의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022.1.26.	접수번호	20210276267
신청구분		신약		
신 청 인 (회사명)		한국화이자제약(주)		
제 품 명		자비쎄프타주 2g/0.5g (세프타지딤/아비박탐)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		세프타지딤수화물·건조탄산나트륨, 아비박탐나트륨		
제조/수입 품목		□ 제조 ■ 수입	전문/일반	■ 전문 □ 일반
제형/함량		용액용분말주사제 / 1 바이알 3106.1 mg 중 세프타지딤수화물·건조탄산나트륨(EP) 2562.6 mg, 아비박탐나트륨(별규) 543.5 mg		
신청사항	효능효과	1. 적응증 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 다음과 같은 감염의 치료 • 복잡성 복강내 감염(cIAI) • 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) • 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 폐렴(HAP) 위에 명시된 감염과 관련이 있거나 관련이 의심되는 성인 균혈증 환자의 치료. 이 약은 치료 방법이 제한적인 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서, 호기성 그람-음성균으로 인한 감염의 치료에 사용할 수 있다. 항생제의 적절한 사용을 위한 공식 가이드를 고려해야 한다. 2. 유효균종 In vitro에서 세프타지딤/아비박탐에 감수성이 있는 병원균들에 대해, 임상시험을 통해 그 효과가 입증되었다. • 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균: *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca,*		

		Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa. • 복잡성 요로감염: 그람-음성균: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa.* • 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.* In vitro시험은 획득된 내성기전이 없을 경우, 이 약이 아래의 병원균들에 감수성이 있음을 시사하지만, 이 약에 승인된 효능·효과와 관련된 아래의 병원균들에 대한 임상적 효능은 확립되지 않았다. • 그람음성균: *Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.* In vitro 자료에서 다음의 병원균들은 이 약에 감수성이 없는 것으로 나타난다. *Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and methicillin-resistant), Anaerobes, Enterococcus spp., Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter spp..*
	용법용량	이 약을 치료 방법이 제한적인 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 호기성 그람-음성균으로 인한 감염의 치료에 사용하는 경우, 감염질환 관리에 적절한 경험이 있는 의사와 상담 후 사용이 권장된다. 1. 투여용량 1) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min을 초과하는 성인에 대한 용량 표1은 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min을 초과하는 성인에서의 정

맥투여 권장 용량이다.

[표1] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min[1]을 초과하는 성인에서의 투여 권장 용량

감염종류	세프타지딤/아비박탐의 투여용량	투여간격	주입시간	치료기간
복잡성 복강내 감염[2, 3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	5-14일
신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	5-10일[4]
원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴[3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	7-14일
위의 모든 감염 중 하나와 관련 있거나 관련이 의심되는 균혈증	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	치료 기간은 감염 부위에 따름
치료 방법이 제한적인 환자에서 호기성 그람-음성균으로 인한 감염[2,3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	감염의 중증도, 병원균 그리고 환자의 임상적 및 세균학적 경과에 따름[5]

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용
[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용
[4] 전체 치료 기간에는 이 약 정맥투여 후에 적절한 경구 요법이 포함될 수 있다.
[5] 14일을 초과한 이 약의 사용경험은 매우 제한적이다.

2) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에서의 용량

표2는 추정 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에게 권장되는 정맥투여 용량이다.

[표 2] 추정 크레아티닌 청소율1이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아

환자의 권장 용량

<table>
<tr><th>감염종류</th><th>연령군</th><th>세프타지딤/
아비박탐의
투여용량</th><th>투여간격</th><th>주입시간</th><th>치료기간</th></tr>
<tr><td rowspan="3">복잡성 복강내 감염[2,3]

또는

신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]

또는

원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴[3]

또는

치료 방법이 제한적인 환자에서 호기성 그람-음성균으로 인한 감염(LTO)[2,3]</td><td rowspan="2">생후 6개월 - 18세 미만</td><td rowspan="2">50 mg/kg/ 12.5 mg/kg - 최대 2 g/0.5 g까지</td><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td><td rowspan="3">복잡성 복강내 감염: 5-14일

복잡성 요로감염[4]: 5-14일

원내폐렴/ 인공호흡기 관련폐렴: 7-14일

LTO: 감염의 중증도, 병원균, 그리고 환자의 임상적 및 세균학적 경과에 따름[5]</td></tr>
<tr><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td></tr>
<tr><td>생후 3개월 - 6개월 미만[6]</td><td>40 mg/kg/ 10 mg/kg</td><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td></tr>
</table>

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

[4] 전체 치료기간에는 이 약 정맥투여 후, 적절한 경구투여 요법이 포함될 수 있다.

[5] 14일을 초과한 이 약의 사용경험은 매우 제한적이다.

[6] 생후 3개월 - 6개월 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.

2. 신장애

경증 신장애 환자(추정 CrCL: 50초과 - 80 mL/min이하)에서 용량 조절은 필요하지 않다.
표3은 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 성인에 대한 권장 용량조절 용량이다.

1) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여용량

[표3] 추정 크레아티닌 청소율[1]이 50mL/min이하인 성인에서의 투여 권장 용량

연령군	추정 CrCL (mL/min)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
성인	31-50	1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	0.75 g /0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한 말기신장질환(ESRD)		매 48시간마다	

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석에 의해 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.

표 4 및 표 5는 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 소아환자에 대한 연령군별 조절 권장 용량이다.

2) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 2세이상 소아 환자에서의 투여용량

[표 4] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min/1.73m^2이하인 소아 환자의 권장 용량

연령군	추정 크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73 m^2)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
2세 - 18세	31-50	25 mg/kg/	매 8시간마다	2시간

미만 소아 환자		6.25 mg/kg 부터 최대 1 g/0.25 g		
	16-30	18.75 mg/kg/ 4.75 mg/kg부터 최대 0.75 g/0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한 말기신장질환		매 48시간마다	

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석으로 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석 완료 후 이 약을 투여해야 한다.

3) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 2세 미만 소아 환자에서의 투여 용량

[표 5] 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73 m^2 이하인 소아 환자의 권장 용량

연령군	**추정 크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73 m^2)**	**세프타지딤/ 아비박탐의 투여용량[2]**	**투여간격**	**주입시간**
생후 3개월 - 6개월 미만	31-50	20 mg/kg/ 5 mg/kg	매 8시간마다	2시간
생후 6개월 - 2세 미만		25 mg/kg/ 6.25 mg/kg	매 8시간마다	
생후 3개월 - 6개월 미만	16-30	15 mg/kg/ 3.75 mg/kg	매 12시간마다	
생후 6개월 - 2세 미만		18.75 mg/kg/ 4.7 mg/kg	매 12시간마다	

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.

4) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 16 mL/min/1.73m^2 미만인 2세미만 소아환자의 권장 용량에 대한 정보는 충분하지 않다.

3. 간장애

		간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 4. 투여 방법 정맥주사용. 이 약 적절한 주입용량을 120분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 이 약 투여 전, 약의 재구성과 희석은 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.		
최종 허가 사항	허가일자	2022.12.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국: 최초 2015.2.25.(성인 cIAI, cUTI), 적응증 추가 2018.2.1.(성인 원내감염 폐렴), 2019.3.14.(소아 cIAI, cUTI) - 유럽: 최초 2016.06.24.(성인 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO), 적응증 추가 2020.10.22.(소아 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO), 적응증 추가2020.08.06.(성인 bacteraemia)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서		종양항생약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 서정원 주무관, 백주현 연구관, 김영림 과장 (기시) 권혁진 심사원, 강나루 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	안창수 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

1. 적응증

• 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 복잡성 복강내 감염(cIAI) 치료(메트로니다졸과 병용 가능)

• 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) 치료

• 18세 이상 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 치료

2. 유효균종

• 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균:

Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.

• 복잡성 요로감염: 그람-음성균:

Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa.

• 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균:

Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.

내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은

유효 균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.

○ 용법·용량

1. 투여용량

1) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min을 초과하는 성인에 대한 용량

표1은 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min을 초과하는 성인에서의 정맥투여 권장 용량이다.

[표1] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min[1]을 초과하는 성인에서의 투여 권장 용량

감염종류	세프타지딤/아비박탐의 투여용량	투여간격	주입시간	치료기간
복잡성 복강내 감염[2, 3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	5-14일
신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	5-14일[4]
원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴[3]	2 g/0.5 g	매 8시간마다	2시간	7-14일

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

[4] 전체 치료 기간에는 이 약 정맥투여 후에 적절한 경구 요법이 포함될 수 있다.

2) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에서의 용량

표2는 추정 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에게 권장되는 정맥투여 용량이다.

[표 2] 추정 크레아티닌 청소율[1]이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자의 권장

용량

감염종류	연령군	세프타지딤/아비박탐의 투여용량	투여간격	주입시간	치료기간
복잡성 복강내 감염[2,3] 또는 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]	생후 6개월 - 18세 미만	50 mg/kg/ 12.5 mg/kg - 최대 2 g/0.5 g까지	매 8시간마다	2시간	복잡성 복강내 감염: 5-14 일 복잡성 요로감염[4]: 5-14일
	생후 3 개월 - 6개월 미만[5]	40 mg/kg/ 10 mg/kg			

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

[4] 전체 치료기간에는 이 약 정맥투여 후, 적절한 경구투여 요법이 포함될 수 있다.

[5] 생후 3개월 - 6개월 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.

2. 신장애

경증 신장애 환자(추정 CrCL: 50초과 - 80 mL/min이하)에서 용량 조절은 필요하지 않다.

표3은 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 성인에 대한 권장 용량조절 용량이다.

1) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여용량

[표3] 추정 크레아티닌 청소율[1]이 50mL/min이하인 성인에서의 투여 권장 용량

연령군	추정 CrCL (mL/min)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
성인	31-50	1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	0.75 g /0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한		매 48시간마다	

	말기신장질환(ESRD)			

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석에 의해 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.

표 4 및 표 5는 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 소아환자에 대한 연령군별 조절 권장 용량이다.

2) 크레아티닌 청소율이[1] 50 mL/min/1.73m^2 이하인 2세이상 소아 환자에서의 투여용량

[표 4] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min/1.73m^{2}이하인 소아 환자의 권장 용량

연령군	추정 크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73 m^2)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
2세 - 18세 미만 소아 환자	31-50	25 mg/kg/ 6.25 mg/kg부터 최대 1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	18.75 mg/kg/ 4.75 mg/kg부터 최대 0.75 g/0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한 말기신장질환		매 48시간마다	

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.
[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석으로 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석 완료 후 이 약을 투여해야 한다.

3) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73m^2 미만인 2세미만 소아환자의 권장 용량에 대한 정보는 충분하지 않다.

3. 간장애
간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

4. 투여 방법
정맥주사용.

이 약 적절한 주입용량을 120분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다.
이 약 투여 전, 약의 재구성과 희석은 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

2) 세팔로스포린계열의 항생제에 과민반응이 있는 환자

3) 다른 유형의 베타락탐계열의 항생제(예: 페니실린, 모노박탐 또는 카바페넴)에 중증의 과민반응(예: 아나필락시스 반응, 중증의 피부반응)이 있는 환자

2. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

총 7건의 제2상 및 제3상 임상시험에서, 2,024명의 성인에 이 약(세프타지딤/아비박탐)이 투여되었다. 이 약 투여환자의 ≥ 5%에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 직접 쿰스검사 (Coombs direct test) 양성, 구역 및 설사였다. 구역과 설사는 대체로 경증 또는 중등도였다.

2) 이상반응 표

아래의 이상반응은 세프타지딤의 단독투여에서 보고되었거나, 이 약에 대한 제2상 및 제3상 시험에서 확인되었다. 이상반응은 빈도 및 기관계로 분류되었다.

빈도분류에는 이상반응과/또는 임상적으로 유의미할 수 있는 검사치 이상이 포함되었다.

[표 5] 기관계별 이상반응의 빈도

기관계	매우 흔하게 (1/10)	흔하게 (1/100 -< 1/10)	흔하지 않게 (1/1,000 -< 1/100)	매우 드물게 (< 1/10,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
감염		칸디다증(외음부 칸디다증 및 구강 칸디다증 포함)	Clostridioides difficile 대장염, 위막성대장염		
혈액 및 림프계	직접 쿰스 검사 양성	호산구증가증, 혈소판증가증, 혈소판감소증,	호중구 감소증, 백혈구 감소증, 림프구 증가증		무과립구증, 용혈성 빈혈
면역계					아나필락시스 반응
신경계		두통, 어지러움	지각이상		
위장관		설사, 복통, 구역, 구토	미각 이상		
간담도		알라닌아미노전이효소(ALT) 증가, 아스파르테이트아미노전이효소(AST) 증가, 혈중 알칼리 인산분해효소 증가,			황달

기관계	매우 흔하게 (1/10)	흔하게 (1/100 -< 1/10)	흔하지 않게 (1/1,000 -< 1/100)	매우 드물게 (< 1/10,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
		감마글루타밀전이효소 증가, 혈중 젖산탈수소효소 증가			
피부 및 피하조직		반구진발진, 두드러기, 가려움			독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨증후군, 다형홍반, 혈관부종, 호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)
신장 및 비뇨기계			혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 급성 신장손상	요세관 간질 신장염	
전신 및 투여부위		주입부위 혈전증, 주입부위 정맥염,			

기관계	매우 흔하게 (1/10)	흔하게 (1/100 -＜1/10)	흔하지 않게 (1/1,000 -＜1/100)	매우 드물게 (＜ 1/10,000)	빈도불명 (기존의 자료로 평가할 수 없음)
		발열			

3) 소아 모집단

소아 환자에서의 안전성 평가는 복잡성 복강내 감염 환자 61 명(3 세 - 18 세 미만)과 복잡성 요로감염 환자 67 명에게 이 약을 투여한 2 건의 임상시험 안전성자료를 근거로 했다. 전체적으로, 이 소아 환자 128 명의 안전성 프로파일은 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 성인 모집단과 유사했다.

3. 일반적 주의

1) 과민반응

중증의 때로는 치명적인 과민반응이 나타날 수 있다. 과민반응이 나타난 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 적절한 응급 조치를 시행한다.

이 약의 투여를 시작하기 전, 환자에게 세프타지딤, 다른 세팔로스포린 또는 다른 베타락탐계 항생제에 과민반응의 병력이 있었는지 확인해야 한다. 페니실린, 모노박탐 또는 카바페넴에 중증이 아니었던 과민반응 병력이 있는 환자에서도 이 약 투여시 주의가 요구된다.

2) Clostridioides difficile 에 의한 설사

이 약 투여 후 Clostridioides difficile 에 의한 설사(CDAD)가 보고되었으며, CDAD 의 증상은 경증에서 생명을 위협하는 정도까지 다양하다. 따라서, 이 약 투여 중 또는 투여 후, 설사가 발생하는 환자들에게 이 진단을 고려해야 한다. 이러한 경우, 이 약 투여를 중단하고, Clostridioides difficile 에 대한 치료를 고려해야 한다. 장의 연동운동 억제제는 투여하지 않는다.

3) 신기능 장애

세프타지딤과 아비박탐은 신장으로 배설되므로, 신기능장애 정도에 따라 투여용량을 감량한다(용법·용량 참조). 신기능 장애 환자에서 세프타지딤 투여량을 감소시키지 않을 경우, 떨림, 간대성근경련, 비경련성 간질지속상태, 경련, 뇌병증 및 혼수를 포함한 신경학적 후유증이 때때로 보고되었다.

신기능 장애가 있는 환자에서 추정 크레아티닌 청소율의 면밀한 모니터링이 권장된다. 일부 환자에서, 혈청 크레아티닌에서 추정한 크레아티닌 청소율은 특히 감염 치료단계의 초기에 빠르게 변할 수 있다.

4) 신독성

아미노글리코사이드계 약물이나 강력한 이뇨제(예: 푸로세미드)와 같은 신독성 약물과 고용량 세팔로스포린계 약물의 병용투여는 신기능을 악화시킬 수 있다.

5) 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 쿰스 검사) 혈청전환 및 용혈성 빈혈의 잠재적 위험성

이 약 사용으로 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 쿰스검사) 양성이 발생할 수 있고, 이는 혈액 교차시험의 간섭 및/또는 약물-유발 면역 용혈성빈혈을 유발할 수 있다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 직접 항글로불린 검사 혈청전환이 매우 흔하게 나타났지만(전체 제 3 상 임상시험 중 베이스라인에서 쿰스검사 음성이었고, 이후 최소 1 번이상의 후속검사를 받은 환자에서 혈청전환 추정 범위는 3.2%-20.8%였다). 투여 중 직접 항글로불린 검사에서 양성이었던 환자들에서 용혈의 증거는 없었다. 하지만 이 약 투여와 관련하여 용혈성 빈혈이 발생할 수 있는 가능성은 배제할 수 없다. 이 약 투여 중 또는 투여 후 빈혈을 경험한 환자들은 이러한 가능성에 대해 조사되어야 한다.

6) 임상자료의 제한점

복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로감염, 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴환자를 대상으로 이 약의 임상적 안전성 유효성시험이 수행되었다.

(1) 성인의 복잡성 복강내 감염

복잡성 복강내 감염 환자에 대한 2 건의 임상시험에서 가장 흔하게 진단된 것은 (약 42%)은 충수 천공이나 충수주위 농양이었다. 대략 환자의 87%에서 APACHE II 점수가 10 이하였으며, 환자의 4%는 베이스라인에서 균혈증이 있었다. 이 약과 메트로니다졸을 병용한 환자의 2.1% (18/857 명)과 메로페넴을 투여받은 환자의 1.4% (12/863 명)에서 사망이 발생했다.

베이스라인 크레아티닌 청소율이 30mL/min-50 mL/min 인 하위집단 중, 이 약과 메트로니다졸을 병용한 환자의 16.7% (9/54 명)과 메로페넴을 투여받은 환자의 6.8% (4/59 명)에서 사망이 발생했다. 크레아티닌 청소율이 30mL/min - 50mL/min 인 환자들은 이 약을 권장 투여량보다 적은 양으로 투여받았다.

(2) 성인의 복잡성 요로감염

복잡성 요로감염 환자를 대상으로 한 2 건의 임상시험에서 381/1091 명(34.9%)의 환자들은 신우신염이 없는 복잡성 요로감염 환자로 등록된 반면, 710 명(65.1%)이 급성 신우신염(mMITT 모집단)이 있는 환자로 등록되었다. 베이스라인에서 복잡성 요로감염환자들 중 총 81 명(7.4%)은 균혈증이 있었다.

(3) 성인의 원내폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

원내폐렴 환자에 대한 단일 시험에서, 베이스라인에서 280/808 명(34.7%)이 인공호흡기 관련 폐렴이 있었고 40/808 명(5%)은 균혈증이 있었다.

7) 세프타지딤/아비박탐의 활성도 범위

세프타지딤은 주요 그람-양성균과 혐기성균에 대한 활성도가 낮거나 없다. 이러한 병원균이 감염과정의 원인이거나, 원인으로 의심되는 경우 추가의 항균제를 사용해야 한다.

아비박탐의 억제 범위에는 세프타지딤을 비활성화시키는 여러효소(Ambler A 등급 및 C 등급 베타-락탐아제를 포함)가 포함된다. 아비박탐은 B 등급 효소(메탈로-베타-락탐아제)를 억제하지 않으며, 여러 D 등급 효소를 억제할 수 없다.

8) 비감수성 균

장기간 투여는 비감수성 균(예: 장구균, 진균)의 과도증식을 유발할 수 있으며, 이 경우 약물투여의 중단 및 다른 적절한 조치가 필요할 수 있다.

9) 나트륨 식이조절

이 약은 1 바이알당 약 146 mg 의 나트륨이 함유되어 있으며, 이는 WHO 가 권장하는 성인 1 일 권장 최대섭취량(RDI) 2 g 의 7.3%에 해당한다.

이 약의 1 일 최대 투여량은 WHO 가 권장하는 나트륨 1 일 최대섭취량의 22%에 해당한다. 이 약은 나트륨 함량이 높은 것으로 간주되며, 이는 나트륨 식이조절을 하는 환자에게 이 약을 투여시 고려되어야 한다.

이 약은 나트륨 함유 용액으로 희석될 수 있으며, 이는 환자에게 투여될 모든 출처의 총 나트륨과 관련하여 고려되어야 한다.

10) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약 투여 후 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미칠 수 있는 이상반응(예: 어지러움)이 나타날 수 있다.

4. 상호작용

1) 생체외(in vitro)에서 아비박탐은 혈액 분획으로부터 아비박탐의 능동 흡수에 기여할 수 있고, 그 배설에 영향을 미치는 OAT1 및 OAT3 전달체의 기질이다. 프로베네시드(강력한 OAT 억제제)는 in vitro 에서 이러한 흡수를 56%에서 70%까지 억제하며, 따라서 아비박탐의 배설양상을 변경할 가능성이 있다. 아비박탐과 프로베네시드의 임상 상호작용 시험이 수행되지 않았기 때문에, 아비박탐과 프로베네시드의 병용투여는 권장되지 않는다.

2) 아비박탐은 in vitro 에서 시토크롬 P450 효소의 유의한 억제를 보이지 않았다. In vitro 의 임상적으로 유의한 농도에서 아비박탐과 세프타지딤은 시토크롬 P450 유도를 보이지 않았다. 아비박탐과 세프타지딤은 임상적으로 유의한 노출 범위에서 주요 신장 또는 간 수송체를 억제하지 않으며, 따라서 이러한 기전을 통한 상호작용 가능성은 낮을 것으로 여겨진다.

3) 임상자료에서 세프타지딤과 아비박탐간의 상호작용 및 세프타지딤/아비박탐과 메트로니다졸의 상호작용은 없는 것으로 입증되었다.

4) 기타 상호작용

아미노글리코사이드계 약물이나 강력한 이뇨제(예: 푸로세미드)와 같은 신독성 약물과 고용량 세팔로스포린계 약물의 병용투여는 신기능을 악화시킬 수 있다.

5) 클로람페니콜은 in vitro 에서 세프타지딤 및 기타 세팔로스포린계 약물과 길항작용이 있다. 이의 임상적 연관성은 알려져 있지 않지만, 생체내(in vivo)에서 길항작용 가능성이 있으므로 이러한 약물과의 병용은 피해야 한다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

세프타지딤에 대한 동물시험에서는 임신, 배태자 발달, 분만 또는 출생 후 발달과 관련하여 직접 또는 간접적으로 유해한 영향이 없었다. 아비박탐에 대한 동물 시험에서 생식독성이 나타났으나, 기형발생에 영향을 준다는 증거는 없다.

이 약의 임부 사용에 대한 임상자료는 제한적이며 안전성이 확립되지 않았다.

이 약은 잠재적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 임부에게 사용해야 한다.

2) 수유부

세프타지딤은 소량이 사람 모유로 이행된다. 아비박탐이 사람 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성은 배제할 수 없다. 유아에서 모유수유의 유익성과 모체에서 치료적 유익성을 고려하여, 수유중단 또는 이 약 투여중단을 결정해야 한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 세프타지딤에 대한 동물시험 자료는 없다. 아비박탐의 동물시험자료에서 수태능에 유해한 영향은 보이지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

1) 생후 3 개월 미만의 복잡성 복강내 감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며 자료가 없다. 특히 생후 3 개월 - 12 개월 미만 소아환자에게 과량 투여의 잠재적 위험이 있다. 투여 용량을 계산할 때 주의해야 한다.

2) 18 세 미만의 HABP/VABP 소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 다음과 같은 점에 주의하여 용량 및 투여간격에 주의하는 등 환자의 상태를 관찰하고 신중히 투여한다.

1) 일반적으로 생리기능이 저하되어 있어 이상반응이 발현하기 쉽다.

2) 비타민 K 결핍으로 출혈경향이 나타날 수 있다.

8. 임상 검사치에의 영향

1) 세프타지딤은 당뇨 검출을 위한 구리환원법(베네딕트, 펠링, 클리니테스트)을 간섭하여 위양성결과로 이어질 수 있다. 세프타지딤은 효소기반 당뇨검사에 영향을 주지 않는다.

2) 직접 항글로불린 검사(DAGT 또는 쿰스 검사) 양성이 나타날 수 있으므로 주의한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여는 세프타지딤 성분으로 인해 뇌병증, 경련 및 혼수를 포함한 신경학적 후유증으로 이어질 수 있다.

세프타지딤의 혈청치는 혈액투석이나 복막투석으로 감소될 수 있다. 4 시간의 혈액투석 동안 아비박탐 용량의 55%가 제거되었다.

10. 적용상의 주의

1) 분말은 반드시 주사용수를 사용하여 재구성하며, 재구성 후 용액은 사용 직전에 희석해야 한다. 재구성된 용액은 옅은 황색이며 입자가 없다.

2) 이 약(세프타지딤/아비박탐)은 복합제로, 각 바이알당 고정된 4:1 의 비율로 세프타지딤 2 g 과 아비박탐 0.5 g 을 함유한다. 권장 투여량은 세프타지딤 성분만을 기준으로 한다.

3) 용액의 조제 및 투여는 표준 무균조작법으로 한다.

용량은 적절한 크기의 주입백 또는 주입 주사기로 준비할 수 있다.

비경구용 의약품은 투여 전에 미립자 물질에 대해 육안으로 검사해야 한다.

재구성의 시작과 정맥내 점적투여 준비 완료까지의 총 시간은 30 분을 넘지 않아야 한다.

<주입백 또는 주입 주사기에 성인 및 소아 용량을 준비하는 방법>

참고: 다음 과정은 세프타지딤 최종농도가 8-40 mg/mL 인 주입용액을 준비하는 단계를 설명한다. 생후 3 개월 - 12 개월의 소아환자를 위한 20 mg/mL 농도(대부분의 경우에 충분)를 준비하는 자세한 단계도 제공된다.

(1) 재구성된 용액(167.3 mg/mL 의 세프타지딤) 준비:

가. 바이알 마개를 통해 주사기 바늘을 삽입하고 주사용수 10mL 를 주입한다.

나. 바늘을 빼고 용액이 투명해질 때까지 바이알을 흔든다.

다. 약물이 모두 용해된 후 내부압력을 완화하기 위해 바이알 마개를 통해 가스제거 바늘을 삽입한다(이는 제품을 무균상태로 유지하는데 중요하다).

(2) 주입을 위한 최종 용액을 준비(최종 농도는 8-40 mg/mL 의 세프타지딤이어야 함):

가. 주입백: 적절하게 계산된 재구성 용액의 부피를 다음의 성분이 함유된 주입백에 옮겨서, 재구성된 용액을 추가로 희석한다. 염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액, 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액, 염화나트륨 4.5 mg/mL 과 포도당 25 mg/mL 주사용액(0.45% 염화나트륨 및 2.5% 포도당) 또는 링거젖산용액(Lactated Ringer's solution).

나. 주입 주사기: 적절하게 계산된 부피의 재구성된 용액을 옮겨서, 적당량의 희석용액(염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액 또는 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액) 으로 재구성 용액을 추가로 희석한다.

아래 표 6 을 참조한다.

[표 6] 주입백 또는 주입 주사기에 이 약의 성인 및 소아 용량 준비

이 약 용량 (세프타지딤)[1]	재구성된 바이알에서 취하는 용량	주입백에서 희석 후 최종 용량	주입 주사기의 최종 용량
2 g	전체 용량 (약 12mL)	50mL-250mL	50mL
1 g	6mL	25mL-125mL	25mL-50mL
0.75	4.5mL	19mL-93mL	19mL-50mL

이 약 용량 (세프타지딤)[1]	재구성된 바이알에서 취하는 용량	주입백에서 희석 후 최종 용량	주입 주사기의 최종 용량
g			
기타 모든 용량	필요 투여량으로 계산된 용량(mL): 용량 (세프타지딤 mg) ÷ 세프타지딤 167.3 mg/mL	용량(mL)은 사용 가능한 주입백 크기와 선호 최종 농도에 따라 다름 (세프타지딤 8-40 mg/mL 이어야 함)	용량(mL)은 사용 가능한 주입 주사기 크기와 선호 최종 농도에 따라 다름 (세프타지딤 8-40 mg/mL 이어야 함)

[1] 세프타지딤 성분만 고려

생후 3-12 개월 소아 환자용 이 약을 주입 주사기에 준비:

참고: 다음 절차는 20 mg/mL 의 세프타지딤 최종 농도 주입용액을 준비하는 단계를 설명한다(대부분의 경우에서 충분). 대체 농도가 준비될 수 있지만, 세프타지딤의 최종 농도 범위는 8-40 mg/mL 이어야 한다.

(1) 재구성된 용액 준비(세프타지딤 167.3 mg/mL):

가. 바이알 마개를 통해 주사기 바늘을 삽입하고 주사용수 10mL 를 주입한다.

나. 바늘을 빼고 용액이 투명해질 때까지 바이알을 흔든다.

다. 약물이 모두 용해된 후 내부압력을 완화하기 위해 바이알 마개를 통해 가스제거 바늘을 삽입한다(이는 제품을 무균상태로 유지하는데 중요하다).

(2) 세프타지딤 최종 농도가 20 mg/mL 가 되도록 최종 주입용액을 준비:

가. 적절하게 계산된 부피의 재구성 용액을 주입 주사기로 옮겨서 적당량의 희석제(염화나트륨 9 mg/mL(0.9%) 주사용액 또는 포도당 50 mg/mL(5%) 주사용액)로 추가로 희석시킨다.

나. 아래의 표 7, 8 또는 9 을 참조하여 계산을 확인한다. 적절한 크기의 주사기에 표시된 가장 가까운 눈금으로 반올림해야 할 수 있으므로, 명시된 값은 근사치이다. 이 표에는 모든 가능한 용량을 포함하지 않지만 계산을 확인하기 위한 대략적인 부피 추정에 활용할 수 있다.

[표 7] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73m2 을 초과하는 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량(mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후 6 개월-12 개월	5	250	1.5	11
	6	300	1.8	13
	7	350	2.1	15
	8	400	2.4	18
	9	450	2.7	20
	10	500	3	22
	11	550	3.3	24
50 mg/kg 세프타지딤	12	600	3.6	27
생후 3 개월-6 개월 미만	4	160	1	7.4
	5	200	1.2	8.8
	6	240	1.4	10
	7	280	1.7	13
	8	320	1.9	14
	9	360	2.2	16
40 mg/kg 세프타지딤	10	400	2.4	18

[1] 세프타지딤 성분만 고려

[표 8] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 31-50mL/min/1.73m2 인 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약(최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량(mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후	5	125	0.75	5.5

6 개월-12 개월 25 mg/kg 세프타지딤	6	150	0.9	6.6
	7	175	1	7.4
	8	200	1.2	8.8
	9	225	1.3	9.6
	10	250	1.5	11
	11	275	1.6	12
	12	300	1.8	13
생후 3 개월- 6 개월 미만 20mg/kg 세프타지딤	4	80	0.48	3.5
	5	100	0.6	4.4
	6	120	0.72	5.3
	7	140	0.84	6.2
	8	160	1	7.4
	9	180	1.1	8.1
	10	200	1.2	8.8

[1] 세프타지딤 성분만 고려

[표 9] 크레아티닌 청소율(CrCL)이 16-30mL/min/1.73m2 인 생후 3-12 개월 소아 환자에 대한 이 약 (최종 농도 세프타지딤 20 mg/mL)의 준비

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량(mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
생후 6 개월- 12 개월 18.75 mg/kg 세프타지딤	5	93.75	0.56	4.1
	6	112.5	0.67	4.9
	7	131.25	0.78	5.7
	8	150	0.9	6.6
	9	168.75	1	7.4
	10	187.5	1.1	8.1
	11	206.25	1.2	8.8
	12	225	1.3	9.6
생후 3 개월-	4	60	0.36	2.7
	5	75	0.45	3.3

연령 및 이 약 용량(mg/kg)[1]	체중(kg)	용량 (세프타지딤 mg)	바이알에서 취하는 재구성된 용액 용량(mL)	혼합을 위해 추가할 희석용액 용량(mL)
6 개월 미만	6	90	0.54	4
	7	105	0.63	4.6
	8	120	0.72	5.3
	9	135	0.81	6
15 mg/kg 세프타지딤	10	150	0.9	6.6

[1] 세프타지딤 성분만 고려

4) 배합금기: 이 약과 다른 의약품의 적합성은 확립되지 않았다. 이 약은 다른 의약품이 함유된 용액과 혼합하거나 물리적으로 추가해서는 안 된다.

이 약은 위에서 명시된 경우를 제외한 다른 약물과 혼합해서는 안 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 재구성 후: 재구성된 바이알은 즉시 사용해야 한다.

4) 희석 후:

(1) 주입백

화학적, 물리적 사용 안정성은 (맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 2°C-8°C 에서 12 시간까지, 이후 25°C 이하에서 4 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 보면, 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관시간 및 보관상태는 사용자의 책임이며, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성/희석이 이루어지지 않는다면 일반적으로 2°C-8°C 에서 12 시간 이하이다.

(2) 주입 주사기

화학적 및 물리적 사용 안전성은(맨 처음 바이알 마개를 뚫은 시점부터) 15℃-25℃ 실온에서 최대 6 시간까지 입증되었다.

미생물학적인 측면에서 볼 때, 통제되고 검증된 무균상태에서 재구성/희석이 이루어지지 않는다면 이 약은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용하지 않는 경우, 사용 전 보관시간 및 보관상태는 사용자의 책임이며 15℃-25℃ 실온에서 6 시간을 초과해서는 안 된다.

5) 각 바이알은 1 회용이다.

6) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내요건에 따라 폐기되어야 한다.

12. 의료 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용 기전

세프타지딤은 페니실린 결합 단백질(PBP)에 결합한 후, 박테리아 펩티드글리칸 세포벽의 합성을 억제하는데, 이것은 박테리아 세포용해 및 세포사로 이어진다. 아비박탐은 가수분해에 안정적인 효소로 공유결합 부가물을 형성하여 작용하는 비 베타-락탐, 베타-락탐아제의 억제제이다. 이것은 Ambler A 등급 및 C 등급 베타-락탐아제와 일부 D 등급 효소(광범위 베타-락탐아제(ESBL), KPC 및 OXA-48 카바페넴분해효소, AmpC 효소를 포함)를 억제한다. 아비박탐은 B 등급 효소(메탈로-베타-락탐아제)를 억제하지 않으며, 여러 D 등급 효소를 억제할 수 없다.

(2) 내성

세프타지딤/아비박탐에 잠재적으로 영향을 줄 수 있는 박테리아 내성기전에는 변이 및 획득 페니실린결합 단백질, 세프타지딤 또는 아비박탐의 외막투과성

감소, 세프타지딤 또는 아비박탐의 능동유출, 그리고 아비박탐에 의한 억제에 불응성이고 세프타지딤을 가수 분해할 수 있는 베타-락탐아제 효소를 포함한다.

(3) 기타 항균제와 병용시 항균 작용

세프타지딤/아비박탐과 메트로니다졸, 토브라마이신, 레보플록사신, 반코마이신, 리네졸리드, 콜리스틴 및 타이제사이클린에 대한 in vitro 약물 병용투여 시험에서 어떠한 상승작용이나 길항작용도 입증되지 않았다.

(4) 감수성 시험 breakpoint

유럽위원회의 항균제감수성검사(EUCAST)에 따른 세프타지딤/아비박탐에 대한 최저억제농도(MIC) breakpoint 는 다음과 같다.

균	감수성	내성
장내세균 (*Enterobacteriales*)	8 mg/L 이하	8 mg/L 초과
녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*)	8 mg/L 이하	8 mg/L 초과

(5) 항균 활성

In vitro 에서 세프타지딤/아비박탐에 감수성이 있는 병원균들에 대해, 임상시험을 통해 그 효과가 입증되었다.

• 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균:

Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.

• 복잡성 요로감염: 그람-음성균:

Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa.

• 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균:

Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.

In vitro 시험은 획득된 내성기전이 없을 경우, 이 약이 아래의 병원균들에 감수성이 있음을 시사하지만, 이 약에 승인된 효능·효과와 관련된 아래의 병원균들에 대한 임상적 효능은 확립되지 않았다.

• 그람음성균:

Citrobacter koseri, Enterobacter aerogenes, Morganella morganii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri.

In vitro 자료에서 다음의 병원균들은 이 약에 감수성이 없는 것으로 나타난다.

Staphylococcus aureus (methicillin-susceptible and methicillin-resistant), Anaerobes, Enterococcus spp., Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter spp..

(6) 약물동태학/약물동력학적 관계

특정 병원균에 대한 세프타지딤의 항균 활성은 투여간격 전반적으로 세프타지딤/아비박탐 MIC 보다 높은 시간에 따른 유리약물농도의 비율(%fT> 세프타지딤/아비박탐의 MIC)과 가장 큰 연관성을 보인다. 아비박탐의 경우, 약동학-약력학 지수는 투여간격 전반에서 시간에 따른 최저유효농도 이상의 유리약물농도의 비율이다(%fT>C_T).

2) 약동학적 특성

(1) 분포

사람에서 세프타지딤과 아비박탐의 단백결합은 각각 약 10%와 8%이다. 건강한 성인에게 2 g/0.5 g 의 세프타지딤/아비박탐을 2 시간에 걸쳐, 매 8 시간마다 주입하였을 때, 세프타지딤과 아비박탐의 항정상태 분포용적은 각각 약 17L 와 22L 이었다. 세프타지딤과 아비박탐은 혈장에서 사람 기관지상피세포주액(ELF)에 동일한 정도(약 30%)로 침투한다. 상피세포주액과 혈장에서의 농도-시간 프로파일은 유사하다.

정상 혈액-뇌장벽에서 세프타지딤의 통과는 어렵다. 뇌막에 염증이 있을 경우, 뇌척수액에서 세프타지딤 농도는 4-20 mg/L 이상으로 나타난다. 아비박탐의 혈액-뇌장벽 통과는 임상적으로 연구되지 않았다. 그러나, 뇌막에 염증이 있는 토끼에서 세프타지딤과 아비박탐의 뇌척수액 노출은 각각 혈장 AUC 의 43%와 38%였다. 세프타지딤은 태반을 쉽게 통과하고 모유에서 배설된다.

(2) 생체내변환

세프타지딤은 대사되지 않는다. 사람의 간 표본(미세소체 및 간세포)에서 아비박탐의 대사는 관찰되지 않았다. [14C]-아비박탐을 투여 후, 미변화 아비박탐이 사람 혈장 및 소변에서의 주요 약물관련 성분이었다.

(3) 배설

세프타지딤과 아비박탐 모두 최종 반감기($t_{\frac{1}{2}}$)는 정맥투여 후 약 2 시간이다. 세프타지딤은 미변화체로 사구체 여과에 의해 소변으로 배설된다. 투여량의 약 80-90%는 24 시간 내에 소변에서 회수된다. 아비박탐은 미변화체로 약 158mL/min 의 신장 청소율로 소변으로 배설되어, 사구체 여과와 능동적 요세관분비를 시사한다. 아비박탐 투여량의 약 97%는(95%가 12 시간 내에) 소변에서 회수된다. 1% 미만의 세프타지딤이 담즙으로 배설되며, 0.25% 미만의 아비박탐이 대변으로 배설된다.

(4) 선형성/비선형성

세프타지딤과 아비박탐의 약동학은 단일 정맥투여에 대해 연구한 투여량 범위(0.05 g-2 g) 전반에 걸쳐 선형에 가깝다. 정상 신기능의 건강한 성인에서 최대 11 일간, 매 8 시간마다 2 g/0.5 g 의 세프타지딤/아비박탐을 다회 정맥투여시, 세프타지딤 또는 아비박탐의 축적은 관찰되지 않았다.

(5) 특수 모집단

• 신장애: 세프타지딤과 아비박탐의 배설은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 감소한다. 중등도 및 중증의 신장애가 있는 피험자에서 아비박탐 AUC 의 평균 증가는 3.8 배 및 7 배이다.

• 간장애: 신기능은 정상인 경증-중등도의 간장애 환자에게 5 일간, 매 8 시간마다 세프타지딤 2 g 을 정맥투여 시 세프타지딤의 약동학에는 영향이 없었다. 중증 간장애 환자에 대한 세프타지딤의 약동학은 확립되지 않았다. 모든 등급의 간장애 환자에서 아비박탐의 약동학은 연구되지 않았다.

세프타지딤과 아비박탐은 유의한 간 대사를 거치지 않는 것으로 여겨지므로, 이 약 두 유효성분의 전신 청소율이 간장애로 인해 유의하게 달라질 것으로 예상되지 않는다.

• 고령자(≥65 세): 고령의 환자에서 세프타지딤의 청소율 감소가 관찰되었고, 이는 주로 연령에 따른 세프타지딤의 신장 청소율의 감소 때문이었다. 80 세 이상 고령자에서 매 12 시간마다 세프타지딤 2 g 을 정맥 bolus 투여 후, 세프타지딤의 평균 제거 반감기는 3.5 - 4 시간 범위였다.

아비박탐 500 mg 단일성분을 30 분동안 정맥주입 단회투여 후, 고령자에서 아비박탐의 최종 반감기가 느려졌으며, 이는 연령에 따른 신장 청소율 감소로 인한 것일 수 있다.

• 소아 모집단: 감염이 의심되거나 확인된 생후 3 개월 - 18 세 미만 소아환자를 대상으로 체중 40 kg 미만인 환자에게 세프타지딤 50 mg/kg 과 아비박탐 12.5 mg/kg 을 단회투여 또는 체중 40 kg 이상인 환자에게 이 약 2 g/0.5 g(세프타지딤 2 g/아비박탐 0.5 g)을 단회투여 후, 세프타지딤 및 아비박탐의 약동학을 평가했다. 세프타지딤과 아비박탐의 혈장 농도는 시험의 4 개 연령 코호트 모두에서 유사했다(생후 3 개월 - 2 세 미만, 2 세 - 6 세 미만, 6 세 - 12 세 미만, 12 세 - 18 세 미만). 더 광범위한 약동학 샘플링을 한, 가장 연령이 높은 두 개 코호트(6 세 - 18 세 미만의 소아환자)에서의 세프타지딤과 아비박탐 AUC0-t 및 Cmax 값은 이 약 2 g/0.5 g 을 투여받은 정상 신기능의 건강한 성인 피험자에서 관찰된 것과 유사했다. 이 시험과 복잡성 복강내감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 2 건의 제 2 상 소아 임상시험 자료를 성인 PK 자료(1 상 - 3 상)와 통합하여 모집단 PK 모델을 업데이트하였고, 이는 PK/PD 목표 달성 평가를 위한 시뮬레이션 수행에 사용되었다. 이 시뮬레이션의 결과는 신장애 환자에 대한 용량 조절을 포함하여 복잡성 복강내 감염(cIAI) 및 복잡성 요로감염(cUTI) 소아환자의 권장용량 요법이 전신노출과 PK/PD 목표달성 값으로 입증되었고, 이는 이 약 2 g/0.5 g 을 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 투여하는 성인에서 승인된 것과 유사하다.

생후 3 개월 - 6 개월 미만 소아군에서 세프타지딤과 아비박탐의 병용투여 경험은 제한적이다. 권장 투여방법은 최종 모집단 PK 모델을 사용하여 수행된 시뮬레이션을 기반으로 한다. 시뮬레이션은 권장 투여방법이 PK/PD 목표 달성 90%를 초과하는 다른 연령군과 유사한 노출을 보인다는 것을 입증하였다. 완료된 소아 임상시험 자료에 근거하면, 권장 투여용량에서 생후 3 개월 - 6 개월 미만의 피험자에서 과다 또는 과소 노출의 증거가 없었다.

또한, 신기능장애가 있는 생후 3 개월 - 2 세 미만 소아환자(크레아티닌 청소율(CrCL ≤ 50 mL/min/1.73 m2)에 대한 자료가 매우 제한적이며, 완료된 소아 임상시험에서 중증 신장애에 대한 자료는 없었다. 신장애 환자에 대한 시뮬레이션 수행을 위해 세프타지딤과 아비박탐의 모집단 PK 모델을 사용했다.

• 성별 및 인종: 이 약의 약동학은 성별이나 인종에 의해 유의한 영향을 받지 않는다.

3) 임상적 유효성 자료

(1) 복잡성 복강내 감염 (cIAI)

복잡성 복강내 감염(외과적 중재가 필요하고 비어있는 내장을 지나 복강내 공간으로 확장되는 감염으로 정의됨)이 있는 총 1058 명 성인이 2 건의 동일한 무작위 배정, 다기관, 다국가, 이중맹검 시험(RECLAIM 1 및 RECLAIM 2)에서 투여받았고, 매 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 정맥투여된 세프타지딤-아비박탐(세프타지딤 2 g 과 아비박탐 0.5 g)/메트로니다졸(0.5 g) 병용투여와 30 분에 걸쳐 투여된 메로페넴(1 g) 정맥투여를 비교하였다. 투여기간은 5 일-14 일이었다. MITT 분석군에서, 대부분의 환자는 백인(76.6%)이었고, 여성환자(36.9%)에 비해 남성환자(63.1%) 비율이 더 높았다. 평균 연령은 50 세(범위: 18-90 세)로 연령범주에 걸쳐 분포되어 있으며, 75 세 이상의 환자 10%를 포함한다. MITT 모집단에는 복잡성 복강내 감염 질병정의를 충족하고 시험약을 최소 1 회 투여받은 모든 환자가 포함되었다. 임상적으로 평가가능한(CE) 모집단에는 복잡성 복강내 감염을 적절히 진단받은 환자가 포함되었고, 일반적으로 두 시험약물에 모두 반응하지 않을 것으로 예상되는 세균 종(즉, Acinetobacter baumannii 또는 Stenotrophomonas spp)의 환자 및/또는 유효성 평가에 영향을 미치는 중요한 임상시험계획서 위반이 있는 환자는 제외했다.

일차유효성 평가변수는 아래 표 10 의 CE 및 MITT 환자의 공동 일차 모집단에서의 치료 검사(TOC) 방문 시 임상반응이었다.

[표 10] 치료검사(TOC)에서 임상 치유율 (RECLAIM MITT 및 CE 분석군)

분석군	환자 수(%)		
반응	CAZ-AVI + MTZ	메로페넴	차이(%) 95% CI
MITT	(N=520)	(N=523)	
임상 치료	429(82.5)	444(84.9)	-2.4(-6.90, 2.10)
CE	(N=410)	(N=416)	
임상 치료	376(91.7)	385(92.5)	-0.8(-4.61, 2.89)

아시아 3 개국(중국, 한국 및 베트남)에서 실시한 다기관, 이중맹검 시험(RECLAIM 3)에서 추가로 복잡성 복강내 감염이 있는 432 명의 성인이 무작위 배정되어 투여받았다. 환자 모집단과 시험설계의 주요 측면은 TOC 방문 시 임상반응의 일차 유효성 평가변수가 CE 모집단에만 있다는 점을 제외하면 RECLAIM 과 동일했다(아래 표 11 참조). CE 분석군에서 여성환자보다 남성환자(69.0%)가 시험에 더 많이 참여했다. 평균연령은 48 세(범위: 18-82 세)로 연령 범주에 걸쳐 분포되어 있으며 75 세이상 환자의 7.2%를 포함한다.

[표 11] TOC 에서 임상 치유율(TOC 분석군에서의 RECLAIM 3 CE)

	환자 수(%)		
	CAZ-AVI + MTZ	메로페넴	차이(%) 95% CI
	(N=177)	(N=184)	
임상 치료	166(93.8)	173(94.0)	-0.2(-5.53, 4.97)

모든 3 상 복잡성 복강내 감염 시험(RECLAIM, RECLAIM 3 또는 REPRISE)에 등록된 베이스라인 균혈증 환자 중 호기성 그람-음성 병원균 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서 임상반응이 CAZ-AVI+ MTZ 투여의 9/11 명(81.8%)과 대조약(메로페넴 또는 최적의 가용요법) 투여 9/10 명(90.0%)에서 관찰되었다. 혈액에서 분리된 가장 흔한 그람음성 베이스라인 병원균은 E. coli 및 P. aeruginosa 이었다.

(2) 복잡성 요로감염

복잡성 요로감염이 있는 총 1020 명의 성인(급성 신우신염 737 명과 급성 신우신염이 없는 복잡성 요로감염 283 명)이 무작위 배정되어 3 상 다기관, 이중맹검, 비교시험에서 투여되었다. 투여는 세프타지딤-아비박탐(2 g/0.5 g)을 매 8 시간마다 2 시간에 걸쳐 정맥투여 또는 도리페넴 0.5 g 을 매 8 시간마다 60 분에 걸쳐 정맥투여했다. 최소 5 일의 정맥투여 후, 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선을 보인 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+ 경구)의 총 기간은 10 일(균혈증의 경우 선택적으로 최대 14 일)이었다. mMITT 분석군에서, 대부분의 환자는 백인(83.0%)이었고 남성환자(30.2%)에 비해 여성환자(69.8%)의 비율이 더 높았다. 환자의 평균연령은 52 세(범위: 18-89 세)였으며, 75 세 이상의 환자는 14.4%이었다. mMITT 모집단에는 복잡성 요로감염 진단이 확인되어 시험약을 최소 1 회용량 투여 받았으며, 105 CFU/mL 의 그람-음성 병원균 및 2 종 이하의 미생물을 포함하는 사전치료 소변 배양물이 있는 시험에 적격한 모든 환자를 포함했다. 그람-양성 병원균 또는 두 시험약에 반응하지 않을 것으로 예상되는 세균종을 가진 환자는 제외되었다. 일차 유효성 평가변수는 mMITT 분석군에서의 TOC 방문 시 환자당 미생물학적 반응이었다.

[표 12] TOC 에서의 긍정적 환자당 미생물학적 반응률(RECAPTURE mMITT 분석군)

		CAZ-AVI (N=393)	도리페넴 (N=417)	차이(%) (95% CI)
환자당 미생물학적 반응	긍정적	304(77.4)	296(71.0)	6.4(0.33, 12.36)

모든 3 상 복잡성 요로감염 시험(RECAPTURE 또는 REPRISE)에 등록된 베이스라인 균혈증 환자 중 호기성 그람음성 병원균으로 인한 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서의 임상치료가 CAZ-AVI 로 치료받은 28/28 명(100.0%)환자와 대조약(도리페넴 또는 최적의 가용요법)을 투여받은 환자 25/29 명(86.2%)에서 관찰되었다. TOC 에서 환자당 미생물학적 반응 평가변수의 경우, TOC 에서 긍정적인 반응은 CAZ-AVI 로 투여받은 환자 26/28 명(92.9%)과 대조약 투여군 환자 20/29 명(69.0%)에서 보고되었다. 가장 흔하게 분리된 병원균은 E. coli.이었다.

(3) 원내폐렴(HAP) 및 인공호흡기관련 폐렴(VAP)

원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴으로 입원한 총 870 명의 성인이 무작위 배정되어 8 시간마다 세프타지딤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여와 매 8 시간마다 메로페넴 1 g 정맥투여를 비교하는 다국가, 다기관, 이중맹검 시험에서 7-14 일동안 시험약을 투여 받았다.

임상적 유효성은 시험약을 투여 받은 모든 무작위배정 환자를 포함하는 ITT 모집단을 대상으로 평가했다. 연령 중앙값은 66 세였고 남성이 74.1%였다. APACHE II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) 점수의 중앙값은 14 였다. 대부분의 환자는 중국(33.1%)과 동유럽(25.5%) 출신이었다. 전체적으로 인공호흡기관련 폐렴 환자 290 명(33.3%)과 인공호흡 원내폐렴 환자 89 명(10.2%)을 포함하여 379 명(43.6%)의 환자가 등록 시 인공호흡을 받았다.

세프타지딤-아비박탐 및 메로페넴 투여군에서 최대 26%의 환자가 무작위배정 전 3 일동안 잠재적으로 효과적인 전신 그람-음성 항균요법을 24 시간 이상 받았다. 등록 전에 확인될 수 있는 경우에만 그람-양성균 감염이 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 무작위 배정 후, 두 치료군의 환자는 배양결과를 기다리는 동안 그람-양성 병원균 적용을 위해 경험적 공개라벨 리네졸리드 또는 반코마이신을 투여 받을 수 있었다. 그람-양성 병원균 소견 환자에서는 그람-양성균 치료가 계속되었다. 메로페넴에 대한 내성이 의심되는 경우, 아미카신이나 다른 아미노글리코사이드계 약물을 이용한 보조적 그람-음성 항균요법이 허용되었다. 세프타지딤-아비박탐 및 메로페넴 투여군 환자의 각 87% 및 86%가 투여종료까지 모든 시점에 전신 그람-음성 항균요법을 투여했다. 두 투여군에서 최대 36%의 환자가 72 시간이상 잠재적으로 효과적인 병용요법을 받았다.

표 13 은 28 일 동안 모든 원인으로 인한 사망률을 나타낸다(무작위 배정 후 28-32 일). 결과는 ITT 모집단과 micro-ITT 모집단을 나타내고, 최소 1 가지 이상 그람-음성 병원균을 나타내는 양성 배양 결과가 있는 모든 환자가 포함된다. TOC 방문(무작위 배정 후 21-25 일)에서 임상적 치료도 제시된다. 임상적 치료는 폐렴관련 증상 및 증후의 해소 또는 유의미한 개선과 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴에 대한 항생제투여 중단으로 정의되었다.

[표 13] 제 3 상 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴 시험, ITT 및 micro-ITT 모집단에서 28 일 모든 원인의 사망률 및 임상적 치료율

시험 평가변수(모집단)	CAZ-AVI[a] n/N(%)	메로페넴 [b] n/N(%)	치료 차이 (95% CI)
28 일 모든 원인에 의한 사망률(ITT)	42/436(9.6)	36/434(8.3)	1.5(-2.4, 5.3)
micro-ITT	22/187(11.8)	19/195(9.7)	2.1(-4.1, 8.4)
임상 치료(ITT)	293/436(67.2)	300/434(69.1)	-1.9(-8.1, 4.3)[c]
[a] 매 8 시간마다 세프타지딤-아비박탐(2 g/0.5 g) 정맥투여			
[b] 매 8 시간마다 1 g 정맥투여			
[c] 임상적 치료 평가변수에 대한 투여 효과의 정량적 추정치는 확립되지 않았다.			

베이스라인 균혈증으로 등록된 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴 환자의 경우(시험에서 더 낮은 용량의 세프타지딤-아비박탐이 사용된 기간동안 모집된

베이스라인에서 중등도 또는 중증의 신장애 환자는 제외), 환자 하위군에서 TOC 에서의 임상 치료 호기성 그람-음성 병원균으로 인한 균혈증이 CAZ-AVI 치료받은 환자 10/15 명(66.7%)과 메로페넴으로 치료받은 환자 5/8 명(62.5%)에서 관찰되었다. 주어진 병원균에 대한 환자 수는 적었지만 이 하위군에서 병원균별 긍정적인 미생물학적 반응률은 전체 모집단의 경우와 대체로 유사했다.

모든 적응증(복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로감염 또는 원내폐렴/인공호흡기관련 폐렴)에 걸친 통합 3 상 프로그램에서 베이스라인 균혈증으로 등록된 환자 중, 호기성 그람음성 병원균으로 인한 균혈증 환자의 하위군에서 TOC 에서의 임상 치료는 CAZ-AVI±MTZ 를 투여한 환자 47/54 명(87.0%), 대조약을 투여한 환자 39/47 명(83.0%)에서 관찰되었다.

(4) 소아 모집단

세프타지딤-아비박탐은 2 개의 제 2 상 단일맹검, 무작위배정, 비교 임상시험에서 3 개월에서 - 18 세 미만의 소아환자에서 평가되었다. 하나는 복잡성 복강내감염(cIAI) 환자, 하나는 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 임상시험이었다(투여용량은 표 2 참고). 3 개월이상-1 세미만의 환자는 출산 예정일(임신주수 37 주 이상으로 정의)에 출생했어야 했다. 복잡성 복강내 감염(cIAI) 시험에서 세프타지딤-아비박탐을 투여한 환자들은 메트로니다졸(각 국가의 허가사항에 따라 투여됨, 권장용량: 10 mg/kg 을 매 8 시간마다, 20 분-30 분에 걸쳐 정맥투여)도 투여받았다. 각 시험의 일차목적은 세프타지딤-아비박탐(+/- 메트로니다졸)의 안전성과 내약성을 평가하는 것이었다. 이차 목적은 약동학 및 유효성평가가 포함되었다. 유효성은 두 시험 모두에서 기술적인 평가변수였다.

① 복잡성 복강내 감염(cIAI)

총 83 명의 복잡성 복강내 감염 소아환자가 무작위배정(3:1) 되었고, 세프타지딤-아비박탐+ 메트로니다졸(n=61)(투여용량은 표 2 참고) 또는 메로페넴(n=22)을 매 8 시간마다 20 mg/kg 정맥투여 했다. 최소 72 시간의 정맥투여 후 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선이 있는 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+ 경구)의 총 기간은 7 일-15 일이었다. TOC 평가는 시험약 마지막 투여(정맥주사 또는 경구) 후 8-15 일에 실시했다.

세프타지딤-아비박탐과 메트로니다졸을 병용투여 받은 소아 연령군은 다음과 같았다: 12 세-18 세 미만(n=22), 6 세-12 세 미만(n=33), 3 세-6 세 미만(n=6). 2 세 미만의 환자는 세프타지딤-아비박탐과 메트로니다졸을 병용투여 받지 않았다. 대부분의 환자(87%)는 충수 천공 또는 충수주위 농양을 가지고 있었다(세프타지딤-아비박탐+ 메트로니다졸 52/61 명, 85.2%; 메로페넴 20/22 명, 90.9%). CE 모집단에는 복잡성 복강내 감염 확진을 받고 최소기간 동안 시험약을 정맥투여한 환자가 포함되었고, 임상반응이 불확실하고/또는 유효성 평가에 영향을 미치는 중요한 임상시험계획서 위반이 있는 환자는 제외되었다. micro-ITT 모집단에는 최소 1 개의 베이스라인 복강내 병원균이 있는 환자 69 명(세프타지딤-아비박탐+ 메트로니다졸 50 명, 메로페넴 19 명)이 포함되었다. TOC 에서의 긍정적인 임상 반응률은 표 14 에 있다.

[표 14] TOC 에서의 긍정적인 임상 반응률

	환자 수(%)	
분석 모집단	CAZ-AVI + MTZ[a] n/N(%)	메로페 n/N(%
ITT	56/61(91.8)	21/22
임상적으로 평가가능(CE)	52/56(92.9)	19/20
Micro-ITT	45/50(90.0)	18/19
미생물학적으로 평가가능(ME)	36/40(90.0)	14/15
긍정적인 임상결과(해당 총수는 n 으로 표시)는 추가 항균요법이 필요하지 않은 임상 치료, 일관된 임상 치료 또는 임상개선으로 정의되었다.		
ITT = intent-to-treat, ITT 분석군에는 치료에 무작위 배정된 모든 환자가 포함되었다.		
ME 분석군에는 최소 기간동안 시험약을 투여받았고, 불확실 반응 외 미생물학적 반응을 보였으며, 유효성 평가에 영향을 미칠 수 있는 임상시험계획서 위반이 없었고, 일반적으로 두 시험약 모두에 감수성을 보이는 IAI 세균성 병원체가 있었고 복잡성 복강내 감염이 확인되었으며 무작위 배정된 환자가 포함되었다.		
[a] 표 2 에 따른 CAZ-AVI 용량 + 매 8 시간마다 메트로니다졸 10 mg/kg 정맥투여		
[b] 매 8 시간마다 20 mg/kg 정맥주사.		

② 복잡성 요로감염(cUTI)

총 95 명의 복잡성 요로감염 소아환자가 무작위배정(3:1)되어 세프타지딤-아비박탐(n=67)(투여용량은 표 2 참고) 또는 세페핌(n=28)을 각 국가별 허가사항에 따라 투여했다(최대 투여용량 2g). 최소 72 시간의 정맥투여 후, 임상시험계획서에 정의된 바와 같이 임상적 개선이 있는 환자에 대해 경구요법으로의 선택적 전환이 있었다. 항생제 요법(정맥주사+경구)의 총 기간은 7 일-14 일이었다. TOC 평가는 시험약(정맥주사 또는 경구) 마지막투여 후 8 일-15 일에 수행되었다.

세프타지딤-아비박탐을 투여받은 소아 연령군은 다음과 같다: 12 세-18 세 미만(n=13), 6 세-12 세 미만(n=17), 2 세-6 세 미만(n=11), 1 세-2 세 미만(n=12), 3 개월-1 세 미만(n=14). 대부분의 환자(83.2%)는 급성 신우신염을 앓고 있었다(세프타지딤-아비박탐 55/67 명, 82.1%; 세페핌 24/28 명, 85.7%). micro-ITT 모집단에는 복잡성 요로감염을 유발하는 것으로 알려진 전형적인 그람-음성 병원균이 최소 1 개 있고 베이스라인 소변에 그람-양성 병원균이 없는 77 명의 무작위배정 환자(세프타지딤-아비박탐 54 명, 세페핌 23 명)이 포함되었다. micro-ITT 모집단의 TOC 에서 긍정적인 임상, 미생물학적, 통합 임상 및 미생물학적 반응률은 표 15 에 나와 있다.

[표 15] 긍정적인 임상 및 미생물학적 반응률, 소아 복잡성 요로감염 시험, micro-ITT 모집단

시험 평가변수	세프타지딤-아비박탐[a]	세페핌[b] n/N(%)

	n/N(%)	
긍정적인 임상 및 미생물학적 반응의 통합	39/54(72.2)	14/23(60.9)
긍정적인 임상 반응	48/54(88.9)	19/23(82.6)
긍정적인 미생물학적 반응	43/54(79.6)	14/23(60.9)

[a] 표 2에 따른 세프타지딤-아비박탐 용량

[b] 국가별 허가사항에 따른 용량, 최대 2 g

긍정적인 임상반응은 복잡성 요로감염의 모든 급성 증상 및 증후의 해소 또는 추가 항균요법이 필요하지 않을 정도로 개선된 것으로 정의되었다. 긍정적인 미생물학적 반응은 베이스라인 병원균의 박멸로 정의되었다.

4) 비임상 안전성 자료

(1) 세프타지딤

통상적인 약물학적 안전성 시험, 반복투여독성 시험, 생식독성 시험 또는 유전독성 시험에 근거한 비임상시험자료는 사람에 대한 특별한 위험이 없음을 보인다. 세프타지딤의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(2) 아비박탐

통상적인 약물학적 안전성 시험, 반복투여독성 시험 또는 유전독성 시험에 근거한 비임상시험자료는 사람에 대한 특별한 위험이 없음을 보인다.

아비박탐의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식독성

300 mg/kg/day 및 1000 mg/kg/day 의 아비박탐이 투여된 임신한 토끼에서 용량관련 평균 태자체중 저하 및 골형성지연이 있었으며, 모체 독성과도 연관될 수 있다. 모체 및 태자 NOAEL(100 mg/kg/day)의 혈장노출 수준은 중간-낮은 정도의 안전성을 나타낸다.

랫드에서, 배태자발달 또는 수태능에 유해한 영향은 관찰되지 않았다. 랫드에서 임신 및 수유기간 전반에 아비박탐을 투여 후, 새끼의 생존, 성장 또는 발달에 미치는 영향은 없었다. 그러나 사람 치료적 노출의 약 1.5 배 이상의 농도에 모체를 노출한 경우, 랫드 새끼의 10% 미만에서 신우 및 요관 확장의 발생율이 증가하였다.

밀봉용기, 실온보관(1-30℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

○ 저장방법 및 사용기간

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 세프타지딤수화물·건조탄산나트륨, 20221222-210-J-1424

- ACS Dobfar S.p.A, Viale Addetta, 2a/12 – 3/5, 20067 Tribiano (MI), Italy

- ACS DOBFAR S.p.A., Via Marzabotto, 1, 7/9 20871 Vimercate (MB), Italy

○ 아비박탐나트륨, 수87-31-ND

- ACS Dobfar S.p.A, Viale Addetta, 2a/12 – 3/5, 20067 Tribiano (MI), Italy

- Ajinomoto OmniChem NV, Japanse-Kerselarenlaan 1, B-2490, Balen, Belgium

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조 제1항 제1호 가목에 의한 재심사 대상 의약품

○ **(위해성 관리계획)** '의약품의 품목허가·신고 심사 규정' 제7조의2 제1항 제1호에 따른 위해성관리계획 제출 대상

- 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.1.26.	2022.1.26.	2022.1.26.	2022.1.26.	2022.1.26.
보완요청 일자	2022.5.3. 2022.12.6.	2022.5.3. 2022.12.6.	2022.5.3. 2022.12.6.	·	2022.5.3.
보완접수 일자	2022.11.4. 2022.12.15.	2022.11.4. 2022.12.15.	2022.11.4. 2022.12.15.	·	2022.11.4.
최종처리 일자	2022.12.	·	·	·	2022.12.

[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) 제2조제7호

[별표1] I. 신약 2. 화학구조 또는 본질 조성이 전혀 **새로운 신물질**을 유효성분으로 함유한 **복합제제 의약품**

| 구분 \ 제출자료 | 자 료 번 호 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: 광독성

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]

- 신청품목은 세팔로스포린 계열의 **기허가성분인 세프타지딤**과 **β-락타마제 저해제인 신물질 아비박탐**의 **복합제 주사제**로서 복잡성 요로감염, 복잡성 복강내 감염(메트로니다졸과의 병용투여), 원내감염폐렴(호흡기치료 환자 포함) 치료를 위한 **신물질 복합제**임.

- 복잡성 복강내 감염에서 현재 국내 허가받은 약물은 세프톨로잔/타조박탐, 세프트리악손, 세프타지딤, 세페핌, 시프로플록사신, 암피실린/설박탐, 티카실린/클라불란산, 피페라실린/타조박탐, 이미페넴, 도리페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 아미카신, 아목시실린/클라불란산, 목시플록사신, 클린다마이신 등임. 이 중 일부 성분은 복잡성 복강내 감염(목시플록사신-복잡성 복강내 감염, 에르타페넴-복잡성 복부내 감염, 도리페넴-복잡성 복강내 감염)으로 허가되었고 일부는 복막염, 복강내 감염 등으로 허가되었음.

  - 국내 지침에서 경증 또는 중등도 위험의 지역사회 획득 cIAI에는 세팔로스포린계 항생제(cefoxitin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxim)과 메트로니다졸 병용요법, 시프로플록사신 또는 레보플록사신과 메트로니다졸 병용요법, 에트라페넴, 목시플록사신, 티제사이클린이 권장되며, 중증 지역사회획득 cIAI에는 세팔로스포린계 항생제(세프타지딤 또는 세페핌)과 메트로니다졸 병용요법, 피페라실린/타조박탐, 메로페넴, 이미페넴/실라스타틴이 권장된다. MRSA와 칸디다에 대한 항생제 사용은 감염증거가 있을 때 사용 가능하다. 의료관련 cIAI에는 항녹농균 효과가 있는 3세대 또는 4세대 세팔로스포린과 메트로니다졸 병용요법, 피페라실린/타조박탐, 메로페넴, 이미페넴/실라스타틴이 권장되며 아미노글리코사이드 항생제 병용을 고려할 수 있다.(소화기계 감염 진료지침 권고안, 2010, 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한임상미생물학회)

- 복잡성 요로감염에서 현재 국내 허가받은 약물은 세프톨로잔/타조박탐, 세프트리악손, 세프타지딤, 세페핌, 시프로플록사신, 레보플록사신, 암피실린/설박탐, 티카실린/클라불란산, 피페라실린/타조박탐, 이미페넴, 도리페넴, 메로페넴, 에르타테넴, 아미카신, 아목시실린/클라불란산, 세프피롬, 세파제돈, 겐타마이신 등임. 이 중 일부 성분은 복합성 요로감염(레보플록사신-신우신염 포함 복합 요로감염, 아미카신-중증 복합 요로감염, 티카실린/클라불란산-중증·복잡성증이 있는 신감염(신우신염), 도리페넴-복잡성 방광, 신우신염, 에르타페넴-복잡성 요로감염)으로 허가되었고 일부는 요로감염, 신우신염 등으로 허가되었음.

  - 국내 지침 및 유럽 등의 비뇨기과협회 지침에서 우선적인 치료는 fluoroquinolone, β-lactam/β-lactamase inhibitor, 3세대 세팔로스포린계, 아미노글리코사이드, 카베페넴 등임.

- 원내감염 폐렴에 추천되는 항생제는 세프트리악손, 퀴놀론(시프로플록사신, 레보플록사신), 암피실린/설박탐 또는 에트라페넴, 세페핌, 세프타지딤, 이미페넴, 메로페넴, 피페라실린/타조박탐, 아미카신, 겐타마이신, 토브라마이신, 반코마이신, 세프톨로잔/타조박탐, 도리페넴, 리네졸리드 등이 있음.

  - 만약 MRSA감염이라면 리네졸리드 또는 반코마이신을 우선적으로 선택, 추가해야 하고, 특히 리네졸리드는 신기능 장애가 있거나 위험성이 있는 환자에서 우월한 것으로 알려짐. 또 ESBL 양성 K. pneumoniae와 Acinetobacter spp.에 대해서는 3세대 세팔로스포린 단독사용을 피하고, 카바페넴이 우선적으로 추천됨.

- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성 근거자료로서 제출된 **주요 임상시험은 5편의 3상 임상시험을 통합분석**하였으며 **소아에 대한 2편의 2상 임상시험**을 수행하였고, **가교자료는 다국가 임상시험**에 포함되어 있는 한국인의 자료를 비교하여 제출하였음.

- **cIAI** 효능효과에 대한 유효성 평가는,

  - 복잡성 복강내 감염 환자에서 자비쎄프타주**+메트로니다졸** vs. **메로페넴**의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 2편(RECLAIM 및 RECLAIM3)을 수행하였으며, RECLAIM은 디자인과 대상환자 등이 동일한 두 개의 임상시험을 통합 분석으로 최종 분석을 수행하였으며(FDA, EMA에서 통합분석에 대한 적절성 동의받음) 1차 유효성 평가 결과 가설 입증하여 유효성을 입증하였음. RECLAIM3 연구는 디자인은 RECLAIM 연구와 유사하였으나, 아시아인을 대상으로 수행하였고, 결과는 유사하였음. 국내 cIAI 감염 치료제 임상시험 가이드라인은 없으나,

비열등성 마진 -12.5%, -10%로 설정 시 유효성을 입증하였음.

- **cUTI** 효능효과에 대한 유효성 평가는,
  - 신우신염을 포함한 복합성 요로감염 환자에서 자비쎄프타주 vs. **도리페넴**의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 1편(RECAPTURE)을 수행하였으며, 디자인과 대상환자 등이 동일한 두 개의 임상시험을 통합 분석으로 최종 분석을 수행하였고(FDA, EMA에서 통합분석에 대한 적절성 동의받음) 1차 유효성 평가 결과 **-12.5%의 비열등성 마진에 대한 유효성을 입증**하였음.
- cIAI와 cUTI 적응증에 대하여 **세프타지딤 내성 그람음성균 감염환자**에 대한 별도의 3상 임상시험을 실시하였고, 자비쎄프타주±메트로니다졸 vs. BAT(카베페넴이 약 97%)의 치료군 반응률을 비교하였을 때, BAT에 비하여 높은 치료율을 보였음.
- **원내감염 폐렴(HABP/VABP)** 효능효과에 대한 유효성 평가는,
  - 원내 감염 폐렴 환자에서 자비쎄프타주 vs. 메로페넴의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 1편(REPROVE) 수행하였고, 1차 유효성 평가 결과 가설을 입증하여 유효성을 입증하였음(**제28일 사망률에 대한 비열등성 마진 10%**).
- 소아의 cIAI, cUTI 효능효과에 대한 유효성 평가는
  - 2편의 탐색적 2상 임상시험을 수행하였으며, 유효성에 대한 기술통계량만 제공됨. 방문별 임상 반응률은 모든 분석군 전반에서 **유리한 임상반응률이 종료방문 및 LFU 시점까지 지속**되어 유효성이 있음. 다만, HABP 적응증에 대해서는 시뮬레이션 자료만 제출되었고, 임상시험은 실시되지 않았으며, CrCL 50 mL/min 이하인 신장애가 있는 2세 미만 소아환자에 대한 임상 적용 근거는 없었음.
- 안전성과 관련하여,
  - 5편의 3상 임상시험 및 소아대상 2편의 2상 연구에서 TEAE, SAE, AE에 따른 약물 중단 등은 각 임상시험에서 **시험군과 대조군 유사**하였음. 중요 위해성은 세프타지딤의 확립된 안전성 프로파일과 일치하였음. 소아에서도 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일은 동일하였음. 전체 환자 모집단에서 일반적으로 AE의 발생률은 발생률이 가장 낮은 cUTI 가 있는 환자와 발생률이 가장 높은 HAP 가 있는 환자의 치료군에서 유사했음. 환자가 베이스라인 시점에서 보인 임상 상태의 중증도가 여기에 반영될 수 있음. **전체 환자 모집단에서 가장 일반적인 AE 는 설사, 구역 및 두통이었음.** 이는 일반적으로 개별 환자 모집단에서 동일했고 예상했던 대로 세프타지딤 및 메트로니다졸의 기허가사항에서 확인됨. 중증 AE 수준은 낮았고, 안전성 검토항목이 확인되지 않았음.
  - 사망과 관련하여, 전체적으로 사망례는 낮으며 약물 관련은 없음. HAP 환자에서 사망비율이 가장 높았으며, cIAI 및 cUTI 환자와 비교할 때, 나이가 많고 많은 복잡성증을 가지고 있는 경향이 있었으며, 질병특성상 사망률에 높기 때문에 예상 가능하였음.
  - SAE와 관련하여, SAE 빈도는 낮았으나 CAZ-AVI군에서 약간 높았음. 소수의 SAE를 시험과 인과관계가 있는 것으로 평가했고, 급성 신부전은 CAZ-AVI±MTZ 환자에서 더 높은 비율로 발생했지만, 빈도가 매우 낮았음(0.4% vs, 0.1%)
  - 투여중단과 관련하여, 3% 미만의 투여중단을 초래한 AE가 나타났으나, DAE로 인한 투여중단은 나타나지 않았음.
  - AESI(STOI)는 5가지로, 간 질환, 설사, 중증 과민증, 혈액학적 장애 및 신장 이상에 대한 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았음. 제출된 RMP에 잠재적 위해성에 대한 약물감시가 포함됨.
- **가교자료**는,
  - **cIAI 효능효과의 pivotal 3상 다국가 임상시험(RECLAIM3)에서 한국인, 전체 집단의 안전성 및 유효성을 분석**하였음.

- 일본인, 중국인과 코카시아인과의 약동학/약력학 자료에서 **인종간 차이 없었음**.
- 한국인 임상분리균주에서 신청품목의 유효균종에 대하여 **감수성 확인**하였음.
- 전반적으로 전체집단에 비하여 **한국인에서 유효성이 낮았으나** 이는 대조군에서도 낮았으며 전체 집단에서 **낮은 유효성을 보인 원인(항생제 내성균주 등)을 보인 환자가 한국인에서 더 높은 비율**로 있었으며 대조군에 대한 이전 한국인에서의 임상 경험에서 낮은 유효성을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 판단됨. 다국가 임상시험 중 한국인은 pivotal 3상 임상 5편에 모두 포함되어 있었으며 해당 시험에서의 시험군과 대조군에서의 안전성 및 유효성 경향은 전체 집단에서와 유사하였음.
- 안전성 관련하여, 아시아와 한국에서 보고된 TEAE 발생률은 다국가 전체 집단보다 높았으나 AE의 전체 패턴은 한국인 환자들로 구성된 두 치료군 모두에서 유사했고 전반적으로 아시아인 환자들에서 관찰된 것과 유사했음.

- **비임상시험자료**는 품목허가에 대체로 적합하였음. 발육기 독성시험자료 제출하였음. 다만, 배태자발생 독성시험에서 기형 태아 등이 발생하여 사용상의 주의사항에 해당 내용을 반영함.
- 세프타지딤과 아비박탐은 복합제로 투여시 **DDI 영향 없음**.
- 세프타지딤과 아비박탐의 약동학은 일본인, 중국인 및 코카시아인의 인종간 유사하였음.
- 신기능에 따른 약동학과 관련하여 세프타지딤과 아비박탐의 배설은 중등도 또는 중증의 신장애 환자에서 감소하며, 중등도 및 중증의 신장애가 있는 피험자에서 아비박탐 AUC의 평균 증가는 3.8배 및 7배이었음. 세프타지딤과 아비박탐은 사구체 여과와 능동적 세뇨관 분비에 의한 뇨배설에 의해 제거되며 투석은 세프타지딤 및 아비박탐을 제거하므로 신기능에 따른 용량조절이 필요하며 신기능에 따른 용량조절 신청사항은 인정 가능함.
- TOC 제출. 또한 시판 후 사용경험에 대한 자료를 보완자료로서 제출하였으며 적합함.
- 시판 후 조사(600례) 제출하였으며, 국외 허가된지 3년 이상 경과한 기타 신약으로 인정 가능함.

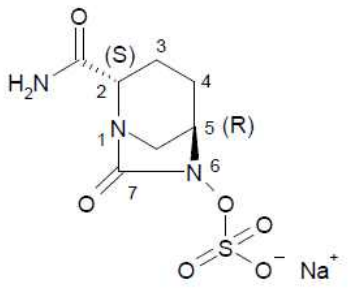
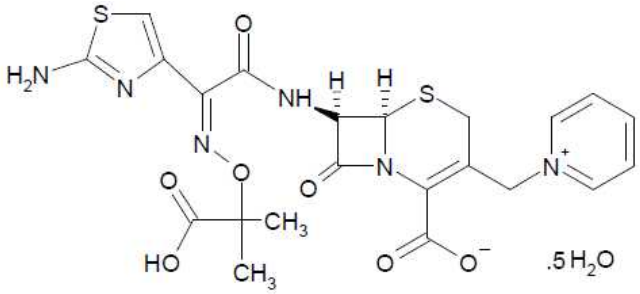
[약어 및 정의]

- CrCL 크레아티닌 청소율
- AUC 시간-혈중농도 곡선하 면적

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 자비쎄프타주

아비박탐 나트륨	세프타지딤 5수화물
	
분자식: $C_7H_{10}N_3O_6SNa$	분자식: $C_{22}H_{32}N_6O_{12}S_2$ (5수화물)

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class)
  - 세프타지딤: 3세대 세팔로스포린계 항균제
  - 아비박탐: 비 베타락탐계 베타락탐분해효소 억제제
- 신청 효능효과:

  - 복잡성 복강내 감염(cIAI)
  - 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI)
  - 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 폐렴(HAP)
  - 균혈증

- 신청 용법용량:

  - 검토서 요약자료 참고

- 대상환자 연령: 성인 및 생후 3개월 이상 소아(단, 소아의 경우 cIAI 및 cUTI에만 사용)
- 약리작용 기전
  - 세프타지딤: 페니실린 결합 단백질(PBP)에 결합한 후에 박테리아 펩티도글리칸 세포벽 합성을 억제하여 박테리아 세포 용해 및 세포사 유도
  - 아비박탐: 가수분해에 안정적인 효소로 공유결합 부가물을 형성하여 작용하는 비 β-락탐계, β-락탐분해효소 억제제로 앰블러(Ambler) A등급 및 C등급 β-락탐분해효소 모두와 광범위 β-락탐분해효소 (ESBL), KPC 및 OXA-48 카바페넴분해효소, 그리고 AmpC 효소를 포함한 일부 D등급 효소를 억제한다. 아비박탐은 B등급 효소(메탈로-β-락탐분해효소)를 억제하지 않으며 여러 D등급 효소를 억제할 수 없다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 세프타지딤에 아비박탐을 첨가하면 아비박탐에 의한 억제에 감수성을 나타내는 베타-락타마제가 있는 병원균에 대한 **베타-락탐의 항균 작용이 확장되면서 세프타지딤의 항균 작용을 유지**시킵니다(Keepers et al 2014). 따라서 아비박탐은 임상 환경에서 **세프타지딤 활용성을 회복**시킬 수 있는 가능성이 있다. 이러한 가능성은 KPC(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 및 AmpC 생성 균주를 비롯하여 시험관내(생화학 억제시험, 글로벌 약물감시, 미생물학적 프로파일링 및 중공섬유 시험)에서와 생체 내(세프타지딤(CAZ) 내성균에 의해 감염된 동물 모델)에서 입증되었다. 이들 전임상 데이터 모두, 임상 환경에서 중대한 그람음성균 감염에 대해 CAZ-AVI 연구를 뒷받침했다. CAZ-AVI 에 대한 3 상 임상시험이 현재 완료된 상태이며, 제안된 적응증에서의 CAZ-AVI 에 대한 긍정적 유익성-위험성 평가를 뒷받침하기 위해 그 외 관련 데이터와 함께 본 임상개요에 기술되어 있다.

AmpC 베타-락타마제는 많은 장내세균 및 몇몇 다른 유기체의 염색체에 암호화된 임상적으로 중요한 세팔로스포리나제로서, 세팔로틴, 세파졸린, 세폭시틴, 대부분의 페니실린 및 베타-락타마제 억제제-베타-락탐 조합에 대한 내성을 매개하였다. 많은 박테리아에서 AmpC 효소는 유도성이며 돌연변이에 의해 높은 수준으로 발현될 수 있다. 과발현은 cefotaxime, ceftazidime 및 ceftriaxone을 포함한 광범위한 cephalosporin에 대한 내성을 부여하며 특히 Enterobacter aerogenes 및 Enterobacter cloacae로 인한 감염에서 문제가 되었다. 전염성 플라스미드는 AmpC 효소에 대한 유전자를 획득했으며, 결과적으로 대장균, 폐렴균, Proteus mirabilis와 같은 염색체 bla(AmpC) 유전자가 부족하거나 제대로 발현되지 않는 박테리아에서 나타날 수 있다. 플라스미드 매개 AmpC 효소로 인한 내성은 전 세계 대부분의 지역에서 확장 스펙트럼 베타-락타마제 생산보다 덜 일반적이지만 감지하기 어렵고 스펙트럼이 더 넓을 수 있다. 염색체 및 플라스미드 유전자 둘 다에 의해 암호화된 AmpC 효소는 광범위한 스펙트럼의 세팔로스포린을 보다 효율적으로 가수분해하기 위해 진화하고 있다. AmpC 베타-락타마제를 생성하는 분리주를 식별하는 기술을 사용할 수 있지만 여전히 발전하고 있으며 임상 실험실에 아직 최적화되지 않았다. Carbapenem은 일반적으로 AmpC 생성 박테리아로 인한 감염을 치료하는 데 사용할 수 있다.

