

1. 一种用于测定受试者中对用于治疗缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的铁疗法的反应性的方法,所述方法包括:

(a) 测定需要铁疗法的受试者的生物样品中的铁调素水平;和

(b) 以下两项中的至少一项

(i) 使等于或大于预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的降低的反应性相关;或

(ii) 使小于所述预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性相关。

2. 一种治疗缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的方法,所述方法包括:

(a) 测定需要铁疗法的受试者的生物样品中的铁调素水平;

(b) 以下两项中的至少一项

(i) 使等于或大于预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的降低的反应性相关;或

(ii) 使小于所述预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性相关;和

(c) 施用包含铁的组合物,其中施用所述组合物包括

(i) 如果所述铁调素水平等于或大于所述预定铁调素水平,则向所述受试者静脉内施用第一铁组合物;或

(ii) 如果所述铁调素水平小于所述预定铁调素水平,则向所述受试者口服施用第二铁组合物。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中所述第一铁组合物包含铁碳水化合物络合物。

4. 如权利要求 2-3 中任一项所述的方法,其中所述第一铁组合物包含以下各物中的一种或多种:羧基麦芽糖铁;右旋糖酐铁;蔗糖中的葡糖酸钠铁络合物;菲立莫妥;蔗糖铁;葡萄糖酸铁;糊精铁;多聚麦芽糖;蔗糖铁;糖酸铁络合物;焦磷酸铁;或山梨糖醇铁。

5. 如权利要求 3 所述的方法,其中所述第一铁碳水化合物络合物包含羧基麦芽糖铁。

6. 如权利要求 2-5 中任一项所述的方法,其中所述第二铁组合物包含以下各物中的一种或多种:硫酸铁(II);硫酸亚铁;富马酸亚铁;血红素铁多肽;甘氨酸硫酸亚铁;焦磷酸铁;或铁碳水化合物络合物。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的方法,其中所述与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患包括以下的至少一种:慢性失血;急性失血;妊娠;产后期;围产期;功能失调性子宫出血;严重子宫出血;慢性复发性咳血;慢性内出血;胃肠出血;寄生虫感染;慢性肾病;透析;手术或急性创伤;使用红细胞生成刺激剂;铁的饮食摄入和吸收不足;肠出血引起的铁耗;寄生虫;出血性溃疡;胃溃疡;十二指肠溃疡;胃肠癌;结肠息肉;尿路出血;损伤、手术或频繁抽血引起的失血;胃旁路术;肠道疾病;克罗恩病;乳糜泻;吸收障碍;或不明病因的缺铁性贫血。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的方法,其中所述缺铁性贫血或所述与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患包括炎症。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法,其中所述受试者对口服铁疗法的降低的反应

性包括经约两周口服铁治疗血红蛋白增加小于约 1g/dL。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的方法,其中所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性包括经约两周的口服铁治疗血红蛋白增加大于约 1g/dL。

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的方法,其中测定受试者的铁调素水平包括铁调素免疫测定或铁调素质谱分析测定。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法,其中所述预定的铁调素水平为约 10ng/mL、约 11ng/mL、约 12ng/mL、约 13ng/mL、约 14ng/mL、约 15ng/mL、约 16ng/mL、约 20ng/mL、约 21ng/mL、约 22ng/mL、约 23ng/mL、约 24ng/mL、约 25ng/mL、约 30ng/mL、约 40ng/mL、约 50ng/mL、约 60ng/mL、约 70ng/mL、约 80ng/mL、约 90ng/mL、约 100ng/mL、约 110ng/mL、约 120ng/mL、约 130ng/mL、约 140ng/mL、约 150ng/mL、约 160ng/mL、约 170ng/mL、约 180ng/mL、约 190ng/mL、约 200ng/mL、约 210ng/mL、约 220ng/mL、约 230ng/mL、约 240ng/mL、约 250ng/mL、约 260ng/mL、约 270ng/mL、约 280ng/mL、约 290ng/mL、约 300ng/mL、约 310ng/mL、约 320ng/mL、约 330ng/mL、约 340ng/mL、约 350ng/mL、约 360ng/mL 或约 370ng/mL。

13. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法,其中所述预定铁调素水平为约 10ng/ml。

14. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法,其中所述预定铁调素水平为约 15ng/ml。

15. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法,其中所述预定铁调素水平为约 20ng/ml。

16. 如权利要求 1-15 中任一项所述的方法,其中所述受试者为哺乳动物。

17. 如权利要求 1-16 中任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

18. 如权利要求 1-17 中任一项所述的方法,其中所述生物样品包括选自由尿、全血或血液组分组成的组中的至少一种。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的方法,其中所述生物样品包括血清。

治疗缺铁性贫血的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 7 月 27 日提交的美国临时专利申请序号 61/676,813 的权益，其以引用的方式整体并入本文中。

发明领域

[0003] 本公开大体涉及治疗缺铁相关疾患的方法和用于其的诊断生物标志物。

[0004] 发明背景

[0005] 缺铁性贫血 (IDA) 是最常见的营养缺乏症 (Clark, 2008)。IDA 的病因可能是由于铁摄入不足、吸收障碍或各种情况 (例如, 月经或肠胃失血) 导致的铁耗引起。IDA 的治疗选择包括用口服铁或静脉内铁疗法补充。尽管口服铁已经是治疗具有 IDA 的受试者的初始选择, 但存在不耐受口服铁的副作用或在规定时间内未能对于 IDA 的管理产生最佳反应的受试者。在许多受试者中, 炎症或其它共存疾患抑制铁从胃肠道吸收或从储备铁有效释放到造血前体的能力 (Weiss, 2005)。当口服铁不是可行的选择时, 在这些受试者中使用铁的肠胃外施用。

[0006] 铁在身体中的动态平衡部分通过称为铁调素的肽激素调节, 该肽激素由肝中的肝细胞分泌 (Weiss, 2005)。铁调素的作用影响称为膜铁转运蛋白 (ferroportin) 的跨膜铁外排转运体 (Coyne, 2011)。该转运体存在于肠上皮细胞的基底面上, 并且还存在于巨噬细胞、肝细胞和胎盘细胞中 (Nemeth, 2004 ; Ganz, 2006)。膜铁转运蛋白的细胞表面表达容许细胞内铁移动到血浆中 (Ganz, 2011)。当铁调素与膜铁转运蛋白结合时, 该转运体被内化并降解 (Nemeth, 2004)。因此, 膜铁转运蛋白可下调肠内铁吸收以及铁从巨噬细胞和在肝细胞内的铁储备的释放 (Nemeth, 2004)。

[0007] 绝对铁缺乏在传统上以低血清铁、低转铁蛋白饱和百分比和低铁蛋白为特征 (Goodnough, 2010)。但在具有炎症的共存病的患者中, 特别是在铁缺乏与导致铁螯合和血铁过少的发炎疾患共存时, 实验室结果可能不太敏感或不太具有特异性 (Freireich, 1957)。铁截留可能会在巨噬细胞内和在肠胃 (GI) 上皮细胞内发生, 阻碍 GI 吸收。认为在炎症期间铁的该再分布起因于细胞因子刺激的铁调素产生过多 (Ganz, 2011)。由于绝对铁缺乏或铁螯合引起的铁局限性红细胞生成的鉴定可在贫血管理中起作用 (Goodnough, 2011)。

[0008] 铁蛋白是储备铁并以受控方式释放铁的普遍存在的细胞内蛋白。铁蛋白用来以无毒形式储备铁, 以安全形式沉积铁并将其转运到需要铁的区域。铁蛋白的储备量反映铁的储备量。该蛋白由包括藻类、细菌、高等植物和动物在内的几乎所有的活有机体产生。在人中, 其充当抵抗铁缺乏和铁过多的缓冲剂。铁蛋白是由 24 个蛋白亚基组成的球状蛋白络合物且在原核生物和真核生物两者中被称为初级细胞内铁储备蛋白, 保持铁呈可溶且无毒的形式。未与铁组合的铁蛋白被称作去铁铁蛋白。

[0009] 血清铁蛋白水平在医学实验室中作为贫血和多动腿综合征的铁方案 (iron panel) 的部分进行测量。测量到的铁蛋白水平通常与在体内储备铁的总量具有直接相关性。但如果存在慢性贫血病, 则铁蛋白水平可能人为地增高, 其中铁蛋白在其容量方面作为

急性期蛋白、而不是铁过多的标志物升高。如果铁蛋白水平低,则存在缺铁的风险,这可能导致贫血。

[0010] 铁调素为在铁动态平衡中涉及到的由肝生成的肽激素。它是在 2000 年发现的并且认为它是人和其它哺乳动物体内的铁动态平衡的调节剂。铁调素起调节铁转运穿过肠粘膜的作用,由此防止过量铁吸收并维持体内的正常铁水平。

[0011] 铁调素通过与铁通道膜铁转运蛋白结合来抑制铁转运,该铁通道膜铁转运蛋白位于肠上皮细胞的基底面和网状内皮细胞(巨噬细胞)的质膜上。抑制膜铁转运蛋白切断铁从储备铁的这些细胞向外的转运。通过抑制膜铁转运蛋白,铁调素阻止肠道的肠上皮细胞分泌铁到肝门静脉系统,由此在功能上减少铁吸收。铁从巨噬细胞的释放也受到膜铁转运蛋白抑制阻止;因此,铁调素维持铁的动态平衡。已经显示在铁调素和血清铁蛋白之间的相关性(Wish,2006 和 Ganz,2008)。近来还认为较低铁调素值的存在是较低铁储备的结果(Ganz,2008)。

[0012] 铁调素水平可受许多因素影响。例如,铁调素的表达和产生可受铁状况、炎症、红细胞生成或氧张力调节(Fleming,2012)。作为另一实例,认为血浆铁和铁储备增加刺激铁调素产生,这最终可抑制饮食铁吸收或减小铁转换率。作为另一实例,铁调素表达可受炎症细胞因子白细胞介素-6 刺激,而红细胞生成活性增加(例如,施用促红细胞生成素、静脉切开术)可抑制铁调素水平。作为另一实例,缺氧症可对铁调素产生发挥抑制作用,这主要是由缺氧诱导因子(HIF)引起(Fleming,2012)。

[0013] 发明概述

[0014] 在本公开的多个方面中,提供一种用于用基于最佳预测治疗结果来针对受试者调整的铁疗法治疗铁缺乏的方法。

[0015] 一方面提供一种用于测定受试者的对用于治疗缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的铁疗法的反应性的方法。在一些实施方案中,该方法包括测定需要铁疗法的受试者的生物样品中的铁调素水平;和使等于或大于预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的降低的反应性相关,或使小于所述预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性相关。

[0016] 另一方面提供一种治疗缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的方法。在一些实施方案中,该方法包括测定需要铁疗法的受试者的生物样品中的铁调素水平;和使等于或大于预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的降低的反应性相关,或使小于所述预定铁调素水平的铁调素水平与所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性相关。在一些实施方案中,该方法包括施用包含铁的组合物,其中施用所述组合物包括,如果所述铁调素水平等于或大于所述预定铁调素水平,则对所述受试者静脉内施用第一铁组合物,或如果所述铁调素水平小于所述预定铁调素水平,则对所述受试者口服施用第二铁组合物。

[0017] 这多个方面中的其它实施方案在下文讨论。

[0018] 在一些实施方案中,所述第一铁组合物包括铁碳水化合物络合物。在一些实施方案中,所述第一铁组合物包括以下各物中的一种或多种:羧基麦芽糖铁、右旋糖酐铁;蔗糖中的葡糖酸钠铁络合物;菲立莫妥(ferumoxytol)、蔗糖铁;葡萄糖酸铁;糊精铁;多聚麦芽糖;蔗糖铁;糖酸铁络合物;焦磷酸铁;或山梨糖醇铁。在一些实施方案中,所述第一铁碳水

化合物络合物包括羧基麦芽糖铁。在一些实施方案中,所述第二铁组合物包括以下各物中的一种或多种:硫酸铁(II);硫酸亚铁;富马酸亚铁;血红素铁多肽;甘氨酸硫酸亚铁;焦磷酸铁;或铁碳水化合物络合物。

[0019] 在一些实施方案中,所述与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患包括以下病症中的至少一种:慢性失血;急性失血;妊娠;产后期;围产期;功能失调性子宫出血;严重子宫出血;慢性复发性咳血;慢性内出血;胃肠出血;寄生虫感染;慢性肾病;透析;手术或急性创伤;使用红细胞生成刺激剂;铁的饮食摄入和吸收不足;肠出血引起的铁耗;寄生虫;出血性溃疡;胃溃疡;十二指肠溃疡;胃肠癌;结肠息肉;尿路出血;损伤、手术或频繁抽血引起的失血;胃旁路术;肠道疾病;克罗恩病(Crohn's disease);乳糜泻;吸收障碍;或不明病因的缺铁性贫血。在一些实施方案中,所述缺铁性贫血或所述与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患包括炎症。

[0020] 在一些实施方案中,所述受试者对口服铁疗法的降低的反应性包括经约两周的口服铁治疗血红蛋白增加小于约 1g/dL。在一些实施方案中,所述受试者对口服铁疗法的至少足够的反应性包括经约两周的口服铁治疗血红蛋白增加大于约 1g/dL。

