

**전문약품**

**크리스비타주사액 10 mg  
크리스비타주사액 20 mg  
크리스비타주사액 30 mg**  
(부로수맙, 유전자재조합)

**CRYSVITA solution for injection  
(Burosumab, Genetical Recombination)**

**[제품 개요]**

부로수맙은 Chinese Hamster Ovary Cell을 통해 만들어진 FGF(fibroblast growth factor) 23에 대한 유전자재조합 인간 IgG1 단일클론항체로서, 항 FGF23 항체의 가변 영역과 인간 IgG1의 고정 영역으로 구성됩니다. 부로수맙은 447개의 아미노산 잔기로 구성된 중쇄(γ1 chain) 2분자와 213개의 아미노산 잔기로 구성된 경쇄(κ chain) 2분자로 구성된 당 단백질입니다.

**[원료약품 및 분량]**

| 제품명   | 크리스비타 주사액 10 mg               | 크리스비타 주사액 20 mg | 크리스비타 주사액 30 mg |
|-------|-------------------------------|-----------------|-----------------|
| 용량    | 1 바이알 당 1 mL                  |                 |                 |
| 유효 성분 | 부로수맙(별규)                      | 10 mg           | 20 mg           |
| 안정제   | 폴리소르베이트 80                    | 0.500 mg        |                 |
|       | L-메티오닌                        | 1.492 mg        |                 |
| 첨가제   | L-히스티딘, D-소르비톨, 염산(10%), 주사용수 |                 |                 |

**[성상]**

투명에서 유백광을 띄는 무색에서 옅은 황갈색의 용액이 무색 투명한 유리 바이알에 든 주사제

**[효능·효과]**

FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증

**[용법·용량]**

경구 인산 제제 또는 활성형 비타민 D<sub>3</sub> 제제를 투여하고 있는 경우, 이 약의 투여를 시작하기 1주일 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/kg을 4주에 한 번씩 피하 투여합니다. 다만, 1회 투여량은 90 mg을 초과해서는 안 되고, 혈청 인 농도와 증상에 따라 필요 시 투여량을 줄일 수 있습니다.

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

이 약의 투여 시작 용량과 용량 조절은 다음의 표를 참고하여 결정해야 합니다. 이 약의 투여 용량은 체중에서 환산한 값을 10 mg 단위로 반올림하여 결정할 수 있습니다.

일반적으로 성인에서 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작합니다. 이후 혈청인 농도 및 증상에 따라 적절히 감량합니다.

| 체중         | 시작 투여량 |
|------------|--------|
| 35 - 44 kg | 40 mg  |
| 45 - 54 kg | 50 mg  |
| 55 - 64 kg | 60 mg  |
| 65 - 74 kg | 70 mg  |
| 75 - 84 kg | 80 mg  |
| ≥ 85 kg    | 90 mg  |

일반적으로 소아에서는 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작합니다. 이후 혈청인 농도와 증상에 따라 적절히 증량 또는 감량합니다. 예를 들어 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어질 때와 같이 증량이 필요한 경우, 단계적으로 용량을 증가시키되 최대 용량은 1회 2 mg/kg 또는 90 mg 중 적은 양이어야 합니다. 단, 증량 시에는 4 주 이상의 간격을 두어야 합니다.

FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 (중양성골연화증 제외) 소아 환자의 시작 용량

| 체중          | 시작 투여량 |
|-------------|--------|
| 7 - 18 kg   | 10 mg  |
| 19 - 31 kg  | 20 mg  |
| 32 - 43 kg  | 30 mg  |
| 44 - 56 kg  | 40 mg  |
| 57 - 68 kg  | 50 mg  |
| 69 - 81 kg  | 60 mg  |
| 82 - 93 kg  | 70 mg  |
| 94 - 106 kg | 80 mg  |
| ≥ 107 kg    | 90 mg  |

이 약의 투여를 시작하고 용량 조절 시에 혈청 인 농도가 안정될 때까지 매 투여 시마다 2주 혹은 4주에 한 번씩 혈청 인 농도를 측정해야 합니다.

혈청 인 농도가 기준 상한값 이상으로 증가하면 하한값 이하가 될 때까지 이 약 투여를 중단해야 합니다. 투여 재개를 위해서는 투여 중단 전 용량의 약 절반으로 줄여서 투여를 재시작 합니다.

