

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7654544号  
(P7654544)

(45)発行日 令和7年4月1日(2025.4.1)

(24)登録日 令和7年3月24日(2025.3.24)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 9/72 (2006.01)	A 6 1 K 9/72
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 16 (全46頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-533261(P2021-533261)	(73)特許権者	503208552 マンカインド コーポレイション アメリカ合衆国 コネチカット 06810 ダンベリー キャスパー ストリート 1 1 Casper Street, Danbury CT 06810, United States of America
(86)(22)出願日	令和1年12月9日(2019.12.9)	(74)代理人	100169904 弁理士 村井 康司
(65)公表番号	特表2022-512208(P2022-512208A)	(74)代理人	100130443 弁理士 遠藤 真治
(43)公表日	令和4年2月2日(2022.2.2)	(74)代理人	100132698 弁理士 川分 康博
(86)国際出願番号	PCT/US2019/065144	(72)発明者	トーマス ホフマン
(87)国際公開番号	WO2020/123336		
(87)国際公開日	令和2年6月18日(2020.6.18)		
審査請求日	令和4年12月9日(2022.12.9)		
(31)優先権主張番号	62/778,953		
(32)優先日	平成30年12月13日(2018.12.13)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベダキリンの組成物、それらを含む組み合わせ、それらを調製するための方法、それらを含む使用及び治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 治療有効量のベダキリン又はその薬学的に許容できる塩；  
(b) 10より大きい親水性 - 親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び  
(c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含み、ここで前記ベダキリン又はその薬学的に許容できる塩が、懸濁液中の粒子の形態で提供され、

且つ

ベダキリン粒子、又はベダキリンの前記薬学的に許容できる塩の前記粒子が、5 μm未満の中央値サイズ及び6.5 μm未満のD90を有する、  
吸入により投与するための医薬組成物（ただし、キトサン粒子を含む場合を除く）。

【請求項2】

ベダキリンの前記粒子、又はその前記薬学的に許容できる塩が、2 μm未満の中央値サイズ及び3 μm未満のD90を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ステアリルアルコール、14～16の親水性 - 親油性平衡値を有する水素化ヒマシ油のポリエチレングリコール誘導体、15～17の親水性 - 親油性平衡値を有する水素化ヒマシ油のポリエチレングリコール誘導体、ソルピタンモノラウレート、ソルピタンモノパルミテート、ソルピタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)オレイル

エーテル、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(10)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル、ポリオキシエチレン(100)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(2)セチルエーテル、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(20)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(40)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(100)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(8)、及びステアリン酸ポリオキシル40、及びそれらの混合物から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

10

**【請求項4】**

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80であり、且つ  
前記水性液体担体が、蒸留水、高張食塩水又は等張食塩水である、  
請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項5】**

前記高張食塩水が、1%~7%(w/v)塩化ナトリウムである、請求項4に記載の医薬組成物。

**【請求項6】**

前記非イオン性界面活性剤が、超高純度ポリソルベート80であり、且つ前記水性液体担体が、等張食塩水である、請求項4に記載の医薬組成物。

20

**【請求項7】**

前記組成物の重量モル浸透圧濃度が、200~700mOsm/kgの範囲内である、  
請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項8】**

非イオン性界面活性剤の濃度が、前記全組成物の0.001%~5%(v/v)の範囲内であり、且つ

ベダキリンの量が、前記全組成物の0.1%~20%(w/v)の範囲内である、  
請求項1に記載の医薬組成物。

**【請求項9】**

(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、前記非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと、

(2)(1)から得られる前記懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、

(3)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

(4)前記重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、

を含む、請求項1に記載の医薬組成物を調製する方法。

**【請求項10】**

前記pHが6.5に調節され、且つ前記塩化ナトリウム濃度が154mMの塩化ナトリウムに調節される、請求項9に記載の方法。

**【請求項11】**

ステップ(1)における均質化が、高圧均質化、高剪断均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される、請求項9に記載の方法。

40

**【請求項12】**

ベダキリンの均質化が、複数の均質化ステップで実施される、請求項9に記載の方法。

**【請求項13】**

前記適切な粒径のベダキリンが、5µm未満の平均サイズ及び6.5µm未満のD90を有する粒子である、請求項9に記載の方法。

**【請求項14】**

前記適切な粒径のベダキリンが、2µm未満の平均サイズ及び3µm未満のD90を有する粒子である、請求項9に記載の方法。

50

## 【請求項 15】

超音波噴霧器、電子スプレー噴霧器、振動膜噴霧器、ジェット噴霧器及び機械的なソフトミスト吸入器から選択される噴霧装置により、請求項 1 に記載の組成物をエアロゾル化することを含む、吸入用エアロゾルの形態での医薬組み合わせを調製する方法であって、ここで前記噴霧装置によって生成される前記エアロゾル粒子が、1 ~ 5  $\mu\text{m}$  の質量中央値空気力学的直径を有する、方法。

## 【請求項 16】

マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染に対して治療するか又は予防を提供するとき、抗生物質活性提示における使用が意図される系であって、

1) (a) 治療有効量のベダキリン；

(b) 10 より大きい親水性 - 親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び

(c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体

担体

を含む噴霧医薬製剤、

並びに

2) 噴霧器

を含み、

ここで前記ベダキリンが、懸濁液の形態で存在し、

且つ

前記系によって生成される前記エアロゾル粒子が、1 ~ 5  $\mu\text{m}$  の質量中央値空気力学的直径を有する、

系（ただし、前記噴霧医薬製剤がキトサン粒子を含む場合を除く）。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、2018年12月13日に出願された米国仮特許出願第62/778,953号明細書に対する優先権を主張し、その内容は参照により本明細書中に援用される。

## 【0002】

本発明は、懸濁液の形態で又は乾燥粉末として提供されるベダキリンを治療有効量で含む吸入用医薬組成物；それらを調製するための方法；並びにそれらを含む使用及び治療方法に関する。さらに、本発明は、ベダキリンを肺吸入用のエアロゾルの形態で含む医薬組み合わせを提供する。

## 【0003】

本発明によって提供される組み合わせ及び組成物は、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 及び他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び/又は予防において使用されてもよい。

## 【背景技術】

## 【0004】

Janssen Pharmaceutica (J&Jの子会社) は、2002年頃、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の腐生性の遠い縁戚であるスメグマ菌 (*Mycobacterium smegmatis*) を殺傷することになる化合物についてスクリーニングする一方で、ベダキリン (当初、TMC207と称された) を発見した。ベダキリン (BDQ) は、TBの非病原性スメグマ菌 (*M. smegmatis*) 株に対する70,000のライブラリー化合物の全細胞スクリーンから出現し (例えば、Guillemont, J., Meyer, C., Poncellet, A., Bourdrez, X. and Andries, K., "Diarylquinolines, synthesis pathways and quantitative structure-activity relationship studies leading to the discovery of TMC207", Future

10

20

30

40

50

Medicinal Chemistry (2011), 3: pp. 1345 - 1360 を参照)、ここでは、(4つのジアステレオマーを含む)ラセミ混合物が、スメグマ菌 (*M. smegmatis*) と結核菌 (*M. tuberculosis*) の双方に対して有用な活性を有することが示され、R、S鏡像異性体が最も強力であった。ベダキリン(商標名 *Sirturo* (商標) で市販)は、置換キノリン誘導体とも称される、ジアリルキノリン (DARQ) として公知の化合物のクラスに該当する。

【0005】

ベダキリンに対する化学名は、

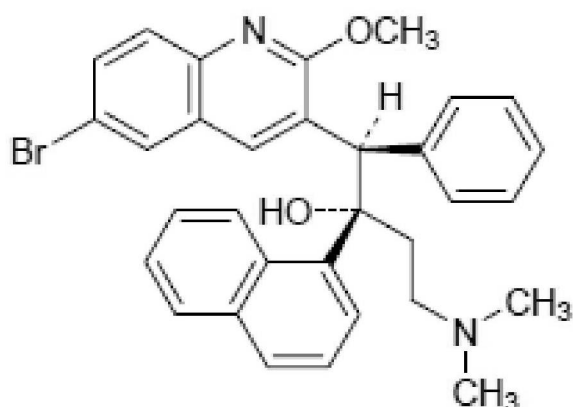
・ 3 - キノリンエタノール, 6 - プロモ - [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] - 2 - メトキシ - 1 - ナフタレニル - フェニル - , ( S , R ) - ; 及び

・ ( 1 R , 2 S ) - 1 - ( 6 - プロモ - 2 - メトキシキノリン - 3 - イル ) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (ナフタレン - 1 - イル) - 1 - フェニルブタン - 2 - オールを含む。

【0006】

ベダキリン (BDQ) の構造は、以下に示される。

【化1】



【0007】

構造的且つ機構的に、DARQは、フルオロキノロン(メトキシキノリンを含む)と他のキノリンクラスの双方と異なる(例えば、Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, HWH., Neefs, JM., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V., "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*", *Science* (2005), 307: pp. 223 - 227 を参照)。インビトロ試験では、ベダキリンが、マイコバクテリアアデノシン三リン酸 (ATP) シンターゼを特異的に阻害することにより、抗結核作用の新しい機構を提供することが示されている。

【0008】

ベダキリンはまた、非常に親油性 ( $\log P$  7.25 が測定された) であり、リン脂質症のその誘発に寄与することがあり、それは前臨床モデルにおける高用量で見られる(例えば、Mesens, N., Verbeeck, J., Rouan, M. and Vanparrys, P., "Elucidating the role of M2 in the preclinical safety profile of TMC207. In Abstract on the 38th Union World Conferenc

e on Lung Health, Cape Town, South Africa, 2007を参照)。その高い親油性は、ベダキリンの長い終末排出半減期に寄与することもあり(例えば、Svensson, EM., Murray, S., Karlsson, M O. and Dooley, KE., “Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug”, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2015), 70: pp. 1106 - 1114を参照)、高用量で又は一日投与により、組織の過剰比例的な蓄積をもたらすことがある。より有意には、ベダキリンは、薬剤感受性結核、多剤耐性結核及び潜在性結核を潜在的に阻害することが示されており、40年における結核治療に対して食品医薬品局(Food and Drug Administration)によって認められるべき最初の薬剤である。

10

## 【0009】

印象的な第IIb相臨床試験は、ベダキリンの結核治療計画への添加により、通常のレジメン単独と比べて、有意に治癒率が改善され、再発率が低下し、且つ治療の期間が減少することを実証した(例えば、Diacon, AH., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R., Rustomjee, R., Page-Shipp, L., Pistorius, C., Krause, R., Bogoshi, M., Churchyard, G., Venter, A., Allen, J., Palomino, J.C., De Marez, T., van Heeswijk, RPG., Lounis, N., Meyvisch, P., Verbeeck, J., Parys, W., de Beule, K., Andries, K. and Mc Neeley, DF., “The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis”, The New England Journal of Medicine (2009), 360: pp. 2397 - 2405; Diacon, AH., Dawson, R., von Groote-Bidlingmaier, F., Symons, G., Venter, A., Donald, PR., van Niekerk, C., Everitt, D., Winter, H., Becker, P., Mendel, CM. and Spigelman, MK., “14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial”, The Lancet (2012), 380 (9846): pp. 986 - 993; Pym, AS., Diacon, AH., Tang, SJ., Conradie, F., Danilovits, M., Chuchottaworn, C., Vasilyeva, I., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., Van Baelen, B., van Heeswijk, RPG. and Dannemann, B., “Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis”, The European Respiratory Journal (2016), 47 (2): pp. 564 - 574を参照)。重要なことには、BDQは、薬剤感受性、多剤耐性、及び広範囲薬剤耐性TBに対する臨床活性を保持する。

20

30

40

## 【0010】

ベダキリンの抗菌薬活性(Soni, I., De Groote, MA., Dasgupta, A. and Chopra, S., “Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculosis mycobacteria”, Journal of Medical Microbiology (2016), 65: pp. 1 - 8)は、マイコバクテリアATPシンターゼを阻害することにより、マイコバクテリア(mycobacteria)単独に対する

50

その特異性、及び効力が理由で、抗生物質の中で固有である (Koul, A., Dendouga, N., Vergauwen, K., Molenberghs, B., Vranckx, L., Willebrords, R., Ristic, Z., Lill, H., Dorange, I., Guillemont, J., Bald, D. and Andries, K., "Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase", *Nature Chemical Biology* (2007), 3: pp. 323 - 324)。確かに、Andriesらは、ベダキリンの最小発育阻止濃度 (MIC) 99が、他の通常的に使用された抗TB薬に対する耐性と無関係に、種々の結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 単離物に対して0.01~0.1 µg/mlの間であることを示した (Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, HWH., Neefs, JM., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V., "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*", *Science* (2005), 307: pp. 223 - 227。これらの結果は、標準化されたプロス希釈アッセイを使用して再現されたが、実証されたMIC 99は、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rvに対して0.015~0.12 µg/mlの間の範囲である (Kaniga, K., Cirillo, DM., Hoffner, S., Ismail, NA., Kaur, D., Lounis, N., Metchock, B., Pfyffer, GE. and Venter, A., "A Multilaboratory, Multicountry Study To Determine Bedaquiline MIC Quality Control Ranges for Phenotypic Drug Susceptibility Testing", *Journal of Clinical Microbiology* (2016), 54 (12): pp. 2956 - 2962。興味深いことに、この活性は、*M. avium*及び*M. abscessus*の双方 (MIC 99が各々、0.01~0.03 µg/ml及び0.25~0.5 µg/ml)を含む他のマイコバクテリア (*mycobacteria*)に拡張される。この活性は、インビボモデルに翻訳されており、結核菌 (*M. tuberculosis*)及び*M. abscessus*感染のモデルにおける細菌クリアランスが改善される (Obregon-Henao, A., Arnett, KA., Henao-Tamayo, M., Massoudi, L., Creissen, E., Andries, K., Lenaerts, AJ. And Ordway, DJ., "Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* to Antimycobacterial Drugs in Preclinical Models", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2015), 59 (11): pp. 6904 - 6912; Tasneen, R., Li, SY., Peloquin, CA., Taylor, D., Williams, KN., Andries, K., Mdluli, KE. and Nuermberger, EL., "Sterilizing Activity of Novel TMC207- and PA-824-Containing Regimens in a Murine Model of Tuberculosis", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2011), 55 (12); pp. 5485 - 5492)。さらに、BDQの無菌化活性は、極めて多数の抗TB薬、例えば、エタンブトール、ピラジナミド、リネゾリド、及びクロファジミンと相乗的に作用し得る (Obregon-Henao, A., Arnett, KA., Henao-Tamayo, M., Massoudi, L., Creissen, E., Andries

10

20

30

40

50

, K., Lenaerts, A.J. And Ordway, D.J., "Susceptibility of Mycobacterium abscessus to Antimycobacterial Drugs in Preclinical Models", Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2015), 59(11): pp. 6904 - 6912; Reddy, V.M., Einck, L., Andries, K. and Nacy, C.A., "In Vitro Interactions between New Antitubercular Drug Candidates SQ109 and TMC207", Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2010), 54(7): pp. 2840 - 2846; Tasneen, R., Williams, K., Amoabeng, O., Minkowski, A., Mdluli, K.E., Upton, A.M. and Nueremberger, E.L., "Contribution of the Nitroimidazoles PA-824 and TBA-354 to the Activity of Novel Regimens in Murine Models of Tuberculosis", Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2015), 59(1): pp. 129 - 135; Lamprecht, D.A., Finin, P.M., Rahman, A., Cumming, B.M., Russell, S.L., Jonnala, S.R., Adamson, J.H. and Steyn, A.J.C., "Turning the respiratory flexibility of Mycobacterium tuberculosis against itself", Nature Communications (2016): DOI: 10.1038/ncomms123.

