의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-11-30	**접수번호**	20210260876 20210263334 20210264589
신청구분	희귀의약품		
신 청 인 (회사명)	(주)한국얀센		
제 품 명	발베사정3밀리그램(얼다피티닙) 발베사정4밀리그램(얼다피티닙) 발베사정5밀리그램(얼다피티닙)		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	얼다피티닙		
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	발베사정3밀리그램: 1정(156.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 3.00밀리그램 발베사정4밀리그램: 1정(208.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 4.00밀리그램 발베사정5밀리그램: 1정(260.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 5.00밀리그램		
신청 사항 **효능효과**	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		
신청 사항 **용법용량**	권장용량 이 약의 권장 시작 용량은 1일 1회 8mg 경구 투여이다. 이 약은 혈청 인산염 농도를 기반으로 약력학적으로 유도된 상향 적정을 통해 기준을 충족하는 경우 1일 9mg까지 증량한다. 투여방법 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 확실한 FGFR 변이 상태가 확인되어야 한다. FGFR 변이 상태는 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다. 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 투여한다. 다음날 이 약에 대한 규칙적인 투여 일정을 다시 시작한다.		

놓친 복용량을 보충하기 위해 추가 투여해서는 안 된다.

용량조절

– 혈청 인산염 농도를 기반으로 한 상향 적정

치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 혈청 인산염(PO4) 농도를 평가하여야 한다. 혈청 인산염(PO4) 농도가 5.5 mg/dL 미만이고, 약물관련 독성이 없다면 가능한 빨리 1일 9mg으로 용량을 증량한다.

– 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	

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. 인산염 농도가 지속적으로 증가할 경우, 인산염 결합제를 함유하지 않은 비칼슘(예, 세벨라머 탄산염) 추가를 고려할 수 있다.

표 2. 상향 적정 후 이 약 사용 시 혈청 인산염 농도를 기반으로 한 권장 용량 조절

혈청 인산염 농도	이 약의 용량 관리[a]
6.9mg/dL 미만 (2.2mmol/L미만)	현재 용량으로 이 약의 투여를 유지한다.
7.0～9.0mg/dL(2.3～2.9mmol/L)	일주일 동안 이 약의 투여를 보류하고 농도가 5.5mg/dL 미만으로 회복될 때까지 매주 인산염 농도를 재평가한 다음 동일한 용량 수준에서 투여를 다시 시작한다. 지속성[b] 고인산 혈증의 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 최대 28일 동안 이 약의 투여를 유지한다. 그 후 1 단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.

a 인산염 농도가 5.5mg/dL 초과인 경우, 인산염 섭취는 1일 600 ~ 800mg으로 제한한다.

b 1회 이상 연속(최소 1주 간격)으로 인산염 수치가 7mg/dL 초과인 경우 지속성 고인산 혈증으로 간주한다.

– 눈 장애 관리

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 대치물, 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. 이 후 암슬러 격자 검사를 포함하여 매월 환자를 검사하고 이상이 관찰되면 표 3. 의 관리 지침을 따른다.

표 3. 이 약을 이용한 눈 장애 관리 지침

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, CSR[a]/RPED[b])으로 진단받은 경우, 회복할 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 안과학적 검사에서 4주 안에 회복 가능한 경우, 다음 낮은 용량에서 다시 시작한다. 한 달 동안 재발 여부를 모니터링 한다. 재발이 없는 경우 단계적 용량 증량을 고려한다.
2등급: 중등도; 연령에 적합한 일상생활(ADL, Activities of Daily Living)에 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. 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 모니터링 한다.
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 모니터링 한다. 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

– 기타 이상반응에 대한 용량조절

이 약의 사용으로 피부, 점막 및 손발톱 변화가 관찰된 경우, 표 4. 의 용량 조절 지침을 따른다.

표 4. 이 약의 사용에 따른 이상반응에 대한 권장 용량조절

이상반응의 중증도[a]		이 약
이상반응	중증도	이 약의 용량 관리
손발톱 장애	1등급	현재 용량을 유지한다.
	2등급	현재 용량을 유지한다.
	3등급	현재 용량을 유지한다. 1~2주 안에 개선되지 않는 경우, 보류를 고려한다. 1등급 이하 또는 기준치로 회복하면, 동일 또는 1단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.
	4등급	1등급 이하 또는 기준치로 회복할 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 그 다음 동일 또는 1단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.
피부 장애	1등급	현재 용량을 유지한다.
	2등급	현재 용량을 유지한다. 1주 안에 개선되지 않는 경우, 보류를 고려한다. 1등급 이하 또는 기준치로 회복하면, 동일 또는 1단계

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.</td></tr>
<tr><td></td><td>3등급 또는 4등급</td><td>임상적 상태를 매주 재평가하면서 최대 28일까지 보류한다.

1등급 이하 또는 기저치로 회복하면, 1단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">점막염</td><td>1등급</td><td>현재 용량을 유지한다.</td></tr>
<tr><td>2등급</td><td>현재 용량을 유지한다.

1주 안에 개선되지 않는 경우, 보류를 고려한다.

1등급 이하 또는 기준치로 회복하면, 동일 또는 1단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.</td></tr>
<tr><td>3등급 또는 4등급</td><td>임상적 상태를 매주 재평가하면서 최대 28일까지 보류한다.

1등급 이하 또는 기저치로 회복하면, 1단계 낮은 용량 수준에서 이 약의 투여를 다시 시작한다.</td></tr>
</table>
a국립암염구소 이상반응 표준 용어 기준(NCI CTCAE)을 사용하여 등급화 된 용량 조절

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

– 간 장애
경증 또는 중등도 간 장애 환자의 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간 장애 환자에 대하여 이용 가능한 데이터는 없다.</td></tr>
<tr><td rowspan="5">최종 허가 사항</td><td>허가일자</td><td>2022.11.24.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의 주의사항</td><td>붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및 사용기간</td><td>붙임 참조</td></tr>
</table>

	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		미국 2019.04.12. / 캐나다 2019.10.25.		
허가부서		허가총괄담당관	**허가담당자**	김남윤, 이근아, 이수정, 강석연, 권오상
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 김지명, 정주연, 김영림, 박윤주 (기시) 김윤경, 이경신, 손경훈 (위해성) 정희금, 박선임, 신경승
GMP* 평가부서		의약품품질과	**GMP 담당자**	정인식, 정명훈, 강영아

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

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.

○ 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 농도를 기반으로 한 용량 증가 치료 시작 후 14일에서 21일 사이에 혈청 인산염(PO_4) 농도를 평가하여야 한다. 혈청 인산염(PO_4) 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 수준에서 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, CSR[a]/RPED[b])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 Grade 1 또는 기준선으로 해소되면 1단계 낮은 용량에서 투여 시작
4등급	투여 영구 중단

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.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

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.

실험실적 검사 결과 이상을 포함하여 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 인산염 증가, 구내염, 피로, 크레아티닌 증가, 설사, 입 건조, 손발톱 박리증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 알칼리 인산 분해 효소 증가, 나트륨 감소, 식욕 감소, 알부민 감소, 미각 이상, 헤모글로빈 감소, 건성 피부, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 마그네슘 감소, 눈 건조, 탈모, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 변비, 인산염 감소, 복통, 칼슘 증가, 오심, 근골격 통증이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상반응(1% 이상)은 구내염, 손발톱 이영양증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 손발톱 주위염, 손발톱장애, 각막염, 손발톱 박리증 및 고인산혈증이었다. 환자의 1%에서 치명적인 결과를 초래한 이상반응은 급성 심근경색이었다.

중대한 이상반응은 환자의 41%에서 발생하였으며, 이 중 눈 장애가 10% 보고되었다.

이상반응으로 인한 영구적인 투여 중단은 환자의 13%에서 발생하였으며, 영구적인 투여 중단의 가장 흔한 원인은 눈 장애(6%)이었다.

투여 중단은 환자의 68%에서 발생하였으며, 투여 중단이 필요한 이상반응은 고인산혈증(24%),

구내염(17%), 눈 장애(17%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(8%)이었다.
용량 감소는 환자의 53%에서 발생하였으며, 감량을 필요로 한 이상반응은 눈 장애(23%), 구내염(15%), 고인산혈증(7%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군(7%), 손발톱 주위염(7%), 손발톱 이영양증(6%)이었다.

임상시험(BLC2001 2상)에서 1일 1회 8mg으로 치료받은 환자의 10 % 이상(모든 등급) 또는 5% 이상(3~4등급)에서 보고된 이상반응은 표 5.와 표 6. 에 제시되어 있다.

표 5. 이 약으로 치료받은 환자의 10% 이상(모든 등급) 또는 5% 이상(3~4등급)에서 보고된 이상반응

이상반응	이 약 8 mg/day (N=87)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)
모든 이상반응	100	67
각종 위장관 장애	92	24
구내염	56	9
설사	47	2
입 건조	45	0
변비	28	1
복통a	23	2
오심	21	1
구토	13	2
대사 및 영양 장애	90	16
식욕 감소	38	0
전신 장애 및 투여부위 병태	69	13
피로b	54	10
발열	14	1
피부 및 피하 조직 장애	75	16
손발톱 박리증c	41	10
건성 피부d	34	0
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군	26	6
탈모	26	0
손발톱 변색	11	0
각종 눈 장애	62	11
눈 건조e	28	6
시야 흐림	17	0
눈물 분비 증가	10	0
각종 신경계 장애	57	5
미각 이상	37	1
감염 및 기생충 감염	56	20
손발톱 주위염	17	3
요로감염	17	6
결막염	11	0
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	40	7
구인두 통증	11	1
호흡곤란f	10	2

신장 및 요로 장애	38	10
혈뇨	11	2
근골격 및 결합조직 장애	31	0
근골격 통증g	20	0
관절통	11	0
임상 검사	44	5
체중 감소h	16	0

a 복통, 복부 불편감, 상복부 통증, 하복부 통증 포함
b 피로, 무력증, 기면 및 병감(권태) 포함
c 손발톱 박리증, 손발톱 파손, 손발톱 장애, 손발톱 이영양증 및 손발톱 능선 형성 포함
d 건성 피부 및 구강건조증 포함
e 눈 건조, 안 건조증, 각막염, 이물감, 각막미란 포함
f 호흡곤란, 노작성 호흡곤란 포함
g 등허리 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근골격성 흉부 통증, 경부 통증, 사지 통증 포함
h 체중 감소 및 악액질 포함

