의약품 품목허가 보고서

접수일자	2021-12-20		접수번호	20210285767
신청구분	신약(화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질의 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품)			
신 청 인 (회사명)	에이치케이이노엔(주)			
제 품 명	아킨지오주			
주성분명 (원료의약품등록 번호)	포스네투피탄트염화물염산염(DMF등록번호 : 수203-8-ND) 팔로노세트론염산염(DMF등록번호 : 수449-2-ND)			
제조/수입 품목	□ 제조 ■ 수입		전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량	1 밀리리터 중 포스네투피탄트염화물염산염 13.00밀리그램(포스네투피탄트(으)로서 11.75밀리그램) 팔로노세트론염산염 0.01404밀리그램(팔로노세트론(으)로서 0.0125 밀리그램)			
신청사항	효능효과	성인 1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방		
	용법용량	성인 화학요법 시작 약 30분전에 이 약을 1회 30분 이상에 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 이 약과 덱사메타손을 병용투여하는 경우 경구용 덱사메타손의 용량을 약 50 %로 감량한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 항 및 10. 전문가를 위한 정보 항 참조). 신장애 환자 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 임상 자료는 없으므로 이 약의 사용을 피한다. 간장애 환자 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~8)에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score ≥9)에 대한 임상 자료는 제한적이므로 이러한 환자에게 이 약을 투여시 주의해야 한다. <이 약의 조제법> 1. 5% 포도당 주사액 또는 0.9% 염화나트륨 주사액 30mL가 들어있는 바이알 또는 백을 무균상태로 준비한다. 2. 이 약의 바이알에 있던 전량(20mL)을 바이알 또는 백으로 옮겨 총량이 50mL가 되도록 한다. 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다. 3. 주사 용액은 투여 전 이물 및 변색 여부를 육안으로 관찰하여야 한다.		

최종 허가 사항	허가일자	2022-10-31		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	이지영 주무관, 이겨레 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 정세희 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장, 박윤주 부장 (기시) 김현지 주무관, 강나루 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 김명미 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 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

성인 1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방

○ 용법·용량

성인 화학요법 시작 약 30분전에 이 약을 1회 30분 이상에 걸쳐 점적 정맥 주사한다. 이 약과 덱사메타손을 병용투여하는 경우 경구용 덱사메타손의 용량을 약 50 %로 감량한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 항 및 10. 전문가를 위한 정보 항 참조). 신장애 환자 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 임상 자료는 없으므로 이 약의 사용을 피한다. 간장애 환자 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~8)에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score ≥9)에 대한 임상 자료는 제한적이므로 이러한 환자에게 이 약을 투여시 주의해야 한다. <이 약의 조제법> 1. 5% 포도당 주사액 또는 0.9% 염화나트륨 주사액 30mL가 들어있는 바이알 또는 백을 무균상태로 준비한다. 2. 이 약의 바이알에 있던 전량(20mL)을 바이알 또는 백으로 옮겨 총량이 50mL가 되도록 한다. 완전히 용해될 때까지 가볍게 흔든다. 3. 주사 용액은 투여 전 이물 및 변색 여부를 육안으로 관찰하여야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 및 구성 성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 다른 선택적인 5-HT3 수용체 길항제에 과민반응을 나타낸 환자(이 약에도 과민반응을 나타낼 수 있다.)
2) 변비 병력이 있거나, 아급성 장폐색의 징후가 있는 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)
3) 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs)등)을 투여받고 있는 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)
4) QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 병용투여하거나, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 수 있는 가능성이 있는 환자 (4. 일반적 주의 항 참조)
5) 중증의 간장애 환자(Child Pugh 점수≥9) (이러한 환자에서 자료가 제한적이다.)
6) CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역이 좁은 경구 약물(시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 이베롤리무스, 알펜타닐, 디에르고타민, 에르고타민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등)을 투여하는 환자 (5. 상호작용 항 참조)
7) CYP3A4의 기질인 화학요법제(도세탁셀, 이리노테칸 등)을 투여하는 환자
8) 중증 신장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자 (임상 자료가없다.)
9) 75세 이상 고령자(이 약의 반감기가 길고, 투여경험이 제한적이므로 신중히 투여하여야 한다.)

3. 이상반응
포스네투피탄트는 체내에서 네투피탄트로 변환되므로 네투피탄트로 인한 이상반응이 이 약 투여 시 나타날 수 있다.
1) 네투피탄트/팔로노세트론 복합제를 투여한 환자에서 흔하게 발생한 이상약물반응은 두통(3.6%) 변비(3.0%), 피로(1.2%)였다. 중대한 이상약물반응은 없었다.

빈도는 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000)로 분류하였다.

	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 침습			방광염
혈액 및 림프계		호중구 감소증, 백혈구 증가증	백혈구 감소증, 림프구 증가증
대사 및 영양계		식욕 감퇴	저칼륨혈증
정신계		불면증	급성 정신병, 기분 변화, 수면장애

신경계	두통	어지럼증	감각 저하, 졸림
안과계			결막염, 시야 흐림
귀 및 미로장애		현기증	이명
심장계		1도 방실차단, 심근증, 전도장애, 빈맥	부정맥, 2도 방실차단, 각 차단(Bundle branch block), 승모판 기능부전, 심근 허혈, 심실 기외 수축
혈관계		고혈압	저혈압, 홍조
호흡기, 흉부, 종격부		딸꾹질	
소화계	변비	복부 팽만, 복부 통증, 설사, 소화 불량, 고창, 구역	연하곤란, 설태, 구강 건조, 트림, 치질, 구토
피부 및 피하 조직		탈모증, 두드러기	홍반, 가려움증, 발진
근골격 및 연결 조직			요통, 사지통증
일반 장애 및 투여 부위	피로	무기력증	열감, 비 심장성 흉통, 미각 이상
검사치		간 트랜스아미나제 증가, 혈청 ALP 증가, 혈청 크레아티닌 증가, 심전도 QT 연장	혈청 빌리루빈 증가, 혈청 크레아틴 인산화활성효소 증가, 혈청 요소 증가, 혈중 미오글로빈 증가, 호중구수 증가, 심전도 ST 부분 억제, 심전도 ST-T 구간 이상, 트로포닌 증가

주) 이 표는 네투피탄트/팔로노세트론 복합제 및 포스네투피탄트/팔로노세트론 복합제의 이상반응을 모두 포함한다.

이 약에 대한 안전성은 네투피탄트/팔로노세트론 복합제에서 보고된 것과 유사하다.

4. 일반적 주의

1) 변비: 팔로노세트론은 대장 통과 시간을 지연시킬 수 있으므로, 변비 이력이 있거나, 아급성 장 폐색 징후가 있는 환자는 투여 후 모니터링되어야 한다. 팔로노세트론 0.75mg을 투여했을 때 분변 막힘이 있는 변비로 인하여 입원이 필요한 사례들이 있었다.
2) 세로토닌증후군: 5-HT3 길항제를 단독 또는 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRIs) 포함)과 병용투여시 세로토닌증후군이 발생했다는 보고가 있었다. 세로토닌증후군양 증상에 대하여 적절한 관찰이 권장된다.
3) QT 연장: 건강한 성인 남녀를 대상으로 한 임상시험에서 네투피탄트 200mg 또는 600mg을 팔로노세트론 0.5mg 또는 1.5mg과 각각 병용으로 경구투여한 경우 심전도에 임상적으로 중요한 영향은 없었다. 위약과 기저치를 보정한 QTc 간격의 최대 점추정치는 7.0ms였고(95% 신뢰구간의 단측 8.8ms), 치료용량보다 높은 용량(네투피탄트 600mg 및 팔로노세트론 1.5mg)을 투여 16시간 후 관찰되었다. 위약과 기저치를 보정한 QTc 간격의 점추정치의 95%신뢰구간의 상한은 시험약 투여 2일에 걸쳐 지속적으로 모두 10ms 이내였다.

   그러나, 이 약이 5-HT3 길항제를 함유하므로 QT 간격을 연장시키는 약물(레보플

록사신, 아미트립틸린, 알프조신, 아지트로마이신, 삼산화비소 등)과의 병용 시 주의하여야 하며, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 가능성을 가진 환자에게 투여시 주의하여야 한다.: QT 간격 연장, 전해질 이상, 울혈성 심부전, 서맥, 흉분전도 이상의 이력 또는 가족력이 있는 환자, 항 부정맥 약물 복용 환자, 기타 QT 간격 연장이나 전해질 이상을 초래하는 약물을 복용하는 환자 등 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전 미리 치료해야 한다.

이 약은 저칼륨혈증을 유발하는 약물(암피실린, 알부테롤, 테르부탈린, 푸로세미드, 티아지드 등) 또는 서맥을 유발하는 약물(베타차단제, 베라파밀, 딜티아젬, 디기탈리스, 항부정맥제 등)과의 병용 시 주의하여야 한다.

4) 이미 화학요법제를 투여한 후 구역·구토의 예방이나 치료에 이 약을 투여하지 않는다.
5) CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역이 좁은 경구 약물(시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 이베롤리무스, 알펜타닐, 디에르고타민, 에르고타민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등)과 이 약을 병용 투여 시 주의해야 한다. (5. 상호작용 항 참조) 또한 네투피탄트는 중등도의 CYP3A4 저해제이므로 CYP3A4의 기질인 화학요법제(도세탁셀 등)의 노출도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 이리노테칸 등의 CYP3A4의 기질인 화학요법제의 독성을 모니터링해야 한다. 그리고 네투피탄트는 CYP3A4 대사에 의해 활성화되는 화학요법제의 효과에 영향을 미칠 수도 있다.
6) 이 약은 운전 및 기계 조작에 중등도의 영향이 있다. 이 약을 복용 시 어지러움, 졸림, 피로가 나타날 수 있으므로, 이러한 증상이 나타날 경우 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계를 조작하지 않도록 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 포스네투피탄트는 정맥투여 시 빠르게 네투피탄트로 전환된다. 따라서 포스네투피탄트 정맥투여 시 발생하는 약물 상호작용은 경구 네투피탄트 투여 시 발생하는 약물 상호작용과 같다. 다음 정보는 경구 네투피탄트로 수행된 연구 및 포스네투피탄트 정맥투여로 수행된 연구로부터 도출되었다.

이 약을 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도가 상승할 수 있고, CYP3A4 유도제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도 감소하여 약효가 감소할 수 있다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되는 약물과 병용 투여 시 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

네투피탄트는 사람에서 주로 CYP3A4를 매개로 한 간 대사를 통해 제거되며, 신장으로 미미한 양이 배설된다. 사람에서 300mg의 용량으로 투여 시 네투피탄트는 CYP3A4의 기질이며, 중등도의 억제제이다. 팔로노세트론은 신장 및 다양한 CYP 효소를 매개로 한 대사경로를 통해 체내에서 제거된다. 팔로노세트론은 주로 CYP2D6로 대사되며, CYP3A4, CYP1A2 동종효소도 일부 기여한다. In vitro 실험결과에 근

거하여 팔로노세트론은 임상적으로 관련있는 동도에서 cytochrome P450 동종효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

2) 경구 네투피탄트 및 경구 팔로노세트론 병용시 임상적으로 관련있는 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

3) CYP3A4 기질과의 상호작용

① 덱사메타손

경구 네투피탄트 300mg 또는 정맥투여 포스네투피탄트 235mg을 덱사메타손 요법(1일 20mg, 2-4일 8mg 1일 2회)과 병용투여시 덱사메타손의 노출도가 시간 및 용량의 존적으로 유의하게 증가하였다. 네투피탄트 300mg 또는 포스네투피탄트 235mg과 병용투여시 덱사메타손의 AUC0-24(Day 1), AUC24-36(Day2), AUC84-108 및 AUC84-∞(Day 4)이 2.4배 증가하였다. 덱사메타손과 병용투여시 네투피탄트의 약동학적 특성은 변하지 않았다. 따라서, 경구 덱사메타손을 이 약과 병용투여시 덱사메타손 용량을 약 50%로 감량할 것을 권장한다.

② 화학요법제 (도세탁셀, 에토포시드, 사이클로포스파미드)

네투피탄트/팔로노세트론 복합제와 병용투여 시, 도세탁셀 및 에토포시드의 노출이 각각 37%, 21% 증가하였다. 이러한 효과는 사이클로포스파미드를 네투피탄트와 병용 투여 시 일관성있게 나타나지 않았다.

③ 경구피임약

네투피탄트/팔로노세트론 복합제과 에티닐에스트라디올 60μg 및 레보노르게스트렐 300μg과 병용 투여시, 에티닐에스트라디올의 AUC에는 유의한 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐은 AUC가 1.4배 증가하셨다. 따라서 임상적으로 호르몬 피임약의 효과에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 네투피탄트 및 팔로노세트론의 약동학 특성에도 유의한 변화는 나타나지 않았다.

④ 에리스로마이신 및 미다졸람

경구 네투피탄트와 병용 투여시 에리스로마이신 및 미다졸람의 노출도는 각각 약 1.3배 및 2.4배 증가하였다. 이러한 영향은 임상적으로 중요한 것으로 고려되지 않았다. 네투피탄트의 약동학 특성에는 에리스로마이신 및 미다졸람 병용투여로 인한 영향이 없었다. 네투피탄트/팔로노세트론 복합제와 병용투여 시, CYP3A4에 의해 대사되는 미다졸람 또는 기타 벤조디아제핀 계열 약물(알프라졸람, 트라졸람) 등의 혈중 농도가 증가될 수 있으므로 주의해야 한다.

4) 다른 약물들이 이 약의 약동학에 미치는 영향: 네투피탄트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에 CYP3A4 활성을 억제하거나 유도하는 약물을 병용투여하는 경우 네투피탄트의 혈중농도가 영향을 받을 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸)와의 병용투여시 주의하여야 하며, 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신)와의 병용투여는 피해야 한다.

① 케토코나졸: 네투피탄트/팔로노세트론 복합제를 케토코나졸과 병용투여시 아킨

지오의 단독투여와 비교하여 네투피탄트의 AUC가 1.8배, Cmax는 1.3배 증가하였고, 팔로노세트론의 약동학에는 영향을 미치지 않았다.

② 리팜피신: 네투피탄트/팔로노세트론 복합제를 리팜피신과 병용투여시, 네투피탄트의 AUC는 5.2배, Cmax는 2.5배 감소하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에는 영향이 없었다.