[0021] 在一些实施方案中,测定受试者的铁调素水平包括铁调素免疫测定或铁调素质谱分析测定。在一些实施方案中,所述预定铁调素水平为约 10ng/mL、约 11ng/mL、约 12ng/mL、约 13ng/mL、约 14ng/mL、约 15ng/mL、约 16ng/mL、约 20ng/mL、约 21ng/mL、约 22ng/mL、约 23ng/mL、约 24ng/mL、约 25ng/mL、约 30ng/mL、约 40ng/mL、约 50ng/mL、约 60ng/mL、约 70ng/mL、约 80ng/mL、约 90ng/mL、约 100ng/mL、约 110ng/mL、约 120ng/mL、约 130ng/mL、约 140ng/mL、约 150ng/mL、约 160ng/mL、约 170ng/mL、约 180ng/mL、约 190ng/mL、约 200ng/mL、约 210ng/mL、约 220ng/mL、约 230ng/mL、约 240ng/mL、约 250ng/mL、约 260ng/mL、约 270ng/mL、约 280ng/mL、约 290ng/mL、约 300ng/mL、约 310ng/mL、约 320ng/mL、约 330ng/mL、约 340ng/mL、约 350ng/mL、约 360ng/mL 或约 370ng/mL。在一些实施方案中,所述预定铁调素水平为约 10ng/ml。在一些实施方案中,所述预定铁调素水平为约 15ng/ml。在一些实施方案中,所述预定铁调素水平为约 20ng/ml。

[0022] 在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为人。在一些实施方案中,所述生物样品包括选自由尿、全血或血液组分组成的组中的至少一种。在一些实施方案中,所述生物样品包括血清。

[0023] 其它目标和特征将在下文部分地显而易见并部分地指出。

[0024] 附图简述

[0025] 本领域的技术人员应理解如下所述的附图仅用于说明目的。这些附图并非想要以任何方式来限制本教导的范围。

[0026] 图 1 为描绘受试者选择程序的流程图。如果受试者在任何病因的 IDA 下表现出血红蛋白水平 $\leq 11\text{g/dL}$ 并且满足其它包括和排除标准,则他们是合格的。在口服铁导入(run-in)(第 15 天)之前,在 240 个受试者中测量筛选铁调素水平。如果受试者在导入结束时血红蛋白增加 $< 1\text{g/dL}$ (无反应者),则将他们针对 FCM 或口服铁进行随机化。关于方法的更多细节提供在实施例 1 中。

[0027] 图 2 为在鉴定的对口服铁的反应性的情况下筛选血红蛋白(y-轴)对铁调素(x-轴)的散布图。图 2 显示在第 14 天口服铁导入之后初始 44 名受试者的血红蛋白水平

和相应铁调素水平。具有“Y”的受试者定义为反应者，且具有“N”的受试者定义为无反应者。反应定义为在导入之后血红蛋白增加 $> 1\text{g/dL}$ 。关于方法的更多细节提供在实施例 2 和实施例 4 中。

[0028] 图 3 为对于铁调素、铁蛋白和 TSAT 的敏感性与 1-特异性的接受者操作特征 (ROC) 曲线。各种截止水平以与相应曲线相同的颜色在相应曲线附近指明 (分别参见, 例如表 6、表 7 和表 8)。ROC 曲线说明基线铁调素、铁蛋白或 TSAT 预测在 IDA 受试者中对口服铁的反应性的能力或无能力。关于方法的更多细节提供在实施例 6 中。

[0029] 发明详述

[0030] 本公开至少部分地基于铁调素可用于作用于临床评定具有缺铁性贫血 (IDA) 的受试者的生物标志物的发现。本文所述的研究将 20ng/mL 的铁调素筛选水平鉴定为受试者对铁疗法的反应性的准确预测值。本文还显示, 与铁蛋白值相比, 铁调素为用于临床评定 IDA 受试者的更有效的生物标志物, 铁蛋白值为受试者反应性的较差预测物。

[0031] 如本文所示, 与例如 TSAT 或铁蛋白的与铁代谢相关的其它分子相比较, 铁调素水平可为预测对铁疗法的反应性的更有效的生物标志物。铁调素、TSAT 和铁蛋白被视为急性期反应物。TSAT 和铁蛋白由于它们的急性期反应性状况而被描述为不理想的检验。尽管已经显示铁蛋白水平与铁调素水平相关 (参见, 例如实施例 5; 通常参见 Wish, 2006), 但考虑到其为急性期反应物, 所以它不是理想的检验。类似地, TSAT 由于其急性期反应性状况而不是理想的检验。因此, 本身为急性期反应物的铁调素是比 TSAT 或铁蛋白更有效的生物标志物的发现是出乎意料的。本公开提供一种预测受试者对于 IV 铁疗法相对口服铁疗法的反应性的诊断方法, 所述诊断方法优于常规方法。在慢性肾病 (CKD) 受试者中比较 IV 铁与口服铁的结果是对立的, 但最新证据显示 IV 治疗在实现推荐的血红蛋白水平方面更有效 (Van Wyck, 2005)。

[0032] 其中, 本文所述的多个方面为一种用于预测受试者对铁疗法的反应性的方法。这种方法可用作施用例如静脉内铁制剂或口服铁制剂的诊断标准。因此提供治疗施用铁对于治疗例如与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的增加的功绩。如下文更全面地描述, 铁调素水平可在受试者 (例如, 需要铁疗法或认为需要铁疗法的受试者) 中测定。基于测定的铁调素水平, 可预测该受试者将更有利于回应口服铁制剂的施用, 还是静脉内铁制剂的施用。例如, 20ng/mL 或更大的水平可为预测受试者将更有利于回应静脉内铁制剂的施用, 还是与其比较的口服铁制剂的施用的基础。基于测定的铁调素水平, 可对受试者施用口服铁制剂或静脉内铁制剂。例如, 基于 20ng/mL 或更大的铁调素水平的测定, 代替施用口服铁或除了施用口服铁之外, 可对需要铁疗法或认为需要铁疗法的受试者施用静脉内铁制剂。

[0033] 缺铁性贫血和与其相关的疾病、病症或疾患

[0034] 与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患可经由铁补充治疗。本文提供一种预测受试者对各种形式的铁疗法的反应性的方法以及可与这类预测方法一起使用的治疗方法。可需要铁疗法的受试者为具有缺铁性贫血的那些。

[0035] 缺铁性贫血和与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患是众所周知的 (参见, 例如 Clark, 2008)。对于缺铁性贫血的治疗方案 (例如, 施用口服铁补充剂或静脉内铁碳水化合物络合物) 是众所周知的 (参见, 例如 Van Wyck 等 (2004) J Am Soc Nephrol 15, S91-S92)。用于检测或诊断与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的测定是众所周知的 (参见, 例如

Aspuru, 2011 ;Zhu, 2010 ;Clark, 2008 ;Alleyne, 2008)。因此,除非在本文中另外提到,否则本公开的方法可根据缺铁性贫血及其检测、诊断或治疗的这种常规理解来进行。

[0036] 例示性的与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患包括但不限于:慢性失血;急性失血;妊娠;分娩;儿童发育;儿童的精神运动和认知发展;屏气发作;功能失调性子官出血;严重子宫出血;月经;慢性复发性咳血;特发性肺铁质沉着病;慢性内出血;胃肠出血;寄生虫感染;慢性肾病;透析;手术或急性创伤;和慢性酒精摄取、慢性水杨酸盐摄取、慢性类固醇摄取;慢性非类固醇消炎剂摄取、慢性红细胞生成刺激剂摄取;铁的饮食摄入和吸收不足;肠出血引起的铁耗;寄生虫(例如,钩虫;鞭虫;和蛔虫);出血性溃疡;胃溃疡;十二指肠溃疡;胃肠癌;结肠息肉;血红蛋白水平不足;使用质子泵抑制剂;使用抗酸剂;尿路出血;损伤、手术或频繁抽血引起的失血;胃旁路术;肠道疾病;克罗恩病;乳糜泻;或吸收障碍。本文使用的与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患可包括缺铁性贫血本身。

[0037] 慢性疾病的贫血与例如以下疾病相关:类风湿性关节炎;癌症;霍奇金氏白血病(Hodgkins leukemia);非霍奇金氏白血病;癌症化学疗法;炎症性肠病;溃疡性结肠炎甲状腺炎;肝炎;全身性红斑狼疮;风湿性多肌痛;硬皮病;混合型结缔组织病;斯耶格伦氏综合征(Sojgren's syndrome);充血性心力衰竭/心肌病;和特发性老年贫血。

[0038] 贫血还可与例如克罗恩病;胃手术;抑制铁吸收的药物产品的摄取;和慢性钙使用相关。

[0039] 以铁代谢功能障碍为特征且可用本文所述的组合物、预测方法和治疗方法治疗的病况包括但不限于多动腿综合征;献血;帕金森氏病症(Parkinson's disease);脱发;和注意力缺陷障碍(attention deficit disorder)。

[0040] 血红蛋白为在红血细胞中的含铁的氧转运金属蛋白质。贫血可以血红蛋白减少为特征。在有或没有红血细胞的绝对减少的情况下,血红蛋白的减少可引起贫血的症状。贫血可具有许多不同的原因,其中铁缺乏和因而发生的缺铁性贫血是最常见的。

[0041] IDA 是可由铁的饮食摄入和吸收不足和/或肠出血引起的铁耗导致的常见贫血(低红血细胞水平)。红血细胞含有铁且在铁不足时无法形成。在世界上,铁缺乏导致所有贫血病例中的接近一半,并且对女性的影响常大于对男性的影响。铁缺乏发生的世界估计量有些模糊,但真实数值可能超过 10 亿人。缺铁性贫血的最显著原因是寄生虫,例如钩虫;鞭虫;和蛔虫。在大多数欠发达的国家中,疟疾、钩虫和维生素 A 缺乏造成在妊娠期间的贫血。在超过 50 岁的女性中,缺铁性贫血的最常见原因是例如胃溃疡、十二指肠溃疡或胃肠癌的非寄生虫原因引起的慢性胃肠出血。在绝经前女性中,月经失血和妊娠相关的铁耗占大多数的 IDA 诊断。尽管如此,胃肠(GI)道的隐性出血是男性和绝经后女性的 IDA 的主要原因。在约 50% 的具有 IDA 的受试者中鉴定出在胃肠道中的出血病变。GI 恶性肿瘤也在具有 IDA 的男性和绝经后女性中显著更常见。约三分之一的具有炎症性肠病(IBD)的受试者是贫血的(Zhu, 2010)。

[0042] 贫血是晚期铁缺乏的一个结果。当身体具有满足其需要的足够铁(功能性铁)时,将剩余部分储备以便随后在所有细胞中使用,但主要是在骨髓、肝和脾中使用。这些储备被称作铁蛋白络合物且是人(及其它动物)铁代谢系统的一部分。在人中的铁蛋白络合物运载约 4500 个铁原子并形成两种不同类型的 24 个蛋白亚基。

[0043] 铁蛋白水平已经在常规上用作(与转铁蛋白饱和值一起)鉴定铁缺乏的诊断工

具。在贫血设定值中,认为低血清铁蛋白是对 IDA 最具特异性的实验室检验。然而,血清铁蛋白不太敏感,因为其水平因感染或任何类型的慢性炎症而在血液中增加,并且这些情况可将另外将是因铁缺乏引起的低铁蛋白水平转化到在正常范围内的值。同样已经显示铁调素和血清铁蛋白类似地回应炎症和铁储备的改变,并且反映在在健康志愿者的铁调素和铁蛋白之间的强烈相关性方面 (Ganz, 2008)。

[0044] TSAT 为血清铁与总铁结合力的比率乘以 100。关于可用以结合铁的转铁蛋白, TSAT 值告诉临床医生实际结合了多少血清铁。例如, 15% 的值是指转铁蛋白的 15% 铁结合部位被铁占据。TSAT 和铁蛋白的结果通常一起报道。

[0045] 缺铁性贫血以苍白病征 (在皮肤或粘膜中的氧基血红素减少) 及疲劳、头昏眼花和虚弱的症状为特征。这些症状 (或以下的任何其它症状) 中没有一个是敏感性或特异性的。粘膜 (主要是儿童的结膜苍白是与实际疾病最相关的贫血病征,但在大型研究中发现区分具有贫血的儿童 ($Hb < 11.0\text{g/dL}$) 方面仅具有 28% 敏感性和 87% 特异性 (具有高预测值) 且在区分严重贫血 ($Hb < 7.0\text{g/dL}$) 方面仅具有 49% 敏感性和 79% 特异性。因此,在存在该病征时,对其合理地预测,而在不存在时,是没有帮助的,因为仅 1/3 到 1/2 的贫血儿童 (根据严重程度) 将显示出苍白。铁缺乏可通过实验室检验诊断。

[0046] 因为铁缺乏倾向于缓慢发展,所以出现适应并且该疾病常在一段时间内觉察不到。在严重的情况下,可能出现气喘 (呼吸故障)。可发展不寻常的食物偏执渴望,称为偏食癖。已经提出食冰癖或对冰的偏食癖是特异性的,但其实际上不是特异性或敏感性症状,且对诊断没有帮助。在存在时,其可能 (或可能不) 随着缺铁性贫血的校正而消失。

[0047] 缺铁性贫血的其它症状和病征可包括:多动腿综合征;焦虑症;强迫性精神障碍 (OCD);烦躁;心绞痛;便秘;嗜睡;耳鸣;口腔溃疡;心悸;脱发;晕厥;无力;抑郁症;喘息;肌肉抽搐;淡黄色皮肤;麻刺、麻木或烧灼感;过期月经周期 (missed menstrual cycle);月经过多 (heavy menstrual period);社会发展缓慢;舌炎;口角炎;凹甲;食欲不振;瘙痒;吞咽困难;和失眠。

