中国药业
China Pharmaceuticals
2021年12月5日 第30卷第23期
Vol. 30, No. 23, December 5, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.23.035

X连锁低磷血症治疗新药Burosumab研究进展

屈扬扬[1],白秋江[2]

(1. 河北省唐山市人民医院药剂科,河北 唐山 063001; 2. 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院药剂科,江苏 南京 210046)

摘要:目的 探寻针对X连锁低磷血症(XLH)患者成纤维细胞生长因子23(FGF23)过度表达的靶向药物。**方法** 归纳Burosumab的药理作用机制、用法用量、药物代谢动力学,以及该药的各期临床试验及不良反应发生情况。**结果与结论** Burosumab对XLH的疗效优于常规疗法,患儿(≥1岁)及成年患者均适用。该药靶向明确,生物利用度高,半衰期长,耐受性良好,可提高血清磷浓度,增加肾小球对磷的重吸收,改善骨矿化,并减轻佝偻病的严重程度及疼痛。不良反应均为轻度或中度,且多无需干预。

关键词: Burosumab;X连锁低磷血症;成纤维细胞因子23;药理作用机制;药物代谢动力学;药品不良反应

中图分类号:R965;R977.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)23－0124－05

Research Progress of New Drug Burosumab for the Treatment of X－Linked Hypophosphatemia

QU Yangyang[1], BAI Qiujiang[2]

(1. Department of Pharmacy, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063001; 2. Department of Pharmacy, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, China 210046)

Abstract: Objective To explore targeted drugs for the overexpression of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in patients with X－linked hypophosphatemia(XLH). **Methods** The pharmacological mechanism, dosage and pharmacokinetics of Burosumab, as well as the clinical trials of each phase and the incidence of adverse reactions of the drug were summarized. **Results and Conclusion** Burosumab is superior to conventional therapy in the treatment of XLH, and it is suitable for both children (≥ one year old) and adult patients. The drug has clear targeting, high bioavailability, long half－life and good tolerance. It can increase the concentration of serum phosphorus, increase the reabsorption of phosphorus by the glomerulus, improve bone mineralization, and reduce the severity and pain of rickets. The adverse reactions are mild or moderate, and most of them did not need to be intervention.

Key words: Burosumab; X－linked hypophosphataemia; fibroblast growth factor 23; pharmacological mechanism; pharmacokinetics; adverse drug reaction

X连锁低磷血症(XLH)由X染色体内肽酶(PHEX)基因失活突变引起,骨室中成纤维细胞生长因子23(FGF23)上调,从而导致低磷血症的罕见遗传性疾病[1],其患病率约为1.7∶100 000(儿童)或4.8∶100 000(成人及儿童)[2]。目前的研究认为,其发病机制为PHEX基因突变失活导致FGF23上调,从而导致近端肾小管上皮细胞的膜结合钠－磷协同转运体降解及1α－羟基化和24－羟基化酶活性遭到抑制,最终导致肾磷盐丢失、维生素D代谢异常及骨矿化异常的临床综合征[2]。XLH的实验室特征包括血清中磷水平低于年龄正常值、FGF23水平升高、磷分泌排泄增加及血清1,25－二羟维生素D水平低或不正常,临床表现包括低磷血症、佝偻病、下肢弯曲和生长障碍,其他并发症包括炎症、骨关节炎、假性骨折和牙脓肿。超过半数的XLH患者存在严重的牙病,与牙本质和牙骨质异常矿化有关[3]。炎症和骨关节炎可严重限制患者的活动范围,并导致疼痛[4]。常规治疗采用早期口服磷酸盐合剂及足量的骨化三醇,虽能改善骨骼矿化,但不能解决FGF23过多导致的肾磷酸盐重吸收和活性维生素D产生障碍的问题[5]。

