



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107275  
(43) 공개일자 2023년07월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/133 (2006.01)  
A61K 31/7048 (2006.01) A61K 31/7052 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/47 (2013.01)  
A61K 31/133 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7018777
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월10일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년06월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/081193
- (87) 국제공개번호 WO 2022/101244  
국제공개일자 2022년05월19일
- (30) 우선권주장  
63/113,149 2020년11월12일 미국(US)

- (71) 출원인  
얀센 파마슈티카 엔.브이.  
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자  
쿠로사와, 켄  
일본 도쿄 101-0065 치요다-쿠 니시칸다 3-초메 5-2 얀센 파마슈티칼 케이.케이. 내
- 마하데반, 시비  
벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 얀센 파마슈티카 엔브이 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인한성

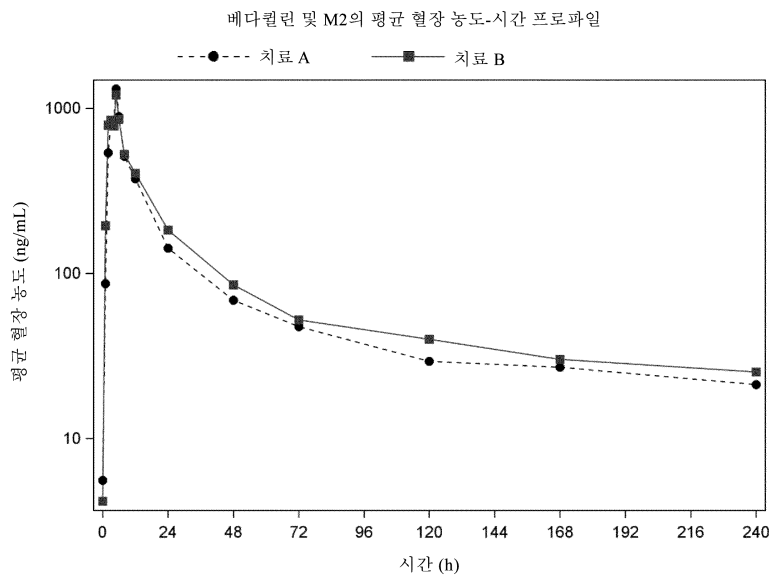
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 비결핵성 마이코박테리아 질환의 치료에서 베다퀼린, 에탐부톨 및 마크롤라이드의 조합물

(57) 요약

본 발명은 비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한, 특정 치료 요법에서의 베다퀼린, 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신), 및 선택적으로 에탐부톨의 조합물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/7048* (2013.01)

*A61K 31/7052* (2013.01)

*A61P 31/04* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

**캠빌리, 크리스핀**

미국 뉴저지 08933 뉴 브런즈윅 존슨 앤 존슨 플라  
자 1 존슨 앤 존슨 서비스즈 인코포레이티드

**쿄, 타다ishi**

일본 도쿄 101-0065 치요다-쿠 니시칸다 3-초메  
5-2 안센 파마슈티칼 케이.케이. 내

**로쎬누, 스테판 루이스 에프**

벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 안센 파  
마슈티카 엔브이 내

**윌렘스, 워터 마르타 엠**

벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 안센 파  
마슈티카 엔브이 내

**마이웬가, 제이케 엘리스**

벨기에 비어세 2340 투른호우트세베크 30 안센 파  
마슈티카 엔브이 내

**에르넬트, 에티엔 길버트 알랜**

네덜란드 레이덴 썬 2333 아치메데스벡 4 안센  
백신즈 앤드 프리벤션 비.브이. 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환의 치료에서 사용하기 위한, 베다퀼린인 제1 약물 성분 및 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분, 및 에탐부톨인 제3 약물 성분을 포함하는(예를 들어, 이들로 이루어진) 약물 성분들의 조합물로서, 상기 조합물은

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 200 mg의 베다퀼린 매주 2회 투여(복용 간격은 적어도 72시간임); 또는

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 100 mg의 베다퀼린 매주 5회 투여

를 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 조합물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조합물은

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제48주 동안 200 mg의 베다퀼린 매주 2회 투여(복용 간격은 적어도 72시간임)

를 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 조합물.

#### 청구항 3

환자의 NTM(예를 들어, 보다 구체적으로, MAC)과 관련된 질환(예를 들어, 폐 질환)을 치료하는 방법으로서,

(i) 베다퀼린인 제1 약물 성분;

(ii) 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분; 및

(iii) 에탐부톨인 제3 약물 성분

을 포함하는(예를 들어, 이들로 이루어진) 유효량의 약물 성분들의 조합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고,

상기 환자에게 투여하는 단계는,

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 200 mg의 베다퀼린 매주 2회 투여(복용 간격은 적어도 72시간임); 또는

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 100 mg의 베다퀼린 매주 5회 투여

를 포함하는 특정 요법으로 이루어진, 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 환자에게 투여하는 단계는,

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제48주 동안 100 mg의 베다퀼린 매주 5회 투여

를 포함하는 특정 요법으로 이루어진, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법은

- 마크롤라이드, 예를 들어 클라리트로마이신인 경우, 매일 800 mg, 예를 들어 400 mg 1일 2회(즉, 400 mg "bid") 및 아지트로마이신인 경우 매일 250 mg 투여

를 포함하는, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 요법은

- 용량 500 내지 750 mg qd 또는 1 g의 최대 1일 용량을 사용하는 에탐부톨의 투여

를 포함하는, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 베다퀼린은 베다퀼린 푸마레이트의 형태로 투여되는, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 마크롤라이드는 클라리트로마이신인, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 클라리트로마이신은 클라리트로마이신 또는 이의 염의 형태로 투여되는, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에탐부톨은 에탐부톨 하이드로클로라이드의 형태로 투여되는, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 약물 성분, 제2 약물 성분 및 제3 약물 성분은 상기 조합물에서 유일한 약물 성분인, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법은 (예를 들어, NTM, 예를 들어 PAC-PD와 관련된 질환의 치료에서) 안전하고 효과적인, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환은 NTM-PD인, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 질환은 NTM-PD이고, 여기서 상기 NTM의 분리주는 마크롤라이드 내성이 아닌, 조합물 또는 방법.

#### 청구항 15

제1항, 제2항 또는 (제1항에 종속하는) 제5항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 본 명세서에 기재된 항박테리아 약물들의 상기 조합물은 공동 투여되거나, 순차적으로 투여되거나, 또는 실질적으로 동시에 투여될 수 있는, 조합물.

#### 청구항 16

제15항의 조합물의 제조 방법으로서,

- 조합물 제품의 각각의 성분들을 (예를 들어, 개별 약학적 제형들로서) 회합하고, (예를 들어, 부품들의 키트

로서) 공동 포장하거나 의도된 용도가 (상기 다른 성분들과의) 조합임을 지시하는 단계; 및/또는

- 그러한 성분들을 포함하는 약학적 제형의 제조 시에 각각의 상기 성분들을 회합하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 17

비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 베다퀼린으로서, 상기 베다퀼린은 마크롤라이드(클라리트로마이신) 및 에탐부톨과 조합하여 투여되고,

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 200 mg의 베다퀼린 매주 2회 투여(복용 간격은 적어도 72시간임); 또는

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주) 동안 100 mg의 베다퀼린 매주 5회 투여

를 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 베다퀼린.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 베다퀼린은

- 제1주 내지 제2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회; 및 제3주 내지 제48주 동안 200 mg의 베다퀼린 매주 2회 투여(복용 간격은 적어도 72시간임)

를 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 베다퀼린.

#### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 마크롤라이드는

- 매일 800 mg 클라리트로마이신, 예를 들어 400 mg 1일 2회(즉, 400 mg "bid")

를 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 베다퀼린.

#### 청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 에탐부톨은

- 에탐부톨(예를 들어, 에탐부톨 하이드로클로라이드) 용량 500 내지 750 mg qd 또는 1 g의 최대 1일 용량

을 포함하는 특정 요법으로 투여되는, 베다퀼린.

#### 청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 베다퀼린은 베다퀼린 푸마레이트의 형태로 투여되는, 베다퀼린.

#### 청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 베다퀼린, 마크롤라이드 및 에탐부톨은 투여되는 유일한 약물 성분들인, 베다퀼린.

#### 청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요법은 (예를 들어, NTM, 예를 들어 PAC-PD와 관련된 질환의 치료에서) 안전하고 효과적인, 베다퀼린.

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 비결핵성 마이코박테리아와 관련된 질환의 치료에 사용하기 위한 약물 성분들의 조합물에 관한 것으로

[0001]

로, 이 조합물은 베다퀼린(예를 들어, 서튜로(Sirturo)(등록상표)로 시판되는 베다퀼린 푸마레이트)인 제1 약물 성분 및 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분, 및 선택적으로 비결핵성 마이코박테리아에 대한 활성을 갖는 제3 약물 성분(예를 들어, 에탐부톨)을 포함한다. 이 조합물은 (예를 들어, 주사가능하거나 흡입가능한) 아미노글리코사이드와 같은 아미노글리코사이드를 또한 포함할 수 있다.

**배경 기술**

- [0002] 비결핵성 마이코박테리아(NTM) 폐 질환은 기관지확장증 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)과 같은 이미 존재하는 폐 병태가 있는 개체에서 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)의 유의적인 원인이다.
- [0003] 마이코박테리움 아비움(*Mycobacterium avium*) 복합체(MAC), 마이코박테리움 압세수스(*Mycobacterium abscessus*)(MAB) 및 마이코박테리움 칸사시(*Mycobacterium kansasii*)는 NTM 폐 질환(NTM-PD)을 초래하는 마이코박테리움 종이다. NTM-PD는 마이코박테리움 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)에 의해 유발되는 폐 감염과 구별된다. 마이코박테리움 아비움은 MAC 내의 여러 개별 종들 중 하나이고, 이는 (국소적 차이가 존재하지만) NTM-양성 객담 배양물의 70% 이하를 차지한다. MAC 종은 실내 급수 시스템, 온수 욕조 및 수영장과 같은 천연 수원에서 종종 대량 서식하는, 물 및 토양에 흔한 자연 발생 유기체이다. MAC-폐 질환(MAC-PD)은 폐경 후 여성 및 기저 폐 질환(예컨대, 낭포성 섬유증 또는 기관지확장증) 또는 면역 결핍이 있는 환자에서 가장 흔히 나타난다. 임상 증상은 범위 및 강도가 다양하지만, 일반적으로 종종 화농성 객담을 동반한 만성 기침이 포함되는 한편, 객혈이 또한 존재할 수도 있다. 전신 증상에는 진행성 질환의 경우 권태감, 피로감 및 체중 감소가 포함된다.
- [0004] MAC-PD의 현재의 치료는 (특히) 주사가능하거나 흡입가능한 것들을 포함하는 리파마이신(리팜핀 또는 리파부틴), 마크롤라이드(아지트로마이신 또는 클라리트로마이신), 에탐부톨 및/또는 아미노글리코사이드를 비롯하여 적어도 3개의 항생제의 조합물을 사용하는 장기간 항생제 요법(종종 18개월 초과)을 포함하며, 이들은 부작용 및 높은 실패율과 관련된다. 이러한 치료 요법은 MAC에 대한 조합물에 의해 나타나는 *시험관내* 및 임상 활성을 고려하여 미국 흉부 학회(American Thoracic Society)(문헌[Griffith *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 175, 367-415] 참조) 및 국제 지침에 의해 현재 권장된다. 최근에, 성인의 MAC-PD의 치료를 위해 아미카신 리포솜 흡입 현탁액(ALIS, 아리케이스(Arikayce)(등록상표))이 미국 식품의약청(FDA)에 의해 승인되었지만, 그 외에 이러한 질환/병태에 대한 치료 옵션은 제한되거나 대안적인 치료 옵션은 전혀 없다. MAC-PD의 치료를 위해 승인된 다른 항생제는 없으며, 상기 작용제의 권장된 사용은 단지 경험에 근거할 뿐이다.
- [0005] 베다퀼린, 또는 (1R,2S)-1-(6-브로모-2-메톡시퀴놀린-3-일)-4-(다이메틸아미노)-2-나프탈렌-1-일-1-페닐부탄-2-올은 성인 환자의 폐 다제내성 결핵(MDR-TB)의 치료를 위한 조합 요법의 일부로서 개발된 마이코박테리움 아테노신 5'-트라이포스페이트(ATP) 신타아제 억제제이다. 베다퀼린은 미국, 일본, 러시아, EU, 남아프리카 및 대한민국을 포함하는 지역에서 상표명 서튜로(등록상표)로 소정 병태의 해당 적응증을 위해 승인되었다.
- [0006] 시판되는 베다퀼린 제품 서튜로(등록상표)는 100 mg의 베다퀼린 활성 성분을 갖는, 베다퀼린 푸마레이트, 또는 (1R,2S)-1-(6-브로모-2-메톡시퀴놀린-3-일)-4-(다이메틸아미노)-2-나프탈렌-1-일-1-페닐부탄-2-올, 푸마레이트 염을 함유하는 정제이다. 푸마레이트 염은, 예를 들어 아이소프로판올과 같은 적합한 용매의 존재 하에 베다퀼린의 상응하는 유리 염기를 푸마르산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 성인 집단에서, 유럽에서의 최초의 승인은 소정 병태의 폐 MDR-TB(내성 또는 내약성의 이유로 효과적인 치료 요법을 달리 구성할 수 없는 경우)에 대한 조합 요법의 일부로서 서튜로(등록상표)의 사용과 관련된다. 여기에서는, 서튜로(등록상표)를 환자의 분리주가 *시험관내*에서 감수성인 것으로 나타난 적어도 3개의 다른 의약품과 조합하여 사용해야 하는 것으로 (특히) 지시된다. *시험관내* 테스트 결과가 유효하지 않은 경우, 치료는 환자의 분리주가 감수성일 가능성이 있는 적어도 4개의 의약품과 조합하여 서튜로(등록상표)와 함께 시작될 수 있다. 의약품은 또한 직접 관찰 요법(DOT)에 의해 투여될 수 있다. 권장된 투여량은 (i) 제1주 내지 제2주: 400 mg(100 mg의 정제 4개) 1일 1회; 및 (ii) 제3주 내지 제24주: 200 mg(100 mg의 정제 2개) 매주 3회(복용 간격은 적어도 48시간임). 서튜로(등록상표)를 사용한 치료의 총 지속기간은 24주이다. 조합하여 사용되는 다른 의약품은 서튜로(등록상표)를 사용한 치료의 완료 후에도 계속될 수 있거나 계속되어야 한다.
- [0007] 베다퀼린은 약물 내성 균주를 포함하는 마이코박테리아, 특히 *M. 튜버쿨로시스*, *M. 보비스*(*M. bovis*), *M. 아비움*, *M. 레프라에*(*M. leprae*), *M. 마리눔*(*M. marinum*), *M. 레프라에*, *M. 칸사시* 및 *M. 압세수스*에 대해 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 활성 성분(그 염을 포함함)은 활성, 민감성, 감수성 *마이코박테리아* 균주 및 잠재성, 잠복성, 지속성 *마이코박테리아* 균주에 대해 활성을 나타낸다.

