(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106604743 A
(43)申请公布日 2017.04.26

(21)申请号 201580039280.X

(22)申请日 2015.05.29

(30)优先权数据
62/009,474 2014.06.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/033226 2015.05.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/191312 EN 2015.12.17

(71)申请人 奥特吉尼克斯制药公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 协和发酵麒麟株式会社

(72)发明人 E·卡基斯 J·圣马丁 须藤友浩

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 14/50(2006.01)

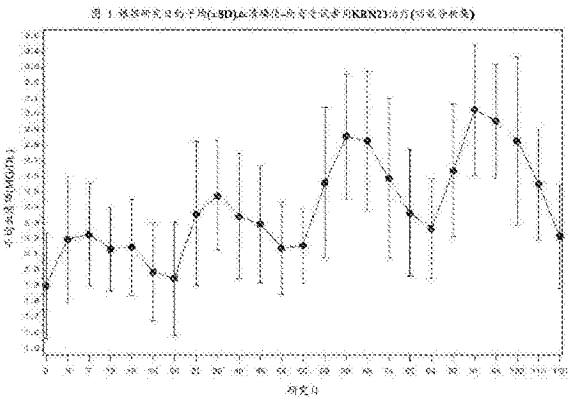
权利要求书1页 说明书81页
序列表14页 附图25页

(54)发明名称

用于最佳骨形成的血清磷酸盐的有效和高效控制

(57)摘要

本发明提供了治疗低磷酸盐血症性病症诸如X-连锁低磷酸盐血症(XLH)的组合物和方法。所述方法需要向受试者施用含有抗FGF23配体的药物组合物,其中所述药物的给药方案被设计来实现FGF23活性的有效和高效控制。



CN 106604743 A

1.一种使用抗FGF23配体的方法，所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体，其中基于所述抗FGF23配体在所述受试者中的一个或多个PD参数来确定所述抗FGF23配体的给药方案。

2.根据权利要求1所述的方法，其中所述抗FGF23配体的PD参数选自由以下组成的组：剂量间隔内的AUC血清磷、峰和谷血清磷、Tmp/GFR、血清1,25-二羟基维生素D和血清25-羟基维生素D。

3.根据权利要求1所述的方法，其中所述抗FGF23配体选自由以下组成的组：抗FGF23抗体、FGF23反义寡核苷酸、FGF23的小分子抑制剂和FGF23拮抗剂。

4.根据权利要求1所述的方法，其中所述抗FGF23配体是抗FGF23抗体。

5.根据权利要求1所述的方法，其中所述抗FGF23配体包含选自由以下组成的组的一条或多条CDR序列：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6。

6.根据权利要求1所述的方法，其中所述抗FGF23配体的给药方案在给药周期中提供预定水平的血清磷。

7.根据权利要求1所述的方法，其中所述给药方案包括在给药周期期间提供对NaPi转运蛋白的持续作用而无NaPi转运蛋白活性下降的给药频率。

8.根据权利要求1所述的方法，其中所述给药方案包括每两周施用所述抗FGF23配体。

9.根据权利要求1所述的方法，其中所述给药方案提供骨重塑的增加。

10.一种治疗与FGF23相关的疾患的方法，其包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体，其中按照基于所述抗FGF23配体在所述受试者中的一个或多个PD参数确定的给药方案中施用所述抗FGF23配体。

11.根据权利要求10所述的方法，其中所述抗FGF23配体是抗FGF23抗体。

12.根据权利要求10所述的方法，其中所述受试者患有XLH。

13.根据权利要求10所述的方法，其中所述抗FGF23配体是抗体，并且所述给药方案包括每两周施用一次所述抗FGF23抗体。

14.根据权利要求10所述的方法，其中抗FGF23配体的给药方案在给药周期中提供预定水平的血清磷。

15.一种增加骨重塑的方法，所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体，其中所述抗FGF23配体引起选自由以下组成的组的标志物的增加：1型血清前胶原/N-末端(P1NP)和羧基末端胶原交联(CTX)。

16.根据权利要求15所述的方法，其中所述受试者患有XLH。

17.一种治疗与FGF23相关的疾患的方法，所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体，其中每两周或每四周施用一次所述抗FGF23配体。

18.根据权利要求17所述的方法，其中所述抗FGF23配体是抗FGF23抗体。

19.根据权利要求17所述的方法，其中所述受试者患有XLH。

20.根据权利要求17所述的方法，其中所述抗FGF23配体是抗体，并且所述给药方案包括每两周施用一次所述抗FGF23抗体。

用于最佳骨形成的血清磷酸盐的有效和高效控制

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2014年6月9日提交的美国临时申请系列第62/009,474号的优先权，所述美国临时申请系列出于所有目的通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及包含调节骨形成的活性成分的组合物，以及使用所述组合物的方法。

[0004] 以电子方式提交的文本文件的描述

[0005] 以电子方式随同提交的文本文件的内容通过引用整体并入本文：序列表的计算机可读格式拷贝(文件名:ULPI_022_01WO_SeqList_ST 25.txt，记录日期:2015年5月15日，文件大小:31千字节)。

[0006] 发明背景

[0007] 成纤维细胞生长因子-23(FGF23或FGF-23)是通过对磷酸盐从肾的再吸收的作用来调节磷酸盐水平的激素。最初使用基于使用与FGF15的序列同源性从数据库搜索来源的序列的PCR方法从小鼠克隆FGF23。通过使用与小鼠FGF23的序列同源性克隆人FGF23(Yamashita,T.等,Biochem.Biophy.Res.Commun.,277:494-498,2000)。

[0008] 最近的研究进一步揭示了对磷酸盐代谢的理解。磷酸盐在体内具有重要的功能，并且几种机制已演化来调节磷酸盐平衡，包括维生素D、甲状旁腺激素和磷调素诸如FGF23。导致低磷酸盐血症和高磷酸盐血症的磷酸盐体内平衡紊乱是常见的，并且具有临床和生化后果。

[0009] 尽管有先前的发现，但仍然需要用于治疗与异常磷酸盐代谢相关的病症(诸如与异常FGF23信号传导相关的病症)的更有效的方法，以及评价治疗功效的方法。本发明满足了这种需要，并提供了用于有效治疗此类病症的组合物和方法。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明部分基于这样的发现，即可基于对慢性施用期间给药周期内磷酸盐水平与FGF23的受调节的水平之间的关系的理解来确定抗FGF23配体的给药方案。因此，本发明提供了确定抗FGF23配体的给药方案的方法。本发明还提供了用于治疗与FGF23相关的疾患或病症的方法。抗FGF23配体可用于治疗各种病症。在一些其它实施方案中，所述病症与需要此类治疗的受试者中的异常FGF23信号传导相关。在一些其它实施方案中，所述病症与需要此类治疗的受试者中的异常FGF23活性相关。在一些其它实施方案中，所述疾病与需要此类治疗的受试者中异常高的FGF23活性相关。在一些其它实施方案中，所述病症选自由以下组成的组：常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化症(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹森干骺端软骨发育异常(詹森综合征)、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)、慢性代谢性酸中毒和异位钙化。在一些实施方案中，所述疾病是XLH。在一些实施方案中，所述方法包括对需要此类治疗的受试者施用抗FGF23配体。在一些实施方案中，向受试者施用有效量的抗FGF23配体。

[0012] 根据本发明的一个方面，可基于受试者中抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定抗FGF23配体的给药方案。

[0013] 抗FGF23配体的PD参数包括但不限于血清磷(例如，AUC血清磷，诸如剂量间隔内的AUC血清磷，或峰和谷血清磷)、Tmp/GFR、血清1,25-二羟基维生素D和血清25-羟基维生素D。

[0014] 在一些实施方案中，所述抗FGF23配体选自由以下组成的组：抗FGF23抗体、FGF23反义寡核苷酸、FGF23的小分子抑制剂、FGF23拮抗剂及其组合。在一些实施方案中，所述抗FGF23配体是抗FGF23抗体。

[0015] 在一些实施方案中，所述抗FGF23配体包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO.6的一条或多条CDR序列。

[0016] 在一些实施方案中，抗FGF23配体的给药方案在给药周期中提供磷酸盐的足够增加或预定产生。在一些实施方案中，给药方案提供磷酸盐的预定范围内的磷酸盐的稳定增加。在一些实施方案中，给药方案提供了高于磷酸盐的基线水平约0.5至约1.5mg/dL的血清磷的稳定升高。

[0017] 在一些实施方案中，所述抗FGF23配体的给药方案为在慢性抗FGF23配体疗法期间升高的结合的FGF23水平提供了足够的结合剂。

[0018] 在一些实施方案中，给药方案包括对NaPi转运蛋白提供持续作用的给药频率，即在给药周期中没有NaPi转运蛋白活性的下降。

[0019] 在一些实施方案中，给药方案包括比每月给药方案更频繁地施用抗FGF23配体，诸如每两周施用抗FGF23配体(即，Q2W)。

[0020] 在一些实施方案中，给药方案提供骨重塑的增加。

[0021] 在另一些实施方案中，本发明提供了通过向需要此这种治疗的受试者每两周施用有效量的抗FGF23配体来治疗和/或预防病症的方法。在一些实施方案中，所述施用提供治疗所述病症的统计上显著的治疗效果。在一些实施方案中，受试者患有选自由以下组成的组的病症：常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化症(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征(McCune Albright syndrome)合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹森干骺端软骨发育异常(Jansen's metaphyseal chondrodysplasia)(詹森综合征(Jansen's Syndrome))、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)、慢性代谢性酸中毒和异位钙化。在一些实施方案中，所述病症是异位钙化。

[0022] 根据本发明的另一方面，其提供了治疗与FGF23相关的疾患或病症的方法。在一些实施方案中，所述方法包括根据基于抗FGF23配体的一个或多个PD参数确定的给药方案施用一种或多种抗FGF23配体。

[0023] 根据本发明的另一方面，其还提供了增加骨重塑的方法。在一些实施方案中，所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体。在一些实施方案中，所述抗FGF23配体引起标志物的增加。在一些实施方案中，标志物选自由以下组成的组：血清1型前胶原/N-末端(P1NP)、羧基末端胶原交联(CTX)、骨钙素、BALP以及血清CTx和尿NTX/肌酸比。在一些实施方案中，受试者患有选自由以下组成的组的病症：常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化症(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹

森干骺端软骨发育异常(詹森综合征)、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)、慢性代谢性酸中毒和异位钙化。在一些实施方案中,受试者患有XLH。在一些其它实施方案中,所述方法增加与由异常FGF23例如高FGF23活性和/或水平引起的一种或多种疾患相关的骨重塑。

附图说明

[0024] 图1描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中用KRN23治疗的所有受试者的研究日的平均(±SD)血清磷值。

[0025] 图2描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中用KRN23治疗的所有受试者的研究日的平均(±SD)TmP/GFR水平。

[0026] 图3描绘了在第一I/II期期间在功效分析中用KRN23治疗的患者中的血清磷的$AUC_{最后}$(左图)和AUC_n(右图)相对于Tmp/GFR的$AUC_{最后}$(左图)和AUC_n(右图)的散点图。

[0027] 图4描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中用KRN23治疗的所有受试者的计算的TmP/GFR相对于来自列线图的TmP/GFR人工读数的散点图。

[0028] 图5描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中用KRN23治疗的所有受试者的4个给药间隔的随时间推移的平均(±SD)1,25(OH)$_2$D水平(pg/mL)

[0029] 图6描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中的随时间推移的平均(±SD)总FGF23值和未结合的FGF23值。

[0030] 图7描述了在第一I/II期临床试验期间药代动力学分析的随时间推移的平均(±SD)KRN23浓度(在4个给药间隔期间)。

[0031] 图8描绘了在第一I/II期临床试验期间在功效分析中相对于基线的血清磷变化的AUC相对于血清KRN23AUC的散点图。

[0032] 图9描绘了在第一I/II期临床试验期间在药代动力学分析中相对于基线的TMP/GFR变化的AUC相对于血清KRN23AUC的散点图。

[0033] 图10描绘了在第一I/II期临床试验期间在药代动力学分析中相对于基线的血清1,25-二羟基维生素D变化的AUC相对于血清KRN23 AUC的散点图。

[0034] 图11描绘了在第一I/II期临床试验期间在药代动力学分析中来自群体PK-PD模型预测的用KRN23治疗的患有XLH的成年受试者中的KRN23浓度与血清磷的相对于基线的变化之间的关系。

[0035] 图12描述了在第二I/II期临床试验期间用KRN23治疗的所有受试者的功效分析的平均(±SD)连续磷值。

[0036] 图13描述了在第二I/II期临床试验期间用KRN23治疗的所有受试者的功效分析的随时间推移的平均(±SD)TmP/GFR水平。

[0037] 图14描绘了在第二I/II期临床试验期间用KRN23治疗的所有受试者的功效分析的随时间推移的平均(±SD)1,25(OH)$_2$D水平。

[0038] 图15描绘了在第二I/II期临床试验期间功效分析的随时间推移的平均(±SD)总完整FGF23值。

[0039] 图16描绘了X连锁低磷酸盐血症病理生理学的建议模型,以及利用抗FGF23抗体KRN23的治疗。

[0040] 图17描绘了所提出的第2阶段研究设计的示意图。

[0041] 图18描绘了用抗FGF23抗体KRN23的Q2W给药方案治疗的儿科患者的血清磷水平。

[0042] 图19描绘了用抗FGF23抗体KRN23的Q4W给药方案治疗的儿科患者的血清磷水平。

[0043] 图20描绘了在Q2W给药方案或Q4W给药方案中用抗FGF23抗体KRN23治疗的儿科患者中血清磷水平的并排比较。

[0044] 图21描绘了用抗FGF23抗体KRN23的Q2W给药方案治疗的儿科患者中的TmP/GRF水平。

[0045] 图22描绘了用抗FGF23抗体KRN23的Q4W给药方案治疗的儿科患者中的TmP/GRF水平。

[0046] 图23描绘了在Q2W给药方案或Q4W给药方案中用抗FGF23抗体KRN23治疗的儿科患者中TmP/GRF水平的并排比较。

[0047] 图24描绘了在Q2W给药方案或Q4W给药方案中用抗FGF23抗体KRN23治疗的儿科患者中血清碱性磷酸酶(ALP)水平的并排比较。

[0048] 发明详述

[0049] 定义

[0050] 如本说明书和权利要求使用的动词“包括”及其变型以其非限制性意义使用，以意指包括该词之后的项，但没有排除未具体提及的项。

[0051] 术语“一个/种(a)”或“一个/种(an)”是指一个或多个该实体；例如，“一个基因”是指一个或多个基因或至少一个基因。因此，术语“一个/种(a)”(或一个/种(an))、“一个或多个”和“至少一个”在本文中可互换使用。另外，除非上下文清楚地要求存在一个且仅一个要素，否则通过不定冠词“一个/种(a)”或“一个/种(an)”提及“一个要素”不排除存在多于一个要素的可能性。

[0052] 本发明提供分离的、嵌合的、重组的或合成的多核苷酸序列。如本文所用，术语“多核苷酸”、“多核苷酸序列”、“核酸序列”、“核酸片段”和“分离的核酸片段”在本文中可互换使用，包括DNA、RNA、cDNA(无论是单链的还是双链的)，以及其化学修饰。这些术语包括核苷酸序列等。多核苷酸可以是为单链或双链的RNA或DNA的聚合物，其任选地含有合成的、非天然的或改变的核苷酸碱基。DNA的聚合物形式中的多核苷酸可由cDNA、基因组DNA、合成DNA的一个或多个区段或其混合物组成。核苷酸(通常以其5’-单磷酸形式发现的)用如下单个字母表示：“A”代表腺苷酸或脱氧腺苷酸(分别用于RNA或DNA)，“C”代表胞苷酸或脱氧胞苷酸，“G”代表鸟苷酸或脱氧鸟苷酸，“U”代表尿苷酸，“T”代表脱氧胸苷酸，“R”代表嘌呤(A或G)，“Y”代表嘧啶(C或T)，“K”代表G或T，“H”对于A或C或T，“I”代表肌苷，以及“N”代表任何核苷酸。在一些实施方案中，分离的、嵌合的、重组的或合成的多核苷酸序列衍生自本发明的基因标志物。

[0053] 本发明还提供蛋白质或多肽。在一些实施方案中，所述蛋白质或多肽是分离的、纯化的、嵌合的、重组的或合成的。如本文所用，术语“多肽”或“蛋白质”是指具有任何长度的氨基酸聚合物。所述聚合物可以是直链或支链的，其可包含经修饰的氨基酸，并且其可被非氨基酸中断。所述术语还包括已被天然修饰或通过干预修饰的氨基酸聚合物；例如，二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰，诸如与标记组分的缀合。例如，还包括的是含有一个或多个氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)的多肽，以及本领域

已知的其它修饰。多肽可以作为单链或缔合的链存在。本发明的多肽可以采取各种形式(例如天然的、融合物、糖基化的、非糖基化的、脂化的、非脂化的、磷酸化的、非磷酸化的、豆蔻酰化的、非豆蔻酰化、单体的、多聚体的、颗粒、变性的等)。在一些实施方案中,蛋白质或多肽的序列衍生自本发明的基因标志物。

[0054] 本文中使用的单字母氨基酸缩写具有其在本领域中的标准含义,并且本文所述的所有肽序列根据常规书写,N末端向左,C末端向右。

[0055] 如本文所用,术语"FGF23信号传导途径中的组分"是指FGF23或可直接或间接调节FGF23的活性的其它组分,或可被FGF23直接或间接调节的组分。此类组分包括但不限于由Sapir-Koren和Livshits(Bone mineralization and regulation of phosphate homeostasis,IBMS BoneKEy,8:286-300,(2011))、Quarles(FGF23,PHEX,and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization,American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism,2003年7月1日出版的,第285卷,第E1-E9期)以及Martin和Quarles(Evidence for Fgf23Involvement in a Bone-Kidney Axis Regulating Bone Mineralization and Systemic Phosphate and Vitamin D Homeostasis,Endocrine FGFs and Klothos,Springer Science and Business Media,LLC,landers Bioscience)描述的那些组分,所述文献中的每一篇出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0056] 如本文所用,术语"成纤维细胞生长因子受体"或"FGFR"是指对FGF特异的受体,其是转导由FGF施加至细胞内部的信号所必需的,通常包含细胞外配体结合结构域、单个跨膜螺旋和具有酪氨酸激酶活性的胞质结构域。FGFR胞外结构域由3个免疫球蛋白样(Ig样)结构域(D1、D2和D3)、肝素结合结构域和酸性盒组成。

[0057] 如本文所用,术语"抗原"是指能够被抗体识别的分子。抗原可以是例如肽或其修饰形式。抗原可包含一个或多个表位。

[0058] 如本文所用,术语"表位"是抗体特异性识别的抗原的一部分。表位,例如,可以包含肽(例如,本发明的肽)的一部分或由所述肽的一部分组成。表位可以是线性表位,连续表位或构象表位。

[0059] 如本文所用,术语"抗FGF23配体"是指直接或间接抑制FGF23活性的分子。抑制可以发生在DNA水平、转录水平、转录后水平、翻译水平和/或翻译后水平。此类分子包括但不限于抗FGF23抗体、FGF23反义寡核苷酸、FGF23的小分子抑制剂、FGF23拮抗剂以及与FGF23信号传导途径的一种或多种组分相互作用从而间接抑制FGF23的任何分子。

[0060] 如本文所用,术语"抗体"和"免疫球蛋白"广泛地指包含人抗原结合结构域的任何免疫结合剂或分子,包括多克隆和单克隆抗体。取决于重链中恒定结构域的类型,完整抗体被归于五个主要类别之一:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,本发明的抗体可以在这些类别中的任一类别中。这些类别中的几种类别被进一步分为亚类或同种型,诸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等。对应于免疫球蛋白的差异类别的重链恒定结构域分别称为α、δ、ε、μ。不同类别的免疫球蛋白的亚单位结构和三维构型是公知的。在一些实施方案中,使用IgG和/或IgM。应当理解,当使用术语"抗体"或"多种抗体"时,这旨在包括完整抗体,诸如多克隆抗体或单克隆抗体(mAb),以及其蛋白水解片段,诸如Fab或F(ab')2片段。本发明范围内还包括嵌合抗体;人和人源化抗体;重组和工程化抗体及其片段。此外,可将编码抗体可变区的DNA插入编码其它

抗体的DNA中以产生嵌合抗体(参见,例如,美国专利第4,816,567号)。单链抗体落在本发明的范围内。

[0061] 术语“单链可变片段(scFv)”是指利用短的(通常丝氨酸、苷氨酸)接头连接在一起的免疫球蛋白的重链和轻链的可变区的融合物。单链抗体可以是具有抗原结合能力并包含与免疫球蛋白轻链和重链的可变区同源或类似的氨基酸序列的单链复合多肽(连接的VH-VL或单链Fv(scFv))。VH和VL均可复制天然单克隆抗体序列,或者所述链中的一个或两个可包含美国专利第5,091,513号(其全部内容通过引用并入本文)中所述类型的CDR-FR构建体。类似于轻链和重链的可变区的分开的多肽通过多肽接头保持在一起。此种单链抗体(特别地其中编码VH和VL链的多肽结构的DNA是已知的)的产生方法可根据例如在美国专利第4,946,778号、第5,091,513号和第5,096,815号中所述的方法来实现,所述美国专利中的每一个专利的完整内容通过引用并入本文。

[0062] 术语“轻链”包括全长轻链及其具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的片段。全长轻链包括可变区结构域V_L和恒定区结构域C_L。轻链的可变区结构域位于多肽的氨基末端。轻链包括κ链和λ链。

[0063] 术语“重链”包括全长重链及其具有足够的可变区序列以赋予结合特异性的片段。全长重链包括可变区结构域V_H和三个恒定区结构域C_HL C_H2和C_H3。V_H结构域位于多肽的氨基末端,并且C_H结构域位于羧基末端,其中C_H3最靠近多肽的羧基末端。重链可以是任何同种型,包括IgG(包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4亚型)、IgA(包括IgA1和IgA2亚型)、IgM和IgE。

[0064] 在重链可变区中存在3个互补决定区,它们为第一互补决定区(CDR1)、第二互补决定区(CDR2)和第三互补决定区(CDR3)。重链可变区中的3个互补决定区统称为重链互补决定区。类似地,在轻链可变区中存在3个互补决定区,它们为第一互补决定区(CDR1)、第二互补决定区(CDR2)和第三互补决定区(CDR3)。轻链可变区中的3个互补决定区统称为轻链互补决定区。这些CDR的序列可通过使用Sequences of Proteins of Immunological Interest,US Dept.Health and Human Services(1991)等中描述的方法来测定。

[0065] 如本文所用,术语抗原结合蛋白,例如抗体或免疫球蛋白链(重链或轻链)的“免疫功能性片段”(或简称“片段”)是包含一部分(无论如何获得或合成该部分)缺少存在于全长链中的至少一些氨基酸但能够特异性结合抗原的抗体。此类片段具有生物活性,因为它们特异性结合靶抗原,并且可与其它抗原结合蛋白(包括完整抗体)竞争对给定表位的特异性结合。在一个方面,此类片段将保留存在于全长轻链或重链中的至少一个CDR,并且在一些实施方案中将包含单个重链和/或轻链或其部分。这些生物活性片段可通过重组DNA技术产生,或可通过抗原结合蛋白(包括完整抗体)的酶促或化学切割产生。免疫功能性免疫球蛋白片段包括但不限于Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv、结构域抗体和单链抗体,并且可衍生自任何哺乳动物来源,包括但不限于人、小鼠、大鼠、骆驼科动物或兔。还设想了本文公开的抗原结合蛋白的功能性部分,例如一个或多个CDR,可共价结合于第二蛋白或小分子,以产生针对身体中特定靶标的治疗剂,具有双功能性治疗性质,或具有延长的血清半寿期。

[0066] “Fc”或“Fc区”包含一个或两个重链片段,并且可包含抗体的C_H2和/或C_H3结构域。当存在两条重链片段时,所述两条重链片段通过两个或更多个二硫键和通过C_H3结构域的疏水相互作用保持在一起。Fc区可以是天然存在的(例如,从IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgA等衍生的Fc区),或可以是包含被引入构成Fc序列的天然存在的重链片段或多个片段的

一个或多个(例如1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个等)突变、缺失或插入的工程化序列。

[0067] "Fab'片段"含有一条轻链和一条重链的一部分,所述部分含有V_H结构域和C_H1结构域,以及还有C_H1与C_H2结构域之间的区域,以使得可在两个Fab'片段的两条重链之间形成链间二硫键,以形成$F(ab')_2$分子。

[0068] "$F(ab')_2$片段"含有两条轻链和两条重链,所述重链含有C_H1与C_H2结构域之间的恒定区的一部分,以使得在两条重链之间形成链间二硫键。因此,$F(ab')_2$片段由通过两条重链之间的二硫键保持在一起的两个Fab'片段组成。

[0069] "Fv区"包含来自重链和轻链的可变区,但缺乏恒定区。

[0070] 如本领域技术人员将理解的,由术语"抗体"涵盖的免疫结合剂扩展至所有抗体及其抗原结合片段,包括完整抗体、二聚体、三聚体和多聚体抗体;双特异性抗体;嵌合抗体;重组和工程化抗体及其片段。因此,术语"抗体"用于指具有抗原结合区的任何抗体样分子,并且该术语包括包含抗原结合结构域诸如Fab'、Fab、F(ab')2、单链结构域抗体(DAB)、TandAbs二聚体、Fv、scFv(单链Fv)、dsFv、ds-scFv、Fd、线性抗体、微型抗体、双链抗体、双特异性抗体片段、双抗体、三抗体(scFv-Fab融合物,分别为双特异性或三特异性的);sc-双链抗体;κ(λ)体(scFv-CL融合物);双特异性T细胞募集剂(BiTE)(吸引T细胞的scFv-scFv串联);双可变结构域(DVD)-Ig(双特异性形式);小免疫蛋白(SIP)(微型抗体的种类);SMIP("小模块免疫药物"scFv-Fc二聚体;DART(双链稳定的双链抗体"Dual Affinity ReTargeting");包含一个或多个CDR的小抗体模拟物等。用于制备和使用各种基于抗体的构建体和片段的技术在本领域是公知的(参见Kabat等,1991,明确地通过引用并入本文)。特别地,双抗体进一步描述于EP 404,097和WO 93/11161中;而线性抗体进一步描述于Zapata等(1995)中。

[0071] 可使用常规技术将抗体片段化。例如,可通过用胃蛋白酶处理抗体来生成F(ab')2片段。可处理所得的F(ab')2片段以还原二硫桥以产生Fab'片段。木瓜蛋白酶消化可导致Fab片段的形成。Fab、Fab'和F(ab')2、scFv、Fv、dsFv、Fd、dAbs、T和Abs、ds-scFv、二聚体、微型抗体、双链抗体、双特异性抗体片段和其它片段也可通过重组技术合成或可以化学地合成。用于产生抗体片段的技术是本领域所熟知的并且在本领域中进行了描述。例如,Beckman等,2006;Holliger&Hudson,2005;Le Gall等,2004;Reff&Heard,2001;Reiter等,1996和Young等,1995中的每一个进一步描述了有效的抗体片段和使得能够产生所述抗体片段。

[0072] 抗体或抗体片段可以天然产生或可以完全或部分合成产生。因此,抗体可以来自任何适当的来源,例如重组来源和/或在转基因动物或转基因植物中产生,或使用IgY技术在鸡蛋中产生。因此,抗体分子可以在体外或体内产生。在一些实施方案中,抗体或抗体片段包含含有3个CDR结构域的抗体轻链可变区(VL)和含有3个CDR结构域的抗体重链可变区(VH)。所述VL和VH通常形成抗原结合位点。

[0073] 如本文所用,"Fv"片段是含有完整抗原识别和结合位点的最小抗体片段。该区域具有处于紧密的非共价缔合的一个重链与一个轻链可变结构域的二聚体。在该构型中,每个可变结构域的3个高变区(CDR)相互作用以在VH-VL二聚体的表面上限定抗原结合位点。六个高变区(CDR)共同地赋予抗体以抗原结合特异性。然而,本领域详尽地记录了来自轻链

可变结构域的3个CDR和来自抗体重链可变结构域的3个CDR的存在对于抗原结合不是必需的。因此，已知小于上述经典抗体片段的构建体是有效的。例如，骆驼抗体(Hamers-Casterman等，1993；Arbabi Ghahroudi等，1997)具有广泛的抗原结合谱，但没有轻链。此外，关于包含单独的VH结构域抗体(Ward等，1989；Davies和Riechmann，1995)或单独的VL结构域(van den Beucken等，2001)的单结构域抗体的结果显示这些结构域可以以可接受的高亲和力结合抗原。因此，3个CDR可有效地结合抗原。

[0074] 还已知的是，单个CDR或两个CDR可有效地结合抗原。作为第一个实例，单个CDR可被插入异源蛋白质中并赋予异源蛋白质以抗原结合能力，如通过显示插入异源蛋白质诸如GFP的VH CDR3区域赋予异源蛋白质以抗原结合能力举例说明的(Kiss等，2006；Nicaise等，2004)。还已知的是，两个CDR可有效地结合抗原，甚至赋予比亲本抗体所具有的更好的性质。例如，已经显示(Qiu等，2007)，来自亲本抗体的两个CDR(VH CDR1和VL CDR3区)保留亲本分子的抗原识别性质，但具有渗透肿瘤的优良能力。将这些CDR结构域与合适的接头序列(例如，来自VH FR2)连接以以类似于天然亲本抗体的方式定向CDR产生甚至更好的抗原识别。因此，在本领域中已知的是，有可能构建包含两个CDR结构域(例如，一个来自VH结构域，并且一个来自VL结构域，例如，两个CDR结构域之一是CDR3结构域)的抗原结合抗体模拟物，所述两个CDR结构域通过适当的框架区定向以保持在亲本抗体中发现的构象。因此，尽管本发明的一些抗体可能包含6个CDR区(来自轻链的3个和来自重链的3个)，本发明包括具有少于6个CDR区和少至1或2个CDR区的抗体。另外，还设想了具有仅来自重链或轻链的CDR的抗体。

[0075] 在本文其它地方描述了与指定的重链CDR区结合使用的轻链CDR区。然而，还设想了包含用于与本发明的重链可变区结合使用的3个CDR的其它轻链可变区。可与本发明的重链可变区组合使用并产生结合FGF23的抗体的合适的轻链可变区可由本领域技术人员容易地鉴定。例如，可将本发明的重链可变区与单个轻链可变区或轻链可变区的库组合，并测试所得的抗体与FGF23的结合。预期合理数量的本发明的重链可变区与不同轻链可变区的此类组合将保留结合FGF23的能力。

[0076] 类似的方法可用于鉴定与本发明的轻链可变区组合使用的可选的重链可变区。在某些实施方案中，抗体或抗体片段包含重链恒定区诸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgE、IgM或IgD恒定区的全部或部分。在一些实施方案中，重链恒定区是IgG1重链恒定区或其部分。此外，抗体或抗体片段可包含κ轻链恒定区或λ轻链恒定区或其部分的全部或部分。所有或部分此类恒定区可以天然产生或可以是完全或部分合成的。此类恒定区的合适序列是本领域熟知的并记录于本领域中。当来自重链和轻链的恒定区的全长互补序列包括在本发明的抗体中时，此类抗体在本文中通常称为“全长”抗体或“完整”抗体。

[0077] “功能性片段”是抗体的一部分(部分片段)并且具有针对抗原的抗体的一种或多种作用。换句话说，其是指保留与抗原的结合能力，对抗原的反应性或对抗原的识别能力的片段。实例包括Fv、二硫键稳定的Fv(dsFv)、单链Fv(scFv)和这些的聚合物等。更具体地说，实例包括肽，所述肽含有Fab、Fab'、$F(ab')_2$、scFv、双链抗体、dsFv和CDR(D.J.King.，Applications and Engineering of Monoclonal Antibodies.，1998T.J.International Ltd))。

[0078] 本发明的抗体还包括抗体的衍生物，诸如其中放射性同位素、低分子量药物、大分

子药物、蛋白质等化学地或通过遗传工程结合于本发明的抗FGF23的抗体或所述抗体的功能性片段的那些衍生物。本发明的抗体的衍生物可通过利用化学方法(Koutai Kogaku Nyuumon,Osamu Kanamitsu,Chijin Shokan,1994)等将放射性同位素、低分子量药物、大分子药物、蛋白质等键合于本发明的抗FGF23抗体或所述抗体的功能性片段的H链(重链)或L链(轻链)的氨基末端侧或羧基末端侧,键合于抗体或所述抗体的功能性片段中的合适的取代基或侧链,以及进一步地键合于抗体或所述抗体的片段中的糖链等来产生。另外,通过将编码本发明的抗FGF23抗体和所述抗体的功能性片段的DNA与编码待键合的蛋白质的DNA连接,将该DNA插入表达载体,以及引入合适的宿主细胞并在其中表达所述表达载体来产生与蛋白质键合的抗体的衍生物。

[0079] 在本发明中,将"人抗体"定义为这样的抗体,所述抗体是来源于人的抗体基因的表达产物。人抗体,如后所述,可通过引入人抗体基因座并通过向具有产生人抗体的能力的转基因动物施用抗原来获得。这些转基因动物的实例包括小鼠。可产生人抗体的小鼠的生成方法描述于例如国际公开第WO 2002/43478号中。

[0080] 多肽的"变体"包含这样的氨基酸序列,在所述氨基酸序列中,相对于另一个多肽序列插入、删除或取代了一个或多个氨基酸残基。变体包括融合蛋白。

[0081] 多肽的"衍生物"是已以某种不同于插入、缺失或取代变体的方式,例如通过至另一个化学部分的缀合进行了化学修饰的多肽。

[0082] 如在整个说明书中结合生物材料诸如多肽、核酸、宿主细胞等使用的术语"天然存在的"是指在自然界中发现的材料。

[0083] 术语"同一性"是指如通过比对和比较序列测定的两个或更多个多肽分子或两个或更多个核酸分子的序列之间的关系。"百分比同一性"意指比较的分子中的氨基酸或核苷酸之间的相同残基的百分比,并且基于被比较的分子中最小的分子的大小来计算。对于这些计算,比对中的空位(如果有的话)必须由特定的数学模型或计算机程序(即,"算法")来解决。可用于计算比对的核酸或多肽的同一性的方法包括在以下文献中描述的那些方法:Computational Molecular Biology,(Lesk,A.M.,编辑),(1988)New York:Oxford University Press:Biocomputing Informatics and Genome Projects,(Smith,D.W.,编辑),1993,New York:Academic Press:Computer Analysis of Sequence Data,第I部分,(Griffin,A.M.和Griffin,H.G.,编辑),1994,New Jersey:Humana Press:von Heinje,G.,(1987)Sequence Analysis in Molecular Biology,New York:Academic Press:Sequence Analysis Primer,(Gribskov,M.和Devereux,J.,编辑),1991,New York:M.Stockton Press:和Carillo等,(1988)SIAM I Applied Math.48:1073。

[0084] 在计算百分比同一性中,以给出序列之间最大匹配的方式比对待比较的序列。用于测定百分比同一性的计算机程序可以是例如GCG程序包,其包括GAP(Devereux等,(1984)Nucl.Acid Res.12:387;Genetics Computer Group,University of Wisconsin,Madison,Wis.)。计算机算法GAP用于比对待测定百分比序列同一性的两个多肽或多核苷酸。对序列进行比对以使它们各自的氨基酸或核苷酸最佳匹配("匹配跨度",如通过算法所测定的)。将空位开放罚分(其被计算为3×平均对角线,其中"平均对角线"是待使用的比较矩阵的对角线的平均值;"对角线"是通过特定比较矩阵赋予每个完美氨基酸匹配的分数或数字)和空位延伸罚分(其通常是空位开放罚分的1/10),以及比较矩阵诸如PAM 250或BLOSUM 62与

算法结合使用。在某些实施方案中，标准比较矩阵(参见，Dayhoff等，(1978)Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352(对于PAM 250比较矩阵)；Henikoff等，(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:10915-10919(对于BLOSUM 62比较矩阵))也由算法使用。

[0085] 用于使用GAP程序测定多肽或核苷酸序列的同一性百分比的推荐参数如下：

[0086] 算法：Needleman等，1970，J.Mol.Biol.48:443-453；

[0087] 比较矩阵：来自Henikoff等，1992(同上)的BLOSUM 62；

[0088] 空位罚分：12(但对末端空位没有罚分)

[0089] 空位长度罚分：4

[0090] 相似性的阈值：0

[0091] 用于比对两个氨基酸序列的某些比对方案可导致仅两个序列的短区域匹配，并且该小的比对区域可具有非常高的序列同一性，即使在两个全长序列之间没有显著的关系。因此，如果需要，可以调整所选择的比对方法(例如，GAP程序)以产生跨越靶多肽的至少50个连续氨基酸的比对。

[0092] 本文所用，术语“治疗”和“医治”是指用于获得有益的或期望的结果(包括临床结果)的方法，并且可包括所治疗的疾病或疾患的一个或多个可测量的标志物的甚至最小变化或改善。治疗通常有效地减少疾患、疾病、病症、损伤或损害的至少一种症状。临床改善的示例性标志物对本领域技术人员是显而易见的。实例包括但不限于以下的一种或多种：降低疾病导致的一种或多种症状的严重度和/或频率，减轻疾病的程度，稳定疾病(例如，预防或延迟疾病的恶化)，延迟或减缓疾病的进展，改善疾病状态，减少治疗疾病所需的一种或多种其它药物的剂量，和/或提高生活质量等。

[0093] “预防”、“预防治疗”或“预防性治疗”是指预防或减少一个或多个症状和/或其潜在原因的发生或严重性，例如易于发展疾病或疾患(例如，由于遗传倾向、环境因素而处于易患疾病或病症等的较高风险中)的受试者的疾病或病症的预防。

[0094] 本文可互换使用的术语“病症”或“疾病”是指身体或其器官和/或组织之一的状态的任何改变，中断或干扰器官功能和/或组织功能的性能(例如，引起器官功能障碍)和/或对患有该疾病的受试者引起症状诸如不适、功能障碍、痛苦或甚至死亡。

[0095] “药学上可接受的”是指不是生物学或其它方面不期望的材料，即该材料可被掺入向患者施用的药物组合物中，而不引起任何显著的不期望的生物效应或以有害方式与其中包含其的组合物的任何其它组分相互作用。当术语“药学上可接受的”用于指药物载体或赋形剂时，意味着所述载体或赋形剂已满足毒理学和制造测试的所需标准，或者其被包括在美国食品和药物管理局制定的无活性成分指南中。

[0096] 术语“有效量”是指产生所需治疗结果的一种或多种化合物的量。有效量可包含在一个或多个剂量内，即，可能需要单一剂量或多个剂量来实现期望的治疗终点。

[0097] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指治疗疾患或减少或预防损伤或损害，任选地不引起显著的负面或不良副作用所需的一种或多种试剂的水平或量。

[0098] “预防有效量”是指当向易感和/或可能发展疾病或疾患的受试者施用时足以预防或降低未来疾病或疾患的严重度的试剂的量。

[0099] 根据本发明的方法，如本文所用，术语“受试者”及其变型包括患有疾病或疾患，疑

似患有疾病或疾患或处于患疾病或疾患的风险中的任何受试者。合适的受试者(或患者)包括哺乳动物,诸如实验动物(例如,小鼠、大鼠、兔、豚鼠)、农场动物和家畜或宠物(例如,猫、狗)。包括非人灵长类动物,优选人类患者。“处于风险中”的受试者可以具有或不具有可检测的疾病,并且在本文所述的诊断或治疗方法之前可以显示或可以不显示可检测的疾病。“处于风险中”表示受试者具有一个或多个所谓的风险因子,其是与本文所述的疾患的发展相关的可测量的参数,其在本文中进行了描述。具有这些风险因子中的一种或多种的受试者具有比没有这些风险因子的受试者更高的发展本文所述疾患的概率。此类风险因子的一个实例是本发明的生物标志物相较于临床正常样品的增加或减少。

[0100] 在某些实施方案中,当测量参数或治疗的其它指标时,“增加的”或“减少的”量或水平可包括“统计上显著的”量。如果其不太可能偶然发生,则结果通常被称为统计上显著的。测试或结果的显著性水平常规地与接受事件不太可能偶然发生所需的证据量相关。在某些情况下,统计显著性可被定义为当零假设实际上为真时作出拒绝零假设的决定的概率(称为I型错误或“假阳性确定”的决策)。通常使用p值进行该决定:如果p值小于显著性水平,则拒绝零假设。p值越小,结果越显著。贝叶斯因子也可用于测定统计显著性(参见例如,Goodman S.,Ann Intern Med.130:1005-13,1999)。在一些实施方案中,“增加的”或“减少的”量或水平比预定标准的量或相对于先前或更早的时间点的确定的时间点的量多或少约1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍或50倍或。

[0101] 通过本发明的组合物治疗的人受试者可显示完全反应或部分反应。如本文所用,除非另有说明,否则完全反应(CR)是指所有可测量和不可测量的症状的消失,并且处于治疗中的患者中没有出现新症状。除非另有说明,否则本文所用的部分反应(PR)是指在处于治疗中的患者中至少一种可测量和不可测量的症状显著减少或没有出现新症状。

[0102] “磷酸盐”以无机形式或有机形式分布在身体的软组织中。非骨质磷酸盐包含少于20%的总体含量。剩余部分储存在骨基质中。因此,骨架是磷酸盐的主要储库。成人中的血清磷的正常范围为约2.5至约4.5mg/dL,儿童更高并且随年龄而变化,例如,5-12岁儿童中血清磷的正常范围为约2.9至约5.7mg/dL(Greenberg等,The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia.J Clin Endocrinol Metab 1960;20:364-379;Burritt等,Pediatric reference intervals for 19biologic variables in healthy children.Mayo Clin Proc 1990;65:329-336,通过引用整体并入)。当血清磷酸盐减少时,其通过PTH和维生素D的活性从骨吸收。肾是调节磷酸盐体内平衡的主要器官。过滤的磷酸盐在肾内被再吸收,并在NaPi-2A和NaPi-2C的帮助下被运输通过肾近端小管细胞。

[0103] “甲状旁腺激素”(PTH)是血清钙浓度和血清磷酸盐浓度的调节剂。低血钙症刺激PTH的产生,其可增加近端小管25(OH)维生素D 1-α-羟化酶的表达,所述羟化酶是合成维生素D,1,25(OH)$_2$维生素D的活性形式的酶。1,25(OH)$_2$维生素D增加肾远曲小管中的钙再吸收。钙从骨释放至细胞外液中也通过增加的破骨细胞性骨吸收而被PTH刺激。1,25(OH)$_2$维生素D增加肠钙和磷酸盐吸收,并通过增加破骨细胞活性来增加从骨的磷酸盐动员。PTH和维生素D的产生均受负反馈回路中的成纤维细胞生长因子(FGF)23影响。

[0104] “FGF23”是磷酸盐体内平衡的内分泌调节剂,并且最初被鉴定为患有磷酸盐消耗

病症“常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病”(ADHR)的患者中的突变的基因(作者不详，“Autosomal Dominant Hypophosphataemic Rickets is Associated with Mutations in FGF23,”Nat Genet 26(3):345-348(2000))。FGF23通过降低顶端刷状缘膜中的II型钠依赖性磷酸转运蛋白NaPi-2A和NaPi-2C的丰度来抑制肾近端小管中的磷酸盐的再吸收(Baum等,“Effect of Fibroblast Growth Factor-23on Phosphate Transport in Proximal Tubules,”Kidney Int 68(3):1148-1153(2005);Perwad等,“Fibroblast Growth Factor 23 Impairs Phosphorus and Vitamin D Metabolism In Vivo and Suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase Expression In Vitro,”Am J Physiol Renal Physiol 293(5):F1577-1583(2007);Larsson等,“Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23under the control of the alpha1(I)collagen promoter exhibit growth retardation,osteomalacia,and disturbed phosphate homeostasis,”Endocrinology 145(7):3087-3094(2004))。通过在176RXXR179(SEQ ID NO:11)基序处的蛋白水解切割下调FGF23的高磷酸盐尿活性,其中“XX”被定义为“HT”,分别对应于FGF23氨基酸序列的位置177和178,产生无活性的N末端片段(Y25至R179)和C末端片段(S180至I251)(Goetz等,“Molecular Insights into the Klotho-dependent, Endocrine Mode of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members,” Mol Cell Biol 27(9):3417-3428(2007))。FGF受体(FGFR)1是FGF23磷酸化作用的主要介质(Liu等,“FGFR3 and FGFR4 do not Mediate Renal Effects of FGF23,”J Am Soc Nephrol 19(12):2342-2350(2008));Gattineni等,“FGF23 Decreases Renal NaPi-2a and NaPi-2c Expression and Induces Hypophosphatemia in vivo Predominantly via FGF Receptor 1,”Am J Physiol 297(2):F282-F291(2009))。另外,需要最早被描述为衰老抑制剂的蛋白质Klotho(Kuro-o等,“Mutation of the Mouse Klotho Gene Leads to a Syndrome Resembling Aging,”Nature 390(6655):45-51(1997))在其靶组织中作为FGF23的共同受体以发挥其高磷酸盐尿活性(Kurosu等,“Regulation of Fibroblast Growth Factor-23Signaling by Klotho,”J Biol Chem 281(10):6120-6123(2006));Urakawa等,“Klotho Converts Canonical FGF Receptor into a Specific Receptor for FGF23,” Nature 444(7120):770-774(2006);和Goetz R等(Isolated C-terminal tail of FGF23 alleviates hypophosphatemia by inhibiting FGF23-FGFR-Klotho complex formation.Proc Natl Acad Sci U S A.2009.)。Klotho组成型地结合FGF23的同源FGFR,并且二元FGFR-Klotho复合物表现出对FGF23的增强的结合亲和力((Kurosu等,“Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 Signaling by Klotho,”J Biol Chem 281(10):6120-6123(2006);Urakawa等,“Klotho Converts Canonical FGF Receptor into a Specific Receptor for FGF23,”Nature 444(7120):770-774(2006))。在共免疫沉淀研究中,已显示FGF23的成熟的全长形式(Y25至I251)而不是蛋白水解切割的无活性N末端片段(Y25至R179)结合二元FGFR-Klotho复合物(Goetz等,“Molecular Insights into the Klotho-dependent,Endocrine Mode of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members,”Mol Cell Biol 27(9):3417-3428(2007))。当KL和FGFR1c共表达时,体外高水平的FGF23信号传导可被破坏FGFR-FGF23-KL缔合的抗FGF23抗体阻断(Urakawa I等Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for

