



癌骨瓦預充填針筒注射劑120毫克

XGEVA solution for injection in pre-filled syringe 120 mg

衛部菌疫輸字 第 001288 號

限由醫師使用

版本日期 2025-06-13

1 性狀

1.1 有效成分及含量

XGEVA (denosumab) 是一種會與人類 RANKL 結合的人類 IgG2 單株抗體。Denosumab 的分子量約為 147 kDa，並且是透過基因工程技術在哺乳類動物 (中國倉鼠卵巢) 的細胞中製造而得。

每支預充填針筒中有 1.0 毫升溶液，含 120 毫克的 denosumab (120 毫克/毫升)。

1.2 賦形劑

每支 XGEVA 預充填針筒含有：

Denosumab 120 毫克

L-苯丙胺酸 6.1 毫克

山梨醇 (E420)

冰醋酸*

氫氧化鈉 (調整 pH 值)*

聚山梨醇酯 20

注射用水

* 醋酸鹽緩衝液由醋酸與氫氧化鈉混合生成

1.3 劑型

注射液

1.4 藥品外觀

XGEVA 為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的澄清溶液。

2 適應症

多發性骨髓瘤及實質腫瘤骨轉移

適用於實體腫瘤已有骨轉移及多發性骨髓瘤之成人病人，預防發生骨骼相關事件。

骨巨細胞瘤

適用於治療其骨巨細胞瘤無法以手術切除或手術切除可能導致重症 (severe morbidity) 的成人和骨骼發育成熟之青少年病人 [參見臨床試驗資料 (12)]。

惡性高血鈣症

適用於治療雙磷酸鹽類藥物難治之頑固型惡性高血鈣症。

3 用法及用量

本藥限由醫師使用。

3.1 用法用量**重要用法說明**

XGEVA 只能由皮下注射 (SC) 路徑給藥，不能以靜脈注射 (IV)、肌肉注射 (IM) 與皮內注射 (ID) 方式施打。

多發性骨髓瘤及實質腫瘤骨轉移

XGEVA 建議劑量為每 4 週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射 120 毫克。

應補充鈣質與維生素 D，以治療或預防低血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

骨巨細胞瘤

XGEVA 建議劑量為每 4 週注射一次 120 毫克，並且在第一個月治療的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克，於上臂、大腿或腹部進行皮下注射。

應補充鈣質與維生素 D，以治療或預防低血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

惡性高血鈣症

XGEVA 建議劑量為每 4 週一次注射 120 毫克，並且在第一個月治療的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克；於上臂、大腿或腹部進行皮下注射。

準備與施打

施打前應目視檢查 XGEVA 是否有微粒異物或變色的現象。XGEVA 為無色至淡黃色的澄清溶液，並可能含有微量的透明至白色的蛋白質微粒。如果溶液有變色或混濁的現象，或溶液中含有許多顆粒或微粒異物，請不要使用。

在施打之前，可先將 XGEVA 自冰箱中取出，然後讓其在保留於原始包裝盒中的情況下自然達到室溫 (最高不超過 25°C/77°F)。此過程通常需要 15 至 30 分鐘。切勿以任何其他方式將 XGEVA 加溫 [參見包裝及儲存 (13)]。

3.3 特殊族群用法用量**腎功能不全**

腎功能不全的病人，無需進行劑量調整 [有關鈣監測的建議，請參見警語及注意事項 (5.1)；另請參見特殊族群注意事項 (6.7) 及藥物動力學特性 (11)]。

肝功能不全

目前尚無研究評估 denosumab 用於肝功能不全病人的安全性和療效 [參見藥物動力學特性 (11)]。

小兒族群

除骨骼已成熟且患有巨細胞骨瘤的青少年 (12 至 17 歲) 外，XGEVA 在小兒病人 (年齡 < 18 歲) 中的安全性和療效尚未確立。

XGEVA 不建議用於小兒病人 (年齡 < 18 歲)，除非該病人為骨骼已成熟的青少年 (12 至 17 歲) 並患有巨細胞骨瘤 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

針對骨骼已成熟且患有不可切除或切除可能導致嚴重病變的巨細胞骨瘤的青少年病人，其劑量規格與成人相同。在動物研究中，抑制 RANK/RANK 配體 (RANKL) 已被證實會抑制骨骼生長並阻礙牙齒萌發，而這些變化在停止抑制 RANKL 後可部分逆轉 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

4 禁忌

低血鈣症

在開始使用 XGEVA 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

過敏

XGEVA 禁用於已知會對 XGEVA 發生具臨床意義之過敏的病人 [參見警語及注意事項 (5.1) 及副作用/不良反應 (8.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

具有相同活性成分之藥品

XGEVA 與 Prolia 具有相同之活性成分 (denosumab)，病人接受 XGEVA 治療不應再使用 Prolia。

過敏

當使用 XGEVA 曾有報告具臨床意義之過敏，包括過敏性反應。反應可能包括低血壓、呼吸困難、上呼吸道水腫、嘴唇腫、起疹、搔癢及蕁麻疹。當發生過敏或其他具臨床意義之過敏反應，應給予適當的治療及永久停用 XGEVA 治療 [參見禁忌 (4) 副作用/不良反應 (8.3)]。

低血鈣症

XGEVA 可能會引發嚴重有症狀的低血鈣症，且曾有報告死亡的案例。在開始使用 XGEVA 治療之前，應先矯治既有的低血鈣症。在以 XGEVA 治療期間，特別是在開始治療後最初的幾個星期，應監測血鈣濃度，並視需要補充鈣、鎂及維生素 D。與擬鈣劑和其他會降低鈣濃度的藥物合併使用可能會使低血鈣風險惡化，應更密切監測血清鈣濃度。請囑咐病人，出現低血鈣症的症狀時，應與健康照護專業人員聯絡 [參見禁忌 (4)、副作用/不良反應 (8.2、8.3) 病人使用須知 (14)]。

在臨床試驗中觀察到隨著腎功能不良程度的增加病人低血鈣的風險也跟著升高，通常伴隨著嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療) 及不充分/沒有補充鈣質。應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D [參見副作用/不良反應 (8.2)、特殊族群注意事項 (6.7) 與藥物動力學特性 (11)]。

顎骨壞死 (ONJ)

接受 XGEVA 治療的病人曾通報發生顎骨壞死 (ONJ)，其表現包括顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨骼腐蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、齒齦潰瘍、或齒齦糜爛。牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢可能也是 ONJ 的表現。在針對癌症病人所進行的臨床試驗中，較長的 denosumab 曝藥期會有較高的 ONJ 發生率 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。在這些 ONJ 病人中，79%有拔牙、口腔衛生不良或是使用牙齒矯正器這些誘發因子的病史。其他會發生 ONJ 的危險因子包括使用免疫抑制治療、以血管新生抑制劑、全身性皮質類固醇，糖尿病，及牙齦感染。同樣地，接受 XGEVA 治療後發生 ONJ 的多發性骨髓瘤病人中，58%病人有侵入性牙科治療的誘發因子。

在開始使用 XGEVA 治療之前及使用 XGEVA 治療期間，應定期進行口腔檢查，並採取適當的口腔預防措施。應囑咐病人保持良好的口腔衛生習慣。使用 XGEVA 治療期間應避免進行侵入性的牙科處置。若要執行侵入性的牙科處置，應考慮暫時中止 XGEVA 治療，目前並沒有資料建議暫時中止治療的適當期間。

在使用 XGEVA 期間疑似發生或確定發生 ONJ 的病人應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類病人，以大範圍的牙科手術來治療 ONJ 可能會使病情更加惡化。主治醫師的治療判斷，應依據個別病人的風險與效益評估，做出治療計劃。

非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折

在接受 XGEVA 治療的病人中曾有發生非典型股骨骨折的報告 [參見副作用/不良反應 (8.2)]。這些骨折可能發生在股骨幹的任何一處 (從小粗隆以下到股骨髁上之間)，且皆為橫向或短斜型的方向，並沒有粉碎性骨折的現象。

非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微創傷或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多病人都表示患部有前驅性的疼痛症狀，通常都是在發生完全性骨折的數週至數月之前即有大腿隱隱酸痛的現象。有些報告指出，病人在骨折時也正在使用糖皮質激素 (如 prednisone) 治療。

