



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110087655 A

(43)申请公布日 2019.08.02

(21)申请号 201780079110.3

(22)申请日 2017.10.31

(30)优先权数据

62/416010 2016.11.01 US

62/422843 2016.11.16 US

62/480516 2017.04.02 US

62/500611 2017.05.03 US

62/514415 2017.06.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.20

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/059165 2017.10.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/085216 EN 2018.05.11

(71)申请人 帕拉特克药品公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72)发明人 E.L.察尼斯 P.麦克戈弗恩

A.曼利 L.加里蒂-赖恩

S.K.坦纳卡

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张宇腾 林毅斌

(51)Int.Cl.

A61K 31/65(2006.01)

C07C 237/26(2006.01)

A61P 31/04(2006.01)

权利要求书5页 说明书83页 附图5页

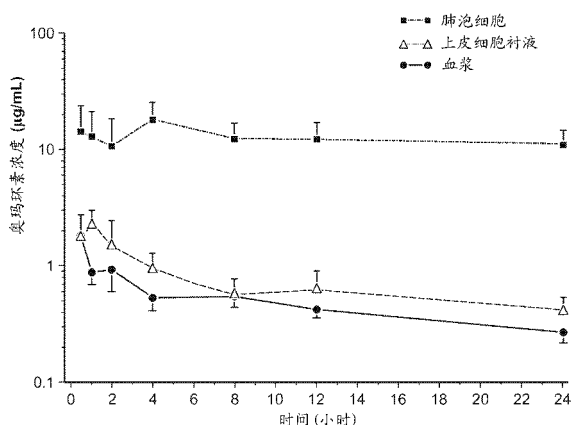
(54)发明名称

9-氨基甲基米诺环素化合物及其在治疗社区获得性细菌性肺炎(CABP)中的用途

(57)摘要

本文公开的本发明提供在口服或IV剂量或两者的组合中使用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐治疗社区获得性细菌性肺炎(CABP)的方法。

在支气管镜检查取样时间期间的奥玛环素的平均±SD浓度



1. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

- (1) 三个静脉内剂量, 各约100 mg, 间隔12小时施用, 然后是,
- (2) 一个或多个静脉内剂量, 各约100 mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是,
- (3) 任选地, 一个约300mg的口服剂量, 在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用, 然后是,
- (4) 任选地, 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,

由此治疗所述对象。

2. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

- (1) 三个静脉内剂量, 各约100 mg, 间隔12小时施用, 然后是,
- (2) 任选地, 一个或多个静脉内剂量, 各约100 mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是,
- (3) 任选地, 一个约300mg的口服剂量, 在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用, 然后是,
- (4) 任选地, 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,

由此治疗所述对象。

3. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

- (1) 三个静脉内剂量, 各约100 mg, 间隔12小时施用, 然后是,
 - (2) 一个或多个静脉内剂量, 各约100 mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是,
 - (3) 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,
- 由此治疗所述对象。

4. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

- (1) 三个静脉内剂量, 各约100 mg, 间隔12小时施用, 然后是,
 - (2) 任选地, 一个或多个静脉内剂量, 各约100 mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是,
 - (3) 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,
- 由此治疗所述对象。

5. 权利要求3或4的方法, 其中步骤(2)由所述对象的一个约100mg 9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐的静脉内剂量组成。

6. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

- (1) 三个静脉内剂量, 各约100 mg, 间隔12小时施用, 然后是,

(2) 一个或多个静脉内剂量,各约100 mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,

由此治疗所述对象。

7. 权利要求1-6中的任一项的方法,其中步骤在7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天或20天内完成。

8. 权利要求1-6中的任一项的方法,其中步骤在7-14天内完成。

9. 权利要求8的方法,其中步骤在7-10天内完成。

10. 权利要求8的方法,其中步骤在11-14天内完成。

11. 权利要求8的方法,其中步骤在10天内完成。

12. 权利要求1-11中的任一项的方法,其中IV给药的天数为3-10天。

13. 权利要求12的方法,其中IV给药的天数为3-6天。

14. 权利要求12的方法,其中IV给药的天数为7-10天。

15. 权利要求12的方法,其中IV给药的天数为5天。

16. 权利要求1-15中的任一项的方法,所述方法包括一个或多个口服剂量,并且其中IV给药的天数为4-7天。

17. 权利要求16的方法,其中IV给药的天数为4-5天。

18. 权利要求16的方法,其中IV给药的天数为6-7天。

19. 权利要求16的方法,其中IV给药的天数为5天。

20. 权利要求16-19中的任一项的方法,其中口服给药的天数为1-7天。

21. 权利要求20的方法,其中口服给药的天数为1-4天。

22. 权利要求20的方法,其中口服给药的天数为5-7天。

23. 权利要求20的方法,其中口服给药的天数为5天。

24. 权利要求16的方法,其中IV给药的天数为5天,并且口服给药的天数为5天。

25. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎(CABP)的方法,所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

(1) 三个口服剂量,各约300-450 mg,间隔12小时施用,然后是,

(2) 任选地,一个或多个口服剂量,各约300-600 mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,

由此治疗所述对象。

26. 权利要求25的方法,其中各口服剂量为约300 mg。

27. 权利要求25的方法,其中各口服剂量为约450 mg。

28. 权利要求25的方法,其中步骤(1)中的各口服剂量为约300 mg。

29. 权利要求25的方法,其中步骤(1)中的各口服剂量为约450 mg。

30. 权利要求25、28或29的方法,其中步骤(2)中的各口服剂量为约300 mg。

31. 权利要求25、28或29的方法,其中步骤(2)中的各口服剂量为约450 mg。

32. 权利要求25、28或29的方法,其中步骤(2)中的各口服剂量为约600 mg。

33. 权利要求25的方法,其中步骤(1)中的前两个口服剂量为各300 mg,且步骤(1)的最后的口服剂量为约300、450或600 mg。

34. 权利要求25的方法,其中步骤(1)中的前两个口服剂量为各450 mg,且步骤(1)的

最后的口服剂量为约300、450或600 mg。

35. 在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:

(1) 一个或两个约450-600 mg的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用), 然后是,

(2) 一个或多个口服剂量, 各约300-600 mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,

由此治疗所述对象。

36. 权利要求35的方法, 其中所述给药方案为:

(1) 一个或两个约450或600 mg的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用), 然后是,

(2) 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

37. 权利要求35的方法, 其中所述给药方案为:

(1) 两个约450 mg的每日一次口服剂量, 间隔24小时施用, 然后是,

(2) 一个或多个口服剂量, 各约300 mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

38. 权利要求25-37中的任一项的方法, 其中步骤在7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天内完成。

39. 权利要求25-37中的任一项的方法, 其中步骤在7-14天内、在7-10天内、在11-14天内或在10天内完成。

40. 权利要求1-39中的任一项的方法, 其中所述CABP由金黄色葡萄球菌, 包括甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA), 肺炎链球菌, 包括青霉素耐药性肺炎链球菌(PRSP), 流感嗜血杆菌, 粘膜炎莫拉菌, 肺炎克雷伯菌, 嗜肺军团菌, 肺炎衣原体, 肺炎支原体, 鹦鹉衣原体, 伯内特考克斯体, 大肠杆菌或其组合引起。

41. 权利要求40的方法, 其中所述肺炎链球菌是青霉素耐药性肺炎链球菌(PRSP)、大环内酯耐药性肺炎链球菌、头孢菌素耐药性肺炎链球菌或多药耐药性肺炎链球菌(MDRSP)。

42. 权利要求1-39中的任一项的方法, 其中所述CABP由细胞内病原体, 诸如嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉衣原体、伯内特考克斯体或其组合引起。

43. 权利要求1-39中的任一项的方法, 其中所述CABP由副流感嗜血杆菌引起。

44. 权利要求1-43中的任一项的方法, 其中所述对象是人。

45. 权利要求1-44中的任一项的方法, 其中每个所述口服剂量作为两个150-mg片剂独立地施用。

46. 权利要求1-45中的任一项的方法, 其中每个所述静脉内剂量历经约30分钟(例如, 至少30分钟且不超过45分钟)连续施用。

47. 权利要求1-46中的任一项的方法, 其中所述给药方案的临床成功率为在与作为400 mg 静脉内剂量每24小时1次施用或三天或更多天, 然后是每24小时1次施用一个或多个剂量的400 mg莫西沙星的口服剂量的莫西沙星相比的非劣效性的10%(或12.5%)临界值内。

48. 权利要求1-47中的任一项的方法,其中所述对象在步骤(1)后第3天至第5天,在选自下列的至少两种症状中经历改善:胸痛、咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,其中所述症状基于不存在、轻度、中度和重度的四点量表评估,并且其中改善为从基线到所述第3天至第5天评估时的至少一点改善(例如,从重度到中度、从中度到不存在或从轻度到不存在)。

49. 权利要求1-47中的任一项的方法,其中所述对象在步骤(1)后第3天至第5天,在选自下列的至少两种症状中经历改善且没有任何症状恶化:胸痛、咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,并且在选自下列的至少一种生命体征中经历改善:体温、血压、心率和呼吸速率。

50. 权利要求1-49中的任一项的方法,其中所述对象刚好在步骤(3)给药(如果存在)前经受禁食过夜,除了水以外不摄取食物或饮料至少6小时,并且其中所述对象在步骤(3)给药后继续禁食,不摄取食物2小时,且不摄取乳制品4小时。

51. 权利要求1-50中的任一项的方法,其中所述盐为甲苯磺酸盐。

52. 权利要求1-51中的任一项的方法,该方法的临床成功率为约70% - 100%。

53. 权利要求52的方法,其中所述临床成功率为约75-95%、约80-95%、约75-90%、约80-90%、约75-85%、约80-85%、约85-90%、约90-95%、约80-82%或约81%。

54. 权利要求53的方法,其中在施用第一静脉内剂量后约72-120小时观察到的所述临床成功率为约75-85%。

55. 权利要求54的方法,其中所述临床成功率为约80-82%或80%或81%。

56. 权利要求53的方法,其中在治疗的最末剂量后约5-10天(例如,相当于临床可评估群体或CE-PTE;或在ITT群体中的治疗后评估的时间)观察所述临床成功率。

57. 权利要求56的方法,其中所述临床成功率为约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%或97%。

58. 权利要求1-57中的任一项的方法,其中所述对象具有归类为PORT风险等级II的CABP。

59. 权利要求58的方法,其中所述方法的临床成功率为约70-100%、约75-96%、约75-90%、约80-83%、约82%、约80-96%、约90-96%或约95%。

60. 权利要求59的方法,其中在治疗的最末剂量后约5-10天观察的所述临床成功率为约75-85%或约90-100%。

61. 权利要求60的方法,其中所述临床成功率为约82%或约95%。

62. 权利要求1-57中的任一项的方法,其中所述对象具有归类为PORT风险等级III的CABP。

63. 权利要求62的方法,其中所述方法的临床成功率为约80-100%、约85-95%、约90-95%、约90-91%或约93-94%。

64. 权利要求63的方法,其中在治疗的最末剂量后约5-10天观察的所述临床成功率为约85-100%。

65. 权利要求64的方法,其中所述临床成功率为约90-91%或约93-94%。

66. 权利要求1-57中的任一项的方法,其中所述对象具有归类为PORT风险等级IV的CABP。

67. 权利要求66的方法,其中所述方法的临床成功率为约70-100%、约75-95%、约80-95%、约83-85%或约90-91%。

68. 权利要求67的方法,其中在治疗的最后剂量后约5-10天观察的所述临床成功率为约80-95%。

69. 权利要求68的方法,其中所述临床成功率为约83-85%或约90-91%。

70. 权利要求1-57中的任一项的方法,其中所述对象具有归类为PORT风险等级III或IV的CABP。

71. 权利要求70的方法,其中所述方法的临床成功率为约75-100%、约85-95%、约85-90%、约88-89%、约90-95%或约92-93%。

72. 权利要求71的方法,其中在治疗的最后剂量后约5-10天观察的所述临床成功率为约85-95%。

73. 权利要求72的方法,其中所述临床成功率为约88-89%或约92-93%。

74. 权利要求1-73中的任一项的方法,其中所述对象的与治疗相关的胃肠(GI)不良事件(AE)为轻度。

75. 权利要求1-73中的任一项的方法,其中所述对象的与治疗相关的GI不良事件(AE)不导致中断使用该方法的疗法。

76. 权利要求1-75中的任一项的方法,其中所述对象的治疗(1)不导致所述对象中艰难梭菌(例如,艰难梭菌结肠炎和假膜性结肠炎)感染的风险增加或(2)不会实质上破坏所述对象的肠道微生物群系。

77. 权利要求76的方法,其中所述对象有风险发展成或容易发展成艰难梭菌感染。

78. 权利要求77的方法,其中所述对象最近接受一种或多种抗生素(诸如广谱抗生素)治疗、接受胃肠道手术、具有结肠疾病(诸如炎性肠病或结直肠癌)、具有肾脏疾病、具有虚弱的免疫系统;正在化疗中、过去曾患有艰难梭菌感染、65岁或更大、服用质子泵抑制剂或生活在使所述对象容易发展成艰难梭菌感染的环境中(诸如在医院、疗养院或辅助生活设施中)。

9-氨基甲基米诺环素化合物及其在治疗社区获得性细菌性肺炎(CABP)中的用途

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请案主张2016年11月1日提交的美国临时申请号62/416,010;2016年11月16日提交的62/422,843;2017年4月2日提交的62/480,516;2017年5月3日提交的62/500,611;和2017年6月2日提交的62/514,415的申请目的权益,其各自的完整内容以引用方式并入本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 四环素类抗生素的发展是系统筛选从全世界许多地方收集的土壤样本以寻找能够产生杀细菌和/或抑制细菌的组合物的微生物证据的直接结果。第一种这些新化合物在1948年引入,名称为金霉素。2年后,可市售获得土霉素。对这些化合物的化学结构的阐述证实其相似性,并提供在1952年制备该组的第三种成员四环素的分析基础。米诺环素化合物的新家族(不包含存在于早期四环素类中的连接环的甲基)在1957年制备,并在1967年可公开获得;并且至1972年使用米诺环素。

[0005] 最近,研究工作聚焦于开发在各种治疗条件和施用途径下有效的新的四环素类抗生素组合物。也已研究新的四环素类似物,其可证明与最初引入的米诺环素化合物相等或更有效。实例包括美国专利号2,980,584;2,990,331;3,062,717;3,165,531;3,454,697;3,557,280;3,674,859;3,957,980;4,018,889;4,024,272;和4,126,680。这些专利是药理学活性四环素和四环素类似物组合物范围的代表。

[0006] 历史上,在其最初开发和引入后不久,就发现四环素类在药理学上非常有效地对抗立克次体;多种革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌;和引起性病淋巴肉芽肿、包涵体结膜炎和鹦鹉热的物质。因此,四环素类被称为“广谱”抗生素。随着后来其体外抗微生物活性、在实验性感染中的功效和药理特性的确立,四环素类迅速广泛用于治疗目的。但是,在主要和次要疾病和病症中四环素类的这种广泛使用直接导致对这些抗生素耐药的出现,即使在高度敏感的细菌种类,包括共生菌和致病菌(如肺炎球菌和沙门氏菌)中也是如此。耐四环素生物体的增加已经导致选择抗生素时使用四环素类和四环素类似物组合物的全面下降。此外,其它抗细菌剂也已经过度使用,以致产生多药耐药性细菌的菌株。因此,一般需要有效的抗细菌剂,特别是导致疾病的病原体对其没有或具有较少严重耐药性的抗细菌剂来治疗细菌感染。

[0007] 社区获得性细菌性肺炎(CABP),也称为社区获得性肺炎(CAP)(术语可互换使用),定义为与胸痛、咳嗽、痰产生、呼吸困难、恶寒、寒颤、发热或低血压相关的肺实质的急性细菌感染,并伴有胸片上存在新的肺叶或多叶浸润。引起CABP的常见典型细菌病原体包括肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和粘膜炎莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)。非典型细菌病原体诸如肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)和嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)也引起CABP。

[0008] CABP是美国(US)和全世界发病率和死亡率的主要原因(Mandell等人,

Clin. Infect. Dis. 44: S27-S72, 2007)。美国每年发生400到600万CABP病例, 导致1000万医生访问, 60万人住院治疗和数万人死亡。CABP对美国年度卫生保健预算的总成本超过100亿美元(于2007年-调整后的美元) (Niederman等人, Clin. Ther. 20 (4): 820-37, 1998)。此外, 常见病原体对抗生素的耐药性增加, 因此迫切需要新的抗生素 (Spellberg等人, Clin. Infect. Dis. 46 (2): 155-164, 2008)。对最常处方用的、目前可获得的抗生素的细菌耐药性限制了它们治疗感染的可能性, 这阻碍了它们作为一线经验性单一疗法的用途。在CABP中, 社区中的甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA) 和多药耐药性肺炎链球菌(MDR-SP) 已经提出了治疗挑战, 这是由于对青霉素类(耐药率两者都为100%)、头孢菌素类(对于头孢曲松分别为100%和11%)、大环内酯类(对于阿奇霉素/红霉素, 分别为83%和86%) 和喹诺酮类(对于左氧氟沙星分别为73%和2%) 的耐药性所致。此外, 对与使用喹诺酮和 β -内酰胺类抗生素相关的“附带损害”的越发关注, 进一步强调了对CABP的新的抗生素治疗方案的需求 (Paterson, Clin Infect Dis. 38 Suppl 4: S341-345, 2004)。由于耐药性导致的治疗失败将继续导致CABP的发病率和死亡率, 并且轻度疾病的治疗失败将导致住院治疗增加并导致卫生保健成本增加。

[0009] 发明概述

[0010] 本文所述的发明提供9-氨基甲基米诺环素类, 诸如9-[(2, 2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(奥玛环素 (Omadacycline) 或“化合物1”), 其用于治疗CABP。

[0011] 本发明也部份地基于发现: 9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1, 可以作为单独的或与口服剂型(诸如在初始IV剂量后口服降级 (step down)) 组合的用于治疗CABP的IV剂型提供。在某些实施方案中, 本发明提供9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1作为用于治疗CABP的IV剂型的用途。

[0012] 本发明进一步基于发现: 9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1具有对抗许多种与CABP相关的病原体(包括细胞内CABP病原体) 的相对广谱性。化合物1对常见的典型与非典型病原体具有活体外活性和持续24小时的上皮细胞衬液(ELF) 与肺泡细胞(AC) (包括肺泡巨噬细胞(AM)) 浓度的发现提示化合物1具有作为用于治疗由敏感的病原体引起的下呼吸道感染抗细菌剂的用途, 所述敏感的病原体诸如细胞内CABP病原体, 包括嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉衣原体 (*Chlamydophila psittaci*) 和/或伯内特考克斯体 (*Coxiella burnetii*)。

[0013] 本发明进一步基于发现: 氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1具有对抗许多种与CABP相关的病原体的相对广谱性, 如下文中进一步说明的那样。

[0014] 9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1也有利于治疗CABP相关的抗生素耐药性病原体, 诸如MRSA和青霉素耐药性肺炎链球菌 (PRSP)。由于其对耐药性病原体的效力, 9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1亦可在其中在已知或疑似药物耐药性细菌可能为致病病原体的情况下用作一线治疗剂。另一方面, 9-氨基甲基米诺环素类, 诸如化合物1, 也可用作先前已接受过其它抗生素治疗但反应不充分或已发生/表现出不可接受的或不期望的不良事件(AE), 诸如胃肠道AE (GI道AE) 和/或艰难梭菌 (*C. difficile*) 感染的患者中的治疗剂。

[0015] 因此, 本发明的一个方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2, 2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐: (1) 三个静脉内剂量, 各约100mg, 间隔12小时施用, 然后是,

(2) 一个或多个静脉内剂量, 各约100mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是, (3) 一个约300mg的口服剂量, 在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用, 然后是, (4) 一个或多个口服剂量, 各约300mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用, 由此治疗对象。

[0016] 本发明的一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐: (1) 三个静脉内剂量, 各约100mg, 间隔12小时施用, 然后是, (2) 任选地, 一个或多个静脉内剂量, 各约100mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是, (3) 任选地, 一个约300mg的口服剂量, 在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用, 然后是, (4) 任选地, 一个或多个口服剂量, 各约300mg, 各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用, 由此治疗对象。

[0017] 本发明的一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐: (1) 三个静脉内剂量, 各约100mg, 间隔12小时施用, 然后是, (2) 一个或多个静脉内剂量, 各约100mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是, (3) 一个或多个口服剂量, 各约300mg, 各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用, 由此治疗所述对象。

[0018] 本发明的另一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐: (1) 三个静脉内剂量, 各约100mg, 间隔12小时施用, 然后是, (2) 任选地, 一个或多个静脉内剂量, 各约100mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 然后是, (3) 一个或多个口服剂量, 各约300mg, 各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用, 由此治疗对象。

[0019] 在某些实施方案中, 步骤(2)由该对象的一个约100mg 9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐的静脉内剂量组成。

[0020] 本发明的再另一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法, 所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐: (1) 三个静脉内剂量, 各约100mg, 间隔12小时施用, 然后是, (2) 一个或多个静脉内剂量, 各约100mg, 各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用, 由此治疗对象。

[0021] 在某些实施方案中, 方法步骤在5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天内完成。

[0022] 在某些实施方案中, 步骤在7-14天, 诸如7-10天、11-14天或10天内完成。

[0023] 在某些实施方案中, IV给药的天数为3-10天, 诸如3-6天、7-10天或5天。

[0024] 在某些实施方案中, 该方法包括一个或多个口服剂量, 并且其中IV给药的天数为4-7天, 诸如4-5天、6-7天或5天。

[0025] 在某些实施方案中, 口服给药的天数为1-7天, 诸如1-4天、5-7天或5天。

[0026] 在某些实施方案中, IV给药的天数为5天, 并且口服给药的天数为5天。

[0027] 本发明的另一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性

肺炎 (CABP) 的方法,所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 三个口服剂量,各约300-450mg,间隔12小时施用,然后是,(2) 任选地,一个或多个口服剂量,各约300-600mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0028] 在某些实施方案中,各口服剂量为约300mg。

[0029] 在某些实施方案中,各口服剂量为约450mg。

[0030] 在某些实施方案中,步骤(1)中的各口服剂量为约300mg。

[0031] 在某些实施方案中,步骤(1)中的各口服剂量为约450mg。

[0032] 在某些实施方案中,步骤(2)中的各口服剂量为约300mg。

[0033] 在某些实施方案中,步骤(2)中的各口服剂量为约450mg。

[0034] 在某些实施方案中,步骤(2)中的各口服剂量为约600mg。

[0035] 在某些实施方案中,步骤(1)中的前两个口服剂量为各300mg,且步骤(1)的最后的口服剂量为约300、450或600mg。

[0036] 在某些实施方案中,步骤(1)中的前两个口服剂量为各450mg,且步骤(1)的最后的口服剂量为约300、450或600mg。

[0037] 本发明的另一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法,所述方法包括给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐,由此治疗对象,其中所述9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素作为300mg的每日一次口服剂量施用5、6、7、或8个连续的天。

[0038] 本发明的另一个相关的方面提供在需要其治疗的对象中治疗社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的方法,所述方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 一个或两个约450-600mg的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用),然后是,(2) 一个或多个口服剂量,各约300-600mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0039] 在某些实施方案中,给药方案是:(1) 一个或两个约450或600mg的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用),然后是,(2) 一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

[0040] 在某些实施方案中,给药方案是:(1) 两个约450mg的每日一次口服剂量,间隔24小时施用,然后是,(2) 一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

[0041] 在某些实施方案中,步骤在7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天内完成。

[0042] 在某些实施方案中,步骤在7-14天内、7-10天内、11-14天内或10天内完成。

[0043] 在某些实施方案中,CABP由金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA))、肺炎链球菌(包括青霉素耐药性肺炎链球菌(PRSP))、流感嗜血杆菌、粘膜炎莫拉菌、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、嗜肺军团菌、肺炎衣原体、肺炎支原体、鹦鹉衣原体、伯内特考克斯体、大肠杆菌(*Escherichia coli*)或其组合引起。

[0044] 在某些实施方案中,肺炎链球菌是青霉素耐药性肺炎链球菌(PRSP)、大环内酯耐药性肺炎链球菌、头孢菌素耐药性肺炎链球菌或多药耐药性肺炎链球菌(MDRSP)。

[0045] 在某些实施方案中,CABP由细胞内病原体,诸如嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉衣原体、伯内特考克斯体或其组合引起。

[0046] 在某些实施方案中,CABP由副流感嗜血杆菌 (*Haemophilus parainfluenzae*) 引起。

[0047] 在某些实施方案中,对象为人。

[0048] 在某些实施方案中,每个所述口服剂量作为两个150-mg片剂独立地施用。

[0049] 在某些实施方案中,每个所述静脉内剂量历经约30分钟(例如,至少30分钟且不超过45分钟)连续施用。

[0050] 在某些实施方案中,给药方案的临床成功率为(1) 大于莫西沙星的临床成功率或(2) 在与莫西沙星相比的非劣效性的10% (或12.5%) 临界值内,其中莫西沙星作为400mg静脉内剂量每24小时1次施用三天或更多天,然后是每24小时1次施用一个或多个剂量的400mg莫西沙星的口服剂量。

[0051] 在某些实施方案中,所述对象在步骤(1) 后第3天至第5天,在选自下列的至少两种症状中经历改善:胸痛、咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,其中所述症状基于不存在、轻度、中度和重度的四点量表评估,并且其中改善为从基线到所述第3天至第5天评估时的至少一点改善(例如,从重度到中度、从中度到不存在或从轻度到不存在)。

[0052] 在某些实施方案中,所述对象在步骤(1) 后第3天至第5天,在选自下列的至少两种症状中经历改善且没有任何症状恶化:胸痛、咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,并且在选自下列的至少一种生命体征中经历改善:体温、血压、心率和呼吸速率。

[0053] 在某些实施方案中,所述对象刚好在步骤(3) 给药前经受禁食过夜,除了水以外不摄取食物或饮料至少6小时,并且其中所述对象在步骤(3) 给药后继续禁食,不摄取食物2小时,且不摄取乳制品4小时。

[0054] 在某些实施方案中,盐为甲苯磺酸盐。

[0055] 在某些实施方案中,方法的临床成功率为约70%-100%。

[0056] 在某些实施方案中,临床成功率为约75-95%、约80-95%、约75-90%、约80-90%、约75-85%、约80-85%、约85-90%、约90-95%、约80-82%或约81%。

[0057] 在某些实施方案中,在施用第一静脉内剂量后约72-120小时观察到的临床成功率为约75-85%。

[0058] 在某些实施方案中,临床成功率为约80-82%或80%或81%。

[0059] 在某些实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天(例如,相当于临床可评估群体或CE-PTE;或在ITT群体中的治疗后评估的时间) 观察临床成功率。

[0060] 在某些实施方案中,临床成功率为约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%或97%。

[0061] 在某些实施方案中,对象具有归类为PORT风险等级II的CABP。

[0062] 在某些实施方案中,方法的临床成功率为约70-100%、约75-96%、约75-90%、约80-83%、约82%、约80-96%、约90-96%或约95%。

[0063] 在某些实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的临床成功率为约75-85%或约90-100%。

[0064] 在某些实施方案中,临床成功率为约82%或约95%。

- [0065] 在某些实施方案中,对象具有归类为PORT风险等级III的CABP。
- [0066] 在某些实施方案中,方法的临床成功率为约80-100%、约85-95%、约90-95%、约90-91%或约93-94%。
- [0067] 在某些实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的临床成功率为约85-100%。
- [0068] 在某些实施方案中,临床成功率为约90-91%或约93-94%。
- [0069] 在某些实施方案中,对象具有归类为PORT风险等级IV的CABP。
- [0070] 在某些实施方案中,方法的临床成功率为约70-100%、约75-95%、约80-95%、约83-85%或约90-91%。
- [0071] 在某些实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的临床成功率为约80-95%。
- [0072] 在某些实施方案中,临床成功率为约83-85%或约90-91%。
- [0073] 在某些实施方案中,对象具有归类为PORT风险等级III或IV的CABP。
- [0074] 在某些实施方案中,方法的临床成功率为约75-100%、约85-95%、约85-90%、约88-89%、约90-95%或约92-93%。
- [0075] 在某些实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的临床成功率为约85-95%。
- [0076] 在某些实施方案中,临床成功率为约88-89%或约92-93%。
- [0077] 在某些实施方案中,所述对象的与治疗相关的胃肠(GI)不良事件(AE)为轻度。
- [0078] 在某些实施方案中,所述对象的与治疗相关的GI不良事件(AE)不导致中断使用该方法的疗法。
- [0079] 在某些实施方案中,所述对象的治疗(1)不导致所述对象中艰难梭菌(也称为艰难梭菌结肠炎和假膜性结肠炎)感染的风险增加或(2)不会实质上破坏所述对象的肠道微生物群系。
- [0080] 在某些实施方案中,对象有风险发展成或容易发展成艰难梭菌感染。
- [0081] 在某些实施方案中,对象最近接受一种或多种抗生素(诸如广谱抗生素)治疗、接受胃肠道手术、具有结肠疾病(诸如炎性肠病或结直肠癌)、具有肾脏疾病、具有虚弱的免疫系统;正在化疗中、过去曾患有艰难梭菌感染、65岁或更大、服用质子泵抑制剂或生活在使所述对象容易发展成艰难梭菌感染的环境中(诸如在医院、疗养院或辅助生活设施中)。
- [0082] 应当理解,除非明确否认或不适当,否则任何一个实施方案可以与任何其它实施例组合。
- [0083] 附图简述
- [0084] 图1显示了在AC(肺泡细胞)、血浆和ELF中的化合物1(奥玛环素)浓度对时间曲线的结果。
- [0085] 图2显示化合物1(“奥玛环素”)对于在ITT(治疗意向)群体中的早期临床反应(ECR)(参见左侧的一对条)(FDA主要终点);以及对于在ITT群体(参见中间的一对条)和CE-PTE(在PTE时的临床上可评估的群体)群体(参见右侧的一对条)中的在PTE(治疗后/疗法评估)时的临床成功(FDA次要终点)显示相对于莫西沙星的统计非劣效性(10%临界值)。
- [0086] 图3显示化合物1(“奥玛环素”)基于在限于归类为PORT风险等级III/IV的具有

