의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.3.29.</td><td>접수번호</td><td>20240062263
20240062271
20240062277</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 허가조건 변경</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">발베사정3밀리그램(얼다피티닙)
발베사정4밀리그램(얼다피티닙)
발베사정4밀리그램(얼다피티닙)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">얼다피티닙</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3"><발베사정3밀리그램(얼다피티닙)>
1정(156.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 3mg

<발베사정4밀리그램(얼다피티닙)>
1정(208.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 4mg

<발베사정5밀리그램(얼다피티닙)>
1정(260.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 5mg</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2022.11.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">FGFR2 또는 FGFR3 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자로서, 백금 기반 화학요법제를 포함하여 최소 한 가지 이상 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 백금 기반 화학요법제를 포함한 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행된 환자의 치료

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 치료적 확증 시험에서 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">권장용량
이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 8mg 경구 투여이다.
이 약은 치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 실시한 혈청 인산염 농도와 내약성을 기반으로 1일 9mg까지 증량할 수 있다.

투여방법
국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확실한 FGFR 변이 상</td></tr>
</table>

태가 확인되어야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 3. 일반적 주의'를 참고한다.
이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 복용한 후 구토를 하더라도, 다음날 복용일정에 맞추어 복용한다. 치료는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되어야 한다.

투여누락
이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 빨리 같은 날 복용한다. 다음날 이 약에 대한 규칙적인 투여 일정을 다시 시작한다. 놓친 복용량을 보충하기 위해 추가로 이 약을 투여해서는 안 된다.

용량조절
• 혈청 인산염 농도를 기반으로 한 용량 증가
치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 혈청 인산염(PO4) 농도를 평가하여야 한다. 혈청 인산염(PO4) 농도가 5.5 mg/dL 미만이고, 안질환이나 2등급 이상의 이상반응이 없다면 1일 9mg으로 용량을 증량한다. 인산염 농도는 매월 모니터링 하여야 한다.
• 이상반응에 따른 용량 감소
용량 감소 및 이상반응 관리는 표 1. ~ 표 4. 를 참고한다.

표 1. 이 약의 용량 감소 일정

용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량감소	네 번째 용량감소	다섯 번째 용량 감소
9mg	8mg	6mg	5mg	4mg	중단
8mg	6mg	5mg	4mg	중단	

① 고인산혈증
고인산혈증은 FGFR 저해제의 예상 가능하고 일시적인 실험실적 검사 이상이다 (10. 전문가를 위한 정보 참조). 인산염 농도는 매월 모니터링 하여야 한다. 이 약으로 치료받은 환자의 인산염 농도 증가에 대해서는 표 2. 의 용량 조절 지침을 따른다.

표 2. 혈청 인산염 농도를 기반으로 한 용량 조절

혈청 인산염 농도	이 약의 용량 관리
모든 환자는 1일 600 ~ 800mg의 인산염을 섭취하도록 식이를 제한해야 하고, 혈청 인산염 농도가 7.0mg/dL 이상인 경우 5.5mg/dL 미만으로 돌아올 때까지 인산염 결합제추가를 고려한다.	
5.5~6.9mg/dL (1.8~2.2mmol/L)	현재 용량으로 이 약의 투여를 유지한다.
7.0~9.0mg/dL (2.3~2.9mmol/L)	농도가 5.5mg/dL 미만(또는 기준치)으로 회복될 때까지 매주 재평가하면서 이 약의 투여를 보류한다. 그 후 동일한 용량 수준

	에서 투여를 다시 시작한다. 1주 이상 지속되는 고인산혈증의 경우 용량 감소를 시행할 수 있다.
9.0mg/dL 초과 (2.9mmol/L 초과)	농도가 5.5mg/dL 미만(또는 기준치)으로 회복될 때까지 매주 재평가하면서 이 약의 투여를 보류한다. 그 후 1 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.
10.0mg/dL 초과 (3.2mmol/L 초과) 또는 기저 신장기능에 유의한 변화 또는 3등급의 고칼슘혈증	농도가 5.5mg/dL 미만(또는 기준치)으로 회복될 때까지 매주 재평가하면서 이 약의 투여를 보류한다. 그 후 2 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.

② 중심 장액성 망막병증/망막색소상피박리(CSR/RPED)

이 약의 투여를 시작하기 전 암슬러 격자 검사(Amsler grid test), 안저 검안경 검사, 시력 및 가능한 경우 광간섭 단층술을 포함한 기본 안과학적 검사를 수행한다. 눈 건조를 예방하고 치료하기 위하여 인공 눈물 대체물, 수분 공급 또는 윤활 안구 젤 또는 연고를 자주, 깨어있는 시간동안 적어도 2 시간 마다 사용한다. 중대한 치료 관련 눈 건조는 안과의의 평가를 받아야 한다. 이후 암슬러 격자 검사를 포함하여 매월 환자를 검사하고 이상이 관찰되면 표 3. 의 관리 지침을 따른다.

표 3. 안과학적 부작용(CSR/RPED)에 따른 용량 조절

중증도 등급	이 약의 용량 관리
1등급: 무증상 또는 경증; 임상적 또는 진단적 소견만 보이는 경우, 또는 비정상 암슬러 격자 검사	안과학적 검사를 참조한다. 7 일 이내에 안과학적 검사를 수행할 수 없는 경우, 안과학적 검사를 수행할 수 있을 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 약물 관련 각막 또는 망막 병리학 증거가 없는 경우, 동일한 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다. 안과학적 검사에서 각막염 또는 망막 이상(예, CSRa/RPEDb)으로 진단받은 경우, 회복할 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 4주 이내 회복한 경우(완전한 회복 및 무증상), 다음 낮은 용량에서 이 약의 투여를 다시 시작한다. 한 달 동안은 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로

	적절하게 모니터링한다. 재발이 없는 경우 단계적 용량 증량을 고려한다.
2등급: 중등도; 연령에 적합한 일상생활(ADL, Activities of Daily Living)의 제한	이 약의 투여를 즉시 보류하고 안과학적 검사를 참조한다. 안과학적 검사에서 약물 관련 각막 또는 망막 병리학 증거가 없는 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 회복된 경우, 다음 낮은 용량에서 이 약의 투여를 다시 시작한다. 안과학적 검사에서 각막염 또는 망막 이상(예, CSR/RPED)으로 진단받은 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 4주 이내 회복한 경우(완전한 회복 및 무증상), 다음 낮은 용량에서 다시 시작한다. 한 달 동안 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로 적절하게 모니터링한다.
3등급: 중대한 또는 의학적으로 중요하나 즉각적인 시야 위협은 아닌 경우; 자기 관리 일상생활(ADL)의 제한	이 약의 투여를 즉시 보류하고 안과학적 검사를 참조한다. 4 주 이내 회복한 경우 (완전한 회복 및 무증상), 2 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 한 달 동안 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로 적절하게 모니터링한다. 재발 시 이 약의 영구 중단을 고려한다.
4등급: 시야 위협; 실명(20/200 또는 그 이하)	이 약의 투여를 영구 중단한다. 완전한 회복 또는 안정화될 때까지 모니터링 한다.

a CSR-central serous retinopathy: 중심장액성 망막 병증

b RPED-retinal pigment epithelium detachment: 망막 색소 상피 박리

③ 기타 이상반응에 대한 용량조절

표 4. 이 약의 사용에 따른 이상반응에 대한 권장 용량조절

중증도 등급	용량 조절방법
1등급	현재 용량 유지
2등급	현재 용량 유지, 1주 이내 회복되지 않으면 투여 보류 Grade 1 또는 기준선으로 해소되면 동일 용량 또는 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
3등급	임상 상태의 매주 재평가와 함께 최대 28일간 투약 보류

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Grade 1 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작</td></tr>
<tr><td>4등급</td><td>투여 영구 중단</td></tr>
</table>
a 국립암염구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI CTCAE)을 사용하여 등급화된 용량 조절

• 신 장애
경증 또는 중등도 신 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 없다.
• 간 장애
경증 또는 중등도 간 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 없다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경 허가 사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="2">2024.09.12.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="2">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="2">미국(2019.4.), 캐나다(2019.10.)</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>정희정 심사원, 이근아 사무관, 김영주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
의약품안전평가과</td><td>심사담당자</td><td>(안유-종양) 김지명 주무관, 안미령 과장
(RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP* 평가부서</td><td>해당사항 없음</td><td>GMP 담당자</td><td>해당사항 없음</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

이전에 최소 한 가지 이상의 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 포함한 전신 요법 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된 FGFR3 유전자 변이가 있는 수술적으로 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료

○ 용법·용량

권장용량 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 8mg 경구 투여이다. 이 약은 치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 실시한 혈청 인산염 농도와 내약성을 기반으로 1일 9mg까지 증량할 수 있다. 투여방법 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확실한 FGFR 변이 상태가 확인되어야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 3. 일반적 주의'를 참고한다. 이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 복용한 후 구토를 하더라도, 다음날 복용일정에 맞추어 복용한다. 치료는 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속되어야 한다. 투여누락 이 약의 투여를 놓친 경우, 가능한 빨리 같은 날 복용한다. 다음날 이 약에 대한 규칙적인 투여 일정을 다시 시작한다. 놓친 복용량을 보충하기 위해 추가로 이 약을 투여해서는 안 된다. 용량조절 - 혈청 인산염 농도와 내약성을 기반으로 한 용량 증가 치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 혈청 인산염(PO4) 농도를 평가하여야 한다. 혈청 인산염(PO4) 농도가 9.0 mg/dL 미만이고, 안질환이나 2등급 이상의 이상반응이 없다면 1일 9mg으로 용량을 증량한다. 인산염 농도는 매월 모니터링 하여야 한다. (표 2 참고) - 용량 감소 및 이상반응 관리 용량 감소 및 이상반응 관리는 표 1. ~ 표 5. 를 참고한다.

표 1. 이 약의 용량 감소 일정

용량	첫 번째 용량 감소	두 번째 용량 감소	세 번째 용량 감소	네 번째 용량 감소	다섯 번째 용량 감소
9mg	8mg	6mg	5mg	4mg	중단
8mg	6mg	5mg	4mg	중단	

① 고인산혈증 관리

고인산혈증은 FGFR 저해제의 예상 가능하고 일시적인 실험실적 검사 이상이다(11. 전문가를 위한 정보 참조). 인산염 농도는 매월 모니터링 하여야 한다. 이 약으로 치료받은 환자의 인산염 농도 증가에 대해서는 표 2. 의 용량 조절 지침을 따른다.