10

20

## 【0011】

表1は、異なるマイコバクテリア (Mycobacteria) に対するベダキリンのMIC値 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を示す (Soni, I., De Groote, M.A., Dasgupta, A. and Chopra, S., "Challenges facing the drug discovery pipeline for non-tuberculous mycobacteria", Journal of Medical Microbiology (2016), 65: pp. 1 - 8)。

## 【0012】

30

40

50

【表 1】

マイコバクテリウム種 (Mycobacterium sp.)	MIC(μg/ml)
M. アブセッサス (M. abscessus)	0.25
M. ウルセランス (M. ulcerans)	0.5
M. イントラセルラーレ (M. intracellulare)	0.010
M. マリナム (M. marinum)	0.003
スメグマ菌 (M. smegmatis) mc <sup>2</sup> 155	0.12
M. アビウム (M. avium)	0.03-0.13
M. カンサシ (M. kansasii)	0.03
M. フォーチュイタム (M. fortuitum)	0.13-0.25
M. イントラセルラーレ (M. intracellulare)	0.03-0.25
M. ケロナエ (M. chelonae)	0.06-0.5
M. マゲリテンセ (M. mageritense)	0.03
M. フレイ (M. phlei)	0.03-0.13
M. バッカエ (M. vaccae)	0.03
M. マルモエンセ (M. malmoense)	0.50
M. ゴルドナエ (M. gordonae)	0.03
M. シミアエ (M. simiae)	0.03
M. スクロフラセウム (M. scrofulaceum)	0.03
M. ヒベルニアエ (M. hiberniae)	0.03
薬剤感受性結核菌 (M. tuberculosis)	0.06
MDR 結核菌 (M. tuberculosis)	0.06

10

20

30

## 【0013】

現在、BDQは経口投与され、ここでは投与の4～6時間後、その最大血漿濃度に達する (Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, HWH., Neefs, JM., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V., "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis", Science (2005), 307: pp. 223 - 227)。これらの血清濃度は、用量に比例し、BDQの生物学的活性は、濃度依存性であり、曲線下面積 (AUC) 測定値は、薬剤有効性の主な予測変数である (Rouan, MC., Lounis, N., Gevers, T., Dillen, L., Gilissen, R., Raoof, A. and Andries, K., "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of TMC207 and Its N-Desmethyl Metabolite in a Murine Model of Tuberculosis", Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2012), 56(3): pp. 1444 - 1451)。BD

40

50

Qを伴う食物摂取は、バイオアベイラビリティを改善し、絶食状態と比べて薬物AUCを2～4倍増加させることが示されている(Diacon, A.H., Pym, A., Grobusch, M., Patientia, R., Rustomjee, R., Page-Shipp, L., Pistorius, C., Krause, R., Bogoshi, M., Churchyard, G., Venter, A., Allen, J., Palomino, J.C., De Marez, T., van Heeswijk, R.P.G., Lounis, N., Meyvisch, P., Verbeeck, J., Parys, W., de Beule, K., Andries, K. and Mc Neeley, D.F., "The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis", *The New England Journal of Medicine* (2009), 360: pp. 2397 - 2405; van Heeswijk, R.P.G., Dannemann, B. and Hoetelmans, R.M.W., "Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2014), 69: pp. 2310 - 2318)。

【0014】

投与時、ベダキリンは、肺及び脾臓への優先的な組織蓄積、並びに血清中の血漿タンパク質への高結合性を示している(Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, H.W.H., Neefs, J.M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V., "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*", *Science* (2005), 307: pp. 223 - 227)。薬剤感受性TBの第II相臨床試験では、400mgでの7日間治療後、痰においてBDQがCmax 5µg/mlで測定され、それは同じ治療計画において認められた血清濃度と同等であった(Rustomjee, R., Diacon, A.H., Allen, J., Venter, A., Reddy, C., Patientia, R.F., Mthiyane, T.C.P., De Marez, T., van Heeswijk, R., Kerstens, R., Koul, A., De Beule, K., Donald, P.R. and Mc Neeley, D.F., "Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2008), 52(8): pp. 2831 - 2835; Lounis, N., Gevers, T., Van Den Berg, J. and Andries, K., "Impact of the Interaction of R207910 with Rifampin on the Treatment of Tuberculosis Studied in the Mouse Model", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2008), 52(10): pp. 3568 - 3572。この高い組織透過性は、組織半減期の延長に伴い、24時間の長い有効半減期、及び5.5か月の延長された終末半減期をもたらす(Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Goehlmann, H.W.H., Neefs, J.M., Winkler, H., Van Gestel, J., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., de Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V., "A diarylquinol

10

20

30

40

50

ine drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis”, Science (2005), 307: pp. 223 - 227; Janssen Pharmaceutical Companies, Briefing Document “TMC207 (bedaquiline) Treatment of Patient with MDR-TB”, FDA Anti-Infective Drugs Advisory Committee Meeting (November 28, 2012) pp. 1 - 253)。

【0015】

マイコバクテリア治療計画へのBDQ添加の利益にもかかわらず、治療に関する有害事象が認められる。最も一般的な罹患組織は、肝臓及び心臓組織を含み、後者にとって最も一般的なQT間隔延長及び電気的リズム障害を伴う(Kwon, YS. And Koh, WJ., “Synthetic investigational new drugs for the treatment of tuberculosis”, Expert Opinion on Investigational Drugs (2016), 25(2): pp. 183 - 193; Goulooze, SC., Cohen, AF. and Rissmann, R., “Bedaquiline”, British Journal of Clinical Pharmacology (2015), 80(2): pp. 182 - 184; Kakkar, AK. and Dahiya, N., “Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls.”, Tuberculosis (2014), 94(4): pp. 357 - 362)。重要なことに、死亡率増加も現在のBDQ療法に関連するが、死亡は呼吸障害に起因し、BDQの毒性に起因しない(Diacon, AH., Pym, A., Grobusch, MP., de los Rios, JM., Gotuzzo, E., Vasilyeva, I., Leimane, V., Andries, K., Bakare, N., De Marez, T., Haxaire-Theeuwes, M., Lounis, N., Meyvisch, P., De Paepe, E. and van Heeswijk, RPG., “Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline”, The New England Journal of Medicine (2014), 317: pp. 723 - 732; Mingo 30  
te, LR., Namutamba, D., Apina, F., Barnabas, N., Contreras, C., Elnour, T., Frick, MW., Lee, C., Seaworth, B., Shelly, D., Skipper, N. and dos Santos Filho, ET., “The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities”, Lancet (2015), 385: pp. 477 - 479)。

【0016】

BDQの薬物-薬物相互作用に関するさらなる懸念とともに、特に、BDQと、抗TB薬、及び(TBとの高い同時感染率を有する)ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus)(HIV)の治療用の抗ウイルス薬との間の相互作用にわたる懸念が生じている(<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1;9879241566509eng.pdf>) (2018年1月4日に最終アクセスされた)。事実、BDQとリファマイシン群抗生物質との同時治療により、リファンピシンのCYP酵素活性を誘導する能力に起因し、BDQ AUCが最大で59%減少することが示されている(van Heeswijk, RPG., Dannemann, B. and Hoetelmans, RMW., “Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions”, Jo 50

urnal of Antimicrobial Chemotherapy (2014), 69: pp. 2310 - 2318)。極めて多数の抗ウイルス薬と同様の相互作用により、BDQとロピナビル/リトナビルとの同時投与がBDQ濃度増加をもたらす代わりに、抗ウイルス濃度が減少する。しかし、これらの試験の多くが単回用量相互作用であり、BDQの長い滞留時間に起因し、より延長された治療試験が要求されることは注目されるべきである。

【0017】

抗マイコバクテリア療法の肺送達の利点については、Das (Das, S., Tucker, I., and Stewart, P., "Inhaled Dry Powder Combinations for Treating Tuberculosis", Current Drug Delivery (2015), 12: pp. 26 - 39)によって概説されており、例えば次の通りである。

10

【0018】

第1に、肺での薬剤の濃度は、筋肉内投与と比べてより高い。このより高い薬剤濃度は、バイオフィルム形成を阻止するのに役立ち、薬剤耐性のリスクを低減する。

【0019】

投与の頻度は、薬剤が筋肉内及び静脈内投与による場合よりも長期間肺内に残存することから、低減され得る。

【0020】

薬剤の低減された用量は、経口投与と比べて肺送達に要求される。低減された毒性は、体内での低減された薬剤量に関連する。

20

【0021】

治療の用量、頻度及び期間の減少により、改善された患者コンプライアンスが想定される。

【0022】

肺胞マクロファージによる薬物微小粒子の取り込みは、「代替的活性化」を逆転させ、殺菌応答を誘発し得る。

【0023】

肺送達は、作用部位での最適な薬物濃度が達成困難な場合での薬剤の送達に適する。

【0024】

肺送達は、水溶性が低く、注射用に製剤化することが困難である薬剤に利点をもたらす。

30

【0025】

肺経路は、長期間にわたる頻回投与を必要とする注射可能薬剤の場合での注射を回避する点で有利である。

【0026】

胃腸環境による薬剤の分解は、経肺投与により回避され得る。例えば、イソニアジドの存在下での胃の酸性環境により分解性であるリファンピシンは、肺経路を介して投与され得る。

【0027】

最後にそれに関連して、経肺投与は、肝初回通過代謝の回避を可能にする。

40

【0028】

これらの潜在的利点の多くは、ベダキリンの経口投与と異なり、ベダキリンの経肺投与により達成され得る。例えば、水への溶解度が低いベダキリンを想起されたい。現在の経口治療(400mgを1日1回で2週間、続いて200mgを週3回で22週間)中、丸剤の摂取後、ベダキリンを最初に胃液に溶解させ、次に血液中に拡散させる必要がある。脾臓への高い浸透率及び血清中の血漿タンパク質との結合により、肺に侵入するのに利用可能な薬剤が減少する。肺への循環後、薬剤は、肺組織内、次いでマイコバクテリア(mycobacteria)が存在するマクロファージ内に拡散する必要がある。ベダキリンの溶解度が極端に低いことから、これは非常に非効率的な系であり、ベダキリンの多くは便とともに排泄される。ベダキリンを肺末梢に直接的に送達することにより、それは直

50

接的にマクロファージにより摂取され、マイコバクテリア (*mycobacteria*) に対して作用し得る。非効率的な経口送達経路をバイパスすることは、肺用量が経口用量 (10 mg ~ 100 mg、吸入投与の特徴に依存する) よりも低くなることを意味する。

【0029】

ベダキリンは、組織内で5か月を超える非常に長い半減期を有する。治療期間は、ベダキリンを肺組織内に直接的に沈着させることにより、経口療法と比べて減少され得る。

【0030】

したがって、多剤耐性結核、又は広範囲薬剤耐性の結核感染症を有する患者におけるベダキリンのエアロゾル化投与の使用により、患者の治療成績がさらに改善される必要があり、現在の治療計画の期間が短縮化されることがある。

10

【0031】

以前は非定型又は広範に分布するマイコバクテリア (*mycobacteria*) と称された、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) (NTM) のグループは、150を超える種を含む。NTMは、天然に広範に見出され、広範な多様性を示し得る。それらは、土壌、地面及び飲料水や、殺菌牛乳又はチーズのような食品にて検出され得る。一般に、NTMは、病原性が低めであると考えられる。にもかかわらず、それらは、ヒトにおいて、特に免疫易感染性の個人又は先行する肺疾患を患う個人において重篤な疾病を引き起こし得る。現在では、NTMは、それらの成長速度に従って分類され、遅発育性 (*slow-growing*) (SGM) 及び速発育性 (*rapid-growing*) (RGM) マイコバクテリア (*mycobacteria*) に分割される。

20

【0032】

遅発育性マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*) 複合体 (MAC) は、最も重要且つ最も頻繁な病原性NTM中の、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*) 種、マイコバクテリウム・キマエラ (*Mycobacterium chimera*) 種及びマイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*) 種を含む。マイコバクテリウム・カンサシ (*Mycobacterium kansasii*)、マイコバクテリウム・マルモエンセ (*Mycobacterium malmoense*)、マイコバクテリウム・ゼノピ (*Mycobacterium xenopi*)、マイコバクテリウム・シミアエ (*Mycobacterium simiae*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、マイコバクテリウム・ゴルドナエ (*Mycobacterium gordonae*)、マイコバクテリウム・フォーチュイタム (*Mycobacterium fortuitum*)、及びマイコバクテリウム・ケロナエ (*Mycobacterium chelonae*) と同様に、それらは多くは肺感染を引き起こす。マイコバクテリウム・マリナム (*Mycobacterium marinum*) は、水槽肉芽腫のような皮膚及び軟部組織感染に関与する。

30

【0033】

特に、RGMは、重篤な生命を脅かす慢性肺疾患を引き起こし、また播種性の、多くは致死性の感染に関与する。感染は、典型的には、カテーテル、非滅菌性の外科手技又は注射を含む汚染物質及び浸潤性手順、並びに異物の移植に起因する。シャワーヘッド及びジャグジーへの曝露もまた、感染に対するリスクとして報告されている。NTMは、典型的には、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、嚢胞性線維症 (CF) などの慢性肺疾患を有する患者、及び他の免疫易感染性患者において日和見感染を引き起こす。

40

【0034】

近年では、亜種のマイコバクテリウム・アブセッサス・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus subsp. abscessus*) (M.a.abscessus)、マイコバクテリウム・アブセッサス・ボレティ (*Mycobacterium abscessus bolletii*) 及びマイコバクテリウム・アブセッサス

