

· 新药述评 ·

磷酸二酯酶-4抑制剂罗氟司特的药理与临床研究新进展

封宇飞

(卫生部北京医院药学部, 北京 100730)

[摘要] 罗氟司特为磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂, 对肺部系统具有高效的抗炎活性。动物和临床试验结果显示, 其对慢性阻塞性肺病 (COPD) 具有很好的疗效, 且不良反应较少。罗氟司特可减轻伴慢性支气管炎和有加重史患者严重 COPD 恶化的风险, 更多的研究有待进一步评价。现对罗氟司特治疗 COPD 的作用机制、药效学、药动学、临床评价和安全性做一综述。

[关键词] 罗氟司特; 慢性阻塞性肺病; 磷酸二酯酶-4 抑制剂

[中图分类号] R974 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1003-3734(2011)14-1257-05

Progress in pharmacological and clinical studies of the phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast

FENG Yu fei

(Department of Pharmacy Beijing Hospital Ministry of Public Health Beijing 100730 China)

[Abstract] Roflumilast is a phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor which has potent anti-inflammatory effects in the pulmonary system. Results from animal experiments and clinical trials have demonstrated the efficacy and safety of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an anti-inflammatory agent. Roflumilast is beneficial for maintenance treatment to reduce the risk of COPD exacerbations in severe COPD patients associated with chronic bronchitis and a history of exacerbations. However more researches are required to further evaluate roflumilast. The mechanism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical evaluation and safety of roflumilast in the treatment of COPD were reviewed.

[Key words] roflumilast; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); phosphodiesterase-4 inhibitor

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以进行性气流受限为特征的慢性气道炎症性疾病^[1], 目前在我国的慢性病残率及死亡率中排第 4 位^[2-4]。COPD 在病理上以小气道的炎症及重构、肺气肿和肺血管重构为特点, 炎症细胞、免疫细胞和平滑肌细胞参与了 COPD 的这些发病过程^[2]。目前药物治疗方面有糖皮质激素气雾剂、 β 受体激动剂、抗胆碱能药物或茶碱类药物, 但药物治疗多用于预防和控制症状, 减少急性加重的频率和严重程度, 提高运动能力和生活质量。罗氟司特 (roflumilast, Daliresp®) 作为第一个磷酸二酯酶-4 (PDE4) 抑制剂, 分别被欧盟和美国于 2010 年 7 月 6 日和 2011 年 2 月 24 日批准用

于治疗 COPD。其化学结构式见图 1。现就其作用机制、药效学、药动学、相互作用、临床评价及安全性等进行综述, 旨在为临床合理使用提供参考。

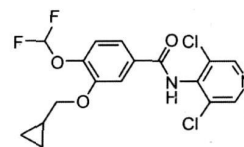


图 1 罗氟司特化学结构式

1 作用机制

环核苷酸 cAMP 和 cGMP 是细胞内重要的第二信使, 在各种细胞外信号包括激素、自体活性物质和神经递质引起的生物学反应中起重要作用。磷酸二

[作者简介] 封宇飞, 男, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。联系电话: (010)85133630 E-mail: fengyu fei@126.com

酯酶 (HDE) 具有水解细胞内 cAMP 或 α GMP 的功能, 使其转变为失去活性的单核苷酸的关键酶, 是 cAMP 和 α GMP 水解的惟一途径^[2-5]。PDE 家族有 11 个不同的成员, 即 PDE1 ~ HDE11, 在不同的组织和细胞中有不同的表达。它们在结构、生物化学和药理特性上互不相同。HDE4 是 cAMP 代谢的主要调节者, 是炎症和免疫细胞的主要 HDE 同工酶, 也是分布于肺部的主要 PDE 同工酶, 是 PDE 家族中最大的一群, 有 4 个亚型 (PDE4A B C D)。每一亚型来源于 1 个不同的基因, 并包含多种变异体。各种 PDE4 分子有 3 个高度同源的区域: 水解催化部位位于中心到 C 端的区域, 以及两个上游保守区 (upstream conserved regions: UCR1 和 UCR2)。HDE4 与多种炎性细胞的 cAMP 水解有关。由于 cAMP 可导致支气管平滑肌松弛和肺部炎症反应, 因此抑制 PDE4 可减少炎症介质的释放, 进而抑制如 COPD 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤^[6]。