표 2. 혈청 인산염 농도를 기반으로 한 용량 조절

혈청 인산염 농도	이 약의 용량 관리a
혈중 인산염 농도가 5.50 mg/dL 이상인 환자는 1일 600 ~ 800mg의 인산염을 섭취하도록 식이를 제한해야 한다.	
<6.99mg/dL (<2.24mmol/L)	현재 용량으로 이 약의 투여를 유지한다.
7.00~8.99mg/dL (2.25~2.90mmol/L)	현재 용량으로 이 약의 투여를 유지한다. 혈청 인산염 농도가 7.00mg/dL미만이 될 때까지 인산 결합제를 음식과 함께 투여한다 혈청 인산염 농도가 7.00mg/dL 이상으로 2달이상 지속되거나 임상적인 필요성이 있는 경우 용량 감소를 시행해야 한다
9.00~10.00mg/dL (2.91~3.20 mmol/L)	농도가 7.00mg/dL 미만으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. (매주 재평가 권장) 혈청 인산염 농도가 7.00mg/dL 미만이 될 때까지 인산 결합제를 음식과 함께 투여한다. 그 후 같은 용량으로 이 약의 투여를 다시 시작한다. 혈청 인산염 농도가 9.00mg/dL 이상으로 1달 이상 지속되거나 임상적인 필요성이 있는 경우 용량 감소를 시행해야 한다.
10.00mg/dL 초과 (3.20mmol/L 초과)	농도가 7.00mg/dL 미만으로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. (매주 재평가 권장) 그 후 1 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다. 혈청 인산염 농도가 10.00mg/dL 이상으로 2주 넘게 지속될 경우 이 약은 영구적으로 중단되어야 한다. 증상에 대하여 임상적으로 적절하게 조치한다.
기저 신장기능에 유의한 변화 또는 3등급의 고칼슘혈증	이 약은 영구적으로 중단되어야 한다.

② 중심 장액성 망막병증(CSR)

이 약의 투여를 시작하기 전 암슬러 격자 검사(Amsler grid test), 안저 검안경 검사, 시력 및 가능한 경우 광간섭 단층술을 포함한 기본 안과학적 검사를 수행한다. 눈 건조를 예방하고 치료하기 위하여 인공 눈물 대체물, 수분 공급 또는 윤활 안구 젤 또는 연고를 자주, 깨어있는 시간 동안 적어도 2 시간 마다 사용한다. 중대한 치료 관련 눈 건조는 안과의의 평가를 받아야 한다. 이 후 암슬러 격자 검사를 포함하여 매월 환자를 검사하고 이상이 관찰되면 표 3. 의 관리 지침을 따른다.

표 3. 안과학적 부작용(CSR)에 따른 용량 조절

중증도 등급	이 약의 용량 관리
1등급: 무증상 또는 경증; 임상적 또는 진단적 소견만 보이는 경우, 또는 비정상 암슬러 격자 검사	안과학적 검사를 참조한다. 7 일 이내에 안과학적 검사를 수행할 수 없는 경우, 안과학적 검사를 수행할 수 있을 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 안 독성의 증거가 없는 경우, 동일한 용량 수준에서 이 약의 투여를 유지한다. 안과학적 검사에서 각막염 또는 망막 이상(예, CSRa)으로 진단받은 경우, 회복할 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 4주 이내 회복한 경우(완전한 회복 및 무증상), 다음 낮은 용량에서 이 약의 투여를 다시 시작한다. 투여를 다시 시작한 후 한 달 동안은 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로 적절하게 모니터링한다. 재발이 없는 경우 단계적 용량 증량을 고려한다.
2등급: 중등도; 연령에 적합한 일상생활(ADL, Activities of Daily Living)의 제한	이 약의 투여를 즉시 보류하고 안과학적 검사를 참조한다. 안과학적 검사에서 약물 관련 각막 또는 망막 병리학 증거가 없는 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 회복된 경우, 다음 낮은 용량에서 이 약의 투여를 다시 시작한다. 안과학적 검사에서 각막염 또는 망막 이상(예, CSR)으로 진단받은 경우, 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 4주 이내 회복한 경우(완전한 회복 및 무증상), 다음 낮은 용량에서 다시 시작한다. 투여를 다시 시작한 후 한 달 동안 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로 적절하게 모니터링한다.
3등급: 중대한 또는 의학적으로 중요하나 즉각	이 약의 투여를 즉시 보류하고 안과학적 검사

적인 시야 위협은 아닌 경우; 자기 관리 일상생활(ADL)의 제한	를 참조한다. 4 주 이내 회복한 경우 (완전한 회복 및 무증상), 2 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 투여를 다시 시작한 후 한 달 동안 1~2주마다 재발 여부를 모니터링하고 그 이후에는 임상적으로 적절하게 모니터링한다. 재발 시 이 약의 영구 중단을 고려한다.
4등급: 시야 위협; 실명(20/200 또는 그 이하)	이 약의 투여를 영구 중단한다. 완전한 회복 또는 안정화될 때까지 모니터링한다.

aCSR-central serous retinopathy: 중심장액성 망막 병증

③ 손발톱, 피부, 점막 이상반응에 대한 용량조절

손발톱, 피부, 점막의 변화가 관찰되었다. 표 4에 기재된대로 용량 조절이 필요하다.

표 4. 이 약의 사용에 따른 손발톱, 피부 및 점막 이상반응에 대한 권장 용량조절

중증도 등급	용량 조절방법
손발톱 장애	
1등급	현재 용량 유지
2등급	투여 보류를 고려하며 1~2주 이내 재평가. 처음 발생 후 2주 이내 1등급이나 기준선으로 해소되는 경우 기존 용령으로 투여 시작, 재발 또는 1등급이나 기준선으로 해소되는 데에 2주 넘게 소요되는 경우 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
3등급	투여 보류 및 1~2주 이내 재평가. 1등급 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
4등급	투여 영구 중단
건성 피부 및 피부독성	
1등급	현재 용량 유지
2등급	현재 용량 유지
3등급	투여 보류(최대 28일) 및 매주 재평가 1등급 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
4등급	투여 영구 중단
구강 점막염	
1등급	현재 용량 유지
2등급	2등급 이상의 다른 이상반응이 함께 있는 경우 투여 보류를 고려. 1주일 넘게 증상 관리를 받고 있는 경우 투여 보류 투여 보류 시 1~2주 이내 재평가. 2주 이내에 Grade 1 또는 기준선으로 해소되면 동일 용량으로 투여 시작 재발 혹은 1등급 혹은 기준선으로 해소되는 데에 2주 넘게 소요되는 경우 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
3등급	투여 보류 및 1~2주 이내 재평가 1등급 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작

4등급	투여 영구 중단
입 건조	
1등급	현재 용량 유지
2등급	현재 용량 유지
3등급	투여 보류(최대 28일) 및 매주 재평가 1등급 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
4등급	투여 영구 중단

④ 기타 이상반응에 대한 용량조절

표 5. 이 약의 사용에 따른 이상반응에 대한 권장 용량조절

중증도 등급a	용량 조절방법
1등급	현재 용량 유지
2등급	현재 용량 유지, 1주 이내 회복되지 않으면 투여 보류 1등급 또는 기준선으로 해소되면 동일 용량 또는 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
3등급	임상 상태의 매주 재평가와 함께 최대 28일간 투약 보류 1등급 또는 기준선으로 해소되면 동일 용량 혹은 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
4등급	투여 중단

[a]국립암연구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI CTCAE)을 사용하여 등급화 된 용량 조절

- 신 장애

경증 또는 중등도 신 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신 장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 제한적이다.

- 간 장애

경증 또는 중등도 간 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간 장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 없다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

아래에 기술된 안전성 분석대상은 임상시험(BLC3001 3상, BLC2001, BLC 2002 2상, EDI1001 1상)에서 이 약의 권장량(1일 8 혹은 9mg)을 단독으로 투여받은 479명의 FGFR 변이가 확인된 진행성 요로상피암 환자로, 치료기간의 중앙값은 4.8개월(범위; 0.1~43개월)이다. 실험실적 검사 결과 이상을 포함하여 가장 흔한 이상반응(20% 초과)은 인산염 증가, 손발톱 장애, 구내염, 설사, 크레아티닌 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 헤모글로빈 감소, 나트륨 감소, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 피로, 입 건조, 건성 피부, 인산염 감소, 식욕 감소, 미각 이상, 변비, 칼슘 증가, 눈 건조, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 칼륨 증가, 탈모, 중심장액성 망막 병증이 있다.

BLC 3001

아래에 기술된 안전성 정보는 이전에 PD-1 또는 PD-L1 억제제 치료를 받은 경험이 있으며 FGFR3 변이가 있는 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자를 대상으로 한 임상시험 BLC 3001의 코호트1의 결과를 근거로 한다. 환자는 이 약(8mg 또는 9mg 1일 1회 경구, n=135)을 투약받거나 화학 요법(도세탁셀 75 mg/m2혹은 빈플루닌(vinflunine) 320 mg/m23주에 1회, n=112)을 진행하였다. 이 약을 투여받은 환자의 치료기간의 중앙값은 4.8개월(범위; 0.2~38개월)이다.

중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자 중 41%에서 발생하였으며 2% 초과의 환자에게서 발생한 중대한 이상반응은 요로 감염(4.4%), 혈뇨(3.7%), 저나트륨 혈증(2.2%), 급성 신 손상(2.2%)이다. 치명적인 이상반응은 이 약을 투여받은 4.4%에서 발생하였으며, 급사(1.5%), 폐렴(1.5%), 신부전(0.7%), 심폐정지(0.7%)가 있다.

이상반응으로 인한 영구적인 투여 중단은 이 약을 투여받은 환자 중 14%에서 발생하였으며, 영구적인 투여 중단이 필요하며 2% 초과의 환자에게서 나타난 이상반응은 손발톱 장애(3%), 눈 장애(2.2%)가 있다.

이상반응으로 인한 투여 중단은 이 약을 투여받은 환자 중 72%에서 발생하였다. 투여 중단이 필요하며 4% 초과의 환자에게서 나타난 이상반응은 손발톱 장애(22%), 구내염(19%), 눈 장애(16%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(15%), 설사(10%), 고인산 혈증(7%), 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가(6%), 알라닌 아미노 전이 효소 증가(5%)가 있다.

용량 감소는 이 약을 투여받은 환자 중 69%에서 발생하였다. 용량 감소가 필요한 4% 초과의 환자에게서 나타난 이상반응은 손발톱 장애(27%), 구내염(19%), 눈 장애(17%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(12%), 설사(7%), 입 건조(4.4%), 고인산 혈증(4.4%)이 있다.

이 약 1일 1회 8mg 혹은 9mg으로 투여받은 환자와 화학 요법 투여 환자 중 15 % 이상에서 나타난 이상반응은 표 6.에 제시되어 있다.