50

・マシリエンセ (*Mycobacterium abscessus massiliense*) を含む速発育性 (RGM) マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*) グループ株 (マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*) 複合体、MABSC) が、重要なヒト病原体として出現しており、任意の他のRGMよりも有意に高い死亡率に関連する。

【0035】

CF患者におけるマイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*) 感染は、肺破壊の拡大をもたらし、60~66%もの高い失敗率で治療不可であることが多いことから、特に問題である (例えば、Obregon-Henao A et al, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, November 2015, Vol 59, No 11, p. 6904-6912; Qvist, T., Pressler, T., Hoiby, N. and Katzenstein, T.L., "Shifting paradigms of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis", *Respiratory Research* (2014), 15(1): pp. 41-47を参照)。

10

【0036】

NTMによるヒト感染は、ヒト後天性免疫不全症候群 (AIDS) パンデミックの出現との関連性が大きくなった。マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*) 複合体 (MAC) からのマイコバクテリア (*Mycobacteria*) が、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus) (HIV) に感染した患者における日和見感染の主因として同定された。

20

【0037】

NTMのいくつかの種は、バイオフィルムを形成することが公知である。バイオフィルムは、ヒト免疫機構に対する安定性及び抵抗性をもたらす、細胞外マトリックス内に包埋された細菌のマイクロコロニーである。近年では、NTMのいくつかの種が、消毒剤及び抗菌剤に対する抵抗性を増強するバイオフィルムを形成することが示されている。バイオフィルムアセンブリは、可逆的付着、不可逆的付着、細菌凝集、組織化、及びシグナル伝達を介したバイオフィルム形成、そして最終的に分散を含む、いくつかの局面を通じて進行する。このプロセスの間、細菌は、複雑な三次元構造を形成するため、細胞外高分子物質 (EPS)、例えば多糖、脂質及び核酸を含有するマトリックスを発現する (例えば、Sousa S. et al., *International Journal of Mycobacteriology* 4 (2015), 36-43を参照)。具体的には、マイコバクテリアEPSは、マイコバクテリア (*mycobacteria*) が菌体外多糖を生成しないことから、他のバイオフィルムと本質的に異なる (例えば、Zambraño MM, Kolter R. *Mycobacterial biofilms: a greasy way to hold it together*. *Cell*. 2005を参照)。マイコバクテリアバイオフィルムは、種間で異なるが、ミコール酸、糖ペプチド脂質、ミコリル - ジアシルグリセロール、リポオリゴ糖、リポペプチド、及び細胞外DNAを含有し得る (概要及び独自研究は、Rose SJ, Babrak LM, Bermudez LE (2015) *Mycobacterium avium Possesses Extracellular DNA that Contributes to Biofilm Formation, Structural Integrity, and Tolerance to Antibiotics*, *PLoS ONE*に由来)。バイオフィルム内のアセンブリは、抗菌剤に対する抵抗性を増強することが知られている (例えば、Faria S. et al., *Journal of Pathogens*, Vol 2015, Article ID 809014を参照)。

30

40

【0038】

NTM肺感染の治療における新規な手法としてのジェット噴霧器によって噴霧されたエアロゾル化リボソームアミカシン/吸入用アミカシン溶液の送達 (Rose S. et a

50

1, 2014, PLoS ONE, Volume 9, Issue 9, e108703、及びOlivier K. et al, Ann Am Thorac Soc Vol 11, No 1, pp. 30 - 35)、並びに肺送達用の抗TB薬の乾燥粉末微小粒子の吸入 (Cholo M et al., J Antimicrob Chemother. 2012 Feb; 67 (2): 290 - 8及びFourie B. and Nettey O., 2015 Inhalation Magazine, Verma 2013 Antimicrob Agents Chemother) が提案されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0039】

非経口アミノグリコシド、チゲサイクリンとともに、リネゾリド、デラマニド、及びベダキリンなどの他の有望な経口抗生物質による初期治療後の吸入用アミカシン、並びに選択された症例における外科的処置を伴う複数の組み合わせレジメンが、NTM肺疾患の治療において有望な結果を示している (Lu Ryu et al., Tuberc Respir Dis 2016; 79: 74 - 84)。しかし、NTM感染、特にNTM肺疾患の増加する発生率及び有病率、並びに限られた治療オプションは、ベダキリンなどの現在使用される抗生物質のバイオアベイラビリティを増強する新規な剤形/医薬製剤及び組み合わせの開発を必要とする。吸入は、経口及び非経口療法と比べて、有効性を増強し、有害作用を低減することがある。

【0040】

結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に対して使用されるベダキリンとクロファジミンとの組み合わせでは、相乗作用が示されている (例えば、Cokol, M. et al., "Efficient Measurement and factorization of high-order drug interactions in *Mycobacterium tuberculosis*", Sciences Advances 2017: 3: e170881, 11 October 2017を参照)。

【0041】

ベダキリンは、アミカシンとの相加効果を有することも示されている (例えば、[https://www.escmid.org/escmid\\_publications/escmid\\_elibrary/material/?mid=42441](https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/material/?mid=42441)を参照)。

【0042】

水へのベダキリンの低い溶解度は、低い経口バイオアベイラビリティ及び高い微生物抵抗性をもたらす、製剤用薬剤を液体水性担体中で可溶化及び安定化させるため、例えば噴霧器によるエアロゾル化によりエアロゾル粒子の下肺への沈着を得るための特定の技術をさらに必要とする。

【課題を解決するための手段】

【0043】

本発明は、ベダキリンを、適切な噴霧器に適合する懸濁液の形態で、又は乾燥粉末吸入器に適合する乾燥粉末として提供し、それにより下肺 (即ち、中央及び下位末梢肺の気管支、細気管支、及び肺胞へのエアロゾル化されたベダキリンの有意に増強された送達をもたらすのに適したエアロゾル粒子が生成される)。

【0044】

本発明は、肺胞及び細気管支への送達を容易にするサイズのエアロゾル粒子を有するエアロゾルであって、それにより治療効果を実質的に増強するエアロゾルを提供する。肺胞及び細気管支を標的にするのに適した空気力学的粒径は、1 ~ 5  $\mu\text{m}$ の間である。それよりも大きいエアロゾル粒子は、上肺、即ち気管支及び気管、並びに口及び咽頭、即ち中咽頭領域に選択的に沈着される。したがって、吸入装置は、約1 ~ 約5  $\mu\text{m}$ の範囲内、好ましくは約1 ~ 約3  $\mu\text{m}$ の範囲内の質量中央値空気力学的直径 (MMAD) を有するエアロゾルを生成するように適応される。さらなる実施形態では、粒径分布は狭く、約2 . 5末

10

20

30

40

50

満の幾何標準偏差 ( G S D ) を有する。

【 0 0 4 5 】

エアロゾル用量、製剤及び送達系は、例えば、Gonda, I. "Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract", *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6, 273 - 314 (1990)、及びMoren, "Aerosol dosage forms and formulations", *Aerosols in Medicine, Principles, Diagnosis and Therapy*, Moren, et al., Eds. Elsevier, Amsterdam, 1985に記載の通り、特定の治療用途に応じて選択されてもよい。

10

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 6 】

本発明は、エアロゾルの形態でのベダキリンの経肺投与により、活性薬剤のより下部（即ちより深部）肺への沈着が達成可能であり、それによりこの極端に疎水性のBCSクラスII薬剤のバイオアベイラビリティが有意に増強され、低減された全身性副作用と関連して有意に増強された治療効果が得られるという発見に基づく。

【 0 0 4 7 】

別の態様では、この知見により、マイコバクテリア ( mycobacteria ) 及びグラム陽性細菌に起因する感染、特にNTMによる肺感染、CF、COPD及び免疫易感染性患者、例えばHIV患者における日和見感染などにおける改善された抗生物質療法が提示される。

20

【 0 0 4 8 】

さらに、本発明は、グラム陽性細菌による肺感染、特に肺のTB及びNTM感染に対する確立された経口治療計画の全身性副作用を克服することとともに、ベダキリンによる治療の用量及び期間の低減を目指している。

【 0 0 4 9 】

本願が本明細書で開示される個別特徴の各々の任意の組み合わせも開示することは、当業者によって理解される。

【 0 0 5 0 】

定義

用語「薬学的に許容できる塩」は、本発明の化合物の生物学的有効性及び特性を保持する塩であって、生物学的に又はそれ以外でも望ましくないとは言えない塩を指す。多くの場合、本発明の化合物は、アミノ基及び/若しくはカルボキシル基又はそれに類似する基の存在が理由で、酸及び/又は塩基塩を形成し得る。薬学的に許容できる酸付加塩は、無機酸及び有機酸とともに形成され得る。塩の由来元であり得る無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩の由来元であり得る有機酸として、例えば、酢酸、プロピオン酸、ナフトエ酸 ( n a p h t o i c a c i d )、オレイン酸、パルミチン酸、パモ ( エンボン ) 酸、ステアリン酸、グリコール酸、ビルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコヘプトン酸、グルクロン酸、乳酸、ラクチオン酸、酒石酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。

40

【 0 0 5 1 】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機及び有機塩基とともに形成され得る。塩の由来元であり得る無機塩基として、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが挙げられ；特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩である。塩の由来元であり得る有機塩基として、例えば、一級、二級、及び三級アミン、置換アミン、例えば、天然に存在する置換アミン、環状アミン、塩基性イオン

50

交換樹脂など、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、ベネタミン、N-メチル-グルカミン、及びエタノールアミンなどが挙げられる。他の酸として、ドデシル硫酸(dodecylsulfuric acid)、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、及びサッカリンが挙げられる。

【0052】

本発明によると、遊離塩基と異なり、ベダキリンのフマル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、リン酸塩の使用、特にベダキリンのフマル酸塩が好ましい。

【0053】

本明細書で用いられるとき、化合物の用語「薬学的に許容できる誘導体」は、例えば前記化合物のプロドラッグである。一般に、プロドラッグは、投与時、化合物の活性型をもたらす能力がある、化合物の誘導体である。かかる誘導体は、例えば、カルボキシル基のエステル又はアミド、ヒドロキシル基のカルボキシルエステル、又はヒドロキシル基のリン酸エステルであってもよい。

10

【0054】

「患者」は、本明細書に記載のような予防及び/又は治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトを意味する。

【0055】

「治療有効量」、「治療有効用量」、又は「医薬的有效量」は、患者における治療効果を有する、本発明において開示されるようなベダキリンの量を意味する。治療において有用であるベダキリンの用量は、治療有効量である。したがって、本明細書で用いられるとき、治療有効量は、臨床試験結果及び/又はモデル動物感染試験によって判断されるように、所望される治療効果をもたらす場合のベダキリンの量を意味する。

20

【0056】

ベダキリンの量及び一日量は、当業者によりルーチン的に決定され得、いくつかの要素、例えば含まれる特定の微生物株に応じて変化することになる。この量は、患者の身長、体重、性別、年齢及び病歴にさらに依存し得る。予防的処置であれば、治療有効量は、微生物感染を予防するために有効となる量である。

【0057】

「治療効果」は、感染の症状の1つ以上をある程度軽減し、感染を治癒させることを含む。「治癒」は、活動性感染の症状が除去されること、例えば、感染に關与する生存可能微生物の過剰なメンバの、伝統的測定による検出の閾値又は閾値未満のポイントへの全体的又は実質的除去を意味する。しかし、感染の特定の長期的又は永久的効果は、たとえ治癒が得られてからも存続することがある(大規模な組織損傷など)。本明細書で用いられるとき、「治療効果」は、ヒト臨床結果又は動物試験によって測定されるとき、宿主内の細菌負荷における統計学的に有意な減少、抵抗性の出現、又は感染症状における改善として定義される。

30

【0058】

「治療する(Treat)」、「治療」、「又は「治療する(treating)」は、本明細書で用いられるとき、予防及び/又は治療を目的として、医薬組成物/製剤を患者に投与することを指す。

40

【0059】

用語「予防的処置」又は「予防」は、まだ感染していないが、特定の感染に罹りやすいか又はそうでなくてもそのリスクがある患者を治療することを指す。用語「治療的処置」は、感染を既に患っている患者に対して治療を施すことを指す。したがって、好ましい実施形態では、治療は、治療有効量のベダキリンの(治療又は予防のいずれかを目的とする)哺乳動物への投与である。

【0060】

本明細書中で特に断りのない限り、用語「吸入」は、肺への経口吸入を指すことを意味する。

50

## 【0061】

本明細書中で特に断りのない限り、用語「感染」は、本明細書で用いられるとき、肺感染を指すことを意味する。

## 【0062】

特に指定のない限り、用語「実質的に」は、化合物の純度を指すために使用される時、化合物の純度が95%以上の純度であることを示す。

## 【0063】

特に指定のない限り、用語「適切な粒径」は、組成物中の、又は患者に投与される時、所望される治療効果をもたらす医薬組み合わせによって提供される、ベダキリンの粒径を指す。

10

## 【0064】

特に指定のない限り、用語「適切な濃度」は、薬学的に許容できる組成物又は組み合わせを提供する組成物又は医薬組み合わせ中の成分の濃度を指す。

## 【0065】

医薬組成物及び組み合わせ

以下の水グレードは、本発明に特に適用可能である：滅菌精製水、注射用滅菌水、洗浄用滅菌水、吸入用滅菌水（USP）及び例えば、欧州薬局方（European Pharmacopoeia）又は国民医薬品集（National Formulary）に準じる対応する水グレード。

## 【0066】

水性液体担体として本発明に従って使用されるような水性電解質溶液は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム又はそれらの混合物をさらに含んでもよい。

20

## 【0067】

水性液体担体は、好ましくは等張食塩水溶液（約150mMのNaCl、好ましくは154mMのNaClに対応する0.9%NaCl）である。

## 【0068】

したがって、本発明の一実施形態では、（a）治療有効量のベダキリン又はその薬学的に許容できる誘導体若しくは塩；（b）10より大きい親水性-親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び（c）水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含む医薬組成物であって、ここでベダキリン又はその薬学的に許容できる誘導体若しくは塩が懸濁液中の粒子の形態で提供され、且つベダキリン粒子又はベダキリンの薬学的に許容できる塩の粒子が、5µm未満の中央値サイズ及び6.5µm未満のD90を有する、医薬組成物が提供される。別の実施形態では、ベダキリンの粒子、又はその薬学的に許容できる塩は、2µm未満の中央値サイズ及び3µm未満のD90を有する。

30

## 【0069】

本発明のさらなる実施形態では、（a）治療有効量のベダキリン；（b）10より大きい親水性-親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び（c）水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含む医薬組成物であって、ここでベダキリンが、懸濁液中の粒子の形態で提供され、且つベダキリン粒子が、5µm未満の中央値サイズ及び6.5µm未満のD90を有する、医薬組成物が提供される。さらなる実施形態では、ベダキリン粒子は、2µm未満の中央値サイズ及び3µm未満のD90を有する。

