의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2023.04.04.</td><td>접수번호</td><td>20230055481</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">제일약품(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">페트로자주1그램(세피데로콜토실산염수화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">세피데로콜토실산염황산염수화물
(수216-26-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">용액용동결건조분말주사제/이 약 1바이알 중, 세피데로콜토실산염황산염수화물 1563.8 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.02.18.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">• 미국: 2020.04.23.
• 유럽: 2019.11.14.
• 일본: 2023.11.30.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>의약품허가총괄과</td><td>허가담당자</td><td>나종덕 주무관, 이인선 사무관, 김영주 과장, 김상봉 국장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>종양항생약품과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 서정원 주무관, 박소라 연구관, 안미령 과장
(기시) 권혁진 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>의약품 품질과</td><td>GMP
담당자</td><td>이현우 주무관, 조경진 사무관), 김정연 과장</td></tr>
</table>

* 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 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료
• 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP)치료
2. 유효균종
•복잡성 요로감염: 그람-음성균:
Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae complex
•인공호흡기관련 폐렴을포함한 원내 폐렴(HAP/VAP): 그람-음성균:
Acinetobacter baumannii complex, Escherichia coli, Enterobacter cloacae complex, Klebsiella pneumoniae, 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.

○ 용법·용량

1. 투여용량
1) 이 약의 권장 용량은 2 g을 8시간마다 3시간에 걸쳐 점적 정맥 주입하는 것이다. 이 약의 권장 치료 기간은 7~14일이다. 치료 기간은 감염의 중증도와 부위, 환자의 임상적 및 미생물학적 반응에 따라 결정되어야 한다.
2) 신장애 환자
경미한 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 중등증 이상 신장애 환자의 경우 용량 및/또는 투여 빈도의 조절이 필요하다. 또한 크레아티닌 청소율이 증가된(즉, 강화된) 환자의 경우 투여 빈도의 조절이 권장된다. 치료 중에도 신기능 변화에 따라 이 약의 용량이 변경될 수 있으므로 신기능을 정기적으로 모니터링해야 한다.

크레아티닌 청소율(CLcr) 추정치	용량	빈도	주입시간
CrCL ≥ 120 mL/min	2 g	6시간 마다	3 시간
CrCL 90 ~ < 120 mL/min	2 g	8시간 마다	3 시간
CrCL 60 ~ < 90 mL/min	2 g	8시간 마다	3 시간
CrCL 30 ~ < 60 mL/min	1.5 g	8시간 마다	3 시간
CrCL 15 ~ < 30 mL/min	1g	8시간 마다	3 시간
CrCL < 15 mL/min (*간헐적 혈액투석 환자 포함)	0.75g	12시간 마다	3 시간

지속적정정맥혈액여과(CVVH), 지속적정정맥혈액투석(CVVHD), 지속적정정맥혈액투석여과(CVVHDF)를 포함한 지속적 신대체요법(CRRT)을 받는 환자의 경우에는 이 약의 용량을 CRRT의 유출유량을 기준으로 조절해야 한다. 권장 용량은 CRRT를 받는 환자에게 초기 용량을 제공하기 위한 것이며, 잔여 신기능과 환자의 상태에 따라 조절해야 한다.
이 약은 투석으로 제거된다. 따라서 혈액투석 당일에는 혈액투석 후 가능한 한 빨리 이 약을 투여한다.

신대체 요법(CRRT)을 받는 환자를 위한 이 약의 권장 용량

유출 유량	용량	빈도	주입 시간
2 L/hr 이하	1.5 g	12시간 마다	3 시간
2.1 L/hr 이상 ~ 3 L/hr 이하	2 g	12시간 마다	3 시간
3.1 L/hr 이상 ~ 4 L/hr 이하	1.5 g	8시간 마다	3 시간
4.1 L/hr 이상	2 g	8시간 마다	3 시간

*CVVH의 경우 초미세여과 유속, CVVHD의 경우 투석 유속, CVVHDF의 경우 초미세여과 유속 + 투석 유속

이 약은 그람-양성균과 혐기성균에 활성이 없다. 따라서 이러한 균종에 의한 중복감염이 확인되거나 의심되는 경우, 그람양성균 및/또는 혐기성균에 대해 활성을 갖는 항생제와 병용투여해야 한다.

3) 간 장애 환자
간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

2. 투여방법
이 약은 사용할 때 녹여 쓰는 동결건조 주사제이다. 주입액을 준비할 때에는 반드시 무균으로 조작해야 한다.

1) 약의 재구성
이 약 한 바이알에 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액 10mL를 넣고 부드럽게 흔들어 용해시킨다. 표면에 생성된 거품이 사라질 때까지 바이알을 그대로 둔다(일반적으로 2분 이내). 용액의 최종 부피는 약 11.2 mL이다.
재구성 후, 바이알에 들어있는 재구성된 주입액을 즉시 주입백에 옮겨 희석해야 하며,

재구성액은 실온에서 최대 1시간 동안 보관할 수 있다.
사용하지 않은 재구성액은 폐기한다.
2) 희석된 주입액
이 약은 적절한 주입 용액에 희석한 후에만 정맥 투여한다. 재구성된 바이알에서 적절한 용량을 취하여 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 포도당 주사액 100mL 주입 백에 추가로 희석하여 투여한다. 투여 전에 입자와 변색에 대해 육안 검사하여 변색되거나 입자가 있는 경우 사용하지 않는다. 사용하지 않은 용액은 버려야 한다.

용량	바이알 수	바이알 회수 용량	100mL 주입백에 추가 희석하는 이 약의 총 부피
2 g	2 바이알	11.2 mL, 11.2 mL	22.4 mL
1.5 g	2 바이알	11.2 mL, 5.6 mL	16.8 mL
1 g	1 바이알	11.2 mL	11.2 mL
0.75 g	1 바이알	8.4 mL	8.4 mL

주입백에 들어있는 희석된 주입액은 실온에서 최대 6시간 동안 안정하다. 주입백에 들어있는 희석된 주입 용액은 빛을 피하여 2° C ~ 8° C에서 최대 24시간 동안 냉장 보관할 수 있으며 실온에서 6시간 이내에 주입을 완료해야 한다.
호환성
이 약과 다른 약의 호환성에 대해 확립되지 않았다. 이 약은 다른 약과 혼합되거나 다른 약을 함유하고 있는 용액에 더해져서는 안 된다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 주성분과 구성성분에 과민증이 있거나, 다른 베타락탐 항생제에 대하여 중증의 과민증 병력이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
카바페넴 내성 그람 음성균 감염에 의한 감염증 환자 대상으로 한 임상시험에서 모든 원인에 의한 사망이 *Acinetobacter baumannii*에 의한 병원성 폐렴(nosocomial pneumonia), 균혈증(bacteraemia) 또는 패혈증(sepsis)의 감염증 환자에 대해 이 약 투여군에서 최적의 치료요법(best available therapy, BAT)보다 높았다. 사망률이 더 높은 원인은 알려지지 않았다('4. 일반적 주의' 항 참조). 이 약의 사용에 있어서 사용 전 다른 치료법을 먼저 고려해야 하며, 이 약을 사용하는 경우에는 치료에 대한 임상적 반응 등 환자의 상태를 면밀하게 모니터링 해야한다.

3. 이상반응
임상시험에서의 경험
이 약에 대한 3건의 임상시험(APEKS-cUTI, APEKS-NP, CREDIBLE-CR)에서 발생한 이상사례를 통합 분석한 결과, 세피데로콜을 투여받은 549명의 대상자에서 가장 흔히 발생한 이상사

례는 설사(8.2%), 구토(3.6%), 오심(3.3%), 기침(2%)이었으며, MedDRA 버전27.0을 사용하여 기관계분류(SOC, System Organ Class) 및 대표용어(PT, Preferred Term)로 요약표를 작성하였다.

신우신염을 포함한 복잡성 요로감염 (cUTI)에서 APEKS-cUTI 연구

총 448명의 신우신염 또는 복잡성 요로감염 환자가 이 약 투여군(세피데로콜 2g, 8시간마다 1시간 동안 투여) 또는 대조군(이미페넴 1g/실라스타틴 1g, 8시간마다 1시간 동안 투여)에 무작위 배정(2:1)되어 7~14일 동안 치료를 받았다. 치료용량은 신장 기능에 따라 조절되었다. 모든 치료군에서 대상자의 연령 중앙값은 65세(범위: 세피데로콜군 18~93세, 대조군 18~89세)였으며, 약 53%(212/448명)가 65세 이상이었다. 96%의 환자가 백인이었고, 대부분 유럽 출신이었으며, 약 55%(245/448명)가 여성이었다. 두 치료군에서 치료기간 중앙값은 9일이었다.

이 약 투여군의 4.7%(14/300명) 및 대조군의 8.1%(12/148명)에서 중대한 이상사례가 발생했으며, 이 약 투여군에서만 사망이 1건(0.3%) 발생하였고, 시험약물과 관련성이 있는 중대한 약물이상반응은 각각 0.3%(1/300명) 및 0.7%(1/148명)에서 발생하였다. 이상사례로 인한 치료중단은 이 약 투여군 1.7%(5/300명) 및 대조군 2.0%(3/148명)에서 발생하였다. 이 약 투여군에서 치료중단으로 이어진 약물과 관련된 이상반응은 설사(0.3%), 약물 과민반응(0.3%), 간효소 증가(0.3%)였다.

APEKS-cUTI 시험에서 이 약 투여 시 2% 이상 발생한 이상반응는 다음 표와 같다.

APEKS-cUTI 시험: 세피데로콜군에서 2% 이상 발생한 이상반응

대표용어	이 약(n=300)	이미페넴/실라스타틴 (n=148)
설사	4%	6%
주사 부위 반응[a]	4%	5%
변비	3%	4%
발진[b]	3%	<1%
칸디다증[c]	2%	3%
기침	2%	<1%
간 검사 수치 상승[d]	2%	<1%
두통	2%	5%
저칼륨혈증[e]	2%	3%
오심	2%	4%
구토	2%	1%

a 주사 부위 반응은 주입 부위 홍반, 주입 부위 염증, 주입 부위 통증, 주입 부위 소양증, 주사 부위 통증, 주사 부위 정맥염을 포함한다.

b 발진은 반상 발진, 반상-구진 발진, 홍반, 피부자극을 포함한다.

c 칸디다증은 구강 칸디다증, 외음질 칸디다증, 칸디다 뇨를 포함한다.

d 간 검사 수치 상승은 알라닌 아미노 전이 효소, 아스파르트산 아미노 전이 효소, 감마-글루타밀 전이 효소, 혈액 알칼리 인산 분해 효소, 간 효소 증가를 포함한다.

e 저칼륨 혈증은 혈액 칼륨 감소를 포함한다.

그 외 이 약 투여군에서 발생한 치료 관련 약물이상반응은 다음과 같다.

- 혈액 및 림프 장애: 혈소판 증가증
- 심장 장애: 울혈성 심부전, 서맥, 심방세동
- 각종 위장관 장애: 상복부 통증, 입 건조, 구내염
- 전신 장애 및 투여 부위 병태: 발열, 말초 부종
- 간담도 장애: 담석증, 담낭염, 담낭 통증
- 각종 면역계 장애: 약물 과민성
- 감염 및 기생충 감염: 클로스트리듐 디피실레 결장염
- 임상 검사: 프로트롬빈 시간(PT) 및 프로트롬빈 국제 표준화 비율(PT-INR) 연장, 소변 적혈구 양성, 크레아티닌 인산 활성 효소 증가
- 대사 및 영양 장애: 식욕 감소, 저칼슘 혈증, 체액 과부하
- 각종 신경계 장애: 미각 이상, 발작
- 호흡기, 흉곽 및 종격장애: 호흡 곤란, 흉막 삼출
- 피부 및 피하 조직 장애: 소양증
- 각종 정신 장애: 불면, 안절부절

인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) 치료에서 APEKS-NP 연구

총 298명의 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP) 환자가 이 약 투여군(세피데로콜 2g, 8시간마다 3시간 동안 투여) 또는 대조군(메로페넴 2g, 8시간마다 3시간 동안 투여)에 무작위 배정(1:1)되어 7~14일 동안(최대 21일까지) 치료를 받았다. 치료용량은 신장 기능에 따라 조절되었다. 대상자의 연령 중앙값은 이 약 투여군 67세(범위 18~91세), 대조군 68세(범위 20~94세)였으며, 65세 이상은 약 59%(175/298명), 남성이 69%(205/298명)였다. 약 68%의 환자는 백인이었다. 전반적으로 약 60%는 무작위배정 시점에 기계적으로 인공호흡을 하였고, 41%는 인공호흡기 관련 폐렴(VABP), 14%는 기계환기가 필요한 원내감염 폐렴(HABP)이었다. APACHEII 점수 중앙값은 15점이었다.

중대한 이상사례는 이 약 투여군의 36.5% (54/148명)과 대조군의 30.0%(45/150명)에서 발생했으며, 이 중 중대한 약물 이상반응은 각각 2.0%(3/148명) 및 3.3%(5/150명)에서 발생하였다. 이 약 투여군에서는 26.4%(39/148명), 메로페넴군에서는 23.3%(35/150명)에서 사망이 보고되었다. 이상사례로 인한 치료 중단은 이 약 투여군 8.1%(12/148명) 및 대조군 9.3%(14/150명)에서 발생하였다.

APEKS-NP 시험에서 이 약 투여 시 4% 이상 발생한 이상반응은 다음 표와 같다.

APEKS-NP 시험: 세피데로콜군에서 4% 이상 발생한 이상반응

대표용어	이 약(n=148)	메로페넴 (n=150)
간 검사 수치 상승[a]	16%	16%
저칼륨혈증[b]	11%	15%
설사	9%	9%
저마그네슘 혈증	5%	<1%
심방 세동	5%	3%

a 간 검사 수치 상승은 아스파르트산 아미노 전이 효소, 알라닌 아미노 전이 효소, 감마-글

루타밀 전이 효소, 혈액 알칼리 인산 분해 효소, 간 기능 시험 증가, 간 기능 시험 이상, 간 효소 증가, 아미노 전이 효소 증가, 고아미노 전달 효소 혈증을 포함한다.

b 저칼륨 혈증은 혈액 칼륨 감소를 포함한다.

그 외 이 약 투여군에서 발생한 치료관련 약물 이상반응은 다음과 같다.

- 혈액 및 림프 장애: 혈소판 감소증, 혈소판 증가증
- 심장 장애: 심근 경색, 심방조동
- 각종 위장관 장애: 오심, 구토, 상복부 통증
- 간담도 장애: 담낭염, 담낭 통증
- 감염 및 기생충 감염: 클로스트리듐 디피실레 감염, 구강 칸디다증
- 임상검사: 프로트롬빈 시간(PT), 프로트롬빈 국제 표준화 비율(PT-INR) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장
- 대사 및 영양 장애: 저칼슘 혈증, 고칼륨혈증
- 각종 신경계 장애: 발작
- 신장 및 요로 장애: 급성 간질성 신장염
- 호흡기, 흉곽 및 종격장애: 기침
- 피부 및 피하조직 장애: 홍반성 발진을 포함한 발진
-

4. 일반적 주의

1) 카바페넴 내성 그람음성균 감염증이 있는 환자에서 모든 원인 사망률 증가

카바페넴 내성 그람 음성균 감염에 의한 감염증 환자 대상으로 한 임상시험에서 원인 불명이지만, *Acinetobacter baumannii*에 의한 감염증 환자에서 최적의 치료요법 (best available therapy, BAT)보다 사망률이 높았다. 원내감염 폐렴, 혈류감염, 패혈증 또는 cUTI가 있는 환자가 이 시험에 포함되었다. BAT 요법은 지역의 관행에 따라 달랐으며, 그람 음성 병원균에 활성이 있는 항생제 1~3개로 구성되었다. 대부분의 BAT 요법에는 콜리스틴이 포함되었다. 모든 원인 사망률의 증가는 원내감염폐렴, 혈류감염 또는 패혈증으로 치료받은 대상자에서 발생하였다. 28일 모든 원인 사망률은 이 약으로 치료받은 대상자에서 BAT로 치료받은 대상자보다 더 높았다(24.8% 대 18.4%, 치료차이 6.4%, 95% CI -8.6, 19.2). 모든 원인 사망률은 49일차까지 이 약 군에서 BAT 군보다 더 높았다(33.7% 대 20.4%, 치료차이 13.3%, 95% CI -2.5, 26.9) 일반적으로 사망은 A. baumannii complex, Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomonas aeruginosa와 같은 비발효균을 포함한 그람음성균으로 인한 감염환자에서 발생했으며, 감염 악화나 합병증 또는 기저 합병증의 결과였다. 사망률 증가의 원인은 알려지지 않았다. 이 약의 사용에 있어서는 다른 치료법도 고려한 후, 이 약을 사용하는 경우에는 환자의 상태를 면밀하게 모니터링 해야한다.

2) 과민반응

베타락탐계 항생제를 투여받은 환자에서 중대하고 때로는 치명적인 과민반응(아나필락시스) 및 중대한 피부 반응이 관찰되었다. 임상시험에서 이 약을 투여받은 시험대상자에서 과민반응이 보고되었다. 이 약 치료를 시작하기 전에 세팔로스포린, 페니실린 또는 베타락탐 항생

제에 대한 이전의 과민 반응 병력에 대해 주의 깊게 조사해야 한다. 베타락탐계 항생제 간의 교차 과민반응이 있을 수 있으므로 베타락탐계 항생제 과민증 병력이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 주의한다. 이 약 투여 후 중증의 알레르기 반응(예: 아나필락시스 반응)이 나타나면 약물을 중단해야 한다.

3) *Clostridioides difficile*에 의한 설사(*Clostridioides difficile*-associated diarrhea, CDAD)
CDAD는 이 약을 포함한 거의 모든 전신 항생제에서 보고되었다. CDAD는 경증 설사부터 치명적인 대장염까지 다양한 중증도로 발생할 수 있다. 이 약 투여 후 설사 증상이 있는 모든 환자에서 CDAD를 고려해야 한다. CDAD가 의심되거나 확인되는 경우, *C. difficile*에 대한 치료와 함께 이 약의 중단 및 보조적 조치의 사용을 고려해야 한다.

4) 발작 및 기타 중추신경계(CNS) 이상사례
이 약을 포함한 세팔로스포린 항생제는 발작(seizure)을 유발하였다. 특히 신장애로 인해 권장용량 이상으로 투여되었거나 뇌전증 병력이 있는 환자에서 발작이나 경련을 유발하는 것이 보고되었다. 알려진 발작 장애가 있는 환자에게는 항경련제 치료를 계속해야 한다. 환자에게 발작이 발생하면 이 약의 투여중단 여부를 결정하기 위해 신경학적으로 평가되어야 한다. 필요한 경우, 신기능에 따라 이 약의 용량을 조절하거나 치료를 중단한다.

5) 약물 내성균의 발현
감염이 입증되거나 강력하게 의심되지 않는 상태에서 이 약을 처방하거나 예방적 항생제로 사용하는 것은 환자에게 이익을 제공할 가능성이 낮으며, 약물 내성균의 발생 위험을 증가시킨다.

5. 상호작용
1) 약물/실험실 검사 상호작용
이 약은 요 시험지 검사(요단백, 케톤 또는 잠혈)에서 위양성 결과를 초래할 수 있다. 양성반응을 확인하기 위해서는 대체 시험 방법을 사용해야 한다. 이 약의 치료 동안 직접 또는 간접 쿰스 시험 양성을 나타낼 수 있다.
2) 이 약을 퓨로세미드(OAT1 및 OAT 3의 기질), 메트포르민(OCT1, OCT2 및 MATE2-K의 기질) 및 로수바스타틴(OATP1B3의 기질)과 약물 상호작용을 평가하기 위해 병용투여한 각각의 1상 임상시험 결과, 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.
3) 이 약은 시험관내에서 CYP3A4를 유도하였다. 이 약은 병용투여되는 CYP3A4의 기질인 다른 의약품의 전신노출을 감소시킬 수 있으므로, 병용투여 의약품의 효능 감소 여부를 모니터링 해야한다. 전신 호르몬 피임제의 효과가 감소될 수 있으므로, 이 약을 복용하는 동안이나 치료 종료 후 28일까지 추가적인 피임 방법을 사용해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 랫트와 마우스를 대상으로 배태자 발달에 미치는 영향을 평가한 연구에서 임상 용량에서의 인체 예상 노출의 약 0.9배(랫트) 및 약 1.3배(마우스) 용량에서 최기형성의 증거는 없었

다. 임신한 랫트에게 [^{14}C] 표지된 세피데로콜 유래 방사능은 제한된 양으로 태반을 통과하는 것으로 나타났다.
임부에 대한 이 약에 대한 적절하고 잘 통제된 연구가 없기 때문에 임부에 대한 이 약의 잠재적 위험은 알려져 있지 않다. 따라서 이 약은 잠재적인 이점이 가능한 위험을 상회하는 경우에만 임신 중에 사용을 고려할 수 있다.
2) 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 [^{14}C]-표지된 세피데로콜 유래 방사능은 수유 중인 랫트의 모유로 분비되는 것이 확인되었다. 이 약이 모유 수유아 또는 모유 생성에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 모유 수유의 유익성, 치료의 임상적 필요성과 함께 이 약의 모유 수유아에 대한 잠재적인 위험성을 고려하여 치료 여부를 결정해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
연령에 따른 용량조절은 필요하지 않으며, 고령자 집단에서 안전성 및 유효성의 차이는 관찰되지 않았다. 이 약은 대체로 신장으로 배설되므로 신기능에 장애가 있는 환자들에서 이상반응의 발현 위험성이 커질 수 있다. 고령자에서 신기능의 저하가 나타날 가능성이 있기 때문에, 용량 선택에 주의를 기울여야 하고 신장 기능 모니터링을 하는 것이 유용할 수 있다. 신기능에 따라 고령자의 용량 조절을 해야 한다. (용법・용량 항 참고)

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 크레아티닌 청소율(CrCL)에 따라 신장애 환자(중등도 30~<60 mL/분, 중증 15 ~ <30 mL/분, 혈액 투석 중인 말기 신장질환)에서는 용량 및/또는 투여 빈도의 조정이 필요하다. 또한 신장 청소율이 증가된(즉, 강화된) 환자의 경우 용량 조절이 권장된다. 치료 중 신기능에 따라 용량이 변경될 수 있으므로 신기능을 정기적으로 모니터링해야 한다.(용법・용량 항 참고)

10. 간장애 환자에 대한 투여
간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

11. 과량투여 시의 처치
이 약의 과량투여와 관련된 임상 징후 및 증상에 대한 정보는 없다.
과량투여로 예상하지 못한 약물이상반응이 발생한 경우, 신중히 관찰하고 지지요법을 제공해야 하며 치료 중단하거나 일시중지하는 것을 고려해야 한다. 이 약은 혈액 투석으로 제거될 수 있다. 3~4시간 혈액투석으로 약 60%의 세피데로콜이 제거된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 약의 바이알은 빛을 피하여 냉장(2~8℃) 보관해야 한다.

2) 약의 재구성 또는 희석된 주입액의 보관방법 및 조건은 용법용량 항을 참고한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 항생제이다.

2) 미생물학

(1) 작용기전

이 약은 그람음성 호기성 세균에 대한 활성을 가지는 시데로포어 세팔로스포린(siderophore cephalosporin) 항생제이다. 이 약은 포린채널을 통한 수동적 확산 외에도 세포외 유리 철에 결합하기 때문에 박테리아의 시데로포어 철 흡수 메커니즘을 사용하여 박테리아의 외막을 가로질러 주변 세포질 공간으로 능동적으로 수송된다. 이 약은 페니실린 결합 단백질(PBP)에 결합하여 세포벽 생합성을 억제하여 살균 작용을 한다.

이 약은 *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, Acinetobacter baumannii, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens*에서 활성을 보인다.

이 약은 기질 확장 β-락타마제(TEM, SHV, CTX-M, OXA), 세린카르바페네마제(KPC, OXA, GES), 메탈로카르바페네마제(IMP, VIM, NDM)의 생산, AmpC 고생산, 폴린 결손 및 배출 펌프의 생산 항진에 의한 카바페넴 내성 및 다제내성을 나타내는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 아시네토박터속(*Acinetobacter* spp), 광범위 세팔로스포린 내성 및 카바페넴 내성 장내세균에 대해 항균 활성을 나타낸다.

이 약은 그람양성균 및 혐기성 그람음성균에 대해서는 충분한 항균 활성을 갖지 않는다.

(2) 내성

시험관 내에서 그람음성균에서 이 약에 대한 내성을 유발할 수 있는 MIC 증가는 다중의 베타락탐 분해효소, PBP의 변형, 시데로포어 발현에 영향을 주는 전사조절인자의 변이의 조합과 관련이 있는 것으로 나타났다.

다른 종류의 항생제 또는 다른 베타락탐계 항생제와의 교차 내성은 확인되지 않았다. 다른 항생제에 내성이 있는 균주에서 이 약에 감수성이 있을 수 있다. 이 약은 P. aeruginosa 및 E. cloaae에서 AmpC 베타-락타마제의 유도를 일으키지 않는다.

(3) 다른 항생제와의 상호작용

in vitro 연구에서 *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Acinetobacter baumannii*의 균주에 대한 이 약과 아미카신, 세프타지딤/아비박탐, 세프톨로잔/타조박탐, 시프로플록사신, 클린다마이신, 콜리스틴, 답토마이신, 리네졸리드, 메로페넴, 메트로니다졸, 티게사이클린 또는 반코마이신 사이에 길항작용을 나타내지 않았다.

(4) 항생효과

이 약은 다음의 균주에 대하여 In vitro 및 임상 감염에서 모두 활성이 있는 것으로 나타났다. (효능효과 항 참조)

복잡성 요로감염

그람 음성균

Escherichia coli, Enterobacter cloacae complex, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa*

원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

그람 음성균

Acinetobacter baumannii complex, *Escherichia coli, Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens*

다음의 균주는 in vitro 감수성 자료는 있지만 임상적 유의성에 대해서는 알려진 바 없다. 다음 박테리아의 최소 90%는 이 약에 대한 4 μg/mL 이하의 체외 최소 억제 농도(MIC)를 나타내었다.

그람음성균

Achromobacter species
Burkholderia cepacia complex
Citrobacter freundii complex
Citrobacter koseri
Klebsiella oxytoca
Klebsiella aerogenes
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Stenotrophomonas maltophilia

① 감수성 시험 방법

가능하다면 임상 미생물학 실험실은 지역 병원과 현장에서 사용되는 항생제의 in vitro 감수성 시험 결과의 누적된 정보를 병원 내 및 지역 사회 획득 병원균의 감수성 프로파일을 보여주는 정기 보고로 의사에게 제공해야 한다.

