

Crysvita, an Approved New Drug of FGF23 Antibody

Qiong Chen¹, Yi Zhang², Xiangxiang Jin¹, Miaomiao Pan¹, Yangyang Shi¹, Jisheng Ma^{1*}

¹Department of Clinical Pharmacy, Schools of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

²College of Life Sciences, Jilin University, Changchun Jilin
Email: *jishengma@163.com

Received: Sep. 7th, 2018; accepted: Sep. 22nd, 2018; published: Sep. 29th, 2018

Abstract

Fibroblast growth factor 23 (FGF23), the 23th member of Fibroblast Growth Factor Superfamily (FGFs), which suppresses the renal tubular phosphate reabsorption and the renal production of vitamin D. Crysvita binds to and inhibits the biological activity of FGF23 in X-linked Hypophosphatemia (XLH) patients serum. Furthermore, it restores the renal phosphate reabsorption and increases the serum phosphorus levels, improving the bone mineralization and pediatric osteomalacia and adult ossium. Here we introduce the mechanism, toxicology, clinical study, adverse actions and precautions of Crysvita in order to provide some information for its clinic application.

Keywords

Crysvita, FGF23 Antibody, Vitamin D, X-Linked Hypophosphatemia

FGF23抗体新药Crysvita

陈琼¹, 张祎², 金湘湘¹, 潘苗苗¹, 史洋洋¹, 马吉胜^{1*}

¹温州医科大学药学院临床药理学系, 浙江 温州

²吉林大学生命科学学院, 吉林 长春
Email: *jishengma@163.com

收稿日期: 2018年9月7日; 录用日期: 2018年9月22日; 发布日期: 2018年9月29日

摘要

FGF23是成纤维细胞生长因子家族(Fibroblast Growth Factor Superfamily, FGFs)的第23个成员, 它可
*通讯作者。

抑制肾小管磷酸盐再吸收和维生素D在肾脏的产生。Crysvita可结合XLH患者过量的FGF23,使其血磷水平正常化,从而改善骨矿化,以及儿童的软骨病和成人的骨折。本文就Crysvita作用机制、毒理学、临床研究、不良反应、注意事项等信息予以概述,希望能对临床用药提供帮助。

关键词

Crysvita, FGF23抗体, 维生素D, X-连锁的低磷血症

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2018年4月美国FDA宣布批准新药Crysvita上市,用于治疗成人和1岁及以上儿童患者X-连锁的低磷血症(XLH) [1]。X-连锁低磷血症(XLH)是一种严重遗传性佝偻病,是由与X染色体(Phex)基因失活引起[2],大多数XLH患儿会经历腿部弯曲、身材矮小、骨痛和严重的牙痛。有些XLH患者还会出现持续不适或并发症,如关节疼痛、活动能力受损、牙脓肿和听力下降[3]。XLH患者FGF23水平会异常升高,血磷酸盐水平处于较低状态,FGF23抗体可中和患者体内过量的FGF23,提高血磷酸盐水平,改善患者骨矿化、软骨和骨折症状[4] [5]。

Crysvita是美国加州Ultragenyx制药公司,通过基因重组技术,利用中国仓鼠卵巢(CHO)细胞表达的抗人成纤维细胞生长因子23 (FGF23)抗体(burosumab-twza),商品名称Crysvita。它是一种人免疫球蛋白G1 (IgG1),分子量为大约147,000。药品为皮下给药注射剂,外观透明至略微不透明和无色至淡褐黄色溶液,单剂量小瓶包装。不同规格,每1 mL溶液分别含10 mg, 20 mg或30 mg的抗体(burosumab-twza), L-组氨酸(1.55 mg), L-甲硫氨酸(1.49 mg), 聚山梨醇80 (0.5 mg), D-山梨糖醇(45.91 mg)在注射用水,用盐酸调节pH至6.25。

