



## 미 FDA 승인 국내신약 슈퍼항생제 '시벡스트로'

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

### 머리말

시벡스트로(Sivextro) 경구제와 주사제는 각각 국내 신약 24호와 25호이며, 미 FDA와 유럽 EMA로부터 '메티실린내성 황색포도알구균(Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus, MRSA)을 포함한 그람양성균에 의한 급성 세균성 피부 및 연조직 감염(Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection, ABSSSI)치료'에 승인 받은 2세대 옥사졸리디논(oxazolidinone) 계열의 슈퍼박테리아 타깃 항생제이다.

1961년 영국에서 최초로 발생한 슈퍼박테리아 MRSA는 여러 항생제의 잦은 사용으로 내성이 발생하며, 강력한 항생제에도 죽지 않아 인체 감염 시 치명적인 결과를 초래하는 매우 위험한 세균이다.

시벡스트로는 동일의 계열의 linezolid에 비해 우수한 내약성, 1일 1회 편리한 투약, 6일의 짧아진 치료 일 수의 특장점으로 편의성과 경제적인 도움을 줄 수 있으므로 MRSA 등 기존 항생제 내성균에 의한 ABSSSI 치료의 선택의 폭을 넓힐 것이다.

아울러 시벡스트로의 미 FDA 신약 승인은 국내 신약으로 2003년 LG생명과학의 퀴놀론 항생제 '팩티브' 이후 11년 만에 두 번째이며, 동아ST 자체 개발 신약으로는 최초이다.



SivextroTM (tedizolid phosphate) tablets



## 그람양성 내성균이란 무엇인가?

항생제 내성이 문제가 되는 주요 그람양성세균은 약어로 ESKAPE라고 불리는데, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* 가 있다.

이 중 대표적인 내성의 예는 황색포도알구균(*Staphylococcus aureus*)의 methicillin 및 vancomycin 내성, 장암균(*Enterococcus faecium*)의 vancomycin 내성 그리고 지역사회의 주요 세균인 폐렴 사슬암균(*Streptococcus pneumoniae*)의 macrolide 및 다약제 내성 등이다.

## 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*) 내성이란 무엇인가?

황색포도알균은 피부 및 연조직감염, 폐혈증, 폐렴을 포함한 여러 위중한 감염의 주요 원인균이다. 아울러 다른 병원성세균과 달리, 여러 병독성인자를 가지고 있어 거의 모든 임상검체에서 분리되며, 다수 항균제에 대한 내성을 가지고 있고 병원 내 및 병원 외 모두에서 감염을 일으킨다. 그동안 황색포도알균을 겨냥한 새로운 항균제가 지속적으로 개발되어 왔으나 항균제가 시장에 출시된 후 곧 내성을 획득하는 고도의 적응력을 보여왔다.

1928년 penicillin이 발견된 후, 1940년 후반 penicillin이 처음으로 임상에 도입되었으며 이 당시 대부분의 황색포도알균은 penicillin에 감수성이 있었다. 그러나 1년이 지난 1941년부터 penicillin 내성이 출현되어 급 속히 증가하였고, 1950년대에는 이미 60% 이상의 포도알균이 penicillin 내성을 보유하게 되었다.

1960년 이를 치료하기 위하여 개발된 methicillin이 임상에 도입되었으나, 역시 1년이 지난 1961년 영국에서 처음으로 MRSA가 분리되었고, 1970~80년대에는 범세계적으로 MRSA에 의한 병원 감염이 확산되었다. 1990년대부터 MRSA가 병원성 MRSA(hospital 또는 healthcare, -associated 또는 -acquired MRSA, HA-MRSA) 뿐만 아니라 지역사회 MRSA(community-associated 또는 community-acquired MRSA, CA-MRSA) 까지 보고되기 시작하면서 2000년대에는 미국을 비롯한 세계 각지에서 CA-MRSA가 광범위하게 확산되어 MRSA의 지역사회 확산에 대한 우려와 함께 관심이 증가하고 있다.

1954년 vancomycin이 임상에 도입되었으며, 1996년 일본에서 vancomycin 중등도 내성 황색포도알균(Vancomycin-intermediate S. aureus, VISA)이 처음 발견되었고, 2002년도에 미국에서 vancomycin 고도내성 황색포도알균(Vancomycin-Resistant S. aureus, VRSA)이 최초로 보고되었다.

