于基线的百分比(%)变化)显示在图5中。阿曲生坦在10、20和30mg/kg/天时分别使UACR相对于基线降低了28±44％、62±8％和63±6％。与对照组(0mg/kg/天)相比，阿曲生坦在20mg/kg/天(P＝0.0498，未配对t检验)和30mg/kg/天(P＝0.029)时从基线降低UACR的作用在统计学上具有显著性(图5)。然而，尽管在该10mg/kg/天组的2/3小鼠中蛋白尿再次减少，但是10mg/kg/天的阿曲生坦的作用并不显著(图5)。

[1162] 阿曲生坦治疗后的基因表达分析

[1163] RNA-seq数据的分析提供了以0(对照)、10、20或30mg/kg/天对g-ddY小鼠施用阿曲生坦后，肾组织中的前100个差异表达的基因，根据疾病和阿曲生坦治疗情况聚类，如图6和表5所示。10mg/kg/天与对照，20mg/kg/天与对照，以及30mg/kg/天与对照之间的成对比较显示剂量依赖性基因表达改变(图7A-7C)。图7A显示了10mg/kg/天相对于对照的差异表达基因，其中25个基因被上调(+log-倍变化)和15个基因被下调(-log-倍变化)。表1显示了图7A中上调和下调的基因。图7B显示了20mg/kg/天相对于对照的差异表达的基因，其中214个基因上调(+log-倍变化)，而281个基因下调(-log-倍数变化)。表2显示了来自图7B的前25个上调基因和前25个下调的基因。图7C显示了30mg/kg/天相对于对照的差异表达基因，其中有910个基因被上调(+log倍变化)，而有768个基因被下调(-log-倍数变化)。表3显示了来自图7C的前25个上调基因和前25个下调基因。

[1164] 比较具有人特异性Atra/ET1基因标签的经阿曲生坦治疗的小鼠中的基因表达变化，显示60个基因中有53个重叠。具体地，图8A-8C示出了差异基因表达基因(p值＜0.05)，其被注释为与ET1基因标签相关的60个基因的一部分，并且在用阿曲生坦治疗的小鼠中差异表达。基因表达分析显示，ET1(End1)在所有三个剂量中均下调(图8A-8C)。此外，在30mg/kg/天时Ednra和Ednrb被下调。在将10mg/kg/天的阿曲生坦治疗与未治疗的对照进行比较时，在小鼠和人类之间重叠且差异表达的基因中，Ccnd1、Ppara、Agt、Map2k2和Hoxa9上调，而Grk5、Mllt3、Klf2、Pparg、Hgf、Edn1、Fos、Ptgs2、and IL-1b被下调(图8A)。查看将20mg/kg/天的阿曲生坦治疗与未治疗的对照进行比较时差异表达的重叠基因，图8B显示Ccdn1、Cat、Ppara、Map2k2、Hoxa9、Agt和Egfr上调，而Nfatc1、Grk5、Klf2、Cav1、Pparg、Itga5、Myc、Ednra、Sell、Hgf、Mmp2、Edn1、Syk、Fos和IL-1b均被下调。最后，当将30mg/kg/天的阿曲生坦治疗与未经处理的对照进行比较时，物种间重叠的差异表达基因包括上调基因Ccnd1、Agt、Cat、Map2k2、Hoxa9和Ppara，以及下调基因Ednrb、Myc、Mllt3、Hdac7、Ednra、Itga5、Grk5、Pparg、Klf2、Hgf、Mmp2、Sell、Sphk1、Fos、Syk、Edn1和IL-1b(图8C)。

[1165] 应用了Ingenuity pathway analysis(IPA)和基因组富集分析(GSEA)来系统地鉴定与在不同剂量的阿曲生坦差异表达的基因相关的途径。在IPA中，显著富集的规范性途径，包括调整后的p值小于0.001，而激活z评分上没有过滤器，示于表4。IPA分析表明，以30mg/kg/天的阿曲生坦治疗可降低NF-κB信号传导、IL-6途径信号传导(例如STAT3)和PDGF信号传导。表9-11列出了对于NF-κB信号传导(表9)、IL-6信号传导(表10)和PDGF信号传导

(表11),受阿曲生坦治疗影响的特定信号传递组分。此外,IPA证实,阿曲生坦治疗诱导的基因表达变化可在挽救途径中协同发挥作用,例如,减少炎症和增殖途径。表5显示了阿曲生坦治疗后来自GSEA的正向和负向富集基因集。如表5所示,GSEA鉴定出一致的负向富集(NES<-1.5和调整的p值<0.05),表明在10、20和30mg/kg/天用阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,标志信号传递通路的表达不足,包括通过NF-κB的TNFα信号传导,上皮间质转化,炎症反应,IL6-JAK-STAT3信号传导以及与细胞增殖相关的基因集(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)。

[1166] 使用Ingenuity Pathway进行的上游调节剂分析,确定了潜在的上游调节性调节分子的预测激活/失活状态,与生物过程和途径有关,该生物过程和途径在30mg/kg/天阿曲生坦中受到差异调节(表6,7和8)。表6、7和8显示促炎、纤维化和细胞增殖的减少是预期的抑制炎症、纤维化和细胞增殖的一种或多种正性调节剂和/或预期的激活炎症、纤维化和细胞增殖的一种或多种负性调节剂的结果。预期的细胞因子、生长因子、转录调节剂、配体依赖性核受体、跨膜受体和G偶联蛋白受体的抑制和激活可以包括但不限于EDN1、CCL5、CD40LG、CSF2、CSF3、CXCL2、IFNA2、IFNG、OSM、PF4、PRL、肿瘤坏死家族(TNF、TNFSF11、TNFSF12)、TSLP、WNT3A、白介素细胞因子家族(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-样受体家族(TLR3、TLR4、TLR9)、JUNB、YAP1、TEAD1、TEAD2、TEAD3、TEAD4、NFKB1、JUNB、STAT1、STAT3、STAT4、SMAD2、SMAD3和SMAD4。

[1167] 如表4、5和8所示,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗降低了NF-κB信号传导。表9中显示了用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗后差异表达的NF-κB信号传导。表9显示,NK-κB信号传导减少是NF-κB信号传导的一种或多种正调节剂减少和/或NF-κB信号传导的一种或多种负调节剂增加的结果。表9还显示,NK-κB信号传导的减少也是调节NF-κB信号传导的一种或多种核心成分从而减少NF-κB信号传导的结果。NF-κB信号传导途径成分可包括但不限于CHUK、FADD、IKBKB、IKBKG、IL1A、IL1R1、MAP3K1、MAP3K14、MAP3K7、MYD88、NFKB1、NFKBIA、RELA、RIPK1、TAB1、TNF、TNFAIP3、TNFRSF1A、TNFRSF1B、TRADD和TRAF6(参见,例如,BIOCARTA NFKB_PATHWAY)。

[1168] 如表5和10所示,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗减少了IL-6信号传导。在表10中可以发现在用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗后差异表达的IL-6信号传导的成分。表10显示IL-6信号传导的减少是IL-6信号传导的一种或多种正调节剂减少和/或IL-6信号传导的一种或多种负调节剂增加的结果。表10还显示,IL-6信号传导的减少也是调节IL-6信号传导的一种或多种核心成分以致IL-6信号传导减少的结果。IL-6信号传导途径成分可包括但不限于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(参见,例如,Wiki Pathway IL6_SIGNALING_PATHWAY)。

[1169] 如表4和11所示,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗降低了PDGF信号传导。在表11中可以发现用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗后差异表达的PDGF信号传导的成分。表11显示,PDGF信号传导的减少是PDGF信号传导的一种或多种正调节剂减少和/或PDGF信号传导的一种或多种负调节剂增加的结果。表11还显示,PDGF信号传导的减少也是PDGF信号传导的一种或多种核心组分的调节的结果,从而减少PDGF信号传导。PDGF信号传导途径成分可以包括但

不限于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(例如参见Wiki Pathway PDGF_PATHWAY)。例如,阿曲生坦可以抑制选自以下的一种或多种PDGF信号传导途径成分的表达和/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。

[1170] 如表5和12所示,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗减少了与细胞增殖相关的信号传导。表12中显示了用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗后差异表达的细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的成分。表12显示了细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的减少是细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的一种或多种正调节剂减少和/或细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的一种或多种负调节剂增加的结果。表12还显示细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的减少也是细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)的一种或多种核心成分的调节的结果,使得细胞增殖相关信号传导(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)减少。与细胞增殖相关的信号传导途径(有丝分裂纺锤体和G2M检查点)组分可以包括但不限于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(参见,例如,MSigDB标志_G2M_检查点和HALLMARK_有丝分裂_纺锤体)。

[1171] 如表5和13中所示,用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗降低了炎症反应信号传导。表13中显示了用30mg/kg/天的阿曲生坦治疗后差异表达的炎症反应信号传导的成分。表13显示炎症反应信号传导的减少是炎症反应信号传导的一种或多种正调节剂减少和/或炎症反应信号传导的一种或多种负调节剂增加的结果。表13还显示,炎症反应信号传导的减少也是调节炎症反应信号传导的一种或多种核心成分以致炎症反应信号传导减少的结果。炎症反应信号传导途径成分可以包括但不限于RNF144B、ROS1、SLC7A2、F3、NFKBIA、HPN、SLC4A4、CHST2、IL1B、CDKN1A、BTG2、CSF1、SLC11A2、EIF2AK2、EDN1、NFKB1、SERPINE1、SLC7A1、CCL20、IL1R1、LY6E和GABBR1(参见,例如,MSigDB标志_炎症_反应)。

[1172] 图10显示了在两种模型(IgAN和ET-1处理的HRMC的g-ddY小鼠模型)中,阿曲生坦治疗对标志基因集的影响的交叉验证。图10说明了负富集得分的一致性,表明标志基因集的表达不足(即通过NF-κB的TNFα信号传导、有丝分裂纺锤体、炎症反应、上皮间质转化、IL2-STAT5信号传导、IL6-JAK-STAT3信号传导、G2M检查点、E2F靶标、补体、细胞凋亡和同种异体移植排斥),其为在g-ddY和HRMC模型系统中使用阿曲生坦治疗的结果。与未处理的HRMC(对照)相比,用ET-1处理HRMC后的富集基因集显示正富集得分,表明相同标志基因集的过表达(即通过NF-κB的TNFα信号传导、有丝分裂纺锤体、炎症反应、上皮间质转化、IL2-STAT5信号传导、IL6-JAK-STAT3信号传导、G2M检查点、E2F靶标、补体、细胞凋亡和同种异体移植排斥)。

[1173] 对肾小球系膜细胞相关基因标签的分析示于图11A和图11B中。图11A显示了用

30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后与0mg/kg/天的阿曲生坦治疗(对照)相比差异表达的基因之间,在ET-1存在的情况下以25nM阿曲生坦处理HRMC后差异表达的基因,和已公开的人肾小球系膜单细胞标签(Lake等人,2018)的重叠基因。图11B示出了在0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)治疗的g-ddY小鼠中,与肾小球膜细胞标签相关的44个基因的表达水平的增加和/或降低,以及以10、20和30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后表达水平的降低和/或增加。肾小球系膜细胞相关基因标签的组分如表14所示。

[1174] 基于RNA-seq数据的潜在生物标志物的评估显示在图12A-12B中。图12A总结了以下选定生物标志物之间的小鼠相对人类可翻译性:ALPL、AMN、ASL、CRYL1、DPEP1、GAPDH、IGF1、PDZK1IP1、PEBP1、SELENBP1、SLC19A1和SLC6A19。图12A显示了血浆/血清和/或尿液中存在哪些潜在的生物标志物,以及潜在的生物标志物是否在小鼠和人中均表达。由于在小鼠中产生了RNA-seq数据,因此基于一组标准过滤潜在的生物标记物(如图12A所示)被用于限制缺乏可翻译性的未来潜在问题。对于对照和10mg/kg/天、20mg/kg/天和30mg/kg/天阿曲生坦治疗,绘制了每种潜在生物标志物的基因表达变化(log2(CPM))(图12B)。根据图12A中的标准和图12B中的RNA-seq数据,IGF1、DPEP1、ASL、AMN、ALPL和SLC6A19被鉴定为潜在的生物标志物。

[1175] 总之,阿曲生坦治疗后的基因表达分析表明,治疗诱导了在挽救途径中协同起作用的基因的变化(例如,炎症和增殖途径的减少)。另外,RNA-seq数据确定了可以与ET-1(EDN1)、TNF和FGF-2一起使用的潜在生物标志物(例如IGF1,DPEP1,ASL,AMN,ALPL和SLC6A19)。请注意,治疗后基因表达的总体剂量依赖性变化表明,生物标志物和功能性UACR读数可结合使用。

[1176] 表

[1177] 表1:阿曲生坦10mg/kg/天相对于对照的前40DEGs(25上调和15下调)。

[1178]

前 25 上调基因				前 15 下调基因			
符号	logFC	P 值	FDR	符号	logFC	P 值	FDR
Cryl1	0.520646	7.06E-05	0.035738	Apoc1	-1.92878	0.000107	0.045268
Pdzk1ip1	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
Hacl1	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	Filip1l	-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				
Ethe1	0.941025	7.89E-06	0.02068				
Slc16a1	0.980825	1.07E-06	0.008642				
Ndrg1	0.988732	4.13E-06	0.016337				
Arntl	1.039427	6.32E-05	0.034124				
Npas2	1.41519	1.37E-05	0.020966				

[1179]

[1180] 表2:阿曲生坦20mg/kg/天相对于对照的前50DEGs(25上调和25下调)

前 25 上调基因				**前 25 下调基因**			
符号	**logFC**	**P 值**	**FDR**	**符号**	**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	Sprr2a3	-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

[1181]

	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
[1182]	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

[1183] 表3:阿曲生坦30mg/kg/天相对于对照的前50个DEGs(25上调和25下调)

前 25 上调基因				前 25 下调基因			
符号	**logFC**	**P 值**	**FDR**	**符号**	**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
Ndrg1	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
Ethe1	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

[1184]

[1185]

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

[1186] 表4:用0(对照)、10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦处理g-ddY小鼠后,富集的信号传导途径。Z分数值表示每种剂量下所见效果的大小。

[1187]

