

저박사[®]주

(세프트로잔/타조박탐)

원료약품 및 분량

1바이알 중,

| | | |
|------|----------------------|----------------|
| 주성분: | 세프트로잔황산염(별규) | -----1147.0 mg |
| | (세프트로잔으로서 1000.0 mg) | |
| | 타조박탐나트륨(별규) | ----- 537.0 mg |
| | (타조박탐으로서 500.0 mg) | |

성상

흰색 내지 노란색을 띠는 가루가 무색투명한 바이알에 든 주사제

효능·효과

18세 이상의 성인에서 다음의 유효 균종에 의한 감염의 치료에 사용한다.

1. 적응증

- 복잡성 복강내 감염(이 약과 메트로니다졸 병용 투여)
- 복잡성 요로 감염(신우신염 포함)
- 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

2. 유효 균종

- 복잡성 복강내 감염: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus salivarius*.
- 복잡성 요로 감염: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함): *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *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.

용법·용량

1. 일반적 사용

권장 용량

권장 용량은 복잡성 복강내 감염과 복잡성 요로감염의 경우 이 약 1.5 g (세프트로잔 1 g/타조박탐 0.5 g), 원내 감염 폐렴의 경우 이 약 3 g (세프트로잔 2 g/타조박탐 1 g)을 크레아티닌 청소율 (CrCL) > 50 mL/min인 18세 이상의 환자에서 매 8시간마다 1시간 이상 정맥 주입하는 것이다. 치료 기간은 감염 부위 및 심각성과 환자의 임상적, 세균학적 경과에 따라 표 1과 같이 결정되어야 한다.

표 1. 크레아티닌 청소율 50 mL/min 초과인 환자의 감염증에 따른 이 약의 투여 용량

| 감염증 | 투여량 | 주입 빈도 | 주입 시간 | 치료 기간 |
|--------------------------|----------------------------------|--------|-------|-------|
| 복잡성 복강내 감염* | 1.5g (세프트로잔 1g /타조박탐 0.5g) | 8시간 마다 | 1시간 | 4-14일 |
| 복잡성 요로 감염 (신우신염 포함) | 1.5g (세프트로잔 1g /타조박탐 0.5g) | 8시간 마다 | 1시간 | 7일 |
| 원내 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) | 3g (세프트로잔 2g /타조박탐 1g) | 8시간 마다 | 1시간 | 8-14일 |

* 매 8시간마다 메트로니다졸 500 mg 정맥 주사와 병용 투여한다.

주입액의 조제법

이 약은 보존제를 함유하고 있지 않으므로, 주입액을 준비할 때 반드시 무균으로 조작해야 한다.

이 약 하나의 바이알에 10 mL 멸균 주사용수 또는 0.9% 염화나트륨 주사 용수(USP)를 넣고 흔들어서 녹이며 섞는다. 이 때, 최종 부피는 바이알당 약 11.4 mL이다.
(주의: 혼합액을 직접 주입해서는 안 된다.)

필요한 용량으로 만들기 위해 재구성된 바이알에서 아래 표 2와 같이 빼내어 100 mL의 0.9% 염화나트륨 주사 용수(USP) 또는 5% 덱스트로스 주사 용수(USP)가 있는 주입백에 넣어 희석한다.

표 2. 투여 용량 준비

| 이 약의 투여 용량 (세프트로잔/타조박탐) | 재구성된 바이알에서 취해야 할 부피 |
|----------------------------|--|
| 3 g (2 g and 1 g) | 각 11.4 mL씩 두 개의 바이알 (두 개의 바이알에서의 총 부피) |
| 2.25 g (1.5 g and 0.75 g) | 하나의 바이알에서 11.4 mL와 두 번째 바이알에서 5.7 mL |
| 1.5 g (1 g/0.5 g) | 11.4 mL (총 부피) |
| 750 mg (500 mg/250 mg) | 5.7 mL |
| 450 mg (300 mg and 150 mg) | 3.5 mL |
| 375 mg (250 mg/125 mg) | 2.9 mL |
| 150 mg (100 mg/50 mg) | 1.2 mL |

사용 전 이물과 변색을 육안으로 관찰한다. 이 약의 주입액은 무색 투명에서 맑고 약간의

노란빛까지 될 수 있다. 이 범위 내에서의 변화는 이 약의 효능에 영향을 미치지 않는다.

혼합된 주입액의 보관

멸균 주사 용수 또는 0.9% 염화나트륨 주사용수와 혼합한 이 약의 재구성액은 주입백에 옮겨서 희석하기 전 1시간 정도 보관할 수 있다.

0.9% 염화나트륨 주사용수 또는 5% 덱스트로스 주사용수에 희석된 후에는 실온에서 24시간동안 안정하고, 냉장 보관(2~8 °C) 시에 7일간 안정하다.

혼합액 및 희석된 주입액은 얼려서는 안 된다.

호환성

이 약과 다른 약의 호환성에 대해 확립되지 않았다. 이 약은 다른 약과 혼합되거나 다른 약을 함유하고 있는 용액에 더해져서는 안 된다.

2. 신장애 환자

크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이하인 환자에서 아래 표 3과 같이 용량 조절이 필요하다. 신장 기능이 변화하는 환자들은 크레아티닌 청소율을 최소 매일 확인하고, 이 약의 용량을 그에 맞춰 조절한다. (사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 항 참고)

표 3. 신장애 환자에서 이 약의 권장 투여 용량

| 크레아티닌 청소율 추정치(mL/min)* | 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로 감염 † | 원내 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)† |
|------------------------|---|---|
| 30~50 | 매 8시간 마다 750 mg (500 mg/250 mg) 정맥 투여 | 매 8시간 마다 1.5 g (1 g/0.5 g) 정맥 투여 |
| 15~29 | 매 8시간 마다 375 mg (250 mg/125 mg) 정맥 투여 | 매 8시간 마다 750 mg (500 mg/250 mg) 정맥 투여 |
| 혈액 투석 중인 말기 신장 질환 | 도입 용량으로 750 mg (500 mg/250 mg)을 투여하고 남은 치료 기간 동안 150 mg (100 mg/50 mg)을 유지 용량으로 매 8시간 마다 투여한다. (혈액 투석 당일에는 혈액투석이 완료되고 가능한 빠른 시간 내에 투여한다.) | 도입 용량으로 2.25 g (1.5 g/0.75 g)을 투여하고 남은 치료 기간 동안 450 mg (300 mg/150 mg)을 유지 용량으로 매 8시간 마다 투여한다. (혈액 투석 당일에는 혈액투석이 완료되고 가능한 빠른 시간 내에 투여한다.) |

*크레아티닌 청소율은 Cockcroft-Gault 식을 통해 추정한다.

† 모든 용량은 1시간 이상 투여한다.

3. 간 장애 환자

간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 비활성 첨가제에 과민증이 있는 환자
- 2) 세팔로스포린 계열의 항생제에 과민증이 있는 환자
- 3) 베타 락탐 계열의 항생제(예, 페니실린 또는 카바페넴)에 중증의 과민증(예, 아나필락시스 반응, 중증의 피부 반응)이 있는 환자