표 6. 이 약으로 치료받은 환자의 10% 이상(모든 등급) 또는 5% 이상(3~4등급)에서 보고된 실험실적 검사결과 이상

이상반응	이 약 8 mg/day (N=86a)	
	모든 등급(%)	3~4등급(%)
혈액학		
헤모글로빈 감소	35	3
혈소판 감소	19	1
백혈구 감소	17	0
호중구 감소	10	2
임상화학		
인산염 증가	76	1
크레아티닌 증가	52	5
나트륨 감소	40	16
알라닌 아미노전이효소 증가	41	1
알칼리 인산 분해 효소 증가	41	1
알부민 감소	37	0
아스파르트산 아미노전이 효소 증가	30	0
마그네슘 감소	30	1
인산염 감소	24	9
칼슘 증가	22	3
칼륨 증가	16	0
공복 혈당 감소	10	0

a 87명 중 1명은 실험실 검사를 받지 않음

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

다른 티로신 키나아제 억제제와 마찬가지로 이 약 투여 시 중심장액성 망막병증/망막 색소 상피 박리(CSR/RPED)를 포함한 눈 장애가 발생할 수 있다. 가장 흔하게 보고된 중심장액성 망막병증(CSR) 사건은 맥락 망막 병증(8%), 망막 박리(5%) 및 망막 색소 상피 박리(5%)이었다. CSR은 BLC2001 연구에서 1일 8mg 용량으로 이 약으로 치료받은 23명의 환자(23%)에서 관찰되었다. 비정상 암슬러 격자 검사 결과는 CSR이 발생한 대부분의 환자(70%)에서 확인되었으며, 대부분이 1등급과 2등급이었다. BLC2001 연구에서, CSR은 12명의 환자에서 회복되었으며, 11명의 환자는 진행 중이었고, 그 중 많은 환자들의 중증도가 개선되었으며, 대부분 1등급이었다. CSR로 인해 환자의 8.1%는 투여 일시 중지, 13.1%는 용량 감소가 있었으며, 3명의 환자(3%)가 이 약을 중단했다. 눈 건조(19%)과 시야 흐림(17%)을 포함하여 환자의 55%에서 CSR 이외의 눈 장애가 발생했다.

이 약으로 치료를 시작하기 전에 암슬러 격자 검사, 안저 검안경 검사, 시력 및 가능한 경우 광간섭 단층술을 사용하여 환자의 눈 장애 여부를 검사한다. 눈 건조를 예방하고 치료하기 위해 인공 눈물 대체물, 수분 공급 또는 윤활 안구 젤 또는 연고를 자주, 깨어 있는 시간 동안 적어도 2시간마다 사용한다. 중대한 치료 관련 눈 건조는 안과 의사에게 진단을 의뢰해야 한다. 그 후 매월 환자를 검사하고, 이상이 관찰되거나 언제라도 환자가 눈 관련 사건 또는 시각 장애를 보고하는 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 76%에서 고인산혈증이 보고되었으며, 모든 등급의 고인산혈증 이상반응의 발병 시간의 중앙값은 투여 시작 후 20일(범위 8~116일)이었다. 환자의 32%는 이 약을 투여받는 동안 인산염 결합제를 투여받았으며, 0.3%에서 피부 석회화, 비요독성 칼시필락시스 및 혈관 석회화가 관찰되었다.

치료 전반에 걸쳐 고인산혈증을 모니터링해야 하며, 모든 환자는 1일 600 ~ 800mg의 인산염을 섭취하도록 식이를 제한해야 하고, 혈청 인산염 농도가 7.0mg/dL 이상인 경우에는 5.5mg/dL 미만으로 돌아올 때까지 칼슘이 포함되어 있지 않은 인산염 결합제(예, 세벨라머 탄산염) 추가를 고려할 수 있다.

4) 배태자 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.

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 관

찰하여야 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.

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

이 약과 CYP3A4 기질의 병용투여는 CYP3A4 기질의 혈중 농도를 변화시킬 수 있다. 이 약과 치료영역이 좁은 CYP3A4에 민감한 기질의 병용투여는 피해야 한다.

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 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
얼다피티닙은 사람의 심장 재분극 또는 기타 심전도 매개 변수들에 영향을 미치지 않는다. 노출-QT분석은 1상, 공개 라벨, 용량 증량 연구에서 암 환자 187명을 대상으로 0.5~12 mg의 용량 범위에 대하여 수행하였다. 노출-반응 분석은 일관되게 얼다피티닙 혈장 농도와 QTc 간격의 변화 사이에 유의한 관계가 없음을 나타냈다. 최고 임상 용량(9 mg)의 Cmax에서 양측 90% 상위신뢰구간은 2.5ms 이하였다.

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 99.76% 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 선택적 FGFR 유전자 변이를 가진 요로상피암종 종양

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 받거나 이후에 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 79%는 내장 전이가 있었다. 유효성 결과는 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v.1.1을 사용한 객관적 반응률(Objective response rate, ORR)에 기초하였다(표 7. 참조).

표 7. BLC2001 연구의 유효성 결과

평가변수	IRRC 평가	연구자 평가
	N=87	N=87
객관적 반응률 (ORR) (%) 95% CI (%)	32.2 (22.4, 42.0)	40.2 (29.9, 50.5)
완전 관해 (Complete response, CR) (%)	2.3	3.4
부분 관해 (Partial response, PR) (%)	29.9	36.8
불변 (Stable disease, SD) (%)	46.0	39.1
진행 (Progressive disease, PD) (%)	18.4	18.4
질병통제율 (CR+PR+SD) (%) 95% CI (%)	78 (69.5, 86.8)	79.3 (70.8, 87.8)
반응지속기간(Duration of Response) 중앙값 (개월) 95% CI (%)	5.4 (4.2, 6.9)	5.6 (4.2, 7.0)

종양반응시간(Time to Response)(개월) 범위 (개월)	1.4 (1.2, 4.0)	1.4 (1.3, 5.5)
무진행생존기간(Progression Free Survival) 중앙값 (개월) 95% CI (%) (개월)	5.5 (4.0, 5.6)	5.5 (4.0, 5.7)
전체생존기간(Overall Survival) 중앙값 (개월) 95% CI(%) (개월)	12.0 (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.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음(희귀의약품)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(희귀의약품)**

○ **(시판 후 임상시험)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처고시) 제7조제6호마목에 근거하여 ‘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 환자’에 대한 치료적확증임상시험자료(임상시험번호 BCL3001) 결과보고서를 2025.9.30.까지 제출할 것

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2 제1항제2호 <붙임 2 참조>

1.5 개량신약 지정 여부

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2021.11.30.	2021.11.30.	2021.11.30.	2021.11.30.	-
보완요청 일자	2022.02.04.	2022.01.21.	2022.01.24.	2022.02.24.	-
보완접수 일자	2022.09.02.	2022.09.02.	2022.09.02.	2022.09.22.	-
최종처리 일자	2022.11.24.	2022.09.20.	2022.10.27.	2022.11.08.	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 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) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 독성 및 약리시험에 관한 자료의 경우, 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항에 따라 개발국(첫 승인국가 : 미국) 이외 사용국이 있는 품목으로 당해연도를 포함한 3년 이내 외국의 의약품집(캐나다 의약품집)에 수재된 품목에 해당하여 면제요청함, 타당
- 주요 임상시험은 BLC2001 2상 시험으로 적어도 1차 이상의 선행 전신 화학요법을 받은 후 질병의 진행을 보인 전이성 또는 절제 불가능한 요로상피암 환자를 대상으로 함
- 해당군에서 평가된 ORR은 시험자 40.2%, 독립적 평가자 32.2%로 허가된 해당 적응증 치료제인 펨브롤리주맙(21%) 보다 높은 반응율을 보임(외부 비교자료 근거)
- PFS 5.5개월, OS 12개월로 알려진 치료제보다 향상된 결과를 보였음
- 안전성 측면에서 약물의 약리작용에서 기인한 고인산혈증(PD지표임)이 발생하였고 특별관심 이상반응으로 눈장애(중심장액성 망막 병증), 손발톱 및 피부장애가 발생하였음, 용법용량의 용량조절 및/또는 위해성 관리계획을 통해 관리함
- 약물 대사가 CYP2C9 및 CYP3A4에 의해 대부분 이루어지며 이 약 또한 CYP3A4의 민감한 기질에 영향을 줄 수 있는 가해자로 작용할 수 있으므로 이에 대한 용량조절 제안이 필요함(상호작용 항에 병용투여 시 용량조절에 대한 설명 미흡, CYP2C9 느린 대사자에서 약물 투여에 대한 안내 문구 추가)

[약어 및 정의]

ACS	American Cancer Society
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AECI	Adverse event of clinical importance
AESI	Adverse event of special interest
BCRP	Breast cancer resistance protein
CI	Confidence Interval
CR	Complete response
CYP	Cytochrome P450
DCR	Disease control rate
DOR	Duration of response
ECG	Electrocardiogram
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
IRRC	Independent radiologic review committee
ORR	Objective response rate
hERG	Human ether-a-go-go related gene
OAB	Overactive bladder
OS	Overall survival
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetic model
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PT	Preferred Term
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPE	Retinal pigment epithelium
TCC	Transitional cell carcinoma
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEAE	Treatment-emergent adverse event

