

2019 年初版

10mg 衛部罕菌疫輸字第 000030 號

20mg 衛部罕菌疫輸字第 000031 號

30mg 衛部罕菌疫輸字第 000032 號

磷平 10 毫克/20 毫克/30 毫克注射液  
CRYSVITA 10mg/20mg/30mg Solution for Injection  
(Burosumab)

完整處方資訊

1. 適應症與用法

2. 劑量與給藥方式

2.1 性聯遺傳型低磷酸鹽症的兒童病人(1 歲以上未滿 18 歲)

2.2 性聯遺傳型低磷酸鹽症的成人病人(18 歲以上)

2.3 忘記給藥

2.4 皮下注射的注意事項

3 劑型與規格

4 使用禁忌

5 警語與注意事項

5.1 過敏反應

5.2 高血磷症

5.3 注射部位反應

6 不良反應

6.1 臨床試驗的經驗

6.2 免疫原性

7 藥物交互作用或其他的交互作用

8 特殊族群的使用

8.1 孕婦

8.2 哺乳婦

8.4 孩童

8.5 老年人

## 8.6 腎功能不全病人

### 10 藥物過量

### 11 描述

### 12 臨床藥理學

#### 12.1 作用機轉

#### 12.2 藥效動力學

#### 12.3 藥物動力學

### 13 臨床前毒理學

#### 13.1 癌病變、突變與生育力之損害

#### 13.2 動物毒理學與/或藥理學

### 14 臨床研究

#### 14.1 兒童性聯遺傳型低磷酸鹽症

#### 14.2 成人性聯遺傳型低磷酸鹽症

### 16 包裝與儲存

### 17 病人諮詢資訊

\* 未列出完整處方資訊中刪去的章節。

## 完整處方資訊

### 1. 適應症與用法

性聯遺傳型低磷酸鹽症(X-Linked Hypophosphatemia, XLH): 適用於 1 歲以上兒童與青少年，及合併有 XLH 相關骨骼疾病之成人。

### 2. 劑量與給藥方式(本藥限由醫師使用)

CRYSVITA 為皮下注射給藥且須由醫護人員給予。

開始給藥前一週起，需停用口服磷酸鹽與活性維生素 D 類似物。

開始給藥前的空腹血磷值需低於正常年齡範圍。

#### 2.1 性聯遺傳型低磷酸鹽症的兒童病人(1 歲以上未滿 18 歲)

兒童的建議起始劑量為 0.8 mg/kg，四捨五入到最接近的 10 mg，每兩週一次皮下注射。維持劑量需依據空腹血磷值與臨床症狀而調整，且單次給藥劑量上限為 2 mg/kg 且不超過 90 mg。

開始治療的前 3 個月需每四週監測空腹血磷值，之後則適時檢測直至正常。若血磷值高於相對應年齡之正常範圍的最低值且低於 5 mg/dL，則維持相同劑量；其餘情況須依照下方兒童劑量對照表調整劑量，以維持血磷值於正常年齡範圍內。

#### 兒童劑量調整

劑量調整四週後，需重新評估空腹血磷值。

CRYSVITA 劑量的調整頻率不得高於每四週一次。

#### 增加劑量:

若空腹血磷值低於相對應年齡之正常範圍，依據兒童劑量對照表(表一)逐步增加劑量，每兩週給藥一次，單次給藥劑量上限為 2 mg/kg 且不超過 90 mg。

表一：逐步增加劑量的兒童病人劑量對照表

體重(kg)	起始劑量(mg)	第一劑增加至(mg)	第二劑增加至(mg)
10-14	10	15	20
15-18	10	20	30
19-31	20	30	40
32-43	30	40	60
44-56	40	60	80
57-68	50	70	90
69-80	60	90	90
81-93	70	90	90
94-105	80	90	90
106 以上	90	90	90

#### 減少劑量:

若空腹血磷值高於 5 mg/dL，須暫停給藥並於四週內重新評估血磷值。當血磷值低於相對應年齡之正常範圍的最低值，才可依據兒童劑量對照表(表二)調整劑量，重新開始給藥，並於四週後評估血磷值。若重新開始給藥四週後，血磷值低於相對應年齡之正常範圍的最低值，則可依據表一逐步增加劑量。

表二：重新開始治療的兒童劑量對照表

前次劑量(mg)	重新開始的劑量(mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

## 2.2 性聯遺傳型低磷酸鹽症的成人病人(18 歲以上)

成人的建議起始劑量為 1 mg/kg，四捨五入到最接近的 10 mg，單次給藥最大劑量為 90 mg，每四週一次皮下注射。維持劑量需依據空腹血磷值與臨床症狀而調整。開始治療的前 3 個月須每個月評估空腹血磷值，之後則適時監測。血磷值須於給藥後二週檢測，直至正常。若血磷值介於相對應年齡之正常範圍內，則維持相同劑量；若血磷值高於正常年齡範圍，則暫停給藥並依照下方成人劑量對照表調整劑量。

### 成人劑量調整

劑量調整兩週後，須重新評估空腹血磷值。

CRYSVITA 劑量的調整頻率不得高於每四週一次。

### 減少劑量:

若空腹血磷值高於相對應年齡正常範圍，須暫停給藥並於四週後重新評估。當重新評估的血磷值低於正常範圍，才可依據成人劑量對照表(表三)減少劑量，重新開始給藥，並於劑量調整兩週後評估血磷值，直至正常。

表三：重新開始治療的成人劑量對照表

前次劑量(mg)	重新開始的劑量(mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 以上	40

## 2.3 忘記給藥

若忘記給藥，儘快依照處方劑量給予病人 CRYSVITA。

## 2.4 皮下注射的注意事項

與前次不同的給藥部位，依照不同的組織部位(上臂、大腿上部、臀部、任何腹部象限)，輪流給藥。不得注射於痣、傷疤、或皮膚敏感，受傷，紅腫、堅硬或不完整等處。

每次注射部位 CRYSVITA 的最大注射量為 1.5 mL。若一天的劑量大於 1.5 mL，則需分割給藥量並於兩個不同注射部位給予 CRYSVITA，並監控反應症候。

給藥前，先檢視 CRYSVITA 是否有顆粒及顏色變化。CRYSVITA 是無菌、不含防腐劑、澄清至略

為乳白色及無色至淺棕黃色的皮下注射用溶液。若溶液變色、呈霧狀、含任何顆粒或外來顆粒，則不可使用。

### 3. 劑型與規格

注射劑：10 mg/mL、20 mg/mL 或 30 mg/mL，澄清至略為乳白色及無色至淺棕黃色的溶液，單一劑量小瓶裝。

### 4. 使用禁忌

CRYSVITA 不可與口服磷酸鹽、活性維生素 D 類似物併用。

當血磷值介於或高於相對應年齡之正常範圍，不可使用 CRYSVITA。

CRYSVITA 禁止使用於重度腎功能不全或末期腎臟病之病人，因為這些狀況與礦物質代謝異常相關[見特殊族群的使用(8.6)]。

### 5. 警語與注意事項

#### 5.1 過敏反應

使用 CRYSVITA 曾有過敏反應(例如：皮疹、蕁麻疹)案例報告。若出現嚴重過敏反應須停止使用 CRYSVITA 並進行適當治療[見不良反應(6.1)]。

#### 5.2 高血磷症及腎鈣化風險

高血磷症可能會增加腎鈣化風險。對於使用 CRYSVITA 的病人，若發生高血磷症，須依據血磷值而中斷給藥及/或減少劑量[見劑量與給藥方式(2)]。

#### 5.3 注射部位反應

CRYSVITA 的給藥可能造成局部注射部位反應。若出現嚴重注射部位反應須停止使用 CRYSVITA 並進行適當治療[見不良反應(6.1)]。

## 6 不良反應

不良反應如下所述並於仿單他處提及：

- 過敏反應[見警語與注意事項(5.1)]
- 高血磷症與腎鈣化風險[見警語與注意事項(5.2)]
- 注射部位反應[見警語與注意事項(5.3)]