FGF23.Nature 2006;444:770-774;Aono Y等Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.J Bone Miner Res.2009)。

[0105] FGF23通过降低肾维生素D1-α-羟化酶的表达并增加分解代谢25(OH)D-24-羟化酶的表达,从而减少循环1,25(OH)$_2$D浓度而在近端小管中具有减少磷酸盐再吸收的功能。FGF23在体内的过表达导致低磷酸盐血症、佝偻病/骨软化症,类似于患有ADHR、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)和肿瘤诱导的骨软化症(TIO)的患者(Larsson T等Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation,osteomalacia,and disturbed phosphate homeostasis.Endocrinology 2004;145:3087-3094;Shimada T等FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa.Biochem Biophys Res Commun 2004;314:409-414.)。在另一方面,1,25(OH)$_2$D在体外刺激FGF23启动子活性并在体内刺激产生(Kolek OI等 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone:the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport.Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2005;289:G1036-G1042;Liu S等Novel regulators of Fgf23expression and mineralization in Hyp bone.Mol Endocrinol 2009;23:1505-1508;Shimada T等FGF-23is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis.J Bone Miner Res 2004;19:429-435),这表明肾与骨之间存在负反馈过程。

[0106] “Klotho”蛋白是主要在肾中表达的130-kDa单通道跨膜蛋白(Matsumara等,“Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein,”Biochem Biophys Res Commun 242(3):626-630(1998),所述文献通过引用整体并入本文)。除了Klotho的膜结合同种型,选择性剪接和蛋白水解切割产生在循环中发现的Klotho的两种可溶性同种型(Imura等,“Secreted Klotho protein in sera and CSF:implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane,”FEBS Lett 565(1-3):143-147(2004);Kurosu等,“Suppression of aging in mice by the hormone Klotho,”Science 309(5742):1829-1833(2005);Matsumura等,“Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein,”Biochem Biophys Res Commun 242(3):626-630(1998);Shiraki-Iida等,“Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein,”FEBS Lett 424(1-2):6-10(1998),所述文献通过引用整体并入本文)。观察表明Klotho基因用作衰老抑制基因。

[0107] FGFR1,转录变体1是在成员之间和整个进化中高度保守的成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族的成员。全长代表性蛋白由胞外区组成,其由3个免疫球蛋白样结构域、单个疏水性跨膜区段和胞质酪氨酸激酶结构域组成。蛋白质的胞外部分与成纤维细胞生长因子相互作用,启动下游信号的级联,最终影响有丝分裂和分化。该特定的家族成员结合酸性和碱性成纤维细胞生长因子,并参与肢体诱导。该基因的突变与法伊弗综合征(Pfeiffer syndrome)、杰克逊-魏斯综合征(Jackson-Weiss syndrome)、安特利-比克斯勒综合征

(Antley-Bixler syndrome)、骨骼系统发育不良发育不良(osteoglophonic dysplasia)和常染色体显性卡尔曼综合征(Kallmann syndrome)相关。参见Itoh等,“The Complete Amino Acid Sequence of the Shorter Form of Human Basic Fibroblast Growth Factor Receptor Deduced from its cDNA,”Biochem Biophys Res Commun 169(2):680-685(1990);Dode等,“Kallmann Syndrome:Fibroblast Growth Factor Signaling Insufficiency?”J Mol Med 82(11):725-34(2004);Coumoul等,“Roles of FGF Receptors in Mammalian Development and Congenital Diseases,”Birth Defects Res C Embryo Today 69(4):286-304(2003),所述文献通过引用整体并入本文。或者,已经描述了编码不同蛋白质同种型的剪接变体;然而,并非所有变体都已被完全表征。

[0108] “人FGF23”具有SEQ ID NO:12的序列,小鼠FGF23具有SEQ ID NO:13的序列。通过枯草杆菌蛋白酶样蛋白原转化酶(SPC)位点R176HTR179/S180(SEQ ID NO:14)处的细胞内蛋白水解被使FGF23失活。一些FGF23突变体诸如R176Q、R179Q和R179W,破坏该位点并稳定蛋白质的全长活性形式,其导致ADHR症状。人Klotho具有SEQ ID NO:15的序列。

[0109] 在哺乳动物中,FGF通过一组4种FGF受体(FGFR1-4)介导其作用,所述FGF受体又在多种剪接变体(例如FGFR1c、FGFR2c、FGFR3c和FGFR4)中表达。每个FGF受体包含细胞内酪氨酸激酶结构域,其在配体结合时被激活,导致涉及MAPK(Erk1/2)、RAF1、AKT1和STAT的下游信号传导途径。(Kharitonenkov等,(2008)BioDrugs 22:37-44)。几个报告提出,FGFR1-3的“c”-报告分子剪接变体表现出对β-Klotho的特异性亲和力,并且可用作FGF21的内源性受体(Kurosu等,(2007)J.Biol.Chem.282:26687-26695);Ogawa等,(2007)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 104:7432-7437);Kharitonenkov等,(2008)J.Cell Physiol.215:1-7)。在大量表达β-Klotho和FGFR4的肝中,尽管FGF21与β-Klotho-FGFR4复合物的强结合,但FGF21不诱导MAPK的磷酸化。在3T3-L1细胞和白色脂肪组织中,FGFR1是迄今为止最丰富的受体,因此在该组织中FGF21的主要功能受体最可能是β-Klotho-FGFR1c复合物。FGFR基因的选择性剪接产生多种FGFR同种型。

[0110] “高磷酸盐血症”是其中存在血液中的磷酸盐水平的异常升高的电解质紊乱。通常,由于组织中磷酸盐与钙的沉淀,钙水平降低(低钙血症)。平均磷水平应在约0.81mmol/L与约1.45mmol/L之间。体征和症状包括但不限于异位钙化、继发性甲状旁腺功能亢进和肾性骨营养不良。高磷酸盐血症可由受损的肾磷酸盐排泄和/或大量细胞外液体磷酸盐负荷引起。受损的肾磷酸盐排泄可归因于甲状旁腺功能减退(例如,手术或放射后的发展性自身免疫,或钙敏感受体的激活突变)、甲状旁腺抑制(例如,甲状旁腺非依赖性高钙血症、维生素D或维生素A中毒、结节病)、其它肉芽肿病、固位、溶骨性转移、乳-碱综合征或严重的高镁血症或低镁血症)、假甲状旁腺机能亢进、肢端肥大症、肿瘤性钙质沉积症或肝素疗法。大量的细胞外液体磷酸盐负荷可归因于外源性磷酸盐的快速施用、广泛的细胞损伤或坏死(例如,挤压损伤、横纹肌溶解、过热、暴发性肝炎、细胞毒性疗法或严重溶血性贫血)或跨细胞磷酸盐转移。

[0111] 相反,低磷酸盐血症是指血清磷酸盐浓度低于2.2至4.9mg/dl的正常范围(Dwyer等,“Severe hypophosphatemia in postoperative patients,”Nutr Clin Pract 7(6):279-283(1992);Alon等,“Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets,”Clin J Am Soc Nephrol 3(3):658-664(2008),所述文献由

此通过引用整体并入)。

[0112] 低磷酸盐血症可归因于肾磷酸盐消耗(诸如,常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹森干骺端软骨发育异常(詹森综合征)、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)和慢性代谢性酸中毒)、其它遗传性或获得性肾磷酸盐消耗性病症、酒精和糖尿病性酮症酸中毒、急性哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、COPD的药物治疗、败血症、从器官(特别是肾)移植的恢复、肠胃外铁施用、水杨酸盐中毒、严重创伤、利用硫糖铝和/抗酸药的长期治疗、机械通气、进食障碍(诸如,神经性厌食和神经性贪食症)或再喂养综合征。

[0113] "肾磷酸盐消耗"是指其中肾小管再吸收磷酸盐受损的遗传性或获得性疾患。其在约50%的McCune-Albright综合征(MAS)和纤维性骨发育不良(FD)的患者中发生。据报告,与正常年龄匹配的对照相比,FD/MAS患者的FGF23血清水平升加,而与没有肾磷酸盐消耗的FD/MAS患者相比,FD/MAS患者的FGF23血清水平显著更高,并且与通常用于评估疾病活性的疾病负担骨转换市场相关(Riminucci等,FGF-23in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting,J.Clin.Invest.112:683-692(2003))。

[0114] 方法

[0115] 根据本发明,其提供了使用抗FGF23配体的方法,特别是基于接受治疗的受试者中抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定抗FGF23配体的给药方案的方法。在一些实施方案中,一种或多种抗FGF23配体用于治疗与FGF23相关的疾患,例如高于FGF23的正常水平。例如,在一些实施方案中,抗FGF23配体用于治疗常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹森干骺端软骨发育异常(詹森综合征)、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)和慢性代谢性酸中毒以及异位钙化。

[0116] 在一些其它实施方案中,抗FGF23配体用于治疗与低磷酸盐血症或肾磷酸盐消耗相关的病症或疾患。

[0117] 根据本发明,抗FGF23配体可包括任何活性成分或试剂,所述成分或试剂可调节,例如下调FGF23和/或FGF23信号传导途径中的一种或多种组分的活性,从而下调FGF23的活性。在一些实施方案中,所述活性剂是小分子。在一些实施方案中,所述活性剂是多肽,诸如抗体。在一些实施方案中,所述活性剂是多核苷酸,诸如siRNA。如本文所用,术语活性是指在基因组DNA水平、转录水平、转录后水平、翻译水平、翻译后水平上的给定靶标的活性,包括但不限于基因拷贝数、mRNA转录速率、mRNA丰度、mRNA稳定性、蛋白质翻译速率、蛋白质稳定性、蛋白质修饰、蛋白质活性、蛋白质复合物活性等。

[0118] 在一些实施方案中,所述活性剂调节FGF23的活性。在一些实施方案中,活性剂调节FGF23信号传导途径中的组分的基因拷贝数。在一些实施方案中,所述活性剂可使基因拷贝数相对于治疗前的基因拷贝数增加或减少0.5倍、1.0倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、100倍、1000倍、10000倍或更多倍。

[0119] 在一些实施方案中,所述活性剂调节FGF23信号传导途径中的组分的mRNA丰度。在一些实施方案中,当与治疗前的mRNA丰度相比较时,所述活性剂可使mRNA丰度增加或减少

0.5倍、1.0倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、100倍、1000倍、10000倍或更多倍。

[0120] 在一些实施方案中，所述活性剂调节FGF23信号传导途径中的组分的蛋白质水平。在一些实施方案中，当与治疗前的蛋白质水平相比较时，所述活性剂可使蛋白质水平升高或降低0.5倍、1.0倍、1.5倍、2倍、3X、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、100倍、1000倍、10000倍或更多倍。

[0121] 在一些实施方案中，所述活性剂调节FGF23信号传导途径中的组分的mRNA和/或蛋白质活性或稳定性。在一些实施方案中，当与其治疗前的稳定性相比时，所述活性剂可以增加或降低活性或稳定性。

[0122] 在一些实施方案中，所述活性剂调节FGF23信号传导途径中组分的酶促活性。在一些实施方案中，当与治疗前的稳定性相比时，所述活性剂可增加或降低酶促活性。

[0123] FGF23信号传导途径中的组分的活性可通过本领域技术人员已知的任何合适的方法测定。在一些实施方案中，从受试者取得生物样品并进行分析。在一些实施方案中，然后测定生物样品中FGF23信号传导途径中的组分的活性，诸如基因扩增数、RNA、mRNA、cDNA、cRNA、蛋白质等。

[0124] 在一些实施方案中，来自生物样品的mRNA直接用于测定活性水平。在一些实施方案中，通过杂交测定水平。在一些实施方案中，使用本领域已知的方法将RNA转化为cDNA(互补DNA)拷贝。在一些具体实施方案中，cDNA用荧光标签或其它可检测标签进行标记。然后将cDNA与含有多种目标探针的底物杂交。目标探针通常在严格杂交条件下与基因特征的至少一个DNA序列杂交。在某些实施方案中，所述多个探针能够在杂交条件下与衍生自基因生物标志物的序列杂交。在一些实施方案中，所述条件包括在65℃下使用6×SSC(0.9M NaCl，0.09M柠檬酸钠，pH 7.4)。所述探针可包含核酸。术语“核酸”包括已知的核苷酸类似物或经修饰的主链残基或键联，其是合成的，天然存在的和非天然存在的，其具有与参考核酸相似的结合性质，并且以类似于参考核苷酸的方式代谢。此类类似物的实例包括但不限于硫代磷酸酯、氨基磷酸酯、甲基膦酸酯、手性甲基膦酸酯、肽-核酸(PNA)。用于检测的方法可包括但不限于RT-PCR、RNA印迹分析、基因表达分析、微阵列分析、基因表达芯片分析、杂交技术(包括FISH)、表达珠芯片阵列和色谱以及本领域中已知的任何其它技术。用于检测DNA的方法可包括但不限于PCR、实时PCR、数字PCR、杂交(包括FISH)、微阵列分析、SNP检测测定，SNP基因分型测定和色谱以及本领域已知的任何其它技术。

[0125] 在一些实施方案中，蛋白质表达水平用于测定活性水平。FGF23信号传导途径中的组分的蛋白质表达水平可通过本领域技术人员已知的任何合适的方法测定。可使用蛋白质检测、量化和比较的任何合适的方法，诸如在以下文献中描述的那些方法：Tschesche(Methods in Protein Biochemistry，ISBN Walter de Gruyter，2011，ISBN 3110252368，9783110252361)，Goluch等(Chip-based detection of protein cancer markers，ProQuest，2007，ISBN 0549463453，9780549463450)，Speicher(Proteome Analysis：Interpreting the Genome，Elsevier，2004，ISBN 0080515304，9780080515304)，Albala等(Protein Arrays，Biochips and Proteomics，CRC Press，2003，ISBN 0203911121，9780203911129)，Walker(The Protein Protocols Handbook，Springer，2002，ISBN 0896039404，9780896039407)，Fung(Protein Arrays：Methods and Protocols，Springer，

2004,ISBN 1592597599,9781592597598)和Bienvenut(Acceleration and Improvement of Protein Identification by Mass Spectrometry,Springer,2005,ISBN 1402033184,9781402033186),所述文献中的每篇文献出于所有目的通过引用整体并入。在一些实施方案中,通过免疫组织化学(IHC)、蛋白质印迹、蛋白质免疫染色、蛋白质免疫沉淀、免疫电泳、免疫印迹、BCA测定、分光光度测定、质谱或酶测定或其组合来检测和测量生物标志物的蛋白质表达水平。关于与生物标志物水平的检测、定量和比较相关的其它方法,参见例如Current Protocols in Molecular Biology,编辑Ausubel,Frederick M.(2010);Current Protocols in Protein Science Last,编辑Coligan,John E.等(2010);Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry,编辑Egli,Martin(2010);Current Protocols in Bioinformatics,编辑Baxevanis,Andreas D.(2010);和Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第3版,Sambrook,Joseph(2001),所有所述文献通过引用整体并入本文。

[0126] 在一些实施方案中,针对FGF23信号传导途径中的组分的抗体可用作活性剂。在一些实施方案中,针对正控制FGF23的FGF23信号传导途径中的组分的抗体或针对被FGF23正控制的FGF23信号传导途径中的组分的抗体可用作活性剂。

[0127] 在一些实施方案中,所述活性剂可直接降低人受试者中的FGF23活性。在一些实施方案中,所述活性剂可调节信号传导途径中的一个或多个上游或下游组分的活性,从而间接降低人类受试者中的FGF23活性。在一些实施方案中,所述活性剂可降低正调节FGF23的一种或多种上游组分的活性,或增加负调节FGF23的信号传导途径中的一种或多种上游组分的活性。在一些实施方案中,所述活性剂可降低由FGF23正调节的一种或多种下游组分的活性,或增加被FGF23负调节的信号传导途径中的一种或多种下游组分的活性。

[0128] 不希望受任何特定理论束缚,本发明的试剂可通过一种或多种机制起作用。此类机制包括但不限于:(1)FGF23活性的抑制;(2)FGF23-Klotho-FGF受体复合物活性的抑制;(3)增加近端小管中的磷酸盐再吸收;(4)增加肾维生素D1-α-羟化酶的活性;(5)降低分解代谢25(OH)D-24-羟化酶的活性;和/或(6)增加1,25(OH)$_2$D浓度。

[0129] 所述活性剂可以是化学化合物或组合物、生物分子或其组合。在一些实施方案中,所述活性剂是小分子。如本文所用,术语“小分子”是指分子量小于500MW的分子,其中药物是非肽基试剂或肽试剂。在一些实施方案中,所述活性剂是抗体。在一些实施方案中,所述活性剂是抗体。在一些实施方案中,所述活性剂是多核苷酸,诸如siRNA。

[0130] 在一些实施方案中,所述活性剂含有一种或多种抗体,其可以减少,抑制或延迟正调节FGF23或被FGF23正调节的FGF23信号传导途径中的组分的活性。在一些实施方案中,所述组分可以是FGF23-Klotho-FGF受体复合物的成员。在一些实施方案中,所述组分是FGF23。在一些实施方案中,所述试剂是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是本文所述的抗体。在一些实施方案中,抗-FGF23配体是包含一个或多个抗-FGF23CDR(诸如SEQ ID NO.1-6的那些CDR)的活性剂。

[0131] 在一些实施方案中,所述活性剂是针对人FGF23或其功能性片段的抗体,其包含具有由SEQ ID NO:1的氨基酸序列所示的互补决定区(CDR)1、由SEQ ID NO:2的氨基酸序列所示的CDR2和由SEQ ID NO:3的氨基酸序列所示的CDR3的任一个或具有所述3个重链CDR的至少2个或全部的重链可变区。

[0132] 在一些实施方案中，针对人FGF23或其功能性片段的抗体包含轻链可变区，所述轻链可变区具有由SEQ ID NO:4的氨基酸序列所示的CDR1、由SEQ ID NO:5的氨基酸序列所示的CDR2和由SEQ ID NO:6的氨基酸序列所示的CDR3，或具有所述3个轻链CDR中的至少两个或全部CDR。

[0133] 在一些实施方案中，FGF23抗体包含具有SEQ ID NO:1、2、3、4、5和/或6的氨基酸序列的CDR。在一些实施方案中，FGF23抗体包含含有SEQ ID NO:16的重链可变区和含有SEQ ID NO:17的轻链可变区。在一些实施方案中，所述FGF23抗体是具有SEQ ID NO:7的重链和SEQ ID NO:8的轻链的KRN23。在一些实施方案中，所述FGF23抗体是具有SEQ ID NO:9的重链和SEQ ID NO:10的轻链的C10。

[0134] 本发明的抗体的CDR序列没有特别限制。在一些实施方案中，本发明的抗体是包含由SEQ ID NO:1至6表示的CDR序列的任何一个或多个CDR，更优选3个CDR，甚至更优选6个CDR的抗体。除CDR以外的氨基酸序列没有特别限制。在一些其它实施方案中，抗FGF23抗体包括所谓的CDR移植抗体，其中除CDR之外的氨基酸序列衍生自其它抗体，特别是其它物种中的抗体。在这些抗体当中，其中除CDR外的氨基酸序列来源于人的人源化抗体或人抗体是优选的。根据需要，可向FR中引入1个或多个氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入。公知的方法可用作用于产生人源化抗体或人抗体的方法。

[0135] 在一些实施方案中，针对FGF23的抗体是美国专利第7314618号、第7223563号、第7745406号、第7947810号、第7223563号、第7745406号或第7947810号中或美国专利申请公开第20120064544号或第20110182913号中描述的那些抗体中的任一种，所述每一个专利和专利申请公开号出于所有目的通过引用整体并入。

[0136] 在一些实施方案中，所述活性剂是siRNA。例如，反义RNA、核酶、dsRNAi、RNA干扰(RNAi)技术可用于本发明以靶向FGF23信号传导途径中的一种或多种组分的RNA转录物。反义RNA技术包括在细胞中表达或向细胞中导入与细胞中特定mRNA中发现的序列互补或反义的RNA分子(或RNA衍生物)。通过与mRNA缔结合，所述反义RNA可抑制编码的基因产物的翻译。

[0137] RNA干扰(RNAi)是动物和植物中序列特异性转录后基因沉默或转录基因沉默的过程，其由与被沉默的基因序列同源的双链RNA(dsRNA)启动。在例如Elibashir等，Methods Enzymol.26:199(2002)；McManus&Sharp，Nature Rev.Genetics 3:737(2002)；PCT申请WO 01/75164；Martinez等，Cell 110:563(2002)；Elbashir等，同上；Lagos-Quintana等，Curr.Biol.12:735(2002)；Tuschl等，Nature Biotechnol.20:446(2002)；Tuschl，Chembiochem.2:239(2001)；Harborth等，J.Cell Sci.114:4557(2001)；等，EMBO J.20:6877(2001)；Lagos-Quintana等，Science 294:8538(2001)；Hutvagner等，loc cit，834；Elbashir等，Nature 411:494(2001)中论述了RNAi技术。

[0138] 术语“dsRNA”或“dsRNA分子”或“双链RNA效应分子”是指至少部分双链核糖核酸分子，其含有以双链构象存在的至少约19个或更多个核苷酸的区域。双链RNA效应分子可以是由两条分开的RNA链形成的双链体双链RNA，或者其可以是具有能够呈现至少部分双链发夹构象的自身互补的区域的单一RNA链(即，发夹dsRNA或茎环dsRNA)。在各种实施方案中，所述dsRNA完全由核糖核苷酸组成或由核糖核苷酸和脱氧核苷酸的混合物组成，诸如RNA/DNA杂交物。dsRNA可以是具有自身互补区的单分子，以使得所述分子的一个区段中的核苷酸与

分子的另一个区段中的核苷酸碱基配对。在一个方面，自身互补区通过至少约3-4个核苷酸或约5、6、7、9至15个核苷酸或更多核苷酸的区域连接，所述区域与分子的另一部分缺乏互补性，因此保持单链(即，“环区域”)。此类分子将呈现部分双链茎-环结构，任选地具有短的单链5’和/或3’末端。在一个方面，发夹dsRNA的自身互补区域或双链体dsRNA的双链区域将包含效应子序列和效应子互补序列(例如，通过发夹dsRNA中的单链环区域连接的)。效应子序列或效应子链是双链区或双链体的掺入RISC或与其缔合的那条链。在一个方面，双链RNA效应分子将包含至少19个连续核苷酸(优选19至29个，19至27个或19至21个核苷酸)的效应子序列，其是靶基因的RNA的反向互补序列，或相反链复制中间体或靶基因的反基因组正链或非mRNA正链序列。

[0139] 在一些实施方案中，本发明的dsRNA效应分子是“发夹dsRNA”，“dsRNA发夹”、“短发夹RNA”或“shRNA”，即小于约400至500个核苷酸(nt)或小于100至200nt的RNA分子，其中至少15至100个核苷酸(例如17至50nt，19至29nt)的至少一个区段与位于同一RNA分子(单RNA链)上的互补序列碱基配对，并且其中所述序列和互补序列间隔至少约4至7个核苷酸(或约9至约15nt，约15至约100nt，约100至约1000nt)，其在由两个碱基互补性区域产生的茎结构上方形成单链环。shRNA分子包含至少一个茎-环结构，其包含约17至约100bp、约17至约50bp、约40至约100bp、约18至约40bp或约19至约29bp，与待抑制的靶序列同源和互补的双链茎区；以及至少约4至7个核苷酸，或约9至约15个核苷酸，约15至约100nt，约100至约1000nt酸的未配对环区，其在由两个碱基互补区产生的茎结构上方形成单链环。然而，应当认识到，并不严格需要包括“环区”或“环序列”，因为包含随后紧接着其反向互补序列的序列的RNA分子将倾向于呈现茎-环构象，即使当不由不相关的“填充”序列分隔时亦如此。

[0140] 在其它实施方案中，本发明中使用的抗FGF23配体可以以药物组合物形式提供，所述药物组合物包含一种或多种用于本发明的活性剂和媒介物体，诸如人工膜囊泡(包括脂质体、脂质胶束等)、微粒或微胶囊。

[0141] 意欲用于口服使用的组合物可以以固体或流体单位剂型制备。流体单位剂型可以根据本领域已知的用于制备药物组合物的方法制备，并且此类种组合物可含有一种或多种选自由以下组成的组的试剂：甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂，以提供药用优雅和可口的制剂。酏剂通过使用含有合适甜味剂诸如糖和糖精以及芳香族调味剂的水醇(例如，乙醇)媒介物体来制备。混悬剂可以借助于悬浮剂诸如阿拉伯胶、黄蓍胶、甲基纤维素等用含水媒介物来制备。

[0142] 固体制剂诸如片剂含有与适于制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠：成粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉或藻酸：粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶，和润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石和其它常规成分诸如磷酸二钙、硅酸镁铝、硫酸钙、淀粉、乳糖、甲基纤维素和功能相似的材料。片剂可以是未包衣的，或者它们可以通过已知技术包被以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，从而在更长的时间内提供持续的作用。例如，可使用时间延迟材料诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0143] 用于口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供，其中将活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或作为软明胶胶囊提供，其中将活性成分与水或油介质，例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。软明胶胶囊通过将化合物与可接受的植物油、

轻液体凡士林或其它惰性油的浆液机器包封来制备。

[0144] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性材料。此类赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶：分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或烯化氧与长链脂族醇的缩合产物，例如七-十亚乙氧基鲸蜡醇，或烯化氧与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，诸如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯，或烯化氧与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯失水山梨醇单油酸酯。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂，例如对-羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂或一种或多种甜味剂，诸如蔗糖或糖精。

[0145] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或矿物油(诸如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂诸如上述那些甜味剂，以及可添加调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂诸如抗坏血酸来保存。

[0146] 适用于通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉剂和颗粒剂提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上面已提及的那些试剂来举例说明。也可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0147] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或这些油的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或黄蓍胶，天然存在的磷脂，例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇、酸酐的酯或偏酯，例如脱水山梨醇单油酸酯，以及所述偏酯与烯化氧的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可含有甜味剂和调味剂。

[0148] 药物组合物可呈无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可根据已知技术使用上面提及那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外，脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。也可在可注射溶液或悬浮液中包含佐剂诸如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂。

[0149] 在一些实施方案中，合适的递送系统包括定时释放、延迟释放、持续释放或控释递送系统。在一些实施方案中，可将本发明的组合物在控释系统诸如持续释放基质中进行递送。持续释放基质的非限制性实例包括聚酯、水凝胶(例如，如Langer等，1981，J.Biomed.Mater.Res.，15:167-277和Langer，1982，Chem.Tech.，12:98-105)中描述的聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯))，或聚(乙烯醇)]、聚丙交酯(美国专利第3,773,919号；EP 58,481)、L-谷氨酸与γ乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等，1983，Biopolymers，22:547-556)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等，同上)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988)。在一些实施方案中，可使用静脉内输注、可植入渗透泵、透皮贴

剂、脂质体或其它施用模式施用组合物。在一个实施方案中，可使用泵(参见Langer，同上；Sefton，CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987)；Buchwald等，Surgery 88:507(1980)；Saudek等，N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一个实施方案中，可使用聚合物材料。在另一个实施方案中，可将控释系统放置在治疗靶标(例如肝脏)附近，从而仅需要全身剂量的一部分(参见，例如，Goodson，Medical Applications of Controlled Release，同上，第2卷，第115-138页(1984)。其它控释系统在Langer的综述(Science 249:1527-1533(1990))中进行了论述。在一些实施方案中，组合物可通过皮下注射施用。

[0150] 在一些实施方案中，组合物的释放以爆发形式发生。其中释放以爆发方式发生的系统的实例包括例如其中将组合物包封在封装在聚合物基质中的脂质体中的系统，所述脂质体对特定刺激(例如温度、pH、光或降解酶)敏感，和其中组合物由具有微胶囊核降解酶的离子包被的微胶囊封装的系统。

[0151] 在一些实施方案中，组合物的释放是逐渐的/连续的。其中抑制剂的释放是缓慢和连续的系统的实例包括例如其中以基质内的形式包含组合物的侵蚀系统和其中组合物以受控速率释放(例如通过聚合物)的流出系统。此类缓释系统可以例如呈丸剂或胶囊的形式。

[0152] 根据本发明施用的组合物的其它实施方案包括用于各种施用途径(例如肠胃外、肺、鼻和口服)的颗粒形式、保护性包衣、蛋白酶抑制剂或渗透促进剂。

[0153] 本发明的药物组合物可以单独使用或与其它药物组合物组合使用。本发明的药物组合物可以以用于直肠施用的栓剂的形式一起或分开施用。这些组合物可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在常温下为固体，但在直肠温度下为液体，并因此将在直肠中熔化以释放药物。此类材料包括可可脂和聚乙二醇。在一些实施方案中，可将本发明的药物组合物与适于治疗与异常磷状态、FGF23信号传导或骨形成相关的疾病的另外的药物组合物一起施用于受试者。

[0154] 其它药物组合物和制备药物组合物的方法是本领域已知的，并且描述于例如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(以前称为“Remingtons Pharmaceutical Sciences”)；Gennaro，A.，Lippincott，Williams&Wilkins，Philadelphia，Pa.(2000)中。

[0155] 在一些实施方案中，本发明的组合物的施用可通过口服、肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、通过鼻内滴注、通过植入、通过腔内或膀胱内滴注、眼内、动脉内、经皮或通过对粘膜的施用来进行。可将抑制剂与药学上可接受的载体一起施用。

[0156] 待施用的剂量不受制于确定的限制，但其通常是有效量。其按摩尔数计通常等效于在活性游离药物的代谢释放后从剂量制剂产生的药理学活性游离形式，以实现其所需的药理学和生理学效应。可将组合物配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合作为人受试者和其它哺乳动物的单位剂量的物理上分离的单位，每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性物质，以及合适的药物赋形剂。

[0157] 根据本发明，抗FGF23配体的给药方案可基于抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定。在一些实施方案中，抗-FGF23配体的给药方案包括但不限于每剂量的量、给药频率(例如每天、每周或每月)、每剂量周期的总量、给药间隔、给药变化、每剂量周期的模式或修饰、最大累积给药或预热给药，或其任意组合。在一些其它实施方案中，抗FGF23配体的给药

方案包括例如每月的给药频率。

[0158] 在一些其它实施方案中，给药方案包括每个剂量的预定或固定量与此类剂量的频率的组合。例如，抗FGF23抗体的给药方案包括每剂量固定量的抗FGF23抗体与施予受试者的抗体的该剂量的频率。在一些实施方案中，每剂的抗FGF23抗体的固定量包括但不限于约0.001mg/体重kg、约0.002mg/体重kg、约0.003mg/体重kg、约0.004mg/体重kg、约0.005mg/体重kg、约0.006mg/体重kg、约0.007mg/体重kg、约0.008mg/体重kg、约0.009mg/体重kg、约0.01mg/体重kg、约0.02mg/体重kg、约0.03mg/体重kg、约0.04mg/体重kg、约0.05mg/体重kg、约0.06mg/体重kg、约0.07mg/体重kg、约0.08mg/体重kg、约0.09mg/体重kg、约0.1mg/体重kg、约0.2mg/体重kg、约0.3mg/体重kg、约0.4mg/体重kg、约0.5mg/体重kg、约0.6mg/体重kg、约0.7mg/体重kg、约0.8mg/体重kg、约0.9mg/体重kg、约1mg/体重kg、约2mg/体重kg、约3mg/体重kg、约4mg/体重kg、约5mg/体重kg、约6mg/体重kg、约7mg/体重kg、约8mg/体重kg、约9mg/体重kg、约10mg/体重kg、约15mg/体重kg、约20mg/体重kg、约30mg/体重kg、约35mg/体重kg、约40mg/体重kg、约45mg/体重kg、约50mg/体重kg、约60mg/体重kg、约70mg/体重kg、约80mg/体重kg、约90mg/体重kg、约100mg/体重kg、约200mg/体重kg、约300mg/体重kg、约400mg/体重kg、约500mg/体重kg或更多。

[0159] 在一些其它实施方案中，每剂量的抗FGF23抗体的固定量包括但不限于约0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.6mg/kg或1.0mg/kg或2.0mg/kg(例如，SC施用的)。

[0160] 根据本发明，抗FGF23配体的给药方案可基于抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定。在一些实施方案中，抗FGF23配体的给药方案基于用抗FGF23配体治疗的受试者群体中抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定。在一些其它实施方案中，群体的大小包括至少20名、30名、40名、50名或更多名受试者。在一些其它实施方案中，群体的大小为一个或多个PD参数的分析提供统计显著性。在一些其它实施方案中，抗FGF23配体的给药方案基于用抗FGF23配体治疗的单名受试者中抗FGF23配体的一个或多个PD参数来确定。例如，可在用抗FGF23配体治疗的受试者中测量一个或多个PD参数，持续一段时间，然后可基于测量的受试者的PD参数修改受试者的给药方案。换句话说，一个或多个PD参数可用于“定制”处于用抗FGF23配体治疗中的受试者的给药方案。

[0161] 在一些其它实施方案中，抗FGF23配体的给药方案基于一个或多个PD参数的预定水平或活性来确定。例如，可通过用抗FGF23配体治疗患者群体并确定一个或多个PD参数的期望或标准水平或活性来获得此类预定水平或活性。

[0162] 一般地，药效动力学(PD)是对药物对身体或身体内或身体上的微生物或寄生虫的生化和生理作用以及药物作用机理和药物浓度与作用之间的关系的研究。药效动力学通常被总概括为药物对身体的作用的研究。本发明的活性剂的作用可通过监测与治疗相关的一个或多个PD参数的变化来测定，因此可以确定活性剂的有效剂量方案。在一些实施方案中，在没有来自一个或多个PK参数的任何输入或不考虑一个或多个PK参数的情况下确定给药方案。在一些其它实施方案中，即使一个或多个PK参数表明给药方案已经充足或足够，也改变给药方案。

[0163] 可用于本发明以确定本发明的活性剂的剂量方案的PD参数包括但不限于血清磷、TmP/GFR(磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率)、最大TmP/GFR、血清1,25-二羟基维生素D和血清25-羟基维生素D。在一些实施方案中，血清磷包括剂量间隔内的AUC

血清磷，例如$AUC_{最后}$、AUC_{inf}或AUC_n或峰和谷血清磷。

[0164] 在一些实施方案中，基于一个或多个PD参数确定本发明的活性剂的给药方案，以在慢性抗FGF23配体疗法期间为FGF23水平的任何变化提供足够的结合剂。在一些其它实施方案中，基于一个或多个PD参数确定本发明的活性剂的给药方案，以提供在至少60％、70％、80％、85％、90％或95％、98％、100％、105％、110％、115％或120％的例如成人或儿童的正常FGF23水平或活性内的FGF23水平或活性。在一些其它实施方案中，基于一个或多个PD参数来确定本发明的活性剂的给药方案，以维持FGF23的稳定水平或活性(例如不偏离正常FGF23水平或活性超过2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％或30％的正常FGF23水平或活性)。

[0165] 在一些实施方案中，基于一个或多个PD参数确定给药方案，以实现一个或多个PD参数的归一化或稳定化。在一些实施方案中，确定给药方案以尽可能长地和/或尽可能稳定地使一个或多个PD参数保持尽可能多地高于基线水平，而不引起任何毒性问题。例如，确定给药方案以将血清磷保持在高于基线的稳定水平，例如具有最小或可接受的变化性。在一些其它实施方案中，确定给药方案以将一个或多个PD参数保持在预定水平，例如预定标准水平附近。例如，在一个实施方案中，确定给药方案以将血清磷保持在预定的标准水平，例如高于基线约0.5至1.5mg/dL的稳定增加。在另一个实施方案中，确定给药方案以将血清磷保持在预定的标准水平，例如高于基线约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9或3mg/dL的稳定增加。

[0166] 在一些实施方案中，确定给药方案以提供对NaPi转运蛋白的持续作用，例如在给药周期中没有NaPi转运蛋白活性的显著下降。在一些实施方案中，确定给药方案以提供稳定的NaPi转运蛋白水平或活性，例如不偏离正常NaPi转运蛋白水平或活性超过例如1％、2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％或30％的NaPi转运蛋白水平或活性的NaPi转运蛋白水平或活性。在一些实施方案中，确定给药方案以提供骨重塑的增加。

[0167] 如本文所使用的，当PD参数的水平趋向预定标准水平的水平时，这被称为归一化。如本文所用，当PD参数的水平减小其相对于预定标准水平的水平的变化时，这被称为稳定化。

[0168] 如本文所用，术语“预定标准水平”是指从归一化数据或数据集获得的水平，所述归一化数据或数据集代表在特定的受试者群体中提供用于特定抗FGF23配体疗法的有效给药方案的一个或多个PD参数的平均代表性特性或特征。此类特性或特征包括但不限于转录物丰度、转录物稳定性、转录速率、翻译速率、翻译后修饰、蛋白质丰度、蛋白质稳定性和/或蛋白质酶促活性等。在一些实施方案中，特定的受试者群体由约5个、约10个、约20个、约50个、约100个、约200个、约300个、约400个、约500个、约1000个、约5000个、约10000个个体受试者组成。预定活性谱可以是归一化数据集或在特定的受试者群体已被全部暴露于药物之前、期间或之后收集的数据集。在一些实施方案中，特定群体由在抗FGF23配体的有效给药方案下的受试者组成。

[0169] 在一些实施方案中，所述PD参数是血清磷。在一些实施方案中，基于血清磷的曲线下面积(AUC)确定剂量方案。在一些实施方案中，AUC是$AUC_{最后}$、AUC_{inf}或AUC_n。在一些实施方案中，PD参数是剂量间隔内的血清磷的AUC。在一些实施方案中，PD参数是峰和谷血清磷。在

一些实施方案中，确定剂量方案以治疗期间维持接近或高于预定血清磷水平的血清磷水平。在一些实施方案中，确定剂量方案以在剂量周期期间维持患者的磷的足够的稳定的增加(当与患者的基线水平相比较时)。在一些实施方案中，确定剂量方案以在患者中维持高于基线水平的相对稳定的血清磷水平。例如，在一些实施方案中，约0.5至约1.5mg/dL的血清磷的稳定增加可能是足够的。

[0170] 在一些实施方案中，当患者是成人时，基线血清磷水平为约2.5至约4.5mg/dL。在一些实施方案中，当患者是5-12岁的儿童时，基线血清磷水平为约2.9至约5.7mg/dL。在一些实施方案中，当患者是成人时，预定的血清磷水平比例如约2.5至约4.5mg/dL的基线高约0.5mg至1.5mg/dL。在一些实施方案中，当患者是5-12岁的儿童时，预定的血清磷水平比约2.9至约5.7mg/dL的基线高约0.5mg至1.5mg/dL。在一些实施方案中，取决于患者的年龄，预定的血清磷水平为约2.5mg/dL、约2.6mg/dL、约2.7mg/dL、约2.8mg/dL、约2.9mg/dL、约3.0mg/dL、约3.1mg/dL、约3.2mg/dL、约3.3mg/dL、约3.4mg/dL、约3.5mg/dL、约3.6mg/dL、约3.7mg/dL、约3.8mg/dL、约3.9mg/dL、约4.0mg/dL、约4.1mg/dL、约4.2mg/dL、约4.3mg/dL、约4.4mg/dL、约4.5mg/dL、约4.6mg/dL、约4.7mg/dL、约4.8mg/dL、约4.9mg/dL、约5.0mg/dL、约5.1mg/dL、约5.2mg/dL、约5.3mg/dL、约5.4mg/dL、约5.5mg/dL、约5.6mg/dL、约5.7mg/dL、约5.8mg/dL、约5.9mg/dL、约6.0mg/dL、约6.1mg/dL、约6.2mg/dL、约6.3mg/dL、约6.4mg/dL、约6.5mg/dL、约6.6mg/dL、约6.7mg/dL、约6.8mg/dL、约6.9mg/dL、约7.0mg/dL、约7.1mg/dL、约7.2mg/dL、约7.3mg/dL、约7.4mg/dL、约7.5mg/dL、约7.6mg/dL、约7.7mg/dL、约7.8mg/dL、约7.9mg/dL或更多。在一些其它实施方案中，基于一个或多个PD参数确定本发明的活性剂的给药方案，以提供在至少60％、70％、80％、85％、90％或95％、98％、100％、105％、110％、115％、120％或更多的例如成人或儿童的正常血清磷水平或活性内的血清磷水平或活性。在一些其它实施方案中，基于一个或多个PD参数确定本发明的活性剂的给药方案，以维持血清磷的稳定水平或活性(例如，不偏离正常血清磷水平或活性超过2％、3％、4％、5％、6％、7％、8％、9％、10％、15％、20％、30％或更多的正常血清磷水平或活性)。

[0171] 在一些实施方案中，PD参数是Tmp/GFR(磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率，参见Barth等，Ann Clin Biochem 2000;37:79-81)。在一些实施例中，PD参数是峰值和谷Tmp/GFR。在一些实施方案中，确定给药方案以在治疗期间维持接近或高于预定Tmp/GFR的Tmp/GFR。在一些实施方案中，确定给药方案以在给药周期期间在患者中提供Tmp/GFR的充分增加(当与患者的基线水平相比较时)。在一些实施方案中，确定给药方案以在患者中维持高于基线水平的相对稳定的Tmp/GFR。在一些实施方案中，预定Tmp/GFR为约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3.0、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约3.6、约3.7、约3.8、约3.9、约4.0、约4.1、约4.2、约4.3、约4.4、约4.5、约4.6、约4.7、约4.8、约4.9或更多。

[0172] 在一些实施方案中，PD参数是血清1,25-二羟基维生素D。在一些实施方案中，PD参数是峰和谷血清1,25-二羟基维生素D。在一些实施方案中，确定给药方案，目的是在治疗期间维持接近，类似于或高于预定血清1,25-二羟基维生素D的血清1,25-二羟基维生素D。在一些实施方案中，确定给药方案以在给药周期期间在患者中提供血清1,25-二羟基维生素D的充分增加(当与患者的基线水平相比较时)。在一些实施方案中，确定给药方案以在患者中保持高于基线水平的相对稳定的血清1,25-二羟基维生素D。在一些实施方案中，预定血

清1,25-二羟基维生素D为约40pg/ML、约45pg/ML、约50pg/ML、约55pg/ML、约60pg/ML、约65pg/ML、约70pg/ML、约75pg/ML、约80pg/ML、约85pg/ML、约90pg/ML、约95pg/ML、约100pg/ML、约105pg/ML、约110pg/ML、约115pg/ML、约120pg/ML、约125pg/ML、约130pg/ML、约135pg/ML、约140pg/ML、约145pg/ML、约150pg/ML、约155pg/ML、约160pg/ML、约165pg/ML、约170pg/ML、约175pg/ML、约180pg/ML、约185pg/ML、约190pg/ML、约195pg/ML、约200pg/ML或更多。

[0173] 在一些实施方案中,PD参数是血清25-羟基维生素D。在一些实施方案中,PD参数是峰和谷血清25-羟基维生素D。在一些实施方案中,确定给药方案,目的在于在治疗期间维持接近,类似于或高于预定血清25-羟基维生素D的血清25-羟基维生素D。在一些实施方案中,确定剂量方案以在给药周期期间在患者中提供血清25-羟基维生素D的充分增加(当与患者的基线水平相比较时)。在一些实施方案中,确定剂量方案以在患者中维持高于基线水平的相对稳定的血清25-羟基维生素D。在一些实施方案中,预定血清25-羟基维生素D为约25nmol/L、约26nmol/L、约27nmol/L、约28nmol/L、约29nmol/L、约30nmol/L、约31nmol/L、约32nmol/L、约33nmol/L、约34nmol/L、约35nmol/L、约36nmol/L、约37nmol/L、约38nmol/L、约39nmol/L、约40nmol/L、约41nmol/L、约42nmol/L、约43nmol/L、约44nmol/L、约45nmol/L、约46nmol/L、约47nmol/L、约48nmol/L、约49nmol/L、约50nmol/L、约51nmol/L、约42nmol/L、约53nmol/L、约54nmol/L、约55nmol/L、约56nmol/L、约57nmol/L、约58nmol/L、约59nmol/L、约60nmol/L、约61nmol/L、约62nmol/L、约63nmol/L、约64nmol/L、约65nmol/L、约66nmol/L、约67nmol/L、约68nmol/L、约69nmol/L、约70nmol/L、约71nmol/L、约72nmol/L、约73nmol/L、约74nmol/L、约45nmol/L、约76nmol/L、约77nmol/L、约78nmol/L、约79nmol/L、约80nmol/L或更多。

[0174] 在一些实施方案中,给药方案包括比基于一个或多个PK参数确定的给药方案更频繁地施用抗FGF23配体。在一些其它实施方案中,给药方案包括比每月给药方案更频繁地施用抗FGF23配体,例如抗FGF23抗体。例如,给药方案包括约每3天、约每5天、约每周、约每10天、约每2周、约每17天、约每三周、约每25天或更多天施用抗FGF23配体,例如抗FGF23抗体。

[0175] 根据本发明的另一方面,其提供了通过根据基于一个或多个PD参数确定的给药方案施用一种或多种抗FGF23配体来治疗FGF23相关病症的方法。在一些实施方案中,FGF23相关病症包括与FGF23或FGF23信号传导途径的一种或多种组分直接或间接相关的任何疾患或病症。例如,在一个实施方案中,FGF23相关病症是XLH或TIO。在一些其它实施方案中,给药方案包括每月两次,例如以固定剂量使用抗FGF23抗体。

[0176] 本发明还提供了治疗FGF23相关病症的方法,例如通过增加骨重塑。在一些实施方案中,所述病症是骨病症。在一些实施方案中,所述方法包括在需要所述治疗的患者中诱导骨重塑。在一些实施方案中,骨重塑由抗FGF23配体诸如抗FGF23抗体诱导。在一些实施方案中,所述施用提供治疗所述病症的统计是显著的治疗效果。在一些实施方案中,与标志物的基线水平相比较,抗FGF23配体导致患者中标志物的增加。在一些实施方案中,标志物选自由以下组成的组:血清1型前胶原/N-末端(P1NP)、羧基末端胶原交联(CTX)、骨钙素、BALP、血清CTx和尿NTX/肌酸比。

