

治疗肾性贫血新药罗沙司他

周雅萍¹, 李 凯^{2,3*}

1. 江夏区妇幼保健院, 湖北 武汉 430200

2. 江夏区第一人民医院 药剂科, 湖北 武汉 430200

3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 药剂科, 湖北 武汉 430022

摘要: 慢性肾脏病 (CKD) 会导致肾性贫血, 严重的肾性贫血会增加患者的死亡率。2017 年 10 月 18 日 FibroGen 公司宣布国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 已受理其提交的口服新药罗沙司他 (Roxadustat, FG-4592) 的上市申请, 如获批准, 将成为全球第一个低氧诱导因子 (HIF) 脯氨酰羟化酶 (PH) 抑制剂类的首创新药, 中国将成为最先批准的国家。罗沙司他是一种新型 HIF-PH 酶抑制剂, 通过稳定 HIF, 抑制其降解, 从而激活相关基因的转录, 产生相应的生理反应, 发挥抗肾性贫血的作用, 而且疗效显著, 不良反应少, 给药方便, 可减少或规避铁剂的使用。介绍罗沙司他的作用机制、药动学、临床研究、不良反应等研究进展, 为临床应用提供参考。

关键词: 罗沙司他; 低氧诱导因子 (HIF); 慢性肾脏病 (CKD); 肾性贫血

中图分类号: R973.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1743 -06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.035

Roxadustat: A new drug for treatment of renal anemia

ZHOU Yaping¹, LI Kai^{2,3}

1. Maternal and Child Health Hospital of Jiangxia District, Wuhan 430200, China

2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Jiangxia District, Wuhan 430200, China

3. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) leads to renal anemia, and severe renal anemia increases mortality in patients with CKD. On October 18, 2017, FibroGen Inc. announces that CFDA has accepted the company's New Drug Application submitted recently for registration of Roxadustat which administered by oral. If approved, Roxadustat will be the first inhibitors of hypoxia-inducible factor (HIF) -prolyl hydroxylase (PH) enzyme available worldwide, China will be the first approval country for this first-in-class drug. Roxadustat is a new type of HIF-PH enzyme inhibitors, which can activate the transcription of related genes and produce a corresponding physiological response to treat renal anemia by stabilizing HIF to inhibit its degradation. Roxadustat has obvious efficacy, with low adverse reactions and convenient administration, which can reduce or avoid the use of iron. In this paper we introduce it's the mechanism, pharmacokinetics, clinical study, adverse reactions, potential application value of Roxadustat with view to promoting new drug information spreading and providing reference for clinical application.

Key words: Roxadustat; hypoxia-inducible factor; chronic kidney disease; renal anemia

肾性贫血是因各种慢性肾脏病 (CKD) 进展所引起的贫血, 常与肾间质分泌促红细胞生成素相对或绝对不足以及患者对其敏感性降低、红细胞寿命缩短、骨髓造血系统微环境改变、铁缺乏等多种原因有关^[1-2], 严重的肾性贫血会增加 CKD 患者的死亡率。我国约有 1.195 亿 CKD 患者, 其中接受透析

(或腹透) 的约为 40 万, 且每年以两位数快速增加, 因此需要治疗肾性贫血的患者也越来越多^[3-5]。

罗沙司他是一种新型低氧诱导因子 (HIF) -脯氨酰羟化酶 (PH) 酶抑制剂, 通过稳定 HIF, 抑制其降解, 激活相关基因的转录, 产生相应的生理反应, 适度增加促红素的浓度, 提高促红细胞生成素

收稿日期: 2018-03-22

第一作者: 周雅萍, 女, 主管药师, 主要从事医院药学相关工作。Tel: (027)87016895 E-mail: 297323639@qq.com

*通信作者: 李 凯, 男, 研究生, 临床药师 (肾内专业), 主要从事临床药学工作。E-mail: likaiyaoshiyx@sina.com

(EPO) 受体的敏感性, 协调红细胞的生成, 降低铁调素水平, 增加转铁蛋白受体含量及活性, 促进铁的吸收利用, 而且耐受良好^[6-8]。有临床研究显示罗沙司他还有降低血脂的作用^[9]。2017年10月18日国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 已受理口服新药罗沙司他的上市申请, 如获批准, 中国将成为最先批准的国家。2018年4月10日CFDA发布的《药物临床试验数据现场核查计划公告 (第18号)》显示已经开展现场核查。本文介绍罗沙司他的作用机制、药物动力学、临床研究、不良反应、潜在的使用价值以促进新药信息交流, 并为该药的临床应用提供参考。