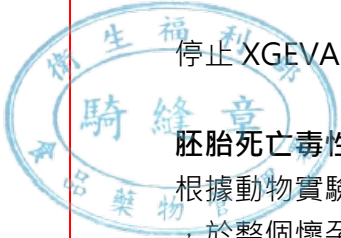
應囑咐病人，在使用 XGEVA 治療期間，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛現象，應立即向醫師通報。對任何出現大腿或腹股溝疼痛症狀的病人，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全性股骨骨折的可能性。對發生非典型股骨骨折的病人，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行風險/效益評估之前，應考慮視個人狀況停止使用 XGEVA 治療。

骨巨細胞瘤病人及骨骼正在生長的病人停藥後伴隨高血鈣症

骨巨細胞瘤病人及骨骼正在生長的病人接受 XGEVA 治療時，曾發生需要住院且合併急性腎損傷之具臨床意義高血鈣症。在停止治療後的第 1 年內，曾有發生高血鈣症的報告。停止治療後，應監測病人高血鈣的病徵和症狀、定期評估血清鈣濃度、重新評估病人的鈣及維生素 D 的補充需求並給予適當的處置 [參見副作用/不良反應 (8) 及特殊族群注意事項 (6.4)]。

停止治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF)

在停止接受 denosumab 治療後已有多發性脊椎骨折 (MVF) 的報告。那些有危險因子、先前骨折或骨質疏鬆病史的病人發生 MVF 的風險較高。



停止 XGEVA 治療時，評估個別病人的脊椎骨折風險 [病人使用須知 (14)]。

胚胎死亡毒性

根據動物實驗的資料及其作用機制，對孕婦投予 XGEVA 可能會造成胎兒傷害。在動物生殖研究中，於整個懷孕過程對食蟹猴根據體重投予高於人類 XGEVA 建議劑量 25 倍的 denosumab，會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會出現缺乏周邊淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長減慢的現象。

開始進行 XGEVA 治療前應確認有懷孕可能的女性病人是否懷孕。應囑咐懷孕婦女或有懷孕可能的女性病人，如果在懷孕期間使用 XGEVA 或在懷孕五個月前曾使用 XGEVA，其胎兒可能面臨的風險。應囑咐有懷孕可能的女性病人在使用 XGEVA 治療期間要使用有效的避孕方法，並持續到使用最後一劑 XGEVA 後至少五個月 [參見特殊族群注意事項 (6.1、6.3) 及藥理特性 (10.1)]。

追溯性

應明確記錄施用藥品的名稱及批號，以提升生物醫療產品的追溯性。

苯酮尿症 (PKU) 病人

每支 XGEVA 120 毫克/1.0 毫升溶液的單次使用劑量裝預充填針筒含 6.1 毫克苯丙胺酸 (phenylalanine)。苯丙胺酸可能對苯酮尿症 (PKU) 病人有害，苯酮尿症是罕見的遺傳疾病，起因是身體無法適當排除苯丙胺酸而累積在體內。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物研究的發現及其作用機轉，對孕婦投予 XGEVA 可能會造成胎兒傷害 [參見藥理特性 (10.1)]。關於懷孕婦女使用 denosumab 的資料不足以告知是否會有任何藥物相關不良發育結果的風險。食蟹猴的研究顯示，於整個懷孕過程每個月投予根據體重高於人類 XGEVA 建議劑量 25 倍的 denosumab，會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會出現缺乏周邊淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長速度減慢的現象 [參見資料]。

囑咐懷孕婦女此藥物對胎兒的潛在風險。

目標族群的重大出生缺陷及流產的基礎計算率仍未知。以美國一般人口來說，重大出生缺陷及流產的預估基礎計算率分別占臨床懷孕人口的 2-4% 及 15-20%。

資料

動物研究資料

曾針對食蟹猴與利用基因移除方式消除 RANK 配體 (RANKL) 表現的基因工程小鼠 (「基因剔除小鼠」) 研究過 denosumab 對胎兒發育的影響。自懷孕第 20 天起對食蟹猴於懷孕期間皮下注射投予藥理活性劑量根據體重高於人類 XGEVA 建議劑量 25 倍的 denosumab 之後發現，妊娠期間流產、死產及出生後死亡的發生率有升高的現象。在子代中的其他發現還包括腋下、腹股溝、下顎

與腸繫膜缺乏淋巴結；骨骼生長異常、骨骼強度降低、造血功能降低、牙齒發育不良及齒列不齊；以及新生兒生長速度減慢。在出生後至一個月大期間，嬰兒的血液中可檢測出 denosumab (濃度為母體濃度的 22-621%)。

經過出生後至 6 個月大的復原期之後，骨骼性質與強度方面的影響都會恢復正常；在牙齒生長方面並無任何不良影響，但牙齒發育不良的現象仍相當明顯；腋下與腹股溝仍缺乏淋巴結，但下顎與腸繫膜已出現淋巴結，只是還很小；此外，有一隻復原後的動物有多重組織出現輕至中度的礦化現象 (mineralization)。並無任何證據顯示生產前有母體傷害；在生產過程中偶爾曾發生母體不良影響。母體的乳腺發育都很正常。這項研究並未確立胎兒的 NOAEL 劑量 (無明顯不良影響劑量)，因為僅評估了 50 毫克/公斤一種劑量。出生前曾接觸過 denosumab 的女性後代，其 6 個月大時的乳腺病理組織學檢查結果正常；然而，其發育及哺乳尚未進行完整評估。

在 RANKL 基因剔除小鼠中，缺乏 RANKL (denosumab 的作用目標) 也會導致胎兒淋巴結發育不良，並會影響仔鼠出生後的齒列及骨骼生長。懷孕的 RANKL 基因剔除小鼠會出現母體乳腺成熟作用改變，繼而導致泌乳減少的現象 [參見特殊族群注意事項 (6.3) 及藥理特性 (10.3)]。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並不確知 XGEVA (denosumab) 是否存在於人類的乳汁，以及對餵哺母乳的嬰兒及泌乳功能的影響。在投予最後一劑 denosumab 的 1 個月後，食蟹猴的母乳中會出現 denosumab (乳汁：血清比率 $\leq 0.5\%$)，其母體乳腺發育正常，且泌乳不受影響。然而，針對缺乏 RANKL 之懷孕小鼠所進行的動物研究顯示，母體乳腺成熟作用會發生改變，繼而導致泌乳減少 [參見特殊族群注意事項 (6.1) 及藥理特性 (10.3)]。必須同時考量餵哺母乳對發育及健康的益處，母體對 XGEVA 治療的臨床需求，以及 XGEVA 治療或母體潛在問題對餵哺母乳嬰兒的潛在不良作用。

6.3 有生育能力的女性與男性

根據動物研究的發現及其作用機制，對懷孕婦女投予 XGEVA 會造成胎兒傷害 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

懷孕測試

開始進行 XGEVA 治療前應確認有懷孕可能的女性病人是否懷孕。

避孕

女性

囑咐有懷孕可能的女性病人在接受治療期間，以及接受完最後一劑 XGEVA 治療的 5 個月內，應使用有效的避孕措施。

6.4 小兒

除了骨骼發育成熟的青少年 (年齡 ≥ 12 歲到 < 18 歲) 骨巨細胞瘤病人外，XGEVA 在兒童病人中的安全性及有效性尚未確立，因此僅建議使用 XGEVA 治療患有骨巨細胞瘤之骨骼發育成熟的青少年 (年齡 ≥ 12 歲到 < 18 歲) [參見適應症 (2)]。曾有報告指出，骨骼正在生長的兒童病人接受

denosumab 以治療骨巨細胞瘤或未核准的適應症，在停止治療後出現具臨床意義的高血鈣症 [參見副作用/不良反應 (8.3) 及警語及注意事項 (5.1)]。

曾在一項使用 XGEVA 的開放標示試驗中納入 28 位骨骼發育成熟的青少年骨巨細胞瘤病人 (年齡介於 ≥ 12 歲到 < 18 歲間)，骨骼發育成熟的定義為至少有 1 根成熟的長骨 (例如股骨骨骺生長板封閉) 以及體重 ≥ 45 公斤 [參見適應症 (2) 及臨床試驗資料 (12)]；依據實質腫瘤反應評估 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，簡稱 RECIST 1.1) 修訂版執行之回溯性獨立影像學反應評估顯示，總計在六位可評估的青少年病人中有兩位 (33%) 出現客觀反應，骨骼發育成熟之青少年和成人的不良反應特性相當 [參見副作用/不良反應 (8.2) 及臨床試驗資料 (12)]。