② 희석 방법(Dilution Techniques)

최소 억제 농도(MIC)의 결정을 위해 정량적인 방법이 이용된다. 세피데콜의 감수성 시험 시에는 철분이 고갈된 양이온 조절 Mueller-Hinton 배지(agar)를 사용한다. 이 MIC는 균주의 항생제에 대한 감수성을 예측할 수 있게 한다. MIC는 표준화된 시험 방법(액체배지 미세희석)을 이용하여 결정된다. MIC 값은 아래 표에 따라 해석한다.

③ 확산 방법(Diffusion Techniques)

확산 영역 직경(zone diameter)을 측정하는 정량적인 방법 또한 항생 물질에 대한 균주의 감수성의 재현 가능한 추정치를 제공해줄수 있다. 확산 영역의 크기는 표준화된 시험 방법을 이용하여 결정되어야 한다. 이 방법은 세피데롤에 대한 균주의 감수성 시험을 위해 세피데로콜 30 μg을 적신 종이 디스크를 사용한다. 디스크 확산은 아래 표에 따라 해석한다.

④ 세피데로콜 감수성 판정 기준

병원균	최소억제농도(mcg/mL)			디스크확산영역직경(mm)		
	S	I	R	S	I	R
Enterobacterales[a,b]	≤4	8	≥16	≥16	9-15	≤8
Pseudomonas aeruginosa	≤1	2	≥4	≥22	13-21	≤12
Acinobacter baumanii complex	≤1	2	≥4	≥19	12-18	≤11
Stenotrophomonas maltophilia	≤1	-	-	≥17	-	-
S = Susceptible; I = Intermediate; R = Resistant						

⑤ 평가기준

'감수성(susceptible)'으로 보고되는 것은 항생제가 감염 부위에서 통상적으로 도달하는 농도에 이를 때 병원균 성장을 억제하는 것을 의미한다. '중간(intermediate)'으로 보고되는 것은 결과가 모호하며, 임상적으로 이용 가능한 다른 약제에 대한 미생물의 감수성이 완전하지 않을 경우 검사를 재실시해야 함을 의미한다. 이 범주는 약물이 생리학적으로 집중되는 신체 부위 또는 약물을 고농도로 사용해야 하는 상황에서 임상적 적용의 가능성이 있음을 의미한다. 이 카테고리는 또한 통제 불가능한 작은 기술적 인자들이 검사 결과 해석의 중대한 차이를 유발하지 못하도록 하는 완충 구역이기도 하다. '내성(resistant)'으로 보고되는 것은 항생제가 감염 부위에서 통상적으로 도달하는 농도에 이를 때 병원균 성장을 억제하지 못함을 의미하며, 이 경우 다른 치료제를 선택해야 한다.

⑥ 품질 관리

표준화된 감수성 시험 절차에 따르면 분석에 사용되는 장비 및 시약의 정확성 및 정밀성과 시험 담당자의 숙련도를 점검 및 보증하기 위해 실험실 통제를 실시해야 한다. 세피데로콜 표준품은 아래 표에 제시된 범위 이내의 MIC 값을 제공해야 한다. 세피데로콜 30㎍을 사용한 디스크 확산법은 아래 표에 제시된 기준을 충족해야 한다.

이 약물의 감수성 시험을 위한 품질 관리 허용 범위

품질관리 균주	최소억제농도(MIC) (μg/mL)	디스크확산 구역직경(mm)
Escherichia coli ATCC 25922	0.06-0.5	25-31
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	0.06-0.5	22-31
ATCC = American Type Culture Collection		

3) 약물동력학

베타락탐계 항생제의 경우, 비결합 혈장 농도가 감염 미생물에 대한 최소 억제 농도

(minimum inhibitory concentration, MIC)를 초과한 시간의 백분율(%$fT_{>MIC}$)이 항균 활성과 가장 높은 상관관계가 있다.

심장 전기 생리학

이 약은 2g 및 4g 용량에서 QT 간격을 임상적으로 관련된 정도로 연장하지 않았다.

4) 약물동태학

이 약의 Cmax와 AUC는 용량에 비례하여 증가한다. 정상적인 신장 기능을 가진 건강한 성인 대상자에서 최대 10일 동안 8시간마다 이 약 2g을 반복투여한 후, 축적이 없었다.

<삭제>**분포**

1 ~ 1000 ㎍/mL의 세피데로콜 농도에서 인간 혈장 단백질, 주로 알부민에 대한 이 약의 결합률은 40.8% ~ 60.4%이었다. 세피데로콜 10㎍/mL(이 약 2g을 3시간에 걸쳐 단회 투여한 후 8시간째 농도와 유사)에서 단백결합률은 57.8%였다.

건강한 성인 대상자(n = 43)에서 이 약 2g 단회 점적 정맥주사 후 추정된 말기 분포용적의 기하평균(CV%)은 18.0L(18.1%)였다. 기계적 환기가 필요한 폐렴 환자에게 항정상태에서 이 약 2g(또는 신기능 등가 용량)을 3시간 동안 점적 정맥주사 후 상피내막액(ELF)의 세피데로콜 농도는 주입종료 시점에 3.10~20.7 ㎍/mL, 주입 종료 후 2시간에 7.19~15.9 ㎍/mL이었다.

대사

1시간에 걸쳐 점적 정맥주사로 [14C]-표지된 이 약 1g을 단회투여 한 후, 미변화체인 세피데로콜은 총 방사능에 대한 혈장 AUC의 92.3%를 차지했다. 가장 우세한 대사산물인 피롤리딘 클로로벤즈아미드는 세피데로콜의 분해산물로서 총 방사능에 대한 혈장 AUC의 4.7%를 차지하였으며, 기타 미미한 대사산물은 각각 총 방사능에 대한 혈장 AUC의 < 2%를 차지했다.

배설

건강한 성인 대상자의 최종 소실 반감기는 2~3시간이었다. 건강한 성인 대상자에서 이 약 청소율의 기하평균(%CV)은 5.18(17.2%) L/hr로 추정되었다. 이 약은 주로 신장에서 제거된다. [14C] 표지된 세피데로콜 1g을 1시간 동안 단회 주입한 후 소변으로 배설된 총 방사능 양은 투여량의 98.6%였으며 투여량의 2.8%는 대변으로 배설되었다. 소변으로 미변화체로 배설된 세피데로콜의 양은 투여용량의 90.6%였다.

특수환자집단에서의 약동학

집단 약동학 분석에서 연령, 성별 또는 인종/민족에 따른 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

소아 집단

영유아 및 18세 미만의 소아에 대한 이 약의 약동학 연구는 수행되지 않았다.

신장애 환자

경증 신장애, 중등증 신장애, 중증 신장애 환자의 및 혈액 투석을 실시하는 ESRD 환자에게 이 약을 1시간에 걸쳐 1회 점적 정맥주사했을 때 아래 표와 같이 이 약의 AUC는 신장 기능

의 정도에 따라 증가하였다. 지속적인 신대체 요법 시행 시 막 투과 클리어런스는 생체 외 투석시험에서 여과액 또는 투석액의 유입 속도에 의존적이었다. 지속적인 신장 대체 요법 시행 중인 환자에서 이 약의 노출량이 저하될 우려가 있다.

신기능정도 (추정크레아티닌청소율 (mL/min/1.73m$_2$))	환자수	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・hr/mL)	
		기하평균	신기능정상환자와의비 [90% 신뢰구간]
신기능정상환자	8	213.4	
경증신장애환자 (60 이상 90 미만)	8	218.7	1.025 [0.817, 1.287]
중등도신장애환자 (30 이상 60 미만)	7	312.3	1.464 [1.157, 1.852]
중증신장애환자 (15 이상 30 미만)	6	543.2	2.546 [1.992, 3.254]
ESRD 환자 (혈액투석 후 투여)	8	880.7	4.128 [3.289, 5.181]

신장 청소율 항진 환자

원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 포함) 3상 임상시험에서 신장 청소율 항진 환자(Ccr≥ 120mL/min) 및 신장 기능 정상 환자(90 ≤CCcr<120mL/min)의 세피데로콜 전신 청소율(CL) 추정치는 다음과 같다. 신장 청소율 항진 환자에서 청소율은 증가하였다.

Ccr (mL/min)	례수	CL (L/hr) [a]
120≦Ccr	19	6.46 (38.0)
90≦Ccr < 120	27	4.48 (66.0)

[a] 베이지안 추정에 의한 기하평균치 (%기하변동계수)

간장애 환자

세피데로콜의 약동학에 대한 간장애의 영향은 평가되지 않았다. 간 손상은 간 대사 배설이 세피데로콜의 소소한 경로를 나타내므로 세피데로콜의 소실을 변경시킬 것으로 예상되지 않는다. 간장애 환자에서 세피데로콜의 용량 조절은 권장되지 않는다.

5) 임상시험 정보

(1) APEKS-cUTI 시험 (1409R2121)

APEKS-cUTI 시험은 그람음성 병원균에 의해 유발된 복잡성 요로 감염(cUTI) 환자(신우신염 또는 급성 단순 신우신염 동반 포함)에서 이 약의 정맥 투여 후 유효성과 안전성을 이미페넴/실라스타틴(IPM/CS) 정맥투여 요법과 비교 평가하기 위한 ~~2상~~, 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조 연구였다.

시험대상자는 이 약(2g) 또는 IPM/CS(1/1g) 투여군에 무작위(2:1) 배정되어 7~14일 동안 8시간마다 1시간 동안 이 약 또는 IPM/CS을 투여받았다. 448명의 시험대상자가 치료를 받았고 371명의 피험자가 최소 1회 용량의 임상시험용 의약품을 투여받았고 베이스라인에서 그람 음성 요로감염 병원체를 가진 시험대상자로 정의되는 미생물 치료 의향(Micro-ITT) 모집단의 정의를 충족했다.

유효성은 Micro-ITT 집단에서 TOC 방문시점(test-of-cure, 임상시험용 의약품의 마지막 투여 후 7 ± 2일)의 미생물학적 반응(베이스라인에서 요로병원균 10^5 CFU/mL 이상에서 10^4 CFU/mL 미만으로 감소한 경우)과 임상적 반응(cUTI의 징후 및 증상의 개선 또는 해결)에 대한 복합평가변수로 평가되었으며, 여기에는 시험약물을 최소 한 번 이상 투여받고 최소 하나 이상의 베이스라인 그람음성 요로병원균이 있는 모든 환자가 포함되었다. 기타 유효성 평가변수에는 micro-ITT 집단에서 TOC 시점의 미생물학적 반응률과 임상적 반응률이 포함되었다.

Micro-ITT 집단은 371명의 환자로 구성되었으며, 그 중 25%는 신우신염이 있는 cUTI, 48%는 신우신염이 없는 cUTI, 27%는 급성 단순 신우신염이었다. 합병증에는 폐쇄성 요로 병증, 카테터 삽입 및 신장 결석이 포함되었다. 시험대상자의 연령 중앙값은 66세였으며, 24%는 75세 이상이었고, 55%는 여성이었다. 두 치료군의 치료 기간 중앙값은 9일(범위 1-14일)이었다. 371명의 환자 중 32%는 베이스라인에서 CLcr > 50-80 mL/min, 17%는 CLcr 30-50 mL/min, 3%는 CLcr < 30 mL/min이었다. 그람음성 균혈증이 동반된 시험대상자는 전체의 7%에서 확인되었다. Micro-ITT 집단에서 가장 흔한 베이스라인 병원균은 E. coli와 K. pneumoniae였다.

Micro-IIT 모집단에서 1차 복합 유효성 평가변수(TOC 방문에 임상적 반응 및 미생물학적 반응)의 반응률은 이 약 투여군에서 72.6%(183/252명), IPM/CS 투여군에서 54.6%(65/119명)였다. 베이스라인 병원균에 따른 유효성 평가 하위군 분석 결과는 전체 모집단 결과와 일치하는 경향을 보였다. 신 기능 장애, 균혈증 여부, 신우신염이 있거나 없는 복잡성 UTI 또는 급성 단순 신우신염이 있는 시험대상자의 연령, 성별 및/또는 결과에 따른 유효성이 하위군 분석으로 평가되었고, 전체 모집단과 일치하는 결과를 보였다.

cUTI 환자에서 TOC 방문 시 복합, 미생물학적 및 임상적 반응률(Micro-ITT 모집단)

유효성 평가변수	이 약 n/N (%)	이미페넴/실라스타틴 n/N (%)	치료 차이(95% CI)[a]
TOC에서 복합 반응률	183/252 (72.6%)	65/119 (54.6%)	18.6 (8.2, 28.9)
TOC에서 미생물학적 반응률	184/252 (73.0%)	67/119 (56.3%)	17.3 (6.9, 27.6)
TOC에서 임상적 반응률	226/252 (89.7%)	104/119 (87.4%)	2.4 (-4.7, 9.4)

CI = confidence interval (신뢰구간); Micro-ITT = microbiologicalintent-to-treat(미생물학적 치료의향 분석군); TOC = Test of Cure

[a]치료 차이 및 95% CI는 Cochran-Mantel-Haenszel 방법을 따름

cUTI 환자에서 주요병원균 별 복합 반응률 (Micro-ITT 모집단)

임상적 및 생물학적 결과	이 약 n/N (%)	이미페넴/실라스타틴 n/N (%)
Escherichia coli	108/146 (74.0)	45/77 (58.4)
Klebsiella pneumoniae	34/46 (73.9)	12/25 (48.0)

Pseudomonas aeruginosa	7/15 (46.7)	2/4 (50.0)
Proteus mirabilis	9/13 (69.2)	0/1 (0.0)

Micro-ITT = microbiological intention-to-treat; TOC = Test of Cure.

(2) APEKS-NP study (1615R2132)

원내 감염 및 인공호흡기 관련 세균성 폐렴(HABP/VABP) 또는 그람 음성 병원체에 의해 유발되는 세균성 폐렴(HCABP) 환자 대상으로 메로페넴과 비교하여 이 약의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 3상, 다기관, 이중 눈가림, 병렬 그룹, 무작위배정, 활성 대조 연구였다.

시험대상자들은 이 약(2g) 또는 메로페넴(2g) 정맥 주사에 무작위(1:1)로 배정되어 7~14일 동안 8시간마다 3시간 동안 이 약 또는 메로페넴을 정맥 투여받았다. 무작위 배정된 298명의 대상자 중 임상시험용 의약품을 1회 이상 투여받고 그람양성 단일세균 감염환자를 제외한 292명을 mITT(modified Intent-to-treat) 모집단으로 정의하였다(이 약 투여군 145명, 메로페넴군 147명)(그람 양성 호기성 또는 혐기성(그람 양성 또는 그람 음성) 박테리아에 의해서만 유발된 세균성 폐렴이 있는 시험대상자는 mITT 모집단에서 제외되었다.)

mITT 모집단(n=292) 시험대상자의 연령 중앙값은 67세였고, 58%가 65세 이상이었으며, 29%가 75세 이상이었다. 대부분의 환자는 남성(68%), 백인(69%)이었으며 유럽 출신이 약 67% 미국 출신은 약 4%였다. 베이스라인 APACHE Ⅱ 점수 중앙값은 15였고, 이 중 29%는 베이스라인 APACHE Ⅱ 점수가 20 이상이었다. 무작위 배정 시, 시험대상자의 68%는 ICU에 입원 중이었고, 60%는 기계적 환기를 받고 있었다. 60%의 환자는 베이스라인에서 CLcr이 80mL/min 이하였으며, 이 중 34%는 CLcr이 50mL/min 이하였고 14%는 CLcr이 30mL/min 미만이었다. 신장 청소율 증가(CLcr가 120mL/분 이상)는 환자의 16%에서 나타났다. 그람음성 균혈증은 베이스라인에서 환자의 6%에서 나타났다. 두 치료군 모두에서 대부분의 시험대상자(70%)가 7~14일 동안 시험약물을 투여받았고 18%는 15~21일 동안 투여받았다.

치료 시작 후 시점별 모든 원인으로 인한 사망률은 아래와 같다. 14일째(1차 유효성 평가변수) 모든 원인으로 인한 사망률은 이 약 투여군에서 12.4%(18/145명), 메로페넴군에서 11.6%(17/146명)(치료차이에 대한 95% 신뢰구간 -6.6, 8.2)으로 메로페넴에 대한 이 약의 비열등성이 입증되었다. 임상적 완치는 폐렴과 관련된 징후와 증상이 해소되거나 상당히 개선되어 TOC 방문 시점에 현재 감염을 치료하는 데 추가적인 항균 요법이 필요하지 않은 것으로 정의되었다.

HABP/VABP 환자에서 TOC 방문 시 모든 원인 사망률 및 임상적 반응률 (mITT 모집단)

평가변수	이 약 n/N (%) (N=145)	메로페넴 n/N (%) (N=147)	치료 차이 (95% CI)[a]
제14일 모든 원인으로 인한 사망[b]	18/145 (12.4%)	17/146 (11.6%)	0.8 (-6.6, 8.2)
제28일 모든 원인으로 인한 사망	30/143 (21.0%)	30/146 (20.5%)	0.5 (-8.7, 9.8)
TOC에서 임상적 반응률	94/145 (64.8)	98/147 (66.7)	-2.0 (-12.5, 8.5)
미생물학적 반응률[c]	59/124 (47.6)	61/127 (48.0)	-1.4 (-13.5, 10.7)

[a] 치료 차이(이 약-메로페넴) 및 Cochran-Mantel-haenszel 공식을 이용하여 계산된 95% CI

[b] 결과가 알려지지 않은 메로페넴군 1명의 자료는 포함되지 않았다.
[c] 베이스라인에서 원인균 배양 결과가 있는 시험대상자만 포함되었다.

HABP/VABP 환자에서 TOC 방문 시 주요 병원균 하위군 별 14일째 모든 원인 사망률 (mITT Population)

균종	14일 모든 원인으로 인한 사망		28일 모든 원인으로 인한 사망	
	이 약 n/N(%)	메로페넴 n/N (%)	이 약 n/N(%)	메로페넴 n/N (%)
Klebsiella pneumoniae	5/48 (10.4)	5/44 (11.4)	11/48 (22.9)	12/44 (27.3)
Pseudomonas aeruginosa	2/24 (8.3)	3/23 (13.0)	2/24 (8.3)	6/23 (26.1)
Acinetobacter baumannii	5/23 (21.7)	4/24 (16.7)	7/22 (31.8)	6/24 (25.0)
Escherichia coli	4/19 (21.1)	3/22 (13.6)	6/19 (31.6)	4/22 (18.2)

mITT = modified intention-to-treat; TOC = Test of Cure

6) 비임상 안전성 자료

발암성

세피데로콜에 대한 동물 발암성 시험은 수행되지 않았다.

돌연변이 유발성

세피데로콜은 박테리아를 이용한 시험관내 복귀돌연변이 시험에서 유전독성에 대해 음성이었다. 세피데로콜은 배양된 TK6 세포를 이용한 체외 마우스 림포마 TK 시험에서 양성이었으나 최고용량인 2000 및 1500 mg/kg/day에서 설치류 조혈세포를 이용한 체내 소핵시험 및 코멧 시험에서 음성으로 나타났다.

생식독성

1000mg/kg/일 용량까지 세피데로콜을 정맥 투여한 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능 또는 생식능력 연구에서 생식능력에 미치는 영향이 관찰되지 않았다. 이 용량에서의 AUC는 8시간마다 2g을 투여하는 임상용량에서의 인체 예상 노출의 약 0.9배였다.

○ 저장방법 및 사용기간

밀봉용기, 빛을 피하여 냉장(2~8° C) 보관
제조일로부터 60개월

○ 제조원

수입(수입자), 제일약품(주), 대한민국, 서울특별시 서초구 사평대로 343

자사제조, Shionogi Pharma Co., Ltd. Kanegasaki Plant, 일본, 7 Moriyama Nishine Kanegasaki-c Isawa-gun, Iwate 029-4503, Japan

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명: 세피데로콜토실산염수화물(DMF 등록번호 수216-26-ND)

○제조소 명칭 및 소재지:

- 제조소 명칭: Shionogi Pharma Co.,Ltd. Kanegasaki Plant

- 소재지: 7 Moriyama Nishine Kanegasaki-cholsawa-gun, Iwate 029-4503, Japan

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사(6년) 대상

○ **(위해성 관리계획)** 의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」제7조의2, [별표 6의2] <붙임 2 참조>

○ **(시판 후 임상시험)** 해당 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2023.04.03.				
보완요청 일자	2023.06.26.	2023.06.16	2023.06.21.	2023.06.10.	2023.06.26.
보완접수 일자	2023.12.26.	2023.12.28.	2023.12.27.	2024.11.15	2023.12.26.
최종처리 일자		2024.08.07.	2024.12.12.		

[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·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

I. 신약 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

~~마. 발암성시험자료~~

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

~~2) 의존성~~

3) 항원성 및 면역독성

~~4) 작용기전독성~~

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

~~2) 흡수~~

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

~~1) 생물약제학 시험보고서~~

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

~~다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료~~

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 새로운 기전의 세팔로스포린 계열의 신약 성분으로 세피데로콜을 주성분으로 하는 주사제로서 카베페넴 내성 그람음성균 감염증(복잡성 요로감염 및 원내감염폐렴(호흡기치료 환자 포함), 균혈증 포함) 치료를 위한 신약으로 품목허가 신청하였음.
- 유효성과 관련하여,

- 신청 질환 중 cUTI에 대하여 신우신염을 포함한 복합성 요로감염 환자에서 이미페넴/실라스타틴 대비 세피데롤콜의 비열등성, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군 임상시험을 수행하였으며, 1차 유효성(임상적 평가결과와 미생물학적 제균율의 복합 평가변수) 평가 결과 사전 정의된 가설 입증하여 유효성을 입증하였음. 추가적으로 여러 감염증에 대한 임상시험(CREDIBLE-CR)에서도 cUTI에 대한 미생물학적 제균율(1차 유효성) 및 임상적 치료율을 평가하였으며, BAT 치료 대비 개선됨이 확인됨.
- 신청 질환 중 원내감염 폐렴(HAP/VAP/HCAP)에 대하여 원내 감염 폐렴 환자에서 메로페넴 대비 세피데로콜의 비열등성, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조 임상시험 1편(APEKS-NP, R2132) 수행하였고, 1차 유효성 평가 결과 사전 정의된 가설을 입증하여 유효성을 입증하였음. 추가적으로 여러 감염증에 대한 임상시험(CREDIBLE-CR)에서도 원내감염폐렴에 대한 임상적 치료율(1차 유효성) 및 미생물학적 제균율을 평가하였으며, BAT 치료 대비 유사한 효과를 확인하였음. 다만, 세피데로콜군에서 사망률이 BAT군 대비 더 많이 발생한 결과는 감염원인균(A. baumanii)의 불균형의 사유인 것으로 추정하였으며, 사망률에 영향을 미치는 다른 요인은 규명되지 않았음.
- 안전성과 관련하여,

- 3편의 임상시험 통합분석 결과 TEAE, SAE, AE에 따른 약물 중단 등은 각 임상시험에서 시험군과 대조군이 유사하였음. 세피데로콜은 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 기존의 세팔로스포린에서 예상되는 것과 대체로 일치하였음. Clostridioides difficile 관련 설사, 과민반응, 발작과 간질, 간 관련 약물이상반응(간기능검사이상과 응고검사이상 포함) 및 골수억제와 같은 세팔로스포린의 잘 알려진 약물이상반응은 다른 항생제와 비교할 때, 유사하였음. 전체 환자 모집단에서 일반적으로 발생하는 AE의 양상에는 베이스라인 시점에서 보인 임상 상태의 중증도가 반영되었을 것으로 사료됨. 전체 환자 모집단에서 가장 일반적인 AE는 설사였음.
- 사망과 관련하여, 전체적으로 카베페넴 내성 그람음성균 감염 환자 대상 임상시험에서 세피데로콜군에서 사망률이 더 높게 나타났는데, 이는 배경요인인 감염 원인균 때문인 것으로 추정되며, 사망사례는 대부분 시험치료와 관련이 없는 것으로 평가되었음.
- AESI는 항생제 관련 이상사례로 C. difficile 관련 이상사례와 설사, 베타락탐계 항생제와 관련될 것으로 예상되는 발진 및 과민반응, 발작 및 뇌전증과 간기능 관련 이상사례에 대하여 검토되었고, 철 대사와 관련된 세피데로콜 특성과 연관된 갑상선 기능검사 수치이상과 철운반/대사(헵시딘) 평가가 이루어짐. 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았으며, 용법용량 및 사용상의 주의사항에 관련 모니터링 지침을 포함하여 관리가 가능하게 하였음.

- 가교자료는 다국가 임상시험(CREDIBLE-CR)에서 한국인과 비한국인, 아시아인, 전체 집단의 안전성 및 유효성을 분석하였음. 한국인과 비한국인과의 약동학/약력학 자료에서 인종간 차이 없었으며, 한국인 임상분리균주에서 신청품목의 유효균종에 대하여 감수성 확인하였음. 전반적으로 전체집단에 비하여 한국인에서 유효성과 안전성은 다른 비교집단과 비교할 때 유사하였고, 해당 시험에서의 시험군과 대조군에서의 안전성 및 유효성 경향은 다른 임상시험 결과와 유사하였음. 안전성 관련하여, 한국인 특이적으로 나타나는 투여약물 관련 AE나 발생률의 차이는 관찰되지 않았음.
- 세피데로콜은 체내에서 거의 대사되지 않은 미변화체로 대부분 소변으로 배설됨. 따라서 간 대사효소와 관련된 DDI는 임상적으로 영향이 없을 것으로 예상됨. 다른 수송체 기질약물과 병용 투여시에는 DDI 영향 없었음.
- 세피데로콜의 약동학은 인종간 유사하였고, 약물 분포는 체중에, 배설은 신장기능에 영향을 받았음. 신기능에 따른 약동학과 관련하여 세피데로콜의 배설은 중등도, 중증 및 ESRD 신손상 환자에서 증가함. ESRD 환자에서 투

석 후 혈장 세피데로콜의 62.3%가 제거되었음. 신기능에 따른 용량조절이 필요함.

- 비임상시험자료는 동 규정에 따른 자료요건 및 시험방법에 적합한 자료가 제출되었음.

