



## 5.非复杂性皮肤和皮肤组织感染

在美国进行的一项随机、双盲、对照的临床试验，对盐酸莫西沙星（口服，400mg 每日一次，连续给药 7 天）与头孢克肟盐酸盐（口服，500mg 每日三次，连续给药 7 天）的疗效进行了比较。该研究中，有 30% 的患者治疗非复杂性脓肿，8% 治疗疔，16% 治疗蜂窝织炎，20% 治疗疖疔，26% 治疗其他皮肤感染。盐酸莫西沙星组和对照组分别有 17% 和 14% 的患者通过辅助程序（切开和引流或引流）。盐酸莫西沙星组和头孢克肟盐酸盐组中，可评价患者的临床治愈率分别为 89%(108/122) 和 91%(110/121)。

## 6.复杂性皮肤和皮肤组织感染

复杂性皮肤和皮肤结构感染(cSSSI)进行两项随机、活性对照试验。一项为双盲试验，主要在北美地区进行，对盐酸莫西沙星 IV/PO 序贯给药(400mg 每日一次，连续给药 7-14 天) 与 IV/PO 对照品β-内酰胺 β-内酰胺酶抑制剂用于治疗 cSSSI 患者的疗效进行了比较。该研究共纳入 617 名患者，其中 335 名患者适合进行疗效分析。另一项为国际开放研究，对盐酸莫西沙星(400mg 每日一次，连续给药 7-21 天) 与对照品 β-内酰胺 β-内酰胺酶抑制剂 IV/PO 序贯给药用于治疗 cSSSI 患者的情况进行了比较。该研究共纳入 804 名患者，其中 632 名患者适合进行疗效分析。这些研究中，盐酸莫西沙星组和对照组中分别有 55% 和 53% 的患者进行手术切开、引流或清创，该辅助操作构成本适应症治疗所必需的一部分。治愈率随诊断类型而变化。从感染性脓毒患者的 61% 到并发症患者的 90%。这些治愈率与对照组观察到的治愈率相似。可评价患者的总体治愈率以及按病原菌分类的临床治愈率如**表 9** 和 **表 10** 所示。

表9：复杂性皮肤和皮肤组织感染患者的总体临床治愈率

研究	盐酸莫西沙星 n/N(%)	对照药 n/N(%)	95% 置信区间*
北美	125/162(77.2%)	141/173(81.5%)	(-14.4%, 2%)
国际	254/315(80.6%)	268/317(84.5%)	(-9.4%, 2.2%)

\* 莫西沙星与对照药之间的治愈率差异 (莫西沙星 - 对照药)

表10：复杂性皮肤和皮肤组织感染患者按病原菌分类的临床治愈率

病原菌	盐酸莫西沙星 n/N(%)	对照药 n/N(%)
金黄色葡萄球菌 (对甲氧西林敏感的分离株)a	106/129(82.2%)	120/137(87.6%)
大肠杆菌	31/38(81.6%)	28/33(84.8%)
肺炎克雷伯菌	11/12(91.7%)	7/10(70%)
阴沟肠杆菌	9/11(81.8%)	4/7 (57.1%)

a) 甲氧西林敏感性只在北美研究中测定

## 7.复杂性腹腔内感染

复杂性腹腔内感染进行了两项随机、活性对照试验。一项为双盲试验，主要在北美地区进行，对盐酸莫西沙星 IV/PO 序贯给药 (400mg 每日一次，连续给药 5-14 天) 与哌拉西林 / 他唑巴坦静脉给药后口服阿莫西林 / 克拉维酸用于治疗复杂性腹腔内感染(cIAI)患者(包括胆囊炎、脓肿、伴穿孔的阑尾炎及肠穿孔)的疗效进行了比较。该研究共纳入 681 名患者，其中 379 名患者被视为可评价患者。另一项为国际开放研究，对盐酸莫西沙星(400mg 每日一次，连续给药 5-14 天) 与头孢曲松静脉给药 + 甲硝唑静脉给药后口服阿莫西林 / 克拉维酸用于治疗 cIAI 患者的情况进行了比较。该研究共纳入 595 名患者，其中 511 名患者被视为可评价患者。临床可评价的人群由经手术确诊发生复杂性感染、至少给药 5 天以及治愈检查访视时患者进行第 25-50 天随访评估的受试者。临床可评价受试者的总体临床治愈率如**表 11** 所示。