[0177] 一般地,骨重塑涉及一系列高度调节的步骤,其取决于间充质成骨细胞谱系与造血性破骨细胞谱系的相互作用。最初的“活化”阶段涉及破骨细胞与成骨细胞前体细胞的相互作用,所述相互作用导致大的多核破骨细胞的分化、迁移和融合。骨重塑受激素(包括

PTH、1,25-二羟基维生素D和降钙素)和几种其它系统激素(诸如生长激素、糖皮质激素和雌激素)系统性调节。骨重塑的局部调节剂包括但不限于细胞因子(IL-1、TNF、LI-6、IL-11、ODF、IL-4、IL-13、IL-18、IFN、OPG和IL-1ra)、前列腺素、破骨细胞分化因子、集落刺激因子(例如,M-CSF和GM-CSF)、白三烯、一氧化氮和生长因子(例如,IGF、TGFβ、FGF、PDGF和PTHrP)。

[0178] 本发明还提供了治疗和/或预防FGF23相关疾病的方法,通过以比每月给药方案更频繁的给药方案(诸如每两周的给药方案)向需要此类治疗的受试者施用有效量的抗FGF23配体。在一些实施方案中,将抗FGF23配体以约每1、1.5、2、2.5、3或3.5周向受试者施用。在一些实施方案中,受试者具有与异常FGF23信号传导相关的病症,例如选自由以下组成的组的病症:常染色体显性低磷酸盐血症性佝偻病/骨软化症(ADHR)、X-连锁低磷酸盐血症(XLH)、常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(ARHR)、纤维性发育不良(FD)、麦-奥二氏综合征合并骨纤维异常增殖症(MAS/FD)、詹森干骺端软骨发育异常(詹森综合征)、常染色体显性多囊肾病(ADPKD)、肿瘤诱导的骨软化症(TIO)、慢性代谢性酸中毒和异位钙化。在一些实施方案中,所述病症是异位钙化。

[0179] 本发明还提供了控制血清磷酸盐水平的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向需要此类治疗的受试者施用抗FGF23配体。在一些实施方案中,所述方法包括以比每月给药方案更频繁的给药方案(诸如每两周给药方案)向受试者施用抗FGF23配体。在一些实施方案中,将抗FGF23配体以约每1、1.5、2、2.5、3或3.5周向受试者施用。在一些实施方案中,所述方法稳定或归一化受试者中的血清磷酸盐水平。在一些实施方案中,所述方法使血清磷酸盐水平的摇摆最小化,例如,使血清磷酸盐水平保持接近预定水平。

[0180] 以下实施例说明了本发明的各个方面。当然,应当将实施例理解为仅仅说明本发明的某些实施方案,而不是对本发明范围的限制。

实施例

[0181] 实施例1-患有X-连锁低磷酸盐血症的成年受试者中KRN23的第一I/II期、开放标签、重复剂量、剂量-递增的研究

[0182] 概要:

[0183] 研究者和研究中心:在美国和加拿大共有32名受试者在6个地点招募

[0184] 发展的临床阶段:1/2期。

[0185] 主要目的:本研究的主要目的是评估重复剂量的KRN23皮下(SC)施用在患有X-连锁低磷酸盐血症(XLH)的成年受试者中的安全性和功效。

[0186] 次要目的:本研究的次要目的是评价重复剂量的KRN23SC施用对药效动力学(PD)、药代动力学(PK)、免疫原性和生活质量(QoL)的影响。

[0187] 骨骼子研究目的:为了评价与安慰剂相比的重复剂量的KRN23SC施用对骨矿物质密度和骨质量的影响。

[0188] 研究设计和方法:这是患有XLH的成年受试者中KRN23的I/II期、开放标签、剂量递增和多中心研究。研究设计由3个时期组成:筛选、治疗中和随访。在筛选期期间,所有受试者进行筛选访问(筛选期的最大持续时间为30天)。在筛选访问(访问1)之后,将所有合格的受试者在基线(第0天)登记至治疗中时期中,并且施用0.05mg/kgSC的KRN23的起始剂量。使

用从0.05mg/kg→0.1mg/kg→0.3mg/kg→0.6mg/kg的逐步剂量递增，用多达4个剂量(每28天1个剂量)的KRN23治疗受试者。受试者内剂量递增基于由剂量递增算法和其它安全性观察(即，不利事件[AE]监测，安全性实验室参数，免疫原性和体检发现)指导的血清磷水平。在治疗期结束后，受试者在随访期期间(最多10天)在诊所进行最终评估。

[0189] 在受试者的亚组中计划骨子研究以评价单盲KRN23相对于安慰剂对各种骨参数的影响。受试者进行参与该子研究和额外临床评估的额外合格标准的评价，包括在基线和研究结束时(第120天)的外周定量计算机断层扫描(pQCT)和双能X射线吸收测定(DXA)扫描。对进入扩展研究(第二I/II期临床试验)的该子研究中的受试者进行髂嵴的活检。主办者因缓慢的自然增长而终止了骨子研究。

[0190] 诊断：至少18岁的男性和女性受试者，所述受试者具有记载的XLH的临床诊断和>30pg/mL的完整成纤维细胞生长因子23(FGF23)水平、<2.0mg/dL的磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率(TmP/GFR)、≥60mL/分钟的eGFR(使用Cockcroft-Gault式)以及<10.8mg/dL(如果血清白蛋白<4.0g/dL)的校正的血清钙水平。

[0191] 受试者数目(计划和分析的)：计划约42名受试者；筛选33名受试者招募(在研究的开放标签部分中30名；在骨子研究中3名)；骨子研究中筛选的3名受试者中的1名不符合资格标准，并在治疗分配前被中断研究。

[0192] 表1.受试者处置

[0193]

	开放-标签 KRN23 N=30	骨子研究		总计 KRN23 N=31
		KRN23 N=1	安慰剂 N=1	
招募	30	1	1	31
安全分析集[a]	27 (90.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	28 (90.3)
功效分析集[b]	26 (86.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	27 (87.1)
完成治疗	25 (83.3)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (83.9)
退出的主要原因				
受试者的同意退出[c]	2 (6.7)	0	0	2 (6.5)
不利事件 2(6.7)d 0 0 2(6.5)	2 (6.7)[d]	0	0	2 (6.5)
受试者不符合纳入/排除标准[e]	1 (3.3)	0	0	1 (3.2)

a：接受至少一剂 KRN23 或安慰剂的所有受试者
b：接受至少一剂 KRN23 或安慰剂且已完成至少一次剂量后 28 天评价的所有受试者。
c：受试者 0207 和 0212 在第一剂 KRN23 之前退出同意。
d：受试者 0105 由于在给药之前开始的不利事件而中断，且受试者 0206 由于 TEAE(注射部位荨麻疹)而中断。
e：该受试者筛选失败。

[0194] 测试产品、剂量和施用模式、批号：

[0195] 用于SC注射的KRN23：KRN23 0.05、0.1、0.3或0.6mg/kg，SC施用至腹部。

[0196] 开放标签部分：10mg/mL，于5-mL一次性小瓶(批号：YU008B)中。

[0197] 骨子研究：10mg/mL，于5-mL一次性小瓶(批号：YU008E)中。

[0198] 比较剂、剂量和施用模式、批号：

[0199] 开放标签部分：无

[0200] 骨子研究：用于向腹部SC施用的KRN23安慰剂(批号：PYU120413A)。

[0201] 治疗持续时间：治疗持续时间长达110天。对于进入扩展研究的受试者，研究的总持续时间为约150天，并且对于未进入扩展研究的受试者计划为195天。

[0202] 终点：

[0203] 功效：主要功效终点是具有≤2.5mg/dL；>2.5mg/dL但≤3.5mg/dL、>3.5mg/dL但≤4.5mg/dL；以及>4.5mg/dL的剂量后血清磷水平的受试者的数量和百分比。

[0204] 药效动力学：次要PD终点包括在以下方面相对于基线的变化：

[0205] • 血清磷；相对于基线的浓度时间曲线下面积(AUC)；血清磷水平的时间间隔>2.5mg/dL。

[0206] • TmP/GFR和血清1,25-二羟基维生素D[1,25(OH)$_2$D]。

[0207] • 血清25-羟基维生素D[25(OH)D]、总钙、电离钙、降钙素、完整甲状旁腺激素(iPTH)；磷酸盐的肾小管再吸收的2小时尿量度(TRP)、钙/肌酐比、钙的分段排泄(FECa)；及磷、钙、肌酐的24小时尿量度和钙/肌酐比。

[0208] • 性激素：雌二醇、睾酮、游离睾酮和性激素结合球蛋白(SHBG)。

[0209] • 骨形成生物标志物(骨碱性磷酸酶[BALP]、前胶原1型N-前肽[P1NP]和骨钙蛋白)和骨再吸收生物标志物(1型胶原的羧基端交联端肽[CTx])以及骨钙蛋白和1型胶原的氨基末端交联端肽(尿NTx)。

[0210] 药代动力学：

[0211] • 表征多剂量SC施用后KRN23的PK参数。

[0212] • 表征自累积给药的KRN23剂量水平的群体PK。

[0213] 生活质量：

[0214] • 自基于研究36项简表第2版(SF-36v2)以及西安大略和麦克马斯特骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index,WOMAC)的患者报告的结果(PRO)中的基线的变化。

[0215] 安全性：安全性包括具有不利事件的受试者的数量和百分比，根据严重性和与研究药物的关系，以及在临床实验室评价(血液学、化学和尿分析)中相对于基线的临床上显著的变化、生命体征、身体检查和神经学检查、心脏计算机断层扫描(CT)/冠状动脉钙评分和主动脉钙评分、肾超声、心电图(ECG)；和抗KRN23抗体评估。另外，在骨子研究中评估如通过pQCT测量的前臂和胫骨中的骨参数的变化，以及如通过DXA扫描测量的腰椎和近端股骨中的骨矿物质密度和其它骨骼参数的变化。

[0216] 统计方法：描述性地概述了连续数据的绝对值和相对于基线的变化，包括观察的数目、平均值、标准偏差、中值、最小值和最大值。使用频率计数和百分比来概述分类变量。呈现以下治疗组的所有数据摘要：开放标签治疗(KRN23)、骨子研究中的单盲治疗(KRN23和安慰剂)及总KRN23。测量的药效动力学参数包括血清磷水平、TmP/GFR和血清1,25(OH)$_2$D连同其它生物化学参数。针对120天治疗或直至撤出之前的最后测量时间点($AUC_{最后}$)和针对4

个给药间隔(AUC1、AUC2、AUC3和AUC4)中的每一个计算这些药效动力学参数中相对于基线的变化的曲线下面积,其中AUCn是针对给药间隔"n"的相对于基线(即,在第一剂量之前)的AUC。跨治疗臂评价报告治疗突发不利事件(TEAE)的受试者的数量和百分比。

[0217] 药代动力学和PK-PD方法:将描述性统计用于血清KRN23浓度数据和PK参数。使用非房室法分析血清KRN23样品。对于从第1至120天的所有累积剂量使用受试者血清浓度评价PK参数(从零到最后测量的浓度的血清浓度时间曲线下面积[AUC最后]、从零到无穷大的血清浓度-时间曲线下面积[AUCinf]、表观分布体积[V/F]、表观清除率[CL/F]和第四给药间隔后的终末消除半寿期[t1/2])。另外,在每个给药间隔n期间,估计第n个给药间隔的血清浓度-时间曲线下面积[AUCn]、最大血清浓度[Cmax,n]、剂量前血清浓度(Cmin,n)和达到峰值血浆浓度的时间[tmax,n]。使用PK和PD量度的AUCn和AUC最后产生散点图以研究PK-PD相关性。通过经验Emax模型描述了浓度(血清KRN23)和作用(血清磷相对于基线增加)的关系。

[0218] 总体研究设计和计划:该I/II期、开放标签、剂量递增多中心研究计划招募大约42名患有XLH的男性和女性成年人。在42名受试者中,18名计划参与骨子研究。参与研究的开放标签部分的受试者在120天时期内接受每28天皮下(SC)施用的多达4个剂量(0.05、0.1、0.3和0.6mg/kg)的KRN23。所有受试者接受0.05mg/kg SC的KRN23起始剂量。KRN23的受试者内逐步剂量递增基于通过剂量递增算法和安全性评价(即AE监测,安全性参数,免疫原性和体检发现)指导的血清磷水平。参与骨子研究的受试者被随机分配至单盲KRN23或安慰剂,并且在120天的时期内接受每28天SC施用的多达4个剂量(0.05、0.1、0.3和0.6mg/kg)的KRN23。

[0219] 研究药物治疗:在给药日:第0天、第28天、第56天和第84天,受试者使用从0.05mg/kg→0.1mg/kg→0.3mg/kg→0.6mg/kg的逐步剂量递增经由SC注射至腹部的(避免围绕脐管的1英寸半径)接受KRN23。受试者在每个给药周期的第3天、第7天、第12天、第18天和第26天(4个给药周期)返回,以进行计划的临床、实验室PK和PD评估。所有访问在研究访问之前于空腹状态(即,制止进食和饮用饮料,除水之外)中进行持续至少8小时。

[0220] 基线时的疾病特征:对于功效分析中的受试者,在下表中呈现功效分析集中所有受试者的基线疾病特征,包括血清磷、TmP/GFR、1,25(OH)2D和完整FGF23的水平。总体来说,基线时的平均血清磷和TmP/GFR水平低于正常参考范围的下限。在基线时,对于所有受试者,总平均1,25$(OH)_2$D水平在正常参考范围内。基线FGF23水平范围为52.8至4620pg/mL。

[0221] 表2.基线疾病特征(功效分析集)

[0222]

特征	开放标签治疗 KRN23 N=26	骨子研究 KRN23 N=1	骨子研究 安慰剂 N=1	总 KRN23 N=27
FGF23(pg/mL)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	291.2(886.24)	52.8(NA)	86.6(NA)	282.4(870.24)
最小值，最大值	(56.4,4620.0)	(52.8,52.8)	(86.6,86.6)	(52.8,4620.0)
血清磷(mg/dL)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	1.89(0.34)	2.0(NA)	1.6(NA)	1.89(0.33)
最小值，最大值	(1.2,2.8)	(2.0,2.0)	(1.6,1.6)	(1.2,2.8)
TmP/GFR(mg/dL)[a]				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	1.61(0.37)	1.45(NA)	1.25(NA)	1.60(0.36)
最小值，最大值	(0.84,2.26)	(1.45,1.45)	(1.25,1.25)	(0.84,2.26)
血清 1,25(OH)$_2$D(pg/mL)				
n	23	1	1	24
平均值(SD)	36.3(14.52)	42.0(NA)	67.0(NA)	36.6(14.25)
最小值，最大值	(10,62)	(42,42)	(67,67)	(10,62)
血清总钙(mg/dL)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	9.10(0.38)	9.30(NA)	9.30(NA)	9.11(0.38)
最小值，最大值	(8.5,10.2)	(9.3,9.3)	(9.30,9.30)	(8.5,10.2)
血清 iPTH(pg/mL)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	82.2(32.74)	74.0(NA)	77.0(NA)	81.9(32.15)
最小值，最大值	(38,143)	(74,74)	(77,77)	(38,143)
BALP (μg/L)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	28.1 (12.96)	34.4 (NA)	20.7 (NA)	28.3 (12.77)
最小值，最大值	(8.2，52.4)	(34.4，34.4)	(20.7，20.7)	(8.2，52.4)

[0223]

24-小时尿钙 (mg/24小时)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	91.4 (65.66)	30.0 (NA)	54.0 (NA)	89.1 (65.46)
最小值，最大值	(11，253)	(30，30)	(54，54)	(11，253)
24-小时尿肌酐(g/24小时)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	1.31 (0.62)	1.23 (NA)	1.04 (NA)	1.31 (0.61)
最小值，最大值	(0.54，3.01)	(1.23，1.23)	(1.04，1.04)	(0.54，3.01)
2-小时钙/肌酐比(mg/g 肌酐)				
n	26	1	1	27
平均值(SD)	49.4 (38.59)	7.0 (NA)	36.0 (NA)	47.8 (38.71)
最小值，最大值	(11，192)	(7,7)	36，36)	(7，192)

[0224] 1,25(OH)$_2$D＝1,25-二羟基维生素D;BALP＝骨碱性磷酸酶;FGF23＝成纤维细胞生长因子23;

[0225] hr＝小时;iPTH＝完整的甲状旁腺激素;Max＝最大值;Min＝最小值;NA＝不适用;

[0226] SD＝标准偏差;TmP/GFR＝磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率。a:正常范围:对于TmP/GFR为2.5-4.3

[0227] 药代动力学/药效动力学取样:根据下表3中所示的取样时间表从所有受试者收集用于评估KRN23的PK的血液样品。使用验证的生物分析方法分析血清样品的KNN23浓度。

[0228] 表3.药代动力学取样时间表

[0229]

给药周期	相对于剂量的天数*	PK 样品时间
1	0	剂量前
	3	临床访问时
	7	临床访问时
	12	临床访问时
	18	临床访问时
	26	临床访问时
2	第 28 或第 0 天，对于第 2 给药周期	剂量前

[0230]

	3	临床访问时
	7	临床访问时
	12	临床访问时
	18	临床访问时
	26	临床访问时
3	第 56 或第 0 天，对于第 3 给药周期	剂量前
	3	临床访问时
	7	临床访问时
	12	临床访问时
	18	临床访问时
	26	临床访问时
4	第 84 或第 0 天，对于第 4 个给药周期	剂量前
	3	临床访问时
	7	临床访问时
	12	临床访问时
	18	临床访问时
	26	临床访问时
随访/早期退出	第 120 天或第 36 天，对于第 4 次给药周期/早期退出	临床访问时
*对于每次访问 ±3 天的窗口		

[0231] 在给药日(第0天、第28天、第56天和第84天)，在每个给药周期的第3天、第7天、第12天、第18天和第26天以及第120天(随访/早期退出)收集用于评估PD参数的样品。另外，在基线(第0天)、在每个给药周期中的剂量前时间(第28天、第56天和第84天)和在随访时(第120天)收集用于骨标志物测量的血液样品。

[0232] 药物浓度测量：在Kyowa Hakko Kirin California，Inc.(KKC)(前身Kirin Pharma USA，Inc.)使用验证的夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)法分析血清样品的KRN23。KRN23测定的定量下限(LLOQ)为50ng/mL。对于KRN23，标准曲线具有50-3000ng/mL的范围。使用可用的商业测定试剂盒和/或验证的测定方法在中央实验室分析所有血液和尿样品的PD参数。

[0233] 结果概述

[0234] 暴露：用KRN23治疗总共28名受试者(在研究的开放标签部分中27名，和在骨子研究中1名)，并且在骨子研究中用安慰剂治疗1名受试者。在给药间隔1、2、3和4期间，施用的KRN23的平均总剂量分别为0.05±0.00mg/kg，0.10±0.01mg/kg，0.28±0.06mg/kg和0.48±0.16mg/kg。在骨子研究中的安慰剂组中的一名受试者接受全部4个剂量的安慰剂。

[0235] 研究群体：在用KRN23治疗的28名受试者中，中位年龄为41.9岁(范围：19至66岁)；大多数(67.9％；19/28)是女性，并且几乎全部(96.4％；27/28)为白人/高加索人，且1人为黑人/非裔美国人/非洲加勒比人。用KRN23治疗的受试者的中值高度为149.7cm(范围：121.9至170.2cm)，并且中值重量为70.1kg(范围：46.4至121.9kg)。用KRN23治疗的受试者的中值体重指数为30.7kg/m2(范围为19.7至67.6kg/m2)。基线时的总体平均血清磷和TmP/GFR水平低于正常参考范围的下限。在基线时，用KRN23治疗的受试者的总平均1,25(OH)$_2$D

水平在正常参考范围内。用KRN23治疗的受试者的基线FGF23水平范围为52.8至4620.0pg/mL。

[0236] 功效结果：具有血清磷水平>2.5至≤3.5mg/dL的KRN23治疗的受试者的比例从基线时(第一给药间隔中的第0天)的3.7％分别增加至第一、第二、第三和第四给药间隔中的第7天(最大作用时间)的14.8％、37.0％、74.1％和70.4％。在任何受试者中的血清磷水平在任何时间点不超过4.5mg/dL。

[0237] 药效动力学分析：

[0238] 将实际取样时间用于计算PK参数。基于在该周期中观察到的PK曲线估计每个给药周期的PK参数，并且基于在4个给药周期期间接受的总剂量估计所有剂量的PK参数。通过非房室分析法从血清浓度-时间数据测定KRN23的以下PK参数：

[0239]

参数	定义
$AUC_{最后}$	使用线性梯形法则测定的所有给药周期中从时间0至最后可测量的浓度的时间(第120天或早期退出)的血清浓度-时间曲线下面积
AUC_{inf}	使用线性梯形法则测定的所有施用周期中从时间0至无穷大的血清浓度-时间曲线下面积
AUC_n	在第 n 个给药周期期间的血清浓度-时间曲线下面积
$AUC_{\%Extrap}$	基于外推的AUC_{inf}的百分比
$C_{max,n}$	在第n个给药周期中观察到的最大血清浓度
$C_{min,n}$	在第n个给药周期结束时观察到的剂量前血清浓度
$t_{max,n}$	在第 n 个给药周期中观察到的最大血清浓度的时间
$t_{1/2}$	计算为ln2/λz的第4次给药后终末消除半寿期
其中	
	λz为与消除期相关的速率常数
CL/F	表观血清清除率，计算为在120天的治疗期间的总剂量/AUC_{inf}
V_z//F	基于末期消除期的表现分布容积，计算为第4次给药周期后的CL/F/λz

[0240]

[0241] 为了AUC计算的目的，失去血清水平不通过相邻点之间的插值来估算。将低于测定的定量下限的全部血清浓度视为零。

[0242] 在给药周期1(第0天至第28天)、给药周期2(第28天至第56天)、给药周期3(第56天至第84天)和给药周期4(第84天至第120天)中分别估计AUC_1、AUC_2、AUC_3和AUC_4。

[0243] 使用Phoenix™ WinNonlin®(6.3版,Pharsight-A Certara™ Company,Mountain View,CA)的非房室分析法进行血清KRN23浓度的PK分析。图形显示器由SigmaPlot®(Systat Software,Inc.,Point Richmond,CA)生产。

[0244] 药效动力学结果:

[0245] • 平均KRN23剂量随着每个连续剂量从第一剂量的0.05mg/kg SC(每个方案的起始剂量)增加至第四剂量的0.48±0.16mg/kg。

[0246] • 平均血清磷在每次剂量后第7天达到最高水平,然后下降,并且在随后的剂量之前没有达到剂量前水平。血清磷增加在量级上具有临床意义,特别是在第三和第四次剂量后。

[0247] • 峰和谷(剂量前)平均血清磷水平以及随连续剂量增加的AUCn。平均最大血清磷水平从第一次剂量后的2.21±0.33mg/dL升高至第四次剂量后的3.03±0.42mg/dL。

[0248] • TmP/GFR结果遵循与对于血清磷观察到的模式相同的模式。第一次剂量后的平均最大TmP/GFR为1.93±0.45mg/dL;这在第四次剂量后增加至2.97±0.67mg/dL。TmP/GFR的增加量级与血清磷中的那些增加量级相似,并且在临床上是有意义的。

[0249] • 在每次剂量后,平均血清1,25(OH)$_2$D水平升高至第3天与7天之间的最高水平,然后在下一次剂量之前恢复到接近基线水平。否则,观察到的模式与对于血清磷和TmP/GFR观察到的那些模式相同。

[0250] • FGF23的基线水平与血清磷之间没有相关性。类似地,血清磷的升高与基线FGF23水平无关。

[0251] • 对于其它血清和尿PD参数的相对于基线的平均变化,未观察到KRN23治疗的有意义的作用。KRN23给药后,与基线相比,其它血清和尿PD参数的平均值不变。血清参数包括25(OH)D、总钙、电离钙、降钙素、iPTH、雌二醇、游离睾酮、总睾酮和SHBG。尿标志物包括TRP、钙/肌酐比和FECa的2小时量度,以及磷、钙、肌酐和钙/肌酐比的24小时量度。

[0252] • 在KRN23给药后,骨形成(BALP、P1NP和骨钙素)和骨再吸收(CTx和NTx/肌酐)的血清标志物倾向于增加。

[0253] 药效动力学分析:简言之,对于以下每个PD参数,在治疗的120天期间或直到退出前的最后测量的时间点($AUC_{最后}$)以及在4个给药周期(AUC_1、AUC_2、AUC_3和AUC_4)的每一个期间计算相对于基线的变化的曲线下面积(AUC):

[0254] • 钙体内平衡:白蛋白、电离钙、校正钙

[0255] • PD参数:降钙素、完整PTH、血清肌酐、血清磷、血清总钙

[0256] • 维生素D:1,25-二羟基维生素D(1,25(OH_2)D)、25-羟基维生素D(25(OH)D)

[0257] • 骨生物标志物:骨碱性磷酸酶、c-端肽(CTX)、n-端肽(NTX)、NTX/肌酐比、骨钙素、前胶原1(P1NP)

[0258] • 性激素:雌二醇、睾酮、游离睾酮和性激素结合球蛋白(SHBG)

[0259] • 24-小时尿:钙、钙/肌酐比、肌酐、磷酸盐

[0260] • 2-小时尿:肌酐、随机钙、钙/肌酐比、钙的分段排泄(FECa)、磷、磷酸盐的肾小管再吸收(TRP)、计算的Tmp/GFR

[0261] 对于PD参数,分别在给药周期1(第0天至第28天)、给药周期2(第28天至第56天)、

给药周期3(第56天至第84天)和给药周期4(第84天至第120天)中估计AUC_1、AUC_2、AUC_3和AUC_4。从第0天至第120天或早期退出估计血清PD $AUC_{最后}$。如果对于第n次给药间隔未获取剂量前样品,则使用来自先前给药间隔的最终样品作为剂量前样品。

[0262] 药代动力学和PK-PD关系:

[0263] • PK暴露(Cmax,n,Cmin,n,AUCn值)以剂量成比例的方式增加,在4个给药间隔间具有相似的平均tmax值。在第四次给药间隔后估计的终点t1/2为16.4±5.8天。

[0264] • 在每次剂量后大致相同时间点(大致第7天),血清KRN23和磷浓度达到最高水平,并且它们的浓度平行增加和减少,支持由经验Emax模型描述的直接PK-PD关系。KRN23对血清磷水平(Emax)升高的最大作用为1.788mg/dL,并且达到Emax的50%的KRN23浓度(EC50)为2742ng/mL。

[0265] • 血清磷、TmP/GFR和1,25(OH)2D的相对于基线的变化的AUCn或AUC最后随着KRN23 PK暴露(AUCn或AUC最后)的增加而线性增加。

[0266] • 对于其它PD参数(血清白蛋白、电离钙、校正钙、降钙素、iPTH、肌酐、总钙、25(OH)D、雌二醇、游离睾酮、总睾酮、SHBG;和2小时尿TRP、钙/肌酐比和FECa;以及24小时尿钙、钙/肌酸酐比、肌酐和磷酸盐)相对于基线的变化的AUCn或AUC最后未观察到KRN23治疗的有意义的作用。

[0267] • 在KRN23治疗后,骨形成标志物(BALP、P1NP和骨钙素)和骨再吸收标志物(CTx和NTx/肌酐比)相对于基线的变化的AUC相对于KRN23 AUC显示增加的正趋势。

[0268] 生活质量:使用2PRO仪器(SF-36v2和WOMAC),KRN23治疗导致患有XLH的受试者的健康状况的有意义的改善:

[0269] • 所有10个SF-36v2量度显示在治疗结束时与基线相比有改善,对于3个量度观察到统计上显著的改善(归因于身体健康[RP]、身体疼痛[BP]和躯体健康总评(Physical Component Summary)[PCS]的角色限制;$p<0.05$)。当针对多重性校正时,只有RP具有统计显著性($pm<0.05$)。

[0270] • 所有3个WOMAC量度显示在治疗结束时与基线相比有改善,对于2个量度(躯体功能和僵硬;$p<0.05$)观察到统计上显著的改善。

[0271] • 与一般美国群体相比,研究群体在基线BP、躯体功能(PF)、RP和PCS评分方面表现出更大的不足。在研究结束时,RP中的不足被消除($p<0.05$),并且PF、BP和PCS中的不足减少。所有其它分数显示朝向更好的健康的改善(社会功能[SF],归因情绪问题[RE]、存活力[VT]、心理健康[MH]、心理健康总评[MCS]和一般健康状况[GH]的角色限制)。

[0272] • 与骨关节炎患者相比,对于8个量表(RP、RE、BP、PF、PCS、VT、MH和MCS),研究群体的基线疾病负担量度相似,并且对于GH和SF所述基线疾病负担量度显著更好。在研究结束时,与骨关节炎患者相比,对于研究群体的RP观察到的所有评分改善具有统计上显著的($p<0.05$和$pm<0.05$)改善。

[0273] • QoL评分的变化与以下临床量度中度相关(相关性的阈值为0.3):

[0274] -BP、GH和僵硬评分的相对于基线的变化与KRN23PK暴露(AUC最后)中度相关;

[0275] -BP和RE评分相对于基线的变化与相对于基线的血清磷和TmP/GFR变化(AUC最后)中度相关;

[0276] -疼痛评分相对于基线的变化与相对于基线的1,25(OH)2D变化(AUC最后)中度相

关。

[0277] 安全性结果：

[0278] • 在该受试者群体中在SC施用4个递增剂量后，KRN23被耐良好地受。

[0279] • 没有死亡或SAE。因为TEAE(注射部位荨麻疹)，一名受试者从研究中退出。该事件在第三剂量的KRN23后于第57天被注意到，被认为具有中等强度，并且可能与研究药物相关。用泼尼松和苯海拉明治疗受试者。

[0280] • 几乎所有受试者(25名受试者，89.3％用KRN23治疗和1名受试者用安慰剂治疗)在研究期间具有至少1个TEAE。对于用KRN23治疗的受试者，最常见的(对于至少5名受试者报告的)TEAE是鼻咽炎(每种8名受试者，28.6％)、关节痛(7名受试者，25.0％)以及腹泻、背痛和不宁腿综合征受试者(每种5名受试者，17.9％)。

[0281] • 报告了用KRN23治疗的10名受试者(35.7％)的治疗相关的TEAE；对于安慰剂组中的1名受试者没有报告治疗相关的TEAE。腹泻是对于超过1名KRN23治疗的受试者(2名受试者，7.1％)报告的唯一的治疗相关的TEAE。所有TEAE被认为是轻度或中度强度，除2名KRN23治疗的受试者(1名具有严重的肌痛，且1名具有严重的创伤后疼痛)外。没有报告危及生命或致命的TEAE。

[0282] • 研究期间没有可观察到的实验室异常模式。3名受试者确实具有研究者认为是TEAE的实验室异常(中性粒细胞计数减少、缺铁性贫血、血液肌酸磷酸激酶增加)；然而，这些被认为不是临床显著的，不需要治疗，并且不导致受试者中断研究。

[0283] • 在获得的其它安全性参数(生命体征、身体和神经系统检查发现、心脏CT扫描、肾脏超声和心电图)的模式中未观察到指示治疗效果的变化。

[0284] • 给药后没有受试者产生抗KRN23抗体。对于经历注射部位反应(荨麻疹)的1名受试者，未检测到阳性抗KRN23抗体。其它受试者未经历任何超敏反应。

[0285] • 在KRN23治疗后没有血清钙浓度、尿钙排泄、肾钙质沉着或冠状动脉钙评分增加的证据。

[0286] 结论：总体而言，在给药间隔期间KRN23对血清磷、TmP/GFR和血清1,25(OH)$_2$D水平的持续作用；4次剂量后QoL评分的改善；血清KRN23浓度的直接PK-PD关系和血清磷水平的升高；并且在本研究中患有XLH的成年受试者中有利的安全性特征表明了KRN23在患有XLH患者中的潜在效用。

[0287] 患有X-连锁低磷酸盐血症的成年受试者中KRN23的功效、药效动力学和药代动力学参数的分析

[0288] 主要功效-血清磷水平

[0289] 受试者具有≤2.5mg/dL、>2.5至≤3.5mg/dL、>3.5至≤4.5mg/dL或>4.5mg/dL的最高血清磷水平。在基线(第一给药间隔的第0天)时，几乎所有(26名受试者，96.3％)用KRN23处理的受试者具有低于2.5mg/dL的血清磷水平；1名受试者具有>2.5至≤3.5mg/dL的水平；

[0290] 表4.具有根据分类的血清磷水平的用KRN23治疗的受试者的比例(功效分析群体)

[0291]

访问日/相对日	用 KRN23 治疗的受试者的数量(%)，N=27			
	血清磷水平的分类（mg/dL）			
	≤2 .5	>2.5 至≤ 3.5	>3.5 至≤ 4.5	>4.5
给药间隔 1				
访问 2(第 0 天)/0	26(96.3)	1 (3.7)	0	0
访问 4(第 7 天)/7	23(85.2)	4 (14.8)	0	0
访问 7(第 26 天)/26	26(96.3)	1 (3.7)	0	0
给药间隔 2				
访问 8(第 28 天)/0	26(96.3)	1 (3.7)	0	0
访问 10(第 35 天)/7	17(63.0)	10(37.0)	0	0
访问 13(第 54 天)/26	25(92.6)	2 (7.4)	0	0
给药间隔 3				
访问 14(第 56 天)/0	23(85.2)	2 (7.4)	0	0
访问 16(第 63 天)/7	7 (25.9)	20(74.1)	0	0
访问 19(第 82 天)/26	19(70.4)	8 (29.6)	0	0
给药间隔 4				
访问 20(第 0 天)/0	18(66.7)	6 (22.2)	0	0
访问 22(第 91 天)/7	3 (11.1)	19(70.4)	4 (14.8)	0
访问 25(第 110 天)/26	14(51.9)	12(44.4)	0	0

[0292] 在研究的前120天期间，用KRN23治疗的受试者的血清磷水平>2.5mg/dL的平均总时间为27.8±17.9天。对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者，血清磷水平至研究结束时（访问26）（2.0mg/dL）相对于基线（1.6mg/dL）保持基本上不变，剂量后水平在1.5至2.1mg/dL的范围内。

[0293] 在每个给药间隔期间，在第7天达到最高血清磷水平：

[0294] 表5.用KRN23治疗的受试者的平均（±SD）血清磷水平和相对于基线的血清磷变化的AUC（功效分析集）

[0295]

给药间隔[a]	血清磷水平			相对于基线的血清磷的变化的 AUC_n 或 $AUC_{最后}$ 平均值(SD),(mg·天/dL)
	第 0 天(剂量前)平均值(SD)，mg/dL	达到最高水平的时间[b]	最高水平平均值(SD)，mg/dL	
1	1.89(0.33),n=27	第 7 天	2.21(0.33),n=27	5.68(5.04),n=27
2	1.95(0.36),n=27	第 7 天	2.47(0.35),n=27	10.72(6.53),n=27
3	2.13(0.27),n=25	第 7 天	2.86(0.40),n=27	19.56(9.61),n=27
4	2.27(0.32),n=24	第 7 天	3.03(0.42),n=26	28.20(12.43),n=26
总计	NA	NA	NA	63.59(31.58),n=27

[0296] AUC_n＝在第n次给药间隔（n＝1、2、3或4）期间血清磷酸浓度相对于基线的变化的浓度-时间曲线下面积；$AUC_{最后}$＝从第0天至第120天（或早期退出）的血清磷浓度相对于基线的变化的AUC；NA＝不适用；SD＝标准偏差。

[0297] a：给药间隔1＝访问2至访问8；给药间隔2＝访问8至访问14；给药间隔3＝访问14至访问20；给药间隔4＝访问20至访问26；总计＝访问2至访问26。

[0298] b：每个给药间隔的达到相对于第0天的最高平均血清磷水平的时间。

[0299] 在第7天血清磷水平>2.5至≤3.5mg/dL的KRN23治疗的受试者的比例从剂量间隔1中的14.8%分别增加至剂量间隔2、3和4中的37.0%、74.1%和70.4%。

[0300] 在第91天(第四次给药内的第7天),大多数用KRN23治疗的受试者(19名受试者,70.4%)具有>2.5至≤3.5mg/dL的血清磷水平;3名受试者(11.1%)具有低于2.5mg/dL的水平以及4名(14.8%)具有>3.5至≤4.5mg/dL的水平。到第110天(第四次给药间隔内的第26天),12名(44.4%)受试者具有>2.5至≤3.5mg/dL的血清磷水平,并且14名(51.9%)具有低于2.5mg/dL的水平。在任何受试者的任何时间点,血清磷水平不超过4.5mg/dL。

[0301] 总之,KRN23的平均最大作用发生在第四次给药间隔后第7天。总共23名受试者(85.2%)具有>2.5mg/dL且≤4.5mg/dL的血清磷水平。

[0302] 药效动力学结果

[0303] 血清磷

[0304] 平均血清磷水平概述于下表6中并在图1中图示显示。

[0305] 表6.用KRN23治疗的受试者的平均(±SD)血清磷水平和血清磷的相对于基线的变化的AUC(功效分析集)

[0306]

给药间隔[a]	血清磷水平			相对于基线的血清磷变化的 AUC_n 或 $AUC_{最后}$
	第 0 天 (剂量前) 平均值(SD), mg/dL	达到最高水平[b]的时间	最高水平 平均值(SD), mg/dL	平均值(SD),(mg·天/dL)
1	1.89(0.33),n=27	第 7 天	2.21(0.33),n=27	5.68(5.04),n=27
2	1.95(0.36),n=27	第 7 天	2.47(0.35),n=27	10.72(6.53),n=27
3	2.13(0.27),n=25	第 7 天	2.86(0.40),n=27	19.56(9.61),n=27
4	2.27(0.32),n=24	第 7 天	3.03(0.42),n=26	28.20(12.43),n=26
总计	NA	NA	NA	63.59(31.58),n=27

AUC_n=在第 n 次给药间隔(n=1、2、3 或 4)期间血清磷酸浓度的相对于基线的变化的浓度-时间曲线下面积; $AUC_{最后}$=从第 0 天至第 120 天(或早期退出)的血清磷浓度相对于基线的变化的 AUC; NA=不适用; SD=标准偏差。

a: 给药间隔 1=访问 2 至访问 8; 给药间隔 2=访问 8 至访问 14; 给药间隔 3=访问 14 至访问 20; 给药间隔 4=访问 20 至访问 26; 总计=访问 2 至访问 26。

[0307] b: 每个给药间隔的达到相对于第 0 天的最高平均血清磷水平的时间。

[0308] 对于给药间隔1、2、3和4,平均KRN23剂量分别为0.05±0.0、0.10±0.01、0.28±0.06和0.48±0.16mg/kg。在4个给药间隔中的每一个期间,平均血清磷浓度到第7天增加至最大浓度,然后在下一次给药之前下降;在120天治疗期期间,剂量前和剂量后水平两者均随着增加的剂量数量而升高。随着剂量从第一给药间隔增加至第四给药间隔,最大平均血清磷浓度从2.21±0.33mg/dL增加至3.03±0.42mg/dL,每次给药前的平均血清磷浓度从1.89±0.33增加至2.27±0.32mg/dL,并且平均AUCn从5.68±5.04增加至28.20±12.43mg·天/dL。

[0309] 在每个给药间隔期间血清磷的峰和谷波动低。在第四个给药间隔中,平均血清磷浓度在具有0.76mg/dL差异(33%)的峰(3.03±0.42mg/dL)与谷(2.27±0.32mg/dL)之间波

动。对于血清磷浓度受试者间变化性也低。在第四次给药间隔，血清磷水平的受试者间变化对于谷和峰浓度仅为14%(=SD/平均值×100%;0.42/3.03×100%)。

[0310] 磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率

[0311] 用多剂量的KRN23治疗的受试者的平均TmP/GFR值概述于下表7中并在图2中以图形显示。

[0312] 表7.用KRN23治疗的受试者的平均(±SD)TmP/GFR水平和相对于基线的TmP/GFR变化的AUC(功效分析集)

[0313]

给药间隔[a]	TmP/GFR 水平			相对于基线的 TmP/GFR 变化的 AUC_n 或 $AUC_{最后}$ 平均值(SD),(mg·天/dL)
	第 0 天(剂量前)[b] 平均值(SD), mg/dL	达到最高水平的时间[c]	最高水平平均值(SD), mg/dL	
1	1.60(0.36),n=27	第 7 天	1.93(0.45),n=25	5.23(6.12),n=27
2	1.68(0.35),n=27	第 7 天	2.29(0.47),n=27	8.79(6.67),n=27
3	1.79(0.35),n=27	第 7 天	2.63(0.61),n=27	17.66(9.48),n=27
4	2.05(0.34),n=27	第 7 天	2.97(0.67),n=26	28.55(13.40),n=26
总计	NA	NA	NA	68.42(37.96),n=27

[0314] AUC_n=在第 n 次给药间隔(n=1、2、3 或 4)期间 Tmp/GFR 的相对于基线的变化的浓度-时间曲线下面积；$AUC_{最后}$=从第 0 天至第 120 天(或早期退出)的 Tmp/GFR 的相对于基线的变化的 AUC;NA=不适用;SD=标准偏差;Tmp/GFR=磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率。

a：给药间隔 1=访问 2 至访问 8；给药间隔 2=访问 8 至访问 14；给药间隔 3=访问 14 至访问 20；给药间隔 4=访问 20 至访问 26；总计=访问 2 至访问 26。

b：剂量间隔 2、3 和 4 的先前剂量间隔的第 26 天

c：每个给药间隔的达到相对于第 0 天的最大平均 Tmp/GFR 的时间。

[0315] 在4次给药间隔中的每一个期间，平均TmP/GFR到第7天升高至最高水平，然后在下一次给药之前下降;在120天治疗期期间，剂量前和剂量后水平两者均随着增加的剂量数量而升高。随着剂量从第一次给药间隔增加至第四次给药间隔，最大平均TmP/GFR从1.93±0.45mg/dL增加至2.97±0.67mg/dL，每次给药之前的平均TmP/GFR从1.60±0.36增加至2.05±0.34mg/dL，并且平均AUCn从5.23±6.12mg·天/dL增加至28.55±13.40mg·天/dL。

[0316] 图3中显示了血清磷的$AUC_{最后}$和AUC_n相对于TmP/GFR的$AUC_{最后}$的散点图。血清磷和TmP/GFR呈线性相关(皮尔森相关性(Pearson correlation)分别=0.828和0.900)。

[0317] 相对于基线的血清磷变化(63.59±31.58mg·天/dL)的$AUC_{最后}$和相对于基线的TmP/GFR变化(68.42±37.96mg·天/dL)的AUC最后是相似的。

[0318] 使用文献报告的方程获得的平均计算的TmP/GFR值相对于从列线图人工读取的平均TmP/GFR值示于图4中。高相关性系数(皮尔森相关性=0.9963)显示，计算的TmP/GFR的使用与从列线图人工读取的TmP/GFR相当。因此，在本报告中呈现计算的TmP/GFR值。对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者，TmP/GRF水平至研究结束时(访问26)(1.6mg/dL)相对于基线(1.3mg/dL)保持基本上不变，其中剂量后水平在1.3至1.8mg/dL的范围内。

[0319] 1,25-二羟基维生素D

[0320] 用KRN23治疗的受试者的平均血清1,25(OH)2D水平在图5中以图形显示。

[0321] 在4次给药间隔中的每一个期间,平均血清1,25(OH)2D水平到第3天或第7天升高至最高水平,然后在下一次给药之前恢复到接近基线水平;在120天治疗期间,剂量前和剂量后水平两者随着剂量数量增加而升高。随着剂量从第一次给药间隔增加至第四次给药间隔,最大平均血清1,25(OH)2D水平从53.1±25.44升高至94.1±45.99pg/mL,每次剂量前的平均血清1,25(OH)2D从36.6±14.25升高至43.8±13.72pg/mL,并且平均AUCn从144.81±209.12增加至1015.61±483.10pg·天/mL,参见表8:

[0322] 表8.用KRN23治疗的受试者的平均(±SD)1,25(OH)$_2$D水平和相对于基线的1,25(OH)$_2$D变化的AUC(功效分析集)

[0323]

给药间隔[a]	$1,25(OH)_2D$ 水平			相对于基线的 $1,25(OH)_2D$ 变化的 AUC_n 或 $AUC_{最后}$
	第 0 天(剂量前)平均值(SD),pg/mL	达到最高水平的时间[b]	最高水平平均值(SD),pg/mL	平均值(SD),(pg·天/mL)
1	36.6(14.25),n=24	第 3 天	53.1(25.44),n=27	144.81(209.12),n=24
2	37.1(16.08),n=24	第 3 天	73.8(32.24),n=27	448.25(244.32),n=24
3	35.6(15.55),n=26	第 7 天	91.9(47.12),n=27	843.15(428.67),n=24
4	43.8(13.72),n=23	第 3 天	94.1(45.99),n=26	1015.61(483.10),n=23
总计	NA	NA	NA	2441.98(1130.66),n=24

$1,25(OH)_2D$=1,25-二羟基维生素 D; AUC_n=在第 n 个给药间隔(n=1,2,3 或 4)期间血清磷浓度相对于基线的变化的浓度-时间曲线下面积; $AUC_{最后}$=从第 0 天至第 120 天(或早期退出)的血清磷浓度的相对于基线的变化的 AUC(早期退出); NA=不适用;

SD=标准偏差。

a: 给药间隔 1=访问 2 至访问 8; 给药间隔 2=访问 8 至访问 14; 给药间隔 3=访问 14 至访问 20; 给药间隔 4=访问 20 至访问 26; 总计=访问 2 至访问 26。

b: 每个给药间隔的达到相对于第 0 天的最大平均 $1,25(OH)_2D$ 水平的时间。

[0324] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者,1,25(OH)2D水平至研究结束(访问26)(53.0pg/mL)时相对于基线(67pg/mL)保持基本不变,其中剂量后水平在46至70pg/mL的范围内。