## 주요 항생제내성균은 무엇인가?

### 1) 페니실린내성 황색포도알균(Penicillin-resistant S. aureus, PRSA)

황색포도알균이 1940–1970년 사이에 penicillin 내성을 획득하는 과정에서, 1949년을 기점으로 병원성 PRSA의 비율이 50%를 넘었고, 이때부터 지역사회에서도 PRSA가 등장하기 시작하여 점차 증가하다가 1970년대 초반에 지역사회의 PRSA의 빈도도 50%를 넘기 시작하였고, 1970년대 중반에는 결국 병원성 PRSA와 지역사회의 PRSA 빈도가 같아지는 현상을 보였다.

PRSA는  $\beta$ -lactamase를 생성하여 penicillin을 가수분해시킴으로써 내성을 나타낸다. 황색포도알균 임상 분리 균주의 90% 이상이 penicillinase를 생산한다. 항포도알균페니실린이나 세팔로스포린 등은 포도알균의 penicillinase에 안정적인 화학구조를 지니고 있다. 황색포도알균의 penicillinase는 clavulanic acid, tazobactam, sulbactam 등  $\beta$ -lactamase inhibitor로 억제된다.

### 2) 메티실린내성 황색포도알균(Methicillin-resistant S. aureus, MRSA)

MRSA 내성을 세계 지역에 따라서 다양한데 우리나라에서는 1970년대에 3–27%, 1980년대에 11–33% 정도였으며 꾸준히 증가하여 2004년 조사에 따르면 국내 12개 3차병원에서 분리된 황색포도알균 가운데 MRSA가 67%를 차지하였다. 이와 같이 MRSA는 전세계적으로 병원성 감염의 중요한 문제점으로 대두되고 있다.

MRSA 감염의 치료를 위해 vancomycin 사용이 꾸준히 증가하였고, 그 결과 1996년 VISA가 일본에서 보고되었고 2002년부터 VRSA이 미국에서 보고되었다.

기존에 보고된 MRSA의 위험인자로는 최근 1년 이내에 입원 혹은 수술을 받거나 장기 요양소에 거주한 경우, 투석을 받고 있는 경우, 과거에 MRSA가 분리된 적이 있는 경우, 중심정맥관 또는 위조루 등의 의료기구를 갖고 있는 경우, 욕창이 있는 경우 등이다. MRSA의 집락화 후에 보균 지속기간에 관한 연구에 따르면 대개 8.5개월 정도의 기간이 경과 후 음전되며 24–30개월에 걸쳐 80% 이상에서 음전되는 것으로 보고되고 있다.

CA-MRSA는 흔히 보는 피부 연조직 감염이나 다른 감염증의 치료에서 항생제의 선택을 더욱 곤란하게 하였을 뿐 아니라, 병원 내로 역유입되어 병원 감염을 일으키는 원인균으로도 작용하고 있다.

### 3) 반코마이신내성 황색포도알균(Vancomycin-resistant S. aureus, VRSA)

Vancomycin을 투여하는데도 불구하고 지속적으로 포도알균이 분리되는 등 치료효과가 저하되거나 반응을 보이지 않는 경우로써, vancomycin 중등도내성 황색포도알균(Vancomycin-intermediate *S. aureus*, VISA)과 vancomycin 고도내성 황색포도알균(Vancomycin-resistant *S. aureus*, VRSA)가 있다.

국내에서 1999년 1례가 처음 검출된 이래 2006년 1건, 2007년 6건, 2008년 15건, 2009년 17건, 2010년 13건, 2011년 35건으로 보고되어서 증가 추세이다. 따라서 2000년 법정 감염병으로 지정되어 감시를 실시하고 있다.

#### -VISA

1996년 일본에서 심장수술을 한 소아 환자의 창상감염을 일으킨 MRSA가 vancomycin에 중등도 내성을 가지는 균주임이 처음으로 보고되었다. 이 후 국내를 포함한 여러 나라에서 VISA 균주의 보고가 이어졌다.

VISA의 발생 기전은 명확하지 않아 밝혀진 내성 유전자는 없으며 세포벽의 변화에 따른 세포벽 비후에 의한다. VISA는 전자 현미경 촬영에서 세포벽의 두께가 2배 정도 두꺼워져 있음이 관찰된다. 보상적인 penicillin 결합단백질(Penicillin-binding protein, PBP)의 과잉 생산이 관찰되며 PBP 생성의 결여가 보고되었다.