表11：复杂性腹腔内感染患者的临床治愈率

研究	盐酸莫西沙星 n/N(%)	对照药 n/N(%)	96% 置信区间*
北美 (总计)	146/183(79.8%)	153/196(78.1%)	(-7.4%, 9.3%)
脓肿	40/57(70.2%)	49/63(77.8%)a	NAB
非脓肿	106/126(84.1%)	104/133(78.2%)	NA
国际 (总计)	199/246(80.9%)	218/265(82.3%)	(-8.9%, 4.2%)
脓肿	73/93(78.5%)	86/99(86.9%)	NA
非脓肿	126/153(82.4%)	132/166(79.5%)	NA

\* 盐酸莫西沙星与对照药之间的治愈率差异(盐酸莫西沙星 - 对照药)

a) 排除两名在最初 48 小时内需另行手术的患者

b) NA-不适用

## 8.脓疮

由于伦理学和可行性方面的原因，无法在肺炎链球菌患者中开展盐酸莫西沙星的有效性研究。因此，这个适应症的批准是基于以动物为模型开展的一项有效性研究以及成人及与动物的支持性药代动力学数据。

以患有肺炎链球菌的非肺链球菌动物模型，开展了一项随机、盲法、安慰剂对照研究。20 只非肺链球菌(10 只链球菌和 10 只肺炎链球菌)最小抑菌浓度(=SD)为 100±50 LD50 范围为 92-127 LD50 的肺炎链球菌(CO2 菌株)气雾剂。该研究中，莫西沙星对肺炎链球菌肺炎链球菌的最小抑菌浓度(MIC)为 0.06 mg/mL，持续发热至少 4 个小时，将按照人体给药方案给予莫西沙星或安慰剂，进行 10 天治疗。在开始研究给药前，所有研究动物均发热，发生菌血症(鼠疫耶尔森氏杆菌)。治疗后 83-139 小时期间(平均 115±19 小时)，接受安慰剂组，所有研究动物均死亡。在治疗结束后的 30 天内，莫西沙星治疗组的 10/10(100%)只动物仍然存活，与安慰剂组相比，莫西沙星组的死亡率显著较低(生存率差异：100%，双侧检验 95% 精确置信区间为 [66.3%, 100%]，p<0.0001)。在肺炎链球菌的非肺链球菌模型中，与安慰剂组相比，莫西沙星组动物生存率改善具有统计学显著性。莫西沙星的平均血药浓度达到或超过了口服和静脉给药方案的成人药物的血药浓度。静脉滴注 400 mg 莫西沙星的成人平均(±SD)峰浓度(C<sub>max</sub>)和总暴露量(AUC)分别为 3.9±0.9 mcg/mL 和 39.3±8.6 mcg·h/mL。采用人体给药方案模拟人体给药(剂量为 400 mg)的非肺链球菌，在给药一天后莫西沙星的平均(±SD)峰浓度和 AUC<sub>0-24</sub> 分别为 4.4±1.5 mcg/mL 和 22±8.0 mcg·h/mL。

## 【药物毒理】

### 药理学作用

### (1) 作用机制

莫西沙星具有广谱活性和杀菌作用的 8-甲氧基喹诺酮类抗菌药。莫西沙星在体外显示出对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、抗酸菌和非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌具有广谱抗菌活性。