이 약을 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 환자에게 투여할 때, 골 연령이 남성은 만 17세, 여성은 만 15세에 도달하면 환자의 상태에 따라서 성인과 동일한 투여 용량을 적용해야 합니다.

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

이 약의 투여 시작 용량과 용량 조절은 다음의 표를 참고하여 결정해야 합니다. 이 약의 투여 용량은 체중에서 환산한 값을 10 mg 단위로 반올림하여 결정할 수 있습니다.

일반적으로 환자의 체중에 따라 다음 표를 참고하여 투여를 시작합니다. 이후 혈청인 농도와 증상에 따라 적절히 증량 또는 감량합니다. 예를 들어 혈청 인 농도가 기준 하한값 이하로 떨어질 때와 같이 증량이 필요한 경우, 단계적으로 용량을 증가시키되 최대 용량은 1회 2 mg/kg이어야 합니다.

| 중양성골연화증 환자의 시작 용량 |        |  |
|-------------------|--------|--|
| 체중                | 시작 투여량 |  |
| 17 - 49 kg        | 10 mg  |  |
| 50 - 83 kg        | 20 mg  |  |
| 84 - 116 kg       | 30 mg  |  |

이 약의 투여를 시작하고 용량 조절 시에 혈청 인 농도가 안정될 때까지 매 투여 시마다 2주 혹은 4주에 한 번씩 혈청 인 농도를 측정해야 합니다.

혈청 인 농도가 기준 상한값 이상으로 증가하면 하한값 이하가 될 때까지 이 약 투여를 중단해야 합니다. 투여 재개를 위해서는 투여 중단 전 용량의 약 절반으로 줄여서 투여를 재시작 합니다.

**[사용상의 주의사항]**

- 다음 환자에는 투여하지 말 것.**
  - 인산(phosphorus) 제제 또는 활성 비타민 D<sub>3</sub> 제제를 경구 투여하는 환자 ('5.상 호작용' 참고)
  - 중증의 신장 손상 또는 말기 신부전증이 있는 환자. 고인산혈증 및 신장과 같은 기관에 석회화가 발생할 위험이 높습니다. 이 환자 집단에서는 임상시험이 수행되지 않았습니다.
  - 이전에 이 약의 성분에 대한 과민성이 있는 환자
  - 사카레이티드산화철(saccharated iron oxide), 폴리말토오스철(polymaltose iron), 카르복시말토오스제이철 (ferric carboxymaltose)과 같은 철분제제의 투여와 관련된 FGF23 관련 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자. 과도한 FGF23의 생산을 유발할 수 있는 약물의 치료 중단을 고려해야 합니다.

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.**

아래의 질병에 대한 이력이나 합병증이 있는 환자

- 고칼슘혈증 환자 : 고칼슘혈증이 악화될 수 있습니다.
- 중등증 또는 경증의 신부전증 환자 : 이 약의 투여 중에는 정기적으로 신장 기능을 확인하여, 투여의 적절성을 검토해야 합니다. 또한 혈청인 농도의 변화를 주의하여 관찰해야 합니다.

**3. 약물이상반응**

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

| <약물이상반응> |                                 |          |  |
|----------|---------------------------------|----------|--|
| 기관       | ≥ 10%                           | ≥5, <10% | < 5%   |
| 투여 부위    | 투여 부위 반응 (예, 발진/가려움/통증) (29.5%) |          |  |
| 근골격계     | 근골격계통증                          | 하지불편감    | 근육경련   |
| 피부       |                                 |          | 발진, 가려움, 두드러기  |
| 위장관      |                                 |          | 오심, 설사, 복통, 치아 고름집, 치통                               |
| 신장       |                                 |          | 신장결석, 신장석회화, 신장초음파이상                                 |
| 내분비/대사   |                                 |          | 혈중인종가, 비타민D이상, 비타민D결핍, PTH <sup>(1)</sup> 증가, 혈중칼슘감소 |
| 기타       |                                 |          | 권태, 두통, 통증, 어지러움, ALP <sup>(2)</sup> 증가              |

