

安來舒凍晶注射劑 200 單位

ELELYSO lyophilized powder for injection 200 units

衛部罕菌疫輸字第 000022 號

本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Taliglucerase alfa 是對溶小體葡萄糖腦苷脂(lysosomal glucocerebroside)具專一性的水解酵素，使用重組 DNA 技術，以植物細胞(胡蘿蔔)培養產生。Taliglucerase alfa 為單體醣蛋白酵素，含 4 個胺基連結的醣化位置(N-linked glycosylation sites) (kDa = 60.8)。

Taliglucerase alfa 和人類原生的葡萄糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase)在胺基端有兩個胺基酸不同，而在碳基端有多達 7 個胺基酸不同。Taliglucerase alfa 是一種醣化蛋白，醣化位置上連接末端為甘露糖(mannose sugars)的寡醣鏈。Taliglucerase alfa 上這些末端為甘露糖的寡醣鏈，能被巨噬細胞上與胞飲作用相關的碳水化合物受體所辨識，而在高雪氏症病人體內這些巨噬細胞會堆積脂肪。

一單位(unit)是指在 37°C 下，每分鐘可催化水解 1 微莫耳(micromole)合成受質 para-nitrophenyl-β-D-glucopyranoside (pNP-Glc) 的酵素量。

每個單劑小瓶含有 200 單位的 taliglucerase alfa。使用 5.1 毫升符合 USP 規格之無菌注射用水配製後，taliglucerase alfa 濃度為每毫升 40 單位(40 units/ml) [參見用法及用量(3)]。配製完成的溶液，酸鹼度約為 6.0。

1.2 賦形劑

D-mannitol (206.7 mg)、polysorbate 80 (0.56 mg) 和 sodium citrate (30.4 mg)。製造時可能加入 citric acid 以調整酸鹼度。

1.3 劑型

凍晶注射劑

ELELYSO (taliglucerase alfa) 注射劑以無菌、無防腐劑的凍晶乾燥粉末形式提供，在靜脈注射之前進行配製和稀釋。

1.4 藥品外觀

每小瓶 200 單位供單次配製用的白色至乳白色凍晶粉末。

2. 適應症

改善高雪氏症症狀，包括貧血、血小板減少症、肝臟或脾臟腫大、骨病變，但對於神經學症狀無效。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

事先投藥以減低發生過敏反應的風險

為了減低發生過敏反應的風險，可考慮事先投予抗組織胺及/或皮質類固醇治療[參見警語/注意事項(5.1.1)]。

建議劑量

初始治療的病人:

每兩週使用一次，使用途徑為靜脈輸注(IV Infusion)。

成人: 劑量為每公斤體重 60 單位(60U/kg)。

兒童: 起始劑量為每公斤體重 30 單位(30U/kg); 如兒童病人之貧血、血小板減少、肝腫大、脾腫大及發育遲緩等症狀無法改善者, 可增加劑量至每公斤體重 60 單位(60U/kg)。

從 Imiglucerase 轉換的病人:

若可接受從穩定劑量之 imiglucerase 轉換成 ELELYSO, 則以與 imiglucerase 劑量相同的每公斤單位數啟用 ELELYSO 靜脈輸注治療, 之後每兩週施用一次 ELELYSO。

ELELYSO 的劑量可以依據每名病人治療目標的達成, 或是維持而去調整。

3.2 調製方式

3.2.1 藥物準備指引

ELELYSO 應在醫療專業人員的指導下調配、稀釋以及給藥。

請依據下列步驟準備 ELELYSO, 請使用無菌技術。

- a. 依據病人體重 (以公斤計算) 和建議劑量[參見用法用量(3.1)], 決定配製的小瓶數量。小瓶數量應進位至整數。
- b. 由冰箱取出需要的小瓶數量。配製前, 請勿讓小瓶在室溫下放置超過 24 小時。請勿加熱或微波小瓶。
- c. 每小瓶 ELELYSO 使用 5.1 毫升的符合 USP 規格之無菌注射用水, 配製出濃度為 40 單位/毫升且可抽取的容量為 5 毫升的配製完成藥品。
 - (1) 配製時, 請輕輕晃動混合, 請勿用力搖晃。
 - (2) 在繼續稀釋前, 先檢視小瓶中的配製後溶液是否出現顆粒物和變色。溶液應為透明無色。若出現顆粒物或溶液變色, 請棄置。
- d. 自適當數量的小瓶, 抽取計算出來的藥物劑量, 並以符合 USP 規格之 0.9% 氯化鈉注射液稀釋至成 100 至 200 毫升的最終容量。請棄置任何未使用的配製後溶液。
 - (1) 兒童病人, 使用 100 至 120 毫升之最終容量。
 - (2) 成人病人可使用 130 至 150 毫升之最終容量。然而, 如果配製藥品本身容量等於或大於 130 至 150 毫升, 最終容量不得超過 200 毫升。
- e. 請輕輕晃動混合稀釋後溶液。請勿用力搖晃。由於本品為蛋白質溶液, 稀釋後偶爾會發生輕微的凝絮 (呈現細微半透明纖維)。
- f. 未使用的稀釋後溶液請棄置。

