의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2021.11.12.</td><td>접수번호</td><td>20210226991
20210248859</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">신약</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(유)한국비엠에스제약</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">제포시아캡슐0.92밀리그램(오자니모드염산염)
제포시아캡슐스타터팩0.23밀리그램/0.46밀리그램(오자니모드염산염)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">오자니모드염산염
(수342-19-ND, 수342-20-ND)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">캡슐제 / 1 캡슐(100.00mg) 중 오자니모드염산염 0.25mg, 0.50mg, 1.00mg(오자니모드로서 0.23mg, 0.46mg, 0.92mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">신청
사항</td><td>효능효과</td><td colspan="3">보편적인 치료제(5-ASA, 코르티코스테로이드, 면역억제제) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중증도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료</td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td colspan="3">이 약의 권장용량인 오자니모드 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.
오자니모드 투여 개시 1일부터 7일까지의 용량 증량 요법은 아래 표 1에 제시되어 있다. 7일간 용량 증량 후, 8일 부터 이 약의 권장용량인 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.
이 약은 캡슐을 통째로 삼켜야 하며 음식과 상관없이 투여할 수 있다.
표 1. 용량 증량 요법
<table>
<tr><td>1 - 4 일</td><td>1일 1회 0.23 mg</td></tr>
<tr><td>5 - 7 일</td><td>1일 1회 0.46 mg</td></tr>
<tr><td>8 일 이후</td><td>1일 1회 0.92 mg</td></tr>
</table>
치료 중단 후 치료 재개
• 만약 최초 2주 투여 기간내 투여 중단하였다면, 용량 증량 요법을 사용하여 투약을 재개한다.
• 만약 최초 2주 투여 기간 이후 투여 중단하였다면, 계획된 용량으로 치료를 지속한다.
• 만약 15 일에서 28 일 투여 기간 동안 연속적으로 7 일 이상 또는 28일 투여 이후 연속적으로 14일 이상 투여 중단하였다면 용량 증량 요법을 사용 하여 투약을 재개 한다.
• 투여 중단이 위 기간보다 짧은 경우, 계획되었던 다음 용량으로 치료를 지속한다.
치료 개시 전</td></tr>
</table>

		• 기존에 심장 전도 이상이 있는지 여부를 확인하기 위해서 심전도(ECG)를 확인하여야 한다. • 최근(6개월 이내) 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치를 포함한 간 기능 검사를 시행하여야 한다. • 최근(6개월 이내 또는 이전 UC 요법 중단 후) 전체 혈구 수(CBC, 림프구 수를 포함)를 확인하여야 한다. 안과적 평가 포도막염 또는 황반 부종의 병력이 있는 환자의 경우 황반을 포함한 안저검사를 시행한다. 예방접종 이 약으로 치료를 시작하기 전 수두 대상포진 바이러스(VZV) 항체 유무를 확인한다. 항체 음성인 환자인 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 VZV 백신 접종이 권장된다. 신장애 환자 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 말기 신장애를 가진 환자에서 오자니모드 및 그 대사체의 전신 노출은 건강한 대상자와 비교하여 임상적으로 의미있는 차이는 없었다. 간장애 환자 중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다. 중증의 간장애 환자에게 (Child-Pugh class C) 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 경증에서 중증도의 간장애 환자에서(Child-Pugh Class A 또는 B) 오자니모드 및 주요 활성 대사체 CC112273의 전신 노출은 건강한 대상자와 비교하여 임상적으로 의미 있는 차이는 없었다. 경증에서 중등도의 간장애 환자에서 (Child-Pugh class A 또는 B) 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 소아 환자 만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 고령자 만 65 세를 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 만 65 세를 넘는 성인에게, 특히 장기간 치료 시에는, 이상반응의 위험이 증가할 가능성이 있으므로 주의해야 한다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2023.2.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조

	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		- 미국: 최초 2020.3.25., 적응증 추가 2021.5.27.(궤양성 대장염) - 유럽: 최초 2020.5.20. 적응증 추가 2021.12.21.(궤양성 대장염)		
허가부서		허가총괄담당관	허가담당자	박향 주무관, 이근아 사무관, 이수정 과장, 강석연 국장, 권오상 차장
심사부서		종양항생약품과 약효동등성과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	심사담당자	(안유) 김지명 주무관, 정주연 연구관, 김영림 과장 (안유) 정세희 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장 (기시) 허민회 심사원, 이경신 연구관, 손경훈 과장 (RMP) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 신경승 과장
GMP* 평가부서		의약품품질과	GMP 담당자	김종민 심사원, 박미자 사무관, 강영아 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료

○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.
이 약 투여 개시 1일부터 7일까지의 용량 증량 요법은 아래 표 1에 제시되어 있다. 7일간 용량 증량 후, 8일 부터 이 약의 권장용량인 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.
이 약은 캡슐을 통째로 삼켜야 하며 음식에 상관없이 투여할 수 있다.

표 1. 용량 증량 요법

1 ~ 4일	1일 1회 0.23mg
5 - 7일	1일 1회 0.46mg
8일 이후	1일 1회 0.92mg

치료 중단 후 치료 재개

• 만약 최초 2주 투여 기간 내 투여 중단하였다면, 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작한다.
• 만약 15 일에서 28 일 투여 기간 동안 연속적으로 7 일 이상 또는 28일 투여 이후 연속적으로 14일 이상을 투여 중단하였다면 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작 한다.
• 투여 중단기간이 위 기간보다 짧은 경우, 계획대로 치료를 지속한다.

치료 개시 전

• 기존에 심장 전도 이상이 있는지 여부를 확인하기 위해서 심전도(ECG)를 확인하여야 한다.
• 최근(6개월 이내) 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치를 포함한 간 기능 검사를 시행하여야 한다.
• 최근(6개월 이내 또는 이전 궤양성대장염 치료 요법 중단 후) 전체 혈구 수(CBC, 림프구 수를 포함)를 확인하여야 한다.

안과적 평가

포도막염 또는 황반 부종의 병력이 있는 환자의 경우 황반을 포함한 안저검사를 시행한다.

예방접종

이 약으로 치료를 시작하기 전 수두 대상포진 바이러스(VZV) 항체 유무를 확인한다. 항체 음성인 환자인 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 대상포진 바이러스 백신 접종이 권장된다

신장애 환자

신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
말기 신장애를 가진 환자에서 오자니모드 및 그 대사체의 전신 노출은 건강한 대상자와 비교하여 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

간장애 환자

중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다. 중증의 간장애 환자에게 (Child-Pugh class C) 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
경증에서 중등도의 간장애 환자에서 (Child-Pugh class A 또는 B) 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

소아 환자

만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령자

만 65 세를 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 만 65 세를 넘는 성인에게, 특히 장기간 치료 시에는, 이상반응의 위험이 증가할 가능성이 있으므로 주의해야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게 투여하지 말 것
1) 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 최근 6 개월 이내 심근 경색, 불안정 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 입원 치료가 필요한 비대상성 심부전 또는 분류 III/IV 심부전 병력이 있는 환자
4) Type II 의 2도 방실차단 또는 3도 방실 차단 또는 심장박동기를 착용하지 않은 동기능부전 증후군 환자 또는 이력이 있는 환자
5) 중증의 치료받지 않은 수면 무호흡증 환자
6) 모노아민 산화효소(MAO) 억제제를 투여 받는 환자
7) 임부 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성 (3. 일반적 주의 및 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 이상 반응

이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상 반응들은 기관별로 빈도에 따라 제시되었다. 각 기관별 및 빈도 내에서 이상 반응은 중등도가 감소하는 순서대로 표시하였다.

빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 (>1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 때때로; (≥ 1/1,000에서 <1/100); 드물게 (≥1/10,000에서 <1/1,000)

이 약의 안전성은 중등도에서 중증의 활동성 궤양성 대장염이 있는 성인을 대상으로 한 2 건의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상연구 (UC Study 1 (TRUENORTH-I), n=429) 와 UC Study 2 (TRUENORTH-M), n =230) 에서 평가되었다. [7. 전문가를 위한 정보 참조]

UC Study 3 (TOUCHSTONE) 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 2 상 연구의 유도 기간에서의 추가 데이터에는 이 약 0.92mg을 투여 받은 67명의 환자가 포함되었다.

표 2. 궤양성 대장염 환자를 대상으로 한 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상 반응

			유도 기간 (UC Study 1 and 3)		유지 기간 (UC study 2)	
기관계	빈도	선호 용어a	이 약 0.92 mg N=496 n(%)	위약 N=281 n(%)	이 약 0.92 mg N=230 n(%)	위약 N=227 n(%)
전신	흔하게	말초 부종	3 (0.6)	2 (0.7)	6 (2.6)	0
감염 및 감염증	흔하게	비인두염	15 (3.0)	3 (1.1)	7 (3.0)	4 (1.8)
	흔하게	대상 포진	2 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)
	흔하게	구순 포진	1 (0.2)	0	3 (1.3)	0
검사	흔하게	ALT 증가	12 (2.4)	0	11 (4.8)	1 (0.4)
	흔하게	GGT 증가	6 (1.2)	0	7 (3.0)	1 (0.4)
신경계 질환	흔하게	두통	15 (3.0)	7 (2.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
혈관계 질환	흔하게	고혈압	6 (1.2)	0	4 (1.7)	3 (1.3)

a P선호 용어는 MeDRA (버전 22.1)을 사용하여 코딩되었다.

1) 간 아미노 전이효소 상승

UC Study 1 임상 시험에서 정상상한치(ULN) 5 배 이상의 ALT 상승은 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 0.9%와 위약을 투여받은 환자의 0.5%에서 발생했으며 UC Study 2 임상 시험에서는 환자의 0.9%에서 상승이 발생하였고 위약에서는 없었다. UC Study 1 임상시험에서 정상상한치(ULN) 3 배 이상 상승은 이 약 0.92mg를 투여받은 환자의 2.6% 및 위약을 투여받은 환자의 0.5 %에서 발생하였다. UC Study 2에서의 상승은 이 약을 투여 받는 환자의 2.3%, 위약을 투여 받는 환자에서는 없었다.
통제되거나 통제되지 않는 궤양성 대장염 연구에서 대다수(96%)는 약 2-4 주 이내에 정상상한치의 3 배 미만으로 회복되며 이 약의 치료를 지속했다. 임상 시험에서, 정상 상한치의 5 배 이상의 ALT 또는 AST 상승이 확인되면 이 약의 투약을 중단했다. 결론적으로, 이 약 0.92mg을 투여받는 환자의 0.4%가 간효소 상승으로 인해 투약을 중단하였고, 위약을 투여 받는 환자에서는 없었다.

통제된 궤양성 대장염 임상시험에서 이 약을 투여 받는 환자에서의 심각한 약으로 인한 간손상으로 보고된 바는 없다.

2) 서맥

궤양성 대장염 임상 시험에서, 개시 용량인 이 약 0.23 mg을 투여 후, 베이스라인으로부터 심박수의 가장 큰 평균 감소는 첫날 5 시간째 0.7 bpm 감소하여, 6 시간째에 거의 베이스라인으로 회복되었다.
궤양성 대장염 임상 시험에서, 서맥은 이 약으로 치료받은 환자의 0.2%, 위약으로 치료받은 환자의 0%에서 치료 개시일(1일)에 보고되었다. 1 일 후, 서맥은 이 약을 투여받은 환자에서 1명(0.2%) 보고되었다. Study 2에서는 서맥은 보고되지 않았다.
용량 적정을 사용한 궤양성 대장염 임상 시험에서, Mobitz Type2 2 또는 3도 방실차단은 이 약을 투여한 환자에서 보고되지 않았다.

3) 혈압 상승

궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 베이스라인으로부터 수축기혈압(SBP)의 평균 증가는 이 약을 투여받은 환자에서 3.7 mmHg, 위약을 투여받은 환자에서 2.3mmHg였다. Study 2에서 베이스라인으로부터 수축기혈압의 평균 증가는 이 약을 투여받은 환자에서 5.1mmHg, 위약을 투여받은 환자에서 1.5mmHg 였다. 확장기혈압(DBP)에서의 영향은 없었다.
고혈압 관련 사례는 궤양성 대장염 유도 임상에서 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 1.2%에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았으며 궤양성 대장염 Study 2에서 각각 2.2% 및 2.2%의 환자에서 보고되었다.
고혈압 위기는 이 약을 투여받은 1명의 환자와 위약을 투여받은 1명의 환자에서 보고되었다.

4) 혈액 림프구 감소

궤양성 대장염 임상 시험에서, 림프구수가 0.2 x 109/L 미만인 환자의 비율은 3% 이하였다. 일반적으로 이 약의 치료를 계속하면서 0.2 x 109/L 이상의 값으로 회복되었다. 궤양성 대장염 임상시험에서 이 약 0.92mg을 중단한 후 말초혈액 림프구가 정상 범위로 회복하는데 걸리는 시간의 중앙값은 약 30일이었고, 환자의 80-90%가 3개월 이내에 회복했다.

5) 감염

궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 전반적인 감염 비율과 심각한 감염의 비율은 위약을 투여받은 환자와 유사했다(각각 9.9% vs. 10.7% 와 0.8% vs. 0.4%). 진행성 다초점 백질뇌병증이 이 약에서 보고되었다.

6) 황반 부종

황반 부종은 궤양성 대장염 유도 임상에서 총 1명(0.2%)의 환자에서 보고되었으며, UC Study 2 임상에서 이 약을 투여받은 1명 (0.4%)의 환자에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 없었다.

7) 대상 포진

국소 포진 바이러스 감염(예: 대상 포진 및 단순 포진) 사례가 이 약의 임상시험에서 나타났다.
궤양성 대장염 유도 임상 시험에서, 대상 포진은 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. UC Study 2에서는 이 약을 투여 받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 보고되었다. 심각하거나 전염된 적은 없었다.

8) 호흡기계

1 초 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)에서 약간의 용량 의존적 감소가 이 약 투여군에서 관찰되었다. 궤양성 대장염 유도 임상 시험에서 위약에 비해 이 약에서 폐기능 검사의 약간의 평균 감소가 관찰되었다(FEV1과 FVC). UC Study 2에서 이 약의 장기간 치료로 더 이상의 감소는 없었고, 이러한 폐기능 검사의 작은 변화는 재 무작위배정된 환자에서 가역적이였다.

3. 일반적 주의

1) 심박수 감소

이 약으로 치료를 시작하면 심박수(HR)의 일시적인 감소를 초래할 수 있다. (2. 이상반응 참조)
40 bpm이하의 심박수는 관찰되지 않았다.
용량 증량없이 이 약의 치료를 시작할 경우, 심박수가 더 크게 감소할 수 있다. (용법 용량 참조)
다음의 환자에게 이 약의 치료를 고려하는 경우 심장 전문의의 조언을 받아야 한다.