此次Crysvita获批是基于4项临床试验中的安全性和疗效数据。在一项安慰剂对照临床试验中,每月接受一次治疗的94%的成年人能达到正常的磷水平,而安慰剂组患者只有8%。对儿童,每两周接受一次Crysvita的患者中有94%到100%能达到正常的磷水平。在儿童和成人中,接受Crysvita疗法的患者的X光检测结果(与XLH相关)有所改善。现在该药的临床药理学、毒理学、临床研究、不良反应、注意事项等相关信息进行介绍。

2. 临床药理学

2.1. 作用机制

X-连锁的低磷血症是被过量成纤维细胞生长因子23 (FGF23)所致,它抑制肾小管磷酸盐再吸收和1,25二羟基维生素D的肾合成。抗体结合并抑制FGF23的生物学活性,恢复肾磷酸盐再吸收和增加血清1,25二羟基维生素D的浓度。

2.2. 药效动力学

在XLH患者中皮下给药后,burosumab-twza浓度与血清磷水平的增加呈正相关。在血清磷增加是可逆的和返回至基线随全身burosumab-twza的消除。磷酸盐肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比值

(TmP/GFR)显示从基线剂量 - 依赖增加。

2.3. 药代动力学

皮下注射后 Burosumab-twza 表现出线性药代动力学在剂量范围 0.1 至 1 mg/kg (0.08 至 0.8 倍最大推荐剂量, 体重 70 kg)。在成年患者中 burosumab-twza 的稳态谷均数(\pm SD)浓度为 5.8 (\pm 3.4) μ g/mL。吸收方面, Burosumab-twza 均数 Tmax 值范围从 8 至 11 天。分布方面, Burosumab-twza 的表观分布容积为 8 L。消除方面, 表观清除率为 0.290 L/day。Burosumab-twza 的半衰期大约为 19 天。代谢方面, Burosumab-twza 代谢的确切途径特征尚未描述。Burosumab-twza 可能将通过降解通路被降解为小肽和氨基酸。对特殊人群, 根据年龄在 burosumab-twza 药代动力学中未观察到临床意义差别。不知道肾或肝受损对 burosumab-twza 药代动力学的影响。对儿童患者, 在年龄 5~12 岁患者中稳态谷浓度为 15.8 (\pm 9.4) μ g/mL, 而年龄 1~4 岁中 11.2 (\pm 4.6) μ g/mL。Burosumab-twza 的清除率和分布容积随体重增加。Crysvita 药物相互作用未做研究。

3. 非临床安全性

3.1. 致癌、致突变、生殖毒性

关于 burosumab-twza 的致癌、致突变、生殖毒性的长期动物实验未做研究。食蟹猴 40 周 burosumab-twza 的毒理学研究评价实验表明, 在剂量 65 倍人暴露剂量下(1 mg/kg/4 周), 非 XLH 食蟹猴组对雌性生殖器官没有显著不良效应。在 11 至 37 倍人暴露剂量下, 观察到雄性猴与高磷血症相关的睾丸网或曲细精管矿物质化, 但精液分析未显示不良效应。

3.2. 动物毒理学和/或药理学

在兔和食蟹猴实验中[1], FGF23 被 burosumab-twza 抑制后, 可增加血清磷和 1,25 二羟基维生素 D 水平。在 burosumab-twza 引起的超生理学血清磷水平的非 XLH 动物中, 可见多种组织和器官中异位矿物质化; 而在野生型(WT)和 hypophosphatemic Hyp 小鼠(一种 XLH 鼠类模型), 异位矿物质化作用明显较低。

在成年食蟹猴实验中, 在相当于人暴露剂量(1 mg/kg/4 周)的 37 至 65 倍剂量下, burosumab-twza 可增加骨更新, 矿物质含量和/或矿物质密度和皮质厚度。成年雄性猴在 37 至 47 倍人暴露剂量(1 mg/kg/4 周), 可见骨不良效应包括骨矿物质密度、骨矿物质化作用和骨强度都有降低。

