



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202233168 A

(43) 公開日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

- (21) 申請案號：110141803 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 10 日
- (51) Int. Cl. : *A61K31/133 (2006.01)* *A61K31/47 (2006.01)*
A61K31/7048 (2006.01) *A61K31/7052 (2006.01)*
A61P31/04 (2006.01)
- (30) 優先權：2020/11/12 美國 63/113,149
- (71) 申請人：比利時商健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
 比利時
- (72) 發明人：黑澤健 KUROSAWA, KEN (JP)；馬哈德凡 思維 MAHADEVAN, SIVI (NL)；肯
 碧利 克里斯賓 KAMBILI, CHRISPIN (US)；高忠石 KOH, TADAISHI (JP)；羅瑟
 努 史提芬 ROSSENU, STEFAAN LOUIS F (BE)；威廉斯 瓦特 WILLEMS,
 WOUTER MARTHA M (BE)；貝溫卡 傑克 BIEWENGA, JEIKE ELISE (NL)；艾
 諾爾特 艾蒂安 ERNAULT, ETIENNE GILBERT ALAIN (FR)
- (74) 代理人：何愛文；王仁君
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：3 共 41 頁

(54) 名稱

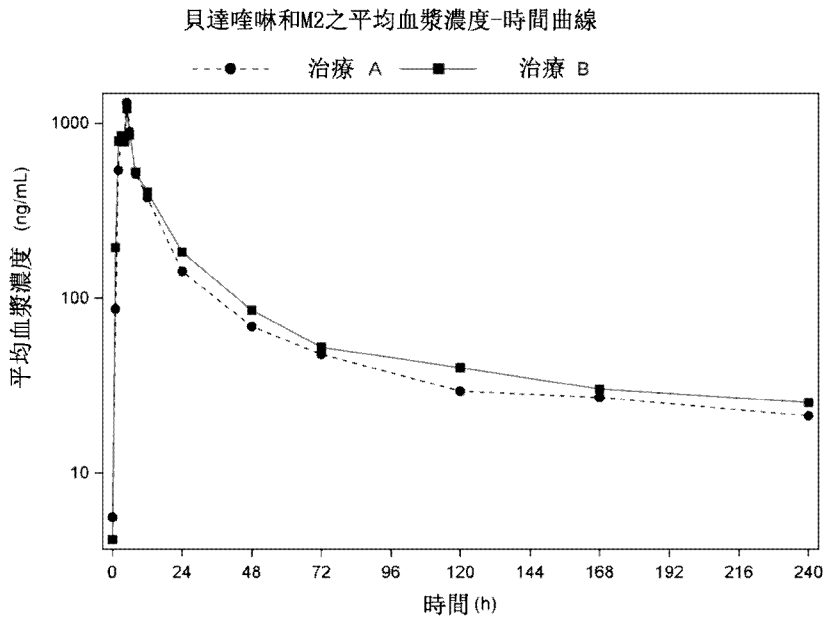
治療非結核分枝桿菌疾病的藥物組分之組合

(57) 摘要

本發明關於以特定的治療方案用於在治療與非結核分枝桿菌 (NTM) 相關的疾病中使用的貝達喹啉、巨環內酯類 (例如克拉黴素) 以及視需要地乙胺丁醇之組合。

The present invention relates to a combination of bedaquiline, a macrolide (e.g. clarithromycin) and, optionally, ethambutol, in a particular treatment regimen, for use in the treatment of a disease associated with nontuberculous mycobacteria (NTM).

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療非結核分枝桿菌疾病的藥物組分之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF DRUG COMPONENTS IN THE TREATMENT OF
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASES

【中文】

本發明關於以特定的治療方案用於在治療與非結核分枝桿菌（NTM）相關的疾病中使用的貝達喹啉、巨環內酯類（例如克拉黴素）以及視需要地乙胺丁醇之組合。

【英文】

The present invention relates to a combination of bedaquiline, a macrolide (e.g. clarithromycin) and, optionally, ethambutol, in a particular treatment regimen, for use in the treatment of a disease associated with nontuberculous mycobacteria (NTM).

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療非結核分枝桿菌疾病的藥物組分之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF DRUG COMPONENTS IN THE TREATMENT OF
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明關於用於在治療與非結核分枝桿菌相關的疾病中使用的藥物組分之組合，其中該組合包含第一藥物組分貝達喹啉（*bedaquiline*）（如富馬酸貝達喹啉，以Sirturo[®]銷售）和第二藥物組分巨環內酯類（如克拉黴素或亞藥索黴素）以及視需要地具有抗非結核分枝桿菌活性的第三藥物組分（如乙胺丁醇）。該組合還可包括胺基糖苷，如（例如可注射的或可吸入的）胺基糖苷。

【先前技術】

【0002】 非結核分枝桿菌（NTM）肺疾病係患有預先存在的肺病症如支氣管擴張和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的個體中發病率和死亡率之重要原因。

【0003】 鳥分枝桿菌（*Mycobacterium avium*）複合物（MAC）、膿腫分枝桿菌（*Mycobacterium abscessus*，MAB）和堪塞斯分枝桿菌（*Mycobacterium kansasii*）係導致NTM肺疾病（NTM-PD）的分枝桿菌物種。NTM-PD不同於由結核分枝桿菌引起的肺感染。鳥分枝桿菌係MAC內的幾個單獨物種之一，並且占NTM-陽性痰培養物的高達70%（儘管存在區域差異）。MAC物種係常見於水和土壤中的天然存在的生物，大多定居在天然水源，例如室內水系統、熱水盆和水池。MAC肺疾病（MAC-PD）最常見於絕經後女性和患有潛在的肺疾病（例如囊腫纖維化或支氣管擴張）或免疫缺乏的患者。臨床症狀的範圍和強度不同，

但通常包括慢性咳嗽，常伴有膿性痰，同時也可能出現咯血。全身性症狀包括不適、疲勞、以及晚期疾病的體重減輕。

【0004】 目前對MAC-PD的治療關於延長的抗生素療法（通常超過18個月），其中組合至少三種抗生素，包括雷福黴素（利福平或利福布汀）、巨環內酯類（亞藥索黴素或克拉黴素（clarithromycin））、乙胺丁醇和/或胺基糖苷（包括可注射的或可吸入的以及其他形式），它們與副作用和高失敗率有關。鑒於該組合針對MAC顯示出的體外和臨床活性，該治療方案目前由美國胸科協會（American Thoracic Society）（參見Griffith等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* [美國呼吸與危重症醫學雜誌], 2007, 175, 367-415）和國際指南（International Guidelines）推薦。最近，阿米卡星（amikacin）脂質體吸入懸浮液（ALIS, Arikayce[®]）得到了美國FDA批准用於治療成人MAC-PD，但在其他方面，該疾病/病症的替代治療選擇有限或沒有替代治療選擇。沒有其他抗生素被批准用於治療MAC-PD，建議使用上述藥劑僅僅是經驗性的。

【0005】 貝達喹啉或(1R,2S)-1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲胺基)-2-萘-1-基-1-苯基丁-2-醇係分枝桿菌5'-三磷酸腺苷（ATP）合成酶抑制劑，其已被開發為組合療法的一部分，用於治療成人患者的肺多重耐藥性結核病（MDR-TB）。在某些情況下，貝達喹啉已在包括美國、日本、俄羅斯、歐盟、南非和韓國在內的地區以商品名Sirturo[®]獲得批准用於該適應證。

【0006】 市售的貝達喹啉產品 Sirturo[®] 係含有富馬酸貝達喹啉或(1R,2S)-1-(6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基)-4-(二甲胺基)-2-萘-1-基-1-苯基丁-2-醇的片劑，該片劑為富馬酸鹽且含有100 mg的貝達喹啉活性成分。富馬酸鹽可以在合適的溶劑（例如異丙醇）的存在下，藉由使貝達喹啉的相應的游離鹼與富馬酸發生反應來製備。在成人群體中，歐洲的首次批准關於在某些情況下（當由於耐藥性或耐受性的原因無法制定有效的治療方案時）使用Sirturo[®]作為用於肺MDR-TB的組合方案之一部分。其中指出（除其他外）Sirturo[®]應與患者的分離

株已被證明在體外敏感的至少三種其他藥物產品組合使用。如果體外測試結果不可用，可以用Sirturo[®]與患者的分離株可能敏感的至少四種藥物產品組合開始治療。該產品也可藉由直接觀察療法（DOT）投與。推薦劑量為：(i) 第1-2週：400 mg（4片100 mg的片劑），每日一次；以及(ii) 第3-24週：200 mg（2片100 mg的片劑）每週三次（劑量之間至少48小時）。用Sirturo[®]治療的總持續時間係24週。其他組合使用的藥物產品，在用Sirturo[®]治療完成後，可以繼續或應該繼續。

【0007】 已知貝達喹啉對分枝桿菌（包括耐藥株，特別是結核分枝桿菌、牛分枝桿菌、鳥分枝桿菌、麻風分枝桿菌、海分枝桿菌、麻風分枝桿菌、堪塞斯分枝桿菌和膿腫分枝桿菌）顯示出活性。該活性成分，包括其鹽，顯示出抗活躍的、敏感的、易感的分枝桿菌菌株以及潛伏的、休眠的、持久的分枝桿菌菌株的活性。

【0008】 國際專利申請公開案號WO 2004/011436揭露了貝達喹啉游離鹼的抗分枝桿菌的活性。後來的文件，例如國際專利申請案號WO 2005/117875和WO 2006/067048揭露了貝達喹啉在治療（尤其是在對耐藥結核病和潛伏性結核病的治療）中的用途。國際專利申請公開案號WO 2008/068231描述了富馬酸鹽作為藥物產品的適用性，表明其可接受的生物可用度。貝達喹啉的富馬酸鹽被描述為非吸濕的和穩定的。本文件還揭露了含有富馬酸貝達喹啉的某些配製物和片劑之製備。

【0009】 鑒於貝達喹啉對非結核分枝桿菌（尤其是在膿腫分枝桿菌和鳥分枝桿菌中）的體外活性，有報導稱，它已用於標外用途（off-label），如Philly等人所述, Chest [胸] 2015, 148 (2), 499-506。這篇文章指出，貝達喹啉尚未在臨床上對NTM介導的疾病進行療效測試，並描述了對治療1-8年的患者進行的小型研究，該等患者已經開始進行貝達喹啉療法治療，其中80%具有巨環內酯類耐藥分離株。貝達喹啉係根據TB試驗中已經使用的劑量投與的，並且在該等研究中，該等患者還接受了伴侶藥物（總平均為5種藥物）。在這篇期刊文章中指出，顯

