



For X-linked hypophosphataemia (XLH)

INTRODUCE A CHILD TO A WORLD OF CHOICE



This material is for Healthcare Professionals Only.

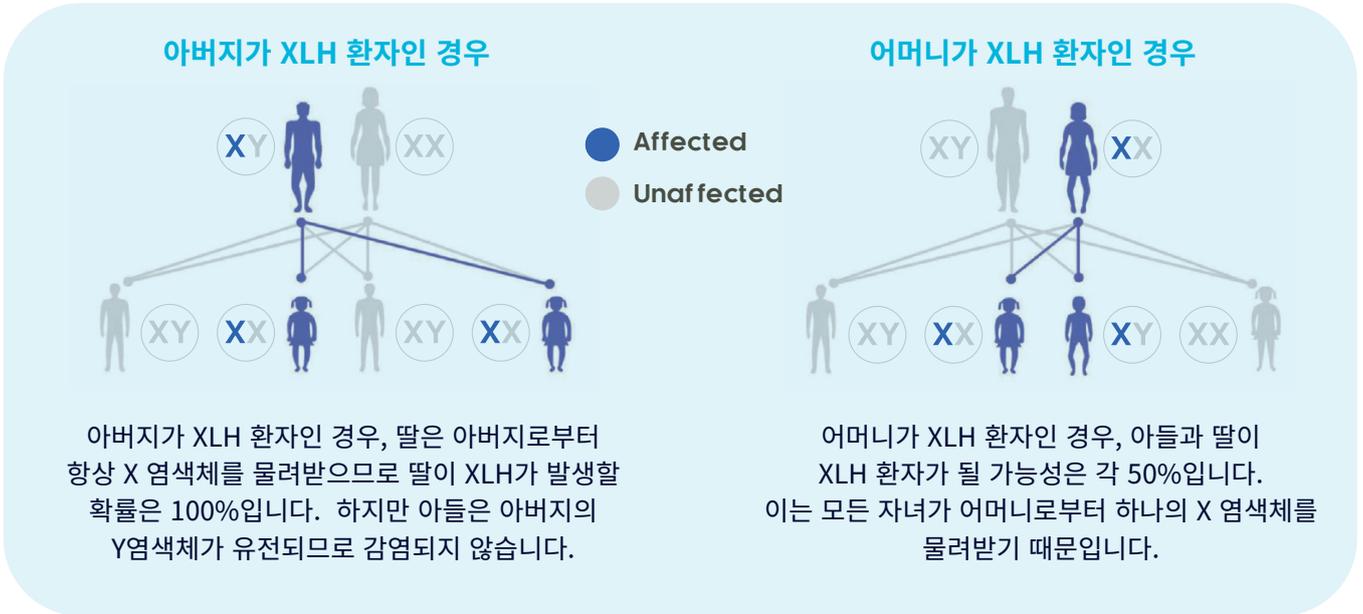
Kyowa KIRIN

XLH는 X염색체 우성으로 유전됩니다.^{1,2}



XLH는 PHEX 유전자의 돌연변이로 인산염 조절에 관여하는 FGF23 호르몬이 과다하게 발현하여 발생합니다.²

- 유전성(Hereditary) - X-염색체의 우성으로 유전됨²

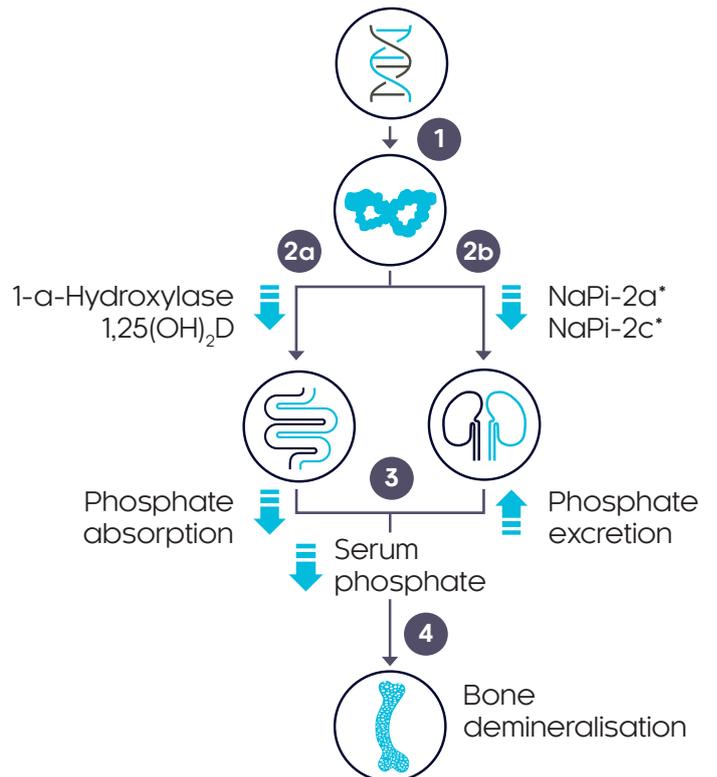


- 자연발생적 유전자 돌연변이 - 전체 XLH의 20~30%가 자발적 유전자 돌연변이로 발생^{3,4}
- 진행성 질환 - 평생 진행되는 질환이며, 나이가 들수록 증상은 악화될 수 있음⁵

XLH에서 FGF23(섬유아세포 성장인자, Fibroblast growth factor 23)의 역할^{6,7}

과다 분비된 FGF23은 인산염의 항상성을 저해함으로써, 저인산혈증을 유발합니다.

- 1 PHEX 돌연변이 → ↑ FGF23
- 2a ↓ 1,25(OH)₂D → ↓ 소장에서 인산염 흡수
- 2b ↓ 혈청 인산염 공동수송체 → ↓ 신장에서 인산염 재흡수 → ↑ 소변에서 인산염 배출
- 3 ↓ 혈청 인산염
- 4 이로 인해, 저인산혈증은 구루병 및 골연화증을 초래합니다.



* 혈청/인산염 공동수송체 단백질

FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium-phosphate cotransporters; PHEX, phosphate-regulating endo peptidase homolog on the X chromosome; XLH, X-linked hypophosphataemia; 1,25(OH)2D, 1,25 dihydroxy vitamin D.

생화학적 검사, 방사선 검사, 가족력 확인 및 PHEX 유전자 검사는 XLH의 진단을 위해 사용됩니다.

생화학적 검사²

실험실 검사	XLH
주요 생화학적 특징	
1,25(OH) ₂ D	Normal [‡]
FGF23	Normal or ↑
Serum phosphate	↓
TmP/GFR	↓
기타 생화학적 특징	
ALP	↑, ↑↑
25(OH)D	Normal
PTH	Normal or ↑ [§]
Serum calcium	Normal
Urinary phosphate	↑

↓, 감소; ↑, ↑↑, 정상인의 인산염 농도는 나이에 따라 다르기 때문에 매우 높음

‡ 혈청 인산염 농도 대비 감소
§ PTH는 적당히 증가될 수 있음

방사선 검사

XLH의 초기 단계에서 방사선학적 특징을 확인할 수 있습니다.⁸

- 방사선학적 변화는 빠르게 성장하는 뼈의 성장판에서 가장 잘 보입니다.⁹
- 방사선학적 특징은 cupping, splaying, fraying, growth plate widening, osteopenia 를 포함합니다.¹⁰



소아 XLH환자의 무릎에서 관찰된 골간단의 확장



소아 XLH환자의 손목에서 확장된 골간단의 확장

원문 "Whole exome sequencing confirms the clinical diagnosis of Marfan syndrome combined with X-linked hypophosphataemia" (Sheng X, et al. J Transl Med. 2015;13:179 (doi:10.1186/1880-6805-31-14))의 이미지를 사용하였습니다.

원문은 Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/>)의 약관(적절히 인용될 경우 어떠한 매체에서도 제한 없이 사용, 배포, 복제가 가능) 하에 배포가능한 오픈 액세스입니다.

XLH는 신체적으로 장애가 나타날 수 있으며, 성인이 될 때까지 진행됩니다. 또한 질병으로 인한 다양한 증상이 나타날 수 있습니다.

소아 환자

- 구루병¹¹
- 성장 지연¹¹
- 두개골유합증¹¹

소아 및 성인 환자

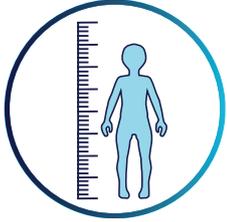
- 저 신장^{12,13}
- 성장의 불균형¹⁴
- 하지 기형¹¹
- 치아 농양¹¹
- 골연화증¹¹
- 뼈 통증¹¹
- 관절 통증 및 경직^{11,12}
- 근육 통증^{12,13}
- 근력 저하^{13,15}
- 키아리(Chiari) 기형¹¹
- 사회심리적 영향을 포함한 삶의 질 저하^{12,13}

성인 환자

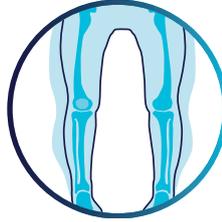
- 가성 골절(Pseudofractures)¹¹
- 골관절염¹¹
- 청력 소실¹¹
- 다음에 포함하는 외골격 석회화 (extraosseous calcification)¹¹
- 골극(Osteophytes)
- 부착부병증(Enthesopathy)
- 척추관 협착증(Spinal stenosis)

ALP, alkaline phosphatase; FGF23, fibroblast growth factor 23; PHEX, phosphate-regulating endopeptidase homolog on the X chromosome; PTH, parathyroid hormone; XLH, X-linked hypophosphataemia; TmP/GFR, ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate; 1,25(OH)₂D, 1,25 dihydroxy vitamin D.

치료의 목표는 성장을 교정하고 방사선학적 이상과 골격 기형을 최소화함으로써 구루병의 증상을 개선하고자 하는 것입니다.



성장 개선



다리 강화



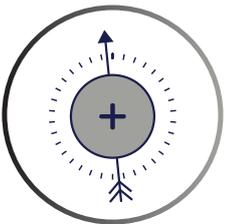
뼈 통증 감소



치아 건강 개선

XLH가 잘 조절된 환자의 25-40%는 기존요법으로 최선의 치료에도 불구하고 불균형한 성장을 나타냅니다.¹¹

활성형 비타민D와 인산염(phosphorus) 과 같은 기존요법은 다음과 같은 한계점을 가질 수 있습니다.



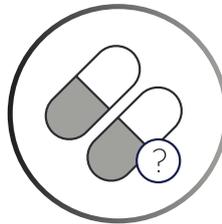
최적이 아닌 효능^{2,11}



환자의 복약순응도¹⁶



장기간 안전성 및 내약성²

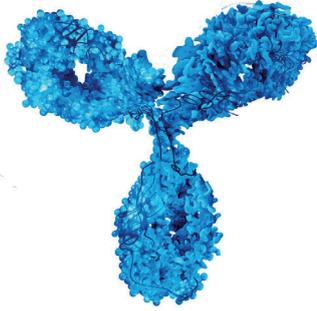


적절한 투약 용량에 대한 불확실성²



혈청 인산염이 일시적으로 증가할 수 있지만, 신장에서 인산염의 배출을 교정하지는 못함¹⁷

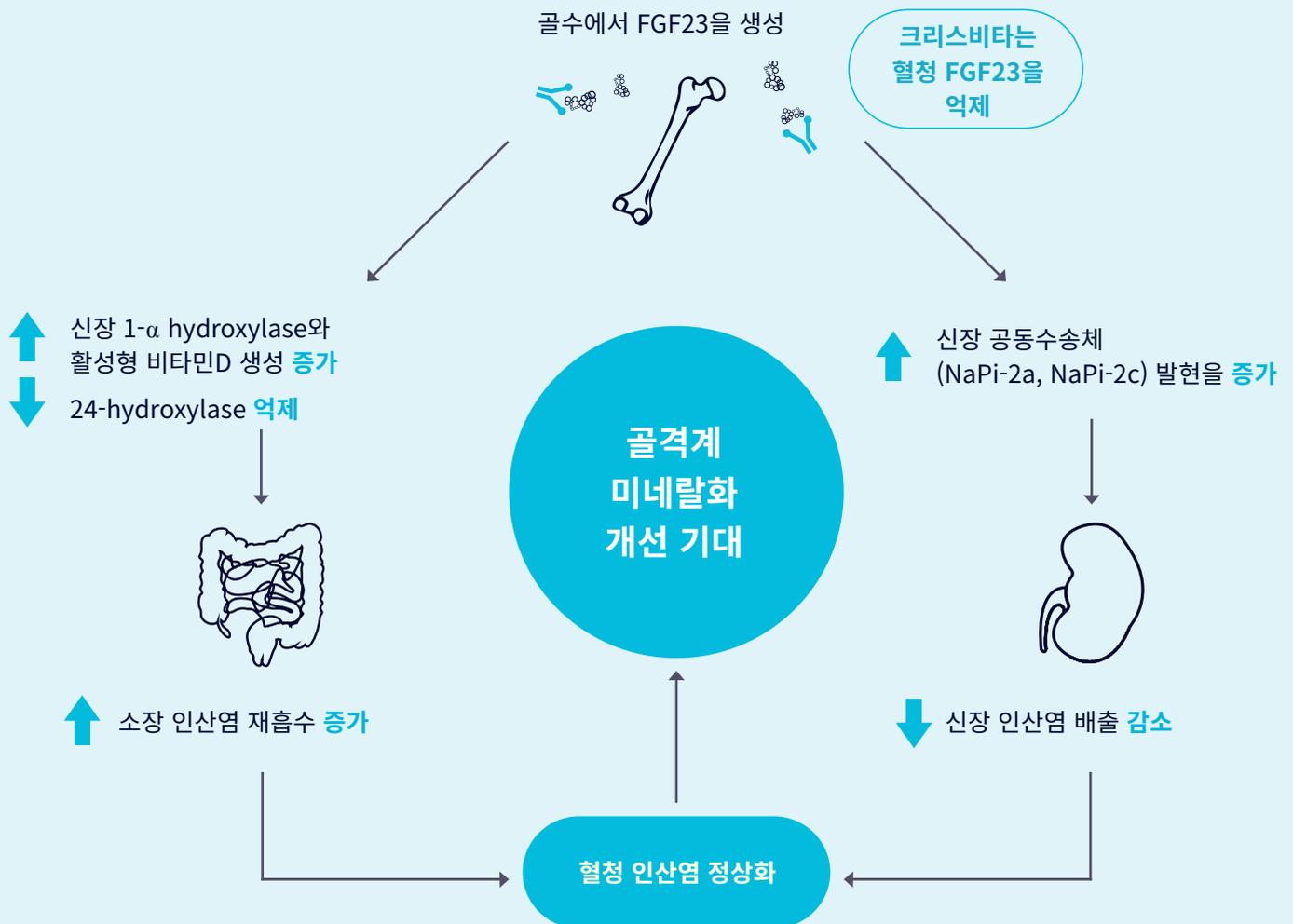
크리스비타 : FGF23을 표적으로 하는 완전 인간 IgG1 단일클론 항체



