



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201821082 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 16 日

(21) 申請案號：106137764

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 01 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/65 (2006.01)*  
*A61P31/04 (2006.01)*

*A61P11/00 (2006.01)*

|           |            |    |            |
|-----------|------------|----|------------|
| (30) 優先權： | 2016/11/01 | 美國 | 62/416,010 |
|           | 2016/11/16 | 美國 | 62/422,843 |
|           | 2017/04/02 | 美國 | 62/480,516 |
|           | 2017/05/03 | 美國 | 62/500,611 |
|           | 2017/06/02 | 美國 | 62/514,415 |

(71) 申請人：美商派瑞泰製藥有限公司 (美國) PARATEK PHARMACEUTICALS, INC. (US)  
美國

(72) 發明人：詹尼斯 艾文吉羅斯 L TZANIS, EVANGELOS L. (US) ; 麥戈文 保羅  
MCGOVERN, PAUL (US)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：78 項 圖式數：5 共 170 頁

(54) 名稱

9-胺基甲基美諾四環素化合物及其於治療社區肺炎 (C A B P) 之用途

9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS AND USE THEREOF IN TREATING  
COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA (CABP)

(57) 摘要

本文揭示之發明提供一種使用 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(minocycline)或其鹽，以口服或 IV 劑量或二者之組合治療社區肺炎(Community-Acquired Baxterial Pneumonia)(CABP)之方法。

The invention disclosed herein provides a method for treating Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) using 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof, in either oral or IV doses or a combination of both.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

9-胺基甲基美諾四環素化合物及其於治療社區肺炎  
(CABP)之用途

9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS  
AND USE THEREOF IN TREATING  
COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA  
(CABP)

## 【技術領域】

相關申請案之參考文獻

【0001】 本申請案主張 2016 年 11 月 1 日申請之美國臨時申請案，案號 62/416,010；2016 年 11 月 16 日申請之 62/422,843；2017 年 4 月 2 日申請之 62/480,516；2017 年 5 月 3 日申請之 62/500,611；及 2017 年 6 月 2 日申請之 62/514,415 之權益，其完整內容以引用方式併入本文中。

## 【先前技術】

【0002】 四環素抗生素之研發係起因於來自全世界許多地方收集之土壤樣本經過系統性篩檢可以產生殺菌及/或制菌組成份之直接結果。其中第一種新穎化合物於 1948 年引進，稱為氯四環素(chlortetracycline)。兩年後，出現氧四環素(oxytetracycline)。此等化合物之化學結構之解析結果證實其等之相似性，並依據其分析結果，於 1952 年產生了此群組的第三個成員，四環素(tetracycline)。新穎之

美諾四環素(minocycline)化合物家族沒有早期四環素類中與環附接的甲基，其於 1957 年製造，且於 1967 年可公開取得；美諾四環素於 1972 年提供使用。

【0003】 近來的研究重點在於發展在各種不同醫療條件及投藥途徑下有效之新穎四環素抗生素組成物。已經探討過新穎四環素類似物，並證實其與最早引進之美諾四環素化合物等效或更有效，其實例包括美國專利案案號 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；與 4,126,680。此等專利案代表一系列具醫藥活性之四環素與四環素類似物組成物。

【0004】 歷史上，就在開始引進及發展四環素不久，發現其在醫藥上對抗立克次體、多種革蘭氏陽性與革蘭氏陰性細菌、引起性病性淋巴肉芽腫、包涵體性結膜炎及鸚鵡熱之病原時具有高度有效性。因此，四環素稱為「廣譜性」抗生素。基於其隨後建立之活體外抗微生物活性、於實驗性感染中之有效性及藥理活性，四環素成為一類快速廣泛用於醫療用途之藥劑。然而，四環素廣泛用於嚴重及輕度病症與疾病的結果直接造成針對此等抗生素產生之抗性，甚至是在共生性與病原性之高感受性細菌物物種之間（例如：肺炎鏈球菌 (*Pneumococci*) 與沙門氏菌 (*Salmonella*)）。抗四環素生物體的產生已造成普遍減少選擇使用四環素與四環素類似物組成物作為抗生素。此外，其他抗細菌劑亦過度使用，以致產生多重抗藥性細菌菌

種。因此，對於治療常見細菌感染之有效抗細菌劑仍有需要，特定言之，對造成疾病之病原菌沒有抗性或抗性較不嚴重之抗細菌劑。

【0005】 社區肺炎 (CABP) 亦稱為社區感染型肺炎 (Community Acquired Pneumonia) (CAP) (該等術語可以交換使用)，其定義為與胸痛、咳嗽、生痰、呼吸困難、寒顫、發冷、發燒、或低血壓有關，且在胸部 X 光上伴隨出現新的肺葉或多重肺葉浸潤之肺實質急性細菌感染。造成 CABP 之常見典型細菌病原菌包括肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、及卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)。非典型細菌病原菌，如：肺炎披衣菌 (*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、及嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*) 亦會造成 CABP。

【0006】 CABP 為造成美國 (US) 及全世界罹病率及死亡率的主因 (Mandell 等人之 *Clin. Infect. Dis.* 44:S27-S72, 2007)。美國每年有 400 萬至 600 萬個 CABP 病例發生，造成 1000 萬次門診，600,000 人住院，及數以萬計的死亡例。美國年度健保預算之 CABP 總費用超過 \$100 億 (2007-調整經費) (Niederman 等人之 *Clin. Ther.* 20(4): 820-37, 1998)。此外，常見的病原菌中已對抗生素逐漸產生抗性，因此極需要新穎的抗生素 (Spellberg 等人之 *Clin. Infect. Dis.* 46(2):155-164, 2008)。細菌對目前可



取得的最經常處方抗生素的抗性已限制其治療感染的潛力，阻礙其作為第一線經驗單方療法的用途。社區中的甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA)與多重抗藥性肺炎鏈球菌(MDR-SP)已成為治療挑戰，因為青黴素(此二者的抗性率均為 100%)、頭孢素(頭孢曲松(ceftriaxone)，對其等的抗性率分別為 100%與 11%)、巨環內酯(阿奇黴素(azithromycin)/紅黴素(erythromycin)，對其等的抗性率分別為 83%與 86%)、及喹諾酮類(左氧氟沙星(levofloxacin)，對其等的抗性率分別為 73%與 2%)對 CABP 已產生抗性。此外，與使用喹諾酮類與  $\beta$ -內醯胺類抗生素相關而逐漸受到關注的「間接傷害」進一步強調針對 CABP 之新穎抗生素治療選項的需求(Paterson, *Clin Infect Dis.* 38 Suppl 4: S341-345, 2004)。因抗性造成的醫療失敗將持續造成 CABP 之罹病率與死亡率，且輕度疾病的治療失敗將造成住院增加及健保費用增加。

### 【發明內容】

【0007】 本文說明之發明提供 9-胺基甲基美諾四環素，如：9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(歐丹環素(Omadacycline)，或「化合物 1」)用於治療 CABP。

【0008】 本發明亦部份基於發現 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)可呈 IV 劑型提供用於 CABP 治療，其可單獨使用或組合口服劑型使用(如：以 IV 劑量開始後，進行口服劑降階療法)。某些實施例中，本發明提供呈 IV 劑型之 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)於治療 CABP

之用途。

【0009】 本發明進一步基於發現 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)對抗許多種與 CABP 相關之病原菌(包括細胞內 CABP 病原菌)具有相當廣譜性。已發現化合物 1 對常見的典型與非典型病原菌具有活體外活性，且於上皮內襯液體(ELF)與肺泡細胞(AC)(包括肺泡巨噬細胞(AM))的濃度持續長達 24 小時，此表示化合物 1 具有作為抗細菌劑之用途，用於治療由感受性病原菌，如：細胞內 CABP 病原菌，包括嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、鸚鵡熱披衣菌(*Chlamydophila psittaci*)、與/或貝氏考克斯菌(*Coxiella burnetii*)引起的下呼吸道細菌感染。

【0010】 本發明進一步基於發現 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)具有對抗許多種與 CABP 相關之病原菌之相當廣譜性，如下文中進一步說明。

【0011】 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)亦有利於治療 CABP 相關之抗生素抗性病原菌，如：MRSA 與青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP)。由於 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)對抗性病原菌的效力，其亦可在已知或疑似藥物抗性細菌可能為致病病原菌時用為第一線醫療劑。另一方面，9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)亦可用作為過去曾接受其他抗生素治療，但效果不佳或曾發展/出現不可接受或不期望之不良事件(AE)(如：胃腸道 AE(GI 道 AE)與/或艱難梭菌(*C. difficile*)感染)之患者之醫療劑。

【0012】 因此本發明一項態樣提供一種為有此需要

之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0013】 本發明一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)視需要的一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)視需要選用一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0014】 本發明一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔

12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0015】 本發明另一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要選用一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0016】 某些實施例中，步驟(2)由該個體之一個靜脈內劑量，約 100 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽所組成。

【0017】 本發明再另一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0018】 某些實施例中，該等方法步驟係在 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 天內完成。

【0019】 某些實施例中，該等步驟係在 7-14 天內，如：7-10 天、11-14 天、或 10 天內完成。

【0020】 某些實施例中，IV 給藥天數為 3-10 天，如：3-6 天、7-10 天、或 5 天。

【0021】 某些實施例中，該方法包括一或多個口服劑量，且其中 IV 給藥天數為 4-7 天，如：4-5 天、6-7 天、或 5 天。

【0022】 某些實施例中，口服給藥天數為 1-7 天，如：1-4 天、5-7 天、或 5 天。

【0023】 某些實施例中，IV 給藥天數為 5 天，及口服給藥天數為 5 天。

【0024】 本發明另一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個口服劑量，各約 300-450 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個口服劑量，各約 300-600 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0025】 某些實施例中，各口服劑量為約 300 mg。

【0026】 某些實施例中，各口服劑量為約 450 mg。

【0027】 某些實施例中，步驟(1)中各口服劑量為約

300 mg。

【0028】 某些實施例中，步驟(1)中各口服劑量為約 450 mg。

【0029】 某些實施例中，步驟(2)中各口服劑量為約 300 mg。

【0030】 某些實施例中，步驟(2)中各口服劑量為約 450 mg。

【0031】 某些實施例中，步驟(2)中各口服劑量為約 600 mg。

【0032】 某些實施例中，步驟(1)中前兩個口服劑量為各 300 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

【0033】 某些實施例中，步驟(1)中前兩個口服劑量為各 450 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

【0034】 本發明另一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體，其中該 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素係一天一次投與口服劑量 300 mg，連續 5、6、7、或 8 天。

【0035】 本發明另一項相關態樣提供一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，其包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-

美諾四環素或其鹽：(1)一或兩個一天一次的口服劑量，約 450-600 mg(兩個一天一次的口服劑量為間隔 24 小時投藥)，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300-600 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0036】 某些實施例中，該給藥療程為：(1) 一或兩個一天一次的口服劑量，約 450 或 600 mg (兩個一天一次的口服劑量為間隔 24 小時投藥)，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

【0037】 某些實施例中，該給藥療程為：(1) 兩個一天一次的口服劑量，約 450 mg，間隔 24 小時投藥，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

【0038】 某些實施例中，該等步驟係在 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 天內完成。

【0039】 某些實施例中，該等步驟係在 7-14 天內、7-10 天內、11-14 天內、或 10 天內完成。

【0040】 某些實施例中，CABP 係由金黃色葡萄球菌(包括甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA))、肺炎鏈球菌(包括青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP))、流感嗜血桿菌、卡他莫拉菌、克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎披衣菌、肺炎黴漿菌、鸚鵡熱披衣

菌、貝氏考克斯菌、大腸桿菌(*Escherichia coli*)、或其組合引起。

【0041】 某些實施例中，肺炎鏈球菌為青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP)、巨環內酯抗性肺炎鏈球菌、頭孢素抗性肺炎鏈球菌、或多重抗藥性肺炎鏈球菌(MDRSP)。

【0042】 某些實施例中，CABP 係由細胞內病原菌引起，如：嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、鸚鵡熱披衣菌、貝氏考克斯菌、或其組合。

【0043】 某些實施例中，CABP 係由副流感嗜血桿菌(*Haemophilus parainfluenzae*)引起。

【0044】 某些實施例中，該個體為人類。

【0045】 某些實施例中，各該口服劑量係呈兩片 150 mg 錠劑獨立地投與。

【0046】 某些實施例中，各該靜脈內劑量係連續投與約 30 分鐘(例如：至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。

【0047】 某些實施例中，該給藥療程之臨床成功率為(1)高於莫西沙星(moxifloxacin)之臨床成功率，或(2)在與莫西沙星相比之不劣性之 10% (或 12.5%)臨界值內，其中該莫西沙星係每 24 小時投與一次 400 mg 靜脈內劑量，連續三天或更多天，然後每 24 小時投與一次一或多個 400 mg 口服劑量之莫西沙星。

【0048】 某些實施例中，該個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列之至少兩種症狀出現改善：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，其中該等症



狀係依沒有症狀、輕度、中度、及重度之四點量表評估，且其中改善係指從基線到該第 3 天至第 5 天評估時至少有一個點改善(例如：從重度轉成中度、從中度轉成沒有症狀、或從輕度轉成沒有症狀)。

【0049】 某些實施例中，該個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列至少兩種症狀出現改善且沒有任何症狀惡化：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，及在選自下列之至少一種生命體徵中出現改善：體溫、血壓、心跳速率、及呼吸速率。

【0050】 某些實施例中，該個體在即將進行步驟(3)投藥之前，禁食一夜，除了喝水以外，不進食物或飲料至少 6 小時，且其中該個體在步驟(3)投藥之後持續禁食，不進食 2 小時，且不攝取乳製品 4 小時。

【0051】 某些實施例中，該鹽為甲苯磺酸鹽。

【0052】 某些實施例中，該方法之臨床成功率為約 70% -100%。

【0053】 某些實施例中，該臨床成功率為約 75-95%、約 80-95%、約 75-90%、約 80-90%、約 75-85%、約 80-85%、約 85-90%、約 90-95%、約 80-82%、或約 81%。

【0054】 某些實施例中，在投與第一個靜脈內劑量後約 72-120 小時觀察到該臨床成功率為約 75-85%。

【0055】 某些實施例中，該臨床成功率為約 80-82%、或 80%、或 81%。

【0056】 某些實施例中，在投與最後一劑治療後約

5-10 天 (例如：等於在臨床上可評估之族群 (或稱 CE-PTE)；或在 ITT 族群中之治療後評估時間點)觀察該臨床成功率。

【0057】 某些實施例中，該臨床成功率為約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、或 97%。

【0058】 某些實施例中，該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 II。

【0059】 某些實施例中，該方法之臨床成功率為約 70-100%、約 75-96%、約 75-90%、約 80-83%、約 82%、約 80-96%、約 90-96%、或約 95%。

【0060】 某些實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察該臨床成功率為約 75-85%、或約 90-100%。

【0061】 某些實施例中，該臨床成功率為約 82%、或約 95%。

【0062】 某些實施例中，該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III。

【0063】 某些實施例中，該方法之臨床成功率為約 80-100%、約 85-95%、約 90-95%、約 90-91%、或約 93-94%。

【0064】 某些實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察該臨床成功率為約 85-100%。

【0065】 某些實施例中，該臨床成功率為約 90-91%、或約 93-94%。

【0066】 某些實施例中，該個體之 CABP 歸類為

PORT 風險等級 IV。

【0067】 某些實施例中，該方法之臨床成功率為約 70-100%、約 75-95%、約 80-95%、約 83-85%、或約 90-91%。

【0068】 某些實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察該臨床成功率為約 80-95%。

【0069】 某些實施例中，該臨床成功率為約 83-85%、或約 90-91%。

【0070】 某些實施例中，該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III 或 IV。

【0071】 某些實施例中，該方法之臨床成功率為約 75-100%、約 85-95%、約 85-90%、約 88-89%、約 90-95%、或約 92-93%。

【0072】 某些實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察該臨床成功率為約 85-95%。

【0073】 某些實施例中，該臨床成功率為約 88-89%、或約 92-93%。

【0074】 某些實施例中，該個體與治療相關之胃腸 (GI)不良事件(AE)為輕度。

【0075】 某些實施例中，該個體與治療相關之 GI 不良事件(AE)未導致中止使用該方法之療法。

【0076】 某些實施例中，該個體之治療(1)未提高該個體感染艱難梭菌(亦稱為艱難梭菌大腸炎與偽膜性大腸炎)之風險，或(2)不會實質上破壞該個體之腸道菌群。

【0077】 某些實施例中，該個體有風險發展成或容

易發展成艱難梭菌感染。

【0078】 某些實施例中，該個體最近曾接受一或多種抗生素治療(如：廣譜抗生素)、曾接受胃腸道手術、患有大腸疾病(如：發炎性腸部疾病或大腸直腸癌)、患有腎臟疾病、患有虛弱之免疫系統；正在化療中、過去曾患有艱難梭菌感染、年齡 65 歲或以上、有服用質子幫浦抑制劑、或其生活環境使該個體容易發展成艱難梭菌感染(如：在醫院裡、安養院、或家服機構)。

【0079】 應瞭解，任何一項實施例均可與任何其他實施例組合，除非另有明確否認或不適當。

#### 【圖式簡單說明】

【0080】 第 1 圖出示 AC(肺泡細胞)、血漿、及 ELF 中化合物 1(歐丹環素)濃度平均值相對於時間之數據圖表結果。

【0081】 第 2 圖出示化合物 1(「歐丹環素」)在 ITT(治療意向)族群(參見左邊一對長條圖)中之早期臨床反應(ECR)(FDA 主要療效指標)；及在 ITT 族群(參見中間一對長條圖)與 CE-PTE 族群(PTE 之臨床上可評估之族群)(參見右邊一對長條圖)兩種族群中之 PTE(治療後/醫療評估)臨床成功性(FDA 次要療效指標)，證實相對於莫西沙星之統計不劣性(10%臨界值)。

【0082】 第 3 圖出示化合物 1(「歐丹環素」)在 ITT 族群中限於歸類為 PORT 風險等級 III/IV 之 CABP 患者(參見左邊一對長條圖)及 CE-PTE 族群中限於歸類為 PORT 風

險等級 III/IV 之 CABP 患者(參見右邊一對長條圖)(EMA 協同主要療效指標)中，依據 PTE 之臨床成功性，證實相對於莫西沙星之統計不劣性(10%臨界值)。

【0083】 第 4 圖出示化合物 1(歐丹環素)與莫西沙星二者於 PTE 對基線病原菌之臨床成功率，其係由化合物 1 處理組中使用 10 個或更多個單離株測定。N1 = 具有特定基線病原菌之個體數量。n = 特定分組之個體數量。百分比係依據具有特定基線病原菌之個體數量為基準計。

【0084】 第 5 圖出示口服歐丹環素後之血漿濃度相對於時間的曲線圖。歐丹環素相對於時間之血漿濃度平均值( $\pm$  SD)係以藥物動力學族群之歐丹環素劑量(300、450、或 600 mg)表示。歐丹環素之口服劑量係在三段時間期中每段時間期連續 5 天給藥的第 0 時間點投藥。於第 1 天(左圖)與第 5 天(右圖)收集血液檢體進行 PK 分析。不論在哪一段時間期接受特定劑量，均依歐丹環素劑量合併所有個體之數據。

### 【實施方式】

【0085】 本發明至少一部份係有關發現 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(化合物 1 / 歐丹環素)依據特定劑量與給藥療程，可有效治療某些細菌感染，如：CABP。

【0086】 本發明進一步基於發現 9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)對許多種與 CABP 相關之病原菌具有相當廣譜性，如下文進一步說明。

【0087】 此外，9-胺基甲基美諾四環素(如：化合物 1)亦對細胞內 CABP 病原菌具有相當廣譜性。已發現化合物 1 對常見之典型與非典型病原菌具有活體外活性，且於上皮內襯液體(ELF)與肺泡細胞(AC)(包括肺泡巨噬細胞(AM)中的濃度維持達 24 小時，此表示化合物 1 具有作為抗細菌劑之用途，用於治療由感受性病原菌，如：細胞內 CABP 病原菌，包括嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、鸚鵡熱披衣菌、與/或貝氏考克斯菌引起之下呼吸道細菌感染。

【0088】 因此本發明一項態樣提供一種為有此需要之個體治療 CABP 之方法。

【0089】 第 1 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(例如：呈甲苯磺酸鹽)：(1)三個靜脈內(IV)劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個 IV 劑量，各約 100 mg，分別在上一個 IV 劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0090】 相關之第 2 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個靜脈

內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)視需要的一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)視需要的一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0091】 相關之第 3 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，分別間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)視需要的一個口服劑量，約 300-475 mg(亦即口服劑量為 3 倍 IV 投藥劑量)，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)視需要的一或多個口服劑量，各約 300-475 mg(亦即口服劑量為 3 倍 IV 投藥劑量)，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。某些實施例中，100-125 mg IV 劑量為約 100-120 mg、約 100-115 mg、約 100-110 mg、及約 100-105 mg；及 300-475 mg 口服劑量為 3 倍對應之 IV 劑量(亦即，300-475 mg 口服劑量分別為約 300-360 mg、約 300-345 mg、約 300-330 mg、及約 300-315 mg)。

【0092】 第 4 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-

美諾四環素(例如：呈甲苯磺酸鹽)：(1)一個靜脈內(IV)劑量，約 200 mg，然後為(2)視需要的一或多個 IV 劑量，各約 100 mg，分別在上一個 IV 劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)視需要的一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12-24 小時接著投藥，然後為(4)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0093】 第 5 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0094】 相關之第 6 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0095】 相關之第 7 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-



甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)一或多個口服劑量，各約 300-475 mg (亦即，口服劑量為 3 倍 IV 投藥劑量)，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。某些實施例中，100-125 mg IV 劑量為約 100-120 mg、約 100-115 mg、約 100-110 mg、及約 100-105 mg；及 300-475 mg 口服劑量為 3 倍對應之 IV 劑量(亦即，300-475 mg 口服劑量分別為約 300-360 mg、約 300-345 mg、約 300-330 mg、及約 300-315 mg)。

【0096】 第 8 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)一個靜脈內劑量，約 200 mg，然後為(2)視需要的一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後為(3)視需要的一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0097】 第 9 項實施例中，第 5 至 8 項中任一項實施例之方法中的步驟(2)包括對該個體之一個靜脈內劑量，約 100 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽。

【0098】 第 10 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-

美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0099】 相關之第 11 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)三個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，間隔 12 小時投藥，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100-125 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。某些實施例中，100-125 mg IV 劑量為約 100-120 mg、約 100-115 mg、約 100-110 mg、及約 100-105 mg。

【0100】 相關之第 12 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽：(1)一個靜脈內劑量約 200 mg，然後為(2)一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0101】 第 13 項實施例中，第 1 至 12 項中任一項實施例之方法步驟係在 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 天內完成。某些相關實施例中，該等方法步驟係在 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

天內完成。再另一項實施例中，該等方法步驟係在 5 天、6 天、或 21 天內完成。某些相關實施例中，該等方法步驟係在 5 或 6 天內完成。某些相關實施例中，該等方法步驟係在 7-14 天內完成。

【0102】 第 14 項實施例中，第 1 至 12 項中任一項實施例之方法步驟係在 7-14 天內完成，如：7-10 天、11-14 天、或 10 天。

【0103】 第 15 項實施例中，第 14 項實施例之 IV 給藥天數為 3-10 天，如：3-6 天、7-10 天、或 5 天。

【0104】 第 16 項實施例中，第 1 至 15 項中任一項實施例之方法包括一或多個口服劑量，且其中 IV 給藥天數為 4-7 天，如：4-5 天、6-7 天、或 5 天。

【0105】 第 17 項實施例中，第 16 項實施例之口服給藥天數為 1-7 天，如：1-4 天、5-7 天、或 5 天。

【0106】 第 18 項實施例中，第 1 至 17 項中任一項實施例之 IV 給藥天數為 5 天，及口服給藥天數為 5 天。

【0107】 第 19 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(例如：呈甲苯磺酸鹽)：(1)三個口服劑量，各約 300-450 mg (如：300 mg 或 450 mg)，間隔 12 小時投藥，然後為(2)視需要的一或多個口服劑量，各約 300-600 mg (如：300 mg、450 mg、或 600 mg)，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0108】 第 20 項實施例中，第 19 項實施例之各口

服劑量為約 300 mg。

【0109】 第 21 項實施例中，第 19 項實施例之各口服劑量為約 450 mg。

【0110】 第 22 項實施例中，第 19 項實施例之步驟(1)中各口服劑量為約 300 mg。

【0111】 第 23 項實施例中，第 19 項實施例之步驟(1)中各口服劑量為約 450 mg。

【0112】 第 24 項實施例中，第 19、22、或 23 項實施例之步驟(2)中各口服劑量為約 300 mg。

【0113】 第 25 項實施例中，第 19、22、或 23 項實施例之步驟(2)中各口服劑量為約 450 mg。

【0114】 第 26 項實施例中，第 19、22、或 23 項實施例之步驟(2)中各口服劑量為約 600 mg。

【0115】 第 27 項實施例中，第 19 項實施例之步驟(1)中前兩個口服劑量為各 300 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

【0116】 第 28 項實施例中，第 19 項實施例之步驟(1)中前兩個口服劑量為各 450 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

【0117】 第 29 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(例如：呈甲苯磺酸鹽)：(1)一或兩個一天一次的口服劑量，約 450-600 mg (如：450 mg、或 600 mg)(兩個一天一次的口服劑量為間隔 24 小時投藥)，然後為(2)一

或多個口服劑量，各約 300-600 mg (如：300 mg、450 mg、或 600 mg)，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0118】 第 30 項實施例中，該方法包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(例如：呈甲苯磺酸鹽)：(1)一或兩個一天一次的口服劑量，約 300-600 mg (如：300 mg、450 mg、或 600 mg)(一天兩個口服劑量為間隔 24 小時投藥)，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300-600 mg (如：300 mg、450 mg、或 600 mg)，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥，依此方式治療該個體。

【0119】 第 31 項實施例中，該方法包括對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體，其中該 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素係一天一次投與口服劑量 300 mg，連續 5、6、7、或 8 天。

【0120】 第 32 項實施例中，第 29 項實施例之給藥療程為：(1)一或兩個一天一次的口服劑量，約 450-600 mg，如：450 mg 或 600 mg(一天兩個口服劑量為間隔 24 小時投藥)，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

【0121】 第 33 項實施例中，第 29 項實施例之給藥療程為：(1)兩個一天一次的口服劑量約 450 mg，間隔 24 小時投藥，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300 mg，

分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

【0122】 第 34 項實施例中，第 29 項實施例之給藥療程為：(1)兩個一天一次的口服劑量約 600 mg，間隔 24 小時投藥，然後為(2)一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

【0123】 第 35 項實施例中，第 25 至 34 項中任一項實施例之步驟係在 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 天內完成。

【0124】 第 36 項實施例中，第 25 至 34 項中任一項實施例之步驟係在 7-14 天內、7-10 天內、11-14 天內、或 10 天內完成。

【0125】 第 37 項實施例中，第 1 至 36 項中任一項實施例之 CABP 係由金黃色葡萄球菌(包括甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌(MRSA))、肺炎鏈球菌(包括青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP))、流感嗜血桿菌、卡他莫拉菌、克雷伯氏肺炎菌、嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎披衣菌、肺炎黴漿菌、鸚鵡熱披衣菌、貝氏考克斯菌、大腸桿菌、或其組合引起。

【0126】 第 38 項實施例中，第 37 項實施例之肺炎鏈球菌為青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP)、巨環內酯抗性肺炎鏈球菌、頭孢素抗性肺炎鏈球菌、或多重抗藥性肺炎鏈球菌(MDRSP)。

【0127】 第 39 項實施例中，第 1 至 36 項中任一項實施例之 CABP 係由細胞內病原菌引起，如：嗜肺性退伍

軍人桿菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、鸚鵡熱披衣菌、貝氏考克斯菌、或其組合。

【0128】 第 40 項實施例中，第 1 至 36 項中任一項實施例之 CABP 係由副流感嗜血桿菌引起。

【0129】 第 41 項實施例中，第 1 至 40 項中任一項實施例之個體為人類。

【0130】 第 42 項實施例中，第 1 至 41 項中任一項實施例之各口服劑量係呈兩片 150 mg 錠劑獨立地投與。

【0131】 第 43 項實施例中，第 1 至 42 項中任一項實施例之各靜脈內劑量係連續投與約 30 分鐘(例如：至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。

【0132】 第 44 項實施例中，第 1 至 43 項中任一項實施例之給藥療程之臨床成功率為在相對於每 24 小時投與一次莫西沙星 400 mg 靜脈內劑量連續三天或更多天，然後每 24 小時投與一次一或多個莫西沙星 400 mg 口服劑量時之不劣性之 10%(或 12.5%)臨界值內。

【0133】 第 45 項實施例中，第 1 至 44 項中任一項實施例之個體：(1)具有至少 3 項選自下列之症狀：咳嗽、產生膿痰、呼吸困難(呼吸短促)、及胸膜炎性胸痛；(2)具有至少 2 項選自下列之異常生命體徵：發燒或體溫過低(體溫  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  [ $100.4^{\circ}\text{F}$ ] 或  $< 36.0^{\circ}\text{C}$  [ $95.5^{\circ}\text{F}$ ])、收縮壓(SBP) $< 90$  mm Hg 之低血壓、心跳過快(心跳速率  $>$  每分鐘 90 下(bpm))、及呼吸急促(呼吸速率(RR) $> 20$  次/分鐘)；(3)具有至少一個與 CABP 相關之臨床徵兆或實驗結果：缺氧(動脈

血氣體[ABG]分析動脈血氧分壓[PaO<sub>2</sub>] < 60 mm Hg 或脈搏血氧分析氧飽和度 < 90%)、肺實變臨床證據(例如：身體檢查結果)(例如：叩診呈濁音、支氣管呼吸音、或羊鳴音)、及升高之總白血球(WBC)數(> 12,000 個細胞/mm<sup>3</sup>)或白血球減少症(WBC < 4,000 個細胞/mm<sup>3</sup>)或未成熟嗜中性血球上升(> 15%帶狀，不考慮總周邊 WBC 數)；(4)已有放射影像證實肺炎(亦即在步驟(1)之前 24 或 48 小時內的胸部 X-光(CXR)或胸部電腦斷層攝影(CT)掃描有符合急性細菌肺炎之一片肺葉或多片肺葉新的或演進中的肺浸潤分佈)；及(5)患有的疾病歸類為 PORT 風險等級 II、III、或 IV、或其具有的適當痰檢體經判別為每個低倍視野具有 10 個以下鱗狀上皮細胞及超過 25 個多形核細胞。

【0134】 第 46 項實施例中，第 1 至 44 項中任一項實施例之個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列之至少兩種症狀出現改善：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，其中該等症狀係依沒有症狀、輕度、中度、及重度的四點量表評估，且其中該改善係指從基線值到第 3 天至第 5 天評估時至少有一個點改善(例如：從重度轉成中度、從中度轉成沒有症狀、或從輕度轉成沒有症狀)。

【0135】 第 47 項實施例中，第 1 至 46 項中任一項實施例之個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列至少兩種症狀出現改善且沒有任何症狀惡化：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，及在選自下列之至



少一種生命體徵中出現改善：體溫、血壓、心跳速率、及呼吸速率。

【0136】 已發現化合物 1 具有顯著之食物效應，其中食物攝取會顯著影響口服投與 300 mg 劑量化合物 1 之口服生體可用率。參見實例 3。健康自願者的 PK 研究顯示，與禁食後給藥者相比，給藥前 4 小時攝取非乳製品膳食者的生體可用率下降 15%至 17%，給藥前 2 小時攝取非乳製品膳食者的生體可用率下降 40%至 42%，及給藥前 2 小時攝取乳製品膳食者的生體可用率下降 59%至 63%。因此，當越接近投藥時攝取高脂肪膳食且膳食中包含乳製品時，食物的影響越顯著。依據此結果，應在進食後至少 6 小時才口服投與化合物 1，以便使為了達到醫療效力所設計的口服劑量達到最高生體可用率。

【0137】 因此第 48 項實施例中，第 1 至 47 項中任一項實施例之個體係禁食一夜，在步驟(3)給藥之前至少 6 小時，除了水以外不攝取食物與飲料，且其中該個體在步驟(3)給藥後持續禁食，不攝取食物 2 小時，及不攝取乳製品 4 小時。