3.2.2 儲存和處理已配製和稀釋的溶液

- ELELYSO 配製後若無法立即使用, 配製完成的藥品冷藏在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 避光條件下, 最長可存放 24 小時, 或存放在控制室溫 20°C 至 25°C (68°F 至 77°F) (無避光的條件下), 最長可存放 4 小時。
- 稀釋完成的藥品在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) (避光條件下), 最長可存放 24 小時。
- 已配製和稀釋的溶液總存放時間不應超過 24 小時。請棄置自開始準備起算已超過 24 小時之未使用的配製或稀釋後溶液。
- 請勿冷凍。

3.2.3 給藥指引

藥物配製並稀釋後，應以靜脈輸注方式給藥至少 60 分鐘，並使用附在輸注管線上的低蛋白結合之 0.2 微米濾膜。

- 兒童病人（基於實際體重）：
 - 體重低於 30 公斤者使用的輸注速率為每分鐘 1 毫升 (1 mL/minute)。
 - 體重大於或等於 30 公斤者使用每分鐘 1 毫升 (1 mL/minute) 之起始輸注速率。確定可耐受 ELELYSO 後，可增加輸注速率至最高每分鐘 2 毫升 (2 mL/minute)。
- 成人病人使用每分鐘 1.2 毫升 (1.2 mL/minute) 之起始輸注速率。確定可耐受 ELELYSO 後，可增加輸注速率至最高每分鐘 2.2 毫升 (2.2 mL/minute)。

4. 禁忌

無

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應包括全身過敏性反應

接受 ELELYSO 治療的部份病人，曾發生包括嚴重過敏反應如全身過敏性反應 (anaphylaxis) 在內的過敏反應。在臨床試驗中（臨床試驗中，病人並未在輸注 ELELYSO 前例行接受預防性投予抗組織胺及/或皮質類固醇治療）：

- 接受 ELELYSO 治療的 72 名病人中，有 2 名 (3%) 發生和全身過敏性反應 (anaphylaxis) 一致的表徵和症狀，包括蕁麻疹、低血壓、潮紅、喘鳴聲、胸悶、噁心、嘔吐和暈眩。這些反應在 ELELYSO 輸注期間發生。
- 接受 ELELYSO 治療的 72 名病人中，有 21 名 (29%) 發生過敏反應，包括 2 名接受 ELELYSO 治療病人發生符合全身過敏性反應 (anaphylaxis) 之症狀與表徵。這些過敏反應的表徵和症狀包括搔癢症、血管水腫、潮紅、紅斑、皮疹、噁心、嘔吐、咳嗽、胸悶和喉嚨刺激。這些反應在 ELELYSO 輸注期間至開始輸注後 3 小時內發生 [參見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

由於可能發生全身過敏性反應 (anaphylaxis)，輸注 ELELYSO 期間應先備妥適當醫療支持措施。自開始輸注 ELELYSO 後 3 小時內應密切觀察病人。應告知病人全身過敏性反應 (anaphylaxis) 的表徵和症狀，並指示病人在發生表徵和症狀時立即就醫。

接受 ELELYSO 治療而產生抗 taliglucerase alfa 抗體（稱為抗藥物抗體 [anti-drug antibodies, ADA]）的病人與沒有產生 ADA 者相比，發生過敏反應的頻率通常較高 [參見臨床重要副作用/不良反應(8.1)]。應密切監測產生 ADA 的病人是否發生過敏反應。

過敏反應的處理應依照反應嚴重度而定，包括減慢或暫停輸注，及/或投予抗組織胺、解熱劑，及/或以皮質類固醇控制輕度反應。為了減低過敏反應的發生風險，可考慮事先投予抗組織胺及/或皮質類固醇治療。若發生嚴重過敏反應如全身過敏性反應 (anaphylaxis)，應立即停止輸注 ELELYSO 並開始適當治療。

對於曾發生 ELELYSO 相關嚴重過敏反應的病人，應衡量再度使用 ELELYSO 的風險和效益。再度給藥前應特別謹慎 [參見上市後經驗 (8.3)]。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