Burosumab是一种FGF23全人源单克隆抗体,可与FGF23结合,并抑制其生物活性及其下游信号通路,增加肾脏对磷的重吸收及血清维生素D水平,最终改善骨骼矿化和相关骨病,其于2018年2月获得了欧盟有条件的上市许可,用于1岁以上儿童及骨骼生长期的青少年有骨病影像证据的XLH,且于2018年4月成为首个获美国食品和药物管理局(FDA)上市批准[6]的治疗1岁以上儿童及成年患者XLH的药物。现对其作用机制、临床应用、药物代谢动力学及各期临床试验情况综述如下。

1 药理作用机制

FGF23是磷酸盐稳态的关键调节因子[7],与协同受体Klotho一起,调节肾近端小管的磷酸盐的重吸收及1α－羟基化和24－羟基化[8]。XLH是由FGF23过剩引起,增加肾磷酸盐排泄,引发低血清磷酸盐状态,最终导致骨矿化受损和骨病。FGF23降低1α－羟化酶活性,从

第一作者:屈扬扬,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)happyquyangyang@126.com。

而降低血清 1,25 – 二羟维生素 D 水平,减弱胃肠道对磷酸盐的吸收,降低血清磷酸盐水平,损害骨矿化[9 – 10]。骨矿化不良导致肢体畸形、身材矮小、骨关节炎、骨折及其他不良后果。Burosumab 结合并抑制 FGF23 的生物活性,阻断 FGF23 在靶组织中的生物效应,从而增加肾脏磷酸盐的重吸收,减少磷酸的排泄,升高 1,25 – 二羟维生素 D 的血清浓度,增加磷酸盐在胃肠道的吸收[11]。

2 用法用量[11]

治疗前 1 周,停止口服磷酸盐和/或活性维生素 D 类似物(如骨化三醇、帕立骨化醇、骨化二醇等)。治疗前,空腹血清磷浓度应低于该年龄的参考范围(RRA)。每次注射的最大剂量为 1.5 mL,需分次注射并选择不同注射部位。4 周内不可调整剂量。

XLH 成年(≥18 岁,下文同)患者:初始剂量为 1 mg/kg,每 4 周 1 次,剂量 10 ~ 90 mg。前 3 个月每月及每次调整剂量后,测量用药 2 周后的血清磷浓度,如在 RRA 内,则继续维持原剂量;如高于参考范围,则停 1 次剂量,4 周后再评估;如低于参考范围,则可重新启动治疗,此时最大剂量为 40 mg/kg,每 4 周 1 次。

XLH 儿科(≥1 ~ < 18 岁,后文同)患儿:体质量低于 10 kg,推荐起始剂量为 1 mg/kg,四舍五入至整数,每 2 周 1 次;体质量在 10 kg 及以上,推荐初始剂量为 0.8 mg/kg,四舍五入至 10 的整倍数,每 2 周 1 次,剂量 10 ~ 90 mg。前 3 个月每 4 周检查 1 次血清磷浓度,高于参考范围下限,低于 5 mg/dL,维持原剂量。低于参考范围下限,且体质量低于 10 kg 的患儿,则增至 1.5 ~ 2.0 mg/kg,每 2 周 1 次;体质量不低于 10 kg 的患儿,则增至2.0 mg/kg,每 2 周 1 次。血清磷浓度如高于 5 mg/dL,则需停药 1 次,4 周后再评估。

3 药物代谢动力学(药动学)

皮下注射 Burosumab 的药动学模型呈线性相关,XLH 患者基于初始血清磷水平调整 Burosumab 剂量[12]。儿科患者的药动学状况,与成年人并无实质差异。

以下药动学状况[11 – 14]按 70 kg 体质量的 XLH 成年患者的推荐剂量计。Burosumab 吸收缓慢,血药浓度平均达峰时间(t_{max})为 8 ~ 11 d,生物利用度近 100%。1 项对 XLH 成年患者人群的研究显示,接受 16 个月,每月 28 d 的 Burosumab 的滴定剂量,前 4 次剂量后血清磷的平均峰值升高,6 ~ 10 次剂量的血清磷峰值相当,之后有轻微降低。血清药物浓度与血清中磷水平呈线性平行关系,且每次给药后基本在同一时间达到峰值。表观分布容积为 8 L,约为 XLH 成年患者的血浆容量,即血管外分布有限。药物的清除与体质量有关,70 kg 体质量的 XLH 成年患者和 30 kg 的 XLH 患儿的表观清除率分别为 0.290 L/d,0.136 L/d。半衰期约为 19 d。Burosumab 的分解途径尚不明确,可能通过分解代谢途径分解成小肽和氨基酸。

