의약품 품목허가 보고서

접수일자		2015.06.01.	접수번호	20150092246
신청구분		「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		영진약품공업(주)		
제 품 명		리네졸린정300mg(리네졸리드)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		리네졸리드		
제조/수입 품목		제조판매품목		
제형/함량		이 약 1정 중 리네졸리드 300밀리그램		
신청 사항	효능효과	1. 유효균종 이 약은 다음 미생물의 경우에만 in vitro 및 임상적 감염에 모두 활성을 나타낸다. · 통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-내성 균주만), 황색포도상구균(Staphylococcus aureus)(메티실린-내성 균주 포함), 스트렙토코쿠스 아갈락티에, 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae) (페니실린-감수성 균주 만), 화농연쇄상구균(Streptococcus pyogenes) 다음의 미생물에 대해서는 in vitro 자료는 있으나 임상적 유효성은 알려진 바 없다. 다음 미생물의 90 % 이상에서 관찰된 in vitro MIC는 이 약의 감수성 breakpoint보다 낮거나 같았다. 그러나 이러한 미생물에 의한 임상적 감염을 치료하기 위해 사용하는 이 약의 안전성 및 유효성은 적절한 임상시험으로 확립되지 않았다. · 통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페칼리스(반코마이신-내성 균주 포함), 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-감수성 균주), 표피포도상구균(Staphylococcus epidermidis)(메티실린-내성 균주 포함), 출혈성포도상구균(Staphylococcus haemolyticus), 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)(페니실린-내성 균주), Viridans group streptococci ·통성호기성 그람음성균 : Pasteurella multocida		

이 약은 그람음성균에 대한 임상적 유효성이 알려진 바 없으므로 그람음성균에 의한 감염이 확인되었거나 의심되는 경우 그람음성균에 대한 적절한 요법이 필요하다.

2. 적응증

이 약은 다음과 같은 환자의 감염증 치료에 사용된다.

1) 병원내감염 폐렴
2) 지역감염 폐렴(세균혈증을 동반한 경우 포함)
3) 합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염 (당뇨병성 족부 감염 환자 포함, 골수염 동반되지 않은 경우)
4) 합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염
5) 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 페시움 감염(세균혈증을 동반한 경우도 포함)

용법용량

적응증	용법용량		권장 투여기간
	소아 (신생아~만11세)*	청소년 및 성인 (만 12세 이상)	
병원내감염 폐렴	체중 kg 당 10 mg을 8시간마다 정맥주사 또는 경구투여	600 mg을 12시간마다 정맥주사 또는 경구투여	10 ~ 14일간 연속투여
지역감염 폐렴 (세균혈증을 동반한 경우 포함)			
합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염			
합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염	만 5세 미만 : 체중 kg 당 10 mg을 8시간마다 경구투여 만 5 ~ 11세 : 체중 kg 당 10 mg을 12시간마다 경구투여	성인 : 400 mg을 12시간마다 경구투여 청소년(만12 ~ 17세) : 600 mg을 12시간마다 경구투여	10 ~ 14일간 연속투여
반코마이신-내성 Enterococcus faecium 감염(세균혈증을	체중 kg 당 10mg을 8시간마다 정맥주사 또는 경구투여	600 mg을 12시간마다 정맥주사 또는 경구투여	14 ~ 28일간 연속투여

		동반한 경우도 포함) | | | | * 생후 7일 미만의 신생아 : 대부분의 생후 7일 미만의 미숙아(pre-term neonates, 임신 34주 이내)는 정상분만 신생아와 영아에 비해 이 약의 전신 청소율이 더 작고, AUC가 더 크다. 이러한 상기 신생아들은 체중 kg당 10 mg을 12시간마다 투여하는 방법으로 시작하여야 한다. 임상반응이 최적의 효과에 미달하는 신생아에게는 kg당 10 mg을 8시간마다 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다. 모든 신생아 환자에게 생후 7일까지는 체중 kg당 10 mg을 8시간마다 투여해야 한다. MRSA에 의한 성인 감염 환자는 이 약 600 mg을 12시간 마다 투여하여야 한다. 정맥주사시에는 30 ~ 120분에 걸쳐 정맥주입하도록 한다. 정맥주사제에서 경구제로 전환할 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 주사제로 치료를 시작한 환자에 이 약 정제 또는 시럽제가 임상적으로 요구될 경우 의사의 재량으로 전환할 수 있다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2015.07.29.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		- 유사품목 : Zyvox 600 mg Film-Coated Tablets(2001.1.5.), 영국

허가부서	의약품심사조정과	**허가담당자**	송주경, 김영주, 최영주
심사부서	종양약품과	**심사담당자**	(안유) 엄정윤, 김소희, 한의식 (기시) 박지연, 윤경은, 한의식
	약효동등성과		(동등성) 김지명, 김은희, 박상애
GMP* 평가부서	-	**GMP 담당자**	-

* 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. 유효균종

이 약은 다음 미생물의 경우에만 in vitro 및 임상적 감염에 모두 활성을 나타낸다.