1 基本信息

罗沙司他属于4-羟基异喹啉类衍生物, 小分子HIF-PH酶抑制剂; 化学名为N-(4-羟基-1-甲基-苯氧基异喹啉-3-羧基)甘氨酸; 结构式为C₁₉H₁₆N₂O₅; 相对分子质量为352.3407; 口服给药, 2~3次/周。罗沙司他的结构见图1^[6]。

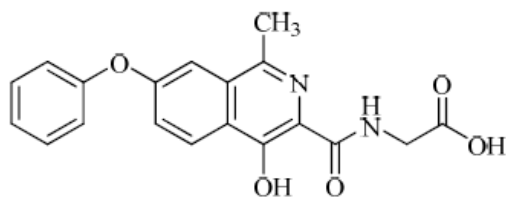


图1 Roxadustat 的结构

Fig. 1 Structure of Roxadustat

2017年10月18日FibroGen公司官网公布^[10], CFDA已接受其递交的首创新药罗沙司他 (Roxadustat, FG-4592) 的上市申请。药品审评中心 (CDE) 在2017年11月1日将其纳入审评中心, 目前状态为“排队待评审”^[11]。该药的报批适应症为透析 (或非透析) CKD患者肾性贫血, 其研究结果是基于在中国患者进行的两项随机、多中心、对照研究的III期临床试验: 一项是在非透析患者中罗沙司他与安慰剂的对比研究^[12], 另一项是比较在透析患者中罗沙司他与EPO类似物的有效性和安全性^[13]。该两项III期临床试验都达到了主要疗效终点, 且没有新的和预料之外的不良反应发生^[10]。

2 药理作用

HIF是体内适应氧变化的一个重要转录因子, 在正常含氧条件下HIF-PH酶会促使HIF降解; 当机体缺氧时HIF-PH酶的活性受到抑制, HIF的积

累量增加, 从而诱发相应的基因表达, 使机体适应缺氧的变化^[14-15]。罗沙司他在机体不缺氧的条件下, 抑制HIF-PH酶的活性, 使HIF的累积量增加, 进而产生相应的生理反应^[16]。HIF的结构包含两个部分: α 亚基和 β 亚基, 其中 α 亚基在该功能上起主要作用^[17]。在低氧或HIF-PH酶抑制剂 (罗沙司他) 的情况下, HIF的 α 亚基和 β 亚基在细胞核内相互结合形成DNA序列的过程称为低氧应答 (hypoxia response elements, HREs)^[8, 18], 诱导产生相应的靶基因, 使EPO生成适量地增加, EPO受体活性提高, 铁调素水平降低, 转铁蛋白含量增加和转铁蛋白受体活性提高, 二价金属离子转运蛋白 (DMT1) 和十二指肠细胞色素B (DcytB) 含量增加, 铜蓝蛋白升高, 增加肠道对铁的吸收和铁在体内的利用, 通过多种途径来发挥抗贫血的作用^[8, 19]。

3 药动学

3.1 动物药动学

Zhang等^[20]考察了罗沙司他在小鼠体内的药动学, KM小鼠腹腔注射罗沙司他5 mg/kg, 高效液相-质谱 (HPLC-MS) 法测定不同时间点小鼠血液中药物浓度。结果表明: 峰浓度 (C_{max}) 为 $(22.80 \pm 0.36) \mu\text{g/mL}$, 曲线下面积 ($AUC_{(0-72\text{ h})}$) 为 $(31.64 \pm 0.97) (\mu\text{g} \cdot \text{h})/\text{mL}$, 半衰期 ($t_{1/2}$) 为8.81 h, 说明该药物在血液中吸收良好。