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 발베사정3밀리그램, 4밀리그램, 5밀리그램(얼다피티닙)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 항악성종양제 (421)
- 민원인이 신청한 효능효과, 용법용량, 대상환자 연령 등을 요약기재: 검토서 참조
- 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.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 요로상피암종(이행세포암)은 신우 및 요관, 방광, 요도 근위 2/3까지, 이행세포가 존재하는 모든 곳에서 발생이 가능합니다. 90% 이상의 요로상피암종은 방광에서 기원하며, 8%는 신우에서, 2%는 요관 및 요도에서 기원합니다. (대한비뇨기종양학회 진료지침 중)
- 수술이 불가능한 전이성 질병에 대한 일차 화학요법으로는 gemcitabine과 cisplatin의 병용 또는 methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC)이 있으며 (NCCN, 방광암 2016), 백금-기반 화학요법 후 진행한 환자에 대해서는 최근에 승인을 받은 면역요법제가 표준 요법이 되었습니다. 또한, 미국 NCCN (버전 5; Spiess 2017)의 가이드라인에 따라, docetaxel, nab-paclitaxel, pemetrexed 및 gemcitabine도 선별된 환자에 대한 이차 선택으로 간주될 수 있습니다. 이러한 제제/요법에서 10% - 20% 범위의 객관적 반응률이 관찰되었기 때문에, 환자의 대부분은 여전히 만족할 만한 치료 선택이 없는 상황입니다 (Culine 2006, Lorusso 1998, McCaffrey 1997, Sweeney 2006, Witte 1997).
- 2017년 5월에, PD-1과 그 리간드의 상호작용을 차단하는 단클론성 항체인 pembrolizumab가 백금-함유 화학요법 도중 또는 이후에, 또는 백금-함유 화학요법으로 수술전 또는 수술후 보조 치료 12개월 이내에 질병의 진행을 경험한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 이차 치료를 위해 FDA로부터 완전한 승인을 받았습니다. 이 적응증에서, pembrolizumab은 화학요법에 비해 OS의 유의한 개선을 입증하였습니다 (KEYNOTE 045 임상시험). OS 중앙값은 pembrolizumab에서 10.3개월이었고 이에 비해 화학요법에서는 7.4개월이었습니다 (위험비 (HR), 0.73; P=0.004). 면역요법에서 객관적 반응률 (ORR) 21% 역시 화학요법의 11%에 비해 현저하게 우수하였습니다 (P=0.002) (KeytrudaTM 처방 정보 2018). 유의할 점은, 반응하는 환자는 종종 지속 반응을 보이며, 이는 항-PD-(L)1 치료의 주요 속성입니다. 그러나 항 PD (L)1 치료는 대장염 및 장 천공의 위장관 반응; 간염; 갑상선염 및 부신기능부전과 같은 내분비병증; 폐렴, 신염; 그리고 Guillain-Barre 증후군 및 중증 근무력증과 같은 신경 질환 등의 잠재적으로 중대하고 종종 사망을 초래하는 고유한 면역-관련 이상반응을 수반합니다 (Kumar 2017;17). PD-L1을 표적으로 하는 단클론성 항체인 atezolizumab에서는

pembrolizumab에서 관찰된 생존 이득이 관찰되지 않았습니다. Atezolizumab은 ORR이 모든 환자에서 14.8%이고 PD-L1 발현에 대해 고도 양성으로 분류된 환자에서 26.0%인 단일군 임상시험 (IMVigor210, n=310)을 근거로 가속 승인을 취득하였지만 (TecentriqTM 처방 정보 2018), 제3상 임상시험 (IMvigor211)은 전체 생존의 일차 평가변수를 충족하지 못했습니다 (Powles 2017).

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 고인산혈증, 눈 장애

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

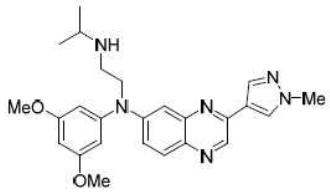
- 희귀의약품지정(2019.05.01.)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 얼다피티닙
- 일반명 : Erdafitinib
- 분자식 : $C_{25}H_{30}N_6O^2$ (MW 446.56)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)
□ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	이중 PE bag	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험(온도, 습도, 광): 제출(수용액 상태에서의 시험조건 - 광선, 온도, pH 포함)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터: PVC-PCTFE 필름 PTP 호일: 알루미늄	적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

- 가혹시험: 제출(온도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 36개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항에 따라 면제

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료 (CTD 5.3)

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가 당시 제출자료 증명(미국)

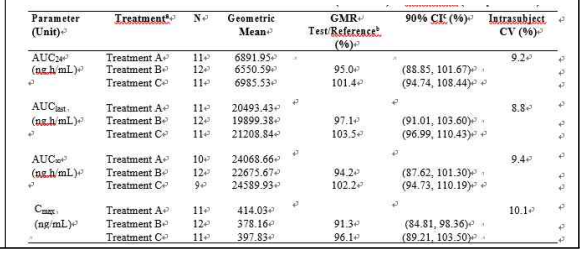
6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 6건, 2상 1건, 3상 0건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 BLC2001임

6.3. 생물약제학시험 (CTD 5.3.1)

- 제제의 개발과정에서 제제처방이나 제조방법이 변경되는 경우, 변경 전후 의약품을 비교하는 약동학(PK) 시험이나 비교용출시험

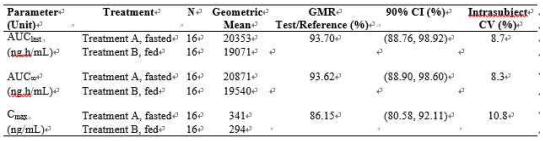
<table>
<tr><th>시험 번호</th><th>디자인</th><th>시험 대상자</th><th>투여방법, 기간</th><th>평가 변수</th><th>시험결과</th></tr>
<tr><td>EDI1002</td><td>공개, 2교차</td><td>건강 성인</td><td>Treatment A (시험): 10-mg 얼다피티닙 정제(2×5-mg 경구용 필름 코팅정s).
Treatment B (대조): 10-mg 얼다피티닙 경구용 용액(0.5-mg/mL 경구용 용액) 복용 2시간 후 100 µg JNJ-61818549 (13C-표지 얼다피티닙) (0.1-mg/mL IV 주사용 용액)</td><td>약동학</td><td>평균 tmax는 정제에 대해 3.50시간이었고 용액에 대해 2.10시간이었으며, 평균 t1/2은 정제에 대해 53.8시간이었고 용액에 대해 52.2시간이었다(Appendix 6). 평균 Cmax 및 AUC는 정제와 용액 간에 유사했다(Table 9). 정제와 경구용 용액의 AUC 및 Cmax의 GMR에 대한 90% CI는 모두 유사한 생체이용률을 나타내는 80% ~ 125% 한계 이내였다.
<table>
<tr><th>Parameter (Unit)</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Geometric Mean</th><th>GMR Test/Reference (%)</th><th>90% CI (%)</th></tr>
<tr><td>AUC24 (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Oral solution</td><td>8
8</td><td>5937.48
5988.18</td><td>99.2</td><td>(93.92, 104.68)</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Oral solution</td><td>8
8</td><td>18930.71
19118.60</td><td>99.0</td><td>(92.86, 105.58)</td></tr>
<tr><td>AUC∞ (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Oral solution</td><td>6
6</td><td>24281.01
23845.92</td><td>101.8</td><td>(92.65, 111.91)</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>Tablet
Oral solution</td><td>8
8</td><td>341.81
350.41</td><td>97.5</td><td>(88.75, 107.21)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>EDI1003</td><td>공개, 2교차</td><td>건강 성인</td><td>Treatment A (시험): tmax (~2시간)에 단회 IV 용량의 100-µg JNJ-61818549 (13C-표지 얼다피티닙) + 2시간 PK 검체 채취 후 10-mg 얼다피티닙 정제(2×5-mg 경구용 필름 코팅정)
Treatment B (대조): 10-mg 얼다피티닙 캡슐.</td><td>약동학</td><td>평균 tmax는 정제와 캡슐 모두에 대해 3.00시간이었으며, 평균 t1/2은 정제에 대해 49.1시간이었고 캡슐에 대해 49.7시간이었다(Appendix 6). 평균 Cmax 및 AUC는 정제와 캡슐 간에 유사해다(Table 10). 정제와 캡슐의 AUC 및 Cmax의 GMR에 대한 90% CI는 모두 유사한 생체이용률을 나타내는 80% ~ 125% 한계 이내였다.
<table>
<tr><th>Parameter (Unit)</th><th>Treatment</th><th>N</th><th>Geometric Mean</th><th>GMR Test/Reference (%)</th><th>90% CI (%)</th><th>Intrasubject CV (%)</th></tr>
<tr><td>AUC24 (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Capsule</td><td>12
12</td><td>6281.36
6485.19</td><td>96.9</td><td>(90.99, 103.10)</td><td>8.5</td></tr>
<tr><td>AUClast (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Capsule</td><td>12
12</td><td>20655.43
21730.47</td><td>95.1</td><td>(87.59, 103.15)</td><td>11.2</td></tr>
<tr><td>AUC∞ (ng.h/mL)</td><td>Tablet
Capsule</td><td>11
11</td><td>24391.30
24946.82</td><td>97.8</td><td>(92.78, 103.04)</td><td>6.8</td></tr>
<tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>Tablet
Capsule</td><td>12
12</td><td>340.68
356.95</td><td>95.4</td><td>(89.96, 101.26)</td><td>8.1</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>EDI1004</td><td>공개, 3교차</td><td>건강 성인</td><td>Treatment A (대조): 10 mg 얼다피티닙 (2×5-mg 정제), API PSD 17 µ의 G018.
Treatment B (시험): 10 mg 얼다피티닙 (2×5-mg 정제), API PSD 78 µ의 G025
Treatment C (시험): 10 mg 얼다피티닙 (2×5-mg 정제), API PSD 119 µ의 G025</td><td>약동학</td><td>평균 tmax는 Treatment A에 대해 2.00시간, Treatment B에 대해 2.51시간 및 Treatment C에 대해 2.99시간이었고, 평균 t1/2은 Treatment A에 대해 50.7시간, Treatment B에 대해 46.0시간 및 Treatment C에 대해 50.2시간이었다(Appendix 6). AUC∞를 바탕으로, 상대 생체이용률은 대조 임상 정제 제제와 비교하여 Treatment B에 대해 약 94%이고 Treatment C에 대해 약 102%였다(Table 11). 각 AUC 파라미터에 대한 90% CI는 87.62% ~ 110.43%였으며, 이는 80% ~ 125% 범위 이내였다. Treatment B 및 C에 대한 90% CI 역시 80%</td></tr>
</table>

					~ 125% 범위 이내였다. 