然需要進一步的研究來確定貝達喹啉是否在NTM肺疾病的管理中佔有一席之地，如果是的話，還需要指導其適當使用。國際專利申請公開案號WO 2020/144197描述了用於治療與NTM相關的疾病之特定藥物組合。

【0010】 2018年5月在聖地牙哥的「肺NTM疾病的管理進展」會議上呈現了摘要和某些貝達喹啉臨床結果，其中主題標題為「**Macrolide Resistant Mycobacterium Avium Complex Lung Disease Treated with Bedaquiline** [用貝達喹啉治療的巨環內酯類耐藥鳥分枝桿菌複合物肺疾病]」，並描述了患者（患有巨環內酯類耐藥MAC肺疾病）根據包裝指南投與貝達喹啉，由兩名NTM肺疾病醫師決定組合使用伴侶藥物。其中指出，巨環內酯類耐藥MAC肺疾病的治療選擇仍然有限，並且貝達喹啉與伴侶療法一起使用可能是耐藥疾病的一種選擇。

【0011】 如本文所述，目前需要有效治療與NTM相關的疾病。現提供了一種用於臨床治療與NTM相關的疾病之新穎組合，以及一種治療與NTM相關的疾病之新穎方法。

【圖式簡單說明】

【0012】 [圖1]： 貝達喹啉和M2的平均濃度-時間曲線。

【0013】 [圖2]： 克拉黴素和14-OH-克拉黴素之平均血漿濃度-時間曲線。

【0014】 [圖3]： 基於更新的群體藥物動力學模型在標準和替代方案中之模擬的平均血漿貝達喹啉谷濃度（Trough Concentration）

【發明內容】

【0015】 本揭露提供了一種藥物組分之組合，其包含以下（例如由以下組成）：第一藥物組分貝達喹啉和第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）以及視需要地具有抗NTM活性的第三藥物組分（如乙胺丁醇），其中這種組合以特定的治療方案用於在治療與非結核分枝桿菌（NTM）相關的疾

病中使用。在一個實施方式中，第一、第二和視需要的第三藥物組分係組合中僅有的藥物組分。在一個實施方式中，上述組合包含以下（例如由以下組成）：第一藥物組分貝達喹啉和第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）。在一個實施方式中，第一和第二藥物組分係組合中僅有的藥物組分。在一個實施方式中，上述組合包含以下（例如由以下組成）：第一藥物組分貝達喹啉、第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）和第三藥物組分乙胺丁醇。在一個實施方式中，貝達喹啉以貝達喹啉或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，貝達喹啉以富馬酸貝達喹啉之形式投與。在一個實施方式中，巨環內酯類係克拉黴素。在一個實施方式中，克拉黴素以克拉黴素或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，克拉黴素以克拉黴素之形式投與。在一個實施方式中，巨環內酯類係亞藥索黴素。在一個實施方式中，亞藥索黴素以亞藥索黴素或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，亞藥索黴素以亞藥索黴素二水合物之形式投與。在一個實施方式中，第三藥物組分係乙胺丁醇。在一個實施方式中，乙胺丁醇以乙胺丁醇或其鹽的形式或者以鹽酸乙胺丁醇之形式投與。

【實施方式】

【0016】 在一個實施方式中，提供了一種治療有需要的患者的與NTM相關的疾病之方法，其包括以特定的治療方案向該患者投與有效量的藥物組分之組合，該組合包含以下（例如由以下組成）：

- (i) 第一藥物組分貝達喹啉；
- (ii) 第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）；以及
- (iii) 視需要地，第三藥物組分乙胺丁醇。

【0017】 在一個實施方式中，組合包含以下（例如由以下組成）：第一和第二藥物組分。在一個實施方式中，第一和第二藥物組分係組合中僅有的藥物組分。在一個實施方式中，組合包含以下（例如由以下組成）：第一、第二和

第三藥物組分。在一個實施方式中，第一、第二和第三藥物組分係組合中僅有的藥物組分。

【0018】 在一個實施方式中，貝達喹啉以貝達喹啉或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，貝達喹啉以富馬酸貝達喹啉之形式投與。在一個實施方式中，巨環內酯類係克拉黴素。在一個實施方式中，克拉黴素以克拉黴素或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，克拉黴素以克拉黴素之形式投與。在一個實施方式中，巨環內酯類係亞藥索黴素。在一個實施方式中，亞藥索黴素以亞藥索黴素或其鹽之形式投與。在一個實施方式中，亞藥索黴素以亞藥索黴素二水合物之形式投與。在一個實施方式中，第三藥物組分係乙胺丁醇。在一個實施方式中，乙胺丁醇以乙胺丁醇或其鹽的形式或者以鹽酸乙胺丁醇之形式投與。在一個實施方式中，第一、第二和第三藥物組分係組合中僅有的藥物組分。

【0019】 在本文提及的實施方式中，本發明之組合用於特定的治療或投與方案中。例如，本文揭露的治療患者的疾病（與NTM相關）之方法可以具有特定的治療或投與方案。這樣的治療或投與方案可包含以下或由以下組成：

(i) 貝達喹啉：第1-2週：400 mg，每日一次（或「qd」）；第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）：200 mg，每週兩次（例如在一週內的不同兩天每日一次，例如間隔至少48小時或間隔至少72小時）；

(ii) 巨環內酯類：例如，當巨環內酯類係克拉黴素時，每天800 mg，例如每日兩次400 mg（即400 mg「bid」），並且當巨環內酯類係亞藥索黴素時，每天250 mg；

(iii) 乙胺丁醇（如果使用）：每天5-50 mg/kg（例如每天1-30 mg/kg，如每天15 mg/kg）；但是可替代地，劑量為500-750 mg qd（即每日）或每日最大劑量為1 g。

【0020】 在一個實施方式中，這種治療或投與方案對於治療與NTM相關的疾病係安全且有效的。

【0021】 本文提及的該等組合在本文中稱為「本發明之組合」。如上所述，本發明之組合可包含兩種或三種藥物組分（貝達喹啉、巨環內酯類以及視需要地乙胺丁醇）。如本文所用，「藥物組分」係一種醫藥劑，其被分類為抗細菌劑或抗生素，和/或對病原細菌（如分枝桿菌）有活性，並且在一個實施方式中，具體地對非結核分枝桿菌（尤其是鳥分枝桿菌和膿腫分枝桿菌）有活性。在一個實施方式中，本發明之組合含有這兩種或三種藥物組分作為僅有的藥物組分。在一個實施方式中，此類組合還包括另一種藥物組分（第三或第四藥物組分，視情況而定）胺基糖苷（例如可注射的或可吸入的）。如本文所用，「巨環內酯類」係一種抗生素或抗細菌的巨環內酯類醫藥劑（典型地包含與一或多種去氧糖結合的、大的例如14-、15-或16-元巨環內酯）。巨環內酯類之實例包括紅黴素、克拉黴素、羅紅黴素、亞藥索黴素、非達黴素（fidaxomicin）、螺旋黴素、和/或醋竹桃黴素（troleandomycin）。如本文所用，「胺基糖苷」係一種具有胺基修飾的糖苷結構和抗革蘭氏陰性細菌活性的抗細菌醫藥劑。例如在分枝桿菌感染的重症病例中或對於那些對一線口服療法沒有響應的患者，使用胺基糖苷可能是合適的。在一個實施方式中，特別是對於某些患者群體（例如，在不需要或可以避免的情況下），不使用胺基糖苷。在一個實施方式中，胺基糖苷可為已經得到了監管機構批准的任何合適的胺基糖苷（例如，作為組合抗細菌方案的一部分用於治療鳥分枝桿菌複合物肺疾病），例如，它可為已經由美國食品和藥物管理局（FDA）批准的合適的胺基糖苷，例如建它黴素、妥布黴素、阿米卡星、普拉唑黴素（plazomicin）、鏈黴素、新黴素、和/或巴龍黴素。在一個實施方式中，本文描述的組合包括貝達喹啉、巨環內酯類、胺基糖苷以及視需要地乙胺丁醇。在一個實施方式中，組合包括貝達喹啉、巨環內酯類、胺基糖苷以及視需要地乙胺丁醇作為組合中僅有的藥物組分。在此類實施方式中，組合（或包括向患者投與此類組合之治療方法）不包含任何其他藥物組分。

【0022】 本文指出，本發明之組合可包含另外的藥物組分（除兩種必要的藥物組分和視需要的乙胺丁醇之外），由此我們意指「另外的藥物組分」係分類為抗細菌劑或抗生素的一種（或多種）醫藥劑，由此我們包括已知或報告為抗細菌劑或抗生素的藥劑以及可經測試並達到一定抗細菌/抗生素閾值（例如在標準測試或測定中，測量抑制給定菌株生長的抗生素的最低濃度（以mg/mL計），即測量MIC值）之藥劑。照此，抗細菌劑或抗生素可以被定義為達到MIC < 3，例如 < 1或 < 0.5（儘管這將取決於所採用的實際測試）之醫藥劑。更具體地，如果本文指出藥物具有「抗NTM活性」，那麼它可以指抑制非結核分枝桿菌菌株（例如鳥分枝桿菌或另一種已知菌株）的生長並在標準測試或測定中達到一定閾值，例如係本文所指的那些MIC（或pIC₅₀/pIC₉₀）值的抗細菌劑。應當理解，抗細菌劑或抗生素能夠以抑細菌（阻止細菌繁殖，但不一定殺死細菌）或殺細菌（殺死細菌）的方式作用於細菌（例如，分枝桿菌）。在一個實施方式中，並且如上文提及的，本發明之組合不包含任何此類「另外的藥物組分」。

【0023】 在本發明之組合中的第一、第二和視需要的第三以及視需要的第四藥物組分（例如貝達喹啉、巨環內酯類和在一個實施方式中乙胺丁醇以及在一個實施方式中胺基糖苷）可分開配製（例如，如本文所定義的），或者一或多種藥物組分可一起配製（例如貝達喹啉與巨環內酯類一起、貝達喹啉與乙胺丁醇一起、巨環內酯類與乙胺丁醇一起、或貝達喹啉與巨環內酯類和乙胺丁醇一起）。在一個實施方式中，此類藥物組分（例如貝達喹啉、巨環內酯類以及視需要地乙胺丁醇和/或胺基糖苷）被分開配製，例如呈市售/可商購的形式（用於現有經批准的適應證）或呈如本文所述之形式。在一個實施方式中，如果此類組合還包括另一種藥物組分（例如第三或第四藥物組分，視情況而定），例如胺基糖苷（如可注射的或可吸入的形式），那麼此類組分也被分開配製，例如呈市售或如本文所述之形式。