2. 이상 반응

임상시험에서의 경험

복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염

이 약은 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염에 대하여 대조약-대조 3상 임상시험을 통해 평가되었다. 이 약(매 8시간 마다 1.5g, 신장기능에 따라 적절하게 조절) 투여군은 총 1015명, 대조약(복잡성 요로감염; 레보플록사신 750 mg/일, 복잡성 복강내 감염; 메로페넴 1 g/매 8시간 마다) 투여군은 1032명이었고 투여 기간은 최대 14일이었다. 모든 치료군과 적응증에서 환자의 평균 연령은 48 ~ 50세였다(연령 범위: 18~92세). 두 적응증에서 약 25%가 65세 이상이었다. 복잡성 요로감염 임상 시험에 참여한 대부분의 환자(75%)는 여성이었고, 복잡성 복강내 감염 임상시험에서는 58%가 남성이었다. 표 1은 3상 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 임상시험에서 이 약 투여 시 1% 이상으로 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 1. 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 3상 임상시험에서 이 약 투여 시 1% 이상으로 발생한 이상반응

| 기관계 분류 선호용어 | 복잡성 복강내 감염(cIAI) | | 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI) | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | 이 약* (N=482) n (%) | 메로페넴 (N=497) n (%) | 이 약* (N=533) n (%) | 레보플록사신 (N=535) n (%) |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | | |
| 빈혈 [†] | 7 (1.5) | 5 (1) | 2 (0.4) | 5 (0.9) |
| 혈소판증가증 | 9 (1.9) | 5 (1) | 2 (0.4) | 2 (0.4) |
| 심장 질환 | | | | |
| 심방세동 | 6 (1.2) | 3 (0.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 소화계 장애 | | | | |
| 복통 | 6 (1.2) | 2 (0.4) | 4 (0.8) | 2 (0.4) |
| 변비 | 9 (1.9) | 6 (1.2) | 21 (3.9) | 17 (3.2) |
| 설사 | 30 (6.2) | 25 (5) | 10 (1.9) | 23 (4.3) |
| 오심 | 38 (7.9) | 29 (5.8) | 15 (2.8) | 9 (1.7) |
| 구토 | 16 (3.3) | 20 (4) | 6 (1.1) | 6 (1.1) |
| 일반적 장애 및 투여 부위 장애 | | | | |
| 주입 부위 반응 [‡] | 3 (0.6) | 6 (1.2) | 7 (1.3) | 11 (2.1) |
| 발열 [§] | 27 (5.6) | 20 (4) | 9 (1.7) | 5 (0.9) |
| 임상검사치 이상 | | | | |
| ALT 증가 | 7 (1.5) | 5 (1) | 9 (1.7) | 5 (0.9) |
| AST 증가 | 5 (1) | 3 (0.6) | 9 (1.7) | 5 (0.9) |
| 대사 및 영양 장애 | | | | |

| | | | | |
|----------------------|----------|----------|----------|----------|
| 저칼륨혈증 [†] | 16 (3.3) | 10 (2) | 4 (0.8) | 2 (0.4) |
| 신경계 장애 | | | | |
| 어지러움 | 4 (0.8) | 5 (1) | 6 (1.1) | 1 (0.2) |
| 두통 | 12 (2.5) | 9 (1.8) | 31 (5.8) | 26 (4.9) |
| 정신 질환 | | | | |
| 불안 | 9 (1.9) | 7 (1.4) | 1 (0.2) | 4 (0.7) |
| 불면증 | 17 (3.5) | 11 (2.2) | 7 (1.3) | 14 (2.6) |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | | | |
| 발진 [#] | 8 (1.7) | 7 (1.4) | 5 (0.9) | 2 (0.4) |
| 혈관 장애 | | | | |
| 저혈압 | 8 (1.7) | 4 (0.8) | 2 (0.4) | 1 (0.2) |

* 이 약은 1.5 g 용량으로 매 8시간 마다 정맥 투여 하였으며, 신장 기능에 따라 용량을 조절하였다. 복잡성 복강내 감염 임상시험에서 이 약은 메트로니다졸과 병용 투여되었다.

† 빈혈은 다음 용어를 포함한다.: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 철 결핍 빈혈

‡ 주입 부위 반응은 다음 용어를 포함한다.: 주입 부위 홍반, 주입 부위 부종, 주입 부위 경화, 주입 부위 통증, 주입 부위 정맥염, 주입 부위 소양증, 주입 부위 혈전증, 주입 부위 감염, 주입 부위 발진

§ 발열은 다음 용어를 포함한다.: 발열, 체온 상승, 고체온증

¶ 저칼륨혈증은 다음 용어를 포함한다.: 저칼륨혈증, 혈중 칼륨 감소

발진은 다음 용어를 포함한다.: 발진, 전신 발진, 반점구진발진, 소양성발진, 반점 발진, 홍반성 발진

이상반응의 발현으로 인한 치료의 중단은 이 약 투여군 2%(20/1015), 대조약 투여군 1.9%(20/1032)였다. 신장애(신장애, 신부전 및 급성신부전 포함)로 인한 치료 중단은 이 약 투여군에서 0.5%(5/1015)이었고, 대조군에서는 없었다.

복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 3상 임상시험에서의 덜 빈번한 이상반응

다음은 이 약 투여군에서 1% 미만으로 보고된 이상반응이다.

- 심장 질환: 빈맥, 협심증
- 소화계 장애: 위염, 복부 팽만, 소화불량, 고창, 마비성장폐색증
- 감염: 구인두 및 외음부질을 포함한 칸디다증, 진균성 요로 감염, C.difficile에 의한 대장염
- 임상 검사치 이상: 혈중 GGT(gamma-glutamyl transpeptidase)의 증가, 혈중 알칼리 포스파타아제 증가, 콧수 검사 양성
- 대사 및 영양 장애: 고혈당증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증
- 신경계 장애: 허혈성 뇌졸중
- 신장 및 비뇨계: 신장애, 신부전
- 호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 호흡 곤란
- 피부 및 피하 조직 장애: 두드러기
- 혈관 장애: 정맥 혈전증

원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

이 약은 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)에 대하여 대조약-대조 3상 임상시험을 통해 평가되었다. 이 약(매 8시간 마다 3 g, 신장기능에 따라 적절하게 조절) 투여군은 총 361명, 대조약(메로페넴 1g/매 8시간 마다) 투여군은 359명이었고 투여 기간은 최대 14일이었다. 모든 치료군과 적응증에서 환자의 평균 연령은 60세였다(연령 범위: 18~98세). 약 44%가 65세 이상이었다. 임상시험에 등록된 대부분의 환자(71%)는 남성이었다. 모든 환자는 기계적으로 인공호흡을 하였고 무작위 배정의 92%는 중환자실(ICU)에 있었다. APACHE II 점수 중앙값은 17점이었다. 표 2는 3상 원내 감염 폐렴 임상시험에서 이 약 투여 시 2% 이상으로 발생한 이상반응을 나타낸다.

표 2. 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 3상 임상시험에서 이 약 투여 시 2% 이상으로 발생한 이상반응

| 기관계 분류 선호용어 | 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------|
| | 이 약* N=361 n (%) | 메로페넴 N=359 n (%) |
| 소화계 장애 | | |
| 설사 | 23 (6.4) | 25 (7.0) |
| 구토 | 12 (3.3) | 10 (2.8) |
| 신장 및 비뇨생식기계 | | |
| 신부전/신장애† | 32 (8.9) | 22 (6.1) |
| 혈관 장애 | | |
| 두개내 출혈‡ | 16 (4.4) | 5 (1.4) |
| 감염 | | |
| <i>C. difficile</i> 에 의한 대장염§ | 10 (2.8) | 2 (0.6) |
| 임상검사치 이상 | | |
| ALT 증가 | 21 (5.8) | 14 (3.9) |
| AST 증가 | 19 (5.3) | 14 (3.9) |
| 아미노전이효소 증가 | 11 (3.0) | 10 (2.8) |

* 이 약은 3 g 용량으로 매 8시간 마다 정맥 투여 하였으며, 신장 기능에 따라 용량을 조절하였다.

† 다음 용어를 포함한다: 급성 신부전, 무뇨증, 질소혈증, 소변감소증, 신전부전(prerenal failure), 신부전 (renal failure), 신장애(renal impairment)

‡ 다음 용어를 포함한다: 소뇌출혈(cerebellar hemorrhage), 뇌혈종(cerebral hematoma), 뇌출혈(cerebral hemorrhage), 두개내 출혈(hemorrhage intracranial), 출혈성 뇌졸중(hemorrhagic stroke), 출혈성 전환 뇌졸중(hemorrhagic transformation stroke), 뇌실 출혈(intraventricular hemorrhage), 지주막하 출혈(subarachnoid hemorrhage), 경막하혈종(subdural hematoma)

§ 다음 용어를 포함한다: *C. difficile*에 의한 대장염, *C. difficile* 감염, *C. difficile* 검사 양성

이상반응의 발현으로 인한 치료의 중단은 이 약 투여군 1.1%(4/361), 대조약 투여군 1.4%(5/359)였다.