典型的途径	**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
叶酸聚谷氨酰化	-1	0.447	1.342
PTEN 信号传导	-0.426	1.029	2.214
Apelin 心脏成纤维细胞信号传导通路	1.134	0.577	1.732
NRF2 介导的氧化应激反应	0.471	-0.392	1.3
谷胱甘肽氧化还原反应 I	-0.302	-0.277	2.496
色氨酸降解 III(真核生物)	0.378	-1.265	3.742
TCA 周期 II(真核生物)	0.277	-0.535	3.207

[1188]

糖酵解 I	0.577	0	3.051
糖异生 I	0.905	-0.302	3.464
心脏肥大信号传导(增强)	0.361	-0.396	-6.236
肝纤维化信号传导通路	-0.25	-3.181	-5.058
PDGF 信号传导	-0.5	-2.353	-3.528
GP6 信号传导通路	0	-1.715	-4.938
NF-κB 信号传导	0.507	-1.313	-4.636
B 淋巴细胞中的 PI3K 信号传导	0.426	-1.333	-4.041
病毒对 NF-κB 的激活	0	-0.816	-3.9
PEDF 信号传导	0	-1.043	-3.922
精子运动	1.213	1.633	-2.263
Sirtuin 信号传导通路	0.849	0.62	-1.254
异种生物代谢的一般信号通路	-0.577	-1.581	-0.152
Gα12/13 信号传导	-1.279	-0.707	-0.949
TNFR2 信号传导	-1.89	0	-1.291
松弛肽信号传导	-0.535	-0.853	-2.449
桩蛋白信号传导	-1	-0.626	-2.268
整合素信号传导	-0.928	-1.342	-3.311
急性期反应信号传导	-1.177	-1.298	-2.832
小细胞肺癌信号传导	-0.905	-1.886	-2.236
淋巴毒素 β 受体信号传导	-1.508	-1.291	-2.183
GM-CSF 信号传导	-0.243	-1.46	-1.225
急性髓细胞白血病信号传导	-0.258	-0.853	-1.134
鞘氨醇-1-磷酸信号传导	-0.218	-0.73	-1.808
PI3K/AKT 信号传导	0.447	-0.18	-1.947
IGF-1 信号传导	0.243	-0.408	-1.633
多形性成胶质细胞瘤信号传导	1	-0.16	-3.464
凝血酶信号传导	1.3	-0.926	-2.828
Gαq 信号传导	1	-0.822	-2.16
神经胶质瘤信号传导	0.5	-0.816	-2.353

[1189]

IL-8 信号传导	0.365	-0.905	-2.828
HGF 信号传导	-0.688	0	-3.182
Toll 样受体信号传导	-0.302	-0.258	-2.982
巨胞饮信号传导	0.277	0.243	-2.828
LPS/IL-1 介导的 RXR 功能抑制	0.535	0.626	-2.746
STAT3 途径	-0.218	0.192	-2.556
CXCR4 信号传导	0	0.333	-2.214

[1190] 表5:基因集富集分析,显示了在用0(对照)、10、20或30mg/kg/天阿曲生坦处理g-ddY小鼠后标志基因集的富集。NES是归一化的富集得分,表明考虑了基因集大小。NES<-1.5或>1.5被认为具有生物学显著性。Adj p值是给定富集基因集的结果是假阳性结果的估计概率。

[1191]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天相对于对照		**阿曲生坦 20 mg/kg/天相对于对照**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天相对于对照**	
途径	**Adj p-值**	**NES**	**Adj p-值**	**NES**	**Adj p-值**	**NES**
标志__脂肪形成	6.03E-09	2.15	3.57E-10	2.26	6.25E-10	2.64
标志__同种异体移植物_排斥	1.42E-09	-2.25	3.57E-10	-2.90	2.41E-07	-2.12
标志_雄激素_响应	0.75	0.88	0.46	1.03	0.67	0.92
标志_血管生成	7.37E-04	-1.94	1.80E-05	-2.19	3.42E-03	-1.86
标志_顶端接合	1.06E-04	-1.79	3.57E-10	-2.24	1.23E-06	-2.00
标志_顶端表面	5.06E-02	-1.52	8.79E-03	-1.67	0.03	-1.65
标志_凋亡	2.22E-03	-1.59	1.04E-08	-2.17	6.12E-03	-1.52
标志_胆汁酸代谢	6.97E-06	2.08	4.69E-09	2.39	1.42E-08	2.40
标志_胆固醇动态平衡	0.47	1.03	0.46	-1.03	0.27	1.14
标志_凝结	1.38E-2	-1.53	4.51E-07	-2.11	6.12E-03	-1.56
标志_补体	7.80E-03	-1.51	3.81E-07	-2.01	3.50E-03	-1.56
标志_DNA 修复	0.94	0.79	0.93	0.83	3.50E-03	1.52

[1192]

标志_E2F 靶标	3.92E-08	-2.07	3.57E-10	-2.34	1.19E-02	-1.46
标志_上皮间质转化	8.33E-10	-2.47	3.57E-10	-2.92	6.25E-10	-2.60
标志_雌激素响应早期	0.09	-1.27	3.84E-03	-1.52	0.10	-1.22
标志_雌激素反应晚期	0.18	-1.18	2.80E-02	-1.37	0.18	1.16
标志_脂肪酸代谢	5.83E-09	2.25	3.57E-10	2.51	6.25E-10	2.90
标志_G2M_检查点	4.73E-09	-2.15	3.57E-10	-2.26	4.82E-06	-1.92
标志_糖酵解	3.80E-04	1.62	1.52E-03	1.53	1.10E-06	1.96
标志_HEDGEHOG_信号传导	5.56E-02	-1.51	8.79E-03	-1.72	1.76E-03	-1.94
标志_血红素代谢	1.38E-04	1.57	4.00E-06	1.92	2.51E-07	1.99
标志_低氧	2.81E-02	-1.38	1.65E-02	-1.62	0.17	-1.18
标志_IL2 STAT5 信号传导	1.28E-04	-1.77	1.38E-09	-2.20	3.44E-03	-1.56
标志_IL6_JAK_STAT3_信号传导	9.50E-08	-2.34	3.57E-10	-2.92	1.07E-07	-2.33
标志_炎症反应	8.33E-10	-2.34	3.57E-10	-2.96	6.25E-10	-2.40
标志_干扰素 α 响应	4.12E-05	-1.96	1.48E-09	-2.44	5.93E-04	-1.80
标志_干扰素 γ 响应	8.33E-10	-2.26	3.57E-10	-2.88	8.95E-10	-2.26
标志_KRAS_信号传导_DN	0.10	1.28	0.08	1.32	0.26	-1.12
标志_KRAS_信号传导 UP	8.33E-10	-2.24	3.57E-10	-2.65	7.40E-10	-2.31
标志_有丝分裂纺锤体	3.13E-03	-1.55	1.61E-05	-1.79	9.54E-08	-2.02

[1193]

标志_MTORC1 信号传导	0.28	1.11	0.11	1.23	2.36E-05	1.81
标志_MYC_靶标_V1	0.18	-1.17	0.94	-0.81	0.09	1.26
标志_MYC_靶标_V2	0.88	-0.780	0.94	0.76	0.64	0.92
标志_肌形成	0.18	-1.19	2.82E-03	-1.60	0.07	-1.30
标志_NOTCH_信号传导	0.76	0.83	0.94	0.69	0.29	-1.15
标志_氧化磷酸化	8.33E-10	3.06	3.57E-10	3.38	6.25E-10	3.69
标志_P53 途径	0.25	-1.12	0.06	-1.3	0.27	1.10
标志_胰腺 β 细胞	0.75	0.85	0.51	0.98	0.39	1.07
标志_过氧物酶体	3.55E-03	1.68	2.66E-04	1.88	6.93E-08	2.39
标志_PI3K AKT MTOR 信号传导	0.73	-0.92	0.12	-1.24	0.86	0.83
标志_蛋白质分泌	0.42	1.06	0.34	1.08	2.75E-03	1.73
标志_活性氧物种途径	0.02	1.59	9.30E-04	1.61	6.02E-04	1.98
标志_精子发生	0.74	0.89	0.21	1.17	0.20	1.21
标志_TGFβ 信号传导	7.80E-03	-1.72	2.66E-04	-1.96	0.03	-1.55
标志_TNFA 信号传导_通过 NFKB	8.33E-10	-2.55	3.57E-10	-3.06	6.25E-10	-2.63
标志_未折叠的蛋白质反应	0.73	-0.91	0.99	-0.64	0.90	0.78
标志_UV_反应_DN	1.64E-08	-2.19	3.57E-10	-2.36	6.25E-10	-2.39
标志_UV_反应_UP	0.08	1.28	0.22	1.15	2.13E-03	1.63
标志_WNT_β_连环蛋白_信号传导	0.50	-1.02	0.13	-1.57	0.02	-1.63
标志_异物代谢	4.98E-07	1.95	9.17E-09	2.16	6.25E-10	2.38

[1194] 表6:按细胞因子和生长因子分子类型分组的上游调节剂的列表。基于数据集和IPKB中基因靶点之间重叠基因的数量,重叠的P值表示富集的显著性。激活z得分阈值<-2或>2和重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[1195]

上游调节剂	分子类型	预测的激活状态	激活 z-得分	重叠的 p-值
VEGFB	生长因子	激活的	3.128	0.0183
CCN5	生长因子	激活的	2.45	0.000199
DKK1	生长因子	激活的	2.113	0.0264
GDF2	生长因子	抑制的	-2.055	0.0000181
PF4	细胞因子	抑制的	-2.219	0.0331
CCL5	细胞因子	抑制的	-2.268	0.00286
BMP2	生长因子	抑制的	-2.435	0.00524
FGF23	生长因子	抑制的	-2.497	0.000088
VEGFA	生长因子	抑制的	-2.501	5.6E-09
TNFSF11	细胞因子	抑制的	-2.519	0.000579
TSLP	细胞因子	抑制的	-2.533	0.0371
PDGFB	生长因子	抑制的	-2.622	0.0453
TGFB2	生长因子	抑制的	-2.631	0.0000392
TGFB3	生长因子	抑制的	-2.663	0.00265
IGF1	生长因子	抑制的	-2.676	0.0000051
IL10	细胞因子	抑制的	-2.775	0.000086
CXCL12	细胞因子	抑制的	-2.851	0.000837
IL21	细胞因子	抑制的	-2.886	0.0482
CSF3	细胞因子	抑制的	-3.116	0.000333
TNFSF12	细胞因子	抑制的	-3.271	0.0184
IFNA2	细胞因子	抑制的	-3.465	0.0171
NRG1	生长因子	抑制的	-3.478	0.000000103
PRL	细胞因子	抑制的	-3.529	1.13E-10
CD40LG	细胞因子	抑制的	-3.607	0.0000006

[1196]

EGF	生长因子	抑制的	-3.649	7.11E-09
WNT3A	细胞因子	抑制的	-3.711	3.78E-08
IL33	细胞因子	抑制的	-3.781	0.00000473
IL6	细胞因子	抑制的	-3.872	0.00000371
IL3	细胞因子	抑制的	-3.894	6.97E-08
IL2	细胞因子	抑制的	-4.023	0.00000511
EDN1	细胞因子	抑制的	-4.26	0.00012
FGF2	生长因子	抑制的	-4.33	3.56E-09
IFNG	细胞因子	抑制的	-4.604	1.34E-12
AGT	生长因子	抑制的	-4.741	5.66E-13
IL1A	细胞因子	抑制的	-4.942	0.00513
HGF	生长因子	抑制的	-5.138	1.15E-10
TGFB1	生长因子	抑制的	-5.163	1.87E-26
CSF2	细胞因子	抑制的	-5.645	7.08E-10
OSM	细胞因子	抑制的	-5.912	0.000000269
TNF	细胞因子	抑制的	-6.593	5.21E-21
IL1B	细胞因子	抑制的	-7.154	4.35E-09

[1197] 表7：上游调节剂的列表，按跨膜受体、G蛋白偶联受体和蛋白复合物分子类型分组。基于数据集和IPKB中基因靶点之间重叠基因的数量，重叠的P值表示富集的显著性。激活z得分阈值<-2或>2，且重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[1198]

上游调节剂	分子类型	预测的激活状态	激活 z-得分	重叠的 p-值
PLA2R1	跨膜受体	激活的	2.917	0.0000325
FAS	跨膜受体	激活的	2.887	0.000000264
SMO	G 蛋白偶联受体	激活的	2.621	0.043
IGF1R	跨膜受体	激活的	2.165	0.00206
LGR5	跨膜受体	激活的	2.137	0.000486
层粘连蛋白(复合物)	复合物	激活的	2.043	0.00105

[1199]

PTGER4	G 蛋白偶联受体	激活的	2.017	0.000049
ADGRF5	G 蛋白偶联受体	激活的	2	0.0437
PROKR1	G 蛋白偶联受体	激活的	2	0.0437
26s 蛋白酶体	复合物	抑制的	-2.122	0.0000336
IL6R	跨膜受体	抑制的	-2.179	0.0213
FCGR1A	跨膜受体	抑制的	-2.201	0.000821
HTR7	G 蛋白偶联受体	抑制的	-2.219	0.0141
TCR	复合物	抑制的	-2.362	8.88E-11
TYROBP	跨膜受体	抑制的	-2.376	0.048
CHRM3	G 蛋白偶联受体	抑制的	-2.425	0.0079
TNFRSF1A	跨膜受体	抑制的	-2.449	0.0455
EDNRA	跨膜受体	抑制的	-2.449	0.0119
Pdgf(复合物)	复合物	抑制的	-2.779	0.015
F2R	G 蛋白偶联受体	抑制的	-3.04	0.00000844
IFNAR1	跨膜受体	抑制的	-3.094	0.0185
PI3K(复合物)	复合物	抑制的	-3.293	0.0000027
Ifnγ	复合物	抑制的	-3.354	0.0476
GPER1	G 蛋白偶联受体	抑制的	-3.527	0.000000242
LDL	复合物	抑制的	-3.568	0.000272
TREM1	跨膜受体	抑制的	-3.62	0.000494
CCR2	G 蛋白偶联受体	抑制的	-3.791	0.00113
F3	跨膜受体	抑制的	-3.862	0.0113
PDGF BB	复合物	抑制的	-3.976	6.87E-14
CG	复合物	抑制的	-4.34	1.58E-10
TLR4	跨膜受体	抑制的	-4.561	0.000392
Ige	复合物	抑制的	-4.883	0.00000228
TLR9	跨膜受体	抑制的	-4.894	0.00697
TLR3	跨膜受体	抑制的	-5.02	0.0158
NFkB(复合物)	复合物	抑制的	-5.503	0.0000354