在未成年食蟹猴中, 在 0.5 至 5 倍临床儿童暴露剂量下, burosumab-twza 可增加骨更新、矿物质含量和/或矿物质密度和/或皮质厚度。其中有一只雄性猴在 5 倍儿童暴露下出现骨矿物质化作用降低, 而对骨强度没有影响。未成年猴在 5 倍儿童暴露剂量以上对骨发育未见影响。

4. 临床研究

4.1. 儿童 X-连锁的低磷血症

项目研究者总共进行了 65 例 XLH 儿童患者临床研究。

其中研究方案 1 为 52 例青春期前的 XLH 患者, 年龄 5 至 12 岁, 随机非盲分成两组, 每组 26 人, 一组 Crysvita 治疗每 2 周服药一次, 另一组 Crysvita 治疗每 4 周服药一次。每位患者在初始 16 周的浓度测定剂量调整后, 接下来完成 48 周的 Crysvita 治疗。所有 52 例患者均完成了至少 64 周的研究周期, 无患者中途退出。Burosumab-twza 给药剂量, 根据给药当天空腹磷水平, 被调整至一个目标空腹血清磷浓度 3.5 至 5.0 mg/dL。其中接受 Crysvita 每 2 周一次的 26 例患者最大剂量为 2 mg/kg, 在第 16 周均数剂

量为 0.73 mg/kg (范围:0.3~1.5), 在第 40 周均数剂量为 0.98 mg/kg (范围:0.4~2.0) 和在第 60 周为 1.04 mg/kg (范围: 0.4~2.0)。剩余 26 例患者接受 Crysvita 每 4 周一次。在研究纳入时, 患者平均年龄为 8.5 岁, 46% 为男性。96% 曾接受口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物治疗, 治疗过程为均数(SD)时间 7 (2.4) 年, 研究纳入前口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物被终止。94% 的患者在基线时有佝偻病的放射影像学证据。

研究方案 2 是一项 64 周开放研究, 共 13 例儿童 XLH 患者, 年龄 1 至 4 岁。患者接受 Crysvita, 从剂量 0.8 mg/kg 每 2 周 1 次根据血清磷测量调整至 1.2 mg/kg。所有患者完成至少 40 周研究; 无患者试验中途终止。在研究纳入时, 患者均数年龄为 2.9 岁和 69% 为男性。所有患者在基线时有佝偻病的放射影像学证据和曾接受口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物, 治疗均数(SD)时间 16.9 (13.9) 月。研究纳入前口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物被终止。

研究结果表明, 在研究方案 1 中, 患者接受 Crysvita 每 2 周 1 次用药后, 可使血清磷水平从在基线时均数 2.4 (0.40) 提高至在第 40 周和第 64 周的 3.3 (0.40) 和 3.4 (0.45) mg/dL (见图 1)。患者的肾小管磷酸盐最大再吸收率与肾小球滤过率的比值(TmP/GFR)从基线时均数(SD)的 2.2 (0.49) 增加至在第 40 周和第 64 周 64 时的 3.3 (0.60) 和 3.4 (0.53) mg/dL。在研究方案 2 中, Crysvita 使血清磷水平从在基线时均数 2.5 (0.28) mg/dL 提高至在周 40 时的 3.5 (0.49) mg/dL。

4.2. 成人 X-连锁的低磷血症

研究方案 3 是一项随机、双盲、安慰剂 - 对照研究, 共 134 例成年 XLH 患者。该研究包括一项 24 周安慰剂 - 对照治疗期。给予 Crysvita 剂量为 1 mg/kg 每 4 周 1 次。在研究纳入时, 患者的均数年龄为 40 岁(范围 19~66 岁)和 35% 为男性。所有患者在基线时有骨骼疼痛伴随 XLH/骨质疏松。基线均数(SD)血清磷浓度为 1.98 (0.31) mg/dL, 低于正常低限。在研究期间不允许口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物。Crysvita 组 1 例患者终止治疗。