動物研究資料

使用 XGEVA 治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的骨骼生長，也可能會抑制齒列生長。在初生大鼠中，以一種由蝕骨細胞抑制因子 (osteoprotegerin) 與 Fc 結合而成的結構 (OPG-Fc) (在 ≤ 10 毫克/公斤的劑量下) 抑制 RANKL (XGEVA 的作用目標)，結果會伴隨發生骨骼生長及牙齒生長受到抑制的現象。在投予劑量較人類建議劑量 (每 4 週一次投予 120 毫克) 高出 5 倍及 25 倍 (10 及 50 毫克/公斤) 之 denosumab (以體重 [毫克/公斤] 為比較基礎) 的青春期靈長類動物中，曾發現生長板異常的現象，一般認為這和 denosumab 的藥理活性相符合。

在出生前接觸過 denosumab 的食蟹猴中曾發現骨骼異常、造血功能降低、齒列不齊、新生兒生長速度減慢、以及腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結的現象。有些骨骼異常的現象在出生後便會因停止接觸藥物而恢復正常；不過，在出生 6 個月之後，仍有腋下與腹股溝缺乏淋巴結的現象 [參見特殊族群注意事項 (6.1)]。

6.5 老年人

臨床試驗研究 20050136、20050244 和 20050103 中接受 XGEVA ($n = 2841$) 治療的病人總數中，1271 位 (44%) ≥ 65 歲，473 位病人 (17%) ≥ 75 歲。研究 20090482 接受 XGEVA 治療的 859 位病人中，387 位病人 (45%) ≥ 65 歲，141 位病人 (16%) ≥ 75 歲。年紀大與年紀小的病人族群間並未觀察到整體安全性與療效有所差異。

6.7 腎功能不全

曾在沒有癌症及腎功能程度變異相當大的病人中執行兩個臨床試驗。

在第一個試驗中，55 位腎功能程度變異相當大的病人 (範圍從正常到需要透析的末期腎病) 接受單一 60 毫克皮下劑量的 denosumab，在第二個試驗中，32 位嚴重腎功能不全的病人 (肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療) 被給予二劑 120 毫克皮下劑量的 denosumab，在兩個試驗中都觀察到隨著腎功能不良程度的增加及不充分/沒有補充鈣質，病人發展出低血鈣的風險也跟著較大。96% 病人其低血鈣的嚴重程度為輕度到中度，應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D [參見警語及注意事項 (5.1)、副作用/不良反應 (8.2) 及藥物動力學特性 (11)]。

7 交互作用

目前無針對 XGEVA 的正式藥物-藥物交互作用試驗。無證據顯示各種抗癌治療會影響 denosumab 的全身性治療與藥效學效果。第 1 和第 3 個月的血清 denosumab 濃度和第 3 個月骨頭轉換標誌

uNTx/Cr (依肌酐進行調整之尿液 N 端端肽) 的下降在先前接受或未接受靜脈 bisphosphonate 治療的病人都相似，且不受合併化療和/或賀爾蒙治療而改變。

8 副作用/不良反應

下列不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明：

- 過敏 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 低血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1) 和特殊族群注意事項 (6.7)]
- 顎骨壞死 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 非典型轉子下骨折和股骨幹骨折 [參見警語及注意事項 (5.1)]
- 骨巨細胞瘤病人及骨骼正在生長的病人停藥後高血鈣症 [參見警語及注意事項 (5.1) 及特殊族群注意事項 (6.4)]
- 停止治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF) [參見警語及注意事項 (5.1)]

8.1 臨床重要副作用/不良反應

免疫生成性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品也可能具有免疫刺激性。偵測抗體形成高度依賴測定方法的靈敏度與專一性。此外，測定方法中觀察到抗體發生率呈陽性 (包括中和抗體) 可能受數種因素影響，包括測定的方法、樣本的處理、樣本收集的時間、合併用藥與潛在疾病。基於這些理由，將下列描述之研究中 denosumab 抗體的發生率，與其他研究中抗體的發生率或其他產品進行比較，可能會造成誤解。

利用一種電化學發光橋接免疫分析法 (electrochemiluminescent bridging immunoassay) 進行檢測之後，在使用劑量範圍為每 4 週或每 12 週 30-180 毫克之 denosumab 治療長達 3 年的骨轉移病人中，抗 denosumab 結合性抗體檢測結果呈陽性反應的比例不到 1% (7/2758)。研究 20040215 的 37 位骨巨細胞瘤病人中無人呈抗 denosumab 結合性抗體陽性反應。研究 20062004 的 506 位骨巨細胞瘤病人中有 3 位以 denosumab 治療後暫時性結合性抗體呈陽性反應。研究 20090482 多發性骨髓瘤的病人中，後基期抗 denosumab 結合性抗體檢測結果呈陽性反應的比例每 199 位病人中就有 1 位。再利用一種以化學發光細胞為基礎的體外生物分析法對這些結合性抗體檢測結果呈陽性反應的病人進行評估，結果並無任何病人的中和性抗體檢測結果呈陽性反應。並無任何證據顯示生成結合性抗體會使藥物動力學概況、毒性概況或對 denosumab 之臨床反應發生改變。

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床研究的進行條件差異極大，因此，在一種藥物的臨床研究中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物的臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

源自實質腫瘤之骨轉移

曾在三項隨機、雙盲、雙虛擬試驗中評估過 XGEVA 的安全性 [參見臨床試驗 (12)]，在這三項試驗中，共有 2841 位前列腺癌、乳癌或其他實質腫瘤發生骨轉移，或多發性骨髓瘤出現溶骨性病變的病人接受了至少一劑 XGEVA 的治療。在研究 20050136、20050244 和 20050103 中，病人經

隨機分組後即分別接受每 4 週皮下注射 120 毫克 XGEVA，或每 4 週靜脈 (IV) 輸注 4 毫克 (視腎功能減弱的情形調整劑量) zoledronic acid 的治療。進入試驗的條件包括血清鈣濃度 (校正值) 為 8 至 11.5 mg/dL (2 至 2.9 毫莫耳/升)，以及肌酸酐廓清率為 30 毫升/分鐘或更高；曾接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的病人，以及有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或是計劃要進行任何侵入性牙科處置的病人，都被排除於研究之外。在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值 (包括鈣與磷) 含量。建議補充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。

病人持續使用 XGEVA 治療的中位期間為 12 個月 (範圍：0.1-41 個月)，持續參與研究的中位期間為 13 個月 (範圍：0.1-41 個月)。在接受 XGEVA 治療的病人中，有 46% 為女性。有 85% 為白人，5% 為西班牙人/拉丁美洲人、6% 為亞洲人，並有 3% 為黑人。中位年齡為 63 歲 (範圍：18-93 歲)。接受 XGEVA 治療的病人有 75% 同時接受化學治療。

病人中最常見的不良反應 (發生率大於等於 25%) 為疲倦/無力、低磷酸鹽血症和噁心 (參見表 1)。最常見的嚴重不良反應為呼吸困難。造成中止 XGEVA 治療最常見的不良反應為骨頭壞死和低血鈣症。

表 1、特定^a不良反應 (包含所有嚴重程度) 的發生率 (研究 20050136、20050244 和 20050103 的整合結果)

身體系統	XGEVA n = 2841 %	Zoledronic Acid n = 2836 %
胃腸道		
噁心	31	32
腹瀉	20	19
全身		
疲倦/無力	45	46
檢查		
低血鈣症 ^b	18	9
低磷酸鹽血症 (Hypophosphatemia) ^b	32	20
神經系統		
頭痛	13	14
呼吸系統		
呼吸困難	21	18
咳嗽	15	15