### 6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的執行狀況不同，無法直接比較一種藥物及另一種藥物在臨床試驗中觀察到之不良反應的比例，且可能無法反應臨床上之比例。

#### XLH 兒童病人出現的不良反應

在三個兒童 XLH 試驗中對 CRYSVITA 進行了研究。研究 1 是一項收納 1 至 12 歲 XLH 病人的隨機、開放性第三期試驗，這些病人隨機分配至 CRYSVITA 組(29 位)或口服磷酸鹽和活性維生素 D 的活性對照組(32 位)；研究 2 是一項收納 5 至 12 歲 XLH 病人(52 位)的開放性第二期試驗；研究 3 是一項收納 1 歲至 4 歲 XLH 病人(13 位)的開放性第二期研究。整體而言，病人的平均年齡為 7.0 歲，男性佔 49%，白人佔 88%。

研究 1 中，CRYSVITA 組的病人每 2 週接受約 0.90 mg/kg 的平均劑量(範圍: 0.8-1.2 mg/kg)，該組和活性對照組中的所有病人均完成了 64 週的治療。表四-1 列出在研究 1 的 64 週治療期內，

CRYSVITA 組發生頻率≥10%且大於活性對照組發生頻率的不良反應。

表四-1: 研究 1 中，接受 CRYSVITA 治療的兒童病人，發生頻率≥10%且大於活性對照組發生頻率的不良反應

不良反應	CRYSVITA (N=29) n (%)	活性對照組 (N=32) n (%)
發熱	16 (55)	6 (19)
注射部位反應 <sup>1</sup>	15 (52)	0 (0)
咳嗽 <sup>2</sup>	15 (52)	6 (19)
嘔吐	12 (41)	8 (25)
肢體疼痛	11 (38)	10 (31)
頭痛	10 (34)	6 (19)
牙齦膿腫 <sup>3</sup>	10 (34)	4 (13)
齲齒	9 (31)	2 (6)
腹瀉	7 (24)	2 (6)
維生素 D 減少 <sup>4</sup>	7 (24)	1 (3)
便秘	5 (17)	0 (0)
皮疹 <sup>5</sup>	4 (14)	2 (6)
噁心感	3 (10)	1 (3)

n 為發生事件的病人數；N 為至少使用一劑 CRYSVITA 或活性對照藥的總病人數

<sup>1</sup>注射部位反應包含：注射部位的反應、紅斑、搔癢、腫脹、疼痛、皮疹、瘀血、變色、不適、血腫、出血、硬結、斑疹、蕁麻疹

<sup>2</sup>咳嗽包含：咳嗽或痰性咳嗽

<sup>3</sup>牙齒膿腫包括：牙齒膿腫、牙齒感染、牙痛

<sup>4</sup>維生素 D 減少包含：維生素 D 缺乏、血中 25-hydroxycholecalciferol 減少與維生素 D 減少

<sup>5</sup>皮疹包含：皮疹、搔癢、斑疹、膿疱疹

研究 2 與研究 3 所收納的病人都接受 CRYSVITA 治療。在研究 2 試驗第 64 週時，有 26 位病人接受 CRYSVITA 的頻率為每 2 週一次，平均劑量為 1.05 mg/kg (範圍: 0.4–2.0 mg/kg); 其餘 26 位病人接受 CRYSVITA 的頻率則為每 4 週一次。研究 2 的所有病人對於 CRYSVITA 的平均暴露期為 124 週。研究 3 的病人在試驗第 40 週時，CRYSVITA 的平均劑量為 0.90 mg/kg (範圍: 0.8-1.2 mg/kg)，給藥頻率為每 2 週一次。研究 3 的所有病人對於 CRYSVITA 的平均暴露期為 45 週。

研究 2 和研究 3 中超過 10%接受 CRYSVITA 治療的病人發生不良反應如表四-2 所示。

表四-2：研究 2 與 3 中，超過 10%接受 CRYSVITA 治療的兒童病人出現的不良反應

不良反應	研究一 (N=52) n(%)	研究二 (N=13) n(%)	整體 (N=65) n(%)
頭痛	38(73)	1(8)	39(60)
注射部位反應 <sup>1</sup>	35(67)	3(23)	38(59)

嘔吐	25(48)	6(46)	31(48)
發熱	23(44)	8(62)	31(48)
四肢疼痛	24(46)	3(23)	27(42)
維生素 D 減少 <sup>2</sup>	19(37)	2(15)	21(32)
皮疹 <sup>3</sup>	14(27)	1(8)	15(23)
牙痛	12(23)	2(15)	14(22)
肌肉疼痛	9(17)	1(8)	10(15)
牙齦膿腫	8(15)	3(23)	11(17)
暈眩 <sup>4</sup>	8(15)	0(0)	8(12)

n 為發生事件中的病人數；N 為至少使用一劑 CRYSVITA 的總病人數

<sup>1</sup>注射部位反應包含：注射部位的反應、紅斑、搔癢、腫脹、疼痛、皮疹、瘀血、變色、不適、血腫、出血、硬結、斑疹、蕁麻疹

<sup>2</sup>維生素 D 減少包含：維生素 D 缺乏、血中 25-hydroxycholecalciferol 減少與維生素 D 減少

<sup>3</sup>皮疹包含：皮疹、搔癢、斑疹、膿疱疹

<sup>4</sup>暈眩包含：暈眩與用力性頭暈

## 過敏反應

研究 1 中(CRYSVITA 組的 29 位病人)，最常見的潛在過敏反應是皮疹(10%)、注射部位皮疹(10%)和注射部位蕁麻疹(7%)。研究 2 和 3 中(65 位接受 CRYSVITA 的病人)，最常見的過敏反應是皮疹(22%)、注射部位皮疹(6%)和蕁麻疹(5%)。

## 高血磷症

兒童試驗中，沒有出現高血磷症事件。

## 注射部位反應 (ISR)

研究 1 中(CRYSVITA 組的 29 位病人)，有 52%的病人在 CRYSVITA 注射部位發生局部注射反應(例如：蕁麻疹、紅斑、皮疹、腫脹、瘀傷、疼痛、瘙癢與血腫)。研究 2 和 3 中(使用 CRYSVITA 的 65 位病人)，約 58%的病人在 CRYSVITA 注射部位發生局部注射反應。這些注射部位反應一般屬於輕微事件，於注射後一天內發生，延續約一至三天，不須治療幾乎所有案例都得以緩解。