ELELYSO 用於懷孕女性的可用資料有限，不足以通報其藥物相關風險。但有其臨床考量 [參見臨床考量]。在動物生殖試驗中，當給予懷孕大鼠與兔子靜脈輸注 taliglucerase alfa 高達 5 倍人類建議劑量 (RHD) 的劑量，並無證據顯示有胚胎-胎兒毒性 [參見資料]。對特定族群來說，無法預期重大出生缺陷及流產的背景風險。但在美國一般族群中，重大出生缺陷及臨床妊娠流產的預期背景風險比例分別為 2-4% 與 15-20%。

臨床考量

疾病伴隨的母體和/或胚胎/胎兒風險

罹患第一型高雪氏症的女性，若未在受孕前和懷孕期間治療和控制疾病症狀，會增加自發性流產的風險。懷孕可能會使現有的第一型高雪氏症症狀惡化，或導致新的疾病表徵。第一型高雪氏症的表徵可能導致懷孕的不良結果，包括肝脾腫大會干擾胚胎正常發育，以及血小板減少症會導致出血增加和可能需要輸血的產後出血。

資料

動物資料

在大鼠和兔子曾進行過生殖試驗，在器官發生期投予 taliglucerase alfa。大鼠靜脈輸注高達每天每公斤 55 毫克(55 mg/kg/day)劑量(根據體表面積，約為每公斤 60 單位之人類建議劑量的 5 倍)，並未對胚胎-胎兒發育造成任何不良作用。兔子靜脈輸注高達每天每公斤 27.8 毫克劑量(27.8 mg/kg/day)(根據體表面積，約為每公斤 60 單位之人類建議劑量的 5 倍)，並未出現任何胚胎-胎兒毒性。

6.2 哺乳

風險摘要

目前沒有 taliglucerase alfa 會存在於人類乳汁、對母乳哺餵嬰兒或產乳有影響的資料。母乳哺餵對發育和健康的效益，應同時考量授乳母親對 ELELYSO 的臨床需求及哺乳嬰兒受 ELELYSO 或授乳母親狀況的任何潛在不良影響。

6.4 小兒

曾進行適當且有良好對照的 ELELYSO 成人試驗，其療效證據支持使用 ELELYSO 治療第一型高雪氏症兒童病人。此外，在兒童臨床試驗中，參與試驗的 5 名兒童病人之藥效學資料，及 9 名兒童病人之藥物動力學資料，也提供佐證 [參見臨床試驗資料 (12.1, 12.2)，藥物動力學特性 (11)]。安全性評估包括來自 14 名兒童病人的資料 [參見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。並無充分資料可評估 4 歲以下病人之劑量。

兒童病人接受 ELELYSO 治療期間，嘔吐發生率 (9 名未曾接受治療病人中的 4 名) 高於成人病人，這可能是過敏反應的症狀之一。其他不良反應發生頻率在接受 ELELYSO 治療的兒童和成人病人相類似 [參見臨床重要副作用/不良反應 (8.1)]。

6.5 老年人

臨床試驗期間，8 名 65 歲以上病人接受 ELELYSO 治療。ELELYSO 臨床試驗納入的 65 歲以上病人，人數並不足以評估此類病人的治療反應與年齡較輕者是否有差異。

7. 交互作用

目前尚無資訊。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，不宜直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

ELELYSO 用於初始治療的臨床試驗中的不良反應

• 成人病人之臨床試驗

在一項為期 9 個月的雙盲、隨機分配臨床試驗 (試驗 1) 中 [參見臨床試驗資料 (12)]，評估 32 名未曾接受治療的第一型高雪氏症成人病人 (年齡 19 至 74 歲)，每兩週一次靜脈輸注施用每公斤 30 單位 (30 units/kg) (n=16) (建議劑量之 50%) [參見用法用量 (3.1)] 或

每公斤 60 單位 (60 units/kg) (n=16) 劑量之 ELELYSO 的安全性。表 1 呈現的是這些接受 ELELYSO 治療的病人身上所發生的不良反應。

表 1：先前未曾接受治療的成人病人中，接受 ELELYSO 發生率 ≥ 5% 之不良反應

常用術語 (Preferred Term)	未曾接受過治療成人病人 (N=32)
	n (%)
頭痛	6 (19)
關節痛	4 (13)
疲倦	3 (9)
噁心	3 (9)
暈眩	3 (9)
腹痛	2 (6)
搔癢症	2 (6)
潮紅	2 (6)
嘔吐	2 (6)
蕁麻疹	2 (6)

• 年齡 16 歲以下兒童病人之臨床試驗

在一項為期 12 個月的隨機分配的臨床試驗 (試驗 2) 中 [參見臨床試驗資料(12)]，於 9 名未曾接受治療的第一型高雪氏症兒童病人 (年齡 2 至 13 歲)，在每兩週一次，靜脈輸注施用每公斤 30 單位 (30 units/kg) (n=4) 或每公斤 60 單位 (60 units/kg) (n=5) 劑量下評估 ELELYSO 的安全性。