- 독성시험자료와 관련하여, 약물 투여기간이 7~14일이며, 최대 21일까지이므로 3개월 반복투여 독성시험자료가 제출되었음. 유전독성은 음성이었고, 발암성시험은 투여기간이 6개월 미만으로 실시하지 않았음. 생식발생 독성은 관찰되지 않았고, 유즙으로 분비가 관찰되었음.
- 효력시험 관련하여 1차 약력학 자료로서 다양한 동물 감염 모델에서 작용기전, 내성 균주, 항균 스펙트럼 및 치료효과를 평가하였음. 세피데로콜은 그람음성균에 대하여 선택적인 활성을 나타내었고, 그람양성균에는 활성이 거의 없었음. 임상노출(2g, Q8h) PK프로파일을 고려한 동물 감염모델에서 fT>MIC는 생체내 유효성과 최적의 상관성을 지닌 PK/PD 매개변수였으며, 생균수의 1-log 10 CFU 감소에 대해 요구되는 fT>MIC는 75%였음.
- 안전성 약리시험에서 중추신경계 저해효과가 관찰되었고, 원숭이에서 QT연장이 관찰되었으나, TQT 임상시험 결과를 종합하여 평가한 결과 임상적 영향은 없었음.
- ADME 측면에서 노출은 용량에 비례하여 증가하는 경향을 확인하였고, 혈장내 단백결합은 사람에서 약 50%로 예상됨. 대사는 최소한이었고, 대부분이 미변화체 형태로 소변배설됨. 시험관내 시험에서 수송체 관련 약물상호작용 관찰되었으나, 1상 임상시험에서 임상적 영향이 없었음.

- 일본의 허가당시 자료제출자료 증명을 제출하였음.
- 시판 후 사용경험에 대한 자료(PBRER, 2nd)가 제출되었고, 임상시험 정보, 최신 안전성 정보 등을 반영한 사용상의 주의사항이 제출됨

[약어 및 정의]

%fT>MIC percentage of the time above the MIC of free cefiderocol concentrations in plasma (혈장 내 유리 세피데로콜 농도의 MIC 초과 시간의 백분율)
BAT best available therapy (최적 치료요법)
BSI bloodstream infection (혈류 감염)
CarbNS carbapenem-non-susceptible (카바페넴 비감수성)
CRE carbapenem-resistant Enterobacterales (카바페넴 내성 장내세균속균종(Enterobacterales))
CR-ME carbapenem-resistant microbiologically evaluable (카바페넴 내성의 미생물학적으로 평가 가능한)
CR Micro-ITT carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat (카바페넴 내성의 미생물학적 치료의향)
CRRT continuous renal replacement therapy (지속적 신대체요법)
cUTI complicated urinary tract infection (복잡성 요로감염)
EA Early Assessment (visit) (조기 평가 (방문))
ELF epithelial lining fluid (상피표면액)
EOT End of Treatment (visit)) (치료종료 (방문))
ESBL extended-spectrum β-lactamase (광범위 베타-락타마제)
ESRD end-stage renal disease (말기 신질환)
EUCAST European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (유럽 항생제감수성검사위원회)
fT>MIC time above the MIC of free cefiderocol concentrations (유리 세피데로콜 농도의 MIC 초과 시간)
fu unbound fraction (비결합분율)
FU Follow-up (visit) (추적관찰 (방문))
HAP hospital-acquired pneumonia (원내감염폐렴)
HCAP healthcare-associated pneumonia (의료시설폐렴)
HD Haemodialysis (혈액투석)
ID-CAMHB iron-depleted cation-adjusted Mueller Hinton broth (철 고갈 양이온으로 조절된 뮬러-힌톤 배지)

IPM/CS imipenem/cilastatin (이미페넴/실라스타틴)
TOC Test of Cure (visit)) (치료율 평가 (방문))
VAP ventilator-associated pneumonia (인공호흡기 관련 폐렴)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 페트로자주1그램(세피데로콜), 코드명 S-649266
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 612 주로 그람음성균에 작용하는 것
  ATC code J01D, 세팔로스포린계(Cephem) 항생제
- 약리기전: 세포벽 합성을 억제함으로써 그람음성균에 대한 항균활성을 보이는 주사가능한 철포획체(siderophore) 세팔로스포린 항생제
- 대상환자 연령: 성인(18세 이상)

1.2. 기원 및 개발경위

- 세피데로콜 (Cefiderocol, S-649266)은 시오노기제약 주식회사가 최초 개발한 세팔로스포린계(Cephem) 구조의 3 위측 사슬에 카테콜 (Catechol)기가 있는 신규 주사용 사이드로포어 세팔로스포린 (Siderophore Cephalosporin)계 항생물질로, 그람음성균의 세포벽 합성을 저해함으로써 항균활성을 보인다. 이 활성은 고유한 구조적 특징에 유래하여, 3 위측 사슬의 카테콜기가 철과 결합체 (Complex)를 형성해 균체 내부로 침투하며, 또한, 세린 (Serin)형 및 메탈로 (metallo)형을 포함하는 각종 베타-락타마제 (β-lactamase)에 대해 안정하므로, 기존의 세팔로스포린계 항생물질에 비교하여 그람음성균에 대해 강한 항균활성을 발휘하는 것으로 보인다.
- 국내외 허가현황
  - 미국 허가: 2020.04.23.
  - 유럽 허가: 2019.11.14.
  - 일본 허가: 2023.11.30.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 항생제에 대한 내성(항생제 내성, 이하 AMR)은 세계적인 위협이고, 세계적으로 매년 700,000명이 약제내성균으로 인해 사망한 것으로 보고되었다. 유럽에서 33,110명, 미국에서 23,000명이 매년 약제내성균으로 인해 생명을 잃었으며 AMR에 대한 치료가 되지 않는다면 2050년에는 세계적으로 치사율이 암 치사율 예상치(820만 명)를 초과할 것으로 예상된다(연간 1000만 명). 따라서 주요 국가의 정부와 보건당국은 세계적 및 지역적/국가적 수준에서 AMR을 최우선 순위의 사회적 이슈로 제기하였다. 미생물이 AMR을 획득하고 약제내성균이 증가하면, 이는 효과적인 세균 감염에 대한 치료 옵션의 감소로 이어지고, 그 결과 치료될 것으로 예상할 수 있는 감염 조차도 불량한 결과 및 사망의 위험이 증가하게 될 것이다. 주요 그람음성 약제내성균에는 다제내성 Pseudomonas aeruginosa (MDRP), 다제내성 Acinetobacter baumannii (MDRAB), 카바페넴 항생제를 분해하는 카바페넴분해효소를 생성하는 Klebsiella pneumoniae 카바페넴분해효소 (KPC) 생성 K. pneumoniae 및 옥사실리나제(OXA) 생성 A. baumannii 가 포함된다. 최근에, 대부분의 기존 항균제에 내성을 보이는 새로운 약제내성균인, 카바페넴분해효소의 하나인 뉴델리 메탈로-베타-락타마제-1 (NDM-1)을 생성하는 세균이 나타났으며 이는 업계에서 큰 이슈가 되었다. 이 상황 때문에, 세계보건기구(WHO)는 2011 년에 약제내성균에 관한 경고를 발령하였고, 미국 질병통제센터(CDC)는 2013년 3월에 급부상 중에 있는 카바페넴 내성장내세균속균종(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)에 대한 보고서 “2013년 미국에서의 항생제 내성 위협”을 발표하였다. WHO 는 2015년에 항생제 내성 글로벌 행동 계획(Global Action Plan on Antimicrobial Resistance)을 채택하였다. WHO 는 2017년

에 새로운 항생제 연구 및 개발을 위한 항생제 내성 “긴급 우선순위 병원균” 목록을 발표했는데, 여기에서 카바페넴 내성 A. baumannii 와 P. aeruginosa 및 CRE 가 가장 긴급한 “중요한” 우선순위로 분류되었다. 따라서, P. aeruginosa 과 A. baumannii 및 장내세균속균종을 포함하여 포도당 비발효균과 같은 약제내성 그람음성균에 의한 세균 감염을 치료하기 위한 새로운 항균제에 대한 높은 미충족 의학적 요구가 존재한다. 특히 카바페넴 내성을 획득한 그람음성균이 지난 10년 사이에 급속하게 확산되었지만 이 분야에서 새로운 효과적인 항균제가 개발되지 않은 점을 고려해 볼 때, 이는 세계적으로 긴급히 해결해야 할 이슈가 되었다.

- 그람음성균의 AMR 은 수많은 여러 다른 기전을 통해 부여될 수 있으며, 가장 흔한 기전은 효소이자 베타-락탐 항생 분자를 불활성화하거나 파괴할 수 있는 베타-락타마제의 생성이다. 4 개 등급의 베타-락타마제, A, B, C 및 D 가 있다. A, B 및 D 등급에 속하는 카바페넴분해효소는 보고되어 있다. 임상적으로 분리된 대부분의 그람음성균에 대하여, 카바페넴분해효소 유전자는 전달 플라스미드에 의해 매개되어 카바페넴 항생제에 대한 내성을 획득한다. 한편, Stenotrophomonas maltophilia 를 포함한 일부 그람음성균은 내생적 카바페넴분해효소를 운반하므로 본래부터 카바페넴 항생제에 대해 내성이 있다. 가장 흔한 플라스미드 전달 가능 카바페넴분해효소에는 장내세균속균종에서 KPC 및 OXA-48 효소의 세린 베타-락타마제, A. baumannii 에서 플라스미드 부호화 OXA-23, OXA-24/40 및 OXA-58 효소, 장내세균속균종, A. baumannii 및 P. aeruginosa 에 베로나 인테그론 메탈로-베타-락타마제(VIM), NDM 및 이미페넴분해효소(IMP) 같은 메탈로-베타-락타마제가 포함된다. 카바페넴분해효소는 현재 많은 및 증가하는 수의 병원내 감염의 원인이고, 거의 모든 베타-락탐 항생제가 내성을 갖게 한다. 베타-락탐 내성에 대한 공중보건 감시 보고서의 대부분이 베타-락타마제에 초점을 맞추고 있지만, 그람음성균에 대한 AMR 의 3가지 주요 기전이 있고 베타-락타마제보다 다른 두 내성기전(포린 채널(항생제와 중요한 세균 영양의 입구 채널) 돌연변이 및 유출 펌프(세균세포에서 항생제 제거를 위한 활성 배설 기전의 출구 채널) 과발현)이 중요한 것으로 알려져 있다. 이러한 내성기전은 광범위한 약제내성 P. aeruginosa 사이에서 만연한 것으로 알려져 있다. 드물지 않게, 여러 베타-락탐 내성기전이 동일 세균주에 존재하고, 포린 채널 돌연변이와 Class C 베타-락타마제 과발현은 카바페넴 내성을 입증하는 것으로 알려져 있다. 더욱이, 카베페넴 내성이 입증된 세균에서 다른 등급의 항생제(예, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone), 폴리믹신(polymyxin) 및 아미노클리코사이드(aminoglycoside))에 대한 교차 내성이 빈번하게 관찰되지만 포린 채널 돌연변이와 유출 펌프 과발현이 그 교차 내성에 기여하는 요인인 것으로 알려져 있다.
- 세프톨로잔/타조박탐, 세프타지딤/아비박탐 등을 포함한 세팔로스포린/베타-락타마제 억제제 복합제가 허가되어 있으며, 티게사이클린 또는 콜리스틴이 카바페넴을 포함하여 2-3 종류의 항균제에 대해 내성이 있는 경우에 경험적으로 사용되어 왔으나 이러한 모든 약물에 대하여 카바페넴 내성 그람음성균 감염에 대해 예상되는 불충분한 유효성, 안전성 문제 또는 내성 문제와 같은 많은 문제들이 있으므로 더 우수한 유효성과 안전성을 지닌 새로운 치료 약제가 필요했다.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 신장애 관련
- A. baumanii 감염으로 인한 원내감염 폐렴의 경우 사망률 증가

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

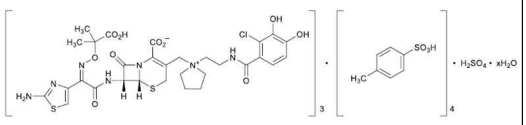
다음의 사항을 간략히 기술한다.

- 국내 임상시험을 실시한 품목의 경우 승인된 임상시험개발계획에 관한 사항, 임상시험을 목록화하여 제시
- 사전검토를 받은 경우 사전검토요청사항과 이들 결과에 관한 사항

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
세피데로콜토실산염황산염수화물	cefiderocol sulfate tosylate	$3C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4C_7H_8O_3S \cdot H_2SO_4 \cdot xH_2O$ $3C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2 \cdot 4C_7H_8O_3S \cdot H_2SO_4$ (Anhydrous) (MW : 3043.50) $C_{30}H_{34}ClN_7O_{10}S_2$ (Free base) (MW : 752.21)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 세피데로콜토실산염황산염수화물 (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)

- 정제백당(JP), 염화나트륨(JP), 수산화나트륨(JP)

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

- 세피데로콜토실산염황산염수화물

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-20±5℃, 차광	PE bag + steinless	기준 내 적합
가속시험	5±3℃, 차광		기준 내 적합

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	5℃, 차광	Type I glass vial + Chlorobutyl rubber stopper	기준 내 적합
가속시험	25℃/60%RH, 차광		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 밀봉용기, 빛을 피하여 냉장(2~8℃) 보관, 제조일로부터 60개월

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
단회투여 독성시험	랫드 S/D	IV	단회	2000 mg/kg, QD 1000 mg/kg, BID	×
반복투여 독성시험 DRF	랫드 S/D	IV	2주	0, 200, 600, 2000	×
	랫드 S/D	IV	2주	0, 1500 q.d., 2000 (1000 b.i.d.), 3000 (1500 b.i.d.)	×
	원숭이	IV	2주	0, 100, 300, 1000	×
반복투여 독성시험	랫드 S/D	IV	2주	0, 250, 500, 1000	○
	랫드 S/D	IV	1개월	0, 300, 1000, 1500	○
	랫드 S/D	IV	3개월	0, 300, 1000, 1500	○
	랫드 S/D	IV	3개월	0, 500, 750	○
	원숭이 CM	IV	2주	0, 100, 300, 1000	○
	원숭이 CM	IV	1개월	0, 100, 300, 600, 1000	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
		원숭이 CM	IV	3개월	0, 100, 300, 1000	○
유전독성 시험	복귀돌연변이	박테리아/ *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*	*in vitro*	-	0, 0.153, 0.305, 0.610, 1.22, 2.44, 4.88, 9.77, 19.5 μg/plate	○
	염색체 이상	인간 림프아구성 세포	*in vitro*		−S9 또는 S9, 4시간 치료: 0, 1800, 3000, 5000 μg/mL, −S9, 24시간 치료: 0, 84.0, 140, 233, 389 μg/mL	○
		마우스 림프종 세포	*in vitro*		−S9, 3시간 치료: 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/mL, +S9, 3시간 치료: 0, 78.1, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 μg/mL, −S9, 24시간 치료: 0, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 μg/mL	○
		중국햄스터 폐세포	*in vitro*		0, 63, 125, 250, 500 μg/mL	○
	소핵	랫드 S/D	IV	2일	0, 500, 1000, 2000	○
		랫드 S/D	IV	2일	0, 500, 1000, 1500	○
DRF 생식·발생 독성시험	수태중	랫드 S/D	IV	G6-G17	0, 500, 1000	×
	수태중	마우스 CD-1	SC	G6-G15	0, 500, 1000, 2000 (0, 250, 500, 1000 b.i.d.)	×
	발육기	랫드 S/D	SC	PND7- PND13	0, 200, 600, 2000	×
			IV	PND28- PND34	0, 100, 300, 600	
생식·발생 독성시험	Seg I	랫드 S/D	IV	M: 부검까지 4주 사전 교배 F: G7까지 2주 사전 교배	0, 100, 300, 1000	○

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
	Seg Ⅱ	랫드 S/D	IV	G6-G17	0, 100, 300, 1000	○
		토끼 NZW	IV	G7-G19	0, 10, 50, 100, 300, 1000	×
		마우스 CD-1	SC	G6-G15	0, 500, 1000, 2000 (0, 250, 500, 1000 b.i.d.)	○
	Seg Ⅲ	랫드 S/D	IV	G6-L20	0, 100, 300, 1000	○
	발육기	랫드 S/D	SC	PND7- PND27	0, 100, 300, 1000	○
			IV	PND28- PND48	0, 100, 300, 600	
면역독성 시험	항원성	기니픽	면역화: 피하 ASA 검사에서의 공격접종: 정맥내 PCA 검사에서의 유발주사: 정맥내	3주간 일주일에 5회 (FA 없음); 31일 후 공격접종, 3주간 일주일에 2회 (FA 있음); 31일 후 공격접종	면역화: 10mg/animal (FA 없음), 1mg/animal (FA 있음) ASA 검사에서의 공격접종: 4 또는 10mg/animal PCA 검사에서의 유발주사: 1 또는 10mg/animal	○
	기타면역독성	-				
발암성 시험		-			해당없음 (투여기간 7~14일)	
의존성 시험		-			해당없음	
국소독성시험					해당없음	
광독성		랫트/롱에반스	IV	3일	0, 600, 1000	○
시험관내 용혈		랫트 혈액, 원숭이 혈액	*in vitro*	-	0, 15, 25, 50mg/mL	×
		토끼 혈액	*in vitro*	-	0, 6, 30, 50mg/mL	×
		인간 혈액	*in vitro*	-	0, 10, 20, 40, 50mg/mL	×

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1) (신약만 해당)

- 2000 mg/kg(투여량: 20 mL/kg, 투여지속시간: 30 minutes/rat) QD 정맥내 투여한 후 사망 및 경련은 투여 완료 후 약 1 시간 내에 관찰됨.
- 1000 mg/kg BID (총용량 2000mg/kg) 투여 후 급성독성이 나타나지 않았음. AUCtotal은 2000mg/kg QD 투여군과 유사하였고, 주입종료시점의 혈중농도 C0는 약 절반이었으므로 사망을 포함한 급성 증상은 높은 혈장 약물

농도에 의해 발생했음.

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- 랫트에서 2주(250, 500, 1000mg/kg) 및 1개월(300, 1000, 1500mg/kg) 반복투여 독성시험에서 시험기간 동안 사망, 빈사 또는 경련 사례는 없었으나, 3개월(300, 1000, 1500mg/kg) 반복투여 시, 1000mg/kg 이상 투여군에서 2~91일 사이에 산발적으로 관찰됨

- 경련에 대한 NOEL을 결정하기 위해 실시된 3개월 반복투여 독성시험(추가 용량, 500 및 750mg/kg)에서 관찰된 경련은 없었으며, 임상상태 악화로 인한 사망이나 빈사는 발생하지 않았음. 랫트 대상 뇌전도검사 및 행동시험 결과를 고려하면 경련에 의한 NOEL은 750mg/kg으로 간주됨.

- 원숭이에서 2주(100, 300, 1000mg/kg), 1개월(100, 300, 600, 1000mg/kg) 및 3개월(100, 300, 1000mg/kg) 반복투여 독성시험에서 사망 또는 빈사는 없었고, 구토, QT간격 및 QTc 연장 및 낮은 적혈구 수치(적혈구수, 적혈구용적률 및 헤모글로빈 농도)가 관찰됨. 2주 및 3개월 시험에서 국소자극 관련 변화(괴사, 혈관내막비후와 연관된 혈전 또는 만성 염증)이 투여부위에서 관찰됨. 관찰된 독성 중 구토, QT 간격 및 QTc 연장, 국소자극변화는 투여기간 연장시 악화되거나 빈도가 증가하지 않았으나, 적혈구 세포 감소 크기 및 관련 평가항목들은 투여기간 증가시 같이 증가(1개월 까지)

- (적혈구 관련) 원숭이 반복투여시험에서 300mg/kg 투여군에서 적혈구수, 적혈구 용적률 및 헤모글로빈 농도가 낮게 관찰됨. 랫트에서도 1개월 및 3개월 반복투여 시험에서 관찰되었으며, 조혈반응과 연관성이 있었으나, 출혈을 시사하는 결과는 없었음. 추가적인 랫트 및 원숭이 혈액을 이용한 in vitro 용혈시험에서 용혈은 관찰되지 않았음. 혈중 약물농도는 고용량에서 C0(약 3 mg/mL)보다 상당히 높았으나, 100mg/kg(적혈구 변화가 없는 투여용량)에서 혈장 내 세피데로콜의 C0(291~313μg/mL) 및 AUC(470~535μg·hr/mL)는 사람의 임상투여 용량(2g, TID) 대비 각각 3배 및 약 0.3~0.4배였음. 임상시험에서는 치료와 연관된 빈혈 평가항목 변화가 관찰되지 않았음.

- (구토) 원숭이 3개월 반복독성시험에서 1~18일 사이에 관찰되었으며, 기전이 분명하지 않고, 위장관 독성 결과는 관찰되지 않았음. 300mg/kg 투여종료 시점에서 C0가 770~876 μg/mL로 사람에서 Cmax의 8~9배였으며, 임상시험에서 약물이상반응으로 구토는 관찰되지 않았음.

- (착색뇨) 모든 치료군에서 관찰되었으며, 소변으로 배설된 시험약의 철 복합물질 형성과 관련이 있는 것으로 사료됨. 소변의 잠재혈액 결과 위양성의 결과를 나타낼 수 있으며, 사람에서 90% 이상이 미변화체로 소변 배설되므로 요시험지 검사에서 뇨단백, 케톤체 또는 잠재혈액의 위양성 반응을 초래할 수 있음.

- 노출 비교

- 사람에서 1회 2g, TID 투여 시, Cmax 101μg/mL, AUC 1494μg·hr/mL

- 랫트 3개월 및 추가 3개월, NOAEL 750 mg/kg/day 투여 시 Cmax는 인체노출의 약 15배, AUC는 약 0.6배

- 원숭이 3개월, NOAEL 100mg/kg/day 투여시 Cmax는 인체노출의 약 3배, AUC는 약 0.3배

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

- 박테리아 복귀돌연변이 분석, HPRT 유전자 변이 분석, 랫트 골수 세포를 이용한 생체내 소핵검사 및 랫트 소핵시험 결과는 음성이었음. 배양된 인간 림프구-유래 TK6 세포에 대한 염색체이상 검사 결과, 233 및 389μg/mL에서 양성(대사활성화[S9 믹스] 없이 24시간 연속 치료), 마우스 림프종 Tk 유전자 변이 분석(MLA) 결과, S9 믹스가 있는 조건에서 단기 치료 시 5000μg/mL에서 양성임.

- 생체내 랫트 소핵검사 및 satellite 분석 결과, 각각의 최고용량인 2000 및 1500mg/kg/day까지 음성이었음. 1500 및 2000mg/kg/day 투여완료 시 혈장 농도 C0는 각각 3620 및 2740μg/mL였고, 사람에서 임상 노출과 비교시 Cmax인 101μg/mL의 36배 및 27배였음. 사람에서보다 더 높은 노출 수준에서 수행한 생체내 시험에서 음성 결과가 나왔으므로 염색체이상에 관한 우려는 없는 것으로 간주되었으며, MLA의 결과를 바탕으로 우려 대상인 점돌연변이의 가능성을 조사하기 위해 수행된 HPRT 유전자 변이 분석 결과는 음성이으므로 유전독성 우려는 없는 것으로 판단함.

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

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험 (신약만 해당)

- 착상전 및 초기배 발생 후 시험에서 독성 관찰되지 않았음. NOAEL 1000mg/kg

4.2.4.2. 배・태자발생시험 (신약만 해당)

- 배태자 발생시험에서는 어미에서 체중 및 사료섭취량 감소가 관찰되어 300mg/kg를 NOAEL로, 모체 생식기능 및 배태자 발생에 대한 NOAEL은 1000mg/kg

- 토끼에서는 모체에서 과도한 독성을 나타냈기 때문에 독성 평가 불가능하였음
- 마우스에서는 정맥내 반복투여가 어려워 피하투여되었으며, 배태자 발생시험에서 1000mg/kg 이상 투여량에서 주사부위 국소자극 외 모체독성이 관찰되지 않았음. NOAEL 모체에서 500mg/kg, 생식기능 및 배태자발생에 대해서 2000mg/kg.

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험 (신약만 해당)

- 출생전후 발달시험에서 어미의 일반독성에 대한 NOAEL은 300mg/kg, 모체의 생식기능 및 F1의 발달에 미치는 영향에 대한 NOAEL은 1000mg/kg

4.2.4.4. 발육기동물시험 및 기타 (신약만 해당)

- 발육기 랫트 3주 반복투여 독성시험에서 신경행동 기능을 포함한 성장 또는 발달에 미치는 영향은 관찰되지 않았음. NOAEL PND7~27(SC) 1000mg/kg, PND28~48 (IV) 600mg/kg

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

- 해당없음(투여기간은 7~14일)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

- (국소내성) 반복투여시험에서 관찰된 국소내성이 평가됨
- (항원성) 면역화된 기니픽에서 FA로 면역반응이 향상된 후에는 경도의 아나필락시스 반응과 항체 생성이 관찰되었으나, 세피데로콜 단독으로 면역화되었을 때, 항체생성이 검출되거나 아나필락시스 반응이 관찰되지 않았음. 항원 가능성은 낮은 것으로 간주됨.
- (광독성) 착색 랫트 대상 정맥내 투여 후 광독성 시험에서 관찰되지 않았음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성시험자료와 관련하여, 약물 투여기간이 7~14일이며, 최대 21일까지이므로 3개월 반복투여 독성시험자료 제출은 인정 가능함. 반복투여독성시험에서 주요 독성 프로파일은 랫트에서 경련, 원숭이에서 구토, QT 간격 연장 및 낮은 적혈구 수치가 관찰됨. 유전독성은 음성이었고, 발암성시험은 투여기간이 6개월 미만으로 실시하지 않았으며 인정 가능함(투여기간을 용법용량에 명시함). 생식발생 독성은 관찰되지 않았고, 유즙으로 분비가 관찰되었음. 중추신경계에 대한 영향으로 3개월 반복투여 시 랫트에서 경련 및 사망이 보고되었으며, 추가시험에서 정해진 NOAEL 값(750mg/kg/day) 투여 시 사람 노출 대비 15~16배였음. 임상시험에서는 발작 관련 이상사례 1

건이 보고되었음.

