

## 首个骨硬化蛋白抑制剂——罗莫珠单抗

张闪闪<sup>1</sup>, 何笑荣<sup>1</sup>, 姜文清<sup>1</sup>, 吴学军<sup>1</sup>, 邝咏梅<sup>1</sup>, 徐巧玲<sup>2\*</sup>

1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 2. 解放军第305医院 药局, 北京 100017

**【摘要】** 骨硬化蛋白(sclerostin)是SOST基因表达的一种分泌蛋白, 可与低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6结合, 阻断Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 降低成骨细胞的成骨作用, 导致骨密度降低, 骨脆性增加。抑制sclerostin活性可拮抗其对骨代谢的负向调节作用, 促进骨形成的同时抑制骨吸收。罗莫珠单抗(商品名Evenity)是由安进公司和优时比公司共同研发的全球首个sclerostin抑制剂。临床试验结果表明, 罗莫珠单抗能够快速增加骨密度, 降低骨折发生率, 是目前唯一一个兼具双重作用的骨质疏松治疗药物。本文对其作用机制、药物代谢动力学、临床评价、安全性等信息进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

**【关键词】** 罗莫珠单抗; 骨硬化蛋白抑制剂; 骨质疏松

**【中图分类号】** R977

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)04-0005-04

**Doi:** 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 04. 002

### A first-in-class sclerostin inhibitor—romosozumab

ZHANG Shan-shan<sup>1</sup>, HE Xiao-rong<sup>1</sup>, JIANG Wen-qing<sup>1</sup>, WU Xue-jun<sup>1</sup>, KUANG Yong-mei<sup>1</sup>, XU Qiao-ling<sup>2\*</sup>

1. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, the 305th Hospital of the PLA of China, Beijing 100017, China

骨质疏松症是一种由各种原因引起的全身性骨骼代谢疾病, 特点是骨量下降、骨组织显微结构退化, 增加脆性骨折的发生风险<sup>[1]</sup>。该疾病可分为原发性和继发性两类: 原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松和老年性骨质疏松; 继发性骨质疏松常由内分泌代谢疾病(如性腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺旁腺功能亢进症、库欣综合征、1型糖尿病)或全身性疾病、药物诱发<sup>[2]</sup>。临床以原发性骨质疏松症多见, 主要分布于老年人群。目前骨质疏松症在中国老年人中的平均患病率约为15.7%, 并随着年龄的增长逐渐上升<sup>[3]</sup>, 成为影响中老年人健康和家庭负担的一种重要疾病。

可用于治疗骨质疏松症的药物很多, 除维生素D与钙剂联合应用作为基础药物外, 其他按作用机制主要分为两类: 一类是抑制骨吸收, 如降钙素、雌激素受体调节剂、双膦酸盐、核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体抑

制剂等; 另一类是促进骨形成, 如甲状旁腺激素类似物和甲状旁腺激素相关肽类似物等<sup>[4]</sup>。2018年1月欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)批准安进公司和优时比公司共同研发的罗莫珠单抗(商品名为Evenity)上市<sup>[5]</sup>。2019年4月, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准本品上市<sup>[6]</sup>。

罗莫珠单抗是一种人源化的单克隆抗体, 通过抑制骨硬化蛋白(sclerostin)的活性拮抗其对骨代谢的负向调节作用, 在促进骨形成的同时抑制骨吸收, 适用于有高骨折风险的绝经后妇女和使用其他药物无效或其他药物不耐受患者的骨质疏松症的治疗。罗莫珠单抗为全球首款获批上市的sclerostin抑制剂, 是目前唯一一个兼具双重作用的骨质疏松治疗药物。本文就其作用机制、药物代谢动力学、临床评价、安全性等信息进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

