

사용상의주의사항

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 흉반성 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 흉반성 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 흉반성 감각이상 증후군(8%)이었다.

용량 감소는 환자의 53%에서 발생하였으며, 감량을 필요로 한 이상반응은 눈 장애(23%), 구내염(15%), 고인산혈증(7%), 손바닥-발바닥 흉반성 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 5와 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 흉반성 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 검사 결과 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 종합효소 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 망막 병증(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 앤구 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 과인산 혈증을 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 투여받은 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, 세밸라마 탄산염) 추가를 고려할 수 있다.

4) 배태자 독성

동물 생식 연구 결과에 따르면 엘다피티닙은 임신 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 랫드를 대상으로 한 배태자 독성 연구에서, 엘다피티닙은 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 엘다피티닙 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 엘다피티닙 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 엘다피티닙 노출을 감소시킬 수 있다. 효소 유도 가능성 이 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 엘다피티닙 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 엘다피티닙은 임신 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 랫드를 대상으로 한 배태자 독성 연구에서, 엘다피티닙은 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 임실했거나 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(T_{max})의 중앙값은 2.5시간 (범위: 2~6시간)이었으며 경구 흡수는 거의 완료되었다.

건강한 임상시험대상자에게 공복 상태 및 고지방 식사와 함께 얼다피티닙을 투여해도 C_{max} 및 AUC에서 임상적으로 관련된 변화가 발생하지 않았다. T_{max}의 중앙값은 음식과 함께 복용 시 약 1.5 시간 지연되었다.

② 분포

암 환자에서 얼다피티닙의 평균 걸보기 분포 부피(V_d)는 28.8L였다. 암 환자에서 얼다피티닙은 인간 혈장 단백질에 99.76% 결합했으며, 우선적으로 α1-acid glycoprotein AGP에 결합했다

③ 소실

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

④ 대사

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

⑤ 배설

14C 방사선 표지된 엘다피티닙 1회 경구 투여 후 16일까지, 투여량의 69%(대사되지 않은 엘다피티닙으로서 14-21%)가 대변에서, 19%(대사되지 않은 엘다피티닙으로서 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 약력 학적으로 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

랜드와 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. 랜드에게 인산염 제거제인 세벨라마가 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 랜드와 개에서의 연골형성이상, 랜드에서의 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 고사)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.