5) 이 약은 P-gp 기질인 약물과 상호작용 가능성은 낮을 것으로 예측된다. 네투피탄트는 P-gp의 기질이 아니다. 디곡신을 12일 투여하는 요법에서 8일째 네투피탄트를 투여시 디곡신의 약동학에 영향이 없었다.

그러나 in vitro에서 네투피탄트 및 포스네투피탄트는 P-gp 억제효과를 보였다. 건강한 자원자에서 수행된 임상시험에서 네투피탄트가 P-gp 기질인 디곡신에 영향을 미치지 않았지만, Cmax가 1.09배[90% CI 0.9-1.31] 증가하였다. 이러한 영향은 암환자, 특히 신기능 이상이 있는 환자에서 좀 더 현저하게 나타나 임상적으로 관련이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 네투피탄트는 디곡신 또는 다른 P-gp 기질(다비가트란, 콜키신 등)과 병용 투여시 주의해야 한다.

6) 포스네투피탄트에 의한 글루쿠로닐화 동종효소(UGT-2B7/UGT2B15) 억제효과 및 네투피탄트에 의한 글루쿠로닐화 동종효소(UGT-2B7) 억제효과가 in vitro에서 나타났으나, 임상 자료는 없다. 따라서, 포스네투피탄트 및 네투피탄트는 해당 효소의 기질(지도부딘, 발프로산, 모르핀 등)과 병용 투여시 주의한다.

7) 포스네투피탄트, 네투피탄트 및 그 대사체가 in vitro에서 BCRP 수용체의 유출을 억제하였으나 이러한 영향의 임상적 관련성이 확립되지 않았다.

8) 3-HT3 길항제와 다른 세로토닌성 약물(SSRIs(플루옥세틴, 파록세틴, 설트랄린, 플로복사민, 시탈로프람, 에스시탈로프람 등) 및 SNRIs(벤라팍신, 둘록세틴 등) 포함)을 병용투여시 세로토닌 증후군 보고가 있었다. (2. 신중투여 항 참고)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약을 정맥으로 주입시 신속히 네투피탄트로 변환된다.

1) 임신할 가능성이 있는 여성

임신할 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피해야 한다. 폐경 전의 모든 여성은 치료 전 임신 검사를 실시해야 하며, 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안과 이 약 투여종료시점으로부터 1개월 동안 효과적인 피임을 해야 한다.

2) 임부

이 약은 임부에게 투여해서는 안된다.

포스네투피탄트

임부에서 포스네투피탄트 또는 네투피탄트를 투여한 자료는 없다. 그러나, 토끼에서 최기형성을 포함한 생식독성이 나타났으며, 안전역이 없었다.

팔로노세트론
임부에서 팔로노세트론을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서 직접적 또는 간접적으로 생식독성과 관련하여 유해한 영향은 없었다.
3) 수유부
네투피탄트 또는 팔로노세트론이 사람 모유 중으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하거나 투여 종료시점으로부터 1개월이 경과할 때까지 수유를 중단해야 한다.
4) 생식능
포스네투피탄트 및 네투피탄트
동물실험에서 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.
팔로노세트론
랫드에서 정세관 상피의 변성(퇴행)이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여
이 약은 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
고령자에게 용량을 조절할 필요는 없다. 75세 이상 고령자에서의 투여 경험이 제한적이고, 이 약의 반감기가 길기 때문에 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치
이 약의 임상시험에서 경구 네투피탄트 600mg 및 팔로노세트론 1.5mg 병용 투여에 노출된 건강한 대상자에서의 경험에 근거하면 과량투여 시 나타날 수 있는 급성 증상은 두통, 어지럼증, 변비, 불안, 심계항진, 도취감, 다리통증이었다. 과량투여가 발생한 경우 이 약의 투여를 중지하고, 일반적인 보조적인 치료 후 모니터링을 실시한다. 네투피탄트/팔로노세트론 복합제의 구토 방지 효과로 인해 의약품을 통한 구토 유도가 효과적이지 않을 수 있으며, 이 약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 팔로노세트론 및 네투피탄트의 분포용적이 크기 때문에 투석은 과량투여시 효과적인 치료가 아니다.

○ 저장방법 및 사용기간

실온(1~30°C이하)보관, 밀봉용기, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

① 포스네투피탄트염화물염산염

○ 등록번호 : 수203-8-ND

○ 제조소 명칭 : HAS Healthcare Advanced Synthesis SA

○ 소재지 : Via Industria 24 6710 Biasca Switzerland

② 팔로노세트론염산염

○ 등록번호 : 등록번호 : 수449-2-ND

○ 제조소 명칭 : HAS Healthcare Advanced Synthesis SA

○ 소재지 : Via Industria 24 6710 Biasca Switzerland

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 6년

* 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목

○ **(위해성 관리계획)** v1.0 <붙임 2 참조>

* 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제1호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 그 밖에 의약품 등의 품목허가·신고에 관한 자료(의약품심사조정과-1100, 2017.02.21.)

○ 안전성·유효성에 관한 자료(의약품심사조정과-718, 2019.01.25.)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료(첨단의약품품질심사과-3984, 2021.05.25.)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료(첨단의약품품질심사과-5424, 2021.12.14.)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2021-12-20	2021-12-22	2021-12-21	2021-12-21	2021-12-21
보완요청 일자	2022-04-04	2022-03-07	2022-03-30	-	-
보완접수 일자	2022-10-04	2022-10-05	2022-10-04	-	-
최종처리 일자	2022-10-31	2022-10-18	2022-10-25	2022-06-22	2022-04-01

[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] 제1부 전문의약품 I. 신약
2. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질을 유효성분으로 함유한 복합제제 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

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]

- 신청 품목(아킨지오주)은 네투피탄트의 용해도를 개선한 prodrug인 포스네투피탄트와 팔로노세트론을 배합하여 정맥주사용으로 개발한 복합제임. 포스네투피탄트는 체내에 신속히 네투피탄트로 전환되어 약리효과를 나타내는 신물질의약품임
- '1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방'에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증임상시험 1편, 임상약리시험 1편을 제출하였음.
  - HEC를 받는 암환자를 대상으로 무작위배정, 이중눈가림, 투여방법 비교, 비열등성 3상 임상시험에서 시험약(30분간 IV infusion으로 투여, 1회 팔로노세트론0.25mg), 대조약(30초간 IV Bolus로 투여, 1회 팔로노세트론0.25mg)을 투여한 결과, 1차 유효성 평가변수인 급성기에서 완전반응(CR)을 나타낸 환자의 비율은 시험군(IV infusion)은 82.7%, 대조약(IV bolus)은 86.5%로 치료군 간의 반응율 차이는 -3.8%(99%CI, -12.2 - 4.7)로 비열등성 마진 -15%를 만족하였음. HEC를 받는 암환자와 AC를 받는 암환자에서 안전성 및 유효성에 대해 평가하였고, 기허가 품목인 아킨지오캡슐의 기존 임상시험에서 보고된 안전성 프로파일과 유사하였음
  - 건강한 성인에서 포스네투피탄트의 용량증가시험(19.5~390mg)에서, 아킨지오캡슐과 동일한 네투피탄트의 노출을 나타내는 포스네투피탄트 용량을 결정하였음. 포스네투피탄트염화물염산염 260mg IV 투여 시 네투피탄트의 노출도는 아킨지오캡슐 투여 후 네투피탄트의 노출도와 유사한 것으로 확인되었음(상대생체이용률 1.17).
- 비임상시험자료는 허가에 적합하게 수행되었음. 반복투여독성시험에서 표적장기는 간이었으며, 전반적으로 네투피탄트/팔로노세트론 경구 복합제와 독성, 약리학적 프로파일은 유사하였음.

[약어 및 정의]

AUC_{tau}	Area Under The Plasma Concentration Curve-Time Curve at Steady-State For A Dosing Interval
BID	bis in die(two time a day)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Method
C_{max}	Maximum Observed Concentration After The 1^{st} Dose
FAS	Full Analysis set
GERD	GastroEsophageal Reflux Disease
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker
NEPA FDC	netupitant/palonostron fixed dose concentration
PPS	Per Protocol Set
QD	quaque die(every day)
SOC	System Organ Class
T_{max}	Time of C_{max} Over The Time Span Specified
HEC	Highly emetogenic chemotherapy

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아킨지오주
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 235 최토제, 진토제
- 약리작용 기전 :
  - 포스네투피탄트(IV투여 후 빠르게 네투피탄트로 전환(가수분해)되는 네투피탄트의 수용성, 인산화 prodrug)
  - 네투피탄트: NK1 수용체 길항제 (연수에 위치한 구토 중추가 미주 신경을 자극하면 substance P가 NK 수용체를 활성화시킴)
  - 팔로노세트론염: 5-HT3 수용체 저해제

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목은 기허가 제품인 '에이치케이이노엔(주), 아킨지오캡슐(2018.6.28.허가)' 경구제 복용이 불가능한 환자를 위한 정맥주사용으로, 주성분인 네투피탄트의 용해도를 개선한 prodrug인 포스네투피탄트와 팔로노세트론을 배합하여 정맥주사용 복합제제로 개발하였음.
  - 경구용 AKYNZEO®는 P물질(substance P)/뉴로키닌 1(NK1) 수용체 길항체인 네투피탄트 300 mg과 세로토닌-3(5-HT3) 수용체 길항체인 팔로노세트론 0.5 mg의 고정용량 복합제이다. 두 약물은 서로 각각 다른 신경전달 경로(5-HT3 수용체와 NK1 수용체)에 작용하기 때문에 고정용량 복합제로서 개발하기에 용이하였고, 혈장 내부에서의 반감기가 길게 유지되는 등 비슷한 약리학적 프로파일을 가지고 있는 약물들이기 때문에 항구토제로서 합리적이며 임상적으로도 적절한 약물들이다. 네투피탄트는 단일제로 허가되어있지 않은 반면, 팔로노세트론은 항암화학요법에 의해 유발되는 구역 및 구토(CINV)의 예방을 적응증으로 하여 기허가된 품목이다(알록시주). 포스네투피탄트는 네투피탄트의 prodrug(네투피탄트 인산유도체)으로 네투피탄트의 용해도를 향상시키고 사용가능한 IV 제형을 제작하기 위한 목적으로 개발되었다. 비임상 연구는 포스네투피탄트가 in vivo 환경에서 IV로 주사되었을 때 네투피탄트로 빠르게 전환된다는 것을 보여주었음.
- 신청품목의 신청 효능효과는 "1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방"으로, 건강한 성인 또는 암환자를 대상으로 하는 1상 임상시험 3편, 유효성 입증을 위한 HEC 암환자를 대상으로 한 치료적 확증 임상시험자료 1편, 안전성 평가를 위한 추가적인 3상, 3b상 시험 각 1편이 제출됨.
- 국내 허가현황 : 알록시주(팔로노세트론 단일제) / 아킨지오캡슐(네투피탄트, 팔로노세트론 고정용량 복합제)
- 국외 허가현황 : 미국(2020.5.27.), 유럽(2021.11.12.)에서 아킨지오주 허가되었음

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 :

  ① 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방

  ② 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방
- 질환에 대한 배경 : 항암화학요법제 구토유발성에 따른 분류(Paul J. Hesketh et al(2008), ASCO 가이드라인(2011) 참조)

- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법1) :

- 5-HT3 억제제: 온단세트론(Zofran®), 그라니세트론(Kytril®), 돌라세트론(Anzemet®), 팔로노세트론(Aloxi®)
- NK1 수용체 길항제를 포함한 의약품: 아프레피탄트(Emend®), IV제제(produrg인 포스아프레피탄트를 포함한 IV emend), 로라피탄트(Varuby®)
- 고정용량 복합제: 아킨지오캡슐(팔로노세트론 0.5mg, 네투피탄트 300mg)

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 팔로노세트론 정맥주사제 사용 시, 아나필락시스/아나필락시스양반응 및 쇼크를 포함한 심각한 과민반응은 시판 후 사용 과정에서 매우 드물게 나타남. 네트피탄트/팔로노세트론 복합제 임상개발 단계에서는 이러한 심각한 수준의 과민 반응이 보고된 적은 없음. 또한 변비는 5-HT3 수용체 길항제 및 뉴로키닌-1 수용체 길항제(NK-1)의 이상반응으로 알려져 있으며 약리학적으로 5-HT3 수용체 길항제 또는 뉴로키닌-1 수용체가 장의 평활근에 작용하여 나타나는 결과일 수 있음.
- 중요한 잠재적 위해성

- QT/QTc 기간 연장, 경련(팔로노세트론 원인), 간 아미노기 전환효소 (T ransaminase) 증가, CYP3A4 억제제 및 유도제 상호 작용 (네투피탄트 원인), CYP3A4 기질과의 상호 작용 (네투피탄트 원인), 인지질증(네투피탄트에 원인), BCRP 기질과의 상호 작용 가능성(네투피탄트에 원인), P-gp 기질의 상호 작용 가능성 (네투피탄트에 원인), 생식능력 영향, 기형 유발작용 (Teratogenic)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

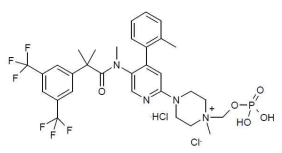
- 국내 1상 임상시험 승인

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

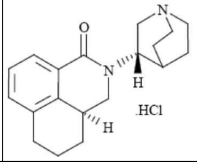
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

① 포스네투피탄트염화물염산염

화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
2-(3,5-bis-trifluoromethyl)-N-methyl-N-[6-(4-methyl-4-O-methylene-phosphate piperazinium-1-yl)-4-o-tolyl-pyridin-3-yl]-isobutyramidechloride hydrochloride	Fosnetupitant	$C_{31}H_{37}F_6Cl_2N_4O_5P$ (MW761.53)	

② 팔로노세트론염산염

화학명	일반명(INN)	분자식	구조식
(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochloride	팔로노세트론	$C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$ (MW 332.87)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

① 포스네투피탄트염화물염산염

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

② 팔로노세트론염산염

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (■ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타(용해상태))
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도, 엔도톡신) ■ 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)

- 에데트산나트륨수화물, 만니톨, 수산화나트륨, 염산, 주사용수

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

① 포스네투피탄트염화물염산염

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 빛을 피하여 냉장(2-8℃) 보관, 재시험기간 : 제조일로부터 [redacted]

  ※ 업체 요청에 따라 비공개되었습니다.