- [0008] 국제특허 출원 공개 WO 2004/011436호에는 *마이코박테리아*에 대한 베다퀼린의 유리 염기의 활성이 개시되어 있다. 국제특허 출원 공개 WO 2005/117875호 및 WO 2006/067048호와 같은 그 이후의 문헌에는 특히 약물 내성 결핵 및 잠재성 결핵의 치료에서 베다퀼린의 용도가 개시되어 있다. 국제특허 출원 공개 WO 2008/068231호에는 허용가능한 생체이용률을 나타내는 푸마레이트 염의 약물 제품으로서의 적합성이 기재되어 있다. 베다퀼린의 푸마레이트 염은 비-흡습성 및 안정성인 것으로 기재되어 있다. 이 문헌에는 또한 베다퀼린 푸마레이트를 함유하는 소정의 제형 및 정제의 제조가 개시되어 있다.
- [0009] 비결핵성 마이코박테리아(특히, *마이코박테리움 압세수스* 및 *마이코박테리움 아비움*)에 대한 베다퀼린의 시험관 내 활성을 고려하여, 문헌[Philly et al., Chest 2015, 148(2), 499-506]에 의해 기재된 바와 같이 베다퀼린이 오프-라벨(off-label)로 사용되었다는 보고가 있었다. 이 문헌에는 베다퀼린이 NTM-매개 질환의 효능에 대해 임상적으로 테스트되지 않았음이 나타나 있고, 베다퀼린 요법의 시작 시에 이미 치료 중이며 80%가 마크롤라이드 내성 분리주를 갖는, 1 내지 8년 동안 치료를 받은 환자의 소규모 연구에 대해 기재하고 있다. 베다퀼린을 TB 시험에서 사용된 바와 같은 투여량에 따라 투여하였고, 이러한 연구에서 환자는 또한 동반 약물(평균 총 5가지 약물)을 수용하는 중이었다. 그러한 학술 문헌에는 "베다퀼린이 NTM 폐 질환의 관리에서 어느 위치를 차지하는지를 결정하기 위해, 그리고 그렇다면 적절한 사용을 안내하기 위해 추가의 연구가 명백하게 필요하다"는 것으로 명시되어 있다. 국제특허 출원 공개 WO 2020/144197호에는 NTM과 관련된 질환의 치료를 위한 특이적 약물 조합물이 기재되어 있다.
- [0010] 요약 및 소정의 베다퀼린 임상 결과는 2018년 5월에 미국 샌디에이고에서 "폐 NTM 질환 관리의 발전"(Advances in the Management of Pulmonary NTM Disease)이라는 컨퍼런스에서 제시되었고, 이 컨퍼런스에서 주제의 명칭은 "베다퀼린으로 치료된 마크롤라이드 내성 마이코박테리움 아비움 복합체 폐 질환"(Macrolide Resistant Mycobacterium Avium Complex Lung Disease Treated with Bedaquiline)이었고, 환자(마크롤라이드 내성 MAC 폐 질환이 있음)는 2명의 NTM 폐 전문의의 재량으로 주어지는 동반 약물과 조합하여 일괄 지침에 따라 베다퀼린을 투여받은 것으로 설명되었다. 여기서 "마크롤라이드 내성 MAC 폐 질환에 대한 치료 옵션은 제한된 상태로 유지된다"와 "동반 요법과 함께 사용되는 베다퀼린은 약물 내성 질환 ...에 대한 옵션일 수 있다"라고 나타나 있다.
- [0011] 본 명세서에 기재된 바와 같이, NTM과 관련된 질환에 효과적인 치료에 대한 필요성이 현재 존재한다. 이제, NTM과 관련된 질환의 치료에서 임상적 사용을 위한 신규한 조합물뿐만 아니라 NTM과 관련된 질환의 신규한 치료 방법을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0012] **도 1:** 베다퀼린 및 M2의 평균 농도-시간 프로파일(profile).  
**도 2:** 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 평균 혈장 농도-시간 프로파일.  
**도 3:** 업데이트된 모집단 약동학적 모델에 기초하여 표준 요법 및 대안적인 요법에 있어서의 시뮬레이션된 평균 혈장 베다퀼린의 최저 농도(trough concentration).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0013] 본 발명은 베다퀼린인 제1 약물 성분 및 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분, 및 선택적으로, NTM에 대한 활성을 갖는 제3 약물 성분, 예컨대 에탐부틀을 포함하는(예를 들어, 이들로 이루어진) 약물 성분들의 조합물을 제공하며, 그러한 조합물은 특정 치료 요법에서 비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환의 치료에 사용된다. 일 실시 형태에서, 제1 약물 성분, 제2 약물 성분, 및 선택적인 제3 약물 성분은 조합물에서 유일한 약물 성분이다. 일 실시 형태에서, 전술한 조합물은 베다퀼린인 제1 약물 성분 및 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분을 포함한다(예를 들어, 이들로 이루어진다). 일 실시 형태에서, 제1 약물 성분 및 제2 약물 성분은 조합물에서 유일한 약물 성분이다. 일 실시 형태에서, 전술한 조합물은 베다퀼린인 제1 약물 성분, 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 성분, 및 에탐부틀인 제3 약물 성분을 포함한다(예를 들어, 이들로 이루어진다). 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 베다퀼린 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 베다퀼린 푸마레이트의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드는 클라리트로마이신이다. 일 실시 형태에서, 클라리트로마이신은 클라리트로마이신 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 클라리트로마이신은 클라리트로마이신의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드는 아지트로마이신이다. 일 실시 형태에서, 아지트로마이신은 아지트로마이신 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 아

지트로마이신은 아지트로마이신 이수화물의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 제3 약물 성분은 에탐부톨이다. 일 실시 형태에서, 에탐부톨은 에탐부톨 또는 이의 염의 형태로, 또는 에탐부톨 하이드로클로라이드의 형태로 투여된다.

- [0014] 일 실시 형태에서, 치료를 필요로 하는 환자의 NTM과 관련된 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 이는 특정 치료 요법에서
- [0015] (i) 베다퀼린인 제1 약물 성분;
- [0016] (ii) 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신)인 제2 약물 성분; 및
- [0017] (iii) 선택적으로, 에탐부톨인 제3 약물 성분
- [0018] 을 포함하는(예를 들어, 이들로 이루어진) 유효량의 약물 성분들의 조합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0019] 일 실시 형태에서, 조합물은 제1 약물 성분 및 제2 약물 성분을 포함한다(예를 들어, 이들로 이루어진다). 일 실시 형태에서, 제1 약물 성분 및 제2 약물 성분은 조합물에서 유일한 약물 성분이다. 일 실시 형태에서, 조합물은 제1 약물 성분, 제2 약물 성분 및 제3 약물 성분을 포함한다(예를 들어, 이들로 이루어진다). 일 실시 형태에서, 제1 약물 성분, 제2 약물 성분, 및 제3 약물 성분은 조합물에서 유일한 약물 성분이다.
- [0020] 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 베다퀼린 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 베다퀼린 푸마레이트의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드는 클라리트로마이신이다. 일 실시 형태에서, 클라리트로마이신은 클라리트로마이신 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 클라리트로마이신은 클라리트로마이신의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드는 아지트로마이신이다. 일 실시 형태에서, 아지트로마이신은 아지트로마이신 또는 이의 염의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 아지트로마이신은 아지트로마이신 이수화물의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 제3 약물 성분은 에탐부톨이다. 일 실시 형태에서, 에탐부톨은 에탐부톨 또는 이의 염의 형태로, 또는 에탐부톨 하이드로클로라이드의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 제1 약물 성분, 제2 약물 성분 및 제3 약물 성분은 조합물에서 유일한 약물 성분이다.
- [0021] 본 명세서에 언급된 실시 형태에서, 본 발명의 조합물은 특정 치료 또는 투여 요법에 사용된다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 환자에 있어서 (NTM과 관련된) 질환을 치료하는 방법은 특정 치료 또는 투여 요법을 가질 수 있다. 그러한 치료 또는 투여 요법은 다음을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다:
- [0022] (i) 베다퀼린: 제1주 내지 제2주: 400 mg 1일 1회(또는 "qd"); 제3주 내지 제24주(및 선택적으로 48주까지, 즉, 제3주 내지 제48주): 200 mg 매주 2회(예를 들어, 1주일 이내에 다른 두 날짜에, 예를 들어, 적어도 48시간 간격, 또는 적어도 72시간 간격으로 1일 1회);
- [0023] (ii) 마크롤라이드: 예를 들어, 클라리트로마이신인 경우, 매일 800 mg, 예를 들어 400 mg 1일 2회(즉, 400 mg "bid"), 및 아지트로마이신인 경우 매일 250 mg;
- [0024] (iii) 에탐부톨(사용되는 경우): 매일 5 내지 50 mg/kg(예를 들어, 매일 1 내지 30 mg/kg, 예컨대 매일 15 mg/kg); 그러나, 대안적으로, 투약은 500 내지 750 mg qd(즉, 매일) 또는 1 g의 최대 1일 용량일 것이다.
- [0025] 일 실시 형태에서, 그러한 치료 또는 투여 요법은 NTM과 관련된 질환을 치료하는 데 안전하고 효과적이다.
- [0026] 본 명세서에 언급된 이러한 조합물은 본 명세서에서 "본 발명의 조합물"로 지칭된다. 상기에 나타난 바와 같이, 본 발명의 조합물은 2 또는 3개의 약물 성분(베다퀼린, 마크롤라이드, 및 선택적으로 에탐부톨)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "약물 성분"은 항박테리아제 또는 항생제로서 분류되고/되거나 마이크로박테리아와 같은 병원성 박테리아에 대해 활성이며, 일 실시 형태에서, 구체적으로, 비결핵성 마이코박테리아(특히, *마이코박테리움 아비움* 및 *마이코박테리움 압세수스*)에 대해 활성인 의약제이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물은 유일한 약물 성분으로서 이들 2개 또는 3개의 약물 성분을 함유한다. 일 실시 형태에서, 그러한 조합물은 (예를 들어, 주사가가능하거나 흡입가능한) 아미노글리코사이드인 또 다른 약물 성분(적절한 경우, 제3 약물 성분 또는 제4 약물 성분)을 또한 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "마크롤라이드"는 항생제 또는 항박테리아 마크롤라이드 의약제(전환적으로, 하나 이상의 테옥시 당에 결합된 거대한, 예를 들어 14-, 15-, 또는 16-원 거대환형 락톤을 포함함)이다. 마크롤라이드의 예에는 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 록시트로마이신, 아지트로마이신, 피닥소마이신, 스피라마이신, 및/또는 트롤레안도마이신이 포함된다. 본

명세서에 사용되는 바와 같이, "아미노글리코사이드"는 아미노-변형된 글리코사이드 구조 및 그람(Gram) 음성 박테리아에 대한 활성을 갖는 항박테리아 의약품이다. 아미노글리코사이드의 사용은 예를 들어 마이코박테리아 감염의 중증 사례에 있어서 또는 1차(first-line) 경구 치료에 반응하지 않는 환자에 대해 적합할 수 있다. 일 실시 형태에서, 특히 소정의 환자 집단에 대해(예를 들어, 아미노글리코사이드가 필요하지 않거나 회피될 수 있는 경우), 이는 사용되지 않는다. 일 실시 형태에서, 아미노글리코사이드는(예를 들어, 조합 항박테리아 요법의 일부로서, *마이코박테리움 아비움* 복합체 폐 질환의 치료를 위해) 규제 당국으로부터 이미 승인을 받은 임의의 적합한 것일 수 있으며, 예를 들어 이는 미국 식품의약청(FDA)에 의해 승인된 적합한 것, 예를 들어, 젠타마이신, 토브라마이신, 아미카신, 플라조마이신, 스트렙토마이신, 네오마이신, 및/또는 과로모마이신일 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 조합물은 베다퀼린, 마크롤라이드, 아미노글리코사이드, 및 선택적으로 에탐부톨을 포함한다. 일 실시 형태에서, 조합물은 이 조합물에서 유일한 약물 성분으로서 베다퀼린, 마크롤라이드, 아미노글리코사이드, 및 선택적으로 에탐부톨을 포함한다. 그러한 실시 형태에서, 조합물(또는 환자에게 그러한 조합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법)은 어떠한 다른 약물 성분도 포함하지 않는다.