- 국외허가
  - 미국: 최초 2015.2.25.(성인 cIAI, cUTI),
    적응증 추가 2018.2.1.(성인 원내감염폐렴), 2019.3.14.(소아 cIAI, cUTI)
  - 유럽: 최초 2016.06.24.(성인 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO),
    적응증 추가 2020.10.22.(소아 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO), 2020.08.06.(성인 bacteraemia)

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

cIAI, cUTI 및 Np 를 비롯한 그람음성균 감염증은 상당한 이환율을 유발하고 전신 항생제 요법과 입원을 요하는 생명을 위협할 수 있는 심각한 상태이다. 다년간 베타-락탐 기반 항생제가 이러한 감염증에 광범위하게 사용되었으나, 최근 몇 년 동안에는 증가된 베타-락탐 내성으로 인해 이러한 요법의 임상 활용이 현저하게 감소했다.

- 베타-락탐 내성 감염 환자들을 위한 제한적인 치료 옵션
  - 현행 치료기준인 카바페넴의 활용성 감소 상황

카바페넴은 ESBL 및 AmpC 생성 장내세균에 의한 감염에 대한 1 차 선택 치료 옵션으로 널리 간주되고 있다(Biehl et al 2014). 카바페넴은 이들 병원균에 의한 감염 환자들의 사망률을 낮출 수 있는 것으로 나타났으나(Paterson et al 2004), 카바페넴에 대한 내성이 증가하고 있기에 퀴놀론계, 베타-락탐/베타-락타마제 억제제 및 세파마이신계 같은 대안이 고려되었다. 한 건의 연구에서 세페핌을 카바페넴 대신 경험적 요법으로 사용했을 때 유의성이 없는 사망률 증가 경향이 관찰되었다(Chopra et al 2012). 186 명 환자를 대상으로 한 후향적 조사(Tumbarello et al 2007)에서 21 일 사망률이 퀴놀론계로 치료받은 환자들에서 최고치(44.4%)였고, 카바페넴으로 치료받은 환자들에서 최저치(5.5%)를 나타냈다. 전반적으로, 이들 요법 중 어느 것도 ESBL 생성 장내세균 치료용으로 카바페넴의 효과적인 대안이 되지 못했다.

  - 카바페넴 내성 그람음성 감염을 위한 치료 옵션

중대한 그람음성 감염에 대한 새로운 치료제가 없고 카바페넴에 대한 내성이 증가하는 상황에서, 임상의들이 과거에 독성 또는 투여 지침에 대한 설명 데이터 부족으로 인해 선호도가 떨어진 약물에 의존해야 하는 상황이 증가하고 있다(Boucher et al 2009). 따라서 **베타-락탐 내성 병원균 중에서도 특히 카바페넴에 대한 내성이 있는 병원균에 의한 감염 환자들을 위한 치료 옵션은 제한적이며 카바페넴을 대체할 수 있는 현존 약물에는 현저한 제한점이 있다.** MDR 환경(카바페넴 내성 장내세균 포함)

에서 사용하는 요법으로 콜리스틴, 티게사이클린 및 포스포마이신이 있다(Karaiskos and Giamarellou 2014). 콜리스틴의 경우, 중환자에서 최적 투여 요법에 대한 내성과 불확실성 증가와 함께, 신독성의 가능성 및 전향적 임상시험에서의 유효성 증거 부족이 중요한 문제로 대두되고 있다(Rigatto et al 2015). 낮은 혈액 수치와 균혈증 및 NP 에서의 치료 실패에 대한 티게사이클린 우려사항의 경우 경우, 녹농균에 대한 저조한 작용, UTI 에 대한 요로로의 저조한 투과성 및 사망률 증가와의 관련성이 주요 우려사항으로 대두되고 있다. 포스포마이신의 경우, 임상 경험의 대부분이 하부요로 및 위장관 감염에서 비롯되며 MDR 감염 경험은 제한적이다. 포스포마이신은 다른 등급의 항생제와 교차 내성을 공유하지 않는다는 장점이 있음에도 불구하고, 투여가 최적 옵션이 아닐 수 있으며 약동학 및 약력학(PK/PD) 관계를 추가적으로 조사해야 한다.

- 카바페넴 활용성 보존을 위한 옵션

카바페넴 요법에 대한 효과적인 대안을 제공할 수 있는 새로운 항생제는 카바페넴 내성의 새로운 발생을 늦출 수 있어 이 중요 항생제 등급의 활용을 연장시킬 가능성이 있다. 항생제 사용 수준과 약물 내성간 양의 상관관계(positive correlation)를 입증하는 몇 가지 증거 출처가 있다. 예를 들어, 연구에서 베타- 락탐($r=0.78$, $p<0.01$(García-Rey et al 2002)) 및 세팔로스포린($r=0.68$, $p<0.01$(Goossens et al 2005)) 사용 증가와 더 높은 페니실린 내성 수준에서 유의한 상관관계가 나타났다. VAP 치료를 위한 다중 항생제 사용 전략을 조사하는 전향적 44 개월 시험(Sandiumenge et al 2011)에서 카바페넴을 우선시하여 광범위하게 사용한 기간 동안 카바페넴 내성 아시네토박터 바우마니균 균주 양이 증가하였다.

- 충족되지 않은 필요에 대한 결론

전 세계적인 항생제 내성 증가에 직면하여, 베타-락탐 내성 병원균 중에서도 특히 ESBL 생성 병원균 및 카바페넴 내성 분리주에 의해 유래된 것으로 입증되었거나 의심되는 중대한 그람음성 감염을 치료할 수 있는 새로운 항생제의 필요성이 절실하다. 이러한 충족되지 않은 필요성은 cIAI, cUTI 및 NP 를 포함한 각기 다른 감염 유형과 더불어, 내성이나 기존 요법에 대한 불내성으로 인해 환자의 치료 옵션이 제한된, 유익성-위험성 프로파일이 확실히 긍정적이지 않을 수 있는 그 외 중대한 그람음성 감염에도 존재한다.

베타-락탐 내성 장내세균 및 녹농균에 의해 유래된 감염증을 앓고 있는 환자에서의 유효성을 포함하여, 현행 카바페넴 치료기준과 유사한 유효성 및 안전성을 입증할 수 있는 새로운 치료제는 의사들이 이용할 수 있는 제한된 현재 의약품에 중요하고 임상적으로 유의한 추가 치료제가 될 것이다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

세팔로스포린계 및/또는 세프타지딤 영국 라벨로부타 알려진 계열 효과에 근거하여 관심대상 안전성 검토항목 5가지를 선험적으로 식별하였다.

- 1 개 이상의 간효소에 있는 AE 및 상승을 포함한 간 장애
- CDAD 를 포함한 설사
- 중증 과민증
- AE 및 낮은 혈액 수치로 확인된 혈액학적 장애
- AE 및 실험실 변화를 포함한 신장 이상 외에 신장애에서 세프타지딤 과다 노출로 인한 잠재적인 신경성 후유증

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 승인된 임상시험계획서

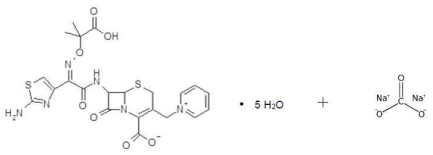
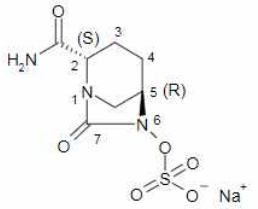
구분	접수번호 계획서번호/날짜	제목

	승인일	
피피디디벨롭먼트코리아(주)		
최초 **피피디**	20120042841 D4280C00002 2012.6.27. **승인번호:12085**	입원한 성인들을 대상으로 급성 신우신염을 포함한 그람-음성 병원체에 의한 복합 요로 감염의 치료에서 적절한 경구 요법이 뒤따를 때 **도리페넴**과 비교하여 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI, 이전에는 CAZ104)의 유효성, 안전성 및 내약성을 결정하기 위한 제Ⅲ상, 무작위 배정, 다기관, 이중-눈가림, 이중-위약, 평행군, 비교 임상시험 (버전 1) - amendment 1 (20120110941) - amendment 2 (20120155855) - 버전 3 (20130172285)
추가	20120042880 D4280C00004 2012.6.27.	입원한 성인들을 대상으로 급성 신우신염을 포함한 그람-음성 병원체에 의한 복합 요로 감염의 치료에서 적절한 경구 요법이 뒤따를 때 도리페넴과 비교하여 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI, 이전에는 CAZ104)의 유효성, 안전성 및 내약성을 결정하기 위한 제Ⅲ상, 무작위 배정, 다기관, 이중-눈가림, 이중-위약, 평행군, 비교 임상시험 (버전 1) - amendment 1 (20120110984) - amendment 2 (20120155867) - 버전 3 (20130172290)
추가	**20120094742** D4280C00006	세프타지딤 내성 그람 음성 병원체 감염 치료를 위한 세프타지딤-아비박탐 (CAZ-AVI, 이전 CAZ104) 및 최적치료의 공개형, 무작위배정, 다기관, 제3상 임상시험 (버전 1) - amendment 2 (20130008872) - amendment 3 (20130170901)
아스트라제네카(주)		
최초	20120117085 D3280C00018 2012.9.25. **승인번호:30597**	입원한 성인 복잡성 복강 내 감염(cIAI) 환자의 치료에서 Meropenem 단일요법과 비교하여 Ceftazidime Avibactam (CAZ-AVI)과 **Metronidazole 병용요법**의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 제 3상, 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 이중 위약, 평행군, 비교 임상시험 (edition number 1) - amendment 2 (20140093909) - amendment 3 (20140172499)
추가	20120165738 D4281C00001 2013.1.10	인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴을 앓는 성인 환자를 대상으로 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI)의 유효성, 안전성, 및 내약성을 메로페넴과 비교하여 평가하기 위한 제Ⅲ상, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 평행군 비교 임상시험 (edition number 1) - 행정적 변경 (20130132230) - amendment 1 (20140089739) - amendment 2 (20140172418) - amendment 3 (20150017856)
파머수티컬리서치어소시에이츠코리아(주)		
최초	20150046327 D4280C00016 **승인번호:12193**	복합 요로감염(cUTIs)을 가진 3개월부터 18세 미만의 아동에서 세프타지딤(ceftazidime) 및 아비박탐(avibactam)의 안전성, 내약성, 약동학 및 유효성을 세페핌(cefepime)과 비교하여 평가하기 위한 단일눈가림, 무작위배정, 다기관, 활성대조 임상시험 (edition number 1)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	구조식, 분자식	구조식
세프타지딤수화물・건조탄산나트륨	Ceftazidime Pentahydrate with Sodium Carbonate for Injection	$C_{22}H_{12}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$ + Na_2CO_3 (MW : Ceftazidime Pentahydrate: 636.65 Sodium Carbonate: 106.0)	
아비박탐나트륨	Avibactam sodium	$C_7H_{10}N_3O_6SNa$ (MW : 287.23)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 세프타지딤수화물・건조탄산나트륨 (EP)
- 아비박탐나트륨 (별규)

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 첨가제 없음

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(재용해 용액, 용해시간) **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 세프타지딤수화물・건조탄산나트륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5±3℃	PE bag + Alu bag	기준 내 적합
가속시험	25±2℃/60±5%RH		기준 내 적합

가혹시험(산, 염기, 산화, 온도, 광) 제출

- 아비박탐나트륨

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH	PE bag + Alu bag	기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		기준 내 적합

가혹시험(산, 염기, 산화, 온도, 광) 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5%RH 30±2℃/75±5%RH	유리바이알/고무마개	기준 내 적합
가속시험	40±2℃/75±5%RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 실온보관(1-30℃), 차광보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

4.1. 독성시험자료 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
단회투여 독성시험	마우스 OF1	IV infusion	단회	0, 2000	○	30574 TAS (NXL104/ DS0006)
	마우스 CD1	Oral	단회	0, 2000	○	AA40060 (NXL104/ DS0031)
	랫트 SD	IV infusion	단회	0, 2000	○	30573 TAR (NXL104/ DS0005)
	랫트 SD	Oral	단회	0, 2000	○	AA40061 (NXL104/ DS0032)
반복투여 독성시험	랫트 SD	IV infusion	7일	0, 167, **500**, 1500	×	AA21246
	랫트 SD	IV infusion	4주	0, 167, **500**[b], **1000**[c], 1200	○	30052 TSR (NXL104/ DS0007)
	랫트 SD	IV infusion	13주	0, 65, 125, **250**	○	AA39561 (NXL104/ DS0027)
반복투여 독성시험 (세프타지딤과 병용)	랫트 SD	IV infusion	4주	0, 666/167, 2000/500 CAZ/AVI, 2000 CAZ, 500 AVI	○	30900 TSR (NXL104/ DS0013)
반복투여 독성시험	랫트 SD	Oral	2주	0, **2000**	○	AA40062 (NXL104/ DS0033)
	비글견	IV infusion	MTD: 3일/dose DRF: 72일	MTD: 500, 1000, 1500, 2000 DRF: 2000	×	30053 TSC (NXL104/ DS0001)
	비글견	IV infusion	28일	0, 250, 500, **1000**	○	30054 TSC (NXL104/ DS0017)

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
		비글견	IV infusion	13주	0, 65, 125, **250**	○	AA39562 (NXL104/ DS0029)
반복투여 독성시험 (세프타지딤과 병용)		비글견	IV infusion	28일	0, 500/125, 1000/250 CAZ/AVI, 1000 CAZ	○	30901 TSC (NXL104/ DS0014)
유전독성 시험	복귀돌연변이	*S.typhimurium*	*in vitro*	-	0.78 - 100 μg/plate	○	30484 MMO (NXL104/ DS0002)
		랫트 (SD) 간세포	*in vitro*	-	500, 1000 μg/mL	×	None
		랫트 (CD(SD)) 간세포	*in vitro*	-	250 - 2000 μg/mL	×	DSE 2002-0649
	염색체 이상	Human lymphocytes	*in vitro*	-	39.06 - 5000 μg/mL	×	30485 MLH (NXL104/ DS0003)
		Human lymphocytes	*in vitro*	-	39.06 - 5000 μg/mL	○	31872 MLH (NXL104/ DS0018)
	소핵	L5178Y Mouse Lymphoma cells	*in vitro*	-	700 - 1000 μg/mL	○	DSE 2003-0771
		랫트 SD	IV infusion	2일	500, 1000, 2000 μg/mL	○	30486 MAR (NXL104/ DS0004)
생식・발생 독성시험	Seg I	랫트 SD	IV infusion	64/65일	0, 250, 500, **1000**	○	AA39555 (NXL104/ DS0025)
		랫트 SD	IV infusion	교미14일전-임신7일	0, **250**, 500, 1000	○	AA39559 (NXL104/ DS0026)
	Seg II	랫트 SD	IV infusion	12일 (임신 6-17일)	0, 250, 500, **1000**	×	AA39553 (NXL104/ DS0020)
		랫트 SD	IV infusion	12일 (임신 6-17일)	0, 250, 500, **1000**	○	AA39554 (NXL104/ DS0021)
	Seg II	토끼 NZW	IV infusion	5일	125, 250, 500, **1000**, 2000	×	AA39550 (NXL104/ DS0022)
			IV infusion	14일 (임신 6-19일)	0, 250, 500, **1000**	×	AA39551 (NXL104/ DS0023)
			IV infusion	14일 (임신 6-19일)	0, **100**, 300, 1000	○	AA39552 (NXL104/ DS0024)
	Seg III	랫트 SD	IV infusion	임신 6일- 출산 7일	0, 120, 450, **825**	○	AB04833 (3224WR)
			IV infusion	임신 6일- 출산 20일	0, 120, 450, **825**	○	AB04834 (3225WR)
	Juvenile	랫트 SD	IV infusion	14일 (출산 7-20일)	0, 50/13, 150/38, **455/115** CAZ/AVI	×	20040271 (3582DR)
		랫트 SD	IV bolus	14일 (출산 7-20일)	0, 50/13, 150/38, **455/115** CAZ/AVI	○	20047213 (3694DR)
면역독성 시험	항원성	미수행					

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수	study #
	기타면역독성	랫트 SD	IV infusion	4주	0, 250, 500, 1000	○	AA82616 (NXL104/ DS0038)
발암성시험		미수행					
의존성시험		미수행					
국소내성시험		토끼 NZW	IV 및 정맥주위 주사	단회	0, 5, 20 AVI, 20/5 mg/mL CAZ/AVI	○	31394 TAL (NXL104/ DS0016)
불순물		*S.typhimurium*	*in vitro*	-	0.98 - 125 μg/plate	○	31873 MMO (NXL104/ DS0019)
		S.typhimurium 및 *E.coli*	*in vitro*	-	0.16 - 5000 μg/plate	○	2814BV
광독성		Balb/c 3T3 fibroblasts	*in vitro*	-	0.316 - 1000 μg/mL	○	8214776 (NXL104/ DS0039)
용혈 가능성		Human blood	*in vitro*		0, 5, 20 AVI, 20/5 mg/mL CAZ/AVI	○	259739 (NXL104/ DS0015)
신장연구 (Juvenile)		랫트 SD	미투여	-	-	×	3405KR
신장연구 (neonatal)		랫트 SD	IV bolus	14일	-	×	20026123 (3458KR)
세프타롤린 포사밀 및 아비박탐	반복투여	랫트 SD	IV infusion	4주	0, **200** AVI, 50/50, 100/100, **200/200** AVI/CXL	○	08-3786 (CXL-TX-02)
		원숭이 시노몰구스	IV infusion	1개월	0, **100** AVI, 20/20, 50/50, **100/100** AVI/CXL	○	30233 (CXL-TX-03)
아즈트레오남 및 아비박탐	반복투여	랫트 SD	IV infusion	1개월	0, 400[c], 600[b] AVI, 750/300, 1000/400[c], 1500/600[b] ATM/AVI	○	612242 (3700AR)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 아비박탐은 2000mg/kg 의 단회 IV 또는 단회 경구 투여 후 마우스 및 랫드에서 내약성이 우수하였다.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

[아비박탐 단독]

- 수컷 랫트에서 4주동안 0, 167, 500, 1200mg/kg 용량을 IV로 30분간 5mL/kg을 투여하였을 때, 1200mg/kg 투여한 모든 동물은 16일에 **주사부위 국소 과민증상**으로 인해 안락사되었다. 이후 15mL/kg 용량이 투여되었으며, 수컷은 0, 1000mg/kg를, 암컷은 0, 167, 500, 1000mg/kg를 4주동안 투여했을 때, 500mg/kg 투여동물은 주사부위에서 이상 임상징후가 관찰되었고, 1200mg/kg 수컷, 1000mg/kg 암컷에서 체중증가가 감소하였다. 부검시 주사부위에서 **투여 관련 국소병변**이 현미경으로 관찰되었다. 가장 흔하게 발생하는 병변은 출혈, 중복 상피 및 피부/피하 조직에서 나타나는 아급성 염증, 정맥 혈전증, 감염된 정맥의 재소통(recanalization), 콜라겐 변성과 주사 부위 내 및 주위의 섬유증이었다. 전신독성은 최고 투여농도에서 관찰되지 않았다. 주사부위 효과 기준으로 NOEL은 167mg/kg였고, 전신독성에 근거한 NOAEL은 수컷의 경우 1000mg/kg, 암컷은 500mg/kg였다.
- 개(비글)에서 4주동안 30분 IV 투여로 0, 250, 500, 1000mg/kg로 투여하였을 때, 사망은 발생하지 않았

고, 산발성 구토가 50mg/kg 암컷 1마리와 1000mg/kg 성별당 2마리 동물에서 관찰되었다. 투여와 관련된 유일한 조직학적 발견은 **주사부위의 병변(출혈, 주로 아급성 염증성 병변, 콜라겐 변성, 피부/피하 조직 섬유증)**이었고, 1000mg/kg에서 심각도가 약간 더 컸다. 전신독성의 NOAEL은 1000mg/kg, NOEL은 500mg/kg.

- 랫트 및 개의 13주 시험에서 0, 65, 125, 250mg를 중심정맥으로 투여 시, 아비박탐과 관련된 소견은 없었고, 두 동물종에서 NOAEL은 250mg/kg(최고 투여량). 13주 랫트 시험에서 **사망/조기안락사**가 관찰되었는데, 이는 **투여 절차와 관련** 있었으며, 시험목적을 달성하기에 충분한 수의 생존동물이 있는 것으로 판단되었다.
- pivotal 반복투여 시험에서 확립된 NOAEL 에서 아비박탐의 항정상태 총 혈장 노출은 8시간마다 500mg인 의도된 임상 투여량을 기준으로 AUC 의 경우 3~30배, Cmax의 경우 26~215배 범위의 안전역을 보였다.
- 전반적으로, **말초 정맥을 통해 투여될 때 국소적 내약성 문제를 제외하고**, 랫드와 개의 반복투여 시험에서 아비박탐 단독으로는 **내약성이 우수**했다. 전신 표적장기 독성은 아비박탐 단독으로만 수행된 반복투여 시험에서 확인되지 않았다.

[복합 반복투여 독성]

- 세프타지딤과 아비박탐은 랫트와 개에서 서로 노출을 변경하지 않았다.
- 랫트에서 세프타지딤 단독 2000mg/kg, 아비박탐 단독 500mg/kg, 병용투여 0, 666/167mg/kg, 2000/500mg/kg 투여했을 때, 2000mg/kg 세프타지딤 단독 또는 병용투여 시 14일 후 **주사부위의 국소적 내약성이 낮아 안락사**되었다. 꼬리 부위의 심한 병변이 모든 시험약 투여군에서 관찰되었고, 세프타지딤 2000mg/kg, 병용투여 2000/500mg/kg 투여 수컷의 통계적으로 유의한 **체중증가와 사료섭취량 감소**가 나타났다. **꼬리 주사부위에서 세프타지딤과 관련된 염증/출혈, 조직학적 결과(상피괴사, 상피내 갈림(cleft) 형성)이 관찰**되었다. 이는 흔히 꼬리에서의 염증, 딱지, 적색 착색, 광범위한 적색 착색 및 검은 착색과 상관성이 있는 피하 부종 및 세정맥과 림프관의 확장과 관련이 있었다. 이러한 발견 사항들의 **빈도와 중증도는 고용량 투여 시 더 크게 나타났다**. 전신독성을 반영하는 다른 조직병리학적 소견은 없었다. NOEL 2000/500mg/kg, **국소내약성의 NOAEL은 확인되지 않았다**. 주사부위 소견을 제외하고 아비박탐이 세프타지딤의 독성을 증가시킨다는 증거는 없었다.
- 개(비글)에서는 28일동안 **세프타지딤 단독** 1000mg/kg, **병용투여** 500/125, 1000/250mg/kg 투여 시, 구**토, 타액분비, 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수치 증가, 간 중량 증가 및 중심소엽 간세포 비대증**이 나타났다. NOAEL 1000/250mg/kg였고, 아비박탐이 세프타지딤의 독성을 증가시킨다는 증거는 없었다.
- 가장 높은 병용 투여량군에서 관찰된 세프타지딤의 **총 최고 혈장 수치**는 인간에게 의도된 투여량인 **8시간 간격의 2000mg에서 관찰된 것보다 약 15배(랫드)와 30배(개)가 높았다.** 이들 시험에서 가장 높은 병용 투여군에서 관찰된 **총 혈장 노출량(AUC)**은 인간에게 의도된 최대 투여량에서 관찰된 것보다 **약 1배(랫드)와 3배(개)가 높았다.**
- 추가 비임상시험에서 세프타롤린 포사밀, 아즈트레오남과 병용시 아비박탐과 관련된 **추가적인 이상반응은 없었다.**

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 복귀돌연변이시험 **음성**, 염색체이상 **음성**, 소핵시험 **음성**
- 세프타지딤 안전성 프로파일에 관한 지식과 아비박탐에 대한 비임상적 안전성 우려사항이 없는 것을 바탕으로 **복합 유전독성 시험은 수행되지 않았다**.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 수컷 랫트에서 교배전 4주, 3주간 교배기간(투여받지 않은 암컷군과 함께) 동안과 부검 전날까지 0, 250, 500, 1000mg/kg를 IV infusion으로 투여하였고, 생식선 기능, 교미행동 및 생식능력에 대한 NOEL은 최고용량(1000mg/kg)이었다. 반복투여독성시험과 유사한 사망/조기 안락사 상황이 관찰되었고, 시험물질이 아닌 투여 절차와 관련이 있는 것으로 판단하였다.
- 암컷 랫트에서 교배전 2주간부터 임신 7일차까지 0, 250, 500, 1000mg/kg를 IV infusion으로 투여 시, 임신 초기와 관련하여 용량 효과(500mg/kg 이상에서 **착상 전후의 손실이 약간 증가하여 살아 있는 한 배새끼 수가 감소**)는 관찰되었지만 아비박탐 투여가 발정주기, 교미 행동 또는 임신율에 미치는 영향은 없었다. NOAEL은 250mg/kg이었다.

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 암컷 랫트에서 0, 250, 500, 1000mg/kg를 IV infusion으로 임신 6일째부터 17일까지 투여했을 때, **배태자 발달독성에 대한 증거는 없었**으며, 19일째 고용량군에서 저혈장 수치가 관찰되어 NOEL은 500mg/kg였다.
- 토끼에서 0, 100, 300, 1000mg/kg를 IV infusion으로 임신 6일~19일까지 투여했을 때, 1000mg/kg군에서 **약간 증가한 착상 후 손실이 관찰**되었고, 300mg/kg군에서 **소수의 뼈에 대한 지연성 골화와 함께 더 낮은 평균 태아 무게**가 관찰되었다. NOEL은 100mg/kg이었다.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 랫트에서 임신 6일째부터 수유 20일차까지 120, 450, 825mg/kg 아비박탐을 IV infusion으로 투여한 결과, 새끼의 성장과 생존력과 같은 핵심 평가변수에 **아무런 영향을 미치지 않았다**. 새끼에서는 중간 및 고용량군에서 **신장 골반 확장 및 요관 확장 발생률이 투여량과 관련된 증가**를 보였으며, 이는 **신장 실질의 추가적인 병리학적 변화와는 관련이 없었다**. 확장된 신장 골반의 발생률은 대조군의 1.5%부터 최고용량군의 6.9%까지로 증가했다. 신장 골반 확장에서 회복의 증거는 없었으나 젊은 성체 새끼에서 요관 확장은 관찰되지 않았다. 이것은 신장의 다른 부분에 관련된 퇴행성 변화가 없었고, 성장과 발달에 아무런 영향을 미치지 않는 기본적 소견의 경미한 증가였기 때문에 이상반응으로 판단되지 않았다. 이전 시험에서 젖과 새끼 모두에서 아비박탐을 측정할 수 있는 농도를 보였지만, 7일령 젖먹이 새끼의 노출은 어미와 비교하여 최소였다. 따라서 새끼에서 관찰된 신장에 대한 결과는 출산 후 보다는 출산 전 아비박탐 노출과 관련이 있는 것으로 판단된다. 신장 소견에 대한 NOEL은 120mg/kg/day 였다. 랫드의 배태자 및 출산 전후 발달 그리고 그 후 자손의 생식 능력에 대한 NOAEL은 검사된 가장 높은 투여량(825mg/kg/day)이었다.
- 세프타지딤 안전성 프로파일에 관한 지식과 아비박탐에 대한 비임상적 안전성 우려사항이 없는 것을 바탕으로 **복합 생식독성 시험은 수행되지 않았다**.

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 생후 7일부터 20일까지 랫트에 세프타지딤/아비박탐 50/13, 150/38, 455/115mg/kg을 IV infusion으로 투여했을 때, 20일째의 노출이 7일째보다 감소하였는데, 이것은 신장기능이 발달함에 따라 신장을 통한 화합물 제거가 증가한 것을 반영하는 것으로 사료되었다. 신장 피질 낭종이 부검과 조직검사를 통해 관찰되었고, 5주 회복기가 끝날 때까지 존재하였는데, 낭종은 피질의 작은 부분을 차지하고 있었으며 동물에 어떠한 유의한 영향도 끼치지 않아(이상 임상징후, 체중 증가에 대한 영향, 임상 병리 또는 장기 무게에 유의한 변화 없음) 유해하지 않은 것으로 판단되었다. 조사들에 따르면, 신장 피질 낭종의 배경 발생률이 발육기 독성시험 동물들 사이에서 다양하게 나타났다. 전반적인 결론으로 **CAZ-AVI를**

젖먹이 랫트에 14 일 동안 투여했을 때 신장 피질 낭종의 발생률이 증가할 수 있다. 신장 피질 낭종은 랫트의 발달 중인 신장에서 흔히 발견되는 것으로 알려져 있다. 피질 세뇨관주위 섬유증의 드문 병소는 PND56 에서 대조군과 투여군 랫드에서 모두 나타나 낭종 해소가 때때로 기능적으로 영향을 미치지 않는 피질 잔류량에 미미한 변화를 가져오고 있음을 시사했다. 고용량(455/115mg/kg) 병용투여 동물의 비장과 간에서 골수외 조혈의 아주 적은 가역적 증가가 관찰되었다. NOAEL은 최고용량인 455/115mg/kg이었다.

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 미수행(사람에서 치료기간 최대 21일로 짧음) 인정가능

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

[국소내약성]

- 말초정맥으로 아비박탐 500mg/kg 이상을 투여했을 때, 국소 내약성은 낮았다.
- 세프타지딤도 말초 주사 부위의 국소 내약성이 낮았으며, 랫드의 경우 세프타지딤과 아비박탐을 병용 투여한 동물들에서 세프타지딤을 단독 투여한 경우에 비해 이 문제의 중증도와 발생률이 증가되었다.

[항원성]

- 미수행

[면역독성]

- 없음

[불순물]

- ICH Q3B(R2)에 따라 시험 결과 적격성을 갖추었다.

[광독성]

- 최대 1000mg/kg 용량까지 광독성이 없었다.

<Pivotal 독성시험의 혈장 노출 및 주요 결과>

표 22 아비박탐 단독 반복투여 독성시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Margins to NOAEL			
				C_{max} (µg/mL)	Margin	AUC (µg.h/mL)	Margin
30052 TSR 4-week study with 2 week recovery	Sprague Dawley Rat	0, 167, 500, 1000 mg/kg/day (males and females), 1200 mg/kg/day (males only)	Males dosed at 1200 mg/kg terminated after 2 weeks due to severity of tail lesions. Local tolerance issues in tail at 500 mg/kg and above. Reduced body weight gain in females at 1000 mg/kg and males at 1200 mg/kg. Treatment related histopathology findings at injection site only. NOEL based on injection site findings 167 mg/kg/day. NOAEL for systemic toxicity 1000 mg/kg/day (males) and 500 mg/kg/day (females).	Females 751 Males 1659	54 119	Females 551 Males 1051	5 9
AA39561 13 week with 4 week recovery	Sprague Dawley Rat	0, 65, 125, and 250 mg/kg/day	Mortality/animals terminated for humane reasons across all dose groups including controls due to complications associated with the infusion procedure. No compound related findings. NOAEL 250 mg/kg/day	362	26	358	3
30054 TSC 4-week study with 2 week recovery	Dog	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	At 1000 mg/kg/day treatment related histopathology findings at injection site only. Occasional emesis at 500 and 1000 mg/kg/day. NOEL based on injection site findings 500 mg/kg/day. NOAEL for systemic toxicity 1000 mg/kg/day.	3016	215	3414	30
AA39562 13 week with 4 week recovery	Dog	0, 65, 125, and 250 mg/kg/day	Reduced body weight gain at 125 and 250 mg/kg/day. NOAEL 250 mg/kg/day.	535	38	701	6

Unless otherwise specified C_{max} and AUC values are males and females combined.
Toxicokinetic data presented are total values (ie, not corrected for protein binding). Free fraction - human 92%, rat 98.4%, dog 97.9%
Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies (total AUC 113 µg.h/mL, C_{max} 14 µg/mL; free AUC 104 µg.h/mL, C_{max} 13 µg/mL).

표 23 세프타지딤과 아비박탐 병용 반복투여 독성시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Avibactam*				Ceftazidime*			
				C_{max} (µg/mL)	Margin	AUC (µg.h/mL)	Margin	C_{max} (µg/mL)	Margin	AUC (µg.h/mL)	Margin
30900 TSR 4 week combination study with ceftazidime	Sprague Dawley Rat	0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI and 2000/500 CAZ/AVI	Local tolerance issues in tail across all treated groups. Animals dosed 2000 mg/kg CAZ alone, or in combination, terminated on Day 15 due to severity of tail lesions. Reduced body weight gain and mean food consumption in males treated with CAZ at 2000 mg/kg alone or in combination. Treatment related histopathology findings at injection site only. With the exception of injection site findings there was no evidence that avibactam was adding to the toxicity of ceftazidime.	439	31	335	3	1455	15	1239	1
30901 TSR 4 week combination study with ceftazidime	Dog	0, 1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI and 1000/250 CAZ/AVI	Dose-related emesis, salivation and an increase in triglyceride and cholesterol levels considered due to CAZ in the case of combination groups. CAZ at 1000 mg/kg/day, alone or in combination, resulted in an increase in liver weight associated with minimal to slight centrilobular hepatocellular hypertrophy. There was no evidence that avibactam was adding to the toxicity of ceftazidime	657	47	662	6	3018	30	3166	3

*Toxicokinetic data presented are the total values achieved at the highest combination dose tested. Free fraction avibactam - Free fraction - human 92%, rat 98.4%, dog 97.9%. Free fraction ceftazidime – human 83%, rat 78%, dog 73%. Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies. Avibactam - total AUC 113 µg.h/mL, C_{max} 14 µg/mL (free AUC 104 µg.h/mL, C_{max} 13 µg/mL). Ceftazidime total AUC 935 µg.h/mL, C_{max} 99 µg/mL (free AUC 776 µg.h/mL, C_{max} 82 µg/mL).

표 24 아비박탐 단독 생식독성 시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Margins to NOAEL			
				C_{max} (µg/mL)	Margin	AUC (µg.h/mL)	Margin
AA39559 Female fertility & early embryonic development	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	No adverse effects of treatment on estrus cycle, mating performance or pregnancy rates. Dose-related effect on early pregnancy (slight increase in pre- and post-implantation loss) in all treated groups, but no effect on litter size at 250 mg/kg/day. NOAEL 250 mg/kg/day	ND		ND	
AA39554 Embryofetal development	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	Slight reduction in food consumption and body weight gain at 500 mg/kg/day and above. No effects on embryofetal development Due to the low plasma levels observed in the high dose animals on Day 19, a dose of 500 mg/kg/day has been used as the NOEL for embryo/fetal development.	1460	104	1004	9
AA39552 Embryofetal development	New Zealand white rabbit	0, 100, 300, and 1000 mg/kg/day	Local tolerance issues at the injection site at 1000 mg/kg/day. Increased incidence of coloured urine and reduced faecal output in all treated groups. Dose related reduction in mean body weight gain and/or mean food consumption in all treated groups. Slightly higher post-implantation loss at 1000 mg/kg/day, and lower mean fetal weight with slightly retarded ossification of a few bones in the 300 and 1000 mg/kg/day groups, compared with the control. NOEL for embryo-fetal changes was 100 mg/kg/day.	308	22	272	2
AB04834 Pre- and post-natal development	Sprague Dawley Rat	0, 120, 450, and 825 mg/kg/day (gestation Day 6 to lactation Day 20)	No effects on pivotal endpoints such as pup growth and viability. Dose-related increase in incidence of renal pelvic dilatation and ureter dilatation, not associated with pathological changes to renal parenchyma. Incidence of dilated renal pelvis increased from 1.5% in control pups to 6.9% in the highest dose group. No evidence of recovery in the renal pelvic dilatation but the ureteric dilations were not seen in the young adult offspring. A previous study demonstrated measurable concentrations of avibactam in both milk and pups, however exposure in the 7 day old suckling pups was minimal in comparison to the dams. Renal findings observed in pups are considered most likely related to pre-natal rather than post-natal avibactam exposure. The NOEL for renal findings was 120 mg/kg/day. The NOAEL for embryofetal and pre- and post-natal development of the rat and subsequent reproductive performance of the offspring was the highest dose tested (825 mg/kg/day).	1510*	108	1250*	11
AA39555 Male fertility	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	Mortality observed at all dose levels, but was not dose related. While a relationship to treatment cannot be excluded, based on the results of the 13 week rat study the mortality is considered likely to be related to the infusion procedure. Poor local tolerance observed at implantation site, slight reduction in body weight gain at all dose-levels. Several macroscopic findings occurred in the respiratory system, liver, pancreas and urino-genital system, mainly in decedent animals. NOEL for gonadal function, mating behavior and reproductive performance was 1000 mg/kg/day.	ND		ND	

ND – not determined. * Toxicokinetic results from dose range finding study (AB04833). Toxicokinetic data presented are total values (ie, not corrected for protein binding). Free fraction avibactam - human 92%, rat 92%, dog 87.5%. Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies (total AUC 113 µg.h/mL, C_{max} 14 µg/mL; free AUC 104 µg.h/mL, C_{max} 13 µg/mL).

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 사람에서 권장 투여량은 세프타지딤 2000mg/아비박탐 500mg이며, 2시간동안 정맥 주입을 통해 매일 3회 고정용량 복합제로 투여됨. 의도된 치료기간은 28일 미만이며, 비임상적 안전성 평가는 아비박탐 단독에 대한 시험과 세프타지딤과 아비박탐의 복합에 대한 시험으로 구성되었음
- 아비박탐의 비임상 안전성은 랫드 및 개에서 3개월 독성시험, 약물학적 안전성, 유전독성시험, 생식독성시험(랫드의 수컷 및 암컷의 생식력, 랫드 및 토끼에서의 배태아 발달 그리고 랫드의 출생 전후 발달), 면역독성, 국소 내약성 시험 및 시험관 내 광독성시험이 포함됨. **반복투여독성시험 기간(랫드 및**

개에서 각각 3개월)은 사람에서 임상 투여 기간이 5~21일임을 고려할 때, 적합하였음. 대부분의 생체 내 시험들에서 투여 경로는 **정맥 주사**였고, 이는 **임상적 투여 경로와 일치**하였음. 비임상 독성시험에서 정맥내 투여량은 **30분 주입**으로 투여되었음. 아비박탐 단독요법으로 3건의 경구시험에서 내약성 및 위장관 독성을 평가하는 마우스와 랫드에서의 단회 투여 시험과 비 pivotal 14일 랫드 시험이 실시됨. 모든 pivotal 시험은 **GLP와 ICH 지침에 따라** 수행되었음.

- **세프타디짐은** 베타-락탐제에서 예상되는 비임상적 및 임상적 안전성 프로파일이 잘 확립되어 있는 **시판 항생제**임. 세프타지딤 품목허가 시 수행된 비임상시험의 요약은 문헌에 보고되어 있으며, 랫드에 대한 반복투여 독성시험에서 화합물은 간 및 신장의 무게 증가 및 경증의 빈혈과 관련이 있었음. 매우 높은 투여량(>8g/kg/day)에서 **신독성**이 관찰되었음. 개의 경우 최대 540mg/kg/day 투여량에서 독성이 확인되지 않았음. 세프타지딤은 유전독성시험에서 음성이었고, 마우스와 랫드의 생식시험에서 생식능력이나 태아에 대한 손상의 징후는 없었음. 랫트와 토끼의 배태자발생 독성시험에서 기형 태아 등이 발생하여 사용상의 주의사항에 관련 내용 추가함.
- 세프타지딤 안전성 프로파일에 관한 지식과 아비박탐에 대한 비임상적 안전성 우려사항이 없는 것을 바탕으로 **복합 유전독성시험 또는 생식독성시험들은 수행되지 않았으며** 인정 가능할 것으로 사료됨. 복합제에 대해 일반 (반복투여) 독성시험이 ICH M3(R2)에 따라 수행되어 타당함.
- 랫드와 개에서 CAZ-AVI(세프타지딤과 아비박탐의 복합제를 지칭)를 이용한 **1개월 복합 독성시험**은 주사부위 소견을 제외하고 **아비박탐이 세프타지딤의 독성을 증가시킨다는 증거는 없었고,** 3개월 반복투여 독성시험에서도 차이가 없을 것으로 추정되므로 인정 가능할 것으로 판단됨. 시험은 GLP 와 ICH 지침에 따라 수행되었고, 임상적 사용으로 의도된 비율에 해당하는 4:1의 세프타지딤:아비박탐 비율이 사용됨. 또한 세프타지딤과 아비박탐의 복합제는 국소 내약성 시험에서 평가되었음.
- 발육기 독성시험(Juvenile toxicity)은 소아용 개발을 뒷받침하기 위해 젖먹이 랫드를 대상으로 수행되었음.
- 독성시험 전반에서 30분 IV infusion 투여 시, 출혈, 아급성 염증성 병변, 콜라겐 변성, 피부/피하조직 섬유증 등 **주사부위 병변**이 관찰되었고, 13주 랫트시험과 복합 반복투여 랫트 시험에서 투여 절차와 관련된 **사망 및 조기 안락사가 관찰**되었음. 이 주사부위 반응은 복합 반복투여 독성에서도 관찰되었고, 아비박탐의 투여용량에 비례하여 중증도가 증가하는 것이 관찰되었으므로 **국소내약성의 불량함은 아비박탐과 관련된 것으로 판단됨**. 다만, 임상시험에서 주사부위 반응은 전체 환자 모집단에서는 드물었으며 대다수가 cUTI가 있는 환자에서 발생하였고, 대개 경증이었음. 또한 현재까지 완료된 임상시험에서 주입부위 내약성으로 인한 중증반응 또는 환자 중단에 대한 보고는 없었으므로 주목할만한 독성으로 판단되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

- 아비박탐은 특히 폐렴간균 카바페네마제(Klebsiella pneumoniae carbapenemase, KPC) 유형과 광범위 스펙트럼 베타-락타마제(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)를 비롯한 **Ambler 구조 A 등급과 Ambler C 등급 효소인 세린 베타-락타마제에 대한 비베타-락탐 억제제**이다. 아비박탐은 세프타지딤과 병용했을 때, 장내세균 및 녹농균에서 β-lactamase 매개로 인한 세프타지딤 내성을 억제한다. 아비박탐은 D등급 β-lactamase 중 일부를 억제하며, 주요효소인 OXA-48 또한 억제되나, 세프타지딤을 가수분해하지는 않는다. 아비박탐은 B등급 metalo-β-lactamase에 대하여 활성이 없다.
- **β-lactamase 억제 효과는 시험관 내 세프타지딤 항균작용이 복구되는 것으로 확인할 수 있다.** 유전자 조작되었으며, 단일 β-lactamase를 생성하는 장내세균 및 녹농균에 대하여 MIC가 복구되었고, 단일 또는 다수 β-lactamase 코드화 유전자를 보유하는 장내세균 및 녹농균의 분자적으로 특성화된 임상분리주에 대해서도 MIC가 복구되었다. 복강내 감염, 요로감염 및 병원관련 폐렴(hospital associated pneumonia)을 비롯한 여러 유형 감염에서 세계적 및 지역적으로 수집된 장내세균 및 녹농균의 최근 임상 분리주(contemporary clinical isolates)에 대해 세프타지딤-아비박탐 MIC_{90} 값은 8mg/L이었다. 분자 검출 및 동정 방법에 근거하여, 2013년 유럽 내 유럽연합 및 비유럽연합 국가들로부터 1,600개의 폐렴간균을 채취했으며 이 중 614개는 1가지 이상의 ESBL 유전자를 보유하고 있었다. 이들 1,600개 분리주에 대한 세프타지딤 MIC_{90}은 >128mg/L이었던 반면, 세프타지딤-아비박탐 MIC_{90}은 1mg/L이었다. 동일한 시험으로부터 분리된 녹농균 수는 1,095개였고, 이들 분리주에 대한 세프타지딤 및 세프타지딤-아비박탐 MIC_{90}은 각각 64 와 8mg/L이었다. 이 시험에는 AmpC 생성의 안정적 탈억제로 변형될 수 있는 종의 세프타지딤 비감수성 분리주가 높은 비율로 포함(99/306, 32%)되었고, 비선택 임상 분리주에는 유의성 있는 비율의 카르바페넴-비감수성 분리주가 포함(158/707, 22%)되었다.

<Pivotal 독성시험의 혈장 노출 및 주요 결과>

표 22 아비박탐 단독 반복투여 독성시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Margins to NOAEL			
				C_{max} (μg/mL)	Margin	AUC (μg.h/mL)	Margin
30052 TSR 4-week study with 2 week recovery	Sprague Dawley Rat	0, 167, 500, 1000 mg/kg/day (males and females), 1200 mg/kg/day (males only)	Males dosed at 1200 mg/kg terminated after 2 weeks due to severity of tail lesions. Local tolerance issues in tail at 500 mg/kg and above. Reduced body weight gain in females at 1000 mg/kg and males at 1200 mg/kg. Treatment related histopathology findings at injection site only. NOEL based on injection site findings 167 mg/kg/day. NOAEL for systemic toxicity 1000 mg/kg/day (males) and 500 mg/kg/day (females).	Females 751 Males 1659	54 119	Females 551 Males 1051	5 9
AA39561 13 week with 4 week recovery	Sprague Dawley Rat	0, 65, 125, and 250 mg/kg/day	Mortality/animals terminated for humane reasons across all dose groups including controls due to complications associated with the infusion procedure. No compound related findings. NOAEL 250 mg/kg/day	362	26	358	3
30054 TSC 4-week study with 2 week recovery	Dog	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	At 1000 mg/kg/day treatment related histopathology findings at injection site only. Occasional emesis at 500 and 1000 mg/kg/day. NOEL based on injection site findings 500 mg/kg/day. NOAEL for systemic toxicity 1000 mg/kg/day.	3016	215	3414	30
AA39562 13 week with 4 week recovery	Dog	0, 65, 125, and 250 mg/kg/day	Reduced body weight gain at 125 and 250 mg/kg/day. NOAEL 250 mg/kg/day.	535	38	701	6

Unless otherwise specified C_{max} and AUC values are males and females combined.
Toxicokinetic data presented are total values (ie, not corrected for protein binding). Free fraction - human 92%, rat 98.4%, dog 97.9%
Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies (total AUC 113 μg.h/mL, C_{max} 14 μg/mL; free AUC 104 μg.h/mL, C_{max} 13 μg/mL).

표 23 세프타지딤과 아비박탐 병용 반복투여 독성시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Avibactam*				Ceftazidime*			
				C_{max} (μg/mL)	Margin	AUC (μg.h/mL)	Margin	C_{max} (μg/mL)	Margin	AUC (μg.h/mL)	Margin
30900 TSR 4 week combination study with ceftazidime	Sprague Dawley Rat	0, 500 AVI, 2000 CAZ, 666/167 CAZ/AVI and 2000/500 CAZ/AVI	Local tolerance issues in tail across all treated groups. Animals dosed 2000 mg/kg CAZ alone, or in combination, terminated on Day 15 due to severity of tail lesions. Reduced body weight gain and mean food consumption in males treated with CAZ at 2000 mg/kg alone or in combination. Treatment related histopathology findings at injection site only. With the exception of injection site findings there was no evidence that avibactam was adding to the toxicity of ceftazidime.	439	31	335	3	1455	15	1239	1
30901 TSR 4 week combination study with ceftazidime	Dog	0, 1000 CAZ, 500/125 CAZ/AVI and 1000/250 CAZ/AVI	Dose-related emesis, salivation and an increase in triglyceride and cholesterol levels considered due to CAZ in the case of combination groups. CAZ at 1000 mg/kg/day, alone or in combination, resulted in an increase in liver weight associated with minimal to slight centrilobular hepatocellular hypertrophy. There was no evidence that avibactam was adding to the toxicity of ceftazidime	657	47	662	6	3018	30	3166	3

*Toxicokinetic data presented are the total values achieved at the highest combination dose tested. Free fraction avibactam - Free fraction - human 92%, rat 98.4%, dog 97.9%. Free fraction ceftazidime – human 83%, rat 78%, dog 73%. Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies. Avibactam - total AUC 113 μg.h/mL, C_{max} 14 μg/mL (free AUC 104 μg.h/mL, C_{max} 13 μg/mL). Ceftazidime total AUC 935 μg.h/mL, C_{max} 99 μg/mL (free AUC 776 μg.h/mL, C_{max} 82 μg/mL).

표 24 아비박탐 단독 생식독성 시험의 요약

Study Number/ Study Type	Species	Dose	Results	Margins to NOAEL			
				C_{max} (μg/mL)	Margin	AUC (μg.h/mL)	Margin
AA39559 Female fertility & early embryonic development	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	No adverse effects of treatment on estrus cycle, mating performance or pregnancy rates. Dose-related effect on early pregnancy (slight increase in pre- and post-implantation loss) in all treated groups, but no effect on litter size at 250 mg/kg/day. NOAEL 250 mg/kg/day	ND		ND	
AA39554 Embryofetal development	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	Slight reduction in food consumption and body weight gain at 500 mg/kg/day and above. No effects on embryofetal development. Due to the low plasma levels observed in the high dose animals on Day 19, a dose of 500 mg/kg/day has been used as the NOEL for embryo/fetal development.	1460	104	1004	9
AA39552 Embryofetal development	New Zealand white rabbit	0, 100, 300, and 1000 mg/kg/day	Local tolerance issues at the injection site at 1000 mg/kg/day. Increased incidence of coloured urine and reduced faecal output in all treated groups. Dose related reduction in mean body weight gain and/or mean food consumption in all treated groups. Slightly higher post-implantation loss at 1000 mg/kg/day, and lower mean fetal weight with slightly retarded ossification of a few bones in the 300 and 1000 mg/kg/day groups, compared with the control. NOEL for embryo-fetal changes was 100 mg/kg/day.	308	22	272	2
AB04834 Pre- and post-natal development	Sprague Dawley Rat	0, 120, 450, and 825 mg/kg/day (gestation Day 6 to lactation Day 20)	No effects on pivotal endpoints such as pup growth and viability. Dose-related increase in incidence of renal pelvic dilatation and ureter dilatation, not associated with pathological changes to renal parenchyma. Incidence of dilated renal pelvis increased from 1.5% in control pups to 6.9% in the highest dose group. No evidence of recovery in the renal pelvic dilatation but the ureteric dilations were not seen in the young adult offspring. A previous study demonstrated measurable concentrations of avibactam in both milk and pups, however exposure in the 7 day old suckling pups was minimal in comparison to the dams. Renal findings observed in pups are considered most likely related to pre-natal rather than post-natal avibactam exposure. The NOEL for renal findings was 120 mg/kg/day. The NOAEL for embryofetal and pre- and post-natal development of the rat and subsequent reproductive performance of the offspring was the highest dose tested (825 mg/kg/day).	1510*	108	1250*	11
AA39555 Male fertility	Sprague Dawley Rat	0, 250, 500, and 1000 mg/kg/day	Mortality observed at all dose levels, but was not dose related. While a relationship to treatment cannot be excluded, based on the results of the 13 week rat study the mortality is considered likely to be related to the infusion procedure. Poor local tolerance observed at implantation site, slight reduction in body weight gain at all dose-levels. Several macroscopic findings occurred in the respiratory system, liver, pancreas and urino-genital system, mainly in decedent animals. NOEL for gonadal function, mating behavior and reproductive performance was 1000 mg/kg/day.	ND		ND	

ND – not determined. * Toxicokinetic results from dose range finding study (AB04833). Toxicokinetic data presented are total values (ie, not corrected for protein binding). Free fraction avibactam - human 92%, rat 92%, dog 87.5%. Safety margins are calculated based on total plasma levels in healthy volunteers (Clinical Study D4280C00011) 500 mg every 8 hours, 120 minute infusion. Clinical $AUC_{(0\text{-}tau)}$ values multiplied by three for comparison to $AUC_{(0\text{-}24)}$ values in toxicology studies (total AUC 113 μg.h/mL, C_{max} 14 μg/mL; free AUC 104 μg.h/mL, C_{max} 13 μg/mL).

- 감염 동물모델에서 아비박탐은 세프타지딤의 항균작용을 지원하기에 적절한 농도로 복막강, 신장 및 폐 같은 감염 부위에 도달하였고, PTA 계산을 위해 장내세균 및 녹농균과 함께 중공섬유 및 생체내 모델 모두를 사용하여 PD 및 PK/PD 시험을 수행한 결과, 아비박탐이 존재해야 하거나 **특정 억제 역치 농도 이상으로 존재해야 세프타지딤 활성이 복구된다는 것을 입증하였다.** 시험관 내 중공섬유 실험 결과, 베타-락타마제 활성의 억제를 유지하여 재성장을 방지하는 데 필요한 아비박탐 임계 농도(CT)(critical concentration)는 0.5mg/L로 결정되었다. (CT 범위 0.3~0.5mg/L) 호중구 감소증 마우스에서 녹농균 감염에 대한 아비박탐의 적절한 중요 임계농도 값은 1mg/L로 결정되었다. 상기 기술된 대로 장내세균에 대해 획득한 CT = 0.5mg/L에 비해 상대적으로 보수적인 이 값을 목표 획득 확률(probability of target attainment, PTA) 분석을 위해 선정했다. **1mg/L 의 아비박탐 CT를 유지하는 데 필요한 시간**은 세프타지딤의 PK/PD 지표에 적절한 범위인 **50% fT>MIC(세프타지딤-아비박탐)와 동일**했다. 이러한 **50% fT>MIC 범위는 세프타지딤의 PTA 계산에 사용된 핵심값으로 반복 채택되었다**. 특히, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing(EUCAST)과 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)의 세프타지딤 임상 변곡점 설정에 사용된 50% fT>MIC 는 핵심 PK/PD 지표 및 범위였다. 아비박탐의 50% fT>1mg/L 의 한 기간은 호중구 감소증 마우스 넓적다리 녹농균 감염 모델에서 1-로그 사멸(1-log kill)을 산출했고 이는 호중구 감소증 마우스 폐 녹농균 감염 모델에서 2-로그 사멸(2-log kill)을 산출한 30% fT>1mg/L보다 높았다. 아비박탐 및 세프타지딤 PK/PD 지표 범위는 인간 환자들에서 집단 PK에 대한 몬테 카를로(Monte Carlo) 시뮬레이션을 가능하게 했고 3 상 임상시험에 사용된 용량을 입증했다. 모델화된 환자의 >90%에서 8mg/L 의 세프타지딤-아비박탐 MIC(녹농균의 MIC90) 대비 세프타지딤 및 아비박탐의 약력학적 노출 목표를 획득하도록 용량과 투여를 설계했다. 목표 획득 확률은 당연히 <8mg/L의 세프타지딤-아비박탐 MIC보다 더 높았다.
- 세프타지딤은 베타-락탐제에 대해 예상되는 비임상 및 임상 안전성 프로파일이 잘 확립되어 시판되고 있는 항생제이며, 아비박탐의 안전성 우려 사항이 없다는 것을 기반으로 CAZ-AVI 와의 복합 약물학적 안전성 시험은 수행되지 않았다.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

- 이차 약리학 평가 결과, 시험관 내 시험들에서, 다양한 범위의 수용체, 효소(선택된 인간 세린 프로테아제 포함), 수송체 및 이온 채널을 포함한 분자 표적 범위에 아비박탐이 미치는 억제 효과는 없었다. 랫드에서 아비박탐은 어윈(Irwin) 선별 시 자가면역, 운동 및 행동 파라미터에 유의한 효과를 미치지 않았고 최대 1000mg/kg/day 투여량에서 호흡기 기능에 미치는 효과도 없었다. 랫드 어윈 분석에서 1000mg/kg/day 아비박탐 투여 시 위장관에 변화(배변/설사)가 발생되었다. 나트륨염 투여로부터 기인할 수 있는 용량 의존적 나트륨 배출 증가를 제외하고, 최대 1000mg/kg 투여 시 랫드에서 아비박탐이 신장 기능에 미치는 효과는 없었다. 복합물이 HEK293 세포 내 hERG 전류에 미치는 효과는 없었으며 의식 있는 원격 측정 개에서 어떠한 유의한 심혈관 및 ECG 파라미터 변화도 유도하지 않았다. 아비박탐이 랫드에서 볼루스 IV 투여 후 혈압 상승을 유도했지만 투여 종료 후 대략 2 분 정도 지속되어 효과는 매우 일시적이었다. 아비박탐 경구 투여는 랫드에서 평균 장 전달에 유의성 있는 지연을 초래했다. 이들 데이터에 근거하여, 아비박탐은 허용 가능한 비임상 이차 약리학 및 약물학적 안전성 프로필을 나타내는 것으로 간주되었다.

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량 (mg/kg)	시험결과	GLP 여부	study #

중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫트(SD), 수컷, 군당 5마리	IV	0, 100, 300, 1000	대조약과 유사	×	DSE 2003-1095
		랫트(Han Wistar), 수컷, 군당 4마리	IV 30분	0, 100, 300, 1000	1000mg/kg 투여군 3마리에서 위장관 변화(배변, 설사) 관찰됨	○	NXL104/DS 0010
호흡기계	동물시험	랫트(Han Wistar), 수컷, 군당 8마리	IV 30분	0, 100, 300, 1000	대조군과 유사	○	NXL104/DS 0008
순환기계	in vivo (Telemetry)	랫트(SD), 수컷, 군당 7~8마리	IV	0, 1000	1000mg/kg 투여 후 혈압이 약물 투여 종료 후 약 2분동안 약간 증가함(10~14%) 심박수 영향없음	×	DSE 2003-1094
		개(비글), 수컷, 4마리	IV 30분	0, 100, 300, 1000	동맥 혈압, 심박수 또는 ECG 간격, 율동 또는 파형 형태학에 어떠한 유해 효과도 생성하지 않았으며, 유해 임상징후 없음	○	NXL104/DS 0011
	in vitro (HERG assay)	CHO cell		30~300 μM	최대 시험 농도에서 20.7%의 억제율로 hERG 채널 최대 꼬리 전류(tail current)를 약하게 차단함	×	DSE 2002-1730
		HEK293 cell		30~1000 μM	hERG 코드화 칼륨 채널 최대 꼬리 전류 진폭을 억제하지 않음	○	NXL104/DS 0012
위장관계	동물시험	랫트(SD), 수컷, 군당 10마리	경구	0, 125, 500, 2000	2000mg/kg 투여 시 평균 장 통과가 통계적으로 유의성 있게 지연됨(대조군 71.9% vs. 54.5%)	○	NXL104/DS 0030
신장계	동물시험	랫트(Han Wistar), 수컷, 군당 12마리	IV 30분	0, 100, 300, 1000	소변량, 소변pH, 칼륨배출, 크레아티닌 배출에 영향 없으나, 용량 의존적 나트륨 배출 증가가 관찰되었고, 1000mg/kg 투여 시 통계적으로 유의성 있었음.	○	NXL104/DS 0009

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 설치류에서 아비박탐의 **절대 생체이용**률은 마우스의 경우 약 **10%**, 랫드의 경우 **5-12%**로 낮았다.

<약동학>

- 랫드와 개에게 아비박탐을 IV 투여한 후, 주입 완료 시점에 Cmax에 도달했고, **대략 투여량에 비례하여 노출이 증가했다.** 수컷과 암컷에서의 노출이 서로 유사했다. 아비박탐 단독투여 또는 세프타지딤과

의 병용투여를 이용한 4 주 독성시험에서 **약물 축적의 증거가 발견되지 않았으나**, 랫드 대상 13 주 시험에서 아비박탐을 반복 투여한 결과 약간의 약물이 축적되었다.

- 아비박탐의 평균 청소율은 랫드의 경우 약 0.79L/h/kg이었고, 개의 경우 0.28L/h/kg이었다. 항정상태 분포용적은 랫드의 경우 0.61~0.66L/kg 범위였고, 개의 경우 0.26~0.67L/kg 범위였다.
- 토끼와 개에게 세프타지딤을 IV 투여한 후, 총 청소율은 랫드의 경우 0.40L/h/kg이었고, 개의 경우 0.22L/h/kg이었다. 항정상태 분포용적은 랫드의 경우 0.51L/kg이었고, 개의 경우 0.22L/kg이었다 (Granero 1998).

아비박탐 단독,
랫트
단회투여(IV bolus)

표 3 세프타지딤의 약동학 매개변수

Parameter	Arterial Plasma		Venous Plasma	
	5 mg	20 mg	5 mg	20 mg
AUC (μg.h/mL)	31.02±2.46	30.62±5.38[a]	31.68±3.54	31.16±2.61[a]
$t_{1/2}$ (h)	0.337±0.022	0.343±0.035	0.343±0.047	0.357±0.032
V_{ss} (L/kg)	0.232±0.017	0.247±0.023	0.236±0.014	0.244±0.010
CL (L/h/kg)	0.523±0.039	0.540±0.151	0.515±0.052	0.521±0.041

[a] Data normalized for the 5 mg dose

아비박탐 단독,
랫트, 개
단회투여(IV infusion)

표 4 약물학적 안전성 시험(수컷만 해당) 중 30 분 단회 IV 주입 후 계산된 평균 PK 매개변수

Study/species (study number)	Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (μg.h/mL)
Respiratory function/rat (05.622/4)	100	74	56
	300	291	188
	1000	1234	788
Cardiovascular function/dog (05.625/4)	100	363	363
	300	1026	1063
	1000	3474	3646

아비박탐 단독,
랫트, 단회 경구투여

표 5 약물학적 안전성 시험(수컷만 해당) 중 단회 경구 투여 후 계산된 평균 PK 매개변수

Study/species (study number)	Dose (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (μg.h/mL)
Charcoal propulsion test/rat (AA40059)	125	1.2	0.5	4.3
	500	3.6	1	20.5
	2000	83.3	0.5	114

아비박탐 단독,
랫트, 개
반복투여(IV infusion)

표 6 독성학 시험 중 4 주 또는 13 주 반복 IV 주입 투여 후 계산된 아비박탐 항정상태 PK 매개변수 비교

Species (Study number)	Study duration	Dose (mg/kg)	C_{max} [a] (μg/mL)	$AUC_{(0-24)}$ [a] (μg.h/mL)	Accumulation Factor[b]
Rat (30052TSR)	4 weeks	167	169	109	1.07
	Day 29	500[F]	741	517	1.37
	TK	1000[M]	1271	854	0.94
		1200	135[c]	141[b]	ND
Rat (AA39561)	13 weeks	65	89	85	1.43
	Day 85	125	150	225	1.57
	TK	250[F,M]	362	358	1.44
Dog (30054TSC)	4 weeks	250	943	1076	1.17
	Day 28	500	2039	2433	1.22
	TK	1000[F,M]	3016	3414	1.03
Dog (AA39562)	13 weeks	65	135	184	0.91
	Day 84	125	259	353	0.94
	TK	250[F,M]	534	701	0.91

아비박탐 및 세프타지딤
병용투여
랫트, 개,
반복투여(IV infusion)

표 7 4 주 병용 독성시험에서 항정상태 세프타지딤 및 아비박탐의 노출 비교

Dose Ceftazidime/ Avibactam (mg/kg)	Avibactam		Ceftazidime	
	C_{max} (SD[a]) (μg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (SD[a]) (μg.h/mL)	C_{max} (SD[a]) (μg/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (SD[a]) (μg.h/mL)
Rat Day 13[b] (Study number: 30900TSR)				
666/167	146 (35)	93 (1)	701 (295)	513 (64)
2000/500	457 (209)	335 (9)	1455 (763)	1239 (40)
0/500	509 (74)	390 (33)	-	-
2000/0	-	-	2183 (168)	1482 (82)
Dog Day 28[c] (Study number: 30901TSC)				
500/125	371 (51)	354 (30)	1192 (275)	1185 (211)
1000/250	657 (200)	662 (131)	3017 (957)	3166 (821)
1000/0	-	-	3078 (275)	3027 (283)

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 아비박탐의 **혈장 단백 결합은 마우스, 랫드, 토끼, 개 및 인간 모두에서 22.1% 미만**으로 낮았다. 인간 혈장이 아닌 동물 혈장에서 결합은 농도 의존적이었다(0.25~2500 μg/mL). 아비박탐은 인간 혈장 단백질에 약 8.2% 결합을 나타냈다.

표 8 인간, 마우스, 개, 토끼 및 랫드 혈장 배양 후 [^{14}C]-아비박탐의 단백결합 백분율

Concentration (μg/mL)	Mean bound [^{14}C]-avibactam (%) in plasma				
	Human	Mouse	Dog	Rabbit	Rat
0.25	-	12.4	22.1	4.8	21.6
0.5	8.2	-	-	-	-
5	5.7	-	-	-	-
25	-	7.7	13.3	19.0	1.8
50	6.1	-	-	-	-
2500	-	Negligible	2.1	Negligible	1.4

- AUC에 근거하여 랫드를 대상으로 한 **정량적 조직 분포시험**에서 3개의 조직/기관인 **신장, 방광 및 전혈**이 투여된 ^{14}C 아비박탐과 관련된 방사능 노출을 **혈장보다 높은 수치**로 나타냈다. 그 외 모든 조직과 기관들이 혈장보다 낮은 아비박탐 관련 노출을 보였다. 별도의 조직 분포시험에서 토끼의 뇌척수액에서도 혈장보다 낮은 노출 수준으로 아비박탐이 검출되었다. 토끼에서 염증이 있는 뇌척수막을 통한 CSF 투과는 아비박탐과 세프타지딤이 유사했다. 아비박탐과 관련된 방사능의 **태반 전달**이 주입 후 6 시간 시점에 랫드와 토끼 태아에 잔류하여 검출 가능한 방사능 수준으로 확인되었다. 태아와 모체 조직에서 조직:혈액 비율은 태아를 포함한 전신 조직보다 **모체 순환에서 더 빨리 제거**되었음을 시사했다. 모유에서 아비박탐 노출은 대략 용량 비례성을 보였고, 아비박탐 농도는 혈장보다 모유에서 더 낮았다.
- 아비박탐의 혈액 대 혈장 비율은 랫드와 개에서 약 0.7이었고, 아비박탐은 **혈구에 대해 낮은 친화도**를 나타냈다.
- **인간 혈장 단백질과 세프타지딤의 결합은 5%~22.8%** 범위로 낮았다(Richards 1985). PK/PD 분석에 사용한 유리 약물 농도를 계산할 때, 15%를 세프타지딤과 인간 혈장 단백의 결합값으로 사용하였다.
- 랫드에 세프타지딤을 IV 투여한 후, 다양한 조직들의 조직 대 혈장 분배계수를 측정하였고, 신장 조직만 >1 의 분배계수를 가졌다(Granero 1998). 토끼에서 근육내 투여된 세프타지딤 농도는 신장과 간에서 가장 높았으며, 심장과 근육 내 세프타지딤 농도는 더 낮았으나 여전히 혈장에서보다는 높은 수치였다(Abd El-Aty 2001). 별도의 조직 분포 시험에서 세프타지딤이 혈장보다 더 낮은 노출 수준으로 랫드 뇌에서 검출되었다(Granero 1998).
- **세프타지딤과 아비박탐은 유사한 정도로 마우스의 폐 상피내층액(lung epithelial lining fluid)을 침투했다.** ELF에서 세프타지딤과 아비박탐의 노출은 **혈장에서보다 낮았고**, 감염 및 비감염 마우스가 서로 유사했다.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 시험관 내에서 아비박탐은 마우스, 토끼, 개 및 인간 간 미세소체에서 **대사적으로 안정적**이었다. 생체 내에서 용량의 소량분이 탈카르보닐화와 히드록실화를 주요 대사경로로 하여 랫드는 약 26%, 개는 20%로 대사되는 것으로 나타났다. 인간 간 표본(미세소체 및 간세포)에서 아비박탐 대사가 관찰되지 않았기 때문에, 대사에 관여하는 효소를 동정할 수 없었다. 인간 혈장과 소변 모두에서 대사되지 않은 아비박탐이 주요 약물 관련 성분이었다. 검체 전처리(sample processing)에 의해 형성되는 것으로 보이는 두 가지 미미한 분해산물도 관찰되었다.

<PK 약물 간 상호작용>

- 아비박탐은 임상 관련 노출 범위에서 유의한 **시토크롬 P450 효소 억제를 나타내지 않았다**.
- 아비박탐과 세프타지딤 모두 임상 관련 노출 범위에서 시토크롬 P450 효소 유도나 UGT1A1 시험관 내 CYP 유도 가능성 억제를 유의미하게 나타내지 않았다.
- 아비박탐과 세프타지딤 모두 임상 관련 노출 범위에서 MDR1, BCRP, MRP4, OCT2, OAT1 또는 OAT3 을 억제하지 않는다. 아비박탐은 시험관 내에서 아비박탐의 능동적 흡수에 기여할 수 있는 hOAT1 및 OAT3 수송체 기질이었다. 세프타지딤은 시험관 내 아비박탐의 이러한 능동적 흡수를 억제하지 않는다.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 랫드, 토끼 및 개에서 투여된 **방사능의 >85%**가 **주 소실 경로인 대사되지 않은 아비박탐의 소변 배출**로 회복되었다. 아비박탐은 수유 중인 암컷 랫드의 모유에서도 용량 의존적 방식으로 배출될 수 있다. **세프타지딤**이 IV 투여된 랫드와 개에서, 투여된 방사능의 **>85%가 소변에서** 회복되었고 ,용량의 **<1%가 담관에서** 회복되었다(Matsui 1984).
- 아비박탐과 세프타지딤은 임상 관련 노출 범위에서 MDR1, BCRP, MRP4, OCT2, OAT1 또는 OAT3을 억제하지 않음. 아비박탐은 시험관 내에서 hOAT1 및 OAT3 수송체 기질인 것으로 보였고, 이들 수송체는 신장에서 아비박탐의 능동적 근위 세뇨관 세포 흡수와 아비박탐의 소변 배출에 기여할 수 있음. 세프타지딤이 시험관 내에서 아비박탐의 이러한 능동적 흡수와 상호작용을 하지 않는 반면에, **프로베네시드는 HEK 세포에서 이러한 흡수를 56.1~70.4% 억제함**.

표 12 단회 IV 주입 후 랫드와 개에서 0~168 시간에 걸쳐 배출된 [^{14}C]-아비박탐 파생 방사능의 평균±SD 백분율 투여량

Species (study number)	Recovery in percentage of the dose injected				
	Urine	Feces	Cage washing	Carcass	Total recovery
Rat (A051240)	73 ±13	17 ±8	12 ±4	0.18 ± 0.01	102 ±2
Dog (A051237)	82 ±4	4.6 ±5.4	11 ±1.4	NA	97 ±0.5
Rabbit (194195)	78 ±12	0.6 ±0.2	6 ±3.5	0.04 ± 0.02	85 ±8.7

NA Not applicable

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 랫드와 개에게 아비박탐을 IV 투여한 후, 주입 완료 시점에 Cmax에 도달했고, **대략 투여량에 비례하여 노출이 증가**하였음. 두 종 모두에서 **축적에 대한 증거가 거의 없었고** 수컷과 암컷에서 노출이 유사하였음. 평균 청소율은 랫드의 경우 약 0.79L/h/kg 이었고, 개는 0.28L/h/kg 이었음. 항정상태 분포용적은 랫드의 경우 0.61~0.66L/kg 범위였고, 개별 개의 경우 0.26~0.67L/kg 범위였음.
- **단백결합은 인간, 마우스, 개, 토끼 및 랫드에서 22.1% 미만**이었으며, 동물 혈장에서 농도 의존적이었으나, 인간 혈장에서는 일정했음. **인간 혈장에서 아비박탐의 단백결합은 약 8.2%**.
- 인간 혈장 단백질에 대한 세프타지딤과 아비박탐의 **혈장 단백 결합은 모두 낮으며**, 높은 단백결합을 나타내는 약물 간 상호작용의 가능성은 낮음.
- 아비박탐 관련 방사능 노출은 신장, 방광 및 전혈에서 그 외 모든 조직 및 기관과 혈장보다 더 컸으며, **신장과 방광에서의 더 큰 노출은 신장 소실에 의해 주로 청소되는 약물과 일치함**.

- 감염된 토끼의 **뇌척수액**에서 유의한 수준의 아비박탐이 **검출**되었다.
- 아비박탐과 관련된 방사능의 태반 전달이 주입 후 6시간 시점에 랫드와 토끼 **태아에 잔류**하여 검출 가능한 방사능 수준으로 확인되었음. 모유에서 아비박탐이 발견되었으며, 노출은 대략 용량 비례성을 보였고, 농도는 혈장보다 모유에서 더 낮았음.
- 세프타지딤과 아비박탐은 유사한 정도로 마우스의 **폐 ELF를 침투**했다. ELF에서 세프타지딤과 아비박탐의 노출은 혈장에서 보다 낮았고, 감염 및 비감염 마우스가 서로 유사하였음.
- 시험관 내 시험에서 아비박탐은 마우스, 토끼, 개 및 인간 미세소체에서 대사적으로 안정적이었고, 생체 내 대사는 랫드의 경우 <26%, 개의 경우 <20%로 나타났으며, 이는 대사 매개 소실이 미미한 청소 경로임을 시사하였음. 인간 간 표본(미세소체 및 간세포)에서 아비박탐 대사가 관찰되지 않았기 때문에, 대사에 관여하는 효소(있는 경우)를 동정할 수 없었음.
- 시험관 내 데이터에 근거할 때, CAZ-AVI 의 **약물 간 상호작용의 가능성은 낮은데,** 아비박탐과 강력한 신장 수송체 OAT1 및 OAT3 억제제 사이의 잠재적 상호작용만 유일하게 확인되었음.
- 아비박탐은 조사된 임상 관련 노출 범위에서 시토크롬 P450 효소 또는 UGT1A1 에 대한 유의미한 억제와 CYP 유도 잠재력을 나타내지 않았음.
- 아비박탐은 시험관 내에서 hOAT1 및 OAT3 수송체 기질인 것으로 보였고, 이들 수송체는 신장에서 아비박탐의 능동적 근위 세뇨관 세포 흡수와 아비박탐의 소변 배출에 기여할 수 있음.
- 랫드, 개 및 토끼에서 아비박탐 청소의 대부분이 **소변 배출을 통해** 이루어졌으며, **인간 혈장과 소변 모두에서 대사되지 않고 배설됨.**
- 세프타지딤 존재 또는 부재 시 랫드에서 **아비박탐의 노출은 변화가 없었고**, 아비박탐 존재 또는 부재 시 랫드와 개에서 **세프타지딤의 노출에도 변화가 없음**.
- 전반적으로 랫드와 개에서 안전성 평가 및 ADME 평가 시 종 선택은 적절하였으며, 품목허가를 위한 적절한 약리시험 자료가 제출된 것으로 판단할 수 있음.

6. 임상시험성적에 관한 자료

• 허가 당시 제출자료 증명서(유럽 ToC 제출(공증본, 2022.5.23.)) 제출

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

• GCP 실태조사: 임상정책과 실사 면제

6.2. 임상시험자료집 개요

• 임상시험성적자료 : **성인** 총 24건, 1상 17건, 2상 2건(cIAI, cUTI 각 1건), 3상 5건(cIAI 2건, cUTI 1건, 내성 균주 cIAI 및 cUTI 1건, HAP/VAP 1건)
소아 1상 1건, 2상 2건(cIAI, cUTI 각 1건)

- 1상시험으로 단회투여, 반복투여
- 간장애, 신장애, 연령, 성별, 질병(당뇨환자에서 발 감염), 체중의 영향을 평가
- 약물상호작용시험 3건

• 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 **성인 cIAI**의 D4280C00001/5**(RECLAIM)** study, D4280C00018**(RECLAIM3)** study, **cUTI**의 D4280C00002/4**(RECAPTURE)** study, **내성균 감염 cIAI 및 cUTI** D4280C00006**(REPRISE)** study, **HAP/VAP**에 대한 D4281C00001**(REPROVE)** study이고 소아에서는 cIAI에 대한 D4280C00015 study, cUTI에대한 D4280C00016 study였다.

표 2. CAZ-AVI 개발 프로그램에서 완료된 성인 대상 시험

Study ID	Phase	Study Type	N	n (AVI)	n (CAZ-AVI)
NXL104/1001	1	SD escalation PK	70	56	16
NXL104/1002	1	MD escalation PK	49	33	8
NXL104/1003	1	SD PK avibactam, renal impairment	31	31	0
NXL104/1004	1	SD PK avibactam, age and gender	33	33	0
D4280C00007	1	Thorough QT	51	0	46
D4280C00008	1	Distribution, metabolism, and excretion	6	6	0
D4280C00009	1	ELF	45	0	43
D4280C00010	1	SD and MD PK, Japanese patients	16	6	7
D4280C00011	1	DDI PK, ceftazidime and avibactam	43	27	43
D4280C00012	1	DDI PK, metronidazole	28	0	28
CXL-PK-01[a]	1	DDI PK, ceftaroline and avibactam	12	12	0
CXL-PK-03	1	MD PK, ceftaroline and avibactam, severe renal impairment	16	0	16
CXL-PK-04	1	SD PK, adults with augmented renal clearance	12	0	12
CXL-PK-05	1	MD PK diabetic foot infections	10	0	10
CXL-PK-06	1	SD PK, normal weight and obese	40	0	40
D4280C00020	1	SD and MD PK (China)	16	0	12
D4280C00023[a]	1	MD, effect on intestinal flora	13	0	13
NXL104/2001	2	cUTI comparative safety/efficacy	137	0	68
NXL104/2002	2	cIAI comparative safety/efficacy	204	0	101
D4280C00001/5	3	Noninferiority: cIAI	1066	0	529
D4280C00002/4	3	Noninferiority: cUTI	1033	0	511
D4280C00006	3	Resistant pathogen study: cIAI and cUTI	333	0	164 (cUTI:152/ cIAI: 12)
D4280C00018	3	Noninferiority: cIAI (Asia)	441	0	215
D4280C00001	3	Noninferiority: HAP/VAP	879	0	436
		Total adult patients:	**4506**	**204**	**2240**

ELF = epithelial lining fluid; MD = multiple dose; N = total enrolled/randomised patients; n = total randomised patients receiving avibactam or CAZ-AVI; SD = single dose.
[a] For Study D4280C00023, only data from patients receiving CAZ-AVI or avibactam alone are included in the total N for the CAZ-AVI program.

표 3. 완료된/진행 중인 모든 CAZ-AVI 소아 임상시험 요약

Study Number (Alternative Study Numbers)	Age and Cohort	Type of Study	Design
Completed Studies			
CAZ-AVI PK Study D4280C00014	Cohort 1: ≥12 to <18 years Cohort 2: ≥6 to <12 years Cohort 3: ≥2 to <6 years Cohort 4: Full-term infants aged ≥3 months to <2 years (split into 2 groups: ≥3 months to <1 year, and ≥1 to <2 years)	Phase 1, open-label, single-dose PK study to define dose in patients aged 3 months to < 18 years who are receiving concomitant antibiotic therapy	Primary endpoints: PK parameters Secondary endpoints: safety, and tolerability Patients enrolled and evaluated for PK: 32 patients, 8 per cohort (all to receive single-dose CAZ-AVI) Safety Analysis Set, 32 CAZ-AVI (8 per cohort)
cIAI Study C3591004/ D4280C00015	Same age range and cohorts as per Study D4280C00014	Phase 2, multicenter, randomised, single-blind safety, tolerability, PK and descriptive efficacy study in CAZ-AVI patients aged 3 months to < 18 years with cIAI	Primary endpoints: safety, and tolerability Secondary endpoints: PK parameters and descriptive efficacy Planned number of patients: at least 80 patients randomised 3:1, CAZ-AVI to comparator (ie, approximately 60 to receive multiple-dose CAZ-AVI) Enrolled patients, Safety Analysis Set, 61 CAZ-AVI; 22 comparator
cUTI Study C3591005/ D4280C00016	Same age range and cohorts as per Study D4280C00014	Phase 2, multicenter, randomised, single-blind safety, tolerability, PK, and descriptive efficacy study in CAZ-AVI patients aged 3 months to < 18 years with cUTI	Primary endpoints: safety, and tolerability Secondary endpoints: PK parameters and descriptive efficacy Planned number of patients: at least 80 patients randomised 3:1, CAZ-AVI to comparator (ie, approximately 60 to receive multiple-dose CAZ-AVI) Enrolled patients, Safety Analysis Set, 67 CAZ-AVI; 28 comparator

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
BA & BE study					
[NXL104-1002] IV 반복 용량증량, 경구 단회 생체이용률 시험					
1상	NXL104-1002	Safety, tolerability, PK, bioavailability	건강	part A 40 part B 8	임상약리시험 요약자료 참고

6.4. 임상약리시험

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
BA & BE study					
[NXL104/1001] 단회 용량증량					
1상	NXL104/1001	Safety, tolerability, PK	건강	70	아비박탐 50~2000mg 투여 시 Cmax는 2.67~124 μg/mL, tmax는 0.5시간, 평균 AUC0-t 3.68~185 μg·h/mL이었고, Cmax, AUC 및 AUC0-t는 대략 용량에 비례하여 증가하였다. Vss는 20~24 L, 겉보기 반감기는 1.5~1.7시간, CL 10~14 L/h, CL_R 9~16 L/h 아비박탐은 주로 대사되지 않고 소변으로 배설됨. 투여 후 6시간까지 최소 80%가 배설, **48시간동안 모든 용량에서 100%에 가까이 배설됨(85~99%).** 개인간 PK 매개변수 변동성은 10~25%로 낮았음. 아비박탐 단독투여와 세프타지딤과 병용투여 시 Cmax, AUC 및 AUC0-t값은 유사하였고, 세프타지딤의 PK parameter는 문헌값과 유사함.
[NXL104-1002] IV 반복 용량증량, 경구 단회 생체이용률 시험					
1상	NXL104-1002	Safety, tolerability, PK, bioavailability	건강	part A 40 part B 8	500, 750, 1000mg의 아비박탐을 5일동안 q8h로 단독투여했을 때, tmax는 0.5시간, Cmax는 42.4~58.6 μg/mL이었고, **Css,max는 5일째 47.9~54.6 μg/mL**이었다. **평균 t1/2는 약 1.5시간**으로 1일째와 5일째에 유사하였다. 평균 CL은 1일째에 9.6~12.4L/h, 5일째에 10.1~12.4L/h였다. 평균 Vss는 1일째 15.8~21.2L, 5일째 17.4~21.9L였다. 제5일에 아비박탐의 AUC τ 및 Css,max는 500에서 1,000 mg의 용량 범위에 대해 용량 비율보다 약간 적게 증가했다. 용량을 두 배로 늘릴 경우 AUC τ는 1.6배 증가했고 Css,max는 1.4배 증가했다. **매우 빠르게 항정상태에 도달**하기 때문에 2일부터 투여전 평균 혈중농도(Ctrough)는 일정하였다. AUC τ는 1일째와 5일째 유사하였다. **축적지수의 기하평균은 각 용량에서 0.95, 1.11, 0.99**였다. 10일동안 아비박탐과 병용하여 세프타지딤 2000mg을 q8h로 투여 시, 세프타지딤의 PK parameter는 이전 문헌 보고와 일치했고, 전체 시험기간 동안 유사하게 유지되었다. tmax 0.5시간, Cmax 118.7~141.7 μg/mL, AUC τ 252.2~270.2 μg·h/mL, t1/2 1.7~1.9시간, Vss 20.5~22.8L, CL 8.08~8.45 L/h였다. 세프타지딤의 축적지수는 5일째 및 10일째 0.95 및 0.92였다. **용액으로 경구투여 시 평균 절대생체이용률은 6.85%**였고, **흡**

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					수시간은 4.5시간이었다. tmax는 1.75시간(0.5~4.0시간), Cmax는 0.66 μg/mL이었으며, **IV 투여 시 Cmax의 2.20%였다.**
[D4280C00008] Mass balance, 분포, 대사, 배설 시험					
1상	D4280C00008	DME (mass balance recovery, metabolite profile), PK, safety	건강	6	소변에서 97.02%(95.34~98.08), 대변에서 0.20%(0.17~0.23)을 포함하여 **평균 97.22%(95.57~98.26)가 투여 후 96시간까지 회수**되었음. 투여된 방사능의 95% 이상이 주입시작 후 **12시간 내에 소변에서 회수됨.** 아비박탐의 Vss 21.2 L로 상대적으로 낮았고, **평균반감기는 2.78시간**이었음. CL_R은 사구체 여과율보다 높은 9.48 L/h(158 mL/min)으로 최종적인 활성 세뇨관 분비를 시사함. 사람 소변에서 아비박탐이 24시간동안 배설된 방사능의 90%를 차지했고, 탈카르복실화 아비박탐(M1)이 약 7%를 차지함. M1은 혈장에서는 발견되지 않았지만, 투여용액에서 발견됨.
[D4280C00009] 기관지 상피내벽(ELF) 및 혈중 세프타지딤과 아비박탐 농도 평가					
1상	D4280C00009	PK, safety, tolerability	건강	코호트2 43명 예비시험2명	3일동안 q8h로 세프타지딤/아비박탐 2000/500mg 또는 3000/1000mg 투여 후, **기관지폐포세척(BAL)**을 사용한 기관지 내시경 검사 실시하여 **ELF 농도 추정**하였을 때, ELF로 세프타지딤 및 아비박탐이 침투하여 총 약물농도는 총 혈장 약물농도보다 낮게 비례하는 것으로 나타났고, 약물농도-시간 프로파일을 비교한 결과, 소실양상이 각 약물에 대해 **ELF와 혈장 간에 유사**한 것으로 나타남. **ELF에서 세프타지딤의 Css,max 및 AUCτ는 각각 혈장의 약 23~26%, 31~32%였고, 아비박탐의 Css,max AUCτ는 각각 혈장의 약 28~35%, 32~35%였음.**
[CXL-PK-05] 당뇨병성 족부 감염이 있는 피험자를 대상으로 정맥주사로 다회투여한 세프타롤린 포사밀/아비박탐의 조직 침투 및 약동학					
1상	CXL-PK-05	PK, safety, tolerability	당뇨환자	10	아비박탐은 낮은 혈장 단백 결합(약 4.75%)과 높은 조직 침투를 보였음. 조직 농도는 주입시작 후 1시간에 조직 미량투석액에서 검출 가능했고, 주입 시작 후 약 2시간(즉, 주입 종료 후 1시간)에 최대 농도에 도달했음. 혈장 및 조직의 반감기는 유사함(각각 약 2.3시간 및 2.4시간). 조직의 아비박탐 Css,max는 유리 아비박탐에 대한 혈장 Css,max의 약 54%였고, 평균 조직 침투 비율($AUC_{tissue}/AUC_{plasma,\ free\ drug}$)은 0.82(90% CI: 0.49, 1.15)였음. Css,max 도달 후 관찰된 조직 농도는 혈장 유리약물농도와 유사했고, 주입후 8시간에 평균 조직농도는 1695.1±1115.6 ng/mL이었다.

