

Advances in urea acid enzyme drug research

Xiaochen Yang Dongliang Guan

Shanghai Longke Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai, 201203, China

Abstracts

Uricase is a last-line therapeutic agent for hyperuricemia and refractory chronic gout. This article elucidates the pathogenesis of hyperuricemia and refractory gout, along with their primary treatment approaches, while systematically reviewing the mechanism of action, development history, challenges, and market performance of uricase drugs. By providing an alternative metabolic pathway for uric acid, uricase significantly reduces serum uric acid levels. However, critical issues such as drug inefficacy due to its high immunogenicity and long-term safety concerns remain to be addressed.

Keywords

Uricase; Gout; Hyperuricemia; Pegloticase; Rasburicase

尿酸酶药物研究进展

杨晓宸 关东亮

上海隆棵药业有限公司, 中国·上海 201203

摘要

尿酸酶是治疗高尿酸血症和难治性慢性痛风的末线治疗药物。本文介绍了高尿酸血症和难治性痛风的发病机理和主要治疗手段,系统地梳理了尿酸酶药物的作用机制、开发历程、开发挑战和市场表现。尿酸酶为体内尿酸代谢提供了新的代谢途径,从而显著降低血尿酸水平,但其高免疫原性引起的药物失效和长期安全性等问题仍亟需解决。

关键词

尿酸酶; 痛风; 高尿酸血症; 培戈洛酶; 拉布立酶

1 适应症机制及临床需求

痛风是由于血尿酸积累导致的单钠尿酸盐(MSU)关节处结晶沉积所导致的慢性关节病。当血尿酸浓度超过饱和浓度($420\ \mu\text{mol/L}$)时,MSU晶体析出黏附沉积于包括关节、软组织、血管和肾在内的器官和组织,引起炎症因子释放及相关脏器损伤。该适应症与高尿酸血症直接相关,属于代谢性风湿病。国内定义的高尿酸血症标准为,成人在正常嘌呤饮食情况下非同日多于一空的空腹血尿酸含量超过 $420\ \mu\text{mol/L}$ [1]。根据2018—2019年中国慢性病及危险因素监测数据显示,中国成人居民中高尿酸血症患病率为14%,其中男性患病率(24.5%)显著高于女性(3.6%),且呈低龄化趋势(18-29岁患病率为32.3%)。根据中国《痛风诊疗规范(2020)》统计,中国痛风患病率为1%~3%,男女比例为15:1,平均年龄为48岁且趋于年轻化。欧洲和美国(2010)的患病率分别为2.5%和3.8%,且呈逐年上升趋势。

难治性慢性痛风是指持续性的高尿酸血症伴随反复的痛风爆发,出现痛风石以及慢性痛风性关节炎,并且无法通

过传统治疗手段实现尿酸水平控制。根据美国2020年的统计估算,难治性慢性痛风患者约占痛风患者总数的2%。

2 适应症诊疗和治疗方案

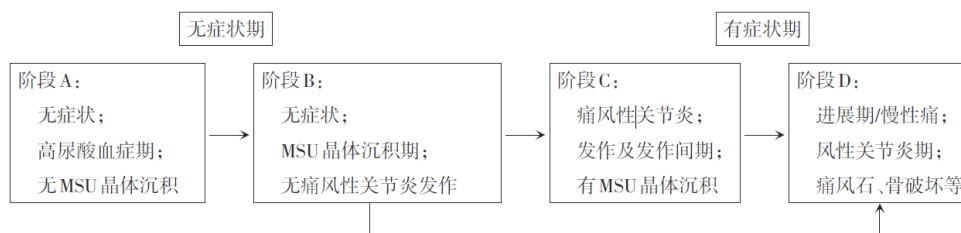
目前主流的痛风病程划分将自然病程分为四个阶段,分别为:①无症状高尿酸阶段;②痛风性关节炎急性发作阶段;③痛风性关节炎发作间歇期阶段;④慢性痛风性关节炎阶段。2018年欧洲抗风湿病联盟更新的《痛风诊断循证专家建议》中将痛风病程分为临床前期(即无MSU晶体沉积症状的高尿酸)和痛风期(包括痛风性关节炎以及慢性痛风性关节炎期)。