最常見的不良反應 (≥ 10%) 為嘔吐，9 名病人中有 4 名發生。兩名病人發生過敏反應；一名發生嚴重嘔吐和胃腸道發炎，另一名發生輕度喉嚨刺激和胸腔不適。這兩名病人均對抗組織胺治療有反應，且持續使用 ELELYSO 治療。

從 Imiglucerase 轉換為 ELELYSO 的臨床試驗中病人的不良反應

在 31 名 (26 名成人和 5 名兒童病人) 年齡 6 至 66 歲曾接受 imiglucerase 治療至少 2 年的第一型高雪氏症病人中，評估 ELELYSO 的安全性 (試驗 3)。ELELYSO 每兩週一次靜脈輸注施用，每位病人均使用和之前 imiglucerase 劑量相同的單位數，時間長達 9 個月。表 2 呈現的是這些接受 ELELYSO 治療的病人身上所發生的不良反應。

表 2：從 Imiglucerase 轉換至 ELELYSO 治療的病人發生率 ≥ 10% 之不良反應 (治療九個月後)

常用術語 (Preferred Term)	從 Imiglucerase 轉換使用的成人及兒童
	病人
	(N=31) n (%)
關節痛	4 (13)
頭痛	4 (13)
四肢疼痛	3 (10)

免疫原性：抗藥物抗體相關不良反應

試驗 1、2 和 3 評估了 ELELYSO 用於未曾接受與曾經接受過酵素替代療法 (enzyme replacement therapy, ERT) 的成人和兒童高雪氏症病人 [參見臨床試驗 (12.1, 12.2)]。在第一型高雪氏症病人當中，接受 ELELYSO 治療且在治療期間產生 ADA 的病人有 36% (9/25) 發生過敏反應，而接受 ELELYSO 治療但並未在治療期間產生 ADA 的病人有 15% (6/41) 發生過敏反應 [參見警語/注意事項 (5.1.1) 和藥效藥理特性 (10.2)]。

在 9 名接受 ELELYSO 治療、檢測出 ADA 陽性且發生過敏反應的病人中，有 2 名病人出現全身過敏性反應 (anaphylaxis)，另有 1 位病人因過敏反應而停用 ELELYSO。

8.3 上市後經驗

ELELYSO 獲得核准後，曾被報告發生下列不良反應。因為這些不良反應包含來自不確定樣本數的族群及參與上市後試驗相關人員主動通報之結果，所以不太可能就此推估出可靠的發生頻率，或確立和藥物暴露之間的因果關係：

- 胃腸疾病：嘔吐、腹瀉
- 全身性異常與投藥部位異常：疲倦
- 免疫系統疾病：全身過敏性反應 (anaphylaxis) [參見警語/注意事項 (5.1.1)]，第三型免疫媒介之固定型藥疹。
- 肌肉骨骼與結締組織疾病：背痛

9. 過量

目前尚無資訊。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

高雪氏症是一種體染色體隱性遺傳的疾病，源自人類葡萄糖腦苷脂酶 (glucocerebrosidase) 基因突變，導致溶小體酵素葡萄糖腦苷脂酶 (glucocerebrosidase) 活性降低。葡萄糖腦苷脂酶 (glucocerebrosidase) 會催化神經鞘脂質葡萄糖腦苷脂 (sphingolipid glucocerebroside)，分解為葡萄糖 (glucose) 和腦苷脂 (ceramide)。酵素功能不足會導致受質-葡萄糖腦苷脂 (glucocerebroside) 堆積，主要發生在巨噬細胞的溶小體部份，產生膨脹細胞或「高雪氏細胞 (Gaucher cells)」，並堆積在肝臟、脾臟和骨髓中。

ELELYSO (一種酵素替代療法) 是人類溶小體葡萄糖腦苷脂酶 (lysosomal glucocerebrosidase) 基因重組之類似物，可催化葡萄糖腦苷脂 (glucocerebroside) 水解解成葡萄糖 (glucose) 和腦苷脂 (ceramide) 的過程，減少葡萄糖腦苷脂 (glucocerebroside) 堆積的量。ELELYSO 進入細胞溶小體的過程，主要藉由 ELELYSO 甘露糖寡醣鏈 (mannose oligosaccharide chains) 和細胞表面的專一性甘露糖 (mannose) 受體結合而進入細胞中，隨後運送至溶小體 (lysosomes)。