## XLH 成人病人出現的不良反應

下方的安全性數據顯示使用 CRYSVITA 的 68 位 XLH 成人病人，年齡範圍為 20 至 63 歲(平均年齡 41 歲)，大部份為白種人/高加索人(81%)且為女性(65%)。這些病人參與隨機分配、雙盲、安慰劑對照的第三期成人 XLH 臨床試驗(研究 4：CRYSVITA 組有 68 位病人，安慰劑組有 66 位病人)，在試驗第 24 週時，CRYSVITA 組病人的平均使用劑量為 0.95 mg/kg(範圍為 0.3–1.2 mg/kg)，給藥頻率為每四週皮下注射一次。表五列出在研究 4 的為期 24 週安慰劑對照試驗期間，CRYSVITA 組發生頻率超過 5%且至少較安慰劑組高出 2 位以上的不良反應。

表五：研究 4 中，CRYSVITA 組發生頻率超過 5%，且至少較安慰劑組高出 2 位以上的不良反應

不良反應	CRYSVITA (N=68) n(%)	安慰劑 (N=66) n(%)
背部疼痛	10(15)	6(9)
頭痛 <sup>1</sup>	9(13)	6(9)
牙齒感染 <sup>2</sup>	9(13)	6(9)
不寧腿症候群	8(12)	5(8)

維生素 D 減少 <sup>3</sup>	8(12)	3(5)
暈眩	7(10)	4(6)
肌肉痙攣	5(7)	2(3)
便秘	6(9)	0(0)
血磷增加 <sup>4</sup>	4(6)	0(0)

n 為發生事件的病人數；N 為至少使用一劑 CRYSVITA 或安慰劑的總病人數

<sup>1</sup>頭痛包含：頭痛、頭部不適

<sup>2</sup>牙齒感染包含：牙齦腫、牙齒感染

<sup>3</sup>維生素 D 減少包含：維生素 D 缺乏、血中 25-hydroxycholecalciferol 減少與維生素 D 減少

<sup>4</sup>血磷增加包含：血磷增加與高血磷症

## 過敏反應

在研究 4 的雙盲試驗期間，CRYSVITA 組與安慰劑組均有大約 6% 的病人出現過敏反應，且症狀輕微或中等，未導致必須停藥。

## 高血磷症

在研究 4 的雙盲試驗期間，CRYSVITA 組有 7% 病人出現符合試驗計畫書所規定之須減少給藥劑量的高血磷症(意即在連續兩次監測中，有一次血磷值超過 5.0 mg/dL 或兩次血磷值皆超過 4.5 mg/dL 正常範圍的上限)。上述這些高血磷事件以降低 50% 後續給藥劑量的方式處理，其中有一位病人因持續性的高血磷症而必須接受第二次劑量調降。

## 注射部位反應 (ISR)

在研究 4 的雙盲試驗期間，CRYSVITA 組與安慰劑組均有大約 12% 的病人出現局部反應(例如：注射部位反應、紅斑、皮疹、瘀血、疼痛、搔癢與血腫)。注射部位反應一般症狀輕微，且在注射後一天內發生，延續約一至三天，不須治療大多得以緩解。

## 不寧腿症候群 (RLS)

在研究 4 的雙盲試驗期間，CRYSVITA 組有大約 12% 的病人發生不寧腿症候群惡化或首次發生輕度至中度的不寧腿症候群；這些情況並未造成停藥。在其它 XLH 成人病人的多次給藥試驗中也曾出現非嚴重的不寧腿症候群；其中一位病人因不寧腿症候群惡化，導致給藥中斷並進行相關後續治療。

## 脊椎狹窄

脊椎狹窄常見於 XLH 成人病人，同時也有脊髓壓迫的報告。CRYSVITA 第 2 期與第 3 期臨床試驗共有 176 位成人 XLH 病人，其中有 6 位病人接受脊椎手術，大多因為原有的脊椎狹窄症惡化。目前仍未知 CRYSVITA 治療是否會加劇脊椎狹窄或脊髓壓迫。

## 6.2 免疫原性

如同所有的蛋白質製劑，CRYSVITA 治療存有潛在免疫原性。抗體的偵測率與檢驗方法的敏感性與專一性高度相關，且受到許多因素影響，包含檢驗方法、檢體處理方式、取樣時間、併用藥物與固有疾病。因此不適合將下列研究中的 burosumab 抗體出現機率與其他研究或其他藥物抗體的出現機率相比較。

CRYSVITA 臨床試驗中，有 10% 病人偵測到既有的抗藥抗體(Pre-existing anti-drug antibodies,

ADA)。ADA 並未在治療之初呈現抗體陰性反應的病人中偵測到。然而，用來化驗 ADA 的方法易受 burosumab 的血中濃度干擾，可能導致低估抗體的產生機率。由於化驗條件的限制，burosumab 抗體在臨床上的潛在影響仍未知。

## 7 藥物交互作用或其他的交互作用

禁止 Burosumab 與口服磷酸鹽及維他命 D 類似物併用，因為可能會增加高血磷症或高血鈣症的危險性。當併用 Burosumab 與擬鈣劑(例如經由活化鈣的受體而模擬鈣在組織上作用的製劑)時，必須特別審慎。同時服用這些藥品並沒有進行臨床試驗的研究，而且可能會加強低血鈣症的危險。

## 8 特殊族群的使用

### 8.1 孕婦

#### 風險摘要

目前未知 CRYSVITA 對懷孕病人是否具有藥物相關的發育不良反應。在胚胎或胎兒狀態，食蟹獼猴使用 burosumab 並未造成畸胎效果。在懷孕的食蟹獼猴可觀察到不良反應，例如胎兒晚期死亡、早產，然而這些不良反應並不一定構成臨床上的風險，因為造成食蟹獼猴出現這些不良反應的使用劑量，以 AUC 計算，是人類劑量每四週 1 mg/kg 的 64 倍，且在這些未患有 XLH 的食蟹獼猴身上合併出現母體高血磷症與胎盤礦物化(見數據)。懷孕的整個過程中需監測血磷[見劑量與給藥方式(2.2)]。

適用族群出現重大出生缺陷與流產的潛在風險未知；據統計，對美國人而言，懷孕伴隨主要出生缺陷的潛在風險估計值為 2%到 4%，而流產為 15%至 20%。

#### 數據

#### 動物試驗數據

在未患有 XLH 的懷孕的食蟹獼猴的生殖毒性研究中，burosumab 的投予係從懷孕的第 20 天起至分娩或第 133 天的剖腹產(此投藥期間涵蓋器官形成期)以靜脈注射方式每兩週投藥一次，其投予劑量為每四週一次 1 mg/kg 人類成人劑量的 1 倍、7 倍、64 倍。這樣的治療並未造成胎兒或後代的畸型。在接受每四週一次 1 mg/kg 人類成人劑量 64 倍的情況下，食蟹獼猴出現胎兒晚期死亡、妊娠期減短與早產的事件的增加，合併出現母體高血磷症與胎盤礦物化。在胎兒血液中監測到 burosumab，表示 burosumab 可以通過胎盤。在母猴接受每四週一次 1 mg/kg 人類成人劑量 64 倍的情況下，胎兒出現高血磷但並未出現異位礦物化。Burosumab 並不會影響周產期前後的發育，包含胎兒的存活率。