1) PTH: Parathyroid hormone

2) ALP: Alkaline phosphatase

**4. 일반적인 주의**

- 고인산혈증이 발생할 수 있으므로, 이 약의 투여 중에 혈청 인 농도를 주기적으로 측정하고 혈청 인 농도의 변화에 주의를 기울여야 합니다.
- 이 약의 투여로 인하여 신장과 같은 기관에서 석회화가 발생할 수 있으므로, 고인산혈증이 지속되면 필요에 따라 초음파 촬영 및 PTH 측정을 수행해야 합니다.
- 이 약은 단백질 제제이므로 아나필락시스와 같은 중증의 알러지 반응을 일으킬 수 있습니다. 이상반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단하고, 적절한 조치를 취해야 합니다.
- 이 약의 투여는 의료기관에서 의사에 의해 또는 의사의 직접적인 감독하에 시작되어야 합니다. 이 약의 자가 투여 시에는 아래의 주의 사항을 준수해야 합니다.
  - 의사는 신중히 자가 투여 적용의 타당성(즉각적인 용량 변경이 필요 없는 경우 등)을 검토하며, 환자 또는 보호자에게 필요한 교육 및 훈련을 제공해야 합니다. 또한 자가 투여를 허용하기 전에 환자 또는 보호자가 의사의 관리 및 지침에 따라 확실히 약을 자가 투여할 수 있는지 확인해야 합니다.

- 자가 투여 중에도 혈청 인 농도의 측정을 포함한 환자의 모니터링을 충분히 해야 합니다.
- 또한 이 약의 투여 후 약물이상반응이 의심되거나 자가 투여를 지속하기 어려운 경우에는 즉시 중단하며, 의사의 관리 하에 모니터링과 같은 적절한 조치를 취해야 합니다.
- 환자 또는 보호자는 약물이상반응과 그 대처 방법에 설명을 받아야 합니다. 어떠한 약물이상 반응이 의심되는 경우에는 의료 기관에 연락하도록 안내받아야 합니다.
- 환자 또는 보호자는 사용한 주사기를 재사용하지 않고, 안전하게 폐기하는 방법에 대해서 확실히 인지해야 합니다.

- 면역원성
  - X염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자를 대상으로 한 국제 임상시험에서, 6%의 성인환자 (8/134 명) 및 8.5%의 소아 환자 (8/94 명)에서 이 약 투여 후, 항부로수맙 항체를 보였습니다. 이 중, 3.2%의 소아 환자 (3 명)에서 중화 항체 반응을 보였습니다. 중양양성골연화증 환자를 대상으로 한 국제 임상시험에서, 7.4%의 성인 환자 (2/27 명)에서 이 약 투여 후, 항부로수맙 항체를 보였으나, 중화항체 반응은 없었습니다. 이 약의 항체 형성 반응과 약동학, 안전성 및 유효성 간의 상관관계에 대해서는 아직 밝혀지지 않았습니다.

**5. 상호작용**

이 약은 다음 약물과 함께 투여하지 않습니다.

| 약물명   | 임상 증상 / 측정  | 작용 기전 / 위험인자  |
|---|-------------|---|
| 인산이수소나트륨일수화물, 무수인산수소이나트륨, 알파칼시톨, 칼시트리올, 엘데칼시톨, 필레칼시트리올, 막사칼시톨 | 고인산혈증 발생 가능 | 이 약물들은 혈청 인 농도를 높이는 작용을 하므로 혈청 인 농도를 높이는 작용이 강화될 수 있습니다. 이 약물들과 함께 투여 시의 안전성은 확립되지 않았습니다. |

**6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여**

1) 임신 또는 임신이 의심되는 여성에게는 이 약의 치료 상의 이익이 예상되는 위험성보다 크다고 생각되는 경우에만 투여해야 합니다. 원송이를 이용한 생식 및 발달

독성 연구 결과, 임상 최대 노출 용량의 3.7 배에 해당하는 용량에서 조기 분만율의 증가, 임상 최대 노출 용량의 32배에 해당하는 용량에서 태반의 무게와 미네랄 축적의 증가, 유산율 및 배태아 사망률의 증가가 확인되었습니다.