- 크리스비타는 유전자 재조합 인간 단일 항체로 FGF23에 결합하여 활성을 억제합니다.¹⁸
- FGF23 활성을 억제함으로써 크리스비타는 신장에서 인산염의 세노관 재흡수를 증가시키고 1,25(OH)₂D의 혈청 농도를 증가시킴으로써, 혈청 인산염 수치를 증가시킵니다.¹⁸

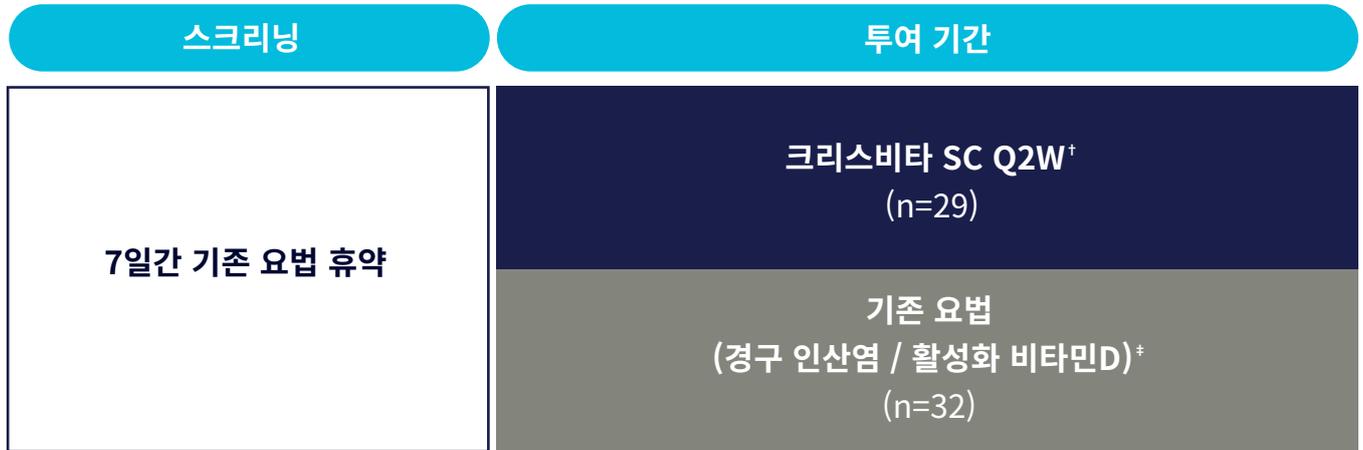
크리스비타는 식약처에서 'FGF23 관련 저인산혈증 구루병과 골연화증의 치료'에 허가를 받았습니다.¹⁸

크리스비타는 FGF23에 결합하여 과도한 활성을 억제함으로써, XLH 환자의 인산염 항상성을 회복시킵니다.^{17,18}



FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium-phosphate cotransporters; XLH, X-linked hypophosphataemia; 1,25(OH)₂D, 1,25 dihydroxy vitamin D.

소아환자에서 크리스비타 : 1~12세 소아 XLH 환자를 대상으로 진행한 3상 임상¹⁷



일차 유효성 평가 변수 : 40주차 RGI-C 변화

1:1 무작위배정



계층화 :

- Total RSS (≤ 2.5 vs > 2.5)
- Age (< 5 vs ≥ 5 years)
- Region (Japan vs ROW)

대상 인구

- 1~12세 소아 XLH 환자 (61명)

선정 기준

- PHEX 유전자 변이가 확인되거나 가족력이 있는 환자
- Total RSS ≥ 2.0
- 공복 혈청 인산염 < 0.97 mmol/L (3.0 mg/dL)
- 이전에 기존요법을 3세 이상의 경우 12개월 이상 투여하거나 3세 미만의 경우 6개월 이상 투여한 경우

제외 기준

- 테너 스테이지(Tanner Stage) 4 이상
- 연령별 표준 신장 백분이 50% 초과하는 경우
- 12개월 이내 성장호르몬 사용
- 혈장 PTH > 19 pmol/L (180 pg/mL)
- 저칼슘혈증 또는 고칼슘혈증
- 4단계 신석회화
- 정형외과적 수술을 계획한 경우

일차 유효성 평가 변수

- 40주차에 RGI-C 변화

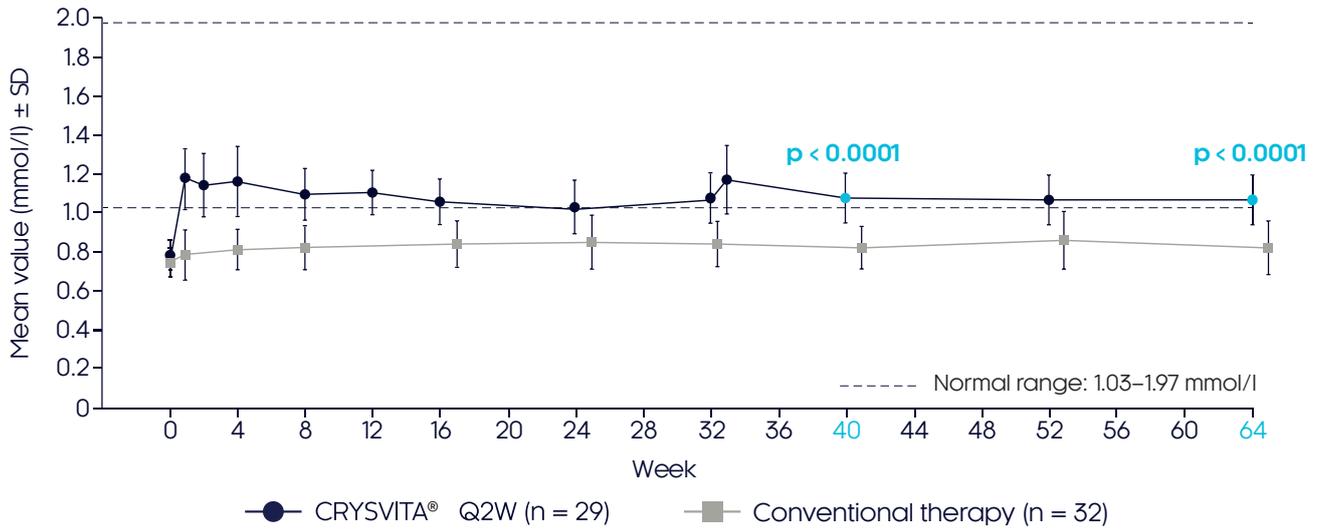
[†] 크리스비타의 용량 : 2주 1회 0.8mg/kg으로 투여 시작; 만약 2회 연속 공복 혈청 인산염 농도가 1.03mmol/L (3.2mg/dL)미만이고, 단일 측정값이 베이스라인에서 0.16mmol/L(0.5mg/Dl) 미만으로 증가한 경우, 2주 1회 1.2mg/kg으로 용량 증가

[‡] 기존 요법 용량 : 소아에서 권장되는 용량에 따라 경구 인산염은 20~60 mg/kg/day을 하루 3~5회 분할 복용하고, alfacalcidol은 40~60 ng/kg/day 또는 calcitriol 20~30 ng/kg/day로 복용; 활성화 비타민D는 제형에 따라 다르며 하루 1~3회 분할 복용할 수 있음.

PHEX, phosphate-regulating endopeptidase homolog on the X chromosome; **PTH**, parathyroid hormone; **Q2W**, every 2 weeks; **RGI-C**, Radiographic Global Impression of Change; **ROW**, rest of the world; **RSS**, Rickets Severity Score; **SC**, subcutaneous; **XLH**, X-linked hypophosphataemia.