- 안정성시험결과 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃	PE백, 알루미늄백, 메탈드럼	기준 내 적합함
	25℃/60% RH	PE백, 알루미늄백, 메탈드럼	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	PE백, 알루미늄백, 메탈드럼	기준 내 적합함

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

② 팔로노세트론염산염

- DMF 기검토(등록번호 수449-2-ND)

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	유리바이알(USP), 고무마개(USP)	기준 내 적합함
	2~8℃	유리바이알(USP), 고무마개(USP)	기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	유리바이알(USP), 고무마개(USP)	기준 내 적합함

- 가혹시험: 제출(온도, 습도, 광)

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
- 외국의 허가현황 : FDA, 아킨지오주(2018)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과는 기준 내 적합임을 확인함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 포스네투피탄트 단일제 및 포스네투피탄트/팔로노세트론의 복합제로서 수행된 독성 시험자료 제출

4.1. 독성시험자료 개요

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	투여용량	GLP (기관명)	study#	결과
단회투여 독성시험	미제출(반복투여 독성시험자료로 갈음함)						
반복투여	랫드	정맥	2주+2주*	**포스네투피탄트**	O	PNET-	- 전신 NOAEL: 13.16 mg/kg/day

시험 종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	투여용량	GLP (기관명)	study#	결과
독성시험		(Wistar)		*회복기	0, 3.95, 13.16, 39.47 mg/kg (네투피탄트로서 0, 3, 10, 30 mg/kg)		11-21	- 국소반응 NOAEL: 39.47 mg/kg/day
		랫드 (Wistar)	정맥	4주+2주* *회복기	**포스네투피탄트**: 0, 3.95, 13.16, 39.47 mg/kg (네투피탄트로서 0, 3, 10, 30 mg/kg)	O	PNET-13-18	- 전신 NOAEL: 13.16 mg/kg/day - 국소반응 NOAEL: 39.47 mg/kg/day
반복투여 독성시험		비글	정맥	2주+2주* *회복기	**포스네투피탄트**: 0, 1.32, 3.95, 13.16 mg/kg	O	PNET-11-22	- NOAEL 13.16 mg/kg/day
		비글	정맥	4주+2주* *회복기	**포스네투피탄트**: 0, 1.32, 3.95, 13.16 mg/kg	O	PNET-13-27	- NOEL: 3.95 mg/kg/day - NOAEL: 13.16 mg/kg/day
반복투여 독성시험		**복합제 투여** 랫드 (Wistar)	정맥	4주+2주* *회복기	포스네투피탄트(F)/팔로노세트론(P) 0/0 3.95/1 13.16/3 39.47/10 mg/kg/day	O	NEPA-13-51	- NOAEL: F/P 13.16/3 mg/kg/d
		복합제 투여 비글	정맥	4주+2주* *회복기	포스네투피탄트(F)/팔로노세트론(P) 0/0 1.32/1 3.95/3 13.16/10→6(D14(♀),D13(♂))* mg/kg/day	O	PNET-13-52	- NOEL: F/P 1.32/1 mg/kg/d
유전독성	**복귀돌연변이**	In vitro S. typhimurium strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537) E. coli strain: WP2uvrA			**포스네투피탄트** 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/plate (± S9)	O	PNET-12-04	음성
	체외염색체이상시험	In vitro 인체 혈액 림프구 체외 염색체 이상시험			**포스네투피탄트** chromosomal aberration: 3hr , 24hr 처리 3.91, 7.81, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500 μg/mL(±S9)	O	PNET-12-05	음성
	체내소핵시험	SD랫드	정맥	2일	**포스네투피탄트** 29.6, 59.2, 118.4 mg/kg	O	PNET-13-49	음성
포스네투피탄트 불순물 시험 : Ames 시험(PNET-15-36, PNET-15-86, PNET-16-08, PNET-16-09, PNET-16-55) 인간 림프구에서의 염색체 이상 연구 (PNET-12-05, PNET-15-37)								
생식	수태능		정맥	수컷: 交	**포스네투피탄트**	O	PNET-	일반독성 NOAEL = 39.47 mg/kg/day

시험 종류		종 및 계통	투여 방법	투여기간	투여용량	GLP (기관명)	study#	결과
발생 독성	및 초기배 발생시 험(Seg 1)	랫 드 (Wistar Hannover)		배전 4주부터 부검전 까지 암컷:; 교배전 2주 임신까지 (교배 D7 까지)	0, 3.95, 13.16, 39.47mg/kg/day		13-64	수태능 및 초기배 발생 NOAEL=39.47 mg/kg/day
	배태자 발생 시험(Seg2)	랫드 (Wistar)	정맥	GD6~GD17	**포스네투피탄트** 0, 13.16, 39.47, 78.94mg/kg/day	O	PNET-13-33	- NOAEL=13.16mg/kg/day
		랫드 (Wistar)	정맥	GD6~GD17	**포스네투피탄트** 0, 3.95, 13.16, 39.47mg/kg/day	O	PNET-13-56	- 모체 NOAEL = 13.16mg/kg/day - 태자 NOAEL = 13.16mg/kg/day
		토끼	정맥	GD6~19	**포스네투피탄트**0, 3.13, 6.25, 12.5 mg/kg/day	O	PNET-13-71	- 모체 NOAEL = 12.5mg/kg/day - 태자 NOAEL = 3.13mg/kg/day
	출생전후 발생 및 모체 기능(Seg3)	랫드	정맥	GD6~분만 후 20일 까지	**포스네투피탄트**0, 3.95, 13.16, 39.47mg/kg/day	O	PNET-15-85	- F0,F1 NOAEL = 13.16mg/kg/day
항원성시험	아나필락시스 쇼크 반응 시험	기니피그	IP IV	(감작유도) 7일간 주사 (Challenge) 단회	**포스네투피탄트** 52mg/kg/d 13mg/kg	O	PNET-14-10	- 아나필락시스 반응 징후는 명확히 관찰되지 않았음
	수동 피부 아나필락시스 반응 시험	기니피그	피하 정맥	3주간 주 1 회 2 주 휴 식 기 후 혈청 수집 혈청 투여 후 단회 challenge	**포스네투피탄트** 32.5mg/kg	O	PNET-14-11	- 아나필락시스 반응 징후는 명확히 관찰되지 않았음
국소 내성 및 기타독성		국소내성 랫드	정맥	2분간 정맥 점적, 7일간	**포스네투피탄트** 2mg(2ml/rat) 농도: 1mg/mL	X	NETU-09-08	- 주사 부위 변화는 매우 가벼운 염증, 피브린 침착, 단핵세포 침윤 관찰(대조군과 차이 없었음) - 주사부위 자극은 유의하지 않았음
		국소내성 토끼	정맥 부정맥 (para vein) 동맥	8일	**포스네투피탄트** 13mg/mL, 부위당 0.5mL(정맥/동맥) 또는 0.2mL(부정맥)	X	NETU-10-05	- 내약성 양호하였음
		토끼	정 맥 , 부정맥, 동맥 (I V , P V , IA)	단일	**포스네투피탄트**IV = 13mg/mL 포스네투피탄트 용액 중0.5mL IA = 13mg/mL	O	PNET-14-12	- 주사 부위 현미경관찰시 경미한 변화 - 내약성 양호하였음

시험 종류	종 및 계통	투여 방법	투여기간	투여용량	GLP (기관명)	study#	결과
				포스네투피탄트 용액 중0.5mL PV =13mg/mL 포스네투피탄트 용액 중 0.2mL			
	안점막 자극시험 소각막	in vitro	단회 처리 (10분간)	**포스네투피탄트**13 mg/mL	O	PNET-13-65	- 각막의 혼탁도, 각막 투과도에 영향을 미치지 않았음
	급성 피부 자극 시험 토끼	피부	**포스네투피탄트** 13mg/mL을 0.5mL 취하여 등피부에 4시간 동안 적용		O	PNET-13-44	- 2마리에서 약간의 홍반(24, 48hr 후 회복) - 부종은 관찰되지 않았음 - 자극성은 없는 것으로 판정
	피부감작 시험 기니피그	경피	2 단계에 걸쳐 반응 유도	**포스네투피탄트** 20%의 포스네투피탄트+Freund's colplet adfuvant	O	PNET-13-46	- 감작 미관찰
	피부자극 시험(급성) 토끼	정맥 부정맥 동맥	8일	**포스네투피탄트** 부위당 0.5mL(정맥/동맥) 또는 0.2mL(부정맥)	O	NETU-14-33	- 정맥 투여 시 내약성 양호하였음
	광독성 Balb/c 3T3	in vitro	1 시간 동안 배양	**포스네투피탄트** 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000 μg/mL UV(±)	O	PNET-13-66	- IC50 (UV-): 28.4 μg/mL - IC50 (UV+): 11.4 μg/mL PIF: 2.5로 광독성 가능성 있음(2<PIF<5) *5 이상일 때 광독성 MPE: 0.288로 광독성 있음(0.15 초과)
기타 (국소내약성)	in vitro 혈장 안정성 시험 (인체, 랫드 혈장)	in vitro	37℃에서 120분간 incubation	**포스네투피탄트**1 μg	X	내부 보고서	- 포스네투피탄트의 변환율은 인체 혈장은 16.3%, 랫드 혈장은 62.5%
	in vitro 용혈연구	헤파린 처리한 인간혈액	37℃에서 10분간 incubation	**포스네투피탄트, 네투피탄트** 500, 400, 300, 250, 200, 125, 63.5, 31.2, 15.5, 7.8 μg/ml	X	NETU-09-18	- 포스네투피탄트와 네투피탄트는 500 μg/mL농도 까지는 용혈 효과를 보이지 않음.
	in vitro 혈액 안정성 시험 (인체, 비글, 랫드 혈장)	in vitro	37℃에서 240분간 incubation		X	NETU-10-13	- 포스네투피탄트에서 네투피탄트로의 변환율 · 인체: 6.7% · 개: 5.8% · 랫드: 19%
	in vitro 용혈 시험 (인체, 비글, 랫드 혈장)	in vitro	37℃에서 10분간 incubation	최대 500 μg/mL	X	NETU-10-13	- 포스네투피탄트와 네투피탄트의 용혈 작용은 관찰되지 않았음

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 랫드와 개의 용량결정시험으로 갈음함

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 포스네투피탄트 IV투여

- 랫드를 대상으로 총 14일 동안 0, 13.16, 39.47 및 78.94 mg/kg/일의 포스네투피탄트 (Netupitant의 10, 30 및 60mg/kg/일에 해당)로 IV 투여 시 포스네투피탄트는 78.94 mg/kg/day의 용량에서만 체중의 약간의 감소, 간 중량의 약간의 증가 및 일부 국소 주사 부위 변화를 야기되었음을 확인하였다(PNET-11-06).
- 랫트를 대상으로 포스네투피탄트 0, 3.95, 13.16 및 39.47mg/kg/일 (Netupitant의 0, 3, 10 및 30 mg/kg/에 해당)의 2주 IV 투여 독성 연구(PNET-11-21)에서는 포스네투피탄트 고용량군에서 주로 간에서 약간의 독성을 보였다. 이러한 효과는 2주의 회복 기간 후에 완전히 되돌릴 수 있었다. 주사 부위에 치료 관련 병변은 관찰되지 않았다. 동일 농도를 4주 동안 매일 IV 투여 시, 고용량 및 중간 용량군 (중간 용량군에서는 수컷만)에서 암수 간 용량 및 치료 관련 변화가 관찰되었다. 이는 용량과 비례하는 소엽 중심 비대 및 간 중량 증가 경향(여성의 경우 최대 +23%)을 보인 것으로, 2주간의 회복 기간 후에는 간 중량에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
- 개를 대상으로 2주간 연속으로 포스네투피탄트 0, 1.32, 3.95 및 13.16mg/kg/day (네투피탄트의 1, 3 및 10 mg/kg/day에 해당)를 IV 투여한 후 독성을 조사한 연구(PNET-11-22)에서 고용량 그룹의 수컷에서 체중 감소가 관찰되었다. 대조군을 포함한 암컷은 연구 기간 동안 체중이 약간 감소하였으나, 2주간의 회복기간에서 암수의 체중은 대조군 데이터와 비슷했다. 또한, 치료 첫 주부터 중간 용량 및 고용량으로 치료한 수컷에서 음식 섭취량이 약간 감소하는 것으로 관찰되었으나, 암컷에서는 음식 섭취 변화는 관찰되지 않았다. 연구 동안 기록된 심전도 추적은 치료와 관련된 어떠한 이상도 나타내지 않았다.

- 포스네투피탄트 및 팔로노세트론 복합제 IV투여

- 개를 대상으로 포스네투피탄트 및 팔로노세트론 복합체를 4주 간 정맥 내 반복투여한 연구에서 고용량에서만 경련이 관찰되었다. 팔로노세트론 용량 감소 후 경련이 감소하였으며, 이 효과는 고용량(10 mg/kg) 팔로노세트론 사용(IV)에 기인한 것으로, 2주의 휴약 기간 동안 모두 회복되었다.
- 랫트를 대상으로 4주 동안 매일 정맥 내 고용량으로 투여한 암수 모두의 간에서 세포질 호산구 증가와 연관 된 간의 중심소엽의 비대증(Centrilobular hypertrophy)가 찰되었으며, 이는 남성에서 중등도, 여성에서 경미한 정도였다. 이 변화는 고용량으로 치료한 남녀 모두에서 관찰된 간 중량 증가 경향과 상관관계가 있었고 시간이 지남에 따라 회복되었다.
- 포스네투피탄트를 사용한 독성 연구에서 인지질증은 관찰되지 않았다. 2주 또는 4주 동안 포스네투피탄트를 최대 39.47 mg/kg/일 (네투피탄트네투피탄트30 mg/kg/일에 해당)까지 정맥 내 투여한 렛트를 대상으로 한 독성 연구에서 림프조직, 폐, 간 또는 기타 기관에서 인지질증이 관찰되지 않았다. 인지질증은 2주 및 4주 동안 포스네투피탄트를 최대 13.16mg/kg/일(네투피탄트 10mg/kg/일에 해당)을 투여한 개를 대상으로 한 연구에서도 발견되지 않았다.

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 포스네투피탄트는 유전독성 표준 시험(복귀돌연변이, 체외 염색체 이상시험 및 랫드에서 생체 내 소핵시험)에 돌연변이 유발 또는 구조적 염색체 이상 활성을 나타내지 않았다.

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

- 포스네투피탄트는 생식 능력에 관련하여 유의한 효과를 보이지 않았다. 배태자 발달 독성의 가능성을 평가하기 위해 랫트를 대상으로 한 연구에서 고용량 그룹(39.47 mg/kg)에서 기형(뒷다리 이상 회전) 한 건 및 사망 한 건이 관찰되었다.