2) 모유 수유의 지속 또는 중단은 이 약의 치료 상의 이익과 모유 수유의 이익을 고려하여 판단하여야 합니다. 이 약이 모유로 이행되는지에 대해서는 아직 밝혀지지 않았습니다.

**7. 신생아, 영아에 대한 투여**

1 세 미만의 신생아 및 영아에 대한 이 약의 유효성과 안전성 임상 연구는 수행되지 않았습니다.

**8. 적용상의 주의**

- 약품 준비 시 주의사항**
  - 이 약은 사용 전에 냉장고에서 꺼내어 실온 상태로 만듭니다.
  - 정확한 양의 약물 투여를 위해 적절한 규격의 작은 주사기를 선택합니다.
  - 주사 시 다른 약물과 섞지 않습니다.
- 투여 시 주의사항**
  - 적절한 투여 부위는 복부, 팔 상부, 대퇴부 또는 엉덩이입니다. 같은 부위에 반복적인 주사를 피하고 투여할 때마다 추사 부위를 바꿉니다.
  - 주사 부위에 회당 최대 주사량은 1.5 mL입니다.
  - 이 약은 1회용이며, 남은 약액은 다시 사용하지 않습니다.

**9. 보관 및 취급상의 주의사항**

- 사용할 때까지 냉장 조건에 원포장을 유지하여 차광하여 보관해야 합니다.
- 동결하거나 흔들지 않습니다.
- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 상자를 개봉한 이후에는 차광하여 보관합니다.
- 보관 시 흔들이 일어나지 않도록 다른 용기에 바꾸어 넣지 않습니다.

**10. 전문가를 위한 정보**

**10.1 약리작용 정보**

1) 작용 메커니즘  
FGF23 은 신장에서 인의 재흡수를 억제하고 혈청 1,25 (OH)<sub>2</sub>D 농도의 감소로 인한 장에서의 인 흡수를 억제함으로써 혈청 인 농도를 감소시킵니다. 이 약은 FGF23 에 결합하여 과도한 작용을 중화시킴으로써 혈청 인 농도를 상승시킵니다.

2) 작용 및 효능  
(1) 혈청 인 농도 상승 작용

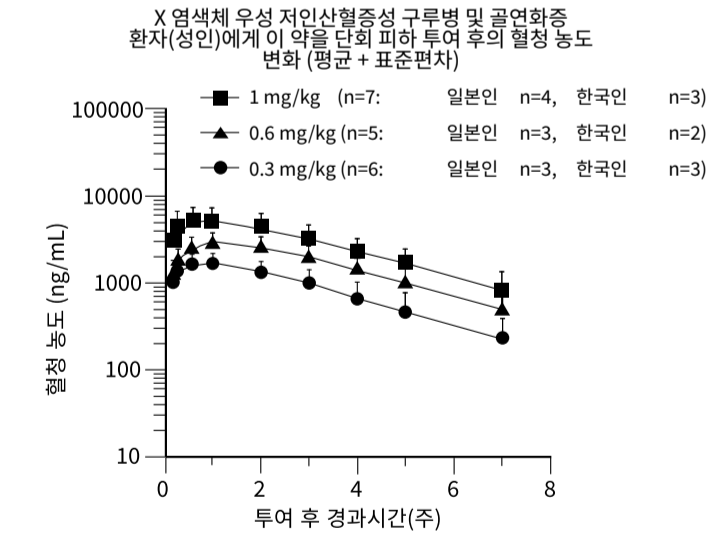
이 약은 정맥 내 또는 피하에 단회 투여할 경우, 그리고 토끼 또는 성숙한/어린 계집이 원숭이 피하에 반복 투여 시 혈청 인 농도가 상승하였습니다.

(2) 혈청 1,25(OH)<sub>2</sub>D 농도 상승 작용  
이 약은 토끼 또는 성숙/어린 계집이 원숭이의 정맥 내 또는 피하 단회 투여 시, 혈청 1,25(OH)<sub>2</sub>D 농도가 상승하였습니다.