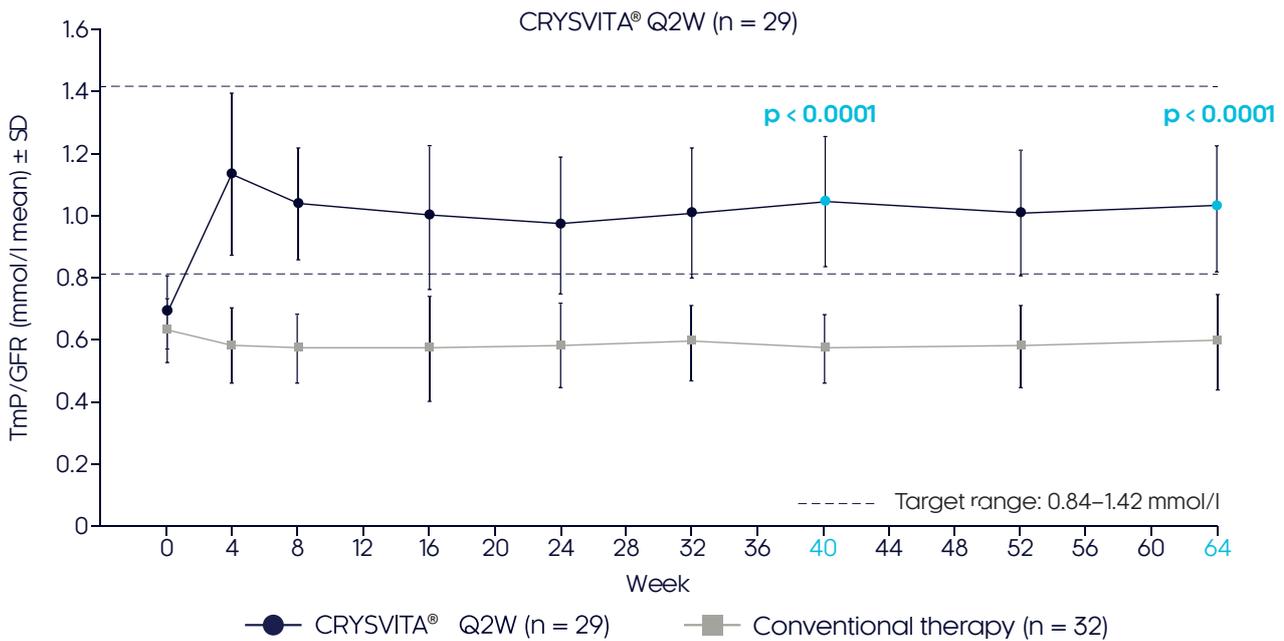
혈청 인산염 수치 증가

크리스비타는 기존 요법 대비 평균 혈청 인산염 수치를 상당히 개선시켰습니다.¹⁷



신장 인산염 재흡수 증가

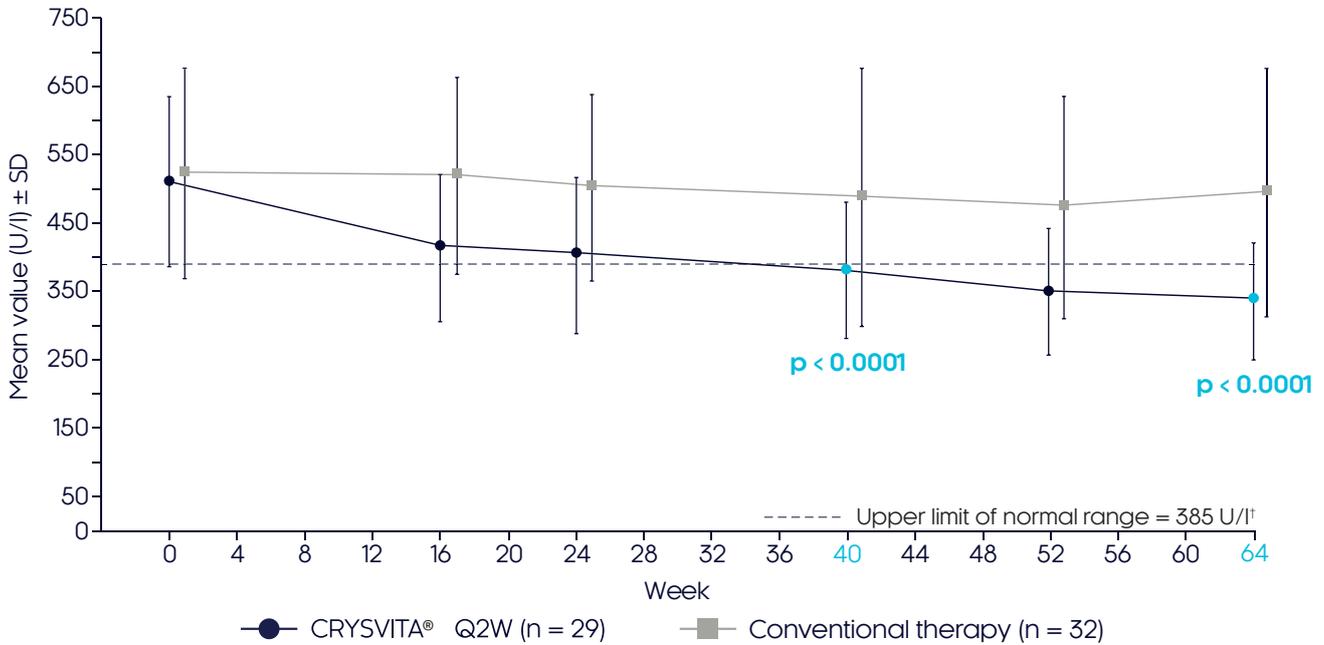
크리스비타는 기존 요법 대비 신장 인산염 재흡수를 상당히 개선시켰습니다.¹⁷



The graphs from this page are adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416–2427. Eligible patients had radiographic evidence of rickets at baseline and were on long-term conventional therapy. Patients randomly assigned to receive CRYSVITA® 0.8 mg/kg Q2W or conventional therapy, Q2W, every 2 weeks; SD, standard deviation; TmP/GFR, ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.

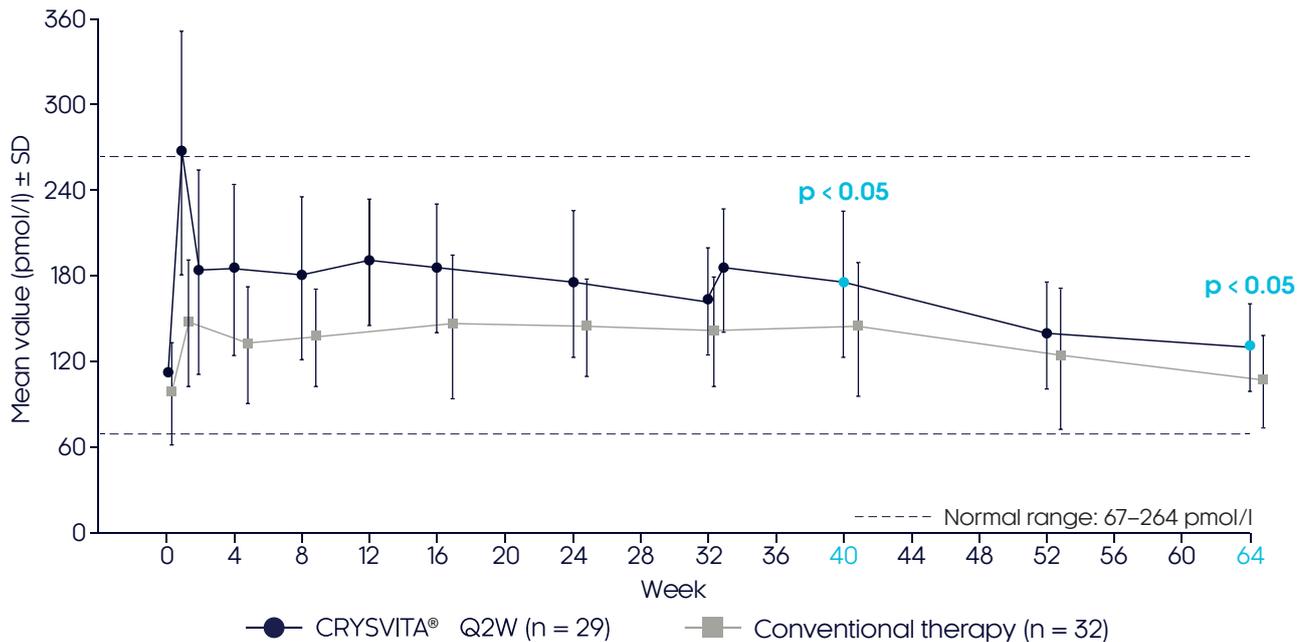
ALP 수치 감소

크리스비타는 기존 요법 대비 평균 ALP 수치를 상당히 감소시켰습니다.¹⁷



1,25(OH)₂D 수치 증가

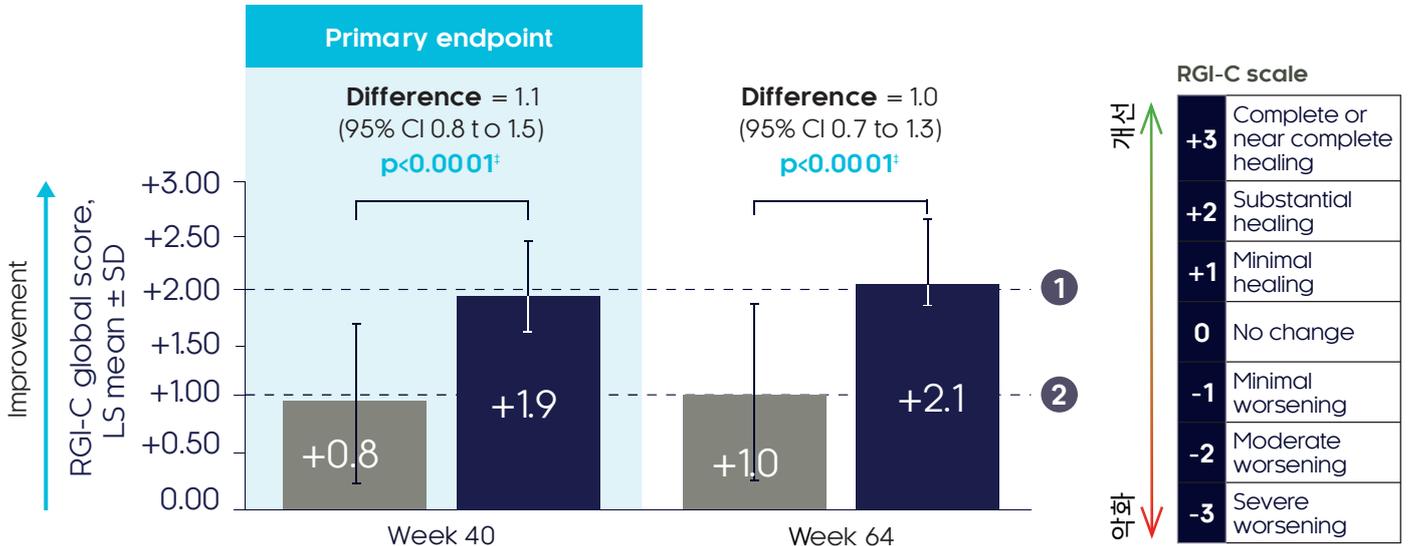
크리스비타는 기존 요법 대비 1,25(OH)₂D 수치를 상당히 증가시켰습니다.¹⁷



The graphs from this page are adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. Post-baseline values are offset from the actual treatment week to avoid overlapping error bars. Eligible patients had radiographic evidence of rickets at baseline and were on long-term conventional therapy. Patients randomly assigned to receive CRYSVITA® 0.8 mg/kg Q2W or conventional therapy.

ALP, alkaline phosphatase; Q2W, every 2 weeks; SD, standard deviation; 1,25(OH)₂D, 1,25 dihydroxy vitamin D.

크리스비타는 기존 요법 대비 RGI-C 글로벌 스코어로 평가한 구루병의 상당한 개선을 입증하였습니다.¹⁷

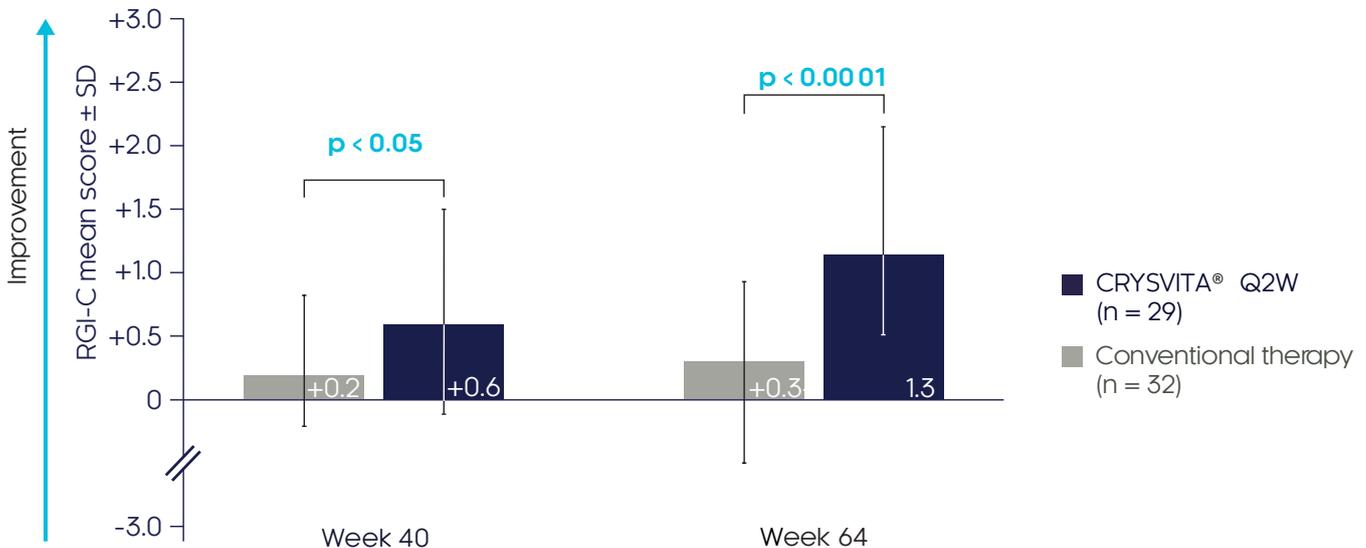


- ① Substantial healing ■ CRYSVITA® Q2W (n = 29)
- ② Minimal healing ■ Conventional therapy (oral phosphate and active vitamin D; n = 32)

[‡]Based on the comparison between treatment groups in the LS mean change, using the ANCOVA model at Week 40 and the GEE mode I for Week 64.

하지 기형 개선

크리스비타는 기존 요법 대비 하지 기형을 지속 개선하였습니다.¹⁷



The graphs from this page are adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019;393:2416–2427. Eligible patients had radiographic evidence of rickets at baseline and were on long-term conventional therapy. Patients randomly assigned to receive CRYSVITA® 0.8 mg/kg Q2W or conventional therapy.

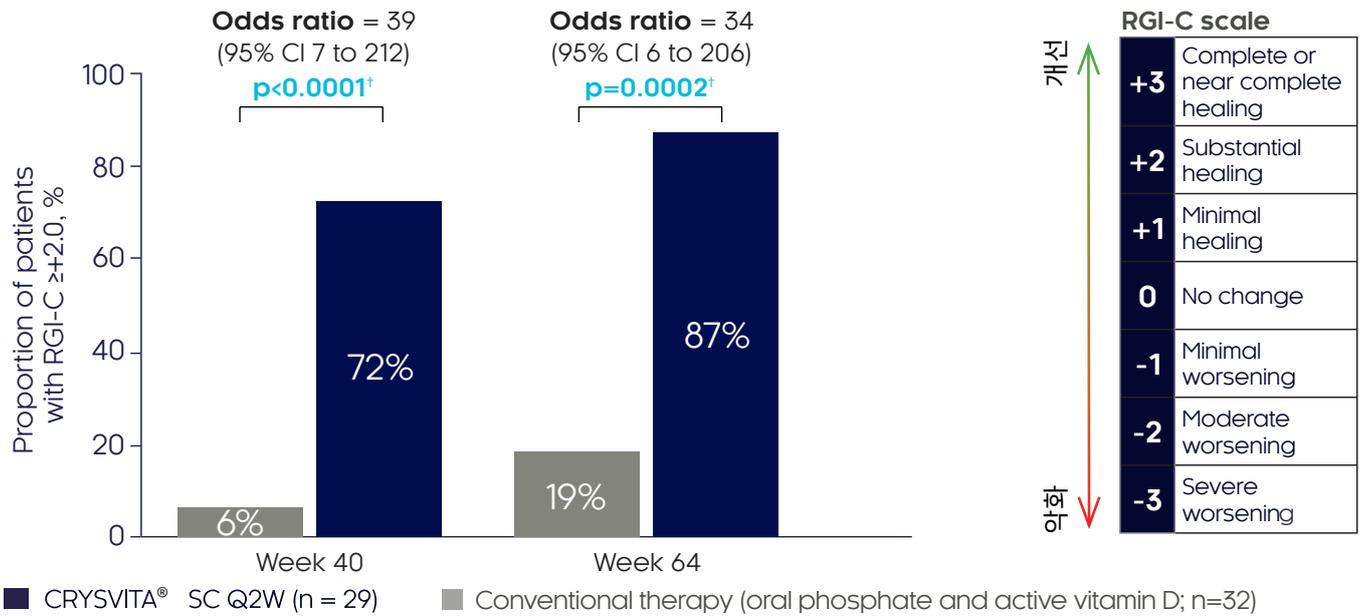
ANCOVA, analysis of covariance; **CI**, confidence interval; **GEE**, generalised estimating equation; **LS**, least squares; **Q2W**, every 2 weeks; **RGI-C**, Radiographic Global Impression of Change; **SC**, subcutaneous; **SD**, standard deviation; **XLH**, X-linked hypophosphataemia.