中国2020和2023版《痛风诊疗规范》[2]中规定痛风治疗分为非药物治疗和药物治疗两类。其中,非药物治疗是指通过生活方式管理(如饮食、运动、吸烟等)实现血尿酸水平控制,减少和避免痛风爆发频次;药物治疗根据痛风发展阶段又分为两类,分别为以控制血尿酸浓度水平为主要目的的降尿酸治疗,以及以消除急性痛风症状为主要目的的消炎止痛治疗。2020年《美国风湿病学会痛风治疗指南》中建议药物控制尿酸的治疗时机为非痛风急性发作期,这是考虑到血尿酸水平的波动对痛风的影响,急性发作期进行控尿酸药物治疗会加重痛风急性发作症状。一般临床实践中采用

【作者简介】杨晓宸(1986-),男,中国山东济南人,博士,从事大分子创新药物开发研究。

急性发作期结束两周后进行降尿酸药物治疗。目前主要的降尿酸药物为抑制尿酸合成的别嘌醇和非布司他，以及促进尿酸排泄的苯溴马隆两类。对于痛风急性发作期症状的治疗主

要采用控制炎症和疼痛的手段，包括使用秋水仙碱和非甾体抗炎药控制症状。此外，白介素-1受体拮抗剂和糖皮质激素也可作为二线用药进行症状控制。



使用黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸促排药和其他措施均未能实现血尿酸控制目标的，并且有频繁的痛风发作（≥2次/年）或无法解决的皮下痛风石的痛风患者被归类于难治性痛风类。对于该类患者的治疗，2020年《美国风湿病学会痛风治疗指南》强烈推荐使用培戈洛酶进行治疗。同时，对于痛风发作不频繁及没有痛风石的患者，则不建议使用该产品。同年，中国《痛风诊疗规范》中注明了对难治性痛风及其他药物疗效不佳的，或存在禁忌症、血液系统恶性肿瘤或放化疗所致的急性血尿酸升高，可考虑使用尿酸酶，包括拉布立酶和培戈洛酶。2023年中国《高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》[1]在急性尿酸性肾病治疗以及肿瘤溶解综合征中将重组尿酸酶用于基线尿酸显著升高的中、高危患者的治疗。由此可见，一方面，自2020年左右开始，国际国内对尿酸酶在接受程度显著提高；另一方面，尿酸酶的临床使用被限制在尿酸水平药物不可控的中高危病人群体。

3 已上市尿酸酶药物

目前全球已上市的尿酸酶产品为每天注射一次的拉布立酶（2002年上市）[3]和每两周注射一次的培戈洛酶（2010年上市）[4]。国内只有拉布立酶上市。由于包括人在内的高等哺乳动物自身没有具有活性的尿酸酶，所以目前开发及上市的尿酸酶类产品均是动物和微生物来源的异源酶。

3.1 培戈洛酶

培戈洛酶（Pegloticase，商品名：Krystexxa，普瑞凯希）是由 Crealta 公司研发用于治疗成人慢性通风和难治性慢性痛风的尿酸酶双周制剂。该药于2010年获得美国FDA批准上市，2013年获得欧洲药物管理局（EMA）批准上市，并由 Crealta 公司在美国和欧洲市场销售。目前该产品仅在美国和波多黎各销售，年销售额约8亿美元（2022）且在快速增长中。培戈洛酶是一种特异性聚乙二醇化猪源尿酸酶类似物，能将尿酸氧化成尿酸囊素，从而降低血清尿酸水平。

培戈洛酶针对难治性痛风的关键Ⅲ期临床包含212个病人[4]，分别进行每2周和每4周8mg，以及安慰剂给药。有效性以治疗三个月和六个月中超过80%的时间血尿酸浓度低于6mg/dL作为评判依据。结果显示，每2周和每4周