### 8.2 哺乳婦

#### 風險摘要

目前沒有關於母乳中 burosumab 的資料，亦未知 burosumab 對母乳產生或母乳餵養的嬰兒所造成的影響。已知母乳中有母體的 IgG。然而，在局部胃腸道暴露與有限的系統性暴露的情況下，burosumab 對母乳餵養的嬰兒所造成之影響仍未知。由於缺乏哺乳相關臨床數據，無法判定 CRYSVITA 對於母乳餵養嬰兒的風險。因此，必須綜合考量哺餵母乳對嬰兒發育與健康的效益、母親對 CRYSVITA 的使用需求、CRYSVITA 對母乳餵養的嬰兒所可能造成的潛在不良反應以及母親本身的狀況。

## 8.4 孩童

1 歲以上之兒童病人已建立了 CRYSVITA 的安全性與有效性，1 歲以上 XLH 兒童病人的有效性是根據一項由年齡介於 5 至 12 歲的 52 位 XLH 兒童病人參與的開放性試驗(研究一)，以及一項由年齡介於 1 至 4 歲的 13 位 XLH 兒童病人參與的試驗(研究二)中的血磷監測與放射性檢測結果而得。青少年的有效性是由年齡低於 13 歲的兒童病人的研究所證實。此年齡層的劑量由成人與兒童的模型模擬之 PK 和 PD 數據中推導而得。

CRYSVITA 於 1 歲以下 XLH 兒童病人的安全性與有效性尚未建立[見不良反應(6.1)與臨床研究(14)]。

## 8.5 老年人

CRYSVITA 的臨床研究尚未有足夠的 65 歲以上病人數量以證明老年人與較年輕病人對藥物反應的差異。其他臨床試驗報告也未確認老年與較年輕病人對藥物反應的差異。整體而言，老年人的起始劑量應謹慎選擇，有鑒於較常出現的肝、腎、心臟功能的減弱，以及疾病或其他藥物併用的治療，通常起始劑量為較低的劑量。

## 8.6 腎功能不全病人

腎功能不全對 burosumab 的藥物動力學影響仍未知。然而，腎功能不全可能引起礦物質代謝異常，進而導致在 CRYSVITA 治療之下的血磷值超出預期，引發高血磷症。高血磷症可能導致腎鈣化。

CRYSVITA 禁止使用於嚴重腎功能不全病人，定義如下：

- a. 兒童病人：腎絲球過濾速率(estimated Glomerular filtration rate [eGFR] 15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 或末期腎臟病(eGFR<15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。
- b. 成人病人：肌酸酐清除率(Creatinine clearance [CL<sub>cr</sub>] 15-29 mL/min 或末期腎臟病(CL<sub>cr</sub> <15 mL/min)。

## 10 藥物過量

目前尚未有 CRYSVITA 給藥過量的案例。CRYSVITA 在兒童臨床試驗中，給藥高達 2 mg/kg 的體重劑量，包含高達 90 mg 的劑量，每兩週給藥一次的情況下，未有劑量限制性毒性產生。在成人臨床試驗中，高達 1 mg/kg 的體重劑量或每四週總劑量最高 128 mg 之情況下，未有劑量限制性毒性產生。未患有 XLH 的兔子與食蟹獼猴在給予導致血磷超過一般生理狀況的 burosumab 後，許多組織和器官出現異位礦物化(ectopic mineralization)，且當藥物暴露高於人類所使用之劑量時，觀察到包含骨密度、骨礦化與骨強度下降...等不良反應[見非臨床毒理學(13.2)]。

若不慎發生藥物過量，建議即時且定期監測血磷值、血鈣值與腎功能，直到降至正常範圍。高血磷症發生時，須中斷給予 CRYSVITA 並給予適當藥物治療。

## 11 描述

Burosumab 是一種經由 DNA 重組技術使用中國倉鼠卵巢細胞所生產製造的單株抗體具人類免疫球蛋白 G 亞型 1(IgG1)骨架，可專一性結合人類纖維母細胞生長因子 23 (FGF23)。Burosumab 由兩條重鍊(γ1-chain)分子與兩條輕鍊(κ-chain)分子所組成。每一條重鍊在天門冬醯胺 297 (Asn297) 有一個 N 聯結的碳水化合物部分。質譜儀測得 burosumab 之分子量約為 147,000。

CRYSVITA (burosumab)為單一劑量瓶裝的無菌、不含防腐劑、呈透明至略為乳白色以及無色至淺棕黃色的皮下注射用溶液劑。

依不同產品之單位濃度所示，每 1 mL 溶液分別包含 10 mg、20 mg、30 mg 的 burosumab 以及 L-histidine (1.55 mg)、L-methionine (1.49 mg)、polysorbate 80 (0.5 mg)、D-sorbitol (45.91 mg)、與注射用水等成分，並使用 Hydrochloric acid 將 pH 值調整至 6.25。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

XLH 的成因是由於纖維母細胞生長因子 23 (FGF23) 的過度表現，過多的 FGF23 進而抑制腎小管磷酸鹽再吸收與腎臟 1,25-dihydroxy 維生素 D 之製造。Burosumab 與 FGF23 結合並抑制它的生物活性，藉此恢復腎小管對磷酸鹽的再吸收並提升血中 1,25-dihydroxy 維生素 D 的濃度。

### 12.2 藥效動力學

接受越高濃度 burosumab 皮下注射後的 XLH 病人，其血磷增加程度越大。血磷的增加為可逆的，且可隨著全身 burosumab 的減少回復至基礎值。

腎小管磷酸鹽的最大吸收率與腎絲球過濾率的比值(TmP/GFR)由基礎值開始呈現與劑量正相關的增加[見臨床研究(14)]。

給予 burosumab 治療後，可觀察到血中 FGF23 總量增加，然而，臨床意義仍為未知。

### 12.3 藥物動力學

下方藥物動力學參數為給予 70 公斤 XLH 病人經核准的建議起始劑量所觀察到的，除非另有規定。

皮下注射劑量範圍為 0.1-1 mg/kg (為 70 公斤病人所接受之經核准建議起始劑量的 0.08 至 0.8 倍)的 burosumab 是呈現線性藥物動力學。

在成人病人中，burosumab 於穩定狀態下的平均最低血中濃度為 5.8 ( $\pm$  3.4)  $\mu$ g/mL。

#### 吸收

Burosumab 平均 T<sub>max</sub> 值的範圍由 8 至 11 天。

#### 分佈

Burosumab 的擬似分佈體積為 8 公升。

#### 排除

Burosumab 的擬似清除率為 0.290 公升/天。半衰期約為 19 天。

#### 代謝

Burosumab 的代謝方式仍未明確。推測 burosumab 會經由分解代謝途徑為短肽與胺基酸。

#### 特殊族群

Burosumab 的藥物動力學在不同年齡中並未觀察到臨床上的顯著差異。

腎功能或肝功能不全對 burosumab 的藥物動力學的影響仍為未知。

#### 兒童病人

在 5 至 12 歲之兒童病人中，穩定狀態下的平均最低血中濃度為 15.8 ( $\pm$  9.4)  $\mu$ g/mL；在 1 至 4 歲之兒童病人中，穩定狀態下的平均最低血中濃度為 11.2 ( $\pm$  4.6)  $\mu$ g/mL。