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 배태자발생시험에서, 태아의 골격 검사에서 세 마리의 한배 새끼 중 고용량군의 6마리에서 치골의 골화는 발견되지 않았고, 대조군, 저용량 및 중간 용량 그룹에서 기형은 발견되지 않았다. NOAEL은 13.16mg/kg/일이었다.
- 토끼를 대상으로 배태자발생시험을 추가로 수행하였으며 중간 및 고용량으로 투여한 연구에서 통계적으로 유의미하게 한 자궁 내 사망(조기/늦은 태아 흡수 및 죽은 태아)의 증가가 관찰되었고 NOAEL은 3.13 mg/kg/day였다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 랫드 대상 포스네투피탄트 IV 투여한 출생전후발달 연구에서 F0세대 고용량 암컷에서 체중과 음식 섭취량이 감소하였고 이에 따라 동일 용량군에서의 출생률 및 평균 새끼 체중 감소가 나타났다. F0 및 F1의 NOAEL은 13.16mg/kg/day로 확인되었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- 국소내성시험
  - 랫드에서 포스네투피탄트를 2mg/ml, 토끼에서 13mg/ml을 투여하여 주사부위에서 나타나는 임상·병리학적 반응을 평가한 결과, 랫드에서 가벼운 염증, 피브린 침착, 단핵세포 침윤이 관찰되었으나 대조군과의 차이는 없었음. 토끼에서는 현미경 관찰 시 경미한 변화가 있었으나 육안상으로는 변화가 없어 내약성은 양호하였음.

- 국소독성시험(안점막·피부자극)
  - 토끼와 기니피그에서 포스네투피탄트 사용하여 안점막과 피부자극을 평가한 결과, 각막의 혼탁이 관찰되었으나 대조군과의 차이는 없었으며, 피부자극시험에서는 토끼에서 약간의 홍반이 관찰되었으나 이후 회복되었고 부종은 관찰되지 않았음.

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 포스네투피탄트에 대한 랫드와 비글견에서 4주까지의 독성 연구, 생식독성, 및 국소 내약성 연구를 수행하였음.
  - 반복투여독성에서 랫드를 대상으로 포트네투피탄트를 투여한 2주 및 4주간의 독성 연구에서 주로 보여진 변화는 주로 고용량 투여를 받은 암수 모두에서 경증의 중심소엽 간 비대증이었으나 회복되었으며, 괴사 또는 염증를 동반하

지는 않았음. 주요 표적장기는 간으로 판단되며 중용량인 13.16mg/kg/day을 NOAEL로 판단하였음.

- 랫드에서 수행한 독성연구에서 포스네투피탄트를 39.47mg/kg/day까지 투여하였을 때, 인지질증은 발견되지 않았음. 개를 대상으로 포스네투피탄트 13.16mg/kg/day (네투피탄트 10 mg/kg/day에 해당)까지 투여한 2주 및 4주 연구에서 및 복합제 투여군에서도 인지질증 관련 징후는 나타나지 않았음. IV 포스네투피탄트/팔로노세트론 복합제는 이미 승인된 경구 네투피탄트/팔로노세트론 복합제와 약리학적, 독성학적, 약동학적 프로파일이 전반적으로 유사한데, 인지질증은 경구 네투피탄트에서 관찰되었지만 포스네투피탄트 IV투여 후에는 관찰되지 않았음.
- 유전독성에서 포스네투피탄트는 돌연변이 활성이나 염색체 손상 가능성을 나타내지 않았음.
- 생식독성에서 수태능 초기배 발생시험은 랫드에서 수행되었고 포스네투피탄트 39.47mg/kg/day 까지 투여한 결과 수태능에 영향을 끼치지 않았음.
- 배/태자 발생 독성 시험은 랫드와 토끼를 대상으로 수행하였음. 최대용량은 사전연구를 통해 랫드에서는 39.47mg/kg/day까지 토끼는 12.5mg/kg/day까지 정맥투여 하였음. 랫드 연구에서, 고용량군(39.47mg/kg/day)에서 기형(뒷다리 회전 각도의 이상)이 있는 태아 1마리와 사망한 태아 1마리가 관찰되었으며 태아의 골격 검사에서 고용량군(39.47mg/kg)의 태아 6마리에서 치골의 골화가 관찰되지 않았음(NOAEL 13.16mg/kg/day). 토끼를 대상으로 한 연구에서, 모든 용량 수준에서 태아의 골격 겸사를 했을 때 치료와 관련된 영향은 없었음. 자궁 내 사망이 약간 증가하였음이 보고되었는데 중간 용량 및 고용량군(각각 6.25 및 12.5mg/kg/day)에서 통계적으로 유의미했음. 독성 시험 결과를 반영하여, 최기형성 효과는 가능한 위해성으로 평가되었고 사용상의 주의사항에 임부에 대한 금기를 추가하였음.
- 출생 전/후 연구에서, 고용량(39.47 mg/kg/day)을 투여 받은 F0세대 암컷의 체중 감소가 주로 관찰되었고 고용량군의 F1 세대에서도 체중의 감소가 관찰되었음. 태아 및 자손의 발달 측면에서 F0 및 F1 세대의 암컷과 새끼에게 NOAEL은 중간 용량인 13.16 mg/kg으로 판단됨. F1 세대의 생식능에는 영향이 없었음. F2의 경우, 관련된 영향은 없었으나 고용량군에서 이유 전 발달 시험에서의 지연(소리에 대한 놀람 반응)만 보고되었음.
- 기타 독성 중 국소독성에서 포스네투피탄트는 눈과 피부에 대한 자극을 유발하지 않았으며 피부 감작이나 수동 및 능동 아나필락시스를 일으키지 않는 것으로 판단됨. 국소내성에서 포스네투피탄트는 정맥주사로 투여되었을 때 내약성이 높았으며 포스네투피탄트와 팔로노세트론을 복합제로 정맥투여한 반복투여독성시험에서 주사부위에 부종이 나타났으나 회복되어 임상·병리학적 반응은 관찰되지 않아 내약성이 높다고 판단되었음.
- 포스네투피탄트 또는 복합제투여 시 동물과 인간에서의 노출비를 평가한 결과, 안전성을 확보한 용량에 대해 평가되었음을 확인하였음. 동물과 인간에서의 대사체 생성비는 종간차이가 있었고 인간에서는 네투피탄트의 3가지 대사체 (M1, M2, M3) 생성비가 20%로 유사하였음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

보고서 번호	시험 종류	보고서 위치 /Module	GLP 준수여부
1차 약력학			
PNET-12-32	결합 프로파일	4.2.1.1	아니오
PNET-13-12	결합 프로파일	4.2.1.1	아니오
PNET-13-72	In vivo 환경에서 마우스 SBL 시험에 대해 포스네투피탄트와 네투피탄트가 미치는 영향의 약리	4.2.1.1	아니오

	학적 비교		
안전성 약리			
NETU-13-74	약물 남용 연구 네투피탄트의 정맥내 자가 주사:용량에 대한 효과 평가.	4.2.1.3 4.2.3.7.4	아니오
PNET-12-01	랫드 대상의 Irwin 연구	4.2.1.3	예
PNET-12-06	HEK세포에서의 hERG 전류에 대한 영향	4.2.1.3	예
PNET-12-35	개를 대상으로 2주간 진행된 정맥투여가 심혈관계 기능에 미치는 영향 연구	4.2.1.3	예
PNET-13-34	랫드에서 소변과 전해질 배출에 관한 연구	4.2.1.3	예
PNET-13-67	랫드에서의 위장 움직임에 관한 연구	4.2.1.3	예
PNET-13-69	랫드에서의 경련성 활동 연구	4.2.1.3	예
PNET-13-70	랫드에서의 항경련 활동 연구	4.2.1.3	예
PNET-14-19	랫드에서의 체적변동기록 연구	4.2.1.3	예
보고서 번호	**시험 종류**	**보고서 위치 /Module**	**GLP 준수 여부**
흡수			
NETU-09-20	경구; 랫드, 개	4.2.2.2	아니오
PNET-12-16	IV: 원숭이	4.2.2.2	아니오
PNET-13-15	IV: 랫드	4.2.2.2	아니오
PNET-13-37	IV: 랫드	4.2.2.2	아니오
분포			
PNET-13-39	IV: 랫드	4.2.2.3	아니오
PNET-15-90	인간, 혈장	4.2.2.3 5.3.2.1	아니오
PNET-15-91	인간, 전혈	4.2.2.3 5.3.2.1	아니오
대사			
NETU-10-03	인간, 랫드, 개, 간 마이크로솜	4.2.2.4	아니오
NETU-10-04	인간, 랫드, 개, 간 세포	4.2.2.4	아니오
NETU-10-18	인간, 랫드, 개, 간 세포	4.2.2.4	아니오
PNET-14-04	인간, 간, 폐, 신장, 장 S9	4.2.2.4	아니오
PNET-14-32	IV: 랫드	4.2.2.4	아니오
PNET-14-41	IV: 개	4.2.2.4	아니오
배설			
PNET-13-36	IV: 랫드	4.2.2.5	아니오
PNET-13-38	IV: 랫드	4.2.2.5	아니오
PNET-13-75	IV: 개	4.2.2.5	아니오
약동학적 약물 상호작용			
PNET-15-27	ABC 유출/SLC 흡수 인간 수송체 연구	4.2.2.6 5.3.2.3	아니오
PNET-15-49	CYP450 억제	4.2.2.6 5.3.2.2	아니오
PNET-15-81	CYP450 TDI	4.2.2.6 5.3.2.2	아니오

5.2. 효력시험

시험 항목	시험계	동물종, 투여경로	투여 기간	투여량, 농도	시험성적	study #
1차 약력학 (포스네투피탄트)						
결합 프로파일	*In vitro*	80개의 수용체와 이온채널		**포스네투피탄트**	50% 이상의 억제를 나타낸 수용체는 hNK1 작용 리간드(IC50 <0.28nM), hNK3 길항제 및 작용제 리간드(각각 IC50 = 0.8 μM, IC50 =	PNET-12-32

		결합능력 평가			0.42 μM), h5HT6 작용제 (IC50 = 6.3 μM), Ca++ 채널 (딜타아젬 결합 부위) 길항제 (IC50 = 2 μM), Ca++ 채널 (베라파밀 결합 부위) 길항제 (IC50 = 5.4 μM)	
결합 프로파일	*In vitro*	80개의 수용체와 이온채널 결합능력 평가		정제된 포스네투피탄트 배치(SJ-506-Pool-X)	- 같은 수용체에서 50% 이상의 억제력 확인	PNET-13-12
포스네투피탄트와 네투피탄트의 효과	*In vitro*	CHO세포, P(SO) 처리로 수축된 기니피그 회장표본		포스네투피탄트 10nM, 100nM	- CHO 세포에서, 포스네투피탄트 100 nM 는 네투피탄트 100 nM보다 SP 반응을 오른쪽으로 옮기는 능력이 있었고, pKB는 각각 8.72와 7.54 였다. - 기니픽 회장 표본에서, 15분간 배양하였을 때 포스네투피탄트 및 네투피탄트 (각 10nM)는 비슷한 양상을 보였으나, 2분간의 전 배양 시점에서 포스네투피탄트는 SP가 유발하는 수축을 억제하였으나 네투피탄트는 그렇지 않았다	Ruzza et al, 2015
마우스 SBL 시험에 대해 포스네투피탄트와 네투피탄트가 미치는 영향의 약리학적 비교	*In vivo*	마우스 정맥		네투피탄트 및 포스네투피탄트 0.1, 1, 10mg/kg를 물질P투여 120분전에 투여	네투피탄트와 포스네투피탄트(1, 10mg/kg, iv)에서 P물질에 의한 자극에 대한 행동반응을 유의하게 상쇄하였으며, 두 화합물 유사한 효력을 가졌다.(포스네투피탄트의 약리학적 효과는 네투피탄트로의 전환에 의한 것으로 해석될 수 있음)	PNET-13-72

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험 항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg) or 적용농도 (mole)	시험결과
중추 신경계	Irwin 시험	PNET-12-01	O	랫드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트 13.16, 39.47, 118.42 mg/kg (네투피탄트로서 10, 30, 90mg/kg)	- 행동 이상, 생리기능의 변화 미관찰 - 고용량 군에서 3마리(5마리 중)에서 통증 반응 및 일시적 실조성 보행 관찰(회복) - 고용량 모든 동물에서 심장 및 호흡속도 증가 관찰
	경련성 활동	PNET-13-69	O	랫드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트13.2, 39.5, 79.0 mg/kg	- 고용량 1마리에서 간대성 경련성 발작(유의성 없음) - 경련성 활동 유발은 관찰되지 않았음
	항경련 활동	PNET-13-70	O	랫드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트13.2, 39.5, 79.0 mg/kg	- 첫 번째 발작이 일어나는 시점, 뒷다리의 긴장성 수출, 긴장성 신전여부, 단수축 및 진전관찰 - 항경련 활동 유발은 관찰되지 않았음
심혈	hERG	PNET-1	O	In vitro	-	포스네투피탄트	- 칼륨 이온 이동에 영향은 관찰되지

시험 항목	세부항목	study #	GLP 여부	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량 (mg/kg) or 적용농도 (mole)	시험결과
관계 (순환 기계)		2-06		인간배아 신장세포 (HEK293)		0, 5.8, 30 μM	않았음 (5.8 μM에서 억제율 – 7.0±2.0%, 30 μM에서 억제율 – 8.3±1.1%) - 억제효과 10% 미만으로 생물학적 관련성이 없다고 판단함
	혈압/심박수/심전도	PNET-12-35	O	비글	IV	포스네투피탄트 0, 1.32, 3.95, 13.2 mg/kg 14일간	- 임상적 징후, 몸무게, 음식섭취량, 혈압, 심박수, ECG 평가 - 혈류역학, 심전도 변수에 독성학적 유도는 관찰되지 않았음
심혈 관계		NETU-13-76	O	비글	IV	**포스네투피탄트/팔로노세트론** 0/0, 1.32/1, 3.95/3, 13.2/6 mg/kg/day	- 포스네투피탄트 짧은 반감기를 나타냄 (빠르게 유효성분으로 전환) - 복합제가 동맥 혈압, 심박수, 체온에 미치는 영향은 없었음. - 고용량 13.2/6mg/kg/day 투여군에서 방실전도, 심실 탈분극 및 재분극에서 변화 관찰되었으나 생리적인 허용 범위 내에 해당하였음.
호흡 기계	1회 호흡량, 분당 호흡수	PNET-14-19	O	랫 드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트 0, 13.2, 39.5, 79.2mg/kg 단회	- 호흡관련 지표에 영향을 주지 않았음
비뇨 기계	신배설, 전해질 배설	PNET-13-34	X	랫 드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트 0, 13.2, 39.5, 79.2mg/kg 단회	- 중・고용량 군에서 초기 소변의 양 감소(일시적) - 중・고용량 군에서 신기능 파라미터 (전해질(K+, Cl- 배출량 감소)에 일시적인 변화 관찰
소 화 기계	위장관 운동	PNET-13-67	X	랫 드 (Wistar)	IV	포스네투피탄트 0, 13.2, 39.5, 79 mg/kg	- 고용량에서 위장관 운동에 영향이 관찰되었으나(52.31% vs 65.46%) 인체 투여 용량 고려 시 생물학적 관련성은 낮을 것으로 판단
신체적 의존성 연구	약물남용연구	NETU-13-74	X	개코원숭이/ 올리브개코원숭이	IV	네투피탄트: 0.6, 1, 1.3, 1.8	- 투여용량은 정맥투여로 연구될수 있는 용해도 한계치에 해당하는 용량 - 자가투여율 감소, 강화효과를 나타내지 않았으므로 남용가능성은 없는 것으로 평가함
	약물남용연구	NETU-13-73	X	개코원숭이/ 올리브개코원숭이	IV	네투피탄트/팔로노세트론 0.6/0.01 mg/kg	- 고정용량 복합제 남용 가능성 평가 - 강화효과를 나타내지 않았으므로 남용 가능성이 없다고 평가함

- 포스네투피탄트는 중추신경계, 호흡계, 심혈관계에서 주목할만한 소견이 없었다.