·통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-내성 균주 만), 황색포도상구균(Staphylococcus aureus)(메티실린-내성 균주 포함), 스트렙토코쿠스 아갈락티에, 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)(페니실린-감수성 균주 만), 화농연쇄상구균(Streptococcus pyogenes)

다음의 미생물에 대해서는 in vitro 자료는 있으나 임상적 유효성은 알려진 바 없다. 다음 미생물의 90 % 이상에서 관찰된 in vitro MIC는 이 약의 감수성 breakpoint보다 낮거나 같았다. 그러나 이러한 미생물에 의한 임상적 감염을 치료하기 위해 사용하는 이 약의 안전성 및 유효성은 적절한 임상시험으로 확립되지 않았다.

·통성호기성 그람양성균 : 엔테로코쿠스 페칼리스(반코마이신-내성 균주 포함), 엔테로코쿠스 페시움(반코마이신-감수성 균주), 표피포도상구균(Staphylococcus epidermidis)(메티실린-내성 균주 포함), 출혈성포도상구균(Staphylococcus haemolyticus), 폐렴연쇄상구균(Streptococcus pneumoniae)(페니실린-내성 균주), Viridans group streptococci

·통성호기성 그람음성균 : Pasteurella multocida

이 약은 그람음성균에 대한 임상적 유효성이 알려진 바 없으므로 그람음성균에 의한 감염이 확인되었거나 의심되는 경우 그람음성균에 대한 적절한 요법이 필요하다.

2. 적응증

이 약은 다음과 같은 환자의 감염증 치료에 사용된다.

1) 병원내감염 폐렴
2) 지역감염 폐렴(세균혈증을 동반한 경우 포함)
3) 합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염 (당뇨병성 족부 감염 환자 포함, 골수염 동반되지 않은 경우)
4) 합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염
5) 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 페시움 감염(세균혈증을 동반한 경우도 포함)

○ **용법·용량**

<table>
<tr><td rowspan="2">적응증</td><td colspan="2">용법용량</td><td rowspan="2">권장 투여기간</td></tr>
<tr><td>소아 (신생아～만11세)*</td><td>청소년 및 성인 (만 12세 이상)</td></tr>
<tr><td>병원내감염 폐렴</td><td rowspan="3">체중 kg 당 10 mg을 8시간마다 정맥주사 또는 경구투여</td><td rowspan="3">600 mg을 12시간마다 정맥주사 또는 경구투여</td><td rowspan="3">10 ～ 14일간 연속투여</td></tr>
<tr><td>지역감염 폐렴 (세균혈증을 동반한 경우 포함)</td></tr>
<tr><td>합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염</td></tr>
<tr><td>합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염</td><td>만 5세 미만 : 체중 kg 당 10 mg을 8시간마다 경구투여
만 5 ～ 11세 : 체중 kg 당 10 mg을 12시간마다 경구투여</td><td>성인 : 400 mg을 12시간마다 경구투여
청소년(만12 ～ 17세) : 600 mg을 12시간마다 경구투여</td><td>10 ～ 14일간 연속투여</td></tr>
<tr><td>반코마이신-내성 Enterococcus faecium 감염(세균혈증을 동반한 경우도 포함)</td><td>체중 kg 당 10mg을 8시간마다 정맥주사 또는 경구투여</td><td>600 mg을 12시간마다 정맥주사 또는 경구투여</td><td>14 ～ 28일간 연속투여</td></tr>
</table>

* 생후 7일 미만의 신생아 : 대부분의 생후 7일 미만의 미숙아(pre-term neonates, 임신 34주 이내)는 정상분만 신생아와 영아에 비해 이 약의 전신 청소율이 더 작고, AUC가 더 크다. 이러한 상기 신생아들은 체중 kg당 10 mg을 12시간마다 투여하는 방법으로 시작하여야 한다. 임상반응이 최적의 효과에 미달하는 신생아에게는 kg당 10 mg을 8시간마다 투여하는 것을 고려해 볼 수 있다. 모든 신생아 환자에게 생후 7일까지는 체중 kg당 10 mg을 8시간마다 투여해야 한다.

MRSA에 의한 성인 감염 환자는 이 약 600 mg을 12시간 마다 투여하여야 한다.

정맥주사시에는 30 ～ 120분에 걸쳐 정맥주입하도록 한다.

정맥주사제에서 경구제로 전환할 경우 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약 주사제로 치료를 시작한 환자에 이 약 정제 또는 시럽제가 임상적으로 요구될 경우 의사의 재량으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 골수억제(빈혈, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 혈소판감소증)가 보고된 바 있다. 투여 전후의 혈액학적 파라미터의 결과가 알려져 있는 사례에서 이 약의 투약 중단 시, 영향을 받은 혈액학적 파라미터가 투여 이전 수치에 가깝게 회복(증가)되었다. 이 약을 투여 받는 환자들, 특히 2주 이상 이 약을 투여받는 환자, 출혈의 위험이 증가되어 있는 환자, 골수억제의 병력이 있는 환자, 골수억제를 일으킬 수 있는 약물을 병용투여하고 있는 환자, 헤모글로빈 수치나 혈소판 수 또는 기능을 감소시키는 약물을 병용투여하고 있는 환자, 현재 항생제 병용치료를 받고 있거나 이전에 받은 경험이 있는 만성 감염증 환자의 경우에는 매주 전체 혈구수(complete blood count)를 모니터링 하여야 한다. 골수억제가 발생하거나 악화된 환자는 이 약의 투약중단을 고려하여야 한다. 성인 및 유년기의 개와 랫트에서 골수억제, 비장 및 간의 수질외 혈액생성의 감소, 가슴샘, 림프절, 비장의 림프액 고갈이 관찰되었다.