[1200] 表8:按转录调节剂和配体依赖性核受体分子类型分组的上游调节剂列表。基于数据集和IPKB中基因靶点之间重叠基因的数量,重叠的P值表示富集的显著性。激活z得分阈值<-2或>2,且重叠阈值的p值<0.05被认为是显著的。

[1201]

上游调节剂	分子类型	预测的激活状态	激活 z-得分	重叠的 p-值
PPARGC1A	转录调节剂	激活的	8.123	1.65E-14
HNF4A	转录调节剂	激活的	4.856	3.88E-27
MYCN	转录调节剂	激活的	4.584	1.75E-10
RB1	转录调节剂	激活的	4.435	1.57E-09
SPDEF	转录调节剂	激活的	4.415	0.000000425
LHX1	转录调节剂	激活的	4.214	3.15E-15
HNF1A	转录调节剂	激活的	4.107	0.0000186
PITX2	转录调节剂	激活的	3.976	0.000000278
PPARG	配体依赖性核受体	激活的	3.581	3.16E-10
XBP1	转录调节剂	激活的	3.505	0.00651
SMAD7	转录调节剂	激活的	3.504	0.0218
IKZF1	转录调节剂	激活的	3.472	0.0000024
KLF15	转录调节剂	激活的	3.401	0.000534
NFE2L2	转录调节剂	激活的	3.389	2.21E-08
RUNX3	转录调节剂	激活的	3.355	0.0000332
PPARA	配体依赖性核受体	激活的	3.182	3.79E-17
IKZF3	转录调节剂	激活的	3.165	0.000634
NEUROG1	转录调节剂	激活的	3	0.0000441
RXRA	配体依赖性核受体	激活的	2.96	0.00000779
HNF1B	转录调节剂	激活的	2.944	0.0000399
TFAP2C	转录调节剂	激活的	2.899	0.00026
MLXIPL	转录调节剂	激活的	2.871	0.00638
GFI1	转录调节剂	激活的	2.82	0.000832
KLF2	转录调节剂	激活的	2.742	0.00107

[1202]

PPARGC1B	转录调节剂	激活的	2.664	0.000802
TFEB	转录调节剂	激活的	2.587	0.000232
MEOX2	转录调节剂	激活的	2.54	0.0197
ESRRA	配体依赖性核受体	激活的	2.517	0.0189
BCL6	转录调节剂	激活的	2.514	9.52E-09
GPS2	转录调节剂	激活的	2.51	0.00975
TCF7L1	转录调节剂	激活的	2.373	0.0384
CBX5	转录调节剂	激活的	2.355	0.0000488
DACH1	转录调节剂	激活的	2.354	0.0243
FOXO3	转录调节剂	激活的	2.338	9.92E-08
SRSF2	转录调节剂	激活的	2.328	0.00808
PRDM1	转录调节剂	激活的	2.281	0.000765
SREBF2	转录调节剂	激活的	2.277	0.0488
SMYD1	转录调节剂	激活的	2.213	1.71E-11
AHR	配体依赖性核受体	激活的	2.092	3.17E-13
PCGF2	转录调节剂	激活的	2	0.0127
Msx3	转录调节剂	抑制的	-2	0.0128
SPZ1	转录调节剂	抑制的	-2.022	0.0283
HIF1A	转录调节剂	抑制的	-2.042	5.35E-08
ARNT2	转录调节剂	抑制的	-2.079	0.00156
ETS1	转录调节剂	抑制的	-2.096	0.00125
TEAD4	转录调节剂	抑制的	-2.143	0.00305
NCOA3	转录调节剂	抑制的	-2.143	0.0176
ELK1	转录调节剂	抑制的	-2.151	0.00543
CEBPD	转录调节剂	抑制的	-2.154	0.00211
NR3C2	配体依赖性核受体	抑制的	-2.191	0.000655
KMT2A	转录调节剂	抑制的	-2.246	0.000564
FOXF1	转录调节剂	抑制的	-2.253	0.00866
NRIP1	转录调节剂	抑制的	-2.267	0.0000719
FOXM1	转录调节剂	抑制的	-2.307	0.000132

[1203]

SMAD2	转录调节剂	抑制的	-2.323	0.00988
HOXC6	转录调节剂	抑制的	-2.35	0.000765
SOX4	转录调节剂	抑制的	-2.397	0.0000114
STAT4	转录调节剂	抑制的	-2.401	7.22E-08
SMAD4	转录调节剂	抑制的	-2.417	0.00000815
MECP2	转录调节剂	抑制的	-2.419	0.0155
ESR1	配体依赖性核受体	抑制的	-2.439	7.07E-18
SP1	转录调节剂	抑制的	-2.444	7.53E-10
MESP2	转录调节剂	抑制的	-2.449	0.0255
REL	转录调节剂	抑制的	-2.451	0.0000517
NR4A1	配体依赖性核受体	抑制的	-2.488	7.08E-13
FOXC1	转录调节剂	抑制的	-2.563	0.0227
IRF8	转录调节剂	抑制的	-2.577	0.0237
MESP1	转录调节剂	抑制的	-2.646	0.0178
SNAI1	转录调节剂	抑制的	-2.699	6.16E-08
ECSIT	转录调节剂	抑制的	-2.72	0.00604
EGR1	转录调节剂	抑制的	-2.766	0.00543
TCF4	转录调节剂	抑制的	-2.836	0.00000487
PAX7	转录调节剂	抑制的	-2.883	0.00101
SPIB	转录调节剂	抑制的	-2.933	0.00407
MTPN	转录调节剂	抑制的	-2.942	0.000223
SMAD3	转录调节剂	抑制的	-2.952	0.000126
PDX1	转录调节剂	抑制的	-2.958	0.0000197
TWIST1	转录调节剂	抑制的	-2.987	0.000114
CCND1	转录调节剂	抑制的	-3.003	1.83E-08
TEAD1	转录调节剂	抑制的	-3.036	0.00192
MEF2D	转录调节剂	抑制的	-3.056	0.000802
FOXL2	转录调节剂	抑制的	-3.108	0.00539
TEAD2	转录调节剂	抑制的	-3.153	0.00127
SMARCA4	转录调节剂	抑制的	-3.211	1.99E-09

[1204]

NFKB1	转录调节剂	抑制的	-3.239	0.0000117
SRF	转录调节剂	抑制的	-3.269	0.000056
GATA1	转录调节剂	抑制的	-3.309	0.00268
FOXC2	转录调节剂	抑制的	-3.361	0.048
TP53	转录调节剂	抑制的	-3.365	1.2E-36
CTNNB1	转录调节剂	抑制的	-3.373	2.83E-14
SPI1	转录调节剂	抑制的	-3.51	0.0135
TEAD3	转录调节剂	抑制的	-3.638	0.0102
FEV	转录调节剂	抑制的	-3.651	0.000117
ERG	转录调节剂	抑制的	-3.672	0.0000583
JUNB	转录调节剂	抑制的	-3.721	0.00172
MRTFA	转录调节剂	抑制的	-3.84	0.0491
STAT1	转录调节剂	抑制的	-3.918	0.00156
KLF4	转录调节剂	抑制的	-3.94	0.0148
Tcf7	转录调节剂	抑制的	-3.984	0.0000319
YAP1	转录调节剂	抑制的	-4.255	0.0000177
RELA	转录调节剂	抑制的	-4.344	0.0000969
IRF7	转录调节剂	抑制的	-4.492	0.00811
STAT3	转录调节剂	抑制的	-4.716	5.94E-09
MRTFB	转录调节剂	抑制的	-4.734	0.000158
KDM5A	转录调节剂	抑制的	-5.858	1.92E-13

[1205] 表9:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,NF-kB信号传导途径的组分的基因表达。

[1206]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		阿曲生坦 20 mg/kg/天		阿曲生坦 30 mg/kg/天	
符号	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

[1207]

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

[1208]

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
Per1	-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

[1209] 表10:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,IL6信号传导途径的组分的基因表达。

[1210]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		**阿曲生坦 20 mg/kg/天**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天**	
符号	**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
Il1r1	-0.29875	0.455743	-0.82629	0.029887	-0.60782	0.044115

[1211] 表11:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,PDGF信号传导途径的组分的基因表达。

[1212]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		**阿曲生坦 20 mg/kg/天**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天**	
符号	**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

[1213]

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

[1214] 表12:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,细胞增殖信号传导途径的组分(有丝分裂纺锤体和G2M细胞周期检查点)的基因表达。

[1215]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		**阿曲生坦 20 mg/kg/天**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天**	
符号	**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

[1216]

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

[1217] 表13:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,炎症反应信号传导途径的组分的基因表达。

[1218]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		**阿曲生坦 20 mg/kg/天**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天**	
符号	**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

[1219]

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

[1220] 表14:与0mg/kg/天的阿曲生坦(对照)相比,用10、20或30mg/kg/天的阿曲生坦治疗g-ddY小鼠后,与肾小球系膜细胞标签相关的44个基因的基因表达。

[1221]

	阿曲生坦 10 mg/kg/天		**阿曲生坦 20 mg/kg/天**		**阿曲生坦 30 mg/kg/天**	
符号	**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

[1222]

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
Ptprm	-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

[1223]

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

[1224] 结论

[1225] 因此,在自发性IgA肾病的g-ddY小鼠模型中,与未用阿曲生坦治疗的对照g-ddY小鼠相比,以20和30mg/kg/天的阿曲生坦在约5天的治疗后显著降低了蛋白尿。在这些剂量下观察到的蛋白尿降低的幅度(比基线降低>60%)被认为具有高度的临床意义,表明阿曲生坦减少了IgA肾病小鼠模型中的蛋白尿。

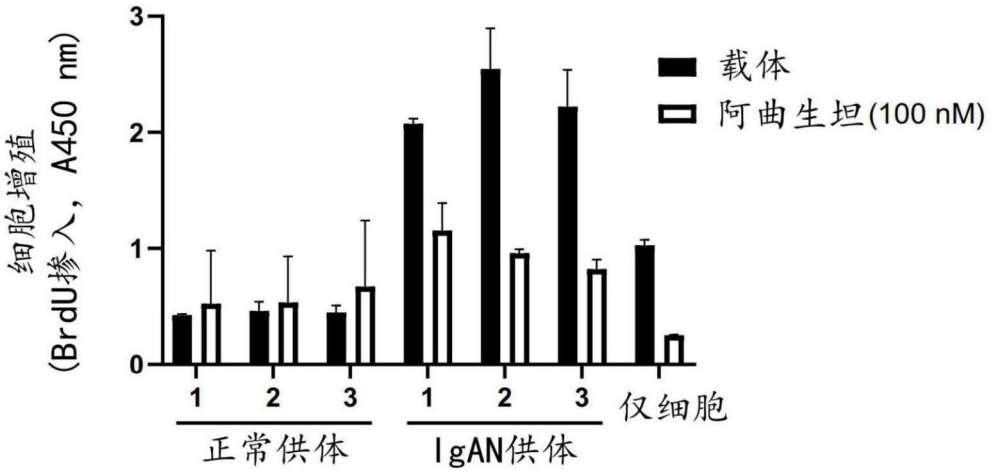

细胞增殖
(BrdU掺入，A450 nm)
3
2
1
0
载体
阿曲生坦(100 nM)
1
2
3
1
2
3
仅细胞
正常供体
IgAN供体

图1A

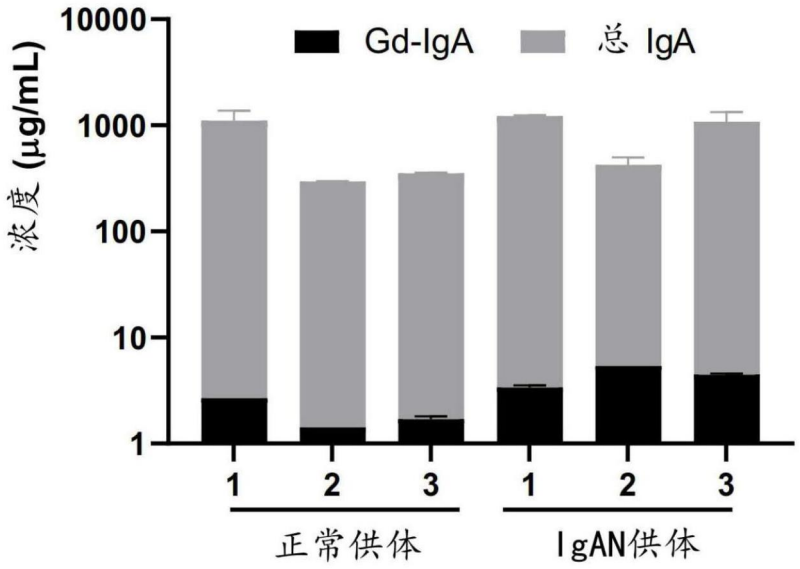

浓度 (μg/mL)
10000
1000
100
10
1
Gd-IgA
总 IgA
1
2
3
1
2
3
正常供体
IgAN供体

图1B

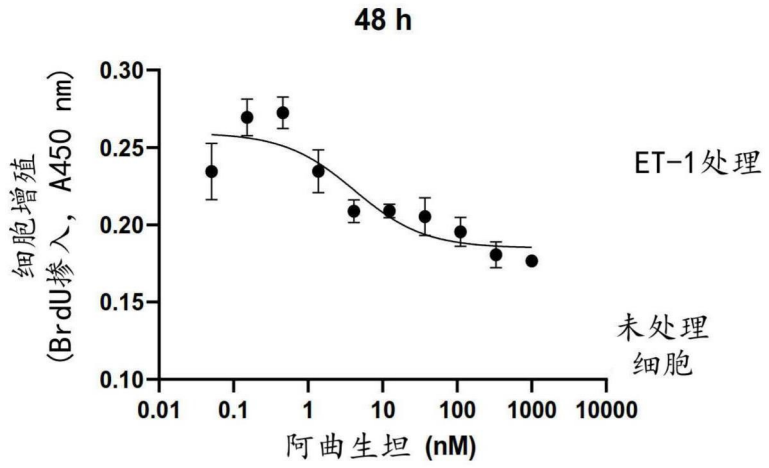

48 h
细胞增殖
(BrdU掺入，A450 nm)
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阿曲生坦 (nM)
ET-1处理
未处理
细胞