표 6. 이 약 또는 화학요법을 투여받은 환자의 15% 이상에서 보고된 이상반응

이상 반응	이 약(N=135)		화학 요법(N=112)	
	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)	모든 등급 (%)	3~4등급 (%)
피부 및 피하 조직 장애				
손발톱 장애[a]	70	12	5	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	30	10	0.9	0
건성 피부[a]	27	1.5	6	0
탈모	25	0.7	24	0
각종 위장관 장애				
설사[a]	63	3	17	2.7
구내염[a]	56	10	18	1.8
입 건조	39	0	3.6	0

변비	27	0	28	1.8
신경계 장애				
미각 이상[a]	30	0.7	7	0
전신 장애				
피로[a]	29	1.5	42	7
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	27	3	21	2.7
각종 눈 장애				
눈 건조[a]	25	0.7	3.6	0
중심장액성 망막병증[a]	18	2.2	0	0
임상 검사				
체중 감소	22	2	2.7	0
[a]다중 용어 포함				

이 약과 임상적으로 연관성이 있으며 15% 미만의 환자에게서 나타난 이상반응은 오심(15%), 발열(15%), 비출혈(13%), 구토(10%), 관절통(10%)이 있다.
이 약 1일 1회 8mg 혹은 9mg으로 투여받은 환자와 화학 요법 치료 환자 중 15 % 이상에서 나타난 실험실적 검사결과 이상은 표 7. 에 제시되어 있다.

표 7. 이 약 또는 화학요법을 투여받은 환자 중 15% 이상에서 보고된 실험실적 검사결과 이상

실험식적 결과 이상	이 약 (N=1351)		화학 요법 (N=1122)	
	모든 등급3(%)	3~4등급 3(%)	모든 등급3(%)	3~4등급 3(%)
임상화학				
인산염 증가	76	5	0	0
알칼리 인산 분해효소 증가	54	4.7	29	1
알라닌 아미노 전이 효소 증가	46	3.8	15	1
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	44	3.1	13	0
나트륨 감소	44	16	25	6
크레아티닌 증가	43	1.5	17	0
인산염 감소	34	8	25	3.6
칼슘 증가	27	8	9	0
칼륨 증가	24	0	21	0
혈액학				
헤모글로빈 감소	50	12	57	12

혈소판 수 감소	17	1.5	18	1
중성구 수 감소	16	0.8	40	26

1. 비율을 계산하는 데 사용된 분모는 기준값과 치료 후 값이 하나 이상 있는 환자 수에 따라 52~131로 다양하다
2. 비율을 계산하는 데 사용된 분모는 기준값과 치료 후 값이 하나 이상 있는 환자 수에 따라 11~102로 다양하다
3. 국립암연구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI CTCAE)을 사용하여 등급화

BLC2001

아래에 기술된 안전성 정보는 중앙 실험실의 임상시험 분석을 통해 FGFR 유전자 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자로서, 최소 한 가지 이상 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행된 환자 87명을 대상으로 한 BLC2001 2상 임상시험 결과를 근거로 한다. 환자들은 1일 1회 8mg을 경구로 투여받았으며, 1 주기의 14일째 혈중 인산염 수치가 5.5mg/dL 미만인 환자에서 1일 1회 9mg으로 용량을 증량하였다. 치료기간의 중앙값은 5.3개월(범위; 0~17개월)이다.

중대한 이상반응은 이 약을 투여받은 환자 중 41%에서 발생하였으며 가장 빈번하게(3% 초과) 발생한 중대한 이상반응은 중심장액성 망막 병증(4.6%), 요로 감염(3.4%), 전신 건강 상태 악화(3.4%)가 있다.

치명적인 이상반응은 이 약을 투여받은 환자 중 8%에서 발생하였으며, 급성 심근 경색(1.1%)이 포함되어 있다.

이상반응으로 인한 영구적인 투여 중단은 이 약을 투여받은 환자의 21%에서 발생하였으며, 가장 빈번하게(2% 이상) 발생한 영구적인 투여 중단이 필요한 중대한 이상반응은 중심장액성 망막 병증(4.6%), 전신 건강 상태 악화(3.4%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(2.3%), 급성 신손상(2.3%), 피로(2.3%)이었다.

투여 중단은 이 약을 투여받은 환자의 68%에서 발생하였으며, 가장 빈번하게(5% 이상) 발생한 투여 중단이 필요한 이상반응은 고인산혈증(24%), 구내염(17%), 손발톱 장애(16%), 중심장액성 망막 병증(9%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(8%), 피로(8%)이었다.

용량 감소는 이 약을 투여받은 환자의 53%에서 발생하였으며, 가장 빈번하게(5% 이상) 발생한 감량을 필요로 한 이상반응은 손발톱 장애(21%), 구내염(15%), 중심장액성 망막 병증(14%), 고인산 혈증(7%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7%), 피로(6%), 둔화된 시야(6%)이었다.

임상시험(BLC2001 2상)에서 1일 1회 8mg 또는 9mg으로 치료받은 환자의 15 % 이상에서 보고된 이상반응은 표 8. 에 제시되어 있다.

표 8. 이 약으로 치료받은 환자의 15% 이상에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 8 mg/day (N=87)	
	모든 등급 (%)	3~4 등급 (%)
각종 위장관 장애		
구내염[a]	62	11

설사[a]	48	4.6
입 건조	45	0
변비	28	1.1
오심	21	1.1
피부 및 피하 조직 장애		
손발톱 장애[a]	62	14
건성 피부[a]	37	0
탈모	26	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	26	6
전신 장애 및 투여부위 병태		
피로[a, b]	54	8
체중 감소	16	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	38	0.0
신경계 장애		
미각 이상[a]	38	1.1
각종 눈 장애		
눈 건조[a]	29	1.1
중심장액성 망막 병증[a]	28	4.6
둔화된 시야	17	0
감염 및 기생충 감염		
요로 감염	17	6

[a] 다중 용어 포함

[b] 치명적인 이상반응 포함 (n=2)

이 약과 임상적으로 연관성이 있으며 15% 미만의 환자에게서 나타난 이상반응은 발열(14%), 사지통증(13%), 구토(13%), 말초 부종(10%)이 있다.

이 약 1일 1회 8mg 혹은 9mg으로 투여받은 환자와 화학 요법 치료 환자 중 15 % 이상에서 나타난 실험실적 검사결과 이상은 표 9. 에 제시되어 있다.

표 9. 이 약으로 치료받은 환자의 15% 이상에서 보고된 특정 실험실적 검사결과 이상

실험실적 결과 이상	이 약 8 mg/day (N=871)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)
임상화학		
인산염 증가	76	1.2
크레아티닌 증가	52	4.7
알라닌 아미노 전이 효소 증가	41	1.2
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	1.2
나트륨 감소	40	16
마그네슘 감소	31	1.2
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	30	0
인산염 감소	24	9
칼슘 증가	22	3.5

혈액학		
헤모글로빈 감소	35	3.5
혈소판 감소	19	1.2
백혈구감소	17	0

1 비율을 계산하는 데 사용된 분모는 기준값과 치료 후 값이 하나 이상 있는 환자 수에 따라 83~86으로 다양하다.

3. 일반적 주의

1) FGFR 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료 시, 환자 선택을 위해 FGFR 유전자 변이의 진단이 필요하다. 임상시험(BLC2001)에서는 FGFR 유전자 변이를 진단하기 위해 중앙 실험실에서 중합효소 연쇄반응 시험법을 사용하였다. 후향적 분석을 통해 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 동반진단의료기기로는 퀴아젠코리아(유)의 'therascreen FGFR RGQ RT-PCR Kit'가 있다.

2) 눈 장애

이 약 투여 시 시야 결손을 초래할 수 있는 중심장액성 망막병증 (CSR) (망막 색소상피 박리(RPED)를 포함한 질병군)을 포함한 눈 장애가 발생할 수 있다.

이 약으로 치료받은 환자 중 103명에게서 중심장액성 망막병증(CSR)이 보고되었으며, 발병 시간의 중앙값은 투여 시작 후 45일(범위: 5~554일)이다. 중증도 3,4등급의 중심장액성 망막병증의 경우 환자의 2.3%에서 보고되었다. 데이터 컷오프 시점에서 103명 중 65명의 환자들은 회복되었고, 103명 중 38명의 환자들은 회복되지 않았다. 중심장액성 망막병증으로 인해 41명은 투여를 일시 중지했으며, 58명은 용량을 감소했다. 14명의 환자가 투여를 중단였으며 사유는 다음과 같다: 망막색소상피 박리(8명), 맥락 망막 병증(3명), 황반 병증(2명), 망막 박리(1명) 및 망막하액(1명)

눈 건조 증상의 경우 이 약으로 치료받은 환자 중 80명에게서 나타 났으며 중증도 3,4등급은 2명이었다. 모든 환자들은 필요에 따라 안구 점활제를 사용하여 눈 건조 증상을 예방해야한다.

치료 첫 4개월 동안 매달, 그후 3개월 마다 안과학적 검사를 실시해야 하며, 시각증상이 있을 경우 언제든 안과학적 검사를 실시한다. 안과 검사에는 시력, 세극-등 검사, 안저 검안경 검사, 광 간섭 단층 촬영 등이 포함되어야 한다.

중심장액성 망막병증이 발생하는 경우 이약의 투여를 보류하고, 4주이내 회복되지 않거나 중증도 4등급일 경우 영구적으로 중단한다. 눈 관련 이상반응의 경우 '용법·용량'의 표 3. 의 관리 지침을 따른다.

3) 고인산혈증

이 약 투여 시 연조직 무기질화, 피부 석회화, 비요독성 칼시필락시스 및 혈관 석회화로 이어질 수 있는 과인산혈증을 유발할 수 있다. 이 약을 투여받은 환자의 78.5%에서 고인산혈증이 보고되었으며, 모든 등급의 고인산혈증 이상반응의 발병 시간의 중앙값은 투여 시작 후 16일(범위: 6~449일)이었다. 114명의 환자가 이 약을 투여받는 동안 인산염 결합제를 투여받았으며, 1명의 환자에서 혈관 석회화가 관찰되었다.

치료 전반에 걸쳐 고인산혈증을 모니터링해야 하며, 혈중 인산염 농도가 5.50 mg/dL 이상인 환자는 1일 600 ~ 800mg의 인산염을 섭취하도록 식이를 제한해야 하고, 혈청 인산염 농도

가 7.0mg/dL 이상인 경우에는 7.0mg/dL 미만으로 돌아올 때까지 칼슘이 포함되어 있지 않은 인산염 결합제(예, 세벨라머 탄산염) 추가를 고려할 수 있다. 고인산혈증의 경우 '용법·용량'의 표 2. 의 관리 지침을 따른다.

4) 생식발생 독성

동물 생식 연구 결과에 따르면 얼다피티닙은 임신 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 랫드를 대상으로 한 배태자 독성 연구에서, 얼다피티닙은 연구된 모든 용량에서 인간 노출보다 적은 노출에서 배아독성 및 기형 유발을 나타냈다. 임신 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 조언하여야 한다. 가임 여성 환자에게 치료 전과 치료 중 그리고 마지막 투약 후 3 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하여야 한다. 이 약이 남성 또는 여성의 생식 능력에 미칠 수 있는 잠재적 영향을 확인할 수 있는 데이터는 없다.