CABP的患者的ITT群体(参见左侧的一对条)和限于归类为PORT风险等级III/IV的具有CABP的患者的CE-PTE群体(参见右侧的一对条)二者中的在PTE时的临床成功(EMA共同主要终点)显示相对于莫西沙星的统计非劣效性(10%临界值)。

[0087] 图4通过具有10个或更多个分离株的化合物1治疗组中的基线病原体显示化合物1(奥玛环素)和莫西沙星二者的在PTE时的临床成功率。 N_1 = 具有特定基线病原体的对象数量。 n = 特定类别的对象数量。百分比是基于具有特定基线病原体的对象数目。

[0088] 图5显示口服施用奥玛环素后的血浆浓度对时间曲线。奥玛环素对时间的平均(\pm SD)血浆浓度以奥玛环素剂量(300、450或600mg)为药物动力学群体显示。口服奥玛环素剂量在3个时期中的每个中在5个连续给药天的每天在时间0施用。于第1天(左图)与第5天(右图)收集血液样品进行PK分析。不论在哪一时期他们接受特定剂量,均依奥玛环素剂量合并所有对象的数据。

[0089] 发明详述

[0090] 本发明至少一部份有关发现9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(化合物1/奥玛环素)基于特定剂量与施用方案有效地治疗某些细菌感染,诸如CABP。

[0091] 本发明进一步基于发现9-氨基甲基米诺环素类,诸如化合物1具有对许多种与CABP相关的病原体的相对广谱性,如下文进一步说明的那样。

[0092] 此外,9-氨基甲基米诺环素类,诸如化合物1也对细胞内CABP病原体具有相对广谱性。化合物1对常见的典型与非典型病原体具有体外活性和持续24小时的上皮细胞衬液(ELF)与肺泡细胞(AC)(包括肺泡巨噬细胞(AM))浓度的发现提示化合物1具有作为用于治疗由敏感的病原体引起的下呼吸道感染抗细菌剂的用途,所述敏感的病原体诸如细胞内CABP病原体,包括嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉衣原体和/或伯内特克克斯体。

[0093] 因此,在一个方面中,本发明提供治疗需要其治疗的对象中的CABP的方法。

[0094] 在第一实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(例如,作为甲苯磺酸盐):(1)三个静脉内(IV)剂量,各约100mg,间隔12小时施用,然后是,(2)一个或多个IV剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次IV剂量之后24小时施用,然后是,(3)一个约300mg的口服剂量,在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用,然后是,(4)一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0095] 在一个相关的第二实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1)三个静脉内剂量,各约100mg,间隔12小时施用,然后是,(2)任选地,一个或多个静脉内剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3)任选地,一个约300mg的口服剂量,在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用,然后是,(4)任选地,一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0096] 在一个相关的第三实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1)三个静脉内剂量,各约100-125mg,间隔12小时施用,然后是,(2)任选地,一个或多个静脉内剂量,各约100-125mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3)任选地,一个约300-475mg的口服剂量

(即,在口服剂量中施用3倍IV剂量),在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用,然后是,(4) 任选地,一个或多个口服剂量,各约300-475mg (即,在口服剂量中施用3倍IV剂量),各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。在某些实施方案中,100-125mg IV剂量为约100-120mg、约100-115mg、约100-110mg和约100-105mg;且300-475mg口服剂量为3倍相应的IV剂量(即,300-475mg口服剂量分别为约300-360mg、约300-345mg、约300-330mg和约300-315mg)。

[0097] 在第四实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(例如,作为甲苯磺酸盐):(1) 一个约200mg的静脉内(IV)剂量,然后是,(2) 任选地,一个或多个IV剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次IV剂量之后24小时施用,然后是,(3) 任选地,一个约300mg的口服剂量,在早上和在紧挨着的前次静脉内剂量之后12-24小时施用,然后是,(4) 一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0098] 在第五实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 三个静脉内剂量,各约100mg,间隔12小时施用,然后是,(2) 一个或多个静脉内剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3) 一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0099] 在相关的第六实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 三个静脉内剂量,各约100mg,间隔12小时施用,然后是,(2) 任选地,一个或多个静脉内剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3) 一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0100] 在相关的第七实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 三个静脉内剂量,各约100-125mg,间隔12小时施用,然后是,(2) 任选地,一个或多个静脉内剂量,各约100-125mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3) 一个或多个口服剂量,各约300-475mg (即,在口服剂量中施用3倍IV剂量),各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,由此治疗对象。在某些实施方案中,100-125mg IV剂量为约100-120mg、约100-115mg、约100-110mg和约100-105mg;且300-475mg口服剂量为3倍相应的IV剂量(即,300-475mg口服剂量分别为约300-360mg、约300-345mg、约300-330mg和约300-315mg)。

[0101] 在第八实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐:(1) 一个约200mg的静脉内剂量,然后是,(2) 任选地,一个或多个静脉内剂量,各约100mg,各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用,然后是,(3) 任选地,一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0102] 在第九实施方案,第五至第八实施方案中的任一个的方法中的步骤(2)由所述对象的一个约100mg的9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐的静脉内剂量组成。

[0103] 在第十实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲

基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐：(1) 三个静脉内剂量，各约100mg，间隔12小时施用，然后是，(2) 一个或多个静脉内剂量，各约100mg，各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用，由此治疗所述对象。

[0104] 在相关的第十一实施方案中，该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐：(1) 三个静脉内剂量，各约100-125mg，间隔12小时施用，然后是，(2) 一个或多个静脉内剂量，各约100-125mg，各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用，由此治疗所述对象。在某些实施方案中，100-125mg IV剂量为约100-120mg、约100-115mg、约100-110mg和约100-105mg。

[0105] 在相关的第十二实施方案中，该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐：(1) 一个约200mg的静脉内剂量，然后是，(2) 一个或多个静脉内剂量，各约100mg，各自在紧挨着的前次静脉内剂量之后24小时施用，由此治疗所述对象。

[0106] 在第十三实施方案中，第一至第十二实施方案的任一个的方法步骤在5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天内完成。在某些相关的实施方案中，方法步骤在7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天或20天内完成。在仍另一实施方案中，方法步骤在5天、6天或21天内完成。在某些相关的实施方案中，方法步骤在5或6天内完成。在某些相关的实施方案中，方法步骤在7-14天内完成。

[0107] 在第十四实施方案中，第一至第十二实施方案的任一个的方法步骤在7-14天，诸如7-10天、11-14天或10天内完成。

[0108] 在第十五实施方案中，在第十四实施方案中IV给药的天数为3-10天，诸如3-6天、7-10天或5天。

[0109] 在第十六实施方案中，第一至第十五实施方案中的任何一个的方法包括一个或多个口服剂量，并且其中IV给药的天数为4-7天，诸如4-5天、6-7天或5天。

[0110] 在第十七实施方案中，在第十六实施方案中口服给药的天数为1-7天，诸如1-4天、5-7天或5天。

[0111] 在第十八实施方案中，第一至第十七实施方案中的任何一个的IV给药的天数为5天，并且口服给药的天数为5天。

[0112] 在第十九实施方案中，该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(例如，作为甲苯磺酸盐)：(1) 三个口服剂量，各约300-450mg(诸如300mg或450mg)，间隔12小时施用，然后是，(2) 任选地，一个或多个口服剂量，各约300-600mg(诸如300mg、450mg或600mg)，各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用，由此治疗对象。

[0113] 在第二十实施方案中，第十九实施方案的各口服剂量为约300mg。

[0114] 在第二十一实施方案中，第十九实施方案的各口服剂量为约450mg。

[0115] 在第二十二实施方案中，第十九实施方案的步骤(1)中的各口服剂量为约300mg。

[0116] 在第二十三实施方案中，第十九实施方案的步骤(1)中的各口服剂量为约450mg。

[0117] 在第二十四实施方案中，第十九、二十二或二十三实施方案的步骤(2)中的各口服剂量为约300mg。

[0118] 在第二十五实施方案中,第十九、二十二或二十三实施方案的步骤(2)中的各口服剂量为约450mg。

[0119] 在第二十六实施方案中,第十九、二十二或二十三实施方案的步骤(2)中的各口服剂量为约600mg。

[0120] 在第二十七实施方案中,第十九实施方案的步骤(1)的前两个口服剂量各自为300mg,且步骤(1)的最后的口服剂量为约300、450或600mg。

[0121] 在第二十八实施方案中,第十九实施方案的步骤(1)的前两个口服剂量各自为450mg,且步骤(1)的最后的口服剂量为约300、450或600mg。

[0122] 在第二十九实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(例如,作为甲苯磺酸盐):(1)一个或两个约450-600mg(诸如450mg或600mg)的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用),然后是,(2)一个或多个口服剂量,各约300-600mg(诸如300mg、450mg或600mg),各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0123] 在第三十实施方案中,该方法包括根据以下给药方案给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素(例如,作为甲苯磺酸盐):(1)一个或两个约300-600mg(诸如300mg、450mg或600mg)的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用),然后是,(2)一个或多个口服剂量,各约300-600mg(诸如300mg、450mg或600mg),各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用,由此治疗对象。

[0124] 在第三十一实施方案中,该方法包括给所述对象施用9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐,由此治疗对象,其中所述9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素作为300mg的每日一次口服剂量施用5、6、7、或8个连续的天。

[0125] 在第三十二实施方案中,第二十九实施方案的给药方案为:(1)一个或两个约450-600mg,诸如450mg或600mg的每日一次口服剂量(两个每日一次的口服剂量间隔24小时施用),然后是,(2)一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

[0126] 在第三十三实施方案中,第二十九实施方案的给药方案为:(1)两个约450mg的每日一次口服剂量,间隔24小时施用,然后是,(2)一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

[0127] 在第三十四实施方案中,第二十九实施方案的给药方案为:(1)两个约600mg的每日一次口服剂量,间隔24小时施用,然后是,(2)一个或多个口服剂量,各约300mg,各自在紧挨着的前次口服剂量之后24小时施用。

[0128] 在第三十五实施方案中,第二十五至第三十四实施方案中的任何一个的步骤在7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天或21天内完成。

[0129] 在第三十六实施方案中,第二十五至第三十四实施方案中的任何一个的步骤在7-14天内、7-10天内、11-14天内或10天内完成。

[0130] 在第三十七实施方案中,第一至第三十六实施方案中的任何一个的CABP由金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA))、肺炎链球菌(包括青霉素耐药性肺炎链球菌(PRSP))、流感嗜血杆菌、粘膜莫拉菌、肺炎克雷伯菌、嗜肺军团菌、肺炎衣原

体、肺炎支原体、鹦鹉衣原体、伯内特考克斯体、大肠杆菌或其组合引起。

[0131] 在第三十八实施方案中,第三十七实施方案的肺炎链球菌为青霉素耐药性肺炎链球菌 (PRSP)、大环内酯耐药性肺炎链球菌、头孢菌素耐药性肺炎链球菌或多药耐药性肺炎链球菌 (MDRSP)。

[0132] 在第三十九实施方案中,第一至第三十六实施方案中的任何一个的CABP由细胞内病原体,诸如嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、鹦鹉衣原体、伯内特考克斯体或其组合引起。

[0133] 在第四十实施方案中,第一至第三十六实施方案中的任何一个的CABP由副流感嗜血杆菌引起。

[0134] 在第四十一实施方案中,第一至第四十实施方案中的任何一个的对象是人。

[0135] 在第四十二实施方案中,第一至第四十一实施方案中的任何一个的每个口服剂量作为两个150mg片剂独立地施用。

[0136] 在第四十三实施方案中,第一至第四十二实施方案中的任何一个的每个静脉内剂量历经约30分钟(例如,至少30分钟且不超过45分钟)连续施用。

[0137] 在第四十四实施方案中,第一至第四十三实施方案中的任何一个的给药方案的临床成功率为在与莫西沙星相比的非劣效性的10%(或12.5%)临界值内,所述莫西沙星作为400mg静脉内剂量每24小时1次施用三天或更多天,然后是每24小时1次施用一个或多个剂量的400mg莫西沙星的口服剂量。

[0138] 在第四十五实施方案中,第一至第四十四实施方案中的任何一个的对象:(1)具有选自以下的至少3种症状:咳嗽、脓痰的产生、呼吸困难(呼吸短促)和胸膜炎性胸痛;(2)具有选自以下的至少2种异常生命体征:发热或体温过低(温度 $>38.0^{\circ}\text{C}$ [100.4°F]或 $<36.0^{\circ}\text{C}$ [95.5°F])、收缩压(SBP) $<90\text{mm Hg}$ 的低血压、心动过速(心率 >90 次/分钟(bpm))和呼吸急促(呼吸频率(RR) >20 次呼吸/分钟);(3)具有至少一种与CABP有关的临床体征或实验室发现:低氧血症(动脉血氧分压 $[\text{PaO}_2]$ $<60\text{mm Hg}$ (通过动脉血气[ABG])或氧饱和度 $<90\%$ (通过脉搏血氧测定法))、肺组织实变的临床证据(例如,通过体格检查发现)(例如,叩诊时的浊音、支气管呼吸音或羊鸣音)以及总白细胞(WBC)计数增加($>12,000$ 个细胞/ mm^3)或白细胞减少($\text{WBC}<4,000$ 个细胞/ mm^3)或未成熟的中性白细胞升高($>15\%$ 的条带形式,无论总外周WBC计数如何);(4)具有X-射线摄影地证实的肺炎(即,与步骤(1)之前24或48小时以内的急性细菌性肺炎一致的在胸部X-射线(CXR)或胸部计算机断层成像(CT)扫描上的肺叶或多叶分布的新的或进行性肺部浸润);和(5)具有归类为PORT风险等级II、III或IV的疾病,或具有适当的痰标本,其特征在于每低倍视野少于10个鳞状上皮细胞和超过25个多形核细胞。

[0139] 在第四十六实施方案中,第一至第四十四实施方案中的任何一个的对象在步骤(1)后第3天至第5天在选自以下的至少两种症状中经历改善:胸痛、咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,其中症状基于不存在、轻度、中度和重度的四点量表评估,并且其中改善为从基线到所述第3天至第5天评估时的至少一点改善(例如,从重度到中度、从中度到不存在或从轻度到不存在)。

[0140] 在第四十七实施方案中,第一至第四十六实施方案中的任何一个的对象在步骤(1)后第3天至第5天,在选自下列的至少两种症状中经历改善且没有任何症状恶化:胸痛、

咳嗽的频率或严重性、生痰量和呼吸困难,并且在选自下列的至少一种生命体征中经历改善:体温、血压、心率和呼吸速率。

[0141] 发现化合物1具有显著的食物效应,因为食物摄取对口服施用的300mg剂量的化合物1的口服生物利用度具有显著影响。参见实施例3。健康志愿者中的PK研究表明,与禁食剂量相比,给药前4小时非乳制品膳食的生物利用度降低15%至17%,给药前2小时非乳制品膳食的生物利用度降低40%至42%,且在给药前2小时的乳制品膳食的生物利用度降低59%至63%。因此,当更接近给药时摄取高脂肪膳食和当在膳食中包括乳制品时,食物的效应更明显。基于该结果,口服化合物1应在膳食后至少6小时施用,以实现设计用于实现治疗效力的口服剂量的最大生物利用度。

[0142] 因此,在第四十八实施方案中,第一至第四十七实施方案中的任何一个的对象刚好在步骤(3)给药前经受禁食过夜,除了水以外不摄取食物或饮料至少6小时,并且其中所述对象在步骤(3)给药后继续禁食,不摄取食物2小时,且不摄取乳制品4小时。

[0143] 在第四十九实施方案中,第一至第四十八实施方案中的任何一个的盐是甲苯磺酸盐。

[0144] 在第五十实施方案中,第一至第四十九实施方案中的任何一个的方法的临床成功率为约70%-100%。

[0145] 在第五十一实施方案中,第五十实施方案的临床成功率为约75-95%、约80-95%、约75-90%、约80-90%、约75-85%、约80-85%、约85-90%、约90-95%、约80-82%或约81%。

[0146] 在第五十二实施方案中,在施用第一静脉内剂量后约72-120小时观察到的第五十一实施方案的临床成功率为约75-85%。

[0147] 在第五十三实施方案中,第五十二实施方案的临床成功率为约80-82%或80%或81%。

[0148] 在第五十四实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天(例如,相当于临床可评估群体或CE-PTE;或在ITT群体中的治疗后评估的时间)观察第五十一实施方案的临床成功率。

[0149] 在第五十五实施方案中,第五十四实施方案的临床成功率为约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%或97%。

[0150] 在第五十六实施方案中,第一至第五十五实施方案中的任何一个的对象具有归类为PORT风险等级II的CABP。

[0151] 在第五十七实施方案中,第五十六实施方案的方法的临床成功率为约70-100%、约75-96%、约75-90%、约80-83%、约82%、约80-96%、约90-96%或约95%。

[0152] 在第五十八实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的第五十七实施方案的临床成功率为约75-85%或约90-100%。

[0153] 在第五十九实施方案中,第五十八实施方案的临床成功率为约82%或约95%。

[0154] 在第六十实施方案中,第一至第五十五实施方案中的对象和一个具有归类为PORT风险等级III的CABP。

[0155] 在第六十一实施方案中,第一至第六十实施方案中的任何一个的方法的临床成功率为约80-100%、约85-95%、约90-95%、约90-91%或约93-94%。

[0156] 在第六十二实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的第六十一实施方案的临床成功率为约85-100%。

[0157] 在第六十三实施方案中,第六十二实施方案的临床成功率为约90-91%或约93-94%。

[0158] 在第六十四实施方案中,第一至第五十五实施方案中的任何一个的对象具有归类为PORT风险等级IV的CABP。

[0159] 在第六十五实施方案中,第六十四实施方案的方法的临床成功率为约70-100%、约75-95%、约80-95%、约83-85%或约90-91%。

[0160] 在第六十六实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的第六十五实施方案的临床成功率为约80-95%。

[0161] 在第六十七实施方案中,第六十六实施方案的临床成功率为约83-85%或约90-91%。

[0162] 在第六十八实施方案中,第一至第五十五实施方案中的任何一个的对象具有归类为PORT风险等级III或IV的CABP。

[0163] 在第六十九实施方案中,第六十八实施方案的方法的临床成功率为约75-100%、约85-95%、约85-90%、约88-89%、约90-95%或约92-93%。

[0164] 在第七十实施方案中,在治疗的最后剂量后约5-10天观察的第六十九实施方案的临床成功率为约85-95%。

[0165] 在第七十一实施方案中,第七十实施方案的临床成功率为约88-89%或约92-93%。

[0166] 在第七十二实施方案中,在第一至第七十一实施方案中的任何一个的方法中的与对象的治疗相关的胃肠(GI)不良事件(AEs)为轻度。

[0167] 在第七十三实施方案中,在第一至第七十一实施方案中的任何一个的方法中的与对象的治疗相关的GI不良事件(AEs)不导致中断使用该方法的疗法。

[0168] 在第七十四实施方案中,在第一至第七十三实施方案中的任何一个的方法中的对象的治疗(1)不导致所述对象中艰难梭菌(也称为艰难梭菌结肠炎和假膜性结肠炎)感染的风险增加或(2)不会实质上破坏所述对象的肠道微生物群系。

[0169] 在第七十五实施方案中,第七十四实施方案的对象有风险发展成或容易发展成艰难梭菌感染。

[0170] 在第七十六实施方案中,第七十五实施方案的对象最近接受一种或多种抗生素(诸如广谱抗生素)治疗、接受胃肠道手术、具有结肠疾病(诸如炎性肠病或结直肠癌)、具有肾脏疾病、具有虚弱的免疫系统;正在化疗中、过去曾患有艰难梭菌感染、65岁或更大、服用质子泵抑制剂或生活在使所述对象容易发展成艰难梭菌感染的环境中(诸如在医院、疗养院或辅助生活设施中)。

[0171] 在第七十七实施方案中,在任何前述方法中,与对象的治疗相关的GI不良事件(AE)不会导致中断使用该方法的疗法,并且对象的治疗(1)不导致所述对象中艰难梭菌(例如,艰难梭菌结肠炎和假膜性结肠炎)感染的风险增加或(2)不会实质上破坏所述对象的肠道微生物群系。

[0172] 如本文所用,术语“对象”可包括能够患有细菌感染的动物(例如,非人类哺乳动

物)。对象的实例包括动物,例如农场动物(例如,牛、猪、马、山羊、兔、绵羊等)、实验室动物(小鼠、大鼠等)、宠物(例如,狗、猫、雪貂等)和灵长类动物(例如,人类和非人类灵长类动物如猴子、大猩猩、黑猩猩等)。

[0173] 在任何上述实施方案中,对象可以是人、非人灵长类动物或非人哺乳动物。

[0174] 术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指改善、根除或减轻待治疗的病症,例如细菌感染的一种或多种症状。在某些实施方案中,病症术语包括根除与待治疗的感染相关的细菌。

[0175] 术语“预防”是指防止或降低细菌感染的风险。

[0176] 术语“耐药性(resistance)”或“耐药性的(resistant)”是指临床和实验室标准协会(CLSI)和/或食品和药品管理局(FDA)定义的抗生素/生物体标准。

[0177] 在某些实施方案中,感染可以对其它抗生素如青霉素或四环素具有耐药性。

[0178] 术语“有效量”包括治疗细菌感染(例如,CABP)所需的四环素化合物(例如,化合物1)的量。例如,有效量描述了足以通过杀死细菌和/或抑制细菌生长来达到所需治疗效果的有效水平。优选地,当根除病原体(例如,细菌)时,治疗细菌感染。当至少一种感染的症状减轻、缓解或消除时,也治疗细菌感染。

[0179] 术语“可评估的临床成功”是指临床试验参与者:(1)不满足可评估的临床失败的任何标准;(2)因任何其它原因未接受潜在有效的非研究抗生素;和(3)盲法评估员在治愈评估试验中表明感染已经充分消退,因此不需要抗生素。

[0180] 术语“可评估的临床失败”是指满足以下标准中的任一个的临床试验参与者:盲法评估者中断研究药物并且表明感染的反应不充分,因此需要替代抗生素;由于被评估为很可能或可能与药物有关的不良事件,盲法评估员中断研究药物;通过手术切除感染的主要部位;或者在静脉内或口服治疗结束后没有评估对象。

[0181] 术语“临床成功率”是指可评估的临床成功的数量除以试验中的群体总数。

[0182] 术语“微生物学可评估的临床成功率”是指满足可评估的临床成功的定义并且在基线时具有感染病原体的那些。

[0183] 在一个实施方案中,当口服施用时,四环素化合物,例如9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素的有效量为约150至约600mg、约150至约450mg、约150至约300mg或约300mg。

[0184] 在某些实施方案中,各口服剂量以150mg剂量的倍数(例如,150mg、 $2 \times 150\text{mg}$ 、 $3 \times 150\text{mg}$ 或 $4 \times 150\text{mg}$)施用。例如,300mg口服剂量可由两个150mg片剂/丸剂/胶囊/凝胶等组成。

[0185] 在另一个实施方案中,当静脉内(IV)施用时,四环素化合物,例如9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素的有效量为约50至约200mg、约50至约150mg、约50至约100mg或约100mg或约200mg。

[0186] IV制剂或口服制剂中的化合物可以盐(例如甲苯磺酸盐或盐酸盐)或游离碱形式施用。例如,如美国专利号8,383,610(通过引用并入本文)中所述的化合物1的任何盐或盐的多晶型物,例如甲苯磺酸盐可用于本发明。此外,如美国专利号9,314,475(通过引用并入本文)中所述的任何制剂,例如片剂形式的口服制剂可用于本发明。

[0187] 应当理解,在本文提供的值和范围的任何地方,例如,在对象群体的年龄、剂量和

血液水平中,这些值和范围涵盖的所有值和范围,包括记载的所述范围的上限和/或下限,意图包含在本发明的范围内。此外,这些值和范围中的所有值也可以是某范围的上限或下限。

[0188] 在另一个实施方案中,四环素化合物(例如,化合物1)可以以静脉内或口服的形式每日一次或两次施用。在某些实施方案中,每日两次施用具有两个相等的剂量。

[0189] 在某些实施方案中,9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素具有大于约60%的微生物学可评估的临床成功率。在某些实施方案中,本发明化合物在意向治疗(ITT)患者群体或在临床可评估(CE)患者群体中的临床成功率大于约60%、65%、70%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、93.7%、94%、95%、96%、97%、97.5%、98%、99%或更多。

[0190] 如本文所用,“意向治疗(或ITT)”群体是指所有招募的临床试验对象。在某些实施方案中,ITT群体进一步限于已经接受至少一个剂量的研究药物(例如,化合物1)的所有招募的临床试验对象。“临床可评估(或CE)”群体是指具有由相关临床方案定义的合格感染的所有ITT对象,例如具有CABP的那些。“临床成功”是指在最后一个剂量的研究药物后的一段时间(例如,10至17天),由临床研究者评估的ITT或CE群体中基线症状的持续改善或完全消退。

[0191] 在一个实例中,静脉内治疗对象,然后是口服降级(step down)。在某些实施方案中,通过口服剂量直接治疗对象,而没有任何先前的IV剂量。

[0192] 在某些实施方案中,本发明提供治疗对象感染(例如,CABP)的方法,所述方法包括向对象施用有效量的化合物1或其盐,其中所述对象最初被静脉内地治疗约1、2、3、4或5天,然后是约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15天的口服治疗,由此治疗对象。在某些实施方案中,IV治疗的第一天由较高负荷剂量(例如,2×剂量或2×100mg剂量)组成。在某些实施方案中,从第2天开始及以后,各IV剂量在紧挨着的前次IV剂量后约24小时施用。在某些实施方案中,总治疗时期为约3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15天。在某些实施方案中,一个(例如,第二IV负荷剂量)或两个IV负荷剂量被300mg或450mg口服剂量代替。

[0193] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗对象感染(例如,CABP)的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的化合物1或其盐,其中所述最初被静脉内地治疗的对象具有升高的化合物1血液水平,然后具有降低的化合物1的血液水平(采用口服治疗),由此治疗对象。在某些实施方案中,最初升高的化合物1血液水平通过更高(例如,2x)负荷剂量,例如每个约100mg的2个IV负荷剂量实现。

[0194] 本发明的药物组合物

[0195] 本发明还使用或涉及包含治疗有效量的四环素化合物(例如,9-氨基甲基四环素化合物,例如9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素)或其盐和任选的药学上可接受的载体的药物组合物。

[0196] 在另一实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含约100至约700mg(例如,约300、450或600mg)的9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐和药学上可接受的载体。在另一实施方案中,药学上可接受的载体对于口服施用是可接受的。在再另一实施方案中,四环素化合物是游离碱或甲苯磺酸盐。

[0197] 在仍再另一实施方案中,组合物包含约110至约490mg、约120至约480mg、约130至

约470mg、约140至约460mg、约150至约450mg、约160至约440mg、约170mg至约430mg、约180mg至约420mg、约190mg至约410mg、约200mg至约400mg、约210mg至约390mg、约220mg至约380mg、约230mg至约370mg、约240mg至约360mg、约250mg至约350mg、约260mg至约340mg、约270mg至约330mg、约280mg至约320mg、约290mg至约310mg或约300mg的9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素。任选地,药学上可接受的载体适合于口服施用。

[0198] 在另一实施方案中,本发明还涉及包含约50至约250mg (例如,约100mg) 的9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素或其盐 (例如,盐酸盐) 和适合于静脉内施用的药学上可接受的载体的药物组合物。

[0199] 在仍再另一实施方案中,组合物包含约100至约300mg、约125至约275mg、约150mg至约250mg、约100mg至约200mg、约100mg或约200mg的IV或口服9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素。

[0200] 措辞“药学上可接受的载体”包括能够与本发明的四环素化合物,例如9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素共同施用,并且其允许四环素化合物执行其预期功能,例如治疗或预防细菌感染的物质。合适的药学上可接受的载体包括但不限于水、盐溶液、醇、植物油、聚乙二醇、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、香水油、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、petroethral脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。药物制剂可以灭菌,并且如果需要,可以与不会与本发明的活性化合物有不良反应的辅助剂,例如,润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐类、缓冲剂、着色剂、调味剂和/或芳香物质等混合。

[0201] 碱性性质的本发明的四环素化合物 (例如,化合物1) 能够与各种无机和有机酸形成多种盐。可用于与呈碱性性质的本发明的米诺环素化合物制备药学上可接受的酸加成盐的酸为形成无毒酸加成盐的那些,即含有药学上可接受的阴离子的盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、glucaronate、糖精酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐 [即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)] 等盐类。虽然这些盐对于施用给对象例如哺乳动物而言必须是药学上可接受的,但实际上通常希望最初从反应混合物中分离作为药学上不可接受的盐的本发明的米诺环素化合物,然后简单地通过用碱性试剂处理将后者转化回游离碱化合物,然后将后者游离碱转化为药学上可接受的酸加成盐。本发明的碱化合物的酸加成盐易于通过在含水溶剂介质中或在合适的有机溶剂如甲醇或乙醇中用基本等量的所选择的无机酸或有机酸处理碱化合物来制备。小心蒸发溶剂后,容易得到所需的固体盐。优选地,本发明的四环素化合物作为甲苯磺酸盐 (例如对甲苯磺酸盐) 或作为游离碱口服或作为盐酸盐静脉内施用。

[0202] 本发明的四环素化合物 (例如,化合物1) 及其药学上可接受的盐可以通过口服、肠胃外或局部途径施用。通常,这些化合物最理想地以有效剂量施用,这取决于所治疗的对象的体重和状况以及所选择的特定施用途径。取决于所治疗的对象的物种及其对所述药物的个体反应,以及选择的药物制剂的类型和进行这种施用的时间期间和间隔,可能发生变化。

[0203] 本发明的药物组合物可以单独施用或与其它已知组合物组合施用,用于治疗对象

(例如哺乳动物)中的四环素响应状态。哺乳动物包括宠物(如猫、狗、雪貂等)、农场动物(奶牛、绵羊、猪、马、山羊等)、实验室动物(大鼠、小鼠、猴子等)和灵长类动物(黑猩猩、人类、大猩猩)。措辞“与已知组合物组合”旨在包括同时施用本发明的组合物和已知组合物,首先施用本发明的组合物,然后是已知组合物,以及首先施用已知组合物,然后是本发明的组合物。本领域已知的用于治疗四环素响应状态的任何治疗组合物均可用于本发明的方法中。