40

## 【0070】

本発明の別の実施形態では、上記の実施形態のいずれかに従う医薬組成物では、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート20（例えばツイーン（登録商標）20）、ポリソルベート60（例えばツイーン（登録商標）60）、ポリソルベート80（例えばツイーン（登録商標）80）、ステアリルアルコール、14~16の親水性-親油性平衡値を有する水素化ヒマシ油のポリエチレングリコール誘導体（例えばクレモフォル（登録商標）R

50

H40)、15~17の親水性-親油性平衡値を有する水素化ヒマシ油のポリエチレングリコール誘導体(例えばクレモフォル(登録商標)RH60)、ソルビタンモノラウレート(例えばスパン(登録商標)20)、ソルビタンモノパルミテート(例えばスパン(登録商標)40)、ソルビタンモノステアレート(例えばスパン(登録商標)60)、ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル(例えばBr i j(登録商標)020)、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル(例えばBr i j(登録商標)58)、ポリオキシエチレン(10)セチルエーテル(例えばBr i j(登録商標)C10)、ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル(例えばBr i j(登録商標)O10)、ポリオキシエチレン(100)ステアリルエーテル(例えばBr i j(登録商標)S100)、ポリオキシエチレン(10)ステアリルエーテル(例えばBr i j(登録商標)S10)、ポリオキシエチレン(20)ステアリルエーテル(例えばBr i j(登録商標)S20)、ポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル(例えばBr i j(登録商標)L4)、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル(例えばBr i j(登録商標)93)、ポリオキシエチレン(2)セチルエーテル(例えばBr i j(登録商標)S2)、カプリロカプロイルポリオキシシル-8グリセリド(例えばL a b r a s o l(登録商標))、ステアリン酸ポリエチレングリコール(20)(例えばM y r j(商標)49)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(40)(例えばM y r j(商標)S40)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(100)(例えばM y r j(商標)S100)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(8)(例えばM y r j(商標)S8)、及びステアリン酸ポリオキシシル40(例えばM y r j(商標)52)、及びそれらの混合物から選択される。

10

20

#### 【0071】

本発明の好ましい実施形態では、上記の実施形態のいずれかに従う医薬組成物であって、ここで非イオン性界面活性剤がポリソルベート80であり、且つ水性液体担体が蒸留水、高張食塩水、又は等張食塩水である、医薬組成物が提供される。別の好ましい実施形態では、高張食塩水は、1%~7%(重量/体積)の塩化ナトリウムである。別の好ましい実施形態では、非イオン性界面活性剤は、超高純度ポリソルベート80(例えば、NOF Corporationのポリソルベート80(Hx2))であり、且つ水性液体担体は、等張食塩水である。

#### 【0072】

本発明の別の実施形態では、上記の組成物実施形態のいずれかに従う医薬組成物では、組成物の重量モル浸透圧濃度は、200~700mOsm/kgの範囲内である。好ましい実施形態では、組成物の重量モル浸透圧濃度は、300~400mOsm/kgの範囲内である。

30

#### 【0073】

本発明のさらなる実施形態では、上記の実施形態のいずれかに従う医薬組成物であって、ここで非イオン性界面活性剤の濃度が全組成物の0.001%~5%(v/v)の範囲内であり、且つベダキリンの量が全組成物の0.1%~20%(w/v)の範囲内である、医薬組成物が提供される。

#### 【0074】

本発明のさらなる実施形態では、(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと、(2)(1)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、(3)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、(4)重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、を含む方法により調製される、上記の組成物実施形態のいずれかに従う医薬組成物。好ましい実施形態では、pHは6.5に調節され、且つ塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムである。別の好ましい実施形態では、ステップ(1)における均質化は、高圧均質化、高剪断均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。本発明の別の好ましい実施形態では、ベダキリンの均質化は、複数の均質化ステップで実施される。

40

#### 【0075】

50

本発明の別の実施形態では、(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと、(2)ベダキリンを単離するステップと、(3)ベダキリンを非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、(4)(3)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、(5)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含む方法により調製される、上記の組成物実施形態のいずれかに従う医薬組成物が提供される。好ましい実施形態では、pHは6.5に調節され、且つ塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムである。別の好ましい実施形態では、ステップ(1)における均質化は、高圧均質化、高剪断均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。本発明の別の好ましい実施形態では、ベダキリンの均質化は、複数の均質化ステップで実施される。

10

## 【0076】

別の実施形態では、(1)適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒子化するステップと、(2)ベダキリンを非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、(3)(2)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、(4)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含む方法により調製される、上記のような組成物の実施形態のいずれかに従う医薬組成物が提供される。好ましい実施形態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。別の好ましい実施形態では、ベダキリンの微粒子化は、ジェットミリング、噴霧乾燥、ボールミリング、又は超臨界流体処理により実施される。本発明の別の好ましい実施形態では、ベダキリンの微粒子化は、複数の均質化ステップで実施される。

20

## 【0077】

さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンを得るため、非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つpH5.5~pH7.5の間のpHに調節されている、水の中のベダキリンの懸濁液を均質化するステップを含む方法により調製される、上記の組成物の実施形態のいずれかに従う医薬組成物が提供される。好ましい実施形態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。別の好ましい実施形態では、ステップ(1)における均質化は、高圧均質化、高剪断均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。本発明の別の好ましい実施形態では、ベダキリンの均質化は、複数の均質化ステップで実施される。

30

## 【0078】

本発明の別の実施形態では、上記の方法の実施形態のいずれかによって調整される組成物であって、適切な粒径のベダキリンが5µm未満の平均サイズ及び6.5µm未満のD90を有する粒子である、組成物が提供される。好ましい実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、2µm未満の平均サイズ及び3µm未満のD90を有する粒子である。

## 【0079】

本発明の別の実施形態では、超音波噴霧器、電子スプレー噴霧器、振動膜噴霧器、ジェット噴霧器及び機械的なソフトミスト吸入器から選択される噴霧装置による、組成物の実施形態のいずれかのエアロゾル化によって調製される、吸入用エアロゾルの形態での医薬組み合わせ、又は上記の方法の実施形態のいずれかによって調製される組成物のいずれかであって、ここで噴霧装置によって生成されるエアロゾル粒子が、1~5µmの質量中央値空気力学的直径を有するものが提供される。別の実施形態では、吸入用エアロゾルは、下肺への沈着を対象とする。さらなる実施形態では、噴霧装置は、0.1~1.0ml/分の出力速度を示す。別の実施形態では、全吸入体積は、1ml~5mlの間である。別の実施形態では、医薬組み合わせは、マイコバクテリア(*mycobacteria*)又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び/又は予防における使用が意図される。さらなる実施形態では、感染は、非結核性マイコバクテリア(*nontuberculosis mycobacteria*)及び結核菌(*Mycobacterium tub*

40

50

erculosis) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (mycobacterium) 属種に起因する。さらなる実施形態では、非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) は、マイコバクテリウム・アビウム (Mycobacterium avium)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (Mycobacterium intracellulare)、マイコバクテリウム・アブセッサス (Mycobacterium abscessus)、及びライ菌 (Mycobacterium leprae)、及びそれらの組み合わせから選択される。別の実施形態では、感染は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である。別の実施形態では、感染は、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である。さらなる実施形態では、上記のように使用されるべきである医薬組み合わせが提供され、ここで医薬組み合わせは、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。さらなる実施形態では、薬剤は、アミカシンである。

10

#### 【0080】

本発明の別の実施形態では、組成物の実施形態のいずれか、又は上記の方法の実施形態のいずれかによって調製される組成物のいずれかは、噴霧した4~7%高張食塩水、メタ過ヨウ素酸、ドデシル硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トロメタミン、銀ナノ粒子、ピスマスチオール、エチレンジアミン四酢酸、ゲンタマイシン負荷ホスファチジルコリン修飾金ナノ粒子、キレート剤、シス-2-デセン酸、D-アミノ酸、D-エナンチオマーペプチド、ガリウムメソポルフィリンIX、ガリウムプロトポルフィリンIX、クルクミン、パツリン、ペニシリン酸、バイカレイン、ナリングニン、ウルソール酸、アシアチン酸、コロゾール酸、脂肪酸、宿主防御ペプチド、及び抗菌ペプチドから選択される、バイオフィルムの分散及び/若しくは破壊のための薬剤、粘液溶解剤及び/若しくは粘液活性剤、並びに/又はバイオフィルム形成を低減する薬剤と併用される。別の実施形態では、組成物は、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。さらなる実施形態では、薬剤は、アミカシンである。

20

30

#### 【0081】

別の実施形態では、噴霧した4~7%高張食塩水、メタ過ヨウ素酸、ドデシル硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トロメタミン、銀ナノ粒子、ピスマスチオール、エチレンジアミン四酢酸、ゲンタマイシン負荷ホスファチジルコリン修飾金ナノ粒子、キレート剤、シス-2-デセン酸、D-アミノ酸、D-エナンチオマーペプチド、ガリウムメソポルフィリンIX、ガリウムプロトポルフィリンIX、クルクミン、パツリン、ペニシリン酸、バイカレイン、ナリングニン、ウルソール酸、アシアチン酸、コロゾール酸、脂肪酸、宿主防御ペプチド、及び抗菌ペプチドから選択される、バイオフィルムの分散及び/若しくは破壊のための薬剤、粘液溶解剤及び/若しくは粘液活性剤、並びに/又はバイオフィルム形成を低減する薬剤と併用されるべきである医薬組み合わせが提供される。さらなる実施形態では、上記のように使用されるべきである医薬組み合わせが提供され、ここで医薬組み合わせは、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。さらなる実施形態では、薬剤は、アミカシンである。

40

50

## 【0082】

本発明の別の実施形態では、組成物の実施形態のいずれかに従う医薬組成物、又は上記の方法の実施形態のいずれかによって調製される組成物のいずれかは、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び/又は予防における使用を提供する。さらなる実施形態では、感染は、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*mycobacterium*) 属種に起因する。別の実施形態では、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) は、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される。さらなる実施形態では、感染は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である。別の実施形態では、感染は、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である。さらなる実施形態では、上記の使用が意図される医薬組成物は、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。さらなる実施形態では、薬剤は、アミカシンである。

10

20

## 【0083】

本発明のさらなる実施形態では、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染に対して治療するか又は予防を提供するとき、抗生物質活性提示における使用が意図される系であって、1) (a) 治療有効量のベダキリン; (b) 10より大きい親水性-親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤; 及び(c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含む噴霧医薬製剤、並びに2) 噴霧器を含み、ここでベダキリンが、懸濁液の形態で存在し、且つ系によって生成されるエアロゾル粒子が、1~5  $\mu\text{m}$ の質量中央値空気力学的直径を有する、系が提供される。

30

## 【0084】

さらなる実施形態では、それを必要とする患者におけるマイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、上記の組成物の実施形態のいずれかに従う組成物を吸入により投与するステップを含む方法が提供される。さらなる実施形態では、感染は、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*mycobacterium*) 属種に起因する。別の実施形態では、非結核性マイコバクテリウム (*nontuberculosis mycobacterium*) は、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される。さらなる実施形態では、感染は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である。さらなる実施形態では、感染は、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である。さらなる実施形態では、吸入用組成物は、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若

40

50

しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時、又は後に投与される。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミン又はアミカシンである。さらなる実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。

【0085】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載のような医薬組成物を調製するための方法であって、(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと、(2)(1)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、(3)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、(4)重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、を含む方法が提供される。さらなる実施形態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。さらなる実施形態では、均質化は、高圧均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。さらなる実施形態では、均質化は、複数の均質化ステップで実施される。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、5µm未満の平均サイズ及び6.5µm未満のD90を有する粒子である。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、2µm未満の平均サイズ及び3µm未満のD90を有する粒子である。

10

【0086】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載のような医薬組成物を調製するための方法であって、(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと、(2)ベダキリンを単離するステップと、(3)ベダキリンを非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、(4)(3)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~7.5の間のpHに調節するステップと、(5)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含む方法が提供される。さらなる実施形態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。さらなる実施形態では、均質化は、高圧均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。さらなる実施形態では、均質化は、複数の均質化ステップで実施される。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、5µm未満の平均サイズ及び6.5µm未満のD90を有する粒子である。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、2µm未満の平均サイズ及び3µm未満のD90を有する粒子である。

20

30

【0087】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載のような医薬組成物を調製するための方法であって、(1)適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒子化するステップと、(2)ベダキリンを非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、(3)(2)から得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと、(4)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含む方法が提供される。さらなる実施形態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。さらなる実施形態では、ベダキリンの微粒子化は、ジェットミリング、噴霧乾燥、ボールミリング、又は超臨界流体処理により実施される。さらなる実施形態では、ベダキリンの微粒子化は、複数の微粒子化ステップで実施される。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、5µm未満の平均サイズ及び6.5µm未満のD90を有する粒子である。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、2µm未満の平均サイズ及び3µm未満のD90を有する粒子である。

40

【0088】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載のような医薬組成物を調製するための方法であって、適切な粒径のベダキリンを得るため、非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つpH5.5~pH7.5の間のpHに調節されている、水の中のベダキリンの懸濁液を均質化するステップを含む方法が提供される。さらなる実施形

50

態では、pHは6.5に調節され、塩化ナトリウム濃度は154mMの塩化ナトリウムに調節される。さらなる実施形態では、均質化は、高压均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される。さらなる実施形態では、均質化は、複数の均質化ステップで実施される。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、5 $\mu$ m未満の平均サイズ及び6.5 $\mu$ m未満のD90を有する粒子である。さらなる実施形態では、適切な粒径のベダキリンは、2 $\mu$ m未満の平均サイズ及び3 $\mu$ m未満のD90を有する粒子である。

【0089】

本発明の別の実施形態では、本発明の組成物を調製するための方法であって、(a)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと；(b)得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと；(c)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、(d)重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、を含む方法が提供され、ここでステップ(b)、(c)及び(d)は、(b)、(c)、(d)；(b)、(d)、(c)；(c)、(b)、(d)；(c)、(d)、(b)；(d)、(b)、(c)；又は(d)、(c)、(b)の順序で行われてもよい。

10

【0090】

本発明の別の実施形態では、本発明の組成物を調製するための方法であって、(a)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと；(b)ベダキリンを単離するステップと；(c)ベダキリンを非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと；(d)得られる懸濁液のpHをpH5.5~pH7.5の間のpHに調節するステップと；(e)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含む方法が提供され、ここでステップ(d)及び(e)は、(d)、(e)；又は(e)、(d)の順序で行われてもよい。