[0027] 본 명세서에서, 본 발명의 조합물은 추가 약물 성분(2개의 필수적인 약물 성분 및 선택적인 에탐부톨 이외의 것)을 포함할 수 있는 것으로 명시되며, 여기서 "추가 약물 성분"은 항박테리아제 또는 항생제로서 분류되는 하나(또는 그 초과)의 의약제임을 의미하고, 항박테리아제 또는 항생제인 것으로 이미 알려지거나 보고된 작용제, 및 테스트될 수 있고 소정의 항박테리아제/항생제 역치를 달성할 수 있는(예를 들어, 표준 테스트 또는 분석에서, 주어진 균주의 성장을 억제하는 항생제의 최저 농도(mg/mL 단위)를 측정하는, 즉 MIC 값을 측정하는) 작용제가 포함된다. 이와 같이, 항박테리아제 또는 항생제는(이용되는 실제 테스트에 따라 좌우될 것이지만) 3 미만, 예를 들어, 1 미만 또는 0.5 미만의 MIC를 달성하는 의약제로서 정의될 수 있다. 더 구체적으로, 약물이 "NTM에 대한 활성"을 갖는 것으로 본 명세서에서 지시되는 경우, 이는 비결핵 마이코박테리아 균주(예를 들어, *마이코박테리움 아비움* 또는 다른 공지된 균주)의 성장을 억제하고 표준 테스트 또는 분석에서 소정의 역치, 및 예를 들어 본 명세서에서 언급되는 것과 같은 MIC(또는 pIC<sub>50</sub>/pIC<sub>90</sub>) 값을 달성하는 항박테리아제를 지칭할 수 있다. 항박테리아제 또는 항생제는 정균 방식(박테리아의 번식을 막지만 반드시 그들을 반드시 사멸시킬 필요는 없음) 또는 살균 방식(박테리아를 사멸시킴)으로 박테리아(예를 들어, 마이코박테리아)에 대해 작용할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일 실시 형태에서, 그리고 전술한 바와 같이, 본 발명의 조합물은 어떠한 그러한 "추가 약물 성분"도 포함하지 않는다.

[0028] 본 발명의 조합물에서의 제1 약물 성분, 제2 약물 성분, 및 선택적인 제3 약물 성분 및 선택적인 제4 약물 성분(예를 들어, 베다퀼린, 마크롤라이드, 및 일 실시 형태에서 에탐부톨, 및 일 실시 형태에서 아미노글리코사이드)은(예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같이) 별도로 제형화될 수 있거나, 약물 성분들 중 하나 이상은 함께(예를 들어, 마크롤라이드와 베다퀼린, 에탐부톨과 베다퀼린, 에탐부톨과 마크롤라이드, 또는 마크롤라이드 및 에탐부톨과 베다퀼린) 제형화될 수 있다. 일 실시 형태에서, 그러한 약물 성분(예를 들어, 베다퀼린, 마크롤라이드, 및 선택적으로 에탐부톨 및/또는 아미노글리코사이드)은, 예를 들어(기존의 승인된 적응증에 대해) 시판되거나/구매가능한 형태로 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 형태로 별도로 제형화된다. 그러한 조합물이 또한 다른 약물 성분(예를 들어, 적절한 경우, 제3 약물 성분 또는 제4 약물 성분), 예를 들어 아미노글리코사이드(예컨대, 주사가능하거나 흡입가능한 형태)를 포함하는 실시 형태에서, 그러한 성분은 또한 별도로, 예를 들어 시판되거나 본 명세서에 기재된 바와 같은 형태로 제형화된다.

[0029] (환자의 NTM과 관련된 질환을 치료하는 방법을 포함하는) 다양한 실시 형태에서, 본 발명의 조합물의 약물 성분(예를 들어, 베다퀼린, 마크롤라이드, 선택적인 에탐부톨, 및 선택적인 아미노글리코사이드)은 공동 투여될 수 있으며; 다른 실시 형태에서 조합물의 약물 성분은 순차적으로 투여될 수 있는 한편, 또 다른 실시 형태에서 이들은 실질적으로 동시에 투여될 수 있다. 일부 후자의 실시 형태에서, 투여는 그러한 약물 성분(예를 들어, 베다퀼린, 마크롤라이드, 선택적인 에탐부톨, 및 선택적인 아미노글리코사이드)을 서로 30분 이하 이내에, 일부 실시 형태에서 서로 15분 이하 이내에 복용하는 것을 수반한다. 일부 실시 형태에서, 약물 성분(예를 들어, 베다퀼린, 마크롤라이드, 선택적인 에탐부톨, 및 선택적인 아미노글리코사이드)은 매일 거의 동일한 시간에 매일 적어도 1회(이는 이러한 경우에 1일 1회 용량, 또는 1일 2회 용량(즉 그러한 약물 성분이 bid 투여되는 경우) 중 하나를 의미함) 투여된다. 예를 들어, 상이한 약물 성분들은 주어진 투여 일에 서로 4시간 이내에, 또는 2시간 이내에, 또는 1시간 이내에, 또는 또 다른 실시 형태에서 주어진 투여 일에 서로 30분 이내에 투여된다. 그러나, 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물의 약물 성분(베다퀼린, 마크롤라이드, 및 선택적으로 에탐부톨, 및 선택적으로 아미노글리코사이드를 포함함)은 기존의 지침에 따라(예를 들어, 관련된 활성제가 승인된 적응증(들)에 대한 규제 라벨에 따라) 투여된다.

- [0030] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 조합물의 제1 약물 성분, 제2 약물 성분, 및 선택적인 제3 약물 성분은 경구 캡슐 또는 경구 정제와 같은 별도의 경구 투여량 형태로서 투여된다. 다른 제형은 고체 분산물을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 아미노글리코사이드는 주사제(예를 들어, 피하 또는 정맥내)로서 및/또는 흡입제(예를 들어, 분말, 현탁액 또는 리포솜 현탁액)로서 투여된다.
- [0031] 본 명세서에 기재된 약물 성분은 유리 약물 형태로 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 공동-결정으로서 사용될 수 있다. 약물 성분(유리 형태 및 염 또는 공동-결정 형태를 포함함)은 물을 포함하는 적합한 용매와의 용매화물 형태(예를 들어, 수화물 형태 또는 알코올레이트 형태, 특히 수화물, 반수화물, 일수화물 또는 이수화물과 같은 수화물 형태)로 사용될 수 있다. 베다퀼린, 클라리트로마이신, 아지트로마이신 및 에탐부톨은 유리 염기 형태로 또는 적합한 약학적으로 허용가능한 염 형태, 예컨대 산 부가 염 형태로서 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 베다퀼린 또는 이의 염, 예컨대 베다퀼린 푸마레이트의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 클라리트로마이신은 클라리트로마이신의 형태로 투여된다. 일 실시 형태에서, 아지트로마이신은 아지트로마이신 또는 이의 염의 형태로 사용될 수 있다. 아지트로마이신은 아지트로마이신 또는 일수화물 또는 이수화물과 같은 수화물 형태의 아지트로마이신을 포함한다. 일 실시 형태에서, 아지트로마이신은 아지트로마이신 이수화물로서 투여된다. 일 실시 형태에서, 에탐부톨은 에탐부톨 또는 이의 염의 형태로, 또는 에탐부톨 하이드로클로라이드의 형태로 투여된다.
- [0032] 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 베다퀼린, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 또는 에탐부톨이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가 염 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 상기 산 부가 염은 약물 성분의 유리 형태를 적절한 산, 예를 들어 무기 산, 예를 들어 할로겐화수소산, 특히 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산; 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산 및 과모산으로 처리함으로써 취득될 수 있다. 역으로, 산 부가 염 형태는 적절한 염기로 처리하여 유리 형태로 전환될 수 있다. 특히, 이미 시판되는 제품인 서튜로(등록상표)로 이용되는 형태인 것을 감안하면, 베다퀼린에 대해 푸마레이트 염이 고려된다. 베다퀼린의 푸마레이트 염은, 예를 들어 아이소프로판올과 같은 적합한 용매의 존재 하에 상응하는 유리 염기를 푸마르산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 특히, 에탐부톨에 대해 하이드로클로라이드 염이 고려되는데, 이는 시판되는 형태이기 때문이다. 일 실시 형태에서, 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 에리트로마이신) 및 에탐부톨은 구매가능한 형태로 또는 보건 당국에 의해 판매가 승인되는 형태로 투여될 수 있다.
- [0033] 본 명세서에 논의된 약물 성분에 대해서, 각각의 약물 성분은, 적용가능한 경우, 단일 입체이성질체 형태로 또는 입체이성질체들의 혼합물로서 사용될 수 있다. 본 명세서에서 베다퀼린에 대한 언급이 있을 때마다, 이는 시판되는 제품인 서튜로(등록상표)에 이용되는 단일 입체이성질체 형태를 지칭하며, 이는 국제특허 출원 공개 WO 2004/011436호에서 항마이코박테리아제로서 개시되어 있다.
- [0034] 예를 들어, 베다퀼린은 예컨대 푸마레이트 염으로서 제형화되고 100 mg의 활성 성분 베다퀼린을 함유하는 정제로서 투여될 수 있다. 이용되는 마크롤라이드가 클라리트로마이신인 경우, 이는 500 mg의 정제로서(또는 필요한 용량 및 환자에 따라, 현탁액으로서, 예를 들어 250 mg/5 mL를 함유하는 이용가능한 현탁액으로서) 투여될 수 있다. 에탐부톨은 100 mg 또는 400 mg의 에탐부톨 활성 성분을 갖는 정제 내의 에탐부톨 하이드로클로라이드로서(필요한 용량에 따라) 투여될 수 있다.
- [0035] 예를 들어, 본 명세서에 언급된 투여 요법은 하기에 정의되고/기재된 바와 같은 NTM과 관련된 질환에 적용가능하고, 특히 NTM-PD와 관련된다. 질환의 중증도 또는 유형, 또는 마이코박테리아 감염의 중증도가 또한 용량 또는 투여 요법을 결정할 수 있다. 일 실시 형태에서, NTM과 관련된 특정 질환에 대한 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신) 및 에탐부톨의 투여에 대한 지침을 위해 미국 흉부 학회(ATS) 지침을 따를 수 있다.
- [0036] 전체 치료 요법은 적어도 24주, 예를 들어 적어도 32주, 예를 들어 약 48주 또는 약 52주일 수 있다(그러나, 일 실시 형태에서, 치료 지속기간은 18개월 또는 심지어 24개월까지 지속될 수 있다). 이와 관련하여, 베다퀼린의 투약 요법은 가능한 52주 기간에 대해서 상기에 이미 나타난 바와 같고(지속기간이 18개월 또는 24개월까지 되는 경우, 제3주 내지 제48주(또는 제3주 내지 제52주 기간)에 대한 투약 계획이 계속될 것임); 유사하게는, 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신) 및 선택적으로 에탐부톨의 투약은 적절한 기간, 예를 들어 적어도 24주, 적어도 32주, 예를 들어 약 48주 또는 약 52주(또는 개별 실시 형태에서 18개월 이하 또는 24개월 이하) 동안 계속될 것이다. 일 실시 형태에서, 치료 요법은 예컨대 주사가능하거나 흡입가능한 형태의 아미노글리코사이드를 또한 포함한다(예를 들어, ATS 지침이 이를 권장하는 상황에서, 예를 들어 질환이

중증인 경우; 이 경우에 예컨대 매주 3회 주사될 수 있다). 일 실시 형태에서, 치료 요법은 다른 약물 성분을 포함하지 않지만; 일 실시 형태에서, 임의의 다른 약물이 본 명세서에 기재된 치료 요법 동안 투여되지 않을지라도, (예를 들어, 환자에게 이미 투여되고 있을 수 있는) 예를 들어 다른 질환을 치료하기 위한 동반 약물은 (특히 그러한 약물이 박테리아 감염 이외의 질환을 위한 경우, 그리고 예를 들어 본 발명의 조합물의 약물 성분들 중 하나 이상과의 약물-약물 상호작용이 이미 연구된 경우에) 허용될 수 있다.