[0048] 铁调素及其检测

[0049] 如本文所述,可使用铁调素水平来预测对铁疗法的反应性。研究显示铁调素水平与对口服铁疗法降低的反应性相关 (参见,例如实施例 6)。通过比较受试者的生物样品的铁调素水平与预定铁调素水平,可预测受试者对多种形式的铁疗法的反应性。例如, 20ng/mL 或更大的铁调素值可指明受试者对静脉内铁疗法的反应性增加,且小于 20ng/mL 的铁调素值可指明受试者对口服铁疗法的反应性增加。

[0050] 用于测定在受试者样品中的铁调素 (例如,血清铁调素) 的水平的测定 (例如,免疫测定或质谱分析测定) 是众所周知的 (参见,例如 Ganz, 2008)。因此,除非在本文中另外提到,否则本公开的方法可根据铁调素测定的这种常规理解进行。在生物样品中的铁调素水平可测量为生物活性循环形式的铁调素,例如 25 个氨基酸的同种型 (即,铁调素 -25)、22 个氨基酸的同种型 (即,铁调素 -22) 或 20 个氨基酸的同种型 (即,铁调素 -20)。因为认为铁调素 -25 在铁代谢中起作用,所以在各种实施方案中,可测定铁调素 -25 的水平。

[0051] 铁调素水平可自受试者的多种生物样品测定。例如,铁调素水平可自受试者的尿样品测定。

[0052] 作为另一实例,铁调素水平可自受试者的全血样品测定。作为另一实例,铁调素水

平可自受试者的血液组分样品测定。全血通常包含血浆、血清和血细胞。血液组分包括但不限于红血细胞、白血细胞（例如，白细胞或血小板，即，凝血细胞）、血浆、血清、血红蛋白、水、蛋白、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、矿物离子、激素、二氧化碳、脲和乳酸。

[0053] 作为另一实例，铁调素水平可自受试者的血浆样品测定。血浆可包括水、蛋白、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、矿物离子、激素、二氧化碳、脲、乳酸、血小板（即，凝血细胞）和血细胞中的一种或多种。在人受试者中，血浆代表约 55% 的全血，在普通人受试者中约 2.7-3 升。血浆含有约 92% 水、8% 血浆蛋白和痕量的其它物质。血浆可含有血清白蛋白、凝血因子、免疫球蛋白、脂蛋白、其它蛋白和电解质（例如，钠和氯化物）。包含血浆的粗样品还可含有血细胞。

[0054] 作为另一实例，铁调素水平可自受试者的血清样品测定。血清通常被视为已经白其中除去凝结蛋白，主要留下白蛋白和免疫球蛋白的血浆。下文讨论的铁调素阈值水平基于血清样品水平。

[0055] 认为铁调素基线水平可在不同样品类型（例如，血清对尿）之间变化。普通技术人员应理解如下讨论的基于在血清中的铁调素水平的阈值可基于相对基线和自其的偏差而推广到其它样品类型（例如，尿）。

[0056] 本文所述方法的各种实施方案包括测定在受试者中的铁调素水平。基于测定的铁调素水平，可预测该受试者将更有利于回应口服铁制剂的施用，还是静脉内铁制剂的施用。基于测定的铁调素水平，可对受试者施用口服铁制剂或静脉内铁制剂。

[0057] 本文所述的研究显示在血清中高于 10ng/mL 的铁调素水平提供约 60% 的阳性预测值 (PPV)；在血清中高于 15ng/mL 的铁调素水平提供约 70% 的 PPV；且在血清中高于 20ng/mL 的铁调素水平提供 82% 的 PPV（参见，例如图 2；实施例 4；实施例 6）。与铁蛋白或 TSAT（分别地，59% 和 55% PPV）相比较，这些铁调素 PPV 值提供优异的结果（参见，例如实例 6）。

[0058] 可使用铁调素的预测性阈值来预测受试者对铁疗法的反应性，其中，例如，高于所选择的阈值的铁调素指明对口服铁的反应性足够，且低于所选择的阈值的铁调素指明对口服铁的反应性降低或对静脉内铁的反应性增加。在一些实施方案中，在血清中铁调素的预测性阈值为至少约 1ng/mL。例如，在血清中铁调素的预测性阈值可为至少约 2ng/mL、至少约 3ng/mL、至少约 4ng/mL、至少约 5ng/mL、至少约 6ng/mL、至少约 7ng/mL、至少约 8ng/mL、至少约 9ng/mL、至少约 10ng/mL、至少约 11ng/mL、至少约 12ng/mL、至少约 13ng/mL、至少约 14ng/mL、至少约 15ng/mL、至少约 16ng/mL、至少约 17ng/mL、至少约 18ng mL、至少约 19ng/mL、至少约 20ng/mL、至少约 21ng/mL、至少约 22ng/mL、至少约 23ng/mL、至少约 24ng/mL、至少约 25ng/mL、至少约 30ng/mL、至少约 35ng/mL、至少约 40ng/mL、至少约 45ng/mL、至少约 50ng/mL、至少约 55ng/mL、至少约 60ng/mL、至少约 70ng/mL、至少约 80ng/mL、至少约 90ng/mL、至少约 100ng/mL、至少约 110ng/mL、至少约 120ng/mL、至少约 130ng/mL、至少约 140ng/mL、至少约 150ng/mL、至少约 160ng/mL、至少约 170ng/mL、至少约 180ng/mL、至少约 190ng/mL、至少约 200ng/mL、至少约 210ng/mL、至少约 220ng/mL、至少约 230ng/mL、至少约 240ng/mL、至少约 250ng/mL、至少约 260ng/mL、至少约 270ng/mL、至少约 280ng/mL、至少约 290ng/mL、至少约 300ng/mL、至少约 310ng/mL、至少约 320ng/mL、至少约 330ng/mL、至少约 340ng/mL、至少约 350ng/mL、至少约 360ng/mL 或至少约 370ng/mL。

[0059] 受试者的 10ng/mL 或更大的铁调素水平可用于预测受试者对口服铁疗法将具有降低的反应性,且因此将用静脉内铁疗法更适当地治疗,而无需最初施用口服铁疗法。受试者的小于 10ng/mL 的铁调素水平可用于预测受试者将对口服铁疗法作出反应。

[0060] 受试者的 15ng/mL 或更大的铁调素水平可用于预测受试者对口服铁疗法将具有降低的反应性,且因此将用静脉内铁疗法更适当地治疗,而无需最初施用口服铁疗法。受试者的小于 15ng/mL 的铁调素水平可用于预测受试者将对口服铁疗法作出反应。

[0061] 受试者的 20ng/mL 或更大的铁调素水平可用于预测受试者对口服铁疗法将具有降低的反应性,且因此将用静脉内铁疗法更适当地治疗,而无需最初施用口服铁疗法。受试者的小于 20ng/mL 的铁调素水平可用于预测受试者将对口服铁疗法作出反应。

[0062] 受试者对口服铁疗法的降低的反应性可以经约两周口服铁治疗血红蛋白增加小于约 1g/dL 为特征。类似地,受试者对口服铁疗法的反应性可以经约两周口服铁治疗血红蛋白增加大于约 1g/dL 为特征。

[0063] IV 铁

[0064] 本文所述的各种方法可用以预测受试者对静脉内铁制剂施用的反应性。

[0065] 静脉内铁制剂的治疗施用是众所周知的(参见,例如 Allyene, 2008 ;Zhu, 2010)。因此,除非在本文中另外指出,否则本公开的方法可根据静脉内铁制剂的这种常规理解和治疗施用进行。

[0066] 如本文所述,可使用 IV 铁补充来治疗铁缺乏或缺铁性贫血(IDA)。静脉内(IV)铁补充被视为通过用针经由肌肉注射(inject)(注射(shot))或注射到静脉中而递送铁的方法。经由注射或静脉内给予药物称作肠胃外疗法。静脉内铁经由针递送到受试者的静脉。

[0067] 各种铁组合物可用于 IV 铁疗法(例如,焦磷酸铁、铁碳水化合物络合物)。存在可用于 IV 铁疗法的各种制剂,例如焦磷酸铁、右旋糖酐铁、蔗糖铁、葡萄糖酸铁、糊精铁(多聚麦芽糖)和羧基麦芽糖铁(Zhu, 2010)。市售肠胃外或 IV 铁制剂的几个实例包括

INFeD[®](右旋糖酐铁);Dexferrum[®](右旋糖酐铁);Ferrlecit[®](葡糖酸钠铁络合物);Feraheme[®](菲立莫妥);Venofer[®](蔗糖铁或糖酸铁络合物);和 Jectofer[®](山梨糖醇铁)。

[0068] 铁碳水化合物络合物可存在于本文讨论的多种制剂中。例如,静脉内铁制剂可包括铁碳水化合物络合物。铁碳水化合物络合物也可存在于口服铁制剂中。

[0069] 铁碳水化合物络合物是众所周知的,市售的,或具有众所周知的合成(参见,例如 Andreasen 和 Christensen 2001;Geisser 等,1992 Structure/histotoxicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittelforschung* 42 : 1439-1452 ;Groman 和 Josephson 1990 ;Groman 等,1989)。铁碳水化合物络合物的实例包括但不限于铁单糖络合物、铁二糖络合物、铁寡聚糖络合物和铁多糖络合物,例如:羧基麦芽糖铁、蔗糖铁、多聚异麦芽糖铁、右旋糖酐铁、多聚麦芽糖铁、糊精铁、葡萄糖酸铁、山梨糖醇铁、氢化葡聚糖铁和菲立莫妥,其可与例如山梨糖醇、柠檬酸和葡糖酸的其它化合物进一步复合(例如,铁糊精-山梨糖醇-柠檬酸络合物和铁蔗糖-葡糖酸络合物),及其混合物。

[0070] 在美国批准使用的肠胃外铁制剂包括右旋糖酐铁(例如, InFed、Dexferrum)、在蔗糖中的葡糖酸钠铁络合物(Ferrlecit)、菲立莫妥(Feraheme)和蔗糖铁(Venofer)。

[0071] 铁碳水化合物络合物可如在以下专利中所述：2005年11月1日授权的美国专利 No. 6,960,571；2010年7月13日授权的美国专利 No. 7,754,702；2007年7月19日公开的国际专利申请 No. WO 2007/081744；2010年10月21日公开的美国专利申请公告 No. 2010/0266644。

[0072] 铁碳水化合物络合物可为羧基麦芽糖铁络合物。羧基麦芽糖铁络合物可根据2010年7月13日授权的美国专利 No. 7,754,702 或2010年10月21日公开的美国专利申请公告 No. 2010/0266644。羧基麦芽糖铁络合物的实例为多核铁(III)-氢氧化物 4(R)-(聚-(1→4)-O-α-葡萄糖基)-氧-2(R),3(S),5(R),6-四羟基-己酸盐(“FCM”)。FCM为I型多核铁(III)氢氧化物碳水化合物络合物,其可作为肠胃外铁替代疗法施用以治疗各种贫血相关疾患以及其它铁新陈代谢相关疾患。FCM可由化学式:[FeO_x(OH)_y(H₂O)_z]_n[{(C₆H₁₀O₅)_m(C₆H₁₂O₇)_l]_k表示,其中n为约103,m为约8,l为约11,且k为约4)。FCM的分子量为约150,000Da。

[0073] FCM的降解速率和物理化学特性使其成为肠胃外递送铁到身体储备的有效工具。其比例如铁山梨糖醇/柠檬酸盐络合物的低分子量络合物更有效且毒性更小,并且不具有在例如蔗糖铁和葡萄糖酸铁情况下的高pH和摩尔渗透压浓度的限制,这些限制带来剂量和施用速率的限制。

[0074] FCM不含葡聚糖且不与葡聚糖抗体反应;因此,与右旋糖酐铁相比较,类过敏性/过敏性反应的风险很低。FCM具有接近中性的pH(5.0-7.0)和生理学摩尔渗透压浓度,与其它铁碳水化合物络合物相比,这使得可以经较短的时间施用更高的单一单位剂量。FCM可模拟生理学存在的铁蛋白。FCM通过糖酵解途径代谢。像右旋糖酐铁一样,FCM比葡萄糖酸铁或蔗糖铁更稳定。FCM产生复合铁向内源性铁结合部位的缓慢且竞争性的递送,产生为蔗糖铁五分之一的急性毒性。

[0075] 在静脉内施用之后,FCM主要在肝、脾和骨髓中见到。使用正电子发射断层摄影的药物动力学研究已经证明辐射活性标记的铁(Fe)⁵²Fe/⁵⁹Fe FCM从血液中快速初始消除,其中迅速转移到骨髓并迅速沉积在肝和脾中。参见,例如 Beshara 等,(2003)Br J Haematol 2003;120(5):853-859。在施用之后8小时,与对于蔗糖铁而言的2-13%相比较,在血液中仍然观察到5-20%的注入量。投影计算的终末半衰期(t_{1/2})为约16小时,相比之下,对于右旋糖酐铁,3-4天;且对于蔗糖铁,6小时。

[0076] 单剂量毒性研究已经证明FCM的静脉内剂量在啮齿动物和狗中的安全性和耐受性是在人中每周一次静脉内输注1,000mg铁的等效性的最多60倍。在经13周以最多117mg铁/kg体重的累积剂量施用FCM的狗和大鼠中的临床前研究显示在肝、脾和肾中的铁积聚的剂量相关临床病征方面没有观察到不良影响水平。在兔中的动脉内、静脉周或静脉内耐受性研究没有观察到治疗相关的局部组织刺激。体外和体内诱变性检验没有提供FCM致染色体断裂、致突变或导致染色体损伤或骨髓细胞毒性的证据。在葡聚糖抗原性检验中没有对FCM的特异性反应。