[0325] 其它药效动力学结果

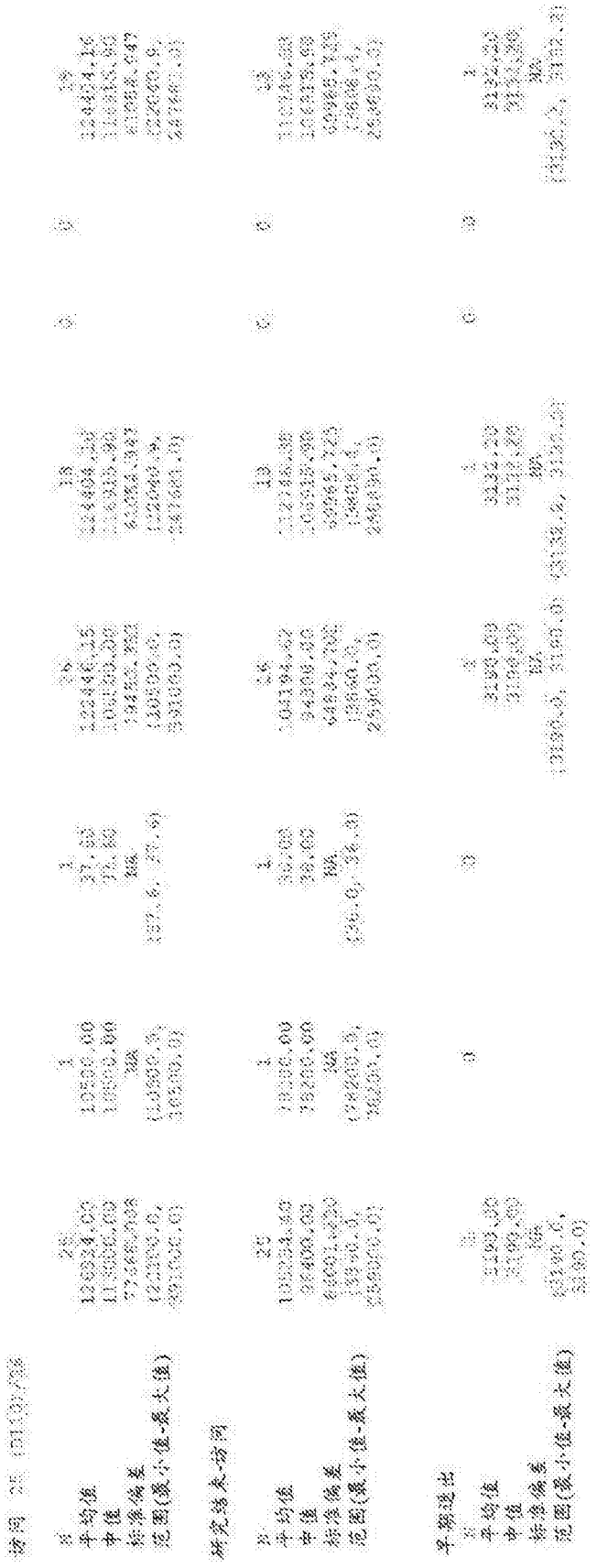
[0326] 基线时的血清完整FGF23水平的平均值概述于下表9中。产生个体磷浓度相对于基线时产生的完整FGF23水平的散点图,并且未观察到这两个基线参数之间的相关性(数据未显示)。

[0327]

表9.根据访问/日的总的完整FGF23的概述-功效分析集

访问(日)/统计	开放标签治疗 ABX023	安慰剂	总 ABX023	开放标签治疗 ABX023	安慰剂	总 ABX023
	总的完整FGF23 (pg/mL)			循环中完整的完化(pg/mL)		
	基于研究			基于研究		
访问 2 (D0/1)						
N	18	0	0	19		
平均值	330.36			180.42		
中值	321.40			82.40		
标准偏差	80.923			84.921		
范围(最小值-最大值)	(233.2, 544.0)			(15.3, 364.0)		
访问 7 (D3/4/5)						
N	26	1	0	27	19	0
平均值	101.80.38	9440.00		10104.81	8716.68	
中值	7430.03	9440.00		9080.00	8641.00	
标准偏差	7212.678	NA		7078.861	8838.063	
范围(最小值-最大值)	(2380.0, 23600.0)	(9440.0, 9440.0)		(2380.0, 23600.0)	(2380.0, 23600.0)	
访问 11 (D7/8/9)						
N	23	1	1	27	19	0
平均值	30727.30	23600.00	154.00	30462.22	26071.05	
中值	24164.00	23600.00	154.00	23600.00	21845.00	
标准偏差	24115.469	NA	NA	23833.334	18107.722	
范围(最小值-最大值)	(2380.0, 107000.0)	(23600.0, 23600.0)	(154.0, 154.0)	(2380.0, 107000.0)	(5348.0, 70146.0)	
访问 19 (D21/22)						
N	29	1	1	27	19	0
平均值	30784.23	62100.00	60.00	31933.33	24220.37	
中值	23350.00	62100.00	60.00	26283.00	20131.00	
标准偏差	24832.443	NA	NA	25574.333	21552.103	
范围(最小值-最大值)	(2380.0, 107000.0)	(62100.0, 62100.0)	(60.0, 60.0)	(2380.0, 107000.0)	(5348.0, 70146.0)	

[0328]



[0329] 用KRN23治疗的受试者的随时间推移的平均血清总的和未结合的FGF23水平分别概述于下表10和11中。

[0330] 总FGF23的剂量前浓度随着KRN23剂量的数量增加而增加，并在第四次给药间隔

(第110天,最后一次剂量后26天)后达到最高水平。此后,到研究结束(第120天,最后一次剂量后36天)时观察到减少趋势(图6)。总FGF23在基线时为120.2±93.9pg/mL,并且在第110天增加至122446±79450pg/mL。未结合的FGF23的剂量前浓度遵循与总FGF23类似的模式,并且当以相同标度作图时,与总FGF23相比似乎可忽略(图6)。未结合的FGF23在基线时为100±58pg/mL,且在第110天时增加至7024±5035pg/mL。尽管未结合的FGF23在KRN23给药后增加,但其仅占总FGF23的一小部分(在第110天为5.74%)。

[0331] 如对于安慰剂组中的1名受试者所预期的,未结合的FGF23至研究结束(59.8pg/mL)相对于剂量前(62.7pg/mL)基本上保持未变,并且范围为59.8至90.5pg/mL。

[0332] 产生相对于基线的血清磷变化相对于基线时的完整FGF23的$AUC_{最后}$的散点图,并且在血清磷与基线完整FGF23的$AUC_{最后}$之间没有相关性(皮尔森相关性=0.0943)。

[0333] 对于用KRN23治疗的受试者,对于以下PD参数:血清中的25(OH)D、总钙、电离钙、降钙素和iPTH,或者对于尿中的其它PD参数,包括2小时尿TRP、2小时尿钙/肌酐比、2小时尿FECa、24小时尿磷、24小时尿钙、24小时尿肌酐、24小时尿钙/肌酐比,没有注意到随时间推移的平均值的趋势。

[0334] 观察随时间推移的平均雌二醇、睾酮、游离睾酮和SHBG。在这些参数中没有观察到随时间推移的平均值的趋势。

[0335]

表16.根据访问/日的总的完整FGF23的概述动效分析集

访问(日)/统计	养护标签治疗	安慰剂	总	养护标签治疗	安慰剂	总
	总的完整FGF23 (pg/mL)			相对于基线的变化(pg/mL)		
	养子研究			养子研究		
访问 2 (DO/1)						
n	13	6	19			
平均值	120.48		130.58			
中值	95.48		92.46			
标准偏差	69.691		85.951			
范围(最小值-最大值)	(59.32, 281.13)		(48.36, 281.13)			
访问 7 (DO/8/26)						
n	28	3	31	19	6	25
平均值	103.36.36	9440.00	1611.91	8782.68		3215.68
中值	79.50.00	9440.00	8160.00	8981.50		8042.00
标准偏差	72.12.03	NA	7071.491	4216.05		3518.251
范围(最小值-最大值)	(2.80.0, 2.0.0)	(9440.0, 9440.0)	(7.80.0, 2.0.0)	(2.0.0, 13.0.0)	(2.0.0, 2.0.0)	(2.0.0, 2.0.0)
访问 13 (DO/1/26)						
n	26	3	29	19	9	28
平均值	2.0.0.31	2.0.0.0	154.00	2.0.0.22		2.0.0.0
中值	2.0.0.0	2.0.0.0	154.00	2.0.0.0		2.0.0.0
标准偏差	0.0.0.0	NA	NA	0.0.0.0		0.0.0.0
范围(最小值-最大值)	(0.0.0, 2.0.0)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)	(154.00, 154.00)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)		(2.0.0.0, 2.0.0.0)
访问 13 (DO/1/26)						
n	25	3	28	19	9	28
平均值	2.0.0.22	2.0.0.0	154.00	2.0.0.22		2.0.0.0
中值	2.0.0.0	2.0.0.0	154.00	2.0.0.0		2.0.0.0
标准偏差	0.0.0.0	NA	NA	0.0.0.0		0.0.0.0
范围(最小值-最大值)	(0.0.0, 2.0.0)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)	(154.00, 154.00)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)		(2.0.0.0, 2.0.0.0)
访问 13 (DO/1/26)						
n	25	3	28	19	9	28
平均值	2.0.0.22	2.0.0.0	154.00	2.0.0.22		2.0.0.0
中值	2.0.0.0	2.0.0.0	154.00	2.0.0.0		2.0.0.0
标准偏差	0.0.0.0	NA	NA	0.0.0.0		0.0.0.0
范围(最小值-最大值)	(0.0.0, 2.0.0)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)	(154.00, 154.00)	(2.0.0.0, 2.0.0.0)		(2.0.0.0, 2.0.0.0)

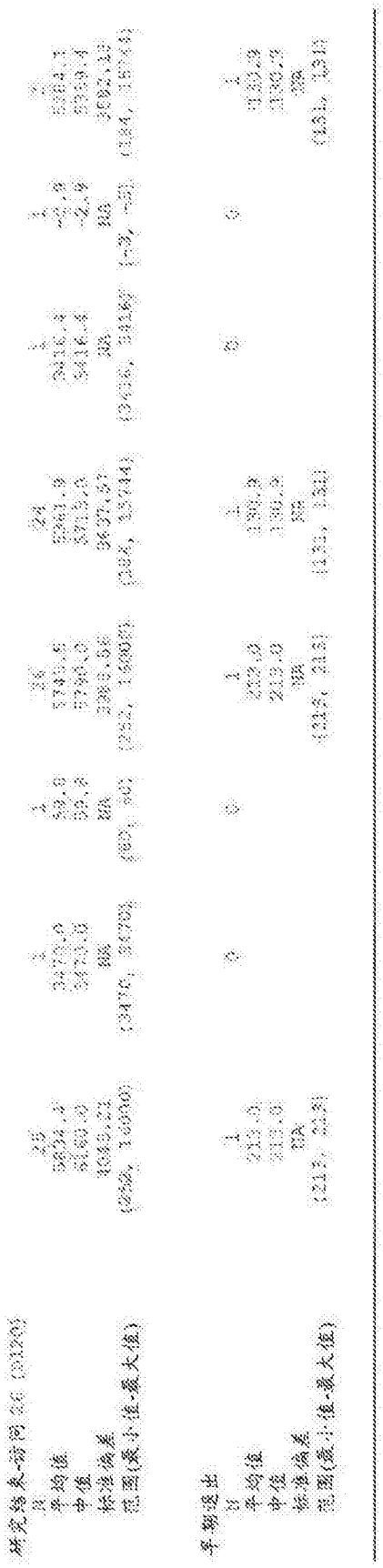
[0336]

访问(日)/相对日	总的完整FGF23 (pg/mL)				相对于基线的变化(pg/mL)			
	骨子研究				骨子研究			
	开放标签治疗 KRN23	KRN23	安慰剂	总 KRN23	开放标签治疗 KRN23	KRN23	安慰剂	总 KRN23
访问 25 (D110)/26								
N	23	1	1	24	18	0	0	18
平均值	124924.00	10500.00	37.60	122346.15	124404.16			124404.16
中值	113000.00	10500.00	37.60	106500.00	116915.90			116915.90
标准偏差	77668.008	NA	NA	79450.235	61054.947			61054.947
范围(最小值-最大值)	(22100.0, 391000.0)	(10500.0, 10500.0)	(37.6, 37.6)	(10500.0, 391000.0)	(22040.3, 247581.0)			(22040.3, 247581.0)
研究结束-访问 26 (D120)								
N	25	1	1	26	18	0	0	18
平均值	108194.40	78200.00	36.00	104194.62	112746.38			112746.38
中值	96400.00	78200.00	36.00	94800.00	106415.90			106415.90
标准偏差	66001.220	NA	NA	64864.702	69965.725			69965.725
范围(最小值-最大值)	(3990.0, 259000.0)	(78200.0, 78200.0)	(36.0, 36.0)	(3990.0, 259000.0)	(3909.4, 258890.0)			(3909.4, 258890.0)
早期退出								
N	1	0	0	1	1	0	0	1
平均值	3190.00			3190.00	3132.20			3132.20
中值	3190.00			3190.00	3132.20			3132.20
标准偏差	NA			NA	NA			NA
范围(最小值-最大值)	(3190.0, 3190.0)			(3190.0, 3190.0)	(3132.2, 3132.2)			(3132.2, 3132.2)

[0337]

表11.根据访问1的未结合的完整FGF23的概述功效分析集

访问/组	开放标签治疗 20mg/kg	安慰剂	总	开放标签治疗	安慰剂	总
	未结合的完整FGF23 (pg/mL)			相对于基线的变化(pg/mL)		
	肾子研究			肾子研究		
访问 2 (D1/D2)						
n	23	1	24			
平均值	1028.3	65.7	1009.4			
中值	921.1	65.7	911.2			
标准偏差	520.396	NA	527.38			
范围(最小值-最大值)	(446, 2681)	(65, 67)	(446, 2681)			
访问 3 (D8/D7)						
n	24	1	25	23	1	24
平均值	1001.1	72.8	991.8	968.4	15.1	978.3
中值	882.5	72.8	882.5	882.5	15.1	882.5
标准偏差	510.268	NA	519.85	510.85	NA	525.67
范围(最小值-最大值)	(494, 2790)	(73, 73)	(494, 2790)	(661, 2741)	(15, 15)	(661, 2741)
访问 12 (D84/D85)						
n	24	1	25	23	1	24
平均值	1391.5	75.2	1373.5	1060.3	22.5	1050.2
中值	1070.0	75.2	1110.0	906.2	22.5	906.2
标准偏差	1177.15	NA	1194.45	596.25	NA	612.15
范围(最小值-最大值)	(548, 6250)	(75, 75)	(548, 6250)	(284, 2824)	(15, 15)	(284, 2824)
访问 13 (D99/D100)						
n	24	1	25	23	1	24
平均值	1391.5	75.2	1373.5	1060.3	22.5	1050.2
中值	1070.0	75.2	1110.0	906.2	22.5	906.2
标准偏差	1177.15	NA	1194.45	596.25	NA	612.15
范围(最小值-最大值)	(548, 6250)	(75, 75)	(548, 6250)	(284, 2824)	(15, 15)	(284, 2824)
访问 14 (D113/D114)						
n	23	1	24	23	1	24
平均值	1391.5	72.8	1373.5	1131.6	9.8	1106.2
中值	1070.0	72.8	1110.0	1014.9	9.8	1014.9
标准偏差	1177.15	NA	1194.45	1552.23	NA	1565.25
范围(最小值-最大值)	(548, 6250)	(73, 73)	(548, 6250)	(364, 6534)	(9.8, 9.8)	(364, 6534)
访问 23 (D183/D184)						
n	23	1	24	23	1	24
平均值	1391.5	65.7	1373.5	1603.6	22.5	1586.7
中值	1070.0	65.7	1110.0	1014.9	22.5	1014.9
标准偏差	1177.15	NA	1194.45	2239.33	NA	2272.26
范围(最小值-最大值)	(548, 6250)	(65, 65)	(548, 6250)	(364, 9534)	(22.5, 22.5)	(364, 9534)

[0338] 

[0339] 骨形成参数

[0340] 还观察到随时间推移的平均血清BALP、P1NP和骨钙素值。平均P1NP水平从第0天的

64.1±30.7ng/mL升高至研究结束时(第120天)的123.0±75.1ng/mL。也在血清骨钙素(从第0天的29.3±17.7ng/mL至研究结束(第120天)的42.3±25.7ng/mL)和BALP(从第0天的28.3±12.8mcg/L至研究结束时(第120天)的38.1±23.3mcg/L)方面注意到数值增加。

[0341] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者,血清BALP和P1NP的平均值随时间推移保持基本上不变(BALP在第0天为20.7mcg/L,且在研究结束时(第120天时)为20.6mcg/L;并且骨钙素在第0天为17.1ng/mL,且在研究结束时(第120天时)为19.4ng/mL)。在平均血清P1NP水平(从第0天的91.0ng/mL至研究结束时(第120天时)的60.0ng/mL)方面注意到数值减少。

[0342] 骨再吸收参数

[0343] 观察随时间推移的平均血清CTx和NTx/肌酐比值。在血清CTx(从第0天的752.0±389.5pg/mL至研究结束时(第120天)的947.3±504.7pg/mL)和NTx/肌酐比(从第0天的41.8±20.3nmoL·BCE/mmoL至研究结束时(第120天)的56.9±34.0nmoL·BCE/mmoL)方面注意到数值增加。

[0344] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者,CTx随时间推移保持基本上不变(在第0天为613.0pg/mL,且在研究结束时(第120天)为570.0pg/mL)。在NTx/肌酐比(从第0天的25.0nmoL·BCE/mmoL至研究结束时(第120天)的40.0nmoL·BCE/mmoL)方面注意到数值增加。

[0345] 药代动力学结果

[0346] 非房室分析

[0347] 在每个给药间隔施用的总剂量的概述提供在下表12中。

[0348] 表12.根据给药间隔的研究药物施用总剂量(mg/kg)(安全分析集)

[0349]

	开放标签 KRN23	骨子研究		总 KRN23
		KRN23	安慰剂	
剂量 1				
N	27	1	1	28
平均值(SD)	0.050(0)	0.050(NA)	0	0.050(0)
中值	0.050	0.050(NA)	0	0.050
范围	(0.05,0.05)	(0.05,0.05)	(0,0)	(0.05,0.05)
剂量 2				
N	26	1	1	27
平均值(SD)	0.10(0.01)	0.10(NA)	0	0.10(0.01)
中值	0.10	0.10	0	0.10
范围	(0.05,0.10)	(0.10,0.10)	(0,0)	(0.05,0.10)
剂量 3				
N	26	1	1	27
平均值(SD)	0.28(0.06)	0.30(NA)	0	0.28(0.06)
中值	0.30	0.30	0	0.30
范围	(0.05,0.30)	(0.30,0.30)	(0,0)	(0.05,030)
剂量 4				
N	25	1	1	26
平均值(SD)	0.48(0.16)	0.30(NA)	0	0.48(0.16)
中值	0.60	0.30	0	0.60
范围	(0.10,0.60)	(0.30,0.30)	(0,0)	(0.10,0.60)

[0350] SD＝标准偏差

[0351] KRN23的平均血清浓度在图7中以图形显示。KRN23的PK参数的概述提供于下表13和表14中。

[0352] 表13.每28天至患有XLH的成年受试者的KRN23的剂量内递增(起始剂量0.05mg/kg SC)(药代动力学分析集)

[0353]

给药间隔	统计量	tmax,n (日)	Cmax,n (ng/mL)	Cmin,n (ng/mL)	AUCn (ng·天/mL)
1	N	27	27	27	27
	平均值(SD)	8.50(2.90)	386 (145)	147 (53.4)	7260(2630)
	最小值，最大值	2.98,14.9	193,688	60.7,253	2980,13200
	中值	7.94	374	139	6560
	CV%	34	38	36	36
2	N	27	27	27	27

[0354]

	平均值(SD)	7.04(1.71)	947 (307)	364 (130)	17900(5310)
	最小值，最大值	3.95,11.9	356,1710	119,662	6500,28600
	中值	6.96	870	373	16900
	CV%	24	32	36	30
3	N	27	27	27	27
	平均值(SD)	7.45(3.83)	2490(843)	1080(587)	50900(18000)
	最小值，最大值	1.96,19.9	421,3950	104,2560	9500,98000
	中值	6.95	2540	1080	48300
	CV%	51	34	54	35
4	N	26	26	26	26
	平均值(SD)	7.00(3.22)	4750(1800)	1470(827)	109000(40600)
	最小值，最大值	2.87,15.0	1030,8110	166,2890	23800,178000
	中值	6.89	5030	1310	103000
	CV%	46	38	56	37

[0355] AUC_n＝第n次给药间隔中的血清浓度-时间曲线下面积；$C_{max,n}$＝给药间隔期间的最大血清浓度；$C_{min,n}$＝第n次给药间隔末期前观察到的给药前血清浓度；CV％＝变异系数，百分比；Max＝最大值；Min＝最小；SD＝标准偏差；$t_{max,n}$＝在第n次给药间隔期间观察到的最大血清浓度的时间；XLH＝X-连锁的低磷酸盐血症。

[0356] 表14.每28天向患有XLH的成年受试者剂量内递增(起始剂量为0.05mg/kg)皮下施用KRN23后KRN23的药代动力学参数的概述(来自所有4个给药间隔的数据)(药代动力学分析集)

[0357]

统计量	$AUC_{最后}$ (μg·hr/mL)[a]	AUCinf (μg·hr/mL)[b]	t1/2 (天)	CL/F (mL/hr/kg)[c]	Vz/F (mL/kg)[d]	$t_{最后}$
N	27	27	27	27	27	27
平均值	4340	5240	16.4	0.186	98.3	122
SD	1320	1880	5.83	0.0780	34.6	2.79
最小值	1340	1570	5.58	0.0835	51.2	116
中值	4520	5170	15.8	0.161	86.1	122
最大值	6450	8990	29.5	0.472	212	125
CV%	30	36	35	42	35	2

[0358] $AUC_{最后}$＝在使用线性梯形法则测定的所有给药间隔(第120天或早期退出)上的从时间0至最后可测量浓度的血清浓度-时间曲线下面；AUC_{inf}＝使用线性梯形法则测定的所有给药间隔上的从0至无穷大的血清浓度-时间曲线下面积；t1/2＝第4次给药后的终末清除半寿期；CL/F＝表观血清清除率；t1/2＝第四次给药间隔后的终末消除半寿期；Vz/F＝表观分布体积；$t_{最后}$＝在所有给药间隔上的最后可测量浓度的时间。

[0359] a：AUC_{inf}被计算为$AUC_{最后}+C_{最后}/\lambda z_n$，其中$C_{最后}$是在所有给药间隔上的最后一个可测量的浓度，并且$\lambda z_n$是与清除期相关的速率常数。b：t1/2计算为$\ln 2/\lambda z_n$。

[0360] c：CL/F被计算为在120天治疗期间的总剂量/AUC_{inf}。d：V_z/F被计算为CL/F和t1/2。

[0361] 在4个给药间隔中，平均tmax值相似，并且范围为7.00至8.50天。在所有给药间隔中，各个tmax值的范围为1.96至19.9天。在给药间隔1至4中平均Cmax,n、Cmin,n和AUCn值随剂量增加而成比例地增加。AUC最后的受试者间变化性为30％。在所有4个给药间隔中，

Cmax,n和Cmin,n的受试者间变化性的范围分别为32％至38％和36％至56％。在给药间隔4中的最后一次剂量后KRN23的平均t1/2值为16.4±5.8天(各个值范围为5.58至29.5天)。对于所有4个间隔计算的KRN23的平均CL/F和Vz/F分别为0.186±0.078mL/hr/kg和98.3±34.6mL/kg。

[0362] 药代动力学和药效动力学关系

[0363] 血清磷的PK-PD相关性:相对于基线的血清磷变化的AUC_n和$AUC_{最后}$相对于KRN23AUC_n和$AUC_{最后}$的曲线分别示于图8中。相对于基线的血清磷变化的AUC_n随着KRN23AUCn的增加而线性增加(r=0.612)。相对于基线的血清磷变化的AUC最后随着KRN23AUC最后的增加而线性增加(r=0.680)。

[0364] TmP/GFR的PK-PD相关性:相对于基线的TmP/GFR变化的AUCn和AUC最后相对于KRN23AUCn和AUC最后的曲线分别示于图9中。相对于基线的TmP/GFR变化的AUCn随着KRN23AUCn的增加而线性增加(r=0.810)。相对于基线的血清磷变化的AUC最后随着KRN23AUC最后的增加而线性增加(r=0.698)。

[0365] 1,25-二羟基维生素D的PK-PD相关性:相对于基线的1,25(OH)$_2$D变化的AUCn和AUC最后相对于KRN23AUCn和AUC最后的曲线分别示于图10中。相对于基线的1,25(OH)$_2$D变化的AUCn随着KRN23AUCn的增加而线性增加(r=0.417)。相对于基线的1,25(OH)$_2$D变化的AUC最后随着KRN23AUC最后的增加而线性增加(r=0.272)。

[0366] 其它PD标志物的PK-PD相关性:其它PD参数的各个AUC相对于KRN23AUC的曲线显示无相关性;这些标志物包括白蛋白、电离钙、校正钙、降钙素、iPTH、肌酐、总钙、25(OH)D、NTx、雌二醇、游离睾酮、总睾酮、SHBG的血清量度;钙、钙/肌酐比、肌酐、磷酸盐的24小时尿量度;和肌酐、随机钙、钙/肌酐比、FECa、磷和TRP的2小时尿量度。这些结果表明KRN23的多剂量施用不影响任何这些PD参数中的任一项。

[0367] 骨标志物的PK-PD相关性:骨形成标志物(BALP、P1NP和骨钙蛋白)和骨再吸收标志物(CTx和NTx/肌酸酐比)的相对于基线的变化的AUC相对于KRN23 AUC的散点图显示了KRN23治疗后增加的正趋势。更多详细信息在PK-PD报告中提供。

[0368] 血清磷浓度相对于基线的变化与KRN23浓度之间的群体PK-PD分析的结果概述于下表15中和图11中。

[0369] 表15.用于用KRN23治疗的患有XLH的成人受试者中血清磷相对于基线的变化与KRN23浓度之间的关系的群体PK-PD模型的结果(药代动力学分析集)

[0370]

模型(MOF)	参数	典型值	BSV(%)
Emax 模 型	EC_{50}(ng/mL)	2742	61.3%
	E_{max}(mg/dL)	1.788	11.0%

[0371]

$(C_{KRN23}\cdot E_{max})/(EC_{50}+C_{KRN23})$ (MOF=236.876)	残留累加误差(ng/mL)	0.278	
线性模型 $\Delta Phos=\alpha\cdot C_{KRN23}+\beta$ (MOF=273.075)	α	0.138	106%
	β	2.22×10^{-4}	36.8%
	残留累加误差(ng/mL)	0.277	

[0372] α=斜率;β=截距;BSV=受试者之间的变化性;ΔPhos=相对于基线的血清磷变化;C_{KRN23}=KRN23浓度;EC_{50}=达到E_{max}的50％时的药物浓度;E_{max}=最大作用;MOF=目标函

数的最小值:PD=药效动力学;PK=药代动力学。

[0373] 通过Emax模型描述了血清KRN23浓度与血清磷水平的升高的PK-PD关系。Emax模型似乎表现比线性模型更好,如通过低MOF指示的。血清磷水平的最大作用增加为1.788mg/dL(Emax)。达到最大作用的50%时的KRN23浓度(EC50)为2742ng/mL。

[0374] 每个给药周期中的KRN23剂量和施用的总剂量的概述于下表16中提供。

[0375] 表16.每28天向患有X-连锁低磷酸盐血症的成人受试者皮下施用受试者内剂量递增的KRN23后KRN23的剂量数据的概述

[0376]

统计量	剂量1 (mg/kg)	剂量2 (mg/kg)	剂量3 (mg/kg)	剂量4 (mg/kg)	总剂量 (mg/kg)
N	27	27	27	26	27
平均值	0.05	0.10	0.28	0.48	0.89
SD	0.00	0.01	0.06	0.16	0.22
最小值	0.05	0.05	0.05	0.10	0.25
最大值	0.05	0.10	0.30	0.60	1.05
CV%	0	10	21	34	25

[0377] KRN23的平均血清浓度示于图7中。KRN23的概述PK参数提供于表13至表14中。具有单位转换的概述PK参数提供于表17中。

[0378] 表17.每28天向患有X-连锁低磷酸盐血症的成人受试者皮下施用受试者内剂量递增的KRN23后KRN23的药代动力学参数(具有单位转换)的概述(数据来自所有4个给药循环)

[0379]

统计量	$AUC_{最后}$ (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/hr/kg)	V_z/F (mL/kg)	t_{max} (hr)
N	27	27	27	27	27	27
平均值	4340	5240	394	0.186	98.3	2920
SD	1520	1550	140	0.0780	34.6	672
最小值	1340	1570	134	0.0835	51.2	2780
中值	4520	5170	350	0.161	86.1	2930
最大值	6450	8050	708	0.472	212	3e+03
CV%	30	26	35	42	35	2

[0380] 注意:$AUC_{最后}$被计算为120天中的AUC;AUC_{inf}被计算为$AUC_{最后}+C_{最后}/\lambda z$;CL/F被计算为120天中的总剂量/$AUC_{inf}$;$V_z/F$从CL/F和$t_{1/2}$计算。

[0381] 所有27名受试者在给药周期1期间接受0.05mg/kg的起始KRN23剂量;27名受试者中的26名在给药周期2中接受0.1mg/kg剂量;并且27名受试者中的25名在给药周期3中接受0.3mg/kg的KRN23剂量。在给药周期4期间,26名受试者中的16名接受0.6mg/kg的KRN23剂量,26名受试者中的9名接受0.3mg/kg剂量,并且26名受试者中的1名接受0.1mg/kg剂量。在给药周期1、2、3和4期间,施用的平均值±SD KRN23剂量分别为:0.05±0.00mg/kg、0.10±0.01mg/kg、0.28±0.06mg/kg和0.48±0.16mg/kg。在4个给药周期中的平均值±SD总剂量为0.89±0.22mg/kg。

[0382] 平均tmax值在四个给药周期中相似,并且范围为7.00至8.50天。在所有给药周期中,各个tmax值范围为1.96至19.9天。在给药周期1至4中,平均Cmax,n、Cmin,n和AUCn值随剂量增加而成比例地增加。AUC最后的受试者间变化性为30%。在所有4个给药周期中,Cmax,n和Cmin,n的受试者间变化性的范围分别为32%至38%和36%至56%。

[0383] 在给药周期4中最后一剂后KRN23的平均值±SD t1/2值为16.4±5.83天(各个值范围为5.58至29.5天)。针对所有4个周期计算的KRN23的平均值±SD CL/F和Vz/F分别为4.48±1.87mL/天/kg和98.3±34.6mL/kg。

[0384] 药代动力学结论:

[0385] • 对KRN23的PK暴露(通过Cmax,n、Cmin,n、AUCn值评估)以剂量成比例方式随剂量增加而增加。

[0386] • KRN23的平均终末半寿期为16.4天(范围:5.58至29.5天)。

[0387] • 平均tmax值在四个给药周期中相似,并且范围为7.00至8.50天(范围:1.96至19.9天)。

[0388] PK-PD相关性结论:

[0389] • 血清磷的相对于基线的变化的AUCn或AUC最后随着KRN23 PK暴露(AUC_n或$AUC_{最后}$)增加而线性增加。

[0390] • TmP/GFR的相对于基线的变化的AUC_n或$AUC_{最后}$随着KRN23 PK暴露(AUC_n或$AUC_{最后}$)增加而线性增加。

[0391] • 1,25-二羟基维生素D的相对于基线的变化的AUC_n或$AUC_{最后}$随着KRN23 PK暴露(AUC_n或$AUC_{最后}$)增加而线性增加。

[0392] • 对于大多数PD参数(血清中的白蛋白、电离钙、校正钙、降钙素、完整PTH、肌酐、总钙、25-羟基维生素D、NTX、雌二醇、游离睾酮、总睾酮、SHBG;24小时尿中的钙、钙/肌酐比、肌酸酐、磷酸盐;2小时尿中的肌酐、随机钙、钙/肌酐比、FECa、磷、TRP)的相对于基线的变化的AUC_n或$AUC_{最后}$,未观察到KRN23治疗的意义的作用。

[0393] • 在KRN23治疗后观察到骨碱性磷酸酶、CTX、NTX/肌酐比、骨钙素、P1NP的增加,但与KRN23暴露的相关性弱。

[0394] 实施例2:第二I/II期临床研究

[0395] 研究设计和方法:这是扩展的I/II期开放标签、单臂、重复剂量、多中心长期扩展研究,其由来自上述第一I/II期临床研究的合格XLH受试者组成。研究设计由2个时期:治疗中和随访组成。在基线时,评价受试者进入本研究的合格性。被招募入本研究的KRN23开放标签部分的所有合格受试者基于其来自由剂量递增算法和安全性评价指导的第一I/II期研究的研究结束时的访问(访问26,第120天)的血清磷水平接受起始剂量的KRN23。在治疗中时期期间,每名受试者接受每28天一次SC施用的开放标签KRN23(多达12个剂量)。随后的受试者内剂量递增基于血清磷水平,由用于研究和安全性评价的剂量递增算法指导。在治疗中时期期间,受试者进行从访问1至48总共48次预定临床评价。这些预定评价中至少有12次需要临床访问,而剩余的36次访问可在诊所进行,和/或由家庭卫生专业人员进行。在治疗中时期结束后,受试者在随访期间经历研究结束时的临床随访(访问49)和另外的家庭或临床访问(访问50)。受试者参与总共约13.5个月:在治疗中时期期间约11个月(48周/336天),和在随访期期间约2.5个月。来自第一I/II期骨子研究的合格受试者可能参与了该子研究的扩展部分。受试者继续在第一I/II期研究中接收的相同方案。骨子研究因自然增长不良于2013年8月关闭;最初提出的分析可能是不可能的。该研究的安全性评价包括治疗突发不利事件(TEAE)监测、安全性实验室参数、免疫原性和体检发现。

[0396] 满足完成两个研究进入标准的受试者是合格的。研究群体包括至少18岁的男性和

女性，所述受试者具有记载的XLH的临床诊断和>30pg/mL的完整成纤维细胞生长因子23(FGF23)水平、<2.0mg/dL的磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率(TmP/GFR)、≥60mL/min的估计的肾小球滤过率(eGFR)(使用Cockcroft-Gault公式)和<10.8mg/dL(如果血清白蛋白<4.0g/dL)的校正血清钙水平。

[0397] 受试者的数量(计划和分析的)：计划多达35名受试者；筛选23名受试者以便招募(在研究的开放标签部分中21名；在骨子研究中2名)；所有受试者满足资格标准并被招募入研究。

[0398] 测试产品、剂量和施用方式、批号：骨子研究中的开放标签KRN23和KRN23治疗：用于SC注射的KRN23，每28天一次通过SC注射以0.05、0.10、0.30、0.60或1.0mg/kg施用至腹部。(批号：YU008B、YU008E、YU008F、YU009A、YU009B、YU011A和YU011B)。如果需要，则受试者可以降级至0.03mg/kg。

[0399] 比较剂、剂量和施用方式、批号：骨子研究：用于SC注射的KRN23安慰剂，通过SC注射施用至腹部，每28天一次。(批号：PYU090908C和PYU120413A)。

[0400] 治疗持续时间：该研究中的治疗持续时间是在治疗中时期期间长达约11个月(48周/336天)，并且在随访期中长达约2.5个月，总共约13.5个月。

[0401] 终点：

[0402] 主终点：主终点被设计来用于经由以下方面的评估来评价KRN23 SC施用的重复剂量的安全性和功效：

[0403] • 根据严重程度和与研究产品的关系的不利事件(AE)的数量和%

[0404] • 生命体征、实验室测试、体检、心电图(ECG)、肾脏超声和心脏计算机断层扫描(CT)/冠状动脉钙评分(CCS)和主动脉钙评分(ACS)的临床显著变化的数量

[0405] • 剂量后血清磷水平：≤2.5mg/dL、>2.5mg/dL但≤3.5mg/dL；>3.5mg/dL但≤4.5mg/dL和>4.5mg/dL的受试者数量和%

[0406] • 产生抗KRN23抗体的受试者的数量

[0407] 次要终点：次要终点被设计来按治疗组评价以下参数；从基线(访问2，第一I/II期临床试验的第0天)计算变化：

[0408] • 血清磷水平的变化

[0409] • 钙体内平衡的变化：1,25(OH)2D(1,25-二羟基维生素D)、25(OH)D(25-羟基维生素D)、总钙、电离钙、降钙素和iPTH(完整甲状旁腺激素)

[0410] • 如从2小时尿测量的比率TmP/GFR、磷酸盐的肾小管再吸收(TRP)、尿钙/肌酐比和钙的分段排泄(FECa)的变化

[0411] • 如从24小时尿中测量的尿磷酸盐、钙、肌酐和尿钙/肌酐比的变化

[0412] • 骨生物标志物的变化：血清BALP(骨碱性磷酸酶)、P1NP(前胶原1型N-前肽)、CTx(I型胶原的羧基末端交联端肽)和骨钙蛋白以及尿NTx(I型胶原的氨基末端交联端肽)

[0413] • 性激素的变化：雌二醇、睾酮、游离睾酮和性激素结合球蛋白(SHBG)

[0414] • 从第一和第二I/II期临床试验研究中的累积给药表征KRN23的群体PK

[0415] • SF-36v2(结果研究36项简表，第2卷)和WOMAC(西安大略和麦克马斯特骨关节炎指数)的QoL评估的变化

[0416] 结果概述：该临床研究概述基于截至2013年8月12日数据截止日期可获得的初步

数据。

[0417] 暴露：用KRN23治疗总共22名受试者(在研究的开放标签部分中21名，和在骨子研究中1名)，并且在骨子研究中用安慰剂治疗1名受试者。在初始给药间隔(剂量间隔1)中，平均KRN23剂量为0.541±0.2039mg/kg。在随后的给药间隔中，平均KRN23剂量增加并在窄范围(0.733±0.2817mg/kg至0.865±0.2618mg/kg)内变化。大多数用KRN23(19/22,86.4%)治疗的受试者截至数据截止日期接受了所有12个计划的剂量；截至数据截止日期，1名安慰剂治疗的受试者已接受3剂安慰剂。

[0418] 研究群体：在用KRN23治疗的22名受试者中，中值年龄为42.5岁(范围：20至67岁)，大多数(13/22,59.1%)是女性，并且几乎全部(21/22,95.5%)是白人/高加索人，而1名(4.5%)是黑人/非裔美国人/非洲加勒比人。中值高度为148.79cm(范围：121.9至170.2cm)，且中值重量为75.30kg(范围：51.3至124.3kg)。

[0419] 基线处的血清磷和TmP/GFR水平低于所有受试者的正常参考范围的下限。在基线处，总平均1,25(OH)2D水平在正常参考范围内。对于KRN23治疗的受试者，基线未结合的完整FGF23水平的范围为54-268pg/mL。

[0420] 功效结果：

[0421] • 在治疗前基线处，所有受试者的血清磷水平<2.5mg/dL。在KRN23施用后，在第7天和第14天观察到最大PD作用(峰)的时间。在第一剂KRN23后，77.1%(第7天)和81.8%(第14天)的受试者具有在>2.5至≤3.5mg/dL的目标范围内的血清磷水平。该峰值作用在整个研究中相对一致，范围从45.5%至81.8%。目标范围内的受试者的百分比在第7天和第14天通常相似。在研究的任何时间点，对于任何受试者都未报告>4.5mg/dL的血清磷水平。

[0422] 药效动力学结果：

[0423] • 在12个给药间隔中的每一个期间，KRN23治疗的受试者的平均血清磷浓度到第7或14天显著增加，然后在剂量间隔结束时下降但仍高于基线。所有受试者在所有访问时都经历了相对于基线的增加。平均血清磷浓度从治疗前基线处从1.85±0.282mg/dL增加至剂量间隔1的第14天的最高水平2.87±0.392mg/dL，并且最高水平在整个研究中保持在2.71±0.428mg/dL至2.96±0.468mg/dL的范围内。在剂量后第25天，33%-57%的受试者仍然在目标范围(>2.5至≤3.5mg/dL)内，并且在剂量间隔结束时，23.8%-38.1%的受试者保持在目标范围内(>2.5至≤3.5mg/dL)。

[0424] • TmP/GFR是提出的机制，通过该机制KRN23介导的过量FGF23的抑制升高磷水平。TmP/GFR结果遵循与对于血清磷观察到的模式相同的模式。平均TmP/GFR从1.564±0.3012的治疗前基线水平升高至每个给药间隔的第14天的从2.408±0.7205mg/dL至2.921±0.5990mg/dL的最大范围。TmP/GFR的该增加量级在临床上是有意义的，并且与血清磷的增加密切相关。

[0425] • 在12个给药间隔中的每一个期间，平均血清1,25(OH)2D水平到第7天升高至最高水平，然后在下一次给药之前下降至与基线相当的水平。

[0426] • 与基线相比，在KRN23剂量后，在其它血清和尿PD参数的随时间推移的平均值上没有注意到趋势。血清参数包括25(OH)D、总钙、电离钙、降钙素和iPTH。尿标志物包括TRP、钙/肌酐比和FECa的2小时量度，以及磷、钙、肌酐和钙/肌酐比的24小时量度。

[0427] • 骨形成和再吸收的生物标志物可提供治疗效果的指示。P1NP从第一I/II期临床

试验研究的基线处的69.6±29.86ng/mL增加至最大值170.4±100.79ng/mL，其表示148.1%的百分比变化增加。在所有基线后测量时观察到增加。在整个研究中，平均血清骨钙素和BALP也增加但程度较小。还观察到骨再吸收参数(Ctx和NTx)相对于基线的增加。

[0428] PK和PK-PD关系：群体PK分析将包括在最终研究报告中。任何PK-PD关系分析将包括在最终研究报告中。

[0429] 生活质量：来自第二I/II期临床试验研究期间的受试者的QoL评估的数据的分析截至本报告日期不可用，并且将包括在最终研究报告中。

[0430] 安全性结果：

[0431] • 在该受试者群体中在SC施用多达12个剂量后，KRN23被良好耐受。

[0432] • 研究中没有报告死亡或危及生命的TEAE。报告了用KRN23治疗的3名受试者的SAE(颈椎管狭窄、乳腺癌和高血压危机；每种1名受试者)。用KRN23治疗的两名受试者由于可能与KRN23相关的TEAE而中断研究：在1名受试者中被认为是DLT的严重或衰弱性不宁腿综合征(RLS)，以及不被认为是DLT但仍然导致另一名受试者的中断的中度肾结石。

[0433] • 在研究期间报告了用KRN23治疗的大多数受试者(20名受试者，90.9%)和用安慰剂治疗的1名受试者的TEAE。在KRN23治疗的组中，(对至少3名受试者报告的)最常见的TEAE是注射部位反应、鼻窦炎和关节痛(每种5名受试者，22.7%)；腹部不适、背痛、肢端疼痛和头晕(每种4名受试者，18.2%)；以及眩晕、疲劳、胃肠炎病毒、鼻咽炎、头痛和RLS(每种3名受试者，13.6%)。

[0434] • 报告了用KRN23治疗的14名受试者(63.6%)的治疗相关TEAE。注射部位反应(5名受试者，22.7%)；关节痛和RLS(每种3名受试者，13.6%)和注射部位疼痛(2名受试者，9.1%)是被分类为对于1名以上KRN23治疗的受试者报告的治疗相关的唯一TEAE。报告了用KRN23治疗的5名受试者(22.7%)的严重或致残TEAE：不太可能研究药物相关的乳腺癌、可能与研究药物相关的RLS、非研究药物相关的肌痛和高血压危机、非研究药物相关的颈椎管狭窄及非研究药物相关的创伤后疼痛和肢端疼痛。

[0435] • 在研究期间没有明显的临床显著实验室异常模式。4名受试者具有被研究者认为是TEAE的实验室异常：中度嗜中性粒细胞计数减少和可能与研究药物相关的白细胞计数减少；可能与研究药物相关的轻度血压下降；与研究药物无关的轻度血液甘油三酯增加；以及不太可能与研究药物相关的轻度丙氨酸转氨酶增加和天冬氨酸转氨酶增加，和可能与研究药物相关的轻度血液肌酸磷酸激酶增加。这些事件被认为不是严重的或临床上有意义的，不需要治疗，并且不导致受试者中断研究。

[0436] • 在心脏CT扫描或ECG中未注意到相关性的不利心脏影响。当在第二I/II期临床试验研究中将治疗前ECG(在第一或第二I/II期临床试验研究中)与治疗后ECG进行比较时，ECG的单独的独立心脏病学家评价显示没有根据ESTES标准的LVH的证据或变化。

[0437] • 对于肾脏超声未注意到不利肾脏作用，并且未注意到iPTH、血清和24小时尿钙的治疗相关变化。没有观察到临床显著的异位矿化变化。

[0438] • 在其它安全参数(生命体征、体检发现和神经系统检查发现)模式中没有观察到改变，这表明治疗相关的不利作用。

[0439] • 没有受试者在给药后产生抗KRN23抗体或出现超敏反应。

[0440] • 在所研究的任何骨外组织(包括肾脏)中没有钙化增加的证据。

[0441] 结论：

[0442] 迄今为止来自本研究的数据与KRN23在SC施用后阻断FGF23作用的模型一致，所述阻断导致由于增加的磷酸盐的小管再吸收(TmP/GFR)造成的血清磷水平的持续升高。如所预期的，基于过量的FGF23的抑制，还观察到增加的1,25(OH)$_2$D。还观察到骨形成和再吸收标志物的增加。总之，这些生物标志物的变化支持这样的假设，即KRN23可以提供骨质量的临床改善、逆转与佝偻病相关的变化并且最终改善身体结果，诸如患有XLH的患者的腿弓弯、疼痛和矮小身材的特征。

[0443] 来自该研究的可用数据证明，每28天SC施用(在大多数情况下以0.6或1.0mg/kg)的KRN23将峰值血清磷水平从1.85mg/dL的平均治疗前基线水平提高至2.5-3.5mg/dL范围。该改善持续48周(336天)和12个KRN23剂量的时期。

[0444] 数据还证明，KRN23治疗改善了TmP/GFR；该作用在每次治疗后持续近28天，并且维持48周和12个剂量。该结果与KRN23逆转肾中磷酸钠共转运蛋白的减少，从而导致磷酸盐在肾小管中的再吸收的效率显著提高的概念一致。TmP/GFR增加的量级在临床上是有意义的并且与血清磷相关，这表明KRN23介导的对过量FGF23的抑制达到期望作用的可能机制。