4 临床试验

4.1 XLH 成年患者

IMEL 等[15]早期进行的开放标签剂量递增(最大剂量 0.6 mg/kg)的Ⅰ/Ⅱ期临床试验中,受试者来自 6 个中心,肾小管对磷的最大吸收(TmP)/肾小球滤过率(GFR)< 2.0 mg/dL,GFR ≥ 60 mL/min,血钙 < 10.8 mg/dL,血清 FGF23 > 30 mg/mL;主要排除标准为妊娠期、重大手术,近 3 个月内接种过疫苗,并要求受试者在接受筛查前 10 d 未服用维生素 D(或类似物)及钙、磷酸盐补充剂、氢氧化铝等药物。虽未设对照,但有 78.57% 的患者(22/28 例)参与了为期 12 个月的延长试验。患者依从性高,主要指标血清磷浓度升高,次要指标如 TmP/GFR、1,25 – 二羟维生素 D 和骨骼标记物呈阳性反应。试验表明,Burosumab 治疗可提高血清磷浓度,增加肾小球对磷的重吸收,并改善骨矿化。

一项随机、双盲、安慰剂对照、Ⅲ期临床试验中,134 例受试者(≤65 岁),已确诊为 PHEX 基因突变的 XLH 和或符合 XLH 的临床表现和实验室特征,且有血磷酸盐浓度低于正常值下限(LLN,2.5 mg/dL),肾脏磷的 TmP/GFR < 2.5 mg/dL,简要疼痛量表(BPI)> 4 如使用镇痛药物则在受试前 21 d 达到稳定并维持该剂量[16]。该试验的排除标准为血清钙≥10.8 mg/dL(2.7 mmol/L),血清甲状旁腺素大于正常值上限的 2.5 倍,和(或)受试者前 60 d 使用过抑制甲状旁腺素的药物,或在 3 个月内接受过创伤性的骨科整形手术,和接受影响磷代谢的受试者(如口服磷酸盐、活性维生素 D 及类似物等),至少需药物洗脱 2 周才能参加试验。XLH 成年患者每 4 周分别给予皮下注射 Burosumab 1 mg/kg 或安慰剂。试验表明,在第 24 周,Burosumab 组、安慰剂组骨折完全愈合率分别为 42.65% 和 7.58%,血清磷恢复正常的比例分别为 94.11% 和 7.58%。且 Burosumab 组的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎僵硬指数分量表(WOMAC)评分明显更低。

另一项试验对 134 例患者进行后续研究,纳入、排除标准基本同文献[16],近期(≤6 个月)有创伤性骨折或骨科手术史,如口服磷酸盐和活性维生素 D 或类似物,药物洗脱 2 周后可参与试验。24 周后开放标签,所有患者接受 Burosumab 治疗至 48 周,第 24 ~ 48 周 Burosumab 组和安慰剂组血清磷保持 RRA 的患者占比分别为 83.82% 和 89.39%。第 48 周,患者基线骨折或假性骨折完全愈合率分别为 63.24% 和34.85%。从基线到第 48 周,Burosumab 治疗组僵硬、疼痛、身体机能评分及 6 min 步行总距离方面均有显著且持续的临床改善[17]。