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

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
[NXL104/1004] 아비박탐 단독투여에 대한 연령 및 성별 영향					
1상	NXL104/1004	연령 및 성별 영향	건강	33	젊은 남성과 젊은 여성 및 노령의 여성 코호트 간에 **Cmax는 유사**하였고(각각 33.8, 36.9 및 38.4 μg/mL), **노령의 남성 코호트에서 더 낮았다**(26.4 μg/mL). 피험자간 변동성은 모든 코호트에서 낮거나 중간 정도였다. tmax의 중앙값은 모든 코호트에서 약 30분이었다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					평균 AUC0-t 자료는 젊은 남성과 젊은 여성 및 노령의 남성 코호트 간에 유사했고(각각 49.7, 49.6 및 52.3 μg.h/mL), **노령의 여성 코호트에서 더 높았**다(65.9 μg.h/mL). **반감기는 젊은 코호트에 비해 노령의 코호트에서 약간 더 길었다.** (젊은 남성 2.1시간, 젊은 여성 1.7시간, 노령의 남성 3.2시간, 노령의 여성 2.4시간) **평균 CL은 노령의 여성에서 약간 더 낮았다.** (젊은 남성 10.2, 젊은 여성 10.3, 노령 남성 9.8, 노령 여성 8.0 L/h) **평균 Vss은 노령의 남성 코호트에서 약간 더 높았다.**(젊은 남성 16.8, 젊은 여성 15.2, 노령 여성 16.7, 노령 남성 24.3 L) ANOVA 분석 결과, 젊은 지원자와 비교해 **노령의 지원자에서 AUC 및 AUC0-t가 평균 17% 증가**했지만($p<0.05$), **연령이 Cmax에 미치는 영향은 없었다.** 성별이 AUC 및 AUC0-t에 미치는 영향은 없었으나, **남성은 여성보다 Cmax 값이 평균 18% 더 낮았다**($p<0.05$) 규명된 차이는 **임상적으로 관련성이 없었다.** 소변 PK 자료를 평가한 결과, 젊은 지원자가 노령의 지원자에 비해 24시간 기간 동안 소변 배설이 더 높았다. 소변 회수 비율: 젊은 남성 91%, 젊은 여성 86%, 노령의 남성 68%, 노령의 여성 60%. CLR 값(각각 9.2 L/h, 8.6 L/h, 6.9 L/h 및 4.9 L/h)은 젊은 지원자와 노령의 지원자 간에 유사한 경향을 보였다. (33명의 지원자 중 8명 결과)
[NXL104/1003] 아비박탐 단독투여에 대한 신장애					
1상	NXL104/1003	**신장애**	정상 및 신장애	30	아비박탐 100mg을 IV infusion(30분) 후, **평균 아비박탐 혈장 농도는 증가했고, 소실 속도는 신장애 정도가 증가함에 따라 감소했다. 개인간 변동성도 신장애 수치에 따라 증가했다.** AUC는 정상인에 비해 2~5군까지 각각 약 2.6배, 3.8배, 7배 및 19.5배 증가했다. 평균 반감기는 정상인에서 1.8시간, 투석을 받지 않는 중증 신장애 환자에서 7.8시간으로 증가했고, ESRD(투석 받지 않는) 환자의 경우 26시간으로 증가했다. CL은 경증 신장애 환자는 5.7 L/h(2.6배 감소), 중등도 신장애 환자 3.9 L/h(3.8배 감소), 중증 신장애(투석 받지 않는) 환자는 2.1 L/h(7.1배 감소), ESRD(투석 받지 않는) 환자는 1.0 L/h(15배 감소)였다. 신장 청소율은 정상인과 경증 내지 중등도 신장애 환자에서 총 청소율의 약 75%에서 80%를 차지했지만, 중증 신장애(투석을 받지 않은) 환자에서는 총 청소율의 약 55%만 차지했다. 추출 계수는 0.77이고, 평균 혈액투석 청소율은 9.0 L/h(신기능 정상 CLR의 약 80%에 해당)로 아비박탐은 혈액투석을 통해 광범위하게 제거되었다. 아비박탐 용량의 약 55%가 4시간 혈액투석 세션 동안 제거되었다.
[CXL-PK-03] 세프타롤린 포사밀과 아비박탐 중증 신장애					
1상	CXL-PK-03	중증 신장애	정상 및 신장애	16	중증 신장애가 있는 환자에서, 300 mg 세프타롤린 포사밀 및 125 mg 아비박탐을 q8h로 다회투여 후 아비박탐의 평균 Css,max는 14.4 μg/mL였고 이는 600 mg 세프타롤린 포사밀 및 600 mg 아비박탐을 q8h로 투여받은 신기능이 정상인 환자의 평균 Css,max(30.6 μg/mL)보다 52% 더 낮았다. 300

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					mg 세프타롤린 포사밀 및 125 mg 아비박탐을 q8h로 투여받은 증증 신장애가 있는 환자에서 **평균 AUCτ**는 600 mg 세프타롤린 포사밀 및 600 mg 아비박탐을 q8h로 투여받은 신기능이 정상인 피험자와 비교해 **26% 증가**했다. **아비박탐의 t½은 신기능이 정상인 피험자의 2.36시간과 비교해 증증 신장애가 있는 환자에서 9.40시간으로 4배 증가했다.** 이 시험에서는 아비박탐의 PK가 신기능이 정상인 피험자에 비해 중증 신장애가 있는 환자에서 유의하게 변경된 것으로 입증되었다.
[CXL-PK-04] 증가된 신기능(ARC, augmented renal clearance)					
1상	CXL-PK-04	신장 청소율 증가 환자에서 세프타롤린 포사밀/아비박탐 약동학 평가	감염증 있는 성인	12	아비박탐의 기하평균 Cmax, AUC 및 t½은 각각 18.26 μg/mL, 37.74 μg.h/mL 및 1.63시간이었다. 아비박탐의 평균 CL은 신기능이 정상인 건강한 지원자에 비해 이 시험에서 **ARC 및 패혈증이 있는 환자에서 39.5%까지 증가했다.** 아비박탐은 건강한 지원자에 비해 감염 환자에서 더 빠른 청소율을 보였으므로 감염이 있는 비-ARC 환자에 비해 ARC 및 패혈증이 있는 환자에서 청소율 증가는 이 시험에서 보고된 것보다 적을 것으로 예상된다. 신기능이 정상인 건강한 지원자와 비교했을 때, ARC 및 패혈증이 있는 환자는 아비박탐에 대한 Cmax가 37.8% 더 낮았고 AUC0-t가 28.4% 더 낮았다.
[D4280C00010] 인종 영향: 일본인 대상 PK					
1상	D4280C00010	일본인에서 단회 및 반복 용량증량 시험	건강	16	아비박탐 단독 반복투여, 세프타지딤과 병용투여 시, 약동학적 특성과 배설 양상은 **유사**하였다. 아비박탐 단독투여 시 7일째 Css,max는 14.8 μg/mL, tmax 1.97시간, AUCtau 41.5 μg.h/mL, t1/2 약 1.4시간, Vss 21.3 L, CL 12.1 L/h 병용투여 시 7일째 아비박탐 Css,max는 15.0 μg/mL, tmax 1.97시간, AUCtau 42.2 μg.h/mL, t1/2 약 1.4시간, Vss 19.9 L, CL 11.9 L/h 병용투여시 7일째 세프타지딤 Css,max, AUCτ, Vss 및 CL은 각각 113 μg/mL, 348 μg.h/mL, 13.3 L 및 5.74 L/h. 대부분의 아비박탐 및 세프타지딤은 대사되지 않고 소변으로 배설되었다. 약물투여 후 장내세균총에서 임상적으로 관련성 있는 측정치나 베이스라인 대비 변화는 없었다.
[D4280C00020] 인종 영향: 중국인 대상 PK					
1상	D4280C00020	중국인에서 단회 및 반복 용량증량 시험	건강	16	아비박탐 단독 반복투여, 세프타지딤과 병용투여 시, 두 약물에 대한 노출은 반복투여시 단회투여와 **유사**하였고, 축적은 관찰되지 않았다. 9일째 아비박탐 평균 Css,max 및 AUCss는 각각 17.6 μg/mL 및 43.6 μg.h/mL였고, tmax 중앙값은 2.0시간(주입 종료 시)이었다. 1일째와 9일째 Vss는 약 20L 였고, 분포는 세포 외 액체로 제한되었다. 반감기(t1/2)는 1일째 2.1시간이었다. CL은 10.5 L/h였다. 9일째 세프타지딤의 Css,max 및 AUCss는 각각 111.1 및 321.5 μg.h/mL였고, tmax는 2.0시간이었으며, Vss는 약 15 L, 반감기(t1/2)는 2.1시간, CL은 6.5 L/h였다.
[CXL-PK-06] 비만 PK시험					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
1상	CXL-PK-06	정상, 과체중, 비만 피험자 대상으로 세프타롤린 포사밀/아비박탐의 약동학 평가	건강	40	**비만환자에서 노출이 감소**하였다. 정상~과체중, 비만등급 I, 비만등급 II 및 비만등급 III 지원자에서 Cmax는 각각 25.68, 22.21, 20.62, 15.81 μg/mL이었고, 정상체중 지원자 대비 각각 13.5%, 19.7%, 38.4% 더 낮았다. AUC는 각각 48.90, 43.75, 39.88 및 39.09 μg.h/mL였고, 정상체중 지원자 대비 각각 10.5%, 18.4%, 20.0% 더 낮았다. 정상체중 지원자 대비 비만등급 II 및 III 지원자의 아비박탐 Cmax 및 AUC, Vss에서 유의한 차이가 관찰되었다($p<0.05$). 평균 반감기와 tmax값은 모든 체중군에서 유사했고, 전체 투여용량이 24시간동안 거의 소변으로 배설되었다.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
DDI study					
[D4280C00011] 아비박탐과 세프타지딤 DDI					
1상	D4280C00011	약물상호작용	건강	16	아비박탐 및 세프타지딤의 PK는 단회투여(제1일) 또는 다회투여(제11일[파트 A]) 후에 유사했고, 다회투여 후에 아비박탐 또는 세프타지딤의 **명확한 축적은 없었다**(제4일 및 제11일에 평가). 1일째와 4일째 AUC(tau) 및 C(ss,)max에 대한 최소제곱 기하평균비는 98.18%, 102.27% 였고, 90% CI는 94.45~104.86% 였다. 아비박탐 단독 및 병용투여 시 4일째 AUCtau 38.5, 37.8 μg.h/mL, Css,max는 각각 14.0, 13.9 μg/mL 세프타지딤 단독 및 병용투여 시 4일째 AUCtau 307, 312 μg.h/mL, Css,max는 각각 99.4, 99.0 μg/mL
[D4280C00012] 메트로니다졸과 DDI					
1상	D4280C00012	약물상호작용	건강	28	**메트로니다졸과 약물 상호작용은 없었다.** 1일째와 4일째 AUC(tau) 및 C(ss,)max에 대한 최소제곱 기하평균비는 96.3%, 104.8% 이었고, 90% CI는 80~125% 이내였다.
[CXL-PK-01] 세프타롤린 포사밀 및 아비박탐의 다회투여 및 DDI					
1상	CXL-PK-01	약물상호작용	건강	48	아비박탐 600mg과 세프타롤린 포사밀 600mg 병용투여 시, PK는 유사하였고, 축적의 증거는 없었다. 단독 및 병용투여 시 아비박탐의 Cmax는 각각 29.48 및 29.06 μg/mL였고, AUC는 51.99 및 51.35 μg.h/mL였다. AUC 및 Cmax에 대한 최소 제곱 기하평균비는 각각 98.8% 및 98.6%였고 90% CI는 80~125% 이내였다.

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

표 3 **CAZ-AVI**에 대한 집단 약동학 및 **PK/PD** 보고서

Study type	Study number and abbreviated title
Population PK	CAZ-MS-01 (with Addendum): Population PK modeling of ceftazidime and NXL104
PK/PD	CAZ-MS-02: Exposure-response analysis of CAZ-AVI in Phase 2 study in patients with cIAI
PK/PD	CAZ-MS-03: Descriptive analysis of CAZ-AVI plasma concentrations from a Phase 2 study in patients with cUTI
Simulation	CAZ-MS-04: PK/PD target attainment analysis of CAZ-AVI dose selection for subjects with different renal function
Population PK, PK/PD, simulation	CAZ-MS-05: Modeling and simulation analyses in support of the CAZ-AVI Phase 2 NDA
Population PK, PK/PD, simulation	CAZ-MS-06: Population PK modeling, PK/PD modeling, and PTA analysis for CAZ-AVI in patients with cIAI, cUTI, and NP including VAP
Population PK, PK/PD, simulation	CAZ-MS-07: Population PK modeling, PK/PD modeling, and PTA analyses for CAZ-AVI for Day 120 MAA submission[a]
Population PK, PK/PD, simulation	CAZ-MS-09: Final population PK, PK/PD modeling, and PTA analyses for CAZ-AVI

[a] In support of regulatory responses to Day 120 questions arising from MAA review by EMA.
CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; cIAI Complicated intra-abdominal infection; cUTI Complicated urinary tract infection; EMA European Medicines Agency; MAA Marketing Authorisation Application; NDA New Drug Application; NP Nosocomial pneumonia; PD Pharmacodynamic; PK Pharmacokinetic; PTA Probability of PK/PD target attainment; VAP Ventilator-associated pneumonia.

1) 집단약동학 분석 결과

아비박탐 및 세프타지딤에 대한 PK 자료는 1차 처리 및 소실이 있는 2-구획 PK 모델을 통해 설명되었다. 광범위한 환자 공변량(CrCL, 연령, 성별, 체중, 인종, 지역 및 적응증 포함)이 세프타지딤 및 아비박탐 PK에 미치는 영향을 평가했다. **CrCL은 세프타지딤과 아비박탐 모두의 CL을 예측하는 주요 공변량이었다.** 이 외에 3상 환자에서 아비박탐의 CL에 유일하게 임상적으로 관련성 있는 영향(±20%)을 미치는 것은 **>10의 APACHE Ⅱ**(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation vⅢ) **점수(20% 감소)**였다. 추가적으로 세프타지딤의 Cl에 임상적으로 관련성 있는 영향(±20%)을 미치는 것은 없었다. 세프타지딤 및 아비박탐 모델에 대한 **Vc**에 임상적으로 관련성 있는 영향을 미치는 다양한 공변량이 규명되었는데, 여기에는 **아시아인 인종(세프타지딤만 해당; 27% 감소), 환기(세프타지딤만 해당; 30% 증가)** 및 **적응증(아비박탐만 해당; 건강한 지원자에 비해 cIAI/NP의 경우 최대 33% 증가, cUTI의 경우 최대 43% 증가)**이 포함되었다. 또한, **체중**이 두 약물 모두에서 Vc에 임상적으로 관련성 있는 영향을 미치는 공변량으로 규명되었다(세프타지딤, 관찰된 체중 범위의 10번째[50 kg] 및 90번째[94 kg] 백분위수에서 해당 환자의 세프타지딤 Vc 값은 각각 체중 중앙값[70 kg] 환자의 76% 및 126%로 예측됨; 아비박탐, 10번째[51 kg] 및 90번째[95 kg] 체중 백분위수에서 해당 환자의 아비박탐 Vc 값은 각각 일반[70 kg] 환자의 71% 및 139%로 예측됨).

평가한 공변량 중 CrCL만이 **CrCL이 ≤50 mL/min인 환자**에 권장되는 **용량 조절이 필요**할 정도로 충분히 큰 영향을 약물 노출에 미쳤다. **아비박탐과 세프타지딤 모두의 CL은 CrCL과 상관관계가 있었고,** 관계는 각각 CrCL <80 및 <100 mL/min에서 거의 비례했다. 이 수치 이상에서는 CL이 CrCL 증가에 비해 더 느리게 증가하는 것으로 확인되었다. 즉, CrCL이 100 mL/min 증가하면 아비박탐 CL은 27.9% 증가하고 세프타지딤 CL은 12.5% 증가했다. 따라서, **CrCL이 <50mL/min으로 세프타지딤 및 아비박탐의 CL이 현저히 감소된 경우에만 용량 조절이 필요**하다. **CrCL이 >180 mL/min인 경우에도 노출에 중간 정도의 영향을 미치고 PTA가 유지되므로 ARC가 있는 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.**

세프타지딤 및 아비박탐 대한 최종 집단 약동학 모델(CAZ-MS-09)이 투여 후 PK 검체가 최소 1개 이상 있는 각 3상 환자에 대한 개별 농도-시간 프로파일을 도출하는데 사용되었다. 여기에서, 모든 3상 환자에 대한 개별 환자 노출 매개변수(Css,max 및 AUCss,0-24)를 계산했고, 이를 통해 8 mg/L의 CAZ-AVI

MIC에 대한 PK/PD 목표(즉, 목표 달성 비율)를 달성하기에 충분한 세프타지딤 및 아비박탐의 혈장 노출을 가진 환자의 비율과 다양한 노출 하위군을 비교할 수 있었다. 노출은 다양한 적응증; 연령, CrCL 추정치로 측정한 신기능, 인종, 비만 같은 다양한 내인성 요인; 그리고 OAT1/OAT3 억제제의 병용 사용 별로 평가했다. 또한, 데이터세트가 충분히 컸기 때문에 베이스라인 균혈증, APACHE Ⅱ 점수, 전신 염증 반응 증후군(SIRS), 발열, 백혈구(WBC) 수와 같이 다양한 질병 중증도 표지자에서 노출을 평가하는 것이 가능했다.

세프타지딤 및 아비박탐의 노출을 cIAI, cUTI 및 NP(비-VAP 및 VAP 포함) 환자에서 비교한 결과 대체적으로 유사한 것으로 나타났다. 적응증 간에 노출에서 몇 가지 경미한 차이가 있었다. 전반적으로, 전체 모집단에서 **cIAI 환자의 Css,max 및 AUCss,0-24가 가장 낮았**다. 그러나, 이러한 차이는 임상적으로 관련성 있는 것으로 간주되지 않았으며 목표 달성 비율은 적응증 전반에서 대략 98%에서 99%였다.

NP 모집단을 VAP 하위군과 비-VAP 하위군으로 분류할 때, 세프타지딤과 아비박탐 모두의 AUCss,0-24 및 Css,max는 비-VAP 하위군에 비해 **VAP 하위군에서 약 20% 더 낮았는데, 이는 VAP 모집단에서의 CrCL 상승 및 Vc 증가를 반영**한 것이었다. 목표 달성 비율은 NP 환자의 두 하위 집단에 대한 97%보다 더 높았다. 이를 통해 용량이 NP 환자에게 적합하다는 것을 알 수 있다. 인공호흡기 사용이 VAP 상태의 배정과 완벽하게 상관관계가 없었으므로, PK 샘플 추출일에 추가 공변량인 환기가 미치는 영향을 평가했다. **환기는 집단 약동학 모델에서 Vc에는 영향을 미치지만(세프타지딤의 경우 30% 증가 및 아비박탐의 경우 18% 증가) CL에는 영향을 미치지 않는 공변량으로 규명되었다**. 5,000명의 이론적 환자에 대한 시뮬레이션에서는 인공호흡기를 사용 중인 환자에서 **>97% PTA가 예측**되었다. 따라서, 환기가 세프타지딤 및 아비박탐의 노출에 영향을 미친다는 몇 가지 증거가 있지만 **용량 조정이 필요할 정도로 충분하지 않았다.**

베이스라인 균혈증, 베이스라인 시 SIRS, 베이스라인 시 발열, 베이스라인 시 WBC 수 또는 OAT1/OAT3 억제제의 병용 사용이 있는 3상 환자와 그렇지 않은 3상 환자에서 Css,max 및 AUCss,0-24의 차이가 **25% 미만으로 노출이 유사**했다. 8 mg/L의 CAZ-AVI MIC에서 목표 달성 비율은 거의 모든 시험 하위군에서 >98%였다.

신기능(Cockcroft-Gault 공식으로 계산한 CrCL로 측정), **체중, 아시아인 인종, 환자 모집단, 환기 상태 및 APACHE Ⅱ 점수**가 3상 환자 모집단에서 CAZ-AVI의 **PK에 영향을 주는 요인**으로 규명되었다. 노출의 연령 관련 변화(만 65세 이하, 만 65세부터 만 75세까지, 만 75세 이상) 또는 체중/비만 관련 변화는 **CrCL의 변화를 통해 적절하게 포착**되었다. CrCL이 높은 경우, AUCss,0-24는 감소했다(최대 35%). 그러나, 목표 달성은 CrCL이 150에서 180 mL/min인 하위군과 180에서 610 mL/min인 하위군에서 >95%였고 따라서 용량 조절은 필요하지 않았는데, 이는 CrCL이 더 높은 경우 약물 CL이 증가한다는 것을 반영한 것이었다. CrCL ≤50 mL/min을 제외하고, 다른 공변량이 노출에 미치는 영향은 너무 적어서 **용량 조절이 필요하지 않았다.**

2) cIAI, cUTI 및 NP 환자에 대한 3상 CAZ-AVI 투여방법을 선택하기 위한 PTA 시뮬레이션

세프타지딤 및 아비박탐에 대한 이전 집단 약동학 모델이 PTA(Probability of pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment)를 추정하여 cIAI, cUTI 및 NP 환자를 대상으로 실시하는 3상시험에 대한 CAZ-AVI 용량 선택을 확인하기 위해 시뮬레이션을 실시하는 데 사용되었다. **PTA는** 시뮬레이션한 피험자 중 세프타지딤 및 아비박탐 모두에 대한 **PK/PD 목표를 동시에 달성한 피험자의 비율**로 계산했다(공동 PTA로 표기). 섹션 1.2.7에 기술된 비임상시험에 기반한 **PK/PD 목표가 PTA 시뮬레이션에 사용**되었다. **용량은 PK/PD 목표에 대해 높은(>90%) 공동 PTA를 달성한다는 점을 기반으로 선택**되었다.

cIAI 및 cUTI 환자에 대한 3상시험 경우에는 **목표 달성을 최적화하기 위해 2상시험에서 사용된 용량과 다른 용량을 선택**했다. 두 적응증 모두에 대해, **120분 IV 주입을 통해 q8h로 투여**하는 **2,000mg 세프타지딤 + 500mg 아비박탐 용량이 선택**되었지만, cIAI 환자의 경우에는 2상에 비해 주입 시간만 늘렸고 cUTI 환자의 경우에는 용량도 함께 늘렸다. **신우신염 환자에서 적절한 노출을 보장하기 위해** 3상의 cUTI 환자에게는 2상에 비해 늘어난 용량이 선택되었다.

cIAI 및 cUTI 적응증과 달리, NP 환자에 대해서는 NP에 대한 3상시험이 시작되기 전에 CAZ-AVI를 시험하지 않았다. 건강한 지원자와 cIAI 환자의 자료를 사용하여 개발된 것과 동일한 세프타지딤 및 아비박탐의 집단 약동학 모델이 NP 환자에 대한 용량을 도출하는 데 사용되었다. **문헌에서 보고한 NP 환자의 세프타지딤 PK 자료**(Bressolle 외 1992, Hanes 외 2000, Young 외 1997)는 집단 약동학 모델에서 추정한 cIAI 환자의 PK 자료와 유사한 것으로 확인되었다. 아비박탐의 처리가 세프타지딤과 유사하므로, **"NP 환자 모집단" 이 아비박탐의 PK에 미치는 영향은 세프타지딤과 동일할 것으로 예상**되었다. 다른 감염 환자에 비해 NP 모집단의 환자에서 ARC의 발생률이 더 클 가능성이 있으므로(Ambrose 외 2010), 높은 CrCL에 편향된 CrCL의 공변량 분포가 PTA 분석을 위한 시뮬레이션 환경에서 사용되었다. 이 분석을 근거로, **NP 환자를 대상으로** 실시되는 3상시험에 대해 **120분 IV 주입을 통해 q8h로 투여하는 2,000mg 세프타지딤 + 500mg 아비박탐이라는 동일한 용량이 선택**되었다.

3) cIAI, cUTI, NP 및 치료 옵션이 제한된 환자의 호기성 그람음성균으로 인한 감염 환자에 대한 권장용량의 확인

cIAI, cUTI 및 NP 환자의 치료를 위한 CAZ-AVI 용량은 3상시험인 RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPROVE 및 REPRISE에서 입증된 임상 유효성과 해당 용량이 시뮬레이션한 환자 모집단의 **≥94.9%에서 PK/PD 목표를 초과하기에 충분한 노출을 달성한다는 것을 입증**하는 **Monte Carlo의 PTA 시뮬레이션**에서 확인되었다. 임상 용량의 유효성은 cIAI 환자(RECLAIM 및 RECLAIM3), cUTI 환자(RECAPTURE) 및 VAP를 포함한 NP 환자(REPROVE)에 대한 통제가 잘 이루어진 3상시험에서 입증되었다. 또한, CAZ-AVI는 확인된 세프타지딤-내성 그람음성 병원균에 의한 cUTI 및 cIAI의 치료에서 임상적으로 효과적인 것으로 나타났다(REPRISE). RECLAIM, RECLAIM3 및 REPROVE 시험에서는 세프타지딤-내성 그람음성 병원균으로 인한 감염이 있는 **환자의 하위 집단의 반응률이 세프타지딤-감수성 분리주에서 관찰된 것과 유사했다.** RECAPTURE 시험에서는 CAZ-AVI가 세프타지딤에 대해 내성이 있는 그람음성 병원균으로 인한 감염을 치료하는 데 있어서 활성 대조약만큼 효과적이었다. 이러한 시험에서는 시험한 용량으로 달성한 아비박탐 혈장 노출이 세프타지딤을 보호하기에 적합하고 세프타지딤-내성 병원균에 대해 변함없는 유효성을 보이는 것으로 확인되었다.

세프타지딤 및 아비박탐에 대한 최종 집단 약동학 모델(CAZ-MS-09)이 **cIAI, cUTI 및 NP 환자의 치료를 위해 선택한 용량이 모집단의 >90%에서 공동 PK/PD 목표를 초과할 정도로 충분한 노출을 달성했다는 것을 확인하기 위한 Monte Carlo의 PTA 시뮬레이션을 실시**하는 데 사용되었다. 시뮬레이션 환경에서는 실시된 3상시험의 각 적응증에 대한 인구학적 분포를 고려했다. 세프타지딤 및 아비박탐 농도 시간 과정은 cIAI, cUTI 및 NP(VAP 및 비-VAP 포함)가 있는 5,000명의 이론적 환자를 대상으로 시뮬레이션했다. 이러한 시뮬레이션한 프로파일에서 AUCss,0-24 및 Css,max와 관련하여 노출을 계산했고(섹션 3.5.2) 그 결과 **각 적응증 전반에서 유사하고 이러한 환자 유형 각각에 대한 노출 자료에서도 벗어나지 않는 것으로 나타났다.**

각 적응증에 대한 전반적인 PTA 분석에서는 3상 환자에게 제안된 CAZ-AVI 투여방법(신기능이 정상인 환자에게 120분 IV 주입을 통해 q8h로 투여하는 2,000 mg 세프타지딤 + 500 mg 아비박탐)이 세프타지딤의 경우 **50% fT>8 mg/L의 CAZ-AVI MIC, 아비박탐의 경우 50% fT>1 mg/L의 CT라는 공동 PK/PD 목표에 대해 ≥94.9% PTA를 달성한다는 것이 입증**되었다. 따라서, **제안된 용량은 장내세균 및 녹농균 분리주의 최소 90%를 포함할 것으로 예측된다.**

환기가 세프타지딤 및 아비박탐 노출에 미치는 잠재적 영향을 평가하기 위해, PK 샘플 추출일에 인공호흡기를 사용 중인 NP 환자로 구성된 특정 범주(NPv로 표기)를 평가했다. 인공호흡기를 사용 중인 환자와 VAP 환자를 포함한 5,000명의 이론적 환자에 대해 시뮬레이션된 노출에 따르면 **비-VAP군에 비해 세프타지딤 및 아비박탐 모두의 Css,max 및 AUCss,0-24가 약 20% 더 낮았는데, 이는 이러한 하위군에서의 CrCL 상승 및 Vc 증가를 반영한 것이었다.** 그럼에도 불구하고, 모든 NP 하위군 전반에서 높은 PTA를 달성하였으며, VAP 또는 NPv군의 환자도 >96% PTA를 달성했다.

3상시험의 임상 유효성에 따르면 **감염 부위에서 적절한 노출이 달성**되는 것으로 나타났다. **세프타지딤**

과 아비박탐 모두 거의 전적으로 신장으로 배설되어 소변에서 농도가 높으므로, 대부분의 cUTI 감염에 대한 작용 부위에서 충분한 노출이 달성되었다. 조직 침투가 중요한 cUTI 감염(예: 신우신염)의 경우, RECAPTURE 및 REPRISE 시험(베이스라인 시 각각 72.0% 및 45.2%의 환자가 급성 신우신염 진단을 받은 시험)에서 입증된 유효성을 통해 적절한 노출이 달성되었음을 알 수 있었다. 또한 **세프타지딤 및 아비박탐의 ELF 침투는 적절한 폐 노출을 달성할 정도로 충분한 것으로 간주**되었다. 사람 기관지 ELF에서 CAZ-AVI에 대한 구획 PK 분석에서는 혈장 PK/PD 목표가 **사람의 ELF에서 실제로 달성되었다는 것이 입증**되었다(CAZ-MS-08; 섹션 3.5.5). ELF 농도는 **최소 50%의 투여 빈도에 대해 최대 혈장 PK/PD 목표 수준(세프타지딤의 경우 8 mg/L, 아비박탐의 경우 1 mg/L보다)에서 달성**되었다. 이는 NP 환자에서 유효성에 필요한 농도를 초과하는 **충분한 세프타지딤 및 아비박탐 노출이 ELF에서 발생**했다는 것을 입증하였다.

시뮬레이션한 cIAI, cUTI 및 NP 환자에 대해 유사한 노출과 전반적으로 높은 PTA(≥94.9%)가 입증되었다. 또한 치료 옵션이 제한된 환자의 호기성 그람음성균으로 인한 다른 감염이 있는 환자에서도 충분한 노출이 달성될 것으로 예상되었다. 아비박탐의 처리는 세프타지딤과 유사하였다. 두 화합물 모두 **유사한 분포용적**을 보이고 있으며, 각각의 **조직 침투 비율과 정도가 서로 유사**하였다. 따라서, 이러한 화합물의 **다른 감염 부위 침투도 유사할 가능성이 높다.** 세프타지딤 및 아비박탐 모두에 대한 PK/PD 목표는 적응증 전반에서 동일해야 하며, 둘의 노출은 이미 3개 적응증, 즉 cIAI, cUTI 및 NP에서 유사한 것으로 확인되었다. **세프타지딤은 cIAI, cUTI 및 NP 환자에서 세프타지딤-감수성 병원균에 대해 효과적이었다.** 아비박탐의 처리가 세프타지딤과 유사하므로, 자료는 조직 부위에 대한 충분한 노출 및 침투를 달성해야 한다는 사실을 뒷받침하였다.

4) 신장애가 있는 환자에 대한 용량 조절

① 3상시험에서 신장애(CrCL ≤50 mL/min)가 있는 환자에 적용된 원래의 용량조절

세프타지딤 및 아비박탐 모두 거의 신장으로 소실되므로, CrCL이 ≤50 mL/min인 환자에는 용량 조절이 필요하다. CAZ-AVI에 대한 용량 조절은 용량이 PK/PD 목표 이상의 충분한 노출을 달성했고 동시에 노출이 내약성이 우수한 것으로 확립된 수준을 초과하지 않았다는 것을 확인하는 **PTA 분석을 통해 선택**되었다.

3상시험에 대한 용량 선택 시, 용량 조절은 라벨 표시된 세프타지딤 용량과 해당 용량의 1/4에 해당하는 아비박탐 용량을 유지하면서 PK/PD 목표 이상의 >90% PTA를 달성한다는 점을 기반으로 선택되었다. 용량 조절 시 환자의 신기능이 안정적이라고 간주했고, RECLAIM 시험에서 사용된 중등도 신장애가 있는 환자에 대한 용량은 q12h로 투여하는 1,000 mg 세프타지딤 + 250 아비박탐이었다.

RECLAIM 시험 완료 후, 하위군 소견에 따르면 조정된 치료 의향[MITT] 분석군의 약 8%의 환자에 해당하는 시험 베이스라인 시 중등도 신장애(MRIB)가 있는 환자에서 메로페넴에 비해 CAZ-AVI + MTZ를 투여했을 때 임상 치유율이 더 낮은 것으로 나타났다(각각 41명의 환자 중 20명[48.8%] 및 43명의 환자 중 32명[74.4%]). **추가 분석에서는 베이스라인 시 CrCL 추정치가 ≤50 mL/min인 많은 환자에서 신기능이 빠르게 회복**된 것으로 나타났다. 48시간에서 72시간까지 베이스라인 시 CrCL이 ≤50 mL/min인 환자의 약 60%가 CrCL이 >50 mL/min이었다. 대부분의 경우, CAZAVI 투여가 적절히 조정되었지만, 임상 환경에서 혈청 크레아티닌(SCr) 측정 및 CrCL 추정의 한계로 인해 **신기능 호전과 관련된 정확한 조정 시기는 알려져 있지 않다.** 따라서, **신기능이 호전된 이들 환자에서 과소투여 기간은 과소 노출로 이어질 수 있으며 이는 중등도 신장애가 있는 환자에서 임상 치유율이 더 낮다는 소견에 영향**을 미칠 수 있다. 이보다는 적지만 이러한 동일한 현상이 대조군에서도 관찰되었다. 신기능이 정상이거나 경증 신장애와 비교해 중등도 신장애에 대한 상대적인 용량 감소는 메로페넴군(1/3 감소)에 비해 CAZ-AVI군(2/3 감소)에서 더 컸다. 추가 분석에서는 임상시험 계획서에서 권장한 중등도 신장애 용량 조절을 받은 신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자에 대한 PTA가 CAZ-AVI에서 크게 낮은 것으로 입증되었다. 이를 완화하기 위해, **신장애가 있는 환자에서 다른 용량 조절이 제안**되었다. 즉, **중등도 신장애가 있는 환자의 경우 q8h로 투여하는 1,000 mg 세프타지딤 + 250 아비박탐 용량이 제안**되었다. 이러한 용량은 PK/PD 목

표에 대해 >90% PTA를 달성하고, 신기능이 빠르게 호전되어 과소투여가 발생하는 경우 높은 목표 달성을 제공하며, 표준 CAZ-AVI 용량을 투여받는 **신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자에서 유사한 노출을 유지**한다는 점을 기반으로 선택되었다.

※ 참고: 중등도 신장애 환자(CrCl 31~50 mL/min)에서 투여량 비교

3상 임상시험 용량

Table 3 Ceftazidime/Avibactam adjustments for patients with moderate renal impairment

Estimated CrCl (mL/min)[a]	Meropenem placebo dose, interval, duration	CAZ-AVI dose, interval, duration	Metronidazole dose, interval, duration
31 to 50 (moderate impairment)	meropenem placebo every 12 hours ±30 minutes over 30 minutes at a constant rate of infusion	1000 mg ceftazidime/250 mg avibactam every 12 hours ±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion	metronidazole 500 mg every 8 hours ±30 minutes over 60 minutes at a constant rate of infusion

[a] Estimated creatinine clearance using Cockcroft-Gault formula (Appendix E of the CSP).
Abbreviations: CAZ-AVI ceftazidime-avibactam; CrCl creatinine clearance.

☞ 1g/0.25g 매 **12시간마다** 2시간 이상 주입

Table 4 Meropenem adjustments for patients with moderate renal impairment

Estimated CrCl (mL/min)[a]	Meropenem dose, interval, duration	CAZ-AVI placebo dose, interval, duration	Metronidazole placebo dose, interval, duration
31 to 50 (moderate impairment)	1000 mg every 12 hours ±30 minutes over 30 minutes at a constant rate of infusion	CAZ-AVI placebo every 12 hours ±30 minutes over 120 minutes at a constant rate of infusion	0.9% saline every 8 hours ±30 minutes over 60 minutes at a constant rate of infusion

[a] Estimated creatinine clearance using Cockroft-Gault formula (Appendix E of the CSP).
Abbreviations: CAZ-AVI ceftazidime-avibactam; CrCl creatinine clearance.

제안된 용법용량

연령군	추정 CrCL (mL/min)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
성인	31-50	1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	0.75 g /0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한 말기신장질환(ESRD)		매 48시간마다	

대조약으로 치료받은 환자에 비해 CAZ-AVI로 치료받은 MRIB 환자에서 나타나는 더 낮은 임상 치유율은 RECLAIM 시험에서만 관찰되었고 다른 3상시험에서는 관찰되지 않았다. 각 시험에서 MRIB 하위군의 환자 수가 적으므로, 다른 개별 시험에서 가져온 MRIB 하위군 분석 결과가 전체 결과와 일치했다. RECLAIM3에서 MRIB 환자의 임상 치유율은 CAZ-AVI로 치료받은 환자의 91%(11명 중 10명) 및 대조약으로 치료받은 환자의 92%(12명 중 11명)였다. RECAPTURE에서 증상 해결 비율은 CAZ-AVI와 대조약으로 치료받은 환자에 대해 각각 71.4%(42명 중 32명) 및 66.6%(35명 중 24명)였다. REPRISE에서 cUTI 환자의 임상 치유율은 CAZ-AVI와 대조약으로 치료받은 환자에 대해 각각 89.5%(19명 중 17명) 및 88.9%(18명 중 16명)였다.

REPROVE 시험에서는 RECLAIM 시험 결과가 나오기 전에 환자 모집을 시작했으므로, MRIB 환자에 대해 2개의 서로 다른 투여방법을 검사했다. RECLAIM 시험 결과가 제공되었을 때, 임상시험 변경계획서를 실시하여 MRIB 환자에 대한 개정된 투여요법을 승인했다. 결과적으로 **REPROVE 시험에는 다른 3상 시험에서 사용된 원래의 투여방법으로 투여받은 MRIB 환자의 하위 집단과 승인된 투여방법인 개정된 투여방법으로 투여받은 MRIB 환자의 하위 집단이 있다**(ZAVICEFTA SmPC 2016).

REPROVE 시험의 MRIB 환자에 대한 두 하위 집단에서, 임상 치유율은 대조약(원래 용량의 CAZ-AVI를 투여받은 환자의 71.4%[21명 중 15명] 및 대조약을 투여받은 환자의 56.5%[23명 중 13명]; 개정된 용량의 CAZ-AVI를 투여받은 환자의 84.6%[13명 중 11명] 및 대조약을 투여받은 환자의 70.6%[17명 중 12명])과 유사했다. 이러한 3상시험에서 MRIB 환자의 수가 적으므로, 결과를 평가할 때는 주의해야 한다. 신기능은 FORTUM SmPC 2016에 따라 분류되었고, 제안된 CAZ-AVI 용량은 다음과 같다(주입용 AVYCAZ[세프타지딤 및 아비박탐], 미국 처방정보 2015, ZAVICEFTA SmPC 2016).

※ REPROVE 연구에서 계획 당시 원래 용법용량과 변경된 용법용량에 대한 결과 비교: 유효성 통합분석자료 참고(검토서 132 페이지)

- 신기능이 정상이거나 경증 신장애(CrCL >50 mL/min)가 있는 환자의 경우, 120분 IV 주입을 통해 q8h로 투여하는 2,000 mg 세프타지딤 + 500 mg 아비박탐 표준 용량
- 중등도 신장애(31 mL/min ≤ CrCL ≤50 mL/min)가 있는 환자의 경우, 120분 IV 주입을 통해 q8h로 투여하는 1,000 mg 세프타지딤 + 250 mg 아비박탐 용량

- 중증 1 신장애(16 mL/min ≤ CrCL ≤30 mL/min)가 있는 환자의 경우, 120분 IV 주입을 통해 q12h로 투여하는 750 mg 세프타지딤 + 187.5 mg 아비박탐 용량
- 중증 2 신장애(6 mL/min ≤ CrCL ≤15 mL/min)가 있는 환자의 경우, 120분 IV 주입을 통해 q24h로 투여하는 750 mg 세프타지딤 + 187.5 mg 아비박탐 용량
- ESRD(CrCL <6 mL/min) 환자의 경우, 120분 IV 주입을 통해 q48h로 투여하는 750 mg 세프타지딤 + 187.5 mg 아비박탐 용량

제안된 각 용량은 ≥94.9%의 환자에서 CAZ-AVI가 가장 유익한 병원균인 장내세균 및 녹농균 분리주에 대해 유효성을 제공하는 최대 8 mg/L(섹션 3.5.2)의 노출 목표를 달성할 것으로 예측되었다.

또한, 신장애가 있는 환자에 대해 ZAVICEFTA SmPC 2016은 다음과 같이 CrCL 추정치를 면밀하게 모니터링할 것을 권고하였다. "신장애가 있는 환자는 CrCL 추정치를 면밀하게 모니터링할 것을 권고하였다. 일부 환자의 경우, 혈청 크레아티닌에서 추정한 CrCL이 특히 감염 치료 과정 초반에 빠르게 변경될 수 있다."

② 신장애가 있는 환자에 대한 용량 조절 개정

신장애가 있는 환자에 대한 용량 조절은 메로페넴에 비해 **MRIB 환자에서 치유율이 더 낮은** 것으로 드러난 RECLAIM 분석 후 다시 평가했다.

원래의 용량 조절은 신기능이 안정적인 환자를 기반으로 선택되었다. 그러나, MRIB 하위군의 신기능이 역동적인 것으로 나타났고 CrCL은 간헐적으로만 추정되었다. 따라서, 새로운 SCr 측정치에 대한 반응으로 즉각 용량 조절이 실시된 경우에도 **불가피하게 용량 조절이 실제 신기능과 일치하지 않는 기간이 있었다.**

MRIB 환자의 경우, 신기능이 호전됨에 따라 CrCL이 31 및 50 mL/min 사이로 유지되는 동안 IV 주입을 통해 q12h로 투여한 1,000 mg 세프타지딤 + 250 mg 아비박탐 용량이 PK/PD 목표에 대해 충분한 노출 범위를 제공했지만, 동일한 용량을 투여받는 피험자는 충분한 노출을 달성하지 않았다. 표 38에 기술된 대로, **신기능이 중등도 신장애에서 정상 신기능으로 빠르게 호전되는 경우, 중등도 신장애가 있는 환자에게 투여된 원래 용량(q12h로 투여한 1,000 mg 세프타지딤 + 250 mg 아비박탐)을 신기능이 정상인 피험자에서 투여할 경우 PTA(17.2%)가 매우 낮을 것으로 예측**되었다.

표 38 **120분 IV 주입을 통해 q12h로 투여하는 중등도 신장애에 대한 원래의 CAZ-AVI 투여방법(1,000 mg 세프타지딤 + 500 mg 아비박탐)으로 투여받는 cIAI, 정상 신기능, 경증 신장애 또는 중등도 신장애가 있는 시뮬레이션한 환자의 공동 PTA, $C_{ss,max}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$**

			Ceftazidime				Avibactam			
		Joint PTA at CAZ-AVI MIC of 8 mg/L (%)	$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL)		$C_{ss,max}$ (µg/mL)		$AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL)	
Renal function	Original dose regimen		Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)	Geo mean	CV (%)
NORM	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	94.9	61.1	43.6	683	45.2	11.5	83.1	121	72
NORM	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	17.2	28.4	45.6	228	45.3	5.37	87.4	40.2	71.9
MILD	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	99	79.6	43.8	1080	44.7	14.3	84.1	172	71.1
MILD	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	63.2	35.1	45.5	359	44.7	6.44	89	57.4	71.1
MODE	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q12h	95.7	44.8	46	581	45.2	8.36	91.7	95.2	71.8

A total of 5000 patients are simulated for each dose group.
Renal function groups are defined as follows: NORM Normal renal function (CrCL >80 mL/min); MILD Mild renal impairment (51 mL/min ≤ CrCL ≤80 mL/min); and MODE Moderate renal impairment (31 mL/min ≤CrCL ≤50 mL/min).
$AUC_{ss,0-24}$ Total daily area under the plasma concentration-time curve at steady state; AVI Avibactam; CAZ Ceftazidime; cIAI Complicated intra-abdominal infection; CrCL Creatinine clearance; $C_{ss,max}$ Maximum steady-state drug concentration in plasma during a dosing interval; CV Coefficient of variation; Geo Geometric; IV Intravenous; MIC Minimum inhibitory concentration; PK Pharmacokinetic; PTA Probability of target attainment; q12h Every 12 hours; q8h Every 8 hours.
Source: CAZ-MS-09, Table 25.

두 치료군의 MRIB 환자에서 CrCL 추정치가 유사한 비율로 향상되었지만, <u>과소 노출의 위험이 더 크므로</u> 과소투여가 PTA에 미치는 영향은 CAZ-AVI로 치료받은 환자에서 더 클 것으로 예상되었다. 중등도 신장애가 있는 환자에 대한 CAZ-AVI의 용량 조절은 신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자에 대한 총 일일 용량의 1/3이었다. 메로페넴의 경우에는 총 일일 용량의 2/3로 조절하였다. (표 38) MRIB

환자의 신기능이 CrCL >80 mL/min까지 빠르게 호전되고 CAZ-AVI를 투여받은 경우, PTA는 CAZ-AVI에 대한 8 mg/L의 제안된 내성 판정 기준에서 17.2%가 될 것으로 예측되었다. 반면 메로페넴을 투여받은 동일한 환자에게 예측되는 PTA가 2 mg/L의 메로페넴 내성 판정 기준에서 41%가 될 것이다(모듈 2.7.3 임상 유효성 요약 참조).

이를 통해 메로페넴 용량 조절이 정확하지 않고 변화하는 신기능을 완화하는 "노출 여유"를 제공한다는 것을 알 수 있다. 초기에 제안된 CAZ-AVI 용량 조절은 동일한 노출 여유를 제공하지 않았다.

이 소견을 기반으로 할 때, 신장애가 있는 환자에 대한 개정된 CAZ-AVI 용량 조절이 EMA에 의해 수락되었고(ZAVICEFTA SmPC 2016) CrCL이 빠르게 호전되는 환자에서 과소투여의 위험 가능성을 해결하였다. 각 신장애군에 타당한 다른 용량 조절은 용량 빈도 또는 용량의 증가가 포함된 PTA 및 노출 예측 분석을 통해 탐색했다. 따라서 총 일일 용량이 초기 신장 용량 조절에 비해 50% 증가했다. 이러한 용량은 중증 감염 및 신장애가 있는 환자에 대해 FORTUM SmPC 2016에 나와 있는 세프타지딤에 권장된 용량과 일치하였다. 이 용량 선택의 목적은 신기능이 빠르게 호전되는 피험자가 일치하지 않는 용량을 투여받을 경우 더 나은 노출 범위를 제공하는 것이었다. 예를 들어, 중등도 신장애가 있는 환자에게는 개정된 용량인 1,000 mg 세프타지딤 + 250mg 아비박탐을 q8h로 투여받는 용량이 제안되고, 제안된 CAZ-AVI 내성 판정 기준인 8mg/L에서 PTA에 미치는 영향을 다루었다. 이 용량을 투여받는 신기능이 정상인 피험자의 경우, 신기능이 정상인 피험자에 대한 PTA(CAZ-AVI MIC가 8 mg/L인 경우 65.6%)가 유의하게 높아졌다(CAZ-MS-09, 표 25). 이렇게 높아진 PTA는 유사한 시나리오에서 메로페넴에 대한 PTA와 더 일치하였다. 경증 신장애가 있는 환자의 경우, 이 투여방법은 8 mg/L의 CAZ-AVI MIC에 대해 PTA가 94.5%가 될 것으로 예측되었다(CAZ-MS-09, 표 25). 또한 노출은 이 신장 범주에 대해 이전에 제안된 용량보다 신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자에 대한 용량의 AUCss,0-24 및 Css,max 측면에서 더 유사하였다. 이 용량을 투여받는 신장애가 안정적인 환자를 과도하게 노출시키지 않고서 신기능의 빠른 호전으로 인한 과소투여 시 >90% PTA를 제공하는 용량을 선택하는 것은 불가능하였다.

cIAI 환자와 중등도, 중증 1 및 중증 2 신장애가 있는 환자 또는 ESRD 환자에 대한 개정된 투여방법을 포함하여 모든 투여방법에 대한 기하평균 Css,max 및 AUCss,0-24 측면의 세프타지딤 및 아비박탐 노출과 PK/PD 목표에 예측된 PTA는 표 39에 나와 있다.

표 39 **120분 IV 주입을 통해 투여하는 CAZ-AVI의 개정된 투여방법(중등도, 중증 1, 중증 2 및 ESRD) 및 원래 투여방법(정상 신기능 및 경증 신장애)으로 투여받는 시뮬레이션한 cIAI 환자의 신기능별 공동 PTA, $C_{ss,max}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$**

Renal function	Revised dose regimen	Joint PTA at CAZ-AVI MIC of 8 mg/L (%)	Ceftazidime $C_{ss,max}$ (µg/mL) Geo mean	Ceftazidime $C_{ss,max}$ (µg/mL) Geo CV (%)	Ceftazidime $AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL) Geo mean	Ceftazidime $AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL) Geo CV (%)	Avibactam $C_{ss,max}$ (µg/mL) Geo mean	Avibactam $C_{ss,max}$ (µg/mL) Geo CV (%)	Avibactam $AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL) Geo mean	Avibactam $AUC_{ss,0-24}$ (µg.h/mL) Geo CV (%)
NORM	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	94.9	61.1	44	683	45	11.5	83	121	72
MILD	2000 mg CAZ + 500 mg AVI q8h	99	79.6	44	1080	45	14.3	84	172	71
MODE	1000 mg CAZ + 250 mg AVI q8h	99.3	54.2	45	871	45	9.82	86	143	72
SEV1	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q12h	99	47.6	46	768	47	8.88	92	130	73
SEV2	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q24h	99.3	53.7	49	860	50	10.4	100	151	76
ESRD	750 mg CAZ + 187.5 mg AVI q48h	99.6	85	59	1570	65	9.65	105	127	70

A total of 5000 patients are simulated for each dose group.

Renal function groups are defined as follows: NORM Normal renal function (CrCL >80 mL/min); MILD Mild renal impairment (51 mL/min ≤ CrCL ≤80 mL/min); MODE Moderate renal impairment (31 mL/min ≤CrCL ≤50 mL/min); SEV1 Severe renal impairment (at the upper portion of the CrCL interval: 16 mL/min ≤ CrCL ≤30 mL/min); SEV2 Severe renal impairment (at the lower portion of the CrCL interval: 6 mL/min ≤ CrCL ≤15 mL/min); ESRD End-stage renal disease (CrCL <6 mL/min).

$AUC_{ss,0-24}$ Total daily area under the plasma concentration-time curve at steady state; AVI Avibactam; CAZ Ceftazidime; cIAI Complicated intra-abdominal infection; CrCL Creatinine clearance; $C_{ss,max}$ Maximum steady-state drug concentration in plasma during a dosing interval; CV Coefficient of variation; ESRD End-stage renal disease; Geo Geometric; IV Intravenous; MIC Minimum inhibitory concentration; MODE Moderate; NORM Normal; PTA Probability of target attainment; q12h Every 12 hours; q24h Every 24 hours; q48h Every 48 hours; q8h Every 8 hours; q12h Every 12 hours; SEV Severe.

Source: CAZ-MS-09, Tables 32 and 33.

cIAI 환자에 대한 PTA 분석은 표 39에 나와 있지만, cUTI 및 NP 환자에 대한 유사한 분석에서도 이러한 용량이 확인되었다(CAZ-MS-09, 표 32 및 표 33). 제안된 각 용량 조절의 경우, AUCss,0-24 측면의 노출이 경증 신장애가 있는 환자에 비해 약 50% 더 높은 ESRD 환자를 제외하고, 표준 용량을 투여받는 신

기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자와 전반적으로 노출이 유사했다. ESRD 환자는 일반적으로 한 주에 2, 3회 혈액투석을 받으므로 약 50%의 세프타지딤 AUCss,0-24 증가가 허용 가능한 것으로 간주되고, 축적된 세프타지딤 및 아비박탐의 일부를 혈액투석 동안 청소할 수 있었다.

이러한 제안된 각 용량은 신기능이 안정적인 환자와 cIAI, cUTI 또는 NP 환자에 대한 PK/PD 목표(세프타지딤의 경우 50% fT>8 mg/L의 CAZ-AVI MIC, 아비박탐의 경우 50% fT>1 mg/L의 CT)에 대해 **≥94.9% PTA를 달성할 것으로 예측되었다**. 또한 **중등도 신장애**가 있는 환자에게 제안된 용량은 시의 적절한 용량 조절 없이 **정상 신기능 수준으로 신기능이 빠르게 호전될 경우 65.6% PTA를 달성할 것으로 예측**되었다. 따라서, 중등도 및 중증 신장애가 있는 환자와 ESRD 환자에 대한 개정된 용량 조절이 과소투여될 수 있는 신기능이 빠르게 호전되는 환자에게 향상된 PTA를 제공해야 하며, 신장애가 있는 환자에 대해 ZAVICEFTA SmPC 2016은 다음과 같이 CrCL 추정치를 면밀하게 모니터링할 것을 권고하고 있다. "신장애가 있는 환자는 크레아티닌 청소율 추정치를 면밀하게 모니터링할 것을 권고함. 일부 환자의 경우, 혈청 크레아티닌에서 추정한 크레아티닌 청소율이 특히 감염 치료 과정 초반에 빠르게 변경될 수 있음."

5) MIC 해석 기준(내성 판정 기준)을 뒷받침하기 위한 PTA 시뮬레이션

임상 해석 기준(내성 판정 기준)의 확립에 대해서는 섹션 4.5를 참조. PTA 시뮬레이션은 PK/PD MIC 분석 기준을 정의하기 위해 실시되었다. 이 분석에서는 적응증 전반에서 신기능이 정상인 환자와 신장애가 있는 환자에 대한 제안된 CAZ-AVI 투여방법이 세프타지딤의 경우 50% fT>8 mg/L의 CAZ-AVI MIC, 아비박탐의 경우 50% fT>1 mg/L의 CT라는 PK/PD 목표에 대해 ≥94.9% PTA를 달성하는 것과 상관관계가 있는 장내세균 및 녹농균 모두에 대한 ≤8 mg/L의 감수성 판정 기준을 뒷받침하는 것으로 나타났다.

그림 14 **2015년 CAZ-AVI 조사 시험에서 관찰된 *장내세균*(n=13,086)에 대해 관찰된 MIC의 도수분포와 중첩된 CAZ-AVI MIC의 함수로 제공되는 cIAI 환자와 신기능이 정상인 환자에 대한 공동 PTA**

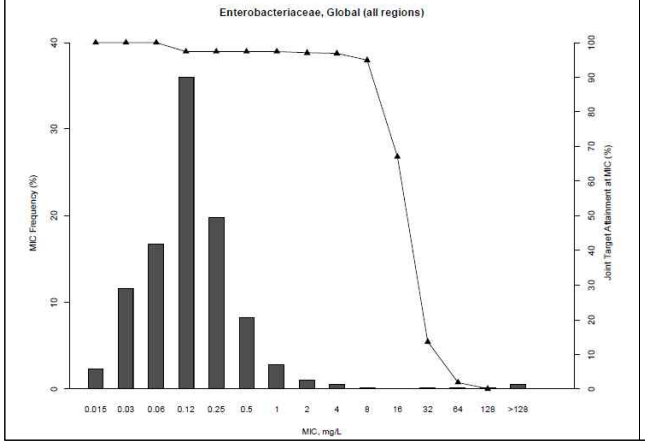


그림 15 **2015년 CAZ-AVI 조사 시험에서 관찰된 *녹농균*(n=3,832)에 대해 관찰된 MIC의 도수분포와 중첩된 CAZ-AVI MIC의 함수로 제공되는 cIAI 환자와 신기능이 정상인 환자에 대한 공동 PTA**

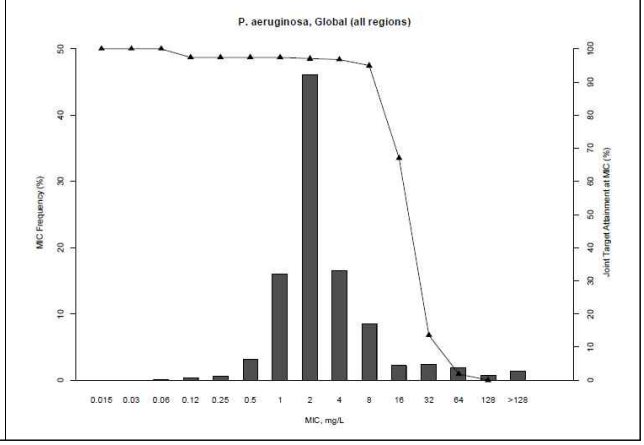
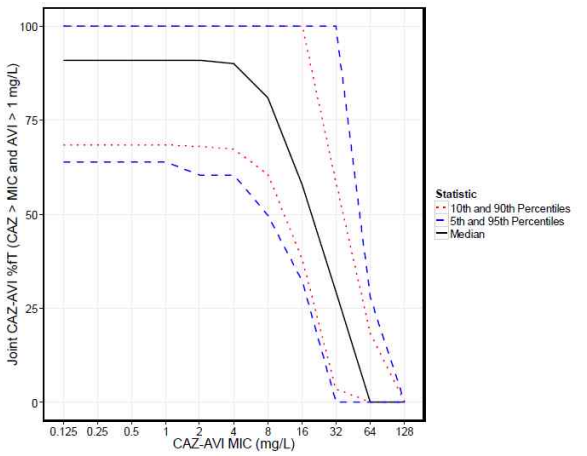


그림 16 3상 cIAI 환자에서 CAZ-AVI MIC의 함수로 달성된 공동 목표 이상의 %*f*T  The vertical axis shows the joint PK/PD target of 0%-100% *f*T>CAZ-AVI MIC for ceftazidime and the same percent of 0%-100% *f*T>C_T of 1 mg/L for avibactam; the horizontal axis shows the CAZ-AVI MIC from 0.125 to 128 mg/L in double dilution. The individual curves from left to right (bottom to top) show 95% PTA, 90% PTA, 50% PTA, 10% PTA, and 5% PTA (equivalent to 5th, 10th, median, 90th, and 95th percentiles) of simulated 5000 patients with cIAI with normal renal function and receiving 2000 mg ceftazidime + 500 mg avibactam as a 120-minute IV infusion, q8h. %*f*T Percentage of time over the dosing interval that free drug concentrations exceed the specified minimum inhibitory concentration or threshold concentration; CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; cIAI Complicated intra-abdominal infection; IV Intravenous; MIC Minimum inhibitory concentration; PD Pharmacodynamic; PK Pharmacokinetic; PTA Probability of PK/PD target attainment; q8h Every 8 hours; %*f*T>C_T Percentage of time over the dosing interval that free drug concentrations exceed the threshold concentration; %*f*T>MIC Percentage of time over the dosing interval that free drug concentrations exceed the MIC. Source: CAZ-MS-09, Figure 28.	

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
PD					
[D4280C00023] 장내세균총에 미치는 영향					
1상	D4280C00023	장내세균총에 미치는 영향	건강	28	IV 반복투여 후 건강한 지원자의 장내 미생물세균총에 가역적 영향을 미쳤다. 장구균을 제외하고, CAZ-AVI는 대변 1그램당 집락형성단위(CFU)의 로그 수로 측정한 호기성 및 혐기성 대변 미생물세균총의 집락 수를 억제했다. 대장균의 수는 유의성 있게 감소했고 장구균의 수는 증가했다. 혐기성과 관련하여, 락토바실리, 비피도박테리아, 클로스트리듐 및 박테로이데스종의 수는 유의성 있게 감소했다. CAZ-AVI 코호트 전반에서, 제21일에 장구균을 제외한 장내 미생물세균총 집락 수에서 베이스라인 대비 유의성 있는 변화는 없었다. 즉, 베이스라인 대비 중앙값 변화는 제7일에 +4.0 log CFU/g에서 제21일에 +2.2 log CFU/g으로 감소했다. CAZ-AVI로 치료 후 새롭게 분리된 CAZ-AVI-내성 장내세균이 없었다. 주목할 점은 클로스트리듐 디피실레의 독소생성 균주가 CAZ-AVI 투여 중 또는 후에 12명의 피험자 중 5명의 대변 배양에서 분리되었다. 설사는 이들 피험자의 3명에서 보고되었지만 강도가 경증이었고 치료 없이 회복되었다.
[D4280C00007(TQT)] 심혈관계 영향					
1상	D4280C00007	TQT	건강	51	세프타지딤의 경우 신청용량 1.5배인 3000mg, 아비박탐의 경우, 신청용량의 4배인 2000mg을 병용투여했을 때, 위약의 QTcF에 대한 일차 비교 시, 양측 90% CI의 상한이 투여 후 모든 타임 포인트에서 10 ms를 초과하지 않았다. IV로 단회

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수	결과
					투여한 후 QTcF 간격이 450 ms를 초과하지 않았고, 베이스라인 대비 QTcF 간격 변화도 30 ms를 초과하지 않았다. QTcB 비교를 위한 90% CI의 상한이 투여 후 모든 시점에서 10 ms를 초과하지 않았다. 심박수, RR, PR, QT 또는 QRS 간격의 변화는 위약과 단회투여한 CXL 또는 CAZ-AVI 간에 일치했다. 결론적으로, 시험약은 QT/QTc 간격을 연장할 가능성을 보이지 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

표 2. 적응증별 3 상 시험 개요 - (시험 RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)

Study [Study Number] Title	CAZ-AVI Dosage regimen	Comparator Dosage regimen	Overall Set CAZ-AVI ± MTZ n/N	Overall Set Comparator n/N	Bacteraemia Subset CAZ-AVI ± MTZ n/N	Bacteraemia Subset Comparator n/N
cIAI						
RECLAIM (Global) **[D4280C00001/5]** A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole (MTZ) vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	Meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	270 / 529	294 / 529	9 / 22	4 / 14
RECLAIM3 (Asia) **[D4280C00018]** A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	Meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	100 / 215	119 / 217	2 / 5	6 / 10

Study [Study Number] Title	CAZ-AVI Dosage regimen	Comparator Dosage regimen	Overall Set CAZ-AVI ± MTZ n/N	Overall Set Comparator n/N	Bacteraemia Subset CAZ-AVI ± MTZ n/N	Bacteraemia Subset Comparator n/N
REPRISE/cIAI **[D4280C00006]** An open-label, randomised, multicentre, Phase 3 study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) and the best available therapy for the treatment of infections due to ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 5 to 21 days Patients with cIAI also receive MTZ 500 mg 1 hr IV q8h following completion of CAZ-AVI infusion for 5 to 21 days.	Investigator's BAT choice for 5 to 21 days Preferred choices for cIAI: meropenem, imipenem, doripenem, tigecycline, and colistin with MTZ for anaerobic coverage	8 / 12	5 / 15	0 / 0	0 / 0
Total cIAI			**378 / 756**	**418 / 761**	**11 / 27**	**10 / 24**

cUTI						
RECAPTURE (Global) **[D4280C00002/4]** A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI, formerly CAZ104) vs doripenem followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, with a Gram-negative pathogen in hospitalised adults	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	Doripenem 500 mg; 1-hour IV infusion q8h for 5 to 14 days	292 / 511	311 / 509	25 / 43	24 / 36
REPRISE/cUTI **[D4280C00006]** An open-label, randomised, multicentre, Phase 3 study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) and the best available therapy for the treatment of infections due to ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 5 to 21 days.	Investigator's BAT choice for 5 to 21 days Preferred choices for cUTI: meropenem, imipenem, doripenem and colistin	131 / 152	124 / 153	3 / 5	5 / 6
Total cUTI			**423 / 663**	**435 / 662**	**28 / 48**	**29 / 42**
NP						
REPROVE **[D4281C00001]** Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) vs meropenem in the treatment of nosocomial pneumonia (NP) including ventilator-associated pneumonia (VAP) in hospitalised adults	CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 7 to 14 days	Meropenem 1000 mg; 30 minute IV infusion q8h for 7 to 14 days	125 / 436	131 / 434	15 / 24	8 / 18
Total NP			**125 / 436**	**131 / 434**	**15 / 24**	**8 / 18**
Total Number of Patients in the Overall set			**926 / 1855**	**984 / 1857**	-	-
Total Number of Patients in the Bacteraemia subset			-	-	**54 / 99**	**47 / 84**

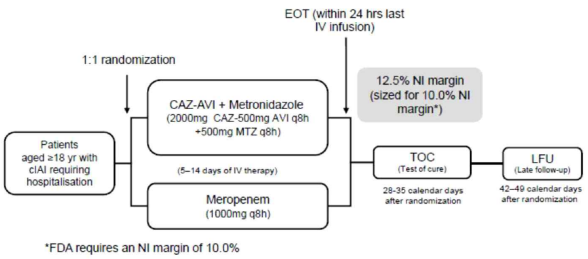
BAT = best available therapy; q8h = every 8 hours; VAP = ventilator-associated pneumonia
n = the number of subjects in the efficacy population i.e. the Gram-negative extended ME at TOC population
N = the number of subjects in the safety population. For the Overall set this is the overall Phase 2/3 pooled safety analysis population and for the Bacteraemia subset this is the pooled safety analysis population of the patients that had bacteraemia at baseline in the 5 Phase 3 studies.
Source: Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy Table 1 and Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety Table 1

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 복잡성 복강내 감염에서 현재 국내 허가받은 약물은 세프트리악손, 세프타지딤, 세페핌, 시프로플록사신, 암피실린/설박탐, 티카실린/클라불란산, 피페라실린/타조박탐, 이미페넴, **도리페넴**, 메로페넴, 에르타페넴, 아미카신, 아목시실린/클라불란산, 목시플록사신, 클린다마이신 등임. 이 중 일부 성분은 복잡성 복강내 감염(목시플록사신-복잡성 복강내 감염, 에르타페넴-복잡성 복부내 감염, 도리페넴-복잡성 복강내 감염)으로 허가되었고 일부는 복막염, 복강내 감염 등으로 허가되었음.
  - 국내 지침에서 경증 또는 중등도 위험의 지역사회 획득 cIAI에는 세팔로스포린계 항생제(cefoxitin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxim)과 메트로니다졸 병용요법, 시프로플록사신 또는 레보플록사신과 메트로니다졸 병용요법, 에트라페넴, 목시플록사신, 티제사이클린이 권장되며, 중증 지역사회획득 cIAI에는 세팔로스포린계 항생제(세프타지딤 또는 세페핌)과 메트로니다졸 병용요법, 피페라실린/타조박탐, 메로페넴, 이미페넴/실라스타틴이 권장된다. MRSA와 칸디다에 대한 항생제 사용은 감염증거가 있을 때 사용 가능하다. 의료관련 cIAI에는 항녹농균 효과가 있는 3세대 또는 4세대 세팔로스포린과 메트로니다졸 병용요법, 피페라실린/타조박탐, 메로페넴, 이미페넴/실라스타틴이 권장되며 아미노글리코사이드 항생제 병용을 고려할 수 있다.(소화기계 감염 진료지침 권고안, 2010, 대한감염학회, 대한화학요법학회, 대한임상미생물학회)
- 복잡성 요로감염에서 현재 국내 허가받은 약물은 세프트리악손, 세프타지딤, 세페핌, 시프로플록사신, 레보플록사신, 암피실린/설박탐, 티카실린/클라불란산, 피페라실린/타조박탐, 이미페넴, 도리페넴, **메로페넴**, 에르타페넴, 아미카신, 아목시실린/클라불란산, 세프피롬, 세파제돈, 겐타마이신 등임. 이 중 일부 성분은 복합성 요로감염(레보플록사신-신우신염 포함 복합 요로감염, 아미카신-중증 복합 요로

감염, 티카실린/클라불란산-중증·복잡성증이 있는 신감염(신우신염), 도리페넴-복잡성 방광, 신우신염, 에르타페넴-복잡성 요로감염)으로 허가되었고 일부는 요로감염, 신우신염 등으로 허가되었음.

- 국내 지침 및 유럽 등의 비뇨기과협회 지침에서 우선적인 치료는 fluoroquinolone, amipicillin/β-lactamase inhibitor, 3세대 세팔로스포린계, 아미노글리코사이드, 카베페넴 등임.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/완료)	결과
§ 안전성·유효성: 복잡성 복강내 감염(cIAI)					
[RECLAIM] 입원한 성인의 **복잡성 복강내 감염(cIAI)**의 치료 시 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI) + 메트로니다졸과 메로페넴의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교 평가하기 위한 3 상, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 평행군 비교시험 (최초등록: 2012.3.22.~**마지막 환자 방문 2014.4.7.)**					
3상 **핵심**	D4280C00001 and D4280C00005	세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI) + 메트로니다졸과 메로페넴의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교	복잡성 복강내 감염 (cIAI) 환자	1066/968 CAZ-AVI plus MTZ: **532**/474 Meropenem: **534**/494	• 두 개의 동일한 임상시험(D4280C00001, D4280C00005) 결과 통합 분석하였고, 지역별 지침 차이에 따라 두 개의 SAP에 따라 분석됨.(비열등성마진 하한값 (미국) mMITT군 -10% 및 (미국 외) CE군 -12.5% 이상) **1. 유효성 정의** - 임상 평가 **치료:** 추가적인 항균제 요법, 배액술 또는 외과적 중재가 필요없이 지표 감염의 징후 및 증상이 완전히 해결되었거나 유의성 있게 개선된 것 **치료 실패:** 복강내 감염과 관련하여 사망한 환자, 경피적 또는 수술적 재중재 시 소견에 복부에 지속성 또는 재발성 감염이 있는 것으로 기록된 환자, 화농성 삼출액, 발진 또는 열감과 같이 추가적인 항생제 치료 및/또는 비일상적인 상처 치료가 요구되는 국소 감염의 징후가 있는 개방성상처로 정의된 수술 후 상처 감염이 있는 환자(이상반응[AE]으로 인해 시험약을 조기에 중단한 환자 중 cIAI 에 대해 추가적인 항생제가 필요한 환자 포함) 및 이전에 실패 기준을 충족했던 환자 이유에 상관없이 시험 자료를 유효성 평가에 이용할 수 없는 경우, **불확실로 평가** <평가방법> **3 명의 외과의와 1 명의 중재 방사선 전문의로 SRP를 구성**하고, 시험에 적격한 시술 시 외과적 원인 조절의 적합성에 대해 임상 실패로 시험자가 평가한 모든 환자를 검토했다(즉, 감염원 제거, 지속적인 오염 조절, 발병전 해부구조 및 기능 회복을 위해 적절한 물리적 및 기계적 조치[외과적 중재 시술 또는 방사선 중재 시술 동안 사지 절제 및/또는 농양 배액술]가 취해졌는지 확인하기 위해) 임상적 치료 기준을 충족했는지 여부를 확인하기 위해 추가 시술을 받았고 TOC 및/또는 LFU 시점에 시험자가 임상적 치료로 분류한 모든 환자를 검토했다.
<시험설계>  <선정기준> 2. 18~90세 환자 3. 시험자가 임상적으로 의심되는 및/또는 세균학적으로 문서화된 cUTI 또는 급성 신우신염으로 진단한 환자, IV 치료를 위해 입원해야 함 4. 임신 가능성이 없거나 피임에 동의한 여성환자 5. 소변 침전물 표준 검사에서 high power 필드당 백혈구가 10개 이상이거나 unspun 소변에서 10 WBC/mm3 이상인 중간뇨 또는 카테터 소변 표본에 의해 결정된 농뇨가 있음 6. 요배양 양성: 48시간 이내 중간뇨 또는 카테터 소변 표본에서 연구요법에 감수성이 있는 것으로 알려진 10^5 CFU/mL 이상의 인지된 요로병원체 포함 7. 다음 기준에 의해 정의된 바와 같은 급성 신우신염					

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
또는 신우신염이 없는 복잡성 하부 UTI: (a) 급성 신우신염은 옆구리 통증(등록 수 7일 이내 발병 또는 악화가 있어야 함) 또는 검사 시 늑척추각 압통 및 다음중 하나 이상으로 표시 - 체온이 38℃ 이상인 발열 - 메스꺼움 및/또는 구토 (b) 자격을 갖춘 증상과 다음과 같은 복잡성증 요인 1개 이상 포함한 복합 하부 요로감염: • 해당되는 증상: 다음 증상중 2개 이상과 A군에 해당하는 1개 이상의 증상 포함: - 등록후 7일 이내 발병하거나 악화되어야 하는 Group A 증상은 배뇨곤란, 절박뇨, 빈도, 치골상 통증이 포함됨 - Group B 증상은 발열(환자의 경직, 오한 열감의 증상이 있거나 없는 체온 38℃ 이상으로 정의됨), 메스꺼움, 및/또는 구토 포함 • 복잡성증 요인: - 만성 뇨저류의 기록된 병력(남성환자) - IV 연구요법 동안 및 EOT(IV) 전에 의학적으로 또는 외과적으로 완화될 예정이었던 폐쇄성 요로병증 - 해부학적 기형이나 신경인성 방광을 포함한 비뇨생식기의 기능적 또는 해부학적 이상, 또는 배뇨 후 잔뇨량이 100mL 이상인 경우 - cUTI 진단 전 >48시간동안 간헐적 방광 카테터 사용 또는 유치 방광 카테터 제거 (비뇨기과적 상태로 인해 금기인 경우를 제외하고 소변 검사 및 배양을 위해 스크리닝 이전 >24시간에 방광 카테터 제거하거나 교체되어야 함) - 연구시작전 7일 이내 비뇨생식기 시술(예: 방광경 검사, 비뇨생식기 수술) <제외기준> CG-CrCL≤ 30 mL/min 또는 모든 종류의 투석, 다른 중요한 것으로 간주되는 임상실험실 검사수치 이상(e.g. Haematocrit < 25% 또는 헤모글로빈 < 8 g/dL, 절대 호중구수 < 1,000/mm^3, 혈소판수 < 75,000/mm^3, 빌리루빈 > 3 x ULN, ALP, ALT 또는 AST > 3 x ULN 또는 5 x ULN 이상 if directly related to the infectious process etc.)					SRP 가 환자가 실패 정의를 충족한다고 판단한 경우, 환자는 원인 조절이 적절했는지 여부에 대한 추가 평가를 받았다. 시험에 적격한 시술에서 원인 조절이 적절했다고 확인된 경우, 환자의 최종 임상 반응은 실패였다. 원인 조절이 적절하지 않았다고 판단된 경우, 최종 임상 반응은 불확실이었다. 자료가 승인된 후에 임상 결과에 불일치가 있는 경우, SRP 의 반응 평가 분류가 적용되었다. SRP 는 IV 시험 요법에 대해 맹검 상태로 반응 평가 분류를 실시했다. - **미생물학적 반응** 수술 시 모든 환자에 대해 복강내 감염 부위와 혈액에서 배양물을 채취했고, 베이스라인 후 배양물은 임상적으로 필요한 경우 채취했다. mMITT, ME 및 확장된 ME 분석군에서 EOT, TOC 및 LFU 방문 시 cIAI 환자에 대한 CAZ-AVI + MTZ 의 환자당 및 병원균당 미생물학 반응이 이차 결과였다. *모든 추적관찰 방문 완료 후 병원균당 미생물학 평가* "불확실" 이외의 미생물학 반응은 "**우세한" 또는 "우세하지 않은"으로 분류**되었다. **우세한 미생물학 반응 평가에는 "제균" 또는 "추정제균"이 포함**되었다. 추정 제균은 임상 반응이 치료인 환자에서 반복 배양이 실시되지 않았거나 임상적으로 필요하지 않은 경우였다. **우세하지 않은 미생물학 평가에는 "지속성" 및 "추정 지속성"이 포함**되었다(참고: 혈액 병원균에 대한 미생물학 반응은 베이스라인 병원균을 분류할 때와 동일한 방법으로 분류). 추정 지속성은 환자가 이전에 임상 실패로 평가받았고 반복 배양이 실시되지 않았거나 필요하지 않은 경우 발생했다. **베이스라인 병원균에는 cIAI 의 병인 물질로 간주할 수 있는, 복강내 배양 또는 혈액 배양에서 규명된 세균**이 포함되었다. 단, 두 시험약 모두 경험적 치료에 사용하기에 적절하지 않은 세균(예: 스테노트로포모나스종 및 아시네토박터종)은 베이스라인 병원균으로 간주되지 않았다. 주로 오염으로 인해 배양에서 가장 많이 규명된 진균 및 세균(예: 표피포도상구균)도 베이스라인 병원균으로 간주되지 않았다. **특정 환자에서 동일한 종의 분리주가 1 개가 넘어도 1 개로 계산**되었다. 베이스라인 병원균의 분류는 평가 가능성 및 임상 미생물학 평가(Evaluability and Clinical Microbiology Assessment: **ECMA) 선언문에 기술된 대로** 의학검토팀에서 실시했다(ECMA 선언문은 RECLAIM CSR 부록 12.1.18[파일상의 자료] 참조).