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

5.2. 효력시험

1) 1차 약력학: 다양한 동물 감염 모델에서 작용기전, 내성균주, 항균 스펙트럼 및 치료 효과 평가

- 호기성 그람음성균 및 그람양성균의 표준균주와 임상 분리균주에 대한 세피데로콜의 시험관내 항균활성은 여러 시험에서 측정하였다.
  - 세피데로콜 MIC값은 Citrobacter freundii, Enterobacter spp., E. coli, Klebsiella spp., Morganella morganii, Proteus spp., Providencia spp., Salmonella spp., S. marcescens, Yersinia spp. 및 Shigella flexneri 같은 장내세균속균종 뿐만 아니라 Vibrio spp.를 포함한 광범위한 호기성 그람음성 균주에 대해 2μg/mL였다.
  - 세피데로콜은 Acinetobacter spp., Pseudomonas spp., Burkholderia spp., S. maltophilia 및 Elizabethkingia meningoseptica 같은 비-발효균종 뿐만 아니라, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis 및 B. parapertussis 같은 기도감염의 원인 병원균에 대해 높은 항균활성을 보여주었다 . 반면 , C. jejuni ATCC 33560 과 794009 및 N gonorrhoeae 868339 에 대한 세피데로콜의 MIC 값은 시험 그람음성균에서 비교적 높게 나타났다 MIC: > 4 μg/mL).
  - 그람양성균과 혐기성 세균에 대해서는 항균 활성이 없었으며, 장내세균속균종 뿐만 아니라 비-발효균(A. baumannii, P. aeruginosa 및 S. maltophilia 등)을 포함한 다수의 호기성 그람음성균에 특이적인 항균 스펙트럼을 지니고 있었다.
- 유럽과 북미에서 수집된 그람음성균의 임상 분리균주를 사용한 4건의 연속 감시 시험 SIDERO-WT-2014, SIDERO-WT-2015, SIDERO-WT-2016, SIDERO-WT-2018)과 북미, 유럽, 아프리카, 아시아, 중남미, 중동 및 태평양 지역에서 수집한 1830개의 Proteeae 임상 분리균주를 사용한 1건의 다국적 감시 시험을 포함한 5건의 감시 시험에서 수집된 균주에 대한 활성 평가, 2014년, 2016년 및 2018년에 일본 의료 기관에서 임상적으로 분리되어 수집된 3303개의 그람음성 균주에 대한 항균활성 평가, 다국적 감시 시험에서 분리된 다양한 카바페넴분해효소[기아나 광범위 베타락타마제(GES)-, KPC-, IMP-, NDM-, VIM-, OXA-23-, OXA-24/40-, OXA-48- 및 OXA-58-형) 카바페넴분해효소]에 대한 활성 평가, 유럽과 미국에 소재한 8곳의 외부 실험실에서 수집된 비-발효균 장내세균속균종과 카바페넴 내성 균주(P. aeruginosa 및 A. baumannii)에 대한 활성 평가, 다국적 감시 시험 SIDERO-WT-2014에서 분석한 9205개의 분리균주에 대한 활성평가 및 유전자 변형 P. aeruginosa를 사용한 시험에서의 활성 평가 결과, 효력이 확인되었다. CR 균주를 포함한 여러 균주를 사용한 비임상 내성 획득 시험에서 내성 획득 빈도의 범위는 10^{7}~10^{8}였으며, 대조약 CAZ의 빈도 범위보다 낮았다.
- 세피데로콜은 다양한 쥣과 감염 모델에서 평가하였으며, 건강한 성인에게 권장용량 2g의 세피데로콜을 q8h 3시간 동안 주입 하는 인간 노출을 모방하는 PK 프로파일이 적용된 호중구감소성 쥣과 허벅지 감염 모델 과 면역적격성 랫트 폐 감염 모델 모두에서 CR 균주를 포함한 다양한 그람음성균(장내세균속균종, P. aeruginosa, A. baumannii 및 S. maltophilia)에 대한 치료 유효성을 확인하였다. 호중구감소성 쥣과 허벅지 감염 모델에서 세균 정체, 또는 MICs가 4μg/mL인 생균수의 1-log 10 CFU 감소 가 장내세균속균종의 77%, P. aeruginosa의 85%, 그리고 A. baumannii의 88% 에서 각각 확인되었고, P. aeruginosa에 의해 유발되는 호중구감소성 쥣과 허벅지 감염 모델을 사용한 투여간격 분할 시험에서 $fT_{>MIC}$는 생체내 유효성과 최적의 상관성을 지닌 PK/PD 매개변수로 확인되었다. 다양한 세균(E. coli , K. pneumoniae , P. aeruginosa , A. baumannii 및 S. maltophilia)에 대해 호중구감소성 쥣과 허벅지 감염 모델과 폐 감염 모델을 사용한 PK/PD 분석에서 감염부위에 상관없이 치료 유효성을 위해 유사한 $\%fT_{>MIC}$가 필요하였으며, 생균수의 1-log 10 CFU 감소에 대해 요구되

는 $\%fT_{>MIC}$는 75%였다. 면역이 정상인 랫트 폐 감염모델에서 1시간 또는 3시간 주입 시 사람 노출 프로파일에 대한 치료 유효성 예측한 결과, $\%fT_{>MIC}$ 예측값으로부터 3시간 주입시간 연장 시 더 효과적이었다.

2) 2차 약력학: 다양한 수용체, 이온 채널 및 운반체에 대한 저해 효과 조사 결과, 비표적효과 거의 없음.

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용 경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	변경된 기능적 관찰 배터리(FOB) 시험	랫트(SD) 6 M	i.v., 30 min/animal	250, 500, 1000 mg/kg	중추신경계 저해효과 관찰됨. 0.5시간 이후 소실됨. 1000 mg/kg: 엎드린 자세, 운동 활동 및 직장 온도 감소 500mg/kg 투여 시 사람 노출의 9.4배	○
호흡기계	WBP 방법	랫트 8 M	i.v., 30 min/animal	250, 500, 1000 mg/kg	없음	○
순환기계	in vivo (Telemetry)	원숭이(CM) 4 M	i.v., 60 min/animal	100, 300, 1000 mg/kg	1000 mg/kg: 혈압 상승, 체온 감소, QT/QTc 연장 용량 (mg/kg) 100 300 1000 C_0 (μg/mL) 316 907 2760 AUC_{last} 700 1980 6860	○
	활동전위 지속시간 시험	기니피그 유두근	in vitro	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	없음	○
	HERG assay	hERG 채널 발현 HEK-293 cell	in vitro	0.15, 0.5, 1.5 mg/mL	$IC_{50} \geq 1.5$mg/mL	○
추가시험						
뇌실내 주사 후 경련에 대한 행동시험		마우스(ICR) 10 M	i.c.v.	5, 10, 25, 50, 100 μg/mouse	CD_{50}=23.44 μg/mouse	
경련에 대한 뇌전도 및 행동 시험		랫트(SD) 6~8 M	i.v., 30 min/animal	500, 750 mg/kg	없음	

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2) (신약만 해당)

- 랫트(수컷) 및 원숭이(암수), 어린 랫트 및 마우스에서 약동학 평가 결과, 노출(C_0 및 AUC 등)은 전반적으로 용량 비례하여 증가하였고, 반복투여 영향은 없었으며, 성별간 차이 없었음.

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3) (신약만 해당)

- 시험관내 혈장단백질 결합비는 마우스에서 24.1% ~ 38.7%, 랫트에서 32.5% ~ 51.9%, 원숭이에서 45.7% ~ 62.3% 및 사람에서 40.8% ~ 60.4%이며, 사람과 원숭이가 유사함. 사람에서 세피데로콜은 알부민에 대부분 결합됨. 시험관내에서 혈액세포에 대한 분포는 낮았으며 종간 차이는 없었음.

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4) (신약만 해당)

- 대사는 최소한이었으며, 유일한 주요 대사산물은 세피데로콜 카테콜 3-메톡시로 사람과 동물(마우스, 랫트, 원숭이 및 토끼) 간세포에서 모두 관찰됨.

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5) (신약만 해당)

- 방사능 표지된 세피데로콜을 IV 단회투여 시, 투여된 방사능의 약 90%는 소변으로 배설되었고, 담관삽입한 랫트에서 투여된 방사능의 약 9%가 담즙배설됨.
- 원숭이에서는 방사능의 대부분은 소변으로 배설됨(수컷 약 86%, 암컷 약 63%).
- 수유 중 랫트의 모유를 통한 배설은 매우 적었음.

5.4.5. 약동학적 약물 상호작용

- 인간 마이크로솜을 이용한 시험관내 시험에서 세피데로콜은 주요 CYP450 subtype(CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 및 CYP3A4)에 대하여 농도 의존적 저해 또는 시간 의존적 저해를 나타내지 않았음.
- 세피데로콜은 p-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT2 및 다약제 및 독소배출(MATE1) 또는 MATE2-K의 기질이 아니었으며, 이와 관련된 DDI는 거의 없음을 시사함.

5.5. 약리에 대한 심사자 의견

- 효력시험 관련하여 1차 약력학 자료로서 다양한 동물 감염 모델에서 작용기전, 내성 균주, 항균 스펙트럼 및 치료효과를 평가하였음. 세피데로콜은 그람음성균에 대하여 선택적인 활성을 나타내었고, 그람양성균에는 활성이 거의 없었음. 유럽과, 북미, 일본의 임상 분리균주 감시연구에서 수집된 균주와 카바페넴 비감수성 균주에 대하여 활성 평가됨.
- 임상노출(2g, Q8h) PK프로파일이 적용된 호중구감소성 쥣과 허벅지 및 폐 감염 모델에서 CR균주를 포함한 다양한 그람음성균에 대해 살균작용을 보여주었음. P. aeruginosa 감염 쥣과 허벅지 감염모델에서 $\%fT_{>MIC}$는 생체내 유효성과 최적의 상관성을 지닌 PK/PD 매개변수였으며, 생균수의 1-log 10 CFU 감소에 대해 요구되는 fT>MIC는 75%였음.
- 안전성 약리시험에서 중추신경계 저해효과가 관찰되었고, 원숭이에서 QT연장이 관찰됨.
- ADME 측면에서 노출은 용량에 비례하여 증가하는 경향을 확인하였고, 혈장내 단백결합은 사람에서 약 50%로 예상됨. 대사는 최소한이었고, 대부분이 미변화체 형태로 소변배설됨. 시험관내 시험에서 수송체 관련 약물상호작용 관찰되었으나, 1상 임상시험에서 임상적 영향이 없을 것으로 판단됨.

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 허가당시 자료제출자료 증명서 제출(일본)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 10건, 1상 7건, 2상 1건, 3상 2건
  - 종합적인 미생물 시험 패키지(시험관내 활성, 동물 감염 모델(in vivo)에서 유효성 확인, in vitro/in vivo에서 논리적 PD 설명)
  - 7건의 임상약리학 시험(1상시험으로 단회 및 반복투여, 폐내 PK, 폐렴환자 대상 ELF(epithelial lining fluid) PK, mass-balance, 신장애, DDI, QT시험 각 1건)

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 그람음성 병원균에 의한 원내감염 폐렴(HAP/VAP/HCAP) 1편(APEKS-NP, study 2132), cUTI에 대한 1편(APEKS-cUTI, study 2121) 자료가 제출됨.

6.3. 생물약제학시험

- 해당없음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
건강한 성인에 대한 약동학(PK)								
단회 및 반복 용량상승 시험								
1상	Study R2111	단회 및 반복투여 PK	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 단회 및 반복 용량증량 시험 유효성, 내약성 및 PK 평가	건강인 70 (54) part1 40(30) part2 30(24)	-Part 1: 세피데로콜 100mg, 250mg, 500mg, 1g, 2g 또는 위약을 IV 단회 1시간 infusion -Part 2: 세피데로콜 1g(요오드화물로 오염된 또는 요오드화물 없는) 또는 2g IV 또는 위약을 10일간 q8h 1시간 infusion 반복투여	단회 및 반복	**<약동학>** **<안전성>**	• 단회투여: Cmax와 AUC는 100mg~2g 용량범위 내에서 용량비례적으로 증가 혈장 중 t1/2,z 1.98~2.74시간, CL 4.60~5.96L/hr, 소변 배설된 세피데로콜 기하평균 분율(Feu0-48) 61.5~68.4%, 대부분 투여 후 12시간 내 소변배설됨 • 반복투여: Cmax와 AUC는 용량비례적으로 증가 반복투여 시작 이후 1일 이내 항정상태에 도달함 8시간 투여에 따른 Cmax 및 AUC 축적비는 1000mg에서 각각 1.069 및 1.053이었고, 2000mg에서 각각 1.084 및 1.164이었음. 세피데로콜의 PK는 반복투여로 인해 변하지 않았음. <안전성> 내약성은 우수하였음
폐내 PK 시험								
1상	R2112	ELF 내 약동학	단일기관, 공개라벨, 폐내 PK 및 안전성 평가	건강인(남성) 20	2g을 IV로 단회투여, 1시간 infusion	단회	**<약동학>** **<안전성>**	ELF 중 농도 변화는 혈장 중 농도 변화와 유사하였음 • ELF 중 농도 기하평균은 투여 1, 2, 4, 6시간 후, 각각 13.8μg/mL, 6.69μg/mL, 2.78μg/mL 및 1.38μg/mL였음 • 투여 시작 후 6시간 동안의 혈장에 대한 ELF의 농도 비 기하평균 범위는 0.0927~0.116 • 투여 시작 후 6시간 동안의 AM 중 농도 기하평균 범위는 0.713~1.23

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
								μg/mL • 혈장에 대한 ELF의 AUC 비 및 혈장에 대한 AM의 AUC 비는 각각 0.101 및 0.0177. <안전성> 안전성 실마리정보 없음
Mass balance 시험								
1상	R2114	mass balance	단일기관, 공개라벨 대사, 배설, 질량수지 특징 평가	건강인(남성) 6	[14C]-세피데로콜 (~100μCi) 1g을 IV로 1시간 infusion 단회투여	단회	**<약동학>** **<안전성>**	• 혈중 PK 혈장 중 총 방사능은 모든 검체 채취 시점에서 전혈 중 총 방사능보다 약 2배 더 높았으나, 총 전혈 및 혈장 방사능 농도 프로파일의 전체적인 양상은 유사함. 총 방사능은 주로 혈장과 결합하였고, RBC에는 거의 분배되지 않았음 • 소변 및 대변 총 방사능은 주로 소변을 통해 배설되었으며(기하평균: 98.59%), 대변을 통해 미량(기하평균: 2.79%)이 배설됨. 총 방사능 대부분은 주입 시작 후 최초 24시간 이내에 배설됨 • 대사산물 프로파일링 소변 및 대변의 주요 방사성 구성성분은 미변화체인 세피데로콜이었음. <안전성> 사망, SAE, 투여중단을 초래한 이상반응은 보고되지 않음
정밀 QT/QTc 시험								
1상	R2116	**정밀 QT/QTc 시험**	단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 및 활성대조 단회 및 4기간 교차 시험	건강한 성인 64	part1: 세피데로콜 3g 또는 4g, 또는 위약을 3시간 동안 IV로 단회투여 part2: 세피데로콜 2g, 4g, 또는 위약을 3시간 동안 IV로 단회투여, 활성대조군: 목시플록사신 400mg 단회 경구투여	단회 및 반복	**<약동학>** **<안전성>**	- 2시간동안 정맥주입 시 세피데로콜 2g 및 4g 모델에 대한 ΔΔQTcF 간격의 최소제평균의 점추정치는 ≤5msec, 양측 90% CI 상한은 주입 시작 후 모든 시점에서 ≤ 10msec였다. - 목시플록사신과 비교할 때, ΔΔQTcF에서 최소제곱평균의 90% CI의 하한이 >5msec로 관찰되어 이 시험의 민감도가 보장되었으며, ICH E14 가이드라인에 기초해 음성으로 판정되었다.
환자 대상 약동학(PK)								
폐렴환자 대상 상피표면액(ELF) 시험								
1b상	R2117	폐렴환자 대상 상피표면액(ELF) 약동학	다기관, 단일군, 공개시험	세균성 폐렴 성인 환자	세피데로콜 1, 1.5 및 2g IV, q8h 또는 (신장기능 증	반복투여	**<약동학>** **<안전성>**	<약동학> - ELF 중 농도 기하평균은 주입시작 3시간 후

단계	시험 (번호/ 저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
				7	강된 환자) 2g IV q6h(3시간 주입), 신기능에 따라 용량 조절			7.63μg/mL이었고, 주입종료 2시간 후 10.4μg/mL이었음. - RC,E/F비의 기하평균은 주입 시작 3시간 후 0.0893이었고, 주입종료 2시간 후 0.231이었음. 건강한 시험대상자(주입시작 3시간 후 RC,E/F비 0.101)보다 세균성폐렴 감염된 기계환기가 필요한 환자에서 약동학적 지연이 나타남. <안전성> 전원에서 최소 1례 이상 보고되었고, 모든 이상사례는 경증 또는 중등증이었으나, 시험약과 관련되지 않은 것으로 간주됨

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

- ADME 요약

❶ 혈장노출

- 세피데로콜의 Cmax와 AUC는 용량비례적으로 증가하였으며, 용량별 혈장농도 프로파일은 그림17과 같았음
- 2g의 세피데로콜을 IV로 1시간 또는 3시간동안 단회투여한 후 AUC와 반감기는 유사하였으며, PK는 주입 지속시간에 따른 변화를 보이지 않았음. 반복투여 후 1일 내에 항정상태에 도달하였으며, 반복투여 PK와 단회투여 PK는 유사함. 축적은 관찰되지 않았음.

❷ 분포

- 1~1000μg/mL 농도 범위에서 혈장 단백질 결합 비율 범위는 40.8~60.4%, 혈장/혈액 세포 분배값 범위는 1.3~5.8%였음
- 2g 세피데로콜을 3시간 동안 단회투여 후 분포용적(Vz)는 18.0L였음
- 1g (약 100μCi) [14C]-세피데로콜을 1시간 동안 단회투여 후 전혈 내 총 방사능은 혈장 내 총 방사능의 절반수준이었고, 혈장 대 전혈의 생리적 비와 거의 유사하였음. 주입시작 후 1시간 및 4시간 시점의 적혈구 내 총 방사능의 평균 분배는 0%에 가까움
- 건강한 성인에서 ELF 농도 프로파일은 혈장 농도 프로파일과 유사한 것으로 나타남. 혈장 내 대비 ELF와 AM의 세피데로콜 AUC 비는 각각 0.239 및 0.0419였음.
- HAP 폐렴환자에서 ELF 농도는 주입 시작 후 3시간 시점(주입종료시점)에서 3.10~20.7μg/mL이었고, 5시간 시점(주입종료 후 2시간)에서 7.19~15.9μg/mL이었음. ELF/혈중 유리 세피데로콜 농도의 기하평균 비는 주입종료시점에 0.212, 주입종료 후 2시간 시점에 0.547이었으며, 건강한 성인과 비교할 때, 주입종료시점에서는 유사하였으나, 주입종료 후 2시간 시점에는 더 높았음.

❸ 대사

- 사람 간대사 효소를 이용한 시험관내 시험에서 대사는 미미한 수준이었음. 주 다새산물은 세피데로콜 카테콜 3-메톡시였음.
- 세피데로콜은 총 방사능에 대한 혈장 AUC_{0-16}의 92.27%를 차지하였음. 분해산물인 PCBA는 4.70%이었으며, 기타 모든 대사산물은 2% 미만이었음.

❹ 배설

- 반감기(t1/2,z)는 건강한 사람에서 2~3시간이었고, CL은 5.18L/hr였음. [14C]-세피데로콜은 1시간 동안 단회 주입 후 대다수의 총 방사능은 대사되지 않은 상태(90.6%)로 소변으로 배설(약 98.6%)되었으며, 대변으로 배설되는 양은 무시할 수 있는 수준이었음(2.8%). 다른 1상시험에서 세피데로콜의 60~70%는 대사되지 않고 소변으로 배설되었음.

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 연령: 세피데로콜 PK에 대한 유의한 공변량이 아니었음. 연령별 CL 차이는 서로 다른 연령군의 신장기능 차이에 기인한 것으로 보임.
- 성별: 세피데로콜 PK에 대한 유의한 공변량이 아니었음
- 체중: 세피데로콜 PK에 대한 유의한 공변량이었으나, 임상적으로 의미있는 영향은 없었음
- 인종: 일본인과 비일본인 성인간 유사하였음. 인종간 임상적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았음.
- 간손상

- 세피데로콜은 주로 소변으로 배설되었으며, 대변으로 배설되는 양은 미미한 수준이었음(2.79%). 세피데로콜은 간 대사효소에 의한 대사를 거치지 않았음.
- 집단 PK 분석에서 알부민은 세피데로콜의 V1에 대한 유의한 공변량이었으나 베이지안 추정 Cmax 및 일일 AUC 알부민 농도로 층화할 경우, 유사하였음.

- 신손상

- 신장 기능이 정상인 시험대상자와 비교 시 중등도, 중증 및 ESRD 신손상 환자에서 세피데로콜 노출이 증가함.
- AUCinf의 신장기능별 기하평균비는 1.0, 1.5, 2.5 및 4.1이었으나, Cmax는 신장기능 하위군 간에 유사하였음. ESRD 환자에 대한 3~4시간의 HD 세션을 통해 혈장 세피데로콜의 62.3%가 제거되었음.
- 신청 용법용량에 대한 근거자료로 감염환자에서의 용량선택을 뒷받침하는 몬테카를로 시뮬레이션을 실시하였음. 신기능에 기반한 용법·용량으로 fT>MIC 목표(75%, 90%, 100%) 달성 확률을 감염부위 및 신기능 군별로 계산하였음. 병원균의 MIC는 0.25~16μg/mL로 정의되었음. 또한 폐내 PK 모델을 이용한 몬테카를로 시뮬레이션에서도 같은 fT>MIC,ELF의 목표 달성 확률을 계산하였음.

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 감염

- CREDIBLE-CR 시험과 APEKS-NP 시험에서 유리 세피데로콜의 혈장 최저 농도(fu = 0.422)는 MIC 8 μg/mL 보다 더 높았음
- 집단 PK 분석결과에 따르면 감염 부위는 세피데로콜 PK에 대한 통계적으로 유의한 공변량이었음.

- 약물 상호작용

- 세피데로콜은 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K, P-gp 또는 BCRP의 기질이 아니었고, 대사효소와 간 운반체가 세피데로콜 제거에 거의 기여하지 않았음. 또한 이러한 대사효소 또는 운반체에 의해 매개되는 약물간 상호작용이 거의 없을 것으로 예상됨.
- 사람 간 마이크로솜을 사용한 시험관내 시험에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4에 대한 농도 또는 시간 의존적 억제를 보이지 않았고, CYP1A2와 CYP2B6을 유도할 가능성이 낮았으나, CYP3A4에 대한 유도효과는 있었음.
- 임상적 약물간 상호작용 시험은 운반체에 대한 세피데로콜의 억제 효과를 평가하기 위해 실시되었고, 푸로세미드(OAT1 및 OAT3의 기질), 메트포르민(OCT1, OCT2, MATE2-K의 기질) 및 로수바스타틴(OATP1B3의 기질)의 PK에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 분석대상 데이터는 건강한 성인 1상 시험(Study R2111), 신장애 대상자 1상 시험(Study R2113), 2상 APEKS-cUTI, 3상 CREDIBLE-CR 및 APEKS-NP 시험에서 얻어진 세피데로콜 혈장농도 데이터를 사용하였고, 516명의 시험대상자로

부터 총 3427개 혈장농도 데이터를 얻었음.

- CrCL은 CL에 대한 가장 중요한 공변량이었고, 체중은 V1 및 V2에 대한 유의한 공변량이었음
- 2상 APEKS-cUTI 시험의 cUTI/AUP 환자의 CL은 감염되지 않은 시험대상자보다 더 높았으나, CREDIBLE-CR시험에서는 감염 종류에 상관없이 감염이 없는 시험대상자와 유사하였음. 감염환자의 V1은 감염되지 않은 대상자보다 더 높았으며, 알부민 농도는 V1에 대한 유의한 공변량이었음.

• 폐내 PK 모델링

- 개발된 폐내 PK 모델에 대한 추정된 매개변수를 통해 폐렴 환자의 신장 기능에 기초해 조정된 투여계획으로 시뮬레이션한 정상상태 ELF 세피데로콜 농도 프로파일에 대해 평가한 결과, 폐렴 환자에서 폐에 대한 분포가 건강한 성인보다 더 높은 것을 확인하였음.

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

• P. aeruginosa에 의해 유발되는 호중구감소성 쥐과 허벅지 감염모델을 사용하였을 때, 유효성과 최적의 상관성을 지닌 PK/PD 파라미터는 fT>MIC였으며, CFU의 최소 1 log 10 감소를 위해서는 75% fT>MIC가 필요함.

• 용량-반응관계: 세피데로콜의 용량용량-반응 관계는 단회 정맥투여 용량 2개군(2g, 4g을 3시간 이상 주입)에 대하여 건강한 성인에서 평가되었으며, 세피데로콜 농도는 투여용량에 거의 비례했다. 세피데로콜 혈장 농도와 ΔΔQTcF 사이의 관계는 약간의 음의 기울기의 상관관계를 나타내지만 통계적으로 유의미하지는 않았다.

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

단계	임상시험(번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy : cUTI							
[APEKS-cUTI, R2121] 다제내성 그람 음성 병원균 감염에 의한 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조, 평행군 임상시험							
2상 (14개국, 67개기관)	R2121	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 활성대조, 평행군	신우신염 또는 급성 단순 신우신염을 동반하거나 동반하지 않은 복잡성 요로감염(cUTI)에서 유래된 다제내성(multidrug resistant, MDR) 그람 음성 병원균에 대한 위험이 존재하는 시험대상자,	시험군: 세피데로콜 2g 1시간 IV 주입 q8h 대조군: 이미페넴 1g 및 실라스타틴 1g 1시간 IV 주입 q8h	7~14일 (5일 허용)	1차 유효성 Micro-ITT 모집단의 TOC 시 임상적 결과(의사 보고 징후/증상에 기반함) 및 미생물학적 결과(제균율)의 복합 평가변수 - 대조군: 이미페넴/실라스타틴(IPM/CS) 2차 유효성 안전성 평가, 조기평가(EA) 시점, EOT 시점 및 추적관찰(FUP) 시점에서 IPM/CS 대비 임상적 반응 및 미생물학적 반응의 복합평가, 병원균별 미생물학적 결과, 시험대상자별 미생물학	TOC 시점에서 미생물학적 근절 및 임상적 반응의 조합 반응률은 세피데로콜군 72.6%(183/252명), IPM/CS군 54.6% (65/119명), 보정된 치료효과 차이는 18.58% (95% CI 8.23%, 28.92%)로 세피데로콜에 유리하였고, 통계적, 임상적으로 유의한 차이를 보여주었음.