인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 감염 폐렴에서의 덜 빈번한 이상반응

다음은 이 약 투여군에서 2% 미만으로 보고된 이상반응이다.

- 임상 검사치 이상: 간 기능 검사 이상, 혈중 알칼리 포스파타아제 증가, GGT(gamma-glutamyl transpeptidase)의 증가, 직접 콧수 검사 양성

검사치 결과

이 약으로 치료하는 동안 양성 직접 콧수 검사가 진행될 수 있다. 복잡성 요로 감염 및 복잡성 복강내 감염 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 경우 양성 직접 콧수 혈청 전환율은 0.2% 이었고 대조군은 0% 였다. 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 경우 양성 직접 콧수 혈청 전환율은 31.2%, 메로페넴 투여군은 3.6%로 나타났다. 임상 연구의 모든 치료군에서 양성 직접 콧수 검사를 시행한 환자에게 용혈의 흔적은 없었다.

3. 일반적 주의

1) 신기능 장애

저박사의 용량은 신장 기능에 따라 조절되어야 한다 (용법·용량항 참고). 복잡성 복강내 감염 3상 임상 시험의 하위 그룹 분석에서 크레아티닌 청소율(CrCL)이 30~50 mL/min인 환자군의 임상적 치료 비율이 CrCL>50 mL/min인 환자군보다 더 낮았다. 임상적 치료 비율의 감소는 메로페넴 투여 대조군보다 이 약과 메트로니다졸 병용 투여군에서 더 잘 나타났다. 복잡성 요로감염 임상 시험에서도 비슷한 경향성이 보여졌다. 신기능 장애를 가진 환자들은 치료 기간 중 신장 기능 변화에 대해 자주 모니터링되어야 하고, 필요시 이 약의 용량을 조절해야 한다.

2) 과민 반응

베타락탐계 항생제를 투여받는 환자에서 중증의, 때때로 치명적인 과민 반응(아나필락시스 반응)이 보고되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전, 이전에 다른 세팔로스포린, 페니실린 또는 다른 베타락탐계 항생제에 과민 반응이 있었는지 주의 깊게 질문해야 한다. 이 약을 세팔로스포린, 페니실린 또는 다른 베타락탐계 항생제 알레르기가 있는 환자에게 투여한다면 교차 과민반응(cross sensitivity)이 있을 수 있으므로 주의를 기울여야 한다. 이 약에 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 중지하고 적절한 치료를 시행한다.

3) *C. difficile*에 의한 설사(*Clostridium difficile*-associated diarrhea, CDAD)

*C. difficile*에 의한 설사(CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 전신 작용의 항생제에서 보고되며, 경증의 설사에서 치명적인 대장염까지 나타날 수 있다. 항생제 치료는 대장의 정상세균총을 바꾸고 *C. difficile*의 과도한 성장을 야기할 수 있다 (사용상의 주의사항, 2. 이상반응항 참고). 이런 감염은 경증부터 생명을 위협하는 증상까지 나타날 수 있다. 그러므로 이 약을 치료받는 동안 또는 치료받은 후에 설사가 발생하는 환자들에게 이 진단을 고려해야 한다. 이러한 상황에서는 이 약의 치료를 중단하고 *C. difficile*에 대한 구체적인 치료와 함께 지지 조치를 고려해야 한다.

4) 약물 내성 균종의 발현

유효 균종으로 인한 감염으로 밝혀지거나 상당히 의심되지 않는 환자에 이 약을 처방하는

것은 치료적 이익을 주지 않으며 약물 내성균 발현의 위험성이 있다.

4. 상호작용

- 1) *In vitro*와 *In vivo* 시험 결과에 근거하여 이 약과 CYP 450의 기질, 저해제, 유도물질간의 유의한 약물 상호작용은 없는 것으로 예상된다.
- 2) *In vitro* 시험에서 세프트로잔, 타조박탐과 타조박탐 M1 대사산물은 치료 혈중 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4를 저해하지 않았으며 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4를 유도하지 않았다. 임상 약물 상호 작용 시험 결과, 이 약에 의한 CYP1A2, CYP3A4 저해는 예상되지 않는다.
- 3) *In vitro* 시험에서 세프트로잔과 타조박탐은 치료 혈중 농도에서 P-gp 또는 BCRP의 기질이 아니었으며, 타조박탐은 OCT2의 기질이 아니었다. *In vitro* 시험에서 세프트로잔은 치료 혈중 농도에서 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MRP, BSEP, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K를 저해하지 않았다. 또한 *In vitro* 시험에서 타조박탐 또는 타조박탐 M1 대사산물 모두 치료 혈중 농도에서 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP 운반체를 저해하지 않는 것으로 보여 진다.
- 4) 타조박탐은 OAT1과 OAT3의 기질로, *in vitro* 시험에서 human OAT1과 OAT3 운반체를 각각 IC50118 및 147µg/mL로 저해하였다. 임상 시험에서 세프트로잔과 타조박탐을 OAT1과 OAT3 기질인 푸로세마이드와 병용 투여하였을 때, 푸로세마이드의 혈중 노출에 유의적인 증가는 보이지 않았다. (C_{max} 와 AUC의 기하 평균 비율 각각 0.83, 0.87) 그러나 OAT1 또는 OAT3을 저해하는 활성 기질(예, 프로베네시드(probenecid))은 타조박탐의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 타조박탐과 OAT1/OAT3 저해제인 프로베네시드의 병용 투여는 타조박탐의 반감기를 71% 증가시켰다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 세프트로잔과 타조박탐을 사용한 자료는 없다. 동물 생식 독성 시험이 사람에서의 반응을 항상 잘 예측하는 것은 아니기 때문에, 이 약은 유익성이 위험성을 상회할 때에만 임부에게 투여해야 한다.

마우스 및 랫트에 세프트로잔의 용량을 각각 2000, 1000 mg/kg/day로 정맥 투여한 배·태자 발생 시험에서, 태자에 위대한 증거를 관찰할 수 없었다. 이 용량에 해당하는 평균 혈중 노출 농도(AUC)는 사람에게 권장되는 최고 용량인 2 g을 8시간마다 투여할 때 세프트로잔의 하루 평균 노출 농도의 약 3.5배(마우스) 및 2배(랫트)였다. 동물에서 세프트로잔이 태반을 통과하는지에 대해서는 알려진 바 없다.

랫트의 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서, 임신 및 수유기(임신 6일~ 수유 20일) 동안 300 mg/kg/day 용량 이상으로 모체에 정맥 투여된 세프트로잔은 출생 후 60일된 차산자의 청각 놀람 반응의 저하와 연관이 있었다. 랫트에 300 mg/kg/day 용량을 투여하였을 때 세프트로잔의 혈중 노출 농도(AUC)는 사람에게 권장되는 최고 용량인 2 g을 8시간마다 투여했을 때의 혈중 농도의 약 0.7배였다.

랫트에 대한 배·태자 발생시험에서, 타조박탐 용량을 3000 mg/kg/day(체표면 비교에 근거하여 8시간마다 1 g으로 사람에게 권장되는 최고 용량의 약 10배)까지 정맥

투여하였을 때 모체 독성(음식 섭취 저하와 체중 증가)이 나타났으나 태자 독성과 연관성은 없었다. 랫트에서 타조박탐은 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 태자에서의 농도는 모체 혈중 농도의 10% 이하였다.

랫트의 출생 전·후 발생 및 모체기능시험에서, 타조박탐 1280 mg/kg/day (체표면 비교에 근거하여 8시간마다 1 g으로 사람에게 권장되는 최고 용량의 약 4배)을 임신 말기 및 수유기 동안(임신 17일 ~ 수유 21일) 하루 두 번 복강 내로 투여하였을 때, 임신 말기 모체의 음식 섭취 저하와 체중 증가가 나타났으며, 사산이 유의하게 증가하였다. F1 차산자에서 발달, 기능, 학습 또는 생식에의 영향은 보이지 않았으나, 320~1280 mg/kg/day의 타조박탐을 투여한 랫트의 F1 차산자의 출산 21일 후 체중은 유의하게 감소하였다. 타조박탐 모든 용량에서 F2 세대의 차산자는 정상이었다. F1 차산자 체중 감소에 대한 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 40 mg/kg/day(체표면 비교에 근거하여 8시간마다 1 g으로 사람에게 권장되는 최고 용량의 약 0.1배)로 고려된다.