[0077] 在本文所述的方法中使用的另一铁碳水化合物络合物为多聚葡萄糖山梨糖醇羧甲基醚涂覆的非化学计量的磁铁矿(例如,“菲立莫妥”)。在本领域中已知菲立莫妥有效治疗贫血(参见,例如 Spinowitz 等(2005)Kidney Intl 68,1801-1807)。菲立莫妥为用低分子量半合成碳水化合物多聚葡萄糖山梨糖醇羧甲基醚涂覆的超顺磁氧化铁。菲立莫妥

及其合成描述在美国专利 No. 6, 599, 498 中。菲立莫妥的安全性、功效和药物动力学如例如在 Landry 等 (2005) *Am J Nephrol* 25, 400-410, 408 ; 和 Spinowitz 等 (2005) *Kidney Intl* 68, 1801-1807 中描述。

[0078] 口服铁

[0079] 本文所述的各种方法可用于预测受试者对口服铁制剂施用的反应性。

[0080] 口服铁的制剂和治疗施用是众所周知的 (参见, 例如 Allyene, 2008 ; Zhu, 2010)。因此, 除非在本文中另外指出, 否则本公开的方法可根据口服铁的制剂和治疗施用的这种常规理解进行。

[0081] 尽管口服铁补充享有使用容易性和便利性, 但口服铁补充在一些受试者中耐受性较差。另外, 受试者可能不仅不顺从口服铁的副作用, 而且由于该诊断和疗法, 他们经受他们的疾病。

[0082] 铁可使用各种药理学形式口服补充, 例如最常见且廉价的盐, 硫酸铁 (II) (例如, Feratab、Fer-Iron、Slow-Fe 等), 和与葡糖酸盐、多糖、葡聚糖、富马酸盐、羰基铁、血红素 (例如, feraheme)、焦磷酸盐及其它盐复合 (参见, 例如 Allyene, 2008)。可加入抗坏血酸以增强吸收。例示性商业口服铁制剂包括但不限于: Icar Pediatric ; Fesol Caplets ; Iron ; Hemocyte ; Ferrous Fumarate Tablets ; Nephro-Fer ; Feostat ; Ferrous Fumarate with DSS Timed capsules ; Ferro-DSS Caplets ; Ferro-Sequels ; Fergon ; Ferrous Gluconate Tablets ; Ferrous Sulfate Elixer ; Ferrous Sulfate Solution ; Fer-Gen-Sol Drops ; Mol-Iron ; Feratab ; Ferrous Sulfate Tablets EC ; Ferrous Sulfate Tablets ; Feosol ; Slow FE ; Ferres-150 ; Fe-Tinic ; Hytinic ; Niferes-150 ; Niferex-Elixer ; Niferex ; Enfamil Fer-In-Sol ; EZFE 200 ; Fe-20 ; Femiron ; Feosol ; Ferate ; Fer-Iron ; Ferretts IPS ; Ferrimin 150 ; Good Neighbor Pharmacy Iron ; Good Neighbor Pharmacy Slow Release Iron ; Leader Iron Tablets ; Natural Slow Release Iron ; Nature's Blend Slow Iron ; ProFe ; Proferrin ES ; Right Aid Iron ; Right Aid Slow Release Iron ; 或 Slow Fe。

[0083] 在不耐受或不吸收例如硫酸亚铁或富马酸亚铁的常规铁补充时, 还可将血红素铁多肽 (HIP) 用作口服铁。

[0084] 另一例示性口服铁为甘氨酸硫酸亚铁 (ferrous glycine sulfate) (或甘氨酸硫酸亚铁 (ferroglycine sulfate))。与例如富马酸铁的标准制剂相比, 甘氨酸硫酸亚铁可具有较少的胃肠副作用, 但通常更昂贵。甘氨酸硫酸亚铁可在与自体免疫胃炎或幽门螺杆菌胃炎相关的缺铁性贫血中使用。

[0085] 如在本文中更详细描述的铁碳水化合物也可用作口服铁。

[0086] 制剂

[0087] 本文所述的试剂和组合物可通过任何常规方式使用一种或多种如在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (A. R. Gennaro 编), 第 21 版, ISBN : 0781746736 (2005) 中所述的医药学上可接受的载体或赋形剂配制。这类制剂将含有治疗有效量可以纯化形式的本文所述的生物活性剂以及合适量的载体以对受试者提供该形式的恰当施用。

[0088] 本文使用的铁剂可为包含铁的任何化合物或组合物。例如, 铁剂可为静脉内铁制剂 (例如, 静脉内铁碳水化合物络合物) 或口服铁制剂。

[0089] 该制剂应该适合施用模式。本公开使用的试剂可通过已知方式配制以便通过几种路径对受试者施用,这些路径包括但不限于肠胃外、经肺、口服、局部、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、经眼、经颊和直肠。单独的试剂也可与一种或多种另外试剂组合或与其它生物学活性或生物学惰性试剂一起施用。这类生物学活性或惰性试剂可与所述(一种或多种)试剂流体或机械连通或通过离子、共价、凡得瓦尔力、疏水、亲水或其它自然力附着到所述(一种或多种)试剂。

[0090] 医药学上可接受的载体包括与医药施用相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等(参见,例如, Banker, Modern Pharmaceuticals, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第四版(2002) ISBN 0824706749 ;Remington The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005) ISBN 0781746736)。这类载体或稀释剂的优选实例包括但不限于水、盐水、Finger's 溶液和右旋糖溶液。补充活性化合物也可并入所述组合中。对于静脉内施用,优选将铁碳水化合物络合物在生理盐水中稀释到约 2-5mg/mL。医药溶液的体积基于对于单独受试者的安全体积,如由医疗专业人员所确定。

[0091] IV 铁。

[0092] 在许多情况下,铁碳水化合物络合物可作为包含铁络合物和将其溶解的缓冲剂的简单组合物递送。如果需要,则可加入其它产品,例如以使铁递送、储藏最大化或优化特定的递送方法。

[0093] 本文所述的铁络合物组合物可配制成与例如静脉内注射的预定施用路径相容。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或悬浮液可包括无菌稀释剂,例如注射用水、盐水溶液、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶液;抗菌剂,例如苯醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调节张力的试剂,例如氯化钠或右旋糖。pH 可用例如盐酸或氢氧化钠的酸或碱调节。制剂可封闭在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0094] 适合注射的医药组合物包括用于临时制备无菌注射溶液或分散体的无菌水性溶液或分散体。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水;抑菌水;Cremophor EL™(BASF; Parsippany, N. J.) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。该组合物必须为无菌的且应该为流体,以使用注射器施用。这样的组合物应该在生产和储存期间稳定并且必须将其保藏以免受例如细菌和真菌的微生物污染。所述载体可为分散介质,其包含例如水、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)及其它相容性的合适混合物。例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸和硫柳汞的各种抗菌和抗真菌剂可含有微生物污染。例如糖的等渗剂、例如甘露醇、山梨糖醇的多元醇和氯化钠可包括在所述组合中。可延迟吸收的组合物包括例如单硬脂酸铝和明胶的试剂。

[0095] 无菌注射溶液可通过在根据需要具有单一成分或成分组合的适当溶剂中并入需要量的铁络合物,接着杀菌来制备。用于制备无菌注射溶液的无菌固体的制备方法包括真空干燥和冷冻干燥,以产生含有该铁络合物和任何其它所需成分的固体。

[0096] 活性化合物可用保护化合物免于从身体迅速消除的载体制备,例如控制释放制剂,包括植入物和微胶囊包封的递送系统。可使用生物可降解或生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。这类材料可从 ALZA

Corporation (Mountain View, CA) 和 NOVA Pharmaceuticals, Inc. (Lake Elsinore, CA) 商业获得或者由本领域的技术人员制备。

[0097] 在本文所述的方法中使用的优选医药组合物含有约 28% 重量 / 重量铁 (m/m) 的作为活性医药成分 (API) 的 FCM, 相当于约 53% m/m 氢氧化铁 (III)、约 37% m/m 的配体、 $\leq 6\%$ m/m 的 NaCl 和 $\leq 10\%$ m/m 的水。

[0098] 本文所述的试剂或组合物也可与其它医疗方法组合使用, 如在下文进一步描述。因此, 除了本文所述的疗法之外, 还可对受试者提供已知有效治疗与 IDA 相关的疾病、病症或疾患的其它疗法。

[0099] 口服铁。

[0100] 铁制剂通常含有三种铁盐中的一种: 硫酸铁、葡萄糖酸铁和富马酸铁。如上所述的铁碳水化合物络合物也可制备成口服的。

[0101] 口服铁可作为片剂或酞剂给出。在片剂制剂中, 存在未肠溶包衣的丸剂和肠溶包衣并延迟释放的制剂。未肠溶包衣的铁片剂由于它们的成本较低而最常用作初始治疗。已经倡导延迟释放并肠溶包衣的铁制剂, 因为它们可比未肠溶包衣的片剂耐受性更好。但因为它们可能含有较少的铁并且它们的铁在吸收铁的十二指肠中可能不释放, 所以它们可能不太有效。实际上, 用肠溶包衣并延迟释放的铁制剂治疗失败的受试者对未肠溶包衣的亚铁盐可能很好地回应。

[0102] 治疗方法

[0103] 本发明还提供一种治疗在需要铁疗法的受试者中的与缺铁性贫血 (IDA) 相关的疾病、病症或疾患的方法。这种治疗方案可遵循在受试者中铁调素水平的测定。如上文更全面地描述, 基于测定的铁调素水平, 可对受试者施用口服铁制剂或静脉内铁制剂或其组合。口服铁补充的施用可如在 Alleyne, 2008 ; Zhu 2010 ; 和 Aspuru 2011 中所述。铁碳水化合物络合物的施用可如在 2005 年 11 月 1 日授权的美国专利 No. 6, 960, 571 ; 2010 年 7 月 13 日授权的美国专利 No. 7, 754, 702 ; 2007 年 7 月 19 日公开的国际专利申请 No. WO 2007/081744 ; 2010 年 10 月 21 日公开的美国专利申请公告 No. 2010/0266644 中所述。

[0104] 通常, 安全且有效量的铁化合物例如为将在受试者中产生所需治疗作用、同时使不想要的副作用最少化的量。给药方案可由熟练临床医生基于例如治疗的疾患的确切性质、疾患的严重程度、受试者的年龄和一般身体情况等因素来确定。

[0105] 根据本文所述的方法, 施用可为肠胃外、经肺、口服、局部、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、经眼、经颊或直肠施用。

[0106] 当在本文所述的治疗中使用, 治疗有效量的铁化合物可以纯形式采用, 或在存在这类形式的情况下, 可采用医药学上可接受的盐形式且具有或没有医药学上可接受的赋形剂。例如, 本公开的化合物可在适于任何医学治疗的合理收益 / 风险比下以足以补充在受试者中的铁储备的量施用。

[0107] 本文所述的组合物的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中通过标准医药方法来确定, 从而确定 LD_{50} (对所述群体的 50% 致命的剂量) 和 ED_{50} (在所述群体的 50% 中治疗有效的剂量)。在毒性作用和治疗作用之间的计量比为治疗指数, 其可表示为 LD_{50}/ED_{50} , 其中在本领域中通常理解较大的治疗指数将是最适宜的。

[0108] 对于任何特定受试者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素, 包括治疗的

病症和病症的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；受试者的年龄、体重、一般健康情况、性别和饮食；施用次数；施用路径；所采用的组合物的排泄速率；治疗的持续时间；与所采用的具体化合物组合或同时使用的药物；及在医学领域中众所周知的类似因素（参见，例如 Koda-Kimble 等 (2004) *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, Lippincott Williams&Wilkins, ISBN 0781748453；Winter (2003) *Basic Clinical Pharmacokinetics*, 第 4 版, Lippincott Williams&Wilkins, ISBN 0781741475；Sharqel (2004) *Applied Biopharmaceutics&Pharmacokinetics*, McGraw-Hill/Appleton&Lange, ISBN 0071375503)。在本领域的技术内适宜在低于达到所需治疗作用所需要的剂量的水平下开始化合物的剂量，并且逐渐地增加剂量直到达到所需作用。如果需要，则为了施用，可以将有效日剂量分为多种剂量。因此，单剂量组合物可以含有此类量或其约数以组成日剂量。然而，应理解，本公开的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。

[0109] 此外，上文列出的与 IDA 相关的病况、疾病、病症或疾患中的每一种以及其它可受益于本文所述的治疗方法。通常，治疗病况、疾病、病症或疾患包括阻止或延迟可被该病况、疾病、病症或疾患烦扰或易得该病况、疾病、病症或疾患、但尚未经历或显示出其临床或亚临床症状的哺乳动物的临床症状形态。治疗还可包括抑制该病况、疾病、病症或疾患，例如中止或降低疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展。另外，治疗可包括减轻该疾病，例如引起该病况、疾病、病症或疾患或其至少一种临床或亚临床症状退化。

[0110] 对待治疗的受试者的益处是显著的或对患者或对医师至少是可觉察到的。铁替代疗法的功效的测量通常基于在血液或血液组分中铁相关参数的测量。治疗目标通常是使 Hb 和铁储备两者返回正常水平。因此，铁替代疗法的功效可在标准化 Hb 水平和铁储备的能力方面解释。如本文所述用一个或多个单一单位剂量的铁碳水化合物络合物治疗的有效性可例如通过在铁蛋白和转铁蛋白饱和度方面的改进和在贫血患者中血红蛋白水平升高来证明。铁储备可通过解释血清铁蛋白水平来评定。另外，常使用 TfS，以诊断绝对或功能性铁缺乏。在具有铁缺乏的患者中，血清转铁蛋白升高且在成功铁治疗之后将减小。根据本文所述方法的治疗可在对于与 IDA 相关的疾病、病症或疾患的常规治疗方法之前、与其同时或在其之后进行。