^a 在研究 20050136、20050244 和 20050103 接受 XGEVA 治療之病人中的通報率至少為 10%，且符合下列任一標準的不良反應：

- 接受 XGEVA 治療之病人發生率至少高出 1% 以上，或
- 治療組間的差異 (包括正向與負向差異) 小於 1%，在接受 zoledronic acid 治療之病人中的發生率較安慰劑組高出 5% 以上 (zoledronic acid 的處方資訊)

^b 實驗室檢驗數據，且低於中央實驗室的正常值下限 [鈣為 8.3-8.5 mg/dL (2.075-2.125 毫莫耳/升)，磷為 2.2-2.8 mg/dL (0.71-0.9 毫莫耳/升)]

嚴重礦物質/電解質異常

- 有 3.1% 使用 XGEVA 治療的病人和 1.3% 使用 zoledronic acid 治療的病人曾發生嚴重的低血鈣症 (校正後血鈣濃度低於 7 mg/dL 或低於 1.75 毫莫耳/升)。在發生嚴重低血鈣症的病人中，有 33% 曾發生 2 次 (含) 以上的嚴重低血鈣症發作事件，並有 16% 曾發生 3 次 (含) 以上的發作事件 [參見警語及注意事項 (5.1) 及特殊族群注意事項 (6.7)]。
- 有 15.4% 使用 XGEVA 治療的病人和 7.4% 使用 zoledronic acid 治療的病人曾發生嚴重的低磷酸鹽血症 (血磷濃度低於 2 mg/dL 或低於 0.6 毫莫耳/升)。

顎骨壞死 (ONJ)

在主要治療階段的研究 20050136、20050244 和 20050103 中，XGEVA 組有 1.8% 的病人確定發生 ONJ (平均暴露期為 12.0 個月；範圍：0.1-40.5 個月)，zoledronic acid 組也有 1.3% 的病人確定發生 ONJ。對於乳癌 (研究 20050136) 及前列腺癌 (研究 20050103) 病人的試驗，包含使用 XGEVA 的開放標示延伸治療期，在此延伸治療期每 4 週注射一次 120 毫克的 XGEVA (平均整體暴露期為 14.9 個月；範圍：0.1-67.2 個月)。在第一年，以病人-年校正之確診 ONJ 發生率 (每 100 位病人年的事件數) 為 1.1%，第二年為 3.7%，之後每一年為 4.6%。發生 ONJ 的中位期間為 20.6 個月 (範圍：4-53 個月) [參見警語及注意事項 (5.1)]。

在安慰劑控制組、延伸治療期最長達 7 年的臨床試驗，評估 XGEVA 對非轉移性前列腺癌之病人 (未曾接受 XGEVA 治療之病人族群) 可避免其骨轉移現象。第一年，以病人-年校正之確診 ONJ 發生率 (每 100 位病人年的事件數) 為 1.1%，而第二年為 3.0%，之後每一年為 7.1%。

非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折 (Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fracture) 在臨床試驗計畫中，曾有報告指出接受 XGEVA 治療的病人發生非典型股骨骨折，且此風險隨治療持續時間增長而增加。此事件在治療期間與治療停止之後皆曾發生 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

多發性骨髓瘤

XGEVA 的安全性在一項針對新診斷罹患多發性骨髓瘤，整個疾病惡化期間都接受治療之病人的國際、隨機分配 (1:1)、雙盲、活性控制試驗中進行評估 [參見臨床試驗資料 (12)]。在本試驗中，病人每四週接受 120 毫克 XGEVA 皮下注射治療 (n = 850) 或每四週接受 4 mg (劑量根據腎臟功能進行調整) zoledronic acid 靜脈輸注 (IV) (n = 852)。進入試驗的條件包括血清鈣濃度 (校正值) 為 8 至 11.5 mg/dL (2 至 2.9 毫莫耳/升)，以及肌酸酐廓清率 30 毫升/分鐘或更高。曾接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的病人，以及有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或是計劃要進行任何侵入性牙科處置的病人，都被排除於研究之外。在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值 (包括鈣與磷) 含量。建議補

充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。

接受 XGEVA 治療的中位數期間為 16 個月 (範圍：1-50 個月) 而參與試驗期間的中位數為 17 個月 (範圍：0.0-49 個月)。接受 XGEVA 治療的病人中，46% 為女性，83% 為白人，13% 為亞洲人，3% 為非裔美國黑人，和 4% 為西班牙裔/拉丁裔。隨機分配至接受 XGEVA 治療的病人年齡中位數為 63 歲 (範圍：29-91 歲)，而所有接受 XGEVA 治療的病人也同時接受了抗骨髓瘤的化療。

在研究 20090482 中，XGEVA 對多發性骨髓瘤病人的不良反應特徵與研究 20050136、20050244 和 20050103 觀察到的相似。最常見的不良反應 (發生率 $\geq 10\%$) 為腹瀉 (34%)、噁心 (32%)、貧血 (22%)、背痛 (21%)、血小板減少症 (19%)、周邊水腫 (17%)、低血鈣症 (16%)、上呼吸道感染 (15%)、發疹 (14%) 和頭痛 (11%)。最常見的嚴重不良反應 (發生率 $\geq 5\%$) 為肺炎 (8%)。造成中止 XGEVA 治療最常見的不良反應 ($\geq 1.0\%$) 為顎骨壞死。

低血鈣症和低磷酸鹽血症

接受 XGEVA 治療的病人中，嚴重低血鈣症 (調整後血清血鈣濃度低於 7 mg/dL 或低於 1.75 mmol/L) 和嚴重低磷酸鹽血症 (血清磷酸濃度低於 2 mg/dL 或低於 0.6 mmol/L) 的發生率分別為 2% 和 21%。

顎骨壞死 (ONJ)

研究 20090482 的初期治療期中，接受 XGEVA 治療的病人組 ONJ 發生率確認為 4.1% (中位數治療期間為 16 個月；範圍：1-50 個月)，而接受 zoledronic acid 治療的病人組 ONJ 發生率為 2.8% (中位數治療期間為 15 個月；範圍：1-45 個月)。完成研究 20090482 雙盲治療期時，第一年接受 XGEVA 治療組 (中位數治療期間為 19.4 個月；範圍：1-52 個月) 之病人年調整後的確認 ONJ 發生率為 (每 100 位病人年的事件數) 2.0%，第二年為 5.0%，之後每年為 4.5%。發生 ONJ 的中位數期間為 18.7 個月 (範圍：1-44 個月) [參見警語及注意事項 (5.1)]。

骨巨細胞瘤

曾在兩項單組試驗 (研究 20062004 和研究 20040215) 共 548 位接受至少一劑 XGEVA 治療罹患骨巨細胞瘤的成人或骨骼發育成熟之青少年中評估過 XGEVA 的安全性 [參見臨床試驗資料 (12)]。病人每 4 週皮下注射一次 120 毫克的 XGEVA，並且在第一個月治療的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克的 XGEVA。兩項研究皆排除同時接受雙磷酸鹽治療的病人。研究 20040215 亦排除有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或者計畫要進行任何侵入性牙科處置的病人。在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值，包括鈣與磷。建議補充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。

在 548 位接受 XGEVA 治療的病人中，有 467 位接受 XGEVA 治療的時間超過 1 年、323 位超過 2 年、255 位超過 3 年。病人接受治療的中位數為 33 劑 (範圍：4-138 劑)，參加研究的的中位期間為 60 個月 (範圍：0-140 個月)。在參加研究的病人中有 57% 為女性並且有 82% 為白人。中位年齡為 33 歲 (範圍：13 至 83 歲)；總計有 28 位病人為骨骼發育成熟之青少年 (≥ 12 歲到 < 18 歲)。

接受 XGEVA 治療之骨巨細胞瘤病人的常見不良反應特性與研究 20050136、20050244 和 20050103 的報告大致上相當。最常見的不良反應 (發生率 $\geq 10\%$) 為關節痛、背痛、四肢疼痛、疲倦、頭痛、噁心、鼻咽炎、肌肉骨骼疼痛、牙痛、嘔吐、低磷酸鹽血症、便秘、腹瀉及咳嗽。最