[0445] 来自该研究的数据还显示，KRN23治疗升高血清1,25(OH)$_2$D水平。这与KRN23逆转减少的1-α羟化酶表达的概念一致，该酶是将血清25羟基维生素D转化为在肠中主动刺激磷酸盐吸收的1,25二羟基形式所需的。骨形成和再吸收的生物标志物的改善表明骨重塑的增加。这些改善加上血清磷的增加预期是在XLH患者中骨质量将改善的机制。

[0446] 在48周的时期内，成年XLH受试者良好地耐受KRN23，高达12个剂量的药物以高达1.0mg/kg SC施用。没有发生死亡或危及生命的TEAE。治疗相关的TEAE包括注射部位反应；关节痛和RLS；以及注射部位疼痛。对于3名受试者报告了SAE(评估为不太可能是或不是研究药物相关的)。未注意到显示治疗相关不利作用的实验室异常的可辨别的临床显著趋势。

[0447] 在KRN23治疗之前，在基线时在受试者中频繁发现肾的钙化，这可能是归因于先前的磷酸盐疗法。迄今为止，KRN23的临床数据，包括在本研究中使用肾脏超声和心脏的超快CT扫描，未确定这2个最易感的器官中的显著的、新颖的外观或任何钙化增加。此外，未观察到血清或尿钙或PTH的增加，并且磷水平从未超过正常值的上限，因此通常与异位矿化相关的主要生物化学参数在该长期观察性研究中没有随KRN23施用发生。

[0448] 总之，在整个48周的治疗中，在每个给药间隔中，KRN23治疗具有良好的耐受性，并升高了血清磷、TmP/GFR和血清1,25(OH)$_2$D水平。未观察到脱靶效应。在患有XLH的成年受试者中，这些临床上有意义的药代动力学和生物化学标志物的增加以及有利的安全特性表明了KRN23治疗对于患有XLH患者的潜在效用。

[0449] 功效评价

[0450] 基线时的疾病特征

[0451] 基线疾病特征，包括功效分析集中的受试者的血清磷酸盐、TmP/GFR、1,25(OH)$_2$D和未结合的完整FGF23的水平，示于下表18中。基线时的血清磷和TmP/GFR水平低于所有受试者的正常参考范围的下限。在基线时，总平均1,25(OH)$_2$D水平在正常参考范围内(Kratz 2012)。对于KRN23治疗的受试者，基线未结合的完整FGF23水平在54-268pg/mL的范围内。

[0452] 表18.表基线疾病特征(功效分析集)

[0453]

	开放标签 KRN23 N=21	骨子研究 KRN23 N=1	骨子研究 安慰剂 N=1	总 KRN23 N=22
未结合的完整 FGF23(pg/mL)				
n	20	1	1	21
平均值(SD)	106.0(63.32)	53.6(NA)	62.7(NA)	103.5(62.77)
最小值，最大值	(56,268)	(54,54)	(63,63)	(54,268)
血清磷(mg/dL)[b]				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	1.85(0.287)	2.00(NA)	1.60(NA)	1.85(0.282)

[0454]

最小值，最大值	(1.2,2.3)	(2.0,2.0)	(1.6,1.6)	(1.2,2.3)
TmP/GFR(mg/dL)[b]				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	1.570(0.3076)	1.450(NA)	1.250(NA)	1.564(0.3012)
最小值，最大值	(0.85,2.03)	(1.45,1.45)	(1.25,1.25)	(0.85,2.03)
血清 1,25(OH)$_2$D(pg/mL)				
n	18	1	1	19
平均值(SD)	36.1(12.93)	42.0(NA)	67.0(NA)	36.4(12.64)
最小值，最大值	(10,61)	(42,42)	(67,67)	(10,61)
血清总钙(mg/dL)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	9.11(0.407)	9.30(NA)	9.30(NA)	9.12(0.399)
最小值，最大值	(8.5,10.2)	(9.3,9.3)	(9.3,9.3)	(8.5,10.2)
血清 iPTH(pg/mL)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	84.2(35.07)	74.0(NA)	77.0(NA)	83.7(34.29)
最小值，最大值	(40,143)	(74,74)	(77,77)	(40,143)
BALP(μg/L)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	30.94(12.583)	34.40(NA)	20.70(NA)	31.10(12.302)
最小值，最大值	(13.2,52.4)	(34.4,34.4)	(20.7,20.7)	(13.2,52.4)
24-小时尿钙(mg/24hr)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	100.5(69.27)	30.0(NA)	54.0(NA)	97.3(69.25)
最小值，最大值	(11,253)	(30,30)	(54,54)	(11,253)
24-小时尿肌酐(g/24hr)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	1.383(0.6689)	1.230(NA)	1.040(NA)	1.376(0.6536)
最小值，最大值	(0.54,3.01)	(1.23,1.23)	(1.04,1.04)	(0.54,3.01)
2-小时钙/肌酐比率，(mg/g 肌酐)				
n	21	1	1	22
平均值(SD)	53.1(39.83)	7.0(NA)	36.0(NA)	51.0(40.09)
最小值，最大值	(11,192)	(7,7)	36,36)	(7，192)

[0455] 1,25(OH)$_2$D＝1,25-二羟基维生素D;BALP＝骨碱性磷酸酶;FGF23＝成纤维细胞生长因子23;hr＝小时;iPTH＝完整的甲状旁腺激素;Max＝最大值;Min＝最小值;NA＝不适用;SD＝标准偏差;TmP/GFR＝磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率。

[0456] a:基线值来自访问2,第一I/II期临床试验的第0天。

[0457] b:正常范围:对于血清磷(Kratz 2012),2.5-4.3mg/dL以及对于TmP/GFR(Walton等,1975),2.5-4.3mg/dL。

[0458] 主要功效-血清磷水平

[0459] 在治疗前基线(访问2,第一I/II期临床试验研究的第0天)时,用KRN23治疗的所有22名受试者(100%)和用安慰剂治疗的1名受试者都具有<2.5mg/dL的血清磷水平。在每28天的给药间隔期间,在第7或14天达到最高血清磷水平(峰值)(表19)。在第一次KRN23治疗(给药间隔1)后第7和14天,大多数受试者(17-18名受试者,77.3%-81.8%)的血清磷水平从≤2.5mg/dL升高至>2.5至≤3.5mg/dL的目标范围内。该峰值效应在整个研究中相对一致,范围为45.5%至81.8%。在整个研究期间,目标范围内的受试者的百分比在第7天和第14天两者一般相似。在整个研究中,对于0至3名KRN23治疗的受试者(0-13.6%),第7天或14天的峰值血清磷水平升高至>3.5至≤4.5mg/dL的范围内,但在任何时间点对于任何受试者没有报告>4.5mg/dL的血清磷水平。

[0460] 表19.具有根据分类的血清磷水平的用KRN23治疗的受试者的比例(功效分析群体)

[0461]

	用 KRN23 治疗的受试者的数量(%), N=22			
	血清磷水平(mg/dL)			
	≤ 2.5	**>2.5 至≤ 3.5**	**>3.5 至≤ 4.5**	**>4.5**
基线	22 (100.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 1				
访问 1/0	21 (95.5)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 2/7	4 (18.2)	17 (77.3)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 3/14	4 (18.2)	18 (81.8)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 4/25	15 (68.2)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)

[0462]

给药间隔 2				
访问 5/0	15 (68.2)	6 (27.3)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 6/7	6 (27.3)	13 (59.1)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 7/14	4 (18.2)	15 (68.2)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 8/25	7 (31.8)	13 (59.1)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 3				
访问 9/0	12 (54.5)	9 (40.9)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 10/7	5 (22.7)	15 (68.2)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 11/14	6 (27.3)	15 (68.2)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 12/25	10 (45.5)	11 (50.0)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 4				
访问 13/0	13 (59.1)	8 (36.4)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 14/7	7 (31.8)	11 (50.0)	3 (13.6)	0(0.0)
访问 15/14	3 (13.6)	17 (77.3)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 16/25	10 (45.5)	11 (50.0)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 5				
访问 17/0	13 (59.1)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 18/7	5 (22.7)	15 (68.2)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 19/14	8 (36.4)	13 (59.1)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 20/25	9 (40.9)	12 (54.5)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 6				
访问 21/0	15 (68.2)	5 (22.7)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 22/7	3 (13.6)	15 (68.2)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 23/14	3 (13.6)	15 (68.2)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 24/25	12 (54.5)	8 (36.4)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 7				
访问 25/0	13 (59.1)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 26/7	4 (18.2)	16 (72.7)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 27/14	5 (22.7)	14 (63.6)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 28/25	10 (45.5)	10 (45.5)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 8				
访问 29/0	13 (59.1)	6 (27.3)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 30/7	7 (31.8)	8 (36.4)	3 (13.6)	0(0.0)
访问 31/14	7 (31.8)	11 (50.0)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 32/25	13 (59.1)	6 (27.3)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 9				

[0463]

访问 33/0	11 (50.0)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 34/7	5 (22.7)	12 (54.5)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 35/14	5 (22.7)	12 (54.5)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 36/25	11 (50.0)	7 (31.8)	1 (4.5)	0(0.0)
给药间隔 10				
访问 37/0	12 (54.5)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 38/7	7 (31.8)	10 (45.5)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 39/14	8 (36.4)	9 (40.9)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 40/25	10 (45.5)	9 (40.9)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 11				
访问 41/0	14 (63.6)	5 (22.7)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 42/7	5 (22.7)	13 (59.1)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 43/14	8 (36.4)	10 (45.5)	1 (4.5)	0(0.0)
访问 44/25	9 (40.9)	10 (45.5)	0 (0.0)	0(0.0)
给药间隔 12				
访问 45/0	14 (63.6)	5 (22.7)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 46/7	8 (36.4)	9 (40.9)	2 (9.1)	0(0.0)
访问 47/14	9 (40.9)	10 (45.5)	0 (0.0)	0(0.0)
访问 48/25	12 (54.5)	7 (31.8)	0 (0.0)	0(0.0)

[0464] 注意，每行的数据代表该访问/时间点的可用数据，并且每次访问的受试者的总数(和相关百分比)加起来可能不超过22(或100％)，其中存在缺失数据。无论是否获得该时间点的所有这些受试者的血清磷数据，以基于已接受任何数量的KRN23剂量的22名受试者的总数为分母，计算其血清磷在每个时间点保持在目标范围(>2.5至≤3.5mg/dL)内的受试者的百分比。截至数据截止日期，3名受试者未接受他们的所有计划的KRN23剂量(1名受试者接受1个剂量并且中断；1名受试者接受5个剂量且1名受试者接受7个剂量并保留在研究中)，并且在某些时间点对于所有已被治疗并且保持在研究中的受试者血清磷数据是不可用的。因此，在一些情况中，计算的百分比可能低估了获得>2.5mg/dL的血清磷的受试者的应答率。

[0465] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者，血清磷水平相对于基线(1.60mg/dL)基本上保持不变，其剂量后水平在1.70至2.00mg/dL的范围内。

[0466] 总之，KRN23在所有受试者中在几乎所有数据点(在峰值或谷值上)上从基线升高血清磷水平，并且大多数经治疗的受试者实现了目标治疗目标(>2.5至≤3.5mg/dL)。该作用持续长达48周。

[0467] 药效动力学结果

[0468] 血清磷：平均血清磷水平在图12中以图形显示。

[0469] 由于基于峰和谷磷水平以及基于预定的调整方案来调整剂量，因此KNN23剂量在受试者间以及在整个研究过程中可变化。在本研究中平均KRN23剂量的范围为0.541±

0.2039mg/kg至0.865±0.2618mg/kg。在12个给药间隔的每一个期间，平均血清磷浓度到第7天或第14天升高至临床上有意义的最高水平，然后下降，但在下次给药之前没有返回至剂量前水平。所有受试者在所有访问时都经历了相对于基线的增加。这些受试者的平均血清磷浓度从治疗前基线(第一I/II期临床试验研究第0天)时的1.85±0.282mg/dL增加至剂量间隔1的第14天的2.87±0.392mg/dL的最高水平，并且在整个研究中最高水平保持在2.71±0.428mg/dL至2.96±0.468mg/dL的范围内。在整个研究中，血清磷的相对于基线的最大平均变化保持在0.87±0.444mg/dL至1.10±0.412mg/dL的范围内(表20)。剂量间隔结束时(第0天)的平均血清磷浓度保持高于基线，并且范围为2.25±0.353mg/dL至2.52±0.436mg/dL。

[0470] 表20.用KRN23治疗的受试者的最大平均(±SD)血清磷水平和相对于基线的最大平均变化(功效分析集)

[0471]

	血清磷水平			
给药间隔	第0天平均值(SD)，mg/dL	达到最高水平[a]的时间	最高水平平均值(SD)，mg/dL	相对于基线水平[b]的最大变化平均值(SD)，mg/dL
1	1.88(0.303),n=21	第14天，n=22	2.87(0.392)	1.01(0.375)
2	2.25(0.353),n=21	第14天，n=21	2.95(0.441)	1.09(0.467)

[0472]

3	2.43(0.349),n=21	第7天，n=21	2.96(0.468)	1.10(0.412)
4	2.42(0.396),n=21	第7天，n=21	2.92(0.560)	1.06(0.516)
5	2.35(0.376),n=20	第7天，n=20	2.82(0.396)	0.95(0.435)
6	2.35(0.330),n=20	第7天，n=20	2.94(0.387)	1.09(0.436)
7	2.37(0.385),n=20	第7天，n=20	2.83(0.315)	0.99(0.427)
8	2.40(0.422),n=19	第7天，n=18	2.87(0.542)	1.03(0.532)
9	2.42(0.403),n=18	第7天，n=18	2.79(0.456)	0.94(0.402)
10	2.52(0.436),n=19	第7天，n=19	2.85(0.550)	1.01(0.549)
11	2.29(0.397),n=19	第7天，n=19	2.71(0.428)	0.87(0.444)
12	2.25(0.301),n=19	第7天，n=19	2.73(0.427)	0.88(0.468)

[0473] AUC_n＝在第n个给药间隔(n＝1、2、3等)期间血清磷浓度的相对于基线的变化的浓度-时间曲线下面积；NA＝不适用；SD＝标准偏差。

[0474] a：每个给药间隔的达到相对于第0天的最高平均血清磷水平的时间。

[0475] b：平均基线血清磷酸水平：1.85±0.282mg/dL(n＝22)。在与所有给药间隔的最大平均血清磷水平相同的相对给药日获得相对于基线的最大变化。

[0476] 在整个研究过程中，从给药间隔的第7天或第14天的最大平均血清磷值至以下给药间隔的第0天的最小值的峰和谷波动是低的。例如，2.96±0.468mg/dL(访问10，剂量间隔3，第7天)的最大平均峰值随后是2.42±0.396mg/dL(访问13，剂量间隔4，第0天)的谷值，差异为0.54mg/dL(22.3%)。2.25±0.353mg/dL(访问5，剂量间隔2，第0天)和2.25±0.301(访问45，给药间隔12，第0天)的最小平均谷值分别跟随2.87±0.392mg/dL(访问3，剂量间隔1，第14天)和2.71±0.428mg/dL(访问42，剂量间隔11，第7天)的先前给药间隔中的峰值，差异分别为0.62mg/dL(27.6%)和0.46mg/dL(20.4%)。11个可用的峰-谷对中的10个的差异落

在17.9%至27.6%的范围内;显示随时间推移一致的PD效应。对于血清磷浓度,受试者内的变化性也相对较低的。例如,对于在研究开始时(剂量间隔1-2)和研究结束时(剂量间隔11-12)的成对谷和峰浓度,剂量后血清磷水平的受试者间变化(SD/平均值×100%)在13.4%至15.8%的范围内。这些结果突出最小变化性和一致的PD效应。

[0477] 磷酸盐的肾小管最大再吸收率/肾小球滤过率

[0478] 使用在每个给药间隔中的每次KRN23剂量后第14天和第25天收集的两小时尿样品来计算TmP/GFR。平均TmP/GFR值在图13中以图形显示。

[0479] TmP/GFR是提出的机制,通过该机制KRN23介导的对过量FGF23的抑制升高了磷水平。TmP/GFR遵循与血清磷相同的模式,这表明在KRN23治疗后升高的血清磷水平主要归因于增加的从肾近端小管的磷再吸收。在所有给药间隔和所有受试者中,平均TmP/GFR在第14天与基线(访问2,该研究的第0天)相比增加了临床上有意义的量,然后在下次给药之前朝向剂量前水平下降(表23)。平均TmP/GFR从1.564±0.3012的基线水平升高至每次给药间隔的第14天的2.408±0.7205mg/dL至2.921±0.5990mg/dL的范围内的水平;相对于基线的第14天变化的范围为0.849±0.7665至1.352±0.5892。第25天TmP/GFR水平的范围为2.195±0.3819mg/dL至2.551±0.6538mg/dL,并且相对于基线的变化范围为0.636±0.3085至1.004±0.6777。

[0480] 表23.用KRN23治疗的受试者的平均(±SD)TmP/GFR水平和相对于基线的变化(功效分析集)

[0481]

	TmP/GFR 水平			
给药间隔	第 14 天的值平均值(SD),mg/dL	至第 14 天的相对于基线 [a] 的变化平均值(SD),mg/dL	第 25 天的值平均值(SD),mg/dL	至第 25 天的相对于基线 [a] 的变化平均值(SD),mg/dL
1	2.655(0.5660),n=22	1.090(0.4996)	2.401(0.5543),n=19	0.823(0.5708)
2	2.907(0.7448),n=21	1.336(0.7208)	2.551(0.6538),n=20	1.004(0.6777)
3	2.602(0.4876),n=21	1.031(0.5076)	2.282(0.4864),n=21	0.711(0.4812)
4	2.921(0.5990),n=20	1.352(0.5892)	2.295(0.4892),n=21	0.724(0.5208)

[0482]

5	2.600(0.6415),n=21	1.030(0.5816)	2.314(0.4427),n=20	0.754(0.4601)
6	2.735(0.5993),n=19	1.206(0.6388)	2.401(0.4807),n=20	0.847(0.5337)
7	2.754(0.5730),n=18	1.238(0.5875)	2.422(0.5060),n=19	0.862(0.6200)
8	2.677(0.6045),n=18	1.144(0.6069)	2.392(0.5948),n=19	0.832(0.5492)
9	2.636(0.5144),n=17	1.116(0.4958)	2.272(0.4700),n=18	0.739(0.4822)
10	2.408(0.7205),n=19	0.849(0.7665)	2.234(0.6327),n=19	0.674(0.7502)
11	2.595(0.6046),n=19	1.036(0.5812)	2.292(0.5204),n=19	0.733(0.5231)
12	2.572(0.5380),n=19	1.013(0.5514)	2.195(0.3819),n=19	0.636(0.3085)

[0483] NA=不适用;SD=标准偏差;TmP/GFR=磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率。

[0484] A:基线平均TmP/GFR:1.564±0.3012mg/dL(n=22)。

[0485] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名受试者,TmP/GFR水平从基线(1.250mg/dL)至截至数据截止日期完成的最后评价(访问8,剂量间隔2,第25天)(1.650mg/dL)保持几乎

不变，其剂量后水平的范围为1.550mg/dL至2.000mg/dL。

[0486] 1,25-二羟基维生素D

[0487] 用KRN23治疗的受试者的平均血清1,25(OH)$_2$D水平在图14中以图形显示。

[0488] 在12个给药间隔中的每一个期间，平均血清1,25(OH)$_2$D水平到第7天升高至最高水平，然后在下一次给药之前下降至与基线相当的水平。存在从第一至最后给药间隔随着时间的推移1,25(OH)$_2$D朝向降低的峰值水平的趋势(表24)。基线时(访问2，第一I/II期临床试验研究的第0天)的平均血清1,25(OH)$_2$D水平为36.4±12.64，并且在在每个剂量间隔的第7天升高至在53.1±20.28pg/mL至92.0±43.21pg/mL的范围内的最大值。在整个研究中，血清1,25(OH)$_2$D水平的相对于基线的第7天最大变化保持在19.6±15.91pg/mL至63.4±35.52pg/mL的范围内。

[0489] 对于在骨子研究中用安慰剂治疗的1名患者，1,25(OH)$_2$D水平从基线(67.0pg/mL)到截至数据截止日期完成的最后评价(访问10，剂量间隔3，第7天)(50.0pg/mL)相对于保持几乎不变，其剂量后水平的范围为34.0pg/mL至72.0pg/mL。

[0490] 表24：用KRN23治疗的受试者的最高平均(±SD)1,25(OH)$_2$D水平和相对于基线的最大平均变化(功效分析集)

[0491]

	1,25(OH)$_2$D 水平			
给药间隔	第 0 天(剂量前) 平均值(SD)，pg/mL	达到最高水平[a]的时间	最高水平平均值(SD)，pg/mL	相对于基线的最大变化
1	30.0(12.79),n=21	第 7 天	92.0(43.21),n=21	63.4(35.52),n=18
2	39.4(15.85),n=21	第 7 天	86.3(31.49),n=21	55.3(25.16),n=18
3	43.1(16.39),n=21	第 7 天	77.9(25.89),n=21	45.2(20.72),n=18
4	43.0(17.06),n=21	第 7 天	72.2(20.67),n=20	39.5(19.02),n=17
5	40.8(13.61),n=20	第 7 天	69.4(24.50),n=20	37.1(20.90),n=17
6	41.7(20.43),n=20	第 7 天	66.2(21.96)n=20	31.7(17.05),n=17
7	35.5(15.50),n=20	第 7 天	61.5(19.03),n=20	27.9(15.60),n=17
8	35.9(13.73),n=19	第 7 天	56.5(21.74),n=18	23.4(15.36),n=15
9	31.4(10.41),n=18	第 7 天	59.2(24.12),n=18	27.0(22.29),n=15
10	33.6(11.49),n=19	第 7 天	57.9(27.05),n=19	24.3(24.30),n=16
11	29.7(10.54),n=19	第 7 天	53.1(20.28),n=19	19.6(15.91),n=16
12	33.6(10.85),n=19	第 7 天	57.3(20.18),n=19	23.5(15.43),n=16

[0492] 1,25(OH)$_2$D＝1,25-二羟基维生素D；NA＝不适用；SD＝标准偏差。

[0493] a：每个给药间隔的达到相对于第0天的最高平均1,25(OH)$_2$D水平的时间。

[0494] 其它药效动力学结果

[0495] 记录基线时的血清总完整FGF23水平的平均值。总FGF23ECLA测定测量在KRN23存在下的内源性FGF23，无论在血清中是复合的还是未结合的。将标准品(重组人FGF23[rhFGF23])和样品与过量的KRN23在缓冲基质中一起孵育，然后通过该测定进行检测。所述测定测量KRN23/FGF23复合物，其代表样品中的所有内源性FGF23。该测定受到限制，因为血清中的内源性FGF23/KRN23复合物不产生对rhFGF23/KRN23复合物标准曲线的平行线性响应，因此使用ECLA的总FGF23的所有结果是相对于标准曲线的，并且只能用于描述内源性FGF23浓度的增加或减少的趋势。

[0496] 对于在第一I/II期临床试验中用KRN23治疗的受试者，在用KRN23进行任何治疗之前，基线(访问2，第一I/II期临床试验中的第0天)时的平均血清总完整FGF23水平为94.7±

105.19pg/mL。在完成该研究的KRN23治疗后，在第二I/II期临床试验(访问1，给药间隔1，第0天)中在第一次访问时，该值已增加至42100.0±31524.88pg/mL。在第二I/II期临床试验中，随着KRN23剂量的数量递增，平均血清总完整FGF23通常增加，并且在访问45时(剂量间隔12，第0天)达到最大值510818.8±354649.07pg/mL(图15A)。

[0497] 在大量结合的FGF23存在下难以进行针对未结合的FGF23的测定，并且难以确信在测定中游离的FGF23的水平在循环中实际上是游离的或仅仅是解离的。使用所开发的测定，在用KRN23治疗的受试者中，直至访问33，未结合的完整FGF23的平均水平遵循与总的完整FGF23的模式相似的模式；未结合的形式的平均值随后在访问37、41和45时下降，随后在访问49时再次上升(图15B)。平均未结合的完整FGF23水平在基线时为103.5±62.77pg/mL，并且在访问33时升高至25283.3±33810.42pg/mL以及在访问49时升高至25657.9±13461.86pg/mL。尽管未结合的完整FGF23在KRN23给药后增加，但其仅代表总的完整FGF23的一小部分；未结合的形式的平均峰值为总的完整FGF23的峰值的5%。因此，难以确定这在上下文中是否是准确的。

[0498] KRN23治疗导致升高的血清磷水平，尽管存在总的和未结合的完整FGF23的显著增加，这表明无论是否游离，显著游离FGF23在本说明书中在体内是无活性的。

[0499] 与KRN23治疗对血清磷和TmP/GFR的影响相比，对于用KRN23治疗的受试者对于以下PD参数：血清中的25(OH)D、总钙、电离钙、降钙素和iPTH；或对于尿中的其它PD参数，包括2-小时尿TRP、2-小时尿钙/肌酐比、2-小时尿FECa、24小时尿磷、24小时尿钙、24小时尿肌酐和24小时尿钙/肌酐比，未观察到平均值随时间推移的变化趋势。

[0500] 还测量用KRN23治疗的受试者的随时间推移的平均雌二醇、睾酮、游离睾酮和SHBG。在这些参数中未注意到平均值随时间推移的变化趋势。

[0501] 骨生物标志物

[0502] 骨形成参数：骨形成和再吸收的生物标志物可提供治疗效果的指示。测量随时间推移的平均血清BALP、P1NP和骨钙蛋白值。P1NP从第一I/II期临床试验研究的基线时的69.6±29.86ng/mL增加至访问17时的最大值170.4±100.79ng/mL，其代表148.1%的百分比变化增加。所述值在访问33/剂量间隔9/第0天保持升高在155.2±75.95ng/mL。血清骨钙素和BALP也增加，但在整个研究期间程度较低。这些数据表明KRN23增加骨形成，并且这可以是可改善骨质量、逆转佝偻病变化和恢复骨形状的机制。

[0503] 骨再吸收参数：测量随时间推移的平均血清CTx和NTx值。对于用KRN23治疗的受试者，注意到血清CTx的数值增加(从访问1/剂量间隔1/第0天的845.1±345.77pg/mL至访问17/剂量间隔5/第0天的1090.5±570.55pg/mL以及访问33/剂量间隔9/第0天的1157.2±542.25pg)。CTX的这些变化是与基线相比为大约73%的变化的量级。NTx也增加(从访问1/剂量间隔1/第0天的246.2±578.65nm骨胶原当量[BCE]/mL至访问17/剂量间隔5/第0天的346.5±611.50nm BCE以及访问33/剂量间隔9/第0天的344.6±566.55nm BCE)。这些数据表明KRN23增加骨再吸收以及骨形成，并且这种骨重塑和周转的增加加上血清磷水平的标准化可能是KRN23将改善骨质量的关键生理机制。

[0504] 功效结论

[0505] • 在本研究中，血清磷被认为是功效终点和关键PD参数。在治疗前基线时，所有受试者具有<2.5mg/dL的血清磷水平。在KRN23施用后，在第7天和第14天观察到最大PD效应

(峰)的时间。在第一剂量的KRN23后,77.1%(第7天)和81.8%(第14天)的受试者具有在>2.5至≤3.5mg/dL的目标范围内的升高的血清磷水平。在整个研究过程中,该峰值效应相对一致,范围为45.5%到81.8%。目标范围内的受试者的百分比在第7天和第14天一般是相似的。在研究的任何时点,对于任何受试者,没有报告>4.5mg/dL的血清磷水平。

[0506] 药效动力学

[0507] TmP/GFR是提出的机制,通过该机,KRN23介导的对过量FGF23的抑制升高磷水平。KRN23增加TmP/GFR;TmP/GFR的增加的量级具有临床意义,并与血清磷的增加密切相关。观察到的PD效应强调了通过增加磷再吸收和远端肾小管水平血清磷,从而获得期望的临床效果的KRN23的可能作用机理。

[0508] • 在12个给药间隔中的每一个期间,平均血清1,25(OH)2D水平到第7天升高至最高水平,然后在下一次给药之前下降到与基线相当的水平。1,25维生素D是与KRN23的作用机制密切相关的另一个PD参数,并且也遵循相同的时间曲线而增加:剂量后快速增加,在第7天达到峰值,并且在剂量间隔结束时返回至基线水平。

[0509] • 所有其它代谢参数:25(OH)D、总钙、电离钙、降钙素和iPTH;TRP、钙/肌酸酐比率和FECa的尿量度,以及的磷、钙、肌酐和钙/肌酐比的24小时尿量度没有显著变化。因此未观察到脱靶效应;靶中PD参数(基本上血清磷和1,25(OH)2D)的变化似乎不改变钙和PTH代谢。

[0510] • 骨形成的标志物显著增加,特别是P1NP,并且骨再吸收的标志物CTx和NTx也增加,虽然程度更低。这些结果表明KRN23增加骨重塑,这可导致患有XLH的患者的骨质量改善。

[0511] 骨矿化的最大净产量在XLH的治疗中在给药周期中一致地需要足够的磷酸盐水平。本发明部分基于以下观察:在用KRN23治疗期间可发生结合的总FGF23水平的变化,从而导致与每月周期的后半期期间治疗效果的逐渐减弱的典型模式的复杂PK/PD关系,尽管存在充足的KRN23药物PK和仍然保留PD效应。

[0512] 在利用抗FGF23试剂的治疗期间,FGF23产生增加,其可受益于以现有数据意想不到的方式控制PK/PD。尽管KRN23单克隆抗体药物PK数据显示每月注射可以是足够的治疗,但血浆结合的FGF23水平的升高的水平可提供血清磷酸盐促进活性的下降。血清磷酸盐库仅包含1%的身体总磷酸盐,并且可能在1个月周期的后半期开始下降,从而导致在给药周期的后半期期间潜在的净骨形成活性的减少。磷酸盐水平可能不会下降至足以体会体内净磷酸盐平衡的影响,因为由身体诱导的改变磷酸盐从骨回收的模式支持磷酸盐水平的下降。尽管预期的PK预测计划每月给药并教导远离使用每月两次给药,但显示磷酸盐在重复给药中的递增的下降和更高的结合的FGF23产生的PD数据导致给药q2周的抗FGF23试剂的潜在优化给药。这在儿童中可以是特别有利的。

[0513] 正在发生的第二变化是在给药周期期间磷酸盐再吸收的可能下降,这可能是由于在每月给药周期的后半期内较少的磷酸盐转运蛋白表达。增加和减少转运蛋白表达的周期模式可能导致较低效率的周期生产,然后破坏Na Pi协同转运蛋白,因为周期驱动转运蛋白表达并且使转运蛋白在KRN23的下降效应期间再次降解。在每月两次、更频繁的给药期间,预期FGF23的更高效的一致捕获将导致对从增加的稳定转运蛋白表达的磷酸盐再吸收的累积净效应,其与对FGF23的月剂量效应不成比例。通过不引起每两周转运蛋白的破坏,转运蛋白蛋白质自身的PK可能导致转运蛋白的累积效应以及在磷酸盐再吸收中具有不成比例

的益处。因此，替代对血清磷酸盐的成比例的PD效应，更频繁的给药将导致对NaPi转运蛋白积累的累积效应而不降低且现为更高的可实现的磷酸盐水平。

[0514] 治疗FGF23相关病症的现有解决方案是基于阶段1中的坚实PK数据的FGF23抗体(例如，KRN23)的每月给药，所述数据明确地表明每月一次剂量是足够的并且其可以是有效剂量，特别是磷酸盐需求更少的患者如成人。在儿科或具有更高磷酸盐需求的患者中，结合的FGF23的升高的水平和磷酸盐的相关PD曲线将通过每月两次的给药间隔来最佳地适用。

[0515] 本发明是对每月两次而不是每月一次的意想不到的给药效应的新颖见解。这将通过对于相同的总每月剂量的升高且更稳定的磷酸盐水平表现出来，所述磷酸盐水平与如通过血清磷酸盐的AUC确定或潜在地骨治疗益处的每月剂量效应不成比例。

[0516] 实施例3：用KRN23抑制FGF23导致增加的骨重塑

[0517] 本发明的发明人观察到针对FGF23的抗体(例如，KRN23)对FGF23的抑制在治疗和逆转由成人和儿童的XLH引起的骨软化症的病理变化中的特定作用。利用KRN23的治疗校正磷酸盐体内平衡，如先前已知的。新颖和出人意料的是，FGF23的抑制激活骨重塑的显著增加(其中观察到骨形成标志物诸如P1NP(血清1型前胶原/N-末端)和骨钙蛋白的增加)，也增加了骨再吸收的标志物CTX(羧基末端胶原交联)，参见下表18至21。低的骨重塑反映了骨软化症的组织病理学变化特征，特别是长的“矿化滞后时间”以及骨质和骨质壁厚度的增加，这解释了因矿化骨的不存在而导致的破骨细胞活性的缺乏。虽然预期FGF23的阻断会改变肾磷酸盐再吸收、1,25VitD产生和增加的骨矿化，但临床数据还表明骨重塑(形成和再吸收)的增加将逆转骨软化症和恢复骨结构、密度以及改善骨质量，从而预防弓形并允许骨骼的正常成形。

[0518] 骨形成和再吸收的增加是新型附加机制，通过该机制，XLH中的潜在骨病变，特别是骨软化症可被治愈。本发明还假定，骨形成和再吸收的标志物的测量也可以是监测骨的再生和不良矿化骨对正常层状矿化骨的替换的方式。由于这可以被主动控制，因此KRN23或类似的FGF23试剂的给药可基于骨再吸收和合成标志物(作为与骨愈合相关的评分)来进行调节。

[0519] XLH的先前治疗由利用口服磷酸盐和骨化三醇或其它维生素D类似物的补充疗法组成，该治疗可改善XLH疾病的一些方面，但其不增加骨重塑，因此不清楚其是否可改善该患者的骨软化症。骨软化症是成年XLH患者具有骨痛、微型骨折和应力性骨折、骨折愈合延迟的原因。我们先前在XLH模型小鼠中施用FGF23抗体的研究中的活检数据显示从骨软化症至正常骨的变化和组织形态计量学骨重塑的变化。参见Aono等(Therapeutic Effects of Anti-FGF23 Antibodies in Hypophosphatemic Rickets/Osteomalacia.J Bone Miner Res.2009)。

[0520] 本发明表明，为了改善这些临床并发症，有必要激活骨重塑。该作用从未在现行的护理标准中被观察到。因此，本发明提供了通过激活骨重塑来治疗由异常FGF23信号传导引起的病症(诸如XLH)的新方法。例如，根据图16，在XLH患者中，增加的FGF23多肽导致减少的血清磷酸盐和1,25(OH)$_2$D，这导致骨矿化减少(骨软化症)。骨软化症又导致降低的破骨细胞活性和骨重塑。结果，患者经历差的骨质量和疼痛，诸如骨畸形、骨折和缓慢的骨折愈合。抗FGF23配体诸如KRN23的施用将抑制FGF23信号传导，使血清磷酸盐和1,25(OH)$_2$D正常化，从而导致骨矿化的增加和骨软化症的校正。结果，破骨细胞和成骨细胞活性以及骨重塑被

上调，并且质量差的骨被正常板层骨替换，这最终导致恢复的骨骼健康和骨折愈合。

[0521]

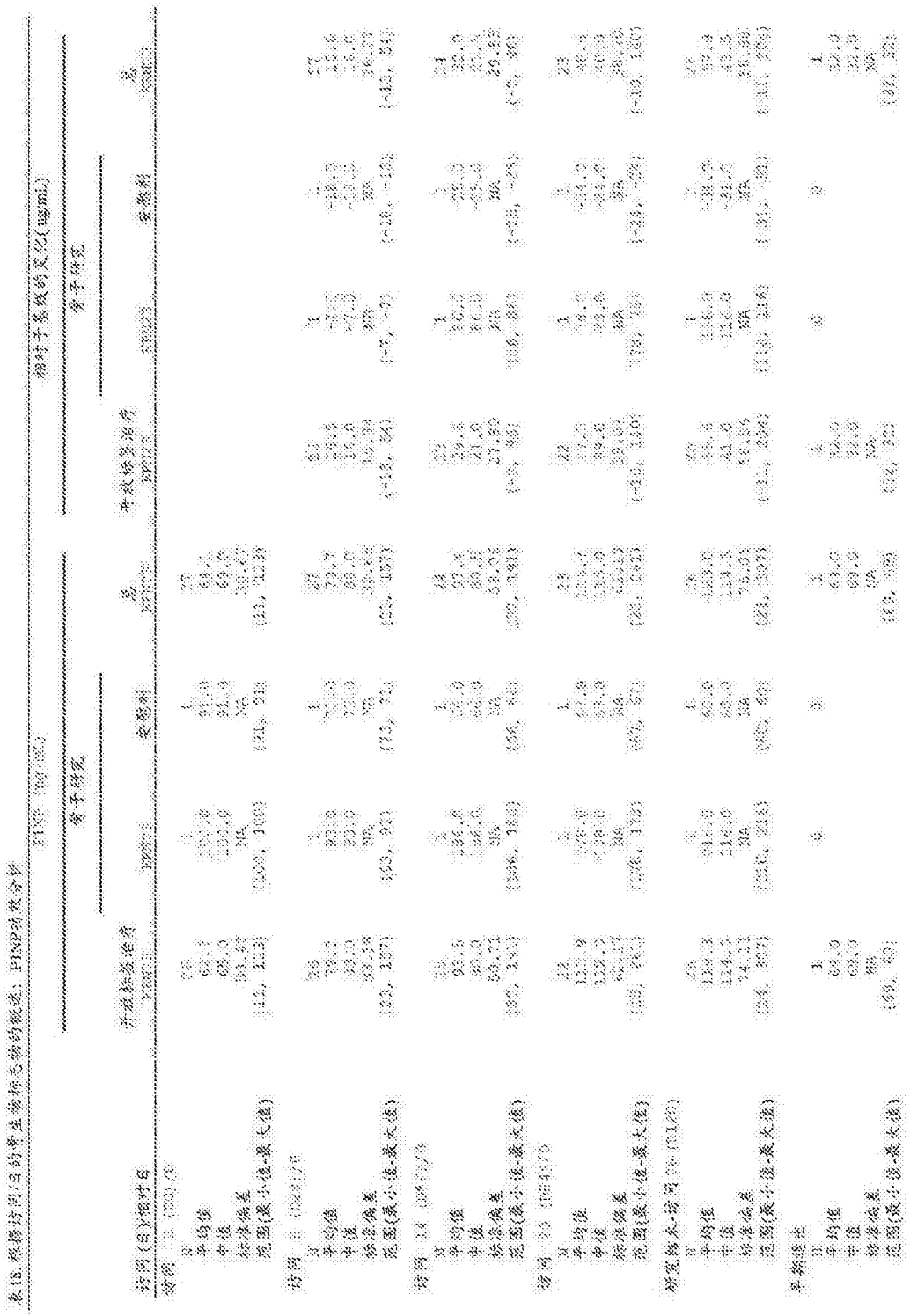
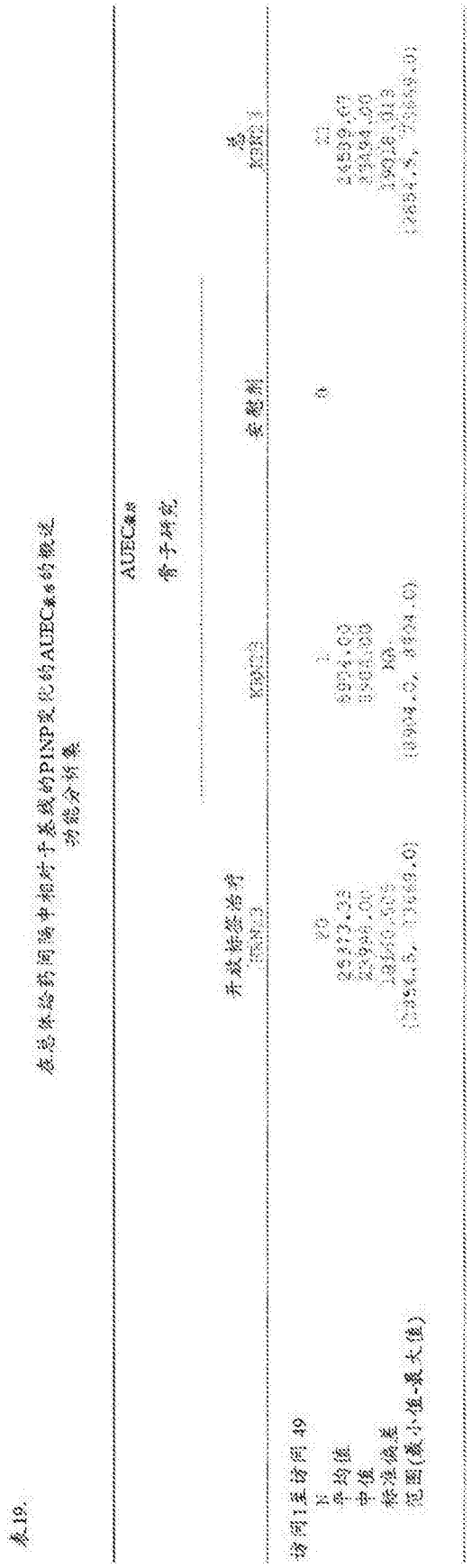


表18.疾病活动性(自)对多发骨髓瘤患者的影响：PINP的双分析

[0522]

表19.