研究方案 4 是一项 48 周的开放, 单臂研究, 共 14 例成年 XLH 患者, 用以评估 Crysvita 对骨质疏松的改善作用。患者给予 Crysvita 剂量为 1 mg/kg 每 4 周 1 次。在研究纳入时, 患者的均数年龄为 40 岁(范围 25~52 岁)和 43% 为男性。不允许研究期间口服磷酸盐和活性维生素 D 类似物。

研究结果表明, 在研究方案 3 中, 在基线时安慰剂和 Crysvita 组均数血清磷分别为 1.9 (0.32) 和 2.0 (0.30) mg/dL。在治疗的初始 24 周期间, 安慰剂组和 Crysvita 组均数血清磷跨越剂量间隔的中点(给药后 2 周)分别为 2.1 (0.30) 和 3.2 (0.53) mg/dL, 而结束(24 周)时分别为 2.0 (0.30) 和 2.7 (0.45) mg/dL。94% 的治疗患者血清磷水平高于正常低限, 而安慰剂组为 8%。

在基线时, 安慰剂和给药组的磷酸盐肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比值(TmP/GFR)的均数(SD)分别为 1.60 (0.37) 和 1.68 (0.40) mg/dL。在周 22 时(剂量间隔的中点), 安慰剂组和给药组中 TmP/GFR 的均数(SD)分别为 1.69 (0.37) 和 2.73 (0.75) mg/dL。在周 24 时(给药间隔的结束), 在安慰剂组和给药组中, TmP/GFR 的均数(SD)为 1.73 (0.42) 和 2.21 (0.48) mg/dL。

5. 不良反应

在前面描述的 65 例儿童 XLH 患者数据表明, 在研究方案 1 和研究方案 2 中有 10% 的给药组治疗儿童出现不良反应。

在儿童患者中, 最频繁潜在超敏性事件为皮疹(22%), 注射部位皮疹(6%), 和荨麻疹(5%)。在儿童研究中, 没有被报道的高磷血症的事件。大约 58% 的患者在 Crysvita 注射有部位局部反应, 如注射部位荨麻疹, 红斑, 皮疹, 肿胀, 瘀伤, 疼痛, 瘙痒, 和血肿(见表 1) [6]。注射部位反应为严重程度一般轻, 发生在注射的 1 天内, 持续大约 1 至 3 天, 无需治疗, 一般情况都会解除。

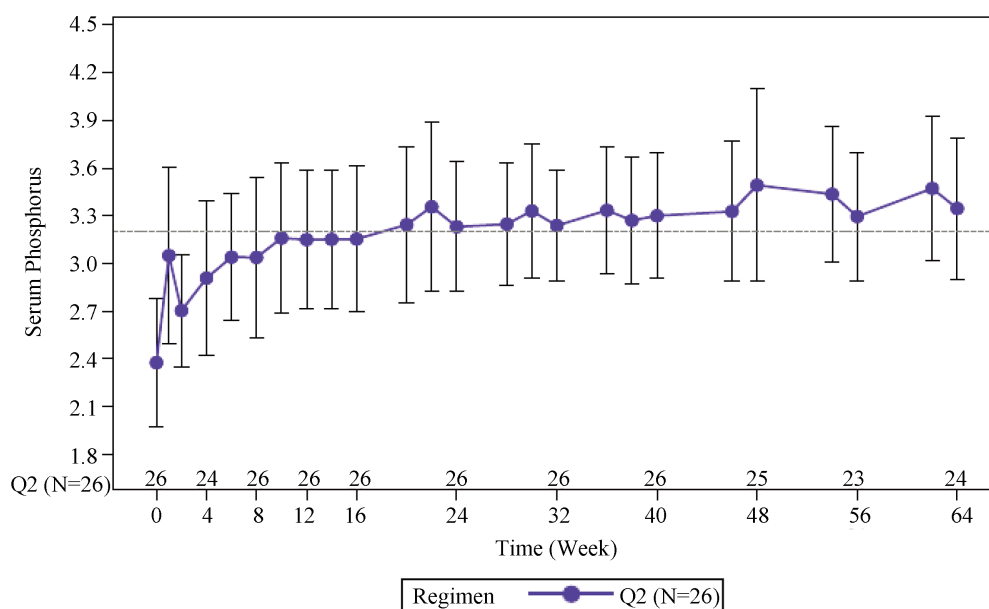


Figure 1. Serum phosphorus levels (mg/dL) of overtime in children 5 - 12 years receiving Crysvita every 2 weeks