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

• 흡수, 분포, 대사, 배설 및 약물상호작용에 대한 In vitro 와 In vivo 시험들을 수행함

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

• 포스네투피탄트 랫드에서 단일 용량(10mg/kg) 경구/정맥 투여(NETU-09-20)

경구 투여 시 혈장에서의 포스네투피탄트는 검출되지 않았으며, 네투피탄트 경구 용량과 동일하게 혈장에서 노출되었다(경구 흡수 중 완전히 가수분해 됨을 시사함). 정맥 투여 시 포스네투피탄트의 반감기는 12분이며, 높은 클리어런스/청소율(328 ml/min/kg)을 보였고 중간에서 큰 분포 용적을 보였다(14L/kg).

• 포스네투피탄트와 네투피탄트 비교 IV 랫드(Wistar) 약동학(PNET-13-15)

포스네투피탄트를 투여받은 군(Group 1)과 네투피탄트를 투여받은 군(Group 2)간의 네투피탄트와 대사체(M1, M2, M3)의 약동학적 양상은 유사하였다. 네투피탄트의 뇌내 농도는 최소정량 한계에 근접(LLoQ 3.417ng/g)하였다. 혈장 내 포스네투피탄트/네투피탄트 AUC의 비는 1.5%로 관찰되었고(대부분이 전환되었음) M1/네투피탄트 AUC 비율은 포스네투피탄트 투여시 77%, 네투피탄트 투여시 68%였고, M2는 4.4~4.5%, M3는 8%, 7%를 나타내었다. 포스네투피탄트와 네투피탄트 투여시 노출도(AUC ratio)의 비율은 79%로 포스네투피탄트 투여시 네투피탄트의 노출도가 다소 감소함을 나타내었다.

• 14C-포스네투피탄트인산염와 단회 IV 랫드(Wistar) 약동학(PNET-13-37)

수컷 알비노 랫드에 6.5 mg/kg 14C-포스네투피탄트인산염(네투피탄트로서 5mg/kg)을 정맥 투여 시 포스네투피탄트는 혈장에서 빠르게 소실(t1/2 median = 15분)되었고 총 방사능 AUC의 0.2%를 차지하였다. 총 방사능은 혈액과 혈장에서 약 168-240시간까지 측정이 가능하였고, 혈장 내 조사된 네투피탄트 대사체 중 M1은 AUC 비율이 약 80%를 차지하는 주요대사체로 확인되었고 M2, M3는 각 4%, 6%를 차지하였다.

• 포스네투피탄트 비글견 단회 IV 투여 약동학(NETU-09-20)

비글에서 3mg/kg의 IV bolus 포스네투피탄트 투여 시 혈장반감기는 28분으로 빠르게 네투피탄트로 전환되었다. 높은 클리어런스 (44 ml/min/kg) 값과 중간 정도의 분포 용적 값을 보였다(0.8 L/kg).

• 14C-포스네투피탄트 비글견 IV 투여 약동학(PNET-13-75)

비글에서 6.5 mg/kg의 [14C]-포스네투피탄트는 (네투피탄트 용량으로는 5 mg/kg) 단회 정맥 주사로 투여하여 약물 투여 후 336시간까지 생체시료 수집하였다. 혈장에서 빠르게 네투피탄트로 분해되며 총 방사능에서 네투피탄트는 15%, M1은 14%, M2/M3는 약 4%를 차지하였고, 포스네투피탄트는 네투피탄트의 약 1/10수준의 AUC를 나타내었다.

• 랫드, 비글에 대한 포스네투피탄트 다회 정맥 투여 시험(PNET-11-21, 13-18, 11-22, 13-27)

모든 실험 동물이 포스네투피탄트, 네투피탄트, 네투피탄트 대사체 M1, M2, M3에 노출되었고, 포스네투피탄트는 네투피탄트로 빠르게 전환되며(Tmax<3분~15분) 네투피탄트에 크게 노출되었다. 포스네투피탄트 투여시 랫드에서는 암컷이 수컷보다 더 많이 노출되었으나 개에서는 성별간 차이는 나타나지 않았다. 네투피탄트에 대한 축적비는 랫드에서 1.5-3.6, 개에서는 1.6~2.5로 확인되었고 혈장에서 네투피탄트와 그 대사체(M1, M3)가 축적되었으며 심장조직에서도 축적이 확인되었다.

• 랫드에 대한 포스네투피탄트/팔로노세트론 다회 정맥 투여 시험(NEPA 13-51)

모든 실험 동물이 포스네투피탄트, 네투피탄트, 네투피탄트 대사체 M1, M2, M3에 노출되었고, 포스네투피탄트는 네투피탄트로 빠르게 전환되었으며 축적비(RA)는 개체별 편차가 높았다. 네투피탄트 약물의 투여량이 늘어날수록 증가하였으며 모든 동물에서 약물 축적이 일어났고, M1, M3에서 축적됨을 확인하였다. 팔로노세트론은 약물의 용량 의존적으로 증가하였으며(Tmax 0.08h, t1/2 0.7h), 축적비는 1.1-1.4로 약물은 동물에서 빠르게 배출되었다.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 혈장 단백결합 시험(PNET-15-90)

  인간 혈장 표본에서 혈장 단백질에 대한 포스네투피탄트의 결합(PPB) 연구는 In vitro 환경에서 목표 농도인 1μM과 10μM에서 수행되었고, 포스네투피탄트의 단백 결합율은 1μM에서 92.14%, 10μM 94.86%였음. 평균 PPB 값은 93.5%였고, 유리 분획은 약 5-8% 였다.

- 혈액 혈장 분획 시험(PNET-15-91)

  포스네투피탄트 농도가 0.1, 1, 10μM일 때, 혈액 혈장 분획은 농도 비의존적으로 0.4~0.6으로 적혈구보다 혈장에 주로 분포하는 것으로 나타났다.

- 뇌에 대한 분포(PNET-13-15)

  포스네투피탄트(13.16mg/kg)와 네트피탄트(10mg/kg)를 랫드에 IV 투여 후 48시간 동안 관찰하였고, 네투피탄트를 투여하였을 때 보다 포스네투피탄트 투여 시 Cmax가 1/10로 관찰되어, 포스네투피탄트의 낮은 BBB 통과율을 나타내었다. 대사체 중 M1, M3만 뇌 조직에서 관찰되었고, M1의 혈장대비 25%~35%로 낮았고 M3는 최소한으로 검출되었다.

- Whole body autoradioluminography(WBA) (PNET-13-39)

  14C-포스네투피탄트를 랫드에 6.5mg/kg(네투피탄트 5mg/kg 해당) 정맥주사하여 335시간 관찰하였다. 반감기는 56-90시간으로 길게 나타났으며, 하르더샘>뇌하수체(♂)>마이봄선(♀)>폐 순으로 분포되었고, 혈액(AUClast= 83.6 - 137ugeq*h/g) 보다 낮은 노출은 뇌, 척수, 눈에서 나타났으며, 대부분의 조직과 장기에서 방사능의 종도는 성별에 대한 차이가 크게 없었다. 약물 투여 후 24시간이 지난 다음 포도막과 눈에서의 방사능이 알비노 랫드보다 약 4-5배 높았기에(노출도 차이는 2배 미만) 약물 관련 물질이 멜라닌에 일부 친화도가 있음을 확인하였다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 포스네투피탄트에서 네투피탄트로의 전환과 네투피탄트의 세가지 주요 대사체 (M1, M2, M3)에 대한 노출은 랫드, 개, 원숭이에 대한 단일 정맥주사 연구 후, 그리고 랫드와 개에서의 다중용량 정맥주사 후 진행된 독성동태 연구에서 모니터링 되었다. 모든 비임상 연구대상에서 (랫드, 개, 원숭이), 네투피탄트와 네투피탄트의 세 가지 주 대사체인 M1, M2, M3의 체내 노출은 IV 투여시의 체내 노출과, 경구 투여시와 유사하였다.

  기허가 아킨지오캡슐과 같이 네투피탄트의 대사는 In vitro 환경(간 마이크로솜, 간세포, 재조합 CYP 동종효소)과 인간, 원숭이, 개, 미니피그, 랫드 에서 In vivo 환경에서 연구되었으며 언급된 모든 종에서 세 가지 주 대사체 (M1, M2, M3)는 모두 확인되었다.

- 마이크로좀 안정성(NETU-10-03)

  포스네투피탄트를 간, 신장, 폐, 장 S9 fraction에서 배양시 소실 반감기는 150분을 초과하였으며, CLint는 측정할 수 없었다. 0분 시점의 네투피탄트의 양은 인체, 비글, 랫드 마이크로좀에서 각각 10%, 3%, 17%로 관찰되었다.

- 인체 간, 신장, 폐, 장 S9 fraction의 in vitro 배양 안정성(PNET-14-04)

  포스네투피탄트를 간, 신장, 폐, 장 S9 fraction에서 120분간 배양 시 NADPH 존재 및 부재 상태에서 포스네투피탄트의 감소 및 네투피탄트의 증가가 관찰되었다. 이러한 양상은 포스네투피탄트의 가수분해는 S9 fraction에 의해 촉진되는 것을 의미한다.

- 간세포 안정성(NETU-10-04)

  인간, 개, 랫드의 간세포에서의 240분간 1μM 의 포스네투피탄트를 배양하여, 포스네투피탄트의 안정성과 네투피탄트의 생성을 관찰하였다. 대부분의 포스네투피탄트는 네투피탄트로 변환되었고, 포스네투피탄트의 간세포에서의 네투피탄트로의 전환은 종간 차이는 유사하였으며, 간 추출률은 랫드, 비글, 인체 각각 0.36, 0.21, 0.29로 관찰되었다.

• 간세포에서의 대사체 판별(NETU-10-18)

포스네투피탄트는 간세포에서 주로 네투피탄트로 전환되었고, 랫드, 개, 인간 간세포 배양을 통해 관찰된 포스네투피탄트의 대사양상은 네투피탄트와 유사하였다. 모든 종에서, 네투피탄트와 혈장을 순환하는 세가지 주요대사체인 M1, M2, M3가 생성되었다.

• 혈장, 소변, 대변, 담즙에서의 랫드 대사체 판별(PNET-14-32)

랫드(wistar)에 14C-포스네투피탄트를 6.5mg/kg IV 투여 후 정량하였다. 혈장에서 총 방사능 농도는 168~240 시간까지 혈액 및 혈장에서 측정되었으며, 방사는 반감기는 40시간 이었다. 포스네투피탄트는 혈장에서 빠르게 소실되었으며, AUC는 0.2%에 해당하였다. 네투피탄트는 포스네투피탄트보다 200배 높은 AUC를 보였으며, 총 방사능의 34%였고, M1은 27%, M2, M3는 네투피탄트 대비 각각 4%, 6%의 비율로 관찰되었다(M2+M3 총 방사능의 4%). 소변에서는 투여량의 0.2% 미만 검출되었고, 그 중 주요 대사체는 M2이며, 전체 방사능의 28%를 차지하였다.대변은 1-120hr 동안 투여된 약물의 약 76%가 회수되었고, 31%는 네투피탄트였다. M1이 13~16%의 방사능이 검출되었고, M3는 소량, M2는 미량검출되었고, 포스네투피탄트 및 M4는 검출되지 않았다. 담즙에서 포스네투피탄트는 0-8h에만 검출(방사능 양의 16%, 총 투여량 대비 1.5%)되었고, 네투피탄트는 방사능량의 4~13%이 검출되었다. 담즙에서 검출된 주대사체는 M2 (방사능량의 16~27%)였고 전반적인 대사체 프로파일은 네투피탄트와 유사하였다.

• 혈장, 소변, 대변, 담즙에서의 비글에서 대사체 판별(PNET-14-41)

비글에 14C-포스네투피탄트를 6.5mg/kg IV 투여 후 정량하였다. 혈장에서 포스네투피탄트는 1hr 까지 검출되었으며 (방사선의 28% 해당). 네투피탄트는 63%를 나타내었다. 2~8hr에서는 네투피탄트와 M2가 각각 방사선의 75%와 17%가 검출되었다. 소변에서는 투여량의 0.2% 미만 검출되었고 그 중 네투피탄트는 방사선의 16%를 차지하였으며, 포스네투피탄트는 검출되지 않았다. 대변은 투여 후 0-96hr 동안 투여된 약물의 57%가 회수되었고, 0~8hr에 배출된 방사선의 37%를 나타내었다. M1은 전체 투여량의 1.9% 검출 되었고, 주로 M3로부터 유래되는 대사체가 24%까지 검출되었다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

• 랫트 Mass Balance(PNET-13-36, 13-38)

수컷 랫드(wistar)에 14C-포스네투피탄트를 6.5mg/kg IV 투여 후 72hr까지 담즙에서 35.1%의 방사선이 회수되었고, 대변에서는 16.5%로 관찰되었고, 소변에서는 1% 미만이었다. 투여 72시간 후에 복구된 방사능 비율은 약 53%, 168시간 내에 복구된 방사능의 양은 약 92.7%였다(날숨: 0.1%미만, 소변: 0.9%, 대변:82%, 동물의 시체: 10%)

• 비글 Mass Balance(PNET-13-75)

수컷 비글에 14C-포스네투피탄트를 6.5mg/kg IV 투여 후 336hr까지 방사선 전체 회수는 91.1%로 관찰되었고, 대변이 투여량의 88.1%를 차지하였고, 소변은 1.26%(케이지 분비물 포함 3.1%)였다.