2) 이 약을 포함한 거의 모든 항생제에서 위막성대장염이 보고되었으며 이는 경증에서 생명을 위협하는 정도까지 나타나 중등도 범위가 다양하였다. 그러므로 항생제 투여 후 설사를 호소하는 모든 환자에 있어서 위막성대장염의 진단을 고려해야한다.

항생제 투여는 결장내 정상 세균총을 변경시켜 클로스트리디아의 과증식을 초래할 수 있다. 연구에 따르면 클로스트리듐 디피실레에 의한 독소가 "항생제 관련 대장염"의 주된 원인인 것으로 나타났다.위막성대장염으로 진단된 후에는 적절한 치료를 개시하여야 하며, 경증의 경우에는 대부분 약물 투여 중단만으로 증상이 호전되지만, 중등도 ~ 중증의 경우에는 수액 및 전해질 공급, 단백질 보충, 클로스트리듐 디피실레 임상적으로 유효한 항생제 투여를 고려해야 한다.

3) 이 약은 그람 음성균에 대한 임상적 유효성이 알려져 있지 않으므로 그람 음성균에 의한 감염이 확인되었거나 의심되는 경우에는 그람 음성균에 대한 적절한 요법을 실시해야 한다. 또한 카테터를 통한 그람양성균 혈중 감염된 성인 환자를 대상으로 7 ~ 28일 동안 실시한 임상시험에서 사망률을 비교한 결과 리네졸리드 군에서 21.5 % (78/363)로대조군(반코마이신/디클록사실린/옥사실린)의16% (58/363)에 비하여 높은 사망률이 보고되었으며, 그람 양성균에만 감염된 환자들에게 이 약이 투여되었을 때의 사망률을 별도 분석했을 경우에는 대조군과 유사한 결과를 나타냈다. 이 약은 카테터를 통한 혈중감염 환자에 대해서 승인되지 않았으며, 이 약은 중심정맥 카테터를 통한 혈중 감염 또는 카테터 삽입부위의 감염에 사용해서는 안된다.

4) 저혈당증 : 이 약과 같은 가역적 비선택성 MAO억제제를 인슐린 또는 경구 혈당강하제를 투여받고 있는 당뇨병 환자에게 투여 시 증상 저혈당(symptomatic hypoglycemia)의 시판 후 사례가 보고되었다. 일부 MAO억제제는 인슐린 또는 혈당강하제를 받은 당뇨병 환자에서 저혈당

삽화와 관련이 있었다. 이 약과 저혈당의 인과관계가 확립되어 있진 않지만, 당뇨병 환자에게 저혈당 반응의 가능성에 대해 경고하여야 한다. 저혈당이 일어날 경우, 인슐린 또는 경구 혈당강하제 용량의 감소 또는 경구 혈당강하제, 인슐린 또는 이 약의 중단이 필요할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) MAO억제제 복용환자 : MAO A 또는 B를 억제하는 의약품(예, 페넬진, isocarboxazid, 셀레길린, moclobemide)을 투여 받는 환자 또는 2주 이내에 이러한 약물을 투여 받은 환자
3) 혈압 상승을 발생시키는 잠재적 상호작용이 생길 수 있으므로 혈압의 잠재적 상승에 대해 모니터링 하지 않는 경우의 다음의 환자 :
   (1) 조절되지 않는 고혈압 환자
   (2) 크롬친화세포종 환자
   (3) 갑상샘항진증 환자
   (4) 양극성장애 환자
   (5) 분열정동장애 환자
   (6) 급성혼돈상태 환자
   (7) 다음과 같은 약물을 복용하는 환자 : 직접 그리고 간접적으로 작용하는 교감 신경흥분제(예, 수도에페드린), 혈압상승제(예, 에피네프린, 노르에피네프린), 도파민제제(예, 도파민, 도부타민)
4) 잠재적 세로토닌성 상호작용이 생길 수 있으므로 세로토닌 증후군의 징후 또는 증상에 대해 주의 깊게 환자를 관찰하지 않는 경우의 다음의 환자 :
   (1) 카르시노이드증후군 환자
   (2) 다음과 같은 약물을 복용하는 환자 : 세로토닌재흡수억제제, 삼환계항우울제, 세로토닌 5-HT1 수용체 작용제(트립탄), 메페리딘 또는 부스피론

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 투여 전에 빈혈, 백혈구감소증, 범혈구감소증, 혈소판감소증 등의 골수억제가 확인 된 환자, 골수억제 작용을 가진 약물과의 병용이 필요한 환자, 감염에 대해 장기적으로 다른 항균제를 투여하기 전에 투약한, 또는 이 약과 병용하여 투약하는 환자, 이 약이 14일 이상 투여 될 가능성이 있는 환자
2) 중증의 신장 기능 장애가 있는 환자
3) 체중 40 kg 미만의 환자(임상 시험에서의 사용 경험이 제한되어있다.)