图 1. 5~12 岁儿童患者每 2 周 1 次给药 Crysvita 时血清磷水平(mg/dL)变化

Table 1. Adverse reactions reported in more than 10% of pediatric patients receiving Crysvita in studies 1 and 2
表 1. 研究方案 1 和研究方案 2 中 10%以上接受 Crysvita 治疗的儿童的不良反应

不良反应	研究方案 1 (N = 52) n (%)	研究方案 2 (N = 13) n (%)	总计 (N = 65) n (%)
头疼	38 (73)	1 (8)	39 (60)
注射部位反应 ¹	35 (67)	3 (23)	38 (59)
呕吐	25 (48)	6 (46)	31 (48)
发热	23 (44)	8 (62)	31 (48)
四肢疼痛	24 (46)	3 (23)	27 (42)
维生素 D 降低 ²	19 (37)	2 (15)	21 (32)
皮疹 ³	14 (27)	1 (8)	15 (23)
牙疼	12 (23)	2 (15)	14 (22)
肌痛	9 (17)	1 (8)	10 (15)
牙脓肿	8 (15)	3 (23)	11 (17)
头晕 ⁴	8 (15)	0 (0)	8 (12)

N = 发生事件的病人数目; N = 至少接受一次 Crysvita 治疗的病人总数。¹注射部位反应包括: 注射部位反应, 注射部位红斑, 注射部位瘙痒, 注射部位肿胀, 注射部位疼痛, 注射部位皮疹, 注射部位瘀伤, 注射部位变色, 注射部位不适, 注射部位血肿, 注射部位出血、注射部位硬化、注射部位黄斑和注射部位荨麻疹。²维生素 D 降低包括: 维生素 D 缺乏, 血 25-羟基胆甾素降低, 维生素 D 减少。³皮疹包括: 皮疹、黄斑部皮疹和脓疱疹。⁴头晕包括: 头晕、眩晕、运动性眩晕。

在前面描述 68 例成年 XLH 患者中, 年龄 20~63 岁(均数年龄 41 岁), 其中大多数为白种人/高加索人(81%)和女性(65%)。在接受治疗的成人患者中, 有超过 5%的患者发生了不良反应, 在研究方案 3 中, 至少有 2 名患者比安慰剂患者多发生了不良反应。

Table 2. Adverse reactions reported in adult patients receiving Crysvita in study 3**表 2.** 在研究方案 3 中接受治疗的成人患者发生的不良反应

不良反应	Crysvita (N = 68) n (%)	安慰剂 (N = 66) n (%)
背痛	10 (15)	6 (9)
头痛 ¹	9 (13)	6 (9)
牙齿感染 ²	9 (13)	6 (9)
多动腿综合征	8 (12)	5 (8)
维生素 D 降低 ³	8 (12)	3 (5)
头晕	7 (10)	4 (6)
便秘	6 (9)	0 (0)
血磷升高 ⁴	4 (6)	0 (0)

n = 发生事件的病人数目; N = 至少接受一剂 Crysvita 或安慰剂的病人总数。¹头痛包括: 头痛和头部不适。²牙齿感染包括: 牙脓肿和牙齿感染。³维生素 D 降低包括: 维生素 D 缺乏, 血 25-羟基胆甾素降低, 维生素 D 减少。⁴血磷升高包括: 血磷升高, 高磷血症。

