

안전성 유효성 검토서

(□최초, ■변경)

2009년 07월 28일

담당자	연구관	과장
오우용	김영림	정혜주

종류¹⁾: [안전성 유효성\(단독심사\)](#)

① 회사명	한국와이어스	② 문서번호	20090384276, 2009.5.27
③ 제품명	타이가실주	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 618
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1 바이알 중 타이제사이클린(별규) 50 mg		
⑥ 성상	주황색의 동결 건조된 가루 또는 덩어리가 무색투명한 바이알에 충진된 주사제		
⑦ 신청효능·효과	<p>1. 유효균종 이 약은 다음 미생물에 대해 <i>in vitro</i> 및 임상적 감염 모두에서 활성을 나타낸다.</p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-susceptible isolates) <i>Haemophilus influenzae</i> (betalactamase negative isolates) <i>Legionella pneumophila</i>.</p> <p>다음의 미생물에 대해서는 <i>in vitro</i> 자료는 있으나 임상적 유의성은 알려진 바 없다.</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i> (암피실린-내성) <i>Haemophilus parainfluenzae</i></p> <p>2. 적응증 성인(18세 이상)에서의 ·복합성 피부 및 피부조직 감염 ·복합성 복부내 감염 ·지역사회 획득 폐렴</p>		
⑧ 신청용법·용량	초기용량으로 100mg을 투여한 후, 매 12시간마다 50mg씩 투여하는 것이 권장된다. 이 약은 30~60분 동안 점적 정맥주사한다. 권장 투여기간은 복합성 피부 및 피부조직 감염, 복합성 복부내 감염의 경우 5~14일이며, 지		

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “[안전성 유효성\(허가신청\)](#)” 허가신청서 중 안유심사시, ② “[안전성 유효성 심사제외\(허가신청\)](#)” 허가신청서 중 안전성 유효성 제외여부 심사시, ③ “[안전성 유효성\(단독심사\)](#)” 안전성 유효성 심사의뢰서만 접수시

	역사회 획득 폐렴의 경우 7~14일이다. 투여기간은 감염의 정도와 부위, 환자의 임상적 및 세균학적 경과에 따라 정해져야 한다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> - 지역사회 획득성 세균성 폐렴 추가 - 최신의 안전성 자료 및 주사액 조제, 배합가능, 배합금기약물 관련 업데이트 자료를 국내 허가사항에 반영
⑪ 약리작용기전	tetracycline class antibacterial
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> - 2007.7.30 국내 품목 허가 <ul style="list-style-type: none"> ·복합성 피부 및 피부조직 감염 ·복합성 복부내 감염 - 2009.3.20 미국, 지역사회 획득성 세균성 폐렴 적응증 추가
⑬ 관련조항	제25조 제2항 제7호, 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항 변경 (새로운 효능 추가)
⑭ 검토결과	시정적합 [불임] 시정사항
※ 품목변경허가일 : 2009.9.2.	

<불임> 시정사항 - 타이가실주, 한국와이어스(주)

- 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정할 것

1. 효능·효과

- 1) “지역사회 획득 폐렴”을 “지역사회 획득 세균성 폐렴”으로 시정할 것

2. 용법·용량

- 1) 주사액의 조제 항에서 “이 약 50mg 바이알을 0.9%염화나트륨주사액, 5%포도당 주사액 또는 링거 주사액(Lactated Ringer's) 5.3mL로 재구성하여 10mg/mL 농도로 만든다. (참고: 이 약 각각의 바이알에는 6% 과량이 함유되어 있으므로 재구성된 용액 5mL는 이 약 50mg과 동등하다.)”을 “0.9% 염화나트륨주사액, 5%포도당 주사액 또는 링거 주사액(Lactated Ringer's) 5.3mL를 취하여 이 약 50mg 바이알에 넣어 10 mg/ml로 재구성한다(참고: 이 약 각각의 바이알에는 6% 과량이 함유되어 있으므로 용해액 5mL는 이 약 50mg과 동등하다.)”로 시정할 것
- 2) “위의 용해액 5mL를 100mL 점적주사용 백에 가한다 (100mg 투여시 이 약 2 바이알을, 50mg 투여시 이 약 1 바이알을 재구성한다). 점적주사용 백에서의 최대 농도는 1mg/mL이어야 한다.”을 “위의 용해액 5mL를 100mL 점적주사용 백에 가한다(100mg 투여시 이 약 2 바이알을, 50mg 투여시 이 약 1 바이알을 점적주사용 백에 가해 조제한다). 점적주사용 백에서의 최대 농도는 1mg/mL이어야 한다.”로 시정할 것