Parameter (Unit)	Treatment[a]	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference[b] (%)	90% CI[c] (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{24} (ng.h/mL)	Treatment A	11	6891.95			9.2
	Treatment B	12	6550.59	95.0	(88.85, 101.67)	
	Treatment C	11	6985.53	101.4	(94.74, 108.44)	
AUC_{last} (ng.h/mL)	Treatment A	11	20493.43			8.8
	Treatment B	12	19899.38	97.1	(91.01, 103.60)	
	Treatment C	11	21208.84	103.5	(96.99, 110.43)	
AUC_{∞} (ng.h/mL)	Treatment A	10	24068.66			9.4
	Treatment B	12	22675.67	94.2	(87.62, 101.30)	
	Treatment C	9	24589.93	102.2	(94.73, 110.19)	
C_{max} (ng/mL)	Treatment A	11	414.03			10.1
	Treatment B	12	378.16	91.3	(84.81, 98.36)	
	Treatment C	11	397.83	96.1	(89.21, 103.50)	

• (식이영향평가) BA 및 BE 판정에 대한 음식물의 영향(음식물의 종류 또는 음식물의 섭취시간에 의한 영향)에 대한 시험

이 약은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 복용한 후 구토를 하더라도, 다음날 복용일정에 맞추어 복용한다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
EDI1006	공개, 2교차	건강성인	Treatment A, 공복 (대조): 공복 상태(≥10시간) 하에 단회 용량의 9 mg 엘다피티닙 (1×4-mg 정제와 1×5-mg 정제). Treatment B, 식후 (시험): 야간 공복(≥10시간) 후, 고지방 및 고열량 아침식사가 제공되었고 30분 이내에 섭취해야 했다. 아침식사 30분 후에 단회 용량의 9 mg 엘다피티닙 (1×4-mg 정제와 1×5-mg 정제)을 투여하였다.	약동학	평균 최대 엘다피티닙 혈장 농도는 공복(Treatment A) 상태에 비해 식후(Treatment B) 하에 약간 더 낮았고 다소 나중에 발생하였다. 평균 tmax는 공복 상태 하에 2.52시간이었고 식후 상태 하에 3.98시간이었으며, 평균 t1/2은 공복 상태 하에 69.5시간이었고 식후 상태 하에 63.3시간이었다. 

Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	GMR Test/Reference (%)	90% CI (%)	Intrasubject CV (%)
AUC_{last} (ng.h/mL)	Treatment A, fasted	16	20353	93.70	(88.76, 98.92)	8.7
	Treatment B, fed	16	19071			
AUC_{∞} (ng.h/mL)	Treatment A, fasted	16	20871	93.62	(88.90, 98.60)	8.3
	Treatment B, fed	16	19540			
C_{max} (ng/mL)	Treatment A, fasted	16	341	86.15	(80.58, 92.11)	10.8
	Treatment B, fed	16	294			

6.4. 임상약리시험 (CTD 5.3.3 및 5.3.4)

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
EDI1001	공개, 용량증량	얼다피티닙의 광범위한 용량 수준(0.5~12 mg)과 2가지 투여용법(최대 12 mg의 1일 1회 투여 또는 10 mg 또는 12 mg의 간헐적인 용량(7일간 투여/7일간 투여중지))을 평가하였다. 일본인 시험대상자를 대상으로 하는 PK 시험 (GAC1001)은 2~6 mg 범위의 1일 1회 용량과 10 mg 또는 12 mg의 간헐적인 용량(7일간 투여/7일간 투여중지)를 평가하였다. FGFR 변화 유형에 따라 층	투여용량설정, 약동학	• 단회 투여와 1일 1회 반복 투여 이후, 얼다피티닙 노출 변수(최대혈장농도[Cmax]와 혈장농도-시간 곡선하 면적[AUC])는 0.5~12 mg의 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가하였다(EDI1001). • 얼다피티닙 반복 용량의 PK는 시간 의존적이지 않았으며 2주간의 일일 투여 이후 항정상태에 도달하였다. • 1일 1회 투여용법 시에, 일일 투여 이후 0시간부터 24시간까지 AUC의 평균(변동계수[CV%]) 항정상태 누적비(AUCτ)는 4.07(32.0%)로서 58.9시간의 평균 유효 반감기(t1/2)에 해당되었다. • 제안된 초기용량인 1일 1회 8 mg의 투여 이후 얼다피티닙의 항정상태에서의 총 Cmax에 대한 평균(CV%), AUCτ에 대한 평균(CV%) 및 최소혈장농도(Cmin)에 대한 평균(CV%)은 각각 1399 ng/mL(50.8%), 29268 ng.h/mL(59.9%) 및 936 ng/mL(64.9%)였으며 유리 Cmax, AUCτ 및 Cmin에

시험 번호	디자인	시험 대상자	투여방법, 기간	평가 변수	시험결과
		화된 다양한 종양환자 대상			대한 평균(CV%)은 각각 4.17 ng/mL(39.9%), 81.5 ng.h/mL(34.5%) 및 2.69 ng/mL (43.1%)였다(시험 EDI1001의 모든 일일 용량에 걸쳐 통합하고 용량 표준화하였을 경우). 얼다피티닙 혈장농도의 최고치-최저치 변동은 낮았고, 일일 용량 투여 중의 항정상태에서 평균(CV%) 최고혈장농도-최저혈장농도 비(peak-to-trough ratio, PTR)는 1.47 (23.3%)였다(시험 EDI1001의 모든 일일 용량에 걸쳐 통합하였을 경우).
EDI1005	물질수지	시험대상자는 공복 상태에서 14C-얼다피티닙과 혼합된 용액(0.5 mg/mL)으로 제공되고 방사성동위원소로 표지되지 않은 얼다피티닙의 단일 경구 용량 12 mg을 투여받았다. 건강한 성인, 8명		CYP2D6 유전형에 따른 약동학 차이, 배설	CYP2D6 광범위 대사자와 느린 대사자의 PK 데이터 비교는 CYP2D6이 얼다피티닙의 소실에 관련되지 않았다는 점을 시사하였다. 방사능의 평균 총 회수율은 투여용량의 87.4%였다. 즉, 투여용량의 18.7%와 68.7%가 각각 소변과 대변을 통해 회수되었다. 소변을 통해 배설된 대사되지 않은 얼다피티닙은 평균적으로 투여용량의 13.3%를 차지하였다. 대사체 동정 분석은 대사되지 않은 약물과 M6이 대변과 소변 내에 존재하는 가장 대표적인 종이었음을 보여주었다.
GAC1001	1상, 공개, 일본인 대상	1차 연속적인 용량 코호트의 시험대상자들은 2 mg/day로 치료받았고 이후의 코호트들은 증량된 용량(4 mg/day와 6 mg/day)을 투여받았다. 1차 간헐적인 용량 코호트의 시험대상자들은 7일간 10 mg/day로 치료받고 7일간 투여를 중지하였으며 이후의 코호트는 7일간 12 mg/day을 투여받고 7일간 투여를 중지하였다. 진행성 또는 불응성 고형종양 또는 림프종 시험대상자 19명		안전성, 약동학	Cmax와 AUC는 1일차와 8일차 (10 mg 및 12 mg 간헐적인 용량 코호트의 경우에는 7일차)에 용량 증량에 따라 증가하였다. tmax 중앙값의 범위는 1일차의 1차 용량 이후에는 2~3시간이었고 반복 일일 용량 투여 이후에는 3~6시간이었다. 얼다피티닙 혈장 유리 분획의 최고농도는 1차 용량으로부터 3~4시간 이후에 나타났다. 결과를 근거로 볼 때, 12 mg(7일간 투여/7일간 투여중지)으로 용량을 상향 적정할 수 있는 초기 투여용량인 10 mg(7일간 투여/7일간 투여중지)은 RP2D인 것으로 생각되었다. 최대내성용량에는 도달하지 않았다. Cmax와 AUC는 치료기간의 1일차 및 8일차(10 mg 및 12 mg의 간헐적인 용량 코호트의 경우에는 7일차)에 얼다피티닙의 용량 증량에 따라 증가하였다. tmax 중앙값의 범위는 1일차의 얼다피티닙 1차 용량 이후에는 2~3시간이었고 반복 일일 용량 투여 이후에는 3~6시간이었다.
BLC2001	2상, 공개, 주요 임상시험	10 mg의 간헐적인 용량(7일간 투여/7일간 투여중지)(1번 투여용법)과 1일 1회 6 mg(2번 투여용법) 등 2가지 투여용법을 선택하였다. 1차 중간 분석 이후, 시험 BLC2001에서는 1일 1회 8 mg을 임상 권장용량으로 선택하고 평가하였다(3번 투여용법). 전이성 또는 국소 진행성 요로상피세포암이 있고 시스플라틴(cisplatin) 치료에 부적격했던(항암화학요법 무경험) 시험대상자 또는 선행 전신 항암화학요법을 최소 1회 받은 이후에 질병이 진행되었던 시험대상자로서 특정 FGFR 유전자 변화가 발생하여 선택된 시험대상자		ORR, 약동학	제안된 임상 투여용법인 1일 1회 8 mg(3번 투여용법)에서, 투여 시점으로부터 2시간 이후와 4시간 이후 얼다피티닙의 평균 혈장농도는 Cmax와 대략적으로 일치하였으며, 제1치료주기 1일차에는 각각 373.0 ng/mL와 365.3 ng/mL였고, 8 mg 용량으로 계속 치료한 시험대상자들을 대상으로 하는 제1치료주기 21일차에는 각각 1371.4 ng/mL와 1329.9 ng/mL였으며, 일일 투여 시의 누적 정도와 일치하였다. 제1치료주기 21일차에 8 mg 용량으로 계속 치료한 시험대상자들의 평균 항정상태 Cmin은 1097.5 ng/mL였다. 9 mg으로 용량을 증량한 시험대상자들의 경우, 용량 증량에 따른 얼다피티닙 농도의 증가는 대체로 모든 명목 시점에서 관찰되었으며 용량을 6 mg으로 감량한 시험대상자들의 경우, 감량에 따른 감소가 일반적으로 관찰되었다 (Mod5.3.5.2/BLC2001/Sec7.1.4).

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

• 신장애 환자

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

pop-PK 모델링 결과
신장애: 신배설률이 낮기 때문에(13.3%), 신장애는 얼다피티닙의 PK에 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지 않는다. 시험 EDI1001의 사후 하위집단 분석은 모든 용량수준에서의 단일 용량과 반복 용량 이후 경증 신장애 시험대상자(n=36)와 중등증 신장애 시험대상자(n=2)의 얼다피티닙 노출이 정상적인 신기능을 지닌 시험대상자(n=39)와 유사하였음을 보여주었다. 집단 PK 분석 시에, 경증 신장애 시험대상자와 중등증 신장애 시험대상자의 평균 항정상태 노출은 정상적인 신기능을 지닌 시험대상자에 비해 각각 17.4%와 18.0% 더 낮았다. 이러한 영향의 이유는 명확하지 않았다. 경증 또는 중등증 신장애 시험대상자의 경우 용량 조정은 필요하지 않다. 중증 신장애 시험대상자의 데이터는 입수 불가능하다.