- [0037] 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물에 이용되는 마크롤라이드는 클라리트로마이신이다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물에 이용되는 마크롤라이드는 아지트로마이신이다.
- [0038] 일 실시 형태에서, 베다퀼린은 식후(예를 들어, 식후 즉시 또는 식사와 함께) 투여되는데, 이는 약물의 생체이용률을 증가시킬 수 있기 때문이다.
- [0039] 일 실시 형태에서, 마크롤라이드(예를 들어, 클라리트로마이신 또는 아지트로마이신) 및 선택적으로 에탐부톨의 투약은 국소 지침에 따를 것이다.
- [0040] 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물의 제1 약물 성분, 제2 약물 성분, 및 선택적으로 제3 약물 성분은 경구로 복용되며, 이때 투여는 매일 거의 동일한 시간에 일어난다(또는 약물 성분이 bid 투여되는 경우, 그러한 투여는 1일 2회 용량 중 하나를 지칭한다).
- [0041] 본 명세서에서 언급된 모든 투여량은 유리 염기 등가량을 지칭한다(즉, 특정 약물 성분의 유리 염기 형태와 관련하여 계산됨). 하기에 주어진 값은 유리 형태의 등가량, 즉 유리 형태가 투여되는 것과 같은 양을 나타낸다. 염이 투여되는 경우, 그 양은 염과 유리 형태의 분자량 비의 함수로 계산될 필요가 있다.
- [0042] 본 명세서에 기재된 1일 용량은 약 70 kg의 평균 체중에 대해 계산되며, 소아 적용의 경우 또는 실질적으로 체중이 변한 환자에 대해 사용되는 경우 다시 계산되어야 한다.
- [0043] 본 명세서에 사용되는 조합물은 비결핵성 마이코박테리아(NTM)와 관련된 질환의 치료에 유용한 것으로 본 명세서에 나타나 있다. 치료 방법이 또한 본 명세서에 기재되어 있으며, 이는 치료를 필요로 하는 환자의 NTM과 관련된 질환의 치료에 관한 것이며, 환자에게 유효량의 본 발명의 조합물이 투여된다.
- [0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "환자의 NTM과 관련된 질환"은 비결핵성 마이코박테리아(특히, 마이코박테리움 압세수스 및 마이코박테리움 아비움)로 감염된 환자(또는 대상체, 예를 들어 인간 환자)에 관한 것이다. 특히, 그러한 질환은 NTM에 의해 유발되는 폐 질환일 수 있으며, 따라서 일 실시 형태에서 그 질환은 NTM-PD이다. NTM-PD는 현재 베다퀼린이 지시되고 있는 M. 튜버쿨로시스에 의해 유발되는 폐 감염과 구별된다. 마이코박테리움 아비움은 MAC 내의 여러 종들 중 하나이고, 이는 (지역적 차이가 존재하지만) NTM-양성 객담 배양물의 70% 이하를 차지한다. MAC 종은 실내 급수 시스템, 운수 육조 및 수영장과 같은 천연 수원에서 종종 대량 서식하는, 물 및 토양에 흔한 자연 발생 유기체이다. MAC-PD는 폐경 후 여성 및 기저 폐 질환(예컨대, 낭포성 섬유증 또는 기관지확장증) 또는 면역 결핍이 있는 환자에서 가장 흔히 나타난다. 임상 증상은 범위 및 강도가 다양하지만, 일반적으로 종종 화농성 객담을 동반한 만성 기침이 포함되는 한편, 객혈이 또한 존재할 수도 있다. 전신 증상에는 진행성 질환의 경우 권태감, 피로감 및 체중 감소가 포함된다.
- [0045] NTM-PD 집단 내에는 치료-불응성 NTM-PD 환자가 포함되고, 상기 나타난 바와 같이, 가장 일반적인 NTM-PD는 MAC-PD이다. 따라서, 일 실시 형태에서, 용어 "NTM과 관련된 질환"이 본 명세서에서 언급되는 경우, 이는 일반적으로 NTM-PD를 지칭하고, 추가 실시 형태에서, 이는 치료-불응성 환자에서의 NTM-PD를 지칭하고; 추가 실시 형태에서, 이는 MAC-PD를 지칭하고, 또 다른 추가 실시 형태에서, 이는 치료-불응성 환자에서의 MAC-PD를 지칭한다. 치료-불응성 MAC-PD 환자는 MAC-PD 감염에 대한 지침에 기반한 치료를 최소 6개월 받은 후 MAC에 대해 객담 배양물 양성인 환자로서 정의된다. 현재 표준 치료법으로 치료받은 불응성 환자는 치료를 강화하고 아미노글리코사이드를 사용하더라도 12개월 치료 후 대략 10%가 궁극적으로 배양 전환되는 매우 좋지 않은 임상 결과를 갖는다. 따라서, 이러한 환자 집단은 또한 충족되지 않은 의학적 요구의 영역을 나타낸다. 일 실시 형태에서, NTM과 관련된 질환(예를 들어, NTM-PD, 예컨대 MAC-PD)은 기저 폐 질환(예컨대, 낭포성 섬유증, 또는 본 명세서에 언급된 바와 같은 다른 것)을 동반한다. 일 실시 형태에서, NTM과 관련된 질환은 NTM-PD, MAC-PD, 섬유-공동형 NTM-PD, 또는 치료-불응성 NTM-PD이다. 일 실시 형태에서, NTM과 관련된 질환(예를 들어, NTM-PD, 예컨대 MAC-PD)은 섬유-공동형 NTM-PD를 포함하지 않는다. 일 실시 형태에서, NTM과 관련된 질환(예를 들어, NTM-PD, 예컨대 MAC-PD)은 낭포성 섬유증이 있는 환자를 포함하지 않는다. 일 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료를 필요로 하는 환자는 또한 기관지확장증, COPD, 천식 또는 낭포성 섬유증으로 진단된다.
- [0046] 베다퀼린은 그의 독특한 작용 모드(ATP 신타아제의 억제)로 인해 새로운 부류의 항-NTM 화합물을 나타내고, 현

재에는 동일한 약리학적 부류에 속하는 어떠한 다른 약물도 이용가능하지 않으며, 따라서 교차 내성에 대한 잠재력이 최소화된다. 따라서, 본 명세서에 기재된 본 발명의 조합물은 베다퀼린을 그 성분으로 하는 이점을 갖는다.

[0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "유효량"은 치료되는 질환의 증상의 완화를 비롯하여, 건강 관리 제공자에 의해 추구되고 있는, 조직 시스템(예를 들어, 혈액, 혈장, 생검) 또는 온혈 동물(예를 들어, 인간)에서 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하는 본 발명의 조합물의 각각의 성분 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 지칭한다.

[0048] 본 발명의 방법에 따라 치료받는 환자는 "1차" 환자일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 이는 치료될 질환(NTM과 관련됨)에 대한 임의의 약물(조사 중 또는 승인됨)을 사용한 치료를 이전에 받지 않은 환자를 지칭한다. 추가 실시 형태에서, 치료될 환자는 1차 환자가 아니라, 이미 치료를 받은 환자, 예를 들어 상기 질환으로 진단되어 다른 지침의 치료를 6개월 받은 후에도 여전히 양성으로 테스트된(즉, 지침에 기반한 치료를 최소 6개월 받은 후에 MAC에 대해 객담 배양물이 양성으로 테스트됨) 환자이다. 따라서, 일 실시 형태에서, 환자는 치료-불응성 환자 또는 구제 환자이다. 추가 실시 형태에서, NTM의 분리주는 마크롤라이드 내성이 아니다.

[0049] 현재까지, 임상 치료 반응을 예측하는 대리 표지자(marker)는 정의되지 않았다. "치료"에 대한 현재의 1차 목표점(endpoint)은 객담 배양 전환이며, 이는 치료 시작 후 6개월 시점까지 3회 연속 월간 객담 배양물 음성인 것으로 정의된다. 1차 효능 결과 시점은 6개월로 선택되는데, 그 이유는, 예를 들어 문헌[Griffith *et al.*, *Am. J. Crit. Care Med.* 2017, 195(6), 814-823] 및 문헌[Griffith *et al.*, *Am. J. Crit. Care Med.* 2018, 198(12), 1559-1569]에 기재된 바와 같이 최근에 완료된 시험 ALIS에서 이러한 기간 동안 대부분의 미생물학적 반응이 발생하였기 때문이다.

[0050] 본 명세서에 언급된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약물 성분의 조합물은 공동 투여되거나, 순차적으로 투여되거나, 또는 실질적으로 동시에 투여될 수 있다(본 명세서에 기재된 바와 같음). 따라서, 각각의 약물 성분의 개별 투여량 형태는 본 명세서에 기재된 바와 같이 개별 형태로서(예를 들어, 개별 정제 또는 캡슐로서) 투여될 수 있다.

[0051] 일 실시 형태에서, 본 명세서에 정의된 바와 같은 조합물 제품을 제조하는 방법이 제공되는데, 이 방법은

[0052] - 조합물 제품의 각각의 성분을 (예를 들어, 개별 약학적 제형들로서) 회합하고, (예를 들어, 부품들의 키트로서) 공동 포장하거나 의도된 용도가 (다른 성분들과의) 조합임을 지시하는 단계; 및/또는

[0053] - 그러한 각각의 성분을 포함하는 약학적 제형의 제조 시에 각각의 성분을 회합하는 단계를 포함한다.

[0054] 리파마이신이 클라리트로마이신과 조합되는 현재의 MAC-PD 요법에서, 예를 들어, 문헌[Shimomura *et al.*, *J. Pharm Health Care Sci.* 2015, 1, 32]에 기재된 바와 같이, 클라리트로마이신에 대한 노출은 리파마이신 성분에 의한 대사 유도로 인해 최적이지 않은 것으로 보고되어 있다. 본 발명의 조합물은 이를 극복할 수 있다. 본 발명의 조합물은 기존의 또는 권장된 치료 요법(예를 들어, ATS에 의해 권장됨)보다 더 효과적이고, 더 양호한 안전 프로파일을 갖고/갖거나 더 적은 부작용을 갖는다는 이점을 또한 가질 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물은 2 상(phase 2)에서(제3주 이후) 주 3회 베다퀼린의 투여를 포함하는 비교 조합물보다 사망, QT 연장, 메스꺼움, 관절통, 두통, 객혈, 흉통, 증가된 수준의 혈청 트랜스아미나아제, 증가된 수준의 혈액 아미라아제, 식욕부진 및 발진과 같은 특정 부작용에 대해 더 낮은 발생률 및/또는 더 낮은 위험도 또는 더 우수한 효능을 갖는다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물은 리파마이신을 이용하는 비교 조합물보다 "독감 증후군"(발열, 오한, 권태감), 조혈 반응(백혈구감소증, 혈소판감소증 또는 급성 용혈성 빈혈), 호흡 곤란, 충격, 아나필락시스 및 신부전을 비롯하여 리파마이신 사용과 관련된 특정 부작용에 대해 더 낮은 발생률 및/또는 더 낮은 위험도 또는 더 우수한 효능을 갖는다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 조합물은 베다퀼린에 대해 이미 확립된 안전 마진(margin) 내에서 베다퀼린 혈장 수준을 생성하며, 따라서 부작용의 발생률을 감소시킬 수 있다.

[0055] 하기 실시예는 단지 예시적이며, 본 발명을 본 명세서에 기재된 재료, 조건 또는 공정 파라미터로 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0056] **실시예**

[0057] **참고예 1. 베다퀼린의 시험관내 활성**

[0058] 베다퀼린은 *M. 아비움*, *M. 칸사시*, 및 신속 성장균 *M. 포튜이툼(M. fortuitum)* 및 *M. 압세수스*와 같이 인간에서 중요한 비정형 중을 포함한 마이코박테리아에 대해 그 특이성 면에서 독특한 스펙트럼을 갖는다. *M. 아비움*,

*M. 칸사시* 및 *M. 압세수스*는 NTM 질환을 유발하는 원인이 될 수 있다.

[0059] *M. 튜버쿨로시스*에 대한 베다퀼린 최소 억제 농도(MIC) 범위는 내성 아형에 관계없이  $\leq 0.008 \mu\text{g/ml}$  내지  $0.12 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 베다퀼린 MIC는 일반적으로 다수의 다른 항-TB 작용제에 대해 자연적으로 내성이 있고, *M. 아비움*, *M. 압세수스*, *M. 포튜이툼* 및 *M. 마리눔*과 같이 기회 감염에 관여하는 종을 포함하는 다른 마이코박테리아 종에 대해  $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ 이었다. *M. 튜버쿨로시스*와 비교하면, *M. 압세수스*( $0.25 \mu\text{g/ml}$ ) 및 *M. 울서란스*(*M. ulcerans*)( $0.50 \mu\text{g/ml}$ ) 중 각각의 1개의 분리주에 대해 더 높은 MIC가 발견되었다(하기 표 참조). 베다퀼린의 활성은 마이코박테리움 종에 대해 특이적인 것으로 보였다(문헌[Andries et al. Science, 2005, 37, 223-227] 참조).