2 药效学

体外研究显示, 本品可抑制 HDE4 酶, 而对其他 PDE 酶无抑制作用, 本品主要抑制 PDE4A、PDE4B 和 PDE4D (IC_{50} 为 $0.2 \sim 0.9 \text{ nmol L}^{-1}$), 对 HDE4C 抑制效果较差 (IC_{50} 为 $3 \sim 4.3 \text{ nmol L}^{-1}$)^[5]。

本品可以通过增加气道纤毛的运动频率来加快气道黏液的清除。在体外, 本品和 PDE4 抑制剂噻利普兰 (roflumilast) 均可显著增加大鼠肺中心气道和侧枝气道纤毛的摆动频率 ($P < 0.001$), 而特布他林 (terbutaline) 和福斯高林 (forskolin) 仅能增加肺中心气道纤毛的摆动频率 ($P < 0.001$), 对侧枝气道纤毛没有影响^[7]。

卵清蛋白致敏的棕鼠在鞘内注射本品 $600 \mu\text{g kg}^{-1}$ 后, 最大肺活量 (FVC) 发生明显改善, 1、5 及 16 h 时, FVC 分别改善 38%、54% 和 71%。试验结果还显示, 本品可减少支气管肺泡灌洗液炎症细胞 (总细胞数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等) 的数量, 并减轻抗原引起的气道水肿^[8]。

37 位健康不抽烟的志愿者在接受盐和内毒素诱导后, 分别接受本品 ($500 \mu\text{g d}^{-1}$) 或安慰剂, 28 d 后, 通过支气管镜检查, 与安慰剂组相比, 治疗组支气管肺泡灌洗液中总的细胞数减少了 36% ($P = 0.02$), 其中主要是嗜酸性细胞 (治疗组减少了 74%, $P = 0.01$) 和中性白细胞减少 (治疗组减少了 39%, $P = 0.02$)^[9]。

一项临床试验中, COPD 患者口服本品 $500 \mu\text{g}$

d^{-1} , 4 周后, 痰液中中性粒细胞和嗜酸性细胞分别减少了 31% 和 42%^[10]。

在另一项为期 12 周的安慰剂平行对照试验中, COPD 患者分别口服本品 ($500 \mu\text{g d}^{-1}$) 或安慰剂, 结果治疗组与安慰剂组最显著的变化是中性粒细胞的变化, 治疗组炎性介质白介素-8 (IL-8) 水平降低 20%, 而安慰剂组则增加了 10% ($P = 0.044$); 治疗组无细胞中性粒细胞弹性蛋白酶也出现显著减少 ($P = 0.028$); 应用支气管扩张药物后 1 s 用力呼气量 (FEV₁) 出现了显著增加 (治疗组增加 40 mL, 安慰剂组减少 20 mL, $P = 0.018$)^[11]。

3 药动学

健康志愿者单次或多次口服本品 ($250 \sim 1000 \mu\text{g}$) 后, 吸收迅速, 且呈剂量依赖性。单次口服本品 $500 \mu\text{g}$ 后^[12], 本品的 C_{max} 和 AUC 分别为 $5.3 \mu\text{g L}^{-1}$ 和 $35.0 \mu\text{g h L}^{-1}$; 主要代谢产物罗氟司特-N 氧化物的 C_{max} 和 AUC 分别为 $9.4 \mu\text{g L}^{-1}$ 和 $351.3 \mu\text{g h L}^{-1}$ 。罗氟司特和罗氟司特-N 氧化物的平均 T_{max} 分别为 1.3 和 11.0 h。重复给药后, 本品和 N 氧化物分别约 4 和 6 d 达稳态, 稳态 C_{max} 和 AUC 分别为 $6.0 \mu\text{g L}^{-1}$ 和 $21.7 \mu\text{g h L}^{-1}$ 及 $33.7 \mu\text{g h L}^{-1}$ 和 $375.4 \mu\text{g h L}^{-1}$, C_{ss} 分别为 1 和 4 h。高脂饮食可使本品的 C_{max} 降低 40%, AUC 略有增加, T_{max} 延长至 2 h 但不影响本品总的吸收^[13]。本品和 N 氧化物血浆蛋白结合率分别为 99% 和 97%, 本品绝对生物利用度为 80%, 分布容积为 2.9 L kg^{-1} , 血浆清除率为 9.6 L h^{-1} ^[14]。