頻繁的嚴重不良反應為顎骨壞死 (3.6%)、骨巨細胞瘤 (1.5%)、貧血 (1.1%)、肺炎 (0.9%)，以及背痛 (0.9%)。導致停用 XGEVA 的最頻繁嚴重不良反應為顎骨壞死 (發生率 3.6%)。骨骼發育成熟之青少年和成人的不良反應特性相當。

低血鈣症和低磷酸鹽血症

- 於試驗中檢測血鈣濃度，有5%使用XGEVA治療的病人發生中度至嚴重低血鈣 (校正後血鈣濃度低於8 mg/dL 或低於 2 毫莫耳/升)。
- 於試驗中檢測血磷濃度，有20%使用XGEVA治療的病人曾發生嚴重的低磷酸鹽血 (血磷濃度低於 2 至 1 mg/dL 或低於 0.6 至 0.3 毫莫耳/升)。

顎骨壞死 (ONJ)

在研究 20062004 和研究 20040215 中，接受 XGEVA 治療的病人中有 6.8% 經確認發生 ONJ [參見警語及注意事項 (5.1)]。

非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折 (Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fracture)

在接受 XGEVA 治療的病人中曾有發生非典型股骨骨折的報告，且在合併之安全性族群中，曾觀察到 0.9% 的病人 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

停藥後高血鈣症

在合併之安全性族群中，0.7% 的病人在停藥後 > 30 天經歷高血鈣症的嚴重不良事件且有些病人復發 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

惡性高血鈣症

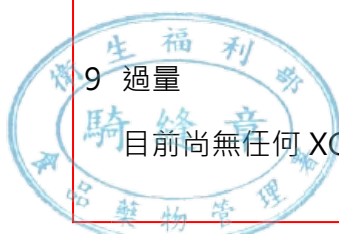
曾在一項使用 XGEVA 的開放標示單組試驗中 (研究 20070315)，納入 33 位惡性高血鈣症 (已發生或未發生骨轉移)，且對靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療為頑固難治的病人 [參見臨床試驗資料 (12)]。

接受 XGEVA 治療的惡性高血鈣症病人，不良反應特性與研究 20050136、20050244、20050103、20062004 和 20040215 的報告類似，發生率高於 20% 的不良反應包括噁心 (30%)、呼吸困難 (27%)、食慾減低 (24%)、頭痛 (24%)、周邊水腫 (24%)、嘔吐 (24%)、貧血 (21%)、便秘 (21%)、腹瀉 (21%)。下列不良反應為試驗中通報嚴重程度第 3 級以上的試驗治療相關不良反應：疲倦 (3%)、感染 (6%)。第 3 級實驗室檢驗值異常包括：病人發生低血鎂 (3%)、低血鉀 (3%)、低磷酸鹽血症 (76%)。試驗中並沒有病人發生 XGEVA 治療相關的死亡。

8.3 上市後經驗

以下是核准使用 XGEVA 後經證實的不良反應。因為這些反應是來自數目無法確定的族群，故通常無法正確估算出其發生頻率及建立與曝藥量間的因果關係。

- 低血鈣症：嚴重症狀性低血鈣症，包括死亡案例 [參見禁忌 (4) 及警語及注意事項 (5.1)]。
- 高血鈣症：在停止治療後可能發生嚴重有症狀的高血鈣症 [參見副作用/不良反應 (8) 及警語及注意事項 (5.1)]。
- 過敏，包括全身性過敏反應 [參見禁忌 (4) 及警語及注意事項 (5.1)]。
- 骨骼肌疼痛，包括嚴重骨骼肌疼痛。曾有陽性再次用藥挑戰的紀錄。
- 苔蘚樣藥疹 (例如，類似扁平苔蘚的皮膚反應)。
- 掉髮。



9 過量

目前尚無任何 XGEVA 使用過量的經驗。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

XGEVA 會與 RANKL 結合，RANKL 是一種對蝕骨細胞 (會產生骨溶蝕作用的細胞，進而調節鈣從骨頭的釋出) 之形成、功能與存活極為重要的穿膜蛋白或可溶性蛋白。當實質腫瘤發生骨轉移的情況，蝕骨細胞的活性因 RANKL 的刺激而升高，乃是發生骨骼病變的主要媒介因素；同樣地，骨巨細胞瘤含有會表現 RANKL 的基質細胞，而且類似蝕骨細胞之巨細胞會表現 RANK 接受體，並且透過 RANK 接受體傳遞訊息，導致骨溶解和腫瘤生長。XGEVA 可阻止 RANKL 活化其接受體，亦即蝕骨細胞、其前驅物以及類似蝕骨細胞之巨細胞表面上的 RANK。

10.2 藥效藥理特性

在發生骨轉移的乳癌病人中，初次皮下注射 XGEVA 120 毫克後 1 週內的 uNTx/Cr 降低程度中位數 (median reduction) 為 82%。在研究 20050136、20050244 和 20050103 的 2075 位使用 XGEVA 治療的病人中，從基礎期到第 3 個月的 uNTx/Cr 降低程度中位數約為 80%。

在一項第三期研究中，新確診為多發性骨髓瘤，並每四週 (Q4W) 接受 XGEVA 120 毫克皮下注射治療的病人，第五週前觀察到之 uNTx/Cr 的中位數下降率約為 75%。骨頭轉換標誌的下降維持不變，持續接受 Q4W 120 毫克治療時，第 9 - 49 週 uNTx/Cr 中位數下降率為 74% - 79%。

在 Q4W 接受 XGEVA 120 毫克皮下注射治療以及第 8 天和第 15 天接受速效劑量 120 毫克的骨巨細胞瘤成年及骨骼成熟之青少年病人中，第 13 週 uNTx/Cr 中位數下降率為 84%，第 25 週為 82%。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未在長期動物研究中評估過 denosumab 的致癌性。目前尚未評估過 denosumab 的基因毒性。

當處在依據體重換算 (毫克/公斤) 為人類建議量 (每 4 週一次皮下注射 120 毫克) 6.5-25 倍高的劑量下，denosumab 並不會對母猴的生育力或公猴的生殖器官造成任何影響。

動物毒理學及 (或) 藥理學

Denosumab 是一種透過抑制 RANKL 之方式產生作用的蝕骨細胞骨溶蝕作用抑制劑。

由於 denosumab 在動物中的生物活性僅可見於非人類的靈長類動物，因此，對基因工程 (基因剔除) 小鼠進行評估或使用其他的 RANK/RANKL 途徑生物抑制劑 (即 OPG-Fc 與 RANK-Fc)，應可額外提供 denosumab 藥效學特性的相關資訊。RANK/RANKL 基因剔除小鼠也會出現淋巴結生成作用不足的現象，並會因乳腺成熟 (懷孕期間的小葉乳泡腺發育) 受到抑制而出現泌乳不足的現象。一項針對 2 週大之大鼠投予 RANKL 抑制劑 OPG-Fc 的佐證研究也顯示有骨骼生長

作用減弱、生長板改變、以及長牙不全的現象。在此模型中，當停止投予 RANKL 抑制劑時，這些變化都可部份逆轉。

11 藥物動力學特性

皮下注射後的生體可用率為 62%。Denosumab 的藥物動力學在低於 60 毫克的劑量下會呈非線性動力學，但在較高的劑量下，其曝藥量大致會以與劑量成正比之關係升高。

以每 4 週皮下注射 120 毫克的方式投予多重劑量之後，可觀察到血清中的 denosumab 濃度蓄積達 2.8 倍，並且會在 6 個月內達到穩定狀態。治療 6 個月後，穩定狀態的血清低谷濃度平均值 ($\pm$ 標準差) 可達 20.5 ($\pm$ 13.5) 微克/毫升。平均排除半衰期為 28 天。