【0138】 第 49 項實施例中，第 1 至 48 項中任一項實施例之鹽為甲苯磺酸鹽。

【0139】 第 50 項實施例中，第 1 至 49 項中任一項實施例之方法之臨床成功率為約 70% -100%。

【0140】 第 51 項實施例中，第 50 項實施例之臨床成功率為約 75-95%、約 80-95%、約 75-90%、約 80-90%、

約 75-85%、約 80-85%、約 85-90%、約 90-95%、約 80-82%、或約 81%。

【0141】 第 52 項實施例中，在投與第一個靜脈內劑量後約 72-120 小時觀察到第 51 項實施例之臨床成功率為約 75-85%。

【0142】 第 53 項實施例中，第 52 項實施例之臨床成功率為約 80-82%、或 80%或 81%。

【0143】 第 54 項實施例中，在投與最後一劑治療後約 5-10 天(例如：等於在臨床上可評估之族群(或稱 CE-PTE)、或 ITT 族群中之治療後評估時間點)觀察第 51 項實施例之臨床成功率。

【0144】 第 55 項實施例中，第 54 項實施例之臨床成功率為約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、或 97%。

【0145】 第 56 項實施例中，第 1 至 55 項中任一項實施例之個體患有之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 II。

【0146】 第 57 項實施例中，第 56 項實施例之臨床成功率為約 70-100%、約 75-96%、約 75-90%、約 80-83%、約 82%、約 80-96%、約 90-96%、或約 95%。

【0147】 第 58 項實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察之第 57 項實施例之臨床成功率為約 75-85%、或約 90-100%。

【0148】 第 59 項實施例中，第 58 項實施例之臨床

成功率為約 82%、或約 95%。

【0149】 第 60 項實施例中，第 1 至 55 項中任一項實施例之個體患有之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III。

【0150】 第 61 項實施例中，第 1 至 60 項中任一項實施例之方法之臨床成功率為約 80-100%、約 85-95%、約 90-95%、約 90-91%、或約 93-94%。

【0151】 第 62 項實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察第 61 項實施例之臨床成功率為約 85-100%。

【0152】 第 63 項實施例中，第 62 項實施例之臨床成功率為約 90-91%、或約 93-94%。

【0153】 第 64 項實施例中，第 1 至 55 項中任一項實施例之個體患有之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 IV。

【0154】 第 65 項實施例中，第 64 項實施例之方法之臨床成功率為約 70-100%、約 75-95%、約 80-95%、約 83-85%、或約 90-91%。

【0155】 第 66 項實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察第 65 項實施例之臨床成功率為約 80-95%。

【0156】 第 67 項實施例中，第 66 項實施例之臨床成功率為約 83-85%、或約 90-91%。

【0157】 第 68 項實施例中，第 1 至 55 項中任一項實施例之個體患有之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III 或 IV。

【0158】 第 69 項實施例中，第 68 項實施例之方法之臨床成功率為約 75-100%、約 85-95%、約 85-90%、約

88-89%、約 90-95%、或約 92-93%。

【0159】 第 70 項實施例中，在最後一劑治療後約 5-10 天觀察第 69 項實施例之臨床成功率為約 85-95%。

【0160】 第 71 項實施例中，第 70 項實施例之臨床成功率為約 88-89%、或約 92-93%。

【0161】 第 72 項實施例中，與第 1 至 71 項中任一項實施例之治療個體之方法相關之胃腸(GI)不良事件(AE)為輕度。

【0162】 第 73 項實施例中，與第 1 至 71 項中任一項實施例之治療個體之方法相關之胃腸(GI)不良事件(AE)未導致中止使用該方法之療法。

【0163】 第 74 項實施例中，第 1 至 73 項中任一項實施例之方法中，治療該個體未提高該個體感染艱難梭菌(亦稱為艱難梭菌大腸炎與偽膜性大腸炎)之風險，或(2)不會實質上破壞該個體之腸道菌群。

【0164】 第 75 項實施例中，第 74 項實施例之個體有風險發展成或容易發展成艱難梭菌感染。

【0165】 第 76 項實施例中，第 75 項實施例之個體最近曾接受一或多種抗生素(如：廣譜抗生素)治療、曾接受胃腸道手術、患有大腸疾病(如：發炎性腸部疾病或大腸直腸癌)、患有腎臟疾病、患有虛弱之免疫系統；正在化療中、過去曾患有艱難梭菌感染、年齡 65 歲或以上、有服用質子幫浦抑制劑、或其生活環境容易使該個體發展出艱難梭菌感染(如：在醫院裡、安養院、或家服機構)。

【0166】 第 77 項實施例中，在前述任一方法中，與治療個體相關之 GI 不良事件(AE)並未導致中止該醫療方法，且該個體之治療(1)未提高該個體感染艱難梭菌(例如：艱難梭菌大腸炎與偽膜性大腸炎)之風險或(2)不會實質上破壞該個體之腸道菌群。

【0167】 本文所採用術語「個體」可包括可能罹患細菌感染之動物(例如：非人類哺乳動物)。個體之實例包括動物，如：農場動物(例如：乳牛、豬、馬、山羊、兔子、綿羊，等等)、實驗動物(小鼠、大鼠，等等)、寵物(例如：狗、貓、雪貂，等等)、及靈長類(例如：人類與非人類靈長類，如：猴子、大猩猩、黑猩猩，等等)。

【0168】 上述任一實施例中，該個體可為人類、非人類靈長類、或非人類哺乳動物。

【0169】 術語「處理」或「治療」意指緩解、根除、或縮小所治療病變之一或多種症狀，例如：細菌感染。某些實施例中，病變一詞包括根除與所治療之感染相關之細菌。

【0170】 術語「預防」意指防止或降低細菌感染風險。

【0171】 術語「抗性」或「抵抗」意指如臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI)及 / 或 食 品 和 藥 物 管 理 局 (Food and Drug Administration)(FDA)所定義之抗生素/生物體標準。

【0172】 某些實施例中，該感染可能抵抗其他抗生

素，如：青黴素或四環素。

【0173】 術語「有效量」包括治療細菌感染(例如：CABP)時所需要之四環素化合物(例如：化合物 1)用量。例如：有效量係說明足以透過殺死細菌及/或抑制細菌生長來達到所需醫療效應時之有效量。較佳之細菌感染治療係當病原菌(例如：細菌)根除時。當至少一種感染症狀降低、減輕、或消除時，亦係治療細菌感染。

【0174】 術語「可評估之臨床上成功」意指臨床試驗參與者：(1)不符合可評估臨床上失敗之任何標準；(2)未因任何其他因素而接受可能有效之非實驗性抗生素；及(3)盲性評估者在治癒性評估時指示該感染已充分解除，因此不再需要抗生素。

【0175】 術語「可評估之臨床上失敗」意指臨床試驗參與者符合以下任一項標準：盲性評估者中止實驗用藥，並指示該感染未有效反應，因此需要替代性之一或多種抗生素；盲性評估者中止實驗用藥，因為有不良反應被認為疑似或可能與藥物相關；感染的原發部位已經手術去除；或該個體在靜脈內或口服治療結束後未接受評估。

【0176】 術語「臨床成功率」意指可評估之臨床成功人數除以試驗中族群總人數。

【0177】 術語「微生物學上可評估之臨床成功率」意指彼等符合可評估之臨床上成功定義且在基線時有感染病原菌。

【0178】 一項實施例中，四環素化合物，例如：

9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素之口服有效量為約 150 至約 600 mg、約 150 至約 450 mg、約 150 至約 300 mg、或約 300 mg。

【0179】 某些實施例中，各口服劑量係依 150 mg 劑量之倍數投藥(例如：150 mg、2×150 mg、3×150 mg、或 4×150 mg)。例如：300 mg 口服劑量可包括兩個 150 mg 錠劑/丸劑/膠囊/凝膠，等等。

【0180】 另一項實施例中，四環素化合物，例如：9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素之靜脈內(IV)有效量為約 50 至約 200 mg、約 50 至約 150 mg、約 50 至約 100 mg、或約 100 mg、或約 200 mg。

【0181】 該化合物不論呈 IV 調配物或呈口服調配物，均可呈鹽(例如：甲苯磺酸鹽或鹽酸鹽)或呈游離鹼投藥。本發明可使用例如：任何鹽或鹽之多形物，如：化合物 1 之甲苯磺酸鹽，其說明於美國專利案編號 8,383,610 (其已以引用之方式併入)。此外，本發明可使用任何調配物，如：呈錠劑型之口服調配物，其說明於美國專利案編號 9,314,475 (其已以引用之方式併入)。

【0182】 咸瞭解，不論本文是否提供數值與範圍，例如：該個體族群之年齡、劑量、及血中含量，所有包括在此等數值與範圍內之數值與範圍，包括所指示範圍之上限與/下限，均意指包括在本發明範圍內。此外，此等數值與範圍中之所有數值亦可能為某一範圍之上限或下限。

【0183】 另一項實施例中，四環素化合物(例如：化

合物 1)可以每天經靜脈內或口服投藥一次或兩次。某些實施例中，每天兩次之投藥有兩個相等劑量。

【0184】 某些實施例中，9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素具有超過約 60%之微生物學上可評估之臨床成功率。某些實施例中，本發明化合物不論在治療意向(Intent-to-Treat, ITT)患者族群或臨床上可評估之(CE)患者族群之臨床成功率超過約 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%或以上。

【0185】 本文所採用「治療意向(或 ITT)」族群意指所有參加臨床試驗之個體。某些實施例中，ITT 族群進一步限制為所有參加臨床試驗且接受至少一劑實驗用藥(例如：化合物 1)之個體。「臨床上可評估(或 CE)」族群意指已經過相關臨床程序之定義確認感染之所有 ITT 個體，例如：罹患 CABP 者。「臨床上成功」意指在最後一劑實驗用藥之後一定時間(例如：10 至 17 天)由臨床研究者評估 ITT 或 CE 族群之基線症狀為持續改善或完全解除。

【0186】 一項實例中，該個體係接受靜脈內治療後，繼續接受口服劑降階療法。某些實施例中，該個體沒有先接受 IV 劑量即直接接受口服劑量治療。

【0187】 某些實施例中，本發明提供一種治療個體之感染(例如：CABP)之方法，其包括對該個體投與有效量之化合物 1 或其鹽，其中該個體先開始接受靜脈內治療約



1、2、3、4、或 5 天，然後為口服治療約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 天，依此方式治療該個體。某些實施例中，第一天 IV 治療包括較高負荷劑量(loading dosage)(例如：2x劑量、或 2x100 mg 劑量)。某些實施例中，從第 2 天開始及以後，各 IV 劑量係在上一個 IV 劑量之後約 24 小時接著投藥。某些實施例中，總治療時間期為約 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 天。某些實施例中，一劑(例如：第 2 個 IV 負荷劑量)或兩劑 IV 負荷劑量換成 300 mg 或 450 mg 口服劑量。

【0188】 另一項實施例中，本發明提供一種治療個體之感染(例如：CABP)之方法，其包括對該個體投與有效量之化合物 1 或其鹽，其中先開始接受靜脈內治療之個體具有提高之化合物 1 血內濃度，然後因接受口服治療而具有降低之化合物 1 血內濃度，依此方式治療該個體。某些實施例中，初始提高之化合物 1 血內濃度係藉由一或多個較高(例如：2x)負荷劑量達成，如：2 個 IV 負荷劑量，各約 100 mg。

### **本發明醫藥組成物**

【0189】 本發明亦利用或係有關一種醫藥組成物，其包含醫療有效量之四環素化合物(例如：9-胺基甲基四環素化合物，例如：9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素)或其鹽，及視需要之醫藥上可接受之載劑。

【0190】 另一項實施例中，本發明係有關一種醫藥組成物，其包含約 100 至約 700 mg (例如：約 300、450、

或 600 mg)之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽與醫藥上可接受之載劑。另一項實施例中，該醫藥上可接受之載劑係可接受用於口服投藥。再另一項實施例中，該四環素化合物為游離鹼或甲苯磺酸鹽。

【0191】 再另一項實施例中，該組成物包含約 110 至約 490 mg、約 120 至約 480 mg、約 130 至約 470 mg、約 140 至約 460 mg、約 150 至約 450 mg、約 160 至約 440 mg、約 170 mg 至約 430 mg、約 180 mg 至約 420 mg、約 190 mg 至約 410 mg、約 200 mg 至約 400 mg、約 210 mg 至約 390 mg、約 220 mg 至約 380 mg、約 230 mg 至約 370 mg、約 240 mg 至約 360 mg、約 250 mg 至約 350 mg、約 260 mg 至約 340 mg、約 270 mg 至約 330 mg、約 280 mg 至約 320 mg、約 290 mg 至約 310 mg、或約 300 mg 之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素。視需要地，醫藥上可接受之載劑係適合口服投藥。

【0192】 另一項實施例中，本發明亦有關一種醫藥組成物，其包含約 50 至約 250 mg (例如：約 100 mg)之 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽(例如：鹽酸鹽)與適合靜脈內投藥之醫藥上可接受之載劑。

【0193】 再另一項實施例中，該組成物包含約 100 至約 300 mg、約 125 至約 275 mg、約 150 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 200 mg、約 100 mg、或約 200 mg 之 IV 或口服 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素。

【0194】 用語「醫藥上可接受之載劑」包括可以與

本發明四環素化合物，例如：9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素共同投藥且容許該四環素化合物進行其計畫功能，例如：治療或防止細菌感染。合適之醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)：水、鹽溶液、醇類、植物油、聚乙二醇、明膠、乳糖、直鏈澱粉、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、香精油、單脂肪酸單甘油酯與二甘油酯、石油醚化脂肪酸酯、羥基甲基-纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等等。醫藥製劑可經過殺菌，且若需要時，與輔劑混合，例如：潤滑劑、防腐劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽類、緩衝劑、著色劑、調味劑、及/或芳香物質，及不會與本發明活性化合物有不良反應之類似物。

【0195】 本發明四環素化合物(例如：化合物 1)係鹼性性質，可以與各種不同無機及有機酸形成許多種不同鹽類。可用於與呈鹼性性質之本發明美諾四環素化合物製備醫藥上可接受之酸加成鹽之酸類為彼等可形成無毒性酸加成鹽者，亦即含有醫藥上可接受之陰離子之鹽類，如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、糖精酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、與雙羥萘酸鹽[亦即 1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]等鹽類。雖然此等鹽類必需係醫藥上可接

受用於投藥給個體，例如：哺乳動物，但本發明美諾四環素化合物實務上的理想狀況通常為先從反應混合物中單離出醫藥上不可接受之鹽類，然後再經過鹼性試劑處理，轉化回游離鹼化合物，隨後再由後者游離鹼轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。本發明鹼性化合物之酸加成鹽很容易製備，其係由該鹼性化合物經過實質上等量之所選礦物酸或有機酸，於水性溶劑介質或合適有機溶劑中處理，如：甲醇或乙醇。經小心地蒸發溶劑後，即很容易得到所需之固體鹽。較佳係本發明四環素化合物經口服投藥時呈甲苯磺酸鹽(例如：對甲苯磺酸鹽)或呈游離鹼，經靜脈內投藥時呈鹽酸鹽。

【0196】 本發明四環素化合物(例如：化合物 1)及其醫藥上可接受之鹽類可經由口服、非經腸或局部外用途徑投藥。通常，此等化合物最需要投與有效劑量，端賴所治療個體之體重與條件，及所選擇特定投藥途徑而定。可能隨所治療個體之物種及其個人對該醫藥之反應，及所選用醫藥調配物型態及進行此等投藥時之時間期與間隔而變化。

【0197】 本發明醫藥組成物可單獨投藥或與其他已知用於治療個體(例如：哺乳動物)之四環素反應性狀態之組成物組合投藥。哺乳動物包括寵物(例如：狗、貓、雪貂，等等)、農場動物(例如：乳牛、綿羊、豬、馬、山羊，等等)、實驗動物(大鼠、小鼠、猴子，等等)、及靈長類(例如：大猩猩、人類、黑猩猩)。與已知組成物「組合」之用語意

指包括同時投與本發明組成物與已知組成物、先投與本發明組成物後再投與已知組成物、及先投與已知組成物後再投與本發明組成物。相關技藝上已知用於治療四環素反應性狀態之任何一種醫療組成物均可用於本發明方法。

【0198】 本發明化合物可以單獨或與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合，採用前述任一種途徑投藥，且可投與一劑或多劑。例如：本發明之新穎醫療劑有利於以各種不同劑型投藥，亦即其等可與各種不同醫藥上可接受之惰性載劑組合成為錠劑、膠囊、喉糖、口含錠、硬糖、粉劑、噴液、乳霜、軟膏、栓劑、凍膠、凝膠、糊劑、洗液、油膏、水性懸浮液、注射溶液、酏劑、糖漿、及類似物。此等載劑包括固體稀釋劑或填料、無菌水性介質與各種不同無毒性有機溶劑，等等。此外，口服醫藥組成物可以適當地加甜及/或加味。通常，醫療上有效之本發明四環素化合物所呈現劑型之濃度為約 5.0%至約 70%重量比之範圍內。

【0199】 口服投藥時，可以使用包含各種不同賦形劑(如：微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣與甘油)及各種不同崩解劑(如：澱粉(及較佳為玉米、馬鈴薯或樹薯澱粉)、藻酸與某些複合矽酸鹽)、及造粒結合劑(如：聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖、明膠與阿拉伯膠)之錠劑。此外，潤滑劑，如：硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉與滑石，亦經常極適用於壓錠目的。亦可使用類似型態之固體組成物作為明膠膠囊之填料；此時較佳材料亦包括乳糖或奶糖，及高分子量聚乙二醇。

【0200】 當需要水性懸浮液與/或酞劑進行口服投藥時，活性成份可與各種不同甜味劑或調味劑、著色物質或染劑，及若需要時選用乳化與/或懸浮劑，及如：水、乙醇、丙二醇、甘油之稀釋劑組合與其各種不同的類似組合。

【0201】 用於非經腸投藥時(包括腹膜內、皮下、靜脈內、皮內或肌內注射)時，可使用本發明化合物於芝麻油或花生油或丙二醇水溶液中之溶液。若需要時該等水溶液應經過適當緩衝(較佳係 pH 大於 8)，且液態稀釋劑應先調成等滲性。

【0202】 此等水溶液適合靜脈內注射目的。油性溶液適合關節內、肌內、與皮下注射目的。所有此等溶液於無菌條件下之製備均很容易採用彼等習此相關技藝之人士習知之標準醫藥技術達成。非經腸用途中，合適製劑實例包括溶液，較佳為油性或水性溶液，及懸浮液、乳液、或植入物，包括栓劑。醫療化合物可調配成多劑或單劑之無菌劑型，如：勻散在液態載劑，如：常用於注射之無菌生理食鹽水或 5%生理鹽水右旋糖溶液。

【0203】 用於經腸投藥時，特別合適者為具有滑石與/或碳水化合物載劑結合劑或類似物之錠劑、糖衣錠、或膠囊，載劑較佳為乳糖與/或玉米澱粉與/或馬鈴薯澱粉。若使用甜味媒劑時，則可採用糖漿、酞劑或類似物。可以調配成持續釋放組成物，包括彼等利用差異降解性包衣保護活性成份，例如：採用微包埋法、多層包衣，等等。

【0204】 除了治療人類個體外，本發明醫療法亦具

有顯著之獸醫學用途，例如：用於治療牲畜，如：牛、綿羊、山羊、乳牛、豬與類似動物；家禽，如：雞、鴨、鵝、火雞與類似動物；馬；與寵物，如：狗與貓。此外，本發明化合物可用於處理非動物個體，如：植物。

本發明實例

**實例 1 於健康成人個體中分析化合物 1 與老虎黴素 (Tigecycline) 之肺內穩態濃度之開放標示之平行組多重 IV 劑量實驗**

【0205】 為了在下呼吸道感染(RTI)中發揮效力，抗生素必需在呼吸組織中到達適當濃度，才能影響呼吸病原菌。細胞外與細胞內病原菌均會造成感染，因此細胞外與細胞內抗生素濃度必需足夠以涵蓋所有病原菌。支氣管黏膜中之抗生素濃度提供一種可靠指標來指示藥物之支氣管滲透性，且可能在治療支氣管炎及支氣管肺炎上，成為比血清濃度更佳之臨床效力指標。

【0206】 上皮內襯液體(ELF)與肺泡細胞(AC)(包括主要為肺泡巨噬細胞(AM))已被分別認定為常見細胞外與細胞內病原菌之重要感染部位。直接測定 ELF 中抗微生物劑濃度可以更瞭解針對 RTI 之藥劑之適當給藥，並評估針對呼吸道感染之藥物之藥物動力學(PK)及曝露-反應標的。從支氣管肺泡沖洗液(BAL)收集呼吸道流體與組織已成為全身投與抗生素後確認細胞外與細胞內抗生素濃度之標準方法。從反映 ELF 之流體計算細胞外濃度，及於 AC(包括巨噬細胞)中測定細胞內濃度。

【0207】 本實驗設計係用於測定化合物 1 於健康個體中之肺內 PK；目前沒有有關化合物 1 於人類肺部之濃度資訊。

【0208】 化合物 1 已顯示具有對抗造成社區肺炎 (CABP) 之最常見典型與非典型肇因之活體外活性，且已發展用於治療 CABP。其在對抗大多數革蘭氏陽性病原菌上具有極高之活體外活性。其亦對非典型病原菌(例如：退伍軍人桿菌菌屬、披衣菌菌屬)、及有些厭氧性與革蘭氏陰性病原菌具有活性。該藥物有活性對抗同時表現四環素抗性之兩種機轉之菌株及對目前可取用之抗生素(包括甲氧西林 (methicillin)、萬古黴素 (vancomycin)、紅黴素 (erythromycin)、及環丙沙星 (ciprofloxacin)) 有抗性之菌株。化合物 1 之活體外活性不會受到血清或肺表面張力素的影響，此重要特徵符合其在涉及下呼吸道之感染中之潛在用途。此外，已在由肺炎鏈球菌與流感嗜血桿菌引起下呼吸道感染之小鼠模式中顯示其有效力。在小鼠中，肺組織中之化合物 1 濃度超過血漿濃度 3.7 至 4.4 倍。對抗細胞內細菌與組織培養物實驗之活體外結果顯示化合物 1 集中在哺乳動物細胞中。

【0209】 老虎黴素具有類似化合物 1 之 PK 型態，且利用其到達人類 ELF 中之記錄濃度，使用老虎黴素的目的為提供實驗中之分析敏感度。

【0210】 化合物 1 已發展用於 IV 與口服投藥，且已在 16 個第 1 期實驗(包括 536 位曝露到化合物 1 之個體)



中完整分析其特徵。此外，化合物 1 在有出現複雜皮膚及皮膚結構感染(cSSSI)之 219 位個體之第 2 期實驗，及由主事者終止之有 143 位罹患 cSSS 個體參加之第 3 期實驗中經過評估。化合物 1 可以完全耐受，且證實其效力類似已確立之對照組(利奈唑胺(linezolid))。

【0211】 該實驗之目的為測定肺部(ELF 與肺 AC，包括 AM)中化合物 1 濃度，以定義隨時間之肺分佈，並與血漿藥物動力學(PK)型態比較。化合物 1 係經靜脈內投與健康個體 4 天(5 劑)，至穩態之全身濃度。個體在最後一劑藥物後之指定時間點分組收集 BAL。同時取得血液檢體，來比較組織與血清之抗生素濃度。

【0212】 此實驗所得數據(亦即對抗典型與非典型病原菌之活體外活性及持續 24 小時之 ELF 與 AC (主要為 AM)濃度)表示化合物 1 具有成為適用於治療感受性病原菌所引起下呼吸道細菌感染之抗細菌劑之潛力。

【0213】 老虎黴素具有類似化合物 1 之 PK 型態，且有能力在 ELF 中達到濃度，因此在實驗中包括老虎黴素，以提供分析敏感性。

【0214】 因此本實驗之主要目的在於測定健康成人個體中 ELF 與 AC (主要為 AM)中之化合物 1 濃度，同時進行血漿 PK 取樣，界定化合物 1 隨時間變化之肺部分佈。

【0215】 第二個目的為分析化合物 1 在健康成人個體之肺與血漿部份中之 PK。

【0216】 探究目的在於測定化合物 1 在肺與血漿部

份中之 PK，並與老虎黴素在健康成人個體之肺與血漿部份中之 PK 比較。

【0217】 本實驗之設計為單一中心，多重劑量，開放標示實驗，在投與化合物 1 與老虎黴素至給藥穩態程度後測定化合物 1 與老虎黴素於健康成人個體之肺部份(ELF 與 AC)中之濃度。有約 62 位個體參加，計畫確保約 42 位個體接受化合物 1，並進行支氣管肺泡沖洗(BAL)，及有約 20 位個體接受老虎黴素並進行 BAL。其他參加之個體則是用以置換中止或淘汰的個體。

【0218】 約 42 位個體經靜脈內接受 5 劑 100mg 之化合物 1(於  $t = 0$ 、12、24、48、及 72 小時輸液 30 分鐘)；化合物 1 組之個體平均分配至 7 個 BAL 取樣時間點中的一個時間點(每個 BAL 時間點處理組有約 6 位個體)，以收集 ELF 與 AC 檢體。

【0219】 當實驗完成時，有 42 位參加之個體接受化合物 1 (69%男性，中間值年齡 36 歲，中間值 BMI 27 kg/m<sup>2</sup>)。在 7 個時間點各有 6 位個體進行 BAL。其中一位個體有 BAL 取樣誤差，因此不包括在 BAL 分析中。

【0220】 每位個體僅在一個觀察時間點測定 ELF 與 AC 中之化合物 1 濃度，且來自所有個體之數據均合併用於肺內平均濃度之 PK 分析。BAL 液中化合物 1 濃度依血漿與 BAL 中所測得之尿素濃度之稀釋因數校正。

【0221】 每位個體進行一次標準支氣管鏡檢查。在 1 組 BAL 時間點處理組中，所有個體均在第 4 天投與最後一

劑後於 0.5、1、2、4、8、12、及 24 小時的相同時間點分析。在支氣管鏡檢查時取得血液檢體，以測定血漿尿素。此外，所有個體均在第 4 天投藥後 0、0.5(輸液結束時)、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及 24 小時收集血液檢體，進行血漿 PK 分析。

【0222】 依據下列流程於化合物 1 處理組個體中取得血液檢體，進行 BAL：

|                                                        | 第 1 天       |          | 第 2 天    | 第 3 天    | 第 4 天                                                                         |
|--------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物 1                                                  | 劑量 1        | 劑量 2     | 劑量 3     | 劑量 4     | 劑量 5                                                                          |
| 100 mgIV                                               | t = 0 h     | t = 12 h | t = 24 h | t = 48 h | t = 72 h                                                                      |
| 血漿 PK 之<br>血液檢體<br>(所有個體)                              | 投藥前<br>(基線) | N/A      | N/A      | N/A      | 投藥前、0.5 (輸液結束)、1、1.5、2、3、4、6、8、12、及 24 h<br>即將進行 BAL 之前取樣(± 3 min)，從輸注部位的對側手臂 |
| BAL 檢體<br>(每個時間點<br>約 6 位個體)                           | N/A         | N/A      | N/A      | N/A      | 個體分配至 0.5 (輸液結束)、1、2、4、8、12、或 24 h                                            |
| 供測定血漿尿<br>素之血液檢體<br>(與 BAL 相同<br>時間點；每位<br>個體一個檢<br>體) | N/A         | N/A      | N/A      | N/A      | 0.5 (輸液結束)、1、2、4、8、12、或 24 h，即將進行 BAL 之前取樣(± 3 min)                           |

BAL = 支氣管肺泡沖洗液；h = 小時；N/A = 不適用；PK = 藥物動力學；t = 時間。

【0223】 針對接受化合物 1 之患者，第 5 劑化合物 1 之後之血漿藥物動力學參數平均值(±SD)包括最大濃度  $2.26 \pm 0.76 \mu\text{g/mL}$ ，體積分佈  $165 \pm 58 \text{ L}$ ，清除率  $8.03 \pm 1.43$

L/h、及消除半衰期  $14.7 \pm 4.2$  h。支氣管鏡檢查與 BAL 時間點之化合物 1 濃度平均值( $\pm$  SD)( $\mu\text{g/mL}$ )為：

| 取樣時間  | 血漿              | ELF             | AM               |
|-------|-----------------|-----------------|------------------|
| 0.5 h | $1.80 \pm 0.13$ | $1.73 \pm 1.01$ | $14.26 \pm 9.30$ |
| 1 h   | $0.89 \pm 0.19$ | $2.25 \pm 0.72$ | $12.80 \pm 8.48$ |
| 2 h   | $0.93 \pm 0.33$ | $1.51 \pm 0.94$ | $10.77 \pm 7.59$ |
| 4 h   | $0.59 \pm 0.15$ | $0.95 \pm 0.33$ | $17.99 \pm 7.17$ |
| 8 h   | $0.56 \pm 0.12$ | $0.58 \pm 0.19$ | $12.27 \pm 4.70$ |
| 12 h  | $0.42 \pm 0.07$ | $0.61 \pm 0.29$ | $12.29 \pm 4.61$ |
| 24 h  | $0.27 \pm 0.05$ | $0.41 \pm 0.13$ | $10.36 \pm 4.04$ |

【0224】 依據 ELF 與血漿濃度平均值與中間值之  $\text{AUC}_{0-24}$  值之滲透比值為 1.47 與 1.42，及 AC(肺泡細胞，主要為 AM)與血漿濃度之比值為 25.8 與 24.8。

【0225】 約 20 位個體經靜脈內接受 1 劑 100 mg 之老虎黴素(在  $t = 0$  時輸注 30 分鐘)，然後為經靜脈內之 6 劑 50 mg 老虎黴素(於  $t = 12$ 、24、36、48、60、及 72 小時時輸注 30 分鐘)。老虎黴素組個體平均分配至 4 組 BAL 取樣時間點處理組的其中一組(每個 BAL 時間點處理組約有 5 位個體)，供收集 ELF 與 AC 檢體。每位個體僅在一個觀察時間點測定 ELF 與 AC 中之老虎黴素濃度，且合併來自所有個體之數據用於肺內平均濃度之 PK 分析。BAL 液中老虎黴素濃度依血漿與 BAL 中所檢測尿素濃度之稀釋因數校正。

【0226】 依據下列流程於老虎黴素處理組個體中取得血液檢體，進行 BAL：

|                                                               | 第 1 天       |          | 第 2 天    |          | 第 3 天    |          | 第 4 天                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 老虎黴素                                                          | 劑量 1        | 劑量 2     | 劑量 3     | 劑量 4     | 劑量 5     | 劑量 6     | 劑量 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                                                                                                      |
| 血漿 PK<br>之血液檢<br>體<br>(所有個<br>體)                              | 投藥前<br>(基線) | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | 投藥前、0.5<br>(輸液結束)<br>、1、1.5、2、<br>3、4、6、8、<br>及 12 h<br>即將進行<br>BAL 之前取<br>樣(± 3 min)<br>，從輸注部<br>位之的對側<br>手臂 |
| BAL 檢體<br>(每個時<br>間點約 5<br>位個體)                               | N/A         | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | 個體分配至<br>2、4、6、或<br>12 h                                                                                      |
| 供測定血<br>漿尿素之<br>血液檢體<br>(與 BAL<br>相同時間<br>點；每位<br>個體一次<br>檢體) | N/A         | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | N/A      | 2、4、6、或<br>12 h，即將進<br>行 BAL 之前<br>取樣<br>(± 3 min)                                                            |

BAL = 支氣管肺泡沖洗液；h = 小時；N/A = 不適用；PK = 藥物動力學；t = 時間。

【0227】 安全性評估包括身體檢查、心電圖(ECG)、生命體徵、標準臨床實驗室分析(血液化學、血液學)、妊娠檢驗、及不良事件(AE)與嚴重不良事件(SAE)監測。

【0228】 治療期間發生的不良事件(Treatment-

emergent adverse events, TEAEs)據報有 29%。最常見 TEAE 為頭痛(12%)。沒有重度或嚴重 TEAEs，且化合物 1 處理組個體中沒有人因為 TEAEs 而中止。生命體徵、實驗室或 ECG 參數中沒有臨床上顯著變化。