图2A

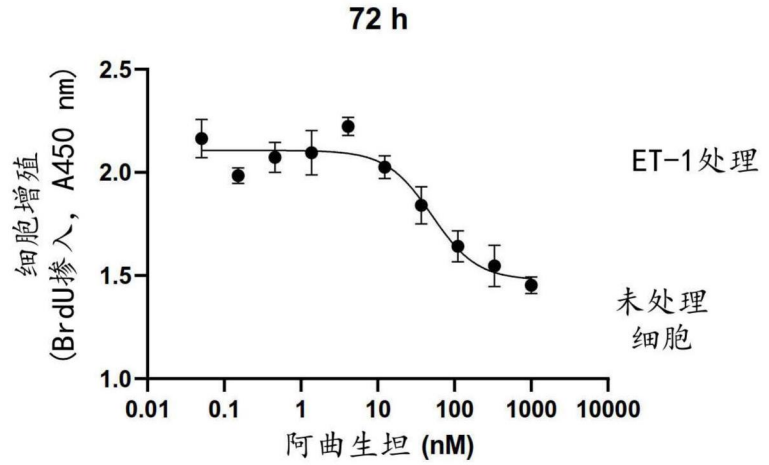

72 h
细胞增殖
(BrdU掺入，A450 nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阿曲生坦 (nM)
ET-1处理
未处理
细胞

图2B

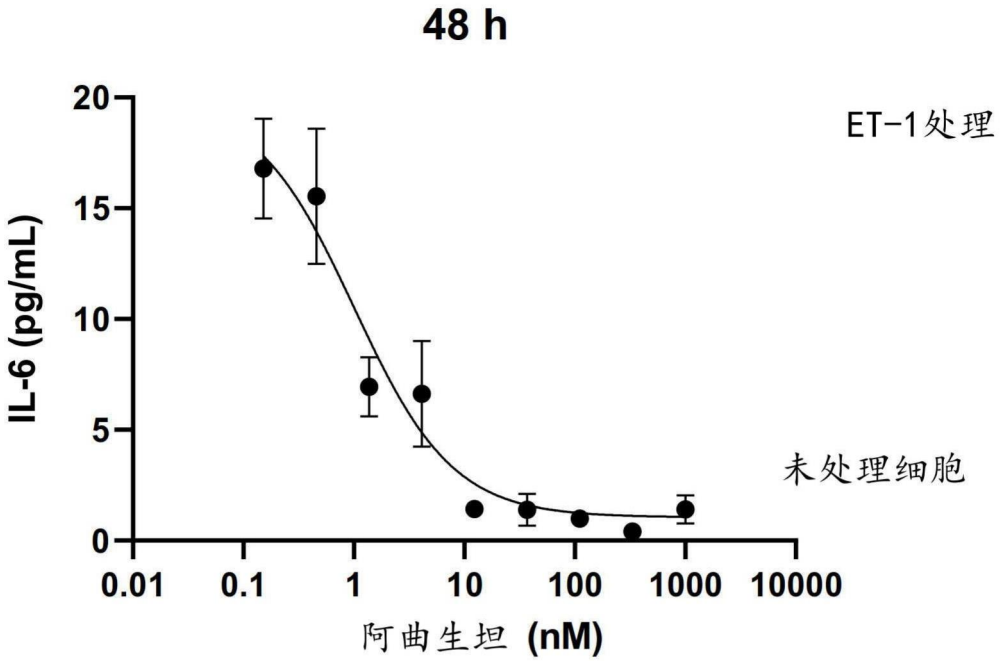

48 h
IL-6 (pg/mL)
20
15
10
5
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阿曲生坦 (nM)
ET-1处理
未处理细胞

图3A

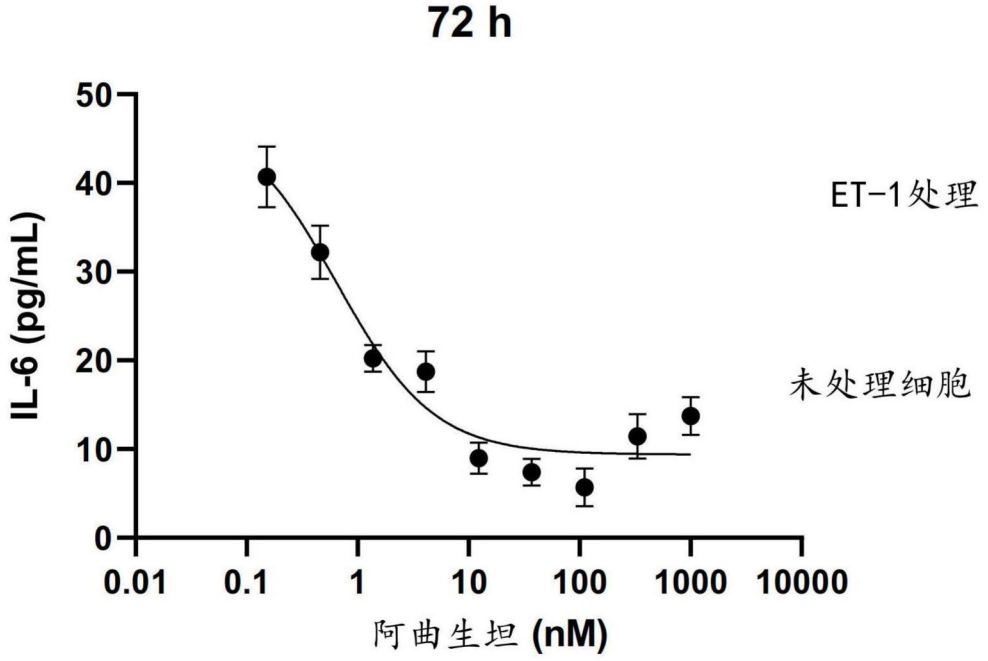

72 h
IL-6 (pg/mL)
50
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
阿曲生坦 (nM)
ET-1处理
未处理细胞

图3B

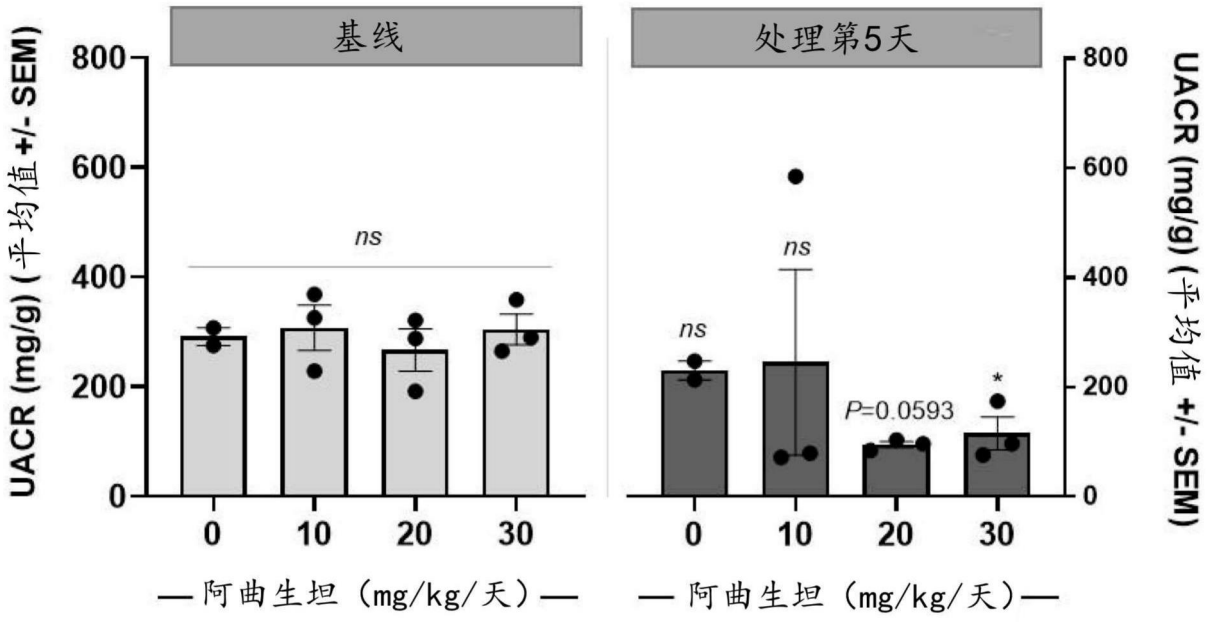

基线
处理第5天
UACR (mg/g) (平均值 +/- SEM)
800
600
400
200
0
ns
ns
ns
P=0.0593
*
0
10
20
30
— 阿曲生坦（mg/kg/天）—
— 阿曲生坦（mg/kg/天）—

图4

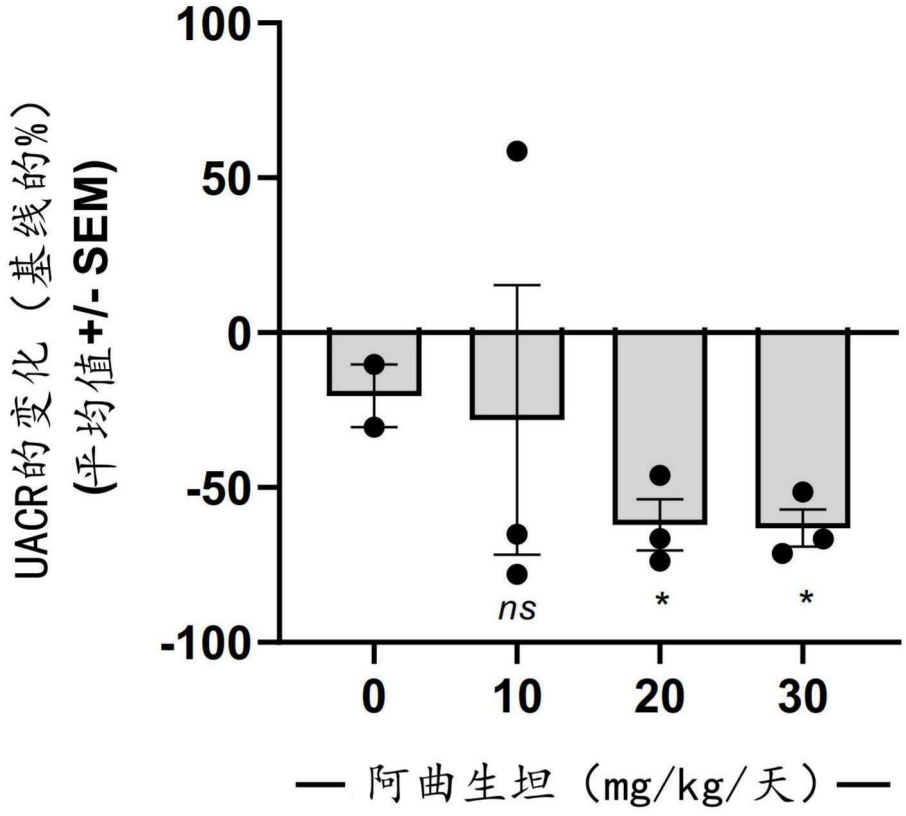

UACR的变化（基线的%）
(平均值+/- SEM)
100
50
0
-50
-100
ns
*
*
0
10
20
30
— 阿曲生坦（mg/kg/天）—

图5

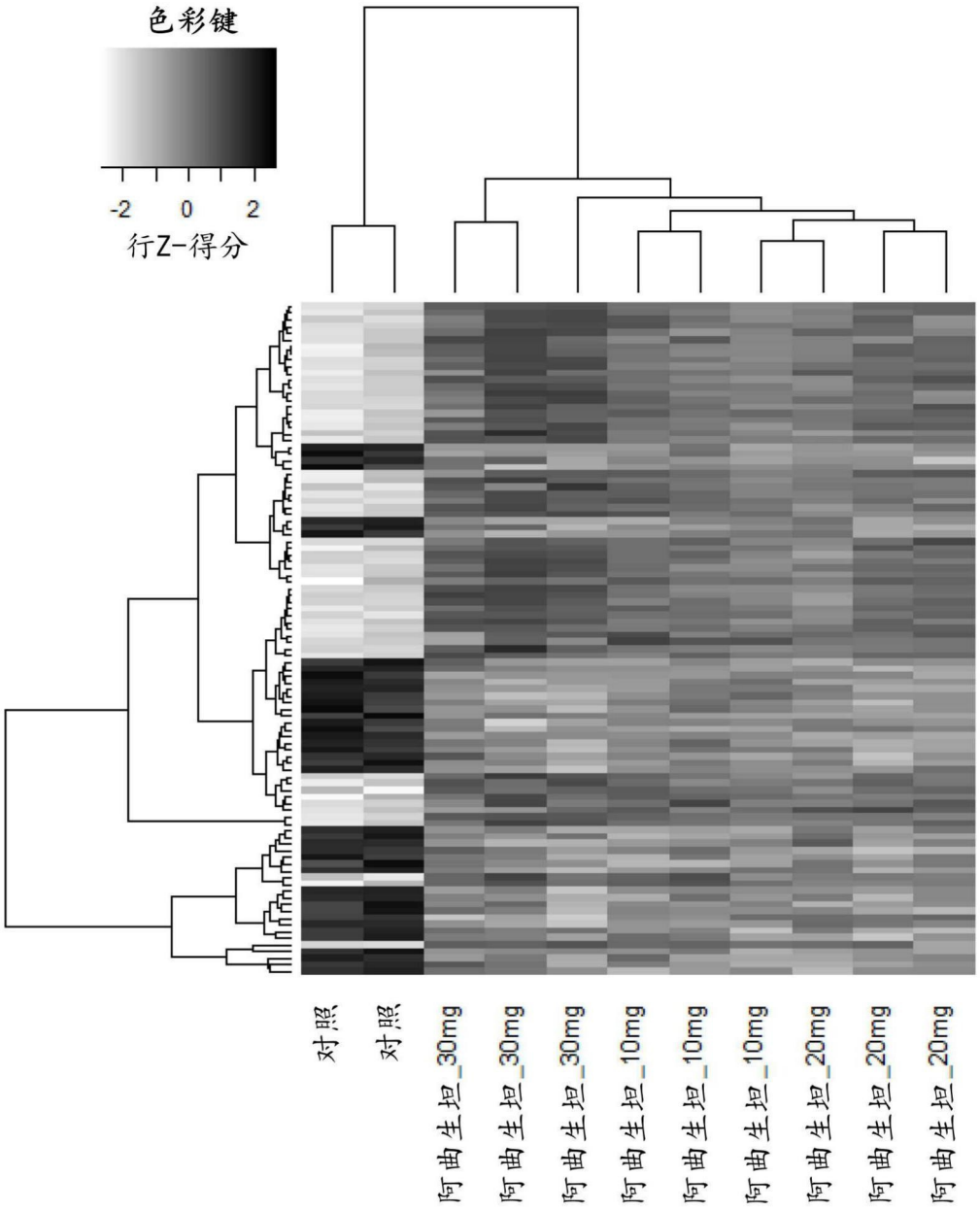

色彩键
-2
0
2
行Z-得分
对照
对照
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_20mg
阿曲生坦_20mg
阿曲生坦_20mg