3. 사용상의 주의사항

- 1) 경고 항 중 “1) 글리실사이클린계 항생제는 테트라사이클린계 항생제와 구조적으로 유사하므로 비슷한 이상반응이 나타날 수 있다. 테트라사이클린계 항생제에 과민증의 병력이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 투여해야 한다.”을 “1) 아나필락시스/아나필락시양 반응이 발생하였다는 보고가 있으며, 그 증상은 생명을 위협할 수 있다. 이약은 테트라사이클린계 항생제와 구조적으로 유사하므로 테트라사이클린계 항생제에 과민증의 병력이 있는 환자에게는 이 약을 신중하게 투여해야 한다.”로 시정하고 “6) 아나필락시스/아나필락시양 반응이 발생하였다는 보고가 있으며, 그 증상은 생명을 위협할 수 있다.”을 삭제할 것

- 2) 이상반응을 아래와 같이 시정할 것

4. 이상반응

임상시험들이 다양한 조건에서 실시되었으므로, 임상시험들에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 임상시험들에서의 이상반응 비율과 직접 비교할 수 없고 실제에서 관찰되는 비율을 반영하지 못할 것이다.

이 약을 투여받은 2,514명의 환자가 참여한 임상시험에서, 치료관련 이상반응(treatment-emergent adverse event)으로 이 약 투여군에서는 7%, 대조약 투여군에서는 6%의 환자가 투여를 중단하였다. 아래 표는 2% 이상에서 보고된 치료관련 이상반응을 나타낸 것이다 (표 1).

[표 1] 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응의 발생 비율 (%)

이상반응	이 약 투여군 (2,514명)		대조약 투여군 ^a (2,307명)
	n/N	%	
전신계			
복통	6	0.2%	4
농양	3	0.1%	3
무력증	3	0.1%	2
두통	6	0.2%	7
감염	8	0.3%	5
심혈관계			
정맥염	3	0.1%	4
소화기계			
설사	12	0.5%	11
소화불량	2	0.1%	2
구역	26	1.0%	13
구토	18	0.7%	9
혈액 및 림프계			
빈혈	4	0.2%	5
대사 및 영양			
ALP 증가	4	0.2%	3
Amylase 증가	3	0.1%	2
빌리루빈혈증	2	0.1%	1
BUN 상승	3	0.1%	1
치유 이상	4	0.2%	3
저단백혈증	5	0.2%	3
SGOT 증가 ^b	4	0.2%	5
SGPT 증가 ^b	5	0.2%	5
신경계			
어지럼증	3	0.1%	3
피부 및 부속기관			
발진	3	0.1%	4

a. 반코마이신/아스트레오남, 이미페넴/실라스타틴, 레보플록사신, 리네졸리드

b. 이 약을 투여한 환자에서 치료기간 후 LFT 이상이 대조군보다 더 자주 보고 되었다.

대조군을 포함하는 1:1 무작위 배정 3상 임상시험에서, 이 약 투여군은 4.7% (107/2,274), 대조약 투여군은 3.8% (85/2,264)에서 사망이 나타났다. 이 시험들의 통합 분석에서, 이 약과 대조약을 투여 받은 환자들간의 모든 원인에 의한 사망의 위험도차이는 1.0% (95% CI -0.3, 2.2)이었다. 감염 종류별로 치료군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (표 2). 대개 사망은 기저질환의 합병증 또는 질환의 진행으로 나타났다. 이 약과의 관련성은 확립되지 않았다.

