

套细胞淋巴瘤治疗药物 acalabrutinib 的药理作用与临床评价

段文琪¹, 曹国颖^{2*}, 于源³, 陈明辉², 李永林¹

(1. 北京小汤山医院 药学部, 北京 102211; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 3. 北京怀柔医院 药学部, 北京 101400)

【摘要】 Acalabrutinib 是一种高选择性布鲁顿酪氨酸激酶 (brutons tyrosine kinase, BTK) 抑制剂, 2017 年 10 月, 美国 FDA 批准其用于曾至少接受过 1 次化疗的套细胞淋巴瘤患者。本文对其药理作用、药代动力学、药物相互作用、临床评价、安全性及用法用量进行综述, 旨在为临床合理应用提供参考。

【关键词】 acalabrutinib; BTK 抑制剂; 套细胞淋巴瘤; 药理作用; 临床评价

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)08-0004-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.08.002

Pharmacological and clinical evaluation of acalabrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma

DUAN Wen-qi¹, CAO Guo-ying^{2*}, YU Yuan³, CHEN Ming-hui², LI Yong-lin¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Xiaotangshan Hospital, Beijing 102211, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 3. Department of Pharmacy, Beijing Huairou Hospital, Beijing 101400, China)

【Abstract】 Acalabrutinib is a highly selective Brutons tyrosine kinase (BTK) inhibitor. It has been approved by FDA in October 2017, which is indicated for the treatment of adult patients with mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one course of chemotherapy previously. In this paper, the clinical pharmacology, pharmacokinetics, drug interactions, clinical evaluation, safety and applications of acalabrutinib are summarized for the purpose of providing reference for clinical treatment.

【Key words】 acalabrutinib; Brutons tyrosine kinase inhibitor (BTK inhibitor); mantle cell lymphoma (MCL); pharmacology; clinical evaluation

布鲁顿酪氨酸激酶 (Brutons tyrosine kinase, BTK) 是 B 细胞表面受体 (B cell antigen receptor, BCR) 信号通路的关键分子, 调节正常 B 细胞增殖、分化、成熟与凋亡, 也与多种 B 细胞相关疾病紧密相关。BTK 在多种造血细胞, 如 B 细胞、肥大细胞、巨核细胞中表达, 既能激活细胞周期调控因子及分化因子, 进而控制 B 细胞的分化, 也可调节凋亡蛋白以影响 B 细胞的存活与增殖。有文献报道, 多种非霍奇金淋巴瘤, 如套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 中通常存在 BTK 的持续激活或传递异常^[1]。因此,

小分子 BTK 抑制剂对多种 B 细胞肿瘤疾病具有良好治疗前景。

Acalabrutinib (商品名 CALQUENCE) 是继第 1 代 BTK 抑制剂依鲁替尼后, 美国食品和药品管理局 (FDA) 加速评审的第 2 代 BTK 抑制剂, 于 2017 年 10 月 31 日批准上市。主要适应证为既往曾接受过至少 1 次治疗的 MCL 患者, 具有高选择性, 能下调 B 细胞受体信号通路, 抑制癌细胞增殖与扩散, 是目前治疗淋巴瘤的突破性新药。本文围绕药理作用、药动学、临床评价、安全性、药物相互作用、用法等方面具体阐述。本品化学结构式见图 1。

[收稿日期] 2018-03-12

[作者简介] 段文琪, 女, 药师; 研究方向: 医院药学; Tel: 18141925477; E-mail: 296757251@qq.com

[通讯作者] *曹国颖, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010)85133631; E-mail: caogy_10@126.com

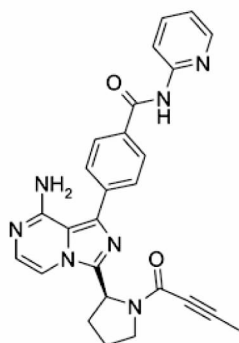


图1 acalabrutinib 化学结构式

1 作用机制

BTK 属于一种 Tec (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) 超家族激酶, 在 BCR 通路中发挥不可或缺的作用, 影响 B 细胞的增殖、成熟、分化、凋亡及迁移, 并传导信号至下游分子, 如 NF- κ B^[2-3], 激活其信号通路, 促进 B 细胞增殖、黏附与侵袭, 影响多种淋巴瘤细胞存活、增殖, 最终聚集于血液、骨髓、淋巴组织中。BTK 突变导致进展性 X-连锁无丙种球蛋白血症 (XLA), 影响 B 细胞分化, 造成成熟 B 细胞减少或缺如, 最终导致恶性 B 细胞存活、增殖、迁移。在 MCL 或 CLL 患者 B 细胞中, BTK 表达量明显升高, 持续激活, 影响造血系统^[2]。因此, 开发阻断 BTK 的药物具有重要临床价值。