10.2 藥效藥理特性

免疫原性

觀察到的 ADA (包括中和抗體 [neutralizing antibodies, Nab]) 發生率高度取決於檢測方法的敏感度和特異性。因檢測方法之間的差異，無法有意義的比較下段所述試驗與其他試驗中的 ADA 發生率，包含 ELELYSO 或其他 taliglucerase alfa 藥品的試驗。

抗藥物抗體

在試驗 1、2 和 3 中，接受 ELELYSO 治療且產生 ADA 的病人與沒有產生 ADA 者相比，發生過敏反應的比例較高 [參見臨床重要副作用/不良反應 (8.1) 和警語/注意事項 (5.1.1)]。

在試驗 1 (未曾接受治療的高雪氏症成人) [參見臨床試驗資料 (12.1)] 中，32 名接受 ELELYSO 治療的病人中有 17 人 (53%) 產生 ADA。此外，有 2 名 (6%) 病人在接受 ELELYSO 治療前的基準點，即被檢測出 ADA 陽性。

在試驗 2（未曾接受治療的高雪氏症兒童）[參見臨床試驗資料(12.1)]中，9 名接受 ELELYSO 治療的第一型高雪氏症病人中有 2 人(22%) 產生 ADA。此外，有 1 名病人在開始使用 ELELYSO 前即為 ADA 陽性。

在試驗 3（從 imiglucerase 轉換成 ELELYSO）[參見臨床試驗資料(12.2)]中，31 名接受 ELELYSO 治療的病人（26 位成人和 5 位兒童病人）中，有 6 名成人（佔成人病人的 23%）產生 ADA，沒有兒童病人產生 ADA。此外，有 3 名(10%) 病人在開始使用 ELELYSO 前即為 ADA 陽性。

目前沒有足夠的資訊可分析 ADA 對 ELELYSO 的反應，以及 ADA 對 taliglucerase alfa 藥品的藥物動力學、藥效學或有效性的影響。

中和抗體

在試驗 1、2 和 3 共 72 名病人中，接受 ELELYSO 治療且於治療期間產生 ADA，或在基準點即檢測為 ADA 陽性的 31 位成人和兒童病人中，有 30 人接受甘露糖受體結合及酵素活性檢測，以評估 ADA 的中和活性。

- 30 名病人中有 19 人(63%) 帶有可在體外抑制甘露糖受體結合至 ELELYSO 的中和抗體(Nab)。
- 在這 19 名病人當中有 8 人(42%) 帶有可在體外抑制 ELELYSO 酵素活性的 Nab。

雖然接受 ELELYSO 治療且產生 Nab 的病人在有效性的數字表現低於未產生 Nab 者（肝脾容積減少量較少），該資料仍不足以完全評定觀察到 Nab 是否會降低藥物有效性。

其他抗體

在 31 名接受 ELELYSO 治療且在治療期間產生 ADA，或在基準點即檢測出 ADA 陽性的成人與兒童病人當中，有 9 人(29%) 同樣對 ELELYSO 當中的植物特定聚糖產生抗體。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力受損

尚未針對 taliglucerase alfa 執行評估致癌性的長期動物試驗，或評估潛在致突變性的試驗。在大鼠的雌雄生育力試驗中，taliglucerase alfa 在每天每公斤 55 毫克的最高劑量下（依據體表面積，約為人類建議劑量每公斤 60 單位的 5 倍），並未對雌雄生育力參數產生任何顯著不良作用。

11. 藥物動力學特性

曾在 38 名病人(29 名成人和 9 名兒童病人) 接受每兩週一次靜脈輸注 ELELYSO，每公斤 30 單位(30 units/kg)或每公斤 60 單位(60 units/kg) 的劑量下評估 Taliglucerase alfa 的藥物動力學。成人和兒童病人的藥物動力學參數，已彙整於表 3。

在接受每兩週一次，劑量為每公斤 30 單位(30 units/kg)或每公斤 60 單位(60 units/kg) 的 ELELYSO 作為初始治療的第一型高雪氏症成人病人 (N=29) 中，於第一劑和治療 38 週時評估藥物動力學特性。在研究劑量下，Taliglucerase alfa 的藥物動力學似乎並非線性，其暴露量增幅高於劑量比例。

每兩週一次重複給予每公斤 30 單位(30 units/kg)或每公斤 60 單位(60 units/kg) 劑量，taliglucerase alfa 的藥物動力學在第 1 週至第 38 週之間，並未顯著累積或改變。根據有限的資料，參與本試驗的男性和女性病人，其藥物動力學並無顯著差異。