5) CYP2C9 대사 저하자

CYP2C9*3/*3 유전자형이 있는 환자에서 얼다피티닙 혈중 농도가 더 높을 것으로 예측되었다. CYP2C9*3/*3 유전자형이 있다고 알려졌거나 의심되는 환자의 경우 이상반응 증가 여부를 관찰하여야 한다.

4. 상호작용

이 약에 대한 다른 약물의 영향

1) 중등도 CYP2C9 또는 강력한 CYP3A4 억제제

중등도 CYP2C9 또는 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용투여는 얼다피티닙 노출을 증가시키고 약물 관련 독성을 증가시킬 수 있다. 효소 억제 가능성이 없거나 최소인 대체 약제를 고려해야 한다. 이 약을 중등도 CYP2C9 또는 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여 하는 경우, 내약성을 기준으로 이 약의 용량을 줄인다. 중등도 CYP2C9 또는 강력한 CYP3A4 억제제를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 내약성에 따라 조절할 수 있다.

2) 강력한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제

강력한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와 병용투여 시 얼다피티닙 노출을 감소시킬 수 있다. 효소 유도 가능성이 없거나 최소인 대체 약제를 고려해야 한다. 강력한 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 피해야 한다.

3) 강력한 CYP3A4 및 약한 CYP2C9 이중 유도제

강력한 CYP3A4 및 약한 CYP2C9 이중 유도제인 카바마제핀과 병용투여 시 얼다피티닙 노출을 감소시킨다. 강력한 CYP3A4 및 약한 CYP2C9 이중유도제와의 병용투여는 피해야 한다.

이 약이 다른 의약품에 미치는 영향

1) P-당단백질 (P-glycoprotein) 기질

이 약과 P-당단백질 기질을 병용투여 시 전신 노출이 증가할 수 있다. 디곡신과 같은 치료영역이 좁은 P-당단백질 기질 경구제는 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 얼다피티닙 투여 최소 6시간 전 또는 후에 복용해야 한다.

2) CYP3A4 기질 / OCT2 기질

이 약과 CYP3A4 기질 또는 OCT2 기질의 병용투여는 기질 약물의 혈중 농도를 변화시킬

수 있으므로 이 약과 치료영역이 좁은 민감한 CYP3A4 기질 또는 OCT2 기질의 병용투여는 피해야 한다.
다만 미다졸람(CYP3A4 기질)과 메트포르민(OCT2 기질)을 이 약과 병용투여한 연구에서 각 기질 약물의 노출에 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
동물 생식 연구결과에 따르면 얼다피티닙은 임신 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 랫드를 대상으로 한 배태자 독성 연구에서, 얼다피티닙은 연구된 모든 용량에서 인간 노출보다 적은 노출에서 배아독성 및 기형 유발을 나타냈다 (용법용량 참조). 태아독성은 손/발 결손 및 대동맥과 같은 일부 주요 혈관의 기형을 특징으로 한다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 이 약을 복용하는 동안 환자가 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알리고 환자의 임상 및 치료 옵션에 대해 상담한다. 이 약으로 치료하는 동안 및 그 후 3개월 동안 임신했거나 임신이 의심되는 경우 의료 전문가에게 연락하도록 환자에게 조언하여야 한다.
2) 수유부
모유 중 얼다피티닙의 존재 여부 또는 모유 수유 중인 영아 또는 모유 생산에 미치는 이 약의 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유 중인 영아에게 이 약의 중대한 이상 반응이 발생할 가능성이 있으므로, 이 약으로 치료하는 동안 및 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안 모유 수유하지 않도록 조언하여야 한다.
3) 임신 테스트
가임 여성의 경우 이 약의 투여를 시작하기 전에 매우 민감한 검사를 통한 임신 테스트를 권장한다.
4) 피임
이 약은 임신 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 여성 환자에게 치료 전과 치료 중 그리고 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하여야 한다. 남성 환자도 효과적인 피임법(예, 콘돔)을 사용하여야 하며 치료 중 및 이 약의 마지막 투여 후 3개월 동안 정액을 기증하거나 보관해서는 안 된다.

6. 소아에 대한 투여
소아에 대한 얼다피티닙의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
랫드와 개를 대상으로 수행한 4주 및 13주 반복투여독성시험에서, 사람에서 최대 권장 용량 투여 시 체내노출(AUC)보다 적은 노출에서 뼈와 치아에 독성이 관찰되었다. 두 종 모두 여러 뼈에서 연골형성이상/화생이 보고되었고, 치아 이상으로는 쥐와 개에서 치아 이상/불량, 쥐에서 변색 및 치아 모세포 변성이 있었다.

7. 고령자에 대한 투여
고령자와 젊은 성인 환자 사이에 안전성과 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 고령자에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량투여시의 처치
이 약의 과량 투여에 대한 정보는 없다.
과량투여 시, 이 약의 투여를 중단하고 임상독성이 감소하거나 회복될 때까지 일반적인 보조적 치료를 실시하여야 한다.

9. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향
FGFR 억제제 및 이 약으로 치료 시 중심장액성 망막 병증 또는 각막염과 같은 눈 장애가 관찰되었다. 시야에 영향을 미치는 치료 관련 증상을 환자가 경험한 경우, 증상이 사라질 때까지 운전을 하거나 기계를 사용하지 않을 것을 권장한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 정보
① 작용기전
얼다피티닙은 FGFR 1, 2, 3, 4의 모든 FGFR 계열에 대해 낮은 나노몰 수준에서 높은 친화력과 억제 활성을 갖는 매우 선택적이고 강력한 경구용 pan-FGFR 티로신 키나아제 억제제이다. FGFR 경로가 활성화된 암세포주에서, 50% 종양 성장 억제(IC50)에 필요한 농도는 낮은 나노몰 수준인 0.1 ~129.2 nM 이다.
얼다피티닙은 방광암을 포함한 여러 종양 유형에서 파생된 FGFR 기반 세포주 및 이종 이식 모델에서 항종양 활성을 입증했다.
② 약력학적 효과
심장전기 생리학
암환자 187명을 대상으로 한 공개 라벨, 용량 증량, 용량 확장 연구를 바탕으로 분석했을 때 이 약은 QTc 간격에 큰 영향 (20ms 초과)을 보이지 않았다.
혈청 인산염
얼다피티닙은 FGFR 억제의 약력학적 생체지표인 혈청 인산염 농도를 증가시켰다. 지속적인 매일 투여로 초기 주기에서 혈청 인산염 농도 5.5 mg/dL 이상의 도달은 개선된 임상 반응과 관련이 있다.
2) 약동학적 정보
① 흡수
1회 경구 투여 후, 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(Tmax)의 중앙값은 2.5시간 (범위; 2~6시간)이었으며 경구 흡수는 거의 완료되었다.
건강한 임상시험대상자에게 공복 상태 및 고지방 식사와 함께 얼다피티닙을 투여해도 Cmax 및 AUC에서 임상적으로 관련된 변화가 발생하지 않았다. Tmax의 중앙값은 음식과

함께 복용 시 약 1.5 시간 지연되었다.

② 분포

암 환자에서 얼다피티닙의 평균 겉보기 분포 부피(Vd)는 28.8L였다. 암 환자에서 얼다피티닙은 인간 혈장 단백질에 99.7% 결합했으며, 우선적으로 α1-acid glycoprotein AGP에 결합했다

③ 소실

환자에서 얼다피티닙의 평균 총 겉보기 청소율(CL/F)은 0.362L/h였다. 환자에서 얼다피티닙의 평균 유효 반감기는 58.9시간이었다.

④ 대사

대사는 얼다피티닙의 주요 배설 경로이다. 얼다피티닙은 사람에서 주로 CYP2C9 및 CYP3A4에 의해 대사되어 O-탈메틸화된 주요 대사체를 형성한다. 얼다피티닙의 총 청소율에서 CYP2C9와 CYP3A4의 기여도는 각각 39%와 20%로 추정된다. 대사되지 않은 얼다피티닙은 혈장 내 주요 약물 관련 부분(moiety)이며, 순환하는 대사체는 없었다.

⑤ 배설

14C 방사선 표지된 얼다피티닙 1회 경구 투여 후 16일까지, 투여량의 69%(대사되지 않은 얼다피티닙으로서 14-21%)가 대변에서, 19%(대사되지 않은 얼다피티닙으로서 13%)가 소변에서 회수되었다.

3) 임상시험 정보

① 특정 FGFR 유전자 변이를 가진 요로상피암

BLC3001 코호트 1 연구

이 약의 효과는 BLC3001 코호트 1 연구에서 평가되었다. 이 연구는 특정 FGFR3 유전자 변이가 있는 진행성 요로상피암 환자 266명을 대상으로 한 다기관, 공개 라벨 무작위 연구이다. 시험대상자는 이 약(1일 1회 8mg, 최대 9mg까지 적정)과 화학요법(도세탁셀 75mg/m2 매 3주마다 투여 또는 빈플루닌 320mg/m2 매 3주마다 투여)으로 1:1 무작위배정되었다. 모든 환자는 1~2회 이전 치료 후 질병 진행이 있어야 하며, 그 중 최소 1회에는 PD-1 또는 PD-L1 억제제가 포함되어야 한다.

주요 유효성 평가지표는 연구자가 평가한 RECIST(고형 종양 반응 평가 기준) 버전 1.1을 사용하여 평가한 전체 생존기간, 무진행 생존기간 및 객관적 반응률이었다.

시험대상자의 평균 연령은 67세(범위; 32~86세)였으며, 71%는 남성이었고, 54%는 백인이었다. 기저 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태는 0(43%), 1(48%) 또는 2(9%)였다. 시험대상자의 81%는 FGFR3 돌변변이를 갖고 있었고, 17%는 FGFR3 융합을 갖고 있었으며, 2%는 FGFR3 돌변변이와 융합을 모두 갖고 있었다. 시험대상자의 95%는 순수 이행세포암종(TCC, transitional cell carcinoma)을 갖고 있었고, 5%는 다른 조직학적 변이를 동반한 TCC를 갖고 있었다. 원발 종양 위치는 시험대상자의 33%가 상부 기관이었고 67%가 하부 기관이었다. 시험대상자의 74%는 내장 또는 뼈 전이가 있었다. 시험대상자의 88%는 이전 백금 함유 화학요법을 받았다.

이 약은 화학요법 대비 전체 생존기간, 무진행 생존기간 및 객관적 반응률에서 통계적으로 유의미한 개선을 입증하였다.

표 10과 그림 1은 BLC3001 코호트 1 연구에 대한 효능 결과를 제시한다.