			452(448) 시험군 283/300명 완료 대조군 138/148명 완료			적 결과, 시험대상자별, 임상적 결과, 병원균별 임상적 결과 <u>약동학적 평가</u> 세피데로콜 혈장농도 및 소변 중 농도 <u>안전성</u> 이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 활력징후 및 ECG	
§ Efficacy : HAP/VAP							
[APEKS-NP, R2132] 그람음성균에 의한 HAP/VAP/HCAP 성인 환자에서 메로페넴과 비교하는 다기관, 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 활성 대조, 비열등성 3상 임상시험							
3상 (18개국, 114개 기관	R2132	다기관, 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 활성 대조, 비열등성	그람음성균에 의한 HAP/VAP/HCAP 성인 환자, 300명 시험군 106/148명 완료 대조군 112/152명 완료	시험군: 세피데로콜 2g 3시간 IV 주입 q8h 대조군: 메로페넴 2g 3시간 IV 주입 q8h	7~14일 (최대 21일)	<u>1차 유효성</u> 제14일 전체사망률 <u>2차 유효성</u> **시험대상자별 임상적 결과(주요2차),** 병원균별 임상적 결과, **시험대상자별 미생물학적 결과,** 병원균별 미생물학적 결과, 혈액배양에서 분리된 베이스라인 그람음성 병원균이 하기도 병원균과 동일했던 시험대상자의 미생물학적 결과, 제28일 및 EOS까지 전체 사망률, SOFA 점수, CPIS 매개변수 <u>안전성</u> 이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 활력징후 및 ECG	• 1차 유효성 평가: 제14일 전체 사망률 - mITT 분석대상군에서 제14일 전체 사망률은 세피데로콜군 12.4%(18/145명), 메로페넴군 11.6%(17/146명), 보정된 치료효과 차이는 0.8% (95% CI -6.6, 8.2)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

1) 다제내성 그람 음성 병원균 감염에 의한 복잡성 요로감염(cUTI) 환자에 대한 다기관, 이중 눈가림, 무작위 배정, 활성 대조, 평행군 임상시험

- 시험기간: 2015.02.05.~2016.08.16.(마지막 시험대상자 시험완료일)
- 대상환자: 신우신염 또는 급성 단순 신우신염을 동반하거나 동반하지 않은 복잡성 요로감염(cUTI)에서 유래된 다제내

성(multidrug resistant, MDR) 그람 음성 병원균에 대한 위험이 존재하는 시험대상자, 452(448)명

- 시험군 283/300명 완료
- 대조군 138/148명 완료

• 투여약물/투여용량/투여기간

- 시험군: 세피데로콜 2g 1시간 IV 주입 q8h
- 대조군: 이미페넴 1g 및 실라스타틴 1g 1시간 IV 주입 q8h
- 투여기간: 7~14일 (5일 허용)

• 평가항목

① 1차 유효성: Micro-ITT 모집단의 TOC 시 임상적 결과(의사 보고 징후/증상에 기반함) 및 미생물학적 결과(제균율)의 복합 평가변수

- 대조군(이미페넴/실라스타틴(IPM/CS))와의 비열등성 평가

② 2차 유효성: 안전성 평가, 조기평가(EA) 시점, EOT 시점 및 추적관찰(FUP) 시점에서 IPM/CS 대비 임상적 반응 및 미생물학적 반응의 복합평가, 병원균별 미생물학적 결과, 시험대상자별 미생물학적 결과, 시험대상자별, 임상적 결과, 병원균별 임상적 결과

③ 약동학: 세피데로콜 혈장농도 및 소변 중 농도

④ 안전성: 이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 활력징후 및 ECG

• 계획서 위반

- 2개 기관(200 및 310), 시험대상자 11명이 GCP기준 미준수로 모든 유효성 분석군에서 제외되었음. 10명은 세피데로콜군이었고, 1명은 이미페넴/실라스타틴군이었음.
- 기관 200의 3명은 눈가림 계획을 준수하지 않았으며, 8명은 등록 자격 확인을 위한 데이터 부족 및 GCP를 준수하지 않는 것으로 보이는 추가 데이터의 불규칙성으로 인해 제외됨. 모든 피험자는 안전성 분석에 포함되었으며, 의뢰자는 할당된 치료에 대해 알 수 없었음.

• 가설

- 1차 유효성 평가는 mITT 분석군(그람음성 병원균 있는)에 대해 대조군(IPM/CS)과 시험군 간 반응비 차이에 대한 비열등성 평가(Cochran-Mantel-Haenszel weights 법 사용)
- 층화요인: 임상진단(신우신염, 급성 비복잡성 신우신염 유무에 따라 구분되는 cUTI)

• 결과

[Efficacy]

① 환자군

(1) 시험대상자 참여상태

- 총 452명의 환자가 연구에 무작위로 배정되었고 448명이 치료를 받았으며, 세피데로콜군 93.4%(283/303명) 및 IPM/CS군 92.6%(138/149명)이 치료를 완료함
- 가장 빈번한 시험중단 이유는 “추적 소실”(3.1%[452명 중 14명]) 및 “시험대상자에 의한 철회”(1.3%[452명 중 6명])
- 1차 유효성 분석대상군인 Micro-ITT 분석대상군은 시험대상자 371명(세피데로콜군 252명, IPM/CS군 119명)이었고, ME 분석대상군은 334명(세피데로콜군 228명, IPM/CS군 106명), 안전성 분석 대상군은 448명(세피데로콜군 300명, IPM/CS군 148명), PK 분석군은 세피데로콜군 303명 중 293명이었음

(2) 인구학적 특성: 두 치료군간 유사

- Micro-ITT 분석대상군에서 베이스라인에서 분리된 그람음성 요로병원균 분포: E.coli가 가장 빈번하게 보고됨

② 유효성

(1) 1차 유효성 평가: 시험대상자별 미생물학적 결과과 임상적 결과의 복합평가

- 분석대상군: Micro-ITT, 분석시점: TOC 시점

- TOC 시점에서 미생물학적 근절 및 임상적 반응의 조합 반응률은 세피데로콜군 72.6%(183/252명), IPM/CS군 54.6%(65/119명), 보정된 치료효과 차이는 18.58% (95% CI 8.23%, 28.92%)로 세피데로콜에 유리하였고, 통계적, 임상적으로 유의한 차이를 보여주었음. 치료효과 차이에 대한 95% CI 하한값(8.23%)는 사전 정의된 비열등성 한계를 만족하였으며 우월성도 입증하였음.
- ME 분석대상군의 민감도 분석 결과, TOC에서 치료성공률은 세피데로콜군 79.8%(182/228명), IPM/CS군 61.3%(65/106명)이었고, 보정된 치료효과 차이는 19.35% (95% CI 8.87%, 29.82%)였으며, 치료효과 차이에 대한 95% 하한값은 사전정의된 비열등성 한계 만족 및 우월성 입증함

(2) 2차 평가변수: 조기평가(EA) 시점, EOT 시점 및 추적관찰(FUP) 시점에서

- IPM/CS 대비 임상적 반응 및 미생물학적 반응의 복합평가: 반응률은 높았고 두 치료군에서 유사했으며 EOT 시 세피데로콜군이 96.4%(243/252명), IPM/CS군이 95.8%(114/119명)였다. FU 시 반응이 유지된 시험대상자의 경우, 반응률은 세피데로콜군이 54.4%(137/252명), IPM/CS군이 39.5%(47/119명)였으며, 조정된 치료 차이는 15.31%(95% CI; 4.69% - 25.92%)였음.
- 병원균별 복합평가: 가장 흔하게 분리된 4개 요로병원균에서 각 시점에 임상적 및 미생물학적 결과의 복합 평가변수 결과를 비교함.
  · E. coli의 경우, Micro-ITT 모집단에서 TOC 시 복합 평가변수의 반응률은 세피데로콜군이 74.0%, IPM/CS군이 58.4%였고 치료 차이는 15.53%(95% CI: 2.42% ~ 28.64%)였다.
  · K. pneumoniae의 경우, TOC 시 복합 평가변수의 반응률은 세피데로콜군이 73.9%, IPM/CS군이 48.0%였으며, 치료 차이는 25.91%(95% CI: 2.58% ~ 49.25%)였다.
  · 두 요로병원균에서, EA 및 EOT 시 복합 평가변수의 반응률은 일반적으로 치료군 간에 유사했으며, FU 시 반응 유지율은 세피데로콜군이 IPM/CS군에 비해 더 우수했다. E. coli의 경우, FU 시 복합 평가변수의 반응 유지율은 세피데로콜군이 57.5%, IPM/CS군이 40.3%였고, 치료 차이는 17.27%(95% CI: 3.70% ~ 30.85%)였다. K. pneumoniae에서 FU 시 복합 평가변수의 반응 유지율은 세피데로콜군이 56.5%, IPM/CS군이 40.0%였으며, 치료 차이는 16.52%(95% CI: −7.44% ~ 40.48%)였다.
  · P. aeruginosa의 경우, Micro-ITT 모집단 세피데로콜군에서 15개의 분리균주가 있었고, IPM/CS군에서는 4개의 분리균주만이 있었다. 복합 평가변수의 반응률은 세피데로콜군에서 EOT 시 86.7%, TOC 시 46.7%, FU 시 26.7%였으며, IPM/CS군에서는 각각 100%, 50.0% 및 25.0%였다.
  · P. mirabilis의 경우, Micro-ITT 모집단 세피데로콜군에서 13개의 분리균주가 있었고 IPM/CS군에서는 1개의 분리균주만이 있었다. 복합 평가변수의 반응률은 세피데로콜군에서 EOT 시 92.3%, TOC 시 69.2%, FU 시 53.8%였으며, IPM/CS군에서 100%, 0% 및 0%였다.
- 시험대상자별 미생물학적 결과
  · TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군이 73.0%(184/252명), IPM/CS군이 56.3%(67/119)였으며, 조정된 치료 차이는 17.25%(95% CI: 6.92% - 27.58%)였다.
  · Micro-ITT 모집단의 EA 및 EOT 시 미생물학적 제균율은 치료군 간에 유사했다. FU시 제균 유지율은 세피데로콜군(57.1%, 144/252명)이 IPM/CS군(43.7%, 52/119명)보다 더 높았으며, 조정된 치료 차이는 13.92%(95% CI: 3.21% - 24.63%)였다.
  · 사후 분석은 미생물학적 결과로서 제균에 대한 보다 엄격한 EU 기준을 사용하여수행되었다(시험 참여 시 확인된 원인 병원균이 TOC 시 소변 배양에서 <103 CFU/mL로 감소함). 이 기준을 사용하여, TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군이 68.7%(173/252명), IPM/CS군이 53.8%(64/119명)였으며, 조정된 치료 차이는 15.44%(95% CI: 4.94% - 25.94%)였다.
- 병원균별 미생물학적 결과
  · E. coli가 있었던 시험대상자의 TOC 시 제균율은 세피데로콜군이 75.0%(114/152명)였고 IPM/CS군이 58.2%(46/79

명)였다. K. pneumoniae가 있었던 시험대상자의 TOC 시 제균율은 세피데로콜군이 75.0%(36/48명), IPM/CS군이 52.0%(13/25명)였다. E. coli 및 K. pneumoniae 모두에서, FU 시 제균 유지율은 세피데로콜에서 더 우수한 반응을 보였으며, 이는 복합 평가변수의 추세와 일치했다.

- 시험대상자별 임상적 결과: TOC 시 시험대상자별 임상적 치료율은 치료군 간에 유사했으며, 세피데로콜군이 89.7%(226/252명), IPM/CS군이 87.4%(104/119명)였다. FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군이 81.3%(205/252명), IPM/CS군이 72.3%(86/119명)였으며, 이는 FU 시점의 더 높은 임상적 치료 유지율이 임상적 유익성으로 이어지는 것을 의미함. 병원균별 임상적 결과는 E. coli 및 K. pneumoniae의 EA, EOT 및 TOC 시 임상적 치료율은 치료군 간에 유사했다. 이들 2개 병원균에 대한 FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군이 IPM/CS군보다 더 높았고, E. coli에서 세피데로콜군이 82.9%(121/146명), IPM/CS군이 72.7%(56/77명)였으며, K. pneumoniae에서는 세피데로콜군이 82.6%(38/46명), IPM/CS군이 68.0%(17/25명)였다(치료 차이는 E. coli에서 10.15%, K. pneumoniae에서 14.61%였다).
- 베이스라인 혈액배양에서 분리된 그람음성병원균이 베이스라인 요로병원균과 동일했던 시험대상자의 미생물학적 결과: 요로병원균과 동일한 병원균으로 유발된 균혈증이 관찰된 시험대상자는 세피데로콜군의 시험대상자 18명과 IPM/CS군 시험대상자 8명이었다. EA 시 미생물학적 제균율은 치료군 간에 유사했으며, 세피데로콜군이 88.9%(16/18명), IPM/CS군이 87.5%(7/8명)였다. EOT 시, 그리고 TOC 시에도 미생물학적 제균율은 세피데로콜군(88.9%, 16/18명)이 IPM/CS군(75.0%, 6/8명)보다 더 높았다(세피데로콜군: 55.6%[10/18명], IPM/CS군: 37.5%[3/8명]). FU 시 제균 유지율은 세피데로콜군(50.0%, 9/18명)이 IPM/CS군(25.0%, 2/8명)보다 더 높았다.

[PK]

- 혈중농도: 주입 이전 시점(-1~0시간) 18.0(0~147) μg/mL, 주입 종료 시점(-0.25~0시간) 141(6.70~1930) μg/mL, 주입 종료 1±0.5시간 후의 시점에서 70.2(11.7~235) μg/mL
- 소변 중 농도: 주입 2시간 이후 2710(953~5520) μg/mL, 주입 6시간 이후 1520(336~4220) μg/mL

[Safety]

(1) 이상사례

• TEAE: 세피데로콜군 40.7%(122/300명)에서 263례, IPM/CS군 51.4%(76/148명)에서 185례가 보고됨

Table 2.7.6.9-13 TEAE의 개요

이상사례 범주	S-649266 (N=300)		이미페넴/실라스타틴 (N=148)		총계 (N=448)	
	시험대상자 n(%)	이상사례 n'	시험대상자 n(%)	이상사례 n'	시험대상자 n(%)	이상사례 n'
TEAE	122(40.7)	263	76(51.4)	185	198(44.2)	448
투약 관련 TEAE	27(9.0)	39	17(11.5)	21	44(9.8)	60
사망	1(0.3)	1	0	0	1(0.2)	1
SAE	14(4.7)	23	12(8.1)	17	26(5.8)	40
투약 관련 SAE	1(0.3)	1	1(0.7)	1	2(0.4)	2
TEAE로 인한 중단	5(1.7)	5	3(2.0)	3	8(1.8)	8
투약 관련 TEAE로 인한 중단	3(1.0)	3	0	0	3(0.7)	3

Table 2.7.6.9-14 각 치료군에서의 발생률이 2% 이상인 TEAE들

- 기본용어	세피데로콜 치료군 N=300	IPM/CS 치료군 N=148
TEAE를 경험한 시험대상자	122(40.7)	76(51.4)
- 설사	13(4.3)	9(6.1)
- 고혈압	13(4.3)	8(5.4)
- 변비	10(3.3)	6(4.1)
- 주입 부위 통증	9(3.0)	5(3.4)
- 두통	7(2.3)	8(5.4)
- 오심	7(2.3)	6(4.1)
- 기침	7(2.3)	1(0.7)
- 구토	6(2.0)	2(1.4)
- 저칼륨혈증	5(1.7)	4(2.7)
- 신낭종	4(1.3)	5(3.4)
- 불면증	4(1.3)	3(2.0)
- 주입 부위 홍반	3(1.0)	3(2.0)
- 상복부 통증	2(0.7)	5(3.4)
- 심부전	2(0.7)	3(2.0)
- *Clostridium difficile*에 의한 대장염	1(0.3)	4(2.7)
- 질 감염	1(0.3)	3(2.0)

• 투약관련 TEAE: 세피데로콜군 9.0%(27/300명)에서 39례, IPM/CS군 11.5%(17/148명)에서 21례 보고

Table 2.7.6.9-15 투약 관련 TEAE 발생률

신체기관계 - 기본용어	세피데로콜 치료군 N=300	IPM/CS 치료군 N=148
투약 관련 TEAE를 경험한 시험대상자	27(9.0)	17(11.5)
심장 장애	0	1(0.7)
- 빈맥	0	1(0.7)
위장관계 장애	9(3.0)	5(3.4)
- 상복부 통증	1(0.3)	0
- 변비	1(0.3)	0
- 설사	4(1.3)	3(2.0)
- 구강건조증	1(0.3)	0
- 입술 부종	0	1(0.7)
- 오심	3(1.0)	1(0.7)
- 구내염	1(0.3)	0
- 구토	1(0.3)	1(0.7)
전신 질환 및 투여부위 장애	5(1.7)	0
- 작열감	1(0.3)	0
- 주입 부위 홍반	1(0.3)	0
- 주입 부위 통증	2(0.7)	0
- 말초 부종	2(0.7)	0
간 및 담도계 질환	0	1(0.7)
- 간기능 이상	0	1(0.7)
면역계 장애	1(0.3)	0
- 약물 과민반응	1(0.3)	0
감염 및 기생충 감염	4(1.3)	6(4.1)
- 칸디다뇨	2(0.7)	0
- *Clostridium difficile*에 의한 대장염	1(0.3)	4(2.7)
- 진균 감염	0	1(0.7)
- 구강 칸디다증	1(0.3)	0
- 질 감염	0	1(0.7)
임상검사	5(1.7)	2(1.4)
- 알라닌 아미노전이효소 증가	1(0.3)	0
- 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가	0	1(0.7)
- 혈중 크레아티닌 증가	0	1(0.7)
- 감마글루타밀전이효소 증가	4(1.3)	1(0.7)
- 간효소 증가	1(0.3)	0
근육-골격계 장애	1(0.3)	0
- 근육통	1(0.3)	0
신경계 장애	1(0.3)	4(2.7)
- 미각장애	1(0.3)	1(0.7)
- 두통	0	3(2.0)
피부 및 피하조직 장애	3(1.0)	0
- 홍반	1(0.3)	0
- 가려움증	1(0.3)	0
- 반구진 발진	1(0.3)	0

• 중등도별 TEAE: 중증 TEAE 발생률은 세피데로콜군 2.0%(6/300명), IPM/CS군 3.4%(5/148명)

Table 2.7.6.9-16 중증도 별 TEAE 발생률

최대 중증도	S-649266 (N=300) n(%)	이미페넴/실라스타틴 (N=148) n(%)	총계 (N=448) n(%)
TEAE를 경험한 시험대상자	122(40.7)	76(51.4)	198(44.2)
경증	77(25.7)	36(24.3)	113(25.2)
중등증	39(13.0)	35(23.6)	74(16.5)
중증	6(2.0)	5(3.4)	11(2.5)

(2) 사망 및 기타 중대한 이상사례

- 세피데로콜을 투여받은 시험대상자에서 1건의 사망이 보고되었다(중증의 심폐정지). 이 사망사례는 시험약물과 관련 없는 것으로 판단하였으며, 이 대상자는 이전에 다른 TEAE를 보고하지 않았다.
- SAE 의 발생률은 세피데로콜 치료군의 4.7%(14/300 명) 및 IPM/CS 치료군의 8.1%(12/148 명)였다. 각 치료군에서 2 명 이상이 보고한 유일한 SAE 는 Clostridium difficile 대장염이었는데 발생률은 세피데로콜군에서 0.3%(1/300 명) 및 IPM/CS 치료군에서 1.4%(2/148 명)였다. 이 중에서 두 치료군 각각에서 1 명이 보고한 사건은 시험 약물과 관련이 있다고 판단되었다. 두 사건은 모두 회복되었으며, 이 외의 치료관련 SAE는 보고되지 않았다.

(3) 시험치료 중단을 초래한 이상사례: 세피데로콜군 1.7%(5/300명), IPM/CS군 2.0%(3/148명)에서 발생하였고, 이 중 1명은 시험도중 사망하였다. 시험 중단을 초래한 TEAE는 2명 이상 보고되지 않았다. 시험중단을 초래한 TEAE 중 설사, 약물과민증 및 간효소 증가는 각각 1명(모두 세피데로콜군)에서 발생하였고, 시험약물과 관련있음으로 판단되었으며, 결과는 모두 소실되었다.

(4) 관심대상 이상사례

• 항생제 관련 이상사례

❶ Clostridium difficile 관련 이상사례: 세피데로콜군 1명(중대한 C. difficile에 의한 대장염, 시험약과 관련됨, 경증), IPM/CS군 5명이 C. diffilcile 관련 TEAE를 경험하였으며, 모두 해결되었다.

❷ 설사: 세피데로콜군 4.3%(13/300명), IPM/CS군 6.1%(9/148명)에서 발생하였고, 모든 증례가 회복되었다.

• 베타락탐계 항생제와 관련될 것으로 예상되는 이상사례

❶ 발진 및 과민반응

- 발진은 세피데로콜군 1.7%(5/300명)에서 보고되었는데, 모두 경증이었고, 모두 치료되었으며, 4례는 시험중 해결되었다.
- 황반성 발진과 반구진 발진이 세피데로콜군에서 각 1명(0.3%) 보고되었다. 모두 치료되었다.
- 약물과민반응은 세피데로콜군 1명(0.3%)에서 보고되었으며, 투약관련으로 간주되었다. 발진 또는 전신증상은 관찰되지 않았다.
- SAE는 보고되지 않았다.

❷ 발작 및 뇌전증: 세피데로콜군 1명에서 발작/뇌전증 관련 이상사례가 보고되었다. 시험약과 관련되지 않은 중대하지 않은 간질이 세피데로콜군 1명에서 관찰되었다(뇌전증 병력 있음). IPM/CS군에서는 보고되지 않았다.

❸ 간기능 관련 이상사례: 세피데로콜군 2명(0.7%) 및 IPM/CS군 1명(0.7%)에서 보고되었으며, Hy 법칙 또는 약인성 간손상 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.

❹ 골수억제: 관찰되지 않음

• 세피데로콜 관련 고려사항

❶ 갑상선 기능검사 수치이상 관련: 세피데로콜군 4명, IPM/C군 1명이 갑상선 기능 관련 TEAE를 경험함.

❷ 철운반/대사(헵시딘) 평가: 시험대상자 1명이 철결핍성 빈혈을 보고하였으나, 철 대사와 관련된 다른 TEAE는 보고되지 않았다.

• 진단검사, 활력징후 및 심전도: 시험군간 유의한 차이는 없었음

2) 그람음성균에 의한 HAP/VAP/HCAP 성인 환자에서 메로페넴과 비교하는 다기관, 이중눈가림, 평행군, 무작위배정, 활성 대조, 비열등성 3상 임상시험(APEKS-NP, R2132)

• 시험기간: 2017.10.24.~2019.04.01.(마지막 시험대상자 시험완료일)

• 대상환자: 그람음성균에 의한 HAP/VAP/HCAP 성인 환자, 300명

- 시험군 106/148명 완료
- 대조군 112/152명 완료

① HABP/VABP/HCABP 정의

- HAP: 48시간을 초과하여 입원하거나 퇴원 후 7일 내에 입원한 시험대상자의 급성 세균성 폐렴으로 정의되었음. 급성 호흡기능상실을 경험했고 기계적 환기가 필요한 HAP 시험대상자도 포함되었음.
- VAP: 48시간을 초과하여 기관내(또는 코기관) 튜브를 통해 기계적 환기를 받은 시험대상자의 급성 세균성 폐렴으로 정의되었음.
- HCAP: 다음 중 하나의 기준이 충족된 시험대상자에서 발생한 급성 세균성 폐렴으로 정의되었음.
  · HCAP 발생 전 과거 90일 내에 2일을 초과하여 긴급 치료 병동에 입원한 시험대상자
  · 요양원 또는 장기 치료 시설에 거주한 시험대상자
  · IV 항생제 요법 또는 화학요법을 투여받은 시험대상자
  · HCAP 발생 전 과거 30일 내에 상처 치료를 받은 시험대상자
  · 병원을 방문했거나 혈액투석 치료를 받은 시험대상자
- 이전에 경험적 항생제 요법으로 치료 받았으나 실패한 환자는 시험에 적합하였음. 실패는 임상적 및 미생물학적으로 확인되어야 함.

• 투여약물/투여용량/투여기간
- 시험군: 세피데로콜 2g 3시간 IV 주입 q8h
- 대조군: 메로페넴 2g 3시간 IV 주입 q8h
- 투여기간: 7~14일 (최대 21일)
• 평가항목
① 1차 유효성: 제14일 전체사망률
- 대조준(메로페넴) 대바 비열등성 평가
② 2차 유효성: 시험대상자별 임상적 결과(주요2차), 병원균별 임상적 결과, 시험대상자별 미생물학적 결과, 병원균별 미생물학적 결과, 혈액배양에서 분리된 베이스라인 그람음성 병원균이 하기도 병원균과 동일했던 시험대상자의 미생물학적 결과, 제28일 및 EOS까지 전체 사망률, SOFA 점수, CPIS 매개변수
③ 안전성: 이상사례, 임상실험실 검사 결과(혈액학적, 혈액화학적, 뇨검사), 활력징후 및 ECG
• 계획서 위반
- mITT군에서는 주요 계획서 위반 대상자가 제외되지 않았음.
- ME-PP군에서 제외된 mITT 대상자는 시험군에서 29명(19.6%), 대조군에서 34명(22.4%)로 비율이 유사하였음.
• 가설
- 1차 유효성 평가는 mITT 분석군에 대해 대조군(메로페넴)과 시험군 간 14일째 모든 원인 사망률 차이에 대한 비열등성 평가(Cochran-Mantel-Haenszel weights 법 사용)
- 층화요인: APACHE II 점수(15 이하 또는 16 이상)
• 결과

[Efficacy]

• 환자군

(1) 시험대상자 참여상태
- 300명의 대상자가 무작위로 배정되었고(세피데로콜군 148명, 메로페넴군 150명), 298명이 시험치료를 투여받았다. 유효성 1차 분석 모집단인 mITT 모집단은 292명(세피데로콜군 145명, 메로페넴군 147명)

(2) 인구학적 특성: 두 치료군간 유사
- 중증 질환이 발생한 시험대상자 비율은 세피데로콜군 49.0%, 메로페넴군 33.3%
- 가장 흔한 베이스라인 임상적 진단명은 VAP(각각 40.7% 및 43.5%), HAP(각각 40.7% 및 40.8%)
- 무작위배정 시점에서 세피데로콜군 61.4%와 메로페넴군 58.5%가 인공호흡기를 부착하였다.
- 베이스라인에서 분리된 그람음성균의 개수는 1개(65.5%, 65.3%), 2개(17.2%, 17.7%)

• 유효성

(1) 1차 유효성 평가: 제14일 전체 사망률
- mITT 분석대상군에서 제14일 전체 사망률은 세피데로콜군 12.4%(18/145명), 메로페넴군 11.6%(17/146명), 보정된 치료효과 차이는 0.8% (95% CI －6.6, 8.2)로 사전 정의된 가설 입증함

(2) 주요 2차 평가변수: 사전 지정된 순서의 다중성 보정에 따라 검정

❶ 시험대상자별 임상적 결과: mITT 모집단에서
- TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군이 64.8%(94/145명), 메로페넴군이 66.7%(98/147명)였으며, 치료 차이는 -2.0%(95% CI: -12.5, 8.5)였다.
- 임상적 치료율은 세피데로콜군에서 EA 시 82.8%(120/145명), EOT 시 77.2%(112/145명), FU 시 57.9%(84/145명)였으며, 메로페넴군에서는 EA 시 83.0%(122/147명), EOT 시 81.0%(119/147명), FU 시 57.8%(85/147명)였다.