2) 수유부

세프톨로잔과 타조박탐이 모유로 배설되는지 알려진 바 없다. 모유 수유의 유익성과 치료적 유익성을 고려하여 모유를 중단할 것인지 이 약의 치료를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 소아환자에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

세프톨로잔과 타조박탐의 집단 약동학 분석에서 나이와 노출의 임상적으로 연관된 차이는 관찰되지 않았다. 그러므로 이 약의 나이에 따른 용량 조절은 권장되지 않는다.

복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 1015명 중 65세 이상은 250명(24.6%), 75세 이상은 113명(11.1%)이 포함되었다. 이상반응 발생률은 고령자에서 더 높았다.

원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 포함) 3상 임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 361명 중 65세 이상은 160명(44.3%), 75세 이상은 83명(23%)이 포함되었다. 이상반응 발생률은 고령자에서 더 높았다.

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)

8. 신장애 환자에 대한 투여

크레아티닌 청소율에 따라(중등도 30~50 mL/분, 중증 15 ~ 29 mL/분, 혈액 투석 중인 말기 신장질환) 용량 조절을 해야 한다. (용법·용량 항 및 사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고)

9. 과량투여시의 처치

과량 투여 시 이 약의 투여를 중단하고 일반적인 지지 치료를 시행해야 한다. 이 약은 혈액 투석으로 제거될 수 있다. 세프트로잔 약 66%, 타조박탐 약 56%, 타조박탐 M1 대사체 약 51%가 혈액투석으로 제거되었다. 그러나 과량투여의 치료 시 혈액투석의 사용에 대한 정보는 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약의 바이알은 냉장(2~8°C) 및 차광 보관해야 한다.
- 2) 주입액의 재혼합 또는 희석 후의 보관 조건은 용법 용량 항을 참고한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상 약리학

(1) 작용 기전

이 약은 항생제이다.

(2) 미생물학

작용 기전

세프트로잔은 세팔로스포린 계열의 항생제로 페니실린 결합 단백질 (penicillin-binding protein, PBP)에 결합하여 박테리아의 세포벽 합성을 억제하고 이를 통해 세포사를 유도함으로써 살균 작용을 나타낸다. 세프트로잔은 *P. aeruginosa*의 PBP(예: PBP1b, PBP1c, PBP3)와 *E. coli*의 PBP(예: PBP3)를 억제한다.

타조박탐은 페니실린 결합 단백질(PBP)에 친화도가 약하기 때문에 박테리아에 대한 임상 관련 *in vitro* 활성이 거의 없다. 이는 몇몇 베타 락타마아제(예, penicillinases 및 cephalosporinases 중 일부)의 비가역적 저해제이며, 일부 염색체 및 플라스미드 매개 박테리아 베타 락타마아제들에 공유 결합을 할 수 있다.

내성

베타락탐계 항생제의 내성 기전은 베타 락타마아제의 생성, 유전자 획득 또는 표적 변경에 의한 PBP 변형, 유출 펌프의 상향 조절, 외막 포린의 손실 등이 포함된다.

임상 균주들은 여러 베타 락타마아제를 생성하고, 다양한 수준의 베타 락타마아제를 발현하거나 아미노산 서열 변이 및 아직 규명되지 않은 다른 저항 기전을 가질 수 있다. 항생제 치료를 선택하거나 변경할 때 배양 및 감수성 정보와 지역 역학을 고려해야 한다.

이 약은 일부 확장 스펙트럼 베타 락타마아제(extended-spectrum beta-lactamase, ESBL)와 TEM, SHV, CTX-M, OXA 등과 같은 베타 락타마아제가 있는 Enterobacteriaceae에 대한 *in vitro* 활성이 입증되었다. 이 약은 serine carbapenemases를 생성하는 박테리아(*K. pneumoniae* carbapenemase (KPC))와 metallo-beta-lactamases에는 활성이 없다.

임상 시험에서 베타 락타마아제를 생성하는 *E. coli*와 *K. pneumoniae* 일부 균주는 이 약에 감수성이 있었다(MIC ≤ 2 µg/mL). 이 임상 균주들은 CTX-M, OXA, TEM 또는 SHV와 같은 베타 락타마아제를 하나 이상 생성하였다.

이 약에 감수성이 없는(MIC > 2 µg/mL) E.coli와 K. pneumoniae도 이런 베타 락타마아제를 생성하였다. 이 임상 균주들은 CTX-M, OXA, TEM 또는 SHV와 같은 베타 락타마아제를 하나 이상 생성하였다.

이 약은 크로모솜 AmpC가 있고 외막 포린(OprD)이 결실되거나 유출 펌프(MexXY, MexAB)가 상향조절된 P. aeruginosa 분리균주에 대해서도 in vitro 활성이 입증되었다. 다른 세팔로스포린 제제에 내성이 있는 균주가 이 약에 감수성이 있을 수 있지만, 교차 내성이 발생할 가능성도 있다.

다른 항생제와의 상호작용

In vitro 상승작용 연구에서 세프트로잔과 타조박탐 및 다른 항생제(예: 메로페넴, 아미카신, 아즈트레오남, 레보플록사신, 티게사이클린, 리팜핀, 리네졸리드, 답토마이신, 반코마이신, 메트로니다졸) 간에 길항작용이 나타나지 않았다.

항생 효과

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

복잡성 복강내 감염

그람 음성균

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

그람 양성균

Streptococcus anginosus
Streptococcus constellatus
Streptococcus salivarius

혐기성균

Bacteroides fragilis

신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염

그람 음성균

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)

그람 음성균

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

다음의 균주는 *in vitro* 자료는 있지만 임상적 유의성에 대해서는 알려진 바 없다. 다음 균주의 90% 이상이 유사한 속 또는 그룹의 세프트로잔과 타조박탐 감수성 판정 범위 이하의 *in vitro* MIC 결과값을 나타냈다. 그러나 다음의 균주에 의한 임상 감염 치료에 대한 효능은 적절히 잘 통제된 임상 시험에서 확립되지 않았다.

그람 음성균

Citrobacter koseri
Klebsiella aerogenes
Morganella morganii
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Providencia stuartii
Serratia liquefaciens

그람 양성균

Streptococcus agalactiae
Streptococcus intermedius

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.

희석 방법(Dilution Techniques)

최소 억제 농도(MIC)의 결정을 위해 정량적인 방법이 이용된다. 세프트로잔과 타조박탐의 감수성 시험은 타조박탐 농도를 4 µg/mL로 고정시켜 수행한다. 이 MIC는 균주의 항생제에 대한 감수성을 예측할 수 있게 한다. MIC는 표준화된 시험 방법(배지(broth) 및/또는 한천(agar))을 이용하여 결정된다. MIC값은 아래 표 3에 따라

해석한다.

확산 방법(Diffusion Techniques)

확산 영역 직경(zone diameter)을 측정하는 정량적인 방법 또한 항생 물질에 대한 균주의 감수성의 재현 가능한 추정치를 제공해줄 수 있다. 확산 영역의 크기는 표준화된 시험방법을 이용하여 결정되어야 한다. 이 방법은 세프트로잔과 타조박탐에 대한 균주의 감수성 시험을 위해 세프트로잔 30 µg과 타조박탐 10 µg을 적신 종이 디스크를 사용한다. 디스크 확산은 아래 표 3에 따라 해석한다.

무산소 방법(Anaerobic Techniques)

혐기성 균주의 세프트로잔과 타조박탐에 대한 감수성은 표준화된 시험방법에 의해 결정될 수 있다. MIC값은 아래 표 3에 따라 해석한다.