杀菌作用机制为干扰拓扑异构酶 II 和 IV，拓扑异构酶是控制 DNA 拓扑和在 DNA 复制、修复和转录中关键的酶。

莫西沙星表现为浓度依赖性的杀菌活性。最低杀菌浓度和最低抑菌浓度基本一致。

莫西沙星对 β-内酰胺类和大环内酯类药物的细菌亦有效。通过感染的实验动物模型证实，莫西沙星体内活性高。

### (2) 耐药

导致对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、大环内酯类和四环素类药物的耐药机制不影响莫西沙星的抗菌活性。莫西沙星和这些抗菌药间无交叉耐药性。至今未发现耐药性具有对革兰阳性菌高活性和耐药突变的低选择性。庞大的 7 位二氮杂环取代基能阻止主动外排，该主动外排为喹诺酮类药物的耐药机制。

体外试验显示经过多少变异才能缓慢地出现对莫西沙星的耐药性。总之其耐药率很低 (10-7-10-10)。序列地将细菌暴露于低于莫西沙星 MIC 浓度时只能使 MIC 值有少量的增加。

与其他喹诺酮类药物之间存在交叉耐药。但是，一些与其他喹诺酮类药物的革兰阳性菌和厌氧菌对莫西沙星敏感。

### (3) 对大环内酯类药物的作用

在两项志愿者口服盐酸莫西沙星的研究中观察到下列变化：大肠埃希菌、芽孢杆菌属、普通拟杆菌、肠球菌、克雷伯氏菌属和厌氧菌(如双歧杆菌、真杆菌和消化链球菌等)的减少。这些变化在四周内可以恢复至正常，未发现艰难梭菌毒素。

### (4) 体外试验敏感数据

	敏感	中度敏感	耐药
革兰阳性菌			
阴道加德菌			
肺炎链球菌，包括多重耐药肺炎链球菌株 [MDRSP]，包括已知的青霉素耐药菌株 (PRSP)，及对上述抗生素两种或更多抗生素耐药菌株；青霉素 (MIC ≥2μg/mL)、第二代头孢菌素 (如头孢呋辛)、大环内酯类、四环素类、甲氧苄啶 + 磺胺甲噁唑。			
A 组化脓链球菌*			
米氏链球菌			
轻型链球菌			
无乳链球菌			
停乳链球菌			
咽峡炎链球菌*			
星链球菌*			
金黄色葡萄球菌(包括甲氧西林敏感菌株)*		金黄色葡萄球菌(甲氧西林 / 氧氟沙星耐药菌株)*	
科氏葡萄球菌			
表皮葡萄球菌(包括甲氧西林敏感菌株)		表皮葡萄球菌(甲氧西林 / 氧氟沙星耐药菌株)*	
溶血葡萄球菌			
人葡萄球菌			
腐生葡萄球菌			
椴伪葡萄球菌			
白喉棒状杆菌			
粪链球菌** (仅对万古霉素、庆大霉素敏感)			

\*/\*\* 已经证实能对敏感菌导致的已批准的临床适应症有效

\*\* 莫西沙星仅对由 MeccA 基因介导的甲氧西林耐药葡萄球菌的体外 MIC 值在其敏感范围内。因此，如果发现这类菌株不推荐服用莫西沙星。

	敏感	中度敏感	耐药
革兰阴性菌			
流感嗜血杆菌 (包括产生和不产生 β-内酰胺酶的菌株)*			
副流感嗜血杆菌*			
卡他莫拉菌 (包括产生和不产生 β-内酰胺酶的菌株)*			
百日咳博德特菌			
大肠埃希菌*			
肺炎克雷伯菌*			
产酸克雷伯菌			
产气肠杆菌			
成团肠杆菌			
阴沟肠杆菌*			
中间肠杆菌			
阪崎肠杆菌			
		铜绿假单胞菌	
		荧光假单胞菌	
		洋葱假单胞菌	
		嗜麦芽喜克单胞菌	
		奇异变形杆菌*	
普通变形杆菌			
摩氏摩根菌			
		奈瑟(氏)菌属**	
雷氏普罗登斯菌			
斯氏普罗登斯菌			