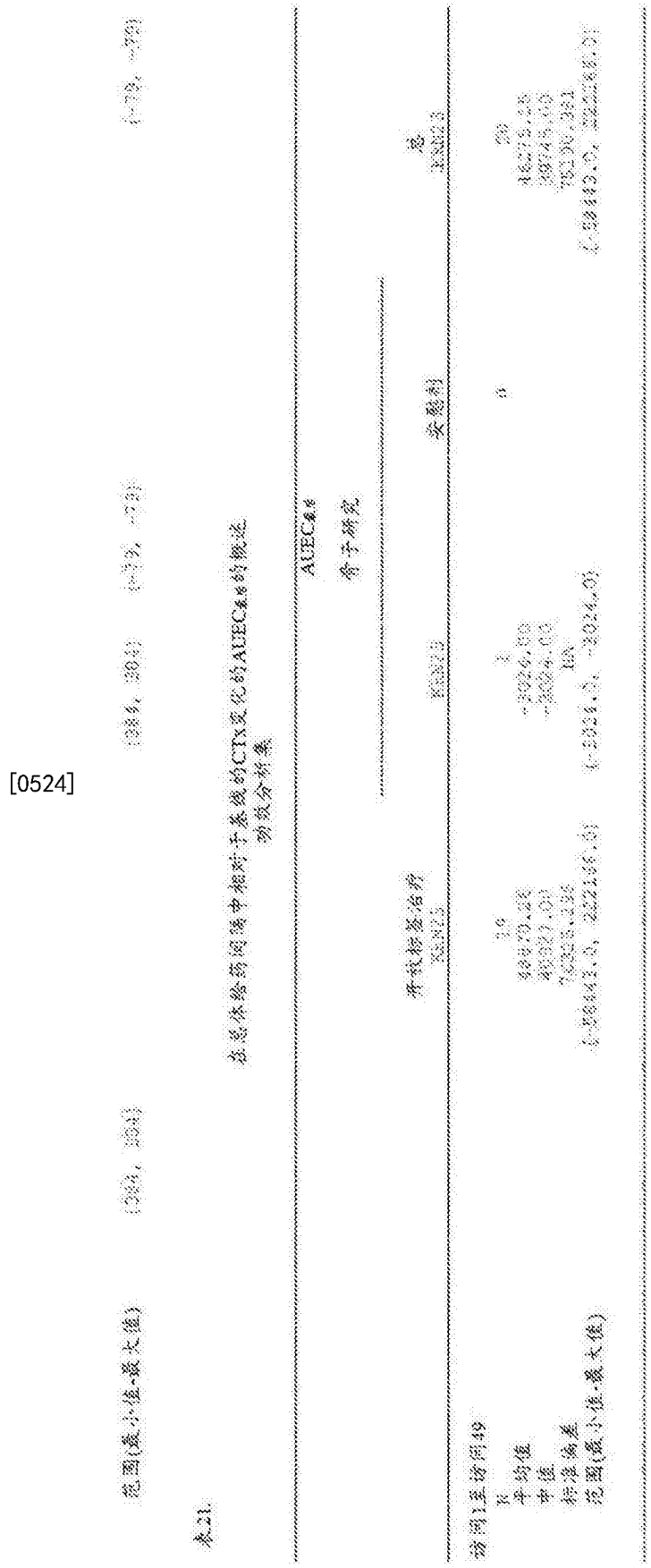

在总体给药间隔中相对于基线的PINP变化的ALBEC#6的概述
功能分析集
ALBEC#6
骨子研究
开放标签治疗
ESC13
ESC13
安慰剂
总
ESC13
访问1至访问49
N
平均值
中值
标准偏差
范围(最小值-最大值)
210
25177.23
23694.00
7840.535
(7952.0, 71668.0)
1
9971.00
9971.00
NA
(9971.0, 9971.0)
211
24559.67
23694.00
7926.013
(7952.0, 71668.0)

[0523]

表20.根据研究1B的骨生物标志物的概述：CTx的概念分析

	CTX (ng/mL)						相对于基线的变化 (ng/mL)					
	骨子研究			鼻	并发标签药物		骨子研究			鼻		
	并发标签药物											
访问 (D)/预计 B	200mg	300mg	安慰剂	总数	200mg	300mg	安慰剂	总数				
访问 2 (D2)/D												
n	28	1	1	30	25	1	1	27				
平均值	294.43	330.40	213.00	295.10	294.32	330.40	213.00	293.26				
中值	298.21	330.40	213.00	298.21	298.21	330.40	213.00	298.21				
标准偏差	87.235	28	28	89.330	87.235	28	28	89.330				
范围(最小值-最大值)	(114, 1889)	(290, 371)	(193, 233)	(114, 1889)	(114, 1889)	(290, 371)	(193, 233)	(114, 1889)				
访问 3 (D28)/D												
n	26	2	1	29	25	2	1	28	1	1	1	28
平均值	275.42	325.19	208.00	277.24	274.32	325.19	208.00	277.24	-19.00	103.00	103.00	29.31
中值	255.18	325.19	208.00	260.10	255.18	325.19	208.00	260.10	-19.00	103.00	103.00	-9.13
标准偏差	87.179	88	88	91.116	87.179	88	88	91.116	88	88	88	101.806
范围(最小值-最大值)	(171, 540)	(263, 387)	(208, 208)	(171, 540)	(171, 540)	(263, 387)	(208, 208)	(171, 540)	(-19, -19)	(103, 103)	(103, 103)	(-208, 413)
访问 4 (D56)/D												
n	26	1	1	28	25	1	1	27	1	1	1	28
平均值	338.19	528.99	213.00	350.94	337.32	528.99	213.00	348.29	25.00	198.99	0.00	66.67
中值	335.53	528.99	213.00	339.53	335.53	528.99	213.00	339.53	25.00	198.99	0.00	33.16
标准偏差	144.132	28	28	137.132	144.132	28	28	137.132	28	28	28	270.592
范围(最小值-最大值)	(206, 1370)	(509, 549)	(213, 213)	(206, 1370)	(206, 1370)	(509, 549)	(213, 213)	(206, 1370)	(-19, -19)	(199, 199)	(0, 0)	(-208, 1370)
访问 5 (D84)/D												
n	23	1	1	25	24	1	1	26	1	1	1	27
平均值	391.26	1269.99	678.00	464.24	391.26	1269.99	678.00	464.24	97.00	741.00	465.00	117.15
中值	365.53	1269.99	678.00	421.10	365.53	1269.99	678.00	421.10	97.00	741.00	465.00	28.13
标准偏差	121.03	28	28	187.100	121.03	28	28	187.100	28	28	28	278.775
范围(最小值-最大值)	(174, 599)	(1269, 1269)	(678, 678)	(174, 1269)	(174, 599)	(1269, 1269)	(678, 678)	(174, 1269)	(-139, 301)	(741, 741)	(465, 465)	(-139, 1269)
研究结束-访问 5/7 (D126)												
n	21	1	1	23	20	1	1	22	1	1	1	23
平均值	350.43	220.00	500.00	363.13	350.43	220.00	500.00	363.13	-41.00	-41.00	-13.00	-25.65
中值	339.13	220.00	500.00	339.13	339.13	220.00	500.00	339.13	-25.00	-41.00	-13.00	-25.65
标准偏差	113.477	28	28	108.133	113.477	28	28	108.133	28	28	28	28
范围(最小值-最大值)	(135, 617)	(220, 220)	(500, 500)	(135, 617)	(135, 617)	(220, 220)	(500, 500)	(135, 617)	(-25, -25)	(-41, -41)	(-13, -13)	(-166, 166)
手术退出												
n	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
平均值	304.43			304.43	304.43			304.43				-19.00
中值	304.43			304.43	304.43			304.43				-19.00
标准偏差	28			28	28			28				28

[0524]



[0525] 实施例4：评估抗FGF23抗体KRN23在患有X连锁低磷酸盐血症(XLH)的儿科患者中的药效动力学和安全性的随机化的、开放标签、剂量发现的2期研究

[0526] 原理：

[0527] X-连锁低磷酸盐血症(XLH)是肾磷酸盐消耗的病症，并且是最常见的可遗传形式的佝偻病。在XLH患者中，高循环水平的成纤维细胞生长因子23(FGF23)损害肾中的正常磷酸盐再吸收。低磷酸盐血症和低正常循环1,25-二羟基维生素D(1,25(OH)$_2$D)水平是典型的生物化学发现。低血清磷水平导致骨的低矿化和相关异常性，包括佝偻病、腿的弓弯和矮小身材。目前的护理标准(SOC)疗法由多个每日剂量的口服磷酸盐联合适当剂量的活性维生素D代谢物组成。当采用高度依从性和监测时，SOC疗法可改善骨骼疾病，但通常不能完全解决骨和生长异常，其也不能靶向疾病的病理生理学原因：由高FGF23水平诱导的肾磷酸盐消耗。SOC疗法还需要仔细监测，以避免潜在的风险，诸如肾钙质沉积、高钙尿症和甲状旁腺功能亢进。显然需要更高效、更安全且更方便的疗法。

[0528] KRN23是重组的完全人单克隆IgG1抗体，其被开发来通过结合FGF23并抑制其活性来治疗XLH，从而恢复正常的磷酸盐体内平衡。已在患有XLH的成人中进行了三个临床试验。1期研究建立了KRN23的药代动力学(PK)谱。1/2期研究和相关的扩展研究评价了KRN23对磷酸盐代谢的药效动力学(PD)和磷酸盐-钙矿物质对照系统的相关量度。来自这些研究的安全性数据已表明，单次和重复的每月剂量中高达1.0mg/kg的KRN23被成年XLH受试者良好地耐受。KRN23充分升高血清磷水平，以使得可预期骨生理、结构和功能的改善。这些数据支持开始进一步研究以评价KRN23在经历与XLH相关的最严重的身体和健康表现的儿童中的治疗益处。目前，在儿科XLH患者中没有批准的治疗和未满足的医疗高需要。

[0529] 患有XLH的成人和儿童具有相同的潜在缺陷，但处于疾病的不同阶段。在儿童期，正常磷水平更高以促进骨形成，而在成年人中，正常范围更低，与对骨形成的需求减少相符。因此，对于儿科低磷酸盐血症患者，更小的更频繁的给药可能是优选的，以在没有平台的情况下最大化治疗效果、驱动血清磷水平更接近正常范围并使谷最小化。该2期研究将检查在儿科XLH患者中以多剂量和剂量方案施用的KRN23的PD和安全性。

[0530] 研究将由两个时期组成：16周的个体剂量滴定期和48周的治疗期。将在3个起始剂量水平评价KRN23的剂量反应。也将比较每月(Q4)和每两周(即每隔一周；Q2)给药方案。根据血清磷水平，KRN23给药将根据需要每4周单独地进行一次调整。目标是在目标范围内实现稳定的血清磷水平，同时最小化钙控制系统的变化。本研究中收集的数据将建立给药策略，并为患有XLH儿童的3期临床试验的设计和终点选择提供信息。

[0531] 目的

[0532] 所述研究的目的是：

[0533] • 基于在儿童XLH患者中的安全性和PD效应，确定KRN23的剂量和给药方案

[0534] • 建立KRN23对患有XLH的儿童的治疗的安全谱，包括异位矿化风险、心血管效应和免疫原性谱

[0535] • 在儿科XLH患者中表征在每月(Q4)和每两周(Q2)剂量方案中测试的KRN23剂量的PK/PD

[0536] • 在儿科XLH患者中测定KRN23治疗对骨健康的标志物的PD效应

[0537] • 获得KRN23对骨健康和畸形、肌力和运动功能的临床影响的初步评估

[0538] • 在儿科XLH患者中获得KRN23对患者报告的结果(包括疼痛、残疾和生活质量)的影响的初步评估

[0539] 研究设计和方法：

[0540] 本研究是随机化的、多中心、开放标签、剂量发现2期研究。该研究将在5-12岁的患有XLH的青春期前儿童中进行，以评估每月(Q4，28天±3天)或每二周(Q2，14天±2天)经由皮下(SC)注射施用(持续总共64周)的KRN23的PD和安全性。研究由16周个体剂量滴定期、接着48周治疗期组成。研究将招募约30名患有XLH和具有骨病的射线照相证据的儿科患者。受试者将需要在随机化之前和在整个研究持续过程中中断口服磷酸盐和维生素D代谢物疗法。

[0541] 本研究中将有3个组群(每组群，n＝10)；各自具有Q4(n＝5)和Q2(n＝5)给药组。受试者将以1:1随机化至每个组群内的Q4或Q2给药方案；将根据受试者性别对随机化分层。为了保持一定水平的性别平衡，在研究中可招募任一性别不能超过20名患者。组群将按顺序招募。第一组群将检查最低剂量(0.2mg/kg Q4和0.1mg/kg Q2)，并被首先招募。作为该儿科群体中的附加预防措施，第二组群(0.4mg/kg Q4和0.2mg/kg Q2)直至第一个组群中的第4名受试者完成第4周访问才开始给药。将向第三组群施用最高的起始剂量(0.6mg/kg Q4和0.3mg/kg Q2)。

[0542] 初始的16周期滴定期旨在鉴定获得目标峰值PD效应所需的KRN23剂量。目的是鉴定个体化的KRN23剂量，所述剂量将血清磷水平维持在目标范围内，然而所述剂量水平不超过Q4方案的2.0mg/kg和Q2方案的1.0mg/kg。基于KRN23的峰值PD效应，本研究的目标空腹血清磷范围为3.5-4.5mg/dL(1.13-1.45mmol/L)。

[0543] 视需要，将基于剂量后2周后(峰值)的空腹血清磷水平，每4周调整一次剂量。如果峰值空腹血清磷水平超出目标范围，则将KRN23剂量滴定方案(表22)用作指导。如果血清磷水平不断升高但还到滴定期结束时还未达到可接受的目标范围，则只要不存在安全问题，滴定可以继续到治疗期，直至达到目标范围。

[0544] 表22:KRN23剂量滴定方案

[0545]

血清磷 (剂量后 2 周)	**剂量调整 [1]**
<3.5 mg/dL[2] <1.13 mmol/L	在 2 周内，使剂量增加 0.1 mg/kg(对于 Q2)或 0.2 mg/kg(对于 Q4)
3.5–4.5 mg/dL 1.13– 1.45 mmol/L	重复先前剂量
>4.5 mg/dL(1.45 mmol/L)且≤年龄调整的 ULN	在 2 周内，使剂量减少 0.1 mg/kg(对于 Q2)或 0.2 mg/kg(对于 Q4)
>年龄调整的 ULN	跳过接下来的 2 个剂量(对于 Q2)或跳过下一个剂量(对于 Q4)，然后重新开始以最后剂量水平的给药

[0546] [1]对分配到Q2方案的受试者的剂量调整将仅在连续2次峰值测量后进行。

[0547] [2]如果在2个连续剂量递增后受试者的血清磷水平没有升高(如通过不超过0.1mg/dL的变化所定义的)，即使目标范围还未达到，则先前的剂量将被认为是该受试者的最优化剂量并且不再升高。

[0548] 在滴定期结束时，30名受试者的群体将基本上由两个15名受试者的组组成，每组具有以Q4周或Q2周频率进行的KRN23的个体优化的给药。计划在滴定期结束时(第16周)进

行安全性分析和选择PD数据。在治疗期的第一个24周(第40周)之后计划第二次分析以将治疗结果与基线(剂量前)进行比较。图17提供了整个研究设计的示意图。

[0549] 受试者数量：

[0550] 在研究中将招募约30名儿科受试者。退出研究或从研究中移除的受试者可根据具体情况更换。

[0551] 纳入和排除的诊断和标准：

[0552] 有资格参与本研究的个人必须满足所有以下标准：

[0553] 1)男性或女性,年龄5-12岁(包括5和12岁),具有开放的生长板

[0554] 2)基于乳房和睾丸发育的2个或更少的Tanner分期(仅在≥8岁的儿童中评估的)

[0555] 3)XLH的诊断由以下内容之一支持：

[0556] •确认患者中的PHEX突变或具有适当的X连锁遗传的直接相关的家族成员

[0557] •血清iFGF23水平≥30pg/mL,通过Kaino测定

[0558] 4)与XLH相关的生物化学发现,包括：

[0559] •血清磷≤2.8mg/dL(0.904mmol/L)*

[0560] •在年龄调整的正常范围内的血清肌酐*

[0561] 5)矮小身材,如由站立高度<25%百分位数定义的(考虑了年龄和性别)(按照CDC 2000)

[0562] 6)活动性骨病的射线照相证据,包括手腕和/或膝盖的佝偻病,和/或股骨/胫骨弓弯

[0563] 7)愿意提供收集历史生长数据、生物化学数据和射线照相数据和疾病史的以前医疗记录。

[0564] 8)在解释研究的性质之后,以及在任何研究相关程序之前,提供书面或口头同意(如可能)和法定授权代表的书面知情同意,

[0565] 9)研究者认为,必须愿意并能够完成研究的所有方面、坚持研究访问日程并遵守评估。

[0566] 符合以下排除标准中的任一项的个体将无资格参加研究：

[0567] 1)在筛选访问2之前14天内药理学维生素D代谢物或类似物(例如骨化三醇、度骨化醇和帕立骨化醇)的使用;冲洗将在筛选期期间进行

[0568] 2)在筛选访问2之前7天内使用口服磷酸盐;冲洗将在筛选期期间进行

[0569] 3)在筛选访问1之前7天内使用氢氧化铝抗酸剂(例如Maalox®和Mylanta®)、全身皮质类固醇和噻嗪

[0570] 4)筛选访问1之前1年内使用生长激素

[0571] 5)在筛选访问1之前2年内使用双膦酸盐6个月或更长时间

[0572] 6)根据基于以下量表分级≥3的肾脏超声的肾性淋巴肉芽肿的存在：

[0573] 0=正常

[0574] 1=围绕延髓锥体的微弱的高回声边缘

[0575] 2=更强烈的回声边缘,回声微弱地填充整个锥体

[0576] 3=遍及锥体的均匀强烈的回声

[0577] 4=石头形成:锥体尖端处回声的孤立病灶

[0578] 7)在临床试验期内计划或推荐的骨科手术,包括钉、8-板或截骨术

[0579] 8)低钙血症或高钙血症,定义为超出年龄调整的正常极限的血清钙水平*

[0580] 9)由研究者确定的三级甲状旁腺功能亢进的证据

[0581] 10)在筛选访问1之前2个月内使用药物抑制PTH(例如Sensipa®,西那卡塞)

[0582] 11)调查人员认为,任何条件的存在或历史使受试者处于不良治疗依从性或不完成研究的高风险。

[0583] 12)干扰研究参与或影响安全的共存疾病或疾患的存在

[0584] 13)对人免疫缺陷病毒抗体、乙型肝炎表面抗原和/或丙型肝炎抗体呈阳性

[0585] 14)复发性感染或易感染或已知免疫缺陷的病史

[0586] 15)在筛选访问1之前90天内治疗性单克隆抗体的使用或对任何单克隆抗体的变应反应或过敏反应的历史

[0587] 16)在研究者的判断中,将受试者置于增加的不利作用的风险中的对KRN23赋形剂的任何过敏的存在或历史。

[0588] 17)在筛选前30天内使用任何研究性产品或研究性医疗设备,或在完成所有预定研究评估之前对任何研究性药物的需要。

[0589] *基于在筛选访问2时收集的过夜空腹(最少8小时)值确定标准

[0590] 研究性产品、剂量和施用方式:KRN23是在含有1mL浓度为10mg/mL或30mg/mL的KRN23的一次性使用的5mL小瓶中的无菌、透明、无色和无防腐剂的溶液。受试者将经由至腹部、上臂和大腿的SC注射接受研究药物;注射部位将在每次注射时轮换。受试者将从最低剂量组开始依序地被招募至组群中,并随机化至给药方案(Q2或Q4)(图2.1),然后单独滴定以实现3.5-4.5mg/dL(1.13-1.45mmol/L)的目标过夜空腹血清磷范围。本方案中允许的最大剂量是2.0mg/kg(对于Q4方案)和1.0mg/kg(对于Q2方案)。

[0591] 参考疗法、剂量和施用方式:研究设计是开放标签;所有受试者将接受研究性产品。在本研究中不施用安慰剂或参考疗法。

[0592] 治疗持续时间:该研究由两个时期组成:16周的个体剂量滴定期,随后是48周的治疗期。本研究计划的治疗持续时间为64周。

[0593] 评价标准:

[0594] 药效动力学*:

[0595] • 血清磷

[0596] • 血清1,25(OH)2D

[0597] • 尿磷

[0598] • 磷酸盐再吸收:磷酸盐的肾小管最大再吸收率与肾小球滤过率的比率(TmP/GFR),以及磷酸盐的肾小管再吸收(TRP)

[0599] • 骨生物标志物:前胶原1型N-前肽(P1NP)、I型胶原羧基末端交联端肽(CTx)和碱性磷酸酶(ALP)

[0600] 在8小时的最小过夜空腹时间之后和在按照给药方案施用药物之前(如果适用)收集的血液和尿液。

[0601] 功效-骨健康:

[0602] • 生长:将测量站立高度、坐位高度、臂长和腿长。

[0603] 如果有历史数据，基于站立高度的生长百分位数将在治疗之前和之后得出

[0604] • 佝偻病和骨骼(生长板)异常的严重度：使用疾病特异性定性射线照片全局变化印象(RGI-C)评分系统和开发用于营养性佝偻病的量表的改进版本的双侧后前(PA)手/腕和前后(AP)膝的中心读数

[0605] • 下肢畸形由髁间距和踝间距评估。

[0606] 在站立的长腿膜上观察到的与下肢畸形和弓弯有关的特定异常也将使用定性RGI-C评分系统来进行评价

[0607] • 矿物密度或内容物在皮质和小梁隔室处由前臂和胫骨的XtremeCT评估(根据仪器的可用性在选定部位进行)

[0608] 功效-临床结果：

[0609] • 步行能力：六分钟步行测试(6MWT)总距离和预测正常的百分比

[0610] • 总运动功能：布尼氏动作精熟度测验(Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency)-第二版(BOT-2)子测试评估奔跑速度、敏捷性和强度

[0611] • 肌肉力量：以下肌肉群组中的双侧手持测力法(HHD)：

[0612] 总抓力、膝屈肌、膝伸肌、髋屈肌、髋伸肌和髋外展肌

[0613] • 功能残基和疼痛：北美儿科小儿矫形外科学会结果数据收集仪(POSNA PODCI)

[0614] • 健康相关的生活质量：用于儿童健康调查的SF-10(SF-10)

[0615] 药代动力学：

[0616] • 血清KRN23(剂量前水平)

[0617] 安全性评估：通过不利事件(AE)和严重不利事件(SAE)的发生率、频率和严重性评价安全性，包括从基线至预定时间点的临床上有意义的变化。一般安全性变量包括：

[0618] • 生命体征和体重

[0619] • 间隔史和体检

[0620] • GFR

[0621] • 化学、血液学和尿分析，包括目标额外KRN23/XLH生化参数(血清25(OH)D、淀粉酶、肌酐和iFGF23[总的、结合的和未结合的])

[0622] • 抗KRN23抗体测试和剂量限制性毒性

[0623] • 伴随药物

[0624] 异位矿化安全性评估包括：

[0625] • 肾脏超声波

[0626] • ECHO和ECG

[0627] • 血清钙、磷和iPTH;尿钙和肌酐

[0628] 数据监测委员会(DMC)：包括在代谢骨疾病和在儿童临床试验的进行方面具有专业知识的成员的独立的DMC将在整个试验中在常规基础上发挥监测受试者安全性的咨询能力。DMC还将满足季度数据综述。

[0629] 统计方法：在统计分析计划中，将提供统计评价的完整描述。

[0630] 样本大小：每组群10人的样本大小将提供至少90％的动力来检测至少0.8mg/dL的相对于基线的血清磷增加，假定在双侧水平的显著性为0.05下标准偏差为0.7mg/dL或更小。另外，总共30名受试者的样本大小(15名受试者按照Q4或Q2方案)将提供至少90％的动

力来检测两个给药方案之间的0.5mg/dL差异，假定标准偏差为0.4且双侧水平的显著性为0.05。基于迄今为止KRN23的临床经验，为磷酸盐和矿物质控制充分提供动力。为骨健康提供动力的程度将取决于未知的预期效果。然而，基于利用口服磷酸盐替代疗法的现有经验，为足够的磷酸盐控制提供动力应为改善骨健康提供潜力。

[0631] 药效动力学和功效分析：在第40周和第64周进行比较两种给药方案的PD和功效的分析，其中以第0周作为基线。另外，在每个组群已完成滴定期后(第16周)，对每个组群和组群内的每个剂量方案的PD和安全性数据进行概述。描述性统计将用于概述数据。对于连续变量，将提供平均值、标准误差、中值、最小值和最大值。对于离散数据，将提供频率和百分比分布。将概述和评价随时间的变化和功效与PD变量的关联性。

[0632] 安全性分析：接受任何量的研究药物的所有受试者将被包括在安全性分析中。将评估组群中每个组群和组群内的每个剂量方案的安全性。

[0633] 在成年XLH受试者中进行实施例1的多剂量、剂量递增1/2期研究。KRN23在4次受试者内递增剂量(0.05mg/kg→0.1mg/kg→0.3mg/kg→0.6mg/kg)的SC施用(每28天施用一次)后被良好耐受。具有在目标范围(>2.5至≤3.5mg/dL)内的血清磷水平的KRN23治疗的受试者的比例随KRN23剂量水平升高而增加，但在任何时间点在任何受试者中没有超过正常值的上限(4.5mg/dL)。在研究中注意到血清KRN23浓度与血清磷水平之间的直接PK-PD关系。在实施例2的相关扩展研究中，每月施用高达1.0mg/kg KRN23的剂量在48周的时期内被成年XLH受试者良好耐受。

[0634] 患有XLH的成人和儿童具有相同的潜在缺陷，但是处于疾病的不同阶段。在儿童期，正常磷水平更高以促进骨形成，而在成年人中，正常范围更低，这与对骨形成的需求减少相符。XLH的成功治疗需要血清磷水平的持续升高(Carpenter等，2011)。对于儿科低磷血症患者，更小的更频繁的给药可能是优选的，以通过维持血清磷水平更接近正常范围并使水波谷最小化来最大化治疗效果。因此，本研究的关键目的是确定儿科XLH患者的最佳KRN23给药方案，并鉴定可接受的剂量，所述剂量允许改善佝偻病和相关的临床后果，同时避免高钙尿、高钙血症和甲状旁腺功能亢进。

[0635] 本研究的剂量发现目标是鉴定将血清磷水平维持在目标范围内的个体化KRN23剂量。剂量发现将在三个不同的给药组群中逐步进行，每个给药组群评价不同的起始剂量水平和剂量方案(Q4或Q2)。所有三个组群的起始剂量低于在成年XLH中研究的最高剂量(每月施用1mg/kg)。剂量递增将基于PD对血清铁、安全性和耐受性的影响来单独地滴定。将在16周的时期中，以逐步、受控的方式起始和滴定给药，以实现在目标范围内低于年龄调整的正常值的上限的血清磷水平。

[0636] 由于生长中的儿童中的磷需要大于成人中对磷的需要，因此该设计提供使剂量水平升高至高达2.0mg/kg(对于Q4方案)和1.0mg/kg(对于Q2方案)的规定。以前在成人XLH患者中利用KRN23的研究未显示任何“脱靶”效应，因此，预期安全谱仅与PD效应(基本上增加的血清磷)相关。由于血清磷目标范围被定义为远低于正常值的上限，因此剂量相关安全性问题的可能性低。来自这些前述研究的关于磷酸盐控制的功效数据也表明，在0.6-1.0mg/kg之间存在有效的平台，在其中磷酸盐代谢明显不同的儿科患者中可以是这样的情况或可以不是这样的情况。因此，如果基于成人数据的预期剂量不足以在所接受的安全范围内实现血清磷的可接受的增加，则该方案允许有限的灵活性来适应递增地更高剂量。

[0637] 基于剂量后约14天的KRN23的峰值PD效应，本研究的目标空腹血清磷范围为3.5-4.5mg/dL(1.13-1.45mmol/L)。目标范围表示儿童中正常值的低等至中等范围。该水平足以改善佝偻病和其它骨缺陷，同时最小化异位矿化的风险。视需要，基于根据下述滴定方案的剂量后2周(峰值)空腹血清磷水平，每4周调整剂量。如果峰值空腹血磷水平超出目标范围，则将滴定方案(表23)用作剂量调整的指南。如果血清磷水平上升但到滴定期结束时还未达到可接受的目标范围，则只要没有安全性问题，滴定可以继续至治疗周期，直到达到目标范围。

[0638] 表23:KRN23剂量滴定方案

[0639]

血清磷 (剂量后 2 周)	剂量调整 [1]
<3.5 mg/dL [2] <1.13mmol/L	在 2 周内，使剂量增加 0.1 mg/kg(对于 Q2)或 0.2 mg/kg(对于 Q4)
3.5–4.5 mg/dL 1.13– 1.45mmol/L	重复先前的剂量
>4.5 mg/dL(1.45mmol/L)且≤年龄调整的 ULN	在 2 周内，使剂量增加 0.1 mg/kg(对于 Q2)或 0.2 mg/kg(对于 Q4)
>年龄调整的 ULN	跳过接下来的 2 个剂量(对于 Q2)或跳过下一个剂量(对于 Q4)，然后重新开始以最后剂量水平的给药

[0640] [1]对分配到Q2方案的受试者的剂量调整将仅在连续2次峰值测量后进行。

[0641] [2]如果在2个连续剂量递增后受试者的血清磷水平没有升高(如通过不超过0.1mg/dL的变化所定义的)，即使目标范围还未达到，则先前的剂量将被认为是该受试者的最优化剂量并且不再升高。

[0642] 本研究中计划的治疗持续时间为64周。研究由两个时期组成:16周的个体剂量滴定期，随后48周的治疗期。

[0643] 实施例5:儿科2期研究的初步结果

[0644] 本实施例说明，KRN23的Q2W给药提供了血清磷水平的稳定和平稳的升高，而Q4W给药方案产生更大的血清磷峰和谷。

[0645] 在本实施例中，在Q2W治疗组中有18名XLH患者，具有3个组群:(1)具有0.1mg/kg的起始剂量，(2)具有0.2mg/kg的起始剂量，和(3)具有0.3mg/kg的起始剂量。在Q4W治疗组中也有18名患者，具有3个组群:(1)具有0.2mg/kg的起始剂量，(2)具有0.4mg/kg的起始剂量，和(3)具有0.6mg/kg的起始剂量。患者的年龄范围为5-12岁，平均年龄为8.2岁。

[0646] 如实施例4所述，研究的计划持续时间为64周，且由两个时期组成:16周的个体剂量滴定期，随后48周的治疗期。Q2W治疗组在整个16周治疗中的血清磷水平示于图18中，其说明血清磷水平在利用KRN23的16周治疗期间的相对稳定和平稳的升高。相比之下，Q4W治疗组中的血清磷水平显示更大的峰和谷，如图19所示。图20中说明了跨所有组群的Q2W治疗组中的血清磷水平对比Q4W治疗组中的血清磷水平的并排比较。整个24周中的Q2W和Q4W治疗组中血清磷水平的数字说明示于下表24中。

[0647] 表24:根据方案的血清磷水平-总体

[0648]

	方案	W0	W14	W16	W22	W24
N	Q2	18	17	18	11	9
	Q4	18	17	17	12	10
平均血清 P；mg/dL	Q2	2.486	3.071	3.050	3.218	3.400
	Q4	2.272	3.300	2.529	3.325	2.830
平均血清 P；Δ vs. BL	Q2	-	0.571	0.567	0.673	0.700
	Q4	-	1.012	0.229	1.033	0.460
在目标范围内；N (%)	Q2	-	5 (29.4%)	9 (50%)	6 (54.5%)	7 (77.8%)
	Q4	-	12 (70.6%)	0 (0%)	9 (75.0%)	2 (20.0%)

[0649] 与对于血清磷水平的观察结果类似，Q2W治疗组中的TmP/GFR水平与Q4W治疗组相比也以更平稳和更稳定的速度升高。Q2W治疗组在整个16周治疗中的TmP/GFR水平示于图21，而Q4W治疗组中的TmP/GFR水平示于图22。跨所有组群的Q2W治疗组中对比Q4W治疗组中的TmP/GFR水平的并排比较说明于表23中。在下表25中显示了Q2W和Q4W治疗组在整个24周中的血清磷水平的数字说明。

[0650] 表25：根据方案的TmP/GFR水平-总体

[0651]

	方案	W0	W14	W16	W24
N	Q2	18	17	18	7
	Q4	17	16	16	8
平均 Tmp/GFR；mg/dL	Q2	2.249	3.136	3.126	3.479
	Q4	1.987	3.418	2.298	2.644
平均 Tmp/GFR；Δ vs. BL	Q2	-	0.864	0.876	1.054
	Q4	-	1.327	0.249	0.503

[0652] 1,25(OH)$_2$D的水平遵循与血清磷相似的谱。Q2W和Q4W治疗组在整个28周中的1,25(OH)$_2$D水平的数字说明示于下表26中。

[0653] 表26：根据方案的1,25(OH)$_2$D水平-总体

[0654]

	方案	W0	W14	W16	W28
N	Q2	18	17	18	7
	Q4	17	16	16	8
平均 $1,25(OH)_2D$；pg/mL	Q2	40.083	65.607	59.776	86.460
	Q4	40.578	77.775	50.639	47.933

[0655] 还测量骨生物标志物血清碱性磷酸酶(ALP)的水平，并且该水平显示两种治疗方案随时间推移的降低，如图24中所说明。

[0656] 在安全性方面，在整个16周的治疗中未观察到严重的不利事件，并且没有导致中断的不利事件。这表明KRN23在Q2W和Q4W给药方案的前16周是安全和良好耐受的。在血清和尿钙水平上也无可观察到的变化，并且存在平均iPTH的最小变化，与在成人中观察到的相似。最后，看到FGF23水平在KRN23治疗过程中升高，如下表27中所说明。

[0657] 表27：根据方案的iFGF23水平-总体

[0658]

	方案	基线	W8	W16	W28
N	Q2	18	18	18	4
	Q4	18	18	18	5
平均 iFGF23；pg/mL	Q2	163.6	144655.6	231368.9	314650.0
	Q4	165.7	101815.6	149015.0	131994.0

[0659] 总之，在成人和儿科患者中，血清磷水平的剂量反应似乎是相似的，与Q2W方案中的稳定得多和更稳定的增加相比，在Q4W方案中观察到明显的峰和谷。本实施例中的结果进一步指明，响应于1mg/kg的KRN23治疗剂，血清磷水平升高约1mg/dL。另外，在对Q2W和Q4W给药的响应方面，TmP/GFR和1,25(OH)$_2$D水平通常遵循与血清磷水平相同的谱，而在Q2W给药治疗组中存在随时间推移更稳定和平稳的增加。

[0660] 本文引用的每个和每一个专利、专利申请和公开的公开内容，包括权利要求、图和/或附图，在此通过引用整体并入本文。

[0661] 除非另有定义，否则本文中的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文描述的那些方法和材料类似或等同的任何方法和材料，但本文描述了优选的方法和材料。出于所有目的，所引用的所有公开、专利和专利公开通过引用整体并入本文。

[0662] 本文所论述的公开仅针对它们在本申请提交日之前的公开内容而提供。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明不能因为是在先发明而先于这些公开。

[0663] 尽管已经结合本发明的具体实施方案描述了本发明，但是应当理解，本发明能够进行进一步的修改，并且本申请旨在覆盖本发明的任何变化、用途或改变，所述变化、用途或改变一般遵循本发明的原理，并且包括诸如落在本发明所属领域内的已知或常规实践内，和可应用于上文阐述的基本特征以及落在所附权利要求的范围内的对本公开的偏离。

序列表

<110> Ultragenyx Pharmaceutical, Inc.
Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
Kakkis, Emil D.
San Martin, Javier
Sudo, Tomohiro
<120> 用于最佳骨形成的血清磷酸盐的有效和高效控制
<130> ULPI-022/01WO 315613-2246
<150> US 62/009,474
<151> 2014-06-09
<160> 17
<170> PatentIn 3.5版
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体重链可变区CDR1
<400> 1
Asn His Tyr Met His
1 5
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体重链可变区CDR2
<400> 2
Ile Ile Asn Pro Ile Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体重链可变区CDR3
<400> 3

Asp Ile Val Asp Ala Phe Asp Phe
1 5
<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体轻链可变区CDR1
<400> 4
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Val
1 5 10
<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体轻链可变区CDR2
<400> 5
Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体轻链可变区CDR3
<400> 6
Gln Gln Phe Asn Asp Tyr Phe Thr
1 5
<210> 7
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> KRN23抗体重链
<400> 7
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ile Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ile Val Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 8
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> KRN23抗体轻链
<400> 8

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Tyr Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 9
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> C10抗体重链
<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ile Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Val Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 10
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> C10抗体轻链

<400> 10

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Tyr Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 蛋白水解切割位点

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (2)..(2)

<223> 可为His
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (3)..(3)
<223> 可为Thr
<400> 11
Arg Xaa Xaa Arg
1
<210> 12
<211> 251
<212> PRT
<213> 智人
<400> 12

```
Met Leu Gly Ala Arg Leu Arg Leu Trp Val Cys Ala Leu Cys Ser Val
1               5                  10                  15
Cys Ser Met Ser Val Leu Arg Ala Tyr Pro Asn Ala Ser Pro Leu Leu
            20                  25                  30
Gly Ser Ser Trp Gly Gly Leu Ile His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
        35                  40                  45
Asn Ser Tyr His Leu Gln Ile His Lys Asn Gly His Val Asp Gly Ala
    50                  55                  60
Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Arg Ser Glu Asp Ala
65                  70                  75                  80
Gly Phe Val Val Ile Thr Gly Val Met Ser Arg Arg Tyr Leu Cys Met
                85                  90                  95
Asp Phe Arg Gly Asn Ile Phe Gly Ser His Tyr Phe Asp Pro Glu Asn
            100                 105                 110
Cys Arg Phe Gln His Gln Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr His
        115                 120                 125
Ser Pro Gln Tyr His Phe Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ala
    130                 135                 140
Phe Leu Pro Gly Met Asn Pro Pro Pro Tyr Ser Gln Phe Leu Ser Arg
145                 150                 155                 160
Arg Asn Glu Ile Pro Leu Ile His Phe Asn Thr Pro Ile Pro Arg Arg
                165                 170                 175
His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Asp Ser Glu Arg Asp Pro Leu Asn Val
            180                 185                 190
Leu Lys Pro Arg Ala Arg Met Thr Pro Ala Pro Ala Ser Cys Ser Gln
        195                 200                 205
```

Glu Leu Pro Ser Ala Glu Asp Asn Ser Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220
Gly Val Val Arg Gly Gly Arg Val Asn Thr His Ala Gly Gly Thr Gly
225 230 235 240
Pro Glu Gly Cys Arg Pro Phe Ala Lys Phe Ile
245 250

<210> 13
<211> 251
<212> PRT
<213> 小鼠属某种
<400> 13

Met Leu Gly Thr Cys Leu Arg Leu Leu Val Gly Val Leu Cys Thr Val
1 5 10 15
Cys Ser Leu Gly Thr Ala Arg Ala Tyr Pro Asp Thr Ser Pro Leu Leu
20 25 30
Gly Ser Asn Trp Gly Ser Leu Thr His Leu Tyr Thr Ala Thr Ala Arg
35 40 45
Thr Ser Tyr His Leu Gln Ile His Arg Asp Gly His Tyr Asp Gly Thr
50 55 60
Pro His Gln Thr Ile Tyr Ser Ala Leu Met Ile Thr Ser Glu Asp Ala
65 70 75 80
Gly Ser Val Val Ile Thr Gly Ala Met Thr Arg Arg Phe Leu Cys Met
85 90 95
Asp Leu His Gly Asn Ile Phe Gly Ser Leu His Phe Ser Pro Glu Asn
100 105 110
Cys Lys Phe Arg Gln Trp Thr Leu Glu Asn Gly Tyr Asp Val Tyr Leu
115 120 125
Ser Gln Lys His His Tyr Leu Val Ser Leu Gly Arg Ala Lys Arg Ile
130 135 140
Phe Gln Pro Gly Thr Asn Pro Pro Pro Phe Ser Gln Phe Leu Ala Arg
145 150 155 160
Arg Asn Glu Val Pro Leu Leu His Phe Tyr Thr Val Arg Pro Arg Arg
165 170 175
His Thr Arg Ser Ala Glu Asp Pro Pro Glu Arg Asp Pro Ile Asn Tyr
180 185 190
Leu Lys Pro Arg Pro Arg Ala Thr Pro Val Pro Val Ser Cys Ser Arg
195 200 205
Glu Leu Pro Ser Ala Glu Glu Gly Gly Pro Ala Ala Ser Asp Pro Leu
210 215 220

Gly Tyr Leu Arg Arg Gly Arg Gly Asp Ala Arg Gly Gly Ala Gly Gly
225 230 235 240
Ala Asp Arg Cys Arg Pro Phe Pro Arg Phe Val
245 250

<210> 14
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 枯草溶菌素样前蛋白转化酶(SPC)位点
<400> 14
Arg His Thr Arg Ser
1 5

<210> 15
<211> 910
<212> PRT
<213> 智人
<400> 15
Asp Ser Arg Asn Ala Ser Leu Pro Leu Gly Ala Pro Ser Pro Leu Gln
1 5 10 15
Pro Ala Thr Gly Asp Val Ala Ser Asp Ser Tyr Asn Asn Val Phe Arg
20 25 30
Asp Thr Glu Ala Leu Arg Glu Leu Gly Val Thr His Tyr Arg Phe Ser
35 40 45
Ile Ser Trp Ala Arg Val Leu Pro Asn Gly Ser Ala Gly Val Pro Asn
50 55 60
Arg Glu Gly Leu Arg Tyr Tyr Arg Arg Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu
65 70 75 80
Leu Gly Val Gln Pro Val Val Thr Leu Tyr His Trp Asp Leu Pro Gln
85 90 95
Arg Leu Gln Asp Ala Tyr Gly Gly Trp Ala Asn Arg Ala Leu Ala Asp
100 105 110
His Phe Arg Asp Tyr Ala Glu Leu Cys Phe Arg His Phe Gly Gly Gln
115 120 125
Val Lys Tyr Trp Ile Thr Ile Asp Asn Pro Tyr Val Val Ala Trp His
130 135 140
Gly Tyr Ala Thr Gly Arg Leu Ala Pro Gly Ile Arg Gly Ser Pro Arg
145 150 155 160
Leu Gly Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu Ala His Ala Lys Val

165 170 175

Trp His Leu Tyr Asn Thr Ser Phe Arg Pro Thr Gln Gly Gly Gln Val

180 185 190

Ser Ile Ala Leu Ser Ser His Trp Ile Asn Pro Arg Arg Met Thr Asp

195 200 205

His Ser Ile Lys Glu Cys Gln Lys Ser Leu Asp Phe Val Leu Gly Trp

210 215 220

Phe Ala Lys Pro Val Phe Ile Asp Gly Asp Tyr Pro Glu Ser Met Lys

225 230 235 240

Asn Asn Leu Ser Ser Ile Leu Pro Asp Phe Thr Glu Ser Glu Lys Lys

245 250 255

Phe Ile Lys Gly Thr Ala Asp Phe Phe Ala Leu Cys Phe Gly Pro Thr

260 265 270

Leu Ser Phe Gln Leu Leu Asp Pro His Met Lys Phe Arg Gln Leu Glu

275 280 285

Ser Pro Asn Leu Arg Gln Leu Leu Ser Trp Ile Asp Leu Glu Phe Asn

290 295 300

His Pro Gln Ile Phe Ile Val Glu Asn Gly Trp Phe Val Ser Gly Thr

305 310 315 320

Thr Lys Arg Asp Asp Ala Lys Tyr Met Tyr Tyr Leu Lys Lys Phe Ile

325 330 335

Met Glu Thr Leu Lys Ala Ile Lys Leu Asp Gly Val Asp Val Ile Gly

340 345 350

Tyr Thr Ala Trp Ser Leu Met Asp Gly Phe Glu Trp His Arg Gly Tyr

355 360 365

Ser Ile Arg Arg Gly Leu Phe Tyr Val Asp Phe Leu Ser Gln Asp Lys

370 375 380

Met Leu Leu Pro Lys Ser Ser Ala Leu Phe Tyr Gln Lys Leu Ile Glu

385 390 395 400

Lys Asn Gly Phe Pro Pro Leu Pro Glu Asn Gln Pro Leu Glu Gly Thr

405 410 415

Phe Pro Cys Asp Phe Ala Trp Gly Val Val Asp Asn Tyr Ile Gln Val

420 425 430

Asp Thr Thr Leu Ser Gln Phe Thr Asp Leu Asn Val Tyr Leu Trp Asp

435 440 445

Val His His Ser Lys Arg Leu Ile Lys Val Asp Gly Val Val Thr Lys

450 455 460

Lys Arg Lys Ser Tyr Cys Val Asp Phe Ala Ala Ile Gln Pro Gln Ile

465 470 475 480

Ala Leu Leu Gln Glu Met His Val Thr His Phe Arg Phe Ser Leu Asp
485 490 495
Trp Ala Leu Ile Leu Pro Leu Gly Asn Gln Ser Gln Val Asn His Thr
500 505 510
Ile Leu Gln Tyr Tyr Arg Cys Met Ala Ser Glu Leu Val Arg Val Asn
515 520 525
Ile Thr Pro Val Val Ala Leu Trp Gln Pro Met Ala Pro Asn Gln Gly
530 535 540
Leu Pro Arg Leu Leu Ala Arg Gln Gly Ala Trp Glu Asn Pro Tyr Thr
545 550 555 560
Ala Leu Ala Phe Ala Glu Tyr Ala Arg Leu Cys Phe Gly Glu Leu Gly
565 570 575
His His Val Lys Leu Trp Ile Thr Met Asn Glu Pro Tyr Thr Arg Asn
580 585 590
Met Thr Tyr Ser Ala Gly His Asn Leu Leu Lys Ala His Ala Leu Ala
595 600 605
Trp His Val Tyr Asn Glu Lys Phe Arg His Ala Gln Asn Gly Lys Ile
610 615 620
Ser Ile Ala Leu Gln Ala Asp Trp Ile Glu Pro Ala Cys Pro Phe Ser
625 630 635 640
Gln Lys Asp Lys Glu Val Ala Glu Arg Val Leu Glu Phe Asp Ile Gly
645 650 655
Trp Leu Ala Glu Pro Ile Phe Gly Ser Gly Asp Tyr Pro Trp Val Met
660 665 670
Arg Asp Trp Leu Asn Gln Arg Asn Asn Phe Leu Leu Pro Tyr Phe Thr
675 680 685
Glu Asp Glu Lys Lys Leu Ile Gln Gly Thr Phe Asp Phe Leu Ala Leu
690 695 700
Ser His Tyr Thr Thr Ile Leu Val Asp Ser Glu Lys Glu Asp Pro Ile
705 710 715 720
Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Glu Val Gln Glu Met Thr Asp Ile Thr Trp
725 730 735
Leu Asn Ser Pro Ser Gln Val Ala Val Val Pro Trp Gly Leu Arg Lys
740 745 750
Val Leu Asn Trp Leu Lys Phe Lys Tyr Gly Asp Leu Pro Met Tyr Ile
755 760 765
Ile Ser Asn Gly Ile Asp Asp Gly Leu His Ala Glu Asp Asp Gln Leu
770 775 780
Arg Val Tyr Tyr Met Gln Asn Tyr Ile Asn Glu Ala Leu Lys Ala His

785 790 795 800
Ile Leu Asp Gly Ile Asn Leu Cys Gly Tyr Phe Ala Tyr Ser Phe Asn
805 810 815
Asp Arg Thr Ala Pro Arg Phe Gly Leu Tyr Arg Tyr Ala Ala Asp Gln
820 825 830
Phe Glu Pro Lys Ala Ser Met Lys His Tyr Arg Lys Ile Ile Asp Ser
835 840 845
Asn Gly Phe Pro Gly Pro Glu Thr Leu Glu Arg Phe Cys Pro Glu Glu
850 855 860
Phe Thr Val Cys Thr Glu Cys Ser Phe Phe His Thr Arg Lys Ser Leu
865 870 875 880
Leu Ala Phe Ile Ala Phe Leu Phe Phe Ala Ser Ile Ile Ser Leu Ser
885 890 895
Leu Ile Phe Tyr Tyr Ser Lys Lys Gly Arg Arg Ser Tyr Lys
900 905 910

<210> 16
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体重链可变区
<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ile Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Val Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗-FGF23抗体轻链可变区
<400> 17

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Asp Tyr Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