[0111] 铁剂可与例如抗生素、消炎剂或另一试剂的另一试剂同时或依次施用。例如，铁剂可与例如抗生素或消炎剂的另一药剂同时施用。同时施用可经由施用单独的组合物而发生，各组合物含有铁剂、抗生素、消炎剂或另一药剂中的一种或多种。同时施用可经由施用一种含有铁剂（例如，铁碳水化合物络合物）、抗生素、消炎剂或另一药剂中的两种或多种的组合物而发生。铁剂可与抗生素、消炎剂或另一药剂依次施用。例如，铁化合物可在施用抗生素、消炎剂或另一药剂之前或之后施用。

[0112] 有此需要的受试者

[0113] 本文所述的方法可对有此需要的受试者进行。需要本文所述的预测或治疗方法的受试者可为具有、诊断具有、怀疑具有缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患或处于发展缺铁性贫血或与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的风险中的受试者。

[0114] 所述受试者可为动物受试者，包括哺乳动物，例如马、奶牛、狗、猫、绵羊、猪、小鼠、大鼠、猴、豚鼠和鸡，及人。例如，所述受试者可为人受试者。作为另一实例，所述受试者可

为男性受试者。作为另一实例,所述受试者可为女性受试者。

[0115] 对于治疗需要的确定将通过符合讨论的疾病或疾患的经历和身体测验评定。可通过本文所述的方法治疗的多种疾患的诊断在本领域的技能之内。本文所述的铁剂可对存在递送铁的临床需要的受试者或例如在促红细胞生成素疗法中的那些的具有功能性铁缺乏的受试者施用。对于用肠胃外铁治疗的需要的确定在本领域的技术人员的能力之内。例如,可通过监测受试者的铁状况来评定需要。铁缺乏的诊断可基于适当的实验室检验,例如血红蛋白(Hb)、血清铁蛋白、血清铁、转铁蛋白饱和度(TfS)和着色不足的红细胞。

[0116] 对于用铁剂治疗的需要的确定也可经由对患有与缺铁性贫血相关的疾病、病症或疾患的受试者的诊断来确定。例如,许多接受促红细胞生成素的慢性肾衰竭患者将需要铁剂来维持目标铁水平。作为另一实例,大多数血液透析患者将由于透析相关的失血和由此产生的负铁平衡而需要施用铁剂。

[0117] 监测频率可取决于该疾病、病症或疾患,受试者罹患该疾病、病症或疾患或处于患该疾病、病症或疾患的风险中。例如,在开始促红细胞生成素疗法的受试者中,每月监测铁指数。作为另一实例,在获得目标范围的Hb或接受静脉内铁疗法的受试者中,可每三个月监测TSAT和铁蛋白水平。

[0118] 受试者的铁状况可指示绝对或功能性铁缺乏,其两者都可用本文所述的组合物、预测方法和治疗方法治疗。当可用以满足身体需要的铁量不足时,出现绝对铁缺乏。该不足可归因于铁摄入不够、饮食铁的生物利用度降低、铁利用增加和慢性失血。延长的铁缺乏可导致缺铁性贫血-小红细胞低色指数性贫血,其中存在铁储备不足。通常在TSAT < 20%和铁蛋白 < 100ng/mL时指明绝对铁缺乏。

[0119] 功能性铁缺乏可在尽管总体铁储备足够,但铁不能充分迅速地释放以跟上用于红细胞生成的骨髓的需求量的情况下出现。在这些情况下,铁蛋白水平可能正常或高,但铁向红细胞系的供应受限,如通过转铁蛋白饱和度低和小红细胞、低色指数性红血球的数目增加所示。功能性铁缺乏可以以下特征为特征:对促红细胞生成素的血红蛋白反应性不足;血清铁蛋白可能正常或高;转铁蛋白饱和度(TSAT)通常 < 20%;和/或在严重情况下平均红细胞体积(MCV)或平均红血球色素浓度(MCHC)降低。在TSAT < 20%且铁蛋白 > 100ng/mL的情况下,通常指明功能性铁缺乏(即,认为铁储备足够,但不能用于铁递送)。

[0120] 评定对铁疗法的需要可根据美国肾脏基金会的肾病预后生存质量指导(National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)。参见NKF-K/DOQI, Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease(2000); Am J Kidney Dis(2001)37(增刊1),S182-S238。DOQI提供用于治疗在慢性肾衰竭中的贫血的最佳临床实践。DOQI准则说明基于血红蛋白、转铁蛋白饱和度(TSAT)和铁蛋白水平静脉内铁治疗肾病。

[0121] 对铁疗法的需要的评定也可根据受试者的目标铁水平。例如,可将受试者的目标血红蛋白水平选择为11.0g/dL-12.0g/dL(血细胞比容约33%-36%)。为了用最佳促红细胞生成素剂量获得目标血红蛋白,可提供足够的铁以维持TSAT ≥ 20%且铁蛋白 ≥ 100ng/mL。在促红细胞生成素治疗的受试者中,如果TSAT水平低于20%,则可能的是,在铁施用量变高之后血红蛋白将上升或促红细胞生成素剂量将下降。用最佳促红细胞生成素剂量实现目标血红蛋白水平与提供足够的铁以维持TSAT高于20%相关。

[0122] 可给予铁疗法以维持目标血红蛋白,同时防止铁缺乏以及防止铁过多。调节铁用量以维持血红蛋白、血细胞比容和铁储备的实验室参数的目标水平在本领域的正常技能之内。例如,在受试者贫血或铁缺乏的情况下,当患者具有铁蛋白 < 800、TSAT < 50 和 / 或血红蛋白 < 12 时,可施用铁剂。对于 TSAT > 50% 和 / 或铁蛋白 > 800ng/mL,可通过扣留铁而避免铁过多。

[0123] 在受试者不贫血或没有铁缺乏,但需要铁施用的情况下,例如患多动腿综合征的受试者,血红蛋白和 TSAT 水平未必相关,但铁蛋白 > 800 仍然可提供施用的一般截止点。

[0124] 施用

[0125] 本文所述的药剂和组合物可根据本文所述的方法以本领域已知的多种方式施用。。

[0126] 通常,总铁用量将取决于受试者的铁短缺。本领域的技术人员可定制受试者需要的总铁剂量,同时避免铁过多,因此将避免相对于总铁需要量的用药过量。可施用铁剂以递送计算的铁短缺量。在一些实施方案中,铁短缺量可如下计算:

[0127] 如果基线 TSAT < 20% 或基线铁蛋白 < 50ng/mL, 则剂量 = 基线体重 (kg) x (15 - 基线 Hgb [g/dL]) x 2.4 + 500mg

[0128] 或者

[0129] 如果基线 TSAT > 20% 且基线铁蛋白 > 50ng/mL, 则剂量 = 基线体重 (kg) x (15 - 基线 Hgb [g/dL]) x 2.4

[0130] (注意:基线 Hgb 等于最后两个中心实验室 Hgb 的平均值)

[0131] 铁剂的施用可作为单一事件或在整个治疗时程上发生。例如,可每日、每周、每两周或每月施用铁剂。对于急性疾患的治疗,治疗的时程通常将为至少几天。某些疾患可将治疗从几天延长到几周。例如,治疗可延长到一周、两周或三周。对于更严重的慢性疾患,治疗可从几周延长到几个月或甚至一年或更久。

[0132] 可例如经预定的时间间隔或响应症状的形态或再现而施用铁剂。例如,可在与 IDA 相关的疾病、病症或疾患的至少一种症状再现时再次施用铁剂。作为另一实例,可在初始施用之后的某一时间(例如,在 4 天至 12 个月之后)再次施用铁剂。

[0133] 例示性施用路径包括但不限于肠胃外、经肺、口服、局部、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、经眼、经颊或直肠施用。

[0134] 递送铁剂的任何路径都是可接受的,条件是从铁络合物释放铁,从而治疗症状。可肠胃外,例如静脉内或肌肉内施用铁剂。静脉内施用可作为大丸剂或作为输注液递送。如果作为输注液应用,则可将铁剂用无菌盐水稀释(例如,多核铁(III)-氢氧化物 4(R)-(聚-(1 → 4)-O-α-葡萄糖基)-氧-2(R),3(S),5(R),6-四羟基-己酸盐(“VIT-45”)0.9% m/V NaCl 或 500mg 铁在最多 250mL NaCl 中)。铁剂可在没有稀释的情况下作为大丸剂静脉内注射。

[0135] 递送系统可包括例如输液泵,其可用来以类似于用于递送胰岛素或化学疗法到具体器官或肿瘤的方式施用铁剂。通常,使用这一系统,铁剂可与生物可降解、生物相容性的聚合植入剂组合施用,该植入剂在所选的部位经受控的时间释放铁剂。聚合材料的实例包括聚酞、聚原酸酯、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙烯乙酸乙烯酯及其共聚物和组合。另外,可将控制释放系统靠近治疗目标放置,因此仅需要一小部分的全身性用量。

[0136] 药剂可在多种载体递送系统中封装和施用。载体递送系统的实例包括微球、水凝胶、聚合植入剂、智能型聚合载体和脂质体（通常参见 Uchegbu 和 Schatzlein 编 (2006) *Polymers in Drug Delivery*, CRC, ISBN-10 :0849325331）。用于分子或生物分子试剂递送的基于载体的系统可：提供细胞内递送；定制生物分子 / 试剂释放速率；增加到其作用部位的生物分子的比例；改进药物向其作用部位的转运；允许与其它试剂或赋形剂共同局部沉积；改进试剂在体内的稳定性；通过降低清除率延长试剂在其作用部位的驻留时间；减少试剂向非目标组织的非特异性递送；减少由试剂造成的刺激；减小由于该试剂的高初始剂量造成的毒性；改变试剂的免疫原性；减小给药频率、改进产品的味道；或改进产品的储存期限。

[0137] 试剂盒

[0138] 还提供了试剂盒。这类试剂盒可包括本文所述的试剂或组合物及在某些实施方案中，施用说明书。这类试剂盒可促进本文所述的方法的进行。当作为试剂盒供应时，该组合物的不同组分可包装在单独的容器中并且在使用之前立即混合。组分包括但不限于铁调素筛选测定或铁剂（例如，静脉内铁碳水化合物络合物或口服铁补充）。如果需要，则这些组分的这种包装可单独地存在于包装或配料器装置中，该装置可含有一个或多个含有该组合物的单位剂型。该包装可例如包含金属或塑料箔，例如泡罩包装。在某些情况下，这些组分的这种包装也可单独地容许长期储存，而不损失组分的活性。

[0139] 试剂盒还可包括在单独容器中的试剂，例如单独包装的将加到冻干活性组分中的无菌水或盐水。例如，密封的玻璃安瓿可含有冻干的组分并且在单独的安瓿中，包含无菌水、无菌盐水或无菌物，其各自在例如氮气的中性非反应性气体下包装。安瓿可由例如玻璃，有机聚合物如聚碳酸酯、聚苯乙烯，陶瓷，金属或典型地用以保存试剂的任何其它材料的任何合适材料组成。合适容器的其它实例包括可由与安瓿类似的物质制成的瓶，以及可由例如铝或合金的箔内衬组成的包袋。其它容器包括试管、小瓶、烧瓶、瓶、注射器等。容器可具有无菌进入孔，例如具有可以由皮下注射针刺穿的瓶塞的瓶。其它容器可具有两个由可易于去除的膜分隔的区室，所述膜在去除时允许所述组分混合。可去除的膜可为玻璃、塑料、橡胶等。

[0140] 在某些实施方案中，试剂盒可供应有说明材料。说明书可印刷在纸或其它基底上，和 / 或可供应为电子可读介质，例如软盘、微型 CD-ROM、CD-ROM、DVD-ROM、Zip 盘、录像带、录音带等。详细说明可能不与所述试剂盒实际相关；相反，可以引导用户到由所述试剂盒的生产商或经销商指定的互联网网址。

[0141] 利用分子生物学方案的本文所述的组合物和方法可根据本领域已知的多种标准技术（参见，例如 Sambrook 和 Russel (2006) *Condensed Protocols from Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, ISBN-10 : 0879697717 ; Ausubel 等 (2002) *Short Protocols in Molecular Biology*, 第 5 版, *Current Protocols*, ISBN-10 : 0471250929 ; Sambrook 和 Russel (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第 3 版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, ISBN-10 : 0879695773 ; Elhai, J. 和 Wolk, C. P. 1988. *Methods in Enzymology* 167, 747-754 ; Studier (2005) *Protein Expr Purif.* 41(1), 207-234 ; Gellissen 编 (2005) *Production of Recombinant Proteins: Novel Microbial and Eukaryotic Expression Systems*,

Wiley-VCH, ISBN-10 :3527310363 ;Baneyx(2004)Protein Expression Technologies, Taylor&Francis, ISBN-10 :0954523253)。

[0142] 提供本文所述的定义和方法来更好地限定本公开并引导本领域的普通技术人员实施本公开。除非另外指出,否则术语应按照相关技术领域的普通技术人员的常规用法来理解。

[0143] 在一些实施方案中,用于描述和要求本公开的某些实施方案的表示成分、特性如分子量、反应条件等的量的数值在一些情况下应理解为被术语“约”修饰。在一些实施方案中,术语“约”用以指明值包括用以测定该值的装置或方法的平均值的标准偏差。在一些实施方案中,在书面描述和所附权利要求书中阐述的数值参数是可以根据由特定的实施方案设法获得的所需性质而变化的近似值。在一些实施方案中,应该根据报道的有效数字的数目并且通过应用一般的舍入技术来解释数值参数。尽管阐述本公开的一些实施方案的广泛范围的数值范围和参数是近似值,但是在特定实施例中阐述的数值被尽可能精确地报道。在本公开的一些实施方案中提供的数值可含有由在它们的相应试验测量中见到的标准偏差必然产生的某些误差。本文中对数值范围的列举仅仅希望作为单独提到落入该范围内的每个独立值的简写方法。除非在本文中另外指明,否则将各单独数值并入本说明书中,如同本文单独地列举一样。