**10.2 약동학적 정보**

- 10.2.1 중 농도
  - 단회 투여
    - (1) X염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자 (성인)

한국인과 일본인 중 X염색체 우성 저인산혈증성 구루병과 골연화증을 가진 성인 환자에서 0.3, 0.6, 1 mg/kg으로 이 약의 단회 피하 주사 후의 혈청 농도 변화 및 약동학적 파라미터는 다음과 같습니다. C<sub>max</sub> 와 AUC<sub>0-∞</sub>은 투여량에 비례하여 증가하였습니다.



X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자(성인)에게 이 약을 단회 피하 투여 후의 약동학적 파라미터

| 투여 량 (mg/kg) | 대상자 수 (한국인, 일본인) | t <sub>max</sub> (h) | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)        | t <sub>1/2</sub> (h)               |
|--------------|------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 0.3          | 6 (3, 3)         | 166 (46.5-168)       | 1.71 ±0.51               | 1180 <sup>a</sup> ±370 <sup>a</sup> | 289 <sup>a</sup> ±121 <sup>a</sup> |
| 0.6          | 5 (2, 3)         | 167 (165-334)        | 2.95 ±0.67               | 2220 ±920                           | 315 ±131                           |
| 1.0          | 7 (3, 4)         | 166 (93.5-168)       | 5.19 ±2.12               | 3770 ±1670                          | 336 ±85                            |

평균 ± 표준편차; t<sub>max</sub>는 중간 값을 나타냄 (최소 - 최대)

a) 5명의 대상자 (2명의 한국인과 3명의 일본인)

#### 2) 반복 투여

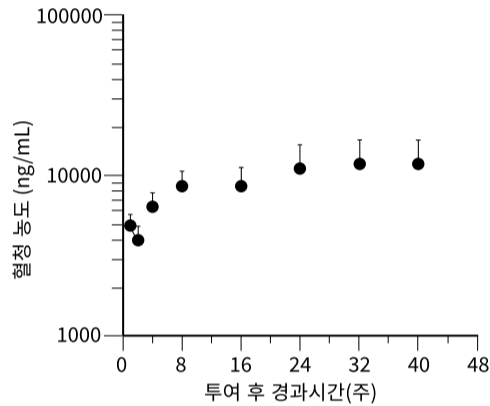
(1) X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자 (성인)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 68명의 성인 환자 (한국인 4명, 일본인 6명 포함)에서 이 약 1.0 mg/kg을 4주에 1회 반복 피하 투여한 후 혈청 농도 (평균 ± 표준편차)는 3804 ± 1622 ng/mL, 6회째 투여에서 5832 ± 3434 ng/mL이었습니다.

(2) X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병과 골연화증 환자 (소아)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 1~12세의 일본인 소아 환자 15명에서 이 약 0.8 mg/kg을 2주에 1회 반복 피하 투여한 후(투여 시작 후 6주부터 최대 1.2 mg/kg까지 증가할 수 있음) 혈청 농도의 변화는 다음과 같이 나타났습니다.

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증 환자(소아)에게 이 약을 반복 피하 투여 후의 혈청 농도 변화 (평균 ± 표준편차)

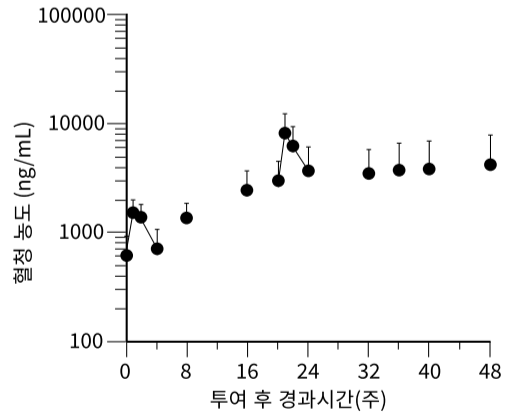


비고) 혈청 농도는 이 약의 투여 시작 전과 투여 시작 후 1주 (t<sub>max</sub> 부근)에 측정되었습니다.

#### (3) 종양성골연화증(성인)

종양성골연화증이 있는 13명(한국인 4명, 일본인 9명)의 성인 환자에서 이 약을 4주에 1회 반복 피하 투여(원칙적으로 시작 용량은 0.3 mg/kg으로 시작하여, 4주차부터 0.1 mg/kg에서 최대 2.0 mg/kg까지의 범위에서 용량을 조정하고, 20주부터는 16주와 동일한 용량을 유지함) 한 후의 혈청 농도 변화는 다음과 같습니다. 20주에서 44주까지의 평균 용량은 0.71~0.89 mg/kg이었습니다.