Acalabrutinib 及其代谢产物——ACP-5862, 能高选择性的与 BTK 结构域中半胱氨酸残基 cys481 区域共价连接, 抑制其酪氨酸残基 223 的自磷酸化, 不可逆的抑制 BTK 活性^[4], 并特异性阻断信号传导, 降低 ERK、S6 磷酸化水平, 抑制 CLL 细胞增殖, 阻止肿瘤从 B 细胞向其他组织迁移, 促进肿瘤细胞凋亡, 明显降低脾脏内肿瘤体积, 增加鼠存活率^[5-7], 而对于 T 细胞中的 LCK 和 SRC 并无较大影响^[2]。另有研究报道, acalabrutinib 激活下游信号蛋白 CD86 和 CD69, 抑制 BTK 活性, 从而有效控制恶性 B 细胞增殖、存活^[8]。

第 1 代 BTK 抑制剂依鲁替尼对于复发、难治的 MCL、CLL 均有较好疗效, 但是其选择性低, 除了抑制 BTK 外, 还对其他激酶也存在不可逆作用, 如 Tec、EGFR (epidermal growth factor receptor kinase)、Itk (interleukin-2 inducible T cell kinase)、

Txk (T cell X chromosome kinase), 因此导致一系列 3 级以上不良反应事件, 如房颤 (6% ~ 9%)、感染 (14% ~ 29%)、出血 (6%), 部分患者 (6%) 被迫终止用药^[9]。第 2 代 BTK 抑制剂 acalabrutinib 有效弥补了这一不足。相较于依鲁替尼, 本品同样链接 BTK 的 cys481 区域, 仅改变 ERK、S6 信号传导, 并不影响 EGFR、ITK、TXK, 对 BTK 呈现更高的选择性^[5,10], 严重不良反应事件发生概率明显降低, 拓宽了 BTK 抑制剂的临床应用范围。

Acalabrutinib 对多种 B-NHL 动物模型均有较好疗效^[2,11]。Acalabrutinib 可有效抑制犬 B 淋巴细胞株 CLBL1 中 BTK 活性及下游信号因子, 进而影响该细胞株增殖^[12]; 此外, 本品对于多种实体肿瘤如转移性胰腺癌、膀胱上皮癌也有较好疗效^[10]。文献报道, 预处理 acalabrutinib 后, 淋巴瘤细胞对 BCL-2 敏感性显著升高, 同时明显提高肿瘤细胞对 venetoclax (BCL-2 抑制剂) 的敏感性, 激活线粒体凋亡通路^[13]。另有研究表明, 与单药治疗相比, 联合应用 acalabrutinib 与 idelalisib (磷脂酰肌醇-3 激酶抑制剂), 显著降低外周血与脾脏内的肿瘤标记物水平, 抑制 NF- κ B 信号通路, 激活 BCL-xL 与 MCL-1 等促凋亡因子, 减少肿瘤增殖, 提高存活率^[14]。

2 药代动力学

分别在健康受试者及 MCL 患者中进行了本品药代动力学研究。在 75 ~ 250 mg 范围内, acalabrutinib 的血药浓度与剂量线性相关。药时曲线下面积 (AUC) 为 1111 ng·h·mL⁻¹, 达峰浓度 (C_{max}) 为 323 ng·mL⁻¹, 达峰时间 (t_{max}) 0.5 ~ 1 h。对于 cys481 半抑制浓度 (IC_{50}) 明显低于依鲁替尼, 显著提高对 BTK 特异性^[2]。

Acalabrutinib 口服生物利用度 25%, 达峰时间 (t_{max}) 0.75 h。口服后迅速吸收, 本品半衰期 ($t_{1/2}$) 0.9 h, 清除率 (CL) 159 L·h⁻¹, 虽然半衰期较短, 但本品与 BTK 共价、不可逆的结合, 对 BTK 的抑制作用仍可持续 12 h。健康受试者试验表明, 高脂、高卡路里饮食并不影响该药的生物利用度, 却显著降低 C_{max} 至 73%, t_{max} 延迟 1 ~ 2 h。本品血浆蛋白结合率 97.5%, 体外血液-血浆浓度比为 0.7, 稳态表观分布容积均数 (V_{ss}) 约 34 L。本品在肝脏中主要经 CYP3A 酶代谢, 随后与谷胱甘肽结合、酰胺水解。主要活性代谢产物 ACP-5862 同样具有抑制 BTK 活性

