

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.04.09	접수번호	20180077747								
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제7호 신약										
신청인 (회사명)	씨제이헬스케어(주)										
제품명	아킨지오캡슐										
주성분명 (원료의약품등록 번호)	네투피탄트(DMF 등록번호: 수203-4-ND), 팔로노세트론염산염(DMF 등록번호: 수449-2-ND)										
제조/수입 품목	<input type="checkbox"/> 제조 <input checked="" type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반								
제형/합량	경질캡슐 이 약 1캡슐(659밀리그램) 중 네투피탄트정 중 네투피탄트 300mg 이 약 1캡슐(659밀리그램) 중 팔로노세트론염질캡슐 중 팔로노세트론염산염 0.56mg(팔로노세트론으로서 0.5mg)										
신청 사항	효능효과	<p>1. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방</p> <p>2. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방</p>									
	용법용량	<p>항암 화학요법제에 의해 유발되는 중등도 및 심한 구역 및 구토의 예방 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 이 약은 텍사메타손과 병용하여 1회 투여한다. - 권장량: 화학요법 시작 약 1시간 전에 이 약 1 캡슐을 투여한다. - 이 약은 음식물과 무관하게 투여할 수 있다. <p>심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%;">1일</th> <th style="width: 35%;">2일 ~ 4일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>이 약*</td> <td style="text-align: center;">1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여</td> <td style="text-align: center;">해당없음</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td style="text-align: center;">12 mg 경구투여</td> <td style="text-align: center;">8 mg 경구투여</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 화학요법 1시간 전에 경구투여하였다. ** 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p>			1일	2일 ~ 4일	이 약*	1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여	해당없음	Dexamethasone**	12 mg 경구투여
	1일	2일 ~ 4일									
이 약*	1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여	해당없음									
Dexamethasone**	12 mg 경구투여	8 mg 경구투여									

	<p>중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다.</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>1일</td> <td>2일 ~ 3일</td> </tr> <tr> <td>이 약*</td> <td>1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여</td> <td>해당없음</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12 mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> </tr> </table> <p>* 화학요법 1시간 전에 경구투여하였다. ** 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p> <p>경증 내지 중등도의 신장장애 환자에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장장애 환자 또는 말기 신장 질환자에 대한 임상 자료는 없다.</p> <p>경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~9)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 제한적이므로 사용하지 않는다.</p>				1일	2일 ~ 3일	이 약*	1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여	해당없음	Dexamethasone**	12 mg 경구투여	해당없음
	1일	2일 ~ 3일										
이 약*	1 캡슐 (네투피탄트 300 mg, 팔로노세트론 0.5mg) 경구투여	해당없음										
Dexamethasone**	12 mg 경구투여	해당없음										
최종 허가 사항	허가일자	2018.06.28										
	효능·효과	붙임 참조										
	용법·용량	붙임 참조										
	사용상의 주의사항	붙임 참조										
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조										
	허가조건	붙임 참조										
국외 허가현황	<p>미국 : 2014.10.10, AKYNZEO, HELSINN HL THCARE 유럽 : 2015.05.27, AKYNZEO, HELSINN Birex Pharmaceutical Ltd.</p>											
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박병길, 백대현, 오정원, 김나경									
심사부서	소화계약품과	심사담당자	(안유) 김송이, 안미령, 최돈웅 (기시) 정재원, 홍정희, 최돈웅									
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	안창수, 신재섭, 우선욱, 정명훈									

* 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 1시간 전에 이 약 1캡슐을 투여한다.

이 약과 덱사메타손을 병용투여하는 경우 경구용 덱사메타손의 용량을 약 50 %로 감량한다 (사용상의 주의사항 5. 상호작용항 및 10. 전문가를 위한 정보 항 참조).

이 약은 통째로 삼켜야 한다.

이 약은 식이와 관계없이 투여할 수 있다.

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.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 구성 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 백당분해효소결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

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 장 폐색의 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)를 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 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)를 투여하는 환자
- 8) 중증 신장애 환자 및 혈액 투석이 필요한 말기 신질환 환자(임상 자료가 없다.)
- 9) 75세 이상 고령자(이 약의 반감기가 길고, 투여경험이 제한적이므로 신중히 투여하여야 한다.)

10) 땅콩이나 콩에 과민반응이 있는 환자(이 약은 콩에서 유래된 레시틴을 미량 함유하고 있다. 과민 반응의 징후를 면밀하게 모니터링하여야 한다.)

3. 이상반응

1) 이 약에 대한 안전성은 3건의 이중맹검, 활성대조 임상시험에서 최소 1주기 이상 중등도 또는 심한 구토 유발성 항암 화학요법을 투여받는 환자 1169명을 대상으로 평가되었다.

이 약을 투여한 환자에서 흔하게 발생한 이상약물반응은 두통(3.6%), 변비(3.0%), 피로(1.2%)였다. 중대한 이상약물반응은 없었다.

경구 팔로노세트론 0.5mg 단독투여군에 비해 이 약 투여 시 더 높은 빈도로 발생한 이상약물반응은 다음의 표와 같다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, <1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, <1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, <1/1,000$), 단독보고를 포함하여 매우 드물게($<1/10,000$)로 분류하였다.

발현 빈도	흔하게	흔하지 않게	드물게
기관계			
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
안과계			결막염, 시야 흐림
귀 및 미로장애		현기증	
심장계		1도 방실차단, 심근증, 전도 장애	부정맥, 2도 방실차단, , 각차단(Bundle branch block), 승포판기능 부전, 심근허혈, 심실 기외 수축
혈관계		고혈압	저혈압
호흡기, 흉부, 종격부		딸꾹질	
소화계	변비	복부 통증, 설사, 소화 불량, 고창, 구역	연하곤란, 설태
피부 및 피하 조직		탈모증, 두드러기	
근골격 및			요통

연결 조직			
일반 장애 및 투여 부위	피로	무기력증	열감, 비 심장성 흉 통, 미각 이상
검사치		간 트랜스아미나제증 가, 혈청 ALP 증가, 혈청 크레아티닌 증 가, 심전도 QT 연장	혈청 빌리루빈 증가, 혈청 크레아티닌산화 활성효소 증가, 심전 도 ST 부분 억제, 심전도 ST-T 구간 이상, 트로포닌 증가

이 약에서 보고된 이상약물반응은 경구 팔로노세트론 단일제에서 보고된 빈도와 유사하였으므로 네투피탄트 또는 이 약의 새로운 구성성분에 기인하여 흔하게 보고된 이상약물반응은 없었다. 눈 부종, 호흡곤란 및 근육통은 이 약에서 보고되지 않았으나, 경구 팔로노세트론에서 이상약물반응으로 보고되었다. 다른 이상약물반응은 흔하지 않게 보고되었다.

팔로노세트론 주사제의 시판후 보고에서 아나필락시스, 아나필락시스(양)반응이 매우 드물게 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 변비 : 팔로노세트론은 대장 통과 시간을 지연시킬 수 있으므로, 변비 이력이 있거나, 아급성의 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 약물과의 병용 시 주의하여야 하며, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 가능성을 가진 환자에게 투여시 주의하여야 한다.: QT 간격 연장, 전해질 이상, 울혈성 심부전, 서맥, 흥분전도 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.

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) 이 약을 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도가 상승할 수 있고, CYP3A4 유도제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도가 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 투여시 네투피탄트는 CYP3A4의 기질이며, 중등도의 억제제이다. 팔로노세트론은 신장 및 다양한 CYP 효소를 매개로 한 대사경로를 통해 체외로 제거된다. 팔로노세트론은 주로 CYP2D6로 대사되며, CYP3A4, CYP1A2 동종효소도 일부 기여한다. In vitro 실험결과에 근거하여 팔로노세트론은 임상적으로 관련있는 농도에서 cytochrome P 450 동종효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

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

3) CYP3A4 기질과의 상호작용

① 텍사메타손

네투피탄트 300mg을 텍사메타손 요법(1일 20mg, 2-4일 8mg 1일 2회)과 병용투여시 텍사메타손의 노출도가 시간 및 용량의존적으로 유의하게 증가하였다. 네투피탄트 300mg과 병용투여시 텍사메타손의 AUC₀₋₂₄ (Day 1), AUC₂₄₋₃₆ (Day 2), AUC₈₄₋₁₀₈ 및 AUC_{84-∞} (Day 4)이 2.4배로 증가하였다. 텍사메타손과 병용투여시 네투피탄트의 약동학적 특성은 변하지 않았다. 따라서 경구 텍사메타손을 이 약과 병용 투여시 텍사메타손 용량을 약 50%로 감량할 것을 권장한다.

② 화학요법제 (도세탁셀, 에토포시드, 사이클로포스파미드)

이 약과 병용 투여 시, 도세탁셀 및 에토포시드의 노출이 각각 37%, 21% 증가하였다. 이러한 효과는 사이클로포스파미드를 네투피탄트와 병용 투여 시 일관성있게 나타나지 않았다.

③ 경구피임약

이 약을 에티닐에스트라디올 60 μ g 및 레보노르게스트렐 300 μ g과 병용 투여시, 에티닐에스트라디올의 AUC에는 유의한 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐은 AUC가 1.4배 증가하였다. 따라서 임상적으로 호르몬 피임약의 효과에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 네투피탄트 및 팔로노세트론의 약동학 특성에도 유의한 변화는 나타나지 않았다.

④ 에리스로마이신 및 미다졸람

네투피탄트와 병용 투여시 에리스로마이신 및 미다졸람의 노출도는 각각 약 1.3배 및 2.4배 증가하였다. 네투피탄트의 약동학 특성에는 에리스로마이신 및 미다졸람 병용 투여로 인한 영향이 없었다. 이 약과 병용 투여 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 : 이 약을 케토코나졸과 병용 투여시 이 약의 단독투여와 비교하여 네투피탄트의 AUC가 1.8배, Cmax는 1.3배가 증가하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에는 영향을 미치지 않았다.

② 리팜피신 : 이 약을 리팜피신과 병용 투여시, 네투피탄트의 AUC는 5.2배, Cmax는 2.6배 감소하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에는 영향을 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 네투피탄트는 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) 네투피탄트에 의한 글루쿠로닐화 동종효소(UGT-2B7) 억제효과가 in vitro에서 나타났으나, 임상 자

효는 없다. 따라서 해당 효소의 기질(지도부딘, 발프로산, 모르핀 등)과 병용 투여시 주의한다.

7) 네투피탄트가 in vitro에서 BCRP 수용체의 유출을 억제하였으나 이러한 영향의 임상적 관련성이 확립되지 않았다.

8) 5-HT3 길항제와 다른 세로토닌성 약물(SSRIs 및 SNRIs 포함)을 병용투여시 세로토닌 증후군 보고가 있었다. (2. 신중투여 항 참고)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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.

네투피탄트

임부에서 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 종료 시점으로부터 1개월이 경과할 때까지 수유를 중단해야 한다.

4) 생식능

네투피탄트

동물실험에서 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

팔로노세트론

랫드에서 정세관 상피의 변성(퇴행)이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 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 네투피탄트 600mg 및 팔로노세트론 6mg까지 투여했을 때 안전성 우려사항은 없었다. 그 외 이 약의 과량 투여에 대한 자료는 없다. 과량투여가 발생한 경우 이 약의 투여를 중지하고, 일반적인 보조적인 치료 후 모니터링을 실시한다.

이 약의 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.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

네투피탄트는 substance P/neurokinin 1 (NK1) 수용체의 선택적 길항제이다.

팔로노세트론은 강력한 친화력을 가진 5-HT₃ 수용체 길항제로, 다른 수용체에 대해서는 친화력이 거의 없다. 화학요법제 투여는 소장의 장크롬친화성 세포로부터 세로토닌의 분비를 자극함으로써 구역·구토를 유발하고, 분비된 세로토닌은 미주 신경에 위치한 5-HT₃ 수용체를 자극하여 구토 반사가 발생한다.

자연형 구토는 substance P에 의한 tachykinin계 NK1 수용체 (중추 및 말초 신경계에 광범위하게 분포)의 활성화와 관련되어 있다. In vitro 및 in vivo 시험에서 나타난 바와 같이, 네투피탄트는 substance P 매개 반응을 억제한다.

네투피탄트는 300mg 투여 후 6, 24, 48, 72, 96 시간이 경과한 시점에서 선조체에서의 NK1 수용체 점유율이 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, 76.0%로, 혈액-뇌 장벽을 통과하는 것으로 나타났다.

2) 약동학 정보

① 흡수

(i) 네투피탄트

네투피탄트의 사람에서의 절대 생체이용률 자료는 없다. 네투피탄트 정맥주사 제제를 사용한 두 건의 시험자료를 근거로 했을 때, 사람에서의 생체이용률은 60%를 초과할 것으로 예상된다. 네투피탄트의 단회 투여시험에서, 투여 후 15분부터 3시간 사이에 혈중 농도가 측정되며, 1차 흡수 양상을 나타냈으

며, 약 5시간 쯤 C_{max} (최고혈중농도)에 도달하였다. 10mg-300mg 투여시 정비례 관계에 비해 더 높은 수준의 C_{max} 증가가 관찰되었으며, AUC(시간농도 곡선하 면적)에서도 이러한 현상이 관찰되었다. 네투피탄트 300mg을 82명의 건강한 사람에게 경구로 단회투여 시 C_{max} 는 486 ± 268 ng/mL (평균±표준편차), T_{max} (최대농도 도달시간) 중앙값은 5.25 시간, AUC는 $15,032 \pm 6,858$ ng·h/mL이었고, 여성이 남성에 비해 네투피탄트 노출도가 높은 것으로 나타났다. C_{max} 는 1.31배, AUC는 1.02배, 반감기는 1.36배 증가한 것으로 나타났다. 고지방식이 후에는 AUC $_{0-\infty}$ 및 C_{max} 는 각각 1.1배, 1.2배 증가하였다.

(ii) 팔로노세트론

팔로노세트론 경구 투여 후 절대 생체이용률은 약 97%이다. 건강한 사람에게 3.0~80µg/kg의 용량을 경구로 단회 투여시 평균 C_{max} 및 AUC $_{0-\infty}$ 는 투여량에 비례하는 것으로 나타났다.

36명의 건강한 남성 및 여성을 대상으로 팔로노세트론 0.5mg을 경구로 단회 투여시, C_{max} 는 0.81 ± 1.66 ng/mL (평균±표준편차), T_{max} 는 5.1 ± 1.7 시간이었다. 여성(18명)의 경우, 남성(18명)과 비교할 때 평균 AUC는 35%, 평균 C_{max} 는 26% 더 높았다. 12명의 암환자에게 화학요법 개시 1시간 전에 팔로노세트론 0.5mg을 투여시, C_{max} 는 0.93 ± 0.34 ng/mL, T_{max} 는 5.1 ± 5.9 시간이었고, AUC는 건강한 사람에 비해 30% 더 높았다. 고지방식은 경구 팔로노세트론의 C_{max} 및 AUC에 영향을 미치지 않았다.

② 분포

(i) 네투피탄트

암 환자를 대상으로 300mg를 경구로 단회 투여 시, 네투피탄트의 분포는 2-compartment 모델을 나타냈으며, 중심 구획의 분포용적이 컸으며(486L), 전신 청소율의 중앙값은 20.5L/h였다. 네투피탄트 및 그 주요 대사체 M1 및 M3의 10~1500ng/mL 농도범위에서 단백결합률은 99%를 초과하였으며, 주요 대사체 M2은 97%를 초과하였다.

(ii) 팔로노세트론

팔로노세트론의 분포용적은 약 8.3 ± 2.5 L/kg 로 나타났는데, 약 62%의 팔로노세트론이 혈장단백질에 결합되는 것으로 확인되었다.

③ 대사

(i) 네투피탄트

사람에게 네투피탄트를 30mg 이상 투여 시 발견된 대사체는 3가지였다 (데스메틸 유도체 M1, N-산화 유도체, M2, OH-메틸 유도체 M3). In vitro 대사 실험에서는 CYP3A4와 상대적으로 관여 정도는 낮지만 CYP2D6과 CYP29C가 네투피탄트의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 네투피탄트 300mg를 단회 투여한 후 96 시간 동안 관찰했을 때, 평균 혈장 네투피탄트/혈장 방사선 비율은 0.13~0.49였다. 투여 후 24시간이 경과한 시점부터 감소했으며 이는 네투피탄트가 빠른 속도로 대사됨을 의미한다. 환자에서 대사체 M1, M2, M3의 평균 C_{max} 는 각각 모체의 11%, 47% 및 16%였고, AUC는 각각 모체의 29%, 14%, 33%로 M2의 AUC가 가장 낮았다. 동물 약리학 모델 시험 결과 M1, M2, M3 대사체는 모두 활성이 있는 것으로 나타났으며, M3가 활성이 가장 높았고, M2가 가장 낮았다.

(ii) 팔로노세트론

팔로노세트론은 다양한 경로를 통하여 소실되며 그 중 50%는 대사되어 N-oxide-팔로노세트론 및

6-S-hydroxy-팔로노세트론을 구성한다. 이들 대사체는 각각 팔로노세트론의 5-HT₃ 수용체 길항제 활성 중 1%에 미치지 않는 비중을 차지한다. In vitro 대사 실험 결과, CYP2D6 및 이보다 낮은 수준으로 CYP3A4 및 CYP1A2가 팔로노세트론의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 그러나 CYP2D6의 빠른 대사군(extensive metabolizer)과 느린 대사군(poor metabolizer) 간에 임상적으로 유의한 약동학적 특성 차이는 없었다.

④ 배설

(i) 네투피탄트

이 약 단회투여 시 네투피탄트는 multi-exponential하게 소실되는데, 암환자의 경우 걸보기 반감기가 88시간에 달한다. 네투피탄트의 제거 경로 중 신장이 차지하는 비중은 크지 않다. 경구 투여 시 소변에서 미변화체는 투여량의 1%미만이었으며, 소변 및 대변에서의 방사능 회수율은 각각 총 3.95%, 70.7%로 나타났다.

[14C]로 표지된 네투피탄트를 경구 투여시 방사능의 약 50%가 투여 후 120 시간 내에 소변 및 대변에서 회수되었다. 이 두 가지 경로를 통한 배설은 투여일로부터 29~30일이 경과하면 완료되는 것으로 추정된다.

(ii) 팔로노세트론

경구로 0.75mg의 [14C]로 표지된 팔로노세트론을 6명의 건강한 사람에게 단회 투여한 결과, 전체 방사능의 85%~93%가 소변으로, 5~8%가 대변으로 배설되었다. 소변에서 미변화체는 투여량의 약 40%였다. 팔로노세트론 0.5mg 캡슐을 단회 투여시 건강한 사람에서 말단 소실반감기는 37±12시간 (평균±표준편차)였으며, 암 환자의 반감기는 48±19시간이었다. 건강한 사람에게 팔로노세트론 0.75mg을 단회 정맥주사시 총 전신 청소율은 160±35mL/h/kg(평균±표준편차), 신장 청소율은 66.5±18.2mL/h/kg였다.

⑤ 간장애 환자

(i) 네투피탄트

네투피탄트의 최고혈중농도 및 총 노출도는 간장애 및 건강한 자원자 모두에서 개인의 변동성이 크지만, 건강한 자원자와 비교하여 경증(8명), 중등증(8명) 및 중증(2명) 간장애 시험대상자에서 증가되었다. 네투피탄트의 C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-∞}는 건강한 자원자와 비교하여 경증 간장애 환자에서 각각 11%, 28%, 19% 높았으며, 중등증 간장애 환자에서 70%, 88%, 143% 높았다. 그러므로 경증~중등증 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child Pugh score ≥9)에 대한 자료는 제한적이다.

(ii) 팔로노세트론

간장애는 건강한 자원자와 비교하여 팔로노세트론의 총 전신 청소율에 유의한 영향을 미치지 않았다. 팔로노세트론의 말단 소실반감기 및 평균 전신 노출량이 중증 간장애 환자에서 높았으나, 용량 감량이 필요하지는 않다.

⑥ 신장애 환자

(i) 네투피탄트

신장애 환자에서 네투피탄트에 대한 연구는 수행되지 않았다. 흡수·분포·대사·배설시험에서 네투피탄트 관련 모든 약물은 뇨 중 5% 미만으로 배설되었으며, 네투피탄트 용량의 1% 미만이 뇨중 미변화체

로 배설되었으므로 단회투여시 네투피탄트 또는 그 대사체들의 축적은 미미하다. 그리고 집단약동학 시험에서 경증~중등증 신장애 환자의 네투피탄트 약동학 파라미터와 신기능 이상의 지표에는 상관관계가 없었다. 네투피탄트는 중증 신장애 환자에서 평가된 바 없다.

(ii) 팔로노세트론

경증~중등증 신장애 환자에서 팔로노세트론의 약동학 파라미터에는 유의한 영향을 미치지 않는다. 팔로노세트론 정맥투여시 총 전신노출량은 중증 신장애 환자에서 건강한 자원자와 비교하여 약 28% 증가하였다. 집단약동학시험에서 크레아티닌 청소율이 감소한 환자에서도 팔로노세트론의 청소율이 감소하였으나, 이러한 감소는 팔로노세트론 노출에 유의한 변화를 일으키지 않았다.

그러나 네투피탄트 및 팔로노세트론은 말기 신질환 환자(end-stage renal disease)에서 평가된 바 없다.

3) 임상시험 정보

이 약은 텍사메타손과 병용으로 투여한 2 건의 임상시험에서 중등도 및 심한 구토 유발성 항암 화학요법에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토를 예방하는 것으로 나타났다.

① 심한 구토유발성 항암 화학요법제 (HEC) 시험

다기관, 무작위배정, 평행, 이중맹검, 대조 임상시험을 통해 시스플라틴(투여량 중앙값 75 mg/m²)을 포함한 항암 화학요법 치료를 받는 694명의 암환자를 대상으로 이 약과 경구용 팔로노세트론의 안전성 및 유효성을 비교하였다. 이 약(네투피탄트 300mg 및 팔로노세트론 0.5mg)을 투여받은 환자 135명과 팔로노세트론 0.5mg을 투여받은 환자 136명을 대상으로 이 약의 유효성을 평가하였다. 본 시험의 투여방법은 다음과 같다.

표. HEC 시험에서 경구 항구토제 투여요법

요법	1일차	2 ~ 4일차
이 약	이 약 1캡슐 (네투피탄트 300mg/ 팔로노세트론 0.5mg) 텍사메타손 12 mg	텍사메타손 8 mg 1일 1회
팔로노세트론	팔로노세트론 0.5 mg 텍사메타손 20 mg	텍사메타손 8 mg 1일 2회

일차 유효성 평가 변수는 심한 구토유발성 항암 화학요법제 투여로부터 120시간 내의 완전 반응(CR)률(구토 발생 및 구제약 투여가 없는 경우)이었다. 본 시험의 주요 결과는 다음 표와 같다.

표. 시스플라틴 항암 화학요법을 투여받은 환자군 반응비율

	이 약 (N= 135) %	팔로노세트론 0.5mg (N= 136) %	p-value
일차 평가 변수			

완전 반응 전체기 ³	89.6	76.5	0.004
주요 이차 평가 변수			
완전 반응 급성기 ¹	98.5	89.7	0.007
지연기 ²	90.4	80.1	0.018
구토 없음 급성기	98.5	89.7	0.007
지연기	91.9	80.1	0.006
전체기	91.1	76.5	0.001
유의한 오심 없음 급성기	98.5	<u>93.4</u>	0.050
지연기	90.4	80.9	0.004
전체기	<u>89.6</u>	<u>79.4</u>	0.021

1급성기: 시스플라틴 투여 후 0 ~ 24 시간

2지연기: 시스플라틴 투여 후 25 ~ 120 시간

3전체기: 시스플라틴 투여 후 0 ~ 120 시간

② 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법 (MEC) 시험

다기관, 무작위배정, 평행, 이중맹검, 활성 대조 우월성 시험을 통하여 고휘 악성종양 치료를 위해 안트라사이클린 및 시클로포스파미드 요법의 첫 번째 주기를 투여받는 암환자를 대상으로 이 약과 팔로노세트론 0.5mg의 안전성 및 유효성을 비교하였다. 시험 당시 안트라사이클린 - 시클로포스파미드를 포함한 항암 화학요법은 중등도의 구토 유발성을 지니는 것으로 간주되었으나, 최근 지침 개정이 이루어진 후에는 이들 제제 역시 심한 구토 유발성 제제로 분류되고 있다. 모든 환자들은 텍사메타손을 투여받았다.

표. MEC 시험에서 경구 항구토제 투여요법

요법	1일차
이 약	이 약 1캡슐 (네투피탄트 300mg/팔로노세트론 0.5mg) 텍사메타손 12mg
팔로노세트론	팔로노세트론 0.5 mg 텍사메타손 20 mg

첫 번째 주기를 완료한 환자는 동일한 약물을 투여받는 반복 주기 연장시험에 참여할 수 있었다.

총 1450 명의 환자(이 약 n=725, 팔로노세트론 n=725)가 시험약 또는 대조약을 투여받았는데, 이 중 1438명 (98.8%)이 첫 번째 주기를 완료하였고, 그 중 1286명 (88.4%)이 반복 주기 연장 시험(첫 번째 주기와 동일한 약물이 사용되며 환자의 선택에 따라 참여, 횟수 제한 없음)에 참여하였다. 총 907 명의 환자 (62.3%)가 반복 주기 연장 시험을 완료하였으며, 최대 주기는 8회였다. 총 724 명의 환자 (99.9%)가 시클로포스파미드로 치료를 받았다. 모든 환자들은 추가적으로 독소루비신(68.0%) 또는 에

피루비신(32.0%)을 투여받았다.

일차 유효성 평가변수는 화학요법 투여로부터 25~120시간이 경과한 지연기의 완전 반응 비율로 하였다. 본 시험의 주요 결과는 다음과 같다.

표. 첫 번째 주기에서 안트라사이클린 및 시클로포스파미드 투여 환자군 반응 비율

	이 약 (n= 724) %	팔로노세트론 0.5 mg (n= 725) %	p-value
일차 평가 변수			
완전 반응 지연기 ²	76.9	69.5	0.001
주요 이차 평가 변수			
완전 반응 급성기 ¹	88.4	85.0	0.047
전체기 ³	74.3	66.6	0.001
구토 없음 급성기	90.9	87.3	0.025
지연기	81.8	75.6	0.004
전체기	79.8	72.1	<0.001
유의한 구역 없음 급성기	87.3	87.9	N.S.
지연기	76.9	71.3	0.014
전체기	74.6	69.1	0.020

*p값은 Cochran-Mantel-Haenszel test를 바탕으로 함. 연령, 등급 및 지역별로 층화됨.

- 1 급성기: 안트라사이클린 - 시클로포스파미드 요법 투여 후 0 ~ 24 시간
- 2 지연기: 안트라사이클린 - 시클로포스파미드 요법 투여 후 25 ~ 120 시간
- 3 전체기: 안트라사이클린 - 시클로포스파미드 요법 투여 후 0 ~ 120 시간

반복 주기 연장 시험은 최대 7 주기동안 진행되었는데, 각 주기 내에서 구토 예방 작용을 유지하였다. FLIE (Functional Living Index - Emesis)를 통하여 구토 및 구역이 환자의 삶의 질에 미치는 영향을 평가한 결과, 전체적으로 삶의 질에 영향이 없었던 환자는 이 약 투여군 (78.5%)이 팔로노세트론 투여군(72.1%)에 비하여 6.3%가 높게 나타났다 (p=0.005).

③ 중등도 또는 심한 구토 유발성 화학요법을 받는 환자를 대상으로 하는 반복주기 안전성 연구 초기 및 반복 주기 항암 화학요법(투여 약물: 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신 요법)을 투여받는 환자 총 413명을 대상으로, 이 약 투여군(309명) 또는 아프레피탄트 및 팔로노세트론 병용 투여군(104명)으로 무작위 배정하여 별도로 시험한 결과 전체주기 내에서 안전성 및 유효성이 유지되는 것이 확인되었다.

4) 비임상시험 정보

(i) 팔로노세트론

비임상시험에서의 영향은 사람의 최대 투여량을 훨씬 상회하는 수준의 노출도에서만 관찰이 이루어져, 임상적 사용에는 거의 해당되는 사항이 없다. 비임상시험에서 팔로노세트론의 농도가 매우 높은 경우에만 심실 재분극 및 탈분극에 관여하는 이온 채널의 차단이 일어났으며, 활동 전위 기간 연장을 유발할 수 있음이 확인되었다.

팔로노세트론을 랫드에게 1개월 동안 경구 투여시 세정관 상피 퇴화가 관찰되었다. 동물시험에서 임신, 태아/배아 발달, 분만, 출산 후 발달 과정에 대한 직·간접적으로 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 태반 통과에 대한 동물실험자료는 제한적이다. 팔로노세트론은 변이원성을 나타내지 않는다. 팔로노세트론을 2년간 고용량(사람 투여량에 해당하는 노출도의 15배)으로 매일 투여한 경우, 랫드에서 간 종양, 내분비 종양 (갑상선, 뇌하수체, 췌장, 부신수질), 피부 종양이 증가하였으나, 마우스에서는 관찰되지 않았다. 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 당시 투여량이 매우 높았던 점과 이 약이 1회 투여되는 약인 점을 고려했을 때, 이러한 결과는 임상적인 사용과는 관련이 없을 것으로 예상된다.

(ii) 네투피탄트 및 복합제(네투피탄트, 팔로노세트론) 투여

안전성 약리 비임상시험과 단회 및 반복투여독성에 대한 영향은 사람의 최대 노출도를 상회하는 수준에서만 관찰되었으므로 임상적인 사용 시 관련성이 낮다.

랫드 및 개를 대상으로 네투피탄트를 반복 투여시 인지질증 (거품 대식세포)가 관찰되었다. 이러한 영향은 회복기간이 경과한 후 완전 또는 부분적으로 가역성을 나타내었다. 이들 결과가 사람에게도 유의적인지는 아직 밝혀져 있지 않다.

비임상시험 결과 네투피탄트 및 그 대사체, 그리고 복합제는 매우 고농도로 투여시에만 심실 재분극 및 탈분극에 관련된 이온 채널을 차단하고, 활동 전위 기간을 연장시킨다. 네투피탄트는 생식독성시험에서 수태능, 출산, 출산 후 발달 과정에서 직접 또는 간접적으로 유해한 영향이 관찰되지 않았다. 토끼에게 장기 형성 기간 중 일일 10mg/kg 이상의 네투피탄트를 투여한 결과, 사지 및 발의 위치 기형, 흉골 융착, 폐부엽의 미발달이 관찰되었다. 토끼 대상 용량 확인시험에서 30mg/kg/day군에서 한 배에서 태어난 새끼 4마리가 구개열, 소안구증, 무수정체증을 보였다. 이러한 결과가 사람에게도 해당되는지는 아직 불분명하다. 네투피탄트에 대한 태반이행 및 수유에 대한 동물시험자료는 없다. 네투피탄트는 변이원성이 없다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월.

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 네투피탄트

* 주성분 제조원 : Helsinn Advanced Synthesis SA (HAS)

- 주소 : Via Industria 24, 6710 Biasca, Switzerland
- DMF 등록번호 : 수203-4-ND

○ 팔로노세트론염산염

- * 주성분 제조원 : Helsinn Advanced Synthesis SA (HAS)
- 주소 : Via Industria 24 6710 Biasca, Switzerland
- DMF 등록번호 : 수449-2-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」(법률) 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제 22조제1항제1호가목에 따른 재심사대상의약품(6년)
- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2제1항제1호

<p>1. 신약</p> <p>2. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임</p> <ul style="list-style-type: none"> - 재심사기간 : 2018.06.28. ~ 2024.06.27.(6년) - 재심사신청기간: 2024.06.28. ~ 2024.09.27 <p>3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시 제2017-95호, 2017.11.21)을 준수할 것</p> <p>4. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-3856, 2018.06.25.)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.</p> <p>5. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음</p>
--

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20150209363 (접수일: 2016.04.28.)

[결과: 보완회신, 관련; 의약품심사조정과-3822호(2016.06.07.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	(1차)2016. 07.06				
	(2차)2018. 04.09.				
보완요청 일자		(1차)2016.09.21	(1차)2016.09.21.	(1차)2017.05.24. (1차)2017.11.08.	
보완접수 일자		(1차)2017.02.23	(1차)2017.02.23.	(1차)2017.09.29.	
최종처리 일자	(1차)2018. 01.29.(자 진취하)	(1차)2017.07.28	(1차)2017.07.28.	-	
	(2차)2018. 06.28.			(2차)2018.05.31.	

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 - 2) 가혹시험자료
4. 독성에 관한 자료
- 가. 단회투여독성시험자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
 - 다. 유전독성시험자료
 - 라. 생식발생독성시험자료
 - 마. 발암성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
- 가. 효력시험자료
 - 나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료
 - 다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료
 - 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
 - 나. 가교자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 항암화학요법유발성 오심·구토 예방을 위하여 허가된 5-HT₃ 수용체 길항제인 팔로노세트론에 기전이 다른 신경전달회로인 NK1수용체 길항제로 개발된 신약 네투피탄트의 경구 고정용량 복합제로 개발함
- 독성 및 약리시험에 관한 자료: 제28조제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목이므로 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제함
- 임상시험성적에 관한 자료 :

네투피탄트 ADME

- 네투피탄트 정맥주사 제제를 사용한 두 건의 시험자료를 근거로 했을 때, 사람에서의 생체이용률은 60%를 초과할 것으로 예상된다. 네투피탄트의 단회 투여시험에서, 투여 후 15분부터 3시간 사이에 혈중 농도가 측정되며, 혈중 농도를 측정했을 때 1차 흡수 양상을 나타냈으며, 약 5시간 쯤 C_{max}(최고혈중농도)에 도달하였다. 10mg-300mg 투여시 정비례 관계에 비해 더 높은 수준의 C_{max} 증가가 관찰되었으며, AUC(시간농도 곡선하 면적)에서도 이러한 현상이 관찰되었다.
- 네투피탄트 300mg을 82명의 건강한 사람에게 경구로 단회투여 시 C_{max}는 486±268 ng/mL, T_{max}은 5.25 시간, AUC는 15,032±6,858 ng·h/mL이었고, 여성이 남성에 비해 네투피탄트 노출도가 높은 것으로 나타났다. C_{max}는 1.31배, AUC는 1.02배, 반감기는 1.36배 증가한 것으로 나타났다. 고지방식이 후에는 AUC_{0-∞} 및 C_{max}는 각각 1.1배, 1.2배 증가하였다
- 사람에게 네투피탄트를 30mg 이상 투여 시 발견된 주요 대사체는 3가지였다(데스메틸 유도체 M1, N-산화 유도체, M2, OH-메틸 유도체 M3). *In vitro* 대사 시험에서는 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 그 외 CYP2D6과 CYP29C가 네투피탄트의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 환자에서 대사체 M1, M2, M3의 평균 C_{max}는 각각 모체의 11%, 47% 및 16%였고, AUC는 각각 모체의 29%, 14%, 33%로 M2의 AUC가 가장 낮았다. 동물 약력학 모델 시험 결과 M1, M2, M3 대사체는 모두 활성이 있는 것으로 나타났다.
- 이 약 투여 시 네투피탄트는 암환자의 경우 반감기가 88시간에 달한다. 네투피탄트 관련 요소의 제거 경로 중 신장이 차지하는 비중은 크지 않다. 경구 투여 시 소변에서 미변화체는 투여량의 1%미만이었으며, 소변 및 대변에서의 방사능 회수율은 각각 총 3.95%, 70.7%로 나타났다.

신청 효능효과 및 용법용량의 타당성

- 중등도 또는 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방에 대하여 네투피탄트/팔로노세트론 300/0.5mg의 안전성 및 유효성을 뒷받침하기 위한 자료로서 핵심임상시험 4건(제2상 1건(NETU-07-07) 제3상 3건(NETU-08-18, NETU-10-29, PALO 10-01))으로 검토하였다.
 - NETU-07-07 : HEC, 네투피탄트/팔로노세트론 우월성 시험, 단일주기
 - NETU-08-18 : MEC, 네투피탄트/팔로노세트론 우월성 시험, 단일 및 반복주기
 - NETU-10-29 : MEC 및 HEC, 네투피탄트/팔로노세트론 안전성 시험, 단일 및 반복주기
 - PALO-10-10 : HEC, 알록시주 및 알록시캡슐, 비열등성시험, 단일주기
- HEC 및 MEC를 투여받는 환자에서 네투피탄트가 고정용량복합제에 기여하는 효과를 확인할 수 있었으며, 동 환자에서 시험약의 유효성 및 안전성이 예측된다.

- NETU-07-07은 심한 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 네투피탄트-팔로노세트론 300mg/0.5mg이 단독 경구 팔로노세트론 0.5mg에 대하여 전체기간(p=0.004), 급성기(p=0.007), 지연기(p=0.018)에서 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대한 우월성이 확인되었다.
- NETU-08-18은 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 네투피탄트-팔로노세트론 300mg/0.5mg이 단독 경구 팔로노세트론에 대한 1주기의 지연기(p=0.001), 급성기(p=0.047), 전체기간(p=0.001)에서 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대한 우월성이 확인되었다.
- PALO-10-01은 심한 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 팔로노세트론 경구 0.50mg이 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대하여 팔로노세트론IV 0.25mg 투여군 대비 비열등함이 확인되었다(투여군간 차이의 양측검정 99% 신뢰구간(99% CI: -2.74%, 9.17%), 마진 -15%)

[약어 및 정의]

- 5-HT 5-hydroxytryptamine, serotonin
- CR complete response
- NK1 Neurokinin 1
- MEC Moderately emetogenic chemotherapy
- HEC Highly emetogenic chemotherapy

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아킨지오 (Akynzeo)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
 - 네투피탄트 : 선택적 NK1 수용체 길항제
 - 팔로노세트론 : 선택적 5-HT3 수용체 길항제

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청한 의약품은 두 가지 주성분인 네투피탄트(netupitant) 300 mg과 팔로노세트론 (palonosetron) 0.50 mg으로 된 고정용량 복합제이다. 약물 작용기전이 다른 신경경로들(5-HT3 수용체 및 NK1 수용체)에 영향을 미치고 두 약물들이 유사한 약동학적 특성(긴 혈장 반감기)을 나타내며 임상적으로 적절히 선택되는 항구토 약물들이라는 특성들이 고정용량 복합제로의 개발을 뒷받침한다.
- 네투피탄트는 새로운 선택적 NK1 수용체 길항제이다. 로슈에서 네투피탄트를 발견하여 단일제에 대한 초기 개발 연구를 수행하였다. 로슈는 헬신사에 라이선싱 아웃을 하였고, 헬신사에서 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량 복합제(FDC)를 개발하였다.
- 항암화학요법 유발성 구역 및 구토 (CINV)
 - 구역과 구토는 항암 치료를 받고 있는 환자와 그 가족들이 가장 두려워하는 부작용 중 하나 이다. 구역과 구토의 부정적인 양상은 환자 인생의 모든 측면에 영향을 끼칠 수 있다. 만약 암 환자에게 구역과 구토가 조절되지 못한다면, 체내 염의 균형 이상이나 영양 부족과 같은 심각한 대사적 문제가 발생할 수 있다.
 - 구역과 구토는 항암 치료를 받고 있는 환자구역·구토와 관련된 심리적 문제에는 불안과 우울이 포함된다. 게다가, 구역·구토가 조절되지 않으면 담당의사가 항암화학요법 약물의 강도를 줄이게 되거나 환자가 스스로 본인에게 유익한 항암치료의 중단을 원하게 될 수도 있다.
 - 구역과 구토는 뇌에 의해 지배되는 다단계의 반사 신경이 자극되어 생긴 결과이다. 구토반사는 중추와 말초부분을 모두 포함 하며 구토 반응은 구토 중추에서 통합된다.
 - 항암화학요법유발성구역·구토(CINV)는 항암화학요법 후 24시간 내에 발생하는 급성과 24시간 이후부터 5일째 까지도 나타날 수 있는 지연성으로 분류된다. 급성 구토의 발달은 세로토닌(5-HT)에 크게 의존한다고 알려져 있다. CINV는 대부분 화학수용체발동대(CTZ)로부터 입력된 신호에 의한 것이다. CTZ는 area postrema 내에, 혈액-뇌 관문의 밖에 존재 하기 때문에 혈액이나 뇌 척수액 내에 존재하는 물질에 의한 자극에 민감하게 반응할 수 있다. 신호전달 물질인 세로토닌과 도파민은 CTZ를 자극함으로써 구토중추를 간접적으로 자극한다. 5-HT3 수용체가 구토 반응에 선택적으로 참여하는 것이 입증 되어 5-HT3 수용체 길항제가 임상적으로 유용한 항 구토 효과를 갖게 되는 생리적 근거를 제공한다.
 - 지연성 구토의 병태 생리는 덜 밝혀졌지만 물질 P를 포함하는 다양한 기전이 관여하는 것으로 알려져 있다. 물질 P(SP)는 신경단백질 중 하나인 뉴로키닌(NK)에 속하며 NK1수용체와 상호작용 하여 생물학적 효과를 갖는다. 물질 P- NK1수용체 시스템은 중추 신경계와 말초 신경계 모두에서 잘 특화된 신호전달물질 경로 중 하나이다.
 - 5-HT3수용체 길항제와 NK1수용체 길항제는 항암화학요법을 받고 있는 암환자들에게 사용되는 최적의 구토

예방 요법으로, 1차 선택 약물들 중 하나이다; 중앙학 임상진료지침(Roila et al, 2010)은 HEC 나 MEC 요법을 받는 환자들을 5-HT3 수용체 길항제, NK1 수용체 길항제, 전신 코르티코스테로이드의 복합 요법으로 치료하도록 권장하고 있다.

• 네투피탄트-팔로노세트론 복합제 캡슐의 이론적 근거

- 팔로노세트론은 잘 알려진 강력하며 선택적인 5-HT3수용체 길항제이며 정맥 투여와 경구투여로 항암치료 중의 구역 및 구토 예방에 유효성이 입증되었다. 다른 5-HT3수용체 길항제에 비해 지속적으로 작용하는 중요한 장점을 갖기 때문에 팔로노세트론은 5-HT3수용체 길항제가 필요한 여러 환경에서 권장된다.
- 네투피탄트는 새롭고 강력한 선택적 NK1수용체 길항제이다. 여러 비임상 모델을 통해 매우 효과적인 항구토작용을 갖는다는 것이 밝혀졌다. 지원자들을 대상으로 아포몰핀 챌린지 후, 네투피탄트의 혈중 농도가 300ng/mL 이상인 지원자들에게 구토는 나타나지 않았다.
- 두 주성분들의 특성이 고정용량 복합제 개발에 기여하였는데, 이 둘의 작용기전이 서로 다른 신경전달경로에 작용하며(5-HT3수용체와 NK1수용체) 두 약 모두 긴 반감기를 갖기 때문이다(팔로노세트론과 네투피탄트 각각 40시간과 90시간).
- 네투피탄트-팔로노세트론 상호작용시험(NETU-06-27)에서 둘 사이에 어떠한 약동학적 상호작용도 나타나지 않았는데 이는 두 약이 서로 다른 대사 기전을 갖기 때문이다.
- 개발 과정에서의 안전성은 두 약물의 병용 투여에 대한 추가적 우려가 없음을 나타냈다.
- 네투피탄트-팔로노세트론 고정용량복합제 제품의 주요 장점은 치료 단순화와 편리성 덕분에 환자의 복약순응도를 증가시켰다는 것이다. 그리고 이는 5-HT3와 NK1수용체 길항제를 모두 투여해야 하는 치료지침의 준수도 증가시켰다. 두 제품의 긴 반감기 덕에, 항암화학요법 1일째에 복용하는 1회 경구 용량은 급성 및 지연성 CINV 환자 모두에게 충분한 효과가 있다고 나타났다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 : 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방
- 항암화학요법제 구토유발성에 따른 분류(Paul J. Hesketh et al(2008), ASCO 가이드라인(2011) 참조)
- 해당 질환에 대한 일반적인 치료법 : corticosteroid(dexamethasone), 5-HT3 수용체 길항제, NK1 receptor antagonist, 등
 - 국내 허가현황

계열	NK-1 수용체 길항제		5-HT3 수용체 길항제			
	제품명	에멘드캡슐	에멘드IV주	알록시주	조프란정 조프란주	카이트릴정 카이트릴주 산쿠소페취
주성분	아프레피탄트	포스아프레피탄트 디메글루민염	팔로노세트론염산염	염산온단세트론 이수화물	그라니세트론(염산염)	라모세트론염산염
효능효과	1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토 (CINV) 의 예방	1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방	성인 1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의	세포독성을 유발하는 화학요법 또는 방사선요법에 의한 구역과	(정제) 화학요법, 방사선요법으로 인한 구역 및 구토	(오디정) 항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토

<p>다른 항구토제와 병용하여 다음과 같은 경우에 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 (HEC) (예, 고용량의 시스플라틴) 의 초기 및 반복 치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방 - 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 (MEC) 의 초기 및 반복 치료에 의한 구역 및 구토의 예방 	<p>다른 항구토제와 병용하여 다음과 같은 경우에 투여한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법(HEC) (예, 고용량의 시스플라틴)의 초기 및 반복치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방 - 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법(MEC) 의 초기 및 반복 치료에 의한 지연형 구역 및 구토의 예방 	<p>초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 지연형 구역 및 구토의 예방 3. 수술 후 24시간까지의 구역 및 구토의 예방 4. 수술 후 구역 및 구토의 치료 	<p>구토, 수술후 구역과 구토의 예방 및 치료</p>	<p>(주사제) 성인</p> <ul style="list-style-type: none"> - 화학요법, 방사선요법으로 인한 구역 및 구토 - 수술 후 구역 및 구토 - 화학요법으로 인한 구역 및 구토 <p>(패취제) 중등도 내지 중증의 구토를 유발하는 화학요법제를 연속 5일까지 투여하는 환자의 구역 및 구토 예방</p>	<p>의 방지</p> <p>(주사제)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 항암제(시스플라틴 등) 투여로 인한 구역 및 구토의 방지 2. 수술 후 구역 및 구토의 방지
---	---	--	--------------------------------	---	--

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 동일계열약물(5-HT3 수용체 길항제)과 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI) 등)의 병용투여 이후 세로토닌 증후군(정신상태 변화, 자율신경기능장애, 신경근육 이상을 포함)에 대한 보고가 있었음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 2014.10.07. 임상시험계획승인 : 임상제도과-5048

임상시험제목
<p>암환자에게서 고위험 구토유발 화학요법으로 인한 메스꺼움 및 구토를 예방하는 데 있어 그라니세트론 및 아프레피탄트 임시 병용요법(Aprep-Granis)과 비교해 네투피탄트-팔로노세트론 고정 용량 병용요법(NETU-PALO FDC)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 병행군, 국제 다기관 임상시험</p>

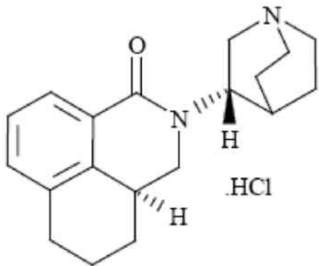
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 팔로노세트론염산염

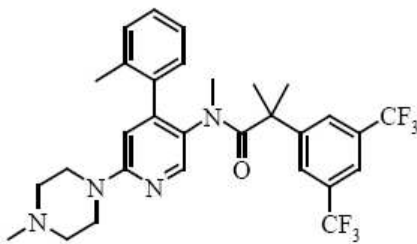
- 명칭: (3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochloride
- 일반명: 팔로노세트론
- 분자식: $C_{19}H_{24}N_2O \cdot HCl$ (M.W. $332.87 \text{ g mol}^{-1}$)



- 구조식:

○ 네투피탄트

- 명칭: 2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N,2-dimethyl-N-[4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-3-yl] propanamide
- 일반명: 네투피탄트
- 분자식: $C_{30}H_{32}F_6N_4O$ (M.W. $578.61 \text{ g mol}^{-1}$)



- 구조식:

2.1.2 원료의약품 시험항목

1) 팔로노세트론염산염(별규)

■ 정상	■ 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) 네투피탄트(별규)

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 융점 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 <input type="checkbox"/> 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 <input type="checkbox"/> 강열잔분/회분/산불용성회분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 정량법 <input type="checkbox"/> 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

■ 정상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 ■ 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도독신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

① 팔로노세트론염산염

- DMF 기검토(신고번호 : 수449-2-ND).

② 네투피탄트

- DMF 기검토(신고번호 : 수203-4-ND).

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	Aul/Alu 블리스터	시간에 따른 변동 없으며 24개월 기준 내 적합함
중간조건시험	30±2℃/75±5%RH		시간에 따른 변동 없으며 12개월 기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5%RH		6개월동안 유의한 변화 없으며 기준 내 적합함
광안정성	1,2Mlux/ 200watts/m2	차광/빛투과	빛에서 안정함.

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

[Redacted]

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출한 안정성시험 결과 가속 6개월, 장기 24개월을 근거로 신청 36개월 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

4.2. 독성에 대한 심사자 의견

- 제28조제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제함

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

5.2. 효력시험 (CTD 4.2.1.1 및 CTD 4.2.1.2)

5.3. 안전성약리시험(또는 일반약리시험) (CTD 4.2.1.2 및 CTD 4.2.1.3)

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험 (CTD 4.2.2)

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 제28조제2항 개발국 이외의 사용국이 있는 품목으로서 당해연도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집에 수재된 품목의 경우 제5조제1항제4호 및 제5호의 자료를 면제함

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 유럽 허가당시 자료제출 증명서 제출
- 가교시험 [NETU-12-07] 임상시험 수시점검 실시

6.2. 임상시험자료집 개요

6.3. 생물약제학시험

- 주요 생물약제학시험자료
 - 두 제제(SDS와 SE 캡슐)의 비교생체이용률 시험 및 SE제제 식이영향평가
 - 용출 양상이 다른 세 복합제제 간 비교생체이용률 시험
 - 2상제형* vs 3상 FDC 생동
 - FDC vs. 3상 시판용

6.4. 임상약리시험

- 주요 임상약리시험

건강한 지원자 대상 기본 약동학 시험

건강한 지원자에서 네투피탄트 경구투여 시의 인간 흡수·분포·대사·배설 시험

건강한 지원자에서 네투피탄트 다회 용량상승 투여 시의 약동학

네투피탄트 다회 용량상승 투여 시의 약동학

표적 모집단 환자 대상 약동학 시험

네투피탄트 및 팔로노세트론의 약동학과 항암화학요법제와의 약물상호작용

NETU08-18 시험에서 중등도구토유발화학요법(MEC)으로 치료 받는 환자 대상의 집단 약동학

특수집단 대상 시험

식이 및 연령이 네투피탄트 약동학에 주는 영향

식이 및 연령이 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제에 주는 영향

간장애 환자에서 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제의 약동학

약물상호작용 시험

미다졸람 및 에리스로마이신과의 약물상호작용 시험

팔로노세트론과의 약물상호작용 시험

디곡신과의 약물상호작용 시험

텍사메타손과의 약물상호작용 시험

구 피임제와 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제 사이의 약물상호작용 시험

케토코나졸 및 리팜피신과 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제 사이의 약물상호작용 시험

항암화학요법제와 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제 사이의 약물상호작용 시험

약동·약력학 시험

건강한 지원자에서 아포모르핀 챌린지 및 약동학

건강한 지원자에서 양전자단층촬영(PET) 시험

네투피탄트/팔로노세트론에 대한 정밀 QT 시험

네투피탄트의 약동학

- 단일 경구투여 시험에서, 네투피탄트 tlag는 투여 후 15분에서 3시간 사이였다. first-order로 흡수되며, 혈장농도는 대략 4-5시간의 Cmax를 달성하였다. 평균 소실 반감기는 보통 30에서 대략 100 시간 사이였다 (30mg에서 450mg 투여량). 10mg에서 300mg까지의 투여량에서 Cmax 및 AUC 변

수에 대한 약간의 supra-proportional한 증가가 있었고, 300mg에서 450mg사이에서는 투여량과 비례하는 증가가 있었다. 투여량에 증가에 따른 CL) 또는 Vd의 변화는 없었다.

- 사람에 대한 절대 생체이용률 자료는 없었다. 그러나 네투피탄트 정맥투여에 관한 두 시험에서는 사람 생체 이용률은 60%이상임을 시사하고 있다.
- 조직에서 상당히 분포하는 것으로 추정된다. 간 부전 환자와 건강한 시험대상자 사이의 큰 차이 없이 혈장 단백질에 높은 비율로 결합하였다(> 99%).

네투피탄트의 대사 및 배설

- 네투피탄트는 신장으로 배설이 5%이하이며, 주로 간/담즙 경로로 배출됐다. 경구 네투피탄트를 투여 받은 사람 혈장에서 네투피탄트와 3개의 주요 대사체들이 광범위하게 (97%) 혈장 단백질에 결합되어 있었다.
- 네투피탄트는 CYP3A4에 의해 여러 대사체로 대사되고, 300mg의 용량에서는 CYP3A4의 기질 및 중등도 억제제였지만, 다른 CYP450 동종효소들(CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6)은 네투피탄트에 의해 억제되지 않았다. 네투피탄트는 CYP2C9을 포함하여 어떤 CYP450 아형의 유도물질이 아니다.
- 사람 ADME 시험에서, 3개의 주요 대사체 M1, M2, 그리고 M3에 대한 평균 Cmax은 각각 모체의 11%, 47%, 그리고 16%이었다. 노출도(AUC)는 M2가 모체에 비해 가장 낮은 노출도(14%)를 보였으며 M1 및 M3는 각각 모체의 29% 및 33%인 것으로 나타내고 있다.

암환자에서 네투피탄트의 PK

- 네투피탄트와 네투피탄트 대사체들의 PK가 약물 상호작용 시험 및 집단 PK 시험을 통해 평가되었다.
- 남녀 암환자들은 네투피탄트/팔로노세트론 고정용량복합제와 도세탁셀, 에토포시드, 또는 시클로포스파미드만을 투여 받거나 CYP3A4의 억제제, 유도제, 또는 기질이 아닌 기타 화학요법제를 병용투여 받았다. Cmax, AUC0-t, AUC0-∞에 따른 네투피탄트 및 그 대사체의 노출은 기준에 보고된 바 있는 건강한 시험대상자 데이터와 일치했으며, 항암화학요법제 요법과 무관한 것으로 보인다.
- 암환자에서 팔로노세트론의 평균 약동학 파라미터는 기준에 알려진 약동학 특성과 일치했으며 건강한 지원자 및 암환자 대상의 이전 시험 결과를 뒷받침한다. 본 시험의 팔로노세트론 평균 약동학 파라미터 결과 도세탁셀을 투여 받는 환자에서 에토포시드 및 시클로포스파미드 대비 노출(Cmax, AUC0-∞)이 조금 더 높게, t1/2는 더 길게 나타났다.
- 집단 약동학 분석에서 네투피탄트는 체내 조직에 광범위하게 분포되어있고 혈중 배설이 빠르게 진행되었다. 약동학 모델 파라미터 추정치를 토대로 산출한 네투피탄트의 t1/2중앙값은 88시간이었다.
- 팔로노세트론의 CL 및 Vd추정치는 이전 분석 결과와 일치했다. 팔로노세트론의 CL은 크레아티닌 클리어런스의 영향을 받았으나 이러한 감소는 팔로노세트론 노출에 유의한 변화를 주지 않았다.

6.4.5. 약력학시험(PD)

- 세 건의 연구는 아포모르핀 챌린지 연구, PET 연구를 포함하고 QT/QTc 연구를 통하여 네투피탄트의 PK와 PD 효과를 측정하는데 시행되었다. 심장 안전성과 효능 측정에 대한 관계는 도표로 분석되었다.
- 아포모르핀 챌린지 연구에서, 네투피탄트는 농도 의존적으로 구토제 에피소드의 발생률이 감소한다고 나타났다. 구토는 300 mg/mL이상(5명의 환자에서 450 mg와 1명의 환자에서 300 mg) 네투피탄

트 혈장 농도에서 어떤 시험대상자에서도 관찰되지 않았다. 낮은 네투피탄트 농도를 가진 시험대상자는 또한 플라시보 그룹(75%)보다 더 적은 구토(50%)를 또한 경험하였다.(부록 5.1, 표36)

- PET 연구의 결과는 네투피탄트가 CINV의 120시간 기간을 포함하는 계속된 수용체 점유 기간에 알맞은 강력한 선택적인 NK1 수용체 길항제라는 것을 입증하였다. 예측된 Cmax(6시간 투여 후) 네투피탄트와 가까이에서 네투피탄트 300 mg과 450 mg 투여량은 기본적으로 층을 이룬 분배와 함께 S자 모양의 혈장 농도-퍼센트 NK1 수용체 네투피탄트 혈장 농도와 함께 구분이 안되었다. PK/PD 파라미터 추정치에 기초하여, 225 µg/L의 네투피탄트 혈장 농도는 선조체에서 90%의 NK1 수용체 사용과 일치하였다.
- 이 두 건의 연구를 통해, 효과적인 구토억제 용량이 100 mg와 300mg 사이일 것으로 예측되었다.
- QT 연구를 통하여 건강한 남성, 여성에게 투여될 때 네투피탄트와 팔로노세트론의 복합체가 안전하고, 내약성이 좋으며 심장박동수, PR, QRS 간격 기간, 심장 형태학 또는 심장 재분극에 대한 임상적으로 중요한 효과를 가지지 않는다는 것이 입증되었다.
- 네투피탄트와 그 대사체 또는 팔로노세트론에 대한 노출 파라미터와 안전성(트로포닌)과 집단 PK 연구에서 측정된 효능(급성기, 지연기, 전체기) 파라미터 사이의 관련성이나 경향성은 나타나지 않았다

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 핵심 임상시험 : 제2상 1건(NETU-07-07), 제3상 3건(NETU-0818, NETU-10-29, PALO 10-01)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	임상시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과																										
§ Efficacy : MEC&HEC 구역 및 구토 예방																																	
2상	[NETU-07-07]																																
	<ul style="list-style-type: none"> ·텍사메타손및 팔로노세트론과 병용투여하는 3종류 경구 네투피탄트 용량의 유효성과 안전성을 텍사메타손과 병용투여 하는 팔로노세트론 단독제제와 비교 ·무작위배정(1:1:1:1), 이중맹검, 유효대조군, 병행설계, 단일주기 시험, 성별 계층화 시험 ·고형암 치료를 위해 HEC 기반 항암화학요법(시스플라틴 ≥70mg/m²)이 예정된 환자 ·시험 완료 694/ 680 계획됨(387M, 292F) ·연령 55.0세(19-82) ·단일주기시험 ·치료군 <ul style="list-style-type: none"> -팔로노세트론 PO, -팔로노세트론+네투피탄트100mg, -팔로노세트론+네투피탄트200mg, -팔로노세트론+네투피탄트300mg, 	일차: CR 전체기간 주 이차: CR 급성, 지연기 부가 분석: CR 지연기	[유효성] 일차유효성평가결과 : -전체기간(0-120시간) 완전 반응을 보인 비율은 단독 팔로노세트론 군에서는 76.5%였고 네투피탄트 100mg, 200mg, 300mg 복합제 군에 대해 각각 87.4%, 87.6%, 89.6%였다. 단독 팔로노세트론 군과의 차는 10% 이상이었음 <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Complete Response Rate in the Overall Phase- MFAS Population</th> </tr> <tr> <th></th> <th>PALO alone (N=136)</th> <th>PALO + NETU100 mg (N=135)</th> <th>PALO + NETU200 mg (N=137)</th> <th>PALO + NETU 300 mg (N=135)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall (0-120 hours)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number (%) of Patients</td> <td>104 (76.5)</td> <td>118 (87.4)</td> <td>120 (87.6)</td> <td>121 (89.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI</td> <td></td> <td>10.9 (1.9, 20.0)</td> <td>11.1 (2.1, 20.1)</td> <td>13.2 (4.4, 21.9)</td> </tr> <tr> <td>p-value¹</td> <td></td> <td>0.018</td> <td>0.017</td> <td>0.004</td> </tr> </tbody> </table> <small>¹p-value from logistic regression analysis including gender as covariate Source: Section 14, Table 12.1, Table 13.1</small> 이차유효성평가결과 : -지연기(25-120시간) 및 급성기(0-24시간)	Complete Response Rate in the Overall Phase- MFAS Population						PALO alone (N=136)	PALO + NETU100 mg (N=135)	PALO + NETU200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)	Overall (0-120 hours)					Number (%) of Patients	104 (76.5)	118 (87.4)	120 (87.6)	121 (89.6)	Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		10.9 (1.9, 20.0)	11.1 (2.1, 20.1)	13.2 (4.4, 21.9)	p-value ¹		0.018	0.017	0.004
Complete Response Rate in the Overall Phase- MFAS Population																																	
	PALO alone (N=136)	PALO + NETU100 mg (N=135)	PALO + NETU200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)																													
Overall (0-120 hours)																																	
Number (%) of Patients	104 (76.5)	118 (87.4)	120 (87.6)	121 (89.6)																													
Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		10.9 (1.9, 20.0)	11.1 (2.1, 20.1)	13.2 (4.4, 21.9)																													
p-value ¹		0.018	0.017	0.004																													

	<p>-아프레피탄트+온단세트론(실험군)</p>		<p style="text-align: center;">Complete Response Rate in the Acute and Delayed Phases – MFAS Population</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">PALO alone (N=136)</th> <th style="text-align: center;">PALO – NETU 100 mg (N=135)</th> <th style="text-align: center;">PALO – NETU 200 mg (N=137)</th> <th style="text-align: center;">PALO – NETU 300 mg (N=135)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Acute Phase (0-24 hours)</td> </tr> <tr> <td>Number (%) of Patients</td> <td style="text-align: center;">122 (89.7)</td> <td style="text-align: center;">126 (93.3)</td> <td style="text-align: center;">127 (92.7)</td> <td style="text-align: center;">133 (98.5%)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI</td> <td></td> <td style="text-align: center;">3.6 (-3.0, 10.2)</td> <td style="text-align: center;">3.0 (-3.7, 9.7)</td> <td style="text-align: center;">8.8 (3.3, 14.3)</td> </tr> <tr> <td>p-value¹</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.278</td> <td style="text-align: center;">0.383</td> <td style="text-align: center;">0.007</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Delayed Phase (25-120 hours)</td> </tr> <tr> <td>Number (%) of Patients</td> <td style="text-align: center;">109 (80.1)</td> <td style="text-align: center;">122 (90.4)</td> <td style="text-align: center;">125 (91.2)</td> <td style="text-align: center;">122 (90.4)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI</td> <td></td> <td style="text-align: center;">10.2 (1.9, 18.6)</td> <td style="text-align: center;">11.1 (2.9, 19.3)</td> <td style="text-align: center;">10.2 (1.9, 18.6)</td> </tr> <tr> <td>p-value¹</td> <td></td> <td style="text-align: center;">0.018</td> <td style="text-align: center;">0.010</td> <td style="text-align: center;">0.018</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹p-value from logistic regression analysis including gender as covariate Source: Section 14, Table 16.1, Table 17.1</p>		PALO alone (N=136)	PALO – NETU 100 mg (N=135)	PALO – NETU 200 mg (N=137)	PALO – NETU 300 mg (N=135)	Acute Phase (0-24 hours)					Number (%) of Patients	122 (89.7)	126 (93.3)	127 (92.7)	133 (98.5%)	Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		3.6 (-3.0, 10.2)	3.0 (-3.7, 9.7)	8.8 (3.3, 14.3)	p-value ¹		0.278	0.383	0.007	Delayed Phase (25-120 hours)					Number (%) of Patients	109 (80.1)	122 (90.4)	125 (91.2)	122 (90.4)	Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		10.2 (1.9, 18.6)	11.1 (2.9, 19.3)	10.2 (1.9, 18.6)	p-value ¹		0.018	0.010	0.018			
	PALO alone (N=136)	PALO – NETU 100 mg (N=135)	PALO – NETU 200 mg (N=137)	PALO – NETU 300 mg (N=135)																																															
Acute Phase (0-24 hours)																																																			
Number (%) of Patients	122 (89.7)	126 (93.3)	127 (92.7)	133 (98.5%)																																															
Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		3.6 (-3.0, 10.2)	3.0 (-3.7, 9.7)	8.8 (3.3, 14.3)																																															
p-value ¹		0.278	0.383	0.007																																															
Delayed Phase (25-120 hours)																																																			
Number (%) of Patients	109 (80.1)	122 (90.4)	125 (91.2)	122 (90.4)																																															
Difference from palonosetron alone (%) with 95% CI		10.2 (1.9, 18.6)	11.1 (2.9, 19.3)	10.2 (1.9, 18.6)																																															
p-value ¹		0.018	0.010	0.018																																															
3상	<p>[NETU-08-18]</p> <p>·FDC와 텍사메타손의 병용투여를 팔로노세트론과 텍사메타손의 병용투여와 비교하여 유효성 및 안전성 비교</p> <p>·무작위배정(1:1), 이중맹검, 유효 대조군, 병행설계, 연령 및 지역에 따른 층화</p> <p>·악성 고행암 치료를 위한 안트라사이클린과 시클로포스파미드를 포함한 첫번째 MEC 요법이 예정된 환자</p> <p>·시험완료 1455/ 1460 계획됨(28M, 1422F)</p> <p>·연령 54.0세(22-79)</p> <p>·단일 및 반복 주기 경구투여</p> <p>·치료군</p> <p>네투피탄트/팔로노세트론 FDC 300/0.5mg 팔로노세트론 0.5mg\</p>	<p>일차: CR 지연기</p> <p>주요 이차: CR 급성기, 전체기간</p>	<p>[유효성] 일차유효성평가결과 :</p> <p>-지연기 CR을 보인비율</p> <p style="text-align: center;">Complete Response Rate for the Delayed, Acute and Overall Phases of Cycle 1 – FAS</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">NETU/PALO FDC (N=724)</th> <th style="text-align: center;">PALO alone (N=725)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Delayed</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td style="text-align: center;">557 (76.9)</td> <td style="text-align: center;">504 (69.5)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone, %</td> <td style="text-align: center;">7.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CMH OR (95% CI)</td> <td style="text-align: center;">1.48 (1.16; 1.87)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value^a</td> <td style="text-align: center;">0.001</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Acute</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td style="text-align: center;">640 (88.4)</td> <td style="text-align: center;">616 (85.0)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone, %</td> <td style="text-align: center;">3.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CMH OR (95% CI)</td> <td style="text-align: center;">1.37 (1.00; 1.87)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value^a</td> <td style="text-align: center;">0.047</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Overall</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td style="text-align: center;">538 (74.3)</td> <td style="text-align: center;">483 (66.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference from palonosetron alone, %</td> <td style="text-align: center;">7.7</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CMH OR (95% CI)</td> <td style="text-align: center;">1.47 (1.17; 1.85)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-value^a</td> <td style="text-align: center;">0.001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>^(a) p-value from CMH test, stratified by age class and region.</p>		NETU/PALO FDC (N=724)	PALO alone (N=725)	Delayed			Responder, n (%)	557 (76.9)	504 (69.5)	Difference from palonosetron alone, %	7.4		CMH OR (95% CI)	1.48 (1.16; 1.87)		p-value ^a	0.001		Acute			Responder, n (%)	640 (88.4)	616 (85.0)	Difference from palonosetron alone, %	3.4		CMH OR (95% CI)	1.37 (1.00; 1.87)		p-value ^a	0.047		Overall			Responder, n (%)	538 (74.3)	483 (66.6)	Difference from palonosetron alone, %	7.7		CMH OR (95% CI)	1.47 (1.17; 1.85)		p-value ^a	0.001	
	NETU/PALO FDC (N=724)	PALO alone (N=725)																																																	
Delayed																																																			
Responder, n (%)	557 (76.9)	504 (69.5)																																																	
Difference from palonosetron alone, %	7.4																																																		
CMH OR (95% CI)	1.48 (1.16; 1.87)																																																		
p-value ^a	0.001																																																		
Acute																																																			
Responder, n (%)	640 (88.4)	616 (85.0)																																																	
Difference from palonosetron alone, %	3.4																																																		
CMH OR (95% CI)	1.37 (1.00; 1.87)																																																		
p-value ^a	0.047																																																		
Overall																																																			
Responder, n (%)	538 (74.3)	483 (66.6)																																																	
Difference from palonosetron alone, %	7.7																																																		
CMH OR (95% CI)	1.47 (1.17; 1.85)																																																		
p-value ^a	0.001																																																		
3상	<p>[NETU-10-29]</p> <p>·MEC 및 HEC 환자들에서 FDC의 안전성 및 보충 유효성 시험</p> <p>·이중맹검, 무작위배정(3:1), 유효 대조군 병행설계, 구토유발정도 및 성별 층화</p> <p>·악성 종양 치료를 위해 HEC또는 MEC요법 중 하나가 예정된 환자들</p> <p>·시험완료 413./ 400계획됨(206M, 206F)</p> <p>·연령58.0세(21-80)</p> <p>·초기 및 반복 주기</p> <p>·치료군</p> <p>네투피탄트/팔로노세트론 FDC 300/0.5mg 경구 아프레피탄트+ 팔로노세트론</p>	<p>일차: 안전성</p> <p>이차 : 초기/반복주기 급성기, 지연기, 전체기간 유효성</p>	<p>[유효성](탐색)</p> <p>-전체기, 급성기, 지연기 CR을 보인 비율</p> <p style="text-align: center;">Number and Percentage of Patients with Complete Response in Cycle 1– Full Analysis Set</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">NETU/PALO FDC (N=309)</th> <th style="text-align: center;">Aprepitant+PALO (N=103)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Cycle 1 delayed phase (25-120 hours)</td> </tr> <tr> <td>Patients with complete response, n (%)</td> <td style="text-align: center;">257 (83.2)</td> <td style="text-align: center;">80 (77.7)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td style="text-align: center;">(78.6;86.9)</td> <td style="text-align: center;">(68.7;84.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference in response rate^b, % (95% CI^a)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">5.5 (-2.8;15.2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Cycle 1 acute phase (0-24 hours)</td> </tr> <tr> <td>Patients with complete response, n (%)</td> <td style="text-align: center;">287 (92.9)</td> <td style="text-align: center;">97 (94.2)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td style="text-align: center;">(89.5;95.3)</td> <td style="text-align: center;">(87.9;97.3)</td> </tr> <tr> <td>Difference in response rate^b, % (95% CI^a)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">-1.3 (-5.9;5.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Cycle 1 overall phase (0-120 hours)</td> </tr> <tr> <td>Patients with complete response, n (%)</td> <td style="text-align: center;">249 (80.6)</td> <td style="text-align: center;">78 (75.7)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td style="text-align: center;">(75.8;84.6)</td> <td style="text-align: center;">(66.6;83.0)</td> </tr> <tr> <td>Difference in response rate^b, % (95% CI^a)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">4.9 (-3.8;14.8)</td> </tr> </tbody> </table>		NETU/PALO FDC (N=309)	Aprepitant+PALO (N=103)	Cycle 1 delayed phase (25-120 hours)			Patients with complete response, n (%)	257 (83.2)	80 (77.7)	95% CI ^a	(78.6;86.9)	(68.7;84.6)	Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		5.5 (-2.8;15.2)	Cycle 1 acute phase (0-24 hours)			Patients with complete response, n (%)	287 (92.9)	97 (94.2)	95% CI ^a	(89.5;95.3)	(87.9;97.3)	Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		-1.3 (-5.9;5.4)	Cycle 1 overall phase (0-120 hours)			Patients with complete response, n (%)	249 (80.6)	78 (75.7)	95% CI ^a	(75.8;84.6)	(66.6;83.0)	Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		4.9 (-3.8;14.8)									
	NETU/PALO FDC (N=309)	Aprepitant+PALO (N=103)																																																	
Cycle 1 delayed phase (25-120 hours)																																																			
Patients with complete response, n (%)	257 (83.2)	80 (77.7)																																																	
95% CI ^a	(78.6;86.9)	(68.7;84.6)																																																	
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		5.5 (-2.8;15.2)																																																	
Cycle 1 acute phase (0-24 hours)																																																			
Patients with complete response, n (%)	287 (92.9)	97 (94.2)																																																	
95% CI ^a	(89.5;95.3)	(87.9;97.3)																																																	
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		-1.3 (-5.9;5.4)																																																	
Cycle 1 overall phase (0-120 hours)																																																			
Patients with complete response, n (%)	249 (80.6)	78 (75.7)																																																	
95% CI ^a	(75.8;84.6)	(66.6;83.0)																																																	
Difference in response rate ^b , % (95% CI ^a)		4.9 (-3.8;14.8)																																																	
	<p>[PALO-10-01]</p> <p>·HEC 환자군 에서 경구 팔로노세트론을 단일 투</p>	<p>일차: 급성기</p>	<p>[유효성](탐색)</p> <p>- 급성기 CR을 보인 비율</p>																																																

여한 후 유효성 시험 ·무작위배정(1:1), 이중맹검, 병행설계 ·HEC ·시험완료 743/ 740계획됨(436M, 303F) ·연령 59.0세(20-83) ·단회투여 ·치료군 경구 팔로노세트론 0.50mg IV 팔로노세트론 0.25mg	CR(0-24시간)	Non-Inferiority Based on Complete Response in the Acute Phase – Full Analysis Set																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oral PALO (N=369)</th> <th>I.V. PALO (N=369)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Acute phase (0-24 hours)</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td>330 (89.4)</td> <td>318 (86.2)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td>[85.9; 92.2]</td> <td>[82.3; 89.3]</td> </tr> <tr> <td>Risk difference, % (99% CI)^b</td> <td colspan="2">3.21 (-2.74; 9.17)</td> </tr> </tbody> </table>		Oral PALO (N=369)	I.V. PALO (N=369)	Acute phase (0-24 hours)			Responder, n (%)	330 (89.4)	318 (86.2)	95% CI ^a	[85.9; 92.2]	[82.3; 89.3]	Risk difference, % (99% CI) ^b	3.21 (-2.74; 9.17)																										
	Oral PALO (N=369)	I.V. PALO (N=369)																																								
Acute phase (0-24 hours)																																										
Responder, n (%)	330 (89.4)	318 (86.2)																																								
95% CI ^a	[85.9; 92.2]	[82.3; 89.3]																																								
Risk difference, % (99% CI) ^b	3.21 (-2.74; 9.17)																																									
		- 지연기., 전체기 CR을 보인 비율																																								
		Complete Response in the Delayed and Overall Phases – Full Analysis Set																																								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Oral PALO (N=369)</th> <th>I.V. PALO (N=369)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Delayed phase (25-120 hours)</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td>281 (76.2)</td> <td>276 (74.8)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td>71.5, 80.2</td> <td>70.1, 79.0</td> </tr> <tr> <td>Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI)^b</td> <td colspan="2">1.4 (-4.8, 7.5)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)^c</td> <td colspan="2">1.09 (0.77, 1.52)</td> </tr> <tr> <td>p-value^d</td> <td colspan="2">0.637</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Overall phase (0-120 hours)</td> </tr> <tr> <td>Responder, n (%)</td> <td>272 (73.7)</td> <td>259 (70.2)</td> </tr> <tr> <td>95% CI^a</td> <td>69.0, 77.9</td> <td>65.3, 74.6</td> </tr> <tr> <td>Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI)^b</td> <td colspan="2">3.5 (-3.0, 10.0)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)^c</td> <td colspan="2">1.20 (0.87, 1.67)</td> </tr> <tr> <td>p-value^d</td> <td colspan="2">0.269</td> </tr> </tbody> </table>		Oral PALO (N=369)	I.V. PALO (N=369)	Delayed phase (25-120 hours)			Responder, n (%)	281 (76.2)	276 (74.8)	95% CI ^a	71.5, 80.2	70.1, 79.0	Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI) ^b	1.4 (-4.8, 7.5)		Odds ratio (95% CI) ^c	1.09 (0.77, 1.52)		p-value ^d	0.637		Overall phase (0-120 hours)			Responder, n (%)	272 (73.7)	259 (70.2)	95% CI ^a	69.0, 77.9	65.3, 74.6	Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI) ^b	3.5 (-3.0, 10.0)		Odds ratio (95% CI) ^c	1.20 (0.87, 1.67)		p-value ^d	0.269		
	Oral PALO (N=369)	I.V. PALO (N=369)																																								
Delayed phase (25-120 hours)																																										
Responder, n (%)	281 (76.2)	276 (74.8)																																								
95% CI ^a	71.5, 80.2	70.1, 79.0																																								
Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI) ^b	1.4 (-4.8, 7.5)																																									
Odds ratio (95% CI) ^c	1.09 (0.77, 1.52)																																									
p-value ^d	0.637																																									
Overall phase (0-120 hours)																																										
Responder, n (%)	272 (73.7)	259 (70.2)																																								
95% CI ^a	69.0, 77.9	65.3, 74.6																																								
Difference from I.V. palonosetron, % (95% CI) ^b	3.5 (-3.0, 10.0)																																									
Odds ratio (95% CI) ^c	1.20 (0.87, 1.67)																																									
p-value ^d	0.269																																									

FDC=네투피탄트/팔로노세트론 고정용량 복합제 캡슐(팔로노세트론 0.50 mg/ 네투피탄트 300mg)
 모든 요법에는 텍사메타손이 포함되어있다.

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 팔로노세트론 캡슐제 임상자료

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

6.5.5. 시판후 경험에 대한 보고서 (CTD 5.3.6)

- 미제출

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[유효성]

- 환자군의 특성 FDC 유효성과 안전성 개발 과정 내의 모든 환자들은 각각의 시험계획서내에 명시된

바와 같이 항암화학요법을 받을 예정인 18세 이상의 성인 남성과 여성이었다. 시험대상자들은 이전에 세포독성 항암화학요법을 받은 이력이 없는 첫 항암화학요법이 예정된 환자들이었다.

- 대상자 기초정보 종합적 평균 연령(54-57세) 및 연령 범위는 모든 시험에 걸쳐 유사하였다.
- 일차 및 주요 이차평가변수

Trial Number	Primary Endpoint	Main Secondary Endpoint (s)
NETU-07-07*	Complete Response: overall phase	Complete response: acute phase Complete response: delayed phase
NETU-08-18	Complete Response: delayed phase Cycle 1	Complete response: acute phase at Cycle 1** Complete response: overall phase at Cycle 1**
NETU-10-29	Safety	Complete response: acute, delayed and overall phases
PALO-10-01	Complete Response: acute phase	Complete response: delayed and overall phase

Source: Module 5.3.5.1 [NETU-07-07, Section 9.7.1.4; NETU-07-07 Addendum 1, Section 10; NETU-08-18, Section 9.7.1.4, NETU-10-29, Section 9.7.1.4]

Acute phase = 0-24 h; Delayed phase = 25-120 h; Overall phase = 0-120 h

*Addendum 1 to the NETU-07-07 CSR was conducted at the request of the US FDA to provide a post-hoc analysis of CR in the delayed phase as primary efficacy variable using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified for gender. A hierarchical procedure evaluated delayed, followed by acute and overall CR.

** Considered as key secondary; in NETU-08-18, a hierarchical procedure evaluated delayed, followed by acute and overall CR.

Patients with Complete Response - Cycle 1- All Netupitant/Palonosetron Trials (MFAS or FAS)

	NETU-07-07 HEC				NETU-08-18 MEC		NETU-10-29 HEC/MEC	
	Palo alone (N=136)	Palo + Netu 100 mg (N=135)	Palo + Netu 200 mg (N=137)	Palo + Netu 300 mg (N=135)	Netu/Palo FDC (N=724)	Palo alone (N=725)	Netu/Palo FDC (N=309)	Aprep + Palo (N=103)
Delayed phase (25-120 hours)								
Number (%) of patients	109 (80.1)	122 (90.4)	125 (91.2)	122 (90.4)	557 (76.9)	504 (69.5)	257 (83.2)	80 (77.7)
Difference between groups (%), [95% CI]	-	10.2[1.9, 18.6]	11.1[2.9, 19.3]	10.2[1.9, 18.6]	7.4 [2.9, 11.9]		5.5 [-2.8; 15.2]	
CMH Odds ratio (95% CI)	-	-	-	-	1.48 (1.16, 1.87)		-	
p-value, logistic reg*	-	0.018	0.010	0.018	-		-	
p-value, CMH test**	-	0.017	0.008	0.016	0.001		-	
Acute phase (0-24 hours)								
Number (%) of patients	122 (89.7)	126 (93.3)	127 (92.7)	133 (98.5)	640 (88.4)	616 (85.0)	287 (92.9)	97 (94.2)
Difference between groups (%), [95% CI]	-	3.6 [-3.0, 10.2]	3.0 [-3.7, 9.7]	8.8 [3.3, 14.3]	3.4 [-0.1, 6.9]		-1.3 [-5.9; 5.4]	
CMH Odds ratio (95% CI)	-	-	-	-	1.37 (1.00, 1.87)		-	
p-value, logistic reg*	-	0.278	0.383	0.007	-		-	
p-value, CMH test**	-	0.278	0.383	0.002	0.047		-	

Overall phase (0-120 hours)								
Number (%) of patients	104 (76.5)	118 (87.4)	120 (87.6)	121 (89.6)	538 (74.3)	483 (66.6)	249 (80.6)	78 (75.7)
Difference between groups (%), [95% CI]	-	10.9 [1.9,20.0]	11.1[2.1,20.1]	13.2[4.4,21.9]	7.7[3.0,12.3]		4.9 [-3.8; 14.8]	
CMH Odds ratio (95% CI)	-	-	-	-	1.47 (1.17,1.85)		-	
p-value, logistic reg*	-	0.018	0.017	0.004	-		-	
p-value, CMH test**	-	0.018	0.016	0.003	0.001		-	

Source [Module 5.3.5.1, NETU-07-07, Addendum 1, Tables 3 and 4; NETU-08-18, Table 16 and 18, NETU-10-29, Section 14, Table 14.2.1.1]

CR = Complete Response (defined as no emetic episode and no rescue medication) during the indicated period; N = Number of subjects in treatment group; n (%) = number and percentage of subjects with CR; CI = Confidence Interval.

*Protocol specified logistic regression analysis adjusted by gender

** CMH test adjusted by class age and region (Addendum 1)

EFFICACY ENDPOINT (% of responders)	NETU-07-07 HEC				NETU-08-18 MEC		NETU-10-29 HEC/MEC	
	PALO alone (N=136)	PALO + NETU 100 mg (N=135)	PALO + NETU 200 mg (N=137)	PALO + NETU 300 mg (N=135)	NETU/PALO FDC (N=724)	PALO ALONE (N=725)	NETU/PALO FDC (N=309)	APREP + PALO (N=103)
Complete Protection##								
Overall	69.9	76.3	80.3*	83.0*	63.8*	57.9	-	-
Acute	87.5	89.6	88.3	97.0*	82.3	81.1	-	-
Delayed	73.5	80.0	87.6*	84.4*	67.3*	60.3	-	-

Source: Module 5.3.5.1, [NETU-07-07, Sections 11.4.1.2.2 – 11.4.1.2.8], [NETU-08-18, Section 11.4.1.3],[NETU-10-29, Section 11.4.1.2]

* p-value <0.05 compared with palonosetron-alone

^ No Nausea = nausea < 5mm on VAS;

^^ No significant nausea = nausea < 25 mm on VAS;

#Total Control= no emesis, no rescue medication, no nausea;

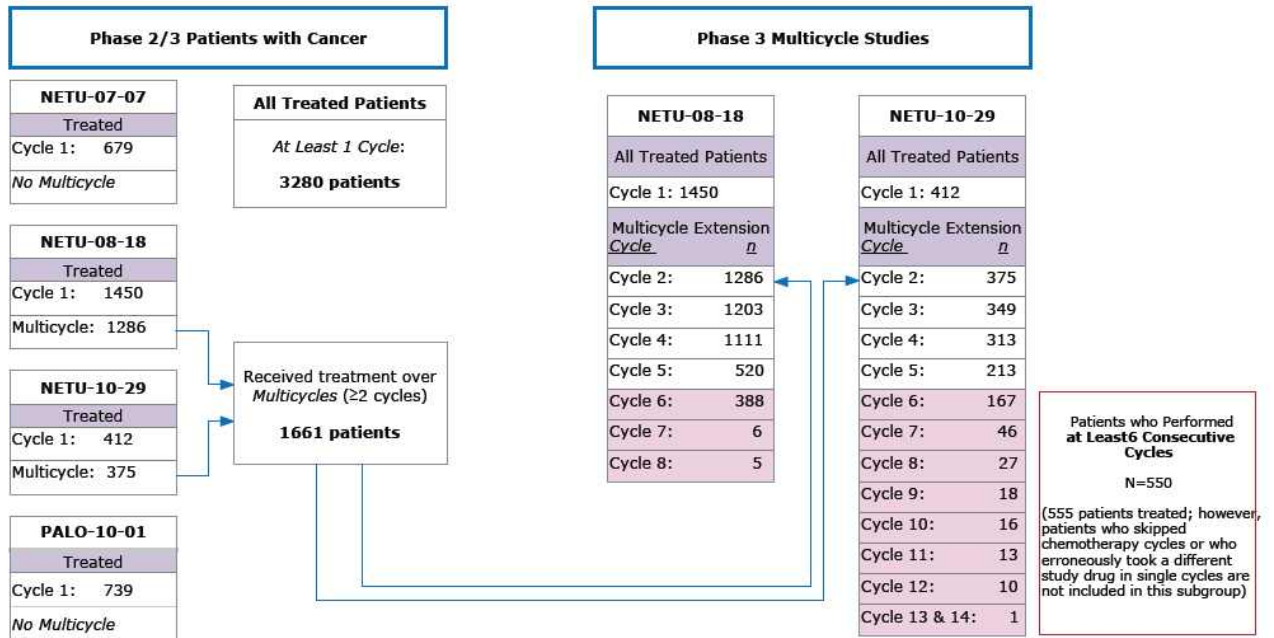
Complete Protection= CR and no significant nausea

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[안전성] (CTD 2.7)

- 위 28개의 시험에 등록된 피험자들은 ISS 개요 표와 분포, 인구통계학적 특징 및 노출도 요약표에 포함되어있다. 분석군들은 다음에 따라 제시되었다.
 - 건강한 지원자를 대상으로 한 제 1상 시험
 - NETU-10-09, NETU-10-10, NETU-09-11, NETU-08-03 (“특수환자군” 이라 표시) 시험을 포함하는 특수환자군 시험. 이 시험들은 항상 독립적으로 제출된다.
 - NETU-07-07, NETU-08-18, NETU-10-29와 PALO-10-01(“2/3상 암환자” 라 표기) 시험을 포함하는 2/3상 암환자 시험(1주기 및 반복주기 시험 모두 포함).
 - NETU-08-18, NETU-10-29(“3상 반복주기” 라 표시)를 포함하는 3상 반복주기 시험.

Figure 2. Diagram of Analyses and Populations Presented in the Pooled Database



- 전체적 안전성 인구는 총 4331 시험대상자들을 포함한다. ISS 데이터베이스는 2/3 상 CINV 시험 동안 적어도 한번의 시험 의약품 또는 활성 비교기를 받은 암환자 3280명으로부터의 안전성 자료가 있다; 그 환자들중에서, 1862명은 3상 다수주기 시험에서 치료받았다. 지지적 자료는 건강한 지원자 시험들(N = 702)과 특정 인구에서의 시험들(N = 349)에서 적어도 한번의 시험 의약품을 받은 1051 명의 시험대상자로부터 나왔다
- 개발 프로그램 동안에, 2/3상 시험에 참가한 1442명의 암환자들을 포함하여 총 1939명의 시험대상자들이 네투피탄트와 팔로노세트론의 복합제를 어떤 형태로든 투여 받았다. 네투피탄트-팔로노세트론 복합제(아무 투여방식으로)에 노출된 1939명의 시험대상자들은 총 5843 노출이 있었다
- 주기 1에서의 적어도 하나의 TEAE를 동반한 환자의 비율은 네투피탄트-팔로노세트론 집단(65.5%, 944/1442 환자)와 팔로노세트론 집단(59.1%, 945/1600 환자)와 비슷하였다. 종합적으로, 비교기 집단에서 환자의 56.7% (135/238)에서 적어도 하나의 주기 1에서의 TEAE가 보고되었다.

Table 12. Overview of Treatment-emergent Adverse Events – Cycle 1 (Phase 2/3 Cancer Patients)

	Netupitant–Palonosetron (mg)				Palonosetron (mg)			Comparators			All Patients (N=3280)
	100/0.50 (N=135)	200/0.50 (N=138)	300/0.50 (N=1169)	Total (N=1442)	IV 0.25 (N=369)	Oral 0.50 (N=1231)	Total (N=1600)	Aprepitant plus:		Total (N=238)	
								Palonosetron (N=104)	Ondansetron (N=134)		
Number (%) of patients with ≥ 1 :											
TEAE	55 (40.7)	71 (51.4)	818 (70.0)	944 (65.5)	191 (51.8)	754 (61.3)	945 (59.1)	64 (61.5)	71 (53.0)	135 (56.7)	2024 (61.7)
Drug-related TEAE	18 (13.3)	24 (17.4)	96 (8.2)	138 (9.6)	24 (6.5)	81 (6.6)	105 (6.6)	3 (2.9)	26 (19.4)	29 (12.2)	272 (8.3)
Serious TEAE	1 (0.7)	1 (0.7)	31 (2.7)	33 (2.3)	36 (9.8)	51 (4.1)	87 (5.4)	4 (3.8)	–	4 (1.7)	124 (3.8)
Drug-related serious TEAE	–	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.1)	–	2 (0.2)	2 (0.1)	–	–	–	4 (0.1)
TEAE leading to death	1 (0.7)	–	7 (0.6)	8 (0.6)	12 (3.3)	8 (0.6)	20 (1.3)	–	–	–	28 (0.9)
TEAE leading to discontinuation	–	1 (0.7)	13 (1.1)	14 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.4)	6 (0.4)	4 (3.8)	–	4 (1.7)	24 (0.7)
Drug-related TEAE leading to discontinuation	–	1 (0.7)	1 (0.1)	2 (0.1)	–	2 (0.2)	2 (0.1)	–	–	–	4 (0.1)

TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Modified from Module 5.3.5.3, ISS Tables 2.2.1.1 through Table 2.2.1.4

- 프로그램 내내, TEAEs가 화학요법제 복용의 세포독성 영향을 종종 동반하여 신체 체계에서 가장 흔하게 보고됐다. 주기1에서, 치료집단 전체에서, TEAEs가 SOCs 다음으로 가장 흔하게 보고되었다 (>10%) [Module 5.3.5.3, Table 2.3.1.1 through Table 2.3.1.4]:
 - 혈액 및 림프계 질환(21.8%, 716/3280);
 - 피부 및 피하조직 질환(19.0%, 624/3280);
 - 위장 질환(15.1%, 496/3280);
 - 일반 장애 및 투여 부위 질환 (14.6%, 478/3280); 및
 - 조사 (10.1%, 332/3280)
 - 가장 빈번하게 보고된 TEAEs (즉, 전체적으로 아무 치료집단에서 환자의 > 5%가 보고된 경우)는 탈모증, 호중구감소증, 백혈구 감소증, 무력증, 두통, 피로, 설사, 그리고 식욕감퇴이다 [Module 5.3.5.3, ISS Table 2.5.1.1 through 2.5.1.4]. 이 증상들은 전반적으로 3개의 치료집단 전체에서 비슷한 환자 비율에서 발생했다.
- 전체적으로 2/3상 암환자들에게서, 대부분의 TEAEs는 가벼운 (27.4%, 900/3280) 또는 중등도 (24.5%, 803/3280) 강도였다. 환자의 10%이하에서 대부분 화학요법제 독성에 의해 발생한 심각한 TEAEs (9.8%, 320/3280)가 있었다 (혈액질환 및 탈모증).
- 약물관련 TEAEs까지는, 전체 또는 어느 총 치료 집단에서의 환자의 $\geq 2\%$ 에게서 보고된 PTs는 단지 두통과 변비였다.
- TEAE발생에 증가나 반복적 투여에 따른 축적된 독성의 암시는 없었다.
- Specific cardiac 및 CNS TEAEs가 부작용의 이해를 다루기 위해 주기 1에서, cardiac TEAEs가, 심각성과 관계와는 상관없이, 각 치료집단에서의 전반적으로 비슷한 환자비율에서 보고되었다:
- 종합적으로, 2/3상 데이터베이스에서 363명의 환자들(11.1%, 363/3280)에게 흥미로운 CNS TEAEs가 있었다. 가장 빈도 높은 SOCs는 신경계 질환(2.1%), 혈액계 및 림프계 질환 (1.9%), 정신 질환 (1.8%), 그리고 일반 질환 및 투여 부위 질환(1.8%)이었다. 1% 이상 발생률의 SOCs 특정 PTs는 현기

증 (1.4%), 백혈구증가증 (1.9%), 발열 (1.8%), 그리고 불면증(1.1%)이었다. 치료집단에서는, 네투피탄트-팔로노세트론군과 비교군에서 위의 증상의 유사한 빈도가 있었고 (각각 13.4% 및 11.8%), 팔로노세트론 집단은 살짝 낮았다 (8.9%). 가장 빈도 높은 SOCs와 PTs는 치료법에 따라서와 위에서 설명된 전체적인 인구에 따라서 비슷하였다.

특정 소집단에서의 안전성

- 신기능, 연령, 성별, 인종, 지역과 구토유발성 상태에 근거한 소집단 분석은 특별히 고려할만한 어떤 차이점도 나타내지 않았다. 전반적으로, 평가된 소집단 전체에 대한 AE측면은 안전성 인구 전체를 반영하였다.
- 전체적으로 적어도 하나의 TEAE를 동반한 환자의 비율은 전체 및 각각의 치료집단에서의 주기1 및 전체 주기 동안에 HEC보다 MEC 소집단에서 비교적 더 높았고, 이는 화학요법에 따른 유독성의 차이를 나타낸다. 중요하게, 3상 다수주기 시험을 고려할 때, TEAEs의 발생률은 HEC 및 MEC에서 비슷하였다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- 한국을 포함한 아시안-다국가 임상시험(Netu-12-07) “암환자에게서 고위험 구토유발 화학요법으로 인한 메스꺼움 및 구토를 예방하는 데 있어 그라니세트론 및 아프레피탄트 임시 병용요법 (Aprep-Granis)과 비교해 네투피탄트-팔로노세트론 고정 용량 병용요법(NETU-PALO FDC)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 위약, 병행군, 국제 다기관 임상시험 (Netu-12-07)” 수행하였다.

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	Linear	Non-linear	· 네투피탄트 PK결과(NP16603) 10mg~300mg 단회투여시 AUC(p=0.0002), Cmax(0.0001) 용량-비례보다 약간 더 높은 경향을 보였음 -300mg~450mg 단회투여시 AUC, Cmax 용량의존적으로 증가하는 경향을 보였음
Pharmacodynamic	Flat	Steep	·PD(NK1 수용체 점유율) 곡선이 가파르지 않음 -PET 시험결과 네투피탄트(NK1 수용체 길항제) 100, 300, 450 mg 투여 후 용량이 증가할수록 NK1 수용체 점유가 평균적으로 약간 증가하였음 -제 2 상 임상시험(NETU-07-07)은 암환자에서 네투피탄트를 100-300 mg 용량으로 팔로노세트론 0.50 mg을 병용 투여후 HEC에 의한 구역구토의 예방 효과 평가시 3 개 용량 모두 전체 및 지연기에서 비슷한 반응률을 보였다. 다만, 네투피탄트 300mg의 경우 급성기에서 더 높은 반응을 보였음

	Less	More likely	Comments
Therapeutic range	<u>Wide</u>	Narrow	·네투피탄트 600mg의 고용량 단회투여 와 450 mg의 7 일 간 반복투여, 그리고 200 mg 8 주 투여시 특별한 안전성 이슈 없었음
Metabolism	Minimal Multiple pathways	<u>Extensive</u> Single pathway Genetic polymorphism	· 건강인을 대상으로 14C-네투피탄트를 투여한 임상시험은 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	<u>high</u>	Low	·네투피탄트의 절대생체이용률은 63~87%이었음. ·음식물은 네투피탄트의 생체이용률에 영향을 미치지 않았음.
Protein binding	Low	<u>High</u>	·네투피탄트의 단백결합률이 높은 편임. 비결합률은 1% 미만임 -10-1500 ng/mL 농도에서 네투피탄트와 M1 의 혈중 단백결합률은 99%를 초과하였음
Drug interaction	Little	<u>High</u>	·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	<u>Systemic</u>	·네투피탄트는 전신 작용을 나타냄
Inappropriate use	<u>Little potential</u>	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-mediation	Little	<u>High</u>	·신청품목은 항암 화학요법의 초기 및 반복 투여시의 급성 및 지연형 구역구토를 예방하는 항암 보조요법으로 사용되며, ·항암 화학요법은 NCCN 가이드라인을 포함한 전세계 치료 가이드라인에 언급된 표준요법 주기로 예측된다.

6.6.3. 가교자료평가

- 중국인 vs 코카시안의 PK 특성을 평가하였다.
- NEPA 의 유효성 및 안전성 특성은 HEC 을 투여받는 아시아인 및 코카시안 암환자에서 평가되었다. NETU-07-07 시험은 팔로노세트론(0.50mg) 및 3 가지 다른 용량의 네투피탄트(100/200/300mg)과 팔로노세트론(0.50mg)으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 2 상 시험으로, 이 시험의 결과를 통해 HEC 을 투여받는 CINV 환자의 구역 구토 예방에 300mg+0.50mg 용량이 최적의 조합임을 확인할 수 있었다. 3 상 NETU-12-07 시험은 동일한 조건의 암환자에서 고정용량 복합제(300mg+0.50mg)의 유효성, 안전성을 평가하기 위해 중국, 대만, 한국, 태국에서 수행되었다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 항암제 투여후 지연형 구토는 substance P에 의한 타키키닌계 NK1 수용체의 활성화와 관련있다고 알려져 있다. 네투피탄트는 neurokinin 1 (NK1) 수용체의 선택적 길항제로 작용하여 substance P 매개 반응을 억제할 것으로 예측된다.
 - 동일기전의 약물(neurokinin 1 (NK1) 수용체 길항제)로서 에멘드캡슐, 에멘드IV주가 허가됨
 - ICH E5 부록 D에 의하여 네투피탄트의 특성을 고려해 볼 때 네투피탄트 민족적 요인에 민감할 가능성이 낮다고 판단된다.
 - 네투피탄트는 300~450mg의 치료용량범위에서 Cmax, AUC가 용량 의존적으로 증가하였고 PD(NK-1 수용체 길항수준)을 고려시 곡선이 가파르지 않았다.
 - 네투피탄트와 팔로노세트론 복합제(병용투여 포함)에 대한 제2상 및 제3상 임상시험에서 네투피탄트 100~300mg에서 평가된 용량 범위에서 내약성 좋았다.
 - 아시아인 임상약리학적시험 결과, 중국인으로부터 얻어진 약동학 자료는 글로벌 코카시안 자료와 비교시 임상적으로 의미있는 차이가 나타나지 않았다.
 - 참고로, 아시아인(중국) 임상약리시험결과, 18명의 건강한 성인남녀(성인 16명, 여성 2명) 대상으로 네투피탄트 300mg 단회투여후 약동학평가지 Cmax 및 AUC는 각각 698±217ng/mL, 22.0±4.41 mgh/L으로 Caucasian의 성인 남성을 대상으로 동일 용량 투여시 Cmax, AUC와 유사한 경향을 보였다.
 - 한국인 포함 아시아인이 참여한 다국가임상시험의 전반적인 검토에서 한국인 하위집단 및 아시아인모집단의 네투피탄트/팔로노세트론의 치료 효과는 전체 모집단 결과와 유사하였으며, 유럽에서 실시한 핵심임상시험의 동일 환자군(HEC 투여하는 암환자)에서의 치료효과와 전반적으로 유사하였다.
 - 한국인이 참여한 다국가임상시험의 하위분석 결과, 일차 유효성 평가변수(전체기간(0~120 시간)동안 완전반응을 보이는 환자 비율)에 대하여 한국인과 아시아인 모집단과 비교한 결과 유사한 경향을 보였으며,
 - 한국인 및 아시아인 모집단에서의 해당 결과는 유럽의 다국가 임상시험의 일차유효성평가변수(전체기간(0~120 시간)동안 완전반응을 보이는 환자 비율) 보고된 결과와 유사하였다.
- 1) 한국인이 참여한 아시아-다국가 임상시험의 전반적인 검토에서 HEC 투여후 전체기(0-120시간)동안 완전반응을 보인 환자의 비율은 시험군(네투피탄트/팔로노세트론 FDC)과 활성대조군(아프레피탄트 및 그라니세트론 병용투여군) 대비 비열등함을 보였다.
- *완전 반응 : 구토 및 구제약물 투여가 없는 경우

Complete Response in the Overall Phase following HEC Administration in the FAS

Complete Response[a]	NETU-PALO (N=412)	Aprep-Granis (N=416)
Complete Responders (95% CI) [b]	304 (73.8%) (69.3%, 77.8%)	301 (72.4%) (67.9%, 76.4%)
Risk Difference (NETU-PALO-Aprep-Granis) (95% CI) [c]	1.5% (-4.5%, 7.5%)	

Note: Percentages were based on the number of patients in each treatment group. 비율은 각 군당 환자수에 근거하여 계산됨.

Risk Difference was stratified by gender. 리스크 차이는 성별로 층화됨.

※ 비열등성 마진 10%(두 시험군 모두 완전 반응 비율이 전체기(0-120시간)에서 75%로 가정)

2) 한국인, 아시아, 비한국인 하위집단에서 HEC 투여후 전체기(0-120시간)동안 완전반응을 보인 환자의 비율은 유사한 경향을 보였다.

- 한국인 하위집단은 다른 집단들에 비해 유효성 결과가 더 높은 경향을 보였으나, 이는 한국인 시험대상자 수가 적었기 때문인지는 불분명하다.
- 한국인 시험대상자 수가 적으므로, 치료효과 점추정치의 신뢰구간(CI)가 넓어지고, 전체 모집단의 신뢰구간과 중복되는 경우가 있으므로 수치만으로 결론을 내리기는 어려우나, 전반적으로 민족적 요인이 네투피탄트에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.
- 안전성 평가는 대부분 시험군과 활성대조군 간 비슷하게 관찰되었고, 인종에 따른 이상반응 증가도 관찰되지 않았다.
- 결론적으로 네투피탄트에 대한 외국 임상자료는 용량 조절 없이 국내에 적용 가능할 것으로 판단된다.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

네투피탄트 ADME

- 네투피탄트 정맥주사 제제를 사용한 두 건의 시험자료를 근거로 했을 때, 사람에서의 생체이용률은 60%를 초과할 것으로 예상된다. 네투피탄트의 단회 투여시험에서, 투여 후 15분부터 3시간 사이에 혈중 농도가 측정되며, 혈중 농도를 측정했을 때 1차 흡수 양상을 나타냈으며, 약 5시간 쯤 C_{max} (최고혈중농도)에 도달하였다. 10mg-300mg 투여시 정비례 관계에 비해 더 높은 수준의 C_{max} 증가가 관찰되었으며, AUC(시간농도 곡선하 면적)에서도 이러한 현상이 관찰되었다.
- 네투피탄트 300mg을 82명의 건강한 사람에게 경구로 단회투여 시 C_{max} 는 486 ± 268 ng/mL, T_{max} 은 5.25 시간, AUC는 $15,032 \pm 6,858$ ng·h/mL이었고, 여성이 남성에 비해 네투피탄트 노출도가 높은 것으로 나타났다. C_{max} 는 1.31배, AUC는 1.02배, 반감기는 1.36배 증가한 것으로 나타났다. 고지방식이 후에는 $AUC_{0-\infty}$ 및 C_{max} 는 각각 1.1배, 1.2배 증가하였다
- 사람에게 네투피탄트를 30mg 이상 투여 시 발견된 주요 대사체는 3가지였다(데스메틸 유도체 M1, N-산화 유도체, M2, OH-메틸 유도체 M3). *In vitro* 대사 시험에서는 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 그 외 CYP2D6과 CYP29C가 네투피탄트의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 환자에서 대사체 M1, M2, M3의 평균 C_{max} 는 각각 모체의 11%, 47% 및 16%였고, AUC는 각각 모체의 29%, 14%, 33%로 M2의 AUC가 가장 낮았다. 동물 약력학 모델 시험 결과 M1, M2, M3 대사체는 모두 활성이 있는 것으로 나타났다.
- 이 약 투여 시 네투피탄트는 암환자의 경우 반감기가 88시간에 달한다. 네투피탄트 관련 요소의 제거 경로 중 신장이 차지하는 비중은 크지 않다. 경구 투여 시 소변에서 미변화체는 투여량의 1%미

만이었으며, 소변 및 대변에서의 방사능 회수율은 각각 총 3.95%, 70.7%로 나타났다.

상호작용 :

Table 34 Overview of Drug Interactions with Netupitant

Type of Drug Interaction	Compound	PK Effect of Test Compound on Netupitant	PK Effect Of Netupitant on Test Compound
CYP3A4 inducer	Rifampicin	Decreased netu exposure AUC up to ■ fold and Cmax 2.6 fold	Not measured
CYP3A4 inhibitor	Ketoconazole	Increased netu exposure AUC 1.8-■ fold, Cmax increased 1.3 fold	Not measured
CYP3A4 substrate	Dexamethasone	No effect	Dex exposure (AUC and Cmax) was significantly increased, ranging from 1.7-2.7 fold. Reduction in dexamethasone dose recommended
CYP3A4 substrate	Midazolam	No effect	Increase exposure (AUC) of approximately 2-fold
CYP3A4 substrate	Erythromycin	No effect	Increased exposure (AUC) approximately 30%
Others Co-administered	Palonosetron	No effect	No effect
Chemo-therapy CYP3A4 substrate	Docetaxel	Direct comparison not measured; no marked differences on rate and extent of absorption of netupitant compared to historical data	Increase in C _{max} by ■ and AUC _{0-t} by 37%
Chemo-therapy CYP3A4 substrate	Etoposide		Slight increases in exposure (approximately 21% for AUC _{0-t}). C _{max} not changed
Common chemo-therapy agent	Cyclophosphamide		No consistent differences between treatments were shown.

QT 연장

- 건강한 사람을 대상으로 한 임상시험에서 네투피탄트 200mg 또는 600mg을 팔로노세트론 0.5mg 또는 1.5mg과 병용으로 경구투여한 경우 심전도에 임상적으로 중요한 영향은 없었다.

NETU-07-07

- 시스플라틴 기반의 HEC 시험의 주요 핵심임상시험으로 HEC를 투여받는 환자에서 팔로노세트론 0.5mg 단일제 투여군과 비교하여 팔로노세트론에 병용투여하는 네투피탄트 용량별 기여효과를 확인할 수 있는 우월성 임상시험이다.
- 동 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 더미, 병렬군, 단일 주기 시험, 성별로 계층화된 시험이었다. 팔로노세트론 캡슐(0.50mg)과 함께 투여한 다른 경구 네투피탄트 (100mg, 200mg, 300mg), 경구 팔로노세트론(0.50mg)을 각각 투여하고 텍사메타손을 함께 투여하였다. 탐색적 목적으로 온단세트론 및 텍사메타손과 함께 투여된 아프레피탄트와의 추가군이 포함되었다.
- 일차 유효성 평가변수인 전체기(0-120시간)중에 완전 반응을 보인 환자의 비율은 단독 팔로노세트론 군에서 76.5%였고 네투피탄트 100mg, 200mg, 300mg 군에서 각 87.4%, 87.6%, 89.6%이었고, 단독 팔로노세트론 군에 비해 유의하게 우월하였다(네투피탄트 100mg, 200mg, 300mg 용량 군에서 각각 $p=0.018$, $p=0.017$, $p=0.004$). 단독 팔로노세트론 군과의 차는 10% 이상이었다(10.9%에서 13.2% 범위). 이 결과는 PP군과 민감도 분석에서도 동일한 경향을 보였다.
 - ***완전반응(CR)**이란 구토도 없고 구제 약물 복용도 하지 않은 것이다.
 - ***구토**란 하나 이상의 지속적 구토(위 내용물이 입을 통해 나오는 것) 또는 헛구역질(위의 내용물의 배출 없이 구토를 하려는 시도)을 말한다. 구토는 구토나 헛구역질이 적어도 1분 이상 멈춘 경우는 제외한다.
- 급성기 중 CR을 보이는 환자의 비율은 네투피탄트 300mg 군에서 가장 높게 관찰 되었으며(98.5%), 팔로노세트론 단일제와 비교시 8.8% 차이를 나타내었다($p=0.007$). 전체기간에서와 마찬가지로, 지연기에서의 결과는 팔로노세트론에 각 용량의 네투피탄트를 병용투여한 군과 팔로노세트론 단일제 투여군간의 차는 10.2%에서 11.1% 사이였으며 네투피탄트 병용투여군은 단독 팔로노세트론 군에 비해 유의하게 우월하였다($p \leq 0.018$).
 - 대조약인 팔로노세트론 0.5mg 캡슐은 HEC에 대한 임상시험(PALO-10-01)에서 팔로노세트론 IV 대비 안전반응을 보인 대상자 비율에 대하여 비열등함을 확인되었다.

NETU-08-18

- 안트라사이클린/시클로포스파미드-기반의 MEC에 대한 주요 핵심임상시험으로 MEC를 투여받는 환자에서 팔로노세트론 0.5mg 단일제 투여군과 비교하여 네투피탄트의 기여효과를 확인할 수 있는 우월성 임상시험이다.
- 동 임상시험은 네투피탄트와 팔로노세트론(300/0.50mg) 병용투여와 경구 팔로노세트론0.50mg 캡슐에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다국가, 무작위배정, 이중 눈가림, 이중 더미, 병렬군, 계층화된 반복 주기 우월성시험이다. 층화인자는 연령계층과 지역이었다. 1주기 완료한 환자는 반복 주기에 대하여 참여할 수 있었다.
- 일차평가변수로 1주기에서 지연형 단계 (25-120시간)에서의 CR 측면에서 FDC의 단독 경구 팔로노세트론에 대한 1주기의 지연기($p=0.001$), 급성기($p=0.047$), 전체기간($p=0.001$)에서 우월성을 보였다.
 - 대조약인 팔로노세트론 0.5mg 캡슐은 MEC에 대한 임상시험(PALO-03-13)에서 팔로노세트론 IV 대비 급성기에서의 안전반응을 보인 대상자 비율에 대하여 비열등함을 확인되었다.

NETU-10-29

- NETU-10-29는 MEC 및 HEC에 대한 시험약의 안전성을 뒷받침하는 임상시험이며, 탐색적으로 확인한 MEC 또는 HEC 초기 및 반복투여시 유효성을 뒷받침 한다.

- 동 임상시험은 안전성을 평가하고 고정용량복합제와 아프레피탄트+팔로노세트론의 유효성을 설명하는 다국적, 무작위배정 활성 대조, 이중 눈가림, 이중 맹검, 비균형 (3:1), 병렬군, 계층화된 반복 주기 시험이다. 이 시험은 화학요법 구토 유발성 상태 및 성별로 층화됐다.
- HEC와 광범위한 MEC를 받는 환자들에서 아프레피탄트+팔로노세트론에 대한 고정용량복합제 유효성은 일차 평가변수가 아니었지만 텍사메타손과 병용하는 고정용량복합제는 아프레피탄트+팔로노세트론에 비해 초기 및 반복적 항암화학요법에서 지연기, 급성기, 전체기간 중 구역 및 구토예방에 높은 반응률을 보였다. 구토유발정도에 따라 비교해보면, 완전반응과 유의한 구역증상을 나타내지 않은 환자들의 비율은 MEC에서는 고정용량복합제군과 아프레피탄트+팔로노세트론 군이 서로 비슷하였고 HEC에서는 아프레피탄트+팔로노세트론을 투여받는 환자에서 지연기 및 전체기간 중 반응률이 더 낮았다.

PALO-10-01

- PALO-10-01은 심한 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 팔로노세트론 경구 0.50mg이 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대하여 팔로노세트론IV 0.25mg 투여군 대비 비열등함이 확인되었다(투여군간 차이의 양측검정 99% 신뢰구간(99% CI: -2.74%, 9.17%), 마진 -15%)

안전성

- 안전성은 28개의 임상 시험에서 평가되었고 3000명 이상의 암 환자가 2상 및 3상 프로그램에 참여하였다.
- 네투피탄트 300mg과 팔로노세트론 0.50mg의 복합제는 초기 및 반복 주기 시험에서 안전성 및 내약성 양호한 편이었다. 이상반응, 중대한 이상반응, 사망 및 중단환이 비슷한 빈도로 암환자의 네투피탄트/팔로노세트론과 팔로노세트론 단독군에서 보고되었다.
- 반복투여 주기 이후에 이상반응의 증가는 관찰되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 부작용 사례는 화학요법제 또는 기저질환(악성 종양)과 연관된 것들이었다. 2%이상의 네투피탄트/팔로노세트론 및 팔로노세트론 환자들에게서 두통과 변비가 약물이상반응으로 보고되었다.
- QT 연장시험에서 네투피탄트와 팔로노세트론의 복합제가 안전하고 효과적이며, 건강한 남성 및 여성 지원자들에게 투여 되었을 시에 심박수, PR 및 QRS 간격 기간, 심장 형태학 또는 심장 재분극에 대해 임상적으로 중요한 영향은 미치지 않았다.

신청 효능효과 및 용법용량의 타당성

- 중등도 또는 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방에 대하여 네투피탄트/팔로노세트론 300/0.5mg의 안전성 및 유효성을 뒷받침하기 위한 자료로서 핵심임상시험 4건(제2상 1건(NETU-07-07) 제3상 3건(NETU-08-18, NETU-10-29, PALO 10-01))으로 검토하였다.
 - NETU-07-07 : HEC, 네투피탄트/팔로노세트론 우월성 시험, 단일주기
 - NETU-08-18 : MEC, 네투피탄트/팔로노세트론 우월성 시험, 단일 및 반복주기
 - NETU-10-29 : MEC 및 HEC, 네투피탄트/팔로노세트론 안전성 시험, 단일 및 반복주기
 - PALO-10-10 : HEC, 알록시주 및 알록시캡슐, 비열등성시험, 단일주기
- HEC 및 MEC를 투여받는 환자에서 네투피탄트가 고정용량복합제에 기여하는 효과를 확인할 수 있었으며, 동 환자에서 시험약의 유효성 및 안전성이 예측된다.

- NETU-07-07은 심한 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 네투피탄트-팔로노세트론 300mg/0.5mg이 단독 경구 팔로노세트론 0.5mg에 대하여 전체기간(p=0.004), 급성기(p=0.007), 지연기(p=0.018)에서 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대한 우월성이 확인되었다.
- NETU-08-18은 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 네투피탄트-팔로노세트론 300mg/0.5mg이 단독 경구 팔로노세트론에 대한 1주기의 지연기(p=0.001), 급성기(p=0.047), 전체기간(p=0.001)에서 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대한 우월성이 확인되었다.
- PALO-10-01은 심한 구토 유발성 항암 화학요법제를 투여받는 암 환자에서 팔로노세트론 경구 0.50mg이 완전 반응을 보인 대상자 비율에 대하여 팔로노세트론IV 0.25mg 투여군 대비 비열등함이 확인되었다(투여군간 차이의 양측검정 99% 신뢰구간(99% CI: -2.74%, 9.17%), 마진 -15%)

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- AKYNZEO (netupitant and palonosetron) capsules 미국 (2014.10.10. 허가)
- Akynzeo 300mg/0.5mg hard capsule 유럽연합 (2015.05.27. 허가)

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 알록시주, 에멘드캡슐80mg, 에멘드캡슐12mg, 조프란정4mg등

구분	신청사항	기허가품목		
제품명	아킨지오캡슐	알록시주(팔로노세트론염산염)	에멘드캡슐80밀리그램 에멘드캡슐125밀리그램	조프란정4밀리그램(염산온단세트론이수화물)
주성분	1캡슐 중 네투피탄트 300mg 팔로노세트론염산염 0.56mg (팔로노세트론으로서 0.5mg)	이 약 1mL 중 팔로노세트론염산염 (팔로노세트론으로서)	아프레피탄트	염산온단세트론이수화물 (온단세트론으로서)
효능효과	1. 중등도 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형의 구역 및 구토의 예방 2. 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방	성인 1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방 2. 중등도의 구토 유발성 항암 화학요법제의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 지연형 구역 및 구토의 예방	1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토 (CINV)의 예방 다른 항구토제와 병용하여 다음과 같은 경우에 투여한다. - 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 (HEC) (예, 고용량의 시스플라틴)의 초기 및 반복 치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의	1. 주효능 효과 세포독성을 유발하는 화학요법 또는 방사선요법에 의한 구역과 구토, 수술후 구역과 구토의 예방 및 치료

구분	신청사항	기허가품목	
	<p>3. 수술 후 24시간까지의 구역 및 구토의 예방</p> <p>4. 수술 후 구역 및 구토의 치료</p> <p>소아</p> <p>1. 중등도와 심한 구토 유발성 항암 화학요법의 초기 및 반복적인 치료에 의해 유발되는 급성 구역 및 구토의 예방</p>	<p>예방</p> <p>- 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법 (MEC) 의 초기 및 반복 치료에 의한 구역 및 구토</p> <p>의 예방</p> <p>2. 사용 한계</p> <p>이 약은 만성 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다. 이 약의 장기 사용은 권장되지 않</p> <p>는다 (사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조).</p>	

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)씨제이헬스케어	허가일	2018.06.28
제품명	아킨지오캡슐	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성 관리 계획 (ver. 1.0)
주성분 및 함량	경질캡슐 이 약 1캡슐(659밀리그램) 중 네투피탄트정 중 네투피탄트 300mg 이 약 1캡슐(659밀리그램) 중 팔로노세트론연질캡슐 중 팔로노세트론염산염 0.56mg(팔로노세트론으로서 0.5mg)		
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		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> 아나필락시스 또는 아나필락시스양 반응 및 쇼크를 포함한 심각한 과민반응 심각한 변비 (팔로노세트론) 	- 일반적인 약물 감시 활동 - 시판후 조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> QT/QTc 기간 연장 경련(팔로노세트론) 세로토닌 증후군 	- 일반적인 약물 감시 활동 - 시판후 조사 ※QT/QTc 기간 연장 및 심	첨부문서

<p>(팔로노세트론)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 간 아미노기 전환효소(transaminase) 증가 ▪ 기형 유발 작용 ▪ CYP3A4 억제제 및 유도제 상호 작용 (네투피탄트) ▪ CYP3A4 기질의 상호 작용 (코르티코스테로이드 및 benzodiazempine 등) (네투피탄트) ▪ 인지질증 (네투피탄트) ▪ BCRP 기질의 상호 작용 가능성 (네투피탄트) ▪ UGT-2B7 기질의 상호 작용 가능성 (네투피탄트) ▪ P-gp 기질의 상호 작용 가능성 (네투피탄트) 	<p>장 약물이상반응, 세로토닌 증후군의 경우 별도의 체크리스트를 통해 심층적, 집중적 추적 조사 계획</p> <p>※각 증례별 검토를 통한 임신, 출산, 신생아 관련(해당시) 사후 추적 정보 수집</p>	
<p>3. 중요한 부족정보</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 임신부 및 수유부 영향 ▪ 생식 능력 영향 ▪ 혈액 투석중인 말기 신질환 환자 대상 영향 ▪ 중증의 간 기능 장애 환자 영향 ▪ 소아에 대한 영향 	<ul style="list-style-type: none"> - 일반적인 약물 감시 활동 - 시판후 조사 	<p>첨부문서</p>

▪ 75 세 이상의 환자에 대한 영향		
-------------------------	--	--

- * 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)