3.2 人体药动学

一项纳入17位健康受试者的Ib期随机、双盲、空白对照试验中^[21], 分为罗沙司他1 mg和2 mg两个剂量组, 给药时间为透析前1 h或透析后2 h。结果表明: 透析对罗沙司他的清除率仅为3%~5%, EPO浓度在给药4 h后开始升高, 峰值 (99.6、267.5 mIU/mL) 在给药后的8~12 h出现, EPO在24~48 h降至基线值。另一项中国健康受试者的药动学研究结果表明, 给药剂量在0.6~36 mg/kg时, 剂量与药效数据呈正相关, 当受试者口服罗沙司他1 mg/kg时, 药物能够被迅速吸收, 峰时间为1.8 h, C_{max} 为4.6~5.9 $\mu\text{g/mL}$, $t_{1/2}$ 为8.35~12.3 h^[8, 22]。

4 临床研究

罗沙司他在世界上主要国家的临床研究正在进行中, 且大部分都处于III期临床研究^[23], 在中国针对肾性贫血的一项I期和两项III期临床研究已经完成, 试验结果已提交CFDA作为罗沙司他在中国上市的重要依据, 另一项针对多发性骨髓瘤适应症的临床研究, 正处于招募目标患者状态^[24]。

4.1 安慰剂对照研究

Besarab 等^[25]考察了罗沙司他在安慰剂对照的情况下治疗非透析 CKD (NDD-CKD) 患者肾性贫血的有效性和安全性。该 II a 期临床研究共纳入了 116 名血红蛋白 (Hb) ≤ 11.0 g/dL 的患者, 被随机分为 4 个不同的剂量组: 分别为 0.7、1.0、1.5 和 2.0 mg/kg 组, 罗沙司他组和安慰剂组纳入人数比约为 3:1, 接受为期 4 周, 每周 2~3 次的给药治疗。疗效评价指标: (1) Hb 相对于基线的改变量 Δ Hb; (2) Δ Hb ≥ 1.0 g/dL 患者的比例, 安全性评价以不良反应的发生率和严重程度来衡量。试验期间共 104 名患者完成了 4 周的治疗, 96 名患者纳入了效果评估, 结果表明: Δ Hb 在罗沙司他和安慰剂组之间有显著性差异, 罗沙司他 0.7、1.0、1.5、2.0 mg/kg 组 Hb 改变量与剂量相关。与安慰剂相比, 最大的 Δ Hb 出现给药 6 周后 1.5、2.0 mg/kg 组中, Δ Hb ≥ 1.0 g/dL 患者的比例与剂量相关, 其中 0.7 mg/kg、2 次/周组的比例为 30%, 2.0 mg/kg、2 次/周或 3 次/周组的比例为 100%, 而相同条件下的安慰剂组的比例为 13%。表明罗沙司他持续适量的增加内源性 EPO 的含量, 降低铁调素的水平, 相比于安慰剂罗沙司他可以显著地增加肾性贫血患者 Hb 的含量, 疗效呈剂量相关, 不良反应的发生率与安慰剂组类似。

Provenzano 等^[26]在一项 II b 期临床试验中共纳入了 145 名 Hb ≤ 10.5 g/dL 的患者, 被随机分为 6 个不同的剂量组, 罗沙司他的给药剂量根据患者的体重分为低 (60 mg)、中 (100 mg)、高 (140 mg) 剂量组, 给药频次 2 次/周或 3 次/周不等, 考察罗沙司他不同剂量和给药频次对疗效的影响, 主要实验终点为经过 16 周治疗后, 血红蛋白增幅 ≥ 1.0 g/dL 且血红蛋白含量维持在 ≥ 11.0 g/dL 的患者比例, 次要实验终点包括血红蛋白平均增加量、铁的利用率、血脂的改变以及安全性。结果表明: 145 名患者接受治疗, 143 名评估了效果, 总的有效率为 92%, 起始剂量越高则起效越快。罗沙司他升高 Hb 与 C-反应蛋白和铁饱和度无明显关系, 经过初始 16 周的治疗, 铁调素水平下降了 16.9%, 网状细胞的血红蛋白含量保持稳定, Hb 的平均增加量为 1.83 g/dL。经过 8 周治疗后, 患者的胆固醇下降了 (26 ± 30) mg/dL, 且没有与药物相关的严重不良反应发生。