5.4.5. 상호작용 (신약만 해당)

• 포스네투피탄트의 약물 상호작용 평가(PNET-15-49, 81)

- 인간 간 마이크로솜(HLM)에서 CYP 동종효소에 대한 억제능력(CYP450억제능력) 평가하였다. 포스네투피탄트는 CYP2C9 (IC50 = 27.9 μM), CYP2C19 (IC50 = 46.1 μM), CYP2C8 (IC50 = 56.7 μM), CYP2B6 (IC50 = 106.8 μM), CYP1A2 (IC50 = 208.4 μM), CYP2D6 (IC50 = 217.2 μM) 및 CYP3A4 (IC50 = 196.8 μM 그리고 각각 299.2 의 미다졸람과 테스토스테론 기질들)들에 대한 중등도의 약한 억제를 나타내었다.
- 인간 간 마이크로솜(HLM)에서 CYP3A4, CYP2C9에 대한 억제능력 평가하였고, 포스네투피탄트는 0.3~300μM 농도에서 30분의 전배양시간동안 미다졸람과 디클로페낙에 대한 억제효과를 나타내지 않았다.

• 포스네투피탄트와 인간 운반체 간의 상호작용 연구(PNET-15-27)

- In vitro에서 인간 ABC(유출)운반체와 인간 흡수(SLC) 운반체와 포스네투피탄트의 상호작용을 평가하였다.
- 포스네투피탄트는 N-methyl quinidine(NMQ) 수송의 억제제이며, 최고 억제능력은 50μM에서 47%이다. BSEP가 매개한 taurocholate (TC)의 20μM 축적과 BCRP가 매개한 estrone-3-sulfate (E3S)이 50μM 축적에는 영향을 미치지 않았다.
- 포스네투피탄트는 Metformin의 수송(MATE1 매개), estradiol-17-β-glucuronide(E217βG)의 수송 (OATP1B1 매개)과 cholecystokinin octapeptide (CCK-8) 수송(OATP1B3 매개)에 대한 억제제이며, OCT1이 매개한 Metformin에 대한 약한 억제제로, 최대 억제효과는 300μM에서 44%이다. 포스네투피탄트는 300μM 미만에서 OAT1, OAT3, OCT2가 매개한 수송을 억제하지 않았다.
- OATP1B1 와 OATP1B3 흡수 수송체 기질 시험에서 수송체에 대해 각각의 농도(1/ 10μM)와 시간(2분/20분) 에서 포스네투피탄트의 세포 내 축적이 관찰되었다. 기준이 되는 억제제인 리팜피신을 사용하여 OATP1B1 수송체에 대한 포스네투피탄트의 축적을 8.77배에서 0.91배까지 감소시켰고, OATP1B3 수송체에 대한 축적의 경우 8.72배에서 0.83배까지 감소시켰는데, 이는 포스네투피탄트가 OATP1B1과 OATP1B3 흡수 수송체에 대한 기질임을 의미하였다.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 포스네투피탄트는 비 CYP450 가수분해 효소들로 인해 네투피탄트로 빠르게 가수분해됨.
- 랫드, 개, 원숭이에서 정맥주사를 수행하였을 때, 포스네투피탄트는 매우 빠르게 네투피탄트로 전환되었고, 네투피탄트는 세 가지 주요 활성 대사체로 대사되었음(M1: demethylation, M2: N-Oxidation, M3: Hydroxylation). 포스네투피탄트를 투여한 비임상 동물들에서, 네투피탄트 및 세 가지 주요 순환 대사체 M1, M2, M3에 대한 혈장 노출도는 동등한 용량의 네투피탄트를 직접 정맥 투여 및 경구 투여했을 때와 큰 차이가 없었음.
- 네투피탄트, M1, M2, M3는 주로 담즙 배설 또는 간대사(주로 CYP3A)를 통해 제거됨. 모약물인 포스네투피탄트는 랫드나 개의 소변, 대변에서 검출되지 않았으므로 생체 내에서 네투피탄트로 전환되어서 대사된 것으로 판단됨.
- 다양한 신경 전달 물질/효소에 대한 포스네투피탄트 및 네투피탄트의 결합 프로파일 연구에서, 네투피탄트는 NK1 수용체 길항제로(pKi 9.0) 선택적인 특징이 있었음. 포스네투피탄트와 네투피탄트의 in vitro, in vivo 시험을 통해 물질 P로 유도한 반응을 유의하게 억제하였으며 포스네투피탄트의 약리적 효과는 네투피탄트로 전환되어서 나타나는 것으로 판단됨.
- 포스네투피탄트를 정맥투여하여 랫드와 개에서 중추신경계, 심혈관계, 소화기계, 호흡기계에 대한 안전성평가를 수행하였고, 투여약물과 관련된 것으로 여겨지는 이상은 관찰되지 않았음. 그러나 고용량 투여 수컷에서 투여 2주차에 QT 간격과 QRS군 (심실 탈분극)이 통계적으로 유의성이 있었으나, 모든 값은 생리학적 한계 내에서 유의성을 보였고, QTc는 통계적으로 유의한 증가가 관찰되지 않았음. QT 및 QRS 군에서의 미세한 변화는 혈장에 존재하고 조직에도 축적되는 주요 네투피탄트 대사산물인 M1 때문이며. M1의 혈장 노출은 사람에 비해 개에서 더 높았음. 중요한 잠재적 위해성 항목으로 사용상의 주의사항에 반영함
- 네투피탄트/팔로노세트론 복합제로 수행한 자가투여 연구 결과, 약물 남용 가능성이 없다고 판단되었음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 제출(EMA)
- 가교시험 (IN-FNP-101) 국내 임상시험 실시기관 수행

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 7건, 1상 4건, 3상 3건

단계	시 험 종류	시 험 번호	시험 목적	시험 디자인	시 험 대상자	대상자 수 성별 연령대	투여용량 및 방법
비교 생체이용률 및 생물학적 동등성							
1상	비 교 BA/BE	PNET-12-23	안전성/ 포스네투피탄트/ 네 투 피 탄 트 Frel IV	3단계 이중맹검 임상시험 (용량 코호트 내)	건 강 한 사람	총 160명 SAD/SAD-CO; 80명 P-CO; 40명 F-CO; 40명 18-45세 158명 (남:84/여:64) 투여군 (안전성, PK)	1: 교차확장과 결합된 (SAD-CO) 단일용량상승 (SAD) 평행그룹 2: 파일럿 교차(P-CO) 3: 최종 교차(F-CO) *포스네투피탄트용량은 염이 포함된 용량임.
환자 PK 및 초기 내약성 시험							
1상		NEPA-15-19	PK/안전성 연구	HEC 주기를 받기전의 암환자에서 덱사메타손 경구제와 함께 단회 투여되는 IV 포스네투피탄트/팔로노세트론(260mg/0.25mg)의 공개, 다기관 시험	암 환 자 (HEC)	24명 (남:11/여:13) 42-76세	IV 단회투여 IV NEPA FDC 260mg/0.25mg *포스네투피탄트용량은 염이 포함된 용량임.
약물상호작용 시험							
1상		PNET-13-63	덱사메타손과의 PK/안전성 약물 상호작용 연구	불완비블록계획법을 사용한 단일기관, 공개, 3기, 4군, 교차 1상 임상시험. 건강한 남녀 대상자에게 경구 덱사메타손과 함께 포스네투피탄트 3가지 용량 투여	건 강 한 사람	30명 (남:20/여:10) 23-45세	1군: 경구 덱사메타손+IV 50mL 5% 포도당 30분 점적투여 2군: 경구 덱사메타손+IV 50mL 포스네투페탄트 130mg 30분 점적투여 (2.6mg/mL) 3군: 경구 덱사메타손+IV 50mL 포스네투페탄트 195mg 30분 점적투여 (3.9mg/mL) 4군: 경구 덱사메타손+IV 50mL 포스네투페탄트 260mg 30분 점적투여 (5.2mg/mL) (덱사메타손: 1일차 20mg/day, 2-4일차 8mg 1일 2회 (16mg/day)
가교시험							
1상	비 교 BA/BE	IN-FNP-101	건강한 한국인 시험대상자에서 IN-A012와 아킨지오캡슐의 약동학 특성 및 안전성을 비교 평가	공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2x2 교차설계	건 강 한 성인	44명 (순서군A : 22명 순서군B : 20명),	- 공복 1일 1회 투여 - 시험약 : IN-A012는 30분 간 점적투여 - 대조약 : 아킨지오캡슐 공복 경구투여 - 휴약기 28일 이상
유효성 및 안전성 임상시험							
3상	유효성 및 안	PALO-15-17	팔로노세트론 IV 점적투여와	이중맹검, 무작위배정 (1:1), 활성대조군 평	암 환 자 (HEC)	440명 (남 : 2 9 5 /	팔로노세트론 IV 30분 점적투여, 팔로노세트론 IV 30

	전성		IV bolus 투여의 비열등성(CR 급성기)을 평가	행그룹 임상시험		여:145) 25-79세	초 투여
3상	안전성 및 유효성	NEPA-15-18	IV NEPA FDC의 안전성 정보 및 설명적 유효성 정보 제공	이중맹검, 무작위배정(1:1), 활성대조군 평행그룹 임상시험	암 환 자 (HEC)	404명 (남 : 2 1 4 / 여:190) 25-82세	IV NEPA FDC vs. 경구용 Akynzeo
3상	안전성 및 유효성	NEPA-17-05	IV NEPA FDC의 안전성 정보 및 설명적 유효성 정보 제공	이중맹검, 무작위배정(1:1), 활성대조군 평행그룹 임상시험	암 환 자 (AC)	402명 (여:402) 27-81세	IV NEPA FDC vs. 경구용 Akynzeo

6.3. 생물약제학시험

- 포스네투피탄트는 임상 1상에서 19.5~390mg 용량 범위로 점적주사하였으며, 경구 복합제(네투피탄트/팔로노세트론)와 생체이용률을 평가하여 동등한 네투피탄트 노출을 나타내는 포스네투피탄트의 용량을 설정하였다.
- PNET-12-23 : 포스네투피탄트는 IV 투여 후 신속하게 네투피탄트로 전환되어 포스네투피탄트의 평균 체내 노출이 낮았다. IV 포스네투피탄트와 경구 네투피탄트/팔로노세트론 복합제 투여 후, 네투피탄트에 대한 상대적 생체이용률 지수는 1.17로 IV 포스네투피탄트 257mg은 경구 네투피탄트 300mg과 동등할 것으로 예측되었다. 포스네투피탄트 IV infusion으로 30분간 투여했을 경우, 용량이 증가해도 약물과 관련된 TEAE의 수는 증가하지 않아 내약성이 우수하였다.

6.4. 임상약리시험

- HEC화학요법을 받는 암환자에서의 PK 및 초기 내약성을 평가하기 위한 시험을 수행하였다.
- NEPA-15-19 : IV복합제(포스네투피탄트/팔로노세트론) 30분 점적 투여 종료시점에 모든 환자들은 포스네투피탄트 최고 농도에 도달하였다. Cmax는 3478±1558 ng/mL이었으며, 전신 노출도인 AUC0-inf는 1400.98±649.04 h*ng/mL였다. 네투피탄트로 전환되지 않은 포스네투피탄트는 빠른 속도로 체내에서 분해되어 점적 종료 30분 후 포스네투피탄트는 평균 혈장 농도 1%미만 이었다.
- PNET-13-63 : 포스네투피탄트 IV와 덱사메타손 병용투여시 약물상호작용에 대해 평가하였으며, 단일투여보다 포스네투피탄트와 함께 투여시 AUC_{84-t}(Day4)가 2.4배 높게 측정되었다. 포스네투피탄트의 투여량이 늘수록 혈장 덱사메타손 농도가 증가하였고 경구 복합제와 병용투여 시 양상과 유사하였다. 사용상의 주의사항에 덱사메타손 병용투여 시 50% 감량을 권고하였다.