크리스비타는 구루병의 치료를 상당히 개선시켰습니다.¹⁷



구루병의 상당한 개선에 도달한 높은 환자 비율

크리스비타는 64주차에 구루병의 상당한 개선* (RGI-C 스코어가 2점 이상)에 도달한 환자의 비율이 기존 요법보다 높았습니다. (크리스비타 87%, 기존 요법 19%)¹⁷

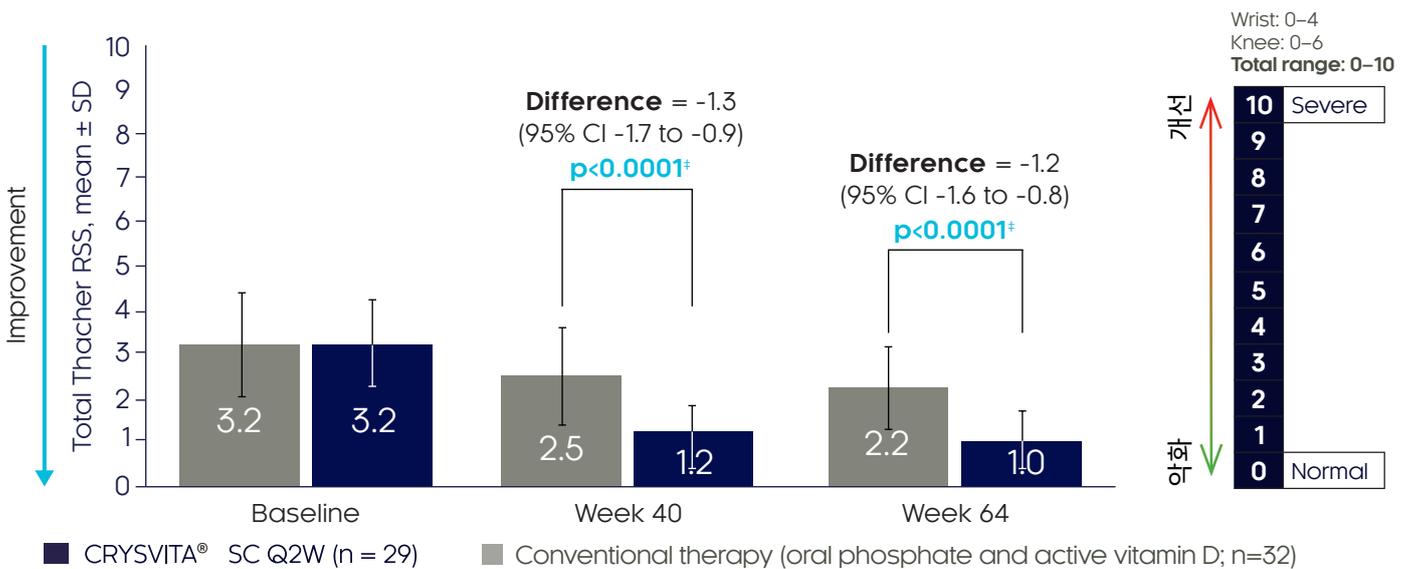


† 로지스틱 회귀 모델 기반

*상당한 개선은 RGI-C 글로벌 스코어가 최소 2점 이상을 의미합니다.

RSS 개선

크리스비타는 기존 요법 대비 RSS의 상당한 개선을 입증하였습니다.¹⁷



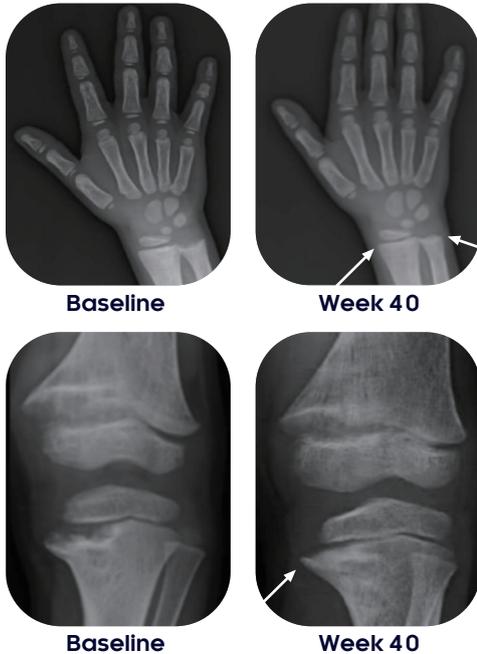
† 40주차에는 ANCOVA 모델, 60주차에는 GEE 모델을 활용하여 LS 평균 변화에서 치료군 간의 비교를 기반으로 합니다.

The graphs from this page are adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019;393:2416-2427. Eligible patients had radiographic evidence of rickets at baseline and were on long-term conventional therapy. Patients randomly assigned to receive CRYSVITA® 0.8mg/kg Q2W or conventional therapy.

ANCOVA, analysis of covariance; CI, confidence interval; GEE, generalised estimating equation; LS, least squares; Q2W, every 2 weeks; RGI-C, Radiographic Global Impression of Change; RSS, Rickets Severity Score; SC, subcutaneous; SD, standard deviation; XLH, X-linked hypophosphataemia.

방사선학적 지표

크리스비타로 치료 받은 4세 여아 XLH 환자의 방사선과 구루병 평가 지표 : 40주차에 구루병의 상당한 개선 (RGI-C)을 나타냄^{†17}

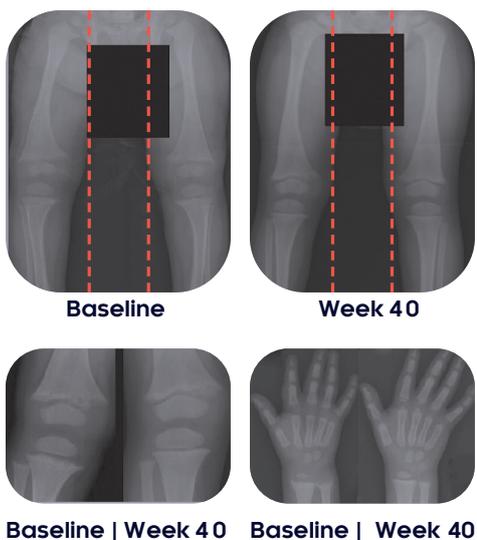


Score	Baseline	Week 40
Thacher RSS		
Wrist	2.0	0.5
Knee	1.5	1.0
Total	3.5	1.5
RGI-C score[†]		
Wrist	-	+2.3
Knee	-	+2.0
Global	-	+2.0

이러한 RGI-C 점수는 구루병의 상당한 개선을 나타냅니다.

Adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019;393:2416-27.

크리스비타로 치료 받은 18개월 남아 XLH 환자의 방사선과 구루병 평가 지표 : 40주차에 구루병의 상당한 개선 (RGI-C≥2)을 나타냄^{†19}



Rickets assessment in 18-month-old boy

Assessment	Baseline	Week 40
RSS		
Wrist	2.5	1.0
Knee	4.0	1.0
Total	6.5	2.0
RGI-C score[†]		
Wrist	-	+2.7
Knee	-	+2.3
Global	-	+2.3
Lower limb	-	+2.0

Adapted from Whyte MP et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Mar;7(3): 189-199

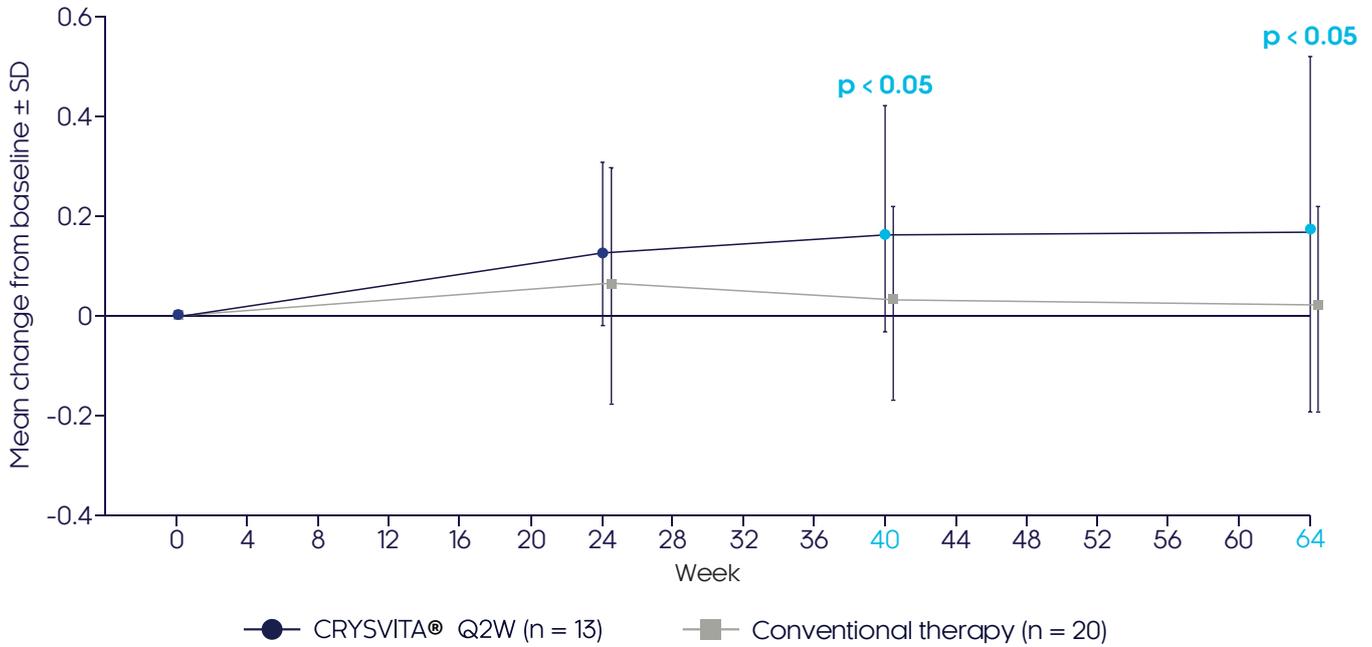
† 상당한 개선은 RGI-C 글로벌 스코어가 최소 2점 이상을 의미합니다.

‡ 이 환자는 임상 연구를 위한 7일간의 휴약 기간 전에 약 8개월 동안 기존요법을 투여받았습니다.

RGI-C, Radiographic Global Impression of Change ; RSS, Rickets Severity Score ; XLH, X-linked hypophosphataemia.

