

藥物動力學

此藥物動力學試驗分為3組，第1組納入腎功能正常(CLCr ≥90 毫升/分鐘)的健康受試者，第2組納入輕度(CLCr：60至89毫升/分鐘)腎功能不全受試者，第3組則納入長期接受間歇性血液透析(定義：接受試驗藥物治療之前已至少3個月每週接受3次間歇性血液透析治療。此組受試者是在其接受當週第3次透析後一天接受單劑量的Polymyxin B)之末期腎病受試者。

血漿中Polymyxin B之藥物動力學結果

健康受試者和腎功能不全受試者經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的 Polymyxin B後之血漿藥物動力學參數如下表。由此表可見，T_{max}發生於輸注1小時結束時，而半衰期(t_{1/2})隨腎功能不全之嚴重程度逐漸延長。

表1. 經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，於健康受試者和腎功能不全受試者之血漿藥物動力學參數

Parameter	Arm 1			Arm 2			Arm 3		
	N	AM	SD	N	AM	SD	N	AM	SD
C _{max} (ng/mL)	8	3960	650	6 ^b	3600	374	6 ^c	2800	341
T _{max} (h) ^a	8	1.00	(1.00, 1.00)	6 ^b	1.00	(1.00, 1.03)	6 ^c	1.00	(1.00, 1.07)
AUC _{0-last} (h*ng/mL)	8	19600	4130	6 ^b	20000	3910	6 ^c	31300	8040
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	8	20500	4440	6 ^b	21100	3780	5 ^{c,d}	32300	6820
K _{el} (1/h)	8	0.128	0.0106	6 ^b	0.0976	0.0201	5 ^{c,d}	0.0463	0.00675
t _{1/2} (h)	8	5.44	0.491	6 ^b	7.39	1.68	5 ^{c,d}	15.2	2.38
CL (L/h)	8	2.59	0.338	6 ^b	2.10	0.329	5 ^{c,d}	1.50	0.388
V _z (L)	8	20.2	2.09	6 ^b	22.4	5.96	5 ^{c,d}	32.4	6.53

AM=算術平均值；SD=標準差

- a. T_{max}數值為中位數(最小值，最大值)。
- b. 因發生與試驗藥物相關的計畫書偏差，且經判定會對藥動結果的分析造成影響，故排除1位受試者的藥動結果於藥動群體分析中。
- c. 因1位受試者於給藥前的藥動檢體中檢出 Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的血漿濃度，且該數值超過其血中最高濃度(C_{max})的5%，故排除該名受試者之結果於統計分析。
- d. 因1位受試者之外推ACU (%ACU_{extrap}) >20%，因此無法確定其Polymyxin B的K_{el}和K_{el}依賴參數(AUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL和V_z)。

表2為將輕度腎功能不全(第2組)及接受間歇性血液透析之末期腎病(第3組)受試者之藥動暴露量相關係數(C_{max}、AUC_{0-last}和AUC_{0-inf})，與腎功能正常之健康受試者(第1組)比較且經統計分析後所得的幾何最小平方平均數比值(GMR)及90%信賴區間(CI)數值結果。

由此表可見，輕度腎功能不全受試者Polymyxin B的血中最高濃度(C_{max})、濃度曲線下面積(AUC_{0-last}和AUC_{0-inf})與腎功能正常之健康受試者相當。而長期接受間歇性血液透析受試者之Polymyxin B的C_{max}降低約29 %，AUC_{0-inf}則增加約 58%。

表2. 健康受試者和腎功能不全受試者之血漿Polymyxin B之藥物動力學參數的統計分析

Parameter ^a	Arm 1		Arm 2		Arm 3		Arm 2 vs. Arm 1		Arm 3 vs. Arm 1	
	N	AM	N	AM	N	AM	GMR	90% CI	N	90% CI
C _{max} (ng/mL)	8	3910	6 ^b	3580	6 ^c	2780	91.49	(80.58-103.87)	71.14	(62.66-80.77)
AUC _{0-last} (h*ng/mL)	8	19200	6 ^b	19700	6 ^c	30500	102.27	(83.13-125.82)	158.49	(128.83-194.98)
AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	8	20100	6 ^b	20700	5 ^{c,d}	31700	103.43	(85.07-125.76)	157.92	(128.48-194.10)

- a. 經對數轉換值執行變異數分析模型的反向轉換最小平方

法平均值和信賴區間。

- b. 因發生與試驗藥物相關的計畫書偏差，且經判定會對藥動結果的分析造成影響，故排除1位受試者的藥動結果於藥動群體分析中。
- c. 因1位受試者於給藥前的藥動檢體中檢測出 Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的血漿濃度，且該數值超過其血中最高濃度(C_{max})的5%，故排除該名受試者之結果於統計分析。
- d. 因1位受試者之外推AUC (%AUC_{extrap}) >20%，因此無法確定其Polymyxin B的K_{el}和K_{el}依賴參數(AUC_{0-inf}、t_{1/2}、CL和V_z)。