## 體重

Burosumab 的廓清率與分佈體積隨體重的增加而增加。

## 藥物間交互作用

尚未進行 CRYSVITA 的藥物間交互作用的研究。

## 13 臨床前毒理學

### 13.1 癌病變、突變與生育力之損害

目前並未進行評估 burosumab 致癌可能性的長期動物試驗。

尚未進行評估 burosumab 是否有造成突變可能性之試驗。

尚未於動物進行特定之生育力研究去評估 burosumab 的效果。

於未患有 XLH 食蟹獼猴使用 burosumab 40 週的毒理學研究中，每四週給予相當於人類 1 mg/kg 的 65 倍的劑量的情況下，對雌性生殖器官未造成顯著不良影響。雄性獼猴中，給予人類劑量 11 至 37 倍 的情況下，出現與高血磷相關的睪丸網或曲細精管最小礦物化現象，但精液分析並未出現任何不良反應。

### 13.2 動物毒理學與/或藥理學

在兔子與食蟹獼猴中，burosumab 會經由抑制 FGF23 的表現而增加血磷與血中 1,25-二羥維生素 D 的量。於未患有 XLH 的動物投予劑量會使血磷超過一般生理狀況之 burosumab 後，許多組織與器官出現異位礦物化。在野生種與模擬 XLH 低血磷的鼯鼠的研究中，低血磷鼯鼠的異位礦物化現象明顯較少。

在成年食蟹獼猴中，每四週給予相當於人類 1 mg/kg 的 37-65 倍的劑量的 burosumab 後，食蟹獼猴的骨更換、礦物質含量與/或礦物質密度和皮質厚度均增加。在成年雄性食蟹獼猴中，每四週給予較人類 1 mg/kg 的 37-47 倍劑量的 burosumab 後，食蟹獼猴骨頭出現之不良反應包含骨礦物質密度下降、骨頭礦物化與骨頭強度下降。

在年幼的食蟹獼猴中，給予 0.5-5 倍兒童臨床劑量的 burosumab 後，骨更換、礦物質含量與/或礦物質密度與/或皮質厚度均增加。在給予雄性獼猴 5 倍兒童劑量後，其骨頭礦物化程度下降，但骨頭強度並未有影響。在給予年幼獼猴至多 5 倍兒童劑量的情況下，burosumab 對其骨頭發育並未有任何影響。

## 14 臨床研究

### 14.1 兒童性聯遺傳型低磷酸鹽症

已對 126 名 XLH 兒童病人進行了 CRYSVITA 評估。

研究 2 (NCT 02163577) 是一項收納 52 位 5 至 12 歲的 XLH 青春前期病人進行的隨機、開放性第二期試驗，比較每 2 週和每 4 週投予 CRYSVITA 的效果。經過最初 16 週劑量調整期，後續 48 週 CRYSVITA 的投予頻率均為每 2 週一次。所有病人均完成至少 64 週的試驗；沒有病人停藥。根據給藥當天的空腹血磷值，調整 CRYSVITA 劑量，以使空腹血清磷值達到 1.13 至 1.62 mmol/L [3.5 至 5.0 mg/dL]。52 名病人中有 26 名病人為每 2 週投予 CRYSVITA，最大劑量為 2 mg/kg。第 16 週的平均劑量為 0.73 mg/kg (範圍：0.3、1.5)，第 40 週的平均劑量為 0.98 mg/kg (範圍：0.4、2.0)，第 60 週的平均劑量為 1.04 mg/kg (範圍：0.4、2.0)。其餘 26 位病人為每 4 週投予

CRYSVITA。在試驗開始時，病人的平均年齡為 8.5 歲，其中 46% 為男性。有 96% 的病人曾接受口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物治療且平均(SD)療程為 7 (2.4)年。在進入試驗前，所有病人均停止使用口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物。94% 的病人在基礎期有佝僂病的放射學證據。

研究 3 (NCT 02750618)是一項為期 64 週並收納 13 位年齡在 1-4 歲的 XLH 兒童病人的隨機、開放性第二期試驗。病人每 2 週接受一次劑量為 0.8 mg/kg 的 CRYSVITA，其中有 3 名病人根據血磷值調升劑量至 1.2 mg/kg。所有病人均完成至少 40 週的試驗；沒有病人停藥。在試驗開始時，病人的平均年齡為 2.9 歲，其中 69% 為男性。所有病人在基礎期時有佝僂病的放射學證據，並且有 12 位病人曾接受平均(SD)為期 16.9 (13.9)個月的口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物治療。在進入試驗前，所有病人均停止使用口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物。

研究 1 (NCT 02915705)是一項收納 61 位 1 至 12 歲 XLH 兒童病人的為期 64 週隨機分配、開放性、活性對照第三期試驗，該試驗將病人隨機分配至 CRYSVITA 組或活性對照組(口服磷酸鹽和活性維生素 D 治療)以進行比較。在接受第一劑治療時，病人的平均年齡為 6.3 歲，並有 44% 為男性。所有病人在基礎期時都具有佝僂病的放射影像學證據且 RSS 評分 $\geq 2$ ，並曾接受平均(SD)療程為 4 (3.1)年的口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物治療。在進入試驗前，所有病人須先中斷口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物 7 天，之後病人隨機分配至起始劑量為每 2 週 0.8 mg/kg 的 CRYSVITA 組或活性對照組(口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物)。活性對照組的口服磷酸鹽建議每日劑量為 20-60 mg/kg，活性維生素 D 類似物的建議每日劑量為 calcitriol 20-30 ng/kg 或 alfacalcidol 40-60 ng/kg。活性對照組的病人平均口服磷酸鹽劑量在第 40 週約為 41 mg/kg /天(範圍: 18 至 110 mg/kg /天)、在第 64 週約為 46 mg/kg /天(範圍: 18 至 166 mg/kg /天)，這些病人同時也口服在第 40 週的平均劑量為 26 ng/kg /天及在第 64 週時平均劑量為 27 ng/kg /天的鈣三醇(calcitriol)，或療效相等劑量的阿法骨化醇(alfacalcidol)。根據血磷值，CRYSVITA 組有八名病人的 CRYSVITA 劑量調升至 1.2 mg/kg。所有病人均完成了至少 64 週的試驗。