#### -VRSA

2002년도에 세계에서 처음으로 미국에서 당뇨병과 만성 신부전 환자의 중심정맥관 삽입부위에서 VRSA가 분리되었다. 이 후 2007년까지 미국에서 총 9례의 VRSA 감염증이 보고되었다. VRSA은 VRE로부터 플라스미드(plasmid)를 통해 전파된 vanA gene에 의한다.

#### 4) 반코마이신내성 장알균(Vancomycin-resistant Enterococcus, VRE)

1988년에 영국과 프랑스에서 처음으로 보고되었다. 이 후 미국에서 급속히 증가하는 경향을 보였으며 이는 transposon에 의한 vanA gene의 전달이 주요 기전임이 밝혀졌다. 이후로 미국, 유럽 전지역과 전세계로 전파되면서 꾸준히 증가하여 왔고, 현재는 전세계적으로 병원내 감염의 중요한 원인을 차지하고 있는데, 미국에서는 한해 약 50만 건의 입원이 VRE 감염과 관련되어 있다.

장알균은 고전적으로는 심내막염의 주요 감염균으로 알려져 있었으나, 1970년대 중반부터 3세대 세팔로스포린계 항생제의 사용이 증가하면서 병원내 감염의 중요한 원인균으로 인식되기 시작하였다. 장알균은 대부분의 항생제에 고유내성을 보유한데다 플라스미드 및 transposon의 전달에 의해 쉽게 항생제 내성을 획득할 수 있다.

## MRSA의 내성은 어떻게 발현되나?

Methicillin에 대한 내성은 변성PBP인 PBP2a와 연관되어 있다. PBP는 세균 세포벽 구조물인 펩티드글리칸(peptidoglycan)을 합성하는 마지막 단계에 작용하는 효소이다. 황색포도알균은 5가지 PBP(PBP1, PBP2, PBP3, PBP3', PBP4)를 가지고 있는데 MRSA의 경우는 정상 PBP들에 비해서  $\beta$ -lactam 항균제에 대한 친화력이 떨어지는 PBP2a가 추가로 존재한다.

PBP2a는 mecA라는 염색체 유전자에 의해 만들어지며 이와 같은 내성 유전자를 포함하여 methicillin내성을 전파하는 mobile element를 Staphylococcal cassette chromosome(SCC)라 한다.

SCCmec type은 ccr(recombinase gene)과 mec(methicillin-resistance gene) 복합체의 조합에 따라 I형부터 V형까지 밝혀져 있으며 일반적으로 HA-MRSA의 경우는 II형이 가장 흔한 반면 CA-MRSA는  $\beta$ -lactam 이외에 다른 계열 항생제에 내성을 매개하는 유전자가 포함되어 있지 않은 IV형을 갖고 있는 것이다. 이러한 SCC mec IV형은 다른 SCCmec형c에 비해서 크기가 작고 쉽게 전달될 수 있다.

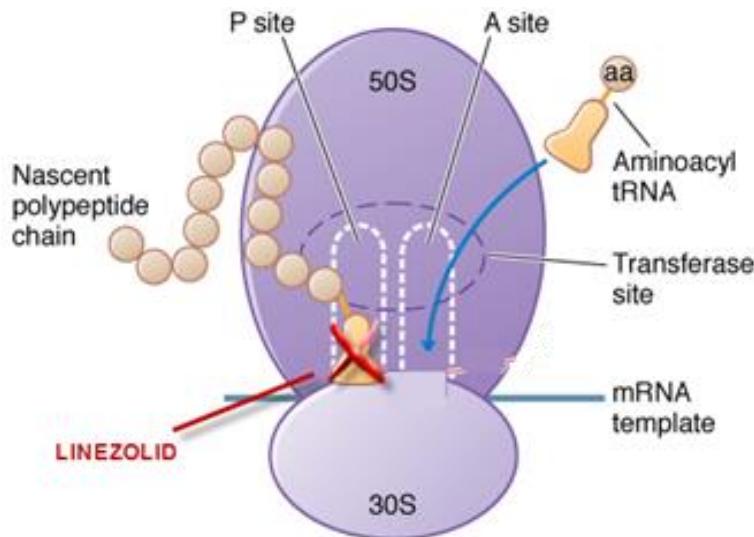
## MRSA 치료에 어떤 항생제를 사용하나?