- 유의한 QT 연장 (QTcF 남성의 경우 > 450 msec, 여성의 경우 >470 msec)
- Class 1a 또는 Class III 항부정맥제로 치료가 필요한 부정맥이 있는 경우

2) 간 아미노전이효소의 증가

이 약을 투여받는 환자에서 아미노전이효소의 증가가 나타날 수 있다. 오자니모드의 치료 개시 전 최근 (예. 최근 6개월 이내) 아미노전이효소 및 빌리루빈 수치가 없다면 이를 확인해야 한다.
이 약 치료 중, 설명할 수 없는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 황달 그리고/또는 진한 소변 등 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자에서는 간 효소를 검사하고 만약 유의한 간 손상이 확인된 경우에는 이 약을 중단하여야 한다.
기존에 간 질환이 이미 존재했던 환자의 경우 오자니모드 투여 시 간 효소 상승의 위험이 증가할 수 있다.

3) 감염

오자니모드는 림프구가 림프조직 내에 가역적으로 유지되게 하기 때문에 베이스라인으로부터 평균 45%의 말초 림프구 수의 감소를 유발한다. 그러므로 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.
이 약의 치료를 시작하기 전에 림프구수를 포함한 최근의 (예. 6개월 이내 또는 이전의 궤양성대장암 치료를 중단한 이후) 일반혈액검사(CBC)를 확인해야 한다.
활동성 감염이 있는 환자에서 이 약의 투여 개시는 감염이 해결될 때까지 지연되어야

한다.
환자에게 심각한 감염이 발생하면 이 약의 투약 중단이 고려되어야 한다.
이 약의 중단 후 제거까지 최대 3 개월이 걸릴 수 있으므로 이 기간 동안 감염에 대한 모니터링을 계속해야 한다.
4) 이 전의 항암제, 면역억제제 또는 면역 조절 치료 또는 병용 치료
궤양성 대장염 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자는 항암제, 비코르티코스테로이드성 면역억제제, 또는 궤양성 대장염 치료에 사용되는 면역 조절 치료를 병용하지 않았다. 이 약과 이런 치료의 병용투여는 면역 억제의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 코르티코스테로이드와의 병용은 궤양성 대장염 임상에서 허용되었고 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간등을 고려하여야 한다. 이 약은 일반적으로 인터페론 또는 글라티라머 아세테이트 중단 직후 시작할 수 있다.
5) 진행성 다병소성 백질뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)
PML은 John Cningham virus (JCV)로 인한 뇌의 기회적 바이러스 감염으로, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생하며 사망 또는 중증 장애로 이어질 수 있다. PML은 오자니모드를 포함하는 S1P 수용체 조절제 또는 궤양성 대장염 약물로 치료받은 환자에서 관찰되었다.
PML을 유발하는 JCV 감염은 일부 위험 인자 (예. 면역 억제제를 사용한 다중 요법, 심한 면역 손상 환자)와 관련되어 있다. PML과 관련된 일반적인 증상은 다양하고, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되며, 신체 한쪽의 점진적인 약화 또는 팔다리 둔함, 시각 장애, 사고(thinking)의 변화, 기억 및 지남력의 변화로 인한 혼돈 및 성격 변화를 포함한다.
임상의는 PML을 암시 할 수 있는 임상 증상이나 MRI 소견에 유의해야 한다. MRI 소견은 임상 징후나 증상 전에 관찰될 수 있다. PML이 의심되는 경우 이 약의 치료는 PML이 배제될 때까지 중단해야 한다. PML이 확인되면 이 약의 치료를 중단해야한다.
6) 백신접종
의료 전문가가 확인한 수두 병력이 없거나 VZV 전체 백신 접종에 대한 문서가 없는 경우 이 약을 투여하기 전에 VZV에 대한 항체 검사를 받아야 한다. 이 약의 투여를 시작하기 전 항체 음성 환자에 대해서는 수두 백신의 전체 접종을 진행하는 것이 권장된다.
수두 대상포진 바이러스(VZV)에 대한 문서화된 면역성이 없는 환자는 오자니모드 투여 시작 전 VZV 예방접종이 권장된다.
이 약을 투여받은 환자에서 백신 접종의 유효성 및 안전성에 대한 임상 자료는 없다. 약독화 생백신의 사용은 이 약의 투여 기간 및 투여 중단 후 3 개월까지 피해야 한다. 만약 약독화 생백신이 필요한 경우, 이는 이 약의 투약 적어도 1개월 이전에 접종해야 한다.
7) 종양
임상시험에서 이 약과 함께 악성 종양이 보고되었다. 다른 S1P 수용체 조절제에서 피부 악성 종양의 위험 증가가 보고 되었다.
8) 황반부종
시각적 증상이 있거나 없는 황반 부종이 기존 위험 인자가 있거나 동반 질환이 있는 이 약의 투여 환자에서 관찰되었다. (2. 이상반응 참고)
포도막염 또는 당뇨병 병력이 있거나 기저/동반하는 망막 질환의 병력이 있는 환자는

황반부종의 위험이 증가한다. (2. 이상반응 참고) 당뇨병, 포도막염 또는 망막 질환의 변역이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 안과적인 평가를 받고 치료를 받는 동안 후속 평가를 받는 것이 권장된다.
황반 부종의 시각적 증상이 있는 환자는 평가를 해야 하며, 확인되면 이 약의 치료를 중단해야 한다. 증상이 회복된 후 이 약을 다시 시작할지 여부는 개별 환자에 대한 잠재적 유익성 및 위험을 고려해야 한다.
9) 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)
PRES는 갑작스러운 심한 두통, 혼란, 발작 및 시력 상실을 특징으로 하는 증상이다. PRES의 증상은 일반적으로 가역적이지만 허혈성 뇌졸중 또는 대뇌 출혈로 진전될 수 있다. 이 약의 대조 임상 시험에서, 길랑바레 증후군 환자에서 1 건의 PRES가 보고되었다. PRES가 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.
10) 혈압의 증가
인터페론베타-1a 근육주사로 치료받은 환자보다 이 약으로 치료받은 환자 및 이 약과 SSRI 또는 SNRI를 병용 투여한 환자에서 고혈압이 더 자주 보고 되었다. (2. 이상반응 참고)
이 약을 투여하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절히 관리해야 한다.
11) 태아 위험
임산부에 대한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물에서 유사한 노출 수준에서 발견된 소견에는 배태자 사망, 비정상/지연 골화, 내장 및 대혈관의 이상등이 있다. 가임여성은 치료 중 및 이 약의 투여 중단 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4. 상호작용

오자니모드는 인간에서 광범위하게 대사되어 2개의 주요 활성 대사산물인 CC11273과 CC10844037 및 RP101933과 RP101075등을 포함하는 몇 개의 미량 활성 대사산물을 형성한다.
1) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제
 사이클로스포린 (BCRP 억제제)와 이 약의 병용투여는 오자니모드 또는 주요 활성대사체 CC112273과 CC1084037의 노출에 영향을 주지 않는다.
2) CYP2C8 강력한 저해제
항정상태에서 1일 2회 겜피브로질 (강력한 CYP2C8 억제제) 600 mg과 이 약 0.46 mg 단회 용량 병용 투여는 주요 활성 대사체 CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)를 약 47%에서 69%까지 증가시켰다. 강력한 CYP2C8 저해제 (예. 겜피브로질, 클로피도그렐)와 이 약을 병용투여할 때 주의해야 한다.
3) 강력한 CYP3A와 P-gp 저해제의 영향
항정상태에서 1일 1회 이트라코나졸 (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제) 200 mg과 이 약 0.92 mg 단회 용량 병용 투여 시 오자니모드, CC112273과 CC108403의 노출에서 임상적으로 유의미한 변화는 나타나지 않았다.