20

【0091】

本発明の別の実施形態では、本発明の組成物を調製するための方法であって、(a)適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒化ステップと、(b)非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つpH5.5~7.5の間のpHに調節されている水にベダキリンを添加するステップと、を含む方法が提供される。

【0092】

本発明の別の実施形態では、乾燥粉末吸入用の医薬組成物であって、適切な粒径のベダキリン、及び生理学的に許容できる薬理的に不活性な固体担体、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤を含む固体担体、又は適切な1つ以上の粒径の、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤の混合物を含む医薬組成物が提供される。本実施形態の好ましい実施形態では、固体担体は、グルコース、アラビノース、マルトース、サッカロース、デキストロース及びラクトース、及びそれらの組み合わせから選択される。さらなる好ましい実施形態では、固体担体は、50 $\mu$ m~500 $\mu$ mの間の質量中央値直径を有する粗粒子の形態で提供される。さらに別の好ましい実施形態では、ベダキリンは、5 $\mu$ m未満の質量中央値空気力学的直径を有する微細化粒子の形態で提供される。さらに別の好ましい実施形態では、ベダキリンは、1 $\mu$ m~3 $\mu$ mの間の質量中央値空気力学的直径を有する微細化粒子の形態で提供される。

30

40

【0093】

本発明のさらなる実施形態では、適切な粒径の、ベダキリン、若しくはその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、及び生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤、又は適切な1つ以上の粒径の、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤の混合物を含む乾燥粉末吸入用の医薬組成物であって、組成物の粒子が均質組成物に相当し、均質粒子がベダキリンと1つ以上の賦形剤の双方を含む医薬組成物が提供される。本実施形態の好ましい実施形態では、粒子は、5 $\mu$ m未満の質量中央値空気力学的直径を有する。さらに別の好ましい実施形態では、粒子は、1 $\mu$ m~3 $\mu$ mの間の質量中央値空気力学的直径を有する。本実施形態の別の好ましい実施形態では、賦形剤は、リン脂質、又はリン脂質の

50

組み合わせを含む。さらに別の好ましい実施形態では、賦形剤は、塩を含む。さらなる好ましい実施形態では、賦形剤は、アミノ酸又はアミノ酸の組み合わせを含む。さらに別の好ましい実施形態では、賦形剤は、糖又は糖の組み合わせを含む。

【0094】

本発明の別の実施形態では、乾燥粉末吸入装置、本明細書で前述された乾燥粉末組成物の実施形態のいずれかに従う乾燥粉末組成物、及び吸入可能な乾燥粉末組成物を患者の気道に吸入により導入するための手段を含む医薬組み合わせが提供される。本実施形態の好ましい実施形態では、乾燥粉末吸入装置は、単回用量、又は複数回用量吸入器である。さらなる好ましい実施形態では、乾燥粉末吸入装置は、前測定されるか又は装置で測定される。別の好ましい実施形態では、医薬組み合わせは、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び/又は予防における使用が意図される。別の好ましい実施形態では、感染は、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*mycobacterium*) 属種に起因する。別の好ましい実施形態では、非結核性細菌は、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される。別の好ましい実施形態では、感染は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、又はAIDS、例えばマイコバクテリウム・アビアンコンプレックス肺疾患又は非結核性日和見感染であって嚢胞性線維症又は慢性閉塞性肺疾患を伴うものを有する患者における日和見感染である。別の好ましい実施形態では、感染は、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である。

【0095】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の乾燥粉末組成物の実施形態のいずれかに従う医薬組成物は、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び/又は予防における使用を提供する。好ましい実施形態では、肺感染は、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*mycobacterium*) 属種に起因する。好ましい実施形態では、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) は、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される。別の好ましい実施形態では、感染は、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、又はAIDS、例えばマイコバクテリウム・アビアンコンプレックス肺疾患又は非結核性日和見感染であって、嚢胞性線維症又は慢性閉塞性肺疾患を伴うものを有する患者における日和見感染である。別の好ましい実施形態では、感染は、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である。

【0096】

本発明の別の実施形態では、マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染に対して治療するか又は予防を提供するとき、抗生物質活性提示における使用が意図される系であって、1) a) 治療有効量のベダキリン、b) 糖、アミノ酸、及びリン脂質、及びそれらの組み合わせから選択される1以上の賦形剤を含む乾燥粉末医薬製剤、2) カプセル又はブリスターパッケージから選択される製剤用の容器、並びに3) 乾燥粉末吸入器を含み、ここでベダキリンが乾燥粉末の形態で提示され

10

20

30

40

50

、且つベダキリン含有粒子が  $1\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$  の質量中央値直径を有する、系が提供される。

【0097】

本発明の別の実施形態では、本明細書に記載の乾燥粉末組成物の実施形態のいずれかに従う組成物であって、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン (*moxifloxacin*)、レボフロキサシン及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される、組成物が提供される。本実施形態の好ましい実施形態では、組成物は、クロファジミン、又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、及びアミカシン、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される。本実施形態の別の好ましい実施形態では、組成物は、クロファジミンの投与に対して前、同時又は後に投与される。本実施形態の別の好ましい実施形態では、組成物は、アミカシンの投与に対して前、同時又は後に投与される。

10

【0098】

本発明の別の実施形態では、本明細書中に記載される医薬乾燥粉末の組み合わせのいずれかに従う組み合わせが提供され、ここで提供される医薬組み合わせは、クロファジミン若しくはその薬学的に許容できる塩、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン (*moxifloxacin*)、レボフロキサシン及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。本実施形態の好ましい実施形態では、組み合わせは、クロファジミン、又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、及びアミカシン、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。本実施形態の別の好ましい実施形態では、組み合わせは、クロファジミン、又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、及びアミカシン、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。本実施形態の別の好ましい実施形態では、組み合わせは、アミカシンの投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される。

20

【0099】

本発明のさらなる実施形態では、それを必要とする患者における、マイコバクテリア (*Mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、本明細書に記載のような本発明の組成物を吸入により投与するステップを含む方法が提供される。好ましい実施形態では、感染は、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) 属種に起因する。別の好ましい実施形態では、治療又は予防の方法であって、ここで非結核性マイコバクテリウム (*nontuberculosis mycobacterium*) が、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される、方法が提供される。別の好ましい実施形態では、治療又は予防の方法であって、ここで感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、方法が提供される。別の好ましい実施形態では、治療又は予防の方法であって、ここで感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、方法が提供される。

30

40

【0100】

50

本発明の別の実施形態では、それを必要とする患者における、マイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して同時に又は後に、本明細書に記載のような本発明に従う組成物を吸入により投与するステップを含む方法が提供される。好ましい実施形態では、薬剤は、クロファジミン又はアミカシンである。別の好ましい実施形態では、薬剤は、クロファジミンである。

#### 【0101】

乾燥粉末吸入器での使用に適した粉末は、ジェットミリング、高圧均質化又は噴霧乾燥などの当該技術分野にとって公知のプロセスにより形成される微粒子化剤からなってもよい。薬剤は、単独で送達されてもよい、又は医薬品グレードのラクトース (例えば、Lactohale (登録商標)、DFE Pharma, Veghel, Netherlands) と混和されてもよい。混和製剤は、放出剤としてステアリン酸マグネシウムなどの三次成分を含んでもよい (Jetzer et al., "Investigation on the Mechanism of magnesium stearate to modify aerosol performance in dry powder inhaled formulations", J. Pharm Sci, 107(4) 984-998, 2018)。

#### 【0102】

噴霧乾燥粒子は、100%薬剤であってもよい、又は薬剤の安定性若しくは粉末の分散性を増強するため、1つ以上の追加成分を含有してもよい。本発明の一実施形態では、追加成分は、糖、例えば限定はされないが、トレハロース、スクロース、ラクトース又はフルクトースである。糖の組み合わせを利用することもできる。別の実施形態では、本発明の噴霧乾燥粒子は、1種以上のリン脂質を含み得る。リン脂質の具体例として、限定はされないが、ホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC)、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン (DPPE)、ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール (DPPG)、又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。別の実施形態では、粒子は、アミノ酸を含有し得る。好適なアミノ酸の具体例として、限定はされないが、ロイシン及びイソロイシンが挙げられる。

#### 【0103】

任意には、粒子は、1種以上の糖、1種以上のリン脂質、又は1種以上のアミノ酸に加えて、少量の強電解質塩、例えば限定はされないが、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、硫酸ナトリウム及び炭酸カルシウムを含む。

#### 【0104】

好適な吸入器は、例えば、米国特許第4,069,819号明細書；米国特許第4,995,385号明細書；及び米国特許第5,997,848号明細書に記載されている。他の例として、限定はされないが、SPINHALER (登録商標) (Fisons)、ROTAHALER (登録商標) (Glaxo-Wellcome)、FLOWCAPS (登録商標) (Hovione)、INHALATOR (登録商標) (Boehringer Ingelheim)、AEROLIZER (登録商標) (Novartis) 及びDISKHALER (登録商標) (Glaxo-Wellcome)、Plastiape RS-01 (登録商標) 及びその他として当業者に公知であるものなどが挙げられる。

#### 【0105】

粒径及び分布

エアロゾル化治療の治療効果は、沈着用量及びその分布に依存する。エアロゾル粒径は、肺における薬剤エアロゾルの沈着用量及び分布を明らかにする場合の重要な変数の1つ

10

20

30

40

50

である。

【0106】

一般に、吸入用エアロゾル粒子は、通常はより大きいエアロゾル粒子に対して優位である嵌入、及びより小さいエアロゾル粒子に対して優位である沈降といった2つの機構の1つによる沈着を受ける。嵌入は、吸入用エアロゾル粒子の運動量が、粒子が気流に追従せずに、生理学的表面に遭遇する程度に十分に大きいときに生じる。それに対し、沈降は、主に下肺において、吸入気流とともに移動している非常に小さいエアロゾル粒子が重力沈下の結果として生理学的表面に遭遇するときに生じる。

【0107】

肺薬物送達は、口及び咽頭を通じたエアロゾルの吸入により達成されてもよい。約5  $\mu$ mを超える空気力学的直径を有するエアロゾル粒子は、一般に肺に到達せず；その代わりに、咽頭の後ろに影響する傾向があり、嚥下され、おそらくは経口的に吸収される。約3  $\mu$ m～約5  $\mu$ mの直径を有するエアロゾル粒子は、上肺から中肺領域に到達する（気道を伝う）には十分に小さいが、肺胞に到達するには大き過ぎる。より小さいエアロゾル粒子、即ち約0.5～約3  $\mu$ mは、肺胞領域に到達する能力がある。約0.5  $\mu$ mより小さい直径を有するエアロゾル粒子は、換気呼吸中に呼息される傾向があるが、息こらえにより肺胞領域内に沈着される可能性もある。

【0108】

肺薬物送達において使用されるエアロゾルは、広範囲のエアロゾル粒径から構成されることから、統計学的記述子が使用される。肺薬物送達において使用されるエアロゾルは、典型的にはそれらの質量中央値直径（MMD）によって記述され、即ち質量の半分がMMDより大きいエアロゾル粒子中に含まれ、且つ質量の半分がMMDより小さいエアロゾル粒子中に含まれる。均一密度を有する粒子の場合、体積中央値直径（VMD）は、MMDと互換可能に用いることができる。VMD及びMMDの測定は、レーザー回折によってなされる。分布の幅は、幾何標準偏差（GSD）によって記述される。しかし、エアロゾル粒子の気道への沈着は、より正確には粒子の空気力学的直径によって記述され、それ故、典型的には質量中央値空気力学的直径が使用される。MMADの測定は、慣性衝突又は飛行時間測定によってなされる。水性粒子の場合、VMD、MMD及びMMADは同じである必要がある。しかし、エアロゾルが衝突体を通過するために湿度が制御されない場合、MMAD測定値は、脱水に起因し、MMD及びVMDより小さくなる。この記述を意図して、VMD、MMD及びMMADの測定は、VMD、MMD及びMMADの記述が同等となるように制御された条件下にあることが考慮される。

【0109】

にもかかわらず、記述を意図して、エアロゾル粒子のエアロゾル粒径は、米国薬局方協会（US Pharmacopeial Convention）に従う次世代インパクター（NGI）を用いる室温での測定により測定されるときにMMADとして与えられることになる。Process Revision <601> Aerosols, Nasal Sprays, Metered-Dose Inhalers, and Dry Powder Inhalersにおいて、Pharmacopeial Forum (2003), Volume Number 29, pages 1176-1210は、Jolyon Mitchell, Mark Nagel "Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers", KONA Powder and Particle Journal (2004), Volume 22, pages 32-65にも開示されている。

【0110】

本発明によると、エアロゾルの粒径は、ベダキリンの感染部位での沈着を最大化し、耐容性を最大化するように最適化される。エアロゾル粒径は、質量中央値空気力学的直径（MMAD）の観点で表されてもよい。より大きい粒子（例えば、MMAD > 5  $\mu$ m）は、気道における屈曲を導くには大き過ぎるため、気管外及び上気道に沈着する傾向がある。大きい粒子の上気道沈着から、非耐容性（例えば、咳及び気管支痙攣）が生じることがあ

10

20

30

40

50

る。

【0111】

したがって、好ましい実施形態によると、エアロゾルのMMADは、約5 $\mu$ m未満、好ましくは約1~5 $\mu$ mの間、より好ましくは3 $\mu$ m未満(<3 $\mu$ m)である必要がある。

【0112】

しかし、より大きい粒子が気管外及び上気道を、そして換気呼吸中よりも深部に肺へと通過することを可能にし、エアロゾルの中心肺及び下肺への沈着を増加させるため、誘導呼吸法を用いることができる。誘導呼吸法は、100mL/分程度に遅くてもよい。したがって、エアロゾルの好ましいMMADは、誘導呼吸法で用いられるとき、約10 $\mu$ m未満である必要がある。

10

【0113】

噴霧器によって送達される懸濁液の場合、(エアロゾル粒径に加えて)等しく重要な要素は、固体粒子の粒径及びサイズ分布、この場合にはベダキリンの粒径及び分布である。所与のエアロゾル粒子中の固体粒子のサイズは、それが含有されるエアロゾル粒子よりも小さくしなければならない。より大きいエアロゾル粒子は、1つ以上の固体粒子を含有してもよい。さらに、希薄懸濁液を扱うとき、エアロゾル粒子の大部分が固体粒子を含有しなくてもよい。結果として、薬剤は、優先的にはより大きいエアロゾル粒子中に含有される(例えば、Finlay, et al., "Predicting regional lung dosages of a nebulized suspension: Pulmicort (budesonide)", Particulate Science and Technology 15:243, 1997を参照)。