【0024】 在各種實施方式中（包括治療患者的與NTM相關的疾病之方法），可共同投與本發明之組合中的藥物組分（例如貝達喹啉、巨環內酯類、視需要的乙胺丁醇、以及視需要的胺基糖苷），在其他實施方式中，可順序投與組合的藥物組分，而在仍其他實施方式中，可基本上同時投與它們。在一些後面的實施方式中，投與需要在彼此的30分鐘或更短時間（在一些實施方式中彼此的15分鐘或更短時間）內服用此類藥物組分（例如貝達喹啉、巨環內酯類、視需要的乙胺丁醇、以及視需要的胺基糖苷）。在一些實施方式中，每天在大約相同的時間每天至少一次（由此我們意指，在這種情況下，每日一次劑量或每日兩次劑量（即bid投與這種藥物組分時）中的一次）投與藥物組分（例如貝達喹啉、巨環內酯類、視需要的乙胺丁醇、以及視需要的胺基糖苷）。例如，不同的藥物組分在給定投與日的彼此的4小時內、或2小時內、或1小時內投與，或在仍其他實施方式中在給定投與日的彼此的30分鐘內投與。然而，在一個實施方式中，本發明之組合的藥物組分（包括貝達喹啉、巨環內酯類、和視需要地乙胺丁醇以及視需要地胺基糖苷）係根據現有指南（例如，根據相關活性物質被批准的一或多種適應證的監管標示）投與的。

【0025】 在一些實施方式中，本發明之組合的第一、第二和視需要的第三藥物組分作為分開的口服劑型（如口服膠囊或口服片劑）投與。其他配製物可包括固體分散體。在一些實施方式中，胺基糖苷作為注射劑（例如皮下或靜脈內）和/或作為可吸入劑（例如作為粉末、懸浮液、或脂質體懸浮液）投與。

【0026】 本文描述的藥物組分可以以游離藥物形式或作為藥學上可接受的鹽或其共晶使用。藥物組分（包括游離形式和鹽或共晶形式）可以與合適的溶劑包括水（例如水合物形式或醇化物形式，特別是水合物形式，如水合物、半水合物、一水合物、或二水合物）以溶劑化物形式使用。貝達喹啉、克拉黴素、亞藥索黴素和乙胺丁醇可以以游離鹼形式或作為合適的藥學上可接受的鹽（如酸加成鹽形式）使用。在一個實施方式中，貝達喹啉以貝達喹啉或其鹽（如

富馬酸貝達喹啉)之形式投與。在一個實施方式中，克拉黴素以克拉黴素之形式投與。在一個實施方式中，亞藥索黴素可以以亞藥索黴素或其鹽的形式使用。亞藥索黴素包括亞藥索黴素或呈水合物形式(如一水合物或二水合物)的亞藥索黴素。在一個實施方式中，亞藥索黴素作為亞藥索黴素二水合物投與。在一個實施方式中，乙胺丁醇以乙胺丁醇或其鹽的形式或者以鹽酸乙胺丁醇之形式投與。

【0027】 藥學上可接受的酸加成鹽被定義為包含貝達喹啉、亞藥索黴素、克拉黴素、或乙胺丁醇能夠形成的具有治療活性的無毒酸加成鹽形式。所述酸加成鹽可以藉由用適當的酸處理藥物組分的游離形式而獲得，該酸例如為無機酸，例如氫鹵酸，特別是鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸；或有機酸，例如乙酸、羥基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環拉酸(cyclamic acid)、水楊酸、對氨基水楊酸和撲酸(pamoic acid)。相反地，該等酸加成鹽形式可以藉由用適當的鹼處理而轉化為游離形式。特別地，對於貝達喹啉考慮了富馬酸鹽，因為這是已在市售產品Sirturo®中使用的形式。貝達喹啉的富馬酸鹽可以在合適的溶劑(例如異丙醇)的存在下，藉由使相應的游離鹼與富馬酸發生反應來製備。特別地，對於乙胺丁醇考慮了鹽酸鹽，因為這是市售的形式。在一個實施方式中，巨環內酯類(例如克拉黴素或紅黴素)和乙胺丁醇可以以可商購的或經衛生當局批准上市之形式投與。

【0028】 對於本文討論的藥物組分，每種藥物組分可以以單一立體異組態式或作為立體異構物的混合物使用，如果適用的話。每當在本文中提及使用貝達喹啉時，我們係指在市售產品Sirturo®中使用且在國際專利申請公開案號WO 2004/011436中揭露為抗分枝桿菌劑的單一立體異組態式。

【0029】 例如，貝達喹啉可作為片劑投與，例如，配製為富馬酸鹽且含有100 mg的活性成分貝達喹啉。當使用的巨環內酯類為克拉黴素時，它可作為500

mg片劑（或取決於所需劑量和患者，作為懸浮液，例如含有250 mg/5 mL的可商購懸浮液）投與。乙胺丁醇可作為鹽酸乙胺丁醇以含100 mg或400 mg乙胺丁醇活性成分的片劑投與（取決於所需劑量）。

【0030】 例如，本文提及的投與方案適用於如下文定義/描述的與NTM相關的疾病，並且特別關於NTM-PD。疾病的嚴重程度或類型或分枝桿菌感染的嚴重程度也可能決定劑量或投與方案。在一個實施方式中，對於與NTM相關的特定疾病，可遵循美國胸科學會（ATS）指南關於巨環內酯類（例如克拉黴素）和乙胺丁醇的投與指南。

【0031】 總治療方案可為至少24週，例如至少32週，例如約48週或約52週（然而，在一個實施方式中，治療持續時間可持續長達18個月或甚至24個月）。在這方面，以上已經指出貝達喹啉的給藥方案可能持續52週的時間段，並且（如果持續時間為18或24個月，那麼第3-48週（或第3-52週的時間段）的給藥方案將繼續）；類似地，巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）和視需要地乙胺丁醇的給藥將持續相關時間段，例如至少24週、至少32週，例如約48週或約52週（或者，在單獨的實施方式中，長達18個月或長達24個月）。在一個實施方式中，治療方案還包含胺基糖苷，例如可注射的或可吸入的形式（例如，在ATS指南建議的情況下，例如當疾病嚴重時；在這種情況下，例如可以投與每週三次注射劑）。在一個實施方式中，治療方案不包含其他藥物組分；然而，例如用於治療另一疾病的伴侶藥物（例如該藥物可能已經投與於患者）可以被耐受（特別是當此類藥物用於除細菌感染以外的疾病，並且例如，此類藥物與本發明之組合的一或多種藥物組分的藥物-藥物相互作用已被研究時），儘管在一個實施方式中，在本文所述之治療方案期間不投與任何其他藥物。

【0032】 在一個實施方式中，本發明之組合中使用的巨環內酯類為克拉黴素。在一個實施方式中，本發明之組合中使用的巨環內酯類為亞藥索黴素。

【0033】 在一個實施方式中，貝達喹啉在食物後（例如，食物後直接或與食物一起）投與，因此這可增加藥物的生物可用度。

【0034】 在一個實施方式中，巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）和視需要地乙胺丁醇的劑量將按照當地指南。

【0035】 在一個實施方式中，口服本發明之組合的第一、第二和視需要地第三藥物組分，其中每天在大約相同的時間投與（或者在bid投與藥物組分的情況下，這種投與係指那些每日兩次劑量中的一次）。

【0036】 本揭露中提及的所有給藥量係指游離鹼當量（即，相對於特定藥物組分的游離鹼形式計算的）。下面給出的值代表游離形式等價物，即，數量正如將要投與游離形式一樣。如果投與鹽，其量需要以鹽和游離形式之間的分子量比率之函數來計算。

【0037】 針對約70 kg的平均體重計算本文描述的每日劑量，並且在兒科應用的情況下，或當用於具有基本上偏離的體重之患者時，應重新計算。

【0038】 本文指出，本文使用的組合可用於治療與非結核分枝桿菌(NTM)相關的疾病。本文還描述一種治療方法，其關於治療有需要的患者的與NTM相關之疾病，並且向患者投與有效量的本發明之組合。

【0039】 如本文所用之術語「患者的NTM相關之疾病」係指被非結核分枝桿菌（尤其是膿腫分枝桿菌和鳥分枝桿菌）感染的患者（或受試者，例如人患者）。特別地，這樣的疾病可為由NTM引起的肺疾病，因此在一個實施方式中，該疾病係NTM-PD。NTM-PD不同於由結核分枝桿菌引起的肺感染，目前指示貝達喹啉用於結核分枝桿菌。鳥分枝桿菌係MAC內的幾個物種之一，並且占NTM-陽性痰培養物的高達70%（儘管存在區域差異）。MAC物種係常見於水和土壤中的天然存在的生物，大多定居在天然水源，例如室內水系統、熱水盆和水池。MAC-PD最常見於絕經後女性和患有潛在的肺疾病（例如囊腫纖維化或支氣管擴張）或免疫缺乏的患者。臨床症狀的範圍和強度不同，但通常包括慢性咳嗽，

常伴有膿性痰，同時也可能出現咯血。全身性症狀包括不適、疲勞、以及晚期疾病的體重減輕。

【0040】 難治性NTM-PD患者包括在NTM-PD群體中，並且如上所述，最常見的NTM-PD係MAC-PD。因此，在一個實施方式中，當本文提及術語「與NTM相關的疾病」時，這通常指NTM-PD，並且在另一個實施方式中，它係指難治性患者的NTM-PD；在另一個實施方式中，它係指MAC-PD，並且在又另一個實施方式中，它係指難治性患者的MAC-PD。難治性MAC-PD患者定義為至少6個月的基於指南的療法後針對MAC-PD感染的MAC的痰培養物陽性之患者。使用現行護理標準治療的難治性患者之臨床結果非常差，即使加強治療並使用胺基糖苷，12個月的療法後大約有10%的最終培養物轉化。因此，該患者群體也代表了尚未滿足的醫學需求領域。在一個實施方式中，與NTM相關的疾病（例如NTM-PD，如MAC-PD）伴隨潛在的肺疾病（例如囊腫纖維化，或本文提及的另一種）。在一個實施方式中，與NTM相關的疾病係NTM-PD、MAC-PD、纖維空洞性NTM-PD、或難治性NTM-PD。在一個實施方式中，與NTM相關的疾病（例如NTM-PD，如MAC-PD）不包括纖維空洞性NTM-PD。在一個實施方式中，與NTM相關的疾病（例如NTM-PD，如MAC-PD）不包括患有囊腫纖維化的患者。在一個實施方式中，如本文所述之需要治療的患者還經診斷患有支氣管擴張、COPD、氣喘、或囊腫纖維化。

【0041】 由於其獨特的作用模式（抑制ATP合成酶），貝達喹啉代表了一類新的抗-NTM化合物，目前沒有屬於同一藥理類別的其他藥物可用，從而將交叉耐藥的可能性降至最低。因此，本文所述之本發明之組合具有以下優勢，即貝達喹啉係其組分。

【0042】 如本文所用，「有效量」係指本發明之組合的每種組分或其任何藥學上可接受的鹽之量，該量在組織系統（例如，血液、血漿、活組織檢查）

或溫血動物（例如，人）中引發生物或藥物響應，這是保健提供者所尋求的，其中包括緩解正在被治療的疾病之症狀。

【0043】 根據本揭露之方法治療的患者可為「一線」患者。如本文所用，這係指先前未接受用於待治療的疾病（與NTM相關的疾病）的治療的任何藥物（研究藥物或批准的藥物）之患者。在另一個實施方式中，待治療的患者不是一線患者，而是已經接受治療的患者，例如已經被診斷患有該疾病，在其他指南療法6個月後仍測試陽性（即至少6個月的基於指南的療法後MAC之痰培養物測試陽性）的患者。因此，在一個實施方式中，患者係難治性患者或搶救性患者。在另一個實施方式中，NTM的分離株不是巨環內酯類耐藥的。

【0044】 迄今為止，預測臨床治療響應的替代標誌物尚未定義。目前「治療」的主要終點係痰培養物轉化，定義為在治療開始後6個月的時間點連續3次每月痰培養物陰性。主要療效結果時間點選擇在6個月，因為在最近完成的試驗ALIS中，大多數微生物響應發生在該時間段期間，例如，如描述於Griffith等人, Am. J. Crit. Care Med. [美國呼吸與危重症醫學雜誌] 2017, 195 (6), 814-823，和Griffith等人, Am. J. Crit. Care Med. [美國呼吸與危重症醫學雜誌] 2018, 198 (12), 1559-1569。

【0045】 如本文所提及，本文所述之藥物組分之組合可以共同投與、順序投與或基本上同時（如本文所述）投與。因此，如本文所述，每種藥物組分的單獨的劑型可作為分開的形式（例如，作為分開的片劑或膠囊）投與。

【0046】 在一個實施方式中，提供了用於製備如本文所定義的組合產品之工藝，其包括：

- 使組合產品的每種組分（例如作為分開的藥物配製物）相關聯並且共包裝（例如作為成套套組（kit））或表明預期用途係用於（與其他組分）組合；和/或
- 使每種組分在包含此類組分的藥物配製物的製備中相關聯。

【0047】在目前的MAC-PD方案中，在雷福黴素與克拉黴素組合的情況下，據報導，由於雷福黴素成分誘導代謝，克拉黴素暴露並不理想，例如，如在Shimomura等人, *J. Pharm. Health Care Sci.* [醫藥衛生保健和科學雜誌] 2015, 1, 32中描述的。本發明之組合可以克服這一點。本發明之組合還可以具有以下優點，即它們比現有的或推薦的（例如由ATS推薦的）治療方案更有效、具有更好的安全性特徵和/或具有更少的副作用。在一個實施方式中，與涉及在2期（第3週往後）一週三次投與貝達喹啉的比較組合相比，本發明之組合具有更好的療效或更低的發生率和/或更低的特定副作用（如死亡、QT延長、噁心、關節痛、頭痛、咯血、胸痛、血清轉胺酶水平增加、血液澱粉酶水平增加、厭食和皮疹）的風險。在一個實施方式中，與含雷福黴素的比較組合相比，本發明之組合具有更好的療效或更低的發生率和/或更低的與雷福黴素使用相關的特定副作用（包括「流感綜合症」（發燒、寒戰、不適）、造血反應（白血球減少症、血小板減少症、或急性溶血性貧血）、呼吸短促、休克、過敏反應和腎衰竭）的風險。在一個實施方式中，本發明之組合產生在針對貝達喹啉而已經建立的安全性界限內的貝達喹啉血漿水平，並因此可以降低副作用的發生率。

【0048】以下實例僅僅是說明性的，並且不旨在將揭露內容限制為本文闡述的材料、條件、或工藝參數。

實例

參考實例1.貝達喹啉之體外活性

【0049】貝達喹啉在對分枝桿菌（包括人類中重要的非典型物種，如鳥分枝桿菌、堪塞斯分枝桿菌、以及快速增長型偶發分枝桿菌和膿腫分枝桿菌）的特異性方面具有獨特的譜。鳥分枝桿菌、堪塞斯分枝桿菌和膿腫分枝桿菌可能導致NTM疾病。

【0050】 貝達喹啉對結核分枝桿菌的最小抑制濃度（MIC）範圍 ≤ 0.008 $\mu\text{g/ml}$ 至 $0.12 \mu\text{g/ml}$ ，與耐藥性亞型無關。針對其他分枝桿菌物種（包括對許多其他抗-TB 藥劑具有天然抗性並參與機會性感染的物種，如鳥分枝桿菌、膿腫分枝桿菌、偶發分枝桿菌和海分枝桿菌），貝達喹啉 MIC 通常 $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ 。與結核分枝桿菌相比，發現對於膿腫分枝桿菌（ $0.25 \mu\text{g/ml}$ ）和潰瘍分枝桿菌（ $0.50 \mu\text{g/ml}$ ）每者的 1 株分離株具有較高 MIC（參見下表）。貝達喹啉的活性似乎對分枝桿菌物種係特異性的（參見 Andries 等人. *Science* [科學], 2005, 37, 223-227）。

		貝達喹啉 MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
分枝桿菌生物	n	MIC 範圍	中位值
牛分枝桿菌	1	-	0.003
鳥分枝桿菌/細胞 內分枝桿菌 (MAC)	7	0.007-0.010	0.010
堪塞斯分枝桿菌	1	-	0.003
海分枝桿菌	1	-	0.003
偶發分枝桿菌	5	0.007-0.010	0.010
膿腫分枝桿菌	1	-	0.250
恥垢分枝桿菌	7	0.003-0.10	0.007
潰瘍分枝桿菌	1	-	0.500

實例2：藥物-藥物相互作用研究

【0051】 本文指出貝達喹啉及其已知的活性代謝物（M2，甲基取代的代謝物，由於二甲基取代的胺基基團的N-脫甲基作用而形成）之測量值。

概述

方法：

【0052】 一項 1 期、隨機、交叉研究評估了穩態克拉黴素（500 mg BID（每 12 小時）持續 14 天）對單劑量貝達喹啉（100 mg；n = 16）之後的貝達喹啉及其代謝物（M2）的藥物動力學（PK）參數之影響。

結果綜述：

【0053】 儘管未觀察到對貝達喹啉的最大血漿濃度 (C_{max}) 和達到 C_{max} 的時間有影響，但在隨後的10天克拉黴素共同投與後，貝達喹啉的平均血漿暴露在第5天的單次給藥後增加了14%，並且M2的形成較慢。

模擬研究

【0054】 使用該等PK數據，進行群體藥物動力學建模和模擬以確定克拉黴素（在穩態條件下）對貝達喹啉暴露的影響。此外，模擬表明，與其單一療法（400 mg每日一次 [qd] 持續2週，隨後是200 mg一週三次持續46週；本文稱為參考方案）相比，當與克拉黴素（在穩態條件下）共同投與時，貝達喹啉血漿谷濃度更高（直到第48週高達41%）。模擬的貝達喹啉方案（400 mg qd持續2週，隨後是200 mg一週兩次 [biw] 持續46週）與克拉黴素（在穩態條件下）的總體暴露與單一療法相當（差異 < 15%）。

結論

【0055】 基於該等結果，選擇貝達喹啉（400 mg qd持續2週，隨後是200 mg biw持續46週，即每週兩次持續46週）與克拉黴素（在穩態條件下）的組合作為探究抗NTM肺疾病（NTM-PD，例如MAC-PD）的療效和安全性之方案。

【0056】 有利地，在治療的二期，基於藥物-藥物相互作用（和模擬）研究的結果，貝達喹啉的劑量可以從每週三次及時減少至每週兩次。這種減少可確保貝達喹啉血漿水平保持在已經建立的安全性界限內，並因此可避免潛在的副作用。

詳細方法和結果

方法

【0057】 納入篩選時年齡在18至55歲（包括端值）、身體質量指數（BMI）在18.0和30.0 kg/m²之間、以及體重 ≥ 50 kg的健康成人。這是一項在健康成人中進行的1期、單中心、2-序列、開放標籤、隨機、雙向（2-way）交叉研究，以評估在克拉黴素穩態條件下單劑量貝達喹啉之間的藥物-藥物相互作用。

【0058】 基於電腦生成的隨機化時間表，將受試者分配到下列治療組：

- 治療A：在第1天早上，與標準早餐一起服用單口服劑量100 mg的貝達喹啉（1 × 100-mg商業片劑配製物，SIRTURO[®][楊森製藥有限公司（Janssen Pharmaceutica NV），貝爾塞，比利時]）。

- 治療B：在第1天以及在第2和第4至8天的早上於研究地點與標準早餐一起服用（其他居家自我投與可以與或不與食物一起服用）口服劑量500 mg的克拉黴素（從第1天至第14天，每12小時（q12h））（1 × 500-mg膜包衣的商業片劑配製物，克拉黴素SANDOZ[®][山德士公司（Sandoz NV），菲爾福爾德，比利時]），並且在第5天早上與標準早餐一起服用單口服劑量100 mg的貝達喹啉（1 × 100-mg商業片劑，SIRTURO[®]）。

【0059】 每名受試者按序列A-B或序列B-A而順序接受兩種治療，治療之間有至少28天的清除期（washout period）。每名受試者的研究持續時間為至少62天，不包括篩選期。

藥物動力學評估

【0060】 為了確定貝達喹啉和M2的血漿濃度，在給予貝達喹啉前2小時直到投與貝達喹啉後240小時在治療A和B中取血液樣本。為了確定克拉黴素和14-OH-克拉黴素的血漿濃度，在治療B的第5天在給予貝達喹啉和克拉黴素前30分鐘直到投與後12小時（在劑量後1、2、3、4、5、6、8和12小時）取血液樣本。

【0061】 基於個體血漿濃度-時間數據，在治療A的第1天和治療B的第5天確定貝達喹啉和M2的以下PK參數：觀察到的最大分析物濃度（ C_{max} ）、達到 C_{max} 的實際取樣時間（ t_{max} ）、從0至72小時的分析物濃度-時間曲線下面積（AUC）（ AUC_{72h} ）、以及從0至240小時的AUC（ AUC_{240h} ）。在治療B的第5天計算克拉黴素和14-OH-克拉黴素的以下PK參數： C_{max} 、 t_{max} 、觀察到的最小分析物濃度（ C_{min} ）、以及從0至12小時的AUC（ AUC_{12h} ）。還確定了以下PK參數的代謝物與母體（M/P、M2/貝達喹啉 [BDQ]）的比率： $C_{max,M2/BDQ}$ 、 $AUC_{72h,M2/BDQ}$ 和 $AUC_{240h,M2/BDQ}$ 。

【0062】 生物分析方法：在發起人的生物分析實驗室（PRA健康科學（PRA Health Sciences），荷蘭（針對貝達喹啉和PPD），美國（針對克拉黴素測量值））中，使用經驗證的液相層析質譜法/質譜法測定分析血漿樣本，以確定貝達喹啉、M2、克拉黴素、和14-OH-克拉黴素的濃度。貝達喹啉/M2的定量範圍為1至2,000 ng/mL，克拉黴素的定量範圍為20至10,000 ng/mL，並且14-OH-克拉黴素的定量範圍為5至2,500 ng/mL。

用於模擬研究的方法

【0063】 使用貝達喹啉的濃度數據，進行群體藥物動力學（popPK）建模和模擬。該分析係基於先前開發的popPK模型（其是一種具有雙零階輸出（dual zero-order output）的4隔室模型）進行的，適用於健康受試者和接受貝達喹啉單一療法後的結核病患者。評估了先前模型對從治療A收集的數據的適用性（在NONMEM[®]中使用最大後驗概率估計（maximum-a-posteriori estimation）；視覺預測檢查[VPC]和擬合優度[GOF]圖用於模型評估）。然後將結構模型以及共變量模型參數應用於當前數據（更新的模型）。模型參數的詳細資訊列於下表（McLeay, S.C., Vis, P., van Heeswijk, R.P., Green, B. Population pharmacokinetics of bedaquiline (TMC207), a novel antituberculosis drug [新穎抗結核藥物貝達喹啉

(TMC207) 的群體藥物動力學]，*Antimicrob. Agents. Chemother.* [抗微生物劑化學療法] 58, 5315-5324 (2014))：

先前開發的和更新的貝達喹啉模型之群體藥物動力學參數

參數 (單位)	先前開發的模型		從本研究更新的模型
	估計值	BSV	估計值 (RSE, %)
CL/F (L/h)	2.78	50.4	-
CLR對CL/F的影響 ^a	-	-	-0.37 (11)
V _c /F (L)	164	39.1	-
CL _{p1} /F (L/h)	11.8	-	-
V _{p1} /F (L)	178	-	-
CL _{p2} /F (L/h)	8.03	-	-
V _{p2} /F (L)	3010	-	-
CL _{p3} /F (L/h)	3.58	-	-
V _{p3} /F (L)	7350	-	-
FR1 (%)	58.5	113	-
第1天 (D1) (h)	2.22	-	-
TLAG (h)	1.48	-	-
第2天 (D2) (h)	1.48	-	-
ALAG1溶液 (h)	0.541	-	-
ALAG1片劑 (h) ^{a,b}	0.917	-	-
關於F的研究R207910-CDE102或TiDP13-C104 ^c	1.51	-	-
關於F的其他研究 ^{a,b}	2.03	-	-
黑人種族的CL增加 (%)	52.0	-	-
女性的V _c 減少 (%) ^{a,b}	-15.7	-	-
健康志願者或C202的CL增加 (%) ^b	37.5	-	-
F的受試者間可變性	-	39.6	-
RUV (CV%)	20.6	-	-
TiDP13-C208或TiDP13-C209的RUV (CV%) ^{b,c}	27.7	-	-
相關CL/V _c	0.407	-	-

BSV = 受試者間可變性；CL/F = 視清除率；V_c/F = 視中央分佈容積；CL_{p1-3}/F = 視隔室間清除率；V_{p1-3}/F = 視週邊分佈容積；ALAG1 = 吸收滯後時間；TLAG

= 第二通路吸收的另外的滯後時間；KA = 吸收速率常數；D1 = 第一通路輸入的持續時間；D2 = 第二通路輸入的持續時間；FR1 = 進入貯庫隔室的劑量級分；RUV = 剩餘無法解釋的可變性；CV = 變異係數。

^a 用於模擬非結核分枝桿菌患者的貝達喹啉暴露之共變量（參考[克拉黴素對CL/F無影響]和方案A-D）。

^b 本研究之貝葉斯事後估計（Bayesian posthoc estimates）中考慮的共變量。

^c McLeay SC等人, 2014

【0064】 然後使用來自治療A和B的組合PK數據，估計克拉黴素對貝達喹啉的視清除率（CL/F）的影響。參數估計使用一階條件估計法，並且使用以下等式：

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

【0065】 其中CLR_i係克拉黴素共同投與狀態值（無共同投與 = 0或共同投與 = 1），CL_{pop}係不與克拉黴素共同投與的情況下CL/F的群體集中趨勢，並且θ係當共同投與克拉黴素時視貝達喹啉清除率的變化。

【0066】 隨後，基於對1,000個非黑人受試者（男性：女性 = 1：1）以及MDR-TB和NTM的類似疾病狀態進行的假設，使用更新的模型模擬貝達喹啉PK曲線，以評估克拉黴素共同投與（在穩態條件下）對貝達喹啉暴露的影響。NTM治療（持續時間：48週）的目標係藉由MDR-TB方案（持續時間：24週）達到的類似的貝達喹啉暴露水平，但是要與克拉黴素共同投與。在與或不與克拉黴素共同投與（500 mg q12h持續48週作為標準NTM治療）的情況下，模擬具有更長治療持續時間的標準MDR-TB劑量方案（即400 mg 貝達喹啉每日一次[qd]持續2週，隨後是200 mg 一週三次[tiw]持續46週）之血漿貝達喹啉谷濃度（C_{trough}）曲線。基於先前研究中顯示的NTM和MDR-TB中貝達喹啉的類似的最小抑制濃度（Huitric, E., Verhasselt, P., Andries, K., Hoffner, S.E. *In vitro* antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. [二芳基喹啉ATP合成酶抑制

劑的體外抗分枝桿菌譜] *Antimicrob. Agents. Chemother.* [抗微生物劑化學療法] 2007, 51, 4202-4204) , MDR-TB方案 (不含克拉黴素) 被選擇作為參考方案。

【0067】 將參考方案 (即貝達喹啉400 mg每日一次[qd]持續2週, 隨後是200 mg一週三次持續46週; 參考方案) 與貝達喹啉 (含克拉黴素) 的4種方案進行比較: 方案A (400 mg qd持續2週, 隨後是200 mg一週兩次[biw]持續46週)、方案B (400 mg qd持續2週, 隨後是100 mg tiw持續46週)、方案C (400 mg qd持續2週, 隨後是100 mg biw持續46週) 和方案D (400 mg qd持續2週, 隨後是100 mg 每週5次持續46週)。

【0068】 使用NONMEM 7.3 (愛康恩公司 (ICON plc), 漢諾威, 馬里蘭州, 美國), 使用Perl-speaks-NONMEM (PsN, 版本4.2.0) 進行popPK分析。使用統計軟體R (版本3.4.1) 進行數據管理、探索性分析、診斷圖形、數據後處理和NONMEM輸出。

結果

【0069】 這項研究招募了16名受試者並且從2019年3月至2019年6月在比利時的一個地點進行。這16名受試者 (9名女性和7名男性) 係白人, 中位年齡為43.0歲 (範圍: 24至55歲) 且中位BMI為22.44 kg/m² (範圍: 18.9至29.5 kg/m²)。在所有患者中, 有4名患者缺失1劑或多劑克拉黴素。將該等患者之一報告為重大方案偏差 (major protocol deviation); 該受試者在第13天晚上以及第14天早上和晚上缺失3劑克拉黴素。由於預計不會對PK分析物產生影響, 因此未採取任何措施。

藥物動力學發現 - 貝達喹啉和M2

【0070】 在序列A-B (貝達喹啉單一療法) 和序列B-A (與克拉黴素共同投與) 的1期中在單劑量投與貝達喹啉後, 在2期對所有受試者的貝達喹啉和M2

的劑量前血漿濃度進行量化。因此，在2期單次給藥貝達喹啉前的貝達喹啉和M2的血漿濃度分別是在2期單次給藥貝達喹啉後獲得的 C_{max} 結果的 < 5%和 > 10%。

【0071】 兩個治療組的貝達喹啉平均血漿濃度在劑量後5小時達到最大值，此後最初迅速下降，隨後下降較慢，直到劑量後240小時才可量化。兩個治療組的M2平均血漿濃度在劑量後12小時達到峰值，此後緩慢下降（在血漿濃度逐漸下降之前，在治療B後注意到輕微的再升高）；M2緩慢形成，但直到240小時才可量化。總體上，與單一療法相比，當與克拉黴素共同投與時，貝達喹啉血漿濃度略高，且M2水平較低（錯誤！未找到參考源）。

【0072】 貝達喹啉和M2的PK參數以及統計分析概述分別呈現在下表中。雖然兩個治療組的貝達喹啉之平均 t_{max} 和 C_{max} 類似，但與治療A相比，治療B的平均AUC略高。並且，與1期相比，在2期觀察到更高的 AUC_{72h} （高5%-6%）和 AUC_{240h} （高8%-18%）值。M2在治療B中形成得更慢（治療B的中位 t_{max} 為23.91小時，而治療A為12.00小時），並且 C_{max} 和AUC（包括它們的M/P比率）顯著降低。與1期相比，2期所有的M2 PK參數更高（分別是治療A的 C_{max} 、 AUC_{72h} 和 AUC_{240h} 高36%、41%和46%，以及治療B高2.2-、2.1-和2.1-倍）。