MRSA 감염에 항포도알균페니실린인 nafticillin이 1차적인 선택약제이지만 1세대 세파로스포린계열 항생제를 사용한다. 항생제 감수성에 있어서는 별다른 차이점이 없지만 nafticillin의 경우 cefazolin과 달리 접종량효과(inoculum effect)가 없고 뇌수막염환자 치료시 뇌혈류관문(blood-brain barrier, BBB) 투과율이 높다는 장점이 있다.

CA-MRSA의 경우는 cefazolin 등  $\beta$ -lactam 계열 항생제에 대한 내성이 있지만 대부분의 다른 항생제에 감수성이 유지되는 것으로 알려져 있다. HA-MRSA 감염증에 대해서는 vancomycin 또는 teicoplanin이 기본 치료제로 사용되고 있지만 vancomycin에 감수성이 저하된 황색포도알균의 분리가 앞으로 증가할 것으로 보이고 감염성 심내막염 중증 폐렴환자 등에서 임상적으로 치료반응이 늦거나 실패하는 경우가 적지 않게 보고되고 있다. 또한 linezolid는 1987년에 개발된 이후 다양한 부위의 그람양성균 감염의 치료에서 효과가 입증되었다.

최근 미 FDA는 황색포도알균 및 화농성 사슬알균 등의 몇몇 민감성 세균들에 의해 유발된 ABSSSI를 치료하는 용도의 항생제 신약으로, 2014년 5월 달반스(Dalvance, 성분명: dalbavancin), 6월 동아ST가 시벡트로(Sivextro, 성분명: tedizolid), 오르박티브(Orbactiv, 성분명: oritavancin)를 승인하였다. 이 중 달반스와 오르박티브는 반합성 글리코펩타이드계 항생제이며 시벡트로는 옥사졸리디온계 항생제이다.

## 옥사졸리디논(Oxazolidinone) 계열은 어떤 약제인가?



Linezolid(출처: [www.antibiotics-info.org](http://www.antibiotics-info.org))

최초의 옥사졸리디논계 정규 항생제인 Linezolid(제품명: 자이복스)는 50S ribosome subunit와 결합하여 단백질합성의 초기 단계를 방해한다. 즉, 다른 항생제들은 단백질 합성 과정 중 신장 주기(elongation cycle)에 작용하지만 옥사졸리디논계 항생제는 변역개세 복합체가 만들어지기 전 단계에 작용함으로써 단백질 합성을 원천적으로 봉쇄하는 기전을 가지고 있다.

이러한 기전 때문에 기존의 항생제들과 교차내성을 갖지 않아 병용요법이 가능한 큰 장점을 가지고 있다. 또한 경구 및 주사가 가능하고 연령, 성별, 인종, 나이에 제한 없이 사용이 가능하며 대사과정이 비효소 갈변 작용(non-enzymatic oxidation)을 통해 이루어지기 때문에 대사산물이 다른 기관의 기능에 영향을 미치지 않는다.

Linezolid는 그람양성균에 매우 효과적이며 피부연조직감염, 폐렴, MRSA와 VRE를 대상으로 연구한 결과 다른 항생제에 비해 좋은 효과가 입증되고 있다.

## 시벡스트로는 언제 어떻게 승인되었나?

시벡스트로(성분명 테디졸리드, tedizolid phosphate) 경구제와 자사제는 2014년 6월 미 FDA승인, 2015년 3월 유럽 EMA 승인을 받았으며 국내에는 2015년 4월 국내개발 신약 24호와 25호로 승인 받았다.

시벡스트로는 2003년 주성분인 tedizolid의 구조를 발굴하여 2004년부터 전임상을 진행하였다. 이후 보건복지부 보건의료기술연구개발사업의 하나로 전임상 연구에 대한 지원을 받았고, 2006년 전임상을 종료하였다.

2007년 1월엔 미국 트리어스(현재 큐비스트에 인수)와 라이선싱 아웃 계약을 체결하였으며, 트리어스는 미국 및 글로벌 임상 개발을 진행하였다.

시벡스트로는 수퍼박테리아 타깃항생제로서 ‘다음 그람양성균으로 인한 급성 세균성 피부 및 피부구조 감염(비복합성 피부 및 피부구조 감염 환자 제외)의 치료’에 ‘200mg을 1일 1회 6일간 식사와 관계없이 경구투여 또는 점적경맥주사’로 사용할 수 있다.