试验表明，XLH患者持续使用Burosumab的耐受性良好，并可纠正降低血清磷浓度，促进骨折和假性骨折持续愈合，关键骨骼肌的损伤持续改善。

INSOGNA等[18]进行的单臂国际Ⅲ期临床试验，主要纳入标准为年龄18～65岁，明确有PHEX突变的XLH，血FGF23水平>30 pg/mL，TmP/GFR<2.5 mg/dL，BPI≥4；排除标准为2年内接受过常规治疗。结果13例患者完成48周治疗，11例患者经髂骨活检进行组织学分析。治疗后，所有患者的骨软化相关指标如骨样体积/骨体积、骨样厚度、骨样表面/骨表面和矿化滞后时间均有改善。接下来24周的开放标签延长研究也显示，Burosumab对患者有持续益处。

4.2 XLH患儿

CARPENTER等[19]在纳入52例5～12岁（平均8.5岁）XLH患儿的随机开放标签Ⅱ期临床试验中，纳入标准为有骺板活动性佝偻病，股骨或胫骨的弯曲，或青春期被划分为Tanner阶段2或更低，患者及其家属有明确的PHEX突变且血FGF23水平＞30 pg/mL，已诊断为XLH，附加入选条件为空腹血磷浓度低于2.8 mg/d，根据美国和欧洲的数据站立身高在该性别和年龄基线的50%以下。排除标准为入选前14 d使用活性维生素D或类似物，筛选7 d内使用过噻嗪类利尿剂，筛检3个月内使用过生长激素治疗；超声检查有3级以上的肾钙化症及由研究者确定的3级以上的甲状旁腺亢进的低钙或高钙血症，或在筛选前2个月使用过钙剂。初始剂量为0.1 mg/kg、每2周1次或0.2 mg/kg、每4周1次，滴定剂量最高到2.0 mg/kg（第40周平均剂量为0.98 mg/kg、每2周1次和1.50 mg/kg、每4周1次），以达到3.5～5.0 mg/dL的血清磷浓度。试验表明，Burosumab可增加肾小管磷酸盐重吸收，升高血清磷浓度，提高线性生长及生理功能。同时，可减轻患儿的疼痛程度及佝偻病的严重程度。

2019年对13例1～4岁（平均2.9岁）XLH患儿的某开放标签多中心Ⅱ期临床试验中[20]，患儿空腹血清磷浓度＜0.97 mmol/L（3.0 mg/dL），血清肌酐在该年龄段正常范围（8.8～35.4 μmol/L），有影像学证实的佝偻病，在患者及其直系亲属中已明确PHEX基因突变。剂量为0.8 mg/kg、每2周1次，如血清磷酸维持在低水平则增至1.2 mg/kg、每2周1次。结果，第40周和第64周，血清磷快速恢复正常，Thacher佝偻病严重程度评分亦有所改善。

MARTIN RAMOS等[21]的Ⅱ期临床试验中纳入5例6～16岁确诊PHEX突变患儿，每2周皮下注射Burosumab 0.8 mg/kg，治疗1年。结果表明，患儿Burosumab的耐受性良好，该制剂能改善生长状态，且无高磷血症副反应。

一项随机、对照开放标签在16个临床中心进行的Ⅲ期临床试验[22]中，纳入标准为空腹血清磷浓度＜0.97 mmol/L（3.0 mg/dL），年龄1～12岁，患儿及其直系亲属中存在PHEX基因突变，不大于3岁的儿童，佝偻病严重评分至少为2分（满分为10分），3岁以下/以上患儿分别至少接受6，12个月的常规治疗；排除标准为Tanner评级至少为4级，身高高于国家标准中同性别和年龄正常值的50%，在过去的12个月内接受过生长激素治疗，血浆甲状旁腺激素水平＞19 pmol/L（180 pg/mL），超声提示肾脏钙化4级，低钙或高钙血症和有骨科手术计划的患儿。61例患儿中有32例（女18例，男14例）随机分配继续接受常规治疗（口服磷酸盐＋活性维生素D），29例（女16例，男13例）接受Burosumab 0.8～1.2 mg/kg治疗，平均剂量为每2周0.9 mg/kg，持续64周。在主要治疗终点（第40，64周），与常规治疗组相比，Burosumab组影像学总体印象评分显著改善，佝偻病严重程度评分也有实质性的临床改善，血清磷和碱性磷酸酶等生化指标也很快回归正常。Burosumab治疗组患儿的身高和6 min步行距离也明显优于常规治疗组。