종양성골연화증 환자에게 이 약을 4주 1회 반복 피하 투여 후의 혈청 농도 변화 (평균 ± 표준편차)



비고) 혈청 농도는 투여 시작 후 1일, 1주와 21주차(투여 후 1주 시점), 2주와 22주차(투여 후 2주 시점), 다른 시점으로서 이 약 투여 전에 측정되었습니다.

#### 10.2.2 흡수 (생체이용률)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 성인 환자에서 이 약 0.1 및 0.3 mg/kg을 피하 투여한 후의 생체 이용률(한국인 이외의 데이터)은 각각 90 % 및 128 %로 확인되었습니다.

#### 10.2.3 분포

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증이 있는 한국인과 일본인 성인 환자에서 이 약 0.3~1.0 mg/kg으로 1회 피하 투여한 후의 분포는 107~143 mL/kg이었고 혈관 외 분포는 제한적이었습니다.

#### 10.2.4 대사

이 약은 인간 IgG1 단일클론항체로 펩타이드와 내인성 IgG와 같은 아미노산으로 분해되는 것으로 여겨집니다.

#### 10.3. 임상시험 정보

##### 10.3.1 유효성 및 안전성 임상 연구

#### <X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증>

##### 1) 3상 글로벌 임상 연구 (성인)

X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 134명의 성인 환자(한국인 7명, 일본인 11명 포함)를 대상으로 위약 대조의 이중 눈가림 연구에서 이 약 1 mg/kg (최대 90mg) 또는 위약을 24 주 동안 4주에 1회 (위약 대조 기간) 투여하였습니다. 그 후 이 약 1 mg/kg을 4주에 1회, 24주간 (연속 투여 기간) 모든 환자에게 투여하였습니다. 일차 평가변수로 정한 위약 대조 기간에서 투여 24주간의 평균 혈청 인 농도<sup>주3)</sup>가 기준 하한치를 초과한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 94.1 % (68명 중 64명)이었고 위약군에서는 7.6 % (66명 중 5명)였습니다. 이 약 투여군에서 위약군보다 유의하게 높은 수치를 보였습니다 (p <0.0001).

24주간 투여에서의 BPI<sup>주2)</sup> Q3 (극심한 통증) 점수, WOMAC<sup>주3)</sup> 경직 점수와 WOM-AC 신체 기능 점수는 아래와 같습니다.

|                          | 이 약 (68명)     | 위약 (66명)      |
|--------------------------|---------------|---------------|
| <b>BPI-Q3 (극심한 통증)점수</b> |               |               |
| 기준치 <sup>a)</sup>        | 6.81 ± 1.31   | 6.54 ± 1.43   |
| 투여 후 24주 후 <sup>a)</sup> | 5.82 ± 1.92   | 6.09 ± 2.01   |
| 변화량 <sup>b)</sup>        | -0.79 (0.21)  | -0.32 (0.22)  |
| <b>WOMAC 경직 점수</b>       |               |               |
| 기준치 <sup>a)</sup>        | 64.71 ± 20.25 | 61.36 ± 20.77 |
| 투여 후 24주 후 <sup>a)</sup> | 53.73 ± 20.76 | 60.38 ± 21.83 |
| 변화량 <sup>b)</sup>        | -7.85 ± 3.03  | 0.46 ± 3.14   |
| <b>WOMAC 신체 기능 점수</b>    |               |               |
| 기준치 <sup>a)</sup>        | 50.79 ± 19.66 | 43.89 ± 19.94 |
| 투여 후 24주 후 <sup>a)</sup> | 43.43 ± 19.51 | 42.65 ± 22.76 |
| 변화량 <sup>b)</sup>        | -3.11 ± 2.55  | 1.79 ± 2.72   |

a) 평균 ± 표준편차(SD)

b) 최소제곱평균값 ± 표준편차(SE)

2017년 6월 데이터 컷 오프 시점에서 이 약을 투여한 환자의 약물이상반응 빈도는 55.2 % (74/134명)였습니다. 주요 약물이상반응으로는 하지불안증후군 10.4 % (14/134명), 주사부위반응 8.2 % (11/134명), 주사부위홍반 6.0 % (8/134명), 허리통증 4.5 % (6/134명), 통증과 고인산혈증이 각각 3.7 % (5/134명)였습니다.