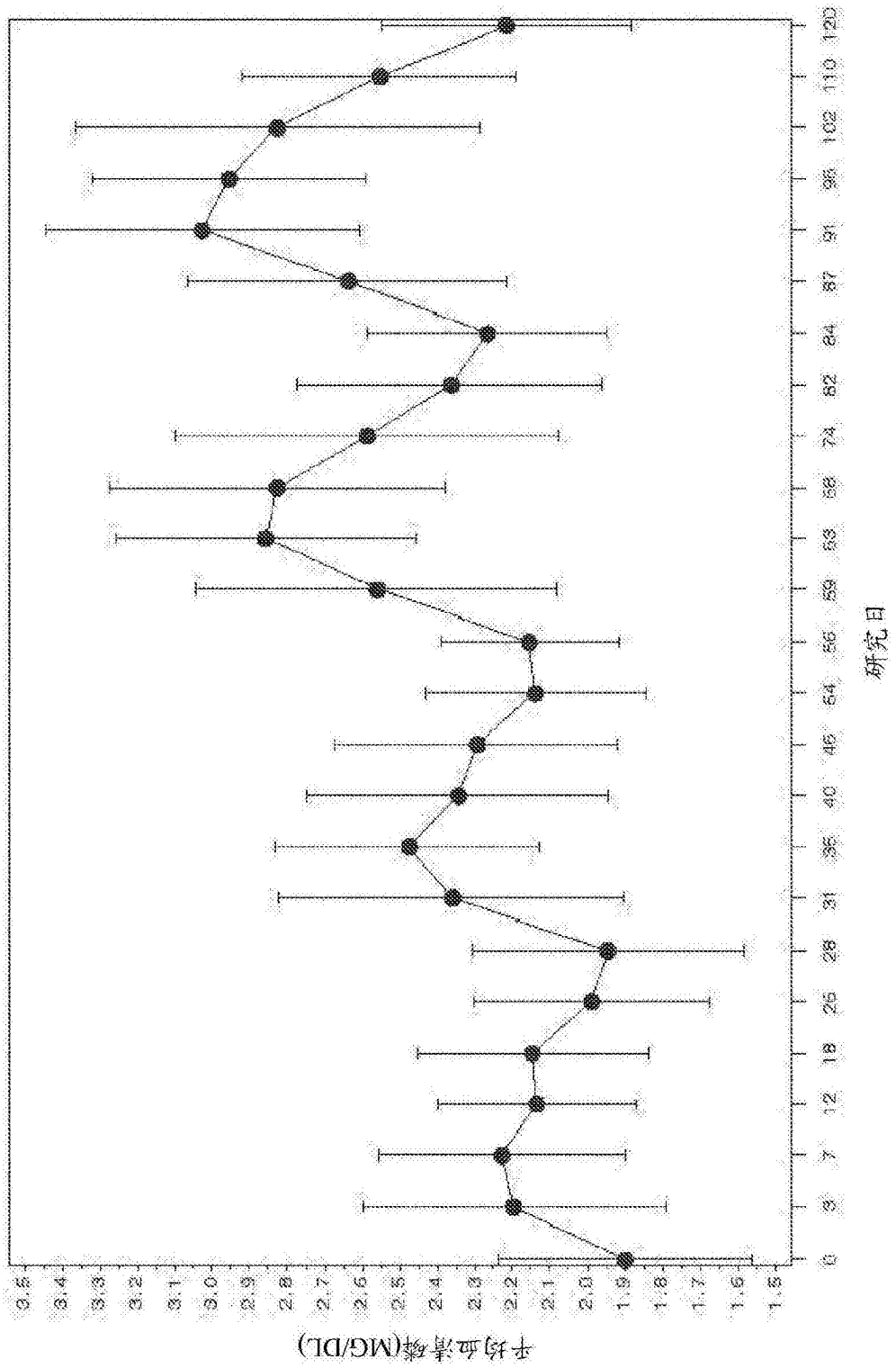


图1 根据研究日的平均(±SD)血清磷值-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

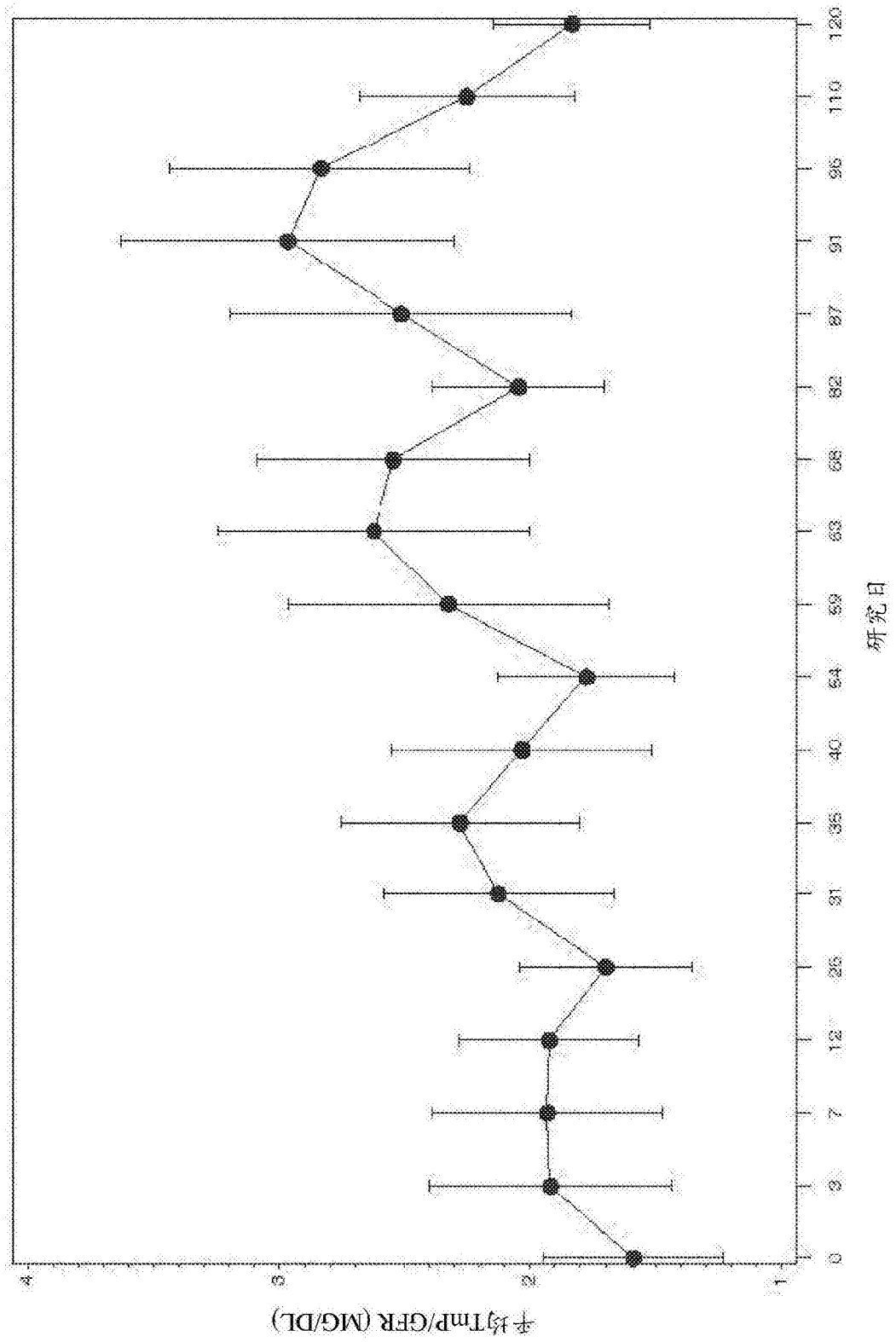


图2 根据研究日的平均(±SD)TmP/GFRL水平(mg/dL)-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

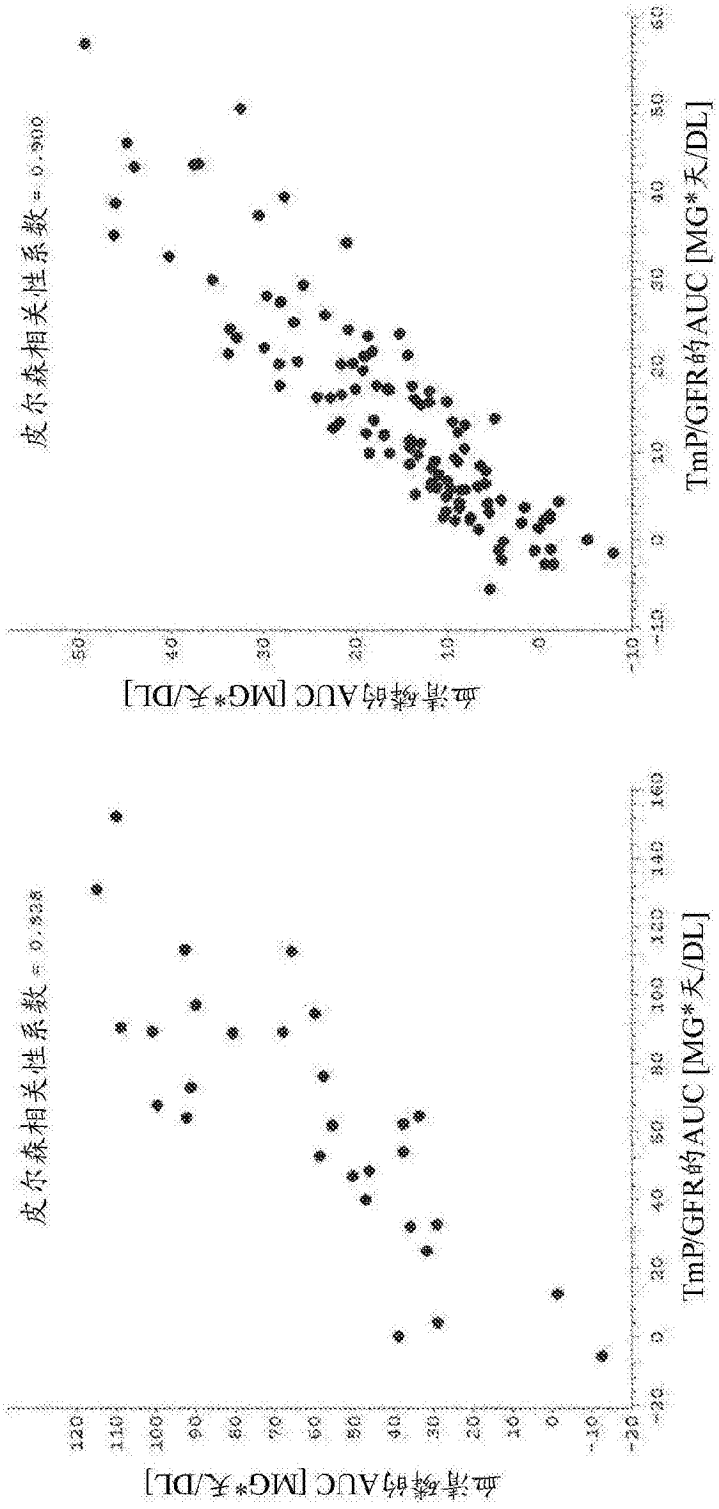


图3 所有受试者的血清磷的AUC最后(左图)和AUCn(右图)对比TmP/GFR的AUC最后(左图)和AUCn(右图)的散点图(功效分析集)

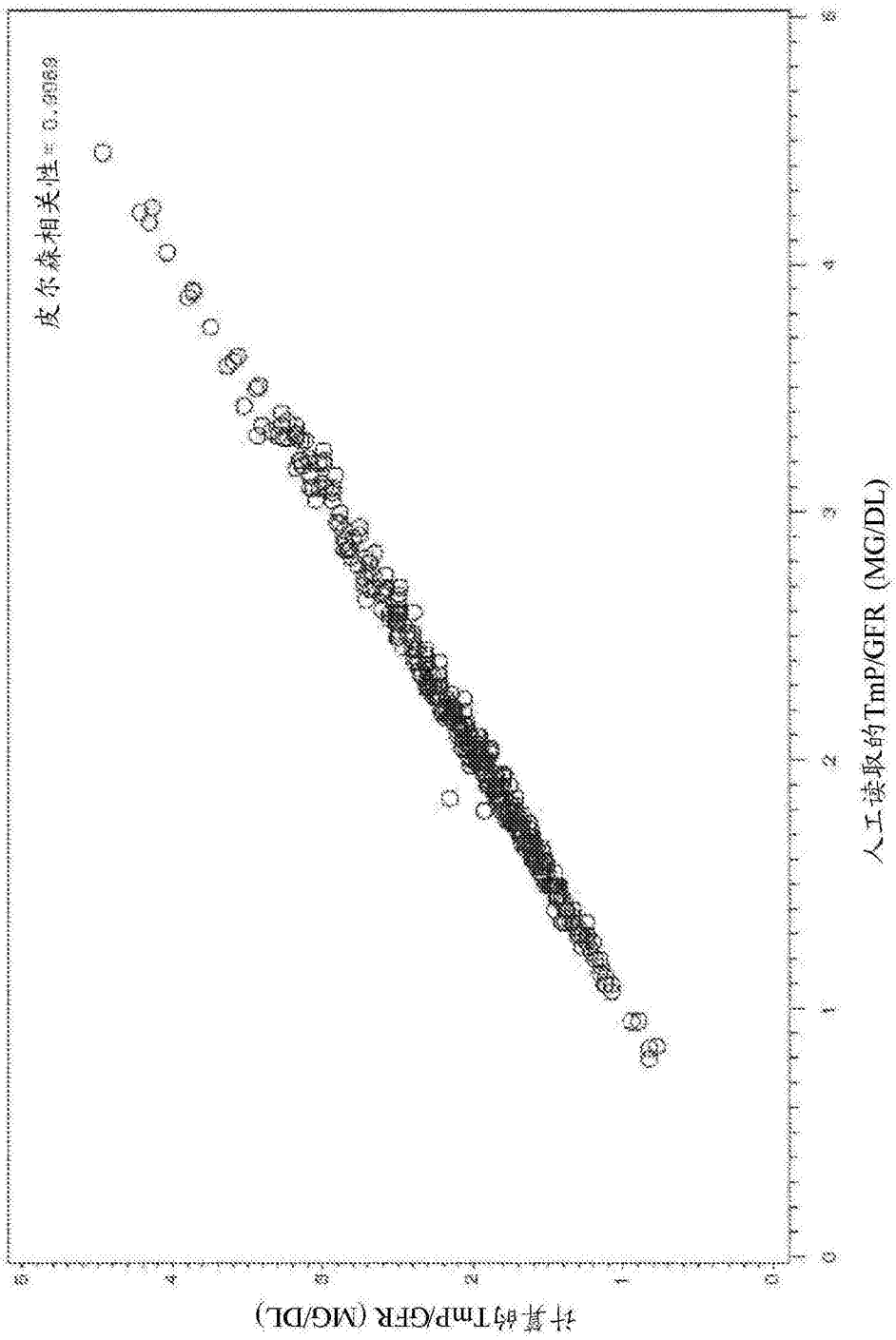


图4 计算的TmP/GFR对比从列线图人工读取的TmP/GFR的散点图-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

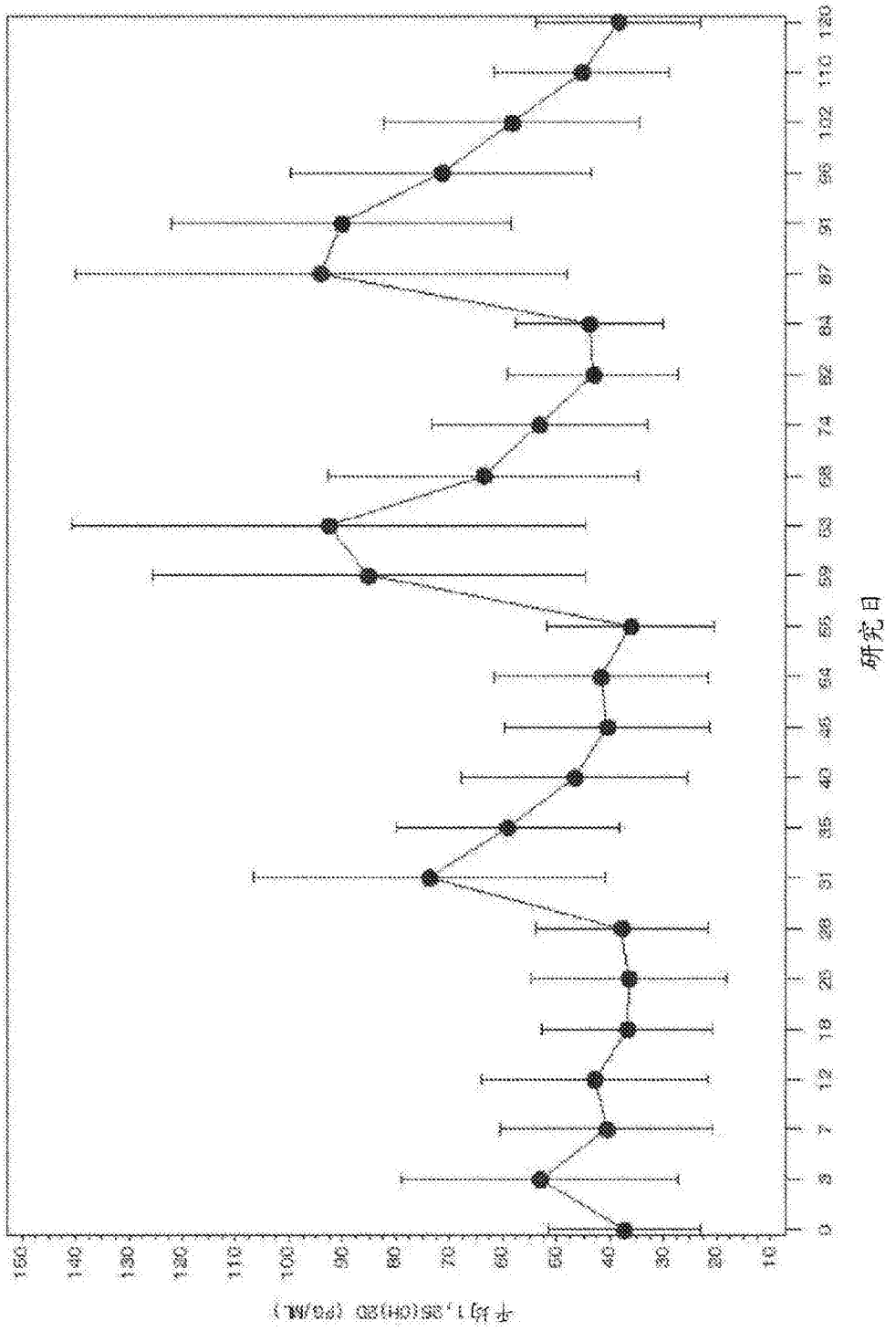


图5 4个给药间隔的随时间推移的平均(±SD)1,25(OH)2D水平(pg/mL)-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

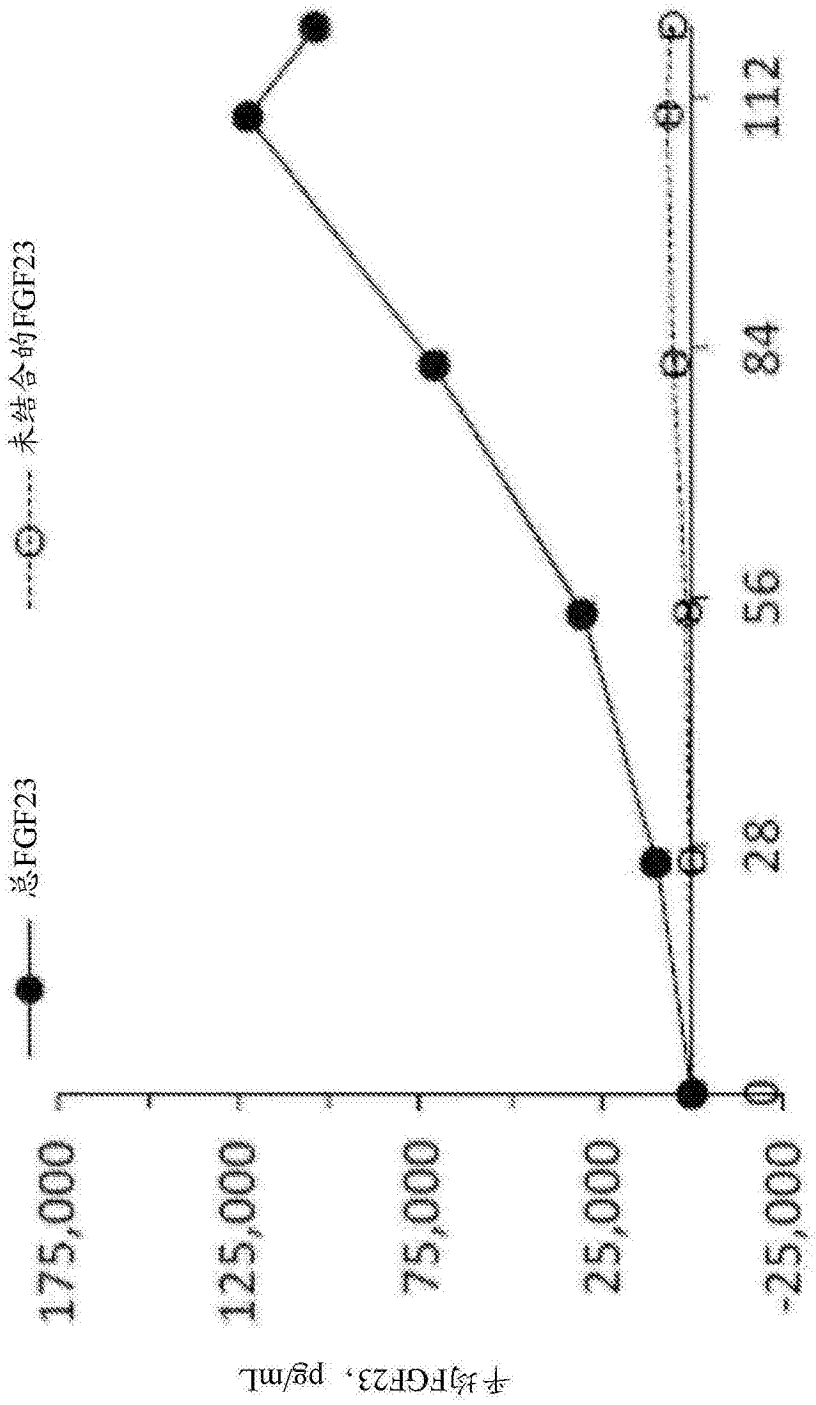


图6 随时间推移的平均(±SD)总FGF23和未结合的FGF23值(功效分析集)

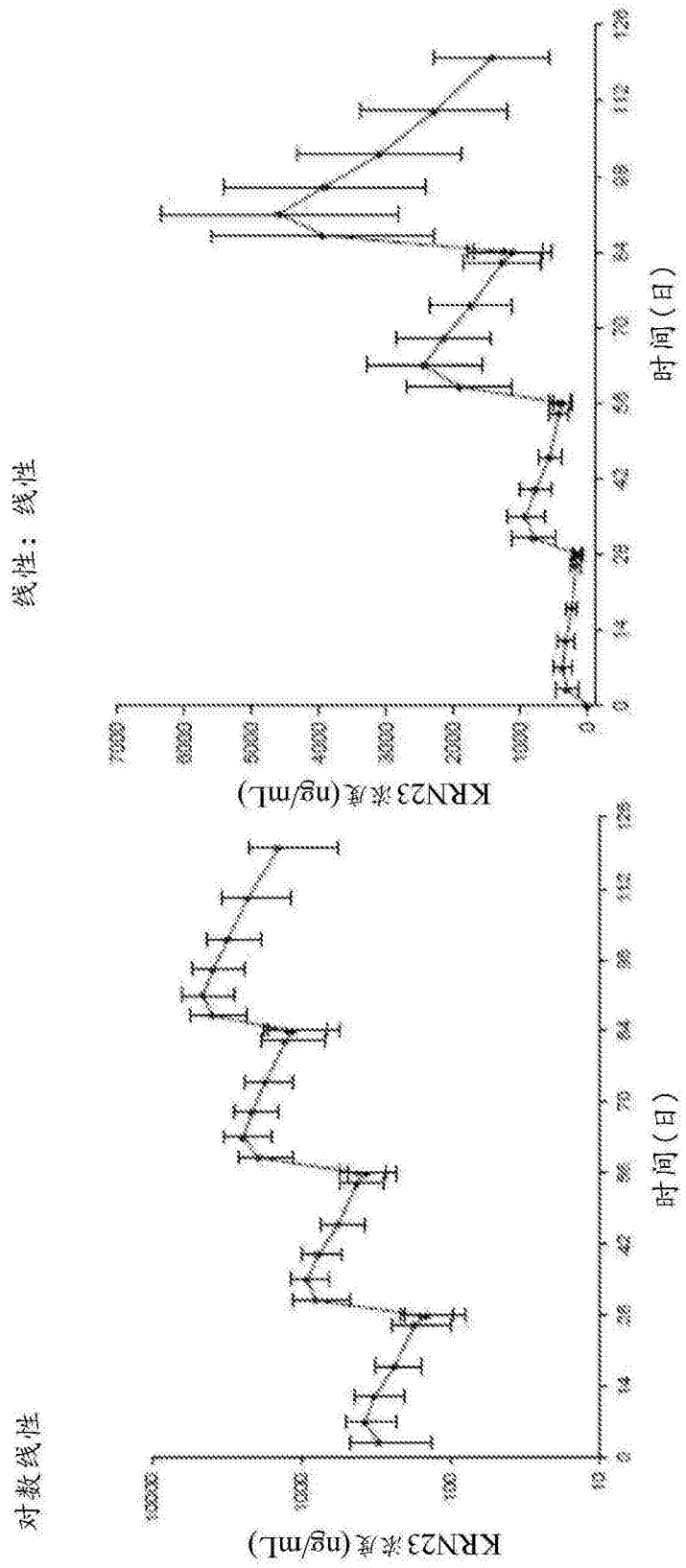


图7 随时间推移的平均(±SD)KRN23浓度(在4个给药间隔期间)(药代动力学分析集)

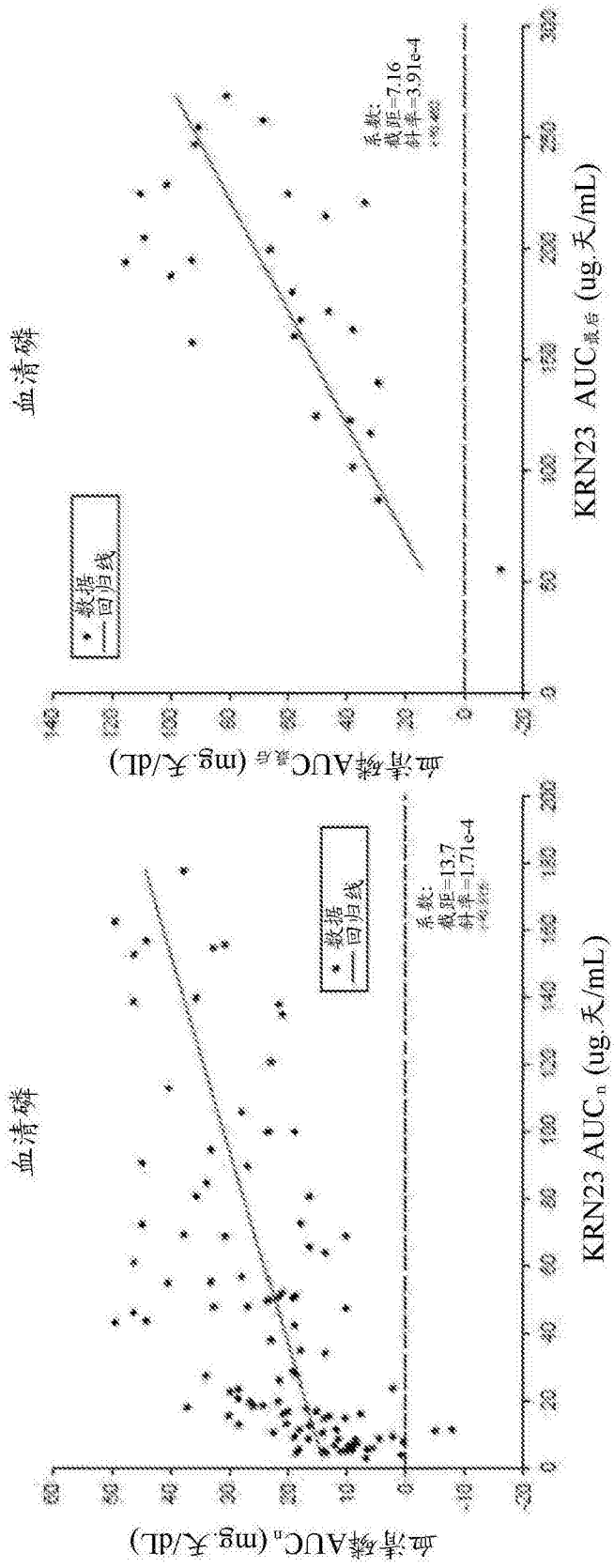


图8 相对于基线的血清磷变化的AUC对比血清KRN23 AUC的散点图(药代动力学分析集)

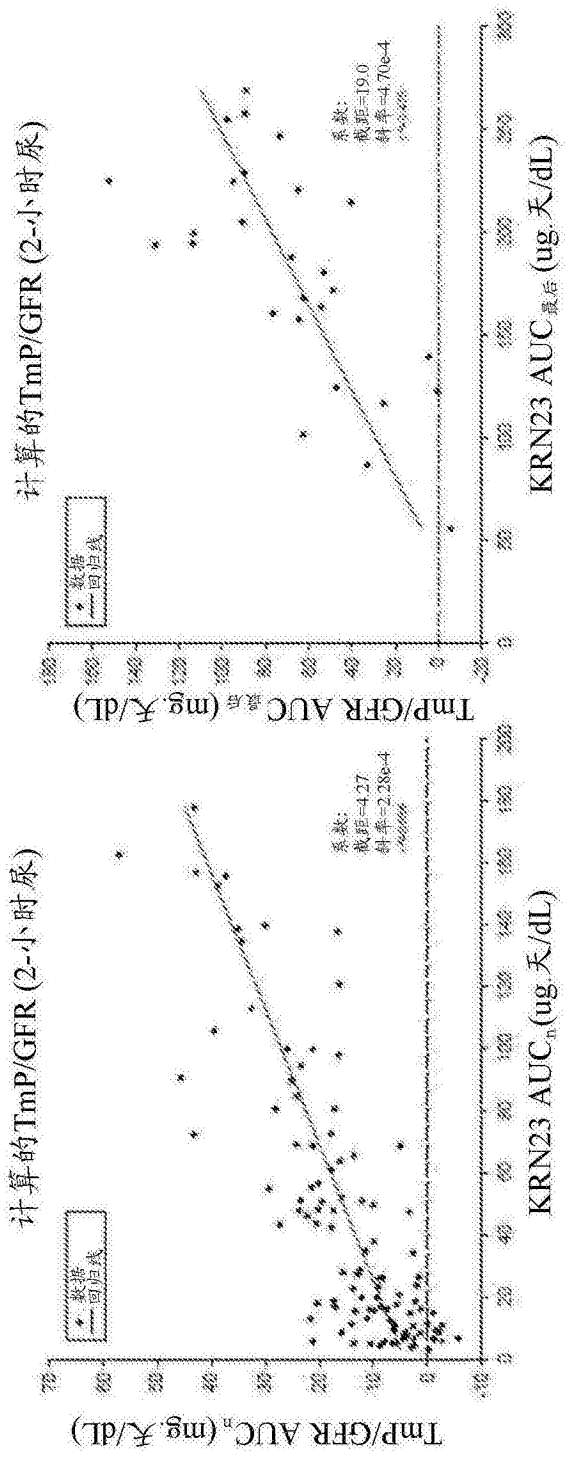


图9 相对于基线的TMP/GFR变化的AUC对比血清KRN23 AUC的散点图(药代动力学分析集)

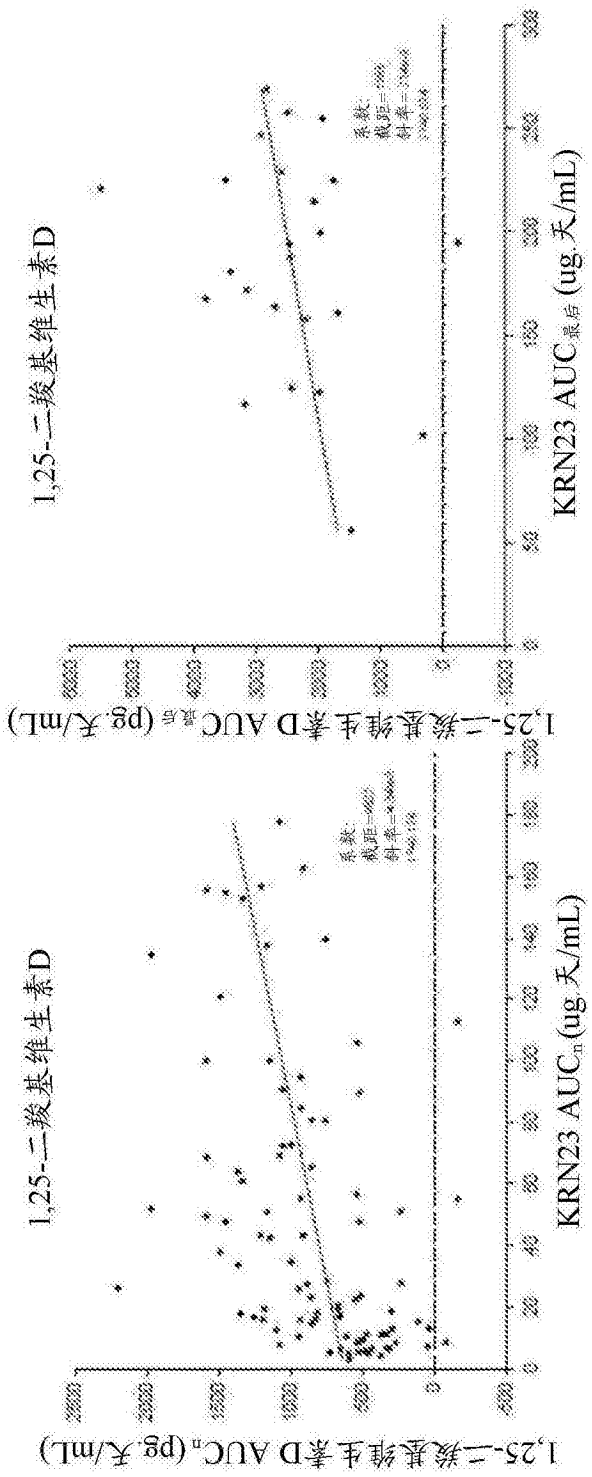


图10 相对于基线的血清1,25-二羟基维生素D变化的AUC对比血清KRN23 AUC的散点图(药代动力学分析集)

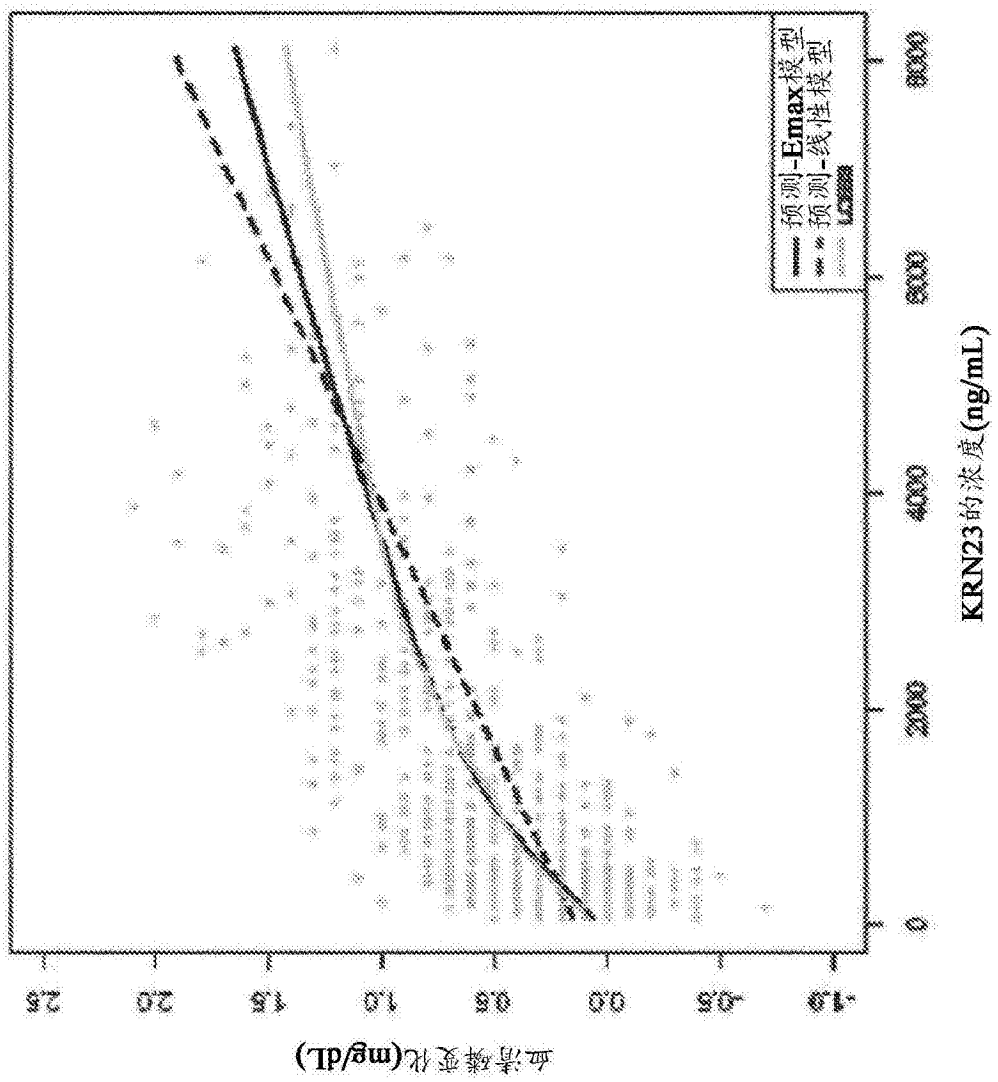


图11 来自群体PK-PD模型预测的用KRN23治疗的患有XLH的成年受试者中的KRN23浓度与血清磷相对于基线的变化之间的关系(药代动力学分析集)

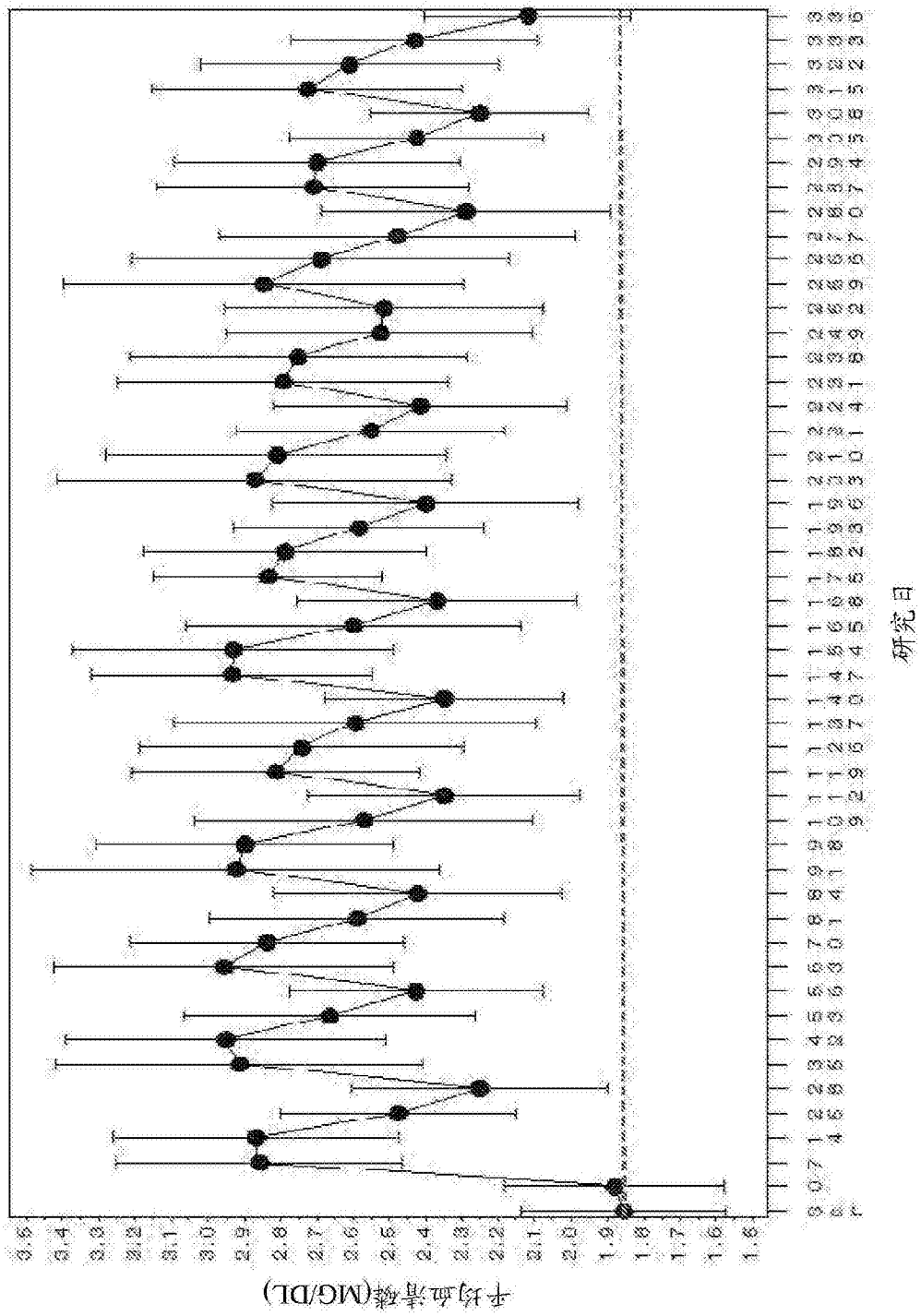


图12 随时间推移的平均(±SD)血清磷值-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

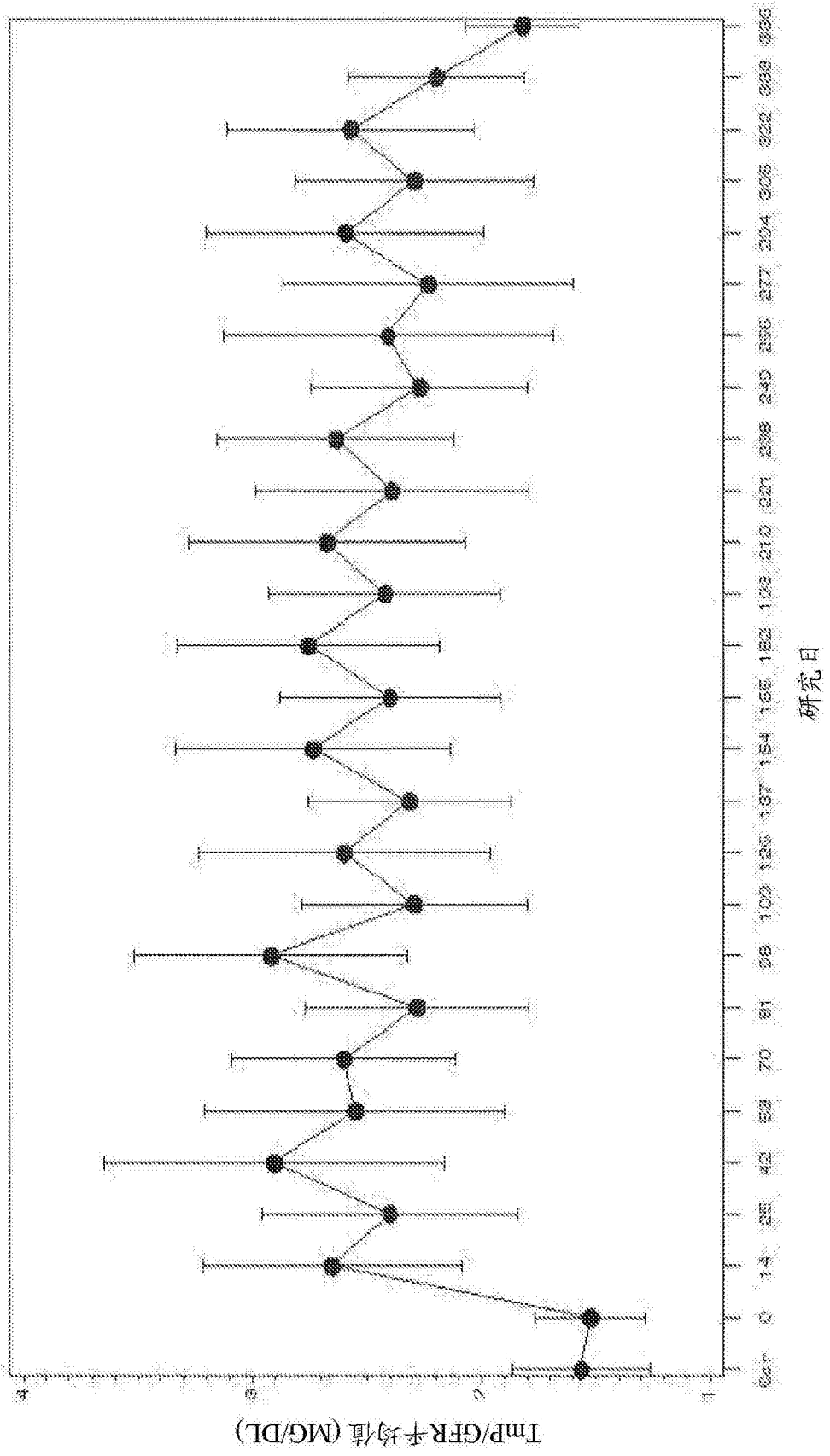


图13 随时间推移的平均(±SD)TmP/GFR水平-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

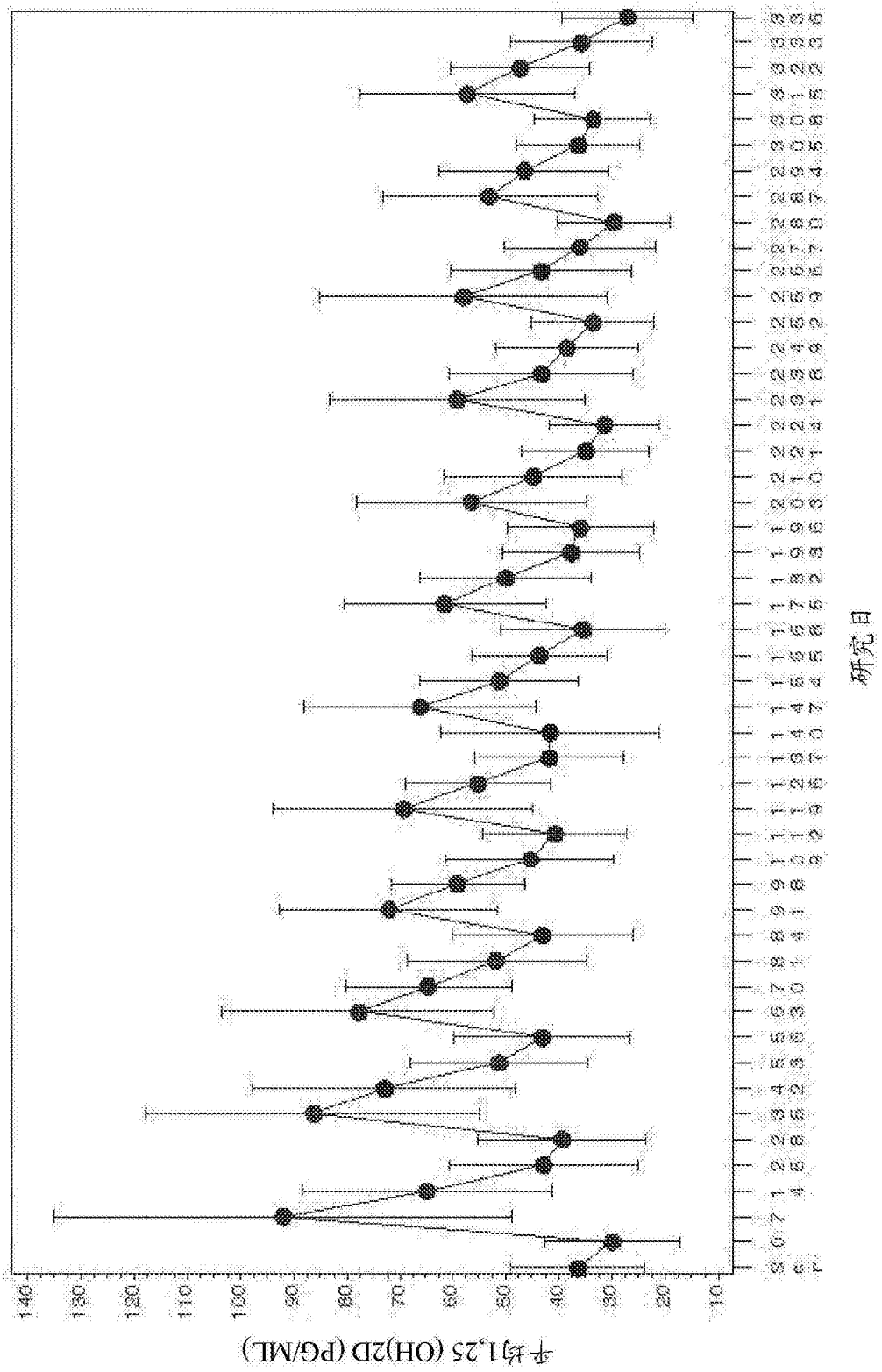


图14 随时间推移的平均(±SD)1,25(OH)2D水平-所有受试者用KRN23治疗(功效分析集)