\*\*/\*\* 已经证实能对敏感菌导致的已批准的临床适应症有效

	敏感	中度敏感	耐药
厌氧菌			
吉氏拟杆菌			
埃氏拟杆菌			
脆弱拟杆菌*			
卵形拟杆菌			
多形拟杆菌*			
单形拟杆菌*			
梭杆菌属			
消化链球菌属*			
叶琳单胞菌属			
厌氧叶琳单胞菌			
不解糖叶琳单胞菌			
大叶琳单胞菌			
普雷沃氏菌属			
丙酸杆菌属			
产气荚膜梭菌*			
多枝梭菌			
其他			
肺炎衣原体*			
沙眼衣原体**			
肺炎支原体*			
人(型)支原体			
支原(质)体			
嗜肺军团菌*			
伯氏考克斯氏体			

\*/\*\* 已经证实能对敏感菌导致的已批准的临床适应症有效
对于某些细菌的获得性耐药可能随地理和时间而改变。局部耐药是可能出现的，特别是治疗严重感染时。上述体外敏感试验结果可用来指导判断微生物是否对莫西沙星敏感。

单剂量静脉和口服给予 0.4g 盐酸莫西沙星的 PK/PD 比较。

需住院患者的 AUC/MIC<sub>90</sub> 值大于 125 且 C<sub>min</sub>/MIC<sub>90</sub> 为 8-10 为临床治愈的期望值。门诊患者的参数值通常较低，AUC/MIC<sub>90</sub> 大于 30-40。

下表为单剂量静脉和口服给予 0.4g 盐酸莫西沙星的 PK/PD 的计算值比较：

给药方式	静脉		口服	
参数 (中位数)	AUC[h]	C <sub>min</sub> /MIC <sub>90</sub> (a)	AUC[h]	C <sub>min</sub> /MIC <sub>90</sub>
MIC <sub>90</sub> 0.125 mg/L	313	32.5	279	23.6
MIC <sub>90</sub> 0.25 mg/L	156	16.2	140	11.8
MIC <sub>90</sub> 0.5 mg/L	78	8.1	70	5.9

### a)1h 输液

## 毒理学研究

盐酸莫西沙星与其他喹诺酮类药物一样，毒性靶器官均为血液系统（犬及猴的骨髓细胞减少）、中枢神经系统（猴的脑膜）和肝脏（大鼠、犬及猴的肝酶升高，药物毒性等）。这些变化均于大剂量或长期使用盐酸莫西沙星后出现。

在犬体内进行的局部耐受性研究中，静脉注射盐酸莫西沙星后未出现局部耐受的征象。经肌肉注射用药后，动物耐受性研究组织可见炎症变化，提示回避经动脉内注射使用盐酸莫西沙星。

Ames 试验中 4 株(TA1535, TA1537, TA98 和 TA100)为阴性。中国仓鼠卵巢 Hprt 的突变试验和大鼠原发肝细胞的 UDS 试验也均为阴性。与其他喹诺酮类药物一样，盐酸莫西沙星对 TA102 的 Ames 试验为阳性，可能是由于其抑制拓扑异构酶。体外试验显示大剂量莫西沙星 (300μg/ml) 可导致中国仓鼠的 V79 细胞出现染色体异常。然而，小鼠体内微核试验为阴性结果。此外，体外试验测定其对小鼠的显性致死试验为阴性。总之，体内试验的结果充分反映了其体内的基因毒性。

## 生殖毒性

以大鼠、兔和猴进行的生殖毒性研究表明，盐酸莫西沙星可以通过胎盘。对大鼠（经口给药和静脉注射）和猴（经口给药）的研究表明，给予莫西沙星后未显示致畸作用和对生育力的损害。兔静脉给药 20mg/kg 可观察到骨骺畸形。该研究结果与已知的喹诺酮类药物对骨骼发育的影响一致。在人治疗浓度下，猴和兔的流产发生率增加。在大鼠，当经口给药量为使血药浓度使血药浓度在人治疗剂量范围内所推荐的最大药物剂量的 63 倍(按 mg/kg 体重计算)时，会出现胎体体重减少、流产增多、轻度延长产期和一些雄性和雌性幼鼠自发活动增加等现象。