• 간장애 환자

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

pop-PK 모델링 결과
집단 PK 분석에서 얼다피티닙 노출(AUC)에 대한 (미국 국립암연구소의 기준에 따른) 경증 간장애의 통계적으로 유의한 영향은 경증 간장애 시험대상자 69명과 중등증 간장애 시험대상자 1명의 데이터를 근거로 볼 때 명백하지 않았다. 경증 간장애 시험대상자의 경우 용량 조정은 필요하지 않다. 중등증 또는 중증 간장애 시험대상자의 경우에는 제한적인 데이터가 제공되었거나 데이터가 존재하지 않는다.

– 추가제출자료

Study 42756493EDI1008
총 얼다피티닙에 대해 간기능 정상 시험대상자와 비교하여 경증 및 중등증 간장애 시험대상자의 AUC∞에 대한 기하평균 비율은 각각 82.28% (90% 신뢰구간 [CI]: 54.98% ~ 123.13%) 및 84.89% (90% CI: 55.24% ~ 130.45%)였다. 총 얼다피티닙에 대해 간기능 정상 시험대상자와 비교하여 극단치(outlier)를 나타낸 1명을 제외한 경증 및 중등증 간장애 시험대상자의 AUC∞에 대한 기하평균 비율은 61.47% (90% CI: 43.66% ~ 86.55%)였다. 비결합형 얼다피티닙(free erdafitinib)에 대해 간기능 정상 시험대상자와 비교하여 경증 및 중등증 간장애 시험대상자의 AUC∞에 대한 기하평균 비율은 각각 95.22% (90% CI: 75.85% ~ 119.54%) 및 106.73% (90% CI: 83.75% ~ 136.02%)였다. 비결합형 얼다피티닙에 대해 간기능 정상 시험대상자와 비교하여 극단치(outlier)를 나타낸 1명을 제외한 중등증 간장애 시험대상자의 AUC∞에 대한 기하평균 비율은 87.51% (90% CI: 73.55% ~ 104.12%)였다.

• 유전적 다형성

CYP2C9 유전형: CYP2C9는 얼다피티닙의 총 청소율 중 약 39%를 차지한다. CYP2C9 *1/*2 유전형을 지닌 시험대상자와 CYP2C9 *1/*3 유전형을 지닌 시험대상자의 얼다피티닙 노출은 자연형 유전자를 지닌 시험대상자와 유사하였으며(EDI1007), 이러한 시험대상자군에 대한 PBPK 시뮬레이션에서도 유사한 결과를 얻었다. 다른 유전형(예: *2/*2, *2/*3 및 *3/*3)을 특징으로 하는 시험대상자의 데이터는 입수 불가능하다. PBPK 시뮬레이션은 CYP2C9 *2/*2 시험대상자와 CYP2C9 *2/*3 시험대상자의 얼다피티닙 노출에서 임상적으로 유의미한 변화가 발생하지 않는다는 점을 시사하였다. 다양한 인종 집단의 0.4~3%에 해당되는 것으로 추정되고, 다양하고 이질적인 2C9 느린 대사자군 중에서 최악의 상황에 해당되는 CYP2C9 *3/*3 유전형 시험대상자의 얼다피티닙 노출은 50% 증가할 것으로 예측된다. 집단 PK 분석에 따른 CL/F의 분포는 정규분포에서 유의하게 벗어나지 않았으며 이상치의 존재를 시사하지 않았다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

• 약물-약물상호작용(DDI)

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. 이 약을 CYP2C9 또는 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 경우, 이상 반응에 대한 임상적 모니터링에 따라 1~2mg씩 조심스럽게 증량하고 2~3주 간격으로 점진적으로 조절할 수 있다. 강력한 유도제를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 내약성에 따라 조절할 수 있다.

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 좁은 치료지수의 P-당단백질 기질 경구제는 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 얼다피티닙 투여 최소 6시간 전 또는 후에 복용해야 한다.

시험번호	디자인	시험대상자	투여방법, 기간	평가변수	시험결과
EDI1007	1상, 무작위배정, 교차	건강한 성인	A 치료용법(얼다피티닙 단독요법): 얼다피티닙의 단일 경구 용량 4 mg(4 mg 정제 × 1정)을 1일차에 투여한다. B 치료용법(얼다피티닙 + 플루코나졸 병용요법): 플루코나졸의 1일 1회 경구용량 400 mg(100 mg 캡슐 × 4정)을 1일차부터 11일차까지 투여하고, 5일차의 플루코나졸 투여 시점으로부터 30±10분 이후에 얼다피티닙의 단일 경구 용량 4 mg(4 mg 정제 × 1정) 을 투여한다. C 치료용법(얼다피티닙 + 이트라코나졸 병용요법): 이트라코나졸의 1일 1회 경구용량 200 mg(100 mg 캡슐 × 2정)을 1일차부터 11일차까지 투여하고 5일차의 이트라코나졸 투여 시점으로부터 30±10분 후에 얼다피티닙의 단일 경구 용량 4 mg(4 mg 정제 × 1정)을 투여한다 (CYP2C9*1/*3을 특징으로 하는 시험대상자들은 이 치료군에 적격하지 않았다).	약동학	얼다피티닙을 플루코나졸(CYP2C9와 CYP3A의 억제제)과 병용 투여했을 경우를 얼다피티닙을 단독 투여했을 경우와 비교했을 때, 얼다피티닙 단일 용량의 Cmax 비, AUC0-168 비, AUClast 비 및 AUC∞ 비는 각각 1.21, 1.38, 1.49 및 1.48이었다. 얼다피티닙을 이트라코나졸(CYP3A4와 P-gp의 억제제)와 병용 투여했을 경우를 얼다피티닙을 단독 투여했을 경우와 비교했을 때, Cmax는 치료용법 간에 유사하였고 얼다피티닙의 AUC0-168 비, AUClast 비 및 AUC∞ 비는 각각 1.20, 1.33 및 1.34였다. 얼다피티닙의 단일 용량을 이트라코나졸(CYP3A와 P-gp의 억제제)이 존재하는 상태에서 투여했을 경우를 얼다피티닙의 단일 용량을 단독 투여했을 경우와 비교했을 때, 얼다피티닙의 총 배설량 비, M6의 총 배설량 비 및 대사체-모약물 비는 각각 1.09, 1.21 및 1.11이었다.

pop-PK 모델링 결과
PBPK 모형에서의 청소율은 CYP3A4(20%)와 CYP2C9 (39%)에 의한 대사의 조합, 신청소율(13%), 장 분비(21%, 담도 청소율로서 구현됨) 및 추가적인 간 청소율(8%)로 구성되었다. 얼다피티닙의 청소율에 관련된 다양한 경로는 이 약물이 억제제와의 약물상호작용과 유도제와의 약물상호작용에 덜 민감하도록 만든다. 환자군을 대상으로 약물상호작용 가능성을 자세히 평가하기 위해 PBPK 모형을 사용하였다. 1일 1회 9 mg의 용량의 얼다피티닙을 투여받은 암 시험대상자를 대상으로 하는 이트라코나졸 1일 1회 200 mg 또는 플루코나

졸 1일 1회 400 mg을 이용한 약물상호작용 시뮬레이션은 시뮬레이션된 약물상호작용 효과와 시험 EDI1007에서 4 mg의 얼다피티닙을 투여받은 건강한 시험대상자에게서 관찰된 약물상호작용 효과가 유사하다는 점을 시사하였다. (일반 인구의 약 3%인 것으로 추정되며 다양하고 이질적인 2C9 느린 대사자군의 최악의 상황에 해당하는) CYP2C9*3/*3 느린 대사자의 최악의 상황에서 강한 CYP3A4 억제제를 병용 투여했을 경우, 이트라코나졸을 병용 투여하지 않은 CYP2C9*1/*1 시험대상자와 비교했을 때의 약물상호작용 비는 Cmax의 경우 1.73, AUC의 경우에는 1.79였다.
리팜피신과 같은 CYP3A4 및 CYP2C9의 강한 유도제를 이용하여 시뮬레이션을 한 결과 얼다피티닙의 AUC와 Cmax는 약 60% 감소하였다.
얼다피티닙은 가해자로서, CYP3A4의 약한 시간 의존적 억제제인 미다졸람의 노출을 최악의 상황에서 최대 1.5배까지 증가시킬 것으로 예상된다. CYP3A4 유도제로서의 상호작용은 예상되지 않는다. P-gp 억제제로서, 얼다피티닙 9 mg 투여 이후 장관 및 장세포 농도의 시뮬레이션은 장관의 다양한 부분에서 P-gp 억제의 잠재적 위험이 발생하는 기간이 투여 이후 최초 5분간에 불과하다는 점을 보여주었다. 얼다피티닙을 디곡신과 병용 투여했을 경우, 이러한 P-gp의 잠재적 위험은 디곡신의 Cmax 값을 1.45배, AUC 값을 1.18배 증가시켰다. 얼다피티닙과 디곡신을 최소 6시간의 시간 차를 두고 투여할 경우, 시뮬레이션에서 나타난 상호작용을 피할 수 있다.
OCT2의 억제제로서, 메트포르민(OCT2의 기질)을 이용한 약물상호작용 시뮬레이션은 임상적으로 유의미한 상호작용이 발생하지 않았음을 보여주었다.