유효균종으로 *Staphylococcus aureus* (메티실린-내성균주[MRSA] 및 메티실린-감수성균주[MSSA] 포함), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* Group (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus* 포함), *Enterococcus faecalis*이 있다.

## 시벡스트로와 linezolid 와의 허가사항에서 차이점은 무엇인가?

	Linezolid	Tedizolid
적응증	1. 병원내감염 폐렴 2. 지역감염 폐렴(세균혈증을 동반한 경우 포함) 3. 합병증을 동반한 피부 및 연조직 감염 (당뇨병 성 족부 감염 환자 포함, 골수염 동반되지 않은 경우) 4. 합병증을 동반하지 않은 피부 및 연조직 감염 5. 반코마이신-내성 엔테로코쿠스 폐시움 감염 (세균혈증을 동반한 경우도 포함)	급성 세균성 피부 및 피부구조 감염(비복합성 피부 및 피부구조 감염 환자 제외)
유효균종	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA 포함) - <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> (페니실린-감수성 균주 만)	- <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA, MSSA 포함) - <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> Group( <i>anginosus</i> , <i>intermedius</i> , <i>constellatus</i> 포함)

-Enterococcus faecalis(VRE 만)

-Enterococcus faecalis

## 시벡스트로의 허가사항 중 어떤 경고사항이 있는가?

### 1) 호중구감소증 환자

호중구감소증(호중구수 1000 cells/mm<sup>3</sup> 미만) 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 평가된 적이 없다.

동물 감염 모델에서 이 약의 항미생물 활성을 과립구 결핍시 감소하였다. 호중구감소증 환자의 피부 및 피부 구조 감염 치료에 대해서는 다른 대체 요법이 고려되어야 한다.

### 2) 클로스트리듐 디피실리균성 설사(Clostridium difficile-associated diarrhea, CDAD)

이 약을 포함하는 거의 모든 항생제에서 CDAD가 보고되었으며, 가벼운 설사에서 치명적인 대장염까지 다양한 범위로 나타났다. 항생제 투여는 결장 내 정상 세균총의 변화를 일으켜 C. difficile 균의 과증식을 유발할 수 있다.

C. difficile 균은 toxin A, B를 생성하여 CDAD 발생의 원인이 된다. Hypertoxin을 생성하는 C. difficile 균으로 인해 유병률 및 사망률이 증가하였고, 이 감염은 항생제 치료에 반응하지 않아 결장절제술을 필요로 할 수도 있다. 항생제 사용 후 설사 증상을 보이는 모든 환자에 대해 CDAD의 가능성을 고려해야 한다. 항생제 투여 후 2개월 이상 지난 시점에서도 CDAD 발생이 보고되었으므로 세심한 병력 추적이 필요하다.

CDAD로 진단되거나 의심되는 경우, C. difficile 균에 유효하지 않은 항생제의 사용은 가능하면 중단되어야 한다. 수액 및 전해질 공급, 단백질 보충, C. difficile 균에 유효한 항생제 치료, 외과적 평가 등의 적절한 방법을 임상적 지시에 따라 도입해야 한다.

## 시벡스트로는 기존의 약제와 어떤 점이 다른가?

시벡스트로는 경구 및 자사로 투여하여 혈장 또는 장에 있는 포스포타제에 의해 활성화되는 프로드럭(prodrug)이다. 기존의 linezolid와 같은 계열의 약제로써 세균의 50S ribosomal subunit와 결합하여 세균의 단백질합성의 초기 단계를 방해하는 동일한 기전을 가지고 있다.

시벡스트로는 기존 linezolid의 몰포린위치에 피리디노테트라졸을 치환하여 linezolid에 비해 8배 이상의 항균활성을 증가시켰으며, 기존 옥사졸리디논계 항생제의 필수조건이던 아세트아미노메틸그룹을 제거하고 히드록시메틸로 치환함으로써 최대 약점 중 하나인 물에 대한 용해도를 개선하였다.

또한 결합부위의 친화력을 높인 D-ring 및 cfr(chloramphenicol-florfencol resistance) 다약제 내성 유전자 매개 돌연변이에서도 활성을 유지시키는 말단 hydroxyl-methyl기를 보유하여 linezolid 내성에도 효과를 나타낼 수 있을 것으로 예상된다.