[0204] 本发明的化合物可以通过前述任何途径单独施用或与药学上可接受的载体或稀释剂组合施用,且施用可以单剂量或多剂量进行。例如,本发明的新型治疗剂可以有利地以各种不同的剂型施用,即它们可以与片剂、胶囊、锭剂、糖锭、硬糖、粉末、喷雾剂、乳膏、油膏、栓剂、果冻、凝胶、糊剂、洗剂、软膏、水悬浮液、可注射溶液、酏剂、糖浆等形式的各种药学上可接受的惰性载体组合。这些载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌水性介质和各种无毒有机溶剂等。此外,口服药物组合物可以适当地增甜和/或调味。通常,本发明的治疗有效的四环素化合物以范围为约5.0%至约70%重量的浓度水平这样的剂型存在。

[0205] 对于口服施用,含有各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸的片剂可与各种崩解剂如淀粉(且优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)、海藻酸和某些复合硅酸盐、与造粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶等一起使用。此外,润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石对于压片目的而言通常是非常有用的。也可使用类似类型的固体组合物作为明胶胶囊的填充剂;在这方面优选的材料也包括乳糖或奶糖,及高分子量聚乙二醇。

[0206] 当需要水性悬浮液和/或酏剂进行口服施用时,活性成份可与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料,和如果需要,乳化和/或助悬剂,以及稀释剂诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似的组合组合。

[0207] 对于肠胃外施用(包括腹膜内、皮下、静脉内、皮内或肌内注射),可以使用本发明的治疗化合物在芝麻油或花生油或丙二醇水溶液中的溶液。如果需要,水溶液应适当地缓冲(优选pH大于8),并首先使液体稀释剂等渗。

[0208] 这些水溶液适用于静脉注射目的。油性溶液适用于关节内、肌内和皮下注射目的。通过本领域技术人员熟知的标准制药技术容易地完成在无菌条件下制备所有这些溶液。对于肠胃外应用,合适制剂的实例包括溶液,优选油性或水性溶液以及悬浮液、乳液或植入物,包括栓剂。治疗化合物可以以多或单剂量形式配制成无菌形式,例如分散在流体载体,例如通常与注射剂一起使用的无菌生理盐水或5%盐水右旋糖溶液中。

[0209] 对于肠内应用,特别合适的是具有滑石和/或碳水化合物载体粘合剂等片的片剂、糖衣丸或胶囊,载体优选为乳糖和/或玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。可以使用糖浆、酏剂等,其中使用增甜的媒介物。可以配制缓释组合物,包括其中活性组分用可差异降解的包衣(例如通过微囊化、多重包衣等)保护的那些。

[0210] 除了治疗人类对象外,本发明的治疗方法还具有重要的兽医应用,例如用于治疗牲畜,例如牛、绵羊、山羊、奶牛、猪等;家禽如鸡、鸭、鹅、火鸡等;马;和宠物如狗和猫。而且,本发明的化合物可用于治疗非动物对象,例如植物。

[0211] 本发明的例证

[0212] 实施例1开放标签、平行组、多IV剂量研究以评估健康成人对象中化合物1和替吉环素的肺内稳态浓度

[0213] 为了在下呼吸道感染 (RTI) 中有效, 抗生素必须在呼吸组织达到足够的浓度才能影响呼吸道病原体。细胞外和细胞内病原体都可能引起感染, 因此细胞外和细胞内抗生素浓度必须足以覆盖所有病原体。支气管粘膜中抗生素的浓度为药物的支气管渗透提供了可靠的引导, 并且可能比血清水平更好地预测治疗支气管炎和支气管肺炎的临床效力。

[0214] 上皮细胞衬液 (ELF) 和肺泡细胞 (AC), 主要包括肺泡巨噬细胞 (AM), 已分别被支持作为常见细胞外和细胞内病原体的重要感染部位。直接测量 ELF 中抗微生物剂的浓度允许对于 RTI 的药剂的适当给药给出更明智的方法, 以及评估用于呼吸道感染的药物的药代动力学 (PK) 和暴露-反应目标。用于收集呼吸道液体和组织的支气管肺泡灌洗 (BAL) 已成为在全身施用抗生素后确定细胞外和细胞内抗生素浓度的标准方法。从反映 ELF 的流体计算细胞外浓度, 并在 AC (包括巨噬细胞) 中测量细胞内浓度。

[0215] 该研究被设计用于确定健康对象中化合物 1 的肺内 PK; 目前没有关于人体肺部隔室中化合物 1 浓度的信息。

[0216] 已显示化合物 1 具有针对社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的最常见典型和非典型原因的体外活性, 并且正在开发用于治疗 CABP。它在体外对大多数革兰氏阳性病原体非常有活性。它还表现出针对非典型病原体 (例如, 军团菌属 (*Legionella*) (种)、衣原体属 (*Chlamydomphila*) 种) 和一些厌氧和革兰氏阴性病原体的活性。该药物对表达四环素耐药性机制的菌株以及对目前可用的抗生素, 包括甲氧西林、万古霉素、红霉素和环丙沙星具有耐药性的菌株具有活性。化合物 1 的体外活性不受血清或肺表面活性剂的影响, 这是与涉及下呼吸道的感染的潜在效用一致的重要特征。此外, 已经显示它在由肺炎链球菌和流感嗜血杆菌引起的下呼吸道感染的小鼠模型中是有效的。在小鼠中, 肺组织中的化合物 1 浓度增加到血浆浓度的 3.7 至 4.4 倍。针对细胞内细菌和组织培养实验的体外结果表明化合物 1 浓缩在哺乳动物细胞内。

[0217] 替吉环素具有与化合物 1 类似的 PK 特征, 并且凭借其在人 ELF 中实现的记录的浓度水平, 包含替吉环素旨在提供研究中的测定灵敏度。

[0218] 化合物 1 已经被开发用于 iv 和口服施用, 并且已经在 16 个 I 期研究 (包括暴露于化合物 1 的 536 个对象) 中充分表征。此外, 化合物 1 在 219 名具有复杂皮肤和皮肤结构感染 (cSSSI) 的对象的 2 期研究中和发起者-终止的招募了 143 名具有 cSSSI 的对象的 3 期研究中进行了评估。化合物 1 具有良好的耐受性, 并且证实了与已确认的比较物 (利奈唑胺) 类似的效力。

[0219] 该研究的目的是确定化合物 1 在肺隔室 (ELF 和肺 AC, 包括 AM 中) 中的浓度, 并定义与血浆药代动力学 (PK) 曲线相比的肺分布的时程。将化合物 1 在 4 天内静脉内施用于健康对象 (5 个剂量) 至稳态全身浓度。在最后一个剂量的药物后, 对象被分组以在设定时间进行 BAL。抽取伴随的血液样品以比较组织与血清抗生素浓度。

[0220] 在该研究中获得的数据, 即针对常见典型和非典型病原体的体外活性以及 24 小时的持续 ELF 和 AC (主要是 AM) 浓度表明化合物 1 有可能成为用于治疗由易感病原体引起的下呼吸道感染细菌感染的有用的抗菌剂。

[0221] 替吉环素具有与化合物 1 类似的 PK 特征, 并且凭借其在 ELF 中达到浓度的能力, 在研究中包含替吉环素提供了测定灵敏度。

[0222] 因此, 该研究的主要目的是在健康成人对象中确定化合物 1 在 ELF 和 AC (主要是 AM)

中的浓度并凭借化合物1的并行血浆PK取样定义肺分布的时程。

[0223] 次要目的是评估健康成人对象中的肺和血浆隔室中的化合物1的PK。

[0224] 探索性目的是确定健康成人对象中的与肺和血浆隔室中的替吉环素PK相比较的肺和血浆隔室中的化合物1的PK。

[0225] 本研究被设计为单中心、多剂量、开放标签研究，以确定化合物1和替吉环素施用达到给药的稳态水平后健康成人对象中的肺隔室 (ELF和AC) 中的化合物1和替吉环素的浓度。计划招募约62名对象以确保约42名对象接受化合物1并进行支气管肺泡灌洗 (BAL) 并且约20名对象接受替吉环素并且进行BAL。招募额外的对象以代替中断或筛选失败的对象。

[0226] 大约42名对象静脉内接受5个剂量的化合物1100mg (在t=0、12、24、48和72小时时30分钟输注)；将化合物1对象同等地分配至7个BAL采样时间点中的1个 (每个BAL时间点组约6个对象) 以用于收集ELF和AC样品。

[0227] 完成研究后，42名招募的对象接受化合物1 (69% 男性，中值年龄36岁，中值BMI 27kg/m²)。6个对象在7个时间点中的每个都进行BAL。一名对象有BAL取样误差并没有包括在BAL分析中。

[0228] 对于每个对象仅在1个观察时间测量ELF和AC中的化合物1浓度，并且汇集来自所有对象的数据用于平均肺内浓度的PK分析。BAL液体中化合物1的浓度通过依照血浆和BAL中检测到的尿素水平的稀释因子进行标准化。

[0229] 对每个对象进行一次标准支气管镜检查。在1个BAL时间点组内，在第4天最后一个剂量施用后0.5、1、2、4、8、12和24小时，在相同时间点评估所有对象。在用于血浆尿素测量的支气管镜检查的时间抽取血液样品。另外，在第4天，对于所有对象，在给药后的0、0.5 (输注结束)、1、1.5、2、3、4、6、8、12和24小时收集血液样品用于血浆PK评估。

[0230] 根据以下时间表在化合物1-治疗的对象中抽取血液样品并进行BAL：

[0231]

	第 1 天		第 2 天	第 3 天	第 4 天
化合物 1	剂量 1	剂量 2	剂量 3	剂量 4	剂量 5
100 mg iv	t = 0 h	t = 12 h	t = 24 h	t = 48 h	t = 72 h
用于血浆 PK 的血液样品 (所有对象)	施用前 (基线)	N/A	N/A	N/A	施用前、0.5 (输注结束)、1、1.5、2、3、4、6、8、12 和 24 h 刚好在 BAL 之前 (± 3 min)，从输注部位的对侧手臂取样
BAL 样品 (对于每个时间点约 6 个对象)	N/A	N/A	N/A	N/A	将对象分配至 0.5 (输注结束)、1、2、4、8、12 或 24 h
用于血浆尿素测量的血液样品 (与 BAL 相同时间点；每个对象一个样品)	N/A	N/A	N/A	N/A	0.5 (输注结束)、1、2、4、8、12 或 24 h，刚好在 BAL 之前 (± 3 min) 取样

[0232] BAL=支气管肺泡灌洗;h=小时;N/A=不适用;PK=药代动力学;t=时间。

[0233] 对于接受化合物1的患者,第五化合物1剂量后的平均(\pm SD)血浆药代动力学参数包括最大浓度为 $2.26 \pm 0.76 \mu\text{g/mL}$,分布容积为 $165 \pm 58\text{L}$,清除率为 $8.03 \pm 1.43\text{L/h}$,消除半衰期为 14.7 ± 4.2 小时。支气管镜检查 and BAL时的平均(\pm SD)化合物1浓度($\mu\text{g/mL}$)为:

[0234]

采样时间	血浆	ELF	AM
0.5h	1.80 ± 0.13	1.73 ± 1.01	14.26 ± 9.30
1h	0.89 ± 0.19	2.25 ± 0.72	12.80 ± 8.48
2h	0.93 ± 0.33	1.51 ± 0.94	10.77 ± 7.59
4h	0.59 ± 0.15	0.95 ± 0.33	17.99 ± 7.17
8h	0.56 ± 0.12	0.58 ± 0.19	12.27 ± 4.70
12h	0.42 ± 0.07	0.61 ± 0.29	12.29 ± 4.61
24h	0.27 ± 0.05	0.41 ± 0.13	10.36 ± 4.04

[0235] 基于平均和中值ELF和血浆浓度的 AUC_{0-24} 值的渗透比率为1.47和1.42,而AC(肺泡细胞,主要是AM)与血浆浓度的比率为25.8和24.8。

[0236] 大约20名对象静脉内接受1个剂量的100mg替吉环素($t=0$ 时输注30分钟),然后是静脉内接受6个剂量的50mg替吉环素($t=12, 24, 36, 48, 60$ 和 72 小时输注30分钟)。将替吉环素对象同等地分配至4个BAL采样时间点中的1个(每个BAL时间点组约5个对象)以收集ELF和AC样品。对于每个对象仅在1个观察时间测量ELF和AC中的替吉环素浓度,并且汇集来自所有对象的数据用于平均肺内浓度的PK分析。BAL液体中替吉环素的浓度通过依照血浆和BAL中检测到的尿素水平的稀释因子进行标准化。

[0237] 根据以下时间表在替吉环素-治疗的对象中抽取血液样品并进行BAL:

[0238]

	第 1 天		第 2 天		第 3 天		第 4 天
替吉环素	剂量 1	剂量 2	剂量 3	剂量 4	剂量 5	剂量 6	剂量 7
iv	100 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
	t = 0 h	t = 12 h	t = 24 h	t = 36 h	t = 48 h	t = 60 h	t = 72 h
用于血浆 PK 的 血液样品 (所有对象)	施用前 (基线)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	施用前、0.5 (输注结束)、 1、1.5、2、 3、4、6、8 和 12 h 刚好在 BAL 之 前(± 3 min), 从输注部位的 对侧手臂取样
BAL 样品 (对于每个时间 点约 5 个对象)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	将对象分配至 2、4、6 或 12 h
用于血浆尿素 测量的血液样 品(与 BAL 相同 时间点; 每个 对象一个样品)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2、4、6 或 12 h, 刚好在 BAL 之前 (± 3 min)取样

[0239] BAL=支气管肺泡灌洗;h=小时;N/A=不适用;PK=药代动力学;t=时间。

[0240] 安全性评估包括体格检查、心电图 (ECG)、生命体征、标准临床实验室评估 (血液化学、血液学)、妊娠试验和不良事件 (AE) 与严重不良事件 (SAE) 监测。

[0241] 治疗期间发生的不良事件 (TEAE) 据报道有 29%。最常见的 TEAE 是头痛 (12%)。化合物 1 治疗的对象中的没有重度或严重的 TEAE, 也没有由于 TEAE 引起的中断。生命体征、实验室或 ECG 参数没有临床上显著的变化。

[0242] 设计治疗的持续时间以确保两个治疗组在 BAL 时处于稳定状态。

[0243] 在支气管镜检查期间, 将 4 份各 50 mL 无菌盐水溶液的等分试样滴注到肺的右叶中, 立即吸出, 并置于冰上。制备第一次支气管肺泡灌洗等分试样滴注的 (BALX) 级分, 并与随后的滴注分开进行分析。来自第二次到第四次滴注的抽吸物, 一旦汇集, 即代表 BAL 级分。取出 BAL 的等分试样并用于测定细胞计数和差异细胞组成, 包括肺巨噬细胞。将剩余的上清液离心, 立即冷冻上清液和细胞沉淀, 等待分析。将 BAL 上清液的等分试样分别冷冻用于尿素测定。通过相应的巨噬细胞级分将在细胞沉淀中检测到的供试品的量标准化。除了未评估或测定细胞沉淀外, 以类似方式分析级分 BALX。在第二次滴注 (± 3 分钟) 时获得用于确定尿素浓度的血液样品。在 BALX 和 BAL 液体中检测的供试品的浓度分别通过关于在 BALX 和 BAL 级分中检测到的尿素水平的稀释因子进行标准化。

[0244] 对象参加研究约 34 天。筛选后, 将合格的对象随机分配至化合物 1 或替吉环素治疗并分配至 BAL 灌洗样品时间点。对象在第 -1 天进行基线评估, 然后接受供试品治疗 4 天, 然后在其指定的时间点接受 BAL。在最终供试品剂量后的那天进行研究完成访问。在对象的最后

一个剂量的供试品后7至14天进行了最终随访评估,其可通过电话联系或其它互动技术完成,除非需要进行检查以评估在研究完成访问时注意到的AE或异常情况。

[0245] 安全性评估包括体格检查、心电图 (ECG)、生命体征、标准临床实验室评估 (血液化学、血液学)、妊娠试验以及AE和SAE监测。

[0246] 给药方案:

[0247] 用于治疗CABP的化合物1的当前预期治疗剂量是每12小时 (q12h) 100mg iv 2个剂量,然后是每24小时 (q24h) 可视需要改换成q24h口服300mg。

[0248] 替吉环素(TYGACIL[®])的用于治疗CABP的批准的治疗剂量为100mg iv 1个剂量,然后是50mg iv q12h。

[0249] 患者入选/排除标准

[0250] 招募的患者为根据既往病史、体格检查、生命体征、ECG和实验室测试确定 (研究者的意见是无临床上显著的异常情况) 健康状况良好的18至55岁的男性或女性对象。在对象已经休息至少3分钟后,以坐姿评估生命体征 (口腔体温、收缩压和舒张压 (BP) 和脉搏率)。坐姿生命体征应在以下范围内:口腔体温,35.0℃至37.5℃ (95.0°F至99.5°F);收缩BP,90至140mm Hg;舒张BP,50至90mm Hg;脉搏率,40至90bpm;在筛选访问时,以站立位置3分钟后再次评估血压和脉搏。与体位性低血压的临床表现相关的收缩BP下降不超过20mm Hg或舒张BP下降不超过10mm Hg且心率增加不>20bpm。如有必要,研究者可考虑再重复分析一次超出范围的生命体征。

[0251] 对象重至少50kg且体重指数 (BMI) 在 ≥ 18.0 至 $\leq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 的范围内。女性在筛查和基线访问时血清妊娠试验为阴性,并同意从筛查到最终随访评估时遵从使用可接受的节育形式。男性同意与女性伴侣使用可接受的节育方法,并且从筛查到最终随访评估时没有捐献精子。

[0252] 如果存在一种或多种以下情况,则患者被排除在研究之外:

[0253] • 在筛查前5个半衰期或30天 (以较长者为准) 内使用其它研究药物。

[0254] • 对任何四环素 (例如米诺环素、强力霉素或替吉环素) 有超敏反应或过敏反应 (例如,过敏反应、荨麻疹、其它显著反应) 史。

[0255] • 有临床上显著的ECG异常情况史,或在筛查或基线访问时具有任何以下ECG异常情况:PR>220毫秒,QRS波群>120毫秒,长QT综合征,QTc Fridericia校正公式 (QTcF) >450毫秒 (男性),和QTcF>470毫秒 (女性)

[0256] • 妊娠或哺乳期 (母乳喂养) 的女性。

[0257] • 无论是否有局部复发或转移的证据,在过去5年内,治疗或未治疗的任何器官系统 (除皮肤局部基底细胞癌外) 的恶性肿瘤史。

[0258] • 在筛查前3个月内使用烟草制品。

[0259] • 在筛查或基线时尿液可替宁试验阳性。

[0260] • 在基线访问前4周内使用任何处方药或草药补充剂,和/或在基线访问前2周内使用非处方 (OTC) 药物,包括饮食和健美/健身补充剂 (包括维生素)。

[0261] • 在基线访问前8周内,或如果当地法规要求的情况下更长时间内捐献或失去400mL或更多的血液或血浆。

[0262] • 在筛查/基线访问时,男性的血红蛋白水平<12.5g/dL,女性的血红蛋白水平<

11.5g/dL。

[0263] • 基线访问前2周内出现严重疾病。

[0264] • 筛查前3年内自主神经功能障碍(例如,昏厥、心悸等的反复发作)史。

[0265] • 筛查前3年内急性或慢性支气管痉挛性疾病(包括治疗或未治疗的哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))史。

[0266] • 研究者认为可能显著改变药物的吸收、分布、代谢或排泄或者在参与该研究时可能危及对象的任何外科或医学病症。

[0267] • 炎性肠病、溃疡、GI或直肠出血或胰腺炎的病史或活动性炎性肠病、溃疡、GI或直肠出血或胰腺炎。

[0268] • 由异常的LFT,例如天冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、CK、碱性磷酸酶(ALP)或血清胆红素指示的肝脏疾病或肝脏损伤。研究者应由以下标准引导:血清胆红素不得超过正常上限(ULN)的1.2倍;上面列出的任何其它单个参数不得超过ULN的1.5倍;任何超过1个参数的升高都将排除该对象参与该研究。可以尽快再一次重复试验以排除实验室误差。重新检查结果必须不满足上述标准,才能使对象符合条件。

[0269] • 通过临床上显著的异常肌酐或血尿素氮(BUN)和/或尿素值或异常尿组分(例如白蛋白尿)指示的肾功能受损的历史或存在肾功能受损。

[0270] • 筛查时尿路梗阻或排尿困难的证据。

[0271] • 已知是人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性。

[0272] • 已知慢性乙型肝炎或慢性丙型肝炎感染。

[0273] • 在筛查或基线访问时酒精试验阳性或药物筛查阳性。

[0274] • 先前曾用化合物1治疗或之前被招募于该研究中。

[0275] • 研究者认为可能干扰AE的确定或研究程序的完成的任何伴随的情况。

[0276] 程序

[0277] 该研究有3个方案-确定的期(phases):筛查、治疗和随访。该研究具有以下方案-确定的评估:

[0278] • 筛查访问

[0279] • 基线访问

[0280] • 第1、2和3天的访问(供试品给药)、第4天的访问(供试品给药和BAL)

[0281] • 第5天的研究完成访问

[0282] • 最终随访评估:研究第11-18天(最后一个剂量的供试品后7-14天)

[0283] 过早中断研究治疗的对象在出院前已进行研究完成程序并进行最终随访评估。

[0284] 筛查用于确定每个对象的对象资格和基线特征。收集了以下信息:入选/排除标准的审查;相关的医疗/手术史和当前的医疗条件(可能影响肺功能的倾向因素(如先前的肺部感染、轻度至中度COPD、哮喘、吸烟史、慢性咳嗽等);人口统计数据;体格检查;尿液酒精试验、药物筛查、可替宁试验;生命体征;12-导联ECG;实验室试验(血液学、化学、凝血、妊娠试验(仅限女性));和自ICF伴随用药签署以来(过去4周)的AE。

[0285] 治疗期的持续时间为5天。满足入选标准且不满足排除标准的对象接受了他们的第一剂量的供试品。进行了以下评估:生命体征;AE;伴随治疗;和供试品施用和责任性。

[0286] 在静脉内治疗阶段(供试品)期间,根据下表1-3中的时间表,历经约30分钟(至少

30分钟且不超过45分钟)连续施用化合物1的输注。根据表1-4中的时间表,历经约30分钟(至少30分钟且不超过45分钟)连续施用替吉环素的输注。所有输注开始和停止时间和顺应性(递送 $\geq 90\%$ 的剂量)记录在源文件和eCRF上。

[0287] 表1-1.IV化合物1的治疗方案

[0288]

时间 ^a	剂量 ^b
t = 0h	化合物 1 100 mg 在 100 mL NS 中
t = 12h	化合物 1 100 mg 在 100 mL NS 中
t = 24h	化合物 1 100 mg 在 100 mL NS 中
t = 48h	化合物 1 100 mg 在 100 mL NS 中
t = 72h	化合物 1 100 mg 在 100 mL NS 中

[0289] t=时间;NS=注射用生理盐水(0.9%氯化钠)

[0290] ^a第一次输注开始的开始时间指定为时间0(t=0h)。在列出的目标输注时间的 ± 1 小时内施用后续输注。

[0291] ^b历经30分钟(至少30min且不超过45min)连续施用化合物1的所有100mL输注。

[0292] 表1-1.IV替吉环素的治疗方案

[0293]

时间 ^a	剂量 ^b
t = 0h	替吉环素 100 mg 在 100 mL NS 中
t = 12h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中
t = 24h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中
t = 36h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中
t = 48h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中
t = 60h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中
t = 72h	替吉环素 50 mg 在 100 mL NS 中

[0294] t=时间;NS=注射用生理盐水(0.9%氯化钠)。

[0295] ^a第一次输注开始的开始时间指定为时间0(t=0h)。在列出的目标输注时间的 ± 1 小时内施用后续输注。

[0296] ^b历经30分钟(至少30min且不超过45min)连续施用替吉环素的所有100mL输注。

[0297] 在随访期期间,在治疗结束后的2次访问:第5天的研究完成访问和研究第11至18天的最终随访评估(对象的最后一个剂量的供试品后7至14天)时对对象进行评估。最终随访评估是通过电话联系进行的,除非需要进行检查以评估研究完成时注意到的AE或异常情况。

[0298] 对于IV注射,化合物1以包装在具有橡胶塞和铝质外封口的透明玻璃小瓶中的100mg (加4%溢出) 用于重构的无菌冻干粉末供应。赋形剂包括甲苯磺酸根抗衡离子、蔗糖、盐酸和氢氧化钠(用以调节pH)。通过添加5mL无菌注射用水将每个小瓶重构成澄清溶液。将小瓶轻轻涡旋以确保在使用前完全溶解。避免过度摇动以防止起泡。立即使用重构的小瓶来制备输注溶液。通过从小瓶中取出5mL重构的溶液并缓慢注入100mL注射用生理盐水(NS) (0.9%氯化钠) 输液袋中来制备输注溶液。制备的输注溶液在8小时内使用或在2℃至8℃ (35.6°F至46.4°F) 下储存至多24h。在室温下历经30分钟(至少30分钟且不超过45分钟) 连续施用100mL输注溶液。

[0299] 将重构的化合物1以100mg iv q12h注射前2个剂量,然后是100mg iv q24h(第一个剂量后24小时开始) 2-3个剂量。总治疗由5个剂量组成,并持续5天。

[0300] 比较供试品替吉环素作为100mg iv第一剂量注射,然后是50mg iv q12h注射6个剂量。总治疗由7个剂量组成,持续5天。

[0301] 安全性

[0302] 任何接受至少1个剂量的供试品的对象都包括在安全性评估中。通过以下量度评估安全性:体格检查;AE和SAE;生命体征;实验室评估(血液样品的血液学、化学和凝血(仅凝血酶原时间));ECG;和妊娠评估。

[0303] 数据分析

[0304] 本研究的所有数据分析均符合人类用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) (ICH-E9) 和发起者的指导文件和标准。使用统计分析软件(SAS) 进行统计分析。

[0305] a) 分析群体

[0306] 已经如下为PK和安全性的各种分析定义了对象群体:

[0307] • PK群体由接受供试品且具有至少1个可评估的PK参数的所有对象组成。

[0308] • 安全性群体由接受至少1个剂量的供试品的所有对象组成。

[0309] b) 对象入口统计数据和基线特征

[0310] 针对下述提供治疗组的描述性统计:对象处置(完成的供试品、因中断的原因而中断供试品、完成研究、因中断的原因而中断研究);方案偏差;医疗史和持续的医学病症。

[0311] 使用双侧Fisher精确检验(对于分类变量)或双侧Wilcoxon秩和检验(对于顺序和连续变量)分析基线人口统计学和医学变量。

[0312] c) 安全性结果量度

[0313] 安全性变量包括在研究过程中获得的AE的发生率、生命体征的变化、ECG参数以及实验室试验结果。根据实际接受的治疗分析对象。

[0314] d) PK

[0315] 具有可评估的血浆PK参数数据的所有完成的对象包括在PK数据分析中。测定以下化合物1和替吉环素血浆PK参数:

[0316] • 化合物1的给药后0至24小时的曲线下面积(AUC) (AUC_{0-24}) 和替吉环素的给药后0至12小时的AUC (AUC_{0-12}),

[0317] • 最大血浆浓度(C_{max}),

[0318] • 达到最大血浆浓度的时间 (T_{\max}) 和

[0319] • 与半对数浓度-时间曲线的终末斜率相关的终末消除半衰期 ($T_{1/2}$)。

[0320] 所有生物流体浓度均以ng/mL表示。所有低于定量限 (BLQ) 的浓度或缺失数据如所指的那样标记在浓度数据列表中。浓度BLQ仅在浓度数据的总结统计中被视为零。它们不被考虑用于计算PK参数 (除了施用前样品以外)。使用WinNonlin Pro使用非隔室方法测定PK参数。

[0321] 该研究的主要目的是评估化合物1在肺ELF和AC (主要是AM) 中的浓度。肺ELF和AC中化合物1和替吉环素的浓度分别计算为上皮肺液中的 (浓度/时间) 曲线下的面积 (AUC_{ELF}) /血浆中的 (浓度/时间) 曲线下的面积 ($AUC_{血浆}$) 和肺泡细胞中的 (浓度/时间) 曲线下的面积 (AUC_{AC}) / $AUC_{血浆}$ 。这些是从上述血浆PK参数计算 (AUC_{0-24} 和 AUC_{0-12}) 中获得的。替吉环素浓度信息用作测定灵敏度目的的内部验证。

[0322] 为了确定化合物1和替吉环素的 AUC_{ELF} 参数,通过从相应的BAL浓度得到使用它们的浓度数据。肺ELF中化合物1或替吉环素的浓度 (C_{ELF}) 计算如下: $C_{ELF} = C_{BAL} * (V_{BAL} / V_{ELF})$,其中 C_{BAL} 是BAL液体中的浓度, V_{BAL} 是抽吸的BAL液体的体积,且 V_{ELF} 是肺ELF的体积。

[0323] 通过 (尿素 $_{BAL}$ /尿素 $_{血浆}$) 估计BAL液体中肺ELF的体积,其中尿素 $_{BAL}$ 和尿素 $_{血浆}$ 分别代表BAL液体和血浆中尿素的浓度。

[0324] 来自ELF、AC和AM的化合物1和替吉环素浓度数据提供于列表中。从汇集的肺浓度数据确定 AUC_{ELF} 和 AUC_{AC} ,并按照治疗组进行总结。对于化合物1群组,在24小时给药间隔中,对于7个时间点中的每个,存在至少6个ELF和AC浓度。对于替吉环素群组,在12小时给药间隔中,对于4个时间点中的每个,存在5个ELF和AC浓度。

[0325] 按照治疗组总结作为 $AUC_{ELF} / AUC_{血浆}$ 和 $AUC_{AC} / AUC_{血浆}$ 的比率的化合物1和替吉环素在肺ELF和AC中的计算的浓度。BALX单独地并以相同的方式进行评估。评估了“BALX”对化合物1和替吉环素的PK理解的影响。

[0326] 用于化合物1或替吉环素浓度的PK样品

[0327] PK样品收集的允许窗口如下:

[0328]

相对于供试品剂量的 PK 血液收集-预定 窗口	
时间	
施用前	在供试品施用前 10 min 内
0.5 至 1 h	±2 min
1.5 h 至 6 h	±5 min
8 h 至 24 h	±15 min
在支气管镜检查预定时间收集的样品	第二次 BAL 滴注±3 min
支气管镜检查- BAL 和 AC 收集 窗口	
预定时间	±15 min
用于血浆尿素试验的血液样品 窗口	
在支气管镜检查预定时间收集的样品	第二次 BAL 滴注±3 min