표 10. BLC3001 코호트 1 연구의 유효성 결과

평가변수	이 약	화학 요법
	N=136	N=130
전체생존기간(Overall Survival)		
사건 발생 건수 (%)	77 (56.6%)	78 (60.0%)
중앙값a (개월) (95% CI)	12.1 (10.3, 16.4)	7.8 (6.5, 11.1)
HRb (95% CI)	0.64 (0.47, 0.88)	
P-valuec	0.0050	
무진행생존기간(Progression Free Survival) (개월)		
사건 발생 건수 (%)	101 (74.3%)	90 (69.2%)
중앙값a (개월) (95% CI)	5.6 (4.4, 5.7)	2.7 (1.8, 3.7)
HRb (95% CI)	0.58 (0.44, 0.78)	
P-valuec	0.0002	
객관적 반응률 (ORR) (%)		
객관적 반응률 ORR (CR + PR)	35.3%(27.3, 43.9)	8.5%(4.3, 14.6)
상대적 위험도(Relative Risk, RR) (95% CI)	4.16 (2.27, 7.64)	
P-valued	< 0.001	
완전 반응률(CR) (%)	5.1%	0.8%
부분 반응률(PR) (%)	30.1%	7.7%

모든 p-값은 양측 검정이다.

a Kaplan-Meier 추정치 기반

b Cox 비례 위험 모델 기반

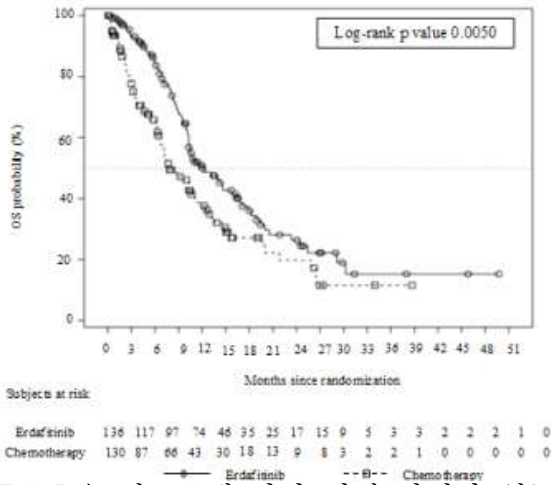
c 비층화 로그 순위 테스트 기반

d p-값은 ECOG 성능 상태(0 또는 1 대 2)를 계층화 요인으로 하여 Cochran-Haenszel (CMH) 테스트를 사용하여 추정

ORR=objective response rate, CR=complete response, PR=partial response, CI=confidence interval

두 치료군의 전체생존기간(OS)에 대한 카플란-마이어 곡선은 그림 1에 나와있다.

그림 1. 비계층화 분석; 코호트 1의 ITT analysis set (Study 42756493-BLC3001)



HRQoL은 치료군에 따라 거의 차이가 없는 상태로 유지되었다.

BLC3001 코호트 2 연구

BLC3001 코호트 2 연구는 이전에 1차 전신 요법을 받았으나 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받지 않은 특정 FGFR3 유전자 변이가 있는 진행성 요로상피암 환자 351명을 대상으로 한 다기관, 공개 라벨 무작위 연구이다. 시험대상자는 이 약(1일 1회 8mg, 최대 9mg까지 적정)과 펨브롤리주맙(200mg을 매 3주마다 투여)으로 1:1 무작위배정되었다. 이 연구는 전체 생존기간에서 유의미한 개선을 입증하지 못했다. 이 약의 전체 생존기간 중앙값은 10.9(95% CI: 9.2, 12.6)개월, 위험비(HR)는 이 약의 경우 1.18(95% CI: 0.92, 1.51; p=0.18)이며, 펨브롤리주맙의 전체 생존기간 중앙값은 11.1(95% CI: 9.7, 13.6)개월이다.

BLC2001 연구

BLC2001 연구는 시스플라틴 사용이 적절하지 않아 화학 요법을 받은 적이 없는 12명의 환자를 포함하여 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 99명을 대상으로 이 약의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 공개 라벨 2상 연구였다. 모든 환자는 측정 가능한 질병에 대한 연구자 평가를 기반으로 등록되었으며, 다음의 FGFR3 유전자 돌연변이 중 최소 1개의 돌연변이가 종양 조직에 있어야 한다; R248C, S249C, G370C, Y373C 또는 다음의 FGFR 유전자 융합 중 1개: 중앙 실험실에서 수행된 임상 시험 분석에 의해 결정되는 FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1, FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7. 유효성 분석은 이전에 최소 한 가지 화학 요법을 중 또는 후 질병이 진행된 87명의 환자를 대상으로 하였다. 이 약의 시작용량은 1일 1회 8mg이였고, 14일에서 17일 사이의 혈청 인산염 수준이 목표치인 5.5mg/dL 미만의 환자에 대해서는 약력학적으로 유도된 상향 적정으로 1일 1회 9mg으로 증량하였다; 환자의 41%에서 상향 적정이 발생하였다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여되었다.

연령의 중앙값은 67세(범위; 36~87세)였으며, 79%가 남성, 74%가 백인이었다. 대부분의 환자(92%)는 기준 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태가 0 또는 1이었다. 환자의 절반(51%)은 이전에 한 가지 요법을 받았고, 49%는 두 가지 이상의 요법을 받았으며 최소 1가지 이상의 화학요법 중 또는 후 질병이 진행된 87명의 환자 중 22명의 환자는 이

전에 PD-(L)1 억제제를 투여받은 경험이 있었다. 79% 환자는 내장 전이가 있었다. 유효성 결과는 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v.1.1을 사용한 객관적 반응률(Objective response rate, ORR)에 기초하였다(표 11. 참조).

표 11. BLC2001 연구의 유효성 결과

평가변수	IRRCa평가	연구자 평가
	N=87	N=87
객관적 반응률 (ORR) (%)	32.2	40.2
95% CI (%)	(22.4, 42.0)	(29.9, 50.5)
완전 관해 (Complete response, CR) (%)	2.3	3.4
부분 관해 (Partial response, PR) (%)	29.9	36.8
안정 병변 (Stable disease, SD) (%)	46.0	39.1
진행 병변 (Progressive disease, PD) (%)	18.4	18.4
질병통제율 (CR+PR+SD) (%)	78	79.3
95% CI (%)	(69.5, 86.8)	(70.8, 87.8)
반응지속기간(Duration of Response) 중앙값 (개월)	5.4	5.6
95% CI (%)	(4.2, 6.9)	(4.2, 7.0)
종양반응시간(Time to Response)(개월)	1.4	1.4
범위 (개월)	(1.2, 4.0)	(1.3, 5.5)
무진행생존기간(Progression Free Survival) 중앙값 (개월)	5.5	5.5
95% CI (%) (개월)	(4.0, 5.6)	(4.0, 5.7)
전체생존기간(Overall Survival) 중앙값 (개월)	12.0	
95% CI(%) (개월)	(8.6, NE)	
a IRRC: Independent Radiologic Review Committee ORR = CR + PR CI = 신뢰구간		

연구자 평가는 이 약을 투여 받은 환자에 대한 ORR이 이전의 전신 요법 수(line)에 관계없이 일관되었고 범위는 36%에서 60%이고 질병 통제율은 75%에서 90%임을 입증했다.
연구자에 의한 ORR은 혈청 인산염이 5.5mg/dL 이상인 환자에서 더 높았다(치료 후 첫 3개월 이내에 얻은 혈청 인산염이 5.5mg/dL 이상인 환자는 43.5%, 혈청 인산염이 5.5mg/dL 미만인 환자는 33.3%). 전체생존기간(OS)은 혈청 인산염이 5.5mg/dL 이상인 환자에서 더 길었다(OS 중앙값은 혈청 인산염이 5.5mg/dL 이상인 환자에서 13.8개월, 혈청 인산염이 5.5mg/dL미만인 환자에서 7.23개월).

4) 독성시험 정보

① 반복투여독성시험

랫드와 개를 대상으로 수행된 반복투여독성시험에서, 연구된 모든 용량에서의 인체 노출보다 적은 노출에서 주로 인산염, FGF-23 및 1,25디히드록시비타민D3의 혈청 농도 상승에 따른 인산염 항상성 방해가 관찰되었다. 동물에서 고인산혈증과 관련된 연골형성이상 및 연조직광물화가 일차 약물 관련 독성으로 관찰되었다. 랫드에게 인산염 제거제인 세벨라머가 보충된 사료를 주었을 때, 연조직광물화는 줄어들었다. 선 및 상피 구조의 위축(치아 변화, 각막상피의 얇아짐, 눈물샘 위축, 모발과 손톱의 변화)이 관찰되었다.
연조직 광물화(개에서 관찰된 대동맥 광물화 제외)와 랫드와 개에서의 연골형성이상, 랫드에서의 유선 위축은 4주간의 약물 투여 없는 회복기 후에 완전히 또는 부분적으로 회복되었다.

② 발암성 및 유전독성시험

얼다피티닙의 잠재적 발암성을 평가하기 위한 장기간의 동물 연구는 수행되지 않았다. 얼다피티닙은 미생물 복귀 돌연변이(Ames) 분석에서 돌연변이를 유도하지 않았으며 시험관 내 소핵 또는 생체 내 랫드 골수 소핵 분석에서 유전독성이 없었다.
③ 생식•발생독성시험
얼다피티닙에 대한 특화된 동물 수태능 연구는 수행되지 않았다. 그러나 3개월 일반 독성 연구에서 얼다피티닙은 최대 권장 용량 1일 1회 9mg에서 환자의 AUC에 근접한 노출에서 암컷 랫드의 생식 기관(황체 괴사)에 영향을 미쳤다. 얼다피티닙은 4mg/kg/일 이상 투여한 랫드 및 연구된 모든 용량에서의 인체 노출 보다 적은 노출에서 기형 유발 및 배아 독성을 나타냈다(‘용법용량’ 참조). 태아 독성은 손/발 결손 및 대동맥과 같은 일부 주요 혈관의 기형을 특징으로 한다.

1.3 허가조건 (변경 항목만 작성)

○ **위해성 관리계획)** ‘의약품의 품목허가·신고 심사 규정’ 제7조의2 제1항 제2호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목변경허가	안전성·유효성 관련 자료
신청일자	2024.3.29.	-
보완요청일자	2024.5.31.	2024.5.30.
보완접수일자	2024.7.29.	2024.7.29.
최종처리일자	2024.9.12.	2024.9.11.