作用,但其作用强度仅为 acalabrutinib 一半。

本品代谢后主要经粪便排泄(84%),少量经肾脏排泄(12%),其中未代谢的原形药物<1%。年龄(42~90岁)与性别不影响全身清除率,轻度肾功能不全对本品排泄无明显影响,肌酐清除率 $>30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 对药物消除无影响,严重肾功能不全(肌酐清除率 $<29\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$)或透析患者无试验数据。无肝功能损伤患者试验数据。

3 临床评价

该药Ⅱ期临床试验(LY-004试验)包括124例既往曾接受过1次及以上治疗的MCL患者,中位年龄68岁,所有患者基线美国东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体能状况评分标准均<2级。既往治疗方案包括造血干细胞移植(18%)、CHOP方案治疗(52%)、ARA-C(阿糖胞苷)(34%),既往治疗对24%患者已无效。73%患者存在结外受累,包括骨髓、消化道、肺部等。受试者口服本品,每次100 mg,每12小时1次,每个疗程28 d,直至疾病恶化或出现严重不良反应。每2个疗程后CT评估及每3个疗程后PET-CT评估疾病情况,根据NHL修订的国际工作组(IWG)制定标准评估本品临床有效性。本品具有较好耐受性,7例患者出现严重不良反应而被迫停药;给药7 d后,部分患者出现淋巴细胞再分布性增多伴淋巴结减少症状,5.6周达峰,绝大部分(79%)可逐渐缓解。总反应率(ORR)81%(100例患者),完全缓解(CR)为40%,部分缓解(PR)41%。平均随访15.2个月发现,中位最佳反应时间(DoR)1.9个月,111例患者淋巴结变小,中位缓解时间12个月,平均无进展生存率(PFS)72%,12个月生存率为87%。其中27例死亡患者中,22例由于疾病进展(其中5例停药超30 d);1例主动脉狭窄死亡,2例因继发性急性髓性白血病死亡,这3例患者停药均已超60 d;另2例无明显诱因死亡,已超100 d未服用本药^[10,15]。

另一项多中心、非盲的Ⅱ期临床试验纳入了61例至少接受过1次化疗的复发难治CLL患者,平均年龄62岁,31%的患者伴17p-,75%的患者存在免疫球蛋白重链可变区(IgVH)突变,ECOG体能状况评分均<2级,肌酐与胆红素在正常上线1.5

倍以下,谷丙转氨酶正常上线3倍以下,无活动性感染。61例受试者分为剂量滴定组(33例)及扩增组(28例)。剂量滴定组分别给予本品100、175、250、400 mg,口服,每日1次,扩增组则给予本品100 mg,口服,每日2次。总体而言,本品耐受性良好,无毒性反应发生。ORR高达95%,其中,PR 85%,10%患者伴淋巴细胞增多症状的部分缓解,5%患者疾病稳定(SD)。14.3个月随访发现,98%患者淋巴结减少,61%患者于开始治疗时由于淋巴细胞的再分布而出现一过性淋巴细胞增多,部分患者出现血红蛋白、血小板计数或中性粒细胞百分比降低等血液学毒性,90%患者平均PFS为18个月,18例伴17p-患者全部达PR;4例此前接受过idelalisib治疗的患者均达PR;29例患Richter综合征患者的ORR为38%,CR为14%,PR为24%;1例患者疾病进展(16个月);1例因肺炎死亡(13个月),无Richter综合征转变^[16]。

已完成的一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验纳入132例难治复发CLL患者,其中2例患者为既往曾接受过至少两种方案治疗的小淋巴细胞淋巴瘤。Ⅰ期试验中患者口服本品100~400 mg(每日1次)或口服100~200 mg(每12小时1次),一个疗程为28 d;Ⅱ期试验患者口服本品100 mg(每12小时1次)。平均19.8个月随访发现,ORR高达93%,其中CR为2%,PR为83%,伴淋巴细胞增多性部分缓解8%,3例患者SD,1例患者病情进展^[10]。

另一项Ⅰ/Ⅱ期临床试验主要针对采用本品作为初始治疗的74例CLL患者,患者仅口服本品100 mg,每12小时1次。平均11个月随访发现,中位反应时间2个月,ORR高达96%,其中PR为86%,10%伴淋巴细胞增多症状的部分缓解,SD为4%^[10]。