[표 2] 감염 종류별 사망의 결과가 나타난 이상반응이 발생한 환자 수

감염 종류	이 약		대조약		위험도차이* % (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI	6/566	1.1	1/550	0.2	0.9 (-0.3, 2.2)

cIAI	24/817	2.9	17/825	2.1	0.9 (-0.8, 2.6)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.3, 2.7)
HAP	65/467	13.9	56/467	12.0	1.9 (-2.6, 6.4)
Non-VAP ^a	40/336	11.9	42/345	12.2	-0.3 (-5.4, 4.9)
VAP ^a	25/131	19.1	14/122	11.5	7.6 (-2.0, 16.9)

CAP = 지역사회 획득 폐렴 (Community-acquired pneumonia); cIAI = 복합성 복부내 감염 (Complicated intra-abdominal infections); cSSSI = 복합성 피부 및 피부조직 감염 (Complicated skin and skin structure infections) ; HAP = 원내 감염 폐렴 (hospital-acquired pneumonia); VAP = 기계 환기 관련 폐렴 (ventilator-associated pneumonia)

* 이 약 치료군과 대조약 치료군에서 사망한 환자들의 비율의 차이

a HAP 환자군의 하위군임.

비교 임상시험들에서 감염 관련 중대한 이상반응은 이 약 투여군(7%)에서 대조약 투여군(6%)보다 더 자주 보고되었다. 패혈증/패혈성 쇼크의 중대한 이상반응은 이 약 투여군(2%)에서 대조약 투여군(1%)보다 더 자주 보고되었다. 치료군간 기저치의 차이 때문에 이 결과의 관련성을 확립할 수 없었다.

가장 흔한 치료관련 이상반응은 투여 후 처음 1-2일에 나타나는 구역 및 구토였다. 이 약과 대조약과 관련된 구역 및 구토 경우는 대부분 경증 또는 중등도였다. 이 약을 투여한 환자들에서 구역이 26% (경증 17%, 중등도 8%, 중증 1%)가 나타났고, 구토가 18% (경증 11%, 중등도 6%, 중증 1%) 나타났다.

복합성 피부 및 피부조직 감염에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 35%, 구토 20%가 나타났고 반코마이신/아스트레오남을 투여한 환자에서는 구역 9%, 구토 4%가 나타났다. 복합성 복부내 감염에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 25%, 구토 20%가 나타났고, 이미페넴/실라스타틴을 투여한 환자에서는 구역 21%, 구토 15%가 나타났다. 지역사회 획득 폐렴에 대해 이 약을 투여한 환자에서는 구역 24%, 구토 16%가 나타났고, 레보플록사신을 투여한 환자에서는 구역 8%, 구토 6%가 나타났다.

이 약의 투여중단은 구역(1%) 및 구토(1%)와 가장 빈번하게 관련되어 있었다. 대조약의 투여중단은 구역(1% 미만)과 가장 빈번하게 관련되어 있었다.

3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자들에서 다음의 약물 관련 이상반응들이 드물게(0.2% 이상 2% 미만) 보고되었다.

전신 : 주사부위 염증, 주사부위 통증, 주사부위 반응, 패혈성 속, 알러지 반응, 오한, 주사부위 부종, 주사부위 정맥염

심혈관계 : 혈전정맥염, 서맥, 빈맥, 혈관확장

소화기계 : 식욕부진, 구갈, 황달, 대변 이상

대사/영양 : 크레아티닌 증가, 저칼슘혈증, 저혈당증, 저나트륨혈증

신경계 : 기면

특수감각 : 미각 변화

혈액 및 림프계 : 활성화 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT) 지연, 프로트롬빈시간(PT) 지연, 호산구 증가증, INR 증가, 혈소판감소증

피부 및 부속기관: 가려움증

비뇨생식기계 : 질 모닐리아증, 질염, 백대하

위에 포함되지 않은 시판 후 이상반응 : 급성 췌장염, 아나필락시스/아나필락시양 반응, 간 담즙율체, 황달

- 3) 5. 일반적 주의 항 중 “2) 이 약으로 치료받은 환자들에게서 유의한 간기능 장애와 간부전 사례가 드물게 보고되었다.”을 “2) 이약을 투여받은 환자에서 총 빌리루빈 농도, 프로트롬빈시간과 트랜스아미나제 수치 증가가 관찰되었다. 이 약으로 치료받은 환자들에게서 유의한 간기능 장애와 간부전 사례가 드물게 보고되었다. 이 환자들 중 몇몇 경우에는 다양한 약물을 병용투여하고 있었다. 이 약물로 치료하고 있는 동안 간기능 검사에서 비정상이 나타난 환자는 간기능 이상이 더 악화되는지를 모니터링이 되어야 하며 이약의 지속적 사용에 대한 위해성/유용성이 평가되어야 한다. 이상반응들은 약물 복용을 중단한 후에도 나타날 수 있다.”로 시정할 것. 끝.