[붙임 1] 안전성·유효성 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제25조제2항제 7호

- 이미 허가받은 사항 중 안전성 · 유효성에 관한 사항(효능 · 효과 및 용법 · 용량 등)의 변경허가를 받고자 하는 품목의 경우

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 허가 신청 당시에 '최소 한 가지 이상의 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행한 mUC 환자를 대상으로 실시한 얼다피티닙 단일군 2상(BCL2001) 1건'을 제출하였으며, 치료적 확증임상시험자료(BCL3001) 제출을 허가조건으로 부여받고 2022.11.24.에 허가받음
  - 동 민원은 '치료적 확증 임상시험자료(BCL3001) 제출'에 대한 허가조건 삭제를 위한 변경허가 신청 건으로 2부 자료 및 3상 임상시험 결과보고서를 제출하였으며, '치료적 확증 임상시험자료(BCL3001)'를 근거로 허가사항을 변경하고자 하며, 이는 인정 가능함

[약어 및 정의]

ADC	antibody-drug conjugate
CPS	combined positive score
CR	complete response
CSR	Central Serous Retinopathy
CV	coefficient of variation
CYP	cytochrome
DCR	disease control rate
ddMVAC	dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin
DOR	duration of response
ECG	Electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D-5L	European Quality of Life -5 Dimensions-5 Levels
FACT-BL	Functional Assessment of Cancer Therapy -Bladder Cancer
FGFR	fibroblast growth factor receptor
HRQoL	Health-related quality of life
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ITT	intent-to-treat
OCT	Optical Coherence Tomography
ORR	Objective response rate
mUC	metastatic urothelial carcinoma
NGS	next-generation sequencing
OR	odds ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD	progressive disease
PD-1	programmed cell death protein 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1
PFS	progression-free survival

PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PPES	palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
PR	partial response
PRO	patient-reported outcome
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPED	retinal pigment epithelium detachment
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
UC	urothelial carcinoma

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 발베사정3밀리그램, 4밀리그램, 5밀리그램(얼다피티닙)
- 약리작용에 따른 분류: 항악성종양제(421)
- 약리작용 기전 : 범-섬유아세포 성장인자 수용체 (FGFR) 티로신 키나제 억제제

1.2. 기원 및 개발경위

- Erdafitinib은 선택적이고 강력한 범-섬유아세포 성장인자 수용체 (FGFR) 티로신 키나제 억제제이다. Erdafitinib은 경구 투여용으로 개발 중이다. FGFR 경로가 활성화된 암 세포주에서 FGFR 계열의 모든 멤버(FGFR1-FGFR4)에 대해 50% 종양 성장 억제에 필요한 농도 (IC50)는 낮은 나모몰 범위 (0.1-129.2 nM)에 속한다.

- FGFR은 단백질 티로신 키나아제이며 4개의 관련 구성원으로 구성된다(FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4) (Parker 2014). FGFR 유전자 변이는 인간 악성종양에서 가장 흔히 관찰되는 것 중 하나이다(Krook 2021). FGFR 유전자의 돌연변이와 전위 활성화는 가장 흔히, 요로상피세포암을 포함한 여러 암 유형에서 종양 진행 및 종양 혈관형성과 관련이 있다(Dienstmann 2014; Parker 2014).
- FGFR을 표적으로 하는 것은 종양세포의 성장, 생존, 이동뿐만 아니라 종양 혈관생성을 동시에 억제함으로써 새로운 암 치료옵션의 개발을 위한 매력적인 전략으로 부상했다(Beenken 2009; Turner 2010; Wesche 2011). 국소진행성 또는 전이성 UC의 약 15~20%에서 FGFR 돌연변이와 유전자 융합이 있는 것으로 확인되므로, FGFR 억제는 특히 이러한 환자에서 적절할 수 있다(Knowles 2015; Robertson 2017). 종양 생물학에 따르면 FGFR 변이 종양은 대부분 T 세포 침윤이 적은 내강형(Luminal)이며 따라서 항-PD-(L)1 제제에 덜 민감하다. 최근 증거는 특히 질병이 과도하게 진행된 환자에서 FGFR 경로 활성화가 항-PD-(L)1 치료 내성의 가능한 메커니즘임을 시사한다(Li 2023). 항-PD-(L)1 제제로 질병이 진행된 FGFR 변이환자를 식별하면 FGFR 억제에 민감한 내강형 하위집단을 많이 확보할 수 있다. 항PD-(L)1 제제를 포함한 한 가지 이상의 요법 후 질병이 진행된 mUC 환자가 경험하는 저조한 결과와 증상 부담 및 항-PD-(L)1 제제로 질병이 진행된 후 FGFR 의존성 종양이 증가할 수 있다는 가설을 고려할때, 이러한 FGFR 변이를 특이적으로 표적하는 제제로 치료하는 것은 이러한 환자를 위한 새로운 치료 옵션이 될 수 있다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

<요로상피암>

- 요로상피암종(이행세포암)은 신우 및 요관, 방광, 요도 근위 2/3까지, 이행세포가 존재하는 모든 곳에서 발생이 가능하며, 90% 이상의 요로상피암종은 방광에서 기원하고, 8%는 신우에서, 2%는 요관 및 요도에서 기원한다. (대한비뇨기종양학회 진료지침 중)

<치료 방법>

- 전통적 치료 선택

- 수술이 불가능한 전이성 질병에 대한 일차 화학요법으로는 gemcitabine과 cisplatin의 병용 또는 methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC)이 있으며, 백금-기반 화학요법 후 진행한 환자에 대해서는 최근에 승인을 받은 면역요법제가 표준 요법이 되었다. 또한, docetaxel, nab-paclitaxel, pemetrexed 및 gemcitabine도 선별된 환자에 대한 이차 선택으로 간주될 수 있다 (NCCN, 방광암 2024). 이러한 치료는 보고된 ORR이 10%~20%, PFS 중앙값은 약 2개월, 1년 생존율은 30%~40%로 제한된 임상적 유익성을 제공하며 (Culine 2006, Lorusso 1998, McCaffrey 1997, Witte 1997), 신경병증 및 생명을 위협하는 골수 억제 등 심각한 독성과 관련이 있다.

• 면역치료요법

- 항-PD-(L)1 제제의 개발로 환자의 치료옵션이 상당히 확대되었으며, 현재 백금치료에 적합하거나 적합하지 않은 국소진행성 또는 mUC 환자 모두에 대한 표준치료로 간주되고 있다.

· 백금치료에 적합한 경우: 아벨루맙(바벤시오[BAVENCIO]은 백금기반화학요법을 받았고 질병 진행을 경험하지 않은 환자에 대한 유지요법으로 사용승인을 받았다(Powles 2020). 펨브롤리주맙(키트루다[KEYTRUDA], 니볼루맙(옵디보[OPDIVO] 및 아벨루맙(바벤시오)은 이전에 백금 기반 화학요법을 받았고 이전에 면역요법을 받지 않은 환자에 대한 2차 전신요법으로 승인되었다.

· 시스플라틴 치료에 적합하지 않은 경우: 펨브롤리주맙은 PD-L1 상태와 상관없이 백금치료에 적합하지 않은 환자의 1차 치료제로 승인되었다(Powles 2021a). 또한, 펨브롤리주맙과 엔포투맙베도틴의 병용요법은 시스플라틴 포함 화학요법에 적합하지 않은 mUC 환자에 대한 1차 요법으로 최근 가속승인을 받았다.

• 항체-약물복합체

- 현재 두 가지 항체-약물복합체(ADC)가 국소 진행성 또는 mUC에 대한 1차 또는 2차 이상의 전신요법으로 승인되었다: 엔포투맙베도틴(파드셉[PADCEV]: 넥틴-4를 표적으로 하는 항체와 미세소관 억제제 접합체 및 사시투주맙 고비테칸-(트로델비[TRODELVY]: trop-2를 표적으로 하는 항체와 국소이성화효소억제제 접합체.

· 현재 승인된 ADC 치료는 잠재적인 독성으로 인해 제한될 수 있으며, 그 중 일부는 감각 신경병증, 중증의 피부반응, 고혈당증, 폐렴(pneumonitis), 눈장애(엔포투맙베도틴: McGregor 2021; Petrylack 2019; Rosenberg 2022), 또는 골수억제, 열성 중성구 감소증 등의 중증이거나 생명을 위협하는 신경병증, 중증 설사(사시투주맙고비테칸: Tagawa 2021) 등 잠재적으로 중증이거나 생명을 위협하는 독성이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

• 해당없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

• 임상시험계획 승인

구분	접수번호 /승인일	제목
최초	20150047873 (2015.3.17.)	[42756493BLC2001] FGFR 유전자 변이가 있는 전이성 또는 수술적으로 절제 불가능한 요로 상피세포암이 있는 대상자에서 pan-FGFR 티로신 키나제 억제제 JNJ-42756493의 서로 다른 2가지 투약 요법의 유효성 및 안전성을 결정하기 위한 제 2상, 다기관, 라벨 공개 임상시험
추가	20180008290 (2018.03.05.)	[42756493BLC3001] 진행성 요로상피세포암 및 선택된 FGFR 유전자 이상을 지닌 시험대상자에서 빈플루닌 또는 도세탁셀 또는 펨브롤리주맙과 비교하는 얼다피티닙의 제3상 임상시험

• 희귀의약품지정(2018.04.26.)

연번	성분(일반명)	대상질환	비 고
254	얼다피티닙(경구제)	FGFR 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자로서, 최소 한 가지 이상 화학요법제 치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었거나, 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행된 환자의 치료	지정

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

- 해당없음

3. 안정성에 관한 자료

- 해당없음

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명: 공증자료 제출(미국)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 1건(3상 1건)

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목
3상	진행성 요로상피세포암 및 선택된 FGFR 유전자 이상을 지닌 시험대상자에서 빈플루닌 또는 도세탁셀 또는				

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목
	펨브롤리주맙과 비교하는 얼다피티닙의 제3상 임상시험				
	BLC3001 (핵심 임상)	무작위배정, 공개형, 다기관, 글로벌 제 3상 연구	특정 FGFR 유전적 변이를 가진 요로상피세포암종 시험대상자 630명 - 코호트 1: 얼다피티닙 대 화학요법(도세탁셀 또는 빈플루닌)[이전 항 PD(L)1 제제를 투여받은 시험대상자] 280명 - 코호트 2: 얼다피티닙 대 펨브롤리주맙[이전 항PD(L)1 제제를 투여받은 적이 없는 시험대상자] 350명	1일 1회 8mg 경구 투여, 치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 실시한 혈청 인산염 농도와 내약성을 기반으로 1일 9mg까지 증량 가능	-유효성 · 1차: OS · 2차: PFS, ORR, DOR 등 - 안전성 · 이상반응 수집, 임상 실험실 수치, 심전도, 활력징후, 안과적 평가, 신체검사

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 진행성 요로상피세포암 및 선택된 FGFR 유전자 이상을 지닌 시험대상자에서 빈플루닌 또는 도세탁셀 또는 펨브롤리주맙과 비교하는 얼다피티닙의 제3상 임상시험_**BLC3001 코호트 1**

① 시험 설계

목표	선택된 FGFR 유전자 이상을 가진 재발성/불응성 시험대상자에서 확립된(화학 요법) 표준치료 및 신생(항 PD-1/PD-[L]1 단클론항체) 표준치료 옵션에 대해 단일 제제로서 얼다피티닙의 우월성 입증	
가설	코호트 1	얼다피티닙 치료는 화학요법(도세탁셀 또는 빈플루닌)으로 치료받은 시험대상자의 전체 생존기간(OS)과 비교하여 항 PD(L)1 이 포함된 한 차수의 전신 요법 후 선택된 FGFR 이상을 지닌 진행성 요로상피세포암 시험대상자에서 OS 를 연장시킨다.
	코호트 2	얼다피티닙 치료는 펨브롤리주맙으로 치료받은 시험대상자의 전체 생존 기간(OS)과 비교하여 항 PD(L)1 이 포함되지 않은 한 차수의 전신 화학요법 후 선택된 FGFR 이상을 지닌 진행성 요로상피세포암 시험대상자에서 OS 를 연장시킨다.