给药8mg组达标率分别为42%和35%，安慰剂组达标率为0。另外，在有痛风石生成的病人里（约占总数的70%），6个月治疗后实现痛风石100%消融的比例在每2周给药8mg组中为45%。这一数据在每4周给药8mg以及安慰剂组分别为26%和8%。试验结果说明了该药物在治疗难治性慢性痛风中的有效性。

安全性方面，90%病人在用药6个月内经历过至少一次副作用，这一比例在用药30个月后提高到98%。主要的副作用包括急性痛风爆发（77%）、输液反应（26%）、恶心（12%）、瘀斑（11%）、鼻炎（7%）、便秘（6%）、胸痛（6%）、过敏（5%）和呕吐（5%）。其中，急性过敏反应、输液反应，以及溶血和高铁血红蛋白血症（针对6-磷酸葡萄糖脱氢酶不足的患者）被FDA列入黑框警告部分。由于溶血和高铁血红蛋白血症风险出现于G6PD的患者中，因此该药在特定人群中使用前需进行G6PD筛查。另外，由于口服降尿酸药物可能改变人体对培戈洛酶的敏感性，增加过敏反应概率，所以该药不能与其他降尿酸药物联用。同时，该产品由于酶分子的异源性以及PEG修饰分子较多导致其免疫原性高，其中92%的使用者会产生针对酶分子的抗体，42%的患者会产生针对PEG的抗体[11]。此外，该临床试验同时发现治疗过程中尿酸水平会影响该药输液反应副作用的发生概率。在尿酸水平低于6mg/dL进行输液比高于6mg/dL的输液反应发生率降低67%。说明了该药的第二大副作用也与病人的血尿酸浓度和症状的严重程度相关。

3.2 拉布立酶

拉布立酶（rasburicase，商品名：Elitek、Fasturtec和Rasuritek）是赛诺菲开发的黄曲霉来源的尿酸氧化酶产品，2001年在欧洲和美国上市，2004年在加拿大上市，2009年在日本上市，2018年在中国上市。获批适应症为儿童肿瘤溶解综合征以及化疗伴高尿酸血症。主要用于肿瘤治疗过程中出现的高尿酸血症的治疗。与培戈洛酶不同，拉布立酶分子没有经过长效化修饰，其药物体内半衰期远低于培戈洛酶，但其酶活性高于培戈洛酶，适用于急性血尿酸升高的治疗。虽然该产品目前没有痛风适应症获批，但2020年中国《痛风诊疗规范》中已将其与培戈洛酶并列列入难治性痛风候选用药中。同年，该产品国内临床注册了痛风性关节炎适

应症的IV期临床，说明该药应用于痛风适应症的预期（仅限于中国，欧美主要国家没有痛风相关适应症的开发）。拉布立酶与培戈洛酶副作用基本一致，主要为急性过敏反应以及高铁血红蛋白血症（针对G6PD患者）。由于所治疗的适应症和病人情况不同，短期急性的尿酸水平升高并不足以引发足够量的尿酸结晶引起痛风症，故其副作用中没有急性痛风爆发。

拉布立酶为短效酶制剂，治疗方式为每天0.20mg/kg静脉滴注，疗程5~7天。该产品开始输注后24小时内即可使尿酸浓度降至2~3mg/dl以下，属于速效降尿酸药物。两个III期临床试验显示（107和131个病人）[3]，拉布立酶在儿童肿瘤病人中48小时内尿酸控制达标率为99%和92%。相比之下，拉布立酶的特点在于短期内高效降低血尿酸以及可以应用于儿童；而培戈洛酶的特点在于超长的半衰期更加适合慢性疾病的长周期治疗。但需要注意的是，拉布立酶降尿酸的优势所针对的适应症是肿瘤伴随的高尿酸症，其在痛风适应症中是否依然可以展现出高效和高安全性目前没有临床结果支持。