图6

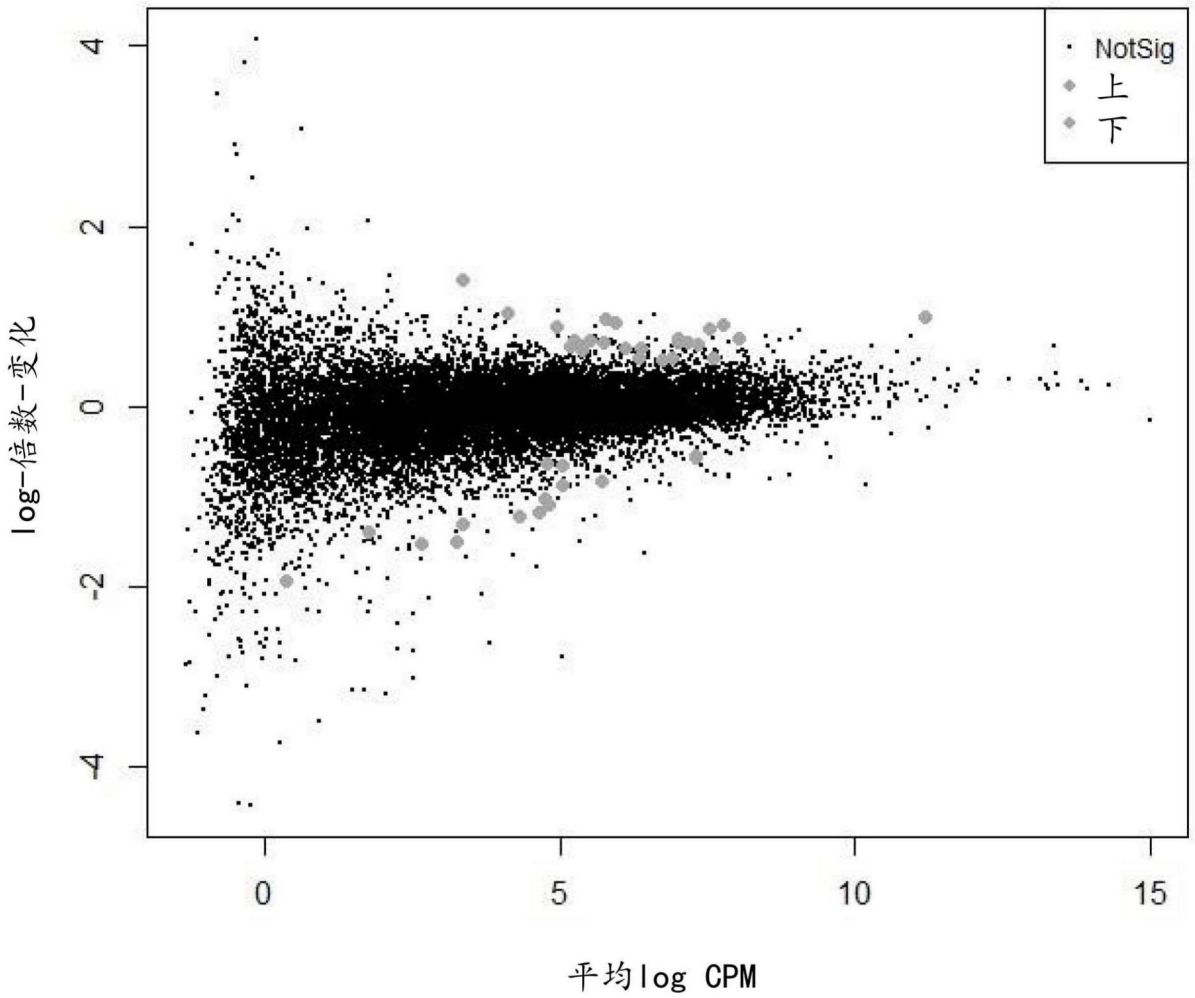


图7A

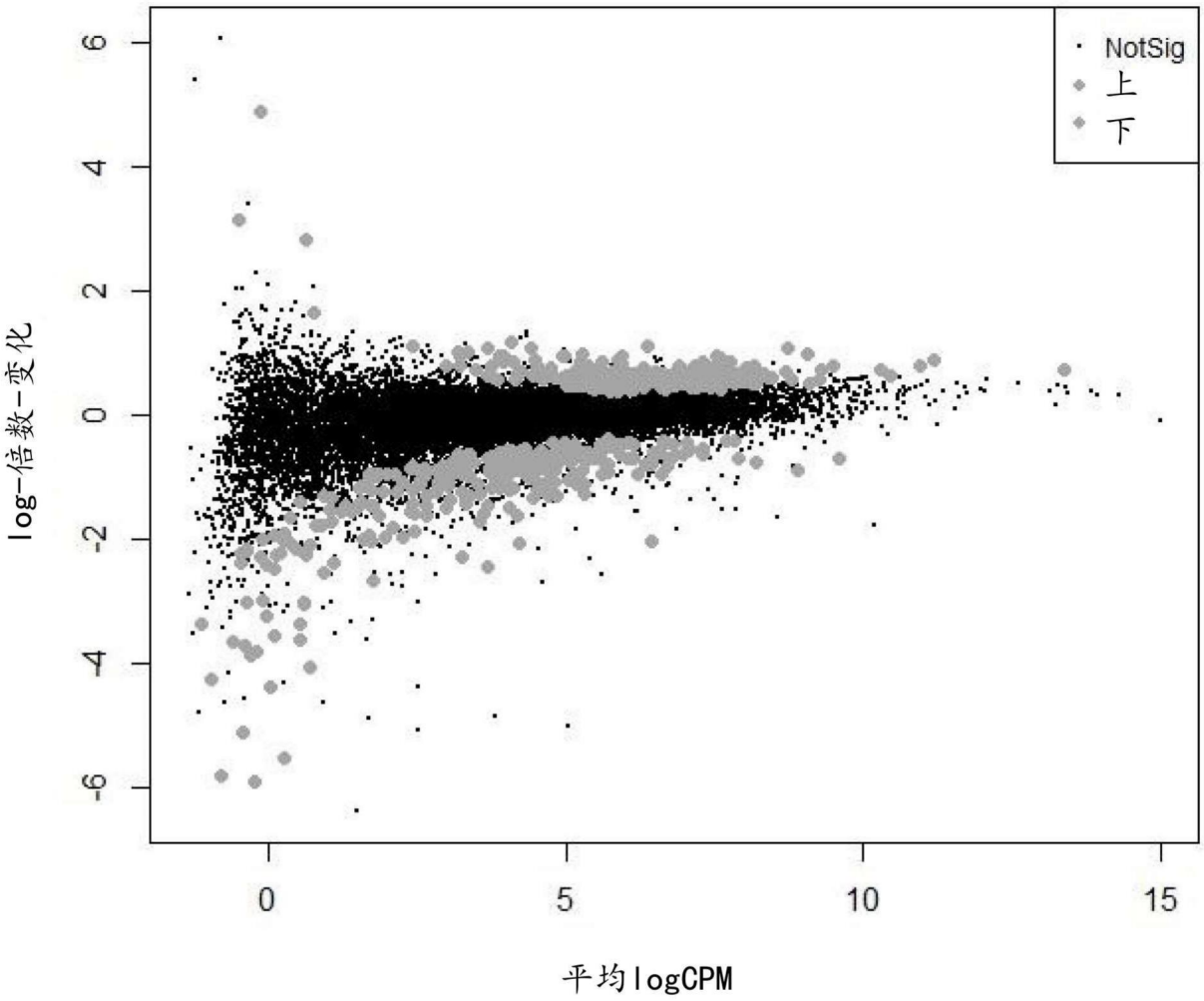


图7B

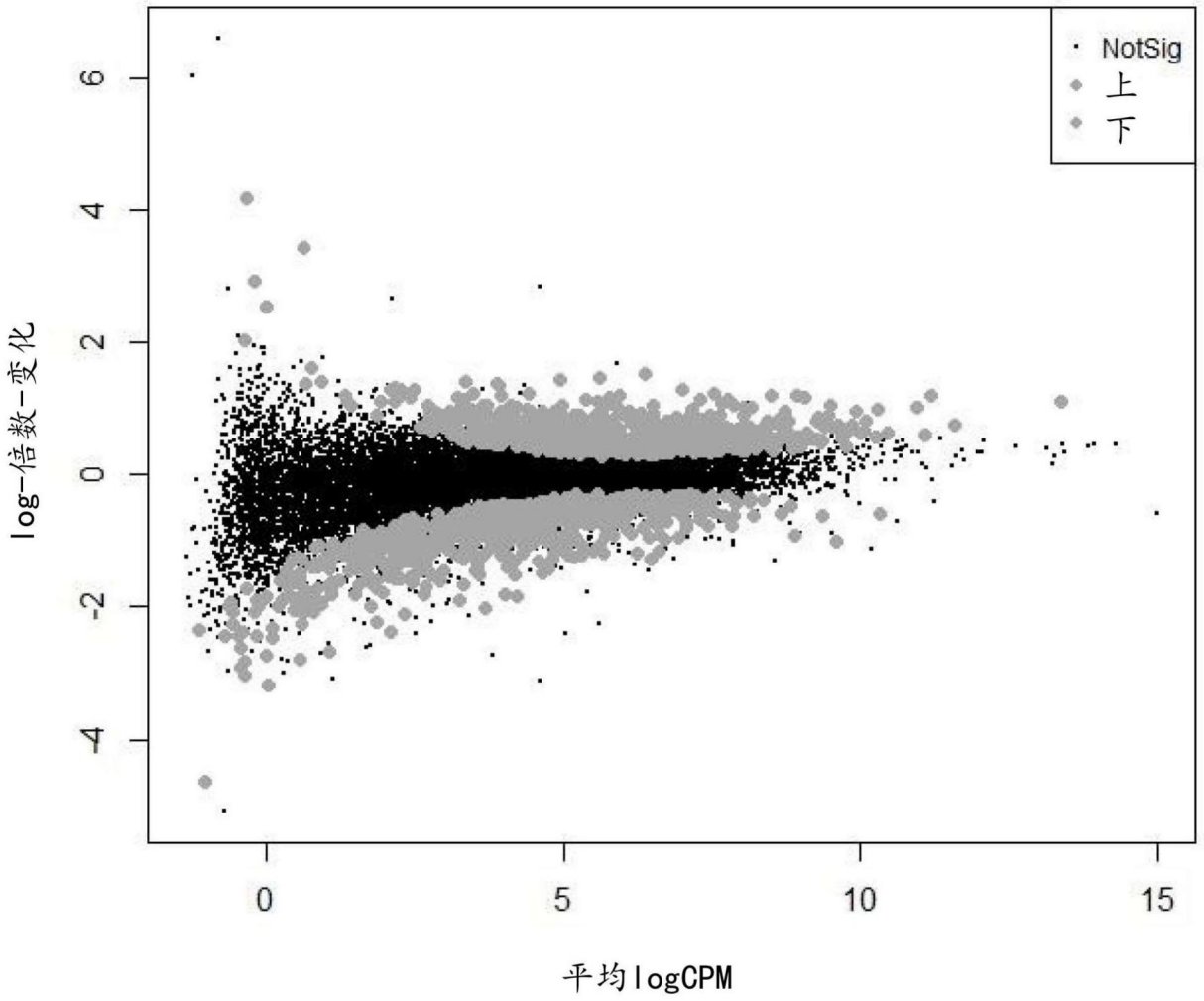


图7C

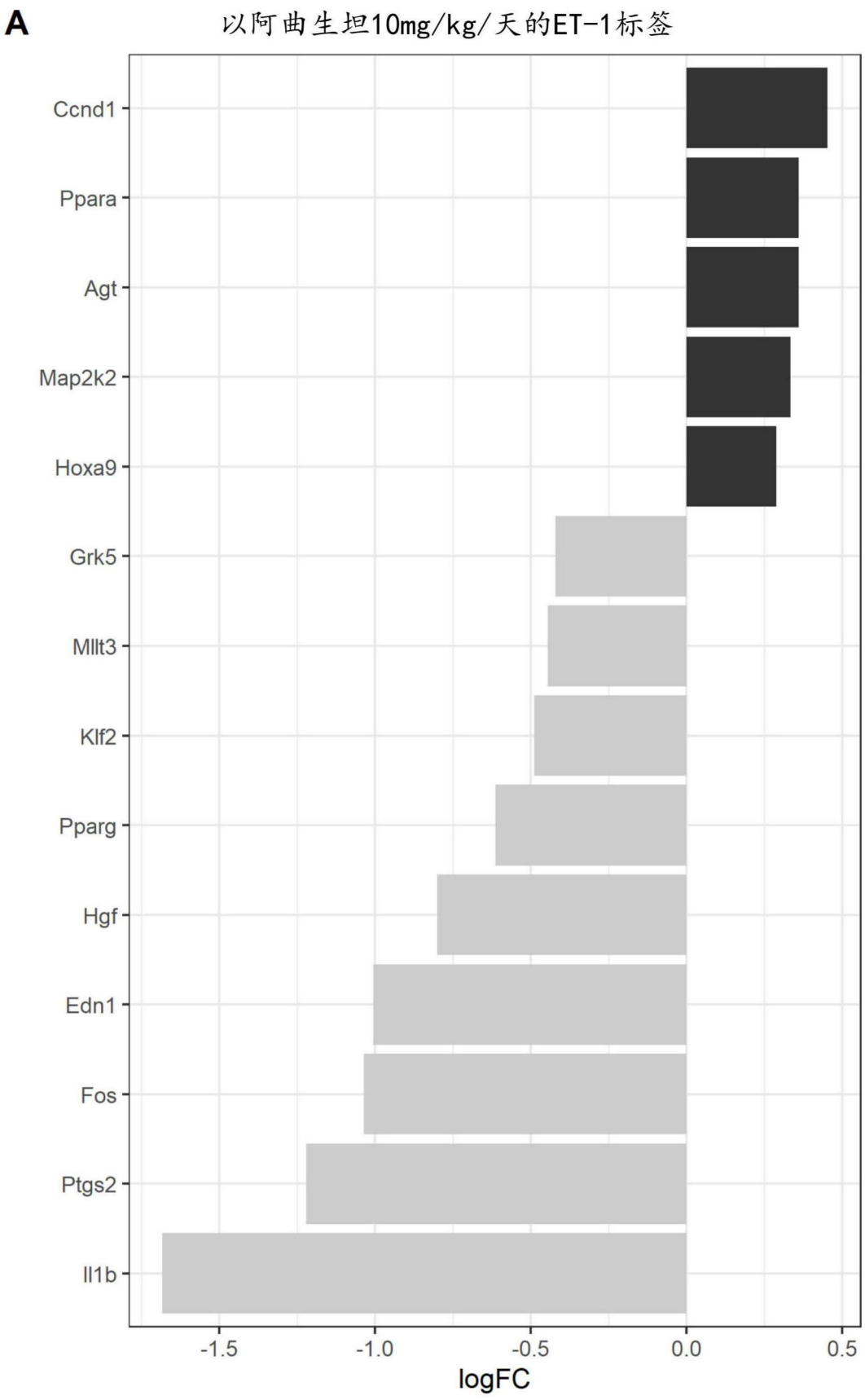

A
以阿曲生坦10mg/kg/天的ET-1标签
Ccnd1
Ppara
Agt
Map2k2
Hoxa9
Grk5
Mllt3
Klf2
Pparg
Hgf
Edn1
Fos
Ptgs2
Il1b
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
logFC

图8A

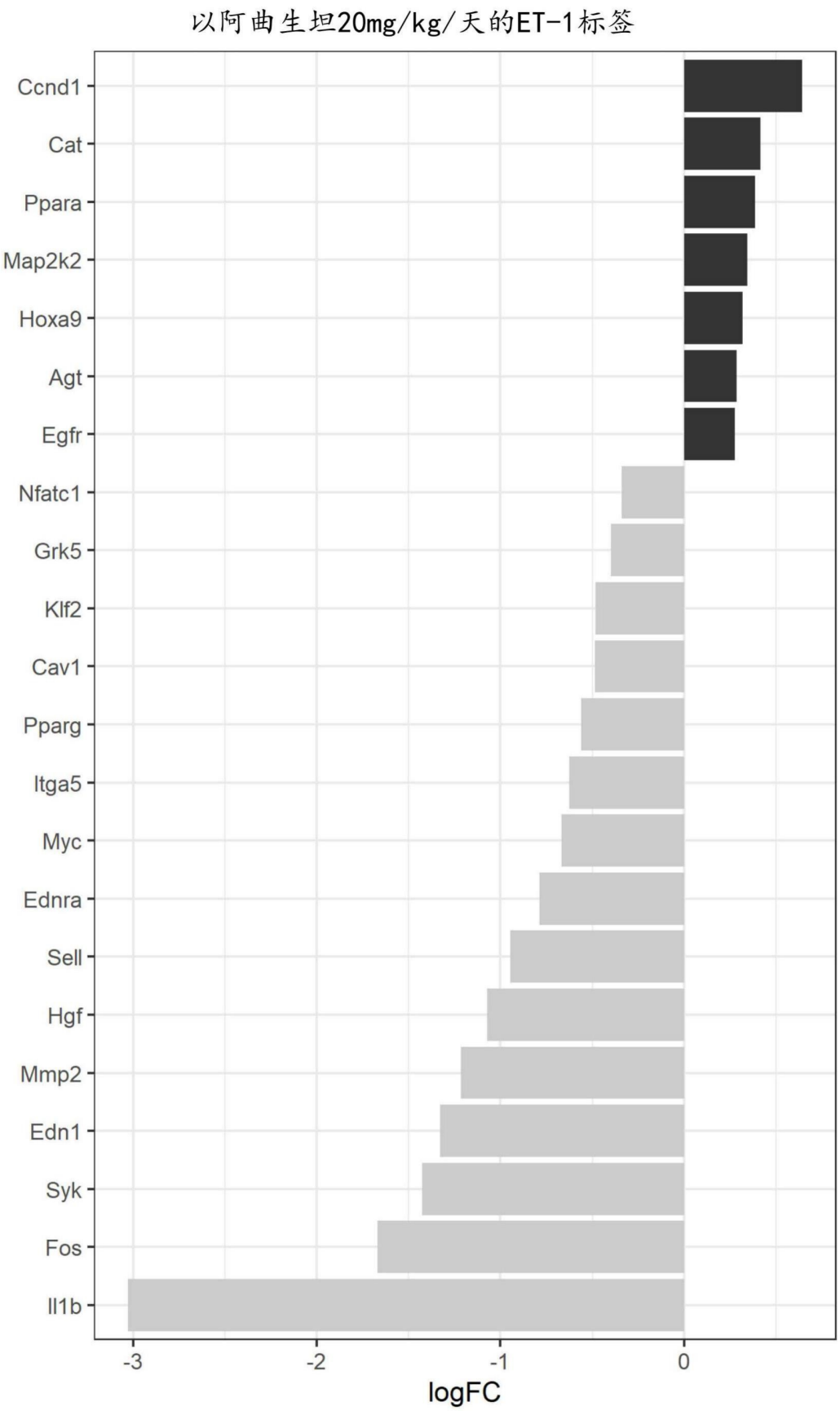

以阿曲生坦20mg/kg/天的ET-1标签
Ccnd1
Cat
Ppara
Map2k2
Hoxa9
Agt
Egfr
Nfatc1
Grk5
Klf2
Cav1
Pparg
Itga5
Myc
Ednra
Sell
Hgf
Mmp2
Edn1
Syk
Fos
Il1b
-3
-2
-1
0
logFC

图8B