주 1) 투여 후 2, 6, 10, 14, 18, 22주째의 평균 혈청 인 농도

주 2) Brief Pain Inventory

주 3) Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

##### 2) 3상 글로벌 연구 (소아)

1~12세의 X 염색체 우성 저인산혈증성 구루병 및 골연화증을 가진 61명의 소아 환자 (한국인 2명, 일본인 5명 포함)를 대상으로 한 활성 대조 공개 라벨 연구에서 64주간 이 약<sup>주1)</sup> 또는 대조약<sup>주2)</sup>을 투여했습니다. 일차평가변수로 정한 투여 40주에서의 RGI-C<sup>주3)</sup> 전체 점수

(최소제곱평균 ± 표준오차(SE))는 이 약 투여군에서 1.92 ± 0.11, 대조군에서 0.77 ± 0.11로 그룹 간 차이(이 약 투여군 - 대조군)는 95% 신뢰구간에서 1.14 (0.83-1.45) (p <0.0001)로 나타났습니다.

투여 이후 40주에서의 RSS<sup>주4)</sup>의 변화, 선 키/누운 키의 Z점수, 혈청 인 농도 및 혈청 ALP 농도의 변화는 다음과 같습니다.

|                            | 이 약 (29명)       | 대조 (32명)        |
|----------------------------|-----------------|-----------------|
| <b>RSS 전체 점수</b>           |                 |                 |
| 기준치 <sup>a)</sup>          | 3.16 ± 0.99     | 3.19 ± 1.14     |
| 투여 40주 후 <sup>a)</sup>     | 1.13 ± 0.72     | 2.47 ± 1.09     |
| 변화량 <sup>b)</sup>          | -2.04 ± 0.15    | -0.71 ± 0.14    |
| <b>선 키/누운 키의 Z점수</b>       |                 |                 |
| 기준치 <sup>a)</sup>          | -2.32 ± 1.17    | -2.05 ± 0.87    |
| 투여 40주 후 <sup>a)</sup>     | -2.12 ± 1.22    | -2.02 ± 0.85    |
| 변화량 <sup>b)</sup>          | 0.16 ± 0.05     | 0.03 ± 0.03     |
| <b>혈청 인 농도</b>             |                 |                 |
| 기준치 <sup>a)</sup>          | 2.42 ± 0.24     | 2.30 ± 0.26     |
| 투여 40주 후 <sup>a), c)</sup> | 3.38 ± 0.37     | 2.55 ± 0.29     |
| 변화량 <sup>b)</sup>          | 1.00 ± 0.06     | 0.23 ± 0.06     |
| <b>혈청ALP 농도</b>            |                 |                 |
| 기준치 <sup>a)</sup>          | 510.76 ± 124.90 | 523.44 ± 154.42 |
| 투여 40주 후 <sup>a)</sup>     | 380.76 ± 99.46  | 488.69 ± 189.07 |
| 변화량 <sup>b)</sup>          | -130.72 ± 12.37 | -34.78 ± 18.13  |

a) 평균 ± 표준편차(SD)

b) 최소제곱평균값 ± 표준오차(SE)

c) 투여 후 1, 4, 8, 16, 24, 32, 40주에서의 평균값

이 약 투여군의 2018년 7월 데이터 컷 오프 시점에서의 약물이상반응 빈도는 58.6% (17/29명)였습니다. 주요 약물이상반응으로는 다음과 같습니다: 주사부위홍반 27.6% (8/29명), 주사부위반응, 팔다리통증 각 24.1% (7/29명), 관절통 20.7% (6/29명), 치아고름집 13.8% (4/29명), 주사부위가려움증, 주사부위발진, 주사부위 부기 각 10.3% (3/29명), 주사부위두드러기, 충치 각 6.9% (2/29명)