4) CYP3A/P-gp와 중등도의 CYP2C8 유도제의 영향
항정상태에서 1일 1회 리팜피신 (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제, 중등도의 CYP2C8 유도제) 600 mg과 이 약 0.92 mg 단회 용량 병용 투여 시 오자니모드의 노출(AUC)의 임상적으로 유의미한 변화는 나타나지 않았으며, CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)의 감소는 각각 60%, 55%이였다. 리팜피신의 CC112273과 CC1084037의 영향은 CYP2C8유도에 의한 것이다.
CYP2C8 유도제와 (예. 리팜피신) 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
5) 프레드니손과 프레드니솔론

궤양성 대장염 환자에서 집단 약동학 분석은 프레드니손 또는 프레드니솔론과의 병용투여가 CC112273의 정상 상태 노출(AUC)을 변경하지 않는 것으로 나타났다.

6) 피임제
1일 1회 이 약 0.92mg을 에티닐 에스트라디올(EE) 35mcg 및 노르에틴드론(NE) 1mg을 함유하는 경구 피임약을 단회 투여 했을 때 EE 또는 NE 노출에 변화가 없었다. 이 약의 투여 기간은 주요 활성 대사체의 정상 상태에 도달하기에 충분히 길지 않았지만 CC112273 및 CC1084037은 CYP 효소에 대한 시험관내 영향이 없었으므로 EE 및 NE 노출에 영향을 미칠 것으로 생각되지 않는다.
7) 모노아민 산화효소 (MAO) 억제제의 영향
MAO-B 억제제와의 병용 투여는 CC112273과 CC1084037의 노출을 감소시킬 수 있다. MAO 억제제와 이 약의 잠재적인 임상적 상호작용은 연구되지 않았다. MAO 억제제와 (예. 셀레길린, 페넬진)과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
8) 티라민
건강한 시험자를 대상으로 한 1상 연구에서 경구 티라민과 이 약의 병용 투여는 장 및 간 기질인 MAO-A와 MAO-B의 티라민의 전신 노출에 영향을 미치지 않았다.
9) 아드레날린 작용제에 대한 이 약의 영향

건강한 대상자에서 슈도에페드린에 대한 고혈압 위기를 증가시키는 이 약의 잠재적인 영향을 평가하기 위해 위약대조 교차연구가 수행되었다. 이 약과 슈도에페드린의 병용투여는 슈도에페드린의 유도 혈압반응을 강화하지 않았다. 이 약 1일 1.84mg(권장 용량의 2배)을 슈도에페드린 60mg 단회투여와 28일동안 병용 투여시 슈도에페드린 단독 투여와 비교하여 심박수 또는 혈압에 임상적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.
10) 심박수 또는 방실 전도를 늦추는 의약품 (예. 베타 차단제 또는 칼슘 채널 길항제)
건강한 피험자에서, 항정 상태에서 1일 1회 프로프라놀롤 서방형 제제 80 mg 또는 1일 1회 딜티아젬 240 mg과 함께 이 약 0.23 mg 단회 투여 시 프로프라놀롤 또는 딜티아젬 단독 투여와 비교하였을 때 심박수 및 PR 간격에 임상적으로 유의한 추가적인 변화는 나타나지 않았다. 이 약의 유지 용량, 프로프라놀롤, 또는 딜티아젬의 병용 또는 베타 차단제와 칼슘 채널 길항제를 모두 함께 투약하는 효과는 연구되지 않았다.
11) In Vitro 연구
(1) CYP 효소에 대한 오자니모드 및 대사체의 효과
오자니모드, CC112273, CC1084037 및 기타 대사 산물은 CYP 1A2, 2B6, 2C19, 2C8,

2C9, 2D6 및 3A에 대한 억제 효과가 없고 CYP 1A2, 2B6 및 3A에 대한 유도 효과가 없다.
(2) 약물 수송체에 대한 오자니모드 및 대사물의 효과:
오자니모드, CC112273, CC1084037 및 기타 대사 산물은 P gp, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 및 MATE2-K에 대한 억제 효과가 없다. CC112273 및 CC1084037은 각각 25.2nM 및 22.8nM의 IC50 값으로 BCRP를 억제한다. CC112273 및 CC1084037의 임상적으로 관련된 농도에서는 BCRP의 억제가 예상되지 않는다.
(3) MAO 활성에 대한 오자니모드의 효과
CC112273 및 CC1084037은 각각 5.72nM 및 58nM의 IC50 값으로 모노아민 산화효소 A(MAO-A)(IC50 >10000nM)에 비해 1000배 이상의 선택도로 MAO-B를 억제했다. 세로토닌성 마우스 모델 연구에서 최대 84nM의 CC112273 농도(12주 동안 이 약 0.92mg QD를 투여받은 RMS 환자에서 CC112273의 평균 정상 상태 Cmax[19.4nM]보다 약 4배 더 높음)는 정상 마우스에서 세로토닌 증후군의 징후를 유도거나 또는 5-하이드록시트립토판에 의해 유도된 마우스에서 경도 세로토닌 증후군을 악화시키지 않았다. 오자니모드 임상 연구에서 CC112273 및 CC1084037은 인간 혈소판 MAO-B 활성에 대한 억제 효과가 없었다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약의 사용과 관련된 발생학적 위험에 대한 적절한 데이터는 없다. 만약 이 약 투여 중에 임신을 하거나 임신 계획이 있는 경우에는 잠재적인 유해성에 대한 정보가 제공되어야 하며 치료의 중단이 고려되어야 한다.

2) 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 투여 중 및 치료 중단 후 3 개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

3) 수태능

수태능은 짝짓기 전후 2주 동안 투여된 수컷 및 암컷 랫트에서 조사되었다. 수태능에 대한 영향은 시험된 최대 용량에서 나타나지 않았다. 노출 배수(AUC0-24)는 오자니모드의 경우 2250배, CC112273의 경우 14.7배, CC1084037의 경우 3.08배였다. 남성의 수태능에 대한 영향은 임상에서 연구되지 않았다.

랫트에서 1 mg/kg/일 이상, 토끼에서 0.2 mg/kg/일 이상 용량에서 배발생 동안 모체에 대한 유해한 영향 또는 태아 독성이 관찰되었다. 쥐와 토끼에서 이러한 용량은 이 약 0.92mg를 투여한 인간의 노출과 유사하거나 약간 높은 노출을 생성한다. 태아 독성 징후에는 배태자 사망, 비정상/지연 골화, 내장 이상 및 기형 대혈관이 포함된다. 쥐의 NOAEL 노출 마진(AUC_{0-24})은 오자니모드의

경우 59.5배, CC112273의 경우 0.256배, CC1084037의 경우 0.051배였다. 토끼 NOAEL 노출 마진(AUC_{0-24})은 오자니모드의 경우 2.24배, CC112273의 경우 0.101배, CC1084037의 경우 0.284배였다.

출생 전 및 출생 후 발달은 시험된 최고 용량(2 mg/kg/일)까지 랫트에서 이 약의 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 쥐의 NOAEL 노출 마진(AUC_{0-24})은 오자니모드의 경우 90.2배, CC112273의 경우 0.60배, CC1084037의 경우 0.137배였다.

4) 수유 중 사용

모유로의 오자니모드의 이행, 모유 수유중인 영아에 대한 영향 또는 모유 생산에 대한 약물의 영향에 대한 데이터는 없다. 오자니모드 및 대사산물은 랫의 유즙으로 이행되었다. 수유를 중단하거나 약물을 중단할지 결정하여야 한다.

6. 과량투여 시의 처치

과량 투여시 대증요법 및 지지요법으로 처치해야 한다.

7. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용 기전

오자니모드는 스핑고신 1-인산 수용체(S1P) 조절제로서, 스핑고신 1-인산 수용체 아형 1 및 5에 선택적으로 결합한다. 오자니모드는 S1P2, S1P3 그리고 S1P4 대한 활성이 거의 없거나 전혀 없다. 시험관 내 시험에서 오자니모드와 그 활성 대사체는 S1P1 및 S1P5에 대해 유사한 활성 및 선택성을 나타내었다. 오자니모드가 궤양성대장염에서 치료 효과를 나타내는 기전은 알려져 있지 않지만 장으로의 림프구 이동을 감소시키는 것과 관련이 있을 것으로 보인다.
말초 순환에서 오자니모드에서 유도된 림프구 감소는 면역 반응에 관여하는 세포의 더 큰 감소와 함께 백혈구 하위 집단에 차등적인 영향을 미친다. 오자니모드는 면역 감시에 기여하는 선천적인 면역 반응에 관여하는 세포에 최소한의 영향을 미친다.
오자니모드는 사람에서 광범위하게 대사되어 두 개의 주 대사체를 포함한 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 사람에서 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개의 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.

(2) 약력학

말초 혈액 림프구의 감소

위약 대조 궤양성대장염 임상 연구에서, 오자니모드로 치료하는 동안 평균 림프구 수는 3개월까지 기준선의 약 45%로 감소했으며 (약 평균 혈액 림프구수 0.8x109/L) 안정적으로 유지되었다. 오자니모드 0.92mg 중단 후 말초혈액 림프구가 정상 범위로 회복되는데 걸리는 시간의 중앙값은 약 30일이었고, 환자의 약 80~90%가 3개월 이내에 정상으로 회복되었다.

대변칼프로텍틴(FCP) 감소

궤양성대장염 환자에서 오자니모드로 치료 시 유도기에 염증 마커인 대변 칼프로텍틴이 감소하고

유도기간동안 유지 되었다.

2) 약동학적 정보

이 약은 사람에서 광범위하게 대사되어 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037을 포함한 S1P1 및 S1P5에 대해 모체와 유사한 활성 및 선택성을 가지는 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 최대혈중농도(C_{max}) 및 혈중농도곡선하면적(AUC)은 오자니모드 0.46 mg에서 0.92 mg (권장용량의 0.5 - 1 배) 용량 범위에 비례하여 증가했다. 반복 투여 후 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개의 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.

(1) 흡수

오자니모드의 T_{max}는 약 6-8 시간이다. CC112273의 T_{max}는 약 10 시간이다. 이 약을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여 시 오자니모드의 노출에 (C_{max} 및 AUC)에 영향을 미치지 않았다. 따라서 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.

(2) 분포

오자니모드 (Vz/F)의 평균 겉보기 분포용적(CV%)은 5590 L (27%)로 광범위한 조직 분포를 나타낸다. 오자니모드의 약 98.2%가 인간 혈장 단백질에 결합된다. 인간 혈장 단백질에 대한 CC112273 및 CC1084037의 결합은 각각 약 99.8% 및 99.3%이었다.

(3) 생체 내 변화

오자니모드는 aldehyde dehydrogenase 및 alcohol dehydrogenase (ALDH/ADH), cytochrome P450(CYP) isoform 3A4 및 1A1, 장내 세균총을 포함한 여러 생체내 변환 경로에 의해 광범위하게 대사되며 단일 효소계가 전반적인 대사를 지배하지 않는다. 반복 투여 후, 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037의 AUC가 오자니모드 AUC에 비해 각각 13 배 및 2.5 배 높게 나타났다. 시험관 내 시험에 따른 모노아민 산화효소 B(MAO-B) 가 CC112273 (주요하지 않은 활성 대사체인 중간체 RP101075를 거쳐)의 생성을 담당하며, CYP2C8 및 산화환원효소가 CC112273의 대사에 관여한다. CC1084037은 CC112273에서 직접 생성되며 CC112273으로 가역적인 대사를 일으킨다. 2 개의 활성 대사체의 상호 변환은 carbonyl reductases(CBR), aldo-keto reductase(AKR) 1C1/1C2, 및/또는 3β- 및 11β- hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)에 의해 매개된다.

(4) 배설

오자니모드의 평균 겉보기 경구 청소율 (CV%)은 약 192 L/h (37%) 이었다. 오자니모드의 평균 (CV%) 혈장 반감기 ($t_{1/2}$)는 약 21 시간 (15%) 이었다. 오자니모드는 7일 이내에 항정 상태에 도달하였으며, 1일 1회 0.92 mg 반복 경구 투여로 예상되는 축적 비율은 2 이었다.

[^{14}C]-오자니모드 0.92 mg 단회 경구 투여 후 방사능의 약 26%와 37%가 각각 소변 및 대변에서 비활성 대사체 형태로 회수되었다. 소변에서 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 농도는 무시할만한 수준이였으며, 이는 신장 클리어런스는 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 주요 배설 경로가 아님을 나타낸다.

(5) 특수집단 환자에서 약동학적 정보

① 신장애
신장애를 평가한 시험에서, 이 약 0.23 mg 단회 경구 투여 후 오자니모드 및 CC112273의 노출(AUC_{last})은 말기 신장 질환 환자에서(n=8) 정상적인 신기능을 가진 환자(n=8)와 비교했을 때 각각 약 27% 높고 23% 낮았다. 이 연구에 근거했을 때, 신장애는 이 약 또는 CC112273의 약동학에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 신장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
② 간장애
간장애를 평가한 시험에서, 이 약 0.23 mg 단회 경구 투여 후 오자니모드 및 CC112273의 노출(AUC_{last})은 경증 간장애 환자(Child-Pugh A; n=8)에서 정상적인 간기능을 가진 환자(n=7)와 비교하였을 때 각각 11% 및 31% 낮았다. 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh B; n=8)에서는 정상적인 간기능을 가진 환자(n=7)와 비교하였을 때 오자니모드 및 CC112273의 노출(AUC_{last})은 각각 27% 높고 33% 낮았다. 이러한 차이는 임상적으로 의미있는 것으로 간주되지 않는다. 이 약의 약동학은 중증의 간장애 환자에서 평가되지 않았다. 경증에서 중등도의 간장애가 있는 환자(Child-Pugh A 및 B)에서 용량 조절은 필요하지 않다.
③ 고령자
만 55 세 이상의 환자에서 이 약 투여 시 약동학 자료는 없다.
④ 소아 환자
소아 및 만 18 세 미만의 청소년에서 이 약 투여 시 약동학 자료는 없다.
4) 전임상 안전성 정보
마우스(최대 4주), 쥐(최대 26주) 및 원숭이(최대 39주)에 대한 반복 투여 독성 연구에서 오자니모드는 림프계(림프구감소증, 림프성 위축 및 감소된 항체 반응)의 영향 및 폐 중량 증가 및 단핵 폐포 침윤의 발생이 나타났으며 이는 S1P1수용체의 일차 활성과 일관적이다.
만성 독성 연구에서 이상반응이 관찰되지 않은 농도에서 불균형한 주요 활성물질 및 지속적인 인체 대사물질 CC112273 및 CC1084037 심지어 전체 인체 활성물질(언급된 대사물질과 결합된 오자니모드)에 대한 전신 노출은 최대 용량인 오자니모드 0.92mg를 복용한 환자에서 예상되는 것보다 낮다.
유전독성 및 발암성
오자니모드와 그 주요 활성 대사산물은 시험관 내 및 생체내에서 유전독성 가능성을 나타내지 않았다. 오자니모드는 6개월 Tg.rasH2 마우스 bioassay와 2년 랫트 bioassay에서 발암성에 대해 평가되었다. 2년간의 랫트 bioassay에서 어떤 오자니모드 투여량에서도 치료 관련 종양이 나타나지 않았다. 그러나 평가된 최고 용량에서의 대사체 노출은 CC112273에 대한 인체 노출의 62%, 최대 임상 용량인 0.92mg 오자니모드에서 CC1084037에 대한 인체 노출의 18%였다.
6개월 Tg.rasH2 마우스 연구에서 혈관육종은 통계적으로 유의미하고 용량에 따라 증가했다. 저용량(8mg/kg/day)에서 혈관육종 발생률은 수컷에서 통계적으로 유의하게 증가하였고 중용량 및 고용량(25 mg/kg/day 및 80 mg/kg/day)에서는 암수 모두에서 통계적으로 유의하게 증가했다. 쥐나 인간과 달리 마우스 S1P1 수용체 효능은 태반 성장 인자