新確診為多發性骨髓瘤，並每 4 週接受 denosumab 120 毫克治療的病人，其 denosumab 濃度似乎在第 6 個月前達到穩定狀態。罹患骨巨細胞瘤的病人中，在每 4 週皮下注射一次 120 毫克，並且在第一個治療月的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克後，治療的第 8 天和第 15 天以及注射第一劑藥物後一個月的血清低谷濃度平均值 ($\pm$ 標準差) 分別為 19.0 ($\pm$ 24.1)、31.6 ($\pm$ 27.3)、36.4 ($\pm$ 20.6) 微克/毫升，而且在開始治療後 3 個月達到穩定狀態，血清低谷濃度為 23.4 ($\pm$ 12.1) 微克/毫升。

特殊族群

體重：有一項群體藥物動力學分析曾評估過人口統計學特性的影響。Denosumab 的廓清率及分佈體積會與體重成正比。對 45 公斤及 120 公斤重的受試者重複每 4 週皮下注射 120 毫克之劑量後的穩定狀態曝藥量分別要比典型 66 公斤重之受試者的曝藥量高出 48%及降低 46%。

年齡、性別及種族：Denosumab 的藥物動力學並不會因年齡、性別或種族而受到影響。

兒童病人：Denosumab 在每 4 週接受 120 毫克治療以及第 8 天和第 15 天接受速效劑量 120 毫克的骨巨細胞腫瘤 (GCTB) 骨骼發育成熟青少年病人 (年齡 $\geq$ 12 歲到 < 18 歲) 的藥物動力學表現，與在 GCTB 成年病人觀察到的藥物動力學表現相當。

肝功能不全：目前尚無任何臨床試驗評估過肝功能不全對 denosumab 之藥物動力學的影響。

腎功能不全：在針對 87 位腎功能程度不同之病人 (包括洗腎病人) 所進行的臨床試驗中，腎功能不全的程度並未對 denosumab 的藥物動力學與藥效學造成任何影響 [參見特殊族群注意事項 (6.7)]。

12 臨床試驗資料

實質腫瘤骨轉移

使用 XGEVA 預防實質腫瘤骨轉移病人發生骨骼相關事件 (SREs) 的療效與安全性已在三項針對 XGEVA 與 zoledronic acid 進行比較的跨國、隨機 (1:1)、雙盲、以活性藥物進行對照的不劣性研究中獲得證實。在這三項研究中，病人都是在隨機分組後分別接受每 4 週皮下注射 120 毫克 XGEVA，或每 4 週靜脈 (IV) 輸注 4 毫克 zoledronic acid (視腎功能減弱的情形調整劑量) 的治療。肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘的病人都被排除於研究之外。在各項試驗中，主要的結果評估指標為證實首度發生骨骼相關事件 (SRE) 之時間和 zoledronic acid 相比較的不劣性。輔助性

(supportive) 結果評估指標為首度發生骨骼相關事件 (SRE) 之時間的較優性，以及首度發生與後續再度發生 SRE 之時間的較優性；如果主要結果評估指標具有統計意義，即針對這些輔助結果評估指標進行檢定。SRE 的定義如下：病理性骨折、骨骼放射治療、骨骼手術或脊髓壓迫。

研究 20050136 (NCT00321464) 收錄了 2046 位發生骨轉移的後期乳癌病人。隨機分組時並依先前發生 SRE 的病史 (有或無)、隨機分組前 6 週內接受化學治療的情形 (有或無)、先前使用口服雙磷酸鹽藥物的情形 (有或無)、以及地區 (日本或其他國家) 對病人進行分層。有 40% 的病人先前曾發生 SRE，40% 曾在隨機分組前 6 週內接受化學治療，5% 先前曾使用口服雙磷酸鹽藥物，並有 7% 是來自日本。中位年齡為 57 歲，有 80% 的病人為白人，並有 99% 的病人為女性。投藥劑量中位數為 denosumab 18 劑，zoledronic acid 17 劑。

研究 20050244 (NCT00330759) 收錄了 1776 位實質腫瘤 (不包括乳癌與去勢抗性前列腺癌) 骨轉移成人病人與多發性骨髓瘤成人病人。隨機分組時並依先前發生 SRE 的情形 (有或無)、隨機分組時正在使用全身性抗癌藥物治療的情形 (有或無)、以及腫瘤類型 (非小細胞肺癌、骨髓瘤或其他) 對病人進行分層。有 87% 的病人在隨機分組時正在接受全身性抗癌藥物治療，52% 先前曾發生 SRE，有 64% 的病人為男性，87% 為白人，且中位年齡為 60 歲。共有 40% 的病人患有非小細胞肺癌，10% 患有多發性骨髓瘤，9% 患有腎細胞癌，並有 6% 患有小細胞肺癌。其他腫瘤類型在所收錄之病人中所佔的比例皆低於 5%。Denosumab 與 zoledronic acid 的投藥劑量中位數皆為 7 劑。

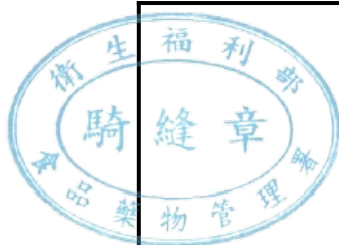
研究 20050103 (NCT00321620) 收錄了 1901 位發生骨轉移的去勢抗性前列腺癌男性病人。隨機分組時並依先前發生 SRE 的情形、PSA 濃度 (低於 10 ng/mL 或 10 ng/mL [含] 以上)、以及隨機分組前 6 週內接受化學治療的情形 (有或無) 對病人進行分層。有 26% 的病人先前曾發生 SRE，有 15% 之病人的 PSA 低於 10 ng/mL，並有 14% 曾在隨機分組前 6 週內接受化學治療。平均年齡為 71 歲，並有 86% 的病人為白人。投藥劑量中位數為 denosumab 13 劑，zoledronic acid 11 劑。

在患有乳癌或去勢抗性前列腺癌 (CRPC) 並發生骨轉移的病人中，和 zoledronic acid 相比較，XGEVA 可延遲隨機分組後首度發生 SRE 的時間 (表 2)。在因其他實質腫瘤而發生骨轉移或因多發性骨髓瘤而出現溶骨性病變的病人中，就延遲隨機分組後首度發生 SRE 之時間的效果而言，XGEVA 的表現並不劣於 zoledronic acid。

在這三項試驗中，各治療組的整體存活時間與無惡化存活時間都大致相當。

表 2、XGEVA 與 Zoledronic Acid 的療效結果比較

	研究 20050136 轉移性乳癌		研究 20050244 轉移性實質腫瘤或 多發性骨髓瘤		研究 20050103 轉移性 CRPC ^a	
	XGEVA N = 1026	Zoledronic A cid N = 1020	XGEVA N = 886	Zoledronic A cid N = 890	XGEVA N = 950	Zoledronic A cid N = 951
研究期間首度發生的 SRE						
發生 SREs 的 病人人數 (%)	315 (30.7)	372 (36.5)	278 (31.4)	323 (36.3)	341 (35.9)	386 (40.6)



	研究 20050136 轉移性乳癌		研究 20050244 轉移性實質腫瘤或 多發性骨髓瘤		研究 20050103 轉移性 CRPC ^a	
	XGEVA N = 1026	Zoledronic A cid N = 1020	XGEVA N = 886	Zoledronic A cid N = 890	XGEVA N = 950	Zoledronic A cid N = 951
首度發生之 SRE 的性質						
骨骼放射治療	82 (8.0)	119 (11.7)	119 (13.4)	144 (16.2)	177 (18.6)	203 (21.3)
病理性骨折	212 (20.7)	238 (23.3)	122 (13.8)	139 (15.6)	137 (14.4)	143 (15.0)
骨骼手術	12 (1.2)	8 (0.8)	13 (1.5)	19 (2.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
脊髓壓迫	9 (0.9)	7 (0.7)	24 (2.7)	21 (2.4)	26 (2.7)	36 (3.8)
發生 SRE 的中位時間 (月)	NR ^b	26.4	20.5	16.3	20.7	17.1
風險比率 (95% CI)	0.82 (0.71, 0.95)		0.84 (0.71, 0.98)		0.82 (0.71, 0.95)	
不劣性p值	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
較優性p值 ^c	0.010		0.060		0.008	
首度發生與後續再度發生的 SRE ^d						
平均發生次數/病人	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61
發生率比值 (95% CI)	0.77 (0.66, 0.89)		0.90 (0.77, 1.04)		0.82 (0.71, 0.94)	
較優性p值 ^e	0.001		0.145		0.009	