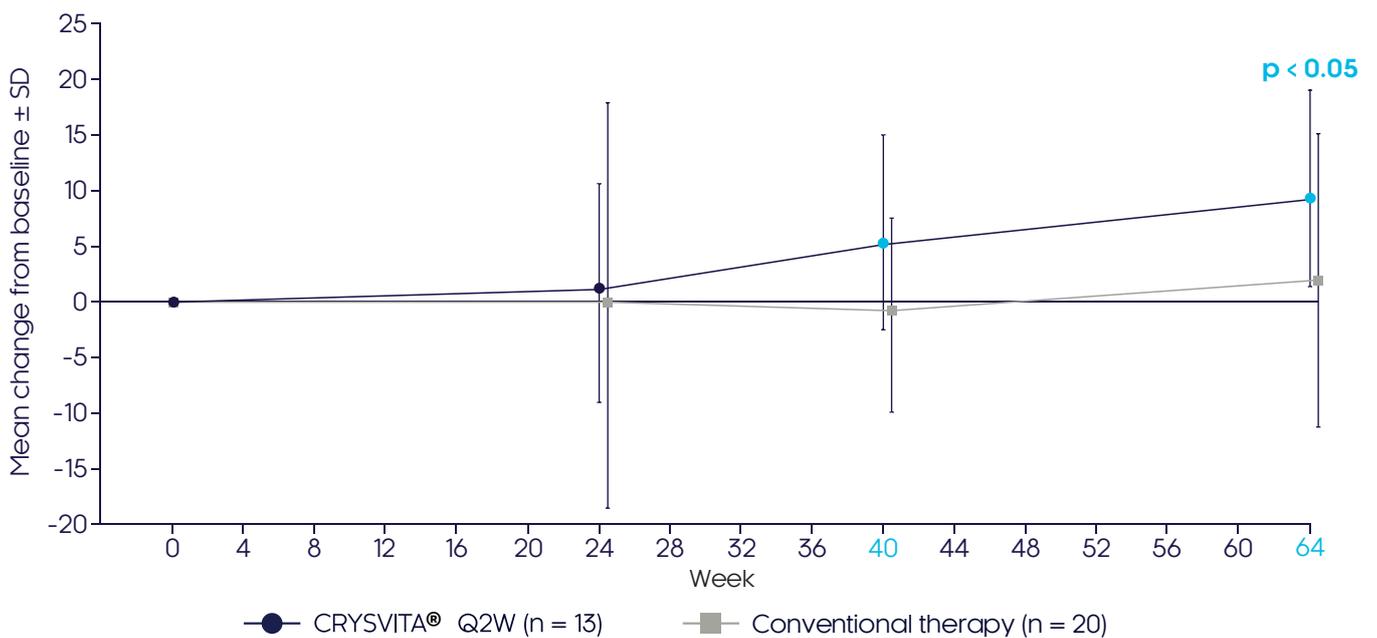
length/height Z score 개선

크리스비타는 기존 요법 대비 recumbent length/standing height (누워서 측정한 길이/서서 측정한 키)의 상당한 개선을 나타냈습니다.¹⁷



6MWT(6 Minutes Walking Test) 개선

크리스비타는 기존 요법 대비 이동성을 상당히 개선시켰습니다.¹⁷



The graphs from this page are adapted from Imel EA et al. Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427. Post-baseline values are offset from the actual treatment week to avoid overlapping error bars. Eligible patients had radiographic evidence of rickets at baseline and were on long-term conventional therapy. Patients randomly assigned to receive CRYSVITA® 0.8mg/kg Q2W or conventional therapy.

Q2W, every 2 weeks; SD, standard deviation; 6MWT, six-minute walking test.



부작용	기존 요법 (32명) n (%)	크리스비타 (29명) n (%)
발열	6 (19)	16 (55)
주사부위 반응	0 (0)	7 (24)
기침	6 (19)	15 (52)
구토	8 (25)	12 (41)
하지 통증	10 (31)	11 (38)
두통	6 (19)	10 (35)
치아 농양	3 (9)	8 (28)
충치	2 (6)	9 (31)
설사	2 (6)	7 (24)
비타민 D 감소	1 (3)	6 (21)
변비	0 (0)	5 (17)
발진	2 (6)	3 (10)
메스꺼움	1 (3)	4 (14)

부작용은 대부분 경미하거나
중등 수준이었습니다.¹⁷
(mild to moderate)

부작용으로 약물을 중단한
경우는 단 한건도 없었습니다.¹⁷

고인산혈증은 발생하지
않았습니다.¹⁷

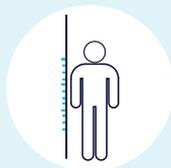
These are the most common TEAEs with ≥10% incidence in either group. Please see publication for full safety profile.
TEAE, treatment-emergent adverse event; XLH, X-linked hypophosphataemia.

**크리스비타는 소아 XLH 환자에서 기존 치료를 유지하는 것보다
치료적 이점을 제공했습니다.¹⁷**

**기존 치료를 유지한 군과 비교하여 크리스비타로
치료를 전환할 경우¹⁷**



구루병 치료 개선 및 중증도 감소



성장과 이동성의 상당한 개선



**인산염 조절 및 골 건강과 관련된 생화학적
지표를 상당한 개선**

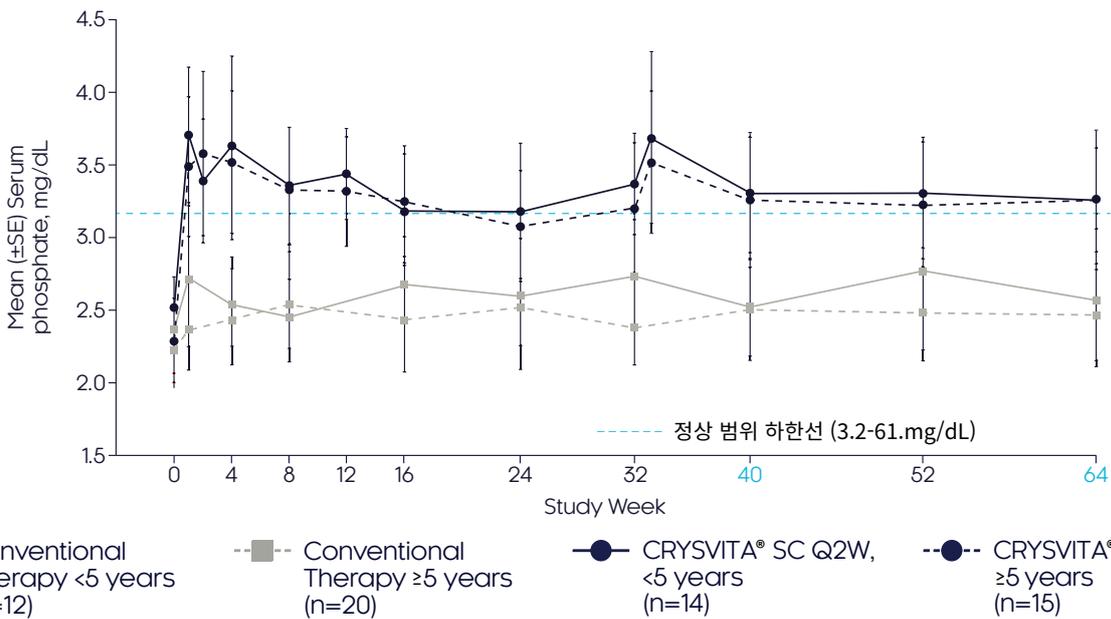
**크리스비타로 치료 받은 소아 XLH 환자는 기존 치료를 유지하는 것 보다
구루병 중증도, 성장 및 생화학 지표에서 상당히 더 나은 임상적 개선을
입증하였습니다.¹⁷**

같은 연구의 사후분석은 연령별(5세미만(younger), 5세 이상 12세 이하(older)군)로 나누어 인산염과 활성화 비타민D(기존 요법) 대비 크리스비타의 효과 및 안전성을 평가하기 위해 수행되었습니다.²⁰

크리스비타 또는 기존 요법을 투여한 이후 생화학적 변화²⁰

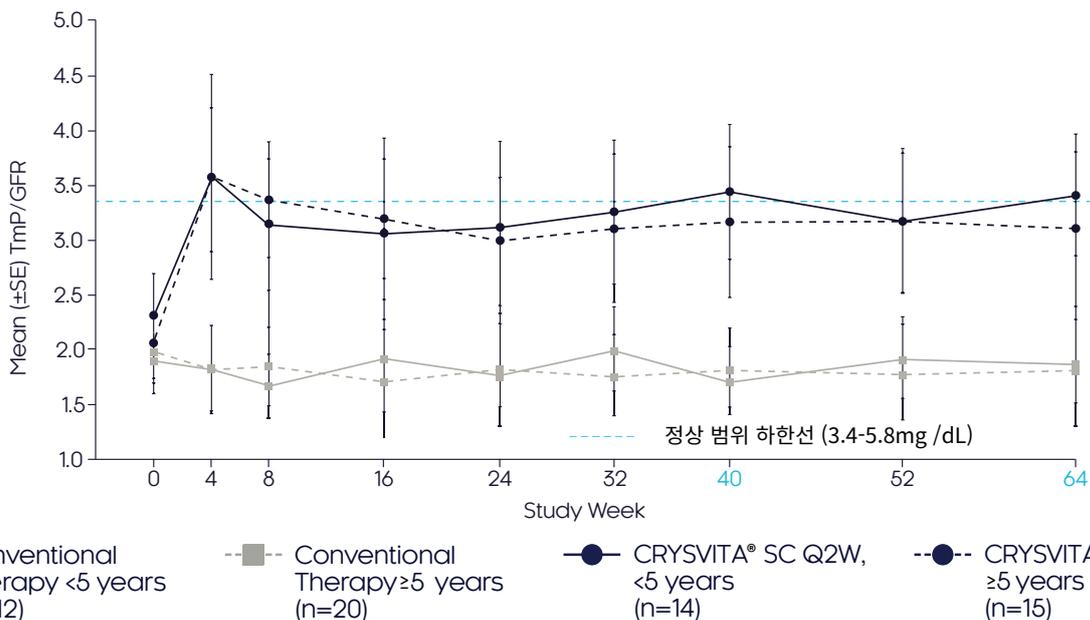
혈청 인산염

- 혈청 인산염의 지속적인 증가는 크리스비타를 투여받은 두 연령군 모두에서 관찰되었습니다.



신장 인산염 재흡수

- TmP/GFR의 지속적인 증가는 크리스비타를 투여받은 두 연령군 모두에서 관찰되었습니다.

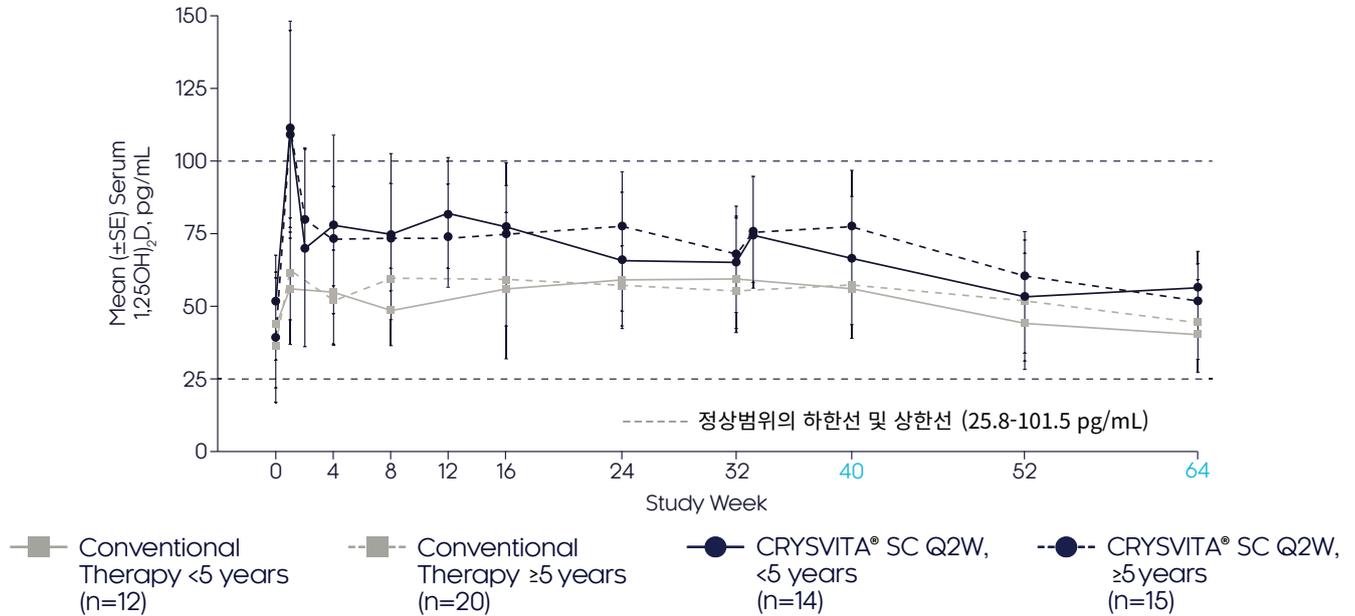


이 페이지의 그래프는 Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e3241-e3253에서 채택되었습니다. 환자는 크리스비타를 2주 1회, 0.8 mg/kg 또는 기존 요법으로 투여받도록 무작위로 배정되었습니다.

Q2W, every 2 weeks; SE, standard error; TmP/GFR, ratio of renal tubular maximum reabsorption rate of phosphate to glomerular filtration rate.