20

【0114】

このため、エアロゾル粒子のMMADよりも有意に小さい固体薬物粒子を有することが望ましい。例えば、エアロゾル粒子のMMADが3 $\mu$ mである場合、所望される固体粒子は、1 $\mu$ m、又はそれ未満となる。

【0115】

さらなる検討事項として、例えば振動メッシュ噴霧器を使用するとき、製剤はプレート内の開口部を通じてポンピングされ、それにより懸濁液が液滴に破壊される。そこで、固体粒子についても、通過するため、これらの開口部よりも小さくしなければならないことになる。

30

【0116】

懸濁液中の固体粒径は、粒子の平均サイズにより、さらには粒子の分布により与えられてもよい。D90値は、エアロゾル質量の90%がD90よりも小さい粒子中に含有されることを示す。

【0117】

噴霧器

水性及び他の非圧縮性液体系の場合、製剤をエアロゾル化するため、種々の噴霧器(少量噴霧器を含む)が利用可能である。圧縮機駆動噴霧器は、液体エアロゾルを生成するため、ジェット技術が組み込まれ、圧縮空気が用いられる。かかる装置は、例えば、Healthdyne Technologies, Inc.; Invacare, Inc.; Mountain Medical Equipment, Inc.; Pari Respiratory, Inc.; Mada Medical, Inc.; Puritan-Bennet; Schuco, Inc.; DeVilbiss Health Care, Inc.; 及び Hospitak, Inc. から市販されている。超音波噴霧器は、呼吸用液滴を生成するため、圧電結晶の振動の形態での機械エネルギーに依存し、例えば、Omron Healthcare, Inc. 及び DeVilbiss Health Care, Inc. から市販されている。振動メッシュ噴霧器は、呼吸用液滴を生成するため、圧電又は機械パルスのいずれかに依存する。本明細書に記載のベダキリンの使用が意図される噴霧器の他の例が、米国特許第4,268,460号明細書;米国特許第4,046,146号明細書;米国特許第4,649,911号明細書;米国特許第4,624,25

40

50

1号明細書；米国特許第5,164,740号明細書；米国特許第5,586,550号明細書；米国特許第5,758,637号明細書；米国特許第6,644,304号明細書；米国特許第6,338,443号明細書；米国特許第5,906,202号明細書；米国特許第5,934,272号明細書；米国特許第5,960,792号明細書；米国特許第5,971,951号明細書；米国特許第6,070,575号明細書；米国特許第6,192,876号明細書；米国特許第6,230,706号明細書；米国特許第6,349,719号明細書；米国特許第6,367,470号明細書；米国特許第6,543,442号明細書；米国特許第6,584,971号明細書；米国特許第6,601,581号明細書；米国特許第4,263,907号明細書；米国特許第5,709,202号明細書；米国特許第5,823,179号明細書；米国特許第6,192,876号明細書；米国特許第6,644,304号明細書；米国特許第5,549,102号明細書；米国特許第6,161,536号明細書；米国特許第6,557,549号明細書；米国特許第6,612,303号明細書；米国特許第6,962,151号明細書；米国特許第8,596,264号明細書、米国特許第8,720,435号明細書、米国特許第7,131,440号明細書、米国特許第8,739,777号明細書、米国特許第9,975,136号明細書；及び米国特許第8,387,895号明細書（これらのすべてはそれら全体が参照により本明細書で援用される）に記載されている。本明細書に記載のベダキリン組成物が使用可能である噴霧器の市販例として、Aerogen製のRespirgard II（登録商標）、Aeroneb（登録商標）、Aeroneb（登録商標）Pro、及びAeroneb（登録商標）Go；Aradigm製のAERx（登録商標）及びAERx Essence（商標）；Respironics, Inc.製のPorta-Neb（登録商標）、Freeway Freedom（商標）、Sidedstream、Ventstream及びI-neb；並びにPARI, GmbH製のPARI LCPlus（登録商標）、PARI LC-Star（登録商標）、及びe-Flow7mが挙げられる。さらなる非限定例が、米国特許第6,196,219号明細書に開示されている。

10

20

#### 【0118】

本発明によると、医薬組成物は、好ましくは、超音波噴霧器、電子スプレー噴霧器、振動膜噴霧器、ジェット噴霧器又は機械的なソフトミスト吸入器から選択される噴霧装置を使用し、エアロゾル化されてもよい。

30

#### 【0119】

装置が患者の吸入流速を電氣的又は機械的プロセスのいずれかにより制御することが好ましい。

#### 【0120】

さらなる好ましい実施形態では、装置によるエアロゾル生成は、例えばAKITA装置で、患者の吸入により引き起こされる。

#### 【0121】

本発明に従って使用されるべき上記噴霧器/装置の好ましい（市販）例として、Vectura fox、Pari eFlow、Pari Trek S、Philips Innospire mini、Philips Innospire Go、Medspray device、Aeroneb Go、Aerogen Ultra、Respironics Aeroneb、Akita、Medspray Ecomyst及びRespimatが挙げられる。

40

#### 【0122】

治療及び/又は予防における使用

本発明に従う医薬組成物及び医薬組み合わせ及び系は、マイコバクテリア（mycobacteria）又は他のベダキリン感受性細菌、例えば、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）（メチシリン耐性菌及びバンコマイシン中間耐性菌を含む）、肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae）、及びエンテロコッカス菌種（Enterococcus spp.）に起因する肺感染の治療及び

50

／又は予防における使用が意図される。本発明の医薬組成物及び医薬製剤はまた、肺真菌感染の治療及び／又は予防のために使用されてもよい。

【0123】

ベダキリンの投与

本発明によると、医薬組成物は、本発明の医薬組成物の約1～5ml、好ましくは1～2mlでの噴霧により送達される。

【0124】

したがって、目標充填用量は、約20mg/mlの医薬組成物中のベダキリン濃度に基づき、20～100mgのベダキリンに対応する約1～5mlである。

【0125】

本発明に従って投与されるべき、噴霧装置からの懸濁液、又は乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末のいずれかとしてのベダキリンの肺の一日量（即ち、肺に沈着される用量）は、約5～10mgであり、それはM. アブセッサス（*M. abscessus*）感染の場合での15～30mgの名目用量（装置用量）に対応する。

【0126】

当業者が、当該技術分野で十分に確立された各細菌株におけるベダキリンのMICに基づき、投与されるべきベダキリンの肺用量（ひいては噴霧されるべき充填／名目用量／体積）をルーチンの調節することは理解される。

【0127】

1日につき1回又は2回といった投与頻度に応じて、肺の一日量は分割されることになる。

【0128】

本発明によると、ベダキリンは、結果としての約5～10mgの肺の総一日量で、1日に1回又は2回投与されるべきである。

【0129】

上記量がベダキリンの遊離塩基に関連し、それ故、誘導体及び塩における用量が、各々の化合物及び株のMICに基づいて調節される必要が生じることは当業者にとって明白になるう。

【0130】

粘液溶解剤／バイオフィーム修飾剤

エアロゾル処理中に痰粘度を低減するため、且つ既存のバイオフィームを破壊するため、本発明に従う治療及び／又は予防は、粘液溶解剤及び／又はバイオフィーム破壊剤の追加投与を含み得る。

【0131】

これらの薬剤は、固定された組み合わせで調製され得る、又は本発明に従うベダキリンを含む医薬組成物／エアロゾル製剤に対して同時に若しくは後に投与され得る。

【0132】

本発明に従って使用されるべき、バイオフィームの分散／破壊用の薬剤、粘液溶解剤及び／若しくは粘液活性剤、及び／又はバイオフィーム形成を低減する薬剤は、噴霧した4～7%高張食塩水、メタ過ヨウ素酸、ドデシル硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トロメタミン、銀ナノ粒子、ピスマスチオール、エチレンジアミン四酢酸、ゲンタマイシン負荷ホスファチジルコリン修飾金ナノ粒子、キレート剤、シス-2-デセン酸、D-アミノ酸、D-エナンチオマーペプチド、ガリウムメソポルフィリンIX、ガリウムプロトポルフィリンIX、クルクミン、パツリン、ペニシリン酸、バイカレイン、ナリングニン、ウルソール酸、アシアチン酸、コロゾール酸、脂肪酸、宿主防御ペプチド、及び抗菌ペプチドから選択される。

【0133】

さらに、他の薬学的に活性な薬剤も、本発明に従う医薬組成物／エアロゾル製剤と併用されてもよい。かかる活性薬剤は、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファン

10

20

30

40

50

ピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択されてもよい。

【0134】

これらの薬剤は、固定された組み合わせで調製され得る、又は本発明に従うベダキリンを含む医薬組成物/エアロゾル製剤に対して前に、同時に若しくは後に投与され得る。

【0135】

以下の実施例は、上記発明を使用する様式をより十分に説明するとともに、本発明の様々な態様を実施するために考慮される最良の態様を示すために役立つ。本発明に従う実施例は、本明細書中の特許請求の範囲の範囲内に該当するものである。

【実施例】

【0136】

実験

以下の例示的な組成物及び製剤は、本明細書に記載の方法に従って調製している。

【0137】

実施例1

懸濁液組成物1の調製

懸濁液を以下の組成を有するように調製した：

500mgのベダキリン

2.5mlのポリソルベート80 (NOF Corporation Hx2)

450mgの塩化ナトリウム

47.5mlの水

【0138】

この時点で、Horiba LA950を使用して測定したとき、ベダキリン粒子の中央値サイズは14.13  $\mu\text{m}$ であり、D90は103.48  $\mu\text{m}$ であった。

【0139】

Polytron (登録商標) 浸漬ディスペンサーPT2500E (Kinematica, Luzern, Switzerland) で均質化を開始させ、10,000rpmで2x5分処理した。次に、得られた懸濁液を、Bransonデジタルソニファイアー250D、モデル102Cを使用して均質化し、氷上で、70%で7x3分処理した。

【0140】

得られた懸濁液は、セミマイクロ浸透圧計K-7400 (Knauer) で測定時、6.91のpH及び341mOsmol/kgの重量モル浸透圧濃度 (osmality) を有した。

【0141】

ベダキリン粒子の中央値サイズは3.96  $\mu\text{m}$ と測定され、D10は2.29  $\mu\text{m}$ であり、D90は6.18  $\mu\text{m}$ であった。

【0142】

最小発育阻止濃度 (MIC) の判定

Clinical and Laboratory Standards Instituteによる助言に従い、薬剤感受性試験を実施した。これは、マイコバクテリウム・アブセッサス (Mycobacterium abscessus) に対してカチオン調節ミューラー・ヒントン培養液中での微量液体希釈法により、またマイコバクテリウム・アビウム (Mycobacterium avium) に対してBacTec460を使用するマクロ液体希釈法により実施した。MICは、0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  ~ 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の間で、実施例1の組成物の濃度に対する感受性を試験することにより判定した。結果を表2に示す。M.アビウム (M. avium) B16079517及びM.アブセッサス (M. abscessus) B15012958は、臨床単離物である。M.アビウム (M. avium) ATCC700898及びM.アブセッサス (M. abscessus) CIP104536は、市販株である。

種 MIC  $\mu\text{g}/\text{ml}$

10

20

30

40

50

M. アビウム (M. avium) (ATCC 700898) 0.03  
 M. アビウム (M. avium) (B16079517) 0.03  
 M. アブセッサス (M. abscessus) (CIP 104536) 0.125  
 M. アブセッサス (M. abscessus) (B15012958) 0.5

## 【0143】

これらの結果は、実施例1の組成物がこれらのマイコバクテリア (mycobacteria) に対する有意な阻害活性を示すことを示す。

## 【0144】

ベダキリンのさらなる組成物の調製

ベダキリンの懸濁液を、以下の組成を有するように調製した：

40mgのベダキリン  
 2.0mlのポリソルベート80 (NOF Corporation Hx2)  
 360mgの塩化ナトリウム  
 398mlの水

## 【0145】

この時点で、Horiba LA950を使用して測定したとき、ベダキリン粒子の平均サイズは9.30 $\mu$ mであり、D90は10.97 $\mu$ mであった。

## 【0146】

H30Z相互作用チャンバーを使用し、この懸濁液をM-110EH-30 Microfluidizer (登録商標) プロセッサに添加した。この懸濁液を4,400psiで5分間再循環した。この時点で、ベダキリン粒子の平均サイズは2.80 $\mu$ mであり、D90は4.41 $\mu$ mであった。

## 【0147】

G10Z相互作用チャンバーを設置し、H30Zチャンバーから得られた上記懸濁液を25,000rpmで再循環し、10分後、20分後及び35分後にサンプルを回収し、以下の結果を得た：(1)10分後、ベダキリン粒子の平均サイズは0.95 $\mu$ mであり、D90は2.08 $\mu$ mであり；(2)20分後、ベダキリン粒子の平均サイズは0.46 $\mu$ mであり、D90は1.16 $\mu$ mであり；且つ(3)35分後、ベダキリン粒子の平均サイズは0.30 $\mu$ mであり、D90は0.79 $\mu$ mであった。この35分後サンプルのpHは6.431であり、重量モル浸透圧濃度は297mOsmol/kgであった。

## 【0148】

35分後の上記懸濁液の安定性は、17日間静置後に測定した。3通りに実施した測定は、ベダキリン粒子の平均サイズが0.37 $\mu$ mであり、D90が0.96 $\mu$ mであることを示した。

## 【0149】

細胞生存度

2つの異なる細胞型を使用し、肺上皮細胞の生存度をベダキリン懸濁液の存在下で評価した。細胞株は、A549 (DSMZ; ACC107) 及びCalu-3 (LGC標準、ATCC-HTB-55) であった。

## 【0150】

A549細胞を、ロズウェルパーク記念研究所培地 (RPMI 1640) + 10%ウシ胎仔血清 (FCS)、1%ペニシリン/ストレプトマイシン (10,000単位/mlのペニシリン；10,000単位/mlのストレプトマイシン) (Pen/Strep) 中で培養し、Calu-3細胞を、最小必須培地 (Life TechnologiesによるGibco) (MEM) + 10%FCS、1%非必須アミノ酸 (MEM用添加物)、1%ピルビン酸ナトリウム、及び1%Pen/Strep中で培養した。通常の細胞培養においては、A549及びCalu-3細胞を、次のように80~90%のコンフルエンスで週1回継代した：細胞を175cm<sup>2</sup>の細胞培養フラスコ内で培養し、10mlの一次的なダルベッコリン酸緩衝食塩水 (DPBS) で1回洗浄した。37<sup>o</sup>Cで、0.05%トリプシン-EDTAとともに5分間 (A549) 又はさらなる細胞かき取りとともに1