4.2 EPO 类似物对照研究

Provenzano 等^[27]进行了一个随机、开放、活性

对照的 II 期临床试验, 评价罗沙司他的安全性和有效性。纳入的患者必须至少 4 周前已通过 EPO 维持 Hb 水平, 罗沙司他组:EPO 组=3:1, 试验共分为 2 大组: 1 组纳入 54 名患者, 罗沙司他组给药频次为 3 次/周, 共给药 6 周, EPO 组延续开始剂量; 另 1 组纳入 90 名患者, 罗沙司他组分为 6 个不同的起始给药剂量组, 共给药 19 周。试验终点以 Hb 有效率为主要评价指标, 设定为治疗结束后, Hb 的增加量为 ≥ 0.5 g/dL 且在治疗最后 4 周内 Hb ≥ 11.0 g/dL。试验结果表明: 在第 1 组中, Hb 有效率为 79%, 而在相同的条件下 EPO 组为 33%, 罗沙司他组给药剂量在 2.0 mg/kg 时, 铁调素的下降水平比 EPO 组更显著; 第 2 组试验中, 罗沙司他维持 Hb 恒定的剂量约为 1.7 mg/kg, 且能显著地降低胆固醇, EPO 组中没有发现胆固醇降低的现象, 两组都没有发生严重的不良反应, 说明罗沙司他耐受性良好, 能有效维持 Hb 的含量。

Nan 等^[9]在透析患者中比较罗沙司他与 EPO 的效果, 结果表明罗沙司他在低 (1.1~1.8 mg/kg)、中 (1.50~2.3 mg/kg) 和高 (1.7~2.3 mg/kg) 剂量组的有效率分别为 59.1%、88.9%和 100%, 而在相同条件下 EPO 组有效率为 50%, 该数据可以进一步说明罗沙司他在治疗透析患者肾性贫血的有效性。

4.3 铁剂补充研究

Besarab 等^[28]在一项非盲、随机、II 期临床试验中, 考察了血透或腹透患者在不补铁 ($n=24$)、口服补铁 ($n=24$, 血透/腹透各 12 例)、静脉补铁 ($n=12$) 情况下口服罗沙司他的疗效。罗沙司他的给药剂量为 4.3 mg/kg, 铁剂的给药量为 (71 ± 50) mg/d。试验共纳入了 60 名患者, Hb 的基线值为 (8.3 ± 1.0) g/dL, 治疗 12 周, 规定 Hb 增加量 ≥ 1.0 g/dL 为治疗有效。结果表明, 所有纳入有效性评价的患者有效率为 96%; 罗沙司他的治疗效果, 在不补铁组的 Hb 增加量比补铁组略小, 静脉补铁状态下, 铁调素水平下降相对于不补铁或口服补铁组降幅更小, 说明罗沙司他治疗肾性贫血时, 不需额外补铁。

4.4 其他临床研究

罗沙司他前期临床研究主要针对 CKD 患者肾性贫血, 并没有涉及到其他适应症, 这是新药研发的一个常规手段, 目的是尽快上市, 抢占先机, 因为同一类药物的研发往往竞争激烈^[29]。2017 年 11 月 16 日罗沙司他在中国启动了 1 项相对低危险的骨髓增生异常综合征导致贫血的 II 期/III 期试验^[30],

另 1 项针对美国患者骨髓增生异常导致贫血的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验在 2017 年 9 月 7 日正式启动^[31], 如果该试验顺利, 将会进一步增加罗沙司他的临床适用症。

5 耐受性和药物相互作用

根据文献报道^[25-28], 罗沙司他耐受性好, 不良反应少, 在临床研究中其不良反应大多比较轻微, 常见的有头痛、背痛、疲劳和腹泻等^[25], 不良反应的发生率和严重程度与安慰剂或阳性药对照组之间没有显著性的差异, 且大多与患者本身的疾病状态有关, 相比于 EPO 导致的高血压和血管栓塞问题, 罗沙司他在心血管方面的不良反应更容易被接受。但由于临床研究纳入患者数量少, 且研究的时间一般较短, 罗沙司他长期应用的耐受性和安全性还有待于进一步验证^[32]。目前, 关于罗沙司他与其他药物相互作用的研究文献较少, 但随着研究的开展, 有临床意义的药物相互作用会被发现。