針對 9 名 4 至 17 歲，接受 ELELYSO 治療 10 至 27 個月的第一型高雪氏症兒童病人，評估 taliglucerase alfa 的藥物動力學。9 名病人中的 6 名未曾接受治療，3 名轉換自 imiglucerase 治療。在每公斤 30 單位(30 units/kg)劑量組和每公斤 60 單位(60 units/kg)劑量組中，兒童病人的廓清率數值均和成人病人類似。兒童病人的曲線下面積 (Area under the curve, AUC) 數值低於成人病人的 AUC 數值，因為 taliglucerase alfa 劑量係依據體重計算，而兒童病人的體重較輕。

表 3：第一型高雪氏症成人和兒童病人重複投藥後的 Taliglucerase Alfa 藥物動力學參數

	兒童病人 (N=9) 中位數 (範圍)		成人病人第 38 週時 (N=29) 中位數 (範圍)	
	每公斤 30 單位 n = 5	每公斤 60 單位 n = 4	每公斤 30 單位 n = 14	每公斤 60 單位 n = 15
年齡 (歲)	15 (10, 17)	11 (4, 16)	35 (19, 74)	33 (19, 58)
體重 (公斤)	44.3 (22.8, 71.0)	28.6 (16.5, 50.4)	72.5 (51.5, 99.5)	73.5 (58.5, 87.0) ^a
AUC _{0-∞} (ng*h/mL) ^b	1416 (535, 1969)	2984 (1606, 4273)	2007 (1007, 10092)	6459 (2548, 21020) ^a
T _{1/2} (分鐘)	37.1 (22.5, 56.8)	32.5 (18.0, 42.9)	18.9 (9.20, 57.9)	28.7 (11.3, 104) ^a
CL (L/h)	30.5 (17.4, 37.8)	15.8 (11.7, 24.9)	30.5 (6.79, 68.0)	18.5 (6.20, 37.9) ^a
V _{ss} (L)	14.9 (10.1, 35.6)	8.80 (3.75, 21.4)	11.7 (2.3, 22.7)	10.7 (1.4, 18.5) ^a

^a n = 14

^b 數值依據單位為 ng/mL 之濃度數據推算

12. 臨床試驗資料

12.1 ELELYSO 用於初始治療的臨床試驗

成人病人之臨床試驗

已在為期 9 個月、多中心、雙盲、隨機分配試驗 (試驗 1) 中，對 31 名發生高雪氏症相關脾臟腫大 (高於正常 8 倍) 和血小板減少症 (<120,000/mm³) 的成人病人評估 ELELYSO 用於治療第一型高雪氏症成人病人的安全性和療效。基準點時，16 名病人的肝臟腫大，10 名病人貧血。所有病人均未曾接受過酵素替代療法 (ERT)。試驗排除發生嚴重神經症狀的病人。病人隨機分配至接受每兩週一次靜脈輸注，劑量為每公斤 30 單位(30 units/kg) (n=15) (建議劑量之 50%) 或每公斤 60 單位(60 units/kg) (n=16) (建議劑量)[參見用法用量 (3.1)] 的 ELELYSO。9 個月後，31 名病人中有 26 人持續參與長期延伸試驗的盲性部分，接受合計為期 24 個月、每兩週一次靜脈輸注相同劑量的藥物。這 26 人當中有 23 人持續參加額外 12 個月的開放性 ELELYSO 治療 (每兩週一次靜脈輸注給予每公斤 30 或 60 單位) (ELELYSO 治療時間合計共 36 個月)。

基準點人口學資訊

在試驗 1 當中，病人的年齡為 19 至 74 歲 (平均年齡 36 歲)，48% 為男性，97% 為白人且西班牙裔/拉丁美洲裔與非西班牙裔/拉丁美洲裔分別佔 29% 和 71%。

療效結果

表 4 呈現臨床參數 (脾容積、肝容積、血小板計數和血紅素) 的基準點數值，和在試驗 1 中使用 ELELYSO 治療 9 個月後變化之平均值和標準差 (SD)。所有臨床試驗均使用核磁共振攝影測量肝脾容積，並以體重百分比 (%BW) 和正常體積倍數 (MN, multiples of normal) 表示。相較於未經治療的高雪氏症自然病史，試驗 1 所觀察到脾容積自基準點的減少幅度 (試驗的主要療效指標) 具有臨床意義。

表 4： 未曾接受治療的第一型高雪氏症成人病人 (N=31)，使用 ELELYSO 治療，基準點至第 9 個月的臨床參數平均 (SD**) 變化 (試驗 1)