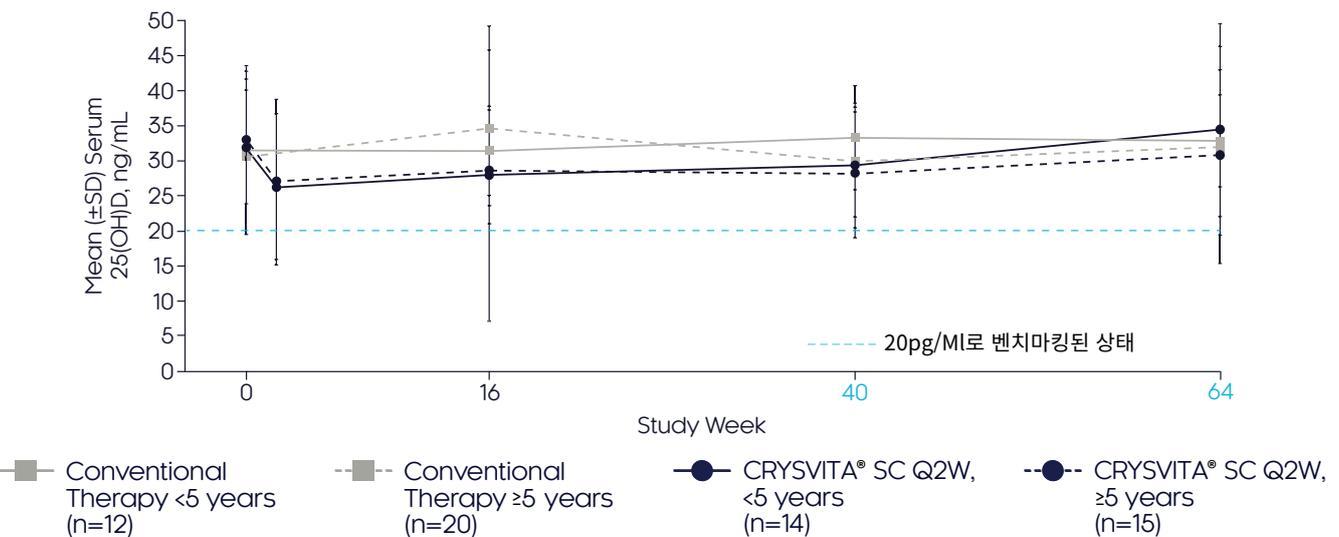
혈청 1,25(OH)₂D

- 혈청 1,25(OH)₂D는 초기 피크 이후 크리스비타를 투여한 두 연령군 모두 정상범위 내에 있었습니다.²⁰



혈청 25(OH)D

- 혈청 25(OH)D는 초기 크리스비타 투여 이후 약간 감소했다가 두 연령군 모두 연구 기간 내내 꾸준히 증가하였습니다.²⁰
- 혈청 25(OH)D는 기존 요법 투여군에서 비교적 안정적이었습니다.²⁰

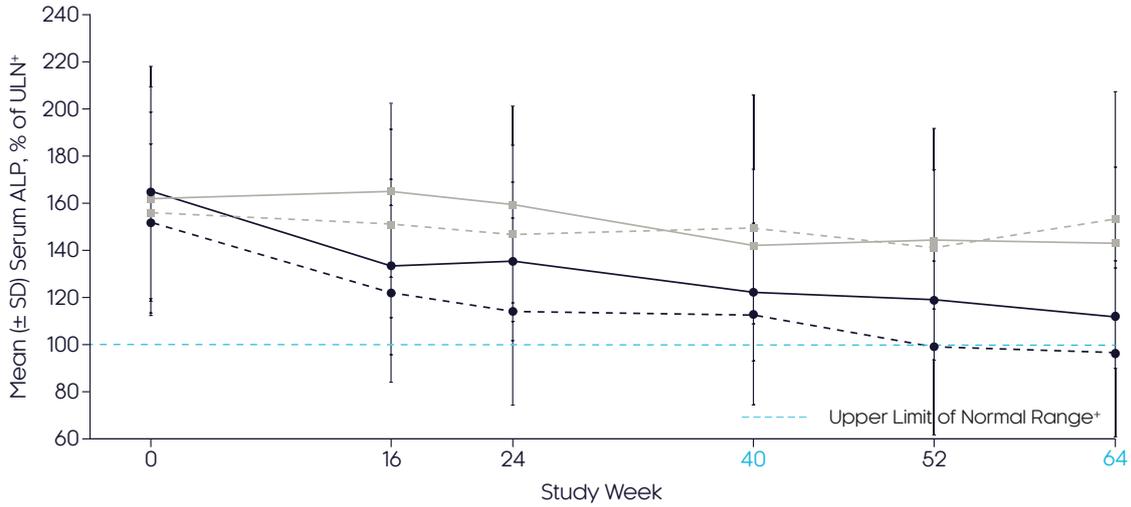


이 페이지의 그래프는 Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e3241-e3253에서 채택되었습니다. 환자는 크리스비타를 2주 1회, 0.8 mg/kg 또는 기존 요법으로 투여받도록 무작위로 배정되었습니다.

1,25(OH)₂D, 1,25 dihydroxy vitamin D; SE, standard error; pg/mL, picograms per milliliter; Q2W, every 2 weeks; SD, standard deviation; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; ng/mL, nanograms per milliliter.

혈청 ALP (Alkaline Phosphatase)

- 두 연령군 모두 기존 요법 투여군 대비 크리스비타 투여군에서 혈청 ALP레벨이 상당히 감소하였습니다.²⁰
- 이 감소는 크리스비타를 투여한 5세 이상 소아군에서 더 크게 나타났습니다.²⁰

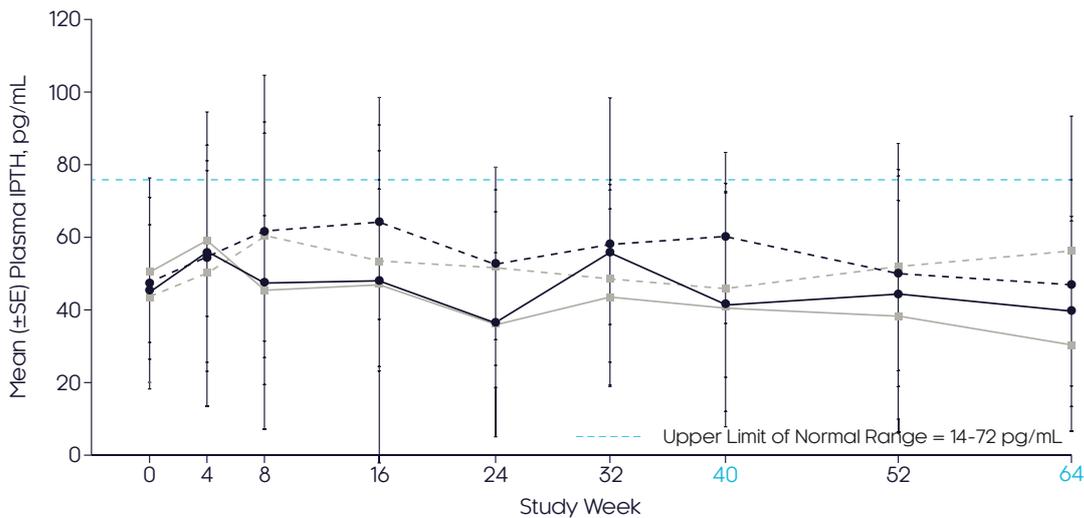


■ Conventional Therapy <5 years (n=12)
 ■ Conventional Therapy ≥5 years (n=20)
 ● CRYSVITA® SC Q2W, <5 years (n=14)
 ● CRYSVITA® SC Q2W, ≥5 years (n=15)

Alkaline phosphatase는 연령 및 성별에 대한 ULN의 백분율로 표시되며 ULN은 100%로 표시되며 다음 정상치에서 계산되었습니다. 정상 범위: 1-4세 여자, 317 U/L; 4-7세 여자, 297 U/L; 7-10세 여자, 325 U/L; 10-15세 여자, 300 U/L; 1-4세 남자, 383U/L; 4-7세 남자, 345 U/L; 7-10세 남자, 309 U/L; 10-15세 남자, 385 U/L

Intact PTH(Parathyroid Hormone)

- 크리스비타를 투여한 두 연령군 모두 Intact PTH의 평균 농도는 연구 기간 내내 정상 범위 내에 있었습니다.²⁰



■ Conventional Therapy <5 years (n=12)
 ■ Conventional Therapy ≥5 years (n=20)
 ● CRYSVITA® SC Q2W, <5 years (n=14)
 ● CRYSVITA® SC Q2W, ≥5 years (n=15)

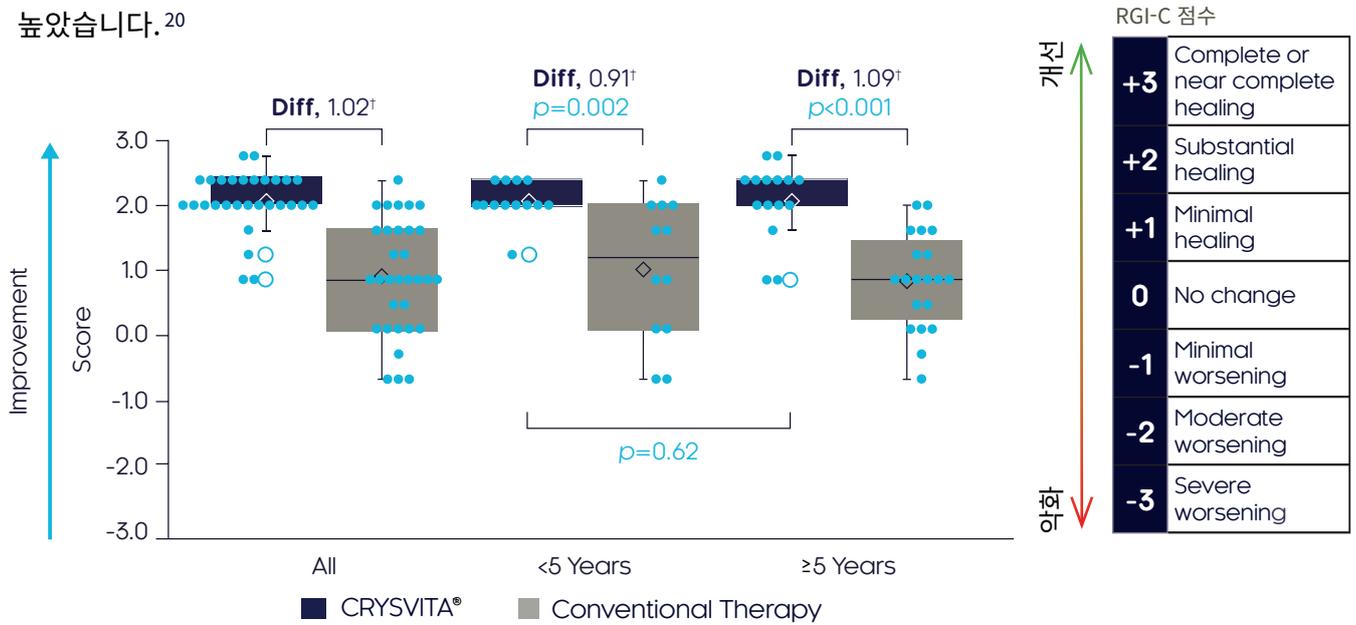
이 페이지의 그래프는 Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e3241-e3253에서 채택되었습니다. 환자는 크리스비타를 2주 1회, 0.8 mg/kg 또는 기존 요법으로 투여받도록 무작위로 배정되었습니다.

ALP, alkaline phosphatase; SD, standard deviation; ULN, upper limit of normal; SE, standard error; IPTH, intact parathyroid hormone; pg/mL, picograms per milliliter; Q2W, every 2 weeks.

크리스비타 또는 기존 요법을 투여한 이후 구루병, 하지 기형과 성장 평가²⁰

RGI-C 구루병 전체 점수

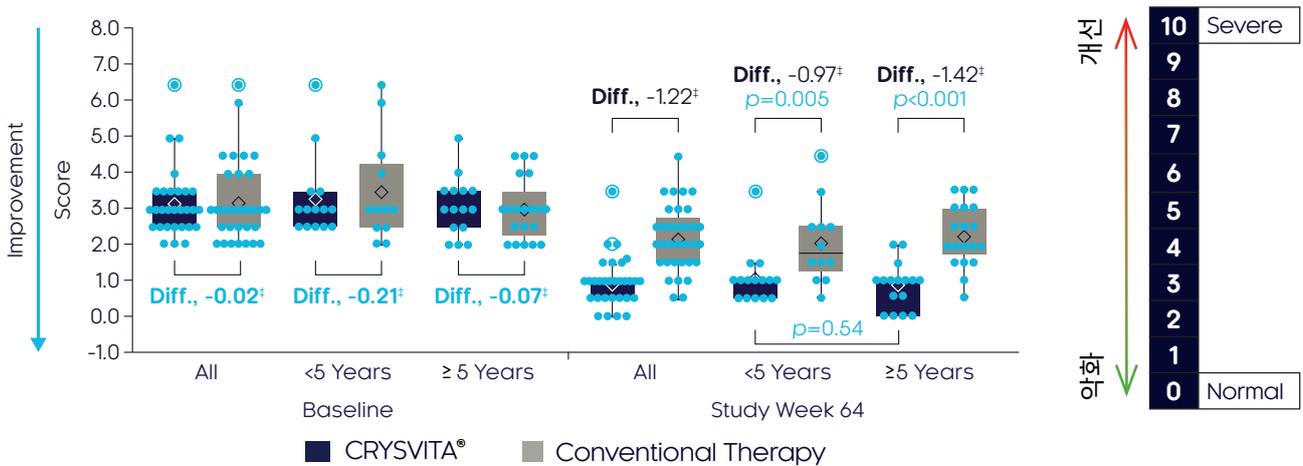
- RGI-C 구루병 전체 점수는 연령에 상관 없이 64주차에 기존 요법 대비 크리스비타를 투여한 군에서 더 높았습니다.²⁰



[†]40주차에는 ANCOVA 모델을 사용하고 64주차에는 GEE 모델을 사용하여 두 군간 LS mean 변화를 비교했습니다. ◇는 평균 값을 나타내고, —은 각 군의 중앙값을 의미합니다. ●은 각 환자의 데이터, ○은 이상값을 나타냅니다.