6 潜在使用价值

肾性贫血的传统治疗药物一般是 EPO 及其类似物、铁剂、叶酸和维生素 B₁₂ 等^[5], 在治疗上也各有局限性, 如 EPO 在 20 世纪八九十年代开始大规模应用于临床, 极大地改善 CKD 肾性贫血患者的预后, 但也有患者对 EPO 抵抗, 长期使用 EPO 会增加高血压和血管栓塞等问题, 静脉补铁也有过敏风险。罗沙司他是 HIF-PH 酶抑制剂, 是治疗肾性贫血的一种全新作用机制的药物, 有可能规避传统疗法的局限性, 且该类型的药物还有 4 个正在进行临床试验^[8]。罗沙司他在目前的临床试验中表现优异, 不管是与安慰剂或 EPO 比较, 都能显著增加患者 Hb 的含量, 适度增加 EPO 的量, 升高 EPO 受体的活性, 避免高剂量 EPO 导致的不良反应, 降低铁调素水平, 促进铁的吸收和利用, 减少或规避补铁的可能性。有临床研究显示其有降低胆固醇的作用, 不良反应轻微, 耐受性良好^[33-34]。以上研究结果表明罗沙司他有良好的潜在使用价值, 可为肾性贫血带来一种全新的治疗方案。

7 结语

罗沙司他是近 25 年来首次出现治疗肾性贫血的全新作用机制药物, 该药上市后可进一步促进同类药物的研究, 有利于同类药品的迭代研发, 后期效果显著、副作用小、安全性高的同类药物可能被进一步开发出来^[10]。CKD 在亚洲人群的发病率较高, 中国人口基数大, 随着医疗技术的进步, 透析

患者保有量会不断增加, CKD 肾性贫血患者的绝对数量会进一步增加, 因而对药品的要求也越来越高, EPO 类似物在改善肾性贫血的同时, 会导致血压升高、血栓生成、皮下给药不便等问题存在, 输血治疗费用昂贵, 铁剂会导致过敏且只适合伴缺铁的肾性贫血。罗沙司他口服给药, 能够适量升高 EPO 的浓度, 有效地减轻 EPO 类似物导致的不良反应, 同时降低了血清铁调素、改善铁代谢, 减少补铁的可能性, 可为临床提供一种治疗肾性贫血的新手段, 罗沙司他结合传统的治疗方法可进一步缓解透析或非透析患者肾性贫血, 改善患者的生存质量^[35-36]。罗沙司他在中国获批后, 可促使中国在该领域的治疗药物进入国际一流水平行列。

参考文献

- [1] 中华医学会. 临床技术操作规范: 肾脏病学分册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2009.
- [2] Wu C J, Chen C Y, Lai T, et al. The role of indoxyl sulfate in renal anemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47): 83030-83037.
- [3] Wang F, Zhang L, Wang H. Awareness of CKD in China: a national cross-sectional survey [J]. *Am J Kid Dis*, 2014, 63(6): 1068-1070.
- [4] 刘东伟. 慢性肾脏病流行病学和危险因素变迁及其系统评价 [D]. 郑州: 郑州大学, 2015.
- [5] Peng Z, Wang J, Yuan Q, et al. Clinical features and CKD-related quality of life in patients with CKD G3a and CKD G3b in China: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE) [J]. *Bmc Nephrol*, 2017, 18(1): 311.
- [6] 张馨文, 刘雯玥, 肖桂芝, 等. 低氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 roxadustat [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(4): 551-556.
- [7] Becker K, Saad M. A New Approach to the Management of anemia in CKD patients: A REVIEW ON Roxadustat [J]. *Adv Ther*, 2017, 34(4): 848-853.
- [8] Gupta N, Wish J B. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD [J]. *Am J Kid Dis*, 2017, 69(6): 815-826.
- [9] 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.
- [10] FibroGen. FibroGen Announces Acceptance by China FDA of Roxadustat New Drug Application (NDA) for Treatment of Anemia Associated With Dialysis and