	臨床參數	ELELYSO	
		每公斤 30 單位* (n=15) 平均值 (SD)	每公斤 60 單位 (n=16) 平均值 (SD)
脾容積 (%BW‡)	基準點	3.1 (1.5)	3.3 (2.7)
	第 9 個月	2.2 (1.3)	2.1 (1.9)
	變化	-0.9 (0.4)	-1.3 (1.1)
脾容積 (MN‡‡)	基準點	15.4 (7.7)	16.7 (13.4)
	第 9 個月	11.1 (6.3)	10.4 (9.4)
	變化	-4.5 (2.1)	-6.6 (5.4)
肝容積 (%BW)	基準點	4.2 (0.9)	3.8 (1.0)
	第 9 個月	3.6 (0.7)	3.1 (0.7)
	變化	-0.6 (0.5)	-0.6 (0.4)
肝容積 (MN)	基準點	1.7 (0.4)	1.5 (0.4)
	第 9 個月	1.4 (0.3)	1.2 (0.3)
	變化	-0.2 (0.2)	-0.3 (0.2)
血小板計數 (mm ³)	基準點	75,320 (40,861)	65,038 (28,668)
	第 9 個月	86,747 (50,989)	106,531 (53,212)
	變化	11,427 (20,214)	41,494 (47,063)
血紅素 (g/dl)	基準點	12.2 (1.7)	11.4 (2.6)
	第 9 個月	14.0 (1.4)	13.6 (2.0)
	變化	1.6 (1.4)	2.2 (1.4)

* 未曾接受治療之成人病人的 ELELYSO 建議劑量為每兩週一次，每公斤 60 單位。ELELYSO 每兩週一次每公斤 30 單位並非建議劑量。[參見用法用量 (3.1)]

**SD=標準差

‡ %BW=體重百分比

‡‡ MN=正常體積倍數

下列資料分別為每公斤 30 單位 (30 units/kg) 治療組 (n=12) (建議劑量之 50%) 和每公斤 60 單位 (60 units/kg) 治療組 (n=14) (建議劑量) [參見用法用量 (3.1)]，第 24 個月相較於基準點 (包含 9 個月初始期和 15 個月首次長期延伸期) 的臨床參數變化：平均 (SD) 脾容積 (%BW) 減少 1.4 (0.6) 和 2.0 (2.0)；在正常體積倍數為 6.8 (3.0) 與 10.2 (9.8)；血紅素增加 1.3 (1.7) g/dL 和 2.4 (2.3) g/dL；肝容積 (%BW) 減少 1.1 (0.5) 和 1.0 (0.7)；在正常體積倍數為 0.4 (0.2) 與 0.4 (0.3)，血小板計數增加 28,433 (31,996)/mm³ 和 72,029 (68,157)/mm³。其中 23 名持續進行額外 12 個月開放性 ELELYSO 治療的病人，並藉由這些臨床參數證實其穩定性。

年齡 16 歲以下兒童病人之臨床試驗

已在為期 12 個月、多中心、雙盲、隨機分配試驗 (試驗 2) 中，對 9 名未曾接受治療的病人，評估過 ELELYSO 用於治療第一型高雪氏症兒童病人的安全性和療效。病人隨機分配至接受每兩週一次靜脈輸注，劑量為每公斤 30 單位 (30 units/kg) (n=4) 或每公斤 60 單位 (60 units/kg) (n=5) 的 ELELYSO。12 個月後，9 位病人全部進入長期延伸試驗的盲性部分 (治療時間合計共 24 個月) 繼續接受每兩週一次相同劑量的 ELELYSO 治療。

基準點人口學資訊

在試驗 2 中，病人年齡為 2 至 13 歲 (平均年齡 8.1 歲)，67% 為男孩，89% 為白人且西班牙裔/拉丁美洲裔與非西班牙裔/拉丁美洲裔分別佔 44% 和 56%。

療效結果

下列資料為試驗 2 中每公斤 60 單位(60 units/kg)劑量組(n=5)，從基準點到第 12 個月的臨床參數變化[中位數 (Q1, Q3)]：脾容積之正常體積倍數自 18.4 (14.2, 35.1) 減少至 11.0 (8.3, 14.5)；血紅素自 11.1 (9.2, 11.3) g/dL 增加至 11.7 (11.5, 12.9) g/dL；肝容積之正常體積倍數自 2.1 (2.0, 2.3) 減少至 1.6 (1.5, 1.9)；血小板計數自 80,000 (79,000, 87,000)/mm³ 增加至 131,000 (119,000, 215,000)/mm³。

下列資料為每公斤 60 單位(60 units/kg)劑量組(n=5)，從基準點到第 24 個月（包含 12 個月初始期和 12 個月長期延伸期）的臨床參數變化[中位數 (Q1, Q3)]：脾容積之正常體積倍數減少 19.0 (8.3, 41.2)；血紅素增加 2.5 (1.9, 3.0) g/dL；肝容積之正常體積倍數減少 0.8 (0.6, 1.1)；血小板計數增加 76,000 (67,000, 100,000)/mm³。