전체 RSS(Ricket Severity Score)

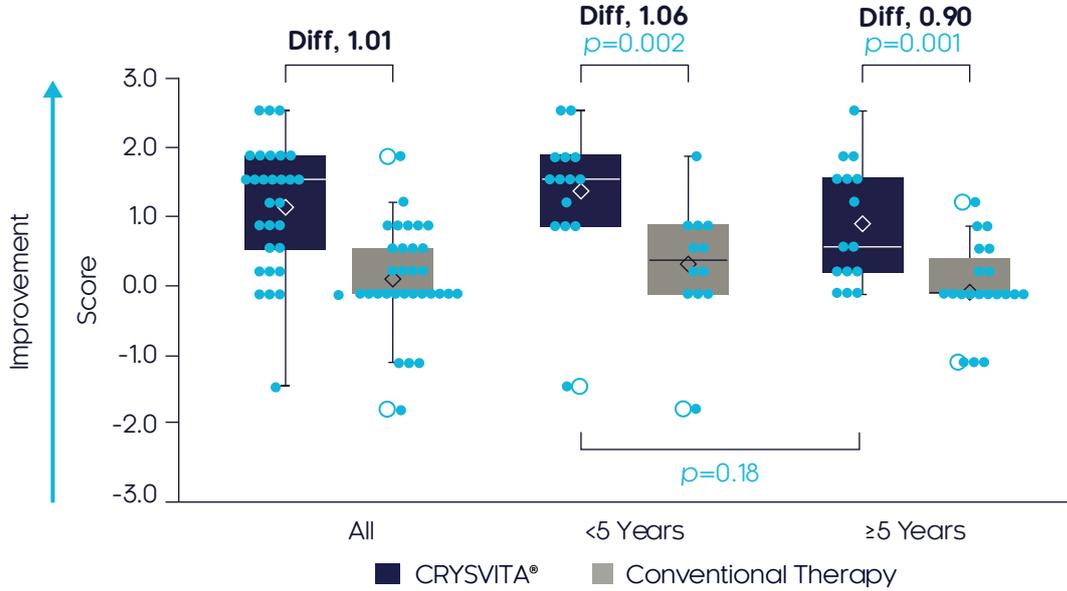
- 전체 RSS는 연령에 상관 없이 64주차에 기존 요법 대비 크리스비타를 투여한 군에서 더 낮았습니다.²⁰



[†]40주차에는 ANCOVA 모델을 사용하고 64주차에는 GEE 모델을 사용하여 두 군간 LS mean 변화를 비교했습니다. ◇는 평균 값을 나타내고, —은 각 군의 중앙값을 의미합니다. ●은 각 환자의 데이터, ○은 이상값을 나타냅니다.

RGI-C 하지 기형 점수

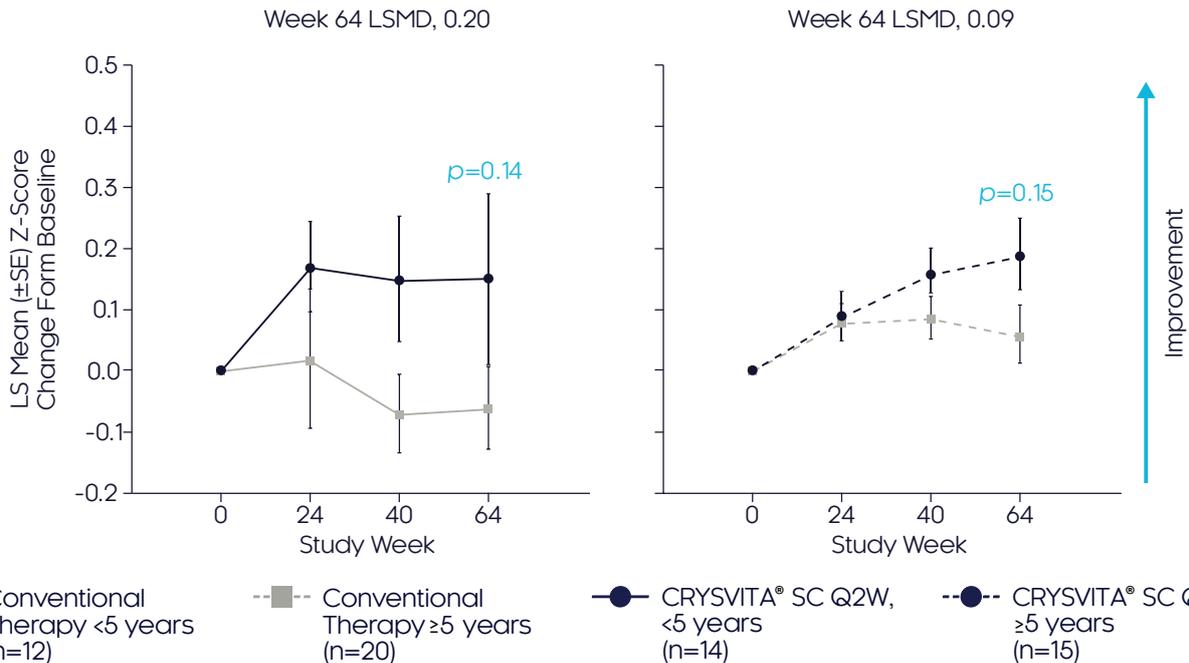
- RGI-C 하지 기형 점수는 연령에 상관 없이 64주차에 기존 요법 대비 크리스비타를 투여한 군에서 더 높았습니다.²⁰



◇는 평균 값을 나타내고, —은 각 군의 중앙값을 의미합니다. ●은 각 환자의 데이터, ○은 이상값을 나타냅니다.

Recumbent Length or Standing Height Z-Score

- 크리스비타를 투여 이후 누워서 측정한 키 또는 서서 잰 키 Z-Score는 Baseline에서 64주까지 증가하였습니다. 5세미만과 5-12세군 간의 유의한 차이는 없었습니다. (P=0.80)²⁰

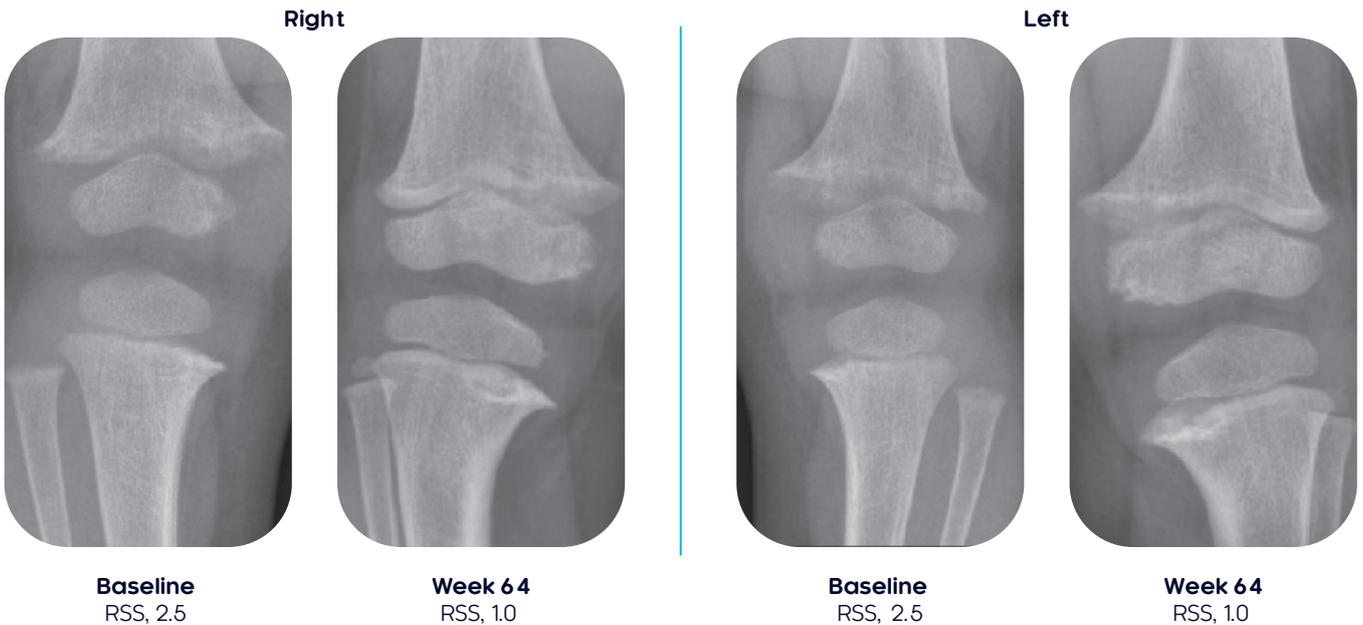


이 페이지의 그래프는 Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e3241-e3253에서 채택되었습니다. 환자는 크리스비타를 2주 1회, 0.8 mg/kg 또는 기존 요법으로 투여받도록 무작위로 배정되었습니다.

RGI-C, Radiographic Global Impression of Change; Diff, difference; LS, least squares; SE, standard error; Q2W, every 2 weeks; LSMD, least squares means difference

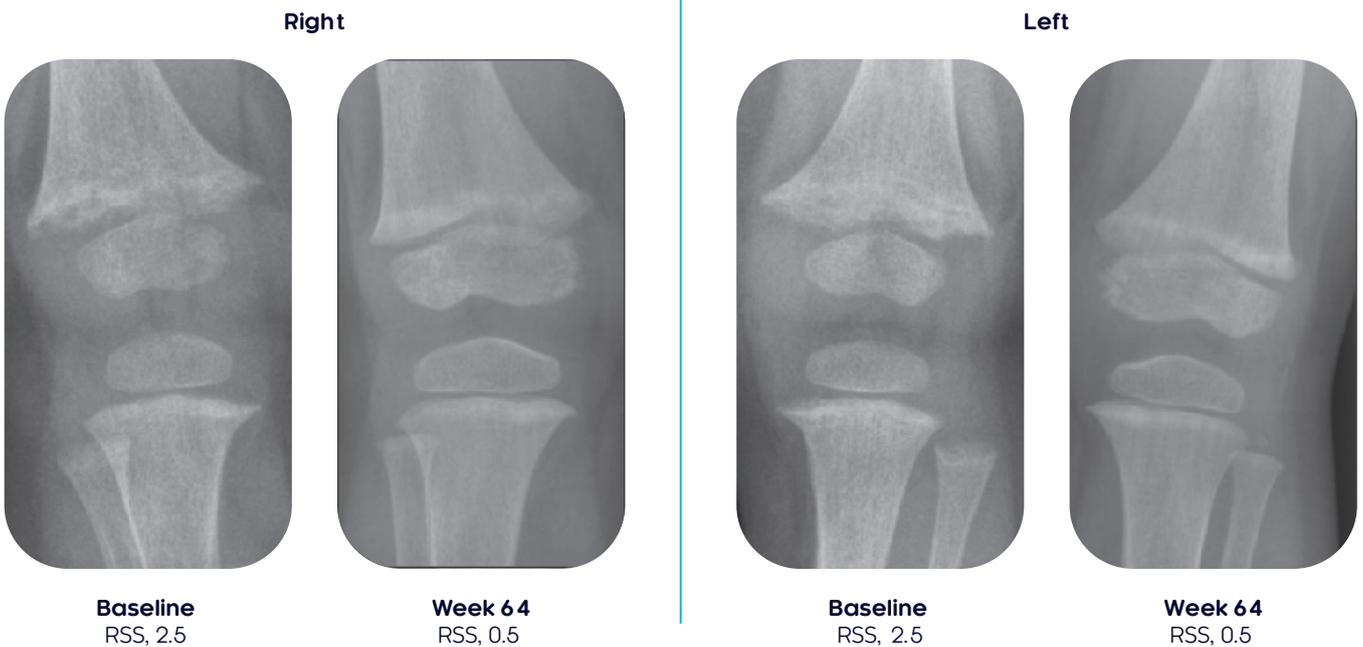
무릎 방사선 사진은 기존 요법 대비 크리스비타 투여군에서 구루병이 더 크게 개선되었음을 보여줍니다. 5세 미만과 5-12세군간의 구루병 개선 정도에서 주목할 만한 차이는 없었습니다.²⁰

1.8세 여아, 기존요법 치료



Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e32 41-e3253.