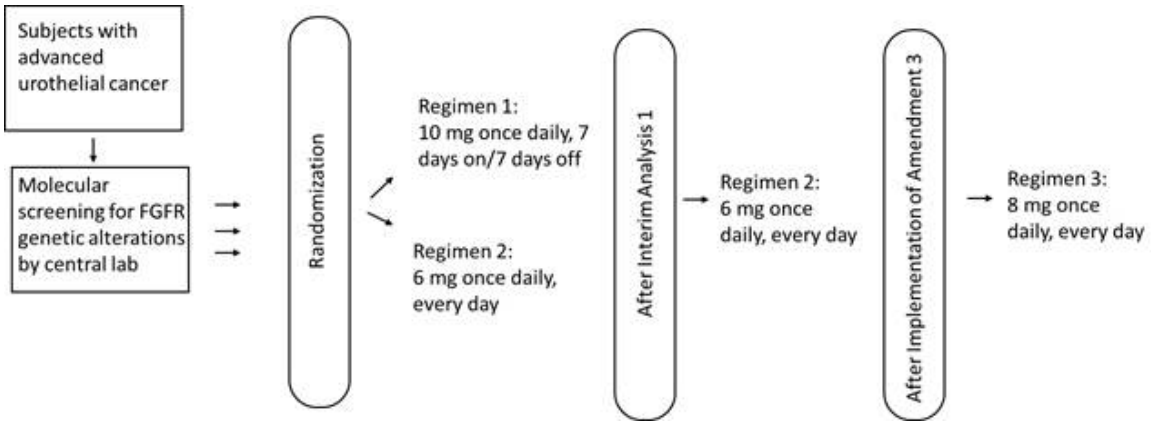
6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상환자	투여용량 및 일정	평가항목	결과
2상	BLC2001 범-FGFR 티로신키나제 억제제의 두 가지 다른 용량 요법의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 공개, 2상 임상	공개, 단일군	특정 FGFR 유전적 변이를 가진 요로상피세포암종 시험대상자 210명	일일 9mg까지 약력학적으로 유도된 상향적정과 함께 제안된 일일 8mg의 등록 용량 투여	ORR DCR DoR PFS OS 안전성	• 시험자 평가를 토대로 확인된 객관적 반응률(objective response rate, ORR)은 3건의 완전반응(complete response, CR)을 포함해 40.2%였다(95% CI: 29.9%~50.5%). IRRC 평가에 따라 ORR은 CR 2건를 포함해 32.2%였다(95% CI: 22.4%~42%). • 질병통제율([disease control rate, DCR] CR + PR + SD)은 시험자 평가에 따르면 79.3%(95% CI: 70.8%~87.8%)였으며, IRRC에 따르면 78.2%(95% CI: 69.5%~86.8%)였다. • 반응지속기간(duration of response, DoR)과 무진행생존기간(progression-free survival, PFS)의 주요 이차 평가변수는 시험자와 IRRC 평가 간에 일치했다. DOR 중앙값은 약 5.5개월이었으며 1년 이상 반응한 반응자는 23%로 추정되었다(시험자 평가). PFS 중앙값은 약 5.5개월이었다. • 반응까지의 시간은 신속했으며 중앙값은 1.4개월이었다(일반적으로 최초 시험 중 질병 평가 시). • OS 중앙값 12.02개월이었다(95% CI: 8.64개월~추정 불가[not estimable, NE]). • 이용 가능한 자료가 충분한 경우에 대해 FGFR 돌연변이 및 융합은 전체 모집단과 일치하는 반응을 보였다. • 얼다피티닙에 대한 반응은 이전 전신 요법의 차수에 관계없이 완전했다. 참고로, 이전에 항-PD-(L)1 약제로 치료받은 시험대상자들은 시험자 평가에 따르면 ORR이 57.1%로 얼다피티닙에 대해 강한 반응을 보였다(95% CI: 36%~78.3%). • 얼다피티닙에 대한 반응은 인구통계학적 및 베이스라인 질환의 특성과 상관없이 일관되었다. 내장전이의 존재 유무 또는 종양 위치는 얼다피티닙에 대한 반응에 영향을 미치지 않았다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

① 시험 설계



- 임상시험 BLC2001에서 주요 시험대상자는 적어도 1차 이상의 선행 전신 화학요법을 받은 후 질병의 진행 (PD)을 보인 전이성 또는 수술적으로 절제 불가능한 요로상피암종 환자들로 구성된다 (1일 8mg 요법을 받은, 화학요법에 재발/불응한 환자 n=87). 시험대상자는 다음의 전좌가 하나 이상 있고: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3 (2가지 형태), FGFR3-BAIAP2L1 그리고/또는 다음의 FGFR3 유전자 돌연변이가 하나 이상 있었다: R248C, S249C, G370C, Y373C. 보관용 또는 신선 생검 종양 조직을 이용해서 Almac Diagnostics (IDE G150100)에서 임상시험 분석에 의해 분자적 적합성을 측정하였다.

- 2가지 다른 투여 요법으로 임상시험을 개시하였다 (Regimen 1: 간헐 일정 [28-일 주기의 제1-7일과 제15-21일]으로 1일 1회 10 mg 경구 임상시험용 의약품; Regimen 2: 연속 일일 일정 [28-일 주기의 제1-28일]으로 1일 1회 6 mg 경구 임상시험용 의약품). 인산염 수준 및 약물-관련 독성의 부재에 근거하여, Regimen 1의 시험대상자는 12 mg 간헐 일정으로, 그리고 Regimen 2의 시험대상자는 일일 8 mg으로 상향 적정이 허용되었다. 일차 중간 분석 및 모델링에서 얻은 PK/PD 유효성과 안전성 데이터를 토대로, 데이터 검토 위원회는 간헐 일정으로의 추가 등록을 종료하기로 결정하고 시작 용량이 일일 8 mg인 연속 일정 (Regimen 3)을 선정하였다. Regimen 3의 시험대상자는 1주기 제14일에 인산염 수준 및 약물-관련 독성의 부재에 근거하여 일일 9 mg으로 상향 적정이 허용된다.

Table 5: Prior Systemic Therapy; Treated Chemo Relapsed/Refractory Subjects (Study 42756493-BLC2001)

	8 mg QD
Total number of subjects	87
Subjects with any prior systemic therapy	87 (100.0%)
Indication	
Metastatic Urothelial Cancer	78 (89.7%)
Adjuvant	11 (12.6%)
Neoadjuvant	10 (11.5%)
Number of therapy lines	
1	44 (50.6%)
2	29 (33.3%)
3	10 (11.5%)
>3	4 (4.6%)
Subjects treated with prior chemotherapy	87 (100%)
Subjects treated with prior immunotherapy	21 (24.1%)
Subjects treated with other prior therapies	5 (5.7%)

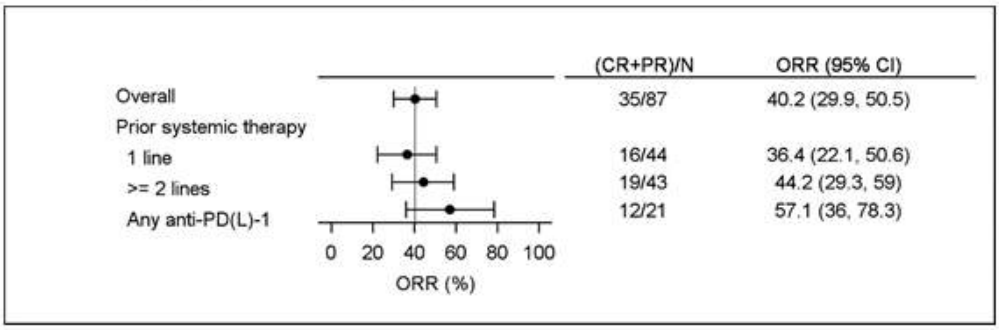
② 유효성

- ORR

Table 10: Best Overall Response Treated Chemo Relapsed/Refractory Subjects (Study 42756493-BLC2001)

	Investigator Assessment	IRRC Assessment	Subjects With Measurable Disease IRRC
Total number of subjects	87	87	81
Objective response rate (CR+PR)	35 (40.2%)	28 (32.2%)	28 (34.6%)
95% CI	(29.9%, 50.5%)	(22.4%, 42%)	(24.2%, 44.9%)
Disease control rate (CR+PR+SD)	69 (79.3%)	68 (78.2%)	65 (80.2%)
95% CI	(70.8%, 87.8%)	(69.5%, 86.8%)	(71.6%, 88.9%)
Best overall response			
Confirmed complete response (CR)	3 (3.4%)	2 (2.3%)	2 (2.5%)
Confirmed partial response (PR)	32 (36.8%)	26 (29.9%)	26 (32.1%)
Stable disease (SD)	34 (39.1%)	40 (46.0%)	37 (45.7%)
Progressive disease (PD)	16 (18.4%)	16 (18.4%)	15 (18.5%)
Inevaluable (NE)	2 (2.3%)	3 (3.4%)	1 (1.2%)

Figure 6: Forest Plot of Objective Response Rate by Prior Therapy (1 line, >=2 lines, and any Anti-PD-(L)1) - Investigator Assessment; Treated Chemo Relapsed/Refractory Subjects (8 mg QD) (Study 42756493-BLC2001)



- DoR

Table 11: Duration of Response - Chemo Relapsed/Refractory Responders (Study 42756493-BLC2001)

	Investigator Assessment	IRRC Assessment
Number of responders	35	28
Progressive Disease or Death	25 (71.4%)	21 (75.0%)
Censored	10 (28.6%)	7 (25.0%)
Duration of response (months)		
Median (95% CI)	5.55 (4.21, 7.00)	5.42 (4.21, 6.93)
Range	(2.4, 14.3+)	(1.4+, 14.3+)

+ indicates subjects censored.

Sources: Attachment TEFDOR01A-C; Attachment TEFDOR01B-C

Table 12: Time to Response - Chemo Relapsed/Refractory Responders (Study 42756493-BLC2001)

	Investigator Assessment	IRRC Assessment
Number of responders	35	28
Time to response (months)		
Median	1.41	1.41
Range	(1.3, 5.5)	(1.2, 4.0)

Sources: Attachment TEFTTR01A-C; Attachment TEFTTR01B-C

- 무진행생존율

- 전체생존

Table 13: Progression-free Survival - Treated Chemo Relapsed/Refractory Subjects (Study 42756493-BLC2001)

	Investigator Assessment	IRRC Assessment
Total number of subjects	87	87
Progressive disease/Death	71 (81.6%)	71 (81.6%)
Censored	16 (18.4%)	16 (18.4%)
No progression until data cutoff	16 (18.4%)	16 (18.4%)
Progression-free survival (months)		
Median (95% CI)	5.49 (3.98, 5.68)	5.45 (3.98, 5.62)
Range	(0.0+, 15.6+)	(0.0+, 15.6+)
6-month survival rate (95% CI)	0.37 (0.27, 0.48)	0.36 (0.26, 0.46)
12-month survival rate (95% CI)	0.15 (0.08, 0.25)	0.09 (0.03, 0.18)
18-month survival rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Table 14: Overall Survival; Treated Chemo Relapsed/Refractory Subjects - 8 mg QD

	8mg QD
Number of treated subjects	87
Death	38 (43.7%)
Censored	49 (56.3%)
Overall Survival	
Median (95% CI)	12.02 (8.64, NE)
Q1, Q3	5.98, NE
Range	(0.7, 17.4+)
6-month overall survival rate (95% CI)	0.75 (0.64, 0.83)
12-month overall survival rate (95% CI)	0.52 (0.39, 0.64)
18-month overall survival rate (95% CI)	NE (NE, NE)

Source: Attachment TEFOS01-C

③ 안전성

- 약물에 대한 노출

416명 환자의 전체 안전성 데이터베이스는 광범위한 용량 수준을 포함한다(0.5 mg 1일 1회 ~ 12 mg 1일 1회 및 간헐적 7일 투약/7일 휴약). 8/9-mg 1일 1회 통합군의 안전성은 전체 분석대상군과 일치한다.