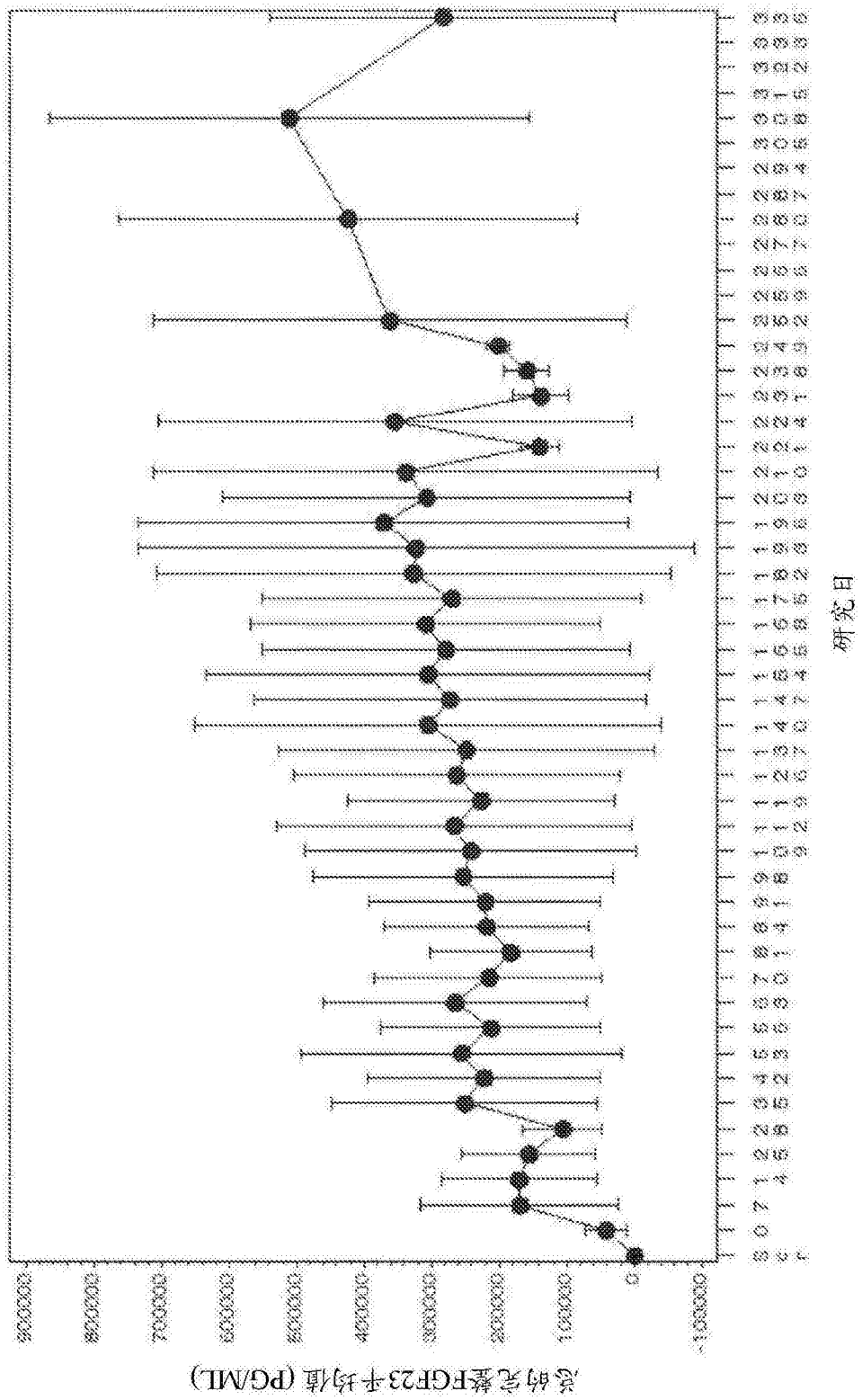


图15A 随时间推移的平均(±SD)总的完整FGF23值(功效分析集)

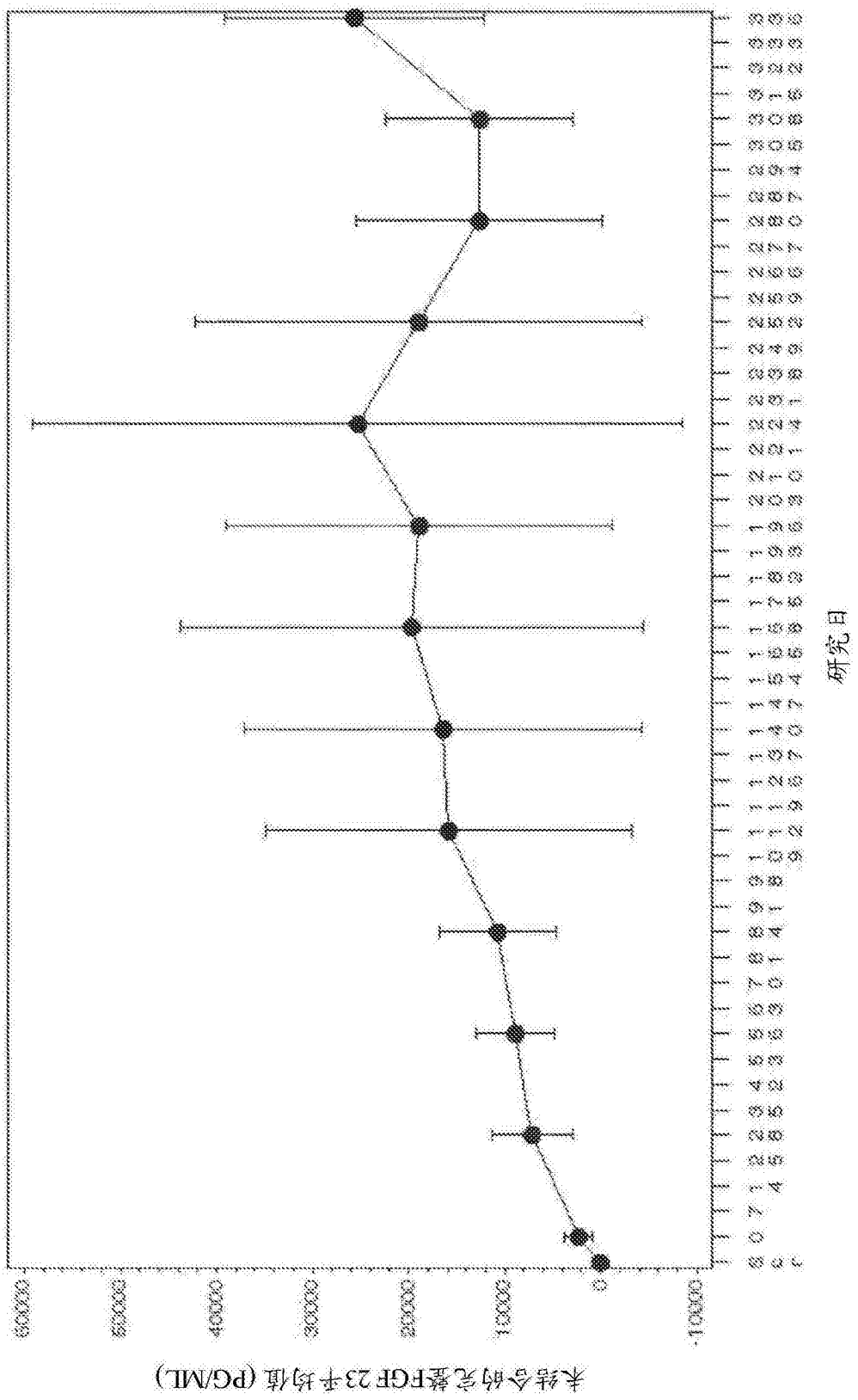


图15B 随时间推移的平均(±SD)总的未结合的FGF23(底图)值(功效分析集)

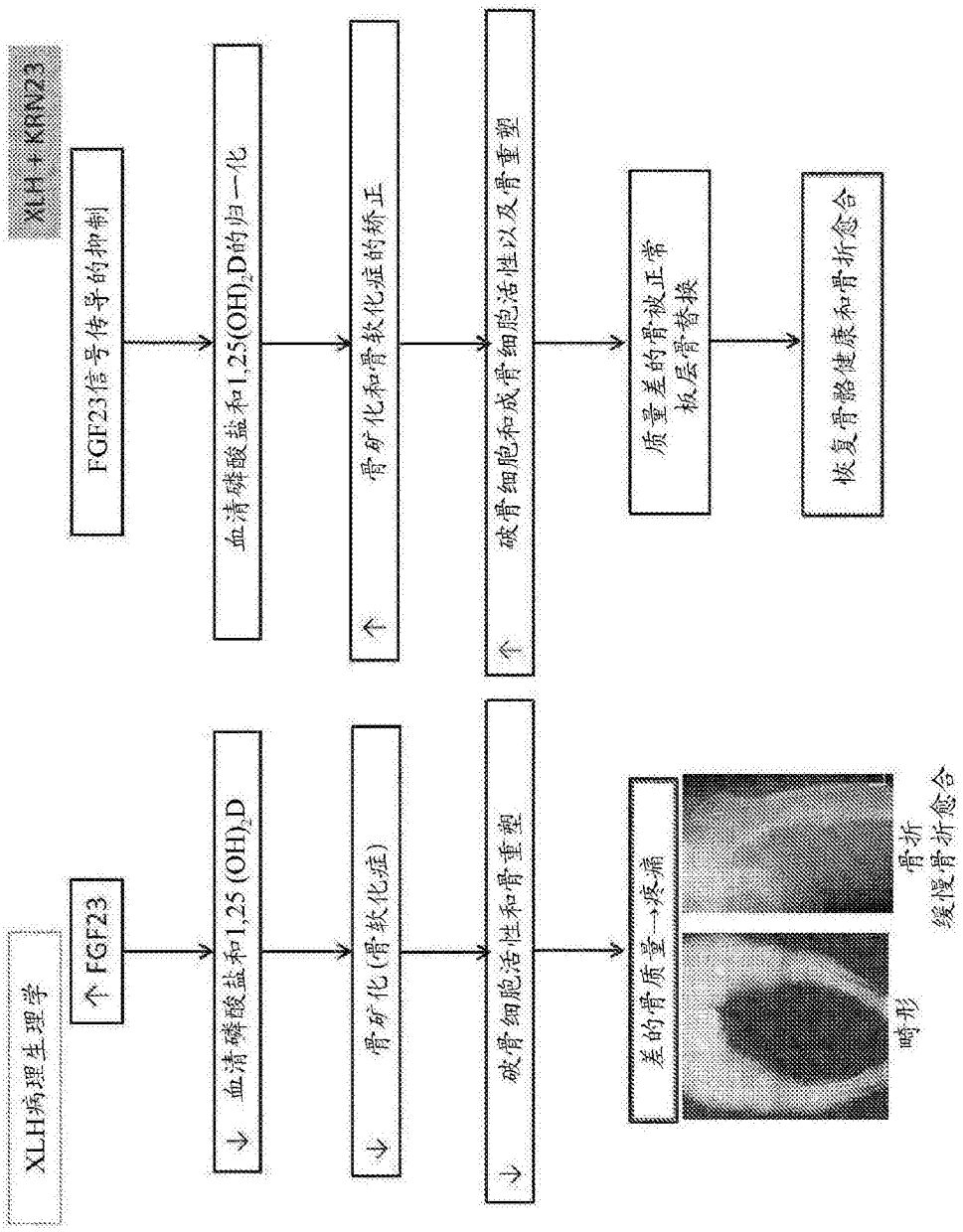

XLH + CKD23
FGF23信号传导的抑制
血清磷酸盐和1,25(OH)2D的归一化
骨矿化和骨软化症的矫正
破骨细胞和成骨细胞活性以及骨重塑
质量差的骨被正常板层骨替换
恢复骨骼健康和骨折愈合
XLH病理生理学
↑ FGF23
↓ 血清磷酸盐和1,25 (OH)2D
↓ 骨矿化(骨软化症)
↓ 破骨细胞活性和骨重塑
差的骨质量→疼痛
畸形
骨折
缓慢骨折愈合

图16

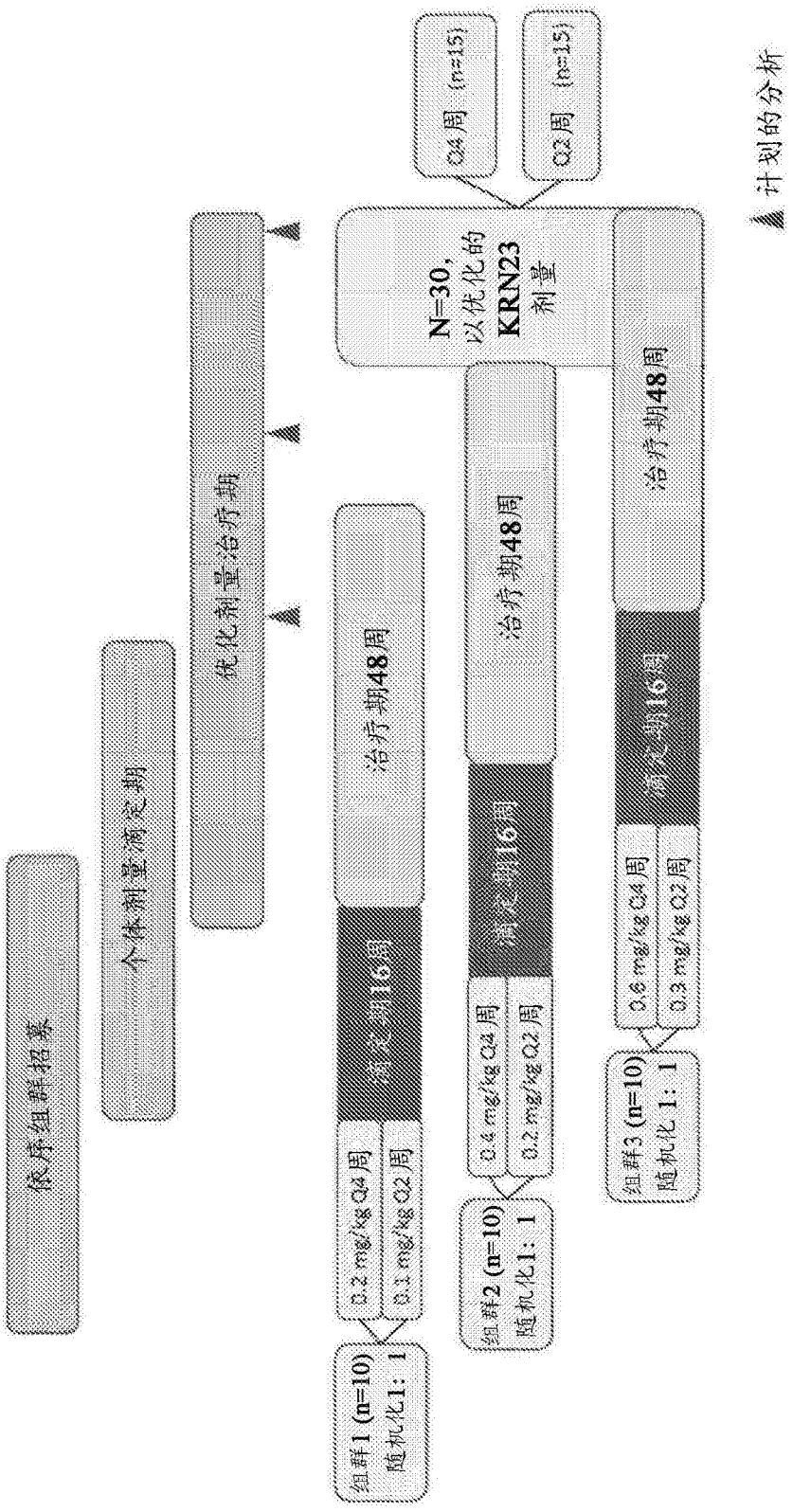

依序组群招募
个体剂量滴定期
优化剂量治疗期
组群1 (n=10)
随机化1：1
0.2 mg/kg Q4周
0.1 mg/kg Q2周
滴定期16周
治疗期48周
组群2 (n=10)
随机化1：1
0.4 mg/kg Q4周
0.2 mg/kg Q2周
滴定期16周
治疗期48周
组群3 (n=10)
随机化 1：1
0.6 mg/kg Q4周
0.3 mg/kg Q2周
滴定期16周
治疗期48周
N=30，
以优化的
KRN23
剂量
Q4周 (n=15)
Q2周 (n=15)
计划的分析

图17

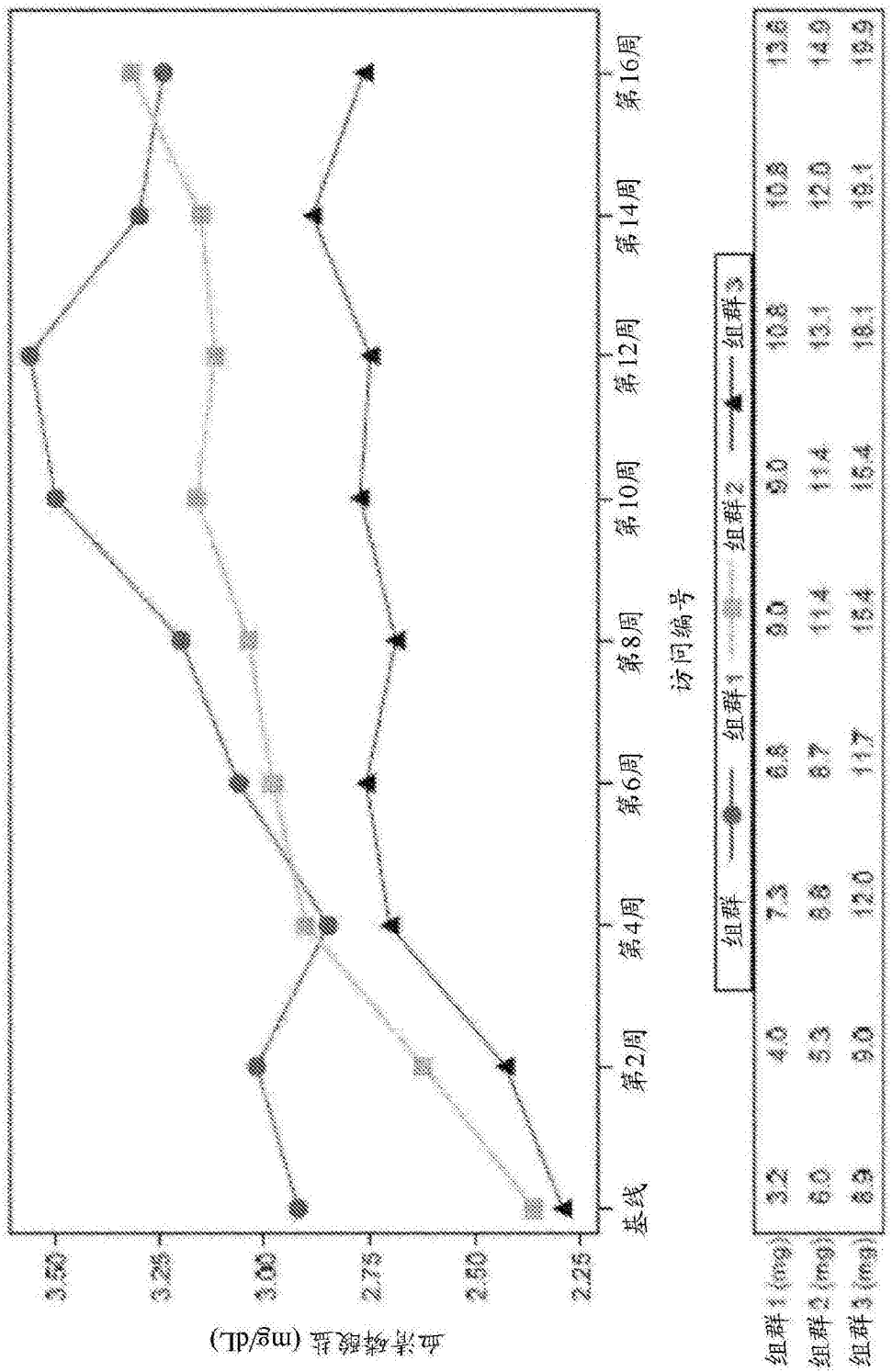

血清尿酸盐 (mg/dL)
3.50
3.25
3.00
2.75
2.50
2.25
基线
第2周
第4周
第6周
第8周
第10周
第12周
第14周
第16周
访问编号
组群
组群 1
组群 2
组群 3
组群 1 (n=9)
组群 2 (n=9)
组群 3 (n=9)
3.2 4.0 7.3 8.8 9.0 9.0 10.8 12.8
8.0 8.3 8.8 8.7 11.4 11.4 12.1 12.0 14.0
8.9 9.9 12.0 11.7 13.4 13.4 13.1 13.1 15.9

图18

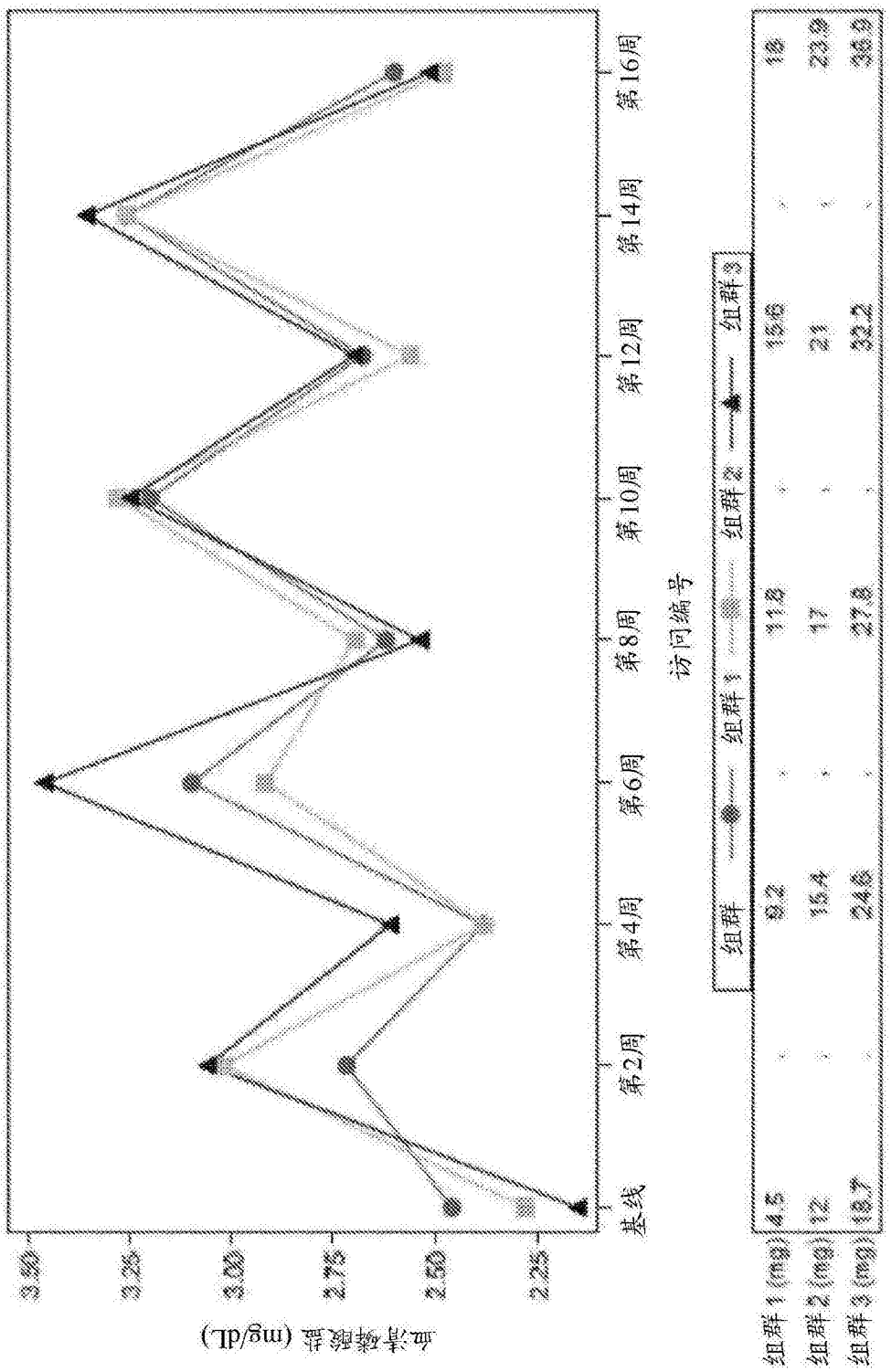

血清磷酸盐 (mg/dL)
3.50
3.25
3.00
2.75
2.50
2.25
基线
第2周
第4周
第6周
第8周
第10周
第12周
第14周
第16周
访问编号
组群
组群 1
组群 2
组群 3
组群 1 (mg) 4.5 8.2 11.8 15.6 16
组群 2 (mg) 12 15.4 17 21 23.9
组群 3 (mg) 18.7 24.6 27.8 32.2 36.9

图19

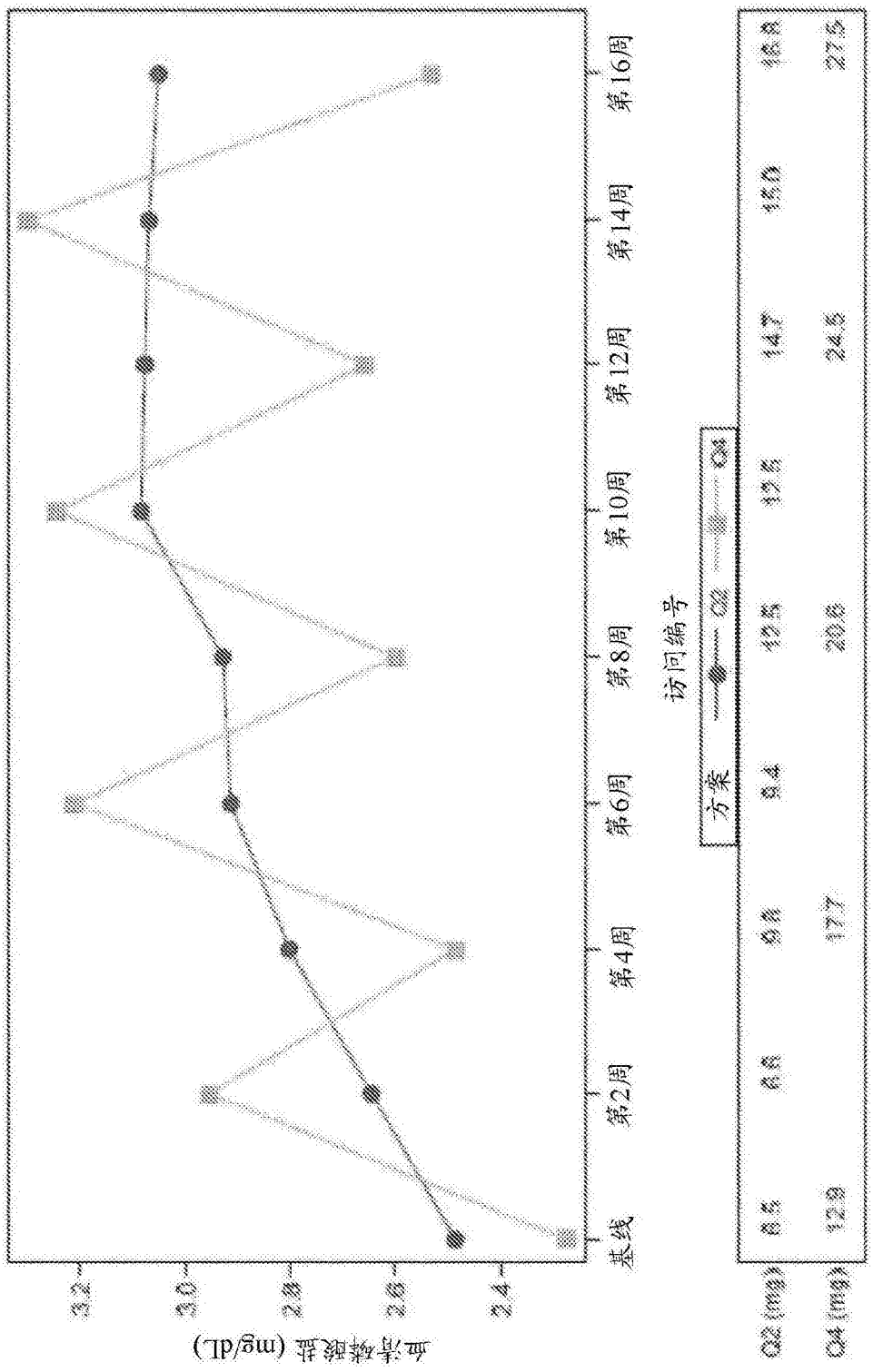

血清磷酸盐 (mg/dL)
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
基线
第2周
第4周
第6周
第8周
第10周
第12周
第14周
第16周
访问编号
方案
C2
C4
C2 (mg)
C4 (mg)
8.6
12.9
8.6
8.6
17.7
8.4
12.6
20.6
12.6
14.7
24.5
15.0
18.8
27.5

图20

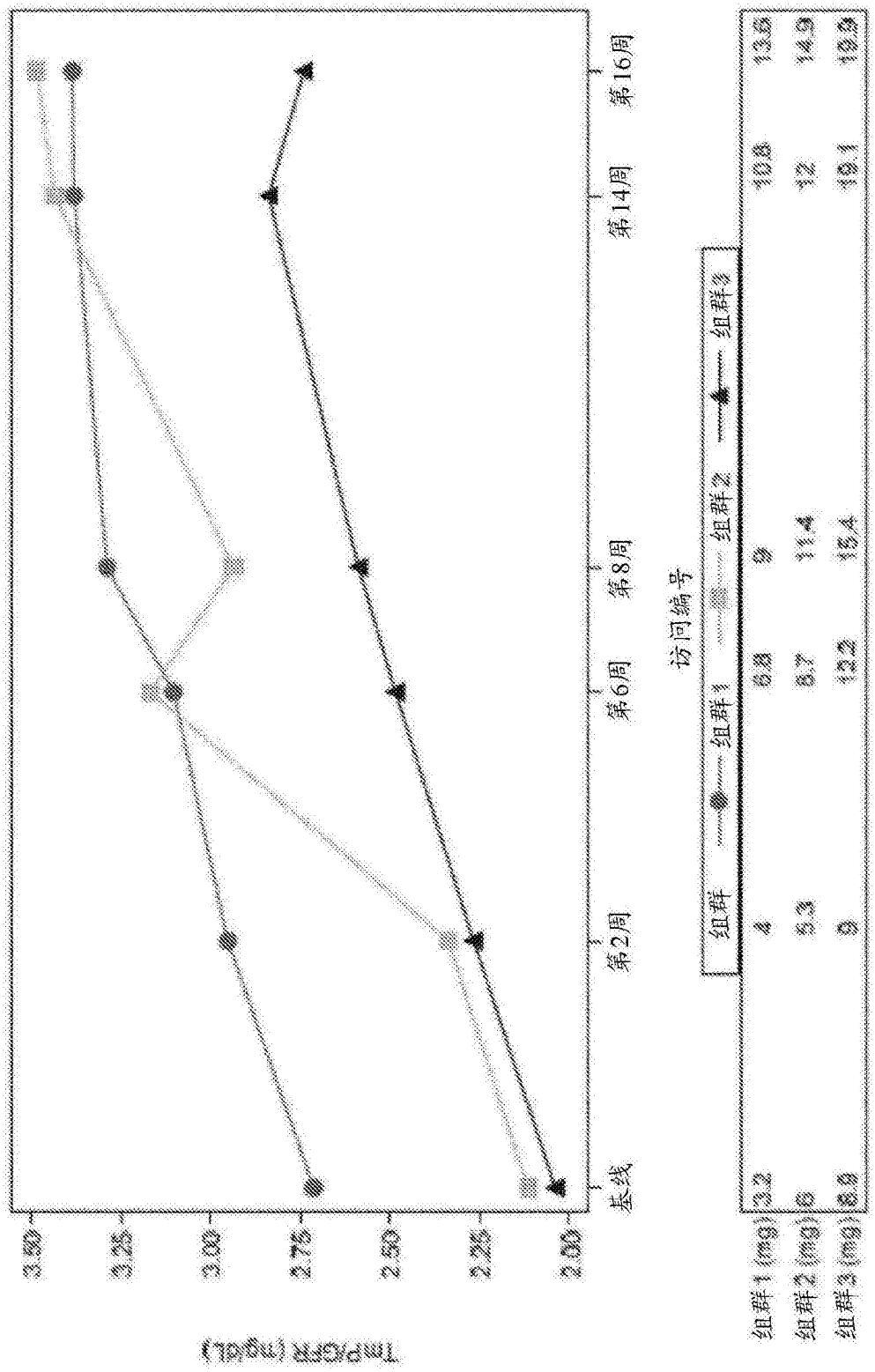

3.50
3.25
3.00
2.75
2.50
2.25
2.00
基线
第2周
第6周
第8周
第14周
第16周
访问编号
组群
组群1
组群2
组群3
4
5.3
6
6.8
8.7
9
10.8
12
13.2
13.6
14.9
16.3
组群1 (mg)
组群2 (mg)
组群3 (mg)
3.2
6
8.9
11.4
15.4
19.1

图21

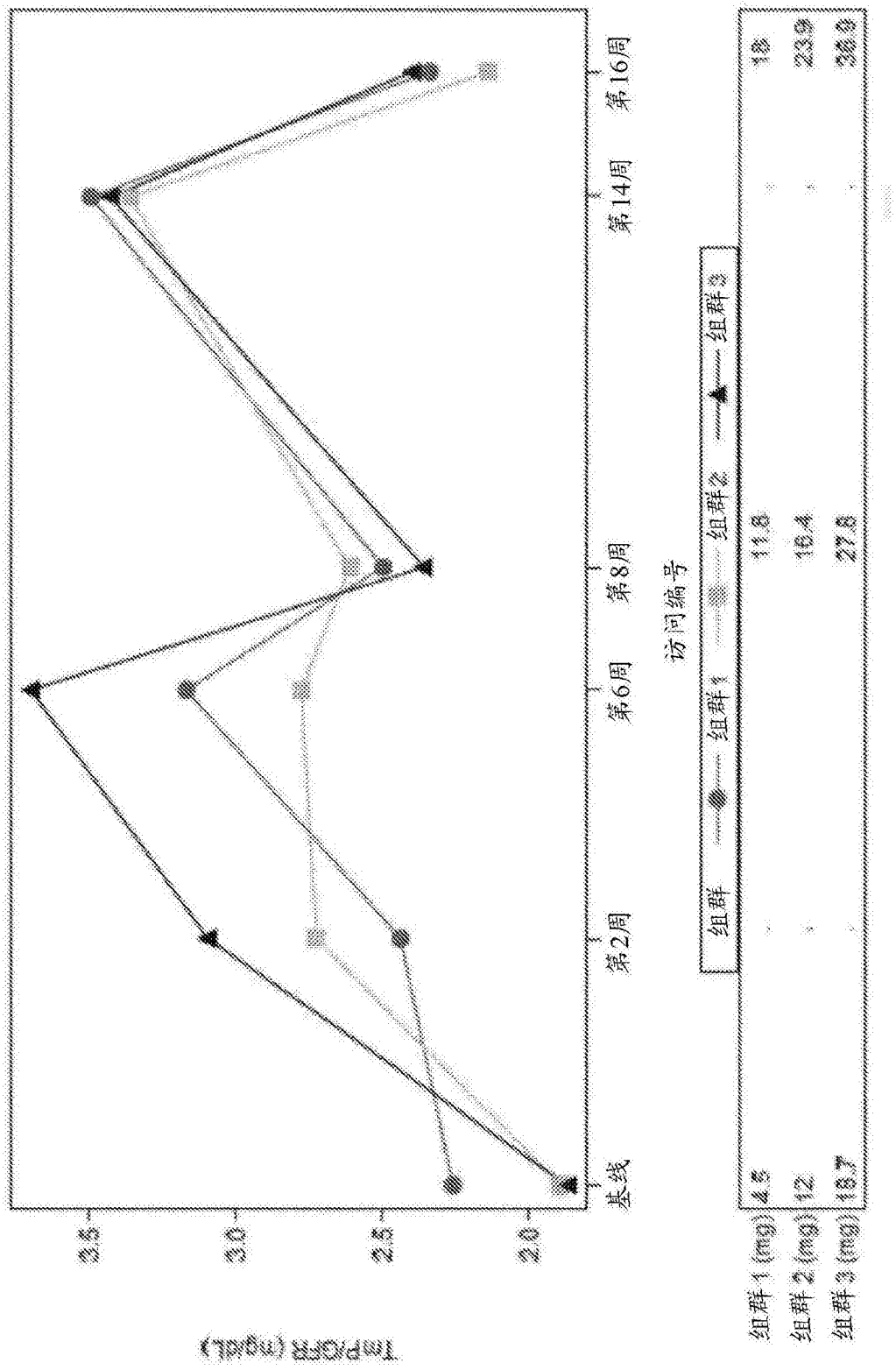

TRPCN3 (ng/dL)
3.5
3.0
2.5
2.0
基线
第2周
第6周
第8周
第14周
第16周
访问编号
组群
组群1
组群2
组群3
组群 1 (mg)
组群 2 (mg)
组群 3 (mg)
4.5
12
18.7
11.8
16.4
27.8
18
23.9

图22

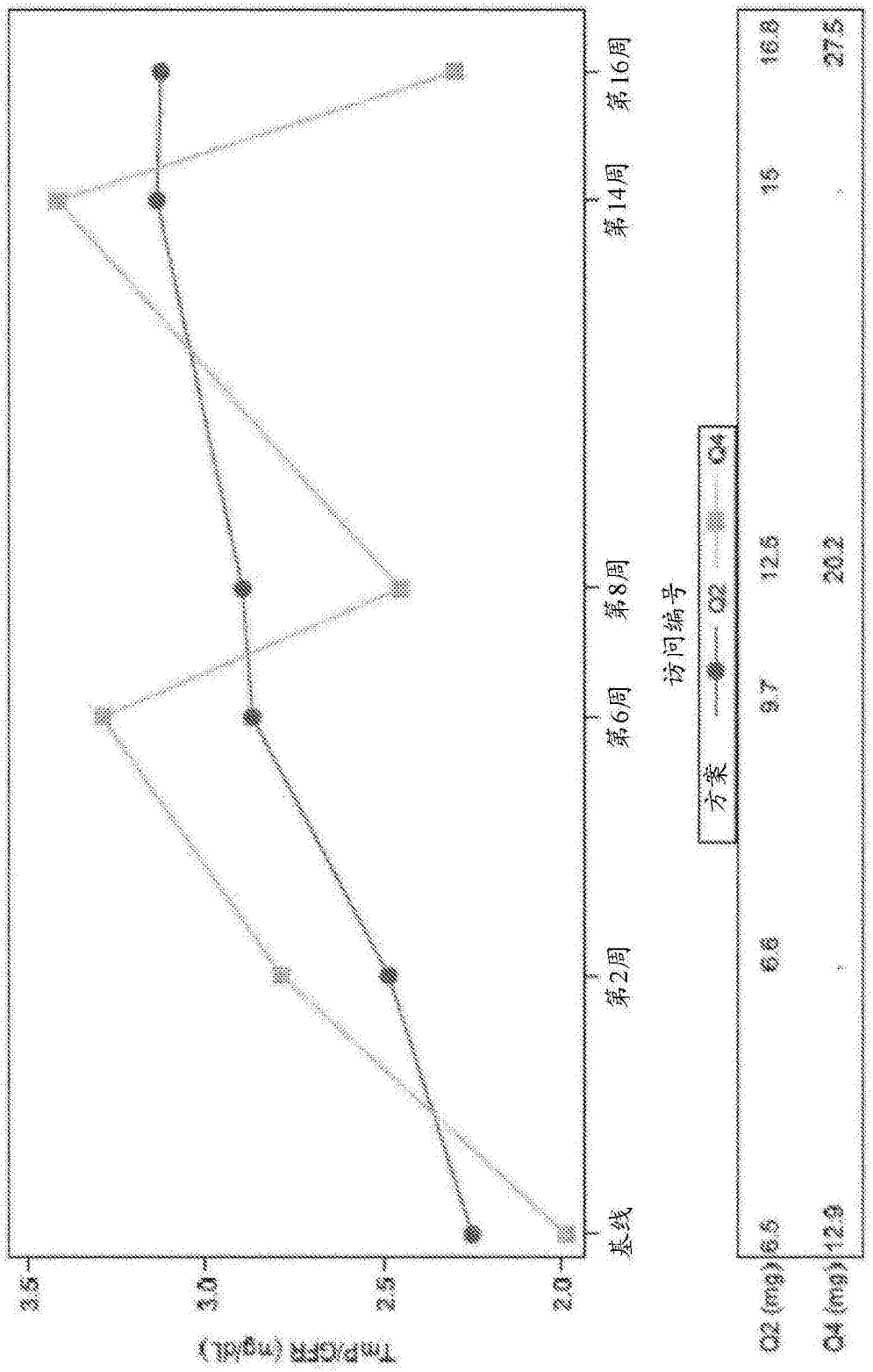

3.5
3.0
2.5
2.0
基线
第2周
第6周
第8周
第14周
第16周
访问编号
方案
C2
C4
6.6
8.7
12.8
16.8
6.5
15
12.9
20.2
27.5
C2 (mg)
C4 (mg)

图23

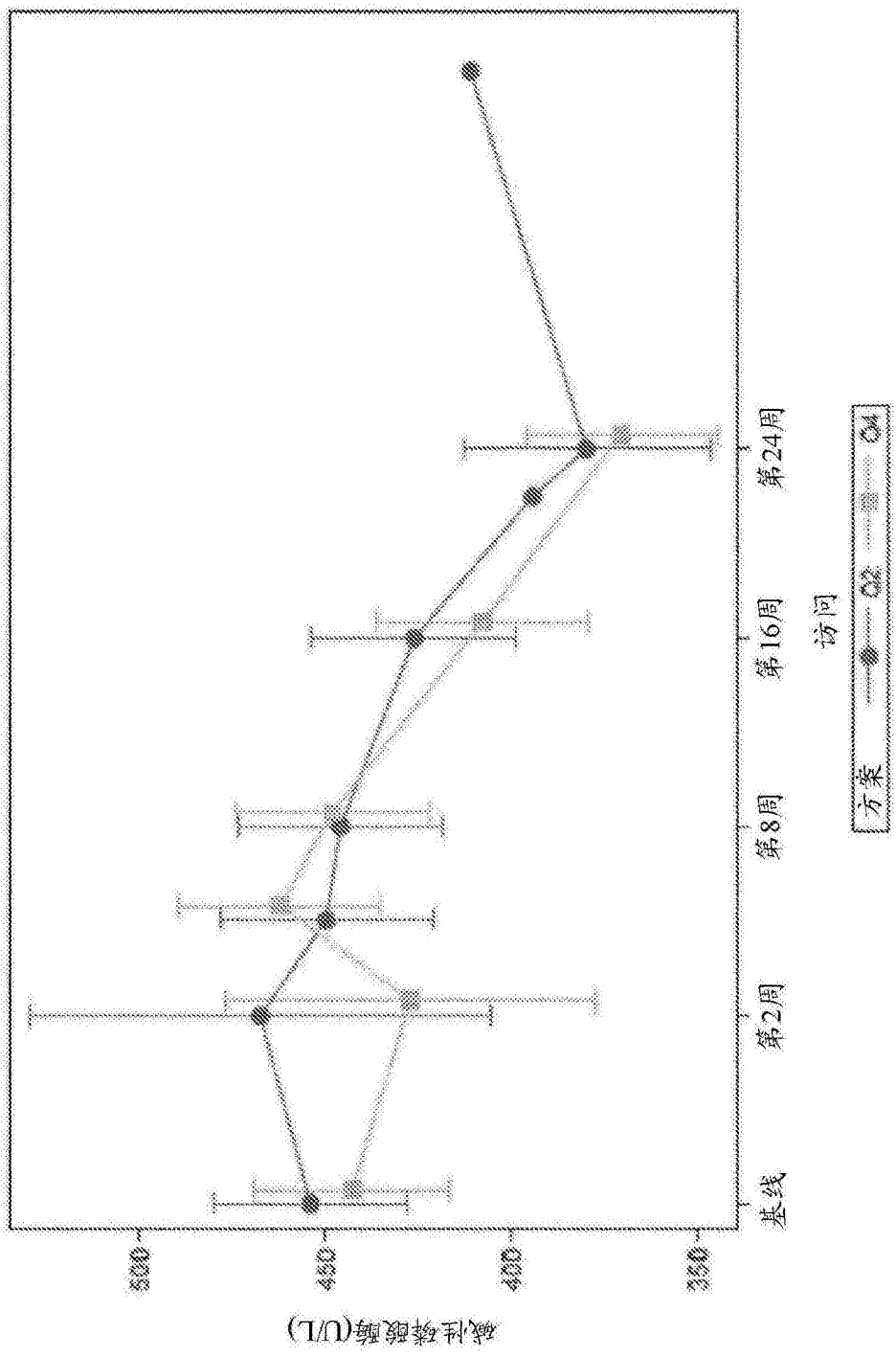


图24