2(PLGF2)을 지속적으로 만들어 지속적인 혈관 내피 세포 유사분열을 일으켜 잠재적으로 S1P1 효능제를 사용하여 종 특이적 혈관육종을 유발할 수 있다. 따라서 마우스에서 S1P1 수용체 효능제 관련 혈관육종은 종 특이적일 수 있으며 인간에서의 위험을 예측한다고 볼 수 없다.
Tg.rasH2 마우스 연구에서 어떤 용량에서도 다른 치료 관련 종양은 존재하지 않았다. 테스트한 가장 낮은 용량에서 Tg.rasH2 마우스의 두 가지 주요 활성 인간 대사산물에 대한 노출은 CC112273의 경우 2.95배, CC1084037의 경우 최대 임상 용량인 0.92mg 오자니모드에서 사람 노출보다 1.4배 높았다.
생식 독성
오자니모드는 사람에서의 최대투여량인 오자니모드 0.92mg에서 총 활성물질 (오자니모드와 대사물질 CC112273 및 CC1084037 결합)에 대한 전신 노출의 약 150배까지 남성과 여성의 생식력에 영향을 미치지 않았다. 총 활성 물질에 대한 전신 노출의 비교를 근거하여 오자니모드를 투여한 산모에 의해 안전 마진이 낮거나(쥐) 없거나(토끼) 없는 태아 치사 및 최기형성(쥐의 일반 부종/무기 및 고환 위치 이상, 토끼의 꼬리 척추 및 대혈관 기형)을 유발하는 영향을 받았다.
쥐와 토끼의 혈관 소견은 예상되는 S1P1 약리와 일관적이다. 산전 및 산후 발달은 0.92 mg 오자니모드의 최대 인체 용량에서 총 활성 물질에 대한 전신 노출의 5.6배까지 오자니모드 투여에 의해 영향을 받지 않았다. 오자니모드와 대사산물은 쥐의 모유에 존재했다.

3) 임상시험 정보

오자니모드의 유효성과 안전성은 중등도에서 중증의 활성을 보이는 성인을 대상으로 한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조 임상 연구[UC Study1(TRUENORTH-I) 및 UC Study2(TRUENORTH-M)]에서 평가되었다.
 UC Study 1에는 이 약 0.92mg 또는 위약에 2:1로 무작위 배정된 환자가 포함되었다. 10주의 유도기간에 이어 42주의 무작위배정, 중단 유지기간(UC Study2) 총 52주의 치료가 이루어졌다. 환자는 생물학적 제제, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제에 대해 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 내약성이 없었을 수 있다. 환자는 경구 아미노살리실레이트 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 받아야 했다.
질병 평가는 0에서 12까지의 Mayo 점수를 기반으로 하며 0(정상)에서 3(가장 심함)까지 4개의 하위 점수가 있다. 중등도 내지 중증 활동성 궤양성 대장염은 베이스라인(0주)에 Mayo 내시경 하위 점수 ≥2를 포함하여 Mayo 점수 6~12로 정의되었다. 2의 내시경 점수는 현저한 홍반, 혈관 패턴의 부족, 부서짐, 미란으로 정의되었고 3점은 자발적 출혈, 궤양으로 정의되었다.

UC study 1 (TRUENORTH-I)

UC study 1(TRUENORTH-I)에서 환자는 이 약 0.92mg 1일 1회 경구 투여(n=429) 또는 위약(n=216)으로 무작위 배정하여 용량 적정 방법으로 투여하였다. 환자는 아미노살리실산염(예: 메살라진 71%, 설파살라진 13%) 및/또는 경구 코르티코스테로이드(33%)를 유도 기간 전과 유도 기간 동안 안정적인 용량으로 투여 받았다.

환자의 30%는 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 TNF 차단제에 대한 내약성이 없었다. 이들 환자 중 63%는 TNF 차단제를 포함한 최소 2가지 이상의 생물학적 제제를 투여받았다. 47%는 인테그린 수용체 차단제(예: 베돌리주맙)를 투여받았다. 36%는 적어도 하나의 TNF 차단제에 반응하지 않았다. 65%는 TNF 차단제에 대한 반응을 소실하였다. 41%의 환자가 면역조절제에 실패하거나 내약성이 없었다. 베이스라인에서 환자의 중간 Mayo 점수는 9였으며 환자의 65%는 9 이하, 35%는 9 이상이었다.

일차 유효성 평가변수는 10주차의 임상관해(3요소 Mayo 임상관해 : 직장 출혈 하위 점수 = 0 및 배변 빈도 하위 점수 ≤ 1 및 기본 배변 빈도 하위 점수에서 ≥ 1점 감소 및 내시경 하위 점수 ≤ 1로 정의)였다.

10주차의 주요 2차 평가변수는 임상 반응, 내시경상 개선 및 점막 치유였다. (3요소 Mayo 임상반응: 9-포인트 Mayo 점수에서 기준선에서 2점 이상 및 35% 이상 감소, 직장 출혈 하위 점수 기준선에서 1점 이상 감소 또는 절대 직장 출혈 하위 점수 ≤ 1점으로 정의), 내시경상 개선은 Endoscopy 하위 점수 ≤ 1점 및 점막 치유는 내시경 하위 점수 ≤ 1점 및 Geboes 지수 점수 < 2.0으로 정의)

표 3에 나타난 바와 같이 10주차에 위약에 비해 오자니모드로 치료받은 환자의 상당히 더 많은 비율에서 임상 관해, 임상 반응, 내시경 개선 및 점막 치유를 달성했다.

표 3. UC Study 1(TRUENORTH-I)에서 유도기간에서 평가변수를 만족한 환자의 비율 (10주차)

	이 약 0.92 mg (n=429)		위약 (n=216)		치료 차이[a]
	n	%	n	%	%
임상적 관해[b]	79	18%	13	6%	12% (7.5, 17.2)[f]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	66/299	22%	10/151	7%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	13/130	10%	3/65	5%	
임상 반응[c]	205	48%	56	26%	22% (14.4, 29.3)[f]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	157/299	53%	44/151	29%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	48/130	37%	12/65	19%	
내시경 개선[d]	117	27%	25	12%	16% (9.7, 21.7)f
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	157/299	53%	44/151	29%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	48/130	37%	12/65	19%	
점막 치유[e]	54	13%	8	4%	9% (4.9, 12.9)[g]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	47/299	16%	6/151	4%	

이전에 TNF억제제에 실패한 환자	7/130	5%	2/65	3%	

a 치료 차이 (베이스라인에서 이전의 TNF억제제 노출 및 코르티코스테로이드 사용의 계층화에 대해 조정됨)
b 임상적 관해는 RBS = 0, SFS ≤ 1 (그리고 SFS 베이스라인으로부터 1점 이상 감소), 그리고 부서짐 없이 내시경 하위 점수 ≤ 1
c 임상적 반응은 9 점 Mayo 점수가 베이스라인으로부터 2점 이상 및 35% 이상 감소하는 동시에, RBS 점수가 1점 이상 감소하거나, 절대 RBS 점수가 1점 이하인 경우로 정의되었다.
d 내시경상 개선은 부서짐없이 Mayo 내시경 점수 1점 이하로 정의 되었다.
e 점막 치유는 부서짐 없이 Mayo 내시경 점수 ≤ 1 이면서 조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 과립화 Geboes 지수 점수 < 2.0으로 정의됨).
f p=<0.0001.
g p=<0.001.
.
직장 출혈 및 대변 빈도 하위 점수

이 약으로 치료받은 환자에서 이르면 2주차(즉, 필요한 7일 동안의 용량 적정을 완료한 후 1주)에 직장 출혈 및 대변 빈도 하위점수의 감소가 관찰되었다. (RBS=0, SFS ≤1 (그리고 SFS 1 이상 감소) 증상완화는 위약군에 비해 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 빠르게 관찰되었다. (10주차 37.5% vs 18.5%).