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
<투여량> ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg, q8h, IV, followed by metronidazole 500 mg, q8h for 5~14 days, IV meropenem, 1000 mg, q8h for 5-14 days, IV					미생물학 반응 평가가 **"불확실"인 환자는 ME 분석군에 대해 평가 불가능한 것으로 간주**되었다. cIAI 부위에 베이스라인 병원균이 있는 환자에서 베이스라인 후에 처음 방생하는 병원균으로 정의된 새로 발생한 감염은 균교대증 또는 새로운 감염으로 분류되었다. *환자당(전체) 미생물학 반응 평가* 전체 미생물학 반응은 각 환자에 대해 "우세한" 또는 "우세하지 않은"으로 평가되었다. 원인 병원균이 1개만 분리된 환자의 경우, 전체 미생물학 반응은 해당 병원균에 대한 미생물학 반응 평가를 기반으로 평가했다. 베이스라인 병원균이 1개 이상 분리된 환자의 경우, 분리된 각 베이스라인 병원균에 대한 미생물학 반응이 "우세한" 경우에만 전체 미생물학 반응이 "우세한" 것으로 평가되었다. **2. 가설** :**비열등성 마진 10%**(양측검정, 95%CI, **MITT(1차 평가군) 및 ME군(주요 2차 평가군)**에서 1차 및 주요 2차 평가변수에 대해 **95% CI 하한이 비열등성 마진보다 크면 가설 입증**) -ITT:시험약 투여 지속 여부와 상관없이 무작위배정된 모든 대상자 -MITT:시험약에 대한 감수성과 상관없이 기저에 복강내 병원균이 하나 이상 동정되어 IAI 확진된무작위 배정된 모든 대상자 -CE:ITT 집단 내 충분한 양의 시험약 투여받았고 계획서에 명시된 cIAI 질병 정의를 충족하며 TOC 방문 실시한 대상자 -ME:CE 집단 내에서 기저에 시험약 감수성이 있는 복강내 병원균이 하나 이상 동정된 대상자 -expanded ME:MITT 집단내에서 CE 집단의 기준을 모두 충족하는 대상자 **3. 유효성 결과** Noninferiority of CAZ-AVI plus MTZ was demonstrated **in the MITT, CE and mMITT** populations at the TOC visit Clinical cure rates at TOC **MITT(1차)** **CAZ-AVI plus MTZ: 82.5%** **Meropenem: 84.9%** **Difference (95% CI) -2.4 (-6.90, 2.10)** CE CAZ-AVI plus MTZ: 91.7% Meropenem: 92.5% Difference (95% CI) -0.8 (-4.61, 2.89) **mMITT** **CAZ-AVI plus MTZ: 81.6%**

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					Meropenem: 85.1% Difference (95% CI) -3.5 (-8.64, 1.58) 메로페넴과 비교해 CAZ-AVI의 비열등성은 ROW 공동 일차 분석군(MITT 및 CE) 및 미국 FDA 일차 분석군(mMITT)에서 95% CI 의 하한을 %CI의 사전 정의된 비열등성 한계와 비교하여 TOC 시점의 임상 반응과 관련하여 입증되었다. 또한, **미국 일차 분석군은 FDA가 요구하는 10% 한계를 사용할 때 비열등성 기준을 충족하였다.** mMITT 분석군의 경우, TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 81.6% 및 85.1%였다(-3.5% 차이, 95% CI: -8.64, 1.58). **MITT 분석군의 경우, TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 82.5% 및 84.9%였다(-2.4% 차이, 95% CI: -6.90, 2.10).** TOC 시점의 CE 분석군의 경우, TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZAVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 91.7% 및 92.5%였다(-0.8% 차이, 95%CI: -4.61, 2.89). MITT 분석군에서 MRIB 환자의 소규모 하위군(N=84; MITT의 8%)에서 메로페넴에 우세한 치료 차이가 관찰되었다. CAZ-AVI + MTZ는 세프타지딤-감수성 분리주에서 나타난 것과 유사한 반응율을 보이는 세프타지딤-내성 그람음성 병원균으로 인한 감염의 치료에서 효과적이었다. 임상 이차 평가변수는 공식적으로 비열등성 한계에 대해 평가하지 않았지만, 모든 분석군에서 95% CI 의 하한이 수치상 %CI 보다 높았다. EOT 시점의 임상 반응은 수치상 메로페넴에 우세한 추세를 보였다. 대부분의 환자당 및 병원균당 미생물학 결과는 임상 반응을 기반으로 추정되었으므로 임상 반응률과 유사했다. mMITT 분석군에서, CAZ-내성 장내세균에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 81.8% 및 85.5%였다(-3.7% 차이, 95% CI: -19.31, 10.44). 두드러진 장내세균은 대장균이었고 이에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 79.2% 및 83.8%였다(-4.6% 차이, 95% CI: -26.77, 14.86). CAZ-내성 폐렴간균에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 76.9% 및 69.2%였다(7.7% 차이, 95% CI: -27.10, 40.96). 베이스라인 시 발열성을 보였던 162명의 환자로 구성된 소규모 하위군에서, CAZ-AVI+MTZ군의 84명 환자 100%와 메로페넴군의 78명 환자 중 92.3%가 마지막 관찰 시 발열성을 보였다. 해열이 발생하기까지 소요된 시간 중앙값은 CAZ-AVI+MTZ군의 경우 2일이었고 메로페넴군의 경우 3일이었다. **4. 대상환자군 특성** 인구학적 정보 및 환자 특성은 치료군 전반에서 고르게 나타났으며 대략적으로 의도한 시험 모집단을 나타

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					냈다. 질병 특성도 일반적으로 치료군 전반에서 고르게 나타났다. cIAI 진단이 적절하게 나타났다. 맹장염은 모집단의 41.3%에서 진단받았다. 베이스라인 병원균 프로파일은 cIAI 감염에 대해 예상되는 대로였고 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 그람음성, 그람양성 및 혐기성 병원균의 분포는 예상되는 대로 대장균이 우세했다. mMITT 분석군(n=823)에서, 111명의 환자에게 CAZ-내성 호기성 그람음성 병원균이 있었다 (CAZ-AVI+MTZ군의 47명, 메로페넴군의 64명). 세프타지딤 MIC에 비해 CAZ-AVI MIC의 분포가 왼쪽으로 이동되어 있는 것을 통해 알 수 있듯이, **CAZ-내성 분리주에서 CAZ-AVI MIC가 세프타지딤 MIC보다 낮았다.** 거의 모두 CAZ-AVI MIC가 CAZ-AVI였다(즉, 잠정적인 감수성 범위 이내). ME 분석군의 제외 기준을 기반으로 했을 때 모든 베이스라인 그람음성 분리주 중 9개는 메로페넴에 대해 내성이 있었고(치료군 간에 고르게 분포) 9개는 잠재적으로 CAZ-AVI에 대해 감수성을 보이지 않았다(녹농균을 제외하고 고르게 분포, 모두 메로페넴군에서 발견됨). **5. 안전성 결과** 노출 기간 중앙값은 CAZ-AVI + MTZ 군의 경우 7일이었고 메로페넴군의 경우 8일이었다. 두 치료군에서 90%가 넘는 환자가 권장 치료 기간인 5일에서 14일 동안 치료를 받았다. AE의 전반적인 빈도와 패턴은 일반적으로 **치료군 전반에서 고르게 나타났고,** 전반적으로 AE는 강도가 **경증 또는 중등도**였다. 특별 관심대상 AE에서 규명된 새로운 안전성 검토항목은 없었다. **설사는 메로페넴군에 비해 CAZ-AVI+MTZ군의 환자에서 더 빈번하게 보고되었다(7.6% 대 3.2%).** 이러한 증례의 대부분은 경증 강도였고 1건의 증례만 CAZ-AVI+MTZ 중단으로 이어졌다. **설사와 관련한 SAE는 없었다.** 1 건의 클로스트리듐 디피실레로 인한 소장결장염이 각 치료군에서 보고되었다. 전반적으로, **사망 발생률은 낮았고** 일반적으로 치료군 간에 고르게 나타났다(CAZ-AVI + MTZ 군에서 13 명[2.5%]의 환자 및 메로페넴군에서 8 명[1.5%]의 환자가 LFU 방문까지 사망함; 안전성 분석군). 어느 사망도 시험자가 **시험약과 관련이 있는 것으로 간주한 사망은 없었다. SAE 및 DAE 의 발생률은 치료군 간에 식별할 수 있는 패턴 없이 낮았다.** 신장 및 비뇨기과 질환 기관계 분류(SOC)에서 CAZ-AVI+MTZ군에서는 6명(1.1%)의 환자에게 SAE가 있었고 메로페넴군에서는 SAE가 있는 환자가 없었다. 이러한 증례는 모두 시험자가 **시험약과 인과관계가 없는** 것으로 평가했다. 혈액학 수치 또는 임상화학 매개변수의 변화에서 유의미한 추세 또는 패턴은 규명되지 않았다. 단, **CAZ-AVI 에 예상된 증례인 쿰스테스트 양성의 발생률이 메로페넴군에 비해 CAZAVI+MTZ 군에서 더 높았는데,** 이는 AE 또는 임상 검사실 평가에서 **용혈의 증거와 관련이 없는** 것으로 나타났다. 잠

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수
(모집/
완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>재적으로 임상적 유의성이 있는 변화의 빈도가 낮았고 일반적으로 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 이 시험에서 Hy's law 증례는 발생하지 않았다. 시험 기간 동안 치료군 전반에서 활력 징후 또는 ECG에 대한 어떠한 중요한 임상 변화도 관찰되지 않았다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[RECLAIM3] 입원한 성인의 복잡성 복강내 감염(cIAI)의 치료 시 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI) + 메트로니다졸과 메로페넴의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교 평가하기 위한 3 상, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 평행군 비교시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>D4280C00018</td><td>아시아 환자 대상</td><td></td><td>441</td><td>1. 유효성 정의: RECLAIM과 동일
2. 가설
:비열등성 마진 10%(양측검정, 95%CI, MITT(1차 평가군) 및 ME군(주요 2차 평가군)에서 1차 및 주요 2차 평가변수에 대해 95% CI 하한이 비열등성 마진보다 크면 가설 입증)
-ITT:시험약 투여 지속 여부와 상관없이 무작위배정된 모든 대상자
-MITT:시험약에 대한 감수성과 상관없이 기저에 복강내 병원균이 하나 이상 동정되어 IAI 확진된무작위 배정된 모든 대상자
-CE:ITT 집단 내 충분한 양의 시험약 투여 받았고 계획서에 명시된 cIAI 질병 정의를 충족하며 TOC 방문 실시한 대상자
-ME:CE 집단 내에서 기저에 시험약 감수성이 있는 복강내 병원균이 하나 이상 동정된 대상자
-expanded ME:MITT 집단내에서 CE 집단의 기준을 모두 충족하는 대상자

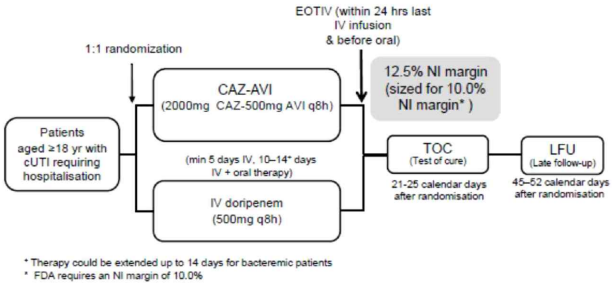
3. 유효성 결과
Noninferiority of CAZ-AVI plus MTZ was demonstrated <u>in the CE</u> at TOC analysis set
<u>MITT</u>
CAZ-AVI plus MTZ: 83.2%
Meropenem: 86.6%
Difference (95% CI) -3.5 (-10.33, 3.35)
<u>CE(1차)</u>
CAZ-AVI plus MTZ: 93.8%
Meropenem: 94.0%
Difference (95% CI) -0.2 (-5.53, 4.97)
<u>mMITT</u>
CAZ-AVI plus MTZ: 83.2%
Meropenem: 88.8%
Difference (95% CI) -5.6 (-13.80, 2.36)

메로페넴과 비교해 CAZ-AVI+MTZ의 비열등성은 95% CI 하한을 사전 정의된 비열등성 한계와 비교하여 TOC 방문 시의 임상 반응과 관련하여 입증되었다. TOC 시점의 CE 분석군의 경우, 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 93.8% 및 94.0%였다(-0.2% 차이, 95% CI: - 5.53 에서 4.97).</td></tr>
<tr><td colspan="5"><시험설계>
RECLAIM과 동일</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					MITT 분석군의 경우, TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 83.2% 및 86.6%였다(-3.5% 차이, 95% CI: - 10.33 에서 3.35). mMITT 분석군의 경우, TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 83.2% 및 88.8%였다(-5.6% 차이, 95% CI: - 13.80 에서 2.36). **확장된 ME 분석군의 두 치료군에서 가장 일반적인 장내세균종은 대장균이었다**(CAZ-AVI+MTZ군에서 70 명의 환자 및 메로페넴군에서 80명의 환자). TOC 시점에 대장균이 있는 환자에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 92.9% 및 96.3%였다(-3.4% 차이, 95% CI: - 12.43 에서 4.40). 두 치료군에서 다음으로 일반적인 장내세균 분리주는 폐렴간균이었다(CAZ-AVI+MTZ 군에서 22명의 환자 및 메로페넴군에서 30 명의 환자). 폐렴간균 감염에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 95.5% 및 96.7%였다(-1.2% 차이, 95% CI: -19.13, 13.03). 확장된 ME 분석군에서, 장내세균 외에 가장 빈번하게 보고된 그람음성 병원균은 녹농균이었다(CAZ-AVI+MTZ에서 14명의 환자 및 메로페넴군에서 18명의 환자). 녹농균 감염에 대한 TOC 시점의 임상적 치료율이 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 92.9% 및 88.9%였다(4% 차이, 95% CI: -22.72, 22.50). CAZ-AVI+MTZ는 세프타지딘-감수성 분리주에서 나타난 것과 유사한 반응율을 보이는 세프타지딘-내성 그람음성 병원균으로 인한 감염의 치료에서 효과적이었다. **4. 대상환자군 특성** 두 치료군에서 대부분의 환자(약 90%)가 TOC 및 FPFU 방문까지 시험을 완료했다. 환자의 지역적 분포는 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 즉, 61.2%는 중국, **23.8%는 한국**, 15.0%는 베트남에서 무작위로 배정되었다. 분석군의 참여상태와 분석군에서 제외된 이유도 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 무작위로 배정된 환자 중 CAZ-AVI + MTZ 군에서 19명(8.7%)의 환자와 메로페넴군에서 15명(6.8%)의 환자가 치료를 영구 중단했다. 이 비율은 RECLAIM 시험에서 나타난 것과 매우 유사했다. 치료를 중단하는 가장 일반적인 이유는 “피험자 결정”으로, CAZ-AVI + MTZ 군에서 9명(4.1%)의 환자 및 메로페넴군에서 5명(2.3%)의 환자가 이를 꼽았다. 인구학적 정보 및 환자 특성은 치료군 전반에서 고르게 나타났으며 대략적으로 의도한 시험 모집단을 나타냈다. **질병 특성도 일반적으로 치료군 전반에서 고르게** 나타났다. cIAI 진단이 적절하게 나타났다. MITT 분석군에서, 가장 일반적인 일차 진단은 맹장 천공 또는 충수 농양(환자의 37.6%), 이차 복막염(환자의 17.2%) 및 담낭염(환자의 13.9%)이었다. 규제기관의 요청을 준수하기 위해 맹장염 환자의 보충은

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					약 40%로 제한되었다. 베이스라인 병원균 프로파일은 cIAI 감염에 대해 예상되는 대로였고 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 그람음성, 그람양성 및 혐기성 병원균의 분포는 예상되는 대로 **대장균(173 명[58.6%]의 환자)이 우세**했고 그 다음이 폐렴간균(63명[21.4%]의 환자)이었다. mMITT 분석군(n=295)에서 47명(15.9%)의 환자에게 장내세균 이외의 그람음성 병원균이 있었다. 가장 빈번하게 보고된 것은 녹농균이었다. mMITT 분석군에서 모든 장내세균 분리주(n=283)에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 ZAV에서 4 Z-AVI 까지였고 MIC90은 0.25 VI MI였다. **잠정적으로 CAZ-AVI에 대해 감수성을 보이지 않은 분리주는 없었다.** **5. 안전성 결과** 노출 기간 중앙값은 두 치료군 모두에서 6일이었다. 두 치료군에서 90%가 넘는 환자가 권장 치료 기간인 5일에서 14일 동안 치료를 받았다. AE 의 전반적인 빈도와 패턴은 일반적으로 치료군 전반에서 고르게 나타났고, 전반적으로 AE 는 강도가 경증 또는 중등도였다. 특별 관심대상 AE 에서 규명된 새로운 안전성 검토항목은 없었다. 오심은 메로페넴군에 비해 CAZ-AVI+MTZ군의 환자에서 더 빈번하게 보고되었다(7.9% 대 1.4%). 이러한 증례의 대부분은 경증 강도였고 2건의 오심 증례만 CAZ-AVI+MTZ 중단으로 이어졌다. 오심과 관련한 SAE는 없었다. 전반적으로, 사망 발생률은 낮았고 일반적으로 치료군 간에 고르게 나타났다. EOT 방문까지 사망이 발생하지 않았다. LFU 방문까지 3건의 사망이 발생했다. CAZ-AVI+MTZ군에서 사망한 2명(0.9%)의 환자는 모두 질병 진행으로 인해 사망했고, 메로페넴군에서 사망한 1명(0.5%)의 환자는 사망 결과가 있는 AE 가 있었다. 어느 사망도 시험자가 시험약과 관련이 있는 것으로 간주한 사망은 없었다. SAE 및 DAE 의 발생률은 치료군 간에 식별할 수 있는 패턴 없이 낮았다. 혈액학 수치 또는 임상화학 매개변수의 변화에서 유의미한 추세 또는 패턴은 규명되지 않았다. 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 변화의 빈도가 낮았고 일반적으로 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 이 시험에서 Hy's law MTZ 증례는 확인되지 않았다. 시험 기간 동안 치료군 전반에서 활력 징후 또는 ECG에 대한 어떠한 중요한 임상 변화도 관찰되지 않았다.
[study 2002] 입원한 성인의 **복잡성 복강내 감염**의 치료 시 CAZ-AVI + 메트로니다졸과 메로페넴의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교 추정하기 위한 예기되는 다기관, 이중맹검, 무작위배정, 비교시험					
2상	NXL104/20 02	유효성 및 안전성	cIAI	203	1. 가설 :ME 모집단에서 요법 2주 후 실시된 조기 추적관찰 및 TOC 방문 시의 임상 결과 **2. 유효성 결과** 두 치료군에서 유사한 우호적인 반응률을 보였다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					Favorable clinical response at TOC (ME population) **CAZ-AVI plus MTZ: 91.2% (62/68)** **Meropenem: 93.4% (71/76)** **Difference (95% CI) -2.2% (-20.4%, 12.2%)** 일차 유효성 분석은 TOC 방문(요법 2주 후) 시 ME 모집단에 대해 실시되었다. TOC 분석을 위해 CAZ-AVI + MTZ 군에서 101명의 환자 중 68명(67%)과 메로페넴군에서 102명의 환자 중 76명(75%)이 ME였다. 환자는 시험 참가 시 치료군 전반의 균형을 위해 APACHE II 점수(10 미만 및 10 초과 25 미만)에 따라 계층화되었다. 각 군에서 83%의 환자가 계층 1(APACHE II 점수 <10)에 해당되었다. TOC 시점에, CAZ-AVI+MTZ 군에서 91.2%(62/68)의 환자와 메로페넴군에서 93.4%(71/76)의 환자가 우세한 임상 반응을 나타냈다. 따라서 추정된 반응률 차이는 **-2.2% (-20.4%, 12.2%)**였다. 자료는 2개 치료군에서 유사하게 우세한 반응률을 나타냈다. 전반적으로, CAZ-AVI + MTZ 군에서 68명의 환자 중 62명(91.2%)과 메로페넴군에서 76명의 환자 중 71명(93.4%)이 TOC 시점에 우세한 미생물학 반응을 나타냈다. 가장 일반적인 병원균 분리주는 대장균으로, 이에 대한 높은 우세한 미생물학적 반응률은 CAZ-AVI+MTZ군(90.4%)과 메로페넴군(92.5%) 모두에서 기록되었다. 높은 우세한 반응은 두 치료군에서 기타 모든 그람음성 호기성 분리주와 그람양성 호기성 및 염기성 균에 대해 관찰되었다. MIC를 기반으로 했을 때, CAZ-AVI는 베이스라인 시 43명의 환자에서 분리된 CAZ-내성 병원균 중 4개를 제외한 모든 병원균에 대해 유효성을 갖는 것으로 나타났다. 4. 대상환자군 특성 인종, 성별, 연령, APACHE II 점수 및 체질량지수(BMI)는 일반적으로 **치료군 전반에서 유사**했다. 메로페넴군에만 65세 이상 환자가 더 많았지만, 두 치료군 전반에서 평균 연령과 연령 중앙값은 유사했다. 등록된 환자의 대부분(83%)은 APACHE II 점수가 수가 A였고, 각 치료군에서 약 절반 정도의 환자가 점수가 수가였다. CAZ-AVI + MTZ 군에 APACHE II 점수가 >15인 환자가 더 많았다. 5. 안전성 결과 약물 관련 AE 발생률: CAZ-AVI+MTZ군(15%), 메로페넴 치료군(17%) CAZ-AVI+MTZ군에서 가장 흔한 AE: 오심(10%), 구토(14%). CAZ-AVI+MTZ는 **우세한 안전성 프로파일**을 가지며 일반적으로 내약성이 우수했다.
§ 안전성·유효성: 복잡성 요로 감염(cUTI)					
[RECAPTURE] 입원한 성인에서 그람음성 병원균에 의한 급성 신우신염을 포함한 **복잡성 요로감염**의 치료 시 적절한 경구투여 요법을 받기 전에 투여하는 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI, 이전에 CAZ104로 표기)과 도리페넴의 유효성,					

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/ 완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="6">안전성 및 내약성을 비교 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 평행군 비교시험(시험개시: 2012.10.10., 최종보고서 2015.10.29.)</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>D4280C00002 and D4280C00004</td><td>유효성, 안전성 및 내약성</td><td>cUTI</td><td>1033</td><td>• 두 개의 동일한 임상시험(D4280C00002, D4280C00004) 결과 통합 분석하였고, 지역별 지침 차이에 따라 두 개의 SAP에 따라 분석됨.(비열등성마진 하한값 (미국) 5일 방문 시 UTI 증상성 회복, TOC 방문 시 특정 증상 박멸율 및 증상성 회복, -10%(90% 검정력) 및 (미국 외) mMITT군, TOC 방문 시 미생물학적 반응, -12.5% 이상(95% 검정력))
• FDA와 EMA 가이드라인에 따라 -12.5%로 평가함(국내 임상시험 가이드라인에서 비열등성 마진 -10%)</td></tr>
<tr><td colspan="5"><시험설계>


<선정기준>

<제외기준>

<투여량>
ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg, q8h, for 5~14 days, IV
doripenem 500 mg, q8h for 5~14 days, IV
Switch to 500 mg oral open-label ciprofloxacin twice daily was allowed after receiving a minimum of 5 full days of IV study therapy if all protocol-specified criteria for clinical improvement were met.</td><td>1. 유효성 정의
- 미생물학적 반응: 병원균 당 및 환자당 최초 방문시 분리된 병원균당 결과, 치료과정 중 또는 치료후 기간동안 병원균 분리 기반으로 맹검방식 평가
- 환자당 및 병원균당 미생물학적 반응: 박멸, 지속, MIC 증가에 따른 지속 또는 불확실로 분류, 혈액에서 소변과 동일한 병원균 발생하는 경우 소변과 혈액에서 모두 회복되어야 박멸로 간주. TOC 및 LFU 검사결과 박멸 또는 지속 여부에 따라 재발과 반응지속 평가, 균교대증과 새로운 감염 평가
- MIC 범주별 병원균당 미생물학적 반응
- 환자당(전체) 미생물학적 반응 평가 등
- 임상반응: 치료, 실패 및 불확실로 평가
- 환자가 보고한 증상성 반응평가: 발병전 환자 증상 평가 설문(PPSAQ)을 통하여 기저증상과 중증도 수집, UTI 증상은 일일 환자 증상 평가 설문(DPSAQ)을 통해 베이스라인 증상 및 변화 수집.
표 7 제5일에 환자가 보고한 증상성 반응의 정의(RECAPTURE)
<table><tr><th>Symptomatic response</th><th>Definition</th></tr><tr><td>Symptomatic resolution</td><td>Sufficient data was available to confirm symptomatic resolution based on all of the following baseline cUTIspecific symptoms having resolved or returned to premorbid state (frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain) and having resolution or improvement in flank pain-[a].</td></tr><tr><td>Symptom persistence</td><td>Confirmed persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain and there was worsening or lack of improvement in flank pain; or death related to cUTI on or before Day 5.</td></tr><tr><td>Indeterminate</td><td>Circumstances that precluded assessment of symptom persistence[b] or symptomatic resolution; or Day 5 DPSAQ was not administered for reason other than death related to cUTI.</td></tr></table>[a] For improvement of flank pain refer to Section 3.2.8 of the US SAP in Appendix 12.1.9 for details.
[b] If sufficient data were available to confirm persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain; or there was worsening or lack of improvement in flank pain, the response was symptom persistence.
cUTI Complicated urinary tract infection; DPSAQ Daily Patient Symptom Assessment Questionnaire; SAP Statistical analysis plan; US United States.</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

표 8 **TOC 및 LFU 방문 시 환자가 보고한 증상성 반응의 정의(RECAPTURE)**

Symptomatic response	Definition
Symptomatic resolution	Sufficient data were available to confirm symptomatic resolution based on all baseline cUTIspecific symptoms (ie, flank pain, frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain) having resolved or returned to premorbid state.-
Symptom persistence	Confirmed persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, flank pain, and suprapubic pain; or death related to cUTI on or before TOC or LFU Visits, respectively.
Indeterminate	Circumstances that precluded assessment of symptom persistence or symptomatic resolution[a]; or TOC or LFU DPSAQ was not administered for reason other than death related to cUTI.

[a] If sufficient data were not available to confirm persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain; or there was worsening or lack of improvement in flank pain, the response was symptom persistence.
cUTI Complicated urinary tract infection; DPSAQ Daily Patient Symptom Assessment Questionnaire; LFU Late FollowUp; TOC Test-of-cure.-

2. 가설

:비열등성 마진 12.5%(양측검정, 95%CI, mMITT(1차 평가군)에서 1차 및 주요 2차 평가변수에 대해 95% CI 하한이 비열등성 마진보다 크면 가설 입증)

-ITT:시험약 투여 지속 여부와 상관없이 무작위배정된 모든 대상자

-MITT:시험약에 대한 감수성과 상관없이 기저에 복강내 병원균이 하나 이상 동정되어 IAI 확진된무작위 배정된 모든 대상자

-CE:ITT 집단 내 충분한 양의 시험약 투여 받았고 계획서에 명시된 cIAI 질병 정의를 충족하며 TOC 방문 실시한 대상자

-ME:CE 집단 내에서 기저에 시험약 감수성이 있는 복강내 병원균이 하나 이상 동정된 대상자

-expanded ME:MITT 집단내에서 CE 집단의 기준을 모두 충족하는 대상자

3. 유효성 결과

이 시험에서는 최소 5일 IV 투여 후 경구용 항생제 전환이 허용되었다.(전환 환자 비율)

(1차 유효성 평가)

ROW: **mMITT군에서** TOC 방문시 환자당 미생물학적 반응:

CAZAVI: 304/393 (**77.4%**)

Doripenem: 296/417 (**71.0%**)

Differencea: **6.4% (95% CI: 0.33, 12.36)**

☞ **비열등성 평가 시 p<0.0001, CI 하한>0이므로 우월성 입증.**

US FDA co-primary: Symptomatic resolution of UTI-specific symptoms at Day 5 (mMITT analysis set):

CAZAVI: 276/393 **(70.2%)**

Doripenem: 276/417 (**66.2%**)

Differencea: **4.0 (95% CI: -2.39, 10.42)**

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					US FDA co-primary: Combined perpatient microbiological response (eradication or presumed eradication) and symptomatic resolution of UTI--specific symptoms at TOC (mMITT analysis set): CAZAVI: 280/393 (**71.2%**) Doripenem: 269/417 (**64.5%**) Differencea: **6.7 (95% CI: 0.30, 13.12)** (주요 2차 유효성) EOT(IV) 시점의 우세한 미생물학적 반응은 두 치료군에서 유사했다. 그러나 TOC까지 mMITT, 확장 ME 및 ME 분석군에서 CAZ-AVI에 우세한 치료군 차이가 있었고 이 치료군 차이는 LFU 방문 시에도 유지되었다. ***mMITT analysis set*** **EOT(IV) 시점의 우세한 환자당 미생물학적 반응** **CAZAVI: 374/393 (95.2%)** **Doripenem: 395/417 (94.7%)** **Differencea: 0.4% (95% CI: -2.70, 3.56)** LFU 방문 시 반응 CAZAVI: 268/393 (**68.2%**)- Doripenem: 254/417 (**60.9%**) Differencea: **7.3% (95% CI: 0.68, 13.81)**b Microbiological response to CAZ-resistant pathogens at TOC: CAZAVI: 69/75 (92.0%)- Doripenem: 78/84 (92.9%) Differencea: -0.9% (95% CI: -10.20, 7.95)b *Extended ME analysis set* Microbiological response at EOT (IV): CAZAVI: 335/336 (99.7%)- Doripenem: 369/371 (99.5%) Differencea: 0.2% (95% CI: -1.17, 1.68)b Microbiological response at TOC: CAZAVI: 243/292 (83.2%)- Doripenem: 236/311 (75.9%) Differencea: 7.3% (95% CI: 0.88, 13.74)b Microbiological response at LFU: CAZAVI: 184/251 (73.3%)- Doripenem: 173/272 (63.6%)

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					Differencea: 9.7% (95% CI: 1.72, 17.55)b *ME analysis set* Microbiological response at TOC: CAZAVI: -241/286 (84.3%) Doripenem: 225/298 (75.5%) Differencea: 8.8% (95% CI: 2.27, 15.24)b 4. 대상환자군 특성 그람음성 병원균으로 인한 cUTI 또는 급성 신우신염이 있는 것으로 의심되고, 시험자가 판단하기에 IV 요법이 필요하고 10일간 항생제 요법(선택적 경구투여 요법을 사용한 IV 투여)으로 치료를 받아야 하는(시험 참가 시 균혈증이 있었던 환자는 최대 14일까지 연장할 수 있음) 18세에서 만 90세 사이의 입원환 환자 대상 무작위로 배정된 대부분의 환자가 IT 치료를 완료했다(CAZ-AVI군에서 470명[91.1%]의 환자 및 도리페넴군에서 474명[91.7%]의 환자). IV 치료를 완료한 후 경구용 단계적 감소 치료를 받은 환자에는 CAZ-AVI군에서 295명(57.2%)의 환자와 도리페넴군에서 293명(56.7%)의 환자가 포함되었다. 특성은 일반적으로 mMITT 분석군과 안전성 분석군 모두의 치료군 간에 고르게 나타났다. 베이스라인 질병 특성은 cUTI 환자를 대표했다. mMITT 분석군의 환자는 주로 여성(CAZ-AVI군 272명[69.2%], 도리페넴군 293명[70.3%]) 및 백인(CAZ-AVI군 321명[81.7%], 도리페넴군 351명[84.2%])이었고 평균 연령은 CAZ-AVI군 만 51.4세, 도리페넴군 만 53.3세였다. CAZ-AVI군에서 287명(73.0%)의 환자와 도리페넴군에서 296명(71.0%)의 환자를 포함하여 각 치료군에 등록된 cUTI 환자 중 약 3/4에게 급성 신우신염이 있었다. 베이스라인 병원균 프로파일은 치료군 간에 고르게 나타났다. 그람음성 병원균의 분포는 cUTI 환자에 예상된 대로 단일미생물 감염(98.9%)과 대장균이 우세했다. 90%가 넘는 환자가 이전 항생제 요법을 받지 않았고, 무작위배정 전에 이전 항생제 요법을 받은 환자의 비율은 치료군 간에 고르게 나타났다(CAZ-AVI군 28명[7.1%], 도리페넴군 27명[6.5%]). IV 치료에 대한 노출 기간 중앙값은 CAZ-AVI군 7일, 도리페넴군 8일이었다. 두 치료군에서 대부분의 환자가 TOC 방문(CAZAVI군 490명[95.0%], 도리페넴군 492명[95.2%]) 및 LFU 방문(CAZ-AVI군 473명[91.7%], 도리페넴군 476명[92.1%])까지 시험을 완료했다. CAZ-AVI군에서 20명(3.9%)의 환자가 추적관찰에 실패했고 10명(1.9%)의 환자가 '기타' 이유로 시험을 중단했다. 도리페넴군에서 20명(3.9%)의 환자가 추적관찰에 실패했고 6명(1.2%)의 환자가 '적합성 기준 미충족' 이유로 시험을 중단했으며 3명(0.6%)의 환자가 '기타' 이유로 시험을 중단했다. 사망은 발생하지 않았다.

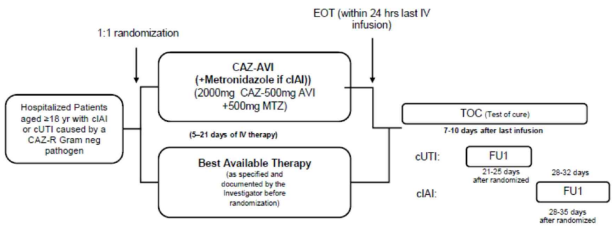
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/ 완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>5. 안전성 결과
전반적으로 이 시험에서 새로운 안전성 검토항목은 규명되지 않았다. IV 치료에 대한 노출 기간 중앙값은 CAZ-AVI군 7일, 도리페넴군 8일이었다. 두 치료군에서 97%가 넘는 환자가 권장 치료 기간인 5일부터 14일까지 치료를 받았다. AE 발생률은 두 치료군의 모든 범주에서 낮았다. 두 치료군에서 EOT(IV) 방문까지 적어도 1건의 AE를 경험한 환자의 비율은 유사했다(CAZ-AVI군과 도리페넴군에서 각각 28.0% 및 26.7%). EOT(IV) 방문까지 치명적인 결과가 있는 AE를 경험한 환자는 없었다. EOT(IV) 방문까지, CAZAVI군과 도리페넴군에서 중대한 AE(SAE)(CAZ-AVI군과 도리페넴군에서 각각 1.8% 및 1.0%)와 중증 강도의 AE(CAZ-AVI군과 도리페넴군에서 각각 1.2% 및 1.0%)를 경험한 환자의 비율이 유사했고 AE로 인해 시험약 치료를 중단한 환자의 비율도 유사했다(CAZ-AVI군과 도리페넴군에서 각각 1.4% 및 1.2%). 대다수의 SAE는 각각 1명의 환자에서만 보고되었고 1건의 SAE Preferred term만 치료군에서 1명이 넘은 환자가 경험했다. 즉, CAZ-AVI군에서 3명(0.6%)의 환자가 EOT(IV) 방문까지 신석증이라는 SAE를 경험했다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[study 2001] 입원한 성인의 복잡성 요로감염의 치료 시 적절한 경구투여 요법을 받기 전에 투여하는 세프타지딤 NXL104와 이미페넴 실라스타틴의 안전성, 내약성 및 유효성을 비교 추정하기 위한 전향적 다기관, 시험자 맹검, 무작위배정, 비교시험</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>NXL104/2001</td><td></td><td>cUTI 감염 성인</td><td>137
CAZ-AVI군 69명
이미페넴군 68명</td><td rowspan="2">1. 가설
:비열등성은 평가되지 않았으나, 우세한 미생물학적 반응율 및 임상반응률과 치료율 차이에 대한 분석 실시 (양측검정, 95% CI)

2. 유효성 결과
<u>TOC 방문시 우세한 미생물학적 결과</u>
CAZ-AVI군 67.4%
이미페넴군 63.3%
차이 (95% CI: -15.1, 22.9)
<u>TOC 방문시 주요 요로병원균(대장균) 박멸율</u>
CAZ-AVI군 72.1%
이미페넴군 61.9%
TOC 방문 시 임상적 치료율은 이미페넴군보다 CAZ-AVI군에서 약간 더 높았고, 치료율 차이에 대한 95% CI에는 0이 포함되었다. EOIV 시점의 임상적 치료율은 높았고 치료군 간에 유사했다. LFU 시점에 두 치료군에서 약 2/3의 환자가 임상적 치료 반응을 지속적으로 보이는 것으로 간주되었다. mMITT 모집단에서 CAZ-AVI군의 14명과 이미페넴군의 18명을 포함하여 32명의 환자에게 CAZ-내성 병원균에 의해 야기된 cUTI가 있었다. TOC 방문 시 CAZ-내성 베이스라인 요로병원균인 대장균에 대한 병원균별 우세한 미생물학적 결과는 치료군 간에 유사했다(CAZAVI군 64.3%,</td></tr>
<tr><td colspan="5"><투여량>
ceftazidime 500 mg + avibactam 125 mg, q8h for 7~14 days, IV
imipenem cilastatin 500 mg, q6h for 7~14 days, IV
Possible oral switch in either group to ciprofloxacin after 4 days</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/ 완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>이미페넴군 56.3%). TOC 방문 시 CAZ-내성 요로병원균에 의해 야기된 cUTI 환자의 임상적 치료율은 치료군 간에 유사했다. 또한, β-락타마제 생성기에 대한 분석도 완료되었다.

4. 안전성 결과
CAZ-AVI는 cUTI 환자에서 내약성이 우수하였다. CAZAVI 투여 후 발생 AE 프로파일은 이미페넴과 유사했으며, 투여 후 발생 AE(67.6% 대 76.1%), 약물 관련 AE(35.3% 대 50.7%), SAE(8.8% 대 3.0%) 및 약물 관련 SAE(4.4% 대 1.5%)가 있는 환자의 비율에서 임상적으로 중요한 차이는 없었다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">§ 안전성·유효성: 내성균주 감염(cIAI 및 cUTI)</td></tr>
<tr><td colspan="6">[REPRISE] 세프타지딤-내성 그람음성 병원균으로 인한 감염 치료를 위한 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI) 및 이용 가능한 최상의 요법에 대한 공개라벨, 무작위배정, 다기관, 3상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>D4280C00006</td><td></td><td>세프타지딤 내성 그람음성균 감염 cUTI 및 cIAI 환자</td><td>333
cUTI 305명
cIAI 27명</td><td>1. 목적
일차 목적: CAZ-내성 그람음성 병원균에 의해 야기된 중대한 감염의 치료에서 TOC 시점에 CAZ-AVI 및 BAT 에 대한 환자당 임상 반응을 추정
이차 목적: 환자 하위군에서 다른 방문 시 임상 반응을 추가로 평가하고, 미생물학 반응을 추정하며, 치료 변경 및/또는 중단 이유를 평가하고, 제 28일에 모든 원인의 사망률을 추정하고, 안전성, 내약성 및 PK를 평가

2. 가설
:공식적인 통계비교는 실시되지 않았으며, 여러 시점에서 치료군 반응률에 대한 양측 95% CI가 계산되었다. 치료군간 비교가 아닌 BAT 유효성에 해당하는 시험약의 유효성 추정하는 맥락 제공

3. 유효성 결과
BAT군: 약 97%가 카베페넴 항생제, 주로 이미페넴 또는 메로페넴 투여받았고, 대개 단독요법.
전반적으로, TOC 방문 시 mMITT 분석군의 임상적 치료율 추정치는 CAZAVI 의 경우 90.9%(95% CI 85.6 에서 94.7)였고 BAT 의 경우 91.2%(95% CI 85.9에서 95.0)였다.
CAZ-AVI군에서 TOC 시점에 <u>cUTI 환자</u>에 대한 환자당 우세한 미생물학적 반응은 81.9%로 BAT군(64.2%)보다 높았고, 각 군에서 미생물학적 반응률에 대한 95% CI는 겹치지 않았다. 가장 일반적인 그람음성 병원균에 대한 TOC 시점의 병원균당 미생물학적 반응에 대해서도 유사한 추세가 관찰되었다. cUTI의 자연사와 일관되게, 환자당 미생물학적 반응은 후속 방문 시 더 낮았다. 그러나, 미생물학적 반응률은 각 방문 시 BAT보다 CAZ-AVI에 대해 일관되게 더 높았다.
TOC 방문 시 임상적 치료를 보인 <u>cIAI 환자</u>의 비율은 CAZ-AVI + MTZ 군의 경우 80.0%(8/10명, 95% CI</td></tr>
<tr><td colspan="5"><시험설계>


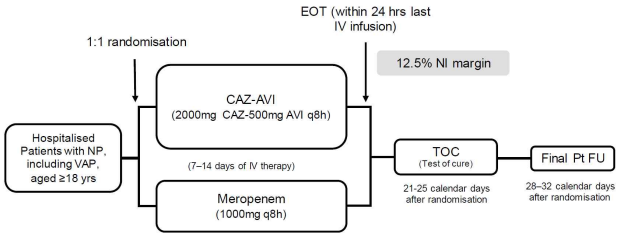
<선정기준>

<제외기준>

<투여량>
ceftazidime 2000 mg and avibactam 500 mg, q8h for 5-21 days, IV
cIAI patients also received metronidazole 500 mg, q8h for 5~21 days, IV
BAT: investigator's standard of care and local label recommendation</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					49.7 - 95.6)였고 BAT 군의 경우 54.5%(6/11명, 95% CI 27.0 - 80.0)이었다. 주목할 점은, cIAI 환자의 수가 적었으므로 신뢰 구간이 넓었다는 점이었다. TOC 방문 시 CAZ-AVI 에 대한 우세한 병원균당 미생물학 반응은 모든 장내세균 및 녹농균 분리주에 대해 8 에 -AVI 의 CAZ-AVI MIC 에서 입증되었다. CAZ-AVI + MTZ 군에서 1 명의 cIAI 환자에게 녹농균 분리주가 있었고, 그 CAZ-AVI MIC 는 >8 -AVI이었다. 이 환자는 TOC 시점에 우세한 미생물학 반응을 보였다. 전반적으로, 새로 발생한 감염이 있는 환자의 수는 적었다. 균교대증은 없었다. cUTI 환자의 경우, CAZ-AVI 군에서 6 명(4.2%)의 환자와 BAT 군에서 2 명(1.5%)의 환자에게 새로운 감염이 있었지만, cIAI 환자에서는 새로 발생한 감염이 없었다. 4. 대상환자군 특성 지역별, 치료중단, 인구학적 정보 특성, 베이스하인 환자 특성 및 질병 특성이 일반적으로 치료군에서 고르게 나타났다. 무작위로 배정된 환자의 대부분(91.9%)은 cUTI 를 진단받았다. cIAI 환자의 대부분(mMITT 분석군에서 13 명의 환자)은 복합미생물 감염이 있었다. 전반적으로, 시험 기간 동안 병용 전신 항생제를 투여받은 환자의 수는 적었고 일반적으로 치료군 전반에서 고르게 나타났다. 대부분의 환자는 장내세균이 있었는데, 그 중에서도 cUTI 환자와 cIAI 환자 모두에서 분리된 가장 일반적인 베이스라인 병원균은 대장균과 폐렴간균이었다. 대부분의 장내세균 병원균은 CAZ-AVI MIC 가 CAZ-AVI 였다(즉, 잠정적인 감수성 범위 이내). cIAI 환자의 경우, 모든 장내세균 분리주의 CAZ-AVI MIC 가 잠정적인 감수성 범위 내에 있었다. CAZAVI + MTZ 군에서 1 명의 cIAI 환자에게 녹농균 분리주가 있었고 그 CAZ-AVI MIC 는 >8 MIC 였다. 이 연구에서 cUTI 환자는 치료기간이 5일~21일이었고, 경구용으로 전환하지 않았다. 5. 안전성 결과 cIAI 환자의 경우, CAZ-AVI + MTZ 에 대한 노출 기간 중앙값은 10.5일이었고 BAT 치료에 대한 노출 기간 중앙값은 12.0일이었다. cIAI 환자의 경우, 가장 흔한 AE는 CAZ-AVI + MTZ군의 경우 오심, 불면증, 두통, 지각이상, 비울혈, 설사 및 등통증이었고 BAT군의 경우 불면증 및 호흡부전이었다. cIAI 환자에서, LFU 방문까지 발생한 AE의 수는 일반적으로 치료군 간에 고르게 나타났다. LFU까지 모든 투여 후 발생 AE와 기타 모든 AE 범주의 전반적인 발생률은 낮았고 치료군 간에 고르게 나타났다(환자의 ≥2%에서 발생하는 AE 포함). 대부분의 투여 후 발생 AE는 경증 또는 중등도의 강도를 보였다. EOT 방문까지 2건의 SAE가 CAZ-AVI군에서 2명(1.3%)의 cUTI 환자에게 발생했고 3건의 SAE가 BAT군에서 2명(1.3%)의 cUTI 환자에게

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					발생했다. EOT 방문까지 2건의 SAE가 CAZ-AVI군에서 2명의 cIAI 환자에게 발생했고 5건의 SAE가 BAT군에서 5명의 cIAI 환자에게 발생했다. 모든 SAE는 시험자에 의해 시험치료와 인과관계가 없는 것으로 평가되었다. cUTI 환자 중 6명의 환자에게 DAE가 있었다(각 치료군에서 3명의 환자). cIAI 환자 중에는 1명의 환자에게만 DAE가 있었다(BAT군). 이는 시험자에 의해 시험 치료와 인과관계가 없는 것으로 간주되었다. 질병 진행으로 인한 사망은 발생하지 않았다. 2명의 cUTI 환자와 1명의 cIAI 환자가 시험 요법 중단으로 이어진 AE를 경험했다. 임상 검사실 검사에서 잠재적으로 임상적 유의성이 있는 변화의 빈도가 낮았고 치료군 전반에서 고르게 나타났다. Hy's law 증례는 발생하지 않았다. 임상 검사실, ECG, 신체검사 및 활력징후 평가에 대한 새로운 안전성 검토항목은 규명되지 않았다. 전반적으로, CAZ-AVI는 내약성이 우수했고 새로운 안전성 검토항목은 규명되지 않았다. cIAI 환자의 수가 적으므로 cIAI 환자의 치료 관련 추세에 대한 명확한 결론을 내릴 수 없었다. 그러나 이용가능한 제한된 자료에서 규명된 명확한 안전성 검토항목이 없었다.
§ 안전성·유효성: 원내감염 폐렴(NP including VAP, HABP/VABP)					
[REPROVE] 입원한 성인 환자에서 **인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함하여 병원 획득 폐렴(NP) 치료 시** 메로페넴 대비 세프타지딤-아비박탐(CAZ-AVI)의 유효성, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 3상, 무작위배정, 다기관, 이중 눈가림, 이중위약, 평행군 비교시험					
3상	D4281C00001	제28일(+4일)의 모든 원인에 의한 사망과 관련하여 메로페넴 대비 CAZ-AVI의 비열등성을 평가	HABP/ VABP 환자 (VABP 환자 290, 비-VABP환자 580)	817 (CAZ-AVI 409 meropenem 408)	1. 유효성 정의 - ITT군에서 제28일(+4일)째 모든 원인에 의한 사망 비교 2. 가설 :비열등성 마진 10%(2.5% 단측 유의성 수준, 95%CI 상한이 <10% 이하인 경우 비열등성 입증 :비열등성 검정을 위한 사망률 차이의 신뢰구간은 무작위배정 대비 제28일(+4일)의 생존률에 대한 KM 추정치 사용 :28일 방문전 추적관찰 실패환자가 일차분석에 미치는 영향을 평가하기 위해 추적관찰 실패환자를 제외시키고 비층화 MN 방법과 데이터 결측환자에 대한 다중대체법을 사용하여 일차 평가변수에 대한 민감도 분석 측정 -ITT:시험약 투여 지속 여부와 상관없이 무작위배정된 모든 대상자 -MITT:어떤 시험약에도 반응하지 않을 환자를 제외하고 적절하게 획득된 호흡기 배양이 있는 환자 또는 혈액 배양에서 폐렴 관련 그람음성균 동정된 환자는 포함됨. -CE:ITT 집단 내 충분한 양의 시험약 투여 받았고 호흡기 배양 또는 혈액 배양이 확인되었거나, 병원균이 없지만 48시간 이상 동안 요법을 받았고, 80% 이상 약물사용하였거나, AE로 인한 치료 중단 전 48시간까

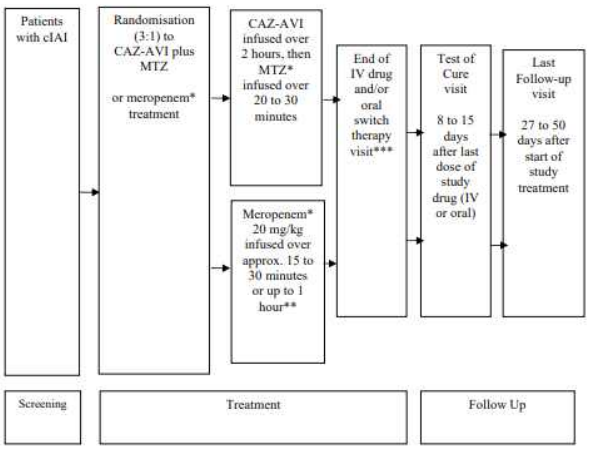
단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
<시험설계>  <선정기준> <제외기준> <투여량> ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg, q8h for 7~14 days, IV meropenem 1000 mg, q8h for 7~14 days, IV					지 요법 받은 절절한 치료과정을 거친 환자, EOT 및 TOC 방문시점에 임상반응 확인된 환자 -ME:CE 집단 내에서 기저에 시험약 감수성이 있는 병인 병원균이 최소 1개 이상 있는 대상자 -expanded ME:MITT 집단내에서 CE 집단의 기준을 모두 충족하는 대상자 치료지속기간: 7~14일, 경구항생제 전환은 허용되지 않았다. EOT 시점: 마지막 치료 infusion 완료 후 24시간 이내 완료 TOC 시점: 무작위배정 후 21~25일 FPFU 시점: 무작위배정 후 28~32일 사전항생제 사용은 제한된 수준으로 허용되었는데, 무작위배정 후 48~72시간동안 병인 병원균이 동정되기를 기다리면서 리네졸리드를 투여받았다. 반코마이신은 사전 지정기준을 충족하는 환자에 대안으로 투여되었다. 또한 일부 환자는 감수성 정보를 기다리는 동안 다중약물 내성(MDR) 그람음성균을 치료하기 위해 무작위배정 후 48~72시간동안 아미카신 또는 다른 아미노글리코사이드계 약물을 사용하였다. HAP 환자 중 VABP환자 약 30% 포함되었다. (국내 가이드라인에서 50% 포함 권장) 3. 유효성 결과 (1차 유효성) ITT 분석군에서 제28일(+4일)에 모든 원인에 의한 사망이 발생한 CAZ-AVI군 및 메로페넴군의 환자 비율은 각각 **9.6% 및 8.3%**였다(**차이 1.48%; 95% CI: -2.38, 5.33**). (2차 유효성) ITT분석군에서 TOC 시점에 CAZ-AVI군과 메로페넴군에서 각각 **67.2% 및 69.1%**의 임상 치유율(차이 **-1.9 및 95% CI: -8.10 ~ 4.27**)로 비열등성(10% 비열등성 한계 기준)을 입증했다. ITT 분석군 환자의 EOT 방문 시 임상 치유 결과(CAZ-AVI 군의 경우 79.6%, 메로페넴군의 경우 80.6%, 차이 -1.1 및 95% CI: -6.38 ~ 4.26)는 TOC 방문 시 확인된 결과를 뒷받침했다. CAZ-AVI는 CAZ-비감수성 병원균에서도 효과를 보여 micro-ITT 분석군에서 CAZ-NS 병원균에 감염된 환자의 임상 치유율은 치료군 간에 유사했다(CAZ-AVI 군과 메로페넴군에서 각각 **75.0% 및 71.2%**). 4. 대상환자군 특성 전반적인 인구학적 정보, 환자 특성, 질병 특성은 치료군 간에 고르게 나타났다. ITT 환자의 약 43%가 시험에 적합한 동정된 그람음성 병원균을 나타냈으며 micro-ITT 분석군에 포함되었다. 이는 HABP/VABP 환자에 대한 예상과 일치했다. 전반적으로, ITT 분석군에서 환자의 43.6%와 micro-ITT 분석군 환자의 68.6%가 베이스라인에서 인공호흡기를 사용했으며, 여

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					기에는 VABP 환자와 인공호흡기를 사용한 HABP 환자가 포함되었다. ITT 및 micro-ITT 분석군에서 각각 환자의 33.3% 및 54.2%가 VABP 진단으로 등록되었다. 이들 환자 중 ITT 분석군 환자의 23.0%와 micro-ITT 분석군 환자의 40.3%가 후기 VABP 를 보였고 ITT 및 micro-ITT 분석군 환자의 4.8% 및 9.4%가 균혈증을 보였다. 평균 APACHE II 점수는 ITT 분석군과 micro-ITT 분석군에서 각각 14.8 및 15.4 였다. 5. 약물 노출도 노출은 치료군 간에 균형을 이루었다. 전반적으로 안전성 분석군 환자의 >90%가 임상시험계획서에서 권장된 7~14일간 시험약을 투여받았다. 6. 안전성 결과 TEAE의 비율은 AE 범주 전반에서, 그리고 치료군 간에 고르게 나타났다. 가장 흔하게 보고된 AE는 CAZ-AVI 및 메로페넴의 알려진 안전성 프로파일 및 환자의 기저질환이나 동반 이환상태와 일치했다. 두 치료군 모두에서 가장 빈번하게 보고된 AE 기관계 분류(SOC)는 위장관 질환(EOT 및 FPFU 방문까지)이었다. 두 치료군에서 대부분의 AE는 중증도가 경증 또는 중등도였다. 제28일(FPFU) 방문까지의 사망은 치료군 간에 고르게 나타났다(CAZ-AVI군과 메로페넴군에서 각각 환자 42명[9.6%] 및 36 명[8.3%]). SAE 의 비율은 CAZ-AVI를 투여받은 환자에서 약간 더 높았지만(환자 79명[18.1%] 대 환자 59명[13.6%]), 개별 SAE의 검토에서는 특별한 추세 또는 양상이 확인되지 않았다. 대부분의 SAE 는 환자의 기저질환 및/또는 동반 이환상태와 일치했다. DAE 발생률은 낮았다(CAZ AVI 군 16 명[3.7%] 및 메로페넴군 13 명[3.0%]). DAE 분석에서 새로운 안전성 소견은 확인되지 않았다. 이 시험 중에 Hy's law 기준을 충족하는 환자는 없었다. CAZ-AVI는 내약성이 우수하였고, 세팔로스포린계에 대해 확립된 안전성 프로파일과 일치하였다.
§ 안전성·유효성: 소아의 감염증					
[C3591004/D4280C00015] 복잡성 복부내 감염(complicated intra-abdominal infections, cIAI)이 있는 생후 3 개월에서 만 18 세 미만 소아를 대상으로 메트로니다졸(MTZ)과 병용 투여 시 세프타지딤과 아비박탐의 안전성, 내약성, 약동학(PK) 및 유효성을 평가하기 위한 단일맹검, 무작위배정, 다기관, 활성 대조군 시험(시작 2015.8.1., 종료 2017.6.1., 보고서 2018.1.11.)					
2상	C3591004/ D4280C00015	세프타지딤-아비박탐 + 메트로니다졸의 안전성 및 내약성을 평가	소아 cIAI 감염 코호트 1:	83	1. 유효성 정의 유효성 평가는 이 시험의 2차 목적으로 메로페넴 대비 CAZ-AVI의 기술적 유효성 평가 - 72시간 치료종료, IV 치료종료(EOIV), 치료종료(EOT) 및 치료율 평가(TOC)

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수 (모집/ 완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>12~18세
코호트 2:
6~12세
코호트 3:
2~6세
코호트 4:
생후3개월~2세</td><td></td><td>- EOIV, EOT, TOC 및 LFU 시점의 미생물학적 반응
- LFU 시점의 임상재발
- 신생 감염
IV 투여 4일 이후 경구옵션 전환 허용
총 치료기간(예정): 7~15일
시험기간: 치료시작부터 최소 27일, 최대 50일째 LFU 방문 평가(마지막 투여 후 20~35일)
CAZ-AVI+MTZ군:메로페넴군에 3:1 비율로 무작위배정

2. 가설
:통계적 가설 없음. 유효성 기술통계량 제공
-ITT: 무작위배정된 모든 대상자
-MITT: cIAI 베이스라인 병원균이 있는 모든 무작위배정된 대상자
-CE: ITT 집단 내 최소질병기준, 모든 평가 가능성 기준 충족, 시험약의 의도된 용량 및 기간을 최소 72시간 투여 받았고 결과판단을 위한 감염 정보 충분한 대상자
-ME: CE 집단과 유사하게 최소 질병기준, 모든 평가 가능성 기준 충족, 베이스라인에서 치료제에 감수성을 보이는 최소 1가지 이상 일반적인 IAI 세균성 병원균 있는 환자

3. 투여방법
표 1. 연령, 체중 및 크레아티닌 청소율별 CAZ-AVI 투여 요법
<table><tr><th>Cohort</th><th>Age range</th><th>Body weight</th><th>CAZ-AVI dose CrCl ≥50 mL/min</th><th>CAZ-AVI dose CrCl ≥30 to <50 mL/min</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td colspan="2">CAZ-AVI must be administered as a 50 to 100 mL infusion (dependent on dose) over 2 hours every 8 hours (±30 minutes)</td></tr><tr><td>1[a]</td><td>12 years to <18 years</td><td>≥40 kg</td><td>2000 mg CAZ / 500 mg AVI</td><td>1000 mg CAZ/ 250 mg AVI</td></tr><tr><td rowspan="3">2[a]</td><td>12 years to <18 years</td><td><40 kg</td><td>50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI</td><td>25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI</td></tr><tr><td>6 years to <12 years</td><td>≥40 kg</td><td>2000 mg CAZ/ 500 mg AVI</td><td>1000 mg CAZ/ 250 mg AVI</td></tr><tr><td>6 years to <12 years</td><td><40 kg</td><td>50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI</td><td>25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI</td></tr><tr><td>3[a]</td><td>2 years to <6 years</td><td>All</td><td>50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI</td><td>25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI</td></tr><tr><td>4a[b]</td><td>1 year to <2 years</td><td>All</td><td>50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI</td><td>25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI</td></tr><tr><td>4b[b]</td><td>6 months to <1 year</td><td>All</td><td>50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI</td><td>25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI</td></tr><tr><td>4b[b]</td><td>3 months to <6 months</td><td>All</td><td>40 mg/kg CAZ/ 10 mg/kg AVI</td><td>20 mg/kg CAZ/ 5 mg/kg AVI</td></tr></table>Source: Module 5.3.5.4 Study C3591004 CSR in-text Table 3.
Abbreviations: CAZ-AVI + MTZ = ceftazidime-avibactam plus metronidazole; CrCl = creatinine clearance.
a. Patients considered for entry into the study were to be within the normal range of BMI for their age, (2 to <18). A healthy weight BMI for this age group falls between the 5th percentile and ≤95th percentile according to height, weight, and age.
b. BMI was not calculated for children <2 years of age as BMI is not considered a screening tool for healthy weight in children under 2 years of age.
코호트4 투여환자 없음(1명 등록 메로페넴군 배정)

4. 유효성 결과
방문별 환자당 임상반응률은 모든 분석군 전반에서 ≥ 90%의 유리한 임상반응률이 72시간 종료 방문 시 관찰되었고, LFU 방문시점까지 지속되었다. TOC 시점에, CAZ-AVI+MTZ군에서 56 명(91.8%)과 메로페넴군에서 21 명(95.5%)이 유리한 임상 반응을 나타냈다.
개별 코호트의 임상 반응률은 전체 시험 모집단에서</td></tr>
<tr><td colspan="5"><시험설계>
Figure 1. Study Design


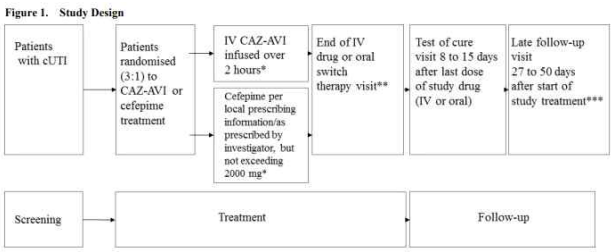
<주요선정/제외기준>
수술적 중재 필요성 같은 cIAI 임상증거, 전신 염증반응 증거 및 복강내 감염과 일치하는 신체적 소견으로 현재 cIAI 치료를 위해 수술적 중재(개복술, 복강경수술 또는 경피배액술) 외에 먼저 입원이 필요하고 7~15일동안 항균제 치료가 필요한 ≥만3개월~<18세 소아환자</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					관찰된 것과 일치했다. 어느 분석군에서도 임상 반응과 관련하여 코호트 내에서 관찰된 주목할 만한 경향은 없었다. 두 치료군 모두에서 LFU 방문 시 임상 재발은 없었으며, 이는 모든 분석군에서 없었다. 충수염을 진단받은 환자에서 CAZ-AVI+MTZ군에서 50명(90.9%) 및 메로페넴군 19명(95.0%)이 유리한 임상반응을 나타냈고, 유사한 결과가 각 방문시 관찰되었다. 충수염을 진단받지 않은 환자수가 매우 적었음에도 불구하고, 모든 분석군 전반에서 모두 치료에 반응했다.(100%) 베이스라인 병원균별 TOC 시점에서 임상반응은 대장균은 >90%, 녹농균은 >85%에서 유리한 반응을 나타냈다. 세프타지딤 내성 대장균에 감염된 CAZ-AVI+MTZ군 환자 2명에 대해서도 모든 방문 시 유리한 임상결과가 보고되었다. ME 분석군 결과는 micro-ITT모집단 결과와 유사하였다. 환자당 미생물학적 반응은 최초 수술시 임상적으로 지시되는 경우에만 획득했기 때문에 임상반응에 근거하여 추정된 것이다. 따라서 임상반응 결과와 거의 동일했다. 병원균별 유리한 미생물학적 반응률은 호기성 그람음성 병원균에서 높았다(장내세균 ≥90.5%, 녹농균 ≥ 85.7%) ME 분석군 결과는 micro-ITT 분석군 결과와 유사했다. 베이스라인 MIC별 TOC 시점의 병원균당 유리한 미생물학적 반응률 검토 결과, 어떤 경향도 확인되지 않았고, 대장균 및 녹농균과 같은 주요 그람음성 호기성 병원균의 경우, 두 치료군 모두에서 MIC 증가가 유리한 반응률의 감소와 관련있다는 암시는 없었다. 두 치료군 모두에서 MIC 증가에 따른 지속성을 보고한 병원균 사례는 보고되지 않았고, 새로 발생한 감염은 없었다. 하위 모집단 분석은 실시되지 않았다. 5. 대상환자군 특성 (인구학적 특성) 코호트 1~3에서 연령중앙값은 CAZ-AVI+MTZ군은 만 11.0세(만3~17세), 메로페넴군은 만 10.0세(만5~16세)였다. 코호트 4에 등록된 1명은 생후 21개월로 메로페넴에 무작위배정되었다. 환자의 대다수는 남성이었다.(83명 중 53명, 63.9%) 남성의 비율은 메로페넴군이 낮았다.(40.9% 대 72.1%) 대다수가 백인(69명, 83.1%). (질병 특성) 90.4%(75명)이 충수염이었다. 수행된 수술 절차 유형은 두 군간 유사했다. 가장 흔한 중재적 시술은 달리 명시되지 않은(NOS) 충수절제술이었다. (베이스라인 미생물학) micro-ITT 분석군에서 베이스라인 시점에 가장 빈번하게 보고된 장내세균 병원균은 대장균이었다(전체 55명(79.7%), CAZ-AVI+MTZ군 42명(84.0 %), 메로페넴군 9명(47.4%)). 폐렴간균은 3명(4.3%).

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험 번호</th><th>시험목적</th><th>대상자</th><th>명수
(모집/
완료)</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="5"></td><td>베이스라인시점 혈액배양에서 그람음성균은 CAZ-AVI+MTZ군의 2명(대장균 및 녹농균)에서 확인되었고, TOC시점의 ME 분석군에서는 없었다.

5. 약물 노출도
시험 용량에서 세프타지딤과 아비박탐의 혈장 농도는 연령 코호트 1~3 전체에서 유사했다. 집단약동학 분석에서 도출한 PK 매개변수와 잠재적 PK/PD 관계는 통합분석 결과로 제시하였다.

6. 안전성 결과
안전성 프로파일은 이전의 임상시험 등 알려진 안전성 프로파일과 일치했고, 통합분석 결과로 제시하였다.</td></tr>
<tr><td colspan="6">[C3591005/D4280C00016] 복잡성 요로감염(cUTI)이 있는 생후 3 개월에서 만 18 세 미만 소아를 대상으로 세페핌과 비교하여 세프타지딤 및 아비박탐의 안전성, 내약성, 약동학 및 유효성을 평가하기 위한 단일 맹검, 무작위배정, 다기관, 활성 대조군 시험(시작 2015.9.24., 종료 2017.9.15., 보고서 2018.5.1.)</td></tr>
<tr><td>2상</td><td>C3591005/
D4280C000
16</td><td>세프타지딤-아비박탐의 안전성 및 내약성을 평가</td><td>cUTI
감염
입원
소아

코호트 1:
12~18세
코호트2:
6~12세
코호트 3:
2~6세
코호트 4:
생후3개
월~2세</td><td>89</td><td>1. 유효성 정의
유효성 평가는 이 시험의 2차 목적으로 메로페넴 대비 CAZ-AVI의 기술적 유효성 평가
- 72시간 치료종료, IV 치료종료(EOIV), 치료종료(EOT) 및 치료율 평가(TOC)
- EOIV, EOT, TOC 및 LFU 시점의 미생물학적 반응
- LFU 시점의 임상재발
- 신생 감염
IV 투여 4일 이후 경구옵션 전환 허용
총 치료기간(예정): 7~14일
시험기간: 치료시작부터 최소 27일, 최대 50일째 LFU 방문 평가(마지막 투여 후 20~35일)
CAZ-AVI+MTZ군:세페핌군에 3:1 비율로 무작위배정</td></tr>
<tr><td colspan="5"><시험설계>


<주요선정/제외기준>
임상적으로 의심되는 cUTI 및/또는 세균학적으로 임증된 cUTI 또는 시험자가 중대한 것으로 판단한 급성 신우신염이 있어서 IV요법으로 치료받기 위해 입원해야 하는 ≥만3개월~<18세 소아환자</td><td>2. 가설
:통계적 가설 없음. 유효성 기술통계량 제공
-ITT: 무작위배정된 모든 대상자
-micro-MITT: 베이스라인 (소변내) 그람음성 병원균 1개 이상 있고, 그람양성 병원균이 없는 모든 무작위배정된 대상자
-CE: 치료를 제한하는 AE로 중단되지 않은 경우, 최소 48시간동안 시험약을 투여받은 환자를 포함하여 최소질병기준, 모든 평가 가능성 기준 부합하는 환자
-ME: CE 집단과 유사하게 최소 질병기준, 모든 평가 가능성 기준에 부합, 베이스라인에서 치료제에 감수성을 보이는 전형적인 UTI 세균성 병원균 1개 이상 있는 환자

3. 투여방법</td></tr>
</table>

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

표 1. 연령, 체중 및 크레아티닌 청소율에 따른 CAZ-AVI 투여방법

Cohort	Age range	Body weight	CAZ-AVI dose CrCl ≥50 mL/min	CAZ-AVI dose CrCl ≥30 to <50 mL/min
			CAZ-AVI must be administered as a 50 to 100 mL infusion (dependent on dose) over 2 hours every 8 hours (±30 minutes)	
1	12 years to <18 years	≥40 kg	2000 mg CAZ / 500 mg AVI	1000 mg CAZ/ 250 mg AVI
	12 years to <18 years	<40 kg	50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI	25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI
2	6 years to <12 years	≥40 kg	2000 mg CAZ/ 500 mg AVI	1000 mg CAZ/ 250 mg AVI
	6 years to <12 years	<40 kg	50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI	25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI
3	2 years to <6 years	All	50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI	25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI
4a	1 year to <2 years	All	50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI	25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI
4b	6 months to <1 year	All	50 mg/kg CAZ/ 12.5 mg/kg AVI	25 mg/kg CAZ/ 6.25 mg/kg AVI
4b	3 months to <6 months	All	40 mg/kg CAZ/ 10 mg/kg AVI	20 mg/kg CAZ/ 5 mg/kg AVI

Source: Module 5.3.5.1 Study D4280C00016 CSR in-text Table 3.
CAZ-AVI = ceftazidime- avibactam; CrCl = creatinine clearance.

세페핌은 현지 처방정보 권장사항에 따라 투여, 단회 점적투여 내 최대용량 2000mg까지

4. 유효성 결과

모든 분석군에서 유리한 임상반응률 ≥86%가 72시간 종료 방문시점에 관찰되었고, EOT 방문시점까지 지속되었으며, **TOC 시점에서 ITT 분석군에 대해 CAZ-AVI군59/68명(86.8%), 세페핌군 24/29명(82.8%)이 유리한 임상반응**을 보였다.

EOIV 시점의 임상실패는 EOT 및 TOC 방문으로 이월되었으며, EOT 시점 임상실패는 TOC 방문으로 이월되었다. CAZ-AVI군 3명의 환자는 치료를 제한하는 AE로 인해 LFU 전에 임상실패가 보고되었다. EOIV 방문시 임상실패를 보인 세페핌군 환자 1명은 베이스라인 시점에서 세페핌에 감수성이 없는 대장균이 있었으며, 시험약은 EOIV 방문시 중단되었다.

개별 코호트에서 나타난 임상반응률은 전체 시험모집단에서 관찰된 것과 일치했으며, 주목할만한 경향은 없었다.

(LFU 시점 임상재발) CAZ-AVI군 4명(5.9%) 환자가 ITT에서 임상재발을 보인 것으로 보고되었고, micro-ITT군에서는 4명(7.4%)에서 보고되었다. CE군에서는 3명(6.8%), ME군에서 2명(12.5%)였다. ITT에서 재발을 보인 4명중 3명은 베이스라인시점에 기저 비뇨기과 이상 및 복잡성증 요인이 보고되었다. 세페핌군에서 재발은 보고되지 않았다.

(신우신염 진단별 임상반응) 신우신염 하위군의 경우, CAZ-AVI군 49/55명(89.1%), 세페핌군 21/25명(84.0%)이 유리한 임상반응을 보였고, 각 방문시점에서도 유사한 결과가 관찰되었다.

(베이스라인 병원균별 TOC 시점 임상반응) 두 치료군 모두 >81%였다(CAZ-AVI군 87.8%, 세페핌군 81.8%).

표 5. ≥5 명의 환자 및 치료군(Micro-ITT 및 ME 분석군)에서 베이스라인 병원균별 TOC 시점의 유리한 임상 반응

	Pathogen Group	Baseline Pathogen	CAZ-AVI	CEF
Micro-ITT	*Enterobacteriaceae*	Overall n/N* (%)	48/54 (88.9)	19/23 (82.6)
		Escherichia coli	43/49 (87.8)	18/22 (81.8)
ME	*Enterobacteriaceae*	Overall n/N*(%)	38/41 (92.7)	14/16 (87.5)
		Escherichia coli	34/37 (91.9)	13/15 (86.7)

ME 분석군은 micro-ITT군에서 결과와 유사했고, 대부분의 환자는 TOC시점에 대장균으로 인한 감염에 대

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					해 유리한 임상반응을 보였다.(CAZ-AVI군 91.9%, 세페핌군 86.7%) (환자당 미생물학적 반응) 표 8. 방문 및 치료군별 환자당 유리한 미생물학적 반응(Micro-ITT 분석군) Favourable Response; n (%) CAZ-AVI N = 54 n (%) / CEF N = 23 n (%) Visit EOIV 44 (81.5) 18 (78.3) EOT 45 (83.3) 17 (73.9) TOC 43 (79.6) 14 (60.9) LFU 16 (29.6) 4 (17.4) micro-ITT군에서 두 치료군 모두 EOIV, EOT 및 TOC 방문시 유리한 미생물학적 반응률 ≥60.9%가 관찰되었다. 유리한 미생물학적 반응률은 두 치료군 모두 이전방문보다 LFU 방문시점에 더 낮았는데(CAZ-AVI 29.6%, 세페핌 17.4%), 이는 LFU 방문시 높은 비율의 AE 또는 SAE 불확정 반응으로 인한 것이었다 (CAZ-AVI군 32명(59.3%, 세페핌 14명(60.9%)). 소변 배양물이 LFU시점에서 요구되지 않았기 때문. ME 분석군에서 유리한 반응률은 CAZ-AVI군 62.5%, 세페핌군 44.4%였다. 반응이 불확실한 환자 데이터가 포함되지 않아 micro-ITT군과 차이가 발생했다. LFU 시점에 유리한 반응이 더 낮은 것은 임상 재발을 경험하지 않았거나, TOC 시점에 진행중인 AE 또는 SAE가 없었거나, TOC이후 평가를 전화로 수행하였으므로 상태가 나쁜 환자로부터 배양결과를 확보했다는 사실에도 부분적으로 기인할 수 있다. 미생물학적 반응과 관련하여 주목할만한 것은 관찰되지 않았다. (병원균별 TOC 시점의 병원균당 유리한 미생물학적 반응률) CAZ-AVI 및 세페핌 투여군의 micro-ITT 분석군에서 각각 79.6% 및 59.1%, ME 분석군에서 각각 86.5% 및 66.7% (병원균군, 병원균 및 베이스라인 MIC 별 TOC 시점의 병원균당 유리한 미생물학적 반응률) MIC 에 따른 병원균별 반응 검토에서 주목할 만한 경향은 확인되지 않았다. (지속성) 각 치료군에서 TOC 시점에 지속성 장내세균 감염을 보인 환자는 5명이었다(CAZ-AVI군 9.3%, 세페핌군 21.7%) LFU 시점에서 지속성 병원균이 있는 환자는 CAZ_AVI군 6/54명(11.1%), 세페핌군 5/23명(21.7%)이었다. micro-ITT 분석군에서 평가시점에 따라 지속적인 미생물학적 반응을 보인 모든환자는 베이스라인 병원균으로 대장균이 있었다. (MIC증가에 따른 지속성) MIC 증가에 따라 지속성 보고된 병원균 증례는 없었다. (신생 감염) CAZ-AVI군에서 3명의 환자가 신생감염을 보였고, 세페핌 투여군에서는 발생하지 않았다. 3건의 새로운 감염에서 2명은 기저 비뇨기과 이상과 복잡성증 요인이 모두 있는 것으로 보고되었다. **(통합반응)** (유효성 및/또는 내약성 효과의 지속성) 내약성 발생 및 유효성 지속이 관찰되지 않았다.

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과

표 10. 치료군별 EOIV 및 TOC 시점의 임상, 미생물학 및 통합 반응(Micro-ITT 분석군)

Visit	Per-Patient Response	Outcome	CAZ-AVI (N = 54)		CEF (N = 23)	
			N (%)	95% CI*	N (%)	95% CI*
End of IV Treatment	Combined Response[b]	Favourable	43 (79.6)	[67.5, 88.7]	18 (78.3)	[58.7, 91.2]
		Unfavourable	3 (5.6)		1 (4.3)	
		Indeterminate	8 (14.8)		4 (17.4)	
	Clinical Response	Favourable	52 (96.3)	[88.6, 99.2]	22 (95.7)	[81.4, 99.5]
		Unfavourable	2 (3.7)		1 (4.3)	
		Indeterminate	0		0	
	Microbiological Response	Favourable	44 (81.5)	[69.6, 90.1]	18 (78.3)	[58.7, 91.2]
		Unfavourable	1 (1.9)		0	
		Indeterminate	9 (16.7)		5 (21.7)	
Test of Cure	Combined Response[b]	Favourable	39 (72.2)	[59.3, 82.8]	14 (60.9)	[40.6, 78.6]
		Unfavourable	8 (14.8)		6 (26.1)	
		Indeterminate	7 (13.0)		3 (13.0)	
	Clinical Response	Favourable	48 (88.9)	[78.5, 95.2]	19 (82.6)	[63.8, 93.8]
		Unfavourable	3 (5.6)		3 (13.0)	
		Indeterminate	3 (5.6)		1 (4.3)	
	Microbiological Response	Favourable	43 (79.6)	[67.5, 88.7]	14 (60.9)	[40.6, 78.6]
		Unfavourable	5 (9.3)		5 (21.7)	
		Indeterminate	6 (11.1)		4 (17.4)	

5. 대상환자군 특성

(인구학적 특성) 연령중앙값은 CAZ-AVI군은 만 4.2세(만0.3~17.7세), 세페핌군은 만 3.2세(만0.3~17.9세)였다. 코호트 4의 CAZ-AVI군의 연령중앙값은 만 11.4개월(범위 3.5~22.4개월)이었고, 세페핌군은 만 9.5개월(범위 3.1~22.5개월)이었다. 환자의 대다수는 여성이었다(CAZ-AVI군 56/67명(83.6%), 세페핌군 21/28명(75.0%)). 대부분의 환자가 백인(72명, 75.8%), 17명(17.9%)은 아시아인 등이었다.

대다수의 환자(63명, 66.3%)는 CrCl값이 정상범위인 80 mL/min/1.73m^2 이상이었다. **경증 신부전(CrCl 50~80 mL/min/1.73m^2) 30명(31.6%), 2명(각 치료군 1명, 2.1%)은 30~50 mL/min/1.73m^{2}이었다. 30 미만인 환자는 없었다.**

(질병 특성) 스크리닝 당시 급성 신우신염 진단을 받은 환자는 79명(83.2%)였다. 대다수의 환자(74명, 77.9%)는 복잡성증 요인이 없었다. 가장 빈번하게 발생하는 복잡성증 요인은 기능적 또는 해부학적 이상이었다.(21명(22.1%) 중 11명(11.6%)). 총 15명(15.8%, CAZ-AVI군 9명(13.4%), 세페핌군 6명(21.4%))에서 비뇨기과 이상이 기록되었다.

(베이스라인 미생물학) micro-ITT 분석군에서 베이스라인 소변 배양물에서 확인된 병원균은 표와 같았다.

표 4. 베이스라인 호기성 그람음성 요로병원균 요약(Micro-ITT 분석군)

Pathogen Group Pathogen	CAZ-AVI (N = 54) n (%)	CEF (N = 23) n (%)	Total (N = 77) n (%)
Enterobacteriaceae	54 (100)	23 (100)	77 (100)
Citrobacter freundii complex	0	1 (4.3)	1 (1.3)
Enterobacter cloacae	1 (1.9)	0	1 (1.3)
Escherichia coli	49 (90.7)	22 (95.7)	71 (92.2)
Klebsiella pneumoniae	2 (3.7)	0	2 (2.6)
Proteus mirabilis	2 (3.7)	0	2 (2.6)
Gram-negative other than *Enterobacteriaceae*	0	0	0

micro-ITT 분석군에서 모든 환자의 베이스라인 시점에 장내세균이 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 병원균은 대장균이었다(총 71명(92.2%), CAZ-AVI 49명(90.7%), 세페핌 22명(95.7%)) 장내세균 이외의 다른 음성균이 보고된 환자는 없었고, 혈액에서 확인된 요로병원균은 없었다. 전반적으로 CAZ-AVI에 대해 감수성이 없는 분리주는 없었지만, 세프타지딤 및 세페핌에 감수성이 없는 대장균 분리주가 CAZ-AVI군 2명, 세페핌 1명에서 있었다.

5. 약물 노출도

시험용량에서 CAZ 및 AVI의 혈장 농도는 코호트 3에

단계	시험 번호	시험목적	대상자	명수 (모집/ 완료)	결과
					서 Ctrough에 대해 더 낮았고, 코호트4에서 점적투여가 끝나는 시점에 더 낮았지만 전체 연령 코호트에서 유사했다. 집단약동학 분석에서 도출한 PK 매개변수와 잠재적 PK/PD 관계는 통합분석 결과로 제시하였다. 6. 안전성 결과 안전성 프로파일은 이전의 임상시험 등 알려진 안전성 프로파일과 일치했고, 통합분석 결과로 제시하였다.
§ 안전성·유효성: bacteraemia					
5개 pivotal 3상 임상결과 통합분석					
3상	-				1. 5개 pivotal 3상 임상결과 통합분석 2. 가설 :공식적인 통계가설은 없고, 모든 데이터는 기술적으로 요약되었다. 3. 유효성 및 안전성 결과 통합분석 결과 참고

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

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

[cIAI]

1) 시험모집단

- RECLAIM, RECLAIM3 및 시험 2002의 환자 모집단은 대략적으로 유사했고 여기에는 cIAI 에 대한 임상시험의 목표 모집단이 반영되었다. 2 개 시험에서 환자 모집단 간에 약간의 차이(예: 시험 2002 보다 RECLAIM 및 RECLAIM3 에 등록된 환자가 연령이 더 높았고 더 많은 환자가 수술 전에 등록되었음)로 인해 2상 시험에 비해 3상 시험에서 더 다양한 중환자 모집단이 등록되었다.
- 분석모집단:
  - TOC 시점의 CE 모집단: cIAI 질병 정의 충족 및 6개 기준 만족(적어도 48시간 요법을 받았고, 시험약 순응도 80% 초과, 적절한 원인조절 실시, 등록전 항생제 사용 관련 선정제외기준 만족, 관련시점에 치료 또는 실패 평가를 받았고, 베이스라인 병원균을 치료할 가능성이 있는 병용항생제를 사용할 수 없고, 임상계획서 위반 관련 시점까지 CE 분석군에 대한 적합헝에 영향을 미칠 가능성이 있음)
    RECLAIM 중 ROW에 대한 공동 1차평가변수 분석, RECLAIM3 일차평가변수 분석
  - MITT 분석군: cIAI 질병정의 충족 환자(RECLAIM에서 97.8%, RECLAIM3에서 97.7%)
  - mMITT 분석군: cIAI 질병정의를 충족하고, 참가시 규명된 pathogen 최소 1개 이상
    (RECLAIM에서 총 823명(77.2%), RECLAIM3에서 총 295명(66.9%), 주요 제외사유는 규명된 베이스라인 병원균이 없음)
  - ME 분석군: 관련 시점에 초기/시험전 배양에서 두 시험약에 감수성인 그람음성균 최소 1개 이상, RECLAIM 에서 552 명(51.8%)의 환자와 RECLAIM3 에서 212 명(48.1%)의 환자가 포함
  - eME 분석군: 확장된 ME 분석군, 감수성자료 누락된 환자는 eME 분석군에서 제외, TOC 시점에, 확장

된 ME 분석군에는 RECLAIM 에서 564 명(52.9%)의 환자와 RECLAIM3 에서 219 명(49.7%)의 환자가 포함

표 6 각 유형의 데이터 표시 및/또는 분석에 사용된 모집단: **RECLAIM** 및 **RECLAIM3**

	Analysis population				
	MITT	CE	mMITT	ME	Extended ME
Demographic and baseline disease characteristics	✓	✓			
Clinical efficacy (primary endpoint)	✓	✓			
Microbiology at baseline			✓	✓	✓
Microbiological outcomes			✓	✓	✓

Clinical efficacy in the mMITT analysis set was the primary endpoint in the analysis for FDA in RECLAIM
CE Clinically evaluable; ME microbiologically evaluable; MITT modified intent-to-treat; mMITT microbiological modified intent to-treat.

2) 환자 및 노출 상태

RECLAIM에서, 총 1,066 명의 환자가 2 개 치료군 중 1 개에 1:1 비율로 무작위로 배정되었다. 거의 모든 환자(99.2%)가 1 회 이상의 시험 요법을 받았고, 90.8%의 환자가 활성 치료 및 추적관찰을 완료했다. 치료를 중단한 환자의 비율은 낮았다(8.4%). 치료를 중단하는 가장 일반적인 이유는 피험자의 결정으로 CAZAVI + MTZ 군에서 22 명[4.1%]의 환자 및 메로페넴군에서 15 명[2.8%]의 환자) 및 AE(CAZAVI + MTZ 군에서 14 명[2.6%]의 환자 및 메로페넴군에서 7 명[1.3%]의 환자)였다.

RECLAIM3에서, 총 441 명의 환자가 무작위 배정되었고, 432 명(CAZ-AVI + MTZ 군의 215 명 및 메로페넴군의 217 명)이 1 회 이상의 시험 요법을 받았고, 대부분의 환자가 치료를 완료했다(CAZ-AVI + MTZ 군에서 196 명[89.5%]의 환자 및 메로페넴군에서 202 명[91.0%]의 환자). 치료를 중단한 환자의 비율은 낮았다(8.4%). 치료를 중단하는 가장 일반적인 이유는 피험자의 결정으로 CAZAVI + MTZ 군에서 22 명[4.1%]의 환자 및 메로페넴군에서 15 명[2.8%]의 환자) 및 AE(CAZAVI + MTZ 군에서 14 명[2.6%]의 환자 및 메로페넴군에서 7 명[1.3%]의 환자)였다.

3) 유효성

• 1차 유효성

두 시험 모두에서, 치료군 간에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다. RECLAIM 의 MITT 분석 모집단에서 관찰된 수치 차이는 부분적으로 유효성 감소를 보이는 MRIB 환자로 인한 것이었다. 이들 환자를 하위군 분석 모집단에서 제외해도 치료율은 동일했다. MRIB 환자의 투여 권장량이 이 소견을 고려하여 조절되었다.

표 20 일차 분석: **TOC** 시점의 임상 반응 **RECLAIM** 및 **RECLAIM3(CE** 및 **MITT** 분석군)

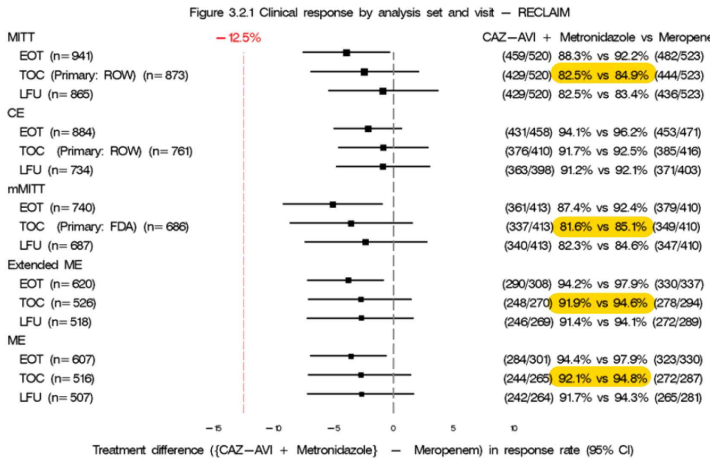
Analysis set	Number (%) of patients		
Response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (%) 95% CI[b]
RECLAIM			
MITT	N=520	N=523	
Clinical cure	429 (82.5)	444 (84.9)	-2.4 (-6.90, 2.10)
Clinical failure	47 (9.0)	39 (7.5)	
Indeterminate	44 (8.5)	40 (7.6)	
CE	N=410	N=416	
Clinical cure	376 (91.7)	385 (92.5)	-0.8 (-4.61, 2.89)
Clinical failure	34 (8.3)	31 (7.5)	
RECLAIM3			
CE	N=177	N=184	
Clinical cure	166 (93.8)	173 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)
Clinical failure	11 (6.2)	11 (6.0)	

[a] Difference = difference in clinical cure rates (CAZ-AVI + metronidazole treatment group minus meropenem treatment group).
[b] The CI for the difference was calculated using the unstratified Miettinen and Nurminen method.
The MITT and CE analysis sets were the co-primary analysis sets for the ROW. Consistent with the SAP, the Sponsor concluded noninferiority if the lower limit of the 95% CI (corresponding to a 97.5% 1-sided lower bound) was greater than –12.5% for both the MITT and CE analysis sets.

• 시점별, 분석대상별 임상반응

<RECLAIM>

그림 1 **MITT, mMITT, CE, ME 및 확장된 ME 분석군에서 EOT, TOC 및 LFU 시점의 임상 반응 차이: RECLAIM**



CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; CE Clinically evaluable; EOT End of treatment; FDA Food and Drug Administration; LFU Late follow-up; ME Microbiologically evaluable; MITT Modified intent-to-treat; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; ROW Rest of the world; TOC Test-of-cure.

① TOC 시점

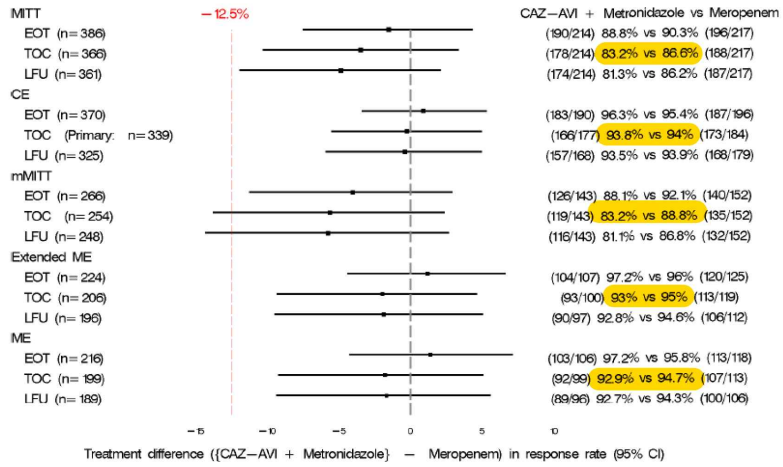
- 모든 분석군에서 TOC 시점의 임상반응은 메로페넴 대비 비열등성에 대한 결론과 일치.
- 통계분석계획에 포함되지 않았지만, 모든 분석군에서 95% CI 하한이 사전 정의된 -12.5% 보다 높았다.
- **mMITT군 치료율 차이 -3.5% (95% CI: -8.64, 1.58)**
- **ME군 치료율 차이 -2.7% (95% CI: -7.13, 1.47)**
- **eME군 치료율 차이 -2.7% (95% CI: -7.14, 1.48)**

② EOT 시점

- EOT 시점에서는 모든 치료군에서 메로페넴에 우세한 추세를 보였다. 이는 CAZ-AVI군에 비해 메로페넴군에서 EOT와 TOC 사이 임상실패가 더 많이 발생하였고, 임상실패 시점이 치료군간에 달랐기 때문에 치료 차이가 시험 후반 시점에서 감소하였다. (일차 평가변수는 TOC 시점의 치료율임)
- **MITT군 치료율 차이 -3.9% (95% CI: -7.57, 0.29)**
- **mMITT군 치료율 차이 -5.0% (95% CI: -9.24, -0.93)**
- **CE군 치료율 차이 -2.1% (95% CI: -5.00, 0.71)**
- RECLAIM3에서는 이러한 추세가 관찰되지 않았다.
- EOT 시점의 베이스라인 CrCl이 >50 mL/min(신기능 정상 또는 경증 신장애)인 환자의 경우, mMITT, MITT 및 TOC 시점의 CE 분석군에 대한 95% CI 에는 TOC 시점에 (모든 환자의) 결과와 유사한 치료 차이에 대한 포인트 추정치와 함께 0 이 포함되었다. 그러나, 베이스라인 CrCl이 30~50 mL/min (중등도 신장애)인 환자의 경우, 모든 분석군에서 메로페넴에 우세한 반응 추세의 95% CI 에는 0 이 포함되지 않았다.

<RECLAIM3>

그림 2 **MITT, mMITT, CE, ME 및 확장된 ME 분석군에서 EOT, TOC 및 LFU 시점의 임상 반응 차이: RECLAIM3**



CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; CE Clinically evaluable; EOT End of treatment; FDA Food and Drug Administration; LFU Late follow-up; ME Microbiologically evaluable; MITT Modified intent-to-treat; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; ROW Rest of the world; TOC Test-of-cure.

① TOC 시점

- TOC 시점의 임상반응은 메로페넴과 비교해 CAZ-AVI+MTZ의 비열등성 결론과 대략적으로 일치했다.
- CAZ-AVI+MTZ 군에서 불확실한 임상반응을 보인 환자의 비율이 더 높았기 때문에, mMITT군에서 치료율 차이가 ME 및 eME 분석군보다 더 컸다.

② EOT 시점

- CE분석군 치료율 차이 0.9% (95% CI -3.40, 5.29)
- mMITT 분석군 -4.0% (95% CI -11.24, 2.91)
- 불확실 환자수의 불균형을 통해 차이를 설명하였다. 전반적으로 실패율은 낮았고,(<7%) 모든 분석군에 대해 치료 전반에서 유사했다.

• 민감도분석

- RECLAIM 에서 민감도 분석은 ROW 및 미국 FDA 일차 분석군에서 사전 지정된 계층화 인자에 맞게 조정하여 일차 결과 변수에 대해 실시되었다. 계층화 인자에는 IVRS 에 기록된 대로 시험(D4280C00001 및 D4280C00005), 질병의 베이스라인 중증도(APACHE Ⅱ 점수; 수치 10 미만 또는 10 초과 및 30 미만) 및 지역(북미, 서유럽, 동유럽 및 ROW)이 포함되었다. 결과는 이러한 모든 일차 분석군의 일차 분석과 일치했다.
- RECLAIM3 에서 민감도 분석은 CE 분석군에서 사전 지정된 계층화 인자를 조정하여 일차 유효성 변수에 대해 실시되었다. 계층화 인자는 질병의 베이스라인 중증도(APACHE Ⅱ 점수; 수치: 10 이하 또는 10 초과 및 30 이하)와 지역(중국 및 중국 외 지역)으로 구성되었다. 계층화 인자에 맞게 조정한 후의 결과는 일차 분석과 일치했다.

• 베이스라인 병원균, ESBL 발현형질 유형별 TOC 시점의 임상 및 미생물학 반응(RECLAIM)

- 베이스라인에서 ESBL-양성 대장균이 분리된 60명의 환자(CAZ-AVI + MTZ 군에서 23 명, 메로페넴군에서 37 명)에서 치료율은 CAZ-AVI + MTZ 군 95.7%, 메로페넴군 89.2%였다.
- 베이스라인 시 ESBL-양성 폐렴간균 분리주가 있는 환자는 더 적었다(총 23명, CAZ-AVI + MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 10명 및 13명). 폐렴간균 감염의 치료율은 CAZ-AVI + MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 80.0% 및 69.2%였다. 따라서, CAZAVI + MTZ 의 유효성이 ESBL-양성 대장균 및 폐렴간균에서 입증되었다.
- mMITT군에서 환자당 및 병원균당 미생물학반응은 임상반응과 일치했으며, 베이스라인 병원균의 ESBL 상태별 임상반응과 미생물학 반응을 분석한 결과, 대장균 및 폐렴간균에 대해 효과적인 것으로 나타났다. ME 및 eME 분석군에서도 일관된 결과가 관찰되었다.

• Study 2002 유효성 결과

표 22 의뢰자가 확인한 치료군 및 방문별 우세한 임상 반응 응한시험 **2002 ME** 모집단

	Number (%) of patients		
Favorable clinical response n/m, (%)[a]	**CAZ-AVI + MTZ (N=68)**	**Meropenem (N=76)**	**Observed difference[b] (95% CI)**
DIVT	66/68 (97.1)	74/76 (97.4)	-0.3
95% CI[c]	0.90, 1.00	0.91, 1.00	-17.1, 15.4
TOC/EFU[c]	62/68 (91.2)	71/76 (93.4)	-2.2
95% CI[c]	0.82, 0.97	0.85, 0.98	-20.4, 12.2
LFU[c]	62/68 (91.2)	71/76 (93.4)	-2.2
95% CI[c]	0.82, 0.97	0.85, 0.98	-20.4, 12.2

[a] Percentages were calculated using the number of patients with an assessment per visit (m) in the ME Population as the denominator
[b] (NXL104/CAZ/MTZ - Meropenem) = Observed difference. CI was the exact CIs for the difference between 2 proportions
[c] CI was calculated using exact Clopper-Pearson method.
CAZ-AVI ceftazidime-avibactam; CI confidence interval; DIVT discontinuation of IV therapy; EFU early follow-up; IV intravenous; LFU late follow-up; ME microbiologically evaluable; MTZ metronidazole; N number of patients in the treatment group; TOC test-of-cure.
Source: Study 2002 CSR Table 18.

- ME 모집단에서 TOC 시점의 우세한 반응률은 CAZ-AVI+MTZ군에서 91.2%, 메로페넴군에서 93.4%였고, 치료율 차이는 -2.2% (95% CI: -20.4, 12.2)였다.
- 2차 유효성 평가는 mMITT 모집단 결과로 평가하였는데, mMITT 분석 시 CAZ-AVI+MTZ군은 83%(85/102명), 메로페넴군 87%(89/102명)이 포함되었으며, 반응률은 메로페넴군에 비해 CAZ-AVI+MTZ 군에서 82.4%, 메로페넴군에서 88.8%가 우세한 임상반응을 나타냈다. 실패로 집계된 개별 증례를 검토한 결과 특정 패턴이나 특징 없이 불확실 결과를 보인 환자 수의 불균형으로 인해 이러한 차이가 발생하는 것으로 나타났다.
- 미생물학 반응률: 복강내 부위에서 규명된 가장 일반적인 병원균은 대장균, 폐렴간균, 황색포도구균, 녹농균, 박테로이드 프라질리스 및 엔테로콕쿠스 파이키움이었다. 두 치료군 모두 대장균, 폐렴간균, 녹농균, 크렙시엘라 옥시토카를 포함한 기타 모든 그람음성 호기성 분리주에 대한 우세한 반응을 나타냈고, 그람 양성 호기성 분리주와 염기성 균에서도 발견되었다. CAZ 내성 베이스라인 그람음성 분리주의 미생물학 반응은 4개를 제외한 모든 분리주가 감수성을 보였으며, CAZ-AVI MIC가 높은 상태로 유지된 4개의 분리주 중 3개가 메로페넴에 대해서도 높은 MIC를 보였다. 이것은 이 병원균을 치료하기 어렵다는 것을 나타내며, 해석에 주의가 필요하다.

• 하위모집단 결과비교

① CAZ-내성 및 세프타지딤-감수성 감염에서의 임상 및 미생물학 반응

- CAZ 내성 감염에서 CAZ-AVI + MTZ 치료를 사용한 치료율은 높았고, 세프타지딤 감수성 그람음성 병원균이 있는 통합 모집단(REPRISE 시험 제외)과 전체 통합 모집단 모두에서 CAZ-AVI + MTZ 를 통해 달성한 임상반응과 유사했다. 이는 아비박탐이 임상 환경에서 CAZ-내성 병원균에 대한 세프타지딤의 활성을 확장하는 것으로 나타났다는 것을 입증하였다.
- 특히, 통합 분석에서 CAZ-AVI + MTZ 치료는 CAZ-내성 대장균이 있는 82.6%의 환자와 CAZ 내성 폐렴간균이 있는 79.2%의 환자가 치료되었다. CAZ 내성 녹농균을 CAZ-AVI + MTZ 로 치료받은 5 명(100%)의 환자가 치료되었다(표 23). 베이스라인 시 세프타지딤 감수성 병원균이 있는 모집단에서 대장균, 폐렴간균 및 녹농균에 대해 해당 반응을 보인 환자의 비율은 각각 84.7%, 68.2% 및 100%이었다(표 24).

표 23 CAZ 내성 그람음성 베이스라인 병원균별 TOC 시점의 임상 반응: 통합 분석(mMITT 분석군)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE*		Pooled analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (n=413) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=143) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=85) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=10) (Cures/n) cure rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=651) (Cures/n) cure rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) cure rate (%)
All	**(39/47) 83.0**	**(55/64) 85.9**	**(24/29) 82.8**	**(27/79) 93.1**	**(26/29) 89.7**	**(19/23) 82.6**	**(8/10) 80.0**	**(6/11) 54.5**	**(97/115) 84.3**	**(107/127) 84.3**
Enterobacteriaceae	**(36/44) 81.8**	**(53/62) 85.5**	**(22/27) 81.5**	**(26/28) 92.9**	**(25/28) 89.3**	**(18/22) 81.8**	**(7/9) 77.8**	**(6/11) 54.5**	**(90/108) 83.3**	**(103/123) 83.7**
Citrobacter braakii	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100
Citrobacter freundii complex	(1/1) 100	(2/2) 100	(2/3) 66.7	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(3/4) 75.0	(4/4) 100
Enterobacter aerogenes	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100
Enterobacter cloacae	(2/3) 66.7	(7/7) 100	(2/2) 100	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/1) 0.0	(2/3) 66.7	(0/1) 0.0	(6/8) 75.0	(7/10) 70.0
Escherichia coli	(19/24) 79.2	(31/37) 83.8	(15/19) 78.9	(24/25) 96.0	(20/22) 90.9	(15/17) 88.2	(3/4) 75.0	(2/6) 33.3	(57/69) 82.6	(72/85) 84.7
Klebsiella pneumoniae	(10/13) 76.9	(9/13) 69.2	(3/3) 100	(1/1) 100	(3/4) 75.0	(3/5) 60.0	(3/4) 75.0	(2/3) 66.7	(19/24) 79.2	(15/22) 68.2
Morganella morganii	(1/2) 50.0	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/2) 50.0	(2/2) 100
Proteus mirabilis	(2/2) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(3/3) 100	(3/3) 100
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)
Serratia marcescens	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)
Gram-negative other than Enterobacteriaceae	**(4/4) 100**	**(4/4) 100**	**(2/2) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(1/1) 100**	**(0/0)**	**(8/8) 100**	**(6/6) 100**
Alcaligenes faecalis	(1/1) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(2/2) 100
Comamonas testosteroni	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100	(1/1) 100
Pseudomonas aeruginosa	(2/2) 100	(4/4) 100	(1/1) 100	(0/0)	(1/1) 100	(1/1) 100	(1/1) 100	(0/0)	(5/5) 100	(5/5) 100

표 24 세프타지딤-감수성 그람음성 베이스라인 병원균별 TOC 시점의 임상 반응: 통합 분석(mMITT 분석군)

	RECLAIM		RECLAIM3		Study 2002		REPRISE		Pooled analysis	
	CAZ-AVI + MTZ (n=413) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=410) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=143) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=152) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=85) (Cures/n) cure rate (%)	Meropenem (N=89) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=10) (Cures/n) cure rate (%)	BAT (N=11) (Cures/n) cure rate (%)	CAZ-AVI + MTZ (n=651) (Cures/n) cure rate (%)	Compar-ator (N=662) (Cures/n) cure rate (%)
All	**(237/289) 82.0**	**(256/292) 87.7**	**(76/92) 82.6**	**(90/101) 89.1)**	**(33/43) 76.7**	**(47/53) 88.7**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(346/424) 81.6**	**(393/446) 88.1**
Enterobacteriaceae	**(229/279) 82.1**	**(245/280) 87.5**	**(70/86) 81.4**	**(84/91) 92.3**	**(32/42) 76.2**	**(44/50) 88.0**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(331/407) 81.3**	**(373/421) 88.6**
Citrobacter freundii complex	(13/17) 76.5	(7/10) 70.0	(3/5) 60.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(16/22) 72.7	(7/10) 70.0
Enterobacter aerogenes	(4/5) 80.0	(4/4) 100	(0/1) 0.0	(3/3) 100	(0/0)	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/0)	(4/6) 66/7	(7/8) 87.5
Enterobacter cloacae	(7/8) 87.5	(6/8) 75.0	(3/3) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(11/12) 91.7	(11/13) 84.6
Escherichia coli	(192/236) 81.4	(210/239) 87.9	(53/63) 84.1	(56/60) 93.3	(28/37) 75.7	(36/41) 87.8	(0/0)	(0/0)	(273/336) 81.3	(302/340) 88.8
Klebsiella pneumoniae	(28/34) 82.4	(27/35) 77.1	(17/21) 81.0	(27/31) 87.1	(2/3) 66.7	(8/8) 100	(0/0)	(0/0)	(47/58) 81.0	(62/74) 83.8
Morganella morganii	(1/3) 33.3	(1/1) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(3/5) 60.0	(2/2) 100
Proteus mirabilis	(3/6) 50.0	(4/6) 66.7	(1/2) 50.0	(5/5) 100	(0/1) 0.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(4/9) 44.4	(9/11) 81.8
Serratia marcescens	(1/1) 100	(2/2) 100	(1/1) 100	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100	(2/2) 100
Gram-negative other than Enterobacteriaceae	**(31/35) 88.6**	**(41/43) 95.3**	**(16/17) 94.1**	**(14/18) 77.8**	**(5/5) 100**	**(6/6) 100**	**(0/0)**	**(0/0)**	**(52/57) 91.2**	**(61/67) 91.0**
Comamonas testosteroni	(2/2) 100	(6/6) 100	(2/2) 100	(0/0)	(0/0)	(1/1)	(0/0)	(0/0)	(4/4) 100	(7/7) 100
Pseudomonas aeruginosa	(27/30) 90.0	(30/32) 93.8	(11/12) 91.7	(13/16) 81.3	(4/4) 100	(3/3) 100	(0/0)	(0/0)	(42/46) 91.3	(46/51) 90.2

- RECLAIM 에서, CAZ-내성 병원균이 있는 환자에서 임상 반응과 환자당 미생물학 반응 간에 높은 일치율을 보였다. 이 결과는 mMITT, ME 및 확장된 ME 분석군에 대한 전체 반응률과도 대략적으로 일치했다.
- 혈액에서만 채취한 CAZ-내성 호기성 그람음성 병원균에 대한 TOC 시점의 병원균당 미생물학 반응에서 각 치료군별로 엔테로박터 클로아카이와 대장균 하나씩 4 개의 분리주만 치료군에 포함되었다. 메로페넴군에서 두 분리주 모두 우세한 반응을 보였지만, CAZ-AVI + MTZ 군에서는 어느 것도 우세한 반응을 보이지 않았다.
- RECLAIM3 에서, 확장된 ME 분석군과 ME 분석군의 치료군 간에 차이가 거의 없었다. mMITT 분석군의 경우 메로페넴군에서 미생물학 반응률이 더 높았는데, 그 이유는 불확실 반응을 보인 환자 수가 더 많았기 때문이었고, 확장된 ME 모집단과 ME 모집단에서 이러한 불확실 수치를 삭제하면 군 간의 차이도 사라졌다.

표 25 세프타지딤-내성 병원균에 감염된 환자에서 TOC 시점의 환자당 미생물학 반응: RECLAIM3(mMITT, ME 및 확장된 ME 분석군)

		Number (%) of patients		Comparison between groups
	Per-patient microbiological response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (%) (95% CI)[b]
mMITT		(N=29)	(N=29)	
	Favorable	24 (82.8)	27 (93.1)	-10.3 (-29.10, 7.63)
	Unfavorable	1 (3.4)	1 (3.4)	
	Indeterminate	4 (13.8)	1 (3.4)	
extended ME		(N=23)	(N=26)	
	Favorable	22 (95.7)	25 (96.2)	-0.5 (-17.93, 15.43)
	Unfavorable	1 (4.3)	1 (3.8)	
ME		(N=23)	(N=24)	
	Favorable	22 (95.7)	23 (95.8)	-0.2 (-17.69, 16.79)
	Unfavorable	1 (4.3)	1 (4.2)	

② RECLAIM 및 RECLAIM3 하위군 분석

- APACHE Ⅱ 점수: RECLAIM 시험에서, APACHE Ⅱ 점수가 10 초과에서 30 이하인 환자의 하위군에서 CAZ-AVI 에 대한 수치상 열등성을 보였다. 이러한 차이는 모든 분석군에서 관찰되었지만, mMITT 분석군에서 가장 두드러졌다. APACHE Ⅱ 하위군과 인구학적 정보 및 베이스라인 질병 특성별 임상적 치료율에 대해 다양한 사후 하위군 분석을 실시한 결과, APACHE Ⅱ 점수가 더 높은 환자에서 임상 결과와 관련된 특정 숙주 또는 질병 특성(신장 기능 이외)을 암시하는 일관된 추세를 규명하지 못했다. 이러한 자료는 약물 노출이 환자의 APACHE Ⅱ 점수와 관련된 특정 생리적 요인에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 확신시켜 주었다. 이러한 소견을 고려할 때, APACHE Ⅱ 점수가 10 미만인 환자의 하위군에서 관찰된 치료 차이는 MRIB 환자의 하위군의 임상적 치료율에 의한 것임을 알 수 있었고, 따라서

신청사는 APACHE II 점수와 관련된 특정 생리적 요인이 아니라 베이스라인 시 신장애 환자의 신기능이 빠르게 호전되는 현상으로 인해 CAZ-AVI 를 과소 투여함에 따라 이 하위군의 유효성이 영향을 받을 수 있다는 점을 발견하였다.

- MRIB 환자에서 TOC 시점의 임상적 치료율: **MRIB 환자**(무작위배정 전에 가장 최근의 현지 혈청 크레아티닌 결과를 사용하여 시험기관에서 계산한 CrCl 추정치가 30~50 mL/h 사이임)의 경우, **MITT 분석군과 mMITT 분석군에서 치료 차이가 메로페넴에 우세하게 관찰되는 추세가 있었다**(환자 수는 적었지만 TOC 시점의 CE 분석군에서도 수치상 마찬가지였음). MITT 분석군의 경우, MRIB 환자의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군에서는 48.8%였고 메로페넴군에서는 74.4%였다(**차이 -25.6%**, 95% CI: -44.53, -4.78). 신기능이 정상이거나 경증 신장애(CrCl >50 mL/min)가 있는 환자의 경우, 임상적 치료율이 두 치료군에서 동일했다(86%)(MITT 분석군, 표 26). mMITT 분석군의 경우, MRIB 환자의 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군에서는 45.2%였고 메로페넴군에서는 74.3%였다.(**차이 -29.1%,** 95% CI: -50.05, -5.36)
- MRIB 하위군에서 치료 차이가 발생할 가능성을 야기하는 원인을 파악하기 위해 자세한 조사가 실시되었다. 이 조사의 범위는 소규모 하위군(CAZ-AVI + MTZ 41명 및 메로페넴 43명; MITT 분석군)으로 한정되었다. 따라서, MRIB 하위군의 소견은 하위군 분석에 관한 최근의 EMA 지침에 기술된 것처럼 무작위 효과에 기인했을 수 있다(EMA 2014: EMA/CHMP/539146/2013). MRIB 하위군은 효과의 일관성을 파악하기 위해 RECLAIM 에서 조사한 총 14개의 인구학적 정보 및 질병 지표(45개의 개별 하위군으로 이어짐) 중 하나였다. 조사 결과 8개의 질병 특성 하위군에서 MRIB 하위군에서 관찰된 것과 동일하거나 더 나쁜 결과가 나타날 확률은 약 20%인 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, AstraZeneca는 전체 소견에 기여할 수 있는 사항을 파악하기 위해 무작위 효과 외에 다른 요인을 고려했다. 또한 신기능이 빠르게 호전되어 치료 과정 초기에 과소 투여할 경우 MRIB 하위군의 임상적 치료율에 기여할 수 있다는 결론을 내렸다. 이러한 결론은 다음 추론을 통해 뒷받침되었다.
  - RECLAIM에서 신장애에 대한 투여량 조절은 안정적 신기능에서 예측되는 PTA를 기반으로 하였다.
  - **MRIB 환자의 많은 비율에서 베이스라인 후 처음 72시간 내에 신기능이 호전되었다(즉, 베이스라인 시 신기능이 안정적이지 않았음).** 조기 cIAI 의 경우, 중증 감염에서 일반적으로 나타나는 저혈량증 및 체액 변화와 수술로 인한 일시적인 혈청 크레아티딘 상승으로 CrCl 추정치가 처음에 낮을 수 있다. RECLAIM MRIB 하위군에서, CrCl 추정치가 24시간 내에 30명(36%)의 환자에서 >50 mL/min으로 향상되었고, 이후 24시간에서 48시간 사이에 20명(24%)의 환자에서도 향상되었다. 72시간까지 68%의 환자에서 신기능이 개선되었다.
  - CrCl 추정치가 >50 mL/min 으로 향상된 MRIB 환자에서 **투여량이 CrCl 에 맞지 않는 기간이 불가피하게 존재했다(즉, 과소 투여).** RECLAIM에서 시험자에게 베이스라인 투여 권장량을 준수하고 시험약의 치료 투여량이 투여되도록 요법을 받는 동안 CrCl 추정치를 따르도록 지시했다. MRIB 군의 신기능이 역동적이고, CrCl이 임상 환경에서 간헐적으로 추정되며, CrCl 추정치가 종종 정확하지 않으므로, 투여량이 실제 신기능(알려지거나 알려지지 않음)과 일치하지 않는 기간이 불가피하게 존재하며, 새로운 CrCl 측정치에 따라 즉각 투여량 조절이 실시되는 경우에도 마찬가지이므로, CrCl 추정치가 향상되는 시점에 따라, 임상 결과에 영향을 미칠 수 있는 중요한 기간인 환자의 감염 초기에 과소 투여와 그에 따른 부적절한 CAZ-AVI 혈장 노출이 발생할 수 있었다.
  - PK 샘플 추출은 많은 MRIB 환자가 CrCl 향상을 보인 후 제3일에 실시되었다. PK 샘플 추출 시점에 CAZ-AVI + MTZ MRIB 하위군의 환자에서 부적절한 노출이 발생했다는 증거는 없었다. 세프타지딤과 아비박탐 모두에 대한 혈장 노출은 예상되는 대로였고 베이스라인 시 신기능이 정상이거나 경증 및 중등도의 신장애가 있는 환자에서 유사했다. 그러나, 많은 환자의 CrCl 이 >50 mL/min 으로 증가한 기간에는 PK 측정치를 얻을 수 없으므로, PK 자료로는 특정 MRIB 환자에서 CrCl 향상으로 인해 제3일 이전에 과소 투여가 있었는지 여부를 판단할 수 없었다.

· 두 치료군의 MRIB 환자에서 CrCl 추정치가 유사한 비율로 향상되었지만, 과소 노출의 위험이 더 크므로 과소 투여가 PTA 에 미치는 영향은 CAZAVI 로 치료받은 환자에서 더 클 것으로 예상되었다. 중등도 신장애가 있는 환자에 대한 CAZ-AVI 의 투여량 조절은 신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 환자에 대한 **총 투여량의 1/3이다**(즉, 1,000 mg q12h[2,000mg/day] 대 2,000 mg q8h[6,000 mg/day]). 메로페넴의 경우에는 2/3로 조절한다(즉, 1,000 mg q12h[2,000 mg/day] 대 1,000 mg q8h[3,000 mg/day]). PK/PD 모델링 및 PTA 시뮬레이션에서는 중등도 신장애에 맞게 조절된 투여량의 메로페넴을 투여받은 환자에 비해 중등도 신장애에 맞게 조절된 투여량의 CAZ-AVI 를 투여받았고 CrCl 추정치가 >50mL/min 인 환자에서 PTA가 상당히 낮을 것으로 예상되었다(표 27 참조). 이를 통해 메로페넴 투여량 조절이 정확하지 않고 변화하는 신기능을 완화하는 "노출 여유"를 제공한다는 것을 알 수 있었다. CAZ-AVI 투여량 조절은 동일한 노출 여유를 제공하지 않았다.

표 **27** 중등도 신장애에 맞게 조절된 **CAZ-AVI** 또는 메로페넴 투여량을 투여받는 **CrCl >80 mL/min** 환자에 대해 예측된 **PTA**

Patient80 actual renal function	**Treatment/dose (RECLAIM dose adjustments for moderate renal impairment)**	**CAZ-AVI PTA (%) by MIC[a]**		**Meropenem PTA (%) by MIC[b]**	
		4 mg/L	**8 mg/L**	**1 mg/L**	**2 mg/L**
Normal function (CrCl >80mL/min)	ceftazidime 1000 mg/ avibactam 250 mg q12h	26	13.5		
	meropenem 1000 mg q12h			68	41

[a] PTA simulations performed for a proposed CAZ-AVI breakpoint of 8 mg/L and 1-fold lower dilution for PK/PD target of 50% *f*T>MIC for CAZ-AVI MIC of 8 mg/L (for ceftazidime) and 50% *f*T>C_T of 1 mg/L (for avibactam), and for meropenem PK/PD target of 40% *f*T>MIC.
[b] PTA comparisons made with breakpoint for meropenem and 1-fold lower dilution.
CAZ-AVI ceftazidime-avibactam; CrCl creatinine clearance; C_T threshold concentration; MIC minimum inhibitory concentration; PD pharmacodynamic; PK pharmacokinetic; PTA probability of target attainment; q12h every 12 h.
Source: Data on file.

그림 3 에서는 원래의 3 상 투여량(1,000 mg 세프타지딤 + 250 mg 아비박탐, q12h)과 왼쪽 패널과 오른쪽 패널에서 각각 경증 신장애가 있는 환자와 신기능이 정상인 환자에게 적용된 중등도 신장애가 있는 환자에 맞게 개정된 투여량(1,000 mg 세프타지딤 + 250 mg 아비박탐, q8h)을 비교하여 시뮬레이션한 5,000 명의 cIAI 환자에 대한 CAZ-AVI MIC 의 함수로 공동 PTA를 구하였다. 장내세균에 대한 2013 CAZAVI 조사 시험(모든 지역)에서 나온 MIC 도수분포도 비교를 위해 PTA-MIC 플롯 내에서 중첩되었다. 중등도 신장애가 있는 환자에 대한 개정된 투여량은 MRIB에서 경증 신장애로 신기능이 빠르게 변화하는 경우 2013 조사 시험의 장내세균 병원균을 99% 포함하기 위해 PTA가 100%가 된다(그림 3 왼쪽 패널 참조). 개정된 투여량은 MRIB에서 정상으로 신기능이 빠르게 변화하는 경우 2013 조사 시험의 장내세균 병원균을 87% 포함하기 위해 PTA가 80%가 된다(그림 3 오른쪽 패널 참조).

그림 **3** 경증 신장애가 있는 환자와 신기능이 정상인 환자에서 원래의 **3** 상 **MRIB** 투여량 및 개정된 **MRIB** 투여량과 **PTA** 비교

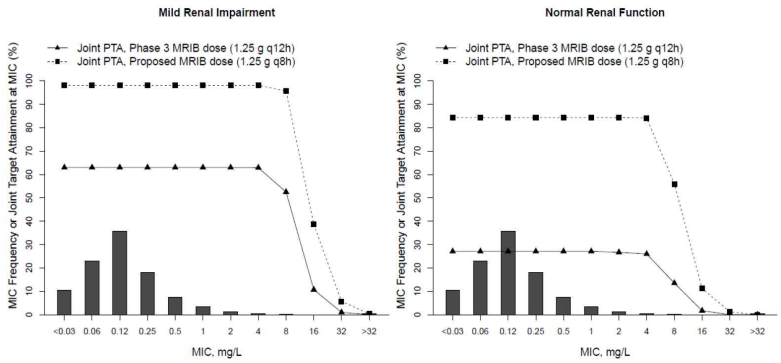


표 28 신장애 환자에 대한 CAZ-AVI 권장용량

Estimated CrCL (mL/min)[a]	Recommended dose regimen	Infusion time (duration)	Frequency of dosing (hourly)[b]
50 to 31	1000 mg ceftazidime/ 250 mg avibactam	2 h	8
30 to 16	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	12
15 to 6	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	24
<6	750 mg ceftazidime/ 187.5 mg avibactam	2 h	48

a CrCl was calculated using the Cockcroft-Gault formula.
b In some patients, especially in the early course of their infection, the estimated CrCl from serum creatinine could change quickly.
CAZ-AVI Ceftazidime-avibactam; CrCl Creatinine clearance.

RECAPTURE 의 신장애 하위군 분석 및 RECLAIM3은 MRIB 환자에서의 반응률이 높고 두 치료군에서 유사하다는 사실에 기반하여 신장애가 있는 환자에서 CAZ-AVI 의 유효성에 생리적 문제가 없다는 것을 입증하였다. 그러나, RECLAIM 에서 MRIB 하위군에 대한 소견을 통해 신장애가 있는 환자에서 과소 투여에 따른 잠재적 문제로 표 28에 기술된 투여방법으로 해결할 수 없는 문제를 규명했다.

- MRIB 에서 TOC 시점의 임상적 치료율(RECLAIM3): MITT, mMITT 및 TOC 시점의 CE 분석군에서 MRIB(CrCl 추정치 30~50 mL/min) 환자에 대한 TOC 시점의 임상 반응은 MITT 분석군의 경우, 중등도 신장애가 있는 환자의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군(n=13)에서는 92.3%였고 메로페넴군(n=16)에서는 81.3%였다(11.1% 차이, 95% CI: -18.42, 37.72). mMITT 분석군의 경우, MRIB 환자의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군(n=12)에서는 91.7%였고 메로페넴군(n=12)에서는 81.8%였다.(9.8% 차이, 95% CI: -21.91, 42.13). TOC 시점의 CE 분석군의 경우, MRIB 환자의 임상적 치료율이 CAZ-AVI + MTZ 군(n=11)에서는 90.9%였고 메로페넴군(n=11)에서는 91.7%였다(-0.8% 차이, 95% CI: -31.96, 29.06)
- 베이스라인 진단별 TOC 시점의 임상적 치료율(RECLAIM 및 RECLAIM3):

표 29 이전 항생제 하위군별 TOC 시점의 임상적 치료율(RECLAIM MITT 분석군)

	Number of patients						
	CAZ-AVI + MTZ (N=520)			Meropenem (N=523)			Comparison between groups
Subgroup	Cure rate (%)	Number of clinical cures	n	Cure rate (%)	Number of clinical cures	n	Difference[a] (95% CI)[b]
All patients	82.5	429	520	84.9	444	523	-2.4 (-6.90, 2.10)
Prior systemic antibiotics use in the previous 72 h[c]							
Yes	76.5	248	324	80.6	262	325	-4.1 (-10.40, 2.26)
≤4.1	76.3	225	295	81.6	240	294	-5.4 (-11.95, 1.24)
>24 h	79.3	23	29	71.0	22	31	8.3 (-14.13, 29.93)
No	92.3	181	196	91.9	182	198	0.4 (-5.10, 5.97)

- 이전 항생제 하위군별 TOC 시점의 임상적 치료율: RECLAIM 만

그림 4 베이스라인 질병 특성별 TOC 시점의 임상적 치료율 차이: RECLAIM(MITT 분석군)

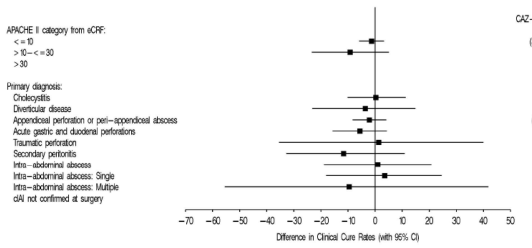
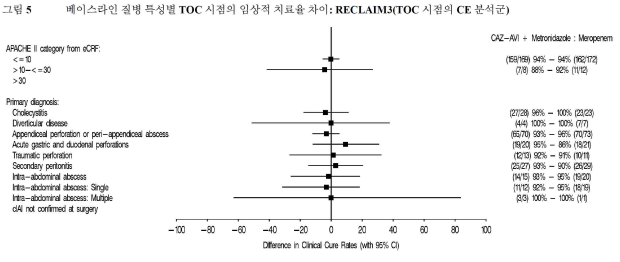


그림 5 베이스라인 질병 특성별 TOC 시점의 임상적 치료율 차이: RECLAIM3(TOC 시점의 CE 분석군)



- 균혈증 환자에서 TOC 시점의 임상적 치료율(RECLAIM만): 임상 유효성은 균혈증 환자를 포함한 환자의 cIAI 치료에서 CAZ-AVI + MTZ에 대해 입증되었다. 베이스라인 시 균혈증이 있는 35 명의 환자(mMITT 분석군) 중 CAZAVI + MTZ 군에서 16명(76.2%)이 임상적 치료를 보였고, 메로페넴군에서 10명(71.4%) 임상적 치료를 보였다(차이에 대한 95% CI: -23.91, 35.67)

③ Study 202 분석

- 반응률은 APACHE Ⅱ 점수, 감염 부위, 균혈증 유무, 연령 증 중요한 하위군 전반에서 일치했다.

[cUTI]

1) 시험모집단

- RECAPTURE에는 cUTI와 그람음성 병원균이 있는 환자가 포함되었고 REPRISE에는 CAZ-내성 그람음성 병원균에 의해 야기된 cUTI 환자와 cIAI 환자가 포함되었다. RECAPTURE 및 REPRISE의 환자 모집단은 대략적으로 유사했고 여기에는 cUTI에 대한 임상시험의 표적 모집단이 반영되었다. 두 시험에서 모집단 간 차이에는 급성 신우신염 환자의 비율이 RECAPTURE에서 더 높았고, CAZ-내성 병원균이 있는 환자의 비율이 REPRISE에서 더 높았다는 것이다.
- 분석모집단:
  - **미생물학적으로 조정된 치료 의향 분석군(mMITT)**: RECAPTURE의 조정된 치료 의향(mMITT) 분석군에는 **cUTI를 확진**받았고 ≥10^5 CFU/mL인 그람음성 병원균으로 정의된 양성 시험 참가 소변 배양이 있으며 집락 수에 관계없이 시험 참가 소변 배양에서 규명된 미생물 종이 2개 미만인 모든 환자가 포함되었다. ≥10^5 CFU/mL인 그람양성 병원균 또는 일반적으로 두 시험약 모두에 반응할 것으로 예상되지 않는 세균 종(예: 아시네토박터, 스테노트로포모나스)이 있는 환자는 모두 제외되었다. REPRISE의 cUTI mMITT 분석군에는 시험에 적격한 배양에 CAZ-내성 그람음성 병원균이 있는 cUTI 진단을 받은 환자와 시험 요법을 최소 1회 이상 받은 환자가 모두 포함되었다. **RECAPTURE 연구에서 mMITT군은 총 810명으로, CAZ-AVI군은 393명(76.2%), 도리페넴군은 417명(80.7%)였다. REPRISE 연구에서 mMITT군은 총 281명으로, CAZ-AVI군은 144명(94.1%), BAT군은 137명(89.5%)이었다.** REPRISE에 비해 RECAPTURE에서 더 큰 비율의 환자가 mMITT 분석군에서 제외되었다. RECAPTURE에서, 223명 환자의 제외사유는 베이스라인 소변 배양에 ≥10^5 CFU/mL인 그람음성 병원균이 없기 때문이었고, 이는 도리페넴군(93명[18.0%])보다 CAZ-AVI군(114명[22.1%])에서 더 빈번하게 발생했다. REPRISE에서, 25명의 cUTI 환자가 모두 베이스라인 병원균 적합성 기준을 충족하지 않아서 제외되었고, 이는 CAZAVI군(9명[5.9%])보다 BAT군(16명[10.5%])에서 더 빈번하게 발생했다. 또한 CAZ-AVI군에서 1명의 환자가 치료를 받지 않아서 제외되었다.
  - **ME 분석군**: 미생물학적으로 평가 가능한 분석군, mMITT 분석군에 포함된 환자 중 두 IV 시험용법에 대해 감수성을 보인 베이스라인 그람음성 호기성 요로병원균이 1개, 많으면 2개이고, 48시간 이상동안 요법을 받았거나(투여일동안 예정된 IV 약물을 80% 이상 투여받음), AE로 인해 요법을 중단하기 전 48시간 미만동안 요법을 받은 모든 환자가 포함되었다. 또한 추가기준으로, 계획서 위반이 없고, EOT(IV) 또는 TOC 방문시 받은 미생물학적 평가(정량적 소변배양 포함)에서 불학실 이외의 미생물학적 반응을 보여야 하며, 특정 상태를 제외하고 이 감염에 대해 시험 요법을 시작하기 전에 이전 항생제를 투여받지 않았어야 하고, 베이스라인 배양 시점과 EOT(IV) 또는 TOC 배양 시점 사이의 스크리닝 시 수집된 베이스라인 요로병원균에 대해 잠재적 활성이 있는 항생제 요법을 받지 않았어야 하며, 무작위배정 전 48시간 이내에 시험 참가 소변 배양을 채취했어야 한다. RECAPTURE에서 LFU 방문 시 ME 분석군에는 TOC 방문 시 ME 분석군에 포함된 환자 중 LFU 방문 시 받은 미생물학적 평가에서 불확실 이외에 미생물학적 반응을 보였고, TOC 방문 이후 교란인자가 없었으며, TOC 소변 배양이 채취된 후 재개하는 경구용 항생제 예방 요법을 제외하고 TOC 방문 이후 베이스라인 요로병원균에 대해 잠재적 활성이 있는 항생제 요법을 받지 않은 모든 환자가 포함되었다. RECAPTURE에서 TOC 시점에 603명의 환자가 확장ME 분석군에 포함되었고(CAZ-AVI 292명(56.6%), 도리페넴군 298명(57.6%)), REPRISE에 대한 ME 분석군은 정의되지 않았다.
  - **임상적으로 평가 가능한 분석군(CE)**: EOT(IV) 및 TOC 방문 시 CE 분석군에는 mMITT 분석군에 포함된 환자 중 ≥48시간 동안 요법을 받았거나(투여일 동안 예정된 IV 약물을 80% 이상 투여받음) AE로

인해 치료를 중단하기 전 <48시간 동안 요법을 받았고, 유효성 평가에 영향을 미치는 중요한 임상시험 계획서 위반이 없었으며, 시험자가 판단한 결과 평가가 임상적 치료 또는 실패였고(불확실 아님), 환자가 항생제 요법을 한 번만 받았고 특정 상태를 갖는 것으로 나타난 경우가 아니라면 이 감염에 대해 시험 요법을 시작하기 전에 이전 항생제를 투여받지 않았고, 베이스라인 배양 시점과 EOT(IV) 또는 TOC 배양 시점 사이의 스크리닝 시 채취된 베이스라인 요로병원균에 대해 잠재적 활성이 있는 항생제 요법을 받지 않았고, 무작위배정 전 48시간 이내에 시험 참가 소변 배양을 채취한 모든 환자가 포함되었다. **TOC 시점에 총 627명(60.7%) 환자가 포함되었다.(CAZ-AVI군 297명(57.6%), 도리페넴군 330명(63.8%))** TOC 시점의 CE 분석군에서 제외된 406명(39.3%)의 환자의 제외사유는 mMITT 기준 미충족(223명[21.6%]) 및 임상시험 계획서에 정의된 TOC 기간을 벗어나 실시된 평가(150명[14.5%])였다. EOT(IV) 방문과 LFU 방문 시에도 유사한 결과가 관찰되었다.

2) 환자 및 노출 상태

총 1,339명의 cUTI 환자가 RECAPTURE 및 REPRISE에서 치료를 받도록 무작위 배정되었다. 대부분의 환자가 IV 치료를 받았다.(RECAPTURE: CAZ-AVI군 511명[99.0%], 도리페넴군 509명[98.5%], REPRISE: CAZ-AVI군 152명[99.3%] 및 BAT군 153명[100.0%]). **IV 치료를 완료한 후 경구용 단계적 감소 치료를 받은 RECAPTURE 환자는 CAZ-AVI군 295명(57.2%), 도리페넴군293명(56.7%)이었다.** 치료 중단은 두 시험에서 CAZ-AVI군과 대조약군 간에 유사하게 나타났다. REPRISE에 비해 RECAPTURE에서 더 많은 환자가 시험 치료를 중단했다. 시험 치료를 영구 중단한 RECAPTURE 환자가 치료를 중단한 가장 일반적인 이유는 '임상시험 중인 상태 호전' (CAZ-AVI군 9명[1.7%], 도리페넴군 11명[2.1%]) 및 '환자 결정' (CAZ-AVI군 8명[1.6%], 도리페넴군 9명[1.7%])이었다. REPRISE에서, 치료를 중단한 가장 일반적인 이유는 '환자 결정' 이었다(CAZ-AVI군 1명[0.7%], BAT군 2명[1.3%]). 대부분의 환자가 TOC 방문까지 시험을 완료했다(RECAPTURE: CAZ-AVI군 490명[95.0%], 도리페넴군 492명[95.2%]), REPRISE: CAZAVI군 145명[94.8%], BAT군 150명[98.0%]). 두 치료군 간 환자 참여상태 범주에서는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다. REPRISE에서, 시험을 중단한 환자의 수에서 약간의 불균형이 있었는데(CAZAVI군 10명[6.5%], BAT군 5명[3.3%]), 이는 주로 환자의 추적관찰 실패 때문이었다(CAZ-AVI군 4명[2.6%], BAT군 없음)

인구학적 특성

두 시험의 mMITT 분석군에서 대부분의 환자가 **백인**이었다. **RECAPTURE에서는 여성의 비율이 남성보다 높았지만**, REPRISE의 cUTI 환자에서는 남성의 비율이 여성보다 높았다. RECAPTURE 환자의 평균 연령은 REPRISE의 cUTI 환자의 평균연령보다 더 낮았다. 기타 특성은 **시험 간에 유사**했고 시험 내에서 **치료군 간에 고르게** 나타났다. 인구학적 정보 및 주요 베이스라인 특성은 mMITT 분석군과 안전성 분석군의 경우 RECAPTURE에서 유사했고 mMITT 분석군과 TOC 시점의 확장 ME 분석군의 경우 REPRISE의 cUTI 환자에서 유사했다.

질병 특성

RECAPTURE의 mMITT 분석군에서 급성 신우신염이 있는 환자의 비율(CAZAVI군 287명[73.0%], 도리페넴군 296명[71.0%])이 REPRISE의 mMITT 분석군에서 급성 신우신염이 있는 cUTI 환자의 비율(CAZAVI군 57명[39.6%], BAT군 70명[51.1%])보다 **더 높았다.** REPRISE의 mMITT 분석군에서 CAZ-AVI군에 비해 BAT군에서 급성 신우신염이 있는 cUTI 환자가 더 많았다. RECAPTURE의 mMITT 분석군에 비해 **REPRISE의** mMITT 분석군에서 **중등도 또는 중증 신장애가 있는 cUTI 환자의 비율이 더 높았다.** 두 시험 모두 베이스라인 시 **균혈증이 있는 환자의 수는 적었**다(RECAPTURE: CAZ-AVI군 38명[9.7%], 도리페넴군 33명[7.9%], REPRISE: CAZ-AVI군 4명[2.8%], BAT군 6명[4.4%]). 베이스라인 시 질병 특성은 RECAPTURE의 mMITT 분석군과 안전성 분석군 간에 유사했고 REPRISE의 TOC 시점의 확장 ME 분석군과 mMITT 분석군 간에도 유사했다.

이전 및 병용 항균제

이전 항생제 사용	병용 항생제 사용

표 21 이전 전신 항생제 요법을 받은 환자(RECAPTURE 및 REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

	Number (%) of patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZAVI-(N=393)	Doripenem (N=417)	CAZAVI-(N=144)	BAT (N=137)
Prior antibiotics use				
Yes	28 (7.1)	27 (6.5)	72 (50.0)	63 (46.0)
No	365 (92.9)	390 (93.5)	72 (50.0)	74 (54.0)

Prior systemic antibiotics included any systemic antibiotic taken in the 2 weeks prior to randomization. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization.
Percentages are based on the total number of patients in the entry diagnosis category within treatment group (N).
BAT Best available therapy; CAZAVI Ceftazidime-avibactam; CSR Clinical Study Report; cUTI Complicated urinary tract infection; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; N Number of patients in treatment group.
Source: RECAPTURE CSR Table 11.1.10.2.2 and REPRISE CSR Table 11.1.10.1.2.2

- 이전 항생제 사용 환자 비율은 유사
- RECAPTUREL: CAZ-AVI군 28명(7.1%), 도리페넴군 27명(6.5%), 이전에 가장 많이 사용된 항생제는 아목시실린+클라불란산(8명, 1.0%), 시프로플록사신(8명), 세프트리악손(8명) 및 세프트리악손나트륨(6명, 0.7%)
- REPRISE: CAZ-AVI군 72명(50.0%), BAT군 63명(46.0%), 이전 항생제 요법에 실패한 환자 비율은 BAT군이 더 높았다(BAT군 12명(8.8%), CAZ-AVI군 7명(4.9%)). 이전에 가장 많이 사용된 항생제는 시프로플록사신으로 CAZ-AVI군 25명(17.4%), BAT군 19명(13.9%)

표 22 병용 전신 항생제(RECAPTURE 및 REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

	Number (%) of patients			
	RECAPTURE		REPRISE	
	CAZAVI-(N=393)	Doripenem (N=417)	CAZAVI-(N=144)	BAT (N=137)
Patients receiving no concomitant systemic antibiotic medication[a]	355 (90.3)	379 (90.9)	130 (90.3)	117 (85.4)
Patients receiving concomitant systemic antibiotic medication[a]	38 (9.7)	38 (9.1)	14 (9.7)	20 (14.6)

[a] Percentages are based on the total number of patients in treatment group within entry diagnosis category (N).
Patients may have received more than 1 concomitant antibiotic and may have been in more than 1 category. A patient taking the same medication multiple times was only counted once. An antibiotic medication could have been both prior and concomitant if taken before and after randomization. Only antibacterials were summarized here, see other concomitant medications for antifungals, antivirals, and antiparasitics.
BAT Best available therapy; CAZAVI Ceftazidime-avibactam; -CSR Clinical Study Report; cUTI Complicated urinary tract infection; mMITT Microbiological modified intent-to-treat; N Number of patients in treatment group.
Source: RECAPTURE CSR Table 11.1.11.2.2 and REPRISE CSR Table 11.1.11.2.2.

- 전반적으로 병용 항생제 사용 비율은 낮았고 (RECAPTURE <10%, REPRISE CAZ-AVI군 9.7%, BAT군 14.6%), 각 시험 치료군 전반에 고르게 나타났다.
- RECAPTURE 시험에서 시험약 실패 이외의 사유로 병용 항생제 투여를 받은 환자는 ME 분석군과 CE 분석군에서 제외되었고, 도리페넴군보다 CAZ-AVI에서 더 많았다.

시험약 실패 이외의 사유로 병용 항생제 투여		
	CAZ-AVI	도리페넴
ME군 제외	16명(42.1%)	9명(23.7%)
CE군 제외	14명(36.8%)	5명(13.2%)
시험약 실패 사유로 병용 항생제 투여		
	CAZ-AVI	도리페넴
ME군 제외	17명(44.7%)	27명(71.1%)
CE군 제외	19명(50.0%)	31명(81.6%)

- REPRISE mMITT분석군에서 14명이 cUTI 이외 감염 치료를 위해 전신 그람음성 항생제 추가로 투여받았고, 제외됨. 7명의 cUTI 환자는 그람 음성을 포함하지 않는 병용 항생제(반코마이신, 리네졸리드, 답토마이신)을 투여받았다.

치료순응도

- RECAPTURE 연구의 IV 치료 순응도는 두 군간 고르게 나타났으며, CAZ-AVI군 100.0% 환자와 도리페넴군 100.0% 환자가 시험치료에 대해 최소 80.0% 순응도를 달성했다. 순응도가 120.0% 이상인 환자는 각 군에서 5명이었다. 경구 전환 환자에 대한 치료순응도도 두 치료군간 유사하였다. 순응도가 >120.0%인 환자의 비율은 치료군 전반에서 고르게 나타났다(6.8% 및 7.8%).
- REPRISE 연구의 치료 순응도는 CAZ-AVI를 투여받은 환자에 대해서만 계산되었고, 1명의 환자가 80.0% 미만의 순응도를 보였다(73.91%).

RECAPTURE: 임상증상 개선 후 경구용 시프로플록사신 전환

- 5일간 IV 요법을 받은 후 허용되었고, 총 588명(56.9%) 환자가 경구 요법으로 전환
- 임상 환경에서 선택된 경구용 약물은 배약 및 감수성 검사결과에 따라 달랐고, 유효성 자료 분석의 교란 인자를 줄이기 위해 1개 선호하는 경구투여 옵션과 1개의 대체 경구투여 옵션으로 제한
- 선호하는 경구투여 옵션은 500mg 시프로플록사신 BID로 투여하는 것으로 495명(47.9%) 환자에서 투여되었고, 플루오로퀴놀론 내성 병원균이 있는 경우 대체 옵션으로 경구용 설파메톡사졸/트리메토프림 800/1600mg을 BID로 투여하는 것으로 74명(7.2%)의 환자에서 투여되었다.
- 그 외의 경우 모니터요원과 논의해야 했고, 20명(1.9%)이 여기 해당하였다.

REPRISE: BAT요법

- 대부분의 환자가 카베페넴 항생제, 주로 이미페넴 및 메로페넴을 투여(약 97%)
- 시험자가 결정한 BAT 투여방법은 치료기준과 현지 라벨 권고에 적합하였다.

베이스라인 미생물학적 평가

- 대부분 단일 미생물 감염(RECAPTURE 98.9%, REPRISE 96.1%)
- 규명된 대부분의 요로병원균은 장내세균과에 해당했다. 그중 가장 일반적인 것은 폐렴간균과 대장균이었고, 가장 빈번하게 보고된 다른 그람음성 병원균은 녹농균이었다.
- 베이스라인 혈액에서 규명된 병원균의 경우, 요로병원균과 유사한 양상을 나타냈다.

베이스라인 그람음성균의 CAZ-AVI 감수성 프로파일

- CAZ-AVI MIC가 ≤8 mg/L인 병원균은 잠정적으로 CAZ-AVI에 대해 감수성을 보이는 것으로 분류
- RECAPTURE mMITT 분석군에서 모든 장내세균 분리주(n=772)에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 ≤0.008 μg/mL부터 >256 μg/mL까지였고 90% 분리주의 성장을 억제하는데 필요한 MIC(MIC90)는 0.5 μg/mL였다.
- REPRISE의 mMITT 분석군에서 cUTI 환자에서 분리된 모든 장내세균 분리주(n=266)에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 두 치료군에서 ≤0.008 μg/mL부터 >256 μg/mL까지였다.

3) 유효성

- **임상적 반응 정의**

RECAPTURE

표 6 EOT(IV), TOC 및 LFU 방문 시 시험자가 판단한 임상 반응의 정의(RECAPTURE)

Clinical response	Definition
Clinical cure	All or most pretherapy signs and symptoms of the index infection had improved or resolved such that no additional antibiotics[a] were required
Clinical failure	Patients who met any one of the criteria below were considered as failure: • Death related to cUTI prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively • No apparent response to treatment; persistence or progression of most or all pretherapy signs and symptoms or use of additional antibiotics[a] for the current infection • Patient previously met criteria for failure (not applicable for the EOT [IV] Visit)
Indeterminate	Study data were not available for evaluation of efficacy for any reason, including the following: • Patient lost to followup or assessment not undertaken such that a determination of clinical response could not be made -at either the EOT (IV), TOC, or LFU Visit • Death prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively, where cUTI was clearly noncontributory • Circumstances that precluded classification as a cure or failure

[a] Additional antibiotics did not include the protocolallowed oral study therapy options (ciprofloxacin or sulfamethoxazole/trimethoprim) or agents with narrow-spectrum Gram-positive coverage (ie, antibiotics without Gram--negative coverage [eg, linezolid or vancomycin]).
cUTI Complicated urinary tract infection; EOT (IV) End of Intravenous Therapy; LFU Late FollowUp; TOC Test--ofcure.-

REPRISE

표 10 임상 반응 범주 정의 – cUTI 환자(REPRISE)

Response	Definition
At EOT, TOC, FU1, and FU2	
Cure	Complete resolution or significant improvement of signs and symptoms of the index infection such that no further antibacterial therapy (other than those allowed per protocol) is necessary
Failure	Death related to the index infection[a] Received treatment with additional antibiotics (other than those allowed per protocol) for ongoing symptoms of index infection (including patients prematurely discontinued from study therapy due to an AE who require additional antibiotics for the index infection) Previously met criteria for failure (not applicable for EOT)
Indeterminate	Study data are not available for evaluation of efficacy for any reason, including: • Lost to follow-up or assessment not undertaken such that a determination of clinical response cannot be made • Death in which the index infection is clearly noncontributory- • Circumstances that preclude classification as a cure or failure

[a] Of note: deaths were not included in the definition of failure for Study 2001.
AE Adverse event; cUTI Complicated urinary tract infection; EOT End of Treatment; FU1 Follow-up 1; FU2 Follow-up 2; TOC Test-of-cure.

RECAPTURE

표 7 제5일에 환자가 보고한 증상성 반응의 정의(RECAPTURE)

Symptomatic response	Definition
Symptomatic resolution	Sufficient data was available to confirm symptomatic resolution based on all of the following baseline cUTIspecific symptoms having resolved or returned to premorbid state (frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain) and having resolution or improvement in flank pain-[a].
Symptom persistence	Confirmed persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain and there was worsening or lack of improvement in flank pain; or death related to cUTI on or before Day 5.
Indeterminate	Circumstances that precluded assessment of symptom persistence[b] or symptomatic resolution; or Day 5 DPSAQ was not administered for reason other than death related to cUTI.

[a] For improvement of flank pain refer to Section 3.2.8 of the US SAP in Appendix 12.1.9 for details.
[b] If sufficient data were available to confirm persistence of at least 1 symptom (ie, nonresolution or not having returned to premorbid state) of frequency, urgency, dysuria, and suprapubic pain; or there was worsening or lack of improvement in flank pain, the response was symptom persistence.
cUTI Complicated urinary tract infection; DPSAQ Daily Patient Symptom Assessment Questionnaire; SAP Statistical analysis plan; US United States.

- **미생물학적 반응 정의**

RECAPTURE

표 4 미생물학적 반응 범주 정의 – **cUTI 환자(RECAPTURE)**

Microbiological response	Definition
Eradication	A urine culture taken within 48 hours prior to randomization and compared with the culture from the EOT (IV) Visit or compared with the culture from TOC or LFU showed that the urine culture obtained at the relevant visit demonstrated $<10^4$ CFU/mL of the original uropathogen, and the patient was not bacteremic (if the patient was bacteremic [ie, having the same pathogen identified in both urine and blood] at screening, the bacteremia had resolved).
Persistence	A uropathogen present at screening grew at $\geq 10^4$ CFU/mL at EOT (IV), TOC, or LFU. Death related to cUTI prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively.
Persistence with increasing MIC	A urine culture taken after at least 2 full days of treatment grew $\geq 10^4$ CFU/mL of an original uropathogen species and displayed ≥4fold higher MIC to study therapy after treatment with IV study therapy at EOT (IV), TOC, or LFU, respectively.-
Indeterminate	Study data were not available for evaluation of efficacy, for any reason including the following: Patient was lost to followup or an assessment was not undertaken such that no urine culture was obtained (or culture results could not be interpreted for any reason) at either the EOT (IV), TOC, or LFU Visit- Death prior to EOT (IV), TOC, or LFU, respectively, where cUTI was clearly noncontributory Circumstances that precluded classification as an eradication, persistence, or persistence with increasing MIC Patient had no baseline culture

CFU Colony-forming unit; cUTI Complicated urinary tract infection; EOT (IV) End of Intravenous Therapy; IV Intravenous; LFU Late FollowUp; MIC Minimum inhibitory concentration; TOC Test-of-cure.-

REPRISE

표 11 미생물학적 반응 범주 정의 – **cUTI 환자(REPRISE)**

Response	Definition
At EOT, TOC, FU1, and FU2	
Eradication	Urine quantification $<10^4$ CFU/mL of causative pathogen from an appropriately obtained specimen; if the patient was bacteremic at Screening, the bacteremia has also resolved
Persistence	Causative organism is still present at or beyond EOT at $\geq 10^4$ CFU/mL
Persistence with increasing MIC	Continued presence of the causative organism originally susceptible to study therapy in a culture obtained after at least 2 full days of treatment displays a ≥4fold higher MIC to study therapy after treatment with study therapy; this culture must also demonstrate $\geq 10\text{-}^4$ CFU/mL
Indeterminate	• Lost to follow-up such that a determination of microbiological response cannot be made • Death in which the index infection is clearly noncontributory- • Circumstances that preclude classification as eradication, presumed eradication, persistence, persistence with increasing MIC, and presumed persistence

CFU Colony-forming unit; EOT End of Treatment; FU1 Follow-up 1; FU2 Follow-up 2; MIC Minimum inhibitory concentration; TOC Test-of-cure.

- **1차 유효성**

mMITT 분석군에서 TOC 방문 시 우세한 환자당 미생물학적 반응을 보인 환자의 비율은 CAZ-AVI군에서 77.4%, 도리페넴군에서 71.0%였고, 치료율 차이는 6.4%(95% CI: 0.33, 12.36)이었고, 통계적 비열등성 및 우월성을 입증하였다.

표 26 TOC 시점의 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

	Number (%) of patients		Comparison between groups
Perpatient microbiological response-	CAZAVI- (N=393)	Doripenem (N=417)	Difference[a] (%) (95% CI[b])
Favorable	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)
Unfavorable	58 (14.8)	83 (19.9)	
Indeterminate	31 (7.9)	38 (9.1)	

- mMITT군에서 방문별 병원균당 미생물학적 반응 및 임상 반응

<베이스라인 병원균별 미생물학적 반응>

표 27 베이스라인 병원균별 TOC 시점의 병원균당 미생물학적 반응(RECAPTURE 및 REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled analysis	
	CAZAVI-[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZAVI - (N=144)	BAT (N=137)	CAZAVI-[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline pathogen	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)	(Number of favorable responses/n) Fav response rate (%)
Enterobacteriaceae	(299/382) 78.3	(281/398) 70.6	(113/136) 83.1	(96/151) 63.6	(412/518) 79.5	(377/549) 68.7
Citrobacter freundii complex	(4/4) 100.0	(1/2) 50.0	(2/3) 66.7	(0/3) 0	(6/7) 85.7	(1/5) 20.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(6/11) 54.5	(9/13) 69.2	(5/8) 62.5	(5/6) 83.3	(11/19) 57.9	(14/19) 73.7
Escherichia coli	(229/292) 78.4	(220/306) 71.9	(52/59) 88.1	(40/58) 69.0	(281/351) 80.1	(260/364) 71.4
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/2) 50.0	(5/6) 83.3	(2/3) 66.7
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(33/44) 75.0	(35/56) 62.5	(46/55) 83.6	(44/66) 66.7	(79/99) 79.8	(79/122) 64.8
Morganella morganii	(4/4) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(5/5) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(16/17) 94.1	(9/13) 69.2	(2/5) 40.0	(0/4) 0	(18/22) 81.8	(9/17) 52.9
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/0)	(0/1) 0.0
Proteus vularis group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100
Providencia rettgeri	(0/1) 0	(0/1) 0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(0/1) 0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/1) 0
Raoultella terrigena	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(1/2) 50.0	(1/1) 100.0	(3/4) 75.0
Gramnegative pathogens other than - *Enterobacteriaceae*	(12/18) 66.7	(16/21) 76.2	(12/16) 75.0	(3/9) 33.3	(24/34) 70.6	(19/30) 63.3
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(12/18) 66.7	(15/20) 75.0	(11/15) 73.3	(3/9) 33.3	(23/33) 69.7	(18/29) 62.1

<베이스라인 병원균별 병원균당 임상 반응>

표 28 베이스라인 그람음성 병원균별 TOC 시점의 병원균당 임상 반응(RECAPTURE 및 REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

	RECAPTURE		REPRISE		Pooled analysis	
	CAZAVI-[a] (N=393)	Doripenem[a] (N=417)	CAZAVI - (N=144)	BAT (N=137)	CAZAVI-[a] (N=537)	Comparator[a] (N=554)
Baseline pathogen	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)	(Number of clinical cures/n) Cure rate (%)
All	(355/393) 90.3	(377/417) 90.4	(132/144) 91.7	(129/137) 94.2	(487/537) 90.7	(506/554) 91.3
Enterobacteriaceae	(341/376) 90.7	(358/396) 90.4	(121/131) 92.4	(124/132) 93.9	(462/507) 91.1	(482/528) 91.3
Citrobacter freundii complex	(4/4) 100.0	(2/2) 100.0	(3/3) 100.0	(2/2) 100.0	(7/7) 100.0	(4/4) 100.0
Citrobacter koseri	(0/1) 0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/1) 0	(1/1) 100.0
Enterobacter aerogenes	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0
Enterobacter cloacae	(9/11) 81.8	(12/13) 92.3	(7/8) 87.5	(5/6) 83.3	(16/19) 84.2	(17/19) 89.5
Escherichia coli	(266/292) 91.1	(275/306) 89.9	(53/59) 89.8	(54/57) 94.7	(319/351) 90.9	(329/363) 90.6
Klebsiella oxytoca	(5/6) 83.3	(1/1) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(5/6) 83.3	(3/3) 100.0
Klebsiella ozaenae	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Klebsiella pneumoniae	(39/44) 88.6	(52/56) 92.9	(54/55) 98.2	(61/65) 93.8	(93/99) 93.9	(113/121) 93.4
Morganella morganii	(4/4) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(5/5) 100.0	(0/0)
Proteus mirabilis	(17/17) 100.0	(11/13) 84.6	(3/5) 60.0	(1/1) 100.0	(20/22) 90.9	(12/14) 85.7
Proteus rettgeri	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Proteus vulgaris group	(0/0)	(2/2) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(2/2) 100.0
Providencia rettgeri	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(1/1) 100.0
Providencia stuartii	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Raoultella terrigena	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0
Serratia marcescens	(1/1) 100.0	(2/2) 100.0	(0/0)	(2/2) 100.0	(1/1) 100.0	(4/4) 100.0
Gramnegative pathogens other than -*Enterobacteriaceae*	(15/18) 83.3	(19/21) 90.5	(13/15) 86.7	(5/5) 100.0	(28/33) 84.8	(24/26) 92.3
Burkholderia cepacia complex	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0
Ochrobactrum anthropi	(0/0)	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)	(1/1) 100.0	(0/0)
Pseudomonas aeruginosa	(15/18) 83.3	(18/20) 90.0	(12/14) 85.7	(5/5) 100.0	(27/32) 84.4	(23/25) 92.0

<방문별 환자당 미생물학적 반응: RECAPTURE>

표 29 예정된 평가별 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

Time point	Perpatient microbiological response -	Number (%) of patients CAZAVI- (N=393)	Number (%) of patients Doripenem (N=417)	Comparison between groups Difference[a] (95% CI)[b]
EOT (IV)	Favorable	374 (95.2)	395 (94.7)	0.4 (-2.70, 3.56)
	Unfavorable	1 (0.3)	3 (0.7)	
	Indeterminate	18 (4.6)	19 (4.6)	
TOC	Favorable	304 (77.4)	296 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)
	Unfavorable	58 (14.8)	83 (19.9)	
	Indeterminate	31 (7.9)	38 (9.1)	
LFU	Favorable	268 (68.2)	254 (60.9)	7.3 (0.68, 13.81)
	Unfavorable	83 (21.1)	125 (30.0)	
	Indeterminate	42 (10.7)	38 (9.1)	

표 30 예정된 평가별 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, 확장 ME 분석군)

Time point	Perpatient microbiological response -	Number (%) of patients CAZAVI-	Number (%) of patients Doripenem	Comparison between groups Difference[a] (95% CI)[b]
EOT (IV)		(N=336)	(N=371)	
	Favorable	335 (99.7)	369 (99.5)	0.2 (-1.17, 1.68)
	Unfavorable	1 (0.3)	2 (0.5)	
TOC		(N=292)	(N=311)	
	Favorable	243 (83.2)	236 (75.9)	7.3 (0.88, 13.74)
	Unfavorable	49 (16.8)	75 (24.1)	
LFU		(N=251)	(N=272)	
	Favorable	184 (73.3)	173 (63.6)	9.7 (1.72, 17.55)
	Unfavorable	67 (26.7)	99 (36.4)	

<방문별 환자당 미생물학적 반응: REPRISE>

표 31 TOC 시점의 환자당 미생물학적 반응(REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

Perpatient microbiological response-	Number (%) of patients CAZAVI- (N=144)	95% CI[a]	BAT (N=137)	95% CI[a]
Favorable[b]	118 (81.9)	(75.1, 87.6)	88 (64.2)	(56.0, 71.9)
Unfavorable	17 (11.8)		42 (30.7)	
Indeterminate	9 (6.3)		7 (5.1)	

<세프타지딤 내성 병원균 감염 환자에서 환자당 미생물학적 반응>

표 32 CAZ-내성 그람음성 병원균에 감염된 환자에서 예정된 평가별 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

Time point	Perpatient microbiological response -	Number (%) of patients CAZAVI- (N=75)	Number (%) of patients Doripenem (N=84)	Comparison between groups Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)	Favorable	69 (92.0)	78 (92.9)	-0.9 (-10.20, 7.95)
	Unfavorable	0	2 (2.4)	
	Indeterminate	6 (8.0)	4 (4.8)	
TOC	Favorable	47 (62.7)	51 (60.7)	2.0 (-13.18, 16.89)
	Unfavorable	19 (25.3)	27 (32.1)	
	Indeterminate	9 (12.0)	6 (7.1)	
LFU	Favorable	46 (61.3)	38 (45.2)	16.1 (0.50, 30.89)
	Unfavorable	20 (26.7)	42 (50.0)	
	Indeterminate	9 (12.0)	4 (4.8)	

표 33 CAZ-내성 그람음성 병원균에 감염된 환자에서 예정된 평가별 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, 확장 ME 분석군)

Time point	Perpatient microbiological response -	Number (%) of patients CAZAVI-	Number (%) of patients Doripenem	Comparison between groups Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)		(N=62)	(N=74)	
	Favorable	62 (100.0)	73 (98.6)	1.4 (-4.56, 7.30)
	Unfavorable	0	1 (1.4)	
TOC		(N=51)	(N=63)	
	Favorable	37 (72.5)	41 (65.1)	7.5 (-9.91, 24.01)
	Unfavorable	14 (27.5)	22 (34.9)	
LFU		(N=47)	(N=57)	
	Favorable	33 (70.2)	25 (43.9)	26.4 (7.17, 43.51)
	Unfavorable	14 (29.8)	32 (56.1)	

*세프타지딤 감수성

표 34 세프타지딤-감수성 그람음성 병원균에 감염된 환자에서 예정된 평가별 환자당 미생물학적 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

Time point	Perpatient microbiological response -	Number (%) of patients CAZAVI- (N=316)	Number (%) of patients Doripenem (N=326)	Comparison between groups Difference[a] % (95% CI[b])
EOT (IV)	Favorable	303 (95.9)	311 (95.4)	0.5 (-2.84, 3.82)
	Unfavorable	1 (0.3)	1 (0.3)	
	Indeterminate	12 (3.8)	14 (4.3)	
TOC	Favorable	256 (81.0)	238 (73.0)	8.0 (1.50, 14.48)
	Unfavorable	39 (12.3)	56 (17.2)	
	Indeterminate	21 (6.6)	32 (9.8)	
LFU	Favorable	221 (69.9)	209 (64.1)	5.8 (-1.46, 13.05)
	Unfavorable	63 (19.9)	83 (25.5)	
	Indeterminate	32 (10.1)	34 (10.4)	

<방문별 시험자가 판단한 임상반응>

표 35 방문별 시험자가 판단한 임상 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZAVI - (N=393)	Number (%) of patients: Doripenem (N=417)	Comparison between groups: Difference[a] (%) (95% CI[b])
EOT (IV)	Clinical cure	378 (96.2)	407 (97.6)	-1.4 (-4.07, 1.02)
	Clinical failure	5 (1.3)	5 (1.2)	
	Indeterminate	10 (2.5)	5 (1.2)	
TOC	Clinical cure	355 (90.3)	377 (90.4)	-0.1 (-4.23, 4.03)
	Clinical failure	11 (2.8)	24 (5.8)	
	Indeterminate	27 (6.9)	16 (3.8)	
LFU	Clinical cure	335 (85.2)	350 (83.9)	1.3 (-3.71, 6.30)
	Clinical failure	23 (5.9)	39 (9.4)	
	Indeterminate	35 (8.9)	28 (6.7)	

표 36 방문별 시험자가 판단한 임상 반응(RECAPTURE, CE 분석군)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZAVI -	Number (%) of patients: Doripenem	Comparison between groups: Difference[a] (%) (95% CI[b])
EOT (IV)		(N=350)	(N=391)	
	Clinical cure	336 (98.9)	387 (99.0)	-0.1 (-1.99, 1.61)
	Clinical failure	4 (1.1)	4 (1.0)	
TOC		(N=297)	(N=330)	
	Clinical cure	289 (97.3)	309 (93.6)	3.7 (0.41, 7.16)
	Clinical failure	8 (2.7)	21 (6.4)	
LFU		(N=254)	(N=287)	
	Clinical cure	235 (92.5)	254 (88.5)	4.0 (-1.00, 9.05)
	Clinical failure	19 (7.5)	33 (11.5)	

- REPRISE: 일차 유효성 변수 – mMITT군 방문별 임상 반응

- TOC 방문 시 mMITT 분석군의 cUTI 환자에서 임상적 치료율은 CAZ-AVI군 91.7%, BAT군 94.2%였고, 치료율은 두 군 모두에서 시간경과에 따라 감소했지만, 각 방문 시 80%이상으로 유지되었다.

표 37 방문별 임상 반응(REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZAVI- (N=144)	95% CI[a]	BAT (N=137)	95% CI[a]
EOT	Clinical cure	142 (98.6)	(95.6, 99.7)	136 (99.3)	(96.6, 99.9)
	Clinical failure	0		0	
	Indeterminate	2 (1.4)		1 (0.7)	
TOC	Clinical cure	132 (91.7)	(86.3, 95.4)	129 (94.2)	(89.3, 97.2)
	Clinical failure	2 (1.4)		2 (1.5)	
	Indeterminate	10 (6.9)		6 (4.4)	
FU1	Clinical cure	127 (88.2)	(82.2, 92.7)	121 (88.3)	(82.2, 92.9)
	Clinical failure	5 (3.5)		8 (5.8)	
	Indeterminate	12 (8.3)		8 (5.8)	
FU2	Sustained clinical cure	123 (85.4)	(79.0, 90.5)	118 (86.1)	(79.6, 91.1)
	Clinical failure (carried forward from the TOC Visit)	11 (7.6)		13 (9.5)	
	Indeterminate	10 (6.9)		6 (4.4)	

- 1차 유효성 평가변수에 대한 민감도분석: RECAPTURE

- mMITT 분석군에서 TOC 방문 시 환자당 미생물학적 반응은 계층화 요인을 조정했을 때 일차 유효성 결과와 일치했다.

- TOC 방문 시 불확실 환자당 미생물학적 반응을 mMITT 분석군에 대한 박멸로 취급할 경우, 결과는 일차 유효성 결과와 일치했다.

- 기타 유효성 변수

- CAZ-AVI MIC별 병원균당 미생물학적 반응: RECAPTURE 연구에서 미생물학적 반응 변화는 두 치료군에서 모두 관찰되었지만 경향성은 관찰되지 않았다. REPRISE 연구에서 CAZ-AVI에 대한 우세한 병원균당 미생물학적 반응은 대장균 요로병원균은 최대 8 ug/mL, 폐렴간균은 2 ug/mL이었다. 14명에서 분리된 녹농균은 CAZ-AIV MIC >8 ug/mL에서 우세한 미생물학적 반응이 나타났다.

- mMITT 군에서 새로 발생한 감염은 일반적이지 않았고, 두 시험의 모든 환자 중 균교대증 1건 발생

- 치료변경 및/또는 중단 사유: REPRISE의 mMITT 대상군에서 CAZ-AVI군 11명(7.6%), BAT군 8명(5.8%)이 치료를 변경하였고, 사유는 일반적으로 CrCl 변화였다.

- 28일의 모든 원인의 사망률: REPRISE mMITT군에서 6명(각 군에서 3명)이 28일 또는 그 이전에 사망하였고, 모든 환자가 사망 결과가 있는 AE를 경험하였는데, 시험치료와 관련있는 것으로 간주되지 않았다.

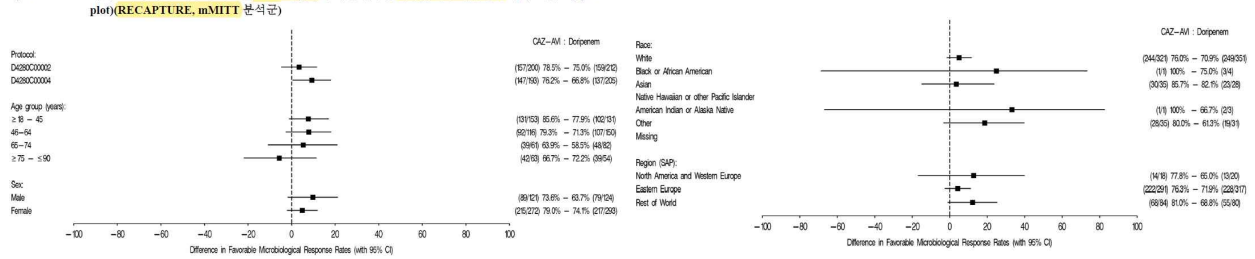
질병 진행으로 인한 사망은 발생하지 않았다. 추적관찰에 실패한 4명의 CAZ-AVI군 환자에 대해서는 평가하지 않았다.

- 해열이 처음 발생하기까지 소요시간: RECAPTURE에서 CAZ-AVI군 2일, 도리페넴군 3일, p값은 0.038
- cUTI 징후 및 증상 변화: 시간경과에 따라 향상되었고, 치료군간 유사
- 방문시점별 분석군별 우세한($<10^3$ CFU/mL) 환자당 미생물학적 반응을 보인 비율: mMITT군 TOC 방문 시 CAZ-AVI군 76.1%, 도리페넴군 69.8%, 차이 6.3%(95% CI 0.17, 12.38)이었고, 일차 유효성 평가 결과, ME분석군 및 eME 분석군 결과와 일관되었다.
- 일치분석: TOC 시점에서 시험자가 판단한 임상적 치료 환자 중 CAZ-AVI군 90.4%, 도리페넴군 91.2%에서 환자가 보고한 증상성 회복을 경험했다.

• 하위군 분석

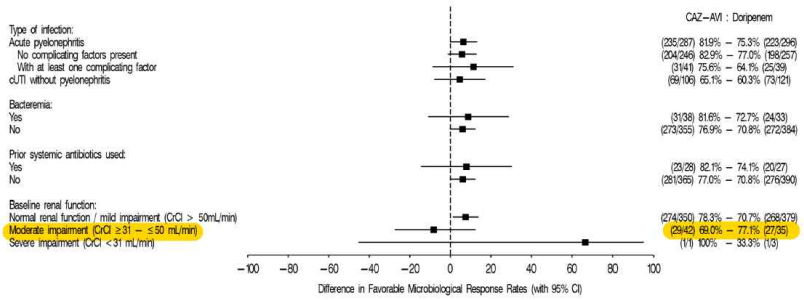
- 베이스라인 시 CAZ-내성 병원균이 있는 환자와 세프타지딤-감수성 병원균이 있는 환자에서 달성된 우세한 미생물학적 반응이 유사하다는 점은 아비박탐이 CAZ-내성 병원균에 대한 세프타지딤의 활성을 확장한다는 점을 입증하는 것이었다.
- RECAPTURE: 베이스라인 환자특성별 환자당 미생물학적 반응: 모든 하위군에서 전체 결과와 일치하였다. 75~90세 연령군을 제외한 모든 하위군에서 CAZ-AVI군이 도리페넴보다 높았다.

그림 1 베이스라인 환자 특성 하위군별 TOC 시점의 우세한 환자당 미생물학적 반응률의 차이 – 숲그림(Forest plot)(RECAPTURE, mMITT 분석군)



- RECAPTURE: 베이스라인 질병 특성별 환자당 미생물학적 반응: 치료 차이에 대한 포인트 추정치는 베이스라인 시 중등도 신장애가 있는(MRIB) 환자를 제외한 모든 하위군에서 도리페넴군보다 CAZ-AVI군에서 수치상 더 높았다. MRIB 환자에서 나타난 환자당 미생물학적 반응은 두 치료군에서 높고 유사했다(CAZ-AVI군의 경우 69.0%. 도리페넴의 경우 77.1%).

그림 2 베이스라인 환자 특성 하위군별 TOC 시점의 우세한 환자당 미생물학적 반응률의 차이 – 숲그림(Forest plot)(RECAPTURE, mMITT 분석군)



신우신염 유무에 상관없이 도리페넴군보다 CAZ-AVI군에서 TOC방문 시 우세한 환자당 미생물학적 반응 보인 환자 비율이 높았다.

표 42 일차 진단별 TOC 시점의 미생물학적 반응(RECAPTURE, mMITT 분석군)

Subgroup	Number (%) of patients						
	CAZAVI-(N=393)			Doripenem (N=417)			Comparison between groups
	Favorable response rate (%)	Number of favorable responses	n	Favorable response rate (%)	Number of favorable responses	n	Difference[a] (%) (95% CI[b])
All patients	77.4	304	393	71.0	296	417	6.4 (0.3, 12.4)
Type of infection[c]							
cUTI without pyelonephritis	65.1	69	106	60.3	73	121	4.8 (-7.9, 17.2)
Acute pyelonephritis	81.9	235	287	75.3	223	296	6.5 (-0.1, 13.2)

- REPRISE: 일차 진단별 환자당 미생물학적 반응: 신우신염 여부에 상관없이 TOC 방문시 우세한 환자당 미생물학적 반응을 보인 환자 비율은 CAZ-AVI군에서 BAT보다 더 높았다.

표 43 일차 진단별 TOC 시점의 미생물학적 반응(REPRISE cUTI 환자, mMITT 분석군)

	CAZAVI - (N=144)	BAT (N=137)
Acute pyelonephritis, n	57	70
Favorable, n (%)	50 (87.7)	49 (70.0)
95% CI for favorable response	(77.4, 94.3)	(58.6, 79.8)
Unfavorable, n (%)	2 (3.5)	17 (24.3)
Indeterminate, n (%)	5 (8.8)	4 (5.7)
cUTI without acute pyelonephritis, n	87	67
Favorable, n (%)	68 (78.2)	39 (58.2)
95% CI for favorable response	(68.6, 85.8)	(46.3, 69.5)
Unfavorable, n (%)	15 (17.2)	25 (37.3)
Indeterminate, n (%)	4 (4.6)	3 (4.5)

- REPRISE: 이전에 실패한 항생제 치료 등급별 임상 반응: 이전 치료에서 최소 1회 이상 실패한 cUTI 환자의 치료율은 치료군 간에 유사했고 전체 임상적 치료율과 유사했다. 즉, CAZ-AVI군의 경우 85.7%(95% CI: 49.9, 98.4)였고 BAT군의 경우 100.0%(95% CI: 81.5, 100.0)였다.
- REPRISE: 일차 진단별 임상 반응: 급성 신우신염이 있는 환자에서 CAZ-AVI는 TOC 시점에 91.2%의 임상적 치료율을 달성했고 이는 BAT를 투여받는 환자에 대한 임상적 치료율(90.0%)과 유사했다. 급성 신우신염이 없는 cUTI 환자에서 CAZ-AVI는 TOC 방문 시 92.0%의 임상적 치료율을 달성했고 이는 BAT를 투여받는 환자에 대한 임상적 치료율(98.5%)보다 약간 낮았다.(eME군에서도 유사)
- REPRISE: 베이스라인 시 CrCl이 ≤50mL/min인 환자의 임상 및 미생물학적 반응은 TOC 방문시 추세는 관찰되지 않았다. 베이스라인에서 중등도 신장애 환자 중 CAZ-AVI군 17/19명, BAT군 16/18명이 임상적 치료를 보였고, 각각 14명 및 13명이 우세한 미생물학적 반응을 나타냈다. 베이스라인 CrCl가 16~30 mL/min인 9명의 환자 모두가 TOC시점에서 임상적 치료를 보였고, CAZ-AVI군 2/4명, BAT군 3/5명이 우세한 미생물학적 반응을 보였다. 베이스라인 CrCl가 6~15 mL/min인 4명의 환자 모두 TOC 방문시 임상적 치료 및 우세한 미생물학적 반응을 보였다.

[HABP/VABP]

1) 시험모집단

- REPROVE 연구는 HABP/VABP 환자 대상의 유일한 시험이므로 비교는 없었다.
- 분석모집단:
  - MSRIB: 최초 승인된 계획서에서 CrCl 16~50 mL/min인 환자(62명)는 베이스라인 CrCl에 따라 CAZ-AVI 또는 메로페넴의 총 일일 투여량을 조절(감소)하였고(원래 요법, MSRIBorig로 표기), ITT, micro-ITT, 안전성 분석군에는 포함되었고, 다른 SAP 특정 분석군에서 제외되었다.

2) 환자 및 노출 상태

무작위배정된 879명의 환자 중 거의 모두(99.0%)가 최소 1회 용량의 시험약을 투여받았다. 각 치료군에 무

작위배정된 환자의 약 80%가 치료를 완료했다(CAZ-AVI군 환자 347명[78.9%] 및 메로페넴군 환자 354명[80.6%]). 무작위배정된 환자 중 CAZ-AVI군 환자 89명(20.2%)과 메로페넴군 환자 80명(18.2%)이 조기에(즉, 최소 7일간 치료를 받기 전에 또는 HABP/VABP가 회복된 것으로 간주되기 전에) 치료를 중단했고, 가장 일반적인 이유는 "치료 반응의 부족"이었다. 전반적으로, 대부분의 환자가 TOC(96.2%) 및 FPFU(87.7%) 방문까지 시험을 완료했다. FPFU 방문 전에 시험을 중단한 가장 일반적인 이유는 "사망"이었다(CAZ-AVI군 환자 42명[9.5%] 및 메로페넴군 환자 34명[7.7%]). 추적관찰 실패 환자의 비율은 전체 환자 10명(1.1%)과 CAZ-AVI군 및 메로페넴군 환자 각각 3명(0.7%) 및 7명(1.6%)으로 낮았다.

(인구학적 특성) ITT 분석군 내 치료군 간에 균형을 이루었다. 남성 환자(74.1%) 비율이 여성 환자(25.9%)보다 높았다. 평균 연령은 만 62.8세(범위: 만 18~90세)였으며 환자들은 모든 연령 범주에 걸쳐 분포했다. 환자의 46.1%가 만 65세 미만이었고 30.3%가 만 75세 이상이었다. 대부분의 환자는 아시아인(55.3%) 또는 백인(42.5%)으로, 시험 참여 국가들을 반영했다. 가장 흔한 민족 집단은 비히스패닉계 또는 라틴계(64.7%)였다. 평균 BMI는 23.7kg/m^2(범위: 11~60kg/m^2)이었으며, 환자의 10.0%가 BMI ≥30kg/m^2를 나타냈다.

(질병 특성) 베이스라인 질병 특성은 ITT 분석군 내 치료군 간에 균형을 이루었다. 환자의 43.6%가 베이스라인에서 인공호흡기를 사용했다(VABP 33.3% 및 인공호흡 HABP 10.3%[비VABP환자 66.7% - 비인공호흡 환자 56.4%]). 전체 환자 중 66.7%가 비VABP 환자였고 33.3%가 VABP(eCRF 기준)를 보였으며 더 많은 환자가 조기 VABP(10.3%)보다 후기 VABP(23.0%)를 나타냈다.

무작위배정 전 48시간에 사전 전신 항생제의 사용은 환자의 68.3%에서 보고되었으며 CAZ-AVI군 291명[66.7%], 메로페넴군 303명[69.8%]이었다. 각 치료군에서 환자의 약 6%가 이전에 항생제에 반응하지 않았다. 환자의 약 5%(4.8%)가 베이스라인에서 균혈증을 앓고 있었다.

환자의 약 19.0%(CAZ-AVI군 76명[17.4%], 메로페넴군 89명[20.5%])에서 베이스라인 복합미생물 감염이 있었고, 환자의 31.1%(CAZ-AVI군 141명[32.3%], 메로페넴군 130명[30.0%])에서 단일미생물 감염이 있었다. 환자의 나머지 49.9%(CAZ-AVI군 219명[50.2%], 메로페넴군 215명[49.5%])에서는 시험에 참여할 자격이 되는 동정된 병원균이 없었다.

베이스라인에서 환자의 대부분(73.8%)(CAZ-AVI군 324명[74.3%], 메로페넴군 318명[73.3%])이 정상 신기능 또는 경증 신장애(CrCL >50mL/min~≤150mL/min)를 보였던 반면, 베이스라인에서 중등도 또는 중증 신장애(CrCL ≥16~≤50mL/min) 환자는 11.7%(CAZ-AVI군 52명[11.9%], 메로페넴군 50명[11.5%])에 불과했다. MSRIB 환자 102명 중 62명(각 치료군당 31명)이 임상시험 변경계획서 2 이전에 등록되었고 나머지는 임상시험 변경계획서 3 이후에 등록되었다.

20~30 범위의 APACHE Ⅱ 점수가 환자의 13.7%(CAZ-AVI 군 환자 57명[13.1%] 및 메로페넴군 환자 62명[14.3%])에서 보고되었다. 전반적으로, 평균 APACHE Ⅱ 점수는 14.8(범위: 6~30)이었다.

mMITT 분석군과 TOC 시점의 CE 분석군에 대한 결과는 일반적으로 ITT 분석군에 대한 결과와 유사했다. 그러나, micro-ITT 분석군에서는 ITT 분석군에 비해 인공호흡기 사용(68.6%), VABP(54.2%), 후기 VABP(40.3%), 균혈증(9.4%) 환자의 베이스라인 비율이 더 높았다.

(병용항생제) 95.3%가 병용 전신 항생제를 투여받았다(CAZ-AVI군 419명(96.1%), 메로페넴군 410명(94.5%)), 이중 CAZ-AVI군 46명(11.0%), 메로페넴군 48명(11.8%)은 허용되지 않는 최소 1가지 항생제를 투여받아 CE 분석군으로부터 제외되었다. CE분석군에서 제외되지 않은 373명 중 247명(58.9%)은 계획서에서 허용하는 항생제를 투여받았고, 86명(20.5%)은 시험약 실패 후 다른 항생제 투여받았고, 나머지 40명(9.5%)의 환자는 임상적 실패가 나타나지 않도록 항생제를 투여받았는데, 이는 병원균에 효과적일 것으로 예상되지 않았다. 유사한 결과가 메로페넴군에서 관찰되었다.

(베이스라인 미생물학)

호흡기 부위 또는 혈액에서 동정된 주요 병원균 및 병원균 범주(그람음성 및 그람양성)는 일반적으로 치료군 간에 균형을 이루었다. 베이스라인에서 확인된 병원균의 대부분이 장내세균군의 호기성 그람음성 병원균이었다(280명[73.3%]). 전반적으로 가장 흔한 병원균은 폐렴간균(140명[36.6%])과 녹농균(115명[30.1%])이었다. 전반적으로, 그람양성 호기성 균이 환자 73명(19.1%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된 그람양

성 호기성 균은 황색포도구균(환자 64명[16.8%])이었다.
혈액 배양체에서는 micro-ITT군 환자 약 8%에서 베이스라인 혈액에서 분리된 그람음성 병원균이 동정되었다. 여기에는 장내세균 환자 20명(5.2%)과 그 외 그람음성 병원균 환자 11명(2.9%)이 포함되었다. 환자 6명(1.6%)에서 그람양성 호기성 균이 확인되었다. 가장 흔한 그람음성균은 녹농균과 폐렴간균이었다.
감수성 프로파일은 모든 장내세균의 CAZ-AVI MIC(MIC90)은 0.5ug/mL이었고, 메로페넴 MIC90은 0.03ug/mL이었다. CAZ-AVI 군에서 획득한 폐렴간균 63개 분리주에서 CAZ-AVI MIC 는 0.015~4㎍/mL 범위였고 MIC90 값은 0.5㎍/mL였다. CAZ-AVI 치료 환자의 장내세균 분리주에서 CAZ-AVI MIC는 0.12~1㎍/mL 범위였고 MIC90 값은 1㎍/mL였다. CAZ-AVI 군에서 녹농균에 대한 CAZ-AVI MIC90은 8㎍/mL였던 반면 메로페넴 치료군의 분리주에서 녹농균에 대한 메로페넴 MIC90 은 >8㎍/mL였다.
각 치료군의 CAZ-NS 분리주에서 얻은 CAZ-AVI 및 메로페넴의 항균 감수성은 CAZ-NS 장내세균 분리주에서 CAZ-AVI MIC가 0.03~4㎍/mL 범위였고 MIC90 값은 2㎍/mL였다. FDA가 승인한 기준점(breakpoint)을 사용하여 해석할 때 모든 CAZ-NS 장내세균은 CAZ-AVI에 대한 감수성을 보였다. micro-ITT 분석군에서는 CAZ-NS 폐렴간균 분리주 22개의 감수성 결과가 있었고 CAZ-AVI MIC 범위는 0.03~4㎍/mL, MIC90 값은 1㎍/mL였다.
베이스라인 CAZ-비감수성 병원균은 장내세균은 MIC ≥8mg/L, 녹농균의 경우 16mg/L으로 정의되었는데, micro-ITT군 중 110명이 CAZ-NS 그람음성균 감염을 보였다(장내세균 81명, 그 외 그람음성균 29명). 장내세균의 일반적인 CAZ-NS 균은 폐렴간균(13.9%)이었고, 대장균(3.7%), 엔테로박터 클로아카이(3.1%)이었다.

<1차보완 제출자료>
기계호흡이 필요한 원내감염 폐렴환자(VABP) 비율 관련 고찰
- 등록된 환자 모집단 중 3분의 1(33.3%)이 베이스라인에서 VABP를 보였고, 이는 HABP/VABP 환자를 대상으로 한 다른 Pivotal 시험에서 나타난 비율과 일치하였다.
- 베이스라인에서 VABP/인공호흡기 환자에 대한 유효성은 인공호흡기 미사용 환자와 유사했다.

시험에 등록하기 위해 베이스라인에서 VABP 또는 기계적 호흡치료가 필요한 무작위로 배정된 환자의 최소 인원은 미국 FDA 및 유럽 EMA와의 협의뿐만 아니라 시험 시작시 이전에 실시된 **HABP/VABP 시험의 추정치를 기반으로** 했다. 해당 시점까지 완료된 최대 HABP/VABP 시험을 보면, **도리페넴 vs 피페라실린-타조박탐(DORI-09) 에 대한 Pivotal 3상 시험, Pivotal 텔라반신 시험(ATTRON)을 포함 HABP/VABP 시험에서 각각 환자의 약 20%, 30%**가 인공호흡기 관련 폐렴(VAP) 환자였다.
FDA와 협의한 대로, 무작위로 배정된 환자의 **약 45%~50%가 베이스라인에서 VABP 혹은 인공호흡 치료가 필요한 HABP 환자인 것으로 확인**되었다. 이는 ITT 분석군에서 확인된 약 400명(382~425명)의 환자와 동일하였다. 베이스라인에서 VABP 또는 인공호흡 치료가 필요한 HABP가 있는 환자의 비율(45%~50%)(표 3)은 이 시험에 대한 미국 FDA의 규제 지침 및 협의사항과 일치하며, HABP/VABP 적응증에 대한 미국 신청서를 뒷받침하기에 적합한 것으로 간주되었다.
또한 이와 유사하게, 위에서 언급한 바와 같이 다른 유사한 시험에 대한 등록을 고려하여, 과학적 자문 절차를 통해 VAP 적응증을 뒷받침하기 위해서는 등록된 환자의 **최소 25%~30%가 VAP를 앓고 있어야 하는 것으로 EMA와 합의**한 바 있다. 이 목표치는 REPROVE (D4281C00001) 시험 임상시험계획서 (섹션 12.2.3.2) 에 반영되었다. 결론적으로, 베이스라인에서 VABP 환자의 최종 비율 (33.3%) 이 목표치를 초과했으며 이에 따라 EU에서의 VAP 승인을 뒷받침 하였다. 아래 표를 참조해 주시기 바라며, 해당 표에서 **44.3%의 환자가 베이스라인에서 Ventilated 되었음**을 추가로 확인하실 수 있다.

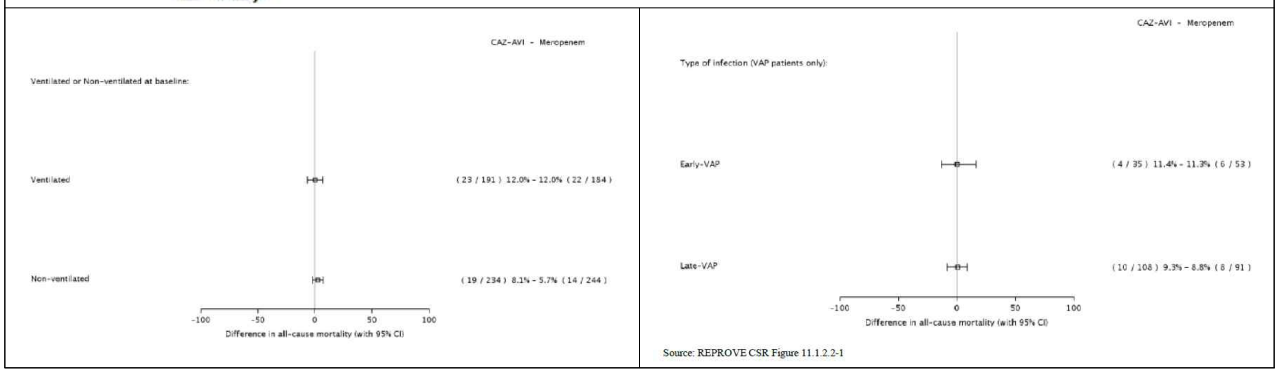
표 3. 베이스라인 질병 특성(ITT 분석군)

		CAZ-AVI (N=436)	Meropenem (N=434)	Total (N=870)
Ventilated or nonventilated at baseline (%)	Ventilated	193 (44.3)	186 (42.9)	379 (43.6)
HABP subtype (from CRF), n (%)	VABP	145 (33.3)	145 (33.4)	290 (33.3)

Source: REPROVE CSR Table 10.4.3-1

VABP 환자에 대한 CAZ-AVI의 유효성을 뒷받침하며, 모든 원인에 의한 사망률은 인공호흡기 사용 vs 사용하지 않은 HABP 하위군 그리고 VABP 하위군 중에서도 조기 VABP vs 후기 VABP 하위군에서 CAZ-AVI군과 메로페넴군과 일반적으로 유사한 것으로 나타났다(그림 1).

그림 1. 베이스라인 환자 및 질병 특성별 제 28 일 방문 시 모든 원인에 의한 사망률 차이 (ITT 분석군)



Source: REPROVE CSR Figure 11.1.2.2-1

임상시험 의뢰자는 이를 모두 고려할 때, 위에 제시된 하위군 분석 결과와 함께 VABP 등록 환자 비율이 자비쎄프타주의 적응증으로서 VABP를 포함시키는 것을 뒷받침하기에 충분하다고 생각하며 참고 사항으로, HABP가 승인된 모든 국가에서 동 임상시험 REPROVE (D4281C00001)를 기반하여 VABP를 승인 받았다 (VABP 적응증 승인을 특별히 거부한 규제기관이 없었음을 확인).

<검토의견>

임상시험대상 환자군은 기계호흡을 받고 있는 HABP subtype인 VABP 환자가 33.3%(436aud 중 145명), 기계호흡을 받은(ventilated) 환자가 44.3%(436명 중 193명)으로, 국내 임상시험 가이드라인에서 권고하는 VABP 대상환자 비율인 50%에는 못미치나, 임상시험 설계 당시에는 이전의 유사약물(피페라실린-타조박탐, 텔라반신)이 동일 적응증에 대한 pivotal 임상시험에서의 추정치인 약 20~30%의 VABP 환자 비율을 충분한 대상자 비율로 인정되었을 것으로 사료됨. 아울러 인공호흡기 사용여부와 VABP 하위군 중 조기 및 후기 기계호흡 여부와 상관없이 대조군(메로페넴)과 유사한 유효성이 관찰됨.

3) 유효성

- **1차 유효성**

ITT 분석군에서 CAZ-AVI군 및 메로페넴군의 제28일(+4일)에 모든 원인에 의한 사망이 발생한 환자 비율은 9.6% 및 8.3%로 치료율 차이가 1.48%(95% CI: -2.38, 5.33)이었으며, 상한값이 사전 정의된 비열등성 마진 10% 이하로 비열등성을 입증하였다. ITT 분석군과 micro-ITT 분석군 결과는 일치했다.

표 13. 제 28 일(FPFU) 방문 시(ITT 및 micro-ITT 분석군) 모든 원인에 의한 사망률의 Kaplan-Meier 추정치 및 비열등성 가설 검정

		Number (%) of Patients		Comparison Between Groups
Analysis Set	*Response*	*CAZ-AVI (N = 436)*	*Meropenem (N = 434)*	*Difference[b] (%) (95% CI for % Difference)[c]*
ITT	Number of patients who died (all-cause mortality)[a]	42 (9.6)	36 (8.3)	1.48 (-2.38, 5.33)
	Deaths due to disease progression	16 (3.7)	13 (3.0)	
	Number of patients with unknown survival status	11 (2.5)	6 (1.4)	
micro-ITT	Number of patients who died (all-cause mortality)[a]	22 (11.8)	19 (9.7)	2.10 (-4.14, 8.35)
	Deaths due to disease progression	9 (4.8)	7 (3.6)	
	Number of patients with unknown survival status	2 (1.1)	0	

- 하위군 분석

- 베이스라인 및 인구학적 특성 별 제28일 모든 원인에 의한 사망: ITT군에서 모든 치료군간 차이가 관찰되지 않았고(사망률 차이에 대한 95% CI에 0이 포함), 두 군간 유사하였다. micro-ITT군에서도 유사한 결과가 관찰되었다.
- 베이스라인 질병특성 별 모든 원인에 의한 사망: ≤24시간 사전 항생제 사용을 제외한 모든 경우에 치료군간 차이가 관찰되지 않았다. 베이스라인 시 인공호흡기를 사용한 환자(VABP 및 인공호흡기 사용 HABP 포함)에서 모든 원인에 의한 사망은 CAZ-AVI 군에서 23/191명, 메로페넴군에서 22/184명(각 12.0%)이었고, 백분율 포인트 차이는 0.1(95% CI: -6.67, 6.79)이었다. 인공호흡기를 사용한 환자의 사망률은 인공호흡기를 사용하지 않은 환자보다 더 높았다. 제 28 일의 모든 원인에 의한 사망률은 APACHE Ⅱ 점수가 ≥20 인 환자에서 더 높았고 시험 참여 전에 항생제를 복용하지 않은 환자보다 APACHE Ⅱ 점수가 <20 인 환자와 사전 항생제를 복용한 환자에서 더 낮았으며, 이러한 경향은 두 치료군 모두에서 나타났다. 특히 주목할 만한 점으로, MSRIB 가 있는 하위군에 대한 제 28 일의 모든 원인에 의한 사망률은 CAZ-AVI 군(환자 7/52명[13.5%])과 메로페넴군(환자 8/50명[16.0%])에서 유사했다. 이러한 하위군 분석에 포함된 베이스라인 질병 특성은 HABP/VABP 환자 결과의 예후일 수 있지만, 이들 특성이 CAZ-AVI 및 메로페넴의 상대적 유효성에 영향을 미치지 않았음을 보여주었다. micro-ITT군에서 질병 특성별 제28일 사망률은 ITT분석군과 유사하였으나, ≤24시간 사전항생제 투여받은 환자 차이는 명확히 관찰되지 않았다. 특히 주목할만한 점은 MSRIB 하위군에서 제28일 사망률이 CAZ-AVI군(22.7%)과 메로페넴군(22.2%)에서 유사하였다는 점이었다.
- 베이스라인에서 CAZ-NS 그람음성균 환자에서 제28일 모든 원인에 의한 사망률은 ITT분석군과 일치했고, 치료군간 유사했다. CAZ-AVI군에서 4건(8.2%), 메로페넴군에서 5건(8.5%)의 사망이 발생하였다(차이 -0.05, 95% CI: -10.68, 10.59). 생존률은 CAZ-AVI군 87.8%, 메로페넴군 91.5%이었다.
- 원래 요법대로 감량 투여받은 중등도 또는 중증 신장애가 있는 환자(MSRIBorig)들은, ITT 및 micro-ITT 군에 포함되었다. MSRIBorig 환자는 ITT 또는 micro-ITT군 환자에 비하여 일반적으로 더 고령이었고, BMI가 더 낮았으며, VABP 비율이 더 낮았음에도 불구하고, MSRIBorig 환자 존재 및 부재 상태에서 주요 유효성 변수에 대해 평가한 결과, 이 하위군은 ITT 및 micro-ITT군의 결과를 변경시키지 않았다. 또 MSRIBorig 환자군과 그 외 환자군에 대한 별도 분석에서 제28일 모든 원인에 의한 사망률 및 임상반응은 전반적으로 유사하였으나, 환자 수가 적어 일반적인 결론은 도출할 수 없었다.

- MSRIBorig 환자군에서 모든 원인의 제28일 사망률(ITT군 및 micro-ITT군)

Table 14.2.8.7.3 All-cause mortality at Day 28 (FPFU) visit (ITT analysis set, MSRIBorig patients)

Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=31)	Number (%) of patients: Meropenem (N=31)	Comparison between groups: Difference[c] (%) (95% CI[d]) for % difference
Number of patients who died (All-cause Mortality)[a] [b]	4 (12.9)	6 (19.4)	-6.5 (-25.84, 12.87)
Deaths due to disease progression	3 (9.7)	5 (16.1)	
Number of patients with any AE with outcome=death	1 (3.2)	1 (3.2)	
Unknown cause	0	0	
Number of patients alive	27 (87.1)	25 (80.6)	
Number of patients with unknown survival status	0	0	

Table 14.2.8.8.3 All-cause mortality at Day 28 (FPFU) visit (micro-ITT analysis set, MSRIBorig patients)

Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=15)	Number (%) of patients: Meropenem (N=11)	Comparison between groups: Difference[c] (%) (95% CI[d]) for % difference
Number of patients who died (All-cause Mortality)[a] [b]	4 (26.7)	3 (27.3)	-0.6 (-36.25, 32.58)
Deaths due to disease progression	3 (20.0)	2 (18.2)	
Number of patients with any AE with outcome=death	1 (6.7)	1 (9.1)	
Unknown cause	0	0	
Number of patients alive	11 (73.3)	8 (72.7)	
Number of patients with unknown survival status	0	0	

- MSRIBorig 환자군 제외한 모든 원인의 제28일 사망률(ITT군 및 micro-ITT군)

Forest Research Institute — Ceftazidime-Avibactam (CAZ-AVI)
Protocol D4281C00001 — Page 1 of 1

Table 14.2.8.3.2 All-cause mortality at Day 28 (FPFU) visit (ITT analysis set Excluding MSRIBorig patients): Kaplan-Meier estimates

Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of patients: Meropenem (N=403)	Comparison between groups: Difference[c] (%) (95% CI[d]) for % difference
Number of patients who died (All-cause Mortality)[a] [b]	38 (9.4)	30 (7.4)	2.09 (-1.80, 5.99)
Deaths due to disease progression	13 (3.2)	8 (2.0)	
Number of patients with any AE with outcome=death	25 (6.2)	22 (5.5)	
Unknown cause	0	0	
Number of patients alive	356 (87.9)	367 (91.1)	
Number of patients with unknown survival status	11 (2.7)	6 (1.5)	

Table 14.2.8.4.2 All-cause mortality at Day 28 (FPFU) visit (micro-ITT analysis set Excluding MSRIBorig patients): Kaplan-Meier estimates

Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=172)	Number (%) of patients: Meropenem (N=184)	Comparison between groups: Difference[c] (%) (95% CI[d]) for % difference
Number of patients who died (All-cause Mortality)[a] [b]	18 (10.5)	16 (8.7)	1.84 (-4.31, 8.00)
Deaths due to disease progression	6 (3.5)	5 (2.7)	
Number of patients with any AE with outcome=death	12 (7.0)	11 (6.0)	
Unknown cause	0	0	
Number of patients alive	152 (88.4)	168 (91.3)	
Number of patients with unknown survival status	2 (1.2)	0	

MSRIBnew 환자군에서 임상반응(ITT군 및 mico-ITT군)

Table 14.2.4.1.9 Clinical response by visit (ITT analysis set, MSRIBnew subset)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=21)	Number (%) of patients: Meropenem (N=19)	Comparison between groups: Difference (%)[a] (95% CI)[b] for % difference
End of treatment	Clinical cure	18 (85.7)	14 (73.7)	12.0 (-13.73, 37.77)
	Clinical failure	3 (14.3)	5 (26.3)	
	Indeterminate	0	0	
Test of cure	Clinical cure	15 (71.4)	12 (63.2)	8.3 (-20.71, 36.49)
	Clinical failure	4 (19.0)	6 (31.6)	
	Indeterminate	2 (9.5)	1 (5.3)	

Table 14.2.4.1.10 Clinical response by visit (micro-ITT analysis set, MSRIBorig subset)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=15)	Number (%) of patients: Meropenem (N=11)	Comparison between groups: Difference (%)[a] (95% CI)[b] for % difference
End of treatment	Clinical cure	7 (46.7)	9 (81.8)	-35.2 (-63.70, 3.58)
	Clinical failure	7 (46.7)	2 (18.2)	
	Indeterminate	1 (6.7)	0	
Test of cure	Clinical cure	6 (40.0)	5 (45.5)	-5.5 (-41.62, 31.35)
	Clinical failure	7 (46.7)	5 (45.5)	
	Indeterminate	2 (13.3)	1 (9.1)	

MSRIBorig 환자군 제외한 임상반응(ITT군 및 micro-ITT군)

Table 14.2.4.0.1.1 Clinical response by visit(ITT analysis set Excluding MSRIBorig patients)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=405)	Number (%) of patients: Meropenem (N=403)	Comparison between groups: Difference (%)[a] (95% CI)[b] for % difference
End of treatment	Clinical cure	326 (80.5)	326 (80.9)	-0.4 (-5.86, 5.07)
	Clinical failure	65 (16.0)	60 (14.9)	
	Indeterminate	14 (3.5)	17 (4.2)	
Test of cure	Clinical cure	274 (67.7)	284 (70.5)	-2.8 (-9.18, 3.56)
	Clinical failure	95 (23.5)	87 (21.6)	
	Indeterminate	36 (8.9)	32 (7.9)	

Table 14.2.4.1.1.1 Clinical response by visit (micro-ITT analysis set Excluding MSRIBorig patients)

Visit	Response	Number (%) of patients: CAZ-AVI (N=172)	Number (%) of patients: Meropenem (N=184)	Comparison between groups: Difference (%)[a] (95% CI)[b] for % difference
End of treatment	Clinical cure	143 (83.1)	161 (87.5)	-4.4 (-11.92, 3.03)
	Clinical failure	24 (14.0)	18 (9.8)	
	Indeterminate	5 (2.9)	5 (2.7)	
Test of cure	Clinical cure	120 (69.8)	138 (75.0)	-5.2 (-14.53, 4.06)
	Clinical failure	38 (22.1)	34 (18.5)	
	Indeterminate	14 (8.1)	12 (6.5)	

- 민감도분석

- 제28일 추적관찰 실패 환자를 제외시킨 ITT 분석군에서 모든 원인에 의한 사망률은 1차 유효성 결과와 일치하였다. 모든 원인에 의한 사망은 두 치료군 간 유사했고, CAZ-AVI군 사망 42건(9.9%), 메로페넴군 사망 36건(8.4%), 차이는 1.5%(95% CI: -2.44, 5.42)이었다. 제28일 방문시 누락 데이터를 다중대체하여 계산된 ITT 분석군에서 모든 원인에 의한 사망도 1차 유효성 결과와 일치하였다. micro-ITT군에서도 유사한 결과를 보였다.

- 주요 2차 유효성 평가변수

- micro-ITT군 및 CE군에서 제28일의 모든 원인에 의한 사망률은 ITT군과 일치했으며, CAZ-AVI군 4.7%, 메로페넴군 3.3%, 차이 1.4%(95% CI: -2.00, 4.72)
- TOC 시점에서 ITT 분석군에 대한 임상반응은 CAZ-AVI군 293명(67.2%)과 메로페넴군 300명(69.1%)에서 보고되었으며, 차이는 -1.9%(95% CI: -8.10, 4.27)로 비열등성을 입증하였다(95% CI 하한>-10%). micro-ITT군에서는 비열등성을 입증하지 못하였다(CAZ-AVI군 126명(67.4%), 메로페넴군 143명(73.3%), 차이 6.0%(95% CI -15.08, 3.22). CE군, ME군 및 확장 ME군 모두에서 임상치유율은 ITT 및 micro-ITT군에서 기술된 바와 일치했다.
- 환자별 미생물학적 반응은 micro-ITT군에서 TOC 방문 시 두군간 차이가 -8.6%(95% CI -15.49, 7.66)으로 CAZ-AVI군에서 64.0%(125명), 메로페넴군 67.9%(131명)에서 우세한 것으로 나타났다. ME 분석군에서는 TOC 방문시 환자별 미생물학적 반응은 -4.9%(95% CI -17.10, 7.28)로 CAZ-AVI군 65.4%(107명), 메로페넴군 70.3%(118명)에서 우세한 것으로 나타났다.

[소아 연구]

시험 C3591004(cIAI):

- micro-ITT 분석군에서 베이스라인 시점에 가장 빈번하게 보고된 장내세균 병원균은 대장균이었다(전체 n = 55 명[79.7%]; CAZ-AVI + MTZ: 42 명[84.0%], 메로페넴: 13 명[68.4%]). 장내세균 외에 가장 빈번하게 보고된 그람음성 병원균은 녹농균이었다(전체 n = 23 명[33.3%]; CAZ-AVI + MTZ: 14 명[28.0%], 메로페넴: 9 명[47.4%]). 폐렴간균은 전체적으로 3 명(4.3%)의 환자에서 보고되었다(CAZ-AVI: n = 2 명[4.0%]; 메로페넴: n = 1 명[5.3%]). 모든 치료군에서 2 명이 넘는 환자에서 확인된 다른 그람음성 호기성

병원균은 없었다.

- 미생물학적 반응은 모든 환자에 대해 임상 반응으로부터 추정되었으므로, 환자당 미생물학적 반응률은 임상 반응률을 반영했다.
- 모든 분석군 전반에서 치료 과정 초기에 CAZ-AVI + MTZ 투여군과 메로페넴 투여군에서 모두 90% 이상의 유리한 임상 및 미생물학적 반응률이 관찰되었으며 LFU 방문 시점까지 지속되었다.
- micro-ITT 분석군에서 TOC 시점의 병원균별 유리한 반응률은 CAZ-AVI + MTZ 투여군과 메로페넴 투여군 모두에서 장내세균에 의한 감염에 대해서는 >90%, 녹농균에 의한 감염에 대해서는 >85%였다.
- 베이스라인 CAZ 비감수성(NS) 분리주가 있는 CAZ-AVI + MTZ 치료군 환자 2 명에 대해 모든 방문 시점에 유리한 결과가 보고되었다.
- 두 치료군 모두에서 LFU 시점에 임상 재발은 관찰되지 않았다.
- 두 치료군 모두에서 CAZ-AVI 및 메로페넴 최저억제농도(MIC)별 병원균당 반응은 MIC 증가에 따른 유효성 부족의 경향을 나타내지 않았다.
- 두 치료군 모두에서 MIC 증가에 따른 지속성 사례는 없었다.
- 신생 감염은 관찰되지 않았다.

<u>시험 C3591005(cUTI):</u>

- micro-ITT 분석군의 모든 환자는 베이스라인에서 장내세균이 있는 것으로 보고되었다. 이 그룹에서 가장 빈번하게 보고된 병원균은 대장균이었다(전체 n = 71 명[92.2%]; CAZ-AVI: 49 명[90.7%]; 세페핌: 22 명[95.7%]).
- ITT, micro-ITT 및 CE 분석군에서 치료 과정 초기에 두 치료군 모두에서 >86%의 유리한 임상 반응률이 관찰되었고 LFU 시점에 >80%로 유지되었다.
- micro-ITT 분석군에서 TOC 시점에 유리한 환자당 미생물학적 반응은 CAZ-AVI 투여군에서 79.6%였고 세페핌 투여군에서는 60.9%였다. LFU 시점의 낮은 반응률은 주로 이 방문 시 불확실 반응 비율이 높았기 때문이었다(즉, 수집된 소변 검체 없음).
- 두 치료군 모두에서 TOC 시점에 CAZ-AVI 투여군 및 세페핌 투여군에서 대장균에 대한 유리한 병원균당 미생물학적 반응률은 micro-ITT 분석군에서 각각 79.6% 및 59.1%, ME 분석군에서 각각 86.5% 및 66.7%였다.
- 두 치료군 모두에서 CAZ-AVI 및 세페핌 MIC 별 병원균당 반응은 MIC 증가에 따른 유효성 부족의 경향을 나타내지 않았다.
- micro-ITT 분석군에서 TOC 시점에 유리한 통합 임상 및 미생물학적 반응률은 CAZ-AVI 투여군의 경우 72.2%였고 세페핌 투여군의 경우 60.9%였다.
- LFU 시점에 CAZ-AVI 투여군에서 4 명(7.4%)의 환자가 임상 재발을 경험했으며 세페핌 투여군에서는 임상 재발을 경험한 환자가 없었다(micro-ITT 분석군). 재발은 대부분(4 명 중 3 명) 기저 비뇨기 이상과 복잡성증 요인이 있는 환자에서 발생했다.
- ME 분석군에서 TOC 시점에 CAZ-AVI 투여군에서 3 건(7.3%)의 신생(새로운) 감염이 있었으며 세페핌 투여군에서는 없었다. 신생 감염은 대부분(3 건 중 2 건) TOC 시점에 기저 비뇨기 이상과 복잡성증 요인이 있는 환자에서 발생했다.
- LFU 시점에 CAZ-AVI 투여군에서는 54 가지 분리주 중 6 가지(11.1%)가, 세페핌 투여군에서 23 가지 분리주 중 5 가지(21.7%)가 지속 감염이었다(micro-ITT 분석군). MIC 증가에 따른 지속 감염은 없었다.

전반적으로, 시험 C3591004 및 C3591005 모두에서 소아 환자에 대한 치료 효과는 cIAI 및 cUTI 가 있는 성인 환자에 대한 해당 시험(각각 시험 D4280C0001/5 및 D4280C0002/4)에서 관찰된 치료 효과와 일치했다. 일부 코호트의 환자 수가 적었음에도 불구하고, 미생물학적 반응과 관련하여 두 소아 시험 모두에서 연령 코호트 간에 주목할 만한 사항은 없었다. 또한 두 소아 시험 모두에서 확인된 새로운 안전성 문제는 없었다(모듈 2.7.4). 따라서 집단 약동학 모델링 및 목표 달성 시뮬레이션과 함께 시험 C3591004 및 C3591005 의 결과는 cIAI 성인에서 CAZAVI 및 cUTI(신우신염 포함) 성인에서 CAZ-AVI 의 안전성 및 유효

성에 대한 이전의 판단을 생후 3 개월에서 만 18 세 미만의 소아 모집단으로 확대하였다.

[하위 모집단의 결과 비교]

본 임상 유효성 요약에 대해 분석된 하위 모집단은 없었다.

[투여 권장사항과 관련된 임상 정보 분석]

시험 C3591004(cIAI):

시험한 용량에서 세프타지딤과 아비박탐의 혈장 농도는 연령 코호트 1~3 전체에서 유사했다. CAZ-AVI 를 투여받은 코호트 4 의 환자는 없었으므로 이 코호트에 대해 이용 가능한 혈장 농도 데이터는 없다(모듈 5.3.5.1 시험 C3591004 CSR 섹션 11.4.4.1).

시험 C3591005(cUTI):

시험한 용량에서 세프타지딤 및 아비박탐의 혈장 농도는 연령 코호트 전반에서 유사했으나, 코호트 3 의 트러프 검체는 농도가 더 낮았으며 코호트 4 의 주입 종료 가까이에 채취한 검체는 농도가 더 낮았다(모듈 5.3.5.1 시험 D4280C00016 CSR 섹션 11.4.4.1).

집단 약동학:

이들 시험 및 시험 D4280C00014(CAZ 및 AVI의 PK를 특성화하고 CAZ-AVI의 단회 IV 투여 후 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 의심되는 또는 확진된 감염에 대해 전신 항생제 요법을 받고 있는 3개월에서 만 18세 미만 연령의 입원 소아 환자를 대상으로 하는 1상, 공개라벨, 단회 투여 시험)의 아비박탐 및 세프타지딤 PK 데이터는 성인의 PK 데이터와 통합되었으며, 업데이트된 집단 약동학 분석을 실시하여 소아 환자에서의 세프타지딤 및 아비박탐의 PK를 평가했다.

① 업데이트된 집단 약동학 모델

시험 C3591004 및 C3591005의 용량을 선택하기 위해 성인(1상, 2상, 3상시험 통합CAZ-MS-06)과 비교하여 소아 환자를 대상으로 업데이트(D4280C00014(CAZ-MS-PED-01)의 소아 PK 데이터 사용)된 모델을 사용하여 다양한 투여방법을 시뮬레이션함으로써 항정상태 노출 측정치(Cmax), 곡선하 면적(AUC), 세프타지딤의 경우 투여 구간에서 무투약 농도가 최소 억제 농도를 초과하는 시간 비율(%fT > MIC) 및 아비박탐의 경우 투여 구간에서 무투약 농도가 역치 농도를 초과하는 시간 비율(%fT > CT)을 평가했다. 선택된 소아 투여 방법(중등도 신장애는 조절하고 신기능이 정상이거나 경증 신장애가 있는 피험자 중 만 6개월 ~ <18세 피험자의 경우 2시간 동안 CAZ-AVI 50/12.5mg/kg q8h 점적 투여 및 만 3개월 ~ <6세 피험자의 경우 2시간 동안 CAZ-AVI 40/10mg/kg q8h 점적 투여)은 신기능이 정상인 환자나 경증 또는 중등도 신장애 환자를 대상으로 모든 연령군에서 일관되게 높은 PK/PD 목표 달성 확률을 확보하는 한편, 승인된 용량에서 세프타지딤 및 아비박탐 노출량을 성인 환자의 노출량과 비슷한 범위 내로 유지할 것으로 예측되었다.

표 5. 시험 C3591004 에 참여한 소아 cIAI 환자에서 연령 코호트별 아비박탐 및 세프타지딤에 대한 모델 예측 $AUC_{ss,0-24}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$와 PTA 요약

Parameter[a]	≥2 Years to <6Years[c]	≥6 Years to <12 Years[c]	≥12 Years to <18 Years[c]
Number of subjects	6	33	19
Avibactam			
$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	119 (24.7)	147 (34.5)	105 (59.1)
$C_{min,ss}$ (mg/L)	0.35 (58.6)	0.67 (119)	0.57 (62.5)
$C_{max,ss}$ (mg/L)	14.4 (24.6)	16.5 (32.9)	11.5 (77.5)
Ceftazidime			
$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	607 (27.1)	729 (31.6)	642 (33.3)
$C_{min,ss}$ (mg/L)	1.71 (82)	3.85 (123)	4.55 (105)
$C_{max,ss}$ (mg/L)	75.6 (19.2)	81 (17.8)	67.7 (17.4)
PK/PD Target Attainment [b]	100	97	94.7

[a] Values are the geometric mean (%CV). $AUC_{ss,0-24}$ is obtained by multiplying AUC_{ss0-8} from a single steady-state dose by 3. $C_{max,ss}$ is obtained at the end of infusion. $C_{min,ss}$ is obtained 8 hours after the start of infusion.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% $fT > C_T$ of 1 mg/L for avibactam.
[c] There were no patients <2 years in this study. The dose was 50 mg/kg ceftazidime and 12.5 mg/kg avibactam q8h given as a 2-hour IV infusion, with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 report, Table 3

표 6. 시험 C3591005 에 참여한 소아 cUTI 환자에서 연령 코호트별 아비박탐 및 세프타지딤에 대한 모델 예측 $AUC_{ss,0-24}$, $C_{max,ss}$ 및 $C_{min,ss}$와 PTA 요약

Parameter[a]	≥3 Months to <6 months[c]	≥6 Months to <1 Year[c]	≥1 Year to <2 Years[c]	≥2 Years to <6 Years[c]	≥6 Years to <12 Years[c]	≥12 Years to <18 Years[c]
Number of subjects	5	9	11	10	16	12
Avibactam						
$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	132 (30.5)	113 (58.3)	117 (62.2)	123 (43.3)	153 (43.4)	139 (55.3)
$C_{min,ss}$ (mg/L)	0.91 (17)	0.55 (85.2)	0.6 (254)	0.47 (47.4)	0.76 (110)	0.66 (65.6)
$C_{max,ss}$ (mg/L)	13.8 (36.8)	12.5 (63.1)	12.5 (46.8)	14.6 (50.5)	17.1 (38.3)	16.4 (60.9)
Ceftazidime						
$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	736 (24.4)	859 (23.1)	883 (30.8)	789 (19.7)	993 (35.6)	843 (39.1)
$C_{min,ss}$ (mg/L)	4.68 (78.6)	5.14 (80.9)	5.57 (121)	3.18 (50.3)	7.02 (109)	6.06 (84.9)
$C_{max,ss}$ (mg/L)	78.1 (15.9)	92.3 (9.72)	92.8 (12.9)	94.1 (15)	104 (22)	92.4 (27.4)
PK/PD Target Attainment [b]	100	100	90.9	100	100	100

[a] Values are the geometric mean (%CV). $AUC_{ss,0-24}$ is obtained by multiplying $AUC_{ss,0-8}$ from a single steady-state dose by 3. $C_{max,ss}$ is obtained at the end of infusion. $C_{min,ss}$ is obtained 8 hours after the start of infusion.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% $fT > C_T$ of 1 mg/L for avibactam.
[c] The dose for patients from 3 to <6 months was 40 mg/kg ceftazidime and 10 mg/kg avibactam q8h. Doses for patients 6 months and older was 50 mg/kg ceftazidime and 12.5 mg/kg avibactam q8h, with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam. All doses were given as a 2-hour IV infusion.
Source: CAZ-MS-PED-02 report, Table 4

3 건의 소아 대상 시험에서 모두 시험 대상 용량의 세프타지딤 및 아비박탐에 대한 모델 예측 $AUC_{SS,0-24}$ 수치는 대체로 **승인된 용량(2000/500mg, q8h)에서 상응하는 성인 모집단과 비슷**했으며, 대부분의 시험 코호트에서 나온 기하평균값은 **성인과의 편차가 ± 15%**였다. 평균 **$C_{min,ss}$값**은 상응하는 성인 대조 모집단보다 **모든 소아 코호트에서 더 낮았으며**, 세프타지딤 및 아비박탐의 평균 **$C_{max,ss}$** 값은 **성인보다 소아 환자에**

서 더 높은 경향이 있었다.

시험 C3591004(표 5)에서 각 연령 코호트의 모델 예측 **세프타지딤 기하평균 $C_{max,ss}$**는 성인의 **102%(만 12~18세) ~ 122%(만 6~12세)**였으며, **$AUC_{ss,0-24}$**는 성인의 **84% ~ 101%**였다. 시험 C3591004에서 각 연령 코호트의 모델 예측 **아비박탐 기하평균 $C_{max,ss}$**는 성인의 **89% ~ 128%**였으며, **$AUC_{ss,0-24}$**는 성인의의 **79% ~ 110%**였다.

시험 C3591005(표 6)에서 각 연령 코호트의 모델 예측 **세프타지딤 기하평균 $C_{max,ss}$**는 성인의 **114% ~ 145%**였으며, **$AUC_{ss,0-24}$**는 성인의 **76% ~ 102%**였다. 시험 C3591005 에서 각 연령 코호트의 모델 예측 **아비박탐 기하평균 $C_{max,ss}$**는 성인의 **102% ~ 139%**였으며, **$AUC_{ss,0-24}$**는 성인의 **81% ~ 110%**였다.

성인 모집단 대비 예측된 $C_{min,ss}$값의 명백한 감소에 관계없이, 시험 C3591004 및 C3591005에서 **CAZ-AVI에 대한 MIC 8mg/L에서의 PTA는 전체 연령 코호트에서 높게 유지**되었다. 종합적으로 볼 때, 이 분석에 선정된 소아 환자 153명 중 3명만이 공동 목표를 달성하지 못했으므로, 전체 **공동 달성률은 98.0%이었다**.

② 소아 투여 권장사항을 뒷받침하기 위해 업데이트된 집단 약동학 모델을 사용하여 수행된 시뮬레이션

시험 C3591004 및 C3591005에 사용된 투여방법과 정상 신기능 및 ESRD로 중증도가 증가하는 신장애가 있는 만 2 ~ <18세 소아 환자에 대한 추가 투여방법을 시뮬레이션했다. 신기능이 손상된(≤ 50mL/min/1.73m2) 만 3개월 ~ <2세 소아 환자에 대해서는 추가 시뮬레이션을 실행했다. 이러한 시뮬레이션에서는 NCrCL 컷오프 값을 사용하여 분획별로 로딘 성숙 함수를 스케일링했으며 성숙 신기능 값은 121mL/min/1.73m2 로 추산되었다. 또한 소아 환자의 노출량 예측치와 비교하기 위해 승인된 CAZ-AVI 용량에서 성인 환자에 대해 시뮬레이션을 실행했다.

[신장기능별 소아환자의 투여량]

- 연령군별 및 신장기능별 시뮬레이션 결과 평균 세프타지딤 및 아비박탐 PK parameter

표 7. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 정상 신기능(NCrCL >80mL/min/1.73m²)이 있는 1000 명의 시뮬레이션된 환자에서 평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	64.6 (24.1)	618 (30.4)	81.5 (23.9)	821 (30.4)	71.8 (24.1)	747 (30.4)
6 to <12 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	72.4 (19.6)	650 (29.8)	91.5 (19.4)	864 (29.8)	80.8 (19.6)	785 (29.8)
2 to <6 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	68.2 (21.1)	572 (29.9)	86.3 (20.8)	760 (29.9)	76.4 (21.0)	691 (29.9)
1 to <2 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	68.1 (19.4)	577 (29.8)	86.0 (19.1)	767 (29.8)	76.2 (19.2)	698 (29.8)
6 to <12 mths	50/12.5 mg/kg q8h	72.1 (19.5)	637 (29.9)	90.8 (19.2)	846 (29.9)	80.4 (19.4)	769 (29.9)
3 to <6 mths	40/10 mg/kg q8h	64.2 (19.4)	617 (30.2)	80.7 (19.2)	820 (30.2)	71.4 (19.4)	745 (30.2)
Adults	2000/500 mg q8h	58.9 (30.4)	602 (40.7)	74.0 (29.9)	828 (47.8)	65.1 (31.0)	712 (41.8)
Avibactam							
12 to <18 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	12.3 (67.7)	121 (51.1)	11.9 (68.0)	121 (51.1)	13.0 (67.5)	121 (51.1)
6 to <12 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	14.2 (44.3)	136 (36.0)	13.7 (44.7)	136 (36.0)	15.1 (43.2)	136 (36.0)
2 to <6 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	13.0 (49.8)	118 (41.3)	12.5 (50.6)	118 (41.3)	13.8 (48.9)	118 (41.3)
1 to <2 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	13.6 (53.5)	125 (42.8)	12.9 (53.9)	125 (42.8)	14.4 (52.8)	125 (42.8)
6 to <12 mths	50/12.5 mg/kg q8h	14.0 (53.7)	132 (43.2)	13.3 (54.1)	132 (43.2)	14.9 (53.1)	132 (43.2)
3 to <6 mths	40/10 mg/kg q8h	12.1 (54.1)	121 (43.5)	11.5 (54.4)	121 (43.5)	12.9 (53.6)	121 (43.5)
Adults	2000/500 mg q8h	10.5 (81.7)	107 (68.8)	9.73 (65.7)	113 (69.9)	10.2 (77.6)	105 (71.8)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 25, Table 26, Table 29, Table 30, Table 33, and Table 34

표 9. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 경증 신장애(NCrCL 51 ~ 80mL/min/1.73m²)가 있는 1000 명의 시뮬레이션된 환자에서 평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	81.6 (25.6)	940 (34)	103 (25.5)	1250 (34)	90.9 (25.7)	1140 (34)
6 to <12 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	93.4 (20.5)	1020 (32.1)	118 (20.4)	1350 (32.1)	104 (20.6)	1230 (32.1)
2 to <6 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	88.2 (21.7)	892 (31.8)	111 (21.5)	1190 (31.8)	98 (21.8)	1080 (31.8)
Adults	2000/500 mg q8h	74.9 (31.9)	917 (42.1)	94.3 (32.6)	1240 (49.5)	83.8 (33)	1100 (43.9)
Avibactam							
12 to <18 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	14.7 (68.4)	164 (54.2)	14.2 (68.3)	164 (54.2)	15.5 (68.7)	164 (54.2)
6 to <12 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	17.4 (45.2)	192 (37.4)	16.7 (45.3)	192 (37.4)	18.5 (44.5)	192 (37.4)
2 to <6 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	15.9 (51)	167 (42.9)	15.3 (51.5)	167 (42.9)	17 (50.4)	167 (42.9)
Adults	2000/500 mg q8h	12.7 (83.8)	148 (69.7)	11.8 (66.7)	152 (71)	12.5 (79.5)	147 (72.6)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 37, Table 38, and Table 39

표 11. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 중등도 신장애(NCrCL 31 ~ 50mL/min/1.73m²)가 있는 1000 명의 시뮬레이션된 환자에서 평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	53.7 (26.9)	754 (35.1)	68.5 (27.1)	1000 (35.1)	60.5 (27.4)	911 (35.1)
6 to <12 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	61.8 (22.0)	825 (33.8)	78.5 (22.2)	1100 (33.8)	69.4 (22.5)	997 (33.8)
2 to <6 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	58.1 (22.7)	727 (33.2)	73.5 (22.8)	967 (33.2)	64.9 (23.2)	879 (33.2)
Adults	1000/250 mg q8h	50.1 (34)	740 (43.1)	64.1 (35.4)	998 (49.7)	56.7 (35.2)	891 (44.2)
Avibactam							
12 to <18 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	9.72 (66.3)	131 (54.6)	9.42 (65.7)	131 (54.6)	10.2 (67.1)	131 (54.6)
6 to <12 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	11.6 (44.8)	155 (38.5)	11.2 (44.6)	155 (38.5)	12.2 (44.7)	155 (38.5)
2 to <6 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	10.6 (51.3)	135 (44)	10.2 (51.4)	135 (44)	11.2 (51.3)	135 (44)
Adults	1000/250 mg q8h	8.55 (86.2)	119 (70.7)	8.02 (68)	122 (72)	8.36 (82)	118 (73.5)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 40, Table 41, and Table 42

표 13. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 "중증 1" 신장애(NCrCL 16 ~ 30mL/min/1.73m²)가 있는 1000 명의 시뮬레이션된 환자에서 평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	47.9 (28.1)	681 (38.3)	61 (28.4)	905 (38.3)	53.8 (28.8)	823 (38.3)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	55.4 (23)	747 (35.6)	70.2 (23.4)	993 (35.6)	61.9 (23.8)	903 (35.6)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	52.1 (23.5)	656 (34.8)	65.6 (23.7)	872 (34.8)	57.8 (24.1)	793 (34.8)
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	58.9 (30.4)	602 (40.7)	74 (29.9)	828 (47.8)	65.1 (31)	712 (41.8)
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	74.9 (31.9)	917 (42.1)	94.3 (32.6)	1240 (49.5)	83.8 (33)	1100 (43.9)
Avibactam							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	8.76 (68.9)	117 (57.5)	8.46 (68.1)	117 (57.5)	9.29 (70.1)	117 (57.5)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	10.5 (47.8)	140 (41.1)	10.1 (47.3)	140 (41.1)	11.2 (48.1)	140 (41.1)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q12h	9.63 (54.1)	123 (45.6)	9.22 (53.9)	123 (45.6)	10.3 (54.4)	123 (45.6)
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	10.5 (81.7)	107 (68.8)	9.73 (65.7)	113 (69.9)	10.2 (77.6)	105 (71.8)
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	12.7 (83.8)	148 (69.7)	11.8 (66.7)	152 (71)	12.5 (79.5)	147 (72.6)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 43, Table 44, and Table 45

표 15. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 "중증 2" 신장애(NCrCL 6 ~ 15mL/min/1.73m²)가 있는 1000 명의 시뮬레이션된 환자에서 평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	52.8 (29.1)	736 (41.1)	67 (29.4)	978 (41.1)	59.3 (29.0)	901 (38.6)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	63.4 (26.5)	835 (42.5)	80.1 (27)	1110 (42.5)	69.6 (26.0)	994 (40.0)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	58.9 (23.1)	711 (38.3)	73.9 (23.4)	945 (38.3)	64.8 (24.1)	862 (38.1)
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	58.9 (30.4)	602 (40.7)	74 (29.9)	828 (47.8)	65.1 (31.0)	712 (41.8)
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	74.9 (31.9)	917 (42.1)	94.3 (32.6)	1240 (49.5)	83.8 (33.0)	1100 (43.9)
Avibactam							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	9.55 (73.8)	126 (58.8)	9.23 (72.9)	126 (58.8)	10.2 (75.3)	128 (57.7)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	11.9 (53.7)	153 (48.5)	11.4 (52.7)	153 (48.5)	12.7 (52.5)	151 (45.3)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q24h	10.9 (60.1)	130 (48.7)	10.4 (59.6)	130 (48.7)	11.8 (61.6)	131 (50.1)
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	10.5 (81.7)	107 (68.8)	9.73 (65.7)	113 (69.9)	10.2 (77.6)	105 (71.8)
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	12.7 (83.8)	148 (69.7)	11.8 (66.7)	152 (71)	12.5 (79.5)	147 (72.6)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
Source: ePharm artefact: 16926928; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 (CAZ-MS-PED-02), Table 41, eph:RA (severe 1), eph:RA (severe 2); eph:RA (ESRD);
Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762(CAZ-MS-PED-02), Table 45
Mild= NCrCl 51 and 80 mL/min/1.73 m2; Normal = NCrCl >80 mL/min/1.73m2

표 17. 연령군별 CAZ-AVI 반복 투여 후 cIAI, cUTI 또는 NP 및 ESRD(NCrCL ≤5mL/min/1.73m²)가 있는 성인 및 소아 환자 대상 시뮬레이션

Age Group	Dose [a] (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI		NP	
		$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$AUC_{ss,0-24}$ (mg•h/L)
Ceftazidime							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	47.4 (26.8)	559 (37.9)	59.4 (26.7)	743 (37.9)	51.8 (27.1)	676 (37.9)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	57.4 (23.2)	629 (38.2)	71.5 (23.1)	836 (38.2)	62.3 (23.5)	760 (38.2)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	54.7 (21.7)	536 (34.5)	67.5 (21.3)	712 (34.5)	58.7 (21.6)	648 (34.5)
Adults	750/187.5 mg Q48h	44.7 (35.8)	564 (48.3)	55.1 (33.8)	734 (52.7)	48.8 (34.3)	673 (47.9)
Avibactam							
12 to <18 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	9.65 (73.9)	123 (51.2)	9.3 (72.5)	123 (51.2)	10.4 (76.4)	123 (51.2)
6 to <12 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	12 (52.9)	147 (38.7)	11.4 (51.5)	147 (38.7)	12.9 (54.1)	147 (38.7)
2 to <6 yrs	18.75/4.75 mg/kg q48h	11.1 (61.5)	125 (41.1)	10.5 (60.7)	125 (41.1)	12.1 (62.8)	125 (41.1)
Adults	750/187.5 mg Q48h	8.77 (90.3)	112 (61)	7.92 (69.5)	113 (69.1)	8.88 (105)	115 (73.2)

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
Source: CP1:FI-1135260, CP1:FI-1135259, CP1:FI-1135258

표 19. cIAI 및 경증, 중등도 또는 중증 신장애가 있는 만 3 개월 ~ <2 세 소아 환자 및 대조군 성인에 대한 시뮬레이션 결과(기하평균 및 CV%)

Age Group	Renal Failure Category	Dosing	CAZ C_{max} (mg/L)	CAZ C_{min} (mg/L)	CAZ $AUC_{ss,0-24h}$ (mg.h/L)	AVI C_{max} (mg/L)	AVI C_{min} (mg/L)	AVI $AUC_{ss,0-24h}$ (mg.h/L)
1 to <2 years	Mild	50/12.5 mg/kg q8h	88.6 (20.8)	7.11 (122)	912 (32.8)	16.5 (54.4)	1.37 (136)	176 (45.1)
6 months to <1 year	Mild	50/12.5 mg/kg q8h	93.8 (21.3)	9.42 (116)	1020 (33.8)	17.1 (54.8)	1.61 (134)	187 (46.2)
3 to <6 months	Mild	40/10 mg/kg q8h	83.2 (21.1)	12 (97.1)	982 (33.4)	14.8 (54.5)	1.81 (116)	172 (45.7)
1 to <2 years	Moderate	25/6.25 mg/kg q8h	58.8 (22)	11.8 (81.4)	752 (34.3)	11.1 (53.5)	2.21 (85.8)	144 (46)
6 months to <1 year	Moderate	25/6.25 mg/kg q8h	61.9 (22.2)	14.2 (76.3)	825 (34)	11.4 (53.2)	2.44 (83)	151 (45.7)
3 to <6 months	Moderate	20/5 mg/kg q8h	55.4 (23.2)	16.2 (67.9)	797 (34.7)	9.87 (53.1)	2.54 (75.9)	138 (46.6)
1 to <2 years	Severe 1	18.75/4.7 mg/kg q12h	52.5 (22.3)	11.6 (81.9)	673 (36.1)	9.95 (55.9)	2.12 (87.7)	128 (47.5)
6 months to <1 year	Severe 1	18.75/4.7 mg/kg q12h	55.3 (23.6)	13.9 (79)	741 (37.8)	10.2 (55.6)	2.35 (86.7)	135 (48.6)
3 to <6 months	Severe 1	15/3.75 mg/kg q12h	49 (24.1)	15.5 (67.5)	713 (36.5)	8.77 (56.1)	2.42 (76.7)	123 (49.3)
Adults	Normal	2000/500 mg q8h	58.9 (30.4)	5.46 (109)	602 (40.7)	10.5 (81.7)	0.788 (121)	107 (68.8)
Adults	Mild	2000/500 mg q8h	74.9 (31.9)	14 (88)	917 (42.1)	12.7 (83.8)	1.71 (96.1)	148 (69.7)
Adults	Moderate	1000/250 mg q8h	50.1 (34)	16.7 (69.8)	740 (43.1)	8.55 (86.2)	2.2 (72.5)	119 (70.7)

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; cIAI = complicated intra-abdominal infection; C_{max} = maximum plasma drug concentration at steady state; C_{min} = minimum plasma drug concentration at steady state; q8h = every 8 hours.
Source: eph:RA15790271; eph:RA15790272; eph:RA15790273; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 *CAZ-MS-PED-02), Table 41

표 20. cUTI 및 경증, 중등도 또는 중증 신장애가 있는 만 3 개월 ~ <2 세 소아 환자 및 대조군 성인에 대한 시뮬레이션 결과(기하평균 및 CV%)

Age Group	Renal Failure Category	Dosing	CAZ C_{max} (mg/L)	CAZ C_{min} (mg/L)	CAZ $AUC_{ss,0-24h}$ (mg.h/L)	AVI C_{max} (mg/L)	AVI C_{min} (mg/L)	AVI $AUC_{ss,0-24h}$ (mg.h/L)
1 to <2 years	Mild	50/12.5 mg/kg q8h	112 (20.7)	11.9 (104)	1210 (32.8)	15.7 (54.6)	1.61 (130)	176 (45.1)
6 months to <1 year	Mild	50/12.5 mg/kg q8h	118 (21.3)	15.4 (100)	1350 (33.8)	16.3 (54.9)	1.88 (128)	187 (46.2)
3 to <6 months	Mild	40/10 mg/kg q8h	105 (21.2)	19 (85)	1310 (33.4)	14.1 (54.4)	2.08 (110)	172 (45.7)
1 to <2 years	Moderate	25/6.25 mg/kg q8h	74.4 (22.3)	17.9 (73)	1000 (34.3)	10.6 (53.3)	2.44 (82.6)	144 (46)
6 months to <1 year	Moderate	25/6.25 mg/kg q8h	78.4 (22.5)	21.3 (68.8)	1100 (34)	10.9 (52.9)	2.69 (79.9)	151 (45.7)
3 to <6 months	Moderate	20/5 mg/kg q8h	70.4 (23.6)	23.7 (62.3)	1060 (34.7)	9.47 (52.8)	2.76 (73.3)	138 (46.6)
1 to <2 years	Severe 1	18.75/4.7 mg/kg q12h	66.2 (22.7)	17.3 (73.7)	895 (36.1)	9.46 (55.4)	2.33 (83.9)	128 (47.5)
6 months to <1 year	Severe 1	18.75/4.7 mg/kg q12h	69.8 (24.2)	20.6 (71.8)	985 (37.8)	9.76 (55.1)	2.57 (82.9)	135 (48.6)
3 to <6 months	Severe 1	15/3.75 mg/kg q12h	62.2 (24.6)	22.5 (62.3)	948 (36.5)	8.38 (55.5)	2.61 (74)	123 (49.3)
Adults	Normal	2000/500 mg q8h	74 (29.9)	9.5 (140)	828 (47.8)	9.73 (65.7)	1.15 (191)	113 (69.9)
Adults	Mild	2000/500 mg q8h	94.3 (32.6)	21.6 (109)	1240 (49.5)	11.8 (66.7)	2.24 (144)	152 (71)
Adults	Moderate	1000/250 mg q8h	64.1 (35.4)	24.4 (83.3)	998 (49.7)	8.02 (68)	2.7 (105)	122 (72)

AUC_{0-24} = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state; AVI = avibactam; CAZ = ceftazidime; C_{max} = maximum plasma drug concentration at steady state; C_{min} = minimum plasma drug concentration at steady state; cUTI = complicated urinary tract infection; attainment; q8h = every 8 hours.
Source: eph:RA15790274; eph:RA15790275,eph:RA15790276; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 *CAZ-MS-PED-02), Table 40

- **PK/PD 목표를 달성한 연령별, 신장기능별 환자 비율**

③ 결론

이를 모두 고려할 때, 소아 환자 시뮬레이션과 소아 cIAI 및 cUTI 시험의 환자의 개별 예측값으로부터 획

표 8. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 정상 신기능(NCrCL >80mL/min/1.73m²)이 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	50/12.5 mg/kg q8h	96	99	99
6 to <12 years	50/12.5 mg/kg q8h	90	97	97
2 to <6 years	50/12.5 mg/kg q8h	82	94	92
1 to <2 years	50/12.5 mg/kg q8h	82	94	92
6 to <12 months	50/12.5 mg/kg q8h	90	98	97
3 to <6 months	40/10 mg/kg q8h	93	98	98
Adults	2000/500 mg q8h	95	97	95

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 25, Table 26, Table 29, Table 30, Table 33, and Table 34

표 10. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 경증 신장애(NCrCL 51 ~ 80mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	50/12.5 mg/kg q8h	99	99	99
6 to <12 years	50/12.5 mg/kg q8h	100	100	100
2 to <6 years	50/12.5 mg/kg q8h	100	100	100
Adults	2000/500 mg q8h	99	99	99

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 2000 mg ceftazidime and 500 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 37, Table 38, and Table 39

표 12. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 중등도 신장애(NCrCL 31 ~ 50mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	25/6.25 mg/kg q8h	99	99	99
6 to <12 years	25/6.25 mg/kg q8h	100	100	100
2 to <6 years	25/6.25 mg/kg q8h	100	100	100
Adults	1000/250 mg q8h	99	99	99

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 1000 mg ceftazidime and 250 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 40, Table 41, and Table 42

표 14. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 "중증 1" 신장애(NCrCL 16 ~ 30mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	18.75/4.75 mg/kg q12h	99	99	99
6 to <12 years	18.75/4.75 mg/kg q12h	100	100	100
2 to <6 years	18.75/4.75 mg/kg q12h	99	100	100
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	95	97	95
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	99	99	99

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: CAZ-MS-PED-02 Report Table 43, Table 44, and Table 45

표 16. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 "중증 2" 신장애(NCrCl 6 ~ 15mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	18.75/4.75 mg/kg q24h	98	99	99
6 to <12 years	18.75/4.75 mg/kg q24h	99	100	100
2 to <6 years	18.75/4.75 mg/kg q24h	98	99	100
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	95	97	95
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	99	99	99

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: ePharm artefact: 16926928; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 (CAZ-MS-PED-02), Table 41, eph:RA (severe 1), eph:RA (severe 2); eph:RA (ESRD);
Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762(CAZ-MS-PED-02), Table 45
Mild= NCrCl 51 and 80 mL/min/1.73 m²; Normal =NCrCl >80 mL/min/1.73m²

표 18. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI, cUTI 또는 NP 및 ESRD(NCrCL ≤5mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose[a] (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[b]		
		cIAI	cUTI	NP
12 to <18 years	18.75/4.75 mg/kg q48h	96	98	98
6 to <12 years	18.75/4.75 mg/kg q48h	97	99	99
2 to <6 years	18.75/4.75 mg/kg q48h	92	99	98
Adults	750/187.5 mg q48h	96	98	98

[a] All doses as a 2-hour IV infusion with a maximum dose of 750 mg ceftazidime and 187.5 mg avibactam.
[b] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: CP1:FI-1135260, CP1:FI-1135259, CP1:FI-1135258

표 21. cIAI 또는 cUTI 및 경증 신장애(NCrCL 50 ~ 80mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 중 소아(만 3 개월 ~ <2 세) vs. 성인 기하평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$ 의 비율

Age group	Dose (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI	
		$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %	$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %
Ceftazidime					
1 to <2 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	118	99	119	98
6 mos to <1 yr	50/12.5 mg/kg q8h	125	111	125	109
3 to <6 mos	40/10 mg/kg q8h	111	107	111	106
Avibactam					
1 to <2 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	130	119	133	116
6 mos to <1 yr	50/12.5 mg/kg q8h	135	126	138	123
3 to <6 mos	40/10 mg/kg q8h	117	116	119	113

Source: CP1:FI-15219824

표 22. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI 또는 cUTI 및 경증 신장애(NCrCL 50 ~ 80mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[a]	
		cIAI	cUTI
1 to <2 yrs	50/12.5 mg/kg q8h	100	100
6 mos to <1 yr	50/12.5 mg/kg q8h	100	100
3 to <6 mos	40/10 mg/kg q8h	100	100
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	95	97
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	99	99

[a] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: ePharm artefact: 15790271 and 15790274; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 (CAZ-MS-PED-02), Table 40 and Table 41

표 23. cIAI 또는 cUTI 및 중등도 신장애(NCrCL 31 ~ 50mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 중 소아(만 3 개월 ~ <2 세) vs. 성인 기하평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$ 의 비율

Age group	Dose (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI	
		$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %	$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %
Ceftazidime					
1 to <2 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	117	102	116	100
6 mos to <1 yr	25/6.25 mg/kg q8h	124	111	122	110
3 to <6 mos	20/5 mg/kg q8h	111	108	110	106
Avibactam					
1 to <2 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	130	121	132	118
6 mos to <1 yr	25/6.25 mg/kg q8h	133	127	136	124
3 to <6 mos	20/5 mg/kg q8h	115	116	118	113

Source: CP1:FI-15219824

표 24. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI 또는 cUTI 및 (NCrCL 31 ~ 50mL/min/1.73m² 대비) 중등도 신장애가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[a]	
		cIAI	cUTI
1 to <2 yrs	25/6.25 mg/kg q8h	100	100
6 mos to <1 yr	25/6.25 mg/kg q8h	100	100
3 to <6 mos	20/5 mg/kg q8h	100	100
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	95	97
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	99	99

[a] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: ePharm artefact: eph:RA15790272 eph:RA15790275 ; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 (CAZ-MS-PED-02), Table 40 and Table 41

표 25. cIAI 또는 cUTI 가 있는 시뮬레이션된 환자 중 소아(NCrCL 16 ~ 30mL/min/1.73m² 인 중증 신장애가 있는 만 3 개월 ~ <2 세) vs. 성인(> 80mL/min/1.73m² 인 정상) 기하평균 세프타지딤 및 아비박탐 $C_{max,ss}$ 및 $AUC_{ss,0-24}$ 의 비율

Age group	Dose (CAZ/AVI)	cIAI		cUTI	
		$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %	$C_{max,ss}$ %	$AUC_{ss,0-24}$ %
Ceftazidime					
1 to <2 yrs	18.75/4.7 mg/kg q12h	89	112	89	108
6 mos to <1 yr	18.75/4.7 mg/kg q12h	94	123	94	119
3 to <6 mos	15/3.75 mg/kg q12h	83	118	84	114
Avibactam					
1 to <2 yrs	18.75/4.7 mg/kg q12h	95	120	97	113
6 mos to <1 yr	18.75/4.7 mg/kg q12h	97	126	100	119
3 to <6 mos	15/3.75 mg/kg q12h	84	115	86	109

Source: CP1:FI-15219824

표 26. CAZ-AVI 반복 투여 후 PK/PD 목표를 달성한 cIAI 또는 cUTI 및 중증 신장애(NCrCL 16 ~ 30mL/min/1.73m²)가 있는 시뮬레이션된 환자 1000 명 중 비율

Age Group	Dose (CAZ-AVI)	Joint PTA at an MIC of 8 mg/L (%)[a]	
		cIAI	cUTI
1 to <2 yrs	18.75/4.7 mg/kg q12h	99	100
6 mos to <1 yr	18.75/4.7 mg/kg q12h	99	100
3 to <6 mos	15/3.75 mg/kg q12h	99	99
Adults (normal)	2000/500 mg q8h	95	97
Adults (mild renal impairment)	2000/500 mg q8h	99	99

[a] PK/PD target of 50% fT > MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT > C_T of 1 mg/L for avibactam.
Source: ePharm artefact: eph:RA15790273, eph:RA15790276; Adult simulations from PMAR-EQDD-C359a-Other-762 (CAZ-MS-PED-02), Table 40 and Table 41

득한 세프타지딤 및 아비박탐에 대한 예상 노출은 시험 C3591004 및 C3591005에 사용된 용량이 성인 환자에서와 일치하는 노출을 유발한다는 것을 입증하였다. 따라서 CAZ-AVI 에 대한 성인 안전성 데이터베이스는 이러한 용량을 투여받는 소아 환자에게 외삽될 수 있다.

2.7.3.5. 유효성 및/또는 내약성 효과의 지속성

CAZ-AVI 에 대한 유효성의 지속성과 내약성 발달은 시험 C3591004 또는 시험 C3591005 에서 관찰되지 않았다.

[균혈증]

- 적응증별 3상시험 개요

대상질환	연구명(연구번호)	균혈증 환자 수/전체환자수	
		CAZ-AVI±MTZ	comparator
cIAI	RECLAIM	9/270	4/294
	RECLAIM3	2/100	6/119
	REPRISE/cIAI	0/8	0/5
합계(cIAI)		11/378	10/418
cUTI	RECAPTURE	25/292	24/311
	REPRISE/cUTI	3/131	5/124
합계(cUTI)		28/423	29/435
NP	REPROVE	15/125	8/131
합계(HAP/VAP)		15/125	8/131
합계(bacteraemia subset)		54/926	47/984

- 일차 평가변수 결과

표 2. 5 건의 성인 3 상시험**(RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**에서 나온 일차 평가변수 결과

Indication Study	Primary Endpoint (Analysis Population)	CAZ-AVI[a] n/N (%)	Comparator[b] n/N (%)	% Difference (95% CI)	Non-inferiority test p-value for a -12.5% margin[c]
cIAI RECLAIM 1&2	Clinical cure at TOC (MITT)	429/520 (82.5)	444/523 (84.9)	-2.4 (-6.9, 2.10)	<0.001
	Clinical cure at TOC (CE)	376/410 (91.7)	385/416 (92.5)	-0.8 (-4.61, 2.89)	<0.001
cIAI RECLAIM 3	Clinical cure at TOC (CE)	166/177 (93.8)	173/184 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)	<0.001
cUTI RECAPTURE 1&2	Favourable microbiological response at TOC (mMITT)	304/393 (77.4)	296/417 (71.0)	6.4 (0.33, 12.36)	<0.0001
NP REPROVE	Clinical response at TOC (cMITT)	245/356 (68.8)	270/370 (73.0)	-4.2 (-10.76, 2.46)	0.007
	Clinical cure at TOC (CE)	199/257 (77.4)	211/270 (78.1)	-0.7 (-7.86, 6.39)	<0.001
Resistant pathogens[d] REPRISE [CAZ-R cIAI or cUTI]	Overall clinical cure at TOC (mMITT) (cIAI + cUTI)	140/154 (90.9)	135/148 (91.2)	ND	ND

- 균혈증 하위집단 분석

표 3. 성인 3 상시험**(RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPROVE)**에서 균혈증 하위 집단에 유리한 반응률

Indication Study	Primary Endpoint (Analysis Population)	CAZ-AVI[a] n/N (%)	Comparator[b] n/N (%)	% Difference (95% CI)
cIAI RECLAIM 1&2	Clinical cure at TOC (MITT)	17/22 (77.3)	10/14 (71.4)	5.8 (-22.28, 36.44)
	Clinical cure at TOC (CE)	15/17 (88.2)	9/10 (90.0)	-1.8 (-27.45, 31.39)
cIAI RECLAIM 3	Clinical cure at TOC (CE)	4/4 (100.0)	7/8 (87.5)	12.5 (-41.70, 48.68)
cUTI RECAPTURE 1&2	Per-patient microbiological favourable response at TOC (mMITT)	31/38 (81.6)	24/33 (72.7)	8.9 (-10.9, 28.9)
cUTI REPRISE[c]	N/A	N/A	N/A	N/A
NP REPROVE	Clinical cure at TOC (cMITT)	13/19 (68.4)	9/15 (60.0)	8.4 (-23.35, 39.62)
	Clinical cure at TOC (CE)	12/17 (70.6)	7/10 (70.0)	0.6 (-32.38, 37.28)

- 통합 유효성 분석에 사용된 분석 모집단- TOC 시점의 확장 ME 모집단, TOC 시점의 확장 ME 모집단, mMITT 모집단
  - 주요 분석 모집단은 TOC 시점의 그람음성 확장 ME 모집단으로, 이 모집단이 베이스라인 시점에서 혈액에서 분리된 가장 유관한 병원균(즉, 호기성 그람음성균-장내세균 또는 그 외의 호기성 그람음성 병원균)이 있는 환자로 제한되기 때문이었다.
  - 전체군의 경우, 그람음성 확대 ME 모집단은 주요 감염 부위 및/또는 혈액에서 분리된 호기성 그람음성균(장내세균 또는 장내세균 이외의 호기성 그람음성 병원균)이 있는 환자로 제한된 각 개별 시험에서 정의한 확대 ME 모집단의 하위 집단으로 정의되었다. 균혈증 하위 집단의 경우, 이 모집단은 베이스라인 시점에 혈액에서 분리된 그람음성 병원균이 있는 피험자로 추가로 제한되었다.

- 전체군에 비해 균혈증 하위집단(101명)이 연령이 약간 더 높았고, 여성 및 아시아인 환자 비율과 평균 베이스라인 APACHE II(급성 생리학, 연령, 만성 건강 평가) 점수가 더 높았으며, 평균 CrCl은 전체군보다 균혈증 하위집단에서 더 낮았다.

- 사전 전신 항생제 사용: 피험자의 거의 절반이 이전 전신항생제를 사용하였다(CAZ-AVI ± MTZ 치료군의 경우 42.6%, 대조약 치료군의 경우 46.8%). 대부분의 사전 전신 항생제 사용은 cIAI 시험(CAZ-AVI + MTZ 치료군의 경우 63.6%, 대조약 치료군의 경우 80.0%) 및 NP 시험(CAZ-AVI 치료군의 경우 66.7%, 메로페넴 치료군의 경우 75.0%) 환자에 대해 보고되었다. CAZ-AVI ± MTZ 치료군의 45.4% 및 대조약 치료군의 45.8%가 사전 전신 항생제를 사용했고 cIAI 및 NP 시험 환자가 가장 많은 사전 전신 항생제 사용을 보고한 전체군에서도 사전 전신 항생제 사용이 유사했다.
- 베이스라인 미생물학: 균혈증 하위 집단 및 전체군에서 모두 가장 흔히 분리된 4 개의 병원균은 대장균, 폐렴간균, 녹농균 및 엔테로박터 클로아카이
  - 모든 적응증: CAZ-AVI 군에서 대장균 68.5%, 녹농균 20.4%, 폐렴간균 18.5% 및 엔테로박터 클로아카이 7.4%였다. 전체군에서 대해서는 각각 61.3%, 12.3%, 19.9% 및 5.4%였다.
  - 베이스라인병원균 감수성 프로파일: CAZ-AVI MIC는 대체로 낮았고, 예상과 일치했다.
  - 베이스라인 시점의 CAZ 내성 병원균:

표 7. 균혈증 환자에 대한 베이스라인 시점의 종당 세프타지딤 내성 그람음성 병원균 – **TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Baseline pathogen	Number (%) of Patients with Bacteraemia							
	cIAI		cUTI		NP		All Indications	
	CAZ-AVI + MTZ (N=11)	Comparator (N=10)	CAZ-AVI (N=28)	Comparator (N=29)	CAZ-AVI (N=15)	Meropenem (N=8)	CAZ-AVI ± MTZ (N=54)	Comparator (N=47)
All *Enterobacteriaceae*	**2 (18.2)**	**3 (30.0)**	**4 (14.3)**	**11 (37.9)**	**4 (26.7)**	**4 (50.0)**	**10 (18.5)**	**18 (38.3)**
Enterobacter cloacae	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (2.1)
Escherichia coli	2 (18.2)	2 (20.0)	1 (3.6)	8 (27.6)	1 (6.7)	2 (25.0)	4 (7.4)	12 (25.5)
Klebsiella pneumoniae	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (6.9)	2 (13.3)	3 (37.5)	5 (9.3)	5 (10.6)
Morganella morganii	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Providencia rettgeri	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
Gram negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (6.7)**	**1 (12.5)**	**1 (1.9)**	**1 (2.1)**
Pseudomonas aeruginosa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (12.5)	1 (1.9)	1 (2.1)

- 유효성 결과 비교
  - TOC에서의 임상 치유: 균혈증 하위집단에서 임상치료율은 적응증에 따라 차이가 있었는데, CAZ-AVI ± MTZ 투여군에서 cUTI 에 대해 관찰된 임상 치료율이 가장 높았고 HAP/VAP 에 대해 가장 낮았다. 세 가지 적응증에서 임상 치료율의 이러한 경향은 전체군에서 관찰된 것과 유사했다. 균혈증 하위 집단에 대해 관찰된 TOC 시점의 CAZ-AVI ± MTZ 임상 치료율은 상응하는 전체군에서 관찰된 것과 대체로 일치했다. 피험자 수가 적어 결과 해석에 제한점이 있으나, 모든 적응증 및 적응증 내의 균혈증 하위집단의 치료군간에 대체로 비슷한 것으로 간주되었다.

표 8. 균혈증 하위 집단 및 전체군에 대해 각 적응증과 관련하여 **TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단에서 얻은 **TOC** 시점의 임상 치료율(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Indication	Bacteraemia Subset			Overall Set		
	CAZ-AVI ± MTZ n/N (%)	Comparator n/N (%)	Difference (%)[a] (95% CI)	CAZ-AVI ± MTZ n/N (%)	Comparator n/N (%)	Difference (%) (95% CI)
cIAI	9/11 (81.8)	9/10 (90.0)	-8.2 (-41.16, 27.12)	349/378 (92.3)	396/418 (94.7)	- 2.4 (-6.03, 1.02)
cUTI	28/28 (100.0)	25/29 (86.2)	13.8 (0.71, 30.74)	409/423 (96.7)	418/435 (96.1)	0.6 (-2.01, 3.24)
HAP	10/15 (66.7)	5/8 (62.5)	4.2 (-33.32, 43.99)	96/125 (76.8)	103/131 (78.6)	-1.8 (-12.13, 8.41)
All indications	47/54 (87.0)	39/47 (83.0)	4.1 (-10.21, 19.09)	854/926 (92.2)	917/984 (93.2)	-1.0 (-3.34, 1.37)

  - EOT 시점의 임상반응:

표 9. 균혈증 하위 집단 및 전체군에 대해 각 적응증과 관련하여 **TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단에서 얻은 **EOT** 시점의 임상 치료율(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Indication	Bacteraemia Subset			Overall Set		
	CAZ-AVI ± MTZ n/N (%)	Comparator n/N (%)	Difference (%)[a] (95% CI)	CAZ-AVI ± MTZ n/N (%)	Comparator n/N (%)	Difference (%) (95% CI)
cIAI	9/11 (81.8)	9/10 (90.0)	-8.2 (-41.16, 27.12)	356/378 (94.2)	404/418 (96.7)	-2.5 (-5.64, 0.43)
cUTI	28/28 (100.0)	29/29 (100.0)	0.0 (-12.25, 11.88)	421/423 (99.5)	434/435 (99.8)	-0.2 (-1.50, 0.86)
HAP	13/15 (86.7)	6/8 (75.0)	11.7 (-20.64, 49.42)	107/125 (85.6)	115/131 (87.8)	-2.2 (-10.82, 6.28)
All indications	50/54 (92.6)	44/47 (93.6)	-1.0 (-12.26, 10.82)	884/926 (95.5)	953/984 (96.8)	-1.4 (-3.19, 0.34)

  - 베이스라인 병원균별 임상반응: CAZ-AVI ± MTZ 치료군에서 베이스라인 병원균별 임상 치료율은 엔테로박터 클로아카이의 경우 100%(4/4); 대장균 89.2%(33/37), 폐렴간균 100%(10/10); 녹농균 72.7%(8/11). 전체군에서 엔테로박터 클로아카이 96.0%(48/50); 대장균 93.3%(530/568); 폐렴간균 95.1%(175/184); 녹농균 81.6%(93/114).

표 10. 모든 적응증과 관련하여 가장 흔히 분리된 4 개의 병원균에 대한 베이스라인 병원균별 **TOC** 시점의 임상 반응 – 균혈증 하위 집단 및 전체군에 대한 **TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Baseline pathogen	CAZ-AVI ± MTZ			Comparator			Comparison between groups	
	Cure Rate (%)	n	N1	Cure Rate (%)	n	N1	Difference[a] (%)	95% CI[b] for % difference
Bacteraemia Subset All Indications		**N=54**			**N=47**			
All	**87.0**	**47**	**54**	**83.0**	**39**	**47**	**4.1**	**(-10.21, 19.09)**
Enterobacteriaceae	88.0	44	50	82.2	37	45	5.8	(-8.93, 21.19)
Enterobacter cloacae	100.0	4	4	100.0	1	1	0.0	(-54.55, 82.76)
Escherichia coli	89.2	33	37	84.8	28	33	4.3	(-12.29, 21.97)
Klebsiella pneumoniae	100.0	10	10	81.8	9	11	18.2	(-13.25, 48.44)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*	76.9	10	13	83.3	5	6	-6.4	(-40.22, 39.07)
Pseudomonas aeruginosa	72.7	8	11	83.3	5	6	-10.6	(-46.80, 36.35)
Overall set All Indications		**N=926**			**N=984**			
All	**92.2**	**854**	**926**	**93.2**	**917**	**984**	**-1.0**	**(-3.34, 1.37)**
Enterobacteriaceae	93.0	788	847	94.0	851	905	-1.0	(-3.36, 1.31)
Enterobacter cloacae	96.0	48	50	87.0	40	46	9.0	(-2.43, 22.35)
Escherichia coli	93.3	530	568	94.9	580	611	-1.6	(-4.41, 1.08)
Klebsiella pneumoniae	95.1	175	184	93.1	203	218	2.0	(-2.92, 6.81)
Gram negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*	83.7	118	141	88.0	125	142	-4.3	(-12.68, 3.88)
Pseudomonas aeruginosa	81.6	93	114	87.9	94	107	-6.3	(-15.93, 3.39)

- 환자당 미생물학적 반응

표 11. **EOT** 및 **TOC** 시점의 환자당 미생물학적 반응, 모든 적응증**: TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Time point	Per-patient microbiological response	Number (%) of Patients with Bacteraemia		Comparison between groups	Number (%) of Patients Overall		Comparison between groups
		CAZ-AVI+/-MTZ (N=54)	Comparator (N=47)	Difference[a] (%) (95% CI[b])	CAZ-AVI+/-MTZ (N=926)	Comparator (N=984)	Difference[a] (%) (95% CI[b])
End of treatment	Favorable	44 (81.5)	41 (87.2)	-5.8 (-20.25, 9.24)	865 (93.4)	936 (95.1)	-1.7 (-3.86, 0.38)
	Unfavorable	7 (13.0)	5 (10.6)		48 (5.2)	40 (4.1)	
	Indeterminate	3 (5.6)	1 (2.1)		13 (1.4)	8 (0.8)	
Test of cure	Favorable	43 (79.6)	32 (68.1)	11.5 (-5.65, 28.72)	786 (84.9)	805 (81.8)	3.1 (-0.28, 6.41)
	Unfavorable	11 (20.4)	15 (31.9)		140 (15.1)	179 (18.2)	

표 12. **cUTI** 시험 환자에 대한 **TOC** 시점의 환자당 미생물학적 반응**: TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단**(RECAPTURE, REPRISE)**

Time point	Per-patient microbiological response	Number (%) of Patients with Bacteraemia		Comparison between groups	Number (%) of Patients Overall		Comparison between groups
		CAZ-AVI (N=28)	Comparator (N=29)	Difference[a] (%) (95% CI[b])	CAZ-AVI (N=423)	Comparator (N=435)	Difference[a] (%) (95% CI[b])
Test of cure	Favorable	26 (92.9)	20 (69.0)	23.9 (3.58, 43.73)	357 (84.4)	320 (73.6)	10.8 (5.41, 16.24)
	Unfavorable	2 (7.1)	9 (31.0)		66 (15.6)	115 (26.4)	

- 병원균당 미생물학적 반응: 유리한 반응률

표 13. 모든 적응증에 대한 베이스라인 병원균별 **TOC** 시점의 유리한 병원균별 미생물학적 반응 – **TOC** 시점의 그람음성 확대 **ME** 모집단(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

Subset/Indication Baseline pathogen	CAZ-AVI ± MTZ			Comparator			Comparison between groups	
	Favourable response rate (%)	Number of favourable responses	n	Favourable response rate (%)	Number of favourable responses	n	Difference[a] (%)	95% CI[b] for % difference
Bacteraemia/ All Indications		**N=54**			**N=47**			
Enterobacteriaceae								
Enterobacter cloacae	100.0	4	4	100.0	1	1	0.0	(-54.55, 82.76)
Escherichia coli	86.5	32	37	87.9	29	33	-1.4	(-18.13, 16.03)
Klebsiella pneumoniae	90.0	9	10	72.7	8	11	17.3	(-19.81, 50.22)
Gram negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*								
Pseudomonas aeruginosa	54.5	6	11	50.0	3	6	4.5	(-40.93, 48.75)
Overall/ All Indications		**N=926**			**N=984**			
Enterobacteriaceae								
Enterobacter cloacae	86.0	43	50	80.4	37	46	5.6	(-9.74, 21.33)
Escherichia coli	88.9	505	568	87.1	532	611	1.8	(-1.91, 5.57)
Klebsiella pneumoniae	86.4	159	184	79.4	173	218	7.1	(-0.41, 14.37)
Gram negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*								
Pseudomonas aeruginosa	68.4	78	114	71.0	76	107	-2.6	(-14.64, 9.57)

지속성/추정 지속성/MIC 증가에 따른 지속성 감염은 대다수가 HAP 증례에서 보고되었다. 감염 부위 및/또는 혈액 내 지속성 또는 추정 지속성은 적응증에 관계없이 CAZ-AVI ± MTZ 치료군 환자의 22.2%(12/54) 및 균혈증 하위 집단 대조약 치료군 환자의 29.8%(14/47)에서 관찰되었다. 여기에는 대조약 투여군에서 MIC 가 증가함에 따라 지속성을 보이는 환자 2 명이 포함되었다(2 개의 녹농균 분리주). 지속성 균혈증 환자의 비율은 두 치료군에서 모두 대체로 낮았으며, 모든 증례의 후속 배양결과가 나오지 않아 지속성으로 추정되었다. CAZ-AVI ± MTZ 로 치료받은 총 4 명(7.4%,3 개의 대장균 및 1 개의 살모넬라), 대조약 투여군에서 2 명의 환자(4.3%)는 TOC 방문 시 지속성으로 추정되는 균혈증이 있었다. MIC 증가와 관련된 지속성 균혈증 증례는 없었다.

- MIC 범주별 미생물학적 반응: 환자 수 적어서 경향 확인이 어려웠다.

- CAZ 내성 병원균 감염환자의 TOC 방문시 미생물학적 반응: 두군 모두에서 전체군보다 낮았다. 각 정

응증에 대해 균혈증 하위집단과 전체군 간에는 유사한 경향이 관찰되었다.

- 신생감염: cUTI시험에서 CAZ-AVI ± MTZ 투여군 환자 3명(5.6%) 및 대조약 투여군 환자 1명(2.1%)에서 신생감염 있었고, 혈액에서는 신생감염이 보고되지 않았으며, 균교대증은 보고되지 않았다.

4) 안전성

[안전성 통합분석: 성인 cIAI, cUTI, HAP/VAP 및 균혈증]

- 노출범위: 안전성 모집단은 총 2,240명이며, 건강한 지원자와 최소 1회 이상 CAZ-AVI±MTZ를 투여받은 모든 환자가 포함되었다. 1상시험에서는 216명, 2상 및 3상시험에서는 2,024명(CAZ-AVI+MTZ에 노출된 복잡성 복강내 감염[cIAI]이 있는 857 명의 환자, CAZAVI에 노출된 복잡성 요로감염[cUTI]이 있는 731명의 환자 및 CAZ-AVI 에 노출된 병원 획득 폐렴[HAP]이 있는 436명의 환자)이 포함되었고, 평균 노출은 8.2일(SD; 3.2일, 범위 1~21일). 동정적 사용환자는 238명.
- 인구학적 정보 및 베이스라인 특성: 일반적으로 치료군 전체에서 적응증별로 유사했다. 전반적으로 대다수의 환자가 백인 남성이었지만 cUTI 시험의 경우 대다수의 환자가 여성이었고 REPROVE NP시험에서는 대다수의 환자가 아시아인이었다. 전체적으로 연령 범위는 18에서 90세까지이고, 65세 이상이 661명(32.7%), 75세 이상이 314명(15.5%), 85세 이상이 42명(2.1%)이었다.
- 피험자 참여 상태: 1상에서는 95% 이상의 피험자가, 2/3상에서는 거의 90%가 치료를 완료했고, HAP환자에서 치료 완료 비율이 가장 낮았다.
- 이상반응
  - 전체 환자 모집단에서 일반적으로 AE의 발생률은 발생률이 가장 낮은 cUTI 가 있는 환자와 발생률이 가장 높은 HAP 가 있는 환자의 치료군에서 유사했다. 환자가 베이스라인 시점에서 보인 임상 상태의 중증도가 여기에 반영될 수 있다.
  - **전체 환자 모집단에서 가장 일반적인 AE는 설사, 구역 및 두통**이었다. 이는 일반적으로 개별 환자 모집단에서 동일했고 예상했던 것이며 세프타지딤 및 메트로니다졸 SmPC(각각 Fortum SmPC 2016 및 Flagyl UK SmPC 2014)에 설명되어 있다. 선호용어(Preferred Term, PT)별 **중증 AE 수는 낮았으며 안전성 검토항목이 확인되지 않았다.**

<모든 이상반응>

표 12 모든 범주에서 마지막 방문까지의 이상반응 - **2/3** 상 풀(안전성 분석군)

AE category, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Any AE	996 (49.2)	965 (47.6)
Any AE with outcome of death[a]	41 (2.0)	37 (1.8)
Any SAE	176 (8.7)	145 (7.2)
DAE[b]	52 (2.6)	34 (1.7)
Any AE of severe intensity	125 (6.2)	127 (6.3)

<대조약에서 2% 이상 일반적인 AE>

표 13 마지막 방문까지 가장 일반적인 **PT** 별 **AE(CAZ-AVI +/− MTZ** 또는 대조약에서 **2%** 이상) - **2/3** 상 풀(안전성 분석군)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any AE	996 (49.2)	965 (47.6)
Diarrhoea[a]	150 (7.4)	126 (6.2)
Nausea[a]	102 (5.0)	64 (3.2)
Headache[a]	83 (4.1)	97 (4.8)
Vomiting[a]	78 (3.9)	50 (2.5)
Pyrexia[a]	65 (3.2)	71 (3.5)
Constipation	62 (3.1)	66 (3.3)
Hypokalaemia	57 (2.8)	45 (2.2)
Hypertension	47 (2.3)	56 (2.8)
Anaemia	46 (2.3)	38 (1.9)
Aspartate aminotransferase increased[a]	37 (1.8)	41 (2.0)
Alanine aminotransferase increased[a]	35 (1.7)	43 (2.1)

<중증도별 AE>

표 15 마지막 방문까지 최대 강도별 **AE - 2/3** 상 풀(안전성 분석군)

Maximum reported intensity n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any AE	996 (49.2)	965 (47.6)
Mild	545 (26.9)	509 (25.1)
Moderate	326 (16.1)	329 (16.2)
Severe	125 (6.2)	127 (6.3)

표 16 마지막 방문까지 가장 일반적인(**2** 명 이상의 환자에서 보고된) **PT** 별 중증 **AE - 2/3** 상 풀(안전성 분석군)

PT, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any severe AE	125 (6.2)	127 (6.3)
Respiratory failure	9 (0.4)	10 (0.5)
Pneumonia	7 (0.3)	9 (0.4)
Acute kidney injury	7 (0.3)	2 (0.1)
Cardiac failure	5 (0.2)	3 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (0.2)	1 (0.0)
Cardiac arrest	4 (0.2)	3 (0.1)
Pulmonary embolism	4 (0.2)	3 (0.1)
Septic shock	3 (0.1)	3 (0.1)
Sepsis	3 (0.1)	2 (0.1)
Death	3 (0.1)	1 (0.0)
Renal failure	3 (0.1)	1 (0.0)
Acute respiratory distress syndrome	3 (0.1)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	2 (0.1)	3 (0.1)
Pneumothorax	1 (0.0)	4 (0.2)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.0)	3 (0.1)
Headache	1 (0.0)	3 (0.1)
Intestinal obstruction	0 (0.0)	3 (0.1)
Pleural effusion	0 (0.0)	3 (0.1)

<시험약과 관계>

CAZ-AVI±MTZ 및 대조약 치료군에서 각각 10.7% 및 9.6%. CAZ-AVI±MTZ 및 대조약 치료군에서 마지막 방문까지 가장 일반적인(각 치료군에서 1% 이상) **치료 관련 AE는 각각 설사(2.2% 및 1.5%), 두통(1.0% 및 1.5%), 구역(1.0% 및 0.7%) 및 ALT 증가(0.8% 및 1.0%)였으며, 세프타지딤 및 메트로니다졸 모두에 예상되는 ADR이었다.**

- 전체적으로 117명의 환자가 CAZ-AVI **임상시험 도중에 사망**했는데 77명(CAZ-AVI±MTZ 40명, 대조약 37명)은 사망으로 이어진 AE 때문이었고 40명(24 CAZ-AVI±MTZ, 16 대조약)은 **질병의 진행 때문**이었다. **시험약과 관련하여 치명적인 결과를 초래한 AE는 평가되지 않았다. HAP가 있는 환자에서 사망 비율이 가장 높았으며,** 이러한 환자는 cIAI 및 cUTI가 있는 환자와 비교하여 나이가 많고 상당한 복잡성증을 갖고 있는 경향이 있었고 cIAI 및 cUTI와 비교하여 HAP의 사망률이 높기 때문에 예상치 못한 것은 아니었다. 시험일 사망, 사망 원인 또는 질병 진행과 관련된 추세는 나타나지 않았다. CAZ-AVI 임상시험에 참여하는 동안 사망한 환자의 경우 CAZ-AVI를 사용한 치료와 관련된 안전성 검토항목은 확인되지 않았다.

표 17 마지막 방문까지의 모든 사망 - **2/3** 상 풀(안전성 분석군)

	cIAI		cUTI		NP		Total	
AE category, n (%)	CAZ-AVI + MTZ (N=857)	Comparator (N=863)	CAZ-AVI (N=731)	Comparator (N=729)	CAZ-AVI (N=436)	Meropenem (N=434)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Total number of deaths	18 (2.1)	12 (1.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	43 (9.9)	37 (8.5)	64 (3.2)	53 (2.6)
Death due to disease progression	8 (0.9)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (3.7)	13 (3.0)	24 (1.2)	16 (0.8)
Number of patients with any AE with outcome of death	10 (1.2)	9 (1.0)	3 (0.4)	4 (0.5)	27 (6.2)	24 (5.5)	40 (2.0)	37 (1.8)

표 18 마지막 방문까지 시간 간격별로 사망한 환자 수(%) - **2/3** 상 풀(안전성 분석군)

	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)					Comparator (N=2026)				
AE category, n (%)	≤Day 7	≤Day 14	≤Day 21	≤Day 28	All deaths up to the last visit	≤Day 7	≤Day 14	≤Day 21	≤Day 28	All deaths up to the last visit
Total number of deaths	17 (0.8)	31 (1.5)	50 (2.5)	63 (3.1)	64 (3.2)	16 (0.8)	29 (1.4)	43 (2.1)	49 (2.4)	53 (2.6)
Death due to disease progression	12 (0.6)	17 (0.8)	20 (1.0)	24 (1.2)	24 (1.2)	8 (0.4)	11 (0.5)	16 (0.8)	16 (0.8)	16 (0.8)
Number of patients with any AE with the outcome of death	5 (0.2)	14 (0.7)	30 (1.5)	39 (1.9)	40 (2.0)	8 (0.4)	18 (0.9)	27 (1.3)	33 (1.6)	37 (1.8)

- 전체 환자 모집단에서 마지막 방문까지 중증 이상반응(Serious Adverse Event, **SAE**)이 있는 환자의 수는 일반적으로 cUTI 또는 HAP가 있는 대조약 환자보다 CAZ-AVI에서 발생하는 SAE 발생률이 약간 높은 치료군 간에 유사했다. 시험자는 소수의 SAE를 시험약과 인과 관계가 있는 것으로 평가했다. **급성 신부전은 CAZ-AVI±MTZ 환자에서 더 높은 비율로 발생했지만(0.4%, 대조약의 경우 0.1%)** 이 빈도가 매우 낮고 추가 분석 시에 **새로운 안전성 검토항목이 확인되지 않았다.**

Urosepsis	1 (0.0)	3 (0.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.0)	3 (0.1)

표 19 마지막 방문까지 선호용어별로 3 명 이상의 환자에서 발생한 **SAE - 2/3** 상 풀(안전성 분석군)

Preferred term, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any SAE	176 (8.7)	145 (7.2)
Pneumonia	11 (0.5)	14 (0.7)
Acute kidney injury	9 (0.4)	3 (0.1)
Respiratory failure	8 (0.4)	8 (0.4)
Sepsis	6 (0.3)	5 (0.2)
Cardiac failure	6 (0.3)	4 (0.2)
Pulmonary embolism	5 (0.2)	2 (0.1)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (0.2)	1 (0.0)
Septic shock	4 (0.2)	4 (0.2)
Cardiac arrest	4 (0.2)	3 (0.1)
Pneumonia aspiration	4 (0.2)	3 (0.1)
Cardiac failure congestive	3 (0.1)	1 (0.0)
Death	3 (0.1)	1 (0.0)
Acute respiratory distress syndrome	3 (0.1)	0 (0.0)
Diarrhoea	3 (0.1)	0 (0.0)
Renal failure	3 (0.1)	0 (0.0)
Nephrolithiasis	3 (0.1)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (0.0)	4 (0.2)
Intestinal obstruction	1 (0.0)	4 (0.2)
Pleural effusion	1 (0.0)	4 (0.2)
Pneumothorax	1 (0.0)	4 (0.2)

표 20 마지막 방문까지 선호용어별로 시험약과 관련된 것으로 간주되는 **SAE - 2/3** 상 풀(안전성 분석군)

Preferred term, n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Diarrhoea[a, b]	2 (0.1)	0 (0.0)
Accidental overdose	1 (0.0)	0 (0.0)
Acute coronary syndrome	1 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury[a]	1 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Chronic hepatitis C	1 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Hypersensitivity[a]	1 (0.0)	0 (0.0)
Liver function test abnormal[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Pyrexia[a, b]	1 (0.0)	0 (0.0)
Subacute hepatic failure	1 (0.0)	0 (0.0)
Blood creatinine increased[a]	0 (0.0)	1 (0.0)
Clostridium difficile colitis[a]	0 (0.0)	1 (0.0)
Confusional state[b]	0 (0.0)	1 (0.0)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.0)
Hyperkalaemia	0 (0.0)	1 (0.0)
Transaminases increased[a, b]	0 (0.0)	1 (0.0)

- **약간의(3% 미만) 환자는 시험약 투여 중단을 초래한 AE**를 갖고 있었으며 AE(DAE)로 인한 시험약 투여 중단에 대한 안전성 검토항목은 나타나지 않았다.

표 21 선호용어별로 3 명 이상의 환자에서 발생한 **DAE - 2/3** 상 풀(안전성 분석군)

Preferred term[a], n (%)	CAZ-AVI +/− MTZ (N=2024)	Comparator (N=2026)
Patients with any DAE	52 (2.6)	34 (1.7)
Nausea[a]	4 (0.2)	0 (0.0)
Diarrhoea[a]	3 (0.1)	0 (0.0)
Headache[a]	2 (0.1)	3 (0.1)

- **5개의 안전성 관심 주제**(Safety Topics Of Interest, STOI)가 세팔로스포린계에 대해 알려졌거나 세프타지딤 라벨에 있는 계열 효과에 기반하여 선험적으로 확인되었으며, **간 질환, 설사, 중증 과민증, 혈액학적 장애 및 신장 이상**이 여기에 해당되었다. 이러한 5 개의 STOI에 대한 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았다. 클로스트리듐 디피실리균 연계 설사 및 중증 과민증은 확인된 중요 위해성이다. 투여량이 적절하게 감소되지 않을 경우 신장애가 있는 환자에서의 신경학적 후유증 및 약물 유발 간 손상 위험은 중요한 잠재적 위해성이다. 이러한 4 가지 위해성 모두에 대해 정례적인 약물감시가 계속될 것이다.
- CAZ-AVI 이상약물반응(Adverse Drug Reaction, ADR) 확인 과정에서 현재의 세프타지딤 ADR 을 CAZ-AVI(Fortum SmPC 2016)의 ADR 로 인정한 다음 사례의 발생 및 빈도를 확인하기 위해 CAZ-AVI 2/3상 풀의 AE를 세프타지딤 ADR 과 비교하여 검토했다. 최종 ADR은 자비세프타(Zavicefta) SmPC(Zavicefta SmPC 2016)에 나열된 것과 동일하였다.
- (임상실험실 검사) 전반적으로 혈액학, 임상화학 및 혈액응고 평가에 대한 임상적으로 유의한 값을 갖는 환자의 수는 낮았고 일반적으로 치료군 간에 유사했다. 결과는 적응증 전체에서 유사했다. 전반적으로 혈액학, 임상화학 및 혈액응고 평가에 대한 CAZ-AVI 실험실 결과는 CAZAVI±MTZ 에 대한 추세 또는 안전성 검토항목을 나타내지 않았으며 연구된 질병의 특성, 환자의 건강 상태 및 환자에게 수행된 원인 조절 수술을 감안했을 때 많은 소견을 예상하지 못한 것은 아니었다.
- (활력 징후, 신체검사 소견 및 기타 안전성과 관련된 관찰) 평균 활력 징후 변화는 각 실험의 치료군 간에 유사했고 유의성이 없었다. 활력 징후에 대한 새로운 안전성 검토항목은 나타나지 않았다. 비임상 hERG 에서 소견이 없었고 정밀 QT 실험에서 역효과가 관찰되지 않았다. 이러한 소견과 일치하여 임상실험에서 심전도(ECG) 관련 안전성 실마리정보(safety signal)가 관찰되지 않았다. 전반적으로 ECG 결과

에 대한 안전성 검토항목이 확인되지 않았다.

- (특수 집단 및 상황에서의 안전성) 전체적으로 하위군 전반에 걸쳐 CAZ-AVI 의 안전성 프로파일은 제안된 적응증에서 이 약물 조합에 대한 긍정적인 유익성-위해성 균형을 뒷받침하였다. 패턴 또는 추세를 찾기 위해 선택된 병용약물을 투여받은 2/3 상 풀의 환자에 대한 AE 데이터가 평가되었다. 상호작용 가능성이 있는 확인된 약물의 병용 사용자인 환자에서 AE 를 비교한 결과에 따르면 치료군 전체에서 일반적으로 유사한 소견이 밝혀졌으며 AE 보고의 임상적으로 관련된 패턴이 확인되지 않았다. 제안된 라벨에는 약물-약물 상호작용에 관한 적절한 문구가 포함되어 있다. 특수 모집단에서 추가 안전성 위해성이 확인되지 않았다. 아비박탐의 제거를 감소시킬 수 있는 프로베네시드 상호작용의 가설적인 가능성으로 인해 CAZ-AVI 와 프로베네시드의 공동 투여가 권장되지 않다. CAZ-AVI 를 임신 또는 수유 중인 여성에게 투여하는 것은 잠재적 유익성이 잠재적 위해성보다 클 경우에만 권장되며 명백하게 필요하지 않는 한 권장되지 않다.

CAZ-AVI 는 주로 신장에 의해 배출되므로 신장애 환자에게는 용량 조절이 필요하다.

- (시판 후) CAZ-AVI 는 2015 년 2 월 25 일 미국에서 AVYCAZ 로 처음 허가되었으며 2015 년 4 월 23 일 미국에서 출시되었다. 2016 년 8 월 26 일 기준으로 Avycaz 에 전세계적으로 노출된 기간은 환자 치료 일수로 약 60,419 일 또는 환자 치료 연수로 약 166 년으로 추정되었다. Avycaz 는 미국에서 특정 감수성 그람음성 미생물에 의한 cIAI 및 특정 감수성 미생물에 의한 신우신염을 포함한 cUTI 가 있는 18 세 이상의 환자를 메트로니다졸과 함께 사용해 치료하기 위한 요법에 사용하도록 지정되어 있다. cUTI 치료의 경우, 현재 CAZ-AVI 에 대한 임상 안전성 및 유효성 데이터가 제한적이기 때문에 대체 치료 옵션이 제한적이거나 없는 cUTI 환자의 치료에 사용하도록 되어 있다(Avycaz USPI 2016). CAZ-AVI 는 2016 년 6 월 24 일 유럽연합(EU)에서 자비세프타(Zavicefta)로 사용하도록 승인되었다. EU 에서는 치료 옵션이 제한적인 성인 환자의 cIAI, 신우신염을 포함한 cUTI, 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 HAP 및 호기성 그람음성균으로 인한 감염이 있는 성인의 치료에 사용하였다(Zavicefta SmPC 2016). 2016 년 8 월 24 일 기준으로 17 개의 SAE 가 자발적인 시판 후 보고서로 접수되었으며 추가로 12 개의 안전성 분석-기재된 SAE 가 글로벌 액세스 프로그램 환자에서 보고되었다. 지원자가 시판 후 안전성 데이터를 검토한 결과에 따르면 CAZAVI 가 단독 세프타지딤과 광범위하게 유사한 안전성 및 내약성 프로파일을 가지고 있으며 안전성 프로파일이 여전히 허용되는 것으로 나타났다.

<약물이상반응 요약>

표 27 **CAZ-AVI** 의 이상약물반응 **- 2/3** 상 풀**(**안전성 분석군**)**

System organ class	Very common (≥1/10)	Common (≥1/100 and <1/10)	Uncommon (≥1/1,000 and <1/100)	Very rare (<1/10,000)	Unknown[a]
Infections and infestations		Candidiasis (1.2%; including Vulvovaginal candidiasis and Oral candidiasis)	*Clostridium difficile* colitis (0.3%), Pseudomembranous colitis (0.05%)[b]		
Blood and lymphatic system disorders	Coombs direct test positive (14.0%)	Eosinophilia (0.1%)[b], Thrombocytopenia (1.0%), Thrombocytosis (3.5%)	Neutropenia (0.9%), Leukopenia (0.7%), Lymphocytosis (0.2%)		Agranulocytosis, Haemolytic anaemia
Immune system disorders					Anaphylactic reaction
Nervous system disorders		Headache (4.1%), Dizziness (1.0%)	Paraesthesia (0.1%)		
Gastrointestinal disorders		Diarrhoea (7.4%), Abdominal pain (3.2%), Nausea (5.0%), Vomiting (3.9%)	Dysgeusia (0.2%)		
Hepatobiliary disorders		Alanine aminotransferase increased (3.6%), Aspartate aminotransferase increased (3.6%), Blood alkaline phosphatase increased (2.7%), Gamma-glutamyl transferase increased (4.4%), Blood lactate dehydrogenase increased (0.1%)[b]			Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders		Pruritus (1.0%), Rash maculo-papular (1.3%), Urticaria (0.2%)[b]			Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Erythema multiforme, Angioedema, DRESS
Renal and urinary disorders			Blood creatinine increased (0.4%), Blood urea increased (0.2%), Acute kidney injury (0.6%)	Tubulointerstitial nephritis (0%)[b]	
General disorders and administration site conditions		Infusion site thrombosis (0.05%)[b] Infusion site phlebitis (0.4%)[b] Pyrexia (3.2%)			

<안전성 분석에 포함된 2상 및 3상 임상시험 및 결과요약>

표 1 안전성 분석에 적절한 2 상 및 3 상 시험에 대한 설명

Study ID Study title	Comparator dosage regimen	CAZ-AVI dosage regimen	Total safety population (country)	Safety results[a]
Phase 2 studies				
NXL104/2001 A prospective, multicentre, investigator-blinded, randomised, comparative study to estimate the safety, tolerability, and efficacy of ceftazidime NXL104 vs imipenem cilastatin followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalised adults	Multiple doses of imipenem cilastatin 500 mg; 30-minute IV infusion q6h for 7 to 14 days total treatment, with possible switch to oral ciprofloxacin 500 mg twice daily after 4 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 500 mg + avibactam 125 mg); 30-minute IV infusion q8h for 7 to 14 days total treatment, with possible switch to oral ciprofloxacin 500 mg twice daily after 4 days	135 total patients 68 CAZ-AVI 67 imipenem cilastatin (Guatemala, India, Jordan, Lebanon, and the US)	AEs: 67.6% CAZ-AVI; 76.1% imipenem cilastatin Related AEs: 35.3% CAZ-AVI; 50.7% imipenem cilastatin SAEs: 8.8% CAZ-AVI; 3.0% imipenem cilastatin Deaths: 0 CAZ-AVI; 1 imipenem cilastatin; not drug related DAEs: 2.9% CAZ-AVI; 0% imipenem cilastatin
NXL104/2002 A prospective, multicentre, double-blind, randomised, comparative study to estimate the safety, tolerability, and efficacy of NXL104/ceftazidime plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg, 30-minute IV infusion) + MTZ 500 mg (1-hour IV infusion), q8h for 5 to 14 days	203 total patients 101 CAZ-AVI plus MTZ 102 meropenem (Bulgaria, France, India, Lebanon, Poland, Romania, Russia, and the US)	AEs: 64.4% CAZ-AVI plus MTZ; 57.8% meropenem Related AEs: 14.9% CAZ-AVI plus MTZ; 16.7% meropenem SAEs: 8.9% CAZ-AVI plus MTZ; 10.8% meropenem Deaths: 3 CAZ-AVI plus MTZ; 2 meropenem; none drug related DAEs: 4.0% CAZ-AVI plus MTZ; 2.9% meropenem
Study ID **Study title**	**Comparator dosage regimen**	**CAZ-AVI dosage regimen**	**Total safety population (country)**	**Safety results[a]**
Phase 3 studies				
D4280C00001/5 (RECLAIM) A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	1058 total patients 529 CAZ-AVI plus MTZ/ 529 meropenem (Argentina, Belgium, Brazil, Bulgaria, Canada, Chile, Croatia, the Czech Republic, France, Germany, Greece, Hungary, India, Israel, Italy, Latvia, Lithuania, Malaysia, Mexico, Netherlands, Peru, Romania, Russian Federation, South Africa, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, and the US)	AEs: 45.9% CAZ-AVI plus MTZ; 42.9% meropenem Related AEs: 6.6% CAZ-AVI plus MTZ; 4.9% meropenem SAEs: 7.9% CAZ-AVI plus MTZ; 7.6% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 13 CAZ-AVI plus MTZ; 8 meropenem; none drug related DAEs: 2.6% CAZ-AVI plus MTZ; 1.3% meropenem

Study ID Study title	Comparator dosage regimen	CAZ-AVI dosage regimen	Total safety population (country)	Safety results[a]
D4280C00018 **(RECLAIM3)** A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) plus metronidazole vs meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAIs) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30-minute IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	432 total patients 215 CAZ-AVI plus MTZ/ 217 meropenem (China, Republic of Korea, and Vietnam)	AEs: 38.1% CAZ-AVI plus MTZ; 38.2% meropenem Related AEs: 7% CAZ-AVI plus MTZ; 4.6% meropenem SAEs: 4.2% CAZ-AVI plus MTZ; 5.1% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 2 CAZ-AVI plus MTZ; 1 meropenem; none drug related DAEs: 3.3% CAZ-AVI plus MTZ; 1.4% meropenem

Study ID Study title	Comparator dosage regimen	CAZ-AVI dosage regimen	Total safety population (country)	Safety results[a]
D4280C00002/4 **(RECAPTURE)** A Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group, comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI, formerly CAZ104) vs doripenem followed by appropriate oral therapy in the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis, with a Gram-negative pathogen in hospitalised adults	Multiple doses of doripenem 500 mg; 1-hour IV infusion q8h for 5 to 14 days	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg; 2-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	1020 total patients 511 CAZ-AVI/ 509 doripenem (Argentina, Brazil, Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Germany, Greece, Hungary, Israel, Italy, Japan, Korea, Mexico, Peru, Poland, Portugal, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, Spain, Taiwan, Turkey, Ukraine, and the US)	AEs: 36.2% CAZ-AVI; 31.0% doripenem Related AEs: 7.8% CAZ-AVI; 7.7% doripenem SAEs: 4.1% CAZ-AVI; 2.4% doripenem Deaths (including deaths due to disease progression): 0 CAZ-AVI; 0 doripenem DAEs: 1.4% CAZ-AVI; 1.2% doripenem

Study ID Study title	Comparator dosage regimen	CAZ-AVI dosage regimen	Total safety population (country)	Safety results[a]
D4281C00001 **(REPROVE)** Phase 3, randomised, multicentre, double-blind, double-dummy, parallel-group comparative study to determine the efficacy, safety, and tolerability of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) vs meropenem in the treatment of nosocomial pneumonia (NP) including ventilator-associated pneumonia (VAP) in hospitalised adults	Multiple doses of meropenem 1000 mg; 30 minute IV infusion	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 7 to 14 days	870 total patients 436 CAZ-AVI/ 434 meropenem (Argentina, Belgium, Brazil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Croatia, the Czech Republic, France, Greece, Hungary, India, Italy, Japan, Latvia,, Lithuania, Mexico, Peru, the Philippines, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Slovenia, South Africa, South Korea, Spain, Taiwan, Thailand,, Turkey, the UK, Ukraine, and Vietnam)	AEs: 74.1% CAZ-AVI; 74.0% meropenem Related AEs: 17.0% CAZ-AVI; 13.1% meropenem SAEs: 18.1% CAZ-AVI; 13.6% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 43 CAZ-AVI; 37 meropenem DAEs: 3.7% CAZ-AVI; 3.0% meropenem

Study ID Study title	Comparator dosage regimen	CAZ-AVI dosage regimen	Total safety population (country)	Safety results[a]
D4280C00006 **(REPRISE)** An open-label, randomised, multicentre, Phase 3 study of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) and the best available therapy for the treatment of infections due to ceftazidime-resistant Gram-negative pathogens	Investigator's BAT choice Preferred choices: cIAI: meropenem, imipenem, doripenem, tigecycline, and colistin with MTZ for anaerobic coverage cUTI: meropenem, imipenem, doripenem, and colistin	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 2000 mg + avibactam 500 mg); 2-hour IV infusion q8h for 5 to 21 days Patients with cIAI also receive MTZ 500 mg 1 hr IV q8h following completion of CAZ-AVI infusion for 5 to 21 days.	332 total patients 27 cIAI: 12 CAZ-AVI plus MTZ 15 BAT 305 cUTI: 152 CAZ-AVI 153 BAT (Bulgaria, Croatia, the Czech Republic, Romania, Russian Federation, Turkey, Ukraine, France, Spain, the US, Argentina, Israel, Republic of Korea, Mexico, Peru, and South Africa)	AEs: cIAI - 66.7% CAZ-AVI plus MTZ; 80.0% BAT cUTI - 28.3% CAZ-AVI; 35.3% BAT Related AEs: cIAI - 33.3% CAZ-AVI plus MTZ; 13.3% BAT cUTI - 6.6% CAZ-AVI; 5.9% BAT SAEs: cIAI - 16.7% CAZ-AVI plus MTZ; 33.3% BAT cUTI - 4.6% CAZ-AVI; 3.3% BAT Deaths: cIAI - 0 CAZ-AVI plus MTZ; 1 BAT; cUTI - 3 CAZ-AVI; 3 BAT; none drug related or due to disease progression DAEs: cIAI - 0 CAZ-AVI plus MTZ; 6.7% BAT cUTI - 0% CAZ-AVI; 0.7% BAT

[a] AEs captured in the Phase 2 studies are those AEs that occurred or worsened after the first dose of study medication and up to 14 days after the end of study treatment, and AEs captured in the Phase 3 studies are those AEs with an onset date and time on or after the date and time of the first dose and up to and including the last visit.

The Russian Federation was predefined as part of the Eastern European region.

[안전성 통합분석: 소아 cUTI 및 cIAI]

* 대상환자군: CAZ-AVI±MTZ 군과 대조약 치료군에 3:1 비율로 4개 코호트로 무작위 배정
  - 코호트1: 만12~18세
  - 코호트2: 만6~12세
  - 코호트3: 만2~6세
  - 코호트4: 생후 3개월~만2세
    - 코호트4a: 만1세~만2세
    - 코호트4b: 생후 3개월~만1세
* 소아연구에서 “드문” 이상사례 발생률은 기저 발생률이 3% 이하로 정의
* 치료군에 대한 맹검은 시험약 투여요법 차이와 이중 맹검요법에 필요한 큰 수액부하로 인해 실시되지 않았음.

- CAZ-AVI는 생후 3 개월부터 만 18 세 미만 소아 환자에서 **전반적으로 내약성이 우수**했다.
  - (노출도) 전체 128명이 CAZ-AVI를 투여받았고, 50명이 대조약을 투여받았다. CAZ-AVI±MTZ 노출기간은 5일(1~13일), 대조약은 6일(2~13일)이었다. cIAI 가 있는 환자에서 IV CAZ-AVI 에 대한 노출 기간은 성인에서 7(1-21)일이었고 소아 환자에서 7(2-13)일이었다. 90%가 넘는 성인이 권장된 5~14 일의 치료를 받았으며, 소아 환자는 82%가 5~15 일의 치료를 받았다. cUTI 가 있는 환자에서 IV CAZ-AVI 에 대한 **노출 기간은 성인에서 7(1-21)일이었고 소아 환자에서 4(1-11)일**이었다. 80%가 넘는 성인 환자가 권장된 5~10 일 치료를 받았으며 소아 환자는 34%가 그러했다. 이는 소아 시험에서 관찰된 경구 요법으로의 조기 전환을 반영할 가능성이 있다. 결과적으로 안전성 프로파일은 성인보다 짧은 치료 기간을 기반으로 하지만, 이는 소아 모집단에서의 임상 관행을 반영하였다.
  - (인구학적 특성) 치료군간 대체로 유사하였다. 여성(약 60%), 백인(약 78%), 동유럽 출신(약 40%)이 높은 비율을 차지했다. 평균연령은 약 만8세(생후3개월~만17세), **각 치료군의 약 3/4 환자가 만 6세 이상**이었다.
- 보고된 이상사례(AE)는 주로 중대하지 않았으며 **경증 강도**였다.
  - (모든 AE) 치료군 간에 유사했으며, **CAZ-AVI±MTZ 및 대조약 치료군에서 각각 53.1% 및 56.0%**였다.

표 **6.** 모든 범주의 마지막 방문까지 발생한 이상사례 **- (**안전성 분석군**)**통합 **2** 상 소아 시험 **C3591004(cIAI)** 및 **C3591005(cUTI)**

AE Category	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22) n (%)	CAZ-AVI (N=67) n (%)	Cefepime (N=28) n (%)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128) n (%)	Comparator (N=50) n (%)
Any AE	32 (52.5)	13 (59.1)	36 (53.7)	15 (53.6)	68 (53.1)	28 (56.0)
Any AE with an outcome of death	0	0	0	0	0	0
Any SAE	5 (8.2)	1 (4.5)	8 (11.9)	2 (7.1)	13 (10.2)	3 (6.0)
Any AE leading to discontinuation of IP[a]	0	0	3 (4.5)	0	3 (2.3)	0
Any AE of severe intensity	4 (6.6)	1 (4.5)	6 (9.0)	2 (7.1)	10 (7.8)	3 (6.0)

표 **8.** 최대 보고 중증도별 마지막 방문까지 발생한 이상사례 **- (**안전성 분석군**)**통합 **2** 상 소아 시험 **C3591004(cIAI)** 및 **C3591005(cUTI)**

Maximum Reported Intensity	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22) n (%)	CAZ-AVI (N=67) n (%)	Cefepime (N=28) n (%)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128) n (%)	Comparator (N=50) n (%)
Total	32 (52.5)	13 (59.1)	36 (53.7)	15 (53.6)	68 (53.1)	28 (56.0)
Mild	23 (37.7)	8 (36.4)	26 (38.8)	10 (35.7)	49 (38.3)	18 (36.0)
Moderate	5 (8.2)	4 (18.2)	4 (6.0)	3 (10.7)	9 (7.0)	7 (14.0)
Severe	4 (6.6)	1 (4.5)	6 (9.0)	2 (7.1)	10 (7.8)	3 (6.0)

- CAZ-AVI±MTZ에 대한 **가장 흔한 이상사례(≥5%)**는 알려진 약물이상반응인 **구토**였다.
  - (흔하게 발생하는 AE) 가장 빈번하게 보고된(≥4%) PT 별 AE는 구토(8.6%[11 명]) 및 설사(4.7%[6 명])였으며, 성인에서 알려진 일반적인 ADR이었다.

표 7. **CAZ-AVI ± 메트로니다졸에 대해 ≥3 명의 환자에서 마지막 방문까지 발생한 이상사례(총합 발생률의 내림차순) - (안전성 분석군) 2 상 소아 시험 C3591004(cIAI) 및 C3591005(cUTI)**

Preferred Term	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22) n (%)	CAZ-AVI (N=67) n (%)	Cefepime (N=28) n (%)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128) n (%)	Comparator (N=50) n (%)
Patients with any AE	32 (52.5)	13 (59.1)	36 (53.7)	15 (53.6)	68 (53.1)	28 (56.0)
Vomiting	9 (14.8)	2 (9.1)	2 (3.0)	2 (7.1)	11 (8.6)	4 (8.0)
Diarrhoea	1 (1.6)	0	5 (7.5)	3 (10.7)	6 (4.7)	3 (6.0)
Urinary tract infection	0	0	5 (7.5)	0	5 (3.9)	0
Infusion site phlebitis	4 (6.6)	0	0	0	4 (3.1)	0
Pyrexia	2 (3.3)	0	2 (3.0)	1 (3.6)	4 (3.1)	1 (2.0)
Rash	1 (1.6)	1 (4.5)	3 (4.5)	2 (7.1)	4 (3.1)	3 (6.0)
Rhinitis	0	0	4 (6.0)	2 (7.1)	4 (3.1)	2 (4.0)
Upper respiratory tract infection	1 (1.6)	1 (4.5)	3 (4.5)	0	4 (3.1)	1 (2.0)
Cough	1 (1.6)	2 (9.1)	2 (3.0)	1 (3.6)	3 (2.3)	3 (6.0)
Nausea	1 (1.6)	1 (4.5)	2 (3.0)	1 (3.6)	3 (2.3)	2 (4.0)
Seroma	3 (4.9)	0	0	0	3 (2.3)	0

표 9. 마지막 방문까지 중증 강도의 이상사례 - (안전성 분석군)통합 2 상 소아 시험 **C3591004(cIAI) 및 C3591005(cUTI)**

Preferred Term	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22) n (%)	CAZ-AVI (N=67) n (%)	Cefepime (N=28) n (%)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128) n (%)	Comparator (N=50) n (%)
Patients with any Severe AE	4 (6.6)	1 (4.5)	6 (9.0)	2 (7.1)	10 (7.8)	3 (6.0)
Cystitis	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (2.0)
Pyelonephritis acute	0	0	2 (3.0)	1 (3.6)	2 (1.6)	1 (2.0)
Viral infection	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Nervous system disorder	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Tachycardia	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Constipation	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Ileus	1 (1.6)	1 (4.5)	0	0	1 (0.8)	1 (2.0)
Intestinal obstruction	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0
Abdominal pain	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Vomiting	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0
Large intestine perforation	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0
Renal colic	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0
Nephrolithiasis	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Postoperative ileus	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.8)	0

표 10. 마지막 방문까지 시험약과 관련된 것으로 보고된 이상사례 - (안전성 분석군)통합 2 상 소아 시험 **C3591004(cIAI) 및 C3591005(cUTI)**

Preferred Term	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22) n (%)	CAZ-AVI (N=67) n (%)	Cefepime (N=28) n (%)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128) n (%)	Comparator (N=50) n (%)
Patients with any AE	1 (1.6)	2 (9.1)	7 (10.4)	1 (3.6)	8 (6.3)	3 (6.0)
Dizziness*	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Nervous system disorder	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Diarrhoea*	0	0	2 (3.0)	1 (3.6)	2 (1.6)	1 (2.0)
Nausea*	0	1 (4.5)	1 (1.5)	0	1 (0.8)	1 (2.0)
Vomiting*	1 (1.6)	1 (4.5)	1 (1.5)	0	2 (1.6)	1 (2.0)
Dermatitis diaper	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Intertrigo	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (2.0)
Rash*	0	1 (4.5)	2 (3.0)	0	2 (1.6)	1 (2.0)

- 사망 또는 치명적인 결과를 초래한 AE는 보고되지 않았다.
- 사전 지정된 특별 관심대상 AE(AEoSI)에 대한 포괄적 검토에서는 새로운 안전성 문제가 드러나지 않았다. 간독성, 그리고 신장애 환자에서 용량이 적절히 감소되지 않을 경우 신경학적 후유증의 위해성이 중요한 잠재적 위해성이었다.

표 **14.** 마지막 방문까지 발생한 특별 관심대상 이상사례 **- (**안전성 분석군**)**통합 **2** 상 소아 시험 **C3591004(cIAI)** 및 **C3591005(cUTI)**

Safety topic Preferred Term	Number (%) of patients					
	cIAI		cUTI		Total	
	CAZ-AVI + MTZ (N=61) n (%)	Meropenem (N=22)	CAZ-AVI (N=67)	Cefepime (N=28)	CAZ-AVI ± MTZ (N=128)	Comparator (N=50)
Liver Disorders	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**
Gamma-glutamyltransferase increased*	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.8)	0
Diarrhoea	**1 (1.6)**	**0**	**5 (7.5)**	**3 (10.7)**	**6 (4.7)**	**3 (6.0)**
Diarrhoea *	1 (1.6)	0	5 (7.5)	3 (10.7)	6 (4.7)	3 (6.0)
Hypersensitivity/Anaphylaxis	**3 (4.9)**	**3 (13.6)**	**5 (7.5)**	**2 (7.1)**	**8 (6.3)**	**5 (10.0)**
Cough	1 (1.6)	2 (9.1)	2 (3.0)	1 (3.6)	3 (2.3)	3 (6.0)
Pruritus *	1 (1.6)	0	0	1 (3.6)	1 (0.8)	1 (2.0)
Rash *	1 (1.6)	1 (4.5)	3 (4.5)	2 (7.1)	4 (3.1)	3 (6.0)
Haematological Disorders	**0**	**1 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**
Anaemia	0	1 (4.5)	0	0	0	1 (2.0)
Renal Disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

- 연령 및 성별은 이미 알려진 것과 다른 안전성 프로파일과 관련된 것으로 보이지 않았다.

표 **17.** 마지막 방문까지 연령 코호트별 모든 범주의 이상사례 **- (**안전성 분석군**)**통합 **2** 상 소아 시험 **C3591004(cIAI)** 및 **C3591005(cUTI)**

	Total (N=178) Number (%) of patients									
	CAZ-AVI ± MTZ					Comparator				
	Cohort 1 (N=35) n (%)	Cohort 2 (N=50) n (%)	Cohort 3 (N=17) n (%	Cohort 4a (N=12) n (%)	Cohort 4b (N=14) n (%)	Cohort 1 (N=14) n (%)	Cohort 2 (N=15) n (%)	Cohort 3 (N=10) n (%)	Cohort 4a (N=6) n (%)	Cohort 4b (N=5) n (%)
Any AE	19 (54.3)	27 (54.0)	8 (47.1)	6 (50.0)	8 (57.1)	9 (64.3)	8 (53.3)	4 (40.0)	4 (66.7)	3 (60.0)
Any AE with an outcome of death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Any SAE	4 (11.4)	3 (6.0)	3 (17.6)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)
Any AE leading to discontinuation of IP[a]	2 (5.7)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Any AE of severe intensity	4 (11.4)	2 (4.0)	2 (11.8)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	0	0	1 (16.7)	1 (20.0)

표 **18.** 성별에 따른 마지막 방문까지 모든 범주의 이상사례 **- (**안전성 분석군**)**통합 **2** 상 소아 시험 **C3591004(cIAI)** 및 **C3591005(cUTI)**

AE Category	Total (N=178) Number (%) of patients			
	CAZ-AVI ± MTZ		Comparator	
	Male (N=55) n (%)	Female (N=73) n (%)	Male (N=16) n (%)	Female (N=34) n (%)
Any AE	27 (49.1)	41 (56.2)	8 (50.0)	20 (58.8)
Any AE with an outcome of death	0	0	0	0
Any SAE	4 (7.3)	9 (12.3)	0	3 (8.8)
Any AE leading to discontinuation of IP[a]	0	3 (4.1)	0	0
Any AE of severe intensity	2 (3.6)	8 (11.0)	0	3 (8.8)

- CAZ-AVI 에 대한 **새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다**.
  - (시판후) 2019년 2월 24일 기준으로 57건의 시판 후 증례에서 83건의 사례(접수된 360건의 모든 사례 중 15.8%)가 소아 환자와 관련되어 있었으며, GAP에서 치료받은 환자 5명이 포함되었다. 52건의 증례는 off-label 사용이었다. 이 중 47건은 이상사례가 없는 허가외 사용을 기술하였고, 나머지 11건의 허가외 사용 증례에는 2건의 투약오류가 보고되었다. 9건의 증례에서 관련 AE(ALT 증가, 빈혈, 엔테로박터 감염, 간염, 병원균 내성, 패혈성 쇼크, 혈소판수치 감소, 고나트륨혈증)를 동반한 허가외 사용이 보고되었다. 그 외, 임신중 모체노출 후 조산 증례가 1건 발생하였다.
- 소아 환자(생후 3 개월부터 만 18 세 미만)에서의 전반적 안전성 프로파일은 성인에서 CAZ-AVI 에 대해 예상된 안전성 프로파일 및 소아에서 세프타지딤 단독에 대한 확립된 안전성 프로파일 또는 이러한 환자 모집단에서 예상되는 이상사례 패턴과 일치하였다.

<소아 안전성 분석 대상 2상 임상시험 요약>

표 **1.** 소아에서의 안전성 분석과 관련된 **2** 상 시험 설명*

Study ID Study Title	Comparator Dosage Regimen	CAZ-AVI Dosage Regimen	Total Safety Population*	Safety Results
Study C3591004 A single-blind, randomised, multi-centre, active controlled trial that evaluated the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and efficacy of CAZ-AVI when given in combination with metronidazole, as compared with meropenem, in children 3 months to less than 18 years of age with cIAI.	Meropenem: 20 mg/kg every 8 hours (±1 hour) infused over approximately 15 to 30 minutes or up to 1 hour (or infusion duration as per local guidelines)	Multiple doses of CAZ AVI (ceftazidime 50 mg/kg + avibactam 12.5 mg/kg for patients aged 6 months to <18 years up to a maximum of 2000 mg + avibactam 500 mg based on weight ≥40 kg; 2 hour IV infusion) followed by MTZ 500 mg (1 hour IV infusion) q8h for a minimum of 72 hours (3 full days) before having the option to switch to an oral therapy on Day 4.	83 total patients 61 CAZ-AVI plus MTZ/ 22 meropenem Cohort 1: 30 total patients 22 CAZ-AVI + MTZ/8 meropenem Cohort 2: 43 total patients 33 CAZ-AVI + MTZ 10 meropenem Cohort 3: 9 total patients 6 CAZ-AVI + MTZ/ 3 meropenem Cohort 4: 1 patient (meropenem)	AEs: 52.5% CAZ-AVI plus MTZ; 59.1% meropenem Related AEs: 1.6% CAZ-AVI plus MTZ; 9.4% meropenem SAEs: 8.2% CAZ-AVI plus MTZ; 4.5% meropenem Deaths (including deaths due to disease progression): 0 CAZ-AVI plus MTZ; 0 meropenem DAEs: 0 CAZ-AVI plus MTZ; 0 meropenem
Study C3591005 A single-blind, randomised, multi-centre, active controlled trial that evaluated the safety, tolerability, PK and efficacy of CAZ-AVI, as compared with cefepime, in children 3 months to less than 18 years of age with cUTI.	Multiple doses of cefepime received at the dose, schedule and infusion duration as recommended in the local prescribing information or as prescribed by the investigator. The maximum dose of cefepime in any single infusion should not have exceeded 2000 mg	Multiple doses of CAZ-AVI (ceftazidime 50 mg/kg + avibactam 12.5 mg/kg for patients aged 6 months to <18 years up to a maximum of 2000 mg + avibactam 500 mg based on weight ≥40 kg; 2-hour IV infusion) q8h for 5 to 14 days	95 total patients 67 CAZ-AVI/28 cefepime Cohort 1 19 total patients 13 CAZ-AVI / 6 cefepime Cohort 2 22 total patients 17 CAZ-AVI/ 5 cefepime Cohort 3 18 total patients 11 CAZ-AVI/ 7 cefepime Cohort 4 36 total patients 26 CAZ-AVI/10 cefepime	AEs: 53.7% CAZ-AVI; 53.6% cefepime Related AEs: 10.4% CAZ-AVI; 3.6% cefepime SAEs: 11.9% CAZ-AVI; 7.1% cefepime Deaths (including deaths due to disease progression): 0 CAZ-AVI; 0 cefepime DAEs: 4.5% CAZ-AVI; 0% cefepime

[안전성 통합분석: 성인 균혈증]

- **균혈증 하위 집단의 안전성 프로파일은** 성인에서 CAZ-AVI 에 대해 예상된 안전성 프로파일 및 세프타지딤 단독의 확립된 안전성 프로파일 또는 환자 모집단에서 **예상되는 이상사례 패턴과 일치하였다.**
- CAZ-AVI 는 균혈증 하위 집단에서 전반적으로 **내약성이 우수했다.**
  - 균혈증 하위군에서는 CAZ-AVI ± MTZ 치료받은 환자의 62%가 여성이었으며 이에 비해 CAZ-AVI ± MTZ 로 치료받은 전체 안전성 모집단에서는 44%였다.
  - CAZ-AVI ± MTZ 로 치료받은 균혈증 하위 집단에서는 CAZ-AVI ± MTZ 로 치료받은 전체 안전성 모집단에 비해 65세 이상의 비율이 더 높았다.
    - 균혈증 하위 집단: 21.2%는 65~74세였으며, 26.3%는 75~90 세였다. 평균 연령은 60.7 세였고 연령 중앙값은 64.0세.
    - 전체 안전성 모집단: 17.1%는 65~74 세였으며, 15.5%는 75~90 세였다. 평균 연령은 53.5세였고 연령 중앙값은 55.0세.
  - 균혈증 하위집단에서 중증도-중증 신부전 환자 비율이 더 높았다.
    - 균혈증 하위 집단: 중등도 14.1%, 중증 3.0%, 평균 CrCl: 78.2ml/분; 중앙값 77.0ml/분
    - 전체 안전성 모집단: 중등도 8.6%, 중증 1.1%, 평균 CrCl: 95ml/분, 중앙값 87.5ml/분

  - cIAI 및 NP 환자에서 수집된 APACHE Ⅱ 점수는 균혈증 하위집단에서 전체 안전성 모집단 보다 높았다.
- **보고된 이상사례(AE)는 주로 중대하지 않았으며 경증** 강도였다.
- CAZ-AVI ± MTZ 의 **가장 흔한 AE(≥10%)**는 알려진 **약물이상반응(ADR)인 설사**였다.

표 **6.** 전체 안전성 모집단과 비교하여 균혈증 하위 집단에서의 마지막 방문까지 발생한 이상사례

AE Category	Overall Safety Population n (%) [a]		Bacteraemia Subset n (%) [a]	
	cIAI [b]			
	CAZ-AVI + MTZ (N=857)	Comparator* (N=863)	CAZ-AVI + MTZ (N=27)	Comparator* (N=24)
Any AE	398 (46.4)	381 (44.1)	15 (55.6)	15 (62.5)
Any AE with an outcome of death [c]	11 (1.3)	9 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	62 (7.2)	67 (7.8)	2 (7.4)	6 (25.0)

Any AE leading to discontinuation of IP [d]	26 (3.0)	14 (1.6)	2 (7.4)	1 (4.2)
Any AE of severe intensity	41 (4.8)	54 (6.3)	1 (3.7)	4 (16.7)
cUTI [b]				
	CAZ-AVI (N=731)	**Comparator* (N=729)**	**CAZ-AVI (N=48)**	**Comparator* (N=42)**
Any AE	275 (37.6)	263 (36.1)	35 (72.9)	22 (52.4)
Any AE with an outcome of death [c]	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (2.1)	0 (0.0)
Any SAE	35 (4.8)	19 (2.6)	6 (12.5)	0 (0.0)
Any AE leading to discontinuation of IP [d]	10 (1.4)	7 (1.0)	3 (6.3)	0 (0.0)
Any AE of severe intensity	16 (2.2)	18 (2.5)	2 (4.2)	0 (0.0)
NP[e] [b]				
	CAZ-AVI (N=436)	**Meropenam (N=434)**	**CAZ-AVI (N=24)**	**Meropenam (N=18)**
Any AE	323 (74.1)	321 (74.0)	19 (79.2)	14 (77.8)
Any AE with an outcome of death [c]	27 (6.2)	24 (5.5)	1 (4.2)	1 (5.6)
Any SAE	79 (18.1)	59 (13.6)	4 (16.7)	2 (11.1)
Any AE leading to discontinuation of IP [d]	16 (3.7)	13 (3.0)	1 (4.2)	2 (11.1)
Any AE of severe intensity	68 (15.6)	55 (12.7)	3 (12.5)	2 (11.1)
Total[f]				
	CAZ-AVI ± MTZ (N=2024)	**Comparator* (N=2026)**	**CAZ-AVI ± MTZ (N=99)**	**Comparator* (N=84)**
Any AE	996 (49.2)	965 (47.6)	69 (69.7)	51 (60.7)
Any AE with an outcome of death [c]	41 (2.0)	37 (1.8)	2 (2.0)	1 (1.2)
Any SAE	176 (8.7)	145 (7.2)	12 (12.1)	8 (9.5)
Any AE leading to discontinuation of IP [d]	52 (2.6)	34 (1.7)	6 (6.1)	3 (3.6)
Any AE of severe intensity	125 (6.2)	127 (6.3)	6 (6.1)	6 (7.1)

표 8. 균혈증 환자에서 최대 보고 중증도별 마지막 방문까지 발생한 이상사례 – (안전성 분석군)(시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

	Number (%) of Patients [a]							
	cIAI		cUTI		NP		Total	
Maximum Reported Intensity	**CAZ-AVI + MTZ (N=27)**	**Comparator (N=24)**	**CAZ-AVI (N=48)**	**Comparator (N=42)**	**CAZ-AVI (N=24)**	**Meropenam (N=18)**	**CAZ-AVI ± MTZ (N=99)**	**Comparator (N=84)**
Total	15 (55.6)	15 (62.5)	35 (72.9)	22 (52.4)	19 (79.2)	14 (77.8)	69 (69.7)	51 (60.7)
Mild	8 (29.6)	9 (37.5)	23 (47.9)	17 (40.5)	10 (41.7)	4 (22.2)	41 (41.4)	30 (35.7)
Moderate	6 (22.2)	2 (8.3)	10 (20.8)	5 (11.9)	6 (25.0)	8 (44.4)	22 (22.2)	15 (17.9)
Severe	1 (3.7)	4 (16.7)	2 (4.2)	0 (0.0)	3 (12.5)	2 (11.1)	6 (6.1)	6 (7.1)

표 13. 전체 안전성 모집단에 비해 균혈증 하위 집단에서 더 높은 빈도로 발생한 **ADR**

ADR	Zavicefta EU SmPC	Frequency in the Overall Safety Population N=2024 (%)	Frequency in the Bacteraemia Subset N=99 (%)
Neutropenia	Uncommon	16/2024 (0.791)	1/99 (1.010)
Lymphocytosis	Uncommon	6/2024 (0.296)	1/99 (1.010)
Diarrhoea	Common	150/2024 (7.411)	12/99 (12.121)
Blood creatinine increased	Uncommon	16/2024 (0.791)	1/99 (1.010)
Acute kidney injury	Uncommon	12/2024 (0.593)	2/99 (2.020)

표 7. 균혈증 환자에서 **CAZ-AVI +/- MTZ** 에 대한 종합 발생률 내림차순 및 선호용어별 마지막 방문까지 발생한 가장 흔한**(>=2%)** 이상사례 **- (**안전성 분석군**)(**시험 **RECLAIM, RECLAIM3, RECAPTURE, REPRISE, REPROVE)**

	Number (%) of patients [a]							
	cIAI [b]		cUTI [b]		NP [b]		Total	
Preferred term	**CAZ-AVI+MTZ (N=27)**	**Comparator (N=24)**	**CAZ-AVI (N=48)**	**Comparator (N=42)**	**CAZ-AVI (N=24)**	**Meropenem (N=18)**	**CAZ-AVI+/-MTZ (N=99)**	**Comparator (N=84)**
Patients with any AE	15 (55.6)	15 (62.5)	35 (72.9)	22 (52.4)	19 (79.2)	14 (77.8)	69 (69.7)	51 (60.7)
Diarrhoea	0 (0.0)	2 (8.3)	3 (6.3)	1 (2.4)	9 (37.5)	1 (5.6)	12 (12.1)	4 (4.8)
Nausea	0 (0.0)	1 (4.2)	5 (10.4)	2 (4.8)	4 (16.7)	2 (11.1)	9 (9.1)	5 (6.0)
Constipation	1 (3.7)	1 (4.2)	5 (10.4)	3 (7.1)	1 (4.2)	1 (5.6)	7 (7.1)	5 (6.0)
Vomiting	2 (7.4)	1 (4.2)	3 (6.3)	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (5.6)	7 (7.1)	2 (2.4)
Headache	0 (0.0)	1 (4.2)	4 (8.3)	4 (9.5)	1 (4.2)	2 (11.1)	5 (5.1)	7 (8.3)
Hypertension	2 (7.4)	0 (0.0)	3 (6.3)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	2 (2.4)
Pyrexia	0 (0.0)	4 (16.7)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (5.1)	5 (6.0)
Urinary tract infection	1 (3.7)	2 (8.3)	2 (4.2)	0 (0.0)	2 (8.3)	2 (11.1)	5 (5.1)	4 (4.8)
Insomnia	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (4.0)	2 (2.4)
Nephrolithiasis	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	2 (11.1)	3 (3.0)	3 (3.6)
Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Back pain	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)
Dizziness	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)
Flank pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)
Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.4)
Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
Pneumonia	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (16.7)	2 (2.0)	5 (6.0)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (8.3)	1 (5.6)	2 (2.0)	2 (2.4)
Wound infection	2 (7.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.2)
Anaemia	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.8)	1 (4.2)	1 (5.6)	1 (1.0)	5 (6.0)
Asthenia	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.0)	2 (2.4)
Cystitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.4)
Oedema peripheral	1 (3.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.4)
Candiduria	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
Depression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (2.4)
Dyspnoea	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.6)
Infusion site phlebitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)
Restlessness	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (2.4)

- **CAZ-AVI**로 치료받은 환자에서 **3건의 사망**이 보고되었고, 모두 **메로페넴을 투여**받은 대조약 치료군 환자였다. 사망 평가에서 새로운 CAZ-AVI 안전성 결과는 확인되지 않았다.
  - 균혈증 하위집단에서 총 6건의 사망이 발생(CAZ-AVI±MTZ 3건, 대조약 3건)했는데, 이중 질병진행으로 인한 사망은 AE로 기록되지 않았다. 3명의 환자가 치명적 결과(CAZ-AVI군 심정지 및 심폐정지, 대조군 패혈성 쇼크)를 초래하는 AE를 경험했으나, **시험약 치료와 관련이 없는** 것으로 간주되었다. 베이스라인에 이용 가능한 점수가 있었던 사망환자 모두는 APACHE Ⅱ 점수가 >10이었다. 점수가 기록되지 않은 1명의 cUTI 환자는 80세가 넘었고, 이차 사망원인으로 심근병증이 있었다.
  - 두 치료군 모두에서 전체 안전성 모집단에 비해 균혈증 하위집단에서 더 높은 비율의 SAE가 보고되었다. 이들은 베이스라인 시점의 기저적응증, 수술치료 및 균혈증 모집단에 대해 예상된 것과 일치하였다.
- 관심 안전성 주제(STOI)에 대한 포괄적 검토에서는 **새로운 안전성 우려가 드러나지 않았다.**
- 베이스라인 시점의 연령, 성별 및 크레아티닌 청소율(CrCl)은 안전성 프로파일에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- CAZ-AVI에 대한 새로운 안전성 문제는 시판후 자료 등을 포함하여 확인되지 않았다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

☞ 1차보완 자료로 최신 정기적 안전성 정보 보고서 (PSUR) 제출(보고기간: 2021.2.25.~2022.2.24.)

- 9번째 PSUR
- 누적 임상참여 대상자는 4788명, CAZ-AVI 단독노출은 1450명이었음
- 시판후에는 약 7187 환자-년 또는 320,152명의 환자가 누적 노출되었음. 보고기간동안에는 약 3,310 환자-년 또는 147,451명 환자가 노출됨.

- 89개국에서 허가됨
- 새로운, 진행중인, 또는 closed signal에 해당하는 추가적인 안전성 정보 없음
- 최신 EU RMP v3.2(2020.5.)에 규명된 위험성 없음. 중요한 잠재적 위해성에는 간독성, 내성발생 포함됨. 부족정보는 임신 및 수유 시 노출, 면역 약화 모집단 노출이 있음.
- 전반적인 유익성・위해성 프로파일은 계속 호의적임

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

[전체]

- cIAI, cUTI 및 NP 환자 대상의 CAZ-AVI 3 상 시험들 전반에서, 제안된 용량으로 투여된 CAZ-AVI(± MTZ)는 CAZ 감수성 및 CAZ 내성 병원균이 있는 환자들에서 모두 효과적이었다.
- 전임상 결과, PK/PD 모델링, PTA 분석 및 임상 데이터도 치료 옵션이 제한된 환자들에서 호기성 그람음성균에 의한 감염 치료에 있어 CAZ-AVI 의 유효성을 뒷받침하였다.

[소아]

- 전반적으로, 시험 C3591004 및 C3591005 모두에서 **소아 환자에 대한 치료 효과는 성인 cIAI 및 cUTI 환자에 대한** 상응하는 시험(각각 시험 D4280C0001/5 및 D4280C0002/4)에서 관찰된 **치료 효과와 일치**했다.
- 일부 코호트는 환자 수가 적었지만, 미생물학적 반응과 관련하여 어느 소아 대상 시험에서도 연령 코호트 간에 주목할 만한 경향은 관찰되지 않았다.
- 또한 어느 소아 대상 시험에서도 새로운 안전성 문제는 확인되지 않았다.
- 따라서 popPK 모델링 및 목표 획득 시뮬레이션과 함께 시험 C3591004 및 C3591005의 결과는 성인 중 cIAI 및 cUTI(신우신염 포함)가 있는 성인에서 만 3개월~<18세 소아 모집단으로 CAZ-AVI±MTZ 의 안전성 및 유효성에 대한 외삽을 가능한 것으로 판단하였다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

[전체]

CAZ-AVI 임상 개발 프로그램에 근거하여, 관찰된 **CAZ-AVI ± MTZ 안전성 프로파일은 세프타지딤 단독요법의 잘 확립된 안전성 프로파일과 전반적으로 일치**하였다. AE 발생률은 일반적으로 치료군 전반에서 **균형되게 나타났으며 임상적으로 조절할 수 있었다**. AE 의 대부분이 시험약 중단을 초래하지 않았다. 사망률, SAE 및 DAE 는 낮았고 치료군 전반에서 전체적으로 균형되게 나타났으며, 임상적으로 관련 있는 실험실 파라미터, 활력 징후 또는 ECG 변화는 관찰되지 않았다. 적응증 전반에서 또는 연령별, 인종별, 성별, BMI 별, 신장 상태별 또는 지역별로 확인된 유의성 있는 안전성 프로파일 차이는 없었다. 이들 안전성 결과는 제안된 적응증에서의 CAZ-AVI 사용을 뒷받침한다.

[소아]

CAZ-AVI ± MTZ 를 사용한 통합 2 상 소아 대상 시험에 대한 분석을 실시했다. 소아 모집단에서 **CAZ-AVI 는 안전성 및 내약성 프로파일이 대체로 세프타지딤 단독요법과 유사**하였다. 안전성 프로파일은 통합 성인 CAZAVI 2 상 및 3 상 시험에서 관찰된 것과 유사한 것으로 나오며, 새로운 안전성 문제는 규명되지 않았다. 이 데이터는 CAZ-AVI 의 안전성 프로파일이 만 3 개월 ~ <18 세 소아 cUTI 및 cIAI 환자에서 사용하도록 허가된다는 임상 증거를 제공하였다. 임상 안전성 요약 2016의 결론 및 성인에서 나온 소견에 따라, 환자의 기저 질환을 고려할 때 cIAI 및 cUTI 가 있는 소아 환자 간에는 안전성 프로파일에서 차이가 확인되지 않았다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 유익성

[전체]

cIAI 환자들에서, **RECLAIM 및 RECLAIM3 시험**은 **ESBL 생성균에 의한 중증 감염 환자** 치료를 위한 현행 치료기준으로 간주되는 **메로페넴에 비한 비열등성** 면에서 CAZ-AVI + MTZ 에 대해 임상적으로 관련 있는 유효성을 입증했다. RECLAIM 및 RECLAIM3 의 일차 결과인 TOC 방문에서 임상 치유는 더 이상의 수술이나 항생제가 필요하지 않은 정도로 해소된 cIAI 의 모든 징후와 증상 해소에 대한 척도로서, 이는 이러한 환자들에 있어 임상적으로 의미있는 결과다.

cUTI 환자들에 대해, 3 상 **RECAPTURE 시험**은 **ESBL 생성균에 의한 중증 감염 환자** 치료를 위한 현행 치료기준으로 간주되는 **도리페넴에 비한 CAZ-AVI 의 비열등성을 입증**했다. mMITT 분석 세트의 TOC 에서 미생물학적 반응 일차 평가변수에 대해, CAZ-AVI 는 5% 수준에서 도리페넴 대비 통계적 우월성도 입증했다. 일차 결과 척도인, TOC 방문에서 환자별 유리한 미생물학적 반응률은 cUTI 에서 표준이자 적절한 결과 척도입니다. 후기 추적관찰 방문에서 미생물학적 반응을 측정하여 치료 효과의 지속성을 평가했다. CAZ-AVI 는 두 시점 모두에서 카바페넴 대조약과 유사하거나 수치상 더 큰 치유율을 보였다. 이는 병원균의 지속이 종종 환자가 고통스럽고 심신을 쇠약하게 하는 증상을 장기간 경험해야 하고, 증가적으로 내성을 나타내는 균주 선별 가능성이 보건의료팀에게 문제가 되는 이 적응증에서 임상적으로 중요한 결과다.

REPROVE 시험은 **ESBL 생성균에 의한 중증 감염 HAP 환자**를 치료하기 위한 현행 치료기준으로 간주되는 **메로페넴에 비한 비열등성** 면에서 CAZ-AVI 에 대해 임상적으로 관련 있는 유효성을 입증했다. REPROVE 의 일차 결과인 TOC 방문에서 임상 치유는 더 이상의 항생제가 필요하지 않은 정도로 해소된 HAP 의 모든 징후와 증상 해소에 대한 척도로서, 이는 이러한 환자들에 있어 임상적으로 의미있는 결과입니다. 또한, 전체 사망률이 낮았고 치료군 간에 유사했다.

cIAI, cUTI 및 VAP 를 포함한 NP 환자 대상의 제 2/3 상 시험 전반에서, **CAZ-AVI ± MTZ 는 이들 적응증에서 가장 일반적인 그람음성 병원균(장내세균 및 녹농균 포함)에 대한 임상적 유효성을 입증**했고, 중요하게는 **CAZ 내성 그람음성 병원균에 대한 치유율이 높았으며**, CAZ 감수성 그람음성 병원균에서 달성된 치유율과 유사했다. 베이스라인에서 CAZ 내성 및 CAZ 감수성 병원균이 있는 환자들에서 달성된 치유율의 유사성은 **임상 환경에서 아비박탐이 CAZ 내성 병원균에 대한 세프타지딤 활성을 확장시켰음을 입증**하였다. 이러한 반응률은 이 미생물들에 의한 감염의 현행 치료기준으로 간주되는 카바페넴계 대조약과도 유사했다.

각 적응증에 대한 전체 PTA 분석은 3 상 환자들에서 사용되도록 제안된 CAZ-AVI 투여용법(정상 신기능 환자들에서 **120 분 IV 주입, q8h 로 투여된 2000mg 세프타지딤 + 500mg 아비박탐)**이 세프타지딤의 경우 **50% fT>CAZ-AVI MIC 8mg/L, 아비박탐의 경우 50% fT>CT 1mg/L 인 공동 PK/PD 목표에 대해 ≥ 94.9% PTA 를 제공할 것임을 입증**했다. 신장애 환자들에게 권장된 CAZ-AVI 의 투여량 조절 각각에 대해서도 높은 PTA 도 예상되었다.

현재 임상 진료에서 상대적으로 산발적인 내성균에 의한 감염 환자들을 모집하기 어렵기 때문에, 세프타지딤을 가수분해하고 아비박탐에 의해 억제되는 **모든 베타-락타마제(예, KPC)에 대한 임상 유효성 데이터를 이용할 수 있는 것은 아니다.** 그러나, 상기 기술된 기타 CAZ 내성 감염에서의 일관된 임상 유효성에 의해 뒷받침되는 시험관 내 데이터(예, KPC 효소 억제) 및 동물 감염 모델에서의 유효성에 근거하여 **이러한 효소를 생성하는 세균에 의한 감염에 대해 충분한 항균 작용이 높은 확실성으로 추론될 수 있다**. 종합하자면, 이들 결과는 경험적 요법(원인 병원균이 동정되지 않았으나 내성 균주가 의심되는 경우)으로서 그리고 표적 요법(감수성 시험에서 감염이 CAZ 내성, CAZ-AVI 감수성 병원균에 의해 유래된 것으로 확인된 경우)으로서 CAZ-AVI 의 유익성을 뒷받침하였다.

상기 기술된 유익성은 cIAI, cUTI 및 VAP 를 포함한 NP 환자들에서의 임상 데이터에 근거하여 확립되었다. 그러나, 본 제출물에 기술된 전임상 데이터, 임상 침투 데이터(ELF 및 감염된 피하 조직), **집단 PK 모델링 및 PTA 분석 시뮬레이션에 대한 포괄적 자료집은 내성이나 기존 요법에 대한 불내성으로 인해 치료 옵션이 제한되어 유익성-위해성 프로파일이 명확히 긍정적이지 않을 수 있는 환자의 기타 중대한**

그람음성 감염에 대한 임상 유효성을 추론할 수 있도록 해준다.
전임상 시험과 이용 가능한 임상 데이터는 CAZ-AVI 에 대한 내성 발달 가능성이 낮음을 시사하였다. CAZ-AVI 에 대해 진행 중인 글로벌 미생물 약물감시 프로그램 활동을 통해, 향후 CAZ-AVI 에 대한 잠재적 내성 발생을 모니터링할 것입니다.
[소아]
• 미생물학적 유익성
CAZ-AVI 는 다양한 그람음성 및 그람양성 병원균에 대해 빠른 살균 작용을 하였다. 세프타지딤은 현재 장내세균(엔테로박터종, 프로테우스종, 클렙시엘라종 및 대장균), 녹농균 및 메티실린 감수성 황색포도구균을 포함한 감수성 병원균이 야기하는 중대한 세균감염 및 박테로이데스종을 포함한 호기균 및 혐기균이 야기하는 다균성 감염의 치료에 대해 승인되었다(FORTAZ, 2018).
아비박탐은 Ambler A 급 ESBL, A 급 KPC, AmpC 효소 및 일부 D 급 효소를 생성하는 여러 **주요 감마 음성 병원균에 대한 세프타지딤의 역가를 회복**시킨다. 최근 β 락타마아제 생성 유기체에 대한 CAZ-AVI 의 항균 활성은 다양한 지역에서 수행한 임상시험 분리주 및 조사 시험에서 확인되었다. 이 광범위한 활성은 더 오래된 BL-BL 결합물(예: 피페라실린 타조박탐, 암피실린-설박탐, 티카실린- 클라불란산)보다 유익하였다. 이는 이 오래된 β 락타마아제 억제제가 주로 특정 A 급 효소로 제한되기 때문입니다.10,11,12 또한 클라불란산과 달리, 아비박탐은 임상적으로 유관한 농도에서 AmpC β-락타마아제 생성을 유도하지 않으므로, 아비박탐은 병용투여 시 세프타지딤의 활성을 손상시키지 않는다.
소아 cIAI 시험 C3591004 및 소아 cUTI 시험 C3591005 에서 모두 소아 환자에 대한 치료 효과는 성인 cIAI 및 cUTI 환자에 대한 상응하는 시험(각각 시험 D4280C00001/5 및 D4280C00002/4,)에서 관찰된 치료 효과와 일치했다. 일부 코호트는 환자 수가 적었지만, 미생물학적 반응과 관련하여 어느 소아 대상 시험에서도 연령 코호트 간에 주목할 만한 소견은 관찰되지 않았다.
• 임상약리학 유익성
종합해보면, 소아 환자의 시뮬레이션과 소아 cIAI 및 cUTI 시험 환자에 대한 개별 예측 수치에서 나온 **세프타지딤 및 아비박탐에 대한 노출량 예측치**는 시험 C3591004 및 C3591005 에 사용된 투여량이 **성인 환자와 일치하는 노출량을 야기한다**는 것을 입증하였다. 따라서 CAZ-AVI 에 대한 성인 안전성 데이터베이스는 이러한 용량을 투여받는 소아 환자에 외삽될 수 있다.
소아 cUTI 환자의 경우, 시험 C3591004 및 C3591005 에 사용된 용량은 모든 연령 범위에서 >90% PTA 를 가져올 것으로 예상되었다. 만 6 ~ <18 세 및 만 3 개월 ~ <1 세 시뮬레이션된 cIAI 환자 모집단은 >90% PTA 를 달성할 것으로 예상되지만, 만 1 ~ <6 세 cIAI 환자의 PTA 는 MIC 8mg/L 에서 82%일 것으로 예상되었다. 만 <6 세 cIAI 환자의 경우, 시험 C3591004 에서 이 연령 범위에 해당하는 환자가 6 명에 불과하므로 관련 데이터가 매우 제한적이라는 데 유의해야 하였다. 8mg/L 미만의 MIC 에서는 모든 연령군의 시뮬레이션된 cIAI 환자에 대해 PTA > 90%가 예상되었다. 또한 시험 C3591004 의 cIAI 환자에서 개별적으로 예측한 노출량을 토대로 볼 때, MIC 8mg/L 에 대해 만 2 ~ <18 세 환자는 최소 90% PTA 를 달성했으며, 만 2 ~ <6 세 cIAI 환자(n = 6)는 모두 100% PTA 를 달성했다. PTA 가 만 1 ~ <6 세 시뮬레이션 대상 cIAI 환자에서 80%를 초과하고, MIC 8mg/L 에서 모든 연령 범위에 대해 90%를 초과할 것으로 예상된다는 점을 감안하고, 보수적인 가정을 사용하여 PTA 를 추산했고(팽창된 변동성, CAZ-MSPED-02 섹션 5.2.4) 시험 C3591004 에서 실제 만 <6 세 cIAI 환자에 대한 PTA 가 이 MIC 에서 100%였다는 점을 고려할 때, 2 시간 점적 투여로 q8h 제공되는 50mg/kg 세프타지딤 및 12.5mg/kg 아비박탐 용량이 허용되었다.
• 임상적 유익성
cIAI 및 cUTI 가 있는 소아 환자의 치료에 대한 CAZ-AVI 의 임상적 유익성을 뒷받침하는 데이터는 주로 2 상 cIAI 시험 C3591004 및 2 상 cUTI 시험 C3591005 의 긍정적 데이터를 기반으로 하였다. 이 2 건의 시험에 등록된 환자는 기저질환 및 분리된 병원균과 관련하여 표적 모집단을 반영했다. 시험 C3591004 의 모든 환자에서 CAZ-NS 인 것을 비롯하여 우세한 cIAI 병원균(대장균 및 녹농균)에 대해 매우 유리한

임상 및 미생물학적 반응률이 관찰되었다(시험 C3591004 CSR, 섹션 11.4.7). 대다수의 분석군에서 72 시간 종료 방문 시점부터 LFU 방문 시점까지 CAZAVI 로 치료받은 소아 cUTI 환자에 대해 유리한 임상 반응 치료율 >80%가 관찰되었다. 장내세균의 경우에는 CAZ-NS 병원균이 있는 환자를 포함한 TOC 를 통해 CAZ-AVI 에 대해 약 80% 이상의 유리한 미생물학적 반응률이 관찰되었다. 상기 결과는 **성인 cIAI 및 cUTI 환자의 유효성 데이터와 일치**하였다. 또한 섹션 2.5.1.5 에서 논의하는 원리를 토대로 볼 때, cIAI, cUTI 및 HAP/VAP 가 있는 성인에서 소아 환자로의 유효성 외삽이 뒷받침되며 다른 적응증에도 적용될 수 있다.

- 위해성

[전체]

세프타지딤은 내약성 프로파일의 특성이 잘 규명되어 확립된 항생제입니다. **CAZAVI 의 안전성 프로파일이 전반적으로 세프타지딤 단독요법과 유사**한 것으로 나타났기 때문에 임상적으로 중요한 위험성 또한 유사하였다. **CDAD** 는 세프타지딤을 포함한 세팔로스포린계의 알려진 계열 영향(class effect)이다. 이러한 안전성 우려사항과 관련하여 CAZ-AVI 가 세프타지딤 단독요법과 유사한 프로파일을 나타내는 것으로 보이기 때문에, CAZ-AVI 위해성 관리 계획(RMP)에서 CDAD 를 중요한 규명된 위해성으로 분류했고 적절한 시판후 약물감시를 수행 중이다.

약물 과민반응도 세프타지딤 제품 라벨에 명시되어 있다. 현재까지 CAZ-AVI 프로그램에서 보고된 중대한/중증 약물 과민반응은 없었으나, 임상적 중요성과 세프타지딤과의 알려진 관련성을 고려하여 CAZ-AVI RMP 에서 이러한 안전성 항목은 중요한 위험으로 분류했고 적절한 시판후 약물감시를 수행 중이다.

상기 기술되어 있는 중요한 규명된 위해성과 더불어, 균교대증(세균 또는 진균) 및 세균 내성 발달 안전성 우려사항이 세팔로스포린 사용이나 기타 광범위 항생제 사용과 관련 있다는 사실에 근거하여 CAZ-AVI 의 잠재적 위해성으로 인지되었다. 세프타지딤에 대해 보고된 현상인 DILI 도 잠재적 위해성으로 인지되었다. CAZ-AVI 임상 프로그램 전반에서 확인된 Hy’s law 사례는 없었다(RMP, II-7 부 참조). **세프타지딤과 기타 세팔로스포린계는 신장애 환자에서 적절한 투여량 감소를 실시하지 않을 경우 신경학적 후유증과 관련 있었다.** 현재까지 CAZ-AVI 프로그램에서 확인된 확정 사례는 없었으나, 이러한 안전성 항목의 임상적 중요성을 고려하여 C**AZ-AVI RMP 에서 중요한 잠재적 위해성으로 분류**했다.

마지막으로, RECLAIM 시험에서는 CAZ-AVI + MTZ 를 투여받은 MRIB 환자 하위군(>30~≤50mL/min 의 CrCL)에서 메로페넴을 투여받은 환자에 비해 더 낮은 치유율이 관찰되었다. 신청자는 급격한 신장기능 개선을 보인 환자에서 치료 과정 초기의 과소투여가 이러한 결과에 기여했을 수 있는 것으로 확인했다. 그러나, RECLAIM 에서 사용된 것과 동일한 CAZ-AVI 용량을 사용한 MRIB 하위군에 대한 개발 프로그램의 후속 시험에서는 이러한 결과가 관찰되지 않았다. **RECLAIM 의 MRIB 하위군에서의 결과를 고려하여, 신장애 환자를 위해 수정된 CAZ-AVI 투여량 조절이 제안되었다.** 제안된 투여량은 각각 안정적 신기능을 보이는 피험자들에 대한 PK/PD 목표의 >98% PTA 를 나타내고 시기 적절한 투여량 조절 없이 즉각적으로 더 높은 신기능 수치로 급격하게 신기능이 개선되는 경우 약 70% 이상의 PTA 를 유지할 것으로 예상되었다. 이러한 수정된 용량 요법에 관한 데이터가 제한적이기에(현재로서는 REPROVE 환자 하위군만 임상시험에 차후 모집됨), 베이스라인 CrCL ≤50 mL/min 인 환자에서의 잠재적 유효성 부족이 잠재적 위해성으로 포함되었다. 따라서, 이 항목은 계속 면밀히 검토하고 처방 정보에 대한 구체적인 설명을 제시하여 급격한 신기능 개선 현상을 강조하고 적절한 신기능 모니터링을 하도록 권장할 것이다.

표 12 에는 RMP 에 기술된 CAZ-AVI 안전성 우려사항에 대한 요약이 나와 있다.

표 12 안전성 우려사항 요약

Important identified risks	*C. difficile*-associated diarrhea
	Anaphylaxis and other severe hypersensitivity reactions
Important potential risks	Drug-induced liver injury
	Superinfection (bacterial or fungal)
	Bacterial resistance development
	Potential lack of efficacy in patients with a baseline CrCL of ≤50 mL/min
	In patients with renal impairment, risk of neurological sequelae when the dose is not appropriately reduced
Missing information	Pediatric population exposure
	Pregnancy exposure
	Lactation exposure
	Pre-existing significant hepatic impairment
	Pre-existing severe renal impairment including experience in hemodialysis/peritoneal dialysis and other renal replacement therapy
	Immunocompromised population exposure

CrCL: creatinine clearance.

요약하면, **CAZ-AVI 의 중요 위해성은 세프타지딤의 확립된 안전성 프로파일과 일치하였다.** 일반적인 위해성 완화 조치방법(즉, 제품 라벨에 수록된 적절한 설명 및 경고)를 통해, 이들 위해성을 임상 진료 시 효과적으로 관리할 수 있다.

[소아]

CAZ-AVI 또는 아비박탐 단독요법으로 치료받은 환자 2604 명에 대한 시험 분석 및 통합 안전성 데이터를 토대로, CAZ-AVI 에 대한 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일을 적절하게 특성화했다. CAZ-AVI 의 안전성은 충분히 확립된 세프타지딤의 안전성 프로파일 및 사전에 수행한 비임상시험 및 임상시험에 의해 추가로 뒷받침되었다. cIAI 또는 CAZ-AVI 단독요법 cUTI 가 있는 소아 환자에서 메트로니다졸과 병용투여한 CAZ-AVI 에 대해 관찰된 전반적인 안전성 프로파일은 **성인 대상 CAZ-AVI 단독요법, 소아 환자 대상 세프타지딤 단독요법 및 세팔로스포린계에 대한 안전성 프로파일과 일치했다.**

자비세프타의 국제 최초 시판허가일(IBD; 2015 년 2 월 25 일)부터 자료분석일인 2019 년 2 월 24 일까지 누적된 시판 후 조사 데이터에 따르면, CAZ-AVI 에 대한 현 처방정보에 명시된 내용 이외에 CAZ-AVI 에 대한 새로운 안전성 문제는 규명되지 않았다. 일부 코호트는 소아 환자 수가 적었지만, 미생물학적 반응 또는 관찰된 안전성과 관련하여 어느 소아 대상 시험에서도 연령 코호트 간에 임상적으로 유관한 차이는 관찰되지 않았으며, 어느 소아 대상 시험(cIAI 시험 C3591004 및 cUTI 시험 C3591005)에서도 새로운 안전성 문제는 규명되지 않았다.

요컨대, 시험 C3591004 및 C3591005 의 소아 통합 안전성 데이터에 대한 분석에서는 새로운 안전성 문제, 새로운 추세 또는 안전성 실마리정보가 확인되지 않았으며 적응증 간에 안전성 프로파일의 차이는 관찰되지 않았다. 이들 데이터는 성인 환자에 대한 최초 MAA 에서 CAZ-AVI 의 안전성 프로파일이 세프타지딤 단독요법과 유사하고 세팔로스포린계 약물과 일치함을 시사하는 안전성 소견을 계속해서 뒷받침하고 치료 옵션이 제한된 환자 중 cIAI 가 있는 성인 대상 CAZ-AVI + MTZ 및 (신우신염을 포함한) cUTI, HAP/VAP 및 호기성 그람음성균으로 인한 감염이 있는 성인 대상 CAZ-AVI 에 대한 사전 안전성 및 유효성 측정 내용을 만 3 개월 ~ <18 세 소아 모집단으로 확대하는 것을 뒷받침되었다.

소아 환자를 대상으로 계획된 2 건의 임상시험(표 3 참조) 외에도, 성인 및 소아 환자에서 CAZ-AVI 의 안전성은 일반적인 의약품 감시활동에서 계속해서 면밀히 모니터링하였다. CAZ-AVI 의 유익성-위험성 프로파일은 여전히 성인에서 유리하며, 소아 환자에서 사용하기에도 유리하였다.

- **유익성-위해성 균형에 대한 고찰**

[전체]

ESBL 생성 병원균 및 카바페넴 내성 분리주를 포함하여 베타-락탐 내성 병원균에 의해 유래된 것으로 입증되었거나 의심되는 중대한 그람음성 감염을 치료할 수 있는 새로운 항생제의 필요성이 절실하였다. 이러한 충족되지 않은 필요성은 cIAI, cUTI 및 HAP 를 포함한 각기 다른 감염 유형과 더불어, 내성이나 기존 요법에 대한 불내성으로 인해 환자의 치료 옵션이 제한된 그 외 중대한 그람음성 감염에도 존재하였다. CAZ-AVI 는 장내세균 및 녹농균에 의한 감염 환자에서의 유효성과 주요 베타-락탐 내성 병원균에 대한 활성을 비롯하여, 현행 카바페넴 치료기준과 유사한 유효성과 안전성을 입증한 새로운 치료제이다. 따라서, CAZ-AVI 는 본 임상개요에 개략된 데이터로 증명되는 바와 같이 이러한 충족되지 않은 필요성을 해소할 수 있다.

cIAI, cUTI 및 VAP 를 포함한 NP 를 앓고 있는 환자를 대상으로 잘 통제되고 적절히 설계된 3 상 임상시험에서 유효성이 입증되었다. 본 신청서에 제시된 전임상 데이터, 임상 침투 데이터(ELF 및 감염 피하조직), 집단 PK 모델링 및 PTA 분석 시뮬레이션의 포괄적 자료집은 이들 적응증으로부터 치료 옵션이 제한된 환자들에서의 호기성 그람음성균으로 인한 감염 치료에 대한 네 번째의 적응증까지로의 임상 유효성을 추론할 수 있도록 해준다. 임상적, 미생물학적, 약리학적으로 CAZ-AVI 는 이러한 중대한 그람음성 감염 치료에서 많은 유익성을 제공하였다. 이는 이러한 적응증들과 관련된 내성 균주에 대한 그람음성 활성에 살균 작용을 하였다. CAZ-AVI 에 대해 확인된 잠재적으로 임상적 관련이 있는 유일한 약물 상호작용은 시험관 내 아비박탐 흡수를 억제하는 OAT1 및 OAT3 신장 수송체의 강력한 억제제인 프로베네시드와의 상호작용이다. 프로베네시드 상호작용은 시험관 내에서 확인되었으며 전반적으로 CAZ-AVI 와의 약물 상호작용 가능성은 낮다. **임상시험에서 확인된 약물 상호작용은 없었다.** 종합하면, CAZ-AVI 프로그램 전반에서 획득한 데이터는 경험적 요법(원인 병원균이 동정되지 않았으나 내성 균주가 의심되는 경우)으로서 그리고 표적 요법(감수성 시험에서 감염이 CAZ 내성, CAZ-AVI 감수성 병원균에 의해 유래된 것으로 확인된 경우)으로서 CAZ-AVI 의 유익성을 뒷받침하였다. 경험적 사용의 경우, 혐기균, 일부 그람양성 병원균 및 메탈로 베타-락타마제를 생성하는 그람음성 병원균을 비롯하여 CAZ-AVI 가 효과적이지 않을 가능성이 있는 병원균에 적용할 필요성에 대해서도 고려해야 하였다.

집단 PK 모델링 및 목표 획득 시뮬레이션은 장내세균 및 녹농균에 대한 ≤8mg/L 의 PK/PD "감수성" 변곡점을 뒷받침하였다. 장내세균에 대한 8mg/L 의 CAZ-AVI MIC 현행 임상 데이터가 제한되어 있지만 이용 가능한 임상 데이터는 이러한 감수성 변곡점을 뒷받침하며, 이는 EUCAST 및 FDA 의 승인을 받았다. **모든 임상 안전성 데이터에 대한 철저한 분석을 통해 세팔로스포린 약물 등급의 잘 알려진 안전성 특성을 확인했다.** 개발 프로그램에서 획득한 안전성 데이터에 근거하여, CAZ-AVI 가 세프타지딤 단독요법과 전반적으로 유사한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다고 결론내렸다. 일반적인 위해성 완화 조치방법(즉, 제품 라벨에 수록된 적절한 설명 및 경고)를 통해, 이러한 중요한 규명된 위해성 및 잠재적 위해성을 임상 진료 시 효과적으로 관리할 수 있다.

전반적으로, 제시된 데이터는 **임상 및 미생물학적 유효성 증거를 제공**하고, CAZAVI 가 **허용 가능한 안전성 프로파일을 나타내고 있음을 입증**하며, 이는 현재 **신청 중인 표준 적응증(cIAI, cUTI 및 HAP)에 대한 CAZ-AVI 의 승인을 뒷받침**하였다. 또한, 본 제출물에 수록된 CAZ-AVI 데이터와 더불어 20년 이상의 세프타지딤 임상 경험은, 제안된 CAZ-AVI 라벨에 기술된 바와 같이 적절한 제한 및 인지된 CAZAVI 임상 데이터 한계 내에서 세프타지딤 단독요법이 승인된 감염 부위 적용과 함께, **치료 옵션이 제한된 환자에서 그람음성 호기성 감염 치료 목적으로 CAZ-AVI의 사용을 뒷받침하였다.**

[소아]

CAZ-AVI 는 일반적으로 내약성이 양호했으며 **cIAI 또는 cUTI 가 있는 만 ≥3 개월 ~ <18 세 소아 환자의 치료에 효과적**인 것으로 나타났다. 전반적으로, 이들 시험의 결과는 성인 환자 치료용 CAZ-AVI 의 사전 안전성 및 유효성 측정 내용을 소아 모집단으로 확대하며 새로운 안전성 우려사항은 규명되지 않았다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

- CAZ-AVI의 유효성은 cIAI, cUTI 및 HABP/VABP 환자에서의 '최적 표준'(카르바페넴) 대조약에 대한 비열등성이 적절한 비열등성 한계를 사용하여 적절하게 설계되어 실시된 3 상 시험에서 입증되었다. 아시아인 참여자들을 비롯하여 다양한 인종 출신의 참여자들이 본 프로그램에 참여했다.
- 또한, 한 건의 시험이 **아시아에서 단독으로 실시**되었다(시험 D4280C00018(RECLAIM 3): 입원한 성인의 cIAI 치료에서 CAZ-AVI + MTZ 와 메로페넴의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 다기관, 이중맹검, 이중위약, 평행군, 비교시험).

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

표 3. **ICH E5** 부록 **D CAZ-AVI** 의 민족적 감수성 요인의 요약

Factor	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross-reference)
Pharmacokinetics	**Linear**	Nonlinear	Ceftazidime exhibits linear PK in the dose range of 500 to 2000 mg (Richards and Brogden 1985[30]; FORTUM SmPC 2016[1]). Some non-linearity evident at higher plasma concentrations. Avibactam displays dose linearity after single doses (50 to 2000 mg) as well as repeated doses (up to 1000 mg q8h) (Section 3.1)
Pharmacodynamics	**Flat**	Steep	The joint PK/PD target of 50% fT>CAZ AVI MIC of 8 mg/L for ceftazidime and 50% fT>C_T of 1 mg/L for avibactam up to an MIC of 8 mg/L were based on the activity of CAZ-AVI in microbiology surveillance studies and nonclinical PK/PD studies where a sigmoidal exposure-response was characterized for T>MIC. The clinical dosing regimen of CAZ-AVI was selected on the basis of achieving these exposure targets for both ceftazidime and avibactam simultaneously in at least 90% of patients. Therefore, the exposure-response based on clinical data was flat as the PK/PD target, and therefore maximal efficacy, was achieved in nearly all patients (Section 3.2 and 3.3). No differences in the safety profile were identified across doses in the phase I program; only 1 dose was assessed for safety in the adult program. β-lactam antibiotics, such as CAZ-AVI exhibit a very wide therapeutic window, particularly for pathogens with low MICs.
Therapeutic Dose Range	**Wide**	Narrow	
Metabolism	**Minimal**/ multiple pathways	Extensive, single pathway – genetic polymorphism	CAZ-AVI undergoes minimal to no metabolism (Section 3.4).
Prodrug Administration	**Not administered as prodrug**	Administered	CAZ-AVI is not administered as a pro-drug (Section 3.5).

Factor	Less Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	More Likely to be Subject to Ethnic Sensitivity	Comment (Cross-reference)
Bioavailability	**High**	Low	Bioavailability of CAZ-AVI is 100% given that the intended route of administration is by IV infusion. However, absolute oral bioavailability of both ceftazidime (<1%) and avibactam (6.85%) is very low (Section 3.6).
Protein Binding	**Low**	High	Binding of both avibactam and ceftazidime to human plasma proteins was low. The human protein binding of both ceftazidime and avibactam is approximately 10% and 8%, respectively (Section 3.7).
Drug-Drug/ Drug-Food/ Drug-Disease interaction	**Low-medium**/ not susceptible to dietary effects	High/ susceptible	Based on in vitro and clinical data, the potential for DDIs with CAZ-AVI is low (Section 3.8.2). No drug-food or drug-alcohol interactions are expected (Section 3.8.1) Dose adjustments are not considered necessary for CAZ-AVI in patients with impaired hepatic function. Various dose reductions and/or changes in dosing frequency are recommended starting in patients with moderate renal impairment with CrCL ≤50 mL/min (Section 3.8.3).
Mode of Action	Non-systemic	**Systemic**	CAZ-has a systemic mode of action (Section 3.9).
Inappropriate Use	**Low potential**	High	CAZ-AVI is administered by IV injection in a hospital setting/outpatient medical facility and poses no known risk for abuse and dependence (Section 3.10).
Multiple Co-medications	**Low**	High	Although CAZ-AVI is likely to be used in a setting of multiple co-medications, the overall potential for DDIs with CAZ-AVI is considered to be low (Section 3.8.2).

6.6.3. 가교자료평가 ; 아시아인 및 한국인 참여자 자료와 외국 임상 데이터 비교(RECLAIM 및 RECLAIM3 의 주요 유사성 및 차이점)

1) 약동학

- 1상시험
  - 세프타지딤 및 아비박탐 노출(Css,max 및 AUCss)은 비아시아인 자원자들보다 일본인 및 중국인 자원자들에서 보통 수준으로 더 높았다. 그러나 이들 시험 간 관찰된 PK 차이는 임상적으로 유의하지 않았기에 **인종에 근거한 용량 조절은 타당하지 않은 것**으로 간주되었다.

표 19 일본인(시험 **D4280C00010**), 중국인(시험 **D4280C00020**) 및 비아시아인 자원자(시험 **D4280C00011** 파트 **A**)에서 **2000mg** 세프타지딤 + **500mg** 아비박탐 **2**-시간 주입 **q8h** 의 세프타지딤 **PK** 매개변수(기하평균**[CV%]**)

PK parameter	Japanese volunteers (Study D4280C00010) (N=7)	Non-Asian volunteers (Study D4280C00011) (N=12)	Chinese volunteers (Study D4280C00020) (N=12)
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	113.1 (15.3)	87.7 (16.7)	111.1 (14.6)
$t_{ss,max}$ (h)[a]	1.97 (1.97-1.97)	2.00 (2.00-2.02)	2.00 (2.00-2.00)
t½ (h)[b]	2.49 (4.92)	3.20 (31.11)	2.14 (12.65)
AUC_{ss} (µg.h/mL)	348.2 (17.2)	308.2 (15.8)	321.5 (15.5)
CL (L/h)	5.74 (17.2)	7.06 (15.6)	6.22 (15.5)
CL_R (L/h)[b]	5.78 (14.0)	6.92 (28.6)	7.32 (9.5)
V_{ss} (L)	13.3 (20.1)	17.7 (14.7)	14.0 (15.8)
Ae (mg)[b]	1788 (14.08)	1926 (16.42)	2237 (11.50)

중국 및 일본사람에서 Css,max가 27~29% 더 높았고, AUCss는 4~13% 더 높았다. 이는 12~19% 더 낮은 CL과 21~25% 더 낮은 Vss에 기인한 것이었다.

표 20 일본인(시험 **D4280C00010**), 중국인(시험 **D4280C00020**) 및 비아시아인 자원자(시험 **D4280C00011** 파트 **A**)에서 **2000mg** 세프타지딤 + **500mg** 아비박탐 **2**-시간 주입 **q8h** 의 아비박탐 **PK** 매개변수(기하평균**[CV%]**)

PK parameter	Japanese volunteers (Study D4280C00010) (N=7)	Non-Asian volunteers (Study D4280C00011) (N=12)	Chinese volunteers (Study D4280C00020) (N=12)
$C_{ss,max}$ (µg/mL)	15.0 (20.6)	14.3 (19.1)	17.6 (18.1)
$t_{ss,max}$ (h)[a]	1.97 (1.00-1.97)	2.00 (2.00-2.02)	2.00 (1.50-2.00)
t½ (h)[b]	1.73 (22.30)	2.21 (31.52)	2.09 (16.57)
AUC_{ss} (µg.h/mL)	42.2 (14.4)	39.2 (21.7)	43.6 (19.1)
CL (L/h)	11.85 (14.4)	13.30 (21.4)	11.46 (19.1)
CL_R (L/h)[b]	9.41 (17.5)	13.29 (54.1)	10.77 (15.6)
V_{ss} (L)	19.9 (13.1)	23.0 (18.9)	19.1 (19.8)
Ae (mg)[b]	428 (16.35)	537 (45.43)	511 (8.98)

AUCss는 일본인에서 8% 더 높았고, Css,max, CL 및 Vss는 일본인과 비아시아인간 유사하였다. 중국인에서는 비아시아보다 노출이 약간 더 높았고, Css,max는 약23%, AUCss는 약 11% 더 높았다. CL 및 Vss는 각각 14%, 17% 더 낮았다.

- 집단약동학시험
  - **하위군간 보통 수준의 차이가 관찰되었다.** 노출은 일본인군에서 최고치를 달성했고 백인/기타 통합군에서 최저치를 나타냈으며, 일본인은 백인/기타 인종에 비해 32%-35% 더 높은 Css,max와 약 21% 더 높은 AUCss,0-24를 나타냈다(표 21). 중국인 환자들과 아시아인 비중국인/비-일본인 환자들은 비아시

아인 또는 일본인 환자들보다 각각 8.6% 및 16.1% 더 낮은 CL 값을 나타냈으며, 이는 각각 AUCss,0-24의 9.4% 및 19.2% 증가를 의미한다. 모든 인종군에서 3상 환자들에서의 전체 PK/PD 목표 달성률이 98%를 초과하여, 인종에 기반한 용량 조절이 타당하지 않다는 결론을 뒷받침하였다.

표 **21** 저마다 다른 인종으로 층화된 **3** 상 환자에서의 세프타지딤 및 아비박탐 노출과 목표 달성률 비교

Race	**n**	**CAZ $C_{ss,max}$ (μg/mL)**	**CAZ $AUC_{ss,0-24}$ (μg*h/mL)**	**AVI $C_{ss,max}$ (μg/mL)**	**AVI $AUC_{ss,0-24}$ (μg*h/mL)**	**Target attainment (%)**
Caucasian/ Other	1209	68.6 (112.9)	848 (125.0)	12 (159.4)	135 (161.3)	98.3 (97.6, 99.1)
Asian non-Chinese/ non-Japanese	248	82.2 (118.4)	968 (121.9)	14.9 (166.5)	166 (170.8)	99.6 (98.8, 100.0)
Korean	77	79.9 (97.2)	952 (106.5)	13 (135.9)	144 (138.1)	98.7 (96.2, 100.0)
Chinese & Taiwanese	262	77.6 (112.5)	884 (120.5)	14.7 (154.9)	151 (155.1)	98.9 (97.6, 100.0)
Japanese	45	90.4 (82.6)	1021 (94.8)	16.1 (134.3)	164 (130.9)	100.0 (NA)

2) pivotal 3상 시험: RECLAIM(서구 환자) 및 RECLAIM3(아시아인 환자)

- 참여자

- 전체 시험 모집 목표는 지리적 지역별로 달성되었다. 환자 441명이 무작위 배정되었으며, 환자의 61.2%가 중국에(시험계획서에 따라 ≥200 명의 평가가능 환자), 23.8%가 한국에, 15.0%가 베트남에 소재했다.

표 **22.** 지역 및 국가별 환자 모집**: RECLAIM 3**(무작위배정 환자)

	Number (%) of patients		
Region (SAP), n (%)	**CAZ-AVI + MTZ (N=219)**	**Meropenem (N=222)**	**Total (N=441)**
China	134 (61.2)	136 (61.3)	270 (61.2)
Republic of Korea	55 (25.1)	50 (22.5)	105 (23.8)
Vietnam	30 (13.7)	36 (16.2)	66 (15.0)

- 한국인 모집단과 전체 모집단 모두, 환자 참여상태와 분석군 제외 사유가 전반적으로 치료군 전반에서 균형을 이루었다. 대부분의 환자가 치료를 완료했다.

안전성분석군	432명(98.0%), 한국인 환자 모두 포함
MITT분석군	431명(97.7%), 한국인 환자 105명 중 101명(96.2%) 포함 CAZ-AVI군 55명(100.0%), 메로페넴군 46명(92.0%)
mMITT분석군	295명(66.9%), 한국인 환자 중 71명(67.6%), CAZ-AVI군 33명(60.0%), 메로페넴군 38명(76%), 가장 흔한 제외사유는 부적격 베이스라인 병원균
CE분석군	TOC시점 361명(81.9%), EOT시점 386명(87.5%) 한국인환자에서 TOC시점 85명(81.0%), EOT시점 89명(84.8%)
ME 및 확장ME	212명(48.1%), 한국인에서 TOC시점 CAZ-AVI+MTZ군 26명(47.3%), 메로페넴군 26명(52%) 확장ME군 유사한 결과

- CE 분석군으로부터의 제외를 초래하는 중요한 시험계획서 위반이 한국인 하위모집단 내 상대적으로 적은 수의 환자들에서 발생했으며(CAZ-AVI 군 환자 4명[7.3%]과 메로페넴군 환자 7명[15.2%]), 주요 제외 사유는 전체 모집단에서 관찰된 것과 일치했다.
- 인구학적 정보 및 환자 특성은 한국인 및 전체 모집단 내 치료군 전반에서 전반적으로 고르게 나타났으며 대략적으로 의도한 시험 모집단을 나타냈다.
- 한국인 CAZ-AVI 군의 평균 연령이 한국인 메로페넴군보다 약간 더 낮았음에도 불구하고 한국인 모집단은 전체 RECLAIM 3 모집단보다 연령대가 높았다. RECLAIM 3 모집단에 비해 한국인 모집단에서 여성의 비율이 약간 더 높았다.

- 질병 특성은 치료군 전반에서 균형을 이루었고 복잡성 IAI 진단은 한국인 및 전체 모집단 모두에서 적절히 나타났다. **한국인 및 전체 모집단간 차이**는 다음과 같았다.
  - 전체 모집단에 비해 각 치료군에서 **높은 비율의 한국인 환자가 수술 후 또는 수술 중에 등록**되었다.(한국인 및 전체 모집단의 경우 각각 CAZ-AVI+MTZ 군에서 81.8% 대 50.9%, 메로페넴군에서 80.4% 대 56.2%).
  - 높은 비율의 한국인 환자가 **무작위 배정 전 72 시간 내에 이전의 전신 항생제를 투여**받았으나(한국인 및 전체 모집단의 경우 각각 CAZ-AVI+MTZ 군에서 96.4% 대 78.0%, 메로페넴군에서 89.1% 대 79.3%), 이 기간 내 24 시간 이상 동안 항생제를 투여받은 환자 비율은 대개 전체 모집단과 유사했다.
  - **높은 비율의 한국인 환자가 (개복술 대비) 복강경검사를 받았고** 이전 수술의 복잡성증이 전체 모집단에 비해 한국인 하위군에서 높은 비율로 보고되었다.
- **베이스라인 병원균 프로파일은 cIAI 감염에 대해 예상된 대로였고 한국인 및 전체 모집단 모두의 치료군 전반에서 고르게 나타났다.** 그람음성, 그람-양성 및 혐기성 병원균의 분포는 예상된 대로 대장균이 우세했다.

표 **28.**

베이스라인에서 확인된 흔한 병원균(통합 빈도 **≥10**) – 복강내 부위 및 혈액(**mMITT** 분석군)

	Number (%) RECLAIM 3 patients		Number (%) RECLAIM 3 Korean patients	
Baseline pathogen	**CAZ-AVI + MTZ (N=143)**	**Meropenem (N=152)**	**CAZ-AVI + MTZ (N=33)**	**Meropenem (N=38)**
Enterobacteriaceae	115 (80.4)	124 (81.6)	26 (78.8)	29 (76.3)
Escherichia coli	84 (58.7)	89 (58.6)	16 (48.5)	21 (55.3)
Klebsiella oxytoca	5 (3.5)	5 (3.3)	0	2 (5.3)
Klebsiella pneumoniae	28 (19.6)	35 (23.0)	6 (18.2)	7 (18.4)
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*	23 (16.1)	24 (15.8)	6 (18.2)	7 (18.4)
Pseudomonas aeruginosa	17 (11.9)	20 (13.2)	4 (12.1)	7 (18.4)
Gram-positive aerobes	37 (25.9)	36 (23.7)	10 (30.3)	12 (31.6)
Enterococcus faecalis	6 (4.2)	6 (3.9)	2 (6.1)	1 (2.6)
Enterococcus faecium	4 (2.8)	7 (4.6)	2 (6.1)	3 (7.9)
Streptococcus anginosus group	8 (5.6)	7 (4.6)	6 (18.2)	4 (10.5)
Streptococcus mitis group	6 (4.2)	5 (3.3)	0	0

  - **CAZ-AVI MIC 도수분포**: 전체 모집단(mMITT 분석군)의 2개의 지배적인 병원균(대장균 및 폐렴간균)을 포함한 모든 장내세균 분리주(n=283)에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 ≤0.008-4 μg/mL, MIC90은 0.25 μg/mL, **한국인 환자들에서, 장내세균 분리주에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 0.030.5 μg/mL, 녹농균에 대한 CAZ-AVI MIC 범위는 1-4 μg/mL**
  - **메로페넴 MIC의 도수분포**: 전체 모집단(mMITT 분석군)의 모든 장내세균 분리주(n=283)에 대한 메로페넴 MIC 범위는 0.015 에서 >8 μg/mL, MIC90은 0.06 μg/mL, 총 172 개의 대장균 분리주 중 1개의 분리주가 4 μg/mL의 중급 MIC를 나타냈다. 총 62개의 폐렴간균 중 1개의 분리주가 메로페넴에 내성을 나타냈다(MIC> 8 μg/mL). 36개의 녹농균 분리주에 대한 메로페넴 MIC 범위는 0.06 - >8 μg/mL 였고 MIC90 은 2 μg/mL였다. 3 개의 분리주가 메로페넴에 대해 내성이 있었다(1개는 MIC 4 μg/mL, 2개는 MIC μg/mL). **한국인 하위군에서 모든 그람음성 호기성 분리주는 메로페넴에 감수성을 나타냈다.**
- 전체 모집단 내 장내세균이 있는 환자 55명과 한국인 모집단 내 장내세균이 있는 환자 5명을 포함한

mMITT 분석군 내 295명의 환자 중, 58명의 환자에게 세프타지딤-내성 호기성 그람음성 병원균이 소견되었다(각 치료군의 29명). 세프타지딤-내성 분리균 중에서 CAZ-AVI MIC 의 분포는 분포 CAZ 좌측에 - 편향되었다. 모든 세프타지딤-내성 장내세균 및 세프타지딤 내성 녹농균이 CAZ-AVI MIC ≤8 μg/mL을 나타냈다(잠정적 감수성 범위 내).

· 세프타지딤 내성 병원균: mMITT분석군에서 모든 장내세균 분리주(n=283)에 대한 세프타지딤 MIC 범위는 0.03->32 μg/mL, MIC90은 32 μg/mL였다. 전체 모집단 내 총 55개의 장내세균 분리주(44개의 대장균 분리주와 4개의 폐렴간균 분리주 포함)와 **한국인 모집단 내 5개의 장내세균 분리주(3개의 대장균, 1개의 엔테로박터 클로아케, 1개의 폐렴간균)이 MIC ≥8 μg/mL이었고, 세프타지딤 내성을 나타냈다**(한국인 모집단의 경우, 전체 세프타지딤 MIC 범위 0.03->32 μg/mL). 36개의 녹농균 분리주 중, 전체 모집단 내 세프타지딤 MIC 범위는 0.5->64 μg/mL, MIC90은 4 μg/mL였다. 전체 CAZ-AVI+MTZ 군에서 1개의 분리주만이 MIC ≥16 μg/mL로 세프타지딤 내성을 나타냈다. **한국인 모집단에서 세프타지딤 내성을 보인 녹농균 분리주는 없었다(MIC 범위 2-4 μg/mL).**

- 메로페넴-내성 분리주가 소견된 환자는 전체 모집단 내 몇 명 있었고 한국인 모집단 내에는 없었다.

<결론>

- RECLAIM 3 시험 내 한국인 및 전체 모집단 환자의 인구학적 및 베이스라인 질병 특성에서 어느 정도의 차이가 관찰되었으나 한국에서 등록된 전체 환자는 목표 모집단을 대표했다.
- 전체 인구학적 및 베이스라인 특성은 대개 전체적으로 RECLAIM 3 시험 내 치료군 간, 그리고 한국인 하위군 내에서 균형을 이루었다.
- RECLAIM 3 전체 하위군, 한국인 하위군 및 서구인 RECLAIM 시험 모두에서 동일한 cIAI 병원균이 소견되었고 우세했다.

• 유효성 평가

- 전체 모집단에서 메로페넴 대비 CAZ-AVI+MTZ 의 비열등성은 일차분석군(CE)에서 치유율 차이에 대한 95% CI의 하한을 -12.5%의 사전 정의된 비열등성 한계와 비교하여 TOC 시점의 임상 반응과 관련하여 입증되었다. 전체 모집단의 TOC 시점의 CE 분석군에서 TOC 시점의 임상적 치유율은 CAZ-AVI+MTZ 군과 메로페넴군에서 각각 93.8%와 94.0%였다(차이 -0.2%; 95% CI: -5.53%, 4.97%)
- **한국인 모집단에서 TOC 시점의 CE 분석군에서 임상적 치유율은 CAZ-AVI+MTZ군과 메로페넴군에서 각각 85.4% 및 83.8%였다(차이 1.6%; 95% CI:-13.97%, 18.67%).** 관찰된 반응률이 한국인 모집단에서 **약간 더 낮았던** 반면, 이 효과는 CAZ-AVI 및 메로페넴 치료군 모두에서 유사한 범위로 관찰되었다.

표 30. **TOC** 시점의 임상 반응**(TOC** 시점의 **CE** 분석군**)**

	Number (%) RECLAIM 3 patients			Number (%) RECLAIM 3 Korean patients		
Response	CAZ-AVI + MTZ (N=177)	Meropenem (N=184)	Difference[a] (95% CI)[b]	CAZ-AVI + MTZ (N=48)	Meropenem (N=37)	Difference[a] (95% CI)[b]
Clinical cure	166 (93.8)	173 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)	41 (85.4)	31 (83.8)	1.6 (-13.97, 18.67)
Clinical failure	11 (6.2)	11 (6.0)		7 (14.6)	6 (16.2)	

· 일차결과 하위군 분석 결과는 대개 전체 분석결과와 일치했고, 중등도 베이스라인 신장애 환자의 경우, MITT 분석군에서 임상 치유율은 CAZ-AVI+MTZ 군(n=13)에서 92.3%, 메로페넴군(n=16)에서 81.3%였다. TOC 시점의 CE 분석군에서, CAZ-AVI+MT군(n=11)에서 90.9%, 메로페넴군(n=11)에서 91.7%였다.

- 이차 임상 및 미생물학적 평가변수의 결과는 전체 및 한국인 모집단 모두에서 일차 분석 결과와 유사했다. **한국인 모집단의 병원균별 반응률은 전체 모집단과 일치했다.**

표 31. MITT, mMITT, ME 및 확장 ME 분석군별 TOC 시점의 임상 반응

		Number (%) RECLAIM 3 patients			Number (%) RECLAIM 3 Korean patients		
Analysis set	Response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference (%) (95% CI)[a]	CAZ-AVI+ MTZ	Meropenem	Difference (%) (95% CI)[a]
MITT		(N=214)	(N=217)		(N=55)	(N=46)	
	Clinical cure	178 (83.2)	188 (86.6)	-3.5 (-10.33, 3.35)	44 (80.0)	34 (73.9)	5.4 (-10.07, 21.53)
	Clinical faihure	15 (7.0)	11 (5.1)		5 (9.1)	1 (10.9)	
	Indeterminate	21 (9.8)	18 (8.3)		4 (7.3)	6 (13.0)	
mMITT		(N=143)	(N=152)		(N=33)	(N=38)	
	Clinical cure	119 (83.2)	135 (88.8)	-5.6 (-13.80, 2.36)	28 (84.8)	29 (76.3)	8.5 (-10.82, 26.98)
	Clinical faihure	10 (7.0)	9 (5.9)		4 (12.1)	5 (13.2)	
	Indeterminate	14 (9.8)	8 (5.3)		1 (3.0)	4 (10.5)	
ME		(N=99)	(N=113)		(N=26)	(N=26)	
	Clinical cure	92 (92.9)	107 (94.7)	-1.8 (-9.25, 5.09)	22 (84.6)	23 (88.5)	- 3.8 (-24.32, 16.48)
	Clinical faihure	7 (7.1)	6 (5.3)		4 (15.4)	3 (11.5)	
extended ME		(N=100)	(N=119)		(N=28)	(N=29)	
	Clinical cure	93 (93.0)	113 (95.0)	-2.0 (-9.33, 4.63)	23 (85.2)	25 (89.3)	- 4.1 (-23.86, 15.15)
	Clinical faihure	7 (7.0)	6 (5.0)		4 (14.8)	3 (10.7)	

표 32 방문별 임상 반응(CE 분석군)

		Number (%) of patients		Comparison between groups	Number (%) of Korean patients		Comparison between groups
Visit	Response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference (%) (95% CI)[a]	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference (%) (95% CI)[a]
EOT		(N=190)	(N=196)		(N=50)	(N=39)	
	Clinical cure	183 (96.3)	187 (95.4)	0.9 (-3.40, 5.29)	45 (90.0)	34 (87.2)	2.8 (-10.89, 18.18
	Clinical failure	7 (3.7)	9 (4.6)		5 (10.0)	5 (12.8)	
TOC		(N=177)	(N=184)		(N=48)	(N=37)	
	Clinical cure	166 (93.8)	173 (94.0)	-0.2 (-5.53, 4.97)	41 (85.4)	31 (83.8)	1.6 (-13.97, 18.67)
	Clinical failure	11 (6.2)	11 (6.0)		7 (14.6)	6 (16.2)	
LFU		(N=168)	(N=179)		(N=45)	(N=35)	
	Clinical cure	157 (93.5)	168 (93.9)	-0.4 (-5.93, 4.97)	38 (84.4)	29 (82.9)	1.6 (-14.86, 19.43
	Clinical failure	11 (6.5)	11 (6.1)		7 (15.6)	6 (17.1)	

표 33 예정된 평가별 환자-당 미생물학적 반응(확장 ME 분석군)

		Number (%) of patients		Comparison between groups	Number (%) of Korean patients		Comparison between groups
Time point	Per-patient microbiological response	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (95% CI)[b]	CAZ-AVI + MTZ	Meropenem	Difference[a] (95% CI)[b]
EOT		N=107	N=125		(N=28)	(N=29)	
	Favorable	104 (97.2)	120 (96.0)	1.2 (-4.40, 6.64)	26 (92.9)	27 (93.1)	-0.2 (-17.02, 16.16)
	Unfavorable	3 (2.8)	5 (4.0)		2 (7.1)	2 (6.9)	
TOC		N=100	N=119		(N=27)	(N=28)	
	Favorable	93 (93.0)	113 (95.0)	-2.0 (-9.33, 4.63)	23(85.2)	25 (89.3)	-4.1 (-23.86, 15.15)
	Unfavorable	7 (7.0)	6 (5.0)		4 (14.8)	3 (10.7)	
LFU		N=97	N=112		(N=27)	(N=26)	
	Favorable	90 (92.8)	106 (94.6)	-1.9 (-9.47, 5.07)	23 (85.2)	23 (88.5)	- 3.3 (-23.28, 16.89
	Unfavorable	7 (7.2)	6 (5.4)		4 (14.8)	3 (11.5)	

표 34. 세프타지딤 내성 그람음성 병원균에 감염된 환자에 대한 TOC 시점의 임상 반응(ME 분석군)

	CAZ-AVI + MTZ (N=99)			Meropenem (N=113)			Comparison between groups	
Pathogen	Cure rate (%)	Number of clinical cures	n	Cure rate (%)	Number of clinical cures	n	Difference[a](%)	(95% CI)[b]
All	95.7	22	23	95.8	23	24	-0.2	(-17.69, 16.79)
Enterobacteriaceae	95.2	20	21	95.7	22	23	-0.4	(-19.26, 17.25)
Escherichia coli	92.9	13	14	95.5	21	22	-2.6	(-28.06, 16.37)
Klebsiella pneumoniae	100	3	3		0	0		
Gram-negative pathogens other than *Enterobacteriaceae*	100	2	2	100	1	1	0.0	(-74.23, 85.21)

- CAZ-AVI + MTZ 병용 치료는 세프타지딤에 내성을 보이는 그람음성 병원균에 의한 감염 치료에 효과적이며 **전체 및 한국인 모집단 모두의 세프타지딤-감수성 분리주에서 관찰되는 것과 유사한 반응률을 보였다.**
- 모든 분석군 내 어느 치료군에서도 신생 감염이 발생하지 않았다.
- 전반적으로, 한국인 모집단에서 관찰된 유효성 결과는 본 시험의 전체 모집단에 대해 관찰된 것과 일치했다.

• 안전성 평가: 한국인 하위모집단 내 cIAI 에서의 CAZ-AVI 안전성 결론
- cIAI 소견 한국인 참여자 101명(CAZ-AVI 55명, 메로페넴 46명)에서의 안전성 데이터 분석(시험 D4280C00018)은 CAZ-AVI 의 안전성 프로파일이 전체 아시아인 시험 모집단(중국, 한국 및 베트남)(D4280C00018)에서 관찰된 것과 일치하였다.
- AE의 전체 패턴은 한국인 환자들로 구성된 두 치료군 모두에서 유사했고 전반적으로 아시아인 환자들에서 관찰된 것과 유사했다. 보고된 AE의 전체 빈도는 전반적으로 아시아인 환자들보다 한국인 환자들에서 약간 증가했으나 두 치료군 모두에서 유사한 정도로 나타났다. 빈도 차이를 강력히 입증하기에는 분모가 너무 작고 이러한 관찰사항은 진정한 안전성 결과가 아닐 것으로 평가되었다. 일본 및 대만보다 한국에서 자발적 보고 비율이 높았으며 이는 관찰사항에 대한 추가 설명을 제공할 수 있었다.

표 35. 노출 기간(안전성 분석군)

		Overall (RECLAIM 3)		Korean	
		CAZ-AVI + MTZ (N=215)	Meropenem (N=217)	CAZ-AVI + MTZ (N=55)	Meropenem (N=46)
Duration of exposure (days)	n	215	217	55	46
	Mean	6.9	7.3	7.9	8.3
	SD	2.88	2.79	3.75	3.45
	Minimum	1	1	1	1
	1st quartile	5.0	5.0	5.0	6.0
	Median	6.0	6.0	7.0	7.5
	3rd quartile	8.0	9.0	10.0	11.0
	Maximum	14	14	14	14
Exposure (days) n (%)	1-2	10 (4.7)	5 (2.3)	5 (9.1)	3 (6.5)
	3-4	6 (2.8)	5 (2.3)	0	1 (2.2)
	5-10	175 (81.4)	181 (83.4)	37 (67.3)	30 (65.2)
	11-14	24 (11.2)	26 (12.0)	13 (23.6)	12 (26.1)
	>14	0	0	0	0

표 36. 모든 범주에서 LFU 방문 시점까지 발생한 이상사례(안전성 분석군)

	Overall (RECLAIM) number (%) of patients		Number (%) of Korean patients	
AE category	CAZ-AVI + MTZ (N=215)	Meropenem (N=217)	CAZ-AVI + MTZ (N=55)	Meropenem (N=46)
Any AE[a]	82 (38.1)	83 (38.2)	32 (58.2)	25 (54.3)
Any AE with outcome=death[b]	0	1 (0.5)	0	1 (2.2)
Any SAE	9 (4.2)	11 (5.1)	4 (7.3)	2 (4.3)
Any AE leading to discontinuation of IP[c]	7 (3.3)	3 (1.4)	3 (5.5|)	1 (2.2)
Any AE of severe intensity	5 (2.3)	5 (2.3)	0	2 (4.3)

표 37. 어느 치료군에서든 전체 **RECLAIM 3** 환자의 **≥2%**와 한국인 환자의 **≥2%**에서 발생한 기관계 분류별 및 선호용어별 **LFU** 방문 시점까지의 이상사례(안전성 분석군)

	Overall number (%) of patients (RECLAIM 3)[a]		Number (%) of Korean patients[a]	
System organ class/preferred term[b]	**CAZ-AVI + MTZ (N=215)**	**Meropenem (N=217)**	**CAZ-AVI + MTZ (N=55)**	**Meropenem (N=46)**
Patients with any AE[c]	82 (38.1)	83 (38.2)	32 (58.2)	25 (54.3)
Nervous system disorders	7 (3.3)	6 (2.8)	3 (5.5)	4 (8.7)
Headache	3 (1.4)	5 (2.3)	2 (3.6)	3 (6.5)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	13 (6.0)	16 (7.4)	4 (7.3)	6 (13.0)
Productive cough	5 (2.3)	6 (2.8)	0	1 (2.2)
Cough	3 (1.4)	8 (3.7)	2 (3.6)	2 (4.3)
Renal and urinary disorders	1 (0.5)	4 (1.8)	1 (1.8)	3 (6.5)
Dysuria	0	3 (1.4)	0	3 (6.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (4.2)	7 (3.2)	6 (10.9)	3 (6.5)
Gastrointestinal disorders	41 (19.1)	26 (12.0)	16 (29.1)	10 (21.7)
Nausea	18 (8.4)	4 (1.8)	7 (12.7)	0
Diarrhoea	13 (6.0)	16 (7.4)	7 (12.7)	6 (13.0)
Constipation	5 (2.3)	3 (1.4)	2 (3.6)	3 (6.5)
Vomiting	5 (2.3)	4 (1.8)	0	2 (4.3)
General disorders and administration site conditions	15 (7.0)	17 (7.8)	9 (16.4)	7 (15.2)
Pyrexia	9 (4.2)	13 (6.0)	5 (9.1)	6 (13.0)

- 전체 RECLAIM 3 모집단의 경우, CAZ-AVI+MTZ 군 대 메로페넴군에서 LFU 방문 시점까지 보고된 PT별 가장 흔한 AE(어느 치료군에서든 환자의 ≥2%가 보고함)는 오심(8.4% 대 1.8%); 설사(6.0% 대 7.4%), 발열(4.2% 대 6.0%), 기침(1.4% 대 3.7%), 젖은기침(2.3% 대 2.8%), 변비(2.3% 대 1.4%), 구토(2.3% 대 1.8%) 및 두통(1.4% 대 2.3%)이었다.
- 결과는 다음과 같이, 한국인 환자들간 유사했다: CAZ-AVI+MTZ 군 대 메로페넴군에서 PT별 가장 흔한 AE(어느 치료군에서든 환자의 ≥2%)는 오심(12.7% 대 0%); 설사(12.7% 대 13.0%), 발열(9.1% 대 13.0%), 기침(3.6% 대 4.3%), 젖은기침(0% 대 2.2%), 변비(3.6% 대 6.5%), 구토(0% 대 4.3%) 및 두통(3.6% 대 6.5%)이었다.
- 특별관심대상 이상사례: 전체모집단과 한국인 결과는 유사함

표 40. 특별 관심대상 이상사례(안전성 분석군)

	Overall number (%) of patients (RECLAIM 3)[a]		Number (%) of Korean (N=55)	
Patients with at least 1 AE with a PT relevant to special interest category[b]	**CAZ-AVI + MTZ (N=215)**	**Meropenem (N=217)**	**CAZ-AVI + MTZ (N=55)**	**Meropenem (N=46)**
Liver disorder	6 (2.8)	10 (4.6)	3 (5.5)	2 (4.3)
Diarrhea	13 (6.0)	16 (7.4)	7 (12.7)	6 (13.0)
Hypersensitivity/anaphylaxis disorder	7 (3.3)	8 (3.7)	4 (7.3)	3 (6.5)
Hematological disorder	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (1.8)	0
Renal disorder	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.8)	0

- AE로 인한 중단 수는 전체 모집단에서 관찰된 것과 유사하게 한국인 모집단에서 치료군 간 균형을 이루었다(전체 시험 모집단에서 각각 7례 및 3례 대비 CAZ-AVI+MTZ 군에서 3례, 메로페넴군에서 1례).

표 **45.** 임상시험용 의약품 중단을 초래한 기관계 및 선호용어별 이상사례(안전성 분석군)

	Overall number (%) of patients (RECLAIM 3)[a]		Number (%) of Korean patients[a]	
System organ class/preferred term	**CAZ-AVI + MTZ (N=215)**	**Meropenem (N=217)**	**CAZ-AVI + MTZ (N=55)**	**Meropenem (N=46)**
Patients with any AE leading to discontinuation of IP	7 (3.3)	3 (1.4)	3 (5.5)	1 (2.2)
Psychiatric disorders	0	1 (0.5)	0	0
Confusional state	0	1 (0.5)	0	0
Nervous system disorders	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (1.8)	1 (2.2)
Dizziness	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (1.8)	1 (2.2)
Headache	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (2.2)
Poor quality sleep	1 (0.5)	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (2.2)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5)	0	0	0
Dyspnoea	0	1 (0.5)	0	1 (2.2)
Gastrointestinal disorders	2 (0.9)	0	2 (3.6)	0
Nausea	2 (0.9)	0	2 (3.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (1.8)	1 (2.2)
Dermatitis allergic	0	1 (0.5)	0	0
Hyperhidrosis	0	1 (0.5)	0	1 (2.2)
Pruritus	1 (0.5)	0	1 (1.8)	0
Urticaria	1 (0.5)	0	1 (1.8)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.5)	0	1 (1.8)	0
Musculoskeletal chest pain	1 (0.5)	0	1 (1.8)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.5)	0	0	0
Fatigue	1 (0.5)	0	0	0

- 시험계획서에 정의된 한국인 환자 대상의 실험실 및 활력 징후 분석은 전체 아시아인 모집단에서 관찰된 것과 유사했다.
- 전체 통합 cIAI 안전성 데이터세트의 지역 및 인종 분석에서 관련 집단과의 한국인 환자 비교는 임상적으로 관련 있는 차이를 드러내지 않았다.
- 전반적으로, 한국인 환자 대상의 안전성 데이터 분석은 CAZ-AVI 의 알려진 전체 안전성 프로파일과 일치하며, 이 모집단에서 내약성이 우수한 것으로 보인다.

[추가제출자료] RECLAIM3 연구 베이스라인에서 한국인 분리균주의 CAZ-AVI 감수성(MIC) 자료

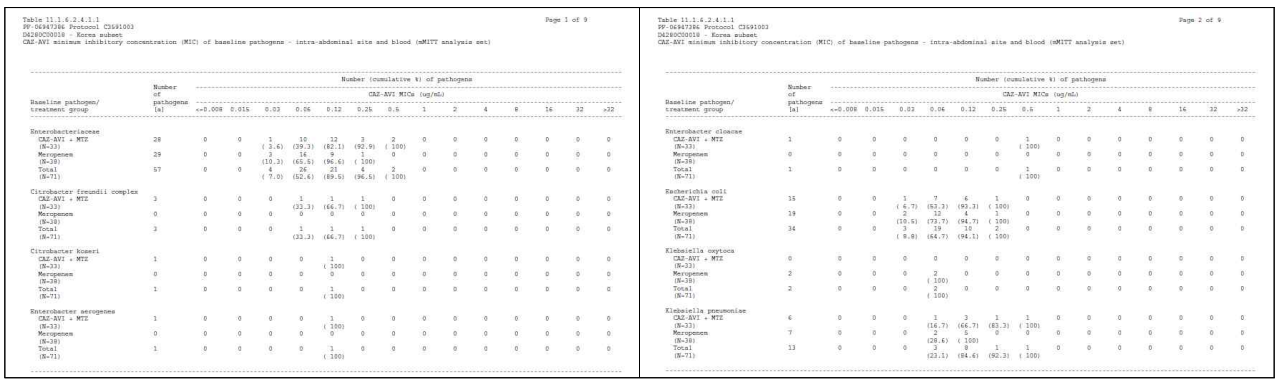


Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 1 of 9
PF-06947386 Protocol C3691003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens: CAZ-AVI MICs (ug/mL) ≤0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Enterobacteriaceae															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	28	0	0	1 (3.6)	10 (39.3)	12 (82.1)	3 (92.9)	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=30)	29	0	0	3 (10.3)	16 (65.5)	9 (96.6)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	57	0	0	4 (7.0)	26 (52.6)	21 (89.5)	4 (96.5)	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Citrobacter freundii complex															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	3	0	0	0	1 (33.3)	1 (66.7)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	3	0	0	0	1 (33.3)	1 (66.7)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Citrobacter koseri															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enterobacter aerogenes															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 2 of 9
PF-06947386 Protocol C3691003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens: CAZ-AVI MICs (ug/mL) ≤0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Enterobacter cloacae															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	1	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Escherichia coli															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	15	0	0	1 (6.7)	7 (53.3)	6 (93.3)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	19	0	0	2 (10.5)	12 (73.7)	4 (94.7)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	34	0	0	3 (8.8)	19 (44.7)	10 (94.1)	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Klebsiella oxytoca															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	2	0	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	2	0	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae															
CAZ-AVI + MTZ (N=33)	6	0	0	0	1 (16.7)	3 (66.7)	1 (83.3)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=38)	7	0	0	0	2 (28.6)	5 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	13	0	0	0	3 (23.1)	8 (84.6)	1 (92.3)	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0



Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 3 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Proteus mirabilis															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Proteus vulgaris group															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gram negative pathogens other than Enterobacteriaceae															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	6														
Meropenem (N=28)	6														
Total (N=71)	12														
Aeromonas punctata															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 4 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Pseudomonas															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (75.0)	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	6	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (50.0)	3 (100)	0	0	0	0
Total (N=71)	10	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	5 (60.0)	4 (100)	0	0	0	0
Gram positive aerobes															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	11														
Meropenem (N=28)	10														
Total (N=71)	21														
Enterococcus avium															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0
Total (N=71)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (100)

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 5 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Enterococcus faecalis															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Enterococcus faecium															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Meropenem (N=28)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Total (N=71)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (100)
Enterococcus mundtii															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Enterococcus thailandicus															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 6 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Streptococcus anginosus group															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	6	0	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (66.7)	2 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	4	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (50.0)	1 (75.0)	1 (100)	0	0	0
Total (N=71)	10	0	0	0	0	0	0	0	3 (30.0)	3 (60.0)	3 (90.0)	1 (100)	0	0	0
Streptococcus bovis group															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0
Anaerobes															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	8														
Meropenem (N=28)	6														
Total (N=71)	14														
Bacteroides fragilis															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Total (N=71)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)	0	0	0	0

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 7 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Bacteroides thetaiotaomicron															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)
Total (N=71)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (100)
Bacteroides uniformis															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (100)
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (100)
Bacteroides vulgatus															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0
Bifidobacterium longum															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 8 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Clostridium aldenense															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0
Collinsella aerofaciens															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0
Meropenem (N=28)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0
Parvimonas micra															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	1	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	2	0	0	0	2 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prevotella oris															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0

Table 11.1.6.2.4.1.1 Page 9 of 9
PF-06947396 Protocol C3591003
D4280C00018 - Korea subset
CAZ-AVI minimum inhibitory concentration (MIC) of baseline pathogens - intra-abdominal site and blood (mMITT analysis set)

Baseline pathogen/ treatment group	Number of pathogens [a]	Number (cumulative %) of pathogens CAZ-AVI MICs (ug/mL) <=0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32
Ruminococcus gnavus															
CAZ-AVI + MTZ (N=23)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Meropenem (N=28)	1	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0
Total (N=71)	1	0	0	0	0	0	1 (100)	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Number of pathogens tested.
For Gram positive pathogens, a value of >4 is shown in the 8 column.
For Anaerobes and the Gram negative pathogen, Campylobacter rectus, a value of 0.06 represents <= 0.06.
Pathogens included in this table are collected from intra-abdominal site and blood. A patient can have more than 1 pathogen.
Multiple isolates of the same species from the same patient are counted only once, regardless of source (intra-abdominal or blood) using the isolate with the highest MIC to study drug received.
MTZ: Metronidazole. N: Number of patients in treatment group.
Percentages are cumulative based on the total number of the specified pathogens in each treatment group or 'total' by combining the two treatment groups.
Table created by: /Volumes/app/cdara/prod/prjC359/csr figsro/C3591003/sseeng/cdlac3_0/macros/t33.sas
PFIZER CONFIDENTIAL Date of Table Generation: 28MAR2018 (20:30)

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- cIAI 효능효과의 pivotal 3상 다국가 임상시험(RECLAIM3)에서 한국인, 전체 집단의 안전성 및 유효성을 분석하였음.
- 일본인, 중국인과 코카시아인과의 약동학/약력학 자료에서 인종간 차이 없었음.
- 한국인 임상분리균주에서 신청품목의 유효균종에 대하여 감수성 확인하였음.
- 전반적으로 전체집단에 비하여 한국인에서 유효성이 낮았으나 이는 대조군에서도 낮았으며 전체 집단에서 낮은 유효성을 보인 원인(항생제 내성균주 등)을 보인 환자가 한국인에서 더 높은 비율로 있었으며 대조군에 대한 이전 한국인에서의 임상 경험에서 낮은 유효성을 고려하였을 때 인정 가능할 것으로 판단됨. 다국가 임상시험 중 한국인은 pivotal 3상 임상 5편에 모두 포함되어 있었으며 해당 시험에서의 시험군과 대

조군에서의 안전성 및 유효성 경향은 전체 집단에서와 유사하였음.

- 안전성 관련하여, 아시아와 한국에서 보고된 TEAE 발생률은 다국가 전체 집단 보다 높았으나 AE의 전체 패턴은 한국인 환자들로 구성된 두 치료군 모두에서 유사했고 전반적으로 아시아인 환자들에서 관찰된 것과 유사했음.
- 이러한 결과는 한국인과 외국인 간의 유효성 평가결과 비교 시 한국인에서 유사하게 유효성이 나타났으며, 안전성 평가결과 비교 시 이상반응 발현율 및 내약성 측면에서 유사하게 나타난 바, 외국의 허가사항을 한국인에서 용량조정 없이 적용가능하다고 사료됨.

6.7. 임상에 대한 심사자의견

	신청사항	시정사항	시정근거
효능효과			
용법용량			

- 신청 효능효과 및 용법용량에 대한 안전성 및 유효성 근거자료로서 제출된 주요 임상시험은 5편의 3상 임상시험을 통합분석하였으며 소아에 대한 2편의 2상 임상시험을 수행하였고, 가교자료는 다국가 임상시험에 포함되어 있는 한국인의 자료를 비교하여 제출하였음.
- cIAI 효능효과에 대한 유효성 평가는,
  - 복잡성 복강내 감염 환자에서 자비쎄프타주+메트로니다졸 vs. 메로페넴의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 2편(RECLAIM 및 RECLAIM3)을 수행하였으며, RECLAIM은 디자인과 대상환자 등이 동일한 두 개의 임상시험을 통합 분석으로 최종 분석을 수행하였으며(FDA, EMA에서 통합분석에 대한 적절성 동의받음) 1차 유효성 평가 결과 가설 입증하여 유효성을 입증하였음. RECLAIM3 연구는 디자인은 RECLAIM 연구와 유사하였으나, 아시아인을 대상으로 수행하였고, 결과는 유사하였음. 국내 cIAI 감염 치료제 임상시험 가이드라인은 없으나, **비열등성 마진 -12.5%, -10%**로 설정 시 유효성을 입증하였음.
- cUTI 효능효과에 대한 유효성 평가는,
  - 신우신염을 포함한 복합성 요로감염 환자에서 자비쎄프타주 vs. 도리페넴의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 1편(RECAPTURE)을 수행하였으며, 디자인과 대상환자 등이 동일한 두 개의 임상시험을 통합 분석으로 최종 분석을 수행하였고(FDA, EMA에서 통합분석에 대한 적절성 동의받음) 1차 유효성 평가 결과 **-12.5%의 비열등성 마진에 대한 유효성을 입증**하였음.
- cIAI와 cUTI 적응증에 대하여 세프타지딤 내성 그람음성균 감염환자에 대한 별도의 3상 임상시험을 실시하였고, 자비쎄프타주±메트로니다졸 vs. BAT(카베페넴이 약 97%)의 치료군 반응률을 비교하였을 때, BAT에 비하여 높은 치료율을 보였음.
- 원내감염 폐렴(HABP/VABP) 효능효과에 대한 유효성 평가는,
  - 원내 감염 폐렴 환자에서 자비쎄프타주 vs. 메로페넴의 비열등성, 비교대조 3상 임상시험 1편(REPROVE) 수행하였고, 1차 유효성 평가 결과 가설을 입증하여 유효성을 입증하였음(**제28일 사망률에 대한 비열등성 마진 10%**).
- 소아의 cIAI, cUTI 효능효과에 대한 유효성 평가는
  - 2편의 탐색적 2상 임상시험을 수행하였으며, 유효성에 대한 기술통계량만 제공됨. 방문별 임상 반응률은 모든 분석군 전반에서 유리한 임상반응률이 종료방문 및 LFU 시점까지 지속되어 유효성이 있음. 다다만, HABP 적응증에 대해서는 시뮬레이션 자료만 제출되었고, 임상시험은 실시되지 않았으며, CrCL 50 mL/min 이하인 신장애가 있는 2세 미만 소아환자에 대한 임상 적용 근거는 없었음.

• 안전성과 관련하여,

- 5 편의 3상 임상시험 및 소아대상 2편의 2상 연구에서 TEAE, SAE, AE에 따른 약물 중단 등은 각 임상시험에서 시험군과 대조군 유사하였음. 중요 위해성은 세프타지딤의 확립된 안전성 프로파일과 일치하였음. 소아에서도 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일은 동일하였음. 전체 환자 모집단에서 일반적으로 AE의 발생률은 발생률이 가장 낮은 cUTI 가 있는 환자와 발생률이 가장 높은 HAP 가 있는 환자의 치료군에서 유사했음. 환자가 베이스라인 시점에서 보인 임상 상태의 중증도가 여기에 반영될 수 있음. **전체 환자 모집단에서 가장 일반적인 AE 는 설사, 구역 및 두통이었음.** 이는 일반적으로 개별 환자 모집단에서 동일했고 예상했던 대로 세프타지딤 및 메트로니다졸의 기허가사항에서 확인됨. 중증 AE 수준은 낮았고, 안전성 검토항목이 확인되지 않았음.
- 사망과 관련하여, 전체적으로 사망례는 낮으며 약물 관련은 없음. HAP 환자에서 사망비율이 가장 높았으며, cIAI 및 cUTI 환자와 비교할 때, 나이가 많고 많은 복잡성증을 가지고 있는 경향이 있었으며, 질병특성상 사망률에 높기 때문에 예상 가능하였음.
- SAE와 관련하여, SAE 빈도는 낮았으나 CAZ-AVI군에서 약간 높았음. 소수의 SAE를 시험과 인과관계가 있는 것으로 평가했고, 급성 신부전은 CAZ-AVI±MTZ 환자에서 더 높은 비율로 발생했지만, 빈도가 매우 낮았음(0.4% vs, 0.1%)
- 투여중단과 관련하여, 3% 미만의 투여중단을 초래한 AE가 나타났으나, DAE로 인한 투여중단은 나타나지 않았음.
- AESI(STOI)는 5가지로, 간 질환, 설사, 중증 과민증, 혈액학적 장애 및 신장 이상에 대한 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았음. 제출된 RMP에 잠재적 위해성에 대한 약물감시가 포함됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국: 최초 2015.2.25.(성인 cIAI, cUTI), 적응증 추가 2018.2.1.(성인 원내감염폐렴), 2019.3.14.(소아 cIAI, cUTI)
- 유럽: 최초 2016.06.24.(성인 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO), 적응증 추가 2020.10.22.(소아 cIAI, cUTI, HAP/VAP, LTO), 2020.08.06.(성인 bacteraemia)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	신청품목
제품명	저박사주 세프톨로잔황산염/타조박탐나트륨	**자비쎄프타주**
효능효과	18세 이상의 성인에서 다음의 유효 균종에 의한 감염의 치료에 사용한다. 1. 적응증 - 복잡성 복강내 감염(이 약과 메트로니다졸 병용 투여) - 복잡성 요로 감염(신우신염 포함) - 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 2. 유효 균종 - 복잡성 복강내 감염: Enterobacter	1. 적응증 • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 복잡성 복강내 감염(cIAI) 치료(메트로니다졸과 병용 가능) • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염(cUTI) 치료

	cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis, Streptococcus anginosus, Streptococcus constellatus, Streptococcus salivarius. - 복잡성 요로 감염: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa. - 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함): Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens 내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은 유효균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.	• 18세 이상 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 치료 2. 유효균종 • 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균: *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa.* • 복잡성 요로감염: 그람-음성균: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa.* • 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균: *Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa.* 내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은 유효균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.
용법용량	1. 일반적 사용 권장 용량 권장 용량은 복잡성 복강내 감염과 복잡성 요로감염의 경우 이 약 1.5 g (세프톨로잔 1 g/타조박탐 0.5 g), 원내 감염 폐렴의 경우 이 약 3 g (세프톨로잔 2 g/타조박탐 1 g)을 크레아티닌 청소율 (CrCL) > 50 mL/min인 18세	1. 투여용량 1) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min을 초과하는 성인에 대한 용량 표1은 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min을 초과하는 성인에서의 정맥투여 권장 용량이다.

이상의 환자에서 매 8시간마다 1시간 이상 정맥 주입하는 것이다. 치료 기간은 감염 부위 및 심각성과 환자의 임상적, 세균학적 경과에 따라 표 1과 같이 결정되어야 한다.

표 1. 크레아티닌 청소율 50 mL/min 초과인 환자의 감염증에 따른 이 약의 투여 용량

감염증	투여량	주입 빈도	주입 시간	치료 기간
복잡성 복강내 감염*	1.5g (세프톨로잔 1g /타조박탐 0.5g)	8시간 마다	1시간	4-14일
복잡성 요로 감염 (신우신염 포함)	1.5g (세프톨로잔 1g /타조박탐 0.5g)	8시간 마다	1시간	7일
원내 감염 폐렴 (인공호흡기 관련 폐렴 포함)	3g (세프톨로잔 2g /타조박탐 1g)	8시간 마다	1시간	8-14일
* 매 8시간마다 메트로니다졸 500 mg 정맥 주사와 병용 투여한다.				

주입액의 조제법

이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 주입액을 준비할 때 반드시 무균으로 조작해야 한다.

이 약 하나의 바이알에 10 mL 멸균 주사용수 또는 0.9% 염화나트륨 주사 용수(USP)를 넣고 흔들어서 녹이며 섞는다. 이 때, 최종 부피는 바이알당 약 11.4 mL이다.

(주의: 혼합액을 직접 주입해서는 안 된다.)

필요한 용량으로 만들기 위해 재구성된 바이알에서 아래 표 2와 같이 빼내어 100 mL의 0.9% 염화나트륨 주사 용수(USP) 또는 5% 덱스트로오스 주사 용수(USP)가 있는 주입백에 넣어 희석한다.

표 2. 투여 용량 준비

이 약의 투여 용량 (세프톨로잔/타조박탐)	재구성된 바이알에서 취해야 할 부피
3 g (2 g and 1 g)	각 11.4 mL씩 두 개의 바이알 (두 개의 바이알에서의 총 부피)
2.25 g (1.5 g and 0.75 g)	하나의 바이알에서 11.4 mL와 두 번째 바이알에서 5.7 mL
1.5 g (1 g/0.5 g)	11.4 mL (총 부피)
750 mg (500 mg/250 mg)	5.7 mL
450 mg (300 mg and 150 mg)	3.5 mL
375 mg (250 mg/125 mg)	2.9 mL
150 mg (100 mg/50 mg)	1.2 mL

사용 전 이물과 변색을 육안으로 관찰한다. 이 약의 주입액은 무색 투명에서 맑고 약간의 노란빛까지 띨 수 있다. 이 범위 내에서의 변화는 이 약의 효능에 영향을 미치지 않는다.

혼합된 주입액의 보관

멸균 주사 용수 또는 0.9% 염화나트륨 주사용수와 혼합한 이 약의 재구성액은 주입백에 옮겨서 희석하기 전 1시간 정도 보관할 수 있다.

[표1] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min[1]을 초과하는 성인에서의 투여 권장 용량

감염종류	**세프타지딤/아비박탐의 투여용량**	**투여 간격**	**주입 시간**	**치료기간**
복잡성 복강내 감염[2, 3]	2 g/0.5 g	매 8시간 마다	2시간	5-14일
신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]	2 g/0.5 g	매 8시간 마다	2시간	5-14일[4]
원내폐렴/인공호흡기 관련 폐렴[3]	2 g/0.5 g	매 8시간 마다	2시간	7-14일

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용

[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용

[4] 전체 치료 기간에는 이 약 정맥투여 후에 적절한 경구 요법이 포함될 수 있다.

2) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에서의 용량

표2는 추정 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자에게 권장되는 정맥투여 용량이다.

[표 2] 추정 크레아티닌 청소율[1]이 50mL/min/1.73 m^2을 초과하는 소아 환자의 권장 용량

감염종류	**연령군**	**세프타지딤/아비박탐의 투여용량**	**투여 간격**	**주입 시간**	**치료기간**

0.9% 염화나트륨 주사용수 또는 5% 덱스트로오스 주사용수에 희석된 후에는 실온에서 24시간동안 안정하고, 냉장 보관(2~8 ℃) 시에 7일간 안정하다.

혼합액 및 희석된 주입액은 얼려서는 안 된다.

호환성

이 약과 다른 약의 호환성에 대해 확립되지 않았다. 이 약은 다른 약과 혼합되거나 다른 약을 함유하고 있는 용액에 더해져서는 안 된다.

2. 신장애 환자

크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 환자에서 아래 표 3과 같이 용량 조절이 필요하다. 신장 기능이 변화하는 환자들은 크레아티닌 청소율을 최소 매일 확인하고, 이 약의 용량을 그에 맞춰 조절한다. (사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 항 참고)

표 3. 신장애 환자에서 이 약의 권장 투여 용량

크레아티닌 청소율 추정치(mL/min)*	복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로 감염†	원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)†
30~50	매 8시간 마다 750 mg (500 mg/250 mg) 정맥 투여	매 8시간 마다 1.5 g (1 g/0.5 g) 정맥 투여
15~29	매 8시간 마다 375 mg (250 mg/125 mg) 정맥 투여	매 8시간 마다 750 mg (500 mg/250 mg) 정맥 투여
혈액 투석 중인 말기 신장 질환	도입 용량으로 750 mg (500 mg/250 mg)을 투여하고 남은 치료 기간 동안 150 mg (100 mg/50 mg)을 유지 용량으로 매 8시간 마다 투여한다. (혈액 투석 당일에는 혈액투석이 완료되고 가능한 빠른 시간 내에 투여한다.)	도입 용량으로 2.25 g (1.5 g/0.75 g)을 투여하고 남은 치료 기간 동안 450 mg (300 mg/150 mg)을 유지 용량으로 매 8시간 마다 투여한다. (혈액 투석 당일에는 혈액투석이 완료되고 가능한 빠른 시간 내에 투여한다.)

*크레아티닌 청소율은 Cockcroft-Gault 식을 통해 추정한다.
†모든 용량은 1시간 이상 투여한다.

3. 간 장애 환자

간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

복잡성 복강내 감염[2,3] 또는 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염[3]	생후 6개월 – 18세 미만	50 mg/kg/12.5 mg/kg – 최대 2 g/0.5 g까지	매 8시간마다	2시간	복잡성 복강내 감염: 5-14일 복잡성 요로감염[4]: 5-14일
	생후 3개월 – 6개월 미만[5]	40 mg/kg/10 mg/kg			

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)
[2] 혐기성 병원균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 메트로니다졸과 병용하여 사용
[3] 그람-양성균이 감염 과정의 원인이거나 원인으로 의심이 되는 경우, 그람-양성균에 활성인 항균제와 병용하여 사용
[4] 전체 치료기간에는 이 약 정맥투여 후, 적절한 경구투여 요법이 포함될 수 있다.
[5] 생후 3개월 - 6개월 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 사용경험은 제한적이다.

2. 신장애
경증 신장애 환자(추정 CrCL: 50초과 - 80 mL/min이하)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 표3은 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min이하인 성인에 대한 권장 용량조절 용량이다.

1) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 성인에서의 투여용량

[표3] 추정 크레아티닌 청소율[1]이 50mL/min이하인 성인에서의 투여 권장 용량

연령군	추정 CrCL (mL/min)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
성인	31-50	1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	0.75 g /0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시	

			간마다	
	혈액투석을 포함한 말기신장질환(ESRD)		매 48시간마다	

[1] Cockcroft-Gault 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다.

[3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석에 의해 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석을 완료한 후 이 약을 투여해야 한다.

표 4 및 표 5는 추정 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 소아환자에 대한 연령군별 조절 권장 용량이다.

2) 크레아티닌 청소율이 50 mL/min/1.73m^2 이하인 2세이상 소아 환자에서의 투여용량

[표 4] 추정 크레아티닌 청소율이 50mL/min/1.73m^{2}이하인 소아 환자의 권장 용량

연령군	추정 크레아티닌 청소율 (mL/min/1.73 m^2)	세프타지딤/아비박탐의 투여용량[2]	투여간격	주입시간
2세 - 18세 미만 소아 환자	31-50	25 mg/kg/6.25 mg/kg부터 최대 1 g/0.25 g	매 8시간마다	2시간
	16-30	18.75 mg/kg/4.75 mg/kg부터 최대 0.75 g/0.1875 g	매 12시간마다	
	6-15		매 24시간마다	
	혈액투석[3]을 포함한 말기신장질환		매 48시간마다	

[1] Schwartz bedside 공식을 이용하여 추정된 크레아티닌 청소율(CrCL)

		[2] 권장투여량은 약동학 모델을 기반으로 한다. [3] 세프타지딤과 아비박탐은 혈액투석으로 제거된다. 혈액투석 일에는 혈액투석 완료 후 이 약을 투여해야 한다. 3) 크레아티닌 청소율(CrCL)이 50 mL/min/1.73m^2 미만인 2세미만 소아환자의 권장 용량에 대한 정보는 충분하지 않다. 3. 간장애 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 4. 투여 방법 정맥주사용. 이 약 적절한 주입용량을 120분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여한다. 이 약 투여 전, 약의 재구성과 희석은 '10. 적용상의 주의'를 참조한다.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한국화이자제약(주)	**허가일**	2022.12.
제품명	자비쎄프타주 2g/0.5g (세프타지딤/아비박탐)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	한국 위해성 관리계획 (버전 1.1, 2022.8.10.)
주성분 및 함량	1 바이알 3106.1 mg 중 세프타지딤수화물・건조탄산나트륨(EP) 2562.6 mg, 아비박탐나트륨(별규) 543.5 mg		
효능·효과	1. 적응증 • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 복잡성 복강내 감염(cIAI) 치료(메트로니다졸과 병용 가능) • 성인 및 생후 3개월 이상 소아 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료 • 18세 이상 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 치료 2. 유효균종 • 복잡성 복강내 감염: 그람-음성균: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa. • 복잡성 요로감염: 그람-음성균: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa. • 인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 폐렴: 그람-음성균: Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa. 내성균의 발현을 줄이고 이 약과 다른 항생제의 효과를 유지하기 위해, 이 약은 유효 균종에 의한 감염임이 확인되거나 또는 유효 균종에 의한 것이라고 의심되는 감염 시에만 사용한다. 배양이나 감수성 정보가 있다면 항생제 치료의 선택 및 변경에 참고해야 한다. 정보가 없는 경우라면, 항생제의 경험적 선택을 위해 역학자료 또는 감수성 패턴을 참고할 수 있다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 없음	- 해당사항 없음	- 해당사항 없음
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 간독성	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서
- 세균 내성 발생	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사 - 내성 감시 프로그램	
3. 중요한 부족정보		
- 임신 중 노출 - 수유 중 노출 - 면역력 약화 모집단 노출	- 일반적인 의약품 감시 활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서(안) - 환자용 사용설명서

* 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)