CLSI Breakpoints 근거

표 3. 세프트로잔/타조박탐의 감수성 판정 기준

| 병원균 | 최소 억제 농도(MIC) (µg/mL) | | | 디스크 확산 영역 직경 (mm) | | |
|---|--------------------------|------|-------|----------------------|-------|-----|
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤2/4 | 4/4 | ≥8/4 | ≥21 | 18-20 | ≤17 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ≤4/4 | 8/4 | ≥16/4 | ≥21 | 17-20 | ≤16 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (인공호흡기 관련 폐렴을 포함한 원내 감염 폐렴) [†] | ≤0.5/4 | --- | --- | --- | --- | --- |
| <i>Streptococcus</i> spp. Viridans Group (복잡성 복강내 감염 및 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염)* | ≤8/4 | 16/4 | ≥32/4 | --- | --- | --- |
| <i>Bacteroides fragilis</i> (복잡성 복강내 감염 및 신우신염을 포함한 복잡성 요로 감염)* | ≤8/4 | 16/4 | ≥32/4 | --- | --- | --- |

S = susceptible, I = intermediate, R = resistant

*매 8시간마다 1.5 g 정맥투여 기준

[†]매 8시간마다 3 g 정맥투여 기준

'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.

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. 세프트로잔과 타조박탐의 표준 분말은 표 4에 제시된 범위 이내의 MIC값을 제공해야 한다. 세프트로잔 30 µg/타조박탐 10 µg을 사용한 디스크 확산법은 표 4에 제시된 기준을 충족해야 한다.

표 4. 이 약의 감수성 시험을 위한 품질 관리 허용 범위

| 품질 관리 균주 | 최소 억제 농도(MIC) (µg/mL) (세프트로잔/타조박탐) | 디스크 확산 구역 직경 (mm) |
|--|--|----------------------|
| <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 | 0.12/4-0.5/4 | 24-32 |
| <i>Escherichia coli</i> * ATCC 35218 | 0.06/4-0.25/4 | 25-31 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 | 0.25/4-1/4 | 25-31 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 | 해당 없음. | 10-18 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 | 16/4-64/4 | 해당 없음. |
| <i>Haemophilus influenzae</i> † ATCC 49247 | 0.5/4-2/4 | 23-29 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> * ATCC 700603 | 0.5/4-2/4 | 17-25 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0.25/4-1/4 | 21-29 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 (agar and broth) | 0.12/4-1/4 | 해당 없음. |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (agar) | 16/4-128/4 | 해당 없음. |

| | | |
|---|-----------|--------|
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 (broth) | 16/4-64/4 | 해당 없음. |
|---|-----------|--------|

ATCC = American Type Culture Collection

* E. coli ATCC 35218 와 K. pneumoniae ATCC 700603 stock은 -60°C 이하에서 배양하고 작업용 stock은 매주 준비한다.

† 이 균주는 배양 배지에 반복적으로 옮겨진 후 플라스미드를 잃고 베타락탐계 항생제에 감수성을 획득할 수 있다. 적어도 매달 저장된 균주에서 새로운 배양을 제거하여 최소화하면 이 균주는 암피실린, 피페라실린 또는 티카실린에 대한 확산 영역 직경의 증가를 보여주기 시작한다.

(3) 약물동력학

다른 베타 락탐계 항생제들과 마찬가지로, 감염 동물 모델에서 세프트로잔 혈장 농도가 감염균 최소 억제 농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 초과하는 시간이 가장 우수한 유효성 예측인자인 것으로 보여졌다.

타조박탐의 경우, 유효성과 관련된 약력학(PD) 지표는 타조박탐 혈장농도가 역치값을 초과한 기간의 투여 간격의 백분율(%T>threshold)로 결정되었다. 역치 농도 이상의 시간은 in vitro 및 in vivo 비임상 모델에서 타조박탐의 유효성을 가장 잘 예측하는 변수로 결정되었다.

복잡성 복강내 감염, 복잡성 요로감염 및 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)에 대한 유효성 및 안전성 임상시험들에서 수행된 노출-반응 분석은 이 약의 권장 용량 요법을 뒷받침한다.

심장 전기생리학

무작위배정, 양성 대조약 및 위약 대조의 교차 QTc 연구에서 건강한 지원자 51명에게 치료적 용량의 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g)을 단회 투여하거나 치료적 수준을 초과하는 용량의 이 약 4.5 g(세프트로잔 3 g과 타조박탐 1.5 g)을 단회투여하였다. 이 약은 심장박동수, 심전도 형태, PR 간격, QRS 간격, QT 간격에 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러므로 이 약은 심장 재분극에 영향을 주지 않는다.

(4) 약물동태학

세프트로잔 및 타조박탐의 약동학 파라미터는 단회투여와 다회투여 시 유사하다. 세프트로잔 및 타조박탐의 Cmax와 AUC는 용량에 비례하여 증가한다.

매 8시간마다 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g) 1시간 정맥투여 받는 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 환자 또는 이 약 3 g(세프트로잔 2 g과 타조박탐 1 g) 1시간 정맥투여 받는 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 환자에서의 정상 상태 집단 약동학 파라미터 평균은 표 5에 요약되어 있다.

표 5. 크레아티닌 청소율 50mL/min 초과인 환자에게 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g) 또는 3 g(세프트로잔 2 g과 타조박탐 1 g)을 1시간 정맥 주입으로 매 8시간마다 다회 투여했을 때 이 약의 정상 상태 집단 약동학 파라미터 평균(CV%)

| 약동학 파라미터 | 복잡성 복강내 감염 및 복잡성 요로감염 환자에서의 이 약 1.5 g (세프트로잔 1 g /타조박탐 0.5 g) | | 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 환자에서의 이 약 3 g (세프트로잔 2 g /타조박탐 1 g) | |
|-------------------------------------|---|-----------------|--|-----------------|
| | 세프트로잔 (n=317) | 타조박탐 (n=244) | 세프트로잔 (n=247) | 타조박탐 (n=247) |
| C _{max} (mcg/mL) | 65.7 (41) | 17.8 (51) | 105 (44) | 26.4 (49) |
| AUC _{0-8,ss} (mcg•h/mL) | 186 (40) | 35.8 (160) | 392 (60) | 73.3 (104) |
| t _½ (h) | 2.7 (32) | 1.8 (83) | 3.9 (50) | 3.2 (61) |

분포

세프트로잔과 타조박탐의 사람 혈장단백 결합률은 각각 약 16-21%와 30%이다. 건강한 성인 남성(n = 51)에게 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g)을 단회 정맥투여했을 때 정상상태 분포용적 평균(CV%)은 세프트로잔과 타조박탐 각각 13.5 L(21%)와 18.2 L(25%)로, 세포외 체액량과 비슷했다.

이 약 3 g(세프트로잔 2 g과 타조박탐 1 g)을 매 8시간 마다 1시간 정맥 주입 또는 신장기능에 따라 조절하여 투여하는 폐렴 확진 또는 의심되는 인공호흡 중인 환자(N=22)의 경우, 폐 상피 내막액에서의 세프트로잔 및 타조박탐 농도는 투여 간격 100% 이상에서 각각 8 mcg/mL 및 1 mcg/mL 이상이였다. 유리 혈장에 대비한 평균 폐 상피 내막액의 AUC 비는 세프트로잔 및 타조박탐 각각에서 약 50% 와 62%였고 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g)을 투여한 건강한 시험대상자에서의 결과 (각각 약 61% 및 63%)와 유사하다.

대사

세프트로잔은 주로 모약물 형태로 뇨로 배설되므로 대사되는 양이 많지 않은 것으로 보여진다. 타조박탐은 베타 락탐 고리가 가수분해되어 약리학적으로 비활성인 타조박탐 대사체 M1이 만들어진다.

배설

세프트로잔과 타조박탐의 타조박탐 대사체 M1은 신장을 통해 배설된다. 건강한 성인 남성에게 이 약(세프트로잔 1g/타조박탐 0.5g)을 단회 정맥투여했을 때 세프트로잔의 95% 이상이 모약물 형태로 뇨로 배설되었다. 타조박탐은 80% 이상이 모약물 형태로, 나머지는 타조박탐 대사체 M1의 형태로 배설되었다. 이 약 단회투여 후 세프트로잔의 신장 청소율(3.41 - 6.69 L/h)은 혈장 청소율(4.10 - 6.73 L/h) 및 비결합 분획의 사구체여과율과 비슷했고, 이는 세프트로잔이 신장에서 사구체 여과를 통해 배설됨을 보여준다.