10

20

30

40

50

5分間 (Calu-3) インキュベーション後、細胞を300gで5分間遠心分離した (centrifuged)。細胞ペレットを各細胞培地に再懸濁した。10 $\mu$ lの染色細胞懸濁液 (18 $\mu$ lの細胞懸濁液 + 2 $\mu$ lのアクリジンオレンジ、Live-Dead染色) を使用し、Lunaセルカウンターで細胞を計数した。通常の培養においては、230,000個の細胞/フラスコ (A549) 又は、各々、1,300,000個の細胞/フラスコ (Calu-3) を新しいT175cm<sup>2</sup>のフラスコに播種し、5%CO<sub>2</sub> 雰囲気下、37℃で培養した。

#### 【0151】

MTTは、テトラゾリウム色素3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロミドであり、それはミトコンドリアレダクターゼによりその不溶性ホルマザンに変換される。生細胞では、不溶性ホルマザンは、界面活性剤ジメチルスルホキシドを15分間添加することにより溶解され得る。各色素の吸収は、590nmでプレートリーダーにより測定する。試験化合物のインキュベーション後の生存度の計算においては、陽性及び陰性対照を含める。ハンクス平衡塩類溶液 (HBSS) を陰性対照として使用し、得られた吸光度値を100%生存度に設定する。陽性対照 (1%トリトンX100) を使用し、0%生存度に設定する。したがって、試験配合物のIC50値は、用量反応曲線を対数スケールで測定することにより決定することができる。

#### 【0152】

次のように、ベダキリンの懸濁液、及びベダキリンを含有しない媒体に対して、試験サンプルを調製した。

#### 【0153】

ベダキリンの配合物は、蒸留水中に1mg/mlのベダキリン、0.5%のポリソルベート80、0.9%の塩化ナトリウムを含有するように調製した。ベダキリンを含有しない媒体に対する配合物は、蒸留水中に0.5%のポリソルベート80を含有するように調製したか、又は水中に0.5%のポリソルベート80、及び0.9%の塩化ナトリウムを含有するように調製した。

#### 【0154】

これらの製剤 (100%として指定) をHBSSで希釈し、以下の試験用配合物を得た。

#### 【0155】

媒体溶液の濃度

濃度 (%)	媒体溶液 ( $\mu$ l)	HBSS ( $\mu$ l)
100	2000	0
95	1900	100
90	1800	200
85	1700	300
80	1600	400
70	1400	600
60	1200	800
50	1000	1000

ベダキリン含有懸濁液の濃度

濃度 (%)	ベダキリン ( $\mu$ l) 懸濁液	HBSS ( $\mu$ l)	ベダキリン (mg/ml)
100	2000	0	1
90	1800	200	0.9
80	1600	400	0.8
70	1400	600	0.7
60	1200	800	0.6
50	1000	1000	0.5
40	800	1200	0.4
30	600	1400	0.3
20	400	1600	0.2

1 0	2 0 0	1 8 0 0	0 . 1
1	2 0	1 9 8 0	0 . 0 1

【 0 1 5 6 】

細胞を、37 で4時間、試験配合物で処理した。曝露後の細胞の生存度を用い、用量反応曲線に対数スケールでセットアップした。シグモイドフィットは、試験物質のIC20、IC50、及びIC80の計算を可能にする。これは統計プログラムOrigin(登録商標)Pro2019において実施する。

【 0 1 5 7 】

結果

A 5 4 9

10

IC 値	ベダキリン懸濁液	媒体溶液
IC 2 0	9 0 ~ 9 5 %	9 0 ~ 9 5 %
IC 5 0	8 5 ~ 9 0 %	8 5 ~ 9 0 %
IC 8 0	8 0 ~ 8 5 %	8 5 ~ 9 0 %

C a l u - 3

IC 値	ベダキリン懸濁液	媒体溶液
IC 2 0	9 5 ~ 1 0 0 %	9 5 ~ 1 0 0 %
IC 5 0	8 0 ~ 9 5 %	9 5 ~ 1 0 0 %
IC 8 0	6 0 ~ 7 0 %	9 5 ~ 1 0 0 %

【 0 1 5 8 】

20

これらのデータは、ベダキリンが、試験された特定の媒体と比べて、細胞生存度に対する最小の細胞傷害性効果を有することを示す。

本明細書は以下の開示を含む。

(開示1)

- (a) 治療有効量のベダキリン又はその薬学的に許容できる誘導体若しくは塩；
- (b) 10より大きい親水性 - 親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び
- (c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含み、ここで前記ベダキリン又はその薬学的に許容できる誘導体若しくは塩が、懸濁液中の粒子の形態で提供され、

且つ

30

ベダキリン粒子、又はベダキリンの前記薬学的に許容できる塩の前記粒子が、5 μm未満の中央値サイズ及び6 . 5 μm未満のD90を有する、医薬組成物。

(開示2)

ベダキリンの前記粒子、又はその前記薬学的に許容できる塩が、2 μm未満の中央値サイズ及び3 μm未満のD90を有する、開示1に記載の医薬組成物。

(開示3)

- (a) 治療有効量のベダキリン；
- (b) 10より大きい親水性 - 親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び
- (c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含み、ここで前記ベダキリンが、懸濁液中の粒子の形態で提供され、

40

且つ

前記ベダキリン粒子が、5 μm未満の中央値サイズ及び6 . 5 μm未満のD90を有する、医薬組成物。

(開示4)

前記ベダキリン粒子が、2 μm未満の中央値サイズ及び3 μm未満のD90を有する、開示3に記載の医薬組成物。

(開示5)

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ステアリルアルコール、14 ~ 16の親水性 - 親油性平衡値を有する水素化ヒマ

50

シ油のポリエチレングリコール誘導体、15～17の親水性-親油性平衡値を有する水素化ヒマシ油のポリエチレングリコール誘導体、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(10)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ステアシルエーテル、ポリオキシエチレン(10)ステアシルエーテル、ポリオキシエチレン(20)ステアシルエーテル、ポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル、ポリオキシエチレン(2)セチルエーテル、カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド、モノステアリン酸ポリエチレングリコール(20)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(40)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(100)、ステアリン酸ポリエチレングリコール(8)、及びステアリン酸ポリオキシル40、及びそれらの混合物から選択される、開示1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(開示6)

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート80であり、且つ前記水性液体担体が、蒸留水、高張食塩水又は等張食塩水である、開示1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示7)

前記高張食塩水が、1%～7%(w/v)塩化ナトリウムである、開示6に記載の医薬組成物。

20

(開示8)

前記非イオン性界面活性剤が、超高純度ポリソルベート80であり、且つ前記水性液体担体が、等張食塩水である、開示6に記載の医薬組成物。

(開示9)

前記組成物の重量モル浸透圧濃度が、200～700mOsm/kgの範囲内である、開示1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示10)

前記組成物の重量モル浸透圧濃度が、300～400mOsm/kgの範囲内である、開示1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示11)

非イオン性界面活性剤の濃度が、前記全組成物の0.001%～5%(v/v)の範囲内であり、且つベダキリンの量が、前記全組成物の0.1%～20%(w/v)の範囲内である、開示1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

(開示12)

(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、前記非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと、

(2)(1)から得られる前記懸濁液のpHをpH5.5～pH7.5の間のpHに調節するステップと、

(3)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

40

(4)前記重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、を含む方法により調製される、開示1～11のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示13)

(1)適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと、

(2)前記ベダキリンを単離するステップと、

(3)前記ベダキリンを前記非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、

(4)(3)から得られる前記懸濁液のpHをpH5.5～pH7.5の間のpHに調節するステップと、

(5)塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

50

を含む方法により調製される、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示 14)

(1) 適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒子化するステップと、

(2) 前記ベダキリンを前記非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、

(3) (2) から得られる前記懸濁液の pH を pH 5.5 ~ pH 7.5 の間の pH に調節するステップと、

(4) 塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

を含む方法により調製される、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示 15)

適切な粒径のベダキリンを得るため、前記非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つ pH 5.5 ~ pH 7.5 の間の pH に調節されている、水の中のベダキリンの懸濁液を均質化するステップを含む方法により調製される、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(開示 16)

前記 pH が 6.5 に調節され、且つ前記塩化ナトリウム濃度が 154 mM の塩化ナトリウムに調節される、開示 12 又は 13 に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 17)

前記 pH が 6.5 に調節され、且つ前記塩化ナトリウム濃度が 154 mM の塩化ナトリウムに調節される、開示 14 に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 18)

前記 pH が 6.5 であり、且つ前記適切な濃度の塩化ナトリウムが 154 mM の塩化ナトリウムである、開示 15 に記載の方法により調製される医薬組成物。

20

(開示 19)

前記ベダキリンの微粒子化が、ジェットミリング、噴霧乾燥、ボールミリング、又は超臨界流体処理により実施される、開示 14 に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 20)

ステップ (1) における均質化が、高圧均質化、高剪断均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される、開示 12、13、15 又は 18 のいずれか一項に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 21)

ベダキリンの均質化が、複数の均質化ステップで実施される、開示 12、13、15、16、18 又は 20 のいずれか一項に記載の方法により調製される医薬組成物。

30

(開示 22)

ベダキリンの微粒子化が、複数の微粒子化ステップで実施される、開示 14、17 又は 19 のいずれか一項に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 23)

前記適切な粒径のベダキリンが、5  $\mu\text{m}$  未満の平均サイズ及び 6.5  $\mu\text{m}$  未満の D90 を有する粒子である、開示 12 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法により調製される医薬組成物。

(開示 24)

前記適切な粒径のベダキリンが、2  $\mu\text{m}$  未満の平均サイズ及び 3  $\mu\text{m}$  未満の D90 を有する粒子である、開示 12 ~ 22 のいずれか一項に記載の方法により調製される医薬組成物。

40

(開示 25)

超音波噴霧器、電子スプレー噴霧器、振動膜噴霧器、ジェット噴霧器及び機械的なソフトミスト吸入器から選択される噴霧装置による、開示 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物のエアロゾル化により調製される、吸入用エアロゾルの形態での医薬組み合わせであって、

ここで前記噴霧装置によって生成される前記エアロゾル粒子が、1 ~ 5  $\mu\text{m}$  の質量中央値空気力学的直径を有する、医薬組み合わせ。

(開示 26)

50

前記吸入用エアロゾルが、下肺への沈着を対象とする、開示 25 に記載の医薬組み合わせ。  
(開示 27)

噴霧した 4 ~ 7 % 高張食塩水、メタ過ヨウ素酸、ドデシル硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トロメタミン、銀ナノ粒子、ビスマスチオール、エチレンジアミン四酢酸、ゲンタマイシン負荷ホスファチジルコリン修飾金ナノ粒子、キレート剤、シス - 2 - デセン酸、D - アミノ酸、D - エナンチオマーペプチド、ガリウムメソポルフィリン IX、ガリウムプロトポルフィリン IX、クルクミン、パツリン、ペニシリン酸、バイカレイン、ナリングニン、ウルソール酸、アシアチン酸、コロゾール酸、脂肪酸、宿主防御ペプチド、及び抗菌ペプチドから選択される、バイオフィルムの分散及び / 若しくは破壊のための薬剤、粘液溶解剤及び / 若しくは粘液活性剤、並びに / 又はバイオフィルム形成を低減する薬剤と併用されるべきである、開示 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

(開示 28)

噴霧した 4 ~ 7 % 高張食塩水、メタ過ヨウ素酸、ドデシル硫酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トロメタミン、銀ナノ粒子、ビスマスチオール、エチレンジアミン四酢酸、ゲンタマイシン負荷ホスファチジルコリン修飾金ナノ粒子、キレート剤、シス - 2 - デセン酸、D - アミノ酸、D - エナンチオマーペプチド、ガリウムメソポルフィリン IX、ガリウムプロトポルフィリン IX、クルクミン、パツリン、ペニシリン酸、バイカレイン、ナリングニン、ウルソール酸、アシアチン酸、コロゾール酸、脂肪酸、宿主防御ペプチド、及び抗菌ペプチドから選択される、バイオフィルムの分散及び / 若しくは破壊のための薬剤、粘液溶解剤及び / 若しくは粘液活性剤、並びに / 又はバイオフィルム形成を低減する薬剤と併用されるべきである、開示 25 又は 26 に記載の医薬組み合わせ。

20

(開示 29)

マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び / 又は予防における使用が意図される、開示 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示 30)

マイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び / 又は予防における使用が意図される、開示 25 又は 26 に記載の医薬組み合わせ。

(開示 31)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) 属種に起因する、開示 29 に記載の使用が意図される医薬組成物。

30

(開示 32)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) 属種に起因する、開示 30 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 33)

前記非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) が、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される、開示 31 に記載の使用が意図される医薬組成物。

40

(開示 34)

前記非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) が、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*

50

)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (Mycobacterium intracellulare)、マイコバクテリウム・アブセッサス (Mycobacterium abscessus)、及びライ菌 (Mycobacterium leprae) 及びそれらの組み合わせから選択される、開示 3 2 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 3 5)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、M A C 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 3 1 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 3 6)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、M A C 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 3 2 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 3 7)

前記感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 3 5 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 3 8)

前記感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 3 6 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 3 9)

マイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染に対して治療するか又は予防を提供するとき、抗生物質活性提示における使用が意図される系であって、

1) (a) 治療有効量のベダキリン；

(b) 10 より大きい親水性 - 親油性平衡値を有する非イオン性界面活性剤；及び

(c) 水、等張食塩水、緩衝生理食塩水及び水性電解質溶液から選択される水性液体担体を含む噴霧医薬製剤、

並びに

2) 噴霧器

を含み、

ここで前記ベダキリンが、懸濁液の形態で存在し、

且つ

前記系によって生成される前記エアロゾル粒子が、1 ~ 5  $\mu$ m の質量中央値空気力学的直径を有する、

系。

(開示 4 0)

前記噴霧装置が、0.1 ~ 1.0 ml / 分の出力速度を示す、開示 2 5、2 6 又は 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。

(開示 4 1)

前記噴霧装置が、0.1 ~ 1.0 ml / 分の出力速度を示す、開示 3 0、3 2、3 4、3 6 又は 3 8 のいずれか一項に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 4 2)

前記全吸入体積が、1 ml ~ 5 ml の間である、開示 2 5、2 6、2 8 又は 4 0 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。

(開示 4 3)

前記全吸入体積が、1 ml ~ 5 ml の間である、開示 3 0、3 2、3 4、3 6、3 8 又は 4 1 のいずれか一項に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 4 4)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフ

10

20

30

40

50

ロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される、開示 27 に記載の使用が意図される医薬組成物。  
(開示 45)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与される、開示 29、31、33、35、又は 37 のいずれか一項に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 46)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される、開示 28 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