마이코박테리아 유기체	n	베다퀼린 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
		MIC 범위	중앙값
<i>M. 보비스</i>	1	-	0.003
<i>M. 아비움</i> / <i>M. 인트라셀룰라레</i> ( <i>M. intracellulare</i> )(MAC)	7	0.007-0.010	0.010
<i>M. 칸사시</i>	1	-	0.003
<i>M. 마리눔</i>	1	-	0.003
<i>M. 포튜이툼</i>	5	0.007-0.010	0.010
<i>M. 압세수스</i>	1	-	0.250
<i>M. 스메그마티스</i> ( <i>M. smegmatis</i> )	7	0.003-0.10	0.007
<i>M. 울서란스</i>	1	-	0.500

[0060]

[0061] **실시예 2: 약물-약물 상호작용 연구**

[0062] 베다퀼린 및 그의 공지된 활성 대사산물(M2, 다이-메틸 치환된 아미노기의 N-탈메틸화의 결과로서 형성된, 메틸-치환된 대사산물)의 측정이 본 명세서에 언급되어 있다.

[0063] **요약**

[0064] **방법:**

[0065] 1 상, 무작위, 교차 연구는 항정 상태 클라리트로마이신(14일 동안 (12시간마다) 500 mg BID)이 단일 용량 베다퀼린(100 mg; n=16) 후에 베다퀼린 및 그의 대사산물(M2)의 약동학적(PK) 파라미터에 미치는 영향을 평가하였다.

[0066] **결과의 개관:**

[0067] 베다퀼린의 최대 혈장 농도( $C_{max}$ ) 및  $C_{max}$ 를 달성하는 시간에 대해 어떠한 효과도 관찰되지 않았지만, 제5일에 단일 용량 후 베다퀼린의 평균 혈장 노출은 클라리트로마이신 공동 투여 후 10일 후에 14%만큼 증가하였고, M2의 형성은 더 느려졌다.

[0068] **시뮬레이션 연구**

[0069] 이러한 PK 데이터를 사용하여, 모집단 약동학적 모델링 및 시뮬레이션을 수행하여 베다퀼린 노출에 대한 클라리트로마이신(항정 상태 조건 하에서)의 효과를 결정하였다. 더욱이, 시뮬레이션은 베다퀼린 혈장 최저 농도가 그의 단일 요법(2주 동안 400 mg 1일 1회[qd])에 이어서, 46주 동안 200 mg 1주 3회; 본 명세서에서 참조 요법으로 지칭됨)과 비교하여 클라리트로마이신(항정 상태 조건 하에서)을 공동 투여할 경우 더 높았음(48주까지 최대 41%)을 보여주었다. 클라리트로마이신(항정 상태 조건 하에서)과 함께 시뮬레이션된 베다퀼린 요법(2주 동안 400 mg qd에 이어서, 46주 동안 200 mg 1주 2회[biw])의 전체 노출은 단일 요법과 비견될 수 있었다(15% 미만 차이).

[0070] **결론**

[0071] 이러한 결과에 기초하여, 클라리트로마이신(항정 상태 조건 하에서)과 베다퀼린(2주 동안 400 mg qd에 이어서, 46주 동안 200 mg biw, 즉 46주 동안 매주 2회)의 조합물을 NTM 폐 질환(NTM-PD, 예를 들어 MAC-PD)에 대한 효능 및 안전성에 대해 연구되는 요법으로서 선택하였다.

[0072] 유리하게는, 치료의 2 상 단계에서, 베다퀼린 용량은 약물-약물 상호작용(및 시뮬레이션) 연구의 결과에 기초하여 매주 3회로부터 매주 2회로 감소될 수 있었다. 그러한 감소는 베다퀼린 혈장 수준이 이미 확립된 안전 마진 내에서 유지됨을 보장할 수 있고, 따라서 잠재적인 부작용을 피할 수 있다.

[0073] **상세한 방법 및 결과**

[0074] **방법**

[0075] 스크리닝 시에 18.0 내지 30.0 kg/m<sup>2</sup>의 체질량 지수(BMI) 및 50 kg 이상의 체중을 갖는 18 내지 55세(18세 및 55세 포함)의 건강한 성인이 포함되었다. 이는 클라리트로마이신의 항정 상태 조건 하에서 단일 용량 베다퀼린과의 약물-약물 상호작용을 평가하기 위해 건강한 성인에서 수행되는 1 상, 단일 기관, 2-순서, 오픈-라벨(open-label), 무작위, 양방향 교차 연구였다.

[0076] 대상체는 컴퓨터 생성 무작위 일정에 기초하여 하기 치료 그룹으로 배정되었다:

[0077] • **치료 A:** 제1일 아침에 100 mg의 베다퀼린(1×100 mg 상업용 정제 제형, 서튜로(등록상표)[벨기에 베어스 소재의 얀센 파마슈티카 엔브이(Janssen Pharmaceutical NV)])의 단일 경구 용량을 표준화된 아침 식사와 함께 복용하였다.

[0078] • **치료 B:** 제1일로부터 제14일까지 12시간마다(q12h) 500 mg의 클라리트로마이신의 경구 용량(1×500 mg 필름-코팅된 상업용 정제 제형, 클라리트로마이신 산도즈(CLARITHROMYCIN SANDOZ)(등록상표)[벨기에 빌보르드 소재의 산도즈 엔브이(Sandoz NV)])을 제1일에 그리고 연구 기관에서 제2일 및 제4일 내지 제8일 아침에 표준화된 아침 식사와 함께 복용하였고(집에서의 다른 자가-투여는 음식과 함께 또는 음식 없이 이루어질 수 있음), 제5일 아침에 100 mg의 베다퀼린의 단일 경구 용량(1×100 mg 상업용 정제, 서튜로(등록상표))을 표준화된 아침 식사와 함께 복용하였다.

[0079] 각각의 대상체는 치료 사이에 적어도 28일의 휴약(washout) 기간을 두고, 순서 A-B 또는 순서 B-A로 순차적으로 두 가지 치료를 받았다. 각각의 대상체에 대한 연구 지속기간은 스크리닝 기간을 제외하고 적어도 62일이었다.

[0080] **약동학적 평가**

[0081] 베다퀼린 및 M2의 혈장 농도의 결정을 위해, 치료 A 및 B에서 베다퀼린 투약 2시간 전부터 베다퀼린 투여 후 240시간까지 혈액 샘플을 채취하였다. 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 혈장 농도의 결정을 위해, 치료 B의 제5일에 베다퀼린 및 클라리트로마이신 투약 30분 전부터 투여 후 12시간까지(투여 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 8시간 및 12시간에) 혈액 샘플을 채취하였다.

[0082] 개별 혈장 농도-시간 데이터에 기초하여, 치료 A의 제1일 및 치료 B의 제5일에 베다퀼린 및 M2에 대해 다음의 PK 파라미터를 결정하였다: 관찰된 최대 분석물 농도(C<sub>max</sub>), C<sub>max</sub>에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간(t<sub>max</sub>), 0 내지 72시간의 분석물 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)(AUC<sub>72h</sub>), 및 0 내지 240시간의 AUC(AUC<sub>240h</sub>). 치료 B의 제5일에 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신에 대해 C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, 관찰된 최소 분석물 농도(C<sub>min</sub>), 및 0 내지 12시간의 AUC(AUC<sub>12h</sub>)의 PK 파라미터를 계산하였다. 다음의 PK 파라미터의 대사산물 대 모체(M/P, M2/베다퀼린 [BDQ])의 비를 또한 결정하였다: C<sub>max, M2/BDQ</sub>, AUC<sub>72h, M2/BDQ</sub>, 및 AUC<sub>240h, M2/BDQ</sub>.

[0083] 생물분석 방법: 후원자의 생물분석 실험실(베다퀼린 측정에 대해서는 네덜란드 소재의 PRA 헬스 사이언시즈(PRA Health Sciences), 및 클라리트로마이신 측정에 대해서는 미국 소재의 PPD)에서 검증된 액체 크로마토그래피-질량 분광법/질량 분광법 분석을 사용하여 혈장 샘플을 분석함으로써 베다퀼린, M2, 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 농도를 결정하였다. 정량화 범위는 베다퀼린/M2에 대해 1 내지 2,000 ng/mL였고, 클라리트로마이신에 대해 20 내지 10,000 ng/mL였고, 14-OH-클라리트로마이신에 대해 5 내지 2,500 ng/mL였다.

[0084] **시뮬레이션 연구를 위한 방법**

[0085] 베다퀼린의 농도 데이터를 사용하여, 모집단 약동학(popPK) 모델링 및 시뮬레이션을 수행하였다. 이전에 개발된 popPK 모델에 기초하여 분석을 수행하였는데, 이는 베다퀼린 단일 요법 후 건강한 대상체 및 결핵 환자에 대해 이중 0차 출력을 갖는 4-구획 모델이었다. 이전 모델을 치료 A로부터 수집된 데이터로의 적용 가능성에 대해 평가하였다(논MEM(NONMEM)(등록상표)에서 최대 사후 확률(maximum-a-posteriori) 추정치를 사용; 시각적 예측 검사[VPC] 및 적합도[GOF] 플롯을 모델 평가에 사용하였다). 이어서, 구조적 모델뿐만 아니라 공변량 모델 파라미터를 현재 데이터(업데이트된 모델)에 적용하였다. 모델 파라미터의 세부사항은 하기 표에 열거되어 있다(문헌[McLeay, S.C., Vis, P., van Heeswijk, R.P., Green, B. Population pharmacokinetics of bedaquiline (TMC207), a novel antituberculosis drug. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 58, 5315-5324 (2014)]):

[0086] 베다퀼린에 대해 이전에 개발된 모델 및 업데이트된 모델에 대한 모집단 약동학적 파라미터

파라미터 (단위)	이전에 개발된 모델		본 연구로부터 업데이트된 모델
	추정치	BSV	추정치 (RSE, %)
CL/F (L/h)	2.78	50.4	-
CL/F 에 대한 CLR 의 효과 <sup>a</sup>	-	-	-0.37 (11)
V <sub>c</sub> /F (L)	164	39.1	-
CL <sub>p1</sub> /F (L/h)	11.8	-	-
V <sub>p1</sub> /F (L)	178	-	-
CL <sub>p2</sub> /F (L/h)	8.03	-	-
V <sub>p2</sub> /F (L)	3010	-	-
CL <sub>p3</sub> /F (L/h)	3.58	-	-
V <sub>p3</sub> /F (L)	7350	-	-
FR1 (%)	58.5	113	-
제 1 일(D1) (h)	2.22	-	-
TLAG (h)	1.48	-	-
제 2 일(D2) (h)	1.48	-	-
ALAG1 용액 (h)	0.541	-	-
ALAG1 정제 (h) <sup>a,b</sup>	0.917	-	-
F 에 대한 R207910-CDE102 또는 TiDP13-C104 연구 <sup>c</sup>	1.51	-	-
F 에 대한 다른 연구 <sup>a,b</sup>	2.03	-	-
흑인중에 의한 CL 의 증가 (%)	52.0	-	-
여성에 의한 V <sub>c</sub> 의 감소 (%) <sup>a,b</sup>	-15.7	-	-
건강한 지원자 또는 C202 에 대한 CL 의 증가 (%) <sup>b</sup>	37.5	-	-
F 에 대한 대상체간 가변성	-	39.6	-
RUV (CV%)	20.6	-	-
TiDP13-C208 또는 TiDP13-C209 에 대한 RUV (CV%) <sup>b,c</sup>	27.7	-	-
CL/V <sub>c</sub> 상관 관계	0.407	-	-

BSV = 대상체간 가변성; CL/F = 겔보기 청소율; V<sub>c</sub>/F = 겔보기 중심 분포 용적; CL<sub>p1-3</sub>/F = 겔보기 상호구획 청소율; V<sub>p1-3</sub>/F = 겔보기 말초 분포 용적; ALAG1 = 흡수 지연 시간; TLAG = 제 2 경로의 흡수에 대한 추가 지연 시간; KA = 흡수율 상수; D1 = 제 1 경로에 대한 입력 지속시간; D2 = 제 2 경로에 대한 입력 지속시간; FR1 = 데포(depot) 구획으로의 용량의 분율; RUV = 설명되지 않는 잔차 가변성; CV = 변동 계수  
<sup>a</sup> 비결핵성 마이코박테리아 환자에 대한 베다퀼린 노출의 시뮬레이션에 사용되는 공변량(참조[클라리트로마이신]이 CL/F 에 미치는 효과 없음 및 요법 A 내지 요법 D).  
<sup>b</sup> 본 연구의 베이지안(Bayesian) 사후(posthoc) 추정치에서 고려되는 공변량.  
<sup>c</sup> 맥레이 에스씨(McLeay SC) 등의 2014 년 문헌

[0087]

[0088]

이어서, 클라리트로마이신이 베다퀼린의 겔보기 청소율(CL/F)에 미치는 효과를 치료 A 및 치료 B로부터 합쳐진 PK 데이터를 사용하여 추정하였다. 1차 조건부 추정 방법을 파라미터 추정에 사용하였고, 하기 식을 이용하였다:

[0089]

$$CL/F = CL_{pop} \cdot (1 + \theta)^{CLR_i}$$

[0090]

상기 식에서, CLR<sub>i</sub>는 클라리트로마이신 공동 투여 상태 값이고(공동 투여 없음 = 0 또는 공동 투여 = 1), CL<sub>pop</sub>는 클라리트로마이신 공동 투여 없는 CL/F에 대한 모집단 중심 경향이고, θ는 클라리트로마이신이 공동 투여될 때의 겔보기 베다퀼린 청소율의 변화이다.