^a CRPC = 去勢抗性前列腺癌。

^b NR = 未達到。

^c 只有在 denosumab 在試驗中的表現確定不劣於 zoledronic acid 之後才進行較優性檢定。

^d 隨機分組後所發生的所有骨骼事件；新事件的定義為在前次事件經過≥ 21 天後所發生的事件。

^e 此欄所列者為校正後的 p 值。

多發性骨髓瘤

XGEVA 對新確診多發性骨髓瘤，而且疾病惡化期間接受治療之病人預防骨骼相關事件的療效，在研究 20090482 (NCT01345019)，一項國際、隨機分配 (1:1)、雙盲、主動控制、非劣性、比較 XGEVA 與 zoledronic acid 試驗中進行評估。在本試驗中，病人被隨機分配至每 4 週接受 120 毫克 XGEVA 皮下注射組，或每 4 週 4 mg zoledronic acid 靜脈輸注 (IV) 組 (劑量根據腎臟功能進行調整)。肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘的病人都被排除於研究之外。在本試驗中，主要療效結果測量為

產生骨骼相關事件 (SRE) 之時間的非劣性。其他療效結果測量為產生第一次 SRE 時間的優勢，產生第一次和後續 SRE 的時間，以及整體存活率。SRE 的定義如下：病理性骨折、骨骼放射治療、骨骼手術或脊髓壓迫。

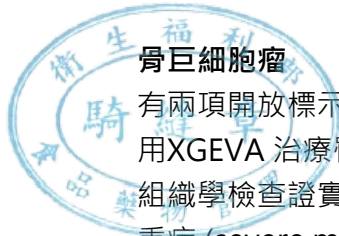
研究 20090482 招募了 1718 位新確診為多發性骨髓瘤，合併骨頭病變的病人。隨機分配依先前 (有或無) SRE 病史，是否使用/計畫使用抗骨髓瘤製劑作為第一線治療 (新療法為主或非新療法為主 [新療法包括 bortezomib、lenalidomide 或 thalidomide])、試圖進行自體 PBSC 移植 (有或無)、診斷時的分期 (國際分期系統第 I 或 II 或 III 期) 和區域日本 (有或無) 進行分類。研究招募時，96% 的病人接受或計畫接受新療法為主的第一線抗骨髓瘤治療，55% 的病人試圖進行自體 PBSC 移植，61% 的病人先前已發生 SRE，32% 的病人為 ISS 分期 I，38% 的病人為 ISS 分期 II 和 29% 為 ISS 分期 III，而 2% 的病人是從日本招募而來的。中位數年齡為 63 歲，82% 的病人為白人，而 46% 的病人為女性。給藥的中位劑量數 XGEVA 為 16 和 zoledronic acid 為 15。

XGEVA 在隨機分配後延遲第一次 SRE 發生的時間不劣於 zoledronic acid (HR = 0.98, 95% CI, 0.85-1.14)。XGEVA 和 zoledronic acid 治療組間整體存活率 (OS) 的比較結果風險比值為 0.90 (95% CI: 0.70, 1.16)。

表 3、XGEVA 與 Zoledronic Acid 的療效結果比較

	研究 20090482 多發性骨髓瘤	
	XGEVA N = 859	Zoledronic Acid N = 859
研究期間首度發生的 SRE		
發生 SREs 的病人人數 (%)	376 (43.8)	383 (44.6)
首度發生之 SRE 的性質		
骨骼放射治療	47 (5.5)	62 (7.2)
病理性骨折	342 (39.8)	338 (39.3)
骨骼手術	37 (4.3)	48 (5.6)
脊髓壓迫	6 (0.7)	4 (0.5)
發生 SRE 的中位時間 (月) (95% CI)	22.8 (14.7, NE ^a)	24 (16.6, 33.3)
風險比率 (95% CI)	0.98 (0.85, 1.14)	

^a NE = 無法估計



骨巨細胞瘤

有兩項開放標示試驗 [研究 20040215 (NCT00396279) 和研究 20062004 (NCT00680992)] 顯示使用 XGEVA 治療罹患骨巨細胞瘤的成人或骨骼發育成熟之青少年的安全性及有效性，這兩項試驗納入組織學檢查證實患有可測量之巨細胞瘤，且腫瘤為復發性、無法切除，或者已排定之手術可能導致重症 (severe morbidity) 的病人；病人每 4 週皮下注射一次 120 毫克的 XGEVA，並且在第一個治療週期的第 8 天及第 15 天接受 120 毫克速效劑量的 XGEVA。停用 XGEVA 的病人接著會進入安全性追蹤期至少 60 個月。最初對 XGEVA 有反應之病人 (例如疾病復發之案例) 於安全性追蹤時可再次接受 XGEVA 治療。

研究 20040215 為一個執行於 37 位罹患無法切除或復發性骨巨細胞瘤之成人病人的單組、藥效學、及概念驗證試驗，病人必須經由組織學檢查證實罹患骨巨細胞瘤，而且在納入試驗前 28 天內藉由電腦斷層 (CT) 或磁共振造影 (MRI) 等影像學檢查顯示其腫瘤可量測；研究 20040215 納入之病人於基礎期時接受 CT 或 MRI 檢查評估骨巨細胞瘤，之後在 XGEVA 治療期間每季接受一次上述檢查。

研究 20062004 為一項平行世代的概念驗證及安全性試驗，這項試驗針對 535 位成人或骨骼發育成熟之青少年執行，組織學檢查證實這群病人罹患骨巨細胞瘤，且證據顯示其具有可測得之活動性病變；研究 20062004 納入 28 位骨骼發育成熟的青少年 (≥ 12 歲到 < 18 歲) [參見特殊族群注意事項 (6.4)]，病人納入試驗後分入三個世代之一：世代 1 納入 268 位罹患手術無法治癒之疾病的病人 (例如薦骨或脊椎部位疾病、肺轉移)；世代 2 納入 252 位罹患手術可治癒之疾病且試驗主持人判定該手術可能導致重症的病人 (例如關節切除術、截肢或半骨盆切除術)；世代 3 納入 15 位先前曾參與研究 20040215 的病人。病人依照其主治醫師決定的時間間隔接受影像學檢查，以評估疾病狀態。

獨立審查委員會總結之回溯性期中分析針對納入研究 20040215 和研究 20062004 中並接受治療的 187 位病人評估客觀反應，這群病人為可取得基礎期和至少一次基礎期後的影像學評估結果者 (有 27 位來自納入研究 20040215 的 37 位病人，有 160 位來自納入研究 20062004 的 270 位世代 1 及 2 的病人)；主要療效指標為利用實質腫瘤反應評估標準 (RECIST) 1.1 版評估之客觀反應率。