❷ 병원균별 임상적 결과: TOC 시 임상적 치료율은 K. pneumoniae에서 세피데로콜군이 64.6%(31/48명), 메로페넴군이 65.9%(29/44명)였고, P. aeruginosa에서 세피데로콜군이 66.7%(16/24명), 메로페넴군이 70.8%(17/24명)였고, A. baumannii에서 세피데로콜군이 52.2%(12/23명), 메로페넴군이 58.3%(14/24명)였고, E. coli에서 세피데로콜군이 63.2%(12/19명), 메로페넴군이 59.1%(13/22명)였으며, 2개 치료군 간에 임상적 치료율은 유사한 것으로 나타났다.

❸ 시험대상자별 미생물학적 결과: TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군이 47.6%(59/124명)였고, 메로페넴군이 48.0%(61/127명)였으며, 치료 차이는 －1.4%(95% CI: －13.5, 10.7)였다. 미생물학적 제균율은 세피데로콜군에서 EA

시 41.9%(52/124명), EOT 시 63.7%(79/124명), FU 시 43.5%(54/124명)였으며, 메로페넴군에서는 EA 시 53.5%(68/127명), EOT 시 66.9%(85/127명), FU 시 38.6%(49/127명)였다.

❹ 병원균별 미생물학적 결과: TOC 시 미생물학적 제균율은 K. pneumoniae에서 세피데로콜군이 45.8%(22/48명), 메로페넴군이 54.5%(24/44명)였고, P. aeruginosa에서 세피데로콜군이 37.5%(9/24명), 메로페넴군이 45.8%(11/24명)였고, A. baumannii에서 세피데로콜군이 39.1%(9/23명), 메로페넴군이 33.3%(8/24명)였고, E. coli에서 세피데로콜군이 52.6%(10/19명), 메로페넴군이 50.0%(11/22명)였으며, 제균율은 2개 치료군 간에 유사하게 나타났다.

❺ 혈액배양에서 분리된 베이스라인 그람음성병원균이 하기도 병원균과 동일한 시험대상자의 미생물학적 결과: 세피데로콜군에서 EA 시 0%(0/7명), EOT 시 28.6%(2/7명), TOC시 14.3%(1/7명), FU시 14.3%(1/7명)이었고, 메로페넴군에서는 EA 시 50.0%(4/8명), EOT 시 50.0%(4/8명), TOC시 37.5%(3/8명), FU시 25.0%(2/8명)

- 치료 후 혈액배양 결과에서 세피데로콜군 42.9%(3/7명)과 메로페넴군 87.5%(7/8명)에서 음성이 확인되었다.

❻ 제28일 및 EOS까지 전체사망률: 제28일 전체사망률은 세피데로콜군 21.0%(30/143명), 메로페넴군 20.5%(30/146명), EOS까지 전체사망률은 세피데로콜군 26.8%(38/143명), 메로페넴군 23.3%(34/146명)

• 약동학

- 전체 PK 농도 분석대상군(전체 용량군)에서 제3일 또는 제4일의 세피데로콜 혈장 농도 기하평균(범위)은 주입 직전에 30.7(0~267)μg/mL, 주입 시작 1시간 후에 67.9(12.6~325)μg/mL, 주입 종료 시점에 80.2(14~1900)μg/mL 및 주입 종료 1시간 후에 58.1(10.5~231)μg/mL였다.

[Safety]

(1) 이상사례

• TEAE: 세피데로콜군 87.8%(130/148명)에서 582례, 메로페넴군 86.0%(129/150명)에서 537례가 보고됨

Table 2.7.6.10-17 TEAE의 개요(안전성 분석대상군)

이상사례 범주	세피데로콜 N=148		메로페넴 N=150		비율 차이 (95% 신뢰구간)
	시험대상자 n(%)	이상사례 수	시험대상자 n(%)	이상사례 수	
TEAE	130(87.8)	582	129(86.0)	537	1.8(-5.8, 9.5)
투약 관련 TEAE	14(9.5)	24	17(11.3)	22	-1.9(-8.8, 5.1)
사망을 유발한 TEAE	39(26.4)	49	35(23.3)	50	3.0(-6.8, 12.8)
투약 후 발생한 SAE	54(36.5)	102	45(30.0)	96	6.5(-4.2, 17.2)
투약 관련 SAE	3(2.0)	6	5(3.3)	6	-1.3(-5.0, 2.4)
TEAE로 인한 중단	12(8.1)	18	14(9.3)	19	-1.2(-7.6, 5.2)
투약 관련 TEAE로 인한 중단	2(1.4)	4	2(1.3)	3	0.0(-2.6, 2.6)

Table 2.7.6.10-18 각 치료군에서의 발생률이 5% 이상인 투약 후 발생한 이상사례들(안전성 분석대상군)

신체기관계 기본용어	세피데로콜 (N=148) n(%)	메로페넴 (N=150) n(%)	비율 차이 (95% 신뢰구간)
TEAE를 경험한 시험대상자	130(87.8)	129(86.0)	1.8(-5.8, 9.5)
혈액 및 림프계 장애	27(18.2)	28(18.7)	-0.4(-9.2, 8.4)
빈혈	12(8.1)	12(8.0)	0.1(-6.1, 6.3)
혈소판감소증	2(1.4)	8(5.3)	-4.0(-8.0, 0.1)
위장관계 장애	41(27.7)	36(24.0)	3.7(-6.2, 13.6)
설사	13(8.8)	13(8.7)	0.1(-6.3, 6.5)
감염 및 기생충 감염	60(40.5)	53(35.3)	5.2(-5.8, 16.2)
폐렴	11(7.4)	8(5.3)	2.1(-3.4, 7.6)
요로감염	23(15.5)	16(10.7)	4.9(-2.8, 12.5)
임상검사	32(21.6)	29(19.3)	2.3(-6.9, 11.4)
알라닌 아미노전이효소 증가	9(6.1)	6(4.0)	2.1(-2.9, 7.0)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	10(6.8)	6(4.0)	2.8(-2.4, 7.9)
간효소 증가	4(2.7)	10(6.7)	-4.0(-8.7, 0.8)
대사 및 영양 질환	43(29.1)	47(31.3)	-2.3(-12.7, 8.1)
저알부민혈증	5(3.4)	8(5.3)	-2.0(-6.6, 2.7)
저칼륨혈증	16(10.8)	23(15.3)	-4.5(-12.2, 3.1)
저마그네슘혈증	8(5.4)	1(0.7)	4.7(0.9, 8.6)
저나트륨혈증	4(2.7)	10(6.7)	-4.0(-8.7, 0.8)
호흡기계 질환	37(25.0)	34(22.7)	2.3(-7.3, 12.0)
흉막삼출	10(6.8)	6(4.0)	2.8(-2.4, 7.9)
피부 및 피하조직 장애	11(7.4)	23(15.3)	-7.9(-15.0, -0.8)
욕창궤양	4(2.7)	10(6.7)	-4.0(-8.7, 0.8)
혈관 질환	18(12.2)	28(18.7)	-6.5(-14.7, 1.7)
저혈압	2(1.4)	10(6.7)	-5.3(-9.7, -0.9)

• 투약관련 TEAE: 세피데로콜군 9.5%(14/148명), 메로페넴군 11.3%(17/150명)에서 보고

Table 2.7.6.10-19 투약 관련 TEAE 발생률(안전성 분석대상군)

신체기관계 기본용어	세피데로콜 (N=148) n(%)	메로페넴 (N=150) n(%)	비율 차이 (95% 신뢰구간)
투약 관련 TEAE를 경험한 시험대상자	14(9.5)	17(11.3)	-1.9(-8.8, 5.1)
혈액 및 림프계 장애	0	2(1.3)	-1.3(-3.2, 0.5)
파종성 혈관내 응고	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
혈소판감소증	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
귀 및 미로 장애	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
귀 불편감	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
위장관계 장애	3(2.0)	5(3.3)	-1.3(-5.0, 2.4)
설사	3(2.0)	5(3.3)	-1.3(-5.0, 2.4)
전신 질환 및 투여부위 장애	0	2(1.3)	-1.3(-3.2, 0.5)
고체온증	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
다발성 장기부전	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
간 및 담도계 질환	1(0.7)	1(0.7)	0.0(-1.8, 1.9)
간부전	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
간세포 손상	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
감염 및 기생충 감염	3(2.0)	6(4.0)	-2.0(-5.8, 1.9)
칸디다 감염	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
Clostridium difficile 감염	1(0.7)	2(1.3)	-0.7(-2.9, 1.6)
구강 칸디다증	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
Pseudomonas 감염	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
패혈증	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
전신 칸디다증	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
진균성 요로감염	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
임상검사	4(2.7)	4(2.7)	0.0(-3.6, 3.7)
알라닌 아미노전이효소 증가	2(1.4)	1(0.7)	0.7(-1.6, 3.0)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	2(1.4)	1(0.7)	0.7(-1.6, 3.0)
감마글루타밀전이효소 증가	2(1.4)	0	1.4(-0.5, 3.2)
간효소 증가	0	2(1.3)	-1.3(-3.2, 0.5)
아미노전이효소 증가	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
신경계 장애	3(2.0)	0	2.0(-0.2, 4.3)
어지럼증	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
두통	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
감각이상	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
정신질환	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
혼돈상태	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
생식기능 장애(여성)	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
외음질 가려움증	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
호흡기계 질환	2(1.4)	0	1.4(-0.5, 3.2)
급성 호흡부전	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
천식	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
흉막삼출	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
피부 및 피하조직 장애	2(1.4)	1(0.7)	0.7(-1.6, 3.0)
손바닥 홍반	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)
가려움증	0	1(0.7)	-0.7(-2.0, 0.6)
발진	1(0.7)	0	0.7(-0.6, 2.0)

- 중등도별 TEAE: 중증 TEAE 발생률은 세피데로콜군 37.8%(56/148명), 메로페넴군 30.0%(45/150명)

Table 2.7.6.10-20 중증도 별 TEAE 발생률(안전성 분석대상군)

최대 중증도	세피데로콜 (N=148) n(%)	메로페넴 (N=150) n(%)	총계 (N=298) n(%)
TEAE를 경험한 시험대상자	130(87.8)	129(86.0)	259(86.9)
경증	33(22.3)	37(24.7)	70(23.5)
중등증	41(27.7)	47(31.3)	88(29.5)
중증	56(37.8)	45(30.0)	101(33.9)

(2) 사망 및 기타 중대한 이상사례

- 사망

- 사망을 초래한 SAE 발생률은 세피데로콜 26.4%(39/148명) 및 메로페넴 23.3%(35/150명)였다.
- 가장 흔하게 보고된(각 치료군 시험대상자의 ≥5%) 치명적 SAE는 심장질환, 감염 및 신경계 질환 SOC에 속하였다. 심장질환 SOC에서 치명적 SAE 발생률은 세피데로콜군 7.4%(11/148명), 메로페넴군 10.0%(15/150명), 감염 SOC에서 치명적 SAE 발생률은 세피데로콜군 6.1%(9/148명), 메로페넴군 4.0%(6/150명), 신경계 질환 SOC에서 치명적 SAE 발생률은 세피데로콜군 3.4%(5/148명) 및 메로페넴군 5.3%(8/150명)
- 메로페넴군에서 1명은 시험절차와 관련된 치명적인 TEAE를 보고하였고, 메로페넴군 2명은 병용약물(리네졸리드) 관련 치명적 TEAE를 보고하였다.
- 시험약물과 관련된 치명적 TEAE는 3명(세피데로콜군 1명(패혈증 및 HAP 재발), 메로페넴군 2명(시험약물과 관련된 슈도모나스 감염, 파종성혈관내응고 및 다발기관기능장애증후군))에서 보고되었다.

- 진단, 연령, 성별, 베이스라인 이전 31일 이내 쇼크 여부, 베이스라인 당시 ICU 입원 등에 따라 EOS 시점에서 전체사망률에 대한 하위군 분석 결과, 사망률 차이 >10%인 요인은 연령(75세 이상)이었다.
- Acinetobacter종 감염 시험대상자는 세피데로콜군 17.6%(26/148명), 메로페넴군 18.0%(27/150명)이었다. 각 치료군에서 사망률은 Acinetobacter종 감염 시험대상자에서 더 높았다. EOS에서 Acinetobacter 종 감염 시험대상자의 경우 세피데로콜군 36.0%(9/25명), 메로페넴군 33.3%(9/27명)이었고, Acinetobacter종 감염이 없는 시험대상자에서 세피데로콜군 25.0%(30/120명), 20.5%(25/122명)이었다.

• 중대한 이상사례(SAE)

- SAE 의 발생률은 세피데로콜 치료군의 36.5%(54/148명) 및 메로페넴군의 30.0%(45/150명)였다. 각 치료군에서 2% 이상이 보고한 SAE는 심장정지(세피데로콜군 4.7%, 메로페넴군 3.3%), 폐렴(4.1%, 2.0%), 급성호흡부전(4.1%, 0.7%), 다발기관기능부전증후군(2.7%, 2.7%), 패혈증쇼크(2.7%, 0.7%), 폐동맥혈전(2.0%, 2.0%), 패혈증(2.0%, 1.3%), 흡인성폐렴(2.0%, 1.3%), 심폐정지(2.0%. 1.3%), 심부전(1.4%), 2.0%), 호흡부전(1.4%, 2.0%), 뇌부종(0.7%, 3.3%), 간효소증가(0.7%, 3.3%), 급성신장손상(0.7%, 2.0%)이었다. 각 치료군에서 발생한 5% 이상인 SAE는 없었다.
- 치료관련 SAE는 세피데로콜군 2.0%(3/148명), 메로페넴군 3.0%(5/150명)에서 발생하였다.

(3) 시험치료 중단을 초래한 이상사례: 세피데로콜군 8.1%(12/148명), 메로페넴군 9.3%(14/150명)에서 발생하였고, 각 치료군에서 2명이상 보고한 시험치료 중단을 초래한 TEAE는 ALT 증가(세피데로콜 2명) 및 간효소 증가(메로페넴군 5명)였다. 시험 중단을 초래한 TEAE 중 세피데로콜군 2명(ALT 증가 1명, ALT/AST 증가 및 간부전 1명) 메로페넴군 2명(간효소증가 1명, 파종성혈관내응고 및 다발기관기능장애증후군 1명)이 보고한 사건은 시험약물과 관련있음으로 평가되었다.

(4) 관심대상 이상사례

• 항생제 관련 이상사례

❶ Clostridium difficile 관련 이상사례: 각 치료군의 4명이 C. diffilcile 관련 TEAE를 경험하였으며, 대부분 중등증 또는 경증이었고, 결과가 알려진 1건을 제외하고 모두 해결되었다.

❷ 설사: 세피데로콜군 8.8%(13/148명), 메로페넴군 8.7%(13/150명)에서 발생하였고, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 중대하지 않았고, 시험약 탈락을 유발하지 않았다. 모든 증례는 후유증을 동반한 상태로 해결되었거나 회복중이었다.

• 베타락탐계 항생제와 관련될 것으로 예상되는 이상사례

❶ 발진 및 과민반응

- 발진은 세피데로콜군 1명(0.7%), 습진은 메로페넴군 1명(0.7%), 피부염은 두 치료군에서 각 1명씩(0.7%), 알레르기성 피부염은 세피데로콜군 1명(0.7%), 황반성 발진은 메로페넴군에서 1명(0.7%) 발생하였고, 모두 경증 또는 중등증이었으며, 세피데로콜군의 1명(경증 발진)을 제외하고 시험약과 관련되지 않은 것으로 판단하였다. 2명을 제외하고는 모든 이상사례가 해결되었다.
- 경증의 홍반성 발진(세피데로콜군 1명), 중등증 두드러기(메로페넴군 1명)가 보고되었으며, 시험치료과 관련없음으로 평가되었다.
- 약물과민반응은 세피데로콜군에서는 보고되지 않았고, 메로페넴군 1명(0.7%)에서 발생하였는데, 투약과 관련없음으로 간주되었다.
- 피부괴사가 메로페넴군 2명(1.3%)에서 발생하였다(경증의 피부괴사(괴사성 욕창) 1건, 중증의 피부괴사(괴사성 압박궤양) 1건). 시험치료와 관련성 없음.
- SAE는 보고되지 않았다.

❷ 발작 및 뇌전증: 세피데로콜군 2명(1.4%) 및 메로페넴군 2명(1.3%)에서 발작 이상사례가 보고되었다. 모두 경증 또는 중등증이었고, 시험치료와 관련되지 않은 것으로 간주되었다. 1례를 제외한 모든 사례는 해결되었다.

❸ 간기능 관련 이상사례: 두 군간 차이는 확인되지 않았다. 3명 이상에서 발생한 TEAE는 ALT 증가(세피데로콜군 6.1%, 메로페넴군 4.0%), AST 증가(6.8% 및 4.0%), 간효소 증가(2.7% 및 6.7%), 저알부민혈증(3.4%, 5.3%) GGT 증가(3.4% 및 1.3%), 아미노전이효소 증가(각 치료군에서 2.7%)가 보고되었다. 추가적인 간관련 TEAE도 보고되었으나, 치료군간 두드러진 차이가 없는 유사한 경향이 관찰되었으며, Hy 법칙 또는 약인성 간손상의 임상적, 생화학적 기준을 충족한 시험대상자는 없었다.

❹ 골수억제: 빈혈이 세피데로콜군 8.1%(12명), 메로페넴군 8.0%(12명)에서 보고되었다. 혈소판감소증은 세피데로콜군 14.%(2명), 메로페넴군 5.3%(8명)에서 보고되었다. 전반적으로 골수억제를 시사하는 TEAE 발생률 차이는 치료군간

나타나지 않았다.

- 세피데로콜 관련 고려사항:
  ❶ 갑상선 기능검사 수치이상 관련: 세피데로콜군 4명, IPM/C군 1명이 갑상선 기능 관련 TEAE를 경험함.
  ❷ 철운반/대사(헵시딘) 평가: 철 대사와 관련된 다른 TEAE는 보고되지 않았다.
- 진단검사, 활력징후 및 심전도: 시험군간 유의한 차이는 없었음

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

단계	임상시험 (번호)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	평가항목	결과
§ Efficacy : 카베페넴 내성 그람음성 병원균 감염							
[CREDIBLE-CR, R2131] 카바페넴 내성 그람 음성 병원균에 의한 중증 감염 환자에 대한 다기관, 공개, 평행군, 무작위배정, 활성대조 3상 시험							
3상 (16개국 95개 기관)	**R2131**	다기관, 공개, 평행군, 무작위배정, 활성대조	카베페넴 내성 그람음성 병원균 감염환자, 시험군 101/69 대조군 51/38	세피데로콜: 2g Q8H, 7~14일 3시간 IV 투여 BAT: 폴리믹신 기반 치료 또는 비폴리믹신 기반 치료	7~14일	1차 유효성 • HAP/VAP/HCAP 시험대상자들 또는 BSI/sepsis 시험대상자들의 TOC 시점에서의 시험대상자 별 임상적 결과 • cUTI 시험대상자들의 TOC 시점에서의 시험대상자별 미생물학적 결과(그람 음성 병원균에 해당됨) 2차 유효성 • EOT 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자 별 임상적 결과 • EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 병원균 별 임상적 결과 등 약동학 세피데로콜 혈장농도 안전성 이상사례, 진단검사(혈액검사, 혈액 화학검사 및 소변검사), 특수 검사(헵시딘, 총 철결합능[TIBC] 및 트랜스페린 철 포화도), 활력징후(혈압, 맥박수, 호흡수, 체온) 및	**(1) 1차 유효성 평가변수** **❶ TOC 시점에서의 시험대상자 별 임상적 치료율(clinical cure rate)** - HAP/VAP/HCAP: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 50.0%(20/40명), BAT군 52.6%(10/19명) (1차 유효성 평가변수) - BSI/sepsis: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 43.5%(10/23명), BAT군 42.9%(6/14명)(1차 유효성 평가변수) - cUTI: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 70.6%(12/17명), BAT군 60.0%(3/5명) - 전체 CR Micro-ITT 모집단에서(통합 전체 감염 부위): TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 52.5%(42/80명), BAT군 50.0%(19/38명) - CR-ME 분석대상군(N = 80), Micro-ITT 분석대상군(N = 130) 및 CR Micro-ITT2 분석대상군(N= 119)의 TOC 시

						ECG	점에서의 임상적 결과는 CR Micro-ITT 분석대상군의 결과와 유사함 <이하 아래 검토내용 참고>

1) 카바페넴 내성 그람 음성 병원균에 의한 중증 감염 환자에 대한 다기관, 공개, 평행군, 무작위배정, 활성대조 3상 시험(CREDIBLE-CR, R2131)

- 시험기간: 2016.09.07.~2019.04.22.(마지막 시험대상자 시험완료일)
- 대상환자: 카베페넴 내성 그람음성 병원균에 의한 HAP/VAP/HCAP 또는 BSI/sepsis, 또는 cUTI 성인 환자 150명 (2:1)
- 투여약물/투여용량/투여기간
  - 세피데로콜: 2g Q8H, 7~14일 IV 투여
  - BAT: 폴리믹신 기반 치료 또는 비폴리믹신 기반 치료
- 평가항목

① 1차 유효성

- HAP/VAP/HCAP 시험대상자들 또는 BSI/sepsis 시험대상자들의 TOC 시점에서의 시험대상자 별 임상적 결과
- cUTI 시험대상자들의 TOC 시점에서의 시험대상자별 미생물학적 결과(그람 음성 병원균에 해당됨)

② 2차 유효성

- EOT 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자 별 임상적 결과 (HAP/VAP/HCAP 또는 BSI/sepsis)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 병원균 별 임상적 결과(HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis 또는 cUTI)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자/병원균 별 임상적 결과(cUTI)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자/병원균 별 임상적 결과(HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis, 전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 카바페넴 내성 병원균 별 임상적 결과(HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis, 전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자/병원균 별 미생물학적 결과(베이스라인 그람 음성 병원균에 해당됨) (HAP/VAP/HCAP 또는 BSI/sepsis)
- EOT 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자 별 미생물학적 결과 (베이스라인 그람 음성 병원균에 해당됨)(cUTI)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 병원균 별 미생물학적 결과(베이스라인 그람 음성 병원균에 해당됨)(cUTI)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자/병원균 별 미생물학적 결과(베이스라인 그람 음성 병원균에 해당됨) (HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis, 전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 시험대상자 별 미생물학적 결과(베이스라인 카바페넴 내성 그람 음성 병원균에 해당됨)(HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis, 전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 병원균 별 미생물학적 결과(베이스라인 카바페넴 내성 그람 음성 병원균에 해당됨) (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis, 전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 카바페넴 내성 그람 음성균혈증이 확인된 미생물학적 결과(전체)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 복합 임상적 결과 및 미생물학적 결과(HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI)
- 제14일 및 제28일의 전체 사망률
- TOC 시점에서의 복합 평가변수인 “생존기간 및, 치료적 유익성의 부족 또는 약물 관련 독성으로 인하여 변경되지 않은 항생제 치료”
- 생존기간(HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis)
- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 임상적 폐감염 점수(CPIS) 지표들

- EOT 시점, TOC 시점 및 FUP 시점에서의 순차장기부전평가 (SOFA) 점수

③ 약동학: 세피데로콜 혈장농도

④ 안전성: 이상사례, 진단검사(혈액검사, 혈액 화학검사 및 소변검사), 특수 검사(헵시딘, 총 철결합능[TIBC] 및 트랜스페린 철 포화도), 활력징후(혈압, 맥박수, 호흡수, 체온) 및 ECG

• 가설

- 1차 유효성 평가는 HAP/VAP/HCAP 또는 BIS/패혈증 환자에서 TOC 시점의 임상적 반응과 cUTI 환자에서 TOC 시점에서의 미생물학적 반응률, 95% CI 포함 기술통계량 제공
- 2차 유효성 평가는 임상반응 및 미생물학적 반응 등

• 결과

[Efficacy]

① 환자군

(1) 참여상태

- 총 152명의 환자가 연구에 무작위로 배정되었고(세피데로콜:BAT=2:1), 총 150명의 대상자가 시험치료를 받았음(세피데로콜 치료군에서 101명, BAT 치료군에서 49명).
- 시험을 완료한 무작위 배정된 시험대상자의 비율은 세피데로콜 치료군 68.3%(69/101명), BAT 치료군 74.5%(38/51명)
- 1차 유효성 분석대상군인 CR Micro-ITT 분석대상군은 시험대상자 118명 (세피데로콜 치료군 80명, BAT 치료군 38명)

(2) 인구학적 특성

CR Micro-ITT 분석대상군에서의 제1일 및 제2일의 시험약 투여방법과 관련하여, 세피데로콜 치료군에서 시험대상자의 82.5%(66/80명)가 단독요법을 받았고, BAT 치료군에서는 시험대상자의 28.9%(11/38명)가 단독요법을 받았다. BAT 치료군에서 콜리스틴 기반 요법은 시험대상자의 65.8%(25/38명)에게 투여되었다. (BAT 치료군의 시험대상자 6명이 받은) 콜리스틴 단독요법 이외에, BAT 치료군의 시험대상자 5명이 기타 단독요법(아미카신, 세프타지딤-아비박탐, 도리페넴, 포스포마이신, 겐타마이신)을 받았다. 세피데로콜 치료군에서 콜리스틴의 투여는 금지되었으나, 시험대상자 1명이 세피데로콜과 콜리스틴을 투여 받았다. 세피데로콜 치료군에서 3중요법은 허용되지 않았으나, 시험대상자 1명이 세피데로콜, 겐타마이신 및 티게사이클린을 투여 받았다.