\*通信作者: 徐巧玲, E-mail: xuqiaoling305@163.com

## 1 作用机制

Wnt是一类分泌型糖蛋白,在调节细胞生长、分化、功能及死亡等方面起重要作用。Wnt特异性地与低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合后激活经典的Wnt/ $\beta$ -Catenin信号通路,抑制成骨细胞内的糖原合酶激酶3 $\beta$ (glycogen-synthase kinase 3  $\beta$ , GSK3 $\beta$ ),稳定 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin,主要介导细胞间黏附和参与基因的表达,在细胞的增殖、分化和凋亡等方面发挥了重要的调节作用),诱使核内生成Runx-2和osterix,促使成骨细胞的分化和形成,促进骨形成;同时还可促进护骨素(osteoprotegerin, OPG)生成,抑制骨吸收<sup>[7]</sup>。sclerostin是SOST基因表达的一种分泌蛋白,在骨细胞产生后转运到骨表面与共受体LRP5/6结合,阻断Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,对骨代谢起负向调节作用<sup>[8]</sup>。罗莫珠单抗可特异性地结合sclerostin,拮抗其对骨代谢的负向调节作用,保证Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的正常传导,在促进骨形成的同时抑制骨吸收<sup>[9]</sup>。

## 2 药物代谢动力学<sup>[6]</sup>

在健康志愿者中单次给药210 mg后,本品的最大血药浓度为 $(22.2 \pm 5.8) \mu\text{g/mL}$ ,药时曲线下面积为 $(389 \pm 127) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。绝经妇女每月给药210 mg,第3个月达到稳态浓度,第3、6、9、12个月的平均谷浓度范围为 $8 \sim 13 \mu\text{g/mL}$ 。本品呈非线性药代动力学特征,其暴露量的增加比例大于剂量的增加比例(当皮下给药剂量从0.1 mg/kg到10 mg/kg增加100倍时,其平均AUC<sub>inf</sub>增加550倍)。本品的平均达峰时间为5 d(2~7 d),稳态表观分布容积为3.92 L。由于本品的代谢途径尚未确定,预期罗莫珠单抗会与内源性IgG相同,通过代谢途径被降解成小分子肽和氨基酸。单次皮下给药3 mg/kg后,平均表观清除率为 $0.38 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。每4周3倍推荐剂量给药后,其消除半衰期为12.8 d。

年龄(20~89岁)、性别、种族、疾病状态(低骨量或骨质疏松症)、阿仑膦酸盐接触史、肾功能不全(包括需要透析的终末期肾病)对本品的药代动力学无临床影响。无需透析的终末期肾病对本品的药代动力学是否

影响尚不明确。本品的暴露量随体重的增加而减少。

## 3 临床评价

罗莫珠单抗的临床评价包含约14 000名患者参与的18项临床研究(I期临床6项,II期临床4项,III期临床7项,IV期临床1项,除1项IV期临床研究尚未开展,其他均已完成),比较了11 000多名患有骨质疏松的绝经后妇女使用罗莫珠单抗与安慰剂或其他活性药物的疗效,结果显示,本品能够有效降低绝经后骨质疏松妇女的骨折风险,增加患者骨密度。