## 급성 세균성 피부 및 피부구조 감염(비복합성 피부 및 피부구조 감염 환자제외)은 어떤 질환인가?

피부 및 연조직 감염증은 지역사회 및 병원에서 흔히 접하게 되는 질환으로써 특별한 치료를 요하지 않는 피부 표층부의 감염증에서부터 적극적으로 치료하지 않으면 환자가 사망에 이를 수 있는 심부 조직 감염증까지 매우 다양하다.

가장 흔한 원인 미생물은 황색포도알균과 A군 베타용혈 사슬알균(Group A Streptococcus)이다. 이들 주요 원인 미생물의 내성 양성이 과거와 비교하여 크게 바뀌지 않았기 때문에 피부 및 연조직 감염증의 치료법은 이전과 동일하다. 다만 베타용혈 사슬알균 감염증의 치료에서 macrolide의 유용성과 CA-MRSA에 의한 피부 및 연조직 감염증 발생에 대해서는 주목할 필요가 있다.

감염의 범위는 단순한 피부감염에서 피부 속 깊은 부위인 피하조직에 세균이 침범하여 발생하는 급성 감염질환으로 단독(erysipelas, 진피의 상층부를 침범하는 연조직 감염증), 연조직염(cellulitis, 단독에 비해 좀 더 깊은 피부 및 연부 조직을 침범하는 감염 질환), 괴사근막염(necrotizing fasciitis, 피부, 피하 지방층 및 근막을 포함한 피하 연부조직의 급성 괴사성 감염 질환) 등을 포함하여 매우 넓다.

감염의 경로는 피부상처(외상, 궤양), 수술부위, 기구삽입부위와 같이 피부장벽의 손실로 인한 세균유입 또는 모낭염, 알레르기성 피부염 및 무좀 등 피부질환에 동반된 이차감염 등이 있으나 이러한 외형적인 문제 없이도 발생할 수 있다. 그 밖에 임파부종, 하지부종 등 혈행 장애시, 혈관 수술, 암 수술시 임파선 제거술을 시행 받은 경우 및 이전에 봉와직염이 발생하였던 부위에 재발할 수 있다.

감염의 증상은 처음에는 감염부위에 옅은 붉은색의 변화(국소홍반)가 있으며 점차 붉은색이 뚜렷해지고 부어올라(부종) 피부가 두꺼워진 것처럼 느껴진다. 병변주변에 열감, 통증이 흔히 발생하며 수포(물집)나 농(고름)이 동반될 수 있다. 다리에 발생하는 경우 이러한 변화가 사타구니까지 번져나가면서 림프절 종대가 동반되기도 한다. 그 외 전신적인 발열, 오한 및 전신통이 동반될 수 있다. 흔히 발생하는 곳은 다리이나 그 외

에도 눈 주위를 포함한 안면부, 복부, 팔, 항문주위 등에도 생길 수 있다.

감염의 치료는 주로 항생제가 주된 부분이며, 혼한 원인이 되는 세균에 효과가 있는 경험적 항생제로 선택하여 투여하고 배양검사에서 원인균주가 확인되면 필요에 따라 변경하거나 추가하여 투약하기도 한다. 증상의 경증에 따라 차이가 있으나 중등도 이상으로 심한 감염이거나, 농양 등 합병증이 동반되어 배액술 등 수술적 치료가 필요한 경우, 발열 등 전신증상이 심한 경우 및 이전 감염의 기왕력이 있는 경우에는 반드시 입원하여 주사로 항생제 치료를 유지하는 것이 원칙이다. 그 외 경한 연조직염에서는 선별적으로 경구용 항생제를 복용하면서 외래에서 상태를 관찰하며, 치료에 잘 반응하지 않는 경우에 일부 입원치료를 고려하게 된다.

치료기간은 일반적으로 약 7~10일정도 소요되지만, 환자의 상태에 따라 14일 이상 지속적인 치료를 요하는 경우도 있다. 치료를 시작하여도 다소 병변부위가 넓어지거나 부어오르는 소견을 보이나 치료를 하지 않았을 때 급속도로 악화되는 것과 비교하면 항생제치료 이후 악화속도가 둔화되는 것으로 판단되며, 치료시작 후 대개 2~3일정도 지나면 대부분 병변의 뚜렷한 호전을 볼 수 있다.