本品主要经 CYP3A4 和 CYP1A2 代谢成同样具有 HDE4 抑制活性的罗氟司特-N 氧化物, 后者可进一步 O 脱烷基或与葡萄糖醛酸结合, 形成一系列的代谢产物。血浆中罗氟司特及其 N 氧化物约占整个给药浓度的 87.5%, 其他的代谢产物还包括罗氟司特-N 氧化物葡萄糖醛酸苷及 4-氨基-3,5-二氯吡啶-N 氧化物等^[10]。

本品主要与罗氟司特-N 氧化物和其他非活性代谢产物经尿液排出 (70%), 本品和罗氟司特-N 氧化物的消除半衰期分别为 17 和 30 h^[10-15]。

轻至中度肝功能不全者每日口服本品 $250 \mu\text{g}$ 14 d 后, 与相应的健康志愿者相比, AUC 增加 51% 和 92%, C_{max} 分别升高 3% 和 26%, 因此, 轻度肝功能不全者应慎用本品, 中至重度肝功能不全者不推荐使用^[10]。

4 药物相互作用

本品主要经 CYP3A4 和 CYP1A2 代谢, 强 P450 酶诱导剂可使本品的血药浓度升高, 而强 CYP3A4 和 CYP1A2 抑制剂可降低本品血药浓度, 因此, 本品慎与强 P450 酶诱导剂 (如利福平、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英等) 以及强 CYP3A4 和 CYP1A2 抑制剂 (如酮康唑、琥乙红霉素、依诺沙星、西咪替丁等) 合用。口服避孕药孕二烯酮和炔雌醇可升高本品的血药浓度, 从而增加不良反应的发生率, 两者之间也应避免合用^[10]。

一项研究结果显示, 氟甲沙明 (CYP1A2 抑制剂)、西咪替丁和依诺沙星 (CYP3A4/CYP1A2 抑制剂) 可使本品的 PDE4 抑制活性分别增加 59%、47% 和 25%。琥乙红霉素和酮康唑 (CYP3A4 抑制剂) 也可使本品的 PDE4 抑制活性增加 9%; 而利福平可使本品的 PDE4 抑制活性减少 60%^[14]。

5 临床评价

FDA 批准本品用于减轻严重 COPD 的恶化风险, 这些患者常伴慢性支气管炎和有急性加重史。

两项双盲、多中心的临床试验 M2-127 和 M2-128 评估了本品的有效性和安全性^[16]。入选 1 676 例中重度 COPD 患者, 年龄超过 40 岁, 支气管扩张剂吸入后的 $FEV_1/FVC \leq 0.70$, FEV_1 占预计值 (%) 为 40%~70%。患者随机分组, 分别接受本品或安慰剂: M2-127 试验中, 466 例口服本品 $500 \mu g d^{-1}$ + 沙美特罗, 467 例口服安慰剂 + 沙美特罗; M2-128 试验中, 371 例口服本品 $500 \mu g d^{-1}$ + 噻托溴铵, 372 例口服安慰剂 + 噻托溴铵。疗程 24 周, 主要疗效指标为吸入支气管扩张剂之前 FEV_1 (Pre- FEV_1 较基线值变化情况, 次要指标包括吸入支气管扩张剂之后 FEV_1 (Post- FEV_1) 较基线值变化情况、FVC 生活质量调查 (呼吸疾病问卷 (SOBQ) 评分)、TD 量表及 COPD 急性加重次数。结果, M2-127 和 M2-128 试验中, 治疗组比安慰剂组的 Pre- FEV_1 分别改善 49 和 80 mL ($P < 0.0001$), Post- FEV_1 分别改善 60 和 81 mL ($P < 0.0001$), 治疗组比安慰剂组的 Pre-FVC 分别改善 47 ($P = 0.0128$) 和 95 mL ($P = 0.0001$), Post-FVC 分别改善 58 ($P = 0.0028$) 和 101 mL ($P = 0.0004$); TD 得分分别改变 0.1 和 0.4 ($P = 0.0032$), SOBQ 值分别增加 0.5 和减少 2.6。M2-127 试验中, 治疗组和安慰剂组 COPD 急性加重率分别为 28% 和 34% ($P = 0.04$), M2-128 试验中, 治疗组和安慰剂组 COPD 急性加重