## 致畸性

虽然有关盐酸莫西沙星致畸作用的常规长期研究尚未进行，但该项试验进行了基因毒性体外和体内试验。此外，对大鼠进行了对大鼠的致畸作用加速试验（诱导 / 促畸试验）。在 1.9g 的诱导 / 促畸试验中未发现其有致畸的证据。

## 光毒性

盐酸莫西沙星对光稳定且潜在光毒性很低。体外试验和动物试验均显示盐酸莫西沙星的光毒性较其他喹诺酮类药物小。给予小鼠一些喹诺酮类药物并同时照射紫外线，这些喹诺酮类药物可增加紫外线的致癌作用。尚未进行盐酸莫西沙星的光致癌作用研究。在志愿者的 1 期研究中证实盐酸莫西沙星无潜在的光毒性。

## 心电图

高浓度的盐酸莫西沙星对心电图整流波电流有抑制作用。因此导致 QT 间期延长。犬经口给予大于 90mg/kg 莫西沙星进行毒理研究，导致血药浓度大于 16mg/L 引起 QT 间期延长，但未出现心律失常。仅当累积静脉给药高于 50 个人用剂量 (0.3 kg/kg) 后，可导致血药浓度≥0.2g/L（高于静脉给药治疗浓度的 30 倍），可见可逆的非致命的室性心律失常。

## 眼毒性

大鼠和猴重复给药 6 个月毒性试验未见眼毒性。在大鼠试验中，给予高剂量（≥60mg/kg）时血浆浓度≥20mg/L，可引起视网膜电图流的变化，个别动物出现视网膜炎。

## 关节毒性

众所周知，喹诺酮类药物可以造成未成年实验动物的承重关节软骨的病变。可造成幼年犬的关节毒性的盐酸莫西沙星最小经口给药剂量是推荐最大治疗剂量 (0.4g/50kg 人体重) 的 4 倍。其血药浓度比推荐治疗剂量时血药浓度高 2-3 倍。

## 【药代动力学】

### 1.吸收、分布、代谢、排泄

#### 吸收

莫西沙星片剂口服后，在胃肠道中吸收良好。莫西沙星的绝对生物利用度为 90% 左右。莫西沙星与高脂餐(即脂肪中含 500 卡路里的热量)同时服用，不影响莫西沙星的吸收。

莫西沙星与 1 杯酸奶同服不会对全身吸收程度或吸收率(AUC)产生明显影响。

 表12：单次或多次口服 400mg 莫西沙星后的 C<sub>max</sub> 和 AUC 平均值(± 标准差)

	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC(mg·h/L)	半衰期(小时)
单次口服给药 健康志愿者 (n=372)	3.1±1	36.1±9.1	11.5-15.6*
健康的年轻男性 / 女性志愿者 (n=15)	4.5±0.5	48±2.7	12.7±1.9
健康的老年男性志愿者 (n=8)	3.8±0.3	51.8±6.7	
健康的老年女性志愿者 (n=8)	4.6±0.6	54.6±6.7	
健康的年轻男性志愿者 (n=8)	3.6±0.5	48.2±4.9	
健康的年轻女性志愿者 (n=9)	4.2±0.5	49.3±5.9	

 a) 不同研究的均值范围
**表 13：单次或多次 1 小时静脉滴注 400mg 莫西沙星后的 C<sub>max</sub> 和 AUC 平均值(± 标准差)**