Cosman等<sup>[10]</sup>进行的一项III期临床试验(FRAME)共纳入了7180名年龄在55~90岁(平均年龄为71岁)、全髋或股骨颈处骨密度T评分 $\leq -2.5$ 的绝经后妇女。患者随机接受皮下注射罗莫珠单抗(210 mg,每月1次, $n = 3589$ )或安慰剂(每月1次, $n = 3591$ )治疗,为期12个月,随后2组患者均继续接受开放的抗再吸收治疗(皮下注射地诺单抗,60 mg,每6个月一次)12个月。治疗期间,所有患者每天补充钙剂(500~1000 mg)和维生素D(600~800 U)。研究期间,定期检测患者的骨密度和骨转移标志物的血清浓度,包括骨形成标志物I型前胶原N-端前肽(P1NP)和骨重吸收标志物I型胶原羧基端肽 $\beta$ 特殊序列( $\beta$ -CTX),并与基线水平进行比较。本试验的主要终点包括12和24个月时新发椎体骨折的累积发生率,次要终点包括临床骨折和非椎体骨折的发生率。最终,6390名患者(占89.0%)完成了12个月的试验,6026名患者(占83.9%)完成了24个月的试验。12个月时,罗莫珠单抗组和安慰剂组分别有0.5%和1.8%患者出现了新发的椎体骨折,与安慰剂组相比,罗莫珠单抗组新发椎体骨折的风险降低了73%( $P < 0.001$ )。罗莫珠单抗组和安慰剂组分别有1.6%和2.5%的患者发生了临床骨折,使用罗莫珠单抗后患者发生临床骨折的风险降低了36%( $P < 0.01$ )。罗莫珠单抗组有1.6%患者发生了非椎体骨折,而安慰剂组有2.1%的患者发生了非椎体骨折( $P = 0.10$ )。24个月时,罗莫珠单抗组和安慰剂组分别有0.6%和2.5%患者发生了新发的椎体骨折,与安慰剂组相比,罗莫珠单抗组新发椎体骨折的风险降低了75%( $P < 0.001$ )。对骨密度的评估:罗莫珠单抗组骨密度较基线增加的百分比显著大于安慰剂组(12个月时,治疗

差异为腰椎12.7%、全髌5.8%、股骨颈5.2%),且在转为抗再吸收治疗之后,此差异仍持续存在。对骨转移标志物的评估:试验初期,罗莫珠单抗组的P1NP水平迅速升高(第14天达到峰值),并在第9个月时恢复到基线水平; $\beta$ -CTX的水平开始下降(第14天达到最低),且在12个月内一直低于安慰剂组水平。

Saag等<sup>[11]</sup>进行的ARCH研究共纳入了4093名患骨质疏松且曾经发生骨折的绝经后妇女。患者按1:1的比例随机分组并接受皮下注射罗莫珠单抗(210 mg,每月1次, $n=2046$ )或口服阿仑膦酸盐(70 mg,每周1次, $n=2047$ )治疗12个月,随后2组患者均继续接受开放的口服阿仑膦酸盐治疗(70 mg,每周1次),直至试验结束。治疗期间,所有患者每天补充钙剂(500~1000 mg)和维生素D(600~800 U)。本试验的主要终点包括24个月时新发椎体骨折的累积发生率,以及初步分析时( $\geq 330$ 例确诊临床骨折后)临床骨折的累积发生率。次要终点包括初步分析时非椎体骨折和髌部骨折的发生率。最终,3654名患者(占89.3%)完成了12个月的试验,3150名患者(占77.0%)参与时限达到了初步分析的要求。结果显示:24个月时,罗莫珠单抗联合阿仑膦酸盐组和单独阿仑膦酸盐组分别有6.2%和11.9%患者出现了新发椎体骨折,与阿仑膦酸盐单独治疗相比,罗莫珠单抗联合阿仑膦酸盐组中新发椎体骨折的风险降低了48%( $P<0.001$ )。初步分析时,与单独阿仑膦酸盐组相比,罗莫珠单抗联合阿仑膦酸盐组发生临床骨折的风险降低了27%(13.0% vs. 9.7%, $P<0.001$ );非椎体骨折的发生风险降低了19%(10.6% vs. 8.7%, $P<0.05$ );髌部骨折的发生风险降低了38%(3.2% vs. 2.0%; $P<0.05$ )。对骨密度的评估:12个月时罗莫珠单抗联合阿仑膦酸盐组和单独阿仑膦酸盐组腰椎、全髌和股骨颈骨密度较基线增加的治疗差异分别为8.7%、3.3%和3.2%,24个月时分别为8.1%、3.8%和3.8%,罗莫珠单抗联合阿仑膦酸盐组在各部位的骨密度增加幅度显著高于单独阿仑膦酸盐组,且在转为阿仑膦酸盐治疗之后,此差异仍持续存在。对骨转移标志物的评估:在12个月内,罗莫珠单抗可使P1NP的水平升高, $\beta$ -CTX的水平下降。在转换为阿仑膦酸盐之后,P1NP和 $\beta$ -CTX水平降至基线水平以下,并在36个月时保持在基线水平以下;在接受阿仑膦酸盐单独治疗的患者中,P1NP和 $\beta$ -CTX水平在1个月内降至基线水平以