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

- 건강한 성인에 대해 경구 고정용량 복합제(네투피탄트/팔로노세트론)을 투여하였을 때 동등한 약물 노출을 나타내는 포스네투피탄트 점적정맥주사제의 투여량을 도출하고 안전성을 평가하였다(PNET-12-23). 포스네투피탄트는 점적정맥투여 후 빠르게 네투피탄트로 전환되어 포스네투피탄트의 평균 체내 노출은 낮았다(Tmax 0.5). 네투피탄트는 점적정맥투여 도중 최고 농도에 도달하였고, 소실은 느리게 진행되어 t1/2는 35~55h 이었다. 포스네투피탄트 19.5 ~390mg 점적정맥투여시 네투피탄트의 노출(AUC) 및 Cmax는 용량 범위에 대해 용량 비례적 방식으로 증가하였고 Cmax는 경구 고정용량 복합제 투여시(oral NEPA FDC)보다 높았음. 상대 생체이용률은 1.17로 경구 네투피탄트 300mg과 포스네투피탄트 260mg은 동등한 네투피탄트 노출을 나타낼 것으로 예측되었다.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령 : 포스네투피탄트 PK에 대한 시험대상자 연령의 영향은 평가되지 않았으나, 아킨지오캡슐(NETU-10-02)을 투여받는 암환자(29-75세)에서 네투피탄트의 약동학적 파라미터에 임상적으로 유의성 있는 영향을 주지 않았다.
- 성별 : 건강한 시험대상자의 경우, 포스네투피탄트 단일제 IV 투여 후 주요 약동학적 파라미터는 성별에 대한 영향은 없었다.
- 간 기능 장애 : 포스네투피탄트는 간기능 장애가 있는 환자들을 대상으로 한 연구는 수행되지 않았다. 아킨지오캡슐은 경도 혹은 중등도의 간기능 환자에서 평균 네투피탄트의 AUC0-inf는 67%, 86% 높았으며 Cmax는 40%, 41% 더 높았음. 제한적인 데이터로 중증 간장애 환자에 대해서 투여를 주의하도록 권고하였다.
- 신장 기능 장애 : 신장 기능 장애가 있는 환자들을 대상으로 한 포스네투피탄트와 네투피탄트에 대한 연구는 수행되지 않았다. 아킨지오캡슐 품목허가 당시 제출되었던 ADME 임상시험에서 네투피탄트는 신장으로 배설이 5% 이하 이며, 주로 간/담즙 경로로 배출되었다. 중증 신장애 환자에 대한 임상 자료는 없으므로 이 약의 사용을 피하도록 용법·용량에 기재하였다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 약물상호작용

- 포스네투피탄트: 동종효소(CYP2C9, CYP2C19)와 운반체 몇 가지(OATP1B1, OATP1B3, P-gp)에 대해 중간에서 약한 정도의 억제 효과를 보였다. 포스네투피탄트는 점적정맥투여 후 빠르게 가수분해되어 네투피탄트로 전환되어 팔로노세트론과의 상호작용은 제한적일 것으로 예측되었다. 덱사메타손과 병용투여시 덱사메타손의 AUC, Cmax 노출도를 증가시켰다.
- 네투피탄트: CYP3A4 기질이며, 경도 내지 중등도의 CYP3A4에 대한 억제 효과
- 팔로노세트론: p-gp기질, CYP2D6 동위체에 의해 주로 대사, CYP3A와 CYP1A2에 의해서 대사

- 식이영향

- 점적정맥투여하는 주사제형으로 음식의 영향 없었다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 아킨지오캡슐 품목허가 당시 제출된 네투피탄트의 PK/PD 평가로 갈음하였다.
- PET 연구의 결과는 네투피탄트가 CINV의 120 기간을 포함하는 계속된 수용체 점유를 확인하여 강력한 선택적인 NK1수용체 길항제임을 입증하였다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- CINV에 대한 포스네투피탄트/팔로노세트론 점적정맥주사제의 임상 효능 및 안전성을 확인하기 위해 3건(3상 3건)의 임상시험을 평가하였다. 포스네투피탄트의 효능은 임상1상을 통해 아킨지오캡슐과의 동일한 생체이용률을 나타내는

포스네투피탄트의 용량을 탐색하였다.

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- PNET-12-23 (건강한 성인 대상 용량 증가 평가), PALO-15-17 (HEC환자 대상으로 팔로노세트론 bolus vs infusion 비교평가)를 핵심임상시험으로 판단하였다(PNET-12-23은 6.4.1.에 기술한 내용 참고)

① 인구통계학적 특성 및 베이스라인 특성

- 본 임상시험에 등록되어 무작위 배정을 받은 440명의 시험대상자 중 safety set에 총 440명(시험군 225명, 대조군 216,명)이 포함되었다. 무작위 배정된 440명의 시험대상자의 인구학적 정보 및 기초정보를 투여군 별로 분석한 결과, 인구학적 정보 및 기초정보 중 시험군과 대조군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(모든 p>0.05). 연구 1일차에 환자들 중 428명(97.3%)의 환자들이 시스플라틴을 투여받았고, 나머지 12명(2.7%)의 환자들은 dacarbazine을 투여받았다. 동시 투여 받은 항암제는 대부분 거의 구토를 유발하지 않거나 구토 유발도가 낮은 항암제를 투여받았으며, 비슷한 비율의 환자들이 동시 화학요법을 사용하였다.

② 1차 유효성 결과

- 급성기에서 완전반응을 나타낸 비율

- 유효성 평가 주분석군인 FAS군 분석 결과, 급성기(0-24시간)에 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 82.7%(186/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 86.5%(186/215명)이었다. 투여군 간 CMH risk difference (99% CI)은 -3.8 [-12.2, 4.7]로 비열등성 마진 -15%을 만족하였다.

팔로노세트론 0.25mg IV	팔로노세트론 0.25mg 점적정맥주사(infusion)투여군(30분) N=225	팔로노세트론 0.25mg 정맥주사(bolus)투여군(30초) N=215
완전반응율 % (N)	82.7(186)	86.5(186)
CMH Risk Difference (infusion-bolus)[99% CI]	-3.8 [-12.2, 4.7]	
p-value*	p<0.001	

③ 2차 유효성 결과

- 지연기와 전체 시간에서의 완전 반응

- FAS에서 지연기(24-120시간)에 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 75.6%(170/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 76.7%(165/215명)이었고, 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -1.2 [-8.7, 6.3]였다. 전체 시간에서 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 66.7%(150/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 72.6%(156/215명)이었고 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -6.0 [-14.1, 2.1]이었다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

- 급성기, 지연기, 전체 기간에서의 구토삽화 없는 환자의 비율

- FAS에서 급성기(0-24시간)에 구토 삽화가 없는 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 82.6%(170/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 88.4%(190/215명)이었고, 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -5.6 [-11.9, 0.6]였다. 지연기(24-120시간)에 구토 삽화가 없는 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사

(infusion)투여군 78.2%(176/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 78.1%(168/215명)이었고, 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 0.1 [-7.2, 7.4]였다. 전체 시간에서 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 68.9%(155/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 74.4%(160/215명)이었고, 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -5.6 [-13.6, 2.4]이었다. PPS의 결과는 FAS와 유사하였다.

- 급성기, 지연기, 전체 기간에서의 구제약물을 사용하지 않은 환자의 비율

- FAS에서 급성기(0-24시간)에 구제약물을 사용하지 않은 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 88.9%(200/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 90.7%(195/215명)이었음. 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -1.7 [-7.0, 3.7]였음. 지연기(24-120시간)에 구제약물을 사용하지 않은 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 81.3%(183/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 81.9%(176/215명)이었음. 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -2.0 [-9.3, 5.4]였음. 전체 시간에서 구제약물을 사용하지 않은 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군 76.9%(173/225명), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 78.6%(169/215명)이었음. 투여군 간 CMH risk difference (95% CI)은 -2.0 [-9.3, 5.4]이었음. PPS의 결과는 FAS와 유사하였음.

④ 하위 그룹별(성별, 국가별) 유효성 평가

- (성별) FAS에서, 여성 중 급성기(0-24시간)에 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군에서 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군보다 낮았음(infusion : 70.3%(52/74), bolus : 80.3(57/71). 남성 중 급성기(0-24시간)에 완전 반응을 보고한 환자의 비율은 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion)투여군과 정맥주사(bolus)투여군에서 비슷하였음(infusion : 88.7%(134/151), bolus : 89.6%(129/144). 2차 유효성 평가 변수의 성별에 따른 하위그룹 분석에서도 남성이 여성보다 높은 반응율을 나타내었음.
- (국가별) FAS에서 15명 이상의 환자가 참여한 국가에 대해서만 기재하였음. 국가 간 치료에 다소간의 차이가 있었으나, 국가와 치료 사이의 상호 작용을 검정하였을 때, 상호 작용을 확인할 수 없었음(p=0.817)

⑤ 안전성 결과

- 각 시험군에서 시험 TEAE 및 SAE, 3등급 이상의 AE, 사망한 피험자의 비율은 유사하였음.
- 안전성 분석군에 속한 440명의 환자들 중 36.8%(162/440명)는 적어도 한 가지의 이상반응을 경험하였으며, 이상반응의 발생률은 투여군 별로 팔로노세트론 점적정맥주사(infusion) 투여군 37.8%(85/225명, 225건), 팔로노세트론 정맥주사(bolus) 투여군 35.8%(77/215명, 171건), 가장 흔한 이상반응은 중성구 감소증이었으며, 군간 유사하였음
- 중증 TEAE는 Infusion 치료군에서 총 16명의 시험대상자 (7.1%)에서 관찰되었고, bolus 치료군에서는 18명(8.4%)의 환자들이 중증 TEAE를 경험함. 심각한 TEAE의 경우 Infusion 치료군에서는 15명 (6.7%), bolus 치료군에서는 12명 (5.6%)이 경험함. 총 13명의 환자들이 사망하였는데, 그 중 6명 (2.7%)이 infusion 치료군, 7명 (3.3%)이 bolus 치료군이었음. TEAE로 인해 연구를 중도포기한 환자는 없었음. 연구 약물과 관련된 TEAE는 Infusion 치료군에서 8명 (3.6%), bolus 치료군에서 3명 (1.4%)의 환자들이 경험하였음.
- 변비는 연구 약물과 관련된 TEAE 중 모든 치료군에서 2% 이상의 환자들이 경험한 유일한 TEAE였는데, Infusion 치료군에서는 5명 (2.2%), bolus 치료군에서는 2명 (0.9%) 이 경험함.

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

- 3상 2건, NEPA 15-18, NEPA 17-05 안전성 평가를 일차 평가변수로 하였음(안전성 통합 분석 참고).
- NEPA 15-18

- 본 임상시험은 안전성을 일차 평가변수로 수행하였으며, 전체적으로 두 치료군에서 안전성 프로파일은 서로 유사한

양상을 보였다(IV NEPA FDC 군에서 83.3%, 경구 NEPA FDC 군에서 총 86.6%가 TEAE를 경험). 가장 높은 빈도로 보고된 TEAE는 호중구 감소증이었다(30.0% vs 28.9%). 약물 관련 TEAE는 IV NEPA FDC 치료군에서는 26명 (12.8%), 경구 NEPA FDC 치료군에서는 23명 (11.4%) 이 경험하였다. 약물 관련 가장 빈도가 높은 TEAE는 두 치료군 모두 변비였다(각 6.4%, 6.0%). 전체적으로, Grade 3과 Grade 4 TEAE는 두 치료군 모두에서 유사한 빈도로 보고되었고, 두 치료군 모두에서 가장 흔하였던 Grade 3/4 TEAE는 호중구 감소증이었다(각 18.2%/18.4%). 환자들 중 총 24명 (5.9%)이 사망하였는데, 그 중 10명 (4.9%)은 IV NEPA FDC 치료군이었고 14명 (7.0%) 은 경구 NEPA FDC 치료군이었고, 약물 관련성은 아니었다.

- 심각한 TEAE는 총 84명의 환자(20.8%)에서 보고되었는데, 그 중 41명 (20.2%)은 IV NEPA FDC 치료군, 43명 (21.4%)은 경구 NEPA FDC 치료군이었다. 본 연구에서는 약물 관련 심각한 TEAE는 없었으나, 시험 중단을 초래하는 TEAE(대부분 약물 관련성 아님)는 총 36명 (8.9%), 그 중 16명 (7.9%)이 IV NEPA FDC군, 20명 (10.0%)이 경구 NEPA FDC군이었다. 보고빈도가 가장 높은 TEAE는 질병 악화 (각 치료군에서 6명 [각 3.0%]) 였다. 30분 infusion으로 주사된 IV NEPA FDC는 안전하고 투약부위를 포함하여 내약성이 높았으며, 안전성 프로파일은 경구 NEPA FDC 300mg/0.50mg (Akynzeo®)와 유사하였다.

- NEPA 17-05

- 본 임상시험은 안전성을 일차 평가변수로 수행하였으며, 전체적으로 안전성 프로파일은 두 치료군 사이에 유사한 양상을 보였다. 92.0%의 환자들이 적어도 한 가지의 TEAE를 경험하였고, TEAE의 발생 빈도는 치료군 간 유사한 양상을 보였다(IV NEPA FDC 치료군에서 92.0%, 경구 NEPA FDC 치료군에서 92.1%).
- 특별 관심 대상으로 여겨지는, 국소 내약성과 연관가능성이 있는 TEAE의 발생 빈도는 적었다. IV NEPA FDC 치료군에서, 1(0.5%) 명의 환자가 카테터 부위 관련 반응, 주사부위 정맥염, 말초부위 부종 증상을 보였다.
  경구 NEPA FDC 군에서는 가려움증 (3명 [1.5%]), 심부 정맥 혈전증 (2명[1.0%]), 겨드랑이 통증, 혈관외유출, 근골격계 통증, 정맥염, 혈관 통로부위 통증 각 1명 [0.5%] 등의 TEAE가 보고되었으나 약물과 관련된 것으로 간주되지는 않았다. 약물과 관련된 TEAE는 IV NEPA FDC 군에서 16명 (8.0%), 경구 NEPA FDC 군에서 22명 (10.8%) 이 보고되었다.
- 전체적으로, 중증(Grade 3 이상) TEAE는 IV NEPA FDC 군에서 37명 (18.5%) 에서, 경구 NEPA FDC 군에서는 29명 (14.3%)에서 보고되었다. Grade 3 TEAE는 IV NEPA FDC 군에서 총 30명 (15.0%), 경구 NEPA FDC 군에서 25명 (12.3%)에게 보고되었으며, Grade 4 TEAE의 경우 치료군 당 7명(3.5%)과 4명 (2.0%)에서 보고되었다.

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

- 제출한 임상시험(PALO 15-17)에서 팔로노세트론 0.25mg IV bolus(알록사주)와 infusion 투여시 완전반응 평가에서 두 투여방법 간 비열등성을 입증하였음.
- FAS 집단에서, infusion 군에서 186명 (82.7%)의 환자들과 bolus군에서 186명(86.5%) 의 환자들이 급성기에서 완전반응을 경험하였고 군간 차이는 -3.8%(99%CI, -12.2 - 4.7)로, 비열등성마진 -15%을 만족하였음. PP 집단에서도 비열등성을 입증하였음. 급성기에서의 2차 유효성 평가 결과에서도 두 투여 방법 간 비열등성이 확인되었음.
- HEC 암환자(NEPA 15-18)와 AC 암환자(NEPA 17-05)에서 주사제와 경구 복합제 간의 안전성 평가가 1차 목적으로 수행되었으며, 유효성 평가에 대한 가설 검증 연구는 아님에 따라 유효성은 탐색적으로 평가되었음

- HEC환자에서의 주사제와 경구 복합제의 유효성 평가 결과, 사이클 1에서, 환자 중 CR을 경험한 환자의 비율은 경구 NEPA FDC 군에서 IV NEPA FDC 군에 비교해 전체 기간(84.1% vs. 76.8%)과 지연기 (87.6% vs. 78.3%) 에서 약간 높았으나, 급성기에서는 유사하였음(90.5% vs. 92.6%).
- AC 환자에서의 주사제와 경구 복합제의 유효성 평가 결과, 사이클1에서 환자 중 CR을 경험한 환자의 비율은 급성기에서 86.5% vs 88.6%, 지연기에서 75.5% vs 78.7%, 전체 기간에서 73.0% vs 77.2%였음. 사이클 2-4의 급성기, 지연기, 전체 기간 결과는 CR을 경험한 환자의 비율, IV - 경구 치료군 간 차이 측면에서 대체적으로 유사한 양상을 보였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- HEC 화학요법을 사용한 환자, AC화학요법을 사용한 환자에서의 전체적인 안전성 프로파일은 IV NEPA FDC 및 아킨지오캡슐 치료군간 유사하였음.
- HEC치료 중 발생한 이상반응(TEAEs), 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 사망 및 중단이 IV NEPA FDC 및 아킨지오캡슐 치료군에서 유사한 빈도의 발현율을 나타내었음. TEAEs의 특성과 빈도는 항암화학요법을 받는 암환자에서 관찰된 것과 유사하였고, 약물과 관련된 이상반응 중 변비와 ALT 증가가 2%이상 보고되었음. 특별관심대상 이상반응인 심전도 QT연장 및 중증의 변비를 겪은 환자의 빈도는 낮았으며(QT연장 : 3명/ 2명, 변비: 1명) 두 치료군 간 유사하였음.
- AC 화학요법에서의 안전성을 뒷받침하기 위한 임상시험에서 특별관심대상TEAEs인 국소내약성을나타내는 TEAEs의 빈도는 적었고, 두 치료군간 유사하였음(3명/ 9명).