## 시벡스트로는 어떤 임상연구가 수행되었나?

### ESTABLISH-1 phase 3 study

ABSSSI 환자를 대상으로 linezolid와 경구제, 주사제를 각각 직접 비교한 연구로서 무작위, 2중 눈가림, 3상 임상연구가 진행되었다. 경구제의 경우 11개국 82기관에서 진행되었고 tedizolid는 331명에게 1일 1회 6일간, 비교약제인 linezolid는 335명에게 1일 2회 10일간 투여되었다.

연구 결과, 모든 분석 항목에서 tedizolid 투여군이 linezolid 투여군에 비해 통계적으로 비열등한 것으로 나타났다. 또한 tedizolid 투여군은 전반적으로 우수한 내약성을 보였으며 linezolid 투여군 대비 오심, 구토 발생률은 낮았다.

주사제의 경우 북미, 유럽을 포함해 95기관에서 진행되었고 해당약제인 tedizolid는 332명에게 1일 1회 6일간 투여되었고 비교약제인 linezolid는 334명에게 1일 2회 10일간 투여되었다.

경구제와 마찬가지로 주사제 역시 tedizolid 투여군은 linezolid 투여군에 비해 통계적으로 비열등하며 안전하고 내약성이 우수한 것으로 나타났다.

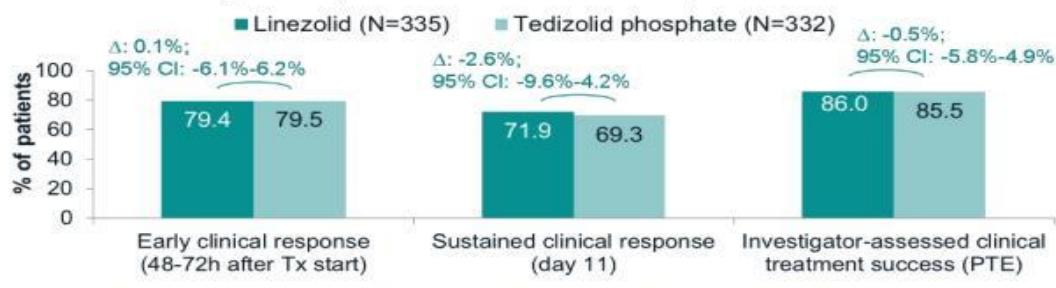
따라서 tedizolid는 그람양성균으로 인한 급성 세균성 피부 및 피부구조 감염의 치료에 있어 임상적으로 유용한 약제로 판단된다.

1 of 2

## Efficacy and safety of tedizolid vs linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs)

Prokocimer P et al. JAMA 2013;309:559-69

- ESTABLISH-1: Multi-centre, phase III, double-blind, non-inferiority RCT (2010-2011): N=667 adults with ABSSSIs randomised to:
  - Oral tedizolid phosphate: 200 mg 1x/day for 6 days
  - Oral linezolid: 600 mg every 12h for 10 days
- Primary endpoint:** Early clinical response 48-72h after treatment (Tx) start (i.e. no increase in lesion surface area from baseline and oral temperature  $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ , confirmed by a 2<sup>nd</sup> temperature measurement within 24h)



Δ: treatment difference; PTE: post-therapy evaluation 1-2 weeks after end of Tx on day 11

2 of 2

## Efficacy and safety of tedizolid vs linezolid for acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs)

Prokocimer P et al. JAMA 2013;309:559-69

- Investigator-related clinical treatment success at PTE for pts with MRSA: Linezolid (N=90): 85.6% – tedizolid phosphate (N=88): 85.2%

Safety (% of pts)	Linezolid (N=335)	Tedizolid phosphate (N=331)
≥1 treatment-emergent AE (TEAE)	43.3%	40.8%
≥1 serious TEAE	1.2%	1.5%
Death	0	0.3% (unrelated to study drug)
Discontinuation due to TEAE(s)	0.6%	0.6%
Most commonly reported TEAEs	Nausea	13.4%
	Headache	5.1%
	Diarrhoea	5.4%
	Vomiting	6.0%
Abnormal <sup>†</sup> thrombocyt counts	4.9%	2.3%
Low haemoglobin concentration	0.3%	0

<sup>†</sup><75% lower limit of normal and <75% of a pt's abnormally low baseline count; these abnormalities resolved without medical intervention; 50% of pts with abnormally low platelet counts also had hepatitis C virus

In pts with ABSSSIs, 6-day Tx with tedizolid seems to be non-inferior to 10-day Tx with linezolid for both early + sustained clinical responses

### ESTABLISH-2 phase 3 study

ABSSI 환자를 대상으로 tedizolid와 linezolid를 직접 비교하였고, 무작위, 2중 눈가림, 3상 비열등 임상연구가 58개 기관에서 약 15개월간 진행되었다. 666명의 환자(tedizolid 332, linezolid 334)를 대상으로 시작하였



으며 마지막까지 진행된 환자는 tedizolid 283(85%)와 linezolid 276(83%)이였다.