[0144] 在一些实施方案中,除非另外具体地指出,否则在描述特定实施方案的情况下(特别是在某些下列权利要求的情况下)使用的术语“一个”和“一种”和“所述”及类似引用可解释为涵盖单数和复数。在一些实施方案中,除非明确地指明仅提到供选项或所述供选项是互相排斥的,否则在包括权利要求书的本文中使用的术语“或”用以指“和/或”。

[0145] 术语“包含”、“具有”和“包括”是开放式联系动词。这些动词中的一个或多个的任何形式或时态,例如“包含 (comprises)”、“包含 (comprising)”、“具有 (has)”、“具有 (having)”、“包括 (includes)”和“包括 (including)”,也是开放式的。例如,“包含”、“具有”或“包括”一个或多个步骤的任何方法不限于仅具有这一个或多个步骤并且还可包括其它未列出的步骤。类似地,“包含”、“具有”或“包括”一种或多种特征的任何组合物或装置不限于仅具有那一个或多个特征并且还可包括其它未列出的特征。

[0146] 除非在本文中另外指明或另外与上下文明显矛盾,本文所述的所有方法可以任何合适的顺序进行。使用相对于本文中的某些实施方案提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如,“如”)的目的仅仅是希望更好地阐明本公开,而不对另外要求的本公开的范围施加限制。在本说明书中的任何语言都不应该被视为指明对实施本公开必要的任何未要求的要素。

[0147] 本文公开的本公开的供选要素或实施方案的分组不应解释为是限制性的。每个组的成员可单独地提及并要求保护,或以与所述组的其它成员或本文中出现的其它要素的任何组合形式提及并要求保护。出于便利性或可专利性的原因,一组的一个或多个成员可包括在一个组中或从一个组中删掉。当出现任何此类包括或删除时,本说明书在本文中应被认为包含所修改的组,因此满足所附权利要求书中使用的所有马库什 (Markush) 组的书面说明。

[0148] 本文中的参考文献的引用不应该被解释为承认其为本公开的现有技术。

[0149] 通过详细描述本公开,显然,在不脱离所附权利要求书中限定的本公开的范围的

情况下可能有改进、变化和等效实施方案。另外,应该了解在本公开中的所有实施例作为非限制性实施例提供。

实施例

[0150] 提供以下非限制性实施例以进一步说明本公开。本领域的技术人员应了解在实施例中公开的技术随后表示由本发明人发现的,在本公开的实践中发挥良好作用的技术,并且因此可以被视为构成本发明实践的模式的实施例。然而,根据本公开,本领域的技术人员应了解可在不脱离本公开的精神和范围的情况下对所公开的具体实施方案进行许多改变且仍然获得相似或类似的结果。

[0151] 实施例 1 :受试者选择和研究设计

[0152] 以下实施例描述在随机化多中心控制试验期间获得的铁调素测量结果,其比较羧基麦芽糖铁在具有缺铁性贫血 (IDA) 的受试者中的功效和安全性 (通常参见 Szczech 2011)。

[0153] 该试验的合格条件包括受试者 ≥ 18 岁,具有 $\leq 11\text{g/dL}$ 的血红蛋白和任何病因的 IDA,铁蛋白 $\leq 100\text{ng/mL}$ 或当转铁蛋白饱和度 (TSAT) $\leq 30\%$ 时,铁蛋白 $< 300\text{ng/mL}$ 。该试验的研究设计在图 1 中图示。符合该包括标准的受试者接受 14- 天时程的口服铁 (“口服铁导入”,硫酸亚铁,325mg,每日三次,14 天)。对口服铁导入具有足够反应性 (在操作上定义为在 14 天内血红蛋白增加至少 1g/dL) 的受试者被归类为“反应者”。

[0154] 对口服铁导入没有足够反应性的那些被归类为“无反应者”且随机化到用羧基麦芽糖铁治疗 (对于 (A 组) 在第 0 天 [该天数是随机化的] 和第 7 天给予 2 次 750mg 注射) 或者再继续口服铁 (B 组) 14 天。在第 0 天和第 7 天以 15mg/kg 的剂量施用羧基麦芽糖铁 (A 组) 达到最大 750mg/ 静脉内施用剂量。口服铁作为硫酸亚铁以 325mg 每日三次给予,在第 0 天开始另外给予 14 天。

[0155] 评定血红蛋白水平和铁状况的标志物最多 35 天并评定安全性和可耐受性的度量最多 120 天。血红蛋白水平和铁状况的标志物在筛选 (第 15 天)、第 1 天和第 35 天评定。

[0156] 分析来自在筛选 (第 15 天) 在 44 名受试者 :22 名反应者和 22 名无反应者的初始分析组 (I) 中获得的血清样品的铁调素水平。将 $> 20\text{ng/mL}$ 的铁调素值鉴定为用于在测定在 240 名受试者 (分析组 II) 中对 14 天口服铁导入无反应性的预测值的进一步研究的截止值。还在第 1 天和第 35 天分析在受试者的分析组 II 中的铁调素水平,随后将分析组 II 随机化以接受 FCM 或口服铁疗法。

[0157] 该研究显示在具有缺铁性贫血的受试者中对口服铁的非反应性可由受试者的基线铁调素水平预测,与常规转铁蛋白饱和度 (TSAT) 或铁蛋白水平相比较,其具有优异的阳性预测值。

[0158] 实施例 2 :铁调素筛选水平

[0159] 以下实施例描述用于预测对口服铁的非反应性的筛选铁调素水平的选择。在该实施例中评定的受试者组包括对口服铁的反应者和无反应者。目标是确定将预测对口服铁非反应性的铁调素水平。

[0160] 用以预测受试者将对口服铁充分回应的筛选 (第 15 天) 铁调素水平的选择基于 44 名受试者 (22 名反应者和 22 名无反应者) 的初始组 (分析组 I)。在分析组 I 中

筛选铁调素水平的初始样品量基于在反应者和无反应者之间平均 $60 \pm 60 \text{ ng/mL}$ 的估计差 (Zaritsky, 2009)。来自分析组 I 的数据在散布图 (血红蛋白改变 $\geq 1 \text{ g/dL}$ [y/n] 对基线铁调素值) 中分析以鉴定用于进一步分析的铁调素值 (参见, 例如图 2)。评估另外 240 名受试者 (分析组 II) 以确定铁调素是否为对口服铁无反应性的可靠预测因子 (参见, 例如实施例 6)。

[0161] 在口服铁导入 (第 1 天) 之后和在用静脉内 (IV) 铁或口服铁事后随机化治疗 (第 35 天) 之后也评定铁调素水平。使用市售竞争性酶联免疫吸附测定 (C-ELISA) 测量铁调素水平。样品由研究员在部位处收集, 由研究合同组织机构 (Covance, Indianapolis, IN) 储存并送到商业实验室 (Intrinsic LifeSciences, La Jolla, CA) 以便分析。

[0162] 包括来自在该亚研究中的所有受试者的数据 (其中可利用铁调素测量) 以便分析。没有进行漏失数据的估算。所有统计比较都用 0.05I 型误差对于 2-侧检验作出。比例的检验用费雪精确检验或其广义版本对于 > 2 类进行。平均差用 t-测验 (即, 2 组的单因素方差分析) 评定, 假设方差相等。用皮尔逊积矩法 (Pearson's product-moment method) 评价相关性。使用逻辑回归来评估在对口服铁反应性和铁调素、铁蛋白和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 的筛选值之间的关系 (参见, 例如实施例 3)。

[0163] 该实施例测定具有 $> 20 \text{ ng/mL}$ 的筛选铁调素值的 22 名受试者中的 21 名为无反应者。将 20 ng/mL 选择为在较大分析组 II 中进一步评估的截止点 (参见, 例如实施例 6)。

[0164] 实施例 3: 铁调素、血红蛋白、铁蛋白、铁、总铁结合力 (TIBC) 和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 的筛选值

[0165] 以下实施例描述在分析组 I 中铁调素、血红蛋白、铁蛋白、铁、总铁结合力 (TIBC) 和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 的潜在筛选水平的测定。

[0166] 在初始分析中研究 44 名受试者 (分析组 I, 22 名无反应者和 22 名反应者)。评定铁调素、血红蛋白、铁蛋白、铁、总铁结合力 (TIBC) 和转铁蛋白饱和度 (TSAT) 的筛选值。无反应者与反应者关于筛选铁调素和铁指数的比较在表 1 中详述。对于该初始分析组, 相对于反应者, 筛选血红蛋白水平在无反应者中较高 ($p = 0.0012$)。相对于反应者, 筛选铁调素水平在无反应者中显著更高 (33.2 ng/mL 对 8.7 ng/mL , $p < 0.004$)。相对于反应者, 平均铁调素水平在无反应者中也显著更高 (26.4 对 7.2 , $p = 0.03$)。在筛选 TSAT 水平方面的差别没有达到统计显著性。

[0167]

表 1. 无反应者和反应者对于 14 天口服铁导入的筛选铁调素和铁指数(分析组 I)				
筛选分析物	描述性统计	无反应者 (Hb Δ <1 g/dL) (N = 22)	反应者 (Hb Δ \geq 1 g/dL) (N = 22)	p-值
铁调素	平均值(SD)	33.2 (36.6)	8.7 (7.1)	0.0036
	中值	20.8	7.8	
	最小值, 最大值	0.0, 139.3	0.0, 20.2	
血红蛋白	平均值(SD)	10.1 (0.8)	9.1 (1.1)	0.0012
	中值	10.1	9.0	
	最小值, 最大值	7.6, 11.6	7.3, 11.1	
铁蛋白	平均值(SD)	26.4 (39.7)	7.2 (9.4)	0.0326
	中值	10.7	3.9	
	最小值, 最大值	2.2, 176.7	1.0, 38.2	
铁	平均值(SD)	45.3 (35.3)	30.8 (47.3)	0.2567
	中值	28.0	15.5	
	最小值, 最大值	8, 144	8, 234	
TIBC	平均值(SD)	326.5 (64.4)	361.3 (45.8)	0.0453
	中值	316.5	375.0	
	最小值, 最大值	200, 461	269, 444	
TSAT	平均值(SD)	14.3 (10.6)	8.5 (12.0)	0.0950
	中值	8.5	4.0	
	最小值, 最大值	2, 42	2, 59	

[0168]

[0169] 另外, 在研究 44 名用促红细胞生成素治疗的具有轻度至中度肾病的受试者的先前研究中, 发现铁调素水平与铁蛋白水平正相关 (Ashby, 2009)。类似地, 在样品中铁调素也与铁蛋白正相关 (皮尔森 $R = 0.81, p < 0.0001$)。血清铁蛋白水平受炎症影响, 其中铁调素内化并降解膜铁转运蛋白转运分子, 用巨噬细胞截留铁蛋白 - 结合的铁 (Nemeth, 2004)。铁蛋白 - 结合的铁的该转变反映在血清铁蛋白相应增加方面, 因此称为炎症的“急性期反

应物”。先前研究已经显示,仅在铁蛋白超过 30ng/mL 时,该测定对于鉴定受试者具有绝对铁缺乏具有大于 92%的敏感性 (Mast, 1998)。

[0170] 该研究显示,与在反应者中相比,筛选血红蛋白水平在无反应者中较高。与在反应者中相比,筛选铁调素水平在无反应者中显著更高。与在反应者中相比,平均铁蛋白水平在无反应者中也显著更高。在无反应者对反应者中的 TSAT 水平不是统计上显著的。

[0171] 实施例 4 :在对口服铁的反应性下的筛选血红蛋白对筛选铁调素

[0172] 以下实施例描述在 240 名受试者中响应口服铁的铁调素水平的测定和比较。测量并比较铁调素和其它铁指数。该研究的目标在于测定受试者群体的基线特征并比较在 14 天口服铁治疗之后在反应者和无反应者中的铁调素水平、血红蛋白和铁指数。

[0173] 如在实施例 2 中所示,对于分析组 I 在回应口服铁的情况下筛选血红蛋白对筛选铁调素的散布图描绘在图 2 中。该散布图指明具有 > 20ng/mL 的筛选铁调素值的 22 名受试者中的 21 名为无反应者,且选择该截止点以便在较大分析组 II 中进一步评估。具有小于 20ng/mL 的铁调素值的受试者分组为反应者。

[0174] 基于分析组 I,预测对口服铁无反应性 (血红蛋白增加 \leq 1g/dL) 的铁调素水平 > 20ng/mL 的预测值在 240 名受试者 (150 名无反应者和 90 名反应者,也包括在初始分析组 I 中的 44 名受试者) 的较大分析组 (即,分析组 II) 中检验。分析组 II 的人口统计和基线特征汇总于表 2 中。226 名 (> 90%) 的受试者为女性。108 名 (43%) 受试者和 35 名 (14%) 受试者分别具有功能失调性子宫出血 (DUB) 和胃肠出血。

[0175]