4. 이상반응

1) 성인7개의 3상 약물대조 임상시험에 참여하여 최대 28일까지 약물을 투여 받은 2,046명의 성인 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이들 임상시험에서 이 약과 관련된 이상반응의 85 %는 경증에서 중등도으로 보고되었다. 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 자주 나타나는 이상반응은 설사 (2.8 % ~ 11.0 %), 두통 (0.5 % ~ 11.3 %) 및 구역 (3.4 % ~ 9.6 %)이었다.

(1) 전신 : 두통, 모닐리아증, 진균감염, 발열

(2) 정신신경계 : 어지럼, 불면

(3) 특수기관 : 미각변질

(4) 소화기계 : 설사, 구역, 구토, 복통, 변비, 소화불량, 혀탈색

(5) 심혈관계 : 고혈압

(6) 혈액/림프계 : 혈소판감소증, 헤모글로빈감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증

(7) 비뇨생식기계 : 질 모닐리아증

(8) 피부 : 발진, 가려움

(9) 간기능검사치 이상

2) 소아2개의 3상 약물대조 임상시험에 참여하여 최대 28일까지 약물을 투여 받은 소아 환자로 신생아 ~ 만 11세 사이 215명, 만 5 ~ 17세 사이 248명(5 ~ 11세 사이 146명, 12 ~ 17세 사이 102명)을 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 두 건의 임상시험 결과, 이 약을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응 중, 경증에서 중등도로 보고된 경우는 각각 83 % 및 99 %였다. 그람 양성균 감염으로 입원한 소아 환자 (신생아 ~ 만 11세)를 대상으로 한 임상시험에서 사망률은 이 약군이 6.0 % (13/215), 대조군이 3.0 % (3/101)였다. 그러나 환자군이 기본적으로 가지고 있던 중증의 기저 질환에 근거하였을 때, 인과관계는 확립될 수 없었다.다음에서 자주 나타난 이상반응이란 5 % 이상, 때때로 나타난 이상반응이란 0.1 ~ 5 %의 빈도로 나타난 것을 의미한다.

3) 합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염만 5 ~ 17세 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 전신 : 자주 두통, 때때로 발열, 외상, 국소통증

(2) 정신신경계 : 때때로 어지럼

(3) 소화기계 : 자주 설사, 때때로 구역, 구토, 복통, 묽은변

(4) 피부 : 때때로 발진, 피부이상, 비적용 부위의 가려움

(5) 혈액/림프계 : 때때로 호산구증다증

(6) 호흡기계 : 때때로 상기도감염, 인두염, 기침

4) 이외 적응증신생아 ~ 만 11세까지의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 전신 : 자주 발열, 패혈증, 때때로 두통, 외상, 부종, 국소통증, 주사부위 또는 혈관 카테터 부위의 반응, 아나필락시스

(2) 정신신경계 : 때때로 경련

(3) 소화기계 : 자주 설사, 구역 때때로 구토, 복통, 위장관출혈, 묽은변, 경구 모닐리아증

(4) 피부 : 자주 발진, 때때로 피부이상

(5) 혈액/림프계 : 자주 빈혈, 때때로 혈소판감소증, 고혈소판증, 호산구증다증

(6) 호흡기계 : 때때로 상기도감염, 호흡곤란, 인두염, 폐렴, 기침, 무호흡

(7) 대사 및 영양 : 때때로 저칼륨혈증

5) 시판후 조사에서 보고된 이상반응이 약의 시판후 조사 동안 골수억제(빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 범혈구감소증 이 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에게서 말초신경병증, 때때로 시력상실로 발전되는 눈의 신경병증 그리고 젖산 산증이 보고되었는데, 주로 최대 사용권장기간인 28일보다 오래 사용한 환자에게서 나타났다. 혈관부종, 아나필락시스 그리고 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)으로 기술되는 것과 같은 물집이 생기는 피부 질환도 보고된 바 있다. 대증에피소드를 포함한 저혈당증이 보고되었다. 이들 이상반응은 그 중대성, 보고 빈도, 약과의 연관 가능성 또는 이러한 요인들이 복합적으로 고려되어 보고에 포함되었다. 이들 이상반응은 자발적으로 보고된 것으로, 실제 이 약이 투여된 전체 환자수를 알 수 없기 때문에, 그 빈도를 추정할 수 없으며, 인과관계도 정확히 예측할 수 없었다.