위장장애 부작용은 327명 중 tedizolid 52명(16%), linezolid 67명(20%)으로 tedizolid가 상대적으로 적었다.

Treatment-emergent adverse events(TEAEs)에 의한 연구 중단은 tedizolid 1명(<1%)이였고 linezolid는 4명(1%)이였다.

ABSSSI 환자를 대상으로 시벡스트로 주사제 및 경구제 1일 200mg 1회 6일간 투여군과 주사제 및 경구제 linezolid 1일 600mg 2회 10일간 투여군을 비교한 연구에서 비열등함으로 확인되어 원내 및 원외에서 유용하게 사용할 수 있을 것으로 판단된다.

## 시벡스트로의 장점은 무엇인가?

Linezolid와 비교하여 살균작용을 하며 치료기간이 단축되었고 골수억제, 약물상호작용 및 MAO effect가 적고 투여방법이 쉽고 효력이 좀 더 강화되었다.

Attribute	Linezolid	Tedizolid	Average Attribute Rating*
Impact on Hematological Parameters	Myelosuppression observed after 14 days of treatment	No significant impact at 21 days of therapy (potential for long-term use)	4.34
Activity Against CFR Linezolid-Resistant Strains	No	Yes	4.26
Treatment Duration	10-14 days	6 days	4.17
Antimicrobial Activity	Bacteriostatic	Bactericidal	4.12
Dosing Frequency	Twice daily	Once daily	4.04
Dose per day (grams)	1,200 mg	200 mg	3.88

Ratings: 1 = not at all advantageous, 2 = not very advantageous, 3 = neutral,  
4 = somewhat advantageous, 5 = extremely advantageous

\*AMR – Hospital Insight Series, US Data, August 2011

10

Key Attributes Viewed As Advantageous(출처: Trius therapeutics)

## 결론

항생제내성 그람양성균(MRSA를 비롯하여 VRSA, VRE 등)은 병원 및 지역사회에서 여러가지 감염증을 유발하여 임상적인 문제가 되고 있다. 또한 다약제내성 그람양성균은 향후에 빈도가 더욱 증가할 것이 예상되며 치료 약제의 선택이 계속 줄어드는 문제가 발생할 것으로 예상된다.

질병관리본부에 따르면 국내 감염 건수가 매년 급증하고 있어 이에 따라 불필요한 항생제 사용을 줄이고 치료효과를 높이기 위한 항생제 개발의 필요성이 대두되고 있다.

시벡스트로는 최초의 옥사졸리디논 계열의 항생제인 linezolid에 이어 두 번째 약제이다. 임상연구 결과에 따르면 시벡스트로 경구제와 주사제 모두 ABSSSI에 있어 linezolid와 비교하여 통계적으로 비열등하며 안전하고 내약성이 우수한 것으로 평가되었으며, 상대적으로 적은 투여 용량과 짧은 투여기간이 필요함을 알 수 있다. 또한 안전성 부분에서 경구제 및 주사제 모두 소화기계 관련 부작용 발생은 linezolid 투여군에 비해 낮았다.

시벡스트로는 MRSA과 같은 내성균을 포함한 그람양성 병원성 세균에 대해 우수한 항균력을 나타내며 더욱이 linezolid 내성 세균에 대해서도 항균력을 나타낼 수 있다. 하지만 현재 linezolid에 비해 유효균종 또는 적응증이 제한적이므로, 이에 대한 임상연구가 계속 진행되어 현재보다 더 넓게 확대되어 사용되길 기대한다.

## 참고자료

### 식약처 허가사항

대한내과학회지: 제71권 부록 2호 2006  
Korean J Med 2011; 81(6): 699–707.  
Infect Chemother 2011;43(6):443–449  
Infect Chemother 2012;44(4):213–232