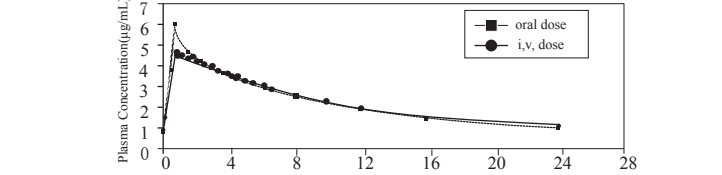
	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC(mg·h/L)	半衰期(小时)
单次静脉给药			
健康的年轻男性 / 女性志愿者 (n=56)	3.9±0.9	39.3±8.6	8.2-15.4*
男性 (n=118)			
男 性 (n=64)	4.4±3.7		
女 性 (n=54)	4.5±2		
< 65 岁 (n=58)	4.6±4.2		
≥65 岁 (n=60)	4.3±1.3		
多次静脉给药			
健康的年轻男性志愿者 (n=8)	4.2±0.8	38±4.7	14.8±2.2
健康的老年志愿者 (n=12; 8 名男性, 4 名女性)	6.1±1.3	48.2±0.9	10.1±1.6
患者 <sup>b</sup> (n=107)			
男 性 (n=58)	4.2±2.6		
女 性 (n=49)	4.6±1.5		
< 65 岁 (n=52)	4.1±1.4		
≥65 岁 (n=55)	4.7±2.7		

a) 不同研究的均值范围

b) 预期 C<sub>min</sub> (滴注结束时获得的浓度)

在最高供试剂量(单次口服 1200mg) 范围内，血药浓度与剂量成比例升高。血浆消除半衰期的平均时间(± 标准差)为 12±1.3 小时；每日一次 400mg 给药时，至少在 3 天后达到稳态。

图 1：每日一次口服 400mg(n=10)或静脉滴注 400mg(n=12)盐酸莫西沙星时获得的平均稳态血药浓度



分布

莫西沙星与血清蛋白的结合率约为 30-50%，与药物浓度不相关。莫西沙星的分布容积在 1.7-2.7L/kg 之间。莫西沙星在体内广泛分布，组织浓度通常超过血药浓度。在口服或静脉滴注 400mg 莫西沙星后，已在唾液、鼻和支气管分泌物、粪粘菌、皮肤水疱液、皮下组织、骨髓腔内和眼部组织和体液中测得莫西沙星。口服或静脉滴注 400mg 莫西沙星后，各组织和体液中测得的莫西沙星浓度的总结见表 14。莫西沙星从组织的消除速率与血浆消除速率相似。

组织和体液	N	血药浓度 (mcg/mL)	组织和体液浓度 (平均均值 ± 标准差)和相应的组织 - 血浆比值	组织 - 血浆比值
<b>呼吸系统</b>				
肺泡巨噬细胞	5	3.3±0.7	61.8±27.3	21.2±10
支气管粘膜	8	3.3±0.7	5.5±1.3	1.7±0.3
上皮细胞衬液	5	3.3±0.7	24.4±14.7	8.7±6.1
<b>鼻窦</b>				
上颌鼻窦粘膜	4	3.7±1.1 <sup>b</sup>	7.6±1.7	2±0.3
筛前粘膜	3	3.7±1.1 <sup>b</sup>	8.8±4.3	2.2±0.6
鼻窦肉	4	3.7±1.1 <sup>b</sup>	9.8±4.5	2.6±0.6
<b>皮肤、肌骨</b>				
水疱液	5	3±0.5	2.6±0.9	0.9±0.2
皮下组织	6	2.3±0.4 <sup>d</sup>	0.9±0.3 <sup>d</sup>	0.4±0.6
背阔肌	6	2.3±0.4 <sup>d</sup>	0.9±0.2 <sup>d</sup>	0.4±0.1
<b>腹腔</b>				
腹部组织	8	2.9±0.5	7.6±2	2.7±0.8
腹部渗出物	10	2.3±0.5	3.5±1.2	1.6±0.7
尿液	6	2.7±0.7	2.3±1.5	0.8±0.4

a) 单次 400mg 给药后 3 小时，测定莫西沙星的所有浓度；但腹部组织和渗出物