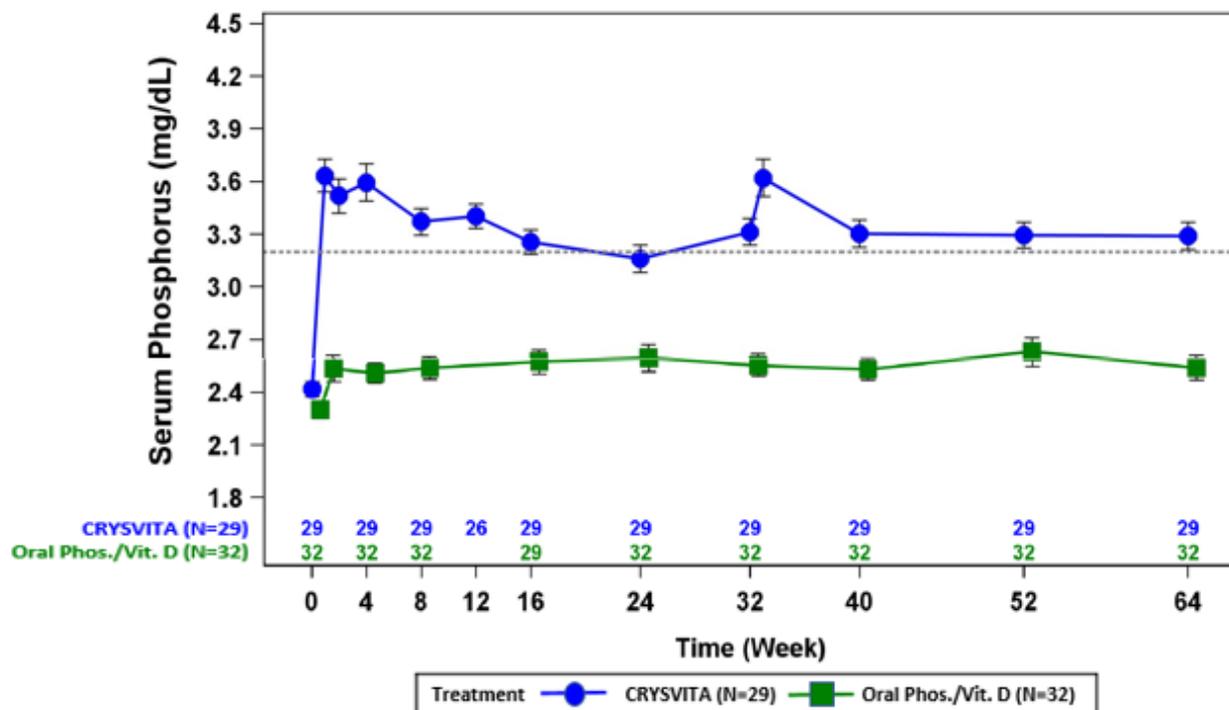
### 血清磷酸鹽

在研究 2 中，每 2 週投予 CRYSVITA 的病人的血磷值在第 40 週從基礎期的 0.77 (0.13) mmol/L [2.4 (0.40) mg/dL]增加到 1.07 (0.13) mmol/L [3.3 (0.40) mg/dL]和在第 64 週時增加到 1.08 (0.14) mmol/L [3.4 (0.45) mg/dL]。這些病人的腎小管最大磷酸鹽重吸收率與腎小球濾過率(TmP/GFR)的比率在第 40 週從基礎期的平均(SD) 值 2.2 (0.49)增加到 3.3 (0.60)和在第 64 週時增加到 3.4 (0.53) mg/dL。

在研究 3 中，在第 40 週平均(SD)空腹血磷值從基礎期的 0.81 (0.092) mmol/L [2.5 (0.28) mg/dL]增加到 1.12 (0.158) mmol/L [3.5 (0.49) mg/dL]。

在研究 1 中，CRYSVITA 在第 40 週將平均(SD)血磷值從基礎期的 0.78 (0.077) mmol/L [2.42 (0.244) mg/dL]增加到 1.07 (0.138) mmol/L [3.30 (0.426) mg/dL]，在第 64 週達到 1.06 (0.135) mmol/L [3.29 (0.419) mg/dL] (圖 1)；活性對照組的平均血磷值在第 40 週時，從基礎期的 0.74 (0.082) mmol/L [2.30 (0.257) mg/dL]增加到 0.82 (0.111) [2.53 (0.339) mg/dL]，在第 64 週時為 0.82 (0.126) mmol/L [2.54 (0.391) mg/dL] (圖 1)。TmP/GFR 是用以評估腎臟磷酸再吸收的指標，CRYSVITA 組病人的 TmP/GFR 在第 40 週從基礎期的平均(SD) 2.2 (0.37)增加到 3.4 (0.67) mg/dL，在第 64 週則為 3.3 (0.65) mg/dL；活性對照組的平均(SD) TmP/GFR 從基礎期的 2.0 (0.33) mg/dL 降至第 40 週的 1.8 (0.35) mg/dL，並在第 64 週降至低於基礎值的 1.9 (0.49) mg/dL。

圖 1：研究 1，每 2 週(Q2W)投予 CRYSVITA 的 1-12 歲兒童治療組及活性對照組，隨時間變化的血清磷酸鹽濃度(mg/dL)



a) 血清磷酸鹽值 mg/dL(平均值±SE) - Q2W: 虛線代表在研究 1 中病人參考範圍 3.2 mg/dl (1.03 mmol/L)的下限。

### 佝僂病的放射學評估

由研究 2 中的 52 位，研究 3 中的 13 位及研究 1 中的 29 位接受 CRYSVITA 治療的 XLH 病人的 X 光片來評估 XLH 相關的佝僂病。評估方法為使用最高 10 分的 RSS (Thacher Rickets Severity Score (RSS)和最高 7 分的 RGI-C (Radiographic Global Impression of Change)量表進行評估。RSS 分數是基於單個時間點的手腕和膝蓋的 X 光影像來評分，分數越高表示疾病的嚴重程度越高。RGI-C 評分是根據兩個時間點的手腕和膝蓋 X 光影像的並排比較來評分，評分越高表示佝僂病的改善度越高。RGI-C 得分+2.0 被定義為實質的改善(依據放射影像學證據的實質性癒合(substantial healing))。

### 佝僂病嚴重程度評分(Rickets Severity Score – RSS)

在研究 2 中，每 2 週給予 CRYSVITA 的病人的基礎期平均(SD) RSS 總評分為 1.9 (1.17)。於 CRYSVITA 治療 40 週後，平均總 RSS 從 1.9 降至 0.8，並維持到試驗第 64 週。

在研究 3 中，基礎期平均(SD) RSS 總評分在 13 例病人中為 2.9 (1.37)。CRYSVITA 治療 40 週後，平均總 RSS 從 2.9 (1.37)降至 1.19 (0.52)，反應出 LS 平均值(SE)相對基礎期的變化相比為 -1.73 (0.132)。

在研究 1 中，CRYSVITA 組的基礎期平均(SD)RSS 總評分為 3.2 (0.98)，而活性對照組為 3.2 (1.14)。治療 40 週後，CRYSVITA 和活性對照組的平均 RSS 總分分別降至 1.1 (0.72)和 2.5 (1.09)，並維持到試驗第 64 週。(表六)

#### 影像學的整體印象的變化(Radiographic Global Impression of Change - RGI-C)

在研究 2 中使用 CRYSVITA 治療 40 週後，每 2 週接受 CRYSVITA 的病人其平均 RGI-C 整體評分為+1.7。26 名病人中有 18 名達成 RGI-C 評分 $\geq$ +2.0，並維持至試驗第 64 週。