• 통계적 가설 없음(관찰값 비교)

② 유효성

(1) 1차 유효성 평가변수

❶ TOC 시점에서의 시험대상자 별 임상적 치료율(clinical cure rate)

- HAP/VAP/HCAP: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 50.0%(20/40명), BAT군 52.6%(10/19명) (1차 유효성 평가변수)
- BSI/sepsis: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 43.5%(10/23명), BAT군 42.9%(6/14명)(1차 유효성 평가변수)
- cUTI: TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 70.6%(12/17명), BAT군 60.0%(3/5명)
- 전체 CR Micro-ITT 모집단에서(통합 전체 감염 부위): TOC 시 임상적 치료율은 세피데로콜군 52.5%(42/80명), BAT군 50.0%(19/38명)
- CR-ME 분석대상군(N = 80), Micro-ITT 분석대상군(N = 130) 및 CR Micro-ITT2 분석대상군(N= 119)의 TOC 시점에서의 임상적 결과는 CR Micro-ITT 분석대상군의 결과와 유사함

❷ TOC 시점에서의 시험대상자 별 미생물학적 결과

- CR Micro-ITT 집단: 베이스라인에 그람 음성 병원균이 분리된 대상자 집단
- HAP/VAP/HCAP: TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 22.5%(9/40명), BAT군 21.1%(4/19명)
- BSI/sepsis: TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군이 30.4%(7/23명), BAT군이 28.6%(4/14명)
- cUTI: TOC 시점에서의 제균율은 세피데로콜군 52.9%(9/17명), BAT군 20.0%(1/5명)(1차 유효성 평가변수)

- 전체 CR Micro-ITT 모집단에서(통합 전체 감염 부위): TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 31.3%(25/80명), BAT군 23.7%(9/38명)
- CR-ME 분석대상군(N = 80) 및 Micro-ITT 분석대상군(N = 130)의 TOC 시점에서의 미생물학적 결과는 CR Micro-ITT 분석대상군의 미생물학적 결과와 유사
- (하위군 분석) 분석대상군은 CR Micro-ITT, TOC 시점에서의 미생물학적 하위군 분석 결과, 세피데로콜군에서 10% 이상 더 높은 하위군은 cUTI, 65세 이상, 백인, 베이스라인 원인병원균이 카바페넴내성 장내세균속균종 및 APACHE II 점수가 15점 이하인 시험대상자들이었음. BAT군보다 세피데로콜군에서 10% 이하로 낮은 하위군은 없었음.

(2) 2차 유효성 평가변수

❶ EOT 및 FU 시점에서 임상적 결과(CR Micro-ITT 모집단)

- HAP/VAP/HCAP: EOT에서 임상적 치료율은 세피데로콜군 60.0%(24/40), BAT군 63.2%(12/19명), FU시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군 50.0%(20/40), BAT군 31.6%(6/19명)
- BSI/패혈증: EOT에서 임상적 치료율은 세피데로콜군 69.6%(16/23명), BAT군 50.0%(7/14명), FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군 39.1%(9/23명), BAT군 28.6%(4/14명)
- cUTI: EOT에서 임상적 치료율은 세피데로콜군 76.5%(13/17명), BAT군 60.0%(3/5명), FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군 52.9%(9/17명), BAT군 60.0%(3/5명)
- 전체 CR Micro-ITT 모집단(통합 전체 감염 부위): EOT에서 임상적 치료율은 세피데로콜군 66.3%(53/80명), BAT군 57.9%(22/38명), FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군 47.5%(38/80명), BAT군 34.2%(13/38명)
- HAP/VAP/HCAP 시험대상자와 BSI/패혈증 시험대상자에서 FU 시 임상적 치료 유지율은 세피데로콜군이 BAT군보다 더 높았다.

❷ EOT 및 FU 시 시험대상자별 미생물학적 결과

- HAP/VAP/HCAP: EOT에서 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 30.0%(12/40명), BAT군 26.3%(5/19명), FU시 제균 유지율은 세피데로콜군 20.0%(8/40명), BAT군 15.8%(3/19명).
- BSI/패혈증: EOT에서 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 60.9%(14/23명), BAT군 28.6%(4/14명), FU시 제균 유지율은 세피데로콜군 26.1%(6/23명), BAT군 21.4%(3/14명)
- cUTI: EOT에서 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 70.6%(12/17명), BAT군 20.0%(1/5명), FU시 제균 유지율은 세피데로콜군 41.2%(7/17명), BAT군 20.0%(1/5명)
- 전체 CR Micro-ITT 모집단(통합 전체 감염 부위): EOT에서 미생물학적 제균율은 세피데로콜군 47.5%(38/80명), BAT군 26.3%(10/38명), FU시 제균 유지율은 세피데로콜군 26.3%(21/80명), BAT군 18.4%(7/38명)
- HAP/VAP/HCAP 시험대상자와 BSI/패혈증 시험대상자에서 FU 시 제균 유지율은 치료군 간에 유사했으나, cUTI 시험대상자의 경우 세피데로콜군이 BAT군보다 더 높았다.

❸ 병원균별 임상적 결과(CR Micro-ITT 모집단)

- 가장 빈번한 분리 카바페넴 내성 병원균은 Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa 및 Stenotrophomonas maltophilia였음. 이들 4개 병원균 이외의 모든 다른 병원균은 낮은 발생률로 분리되었으므로 치료 간 비교는 어려움. 특히, S. maltophilia는 세피데로콜군의 5명 시험대상자에서 분리되었지만, BAT군에서는 없었음.
- TOC 시점에서, A. baumannii(세피데로콜군: 43.2%[16/37명], BAT군: 52.9%[9/17명]) 및 P. aeruginosa(세피데로콜군: 58.3%[7/12명], BAT군: 50.0%[5/10명])에서 통합 전체 감염 부위의 임상적 치료율은 세피데로콜군 및 BAT군에서 유사했으나, K. pneumoniae(세피데로콜군: 66.7%[18/27명], BAT군: 50.0%[6/12명])에서는 세피데로콜군이 BAT군에 비해 더 높았음.
- FU시 임상적 치료 유지율은 A. baumannii(세피데로콜군: 43.2%[16/37명], BAT군: 35.3%[6/17명])에서 크게 다르지 않았지만, P. aeruginosa(세피데로콜군: 50.0%[6/12명], BAT군: 30.0%[3/10명]) 및 K. pneumoniae(세피데로콜군:

55.6%[15/27명], BAT군: 41.7%[5/12명])에서는 세피데로콜군이 BAT군보다 더 높았음.

- S. maltophilia는 세피데로콜군의 5명 시험대상자에서 분리되었고, 이 중 3명에서 '임상적 실패'였으며, 나머지 2명에서는 '불확정'이었음. 모든 5명 시험대상자가 전체 시험 기간 동안 인공호흡기와 기관내 튜브를 적용했으며, 검체에서 S. maltophilia가 검출되었음. EOT 및 TOC 시, S. maltophilia에 대한 세피데로콜의 MIC 값은 모든 시험대상자에서 최대 0.25μg/mL로 세피데로콜에 대해 감수성이었음.

❹ 병원균별 미생물학적 결과(CR Micro-ITT 모집단)

- TOC 시 미생물학적 제균율은 A. baumannii(세피데로콜군: 27.0%[10/37명], BAT군: 29.4%[5/17명])에서 세피데로콜군 및 BAT군이 유사했지만 K. pneumoniae(세피데로콜군: 48.1%[13/27명], BAT군: 25.0%[3/12 시험대상자])에서는 세피데로콜군이 BAT군보다 높았고 P. aeruginosa(세피데로콜군: 8.3%[1/12명], BAT군: 20.0%[2/10명])에서는 BAT군이 세피데로콜군보다 더 높았다.
- FU 시 제균 유지율에서 유사한 추세가 관찰되었다.
- 세피데로콜군에서 S. maltophilia가 있었던 시험대상자 5명 중에서 TOC 또는 FU 시 미생물학적 제균을 달성한 시험대상자는 없었다.
- E. coli가 있었던 3명의 시험대상자(세피데로콜군: 2명, BAT군: 1명) 중에서 TOC 또는 FU 시 미생물학적 제균을 달성한 시험대상자는 없었다.
- 세피데로콜군에서 A. nosocomialis가 있었던 시험대상자 2명에서 시험 동안 미생물학적 제균은 관찰되지 않았다.
- 세피데로콜군에서 E. cloacae가 있었던 시험대상자 2명 중 1명에서 TOC 및 FU 시 미생물학적 제균이 관찰되었다.

❺ 베이스라인 혈액 배양에서 카베페넴 내성 그람음성 병원균이 문서화된 시험대상자의 미생물학적 결과

- 균혈증이 있는 시험대상자에 대한 추가분석이 통합 전체감염부위에 대해 수행됨
- 카바페넴 내성 그람 음성 균혈증에 대한 TOC 시 미생물학적 제균율은 세피데로콜군에서 31.8%(7/22명), BAT군에서 30.8%(4/13명), 지속 비율은 세피데로콜군에서 4.5%(1/22명), BAT군에서 7.7%(1/13명), 불확정 비율은 세피데로콜군에서 63.6%(14/22명), BAT군에서 61.5%(8/13명)
- TOC 시 균혈증에 대한 미생물학적 결과의 경우, 두 치료군 모두 불확정 비율이 가장 높았고 지속 비율은 낮았음. 예정 시점에 누락된 혈액 배양은 불확정의 사유일 수 있음.
- 카바페넴 내성 그람 음성 균혈증에 대한 TOC 시 낮은 미생물학적 제균율은 두 치료군의 높은 불확정 비율에 영향을 받았을 가능성이 있지만, 이러한 "불확정" 결과가 반드시 미생물학적 지속을 나타내는 것은 아니었음. 추가적으로, EOT 및 TOC 시 원인 질환(BSI/패혈증 외 감염), 베이스라인 병원균, 미생물학적 결과(불확정의 경우, 그에 대한 이유) 및 임상적 결과 조사 결과, EOT 시 임상적 결과는 세피데로콜군 시험대상자 6/14명과 BAT군 시험대상자 3/8명에서 "임상적 치료"였고 TOC 시 미생물학적 결과는 "불확정"이었다. 이는 균혈증이 지속되었다면 발생할 가능성이 낮은 평가였기 때문에, 균혈증은 이들 시험대상자에서 해소되었을 가능성이 큰 것으로 간주되었음.

❻ 임상적 및 미생물학적 결과의 복합 평가변수

- 전체 CR Micro-ITT 모집단(통합 전체 감염 부위): TOC 시 임상적 및 미생물학적 결과 복합 평가변수의 반응률은 세피데로콜군 30.0%(24/80명)였고 BAT군 21.1%(8/38명)
- HAP/VAP/HCAP: 세피데로콜군 22.5%(9/40명), BAT군 21.1%(4/19명)
- BSI/패혈증: 세피데로콜군 30.4%(7/23명), BAT군 21.4%(3/14명)
- cUTI: 세피데로콜군 47.1%(8/17명), BAT군 20.0%(1/5명), cUTI 시험대상자의 경우, 반응률은 세피데로콜군이 BAT군보다 더 높았음.

[PK]

- 전체 PK 농도 분석대상군(N=91, 전체 용량군)에서 제3일의 세피데로콜 혈장 농도는 주입 이전에 42.4(7.28~224)μg/mL, 주입 시작 1시간 후에 80.5(19.3~1110)μg/mL, 주입 종료 시점에 91.2(16.4~1220)μg/mL, 주입 종료 1시간 후에는 74.0 (13.3~303)μg/mL.

- 신기능 저하로 인해 용량을 조정한 시험대상자들(전체 용량군)의 경우, 반복 검체 채취에 따른 세피데로콜 혈장 농도는 주입 이전에 49.2(16.9~131)μg/mL, 주입 시작 1시간 후에 77.3(41.5~166)μg/mL, 주입 종료 시점에 88.0(68.3~135)μg/mL, 주입 종료 1시간 후에는 83.8(19.6~166)μg/mL였음.
- 전체 용량군(전체)에서 조기 EOT 시점의 세피데로콜 혈장 농도는 33.8(13.6~80.3)μg/mL

[Safety]

(1) 이상사례

- safety set의 TEAE 발생률은 세피데로콜군 91.1%(92/101명), BAT군 95.9%(47/49명)
- 투약 관련 TEAE 발생률은 세피데로콜군 14.9%(15/101명), BAT군 22.4%(11/49명)
- 시험중 사망을 유발한 TEAE 발생률은 세피데로콜군 33.7%(34/101명), BAT군 18.4%(9/49명), 두 군 모두에서 치료관련 사망은 없었음
- SAE 발생률은 세피데로콜군 49.5%(50/101명), BAT군 46.9%(23/49명)
- 투약관련 SAE는 총 6명(세피데로콜군 1명, BAT군 5명)
- 중단을 유발한 TEAE 발생률은 세피데로콜군 9.9%(10/101명), BAT군 6.1%(3/49명)

❶ TEAE

Table 2.7.6.8-15 TEAE의 개요

	세피데로콜 (N=101)		BAT (N=49)		총계 (N=150)	
이상사례 범주	시험대상자 n(%)	이상사례 n'	시험대상자 n(%)	이상사례 n'	시험대상자 n(%)	이상사례 n'
TEAE	92(91.1)	634	47(95.9)	311	139(92.7)	945
투약 관련 TEAE	15(14.9)	27	11(22.4)	16	26(17.3)	43
사망	34(33.7)	45	9(18.4)	14	43(28.7)	59
SAE	50(49.5)	92	23(46.9)	36	73(48.7)	128
투약 관련 SAE	1(1.0)	1	5(10.2)	7	6(4.0)	8
TEAE로 인한 중단	10(9.9)	12	3(6.1)	3	13(8.7)	15
투약 관련 TEAE로 인한 중단	3(3.0)	3	2(4.1)	2	5(3.3)	5

❷ 흔한 이상사례

Table 2.7.6.8-16 각 치료군에서의 발생률이 5% 이상인 투약 후 발생한 이상사례들

기본용어	세피데로콜 (N=101) n(%)	BAT (N=49) n(%)	총계 (N=150) n(%)
TEAE를 경험한 시험대상자	92(91.1)	47(95.9)	139(92.7)
설사	19(18.8)	6(12.2)	25(16.7)
발열	14(13.9)	6(12.2)	20(13.3)
패혈성 쇼크	13(12.9)	7(14.3)	20(13.3)
구토	13(12.9)	7(14.3)	20(13.3)
욕창궤양	10(9.9)	4(8.2)	14(9.3)
저칼륨혈증	9(8.9)	7(14.3)	16(10.7)
간기능검사 수치 이상	8(7.9)	4(8.2)	12(8.0)
변비	8(7.9)	3(6.1)	11(7.3)
저혈압	8(7.9)	3(6.1)	11(7.3)
빈혈	8(7.9)	2(4.1)	10(6.7)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	8(7.9)	1(2.0)	9(6.0)
흉막삼출	8(7.9)	1(2.0)	9(6.0)
급성 신부전	7(6.9)	5(10.2)	12(8.0)
호흡곤란	7(6.9)	2(4.1)	9(6.0)
오심	7(6.9)	2(4.1)	9(6.0)
폐렴	7(6.9)	1(2.0)	8(5.3)
알라닌 아미노전이효소 증가	7(6.9)	0	7(4.7)
복통	6(5.9)	4(8.2)	10(6.7)
저마그네슘혈증	6(5.9)	4(8.2)	10(6.7)
혈소판감소증	6(5.9)	4(8.2)	10(6.7)
흉통	6(5.9)	0	6(4.0)
고칼륨혈증	5(5.0)	6(12.2)	11(7.3)
초조	5(5.0)	2(4.1)	7(4.7)
말초 부종	5(5.0)	2(4.1)	7(4.7)
패혈증	4(4.0)	3(6.1)	7(4.7)
발진	3(3.0)	4(8.2)	7(4.7)
서맥	3(3.0)	3(6.1)	6(4.0)
대사성 산증	3(3.0)	3(6.1)	6(4.0)
불면증	2(2.0)	3(6.1)	5(3.3)
우울증	0	3(6.1)	3(2.0)

❸ 투약관련 TEAE

Table 2.7.6.8-17 투약 관련 TEAE 발생률

신체기관계 - 기본용어	세피데로콜 (N=101) n(%)	BAT (N=49) n(%)	총계 (N=150) n(%)
투약 관련 TEAE를 경험한 시험대상자	15(14.9)	11(22.4)	26(17.3)
위장관계 장애	4(4.0)	1(2.0)	5(3.3)
복수	1(1.0)	0	1(0.7)
설사	2(2.0)	0	2(1.3)
상부 위장관 출혈	1(1.0)	0	1(0.7)
구토	0	1(2.0)	1(0.7)
전신 질환 및 투여부위 장애	2(2.0)	0	2(1.3)
부종	1(1.0)	0	1(0.7)
발열	1(1.0)	0	1(0.7)
면역계 장애	0	1(2.0)	1(0.7)
아나필락시스 반응	0	1(2.0)	1(0.7)
감염 및 기생충 감염	2(2.0)	2(4.1)	4(2.7)
*Clostridium difficile*에 의한 대장염	1(1.0)	0	1(0.7)
위막성 대장염	1(1.0)	1(2.0)	2(1.3)
패혈증	0	1(2.0)	1(0.7)
패혈성 쇼크	0	1(2.0)	1(0.7)
임상검사	8(7.9)	2(4.1)	10(6.7)
알라닌 아미노전이효소 증가	3(3.0)	0	3(2.0)
아스파르트산 아미노전이효소 증가	3(3.0)	0	3(2.0)
혈중 크레아틴 증가	0	1(2.0)	1(0.7)
혈중 크레아티닌 증가	1(1.0)	0	1(0.7)
혈압 증가	1(1.0)	0	1(0.7)
간효소 증가	0	1(2.0)	1(0.7)
간기능검사 수치 이상	2(2.0)	0	2(1.3)
아미노전이효소 증가	1(1.0)	0	1(0.7)
대사 및 영양 질환	1(1.0)	1(2.0)	2(1.3)
저칼륨혈증	1(1.0)	0	1(0.7)
대사성 산증	0	1(2.0)	1(0.7)
신경계 장애	1(1.0)	1(2.0)	2(1.3)
미각장애	1(1.0)	0	1(0.7)
뇌전증지속증	0	1(2.0)	1(0.7)
비뇨기계 질환	0	5(10.2)	5(3.3)
급성 신부전	0	4(8.2)	4(2.7)
신장애	0	1(2.0)	1(0.7)
호흡기계 질환	1(1.0)	1(2.0)	2(1.3)
흉막삼출	1(1.0)	0	1(0.7)
호흡정지	0	1(2.0)	1(0.7)
피부 및 피하조직 장애	2(2.0)	0	2(1.3)
약물 발진	1(1.0)	0	1(0.7)
발진	1(1.0)	0	1(0.7)
혈관 질환	1(1.0)	0	1(0.7)
고혈압	1(1.0)	0	1(0.7)

❹ 중증도별 TEAE 및 중증 TEAE

- 중증 TEAE들은 세피데로콜군 42.6%(43/101명), BAT군 44.9%(22/49명)에서 보고됨
- 중증 TEAE들은 감염 및 기생충 감염 SOC(세피데로콜군 24.8%(25/101명), BAT군 20.4%(10/49명)에서 가장 빈번하게 (각 치료군의 시험대상자 중 10% 초과) 보고되었다. 전반적으로 볼 때, 중증인 투약 관련 TEAE들은 시험대상자 7명에서 발생하였다.

(2) 사망

- 사망을 유발한 TEAE는 세피데로콜 33.7%(34/101명), BAT군 18.4%(9/49명) 비율로 발생
- 세피데로콜군 20.8%(21/101명), BAT군 6.1%(3/49명)가 감염 및 기생충 감염 SOC에 분류된 사망을 경험하였다.
- 사망을 유발한 TEAE는 모두 SAE로 평가되었으며, 모든 사망 TEAE는 시험계획서 관련 절차 또는 병용약물과 관련되지 않았고, 세피데로콜군의 사망은 시험약과 관련 없음으로 평가하였다.
- 동 임상시험은 공개시험으로 눈가림된 상태의 판정위원회가 시험의 모든 사망사례를 검토하였음. 모든 사망사례(43건) 중 세피데로콜군 52.9%(18/34례)와 BAT군 55.6%(5/9례)는 제2범주에 속하는 것으로 간주되었고(그람음성균 감염과 직접적으로 관련된 사망), 세피데로콜군 47.1%(16/34례)와 BAT군 44.4%(4/9례)는 제1범주에 속하는 것으로 간주됨 (그람음성균 감염과 직접적으로 관련이 없는 사망).
- 독립된 눈가림 상태의 판정위원회와 별도로 시험자와 데이터 안전성 모니터링 위원회(DSMB)는 모든 사망은 세피데로콜 투여 관련 TEAE가 아닌 것으로 판단하였음. DSMB는 모든 심사단계에서 사망률 평가가 감염의 기저 중증도와 동반질환으로 인해 교란된 것으로 판단하였으며, 기존에 알려진 것과 같이 Acinetobacter 균종 감염과 관련된 높은 사망률을 보였음.

(3) 중대한 이상사례(SAE)

- SAE 발생률은 세피데로콜군 49.5%(50/101명), BAT군 46.9%(23/49명)

- 가장 빈번하게 보고된 SAE는 패혈성 쇼크로 세피데로콜군 11.9%(12/101명), BAT군 12.2%(6/49명)
- 투약관련 SAE는 세피데로콜군 1.0%(1/101명), BAT군 10.2%(5/49명)

[결론]

- BAT 치료군의 시험대상자들 가운데 시험 중에 구제요법을 일찍 받은 시험대상자의 비율은 세피데로콜 치료군의 시험대상자들에 비해 더 높았으며, 이것은 이 공개, 무작위 배정 임상시험에서의 시험대상자 평가의 확증편향을 의미함
- 대부분의 치료가 세피데로콜 치료군의 경우 단독요법(82.5%)이었고, BAT 치료군의 경우에는 허가된 약물들의 병용요법(71.1%)이었으나, 시험의 1차 평가변수, 즉 임상적 결과 및 미생물학적 결과는 세피데로콜 치료군과 BAT 치료군 간에 유사함
- 전체 사망률 이외의 안전성 프로파일은 세피데로콜 치료군과 BAT 치료군 간에 유사하였고, 기존의 세팔로스포린계 항생제의 안전성 프로파일과 유사함.
- 전체 사망률에서 세피데로콜 치료군과 BAT 치료군 간의 차이가 관찰되었으며, 세피데로콜 치료군의 사망률이 더 높았음. 이 시험에서 나타난 전체 사망률의 차이는 세피데로콜로 인한 것이 아닌, 약물과 직접적으로 관련된 유해효과 또는 유효성 부족에서 비롯된 것으로 생각되며, 두 치료군 간의 차이는 Acinetobacter 균종에 감염되고 두 치료군에 무작위 배정된 시험대상자 하위군들의 베이스라인 특성 간 불균형에서 비롯된 것으로 생각됨.

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

• 해당없음

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

1) 안전성(CREDIBLE-CR, APEKS-cUTI, APEKS-NP 시험 통합)

• 이상사례

(1) 흔한 이상사례

- 3건의 시험을 결합했을 때 TEAE 발생률은 세피데로콜 치료군 62.7%(344/549명), 대조군 72.6%(252/347명)이었으며 세피데로콜 치료군의 발생률이 메로페넴 치료군보다 낮았다. 통합 치료군 시험대상자의 ≥2%에서 보고된 TEAE 중에서 대조군보다 세피데로콜 치료군에서 1% 이상 발생률이 더 높은 TEAE는 ALT 증가, AST 증가, GGT 증가, 저마그네슘혈증, 흉막삼출, 기침 및 호흡곤란이었다. 이 중에서 저마그네슘혈증, 기침 및 호흡곤란이 시험자(또는 부 시험자)에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 판단된 증례는 없었던 반면 흉막삼출 2명, AST 증가 5명, ALT 증가 6명, GGT 증가 6명은 세피데로콜과 관련이 있다고 판단되었다.

(2) 치료 관련 TEAE

- 치료 관련 TEAE 발생률은 세피데로콜군 10.2%(56/549명), 대조군 13.0%(45/347명)이었으며 세피데로콜 치료군과 대조군의 발생률은 비슷하였다. 통합 치료군에서 시험대상자의 >2%가 보고한 유일한 치료 관련 TEAE는 설사(세피데로콜군 1.6%[9/549명] 및 대조군 2.3%[8/347명])였다. 세피데로콜 치료군에서 2명 이상이 보고한 기타 치료 관련 TEAE는 ALT 증가 및 GGT 증가(각각 6명), AST 증가(5명), 구역(3명) 및 말초부종, 주입부위통증, Clostridium difficile 대장염, 구강 칸디다증, 칸디다뇨, 아미노전이효소 증가, 간기능수치증가, 이상미각, 흉막삼출 및 발진(각각 2명)이었다.

(3) 사망

- 세피데로콜 결합군에서 3명 이상이 보고한 사망을 초래한 TEAE는 패혈성쇼크, 폐렴, 심장정지, 다발기관기능장애증후군, 패혈증 및 심폐정지였다. 2명 이상이 보고한 사건 중에서 시험자에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 판단된 사건은 없었다.
- 모든 결합 대조군에서 3명 이상이 보고한 사망을 초래한 TEAE는 심장정지, 다발기관기능장애증후군, 뇌부종, 패혈성쇼크, 심부전 및 호흡부전이었다. 2명 이상이 보고한 사건 중에서 시험자에 의해 시험 약물과 관련이 있다고 판단

된 사건은 없었다.

(4) 중대한 이상사례(사망 포함)

- 모든 세피데로콜 결합군에서 3명 이상의 시험대상자가 보고한 SAE는 패혈성쇼크(16명), 폐렴(12명), 심장정지(11명), 급성호흡부전(7명), 패혈증(6명), 다발기관기능장애증후군(6명), 흡인성폐렴(5명), 균혈증, 심폐정지, 호흡부전, 급성신장손상 및 발열(각각 4명), 요로감염, 심부전, 폐동맥혈전증, 간기능이상 및 간기능수치증가(각각 3명)였다. 이러한 SAE의 대부분은 사망을 초래하였다(패혈성쇼크 14명, 폐렴 9명, 심장정지 8명, 급성호흡부전 2명, 패혈증 5명, 다발기관기능장애증후군 6명, 흡인성폐렴 1명, 균혈증 2명, 심폐정지 3명, 호흡부전 2명, 급성신장손상 1명, 심부전 2명 및 폐동맥혈전증 2명). 모든 세피데로콜 결합군에서 2명 이상이 보고한 유일한 치료 관련 SAE는 아미노전이효소 증가(2 명)였다.
- 모든 결합 대조군에서 3명 이상이 보고한 SAE는 패혈성쇼크 및 심장정지(7명), 급성신장손상(6명), 다발기관기능장애증후군(6명), 뇌부종(5명), 간효소증가(5명), 폐렴 및 심부전(4명) 및 호흡부전, 폐동맥혈전증 및 간기능이상(각각 3명)이었다. 이러한 SAE의 대부분은 사망을 초래하였다(패혈성쇼크 4명, 심장정지 6명, 급성신장손상 1명, 다발기관기능장애증후군 6명, 뇌부종 5명, 간효소증가 1명, 폐렴 2명, 심부전 3명, 호흡부전 3명 및 폐동맥혈전증 2명). 모든 대조군에서 2명 이상이 보고한 사망을 초래하지 않은 유일한 치료 관련 SAE는 급성신장손상(2명)이었다.