几项相关的Ⅲ期临床试验正在进行:acalabrutinib与obinutuzumab药物临床有效性比较;针对依鲁替尼不耐受患者,应用acalabrutinib后的安全性评估;比较依鲁替尼和acalabrutinib对难治复发或11q-/17p-CLL患者有效性及安全性^[17]。

4 用法用量^[18]

Acalabrutinib为口服胶囊,说明书推荐每次100 mg,每12小时1次,直至疾病恶化或出现严重不良反应。伴水整粒吞服,不应掰开、打碎、咀嚼。如果漏服超过3 h,不再服用该次药物,下次按正

常剂量、时间服用。发生3级不良反应事件,包括非血液学毒性及伴感染发热的中性粒细胞减少症,立即停止治疗,如毒性症状缓解至1级或消失,可改为每次100 mg,每日1次或恢复至最初治疗剂量;若出现4级不良反应直接停药。

5 安全性

本品最常见的不良反应为贫血、头痛、腹泻、瘀伤、肌痛、疲劳、血小板减少、中性粒细胞降低,部分患者出现感染、其次为肿瘤、房颤。LY-004 试验中,124例接受本品治疗的MCL患者中,最常见的不良事件(1级)为头痛(25%)、疲劳(20%)、瘀伤(19%)、肌痛(15%)、腹泻(16%);3级以上最常见不良事件为中性粒细胞减少(15%)、血小板降低(12%)、血红蛋白减低(10%)^[13]。另一组61例CLL患者数据显示,本品最常见不良事件分别为头痛(43%)、腹泻(39%)、体重增加(26%)、发热(23%)、上呼吸道感染(23%),主要为2级以下不良反应,无出血、房颤不良反应发生^[16,19]。另有报道,59例服用本品的健康受试者中,27%出现1级或2级不良事件,无严重不良事件发生^[8]。妊娠期妇女应避免使用本品。本品对哺乳期影响尚不明确,建议停药至少2周后再哺乳喂养。

与第1代药物依鲁替尼相比,本品高选择性阻断BTK,而对Src超家族、Tec、EGFR作用较小,这降低了出血、皮疹、严重腹泻的发生几率^[7,20-21]。

6 药物相互作用^[18]

本品经CYP3A4酶代谢,与多种药物存在相互作用。与强效、中效CYP3A4抑制剂(如红霉素、环丙沙星)同服,acalabrutinib血浆药物浓度显著增加,不良反应发生率也随之增加。应避免与强效CYP3A4抑制剂药物同服;或短期应用CYP3A4抑制剂时,暂停服用本品。同服中效CYP3A4抑制剂时,acalabrutinib应减少为每次100 mg,每日1次。同样还应避免与CYP3A4诱导剂(如利福平、苯妥英钠)同时服用,如必须合用,本品剂量应增加1倍;此外,本品还应尽量避免与质子泵抑制剂同服;如需合用H₂受体拮抗剂和抗酸药时,需间隔2 h服用。

7 小结

Acalabrutinib作为一种新上市的第2代BTK抑

制剂,丰富了B-NHL患者的治疗方案。本品高选择性抑制BTK,影响BCR信号通路,有效抑制肿瘤增殖及进展。相较于依鲁替尼,对BTK选择性高,显著降低严重不良反应发生率,如房颤及血小板减少症导致的出血。作为新型抗肿瘤药物,更多Ⅲ期临床研究正在进行中,其上市后的疗效和安全性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] Steiner R E, Romaguera J, Wang M. Current trials for frontline therapy of mantle cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 13.
- [2] Patel V K, Lamothe B, Ayres M L, et al. Pharmacodynamics and proteomic analysis of acalabrutinib therapy: similarity of on-target effects to ibrutinib and rationale for combination therapy [J]. *Leukemia*, 2018, 32(4): 920-930.
- [3] Coulter E M, Pepper A, Mele S, et al. In-vitro and in-vivo evidence for uncoupling of BCR internalization and signaling in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 103(3): 497-505.
- [4] Smith C I. From identification of the BTK kinase to effective management of leukemia [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (15): 2045-2053.
- [5] Wu J, Liu C, Tsui S T, et al. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9 (1): 80.
- [6] Herman S E M, Montraveta A, Niemann C U, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (11): 2831-2841.
- [7] Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies [J]. *Haematologica*, 2017, 102 (10): e400-e403.
- [8] Barf T, Covey T, Izumi R, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 363 (2): 240-252.
- [9] Kapoor P, Ansell S M. Acalabrutinib in mantle cell lymphoma [J]. *Lancet*, 2017, 391(10121): 633-634.
- [10] Markham A, Dhillon S. Acalabrutinib: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2018, 78 (1): 139-145.
- [11] Herman S E, Sun X, Mcauley E M, et al. Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (12): 2311-2321.
- [12] Harrington B K, Gardner H L, Izumi R, et al. Preclinical Evaluation of the Novel BTK Inhibitor Acalabrutinib in Canine Models of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0159607.
- [13] Deng J, Isik E, Fernandes S M, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2017,