[0091]

후속적으로, 업데이트된 모델을 사용하여, 1,000명의 비-흑인 대상체(남성:여성 = 1:1) 및 MDR-TB 및 NTM의 유사한 질환 상태에 대한 가정에 기초하여, 베다퀼린 PK 프로파일을 시뮬레이션함으로써 베다퀼린 노출에 대한 클라리트로마이신 공동 투여(항정 상태 조건 하에서)의 영향을 평가하였다. MDR-TB 요법(지속기간: 24주)에 의해 달성된 유사한 베다퀼린 노출 수준을 NTM 치료(지속기간: 48주)에 대한 목표로 하였지만, 클라리트로마이신 공동 투여가 있었다. 보다 긴 치료 지속기간으로 표준 MDR-TB 용량 요법(즉, 2주 동안 400 mg의 베다퀼린 1일 1회[qd]에 이어서, 46주 동안 200 mg 1주 3회[tiw])의 혈장 베다퀼린 최저 농도(C<sub>trough</sub>) 프로파일을 클라리트로마이신 공동 투여(표준 NTM 치료로서 48주 동안 500 mg q12h)와 함께 또는 공동 투여 없이 시뮬레이션하였다. MDR-TB 요법(클라리트로마이신 없음)은 이전 연구에서 입증된 MDR-TB 및 NTM에 대한 베다퀼린의 유사한 최소 억제 농도에 기초하여 참조 요법으로서 선택되었다(문헌[Huitric, E., Verhasselt, P., Andries, K., Hoffner, S.E. *In vitro* antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2007, 51, 4202-4204]).

[0092]

참조 요법(즉, 2주 동안 베다퀼린 400 mg 1일 1회[qd]에 이어 46주 동안 200 mg 1주 3회; 참조 요법)을 베다퀼

린(클라리트로마이신과 함께)의 4가지 요법과 비교하였다: 요법 A(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 200 mg 1주 2회[biw]), 요법 B(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 100 mg tiw), 요법 C(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 100 mg biw), 및 요법 D(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 100 mg 매주 5회).

[0093] 펄-스피크스-논멤(Perl-speaks-NONMEM)(PsN, 버전 4.2.0)을 사용하는 논멤 7.3(미국 메릴랜드주 하노버 소재의 ICON plc)을 사용하여 popPK 분석을 수행하였다. 데이터 관리, 탐색 분석, 진단 그래픽, 데이터 후 처리 및 논멤 출력을 통계 소프트웨어 R(버전 3.4.1)을 사용하여 수행하였다.

[0094] **결과**

[0095] 이 연구에 16명의 대상체가 등록되었고, 2019년 3월부터 2019년 6월까지 벨기에의 1개 기관에서 수행되었다. 이들 16명의 대상체(9명의 여성 및 7명의 남성)는 백인이었으며, 중앙값 연령은 43.0세(범위: 24 내지 55세)이고, 중앙값 BMI는 22.44 kg/m<sup>2</sup>(범위: 18.9 내지 29.5 kg/m<sup>2</sup>)였다. 모든 환자 중에서, 4명의 환자는 1회 이상의 용량의 클라리트로마이신을 누락하였다. 이들 중 하나가 주요 프로토콜 편차로서 보고되었고; 대상체는 제13일 저녁 및 제14일 아침과 저녁에 3회 용량의 클라리트로마이신을 누락하였다. PK 분석물에 대한 영향이 예상되지 않으므로, 어떠한 작용도 취하지 않았다.

[0096] **약동학적 발견 - 베다퀼린 및 M2**

[0097] 순서 A-B(베다퀼린 단일 요법) 및 순서 B-A(클라리트로마이신과의 공동 투여)의 기간 1에서 베다퀼린의 단일 용량 투여 후, 베다퀼린 및 M2의 투여 전 혈장 농도를 모든 대상체에서 기간 2에 정상화하였다. 따라서, 베다퀼린의 기간 2에서의 단일 용량 이전의 베다퀼린 및 M2의 혈장 농도는 각각 기간 2에서의 베다퀼린 단일 용량 후에 얻은 C<sub>max</sub> 결과의 5% 미만 및 10% 초과였다.

[0098] 베다퀼린 평균 혈장 농도는 치료 그룹 둘 모두에서 투여 후 5시간에 최대였으며, 그 후 초기에 빠르게 감소되고 이어서 서서히 감소되었고, 투여 후 240시간까지 정상화할 수 있었다. M2 평균 혈장 농도는 치료 그룹 둘 모두에서 투여 후 12시간에 피크에 도달하였고, 그 후 서서히 감소하였고(혈장 농도의 점진적인 감소 전에 그리고 치료 B 후에 약간의 재증가가 나타났음); M2는 서서히 형성되었지만 240시간까지 정상화할 수 있었다. 전반적으로, 베다퀼린 혈장 농도는 단일 요법과 비교하여 클라리트로마이신과 공동 투여될 때 약간 더 높았고, M2 수준은 더 낮았다(오류! 참조 자료가 확인되지 않음).

[0099] 베다퀼린 및 M2의 PK 파라미터 및 통계 분석의 요약은 각각 하기 표에 제시되어 있다. 베다퀼린의 평균 t<sub>max</sub> 및 C<sub>max</sub>는 치료 그룹 둘 모두에서 유사하였지만, 평균 AUC는 치료 A와 비교하여 치료 B에서 약간 더 높았다. 또한, AUC<sub>72h</sub>(5% 내지 6% 더 높음) 및 AUC<sub>240h</sub>(8% 내지 18% 더 높음) 둘 모두에 있어서 기간 1에 비해 기간 2에서 더 높은 값이 관찰되었다. M2는 치료 B에서 보다 서서히 형성되었고(중앙값 t<sub>max</sub>: 치료 B의 경우 23.91시간 대 치료 A의 경우 12.00시간), C<sub>max</sub> 및 AUC(그의 M/P 비를 포함)는 현저하게 감소되었다. 모든 M2 PK 파라미터는 기간 1에 비해 기간 2에서 더 높았다(치료 A에서 C<sub>max</sub>, AUC<sub>72h</sub> 및 AUC<sub>240h</sub>의 경우 36%, 41% 및 46% 더 높고, 치료 B에서 각각 2.2배, 2.1배 및 2.1배 더 높음).

[0100] **베다퀼린 및 이의 대사산물 M2의 약동학적 결과**

파라미터 (평균 [SD])	치료 A		치료 B	
	기간 1	기간 2	기간 1	기간 2
n	8	8	8	8
<b>베다퀼린</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1387 (407)	1287 (432)	1295 (343)	1363 (351)
t <sub>max</sub> (h)*	5.00 (2.00 - 5.00)	5.00 (3.00 - 5.00)	5.00 (2.00 - 6.03)	3.48 (1.98 - 4.98)
AUC <sub>72h</sub> (ng.h/mL)	13886 (2653)	14646 (4469)	15389 (4155)	16357 (3289)
AUC <sub>240h</sub> (ng.h/mL)	17641 (4052)	20761 (6341)	20869 (5738)	22555 (5100)
<b>M2</b>				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12.0 (3.27)	16.3 (3.83)	4.66 (1.54)	9.89 (2.04)
t <sub>max</sub> (h)*	12.00 (5.00 - 239.77)	12.00 (6.00 - 72.28)	35.92 (11.92 - 120.20)	23.90 (11.92 - 220.62)
AUC <sub>72h</sub> (ng.h/mL)	637 (177)	898 (211)	260 (78.1)	543 (132)
AUC <sub>240h</sub> (ng.h/mL)	1839 (422)	2691 (715)	886 (268)	1884 (370)
<b>M/P 비</b>				
M/P 비 C <sub>max</sub> <sup>#</sup>	0.00936 (0.00318)	0.0142 (0.00514)	0.00390 (0.00153)	0.00798 (0.00294)
M/P 비 AUC <sub>72h</sub> <sup>#</sup>	0.0481 (0.0154)	0.0670 (0.0190)	0.0183 (0.00639)	0.0347 (0.00872)
M/P 비 AUC <sub>240h</sub> <sup>#</sup>	0.110 (0.0299)	0.141 (0.0390)	0.0460 (0.0155)	0.0881 (0.0202)

AUC<sub>72h</sub> = 0 내지 72 시간의 분석물 농도-시간 곡선 아래의 면적; AUC<sub>240h</sub> = 0 내지 240 시간의 분석물 농도-시간 곡선 아래의 면적; C<sub>max</sub> = 관찰된 최대 분석물 농도; C<sub>min</sub> = 관찰된 최소 분석물 농도; M/P = 대사산물/모체 비; M/P 비 AUC<sub>72h</sub> = 베다퀼린에 대한 AUC<sub>72h</sub>로 나눈 M2에 대한 AUC<sub>72h</sub>; M/P 비 AUC<sub>240h</sub> = 베다퀼린에 대한 AUC<sub>240h</sub>로 나눈 M2에 대한 AUC<sub>240h</sub>; M/P 비 C<sub>max</sub> = 베다퀼린에 대한 C<sub>max</sub>로 나눈 M2에 대한 C<sub>max</sub>; n = 대상체 수; SD = 표준 편차; t<sub>max</sub> = 관찰된 최대 분석물 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간.

\*t<sub>max</sub>는 중앙값(범위)으로 제시됨.

<sup>#</sup>M/P 비는 분자량(베다퀼린: 555.50 g/mol 및 M2: 541.47 g/mol)에 대해 보정됨.

치료 A: 제 1일에 100 mg의 베다퀼린의 단일 용량; 치료 B: 제 5일에 100 mg의 베다퀼린의 단일 용량과 함께, 14일간(제 1일 내지 제 14일)의 12시간마다 500 mg의 클라리트로마이신.

[0101]

[0102]

전반적으로, 클라리트로마이신은 베다퀼린과 공동 투여되는 경우 베다퀼린 흡수의 t<sub>max</sub> 및 C<sub>max</sub>에 대해 영향을 미치지 않지만, AUC<sub>240h</sub>(p=0.0005)에 대한 유의적인 기간 효과와 함께 AUC를 증가시켰다(AUC<sub>72h</sub>[p=0.0011]에 대해 12% 및 AUC<sub>240h</sub>[p=0.0002]에 대해 14%). M2(C<sub>max</sub>, AUC<sub>72h</sub> 및 AUC<sub>240h</sub>에 대해 각각 52%, 51% 및 42%)의 혈장 노출 및 M/P(C<sub>max</sub>, AUC<sub>72h</sub> 및 AUC<sub>240h</sub>에 대해 52%, 56% 및 49%)는 모든 PK 파라미터에 대해 유의적인 기간 효과와 함께 유의적으로 감소되었다(p<0.0001).

[0103]

**클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신**

[0104]

클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 제시되어 있다(오류! 참조 자료가 확인되지 않음). 제5일 아침에, 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 투여 전 평균 혈장 농도는 각각 1,281 ng/mL 및 797 ng/mL였고; 이 농도는 투여 후 3시간에 피크에 도달한 후, 투여 후 12시간까지(즉, 저녁 투여 전에) 점진적으로 감소되었고, 이는 항정 상태가 달성되었음을 나타낸다. 평균 C<sub>max</sub> 및 C<sub>min</sub>은 각각 클라리트로마이신에 대해 2,972 ng/mL 및 976 ng/mL였고 14-OH-클라리트로마이신에 대해 1,152 ng/mL 및 636 ng/mL였다. 클라리트로마이신 투여 5일 후, 클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 상세한 PK 결과가 하기 표에 제시되어 있다.

[0105] **클라리트로마이신 및 이의 대사산물 14-OH-클라리트로마이신의 약동학적 결과**

파라미터 (평균 (SD))	치료 B (베다퀼린 100 mg + 14 일 동안 12 시간마다 500 mg 의 클라리트로마이신 - 제 5 일)
<b>클라리트로마이신</b>	
n	16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2972 (1061)
t <sub>max</sub> (h)*	3.00 (1.00 - 8.03)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	976 (280)
AUC <sub>12h</sub> (ng.h/mL)	22866 (6676)
<b>14-OH-클라리트로마이신</b>	
n	16
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1152 (326)
t <sub>max</sub> (h)*	2.00 (0.00 - 4.00)
C <sub>min</sub> (ng/mL)	636 (183)
AUC <sub>12h</sub> (ng.h/mL)	10849 (3050)

AUC<sub>12h</sub> = 0 내지 12 시간의 분석물 농도-시간 곡선 아래의 면적; C<sub>max</sub> = 관찰된 최대 분석물 농도; C<sub>min</sub> = 관찰된 최소 분석물 농도; n = 대상체 수; SD = 표준 편차; t<sub>max</sub> = 관찰된 최대 분석물 농도에 도달하기 위한 실제 샘플링 시간.