5 不良反应

5.1 XLH成年患者

文献[16]中纳入的大多数为白种人/高加索人（81%）和女性（65%）。Burosumab组平均剂量为每4周皮下注射0.95 mg/kg（0.3～1.2 mg/kg）。两组治疗24周时的不良反应发生情况见表1，维生素D减少包括维生素D缺乏或减少，以及血液中25－羟基胆钙化醇减少，表2、表3同；牙齿感染包括牙齿感染或脓肿；血磷升高包括血磷升高和高磷血症。

24周后，开放标签所有患者都接受皮下注射Burosumab治疗的试验[17]中，均未发现新的不良反应。

文献[16]中，Burosumab组和安慰剂组中约6%的患者发生轻、中度过敏反应，无须中止治疗。Burosumab组7%患者因高磷血症[血清磷单次高于5.0 mg/dL或

表1 两组患者不良反应发生情况比较[例（%）]

Tab. 1 Comparison of incidence of adverse reactions in adult patients between the two groups[case(%)]

不良反应	Burosumab组（n=68）	安慰剂组（n=66）	不良反应	Burosumab组（n=68）	安慰剂组（n=66）
背痛	10(14.71)	6(9.09)	头晕	7(10.29)	4(6.06)
头痛	9(13.24)	6(9.09)	便秘	6(8.82)	0(0)
牙齿感染	9(13.24)	6(9.09)	肌肉痉挛	5(7.35)	2(3.03)
不宁腿综合征	8(11.76)	5(7.58)	血磷升高	4(5.88)	0(0)
维生素D减少	8(11.76)	3(4.55)			

表 2 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of incidence of adverse reactions in children between the two groups[case(%)]

不良反应	Burosumab 组 (n=29)	常规治疗组 (n=32)	不良反应	Burosumab 组 (n=29)	常规治疗组 (n=32)
发热	16(55.17)	6(18.75)	龋齿	9(31.03)	2(6.25)
注射部位反应	15(51.72)	0(0)	腹泻	7(24.14)	2(6.25)
咳嗽	15(51.72)	6(18.75)	维生素 D 减少	7(24.14)	1(3.12)
呕吐	12(41.38)	8(25.00)	便秘	5(17.24)	0(0)
手脚疼痛	11(37.93)	10(31.25)	皮疹	4(13.79)	2(6.25)
头痛	10(34.48)	6(18.75)	恶心	3(10.34)	1(3.12)
牙脓肿	10(34.48)	4(12.50)			

表 3 不同试验中患儿不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of incidence of adverse reactions among children in different trials[case(%)]

不良反应	试验 1 (n=52)	试验 2 (n=13)	合计 (n=65)	不良反应	试验 1 (n=52)	试验 2 (n=13)	合计 (n=65)
头痛	38(73.08)	1(7.69)	39(60.00)	皮疹	14(26.92)	1(7.69)	15(23.08)
注射部位反应	35(67.31)	3(23.08)	38(58.46)	牙疼	12(23.08)	2(15.38)	14(21.54)
呕吐	25(48.08)	6(46.15)	31(47.69)	肌痛	9(17.31)	1(7.69)	10(15.38)
发热	23(44.23)	8(61.54)	31(47.69)	牙脓肿	8(15.38)	3(23.08)	11(16.92)
手脚疼痛	24(46.15)	3(23.08)	27(41.54)	头晕	8(15.38)	0(0)	8(12.31)
维生素 D 减少	19(36.54)	2(15.38)	21(32.31)				