10

(開示 47)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される、開示 30、32、34、36、38、40 又は 43 のいずれか一項に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

20

(開示 48)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 44 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 49)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 45 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 50)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 46 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 51)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 47 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 52)

前記薬剤が、アミカシンである、開示 44 に記載の使用が意図される医薬組成物。

30

(開示 53)

前記薬剤が、アミカシンである、開示 45 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 54)

前記薬剤が、アミカシンである、開示 46 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 55)

前記薬剤が、アミカシンである、開示 47 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 56)

それを必要とする患者におけるマイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、開示 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物を吸入により投与するステップを含む方法。

40

(開示 57)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) 及び結核菌 (Mycobacterium tuberculosis) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (Mycobacterium) 属種に起因する、開示 56 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 58)

前記非結核性マイコバクテリウム (nontuberculosis mycobacterium) が、マイコバクテリウム・アビウム (Mycobacterium avium)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (Mycobacterium intracellulare)、マイコバクテリウム・アブセツサス (Mycobacte

50

rium abscessus )、及びライ菌 (Mycobacterium leprae )、及びそれらの組み合わせから選択される、開示 57 に記載の治療又は予防する方法。  
(開示 59)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、M A C 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 56 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 60)

感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 59 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 61)

それを必要とする患者におけるマイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時、又は後に、開示 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の組成物を吸入により投与するステップを含む、方法。

(開示 62)

前記薬剤が、クロファジミン又はアミカシンである、開示 61 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 63)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 62 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 64)

(1) 適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、前記非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと、

(2) (1) から得られる前記懸濁液の pH を pH 5.5 ~ pH 7.5 の間の pH に調節するステップと、

(3) 前記塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

(4) 前記重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、

を含む、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

(開示 65)

(1) 前記適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと、

(2) 前記ベダキリンを単離するステップと、

(3) 前記ベダキリンを前記非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、

(4) (3) から得られる前記懸濁液の pH を pH 5.5 ~ 7.5 の間の pH に調節するステップと、

(5) 前記塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

を含む、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

(開示 66)

(1) 適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒子化するステップと、

(2) 前記ベダキリンを前記非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと、

(3) (2) から得られる前記懸濁液の pH を pH 5.5 ~ pH 7.5 の間の pH に調節するステップと、

(4) 前記塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、

を含む、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

(開示 67)

適切な粒径のベダキリンを得るため、前記非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つ pH 5.5 ~ pH 7.5 の間の pH に調節されている、水の中のベダキリンの懸濁液を均質化するステップを含む、開示 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医

10

20

30

40

50

薬組成物を調整するための方法。

(開示 6 8)

前記 pH が 6 . 5 に調節され、且つ前記塩化ナトリウム濃度が 1 5 4 mM の塩化ナトリウムに調節される、開示 6 4、6 5、又は 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(開示 6 9)

前記 pH が 6 . 5 であり、且つ塩化ナトリウムの前記適切な濃度が 1 5 4 mM の塩化ナトリウムである、開示 6 6 に記載の方法。

(開示 7 0)

前記ベダキリンの前記微粒子化が、ジェットミリング、噴霧乾燥、ボールミリング、又は超臨界流体処理により実施される、開示 6 6 に記載の方法。

10

(開示 7 1)

前記均質化が、高圧均質化、湿式粉碎、超音波均質化、又はかかるプロセスの組み合わせにより実施される、開示 6 4、6 5、6 7 又は 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

(開示 7 2)

ベダキリンの前記均質化が、複数の均質化ステップで実施される。開示 6 4、6 5、6 7、6 8 又は 7 1 のいずれか一項に記載の方法。

(開示 7 3)

ベダキリンの前記微粒子化が、複数の微粒子化ステップで実施される、開示 6 6、6 9 又は 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

(開示 7 4)

前記適切な粒径のベダキリンが、5 μm 未満の平均サイズ及び 6 . 5 μm 未満の D 9 0 を有する粒子である、開示 6 4 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

(開示 7 5)

前記適切な粒径のベダキリンが、2 μm 未満の平均サイズ及び 3 μm 未満の D 9 0 を有する粒子である。開示 6 4 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(開示 7 6)

( a ) 適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液、前記非イオン性界面活性剤及び水を均質化するステップと；( b ) 前記得られる懸濁液の pH を pH 5 . 5 ~ pH 7 . 5 の間の pH に調節するステップと；( c ) 前記塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと；( d ) 前記重量モル浸透圧濃度を適切なレベルに調節するステップと、を含み、ここでステップ ( b )、( c ) 及び ( d ) が、( b )、( c )、( d )；( b )、( d )、( c )；( c )、( b )、( d )；( c )、( d )、( b )；( d )、( b )、( c )；又は ( d )、( c )、( b ) の順序で行われてもよい、開示 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

30

(開示 7 7)

( a ) 前記適切な粒径のベダキリンを含む懸濁液を得るため、ベダキリンの懸濁液及び非水性液体を均質化するステップと；( b ) 前記ベダキリンを単離するステップと；( c ) 前記ベダキリンを前記非イオン性界面活性剤及び水に添加するステップと；( d ) 得られる懸濁液の pH を pH 5 . 5 ~ pH 7 . 5 の間の pH に調節するステップと；( e ) 前記塩化ナトリウム濃度を適切な濃度に調節するステップと、を含み、ここでステップ ( d ) 及び ( e ) が、( d )、( e )；又は ( e )、( d ) の順序で行われてもよい、開示 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

40

(開示 7 8)

( a ) 適切な粒径のベダキリンを得るため、ベダキリンを微粒子化するステップと、( b ) 前記非イオン性界面活性剤、適切な濃度の塩化ナトリウムを含有し、且つ pH 5 . 5 ~ pH 7 . 5 の間の pH に調節されている水に前記ベダキリンを添加するステップと、を含む、開示 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を調整するための方法。

(開示 7 9)

乾燥粉末吸入用の医薬組成物であって、適切な粒径の、ベダキリン、又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、及び生理学的に許容できる薬理学的に不活性な賦形剤、又は

50

適切な1つ以上の粒径の、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤の混合物を含む医薬組成物。

(開示80)

乾燥粉末吸入用の医薬組成物であって、適切な粒径のベダキリン、及び生理学的に許容できる薬理的に不活性な固体担体、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤を含む固体担体、又は適切な1つ以上の粒径の、生理学的に許容できる薬理的に不活性な賦形剤の混合物を含む医薬組成物。

(開示81)

前記固体担体が、グルコース、アラビノース、マルトース、サッカロース、デキストロース及びラクトース、及びそれらの組み合わせから選択される、開示79又は80に記載の組成物。

10

(開示82)

前記固体担体が、50～500µmの間の質量中央値直径を有する粗粒子の形態で提供される、開示79～81のいずれか一項に記載の組成物。

(開示83)

前記ベダキリンが、5µm未満の質量中央値空気学的直径を有する微細化粒子の形態で提供される、開示79～82のいずれか一項に記載の組成物。

(開示84)

前記ベダキリンが、1µm～3µmの間の質量中央値空気学的直径を有する微細化粒子の形態で提供される、開示83に記載の組成物。

20

(開示85)

前記粒子が、均質組成物に相当し、且つ前記粒子が、ベダキリンと前記1つ以上の賦形剤の双方を含む、開示79に記載の組成物。

(開示86)

前記粒子が、5µm未満の質量中央値空気学的直径を有する、開示85に記載の組成物。

(開示87)

前記粒子が、1µm～3µmの間の質量中央値空気学的直径を有する、開示85又は86に記載の組成物。

(開示88)

前記賦形剤が、リン脂質又はリン脂質の組み合わせを含む、開示85～87のいずれか一項に記載の組成物。

30

(開示89)

前記賦形剤が、塩を含む、開示85～87のいずれか一項に記載の組成物。

(開示90)

前記賦形剤が、アミノ酸又はアミノ酸の組み合わせを含む、開示85～87のいずれか一項に記載の組成物。

(開示91)

前記賦形剤が、糖又は糖の組み合わせを含む、開示85～87のいずれか一項に記載の組成物。

(開示92)

乾燥粉末吸入装置、開示79～91のいずれか一項に記載の乾燥粉末組成物、及び前記吸入可能な乾燥粉末組成物を患者の気道に吸入により導入するための手段を含む、医薬組み合わせ。

40

(開示93)

前記乾燥粉末吸入装置が、単回用量、又は複数回用量吸入器である、開示92に記載の医薬組み合わせ。

(開示94)

前記乾燥粉末吸入装置が、前測定されるか又は装置で測定される、開示92に記載の医薬組み合わせ。

(開示95)

50

マイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び / 又は予防における使用が意図される、開示 79 ~ 91 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示 96)

マイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染の治療及び / 又は予防における使用が意図される、開示 92 ~ 94 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。

(開示 97)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) 及び結核菌 (Mycobacterium tuberculosis) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (Mycobacterium) 属種に起因する、開示 95 に記載の医薬組成物。

10

(開示 98)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) 及び結核菌 (Mycobacterium tuberculosis) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (Mycobacterium) 属種に起因する、開示 96 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

(開示 99)

前記非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) が、マイコバクテリウム・アビウム (Mycobacterium avium)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (Mycobacterium intracellulare)、マイコバクテリウム・アブセッサス (Mycobacterium abscessus)、及びライ菌 (Mycobacterium leprae)、及びそれらの組み合わせから選択される、開示 97 に記載の使用が意図される医薬組成物。

20

(開示 100)

前記非結核性マイコバクテリア (nontuberculosis mycobacteria) が、マイコバクテリウム・アビウム (Mycobacterium avium)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (Mycobacterium intracellulare)、マイコバクテリウム・アブセッサス (Mycobacterium abscessus)、及びライ菌 (Mycobacterium leprae)、及びそれらの組み合わせから選択される、開示 98 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

30

(開示 101)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 97 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 102)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者における、MAC 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 98 に記載の使用が意図される医薬組み合わせ。

40

(開示 103)

前記感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 101 に記載の使用が意図される医薬組成物。

(開示 104)

前記感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 102 に記載の医薬組み合わせ。

(開示 105)

マイコバクテリア (mycobacteria) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染に対して治療するか又は予防を提供するとき、抗生物質活性提示における使用が意図さ

50

れる系であって、

1) (a) 治療有効量のベダキリン、

(b) 糖、アミノ酸、及びリン脂質、及びそれらの組み合わせから選択される1つ以上の賦形剤、

を含む乾燥粉末医薬製剤、

2) カプセル又はプリスターパッケージから選択される前記製剤用の容器、並びに

3) 乾燥粉末吸入器

を含み、ここで前記ベダキリンが、乾燥粉末の形態で存在し、且つ前記ベダキリン含有粒子が、 $1\ \mu\text{m} \sim 5\ \mu\text{m}$ の質量中央値直径を有する、系。

(開示106)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の前記投与に対して前、同時又は後に投与される、開示95、97、99、101又は103のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(開示107)

クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時又は後に投与するように使用される、開示96、98、100、102又は104のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ。

(開示108)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示106に記載の医薬組成物。

(開示109)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示107に記載の医薬組み合わせ。

(開示110)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示106に記載の医薬組成物。

(開示111)

前記薬剤が、アミカシンである、開示106に記載の医薬組成物。

(開示112)

前記薬剤が、アミカシンである、開示107に記載の医薬組み合わせ。

(開示113)

それを必要とする患者におけるマイコバクテリア (*mycobacteria*) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、開示79~91のいずれか一項に記載の組成物を吸入により投与するステップを含む、方法。

(開示114)

前記感染が、非結核性マイコバクテリア (*nontuberculosis mycobacteria*) 及び結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 複合体、及びそれらの組み合わせから選択されるマイコバクテリウム (*Mycobacterium*) 属種に起因する、開示113に記載の治療又は予防する方法。

(開示115)

前記非結核性マイコバクテリウム (*nontuberculosis mycobacterium*) が、マイコバクテリウム・アビウム (*Mycobacterium avium*)、マイコバクテリウム・イントラセルラーレ (*Mycobacterium intracellulare*)、マイコバクテリウム・アブセッサス (*Mycobacterium abscessus*)、及びライ菌 (*Mycobacterium leprae*)、及びそれらの組み合わせから選択される、開示114に記載の治療又は予防する方法。

(開示116)

前記感染が、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患又は後天性免疫不全症候群を有する患者に

10

20

30

40

50

おける、M A C 肺疾患及び非結核性感染から選択される日和見感染である、開示 1 1 3 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 1 1 7)

感染が、嚢胞性線維症を有する患者における非結核性日和見マイコバクテリア感染である、開示 1 1 6 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 1 1 8)

それを必要とする患者におけるマイコバクテリア ( m y c o b a c t e r i a ) 又は他のグラム陽性細菌に起因する肺感染を治療又は予防する方法であって、クロファジミン又はその薬学的に許容できる塩若しくは誘導体、セフォキシチン、アミカシン、クラリスロマイシン、ピラジナミド、リファンピン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、及びパラアミノサリチル酸塩、及びそれらの混合物から選択される薬剤の投与に対して前、同時、又は後に、開示 7 9 ~ 9 1 のいずれか一項に記載の組成物を吸入により投与するステップを含む、方法。

10

(開示 1 1 9)

前記薬剤が、クロファジミン又はアミカシンである、開示 1 1 8 に記載の治療又は予防する方法。

(開示 1 2 0)

前記薬剤が、クロファジミンである、開示 1 1 9 に記載の治療又は予防する方法。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/10 (2017.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14 (2017.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/06

アメリカ合衆国，ペンシルバニア州 1 8 9 0 1 ，ドイルスタウン，ディケイター ストリート 2  
1 5

(72)発明者 ステファン ユーファ

アメリカ合衆国，ノースカロライナ州 2 7 6 0 1 ，ローリー，サウス スウェイン ストリート 4 1

(72)発明者 ケヴィン ステイブルトン

アメリカ合衆国，カリフォルニア州 9 2 6 5 1 ，ラグナビーチ，アゲイト ストリート 6 0 5

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2 0 1 9 / 0 1 2 1 0 0 ( W O , A 1 )

特表2 0 1 8 - 5 0 2 9 2 8 ( J P , A )

特表2 0 1 6 - 5 0 4 4 0 6 ( J P , A )

特表2 0 0 1 - 5 0 7 7 0 2 ( J P , A )

特表2 0 0 4 - 5 0 3 4 9 0 ( J P , A )

特表2 0 0 7 - 5 1 3 9 9 3 ( J P , A )

SIRTURO Tablets prescribing information , 2012年

European Journal of Pharmaceutical Sciences , 2018年 , Vol.124 , p.273-287

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )