



太捷信膠囊 250 毫克 (Taigexyn Capsule 250mg)

醫療科技評估報告

「藥物納入全民健康保險給付建議書-藥品專用」資料摘要

藥品名稱	太捷信膠囊	成分	nemonoxacin
建議者	太景生物科技股份有限公司		
藥品許可證持有商	同上		
含量規格劑型	(1). 含量：250 毫克 (2). 規格：20 粒膠囊/盒 (3). 劑型：膠囊		
主管機關許可適應症	治療成人對 Nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。		
建議健保給付之適應症內容	同上		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	(1). 每日劑量：一般劑量 500 毫克。 (2). 治療時間：根據症狀的嚴重程度或臨床反應決定。建議的治療時間是連續服用 7 至 10 天。		
建議者自評是否屬突破創新新藥	不適用。(廠商送審資料格式係「適用全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一：藥品在我國為國際間第一個上市，且臨床療效有明顯改善之新成分新藥或為治療特定疾病之第一個新成分新藥」，不需填寫本欄位。)		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input checked="" type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國 年 月 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：若本品符合全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一，且支付價格採(1)參考市場交易價或(2)、參考成本計算法，則本品不需核價參考品。若不符合本項規定或採用第三項訂定支付價格則查驗中心建議 levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 為可能的核價參考品。
- 二、主要醫療科技評估組織之給付建議：查無主要醫療科技評估組織之給付建議。

三、 相對療效與安全性（人體健康）：

相對療效實證資料來自於一篇電子資料庫搜尋所得文獻。

1. Rensburg 等人(2010)發表「Nemonoxacin 與 Levofloxacin 在治療社區性肺炎的療效和安全性比較」研究結果

- 研究納入年齡大於等於18歲，臨床診斷為輕至中度社區性肺炎的病人，以1:1:1的比例分配至三組，口服 nemonoxacin 750mg、nemonoxacin 500mg 或 levofloxacin 500mg 治療七天。主要療效指標為意圖治療群體(ITT) 在 test-of-cure 訪視時的臨床治癒率。
- 試驗結果在可評估之意圖治療群體及可評估之依計畫書群體分析中，呈現 nemonoxacin 750mg 和 500mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg 組；在意圖治療群體(ITT)分析以及依計畫書群體(PPc)分析中，nemonoxacin 750mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg。
- 安全性部份，整體而言，nemonoxacin 組病人有較高之胃腸道和神經系統疾病發生率。與試驗藥物相關與試驗藥物相關之治療相關副作用(TEAEs)則各組表現相近 (nemonoxacin 750mg 31.4% vs. 500mg 30.3%)。所有嚴重之 TEAEs 皆與試驗藥物無關。

四、 醫療倫理：無系統性取得之相關資料可供參考。

五、 成本效益：無具本土決策情境之成本效用評估報告可供參考。

六、 財務衝擊：廠商預估本品納入健保五年內，約有 3,300~13,800 位病人使用本品，年度藥費 330 萬元~1 仟 400 萬元，在假設取代 levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 等 3 種藥品的情況下，廠商預估新藥年度藥費影響約為 170 萬元~700 萬元。查驗中心認為廠商預算影響分析大致清楚，惟部份參數具有疑義，經重新估算後之結果顯示本品若納入健保後約有 5600~23000 位病人使用本品，年度藥費 570 萬元~2 仟 400 萬元，預算影響為 300 萬元~1 仟 200 萬元。

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品（參考品）之比較資料

	本案藥品	參考品 1	參考品 2	參考品 3
商品名	Taigexyn	Cravit	Avelox	Factive
主成分/ 含量	Nemonoxacin, 250 mg	Levofloxacin, 500 mg	Moxifloxacin, 400 mg	Gemifloxacin, 320 mg
劑型/包裝	20 粒膠囊/盒	膜衣錠	膜衣錠	膜衣錠
WHO/ ATC 碼	J01MB08	J01MA12	J01MA14	J01MA15
主管機關許可適應症	治療成人對 Nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。	治療成人因對 Levofloxacin 有感受性的致病菌所引起之下列感染：急性鼻竇炎、慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性尿道感染(包括：腎盂腎炎)、慢性細菌性前列腺炎，皮膚和軟組織感染。	用於治療成人(十八歲以上)感受性細菌引的感染症，包括：上呼吸道及下呼吸道感染(急性鼻竇炎、慢性支氣管的急性惡化、社區性肺炎)，皮膚和軟組織的感染，複雜腹腔內感染(包括多種細菌感染症)。	慢性支氣管炎之急性惡化、社區型肺炎。
健保給付條件	擬訂中	10.8.2.3.Levofloxacin(如 Cravit)(97/9/1)	10.8.2.1.Moxifloxacin(如 Avelox)：(91/2/1、92/11/1、94/3/1、97/9/1)	10.8.2.2.Gemifloxacin(如 Factive)：(96/6/1、97/9/1)
健保給付價	擬訂中	61 元	113 元	125 元
仿單建議劑量與用法	每日 1 次，每次 2 顆 250 mg	每日 2 次，每次 1 顆 500 mg	每日 1 次，每次 1 顆 400 mg	每日 1 次，每次 1 顆 320 mg
療程	根據症狀的嚴重程度或臨床	7~14 天	10 天	7 天

	反應決定。建議的治療時間是連續服用 7 至 10 天。			
每療程 花費	擬訂中	854 元~1708 元	1130 元	875 元
參考品建議理由（請打勾“✓”）				
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓		
具間接比較 （indirect comparison）				
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		✓		
目前臨床治療指引建議的選				
其他考量因素，請說明：				
<p>註：若經審議認定本品符合全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一，且核價原則採一、參考市場交易價；或二、參考成本計算法，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於上述原則，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>				

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR （加拿大）	至民國 104 年 1 月 8 日止查無資料。
PBAC（澳洲）	至民國 104 年 1 月 8 日止查無資料。
NICE（英國）	至民國 104 年 1 月 8 日止查無資料。

註：CADTH 為 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 加拿大藥品及醫療科技評估機構的縮寫；

pCODR 為 pan-Canadian Oncology Drug Review 加拿大腫瘤藥物共同評估組織的縮寫，於 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

PBAC 為 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 藥品給付諮詢委員會的縮寫；

NICE 為 National Institute for Health and Care Excellence 國家健康暨照護卓越研究院的縮寫。

【太捷信膠囊】醫療科技評估報告

報告撰寫人：財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

報告完成日期：民國 104 年 2 月 12 日

前言：

近年來世界各國積極推動醫療科技評估制度，做為新藥、新醫材給付決策參考，以促使有限的醫療資源能發揮最大功效，提升民眾的健康福祉。醫療科技評估乃運用系統性回顧科學實證證據的方式，對新穎醫療科技進行療效與經濟評估。為建立一專業、透明、且符合科學性的醫療科技評估機制，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）受衛生福利部委託，對於建議者向衛生福利部中央健康保險署（以下簡稱健保署）所提出之新醫療科技給付建議案件，自收到健保署來函後，在 42 個日曆天內完成療效與經濟評估報告（以下稱本報告），做為全民健康保險審議藥品給付時之參考，並於健保署網站公開。惟報告結論並不代表主管機關對本案藥品之給付與核價決議。

本報告彙整國外主要醫療科技評估組織對本案藥品所作之評估結果與給付建議，提醒讀者各國流行病學數據、臨床治療型態、資源使用量及單價成本或健康狀態效用值可能與我國不同。另本報告之臨床療效分析僅針對本建議案論述，讀者不宜自行引申為其醫療決策之依據，病人仍應與臨床醫師討論合適的治療方案。

一、疾病治療現況[1-10]

我國國家衛生研究院、台灣胸腔暨重症加護醫學會以及台灣感染症醫學會分別於 2007 年發表肺炎診治指引[7, 8]，做為國內臨床醫師診斷與治療之參考。另外，美國感染症學會與美國胸腔學會亦於 2007 年聯合發表成人社區性肺炎指引[2]，英國國家健康暨照護卓越研究院(NICE)則於 2014 年 12 月公告最新的肺炎指引[4]。基於不同地域流行的病原菌不盡相同，臨床醫師治療的方式或有差異，因此，本章節內容主要摘錄自台灣胸腔暨重症加護醫學會以及台灣感染症醫學會所發表的「台灣肺炎診治指引」[7]，重點介紹「社區性肺炎」，並綜合整理我國、美國以及英國的治療策略以供參考。

肺炎是由致病原侵入下呼吸道引起肺實質的發炎反應，細菌、病毒、黴菌、結核菌等都有可能是致病原。肺炎依臨床診斷與病因診斷歸類如下[7]：

1. 肺炎的臨床診斷

- (1). 社區性肺炎(Community-acquired pneumonia)：肺實質的急性感染，發生在未住院或住院未滿 48 小時之病人。病人胸部 X 光片上有新出現之浸潤，同時表現急性感染的症狀，如發熱、體溫過低、發抖、出汗、(新

出現的)咳嗽(有痰或沒有痰)、痰色改變、胸部不適、氣促，其他非特定症狀(疲倦、肌痛、腹痛、食慾差、頭痛)或聽診異常(支氣管音和/或局部囉音)。

- (2). 院內肺炎(Hospital-acquired pneumonia)：住院 48 小時後、或上次住院結束後 14 天之內，發生之肺實質的急性感染。胸部 X 光片上有新出現或持續進展(>24 小時)之浸潤，同時以下條件至少有兩項存在：(a) 發熱：體溫之上升 $\geq 1^{\circ}\text{C}$ ，或體溫 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ，或 $<35^{\circ}\text{C}$ 。(b) 白血球上升：白血球之增加大於原來值之 25%，或白血球 $>10,000/\mu\text{L}$ 或 $<3,000/\mu\text{L}$ 。(c) 膿性氣管抽吸液或痰：革蘭氏染色呈現大於 25 嗜中性白血球/低倍視野(100X)。

呼吸器相關肺炎(Ventilator-associated pneumonia, VAP)為使用呼吸器 48 小時以後產生的院內肺炎。

健康照護相關肺炎(Health-care-associated pneumonia, HCAP)指肺炎病人有下列情況者稱之。在 90 天內曾在急性病醫院住院大於兩天以上者、住在安養院或長期照護機構的患者、30 天內接受針劑抗生素、化療、傷口照護的病人、洗腎的病人。這些病人若罹患肺炎應考慮多重抗藥的菌株感染。

2. 肺炎的病因診斷

- (1). 病原菌確定肺炎(Microbiologically confirmed pneumonia)：臨床診斷為肺炎，同時具有確定病因之肺炎。
- (2). 極可能肺炎(Probable pneumonia)：臨床診斷為肺炎，但缺乏確定病因之肺炎。
- (3). 可能肺炎(Possible pneumonia)：胸部 X 光異常、病因診斷確定，但臨床表現不明顯之肺炎。

社區性肺炎嚴重度的分類，根據實驗診斷資料、臨床病史、CURB-65^a或肺炎嚴重度指標值^b(pneumonia severity index, PSI)加以判斷，並做為病人是否住院以及醫師使用經驗性抗生素的依據。亦即，社區性肺炎病人不具有危險因子^c或 CURB-65 評估 ≤ 1 分，可以門診治療。反之，若病人具有危險因子或嚴重度較

^a CURB-65 為一項評估肺炎嚴重度的工具，主要用來預測病人死亡可能性的高低。評估標準包含五個項目，即(1)新發生的意識混亂，(2)BUN $>20\text{mg/dl}$ ，(3)呼吸速率 $\geq 30/\text{分}$ ，(4)血壓下降(收縮壓小於 90mmHg 或舒張壓小於等於 60mmHg)，(5)年齡大於等於 65 歲。每具有一個項目得到 1 分，分數範圍 0~5 分。總分小於等於 1 分者，代表死亡風險低，總分等於 2 分者，代表死亡風險中等，若總分大於等於 3 分，則代表死亡風險高[7]。

^b 肺炎嚴重度指標值(PSI)亦為一項評估肺炎嚴重度的工具，用來預測病人死亡可能性的高低。評估標準包含四個面向的 20 個項目，每個項目給予不同的權重分數，並依據積分高低將病人的死亡風險分為 I~V 等級。其中，I~III 級病人可以門診治療，IV~V 級病人則需住院治療[4]。

^c 危險因子：年齡 >65 歲，合併腫瘤、腦中風、慢性心臟、肝臟、腎臟疾病、糖尿病、酗酒，心跳 $>125/\text{分}$ 、呼吸 $>30/\text{分}$ ，血氧下降[7]。

高(CURB-65 \geq 2分)，則建議住院治療。

針對本案申請藥品的目標族群「適合於門診治療之輕度社區性肺炎」病人的抗生素治療，我國與英、美等國的治療方法如下表所示。

台灣(2007年版)[7]	英國(2014年版)[4]	美國(2007年版)[2]
<p><u>首選</u>：</p> <p>(1). penicillin 或 erythromycin</p> <p>(2). 新型巨環類抗生素 (clarithromycin, azithromycin)或合併藥物治療</p> <p><u>另選</u>：</p> <p>(1). ampicillin/sulbactam</p> <p>(2). amoxicillin/clavulanate</p> <p>(3). 第二代頭孢類藥物或 erythromycin</p> <p>(4). 新型巨環類抗生素或合併藥物治療</p> <p>(5). tetracyclines</p> <p>(6). 較新型氟喹諾酮類抗生素(moxifloxacin, levofloxacin)</p> <p>(7). telithromycin</p>	<p>(1). 給予低嚴重度之社區性肺炎病人一個為期五天之單一抗生素治療。</p> <p>(2). 可依據偏好給予低嚴重度之社區性肺炎病人 amoxicillin, 一項巨環類抗生素或 tetracycline 治療。如果病人對 penicillin 過敏，可以考慮給予一項巨環類抗生素或 tetracycline 治療。</p> <p>(3). 如果低嚴重度之社區性肺炎病人的症狀在治療三天後並未改善，可以考慮延長五天的治療療程。</p> <p>(4). 應向接受門診治療之低嚴重度之社區性肺炎病人、其家屬或相關醫療照護者說明，如果開始接受抗生素治療三天後症狀仍未改善，或者，他們的症狀變嚴重，應尋求進一步的治療。</p> <p>(5). 不應常規給予低嚴重度之社區性肺炎病人：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一項氟喹諾酮類抗生素 • 兩項抗生素之合併治療 	<p>(1). 發病前身體健康且不具肺炎鏈球菌抗藥性風險因子的病人：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一項巨環類抗生素 (azithromycin, clarithromycin 或 erythromycin)[強烈建議；證據等級 I] • Doxycycline[較弱的建議；證據等級 III] <p>(2). 具有其他共病、處於免疫抑制狀態、前三個月有服用抗菌藥物的病人：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一項氟喹諾酮類抗生素 (moxifloxacin, gemifloxacin 或 levofloxacin 750mg) [強烈建議；證據等級 I] • 一項貝他內醯胺抗生素合併一項巨環類抗生素^d[強烈建議；證據等級 I]；另外的選擇包括 ceftriaxone, cefpodoxime 與 cefuroxime^e；前述巨環類抗生素亦可以 doxycycline 替代[證據等級 II]。 <p>(3). 身處抗巨環類抗生素肺炎鏈球菌(MIC, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$)感染發生比例較高地區(>25%)：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 建議給予 ceftriaxone, cefpodoxime 與

^d 建議使用高劑量 amoxicillin(每日三次每次 1g)或 amoxicillin-clavulanate(每日兩次每次 2g)。

^e 建議每日兩次每次 2g。

		cefuroxime[中等程度建議； 證據等級Ⅲ)
--	--	------------------------------

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 藥品 ATC 分類碼[11]

在世界衛生組織藥物統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)頁面，並未查詢到本案申請藥品 nemonoxacin 之 ATC 分類碼。惟廠商於送審資料中陳述 nemonoxacin 之 ATC 分類碼為 J01MB08。

J01MB 為全身性抗生素類中之其他喹諾酮類抗生素，於此分類層級下共有七項成份，包括 rosoxacin、nalidixic acid、piromidic acid、pipemidic acid、oxolinic acid、cinoxacin、flumequine 等。其中，僅有 nalidixic acid、pipemidic acid 以及 cinoxacin 獲得我國藥品上市許可適應症，惟其適應症內容皆未涵蓋治療社區性肺炎一項。

2. 食品藥物管理署西藥許可證查詢[12]/健保署用藥品項查詢[13]與給付規定[14]

在食品藥物管理署「西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢」頁面下，鍵入關鍵字「適應症：輕度社區性肺炎；註銷狀態：未註銷」，未獲得任何資料。若將關鍵字修改為「適應症：社區性肺炎；註銷狀態：未註銷」，則可以獲得 33 筆資料，共包含 levofloxacin、moxifloxacin 以及 gemifloxacin 等三種成份。如果將關鍵字修改為「適應症：社區感染性肺炎；註銷狀態：未註銷」，則獲得 1 筆資料，即 tigecycline。當進一步放寬鍵入關鍵字範圍至「適應症：肺炎；註銷狀態：未註銷」或「適應症：肺炎雙球菌；註銷狀態：未註銷」，可以獲得的資料皆超過 500 筆，其中，主要包括貝他內醯胺類抗生素(β -lactam)與巨環類抗生素(macrolides)。基於上述藥物品項繁多，以下僅表列與本案藥品同 ATC 前四碼者以供參考。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品：我國上市與健保給付狀況

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
J01MA12 levofloxacin	治療成人因對 Levofloxacin 有感受性的致病菌所引起之下列感染：急性鼻竇炎、慢性支氣管炎	膜衣錠、 注射	限用於成人(18 歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件
	的急性惡化、社區性肺炎、複雜性尿道感染(包括：腎盂腎炎)，慢性細菌性前列腺炎，皮膚和軟組織感染。	劑、 點眼 液劑	肺炎、複雜性泌尿道感染。
J01MA14 moxifloxacin	用於治療成人(十八歲以上)感受性細菌引的感染症，包括：上呼吸道及下呼吸道感染(急性鼻竇炎、慢性支氣管的急性惡化、社區性肺炎)，皮膚和軟組織的感染，複雜腹腔內感染(包括多種細菌感染症)。	膜衣錠、 注射劑	限用於成人(18 歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎、複雜性腹腔內感染。
J01MA15 gemifloxacin	慢性支氣管炎之急性惡化、社區型肺炎。	膜衣錠	限用於成人(18 歲以上)之慢性支氣管炎的急性惡化、社區性肺炎。
J01MB08 nemonoxacin	治療成人對 Nemonoxacin 有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。	膠囊	本案申請藥品。

三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane Library/PubMed/Embase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前相關臨床研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR(加拿大)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
其他實證資料	至 2015 年 1 月 8 日止，查無 SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告。
	Cochrane Library/PubMed/Embase 的搜尋結果。

建議者提供之資料	受理案件後 14 天獲得廠商完整送審資料一份。
----------	-------------------------

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [15]

在 CADTH 網頁，鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，並未搜尋到任何資料。

(二)PBAC (澳洲) [16]

在澳洲衛生部網頁，鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，並未搜尋到任何資料。

(三)NICE (英國) [17]

在 NICE 網頁，鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，並未搜尋到任何資料。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18]

在蘇格蘭藥物委員會網頁，鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，並未搜尋到任何資料。

2. 歐洲藥品管理局(EMA)[19]/美國食品藥物管理局(US FDA)[20]審查資料

在歐洲藥品管理局以及美國食品藥物管理局網頁，鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，並未搜尋到任何資料。

3. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 Cochrane Library/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測

量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	納入條件：適合於門診治療之輕度社區性肺炎成年病人 排除條件：年齡 18 歲以下之未成年社區性肺炎病人
Intervention	nemonoxacin
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	(1). 系統性文獻回顧類 (2). 隨機分派臨床試驗類

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane Library/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 13 日，以 (nemonoxacin) 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

A. The Cochrane Library

在 Cochrane Library 網頁下，經鍵入關鍵字 “nemonoxacin” 後，共獲得七筆資料，包括一筆[21]Cochrane Review 以及六筆[22-27]臨床試驗類文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有一篇[21]Cochrane Review 以及一篇[24]隨機分派臨床試驗文獻被納入分析^f。以下將重點摘要這兩篇研究內容以供參考。

Cochrane Review[21]

Pakhale 等人於 2014 年發表之研究，題目為「用於門診治療社區性肺炎成年病人之抗生素^g」，主要目的是想要比較不同抗生素，在治療年齡大於 12 歲之社區性肺炎病人時的療效以及全性表現。

作者在 CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、LILACS 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋與研究主題相關之隨機分派試驗並給予品質評估，沒有文獻發表年代以及語言的限制。

最終，共納入 11 篇隨機分派臨床試驗研究(3352 人)，其中，10 項臨床試驗相對比較九對(pairs)抗生素(3321 人)、一項臨床試驗比較四種抗生素(31 人)。納入分析的研究品質良好。所有研究比較的抗生素包括 nemonoxacin、levofloxacin、solithromycin、amoxicillin、azithromycin、clarithromycin、

^f 所排除之臨床試驗類文獻皆為以健康成人為試驗對象之研究。

^g 原文為“Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients”。

ceftriaxone、amoxicillin and clavulanic acid 等成份。整體而言，這些抗生素的臨床療效並沒有顯著差異，主要副作用表現亦相近，惟 nemonoxacin 與 levofloxacin 比較時，nemonoxacin 顯現出較高的胃腸道以及神經系統方面的副作用^h。

作者總結研究結果，由於可以獲得的隨機分派臨床試驗實證資料仍不足，無法對於接受門診治療的社區性肺炎病人的抗生素使用給予較新的建議。統合分析受到限制，主要由於比較相同的抗生素的相對療效研究數量少。個別研究結果並未顯示不同抗生素間或各類抗生素間的療效有顯著差異。但是，兩項研究的確發現 nemonoxacin (與 levofloxacin 相比) 以及 cethromycin (與 clarithromycin 相比) 有顯著較高的副作用表現。

臨床試驗[24]

Rensburg 等人於 2010 年在 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 期刊發表的研究，題目為「Nemonoxacin 與 Levofloxacin 在治療社區性肺炎的療效和安全性比較ⁱ」，本研究部份經費源自於台灣經濟部補助，作者同時表明其與廠商之利益衝突關係。

(a) 試驗設計

本試驗為一隨機分派、雙盲、多中心研究，試驗設計為探討治療社區性肺炎成年病人的療效和安全性表現上，nemonoxacin 不劣於 (non-inferiority) levofloxacin。

(b) 受試者納入/排除條件

納入條件：

年齡大於等於 18 歲，臨床診斷為輕至中度社區性肺炎的病人，過去 24 小時有發燒症狀^j，並具有以下至少一項之病徵和症狀：畏寒、呼吸急促、咳嗽、肋膜性胸痛(pleuritic chest pain)、膿痰、聽診有爆裂音或囉音(crackles、rales、rhonchi)、肺實質變化(pulmonary consolidation)、叩診呈現濁音 (dullness)。如果病人沒有出現發燒，則需具有兩項(含)以上之病徵或症狀始得進入試驗。所有病人需經由放射科醫師評估具有新發、持續或進展之胸部浸潤 X 光診斷。

^h 此處僅呈現本案申請藥品之資訊，研究結果當中同時亦呈現 cethromycin 與高劑量 amoxicillin 有相對較高之副作用表現。

ⁱ 原文為“Efficacy and Safety of Nemonoxacin versus Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia”。

^j 發燒的定義為口溫大於等於 38°C，或有與之相當的耳溫、肛溫表現。

排除條件：(部份條件)

進入試驗前七天接受過任何抗生素治療者、懷孕、哺乳期婦女、對喹諾酮類抗生素有過敏反應者等。

(c) 治療方式

病人以 1:1:1 的比例被分配至三組，口服 nemonoxacin 750mg、nemonoxacin 500mg 或 levofloxacin 500mg 七天。服藥後兩小時內不得飲食，可以飲水但不得超過 240ml。治療三天後，如果病人症狀沒有改善或加重，可以隨時退出試驗。若病人需要持續治療其社區性肺炎，則試驗研究者(investigator)可以轉而給予病人非喹諾酮類抗生素治療。

(d) 療效指標

本試驗為了分析 nemonoxacin 在臨床以及細菌學的療效表現，將病人分為四個族群，即意圖治療群體 (intention-to-treat, ITT)、細菌學之意圖治療群體¹ (bacteriological ITT, bITT)、依計畫書群體(per-protocol, PP_C)以及細菌學之依計畫書群體(bacteriological per-protocol, PP_b)。

主要療效指標為意圖治療群體(ITT)在 test-of-cure (TOC)訪視時進行評估的臨床治癒率(clinical cure rate)ⁿ。次要療效指標為依計畫書群體(PP_C)的臨床治癒率，以及細菌學之意圖治療群體(bITT)、細菌學之依計畫書群體(PP_b)的細菌學成功率(bacteriological success rate)^o。不劣性(noninferiority)的定義為兩組在各項指標差異值的 97.5%信賴區間的下限(lower limit)大於-15%。

事後分析(post hoc analysis)亦分為四個族群，即可評估之意圖治療群體(evaluable ITT)、可評估之依計畫書群體(evaluable PP_C)、可評估之細菌學意圖治療群體(evaluable bITT)、可評估之細菌學依計畫書群體(evaluable PP_b)^p。

¹ 細菌學之意圖治療群體(bITT)指所有意圖治療群體中，至少接受過一次病原確認者，或者，具有非典型病原感染診斷者。

ⁿ 主要臨床反應(clinical response)是在 test-of-cure(TOC)訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時進行評估。此處 test-of-cure 訪視係指試驗第 14~21 天。臨床反應(clinical response)的分析係依據病人的肺炎病徵和症狀評估，分為三類：臨床治癒(clinical cured)定義為所有肺炎的病徵和症狀都完全消失(complete resolution)以及 CXR 的改善(improvement)；臨床失敗(clinical failure)定義為治療 3~5 天候病徵和症狀持續或加重；無法評估(unevaluable)定義為治療後數據缺失或早期中止治療。

^o 細菌學反應(bacteriological response)分為三類：根除(eradicated)指 test-of-cure 訪視時原始病原消失；假定根除(presumed eradicated)；病人被認為臨床治癒、非典型病原感染陽性，或沒有(absent)重複痰/血液培養)；感染持續(persisted)指 test-of-cure 訪視時原始病原仍持續存在)。

^p 此處之「可評估之意圖治療群體」以及「可評估之依計畫書群體」，指排除病人具有無法評估之臨床結果或缺失數據者進行的分析。而「可評估之細菌學意圖治療群體」以及「可評估之細菌學依計畫書群體」則指排除病人具有無法評

(e) 試驗結果

共有 265 位病人進入隨機分派分組並至少接受一劑試驗藥物治療(ITT 群體)，其中，86 位病人進入 nemonoxacin 750mg 組、89 位進入 nemonoxacin 500mg 組、90 位進入 levofloxacin 500mg 組。試驗過程中，9.3% nemonoxacin 750mg 組、14.6% nemonoxacin 500mg 組、7.8% levofloxacin 500mg 組病人中斷試驗。退出試驗最常見的原因有個案失去追蹤(loss to follow-up)(2.6%)、出現副作用(1.9%)、不配合試驗(noncompliance)(1.5%)等。各組病人之基礎數據相近(如表四所示)。各組 60% 以上為非洲裔病人，15% 為亞裔病人。依據肺炎嚴重度指標值(PSI)評估，大部份病人的肺炎嚴重程度屬於輕至中度，且各組病人病況嚴重程度分布相近。

表四、意圖治療群體之基礎數據[24]

病人基礎資料	Nemonoxacin		Levofloxacin
	750mg (n=86)	500mg (n=89)	500mg (n=90)
性別；人數(%)			
男	41 (47.7)	47 (52.8)	55 (61.1)
女	45 (52.3)	42 (47.2)	35 (38.9)
年齡(歲)；平均值(標準差)	45.0 (16.0)	41.1 (13.5)	44.5 (16.4)
身體質量指數 (BMI; kg/m ²)；平均值(標準差)	24.6 (6.7)	23.3 (5.8)	23.4 (4.9)
種族；人數(%)			
亞裔	12 (14.0)	14 (15.7)	13 (14.4)
非洲裔	53 (61.6)	55 (61.8)	56 (62.2)
白人	20 (23.3)	18 (20.2)	17 (18.9)
病史；人數(%)			
高血壓	19 (22.1)	9 (10.1)	13 (14.4)
慢性呼吸道疾病 ^r	8 (9.3)	6 (6.7)	11 (12.2)
糖尿病	2 (2.3)	4 (4.5)	3 (3.3)
肺炎嚴重度指標值(PSI)；人數(%)			
I	41 (47.7)	50 (56.2)	38 (42.2)

估之細菌學數據者進行的分析。

^r 此處慢性呼吸道疾病包括慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性支氣管炎(chronic bronchitis)以及肺結核病。

II	30 (34.9)	29 (32.6)	35 (38.9)
III	11 (12.8)	6 (6.7)	10 (11.1)
IV	4 (4.7)	4 (4.5)	7 (7.8)

於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時病人的臨床反應結果如表五所示。試驗結果顯示，在可評估之意圖治療群體(evaluable ITT)分析以及可評估之依計畫書群體(evaluable PPc)分析中，呈現 nemonoxacin 750mg 和 500mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg 組；而在意圖治療群體(ITT)分析以及依計畫書群體(PPc)分析，則證明 nemonoxacin 750mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg。如果從病人的肺炎嚴重度去分析(依據 PSI 分類)，則各組 I ~III 級病人的臨床治癒率表現相近，第 IV 級病人在 nemonoxacin 組的臨床治癒率略低於 levofloxacin 組，惟由於第 IV 級病人數有限，所以此項差異未達統計顯著，詳細結果請參閱表六。

於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止訪視時，病人的細菌學反應結果如表七所示。試驗結果顯示，在可評估之細菌學意圖治療群體分析，各組的細菌學成功率皆高。惟基於細菌學意圖治療群體和細菌學依計畫書群體之病人數有限，分析檢定力(power)降低，解讀這些分析結果時應謹慎。

安全性部份，病人至少出現一次與治療相關副作用(treatment-emergent adverse events, TEAEs)的分析如表八所示。整體而言，nemonoxacin 組病人有較高之胃腸道和神經系統疾病發生率。與試驗藥物相關之 TEAEs 則各組表現相近(nemonoxacin 750mg 31.4% 比上 nemonoxacin 500mg 30.3% 比上 levofloxacin 500mg 30.0%)。所有嚴重之 TEAEs 皆與試驗藥物無關。

(f) 結論

對於社區性肺炎的治療，每天一次 nemonoxacin (750mg 和 500mg)的療效和安全性表現與每天一次 levofloxacin (500mg)治療相當。

表五、於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時病人的臨床反應結果[24]

分析族群	臨床反應	病人數 (%)			各組間臨床治癒率的差異 ^s	
		Nemonoxacin		Levofloxacin	Nemonoxacin	Nemonoxacin
		750mg	500mg	500mg	750mg – levofloxacin 500mg	500mg – levofloxacin 500mg
可評估之意圖治療群體	N	79	77	79	-10.4 ~ 7.9	-13.9 ~ 5.7
(evaluable-ITT)	臨床治癒	71 (89.9)	67 (87.0)	72 (91.1)		
	臨床失敗 ^t	8 (10.1)	10 (13.0)	7 (8.9)		
可評估之依計畫書群體	N	72	73	72	-8.0 ~ 10.8	-12.8 ~ 7.6
(evaluable-PPc)	臨床治癒	66 (91.7)	64 (87.7)	65 (90.3)		
	臨床失敗	6 (8.3)	9 (12.3)	7 (9.7)		
意圖治療群體	N	86	89	90	-10.5 ~ 15.7	-18.6 ~ 9.1
(ITT)	臨床治癒	71 (82.6)	67 (75.3)	72 (80.0)		
	臨床失敗	15 (17.4)	22 (24.7)	18 (20.0)		
依計畫書群體	N	79	82	79	-12.1 ~ 14.6	-18.7 ~ 9.1
(PPc)	臨床治癒	66 (83.5)	64 (78.0)	65 (82.3)		
	臨床失敗	13 (16.5)	18 (22.0)	14 (17.7)		

^s 此處「可評估之意圖治療群體」與「可評估之依計畫書群體」所顯示之數據為 95%信賴區間，「意圖治療群體」與「依計畫書群體」所顯示之數據為 97.5%信賴區間。nemonoxacin 與 levofloxacin 不同劑量間不劣性之比較係以逐步減少法(step-down procedure)進行，即首先比較者為 nemonoxacin 750mg 與 levofloxacin 500mg，如果比較結果顯示 nemonoxacin 750mg 不劣於 levofloxacin 500mg，再進一步驗證 nemonoxacin 500mg 是否亦不劣於 levofloxacin 500mg。nemonoxacin 不劣於 levofloxacin 的定義為兩組差異的 95%信賴區間或 97.5%信賴區間之下限大於-15%。

^t 臨床失敗(clinical failure) 指具有無法評估之臨床結果或缺失數據之病人。

表六、臨床成功率(依病人肺炎嚴重度[PSI]分析)[24]

分析族群	PSI 分類	臨床治癒之病人數/PSI 分類(%)		
		nemonoxacin		levofloxacin
		750mg	500mg	500mg
可評估之意圖治療群體	N	79	77	79
(evaluable-ITT)	I	34/40 (85.0)	37/43 (86.0)	31/34 (91.2)
	II	26/27 (96.3)	23/26 (88.5)	27/31 (87.1)
	III	9/9 (100.0)	5/5 (100.0)	9/9 (100.0)
	IV	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	5/5 (100.0)
可評估之依計畫書群體	N	72	73	72
(evaluable-PPc)	I	32/37 (86.5)	35/40 (87.5)	30/33 (90.9)
	II	24/25 (96.0)	22/25 (88.0)	25/29 (86.2)
	III	8/8 (100.0)	5/5 (100.0)	6/6 (100.0)
	IV	2/2 (100.0)	2/3 (66.7)	4/4 (100.0)
意圖治療群體	N	86	89	90
(ITT)	I	34/41 (82.9)	37/50 (74.0)	31/38 (81.6)
	II	26/30 (86.7)	23/29 (79.3)	27/35 (77.1)
	III	9/11 (81.8)	5/6 (83.3)	9/10 (90.0)
	IV	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)	5/7 (71.4)
依計畫書群體	N	79	82	79
(PPc)	I	32/38 (84.2)	35/45 (77.8)	30/35 (85.7)
	II	24/28 (85.7)	22/27 (81.5)	25/32 (78.1)
	III	8/10 (80.0)	5/6 (83.3)	6/7 (85.7)
	IV	2/3 (66.7)	2/4 (50.0)	4/5 (80.0)

表七、於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時病人的細菌學反應結果[24]

分析族群	細菌學反應	病人數 (%)			各組間細菌學成功率的差異(95%信賴區間) ^u	
		Nemonoxacin		Levofloxacin	Nemonoxacin	Nemonoxacin
		750mg	500mg	500mg	750mg – levofloxacin 500mg	500mg – levofloxacin 500mg
可評估之細菌學意圖治療 群體	N	41	46	50	-13.6 ~ 10.0	-20.0 ~ 5.6
(evaluable-bITT)	細菌學成功 ^v	37 (90.2)	39 (84.8)	46 (92.0)		
	細菌學失敗 ^w	4 (9.8)	7 (15.2)	4 (8.0)		
可評估之細菌學依計畫書 群體	N	37	44	47	-13.0 ~ 9.5	-22.4 ~ 3.3
(evaluable-PPb)	細菌學成功	34 (91.9)	37 (84.1)	44 (93.6)		
	細菌學失敗	3 (8.1)	7 (15.9)	3 (6.4)		

^u 此處 nemonoxacin 與 levofloxacin 不同劑量間不劣性之比較係以逐步減少法(step-down procedure)進行,即首先比較者為 nemonoxacin 750mg 與 levofloxacin 500mg,如果比較結果顯示 nemonoxacin 750mg 不劣於 levofloxacin 500mg,再進一步驗證 nemonoxacin 500mg 是否亦不劣於 levofloxacin 500mg。nemonoxacin 不劣於 levofloxacin 的定義為兩組差異的 95%信賴區間之下限大於-15%。

^v 細菌學成功反應(success response)包括病原根除(eradication)與假定病原根除(presumed eradication)兩種結果。

^w 細菌學失敗反應(failure response)包括病原持續存在(persistence)、病原假定持續存在(presumed persistence)、復發(recurrence)、菌落形成(colonization)、重複感染(superinfection)、新感染(new infection)。

表八、常見(>2%)治療相關副作用[24]

副作用	病人數 (%)			
	nemonoxacin		levofloxacin	全部病人
	750mg (n=86)	500mg (n=89)	500mg (n=90)	(n=265)
出現與治療相關副作用者	48 (55.8)	40 (44.9)	44 (48.9)	132 (49.8)
血液與淋巴系統疾病	15 (17.4)	15 (16.9)	15 (16.7)	45 (17.0)
嗜中性白血球減少	9 (10.5)	9 (10.1)	10 (11.1)	28 (10.6)
血小板增生	4 (4.7)	2 (2.2)	2 (2.2)	8 (3.0)
貧血	2 (2.3)	2 (2.2)	2 (2.2)	6 (2.3)
淋巴球減少	0	2 (2.2)	1 (1.1)	3 (1.1)
胃腸道疾病	15 (17.4)	10 (11.2)	8 (8.9)	33 (12.5)
腹瀉	4 (4.7)	7 (7.9)	2 (2.2)	13 (4.9)
噁心	7 (8.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	11 (4.2)
神經系統疾病	8 (9.3)	6 (6.7)	4 (4.4)	18 (6.8)
頭暈	5 (5.8)	5 (5.6)	2 (2.2)	12 (4.5)
頭痛	4 (4.7)	2 (2.2)	1 (1.1)	7 (2.6)

B. PubMed

在 PubMed 網頁，經鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，共獲得 35 筆資料，其中，包括一篇[21]系統性文獻回顧以及四篇[24-27]隨機分派臨床試驗文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，這些文獻與 Cochrane Library 的搜尋結果重複，此處將予以略過。

C. Embase

在 Embase 網頁，經鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，共獲得 72 筆資料，其中，包括兩篇[28, 29]系統性文獻回顧以及四篇[24-27]隨機分派臨床試驗文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，兩篇系統性文獻回顧因為研究主題與本案不符予以排除；臨床試驗的四篇文獻則與 Cochrane Library 的搜尋結果重複，此處予以略過。

(五)建議者提供之資料

臨床療效部份，廠商於送審資料中共提出八篇與 nemonoxacin 相關之文獻，包括一篇藥物介紹、一篇藥物動力學研究、五篇 nemonoxacin 對菌株的體外活性研究，以及一篇相對療效臨床試驗文獻。惟廠商並未針對這些文獻之篩選過程給予說明。

四、療效評估結論

1. 療效參考品

本案申請藥品適應症為「適合於門診治療之輕度社區性肺炎」，於此範圍限制下，綜合考量臨床治療指引建議、ATC 碼、相對療效試驗等因素，建議以 levofloxacin 為療效參考品。

2. 相對療效與安全性

Rensburg 等人於 2010 年在 Antimicrobial Agents and Chemotherapy 期刊發表的研究，題目為「Nemonoxacin 與 Levofloxacin 在治療社區性肺炎的療效和安全性比較」，本研究部份經費源自於台灣經濟部補助，作者同時表明其與廠商之利益衝突關係。

主要納入年齡大於等於 18 歲，臨床診斷為輕至中度社區性肺炎的病人，以 1:1:1 的比例被分配至三組，口服 nemonoxacin 750mg、nemonoxacin 500mg 或 levofloxacin 500mg 七天。主要療效指標為意圖治療群體(ITT) 在 test-of-cure (TOC)訪視時進行評估的臨床治癒率 (clinical cure rate)；次要療效指標為依計畫書群體(PP_C)的臨床治癒率，以及細菌學之意圖治療群體(bITT)、細菌學之依計畫書群體(PP_b)的細菌學成功率(bacteriological success rate)^y。不劣性(noninferiority)的定義為兩組在各項指標差異值的 97.5%信賴區間的下限(lower limit)大於-15%。

共有 265 位病人進入隨機分派分組並至少接受一劑試驗藥物治療(ITT 群體)。試驗過程中，9.3% nemonoxacin 750mg 組、14.6% nemonoxacin 500mg 組、7.8% levofloxacin 500mg 組病人中斷試驗。退出試驗最常見的原因有個案失去追蹤(loss to follow-up)(2.6%)、出現副作用(1.9%)、不配合試驗(noncompliance)(1.5%)等。各組病人之基礎數據相近(如表四所示)。各組 60% 以上為非洲裔病人，15% 為亞裔病人。依據肺炎嚴重度指標值(PSI)評估，大部份病人的肺炎嚴重程度屬於輕至中度，且各組病人病況嚴重程度分布相近。

於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時病人的臨床反應(clinical response)結果如表五所示。試驗結果顯示，在可評估之意圖治療群體(evaluable ITT)分析以及可評估之依計畫書群體(evaluable PP_C)分析中，呈現 nemonoxacin 750mg 和 500mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg 組；而在意圖治療群體(ITT)分析以及依計畫書群體(PP_C)分析，則證明 nemonoxacin 750mg 療效不劣於 levofloxacin 500mg。如果從病人的肺炎嚴重度去分析(依據 PSI 分類)，各組 I~III 級病人的臨床治癒率表現相近，惟 nemonoxacin 組第 IV 級病人的臨床治癒率略低於 levofloxacin 組第 IV 級病人，值得注意之處是，因為第 IV 級病人數有限，所以此項差異未達統計顯著，詳細結果請參閱表六。

於 test-of-cure 訪視或試驗提早停止訪視時，病人的細菌學反應結果如表七所示。試驗結果顯示，在可評估之細菌學意圖治療群體分析，各組的細菌學成功率皆高。惟基於細菌學意圖治療群體和細菌學依計畫

^y 意圖治療群體(ITT)指所有病人當中，至少接受過一次試驗藥物治療者。細菌學之意圖治療群體(bITT)指所有意圖治療群體中，至少接受過一次病原確認者，或者，具有非典型病原感染診斷者。依計畫書群體(PP_C)以及細菌學之依計畫書群體(PP_b)指在 ITT 與 bITT 群體中，遵循計畫書執行試驗，沒有發生任何「未依計畫書執行(protocol violations)」主要違犯者。主要臨床反應(clinical response)是在 test-of-cure 訪視或試驗提早停止(early termination)訪視時進行評估。此處 test-of-cure 訪視係指試驗第 14~21 天。臨床反應(clinical response)的分析係依據病人的肺炎病徵和症狀評估，分為三類：臨床治癒(clinical cured)定義為所有肺炎的病徵和症狀都完全消失(complete resolution) 以及 CXR 的改善(improvement)；臨床失敗(clinical failure)定義為治療 3~5 天候病徵和症狀持續或加重；無法評估(unevaluable)定義為治療後數據缺失或早期中止治療。細菌學反應(bacteriological response)分為三類：根除(eradicated)指 test-of-cure 訪視時原始病原消失；假定根除(presumed eradicated)；病人被認為臨床治癒、非典型病原感染陽性，或沒有(absent)重複痰/血液培養；感染持續(persisted)指 test-of-cure 訪視時原始病原仍持續存在。

書群體之病人數有限，分析檢定力(power)降低，解讀這些分析結果時應謹慎。

安全性部份，病人至少出現一次與治療相關副作用(treatment-emergent adverse events, TEAEs)的分析如表八所示。整體而言，nemonoxacin 組病人有較高之胃腸道和神經系統疾病發生率。與試驗藥物相關之 TEAEs 則各組表現相近(nemonoxacin 750mg 31.4%比上 nemonoxacin 500mg 30.3%比上 levofloxacin 500mg 30.0%)。所有嚴重之 TEAsE 皆與試驗藥物無關。

3. 主要醫療科技評估組織之給付建議

在加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE 等機構網頁，皆未查詢到與本案申請藥品相關之醫療評估報告可供參考。

4. 醫療倫理

無相關系統性收集之資訊可供參考。

5. 電子資料庫文獻搜尋結果

在 The Cochrane Library、PubMed 以及 Embase 網頁下，經鍵入關鍵字“nemonoxacin”後，搜尋以英文發表之文獻，共獲得 114 筆資料，其中，包括一篇 Cochrane Review、兩篇系統性文獻回顧以及六篇隨機分派臨床試驗類文獻。經過逐筆標題與摘要閱讀，共有一篇 Cochrane Review 與一篇臨床試驗文獻被納入分析。此處僅摘要 Cochrane Review 內容，臨床試驗文獻內容請參閱療效評估結論第 2 點「相對療效與安全性」。

Pakhale 等人於 2014 年發表之 Cochrane Review，題目為「用於門診治療社區性肺炎成年病人之抗生素」，主要目的是想要比較不同抗生素，在治療年齡大於 12 歲之社區性肺炎病人時的療效以及全性表現。

作者在 CENTRAL、MEDLINE、EMBASE、CINAHL、LILACS 等電子資料庫進行系統性文獻搜尋步驟，搜尋與研究主題相關之隨機分派試驗並給予品質評估，沒有文獻發表年代以及語言的限制。

最終，共納入 11 篇隨機分派臨床試驗研究(3352 人)，其中，10 項臨床試驗相對比較九對(pairs)抗生素(3321 人)、一項臨床試驗比較四種抗生

素(31 人)。納入分析的研究品質良好。所有試驗比較的抗生素包括 nemonoxacin、levofloxacin、solithromycin、amoxicillin、azithromycin、clarithromycin、ceftriaxone、amoxicillin and clavulanic acid 等成份。整體而言，這些抗生素的臨床療效彼此之間並沒有顯著差異，主要副作用表現亦相近，惟 nemonoxacin 與 levofloxacin 比較時，nemonoxacin 顯現出較高的胃腸道以及神經系統方面的副作用^Z。

作者總結研究結果，由於可以獲得的隨機分派臨床試驗實證資料仍不足，無法對於接受門診治療的社區性肺炎病人的抗生素使用給予較新的建議。統合分析受到限制，主要由於比較相同的抗生素的相對療效研究數量少。個別研究結果並未顯示不同抗生素間或各類抗生素之間的療效有顯著差異。但是，兩項研究的確發現 nemonoxacin (與 levofloxacin 相比)以及 cethromycin (與 clarithromycin 相比)有顯著較高的副作用表現。

^Z 此處僅呈現本案申請藥品之資訊，研究結果當中同時亦列出 cethromycin 與高劑量 amoxicillin 有相對較高之副作用表現。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 CRD/Cochrane/PubMed/EmBase 相關文獻，以瞭解主要醫療科技評估組織之給付建議及目前成本效益研究結果。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2015 年 1 月 8 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	至 2015 年 1 月 8 日止於 SMC (蘇格蘭) 查無醫療科技 評估報告。
電子資料庫	CRD/Cochrane/PubMed/EmBase 搜尋結果。
建議者提供之資料	無

註：CRD 為 Centre for Reviews and Dissemination, University of York, England. 的縮寫。

INAHTA 為 International Network of Agencies for Health Technology Assessment 的縮寫。

1. CADTH/pCODR (加拿大) [15]

至 2015 年 1 月 8 日止查無相關經濟評估報告。

2. PBAC (澳洲) [16]

至 2015 年 1 月 8 日止查無相關經濟評估報告。

3. NICE (英國) [17]

至 2015 年 1 月 8 日止查無相關經濟評估報告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [18]

至 2015 年 1 月 8 日止查無相關經濟評估報告。

5. 電子資料庫相關文獻

(1) 搜尋方法

本報告用於搜尋 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 電子資料庫之方法說明如下：

以下列 PICOS 做為搜尋條件，即搜尋符合本次建議新藥給付條件下之病人群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、結果測量指標 (outcome) 及研究設計與方法 (study design)，其搜尋條件整理如下：

Population	Adult
Intervention	Taigexyn or nemonoxacin
Comparator	未設限
Outcome	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies (Taiwan only) .
Study design	Journal article only. Chinese and English only.

依照上述之 PICOS，透過 CRD/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2015 年 1 月 5 日進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

無查獲任何 nemonoxacin 相關經濟評估文獻

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

無

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

依據衛生福利部統計處公布 102 年度全民健康保險醫療統計年報之門診主要疾病就診率統計，當年度因肺炎（ICD-9-CM code 為 480-486）使用門診資源人數約 616,614 人，約花費 605,545 千點，其中醫院層級約佔 73.4%，診所層級約佔 26.6%[31]。

Chen 等(2006)的分析中針對 1997 年~2002 年健保資料庫社區性肺炎病患（ICD-9-CM 為 460~496）之住院醫療耗用情形進行研究，結果顯示中老年人的住院花費較青壯年高，住院天數長。65 歲每次因社區性肺炎住院需花費 3,221 美元，作者並進一步估計台灣每年花在治療社區性肺炎的費用約為 0.52 億美元 [32]。

(二)核價參考品之建議

參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一，「在我國為國際間第一個上市，且臨床療效有明顯改善之新成分新藥或為治療特定疾病之第一個新成分新藥，得自下列方法，擇一訂定其支付價格：一、參考市場交易價。二、參考成本計算法。廠商須切結所提送之成本資料無誤，且須經保險人邀集成本會計、財務及醫藥專家審議。三、參考核價參考品或治療類似品之十國藥價，且不得高於該十國藥價中位價。」如上述，若本品符合此項規定，且訂定支付價格使用前兩項任一方法則不需核價參考品，若本品不符合本項規定或採用第三項訂定支付價格則查驗中心建議核價參考品選擇如下說明。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2015 預計的編碼為 J01MB08，屬「J01M：QUINOLONE ANTIBACTERIALS」的「J01MB：Other quinolones」類，同屬此類藥品與本品適應症皆不同。若僅就健保給付之適應症作考量，則有屬 J01MA「Fluoroquinolones」類的 levofloxacin（ATC 分類碼為 J01MA12）、moxifloxacin（ATC 分類碼為 J01MA14）、以及 gemifloxacin(ATC 分類碼為 J01MA15)。其中本品與 levofloxacin 有相關臨床試驗，且為近年來使用量最多之社區性肺炎用藥。綜合上述，levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 皆為可能的核價參考品。

(三)財務影響

廠商預估本品納入健保五年內，約有 3,300~13,800 位病人使用本品，年度藥費 330 萬元~1 仟 400 萬元，在假設取 levofloxacin、moxifloxacin、和 gemifloxacin 等 3 種藥品的情況下，依據取代不同藥物比例並配合健保給付價格，廠商預估新

藥年度藥費影響約為 170 萬元~700 萬元。廠商估算方式如下：

1. 本品臨床地位：廠商定位本品預期將取代 levofloxacin、moxifloxacin、和 gemifloxacin 之市場。
2. 病人數推估：廠商考慮衛福部公告 2007 年~2012 年全民健康保險醫療統計年報「門診件數」、健康保險資料庫 2000 年 200 萬人抽樣檔分析結果和相關假設後，估算符合 ICD-9-CM 為 481~486 之 18 歲以上於醫院門診和診所門診使用 levofloxacin、moxifloxacin、和 gemifloxacin 的病人數，作為可能處方本品之社區性肺炎病人數。
3. 本品年度藥費：依據被取代藥品給藥經驗，假設本品使用情形，再配合廠商建議價格和市場滲透率，預估本品納入健保五年內，約有 3,300~13,800 病人數使用本品，年度藥費 330 萬元~1 仟 400 萬元。
4. 被取代藥品之年度藥費：依據健保檔分析結果假設各藥品市佔率以及各藥品病患實際治療劑量估算。
5. 財務影響：假設本品市場滲透率會以同比率方式影響被取代藥品，依據上述所估算被取代藥品和本品年度藥費後，推估本品納入健保後之財務影響約為 170 萬元~700 萬元。
6. 敏感度分析：因統計年報中之門診件數可能不包含次診斷碼而可能低估病人數，故將病人次數增加 50%後，重新估算預算影響為 250 萬元~1 仟萬。

查驗中心針對廠商所作的預算影響的評論如下：

1. 廠商預算影響分析清楚，參數皆有詳細說明其定義與假設原因。查驗中心了解利用健保資料庫分析社區性肺炎以及治療現況的複雜性，然為助於政策制定者了解預測值的不確定性，查驗中心針對幾點疑義進行討論。
2. 病人數推估：
 - (1) 查驗中心考慮統計處網站「統計資料 Q&A」說明，廠商之估計中「就醫件數」係以主要疾病碼為主所計算，因而藥費和預算影響恐有低估。此外，查驗中心進一步將衛福部統計處所公布「表三、門診就醫人次統計----按性別及年齡別分」以及「表四、門診就醫件數統計----按性別及年齡別分」中符合肺炎 Pneumonia(ICD-9-CM 為 480~486)之數據計算出件數與人次數的比例亦高於廠商敏感度分析的假設。
 - (2) 廠商排除 ICD-9-CM 主診斷碼為 480(Viral pneumonia)者不符合適應症，然而依據臨床醫師建議，以及查驗中心分析健保資料庫顯示仍有 ICD-9-CM 主診診斷為 480 者，使用 Quinolone 類藥品治療，惟此類病患人數相對較少，對於結果影響可能不大。
3. 被取代藥品之年度藥費：查驗中心注意到 levofloxacin 使用天數顯著低於仿

單建議量，在無進一步的資訊下，無法得知是否有其它因素造成，此部份雖具有不確定性，惟若實際用藥天數較廠商假設高並不會導致預算影響有低估之虞。在藥價部份，儘管 Quinolone 類藥品以原廠藥居多，然若廠商僅以原廠藥之藥費進行估算，仍可能使預算影響結果偏利於本品。

4. 綜合上述，在依據廠商預算影響的基本架構，並修正上述疑義後，本中心估算本品若納入健保後約有 5600~23000 位病人使用本品，年度藥費 570 萬元~2 仟 400 萬元，預算影響為 300 萬元~1 仟 200 萬元。

綜合而言，查驗中心認為廠商預算影響分析大致清楚，惟部份參數具有疑義；經重新估算後之結果顯示本品若納入健保後約有 5600~23000 位病人使用本品，年度藥費 570 萬元~2 仟 400 萬元，預算影響為 300 萬元~1 仟 200 萬元。

七、經濟評估結論

1. 建議者並未針對本次給付建議提出國內之藥物經濟學研究。
2. 未查詢到三國醫療科技評估報告。
3. 關於核價參考品，若本品符合全民健康保險藥物給付項目及支付標準第十七條之一，且支付價格採(1)參考市場交易價或(2)、參考成本計算法，則本品不需核價參考品。若不符合本項規定或採用第三項訂定支付價格則查驗中心建議 levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 為可能的核價參考品。
4. 在財務影響方面，廠商預估本品納入健保五年內，約有 3,300~13,800 位病人使用本品，年度藥費 330 萬元~1 仟 400 萬元，在假設取代 levofloxacin、moxifloxacin、gemifloxacin 等 3 種藥品的情況下，廠商預估新藥年度藥費影響約為 170 萬元~700 萬元。查驗中心認為廠商預算影響分析大致清楚，惟部份參數具有疑義，經重新估算後之結果顯示本品若納入健保後約有 5600~23000 位病人使用本品，年度藥費 570 萬元~2 仟 400 萬元，預算影響為 300 萬元~1 仟 200 萬元。

參考資料

1. NICE Clinical Guideline 191 - Pneumonia (Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults). National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg191/evidence>. Published 2014. Accessed Jan.08th 2015.
2. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults *Clin Infect Dis* 2007; 44(Supplement 2): S27-S72.
3. Pneumococcal Disease Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/diagnosis-medical-mgmt.html>. Published 2013. Accessed Jan. 09th 2015.
4. Pneumonia - adults (community acquired). National Library of Medicine, National Institute of Health. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000145.htm>. Published 2014. Accessed Jan. 09th 2015.
5. Dr. Thomas M File Jr., Dr. John G Bartlett, Dr. Anna R Thorner. Treatment of community-acquired pneumonia in adults who require hospitalization. UpToDate. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-community-acquired-pneumonia-in-adults-who-require-hospitalization>. Published 2014. Accessed.
6. Richard R. Watkins and Tracy L. Lemonovich. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Am Fam Physician* 2011; 83(11): 1299-1306.
7. 台灣肺炎診治指引. 台灣胸腔暨重症加護醫學會以及台灣感染症醫學會. <http://www.tspccm.org.tw/guide/guide.asp>. Published 2007. Accessed Jan. 09th 2015.
8. 肺炎臨床診療指引. 國家衛生研究院. http://www.google.com.tw/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=56&cad=rja&uact=8&ved=0CDgQFjAFODI&url=http%3A%2F%2Fimohw.tmu.edu.tw%2Fidohtmu%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F04%2F01%25E8%2582%25BA%25E7%2582%258E%25E8%2587%25A8%25E5%25BA%258A%25E8%25A8%25BA%25E7%2599%2582%25E6%258C%2587%25E5%25BC%2595.pdf&ei=T0CvVNnzHePvmAXo44KwDg&usq=AFQjCNH7IAG5U3e4jc_vNZBtfcMyduh7Tg&bvm=bv.83339334,d.dGY. Published 2007. Accessed Jan. 09th 2015.
9. 洪健雄, 鄭奕帝, 蕭淑珍. 探討 Fluoroquinolones 治療社區型肺炎. *藥學雜誌* 2012; 28(4): 62-67.

10. 許振東. 遵循抗生素臨床指引與治療結果關係之研究. 國立台灣大學博士學位論文. <http://ndltd.ncl.edu.tw/cgi-bin/g32/gsweb.cgi/login?o=dnclcdr&s=id=%2210ONTU05743016%22.&searchmode=basic>. Published 2012. Accessed Jan. 09th, 2015.
11. ATC/DDD Index 2015. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Jan. 08th 2015.
12. 西藥、醫療器材、含藥化粧品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(soxwum55prl0rynt4h2jdu55\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(soxwum55prl0rynt4h2jdu55))/H0001.aspx). Accessed Jan. 08th 2015.
13. 健保用藥品項查詢. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed Jan. 08th 2015.
14. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-103 年版. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.aspx?menu=18&menu_id=683&webdata_id=2919. Published 2014. Accessed Jan. 08th 2015.
15. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. <http://www.cadth.ca/en/products/cdr>. Accessed Jan. 08th 2015.
16. Public Summary. Australian Government Department of Health. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>. Accessed Jan. 08th 2015.
17. Technology appraisals. National Institute for Health and Care Excellence. <http://www.nice.org.uk/>. Accessed Jan. 08th 2015.
18. SMC Advice. Scottish Medicines Consortium. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>. Accessed Jan. 08th 2015.
19. European public assessment reports. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed Jan. 08th 2015.
20. Drug@FDA. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed Jan. 08th 2015.
21. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij Theo JM, Kochen Michael M, Rohde Gernot GU, Bjerre Lise M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (10). DOI: 10.1002/14651858.CD002109.pub4. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002109.pub4/abstract>

22. Cao GY, Zhang J, Zhang YY, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of intravenous nemonoxacin in healthy Chinese volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2014; 58(10 //) *Ministry of Science and Technology*): 6116-6121. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02972-14>. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/077/CN-01014077/frame.html>.
23. Guo B, Wu X, Zhang Y, et al. Safety and clinical pharmacokinetics of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone, in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses. *Clinical drug investigation* 2012; 32(7): 475-486. DOI: 10.2165/11632780-000000000-00000. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/206/CN-00842206/frame.html>.
24. Rensburg DJ, Perng RP, Mitha IH, et al. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010; 54(10): 4098-4106. DOI: 10.1128/AAC.00295-10. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/527/CN-00768527/frame.html>.
25. Chung DT, Tsai CY, Chen SJ, et al. Multiple-dose safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral nemonoxacin (TG-873870) in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010; 54(1): 411-417. DOI: 10.1128/AAC.00683-09. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/430/CN-00732430/frame.html>.
26. Lin L, Chang LW, Tsai CY, et al. Dose escalation study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of nemonoxacin (TG-873870), a novel potent broad-spectrum nonfluorinated quinolone, in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2010; 54(1): 405-410. DOI: 10.1128/AAC.00682-09. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/283/CN-00728283/frame.html>.
27. Guo B, Zhang J, Yu J, Wu X, Shi Y, Tsai CY. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for the determination of nemonoxacin (TG-873870), a novel nonfluorinated quinolone, in human plasma and urine and its application to a single-dose pharmacokinetic study in healthy Chinese

- volunteers. *Biomedical chromatography* 2012; 26(11): 1333-1340. DOI: 10.1002/bmc.2699. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/813/CN-00970813/frame.html>.
28. Van Bambeke F. Renaissance of antibiotics against difficult infections: Focus on oritavancin and new ketolides and quinolones. *Annals of Medicine* 2014; 46(7): 512-529.
29. Sakr FR, Dabbous MK, Malaeb DN, Rahal MK. Novel antimicrobial agents: A review. *International Journal of Pharmacy and Technology* 2014; 5(4): 2824-2838.
30. 西藥、醫療器材、含藥化粧品仿單查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(mz5yl345tdiijvnryowx3jq\)\)/H0001D3.aspx?LicId=51058540](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(mz5yl345tdiijvnryowx3jq))/H0001D3.aspx?LicId=51058540). Accessed Jan. 21, 2015
31. 行政院衛生福利部.102 年度全民健康保險醫療統計年報-四、門診主要疾病就診率統計—按性別及年齡別分. http://www.mohw.gov.tw/cht/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=5331. Accessed February 2th, 2015
32. Chen YH, Yang GY, Loh CH, et al. Cost benefits of targeting the pneumococcal vaccination program to the elderly population in Taiwan. *American journal of infection control* 2006; 34(9): 597-599

附錄

附錄表一 療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
Cochrane Library	20150113	'nemonoxacin '	7
1800-2015			
PubMed	20150114	"nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields]	35
1950-2015			
		("nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields]) AND systematic[sb]	1
		("nemonoxacin"[Supplementary Concept] OR "nemonoxacin"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	4
EMBASE	20150115	#1 'nemonoxacin'/exp OR nemonoxacin	72
		#2 'nemonoxacin'/exp OR nemonoxacin AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim	2
1950-2015		#3 'nemonoxacin'/exp OR nemonoxacin AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [english]/lim	4

附錄表二 經濟評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed 1950-2015	20150105	#1 (taigexyn) OR nemonoxacin #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	1
Embase	20150105	#1 (taigexyn) OR nemonoxacin #2 (cost) OR costs #3 #1 AND #2	3
Cochrane Library 1800-2015	20150105	(taigexyn) OR nemonoxacin Limited to 'economic evaluation'	0
NHS Center for Reviews and Dissemination	20150105	(taigexyn) OR nemonoxacin limited to 'NHS EED'	0