주 1) 0.8 mg/kg (1.2 mg/kg까지 증가 가능 [최대 1회 90 mg])로 2주에 1회

주 2) 경구 인 제형과 활성형 비타민 D 제제는 의사의 조정 하에 투여됨

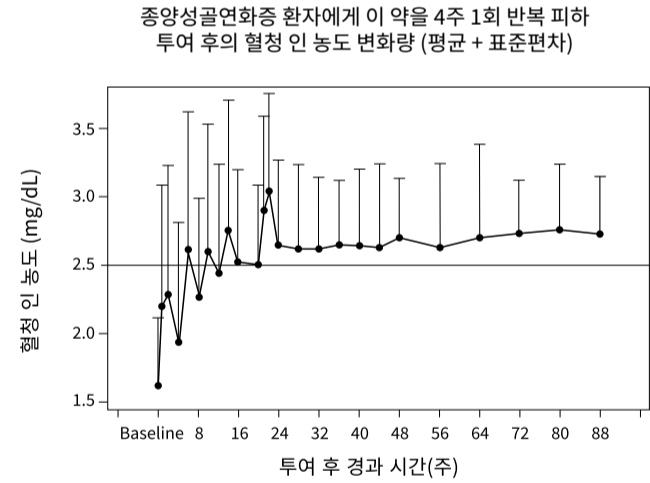
주 3) Radiographic Global Impression of Change

주 4) Rickets Severity Scoring

#### <종양성골연화증>

##### 1) 2상 글로벌 임상 연구 (성인)

종양성골연화증 환자 13명 (한국인 4명, 일본인 9명)을 대상으로 한 공개 라벨 연구에서 이 약을 4주에 1회, 88주간 투여(시작 용량은 0.3 mg/kg, 4주 이후에는 필요에 따라 0.2 mg/kg씩 증량하여 0.1~2 mg/kg 범위로 조정(단, 용량이 처음에 0.3 mg/kg 증량한 경우에 한하여 다음 용량을 0.6 mg/kg로 함)) 한 후의 혈청 인 농도의 변화는 다음과 같습니다.



2018년 5월 데이터 컷 오프 시점에서의 약물이상반응 빈도는 38.5% (5/13명)였습니다. 관절통, 피로, 근육통, 발진, 복통, 백내장, 안구건조, 녹내장, 감각저하, 주사부위괴반응, 불면증, 치통 및 어지러움이 각각 7.7 % (1명)에서 나타났습니다.

#### 10.4 비임상 정보

원숭이를 사용한 반복투여 독성 연구 결과, 비생리학적 혈청 인 농도(>8 mg/dL)에서 심근 섬유, 심근 혈관 및 대동맥 중간막에서의 이소성 미네랄 축적이 확인되었습니다.

#### 11. 포장단위

크리스비타주사액 10밀리그램: 1 바이알/상자 (바이알(10mg/1mL))  
크리스비타주사액 20밀리그램: 1 바이알/상자 (바이알(20mg/1mL))  
크리스비타주사액 30밀리그램: 1 바이알/상자 (바이알(30mg/1mL))

#### 12. 저장방법

밀봉용기, 2~8°C에서 차광하여 냉장 보관합니다.  
외부 포장에 기재된 사용기간이 지나면 사용하지 않습니다.

#### 13. 교환 및 제품문의

본 의약품은 엄격한 품질관리를 거친 제품입니다. 만일 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품 등은 병원, 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 02-3471-4321로 연락 주시기 바랍니다.

#### 14. 제조사

1) 일부공정위탁제조(제조의뢰자)

**Kyowa Kirin Co.,Ltd.,Takasaki Plant**

100-1 Hagiwara-Machi, Takasaki-Shi, Gunma, Japan

2) 일부공정위탁제조(제조사)

**Piramal Healthcare UK Ltd.**

Whalton Road, Morpeth, Northumberland NE61 3YA, UK

**Zuellig Pharma Specialty Solutions Group Pte.Ltd.**

15 Changi North Way #01-02, #02-02, #02-10 Singapore 498770

#### 15. 수입자

한국료와기린(주)

서울특별시 강남구 논현로 430, 11층(역삼동, 아세아타워빌딩)

이 제품을 용법용량에 따라 사용하였으나 부작용이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제를 신청할 수 있습니다.

작성일 : 2024.01.25