신장 기능이 정상인 건강한 성인에게 투여할 때 세프트로잔과 타조박탐의 최종 소실 반감기 평균은 각각 약 3시간과 1시간이다.

특수 환자 집단

신장장애 환자

이 약 및 타조박탐 대사체 M1은 신장으로 배설된다.

경증 신장장애, 중등증 신장장애, 중증 신장장애 환자의 세프톨로잔 용량 정상화 AUC 기하평균은 신장 기능이 정상인 건강한 지원자와 비교하여 각각 1.26배, 2.5배, 5배까지 증가했다. 타조박탐의 용량 정상화 AUC 기하평균은 각각 약 1.3배, 2배, 4배까지 증가했다. 신장 기능이 정상인 건강한 지원자와 비슷한 전신 노출량에 도달하기 위해서는 용량 조절이 필요하다 (용법·용량 항 참고)

혈액투석을 실시하는 ESRD 환자의 경우, 세프톨로잔/타조박탐 투여 용량의 약 2/3가 혈액투석을 통해 제거된다. 혈액투석을 실시하는 복잡성 복강내 감염 또는 복잡성 요로 감염 ESRD 환자에게 권장되는 용량은 이 약 750 mg(세프톨로잔 500 mg과 타조박탐 250 mg)을 시작 용량으로 단회 투여한 뒤에 이 약 150 mg(세프톨로잔 100 mg과 타조박탐 50 mg)을 유지 용량으로 나머지 치료 기간 동안 매 8시간마다 투여하는 것이다. 혈액투석을 실시하는 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) ESRD 환자에게 권장되는 용량은 이 약 2.25 g(세프톨로잔 1.5 g과 타조박탐 0.75 g)을 시작 용량으로 단회 투여한 뒤에 이 약 450 mg(세프톨로잔 300 mg과 타조박탐 150 mg)을 유지 용량으로 나머지 치료 기간 동안 매 8시간마다 투여하는 것이다. 혈액투석을 실시할 때는 투석 완료 직후에 이 약을 투여해야 한다(용법·용량 항 참고).

신 청소율 증감 상태 환자

이 약 3 g(세프톨로잔 2 g과 타조박탐 1 g)을 1시간 정맥 주입으로 단회 투여한 크레아티닌 청소율이 180 mL/min (N=10) 이상인 위독한 환자의 경우, 세프톨로잔 및 타조박탐의 혈장 반감기는 각각 2.6시간과 1.5시간이었다. 신 청소율 증감 상태의 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. (임상시험 항 참고)

간장애 환자

세프톨로잔/타조박탐은 간 대사를 거치지 않으므로, 이 약의 전신 청소율이 간장애의 영향을 받을 것으로 예상되지 않는다. 간장애 환자에게 이 약을 투여할 때 용량 조절은 권장되지 않는다. (용법·용량 항 참고)

고령자

세프톨로잔/타조박탐의 집단 약동학 분석에서 연령과 관련된 임상적으로 의미 있는 AUC의 차이가 관찰되지 않았다. 연령만 고려한 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 고령자의 이 약에 대한 용량 조절은 신장 기능에 근거해야 한다. (용법·용량 항 참고)

소아

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

성별

세프트로잔/타조박탐의 집단 약동학 분석에서는 세프트로잔과 타조박탐에 대해 임상적으로 의미 있는 AUC의 차이가 관찰되지 않았다. 성별에 따른 용량 조절은 권장되지 않는다.

인종

세프트로잔/타조박탐의 집단 약동학 분석에서 코카시안 집단을 다른 인종들 집단과 비교했을 때 세프트로잔/타조박탐의 임상적으로 의미 있는 AUC 차이가 관찰되지 않았다. 인종에 따른 용량 조절은 권장되지 않는다.

2) 임상시험

(1) 복잡성 복강내 감염(cIAI)

4-14일 동안 메트로니다졸(500 mg을 매 8시간마다 정맥투여)과 병용하여 매 8시간마다 정맥 투여하는 이 약 1.5 g(세프트로잔 1 g과 타조박탐 0.5 g)을 메로페넴(1 g을 매 8시간마다 정맥투여)과 비교 평가하는 다국가, 이중 눈가림 임상시험에서 복잡성 복강내 감염으로 입원한 성인 환자 총 979명이 무작위배정되어 약물을 투여 받았다. 복잡성 복강내 감염에는 충수염, 담낭염, 게실염, 위/십이지장 천공, 장 천공, 복강내 농양의 기타 원인 및 복막염이 포함되었다.

1차 유효성 평가변수는 약물 최초 투여로부터 24-32일 후인 TOC (test-of-cure) 방문에 지표감염의 징후 및 증상이 완전 해소되거나 유의하게 개선된 경우로 정의되는 임상적 반응이었다. 1차 유효성 분석 집단은 시험약의 감수성 여부와 관련 없이 베이스라인에 복강내 병원균이 최소 1가지 이상 동정된 환자로 이루어진 MITT(microbiological intent-to treat)군이었다. 주요 2차 유효성 변수는 모든 계획을 이행한(protocol-adherent) MITT환자군으로 구성된 ME(microbiologically evaluable) 집단의 TOC 방문 시 임상적 반응이었다.

MITT 집단은 총 806명으로 구성되었으며, 연령 중앙값은 52세이고 57.8%가 남성이었다. 가장 흔한 진단명은 충수 천공 또는 충수주위 농양으로, 전체 시험대상자의 47%였다. 베이스라인에 광범위 복막염이 존재하는 시험대상자는 34.2%였다.

메트로니다졸과 병용투여한 이 약은 MITT 집단의 TOC 방문 시 임상적 완치율 측면에서 메로페넴과 비교하여 비열등했다. TOC 방문 시 임상적 완치율은 표 6에 분석 집단 별로 제시되어 있다. 표 7는 MITT 집단의 TOC 방문 시 임상적 완치율을 병원균 별로 정리한 것이다.

표 6. 복잡성 복강내 감염의 3상 임상시험에서 임상적 완치율

| 분석 집단 | 메트로니다졸 병용 이 약 투여군* n/N (%) | 메로페넴 투여군† n/N (%) | 치료적 차이 (95% CI)‡ |
|-----------------|----------------------------------|----------------------|---------------------|
| MITT Population | 323/389 (83) | 364/417 (87.3) | -4.3 (-9.2, 0.7) |
| ME Population | 259/275 (94.2) | 304/321 (94.7) | -0.5 (-4.5, 3.2) |

* 이 약 1.5 g 매 8시간마다 정맥투여 + 메트로니다졸 500 mg 매 8시간마다 정맥투여

† 1 g 매 8시간마다 정맥투여

‡ 95% CI는 비층화 Wilson Score CI 방법을 사용하여 계산하였다.

표 7. 복잡성 복강내 감염의 임상 3상 시험에서 병원균별 임상적 완치율 (MITT군)

| 병원균 집단 | 메트로니다졸 병용 이 약 투여군 n/N (%) | 메로페넴 투여군 n/N (%) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 호기성 그람 음성균 | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 216/255 (84.7) | 238/270 (88.1) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 31/41 (75.6) | 27/35 (77.1) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 30/38 (79) | 30/34 (88.2) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 21/26 (80.8) | 24/25 (96) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 14/16 (87.5) | 24/25 (96) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 11/12 (91.7) | 9/10 (90) |
| 호기성 그람 양성균 | | |
| <i>Streptococcus anginosus</i> | 26/36 (72.2) | 24/27 (88.9) |
| <i>Streptococcus constellatus</i> | 18/24 (75) | 20/25 (80) |
| <i>Streptococcus salivarius</i> | 9/11 (81.8) | 9/11 (81.8) |
| 혐기성 그람 음성균 | | |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 42/47 (89.4) | 59/64 (92.2) |
| <i>Bacteroides ovatus</i> | 38/45 (84.4) | 44/46 (95.7) |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 21/25 (84) | 40/46 (87) |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | 12/15 (80) | 24/26 (92.3) |

복잡성 복강내 감염의 임상 3상 시험 두 치료군 모두에서 분리된, 사전 정의된 베타 락탐 감수성 기준을 충족한 E. coli 분리균주와 K. pneumoniae 분리균주 하위군에서 유전형 분석을 실시했을 때 601건 중 53건(9%)에서 특정 ESBL 그룹(예: TEM, SHV, CTX-M, OXA)이 확인되었다. 이 하위군의 완치율은 전체 임상시험 결과와 유사했다. In vitro 감수성 시험에서 이들 분리균주 중 몇 개는 이 약에 감수성을 나타내는 반면(MIC ≤ 2 µg/mL) 일부는 그렇지 않은 것이 보여졌다(MIC > 2 µg/mL). 치료 성공 또는 실패로 판정된 시험대상자들에서 특정 유전형을 가진 분리균주가 관찰되었다.