貝達喹啉及其代謝物M2的藥物動力學結果

參數 (平均值[SD])	治療A		治療B	
	1期	2期	1期	2期
n	8	8	8	8
貝達喹啉				
C_{max} (ng/mL)	1387 (407)	1287 (432)	1295 (343)	1363 (351)
t_{max} (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_{72h} (ng.h/mL)	13886(2653)	14646(4469)	15389(4155)	16357(3289)
AUC_{240h} (ng.h/mL)	17641(4052)	20761(6341)	20869(5738)	22555(5100)
M2				
C_{max} (ng/mL)	12.0 (3.27)	16.3 (3.83)	4.66 (1.54)	9.89 (2.04)
t_{max} (h) *	12.00	12.00	35.92	23.90

參數 (平均值[SD])	治療A		治療B	
	1期	2期	1期	2期
n	8	8	8	8
貝達喹啉				
	(5.00 - 239.77)	(6.00 - 72.28)	(11.92 - 120.20)	(11.92 - 220.62)
AUC _{72h} (ng.h/mL)	637 (177)	898 (211)	260 (78.1)	543 (132)
AUC _{240h} (ng.h/mL)	1839 (422)	2691 (715)	886 (268)	1884 (370)
M/P比率				
M/P比率C _{max} [#]	0.00936 (0.00318)	0.0142 (0.00514)	0.00390 (0.00153)	0.00798 (0.00294)
M/P比率 AUC _{72h} [#]	0.0481 (0.0154)	0.0670 (0.0190)	0.0183 (0.00639)	0.0347 (0.00872)
M/P比率 AUC _{240h} [#]	0.110 (0.0299)	0.141 (0.0390)	0.0460 (0.0155)	0.0881 (0.0202)

AUC_{72h} = 從0至72小時的分析物濃度-時間曲線下面積；AUC_{240h} = 從0至240小時的分析物濃度-時間曲線下面積；C_{max} = 觀察到的最大分析物濃度；C_{min} = 觀察到的最小分析物濃度；M/P = 代謝物/母體比率；M/P比率AUC_{72h} = M2的AUC_{72h}除以貝達喹啉的AUC_{72h}；M/P比率AUC_{240h} = M2的AUC_{240h}除以貝達喹啉的AUC_{240h}；M/P比率C_{max} = M2的C_{max}除以貝達喹啉的C_{max}；n = 受試者數量；SD = 標準差；t_{max} = 達到觀察到的最大分析物濃度的實際取樣時間。

*t_{max}以中位值（範圍）呈現。

[#]針對分子量（貝達喹啉：555.50 g/mol，M2：541.47 g/mol）校正的M/P比率。

治療A：第1天單次給藥100 mg貝達喹啉；治療B：14天每12小時500 mg克拉黴素（第1-14天），在第5天單次給藥100 mg貝達喹啉。

【0073】總體上，當與貝達喹啉共同投與時，克拉黴素對貝達喹啉吸收的t_{max}和C_{max}沒有影響，但增加了AUC（AUC_{72h}增加了12% [p = 0.0011]且AUC_{240h}增加了14% [p = 0.0002]）並且對AUC_{240h}有顯著的週期效應（p = 0.0005）。M2

的血漿暴露 (C_{max} 、 AUC_{72h} 和 AUC_{240h} 分別降低52%、51%和42%) 和M/P (C_{max} 、 AUC_{72h} 和 AUC_{240h} 降低52%、56%和49%) 顯著降低，並且對所有PK參數有顯著的週期效應 ($p < 0.0001$)。

克拉黴素和14-OH-克拉黴素

【0074】 克拉黴素和14-OH-克拉黴素之平均血漿濃度-時間曲線呈現在錯誤！未找到參考源中。在第5天早上，克拉黴素和14-OH-克拉黴素的劑量前平均血漿濃度分別是1,281 ng/mL和797 ng/mL；濃度在劑量後3小時達到峰值，隨後逐漸下降直至劑量後12小時（即晚上劑量前），表明達到了穩態。克拉黴素的平均 C_{max} 和 C_{min} 分別是2,972 ng/mL和976 ng/mL，並且14-OH-克拉黴素分別是1,152 ng/mL和636 ng/mL。克拉黴素投與5天後的克拉黴素和14-OH-克拉黴素的詳細PK結果呈現在下表中。

克拉黴素及其代謝物14-OH-克拉黴素的藥物動力學結果

參數 (平均值[SD])	治療B (貝達喹啉100 mg + 克拉黴素500 mg每12小時持續14天 - 第5天)
克拉黴素	
n	16
C_{max} (ng/mL)	2972 (1061)
t_{max} (h) *	3.00 (1.00 - 8.03)
C_{min} (ng/mL)	976 (280)
AUC_{12h} (ng.h/mL)	22866 (6676)
14-OH-克拉黴素	
n	16
C_{max} (ng/mL)	1152 (326)
t_{max} (h) *	2.00 (0.00 - 4.00)
C_{min} (ng/mL)	636 (183)
AUC_{12h} (ng.h/mL)	10849 (3050)

AUC_{12h} = 從0至12小時的分析物濃度-時間曲線下面積； C_{max} = 觀察到的最大分析物濃度； C_{min} = 觀察到的最小分析物濃度；n = 受試者數量；SD = 標準差；

t_{\max} = 達到觀察到的最大分析物濃度的實際取樣時間。

* t_{\max} 以中位值（範圍）呈現。

建模結果

穩態貝達喹啉藥物動力學的模擬

【0075】基於更新的模型，與其單一療法相比，發現在MDR-TB方案中模擬的血漿貝達喹啉 C_{trough} （與克拉黴素共同投與時）在第24週（33%，即 1154 ± 576 ng/mL相比 869 ± 481 ng/mL）和第48週（41%，即 1542 ± 832 ng/mL相比 1095 ± 661 ng/mL）更高。

【0076】然後將參考方案與貝達喹啉（含克拉黴素）的4種方案進行比較。雖然方案B和C顯示出更低的平均血漿貝達喹啉 C_{trough} 曲線（分別為21%和46%），但相對於參考方案，方案A和D的 C_{trough} 曲線相當（差異 < 14%）（圖3）。當在第2、24和48週將方案A和D的 C_{max} 、 AUC_{24h} 和 AUC_{168h} 與參考方案進行比較時，它們的暴露情況類似（差異 < 15%），除了在第24週方案D的 C_{max} （差異 > 20%），如下表所示：

MDR-TB方案（不含克拉黴素）、方案A和方案D的模擬的貝達喹啉暴露

	MDR-TB方案			方案A			方案D		
	第2週	第24週	第48週	第2週	第24週	第48週	第2週	第24週	第48週
C_{trough} (ng/mL)									
平均值 (SD)	1125 (523)	850 (489)	1069 (667)	1262 (567)	794 (420)	1009 (576)	1258 (529)	944 (463)	1230 (653)
比率*	-	-	-	1.12	0.93	0.94	1.12	1.11	1.15
C_{max} (ng/mL)									
平均值 (SD)	3274 (1657)	2013 (1059)	2233 (1212)	3372 (1695)	1919 (1002)	2137 (1138)	3358 (1537)	1596 (740)	1884 (918)
比率*	-	-	-	1.03	0.95	0.96	1.03	0.79	0.84
$AUC^{\#}$ (ng.h/mL)									
平均值 (SD)	42652 (19684)	180526 (96964)	217615 (126252)	45900 (20487)	161430 (81712)	197865 (107552)	45780 (19023)	191203 (89638)	239657 (121020)
比率 [#]	-	-	-	1.08	0.89	0.91	1.07	1.06	1.10

AUC = 分析物濃度-時間曲線下面積； C_{\max} = 觀察到的最大分析物濃度；
 C_{trough} = 谷濃度；SD = 標準差；wk = 週。

*方案A或D中的平均暴露/MDR-TB方案中的平均暴露。

#第2週的AUC_{24h}，第24週和第48週的AUC_{168h}。

MDR-TB 方案：400 mg 貝達喹啉每日一次持續 2 週，隨後是 200 mg 一週三次（不含克拉黴素）；

方案A：400 mg每日一次持續2週，隨後是200 mg一週兩次持續46週（含克拉黴素）；

方案D：400 mg每日一次持續2週，隨後是100 mg每週5次持續46週（含克拉黴素）。

討論

【0077】 由於現在正設想將貝達喹啉用於針對NTM進行測試，這是評估貝達喹啉和克拉黴素之間的PK相互作用的首次人體試驗，以便為未來的測試（例如2/3期臨床試驗）和治療選擇合適的給藥方案/投與方案。貝達喹啉係CYP3A4底物，並且克拉黴素可作為CYP3A4抑制劑。因此，需要進行這項研究，以便在負荷期和維持期指定特定劑量的貝達喹啉。例如，如果克拉黴素增加了貝達喹啉的暴露，這項研究將為兩個治療期（負荷期和維持期）的貝達喹啉給藥量和時間表的選擇提供資訊。以此方式，這項研究設想了安全且有效的給藥方案/投與方案，用於治療與NTM相關的疾病，例如肺NTM（NTM-PD），如肺MAC感染（MAC-PD）。

【0078】 在1期單獨投與貝達喹啉或與克拉黴素共同投與後，在2期在貝達喹啉給藥之前評估了所有受試者的貝達喹啉和M2之血漿濃度（與貝達喹啉和M2的第二次單次給藥相關的 C_{\max} 分別是 < 5%和 > 10%）。在兩個治療中在貝達喹啉給藥後長達240小時可量化貝達喹啉和M2的血漿濃度，並且在2期注意到了延

滯效應 (carry-over effect) (貝達喹啉：更高的AUC_{72h}和AUC_{240h}；M2：更高的C_{max}、AUC_{72h}和AUC_{240h})。這是由於與貝達喹啉的極長終末消除半衰期(5.5個月)相比，兩個治療週期之間的清除期相對較短，歸因於其陽離子兩親特性(van Heeswijk, R.P., Dannemann, B., Hoetelmans, R.M. Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug-drug interactions. [貝達喹啉：人體藥物動力學和藥物-藥物相互作用的綜述] *J. Antimicrob. Chemother.* [抗微生物化學療法雜誌] 2014, 69, 2310-2318)。結果與先前在MDR-TB患者中進行的8週貝達喹啉方案的隨機試驗一致，其中即使在完成治療96週後，貝達喹啉和M2仍可量化，平均終末消除半衰期分別為164天和159天(Diacon, A.H., 等人. 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. [八週貝達喹啉(TMC207)治療多重耐藥性結核病的隨機試點試驗：長期結果、耐受性和對耐藥性出現的影響] *Antimicrob. Agents. Chemother.* [抗微生物劑化學療法] 2012, 56, 3271-3276) 錯誤！未找到參考源。在劑量後5小時內貝達喹啉達到最大濃度，這與先前的研究(其中在藥物投與4-6小時內達到C_{max})一致。