率分别为 22% 和 30% ($P = 0.017$)。

另外两项双盲、多中心的临床试验 M2-124 和 M2-125 也评估了本品的有效性和安全性^[17]。共有 3 091 例中重度 COPD 患者参与试验, 患者年龄均超过 40 岁, 平均 64 岁, $postFEV_1/FVC \leq 0.70$, $postFEV_1$ 占预计值 (%) $\leq 50\%$ 。所有患者均有至少 1 次急性加重, 需要给予糖皮质激素或入院治疗或 2 种方式均采用。患者随机分组, 分别接受本品 ($500 \mu g d^{-1}$, $n = 1 537$) 或安慰剂 ($n = 1 554$), 疗程 52 周, 主要疗效指标为 Pre- FEV_1 较基线值变化情况和 COPD 急性加重次数, 次要指标包括 Post- FEV_1 较基线值变化情况、TD 量表、COPD 急性加重总数及不良反应引起死亡的时间等。结果, 治疗组 Pre- FEV_1 与基线值相比增加 40 mL, 而安慰剂组则减少 9 mL ($P < 0.0001$), Post- FEV_1 也增加 50 mL, 而安慰剂组减少了 4 mL ($P < 0.0001$)。与安慰剂组相比, 治疗组 Pre-FVC 和 Post-FVC 分别增加了 98 和 101 mL ($P < 0.0001$), Pre- FEV_1/FVC 和 Post- FEV_1/FVC 分别增加了 0.39 ($P = 0.035$) 和 0.43 ($P = 0.017$); 治疗组和安慰剂组中重度急性加重次数分别 1.14 和 1.37 ($P = 0.0003$), 需要全身糖皮质激素或抗生素治疗的比例分别为 1.13% 和 1.35% ($P = 0.0003$), 出现首次急性加重的时间分别为 80 和 71 d ($P = 0.0185$)。其他的疗效情况还包括治疗组和安慰剂组 TD 得分分别改变 0.7 和 0.4 ($P = 0.0009$), 出现死亡的平均时间无显著差异, 分别为 206.1 和 211.7 d。

在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的 II 期临床试验 (M2-107) 中^[18], 1 411 例 COPD 门诊患者被随机分组, 分别口服本品 250 ($n = 576$), $500 \mu g$ ($n = 555$) 或安慰剂 ($n = 280$), 疗程 24 周, 患者在必要时可使用短效 β_2 受体激动剂或短效抗胆碱药。治疗前, 3 组患者 Post- FEV_1 均值分别为 1 157、1 152 和 1 150 L, FEV_1 占预计值的均值分别为 55%、54% 和 54%, 差异均无统计学意义。主要疗效指标为 Post- FEV_1 和利用呼吸疾病问卷 (SGRQ) 评价生活质量的改善情况, 其他疗效指标还包括其他的肺功能指标及 COPD 急性加重情况等。24 周后, 1 157 例患者完成了此项研究, 其中 250 μg 组中 100 例 (17%)、500 μg 组 124 例 (22%)、安慰剂组 32 例 (11%) 退出试验。治疗结束后, 与安慰剂组相比, 250 μg 治疗组和 500 μg 治疗组的 Post- FEV_1 值显著改善, 分别增加 74 和 97 mL ($P < 0.0001$); 生

活质量也有改善,SGRQ评分分别改善 3.4和 3.5 单位,而安慰剂组仅改善 1.8单位,没有临床意义 (SGRQ评分改善应大于 4)。250 μ g治疗组、500 μ g 治疗组和安慰剂组每例患者平均急性加重次数分别为 1.03、0.75和 1.13次。