(2) 신우신염을 포함한 복잡성 요로감염(cUTI)

7일 동안 이 약(1.5 g을 매 8시간마다 정맥투여)을 레보플록사신(750 mg을 1일 1회 정맥투여)과 비교 평가하는 다국가, 이중 눈가림 임상시험에서 복잡성 요로감염(신우신염 포함)으로 입원한 성인 환자 총 1068명이 무작위배정되어 약물을 투여 받았다. 1차 유효성 평가변수는 시험약 최종 투여로부터 7(± 2)일 후인 TOC 방문에서의 임상적 증상의 완전한 해소 혹은 현저한 개선과 미생물학적 박멸(베이스라인에 105CFU/mL이상이었던 모든 요로병원균이 104 CFU/mL미만으로 감소)로 정의되었다. 1차 유효성 분석 집단은 약물을 투여 받고 베이스라인에 요로병원균이 최소 1가지 이상 존재했던 모든 시험대상자가 포함된 mMITT(microbiologically modified intent-to-treat) 집단이었다. 주요 2차 유효성 평가변수는 TOC 방문시 뇨배양 검사를 실시하였고 계획을 이행한(protocol-adherent) mMITT 환자로 구성된 ME(microbiologically evaluable) 집단에서의 종합적 반응률(미생물학적 및 임상적 완치)이었다.

mMITT 집단은 신우신염 환자 656명(82%)을 포함한 복잡성 요로감염 환자 800명으로 구성되었다. 연령 중앙값은 50.5세이고 74%가 여성이었다. 베이스라인에 균혈증을 동반한 경우는 62명(7.8%)이었다.

이 약은 mMITT군 및 ME군 모두 TOC 방문시 종합적 반응률(미생물학적 및 임상적 완치)에서 유효성을 나타냈다(표 8). mMITT군의 TOC 방문 시 종합적 반응률을 병원균별로 정리한 것을 표 9에서 볼 수 있다.

mMITT군 중 베이스라인에 균혈증을 동반한 환자 중 이 약 투여군의 종합적 반응률은 23/29 (79.3%)였다.

레보플록사신군과 이 약군의 1차 유효성 평가 변수 결과에서 통계적으로 유의한 차이가 보였지만, 이는 베이스라인에 레보플록사신에 감수성이 없는 균을 가진 환자 212/800 (26.5%)에 기인한 것으로 보인다. 베이스라인에 레보플록사신 감수성을 가진 균에 감염된 환자에서의 반응률은 유사했다(표 8).

표 8. 복잡성 요로 감염의 임상 3상 시험에서 종합적 반응률(미생물학적 및 임상적 완치율)

| 분석 집단 | 이 약* n/N (%) | 레보플록사신† n/N (%) | 치료적 차이 (95% CI)‡ |
|-------|-----------------|--------------------|---------------------|
| mMITT | 306/398 (76.9) | 275/402 (68.4) | 8.5 (2.3, 14.6) |

| | | | |
|--|----------------|----------------|-----------------|
| Levofloxacin resistant baseline pathogen(s) | 60/100 (60) | 44/112 (39.3) | |
| No levofloxacin resistant baseline pathogen(s) | 246/298 (82.6) | 231/290 (79.7) | |
| ME | 284/341 (83.3) | 266/353 (75.4) | 8.0 (2.0, 14.0) |

* 1.5 g 씩 매 8시간마다 정맥 투여

† 750 mg씩 하루 한번 정맥 투여

‡ 95% CI 는 총화 Newcombe 방법을 기반으로 하였다.

표 9. 복잡성 요로 감염의 임상 3상 시험에서 병원균별 종합적 반응률(미생물학적 및 임상적 완치율) (mMITT 군)

| 병원균 | 이 약 n/N (%) | 레보플록사신 n/N (%) |
|-------------------------------|----------------|-------------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 247/305 (81) | 228/324(70.4) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 22/33 (66.7) | 12/25 (48) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 11/12 (91.7) | 6/12 (50) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6/8 (75) | 7/15 (46.7) |

복잡성 요로감염 제3상 임상시험의 두 치료군 모두에서 분리된, 사전 정의된 베타 락탐 감수성 기준을 충족한 *E. coli* 분리균주와 *K. pneumoniae* 분리균주 하위군에서 유전형 분석을 실시했을 때, 687건 중 104건(15%)에서 특정 ESBL 그룹(예: TEM, SHV, CTX-M, OXA)이 확인되었다. 이 하위군의 완치율은 전체 임상시험 결과와 유사했다. In vitro 감수성 시험에서 이들 분리균주 중 몇 개는 이 약에 감수성을 나타내는 반면(MIC ≤ 2 µg/mL) 일부는 그렇지 않은 것이 보여졌다(MIC > 2 µg/mL). 특정 유전형을 가진 분리균주들이 치료 성공 또는 실패로 판정된 시험대상자들 양쪽에서 모두 관찰되었다.

(3) 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)(HAP/VAP)

8-14일 동안 매 8시간마다 정맥 투여하는 이 약 3 g(세프트로잔 2 g과 타조박탐 1 g)을 메로페넴(매 8시간마다 1g 정맥 투여)과 비교 평가하는 다국가, 이중 눈가림 임상시험에서 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)으로 입원한 성인 환자 총 726 명이 등록되었다. 모든 환자는 삽관을 한 상태로 무작위로 기계적인 호흡을 하였다.

유효성은 28일 시점에서의 원인 불문 사망률과 치료 종료로부터 7-14일 후인 TOC(test-of-cure) 지표감염의 징후 및 증상이 완전 해소되거나 유의하게 개선된 경우로 정의된

임상적 치료로 평가 되었다. 분석 집단은 무작위 환자를 포함하는 ITT (intent-to treat)군이었다.

HAP/VAP 진단 후 시험약의 첫 번째 투여를 받기 전, 필요한 경우에 환자는 첫 번째 시험약 투여 전 72시간 안에 활성화된 비 시험약인 항생제로 최대 24시간 까지 치료 받을 수 있었다. HAP/VAP에 대한 이전 항생제 치료에 실패한 환자는 항생제 치료를 받는 동안 베이스라인 LRT(lower respiratory tract) 배양물이 그람음성균의 성장을 보였고 다른 적격성 기준을 충족한다면 등록할 수 있었다. 베이스라인 LRT(lower respiratory tract) 배양물 결과가 나올 때까지 모든 환자에게 리네졸리드 또는 그람 양성균에 대한 다른 승인된 치료법을 기반으로 한 경험적 치료가 요구 되었다. 추가적인 그람 음성균 치료는 선택적이었고 메로페넴 내성 P. aeruginosa의 유병률이 15% 이상인 센터에서 최대 72시간 동안 허용 되었다.

ITT 집단내의 726명 환자의 연령 중앙값은 62세이고 집단내 44%는 65세 이상이며, 22%는 75세 이상이었다. 환자의 대부분은 백인(83%), 남성(71%)이고 동유럽(64%) 국적이었다. APACHE II 점수 중앙값은 17이고 33%의 APACHE II 점수는 20 이상이었다. 모든 시험자는 인공호흡을 하였고 519명(71%)은 VAP(Ventilator-associated Pneumonia, 인공호흡기 관련 폐렴)을 가지고 있었다. 무작위 배정에서, 92%의 환자는 중환자실에 있었고, 77%는 5일 또는 그 이상 입원하였으며, 49%는 5일 또는 그 이상 인공호흡 하였다. 726명 중 258명 (36%)의 환자는 크레아티닌 청소율이 80 mL/min 미만 이었다. 이들 중 99명(14%)은 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 미만 이었다. 말기 신장 질환의 환자들은(크레아티닌 청소율 15 mL/min 미만) 해당 임상시험에서 제외되었다.

약 13%의 환자는 HAP/VAP에 대한 현재 항생제 치료에 실패했으며, 15%의 환자는 기저질환으로 균혈증을 동반하였다. 주요 합병증으로는 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 당뇨병, 울혈성 심부전이 각각 12%, 22% 및 16%였다. 두 치료군 모두에서 대부분의 환자들(63.1%)은 계획에 명시된 바와 같이 8일에서 14일 사이의 치료를 받았다.

표 10는 원내 감염 폐렴 및 인공호흡기 관련 폐렴 전체와 각각에 대한 28일 시점에서 원인 불문 사망률의 결과와 TOC 방문 시 임상적 완치율을 나타낸다.

표 10. 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함)의 3상 임상시험에서 28일 시점 원인 불문 사망률과 TOC에서 임상적 완치율 (ITT 집단)

| 평가변수 | 이 약 투여군 n/N (%) | 메로페넴 투여군 n/N (%) | 치료적 차이 (95% CI) [‡] |
|------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------|
| 28일 시점 원인 불문 사망률 | 87/362 (24.0) | 92/364 (25.3) | 1.1 (-5.13, 7.39) |
| VAP | 63/263 (24.0) | 52/256 (20.3) | -3.6 (-10.74, 3.52) |
| Ventilated HAP | 24/99 (24.2) | 40/108 (37.0) | 12.8 (0.18, 24.75) |
| TOC에서 임상적 완치율 | 197/362 | 194/364 (53.3) | 1.1 (-6.17, 8.29) |

| | | | |
|----------------|-------------------|----------------|--------------------|
| | (54.4) | | |
| VAP | 147/263 (55.9) | 146/256 (57.0) | -1.1 (-9.59, 7.35) |
| Ventilated HAP | 50/99 (50.5) | 48/108 (44.4) | 6.1 (-7.44, 19.27) |

‡ 전반적인 치료 차이에 대한 CI는 최소 위험 가중치로 계층화된 Newcombe 방법을 기반으로 하였다. 각 1차 진단의 치료적 차이에 대한 CI는 비계층화된 Newcombe 방법을 기반으로 하였다.

ITT 집단내에서 크레아티닌 청소율(CrCL) 150 mg/mL이상인 환자의 28일 시점 원인 불문 사망률과 임상적 완치율은 이 약과 메로페넴 투여군이 유사했다. 기저질환으로 균혈증을 동반한 환자의 28일 시점 원인 불문 사망률은 이 약 투여군의 경우 23/64(35.9%) 이었고 메로페넴 투여군은 13/41(31.7%) 이었다. 또한 임상적 완치율은 이 약 투여군 30/64(46.9%), 메로페넴 투여군 15/41(36.6%) 이었다.

시험 치료법 중 적어도 하나의 감수성이 있는 LRT(lower respiratory tract) 병원균을 보유한 무작위 배정의 환자로 구성된 mITT(microbiological intention to treat) 집단에서 병원균별 임상적 완치율을 평가하였다. mITT 집단에서 *Klebsiella pneumoniae*(34.6%)와 *Pseudomonas aeruginosa*(25%)균이 베이스라인 LRT 배양물로부터 분리된 가장 보편적인 병원균이었다.

mITT 집단에서 병원균에 의한 TOC에서의 임상적 완치율은 표 11에서 볼 수 있다. 그람 음성균의 병원균을 보유하고 있는 mITT 집단내 임상적 완치율 환자는 이 약 투여군 157/259(60.6%)이고 메로페넴 투여군 137/240(57.1%)이었다.

표 11. 원내 감염 폐렴(인공호흡기 관련 폐렴 포함) 임상 3상 시험에서 임상적 완치율 (mITT 집단)

| 베이스라인 병원균 | 이 약 투여군 n/N (%) | 메로페넴 투여군 n/N (%) |
|--|-----------------------|------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 36/63 (57.1) | 39/65 (60.0) |
| AmpC Overexpressing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4/9 (44.4) | 3/6 (50.0) |
| Enterobacteriaceae | 120/195 (61.5) | 105/185 (56.8) |
| ESBL + Enterobacteriaceae | 48/84 (57.1) | 45/73 (61.6) |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 10/17 (58.8) | 4/16 (25.0) |
| <i>Escherichia coli</i> | 32/51 (62.7) | 26/42 (61.9) |
| <i>Klebsiella (Enterobacter) aerogenes</i> | 4/8 (50.0) | 3/8 (37.5) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 9/14 (64.3) | 7/12 (58.3) |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 53/86 (61.6) | 58/91 (63.7) |

| | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|
| ESBL + <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 31/53 (58.5) | 34/52 (65.4) |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 13/24 (54.2) | 11/20 (55.0) |
| ESBL + <i>Proteus mirabilis</i> | 5/10 (50.0) | 7/11 (63.6) |
| <i>Serratia marcescens</i> | 9/18 (50.0) | 7/12 (58.3) |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 19/22 (86.4) | 8/16 (50.0) |

사전에 정의된 베타락탐 감수성 기준에 충족하는 두 임상시험의 Enterobacteriaceae 균주 하위 집단에서, 유전형 검사에 의해 ESBL 그룹 (예. TEM, SHV, CTX-M, OXA) 으로 확인된 경우는 157/511(30.7%)이었다. 이 하위 집단에서의 28일 시점 원인불문 사망률 및 임상적 완치율은 전반적인 임상결과와 유사하였다.

3) 비임상시험에서의 안전성 정보

발암성, 돌연변이, 수태능의 손상

이 약 및 세프트로잔 또는 타조박탐의 동물에서의 장기 발암성 연구는 시행되지 않았다.

이 약은 in vitro 마우스 림프종 분석(lymphoma assay) 및 in vivo 랫트 골수 소핵 분석(bone-marrow micronucleus assay)에서 유전독성을 나타내지 않았다. 중국 햄스터 난소 세포(Chinese hamster ovary cells)로 시행한 in vitro 염색체 이상 분석(chromosomal aberration assay)에서 이 약은 구조 수차(structural aberration)를 나타냈다.

세프트로잔은 in vitro 미생물 변이원성 분석(Ames), 중국 햄스터 폐 섬유아 세포(Chinese hamster lung fibroblast cells)로 시행한 염색체 이상 분석, 마우스 림프종 분석, 중국 햄스터 난소 세포(Chinese hamster ovary cells)로 시행한 in vitro HPRT 분석, in vivo 마우스 소핵 분석(micronucleus assay) 및 UDS(unscheduled DNA synthesis) 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

타조박탐은 in vitro 미생물 변이원성 분석(Ames), 중국 햄스터 폐세포로 시행한 염색체 이상 분석, 포유 동물 점 돌연변이(Chinese hamster ovary cell HPRT) 분석, in vivo 랫트 염색체 이상 분석, in vivo 마우스 골수 소핵 분석 및 UDS 분석에서 유전독성을 나타내지 않았다.

세프트로잔은 1000 mg/kg/day의 용량까지 정맥 투여했을 때 수컷 또는 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이 용량에서 평균 혈중 노출 농도(AUC)는 매 8시간마다 권장되는 2 g의 투여량에서 사람의 평균 세프트로잔 혈중 노출 농도의 약 1.4배에 해당한다.

타조박탐을 복강 내로 하루 두 번 투여한 랫트 수태능 연구에서, 수컷 및 암컷의 수태능 관련 파라미터는 타조박탐 용량 640 mg/kg/day(체표면 비교에 근거하여 매 8시간마다 1 g의 사람에게 권장하는 투여량의 약 2배) 이하에서 영향을 받지 않았다.

저장방법

밀봉용기, 냉장(2~ 8°C)보관, 차광 보관



전문의약품

IMPORTER

한국엠에스디(유)
대표전화 02-331-2000

작성일자: 2019년 10월 29일