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서 안전성은 치료 지속기간 중앙값 3.3개월(범위 0.2 ~ 23.4개월)에 기반을 둔다(Table 20). 총 49명(30%)의 시험대상자가 >6개월 동안 치료를 받았고 13명(7.9%)은 ㅁ12개월 동안 치료를 받았다. 시험대상자의 89%는 우수한 내약성과 높은 비율의 처방 용량 준수를 나타내는 70% 이상의 상대 함량을 보고했다.

임상 자료 마감일 당시에, 21명(13%)은 여전히 얼다피티닙을 투여받고 있었고 143명(87%)은 치료를 중단하였다. 치료 중단의 가장 흔한 이유는 시험대상자의 71%에서 보고된 질병 진행이었다(Mod2.7.4/Sec1.2.1). 시험 참여기간(치료 중단 후 추적관찰 포함) 중앙값은 8.8개월이었다(Mod5.3.5.3/ISS/TSIDS02).

- 안전성 요약

8/9-매일 투여용법에서, 모든 시험대상자는 TEAE (Table 21)를 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 이상사례는 인산혈증(82%), 구내염(56%), 구강 건조증(46%), 설사(42%), 식욕감소(38%), 변비(35%), 미각이상(35%) 및 피부 건조증(32%)이다 (Mod2.7.4/Sec2.1.1.2).

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서, 109명(67%)의 시험대상자가 3 또는 4등급 TEAE를 보고하였고 대부분 3등급 이상사례로 보고되었다. 10명(6.1%)의 시험대상자는 4등급 이상사례를 보고하였다. 가장 흔하게 보고된 3 또는 4등급 TEAE는 구내염(10%), 저나트륨혈증(9.8%), 무력증(6.1%), PPES(5.5%) 및 빈혈(5.5%)이었다. 이들 이상사례는 일시적인 투여 중단 또는 용량 감량으로 관리되었다. 5명의 시험대상자는 3 또는 4등급 TEAE 때문에 치료를 중단하였다(무력증[n=2]; PPES [n=3]) (Mod2.7.4/Sec2.1.1.3).

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서, 투여 중단 또는 용량 감량으로 이어진 TEAE는 각각 시험대상자의 72% 및 44%에 대해 보고되었다. 투여 중단과 용량 감량 모두에 대해, 가장 흔한 이상사례는 고인산혈증(32% 및 9.8%)

과 구내염(18% 및 11%)이었다 (Mod2.7.4/Sec2.1.5.1).

15명(9.1%)의 시험대상자는 시험자에 의해 얼다피티닙과 관련 있는 것으로 간주된 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험했으며, 이러한 이상사례는 주로 눈 장애(6명)와 피부 및 피하 장애(6명; 즉, 피부 및 손발톱 이상사례)였다. 모두 합쳐서, 30명(18%)이 치료 중단으로 이어진 TEAE를 경험했고, 가장 흔한 이유는 전반적 신체건강 악화였다(n=4, 2.4%) (Mod2.7.4/Sec2.1.5.2).

- 사망

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서, 53명(32%)의 시험대상자가 사망했다. 50명은 질병 진행 때문에 사망하였다. 3명은 다음 단락에서 기술된 바와 같이 이상사례 때문에 사망하였다. 이 용량 수준에서의 사망은 얼다피티닙과 관련 있는 것으로 간주되지 않았다(Mod2.7.4/Sec2.1.4).

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서 11명(6.7%)의 시험대상자는 사망 결과로 이어진 TEAE를 경험했고, 8건의 사망은 질병 진행 맥락에서 발생하였다 (Mod2.7.4/Sec2.1.5.3). 3건의 사망으로 이어진 이상사례는 뇌 전이가 있는 시험대상자에서 두개내 출혈, 두경부 신경내분비 암종과 종양 출혈이 있는 시험대상자에서 패혈증 및 유의한 이전 심장 병력 있는 시험대상자에서 급성 심근경색이었다. 처음 2명은 인간대상최초 시험 EDI1001에서 치료를 받았고 3번째 시험대상자는 시험 BLC2001에서 치료를 받았다(Mod2.7.4/Sec2.1.4).

시험 EDI1001에서, 10-mg 간헐적 투여군에서 보고된 2건의 사망은 시험자에 의해 얼다피티닙과 관련 있는 것으로 간주되었다: 교아종이 있는 시험대상자에서 두개내 출혈과 두경부 편평세포암이 있는 시험대상자에서 종양 출혈. 의뢰자는 이들 이상사례를 기저 질병 상태 때문에 불확실하게 관련 있는 것으로 간주하였다 (Mod2.7.4/Sec2.1.4).

- 특별 관심 이상반응

① 눈장애

눈 건조증, 각막염 및 가역적 망막증 같은 눈 장애는 다른 FGFR 억제제와 함께 발견되었다. 중심장액성망막증은 얼다피티닙 치료의 가장 우려되는 부작용 중에 하나이다.

중심장액성망막증은 망막 밑에 체액 축적에 의해 유발된다. 부르크막(Bruch's membrane)에서 망막색소상피(RPE)의 분리는 RPE 아래에 체액, 혈액, 관다발막 또는 드루젠 물질(drusenoid material)이 존재하기 때문일 수 있고, RPE 세포의 이온 펌프의 교란 또는 맥락막 맥관구조의 과투과성에 기인한다(Tandon 2003).37 약물 유발성 망막증은 일반적으로 가역적이다.
이전 망막증 경험은 키나제 억제제, 주로 MEK 억제제와 함께 발견되었다. 트라메티닙(FDA 허가를 받은 MEK 억제제)의 경우에는, 망막증 증례가 약물 중지 후 일반적으로 완전히 해소되었고 추가 치료가 필요하지 않았다. MEK 억제제 때문에 망막증을 경험한 환자에서 영구적인 눈 후유증도 보고되지 않았다(McCannel 2014, Zhao 2014).25,43
얼다피티닙 및 기타 FGFR 억제제와 함께 보고된 눈 장애의 발생 때문에, 의뢰자는 추가 분석을 위해 2개의 특정 이상사례 우선용어(PT) 그룹화를 확인하였다. 첫 번째 그룹화는 특별 관심 대상의 이상사례(AESI)로 확인된 "중심장액성망막증"으로 분류된 PT에 대한 것이었다. 두 번째 그룹화는 "기타 눈 장애"로 분류된 PT에 대한 것이었다.

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서, 26/164명(16%)의 시험대상자는 중심장액성망막증 TEAE를 경험한 것으로 보고되었다(Table 22). 중심장액성망막증 이상사례의 대다수는 1 등급 또는 2등급이었고, 3명만 3등급 이상사례를 경험했으며, 이들 이상사례는 모두 중대한 TEAE로 간주되었다(Mod5.3.5.3/ISS/LSFAE08):
3등급 망막증 시험대상자; 투여 일시중지 후 해소되었다.
3등급 망막색소상피박리 시험대상자; 처음에는 해소되었지만 용량 감량 후 2등급 이상사례로 재발하였고, 결국 얼다피티닙 중단으로 이어졌다.
3등급 망막부종 시험대상자; 용량 감량 후 1등급으로 개선되었다.

중심장액성망막증을 경험한 대부분의 시험대상자는 이상사례의 결과로서 용량 조절을 시행하였고, 대다수는 투여 일시중지 또는 용량 감량 후 얼다피티닙 치료를 계속할 수 있었다(Table 23). 8/9-mg 1일 1회 투여용법에

속한 이상사례를 경험한 26명의 시험대상자 중, 10명은 투여 일시중지를 경험했고, 14명은 용량 감량을 경험했다(이전 투여 일시중지 있는 또는 없는). 3명의 시험대상자는 중심장액성망막증의 결과로서 얼다피티닙을 중단했다: 2명은 2등급 망막색소상피박리 시험대상자, 1명은 1등급 맥락망막병증 시험대상자.

첫 중심장액성망막증 이상사례 발생까지의 시간에 대한 뚜렷한 경향은 발견되지 않았다. 8/9-mg 1일 1회 투여용법에 대하여, 어떤 등급이든 첫 이상사례 발생까지의 시간 중앙값은 55일이었다(범위: 22 ~ 210일). 자료 마감일 당시에, 중심장액성망막증은 14명의 시험대상자에서 해소되었다; 12명은 이상사례가 계속 진행 중이었으며 중증도가 개선되었고 대부분 1등급이었다.

② 손발톱장애

8/9-mg 1일 1회 투여용법에 대하여, 시험대상자의 53%는 임상적 관심 대상의 손발톱 장애를 보고하였다(Table 26). 가장 흔하게 보고된 우선용어(≥10%)는 손발톱박리, 손발톱주위염, 손발톱이영양증 및 손발톱 변색이었다.

임상적 관심 대상의 손발톱 장애의 발생률은 용량 증가와 함께 증가하였고(Table 26), 치료 1 또는 2개월 후에 발생하는 경향이 있었다(Table 27). 손발톱주위염, 손발톱이영양증, 손발톱통증, 및 손발톱능성형성은 치료 첫 1개월 후까지 보고되지 않았고, 손발톱파손은 치료 첫 2개월 후까지 보고되지 않았다(Mod5.3.5.3/ISS/TSFAE09B).

손발톱 장애는 용량 감량(n=23) 및 투여 일시중지(n=23)로도 관리되었다. 8/9-mg 1일 1회 투여용법에 속한 2명의 시험대상자는 얼다피티닙 치료를 중단하였다; 1명은 손발톱박리 시험대상자, 1명은 손발톱이영양증 시험대상자. 자료 마감일 당시에, 30명의 시험대상자는 손발톱 이상사례가 해소되었고, 57명은 손발톱 이상사례가 진행 중이었으며 대부분 1등급이었다.

③ 피부장애

8/9-mg 1일 1회 투여용법에 대하여, 시험대상자의 48%가 임상적 관심 대상의 피부 장애를 보고하였다(Table 28). 피부 장애의 대다수는 피부 건조증(32%) 또는 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(20%)이었다. 모든 다른 임상적 관심 대상의 피부 장애 이상사례는 시험대상자의 5% 미만에서 발생하였다.