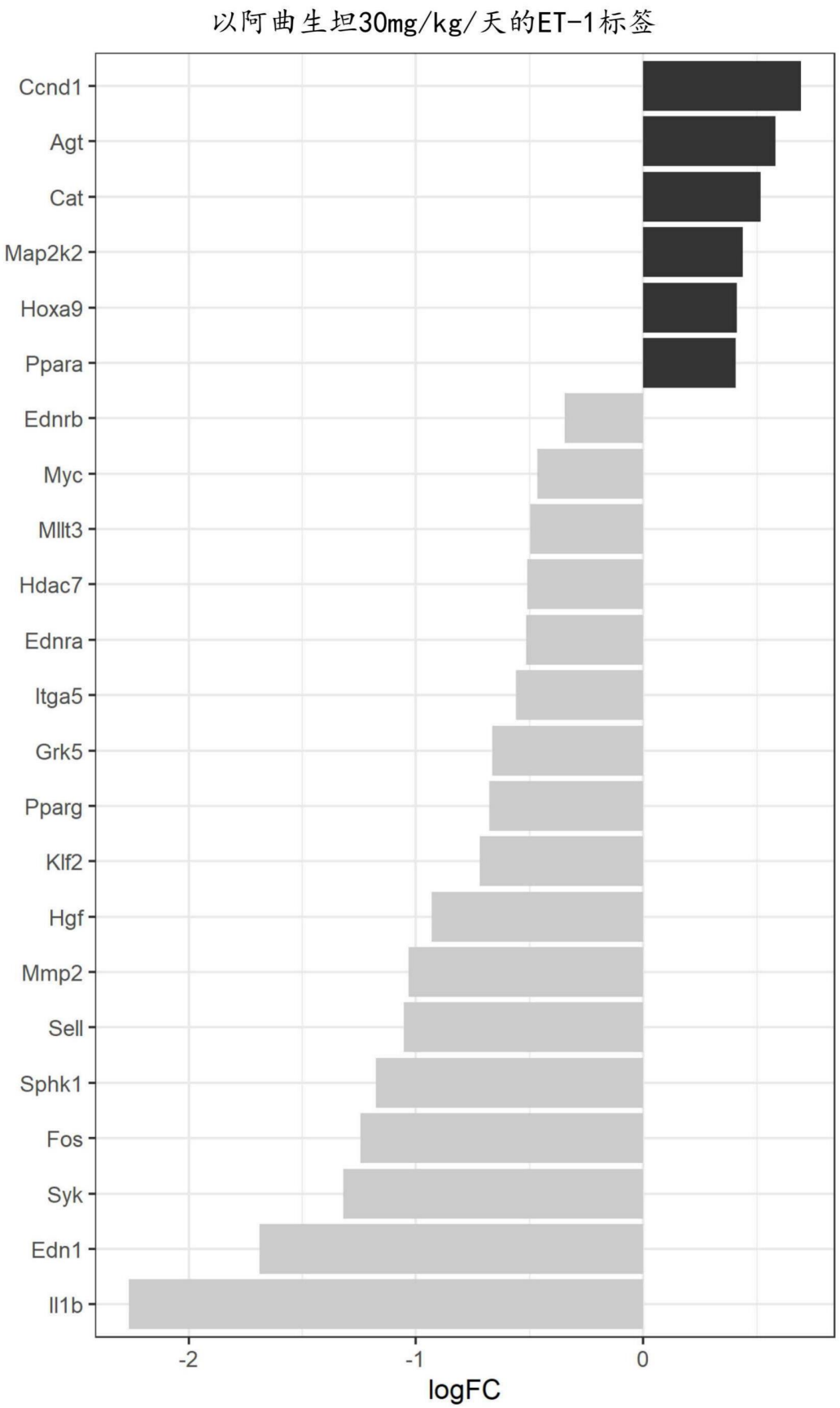

以阿曲生坦30mg/kg/天的ET-1标签
Ccnd1
Agt
Cat
Map2k2
Hoxa9
Ppara
Ednrb
Myc
Mllt3
Hdac7
Ednra
Itga5
Grk5
Pparg
Klf2
Hgf
Mmp2
Sell
Sphk1
Fos
Syk
Edn1
Il1b
-2
-1
0
logFC

图8C

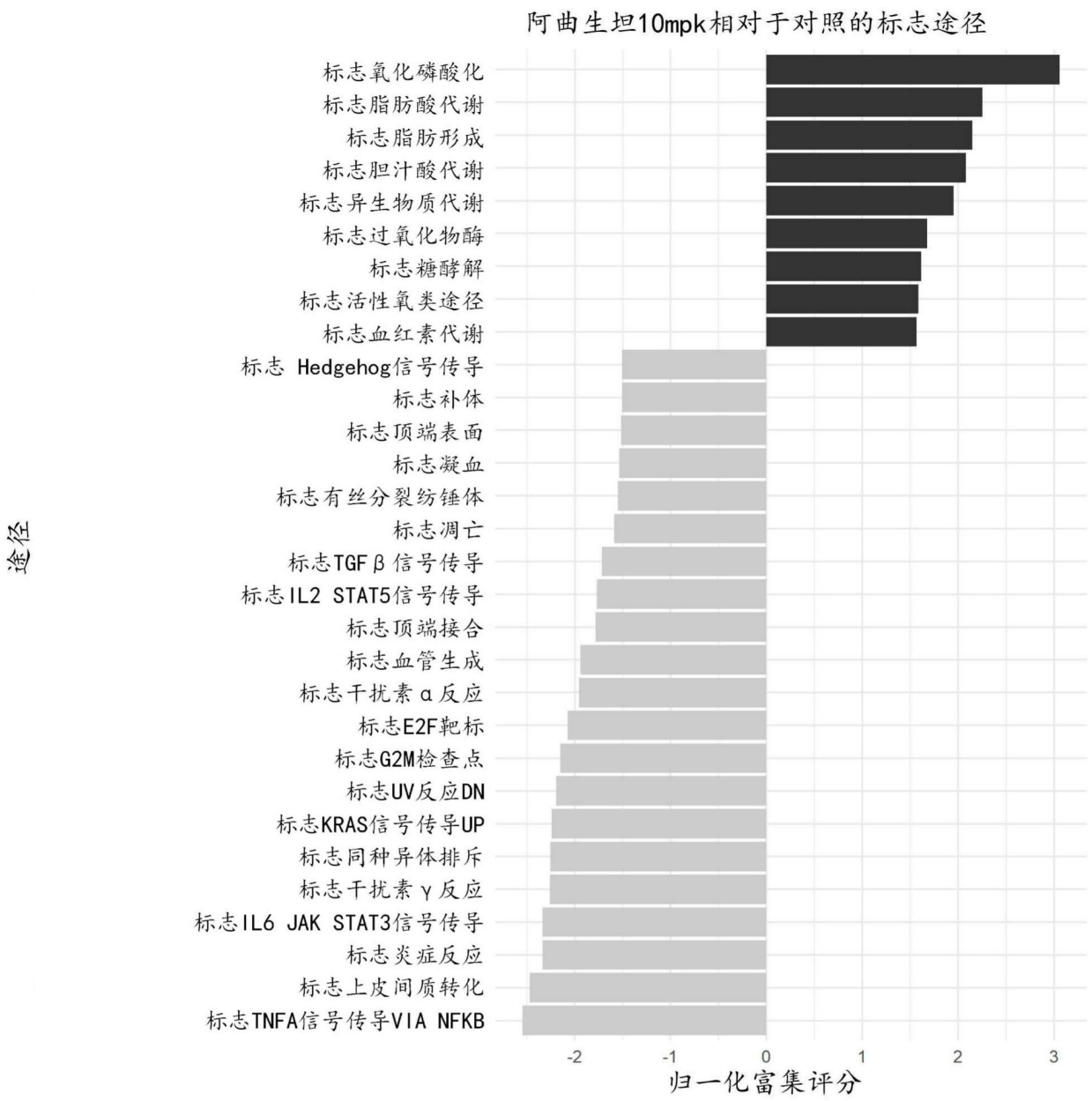

阿曲生坦10mpk相对于对照的标志途径
标志氧化磷酸化
标志脂肪酸代谢
标志脂肪形成
标志胆汁酸代谢
标志异生物质代谢
标志过氧化物酶
标志糖酵解
标志活性氧类途径
标志血红素代谢
标志 Hedgehog信号传导
标志补体
标志顶端表面
标志凝血
标志有丝分裂纺锤体
标志凋亡
标志TGFβ信号传导
标志IL2 STAT5信号传导
标志顶端接合
标志血管生成
标志干扰素α反应
标志E2F靶标
标志G2M检查点
标志UV反应DN
标志KRAS信号传导UP
标志同种异体排斥
标志干扰素γ反应
标志IL6 JAK STAT3信号传导
标志炎症反应
标志上皮间质转化
标志TNFA信号传导VIA NFKB
途径
-2
-1
0
1
2
3
归一化富集评分