2 次高于 4.5 mg/dL(正常值上限)]减小剂量。所有高磷血症患者按推荐用法用量减少剂量的 50%，其中 1 例因持续高磷血症需减少第 2 次剂量。Burosumab 组和安慰剂组约 12% 患者出现注射部位红斑、皮疹、淤伤、疼痛、瘙痒和血肿，程度较轻，多在注射后 1 d 发生，持续 1～3 d 后，均未干预，基本痊愈。Burosumab 组约 12% 患者不宁腿综合征(RLS)加重或出现新的轻度或中度 RLS，但未导致停药。

5.2 XLH 患儿

IMEL 等[22]的随机对照Ⅲ期临床试验中，Burosumab 组患者非严重不良反应发生率明显高于常规治疗组。详见表 2。表中，咳嗽包括咳嗽和排痰性咳嗽；牙脓肿包括牙脓肿、牙齿感染和牙痛；皮疹包括瘙痒性、斑疹性、红斑性、脓疱性及全身性皮疹，表 3 同。

CARPENTER 等[19](试验 1)和 WHYTE 等[20](试验 2)试验中患儿的不良反应发生情况见表 3。表中，注射部位不良反应包括注射部位红斑、瘙痒、肿胀、疼痛、皮疹、淤青、变色、不适、血肿、出血、硬化、黄斑、荨麻疹等；头晕包括病理性头晕和劳累性头晕。

6 小结

针对 XLH 患者 FGF23 过度表达的特点，Burosumab 与 FGF23 结合，并抑制其信号转导，增加肾小管重吸收和胃肠道对磷酸盐的吸收，从而提高血清磷浓度，改善骨矿化，减轻疼痛程度，改善佝偻病严重程度和 XLH 相关症状，提高患者的生活质量。与现有常规疗法相比，Burosumab 可从根本上解决由于 FGF23 过多导致的肾磷酸盐重吸收和活性维生素 D 产生障碍。多项临床研究数据证实，Burosumab 疗效明显优于常规治疗，耐受性好，虽不良反应发生率较高，但均为轻度或中度，多不需要干预，仅少数不良反应可能需要调整剂量。Burosumab 若作为一线用药取代常规疗法，仍需进一步的临床试验，并对使用过该药物的现有患者进行长期随访，监测其潜在的长期危险因素和不良反应，并在更大范围内监测其长期安全性和有效性。

参考文献

[1] GRIEFF M, MUMM S, WAELTZ P, et al. Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 231(3): 635-639.

[2] 苏法铭，陈晓铭. X-连锁低磷血症的诊疗进展[J]. 国际内分泌代谢杂志，2020，40(3)：201-205.

[3] BOUKPESSI T, HOAC B, COYAC BR, et al. Osteopontin and the dento-osseous pathobiology of X-linked hypophosphatemia[J]. Bone, 2017, 95: 151-161.

[4] INSOGNA KL, BRIOT K, IMEL EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(8): 1383-1393.

[5] 丁桂霞. 低磷性佝偻病研究新进展[J]. 中华实用儿科临床杂志，2019，34(17)：1304-1308.

[6] LAMB YN. Burosumab: First Global Approval [J]. Drugs, 2018, 78(6): 707-714.

[7] KINOSHITA S, KAWAI M. The FGF23/KLOTHO Regulatory Network and Its Roles in Human Disorders[J]. Vitam Horm, 2016, 101: 151-174.

[8] IMEL EA, BIGGIN A, SCHINDELER A, et al. FGF23, Hypophosphatemia, and Emerging Treatments [J]. JBMR Plus, 2019, 3(8): e10190.

[9] BACON S, CROWLEY R. Developments in rare bone diseases and mineral disorders[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2018, 9(1): 51-60.

[10] FUKUMOTO S. Targeting fibroblast growth factor 23 signaling with antibodies and inhibitors, is there a rationale?[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 48.

[11] FDA. Drug Trials Snapshots: CRYSVITA[EB/OL]. (2018-04-17) [2021-01-25]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-crysvita.

[12] ZHANG X, IMEL EA, RUPPE MD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia[J]. J Clin Pharmacol, 2016, 56(2): 176-185.

[13] CARPENTER TO, IMEL EA, RUPPE MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked