

	 아킨지오 캡슐 (네투피란트, 팔로노세트론염산염)
	
[효과·약물 및 그 분해]	

- 이 약 1 캡슐(699 밀리그램) 중
 - 유효성분 : 팔로노세트론염산염 (염류) 0.56mg(팔로노세트론으로서 0.5mg)
 - 네투피란트 (염류) 300.0mg
 - 기타:칼슘염,미칼슘염,클로르소, 베타유리칼스테로이드, 코비돈, 코르티코스테로이드나트륨, 아산황구소, 푸미코산스테아릴나트륨, 스테아린산마그네슘, 글리시올코노프틸포스포리베이트, 글리린 (주수술), 글리콜리세아디올레이트, 정제수, 부틸히드록시나톨, 셀라틴, 스토비콜레스테롤산염, 산티타닌, 경질캡슐

- [성상]
 - 유크색의 도사리가 있는 반원형 일형의 정제 37와 2개가 있으며 노란색의 내용물을 함유한 불투명한 빛은 노란색의 일형 또는 타원형의 경질캡슐 1개가 들어있는, 상부 감색, 하부 흰색의 경질캡슐
 - [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·용법]
 - 성인
 - 화학요법 시작 및 시간 전에 이 약 캡슐을 투여한다.
 - 이 약과 엑시메타손을 병용하여야 하는 경우 경구용 엑시메타손의 용량을 약 50 mg로 감소한다(시용상의 주의사항 5, 상호작용항 및 10, 진통제를 위한 정보 항 참조).
 - 이 약은 통째로 삼켜야 한다.
 - 이 약은 식이와 관계없이 투여할 수 있다.
 - 신약의 환자
 - 경증 내지 중등증의 신장애 환자에서 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 신장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에서 대량 임상 자료는 없으므로 이 약의 사용을 피한다.
 - 간장애 환자
 - 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~에서) 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score ≥9)에 대한 임상 자료는 제한적이므로 이러한 환자에게 이 약을 투여 시 주의해야 한다.
 - [시용상의 주의사항]
 - 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 1. 이 약 및 구성 성분에 과민증이 있는 환자
 - 2. 일부 약, 일부 및 수유부에 대한 투여 할 참조
 - 3. 과당 불내성(intucose intolerance), 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 백당뇨병(당뇨병(sucrose-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. 반복 비역이 있거나, 이 급성 정 폐색의 징후가 있는 환자(사, 일반적 주의 항 참조)
 - 3. 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin noreadrine reuptake inhibitors, SNRI) 등을 투여받고 있는 환자(사, 일반적 주의 항 참조)
 - 4. QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 병용하여야거나, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 수 있는 기능90이 있는 환자(사, 일반적 주의 항 참조)
 - 5. 중증의 간장애 환자(Child-Pugh 점수 ≥8)(이러한 환자에서 자료가 제한적이다.)
 - 6. CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역에 좁은 작용(시클로소프린, 타크로리무스, 시클루리무스, 이베클리무스, 알렌라판, 디페로그라민, 에크로그라민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등을 투여하는 환자
 - 7. CYP3A4의 기질인 화학요법제(다세탈린 등)를 이러한 기간 등을 투여하는 환자
 - 8. 중증 신장애 환자 및 혈액 투석이 필요한 말기 신질환 환자(임상 자료가 없다.)
 - 9. 75 이상 고령자(이 약의 반감기가 길고, 투여경험이 제한적이므로 신중히 투여하여야 한다.)
 - 10) 혈류나 중추 과민반응이 있는 환자(이 약은 중추서 유래한 세시니즘을 일부 침투하고 있다. 과민반응의 징후를 면밀하게 모니터링하여야 한다.)
 - 3. 이상작용
 - 1. 이 약에 대한 안전성은 3건의 임상시험, 혈성체조 임상시험에서 최소 15주기 이상 중등도 또는 심한 구토 유발성 항암 화학요법용 투여받은 환자 1169명을 대상으로 평가되었다. 이 약을 투여한 환자에서 흔하게 발생한 이상작용반응은 두통(3.8%), 변비(3.0%), 피로(2.2%)였다. 중대한 이상작용반응은 없었다. 경구 팔로노세트론 0.5mg 단독투여에 비해 이 약 투여 시 더 높은 빈도로 발생한 이상작용반응은 다음의 표와 같다. 빈도는 매우 흔하게는 1/10), 흔하게는 1/100, 1/1000, 드물게는 1/1,000, 1/1,000, 1/10,000를 포함하여 매우 드물게(1/10,000)로 분류하였다.

기관지	발현 빈도	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 침식				방광염
혈액 및 림프계			호중구 감소증, 백혈구 증가증	백혈구 감소증, 림프구 증가증
대사 및 영양계		식욕 감퇴		지질불평형
정신계		불안증		금성 정신병, 기분 변화, 수면장애
신경계	두통	어지러움		감각 저하
안과계				결막염, 시야 초점
귀 및 미로장애			한기증	
심장계		1도 방실택진, 심근증, 전도 장애		부정맥, 2도 방실택진, 각자단(Bundle branch block), 심오면 기능부전, 심근 허혈, 심실 기능의 수
혈관계			고혈압	저혈압
호흡기, 흉부, 중추부			결막염	
소화계		변비	복부 팽종, 설사, 소화 불량, 고창, 구역	연하근란, 설태
피부 및 피하 조직			발모증, 두드러기	

근골격 및 연골 조직			요통
연반 장애 및 투여 부위	미로	두기려증	얼갈, 비 심상성 흉통, 이각 이상
진사치		간 트랜스아미나제증가, 혈청 ALP 증가, 혈청 크레아티닌 증가, 심전도 ST 부분 억제, 심전도 ST-T* 구간 이상, 트로포닌 증가	혈청 빌리루빈 증가, 혈청 크레아티닌 인산화혈장요소 증가, 심전도 ST 부분 억제, 심전도 ST-T* 구간 이상, 트로포닌 증가

이 약이 보조된 이상작용 반응을 겪은 경우 팔로노세트론 단일제에서 보고된 빈도와 유사하였으므로 네투피란트 또는 이 약의 새로운 구성성분에 기하여 흔하게 보고된 이상작용 반응을 앓았다. 는 부종, 호르몬관 및 근육통은 이 약에서 보고되지 않았으나, 경구 팔로노세트론에서 이상작용으로 보고되었다. 다른 이상작용 반응을 흔하지 않게 보고 되었다. 팔로노세트론 투여자의 시판후 보고서에 아나필락시스, 아나필락시스(알)병증이 모두 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 모니터링하여야 한다. 팔로노세트론 0.75mg을 투여했을 때通便 약물이 있는 변비에 인하여 입원 및 필요한 시제들이 있었다.
 - 2) 세로토닌중추군: 5-HT₃ 길항제에 단독 또는 다른 세로토닌성 약물(선택적, 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI) 포함)과 병용투여시 세로토닌중추군이 방성되는 것으로 보고되었다. 세로토닌중추군 증상에 대하여 적절한 관심이 권장된다.
 - 3) QT 연장: 3건장 원인이 다른 불로 대상으로 한 임상시험에서 네투피란트 200mg 또는 600mg을 팔로노세트론 0.5mg 또는 1.5mg과 각각 병용으로 경구투여한 경우 심전도상 임상적으로 중요한 영향은 없었다. 위약과 가짜처리를 포함한 QTc 간격의 평균증가치는 7.0m초(200% 신장군)와 8.8m초(300mg 팔로노세트론 600mg 및 팔로노세트론 1.5mg)를 투여 후 16 시간 후 관찰되었다. 위약과 가짜처리를 포함한 QTc 간격의 평균증가치의 85% 신장군에서의 실험은 시험의 시작 후 2주에 걸쳐 지속적으로 모두 10mg 이내였다. 그러나, 이 약이 5-HT₃ 길항제를 함유 함으로 QT 간격을 연장시키는 약물의 위험을 증가시킬 수 있다하여, 이 약 간격이 연장되어 있거나 연장될 가능성이 가진 환자에게 투여시 주의하여야 한다. QT 간격 연장, 빈맥, 빈혈 이상, 돌발성 심방전, 심박, 혼란등도 이상의 어떤 다른 기저병이 있는 환자, 특히 부형적 약품 복용 환자, 기타 QT 간격 연장이 나타낸 환자에게 이상을 조처하는 약물을 복용하는 환자 등 지질불평형 및 제아노칼슘염은 이 약 투여 전 더 신중하게 한다.
 - 4) 이이 화학요법제를 투여한 후 구토약제에 대하여나 치료에 이 약을 투여하지 않는다.
 - 5) CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역에 좁은 작용(시클로소프린, 타크로리무스, 시클루리무스, 이베클리무스, 알렌라판, 디페로그라민, 에크로그라민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등을 투여하는 환자)을 병용 투여 시 주의하여야 한다. (5, 상호작용 항 참조) 또한 네투피란트는 중등도의 CYP3A4 지해제(아보르 CYP3A4의 기질인 화학요법제(다세탈린 등)의 노출도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 이러한제들 중의 CYP3A4의 기질인 화학요법제의 독성을 모니터링해야 한다. 그리고 네투피란트는 CYP3A4 대사에 의해 합성되지는 화학요법제의 효과에 영향을 미칠 수 있다.
 - 6) 이 약은 완전 및 기 조직에 중등도의 영향이 있다. 이 약을 복용 시 어지러움, 출혈, 피로가 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타날 경우 투여시 중단 또는 휴함이 수반되는 기계를 조작하지 않도록 주의해야 한다.
- 5. 상호작용
 - 1. 이 약을 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 네투피란트 혈중 농도가 상승할 수 있고, CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 네투피란트 혈중 농도가 감소하여 약효가 감소할 수 있다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되는 약물과 병용 투여 시 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 네투피란트는 사람에서 주로 CYP3A4를 매개로 한 대사를 통해 제거되며, 신장으로 미미한 양이 배설된다. 사람에게서 300mg의 용량으로 투여 시 네투피란트는 CYP3A4의 기질이며, 중등도의 약제이다. 팔로노세트론은 신장 및 다양한 CYP 효소를 매개로 한 대사경로를 통해 제거된다. 팔로노세트론은 주로 CYP2D6로 대사되며, CYP3A4, CYP2A2 등중중으로 일부 기여한다. *in vitro*실험결과에 근거하여 팔로노세트론은 임상적으로 관련있는 농도에서 cytochrome P 400 등중중효소를 억제하거나 유도하지 않는다.
 - 2. 경구 네투피란트 및 경구 팔로노세트론 병용시 임상적으로 관련있는 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.
 - 3. CYP3A4 기질들의 상호작용
 - ① 택시메타손
 - 네투피란트 300mg을 택시메타손 요법(일 20mg, 2~4일 8mg 1일 2회)과 병용투여 시 택시메타손의 노출도가 시간 및 용량의존적으로 유의하게 증가하였다. 네투피란트 300mg과 병용 투여 시 택시메타손의 AUC₀₋₁₂ (Day 1), AUC₀₋₈ (Day 2), AUC₀₋₈ 및 AUC₀₋₈ (Day 4) 2배로 증가하였다. 택시메타손과 병용투여시 네투피란트의 약동학적 특성은 변하지 않았다. 따라서 경구 택시메타손을 이 약과 병용 투여 시 택시메타손 용량을 약 50%로 감소할 것을 권장한다.
 - ② 화학요법제 (다세탈린, 에도시비, 사이클로포스파이드)
 - 이 약과 병용 투여 시, 에도시비 및 에크로시비의 노출이 각각 37%, 2% 증가하였다. 이러한 효과는 사이클로포스파이드를 네투피란트와 병용 투여 시 일관성있게 나타나지 않았다.
 - ③ 경구말약
 - 이 약을 에티나스트로이드를 60mg 및 리노보게스트렐 300mg과 병용 투여 시, 에티나스트로이드들의 AUC에는 유의한 영향이 없었으며, 리노보게스트렐은 AUC가 1.4배 증가하였다. 따라서 임상적으로 호르몬 피임약의 효과에 영향을 미칠 가능성이 낮다. 네투피란트 및 팔로노세트론의 약동학 특성에도 유의한 변화는 나타나지 않았다.
 - ④ 에라스토마아신 및 미다돌람
 - 네투피란트와 병용 투여 시 에라스토마아신 및 미다돌람의 노출도는 각각 약 1.3배 및 2.4배 증가하였다. 네투피란트의 약동학 특성은 에라스토마아신 및 미다돌람 병용 투여한 일형 환자에서 흔하게 발생한 이상작용반응은 두통(3.8%), 변비(3.0%), 피로(2.2%)였다. 중대한 이상작용반응은 없었다. 경구 팔로노세트론 0.5mg 단독투여에 비해 이 약 투여 시 더 높은 빈도로 발생한 이상작용반응은 다음의 표와 같다. 빈도는 매우 흔하게는 1/10), 흔하게는 1/100, 1/1000, 드물게는 1/1,000, 1/1,000, 1/10,000를 포함하여 매우 드물게(1/10,000)로 분류하였다.
 - 4. 다른 약물들이 이 약의 약동학적 미치는 영향
 - 네투피란트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에 CYP3A4 활성을 억제하거나 유도하는 약물을 병용투여하는 경우 네투피란트의 혈중농도가 영향을 받을 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸)와의 병용 투여 시 주의하여야 하며, 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신)와의 병용 투여는 피해야 한다.
 - ① 케토코나졸 : 이 약물 케토코나졸과 병용 투여 시 이 약의 단독 투여와 비교하여 네투피란트의 AUC가 1.8배, C_{max}는 1.3배가 증가하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에 미치는 영향은 미치지 않았다.
 - ② 리팜피신 : 이 약물 리팜피신과 병용 투여 시 네투피란트의 AUC는 5.2배, C_{max}는 2.6배 감소하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에 미치는 영향이 없었다.
 - 5. 이 약은 P-gp 기질인 약물과 상호작용 가능성이 낮은 것으로 예측된다. 네투피란트는 P-gp의 기질이 아니다. 다극성을 12일 투여하는 요법에서 62명 네투피란트를 투여 시 다극성의 약동학에 영향을 미쳤다.
 - 6. 일부 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 실시해야하며, 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안과 이 약 투여 종료 시점으로부터 1개월 동안 효과적인 피임을 해야한다.
 - 2) 일부
 - 이 약은 일부에서 투여해서는 안된다. 네투피란트
 - 간장애는 건강한 자환자와 비교하여 팔로노세트론의 총 전신 청소율이 유의한 영향을 미치지 않았다. 팔로노세트론의 말단 소실반감기 및 평균 전신 노출량이 중증 간장애 환자에서 높았으나, 용량 감량이 필요하지는 않다.
 - 3) 수유부
 - 니투피란트 또는 팔로노세트론이 사람 우유 중으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하거나 투여 종료 시점으로부터 1개월이 경과할때까지 수유를 중단해야 한다.
 - 4) 생식능
 - 네투피란트
 - 동물시험에서 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.
 - 팔로노세트론
 - 랫에서 정제한 생식의 번식실험이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 용량할 조절할 필요는 없다. 75세 이상 고령자에서의 투여 경험은 제한적이고, 이 약의 반감기가 길기 때문에 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여에의 대처

이 약의 임상시험(사람에서 네투피란트 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, 일반적임 보조적인 치료 후 모니터링을 실시한다. 이 약의 구토 방지 효과로 인해 약인증을 통한 구토 유도도 효과적일 것을 수 있으며, 이 약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 팔로노세트론 및 네투피란트의 분포용량이 크기 때문에 투석은 과량투여시 효과적이지 않은 치료가 아니다.

10. 진통제에 대한 정보

1) 약리작용

네투피란트는 강력한 P/neurokinin 1 (NK1) 수용체의 선택적 길항제이다. 팔로노세트론은 간장애 환자에서 5-HT₃ 수용체 길항제로, 다른 수용체에 대해서는 친화력이 거의 없다. 화학요법에 투여하는 소장의 장크롬친화성 세포로부터 세로토닌의 분비를 자극함으로써 구토약제로 유효하고, 반비례 세로토닌은 미주 신경에 위치해 5-HT₃ 수용체를 자극하여 구토 반사가 발생한다. 지연형 구토는 substance P에 의한 tachykinin에 NK1 수용체 (중추 및 말초 신경계)에 광범위하게 분포된 활성화와 관련되어 있다. *in vitro* 및 *in vivo*시험에서 나타난 바와 같이, 네투피란트는 substance P 매개 반응을 억제한다. 네투피란트는 300mg 투여 후 6, 24, 48, 72, 96시간이 경과한 시점에서 신트세에서의 NK1 수용체 점유율이 92.5%, 86.5%, 85.0%, 78.0%, 76.0%로, 혈약-1/2 장벽을 통과하는 것으로 나타났다.

2) 약독학 정보

① 흡수

② 배설

네투피란트의 사람에서의 절대 생체이용률은 저라는 없다. 네투피란트 정맥주사 제제를 사용한 두 건의 시험치료를 근거로 했을 때, 사람에서의 생체이용률은 60%를 초과할 것으로 예상된다. 네투피란트의 단일 투여시험에서, 투여 후 16분부터 34시간 사이에 혈중 농도가 C_{max}가 추정되며, 1차 흡수 용량을 나타냈으며, 약 5시간 후 C_{max}(최고혈중농도)에 도달하였다. 10mg-300mg 투여시 장벽에 관계에 비해 더 높은 수준의 C_{max} 증가가 관찰되었으며, AUC(A12)는도 극신속과 일치하여 이러한 현상이 관찰되었다. 네투피란트 300mg과 629mg의 건강한 사람에게 경구로 단독 투여 시 C_{max}는 486±268 ng/mL(평균±표준편차), T_{max}(최대농도 도달시간) 중앙값은 5.25시간, AUC는 15,032±15,898 ng·h/mL이었다. 여성과 남성에 비해 네투피란트 노출도가 높은 것으로 나타났다. C_{max}는 1.3배, AUC는 1.02배, 반감기는 1.36배 증가한 것으로 나타났다. 과량투여 시 후에는 AUC₀₋₁₂는 C_{max}는 각각 1.1배, 1.2배 증가하였다.

③ 팔로노세트론

- 팔로노세트론 경구 투여 후 절대 생체이용률은 약 97%이다. 건강한 사람에게서 3.0~80 µg/kg의 용량을 경구로 단독 투여 시 평균 C_{max} 및 AUC₀₋₁₂는 투여량에 비례하는 것으로 나타났다.
- 309명의 건강한 남성 및 여성을 대상으로 팔로노세트론 0.5mg을 경구로 단독 투여 시, C_{max}는 0.81±1.66 ng/mL (평균±표준편차), T_{max}는 5.1±1.7시간이었다. 여성(여성의 경우, 남성(18명과 비교할 때 평균 AUC는 35%, 평균 C_{max}는 26% 더 높았다. 12명의 일한자에서 화학요법 시작 1시간 전에 팔로노세트론 0.5mg을 투여시, C_{max}는 0.93±0.30 ng/mL, T_{max}는 5.1±5.94시간이었다, AUC는 건강한 사람에 비해 30% 더 높았다. 고지혈치치는 경구 팔로노세트론의 C_{max} 및 AUC에 영향을 미치지 않았다.

④ 분포

⑤ 안전성

임한자를 대상으로 300mg을 경구로 단독 투여 시, 네투피란트의 분포는 2-compartment 모델을 나타냈으며, 중심 구획의 분포용량이 컸으며(48L), 전신 청소율의 중앙값은 20.5 L/h였다. 네투피란트 및 그 주요 대사체 M1 및 M3이 10~1500ng/mL 농도범위에서 단백결합률은 99%를 초과하였으며, 주요 대사체 M2은 97%를 초과하였다.

⑥ 팔로노세트론

팔로노세트론의 분포용량은 약 8.3±2.5 L/kg 로 나타났다.예, 약 62%의 팔로노세트론이 혈장단백질에 결합되는 것으로 확인되었다.

⑦ 대사

⑧ 네투피란트

사람에서 네투피란트를 30mg 이상 투여 시 발견된 대사체는 3가지였다(다세탈린 유도제 M1, N-산화 유도제 M2, OH-메틸 유도제 M3). *in vitro* 대사 실험에 의해 CYP3A4와 상대적으로 관련 지는 것지만 CYP2D6와 CYP2C3가 네투피란트의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 네투피란트 300mg을 단독 투여한 후 96 시간 동안 관찰했을 때, 평균 혈장 네투피란트/혈장 방사선 비율은 0.13~0.49였다. 투여 후 24시간이 경과한 시점부터 감소했으며 이는 네투피란트가 빠른 속도로 대사됨을 의미한다. 환자에서 대사체 M1, M2, M3의 평균 C_{max}는 각각 0.49%, 11%, 47% 및 16%였고, AUC는 각각 0.04%, 23%, 14%, 33%로 M2의 AU C가 가장 낮았다. 동물 실험학 모델 시험 결과 M1, M2, M3 대사는 모두 활성이 있는 것으로 나타났으며, M3가 활성이 가장 높았고, M2가 가장 낮았다.

⑨ 팔로노세트론

팔로노세트론은 다양한 경로를 통하여 소변되어 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 비독을 지닌다. *In vitro* 대사 실험 결과, CYP2D6 및 CYP2C6이 이 모든 소변으로 CYP3A4 및 CYP1A2가 팔로노세트론의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 그러나 CYP2D6의 빠른 대사군(extensive metabolizer)과 느린 대사군(poor metabolizer) 2개 집단에서 CYP3A4에 의한 약동학적 특성 차이는 없었다.

⑩ 배설

이 약 단독투여 시 네투피란트는 multi-exponential하게 소변되는데, 일한자의 경우 절반기 반감기가 88시간에 달한다. 네투피란트의 제거 속도 인자는 치료하는 비독은 크지 않다. 경구 투여 시 소변에서 미변화되는 투여량의 1% 미만만이 있는 비독을 지닌다. 소변 및 대변에서의 방사는 최소량은 각각 총 3.95%, 70.7%로 나타났다. [14C]로 표지된 네투피란트를 경구 투여시 방사능의 약 50%가 투여 후 120 시간 내에 소변 및 대변에서 회수되었다. 이 두 가지 경로를 통한 배설은 투여량로부터 29~30%이 경과하면 완료되는 것으로 추정된다.

⑪ 팔로노세트론

경구로 0.75mg의 [14C]로 표지된 팔로노세트론을 6명의 건강한 사람에게 단독 투여한 결과, 전체 방사능의 85%~93%가 소변으로, 5~8%가 대변으로 배설되었다. 소변에서 미변화되는 투여량의 약 40%였다. 팔로노세트론 0.5mg 캡슐을 단독 투여시 건강한 사람에게 말단 소실반감기는 37±12시간 (평균±표준 편차)였으며, 일한자의 방사는 48±594시간이었다. 건강한 사람에게 팔로노세트론 0.75mg을 단독 정맥주사 시 총 전신 청소율은 180±35 mL/h/kg(평균±표준편차), 신장 청소율은 66.5±18.2 mL/h/kg였다.

⑫ 간장애 환자

⑬ 네투피란트

간장애 환자와 건강한 사람에서의 최고혈중농도 및 총 노출도는 간장애 및 건강한 자환자 모두에서 가결인의 변동성이 크지만, 건강한 자환자와 비교하여 경중(중등, 중등중(중등) 및 중등(중등) 간장애 시험대상자에서 증가되었다. 네투피란트와 비교하여 경중 간장애 환자에서 각각 11%, 28%, 19% 높았으며, 중등중 간장애 환자에서 70%, 88%, 143% 높았다. 그러므로 경중~중등중 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score ≥9)에 대한 자료는 제한적이다.

⑭ 팔로노세트론

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

⑮ 신장애 환자

⑯ 네투피란트

신장애 환자에서 네투피란트에 대한 연구는 수행되지 않았다. 흡분본문과 배설시험에서 네투피란트 관련 모든 약물은 중 농도 미만으로 배설되었으며, 네투피란트 용량의 1% 미만이 노출 미변화제로 배설되었으며로 인해 투여 시 네투피란트 또는 그 대사체들의 축적은 미미하다. 그리고 집단약동학시험에서 경중~중등중 신장애 환자의 네투피란트 약동학 파라미터와 신장애 환자의 자료는 상관관계가 없었다. 네투피란트는 중증 신장애 환자에서 평가된 바 없다. 팔로노세트론
경중~중등중 신장애 환자에서 팔로노세트론의 약동학 파라미터에는 유의한 영향을 미치지 않는다. 팔로노세트론 정맥투여 시 총 전신노출량은 중증 신장애 환자에서 건강한 자환자와 비교하여 약 28% 증가하였다. 집단약동학시험에서 크레아티닌 청소율이 감소한 환자에서도 팔로노세트론의 청소율이 감소하였으나, 이러한 감소는 팔로노세트론 노출에 유의한 변화를 일으키지 않았다. 그러나 네투피란트 및 팔로노세트론을 말기 신질환 환자(end-stage renal disease)에서 평가된 바 없다.

3) 임상시험 정보

이 약은 택시메타손과 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 구토 유발성 항암 화학요법제 (4-E) 시험

다기관, 무작위화된, 평형, 이중맹검, 대조 임상시험을 통해 시스플라틴(투여량 중앙값 75 mg/m²)을 포함한 항암 화학요법 치료를 받은 694명의 암환자를 대상으로 이 약과 경구용 팔로노세트론의 안전성 및 유효성을 비교하였다. 이 약(네투피란트 300mg 및 팔로노세트론 0.5mg)을 투여받은 환자 15명과 팔로노세트론0.5mg을 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 (네투피란트 300mg/팔로노세트론 0.5 mg) 엑시메타손 12 mg	엑시메타손 8 mg 1일 1회
팔로노세트론	팔로노세트론 0.5 mg 엑시메타손 20 mg	엑시메타손 8 mg 1일 2회

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

표. 시스플라틴 항암 화학요법제를 투여받은 환자군 반응비율

	이 약 (N= 135) %	팔로노세트론 0.5mg (N= 136) %	p-value
일차 평가 변수			
완전 반응			
전체기	89.6	76.5	0.004
주요 이차 평가 변수			
완전 반응			
금상기	98.5	89.7	0.007
치연기	90.4	80.1	0.018
구토 없음			
금상기	98.5	89.7	0.007
치연기	91.9	80.1	0.006
전체기	91.1	76.5	0.001
유익한 오심 없음			
금상기	98.5	93.4	0.050
치연기	90.4	80.9	0.004
전체기	89.6	79.4	0.021

금상기 시스플라틴 투여 후 0 ~ 24 시간

지연기 시스플라틴 투여 후 25 ~ 120 시간

전체기 시스플라틴 투여 후 0 ~ 120 시간

② 중등도 구토 유발성 항암 화학요법 (MEC) 시험

다기관, 무작위화된, 평형, 이중맹검, 혈성 대조 무일성 시험을 통하여 고형 악성종양 치료를 위해 인트라사이클린 및 시클로포스파이드 요법의 첫 번째 주기를 투여 받은 암환자를 대상으로 이 약과 팔로노세트론 0.5mg의 안전성 및 유효성을 비교하였다. 시험 당시 인트라사이클린-시클로포스파이드를 포함한 항암 화학요법은 중등도의 구토 유발성으로 분류되는 것으로 간주되었으나, 최근 3주기 개입이 이루어진 후에는 이들 제제 역시 심한 구토유발성 제제로 분류되지 않았다. 모든 환자들은 택시메타손을 투여하였다.

표. MEC 시험에서 경구 항구토제 투여요법

요법	1일차
이 약	이 약 1캡슐 (네투피란트 300mg/팔로노세트론 0.5mg) 엑시메타손 12mg
팔로노세트론	팔로노세트론 0.5 mg 엑시메타손 20 mg

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

총 1450 명의 환자에 이 약 n=725, 팔로노세트론 n=725가 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 환자의 신대에 따라 정량, 맞수 제한 없음)에 참여하였다. 총 907 명의 환자(62.3%)가 반복 주기 연장시험을 완료하였으며, 최대 주기는 8회였다. 총 724 명의 환자(99.9%)가 시클로포스파이드로 치료를 받았다. 모든 환자들은 추가적으로 독수비시스 (88.0%) 또는 에미바비(32.0%)를 투여받았다.