在研究方案 3 的双盲阶段中, 在 Crysvita 和安慰剂两组都大约 6% 的患者发生过超敏性反应, 但反应均较轻或中度, 不需要终止。在 Crysvita 治疗组 7% 的患者有高磷血症, 但都符合方案中减少剂量标准, 因此通过剂量减低处置, 剂量减低程度为 50%, 只有一例患者需要第二次剂量减低。在 Crysvita 和安慰剂两治疗组都有约 12% 的患者在注射部位有局部反应, 如注射部位反应, 红斑, 皮疹, 瘀伤, 疼痛, 瘙痒, 和血肿(见表 2) [6]。注射部位反应的严重程度一般地轻, 发生在注射的 1 天内, 持续约 1 至 3 天, 无需治疗, 之后几乎所有情况都解除。

6. 注意事项

6.1. 超敏反应

患者中曾被报道超敏性反应(如: 皮疹, 荨麻疹)。如发生严重的超敏性反应应终止 Crysvita, 并开始适当医药治疗。

6.2. 高磷血症和肾钙质沉着的风险

血清磷增加至高于正常上限可能是伴随肾钙质沉着的风险。对已服用 Crysvita, 可能需要根据患者的血清磷水平给药中断和/或剂量减低。

6.3. 注射部位反应

给药可能导致局部注射部位反应。如发生严重注射部位反应终止并给予适当医学处理。

7. 特定人群中的使用

7.1. 怀孕和妊娠

目前还没有关于孕妇使用 Crysvita 的数据, 以告知药物相关的不良发育结果风险。在怀孕的半裸猴身上观察到了晚期胎儿丢失和早产等不良反应。应监测整个妊娠血清磷水平。严重出生缺陷和流产的背景风险未知。

7.2. 哺乳期

目前还没有关于母乳中含有抗体的信息,也没有关于抗体对母乳生产或母乳喂养婴儿的影响的信息。

7.3. 儿童

Crysvita 在 1 岁及以上的儿童中的安全性和有效性已确认,对 1 岁以下儿童 XLH 患者的安全性和有效性尚未确定。

7.4. 老年人

Crysvita 的临床研究没有包括足够数量的 65 岁及以上的患者来确定他们是否与年轻的病人有不同的反应。已报告的临床经验,也未确定老年人和年轻患者之间的反应差异。一般来说,老年病人的剂量选择应该谨慎,通常从剂量的低端开始。

8. 用药过量及管理

没有关于 Crysvita 过量使用的报告。Crysvita 已在儿科临床试验中使用,未见剂量限制毒性,剂量可达 2 mg/kg 体重,最大剂量为 90 mg,每两周给药一次。在成人临床试验中,未观察到剂量限制毒性,使用剂量可达 1 mg/kg 或最高总剂量为每 4 周 128 mg。如剂量过大,建议立即测量血清磷、血钙和肾功能,并定期监测,直至达到正常/基线水平。

9. 结语

Crysvita 的获批对于 X 连锁低磷血症患者来说无疑是一个好消息,对于该病症的治疗方面取得了突破,为此类病症的药物研发提供了新的思路。我们期待该药物能早日获得引进,为患者与家属带来希望。

基金项目

温州医科大学科研发展基金项目资助。

参考文献

- [1] Lamb, Y.N. (2018) Burosumab: First Global Approval. *Drugs*, **78**, 707-714. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0905-7>
- [2] 宋莹, 麻宏伟, 黎芳, 等. X-连锁低磷性佝偻病的基因突变分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 928-931.
- [3] 李恬恬, 张立琴. X-连锁低血磷性抗维生素 D 佝偻病基因突变研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(12): 1233-1235.
- [4] Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., *et al.* (2004) Targeted Ablation of Fgf23 Demonstrates an Essential Physiological Role of FGF23 in Phosphate and Vitamin D Metabolism. *Journal of Clinical Investigation*, **113**, 561-568. <https://doi.org/10.1172/JCI200419081>
- [5] 张丛, 黄香兰, 夏维波. 成纤维细胞生长因子 23 相关的低磷性佝偻病/骨软化症[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(9): 817-820.
- [6] Crysvita Full Prescribing Information. <https://www.ultragenyx.com/file.cfm/95/docs>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2160-441X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：pi@hanspub.org