表 2. 分析组 II 的人口统计和基线特征			
特征	无反应者 (Hb Δ <1 g/dL) (N = 150)	反应者 (Hb Δ ≥1 g/dL) (N = 90)	p-值 ^a
性别, n (%)			0.1550
女性	144 (96.0)	82 (91.1)	
男性	6 (4.0)	8 (8.9)	
年龄, 岁			
平均值(SD)	45.3 (17.5)	42.4 (15.4)	0.1867
中值	42.0	41.0	
人种, n (%)			0.2144
美裔非洲人	47 (31.3)	29 (32.2)	
白种人	48 (32.0)	37 (41.1)	
其它人种	55 (36.7)	24 (26.7)	
病因, n (%)			0.7724
CKD	2 (1.3)	0	
GI	23 (15.3)	12 (13.3)	
DUB	68 (45.3)	40 (44.4)	
其它	57 (38.0)	38 (42.2)	
铁疗法的 Hx, n (%)	85 (56.7)	62 (68.9)	0.0751
铁不耐性的 Hx, n (%)	2 (1.3)	2 (2.2)	0.6319
定性变量来自费雪精确检验(或其概论)且连续变量来自 t-检验。 CKD: 慢性肾病 GI: 胃肠出血 DUB: 功能失调性子宫出血			

[0176] 对于在分析组 II 中无反应者和反应者的筛选血红蛋白、铁调素和铁指数的比较提供在表 3 中。与在反应者中相比,筛选血红蛋白在无反应者中较高 (10.1g/dL 对 9.3g/dL, $p < 0.0001$)。在分析组 II 中的受试者在 14 天口服铁导入之后在反应者对无反应者中反映更大的血红蛋白改变 (分别地, 1.8 ± 0.6 g/dL 对 0.2 ± 0.4 g/dL)。相对于反应者,筛选铁调素水平在无反应者中显著更高 (38.4ng/mL 对 11.3ng/mL, $p = 0.0002$)。与在反应者中相比,筛选铁蛋白值在无反应者中也较高 (31.9ng/mL 对 12.2ng/mL, $p < 0.03$)。

[0177]

分析物	描述性统计	无反应者 (Hb Δ <1 g/dL) (N=150)	反应者 (Hb Δ \geq 1 g/dL) (N=90)	p-值 ^a
铁调素	平均值(SD)	38.4 (66.7)	11.3 (19.0)	0.0002
	中值	14.70	6.40	
	最小值, 最大值	0.0, 540.7	0.0, 127.5	
血红蛋白	平均值(SD)	10.1 (1.0)	9.3 (1.2)	<0.0001
	中值	10.25	9.40	
	最小值, 最大值	5.6, 12.0	5.5, 11.8	
铁蛋白	平均值(SD)	31.9 (82.9)	12.2 (16.2)	0.0270
	中值	9.85	6.20	
	最小值, 最大值	0.8, 881.4	0.9, 101.0	
铁	平均值(SD)	40.0 (28.5)	36.3 (51.6)	0.4761
	中值	29.5	22.5	
	最小值, 最大值	8, 152	7, 399	
TIBC	平均值(SD)	339.9 (72.2)	366.4 (58.1)	0.0035
	中值	339.5	374.5	
	最小值, 最大值	175, 518	174, 525	
TSAT	平均值(SD)	12.6 (9.3)	10.0 (13.0)	0.0732
	中值	9.0	6.0	
	最小值, 最大值	2, 48	2, 96	

来自单因素 ANOVA

[0178] 研究显示, 在 14 天口服铁导入之后, 与在反应者中相比, 血红蛋白水平在无反应者中较高。另外, 在与基线血红蛋白水平相比较时, 在 14 天铁治疗之后, 与在无反应者中相比, 在反应者中观察到更大的血红蛋白改变。与在反应者中相比, 铁调素水平在无反应者中显著更高。与在反应者中相比, 铁蛋白值在无反应者中也较高。

[0179] 实施例 5: 铁调素和其它分析物的相关性

[0180] 以下实施例描述铁调素与其它分析物的相关值。

[0181] 在筛选铁调素水平与其它筛选分析物之间的相关性示于表 4 中。在无反应者中在筛选铁调素和筛选铁指数之间的强烈正相关性伴随着铁蛋白（皮尔森 $R = 0.81$, $p < 0.0001$ ）。在反应者中也观察到在筛选铁调素和筛选铁蛋白之间的正相关性（皮尔森 $R = 0.59$, $p < 0.0001$ ）。

[0182]

筛选分析物	描述性统计	无反应者 (Hb $\Delta < 1$ g/dL) (N=150)	反应者 (Hb $\Delta \geq 1$ g/dL) (N=90)	总计 (N=240)
年龄	皮尔森 R	0.31	-0.16	0.24
	P-值	0.0001	0.1307	0.0002
血红蛋白	皮尔森 R	0.01	0.24	0.12
	P-值	0.9486	0.0241	0.0697
铁蛋白	皮尔森 R	0.81	0.59	0.81
	P-值	<0.0001	<0.0001	<0.0001
铁	皮尔森 R	0.17	0.04	0.11
	P-值	0.0330	0.7422	0.0807
TIBC	皮尔森 R	-0.49	-0.27	-0.46
	P-值	<0.0001	0.0098	<0.0001
TSAT	皮尔森 R	0.35	0.08	0.27
	P-值	<0.0001	0.4763	<0.0001

注：通过筛选分析物解释的铁调素的变化率%可通过 $R \times R \times 100$ 估计(例如，对于所有受试者，在由年龄说明的铁调素的变化率%为 $0.24 \times 0.24 \times$

[0183]

$$100 = 5.8\%)$$

[0184] 该研究显示在无反应者组和反应者组两者中在铁调素和铁蛋白之间的正相关性。

[0185] 实施例 6 :使用铁调素的筛选值预测对口服铁疗法的无反应性

[0186] 以下实施例描述使用铁调素值来预测对口服铁疗法的无反应性。评估使用铁调素、铁蛋白和 TSAT 值预测无反应性的敏感性和特异性。

[0187] 利用 > 20ng/mL 的铁调素标准 (参见, 例如表 5), 将 41.3% 的敏感性 (150 名中 62 名)、84.4% 的特异性 (90 名中 76 名) 和 81.6% 的阳性预测值 (PPV) (76 名中 62 名) 确定为对口服铁无反应性。虽然铁蛋白 < 30ng/mL 或 TSAT < 15% 具有更大的敏感性 (分别 77.3% 和 64.7%), 但铁蛋白和 TSAT 的 PPV (分别 59.2% 和 55%) 不及铁调素水平的 PPV (81.6%)。

[0188]

标准	预测的反应性	观察到的反应性	受试者数目	敏感性	特异性	PPV	NPV
铁调素 > 20	否	否	62	62/150 (41.3)	76/90 (84.4)	62/76 (81.6)	76/164 (46.3)
	否	是	14				
	是	否	88				
	是	是	76				
铁蛋白 < 30	否	否	116	116/150 (77.3)	10/90 (11.1)	116/19 6 (59.2)	10/44 (22.7)
	否	是	80				
	是	否	34				
	是	是	10				
TSAT < 15	否	否	97	97/150 (64.7)	13/90 (14.4)	97/174 (55.7)	13/66 (19.7)
	否	是	77				
	是	否	53				
	是	是	13				
敏感性 = $100 * (\# \text{准确预测的无反应者}) / (\# \text{观察到的无反应者})$							

[0189]

特异性 = $100 * (\# \text{准确预测的反应者}) / (\# \text{观察到的反应者})$

PPV = $100 * (\# \text{准确预测的无反应者}) / (\# \text{观察到的无反应者})$

NPV = $100 * (\# \text{准确预测的反应者}) / (\# \text{观察到的反应者})$

[0190] 产生受试者工作曲线 (ROC) 以确定分析物水平的信息 (参见, 例如图 3)。图 3 说明使用铁调素、铁蛋白和 TSAT 标准的受试者操作特征 (ROC) 曲线。铁调素优于铁蛋白和 TSAT 两者 (这两者都跌破不提供信息的线)。另外, 在铁调素阈值范围内的敏感性、特异性和阳性预测值示于表 6 中。

[0191]

铁调素标准	敏感性	特异性	PPV	NPV
>5	81.3	38.9	68.9	55.6
>10	62.7	68.9	77.0	52.5
>15	49.3	76.7	77.9	47.6
>20	41.3	84.4	81.6	46.3
>25	31.3	88.9	82.5	43.7
>30	30.0	91.1	84.9	43.9
>35	26.7	94.4	88.9	43.6
>40	25.3	94.4	88.4	43.1
>45	23.3	94.4	87.5	42.5
>50	22.0	95.6	89.2	42.4
>55	19.3	96.7	90.6	41.8
>60	18.0	96.7	90.0	41.4
>65	16.7	96.7	89.3	41.0
>70	16.7	97.8	92.6	41.3

[0192] 对于敏感性、特异性和阳性预测值的分析也对铁蛋白（表 7）和 TSAT 水平（表 8）进行。在阈值范围内，与铁蛋白或 TSAT 相比较，> 20ng/mL 的铁调素标准具有用于预测对口服铁疗法的血红蛋白无反应性的优异阳性预测值。

[0193]

铁蛋白标准	敏感性	特异性	PPV	NPV
<5	31.3	57.8	55.3	33.5
<10	50.0	32.2	55.1	27.9
<15	60.0	24.4	57.0	26.8
<20	67.3	20.0	58.4	26.9

[0194]

<25	79.3	14.4	58.8	24.5
<30	77.3	11.1	59.2	22.7
<35	79.3	7.8	58.9	18.4
<40	83.3	4.4	59.2	13.8
<45	84.7	3.3	59.3	11.5
<50	85.3	2.2	59.3	8.3
<55	86.0	2.2	59.4	8.7
<60	86.7	2.2	59.6	9.1
<65	87.3	2.2	59.8	9.5
<70	88.7	2.2	60.2	10.5

[0195]

TSAT 标准	敏感性	特异性	PPV	NPV
<5	19.3	65.6	48.3	32.8
<10	52.7	30.0	55.6	27.6
<15	64.7	14.4	55.7	19.7
<20	74.7	11.1	58.3	20.8
<25	88.7	8.9	61.9	32.0
<30	94.7	4.4	62.3	33.3
<35	98.0	4.4	63.1	57.1
<40	98.0	2.2	62.6	40.0
<45	99.3	2.2	62.9	66.7
<50	100.0	2.2	63.0	100.0
<55	100.0	2.2	63.0	100.0
<60	100.0	1.1	62.8	100.0
<65	100.0	1.1	62.8	100.0
<70	100.0	1.1	62.8	100.0

[0196] 这些分析证明在接着鉴定为对口服铁是“无反应者”（即，证明经 14 天血红蛋白增加小于 1g/dL）对反应者的受试者之间的筛选平均铁调素水平方面的显著差别。确定 > 20ng/mL 的铁调素水平对于口服铁疗法无反应性显示 81.6% 的阳性预测值。

[0197] 该研究显示在具有缺铁性贫血的受试者中对口服铁的非反应性可由受试者的基线铁调素水平预测，与转铁蛋白饱和度 (TSAT) 或铁蛋白水平相比较，其具有优异的阳性预测值。

[0198] 实施例 7 :FCM 或口服铁疗法对无反应者的影响

[0199] 以下实施例描述羧基麦芽糖铁 (FCM) 对口服铁疗法对于无反应者的随机化研究。比较基线（第 1 天）和后治疗（第 35 天）铁调素和血红蛋白的水平。

[0200] 用这些数据研究在 240 名口服铁导入的无反应者中的 45 名中 FCM 或口服铁疗法从基线（第 1 天）到第 35 天对铁调素和血红蛋白水平的影响并汇总于表 9 中。

[0201] 随机化到组 A (羧基麦芽糖铁) 或组 B (口服铁) 的受试者具有类似的基线平均铁调素水平（分别地, 39.15ng/mL 对 32.03ng/mL）。在随机化到羧基麦芽糖铁的受试者对随机化到口服铁疗法的受试者中观察到在第 1 天和第 35 天之间铁调素的较大平均改变。在羧基麦芽糖铁组中, 平均铁调素水平从 39.15ng/mL 的基线增加到在第 35 天的 160.51ng/mL, 平均铁调素改变为 121.35ng/mL。随机化到口服铁的受试者至第 35 天没有显著改变。

[0202] 与口服铁疗法相比较, 在随机化到羧基麦芽糖铁的受试者中平均血红蛋白改变显著更大（分别 1.7g/dL 对 0.6g/dL, $p = 0.0025$ ）。与口服铁相比较, 接着随机化到羧基麦芽糖铁 (FCM) 的口服铁导入的无反应者（测量其铁调素值）具有较大百分数的血红蛋白增加 $\geq 1\text{g/dL}$ 的受试者（分别 65.3% 对 20.8%, $p < 0.0001$ ），并且意指 1.7 的血红蛋白增加（对于随机化到 FCM 对口服铁的那些, 分别 $1.7 \pm 1.3\text{gm/dL}$ 对 $0.6 \pm 0.9\text{gm/dL}$ ）。对于血红

蛋白改变 $\geq 2\text{g/dL}$, 同样证明了类似结果 (对于 FCM 和口服铁, 分别 37.5% 对 5.2%)。

[0203]

表 9. 对于口服铁导入的无反应者铁调素和血红蛋白水平从基线(第 1 天)到第 35 天的改变			
分析物	组 A: FCM (N = 22)	组 B: 口服铁 (N = 23)	P 值
在基线下的铁调素(第 1 天)	39.2 (92.236) 2.5 0.0, 425.5	32.0 (44.314) 19.6 0.0, 171.2	0.7409
第 35 天的铁调素	160.5 (181.543) 112.6 0.0, 724.4	29.0 (53.894) 10.5 0.0, 224.5	0.0018

[0204]