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

- 아킨지오캡슐과 동등한 네투피탄트 노출을 나타내는 용량이 IV 포스네투피탄트 235mg(포스네투피탄트염화물염산염 260mg)임을 확인하였고, 팔로노세트론의 급성기에서의 구역 및 구토에 대한 유효성을 IV bolus(30초) 대비 IV infusion(30분)의 비열등성을 입증하였다. 네투피탄트 경구제 300mg 및 IV 포스네투피탄트 235mg 투여 후 다른 뇌 영역에서 NK1 수용체 포화의 동등한 비율 및 범위를 나타낸다.

- 위해성

- 포스네투피탄트 235mg을 점적 정맥 투여하는 것이 네투피탄트 경구제 300mg 보다 높은 네투피탄트 Cmax를 나타내었으나 HEC 및 AC를 받는 환자에서 치료 중 발생한 이상반응, 중대한 이상반응, 이상반응으로 인한 사망 및 중단 발생률은 IV NEPA FDC와 아킨지오캡슐 치료군에서 유사한 빈도로 보고되었다.
- 특별관심대상 이상반응으로 평가된 심전도 QT 증가, 변비, 국소 내약성을 나타낸 환자의 빈도는 적었고, IV NEPA FDC와 아킨지오캡슐 치료군간 유사하였다.

- 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 포스네투피탄트는 체내에서 네투피탄트로 빠르게 전환되는 prodrug으로, 임상 개발을 위해 선택된 포스네투피탄트

IV 용량 235mg은 네투피탄트 노출 측면에서 경구제 용량 300mg과 동등하고, 구성 주성분인 팔로노세트론 30분 점적정맥투여의 유효성을 입증하였다. 아킨지오캡슐을 투여받지 못하는 환자에게 사용 가능한 구토방지제로서 IV NEPA FDC는 CINV 예방에 효과적이고 내약성이 우수한 치료법으로 예상된다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- IN-FNP-101

- 본 임상시험은 건강한 성인(한국인)에서 IN-A012(IV NEPA FDC)와 아킨지오캡슐의 약동학 특성 및 안전성을 비교평가하는 공개, 무작위배정, 공복, 단회, 2x2 교차설계 임상시험임. 일차 유효성 평가변수는 네투피탄트의 약동학평가(AUC0-t)였고, 총 39명을 대상으로 약동학 평가를 수행한 결과, 포스네투피탄트는 Tmax 0.5h으로 체내에서 빠르게 네투피탄트로 전환됨을 확인할 수 있었음. 혈중 네투피탄트의 대조약 대비 시험약의 기하평균비의 점추정치(90%신뢰구간) 중 0.8-1.25기준을 만족하여 동등성이 확인되었다.
- 안전성 평가는 시험용의약품을 최소 1회 이상 투여받은 44명을 대상으로 평가하였고, 총 25건의 이상반응이 발생하였으며 의약품과의 연관성이 있다고 판단되는 이상반응은 변비, 구역, 어지러움증, 백혈구수 증가, QT지연으로 아킨지오캡슐간의 발현율과 발현율은 유사하였음.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	포스네투피탄트염화물염산염 19.5~390mg의 용량 범위에서 노출(AUC)과 Cmax의 용량 비례 증가를 나타내며, 권장 용량인 포스네투피탄트로서 235mg은 이 범위 내에 있음.
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	100mg, 300mg, 450mg 단화투여 후 시간에 따른 평균 NK1 수용체 점유율을 확인한 결과, 모든 용량에서 높은 MK1 수용체 점유율을 보여 100mg 이상에서 수용체가 포화되어 유효성에 대한 노출 반응 곡선의 평평한 부분에 있음.
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	포스네투피탄트염화물염산염 250mg을 투여하는 것과 네투피탄트 300mg을 경구투여하는 것이 동등한 AUC를 나타내므로 동일한 치료용량범위를 갖음. 네투피탄트는 600mg 고용량 단회 투여와 450mg 용량 7일간 반복투여, 200mg 8주 투여 시 300mg 단회투여시보다 높은 노출을 나타내었으나, 모두 안전성 이슈는 없었음.
Metabolism	Minimal Multiple pathways	**Extensive** Single pathway Genetic polymorphism	포스네투피탄트는 체내에서 신속하게 가수분해되어 활성대사체로 전환되며 CYP450 isoenzyme이 관여하지 않음을 확인하였음. 포스네투피탄트가 활성체로 전환된 이후에는 네투피탄트와 동일한 대사경로를 거침. 건강인을 대상으로 14C-네투피탄트를 투여한 임상시험(NETU-09-21)은 네투피탄트가 광범위하게 대사되어 phase1, phase2 대사체를 모두 형성함. 네투피탄트는 약 50%가 주로 CYP3A4 에 의해 M1, M2, M3로 대사됨. 다른 두 개의 이성체(예: CYP2C9, CYP2D6)에 의해서도 적지만 유의하게 대사됨
Bioavailability	**high**	Low	아킨지오주는 정맥으로 투여되는 주사제이므로 절대 생체이용률은 100%임.
Protein binding	Low	**High**	포스네투피탄트의 혈장 단백 결합은 1㎛M일 때 92.14%, 10㎛M에서 94.86%, free fraction 5-8%이었음 네투피탄트의 단백결합률이 높은 편이고, 비결합률은 1% 미만임 - 10-1500 ng/mL 농도에서 네투피탄트와 M1 의 혈중 단백결합률은 99%를 초과하였음
Drug interaction	Little	**High**	- 포스네투피탄트는 정맥으로 투여되며, phosphatase나 esterase와 같이

	Less	More likely	Comments
			포화되지 않는 효소의 작용에 의해 가수분해되므로, 포스네투피탄트와 CYP450 억제제/유도제로 알려진 병용 약물 간의 상호작용은 없을 것으로 예상됨. In vitro에서, 포스네투피탄트는 CYP2C9 및 CYP2C19 효소의 중등도 억제제, OATP1B1 및OATP1B3 수송체의 기질 및 억제제였으나, 포스네투피탄트와 CYP2C9 및 CYP2C19 기질, OATP1B1, OATP1B3 및 P-gp 기질 간 상호작용이 없음을 확인하였음. - 네투피탄트는 간에서 주로 CYP3A4 대사됨. CYP3A4 억제제와 네투피탄트의 병용투여는 네투피탄트의 축적을 유발하며, 반대로 CYP3A4 유도제의 병용투여는 네투피탄트 노출 감소를 야기함. - 네투피탄트와 팔로노세트론, 네투피탄트와 P-glycoprotein 기질인 디곡신 사이에 약동학적 상호작용은 없었음. - 네투피탄트의 약물동태는 CYP3A4 기질인 에리스로마이신이나 미다졸람의 병용투여에 의해 영향받지 않았음.
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	전신작용을 나타냄.
Inappropriate use	**Little potential**	High	- 신청품목은 전문의약품임 - 신청품목의 약리학적 특성은 오용의 가능성이 없음 - 현재 투약 오류의 가능성은 낮은 것으로 판단되며, 안전역이 넓기 때문에 과다복용으로 이어지는 투약오류에 의한 안전성 문제도 없을 것으로 판단됨
Multiple co-mediciation	Little	**High**	- 아킨지오주는 항암 화학요법의 초기 및 반복 투여시의 급성 및 지연형 구역구토를 예방하는 항암 보조요법으로 사용되는 약물이므로 다른 약물과 병용 투여 가능성이 높음. - 항암 화학요법은 NCCN 가이드라인을 포함한 전세계 치료 가이드라인에 언급된 표준요법 주기로 예측됨.

6.6.3. 가교자료평가

- 해당없음

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 항암제 투여후 지연형 구토는 substance P에 의한 타키키닌계 NK1 수용체의 활성화와 관련 있다고 알려져 있음. 네투피탄트는 neurokinin 1 (NK1) 수용체의 선택적 길항제로 작용하여 substance P 매개 반응을 억제할 것으로 예측되고, 네투피탄트 100mg 이상에서 NK1수용체의 포화도는 80%이상으로 평평한 약력학적 효과를 나타냄.
- 한국인에게 아킨지오주와 아킨지오캡슐 투여 시의 약동학평가(네투피탄트 노출(AUC))를 통해 생물학적 동등성을 입증하는 임상시험을 수행하였음.

- 약동학적 평가 결과, 팔로노세트론은 경구투여 복합제(네투피탄트 300mg/팔로노세트론 0.5mg)에서 점적정맥투여 복합제(포스네투피탄트염화물염산염 260mg/팔로노세트론 0.25mg)보다 약 두 배 높은 AUC0-t와 AUC0-inf를 보였으나 용량비로 환산하면 유사한 것으로 확인되며, Cmax는 시험약이 높았으나 제형적 특성에 기인한 것으로 여러 임상시험에서 확인된 안전역 범위에 포함되었음.
- 약동학적 평가 결과, 일차 유효성 평가변수(네투피탄트 AUC0-t)의 기하 평균비의 점 추정치 및 90% 신뢰구간이 동등성 범위 0.8-1.25안에 포함되었음.
- 안전성 평가 결과, 시험약 투여 시와 대조약 투여 시 발생한 이상반응 발생률 및 약물이상반응 발생률은 시험약과 대조약 간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었음. 약물이상반응 발생률의 경우, 시험약과 대조약과의 유의한 차이가 없었으며 모두 경증의 이상반응이었음.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 팔로노세트론 0.25mg IV bolus(알록사주)와 infusion 투여시 완전반응 평가에서 두 투여방법 간 비열등성을 입증하였음.
- HEC 암환자(NEPA 15-18)와 AC 암환자(NEPA 17-05)에서 주사제와 경구 복합제 간의 안전성 평가가 1차 목적으로 수행되었으며, 유효성 평가에 대한 가설 검증 연구는 아님에 따라 유효성은 탐색적으로 평가되었음
  - HEC환자에서의 주사제와 경구 복합제의 유효성 평가 결과, 사이클 1에서, 환자 중 CR을 경험한 환자의 비율은 경구 NEPA FDC 군에서 IV NEPA FDC 군에 비교해 전체 기간(84.1% vs. 76.8%)과 지연기 (87.6% vs. 78.3%) 에서 약간 높았으나, 급성기에서는 유사하였음(90.5% vs. 92.6%).
  - AC 환자에서의 주사제와 경구 복합제의 유효성 평가 결과, 완전반응을 경험한 환자의 비율은 급성기에서 86.5% vs 88.6%, 지연기에서 75.5% vs 78.7%, 전체 기간에서 73.0% vs 77.2%였고 다른 평가변수도 유사하여 주사제와 경구 복합제 간의 유효성이 유사할 것으로 판단됨.
- 국내 가교 시험(1상)은 30분간 점적 정맥주사 복합제(아킨지오주)와 경구투여 복합제(아킨지오캡슐)의 공복 경구 투여 후 약동학 평가(네투피탄트 AUC0-t)를 통해 생물학적 동등성을 입증하기 위해 수행되었고, 1차 약동학 평가변수인 네투피탄트의 AUC0-t의 기하평균비 점추정치의 90% 신뢰구간이 0.8에서 1.25 이내에 포함되어 동등 범위를 나타내어 주사제와 경구 복합제 간의 유효성이 유사할 것으로 판단됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- Akynzeo capsule(네트피탄트/ 팔로노세트론 300/0.5mg)(미국, 유럽)
- Akynzeo injection(포스네투피탄트/ 팔로노세트론 235/0.25mg)(미국, 유럽)
  : 허가일 미국(2020.5.27.), 유럽(2021.11.12.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 기허가품목(유사품목)과의 허가사항 비교
  - 아킨지오주(신청품목) vs 아킨지오캡슐 vs 알록시주

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	에이치케이이노엔(주)	**허가일**	2022.10.31.
제품명	아킨지오주	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	IN_FNP_R01 Ver 1,0 2022.3.30.
주성분 및 함량	1mL 중 포스네투피탄트염화물염산염 13mg 팔로노세트론염산염 14.04ug		
효능·효과	1. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 아나필락시스(anaphylaxis) 아나필락시스양(anaphylactic/anaphylactoid)반응 및 쇼크 포함 심각한 과민 반응 - 심각한 변비(팔로노세트론 원인)	1. 일반적인 의약품 감시활동 2. 시판 후 조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- QT/QTc 기간 연장 - 경련(팔로노세트론 원인) - 간 아미노기 전환효소 (Transaminase) 증가 - CYP3A4 억제제 및 유도제 상호 작용 (네투피탄트 원인) - CYP3A4 기질과의 상호 작용(네투피탄트 원인) - 인지질증(네투피탄트에 원인) - BCRP 기질과의 상호 작용 가능성(네투피탄트에 원인)	1. 일반적인 의약품 감시활동 2. 시판 후 조사	첨부문서

- P-gp 기질의 상호 작용 가능성 (네투피탄트에 원인) - 생식능력 영향 - 기형 유발작용 (Teratogenic)		
3. 중요한 부족정보		
- 임산부 및 수유부 영향 - 생식 능력 영향 - 혈액 투석중인 말기 신질환 환자 대상 영향 - 중증의 간 기능 장애 환자 영향 - 소아에 대한 영향 - 75세 이상의 환자에 대한 영향	1. 일반적인 의약품 감시활동 2. 시판 후 조사	첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**