图9A

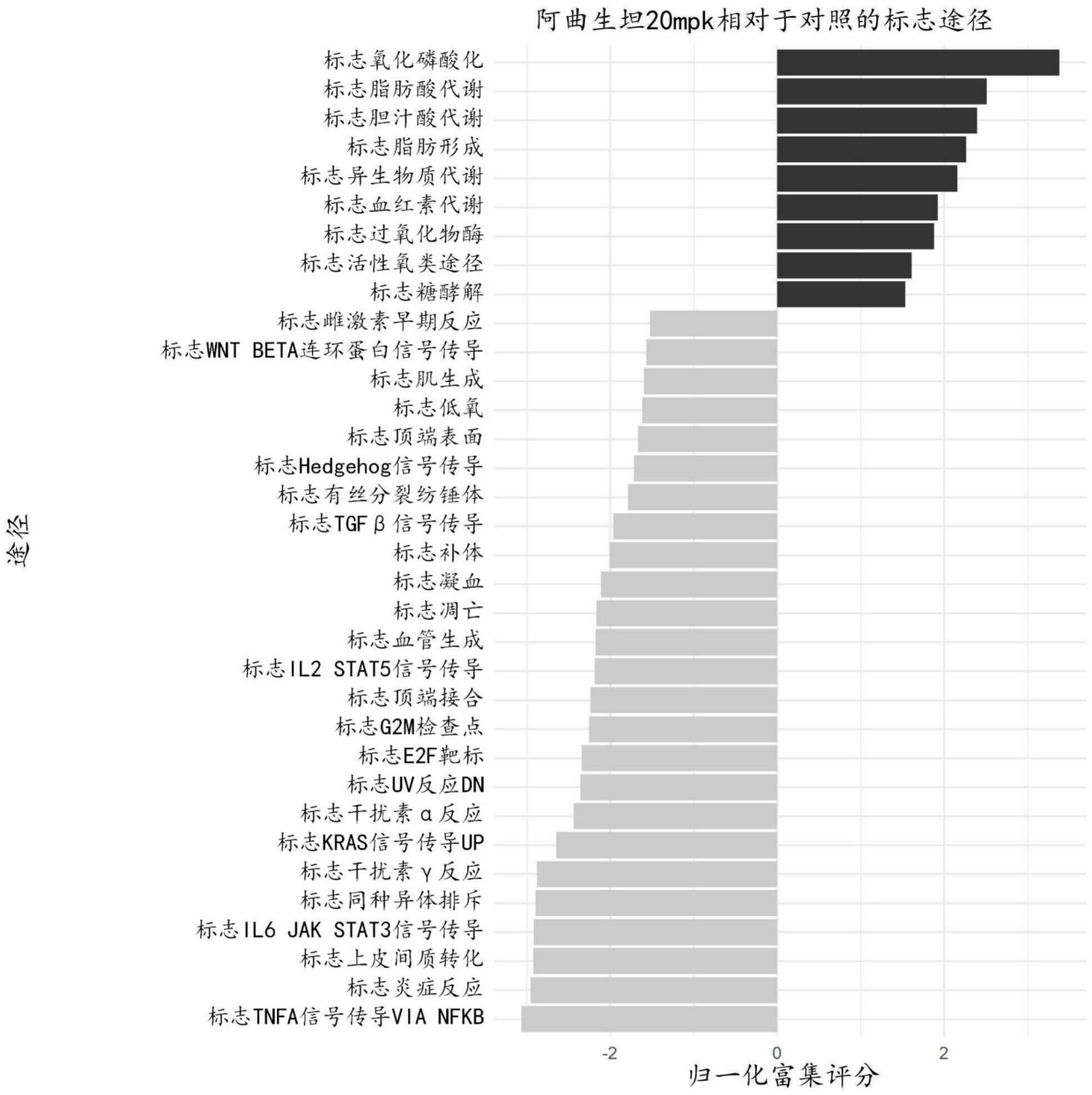

阿曲生坦20mpk相对于对照的标志途径
标志氧化磷酸化
标志脂肪酸代谢
标志胆汁酸代谢
标志脂肪形成
标志异生物质代谢
标志血红素代谢
标志过氧化物酶
标志活性氧类途径
标志糖酵解
标志雌激素早期反应
标志WNT BETA连环蛋白信号传导
标志肌生成
标志低氧
标志顶端表面
标志Hedgehog信号传导
标志有丝分裂纺锤体
标志TGFβ信号传导
标志补体
标志凝血
标志凋亡
标志血管生成
标志IL2 STAT5信号传导
标志顶端接合
标志G2M检查点
标志E2F靶标
标志UV反应DN
标志干扰素α反应
标志KRAS信号传导UP
标志干扰素γ反应
标志同种异体排斥
标志IL6 JAK STAT3信号传导
标志上皮间质转化
标志炎症反应
标志TNFA信号传导VIA NFKB
途径
-2
0
2
归一化富集评分

图9B

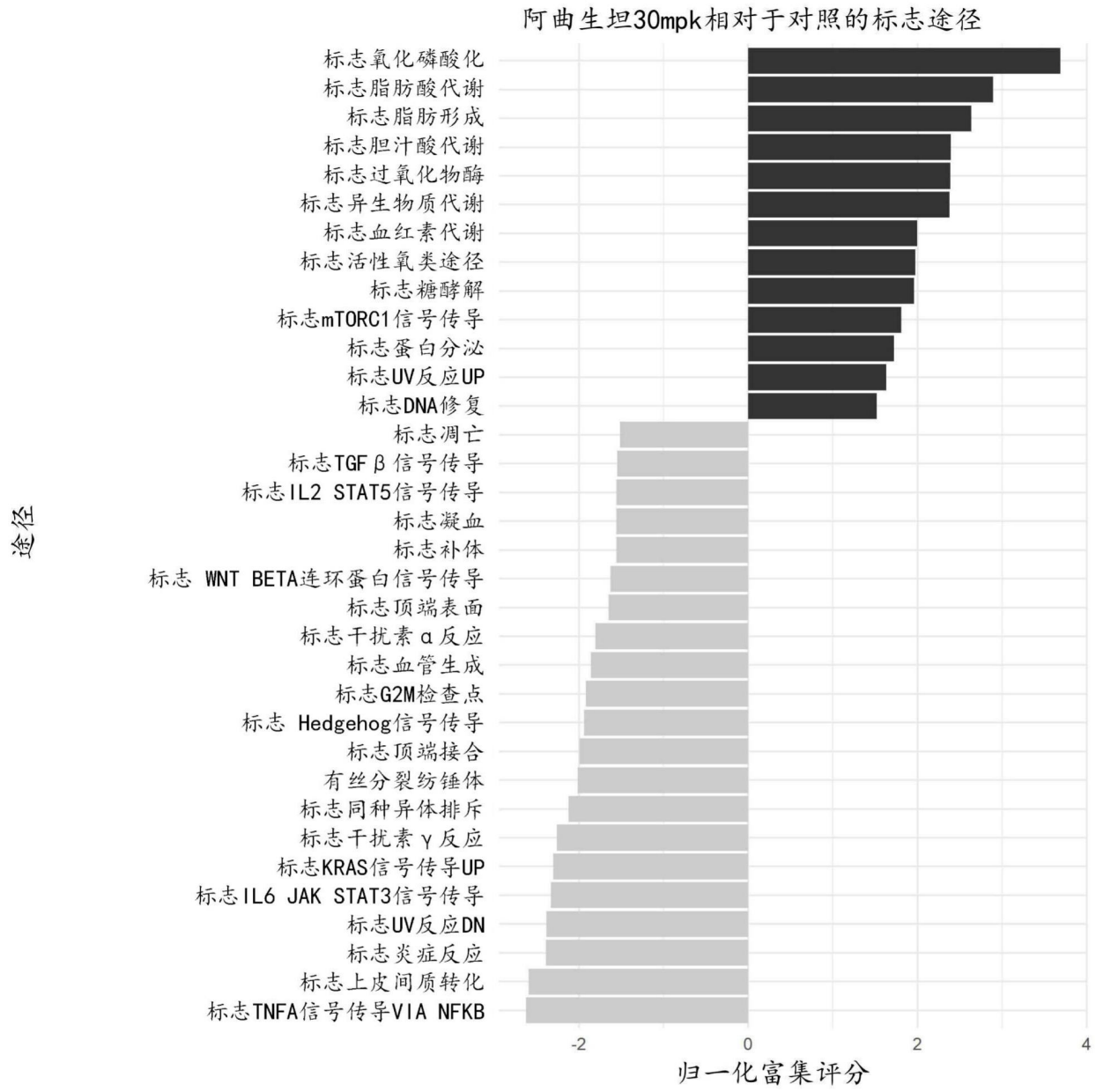

阿曲生坦30mpk相对于对照的标志途径
标志氧化磷酸化
标志脂肪酸代谢
标志脂肪形成
标志胆汁酸代谢
标志过氧化物酶
标志异生物质代谢
标志血红素代谢
标志活性氧类途径
标志糖酵解
标志mTORC1信号传导
标志蛋白分泌
标志UV反应UP
标志DNA修复
标志凋亡
标志TGFβ信号传导
标志IL2 STAT5信号传导
标志凝血
标志补体
标志 WNT BETA连环蛋白信号传导
标志顶端表面
标志干扰素α反应
标志血管生成
标志G2M检查点
标志 Hedgehog信号传导
标志顶端接合
有丝分裂纺锤体
标志同种异体排斥
标志干扰素γ反应
标志KRAS信号传导UP
标志IL6 JAK STAT3信号传导
标志UV反应DN
标志炎症反应
标志上皮间质转化
标志TNFA信号传导VIA NFKB
途径
-2
0
2
4
归一化富集评分

图9C

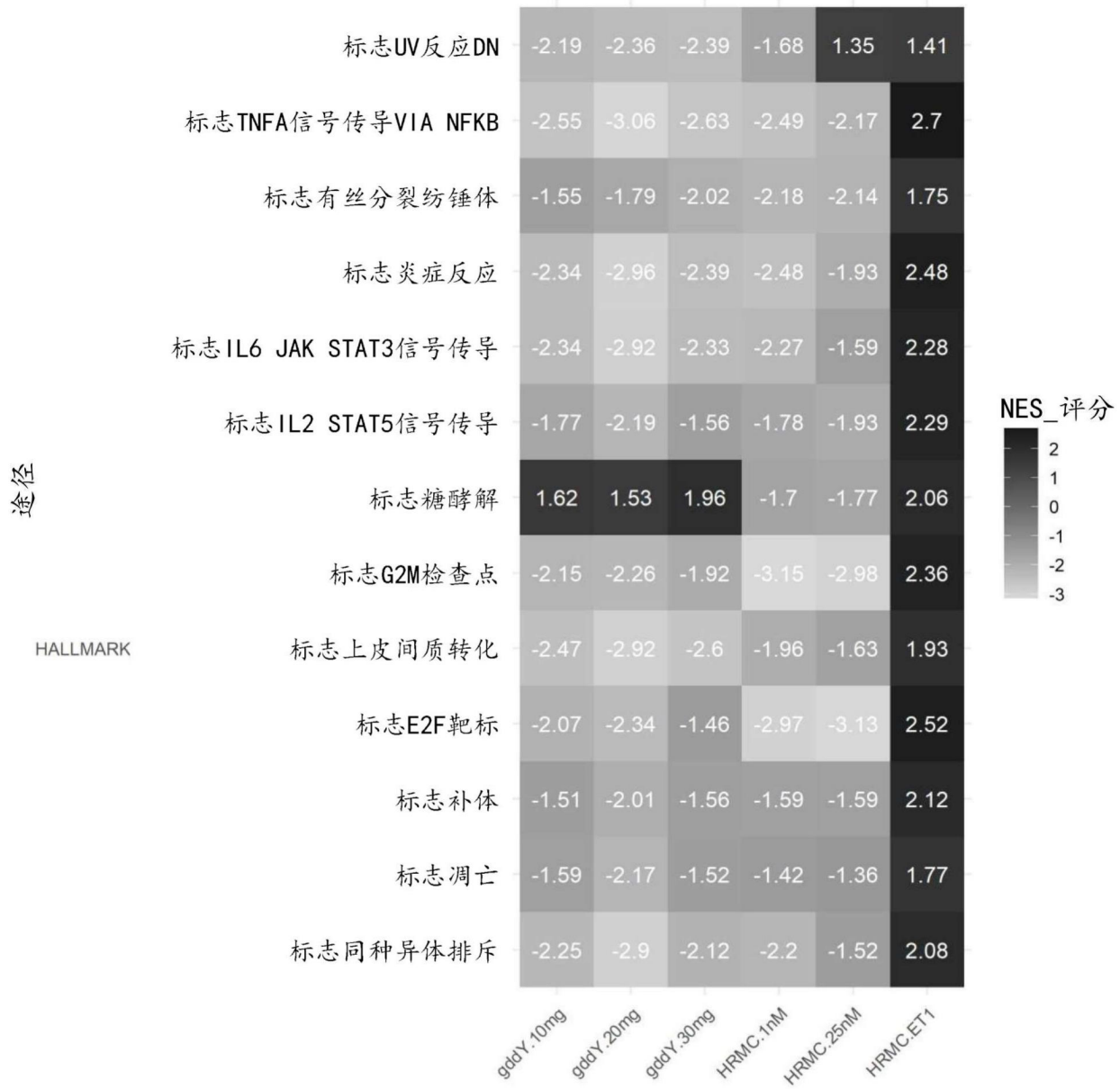

途径
HALLMARK
标志UV反应DN -2.19 -2.36 -2.39 -1.68 1.35 1.41
标志TNFA信号传导VIA NFKB -2.55 -3.06 -2.63 -2.49 -2.17 2.7
标志有丝分裂纺锤体 -1.55 -1.79 -2.02 -2.18 -2.14 1.75
标志炎症反应 -2.34 -2.96 -2.39 -2.48 -1.93 2.48
标志IL6 JAK STAT3信号传导 -2.34 -2.92 -2.33 -2.27 -1.59 2.28
标志IL2 STAT5信号传导 -1.77 -2.19 -1.56 -1.78 -1.93 2.29
标志糖酵解 1.62 1.53 1.96 -1.7 -1.77 2.06
标志G2M检查点 -2.15 -2.26 -1.92 -3.15 -2.98 2.36
标志上皮间质转化 -2.47 -2.92 -2.6 -1.96 -1.63 1.93
标志E2F靶标 -2.07 -2.34 -1.46 -2.97 -3.13 2.52
标志补体 -1.51 -2.01 -1.56 -1.59 -1.59 2.12
标志凋亡 -1.59 -2.17 -1.52 -1.42 -1.36 1.77
标志同种异体排斥 -2.25 -2.9 -2.12 -2.2 -1.52 2.08
gddY.10mg
gddY.20mg
gddY.30mg
HRMC.1nM
HRMC.25nM
HRMC.ET1
NES_评分
2
1
0
-1
-2
-3