下,直至36个月时保持在基线水平以下。

## 4 安全性

临床试验结果表明,不良事件及严重不良事件在试验组和对照组中较为平衡,但在罗莫珠单抗组发生了较为罕见的下颌骨坏死和非典型股骨骨折,不排除个体差异的作用。

在FRAME试验<sup>[10]</sup>中,12个月的双盲期内,安慰剂组和罗莫珠单抗组的全因死亡发生率分别为0.7%和0.8%,非致命性严重不良事件的发生率分别为8.3%和9.1%,因不良反应退出研究的患者比例均为1.1%。安慰剂组和罗莫珠单抗组最常见的不良反应( $\geq 2\%$ )为关节痛(12.1% vs. 13.1%)、头痛(5.8% vs. 6.6%)、肌肉痉挛(3.9% vs. 4.6%)、外周水肿(1.9% vs. 2.4%)、无力(2.2% vs. 2.3%)、颈痛(1.5% vs. 2.2%)、失眠(1.9% vs. 2.0%)及感觉异常(1.7% vs. 2.0%)。安慰剂组和罗莫珠单抗组中心肌梗塞的发生率分别为0.2%和0.3%,中风发生率分别为0.3%和0.2%,心血管死亡事件的发生率分别为0.4%和0.5%,重大不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)阳性人数均为0.8%。与安慰剂组相比,罗莫珠单抗组的危险比为1.03(95%CI:0.62~1.72)。

在ARCH研究<sup>[11]</sup>中,12个月的双盲期内,阿仑膦酸盐组和罗莫珠单抗组的全因死亡发生率分别为1.1%和1.5%,非致命性严重不良事件的发生率分别为13.3%和11.9%,因不良反应退出研究的患者比例均为1.2%。阿仑膦酸盐组和罗莫珠单抗组最常见的不良反应( $\geq 2\%$ )为关节痛(9.6% vs. 8.1%)、头痛(5.5% vs. 5.2%)、肌肉痉挛(4.0% vs. 3.4%)、外周水肿(1.9% vs. 1.7%)、无力(2.6% vs. 2.5%)及颈痛(2.1% vs. 1.7%)。阿仑膦酸盐组和罗莫珠单抗组中心肌梗死的发生率分别为0.2%和0.8%,中风的发生率分别为0.3%和0.6%,心血管死亡事件的发生率分别为0.6%和0.8%,MACE阳性人数分别为1.1%和2.0%。与阿仑膦酸盐组相比,罗莫珠单抗组的危险比为1.87(95%CI:1.11~3.14)。

上述2项研究中,罗莫珠单抗组和对照组中过敏反应的发生率均为6.5%,主要包括血管性水肿( $<0.1\%$  vs.  $<0.1\%$ ),多形性红斑( $<0.1\%$  vs.