\*t<sub>max</sub> 는 중앙값(범위)으로 제시됨.

[0106]

[0107] **모델링 결과**

[0108] **항정 상태 베다퀼린 약동학의 시뮬레이션**

[0109] 업데이트된 모델에 기초하여, MDR-TB 요법에서 클라리트로마이신 공동 투여와 함께 시뮬레이션된 혈장 베다퀼린 C<sub>trough</sub> 는 단일 요법과 비교하여 제24주(33%, 즉 1154 ± 576 ng/mL 대 869 ± 481 ng/mL) 및 제48주(41%, 즉 1542 ± 832 ng/mL 대 1095 ± 661 ng/mL)에서 더 높은 것으로 밝혀졌다.

[0110] 이어서, 참조 요법을 클라리트로마이신과 조합되는 베다퀼린의 4가지 요법과 비교하였다. 요법 B 및 요법 C는 더 낮은 평균 플라즈마 베다퀼린 C<sub>trough</sub> 프로파일을 나타냈지만(각각 21% 및 46%), 요법 A 및 요법 D에 대한 C<sub>trough</sub> 프로파일은 참조 요법에 대해 비견될 수 있었다(14% 미만의 차이)(도 3). 제2주, 제24주 및 제48주에 C<sub>max</sub>, AUC<sub>24h</sub> 및 AUC<sub>168h</sub>에 대한 요법 A 및 요법 D를 참조 요법과 비교하는 경우, 그의 노출 프로파일들은 하기 표에 나타난 바와 같이 요법 D에서 제24주에 C<sub>max</sub>에 대한 것(20% 초과 차이)을 제외하고는 유사하였다(15% 미만의 차이).

[0111] **클라리트로마이신과 조합하지 않는 MDR-TB 요법, 요법 A 및 요법 D의 시뮬레이션된 베다퀼린 노출**

	MDR-TB 요법			요법 A			요법 D		
	제 2 주	제 24 주	제 48 주	제 2 주	제 24 주	제 48 주	제 2 주	제 24 주	제 48 주
<b>C<sub>trough</sub> (ng/mL)</b>									
평균 (SD)	1125 (523)	850 (489)	1069 (667)	1262 (567)	794 (420)	1009 (576)	1258 (529)	944 (463)	1230 (653)
비*	-	-	-	1.12	0.93	0.94	1.12	1.11	1.15
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>									
평균 (SD)	3274 (1657)	2013 (1059)	2233 (1212)	3372 (1695)	1919 (1002)	2137 (1138)	3358 (1537)	1596 (740)	1884 (918)
비*	-	-	-	1.03	0.95	0.96	1.03	0.79	0.84
<b>AUC<sup>#</sup> (ng.h/mL)</b>									
평균 (SD)	42652 (19684)	180526 (96964)	217615 (126252)	45900 (20487)	161430 (81712)	197865 (107552)	45780 (19023)	191203 (89638)	239657 (121020)
비 <sup>#</sup>	-	-	-	1.08	0.89	0.91	1.07	1.06	1.10

AUC = 분석물 농도-시간 곡선 아래의 면적; C<sub>max</sub> = 관찰된 최대 분석물 농도; C<sub>trough</sub> = 최저 농도; SD = 표준 편차; wk = 주.

\*(요법 A 또는 요법 D에서의 평균 노출)/(MDR-TB 요법에서의 평균 노출).

<sup>#</sup>제 2 주에 대한 AUC<sub>24h</sub>, 제 24 주 및 제 48 주에 대한 AUC<sub>168h</sub>.

MDR-TB 요법: 2 주 동안 400 mg 의 베다퀼린 1 일 1 회에 이어 200 mg 1 주 3 회(클라리트로마이신 없음);

요법 A: 클라리트로마이신과 함께 2 주 동안 400 mg 1 일 1 회에 이어 46 주 동안 200 mg 1 주 2 회;

요법 D: 클라리트로마이신과 함께 2 주 동안 400 mg 1 일 1 회에 이어 46 주 동안 100 mg 매주 5 회.

[0112]

[0113] **논의**

[0114] 현재 베다퀼린이 NTM에 대한 테스트용으로 구상되고 있으므로, 이는 앞으로의 테스트(예를 들어, 2/3 상 임상 시험) 및 치료에 적합한 투약 요법/투여 요법을 선택하기 위해 베다퀼린과 클라리트로마이신의 PK 상호작용을 평가하는 최초의 인간 시험이었다. 베다퀼린은 CYP3A4 기질이고, 클라리트로마이신은 CYP3A4 억제제로서 작용

할 수 있다. 따라서, 이 연구는 로딩 단계 및 유지 단계 둘 모두에서 특정 용량의 베다퀼린을 명시하기 위해 요구되었다. 예를 들어, 클라리트로마이신이 베다퀼린의 노출을 증가시킨 경우, 이 연구는 치료 단계 둘 모두(로딩 및 유지 단계)에 대한 베다퀼린 용량 및 일정의 선택을 위해 유익할 것이다. 이러한 방식으로, 이 연구는 NTM, 예를 들어 폐 MAC 감염(MAC-PD)과 같은 폐 NTM(NTM-PD)과 관련된 질환의 치료를 위한 안전하고 효과적인 투약 요법/투여 요법을 구상한다.

[0115] 기간 1에서 베다퀼린을 단독으로 또는 클라리트로마이신과 함께 투여한 후, 모든 대상체에 대한 베다퀼린 투약 전 기간 2에서 베다퀼린 및 M2의 혈장 농도를 평가하였다(각각 베다퀼린 및 M2에 대한 제2 단일 용량과 관련된  $C_{max}$ 의 5% 미만 및 10% 초과). 베다퀼린 및 M2의 혈장 농도는 치료 둘 모두에서 베다퀼린 투약 후 240시간까지 정량화할 수 있었고, 기간 2에서 이월(carry-over) 효과가 나타났다(베다퀼린: 더 높은  $AUC_{72h}$  및  $AUC_{240h}$ ; M2: 더 높은  $C_{max}$ ,  $AUC_{72h}$  및  $AUC_{240h}$ ). 이는 양이온성 양친매성 특징으로 인해 베다퀼린의 매우 긴 말단 소실 반감기(5.5 개월)에 비해 치료 기간 둘 모두 사이의 휴약 기간이 비교적 짧기 때문이다(문헌[van Heeswijk, R.P., Dannemann, B., Hoetelmans, R.M. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 2310-2318]). 이 결과는 MDR-TB 환자에서의 8주 베다퀼린 요법의 이전 무작위 시험과 일치하였으며, 여기서 베다퀼린 및 M2는 치료를 완료한 96주 후에도 정량화할 수 있었고, 이때 평균 말단 소실 반감기는 각각 164일 및 159일이었다(문헌[Diacon, A.H., et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2012, 56, 3271-3276]). 오류! 참조 자료가 확인되지 않음. 베다퀼린은 투여 후 5시간 이내에 최대 농도에 도달하였으며, 이는  $C_{max}$ 가 약물 투여 4 내지 6시간 이내에 도달한 이전 연구와 일치한다.

[0116] 베다퀼린의  $C_{max}$  및  $t_{max}$ 가 클라리트로마이신 공동 투여에 의해 영향을 받지 않지만, 베다퀼린의 평균 혈장 농도는 약간 더 높았다(M2 및 M/P 비에 대해 감소된  $C_{max}$  및 AUC). CYP3A4 억제제로서 잠재적으로 작용하는 클라리트로마이신 관점에서, 이러한 증가된 베다퀼린의 혈장 노출을 감소된 청소율과 함께 고려해야 한다. (베다퀼린과 조합된) 클라리트로마이신의 평균 혈장 농도는 투여 후 3시간에 피크에 도달하였고, 이어서 투여 후 12시간까지 점진적으로 감소되었고, 항정 상태가 연구에서 달성되었으며; 클라리트로마이신의 PK 프로파일은 이미 잘 확립되어 있다.

[0117] 요약하면, 단일 용량 베다퀼린과 함께 클라리트로마이신의 공동 투여는 베다퀼린의  $C_{max}$  및  $t_{max}$ 에 영향을 미치지 않았지만; 그의 혈장 노출은 증가하였고, M2의 혈장 노출은 감소하였다. 전반적으로, 단일 용량 베다퀼린은 또한 단독으로 또는 클라리트로마이신과 조합하여 안전하고 내약성이 우수한 것으로 보이지만; 이는 장기간의 시험에서 평가될 필요가 있다.

[0118] popPK 모델링에 기초하여, 클라리트로마이신이 겉보기 베다퀼린 청소율에 미치는 효과는 단일 요법으로서 그의 청소율에 비해 -37%인 것으로 추정되었다. 또한, 클라리트로마이신 공동 투여와 함께 시뮬레이션된 베다퀼린의  $C_{trough}$ 는 단일 요법과 비교하여 제24주 및 제48주에서 더 높은 것으로 밝혀졌으며, 이는 특히 유지 기간에서 베다퀼린 용량의 감소가 보장될 것임을 시사한다. MDR-TB에서 현재 사용되는 요법의 노출과 유사한 베다퀼린 노출에 기초하여, 베다퀼린(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 200 mg biw, 요법 A)과 클라리트로마이신(400 mg bid)의 조합물은 NTM-PD(예를 들어, MAC-PD) 치료에 사용될 수 있는 적합한 요법인 것으로 밝혀졌고; 이러한 요법의 안전성 및 효능은 향후 연구에서 확인될 것이다.

[0119] 상기 관점에서, NTM-PD(예를 들어, MAC-PD) 질환의 치료를 위한 추가 연구를 위해 클라리트로마이신과의 베다퀼린(2주 동안 400 mg qd에 이어 46주 동안 200 mg biw)의 조합 요법을 선택하였다.

[0120] **실시예 3: 생체내 시험**

[0121] **목적**

[0122] **1차 목적**

[0123] 1차 목적은, 치료-불응성 MAC-PD가 있는 성인 환자에 있어서 마크몰라이드(클라리트로마이신) 및 에탐부톨을 사용한 치료 요법의 일부로서 투여될 때의 리파마이신(리파부틴 또는 리팜핀)과 비교하여 제24주에서의 베다퀼린의 효능을 평가하는 것이다.

- [0124] **2차 목적**
- [0125] 2차 목적은 다음과 같다:
- [0126]
  - 7H10 또는 7H11 한천(agar) 배지에서 미생물학적 평가: 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 CAM 및 EB를 사용한 치료 요법의 일부로서 투여될 때의 리파마이신과 비교하여 BDQ의 제24주에서의 효능을 평가하기 위함.
- [0127]
  - 임상 평가: 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 CAM 및 EB를 사용한 치료 요법의 일부로서 투여될 때의 리파마이신과 비교하여 BDQ의 제24주에서의 효능을 평가하기 위함.
- [0128]
  - 미생물학적 평가: 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 연구 중재의 제48주에서의 효능을 평가하기 위함.
- [0129]
  - 임상 평가: 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 연구 중재의 효능을 평가하기 위함.
- [0130]
  - 미생물학적 평가: 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 연구 중재의 제60주에서의 효능을 평가하기 위함.
- [0131]
  - 치료-불응성 MAC-LD가 있는 성인 참가자에 있어서 연구 중재의 안정성 및 내약성을 평가하기 위함.
- [0132]
  - BDQ(및 대사산물 M2), 및 CAM(및 대사산물 4-OH-CAM[선택적])의 PK를 평가하기 위함.
- [0133] **목표점**
- [0134] **일차 목표점**
- [0135] 조사 치료 시작 후 제24주 시점에서 MGIT(마이코박테리움 성장 표시자 튜브)에서 객담 배양 전환(적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 월간 객담 배양물로 정의됨)을 갖는 참가자의 백분율.
- [0136] **2차 목표점**
- [0137] 2차 목표점은 다음과 같다:
- [0138]
  - 제24주에 7H10 또는 7H11 한천 배지에서 객담 배양 전환(적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 객담 배양물로 정의됨)을 갖는 참가자의 백분율.
- [0139]
  - 제24주에 SGRQ의 총 점수에 대한 환자-보고된 건강 상태의 기준선으로부터의 변화.
- [0140]
  - - 제48주에 MGIT 및 7H10 또는 7H11 한천 배지에서 객담 배양 전환(적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 객담 배양물로 정의됨)을 갖는 참가자의 백분율. - 활동 일정에 따라 제2주 후 매 방문 시마다, 각각 MGIT 및 7H10 또는 7H11 한천 배지에서 객담 배양 음성을 갖는 참가자의 백분율. - 제48주까지 MGIT에서 객담 배양 전환(적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 객담 배양물로 정의됨)까지 걸리는 시간; - 제48주까지 MGIT에서 양성까지 걸리는 시간.
- [0141]
  - - 제48주 및 제60주에서 SGRQ의 총 점수에 대한 환자-보고된 건강 상태의 기준선으로부터의 변화. - 제24주, 제48주 및 제60주에서 폐 기능 파라미터의 기준선으로부터의 변화. - 제24주까지, 제48주까지(그룹 A) 및 제60주까지(그룹 B) MAC-LD 치료 요법의 변화를 겪은 참가자의 백분율.
- [0142]
  - 제60주에서 MGIT 및 7H10 또는 7H11 한천 배지에서 객담 배양 전환(적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 객담 배양물로 정의됨)을 갖는 참가자의 백분율.
- [0143]
  - 제60주까지의 AE, 임상 실험실 평가, 12-리드(lead) ECG, 활력 징후(vital sign), 신체 검사, 육안 검사 및 청각학의 평가에 기초한 안전성 및 내약성.
- [0144]
  - 제1일, 제2주, 제8주, 제12주, 제24주 및 제48주의 BDQ(및 대사산물 M2[선택적]), 및 제1일, 제2주, 제8주, 제12주 및 제24주의 CAM(및 대사산물 4-OH-CAM[선택적])의 PK 노출.