UC Study 2 (TRUENORTH-M)

UC study 2(TRUENORTH-M)에 대한 유효성 분석은 이 약 1일 1회 0.92mg 경구 투여 한 10주 유도 치료에서임상 반응을 달성한 457명의 환자들을 대상으로 평가했다. 환자는 UC study 1 (TRUENORTH-I) 또는 이 약 0.92mg 공개 라벨 투여군이 참여하였다.
환자들은 42주동안 이 약 0.92mg(n=230) 또는 위약(n-227)을 받기 위해 이중 맹검(1:1)으로 재무작위배정되었다. 총 연구기간은 두 연구를 포함하여 52주였다. 유효성평가는 52주차에 이루어졌다. 52주차까지 아미노살리실산염과의 병용 투여는 안정적으로 유지되어야 했고, 코르티코스테로이드를 병용하는 환자는 유지 연구에 들어갈 때 용량을 점차 줄여야 했다. 연구 시작 시점에서 환자의 35%가 임상적 관해 상태에 있었고 29%는 코르티코스테로이드를 31%는 이전에 TNF 차단제를 투여받았다.
1차 평가변수는 52주차에 임상 관해를 보인 환자의 비율이었다. 52주차에 주요 2차 평가변수는 임상반응, 내시경 개선, 조직학적 관해를 동반한 내시경 개선, 코르티코스테로이드 없는 임상관해, 10주차에 임상관해를 나타낸 하위집단에서의 52주차의 임상 관해의 유지였다.

표 4. UC Study 2(TRUENORTH-M)에서 평가변수를 만족한 환자의 비율 (52주차)

	이 약 0.92 mg (n=230)		위약 (n=227)		차이%[a] (95% CI)
	n	%	n	%	

임상적 관해[b]	85	37%	42	19%	19% (10.8, 26.4)[i]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	63/154	41%	35/158	22%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	22/76	29%	7/69	10%	
임상 반응[c]	138	60%	93	41%	22% (14.4, 29.3)[j]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	96/154	55%	76/158	48%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	42/76	37%	17/69	25%	
내시경상 개선[d]	105	46%	60	26%	19% (11.0, 27.7)[j]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	77/154	50%	48/158	30%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	28/76	37%	12/69	17%	
10주에서 관해인 환자에서 52주 관해 유지[e]	49/79	52%	22/75	29%	24% (9.1, 38.6)[k]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	37/64	58%	19/58	33%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	4/15	27%	3/17	18%	
코르티코스테로이드 없는 임상적 관해[f]	73	32%	38	17%	15% (7.8, 22.6)[j]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	55/154	36%	31/158	20%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	18/76	24%	7/69	10%	
점막 치유[g]	68	30%	32	14%	16% (8.2,22.9)[j]
이전에 TNF억제제에 실패 경험이 없는 환자	51/154	33%	28/158	18%	
이전에 TNF억제제에 실패한 환자	17/76	22%	4/69	6%	

CI = confidence interval; TNF = tumor necrosis factor.

a 치료 차이 (베이스라인에서 이전의 TNF억제제 노출 및 코르티코스테로이드 사용의 계층화에 대해 조정됨)

b 임상적 관해는 RBS = 0, SFS ≤ 1 (그리고 SFS 베이스라인으로부터 1점 이상 감소), 그리고 부서짐 없이 내시경 하위 점수 ≤ 1

c 임상적 반응은 9 점 Mayo 점수가 베이스라인으로부터 2점 이상 및 35% 이상 감소하는 동시에, RBS 점수가 1점 이상 감소하거나, 절대 RBS 점수가 1점 이하인 경우로 정의되었다.

d 내시경상 개선은 부서짐없이 Mayo 내시경 점수 1점 이하로 정의 되었다.

e 관해의 유지는 10주차에 임상적 관해를 보인 환자군에서 52주차에도 임상적 관해를 나타낸 것

으로 정의함.
f. 코르티코스테로이드 없는 관해는 52주차에 12주 이상 동안 코르티코스테로이드를 사용하지 않는 임상 관해로 정의됨.
g 점막 치유는 부서짐없는 Mayo 내시경 점수 ≤ 1 및 조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 과립화 Geboes 지수 점수< 2.0로 정의됨)를 모두 나타낸 경우로 정의
i p=<0.0001.
j p=<0.001.
k p=0.0025.l p=0.0030

10주차 및 52주차에 조직학적 관해

조직학적 관해(상피 선와 또는 고유판에 호중구가 없고 호산구 증가 없음, 선와 파괴 없음, 미란, 궤양 또는 Geboes 지수 점수 < 2.0으로 정의됨)은 UC Study 1(TRUENORTH- I) 10주차와 UC Study 2(TRUENORTH-M)의 52주차에 평가되었다.
10주차에 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 위약 대비 유의하게 높은 비율의 환자들이 조직학적 관해를 달성하였다. (18%, 7%) 52주차에 이 약 1일 1회 0.92mg 투여군에서 위약 대비 높은 비율의 환자들이 조직학적 관해를 달성하였다. (34%, 16%)

4) 독성시험 자료
마우스 (최대 4 주), 랫트 (최대 26 주) 및 원숭이 (최대 39 주)를 대상으로 한 반복투여 독성시험에서 오자니모드는 림프계 (림프구감소증, 림프구 위축 및 항체 반응 감소)에 현저한 영향을 미치고 폐 중량 증가 및 S1P1 수용체에서의 1차 활성과 일치하는 단핵구 폐 침윤의 발생 증가를 나타냈다. 반복독성시험에서 NOAEL은 불균형하고 지속적인 인간에서 주요 활성 대사체 CC112273 와 CC1084037 및 총 인간 활성 약물 (오자니모드와 언급된 대사체를 통합하여)의 전신 노출은 인간에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 예측되는 전신 노출보다 낮았다.
(1) 유전독성 및 발암성
오자니모드 및 주요 활성 인간 대사체는 in vitro 및 in vivo 시험에서 유전독성 가능성을 나타내지 않았다.
이 약의 발암성은 Tg.rasH2 마우스에서 6 개월 동물시험 및 랫드에서 2 년 동물시험에서 평가되었다. 2 년 랫드 동물시험에서, 모든 투여용량에서 투여 관련 종양이 발견되지 않았다. 최고 투여용량에서 대사체의 노출은 임상 최고 용량인 이 약 0.92 mg에서 사람에서 CC11273 노출의 62% 및 사람에서 CC1084037 노출의 18%이었다.
6 개월 Tg.rasH2 마우스 시험에서 혈관 육종이 통계적으로 유의하고 용량 의존적으로 증가했다. 대조군과 비교했을 때 저용량(8 mg/kg/일)에서 혈관 육종 발생률은 수컷에서 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 중간 및 고용량(25 mg/kg/일 및 80 mg/kg/일)에서 수컷 및 암컷 모두에서 통계적으로 유의하게 증가했다. 랫드 및 사람과 달리, 마우스 S1P1 수용체 작용은 placental growth factor 2 (PLGF2)의 지속적인 생산을 초래하고 그에 따라 지속적인 혈관 내피 세포 유사 분열을 일으켜 S1P1 작용제로 종 특이적 혈관육종을 유발할 수 있다. 따라서 마우스의 혈관육종과 관련된 S1P1 수용체 작용은 종 특이적일 수 있으며 사람에서 위험을 예측하지 못할 수 있다. Tg.rasH2 마우스 시험에서 다른 투여 관련 종양은 어떤 용량에서도 발견되지 않았다. 시험의 최저용량에서 Tg.rasH2 마우스에서 두 개의 주요 활성 인간 대사체의 노출은 임상 최고 용량인 이 약 0.92 mg에서 사람에서 CC11273 노출보다 2.95 배 및 사람에서 CC1084037 노출보다 1.4 배 높았다.