到第 35 天的铁调素改变	121.35 (115.977) 91.9 0.0, 511.5	-3.02 (41.793) -6.0 -62.5, 168.7	<0.0001
在基线下的血红蛋白(第 1 天)	10.3 (1.1) 10.4 7.9, 11.9	10.4 (1.2) 10.7 7.3, 12.5	0.8142
第 35 天的血红蛋白	12.0 (1.4) 12.2 9.8, 14.6	11.0 (1.3) 10.9 8.7, 13.5	0.0186
到第 35 天的血红蛋白改变	1.7 (1.3) 1.7 -0.9, 3.4	0.6 (0.9) 0.5 -1.3, 2.8	0.0025
所显示的值均为平均值(SD)、中值和最小值/最大值			

[0205] 该研究显示在在静脉内铁 (羧基麦芽糖铁) 和口服铁疗法之间随机化的受试者中铁调素从基线 (第 1 天) 到第 35 天的改变。在用羧基麦芽糖铁疗法的情况下, 在铁调素方面显示显著增加, 但在用口服铁疗法的情况下, 没有看到铁调素的显著改变。如果口服铁疗法产生增加的铁储备, 则将预期铁调素增加。因为在口服铁组中没有出现增加, 所以这证明当与 FCM 疗法相比较时, 铁储备的增量较低 (Qunibi, 2011)。当与口服铁疗法相比较时, 羧基麦芽糖铁也显著地增加血红蛋白水平。FCM 相对口服铁疗法明显优异的反应率 (分别 65.3% 对 20.8%) 即使在先前已经证明对口服铁无反应性的受试者中也证实了该贫血管理策略的功效。筛选铁调素水平可预测受试者为无反应者, 因此使得口服铁疗法的临床试验合乎需要或不必要。最后, 借助于口服铁疗法的传统 IDA 管理可为误导的, 因为铁蛋白或 TSAT 两者都不是合乎需要的 PPV。在具有 IDA 的受试者中, 对于无反应者, 在口服铁时程之后, 铁调素水平显著较高且在与转铁蛋白饱和度或铁蛋白水平相比较时是较佳预测值。另

外,在具有贫血的患者中口服铁疗法的无反应者并不排除铁缺乏,因为 IV FCM 疗法在三分之二的对口服铁疗法试验没有反应的受试者中产生血红蛋白反应性。

[0206] 参考文献

- [0207] 1. Clark SF, Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract* 2008 ;23 :128-41.
- [0208] 2. Weiss G, Goodnough LT, Anemia of chronic disease, *N Engl J Med* 2005 ; 352 :1011-23.
- [0209] 3. Coyne DW, Heparidin :clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target, *Kidney Int* 2011 ;80 :240-4,
- [0210] 4. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004 ; 306 :2090-3.
- [0211] 5. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 ;290 :G 199-203.
- [0212] 6. Ganz T, Nemeth E. The heparidin-ferroportin system as a therapeutic target in anemias and iron overload disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011 ;2011 :538-42.
- [0213] 7. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis *Blood* 2010 ;116 :4754-61.
- [0214] 8. Freireich EJ, Miller A, Emerson CP, Ross JF, The effect of inflammation on the utilization of erythrocyte and transferrin bound radioiron for red cell production, *Blood* 1957 ;12 :972-83.
- [0215] 9. Ganz T, Nemeth E. Heparidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011 ;62 :347-60.
- [0216] 10. Goodnough LT, Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis. *Transfusion*. Epub 12/29/2011.
- [0217] 11. Szczech LA, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Butcher A, Koch TA, Goodnough LT, Onken JE. Comparison of high dose carboxymaltose to oral or IV iron in subjects with iron deficiency anemia not suitable for oral iron, *Amer Soc Nephrol* 2011 ;22 :405A.
- [0218] 12. Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Heparidin--a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 :1051-6.
- [0219] 13. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012 ; 366 :348-59.
- [0220] 14. Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Plasma heparidin levels are elevated but responsive to erythropoietin therapy in renal disease. *Kidney Int* 2009 ;75 :976-81.
- [0221] 15. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in

several populations. Clin Chem 1998 ;44 :45-51.

[0222] 16. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease subjects. Nephrol Dial Transplant 2011 ;26 :1599-607.

[0223] 17. Wish et al., Assessing Iron Status ;Beyond Serum Ferritin and Transferrin Saturation, Clin J Am Soc Nephrol, 2006 ;1 :S4-S8.

[0224] 18. Ganz et al., Immunoassay for Hcpidin, Blood, 2008, pp. 4292-4297, Vol. 112.

[0225] 19. Alleyne et al., Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults, Am J Med, 2008, pp, 943-948, Vol. 121, No, 11.

[0226] 20. Zhu et al., Evaluation and treatment of Iron deficiency Anemia :A Gastroenterological Perspective, 2010, pp. 548-559, Vol. 55.

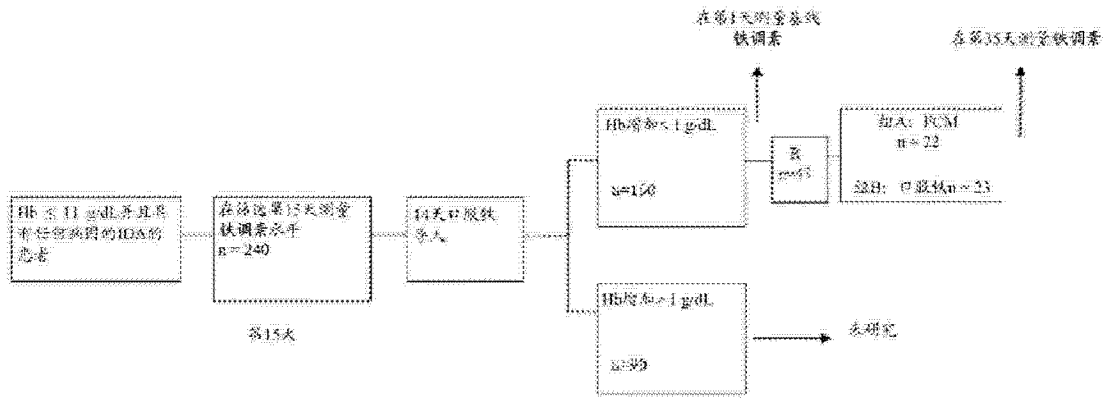
[0227] 21. Aspuru et al., Optimal management of iron deficiency anemia due to poor dietary intake, Int J Gen Med, 2011, pp. 741-750, Vol. 4.

[0228] 22. Van Wyck et al, (2004) J Am Soc Nephrol 15, S91-S92.

[0229] 23. Spinowitz et al. (2005) Kidney Intl 68, 1801-1807.

[0230] 24. Landry et al. (2005) Am J Nephrol 25, 400-410, 408.

[0231] 25. Pasricha et al. 2011 Haematologica 96 (8), 1099-1105.



图例:
 Hb = 血红蛋白
 IDA = 缺铁性贫血
 R = 随机化
 FCM = 羧基麦芽糖铁

图 1

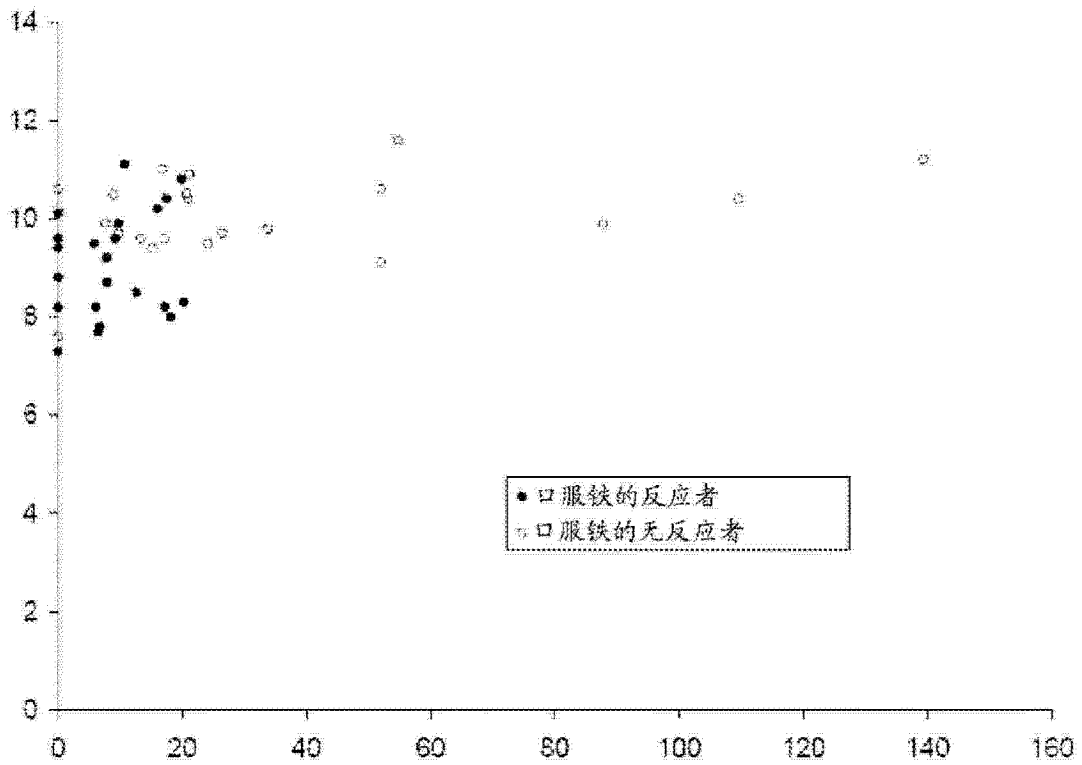


图 2

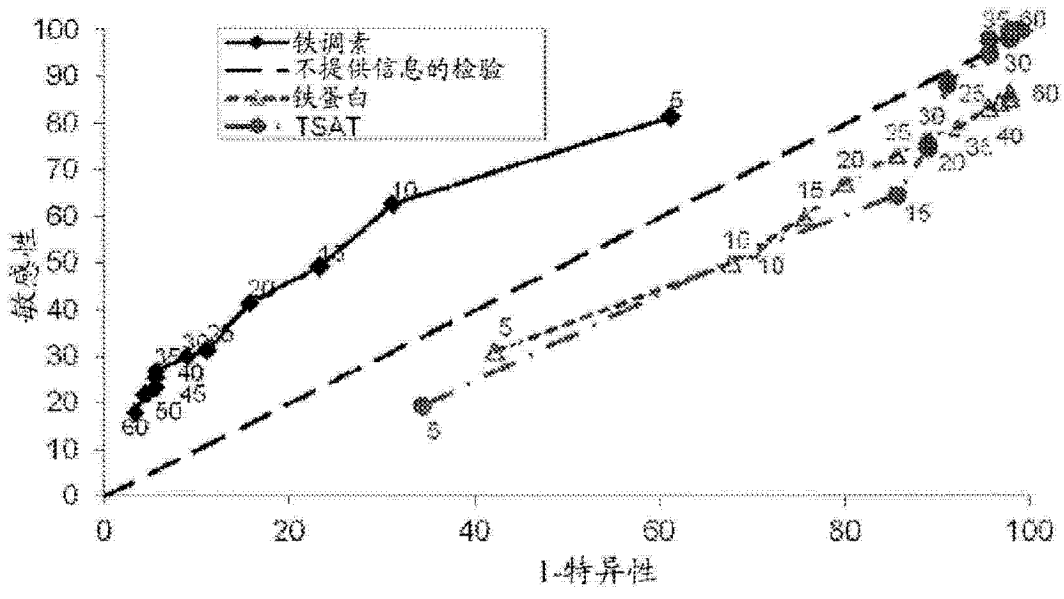
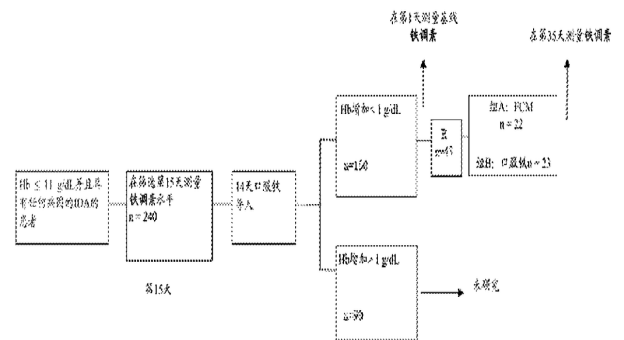


图 3

专利名称(译)	治疗缺铁性贫血的方法		
公开(公告)号	CN104769426A	公开(公告)日	2015-07-08
申请号	CN201380050782.3	申请日	2013-07-26
[标]申请(专利权)人(译)	卢特波尔德药品公司		
申请(专利权)人(译)	卢特波尔德药品公司		
当前申请(专利权)人(译)	卢特波尔德药品公司		
[标]发明人	D B 布雷曼 M L 托卡斯		
发明人	D.B.布雷曼 M.L.托卡斯		
IPC分类号	G01N33/00 G01N33/53 A61K33/26		
CPC分类号	G01N2800/52 A61K31/7135 G01N33/74 A61K33/26 G01N2800/70 G01N2800/22 A61K31/295 A61K31/047 A61K31/191 A61K31/7016 A61K31/721 A61K2300/00		
代理人(译)	罗文锋 彭昶		
优先权	61/676813 2012-07-27 US		
其他公开文献	CN104769426B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

用于预测受试者对铁疗法的反应性的方法和与其有关的治疗方法。所述方法可用于与缺铁性贫血相关的疾患、病症或疾病。



图例:
Hb = 血红蛋白
IDA = 缺铁性贫血
R = 随机化
FCM = 羧基麦芽糖铁