[0145] **연구 설계**

[0146] 이는 MAC로 인해 치료-불응성 NTM-PD가 있는 성인 환자의 치료에서 베다퀼린 + 마크롤라이드(클라리트로마이신) 및 에탐부톨 대 리파마이신 + 마크롤라이드(클라리트로마이신) 및 에탐부톨의 효능을 평가하기 위한 다중 기관, 무작위, 오픈-라벨, 활성 제어, 2a 상 연구이다.

[0147] MAC로 인해 치료-불응성 NTM-PD가 있는 성인 참가자(지침에 기반한 치료를 최소 6개월 받은 후 MAC에 대해 객담 배양물 양성인 환자로서 정의됨)가 등록될 것이다. 일 실시 형태에서, 섬유-공동형 NTM-PD 및 낭포성 섬유증이 있는 대상체는 배제될 것이다.

[0148] 모든 적격성 기준을 충족하는 참가자는 1:1 비로 무작위화되어 하기 두 가지 치료 요법 중 하나를 받을 것이다:

[0149] • **비교 그룹 A:** 리파마이신\* + 클라리트로마이신 400 mg 1일 2회 + 에탐부톨 500 내지 750 mg qd(1일 1회)(1 g의 최대 1일 용량)[대안적으로, 매일 15 mg/kg의 지침 투약에 따른 에탐부톨의 용량이 사용될 수 있다]

[0150] • **치료 그룹 B:** 베다퀼린\*\* + 클라리트로마이신 400 mg 1일 2회 + 에탐부톨 500 내지 750 mg qd(1일 1회)(또는 1 g의 최대 1일 용량)[대안적으로, 매일 15 mg/kg의 지침 투약에 따른 에탐부톨의 용량이 사용될 수 있다]

[0151] \* 참가자는 리팜피신(450 mg 1일 1회, 최대 1일 용량 600 mg)을 받을 수 있고; 리팜피신이 효과적이지 않거나 사용될 수 없는 경우, 리파부틴(300 mg 1일 1회)이 고려되어야 한다.

[0152] \*\* 참가자는 다음과 같이 베다퀼린으로 투약될 것이다:

[0153] 제1주 내지 제2주: 400 mg(100 mg의 정제 4개) qd.

[0154] 제3주 내지 제48주: 200 mg(100 mg의 정제 2개), 매주 2회(복용 간격은 적어도 48시간임).

[0155] 대상체는, 후원자에 의해 또는 후원자의 감독 하에서 본 연구 전에 준비된 컴퓨터-생성 무작위 배정 일정에 기초하여 2개의 치료 그룹 중 1개에 무작위 배정될 것이다. 무작위 배정은 무작위로 치환된 블록(permuted block)들을 사용함으로써 균형을 이룰 것이다.

[0156] 모든 연구 약물은 경구로 복용될 것이며, 약물 투여는 매일 거의 동일한 시간에 일어나야 한다.

[0157] 이 연구는 스크리닝 기간(1개월), 기준선 방문(제1일), 12개월의 오픈-라벨 치료 기간(제1일 내지 제48주), 및 3개월의 추적 관찰(follow-up) 기간(제48주 내지 제60주)으로 이루어질 것이다. 각각의 대상체에 대한 전체 연구 지속기간은 15개월일 것이다. 참가자는 처음 3개월 동안 격주로 그리고 그 후에 제16주, 제20주, 제24주, 제32주, 제40주, 제48주 및 제60주에 연구를 위해 다시 방문할 것이다.

[0158] 모든 대상체는 장기간 안전성 및 내약성, 약동학, TB 치료 결과 및 항마이코박테리아 정보를 수집하기 위해 기준선 후 120주까지 추적될 것이다. 연구 약물 및 연구 절차를 조기에 중단한 대상체는 이들이 연구를 철회하지 않는 한(예를 들어, 철회 합의/동의) 기준선 후 120주까지 생존에 대해 추적 관찰될 것이다. 총 연구 지속기간(치료 및 추적 관찰 단계를 포함하지만, 스크리닝 단계는 배제함)은 각 참가자에 대해 120주일 것이다. 이 연구는 연구에 참여한 마지막 참가자의 마지막 방문과 함께 완료된 것으로 간주된다.

[0159] 베다퀼린의 생체이용률을 개선하기 위해, 베다퀼린은 식품과 함께 투여되어야 하는데, 이는 생체이용률을 대략 2배로 개선할 수 있기 때문이다.

[0160] **샘플 크기 결정**

[0161] 유사한 모집단에서 아미카신 리포솜 흡입 현탁액의 2개의 임상 시험(2 상 및 3 상)의 결과에 기초하여, 이 연구에서 리파마이신-함유 요법은 치료 24주 후 10%와 동일한 것으로 가정되는 객담 배양 전환율을 가질 것으로 예상된다.

[0162] 180명의 참가자의 샘플 크기(그룹 A에서 90명: 베다퀼린 함유 요법, 그룹 B에서 90명: 리파마이신 함유 요법)는 약 90%의 검정력을 가져서 치료 의향(intent-to-treat, ITT) 모집단에 대한 카이-제곱 검정(5% 양측 유의 수준에서)에 기초하여 제24주에 객담 전환을 갖는 참가자의 비율의 20% 차이에 대해 우월성을 나타낼 것이다.

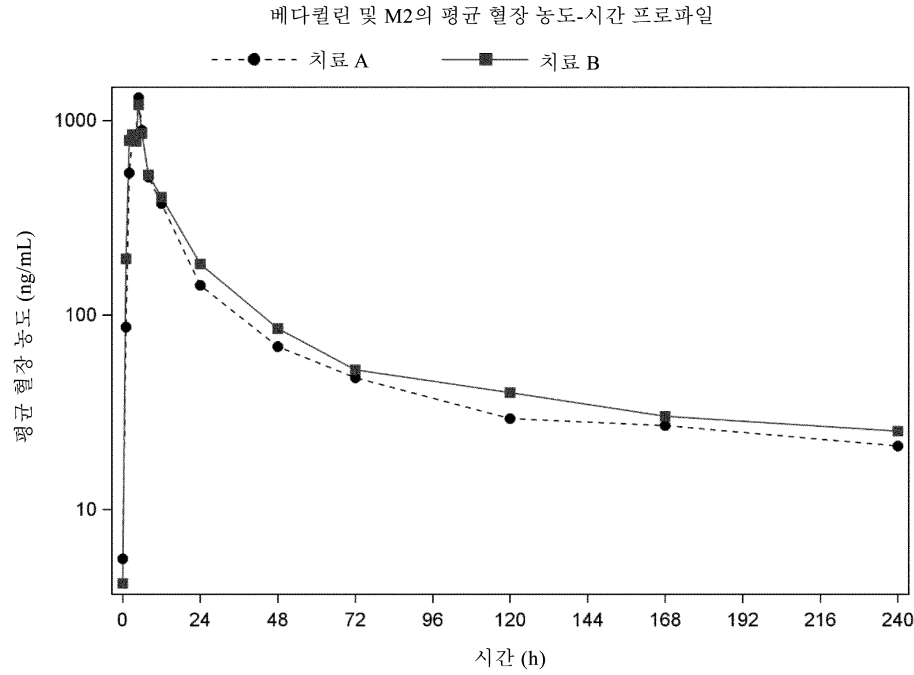
[0163] **통계 분석**

[0164] 카이 제곱 검정(5% 양측 유의 수준에서)을 사용하여 제24주에 MGIT에서 객담 배양 전환율을 비교할 것이다. 객담 배양 전환(즉, 적어도 25일의 간격으로 채취한 3회 연속 음성인 객담 배양물)을 평가하는 능력에 영향을 미

치는 객담 샘플이 누락된 참가자를 분석의 비전환자로서 귀속시킬 것이다. 개별화된 요법으로의 치료 요법 변경을 필요로 하는 참가자 또한 비전환자로서 간주될 것이다. 2개의 음성 배양물들 사이에서 발생하는 오염된 객담 배양물 또는 실패한 배양물은 "데이터 없음"으로 해석될 것이며, 3회 연속 음성 배양물의 평가를 위해 무시될 것이다.

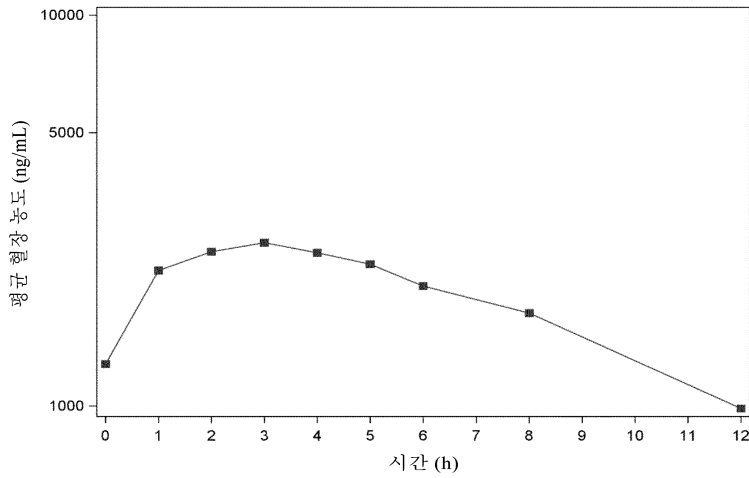
**도면**

**도면1**

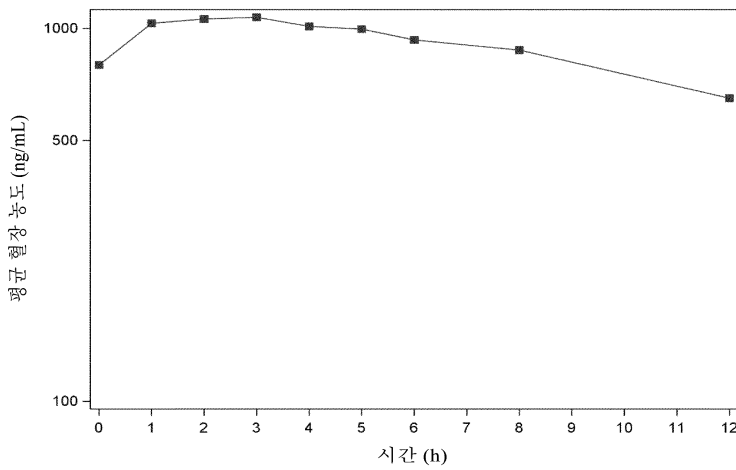


도면2

클라리트로마이신 및 14-OH-클라리트로마이신의 평균 혈장 농도-시간 프로파일



a. 클라리트로마이신의 평균 혈장 농도-시간 프로파일



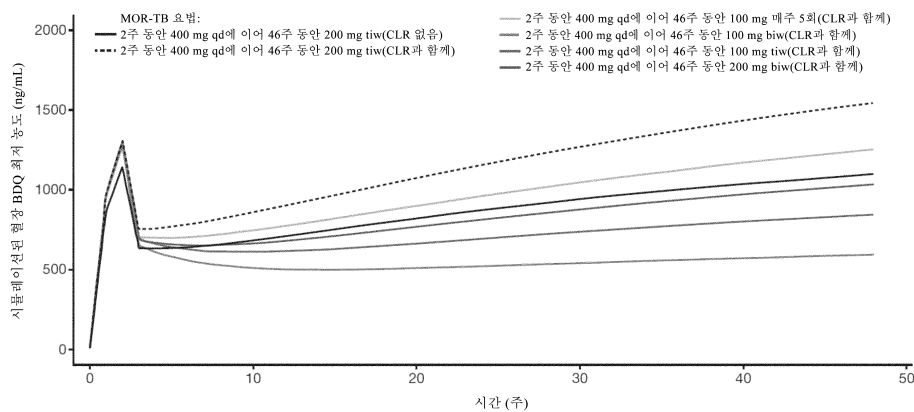
b. 14-OH-클라리트로마이신의 평균 혈장 농도-시간 프로파일

반-로그 척도.

치료 B: 제5일에 100 mg의 베다퀼린의 단일 용량과 함께 14일간(제1일 내지 제14일)의 12 시간마다 500 mg의 클라리트로마이신.

도면3

엠티대트린 모집단 약동학적 모델에 기초하여 표준 요법 및 대안적인 요법에 있어서 시뮬레이션된 평균 혈장 베다퀼린의 최저 농도



BDQ = 베다퀼린; CLR = 클라리트로마이신; MDR-TB = 다제내성 결핵.