(2) 생식 독성
이 약은 사람에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 활성 약물(오자니모드와 대사체 CC112273 및 CC1084037 포함)의 전신 노출의 약 150 배 용량에서 수컷 및 암컷의 생식능력에 영향을 미치지 않았다.
모체에 이 약을 투여 시 배태자 발생은 부정적인 영향을 받았으며, 총 활성 약물의 전신 노출 비교에 근거했을 때 안전역은 낮거나(랫트) 없었으며(토끼), 배자치사 및 기형 발생(전신 부종, 랫트에서 고환의 위치 이상, 토끼에서 미추의 위치 이상 및 대혈관의 기형)을 나타내었다. 랫트 및 토끼에서 혈관계 결과는 S1P1 약리에서 예측되는 것과 일치한다.
출생 전·후 발생은 사람에서 최대 용량인 이 약 0.92 mg에서 총 활성 약물 전신 노출의 5.6 배까지의 오자니모드 투여에서 영향을 받지 않았다. 오자니모드 및 대사체는 랫트의 모유에서 검출되었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온보관(1-30°C), 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 수342-20-ND

- Patheon API Manufacturing Inc. , 309 Delaware Greenville, SC 29605 USA

- Carbogen Amcis AG, Hauptstrasse 171, 4416 Bubendorf, Switzerland

○ 수342-19-ND

- Carbogen Amcis AG , Neulandweg 5, 5502 Hunzenschwil, Switzerland

- Carbogen Amcis AG, Hauptstrasse 171, 4416 Bubendorf, Switzerland

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)

○ (안건) 궤양성 대장염 치료제 임상시험결과의 타당성(국내적용의 타당성 등)에 대한 자문

* 자문일시/위원회 : '23.1.12./신약 위원회-안전성·유효성 평가 소분과위원회

○ (결과) 궤양성 대장염 치료제 임상시험결과 국내적용이 타당함

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	2021.11.12.	2021.11.12.	2021.11.12.	2021.11.12.	2021.11.12.
보완요청 일자	2022.2.22. 2022.8.25.	2022.2.22. 2022.8.25.	2022.2.22. 2022.8.25.	·	2022.2.22. 2022.8.25.
보완접수 일자	2022.7.29. 2022.9.5.	2022.7.29. 2022.9.5.	2022.7.29. 2022.9.5.	·	2022.7.29. 2022.9.5.
최종처리 일자	2023.2.	·	·	·	2023.2.

[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.

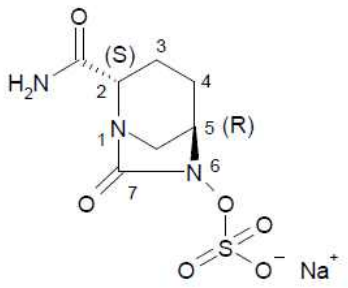
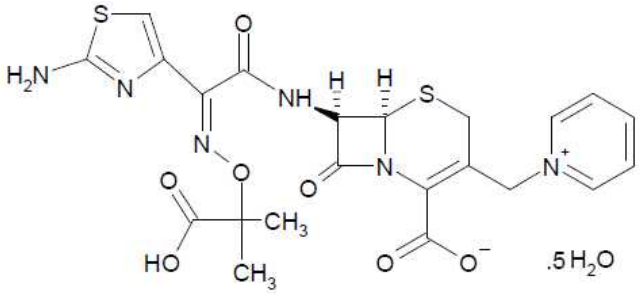
[약어 및 정의]

- 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

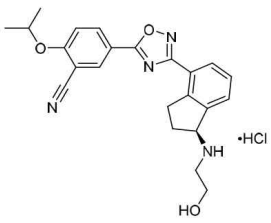
구분	접수번호 계획서번호/날짜	제목

	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 (INN)	분자식	구조식
오자니모드염산염	Ozanimod	$C_{23}H_{24}N_4O_3$ · HCl (MW 440.92)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

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

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60%RH	double bag/LDPE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

• 가혹시험(산화, 온도, 습도, 광): 제출

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터/PVC PCTFE	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	신청품목
제품명	저박사주 세프톨로잔황산염/타조박탐나트륨	**자비세프타주**
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 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,	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,*

<table>
<tr><td></td><td>Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens

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.</td><td>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.

<u>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.</u></td></tr>
<tr><td>용법용량</td><td>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 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

주입액의 조제법

이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로,</td><td>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

<table>
<tr><th>감염종류</th><th>세프타지딤/아비박탐의 투여용량</th><th>투여간격</th><th>주입시간</th><th>치료기간</th></tr>
<tr><td>복잡성 복강내 감염[2, 3]</td><td>2 g/0.5 g</td><td>매 8시간마다</td><td>2시간</td><td>5-14일</td></tr>
<tr><td>신우신염을 포함한</td><td>2 g/0.5 g</td><td>매 8시간</td><td>2시간</td><td>5-<u>14일</u>[4]</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

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.				

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.

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

복잡성 요로감염[3]		마다		
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**
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 3 개월 -	40 mg/kg/ 10 mg/kg			

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.

	6개월 미만[5]				

[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	
	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 완료

한 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 말기 신장질환		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	(유)한국비엠에스제약	**허가일**	2023.2.
제품명	제포시아 캡슐 0.92밀리그램(오자니모드염산염) 제포시아 캡슐 스타터팩 0.23밀리그램/0.46밀리그램(오자니모드염산염)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	한국 위해성 관리계획 (버전 1.1, 2022.8.10.)
주성분 및 함량	1 캡슐(100.00mg) 중 오자니모드염산염 0.25mg, 0.50mg, 1.00mg(오자니모드로서 0.23mg, 0.46mg, 0.92mg)		
효능·효과	보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
- 진행성다병소성 백질뇌증을 포함하는 중대한 기회 감염	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
- 증상성 서맥 - 중증의 간 질환 - 황반부종 - 악성종양 - 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)	- 일반적인 의약품 감시활동 - 시판 후 조사	- 첨부문서
- 노출된 임신 여성에서의 배태아 독성	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서
3. 중요한 부족정보		
- 장기 심혈관 효과	- 일반적인 의약품 감시활동	- 해당없음
- 투약 중단에 따른 효과	- 일반적인 의약품 감시활동	- 첨부문서

- 만 65세를 초과하는 환자에서의 사용	- 시판 후 조사	

* **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)**