6) 국내 시판후 조사에서 보고된 이상반응(주사제에 한함.)국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 702명의 환자를 대상으로 실시한 리네졸리드 주사제의 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 44.02 %(309명/702명, 총 569건)로 나타났으며, 보고된 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1)전신 : 패혈성 쇼크, 패혈증, 중복감염, 다발성 장기부전, 발열, 진균감염, 두통, 감염, 균혈증, 모닐리아증, 대상포진, 부종, 사망, 진균혈증, 치료반응 감소, 칸디다 혈증, 피부연조직감염

(2) 혈액/림프계 : 혈소판감소증, 헤모글로빈감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증, 백혈구증가증, 고혈소판증, 파종성혈관내응고증, INR 증가, aPTT 증가, 백혈구백분율 좌방이동, 범혈구감소증, 혈복강, 호산구증다증, 후골수구상승, 급성 골수성 백혈병 악화, 백혈병 악화, 급성 림프구성 백혈병 악화, 다발성골수종 악화, 악성 림프종 진행

(3) 소화기계 : 구역, 구토, 설사, 복통, 위장관 출혈, 소화불량, 복부팽만, 변비, 위막성대장염 악화, 장궤양, 혀탈색, 혈변, 식도암 재발, 위암

(4) 호흡기계 : 호흡부전증, 폐렴, 폐출혈, 객혈, 급성 호흡곤란증후군, 폐부종, 기흉, 급성간질성 폐렴, 급성 호흡부전증, 농흉 악화, 무호흡, 저산소증 악화, 폐감염, 협착음, 호흡곤란증

(5) 요로계 : 비단백질소 증가, 급성신부전, 요로감염, 혈중요소질소 증가, 신부전, 농뇨, 혈뇨

(6) 간 및 담도계 : 간기능검사치 이상, 간기능 부전, 빌리루빈혈증, 혈중빌리루빈증가, 간성혼수의 진행, 간신생물 악화, 간신증후군, 담관암 진행, 담관염 악화, 담낭염, 담낭축농증악화, 담도염, 대장암 간전이 악화, 황달

(7) 심혈관계 : 심실성 빈맥, 빈맥, 심방성 세동, 심근경색, 심부전 악화, 심정지, 급성 심폐부전 악화, 부정맥, 심근경색 재발, 저혈압

(8) 대사 및 영양 : 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 전해질이상, 저칼슘혈증 악화

(9) 피부 : 발진, 가려움

(10) 정신신경계 : 경련, 불면, 감각감퇴증, 불안, 우울증

(11) 중추신경계 : 수막염

(12) 혈관 : 경막하 출혈의 진행 및 악화, 뇌실내 출혈, 뇌혈관장애, 정맥류 출혈, 혈전성 미세관혈관병증 악화

(13) 근골격계 : 발처짐, 화농성관절염 진행

(14) 내분비계 : 갑상샘기능항진증

(15) 기타: 이식편대숙주 반응 악화

6′) 국내 시판후 조사결과에서 보고된 이상반응(정제에 한함.)국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 192명의 환자를 대상으로 실시한 리네졸리드 경구제의 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 21.88 %(42명/192명, 총 53건)로 나타났으며, 보고된 이상반응을 약과의 인과관계에 상관없이 신체기관별로 분류하면 다음과 같다.

(1) 전신 : 패혈성 쇼크, 중복감염, 발열, 엡스타인-바바이러스 감염의 악화, 부종, 진균감염, 파종성 결핵

(2)혈액/림프계 : 혈소판감소증, 헤모글로빈감소증, 백혈구감소증, 호중구감소증,

(3) 소화기계 : 간기능검사치 이상, 구역, 구토, 설사, 치아 변색증

(4) 중추 및 말초신경계 : 신경병증

(5) 호흡기계 : 폐기능 부전, 폐렴

(6) 기타 : 발진, 간기능부전 악화, 시신경병증, 충수암

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여 받은 환자에게서 젖산 산증이 보고된 바 있다. 보고된 케이스에서, 환자들은 반복적인 구역과 구토를 경험하였다. 이 약 투여 환자 중 재발성 구역 또는 구토, 원인불명의 산증, 또는 낮은 중탄산염 수치가 나타나는 환자는 즉시 적절한 의학적 평가를 받아야 한다.

2) 이 약을 투여 받은 환자에서 혈소판감소증이 보고되었다. 이 약의 투여에 있어서는 혈액 검사를 정기적(주 1회를 목표)으로 실시한다. 특히 출혈의 위험이 증가된 환자, 혈소판 감소증 환자, 혈소판 수치 또는 기능을 감소시킬 수 있는 약물을 동시에 투여 받는 환자 또는 이 약을 2주

이상 투여 받아야 하는 환자의 경우 혈소판 수치를 자세히 모니터링 하여야한다.