0.0%),皮炎(0.6% vs. 0.8%),皮疹(1.1% vs. 0.9%)和荨麻疹(0.4% vs. 0.5%)。尽管罗莫珠单抗组发生血管性水肿、皮炎和荨麻疹的比例未高于对照组,但仍有一些病例被确定与本品的使用有关。罗莫珠单抗组的2名患者和对照组的1名患者发生了低血钙的不良事件。据报道,罗莫珠单抗组的14名患者(占0.2%)和对照组的10名患者(占0.2%)的血清白蛋白调节钙降低至参考范围下限(8.3 mg/dL)以下。接受罗莫珠单抗治疗的患者血清钙浓度均未低于7.5 mg/dL。肾功能正常的患者在罗莫珠单抗给药后的第1个月出现蛋白调节血钙最低点。注射部位反应在罗莫珠单抗组和对照组的发生率分别为4.9%和2.8%,最常见的是疼痛和红斑。注射部位反应导致罗莫珠单抗组的7名患者(占0.1%)和对照组的3名患者(<0.1%)停止治疗。治疗期间,罗莫珠单抗组有1名患者发生了下颌骨坏死,另有1名患者发生了非典型股骨骨折。

## 5 用法用量<sup>[6]</sup>

本品给药方式为皮下注射,注射部位可选择腹部、大腿或上臂。推荐剂量为210 mg,每剂应连续注射2支,每月1次。注射前室温静置至少30 min,不可加热。本品应于2℃~8℃避光冷藏,不可冷冻,不可摇晃。室温下(不超过25℃)最多保存30 d。用药12个月后,本品促进新骨生成的作用就会减弱,所以连续用药不得超过12个月。如果使用本品12个月后还需继续治疗,可选择其他抗骨质疏松药物。

## 6 特殊人群用药

### 6.1 怀孕及哺乳期用药

本品不适用于育龄女性。动物生殖研究中,在器官形成期每周给予怀孕大鼠高于临床暴露剂量32倍的罗莫珠单抗,能够导致后代出现骨骼畸形;在交配前直至哺乳期结束期间,给予大鼠临床暴露剂量1.5~56倍的罗莫珠单抗,在生产后第21天罗莫珠单抗剂量依赖性地存在于后代的血清中,并导致后代股骨矿物质密度和(或)内皮质厚度降低。

### 6.2 老年人用药

在一项6544名绝经后骨质疏松患者参与的临床研

究中,5234名65岁以上患者和2390名75岁以上患者与较年轻患者比较未观察到安全性或有效性的总体差异。其他报道的临床经验也未发现老年人与较年轻患者的反应差异,但不能排除一些老年患者的敏感性更高。

### 6.3 儿童用药

尚未确定本品在儿童中的安全性和有效性。

### 6.4 肾功能不全者用药

肾功能不全者无需调整剂量,严重肾功能不全或接受透析的患者发生低钙血症的风险更高。

综上所述,罗莫珠单抗能够特异性地结合sclerostin,拮抗其对骨代谢的负向调节作用,在促进骨形成的同时抑制骨吸收,快速显著增加骨密度,降低骨折发生率,是目前唯一一个兼具双重作用的骨质疏松治疗药物。

## 【参考文献】

- [1] Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T L, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy[J]. J Am Med Assoc, 2001, 285(6): 785-795.
- [2] Rachner T D, Khosla S, Hofbauer L C. Osteoporosis: now and the future[J]. The Lancet, 2011, 377(9773): 1276-1287.
- [3] Lin X, Xiong D, Peng Y Q, et al. Epidemiology and management of osteoporosis in the People's Republic of China: current perspectives[J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 1017-1033.
- [4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963-3982.
- [5] EMA. Romosozumab [EB/OL]. (2018-01-08)[2019-08-15]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-january-2018-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-january-2018-meeting_en.pdf).
- [6] FDA. Romosozumab [EB/OL]. (2019-04-09)[2019-08-15]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf).
- [7] Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(10):575-583.
- [8] Li X F, Zhang Y Z, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical wnt signaling [J]. J Biol Chem, 2005, 280(20):19883-19887.
- [9] White, S. L. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. Ann Clin Biochem, 2014, 51(3):416.
- [10] Cosman F, Crittenden D B, Adachi J D, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(16):1532-1543.
- [11] Saag K G, Petersen J, Brandi M L, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15):1417-1427.

收稿日期:2019-12-10

本文编辑:郭美晨