<주요 선정기준>

- 시험대상자는 항-PD-(L)1 제제의 이전 치료를 기반으로 코호트 1에 배정되었으며 얼다피티닙과 화학요법 중하나에 1:1 비율로 무작위배정. 코호트 2에서는 이전에 항-PD-(L)1 제제로 치료받은 적이 없는 시험대상자가 얼다피티닙과 펨브롤리주맙 중 하나에 1:1 비율로 무작위배정

- BLC3001 시험은 이전에 받은 요법에 따라 2개의 독립적인 코호트로 구성되었으며, 고유한 통계가정을 기반으로 설계되었고 독립적인 분석이 이루어졌다:
· 시험 BLC3001 코호트 1에 등록된 시험대상자는 단독요법 또는 병용요법으로 항-PD-(L)1이 포함된 한 가지 이상의 요법을 포함하여 이전에 한 가지 또는 두 가지 전신치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었으며, 이전에 세 가지 이상의 전신치료를 받지 않았어야 한다.
· 시험BLC3001 코호트 2에 등록된 시험대상자는 이전에 한 가지 전신치료 중 또는 이후에 질병이 진행되었으며 이전에 항-PD-(L)1 제제로 치료받은 적이 없어야 한다.
* 수술 전 보조 또는 수술 후 보조 화학요법 또는 면역요법을 받았고 마지막 투여 12개월 이내에 질병이 진행된 시험대상자는 전이환경에서 전신요법을 받은 것으로 간주된다.
- 선정기준을 충족하려면, 종양에 FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2L1의 융합중 최소 하나가 있거나 R248C, S249C, G370C, Y373C의 FGFR3 유전자 돌연변이 중 하나가 있어야 한다.

<용법·용량 타당성>

1일 8 mg 용량은 모델링에 기초하여 유의한 치료 중단 없이(약 10% 내지 15%의 조기 일시중단이 예상됨) 내약성이 양호할 것으로 보이는 지속 요법으로, 제2상 임상시험에서 고인산혈증 지속에 대한 우려를 제기하지 않았으며, 연조직 석회화나 전해질 장애 또는 내분비 이상은 보고되지 않았다. 따라서, 상향 적정에 대한 보다 적극적인 접근법을 채택하여, 인산염 결합제를 일시적으로 사용하지 않고 제14일에 인산염이 7 mg/dL 이하인 시험대상자나 제14일 인산염이 7 ~ 9 mg/dL이며 인산염 결합제 치료를 동시에 사용하는 시험대상자에게 1일 9 mg 용량으로 상향 적정을 허용한다.

② 인구통계학적 정보

<코호트 1>

- 총 266명의 시험대상자(얼다피티닙군 136명, 화학요법군 130명)가 무작위배정되었으며, 이 중 208명(78.2%)이 시험치료를 중단함(얼다피티닙군 106명(77.9%), 화학요법군 102명(78.5%))
- 시험대상자의 연령 중앙값은 67세(범위: 32~86세)였으며, 대부분은 65세 이상이었다: 65~69세 19.9%, 70~74세 19.9%, 75세 이상 21.1%. 시험대상자의 대다수는 남성(71.4%)과 백인(54.1%)이었다. 시험대상자의 60.9%가 유럽, 4.9%가 북미, 34.2%가 그 외 지역에 거주했다.
- 수술적 절제 불가능 또는 전이성 질환 진단 후 무작위 배정까지 걸린 시간의 중앙값은 12.7개월(범위: 0.6~74.6개월)이었다. 이전 화학요법의 마지막 투여에서 질병 진행/재발 후 무작위 배정까지 걸린 시간의 중앙값은 1.4개월(범위:0.2~41.1개월)이었다. 시험대상자의 베이스라인 ECOG 수행 상태는 0(42.9%), 1(47.7%) 또는 2(9.4%)였다. 원발 종양 위치는 대상자의 33.5%가 상부, 66.5%가 하부였으며, 74.4%의 시험대상자에게서 내장 전이(51.9%는 폐, 25.9%는 간, 28.2%는 뼈)가 발견되었다.
- 시험대상자의 약 2/3(얼다피티닙 66.2%, 화학요법 74.6%)는 이전에 두 가지 항암요법을 받았으며 시험대상자의 1/3(얼다피티닙 33.1%, 화학요법 25.4%)은 이전에 한 가지 항암요법을 받았다. 코호트1에 등록된 모든 시험대상자는 임상시험계획서에 따라 이전에 항-PD-(L)1 요법을 받은 적이 있어야 했다. 두 치료군 모두 시험대상자의 절반 이상(얼다피티닙 55.9%, 화학요법 58.5%)이 2차 치료 환경에서 단일제제로 항-PD-(L)1을 투여받았다.
- 시험대상자들은 종양 또는 혈액 검체를 제출하여 FGFR 유전자 변이에 대한 검사를 받았으며, 시험대상자의 99.2%가 최소 1개 이상의 FGFR3 변이가 있었으며, FGFR2 변이가 있는 시험대상자는 없었다. (215명(80.8%)에서 돌연변이, 44명(16.5%)에서 융합, 5명(1.9%)에서 돌연변이 및 융합 확인)

③ 유효성

<코호트 1>

- **전체 생존기간** : 1차 유효성 평가변수인 OS는 화학요법 대비 얼다피티닙을 투여한 시험대상자의 OS가 통계적으로 유의하게 개선되었다(HR=0.64; 95% CI: 0.47, 0.88; p-값=0.0050). 얼다피티닙 투여군에서 화학요법 투여군 대비 사망 위험이 36.0% 감소한 것을 의미하며, OS와 관련하여 화학요법 대비 얼다피티닙의 우월성은 사전 결정된 양측 유효성 경계 p값 0.019를 초과함으로써 입증되었다.

· 무작위 배정된 시험대상자에서 치료를 받지 않은 시험대상자 수의 비대칭이 미치는 영향을 평가하기 위해 안전성 모집단을 사용한 사후 민감도 분석을 수행했다. 이 분석에서는 무작위 배정되었지만 시험 요법을 받지 않은 시험대상자(얼다피티닙 군 1명, 화학요법 군 18명)는 제외되었다. 결과는 1차 분석(OS: HR=0.68; 95% CI: 0.49, 0.94)과 일치했다.

· OS는 이전 치료 경험(이전 1차 vs 이전 2차), 연령, 성별, 인종, FGDR 변이 타입(돌연변이 vs 융합), ECOG(0~1 vs 2), 헤모글로빈(10g/dL 미만 vs 10g/dL 이상), CLcr(30~<60mL/min vs 60mL/min 이상), 전이 여부, 종양 위치(상부 vs 하부) 등과 무관하게 일관적으로 개선된 경향이 관찰됨

- **무진행생존율**: PFS 중앙값은 얼다피티닙 투여군에서 5.55(95% CI: 4.40, 5.65) 개월, 화학요법 투여군에서 2.73(95% CI: 1.81, 3.68) 개월이었으며, 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다(HR=0.58; 95% CI: 0.44,

0.78; p-값=0.0002), 양측 및 다중도 보정 유의 수준 0.019를 기준으로 얼다피티닙 투여군에서 화학요법 투여군 대비 질병 진행 또는 사망 위험이 42% 감소한 것으로 나타났다.

- **객관적 반응률**: 시험자 평가에 의해 확인된 ORR(CR + PR)은 얼다피티닙 투여군 35.3%, 화학요법 투여군 8.5%였다(관찰된 상대 위험도 4.16 [95% CI: 2.27, 7.64]). 또한, DCR(CR+PR+SD)은 얼다피티닙 투여군 73.5%, 화학요법 투여군 39.2%에 달했다.

- **반응 지속기간**: 시험자가 확인한 DOR의 중앙값은 얼다피티닙 투여군의 경우 5.55(95% CI: 4.17, 8.31)개월, 화학요법 투여군의 경우 5.75(95% CI: 4.86, 7.16)개월이었다. 얼다피티닙을 투여받은 시험대상자는 화학요법을 투여받은 시험대상자에 비해 DOR이 수치적으로 더 짧았다(HR=0.94; 95% CI: 0.43, 2.06).

- **환자 평가 항목 :** FACT-BI(암 치료의 기능적 평가-방광암), BQ-5D-5L(유럽 삶의 질-5차원-5단계), PGIS(환자-중증도에 대한 전반적 인상)을 분석하였고, 두 군은 유사한 결과가 관찰되었다.

④ 안전성

<코호트 1>

- 약물에 대한 노출

코호트 1의 노출 기간 중앙값은 얼다피티닙 군에서 약 4.8개월(146일; 범위: 5~1162일), 화학요법 군에서 약 1.4개월(43.0일; 범위: 1~820일)이었다. 코호트 1 분석을 위한 임상 종료 시점에 얼다피티닙 군은 29명, 화학요법 군은 10명의 시험대상자가 여전히 시험 요법을 받고 있었다.
얼다피티닙 투여군에서는 128명(94.8%)의 시험대상자가 1주기 제14일에 혈청 인산염을 측정했으며, 104명(77.0%)의 시험대상자는 얼다피티닙 9mg으로 상향 적정되었다.
전반적으로 얼다피티닙 군에서 69명(51.1%)의 시험대상자가 8mg 미만의 용량으로 용량을 감량한 것으로 보고되었다. 얼다피티닙 8 mg에서 매일 9 mg으로 용량을 상향적정한 104명의 시험대상자 중 57명(42.2%)은 상향 적정된 용량인 9 mg 또는 시작 용량인 8 mg을 유지했다.
또한 35명(25.9%) 환자가 혈청 인산염 농도 조절을 위해 인산 결합제를 복용함

- 안전성 요약

거의 모두 시험대상자가 TEAEs(얼다피티닙 치료군 98.5% 및 화학요법 치료군 97.3%)를 경험하였으며, 대부분 시험대상자가 약물 이상반응(얼다피티닙 치료군 97.0% 및 화학요법 치료군 86.6%))을 경험하였다. 13명(5.3%)의 시험대상자(얼다피티닙 치료군 6명[4.4%] 및 화학요법 치료군 7명[6.3%])가 사망을 초래한 TEAEs를 경험하였고, 103명(41.7%)의 시험대상자(얼다피티닙 치료군 56명[41.5%] 및 화학요법 치료군 47명[42.0%])가 중대한 이상반응을 경험하였다.