【0079】 雖然貝達喹啉的C_{max}和t_{max}不受克拉黴素共同投與的影響，但貝達喹啉之平均血漿濃度略高(M2和M/P比率的C_{max}和AUC降低)。鑒於克拉黴素可能作為CYP3A4抑制劑，需要考慮這種增加的貝達喹啉血漿暴露以及降低的清除率。在劑量後3小時，克拉黴素(與貝達喹啉組合)之平均血漿濃度達到峰值，隨後逐漸下降直至劑量後12小時，並且在研究中達到穩態；克拉黴素的PK曲線已經充分建立。

【0080】 總之，克拉黴素與單劑量貝達喹啉共同投與對貝達喹啉的C_{max}和t_{max}沒有影響；然而，其血漿暴露增加，且M2的血漿暴露減少。總體上，單劑量貝達喹啉似乎也安全且耐受性良好，無論是單獨還是與克拉黴素組合；然而，這需要在長期試驗中進行評估。

【0081】基於popPK建模，相對於其作為單一療法的清除率，克拉黴素對貝達喹啉視清除率的影響估計為-37%。此外，與其單一療法相比，發現在第24和第48週貝達喹啉與克拉黴素共同投與時的模擬的 C_{trough} 更高，這表明減少貝達喹啉的劑量係有必要的，尤其是在維持期。基於與目前MDR-TB中使用的方案類似的貝達喹啉暴露，發現貝達喹啉（400 mg qd持續2週，隨後是200 mg biw持續46週，方案A）與克拉黴素（400 mg bid）的組合係可用於NTM-PD（例如MAC-PD）治療中的合適方案；該方案的安全性和療效在未來的研究中得到證實。

【0082】鑒於上述情況，選擇貝達喹啉（400 mg qd持續2週，隨後是200 mg biw持續46週）與克拉黴素的組合方案用於治療NTM-PD（例如MAC-PD）疾病的進一步研究。

實例3：體內測試

目的

主要目的

【0083】主要目的係評估與雷福黴素（利福布汀或利福平）相比，貝達喹啉在第24週當作為含巨環內酯類（克拉黴素）和乙胺丁醇的治療方案之一部分投與時在患有難治性MAC-PD的成人患者中的療效。

次要目的

次要目的係：

- 在7H10或7H11瓊脂培養基中的微生物評估：評估與雷福黴素相比，BDQ在第24週當作為含CAM和EB的治療方案的一部分投與時在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之療效。
- 臨床評估：評估與雷福黴素相比，BDQ在第24週當作為含CAM和EB的治療方案的一部分投與時在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之療效。

- 微生物評估：評估研究干預在第48週在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之療效。
- 臨床評估：評估研究干預在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之療效。
- 微生物評估：評估研究干預在第60週在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之療效。
- 評估研究干預在患有難治性MAC-LD的成人參與者中之安全性和耐受性。
- 評估BDQ（及代謝物M2）和CAM（及代謝物4-OH-CAM[視需要的]）的PK。

終點

主要終點

【0084】 在研究性治療開始後的24週時間點，MGIT（分枝桿菌生長指征管）中痰培養物轉化（定義為連續3次每月痰培養物陰性，取樣至少間隔25天）的參與者之百分比。

次要終點

次要終點係：

- 在第24週，在7H10或7H11瓊脂培養基中痰培養物轉化（定義為連續3次痰培養物陰性，取樣至少間隔25天）的參與者之百分比。
- 第24週SGRQ總分中患者報告的健康狀況與基線相比的變化。
- - 在第48週，在MGIT和7H10或7H11瓊脂培養基中痰培養物轉化（定義為連續3次痰培養物陰性，取樣至少間隔25天）的參與者之百分比；- 在每個活動時間表的第2週後在每次就診時，分別在MGIT和7H10或7H11瓊脂培養基中痰培養物陰性的參與者之百分比；- 直至第48週，在MGIT中到痰培養物轉化（定

義為連續3次痰培養物陰性，取樣至少間隔25天)的時間；- 直至第48週，在MGIT中到陽性的時間。

- - 第48週和第60週SGRQ總分中患者報告的健康狀況與基線相比的變化；- 第24、48和60週肺功能參數與基線相比的變化；- 到第24週、第48週(組A)和第60週(組B)經歷MAC-LD治療方案改變的參與者之百分比。

- 在第60週，在MGIT和7H10或7H11瓊脂培養基中痰培養物轉化(定義為連續3次痰培養物陰性，取樣至少間隔25天)的參與者之百分比。

- 直至第60週，基於AE評估、臨床實驗室評估、12-導聯ECG、生命徵象、體格檢查、視力檢查和聽力學的安全性和耐受性。

- 在第1天，第2、8、12、24和48週的BDQ(及代謝物M2[視需要的])以及第1天，第2、8、12和24週的CAM(及代謝物4-OH-CAM[視需要的])的PK暴露。

研究設計

【0085】 這是一項多中心、隨機、開放標籤、活性物對照、2a期研究，旨在評估貝達喹啉加巨環內酯類(克拉黴素)和乙胺丁醇相對雷福黴素加巨環內酯類(克拉黴素)和乙胺丁醇治療由於MAC引起的難治性NTM-PD的成人患者之療效。

【0086】 由於MAC引起的難治性NTM-PD的成人參與者(定義為至少6個月的基於指南的療法後MAC的痰培養物陽性之患者)將被納入研究。在一個實施方式中，將排除患有纖維空洞性NTM-PD和囊腫纖維化的受試者。

【0087】 符合所有資格標準的參與者將按1：1的比率隨機接受以下2種治療方案中的1種：

- **比較組A**：雷福黴素* + 克拉黴素400 mg每日兩次 + 乙胺丁醇500-750 mg qd（每日一次）（每日最大劑量為1 g）[可替代地，可使用根據指南給藥的每天15 mg/kg乙胺丁醇的劑量]

- **治療組B**：貝達喹啉** + 克拉黴素400 mg每日兩次 + 乙胺丁醇500-750 mg qd（每日一次）（或每日最大劑量為1 g）[可替代地，可使用根據指南給藥的每天15 mg/kg乙胺丁醇的劑量]

*參與者可接受利福平（450 mg一天一次，每日最大劑量600 mg）；如果利福平無效或無法使用，應考慮利福布汀（300 mg一天一次）。

** 將給予參與者貝達喹啉，如下所示：

第1-2週：400 mg（4片100 mg的片劑），qd。

第3-48週：200 mg（2片100 mg的片劑），每週兩次（劑量之間至少48小時）。

【0088】 受試者將基於在研究前由發起人或在發起人的監督下準備的電腦生成的隨機化時間表隨機分配到兩個治療組中的1個。藉由使用隨機排列的區塊來平衡隨機化。

【0089】 所有研究藥物均為口服，應每天在大約相同的時間投與藥物。

【0090】 該研究由篩選期（1個月）、基線就診（第1天）、12個月的開放標籤治療期（第1天至第48週）和3個月的訪視期（第48週至第60週）組成。每名受試者的整個研究持續時間為15個月。參與者將在前3個月每兩週返回一次研究就診，此後在第16、20、24、32、40、48和60週返回研究就診。

【0091】 所有受試者將被訪視直到基線檢查後120週，以收集長期安全性和耐受性、藥物動力學、TB治療結果和抗分枝桿菌資訊。過早中斷研究藥物和研究程式的受試者將進行生存訪視直到基線檢查後120週，除非他們退出研究（例如撤回同意書/批准）。每名參與者的總研究持續時間（包括治療和訪視期，

但不包括篩選期) 為120週。隨著參與研究的最後一名參與者之最後一次就診，認為完成該研究。

【0092】 為了提高貝達喹啉的生物可用度，貝達喹啉應與食物一起投與，因為這可使生物可用度提高大約2倍。

樣本量確定

【0093】 基於阿米卡星脂質體吸入懸浮液在類似群體中的2項臨床試驗（2期和3期）的結果，預計本研究中含雷福黴素的方案在治療24週後的痰培養轉化率假定等於10%。

【0094】 基於對意向治療（intent-to-treat，ITT）群體的卡方檢驗（在5%的雙側顯著性水平），樣本量為180名參與者（組A 90名：含貝達喹啉的方案；組B 90名：含雷福黴素的方案）中將有約90%顯示出在第24週出現痰轉化的參與者比例差異20%的優勢。

統計分析

【0095】 在第24週在MGIT中，將使用卡方檢驗（在5%的雙側顯著性水平）比較痰培養物轉化率。缺失影響評估痰培養物轉化（定義為連續3次痰培養物陰性，取樣至少間隔25天）的能力的痰樣本之參與者將在分析中被歸為未轉化者。需要將治療方案更改為個性化方案的參與者也將被視為未轉化者。兩次陰性培養之間出現的受污染的痰培養物或失敗的培養將被解釋為「無數據」，並且在評估連續3次陰性培養物時將被忽略。

【符號說明】

【0096】 無

【生物材料寄存】

【0097】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組分之組合，該組合包含以下（例如由以下組成）：
第一藥物組分貝達喹啉和第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）以及第三藥物組分乙胺丁醇，用於在治療與非結核分枝桿菌（NTM）相關的疾病中使用，其中該組合以特定的方案投與，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週兩次投與200 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）（劑量之間至少72小時）；或者

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週五次投與100 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）。

【請求項2】 如請求項1所述之組合，其中該組合以特定的方案投與，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週兩次投與200 mg貝達喹啉持續第3-48週（劑量之間至少72小時）。

【請求項3】 一種治療患者的與NTM（例如更具體地，MAC）相關的疾病（例如肺疾病）之方法，該方法包括向該患者投與有效量的藥物組分之組合，該組合包含以下（例如由以下組成）：