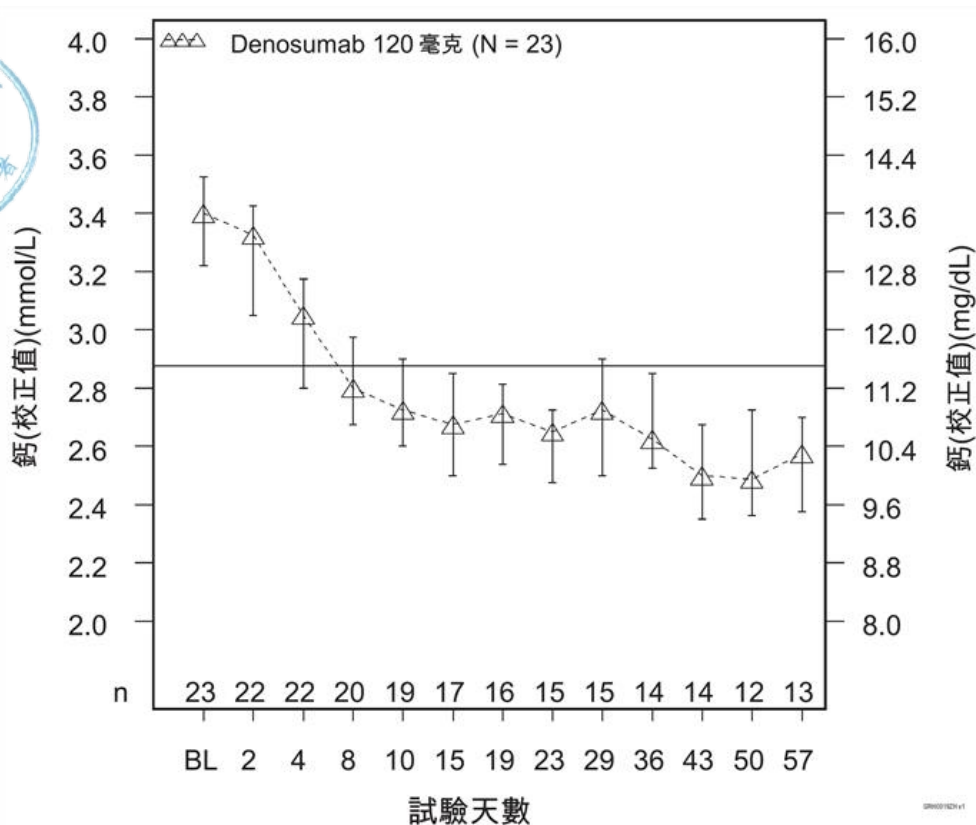
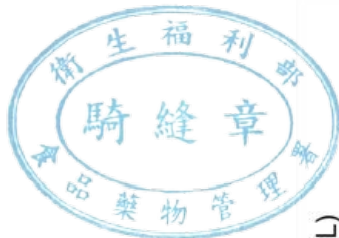
整體客觀反應率 (RECIST 1.1) 為 25% (95% CI: 19, 32)，所有反應皆為部分反應；產生反應的中位時間估計值為 3 個月；47 位產生部分反應之病人的中位追蹤期間為 20 個月 (範圍：2-44 個月)，其中 51% (24/47) 的反應期間至少持續 8 個月；三位病人在產生客觀反應後出現病情惡化。

惡性高血鈣症

一項開放標示單組試驗 [研究 20070315 (NCT00896454)] 已證明 XGEVA 的安全性和療效，該項試驗納入 33 位惡性高血鈣症 (已發生或未發生骨轉移)，對靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療為頑固難治的病人。病人每 4 週一次皮下注射 120 毫克 XGEVA，並在第一個月治療的第 8 天及第 15 天另外注射 120 毫克 XGEVA。

在這項試驗中，頑固型惡性高血鈣症定義為：在開始 XGEVA 治療前 7 天至 30 天，曾接受靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療，但白蛋白校正後血鈣濃度仍 > 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L)。主要的結果評估指標為達到反應的病人比例，反應定義為施用 XGEVA 後 10 天內，校正後血鈣濃度 (CSC) ≤ 11.5 mg/dL (2.9 mmol/L)。療效資料摘述說明於圖 1 及表 4。同時接受化療並未影響病人對 XGEVA 的反應。

圖 1、各次回診時有治療反應之病人的校正後血鈣濃度 (中位數和四分位距)



N = 接受 ≥ 1 劑試驗藥物治療後產生治療反應的病人人數

n = 基準點及關注時間點的資料皆完整，且達到治療反應的病人人數

表4、對雙磷酸鹽藥物治療有抗性之惡性高血鈣症病人的療效

	N = 33	比例 (%) (95% CI)
第 10 天以內有治療反應 ($CSC \leq 11.5$ mg/dL) 的病人	21	63.6 (45.1, 79.6)
第 57 天以內有治療反應的病人	23	69.7 (51.3, 84.4)
第 10 天以內有完全治療反應 ($CSC \leq 10.8$ mg/dL) 的病人	12	36.4 (20.4, 54.9)
第 57 天以內有完全治療反應的病人	21	63.6 (45.1, 79.6)

達到治療反應 ($CSC \leq 11.5$ mg/dL) 的中位時間為 9 天 (95% CI: 8, 19)，治療反應持續的中位時間為 104 天 (95% CI: 7，無法估算)。達到完全治療反應 ($CSC \leq 10.8$ mg/dL) 的中位時間為 23 天 (95% CI: 9, 36)，完全治療反應持續的中位時間為 34 天 (95% CI: 1, 134)。

13.1 包裝

XGEVA 為單次使用預充填針筒裝。

120 毫克/1.0 毫升	每盒 1 支預充填針筒
---------------	-------------

內含 1 毫升溶液的單次使用預充填針筒，由 Type I 玻璃製成，附有推桿活塞，加上不銹鋼的 27 號 (gauge) 針頭及手動針頭防護裝置。

包裝含一支附針頭防護裝置的預充填針筒。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請將 XGEVA 連同原始包裝盒貯存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 的冰箱中。切勿冷凍。一旦自冰箱中取出之後，即不可讓 XGEVA 暴露於超過 25°C/77°F 以上的溫度或接觸直射光線，請勿放回冰箱，且必須於 30 天內使用。若未在 30 天內使用，則應將 XGEVA 丟棄。在印於標籤上的有效日期之後，請勿使用 XGEVA。

請避免讓 XGEVA 接觸直射光線與熱源。

請避免用力振搖 XGEVA。

14 病人使用須知

具有相同活性成分的藥品

請囑咐病人 denosumab 也以 Prolia 商品名上市；如接受 XGEVA 治療，他們不應再接受 Prolia 治療 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

過敏

請囑咐病人，如果發生過敏徵兆或症狀，即尋求適當的醫療協助。請囑咐病人，如果發生全身性過敏徵兆或症狀，則不應接受 denosumab (XGEVA 或 Prolia) 治療 [參見警語及注意事項 (5.1) 及禁忌 (4)]。

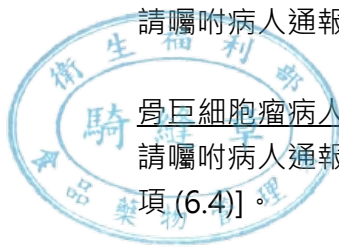
低血鈣症

為病人適當地補充鈣及維生素 D，指示他們接受 XGEVA 治療時維持血鈣的重要性 [參見警語及注意事項 (5.1) 及特殊族群注意事項 (6.7)]。請囑咐病人，如果發生低血鈣症，即尋求適當的醫療協助。

顎骨壞死

請囑咐病人接受 XGEVA 治療時維持良好口腔衛生，並於接受牙科治療前告訴牙醫師該名病人正在接受 XGEVA 治療。接受 XGEVA 治療期間病人應避免接受侵入性牙科治療。如出現持續疼痛及/或牙科手術後，口腔或顎骨癒合緩慢，請通知其健康照護提供者或牙醫師 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

非典型股骨轉子下骨折及股骨幹骨折



請囑咐病人通報新的或異常的大腿、髖部、腹股溝疼痛現象 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

骨巨細胞瘤病人及骨骼正在生長的病人停藥後出現高血鈣

請囑咐病人通報停藥後的噁心、嘔吐、頭痛、警覺減弱 [參見警語及注意事項 (5.1)及特殊族群注意事項 (6.4)]。

停止治療後發生多發性脊椎骨折 (MVF)

中止 XGEVA 治療時，提醒病人椎骨骨折的風險可能增加，特別是那些先前已有骨折或骨質疏鬆的人。在無醫師的建議下，提醒病人不要中止 XGEVA 治療 [參見警語及注意事項 (5.1)]。

胚胎-胎兒毒性

請囑咐具有生育能力的病人 XGEVA 治療會對胎兒造成傷害，已知或懷疑懷孕時應通報其健康照護提供者 [參見警語及注意事項 (5.1) 及特殊族群注意事項 (6.1, 6.3)]。

請囑咐有懷孕可能的女性病人在接受治療期間，以及接受完最後一劑 XGEVA 治療的 5 個月內，應使用有效的避孕措施[參見特殊族群注意事項 (6.3)]。

15 其他

修訂日期：May 2025

版本：TWXGEPI01-PFS

AMGEN

製造廠

Amgen Manufacturing Limited
LLC

State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777-4060

藥商

台灣安進藥品有限公司

台北市信義區松仁路100號13樓之1、之2