3) 항생제의 사용은 비감수성 생물체의 과증식을 촉진시킬 수 있다. 치료중 superinfection(중복감염)이 발생할 경우 적절한 처치를 해야한다.
4) 이 약은 조절되지 않는 고혈압, 크롬친화성세포종, 카르시노이드 증후군 또는 치료되지 않은 갑상샘기능항진증 환자에 대하여 연구된 바가 없다.
5) 대조 임상시험에서 이 약을 28일 이상 투여시의 안전성 및 유효성은 평가된 바 없다.
6) 이 약을 투여 받은 환자에서 말초 및 눈의 신경병증이 보고되었는데, 주로 최대 투여권장기간인 28일 이상 투여 받은 환자에게서 나타났다. 시력 상실로 발전된 눈의 신경병증의 경우, 환자들은 최대 투여 권장기간을 넘어 연장된 기간 동안 이 약을 투여 받았다. 시력 변화, 색각(color vision) 변화, 시야 흐림 또는 시야 결손 등과 같은 시력 손상의 증상이 나타나는 경우에는, 즉각적인 안과 검사가 필요하다. 이 약물을 장기간(3개월 이상) 투여 받는 환자 그리고 투여 받는 기간과 상관없이 새로운 시각증상(visual symptoms)을 보고하는 환자는 시력 기능을 모니터링해야한다. 말초 또는 눈의 신경병증이 발생한 경우, 환자에게 이 약을 계속 사용할 지의 여부는 잠재적인 위험성을 고려하여 신중히 결정해야 한다.
7) 페닐프로판올아민 및 수도에페드린과 같은 감기약 또는 비충혈제거제, 세로토닌 재흡수 억제제 또는 다른 항우울제를 투여 받고 있거나 고혈압의 병력이 있는 환자는 의사에게 이러한 사실을 알려야 한다.
8) 확실히 증명되거나 강력히 의심되는 세균감염 또는 예방적 적응증 외로 이 약을 처방하는 경우 환자에게 유익하지 않으며, 약제 내성이 있는 세균이 성장할 위험을 증가시킨다.
9) 이 약을 투여 받은 환자에서 경련이 보고되었으며, 경련을 나타낸 대부분의 경우, 간질 유발의 위험성 또는 병력을 가진 환자였다. 따라서 간질의 병력을 가진 환자는 이러한 사실을 의사에게 알려야한다.

6. 상호작용

1) MAO억제제 : 이 약은 가역적, 비선택적 MAO억제제이므로, 아드레날린제 및 세로토닌제와 약물상호작용 가능성이 있다.
   (1) 아드레날린 : 이 약을 투여 받는 환자에서 간접-작용 교감신경흥분제, 혈관수축제 또는 도파민작용제에 대한 승압반응(pressor response)이 가역적으로 항진될 수 있다.페닐프로판올아민과 수도에페드린과 같이 일반적으로 사용되는 약물에 대하여 각각 연구된바 있다. 도파민 효능제 또는 에페드린과 같은 아드레날린제는 원하는 반응을 얻기 위하여 초기 용량을 감량하여 용량을 조절한다. 이 약과 티라민 100 mg 이상을 병용투여 받은 정상 성인에서 유의적인 승압반응(pressor response)이 관찰된 바 있으므로 이 약을 투여 받는 환자는 티라민 함량이 높은 음식이나 음료수의 과잉 섭취를 피하도록 주의한다.

(2) 세로토닌계 약물 : 임상시험에서 이 약과 세로토닌제의 병용은 세로토닌 증후군과 관련되지 않는 것으로 나타났으나, 이 약과 선택적세로토닌재흡수억제제(SSRIs)와 같은 항우울제를 포함한 세로토닌계 약물의 병용투여시 세로토닌 증후군이 자발적으로 보고된 바 있다. 그러므로 이 약과 세로토닌계 약물을 임상적으로 필수적인 경우를 제외하고는 병용투여하지 않는다. 필수적인 경우에 이 약과 세로토닌제를 병용투여 받는 환자는 주의 깊게 관찰되어야 한다. 이 약과 세로토닌제의 병용투여에 대한 경험이 제한적이므로 이와 같은 병용요법을 실시할 경우 의사는 세로토닌 증후군(예, 고열 및 인식장애, 반사항진 및 협동장애)의 징후 및 증상 발현 가능성에 주의해야 한다. 또한 이러한 증상이 나타날 경우, 세로토닌제 또는 이 약물의 중단에 대하여 고려해야 한다. 세로토닌제의 병용을 중단하는 경우, 불연속증상(discontinuation symptoms)이 관찰될 수 있다.

2) CYP-450에 의해 대사되는 약물 : 이 약은 랫트에서 CYP-450을 유도하지 않는다. 이 약의 CYP-450에 의한 대사는 감지되지 않으며 임상적으로 중요한 사람의 CYP isoforms (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) 활성을 억제하지 않는다. 그러므로 이 약과 CYP-450 유도 약물과의 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 이 약의 병용 투여는 CYP2C9에 의해 광범위하게 대사되는 (S)-와르파린의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않는다. CYP2C9 기질인 와르파린 및 페니토인과 같은 약물은 용법용량 조절 없이 이 약과 병용투여 될 수 있다.

3) 항생제 : 이 약과 아즈트레오남 또는 겐타마이신을 병용투여시 약동학에 변화가 없다.

7. 임부에 대한 투여

이 약은 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 잠재적인 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

이 약 및 그 대사산물이 유즙 중으로 분비되었다는 동물 데이타가 있으므로 이 약을 투여하기 전과 투여 중에 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

1) 소아에 대한 약동학 시험 결과, Cmax와 분포용적(Vss)은 소아환자의 나이에 관계없이 유사하였으나, 청소율은 연령에 따른 함수관계를 나타내었다. 청소율은 가장 어린 연령군(1주 ~ 11세, 생후 1주 이내의 신생아는 제외)에서 가장 컸다. 결과적으로 성인과 비교하였을 때 단회 용량 전신약물노출(single dose systemic exposure, AUC)이 작고, 반감기가 짧았다. 소아환자의 연령이 증가할수록, 이 약의 청소율은 점차 감소하여, 청소년기에서의 평균 청소율은 성인군에

서 관찰된 수치에 근접하게 된다. 모든 소아 연령군에서 이 약의 청소율과 전신약물노출(이하 AUC)은 성인에 비해 개체간 차이가 더 크게 나타났다.