[0329] 对于PK血液收集和处理,通过在研究流程图中指定的时间点直接静脉穿刺或插入前臂静脉中的留置套管(在输液部位对侧的手臂上)抽取所有血液样品。在支气管镜检查预定时间收集的PK血液样品在第二次BAL滴注(±3分钟)时从输注部位的对侧手臂获得。

[0330] 将血液样品收集到含有肝素钠的标记的4mL管中。收集样品后,立即将管轻轻倒转5至8次以彻底混合抗凝血剂,然后直立放置在冰包围的低温块或试管架中直至离心。在收集30分钟内,将样品在约4℃下以1500×g(重力)离心10分钟。将得到的血浆分成2个相等的等分试样,置于单独的冷冻管中,并在收集的1小时内-70℃或更冷的温度下立即冷冻。将管在-70℃或更冷的温度下保持冷冻,等待运送到生物分析实验室。

[0331] 对于BAL和AC样品收集和处理,在研究流程图中指定的时间点,在最后一次施用供试品后,在每个对象中进行一次标准支气管镜检查。在支气管镜检查期间连续监测对象。在支气管镜检查程序预定时间之前(在30分钟内)、支气管镜检查程序预定时间30分钟后和60分钟后记录血压、心率和呼吸频率。将局部利多卡因(用于口咽的4%溶液和用于鼻咽的2%溶液)应用于上气道以为支气管镜检查准备对象。如果需要,在下气道中使用1%利多卡因溶液。将纤维支气管镜插入右肺中叶。将无菌0.9%盐水溶液四个50mL等份试样滴注到右叶中并立即抽吸,并置于冰上。收集前50mL滴注的(BALX级分)(2个4mL等分试样),立即置于冰上、记录体积、储存、制备并与随后的滴注分别分析。立即收集第二次至第四次滴注的抽吸物,置于冰上,并记录体积。汇合的抽吸物(第二次至第四次),一旦汇集,即代表BAL级分。

[0332] 取出BAL的等分试样并用于确定细胞计数和差异细胞组成。在细胞计数和区分期间测定肺巨噬细胞的比例。保留BALX和BAL上清液的等分试样用于尿素测定。将剩余的上清液立即在冷冻离心机中以400×g离心5分钟。将上清液分级分离成5mL等分试样,并将细胞沉淀物立即在-70℃或更冷的温度下冷冻,待分析。以类似的方式分析级分BALX,不同之处在于未评估或测定细胞沉淀。

[0333] 对于BAL液体和血浆中的尿素测定,在第二次BAL滴注时(± 3 分钟)获得用于确定尿素浓度的血液样品。通过直接静脉穿刺或插入前臂静脉中的留置套管(在输注部位对侧的手臂上)收集尿素血液样品。以与用于PK分析的血浆样品相同的方式从尿素血液样品制备血浆。

[0334] 通过生物分析实验室分析血浆样品、BAL上清液样品和BALX上清液样品的尿素浓度。

[0335] 在收集来自单个对象的所有PK样品并在 -70°C 或更冷的温度下冷冻后,将来自每个时间点的初次样品与来自其它对象的相应初次样品一起成批,并小心地包装并在 -70°C 或更冷的温度下冷冻运送到发起者指定的生物分析实验室。用足够的干冰运送样品以在过夜运输期间保持冷冻。对于每个对象和时间点,剩余的存储的等分试样保留在 -70°C 或更冷的场所,直到发起者释放或要求。

[0336] 生物分析实验室使用由发起者批准的特定的、灵敏的和经验证的液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)方法测定化合物1或替吉环素的样品。

[0337] 为测定ELF体积和ELF中化合物1或替吉环素的浓度,在BALX和BAL上清液和血浆中测量的尿素用于使用常规尿素稀释法计算ELF的体积。ELF的体积由以下方程确定:

[0338] $V_{\text{ELF}} = V_{\text{BAL}} * (\text{尿素}_{\text{BAL}} / \text{尿素}_{\text{血浆}})$, 其中 V_{ELF} =BAL样品中ELF的体积, V_{BAL} =抽吸的BAL液体的体积,尿素_{BAL}=BAL上清液中尿素的浓度,且尿素_{血浆}=血浆中尿素的浓度。

[0339] 化合物1或替吉环素在ELF中的浓度(C_{ELF})计算如下:

[0340] $C_{\text{ELF}} = C_{\text{BAL}} * (V_{\text{BAL}} / V_{\text{ELF}})$, 其中 C_{ELF} =ELF中化合物1或替吉环素的浓度, C_{BAL} =BAL上清液中化合物1或替吉环素的测量的浓度, V_{ELF} =BAL样品中ELF的体积,且 V_{BAL} =抽吸的BAL液体的体积。

[0341] 为了确定AC体积以及AC和AM中化合物1或替吉环素的浓度,从BAL液体细胞计数确定BAL细胞沉淀悬浮液中收集的AC的体积。通过将ELF中的细胞计数与已知的AC体积相乘来计算细胞的体积。通过将细胞计数乘以 $2.42\mu\text{L}/10^6$ 个细胞的平均巨噬细胞体积来确定细胞的体积。

[0342] 化合物1或替吉环素在AC中的测量的浓度(C_{AC})通过以下方程确定:

[0343] $C_{\text{AC}} = (C_{\text{沉淀悬浮液}} / V_{\text{AC}})$, 其中 $C_{\text{沉淀悬浮液}}$ 是1mL细胞悬浮液中的化合物1或替吉环素浓度且 V_{AC} 是1mL细胞悬浮液中AC的体积。

[0344] 通过调节AC中巨噬细胞和单核细胞的百分比(通过BAL液体的差异细胞计数确定),从 C_{AC} 得到化合物1或替吉环素在AM中的测量的浓度(C_{AM})。

[0345] 图1显示了AC、血浆和ELF中的平均化合物1浓度对时间曲线的结果。明显地,AC(主要是AM)中的平均化合物1浓度比血浆中的平均化合物1浓度高至少一个数量级(约25倍),而ELF中的平均化合物1浓度比血浆中的浓度高至少约40%。参见下表。

采样时间	ELF:血浆(平均, SD)	AM:血浆(平均, SD)
0.5-小时 ^a	0.95 ± 0.56	8.12 ± 5.95
1-小时 ^a	2.72 ± 1.26	13.85 ± 7.38
2-小时 ^b	1.50 ± 0.61	12.29 ± 6.57
4-小时 ^a	1.79 ± 0.49	34.72 ± 15.14
8-小时 ^a	1.07 ± 0.45	23.12 ± 11.17
12-小时 ^a	1.44 ± 0.57	28.97 ± 8.78
24-小时 ^a	1.65 ± 0.86	40.33 ± 10.29

[0347] ^a6个报告的血浆、ELF和AM浓度(在该采样时间)

[0348] ^b5个样品血浆、ELF和AM浓度(在该采样时间)

[0349] 化合物1证实更高的上皮细胞衬液(ELF)和肺泡细胞(AC)浓度

	血浆	ELF	比率 ELF:血浆	AC	比率 AC:血浆
	(μg*h/mL)	(μg*h/mL)		(μg*h/mL)	
AUC _{平均}	11.73	17.23	1.47	302.5	25.8
AUC _{中值}	11.80	16.74	1.42	292.3	24.8

[0351] AUC_{平均} = 基于每个BAL采样时间的平均浓度的曲线下面积

[0352] AUC_{中值} = 基于每个BAL采样时间的中值浓度的曲线下面积

[0353] 该数据提供了关于肺中化合物1的细胞外和细胞内浓度的时间过程和量级的重要信息。在五个剂量后的整个24小时期间,静脉内施用100mg作为30分钟输注的化合物1产生的浓度在上皮细胞衬液(ELF)和肺泡细胞(AC,包括AM)中比同时的血浆浓度更高。对常见的典型和非典型病原体的体外活性以及24小时的持续ELF和AC/AM浓度表明,化合物1可以用于治疗由易感病原体引起的下呼吸道感染的有效抗菌剂。

[0354] 安全性监测

[0355] AE是在给予供试品或临床研究中的人中发生的体征、症状、疾病或实验室或生理学观察资料形式的任何不利、不期望或非预期的事件。该事件不需要与供试品或临床研究有因果关系。AE包括但不限于以下内容:任何先前存在的病症的临床上的显著恶化;由供试品过量发生的AE,无论是偶然的还是有意的(过量是大于方案中规定的剂量);由供试品的滥用(例如,非临床原因使用)发生的AE;以及与中断使用供试品有关的AE。

[0356] SAE是一种AE,其:导致死亡;危及生命;需要住院治疗或延长现有的住院治疗;导致持续或显著残疾或失能;导致先天性异常或出生缺陷;或者另外地,当基于适当的医学判断,它们可能会危及对象并可能需要医疗或外科手术干预以防止该定义中列出的1项结果时,可能不会导致死亡、威胁生命或需要住院治疗的重要医疗事件可被视为SAE。此类事件

的实例包括需要在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致住院治疗的血液恶液质或抽搐,或药物依赖性药物滥用的发展。

[0357] 如果对信息是否构成SAE有任何疑问,则该信息按SAE处理。

[0358] 一个方案-相关的AE是在临床研究期间发生的与供试品无关,但是由研究者或医学监测者(或被任命者)认为与研究条件有关,即与对象参与该研究的事实有关的AE。例如,一个方案-相关的AE可以是与方案所需的医疗程序相关的不利事件。

[0359] 实施例2食物对健康志愿者中奥玛环素的生物利用度的影响

[0360] 化合物1 (9-[(2,2-二甲基-丙基氨基)-甲基]-米诺环素) 是同类首见的氨甲基环素抗生素,其特征在于改善的体外抗微生物活性 (Honeyman等人, Antimicrob Agents Chemother. 59:7044-7053, 2015)。

[0361] 在急性细菌性皮肤和皮肤结构感染 (ABSSSI) 患者中,化合物1作为口服和静脉内 (IV) 单一疗法的3期研究已经结束。在开发过程中,口服化合物1制剂已经通过一系列片剂和盐制剂从胶囊中的游离碱进化而来,以最优化口服生物利用度,同时改善耐受性。当前的3期片剂制剂是化合物1的甲苯磺酸盐,当在禁食条件下施用,其已显示具有34.5%的绝对生物利用度。该研究的主要目的是在健康成人对象中摄取食物后的不同时间评估单个口服300mg剂量的化合物1 (作为3期片剂制剂施用) 的相对生物利用度。

[0362] 该研究的结果表明,食物摄取对单个300mg化合物1剂量的口服生物利用度有影响。

[0363] 简而言之,该研究是一项1期、随机化、开放标签的4个时期的交叉研究。在时期1第1天给药之前,将对象随机分配到四个治疗顺序之一 (参见表2-1)。在每个时期的第1天,对象在摄取食物后的不同时间接受单个口服剂量的300mg化合物1 (2×150mg片剂)。每个给药时期之间有至少5天的洗脱期。在最后一个剂量的化合物1后6至10天进行最终研究完成访问。

[0364] 表2-1治疗顺序

[0365]

顺序	时期1	时期2	时期3	时期4
ADBC	A	D	B	C
BACD	B	A	C	D
CBDA	C	B	D	A
DCAB	D	C	A	B

[0366] A: 对象禁食过夜 (在给药前除了水之外不摄取食物或饮料持续至少6小时); 在给药后3小时服用标准的高脂肪 (非乳制品) 膳食

[0367] B: 在给药前4小时完成标准高脂肪 (非乳制品) 膳食

[0368] C: 在给药前2小时完成标准高脂肪 (非乳制品) 膳食

[0369] D: 在给药前2小时完成标准高脂肪膳食, 包括乳制品

[0370] 高脂肪 (占膳食的总含热量的大约50%) 和高热量 (大约800至1000卡路里) 膳食遵循食品和药物管理局的指南建议, 并从蛋白质、碳水化合物和脂肪分别提供大约150、250和500至600卡路里 (FDA指南, 2002年)。这些膳食要在20分钟内摄取。治疗B、C和D的剂量施用基于膳食的结束时间。在所有4个治疗时期期间, 对象在给药后至少3小时不接受除水之外

的食物或饮料,并且在给药后不接受乳制品、抗酸剂或多种维生素4小时。

[0371] 共招募了32名对象并在至少一个治疗期内给药。总体平均年龄为32.3岁,范围为21至50岁;47%为男性(表2-2)。一名对象由于在时期3的基线时的阳性酒精筛查而从该研究中中断并且没有接受治疗A和D。一名对象要求停药并且没有接受治疗B和C。每种治疗条件可获得31名对象的PK数据。

[0372] 表2-2基线人口统计数据

[0373]

	对象 (n=32)
年龄,年 ^a	32.2 (8.0)
年龄范围,年	21-50
男性,n (%)	15 (46.9)
种族,n (%)	
白人	24 (75)
黑人/非裔美国人	8 (25)
西班牙裔/拉丁裔	12 (37.5)
高度,厘米 ^a	168.0 (9.5)
重量,kg ^a	71.5 (13.4)
BMI (体重指数), kg/m ^{2a}	25.2 (3.2)

[0374] ^a平均值 (标准偏差)

[0375] 在每个时期中的给药前(施用前)和给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16和24小时收集用于化合物1的药代动力学(PK)评估的血液样品。PK参数包括:给药后时间0至24小时的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)(AUC₀₋₂₄);从时间0到最后可量化浓度的AUC(AUC_{0-t});时间0外推至无穷大的AUC(AUC_{0-inf});观察到的最大(峰)血浆浓度(C_{max});到达C_{max}的时间(T_{max});终末消除半衰期(T_{1/2});终末相速率常数(λ_z)。

[0376] 通过下述评估安全性和耐受性:不良事件(AE);在每个治疗时期中给药后24小时内多个时间点的生命体征测量;和每个治疗时期中给药后24小时的临床实验室试验。

[0377] 对于统计学分析,用描述性统计学总结化合物1的各PK参数。确定AUC和C_{max}的几何平均值。使用Phoenix® WinNonlin® (Pharsight Corp, St. Louis, Missouri), 第6.2.1版, 使用非隔室分析评估PK参数。构建与参考治疗(禁食状态:治疗A)相比较的试验治疗(进食状态:治疗B、C和D)的AUC₀₋₂₄、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}和C_{max}的置信区间(CI)。如果几何平均值的试验与参考的比率(B/A、C/A或D/A)的90%CI包含在AUC₀₋₂₄、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}和C_{max}的80%至125%的标准区间内,则结论是没有食物效应。对于T_{max},执行Wilcoxon符号秩检验。p≤0.05被视为统计上显著。

[0378] 将治疗条件、顺序和时期作为固定效应以及嵌套在顺序内的对象作为随机效应的线性混合效应模型拟合到自然对数转换的PK参数以估计与禁食状态相比的进食状态的效应和90%置信区间(CI)。

[0379] 表2-3单个300mg口服剂量后化合物1的血浆PK参数

[0380]

参数	平均值(变异系数)			
	治疗A N=31	治疗B N=31	治疗C N=31	治疗D N=31
AUC ₀₋₂₄ , mcg*h/mL	7.2 (28.1)	6.1 (26.3)	4.2 (23.4)	2.8 (44.3)
AUC _{0-t} , mcg*h/mL	7.2 (28.1)	6.1 (26.3)	4.2 (23.4)	2.8 (44.4)
AUC _{0-inf} , mcg*h/mL	10.2 (27.0) ^a	8.8 (29.2)	6.0 (25.4)	4.0 (44.1)
C _{max} , mcg/mL	0.6 (25.3)	0.6 (25.0)	0.4 (22.4)	0.3 (42.6)
T _{max} , h ^a	2.5 (1.5, 4.1)	2.9 (1.0, 6.0)	2.9 (1.0, 6.0)	2.9 (1.0, 6.0)
T _{1/2} , h	13.8 (10.3) ^b	13.6 (12.7)	13.6 (12.2)	13.5 (14.7)

[0381] PK分析显示,对于PK分析中包括的31名对象,禁食AUC_{0-inf}、AUC_{0-t}和AUC₀₋₂₄分别为10.2、7.2和7.2mcg*h/mL,并且C_{max}为0.6mcg/mL。在所有治疗期期间,平均T_{1/2}范围为13.5至13.8小时,且中值T_{max}范围为2.5至2.9小时。未发生与治疗相关的不良事件或实验室值或生命体征的临床相关变化。参见表2-3。

[0382] 对于所有三种治疗(治疗B、C和D),与治疗A相比,观察到对奥玛环素的全身暴露的显著降低(图1和表2-4)。

[0383] 表2-4. 食物对化合物1的血浆PK参数的影响(N=31)

[0384]

参数	治疗	几何 LS平均值	治疗比较	几何 LS平均值的 比率(%)	比率(%)的 90% CI
AUC ₀₋₂₄ , mcg*h/L	A	7.4			
	B	6.2	B/A	83.4	74.9, 92.7
	C	4.3	C/A	57.7	51.9, 64.2
	D	2.8	D/A	37.3	33.6, 41.5
AUC _{0-t} , mcg*h/L	A	7.4			
	B	6.2	B/A	83.3	74.9, 92.7
	C	4.3	C/A	57.7	51.9, 64.1
	D	2.8	D/A	37.3	33.5, 41.4
AUC _{0-inf} , mcg*h/L	A [*]	10.6			
	B	9.0	B/A	84.7	75.8, 94.6
	C	6.2	C/A	58.4	52.3, 65.3
	D	4.0	D/A	37.9	34.0, 42.3
C _{max} , mcg/L	A	0.66			
	B	0.56	B/A	84.5	75.9, 94.1
	C	0.39	C/A	60.1	54.0, 66.9
	D	0.27	D/A	40.7	36.5, 45.2

[0385] ^{*}N=30,对于一名对象不能鉴定终末单指数期。

[0386] CI,置信区间;LS:最小二乘方

[0387] 当高脂肪膳食在更接近给药时摄取并且当膳食中包含乳制品时,食物的效应更明显。与禁食剂量相比,对于化合物1暴露(C_{max}和AUC)而言,在给药前4小时,非乳制品膳食降低15%至17%;在给药前2小时,非乳制品膳食降低40%至42%;且在给药前2小时,乳制品膳食降低59%至63%。对于C_{max}和AUC而言,治疗A、B和C的对奥玛环素的全身暴露中的对象间变异性相似(CV 22.4-29.2%)。相比之下,对于治疗D,这些参数的CV为42.6-44.4%。

[0388] 关于安全性和耐受性,两名对象经历了治疗期间出现的AE(一名报告恶心,一名报告嗜睡);这两个事件都为轻度并被认为与研究药物无关。没有对象因AE中断研究,并且没

有对象经历严重的AE (SAE)。对于治疗A (即, 具有最高的奥玛环素暴露的组), 观察到心率从基线略微增加 (中值8至10bpm, 在给药后4至6小时)。在所有其它治疗组中, 在所有测量的时间点, 心率从基线的中值变化 \leq 3bpm。没有观察到血压的显著变化。临床实验室试验中没有临床上显著的变化。

[0389] 结果显示单个口服剂量的化合物1被良好地耐受。与禁食状态相比, 在食物的2至4小时内施用300mg剂量降低了生物利用度。因此, 优选地, 每日一次口服化合物1应在膳食后至少6小时施用。

[0390] 实施例3 3期随机、双盲、多中心研究以比较化合物1IV/Po与莫西沙星IV/Po治疗具有社区获得性细菌性肺炎 (CABP) 的成人对象的安全性和效力

[0391] 本研究评估在治疗具有CABP的成人中, 与iv和po莫西沙星相比, 静脉内 (iv) 和口服 (po) 化合物1的安全性和效力。

[0392] 更具体地, 本研究的主要目的是证明在治疗具有CABP的成人中, 化合物1100mg iv 每12小时 (q12h) 2个剂量, 然后是每24小时 (q24h) 一次100mg iv/300mg po不劣于莫西沙星400mg iv/po q24h。次要目标是: 评估化合物1在安全性群体中治疗具有CABP的成人对象中的安全性; 根据鉴定的致病病原体评估临床反应; 和评估化合物1在具有CABP的成人对象中的药代动力学 (PK)。

[0393] 根据研究设计, 进行了一项随机 (1:1)、活性比较物-对照的、双盲的3期研究以在具有CABP的成人 (肺炎结果研究小组 [PORT] 风险等级II、III或IV) 的治疗中比较化合物1和莫西沙星。PORT风险等级计算改编自Fine等人, N.Engl. J. Med. 336:243-250, 1997 (通过引用并入)。招募了约750名患者。该研究的iv和po阶段都是双盲的。招募的具有特征为PORT风险等级II的疾病的对象限于不超过15%的随机对象。招募的在第一个剂量的供试品之前72小时内接受单剂量的允许的短效抗生素的对象限于不超过25%的随机对象。招募的对象参与该研究约30天。

[0394] 该研究由3个期组成: 筛查、双盲治疗和随访。除血液培养样品收集和肺炎的放射照相确认外, 筛查评估在随机化前24小时内完成。在第一个剂量的供试品之前的24小时内完成血液培养样品收集和肺炎的放射照相确认。筛查后, 满足入选标准并且不满足排除标准的合格的对象被随机分配到治疗组, 以接受化合物1或莫西沙星治疗7至14天。随机化对象在随机化后4小时内接受他们的第一个剂量的供试品。

[0395] 考虑到氟喹诺酮单一疗法作为治疗具有CABP的对象的安全、一线选择的广泛接受性, 本研究的比较药物被选择为莫西沙星 (400mg iv q24h, 可选择转换至400mg po q24h)。莫西沙星针对作为CABP的致病因子的呼吸道病原体, 包括典型的 (例如, 肺炎链球菌) 和非典型的 (例如, 军团菌属、衣原体属和支原体属) 病原体提供广谱的活性, 具有与化合物1相似的活性谱。与化合物1一样, 莫西沙星具有iv和po制剂选择并且每天施用一次。

[0396] 在最后一个剂量的供试品后约5至10天进行疗法后评估访问, 并且在第一个剂量的供试品后约30至37天进行随访电话联系。该研究的细节进一步描述于下文中。

[0397] 如本文所用, “疗法后评估”、“治疗后评估”和“PTE”在本申请通篇中可互换使用而没有含义上的区别。

[0398] 给药方案:

[0399] 化合物1以100mg iv q12h施用2个剂量, 然后是100mg iv q24h (从第一个剂量后

24小时开始),在最少3天(4个剂量)的iv治疗后可选择转换成300mg po q24h。

[0400] 比较药物莫西沙星以400mg iv q24h施用(在第1天第一个剂量后12小时使用单个安慰剂输注以匹配化合物1给药方案),在最少3天(4个剂量)的iv治疗后可选择转换成400mg po q24h。

[0401] 患者入选/排除标准

[0402] 患者为18岁或更大的男性或女性。患者符合所有以下标准:具有至少3种以下症状:咳嗽、脓痰产生、呼吸困难(呼吸短促)和胸膜炎性胸痛;具有至少有两种以下异常生命体征:研究者记录的发热或体温过低(温度 $>38.0^{\circ}\text{C}$ [100.4°F]或 $<36.0^{\circ}\text{C}$ [95.5°F])、收缩压(SBP) $<90\text{mm Hg}$ 的低血压、心率 >90 次/分钟(bpm)和呼吸频率(RR) >20 次呼吸/分钟;具有至少1个与CABP有关的临床体征或实验室发现:低氧血症(动脉血氧分压 $[\text{PaO}_2]$ $<60\text{mm Hg}$ (通过动脉血气[ABG])或氧饱和度 $<90\%$ (通过脉搏血氧测定法))、肺组织实变的体格检查发现(例如,叩诊时的浊音、支气管呼吸音或羊鸣音)以及总白细胞(WBC)计数增加($>12,000$ 个细胞/ mm^3)或白细胞减少($\text{WBC}<4,000$ 个细胞/ mm^3)或未成熟的中性白细胞升高($>15\%$ 的条带形式,无论总外周WBC计数如何);具有X-射线摄影地证实的肺炎(即,与第一剂量的供试品之前24或48小时以内的急性细菌性肺炎一致的在胸部X-射线(CXR)或胸部计算机断层成像(CT)扫描上的新的或进行性肺部浸润);并且具有在筛查时分类为PORT风险等级II、III或IV,并且对于CABP的初始治疗预期需要最少至少3天的iv疗法。

[0403] 女性患者在筛查时尿液妊娠试验为阴性,并同意从筛查到疗法后评估(PTE)时遵从当地要求使用可接受的节育方法。男性同意与女性伴侣使用可接受的节育方法,并且从筛查到PTE时没有捐献精子。

[0404] 具有任何一种以下情况的患者不允许进行试验:在第一个剂量的供试品之前72小时内接受过一个或多个剂量的潜在有效的全身抗细菌治疗(如果被鉴定为引起感染的病原体显示出对所给予的抗细菌剂敏感,或者在未鉴定病原体的情况下,如果抗细菌剂被批准用于治疗肺炎或已知具有对抗CABP的主要原因(例如,肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、粘膜炎莫拉菌、金黄色葡萄球菌、嗜肺军团菌)中的任何一种的活性,则对象被认为已接受过潜在有效的全身抗细菌治疗)。对象尽管先前曾接受抗细菌疗法但仍可视为合格的一个例外条件为:如果他们曾接受单剂量的短效性抗细菌剂(即,其标准给药方案比每日一次的频率更高的抗细菌剂)治疗;已知或疑似具有由可能对任一供试品耐药的病原体(例如,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、耶氏肺孢子虫、专性厌氧菌、分枝杆菌、真菌病原体)引起的CABP;疑似或确认脓胸(肺炎旁胸膜腔积液不是排除标准)或肺脓肿;对象具有已知或疑似医院获得性肺炎(HAP)或医疗保健相关肺炎(HCAP)。HAP被定义为在急性对象的卫生保健设施中住院治疗 ≥ 48 小时出现临床征兆与症状的肺炎。HCAP被定义为在长期护理或亚急性/中间卫生保健设施(例如,疗养院)中获得的肺炎或在最近的住院治疗后因肺炎而住院的对象(在当前住院90天内出院且先前的住院治疗 ≥ 48 小时)中获得的肺炎;在随机化之前已知或临床上疑似出现以下一项或多项:丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST) $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN)、总胆红素 $>1.5 \times \text{ULN}$ 、或终末期肝病证据(例如,腹水、肝性脑病);筛查前3个月内具有经历过不稳定性心脏病(例如,不稳定性心绞痛、心肌梗塞、急性充血性心力衰竭、不稳定性心律不齐,等等)的已知历史;使用Fridericia公式以心率校正过的QT间期(QTcF) >450 毫秒(男性)或 >470 毫秒(女性)、已知具有长QT综合征、使用具有可能造成心

律失常或QT延长效应的药物,和/或出现快速性心律失常;需要任何形式的透析(例如,血液透析、腹膜透析);有严重肾脏病或使用Cockcroft-Gault方程计算的肌酐清除率(CrCl) < 30mL/分钟的历史或证据;由以下任一项测定为严重免疫疾病的证据:目前或预期的嗜中性粒细胞减少症,其定义为<500个嗜中性粒细胞/ mm^3 、已知感染人类免疫缺陷病毒(HIV)及在过去一年内分化群4(CD4)计数未知或记录为<200个细胞/ mm^3 、或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)-定义的疾病;在过去3个月内曾接受癌症化疗、放疗、或强效非皮质类固醇免疫抑制药物(例如,环孢素、硫唑嘌呤、他克莫司、免疫调节单克隆抗体疗法,等等)、或在前30天中每天或超过14天接受等同或超过40mg波尼松的皮质类固醇;需要急性药理学干预来稳定血压(BP)和/或适当的组织灌注、或具有以下全部所定义的败血性休克的证据:由研究者记录的发热或体温过低(温度>38.0°C [100.4°F]或<36.0°C [95.5°F])、心率>90次/分钟、RR>20次呼吸/分钟、WBC>12,000个细胞/ mm^3 或<4,000个细胞/ mm^3 或>10%不成熟(带状)型(不考虑总周边WBC计数)、尽管有20-30cc/kg持续30分钟时间的iv流体攻击但SBP仍<90mm Hg的低血压和灌注异常情况,其可以包括但不限于乳酸中毒(血液乳酸浓度 $\geq 4\text{mmol/L}$)、少尿、或精神状态急性改变;已知或疑似原发性或转移性肿瘤性肺病、吸入性肺炎、活动性结核、囊性纤维化、支气管扩张、支气管阻塞(例如,阻塞后肺炎)、阻止清除肺分泌物的慢性神经病症、或严重慢性阻塞性肺病(COPD);妊娠或哺乳(母乳喂养)的妇女;对任何四环素(例如,米诺环素、多西环素或替吉环素)或对任何氟喹诺酮类抗生素具有超敏反应或过敏反应(例如,过敏反应、荨麻疹、其它显著反应)的历史;具有假脑瘤的历史,或先前(筛查前2周内)或计划同时使用异维甲酸;具有全身性红斑狼疮或狼疮样综合征的历史;具有胰腺炎的当前证据;具有可能倾向癫痫发作或降低癫痫发作阈值的中枢神经系统病症的历史;在筛查前5个半衰期或30天内(以较长者计)曾使用其它临床试用药物;过去曾用化合物1治疗或过去曾被招募于该研究中;任何可能干扰遵从研究要求的能力的计划的医学干预;和预期生命短于或等于3个月,或具有依研究者的意见可能会干扰评估研究中的感染的反应的评估、不良事件(AE)的决定、或预期治疗过程的完成的任何同时发生的病症。

[0405] 此外,在第一个剂量的供试品之前的72小时内,除单剂量的短效抗菌剂外,不允许全身性的先前或伴随的抗菌疗法。在研究者的监督下,可以施用和/或继续所有其它不被方案禁止并被认为是对象的福利所必需的药物。

[0406] 给药方案

[0407] 双盲治疗期持续时间长达14天。满足纳入标准且不满足排除标准的对象被随机分配到治疗组,并在随机化后4小时内接受他们的第一个剂量的供试品。

[0408] 进行了以下评估:生命体征、体格检查(自筛查检查以来的观察资料的恶化被记录为AE)、AE和SAE、伴随治疗、CABP症状严重程度量表、微生物学评估、12-导联ECG(仅在第一次输注第一和第三剂量的供试品开始之前[在30分钟内]和之后30-90分钟时,在第7天访问时,在EOT访问时,以及其它临床上指示的时间进行),用于中心实验室评估的血液:血液学、化学、妊娠(仅限女性)、供试品施用和责任性,po转换或需要继续疗法的评估,以及研究者对临床反应的评估。

[0409] 对象被随机分配(1:1)至以下2个治疗组中的1个:

[0410] a. 研究疗法:化合物1(提供有甲苯磺酸根抗衡离子、蔗糖、盐酸和氢氧化钠(用以调节pH)), 100mg iv q12h(前2个剂量),然后是100mg iv q24h(第一个剂量后24小时开

始),在iv治疗至少3天(4个剂量)后,可选择转换成300mg(两片150mg化合物1片剂和1片与莫西沙星匹配的外包封的安慰剂片剂) po q24h。

[0411] b.参考疗法:莫西沙星,400mg iv q24h(在第1天第一个剂量后12小时使用单次安慰剂输注以匹配化合物1给药方案),在iv治疗至少3天(4个剂量)后,可选择转换成400mg(1片400mg莫西沙星外包封的片剂和2片匹配化合物1片剂的安慰剂片剂)。

[0412] iv治疗期(最少3天,4个剂量)遵循双虚拟设计,使用与活性化合物1与莫西沙星输注相匹配的安慰剂输注,如下表3-1所示。化合物1与匹配的安慰剂的输注连续施用约30分钟。在第一段24小时的iv治疗期间,莫西沙星治疗组的对象接受安慰剂输注,以匹配化合物1组中的t=12小时输注,如表中所示。

[0413] 历经约60分钟内连续施用莫西沙星和匹配的安慰剂的输注。记录所有输注开始和停止时间。

[0414] 表3-1 IV供试品的治疗方案

[0415]

输注方案 ^a	化合物1组 ^{b,c}	莫西沙星组 ^{b,c}
t = 0 h ^d	化合物1 100 mg 在 100 mL NS 中 250 mL NS 安慰剂	100 mL NS 安慰剂 莫西沙星 400 mg 在 250 mL 0.8% 盐水中
t = 12 h	化合物1 100 mg 在 100 mL NS 中	100 mL NS 安慰剂
t = 24 h ^d	化合物1 100 mg 在 100 mL NS 中 250 mL NS 安慰剂	100 mL NS 安慰剂 莫西沙星 400 mg 在 250 mL 0.8% 盐水中
t = 48 h ^d	化合物1 100 mg 在 100 mL NS 中 250 mL NS 安慰剂	100 mL NS 安慰剂 莫西沙星 400 mg 在 250 mL 0.8% 盐水中
t = 72 h ^e , 然后 q24h ^d	化合物1 100 mg 在 100 mL NS 中 250 mL NS 安慰剂	100 mL NS 安慰剂 莫西沙星 400 mg 在 250 mL 0.8% 盐水中

[0416] t=时间;NS=注射用生理盐水(0.9%氯化钠);q12h=每12小时;q24h=每24小时。

[0417] ^a第一次输注的开始时间指定为时间0(t=0h),然后是2个q12h剂量(t=12h,t=24h),然后所有后续剂量为q24h最少3天,4个剂量的iv治疗(至t=48小时)。

[0418] ^b历经30分钟(至少30分钟且不超过45分钟)连续施用化合物1的所有100mL输注或100mL NS安慰剂。

[0419] ^c历经约60分钟连续施用莫西沙星的所有250mL输注或250mL NS安慰剂。

[0420] ^d在这些时间点,首先施用100mL输注,然后是250mL输注。

[0421] 从第五剂量(t=72小时)开始,基于研究者的决定,疗法可以是iv或者转换为po疗法。注意,第一次po剂量应该在最后一个iv剂量后12-24小时的早上施用,因此第一个po剂量可能早在t=60小时就已经发生。

[0422] 以下提供化合物1的上述治疗方案的代表性(但非限制性)说明:

[0423]

	第 1 天		第 2 天	第 3 天	第 4 天及以后
	0 小时	12 小时	24 小时	48 小时	72 小时-
化合物 1	100 mg IV	100 mg IV	100 mg IV	100 mg IV	第 3 天后, 100mg IV 或 300mg 口服 q24h

[0424] 治疗总持续时间(IV+口服(如果存在))通常为7-14天。

[0425] 当对象接受iv疗法时,研究者每天评估对象,并基于对象的总体临床评估选择以下中的一种:

[0426] (1) 继续iv供试品;

[0427] (2) 转换成po供试品(在最少3天[4个剂量]的iv疗法之后)。注意,第一次po剂量是在最后一个iv剂量后12-24小时的早上施用的,因此第一个po剂量可能早在t=60h时发生;

[0428] (3) 中断供试品-该决定促使进行EOT评估。

[0429] 记录每个每日决定。

[0430] 在研究期间的所有时间,基于研究者的临床判断,做出继续iv,转换到po或中断供试品的决定。研究者可能已经使用来自当地微生物实验室的培养和敏感性结果来帮助指导疗法;然而,继续或中断供试品的决定是基于临床反应而不是敏感性结果(因为在当地场所不可进行化合物1敏感性试验)。如果CABP是由体外对莫西沙星不敏感的微生物引起的,则继续或中断研究治疗的决定是基于对象的临床过程和研究者的临床判断。记录了这一决定的理由。

[0431] 由研究者做出转换至po治疗的决定。对于被认为是临床稳定且满足过渡到po方案的标准对象,他们必须已经被注意和记录以下发现:

[0432] a. 温度 $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100°F)

[0433] b. 心率 ≤ 100 次/分钟

[0434] c. RR ≤ 24 次呼吸/分钟

[0435] d. SBP ≥ 95 mm Hg

[0436] e. 通过脉搏血氧测定法测量的氧饱和度 $\geq 90\%$ 或通过ABG测量的PaO₂ ≥ 60 mm Hg。

[0437] f. 与筛查相比,CABP症状(咳嗽、痰产生,胸膜炎性胸痛、呼吸困难)没有恶化

[0438] g. 正常的精神状态(对于在肺炎发作前没有正常精神状态的对象而言“没有意识错乱”或处在疾病前基线)

[0439] h. 维持po摄取的能力。

[0440] 在对象完成至少iv治疗的前3天(4个iv剂量后)之前,不允许转换成po。

[0441] 记录研究者确认对象进行po治疗的资格的标准得到满足并做出转换到po治疗的决定的日期和时间。对于在研究第6天之前已经转换到po供试品并从医院出院的对象,在研究第4天和第5天进行访问,而研究第6天访问是任选的。

[0442] 用于po给药的治疗方案显示在表3-2中。当从iv转换为po供试品时,维持推荐的剂

量之间的间隔。对于化合物1和莫西沙星治疗组二者而言,第一个po剂量是在最后一个iv剂量后12至24小时的早上给予的。po治疗期还采用双盲、双虚拟设计,使用尺寸和形状与活性化合物1片剂相匹配的化合物1安慰剂比较片剂和匹配的外包封的安慰剂和活性莫西沙星片剂。

[0443] 片剂具有赋形剂,包括乳糖一水合物、微晶纤维素、硬脂酰富马酸钠、交聚维酮、胶体二氧化硅、亚硫酸氢钠、聚乙烯醇、二氧化钛、滑石、大豆卵磷脂、黄原胶、FD&C黄#6和FD&C#2。在禁食状态下(除水以外,不摄取食物、抗酸剂或含有多价阳离子(例如铝、镁、钙、铋、铁或锌)的多种维生素或饮料持续至少6小时)将化合物1片剂与水一起服用。给药后,不摄取食物2小时;不摄取乳制品、抗酸剂或含有多价阳离子(例如铝、镁、钙、铋、铁或锌)的多种维生素4小时。

[0444] 表3-2口服供试品的治疗方案

[0445]

a) 给药时间	b) 化合物1组	c) 莫西沙星组	d) 给药条件 ^{a,b}
早上	两片 150mg 片剂和 1 片类似于莫西沙星的外包封的安慰剂片剂	1 片 400mg 外包封的片剂和 2 片类似于化合物 1 片剂的安慰剂片剂	在给药前禁食过夜(除水以外不摄取食物或饮料至少 6 小时); 给药后, 不摄取食物 2 小时, 不摄取乳制品 4 小时

[0446] ^a所有剂量的po供试品都用水服用。

[0447] ^b在服用po供试品时指导所有对象避免服用抗酸剂和含有多价阳离子(例如铝、镁、钙、铋、铁或锌)的多种维生素。

[0448] 当对象接受po疗法时,研究者在研究第7、10和14天评估对象并选择以下行动之一:

[0449] a. 继续po供试品;

[0450] b. 中断供试品-此决定促使进行EOT评估。

[0451] 研究者可能已经使用来自当地微生物实验室的培养和敏感性结果来帮助指导疗法;然而,继续或中断供试品的决定是基于临床反应而不是敏感性结果(因为在当地场所不可进行化合物1敏感性试验)。如果CABP是由体外对莫西沙星不敏感的微生物引起的,则继续或中断研究治疗的决定是基于对象的临床过程和研究者的临床判断。

[0452] 不允许调整剂量和中断供试品。

[0453] 在治疗结束后的2次访问时评估对象:在最后治疗日后5至10天的PTE时,和在第一个治疗剂量后30至37天的最终随访评估时。

[0454] 下表总结了安全性人群中的研究药物暴露。

[0455]

特征	化合物 1 (N = 382)	莫西沙星 (N = 388)	所有对象 (N = 770)
对疗法的暴露持续时间(天)			
n	382	388	770
平均值(SD)	9.6 (2.88)	9.6 (2.94)	9.6 (2.91)
中值	10.0	10.0	10.0
最小值, 最大值	1, 14	1, 17	1, 17
对疗法的暴露持续时间(天), n (%)	382	388	770
0	0	0	0
1-3	17 (4.5)	17 (4.4)	34 (4.4)
4-6	10 (2.6)	17 (4.4)	27 (3.5)
7-10	238 (62.3)	218 (56.2)	456 (59.2)
11-14	117 (30.6)	134 (34.5)	251 (32.6)
>14	0	2 (0.5)	2 (0.3)
IV 疗法的天数			
n	382	388	770

[0456]

平均值(SD)	5.7 (2.51)	5.7 (2.54)	5.7 (2.52)
中值	5.0	5.0	5.0
最小值, 最大值	1, 14	1, 14	1, 14
IV 疗法的天数, n (%)	382	388	770
0	0	0	0
1-2	15 (3.9)	13 (3.4)	28 (3.6)
3-6	222 (58.1)	232 (59.8)	454 (59.0)
7-10	134 (35.1)	130 (33.5)	264 (34.3)
11-14	11 (2.9)	13 (3.4)	24 (3.1)
>14	0	0	0
转换成口服之前的 IV 疗法的天数			
n	295	294	589
平均值(SD)	5.0 (2.02)	5.0 (2.08)	5.0 (2.04)
中值	4.7	4.7	4.7
最小值, 最大值	2, 13	2, 11	2, 13
转换成口服疗法的对象, n (%)	295 (77.2)	294 (75.8)	589 (76.5)
转换成口服的天, n (%)	295	294	589
1-3	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
4-5	130 (44.1)	132 (44.9)	262 (44.5)
6-7	80 (27.1)	81 (27.6)	161 (27.3)

[0457]

≥8	84 (28.5)	80 (27.2)	164 (27.8)
口服疗法的天数			
n	295	294	589
平均值(SD)	5.1 (1.93)	5.2 (2.04)	5.2 (1.98)
中值	5.0	5.0	5.0
最小值, 最大值	1, 11	1, 14	1, 14
口服疗法的天数, n (%)	295	294	589
0	0	0	0
1-4	132 (44.7)	132 (44.9)	264 (44.8)
5-7	152 (51.5)	147 (50.0)	299 (50.8)
8-11	11 (3.7)	14 (4.8)	25 (4.2)
>11	0	1 (0.3)	1 (0.2)

[0458] 注意:包括活性供试品和安慰剂二者。

[0459] IV总结的百分比是基于接受至少一个IV剂量的对象。

[0460] 口服总结的百分比是基于接受至少一个口服剂量的对象。

[0461] 从IV转换到口服的对象的百分比是基于转换的数量(例如,化合物1的295)。

[0462] 注意:研究药物暴露的以天数计的持续时间=最后IV或口服剂量的日期-第一个IV剂量的日期+1。口服转换前IV疗法(IV给药)的天数=最后一个IV剂量的日期-第一个IV剂量的日期+1。

[0463] 从IV转换为口服治疗的标准包括:温度≤37.8℃(100°F);心率≤100次/分钟;呼吸频率≤24次呼吸/分钟;收缩压≥95mmHg;氧饱和度≥90%(通过脉搏血氧测定法)或PaO₂≥60mmHg(通过ABG);与筛查相比,CABP症状没有恶化;正常的精神状态;和维持PO摄取的能力。对于施用化合物1的患者,从IV剂量转换为口服剂量的295名患者中的100%满足上述标准中的每一个。

[0464] 安全性评估

[0465] 任何接受供试品的对象都包括在安全性评估中。

[0466] 招募的对象的安全性评估包括体格检查、生命体征(血压、脉搏率、体温)、AE和SAE、实验室评估(血液学、血清化学、尿液分析)、12-导联心电图(ECG)评估和妊娠评估。

[0467] 筛查后,在研究日和EOT和PTE访问时进行体格检查。将在筛查检查后的任何新的临床显著发现的发生(即,在筛查时未注意到的)均作为AE被收集。

[0468] 当对象接受iv治疗时,在每个剂量之前记录生命体征,包括体温、BP、脉搏/心率和RR。

[0469] 在筛查、第4天、第7天、第10天、EOT和PTE时抽取用于血液学、化学和凝血(仅凝血酶原时间)的血液样品。

[0470] 安全性研究包括在以下时间的标准12-导联ECG:筛查时、在即将开始第一次输注第一剂量的供试品($t=0$ 小时)之前(在30分钟内)、在开始第一次输注第一剂量的供试品之后30-90分钟、在即将开始第一次输注第三剂量的供试品($t=24$ 小时)之前(在30分钟内)、在开始第一次输注第三剂量的供试品之后30-90分钟、在第7天访问时、在EOT访问时、以及在其中对象发展出非胸膜炎性心源性胸痛、心悸、快速性心律失常或其它临床指示的AE的任何情况下。

[0471] 安全性研究还包括妊娠和生育能力评估。在筛查访问时,所有女性都在现场进行了尿妊娠试验。没有招募获得阳性尿妊娠试验结果的人。还在筛查访问时收集用于 β -hCG试验的血清样品并将其送至中心实验室以确认尿妊娠结果。还在EOT和PTE时收集用于中心实验室的 β -hCG试验的血清样品。如果在女性被招募后中心实验室报告了阳性 β -hCG结果,则中断供试品施用。

[0472] 安全性研究还包括在第一剂量的供试品之前24小时内收集的两组血液培养物。通过直接静脉穿刺从相隔15-30分钟的独立身体部位收集每组血液培养物。如果从基线血液培养物中分离出细菌,则在检测到阳性血液培养物的当天收集重复的血液培养物。如果随后的血培养也是阳性的,则根据需要重复血液培养物,直至获得阴性血培养物为止。

[0473] 效力评估

[0474] 为了满足不同的卫生当局要求,使用2个反应端点试验了主要变量:

[0475] • 以程序性的方式确定成功的早期临床反应或ECR(在第一个剂量后72-120小时)并定义为由研究者评估的4种对象症状(咳嗽、痰产生、胸膜炎性胸痛、呼吸困难)中至少2种有改善,而这4种症状中的任何一种均未恶化的存活(FDA主要效力点)。在ITT人群中进行了一次这样的评估。

[0476] • 成功的研究者对在PTE访问时的临床反应的评估,其被定义为完成供试品方案后的存活,感染的体征与症状已消退至不需要进一步抗细菌疗法的程度(EMA主要效力点)。这种评估中的一项是在ITT和CE群体二者(限于PORT风险等级III/IV对象)中进行的。此外,除95%CI水平外,还使用97.5%CI进行10%非劣效性评估。

[0477] 早期临床反应终点在意向治疗(ITT)分析群体中进行了试验。在ITT和临床可评估(CE)群体中试验了研究者对在PTE终点时的临床反应的评估(共同主要终点)。

[0478] 次要效力变量包括:

[0479] • 早期临床反应的反应类别

[0480] • 研究者对在EOT和PTE时的临床反应的评估的临床反应的类别

[0481] • 根据鉴定的致病病原体的临床反应类别

[0482] 以下是执行的关键评估的列表:

[0483] • 由研究者评估CABP的体征和症状

[0484] • 感染的微生物学评估

[0485] • 临床反应的评估

[0486] 下文进一步详细描述各关键评估。

[0487] a) 评估CABP症状严重程度

[0488] 由研究者观察到的CABP症状的评估是在每个预定的评估(除最终随访评估外)时进行的。研究者基于用于研究者评估的社区获得性细菌性肺炎对象症状严重程度指导框架(见下文),在4点量表(不存在、轻度、中度或重度)上特别地评估对象的咳嗽、痰产生、胸膜炎性胸痛和呼吸困难症状的严重程度水平并将症状严重程度评分输入eCRF中。对于在研究第6天之前已经转换到po供试品并从医院出院的对象,在研究第4天和第5天进行访问,而研究第6天访问是任选的。

[0489] 用于研究者评估的CABP对象症状严重程度指导框架

[0490]

咳嗽?	不存在	轻度	中度	重度
	没有咳嗽或消退(至 CABP 之前的基线)	存在咳嗽, 但其不干扰对象的一般日常活动	存在咳嗽, 频繁并且其会干扰一些对象的一般日常活动	咳嗽遍及白天和黑夜存在; 它限制了大多数对象的一般日常活动和睡眠形式
胸膜炎性胸痛?	不存在	轻度	中度	重度
	没有胸痛或与 CABP 相关的胸痛消退	深呼吸时偶尔存在胸痛, 但其不干扰对象的一般日常活动	正常呼吸时存在胸痛, 并且其会干扰对象的一般日常活动	静息和/或浅呼吸时存在胸痛; 它限制了大多数对象的一般日常活动
呼吸短促?	不存在	轻度	中度	重度
	没有呼吸短促或消退(至 CABP 之前的基线)	只有重体力活动时才存在呼吸急促, 但其不干扰对象的一般日常活动	一般活动时呼吸急促, 并且其会干扰对象的一般日常活动	在最少用力或静息时呼吸急促; 它限制了大多数对象的一般日常活动
痰 (PHLEGM/SPUTUM)产生?	不存在	轻度	中度	重度
	没有咳痰或消退(至 CABP 之前的基线)	对象咳出少量的痰	对象咳出中等的痰	对象咳出大量的痰

[0491] b) 微生物学评估

[0492] 微生物评估包括嗜肺军团菌和肺炎链球菌抗原筛查的呼吸培养和革兰氏染色、尿试验,以及嗜肺军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体效价的血清学试验。

[0493] 对于呼吸培养和革兰氏染色,在筛查访问时,试图从所有对象收集反映来自下呼

吸道的流体的适当质量的咳出或诱发的痰或其它呼吸样本(例如,通过支气管肺泡灌洗或支气管镜检查获得的呼吸液;通过胸腔穿刺术获得的胸膜液;或满足适当标准的咳出或诱发的痰)并提交给当地微生物学实验室进行革兰氏染色和培养。记录提交的样本的日期、时间和类型。适当质量的痰样本被定义为由当地实验室报告具有以下2项发现:

[0494] 1. <10个鳞状上皮细胞/低倍视野(1pf)(即100×)

[0495] 2. >25个多形核细胞/1pf(即100×)。

[0496] 在第一个剂量的供试品之前获得用于培养的适当的质量的痰样本和其它筛查呼吸样本。在EOT和/或PTE访问时,仅针对临床失败和需要CABP的替代抗细菌治疗的对象获得呼吸样本培养物和革兰氏染色。

[0497] 关于革兰氏染色的实验室报告包括每个低倍视野(即100×)的多形核白细胞数量的半定量描述和所见细菌的描述。对于呼吸样本的革兰氏染色,包括每个低倍视野(即100×)的鳞状上皮细胞数量的半定量描述。

[0498] 培养物结果包括鉴定所有病原体的属和种的水平。使用标准方法进行莫西沙星(或其它氟喹诺酮类)的敏感性试验。

[0499] 将满足将样本定义为足够质量的2个标准的从咳出或诱发的痰样本鉴定和/或自呼吸样本或血液中分离且为可能的病原体的所有分离株提交给中心实验室以验证属和种和用于进行化合物1、莫西沙星和一组目前批准的抗生素的标准化最小抑制浓度(MIC)试验。

[0500] 关于嗜肺军团菌和肺炎链球菌抗原筛查的尿液试验,在筛查访问时收集尿液以试验嗜肺军团菌和肺炎链球菌抗原的存在。

[0501] 关于嗜肺军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体效价的血清学试验,在筛查访问时和在PTE访问时收集血液样品以在中心实验室对嗜肺军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体进行血清学试验。

[0502] c) 临床结果的评估

[0503] 如下所述,在早期临床反应评估(以程序性的方式)、EOT和PTE时评估临床结果。

[0504] 1. 在早期临床反应评估研究时评估感染

[0505] 使用研究者对进入eCRF的CABP相关对象的症状的评估,以程序性的方式在早期临床反应评估(在第一剂量的供试品施用后72至120小时)时进行对疗法的反应的正式确定。在早期临床反应评估时,研究者不负责将对象分类为临床成功、失败或不确定。基于用于研究者评估的社区获得性细菌性肺炎对象症状严重程度指导框架,在4点量表(不存在、轻度、中度或重度)上评估咳嗽、痰产生、胸膜炎性胸痛和呼吸困难的对象CABP症状的严重程度。除最终随访评估外,在每次预定评估时均完成CABP对象症状严重程度评估。对于在研究第6天之前已经转换到po供试品并从医院出院的对象,在研究第4天和第5天进行访问,而研究第6天访问是任选的。

[0506] 临床成功:在早期临床反应评估时,被定义为与2种CABP症状(咳嗽、痰产生、胸膜炎性胸痛和呼吸困难)中的筛查相比,具有至少1个水平的改善(即,重度至中度、中度至轻度、轻度至不存在),且在其它包括的CABP症状中没有至少个1个水平的恶化的存活。为了使对象被认为是临床上的成功,对象不能满足临床失败或不确定的早期临床反应的任何标准。

[0507] 临床失败:定义为满足任何以下标准:

[0508] • 与2种CABP症状中的筛查相比,没有至少1个水平的改善(即,重度至中度、中度至轻度、轻度至不存在)。

[0509] • 与筛查相比,4种CABP症状中的任何一种都更差(至少1个水平)。

[0510] • 在早期临床反应评估之前,对象需要与(a)可归因于CABP的新症状的进展或发展或(b)CABP的感染性并发症的发展(例如,脓胸、肺脓肿)有关的替代(抢救)的CABP的抗细菌治疗。

[0511] • 对象因为一种与研究中的感染不同的感染而正在接受可能对于研究中的感染有效的抗细菌疗法。

[0512] • 在早期临床反应评估之前,由于AE而中断了研究疗法,并接受了CABP的替代抗细菌治疗。

[0513] • 在早期临床反应评估之前死亡。

[0514] 不确定:由于以下原因,不能充分推断对供试品的临床反应:

[0515] • 因为他们撤回同意书、失访、其它原因(指定的)而未出现进行评估的对象。

[0516] • 其它指定原因。

[0517] 2. 在EOT研究时感染的临床评估

[0518] EOT评估在任何供试品的最后一个剂量的日历日当天或之后2天内进行。如果对象在完成计划的抗生素疗法之前过早地退出或终止参与该研究,则进行EOT访问。

[0519] 研究者确定对象是否满足以下临床结果之一的标准:

[0520] 临床成功:对象存活并且感染得到充分消退,因此不需要进一步的抗细菌疗法。这些对象可能具有与需要辅助(即非抗生素)治疗(例如,祛痰药)的感染相关的一些残留发现(即咳嗽)。为了使对象在EOT时被认为是临床成功,对象不能在EOT时满足临床失败或不确定的任何标准。

[0521] 临床失败:在EOT之前,对象需要与(a)CABP的新症状的进展或发展或(b)CABP的感染性并发症的发展(例如,脓胸、肺脓肿)或(c)对象发展需要中断研究疗法的AE有关的替代的CABP的抗细菌治疗。临床失败的其它原因是:

[0522] • 对象因为一种与研究中的感染不同的感染而正在接受可能对于研究中的感染有效的抗细菌疗法。

[0523] • 在EOT访问之前死亡。

[0524] 不确定:由于以下原因,不能充分推断对供试品的临床反应:

[0525] • 因为他们撤回同意书、失访、其它原因(指定的)而未出现进行EOT评估的对象。

[0526] • 其它指定原因。

[0527] 3. 在PTE研究时感染的临床评估

[0528] 在对象的疗法最后一日后5至10天进行PTE评估。研究者确定对象是否满足以下临床结果之一的标准:

[0529] 临床成功:完成供试品方案后存活,除了供试品之外没有接受任何全身性抗细菌疗法,在筛查时存在的感染的体征和症状消退,没有可归因于CABP的新的症状或并发症,并且不需要进一步的抗细菌疗法。

[0530] 临床失败:在PTE之前,对象需要与(a)CABP的新症状的进展或发展或(b)CABP的感

染性并发症的发展(例如,脓胸、肺脓肿)有关的替代的CABP的抗细菌治疗。

[0531] • 对象因为一种与研究中的感染不同的感染而正在接受可能对于研究中的感染有效的抗生素。

[0532] • 在PTE之前死亡。

[0533] 不确定:由于以下原因,不能充分推断对供试品的临床反应:

[0534] • 因为他们撤回同意书、失访、其它原因(指定的)而未出现进行PTE评估的对象。

[0535] • 其它指定原因。

[0536] d) 化合物1浓度的药代动力学血浆样品

[0537] 使用群体PK模型分析PK数据。对于群体PK模型,使用稀疏采样方法收集PK样品。个别对象的样品数量和收集时间表各不相同。在研究第1至7天之间,每个对象收集至多4个样品。通过新鲜静脉穿刺或通过仅用于该目的的套管收集血液(PK样品不是通过与用于施用供试品相同的iv途径抽取的)。记录所有剂量的供试品和PK样品收集的日期和时间。对于供试品的静脉内施用的剂量,记录每次输注的开始和停止时间。将样品管以1500×g离心10分钟,将分离的血浆以2个相等的等分试样转移到预先标记的管中;并且将管在收集60分钟内在-70℃冷冻。将样品冷冻的时间记录到最接近的分钟。收集来自单个对象的所有PK样品并在-70℃冷冻并在-70℃冷冻下运输到中心实验室。使用特异性、灵敏且经验证的液相色谱/串联质谱(LC/MS/MS)方法在分析实验室针对化合物1测定样品。

[0538] e) 安全性监测-不良事件

[0539] AE被定义为在给予供试品或临床研究中的人中发生的体征、症状、疾病或实验室或生理学观察资料形式的任何不利、不期望或非预期的事件。该事件不需要与供试品或临床研究有因果关系。AE包括但不限于以下内容:

[0540] • 任何先前存在的病症的临床显著的恶化。

[0541] • 由供试品过量发生的AE,无论是偶然的还是有意的。过量是大于方案中规定的剂量。

[0542] • 由供试品的滥用(例如,非临床原因使用)发生的AE。

[0543] • 与中断使用供试品有关的AE。

[0544] SAE是一种AE,其:

[0545] • 导致死亡。

[0546] • 危及生命(见下文)。

[0547] • 需要住院治疗或延长现有的住院治疗(见下文)。

[0548] • 导致持续或显著残疾或失能(见下文)。

[0549] • 导致癌症。

[0550] • 导致先天性异常或出生缺陷。

[0551] • 另外地,当基于适当的医学判断,它们可能会危及对象并可能需要医疗或外科手术干预以防止该定义中列出的1项结果时,可能不会导致死亡、威胁生命或需要住院治疗的重要医疗事件可被视为SAE。此类事件的实例包括需要在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛、不导致住院治疗的血液恶液质或抽搐,或药物依赖性 or 药物滥用的发展。

[0552] 一个方案-相关的AE被定义为在临床研究期间发生的与供试品无关,但是由研究

者或医学监测者(或被任命者)认为与研究条件有关,即与对象参与该研究的事实有关的AE。例如,一个方案-相关的AE可以是与方案所需的医疗程序相关的不利事件。

[0553] 某些信息虽然不被视为SAE,但必须按照针对SAE指示的那样进行记录、报告和随访。这包括:暴露于供试品的妊娠、暴露于供试品的哺乳(有或没有AE)、超出该方案中规定的剂量使用供试品(有或没有AE),以及无意或偶然暴露于供试品(有或没有AE)。

[0554] 数据分析

[0555] 本研究的所有数据分析均符合人类用药品注册技术要求国际协调会议(ICH-E9)和发起者的指导文件和标准。使用统计分析软件(SAS)进行统计分析。

[0556] a) 分析群体

[0557] 已经如下针对效力和安全性的各种分析定义了许多对象群体:

[0558] • ITT群体由所有随机化的对象组成。

[0559] • 微生物意向治疗(microITT)群体由ITT群体中的对象组成,所述对象从呼吸样本的培养物(例如,通过支气管肺泡灌洗或支气管镜检查获得的呼吸液;通过胸腔穿刺术获得的胸膜液;或满足适当标准的咳出或诱发的痰)、血液培养物或从不依赖培养物的方法(如肺炎链球菌或嗜肺军团菌的阳性尿抗原试验,或嗜肺军团菌、肺炎支原体或肺炎衣原体的阳性血清学)的筛查中鉴定出至少1种致病病原体。

[0560] • 扩展的microITT群体使用与microITT群体相同的标准定义,除了将适当的革兰氏染色定义为 $>10\text{PMNs/LPF}$ 和 $<10\text{SECs/LPF}$ 以确定来自痰培养物的分离株是否是病原体。这里,PMN=多形核;SEC=鳞状上皮细胞;LPF=低倍视野。

[0561] • CE群体由所有接受供试品、具有确立的CABP、结果评估和满足SAP中详述的所有其它可评估性标准的ITT对象组成。

[0562] • CE-EOT/PTE群体由接受任何量的活性供试品、在EOT/PTE访问时完成了研究者对临床反应的评估、没有不确定的临床反应并满足与所需评估相关的特定标准的所有随机化的安全性对象组成。在这里,CE=临床可评估的;EOT=治疗结束;PTE=疗法后评估。

[0563] • 微生物学可评估(ME)群体包括CE群体中在筛查时具有至少1种致病病原体的对象。

[0564] • ME-EOT/PTE由microITT和CE-EOT/PTE群体二者中的所有对象组成。

[0565] • 安全性群体由所有接受供试品的随机化的对象组成。

[0566] 如上定义的被招募于该研究中的各种研究群体列于下文。

[0567]

群体	化合物 1 n (%)	莫西沙星 n (%)	所有对象 n (%)
ITT	386	388	774
安全性	382 (99.0)	388 (100.0)	770 (99.5)
microITT	204 (52.8)	182 (46.9)	386 (49.9)
扩展的 microITT	218 (56.5)	198 (51.0)	416 (53.7)
CE-EOT	357 (92.5)	357 (92.0)	714 (92.2)
CE-PTE	340 (88.1)	345 (88.9)	685 (88.5)
ME-EOT	193 (50.0)	172 (44.3)	365 (47.2)
ME-PTE	188 (48.7)	169 (43.6)	357 (46.1)

[0568] b) 对象人口统计数据 and 基线特征

[0569] 针对以下提供治疗组的描述性统计:对象处置(完成供试品、因中断原因而中断供试品、完成研究以及因中断原因而中断研究);方案偏差;CABP背景信息(对象人口统计数据:年龄(年)、性别、种族、身高(cm)、体重(kg)、体重指数(BMI) (kg/m^2));PORT风险等级;和医疗史和持续的医疗条件。

[0570] 使用双侧Fisher精确检验(对于分类变量)或双侧Wilcoxon秩和检验(对于顺序和连续变量)分析基线人口统计学和医学变量。

[0571] 这些分析的所选择的结果收集述于下表中。

[0572] 对象处置-ITT群体

[0573]

参数/类别	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	所有对象 (N=774) n (%)	p-值
随机化	386 (100.0)	388 (100.0)	774 (100.0)	
完成研究治疗 ^[1]	352 (91.2)	346 (89.2)	698 (90.2)	
从研究治疗过早地中断	34 (8.8)	42 (10.8)	76 (9.8)	0.3981

[0574]

参数/类别	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	所有对象 (N=774) n (%)	p-值
从研究治疗过早中断的原因				
不良事件	17 (4.4)	28 (7.2)	45 (5.8)	
失访	0	1 (0.3)	1 (0.1)	
对象撤回	4 (1.0)	3 (0.8)	7 (0.9)	
医师决定	3 (0.8)	9 (2.3)	12 (1.6)	
死亡	4 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.6)	
其它	6 (1.6)	0	6 (0.8)	
完成研究 ^[2]	356 (92.2)	362 (93.3)	718 (92.8)	
从研究过早地中断	30 (7.8)	26 (6.7)	56 (7.2)	0.5819
从研究过早中断的原因				
不良事件	7 (1.8)	9 (2.3)	16 (2.1)	
失访	0	3 (0.8)	3 (0.4)	
对象撤回	7 (1.8)	8 (2.1)	15 (1.9)	
医师决定	0	1 (0.3)	1 (0.1)	
死亡	6 (1.6)	3 (0.8)	9 (1.2)	
其它	10 (2.6)	2 (0.5)	12 (1.6)	

[0575] [1]完成研究治疗的对象的总结。

[0576] [2]完成研究的对象(即,接受至少一个剂量的供试品和完成EOT、PTE和随访)的总结。

[0577] 百分比基于ITT群体。治疗组之间差异的P-值来自Fisher精确检验。由于不良事件而过早中断研究治疗的对象数量可能与不良事件表中的计数不匹配,因为中断的一些原因被编码为死亡而非不良事件。随机化但未治疗的对象(总n=4)计入其它类别。死亡总数为12人(8人为奥玛环素且4人为莫西沙星)。EOT=治疗结束;PTE=治疗后评估。

[0578] 对象处置-CE-PTE群体

[0579]

参数/类别	化合物 1 (N=340) n (%)	莫西沙星 (N=345) n (%)	所有对象 (N=685) n (%)	p-值
随机化	340 (100.0)	345 (100.0)	685 (100.0)	
完成研究治疗 ^[1]	322 (94.7)	317 (91.9)	639 (93.3)	
从研究治疗过早地中断	18 (5.3)	28 (8.1)	46 (6.7)	0.1694
从研究治疗过早中断的原因				
不良事件	12 (3.5)	19 (5.5)	31 (4.5)	
失访	0	0	0	
对象撤回	0	0	0	
医师决定	3 (0.9)	8 (2.3)	11 (1.6)	
死亡	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (0.6)	
其它	0	0	0	
完成研究 ^[2]	330 (97.1)	339 (98.3)	669 (97.7)	
从研究过早地中断	10 (2.9)	6 (1.7)	16 (2.3)	0.3234
从研究过早中断的原因				
不良事件	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)	
失访	0	0	0	
对象撤回	1 (0.3)	0	1 (0.1)	
医师决定	0	1 (0.3)	1 (0.1)	
死亡	5 (1.5)	3 (0.9)	8 (1.2)	
其它	0	0	0	

[0580] [1]完成研究治疗的对象的总结。

[0581] [2]完成研究的对象(即,接受至少一个剂量的供试品和完成EOT、PTE和随访)的总结。

[0582] 上表中的百分比基于CE-PTE群体。治疗组之间差异的p-值来自Fisher精确检验。由于不良事件而过早中断研究治疗的对象数量可能与不良事件表中的计数不匹配,因为中断的一些原因被编码为死亡而非不良事件。

[0583] 人口统计学和基线特征-安全性群体

[0584]

特征	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)	p-值
性别, n (%)				
n	382	388	770	
女性	177 (46.3)	169 (43.6)	346 (44.9)	
男性	205 (53.7)	219 (56.4)	424 (55.1)	0.4689
种族, n (%)				
n	382	388	770	
白种人	353 (92.4)	355 (91.5)	708 (91.9)	
黑种人或非裔美国人	11 (2.9)	7 (1.8)	18 (2.3)	
亚洲人	17 (4.5)	18 (4.6)	35 (4.5)	
美洲印第安人或 阿拉斯加原住民	0	2 (0.5)	2 (0.3)	
夏威夷原住民或 其它太平洋岛民	0	0	0	
其它	1 (0.3)	6 (1.5)	7 (0.9)	0.1762
种族划分, n (%)				
n	382	388	770	
西班牙裔或拉丁裔	8 (2.1)	14 (3.6)	22 (2.9)	
非西班牙裔或拉丁裔	370 (96.9)	370 (95.4)	740 (96.1)	
未告知/未知	4 (1.0)	4 (1.0)	8 (1.0)	0.4465
年龄(岁)				
n	382	388	770	
平均值(SD)	60.9 (15.18)	62.1 (15.21)	61.5 (15.20)	
中值	61.0	63.0	62.0	
最小值, 最大值	19, 97	19, 94	19, 97	0.1394
年龄类别(岁), n (%)				

[0585]

特征	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)	p-值
n	382	388	770	
18-45	61 (16.0)	61 (15.7)	122 (15.8)	
>45-65	171 (44.8)	155 (39.9)	326 (42.3)	
>65	150 (39.3)	172 (44.3)	322 (41.8)	0.3303
>75	74 (19.4)	83 (21.4)	157 (20.4)	
身高(cm)				
n	382	388	770	
平均值(SD)	168.6 (9.90)	168.5 (9.84)	168.6 (9.87)	
中值	169.0	168.0	169.0	
最小值, 最大值	137, 196	135, 198	135, 198	0.8528
体重(kg)				
n	382	388	770	
平均值(SD)	77.67 (18.018)	78.00 (17.861)	77.83 (17.928)	
中值	76.00	77.50	77.00	
最小值, 最大值	36.0, 147.0	28.0, 145.2	28.0, 147.0	0.9687
BMI (kg/m ²)				
n	382	388	770	
平均值(SD)	27.26 (5.763)	27.42 (5.791)	27.34 (5.774)	
中值	26.28	26.50	26.36	
最小值, 最大值	16.0, 50.6	12.6, 54.7	12.6, 54.7	0.6103
肾功能(当地实验室), n (%)				
n	382	388	770	
正常肾功能 [CrCl>80 mL/min]	186 (48.7)	207 (53.4)	393 (51.0)	
轻度肾病损 [CrCl >50-80 mL/min]	127 (33.2)	119 (30.7)	246 (31.9)	
中度肾病损 [CrCl 30-50 mL/min]	69 (18.1)	62 (16.0)	131 (17.0)	

[0586]

特征	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)	p-值
重度肾病损 [CrCl <30 mL/min]	0	0	0	0.4245
PORT 评分(实际)				
n	382	388	770	
平均值(SD)	83.1 (16.25)	84.0 (15.99)	83.5 (16.12)	
中值	80.0	82.0	81.0	
最小值, 最大值	48, 130	36, 136	36, 136	0.1571
PORT 风险等级(实际)				
n	382	388	770	
I (0≤Port 评分≤50)	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)	
II (51≤Port 评分≤70)	54 (14.1)	54 (13.9)	108 (14.0)	
III (71≤Port 评分≤90)	226 (59.2)	216 (55.7)	442 (57.4)	
IV (91≤Port 评分≤130)	100 (26.2)	115 (29.6)	215 (27.9)	
V (Port 评分≥131)	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0.7341

[0587] 在上表中,年龄是从出生日期到知情同意日期计算的。治疗组之间差异的p-值来自Fisher精确检验(对于分类变量)或Wilcoxon秩和检验(对于连续变量)。对于每个分类参数,百分比的分母是评估该参数的对象的数量。PORT评分(实际)和PORT风险等级(实际)基于从CRF(导出/校正)的PORT评分。

[0588] 人口统计学和基线特征-CE-PTE群体

[0589]

特征	奥玛环素 (N=340)	莫西沙星 (N=345)	所有对象 (N=685)	p-值
性别, n (%)				
n	340	345	685	
女性	154 (45.3)	152 (44.1)	306 (44.7)	
男性	186 (54.7)	193 (55.9)	379 (55.3)	0.7590
种族, n (%)				
n	340	345	685	

[0590]

特征	奥玛环素 (N=340)	莫西沙星 (N=345)	所有对象 (N=685)	p-值
白种人	312 (91.8)	316 (91.6)	628 (91.7)	
黑种人或非裔美国人	11 (3.2)	6 (1.7)	17 (2.5)	
亚洲人	16 (4.7)	17 (4.9)	33 (4.8)	
美洲印第安人或 阿拉斯加原住民	0	2 (0.6)	2 (0.3)	
夏威夷原住民或 其它太平洋岛民	0	0	0	
其它	1 (0.3)	4 (1.2)	5 (0.7)	0.3022
种族划分, n (%)				
n	340	345	685	
西班牙裔或拉丁裔	8 (2.4)	8 (2.3)	16 (2.3)	
非西班牙裔或拉丁裔	328 (96.5)	335 (97.1)	663 (96.8)	
未告知/未知	4 (1.2)	2 (0.6)	6 (0.9)	0.9061
年龄(岁)				
n	340	345	685	
平均值(SD)	61.3 (15.34)	62.2 (15.12)	61.8 (15.23)	
中值	61.0	63.0	63.0	
最小值, 最大值	19, 97	19, 94	19, 97	0.3188
年龄类别(岁), n (%)				
n	340	345	685	
18-45	55 (16.2)	52 (15.1)	107 (15.6)	
>45-65	145 (42.6)	141 (40.9)	286 (41.8)	
>65	140 (41.2)	152 (44.1)	292 (42.6)	0.7574
>75	70 (20.6)	75 (21.7)	145 (21.2)	
身高(cm)				
n	340	345	685	
平均值(SD)	168.8 (9.84)	168.5 (9.82)	168.7 (9.82)	

[0591]

特征	奥玛环素 (N=340)	莫西沙星 (N=345)	所有对象 (N=685)	p-值
中值	169.0	168.0	169.0	
最小值, 最大值	137, 196	135, 198	135, 198	0.7520
体重(kg)				
n	340	345	685	
平均值(SD)	77.70 (17.203)	78.20 (18.029)	77.95 (17.613)	
中值	75.80	78.00	77.00	
最小值, 最大值	38.7, 136.0	28.0, 145.2	28.0, 145.2	0.8760
BMI (kg/m ²)				
n	340	345	685	
平均值(SD)	27.25 (5.623)	27.48 (5.821)	27.37 (5.721)	
中值	26.23	26.57	26.37	
最小值, 最大值	16.5, 50.6	12.6, 54.7	12.6, 54.7	0.5139
肾功能(当地实验室), n (%)				
n	340	345	685	
正常肾功能 [CrCl>80 mL/min]	164 (48.2)	180 (52.2)	344 (50.2)	
轻度肾病损 [CrCl >50-80 mL/min]	119 (35.0)	112 (32.5)	231 (33.7)	
中度肾病损 [CrCl 30-50 mL/min]	57 (16.8)	53 (15.4)	110 (16.1)	
重度肾病损 [CrCl <30 mL/min]	0	0	0	0.5897
PORT 评分(实际)				
n	340	345	685	
平均值(SD)	83.5 (15.98)	83.6 (15.19)	83.6 (15.57)	
中值	80.0	82.0	81.0	
最小值, 最大值	51, 130	53, 123	51, 130	0.5004

[0592]

特征	奥玛环素 (N=340)	莫西沙星 (N=345)	所有对象 (N=685)	p-值
PORT 风险等级(实际)				
n	340	345	685	
I ($0 \leq \text{Port 评分} \leq 50$)	0	0	0	
II ($51 \leq \text{Port 评分} \leq 70$)	45 (13.2)	49 (14.2)	94 (13.7)	
III ($71 \leq \text{Port 评分} \leq 90$)	204 (60.0)	202 (58.6)	406 (59.3)	
IV ($91 \leq \text{Port 评分} \leq 130$)	91 (26.8)	94 (27.2)	185 (27.0)	
V ($\text{Port 评分} \geq 131$)	0	0	0	0.9048

[0593] 在上表中,年龄是从出生日期到知情同意日期计算的。治疗组之间差异的p-值来自Fisher精确检验(对于分类变量)或Wilcoxon秩和检验(对于连续变量)。对于每个分类参数,百分比的分母是评估该参数的对象的数量。PORT评分(实际)和PORT风险等级(实际)基于从CRF(导出/校正)的PORT评分。

[0594] c) 效力分析

[0595] 对于所有效力分析,在对象随机化分配的组中分析对象数据。

[0596] 下表总结了在ITT群体中第一次输注供试品后72-120小时确定的早期临床反应的主要分析结果。

[0597]

效力结果	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (95% CI)
临床成功	313 (81.1)	321 (82.7)	-1.6 (-7.1, 3.8)
临床失败或不确定	73 (18.9)	67 (17.3)	
临床失败	49 (12.7)	47 (12.1)	
不确定	24 (6.2)	20 (5.2)	

[0598] CI=置信区间。观察到化合物1和莫西沙星组之间早期临床成功率的差异。95%CI是基于Miettinen和Nurminen方法(在没有分层下)构建的。百分比基于每个治疗组中的对象数量。

[0599] 对于化合物1和莫西沙星二者,ITT群体中的早期临床成功率(在72-120小时)描绘于图2中。参见最左边的一对条。数据显示观察到的-1.6%的临床成功率差异完全在-7.1%与3.8%之间的统计非劣效性的10%临界值内(在95%CI(置信区间)),因此满足主要效力点(对于FDA批准而言)。

[0600] 对于早期临床反应效力变量(临床成功、临床失败或不确定),不确定反应被包括在计算ITT群体中具有临床成功的对象的百分比的分母中,因此,基本上被认为是就主要分

析目的而言的临床失败。

[0601] 下表总结了在PTE访问时基于ITT和CE-PTE群体的研究者评估的总体临床反应。

[0602]

群体	效力结果	化合物 1 n (%)	莫西沙星 n (%)	差异 (95% CI) ^[1]
ITT		(N=386)	(N=388)	
	临床成功	338 (87.6)	330 (85.1)	2.5 (-2.4, 7.4)
	临床失败或不确定	48 (12.4)	58 (14.9)	
	临床失败	32 (8.3)	42 (10.8)	
	不确定	16 (4.1)	16 (4.1)	
CE-PTE		(N=340)	(N=345)	
	临床成功	316 (92.9)	312 (90.4)	2.5 (-1.7, 6.8)
	临床失败	24 (7.1)	33 (9.6)	

[0603] [1]95%CI是基于Miettinen和Nurminen方法(在没有分层下)构建的。

[0604] CI=置信区间;在PTE时观察到化合物1和莫西沙星组之间的总体临床成功率的差异。在PTE时的总体临床反应基于在EOT和PTE访问时的研究者评估。百分比基于每个治疗组中的对象数量。EOT=治疗结束;PTE=治疗后评估。

[0605] 对于化合物1和莫西沙星二者,基于ITT群体和CE-PTE群体的研究者评估的在PTE访问时的总体临床反应率也描绘于图2中。参见中间 (ITT) 和最右边 (CE-PTE) 的一对条。数据显示在ITT群体中观察到的2.5%的总体临床反应率差异在-2.4%和7.4%之间的统计非劣效性的10%临界值内(在95%CI(置信区间));且在CE-PTE群体中观察到的2.5%的总体临床反应率差异在-1.7%和6.8%之间的统计非劣效性的10%临界值内(在95%CI(置信区间))。因此,也满足了次要效力点(对于FDA批准而言)。

[0606] 对于研究者对PTE时的临床反应效力变量(ITT群体中的临床成功、临床失败或不确定以及CE群体中的临床成功和临床失败)的评估,不确定的反应被包括在计算ITT群体中具有临床成功的对象的百分比的分母中,因此,基本上被认为是就EMA的主要分析目的而言的临床失败。

[0607] 为了证明化合物1在治疗具有CABP的成人中的效力不劣于莫西沙星,通过分析临床成功率来评估以下假设。

[0608] 如下在ITT群体中评估早期临床反应终点的零假设和替代假设:

[0609] $H_0: \theta_T - \theta_C \leq -\Delta$

[0610] $H_{a1}: \theta_T - \theta_C > -\Delta$

[0611] 其中化合物1方案的临床成功率为 θ_T 且莫西沙星的临床成功率为 θ_C 。 Δ 是非劣效性(NI)临界值并且为0.10(或10%)。

[0612] 对于PTE端点,可以设置类似的零和替代假设,其中 Δ 为0.10。对于早期临床反应

(FDA) 终点,将用于临床成功率的差异的双侧95%置信区间(CI)方法(使用差异的点估计:化合物1反应比例减去莫西沙星反应比例)用于试验ITT群体中的与莫西沙星组相比的化合物1组的NI。使用Miettinen和Nurminen提出的非分层方法(Statistics in Medicine 4: 213-226,1985)计算95%CI。如果CI的下限大于-0.10(或-10%),则认为化合物1不劣于莫西沙星。这个概念在本文中表示为“在非劣效性的10%临界值内”。

[0613] 对于研究者对在ITT和CE群体二者中的在PTE(EMA)时的临床反应的主要效力分析的评估,将用于临床成功率的差异的双侧97.5%CI方法(使用差异的点估计:化合物1反应比例减去莫西沙星反应比例)用于试验在具有III或更高的PORT风险等级的那些对象中的与莫西沙星组相比的化合物1组的NI。使用Miettinen和Nurminen提出的分层(针对随机化分层因子)方法计算97.5%CI。如果CI的下限大于-0.10(或-10%),则认为化合物1不劣于莫西沙星。

[0614] 早期临床反应和研究者对在PTE时的临床反应的评估是分开试验的,并且不是共同主要终点。无论早期临床反应终点的结果如何,基于PTE效力批准无效药物的概率为1.25%,反之亦然。如果赢得至少1个终点将导致全球批准,则仅需要进行调整,而本案并非如此。此外,EMA(ITT和CE群体)的共同主要效力终点不需要进行 α 调整,因为NI必须在两个群体中显示以得出NI的结论。因此,这里没有对多个终点进行调整。

[0615] 进行了主要效力结果(早期临床反应和研究者对在PTE时的临床反应的评估)的额外的和敏感性分析。如果对于ITT群体中的早期临床反应拒绝劣效性的零假设,并且观察到的化合物1的成功反应比例大于观察到的莫西沙星的比例,则将进行正式的优越性的统计分析。如果治疗差异的双侧CI的下限大于0%,则认为化合物1优于莫西沙星。

[0616] 主要效力结果也依据PORT风险等级、在研究治疗前72小时中接受允许的抗细菌疗法和治疗组的地理区域分层的分层因子进行分别评估。对于每个PORT风险等级层、每个先前的抗细菌疗法层和每个地理区域层,针对ITT群体,计算所观察到的早期临床反应率差异的双侧95%CI。对主要效力结果的额外的亚组分析可能已作为描述性分析进行。

[0617] 以下两个表总结了在PTE访问时的总体临床反应,分别基于ITT群体和CE-PTE群体中PORT风险等级的研究者评估。

[0618]

基于 ITT 群体中 PORT 风险等级的研究者评估的在 PTE 访问时的总体临床反应

PORT 风险等级 效力结果	随机化的 PORT 风险等级			实际的 PORT 风险等级 ^[1]		
	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)
PORT 风险等级 II ^[2]	56	56		57	56	
临床成功	45 (80.4)	47 (83.9)	-3.6 (-18.2, 11.0) ^[4]	47 (82.5)	47 (83.9)	-1.5 (-15.7, 12.8) ^[4]
临床失败或不确定	11 (19.6)	9 (16.1)		10 (17.5)	9 (16.1)	
临床失败	6 (10.7)	7 (12.5)		5 (8.8)	7 (12.5)	
不确定	5 (8.9)	2 (3.6)		5 (8.8)	2 (3.6)	
PORT 风险等级 III/IV	330	332		329	331	
临床成功	293 (88.8)	283 (85.2)	3.5 (-1.6, 8.7) ^[4]	291 (88.4)	282 (85.2)	3.3 (-1.9, 8.5) ^[4]
						(-2.7, 9.3) ^[5]
临床失败或不确定	37 (11.2)	49 (14.8)		38 (11.6)	49 (14.8)	
临床失败	26 (7.9)	35 (10.5)		27 (8.2)	35 (10.6)	

[0619]

PORT 风险等级 效力结果	随机化的 PORT 风险等级				实际的 PORT 风险等级 ^[1]		
	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)		化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)
不确定	11 (3.3)	14 (4.2)			11 (3.3)	14 (4.2)	
PORT 风险等级 III	241	232			227	216	
临床成功	217 (90.0)	201 (86.6)	3.4 (-2.4, 9.4) ^[4]		206 (90.7)	190 (88.0)	2.8 (-3.0, 8.7) ^[4]
临床失败或不确定	24 (10.0)	31 (13.4)			21 (9.3)	26 (12.0)	
临床失败	17 (7.1)	21 (9.1)			16 (7.0)	18 (8.3)	
不确定	7 (2.9)	10 (4.3)			5 (2.2)	8 (3.7)	
PORT 风险等级 IV ^[3]	89	100			102	116	
临床成功	76 (85.4)	82 (82.0)	3.4 (-7.5, 14.0) ^[4]		85 (83.3)	93 (80.2)	3.2 (-7.4, 13.4) ^[4]
临床失败或不确定	13 (14.6)	18 (18.0)			17 (16.7)	23 (19.8)	
临床失败	9 (10.1)	14 (14.0)			11 (10.8)	17 (14.7)	

[0620]

PORT 风险等级 效力结果	随机化的 PORT 风险等级			实际的 PORT 风险等级 ^[1]		
	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)	化合物 1 (N=386) n (%)	莫西沙星 (N=388) n (%)	差异 (CI)
	4 (4.5)	4 (4.0)		6 (5.9)	6 (5.2)	

对于化合物 1 和莫西沙星二者而言，基于对限于实际的 PORT 风险等级 III/IV 对象的 ITT 群体的研究者评估的在 PTE 访问时的总体临床反应率描绘于图 3 中。参见左边的一对条。数据显示在总体临床反应率中观察到的 3.3% 差异在 -2.7% 和 9.3% 之间的统计非劣效性的 10% 临界值内(在 97.5% CI (置信区间))。因此，满足了共同主要效力点之一(对于 EMA 批准而言)。

基于 CE-PTE 群体中 PORT 风险等级的研究者评估的在 PTE 访问时的总体临床反应

PORT 风险等级 效力结果	随机化的 PORT 风险等级			实际的 PORT 风险等级 ^[1]		
	化合物 1 (N=340) n (%)	莫西沙星 (N=345) n (%)	差异 (CI)	化合物 1 (N=340) n (%)	莫西沙星 (N=345) n (%)	差异 (CI)
	44	48		45	49	

PORT 风险等级 II						
临床成功	41 (93.2)	44 (91.7)	1.5 (-11.2, 13.9) ^[4]	43 (95.6)	44 (89.8)	5.8 (-6.1, 18.1) ^[4]
临床失败	3 (6.8)	4 (8.3)		2 (4.4)	5 (10.2)	

PORT 风险等级 III/IV	296	297		295	296	
------------------	-----	-----	--	-----	-----	--

[0621]

PORT 风险等级 效力结果	随机化的 PORT 风险等级				实际的 PORT 风险等级 ^[1]			
	化合物 1 (N=340) n (%)	莫西沙星 (N=345) n (%)	差异 (CI)		化合物 1 (N=340) n (%)	莫西沙星 (N=345) n (%)	差异 (CI)	
临床成功	275 (92.9)	268 (90.2)	2.7 (-1.9, 7.3) ^[4]		273 (92.5)	268 (90.5)	2.0 (-2.6, 6.6) ^[4]	
							(-3.2, 7.4) ^[5]	
临床失败	21 (7.1)	29 (9.8)			22 (7.5)	28 (9.5)		
PORT 风险等级 III	216	212			204	202		
临床成功	202 (93.5)	193 (91.0)	2.5 (-2.7, 7.8) ^[4]		191 (93.6)	186 (92.1)	1.5 (-3.6, 6.9) ^[4]	
临床失败	14 (6.5)	19 (9.0)			13 (6.4)	16 (7.9)		
PORT 风险等级 IV	80	85			91	94		
临床成功	73 (91.3)	75 (88.2)	3.0 (-6.8, 12.8) ^[4]		82 (90.1)	82 (87.2)	2.9 (-6.7, 12.5) ^[4]	
临床失败	7 (8.8)	10 (11.8)			9 (9.9)	12 (12.8)		

[1]实际的 PORT 风险等级基于自 CRF(导出/校正)的 PORT 评分。

[2]还包括 4 个实际的 PORT 风险等级为 I 的对象。

[0622]

[3]还包括 1 个实际的 PORT 风险等级为 V 的对象。

[4]未分层的 95%CI 是基于 Miettinen 和 Nurminen 方法(在没有分层下)构建的。

[5]基于 Miettinen 和 Nurminen 方法(具有分层), 使用 Cochran-Mantel-Haenszel 权重作为分层权重构建的分层的 97.5%CI 针对先前的抗生索使用(是与否)进行调整。

CI=置信区间; PTE=治疗后评估。观察到化合物 1 和莫西沙星组之间在 PTE 时的总体临床成功率的差异。百分比基于在每个 PORT 风险等级内的每个治疗组中的对象数量。

对于化合物 1 和莫西沙星二者而言, 基于对限于具有 PORT III/IV CABP 的患者的 CE-PTE 群体的研究者评估的在 PTE 访问时的总体临床反应率也描绘于图 3 中。参见右边的一对条。数据显示在总体临床反应率中观察到的 2.0%差异在-3.2%和 7.4%之间的统计非劣效性的 10%临界值内(在 97.5% CI (置信区间))。因此, 也满足了另一共同主要效力点(对于 EMA 批准而言)。

[0623] 敏感性分析包括: 基于随机化的层和单独地基于对象实际所属的层, 对主要效力结果进行调整分析, 并进行一项其中所有具有不确定反应的对象被认为是临床成功的分

析。

[0624] d) 次要变量的分析

[0625] 针对每个治疗组计算根据在ITT和CE群体中的在PTE时的研究者评估分类为临床成功、临床失败和不确定的对象(根据定义,具有不确定反应的对象从CE群体中排除)的数量和百分比。使用Miettinen和Nurminen的方法,针对观察到的临床成功率差异构建双侧未调整的95%CI。对于研究者对在ITT和CE群体中的在PTE时的临床反应的评估,95%CI仅用于描述目的,并未做出NI的结论。对于microITT群体,呈现了早期临床反应的每个反应类别中的每个治疗组中的对象的数量和百分比。计算在ME群体中在PTE访问时被研究者分类为临床成功和临床失败的对象的数量和百分比。使用Miettinen和Nurminen的方法,针对观察到的临床成功率差异构建双侧未调整的95%CI。

[0626] 在microITT和ME群体中提供了具有成功的早期临床反应以及研究者对在PTE时的临床反应评估为对病原体的临床成功的对象的数量和百分比。在ITT群体中总结了第一个剂量的供试品后15和30天的全因死亡率(ACM)。对于该分析,失访的对象被认为死亡。对于ACM,计算出观察到的死亡率差异的双侧未调整的95%CI。

[0627] e) 额外的效力变量的分析

[0628] 进行了额外的效力分析,以支持主要和次要结果的效力发现。出于描述性的目的确定CI,但没有做出NI的结论。计算根据在ITT和CE群体中的在EOT时的研究者评估分类为临床成功、临床失败和不确定的对象(根据定义,具有不确定反应的对象从CE群体中排除)的数量和百分比。使用Miettinen和Nurminen的方法,针对观察到的临床成功率差异构建双侧未调整的95%CI。在第一个剂量的供试品后72-120小时具有生命体征和临床体征的稳定化/与CABP相关的实验室发现的对象的数量和百分比由ITT群体中的治疗组呈现。这些包括体温(无发热或体温过低)、SBP(>90mm Hg)、心率(<90bpm)、RR(<20次呼吸/分钟)、PaO₂(≥60mm Hg(通过ABG)或氧饱和度≥90(通过脉搏血氧测定法))、体格检查结果(无肺组织实变的发现)、WBC计数(<12,000个细胞/mm³或≥4,000个细胞/mm³)或未成熟中性粒细胞(<15%)。在整个研究的每个时间点评估CABP的临床体征和症状的总结(对象的数量和百分比)由ITT群体中的治疗组呈现。通过研究访问还提供了筛查时出现体征和症状消退(回到CABP前状态)的对象的数量和百分比。没有CABP临床症状恶化和没有CABP新症状的对象的数量和百分比由ITT群体中的治疗组提供。

[0629] 在EOT和PTE访问时为microITT和ME群体提供了每个对象和每种病原体的微生物学结果。例如,下表总结了在microITT群体中在PTE访问时的总体临床成功,其基于研究者对来自血液样本、呼吸样本、尿抗原试验和/或血清学的基线病原体的评估。

[0630]

	化合物 1 (N=204)		莫西沙星 (N=182)	
基线病原体	N1	临床成功 n (%)	N1	临床成功 n (%)
革兰氏阳性细菌(需氧菌)	61	52 (85.2)	56	49 (87.5)
肺炎链球菌 ^[1]	43	37 (86.0)	34	31 (91.2)
MDRSP	7	7 (100.0)	6	6 (100.0)
PSSP	26	23 (88.5)	22	21 (95.5)
大环内酯耐药性	10	10 (100.0)	5	5 (100.0)
金黄色葡萄球菌	11	8 (72.7)	11	9 (81.8)
MRSA	0	0	1	1 (100.0)
MSSA	11	8 (72.7)	10	8 (80.0)
β-溶血性链球菌	2	2 (100.0)	3	1 (33.3)
无乳链球菌	2	2 (100.0)	3	1 (33.3)
咽峡炎链球菌	0	0	1	0
星座链球菌	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
格氏链球菌	0	0	1	1 (100.0)
缓症链球菌	3	3 (100.0)	5	3 (60.0)
缓症链球菌群组	1	1 (100.0)	2	2 (100.0)
口腔链球菌	1	1 (100.0)	0	0

[0631]

基线病原体	化合物 1 (N=204)		莫西沙星 (N=182)	
	N1	临床成功 n (%)	N1	临床成功 n (%)
副溶血链球菌	0	0	2	1 (50.0)
唾液链球菌	1	1 (100.0)	3	3 (100.0)
血链球菌(<i>Streptococcus sanguinis</i>)	0	0	2	1 (50.0)
血液链球菌 ii(<i>Streptococcus sanguis ii</i>)	2	2 (100.0)	0	0
革兰氏阴性细菌(需氧菌)	79	67 (84.8)	68	55 (80.9)
鲍氏不动杆菌	0	0	1	1 (100.0)
鲍氏不动杆菌复合体	0	0	1	0
琼氏不动杆菌	1	1 (100.0)	0	0
鲁氏不动杆菌	1	1 (100.0)	0	0
布氏柠檬酸杆菌	0	0	1	1 (100.0)
弗氏柠檬酸杆菌	0	0	1	1 (100.0)
阴沟肠杆菌	2	2 (100.0)	4	3 (75.0)
大肠杆菌	6	4 (66.7)	7	4 (57.1)
溶血性嗜血杆菌	1	1 (100.0)	0	0
流感嗜血杆菌	32	26 (81.3)	16	16 (100.0)
副溶血性嗜血杆菌	2	2 (100.0)	2	1 (50.0)
副流感嗜血杆菌	18	15 (83.3)	17	13 (76.5)
奥克西托克雷白杆菌	1	0	4	4 (100.0)
肺炎克雷伯菌	13	10 (76.9)	13	11 (84.6)
粘膜炎莫拉菌	4	4 (100.0)	1	1 (100.0)
摩氏摩根菌	1	1 (100.0)	0	0
脑膜炎奈瑟球菌	1	1 (100.0)	1	1 (100.0)
奇异变形杆菌	2	1 (50.0)	2	2 (100.0)
铜绿假单胞菌	3	2 (66.7)	5	5 (100.0)
恶臭假单胞菌	0	0	1	1 (100.0)
粘质沙雷菌	1	1 (100.0)	0	0

[0632]

	化合物 1 (N=204)		莫西沙星 (N=182)	
基线病原体	N1	临床成功 n (%)	N1	临床成功 n (%)
嗜麦芽窄食单胞菌	0	0	2	1 (50.0)
非典型病原体	118	109 (92.4)	106	97 (91.5)
肺炎支原体	70	66 (94.3)	57	50 (87.7)
肺炎衣原体	28	25 (89.3)	28	25 (89.3)
嗜肺军团菌 ^[2]	37	35 (94.6)	37	36 (97.3)
革兰氏阴性生物体(厌氧菌)	0	0	1	0
口普雷沃菌	0	0	1	0

[0633] [1]肺炎链球菌的整体列表包括仅从尿抗原鉴定,其将不具有敏感性数据。

[0634] [2]嗜肺军团菌可以从培养物、血清学和/或尿抗原试验中检测到。具有从多个样本中分离出的相同病原体的对象仅针对该病原体计数一次。具有来自血液样本、呼吸样本、尿抗原试验和/或血清学的相同病原体的对象仅针对该病原体计数一次。如果对象在基线时具有多于一种相应的病原体,则在整个列表中仅对对象计数一次。

[0635] PTE=治疗后评估。N=microITT群体中的对象数量。N1=具有特定基线病原体的对象数量。n=特定类别中的对象数量。百分比基于具有特定基线病原体的对象的数量。

[0636] 对于在化合物1治疗组中具有10个或更多个分离株的所选择的病原体,提取数据并显示在图4中。

[0637] 针对每个对象的微生物学有利结果率的差异提供双侧未调整的95%CI。在ITT分析集合中,还呈现了早期临床反应和研究者对在PTE时的临床反应的评估的一致性分析。

[0638] f) 安全性结果量度

[0639] 安全性变量包括在研究过程中获得的AE的发生率、生命体征的变化、ECG参数和实验室试验结果。

[0640] 提供了所有治疗期间发生的不良事件 (TEAE) 的总结表,所述TEAE被定义为具有在第一个剂量的供试品的开始日期和时间或之后的AE。通过系统器官类别 (SOC) 和优选术语 (PT) 呈现每个治疗组的具有每种TEAE的对象的数量和百分比来总结AE。额外的列表提供了经历SAE、严重的TEAE、被判断为与供试品相关的TEAE、导致供试品中断的TEAE、导致供试品的剂量中断的TEAE,以及特别感兴趣的TEAE的对象的基于SOC和PT的总结。

[0641]

下表提供了安全性群体中的不良事件(AE)的概述。

	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)
参数	n (%)	n (%)	n (%)
AE 的总数	434	520	954
TEAE 的总数	376	461	837
具有以下中的至少一种的对象, n (%)			
不良事件(AE)	170 (44.5)	200 (51.5)	370 (48.1)
TEAE	157 (41.1)	188 (48.5)	345 (44.8)
药物相关的 TEAE	39 (10.2)	69 (17.8)	108 (14.0)
重度的 TEAE	25 (6.5)	26 (6.7)	51 (6.6)
严重的 TEAE	23 (6.0)	26 (6.7)	49 (6.4)
药物相关的严重的 TEAE	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
导致死亡的严重的 TEAE*	8 (2.1)	4 (1.0)	12 (1.6)
导致供试品的过早中断的 TEAE	21 (5.5)	27 (7.0)	48 (6.2)
导致研究的过早中断的 TEAE	7 (1.8)	9 (2.3)	16 (2.1)
导致剂量中断的 TEAE	0	0	0
导致供试品的过早中断的严重的 TEAE	10 (2.6)	11 (2.8)	21 (2.7)

[0642]

	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)
参数	n (%)	n (%)	n (%)
死亡的对象, n (%)	8 (2.1)	4 (1.0)	12 (1.6)

*所有死亡均发生在年龄>65 岁的患者中；频率与最近完成的 CABP 研究一致。

百分比基于安全性群体。TEAE 被定义为在第一个剂量的活性供试品后发生的 AE。AE =不良事件；TEAE =治疗期间发生的不良事件。

下表提供了安全性群体中的依照优选术语的所选择的 TEAE 的概述。除了少数例外之外，所选择的 TEAE 在化合物 1 治疗组中具有至少约 2%的发生率。

优选术语(PT)	奥玛环素 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)
	n (%)	n (%)	n (%)
具有至少一种 TEAE 的对象	157 (41.1)	188 (48.5)	345 (44.8)
丙氨酸氨基转移酶升高	14 (3.7)	18 (4.6)	32 (4.2)
高血压	13 (3.4)	11 (2.8)	24 (3.1)
γ-谷氨酰转移酶升高	10 (2.6)	8 (2.1)	18 (2.3)
失眠	10 (2.6)	8 (2.1)	18 (2.3)

[0643]

优选术语(PT)	奥玛环素 (N=382)		莫西沙星 (N=388)		所有对象 (N=770)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呕吐	10 (2.6)		6 (1.5)		16 (2.1)	
便秘	9 (2.4)		6 (1.5)		15 (1.9)	
恶心	9 (2.4)		21 (5.4)		30 (3.9)	
天冬氨酸氨基转移酶升高	8 (2.1)		14 (3.6)		22 (2.9)	
头痛	8 (2.1)		5 (1.3)		13 (1.7)	
...						
腹泻	4 (1.0)		31 (8.0)		35 (4.5)	
消化不良	4 (1.0)		2 (0.5)		6 (0.8)	
艰难梭菌结肠炎	0		1 (0.3)		1 (0.1)	
艰难梭菌感染	0		6 (1.5)		6 (0.8)	
假膜性结肠炎	0		1 (0.3)		1 (0.1)	

优选术语的编码基于 MedDRA 第 17.1 版。百分比基于安全性群体。TEAE 被定义为在第一个剂量的活性供试品后发生的 AE。如果对象具有多于一个编码到相同 MedDRA 类别的 TEAE，则该对象仅计数一次。PT 于化合物 1 栏内依递减的频率排序。

[0644] 因此，显然与用化合物1治疗相关的胃肠 (GI) 不良事件 (AE, 包括呕吐、恶心、腹泻和消化不良) 是轻微的。

[0645] 下表总结了导致中断治疗的所选择的TEAE。

[0646]

系统器官类别(SOC) 优选术语(PT)	化合物 1 (N=382)	莫西沙星 (N=388)	所有对象 (N=770)
	n (%)	n (%)	n (%)
具有至少一种导致研究药物中断的 TEAE 的对象	21 (5.5)	27 (7.0)	48 (6.2)
胃肠道病症	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
呕吐	2 (0.5)	0	2 (0.3)
恶心	1 (0.3)	0	1 (0.1)
腹泻	0	1 (0.3)	1 (0.1)
消化不良	0	1 (0.3)	1 (0.1)

[0647] 系统器官类别 (SOC) 和优选术语 (PT) 的编码基于MedDRA第17.1版。百分比基于安全性群体。TEAE被定义为在第一个剂量的活性供试品后发生的AE。如果对象具有多于一个编码到相同MedDRA类别的TEAE,则该对象仅被计数一次。在化合物1栏中,SOC术语按字母顺序排序,然后PT于各SOC术语中依递减的频率排序。

[0648] 以下变量被描述性地作为生命体征分析:

[0649] • 生命体征 (收缩BP和舒张BP、脉搏率、体温、RR),包括访问时自筛查的变化

[0650] • 访问时的临床上值得注意的生命体征 (满足SAP中指定的预定义的标准)

[0651] 心电图数据 (RR间期、PR间期、QRS间期、校正的QT间期[QTc]、QTc Bazzett校正公式[QTcB]和QTc Fridericia校正公式[QTcF]) 在每次预定的评估时进行了描述性总结,并对整体最差的筛查后的值进行了总结。还提供了每次访问时自筛查的变化。基于最差的筛查后的值进行异常值分析。

[0652] 对于实验室试验,描述性地分析了以下变量:

[0653] • 访问时的实验室变量

[0654] • 访问时的实验室变量的自筛查的变化

[0655] • 访问时的临床上值得注意的实验室值 (满足SAP中指定的预定义的标准)

[0656] g) PK

[0657] 进行群体PK分析以表征PK参数。从剂量和血液样品的日期和时间以及所有生物分析测定和对象背景信息构建包括具有1个或更多个定量的化合物1浓度测定的对象的群体PK数据集。如果缺少血液样品或剂量的实际日期或时间,则从所有分析中排除相关的PK浓度的生物分析测定。低于定量限的化合物1浓度在总结统计中作为缺失数据处理并用于PK参数的计算。

[0658] 包括年龄(年)、体重(kg)、性别和种族/种族划分的变量以及先前确定为重要的其它协变量被并入群体PK数据库中。基于群体分析数据集中的对象,报告了筛查这些变量的描述性的总结。可以从分析中排除异常值。这些通过观察到的浓度相对于给药后的时间的

散点图确定并报告。将每个对象为基于模型的分析贡献的样品数量的分布列表。此外,按研究日或周,计算了样品浓度的简单概要性的描述性统计。

[0659] 关于群体PK建模,来自1期研究的结果表明化合物1PK是线性的并且在iv输注后,血浆浓度-时间曲线显示3-隔室处置。因此,可能的结构PK模型将是3-隔室模型,对于iv输注为零级输入且对于po施用为一级输入。该PK模型包含参数清除率、分布容积、生物利用度和吸收速率常数。相关的群体模型是非线性混合效应模型。群体模型为PK参数添加了随机效应和协变量,以便识别个体之间的差异和对应于相同对象的观察资料间的相似性。在群体建模时,首先考虑先前报告的结构PK模型。还考虑了组合附加误差和比例误差的残差模型。如果模型的诊断表明假收敛,则简化(例如,较少的随机效应或替代的残差模型)可能是合适的。额外的协变量作为模型诊断的一部分以图形方式(性别、种族/种族划分、年龄)进行调查,并且一些可以保留在最终模型中且另外一些可以在竞争模型中保留,以提供可争辩地微不足道的影响的估计。观察到的浓度相对于群体估计的和个体估计的浓度的散点图用作拟合的整体质量的整体评估的一部分。在建模过程中,遵循了FDA概述的广义原则。计算和总结了稳定状态下的基于个体模型的暴露量度(浓度/时间曲线下面积 $[AUC_{0-24,ss}]$ 、到达最大血浆浓度的时间 $[T_{max,ss}]$ 、最大血浆浓度 $[C_{max,ss}]$)。

[0660] 数据中的化合物1暴露与反应(效力和安全性)之间的关系经检测为适当的。群体PK模型用于计算个体对象AUC,以及随后可能的AUC/MIC断点。

[0661] 实施例4 I期、随机化、双盲、3个时期、交叉研究以评估奥玛环素或安慰剂在健康成人对象中的多个口服剂量的安全性、耐受性和药代动力学

[0662] 该研究的主要目的是评估和比较历经5天每日施用300-、450-和600-mg剂量的口服奥玛环素的药代动力学(PK)。该研究的次要目的是评估健康成人对象中多剂量的奥玛环素的安全性和耐受性。

[0663] 对于CABP的治疗,当时预期的治疗性每日口服剂量(不包括任何负荷剂量)为300mg。对于潜在的未来研究,或使用口服制剂施用负荷剂量,可能可以使用高于300mg的日剂量来达到足以治疗感兴趣的器官/组织中的靶细菌的奥玛环素浓度。一项早期临床研究评估最高达600mg的奥玛环素的单个口服剂量,但没有研究评估高于300mg的多个每日剂量。本研究被设计为用于获得高于300mg的每日剂量的奥玛环素的多个口服剂量的安全性、耐受性和药代动力学(剂量线性和比例性)的数据。包括安慰剂组作为参考,以最小化评估耐受性时的潜在偏倚。

[0664] 在本研究中选择施用多个每日口服剂量的300、450和600mg奥玛环素或安慰剂。已经在多剂量研究中评估了300mg的最低剂量并且耐受性良好;这种日剂量也已在ABSSSI的3期研究中进行了研究。在1个早期临床研究中,将最高达600mg的单个口服剂量以胶囊形式施用于健康成人对象,并确定其具有可接受的安全性谱。口服剂量为400mg或更高时存在一些GI AE的发生率的增加,虽然事件通常是轻微的(没有一件是严重的),但是可能这些事件中的一些可能与口服制剂有关。预期使用最终优化的奥玛环素片剂制剂的最高达600mg的多个每日剂量具有可接受的安全性谱,但在较大的临床研究中评估这些剂量之前,在小型的小心控制的1期研究中进行评估是重要的。

[0665] 因此,该研究被设计为健康成人对象中的1期、随机化、双盲、3个时期的交叉研究。该研究由筛查期(第-21天至第-2天)、3个基线期(每个时期的第-1天)、3个治疗期(每个时

期的第1天至第6天)和研究完成访问(在时期3中最后一个剂量的研究药物后6至10天内)组成。在一个时期中的最后一个剂量和下一个时期中的第一个剂量之间存在至少5天的洗脱期。在完成24小时血液取样、尿液取样和安全性评估之后,对象从时期1的第-1天直到时期3的第6天出院被限制在研究地点。在时期3中的研究药物的最后一个剂量后6至10天,对象返回研究中心以进行研究完成访问。

[0666] 对象选择

[0667] 健康、不吸烟的男性和女性对象,如果他们的年龄在18至55岁之间(包括端点),体重 $\geq 50\text{kg}$,体重指数在18至 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 之间(包括端点),在筛查(在时期1中给药前21天内进行)期间和在时期1的基线(第-1天)时满足所有合格标准,则对于参与该研究是合格的并被提供书面知情同意书。健康状况由过去的医疗史、临床实验室试验、生命体征(口腔体温、收缩压、舒张压和心率)、12-导联心电图(ECG)和体格检查(筛查时)决定。合格标准包括连续吞服最高达4片片剂的能力。

[0668] 对象因先前用奥玛环素治疗、最近使用其它研究药物;ECG异常情况;不能耐受口服药物;妊娠或哺乳;在研究开始前的指定时间范围内使用烟草制品、处方药、草药补充剂或非处方药或摄取含有黄嘌呤(如咖啡因)的食物或饮料;失血/捐血;低血红蛋白水平;高肌酐或血尿素氮水平;尿路梗阻/排尿困难;酒精或药物试验阳性;对任何四环素的超敏反应或过敏;肝脏疾病或肝脏损伤的迹象;研究开始后2周内出现重大疾病;任何可能干扰研究的计划医疗干预;或研究方案中指定的疾病或医学状况史被排除参与该研究。

[0669] 研究设计

[0670] 在每个时期的第1天至第5天,对象根据随机化时间表,在禁食6小时后,每日一次接受以下治疗(奥玛环素或安慰剂)之一:

[0671] A. 300毫克奥玛环素 (2×150 毫克片剂)

[0672] AP. 300毫克奥玛环素的安慰剂 ($2 \times$ 安慰剂片剂)

[0673] B. 450mg奥玛环素 (3×150 毫克片剂)

[0674] BP. 450毫克奥玛环素的安慰剂 ($3 \times$ 安慰剂片剂)

[0675] C. 600毫克奥玛环素 (4×150 毫克片剂)

[0676] CP. 600毫克奥玛环素的安慰剂 ($4 \times$ 安慰剂片剂)

[0677] 研究药物的所有剂量在早上施用,在给药前至少6小时除了水之外不摄取食物或饮料。然后,对象在给药后至少2小时除了水之外不摄取食物或饮料,并且在给药后4小时不摄取乳制品、抗酸剂或多种维生素。

[0678] 在给药之前,对象经历筛查评估以确定合格性(在时期1中给药前21天内)。然后在给药前一天(时期1的第-1天)让对象进入临床场所进行基线评估。在时期1的第1天给药前,使用如下表所示的拉丁方设计将最多达30名对象(24名奥玛环素,6名安慰剂)随机分配到3个治疗顺序中的1个:

[0679]

顺序	子顺序	对象数量	时期 1	时期 2	时期 3
1	1A	8 名奥玛环素	A	C	B
	1B	2 名安慰剂	AP	CP	BP
2	2A	8 名奥玛环素	B	A	C
	2B	2 名安慰剂	BP	AP	CP
3	3A	8 名奥玛环素	C	B	A
	3B	2 名安慰剂	CP	BP	AP

[0680] 每个顺序随机分配约10名对象。将安慰剂施用给每个顺序中的2名对象作为参考以评估耐受性。分配到奥玛环素的对象在所有3个时期期间和所有试验剂量水平下接受奥玛环素。分配给安慰剂的对象在所有3个时期期间接受安慰剂。研究者和对象对对象是否接受奥玛环素或安慰剂不知情。

[0681] 研究评估

[0682] 1. 血浆药代动力学

[0683] 在每个时期的第1天和第5天给药后指定的时间点至24小时,收集用于奥玛环素的药代动力学(PK)分析的系列血液样品。具体地,在以下时间点从所有对象收集用于奥玛环素的PK评估的血液样品:在每个时期的第1天和第5天给药之前(施用前)和给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16和24小时。在每个时期第2天给药前收集第1天的24小时血液样品。

[0684] 非隔室PK参数在每个时期的第1天和第5天使用 **Phoenix[®] WinNonlin[®]** (Certara, Princeton, New Jersey) 第6.2.1版从血浆奥玛环素浓度和实际时间数据确定,包括给药后时间0至24小时的血浆浓度对时间曲线下的面积(AUC) (AUC₀₋₂₄)、从时间0到最后的可量化浓度的AUC (AUC_{最后})、最大观察血浆浓度(C_{max})、达到最大观察血浆浓度的时间(T_{max})、终末消除半衰期(T_{1/2})、末期速率常数(λ_z)和AUC₀₋₂₄和C_{max}的累积因子(Rac)。

[0685] 接受奥玛环素且具有至少一个可评估的PK参数的对象包括在PK分析群体中;然而,如果他们错过剂量、具有腹泻或具有呕吐(在等于中值T_{max}两倍的时间或之前),则对象可能已被排除在PK群体之外。

[0686] 2. 尿液药代动力学

[0687] 在时期2的第5天以及时期的第1天和第5天以指定的间隔从对象的子集收集尿液样品:给药前、给药后0至4、4至8、8至12和12至24小时。在第2天给药前收集第1天的12至24小时间隔尿液样品。仅从对象的子集中收集尿液样品,因为在研究已经进行之后,通过对研究方案的修正来添加尿液PK的分析。

[0688] 使用SAS第9.2版从尿液奥玛环素浓度和收集间隔数据确定以下尿液PK参数:肾清除率(CL_r)、在给药后0至24小时尿液中未改变地排泄的剂量的分数(Fe₀₋₂₄)和在给药后24小时期间尿液中未改变地排泄的药物量(Ae_{t1-t2})。还计算了附加参数Ae₀₋₄、Ae₄₋₈、Ae₈₋₁₂、Ae₁₂₋₂₄和Ae₀₋₂₄。

[0689] 3. 安全性和耐受性

[0690] 安全性评估包括监测不良事件 (AEs)、临床实验室试验结果、生命体征测量、12-导联心电图 (ECG) 结果和体格检查发现。接受至少一个剂量的任何研究药物 (奥玛环素或安慰剂) 的所有随机分配的对象包括在安全性分析群体中。使用 MedDRA 第 17.1 版, 通过优选术语和系统器官类别对不良事件进行编码。

[0691] 通过监测和记录 AE、临床实验室试验结果 (血液学、血清化学和尿液分析)、生命体征测量 (口腔体温、收缩压、舒张压和 HR)、12-导联 ECG 结果和体格检查发现评估安全性和耐受性。

[0692] 药代动力学研究的统计分析:

[0693] 个体血浆和尿液浓度和时间偏差数据显示在数据列表中。血浆和尿液浓度数据通过使用描述性统计学 (对象数量、平均值、SD、变异系数 [CV]、中值、最小值和最大值) 针对每次治疗的天和时间点或间隔进行总结。低于定量限 (BLQ) 的浓度在血浆和尿液浓度描述性统计总结中按零处理。平均和个体血浆浓度对时间曲线在线性和半对数标度上以数字或图形表示。

[0694] 使用 **Phoenix®WinNonlin®** (Certara, Princeton, New Jersey) 第 6.2.1 版或更高版本, 从血浆浓度和实际时间数据确定非隔室 PK 参数。使用 SAS 第 9.2 版或更高版本从尿液浓度和收集间隔数据确定尿液 PK 参数。所有进一步的统计分析均使用 **SAS®** 软件 (SAS Institute, Cary, North Carolina), 第 9.2 版进行。

[0695] 对于 PK 分析, BLQ 值按零处理, 除了将 2 个可定量浓度之间的 BLQ 值设置为缺失以外。将缺失的浓度从 PK 参数计算中按缺失处理。如果连续的 BLQ 浓度之后是可定量浓度 (在末期中), 则将 BLQ 浓度后的那些浓度按缺失处理。

[0696] 各 PK 参数显示在数据列表中。在每个时期的第 1 天和第 5 天给药后计算 PK 参数估计 (例如, 来自血浆浓度的 AUC_{0-24} 、 $AUC_{最后}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 和 Rac [仅第 5 天]; 来自尿液浓度的 CL_r 、 Fe_{0-24} 和 Ae_{0-24}) 的描述性统计学 (对象数量、平均值、SD、CV、中值、最小值和最大值)。包括 AUC_{0-24} 、 $AUC_{最后}$ 和 C_{max} 的几何平均值。

[0697] 将以治疗 (A、B 和 C)、顺序 (1A、2A 和 3A) 和治疗期作为固定效应, 嵌套在顺序中的对象作为随机效应的线性混合效应模型 (SAS PROC MIXED) 拟合至在每个时期的第 1 天和第 5 天给药后的自然对数转换剂量标准化的 PK 参数 $AUC_{0-24}/\text{剂量}$ 、 $AUC_{最后}/\text{剂量}$ 和 $C_{max}/\text{剂量}$, 以用于估计效果和构建置信区间 (CI)。将对数标度上的差异的点估计与 90% CI 指数化以得到原始标度上几何平均值的比率及各 90% CI 的估计值。没有对多重性进行调整。

[0698] 通过将第 1 天和第 5 天给药后的奥玛环素 C_{max} 、 $AUC_{最后}$ 和 AUC_{0-24} 拟合至幂模型 (10): $\ln(PK) = a + b \times \ln(\text{剂量}) + \text{误差}$, 其中 PK 是 PK 参数, a 是截距, b 是斜率, 评估所有 3 个剂量水平的剂量线性。报告了斜率 b 的估计值以及相应的双侧 90% CI。

[0699] 对于奥玛环素积累的统计分析, 将以天为固定效应, 对象为随机效应的线性混合效应模型拟合至自然对数换算的 C_{max} 和 AUC_{0-24} , 以构建第 5 天与第 1 天相比较 (分别在每个剂量水平) 的 90% CI。

[0700] 结果

[0701] a. 研究对象的人口统计数据、基线特征和处置

[0702] 在招募于该研究中的 33 名对象中, 26 名被分配接受奥玛环素, 7 名被分配接受安慰剂。人口统计学和基线特征在奥玛环素和安慰剂治疗组 (表 4-1) 和所有奥玛环素治疗顺序

(数据未显示)之间通常相似。该研究中的大多数对象是白人(57.6%)和男性(81.8%)。对象的总体平均年龄为36.9岁,范围为21至55岁。

[0703] 表4-1.研究中的对象的人口统计数据 and 基线特征^a

[0704]

	奥玛环素 (N = 26)	安慰剂 (N = 7)	总体 (N = 33)
年龄, 岁			
平均值(±SD)	35.6 (±10.4)	41.9 (±11.6)	36.9 (±10.8)
最小值, 最大值	21, 55	25, 53	21, 55
性别, n (%)			
男性	21 (80.8)	6 (85.7)	27 (81.8)
女性	5 (19.2)	1 (14.3)	6 (18.2)
种族, n (%)			
白种人	15 (57.7)	4 (57.1)	19 (57.6)
黑种人或非裔美国人	9 (34.6)	3 (42.9)	12 (36.4)
亚洲人	2 (7.7)	0	2 (6.1)
种族划分, n (%)			
西班牙裔或拉丁裔	10 (38.5)	3 (42.9)	13 (39.4)
非西班牙裔或拉丁裔	16 (61.5)	4 (57.1)	20 (60.6)
身高, cm			
平均值(±SD)	173.12 (±9.17)	172.89 (±4.31)	173.07 (±8.32)
最小值, 最大值	155.2, 192.4	165.6, 177.4	155.2, 192.4
体重, kg			
平均值(±SD)	78.67 (±10.33)	83.77 (±4.80)	79.75 (±9.60)
最小值, 最大值	62.7, 101.4	76.7, 90.4	62.7, 101.4
体重指数, kg/m ²			
平均值(±SD)	26.25 (±2.72)	28.04 (±1.45)	26.63 (±2.59)

[0705] 表4-1.研究中的对象的人口统计数据 and 基线特征^a

[0706]

	奥玛环素 (N = 26)	安慰剂 (N = 7)	总体 (N = 33)
最小值, 最大值	19.4, 29.8	25.8, 29.9	19.4, 29.9

^a 安全性群体的结果

[0707] 所有33名对象均接受至少一个剂量的研究药物(奥玛环素或安慰剂),并包括在安全性分析群体中。26名奥玛环素治疗的对象中的25名(96.2%)被包括在PK分析群体中(由于给药后呕吐,一名对象被排除在该群体之外)。4名奥玛环素治疗的对象(15.4%)和1名安慰剂治疗的对象(14.3%)中断了该研究;这些早期中断是由于4名对象中的治疗期间发生的不良事件(TEAE)(见下文);此外,一名奥玛环素治疗的对象失访。因此,在时期1、2和3中,22名对象接受所有5个剂量的300-、450-和600-mg奥玛环素,且6名对象接受了所有5个剂量的安慰剂。这些对象被认为已完成该研究。

[0708] b. 血浆药代动力学

[0709] 在每个5天治疗期的第1天和第5天的所有试验的奥玛环素剂量水平下,平均血浆奥玛环素浓度在给药后2.5小时达到峰值(T_{max})并且奥玛环素在给药后直至24小时(最后一次采样时间)在血浆中可测量(图5和表4-2)。

[0710] 表4-2. 给药第1天和第5天的基于剂量的奥玛环素血浆药代动力学参数^a

[0711]

参数	奥玛环素剂量					
	第 1 天			第 5 天		
	300 mg (n = 25)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 24)	300 mg (n = 23)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 23)
平均 AUC_{0-24} , ng•h/mL (CV)	6644.8 (25.3)	8976.5 (26.6)	10020.5 (25.7)	9267.2 (26.8)	13366.7 (26.0)	16420.3 (27.1)
平均 C_{max} , ng/mL (CV)	648.8 (24.0)	874.2 (26.6)	954.5 (23.2)	808.8 (25.9)	1077.3 (25.0)	1305.5 (26.6)
平均 T_{max} , h (最小值, 最大值)	2.50 (1.50,	2.50 (1.50,	2.51 (1.00,	2.50 (1.00,	2.50 (1.50,	2.50 (2.00,

[0712] 表4-2. 给药第1天和第5天的基于剂量的奥玛环素血浆药代动力学参数^a

[0713]

参数	奥玛环素剂量					
	第 1 天			第 5 天		
	300 mg (n = 25)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 24)	300 mg (n = 23)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 23)
	3.00)	3.00)	3.00)	3.00)	4.00)	4.00)
平均 $T_{1/2}$, h	13.66	13.45	13.03	15.49	16.83	16.75
(CV)	(12.5) ^b	(12.9) ^c	(11.8) ^c	(10.7) ^d	(8.1) ^c	(6.8) ^d

^a 药代动力学群体的结果^b n = 24 (对于 1 个对象, $T_{1/2}$ 不可估计)^c n = 23 (对于 1 个对象, $T_{1/2}$ 不可估计)^d n = 21 (对于 2 个对象, $T_{1/2}$ 不可估计)

CV, 变异系数

注意: 一个 300 毫克奥玛环素对象和一个 600 毫克奥玛环素对象被排除在第 5 天的总结之外, 因为在第 5 天达到药代动力学稳定状态之前呕吐

[0714] 在第 1 天和第 5 天, 奥玛环素总暴露 (AUC_{0-24} 和 $AUC_{最后}$) 和峰浓度 (C_{max}) 随奥玛环素剂量的增加 (300 vs 450 vs 600 mg) 而增加, 并且在相应的剂量下, 第 5 天比第 1 天更高 (图 5 和表 4-2)。血浆中的奥玛环素的平均半衰期 ($T_{1/2}$) 在 3 个试验剂量水平间相似, 在第 1 天为 13.03 至 13.66 小时且在第 5 天为 15.49 至 16.83 小时 (表 4-2)。全身性奥玛环素暴露的对象间变异性低, 并且在所有三个试验剂量水平下相似, 变异系数 (CV) 的范围为: 第 1 天的 C_{max} 、 AUC_{0-24} 和 $AUC_{最后}$ 为 23.2% 至 26.6%, 且第 5 天的 C_{max} 、 AUC_{0-24} 和 $AUC_{最后}$ 为 25.0% 至 27.1% (表 4-2)。

[0715] 虽然奥玛环素 AUC_{0-24} 、 $AUC_{最后}$ 和 C_{max} 随着奥玛环素剂量的增加而增加, 在分析的两组观察到的暴露增加小于与剂量成比例 (表 4-2 和 4-3)。

[0716] 表 4-3. 给药第 1 天和第 5 天的剂量-标准化的奥玛环素药代动力学参数的统计分析^a

[0717]

参数	治疗	几何 LS 平		治疗比较	几何 LS 平		比率的 90% CI(%)
		N	均值		均值的比率		

[0718]

				(%)		
第 1 天						
AUC ₀₋₂₄ /剂量 (ng•h/mL/mg)	300 mg	25	21.32			
		24	18.64	450/300	87.44	(77.41,
	450 mg					98.77)
		24	16.18	600/450	86.79	(76.71,
	600 mg			600/300	75.89	98.20) (67.20, 85.71)
C _{max} /剂量 (ng/mL/mg)	300 mg	25	2.09			
		24	1.81	450/300	86.71	(76.17,
	450 mg					98.71)
		24	1.54	600/450	85.26	(74.76,
	600 mg			600/300	73.92	97.23) (64.95, 84.14)
第 5 天						
AUC ₀₋₂₄ /剂量 (ng•h/mL/mg)	300 mg	23	30.09			
		24	28.83	450/300	95.82	(90.39,
	450 mg					101.59)
		23	26.46	600/450	91.78	(86.58,
	600 mg			600/300	87.95	97.30) (82.96, 93.25)
C _{max} /剂量 (ng/mL/mg)	300 mg	23	2.62			
		24	2.32	450/300	88.58	(83.19,
	450 mg					94.32)
		23	2.11	600/450	90.72	(85.20,
	600 mg			600/300	80.36	96.60) (75.47, 85.58)

[0719]

^a 药代动力学群体的结果

ANOVA 分析；参见材料和方法了解详情

CI，置信区间；LS，最小二乘法

注意：一个 300 毫克奥玛环素对象和一个 600 毫克奥玛环素对象被排除在第 5 天的统计分析之外，因为在第 5 天达到药代动力学稳定状态之前呕吐

[0720] 统计分析显示，随着剂量从 300mg 增加到 600mg，在第 1 天的奥玛环素暴露（基于剂量标准化的 AUC_{0-24} ）是预计的 76%（如果暴露是完全与剂量成比例的话）（表 4-3）；在第 5 天，观察到的奥玛环素暴露的增加为预计的 88%（表 4-3）。 C_{max} 值的分析类似地证明了在该研究中，奥玛环素浓度是剂量线性的，但小于与剂量成比例（表 4-2 和 4-3）。

[0721] 统计分析还显示在连续 5 天的每日一次给药后血浆中的奥玛环素累积。取决于剂量，第 5 天和第 1 天之间的累积比率的范围对于 AUC_{0-24} 为 1.40 至 1.62，对于 C_{max} 为 1.24 至 1.35（数据未显示）。这些发现与奥玛环素在血浆中的长半衰期一致。

[0722] 上述数据显示，在所有奥玛环素给药水平（300、450 和 600mg）下，奥玛环素的平均浓度在 2.5 小时达到峰值并且直至 24 小时（最后试验的时间点）保持可测量。在第 5 天，给药 300mg 奥玛环素的对象中的平均稳态暴露（ AUC_{0-24} ）为 9267 ng · h/mL，这与之前 300mg 口服给药的研究的结果一致。 AUC_{0-24} 和 C_{max} 二者均随着剂量的增加而增加，并且几乎（但略低于）与剂量成比例（预期的 74%–88%）。给药的第 1 天和第 5 天都是这种情况。由于其相对长的半衰期（平均值 = 第 1 天约 13 小时，第 5 天约 16 小时），在连续 5 天的给药过程中，奥玛环素在血浆中累积。因此，在所有试验的剂量水平下，第 5 天的全身暴露比第 1 天高约 50%。这种积累的程度也与在早期药理学研究中奥玛环素的 IV 或口服制剂的多个每日一次给药后观察到的一致。

[0723] 就全身暴露而言，本研究显示，第 1 天 450mg 给药的奥玛环素血浆浓度与第 5 天 300mg 给药的那些相似（分别为平均 AUC_{0-24} = 8976.5 和 9267.2 ng · h/mL）。对于其中治疗给药方案包含每日 300mg 口服给药的适应症，这些数据支持使用 450mg 每日一次的初始口服“负荷剂量”1–2 天，然后是 300mg 每日一次口服给药的策略。这种策略可以潜在地消除对治疗的 IV 期的需要。

[0724] c. 尿液药代动力学

[0725] 由于尿液样品收集和 PK 分析在研究开始后通过方案修订添加到研究中，因此仅评估了有限数量的样品（时期 2 第 5 天的来自 9 个对象的样品和时期 3 第 1 天和第 5 天的来自 8 个对象的样品）。虽然这个样品量太小而无法在奥玛环素剂量组之间进行有意义的比较，但分析结果确实提供了部分奥玛环素肾清除率和尿排泄的总体指征。

[0726] 对于所有奥玛环素剂量组，给药后 0 至 24 小时尿液中未改变地排泄的剂量的平均分数（ Fe_{0-24} ）的范围在第 1 天为约 5% 至约 7%，且在第 5 天为约 7% 至约 9%。肾清除率（CL_r）的范围在第 1 天为 2.8 至 4.2 L/h，在第 5 天为 2.4 至 3.3 L/h（表 4-4）。

[0727] 表 4-4. 给药第 1 天和第 5 天的基于剂量的奥玛环素的尿液药代动力学参数^a

[0728]

奥玛环素剂量						
参数 ^b	第 1 天			第 5 天		
	300 mg (n = 2)	450 mg (n = 3)	600 mg (n = 1)	300 mg (n = 3)	450 mg (n = 5)	600 mg (n = 4)
Ae ₀₋₂₄ (mg)	20.37 (8.3)	25.06 (16.8)	31.96	26.14 (14.6)	30.81 (33.0)	51.82 (14.8)
Fe ₀₋₂₄ (%)	6.79 (8.3)	5.57 (16.8)	5.33	8.71 (14.6)	6.85 (33.0)	8.64 (14.8)
CL _r (L/h)	3.01 (11.4)	2.80 (9.6)	4.17	3.28 (27.2)	2.38 (34.9)	3.05 (19.9)

^a 药代动力学群体的结果^b 平均值(CV)

CV, 变异系数

注意: 一个 600 毫克奥玛环素对象被排除在总结之外, 因为在第 5 天达到药代动力学稳定状态之前呕吐

[0729] 在一组对象中的尿液PK分析提供了奥玛环素的部分肾清除率和尿排泄的初步指征。在第5天, 取决于剂量水平, 施用的口服剂量的约7%至约9%在24小时内尿液中未改变地排泄。这代表吸收的剂量的约20%至25%, 因为已知本研究使用的片剂制剂的绝对生物利用度为35%。尿液中存在未改变的奥玛环素表明它可能在泌尿道感染中 useful, 这是目前正在探索的一种适应症。

[0730] d. 安全性和耐受性

[0731] 总体而言, 安全性群体中的33名对象中有12名在研究期间报告了共36个TEAE (表4-5)。

[0732] 表4-5. 治疗期间发生的不良事件的总结^a

[0733]

	奥玛环素剂量			奥玛环素总	安慰剂
	300 mg (n = 26)	450 mg (n = 24)	600 mg (n = 24)	体 (n = 26)	总体 (n = 7)
具有以下情况的对象的 n (%):					
任何 TEAE	5 (19.2)	3 (12.5)	6 (25.0)	10 (38.5)	2 (28.6)
治疗-相关的 TEAE	4 (15.4)	2 (8.3)	6 (25.0)	9 (34.6)	1 (14.3)
最频繁的 TEAE (在> 1 个研究对象中见到), n (%)					
恶心	2 (7.7)	1 (4.2)	4 (16.7)	6 (23.1)	0
呕吐	2 (7.7)	0	1 (4.2)	3 (11.5)	0
腹泻	0	0	2 (8.3)	2 (7.7)	0
眩晕	2 (7.7)	0	1 (4.2)	3 (11.5)	0
ALT 升高	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (7.7)	0
导致研究药物的早期中断的 TEAE, n (%)					
所有	1 (3.8)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (11.5)	1 (14.3)
恶心	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	0
呕吐	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	0
ALT 升高	0	1 (4.2)	0	1 (3.8)	0
脂肪酶升高	0	0	1 (4.2)	1 (3.8)	0
晕厥	0	0	0	0	1 (14.3) ^b

^a 安全性群体的结果^b 抽血后的血管迷走神经性晕厥

ALT, 丙氨酸氨基转移酶; TEAE, 治疗期间发生的不良事件

[0734] 接受奥玛环素的对象中有38.5%报告了TEAE且接受安慰剂的对象中有28.6%报告了TEAE。TEAE的最高百分比被归类为胃肠 (GI) 病症。最常报告的TEAE是恶心,其发生在奥玛环素300和450mg剂量组的≤7.7%和600mg组的16.7%中。本研究中报告的所有TEAE的严重程度均为轻度或中度。在研究期间没有报告严重的TEAE (SAE)。四名对象经历导致研究中断的TEAE,包括3个奥玛环素剂量水平中的每一个的1名对象和安慰剂组中的1名对象。

[0735] 在生命体征测量、体格检查、ECG结果、血液学或尿液分析参数的分析中没有临床上显著的发现。血清化学分析显示,在每个给药期的基线和第5天之间,给药300、450和600mg奥玛环素的对象中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 浓度的中值变化分别为-2.0、5.0和19.5IU/L。安慰剂组的相应变化范围为-5.0至-1.0IU/L。没有注意到中值天冬氨酸氨基转

移酶 (AST)、胆红素或其它血清化学参数的实质性变化。最高个体ALT值为150IU/L (是正常 [ULN] 上限的2.7倍), 其发生于在时期1中第一次接受450mg奥玛环素, 然后在时期2中接受300mg, 然后由于肝酶的变化而中断的对象中; 在评估的所有时间点, 该对象的胆红素值保持在正常范围内。

[0736] 血浆PK发现表明, 通过在每日一次口服给药期间增加每剂量施用的奥玛环素的量可以实现更高的全身药物暴露, 但是暴露益处不是与剂量成比例的。此外, 增加奥玛环素剂量超过某一点似乎在安全性和耐受性方面具有不利影响。虽然本研究中300、450和600mg的多剂量通常都具有良好的耐受性 (所有TEAE的严重程度均为轻度或中度), 但剂量之间存在一些差异。治疗相关的TEAE的频率没有随着奥玛环素剂量从300mg增加到450mg而增加 (15.4%对8.3%), 但是这种事件在600mg时更常见 (25.0%)。在最常见的TEAE类别中, GI病症恶心于600mg剂量水平的发生率比更低剂量高至少9%, 并且仅2例腹泻的报告发生于600mg。此外, 血清化学分析显示中值ALT浓度的小但值得注意的剂量依赖性增加。虽然没有个体ALT值超过ULN的3倍, 但600mg的较高的中值ALT表明该剂量的血清转氨酶水平更显著升高的机会增加。基于这些发现, 对于其中口服剂量高于300mg可能有益的情况, 450mg被鉴定为最有可能提供更高的奥玛环素暴露且具有良好的安全性和耐受性的口服剂量。

[0737] 总之, 该1期研究调查了多种高于300mg的口服奥玛环素剂量的药代动力学 (PK) 和安全性/耐受性。使用3个时期的交叉设计, 健康成人在每个时期的连续5天中每日一次随机接受奥玛环素 (可变顺序的300、450和600毫克; n=26) 或安慰剂 (n=7)。在血浆中, 奥玛环素最大浓度和总暴露随剂量增加而增加, 但小于与剂量成比例 (预期的74%至88%)。奥玛环素血浆累积的动力学在剂量水平间相似; 第5天的暴露比第1天高约50%。第1天450mg给药的奥玛环素血浆浓度与第5天300mg给药的那些相似。尿液PK分析显示部分肾清除和未改变的奥玛环素的尿液排泄。所有剂量通常都是良好耐受的。这些结果支持使用每日一次450毫克口服奥玛环素作为仅口服给药方案的一部分, 例如使用每日一次450毫克口服奥玛环素 (一个或两个剂量) 作为负荷剂量, 然后再降级至每日一次300毫克口服奥玛环素, 或在整个治疗期间使用每日一次450毫克口服奥玛环素的给药方案。

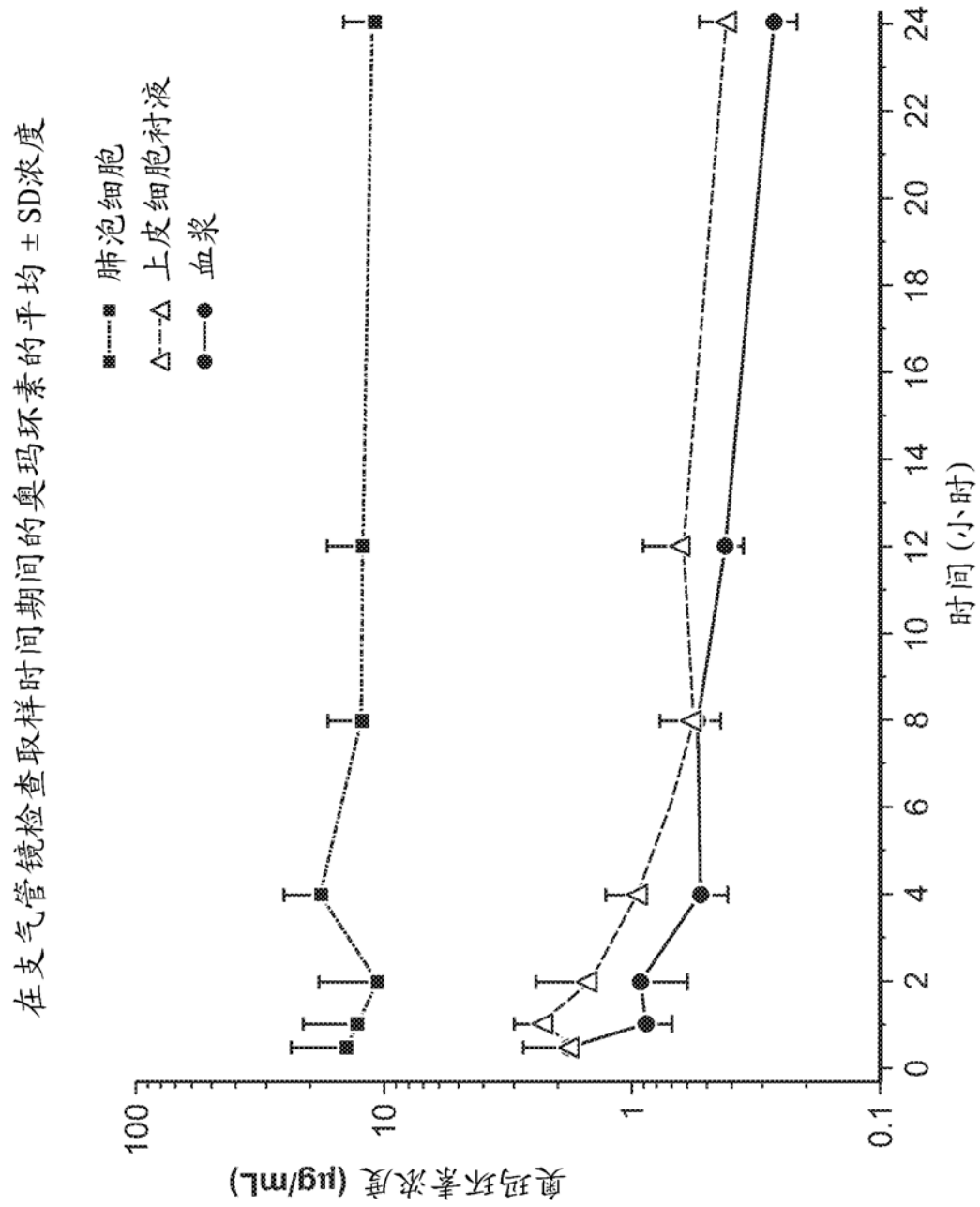


图 1

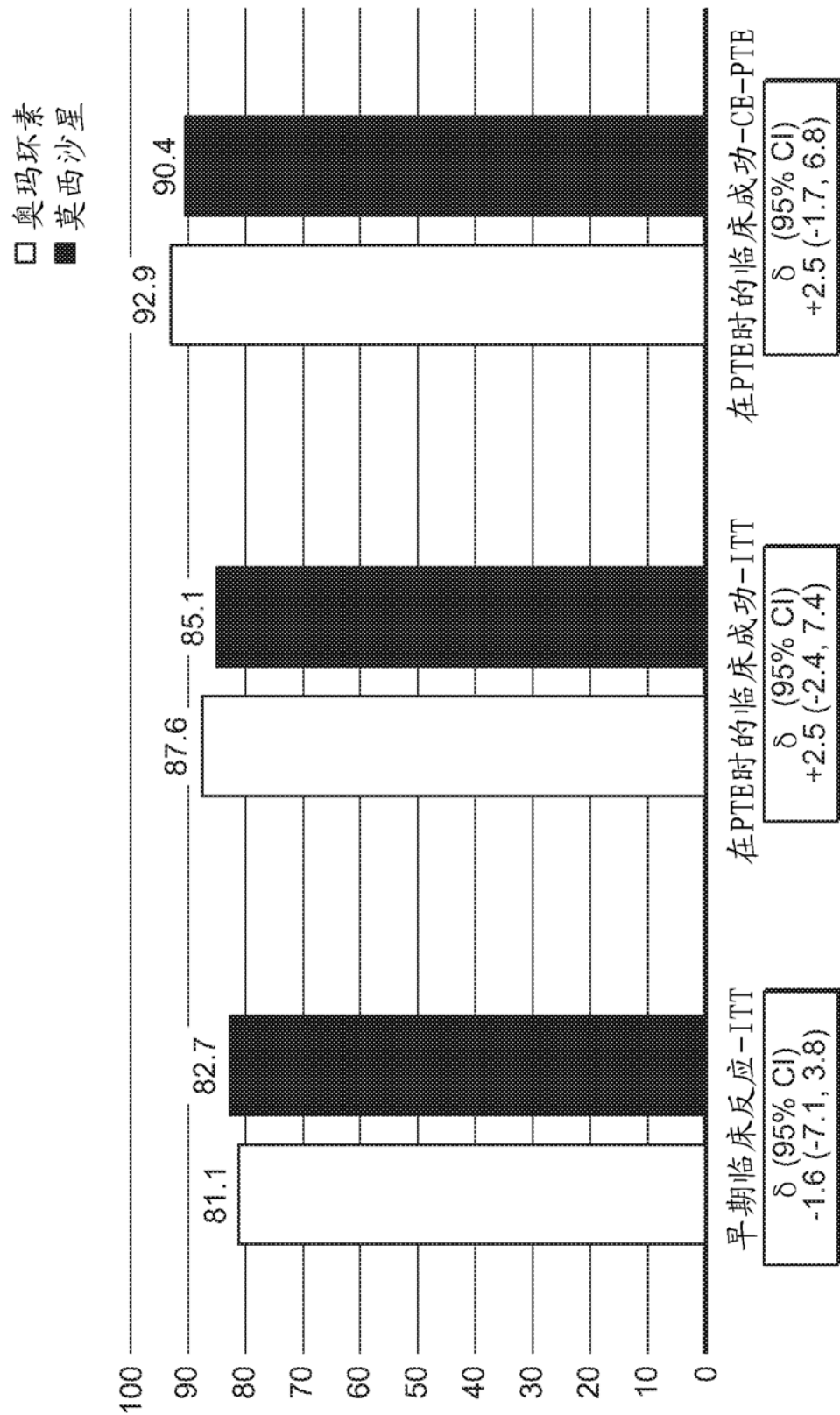


图 2

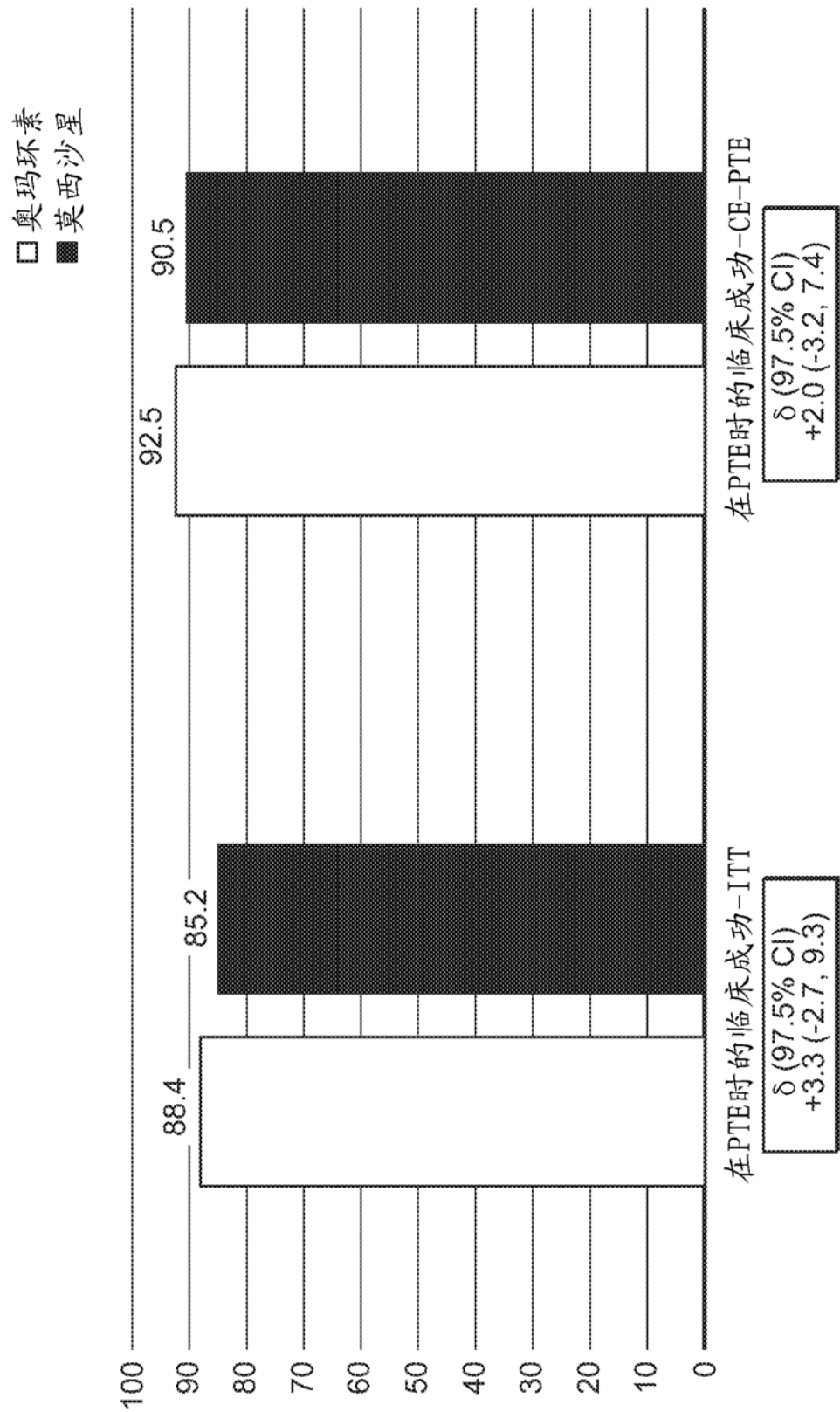


图 3

基于基线病原体的在PTE时的临床成功*					
		奥玛环素 (N=204)		莫西沙星 (N=182)	
基线病原体		N	临床成功 n (%)	N1	临床成功 n (%)
非典型病原体		118	109 (92.4)	106	97 (91.5)
肺炎支原体		70	66 (94.3)	57	50 (87.7)
肺炎衣原体		28	25 (89.3)	28	25 (89.3)
嗜肺军团菌		37	35 (94.6)	37	36 (97.3)
革兰氏阴性细菌 (需氧菌)		79	67 (84.8)	68	55 (80.9)
流感嗜血杆菌		32	26 (81.3)	16	16(100.0)
副流感嗜血杆菌		18	15 (83.3)	17	13 (76.5)
肺炎克雷伯菌		13	10 (76.9)	13	11 (84.6)
革兰氏阳性细菌 (需氧菌)		61	52 (85.2)	56	49 (87.5)
肺炎链球菌		43	37 (86.0)	34	31 (91.2)
PSSP		26	23 (88.5)	22	21 (95.5)
大环内酯耐药性		10	10(100.0)	5	5(100.0)
金黄色葡萄球菌		11	8 (72.7)	11	9 (81.8)
* 10个或更多个分离株					

图 4

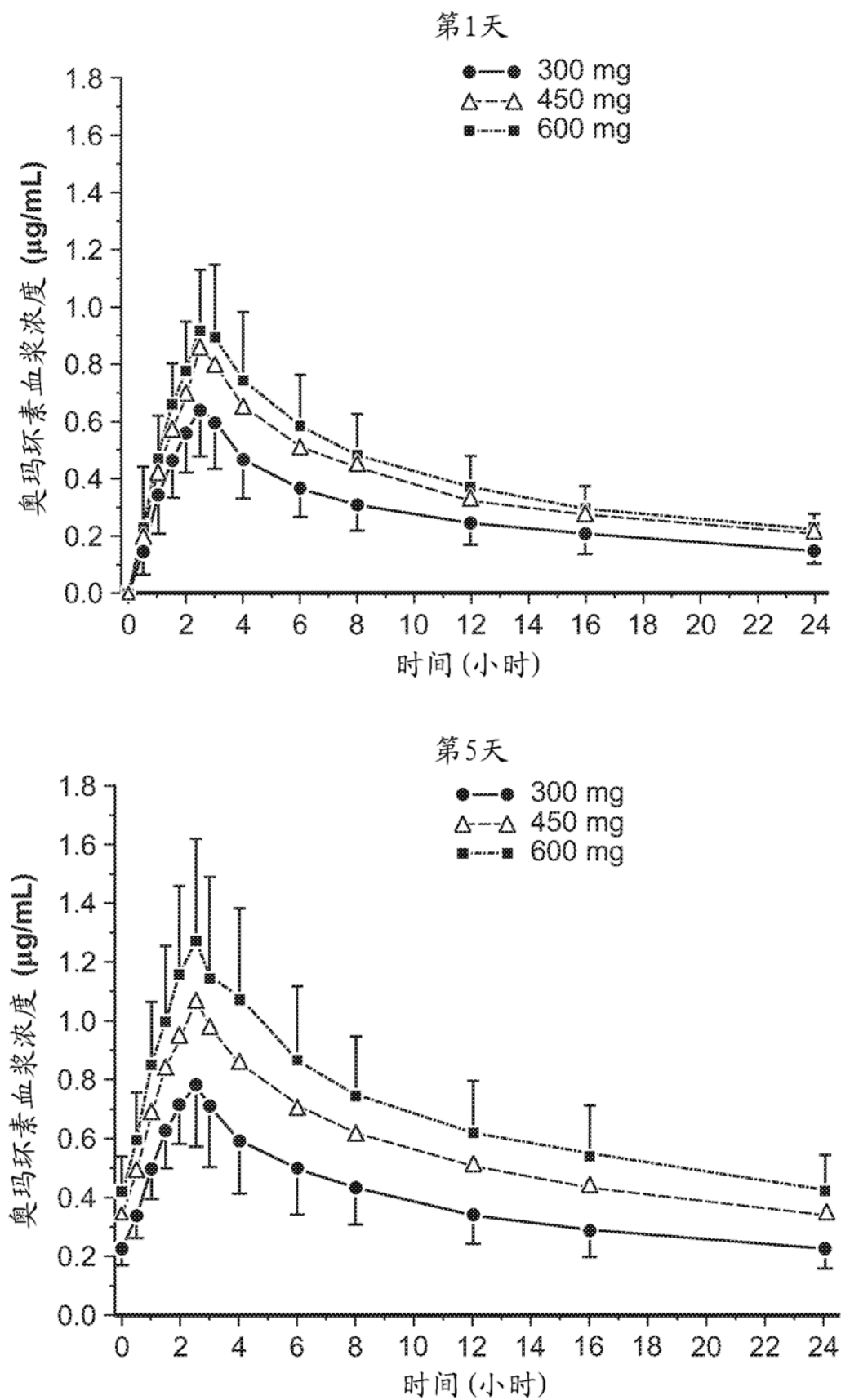


图 5