12.2 病人從 Imiglucerase 轉換為 ELELYSO 治療的臨床試驗

曾針對 31 名 (26 名成人和 5 名兒童病人) 罹患第一型高雪氏症，從 imiglucerase 轉換為 ELELYSO 的病人，評估 ELELYSO 的安全性和療效（試驗 3）。試驗 3 是為期 9 個月、多中心、開放、單組試驗，對象為曾接受 imiglucerase 治療，接受每兩週一次，靜脈輸注每公斤 9.5 單位至每公斤 60 單位劑量，至少治療 2 年以上的病人。病人必須在臨床上病情穩定，且納入試驗前使用穩定的每兩週一次之 imiglucerase 劑量至少 6 個月以上。這些病人停止原本的 imiglucerase 治療，並以每位病人之前的 imiglucerase 劑量相同之單位數（每兩週一次靜脈輸注每公斤 9.5 單位到每公斤 60 單位），每兩週投與一次 ELELYSO 治療。試驗期間並可視需要調整劑量，以維持臨床參數穩定性（亦即，脾容積、肝容積、血小板計數和血紅素）。

- 26 名完成 9 個月臨床試驗的成人病人中，有 18 人繼續在開放性延伸試驗中接受額外 27 個月的 ELELYSO 治療（每兩週一次靜脈給予每公斤 9.5 單位到每公斤 60 單位）（ELELYSO 治療時間合計共 36 個月）。
- 5 名完成 9 個月臨床試驗的兒童病人，全部繼續在開放性延伸試驗中接受額外 24 個月的 ELELYSO 治療（每兩週一次靜脈給予每公斤 9.5 單位到每公斤 60 單位）（ELELYSO 治療時間合計共 33 個月）。

基準點人口學資訊

在試驗 3 中，病人年齡為 6 至 66 歲（含兒童病人之平均年齡 42 歲），55% 為男性，97% 為白人且西班牙裔/拉丁美洲裔與非西班牙裔/拉丁美洲裔分別佔 16% 和 84%。

療效結果

在試驗 3 中，基準點時，脾容積為 5.2 (4.5) MN、肝容積為 1.0 (0.3) MN、血小板計數為 161,137 (73,387)/mm³ 而血紅素為 13.5 (1.4) g/dL。平均 (SD) 器官容積和血液學數值在 9 個月的 ELELYSO 治療期間皆保持穩定。使用 ELELYSO 治療 9 個月後，脾容積為 4.8 (4.6) MN、肝容積為 1.0 (0.2) MN、血小板計數為 161,167 (80,820)/mm³ 而血紅素為 13.4 (1.5)g/dL。31 名病人中有 30 名的 ELELYSO 劑量維持不變。一名病人因為第 22 週時的血小板計數為 92,000/mm³，而在第 24 週時需要增加劑量（從每公斤 9.5 單位至每公斤 19 單位），之後在第 9 個月時，血小板增加至 170,000/mm³。

18 名接受 ELELYSO 治療的成人病人，在 36 個月期間內的臨床參數(脾容積、肝容積、血小板計數和血紅素)維持穩定；但 18 名成人病人中只有 10 名在延長試驗中完成 27 個月的 ELELYSO 治療，而在第 36 個月時僅評估了 7 名病人的脾臟和肝臟容積。

5 名接受 ELELYSO 治療的兒童病人，並在 33 個月期間透過這些臨床參數證實其穩定性。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

200 單位玻璃小瓶裝，100 支以下盒裝

ELELYSO (taliglucerase alfa) 注射劑為單劑小瓶，以無菌、無防腐劑、白色至乳白色的凍晶乾燥粉末形式提供。每小瓶 ELELYSO 包含 200 單位的 taliglucerase alfa。

13.2 效期

請詳見外盒包裝。

13.3 儲存條件

請將 ELELYSO 冷藏儲存在 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 之間的原始包裝中以避光。請勿冷凍。

14. 病人使用須知

過敏反應包括全身過敏性反應(Anaphylaxis)

應告知病人和照護者，ELELYSO 治療期間和治療後可能發生給藥和輸注過程相關反應，包括嚴重過敏反應如全身過敏性反應 (anaphylaxis)。應告知病人過敏反應的表徵和症狀，並指示病人在發生表徵和症狀時就醫。告知病人若發生嚴重過敏反應，包括全身過敏性反應 (anaphylaxis)，應重新審慎評估 ELELYSO 治療。減緩輸注速率及 / 或事先投與抗組織胺、解熱劑及 / 或皮質類固醇治療，可能能夠預防後續反應 [參見警語/注意事項 (5.1.1)]。

15. 其他

版本: USPI 202305-3

製造廠: Pharmacia and Upjohn Company LLC

地址: 7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

藥商: 輝瑞大藥廠股份有限公司

地址: 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