2) 출생시부터 만 11세까지의 소아환자에게 8시간마다 이 약을 투여하였을 때와 청소년 또는 성인에게 12시간마다 이 약을 투여하였을 때 관찰된 일일 평균 AUC는 서로 유사하였다. 그러므로 만 11세까지의 소아환자에게는 8시간마다 kg당 10 mg, 만 12세 이상의 소아 환자에게는 12시간마다 600 mg을 투여하여야 한다.

10. 고령자에 대한 투여

3상 약물대조 임상시험에서 이 약을 투여 받은 2,046명의 환자 중 589명(29 %)이 65세 이상이었으며 253명(12 %)은 75세 이상이었다. 고령 환자와 젊은 환자 사이에 전반적인 안전성 또는 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

1) 신부전 정도에 관계없이 모든 신부전 환자에서 이 약의 약동학은 변하지 않았다. 그러나 이 약의 두 대사산물은 신부전 환자에 축적될 수 있으며 축적되는 양은 신부전의 중증도에 따라 증가된다. 중증 신부전 환자에서의 이들 두 대사산물의 축적에 대한 임상적 유의성은 확립된 바 없다. 신기능에 관계없이 이 약의 혈장 농도가 유사하게 관찰되었으므로 신부전 환자에서의 용량 조절은 요구되지 않는다. 그러나 대사산물의 축적에 대한 임상적 유의성에 관한 정보가 없으므로 신부전 환자에 이 약을 사용할 경우 이들 대사산물의 축적 위험성을 고려하여야 한다.

2) 이 약 및 두 대사산물은 투석으로 제거된다. 이 약의 약동학에 복막투석이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약 투여 3시간 후에 시작한 혈액 투석으로 용량의 약 30 %가 투석 3시간 동안 제거되었으므로 이 약은 투석 이후에 투여하여야 한다.

12. 간장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중등도의 간부전 환자에서 이 약의 약동학은 변하지 않았다. 현재까지의 자료에 의하면 경증 내지 중등도 간부전 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다. 그러나 중증 간부전 환자에 대한 이 약의 약동학은 평가된 바 없다.

13. 과량투여시의 처치

1) 과량투여시에는 보조요법이 필요하며, 사구체 여과를 유지하도록 한다. 혈액투석은 이 약의 신속한 제거를 촉진시킬 수 있다. 1상 임상시험에서 이 약 투여 3시간 후에 시작된 혈액투석으로 용량의 약 30 %가 혈액 투석 3시간 동안 제거되었다. 복막투석 또는 혈액관류에 의한 이 약의 제거와 관련된 자료는 없다.

2) 동물에서 나타난 급성 독성의 임상적 증후는 3,000 mg/kg/day를 투여 받은 랫트에서의 활동 감소 및 운동실조, 2,000 mg/kg/day를 투여 받은 개에서의 구토 및 진전이었다.

14. 적용상의 주의(주사제에 한함.)

1) 이 약은 바로 사용할 수 있는 1회용 infusion bag으로 공급된다. 주사제의 불용성이물을 확인하기 위해 투여 전 육안으로 관찰해야 한다. Bag을 세게 압착하여 미세하게 새는지 확인한다. 새는 경우 무균성이 손상되었을 수 있으므로 액을 버린다.
2) 이 약은 30 ~ 120분 동안에 걸쳐 정맥 주입하도록 한다. 이 i.v. infusion bag를 연속 연결하여 사용하지 않는다. 이 액에 첨가물을 넣지 않는다. 이 약을 다른 약물과 병용할 경우 각 약물을 그 제품에 맞는 투여 용법 및 용량에 따라 따로 투여한다. 특히, 이 약을 다음 약물과 Y-site 투여로 병용하는 것은 물리적으로 배합금기이다: 암포테리신B, 클로르프로마진염산염, 디아제팜, 펜타미딘이세티온산염, 에리트로마이신락토비온산염, 페니토인나트륨, 트리메토프림-설파메톡사졸. 또한, 이 약과 세프트리악손나트륨의 병용은 화학적으로 배합금기이다.
3) 여러 약물의 연속 주입시 하나의 IV line을 사용하는 경우 이 약의 주입 전후에 이 약과 적합한 주입액 및 기타 다른 약물로 line을 세척한다.
4) 적합한 주입액 : 5 % 포도당 주사액, 생리식염 주사액, Lactated Ringer's 주사액
5) 사용 직전까지 infusion bag의 겉포장을 개봉하지 않는다. 실온에서 보관하고 얼지 않는다. 이 약은 시간이 경과함에 따라 노란색이 진해질 수 있으나 유효성에는 영향을 미치지 않는다.

15. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

16. 기 타

1) 수태능 및 일반 생식능실험에서 랫트에 50 mg/kg 투여시 수컷에서는 교미율, 수태율 및 평균 정자 운동성이 가역적으로 감소하였고 암컷에서는 착상 후 손실과 생존태자수의 감소가 나타났으며 신생자에서는 평균 체중 감소, 청각 반사, 부주지성 및 귓바퀴 분리 지연 등의 발달 지체와 임신시 착상 후 손실의 증가가 관찰되었다.
2) 배·태자 발생실험에서는 랫트에 15 mg/kg 이상 투여시 태자의 체중 감소와 골격 변이(영아흉골분절의 미분화)가 나타났고 마우스에 450 mg/kg 투여시 태자의 생존률, 평균 체중의 감소, 재흡수 및 착상 후 손실의 증가, 골격 변이(영아흉골분절 이상, 늑연골 융합)가 관찰되었다.
3) 대부분의 성적 발달 기간 동안 이 약을 투여받았던, 성적으로 성숙한 수컷 랫트에서, 수태능이

감소하였다(생후 7 ~ 36일 동안 50 mg/kg/day, 37 ~ 55일 동안 100 mg/kg/day 투여, 이는 만 3개월 ~ 11세까지의 소아환자에서 관찰되는 평균 AUC의 1.7배에 해당하는 용량까지 노출된 경우에 해당됨). 더 짧은 투여기간에는 수태능 감소가 관찰되지 않았다. 이때 투여기간은 초기 신생아기 기간 동안의 자궁내 노출(임신 6일 ~ 생후 5일까지), 신생아기 노출(neonatal exposure, 생후 5일 ~ 21일) 또는 성적 성숙기 노출(juvenile exposure, 생후 22일 ~ 35일)에 해당된다. 생후 22일 ~ 35일 기간에 이 약을 투여받은 랫트에서 정자 운동성이 가역적으로 감소하고, 정자 외관의 변화가 관찰되었다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 15~30℃보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 2. 자료제출의약품, 3. 새로운 조성 또는 함량만의 증감(고→저) 및 주4

제출자료 / 구분	자료번호																				
	1	2		3				4						5			6		7	8	비고
		가	나	가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
				1)	2)	1)	2)														
제출범위	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
제출여부	○	○	○	X	X	○	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	

면제여부 : 주 4. 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 한하여 「의약품동등성시험기준」에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
   가. 원료의약품에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 비교용출시험자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 기허가 고함량 제제와 원료약품및그분량이 비율적으로 유사한 저함량 제제로, 용법용량 중 소아 용량은 kg 당 투여되는 바, 저함량 제제 개발에 대한 타당성이 인정됨.
- 신청 허가사항은 대조약인 자이복스정과 동일함.
- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식품의약품안전처고시) [별표1] II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 및 함량(단일제 → 단일제)에 해당하며, 자사의 생동성 입증 고함량제제인 “리네졸린정600밀리그램”과 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

1.2. 기원 및 개발경위

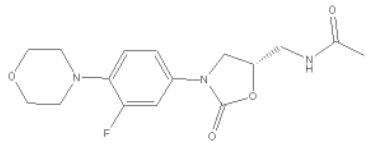
- 기 허가된 600밀리그램의 저함량의약품(300밀리그램)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 리네졸리드(linezolid)
- 화학명 N-[[(S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl] acetamide
- 분자식 $C_{16}H_{20}FN_3O_4$
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

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

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 수분
□ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

제제시험
■ 용출시험 ■ 제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험
□ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험
□ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험
□ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 완제의약품의 안정성

- (신청사항) 기밀용기, 15~30℃보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE 병	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE 병	적합

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 동 품목은 자료제출의약품(함량 증감)으로서 장기보관(25℃/60% RH) 9개월, 가속보관(40℃/75% RH) 6개월 안정성자료를 제출하였음. 제출한 자료를 검토한 결과 유의적인 변화 없이 기준에 적합하였으므로 외삽하여 장기보존 시험기간의 2배 기간인 제조일로부터 18개월 까지 인정됨.

4. 독성에 관한 자료

- 기 허가 품목(리네졸린정600밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '4. 독성에 관한 자료'를 갈음

5. 약리작용에 관한 자료

- 기 허가 품목(리네졸린정600밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '5. 약리에 관한 자료'를 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 기 허가 품목(리네졸린정600밀리그램)의 함량증감 자료제출의약품으로서「의약품의 품목허가·신고·심사규정」[별표1]의 주4에 근거하여 비교용출시험자료로 '6. 임상에 관한 자료'를 갈음

- 비교용출 시험 자료
  - 자사 고함량(600mg) 제제와 원약분량 비율 변경수준 A 및 제조방법 변경수준 B에 해당하여 고함량 제제와 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였음
  - 심사자 검토의견: 시험약과 대조약의 비교용출시험 결과 동등성 범위 안에 있으며 용출 패턴이 기존의 자료와 유사한 경향으로 관찰되므로, 신청품목의 비교용출 시험은 적합함.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유사품목 : Zyvox 600 mg Film-Coated Tablets(2001.1.5.), 영국
- 동일품목 : 해당없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 자이복스정600밀리그람(리네졸리드)[한국화이자제약(주)]
- 리네졸린정600밀리그램(리네졸리드)[영진약품공업(주)]