4 在研脲酸酶创新药物

目前处于临床期在研的脲酸酶产品创新药主要为沈阳三生的SEL-212（Pegadricase）。该药物分子为2010年三生制药自美国EnzymeRx公司引进的一款PEG修饰的霉菌来源脲酸酶。2014年，三生制药与Selecta Bioscience Inc.公司合作，利用Selecta ImmTOR免疫耐受平台，将脲酸酶与免疫抑制剂雷帕霉素纳米颗粒进行组合，开发出SEL-212长效脲酸酶复方产品。目前该产品在III期临床阶段。近期发表的II期临床数据显示[5]，与上市药物培戈洛酶相比，SEL-212在尿酸控制达标率和尿酸水平控制方面略优，其中6个月尿酸水平达标率为53%（培戈洛酶为46%），尿酸水平降低百分比为73.8%（培戈洛酶48%）。副作用方面SEL-212与培戈洛酶可比，其中急性炎症和输液反应发病率分别为60.2%和25.3%（培戈洛酶分别为50.6%和18.4%）。酶分子免疫原性分析显示，未添加免疫抑制剂的单酶分子两次给药后抗体产生率为100%，添加免疫抑制剂的复方制剂抗体产生率为40%，说明酶分子自身的免疫原性可能高于已上市药物培戈洛酶。免疫抑制剂可有效抑制人体免疫系统。该产品目前处于III期临床阶段。

5 脲酸酶药物开发挑战和展望

拉布立酶和培戈洛酶是目前全球仅有的两个上市药物，上市时间均超过15年。拉布立酶自2002年上市以来，在包括亚洲、美洲、欧洲和非洲均有销售。2008年全球销售

额为6175万美元，2023年达到2亿美元。培戈洛酶自2010年上市以来，主要在美国、波多黎各和挪威市场销售，2018年销售额为2.16亿美元，2023年增长至9.7亿美元。纵观市场规模，两个产品市场规模不大且2020年前市场增长平缓。主要原因是药物分子的高免疫原性限制了其应用范围。随着脲酸酶被列入中美两国痛风治疗指南中，两个产品市场增长明显提升。作为唯一治疗复发难治性痛风的药物，脲酸酶产品具有不可替代性。

目前脲酸酶产品主要瓶颈是非人源性分子导致的高免疫原性会导致包括注射反应和免疫反应在内的严重副作用，并影响药效和药物使用寿命；由于人自身没有尿酸酶基因，该类药物的开发只能依赖异源分子改造。目前在研的创新药物分子管SE-212试图通过抑制人体免疫系统活性实现脲酸酶分子在体内的长效活性维持。然而该策略将人体置于没有免疫系统保护的风险下，所带来的未知安全性风险可能远超治疗获益。免疫原性改善将是未来脲酸酶药开发的方向和挑战。

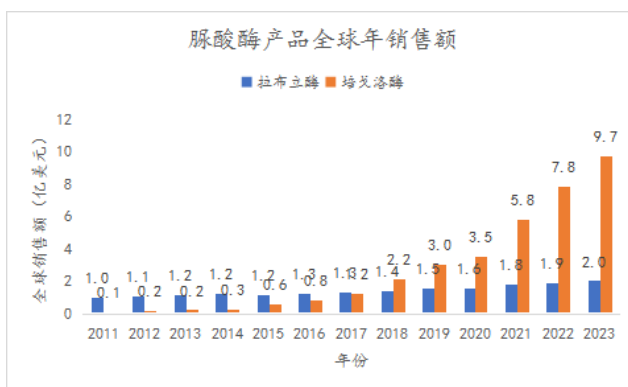


图1 脲酸酶产品年销售额（IMS数据库销售数据）

参考文献

- [1] 中国民族卫生协会重症代谢疾病分会高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识（2023年版）[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-480.
- [2] 徐东, 朱小霞, 邹和建, 等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(09): 1068-1076.
- [3] Easton, J., Noble, S. & Jarvis, B. Rasburicase. *Paediatr Drugs*, 2001, 3:433-437
- [4] Lyseng-Williamson, K.A. Pegloticase. *Drugs*, 2011, 71:2179-2192
- [5] Baraf HSB, Khanna PP, Kivitz AJ, et al., The COMPARE head-to-head, randomized controlled trial of SEL-212 (pegadricase plus rapamycin-containing nanoparticle, ImmTOR™) versus pegloticase for refractory gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2024, 63(4):1058-1067.