在研究 3 中使用 CRYSVITA 治療 40 週後，所有 13 位病人的 LS 平均(SE) RGI-C 總體評分為+ 2.3 (0.08)。所有病人均達到 RGI-C 總體評分 $\geq$ +2.0。

在研究 1 中，CRYSVITA 組的 LS 平均(SE) RGI-C 總評分在第 40 週時為+1.9 (0.11)，而活性對照組為+0.8 (0.11)。在第 40 週時，29 位 CRYSVITA 組的病人中有 21 位和 32 位活性對照組的病人中有 2 位達到 RGI-C 總體評分 $\geq$ +2.0，並維持至試驗第 64 週。

表六: 1-12 歲兒童的佝僂病治療反應(研究 1、研究 2 和研究 3)

指標時間點	CRYSVITA 組(每 2 週投予一次)			活性對照組
	研究 1 (N = 29)	研究 2 (N = 26)	研究 3 <sup>a</sup> (N = 13)	研究 1 <sup>a</sup> (N = 32)
<b>RSS 總分<sup>b</sup></b>				
基礎期平均 (SD)	3.2 (0.98)	1.9 (1.17)	2.9 (1.37)	3.2 (1.14)
LS 平均得分相對於基礎期的變化 <sup>c</sup> (減少表示進步) 和 95% CI				
Week 40	-2.0 (-2.33, -1.75)	-1.1 (-1.28, -0.85)	-1.7 (-2.03, -1.44)	-0.7 (-0.98, -0.43)
Week 64	-2.2 (-2.46, -2.00)	-1.0 (-1.22, -0.79)		-1.0 (-1.31, -0.72)
<b>RGI-C 總分<sup>d</sup></b>				
LS 平均分數 <sup>c</sup> (正值表示癒合) 及 95% CI				
Week 40	+1.9 (+1.70, +2.14)	+1.7 (+1.48, +1.84)	+2.3 (+2.16, +2.51)	+0.8 (+0.56, +0.99)
Week 64	+2.1 (+1.92, +2.15)	+1.6 (+1.34, +1.78)		+1.0 (+0.76, +1.29)

a) 對於研究 1，第 40 週的 LS 平均值和 95%CI (信賴區間) 的估計值來自 ANCOVA 模型，其中包括治療組，基線 RSS 和基線年齡分層因子；第 64 週的估計值來自 GEE 模型，其中包括治療組，就診，按就診相互作用進行的治療，基線 RSS 和基線年齡分層因子。

b) RSS 總分是研究 2 的主要療效指標。

- c) 對於研究 3，LS 平均值和 95%CI (信賴區間) 的估計來自包括基礎值 RSS，就診和方案的一般的估計程式模型及和研究研 UX023-CL201 的相互作用以及研究年齡和基線 RSS 的 ANCOVA 模型的估計。
- d) RGI-C 總分是研究 1 的主要療效指標。

### 下肢骨骼異常(以 RGI-C 評估)

在研究 1 中，以站姿長腿 (long-leg) X 光片的 RGI-C 分數，評估下肢骨骼的異常。在試驗第 64 週，相較於活性對照組，CRYSVITA 組有較大幅度的改善(LS 平均值(SE)分別為：+ 1.25 [0.17]與 +0.29 [0.12]；兩組差異為+0.97 [95%CI：+ 0.57，+ 1.37])。

### 血清鹼性磷酸酶活性(ALP)

在研究 2 中，每 2 週接受 CRYSVITA 的病人其平均(SD)血清總 ALP 活性在第 64 週從基礎期的 462 (110) U/L 降低至 354 (73) U/L (-23%)。

在研究 3 中，平均(SD)血清總 ALP 活性在第 40 週時從基礎期時的 549 (194) U/L 降低至 335 (88) U/L (平均值變化：-36.3%)。

在研究 1 中，CRYSVITA 組的平均(SD)血清 ALP 活性在第 64 週時從基礎期的 511 (125) U/L 降至 337 (86) U/L (平均百分數變化：-33%)和活性對照組則從基礎期的 523 (154)降為 495 (182) (平均百分率變化：-5%)。治療組之間血清 ALP 的變化差異為-147 (95% CI: -192, -102) U/L。

### 成長

在研究 2 中，每兩週接受 CRYSVITA 的病人，經過 64 週治療後，站立平均(SD)身高 Z 評分(Z score)從基礎期時的-1.72 (1.03)增加到-1.54 (1.13) (LS 平均變化+0.19 [95%CI：0.09, 0.29])。

在研究 1 中，經過 64 週 CRYSVITA 的治療，站立平均(SD)身高 Z 評分從基礎期的-2.32 (1.17)增加到第 64 週的-2.11 (1.11) (LS 平均變化[SE]為+0.17 [0.07])。在活性對照組中，平均(SD)身高 Z 評分從基礎期時的-2.05 (0.87)增加到第 64 週的 2.03 (0.83) (LS 平均改變[SE]為+0.02 [0.04])。在第 64 週時，治療組之間的差異為+0.14 (95%CI: 0.00, 0.29)。

### 六分鐘步行測試

在研究 1 中，對 5 歲以上的病人進行了 6 分鐘步行測試(6MWT)，並且該值僅包括在基礎期，第 40 週和第 64 週就診時完成 6MWT 的受試者。CRYSVITA 組測出的基礎期均值(SD)百分比為 65.1(12.1)，活性對照組為 76.2 (14.8)。治療 40 週後，CRYSVITA 組的 LS 相對於基礎期的平均變化(SE)增加 5.6 (2.6)，而活性對照組則降低 1.1 (2.2)。治療 64 週後，活性對照組的 LS 從基礎期的平均變化並未改變，但在 CRYSVITA 組中持續改善至 9.2 (2.1)。(表七)。

表七：研究 1 中基礎期年齡 5 歲以上之兒童病人的 6MWT 百分比預測

指標時間點	研究 1 <sup>a</sup>	
	活性控制組 (N = 20)	CRYSVITA (N = 13)
基礎期的平均 (SD)	76.2 (14.8)	65.1 (12.1)
LS 在 95%CI 的 6 分鐘步行測試中與基礎期相比的平均變化		
Week 40	-1.14 (-5.49, 3.22)	+5.59 (0.43, 10.75)
Week 64	+1.88 (-3.58, 7.35)	+9.15 (5.12, 13.18)

a) 僅包括在基礎值，第 40 週和第 64 週就診時完成 6MWT 的病人。CRYSVITA 組中的兩個在基礎值或第 40 週未完成 6MWT 的受試者被排除在外。第 40 週和第 64 週的 LS 平均值和 95%CI 的估計值來自 GEE 模型，其中包括治療組，就診，按就診相互作用進行的治療，預測的 6MWT 的基線百分比和基線 RSS 分層因子。