图10

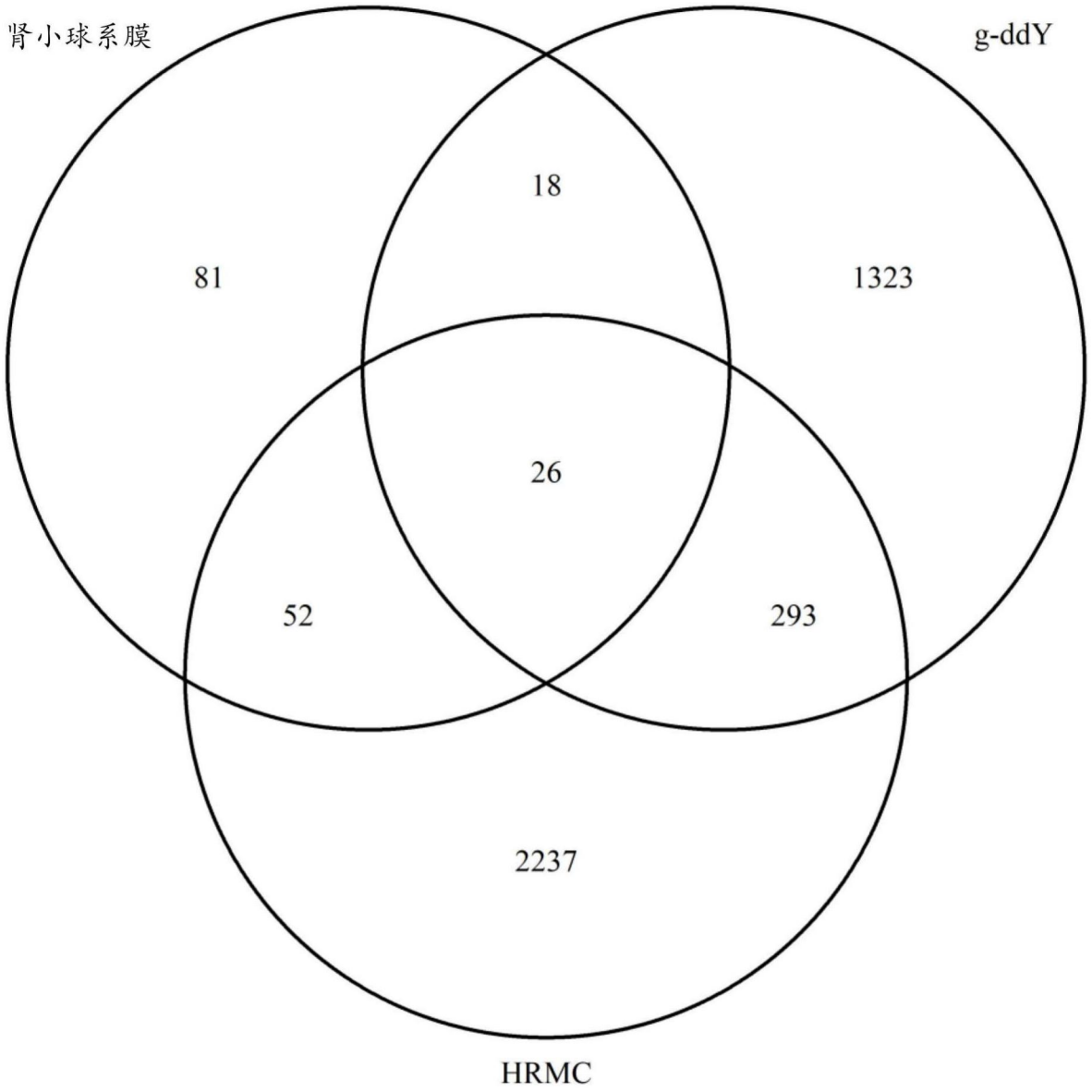


图11A

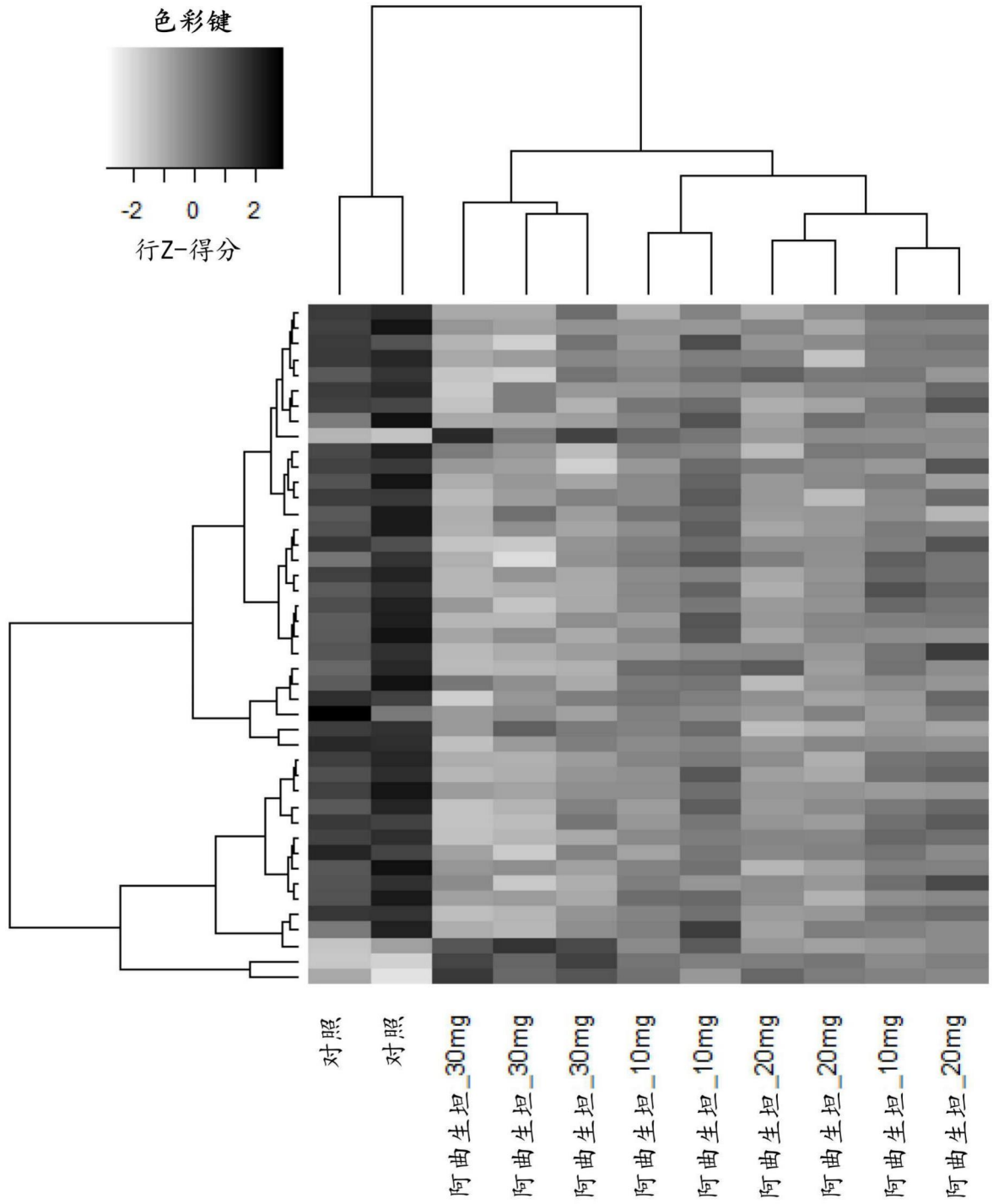

色彩键
-2
0
2
行Z-得分
对照
对照
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_30mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_20mg
阿曲生坦_20mg
阿曲生坦_10mg
阿曲生坦_20mg

图11B

符号	Entrez基因名称	人类	小鼠	血浆/血清	尿
ALPL	碱性磷酸酶，与生物矿化有关	x	x	x	x
AMN	羊膜相关跨膜蛋白	x	x		x
ASL	精氨琥珀酸裂解酶	x	x	x	
CRYL1	晶状蛋白λ1	x	x		x
DPEP1	二肽酶1	x	x		x
GAPDH	甘油醛-3-磷酸脱氢酶	x	x	x	x
IGF1	胰岛素样生长因子1	x	x	x	x
PDZK1IP1	PDZK1相互作用蛋白1	x	x		x
PEBP1	磷脂酰乙醇胺结合蛋白1	x	x		x
SELENBP1	硒结合蛋白1	x	x	x	x
SLC19A1	溶质载体家族19成员1	x	x	x	
SLC6A19	溶质载体家族6成员19	x	x		x

图12A

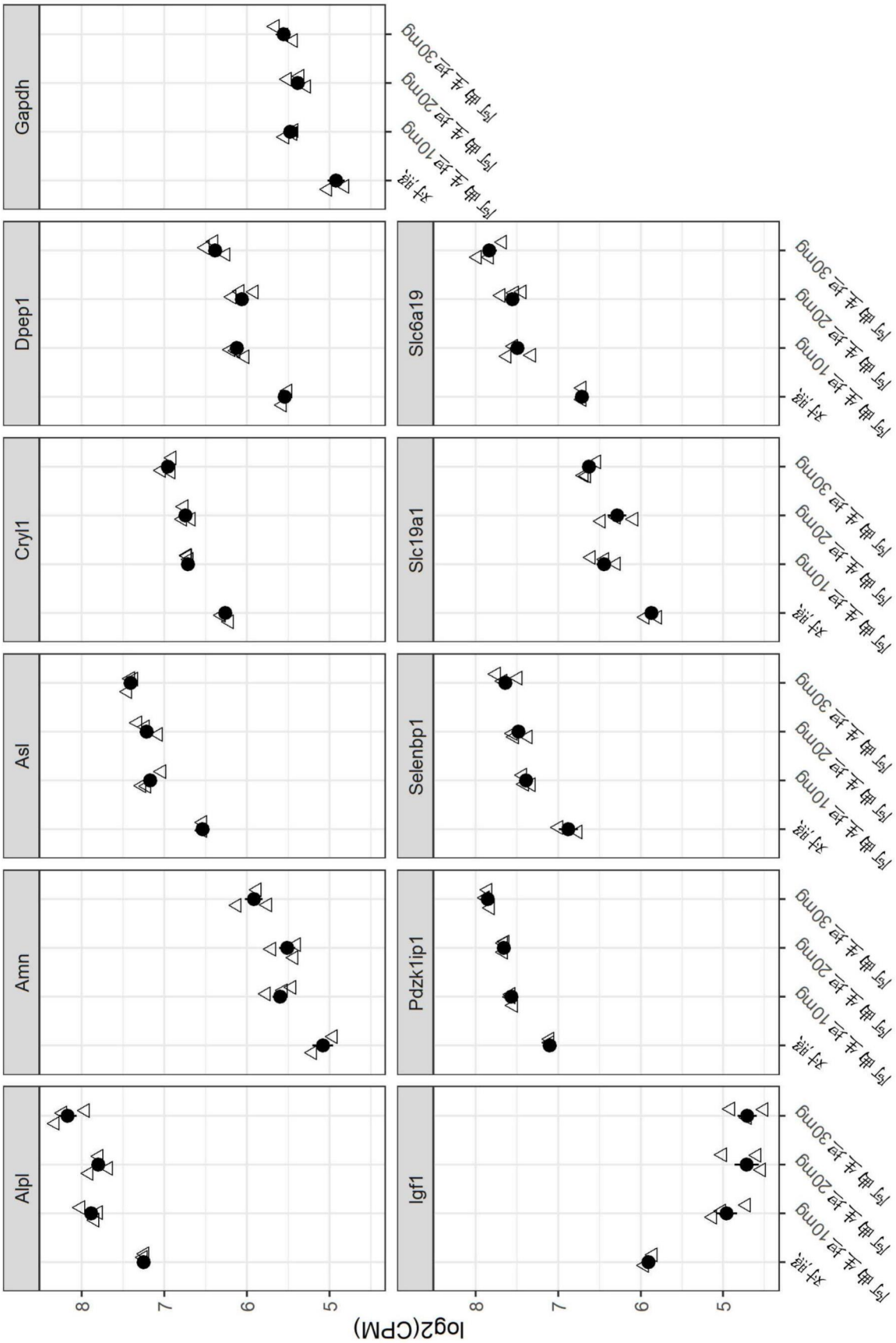

Alpl
Amn
Asl
Cryl1
Dpep1
Gapdh
Igf1
Pdzk1ip1
Selenbp1
Slc19a1
Slc6a19
log2(CPM)
8
7
6
5
对照
阿曲生坦10mg
阿曲生坦20mg
阿曲生坦30mg

图12B