Polymyxin B的C_{max}與CLCr之間、以及 Polymyxin B的CL與CLCr之間，存在正向線性關係，估計斜率(90% CIs)分別為10.2 (6.10至14.2)和0.0104 (0.00792至0.0128)。相反地， Polymyxin B的AUC_{0-last}和CLCr之間、以及Polymyxin B的AUC_{0-inf}和CLCr之間，則發現負向線性關係，估計斜率(90% CIs)為-106 (-153至-58.5)和-105 (-149至-59.8)。

尿液中Polymyxin B之藥物動力學結果

透過靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，腎功能正常之健康受試者(第1組)與輕度腎功能不全受試者(第2組)之尿液中Polymyxin B累積排除量(Ae)及排除劑量百分比(Fe%)如表3所示。

第1組 Polymyxin B的 CL_R和 CL_{NR} 算術平均值分別為0.0460和2.54 公升/小時，第2組 Polymyxin B的 CL_R和 CL_{NR} 算術平均值則分別為0.0330和2.07 公升/小時。

Polymyxin B的 CL_R與 CLCr 之間存在正向線性關係，估計斜率(90% CI)為0.000422 (0.000144 至0.000700)。

表3. 經靜脈輸注1小時給予單劑量0.75毫克/公斤的Polymyxin B後，於健康受試者和腎功能不全受試者之尿液藥物動力學參數(僅於第1組與第2組研究)

Parameter	Arm 1			Arm 2		
	N	AM	SD	N	AM	SD
Ae ₍₀₋₆₎ (mg)	8	0.884	0.330	6 ^a	0.632	0.357
Fe ₍₀₋₆₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.50	0.957
Ae ₍₀₋₁₂₎ (mg)		0.884	0.330	6 ^a	0.643	0.358
Fe ₍₀₋₁₂₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.53	0.956
Ae ₍₀₋₂₄₎ (mg)	8	0.884	0.330	6 ^a	0.643	0.358
Fe ₍₀₋₂₄₎ (%)	8	1.67	0.508	6 ^a	1.53	0.956
CL _R (L/h)	8	0.0460	0.0184	6 ^a	0.0330	0.0172
CL _{NR} (L/h)	8	2.54	0.323	6 ^a	2.07	0.337

AM=算術平均值；SD=標準差

Ae_(0-t)：自時間0至時間t之尿液中排除分析物之累積排除量 (Cumulative amount of analyte excreted in urine from 0 to time t)
Fe_(0-t)：自時間0至時間t之尿液中分析物之排除劑量百分比 (Cumulative percentage of analyte excreted in urine from 0 to time t (%))。以公式Ae_(0-t)/Dose*100計算之

蛋白質結合率

第1組、第2組和第3組的 Polymyxin B₁的平均非結合態比率分別為4.7%(範圍：3.9 -6.6%)、5.0%(範圍：3.0 - 7.6%)和4.6%(範圍：3.4 - 5.9%)。第1組、第2組和第3組的 Polymyxin B₂的平均非結合態比率分別為11.1%(範圍：9.0 - 12.7%)、10.9%(範圍：6.6 - 17.2%)和10.1%(範圍：6.2 - 15.8%)。第1組、第2組和第3組的總Polymyxin B (Polymyxin B₁ + Polymyxin B₂)的平均非結合態比率分別為6.1%(範圍：4.6 - 7.5%)、5.8%(範圍：3.6 - 8.4%)和5.4%(範圍：3.3 - 7.2%)。

11.2 微生物學：

對台灣醫院分離的碳青黴烯類抗藥(carbapenem-resistant, CR)革蘭氏陰性菌菌株的體外抗菌活性分析研究

在2016-2019年間自台灣各大醫學中心共蒐集537株碳青黴烯類抗藥革蘭氏陰性菌(CR-GNB)菌株，包括CR-*E. coli*，CR-*E. cloacae*，CR-*K. pneumoniae*，CR-*A. baumannii* complex及

CR-*P. aeruginosa*等。使用肉湯微量稀釋法(broth microdilution method)測定了Bobimixyn[®]的最低抑菌濃度(MIC)。Polymyxin B對CR-GNB的抗敏性判讀標準(breakpoints)則參考 EUCAST定義的粘菌素(colistin)的標準。

結果顯示，Bobimixyn[®]對於 CR-*P. aeruginosa* (125 株的藥物敏感性為100%、對於CR-*A. baumannii* complex (109株)的敏感性為93.6%、對於CR-*E. coli* (89株)的敏感性為98.9%、對於CR-*E. cloacae* (78株)的敏感性為87.2%、對於CR-*K. pneumoniae* (136株)的敏感性為68.4%。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝與儲存

13.1. 包裝

玻璃小瓶裝，100支以下盒裝。

13.2. 效期

未開封的效期為2年。調製後的效期為72小時。

13.3. 儲存條件

未開封：保存在20°至25°C之間。

調製後：務必冷藏保存於2°至8°C之間，超過72小時後應丟棄。

13.4. 儲存注意事項

未開封的藥品應避免光照。請將藥品放置於原盒中，待使用時再取出。

14. 病人使用須知

目前尚無資訊。

15. 其他

本文修訂日期

2024年2月

製造廠

成品製造廠：台灣東洋藥品工業股份有限公司六堵廠

廠址：基隆市七堵區六堵里工建西路5號。

藥商

TTY[®]**HOPIHANN** 台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3-1號3樓

電話號碼：0800-086-288

2IS01D066(A01)