- 빈번하게 보고된 TEAE

모든 치료군(얼다피티닙 및 화학요법)에서 SOC에 따라 가장 빈번히 보고된 TEAE(≥75%)는 위장 장애(93.3% 및 63.4%), 대사 및 영양 장애(86.7% 및 33.9%), 피부 및 피하 조직 장애였다.(76.3% 및 33.9%).

화학요법 치료군 대비 얼다피티닙 치료군에서 더 빈번하게(≥30% 차이) 보고된 TEAEs는 고인산혈증(80.0% vs 0%), 설사(62.2% vs 17.0%), 구내염(48.1% vs 12.5%), 및 입 건조(39.3% vs 3.6%)이었다. 또한, 다음 TEAEs에 대해서도 보고 빈도의 불균형이 관찰되었다:

- 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군은 얼다피티닙 치료군에서 41명(30.4%)과 화학요법에 참여한 시험대상자 1명(0.9%)에서 보고되었다.
- 저나트륨혈증은 얼다피티닙 치료군에 속한 16명(11.9%)과 화학요법에 속한 시험대상자 4명(3.6%)에서 보고되었다.
- 체중 감소는 얼다피티닙 치료군에서 30명(22.2%)과 화학요법에 참여한 시험대상자 3명(2.7%)에서 보고되었다.
- 혈중 크레아티닌 증가는 얼다피티닙 치료군에 속한 19명(14.1%)의 시험대상자와 화학요법에 참여한

시험대상자 7명(6.3%)에서 보고되었다.
- 급성 신손상은 얼다피티닙 치료군 시험대상자 9명(6.7%)과 화학요법 치료군 시험대상자 2명(1.8%)에서 보고되었다.

얼다피티닙 치료군 대비 화학요법 치료군에서 더 빈번하게(≥10% 차이) 보고된 TEAEs는 무력증 (25.0% vs 14.8%), 호중구 감소증 (19.6% vs 0%) 및 백혈구 감소증 (13.4% 대 0.7%).

- 3~4등급 TEAE

모든 치료군 (얼다피티닙 및 화학요법)에서 가장 빈번하게 보고된 3 ~ 4등급 TEAEs (≥8%)는 호중구 감소증 (0% 및 14.3%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(9.6% 및 0%), 백혈구 감소증(0% 및 8.9%), 구내염 (8.1% 및 1.8%) 및 빈혈 (7.4% 및 8.0%)이었다.
얼다피티닙 치료군에서 더 빈번하게(≥5% 차이) 보고된 등급 3-4 AE는 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(9.6% vs 0%), 구내염(8.1% vs 1.8%), 손발톱박테리아(5.9% vs 0%) 및 고인산혈증(5.2% vs 0%)이었다.
화학요법 치료군에서 더 빈번하게(≥5% 차이) 보고된 등급 3-4 AE는 호중구 감소 (14.3% vs 0%), 백혈구 감소증 (8.9% vs 0%) 및 열성 중성구 감소증 (7.1% vs 0%)이었다.

- 약물 이상반응

모든 치료군(얼다피티닙 및 화학요법)에서 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 TEAE(≥70%)는 SOC 기준으로 위장 장애(86.7% 및 54.5%), 대사 및 영양 장애(83.0% 그리고 21.4%), 피부 및 피하 조직 장애(74.8% 및 30.4%).
모든 치료군 (얼다피티닙 및 화학요법)에서 가장 빈번하게 보고된 시험약 관련 TEAE(≥30%)는 대표용어별로 고인산혈증(78.5% 및 0%), 설사(54.8% 및 10.7%), 구내염(45.9% 및 11.6%), 입 건조(38.5% 및 2.7%) 및 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(30.4% 및 0.9%)이었다.

- 사망

얼다피티닙 치료군에서 6명(4.4%)의 시험대상자와 화학요법 치료군에서 7명(6.3%)의 시험대상자는 TEAEs를 경험하였고 시험약을 마지막 투여한 후 30일 이내에 사망하였다. 이 중 약물과 관련된 사망은 얼다피티닙 치료군에서 1명(0.7%), 화학요법 치료군에서 6명(5.4%)이었다.

- 중대한 이상반응(SAE)

얼다피티닙 치료군에서 56명(41.5%)의 시험대상자와 화학요법 치료군에서 47명(42.0%)의 시험대상자가 SAE를 경험하였고, 이 중 얼다피티닙 치료군에서 18명(13.3%)의 시험대상자와 화학요법 치료군에서 27명(24.1%)의 시험대상자가 약물과 관련된 SAE인 것으로 확인되었다.
모든 치료군 (얼다피티닙 및 화학요법)에서 가장 빈번히 보고된 중대한 TEAEs (≥3%)는 선호용어 기준으로 열성 중성구 감소증(0% 및 6.3%), 요로 감염(4.4% 및 1.8%), 혈뇨(3.7% 및 0.9%) 및 열성 골수 무형성증 (0% 및 3.6%)였다.

- 이상반응으로 인한 투여 중단은 화학요법 치료군(17.9%)에 비해 얼다피니닙 치료군(14.1%)에서 낮게 관찰되었으나, 용량 감량 또는 일시적 투여 중단은 얼다피니닙 치료군에서 높게 관찰됨

투여 중단	투여 중단을 초래한 TEAEs를 경험한 시험대상자 비율은 얼다피티닙 치료군(14.1%[19명])이 화학요법 치료군(17.9%)에 비해 더 낮았다. 더 가장 자주 보고된 투여 중단 TEAE(≥3%)의 SOC에 따른 치료군(얼다피티닙 및 화학요법)은 혈액 및 림프계 장애 (0% 및 4.5%), 전신 장애 및 투여부위 질환 (3.0% 및 2.7%), 감염 및 기생충 감염 (3.0% 및 2.7%).
용량 감량	용량 감량을 초래한 TEAEs는 얼다피티닙 치료군 시험대상자 93명(68.9%)과 화학요법 치료군 시험대상자 27명(24.1%)에서 보고되었다. 모든 치료군(얼다피티닙 및 화학요법)에서 SOC에 따라 용량 감량(≥15%)을 초래한 가장 빈번히 보고된 TEAE는 위장 장애(27.4% 및 7.1%), 피부 및 피하 조직 장애(29.6% 및 1.8%)였으며, 눈 장애 (17.0% 및 0%). 모든 치료군 (얼다피티닙 및 화학요법)에서 용량 감량 (≥10%)을 초래한 가장 빈번한 TEAE는 대표용어 기준으로 구내염(15.6% 및 0.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(11.9% 및 0.9%), 손발톱 박리증(10.4% 및 0%)이었다.
일시적	일시적인 투여 중단을 초래한 TEAEs는 얼다피티닙 치료군 시험대상자 97명(71.9%)과 화학요법 치

투여 중단	료군 시험대상자 35명(31.3%)에서 보고되었다. 모든 치료군 (얼다피티닙 및 화학요법)에서 용량 감량 (≥10%)을 초래한 가장 빈번한 TEAE는 대표용어 기준으로 구내염(16.3% 및 0.9%), 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(14.8% 및 0.9%)이었다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험 BLC3001 코호트 1은 PD-(L)1 억제제를 포함한 이전 요법 후 표준 화학요법 대비 얼다피티닙을 투여한 시험대상자에게 임상적으로 및 통계적으로 유의한 이점을 입증하여 1차 목적을 달성함. 얼다피티닙 투여는 화학요법 대비 사망 위험을 36% 감소시킨 것으로 나타냈으며, 하위군 분석에서 이전 요법 차수, 백금 기반 화학요법 치료 여부 또는 전이 유무에 관계없이 임상적으로 관련된 모든 하위 군에서 화학요법 대비 얼다피티닙의 생존 유익성이 입증함. 화학요법 대비 얼다피티닙의 우월성은 통계적으로 유의한 무진행 생존기간(mPFS) 및 객관적 반응률(ORR) 개선으로 뒷받침될 수 있음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 얼다피티닙이 감수성 FGFR3 변이가 있는 국소 진행성 또는 mUC 환자에서 단일 제제로 내약성이 있으며 이전에 항 PD-(L)1 제제를 포함하는 전신 요법으로 치료받은 모집단에서 화학 요법과 비교하여 양호하다는 것을 입증하였다.

- 얼다피티닙은 화학요법과 비교하여 약물 관련 TEAE, 약물 관련 SAE, 약물 관련 3등급 또는 4등급 SAE, 약물 관련 사망으로 이어지는 TEAE의 빈도가 더 낮은 것으로 나타났다. 얼다피티닙과 화학요법 군에서 TEAE, 3등급 또는 4등급 TEAE, SAE, TEAE로 인한 투여 중단의 전체 빈도는 비슷했다. 전반적으로 얼다피티닙 군에서 보고된 TEAE는 용량 조절을 통해 관리 가능한 수준이었다. 얼다피티닙은 화학 요법에서 우려되는 골수 억제 및 열성 호중구 감소증과 호중구 감소성 패혈증과 같이 생명을 위협할 수 있는 잠재적 후유증의 특징적인 AE가 발생하지 않는 것으로 나타났다. 눈, 손발톱 및 피부 장애, 고인산혈증 및 위장 장애와 같은 알려진 FGFR 억제제 계열 효과는 화학 요법보다 얼다피티닙에서 더 흔하게 나타났다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 해당없음

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- ‘이전에 최소 한 가지 이상의 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 포함한 전신요법 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된 FGFR3 유전자 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자’를 대사으로 한 pivotal study에서 표준 화학요법 대비 얼다피티닙은 임상적으로 의미있는 개선을 확인하였으며, 얼다피티닙의 안전성 프로파일은 화학요법과 비교했을 때 양호한 것으로 나타났음
- 신청 효능·효과 등 허가사항은 ‘BLC3001 코호트 1’ 임상 결과를 근거로 검토하였을 때, 타당함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- ‘BLC3001 코호트 1’ 결과를 근거로 미국에서 허가 변경 완료(2024.01.19.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당없음

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	허가일	2022.11.24.
제품명	발베사정3밀리그램(얼다피티닙) 발베사정4밀리그램(얼다피티닙) 발베사정5밀리그램(얼다피티닙)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	Ver 3.1 2024.9.6.
주성분 및 함량	<발베사정3밀리그램(얼다피티닙)> 1정(156.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 3mg <발베사정4밀리그램(얼다피티닙)> 1정(208.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 4mg <발베사정5밀리그램(얼다피티닙)> 1정(260.0mg) 중 얼다피티닙(별규) 5mg		
효능·효과	이전에 최소 한 가지 이상의 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 포함한 전신 요법 치료 중 또는 치료 후에 질병이 진행된 FGFR3 유전자 변이가 있는 수술적으로 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 성인 환자의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중심장액성 망막 병증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 환자 설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 생식 및 발생 독성 - 병용 사람 P-당단백질 기질에의 과다 노출을 유발하는 약물-약물 상호작용	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
-	-	-

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용 보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을

진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)