#### 14.2 成人性聯遺傳型低磷酸鹽症

研究 4 是一項收納 134 名 XLH 成人病人的隨機分配、雙盲、安慰劑對照的第三期試驗。該試驗包括一個為期 24 週的安慰劑對照治療階段(雙盲期)，在此階段病人隨機分配到 CRYSVITA 組或安慰劑組，CRYSVITA 組的投予劑量為 1 mg/kg 每 4 週皮下注射一次。CRYSVITA 組中有一名病人停止治療。在研究開始時，病人的平均年齡為 40 歲(19 至 66 歲)，男性佔 35%。所有病人在基礎期時均有與 XLH/骨軟化症(osteomalacia)相關的骨骼疼痛。病人的基礎期平均(SE)血磷值低於正常下限值 0.64 (1.10) mmol/L [1.98 (0.314) mg/dL]。試驗期間不允許給予口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物。

研究 5 是一項收納 14 名 XLH 成年病人的開放性、單組第三期試驗，該試驗為期 48 週，旨在評估 CRYSVITA 對骨軟化症(osteomalacia)的效益，其評估方法為分析髂骨(ilial crest)切片的組織學和組織形態學變化。病人每 4 週接受劑量為 1.0 mg/kg 的 CRYSVITA。在試驗開始時，病人的平均年齡為 40 歲(25 至 52 歲)，男性佔 43%。研究期間不允許口服磷酸鹽和活性維生素 D 類似物。

#### 血清磷酸鹽

研究 4 中，在基礎期的安慰劑組和對照 CRYSVITA 組的平均(SD)血磷值分別為 0.62 (0.102) mmol/L [1.92 (0.32) mg/dL]和 0.66 (0.098 mmol/L) [2.03 (0.30) mg/dL]。在治療的最初 24 週內，安慰劑組的劑量間隔中點(給藥後 2 週)的平均(SD)血磷值為 0.67 (0.09) mmol/L [2.08 (0.30) mg/dL]，而 CRYSVITA 組為 1.05 (0.17) mmol / L [3.24 (0.53) mg/dL]，安慰劑組的劑量間隔末期的平均(SD)血磷值為 0.66 (0.1) mmol / L [2.05 (0.30) mg/dL]，而 CRYSVITA 組為 0.88 (0.15) mmol/L [2.72 (0.45) mg/dL]。該試驗的主要療效指標為血磷值，在試驗第 24 週時，CRYSVITA 組有 94.1%的病人達到主要療效指標，亦即血磷值達到正常值下限(LLN)以上，而安慰劑組則有 7.6%的病人達到此目標(表八)。

表八：在研究 4（雙盲期）的劑量間隔中點達到正常值下限(LLN)以上的平均血清磷酸值的成年病人

	安慰劑 (N = 66)	CRYSVITA (N = 68)
達到平均血清磷酸值 > LLN Across 劑量間隔中點的第 24 週 - n (%)	7.6% (5/66)	94.1% (64/68)
95% CI <sup>a</sup>	(3.3, 16.5)	(85.8, 97.7)
p-value <sup>b</sup>		< 0.0001

a. 使用 Wilson 評分法計算 95% 的 CI。

b. P 值來自 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 測試，用於連接達成主要療效指標和根據隨機分層進行調整之治療組之間的關聯。

### 骨軟化症(osteomalacia)的放射學評估

在研究 4 中，在基礎期進行了骨骼調查，以確定與骨軟化症相關的骨折和假性骨折的比率。與骨軟化症相關的骨折定義為延伸至兩邊骨皮質上的無創傷通透性(atraumatic lucencies)，假骨折定義為延伸至一邊皮質的無創傷通透性。在基礎期時有 52% 的病人患有活動性(未癒合)骨折(12%)或活動性假性骨折(47%)。活動性骨折和假性骨折主要位於股骨、脛骨/腓骨和蹠骨。與安慰劑組相比，在試驗第 24 週時對這些活動性骨折/假性骨折部位的評估顯示，CRYSVITA 組的完全癒合率更高(表九)。

表九：研究 4 CRYSVITA 和安慰劑組的骨癒合狀況

	活性骨折 (Active Fractures)		活性假骨折 Active Pseudofractures		全部的骨折 Total Fractures	
	安慰劑 n (%)	CRYSVITA n (%)	安慰劑 n (%)	CRYSVITA n (%)	安慰劑 n (%)	CRYSVITA n (%)
基礎期的骨折數	13	14	78	51	91	65
在第 24 週的癒合數	0 (0%)	7 (50%)	7 (9%)	21 (41%)	7 (8%)	28 (43%)

### 骨組織形態計量學

在研究 5 中，經過 48 週的治療，14 名病人中有 10 名病人觀察到骨軟化症的癒合，其骨樣體

積/骨體積(OV/BV)從基礎期的平均(SD)評分 26.1%(12.4)降低到 11.2%(6.5)，減少了 57%；有 11 位病人的類骨狀(osteoid)厚度(O.Th)從平均值(SD)的 17.2 (4.1)微米降低到 11.6 (3.1)微米，降低了 33%；有 6 名病人的礦化滯後時間 (Mineralization lag time (MLt)) 從平均(SD) 594(675)天減少到 156 (77)天，減少了 74%。

## 16 包裝與儲存

CRYSVITA (burosumab)為無菌、不含防腐劑、呈透明至略為乳白色以及無色至淺棕黃色的皮下注射用溶液，單一劑量小瓶裝，一盒一小瓶，有下列不同劑量：

10 mg/mL (NDC# 69794-102-01)

20 mg/mL (NDC# 69794-203-01)

30 mg/mL (NDC# 69794-304-01)

CRYSVITA 小瓶直至使用前需儲存於原包裝盒中，並置於 36°F 至 46°F (2°C 至 8°C) 的冷藏環境下。將 CRYSVITA 儲存於原包裝盒中以避免使用前遭到光照。

不可冷凍或搖動 CRYSVITA。

不可使用已超過包裝盒上有效日期的 CRYSVITA。

CRYSVITA 為單一劑量。請丟棄已使用過的 CRYSVITA。

## 17 病人諮詢資訊

### 過敏反應

提醒病人，CRYSVITA 可能造成過敏反應，例如：皮疹、注射部位出現皮疹與蕁麻疹。如果這類過敏反應發生，請向醫師諮詢[見不良反應(6.1)]。

### 注射部位反應

提醒病人，CRYSVITA 的注射部位可能出現相關反應(例如：紅斑、皮疹、腫脹、瘀血、疼痛、癢、蕁麻疹與血腫。)如果這類反應發生，請向醫師諮詢[見不良反應(6.1)]。

### 不寧腿症候群

提醒病人，CRYSVITA 可能引發不寧腿症候群或使原本不寧腿症候群症狀惡化。如果這類反應發生，請向醫師諮詢[見不良反應(6.1)]。

### 孕婦

若用藥期間您懷孕了，請通知您的醫生[見特殊族群的使用(8.1)]。

製造廠

Kyowa Kirin Co., Ltd. Takasaki plant

廠址

100-1 Hagiwara-machi, Takasaki-shi, Gunma, Japan

包裝廠

Piramal Healthcare UK Limited

廠址

Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, United Kingdom

藥商

台灣協和麒麟股份有限公司

地址:

臺北市中山區中山北路 2 段 68 號 9 樓