6 安全性

两项 III期临床试验 M2-127和 M2-128中^[16],最常见的不良反应有体重减轻、腹泻、鼻炎、恶心、头痛、背痛、支气管炎、震颤、食欲减退、失眠、上呼吸道感染、流感、呼吸困难等。其中,腹泻、恶心、体重减轻是与治疗相关的不良反应,治疗组与安慰剂组没有差异。口服沙美特罗+罗氟司特比口服沙美特罗+安慰剂停药者更多 ($P=0.0019$),而口服噻托溴铵+罗氟司特与口服噻托溴铵+安慰剂停药者没有显著差异 ($P=0.086$)。M2-127和 M2-128试验中治疗组患者的平均体重分别减轻了 2.0和 1.8 kg,而安慰剂组则分别增加了 0.2和 0.3 kg。在 M2-127试验中体重减轻更多地与胃肠道反应或头痛相伴。

在另外两项试验中^[17],共计 84例患者死亡,治疗组和安慰剂组死亡率无显著差异。M2-124试验均为 17例 (2%),M2-125试验均为 25例 (3%)。本品常见不良反应主要包括 COPD、腹泻、体重减轻、鼻咽炎、上呼吸道感染、头痛、肺炎、背痛、急性支气管炎、恶心、高血压、失眠、食欲下降等。治疗组和安慰剂组分别有 67%和 62%的患者出现不良反应,出现严重不良反应的患者分别占 19%和 22%,治疗组患者更容易因不良反应停药,分别为 219例 (14%)和 177例 (11%),导致停药的常见不良反应除 COPD外,还有腹泻、恶心和头痛;在开始治疗后的头 12周,治疗组更易出现不良反应而停药,分别为 8%和 3%。两组呕吐的发生率相似,分别为 17例 (1%)和 11例 (<1%)。治疗组中体重减轻更容易发生 (M2-127试验中分别为 12%和 3%,M2-128试验中分别为 8%和 3%),经过 1年的治疗后,治疗组体重平均减轻 2.09 kg,安慰剂组反而增加了 0.08 kg,体重变化主要发生在开始治疗后的头 6个月。心血管不良反应的发生率也相似,分别为 7%和 8%,其中,房颤的发生率约为 1%。其他常见不良反应还包括上呼吸道感染、肺炎、急性支气管炎、高血压、失眠等。

本品其他的不良反应还有腹痛、消化不良、胃炎、泌尿道感染、肌肉痉挛、焦虑和抑郁等^[14]。

罗氟司特作为新一代 HDE4 抑制剂,在改善

COPD症状和减少不良反应方面,具有明显的优势。但对其长期的疗效与安全性还有待今后临床实践进一步考察和评价。

[参 考 文 献]

- [1] 贺蓓. 多中心随机对照临床研究表明 Roflumilast可以改善慢性阻塞性肺病患者的肺功能[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(36): 2546.
- [2] RABE KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Respir Med, 2010, 4(5): 543-555.
- [3] RABE KF, HURD S, ANZUETO A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am Respir Crit Care Med, 2007, 176(6): 532-555.
- [4] MANNINO DM, HOMA DM, AKINBAMI LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000[J]. MMWR CDC Surveill Summ, 2002, 51(6): 1-16.
- [5] HATZEMANN A, MORCILLO EJ, LUNGARELLA G, et al. The Preclinical pharmacology of roflumilast, a selective oral phosphodiesterase inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2010, 23(4): 235-256.
- [6] PRESS NJ, BANNER KH. HDE4 inhibitors—a review of the current field[J]. Prog Med Chem, 2009, 47(1): 37-74.
- [7] WOHLSEN A, HIRRLINGER A, TENOR H, et al. Effect of cyclic AMP elevating agents on airway ciliary beat frequency in central and lateral airways in rat precision-cut lung slices[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 635(1-3): 177-183.
- [8] CHAPMAN RW, HOUSE A, JONES H, et al. Effect of inhaled roflumilast on the prevention and resolution of allergen-induced late phase airflow obstruction in Brown Norway rats[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 571(2-3): 215-221.
- [9] HOHLFELD M, SCHOENFELD K, LAVAE-MOKHTARIM, et al. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects: a randomized placebo-controlled trial[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008, 21(4): 616-623.
- [10] Roflumilast EB/OL. [2011-04-12]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?search=Search_Label_Approval_History
- [11] GROOTENDORST DC, GAUW SA, VERHOOSSEL RM, et al. The HDE4 inhibitor roflumilast reduces sputum neutrophil and eosinophil numbers in patients with COPD[J]. Thorax, 2007, 62(12): 1081-1087.
- [12] BETHKE TD, BOHMER GM, HERMANN R, et al. Dose-proportional intrajudicial single and repeated-dose pharmacokinetics of roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor[J]. J Clin Pharmacol, 2007, 47(1): 26-36.