8/9-mg 1일 1회 투여용법에서 피부 장애를 경험한 78명의 시험대상자의 대부분은 용량 조절 없이 얼다피티닙 치료를 계속할 수 있었다. 14명은 투여 일시중지가 필요했고 10명은 용량 감량이 필요했다. 4명의 시험대상자는 얼다피티닙을 중단했다; 3명은 PPES 때문에, 1명은 피부 궤양 때문에(Mod5.3.5.3/ISS/TSFAE09C).

손발 증후군이라고도 불리는 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군(PPES)은 5-플루오로우라실, 페길레이티드 피포좀 독소루비신, 도세탁셀 및 카페시타빈과 같은 세포독성 화학요법 제제와 가장 빈번하게 관련 있는 비교적 흔한 피부 반응이다. PPES가 발생한 환자는 감각이상이 생길 수 있고, 이어서 손바닥, 손가락 및 발바닥에 화학요법 투여 2~12일 후에 발생하는 흔히 부종과 관련된 통증성 홍반성 발진이 나타날 수 있다. PPES의 임상 양상은 경증 홍반 및 부종을 동반한 1등급 독성부터 물집과 궤양화로 나타나고 입원이 필요할 수도 있는 보다 중대한 3등급 또는 4등급까지 다양하다. 얼다피티닙에서 유사한 증상이 관찰되었지만, 얼다피티닙에서 발견된 PPES가 세포독성 화학요법에서 발견된 것과 동일한지는 분명하지 않다. PPES는 8/9-mg 투여용법에서 환자의 20%에 대해 보고되었으며(Table 28) 1명 이상에서 3등급으로 보고된 유일한 피부 질환 이상사례였다(9명)(Mod5.3.5.3/ISS/TSFAE09A). PPES는 영구적인 치료 중단을 포함해 피부 장애에 기인한 용량 조절의 큰 부분을 차지했다.

④ 혈청 인산염

고인산혈증은 작용기전에 근거하여 FGFR 억제제 투여 동안에 예상되는 일시적인 실험실 이상이며(Section 4.5), 얼다피티닙의 비임상 독성시험뿐만 아니라(Section 5.5) 다른 선택적 FGFRi 저분자 키나제 억제제에서도 관찰되었다(Dienstmann 2014).12 저인산염 식이요법 사용에 대한 관심이 고인산혈증을 방지하는 데 도움을 줄 수 있다. 필요한 경우, 고인산혈증 재발을 막기 위해 세벨라머(레나젤(Renagel); 또는 등가물)를 추가할 수 있었다. 현재까지의 얼다피티닙 시험에서, 인산염 증가는 어떠한 심혈관, 근골격, 신장 또는 대사 기능장애와도 관련이 없었다.

모든 얼다피티닙 시험 및 용량에 걸쳐, 고인산혈증은 가장 빈번하게 보고된 TEAE였다. 8/9-mg 1일 1회 투여용법에서, 고인산혈증은 시험대상자의 82%에 대해 보고되었다. 혈청 인산염 수준의 빠른 증가와 일치하게, 첫

발생까지의 시간 중앙값은 15일이었다(범위: 2 ~ 116일). 더욱이, 거의 모든 이상사례는 1등급 또는 2등급이었다. 2명의 시험대상자만 3등급 고인산혈증을 경험했으며, 2명 모두 용량을 감소했고 고인산혈증이 해소되었다(1명은 8일 내에, 다른 1명은 22일 내에). 4등급 이상사례는 보고되지 않았고 중대한 이상사례는 없었다.

8/9-mg 1일 1회 투여용법에 속한 고인산혈증을 경험한 모든 시험대상자는 1명을 제외하고, 시험에서 계속 치료를 받았다. 1명은 1등급 고인산혈증과 1등급 구강 건조증 및 1등급 피부 궤양(손) 때문에 얼다피티닙 치료를 중단했다(Mod5.3.5.3/ISS/TSFAE09C, Mod5.3.5.3/ISS/LSFAE02). 임상시험계획서에 언급된 바와 같이, 고인산혈증은 먼저 투여 일시중지로, 그 후 필요 시 용량 감량으로 관리되었다. 고인산혈증을 경험한 시험대상자의 약 절반은 용량 조절이 필요하지 않았다. 투여 일시중지는 시험대상자의 32%에 대해 보고되었고 용량 감량은 시험대상자의 10%에 대해 보고되었다. 이상사례는 대부분의 시험대상자에서 해소되었고, 134명 중 14명만 이상사례가 진행 중이었으며, 이들 14명 중 1명만 제외하고 모두 1등급 이상사례를 경험하고 있었다(Mod2.7.4/Sec2.1.6.4.2)

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

전반적으로, 얼다피티닙은 특정 FGFR 변형이 있는 종양을 가진 및 백금 기반 화학요법 후 재발한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 임상적 이득을 예측하는 DOR, PFS 및 OS를 뒷받침하는 오래 지속되는 항-종양 반응을 입증해 보였다. 생명을 위협하는 진행성 질병이 있는 이러한 환자는 새로운 요법을 사용할 수 있음에도 불구하고, 펨브롤리주맙에서 관찰된 제한적인 임상적 이득과 아테졸리주맙에서 관찰된 임상적 이득 없음 때문에 높은 미충족 의료 수요를 보인다. Flatiron-FMI로부터 얻은 독립 데이터세트의 분석에 근거하여, 선택된 FGFR 변형이 있는 환자 하위군에서 항-PD- (L)1 제제의 결과는 더 나쁘며, 이는 FGFR 유전자 변형이 있는 전이성 요로상피암 환자가 이 환경에서 허가된 항-PD-(L)1 제제를 사용할 수 있음에도 불구하고 여전히 미충족 의료 수요가 있는 집단으로 남아 있다는 개념을 뒷받침한다.

얼다피티닙의 안전성 프로파일은 중증 전신 혈액 독성이나 면역 관련 독성이 없다. 안전성 프로파일은 가용한 의료 조치, 일시적인 치료 중지 또는 궁극적인 용량 조절로 관리할 수 있고 좀처럼 영구적인 치료 중단을 필요로 하지 않는 대부분 경증 내지 중등증 눈, 피부 및 손발톱 장애를 특징으로 한다. 이 안전성 프로파일은 의도한 집단에서 허용된다. 유익서-위해성 프로파일은 특정 FGFR 변형이 있는 종양을 가진 및 백금 기반 화학요법 후 재발한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자의 치료를 위해 얼다피티닙의 가속 허가를 뒷받침하는 데 유리하다.

7. 외국사용현황에 관한 자료

※ 허가조건(미국) : 치료적 확증(3상) 임상시험자료 제출 조건부 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	신청품목	기허가품목	기허가품목	기허가품목
제품명	발베사정 (얼다피티닙)	키트루다주 (펨브롤리주맙)	티쎈트릭주 (아테졸리주맙)	옵디보주 (니볼루맙)
허가일자	-	2015.03.20.	2017.01.12.	2015.03.20.
효능효과	**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**	흑색종 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종의 치료. 비소세포폐암 1. PD-L1 발현 양성(Tumor Proportion Score(TPS)≥50%)으로서, EGFR 또는 ALK 변	요로상피암 1. 시스플라틴 기반 화학요법제 치료에 적합하지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료 **2. 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 이후에**	1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 치료의 단독요법 또는 이필리무맙과의 병용요법 2. 이전 백금기반 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료

	(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행된 환자의 치료	이가 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료 2. EGFR 또는 ALK 변이가 없는 전이성 비편평 비소세포폐암 환자에서의 1차 치료로서 페메트렉시드 및 백금 화학요법과의 병용 요법 3. PD-L1 발현 양성(TPS≥1%)으로서, 백금기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 진행성 비소세포폐암의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다. 두경부암 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인된 재발성 또는 전이성 두경부 편평상피세포암의 치료 전형적 호지킨 림프종 불응성이거나 3차 이상의 치료 이후 재발한 전형적 호지킨 림프종의 치료 **요로상피암** 1. PD-L1 발현 양성(Combined Positive Score(CPS)≥10)이며 시스플라틴 기반 항암화학요법이 불가능한 국소진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료 **2. 백금 기반 화학요법제 치료 도중 또는 이후에 진행이 확인되거나,**	**질병이 진행되었거나, 백금 기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 치료** 비소세포폐암 백금 기반 화학요법제 치료 중 또는 치료 이후에 질병이 진행된 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료. 다만 EGFR 또는 ALK 변이가 확인된 환자는 이 약을 투여하기 전에 이러한 변이에 대한 승인된 치료제를 투여한 후에도 질병의 진행이 확인된 경우여야 한다.	3. 다음의 신세포암의 치료 가. 이전 치료에 실패한 진행성 신세포암 치료로 단독요법 나. 이전 치료경험이 없는 중간 혹은 고위험 진행성 신세포암 치료로 이필리무맙과의 병용요법 4. 자가조혈모세포이식(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) 전 또는 후에 브렌툭시맙베도틴의 투여에도 재발하거나 진행된 전형적 호지킨 림프종의 치료 5. 이전 백금기반 화학요법 치료 중 또는 후에 진행된 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암의 치료 **6. 국소 진행성 또는 전이성 요로상피세포암 환자로서 다음 중 하나에 해당하는 경우** **가. 백금기반 화학요법 투여 중 또는 후에 질병 진행** **나. 백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 질병 진행** 7. 이전 두 가지 이상의 항암화학요법 후에도 재발하거나 진행된 위 선암 또는 위식도 접합부 선암의 치료

		백금기반의 수술 전 보조요법(neoadjuvant) 또는 수술 후 보조요법(adjuvant) 치료 12개월 이내에 진행이 확인된 국소 진행성 또는 전이성인 요로상피암의 치료		

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)한국얀센	**허가일**	2022.11.24.
제품명	발베사정5밀리그램(얼다피티닙) 발베사정4밀리그램(얼다피티닙) 발베사정3밀리그램(얼다피티닙)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	V2.2
주성분 및 함량	1정(156.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 3.00밀리그램 1정(208.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 4.00밀리그램 1정(260.0 밀리그램) 중 얼다피티닙 5.00밀리그램		
효능·효과	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.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
- 중심장액성 망막병증	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서 - 의료전문가 교육자료 - 환자 설명서 및 환자 지갑 카드
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 기형 유발성 - 약물-약물 상호작용(사람 P-당단백질의 억제)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
3. 부족정보		
- 중등도 내지 중증의 간장애가 있는 환자에서의 사용	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서

끝.