【0229】 治療的期間係經過設計以確保兩個處理組均在 BAL 時間點呈穩態。

【0230】 在支氣管鏡檢查期間，取 4 份各 50 mL 無菌生理鹽水溶液滴入右肺葉中，立即吸出，及置於冰上。製備第一個支氣管肺泡沖洗液灌注(BALX)部份，並與隨後之灌注分開分析。從第二次至第四次灌注中吸出，集合後即代表 BAL 部份。取出一等份 BAL，用於測定細胞數與分化細胞組成份，包括肺巨噬細胞。其餘上清液離心，上清液與細胞集結塊立即冷凍等待分析。另取一等份 BAL 上清液冷凍，供分析尿素。細胞集結塊中檢測到之試驗物質濃度經過對應巨噬細胞部份進行校正。依類似方法分析 BALX 部份，但不分析細胞集結塊。在第二次灌注的時間點( $\pm 3$  分鐘)取得血液檢體，用於測定尿素濃度。BALX 與 BAL 液中檢測到之試驗物質濃度分別經過 BALX 與 BAL 部份中檢測到之尿素濃度之稀釋因數校正。

【0231】 個體參加實驗約 34 天。篩選後，合格之個體隨機分組至化合物 1 或老虎黴素處理組，並分配至 BAL 沖洗液取樣時間點。個體於第-1 天進行基線分析，然後接受試驗物質處理 4 天，然後在其指定之時間點進行 BAL。在最後一劑試驗物質後當天，進行實驗完成訪查。個體接

受最後一劑試驗物質後 7 至 14 天進行最終追蹤分析，其係採用電話接觸或其他互動技術完成，除非需要檢查來分析 AE 或在實驗完成訪查時發現異常。

【0232】 安全性分析包括身體檢查、心電圖(ECG)、生命體徵、標準臨床實驗室分析(血液化學、血液學)、妊娠檢驗、及 AE 與 SAE 監測。

### **給藥療程：**

【0233】 用於治療 CABP 之化合物 1 之目前計畫醫療劑量為每 12 小時(q12h)100 mg IV，兩劑，然後為每 24 小時(q24h)，可視需要改換成口服 300 mg，q24h。

【0234】 用於治療 CABP 之老虎黴素(TYGACIL®)之適當劑量為 100 mg IV，一劑，然後為 50 mg IV q12h。

### **患者合格/淘汰標準**

【0235】 參加之患者為男性或女性個體，年齡 18 至 55 歲，由過去病史、身體檢查、生命體徵、ECG、及實驗室檢測證實健康狀況良好(依檢查者的意見沒有臨床上顯著異常)。在該個體休息至少 3 分鐘後，分析坐姿時之生命體徵(口溫、收縮壓與舒張壓(BP)、及脈搏速率)。坐姿生命體徵應在下列範圍內：口溫，35.0℃ 至 37.5℃ (95.0°F 至 99.5°F)；收縮壓 BP，90 至 140 mm Hg；舒張壓 BP，50 至 90 mm Hg；脈搏速率，40 至 90 bpm；在篩選訪查時再次於站姿 3 分鐘後分析血壓與脈搏。與姿勢性低血壓之臨床徵兆有關之收縮壓下降不超過 20 mm Hg 或舒張壓 BP 下降不超過 10 mm Hg 及心跳速率上升不大於 20 bpm。若需

要時，研究者可考慮再重覆分析一次超出範圍之生命體徵。

【0236】 個體體重至少 50 kg，及體質量指數(BMI)在 $\geq 18.0$ 至 $\leq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 之範圍內。女性在篩選與基線訪查時之妊娠檢測呈陰性，並同意從篩選至最終追蹤評估遵從採用可接受之避孕型式。男性同意從篩選至最終追蹤評估，採用可接受與女性伴侶(們)之避孕方法，而且不會捐贈精子。

【0237】 患者若出現以下一項或多項則退出實驗：

- 在篩選前 5 個半衰期或 30 天內曾使用其他研究藥物，以時間較長者為準。
- 對任何四環素(例如：美諾四環素、去氧羥四環黴素(doxycycline)、或老虎黴素)曾有過度敏感(hypersensitivity)或過敏反應(allergic reaction)的病史(例如：過敏性休克(anaphylaxis)、蕁麻疹、其他顯著反應)。
- 在篩選或基線訪查時曾有臨床上顯著 ECG 異常、或以下任何 ECG 異常的病史：PR > 220 msec，QRS 複合波 > 120 msec，長 QT 症候群，QTc 弗立得校正公式(QTc Fridericia's Correction Formula)(QTcF) > 450 msec (男性)、及 QTcF > 470 msec (女性)
- 懷孕或哺育中(哺乳中)婦女。
- 在過去 5 年內曾有任何惡性器官系統(皮膚局部基底細胞癌瘤除外)病史，不論已治療或未治療，不論是否有局部復發或轉移的證據。



- 篩選前 3 個月曾使用菸草產品。
- 在篩選或基線時的尿液古丁尼檢測陽性。
- 在基線訪查前 4 週曾使用任何處方藥物或草藥補充品、及/或非處方(OTC)藥，包括基線訪查前 2 週內之膳食及健美/健身補充品(包括維他命)。
- 在基線訪查前 8 週或若需要依據地方法規的更長時間內曾捐贈或流失 400 mL 或以上之血液或血漿。
- 在篩選/基線訪查時，男性血紅素含量 $<12.5\text{g/dL}$ ，女性血紅素含量 $<11.5\text{g/dL}$ 。
- 在基線訪查前 2 週內有嚴重患病。
- 在篩選前 3 年內曾有自主神經功能失調(例如：昏厥重覆發作、心悸，等等)的病史。
- 在篩選前 3 年內曾有急性或慢性支氣管痙攣性疾病(包括氣喘與慢性阻塞性肺病(COPD)，經過治療或未經過治療)的病史。
- 任何手術或醫學病症，其在研究者的意見上，認為可能會使個體在參與實驗時，顯著改變藥物之吸收、分佈、代謝、或排泄、或可能傷害該個體。
- 患有發炎性腸病、潰瘍、GI 或直腸出血、或胰臟炎的病史或活性。
- 由異常 LFT(如：天冬胺酸胺基轉化酶(AST)、ALT、 $\gamma$ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)、CK、鹼性磷酸酶(ALP)、或血清膽紅素)指示有肝疾病或肝損傷。研究者應依循下列標準：血清膽紅素不可超過正常之上限(ULN)1.2 倍；

上列任何其他單一參數不可超過 1.5 倍 ULN；超過 1 項參數有任何上升即排除該個體參與實驗。一旦可能排除實驗室誤差時，即立即再重覆檢測一次。重新檢測結果一定不可以符合上述標準，該個體才算合格。

- 由臨床上顯著異常肌酸酐或血液尿素氮(BUN)與/或尿素值、或異常尿組成份(例如：白蛋白尿)指示現在或過去有腎功能損傷病史。
- 在篩選時出現尿閉塞或排尿困難現象。
- 已知為人類免疫缺乏病毒(HIV)-陽性。
- 已患有已知慢性 B 型肝炎或慢性 C 型肝炎感染。
- 在篩選或基線訪查時有酒精檢測陽性或藥物篩檢陽性。
- 過去曾接受化合物 1 治療或過去曾參與此實驗。
- 依研究者的意見，任何可能干擾 AE 之決定或完成實驗程序之同時發生之病症。

## 程序

【0238】 實驗有已界定程序的三個期別：篩選、治療與追蹤。實驗具有下列由程序界定的評估法：

- 篩選訪查
- 基線訪查
- 於第 1、2、及 3 天(投與試驗物質)訪查，於第 4 天(投與試驗物質及 BAL) 訪查
- 於第 5 天實驗完成訪查
- 最終追蹤評估：實驗第 11-18 天(最後一劑試驗物質後 7-14 天)

【0239】 提早中止實驗治療之個體在出院前已進行實驗完成程序與最終追蹤評估。

【0240】 採用篩選法來建立每位個體之個體合格性與基線特徵。收集下列資訊：審核合格/淘汰標準；相關之醫學/手術病史與目前的醫學病症(可能影響肺功能之前置因數(例如：過去的肺感染、輕度轉成中度 COPD、氣喘、抽菸病史、慢性咳嗽，等等)；人口統計數據；身體檢查；尿液酒精檢測、藥物篩檢、古丁尼檢測；生命體徵；12-導程 ECG；實驗室檢測(血液學、化學、凝血性、妊娠檢測(僅針對婦女))；及自從簽署 ICF 後同時服藥之 AE(過去 4 週)。

【0241】 治療時間期持續 5 天。由符合合格標準且不符合淘汰標準之個體接受其第一劑試驗物質。進行下列分析：生命體徵；AE；同時進行之治療；及試驗物質之投藥與當責。

【0242】 靜脈內治療期(試驗物質)期間，化合物 1 之輸液係依據下表 1-3 之流程，連續投與約 30 分鐘(至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。老虎黴素之輸液係依據表 1-4 之流程，連續投與約 30 分鐘(至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。所有輸注開始與停止時間與順應性(輸送 $\geq 90\%$ 之劑量)均記錄在文件來源與 eCRF 上。

表 1-1. 化合物 1 之 IV 治療療程

| 時間 <sup>a</sup> | 劑量 <sup>b</sup>           |
|-----------------|---------------------------|
| t = 0h          | 化合物 1 100 mg 含於 100 mL NS |
| t = 12h         | 化合物 1 100 mg 含於 100 mL NS |
| t = 24h         | 化合物 1 100 mg 含於 100 mL NS |
| t = 48h         | 化合物 1 100 mg 含於 100 mL NS |
| t = 72h         | 化合物 1 100 mg 含於 100 mL NS |

t = 時間； NS = 注射用生理鹽水(0.9%氯化鈉)

a 第一個輸注的開始時間指定為時間 0 (t = 0 h)。隨後在所列之目標輸注時間的± 1 小時內投藥。

b 所有 100 mL 化合物 1 輸液係連續投與 30 min (至少 30 min, 及不超過 45 min)。

表 1-2.老虎黴素之 IV 治療療程

| 時間 <sup>a</sup> | 劑量 <sup>b</sup>          |
|-----------------|--------------------------|
| t = 0h          | 老虎黴素 100 mg 含於 100 mL NS |
| t = 12h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |
| t = 24h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |
| t = 36h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |
| t = 48h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |
| t = 60h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |
| t = 72h         | 老虎黴素 50 mg 含於 100 mL NS  |

t = 時間； NS = 注射用生理鹽水(0.9%氯化鈉)

a 第一個輸注的開始時間指定為時間 0 (t = 0 h)。隨後在所列之目標輸注時間的± 1 小時內投藥。

b 所有 100 mL 老虎黴素之輸液係連續投與 30 min (至少 30 min, 及不超過 45 min)。

【0243】 在追蹤期期間，在治療完成後的 2 次訪查中評估個體：於第 5 天的實驗完成訪查及於實驗第 11 至 18 天(個體之最後一劑試驗物質後 7 至 14 天)之最終追蹤評估。該最終追蹤評估係以電話接觸進行，除非需要檢查來評估 AE 或在實驗完成時注意到異常。

【0244】 用於 IV 注射之化合物 1 係呈 100 mg (加 4% 滿溢)無菌凍乾粉末，包裝於附有橡膠瓶塞與鋁質外封裝的透明玻璃瓶中復水再組成。賦形劑包括甲苯磺酸根抗衡離子、蔗糖、鹽酸與氫氧化鈉，以調整 pH。在每瓶中添加 5 mL 注射用無菌水，復水組成透明溶液。瓶子輕微攪動以確保完全溶解後再使用。避免過度振盪，以免起泡。復水後的瓶子立即用於製備輸注溶液。輸注溶液製法為從瓶中抽出 5 mL 復水溶液，再慢慢注射至 100 mL 生理鹽水(NS)中，供應注射(0.9%氯化鈉)輸液袋。製備好的輸注溶液在 8 h 內使用，或在 2°C 至 8°C (35.6°F 至 46.4°F)下最多存放至 24 小時。100 mL 輸液在室溫下連續投與 30 分鐘(至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。

【0245】 復水化合物 1 的首先 2 個劑量係呈 100 mg iv q12h 注射，然後為 2-3 劑之 100 mg iv q24h (在第一劑後 24 h 開始)。總治療包括 5 劑及持續 5 天。

【0246】 對照組試驗物質老虎黴素呈 100 mg IV 注射第一劑，然後為 50 mg IV q12h，6 劑。總治療包括 7 劑，持續 5 天。

### **安全性**

【0247】 任何接受至少 1 劑試驗物質之個體均包括在安全性評估中。採用下列測定評定安全性：身體檢查；AE 與 SAE；生命體徵；實驗室分析(血液檢體之血液學、化學、及凝血性(僅指凝血酶原時間))；ECG；與妊娠評估。

### **數據分析**

【0248】 本實驗所有數據分析均依照人類用藥品註冊技術要求國際協調會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)(ICH-E9)及主事者的指導性文件與標準。統計分析係採用統計分析軟體(Statistical Analysis Software (SAS))進行。

#### **a) 分析族群**

個體族群已針對各種不同 PK 分析與安全性而定義如下：

- PK 族群係由所有接受試驗物質且具有至少 1 項可評估之 PK 參數之個體組成。
- 安全性族群係由所有接受至少 1 劑試驗物質之個體組成。

#### **b) 個體人口統計數據與基線特徵**

處理組的敘述性統計學提供如下：個體的動向(完成試驗物質；因中止的理由而中止試驗物質、完成實驗、因中止的理由而中止實驗)；程序偏差；醫學病史與持續的醫學病症。

基線人口學與醫學變數係採用雙向費雪精確性檢定法

(Fisher's exact test)(針對分類變數)或魏克森排序檢定法 (Wilcoxon Rank Sum test)(針對次序與連續變數)分析。

### c) 安全性結果測定

安全性變數包括實驗過程中得到之 AE 發生率、生命體徵變化、ECG 參數、及實驗室檢測結果。依據真正接受到之治療來分析個體。

### d) PK

所有已完成且具有可評估之血漿 PK 參數數據的個體均包括在 PK 數據分析中。測定下列化合物 1 與老虎黴素血漿 PK 參數：

- 化合物 1 之投藥後時間 0 至 24 小時曲線下面積(AUC) ( $AUC_{0-24}$ )，及老虎黴素之投藥後時間 0 至 12 小時之 AUC( $AUC_{0-12}$ )，
- 最大血漿濃度( $C_{MAX}$ )，
- 到達最大血漿濃度之時間( $T_{MAX}$ )，及
- 與半對數濃度-時間曲線之最終斜率有關之排除終點半衰期( $T_{1/2}$ )。

【0249】 所有生物流體濃度均以 ng/mL 表示。所有低於定量限值(BLQ)或缺失數據之濃度均標示在濃度數據表中。BLQ 濃度僅在濃度數據之摘要統計量中設定為零。其等不用於計算 PK 參數(但投藥前之檢體除外)。採用非分室模式法，使用 WinNonlin Pro 測定 PK 參數。

【0250】 主要實驗目的為分析肺 ELF 與 AC(主要為 AM)中化合物 1 濃度。肺 ELF 與 AC 中化合物 1 與老虎黴

素濃度係分別由上皮肺液中(濃度/時間)曲線下面積( $AUC_{ELF}$ )/血漿中(濃度/時間)曲線下面積( $AUC_{血漿}$ )及肺泡細胞中(濃度/時間)曲線下面積( $AUC_{AC}$ )/ $AUC_{血漿}$ 計算。此等均得自上述血漿 PK 參數計算( $AUC_{0-24}$  與  $AUC_{0-12}$ )。老虎黴素濃度資訊即用於作為分析法敏感性之內驗證標準。

【0251】 測定化合物 1 與老虎黴素之  $AUC_{ELF}$  參數時，所採用之濃度數據係來自對應之 BAL 濃度。肺 ELF ( $C_{ELF}$ )中化合物 1 或老虎黴素濃度之計算為： $C_{ELF} = C_{BAL} * (V_{BAL}/V_{ELF})$ ，其中  $C_{BAL}$  為 BAL 液中之濃度， $V_{BAL}$  為吸出之 BAL 液體積及  $V_{ELF}$  為肺 ELF 體積。

【0252】 由(尿素<sub>BAL</sub>/尿素<sub>血漿</sub>)估測 BAL 液中肺 ELF 體積，其中尿素<sub>BAL</sub> 與尿素<sub>血漿</sub> 分別代表 BAL 液與血漿中之尿素濃度。

【0253】 來自 ELF、AC、及 AM 之化合物 1 與老虎黴素濃度數據示於列表中。 $AUC_{ELF}$  與  $AUC_{AC}$  係由合併之肺濃度數據決定，且依處理組別歸納說明。針對化合物 1 群組，在 24 小時投藥間隔的 7 個各時間點有至少 6 個 ELF 與 AC 濃度。老虎黴素群組則在 12 小時投藥間隔的 4 個各時間點有 5 個 ELF 與 AC 濃度。

【0254】 計算肺 ELF 與 AC 中化合物 1 與老虎黴素濃度，以  $AUC_{ELF}/AUC_{血漿}$  與  $AUC_{AC}/AUC_{血漿}$  表示，其係依處理組別歸納說明。BALX 係另外依相同方式分析。分析「BALX」對化合物 1 與老虎黴素之 PK 之影響。

#### **化合物 1 或老虎黴素濃度之 PK 檢體**



【0255】 收集 PK 檢體允許的區間如下：

| PK 血液收集 -            | 區間                |
|----------------------|-------------------|
| 與試驗物質劑量有關之計畫時間表      |                   |
| 投藥前                  | 投與試驗物質前 10 分鐘內    |
| 0.5 至 1 h            | ±2 min            |
| 1.5 h 至 6 h          | ±5 min            |
| 8 h 至 24 h           | ±15 min           |
| 依支氣管鏡檢查計畫時間表收集       | 第二次 BAL 灌洗 ±3 min |
| 檢體                   |                   |
| 支氣管鏡檢查 - 收集 BAL 與 AC | 區間                |
| 計畫時間表                | ±15 min           |
| 用於檢測血漿尿素之血液檢體        |                   |
| 區間                   |                   |
| 依支氣管鏡檢查計畫時間表收集       | 第二次 BAL 灌洗 ±3 min |
| 檢體                   |                   |

【0256】 PK 血液收集與處理時，所有血液檢體均在實驗流程圖的指定時間點，利用直接靜脈穿刺或利用插入前臂靜脈內的保留性套管(輸注部位的對側手臂)抽取血液。依支氣管鏡檢查計畫時間表收集的 PK 血液檢體係在第二次 BAL 灌洗的時間(± 3 分鐘)從輸注部位的對側手臂取得。

【0257】 血液檢體係集中在含有肝素鈉的有標示的 4 mL 管中。收集到檢體後，管子立即溫和反轉 5 至 8 次，以充份混合抗凝血劑，然後直立置於冰盒(cryoblock)或試

管架上，使用冰包圍直到離心時為止。收集的檢體在 30 分鐘內，於  $1500\times g$  (重力)及約  $4^{\circ}\text{C}$  下離心 30 分鐘。所得血漿分成二等份，置入個別低溫瓶中，立即在收集 1 小時內，於  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下冷凍。管子於  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下冷凍等待運送至生物分析實驗室。

【0258】 BAL 與 AC 檢體之收集與操作係在投與最後一劑試驗物質後，依實驗流程圖所指定時間點，為每位個體進行一次標準支氣管鏡檢查。在支氣管鏡檢查期間連續監測個體。在即將進行支氣管鏡檢查程序計畫時間表之前(30 分鐘內)、支氣管鏡檢查程序計畫時間表之後 30 分鐘、及之後 60 分鐘記錄血壓、心跳速率、及呼吸速率。為準備進行支氣管鏡檢查之個體上呼吸道施加局部利多卡因(lidocaine)，口咽使用 4%溶液及鼻咽使用 2%溶液。若需要時，在下呼吸道使用 1%利多卡因溶液。將光纖支氣管鏡插入右肺中葉。灌注四份各 50 mL 無菌 0.9%生理鹽水溶液至右葉，並立即吸出，置於冰上。收集第一份 50 mL 灌洗液(BALX 部份)(2 份各 4 mL)，立即置於冰上，記錄體積，存放，準備，及與隨後灌洗液分開分析。立即收集來自第二次至第四次灌洗的吸出液，置於冰上，及記錄體積。所收集的吸出液(第二至第四份)，一但集中在一起即代表 BAL 部份。

【0259】 取出一份 BAL，用於測定細胞數與不同細胞組成。在計算及區分細胞期間測定肺巨噬細胞比例。保留一份 BALX 與 BAL 上清液供分析尿素。其餘上清液立即

於低溫離心機中，在  $400\times g$  下離心 5 分鐘。上清液等分成 5 mL 一份，細胞集結塊則立即在  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下冷凍等待分析。BALX 部分依類似方式分析，但不評估或分析細胞集結塊。

【0260】 BAL 液與血漿之尿素分析中，用於測定尿素濃度之血液檢體係在第二次 BAL 灌洗的時間點( $\pm 3$  分鐘)取得。尿素血液檢體係從直接靜脈穿刺或插入前臂靜脈內的保留性套管(輸注部位的對側手臂)取得。由依血漿檢體之相同方式從尿素血液檢體製備的血漿進行 PK 分析。

【0261】 由生物分析實驗室分析血漿檢體、BAL 上清液檢體與 BALX 上清液檢體之尿素濃度。

【0262】 從單一個體收集到所有 PK 檢體並冷凍在  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下後，來自各時間點的初次檢體與來自其他個體的對應初次檢體分批並小心包裝，於  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下冷凍運送至主事者指定之生物分析實驗室。在隔夜運送期間，使用足量乾冰讓檢體保持冷凍。每位個體及每個時間點，其餘存放的等份檢體則保留在原地  $-70^{\circ}\text{C}$  或更低溫下，直到主事者釋出或需要時為止。

【0263】 生物分析實驗室採用主事者核准的專一、敏感、且驗證的液相層析法/並聯質譜儀(LC/MS/MS)法分析檢體之化合物 1 或老虎黴素。

【0264】 測定 ELF 體積與 ELF 中化合物 1 或老虎黴素濃度時，採用傳統的尿素稀釋法，使用 BALX 與 BAL 上清液及血漿中測定之尿素來計算 ELF 體積。依下列公式

測定 ELF 體積：

$V_{\text{ELF}} = V_{\text{BAL}} * (\text{尿素}_{\text{BAL}} / \text{尿素}_{\text{血漿}})$ ，其中  $V_{\text{ELF}}$  = BAL 檢體中之 ELF 體積， $V_{\text{BAL}}$  = 吸出之 BAL 液體積， $\text{尿素}_{\text{BAL}}$  = BAL 上清液中之尿素濃度，及  $\text{尿素}_{\text{血漿}}$  = 血漿中之尿素濃度。

【0265】 ELF 中化合物 1 或老虎黴素濃度( $C_{\text{ELF}}$ )之計算法為：

$C_{\text{ELF}} = C_{\text{BAL}} * (V_{\text{BAL}} / V_{\text{ELF}})$ ，其中  $C_{\text{ELF}}$  = ELF 中化合物 1 或老虎黴素濃度， $C_{\text{BAL}}$  = BAL 上清液中測定之化合物 1 或老虎黴素濃度， $V_{\text{ELF}}$  = BAL 檢體之 ELF 體積，及  $V_{\text{BAL}}$  = 吸出之 BAL 液之體積。

【0266】 測定 AC 與 AM 中化合物 1 或老虎黴素之 AC 體積與濃度時，由 BAL 液細胞數測定 BAL 細胞集結塊懸浮液所收集之 AC 體積。ELF 中細胞數乘以已知 AC 體積，來計算細胞體積。由細胞數乘以  $2.42 \mu\text{L} / 10^6$  個細胞之平均巨噬細胞體積，測得細胞體積。

【0267】 依下列公式測定 AC 中化合物 1 或老虎黴素濃度( $C_{\text{AC}}$ )：

$C_{\text{AC}} = (C_{\text{集結塊懸浮液}} / V_{\text{AC}})$ ，其中  $C_{\text{集結塊懸浮液}}$  為 1 mL 細胞懸浮液中之化合物 1 或老虎黴素濃度，及  $V_{\text{AC}}$  為 1 mL 細胞懸浮液中之 AC 體積。

【0268】 AM 中測定之化合物 1 或老虎黴素濃度( $C_{\text{AM}}$ )係由  $C_{\text{AC}}$  經過 BAL 液中差示細胞數所測得 AC 中巨噬細胞與單核細胞百分比調整。

【0269】 第 1 圖出示 AC、血漿、及 ELF 中化合物 1 平均濃度相對於時間之數據圖表結果。顯然 AC(主要為 AM) 中化合物 1 平均濃度比血漿中濃度至少高出一個數級(約 25 倍)，而 ELF 中化合物 1 平均濃度比血漿中濃度高至少約 40%。參見下表。

| 取樣時間                | ELF 相對於血漿<br>(平均值, SD) | AM 相對於血漿<br>(平均值, SD) |
|---------------------|------------------------|-----------------------|
| 0.5-小時 <sup>a</sup> | 0.95 ± 0.56            | 8.12 ± 5.95           |
| 1-小時 <sup>a</sup>   | 2.72 ± 1.26            | 13.85 ± 7.38          |
| 2-小時 <sup>b</sup>   | 1.50 ± 0.61            | 12.29 ± 6.57          |
| 4-小時 <sup>a</sup>   | 1.79 ± 0.49            | 34.72 ± 15.14         |
| 8-小時 <sup>a</sup>   | 1.07 ± 0.45            | 23.12 ± 11.17         |
| 12-小時 <sup>a</sup>  | 1.44 ± 0.57            | 28.97 ± 8.78          |
| 24-小時 <sup>a</sup>  | 1.65 ± 0.86            | 40.33 ± 10.29         |

<sup>a</sup> 於此取樣時間報告之 6 個血漿、ELF、及 AM 濃度

<sup>b</sup> 於此取樣時間報告之 5 個檢體血漿、ELF、及 AM 濃度

### 化合物 1 證實較高之上皮內襯液體(ELF) 與肺泡細胞(AC)濃度

|         | 血漿                                       | ELF                                      | ELF：血漿比值 | AC                                       | AC：血漿比值 |
|---------|------------------------------------------|------------------------------------------|----------|------------------------------------------|---------|
|         | ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) | ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) |          | ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) |         |
| AUC 平均值 | 11.73                                    | 17.23                                    | 1.47     | 302.5                                    | 25.8    |
| AUC 中間值 | 11.80                                    | 16.74                                    | 1.42     | 292.3                                    | 24.8    |

AUC 平均值 = 依據各 BAL 取樣時間之平均濃度之曲線下面積

AUC 中間值 = 依據各 BAL 取樣時間之中間值濃度之曲線下面積

【0270】 此數據提供有關肺內細胞外與細胞內化合物 1 濃度之時間過程與數量變化的重要資訊。以 30 分鐘輸注經靜脈內投與 100 mg 化合物 1 時，五劑後之 24 小時期間於上皮內襯液體(ELF)及肺泡細胞(AC，包括 AM)中產生之濃度高於同時間血漿濃度。對抗常見之典型與非典型病原菌之活體外活性及持續 24 小時之 ELF 與 AC / AM 濃度表示化合物 1 適用為用於治療感受性病原菌所引起下呼吸道細菌感染之抗細菌劑。

### **安全性監測**

【0271】 AE 為接受試驗物質或處於臨床實驗中的人以徵兆、症狀、疾病、或實驗室或生理觀察結果之型式發生不期望、不需要、或非預期的事件。該事件不需要與試驗物質或臨床實驗有因果關係。AE 包括(但不限於)下列：現存病症之任何臨床上顯著惡化；因試驗物質劑量過高造成之 AE，不論無意或有意(劑量過高係指該劑量高於程序中所指定劑量)；因濫用(例如：非臨床理由)試驗物質造成之 AE；及與中止使用試驗物質有關之 AE。

【0272】 SAE 為一種 AE，其：造成死亡；威脅生命；需要住院或延長現存的住院；造成持續或顯著殘疾或失能；造成先天異常或先天缺陷；或另外，當依據適當醫學判斷，可能傷害個體且可能需要醫學或手術介入來防止此定義中所列其中一種結果，但不一定會造成死亡、威脅生命、或需要住院的重要醫學事件亦可視為 SAE。此等事件實例包括需要在急診室或家裡加強治療的過敏性支氣管痙

攣、不會造成住院的血液惡病質或抽搐、或發展成藥物依賴或藥物濫用。

【0273】 若有任何懷疑該資訊是否構成 SAE 時，則將該資訊視為 SAE 處理。

【0274】 與程序相關之 AE 為在臨床實驗期間發生與試驗物質無關，但被研究者或醫學監督者(或設計者)視為與研究條件相關，亦即與個體參與實驗的事實相關的 AE。例如：與程序相關之 AE 可能為與程序上要求的醫學程序相關的不幸意外事件。

## 實例 2 食物對歐丹環素於健康志願者中的生體可用率的影響

【0275】 化合物 1 (9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素)為一種市場首見的胺基甲基環素抗生素，其特徵在於改善活體外抗微生物活性(Honeyman 等人，*Antimicrob Agents Chemother.* 59:7044-7053, 2015)。

【0276】 第 3 期實驗的結論為化合物 1 可作為急性細菌皮膚與皮膚結構感染(ABSSSI)患者之口服與靜脈內(IV)單方療法。在發展過程中，已經從含於膠囊中的游離鹼，經過一系列錠劑與鹽調配物，而逐步發展成口服化合物 1 調配物，以最優化口服生體可用率，同時改善耐受性。目前的第 3 期錠劑調配物為化合物 1 之甲苯磺酸鹽，其已在禁食條件下投藥時顯示絕對生體可用率為 34.5%。本實驗之主要目的為在健康成人個體攝食後的各種不同時間點，評估單次口服 300 mg 劑量之化合物 1 (呈第 3 期錠劑

調配物投藥)之相對生體可用率。

【0277】 本實驗結果顯示攝入食物對單次 300 mg 化合物 1 劑量之口服生體可用率有影響。

【0278】 簡言之，該實驗為第 1 期，隨機分組，開放標示的 4 個時間期交叉實驗。第 1 時間期第 1 天投藥之前，個體隨機分至四種處理順序中之一(參見表 2-1)。每一時間期第 1 天，個體在攝食後各種不同時間接受單次口服劑量 300 mg 化合物 1 (2×150 mg 錠劑)。每一投藥時間期之間有至少 5 天的洗清時間期。在最後一劑化合物 1 的 6 至 10 天進行最終實驗完成訪查。

表 2-1處理順序

| 順序   | 第 1 時間期 | 第 2 時間期 | 第 3 時間期 | 第 4 時間期 |
|------|---------|---------|---------|---------|
| ADBC | A       | D       | B       | C       |
| BACD | B       | A       | C       | D       |
| CBDA | C       | B       | D       | A       |
| DCAB | D       | C       | A       | B       |

- A： 個體禁食一夜(投藥前至少 6 小時除了水以外沒有食物或飲料)；投藥後 3 小時提供標準高脂肪(非乳製品)膳食
- B： 投藥前 4 小時完成標準高脂肪(非乳製品)膳食
- C： 投藥前 2 小時完成標準高脂肪(非乳製品)膳食
- D： 投藥之前 2 小時完成包括乳製品之標準高脂肪膳食

【0279】 高脂肪(佔膳食總熱量約 50%)與高熱量(約 800 至 1000 卡)膳食係依據食品與藥物管理局(Food and



Drug Administration)指南建議，並分別從蛋白質、碳水化合物及脂肪提供約 150、250、及 500 至 600 卡(FDA Guidance, 2002)。此等膳食在 20 分鐘內吃完。處理 B、C、及 D 之劑量係依據膳食結束的時間投藥。在所有 4 個處理時間期間，個體在投藥後至少 3 小時除了水以外不攝取食物或飲料，且在投藥後 4 小時不攝取乳製品、制酸劑、或多種維他命。

【0280】 一共有 32 位個體參與，並在至少一個處理時間期投藥。整體平均年齡為 32.3 歲，範圍在 21 至 50 歲；47%男性(表 2-2)。其中一位個體因為在第 3 時間期基線的酒精篩選呈陽性反應而中止實驗，且不接受處理 A 與 D。其中一位個體要求退出，且不接受處理 B 與 C。每種處理條件可取得 31 位個體之 PK 數據。

表 2-2 基線人口統計數據

|                                            | 個體 (n=32)   |
|--------------------------------------------|-------------|
| 年齡，歲 <sup>a</sup>                          | 32.2 (8.0)  |
| 年齡範圍，歲                                     | 21-50       |
| 男性，n (%)                                   | 15 (46.9)   |
| 種族，n (%)                                   |             |
| 白種人                                        | 24 (75)     |
| 黑種人 / 非裔美國人                                | 8 (25)      |
| 西班牙裔 / 拉丁裔                                 | 12 (37.5)   |
| 身高，cm <sup>a</sup>                         | 168.0 (9.5) |
| 體重，kg <sup>a</sup>                         | 71.5 (13.4) |
| BMI (體質量指數)，kg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup> | 25.2 (3.2)  |

<sup>a</sup> 平均值(標準偏差)

【0281】 在每一時間期的投藥之前(投藥前)及投藥後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、及 24 小時收集血液檢體，用於分析化合物 1 之藥物動力學(PK)。PK 參數包括：從投藥後時間 0 至 24 小時的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)(AUC<sub>0-24</sub>)；從時間 0 至最後可定量濃度之 AUC(AUC<sub>0-t</sub>)；時間 0 外插至無限值之 AUC (AUC<sub>0-inf</sub>)；觀察到之最大(峰值)血漿濃度(C<sub>MAX</sub>)；達到 C<sub>MAX</sub> 之時間(T<sub>MAX</sub>)；排除終點半衰期(T<sub>1/2</sub>)；終期速率常數(λ<sub>z</sub>)。

【0282】 安全性與耐受性係分析：不良事件(AE)；在每一處理時間期投藥後 24 小時內多重時間點量測生命

體徵；及每一處理時間期投藥後 24 小時之臨床實驗室檢測。

【0283】 進行統計分析時，個人之化合物 1 之 PK 參數係採用敘述性統計學綜合說明。決定 AUC 與  $C_{MAX}$  之幾何平均值。採用 Phoenix® WinNonlin® (Pharsight Corp, St. Louis, Missouri)，6.2.1 版，使用非分室分析法分析 PK 參數。試驗處理組(進食狀態：處理 B、C、及 D)與參考處理組(禁食狀態：處理 A)比較時，建構  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ 、及  $C_{MAX}$  的可信區間(CI)。若幾何平均值之試驗組-參考組比值(B/A、C/A、或 D/A)的 90% CI 包含在  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $AUC_{0-inf}$ 、及  $C_{MAX}$  之標準區間之 80%至 125%內時，則沒有食物效應。 $T_{MAX}$  係進行魏克森符號排序檢定法(Wilcoxon signed rank test)。  $p \leq 0.05$  則視為統計上顯著。

【0284】 由以處理條件、順序、及時間期為固定效應及以指派至順序中之個體為隨機效應之線性混合效果模式擬合至自然對數-換算 PK 參數，以估算進食狀態相較於禁食狀態的效應及 90%可信區間(CI)。

表 2-3 化合物 1 之單次 300 mg 口服劑量後之血漿 PK 參數

| 參數                                | 平均值 (變異係數)               |                |                |                |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                                   | 處理 A<br>N=31             | 處理 B<br>N=31   | 處理 C<br>N=31   | 處理 D<br>N=31   |
| AUC <sub>0-24</sub> , mcg·h/mL    | 7.2 (28.1)               | 6.1 (26.3)     | 4.2 (23.4)     | 2.8 (44.3)     |
| AUC <sub>0-t</sub> , mcg·h/mL     | 7.2 (28.1)               | 6.1 (26.3)     | 4.2 (23.4)     | 2.8 (44.4)     |
| AUC <sub>0-inf</sub> , mcg·h/mL   | 10.2 (27.0) <sup>b</sup> | 8.8 (29.2)     | 6.0 (25.4)     | 4.0 (44.1)     |
| C <sub>max</sub> , mcg/mL         | 0.6 (25.3)               | 0.6 (25.0)     | 0.4 (22.4)     | 0.3 (42.6)     |
| T <sub>max</sub> , h <sup>a</sup> | 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 <sub>1/2</sub> , h              | 13.8 (10.3) <sup>b</sup> | 13.6 (12.7)    | 13.6 (12.2)    | 13.5 (14.7)    |

【0285】 PK 分析顯示，PK 分析中包括的 31 位個體中，禁食時的 AUC<sub>0-inf</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、及 AUC<sub>0-24</sub> 分別為 10.2、7.2、及 7.2 mcg·h/mL，及 C<sub>MAX</sub> 為 0.6 mcg/mL。所有處理時間期中，平均值 T<sub>1/2</sub> 在 13.5 至 13.8 小時的範圍，及中間值 T<sub>MAX</sub> 在 2.5 至 2.9 小時的範圍內。沒有發生與治療相關的不良事件或在實驗室數值或生命體徵上有臨床上相關之變化。參見表 2-3。

【0286】 所有三種處理(處理 B、C、及 D)均在歐丹環素的全身曝露量上觀察到比處理 A 顯著降低(第 1 圖與表 2-4)。

表 2-4. 食物對化合物 1 的血漿 PK 參數的影響 (N=31)

| 參數                             | 處理 | LS 幾何<br>平均值 | 處理比較 | LS 幾何<br>平均值之<br>比值 (%) | 比值之<br>90% CI (%) |
|--------------------------------|----|--------------|------|-------------------------|-------------------|
| AUC <sub>0-24</sub> , 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 <sub>0-t</sub> , 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 <sub>0-inf</sub> , 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 <sub>max</sub> , 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        |

\*N=30，有一位個體無法判別最終單指數期

CI，可信區間；LS：最小平方

【0287】 當膳食中包括乳製品時，越接近投藥時攝取高脂肪膳食時，食物影響越顯著。比較禁食時的投藥，投藥前 4 小時的非乳製品膳食使化合物 1 曝露量(C<sub>MAX</sub> 與 AUC)降低 15%至 17%；投藥前 2 小時的非乳製品膳食使其降低 40%至 42%；及投藥前 2 小時的乳製品膳食使其降低 59%至 63%。處理 A、B 與 C 之歐丹環素之全身曝露量在 C<sub>MAX</sub> 與 AUC 上，具有類似的個體之間變異性(CV 22.4-29.2%)。反之，處理 D 之此 CV 為 42.6-44.4%。

【0288】 有關安全性與耐受性，有兩位個體經歷治療期間發生 AE(一例報告噁心，一例報告嗜眠)；兩例事件均為輕度強度，且視為與實驗用藥無關。沒有個體因 AE 而中止實驗，及沒有該個體經歷重度 AE(SAE)。觀察到處

理 A 組(亦即曝露到最高歐丹環素劑量的組)的心跳速率比基線值稍微上升(投藥後 4 至 6 小時的中間值為 8 至 10 bpm)。所有其他處理組中，所有測定時間點的心跳速率與基線的變化中間值為 $\leq 3$  bpm。沒有觀察到顯著的血壓變化。臨床實驗室檢測沒有臨床上顯著變化。

【0289】 結果顯示單次口服劑量之化合物 1 有良好耐受性。在進食 2 至 4 小時內投與 300 mg 劑量會使生體可用率比禁食狀態時降低。因此，較佳係每日一次口服的化合物 1 應在進食後至少 6 小時投與。

### **實例 3 用於比較化合物 1 IV/PO 與莫西沙星 IV/PO 於治療罹患社區肺炎(CABP)之成人個體的安全性與效能的第 3 期隨機分組雙盲多重中心實驗**

【0290】 本實驗評估靜脈內(iv)與口服(po)化合物 1 於治療 CABP 成人的安全性與效能，並與 iv 與 po 莫西沙星比較。

【0291】 更明確言之，本實驗主要目的在於證實化合物 1 之 100 mg iv，每 12 小時(q12h)，兩劑，然後為 100 mg iv/300 mg po，每 24 小時一次(q24h)時，在治療 CABP 成人時並不劣於莫西沙星 400 mg iv/po q24h。次要目的為：評估化合物 1 於安全性族群中治療 CABP 成人個體的安全性；依據已判別之致病性病原菌評估臨床反應；及於 CABP 成人個體中評估化合物 1 之藥物動力學(PK)。

【0292】 依據實驗設計，進行隨機分組(1：1)，以活性對照組對照的雙盲第 3 期實驗，於治療 CABP 成人(肺炎

結果研究小組(Patient Outcomes Research Team)[PORT]風險等級 II、III、或 IV)時比較化合物 1 與莫西沙星。採用 Fine 等人之 *N. Engl. J. Med.* 336:243-250, 1997 (已引用為參考文獻)計算 PORT 風險等級。約 750 位患者參加。該實驗的 iv 與 po 期均為雙盲。患有 PORT 風險等級 II 疾病的參加個體限制在不超過隨機分組個體的 15%。在第一劑試驗物質之前 72 小時內曾接受一劑容許之短效性抗生素的參加個體不超過隨機分組個體的 25%。參加個體參與實驗約 30 天。

【0293】 該實驗包括 3 期：篩選、雙盲處理、及追蹤。在隨機分組前 24 小時內完成篩選評估，但不包括血液培養檢體的收集及確認肺炎的放射線攝影。血液培養檢體的收集及確認肺炎的放射線攝影係在第一劑試驗物質之前 24 小時內完成。篩選後，符合合格標準且不符合淘汰標準的合格個體隨機分成接受 7 至 14 天化合物 1 或莫西沙星治療的處理組。隨機分組的個體在隨機分組後 4 小時內接受第一劑試驗物質。

【0294】 本實驗所選擇的對照組藥物為莫西沙星 (400 mg iv q24h，可視需要轉換成 400 mg po q24h)，其係廣泛接受之氟喹諾酮類單方療法，為治療 CABP 個體的安全第一線選擇。莫西沙星提供廣譜性對抗造成 CABP 之呼吸病原菌，包括典型病原菌(例如：肺炎鏈球菌)與非典型病原菌(例如：退伍軍人桿菌 (*Legionella*)、披衣菌 (*Chlamydophila*)、及黴漿菌 (*Mycoplasma*) 屬類)，其具有類

似化合物 1 的活性範圍。莫西沙星如同化合物 1，具有 iv 與 po 兩種調配物選項，且一天投藥一次。

【0295】 在最後一劑試驗物質後約 5 至 10 天進行醫療後評估訪查及在第一劑試驗物質後約 30 至 37 天進行追蹤電話接觸。實驗的詳細內容進一步說明於下文中。

【0296】 本文所採用「醫療後評估」、「治療後評估」與「PTE」可在本文的說明書內容中交換使用，沒有定義上的區別。

### **給藥療程：**

【0297】 化合物 1 係呈 100 mg iv q12h 投與 2 劑，然後為 100 mg iv q24h (在第一劑後 24 h)、可在 iv 治療至少 3 天(4 劑)後視需要換成 300 mg po q24h。

【0298】 對照組藥物莫西沙星係呈 400 mg iv q24h 投與(在第 1 天第一劑後 12 小時配合化合物 1 給藥療程的單次安慰劑輸注)，可視需要在至少 3 天(4 劑)iv 治療後換成 400 mg po q24h。

### **患者合格/淘汰標準**

【0299】 患者為 18 歲或更大的男性或女性。患者已符合所有下列標準：出現以下至少 3 種症狀：咳嗽、產生膿痰、呼吸困難(呼吸短促)、及胸膜炎性胸痛；出現以下至少兩種異常生命體徵：由研究者記錄到發燒或體溫過低(體溫  $> 38.0^{\circ}\text{C}$  [ $100.4^{\circ}\text{F}$ ]或 $< 36.0^{\circ}\text{C}$  [ $95.5^{\circ}\text{F}$ ])、收縮壓(SBP)  $< 90$  mm Hg 的低血壓、心跳速率  $>$  每分鐘 90 下(bpm)、及呼吸速率(RR) $> 20$  次 / 分鐘；具有至少一項與 CABP 有關



的臨床徵兆或實驗結果：缺氧(動脈血氣體[ABG]的動脈血氧分壓[PaO<sub>2</sub>] $< 60$  mm Hg 或脈搏血氧分析儀的氧飽和度 $< 90\%$ )、肺實變的身體檢查結果(例如：叩診呈濁音、支氣管呼吸音、或羊鳴音)、及升高之總白血球(WBC)數( $> 12,000$  個細胞/mm<sup>3</sup>)或白血球減少症(WBC  $< 4,000$  個細胞/mm<sup>3</sup>)或未成熟嗜中性血球升高( $> 15\%$ 帶狀，不考慮總周邊 WBC 數)；具有放射影像確認的肺炎，亦即第一劑試驗物質之前 24 或 48 小時內的胸部 X-光(CXR)或胸部電腦斷層攝影(CT)掃描中符合急性細菌肺炎之新的或演進中的肺浸潤；及在篩選時歸類為 PORT 風險等級 II、III、或 IV，及 CABP 初始治療的 iv 療法預期需要至少 3 天。

【0300】 女性患者在篩選時之尿液妊娠檢測呈陰性，且同意從篩選至醫療後評估(PTE)遵從採用依據當地要求可接受之避孕型式。男性同意從篩選至 PTE，採用可接受與女性伴侶(們)之避孕方法，而且不會捐贈精子。

【0301】 出現下列任一項條件的患者將不允許參與試驗：在第一劑試驗物質之前 72 小時曾接受一劑或多劑可能有效之全身性抗細菌治療(若造成該個體感染的病原菌經判別對所投與該抗細菌劑出現感受性，或若無法判別病原菌時，若該抗細菌劑已核准用於治療肺炎或已知具有對抗任何造成 CABP 的主因(例如：肺炎鏈球菌、流感嗜血桿菌、卡他莫拉菌、金黃色葡萄球菌、嗜肺性退伍軍人桿菌)之活性時，則該個體被視為曾接受可能有效之全身性抗細菌治療)。個體儘管先前曾接受抗細菌療法但仍可視為合格

的例外條件為：該等個體曾接受單劑短效性抗細菌劑(亦即其標準給藥療程為超過一天一次的較高頻率之抗細菌劑)；已知或疑似患有由可能對抗試驗物質的病原菌(例如：克雷伯氏肺炎菌(*Klebsiella pneumoniae*)、銅綠假單胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、人類肺囊蟲(*Pneumocystis jiroveci*)、絕對厭氧菌、分枝桿菌、真菌病原菌)引起的CABP；疑似或確認膿胸(類肺炎性胸腔積液不是淘汰標準)或肺膿瘍；個體患有已知或疑似院內肺炎(HAP)或醫療照護相關肺炎(HCAP)。HAP之定義為個體在急性醫療機構(acute in-subject health care facility)中住院後 $\geq 48$ 小時開始出現臨床徵兆與症狀的肺炎。HCAP的定義為在長照或亞急性/中途照護機構(例如：護理之家)染上的肺炎或住院時已患有肺炎，最近曾住院(目前已住院且在90天內出院及過去曾住院 $\geq 48$ 小時)；在隨機分組之前已知或臨床上疑似出現以下一項或多項：丙胺酸胺基轉化酶(ALT)或天冬胺酸胺基轉化酶(AST) $\geq 2 \times$ 正常值上限(ULN)、總膽紅素 $> 1.5 \times$ ULN、或末期肝病證據(例如：腹水、肝性腦病變)；篩選前3個月內具有已知經歷過不穩定性心臟病的病史(例如：不穩定性心絞痛、心肌梗塞、急性充血性心臟衰竭、不穩定性心律不整，等等)；採用弗立得公式(Fridericia's formula)以心跳速率校正過的QT間隔(QTcF) $> 450$  msec(男性)或 $> 470$  msec(女性)、已知具有長QT症候群、使用可能造成心律惡化或QT延長效應的藥物、與/或出現頻脈性心律不整；需要任何透析型式(例如：

血液透析、腹膜透析)；有嚴重腎臟病或使用克羅夫特-高爾特公式(Cockcroft-Gault equation)計算之肌酸酐清除率( $\text{CrCl}$ )  $< 30 \text{ mL/分鐘}$ 的病史或證據；由以下任一項測定為嚴重免疫疾病的證據：目前或預期嗜中性白血球低下症，其定義為 $< 500$  嗜中性白血球/ $\text{mm}^3$ 、已知感染人類免疫缺乏病毒(HIV)及在過去一年分化群 4(CD4)數量未知或記錄為 $< 200$  個細胞/ $\text{mm}^3$ 、或後天免疫缺陷症候群(AIDS)確定患病；在過去 3 個月內曾接受癌症化療、放療、或強力、非皮質類固醇免疫壓制藥物(例如：頭孢素、硫唑嘌呤(azathioprine)、他克莫司(tacrolimus)、免疫調節單株抗體療法，等等)、或在 30 天內每天接受等同或超過 40 mg 波尼松(prednisone)之皮質類固醇或超過 14 天；需要急性藥物干預來穩定血壓(BP)與/或適當的組織輸液、或具有以下全部所定義的敗血性休克證據：由研究者記錄到發燒或體溫過低(體溫  $> 38.0^\circ\text{C}$  [ $100.4^\circ\text{F}$ ]或 $< 36.0^\circ\text{C}$  [ $95.5^\circ\text{F}$ ])、心跳速率  $> 90$  下/分鐘、RR  $> 20$  次/分鐘、WBC  $> 12,000$  個細胞/ $\text{mm}^3$  或 $< 4,000$  個細胞/ $\text{mm}^3$  或 $> 10\%$ 不成熟(帶狀)型(不考慮總周邊 WBC 數)、儘管 iv 大量輸液 20-30 cc/kg 持續 30 分鐘仍有低血壓 SBP  $< 90 \text{ mm Hg}$ 、及輸注異常，其可能包括(但不限於)乳酸中毒(血液乳酸濃度  $\geq 4 \text{ mmol/L}$ )、少尿、或心智狀態急性改變；已知或疑似原發性或轉移性腫瘤性肺病、吸入性肺炎、活性結核病、囊狀纖維化、支氣管擴張、支氣管閉塞(例如：阻塞後肺炎)、阻止清除肺分泌物的慢性神經病變、或嚴重慢性阻塞性肺病(COPD)；

懷孕或哺育中(哺乳中)婦女；對任何四環素(例如：美諾四環素、去氧羥四環黴素(doxycycline)或老虎黴素)或對任何氟喹諾酮類抗生素具有過度敏感或過敏反應(例如：過敏性休克(anaphylaxis)、蕁麻疹、其他顯著反應)的病史；具有大腦假性腫瘤的病史、或先前(篩選前 2 週內)或計畫同時使用異維甲酸(isotretinoin)；具有全身性紅斑狼瘡或類狼瘡症候群的病史；目前具有胰臟炎證據；具有可能傾向癲癇發作或降低癲癇發作閾值病史的中央神經系統病變；在篩選前 5 個半衰期或 30 天內(以較長者計)曾使用其他實驗藥物；過去曾接受化合物 1 治療或過去曾登記參與此實驗；任何可能干擾遵從實驗要求的能力的預計施行的醫學干預法；及預期生命短於或等於 3 個月，或任何同時發生的病症，依研究者的意見，可能會干擾評估實驗中的感染的反應、不良事件(AE)的決定、或預期治療過程的完成。

【0302】 此外，在第一劑試驗物質之前 72 小時內，除了單劑短效性抗細菌劑以外，不可以有先前或同時進行的全身性抗細菌療法。所有沒有受到程序禁止且依個體的福祉認為必要的其他醫藥仍可在研究者監督下投藥及/或持續。

### **給藥療程**

【0303】 雙盲治療時間期長達 14 天。由符合合格標準且不符合淘汰標準之個體隨機分組至處理組，且在隨機分組後 4 小時內接受其第一劑試驗物質。

【0304】 進行下列分析：生命體徵、身體檢查(自篩

選檢查後觀察到惡化則記錄為 AE)、AE 與 SAE、同時進行的治療、CABP 症狀嚴重性量表、微生物評估、12-導程 ECG(在即將開始之前[30 分鐘內]與第一次輸注第一劑與第三劑試驗物質開始後 30-90 分鐘、第 7 天訪查時、EOT 訪查時、及臨床上出現需要時),提供給中央實驗室評估的血液:血液學、化學、妊娠(僅針對婦女)、試驗物質之投藥與當責、po 轉換或需要持續治療之評估、及研究者的臨床反應評估。

【0305】 個體隨機(1:1)分組至下列兩個處理組之一:

a. 實驗療法:化合物 1(提供為甲苯磺酸根抗衡離子、蔗糖、鹽酸與氫氧化鈉,以調整 pH)、100 mg iv q12 h(首 2 劑),然後為 100 mg iv q24h(在第一劑後 24 小時開始),視需要在至少 3 天(4 劑)iv 治療後換成 300 mg(兩個 150 mg 化合物 1 錠劑與 1 個配合莫西沙星之外囊封之安慰劑錠劑)po q24h。

b. 參考療法:莫西沙星,400 mg iv q24h(於第 1 天第一劑後 12 小時,配合化合物 1 給藥療程之單次安慰劑輸液)可在 iv 治療至少 3 天(4 劑)後,視需要換成 400 mg(一劑 400 mg 莫西沙星外囊封錠劑與 2 個配合化合物 1 錠劑之安慰劑錠劑)po q24h。

【0306】 IV 治療期(至少 3 天,4 劑)係依據雙虛擬設計,使用配合活性化合物 1 之安慰劑輸液與莫西沙星輸液,如下表 3-1 所示。化合物 1 之輸液與配合之安慰劑係

連續投與約 30 分鐘。在第一段 24 小時 iv 治療期間，莫西沙星處理組之個體接受安慰劑輸注，配合化合物 1 組亦輸注  $t = 12\text{ h}$ ，如表中所示。

【0307】 莫西沙星輸液與配合之安慰劑係連續投與約 60 分鐘。記錄所有輸注開始與停止時間。

表 3-1 IV 試驗物質之治療療程

| 輸注療程 <sup>a</sup>                               | 化合物 1 組 <sup>b,c</sup>                        | 莫西沙星組 <sup>b,c</sup>                               |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| $t = 0\text{ h}^d$                              | 化合物 1 100 mg 含於<br>100 mL NS<br>250 mL NS 安慰劑 | 100 mL NS 安慰劑<br>莫西沙星 400 mg 含於 250<br>mL 0.8%生理鹽水 |
| $t = 12\text{ h}$                               | 化合物 1 100 mg 含於 100<br>mL NS                  | 100 mL NS 安慰劑                                      |
| $t = 24\text{ h}^d$                             | 化合物 1 100 mg 含於<br>100 mL NS<br>250 mL NS 安慰劑 | 100 mL NS 安慰劑<br>莫西沙星 400 mg 含於 250<br>mL 0.8%生理鹽水 |
| $t = 48\text{ h}^d$                             | 化合物 1 100 mg 含於<br>100 mL NS<br>250 mL NS 安慰劑 | 100 mL NS 安慰劑<br>莫西沙星 400 mg 含於 250<br>mL 0.8%生理鹽水 |
| $t = 72\text{ h}^e$ ，<br>然後<br>$q24\text{ h}^d$ | 化合物 1 100 mg 含於<br>100 mL NS<br>250 mL NS 安慰劑 | 100 mL NS 安慰劑<br>莫西沙星 400 mg 含於 250<br>mL 0.8%生理鹽水 |

$t$  = 時間；NS = 注射用生理鹽水(0.9%氯化鈉)； $q12\text{ h}$  = 每 12 小時； $q24\text{ h}$  = 每 24 小時。

- 第一個輸注的開始時間指定為時間 0 ( $t = 0\text{ h}$ )，然後為兩個  $q12\text{ h}$  劑量( $t = 12\text{ h}$ ， $t = 24\text{ h}$ )，然後所有隨後劑量為至少 3 天之  $q24\text{ h}$ ，4 劑 IV 治療(至  $t = 48\text{ h}$ )。
- 所有 100 mL 輸注化合物 1 或 100 mL NS 安慰劑係連續投與 30 分鐘(至少 30 分鐘，及不超過 45 分鐘)。
- 所有 250 mL 輸注莫西沙星或 250 mL NS 安慰劑係連續投與約 60 分鐘。
- 在此等時間點先輸注 100 mL，然後輸注 250 mL。
- 從第五劑開始( $t = 72\text{ h}$ )，依據研究者的決定，該療法可為 iv 或換成 po 療法。註：第一個 po 劑量應在早上，投與最後一劑 IV 劑量後 12-24 小時投與，因此第一個 po 劑量最早可能在  $t = 60\text{ h}$  時進行。

【0308】 上述化合物 1 之治療療程之代表性(但沒有限制)說明提供如下：

|       | 第 1 天        |              | 第 2 天       | 第 3 天        | 第 4 天及以後                              |
|-------|--------------|--------------|-------------|--------------|---------------------------------------|
|       | 0 hr         | 12 hr        | 24 hr       | 48 hr        | 72 hr -                               |
| 化合物 1 | 100 mg<br>IV | 100 mg<br>IV | 100 m<br>IV | 100 mg<br>IV | 第 3 天後, 100 mg IV<br>或 300 mg 口服 q24h |

【0309】 總持續治療期(IV + 口服(若存在時))通常為 7-14 天。

【0310】 雖然該個體接受 iv 療法，但研究者每天評估該個體，並依據個體之總體臨床評估來選擇以下其中一項：

(1) 持續 iv 試驗物質；

(2) 換成 po 試驗物質(至少 3 天[4 劑] iv 療法後)。註：第一個 po 劑量係在早上，投與最後一劑 IV 劑量後 12-24 小時投與，因此第一個 po 劑量最早可能在  $t = 60$  h 時進行；

(3) 中止試驗物質 - 此決定促使進行 EOT 評估。

記錄每日的決定。

【0311】 在實驗期間的所有時間點，係依據研究者的臨床判斷來決定持續 iv、換成 po、或中止試驗物質。研究者可能採用當地微生物實驗室的培養與感受性結果來協助指揮療法；然而，可依據臨床反應而非依據感受性結果來決定持續或中止試驗物質(當無法在當地進行化合物 1 感受性試驗時)。若 CABP 係由在活體外對莫西沙星沒有感

受性的微生物引起時，則依據該個體的臨床過程及研究者的臨床判斷來決定持續或中止實驗治療。記錄此決定的基本原因。

【0312】 由研究者決定 po 治療的轉換。當認為個體在臨床上穩定且符合轉換成 po 療程的標準時，他們必需具有下列結果並記錄：

- a. 體溫  $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$  ( $100^{\circ}\text{F}$ )
- b. 心跳速率  $\leq 100$  下/分鐘
- c.  $\text{RR} \leq 24$  次/分鐘
- d.  $\text{SBP} \geq 95 \text{ mm Hg}$
- e. 由脈搏血氧分析儀測定氧飽和度  $\geq 90\%$  或由 ABG 測定  $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mm Hg}$
- f. 與篩選時比較之 CABP 症狀沒有惡化(咳嗽、生痰、胸膜炎性胸痛、呼吸困難)
- g. 正常心智狀態(「沒有精神錯亂」或在肺炎發作之前沒有正常心智狀態之個體之患病前基線)
- h. 有能力維持 po 服藥。

【0313】 除非個體已完成至少第一次 3 天 IV 治療(4 次 IV 劑量後)後，才可以換成 po。

【0314】 記錄研究者確認個體符合接受 po 治療的合格性標準及決定換成 po 治療的日期與時間。針對實驗第 6 天前已換成 po 試驗物質且已出院的個體，於實驗第 4 天與第 5 天進行訪查，並視需要於實驗第 6 天進行訪查。

【0315】 用於 po 投藥的治療療程示於表 3-2。當從



iv 轉換成 po 試驗物質時，維持所建議的投藥間隔。化合物 1 與莫西沙星處理組的第一個 po 劑量均在早上，最後一劑 IV 劑量後 12 至 24 小時投與。po 治療期亦採用雙盲、雙虛擬設計，使用配合活性化合物 1 錠劑之大小與形狀之化合物 1 安慰劑對照錠劑及配合之外囊封安慰劑與活性莫西沙星錠劑進行。

【0316】 錠劑具有賦形劑，包括乳糖單水合物、微晶纖維素、硬脂基富馬酸鈉、交鏈聚維酮(crospovidone)、膠體二氧化矽、亞硫酸氫鈉、聚乙烯醇、二氧化鈦、滑石、大豆卵磷脂、黃原膠、FD&C 黃色#6 與 FD&C #2。化合物 1 錠劑係在禁食狀態下(不攝取食物、制酸劑或含多價陽離子的多種維他命(例如：鋁、鎂、鈣、鉍、鐵、或鋅)或水以外的飲料至少 6 小時)喝水服用。投藥後，不攝食 2 小時；不攝取乳製品、制酸劑或含多價陽離子的多種維他命(例如：鋁、鎂、鈣、鉍、鐵、或鋅) 4 小時。

表 3-2 口服試驗物質之治療程

| a) 投藥<br>時間 | b) 化合物 1 組                                          | c) 莫西沙星組                             | d) 投藥條件 <sup>a, b</sup>                                   |
|-------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 早上          | 兩片 150 mg 錠劑與 1 片 400 mg 外囊封錠劑與 2 片擬似化合物 1 錠劑之安慰劑錠劑 | 一片 400 mg 外囊封錠劑與 2 片擬似化合物 1 錠劑之安慰劑錠劑 | 投藥前禁食一夜(除了水以外不攝取食物或飲料至少 6 小時); 投藥後; 不攝食 2 小時, 不攝取乳製品 4 小時 |

a 所有 po 試驗物質之劑量均喝水服用。

b 指示所有個體在攝取 po 試驗物質時, 避免攝取制酸劑及含多價陽離子的多種維他命(例如: 鋁、鎂、鈣、銻、鐵、或鋅)。

【0317】 當個體接受 po 療法時, 由研究者於實驗第 7、10 與 14 天評估個體及選擇以下一個動作:

- 持續 po 試驗物質;
- 中止試驗物質-此決定促使進行 EOT 評估。

【0318】 研究者可能採用當地微生物實驗室的培養與感受性結果, 以協助指揮療法; 然而, 可依據臨床反應而非感受性結果來決定持續或中止試驗物質(當無法在當地進行化合物 1 感受性試驗時)。若 CABP 係由活體外對莫西沙星沒有感受性的微生物引起時, 則依據個體的臨床過程與研究者的臨床判斷來決定持續或中止實驗治療。

【0319】 不可調整劑量及中斷試驗物質。

【0320】 在治療完成後的 2 次訪查中評估個體: 在最後治療日後 PTE 5 至 10 天, 及在第一個治療劑量後 30

至 37 天最終追蹤評估。

【0321】 下表綜合說明安全性族群中的實驗用藥暴露量。

| 特 徵                 | 化 合 物 1<br>(N = 382) | 莫 西 沙 星<br>(N = 388) | 所 有 個 體<br>(N = 770) |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 醫療時之持續曝露時間(天)       |                      |                      |                      |
| N                   | 382                  | 388                  | 770                  |
| 平均值(SD)             | 9.6 (2.88)           | 9.6 (2.94)           | 9.6 (2.91)           |
| 中間值                 | 10.0                 | 10.0                 | 10.0                 |
| 最小值，最大值             | 1, 14                | 1, 17                | 1, 17                |
|                     |                      |                      |                      |
| 醫療時之持續曝露時間(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 療法的天數            |                      |                      |                      |
| n                   | 382                  | 388                  | 770                  |
| 平均值(SD)             | 5.7 (2.51)           | 5.7 (2.54)           | 5.7 (2.52)           |
| 中間值                 | 5.0                  | 5.0                  | 5.0                  |
| 最小值，最大值             | 1, 14                | 1, 14                | 1, 14                |
|                     |                      |                      |                      |
| IV 療法的天數，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          |
| 換成口服之前的 IV 療法天數 |            |            |            |
| N               | 295        | 294        | 589        |
| 平均值 (SD)        | 5.0 (2.02) | 5.0 (2.08) | 5.0 (2.04) |
| 中間值             | 4.7        | 4.7        | 4.7        |
| 最小值，最大值         | 2, 13      | 2, 11      | 2, 13      |
| 換成口服療法的個體，n (%) | 295 (77.2) | 294 (75.8) | 589 (76.5) |
| 換成口服的日子，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) |
| ≥8              | 84 (28.5)  | 80 (27.2)  | 164 (27.8) |
| 口服療法天數          |            |            |            |
| n               | 295        | 294        | 589        |
| 平均值 (SD)        | 5.1 (1.93) | 5.2 (2.04) | 5.2 (1.98) |
| 中間值             | 5.0        | 5.0        | 5.0        |
| 最小值，最大值         | 1, 11      | 1, 14      | 1, 14      |
| 口服療法天數，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)    |

註：同時包括活性試驗物質與安慰劑。

IV 百分比之綜合說明係依據接受至少一劑 IV 劑量之個體為基準計。

口服百分比之綜合說明係依據接受至少一劑口服劑量之個體為基準計。

從 IV 換成口服之個體百分比係依據轉換之個體數為基準計(例如：化合物 1 組 295 位)。

註：實驗用藥的持續曝露天數 = 最後一劑 IV 或口服劑量的日期 - 第一個 IV 劑量的日期 + 1。換成口服前的 IV 療法天數(IV 投藥) = 最後一劑 IV 劑量的日期 - 第一個 IV 劑量的日期 + 1。

【0322】 從 IV 轉換成口服治療的標準包括：體溫 $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$  ( $100^{\circ}\text{F}$ )；心跳速率 $\leq 100$  下/分鐘；呼吸速率 $\leq 24$  次/分鐘；收縮壓 $\geq 95$  mmHg；脈搏血氧分析儀的氧飽和度 $\geq 90\%$ 或 ABG 的  $\text{PaO}_2 \geq 60$  mmHg；相較於篩選時的 CABP 症狀沒有惡化；正常心智狀態；及維持 PO 攝取的能力。接受投與化合物 1 的患者中，從 IV 劑量轉換成口服劑量的 295 位患者 100%符合上述各標準。

### **安全性評估**

【0323】 任何接受試驗物質之個體均包括在安全性評估中。

【0324】 登記之個體之安全性評估包括身體檢查、生命體徵(血壓、脈搏速率、體溫)、AE 與 SAE、實驗室分析(血液學、血清化學、尿液分析)、12-導程心電圖(ECG)評估、及妊娠評估。

【0325】 篩選後，於實驗期中及 EOT 與 PTE 訪查時進行身體檢查。在篩選檢查後出現任何新的臨床上顯著結果(亦即在篩選時未出現者)均視為 AE。

【0326】 當個體接受 iv 治療時，在每個劑量之前記錄生命體徵，包括體溫、BP、脈搏/心跳速率、及 RR。

【0327】 在篩選時、第 4 天、第 7 天、第 10 天、EOT、及 PTE 抽取用於血液學、化學與凝血性(僅指凝血酶原時間)之血液檢體。

【0328】 安全性實驗包括在下列時間點的標準 12-導程 ECG：篩選時、即將開始第一次輸注第一劑試驗物質之前(30 分鐘內)( $t = 0$  h)、開始第一次輸注第一劑試驗物質之後 30-90 分鐘、即將開始第一次輸注第三劑試驗物質之前(30 分鐘內)( $t = 24$  h)、開始第一次輸注第三劑試驗物質之後 30-90 分鐘、第 7 天訪查時、EOT 訪查時、及當個體發展出非肋膜性心臟胸痛、心悸、頻脈性心律不整或其他臨床上出現的 AE 之任何情況下。

【0329】 安全性實驗亦包括妊娠與生育力評估。所有婦女均在篩選訪查位點接受尿液妊娠檢測。若得到尿液妊娠檢測結果陽性，則不登記參與。亦在篩選訪查時收集用於  $\beta$ -hCG 檢驗的血清檢體，並送至中央實驗室供確認尿液妊娠結果。亦在 EOT 與 PTE 時收集用於中央實驗室之  $\beta$ -hCG 檢驗的血清檢體。若婦女參加實驗後，中央實驗室的報告為陽性  $\beta$ -hCG 結果時，則中止投與試驗物質。

【0330】 安全性實驗亦包括在第一劑試驗物質之前

24 小時內收集兩組血液培養物。每一組血液培養物係在獨立的身體部位間隔 15-30 分鐘，直接靜脈穿刺收集。若從基線血液培養物單離細菌，則在檢測到陽性血液培養物當天重覆收集血液培養物。若後續的血液培養物亦呈陽性時，則依需要重覆血液培養，直到得到陰性血液培養物為止。

### 效能評估

【0331】 為了符合不同健康管理單位的要求，主要變數係測試 2 個反應終點：

- 成功的早期臨床反應或 ECR (第一劑後 72-120 小時)係按計畫程序決定，其定義為由研究者評估 4 種個體的症狀(咳嗽、生痰、胸膜炎性胸痛、呼吸困難)中至少有兩項改善後而存活，這 4 種症狀中任一項均沒有惡化(FDA 主要效能點)。其中一項評估係於 ITT 族群中進行。
- 在 PTE 訪查時，成功的研究者臨床反應評估之定義為完成試驗物質療程後存活、感染之徵兆與症狀已緩解至不需要進一步抗細菌療法的程度(EMA 主要效能點)。其中一項評估係在 ITT 與 CE 兩個族群中進行，限於 PORT 風險等級 III/IV 個體。此外，除了 10%不劣性評估的 95% CI 程度外，再採用 97.5% CI。

【0332】 於治療意向(ITT)分析族群中檢測早期臨床反應終點。於 ITT 與臨床上可評估(CE)族群中，於 PTE 終點時檢測研究者的臨床反應評估(主要療效協同指標)。

【0333】 次要效能變數包括：

- 針對早期臨床反應之反應分組
- 針對研究者於 EOT 與 PTE 時評估臨床反應之臨床反應分組
- 依據已判別之致病性病原菌之臨床反應分組

【0334】 下文列出所進行之關鍵分析：

- 研究者評估 CABP 之徵兆與症狀
- 微生物感染評估
- 臨床反應評估

【0335】 下文進一步詳細說明各關鍵分析。

**a) CABP 症狀嚴重性評估**

【0336】 研究者觀察 CABP 症狀之評估法係在每個計畫的評估點進行，但最終追蹤評估例外。研究者在 4 點量表(沒有症狀、輕度、中度、或重度)，依據供研究者評估的社區肺炎個體症狀嚴重性指南架構(參見下文)，明確分析個體咳嗽、生痰、胸膜炎性胸痛與呼吸困難等症狀的嚴重程度，並將症狀嚴重性得分代入 eCRF。在實驗第 6 天之前即已換成 po 試驗物質且出院的個體則在實驗第 4 天與第 5 天時進行訪查，同時視需要在實驗第 6 天訪查。



研究者評估 CABP 個體症狀嚴重性指南架構

| 咳嗽？      | 沒有症狀                          | 輕度                       | 中度                    | 重度                           |
|----------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|
|          | 沒有咳嗽或已緩解（至 CABP 前的基線）         | 有咳嗽，但不干擾個體的一般日常活動        | 經常咳嗽，且會有些干擾個體的一般日常活動  | 從早到晚整天咳嗽；限制個體的大多數日常活動與睡眠型態   |
| 胸膜炎性胸痛？  | 沒有症狀                          | 輕度                       | 中度                    | 重度                           |
|          | 沒有胸痛或與 CABP 相關的胸痛已緩解          | 深呼吸時偶有胸痛，但不干擾個體的一般日常活動   | 經常出現胸痛，會干擾個體的一般日常活動   | 在靜止時出現胸痛與/或呼吸短淺；會限制個體的一般日常活動 |
| 呼吸短促？    | 沒有症狀                          | 輕度                       | 中度                    | 重度                           |
|          | 沒有呼吸短促或已緩解（至 CABP 前的基線）       | 僅在激烈活動下呼吸短促，但不會干擾個體的日常活動 | 在一般活動下呼吸短促且會干擾個體的日常活動 | 在最小活動或靜止時呼吸短促，會限制個體的一般日常活動   |
| 黏液 / 生痰？ | 沒有症狀                          | 輕度                       | 中度                    | 重度                           |
|          | 沒有咳出黏液 / 痰或咳嗽已緩解（至 CABP 前的基線） | 個體咳出少量黏液 / 痰             | 個體咳出中量黏液 / 痰          | 個體咳出大量黏液 / 痰                 |

b) 微生物分析

【0337】 微生物分析包括嗜肺性退伍軍人桿菌與肺炎鏈球菌抗原篩檢的呼吸培養物與革蘭氏染色、尿液檢測，及嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎支原體與肺炎披衣菌效

價的血清學檢測。

【0338】 進行呼吸培養物與革蘭氏染色時，係在篩選訪查時，試圖從所有個體收集反映來自下呼吸道的流體的適當品質的咳出或誘發的痰或其他呼吸樣本(例如：得自支氣管肺泡灌洗液或支氣管鏡檢查呼吸液；得自胸腔穿刺的胸膜液；或符合適足標準的咳出或誘發的痰)，送至當地微生物實驗室進行革蘭氏染色與培養。記錄提交樣本的日期、時間與型態。適當品質的痰樣本的定義為由當地實驗室報告具有以下兩項結果：

1. < 10 個鱗狀上皮細胞/低倍視野(lpf)(亦即 100x)
2. > 25 個多形核細胞/lpf (亦即 100x)

【0339】 在第一劑試驗物質之前收集用於培養的適當品質痰樣本與其他篩選用呼吸樣本。在 EOT 與/或 PTE 訪查時，僅從臨床上失敗且需要改用其他抗細菌劑治療 CABP 的個體得到呼吸樣本培養物與革蘭氏染色。

【0340】 實驗室報告的革蘭氏染色包括半定量性說明每單位低倍視野的多形核白血球數量(亦即 100x)及說明所見到的細菌。呼吸樣本的革蘭氏染色係半定量性說明每單位低倍視野(亦即 100x)的鱗狀上皮細胞數。

【0341】 培養結果包括判別所有病原菌的屬別(genus)與種別(species)。採用標準方法，進行針對莫西沙星(或其他氟喹諾酮類)的感受性試驗。

【0342】 所有從咳出或誘發的痰樣本中符合兩項適當樣本品質標準判別出之分離物，及/或自呼吸樣本或血液

中分離且為可能的病原菌，將送至中央實驗室，供驗證屬別與種別及針對化合物 1、莫西沙星與一組目前核准的抗生素進行標準化最小抑制濃度(MIC)試驗。

【0343】 針對嗜肺性退伍軍人桿菌與肺炎鏈球菌抗原篩檢進行尿液檢測時，在篩選訪查時收集尿液，供檢測嗜肺性退伍軍人桿菌與肺炎鏈球菌抗原的存在。

【0344】 針對嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、與肺炎披衣菌效價的血清學檢測時，在篩選訪查及 PTE 訪查時收集血液檢體，由中央實驗室進行嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、與肺炎披衣菌的血清學。

### c) 臨床結果分析

【0345】 依下文說明，在早期臨床反應分析(按計畫進行)、EOT、及 PTE 時分析臨床結果。

#### 1. 在早期臨床反應分析中評估實驗中的感染

【0346】 在早期臨床反應分析(投與第一劑試驗物質後 72 至 120 小時)時，對療法的反應的正式決定係按計畫，採用該個體代入 eCRF 的 CABP 相關症狀的研究者評估。研究者不負責在早期臨床反應分析中將個體分類成臨床上成功、失敗、或不確定。在 4-點量表(沒有症狀、輕度、中度、或重度)上，依據研究者評估社區肺炎個體症狀嚴重性指南架構，評估個體 CABP 的咳嗽、生痰、胸膜炎性胸痛與呼吸困難等症狀嚴重性。除了最終追蹤評估例外，CABP 個體症狀嚴重性係在每個計畫的評估點完成。在實驗第 6 天之前即已換成 po 試驗物質且出院的個體則在實驗第 4

天與第 5 天時進行訪查，同時視需要在實驗第 6 天訪查。

【0347】 臨床上成功：早期臨床反應分析的定義為存活且在 2 項 CABP 症狀(咳嗽、生痰、胸膜炎性胸痛與呼吸困難)相較於篩選時至少改善 1 個程度(亦即重度轉成中度、中度轉成輕度、輕度轉成沒有症狀)，且在其他包括的 CABP 症狀中至少沒有惡化 1 個程度。若個體視為臨床上成功，則個體不可符合臨床上失敗或不確定早期臨床反應的任何標準。

【0348】 臨床上失敗：其定義為符合下列任何標準：

- 相較於篩選時的 2 項 CABP 症狀中，沒有至少 1 個程度(亦即重度轉成中度、中度轉成輕度、輕度轉成沒有症狀)的改善。
- 相較於篩選時的 4 項 CABP 症狀中任何一項有惡化(至少 1 個程度)。
- 個體在早期臨床反應分析之前因(a)歸因於新的 CABP 症狀演進或發展或(b)發展出 CABP 之感染性併發症(例如：膿胸、肺膿瘍)，而需要其他(補救)抗細菌劑治療 CABP。
- 該個體正因為實驗中的另一種不同感染而接受可能對實驗中的感染有效的抗細菌療法。
- 在早期臨床反應分析之前因 AE 而中止實驗療法並接受其他替代抗細菌劑治療 CABP。
- 在早期臨床反應分析之前死亡。

【0349】 不確定：因下列理由而對試驗物質的臨床

反應無法適當推斷：

- 因為撤回同意書、失聯、其他原因(指明)而未出現進行評估的個體。
- 其他指明理由。

## 2. 在 EOT 時臨床評估實驗中的感染

【0350】 EOT 分析係在最後一劑任何試驗物質後的工作天或 2 天內進行。若個體在完成計畫的抗生素療法之前提早退出或終止參與實驗，則進行 EOT 訪查。

【0351】 由研究者決定個體是否符合以下其中一項臨床結果的標準：

臨床上成功：該個體存活且該感染可以充份解除，因此不需要進一步抗細菌療法。此等個體可能還有一些與感染相關的殘留後果(亦即咳嗽)而需要補充(亦即非抗生素)治療(例如：祛痰劑)。若個體在 EOT 時視為臨床上成功，則個體不可在 EOT 時符合臨床上失敗或不確定的任何標準。

臨床上失敗：個體在 EOT 之前因(a)新的 CABP 症狀演進或發展或(b)發展出 CABP 之感染性併發症(例如：膿胸、肺膿瘍)或(c)該個體發展出需要中止實驗療法的 AE，而需要針對 CABP 進行其他抗細菌劑治療。其他臨床上失敗理由為：

- 個體正因為實驗中的另一種不同感染而接受可能對實驗中的感染有效的抗細菌療法。
- 在 EOT 訪查之前死亡。

不確定：因下列理由而對試驗物質的臨床反應無法適當推斷：

- 因為撤回同意書、失聯、其他原因(指明)而未出現進行 EOT 評估的個體。
- 其他指明理由。

### 3. 在 PTE 時臨床評估實驗中的感染

【0352】 在個體最後一天療法後 5 至 10 天進行 PTE 評估。由研究者決定個體是否符合下列臨床結果之一的標準：

臨床上成功：在完成試驗物質療程後存活且除了試驗物質外沒有接受任何其他全身性抗細菌療法、篩選時出現的感染徵兆與症狀解除且沒有因 CABP 出現新的症狀或併發症且不需要進一步抗細菌療法。

臨床上失敗：個體在 PTE 之前因(a)新的 CABP 症狀演進或發展或(b)發展出 CABP 之感染性併發症(例如：膿胸、肺膿瘍)，而需要針對 CABP 進行其他抗細菌劑治療。

- 該個體正因為實驗中的另一種不同感染而接受可能對實驗中的感染有效的抗生素。
- 在 PTE 之前死亡。

不確定：因下列理由而對試驗物質的臨床反應無法適當推斷：

- 因為撤回同意書、失聯、其他原因(指明)而未出現進行 PTE 評估的個體。
- 其他指明理由。

#### **d) 化合物 1 濃度之藥物動力學血漿檢體**

【0353】 PK 數據係採用族群 PK 模式分析。採用族群 PK 模式的稀疏取樣法收集 PK 檢體。檢體數量與收集時間表會隨個別個體之間變化。實驗第 1 天至第 7 天之間，每位個體收集至多 4 個檢體。藉由新鮮靜脈穿刺或經由套管，使用針對該目的的 SOLEY 收集血液(PK 檢體不可經由用於投與試驗物質的相同 iv 途徑抽出)。記錄所有試驗物質劑量與收集 PK 檢體的日期與時間。經靜脈內投與試驗物質時，記錄每次輸注的開始與停止時間。檢體試管於  $1500 \times g$  下離心 10 分鐘，分離的血漿分成 2 等份移至預先標示的試管中；管子在收集後 60 分鐘內，於  $-70^{\circ}\text{C}$  下冷凍。記錄檢體冷凍的時間至最接近的分鐘時間。收集來自單一個體的所有 PK 檢體，於  $-70^{\circ}\text{C}$  下冷凍且於  $-70^{\circ}\text{C}$  冷凍下送到中央實驗室。分析實驗室採用專一、敏感、且驗證的液相層析法/並聯質譜儀(LC/MS/MS)法分析檢體之化合物 1。

#### **e) 安全性監測 - 不良事件**

【0354】 AE 之定義為接受試驗物質或處於臨床實驗中的人以徵兆、症狀、疾病、或實驗室或生理觀察結果型式發生不期望、不需要、或非預期的事件。該事件不一定與試驗物質或臨床實驗有因果關係。AE 包括(但不限於)下列：

- 現存病症之任何臨床上顯著惡化。
- 因試驗物質劑量過高造成之 AE，不論無意或有意。劑

量過高係指該劑量高於程序中所指定劑量。

- 因濫用(例如：非臨床理由)試驗物質造成之 AE。
- 與中止使用試驗物質有關之 AE。

SAE 係指該 AE 為：

- 造成死亡。
- 威脅生命(參見下文)。
- 需要住院或延長現存的住院(參見下文)。
- 造成持續或顯著殘疾或失能(參見下文)。
- 造成癌症。
- 造成先天異常或先天缺陷。
- 另外當依據適當醫學判斷，可能傷害個體且可能需要醫學或手術介入來防止本定義所列之其中一種結果，但不一定會造成死亡、威脅生命、或需要住院的重要醫學事件亦可視為 SAE。此等事件實例包括需要在急診室或家裡加強治療的過敏性支氣管痙攣、不會造成住院的血液惡病質或抽搐、或發展成藥物依賴或藥物濫用。

**【0355】** 與程序相關之 AE 為在臨床實驗期間發生與試驗物質無關的 AE，但被研究者或醫學監督者(或設計者)視為與研究條件相關，亦即與個體參與實驗的事實相關。例如：與程序相關之 AE 可能為與程序上要求的醫學程序相關的不期望事件。

**【0356】** 某些資訊雖然不視為 SAE，亦必需依 SAE 的指示進行記錄、報告、及追蹤。此包括：曝露在試驗物質下的妊娠、曝露在試驗物質下且出現或沒有 AE 的哺



乳、在出現或沒有 AE 下超過此程序指定的試驗物質劑量、及在出現或沒有 AE 下無意或意外曝露在試驗物質下。

### **數據分析**

【0357】 本實驗所有分析數據係依照人類用藥品註冊技術要求國際協調會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)(ICH-E9)及主事者的指導性文件與標準。統計分析係採用統計分析軟體 (Statistical 分析 Software (SAS))進行。

#### **a) 族群分析**

【0358】 用於分析效能與安全性之許多個體族群之定義如下：

- ITT 族群係由所有隨機分組個體組成。
- 微生物治療意向(microITT)族群係由 ITT 族群中，在篩選時，由呼吸樣本培養(例如：得自支氣管肺泡灌洗液或支氣管鏡檢查的呼吸液；由胸腔穿刺得到的胸膜液；或符合適足標準的咳出或誘發的痰)、血液培養、或來自與培養無關的方法(例如：肺炎鏈球菌或嗜肺性退伍軍人桿菌之尿抗原檢測陽性，或嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、或肺炎披衣菌之血清學檢測陽性)判斷患有至少一種致病性病原菌之個體組成。
- 擴大的 microITT 族群係採用與 microITT 族群之相同標準定義，但其中適當革蘭氏染色之定義為 >10 PMN/LPF 與 < 10 SEC/LPF，供決定來自痰培養物的單

離株是否為病原菌。此時，PMN = 多形核；SEC = 鱗狀上皮細胞；LPF = 低倍視野。

- CE 族群係由接受試驗物質之所有 ITT 個體組成，其患有已確立的 CABP、結果評估、及符合 SAP 詳列之所有其他評估標準。
- CE-EOT/PTE 族群係由所有隨機分組安全性個體組成，其接受任何量之活性試驗物質、已在 EOT/PTE 訪查時完成研究者評估臨床反應、沒有不確定臨床反應且符合與所要求評估相關之特定標準。此時，CE = 臨床上可評估；EOT = 治療終點；PTE = 醫療後評估。
- 微生物學上可評估 (ME) 族群包括 CE 族群中在篩選時具有至少一種致病性病原菌的個體。
- ME-EOT/PTE 係由所有同時屬於 microITT 與 CE-EOT/PTE 族群中的個體組成。
- 安全性族群包括接受試驗物質之所有隨機分組個體。

【0359】 如上述定義參與實驗之各種不同實驗族群如下所列。

| 族群           | 化合物 1<br>n (%) | 莫西沙星<br>n (%) | 所有個體<br>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)   |
| 擴大的 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)   |

#### b) 個體人口統計數據與基線特徵

【0360】 處理組的敘述性統計學提供如下：個體的動向(完成試驗物質；因中止的理由而中止試驗物質、完成實驗、因中止的理由而中止實驗)；程序偏差；CABP 背景資訊(個體人口統計數據：年齡(歲)、性別、種族、身高(cm)、體重(kg)、體質量指數(BMI)(kg/m<sup>2</sup>))；PORT 風險等級；及醫學病史與持續中的醫學病症。

【0361】 基線人口學與醫學變數係採用雙向費雪精確性檢定法(2-sided Fisher's exact test)(針對分類變數)或雙向魏克森排序檢定法(2-sided Wilcoxon Rank Sum test)(針對次序與連續變數)分析。

【0362】 此等分析選出之結果綜合述於下表中。

## 個體的動向 - ITT 族群

| 參數 / 類別               | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%) | 所有個體<br>(N=774)<br>n (%) | p-值    |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| 隨機分組                  | 386 (100.0)               | 388 (100.0)              | 774 (100.0)              |        |
| 完成實驗治療 <sup>[1]</sup> | 352 ( 91.2)               | 346 ( 89.2)              | 698 ( 90.2)              |        |
| 提早中止實驗治療              | 34 ( 8.8)                 | 42 ( 10.8)               | 76 ( 9.8)                | 0.3981 |
| 提早中止實驗治療的理由           |                           |                          |                          |        |
| 不良事件                  | 17 ( 4.4)                 | 28 ( 7.2)                | 45 ( 5.8)                |        |
| 失聯                    | 0                         | 1 ( 0.3)                 | 1 ( 0.1)                 |        |
| 個體退出                  | 4 ( 1.0)                  | 3 ( 0.8)                 | 7 ( 0.9)                 |        |
| 醫師的決定                 | 3 ( 0.8)                  | 9 ( 2.3)                 | 12 ( 1.6)                |        |
| 死亡                    | 4 ( 1.0)                  | 1 ( 0.3)                 | 5 ( 0.6)                 |        |
| 其他                    | 6 ( 1.6)                  | 0                        | 6 ( 0.8)                 |        |
| 完成實驗 <sup>[2]</sup>   | 356 ( 92.2)               | 362 ( 93.3)              | 718 ( 92.8)              |        |
| 提早中止實驗                | 30 ( 7.8)                 | 26 ( 6.7)                | 56 ( 7.2)                | 0.5819 |
| 提早中止實驗的理由             |                           |                          |                          |        |
| 不良事件                  | 7 ( 1.8)                  | 9 ( 2.3)                 | 16 ( 2.1)                |        |
| 失聯                    | 0                         | 3 ( 0.8)                 | 3 ( 0.4)                 |        |
| 個體退出                  | 7 ( 1.8)                  | 8 ( 2.1)                 | 15 ( 1.9)                |        |
| 醫師的決定                 | 0                         | 1 ( 0.3)                 | 1 ( 0.1)                 |        |
| 死亡                    | 6 ( 1.6)                  | 3 ( 0.8)                 | 9 ( 1.2)                 |        |
| 其他                    | 10 ( 2.6)                 | 2 ( 0.5)                 | 12 ( 1.6)                |        |

[1] 完成實驗治療之個體之綜合說明。

[2] 完成實驗之個體之綜合說明(亦即接受至少一劑試驗物質並完成 EOT、PTE 與追蹤)。

【0363】 百分比係以 ITT 族群為基準計。處理組之間差值的  $p$ -值係來自費雪精確性檢定法 (*Fisher's exact test*)。因不良事件提前中止實驗治療的個體數量可能不符合不良事件表中的數量，因為有些中止的理由代碼為死亡而非不良事件。隨機分組但未接受處理(總數  $n=4$ )的個體計入其他類別中。總死亡數為 12(8 位歐丹環素組與 4 位莫西沙星組)。EOT = 治療終點；PTE = 治療後評估。

## 個體的動向-CE-PTE 族群

| 參數 / 類別               | 化合物 1<br>(N=340)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=345)<br>n (%) | 所有個體<br>(N=685)<br>n (%) | p-值    |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| 隨機分組                  | 340 (100.0)               | 345 (100.0)              | 685 (100.0)              |        |
|                       |                           |                          |                          |        |
| 完成實驗治療 <sup>[1]</sup> | 322 ( 94.7)               | 317 ( 91.9)              | 639 ( 93.3)              |        |
| 提早中止實驗治療              | 18 ( 5.3)                 | 28 ( 8.1)                | 46 ( 6.7)                | 0.1694 |
|                       |                           |                          |                          |        |
| 提早中止實驗治療的原因           |                           |                          |                          |        |
| 不良事件                  | 12 ( 3.5)                 | 19 ( 5.5)                | 31 ( 4.5)                |        |
| 失聯                    | 0                         | 0                        | 0                        |        |
| 個體退出                  | 0                         | 0                        | 0                        |        |
| 醫師的決定                 | 3 ( 0.9)                  | 8 ( 2.3)                 | 11 ( 1.6)                |        |
| 死亡                    | 3 ( 0.9)                  | 1 ( 0.3)                 | 4 ( 0.6)                 |        |
| 其他                    | 0                         | 0                        | 0                        |        |
|                       |                           |                          |                          |        |
| 完成實驗 <sup>[2]</sup>   | 330 ( 97.1)               | 339 ( 98.3)              | 669 ( 97.7)              |        |
| 提早中止實驗                | 10 ( 2.9)                 | 6 ( 1.7)                 | 16 ( 2.3)                | 0.3234 |
|                       |                           |                          |                          |        |
| 提早中止實驗的原因             |                           |                          |                          |        |
| 不良事件                  | 4 ( 1.2)                  | 2 ( 0.6)                 | 6 ( 0.9)                 |        |
| 失聯                    | 0                         | 0                        | 0                        |        |
| 個體退出                  | 1 ( 0.3)                  | 0                        | 1 ( 0.1)                 |        |
| 醫師的決定                 | 0                         | 1 ( 0.3)                 | 1 ( 0.1)                 |        |
| 死亡                    | 5 ( 1.5)                  | 3 ( 0.9)                 | 8 ( 1.2)                 |        |
| 其他                    | 0                         | 0                        | 0                        |        |

[1] 完成實驗治療之個體之綜合說明。

[2] 完成實驗之個體之綜合說明(亦即接受至少一劑試驗物質並完成 EOT、PTE 與追蹤)。

【0364】 上表中百分比係依據 CE-PTE 族群為基準計。處理組之間差值的  $p$ -值係來自費雪精確性檢定法 (*Fisher's exact test*)。因不良事件提前中止實驗治療的個體數量可能不符合不良事件表中的數量，因為有些中止的理由代碼為死亡而非不良事件。

### 人口學與基線特徵-安全性族群

| 特徵             | 化合物 1<br>(N=382) | 莫西沙星<br>(N=388) | 所有個體<br>(N=770) | $p$ -值 |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|--------|
| 性別，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 |
|                |                  |                 |                 |        |
| 種族，n (%)       |                  |                 |                 |        |
| n              | 382              | 388             | 770             |        |
| 白種人            | 353 (92.4)       | 355 (91.5)      | 708 (91.9)      |        |
| 黑種人或非裔美國人      | 11 (2.9)         | 7 (1.8)         | 18 (2.3)        |        |
| 亞洲人            | 17 (4.5)         | 18 (4.6)        | 35 (4.5)        |        |
| 美國印地安人或阿拉斯加原住民 | 0                | 2 (0.5)         | 2 (0.3)         |        |
| 夏威夷原住民或其他太平洋島民 | 0                | 0               | 0               |        |
| 其他             | 1 (0.3)          | 6 (1.5)         | 7 (0.9)         | 0.1762 |
|                |                  |                 |                 |        |
| 民族，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 |

| 特 徵                      | 化 合 物 1<br>(N=382) | 莫 西 沙 星<br>(N=388) | 所 有 個 體<br>(N=770) | p- 值   |
|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 年 齡 (歲)                  |                    |                    |                    |        |
| n                        | 382                | 388                | 770                |        |
| 平 均 值 (SD)               | 60.9 (15.18)       | 62.1 (15.21)       | 61.5 (15.20)       |        |
| 中 間 值                    | 61.0               | 63.0               | 62.0               |        |
| 最 小 值 ， 最 大 值            | 19, 97             | 19, 94             | 19, 97             | 0.1394 |
|                          |                    |                    |                    |        |
| 年 齡 類 別 (歲) ， n (%)      |                    |                    |                    |        |
| 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 間 值                    | 169.0              | 168.0              | 169.0              |        |
| 最 小 值 ， 最 大 值            | 137, 196           | 135, 198           | 135, 198           | 0.8528 |
|                          |                    |                    |                    |        |
| 體 重 (kg)                 |                    |                    |                    |        |
| n                        | 382                | 388                | 770                |        |
| 平 均 值 (SD)               | 77.67<br>(18.018)  | 78.00<br>(17.861)  | 77.83<br>(17.928)  |        |
| 中 間 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 <sup>2</sup> ) |                    |                    |                    |        |
| n                        | 382                | 388                | 770                |        |



| 特 徵                               | 化 合 物 1<br>(N=382) | 莫 西 沙 星<br>(N=388) | 所 有 個 體<br>(N=770) | p- 值   |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| 平 均 值 (SD)                        | 27.26<br>( 5.763)  | 27.42<br>( 5.791)  | 27.34<br>( 5.774)  |        |
| 中 間 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 |
|                                   |                    |                    |                    |        |
| 腎 功 能 (當 地 實 驗 室) , n (%)         |                    |                    |                    |        |
| n                                 | 382                | 388                | 770                |        |
| 正 常 腎 功 能<br>[CrCl>80 mL/min]     | 186 (48.7)         | 207 (53.4)         | 393 (51.0)         |        |
| 輕 度 腎 損 傷<br>[CrCl >50-80 mL/min] | 127 (33.2)         | 119 (30.7)         | 246 (31.9)         |        |
| 中 度 腎 損 傷<br>[CrCl 30-50 mL/min]  | 69 (18.1)          | 62 (16.0)          | 131 (17.0)         |        |
| 重 度 腎 損 傷<br>[CrCl <30 mL/min]    | 0                  | 0                  | 0                  | 0.4245 |
|                                   |                    |                    |                    |        |
| PORT 得 分 (真 正 值)                  |                    |                    |                    |        |
| n                                 | 382                | 388                | 770                |        |
| 平 均 值 (SD)                        | 83.1 (16.25)       | 84.0 (15.99)       | 83.5 (16.12)       |        |
| 中 間 值                             | 80.0               | 82.0               | 81.0               |        |
| 最 小 值 ， 最 大 值                     | 48, 130            | 36, 136            | 36, 136            | 0.1571 |
|                                   |                    |                    |                    |        |
| PORT 風 險 等 級 (真 正 值)              |                    |                    |                    |        |
| n                                 | 382                | 388                | 770                |        |
| I (0≤Port 得 分 ≤50)                | 2 ( 0.5)           | 2 ( 0.5)           | 4 ( 0.5)           |        |
| II (51≤Port 得 分 ≤70)              | 54 (14.1)          | 54 (13.9)          | 108 (14.0)         |        |
| III (71≤Port 得 分 ≤90)             | 226 (59.2)         | 216 (55.7)         | 442 (57.4)         |        |
| IV (91≤Port 得 分 ≤130)             | 100 (26.2)         | 115 (29.6)         | 215 (27.9)         |        |
| V (Port 得 分 ≥131)                 | 0                  | 1 ( 0.3)           | 1 ( 0.1)           | 0.7341 |

【0365】 上表中，從生日至知情同意實驗的日期計算年齡。處理組之間差值的  $p$ -值係來自費雪精確性檢定法 (*Fisher's exact test*)(針對分類變數)或魏克森排序檢定法 (*Wilcoxon Rank Sum test*)(針對連續變數)。每一類別參數中百分比的分母係已分析該參數的個體數量。PORT 得分(真正值)與 PORT 風險等級(真正值)係依據來自 CRF 的 PORT 得分(推算/校正後)。

### 人口學與基線特徵 - CE-PTE 族群

| 特徵                 | 歐丹環素<br>(N=340) | 莫西沙星<br>(N=345) | 所有個體<br>(N=685) | p-值    |
|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| 性別，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 |
| 種族，n (%)           |                 |                 |                 |        |
| n                  | 340             | 345             | 685             |        |
| 白種人                | 312 (91.8)      | 316 (91.6)      | 628 (91.7)      |        |
| 黑種人或非裔美國人          | 11 (3.2)        | 6 (1.7)         | 17 (2.5)        |        |
| 亞洲人                | 16 (4.7)        | 17 (4.9)        | 33 (4.8)        |        |
| 美國印地安人或<br>阿拉斯加原住民 | 0               | 2 (0.6)         | 2 (0.3)         |        |
| 夏威夷原住民或<br>其他太平洋島民 | 0               | 0               | 0               |        |
| 其他                 | 1 (0.3)         | 4 (1.2)         | 5 (0.7)         | 0.3022 |
| 民族，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)      |        |

| 特徵                       | 歐丹環素<br>(N=340)   | 莫西沙星<br>(N=345)   | 所有個體<br>(N=685)   | p-值    |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| 未告知/未知                   | 4 ( 1.2)          | 2 ( 0.6)          | 6 ( 0.9)          | 0.9061 |
|                          |                   |                   |                   |        |
| 年齡(歲)                    |                   |                   |                   |        |
| n                        | 340               | 345               | 685               |        |
| 平均值(SD)                  | 61.3 (15.34)      | 62.2 (15.12)      | 61.8 (15.23)      |        |
| 中間值                      | 61.0              | 63.0              | 63.0              |        |
| 最小值，最大值                  | 19, 97            | 19, 94            | 19, 97            | 0.3188 |
|                          |                   |                   |                   |        |
| 年齡類別(歲)，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)     |        |
| 中間值                      | 169.0             | 168.0             | 169.0             |        |
| 最小值，最大值                  | 137, 196          | 135, 198          | 135, 198          | 0.7520 |
|                          |                   |                   |                   |        |
| 體重(kg)                   |                   |                   |                   |        |
| n                        | 340               | 345               | 685               |        |
| 平均值(SD)                  | 77.70<br>(17.203) | 78.20<br>(18.029) | 77.95<br>(17.613) |        |
| 中間值                      | 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 <sup>2</sup> ) |                   |                   |                   |        |
| n                        | 340               | 345               | 685               |        |

| 特徵                            | 歐丹環素<br>(N=340)   | 莫西沙星<br>(N=345)   | 所有個體<br>(N=685)   | p-值    |
|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| 平均值(SD)                       | 27.25<br>( 5.623) | 27.48<br>( 5.821) | 27.37<br>( 5.721) |        |
| 中間值                           | 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 |
|                               |                   |                   |                   |        |
| 腎功能(當地實驗室)，n (%)              |                   |                   |                   |        |
| n                             | 340               | 345               | 685               |        |
| 正常腎功能<br>[CrCl>80 mL/min]     | 164 (48.2)        | 180 (52.2)        | 344 (50.2)        |        |
| 輕度腎損傷<br>[CrCl >50-80 mL/min] | 119 (35.0)        | 112 (32.5)        | 231 (33.7)        |        |
| 中度腎損傷<br>[CrCl 30-50 mL/min]  | 57 (16.8)         | 53 (15.4)         | 110 (16.1)        |        |
| 重度腎損傷<br>[CrCl <30 mL/min]    | 0                 | 0                 | 0                 | 0.5897 |
|                               |                   |                   |                   |        |
| PORT 得分(真正值)                  |                   |                   |                   |        |
| n                             | 340               | 345               | 685               |        |
| 平均值(SD)                       | 83.5 (15.98)      | 83.6 (15.19)      | 83.6 (15.57)      |        |
| 中間值                           | 80.0              | 82.0              | 81.0              |        |
| 最小值，最大值                       | 51, 130           | 53, 123           | 51, 130           | 0.5004 |
|                               |                   |                   |                   |        |
| PORT 風險等級(真正值)                |                   |                   |                   |        |
| n                             | 340               | 345               | 685               |        |
| I (0≤Port 得分≤50)              | 0                 | 0                 | 0                 |        |
| II (51≤Port 得分≤70)            | 45 (13.2)         | 49 (14.2)         | 94 (13.7)         |        |
| III (71≤Port 得分≤90)           | 204 (60.0)        | 202 (58.6)        | 406 (59.3)        |        |
| IV (91≤Port 得分≤130)           | 91 (26.8)         | 94 (27.2)         | 185 (27.0)        |        |
| V (Port 得分≥131)               | 0                 | 0                 | 0                 | 0.9048 |

【0366】 上表中，從生日至知情同意實驗的日期計算年齡。處理組之間差值的 *p*-值係來自費雪精確性檢定法(針對分類變數)或魏克森排序檢定法(針對連續變數)。每一類別參數中百分比的分母係已分析該參數的個體數量。PORT 得分(真正值)與 PORT 風險等級(真正值)係依據來自 CRF 的 PORT 得分(推算/校正後)。

c) 效能分析

【0367】 所有的效能分析在個體隨機分派的組中分析個體數據。

【0368】 下表綜合說明 ITT 族群中，在第一次輸注試驗物質後 72-120 小時測定早期臨床反應的主要分析結果。

| 效能結果      | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%) | 差值<br>(95% CI)   |
|-----------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| 臨床上成功     | 313 (81.1)                | 321 (82.7)               | -1.6 (-7.1, 3.8) |
| 臨床上失敗或不確定 | 73 (18.9)                 | 67 (17.3)                |                  |
| 臨床上失敗     | 49 (12.7)                 | 47 (12.1)                |                  |
| 不確定       | 24 ( 6.2)                 | 20 ( 5.2)                |                  |

CI =可信區間。差值係指化合物 1 組與莫西沙星組之間觀察到的早期臨床成功率差值。95% CI 係依據米頓與紐曼法(Miettinen and Nurminen method)，在沒有分層下建構。百分比係以各處理組的個體數量為基準計。

【0369】 化合物 1 與莫西沙星在 ITT 族群中的早期臨床成功率(72-120 hr 時)示於第 2 圖。參見最左邊一對長條圖。數據出示臨床成功率中所觀察到的-1.6%差值完全在-7.1%與 3.8%之間統計不劣性的 10%臨界值內，在 95% CI (可信區間)內，因此符合主要效能點(FDA 核准)。

【0370】 早期臨床反應效能變數(臨床上成功、臨床上失敗或不確定)中，不確定反應包括在 ITT 族群中計算臨床上成功個體百分比的分母中，因此針對主要分析的目的，基本上視為臨床上失敗。

【0371】 下表綜合說明在 PTE 訪查時，依據 ITT 與 CE-PTE 族群中研究者評估的整體臨床反應。

| 族群     | 效能結果      | 化合物 1<br>n (%) | 莫西沙星<br>n (%) | 差值<br>(95% CI) <sup>[1]</sup> |
|--------|-----------|----------------|---------------|-------------------------------|
| ITT    |           | (N=386)        | (N=388)       |                               |
|        | 臨床上成功     | 338 (87.6)     | 330 (85.1)    | 2.5 (-2.4, 7.4)               |
|        | 臨床上失敗或不確定 | 48 (12.4)      | 58 (14.9)     |                               |
|        | 臨床上失敗     | 32 ( 8.3)      | 42 (10.8)     |                               |
|        | 不確定       | 16 ( 4.1)      | 16 ( 4.1)     |                               |
| CE-PTE |           | (N=340)        | (N=345)       |                               |
|        | 臨床上成功     | 316 (92.9)     | 312 (90.4)    | 2.5 (-1.7, 6.8)               |
|        | 臨床上失敗     | 24 ( 7.1)      | 33 ( 9.6)     |                               |

[1] 95% CI 係依據米頓與紐曼法，在沒有分層下建構。

CI =可信區間；差值係指在 PTE 時，化合物 1 組與莫西沙星組之間觀察到的整體臨床成功率差值。PTE 時的整

體臨床反應係依據 EOT 與 PTE 訪查時的研究者評估。百分比係依據各處理組的個體數量為基準計。EOT = 治療終點；PTE = 治療後評估。

【0372】 在 PTE 訪查時，依據 ITT 族群與 CE-PTE 族群之研究者評估化合物 1 與莫西沙星之整體臨床反應率亦示於第 2 圖。參見中間一對(ITT)及最右邊一對(CE-PTE)長條圖。數據出示 ITT 族群中之整體臨床反應率中所觀察到的 2.5% 差值在 -2.4% 與 7.4% 之間統計不劣性的 10% 邊界值內，在 95% CI (可信區間)內；及 CE-PTE 族群中整體臨床反應率中所觀察到的 2.5% 差值在 -1.7% 與 6.8% 之間統計不劣性的 10% 邊界值內，在 95% CI (可信區間)內。因此符合次要效能點(FDA 核准)。

【0373】 研究者在 PTE 效能變數(ITT 族群之臨床上成功、臨床上失敗或不確定及 CE 族群之臨床上成功與臨床上失敗)上評估臨床反應時，不確定反應包括在計算 ITT 族群中臨床上成功的個體百分比的分母中，因此為了 EMA 之主要分析目的，基本上視為臨床上失敗。

【0374】 為了證實化合物 1 於治療罹患 CABP 的成人的效能不劣於莫西沙星，藉由分析臨床成功率來評估下列假設。

【0375】 於 ITT 族群中，如下分析早期臨床反應終點的虛無假設與對立假設：

$$H_o: \theta_T - \theta_C \leq -\Delta$$

$$H_{ai}: \theta_T - \theta_C > -\Delta$$

其中化合物 1 療程的臨床成功率為  $\theta_T$  及莫西沙星的為  $\theta_C$ 。 $\Delta$  為不劣性 (NI) 邊界值，且為 0.10 (或 10%)。

【0376】 PTE 終點可依  $\Delta$  為 0.10 設定類似虛無假設與對立假設。採用早期臨床反應 (FDA) 終點，由雙向 95% 可信區間 (CI) 方法取得臨床成功率差值 (使用差值的點估計：化合物 1 反應比例減去莫西沙星反應比例)，用於測試 ITT 族群中，比較化合物 1 組與莫西沙星組之 NI。採用米頓 (Miettinen) 與紐曼 (Nurminen) 提出的不分層方法 (*Statistics in Medicine* 4:213-226, 1985) 計算 95% CI。若 CI 的下限值超過 -0.10 (或 -10%)，則化合物 1 被視為不劣於莫西沙星。此概念在本文中以「在不劣性的 10% 臨界值內」表示。

【0377】 在 ITT 與 CE 兩個族群中，於 PTE 時臨床反應的研究者評估 (EMA) 主要效能分析，由雙向 97.5% CI 方法取得臨床成功率差值 (使用差值的點估計：化合物 1 反應比例減去莫西沙星反應比例)，用於測試彼等具有 PORT 風險等級 III 或更高級的個體中，比較化合物 1 組與莫西沙星組之 NI。採用米頓與紐曼提出的分類 (針對隨機分層因數) 方法計算 97.5% CI。若 CI 的下限值超過 -0.10 (或 -10%)，則化合物 1 被視為不劣於莫西沙星。

【0378】 早期臨床反應及在 PTE 時研究者的臨床反應評估係分開測試，並非協同主要效能終點。依據 PTE 效能而同意其為無效藥物的機率為 1.25%，不需考慮早期臨床反應終點的結果，且反之亦然。僅當贏得至少 1 個終點



而可能造成全面核准時才需要調整，此例並不會在本文中發生。此外，EMA(ITT 與 CE 族群)的協同主要效能終點不需要進行  $\alpha$  調整，因為兩個族群均必需顯示 NI 來決定 NI。因此不需調整多重終點。

【0379】 進行主要效能結果(早期臨床反應與 PTE 時的研究者臨床反應評估)的額外與敏感性分析。若 ITT 族群的早期臨床反應排除劣性的虛無假設且觀察到化合物 1 的成功反應比例大於莫西沙星的觀察比例時，則進行優性的正式統計分析。若處理差值的雙向 CI 之下限值超過 0% 時，則化合物 1 將視為優於莫西沙星。

【0380】 亦依 PORT 風險等級、在實驗治療之前 72 小時允許接受的抗細菌療法、及依處理組的地理區域分層之分層因數，分開分析主要效能結果。針對各 PORT 風險等級分層、各先前抗細菌療法分層與各地理區域分層，計算 ITT 族群中早期臨床反應率所觀察到差值之雙向 95% CI。可能以敘述性分析另外進行主要效能結果之亞群分析。

【0381】 下列兩次表分別綜合說明 ITT 族群與 CE-PTE 族群中，於 PTE 訪查時依據 PORT 風險等級的研究者評估整體臨床反應。

ITT 族群於 PTE 訪查時依據 PORT 風險等級的研究者評估整體臨床反應

|                             |                           | 隨機分組時的PORT 風險等           |                                   |                           | 真正PORT 風險等級 <sup>[1]</sup> |                                   |  |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|--|
| PORT 風險等級<br>效能結果           | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                        | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%)   | 差值<br>(CI)                        |  |
| PORT 風險等級 II <sup>[2]</sup> | 56                        | 56                       |                                   | 57                        | 56                         |                                   |  |
| 臨床成功                        | 45 (80.4)                 | 47 (83.9)                | -3.6 (-18.2, 11.0) <sup>[4]</sup> | 47 (82.5)                 | 47 (83.9)                  | -1.5 (-15.7, 12.8) <sup>[4]</sup> |  |
| 臨床失敗或不確定                    | 11 (19.6)                 | 9 (16.1)                 |                                   | 10 (17.5)                 | 9 (16.1)                   |                                   |  |
| 臨床失敗                        | 6 (10.7)                  | 7 (12.5)                 |                                   | 5 (8.8)                   | 7 (12.5)                   |                                   |  |
| 不確定                         | 5 (8.9)                   | 2 (3.6)                  |                                   | 5 (8.8)                   | 2 (3.6)                    |                                   |  |
| PORT 風險等級 IIIV              | 330                       | 332                      |                                   | 329                       | 331                        |                                   |  |
| 臨床成功                        | 293 (88.8)                | 283 (85.2)               | 3.5 (-1.6, 8.7) <sup>[4]</sup>    | 291 (88.4)                | 282 (85.2)                 | 3.3 (-1.9, 8.5) <sup>[4]</sup>    |  |
|                             |                           |                          |                                   |                           |                            | (-2.7, 9.3) <sup>[5]</sup>        |  |
| 臨床失敗或不確定                    | 37 (11.2)                 | 49 (14.8)                |                                   | 38 (11.6)                 | 49 (14.8)                  |                                   |  |
| 臨床失敗                        | 26 (7.9)                  | 35 (10.5)                |                                   | 27 (8.2)                  | 35 (10.6)                  |                                   |  |
| 不確定                         | 11 (3.3)                  | 14 (4.2)                 |                                   | 11 (3.3)                  | 14 (4.2)                   |                                   |  |
| PORT 風險等級 III               | 241                       | 232                      |                                   | 227                       | 216                        |                                   |  |

| PORT 風險等級<br>效能結果           | 隨機分組時的PORT風險等             |                          |                                 |  | 真正PORT風險等級 <sup>[1]</sup> |                          |                                 |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|
|                             | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                      |  | 化合物 1<br>(N=386)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=388)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                      |
| 臨床上成功                       | 217 (90.0)                | 201 (86.6)               | 3.4 (-2.4, 9.4) <sup>[4]</sup>  |  | 206 (90.7)                | 190 (88.0)               | 2.8 (-3.0, 8.7) <sup>[4]</sup>  |
| 臨床上失敗或不確定                   | 24 (10.0)                 | 31 (13.4)                |                                 |  | 21 (9.3)                  | 26 (12.0)                |                                 |
| 臨床上失敗                       | 17 (7.1)                  | 21 (9.1)                 |                                 |  | 16 (7.0)                  | 18 (8.3)                 |                                 |
| 不確定                         | 7 (2.9)                   | 10 (4.3)                 |                                 |  | 5 (2.2)                   | 8 (3.7)                  |                                 |
| PORT 風險等級 IV <sup>[3]</sup> | 89                        | 100                      |                                 |  | 102                       | 116                      |                                 |
| 臨床上成功                       | 76 (85.4)                 | 82 (82.0)                | 3.4 (-7.5, 14.0) <sup>[4]</sup> |  | 85 (83.3)                 | 93 (80.2)                | 3.2 (-7.4, 13.4) <sup>[4]</sup> |
| 臨床上失敗或不確定                   | 13 (14.6)                 | 18 (18.0)                |                                 |  | 17 (16.7)                 | 23 (19.8)                |                                 |
| 臨床上失敗                       | 9 (10.1)                  | 14 (14.0)                |                                 |  | 11 (10.8)                 | 17 (14.7)                |                                 |
| 不確定                         | 4 (4.5)                   | 4 (4.0)                  |                                 |  | 6 (5.9)                   | 6 (5.2)                  |                                 |

PTE 訪查時，依據 ITT 族群（限於真正 PORT 風險等級 III/IV 個體）之研究者評估化合物 1 與莫西沙星之整體臨牀反應率示於第 3 圖。參見左邊一對長條圖。數據出示整體臨牀反應率中所觀察到的 3.3% 差值在 -2.7% 與 9.3% 之間，於統計不劣性的 10% 臨界值內，在 97.5% CI（可信區間）內。因此符合其中一項協同主要效能點（EMA 核准）。

CE-PTE 族群於 PTE 訪查時依據 PORT 風險等級的研究者評估整體臨床反應

| PORT 風險等級<br>效能結果   | 隨機分組時的PORT風險等             |                          |                                  |                           | 真正PORT風險等級 <sup>[1]</sup> |                                 |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
|                     | 化合物 1<br>(N=340)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=345)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                       | 化合物 1<br>(N=340)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=345)<br>n (%)  | 差值<br>(CI)                      |
| PORT 風險等級 II        | 44                        | 48                       |                                  | 45                        | 49                        |                                 |
| 臨床成功                | 41 (93.2)                 | 44 (91.7)                | 1.5 (-11.2, 13.9) <sup>[4]</sup> | 43 (95.6)                 | 44 (89.8)                 | 5.8 (-6.1, 18.1) <sup>[4]</sup> |
| 臨床失敗                | 3 (6.8)                   | 4 (8.3)                  |                                  | 2 (4.4)                   | 5 (10.2)                  |                                 |
| PORT 風險等級 II/III/IV | 296                       | 297                      |                                  | 295                       | 296                       |                                 |
| 臨床成功                | 275 (92.9)                | 268 (90.2)               | 2.7 (-1.9, 7.3) <sup>[4]</sup>   | 273 (92.5)                | 268 (90.5)                | 2.0 (-2.6, 6.6) <sup>[4]</sup>  |
|                     |                           |                          |                                  |                           |                           | (-3.2, 7.4) <sup>[5]</sup>      |
| 臨床失敗                | 21 (7.1)                  | 29 (9.8)                 |                                  | 22 (7.5)                  | 28 (9.5)                  |                                 |
| PORT 風險等級 III       | 216                       | 212                      |                                  | 204                       | 202                       |                                 |
| 臨床成功                | 202 (93.5)                | 193 (91.0)               | 2.5 (-2.7, 7.8) <sup>[4]</sup>   | 191 (93.6)                | 186 (92.1)                | 1.5 (-3.6, 6.9) <sup>[4]</sup>  |
| 臨床失敗                | 14 (6.5)                  | 19 (9.0)                 |                                  | 13 (6.4)                  | 16 (7.9)                  |                                 |

| PORT 風險等級<br>效能結果 | 隨機分組時的PORT風險等             |                          |                                 | 真正PORT風險等級 [1]            |                          |                                 |
|-------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------|
|                   | 化合物 1<br>(N=340)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=345)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                      | 化合物 1<br>(N=340)<br>n (%) | 莫西沙星<br>(N=345)<br>n (%) | 差值<br>(CI)                      |
| PORT 風險等級 IV      | 80                        | 85                       |                                 | 91                        | 94                       |                                 |
|                   |                           |                          |                                 |                           |                          |                                 |
| 臨床上成功             | 73 (91.3)                 | 75 (88.2)                | 3.0 (-6.8, 12.8) <sup>[4]</sup> | 82 (90.1)                 | 82 (87.2)                | 2.9 (-6.7, 12.5) <sup>[4]</sup> |
|                   |                           |                          |                                 |                           |                          |                                 |
| 臨床上失敗             | 7 (8.8)                   | 10 (11.8)                |                                 | 9 (9.9)                   | 12 (12.8)                |                                 |

[1] 真正 PORT 風險等級係依據來自 CRF 之 PORT 得分 (推算 / 已校正)。

[2] 亦包括具有真正 PORT 風險等級 I 的 4 位個體。

[3] 亦包括具有真正 PORT 風險等級 V 的 1 位個體。

[4] 不分層 97.5% CI 係依據米頓與紐曼法，在無分層下建構。

[5] 分層 97.5% CI 係針對曾使用抗生紊調整 (是與否)，依據米頓與紐曼法，在分層下，使用 CMH 權值 (Cochran-Mantel-Haenszel weights) 作為分層權值建構。

觀察到的整體臨牀成功率差值。百分比係依據 PORT 風險等級中各處理組之個體數量為基準。CI = 可信區間；PTE = 治療後評估。差值係指在 PTE 時，化合物 1 組與莫西沙星組之間觀察到的整體臨牀成功率差值。

PTE 訪查時，依據 CE-PTE 族群 (限於罹患 PORT III/IV CABP 患者) 之研究者評估化合物 1 與莫西沙星之整體臨牀反應率亦示於第 3 圖。參見右邊一對長條圖。數據出示整體臨牀反應率中所觀察到的 2.0% 差值在 -3.2% 與 7.4% 之間，於統計不劣性的 10% 臨界值內，在 97.5% CI (可信區間) 內。因此亦符合另一項協同主要效能點 (EMA 核准)。

【0382】 敏感性分析包括：依據隨機化分層進行主要效能結果的調整分析，及另外依據個體真正屬於的層級，及進行分析，其中所有具有不確定反應的均視為臨床上成功。

#### **d) 次級變數分析**

【0383】 計算各處理組於 PTE 時由研究者評估 ITT 與 CE 族群中(界定為具有不確定反應的個體將不包括在 CE 族群中)歸類為臨床上成功、臨床上失敗與不確定的個體之數量與百分比。採用米頓與紐曼方法，為臨床成功率觀察到的差值建構雙向未調整 95% CI。於 ITT 與 CE 族群中，於 PTE 時的研究者臨床反應評估中，95% CI 僅供敘述性目的，並未決定 NI。在 microITT 族群中出示各反應類別中各處理組的早期臨床反應之個體數量與百分比。於 ME 族群中，計算在 PTE 訪查時由研究者歸類為臨床上成功與臨床上失敗的個體數量與百分比。採用米頓與紐曼方法，為臨床成功率觀察到的差值建構雙向未調整 95% CI。

【0384】 具有成功早期臨床反應的個體數量與百分比及 PTE 時研究者的臨床反應評估對病原菌的臨床上成功均提供於 microITT 與 ME 族群中。第一劑試驗物質後 15 與 30 天的全因死亡率(ACM)綜合說明於 ITT 族群中。失聯的個體在此分析中視為死亡。為 ACM 的死亡率觀察到的差值計算雙向未調整 95% CI。

#### **e) 其他效能變數分析**

【0385】 進行其他效能分析來支持主要與次要結果

的效能發現結果。針對敘述性目的決定 CI，但未決定 NI。於 ITT 與 CE 族群中(界定為具有不確定反應的個體將不包括在 CE 族群中)，計算於 EOT 時由研究者評估歸類為臨床上成功、臨床上失敗與不確定的個體之數量與百分比。採用米頓與紐曼方法，為臨床成功率觀察到的差值建構雙向未調整 95% CI。第一劑試驗物質後 72-120 小時的生命體徵及 CABP 之相關臨床徵兆/實驗室發現結果穩定的個體數量與百分比將呈現在 ITT 族群之各處理組中。此等包括體溫(沒有發燒或低體溫)、SBP ( $> 90$  mm Hg)、心跳速率( $< 90$  bpm)、RR ( $< 20$  次/分鐘)、PaO<sub>2</sub> (ABG 測定  $\geq 60$  mm Hg 或脈搏血氧分析儀的氧飽和度  $\geq 90\%$ )、身體檢查結果(沒有發現肺實變結果)、WBC 數( $< 12,000$  個細胞/mm<sup>3</sup> 或  $\geq 4,000$  個細胞/mm<sup>3</sup>)或未成熟嗜中性血球( $< 15\%$ )。實驗中各時間點之 CABP 臨床徵兆與症狀的評估綜合說明(個體之數量與百分比)呈現於 ITT 族群之各處理組中。亦由實驗訪查提供相較於篩選時(回頭比較 CABP 前的狀態)徵兆與症狀已緩解之個體數量與百分比。於 ITT 族群之各處理組中提供 CABP 之臨床症狀沒有惡化且沒有出現新的 CABP 症狀的個體數量與百分比。

【0386】 於 EOT 與 PTE 訪查時提供 microITT 與 ME 族群每位個體與每種病原菌微生物結果。例如：下表綜合說明 microITT 族群中於 PTE 訪查時，依據研究者由血液樣本、呼吸樣本、尿抗原檢測、與/或血清學之基線病原菌評估的整體臨床上成功。

|                                                | 化合物 1<br>(N=204) |                | 莫西沙星<br>(N=182) |                |
|------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 基線病原菌                                          | N1               | 臨床上成功<br>n (%) | N1              | 臨床上成功<br>n (%) |
|                                                |                  |                |                 |                |
| 革蘭氏陽性細菌(好氧性)                                   | 61               | 52 ( 85.2)     | 56              | 49 ( 87.5)     |
| 肺炎鏈球菌 <sup>[1]</sup>                           | 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)     |
| 巨環內酯抗性                                         | 10               | 10 (100.0)     | 5               | 5 (100.0)      |
| 金黃色葡萄球菌                                        | 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-溶血性鏈球菌( <i>B Hemolytic Streptococcus</i> )   | 2                | 2 (100.0)      | 3               | 1 ( 33.3)      |
| 無乳鏈球菌( <i>Streptococcus agalactiae</i> )       | 2                | 2 (100.0)      | 3               | 1 ( 33.3)      |
| 咽峽炎鏈球菌( <i>Streptococcus anginosus</i> )       | 0                | 0              | 1               | 0              |
| 星群鏈球菌( <i>Streptococcus constellatus</i> )     | 1                | 1 (100.0)      | 1               | 1 (100.0)      |
| 格式鏈球菌( <i>Streptococcus gordonii</i> )         | 0                | 0              | 1               | 1 (100.0)      |
| 緩症鏈球菌( <i>Streptococcus mitis</i> )            | 3                | 3 (100.0)      | 5               | 3 ( 60.0)      |
| 緩症鏈球菌( <i>Streptococcus mitis</i> )<br>群組      | 1                | 1 (100.0)      | 2               | 2 (100.0)      |
| 口腔鏈球菌( <i>Streptococcus oralis</i> )           | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 副血鏈球菌( <i>Streptococcus parasanguinis</i> )    | 0                | 0              | 2               | 1 ( 50.0)      |
| 嗜熱唾液鏈球菌<br>( <i>Streptococcus salivarius</i> ) | 1                | 1 (100.0)      | 3               | 3 (100.0)      |



|                                                         | 化合物 1<br>(N=204) |                | 莫西沙星<br>(N=182) |                |
|---------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 基線病原菌                                                   | N1               | 臨床上成功<br>n (%) | N1              | 臨床上成功<br>n (%) |
| 血統鏈球菌 ( <i>Streptococcus sanguinis</i> )                | 0                | 0              | 2               | 1 ( 50.0)      |
| 血鏈球菌 ( <i>Streptococcus sanguis ii</i> )                | 2                | 2 (100.0)      | 0               | 0              |
|                                                         |                  |                |                 |                |
| 革蘭氏陰性細菌(好氧性)                                            | 79               | 67 ( 84.8)     | 68              | 55 ( 80.9)     |
| 鮑氏不動桿菌 ( <i>Acinetobacter baumannii</i> )               | 0                | 0              | 1               | 1 (100.0)      |
| 鮑氏不動桿菌綜合體<br>( <i>Acinetobacter baumannii complex</i> ) | 0                | 0              | 1               | 0              |
| 瓊氏不動桿菌 ( <i>Acinetobacter junii</i> )                   | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 魯氏不動桿菌 ( <i>Acinetobacter lwoffii</i> )                 | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 布氏檸檬酸桿菌 ( <i>Citrobacter braakii</i> )                  | 0                | 0              | 1               | 1 (100.0)      |
| 弗氏檸檬酸桿菌 ( <i>Citrobacter freundii</i> )                 | 0                | 0              | 1               | 1 (100.0)      |
| 陰溝腸桿菌 ( <i>Enterobacter cloacae</i> )                   | 2                | 2 (100.0)      | 4               | 3 ( 75.0)      |
| 大腸桿菌 ( <i>Escherichia coli</i> )                        | 6                | 4 ( 66.7)      | 7               | 4 ( 57.1)      |
| 溶血嗜血桿菌 ( <i>Haemophilus haemolyticus</i> )              | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 流感嗜血桿菌 ( <i>Haemophilus influenzae</i> )                | 32               | 26 ( 81.3)     | 16              | 16 (100.0)     |
| 副溶血嗜血桿菌<br>( <i>Haemophilus parahaemolyticus</i> )      | 2                | 2 (100.0)      | 2               | 1 ( 50.0)      |
| 副流感嗜血桿菌                                                 | 18               | 15 ( 83.3)     | 17              | 13 ( 76.5)     |

|                                                     | 化合物 1<br>(N=204) |                | 莫西沙星<br>(N=182) |                |
|-----------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|
| 基線病原菌                                               | N1               | 臨床上成功<br>n (%) | N1              | 臨床上成功<br>n (%) |
| 催產克雷白桿菌( <i>Klebsiella oxytoca</i> )                | 1                | 0              | 4               | 4 (100.0)      |
| 克雷伯氏肺炎菌( <i>Klebsiella pneumoniae</i> )             | 13               | 10 ( 76.9)     | 13              | 11 ( 84.6)     |
| 卡他莫拉菌( <i>Moraxella catarrhalis</i> )               | 4                | 4 (100.0)      | 1               | 1 (100.0)      |
| 摩根氏桿菌( <i>Morganella morganii</i> )                 | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 腦膜炎雙球菌( <i>Neisseria meningitidis</i> )             | 1                | 1 (100.0)      | 1               | 1 (100.0)      |
| 奇異變形桿菌( <i>Proteus mirabilis</i> )                  | 2                | 1 ( 50.0)      | 2               | 2 (100.0)      |
| 銅綠假單胞菌( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )             | 3                | 2 ( 66.7)      | 5               | 5 (100.0)      |
| 戀臭假單胞菌( <i>Pseudomonas putida</i> )                 | 0                | 0              | 1               | 1 (100.0)      |
| 黏質沙雷氏菌( <i>Serratia marcescens</i> )                | 1                | 1 (100.0)      | 0               | 0              |
| 嗜麥芽窄食單胞菌<br>( <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ) | 0                | 0              | 2               | 1 ( 50.0)      |
|                                                     |                  |                |                 |                |
| 非典型病原菌                                              | 118              | 109 ( 92.4)    | 106             | 97 ( 91.5)     |
| 肺炎黴漿菌                                               | 70               | 66 ( 94.3)     | 57              | 50 ( 87.7)     |
| 肺炎披衣菌                                               | 28               | 25 ( 89.3)     | 28              | 25 ( 89.3)     |
| 嗜肺性退伍軍人桿菌 <sup>[2]</sup>                            | 37               | 35 ( 94.6)     | 37              | 36 ( 97.3)     |
|                                                     |                  |                |                 |                |
| 革蘭氏陰性生物體(厭氧性)                                       | 0                | 0              | 1               | 0              |
| □ 普氏菌( <i>Prevotella oris</i> )                     | 0                | 0              | 1               | 0              |

[1] 所有列表的肺炎鏈球菌包括僅從沒有感受性數據的尿抗原中判別者。

[2] 嗜肺性退伍軍人桿菌可能從培養物、血清學/或尿抗原檢測中測得。從多重樣本中單離出相同病原菌的個體針對病原菌僅計算一次。從血液樣本、呼吸樣本、尿抗原檢測、與/或血清學中具有相同病原菌的個體針對該病原菌僅計算一次。若個體在基線時具有超過一種個別的病原菌時，則在所有列表中僅計算一次。

PTE = 治療後評估。N = microITT 族群中之個體數量。N1 = 具有特定基線病原菌的個體數量。n = 特定類別中的個體數量。百分比係依據具有特定基線病原菌的個體數量為基準計。

【0387】 從在化合物 1 處理組中選出具有 10 種或更多種單離株的病原菌，抽出其數據並示於第 4 圖。

【0388】 為每位個體微生物有利結果率的差值提供雙向未調整 95% CI。亦呈現 ITT 分析組中，早期臨床反應與研究者於 PTE 時的臨床反應評估之一致性分析。

#### **f) 安全性結果測定**

【0389】 安全性變數包括實驗過程期間得到的 AE 發生率、生命體徵的變化、ECG 參數與實驗室試驗結果。

【0390】 提供所有治療期間發生的不良事件(TEAE)的綜合說明表，其定義為第一劑試驗物質的開始日期與時間或之後的 AE。AE 係以身體系統器官分類(SOC)與首選術語(PT)，綜合說明各處理組中具有各 TEAE 之個體數量

與百分比。提供其他列表，以 SOC 與 PT 綜合說明經歷 SAE、嚴重 TEAE、經判斷與試驗物質有關的 TEAE、導致中止試驗物質的 TEAE、導致中斷試驗物質劑量的 TEAE、及應特別注意之 TEAE 之個體。

下表提供安全性族群中之不良事件 (AE) 概述。

|                    | 化合物 1<br>(N=382) | 莫西沙星<br>(N=388) | 所有個體<br>(N=770) |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| 參數                 | n (%)            | n (%)           | n (%)           |
| AE 總數              | 434              | 520             | 954             |
| TEAE 總數            | 376              | 461             | 837             |
|                    |                  |                 |                 |
| 出現至少一次之個體，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)      |
| 藥物相關之 TEAE         | 39 (10.2)        | 69 (17.8)       | 108 (14.0)      |
| 嚴重 TEAE            | 25 ( 6.5)        | 26 ( 6.7)       | 51 ( 6.6)       |
| 重度 TEAE            | 23 ( 6.0)        | 26 ( 6.7)       | 49 ( 6.4)       |
| 藥物相關之重度 TEAE       | 2 ( 0.5)         | 2 ( 0.5)        | 4 ( 0.5)        |
| 造成死亡之重度 TEAE*      | 8 ( 2.1)         | 4 ( 1.0)        | 12 ( 1.6)       |
| 導致提早中止試驗物質的 TEAE   | 21 ( 5.5)        | 27 ( 7.0)       | 48 ( 6.2)       |
| 導致提早中止實驗的 TEAE     | 7 ( 1.8)         | 9 ( 2.3)        | 16 ( 2.1)       |
| 導致中斷劑量的 TEAE       | 0                | 0               | 0               |
| 導致提早中止試驗物質的重度 TEAE | 10 ( 2.6)        | 11 ( 2.8)       | 21 ( 2.7)       |
|                    |                  |                 |                 |
| 死亡的個體，n (%)        | 8 ( 2.1)         | 4 ( 1.0)        | 12 ( 1.6)       |

\* 所有死亡均發生在年齡 >65 歲的患者；頻率與最近完成 CABP 實驗者一致。

百分比係以安全性族群為基準計。TEAE 之定義為第一劑活性試驗物質後發生的 AE。AE = 不良事件；TEAE = 治療期間發生的不良事件。

下表提供在安全性族群內依首選術語所選出 TEAE 的綜合說明。除了少數例外，否則所選出的 TEAE 於化合物 1 處理組中的發生率為至少約 2%。

|                                        | 歐丹環素<br>(N=382) | 莫西沙星<br>(N=388) | 所有個體<br>(N=770) |
|----------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 首選術語 (PT)                              | n (%)           | n (%)           | n (%)           |
| 出現至少一項 TEAE 的個體                        | 157 (41.1)      | 188 (48.5)      | 345 (44.8)      |
| 丙胺酸胺基轉化酶上升                             | 14 ( 3.7)       | 18 ( 4.6)       | 32 ( 4.2)       |
| 高血壓                                    | 13 ( 3.4)       | 11 ( 2.8)       | 24 ( 3.1)       |
| γ-麩胺醯基轉化酶上升                            | 10 ( 2.6)       | 8 ( 2.1)        | 18 ( 2.3)       |
| 失眠                                     | 10 ( 2.6)       | 8 ( 2.1)        | 18 ( 2.3)       |
| 嘔吐                                     | 10 ( 2.6)       | 6 ( 1.5)        | 16 ( 2.1)       |
| 便秘                                     | 9 ( 2.4)        | 6 ( 1.5)        | 15 ( 1.9)       |
| 噁心                                     | 9 ( 2.4)        | 21 ( 5.4)       | 30 ( 3.9)       |
| 天冬胺酸胺基轉化酶上升                            | 8 ( 2.1)        | 14 ( 3.6)       | 22 ( 2.9)       |
| 頭痛                                     | 8 ( 2.1)        | 5 ( 1.3)        | 13 ( 1.7)       |
| ...                                    |                 |                 |                 |
| 腹瀉                                     | 4 ( 1.0)        | 31 ( 8.0)       | 35 ( 4.5)       |
| 消化不良                                   | 4 ( 1.0)        | 2 ( 0.5)        | 6 ( 0.8)        |
| 艱難梭狀芽孢桿菌 (Clostridium<br>Difficile)大腸炎 | 0               | 1 ( 0.3)        | 1 ( 0.1)        |
| 艱難梭狀芽孢桿菌 (Clostridium<br>Difficile)感染  | 0               | 6 ( 1.5)        | 6 ( 0.8)        |
| 偽膜性大腸炎                                 | 0               | 1 ( 0.3)        | 1 ( 0.1)        |

首選術語代碼係依據 MedDRA 17.1 版。百分比係以安全性族群為基準計。TEAE 之定義為在第一劑活性試驗物質後發生的 AE。若個體出現超過一項 TEAE 的代碼與 MedDRA 類別相同時，該個體僅計算一次。PT 在化合物 1 欄中係依遞降的頻率排序。

【0391】 因此，與化合物 1 之治療有關之胃腸(GI)不良事件(AE，包括嘔吐、噁心、腹瀉、及消化不良)為輕度。

【0392】 下表綜合說明造成中止治療的選出的 TEAE。

| 身體系統器官分類(SOC)<br>首選術語 (PT) | 化合物 1<br>(N=382) | 莫西沙星<br>(N=388) | 所有個體<br>(N=770) |
|----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                            | n (%)            | n (%)           | n (%)           |
| 出現至少一種導致實驗用藥中止的 TEAE 之個體   | 21 (5.5)         | 27 (7.0)        | 48 (6.2)        |
|                            |                  |                 |                 |
| 胃腸不適                       | 2 (0.5)          | 2 (0.5)         | 4 (0.5)         |
| 嘔吐                         | 2 (0.5)          | 0               | 2 (0.3)         |
| 噁心                         | 1 (0.3)          | 0               | 1 (0.1)         |
| 腹瀉                         | 0                | 1 (0.3)         | 1 (0.1)         |
| 消化不良                       | 0                | 1 (0.3)         | 1 (0.1)         |

身體系統器官分類代碼(SOC)與首選術語(PT)係依據 MedDRA 17.1 版。百分比係依據安全性族群為基準計。TEAE 的定義為在第一劑活性試驗物質後發生的 AE。若個體具有超過一項 TEAE 的代碼與 MedDRA 類別相同時，則該個體僅計算一次。在化合物 1 欄中，SOC 術語係按字母排序，而 PT 於各 SOC 術語中依遞降的頻率排序。

【0393】 敘述性分析下列變數作為生命體徵：

- 生命體徵(收縮與舒張 BP、脈搏速率、體溫、RR)，包

括訪查時自篩選發生的變化。

- 訪查時臨床上顯著的生命體徵(符合 SAP 指定的預定標準)

【0394】 綜合說明每次預訂評估及整體篩選後最差數值的心電圖數據(RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、校正後的 QT 間隔[QTc]、QTc 巴氏校正公式(Bazzett's Correction Formula) [QTcB]、及 QTc 弗立得校正公式(QTc Fridericia's Correction Formula)[QTcF])。亦提供從篩選開始與每次訪查時的變化。依據篩選後最差數值進行離群值分析。

【0395】 為實驗室試驗敘述性分析下列變數：

- 訪查所得的實驗室變數
- 訪查所得與篩選時實驗室變數的變化
- 訪查所得臨床上顯著的實驗室數值(符合 SAP 指定的預定標準)

#### ***g) PK***

【0396】 進行族群 PK 分析，以分析 PK 參數之特徵。從投藥與血液檢體的日期與時間及所有生物分析測定與個體背景資訊建構族群 PK 數據組，包括具有一項或更多項已定量化合物 1 濃度測定的個體。若血液檢體或投藥的真正日期或時間缺失，則從所有分析中排除 PK 濃度的相關生物分析測定。化合物 1 濃度低於定量限值時，則在綜合統計學及用於計算 PK 參數時，視為缺失數據處理。

【0397】 將變數，包括年齡(歲)、體重(kg)、性別、及種族/民族，及其他過去曾測定為重要的共變量納入族群

PK 數據庫。依據族群分析數據組中之個體，在篩選時的敘述性綜合說明中報告此等變數。可能從分析中排除離群值。此等係由觀察到的濃度相對於投藥後時間的散佈圖決定並報告。由每位個體提供給進行模式基礎分析的檢體數量分佈製成表。此外，依實驗日或週，為檢體的濃度計算簡單綜合敘述性統計學。

【0398】 在建立族群 PK 模式時，來自第 1 期實驗的結果顯示，化合物 1 PK 為線性，且在 iv 輸注後，血漿濃度 - 時間圖形顯示 3-分室配置 (3-compartmental disposition)。因此，可能的結構 PK 模式將為 3-分室模式，iv 輸注為零級輸入及 po 投藥法為一級輸入。此 PK 模式包含清除率、分佈體積、生體可用率與吸收率常數等參數。相關之族群模式為非線性混合效應模式。族群模式增加隨機效應及 PK 參數之共變量，以便辨識個別之間差異及對應於同一位個體之觀察值之間的相似性。在建立族群模式時，首先考慮過去曾報告的結構 PK 模式。亦考慮由附加誤差與比例誤差組合的剩餘誤差模式。若該模式的診斷認為有假收斂時，則可以適當簡化(例如：減少隨機效應、或另一種替代的剩餘誤差模式)。可採用圖表探討其他共變量(性別、種族/民族、年齡)作為模式診斷的一部份，且其中有一些可能保留在最終模式中，其他則在競爭模式中提供有爭議的不顯著效應之估測值。採用所觀察濃度相對於族群估測與個別估測的濃度的散佈圖作為整體擬合度整體評估的一部分。建立模式期間，係依據 FDA 概述的廣義原



則。計算穩態時基於模式之個人曝露量測定值(濃度/時間曲線下面積  $[AUC_{0-24,ss}]$ 、到達最大血漿濃度時的時間  $[T_{MAX,ss}]$ 、最大血漿濃度  $[C_{MAX,ss}]$ )並綜合說明。

【0399】 數據中化合物 1 曝露量與反應(效能與安全性)之間的關係經檢測為適當的。採用族群 PK 模式來計算個別之個體 AUC，然後計算可能之 AUC/MIC 突破點。

#### 實例 4 於健康成人個體中評估多重口服劑量之歐丹環素或安慰劑之安全性、耐受性、及藥物動力學之第 I 期隨機分組雙盲三段時間期交叉實驗

【0400】 本實驗之主要目的在於評估及比較每天投與 300-、450-、及 600-mg 劑量之口服歐丹環素連續 5 天之藥物動力學(PK)。第二個實驗目的為於健康成人個體中評估多重劑量之歐丹環素之安全性與耐受性。

【0401】 用於治療 CABP 時，預估之每日醫療性口服劑量(不包括任何負荷劑量)為 300 mg。進行未來潛力實驗時，或採用口服調配物投與負荷劑量時，可能使用高於 300 mg 之每日劑量來達到足以治療在所關注器官/組織中的目標細菌之歐丹環素濃度。有一項早期臨床實驗評估高達 600 mg 之單一口服劑量之歐丹環素，但沒有實驗評估高於 300 mg 之多重每日劑量。本實驗設計在於取得有關歐丹環素在高於 300 mg 之每日劑量下之多重口服劑量之安全性、耐受性、及藥物動力學之數據(劑量線性與比例性)。包括安慰劑組作為參考，以降低分析耐受性時之可能偏差至最小程度。

【0402】 本實驗選擇投與多重每日口服劑量 300、450、及 600 mg 歐丹環素或安慰劑。最低劑量 300 mg 已在多重劑量實驗中評估，且耐受性良好；亦已於 ABSSSI 中第 3 期實驗探討此每日劑量。於 1 項早期臨床實驗中，對健康成人個體投與高至 600 mg 呈膠囊之單一口服劑量，並測得其具有可接受的安全性型態。在口服劑量 400 mg 或更高量下，有一些增加的 GI AE 發生，但該等事件通常為輕度(沒有重度)，且其中有些事件可能與口服調配物有關。使用歐丹環素之最終優化錠劑調配物之多重每日劑量至高 600 mg 時，預期會有可接受之安全性型態，但在較大臨床實驗中分析此等劑量前，先進行小型小心控制的第 1 期實驗很重要。

【0403】 因此實驗之設計為健康成人個體之第 1 期、隨機分組、雙盲、3 段時間期交叉實驗。該實驗包括篩選時間期(第-21 天至第-2 天)、3 個基線時間期(每一段時間期的第-1 天)、3 段處理時間期(每一段時間期的第 1 天至第 6 天)、及實驗完成訪查(在第 3 段時間期中最後一劑實驗用藥後 6 至 10 天內)。一段時間期的最後一劑與下一段時間期第一劑之間有至少 5 天洗清期。個體從第 1 段時間期的第-1 天即限制在實驗地點，直到第 3 段時間期第 6 天完成 24-小時血液取樣、尿液取樣、及安全性分析後出院為止。個體在第 3 段時間期中最後一劑實驗用藥後 6 至 10 天返回實驗中心，進行實驗完成訪查。

### **個體選拔**

【0404】 合格參與實驗的健康不抽菸男性與女性個體應在年齡 18 至 55 歲(包括 18 與 55 歲)之間，體重 $\geq 50$  kg，體質指數在 18 至 30 kg/m<sup>2</sup> (包括 18 與 30)之間，在篩選期間(在第 1 段時間期投藥之前 21 天內進行)及基線時(第-1 天)符合所有合格標準，並提交書面同意書。由篩選時之過去醫學病史、臨床實驗室檢測、生命體徵(口溫、收縮壓、舒張壓、及心跳速率)、12-導程心電圖(ECG)、及身體檢查決定健康狀態。合格標準包括有能力連續吞服至多 4 片錠劑。

【0405】 被排除參與實驗的個體係：先前曾使用歐丹環素治療、最近有使用其他實驗藥物；ECG 異常；無法耐受口服醫藥；妊娠或哺乳中；在實驗開始前指定的一段時間內曾使用菸草產品、處方藥、草藥補充品、或非處方藥或攝取包含黃嘌呤(例如：咖啡因)的食物或飲料；失血/捐血；低血紅素含量；高肌酸酐或血液尿素氮含量；尿閉塞/排尿困難；酒精或藥物檢測陽性；對任何四環素過度敏感或過敏；肝病或肝損傷的徵兆；在實驗開始 2 週內顯著患病；任何可能干擾實驗的計畫中的醫學干預法；或實驗程序中指明的病史或醫學病症。

### **實驗設計**

【0406】 每一段時間期的第 1 天至第 5 天，個體在禁食 6 小時後，依據隨機計畫，接受一天一次下列其中一種處理(歐丹環素或安慰劑)：

A. 300 mg 歐丹環素 (2× 150-mg 錠劑)

- AP. 對應 300 mg 歐丹環素之安慰劑(2 ×安慰劑錠劑)
- B. 450 mg 歐丹環素 (3× 150-mg 錠劑)
- BP. 對應 450 mg 歐丹環素之安慰劑(3×安慰劑錠劑)
- C. 600 mg 歐丹環素 (4× 150-mg 錠劑)
- CP. 對應 600 mg 歐丹環素之安慰劑(4×安慰劑錠劑)

【0407】 所有實驗用藥劑量均在早上，投藥前至少 6 小時除了水以外不攝取食物或飲料。個體在投藥後至少 2 小時除了水以外不攝取食物或飲料，且在投藥後 4 小時不進食乳製品、制酸劑、或多種維他命。

【0408】 在投藥之前，個體進行篩選評估，以決定其在第 1 段時間期投藥之前 21 天內之合格性。個體隨後於投藥之前當天(第 1 段時間期的第-1 天)入住臨床機構進行基線分析。第 1 段時間期第 1 天投藥之前，至多 30 位個體(24 位歐丹環素組，6 位安慰劑組)採用拉丁方塊設計(Latin Square Design)，隨機分至 3 個處理順序中之一組，如下表所示：

| 順序 | 子順序 | 個體數量     | 第 1 段<br>時間期 | 第 2 段<br>時間期 | 第 3 段<br>時間期 |
|----|-----|----------|--------------|--------------|--------------|
| 1  | 1A  | 8 位 歐丹環素 | A            | C            | B            |
|    | 1B  | 2 位 安慰劑  | AP           | CP           | BP           |
| 2  | 2A  | 8 位 歐丹環素 | B            | A            | C            |
|    | 2B  | 2 位 安慰劑  | BP           | AP           | CP           |
| 3  | 3A  | 8 位 歐丹環素 | C            | B            | A            |
|    | 3B  | 2 位 安慰劑  | CP           | BP           | AP           |

【0409】 約 10 位個體隨機分組至各順序。各順序中有 2 位個體接受投與安慰劑，作為分析耐受性之參考。分配至歐丹環素組之個體在所有 3 段時間期均接受歐丹環素及所有試驗劑量程度。分配至安慰劑組之個體在所有 3 段時間期均接受安慰劑。研究者與個體對個體是否接受歐丹環素或安慰劑均不知情。

### 實驗評估法

#### 1. 血漿藥物動力學

【0410】 於每一段時間期的第 1 天及第 5 天，在投藥後 24 小時的指定時間點收集一系列血液檢體，供分析歐丹環素之藥物動力學(PK)。明確言之，用於分析歐丹環素 PK 之血液檢體係從所有個體，在下列時間點收集：投藥之前(投藥前)及於每一段時間期的第 1 天及第 5 天投藥後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16、及 24 小時。第 1 天的 24 小時血液檢體係在每一段時間期第 2 天投藥前收集。

【0411】 非分室模式 PK 參數係於每一段時間期的第 1 天及第 5 天，採用 Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup> (Certara, Princeton, New Jersey) 6.2.1 版，由血漿歐丹環素濃度與實際時間數據測定，包括血漿濃度相對於時間曲線(AUC)下面積：時間 0 至投藥後 24 小時之 AUC ( $AUC_{0-24}$ )、時間 0 至最後一個可定量濃度之 AUC( $AUC_{終點}$ )、最大觀察值血漿濃度( $C_{MAX}$ )、到達最大觀察值血漿濃度之時間( $T_{MAX}$ )、排除終點半衰期( $T_{1/2}$ )、終期速率常數( $\lambda_z$ )及  $AUC_{0-24}$  與  $C_{MAX}$

之累積因數(Rac)。

【0412】 PK 分析族群包括已接受歐丹環素且具有至少一個可評估之 PK 參數的個體；然而，該個體若在等於兩倍中間值  $T_{MAX}$  或之前的時間點錯過劑量、出現腹瀉、或嘔吐時，則可能被 PK 族群排除。

## 2. 尿液藥物動力學

【0413】 於第 2 段時間期第 5 天及時間期第 1 天與第 5 天，依指定間隔：投藥前、投藥後 0 至 4、4 至 8、8 至 12、及 12 至 24 小時收集部分個體的尿液檢體。於第 2 天投藥前收集第 1 天 12 至 24 小時間隔的尿液檢體。僅從部分個體收集尿液檢體，是因為在實驗已開始進行後，才修正實驗程序，增加分析尿液 PK。

【0414】 採用 SAS 9.2 版，由尿液的歐丹環素濃度與收集間隔數據決定下列尿液 PK 參數：腎清除率( $CL_r$ )、在投藥後 0 至 24 小時從尿液中完整排出的劑量比例( $Fe_{0-24}$ )、及投藥後 24 小時期間從尿液中完整排出的藥物量( $Ae_{t1-t2}$ )。亦計算其他參數  $Ae_{0-4}$ 、 $Ae_{4-8}$ 、 $Ae_{8-12}$ 、 $Ae_{12-24}$ 、及  $Ae_{0-24}$ 。

## 3. 安全性與耐受性

【0415】 安全性評估包括監測不良事件(AE)、臨床實驗室檢測結果、生命體徵測定值、12-導程心電圖(ECG)結果、及身體檢查結果。接受至少一劑任何實驗用藥(歐丹環素或安慰劑)之所有隨機分組之個體均包括在安全性分析族群中。不良事件係採用第 17.1 版 MedDRA，以首選術

語與身體系統器官分類代碼表示。

【0416】 安全性與耐受性係採用監測及記錄 AE、臨床實驗室檢測結果(血液學、血清化學、及尿液分析)、生命體徵量測值(口溫、收縮壓、舒張壓、及 HR)、12-導程 ECG 結果、及身體檢查結果來分析。

**藥物動力學研究之統計分析：**

【0417】 個人之血漿與尿液濃度與時間偏差數據均示於數據列表中。血漿與尿液濃度數據係採用敘述性統計學(個體數量、平均值、SD、變異係數[CV]、中間值、最小值、及最大值)，依各處理的日期與時間點或間隔綜合說明。低於定量下限(BLQ)的濃度在血漿與尿液濃度敘述性統計學綜合說明中視為零來處理。平均值與個人之血漿濃度相對於時間的圖形係以線性與半對數量表的圖示表示。

【0418】 非分室模式參數係採用 Phoenix® WinNonlin® (Certara, Princeton, New Jersey)6.2.1 版或更新版，由血漿濃度與實際時間數據測定。採用 SAS 9.2 版或更新版，由尿液濃度與收集間隔數據測定尿液 PK 參數。所有進一步統計分析均採用 SAS®軟體(SAS Institute, Cary, North Carolina)，9.2 版進行。

【0419】 進行 PK 分析時，除非 2 種可定量濃度之間之 BLQ 值設定為缺失，否則 BLQ 值將視為零處理。缺失濃度將在 PK 參數計算中視為缺失處理。若在終期的連續 BLQ 濃度之後還有可定量濃度時，則彼等在 BLQ 濃度後之濃度將視為缺失處理。

【0420】 個人之 PK 參數出示於數據表中。由每一段時間期的第 1 天與第 5 天投藥後之 PK 參數估測值(例如：血漿濃度之  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{終點}$ 、 $C_{MAX}$ 、 $T_{MAX}$ 、 $T_{1/2}$ 、及  $Rac$ [僅第 5 天]；尿液濃度之  $CL_r$ 、 $Fe_{0-24}$ 、及  $Ae_{0-24}$ )計算敘述性統計學(個體數量、平均值、SD、CV、中間值、最小值、及最大值)。 $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{終點}$ 、及  $C_{MAX}$  均包括幾何平均值。

【0421】 在以處理法(A、B、及 C)、順序(1A、2A、及 3A)、及處理時間期為固定效應，及以分派至順序中的個體為隨機效應之線性混合效果模式(SAS PROC MIXED)中代入於每一段時間期的第 1 天及第 5 天投藥後經自然對數換算劑量校正的 PK 參數  $AUC_{0-24}/劑量$ 、 $AUC_{終點}/劑量$ 、及  $C_{MAX}/劑量$ ，用於估算效應及建構可信區間(CI)。由對數尺度上差值的點估測值與 90% CI 指數換算後得到原始尺度上幾何平均值之比值及各 90% CI 之估測值。沒有調整重覆度。

【0422】 將第 1 天與第 5 天投藥後的歐丹環素  $C_{MAX}$ 、 $AUC_{終點}$ 、及  $AUC_{0-24}$  代入檢定力模式(10)： $\ln(PK) = a + b \times \ln(劑量) + 誤差$ ，其中  $PK$  為 PK 參數， $a$  為截距，及  $b$  為斜率，分析所有 3 種劑量程度的劑量線性。斜率  $b$  之估測值係與對應的雙向 90% CI 一起報告。

【0423】 歐丹環素之累積量的統計分析中，在以日期為固定效應及以個體為隨機效應的線性混合效果模式中代入自然對數換算的  $C_{MAX}$  與  $AUC_{0-24}$ ，建構 90% CI，用於



比較第 5 天與第 1 天(分別在各劑量程度下)。

結果

a. 實驗個體的人口統計數據、基線特徵、及動向

【0424】 33 位參加實驗的個體中，26 位分配接受歐丹環素，及 7 位分配接受安慰劑。歐丹環素與安慰劑處理組(表 4-1)之間及所有歐丹環素處理順序(未出示數據)的人口學與基線特徵大致類似。實驗中大多數個體為白種人(57.6%)及男性(81.8%)。個體之所有平均值年齡為 36.9 歲，範圍在 21 至 55 歲之間。

表 4-1. 實驗中個體的人口統計數據與基線特徵 <sup>a</sup>

|           | 歐丹環素<br>(N = 26) | 安慰劑<br>(N = 7) | 整體<br>(N = 33) |
|-----------|------------------|----------------|----------------|
| 年齡，歲      |                  |                |                |
| 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         |
| 性別，n (%)  |                  |                |                |
| 男性        | 21 (80.8)        | 6 (85.7)       | 27 (81.8)      |
| 女性        | 5 (19.2)         | 1 (14.3)       | 6 (18.2)       |
| 種族，n (%)  |                  |                |                |
| 白種人       | 15 (57.7)        | 4 (57.1)       | 19 (57.6)      |
| 黑種人或非裔美國人 | 9 (34.6)         | 3 (42.9)       | 12 (36.4)      |
| 亞洲人       | 2 (7.7)          | 0              | 2 (6.1)        |
| 民族，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) |

|                         | 歐丹環素<br>(N = 26) | 安慰劑<br>(N = 7) | 整體<br>(N = 33) |
|-------------------------|------------------|----------------|----------------|
| 最小值，最大值                 | 155.2, 192.4     | 165.6, 177.4   | 155.2, 192.4   |
| 體重，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    |
| 體質量指數，kg/m <sup>2</sup> |                  |                |                |
| 平均值(±SD)                | 26.25 (±2.72)    | 28.04 (±1.45)  | 26.63 (±2.59)  |
| 最小值，最大值                 | 19.4, 29.8       | 25.8, 29.9     | 19.4, 29.9     |
| <sup>a</sup> 安全性族群的結果   |                  |                |                |

【0425】 所有 33 位個體接受至少一劑實驗用藥(歐丹環素或安慰劑)且包括在安全性分析族群中。26 位歐丹環素處理組個體中有 25 位(96.2%)包括在 PK 分析族群中(有一位個體因投藥後嘔吐而退出族群)。四位歐丹環素處理組個體(15.4%)與一位安慰劑處理組個體(14.3%)中止實驗；其中有 4 位個體因與治療期間發生之不良事件(TEAE)而提早中止(參見下文)；此外還有一位歐丹環素處理組個體失聯。因此，於第 1、2、及 3 段時間期中，有 22 位個體接受所有 5 劑 300、450、及 600 mg 歐丹環素及 6 位個體接受所有 5 劑安慰劑。此等個體視為已完成實驗。

b. 血漿藥物動力學

【0426】 在每一段 5 天處理時間期的第 1 天與第 5 天的所有測試的歐丹環素劑量下，血漿歐丹環素濃度平均值在投藥後 2.5 小時達到峰值(T<sub>max</sub>)，且可在投藥後長達 24 小時(最後取樣時間)仍可在血漿中測得歐丹環素(第 5 圖

與表 4-2)。

表 4-2. 歐丹環素劑量於投藥第 1 天與第 5 天的血漿藥物動力學參數 <sup>a</sup>

| 參數                                        | 歐丹環素劑量                       |                              |                              |                              |                             |                             |
|-------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                           | 第 1 天                        |                              |                              | 第 5 天                        |                             |                             |
|                                           | 300 mg<br>(n = 25)           | 450 mg<br>(n = 24)           | 600 mg<br>(n = 24)           | 300 mg<br>(n = 23)           | 450 mg<br>(n = 24)          | 600 mg<br>(n = 23)          |
| 平均值                                       |                              |                              |                              |                              |                             |                             |
| AUC <sub>0-24</sub> ,<br>ng•h/mL<br>(CV)  | 6644.8<br>(25.3)             | 8976.5<br>(26.6)             | 10020.5<br>(25.7)            | 9267.2<br>(26.8)             | 13366.7<br>(26.0)           | 16420.3<br>(27.1)           |
| 平均值 C <sub>MAX</sub> ,<br>ng/mL<br>(CV)   | 648.8<br>(24.0)              | 874.2<br>(26.6)              | 954.5<br>(23.2)              | 808.8<br>(25.9)              | 1077.3<br>(25.0)            | 1305.5<br>(26.6)            |
| 平均值<br>T <sub>MAX</sub> , h<br>(最小值, 最大值) | 2.50<br>(1.50, 3.00)         | 2.50<br>(1.50, 3.00)         | 2.51<br>(1.00, 3.00)         | 2.50<br>(1.00, 3.00)         | 2.50<br>(1.50, 4.00)        | 2.50<br>(2.00, 4.00)        |
| 平均值 T <sub>1/2</sub> , h<br>(CV)          | 13.66<br>(12.5) <sup>b</sup> | 13.45<br>(12.9) <sup>c</sup> | 13.03<br>(11.8) <sup>c</sup> | 15.49<br>(10.7) <sup>d</sup> | 16.83<br>(8.1) <sup>c</sup> | 16.75<br>(6.8) <sup>d</sup> |

<sup>a</sup> 藥物動力學族群之結果

<sup>b</sup> n = 24 (有 1 位個體無法預估 T<sub>1/2</sub>)

<sup>c</sup> n = 23 (有 1 位個體無法預估 T<sub>1/2</sub>)

<sup>d</sup> n = 21 (有 2 位個體無法預估 T<sub>1/2</sub>)

CV, 變異係數

註：一位 300 mg 歐丹環素個體與一位 600 mg 歐丹環素個體因為在第 5 天到達藥物動力學穩定狀態前嘔吐，而從第 5 天總結中排除

【0427】 第 1 天與第 5 天時，歐丹環素總曝露量 (AUC<sub>0-24</sub> 與 AUC<sub>終點</sub>)與高峰濃度 (C<sub>max</sub>)隨歐丹環素劑量增加而上升(300 相對於 450 相對於 600 mg)，且在對應劑量

上，第 5 天還高於第 1 天(第 5 圖與表 4-2)。在 3 種測試劑量程度下，歐丹環素於血漿中的平均半衰期( $T_{1/2}$ )均類似，第 1 天為 13.03 至 13.66 小時之範圍，第 5 天為 15.49 至 16.83 小時之範圍(表 4-2)。全身性歐丹環素曝露量在個體之間的變異性低，且在所有 3 種測試劑量程度下均類似，第 1 天之  $C_{MAX}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、及  $AUC_{終點}$  之變異係數(CV)為 23.2%至 26.6%之範圍內，及第 5 天之  $C_{MAX}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、及  $AUC_{終點}$  之變異係數為 25.0%至 27.1%之範圍內(表 4-2)。

【0428】 雖然歐丹環素  $AUC_{0-24}$ 、 $AUC_{終點}$  與  $C_{max}$  會隨歐丹環素劑量增加而上升，但在兩天分析日所觀察到上升的曝露量仍低於劑量比例(表 4-2 與 4-3)。

表 4-3. 於投藥第 1 天與第 5 天之經劑量校正後的歐丹環素藥物動力學參數之統計分析 <sup>a</sup>

| 參數                                   | 處理法    | N  | LS 幾何<br>平均值 | 處理<br>對照組 | LS 幾何<br>平均值之<br>比值(%) | 比值之<br>90% CI<br>(%) |
|--------------------------------------|--------|----|--------------|-----------|------------------------|----------------------|
| 第 1 天                                |        |    |              |           |                        |                      |
| $AUC_{0-24}$ /劑量<br><br>(ng•h/mL/mg) | 300 mg | 25 | 21.32        |           |                        |                      |
|                                      | 450 mg | 24 | 18.64        | 450/300   | 87.44                  | (77.41,<br>98.77)    |
|                                      | 600 mg | 24 | 16.18        | 600/450   | 86.79                  | (76.71,<br>98.20)    |
|                                      |        |    |              | 600/300   | 75.89                  | (67.20,<br>85.71)    |
| $C_{MAX}$ /劑量<br><br>(ng/mL/mg)      | 300 mg | 25 | 2.09         |           |                        |                      |
|                                      | 450 mg | 24 | 1.81         | 450/300   | 86.71                  | (76.17,<br>98.71)    |
|                                      | 600 mg | 24 | 1.54         | 600/450   | 85.26                  | (74.76,              |

|                          |        |    |       |         |       |                             |
|--------------------------|--------|----|-------|---------|-------|-----------------------------|
|                          |        |    |       | 600/300 | 73.92 | 97.23)<br>(64.95,<br>84.14) |
| 第 5 天                    |        |    |       |         |       |                             |
| AUC <sub>0-24</sub> /劑 量 | 300 mg | 23 | 30.09 |         |       |                             |
| (ng•h/mL/mg)             | 450 mg | 24 | 28.83 | 450/300 | 95.82 | (90.39,<br>101.59)          |
|                          | 600 mg | 23 | 26.46 | 600/450 | 91.78 | (86.58,<br>97.30)           |
|                          |        |    |       | 600/300 | 87.95 | (82.96,<br>93.25)           |
| C <sub>max</sub> /劑 量    | 300 mg | 23 | 2.62  |         |       |                             |
| (ng/mL/mg)               | 450 mg | 24 | 2.32  | 450/300 | 88.58 | (83.19,<br>94.32)           |
|                          | 600 mg | 23 | 2.11  | 600/450 | 90.72 | (85.20,<br>96.60)           |
|                          |        |    |       | 600/300 | 80.36 | (75.47,<br>85.58)           |

<sup>a</sup> 藥物動力學族群之結果  
ANOVA 分析；詳細內容參見「材料與方法」  
CI,可信區間；LS，最小平方  
註：一位 300 mg 歐丹環素個體與一位 600 mg 歐丹環素個體因為在第 5 天未到達藥物動力學穩定狀態前嘔吐，而從第 5 天統計分析中排除

【0429】 統計分析顯示，當劑量由 300 mg 增加到 600 mg 時，若曝露量呈完美的劑量-比例時，第 1 天的歐丹環素曝露量(依據經劑量校正的 AUC<sub>0-24</sub>)為預估值的 76%(表 4-3)；第 5 天時，觀察到歐丹環素曝露量上升至預估值的 88%(表 4-3)。同樣分析 C<sub>MAX</sub> 值時，證實歐丹環素濃度與劑量呈線性比，但於本實驗中低於劑量-比例(表 4-2 與 4-3)。

【0430】 統計分析亦顯示歐丹環素在一天一次連續投藥 5 天後累積在血漿中。依劑量而定，第 5 天與第 1 天之間的累積比例為  $AUC_{0-24}$  的 1.40 至 1.62 範圍內，及  $C_{MAX}$  的 1.24 至 1.35 範圍內(未出示數據)。此等發現結果與歐丹環素於血漿中長半衰期結果一致。

【0431】 上述數據顯示，在所有歐丹環素投藥程度(300、450、及 600 mg)下，歐丹環素的平均濃度在 2.5 小時到達高峰值，且在長達 24 小時中(最後檢測時間點)仍可測得。第 5 天時，接受 300 mg 歐丹環素劑量的個體中，平均穩態曝露量( $AUC_{0-24}$ )為 9267 ng·h/mL，其與過去 300 mg 口服投藥的實驗結果一致。 $AUC_{0-24}$  與  $C_{MAX}$  皆隨劑量增加而上升，且幾乎(但有時候低於)呈劑量比例(預期值的 74% - 88%)。此例發生在投藥的第 1 天與第 5 天。由於其半衰期相當長(第 1 天的平均值 = ~13 h，第 5 天時~16 h)，歐丹環素在連續投藥 5 天的過程中累積在血漿中。因此所有測試的劑量程度下，第 5 天的全身性曝露量比第 1 天時高~50%。此累積程度亦與歐丹環素在早期藥理研究中一天一次 IV 或口服調配物的多重投藥後所觀察到的結果一致。

【0432】 以全身性曝露量而言，本實驗顯示於第 1 天投與 450-mg 時的歐丹環素血漿濃度與第 5 天投與 300 mg 時類似(分別為平均值  $AUC_{0-24}$  = 8976.5 與 9267.2 ng·h/mL)。若指示在醫療性給藥療程中納入 300 mg 每日口服投藥時，此等數據支持一天一次使用初始口服「負荷劑

量」450 mg 連續 1-2 天，然後一天一次 300 mg 口服投藥的策略。此等策略有潛力免除對 IV 期治療的需求。

*c. 尿液藥物動力學*

【0433】 由於在實驗開始後始修正程序，而在實驗中增加尿液檢體收集與 PK 分析，因此僅分析有限數量的檢體(來自第 2 段時間期第 5 天的 9 位個體的檢體與第 3 段時間期第 1 天與第 5 天 8 位個體的檢體)。雖然此檢體太小，以致無法在歐丹環素劑量組之間達成有意義的比較，但分析結果的確提供歐丹環素部份腎清除率與尿排泄的概況。

【0434】 所有歐丹環素劑量組中，在投藥後 0 至 24 小時從尿液中完整排出的劑量比例平均值( $Fe_{0-24}$ )為第 1 天的~5%至~7%範圍內，及第 5 天的~7%至~9%範圍內。腎清除率( $CL_r$ )為第 1 天的 2.8 至 4.2 L/h 範圍內，及第 5 天的 2.4 至 3.3 L/h 範圍內(表 4-4)。

表 4-4. 歐丹環素劑量於投藥第 1 天與第 5 天時之尿液藥物動力學參數 <sup>a</sup>

| 歐丹環素劑量                  |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 參數 <sup>b</sup>         | 第 1 天             |                   |                   | 第 5 天             |                   |                   |
|                         | 300 mg<br>(n = 2) | 450 mg<br>(n = 3) | 600 mg<br>(n = 1) | 300 mg<br>(n = 3) | 450 mg<br>(n = 5) | 600 mg<br>(n = 4) |
| Ae <sub>0-24</sub> (mg) | 20.37<br>(8.3)    | 25.06<br>(16.8)   | 31.96             | 26.14<br>(14.6)   | 30.81<br>(33.0)   | 51.82<br>(14.8)   |
| Fe <sub>0-24</sub> (%)  | 6.79<br>(8.3)     | 5.57<br>(16.8)    | 5.33              | 8.71<br>(14.6)    | 6.85<br>(33.0)    | 8.64<br>(14.8)    |
| CL <sub>r</sub> (L/h)   | 3.01<br>(11.4)    | 2.80<br>(9.6)     | 4.17              | 3.28<br>(27.2)    | 2.38<br>(34.9)    | 3.05<br>(19.9)    |

<sup>a</sup> 藥物動力學族群之結果

<sup>b</sup> 平均值 (CV)

CV，變異係數

註：一位 600 mg 歐丹環素個體因為在第 5 天未到達藥物動力學穩定狀態前嘔吐，而從第 5 天總結中排除

【0435】 部分個體的尿液 PK 分析提供歐丹環素之部份腎清除率與尿排泄的初步指示。第 5 天時，依劑量程度而定，所投與口服劑量在經過 24 小時，尿液中有~7%至~9%完整地排出。此佔吸收劑量約 20%至 25%，因為已知本實驗所採用錠劑調配物之絕對生體可用率為 35%。尿液中出現完整的歐丹環素表示其可能適用於尿道感染，此係目前開發中的適應症。

d. 安全性與耐受性

【0436】 整體而言，實驗期間，安全性族群中的 33 位個體有 12 位報告共 36 件 TEAE(表 4-5)。



表 4-5.治療期間發生的不良事件綜合說明 <sup>a</sup>

|                                | 歐丹環素劑量   |          |          | 歐丹環素      | 安慰劑                   |
|--------------------------------|----------|----------|----------|-----------|-----------------------|
|                                | 300 mg   | 450 mg   | 600 mg   | 整體        | 整體                    |
|                                | (n = 26) | (n = 24) | (n = 24) | (n = 26)  | (n = 7)               |
| 出現以下項目的個體數 n (%)：              |          |          |          |           |                       |
| 任何 TEAE                        | 5 (19.2) | 3 (12.5) | 6 (25.0) | 10 (38.5) | 2 (28.6)              |
| 與治療相關的 TEAE                    | 4 (15.4) | 2 (8.3)  | 6 (25.0) | 9 (34.6)  | 1 (14.3)              |
| 最常見 TEAE (在> 1 位實驗個體中出現)，n (%) |          |          |          |           |                       |
| 噁心                             | 2 (7.7)  | 1 (4.2)  | 4 (16.7) | 6 (23.1)  | 0                     |
| 嘔吐                             | 2 (7.7)  | 0        | 1 (4.2)  | 3 (11.5)  | 0                     |
| 腹瀉                             | 0        | 0        | 2 (8.3)  | 2 (7.7)   | 0                     |
| 頭暈                             | 2 (7.7)  | 0        | 1 (4.2)  | 3 (11.5)  | 0                     |
| ALT 上升                         | 0        | 1 (4.2)  | 1 (4.2)  | 2 (7.7)   | 0                     |
| 導致提早中止實驗用藥的 TEAE，n (%)         |          |          |          |           |                       |
| 全部                             | 1 (3.8)  | 1 (4.2)  | 1 (4.2)  | 3 (11.5)  | 1 (14.3)              |
| 噁心                             | 1 (3.8)  | 0        | 0        | 1 (3.8)   | 0                     |
| 嘔吐                             | 1 (3.8)  | 0        | 0        | 1 (3.8)   | 0                     |
| ALT 上升                         | 0        | 1 (4.2)  | 0        | 1 (3.8)   | 0                     |
| 脂酶上升                           | 0        | 0        | 1 (4.2)  | 1 (3.8)   | 0                     |
| 昏厥                             | 0        | 0        | 0        | 0         | 1 (14.3) <sup>b</sup> |
| <sup>a</sup> 安全性族群之結果          |          |          |          |           |                       |
| <sup>b</sup> 抽血後的迷走神經性昏厥       |          |          |          |           |                       |
| ALT、丙胺酸胺基轉化酶；TEAE，治療期間發生之不良事件  |          |          |          |           |                       |

【0437】 有 38.5%接受歐丹環素的個體與 28.6%接受安慰劑的個體報告 TEAE。最高百分比的 TEAE 歸於胃腸 (GI)不適。最常報告的 TEAE 為噁心，其在歐丹環素 300 與 450 mg 劑量組中發生≤7.7%，及在 600 mg 組中發生 16.7%。本實驗報告的所有 TEAE 均為輕度或中度的嚴重

度。實驗期間沒有報告重度 TEAE(SAE)。有四位個體經歷導致實驗中止的 TEAE，包括 3 種歐丹環素劑量程度各有一位個體及安慰劑組有 1 位個體。

【0438】 生命體徵測定值、身體檢查、ECG 結果、血液學或尿液分析參數之分析中沒有發現臨床上顯著結果。血清化學分析顯示每一段投藥時間期的基線與第 5 天之間，接受投與 300、450 與 600 mg 歐丹環素的個體的丙胺酸胺基轉化酶(ALT)濃度的中間值變化分別為 -2.0、5.0 與 19.5 IU/L。安慰劑組的對應變化為 -5.0 至 -1.0 IU/L 範圍內。天冬胺酸胺基轉化酶(AST)、膽紅素或其他血清化學參數的中間值沒有顯著變化。最高個人 ALT 值為 150 IU/L (高於正常[ULN]上限的 2.7 倍)，其發生在於第 1 段時間期先接受 450 mg 歐丹環素後，於第 2 段時間期接受 300 mg，然後因肝酵素變化而中止的個體；此個體在所有分析時間點的膽紅素值仍在正常範圍內。

【0439】 血漿 PK 發現結果顯示，可在一天一次口服投藥期間，藉由提高每劑的歐丹環素量來達到較高的全身藥物曝露量，但曝露量效益並不與劑量成比例。此外，當歐丹環素劑量超過某一個點時，似乎在安全性與耐受性上有不良副作用。雖然 300、450、及 600 mg 之多重劑量在本實驗中一般均有良好耐受性(所有 TEAE 為輕度或中度的嚴重性)，但劑量之間仍有一些差異。與治療相關的 TEAE 的頻率並不會隨歐丹環素劑量從 300 增加至 450 mg 而上升(15.4%相對於 8.3%)，但此等事件在 600 mg 時則更頻繁

(25.0%)。最常發生的 TEAE 的 GI 不適類別中，600 mg 劑量程度的噁心發生率比較低劑量時高至少 9%，且僅 2 位在 600 mg 時報告腹瀉。此外，血清化學分析顯示 ALT 濃度中間值有小幅但值得注意的劑量依賴性增加。雖然沒有人的 ALT 值超出 ULN 的 3 倍，但在 600 mg 時的較高中間值 ALT 表示血清轉胺酶程度隨此劑量更顯著升高的機會提高。依據此等發現結果，當口服劑量高於 300 mg 時，可能有利，已判別出 450 mg 為最可能提供具有有利安全性與耐受性的較高歐丹環素曝露量的口服劑量。

【0440】 總而言之，此第 1 期實驗探討高於 300 mg 之多重口服歐丹環素劑量之藥物動力學(PK)與安全性/耐受性。採用 3 段時間期交叉設計，由健康成人隨機分派至接受歐丹環素(不同順序的 300、450 與 600 mg；n=26)或安慰劑(n=7)，每段時間期連續 5 天每天一次。血漿中，歐丹環素最大值濃度與總曝露量隨劑量增加而上升，但低於劑量-比例(預估值的 74%至 88%)。劑量程度之間的歐丹環素血漿累積動力學均相似；第 5 天時的曝露量比第 1 天時高~50%。投與 450 mg 第 1 天的歐丹環素血漿濃度類似彼等投與 300 mg 的第 5 天。尿液 PK 分析顯示完整歐丹環素的部份腎清除與尿排泄。所有劑量通常耐受性良好。此等結果支持採用一天一次 450 mg 口服歐丹環素作為一部份僅口服的給藥療程，如：採用一天一次 450 mg 口服歐丹環素(一劑或兩劑)作為負荷劑量後，再下降為一天一次 300 mg 口服歐丹環素，或在治療全程中採用一天一次 450 mg

□ 服歐丹環素的給藥療程。

**【符號說明】**

無。

# 發明摘要

**【發明名稱】(中文/英文)**

9-胺基甲基美諾四環素化合物及其於治療社區肺炎  
(CABP)之用途

9-AMINOMETHYL MINOCYCLINE COMPOUNDS  
AND USE THEREOF IN TREATING  
COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA  
(CABP)

**【中文】**

本文揭示之發明提供一種使用 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(minocycline)或其鹽，以口服或 IV 劑量或二者之組合治療社區肺炎 (Community-Acquired Bacterial Pneumonia)(CABP)之方法。

**【英文】**

The invention disclosed herein provides a method for treating Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) using 9-[(2,2-dimethyl-propyl amino)-methyl]-minocycline or a salt thereof, in either oral or IV doses or a combination of both.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**本案無指定代表圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**無。

由於本案的圖均為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

本案無化學式。

## 申請專利範圍

1. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎 (Community-Acquired Bacterial Pneumonia, CABP) 之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素(minocycline)或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後，
  - (3) 視需要，一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12 至 24 小時接著投藥，然後，
  - (4) 視需要，一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。
2. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 視需要，一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後，
  - (3) 視需要，一個口服劑量，約 300 mg，在早上及在上一個靜脈內劑量之後 12 至 24 小時接著投藥，然後，

- (4) 視需要，一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。
3. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後，
  - (3) 一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥。
4. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 視需要，一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥，然後，
  - (3) 一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個劑量之後 24 小時接著投藥。
5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項所述之方法，其中步驟(2)係由對該個體投與一個靜脈內劑量，約 100 mg 之



9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽所組成。

6. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個靜脈內劑量，各約 100 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 一或多個靜脈內劑量，各約 100 mg，分別在上一個靜脈內劑量之後 24 小時接著投藥。
7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之方法，其中該等步驟係在 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 天內完成。
8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之方法，其中該等步驟係在 7 至 14 天內完成。
9. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中該等步驟係在 7 至 10 天內完成。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中該等步驟係在 11 至 14 天內完成。
11. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中該等步驟係在 10 天內完成。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之方法，其中，IV 給藥天數為 3 至 10 天。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 3 至 6 天。
14. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 7 至 10 天。
15. 如申請專利範圍第 12 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 5 天。
16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述之方法，其包括一或多個口服劑量，且其中 IV 給藥天數為 4 至 7 天。
17. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 4 至 5 天。
18. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 6 至 7 天。
19. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中 IV 給藥天數為 5 天。
20. 如申請專利範圍第 16 至 19 項中任一項所述之方法，其中口服給藥天數為 1 至 7 天。
21. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中口服給藥天數為 1 至 4 天。
22. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中口服給藥天數為 5 至 7 天。
23. 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中口服給藥天數為 5 天。
24. 如申請專利範圍第 16 項所述之方法，其中 IV 給藥天

數為 5 天，及口服給藥天數為 5 天。

25. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：
  - (1) 三個口服劑量，各約 300 至 450 mg，間隔 12 小時投藥，然後，
  - (2) 視需要，一或多個口服劑量，各約 300 至 600 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。
26. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中各口服劑量為約 300 mg。
27. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中各口服劑量為約 450 mg。
28. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中步驟(1)中各口服劑量為約 300 mg。
29. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中步驟(1)中各口服劑量為約 450 mg。
30. 如申請專利範圍第 25、28、或 29 項所述之方法，其中步驟(2)中各口服劑量為約 300 mg。
31. 如申請專利範圍第 25、28、或 29 項所述之方法，其中步驟(2)中各口服劑量為約 450 mg。
32. 如申請專利範圍第 25、28、或 29 項所述之方法，其中步驟(2)中各口服劑量為約 600 mg。
33. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中步驟(1)中前

兩個口服劑量為各 300 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

34. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中步驟(1)中前兩個口服劑量為各 450 mg，及步驟(1)中最後一個口服劑量為約 300、450、或 600 mg。

35. 一種為有此需要之個體治療社區肺炎(CABP)之方法，包括依據下列給藥療程，對該個體投與 9-[(2,2-二甲基-丙基胺基)-甲基]-美諾四環素或其鹽，藉此治療該個體：

(1) 一或兩個一天一次的口服劑量，約 450 至 600 mg (兩個一天一次的口服劑量係間隔 24 小時投藥)，然後，

(2) 一或多個口服劑量，各約 300 至 600 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

36. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中該給藥療程為：

(1) 一或兩個一天一次的口服劑量，約 450 或 600 mg (兩個一天一次的口服劑量係間隔 24 小時投與)，然後，

(2) 一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

37. 如申請專利範圍第 35 項所述之方法，其中該給藥療程為：

(1) 兩個一天一次的口服劑量約 450 mg，間隔 24 小時

投藥，然後，

(2) 一或多個口服劑量，各約 300 mg，分別在上一個口服劑量之後 24 小時接著投藥。

38. 如申請專利範圍第 25 至 37 項中任一項所述之方法，其中該等步驟係在 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 天內完成。
39. 如申請專利範圍第 25 至 37 項中任一項所述之方法，其中該等步驟係在 7 至 14 天內、7 至 10 天內、11 至 14 天內、或 10 天內完成。
40. 如申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項所述之方法，其中該 CABP 係由包括甲氧西林抗性金黃色葡萄球菌 (MRSA) 之金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、包括青黴素抗性肺炎鏈球菌 (PRSP) 之肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenzae*)、卡他莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)、克雷伯氏肺炎菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、嗜肺性退伍軍人桿菌 (*Legionella pneumophila*)、肺炎披衣菌 (*Chlamydophila pneumoniae*)、肺炎黴漿菌 (*Mycoplasma pneumoniae*)、鸚鵡熱披衣菌 (*Chlamydophila psittaci*)、貝氏考克斯菌 (*Coxiella burnetii*)、大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、或其組合引起。
41. 如申請專利範圍第 40 項所述之方法，其中該肺炎鏈球

菌為青黴素抗性肺炎鏈球菌(PRSP)、巨環內酯抗性肺炎鏈球菌、頭孢素抗性肺炎鏈球菌、或多重抗藥性肺炎鏈球菌(MDRSP)。

42. 如申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項所述之方法，其中該 CABP 係由細胞內病原菌引起，如：嗜肺性退伍軍人桿菌、肺炎黴漿菌、肺炎披衣菌、鸚鵡熱披衣菌、貝氏考克斯菌、或其組合。
43. 如申請專利範圍第 1 至 39 項中任一項所述之方法，其中該 CABP 係由副流感嗜血桿菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)引起。
44. 如申請專利範圍第 1 至 43 項中任一項所述之方法，其中該個體為人類。
45. 如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項所述之方法，其中各該口服劑量係呈兩片 150 mg 錠劑獨立地投與。
46. 如申請專利範圍第 1 至 45 項中任一項所述之方法，其中各該靜脈內劑量係連續投與約 30 分鐘(例如：至少 30 分鐘及不超過 45 分鐘)。
47. 如申請專利範圍第 1 至 46 項中任一項所述之方法，其中該給藥療程之臨床成功率係在相對於每 24 小時投與一次莫西沙星 400 mg 靜脈內劑量連續三天或更多天，然後每 24 小時投與一次一或多個莫西沙星 400 mg 口服劑量時之不劣性之 10%(或 12.5%)臨界值內。
48. 如申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項所述之方法，其中該個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列之

症狀中至少有兩項改善：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，其中該等症狀係以沒有症狀、輕度、中度、及重度的四點量表評估，且其中該改善係在該第 3 天至第 5 天評估時自基線改善至少一個點（例如：從重度轉成中度、從中度轉成沒有症狀、或從輕度轉成沒有症狀）。

49. 如申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項所述之方法，其中該個體在步驟(1)後第 3 天至第 5 天，在選自下列之症狀中至少有兩項改善且沒有任何症狀惡化：胸痛、咳嗽的頻率或嚴重性、生痰量、及呼吸困難，以及在選自下列之生命體徵中至少有一項改善：體溫、血壓、心跳速率、及呼吸速率。
50. 如申請專利範圍第 1 至 49 項中任一項所述之方法，其中該個體在即將進行步驟(3)給藥(若有進行時)前禁食一夜，除了水以外不攝取食物或飲料至少 6 小時，且其中該個體持續在步驟(3)給藥後禁食，不攝取食物 2 小時，及不攝取乳製品 4 小時。
51. 如申請專利範圍第 1 至 50 項中任一項所述之方法，其中該鹽為甲苯磺酸鹽。
52. 如申請專利範圍第 1 至 51 項中任一項所述之方法，該方法之臨床成功率為約 70%至 100%。
53. 如申請專利範圍第 52 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 75 至 95%、約 80 至 95%、約 75 至 90%、約 80 至 90%、約 75 至 85%、約 80 至 85%、約 85 至 90%、

- 約 90 至 95%、約 80 至 82%、或約 81%。
54. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中在投與第一個靜脈內劑量後約 72 至 120 小時觀察該臨床成功率為約 75 至 85%。
  55. 如申請專利範圍第 54 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 80 至 82%、或 80%、或 81%。
  56. 如申請專利範圍第 53 項所述之方法，其中該臨床成功率係在最後一劑治療後約 5 至 10 天觀察(例如：等於在臨床上可評估之族群或 CE-PTE；或在 ITT 族群中的治療後評估時間)。
  57. 如申請專利範圍第 56 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、或 97%。
  58. 如申請專利範圍第 1 至 57 項中任一項所述之方法，其中該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 II。
  59. 如申請專利範圍第 58 項所述之方法，其中該方法之臨床成功率為約 70 至 100%、約 75 至 96%、約 75 至 90%、約 80 至 83%、約 82%、約 80 至 96%、約 90 至 96%、或約 95%。
  60. 如申請專利範圍第 59 項所述之方法，其中在最後一劑治療後約 5 至 10 天觀察該臨床成功率為約 75 至 85%、或約 90 至 100%。
  61. 如申請專利範圍第 60 項所述之方法，其中該臨床成功



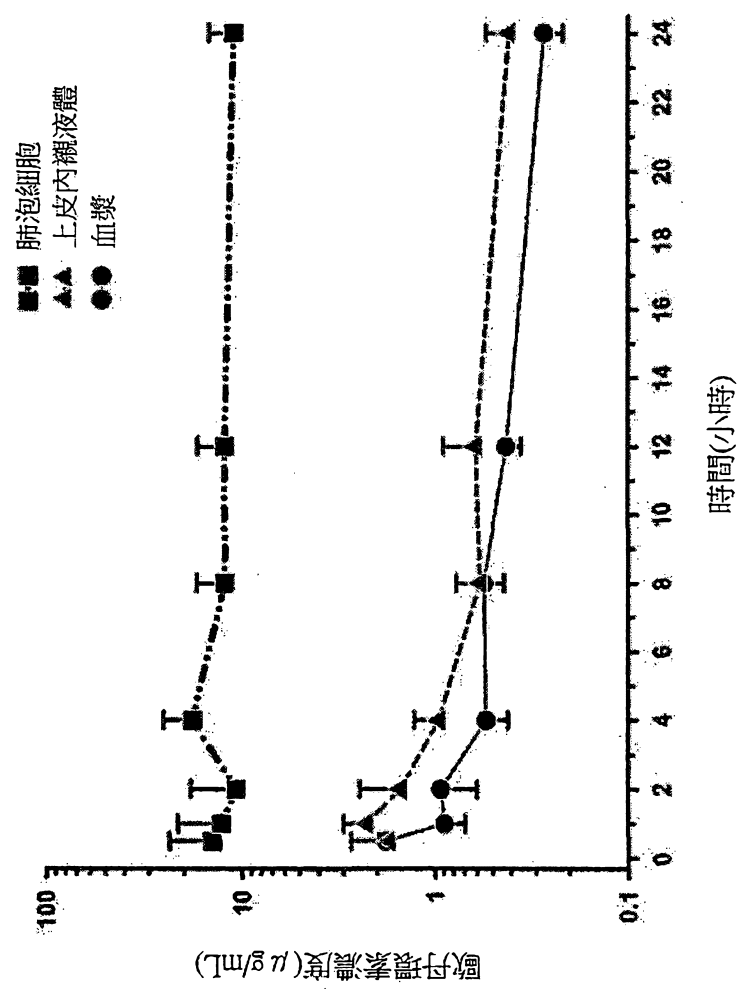
率為約 82%、或約 95%。

62. 如申請專利範圍第 1 至 57 項中任一項所述之方法，其中該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III。
63. 如申請專利範圍第 62 項所述之方法，其中該方法之臨床成功率為約 80 至 100%、約 85 至 95%、約 90 至 95%、約 90 至 91%、或約 93 至 94%。
64. 如申請專利範圍第 63 項所述之方法，其中在最後一劑治療後約 5 至 10 天觀察該臨床成功率為約 85 至 100%。
65. 如申請專利範圍第 64 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 90 至 91%、或約 93 至 94%。
66. 如申請專利範圍第 1 至 57 項中任一項所述之方法，其中該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 IV。
67. 如申請專利範圍第 66 項所述之方法，其中該方法之臨床成功率為約 70 至 100%、約 75 至 95%、約 80 至 95%、約 83 至 85%、或約 90 至 91%。
68. 如申請專利範圍第 67 項所述之方法，其中在最後一劑治療後約 5 至 10 天觀察該臨床成功率為約 80 至 95%。
69. 如申請專利範圍第 68 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 83 至 85%、或約 90 至 91%。
70. 如申請專利範圍第 1 至 57 項中任一項所述之方法，其中該個體之 CABP 歸類為 PORT 風險等級 III 或 IV。
71. 如申請專利範圍第 70 項所述之方法，其中該方法之臨床成功率為約 75 至 100%、約 85 至 95%、約 85 至 90%、約 88 至 89%、約 90 至 95%、或約 92 至 93%。

72. 如申請專利範圍第 71 項所述之方法，其中在最後一劑治療後約 5 至 10 天觀察該臨床成功率為約 85 至 95%。
73. 如申請專利範圍第 72 項所述之方法，其中該臨床成功率為約 88 至 89%、或約 92 至 93%。
74. 如申請專利範圍第 1 至 73 項中任一項所述之方法，其中該個體與治療相關的胃腸(GI)不良事件(AE)為輕度。
75. 如申請專利範圍第 1 至 73 項中任一項所述之方法，其中該個體與治療相關的 GI 不良事件(AE)並未導致中止採用該方法之療法。
76. 如申請專利範圍第 1 至 75 項中任一項所述之方法，其中該個體之治療(1)未提高該個體感染艱難梭菌(*C. difficile*)(例如：艱難梭菌大腸炎與偽膜性大腸炎)之風險，或(2)不會實質上破壞該個體之腸道菌群。
77. 如申請專利範圍第 76 項所述之方法，其中該個體有風險發展成或容易發展成艱難梭菌感染。
78. 如申請專利範圍第 77 項所述之方法，其中該個體最近曾接受一或多種抗生素治療(如：廣譜抗生素)、曾接受胃腸道手術、患有大腸疾病(如：發炎性腸部疾病或大腸直腸癌)、患有腎臟疾病、具有虛弱之免疫系統；正在化療中、過去曾患有艱難梭菌感染、年齡 65 歲或以上、有服用質子幫浦抑制劑、或其生活環境使該個體容易發展成艱難梭菌感染(如：在醫院裡、安養院、或家服機構)。

圖式

支氣管鏡檢查採樣期間時間點  
之歐丹環素濃度平均值(±SD)



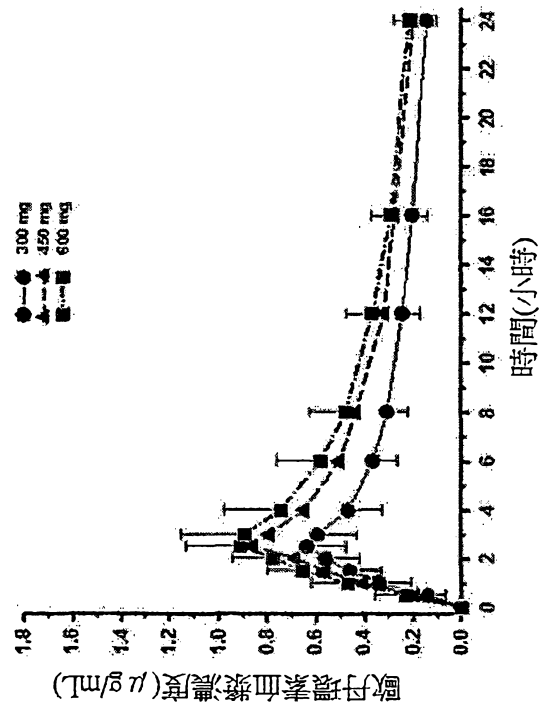
第1圖



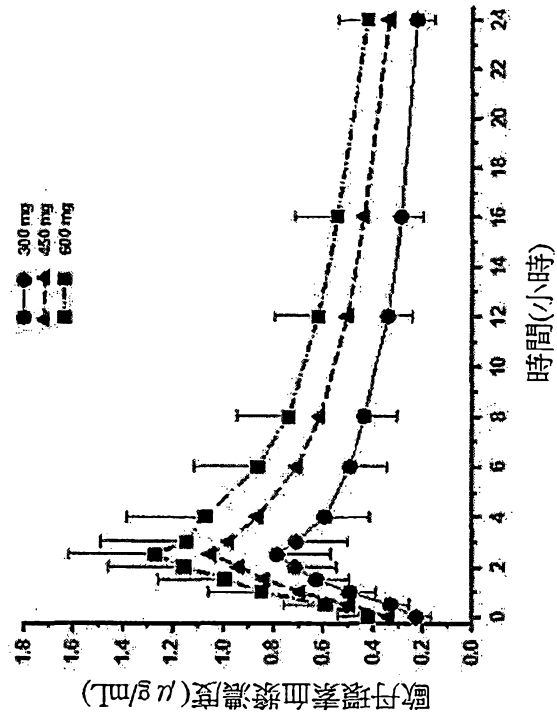




第一天



第五天



第5圖