(下转第 1265页)

的采集次数可在一定程度上减少对受试者的损伤。采集血液标本及留取其他生物样品时应尽可能关注吸收相,减少不必要的消除相时间点的采集次数,减少受试者的采血量。

5.3 合理的采集体积

研究者建立药物检测方法时,在保证方法学灵敏度的基础上,尽可能利用较少的血液标本,减少受试者的血样采集体积,可在一定程度上保护受试者的安全。

6 小结

综上所述,作为临床药理工作者,我们应高度重视人体生物等效性试验中的安全性问题,从伦理学角度出发,保护受试者的安全和权益,这需要申办者、研究者还有国家药政管理部门的共同努力,这样才能提高我国临床试验的质量,加快我国临床试验的规范化进程。

[参 考 文 献]

- [1] U S Food and Drug Administration. Individual Product Bioequivalence Recommendations EB/OL. (2011-01-11). <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/um075207.htm>
- [2] 国家食品药品监督管理局. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则[J]. 2005
- [3] 罗易, 朱照静. 仿制药品的生物豁免[J]. 中国药事, 2006 20 (7): 430-433
- [4] U S Food and Drug Administration. Guidance for industry: waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System[J]. 2000
- [5] CHEN ML, SHAH V, PATNAIK R et al. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview[J]. Pharm Res 2001 18 (12): 1645-1650
- [6] 王水强, 赵建中. 生物等效性研究的一般原则与特殊问题[J]. 中国临床药理学杂志, 2010 26 (1): 3-6
- [7] U S Food and Drug Administration. Individual Product Bioequivalence Recommendations: Guidance on Terazosin Hydrochloride EB/OL. (2008-05-01). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/um090584.pdf>
- [8] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence[S]. 2010
- [9] WHO. WHO technical report series 937. WHO Expert Committee on Specifications For Pharmaceutical Preparations (Forty-fifth Report)[S]. 2006
- [10] MDHAKK, RAWSON MJ, HUBBARD JW. The bioequivalence of highly variable drugs and drug products[J]. Int J Clin Pharmacol Ther 2005 43 (10): 485-498
- [11] CHOW SC, WANG H. On sample size calculation in bioequivalence trials[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2001 28 (2): 155-169
- [12] U S Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: general considerations[S]. 2003
- [13] 刘移民, 王翔朴. 细胞色素氧化酶 P450 研究新进展[J]. 卫生毒理学杂志, 2000 14 (4): 243-246
- [14] U S Food and Drug Administration. Individual Product Bioequivalence Recommendations: draft guidance on terfenadine EB/OL. (2010-10-01). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/um090574.pdf>

编辑: 王宇梅 / 接受日期: 2011-04-27

(上接第 1260 页)

- [13] HAUNS B, HERMANN R, HUNNEMEYER A et al. Investigation of a potential food effect on the pharmacokinetics of roflumilast, an oral once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, in healthy subjects[J]. J Clin Pharmacol 2006 46 (10): 1146-1153
- [14] MARK S. Roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Drugs 2010 70 (12): 1615-1627.
- [15] LAHU G, HUNNEMEYER A, DILETTI E et al. Population pharmacokinetic modeling of roflumilast and roflumilast Noxide by total phosphodiesterase 4 inhibitory activity and development of a population pharmacodynamic adverse event model[J]. Clin Pharmacokinet 2010 49 (9): 589-606
- [16] FABER IJM, CALVERLEY IM, IZQUIERDO-ALONSO JL et al. Roflumilast in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials[J]. Lancet 2009 374 (9691): 695-703
- [17] CALVERLEY IM, RABEK G, GOEHRING UM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials[J]. Lancet 2009 374 (9691): 685-694
- [18] RABEK G, BATEMAN ED, O'DONNELL D et al. Roflumilast— an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial[J]. Lancet 2005 366 (9485): 563-571

编辑: 王宇梅 / 接受日期: 2011-05-18