- Non-Dialysis Chronic Kidney Disease (CKD) [EB/OL]. (2017-10-18)[2017-11-28]. <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=253783&p=irol-newsArticle&ID=2309410>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 化药审评序列公示 [EB/OL]. (2017-11-01)[2017-11-28]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=changePage&pageName=service#>.
- [12] 药物临床试验登记与信息公示平台. 一项关于可博美胶囊 (FG-4592) 治疗未接受透析的慢性肾病受试者贫血的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的 III 期研究 [EB/OL]. (2015-09-18)[2017-11-28]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- [13] 药物临床试验登记与信息公示平台. 一项关于可博美胶囊 (FG-4592) 治疗接受透析的慢性肾病受试者贫血的有效性和安全性的随机、开放、阳性对照的 III 期研究 [EB/OL]. (2015-09-18)[2017-11-28]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- [14] Lee D C, Sohn H A, Park Z Y, et al. A lactate-induced response to hypoxia [J]. Cell, 2015, 161(3): 595.
- [15] Tanaka T, Nangaku M. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents [J]. Exp Cell Res, 2012, 318(9): 1068-1073.
- [16] Kapitsinou P P, Liu Q, Unger T L, et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia [J]. Blood, 2010, 116(16): 3039.
- [17] Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis [J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4635-4644.
- [18] Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice [J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1159.
- [19] Szczech L A, Besarab A, Saikali K G, et al. Anemia correction with roxadustat lowers hepcidin in chronic kidney disease (both CKD and ESRD) patients in phase 2 studies [A]//American Society of Nephrology Meeting [C]. 2015.
- [20] Zhang X, Zheng Z, Zheng J, et al. Determination of FG-4592 in mice plasma and pharmacokinetic study by LC-MS/MS method [J]. China Med Herald, 2016, 13(9): 14-17.
- [21] Provenzano R, Tumlin J, Zabaneh R, et al. 254 Pharmacokinetics of oral FG-4592 to treat anemia in hemodialysis (HD) patients (PTS) [J]. Am J Kid Dis, 2011, 57(4): B80-B80.
- [22] Groenendaalvan d M D, Den A 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]. Clinic Therap, 2016, 38(4): 918-928.
- [23] Clinical Trials. Clinical study found for Roxadustat [EB/OL]. (2017-11-20)[2017-12-05]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=roxadustat>.
- [24] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. (2017-11-20)[2017-12-05]. <http://www.china-drugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlist>.
- [25] 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.
- [26] 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 Cjasn, 2016, 11(6): 982.
- [27] 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]. Am J Kid Dis, 2016, 67(6): 912.
- [28] Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol Jasn, 2016, 27(4): 1225.
- [29] Cimini A, D'Angelo M, Benedetti E, et al. Flavopiridol: An Old Drug With New Perspectives? Implication for Development of New Drugs [J]. J Cell Physiol, 2017, 232(2): 312.
- [30] 药物临床试验登记与信息公示平台. FG-4592 治疗相对低危的骨髓增生异常综合征患者贫血的 II 期/III 期试验 [EB/OL]. (2015-09-18)[2017-12-07]. <http://www.china-drugtrials.org.cn/eap/clinicaltrials.searchlistdetail>.
- [31] ClinicalTrials. A phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study investigating the efficacy and safety of Roxadustat (FG-4592) for treatment of anemia in patients with lower risk myelodysplastic syndrome (MDS) with low red blood cell (RBC) transfusion burden (LTB) [EB/OL]. (2017-11-20) [2017-12-07]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03263091?recrs=ab&cond=Roxadustat&rank=5>.
- [32] 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]. Clin Drug Invest, 2016, 36(9): 1-9.
- [33] Hansson A, Thevis M, Cox H, et al. Investigation of the metabolites of the HIF stabilizer FG-4592 (Roxadustat) in five different *in vitro* models and in a human doping control sample using high resolution mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 134: 228-236.
- [34] Del V L, Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia [J]. Exp Opin Biol Therap, 2014, 14(5): 687-696.
- [35] Schmid H, Jelkmann W. Investigational therapies for renal disease-induced anemia [J]. Exp Opin Invest Drugs, 2016, 25(8): 901-916.
- [36] Rozenzvi B, Gaftergvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kid Dis, 2016, 68(5): 677-690.