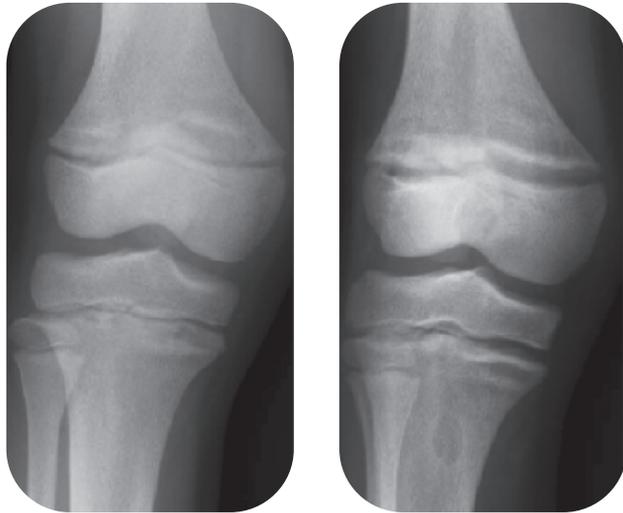
1세 여아, 크리스비타 치료



Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e32 41-e3253.

11.9세 남아, 기존요법 치료

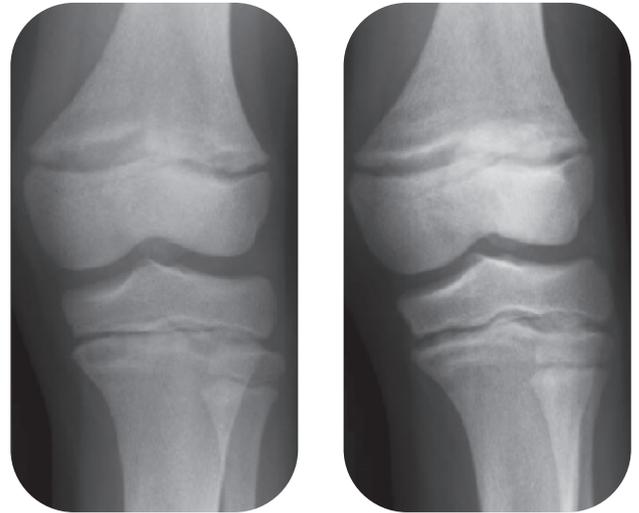
Right



Baseline
RSS, 2.0

Week 64
RSS, 1.5

Left



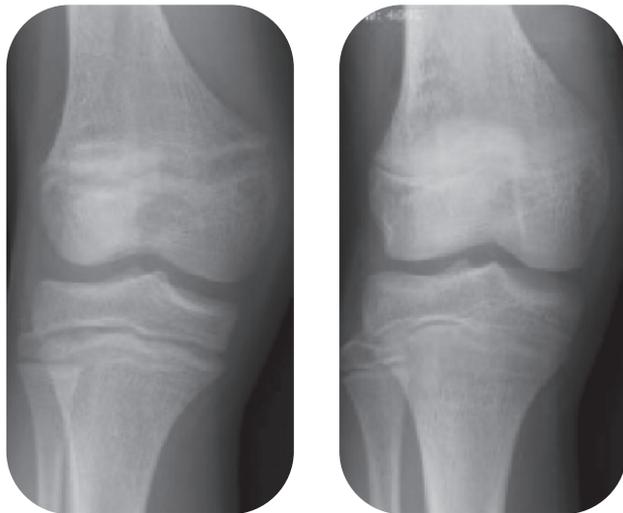
Baseline
RSS, 2.0

Week 64
RSS, 1.5

Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e324 1-e3253.

12.5세 남아, 크리스비타 치료

Right



Baseline
RSS, 2.0

Week 64
RSS, 0

Left



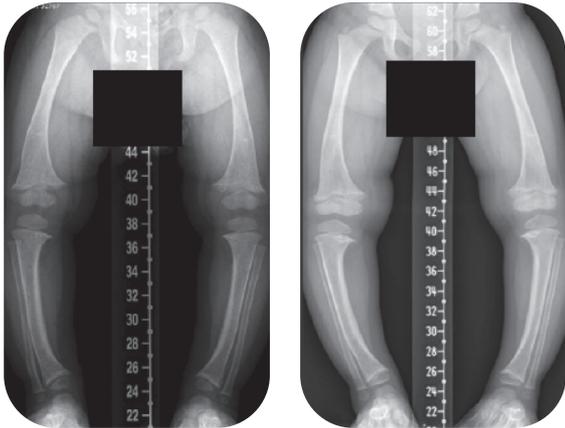
Baseline
RSS, 2.0

Week 64
RSS, 0

Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e324 1-e3253.

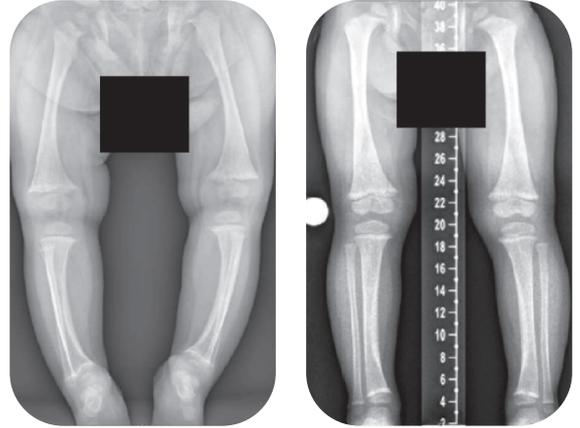
구루병 개선과 유사하게, 하지 기형 또한 기존 요법 대비 크리스비타 투여군에서 더 크게 개선되었습니다. 5세 미만과 5-12세군간의 개선 정도에서 뚜렷한 차이는 없었습니다.

1.8세 여아, 기존 요법 치료



Baseline to Week 64 RGI-C
Lower Limb Deformity, 0

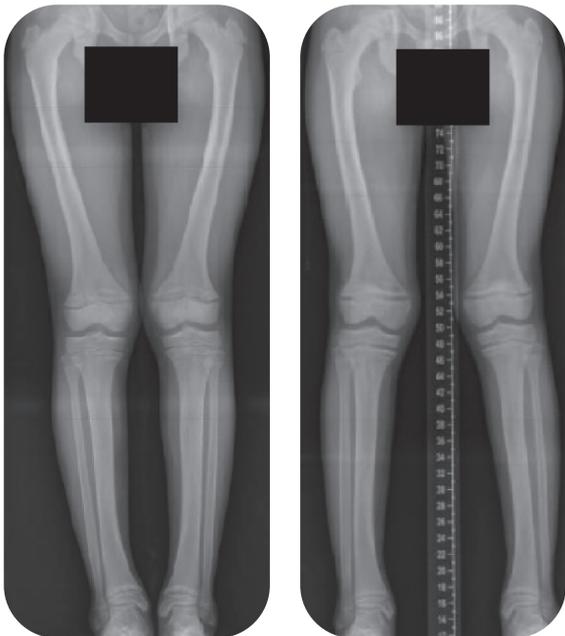
1.0세 여아, 크리스비타 치료



Baseline to Week 64 RGI-C
Lower Limb Deformity, +2.7

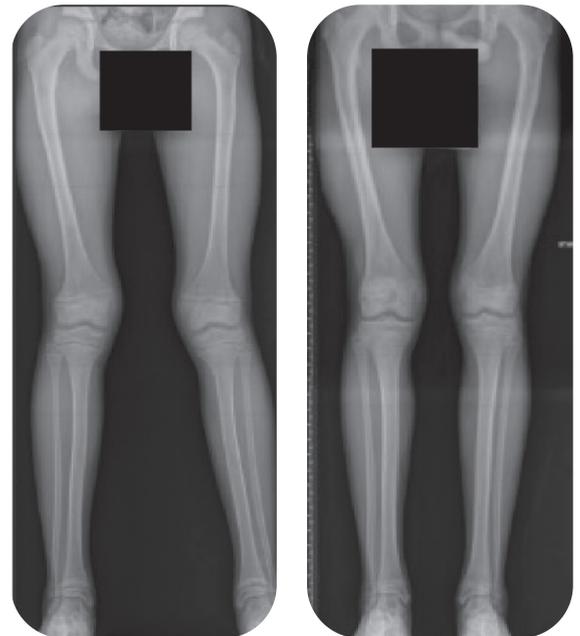
Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e324 1-e3253.

11.9세 남아, 기존 요법 치료



Baseline to Week 64 RGI-C
Lower Limb Deformity, 0

12.5세 남아, 크리스비타 치료



Baseline to Week 64 RGI-C
Lower Limb Deformity, +2.7

Adapted from Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e324 1-e3253.

전반적으로 모든 연령(younger : 5세 미만 vs older : 5-12세)의 XLH 환자에서 크리스비타 치료군은 기존 요법 대비 인산염 항상성, 구루병 그리고 하지 기형의 더 큰 개선을 나타냈습니다.

크리스비타의 투여 이후 생화학적 레벨은 연령에 상관 없이 유사한 수준의 개선을 보여주었습니다.

크리스비타 투여 이후 구루병 및 하지 기형의 개선은 방사선 사진을 통해 확인되었으며, 크리스비타를 처음 투여하는 나이에 따른 차이를 보여주지 않았습니다.²⁰

CRYSVITA[®] 제품 정보 요약본

[효능·효과]

FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증

[용법·용량]

경구 인산 제제 또는 활성형 비타민 D3 제제를 투여하고 있는 경우, 이 약의 투여를 시작하기 1 주일 전에는 이들 약물의 투여를 중단하고, 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어짐을 확인한 다음에 이 약의 투여를 시작해야 합니다.

1. FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 (중양성골연화증 제외)

성인: 이 약 1 mg/kg 을 4 주에 한 번씩 피하 투여합니다. 다만, 1 회 투여량은 90 mg 을 초과해서는 안 되고, 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 줄일 수 있습니다.

소아: 이 약 0.8 mg/kg 을 2 주에 한 번씩 피하 투여합니다. 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 증감할 수 있으며, 1 회 최대 용량은 2 mg/kg 이어야 하고, 1 회 투여량은 90 mg 을 초과해서는 안 됩니다.

2. 중양성골연화증

성인: 성인: 이 약 0.3 mg/kg 을 4 주에 한 번씩 피하 투여합니다. 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 증감할 수 있으며, 1 회 최대 용량은 2 mg/kg 이어야 합니다.

[투여 금지]

- 1) 인산(phosphorus) 제제 또는 활성 비타민 D3 제제를 경구 투여하는 환자
- 2) 중증의 신장 손상 또는 말기 신부전증이 있는 환자
- 3) 이전에 이 약의 성분에 대한 과민성이 있는 환자
- 4) 사카레이티드산화철(saccharated iron oxide)과 폴리말토오스철(polymaltose iron)의 투여와 관련된 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자

[신중 투여]

아래의 질병에 대한 이력이나 합병증이 있는 환자

- 1) 고칼슘혈증 환자
- 2) 중등증 또는 경증의 신부전증 환자

[약물 이상 반응]

다음과 같은 약물이상반응이 발생할 수 있으므로 환자의 상태를 적절히 관찰하고 이상이 발견되면 투여를 중단하는 등 적절한 조치를 취해야 합니다.

≥ 10% : 투여 부위 반응(예, 발진/ 가려움/통증) (29.5%), 근골격계 통증

≥5, <10%: 하지불편감

<5%: 근육경련, 피부(발진, 가려움, 두드러기), 위장관(오심, 설사, 복통, 치아고름집, 치통), 신장(신장결석, 신장석회화, 신장초음파이상), 내분비/대사(혈중인증가, 비타민 D 이상, 비타민 D 결핍, PTH증가, 혈중칼슘감소), 기타(권태, 두통, 통증, 어지러움, ALP 증가)

REFERENCES

- Ruppe M. In: GeneReviews[®][Internet]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83985/>
- Haffner D, et al. Nat Rev Nephrol 2019;15:435-55
- Raimann A, et al. Wien Med Wochenschr. 2020; 170:116-123
- Rajah J, et al. Eur J Pediatr 2011;170:1089-96
- Lo SH et al. Qual Life Res 2020;29:1883-93
- Kinoshita Y and Fukumoto S. Endocrin Rev 2018;39:274-91
- Erben RG. Front Endocrinol 2018;9:267
- Carpenter TO, et al. J Bone Miner Res 2011;26:1381-88
- Gentile C, Chiarelli F. Rickets in Children: An Update. Biomedicines. 2021;9(7):738. Published 2021 Jun 27. doi:10.3390/biomedicines9070738
- Elder CJ & Bishop NJ. Lancet. 2014;383:1665-76
- Linglart A et al. Endocr Connect 2014; 3:R13-30
- Linglart A, et al. ICCBH 2015. Poster P198
- Skrinar A, et al. ENDO 2015. Poster SAT-244
- Haffner D, et al. Pediatrics. 2004;113(6):e693-6
- Veilleux LN, et al. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E1492-8
- NICE 2018 nice.org.uk/guidance/hs18
- Imel EA et al. Lancet 2019;393:2416-2427
- CRYSVITA[®](burosumab). Based on Korean Insert paper, Kyowa Kirin Korea Ltd, Sep 2020
- Whyte MP, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:189-199
- Ward LM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(8):e3241-e3253



상세 제품 정보는 QR 코드 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하여 주시기 바랍니다



서울특별시 강남구 논현로 430(역삼동), 11층(아세아타워빌딩)
(우)06223 Tel 02-3471-4321 Fax 070-7950-0111 <https://www.kyowakirin.com/kr>
의료인전용 포털사이트 <https://www.drkyowakirin.com>
XLH Link <https://xlhlink.asia/kr/hcp>