- 31 (10): 2075-2084.
- [14] Niemann C U, Mora-Jensen H I, Dadashian E L, et al. Combined BTK and PI3K δ inhibition with acalabrutinib and ACP-319 improves survival and tumor control in cll mouse model [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23 (19): 5814-5823.
- [15] Wang M, Rule S, Zinzani P L, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. Lancet, 2018, 391(10121): 659-667.
- [16] Byrd J C, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. N Engl J Med, 2016, 374 (4): 323-332.
- [17] Thompson P A, Burger J A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: first and second generation agents for patients with Chronic Lym-

- phocytic Leukemia (CLL) [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27 (1): 31-42.
- [18] FDA. Acalabrutinib [EB/OL]. (2017-10-31) [2018-08-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf.
- [19] Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib [J]. Ann Hematol, 2017, 96 (7): 1175-1184.
- [20] Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 21.
- [21] Bye A P, Unsworth A J, Desborough M J, et al. Severe platelet dysfunction in NHL patients receiving ibrutinib is absent in patients receiving acalabrutinib [J]. Blood Adv, 2017, 1 (26): 2610-2623.

(上接第 3 页)

Hb 有效反应 ($\Delta\text{Hb} \geq 1.0 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$) 的比例。该实验达到了主要临床终点和次要临床终点, roxadustat 组 Hb 与基线值相比增加 $1.9 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$, 安慰剂对照组减少了 $0.4 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($P < 0.000 01$), 同时 roxadustat 组达到 Hb 有效反应 ($\Delta\text{Hb} \geq 1.0 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$) 的比例为 84.2%, 安慰剂对照组为 0.0% ($P < 0.001$)。FGCL-4592-806 是一项随机开放、多中心、阳性对照的临床研究。试验随机分为 roxadustat ($n = 204$) 治疗组和阿法依泊汀 ($n = 100$) 治疗组, 主要临床终点为治疗 23 ~ 27 周后 Hb 相对于基线值的平均变化。试验结果表明, roxadustat 受试组与阿法依泊汀受试组 Hb 的变化情况为 $0.75 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ vs $0.46 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($P = 0.037$)。该研究表明 roxadustat 比阿法依泊汀更能显著改善透析慢性肾病贫血患者的 Hb 水平。

2017 年 10 月, FibroGen 公开了 roxadustat 在日本完成的 III 期临床试验数据, 其表现出良好的耐受性, 接受过和未接受过 ESA 治疗的患者均能控制 Hb 在目标水平范围内, 其中未接受过促红细胞生成剂治疗的患者 Hb 达标率为 92.3%, 而接受过的患者为 74.4%。

5 结语

慢性肾脏病已成为我国巨大的公共卫生挑战, 目前我国 CKD 患者已超过 1.2 亿, 透析人群数量正快速增长, 市场潜力巨大。Roxadustat 于 2009 年 7 月在中国提交临床试验申请, 2015 年进入 CDE 优先审评绿色通道, 2017 年 10 月提交新药上市申请。Roxadustat 在临床试验中对 DD-CKD 和 NDD-CKD 贫血均表现出较好疗效, 其可能作为全球首个 HIF-PH

抑制剂在中国率先上市。另外, FibroGen 公司目前还正在拓展其临床适应证, 计划将在中国和美国开展治疗骨髓增生异常综合征 (MDS) 相关贫血的 II / III 期临床试验。

【参考文献】

- [1] Meent G V D, Adel M D, Noukens J, et al. Effect of Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor [J]. Clinical Drug Investigation, 2016, 36(9): 743-751.
- [2] Meent G V D, Den Adel M, Rijnders S, et al. The hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat (fg-4592) and warfarin in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug interaction study [J]. Clinical Therapeutics, 2016, 38(4): 918-928.
- [3] Besarab A, Provenzano R, Hertel J, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(10): 1665-1673.
- [4] Provenzano R, Besarab A, Sun C H, et al. Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 11(6): 982-991.
- [5] Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. Roxadustat (fg-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6-to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study [J]. American Journal of Kidney Diseases, 2016, 67(6): 912-924.
- [6] Chen N, Qian J, Chen J, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China [J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32 (8): 1373-1386.