(5) 시험 치료 중단을 초래한 이상사례

- 모든 세피데로콜 결합군에서 3명 이상이 보고한 시험 중단을 초래한 TEAE는 패혈성쇼크(5명) 및 ALT 증가(3명)였다. 모든 결합 대조군에서 3명 이상이 보고한 유일한 시험 치료 중단을 초래한 TEAE 는 간효소증가(5명)였다.

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 최신 PBRER 자료 제출

- 보고기간: 2020.11.14.~2021.05.13.(data lock point), final report 2021.06.14.
- 2번째 PSUR, CCDS version 4.0
- 시판 후 보고기간동안 26,321 patient-days 노출됨. IBD 시점 이후 전세계 누적 노출은 40,107 patient-days임.
- 보고기간 동안의 시판후 보고자료에서 34건의 ADR이 보고되었음. 이중 11건은 심각하지 않았고, 9건은 중대한 자발적 보고, 14건은 중대한 수집된 보고였음. 새롭게 보고된 이상반응은 없었음

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- APEKS-cUTI Study에서, 그람음성균에 의한 cUTI (신우신염을 동반한 또는 동반하지 않은) 또는 급성 단순 신우신염 환자의 치료에 대하여, IPM/CS 대비 세피데로콜의 비열등성은 치료 차이(세피데로콜-IPM/CS)는 사전 정의된 가설을 입증하였다.
- APEKS-NP Study에서, 그람음성균에 의한 HAP/VAP/HCAP 환자의 치료에 대하여, 메로페넴(고용량 장시간 투여) 대비 세피데로콜의 비열등성은 1차 평가변수인 Day 14에서 전체 사망률에 대해 입증되었다. 또한 세피데로콜과 메로페넴의 유사한 유효성은 임상적 결과 및 미생물학적 결과에 대해 입증되었다.
- CREDIBLE-CR Study에서, CR Micro-ITT 분석대상군에서 모든 감염 부위(HAP/VAP/ HCAP, BSI/패혈증 및 cUTI)에 대하여, 임상적 치료율 및 미생물학적 제균율은 모든 시점(EOT, TOC 및 FU)에서 BAT 군과 비교해 세피데로콜 군에서 유사했거나 더 높았다. 전체 CR Micro-ITT 분석대상군(모든 감염 부위)에서, 임상적 치료율 및 미생물학적 제균율은 모든 시점(EOT, TOC 및 FU)에서 BAT 군에 비해 세피데로콜 군에서 더 높았다.
- 동정적 사용에 대하여, 세피데로콜은 그람음성균 감염이 생명을 위협하는 중대한 병태에 있는 환자가 카바페넴 및 콜리스틴을 포함한 기존 항균제의 유효성을 기대할 수 없거나 내약성 문제 때문에 이러한 약물을 사용할 수 없는 것으로 확인되었을 때 임상시험에서와 동일한 용량 및 용법을 권장함으로써 제공되었다. 환자의 질병에 광범위한 감염 부위가 포함되었지만, 모든 감염 부위에서 높은 유효성이 제시되었다.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 전반적인 안전성

  세피데로콜은 대체로 내약성이 우수했다. 안전성 프로파일은 기존 세팔로스포린의 예상되는 안전성 프로파일과 일치했고, Clostridioides difficile 관련 설사, 과민증, 발작과 간질, 간 관련 약물이상반응(간기능검사이상과 응고검사이상 포함) 및 골수억제와 같은 세팔로스포린의 잘 알려진 약물이상반응은 다른 항생제와 유사하였다.
- 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염 APEKS-cUTI시험에서 이 약 투여군의 4.7%(14/300명) 및 대조군의 8.1%(12/148명)에서 중대한 이상사례가 발생했으며, 이 약 투여군에서만 사망이 1건(0.3%) 발생하였고, 시험약물과 관련성이 있는 중대한 약물이상반응은 각각 0.3%(1/300명) 및 0.7%(1/148명)에서 발생하였다. 이상사례로 인한 치료중단은 이 약 투여군 1.7%(5/300명) 및 대조군 2.0%(3/148명)에서 발생하였다. 이 약 투여군에서 치료중단으로 이어진 약물과 관련된 이상반응은 설사(0.3%), 약물 과민반응(0.3%), 간효소 증가(0.3%)였다.
- 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP) APEKS-NP 시험에서 중대한 이상사례는 이 약 투여군의 36.5% (54/148명)과 대조군의 30.0%(45/150명)에서 발생했으며, 이 중 중대한 약물 이상반응은 각각 2.0%(3/148명) 및 3.3%(5/150명)에서 발생하였다. 이 약 투여군에서는 26.4%(39/148명), 메로페넴군에서는 23.3%(35/150명)에서 사망이 보고되었다. 이상사례로 인한 치료 중단은 이 약 투여군 8.1%(12/148명) 및 대조군 9.3%(14/150명)에서 발생하였다.
- 3건의 임상시험(APEKS-cUTI, APEKS-NP, CREDIBLE-CR)에서 발생한 이상사례를 통합 분석한 결과, 세피데로콜을 투여받은 549명의 대상자에서 가장 흔히 발생한 이상사례는 설사(8.2%), 구토(3.6%), 오심(3.3%), 기침(2%)이었다.
- 3건의 임상시험 통합 치료군 시험대상자의 ≥2%에서 보고된 TEAE 중에서 대조군보다 세피데로콜 치료군에서 1% 이상 발생률이 더 높은 TEAE는 ALT 증가, AST 증가, GGT 증가, 저마그네슘혈증, 흉막삼출, 기침 및 호흡곤란이었다.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

- 세피데로콜은 철포획체 세팔로스포린 항생제이다. 세팔로스포린은 광범위하게 사용되는 항생제 계열이지만, 그 유효성은 특히 의료시설 관련 감염 환자에서 세균에 의해 획득된 내성 때문에 유의하게 감소되었다. 세피데로콜의 임상적 위치는 카바페넴 내성 그람음성균 감염이 있는 중증 환자에서 사용되는 것으로 여겨진다. 보통, 이러한 환자는 감염 전문가가 행하는 치료를 받고 입원환자 환경 하에서 주의깊게 모니터링된다. 세피데로콜 사용은 각 의료기관에서 항균제에 대한 관리 규칙에 따라 그리고 모니터링을 통해 엄격하게 통제될 것이다. 그러므로, 세피데로콜의 부적절한 사용은 발생할 가능성이 없는 것으로 추정된다.
- 세피데로콜의 약동학적 특성 때문에, 임상적으로 관련된 약물간 상호작용은 없으며 신기능에 기반한 용량 조절은 매우 예측 가능하다. 그러므로 혈장 약물 농도의 모니터링은 필요하지 않다.
- 약제내성균이 나타났고 전세계적으로 점점 더 질병과 사망의 원인이 되고 있는 사회적 이슈를 해결하기 위하여, 새로운 항균제가 긴급히 필요했다. 이 상황 하에서, 세피데로콜은 P. aeruginosa, A. baumannii 및 S. maltophilia 같은 포도당 비발효균에 초점을 맞춘, 이슈가 된 약제내성 그람음성균을 치료할 수 있는 극히 중요한 새로운 치료제이며, 카바페넴 내성의 발생 증가 및 사용 가능한 제한적인 옵션인 콜리스틴에 대한 내성 증가의 문제를 해결하는 데 기여할 수 있다.
- 감시 자료, 동물 폐 및 허벅지 감염 모델에서 얻은 병원균별 유효성에 관한 광범위한 PK/PD 비임상 분석 자료 그리고 CREDIBLE-CR Study, APEKS-cUTI Study 및 APEKS-NP Study 에서 입증된 유효성 및 안전성 자료는 높은 미충족 의학적 요구가 존재하는 카바페넴 내성 그람음성균 감염 환자에서 세피데로콜의 유효성 및 안전성을 보여주는 설득력 있는 증거를 나타내는 것으로 간주되며, 긍정적인 위해성-유익성 프로파일을 입증하였다.
- 안전성 우려사항(과민반응, 발작, 항생제 내성 발생)에 대해서는 RMP의 규명된 위해성 및 잠재적 위해성으로 관리되며, 허가사항에 해당 내용을 반영하여 주의사항에 관한 정보를 제공하였다.

6.6. 가교자료

6.6.1 가교시험

• 3상 임상시험(CREDIBLE-CR study, R2131)에 포함된 한국인에 대한 별도 분석자료 제출
- 미국, 유럽, 아시아 등 다국가에서 실시됨

6.6.2. ICH E5 부록 D에 따른 약물의 감수성 평가

	Less	More likely	Comments
Pharmacokinetic	**Linear**	Non-linear	• 건강한 성인에게 100 mg 부터 최대 4 g 단회투여, 그리고 1 g 부터 최대 2 g 반복 투여 후에 선형 약동학(Cmax 및 AUC)에 대하여 용량비례성이 확인됨 - 반복 정맥투여 PK: 축적은 관찰되지 않았고, 반복투여에 의한 PK 변화는 없었다.
Pharmacodynamic	**Flat**	Steep	• 유의미하지 않은 PK/PD 상관관계가 확인되고 약력학적 곡선은 완만할 것으로 판단됨 - 세피데로콜 농도와 ΔΔQTcF 사이에 유의미한 상관관계가 없었음
Therapeutic range	**Wide**	Narrow	• 2 g IV over 1 or 3 hours Q8h • 내약성은 치료용량 및 100 mg-4000 mg의 단회투여 용량증가 시험에서 우수하였음
Metabolism	**Minimal** Multiple pathways	Extensive Single pathway Genetic polymorphism	• 주로 신장을 통해 미변화체로 배설됨 • in vitro에서 최소한의 대사과정을 거침
Bioavailability	**high**	Low	• 해당사항 없음(주사제)
Protein binding	**Low**	High	• 혈장단백결합 57.8%
Drug interaction	**Little**	High	• 유의적인 약물상호작용이 관찰되지 않았음
Mode of action	Non-systemic	**Systemic**	• 정맥주사로 전신작용을 보임
Inappropriate use	**Little potential**	High	• 베타락탐계 항생제로 남용 또는 의존성을 시사하는 계열 효과는 알려져 있지 않음
Multiple co-mediciation	Little	**High**	• 여러 약물과 병용투여 가능성은 있으나, 병용약물과 임상적으로 유의미한 상호작용은 기대되지 않음
Extrinsic factor	**Less likely**	More likely	• 약물의 임상적 사용에 있어 국내와 해외의 차이가 없음

6.6.3. 가교자료평가

1) 3상 임상시험(CREDIBLE-CR) 결과 중 한국인과 다른 인종집단과의 약동학, 안전성 및 유효성 비교

❶ 약동학

• 집단별 약동학적 파라미터 비교

- 한국인 집단에서 약동학적 파라미터는 아시아인 집단과 유사하며, 특히 한국인 집단은 다른 인종 집단에 비하여 변동계수가 작다. 즉, 각 인종 집단 내 Cmax 및 Daily AUC값의 개인 간 변동성이 한국인 집단에서 가장 작았다. 아시아인 집단의 Cmax 및 Daily AUC 값은 백인 집단에 비하여 높으나 임상적으로 유의미하지 않았다.

• 집단약동학 분석

- 선택된 베이스라인 데이터(나이, 성별, 인종/민족, 간 기능 및 신장 기능)의 영향을 poppk 모델을 사용하여 평가했으며, 결과적으로 CL에 대하여 가장 중요한 공변량은 시간에 따른 추정 크레아티닌 청소율청소율(CrCL)로 평가되었다.

- (신장애) 모든 연구에서 추정된 CL은 CrCL에 의존적이었고, 신장기능이 세피데로콜의 PK에 영향을 미치고 있으며, 신장 기능에 기반한 용량조절의 필요성이 있었다.
- (체중) 몸무게가 증가할수록 CL 및 V1 값이 증가하였고, 90kg 이상 환자에서 Cmax 및 daily AUC는 55kg 미만인 환자 대비 각각 25%, 24% 낮았다. 몬테카를로 시뮬레이션에서 90~150kg인 환자는 노출이 살짝 낮더라도 높은 PTA를 보였다. 몸무게는 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않는 것으로 판단되며, 체중에 따른 용량조절은 필요하지 않다.
- (인종) 체중으로 인한 PK 파라미터의 변동성과 환자집단 간 신장기능 차이에 대한 가능성을 고려했을 때, 인종은 세피데로콜 PK에 유의미한 영향을 미치지 않았다. CREDIBLE-CR 및 APEKS-NP 임상시험에서 아시아인의 daily AUC는 백인에 비하여 각각 1.26배, 1.22배 높았으나, 이는 아시아인과 백인 간의 몸무게 차이에 기인했을 수 있으며, 아시아인의 CL 및 CrCL 값이 백인과 다른 인종보다 낮고 인종간 CL-CrCL 상관관계에 차이가 없음을 고려할 때, 아시아인과 비아시아인의 PK파라미터 차이는 환자집단간 신장기능 차이에 기인할 가능성이 높다. 따라서, 인종에 따른 세피데로콜 용량조절은 필요하지 않다.

• 약동·약력학 관계 및 용량설정

- 베타락탐 항생제는 시간 의존적 살균활성을 나타내며, 효력은 fT>MIC(유리혈장농도가 투여간격에 대한 최소 억제농도를 초과하는 시간)에 의존적이다. PK/PD index로서 %fT>MIC를 사용해서 투여량 및 투여방법을 선택하였다. 일반적으로 %fT>MIC가 40~50% 이상일 때, 효능을 나타내는 것으로 간주한다.
- 비임상 동물 감염모델에서 세피데로콜의 효능은 %fT>MIC와 상관관계가 있었고, 감염이 카바페넴 내성균을 포함한 그람음성균에 의해 유발된 호중구 감소성 쥐의 허벅지 및 폐 감염모델에서 1-log10 살균에 필요한 평균 %fT>MIC는 75%였다.
- 본 가교자료에 인용하고 있는 3상 연구의 경우, 97%의 환자에서 %fT>MIC가 100%였으며, 이는 원인이 되는 그람음성 병원체의 MIC (CREDIBLE-CR 및 APEKS-NP 연구 모두에서 ≤0.03~64mg/ml; MIC90 2mg/ml)에 대해 적절한 노출이 세피데로콜 투여군에서 달성되었음을 보여준다. (개인별 outcome 확인)

❷ 유효성

- (임상적 결과) 모든 감염부위 및 HAP/VAP/HCAP 환자에서 TOC 시점에서 임상적 치료 비율은 시험군과 대조군 간 유사했으며, 한국인의 통계량은 비한국인, 전체, 아시아인(한국인 제외) 집단과 유사하였다.
- (미생물학적 결과) 모든 감염부위 및 HAP/VAP/HCAP 환자에서 TOC 시점에서 미생물학적 제균 비율은 시험군과 대조군간 유사했으며, 한국인의 통계량은 비한국인, 전체, 아시아인(한국인 제외) 집단과 유사하였다.
- (28일 사망률) 추가적으로 분석한 사망률 분석 결과, 모든 감염부위 및 HAP/VAP/HCAP 환자에서 시험군이 대조군보다 사망률이 높았으며, 이는 베이스라인의 Acinetobacter spp. 감염 환자군의 불균형한 배치로 인한 것으로 추정되었다. 또한 한국인 집단에서 사망률은 모든 감염부위 환자군과 HAP/VAP/HCAP 환자군에서 모두 비한국인 및 전체 집단과 비교했을 때 유사하였다.

❸ 안전성

• TEAE

- 투여관련 AE 발생률은 한국인과 아시아인(한국인 제외), 비한국인과 전체 집단 간 임상적 의미있는 차이는 없었다. 또한 한국인 특이적으로 나타난 투여 관련 AE는 없었다.
- 투여 관련 SAE는 한국인과 아시아인에서는 발생하지 않았고, 비한국인 집단에서 1건 발생하였다.
- 사망으로 이어진 TEAE는 전체 비교 집단간 유사하였으며, 세피데로콜군에서 사망으로 이어진 TEAE는 모두 중대한 이상반응이었으나, 시험약과는 관련없음으로 평가되었다.
- 한국인과 비한국인에서 약동/약력학, 유효성 및 안전성 측면에서 임상적으로 유의한 차이는 없는 것으로 생각된다.

2) 다른 핵심임상시험 결과와 비교

❶ 시험대상자군 및 용법용량 비교: 시험간 유사(투여량은 동일, 주입시간 일부 상이함. 용법용량은 신장기능에 따라 조절됨)

❷ 유효성 및 안전성

• HAP/VAP/HCAP 환자에서 세피데로콜의 유효성 및 안전성에 유의한 인종적 차이는 없었으며, 주요 임상시험에서

대조군 대비 입증된 유효성 결과 및 안전성 프로파일을 한국인 집단에서의 결과와 비교하였을 때 유사하였으므로 전체 결과를 한국인에 적용 가능할 것으로 사료된다.

6.6.4. 가교평가에 대한 심사자의견

- 약동/약력학 분석 결과, 민족적 감수성에 미치는 요소에 대하여 ICH E5 부록 D의 기준에 따라 종합적으로 평가하였을 때, 신청품목이 민족적 감수성을 나타낼 가능성은 전반적으로 거의 없을 것으로 평가되었음.
- 한국인과 다른 인종간 약동학적 파라미터는 임상적으로 유의미한 차이는 없었음.
- 약력학적 측면에서는 가교평가자료로 제출된 3상 임상시험에서 97%의 환자에서 %fT>MIC 100%를 보였으며, 권장된 용법용량으로 적절한 노출이 달성되었음을 시사함(감염 원인 그람음성균의 MIC를 초과한 노출 달성)
- 핵심임상시험의 유효성 평가 결과로서 임상적 완치율, 미생물학적 제균율 및 모든 원인 사망률(14일, 28일) 평가 시 한국인에서의 결과는 전체 모집단, 비한국인 및 아시아인(한국인 제외) 집단에서의 결과와 유사하였음
- 안전성 측면에서도 한국인 특이적으로 나타나는 투여약물 관련 AE나 발생률의 차이는 관찰되지 않았음.
- 또한 다른 핵심임상 결과와 비교할 때에도 유사한 정도의 유효성과 안전성이 확인됨
- 따라서, 가교자료에서 입증한 바와 같이 용법용량 변경 없이 외국임상자료의 국내 적용이 가능할 것으로 사료됨

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 유효성과 관련하여,

- 신청 질환 중 cUTI에 대하여 신우신염을 포함한 복합성 요로감염 환자에서 이미페넴/실라스타틴 대비 세피데롤콜의 비열등성, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군 2상 임상시험 1편(APEKS-cUTI, R2121)을 수행하였으며, 1차 유효성(임상적 평가결과와 미생물학적 제균율의 복합 평가변수) 평가 결과 사전 정의된 가설 입증하여 유효성을 입증하였음. 추가적으로 여러 감염증에 대한 3상 임상시험(CREDIBLE-CR)에서도 cUTI에 대한 미생물학적 제균율(1차 유효성) 및 임상적 치료율을 평가하였으며, BAT 치료 대비 개선됨이 확인됨.
- 신청 질환 중 원내감염 폐렴(HAP/VAP/HCAP)에 대하여 원내 감염 폐렴 환자에서 메로페넴 대비 세피데로콜의 비열등성, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군, 활성대조 3상 임상시험 1편(APEKS-NP, R2132) 수행하였고, 1차 유효성 평가 결과 사전 정의된 가설을 입증하여 유효성을 입증하였음. 추가적으로 여러 감염증에 대한 3상 임상시험(CREDIBLE-CR)에서도 원내감염폐렴에 대한 임상적 치료율(1차 유효성) 및 미생물학적 제균율을 평가하였으며, BAT 치료 대비 유사한 효과를 확인하였음.

- 안전성과 관련하여,

- 3편의 임상시험 통합분석 결과 TEAE, SAE, AE에 따른 약물 중단 등은 각 임상시험에서 시험군과 대조군 유사하였음. 세피데로콜은 내약성이 우수하였고, 안전성 프로파일은 기존의 세팔로스포린에서 예상되는 것과 대체로 일치하였음. Clostridioides difficile 관련 설사, 과민증, 발작과 간질, 간 관련 약물이상반응(간기능검사이상과 응고검사이상 포함) 및 골수억제와 같은 세팔로스포린의 잘 알려진 약물이상반응은 다른 항생제와 비교할 때, 유사하였음. 전체 환자 모집단에서 일반적으로 발생하는 AE의 양상에는 베이스라인 시점에서 보인 임상 상태의 중증도가 반영되었을 것으로 사료됨. 전체 환자 모집단에서 가장 일반적인 AE는 설사였음.
- 사망과 관련하여, 전체적으로 카베페넴 내성 그람음성균 감염 환자 대상 임상시험에서 세피데로콜군에서 사망률이 더 높게 나타났는데, 이는 배경요인인 감염 원인균 때문인 것으로 추정되며, 사망사례는 대부분 시험치료와 관련이 없는 것으로 평가되었음.
- SAE와 관련하여, 세피데로콜 투여 후 보고된 SAE는 패혈성쇼크, 폐렴, 심장정지, 급성호흡부전, 패혈증, 다발기관기능장애증후군, 흡인성폐렴, 균혈증, 심폐정지, 호흡부전, 급성신장손상 및 발열, 요로감염, 심부전, 폐동맥혈전증, 간기능이상 및 간기능수치증가 등이었으며, 이러한 SAE의 대부분은 사망을 초래함.
- 투여중단과 관련하여, 3명 이상 보고한 시험중단을 초래한 TEAE는 패혈성 쇼크와 ALT 증가였음

- AESI는 항생제 관련 이상사례로 C. difficile 관련 이상사례와 설사, 베타락탐계 항생제와 관련될 것으로 예상되는 발진 및 과민반응, 발작 및 뇌전증과 간기능 관련 이상사례에 대하여 검토되었고, 철 대사와 관련된 세피데로콜 특성과 연관된 갑상선 기능검사 수치이상과 철운반/대사(헵시딘) 평가가 이루어짐. 새로운 안전성 검토항목은 확인되지 않았으며, RMP는 별도 검토됨.

• 가교자료는,

- 다국가 임상시험(CREDIBLE-CR)에서 한국인과 비한국인, 아시아인, 전체 집단의 안전성 및 유효성을 분석하였음.
- 한국인과 비한국인과의 약동학/약력학 자료에서 인종간 차이 없었으며, 비한국인 대비 약 20% 정도 노출 증가하는 것으로 보이지만 임상적인 의미는 없었음.
- 한국인 임상분리균주에서 신청품목의 유효균종에 대하여 감수성 확인하였음.
- 전반적으로 전체집단에 비하여 한국인에서 유효성과 안전성은 다른 비교집단과 비교할 때 유사하였고, 해당 시험에서의 시험군과 대조군에서의 안전성 및 유효성 경향은 다른 3상 임상시험 결과와 유사하였음.
- 안전성 관련하여, 한국인 특이적으로 나타나는 투여약물 관련 AE나 발생률의 차이는 관찰되지 않았음.

• 세피데로콜은 체내에서 거의 대사되지 않은 미변화체로 대부분 소변으로 배설됨. 따라서 간 대사효소와 관련된 DDI는 임상적으로 영향이 없을 것으로 예상됨. 다른 수송체 기질약물과 병용 투여시에는 DDI 영향 없었음.

• 세피데로콜의 약동학은 인종간 유사하였고, 약물 분포는 체중에, 배설은 신장기능에 영향을 받았음. 체중에 대한 용량조절은 필요하지 않을 것으로 판단하였고, 신기능에 따른 약동학과 관련하여 세피데로콜의 배설은 중등도, 중증 및 ESRD 신손상 환자에서 증가함. AUCinf의 신장기능별 기하평균비는 1.0, 1.5, 2.5 및 4.1이었으나, Cmax는 신장기능 하위군 간에 유사하였음. ESRD 환자에 대한 3~4시간의 HD 세션을 통해 혈장 세피데로콜의 62.3%가 제거되었음. 신기능에 따른 용량조절이 필요하며 신청 용법용량으로 시뮬레이션 한 결과 정상 신기능 환자와 유사한 적절한 노출이 달성되었음을 확인하여 인정 가능함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 유럽허가(2020.04.23.), 미국허가(2019.11.14.), 일본허가(2023.11.30.)

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

구분	기허가품목 1	기허가품목 2	신청품목
제품명	저박사주	자비세프타주	페트로자주
주성분	세프톨로잔/타조박탐	세프타지딤/아비박탐	세피데로콜
효능효과	18세 이상의 성인에서 다음의 유효균종에 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	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:	1. 적응증 •성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료 •성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP)치료 2. 유효균종 •복잡성 요로감염: 그람-음성균: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* complex •인공호흡기관련 폐렴을 포함한 원내 감염 폐렴(HAP/VAP): 그람-음성

	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 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.	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.	균: *Acinetobacter baumannii* complex, *Escherichia coli, Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella pneumoniae, 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.

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	제일약품(주)	**허가일**	
제품명	페트로자주1그램 (세피데로콜토실산염수화물)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	version 1.1 (2023.12.22.)
주성분 및 함량	세피데로콜토실산염황산염수화물(별규) 1563.8mg (세피데로콜으로서 1,0g)		
효능·효과	1. 적응증 • 성인 환자에서 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) 치료 • 성인 환자에서 인공호흡기 관련 폐렴(VAP)을 포함한 원내감염 폐렴(HAP)치료 2. 유효균종 • 복잡성 요로감염: 그람-음성균: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae complex • 인공호흡기관련 폐렴을포함한 원내 폐렴(HAP/VAP): 그람-음성균: Acinetobacter baumannii complex, Escherichia coli, Enterobacter cloacae complex, Klebsiella pneumoniae, 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.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		

• 과민반응	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 사용 성적 조사	· 첨부문서 · 전문가용 안내서
2. 중요한 잠재적 위해성		
• 항생제 내성 발달 • 발작(비뇌전증 및 뇌전증 발작 포함)	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 사용 성적 조사	· 첨부문서 · 전문가용 안내서
3. 중요한 부족정보		
• 임부 또는 수유부 투여 시 안전성	· 일반적인 의약품 감시 활동 · 사용 성적 조사	· 첨부문서 · 전문가용 안내서

*** 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)**