- (i) 第一藥物組分貝達喹啉；
- (ii) 第二藥物組分巨環內酯類（例如克拉黴素或亞藥索黴素）；以及
- (iii) 第三藥物組分乙胺丁醇，

並且其中向該患者進行的該投與由特定的方案組成，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週兩次投與200 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）（劑量之間至少72小時）；或者

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週五次投與100 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）。

【請求項4】如請求項3所述之方法，其中向該患者進行的該投與由特定的方案組成，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週五次投與100 mg貝達喹啉持續第3-48週。

【請求項5】如請求項1或請求項2所述之組合、或者如請求項3或請求項4所述之方法，其中該方案包含：

- 該巨環內酯類之投與：例如，當該巨環內酯類係克拉黴素時，每天800 mg，例如每日兩次400 mg（即400 mg「bid」），並且當該巨環內酯類係亞藥索黴素時，每天250 mg。

【請求項6】如請求項5所述之組合或方法，其中該方案包含：

- 乙胺丁醇之投與：使用500-750 mg qd劑量或1 g每日最大劑量。

【請求項7】如請求項1-6中任一項所述之組合或方法，其中該貝達喹啉以富馬酸貝達喹啉之形式投與。

【請求項8】如請求項1-7中任一項所述之組合或方法，其中該巨環內酯類係克拉黴素。

【請求項9】如請求項8所述之組合或方法，其中該克拉黴素以克拉黴素或其鹽之形式投與。

【請求項10】如請求項1-9中任一項所述之組合或方法，其中該乙胺丁醇以鹽酸乙胺丁醇之形式投與。

【請求項11】如請求項1-10中任一項所述之組合或方法，其中該第一、第二和第三藥物組分係該組合中僅有的藥物組分。

【請求項12】如請求項1-11中任一項所述之組合或方法，其中該方案係安全且有效的（例如在治療與NTM相關的疾病，例如PAC-PD中）。

【請求項13】 如請求項1-12中任一項所述之組合或方法，其中該與非結核分枝桿菌（NTM）相關的疾病係NTM-PD。

【請求項14】 如請求項13所述之組合或方法，其中該疾病係NTM-PD，其中該NTM的分離株不是巨環內酯類耐藥的。

【請求項15】 如請求項1、2或5-14（從屬於請求項1時）中任一項所述之組合，其中本文所述之抗細菌藥物之組合可以共同投與、順序投與或基本上同時投與。

【請求項16】 一種用於製備如請求項15所述之組合的工藝，該工藝包括：

- 使組合產品的每種組分（例如作為分開的藥物配製物）相關聯並且共包裝（例如作為成套套組（kit））或表明預期用途係用於（與其他組分）組合；和/或
- 使每種組分在包含此類組分的藥物配製物的製備中相關聯。

【請求項17】 貝達喹啉，用於在治療與非結核分枝桿菌（NTM）相關的疾病中使用，其中該貝達喹啉與巨環內酯類（克拉黴素）和乙胺丁醇組合投與，並且以特定的方案投與，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週兩次投與200 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）（劑量之間至少72小時）；或者
- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週五次投與100 mg貝達喹啉持續第3-24週（且視需要地長達至48週，即第3-48週）。

【請求項18】 如請求項17所述使用的貝達喹啉，其中該貝達喹啉以特定的方案投與，該方案包括：

- 每日一次投與400 mg貝達喹啉持續第1-2週；以及每週兩次投與200 mg貝達喹啉持續第3-48週（劑量之間至少72小時）。

【請求項19】 如請求項17或請求項18所述使用的貝達喹啉，其中該巨環內酯類以特定的方案投與，該方案包括：

- 克拉黴素，每天800 mg，例如每日兩次400 mg（即，400 mg 「bid」）。

【請求項20】 如請求項17-19中任一項所述使用的貝達喹啉，其中該乙胺丁醇以特定的方案投與，該方案包括：

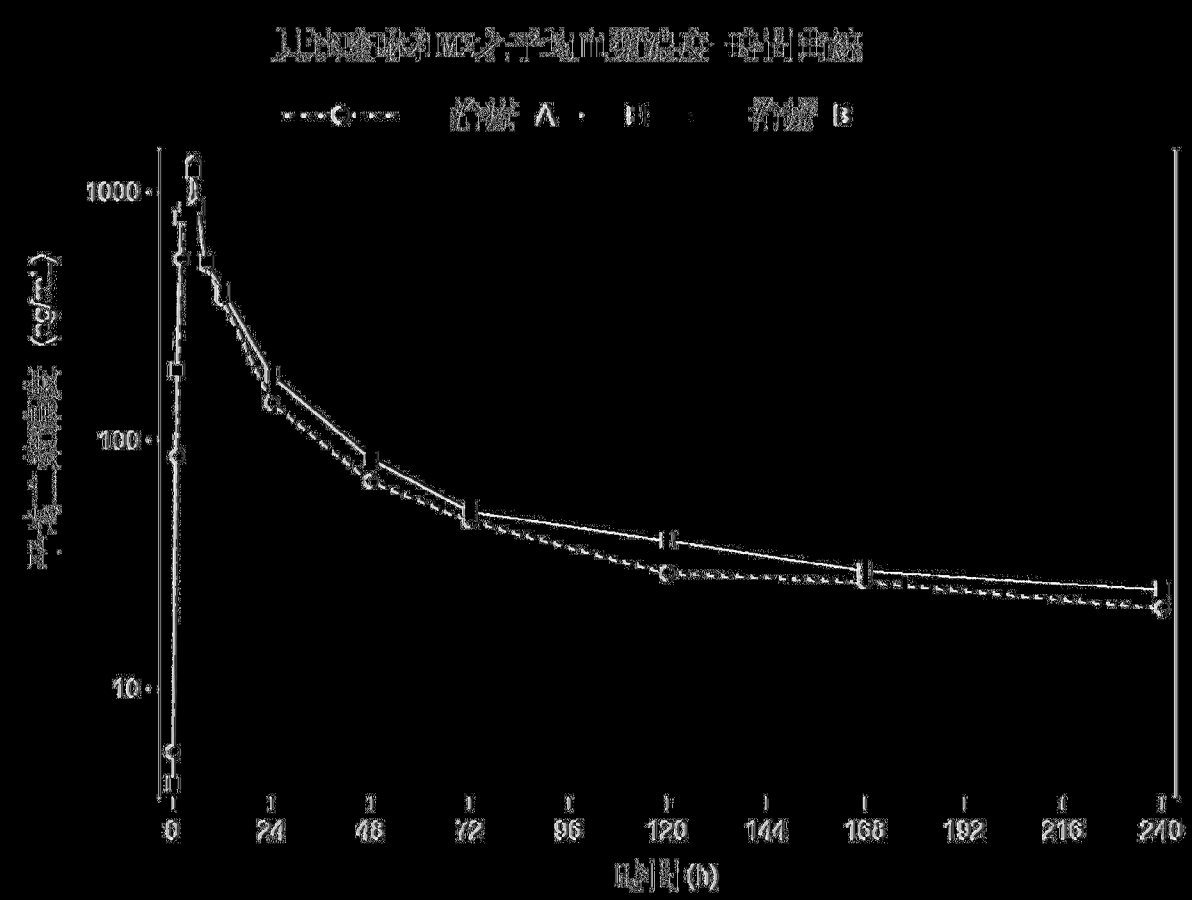
- 500-750 mg qd劑量或1 g每日最大劑量的乙胺丁醇（例如鹽酸乙胺丁醇）。

【請求項21】 如請求項17-20中任一項所述使用的貝達喹啉，其中該貝達喹啉以富馬酸貝達喹啉之形式投與。

【請求項22】 如請求項17-21中任一項所述使用的貝達喹啉，其中該貝達喹啉、巨環內酯類和乙胺丁醇係所投與的僅有的藥物組分。

【請求項23】 如請求項17-22中任一項所述使用的貝達喹啉，其中該方案係安全且有效的（例如在治療與NTM相關的疾病，例如PAC-PD中）。

(發明圖式)



(圖1)

表 14-01E 注射微囊之平均血藥濃度-時間曲線

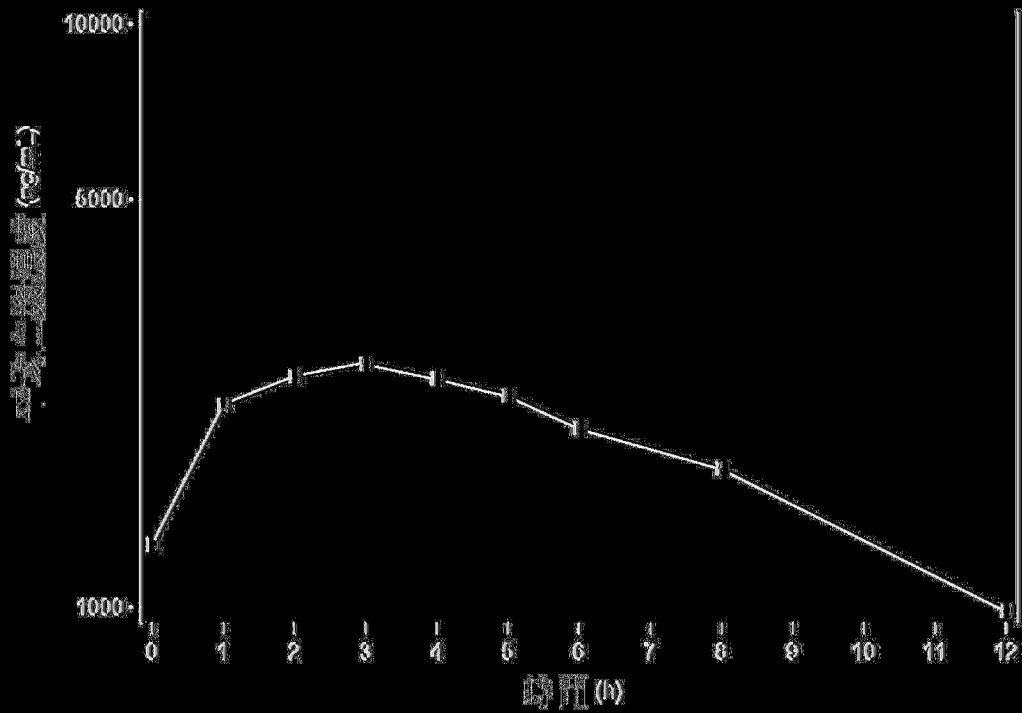


表 14-01E 注射微囊之平均血藥濃度-時間曲線

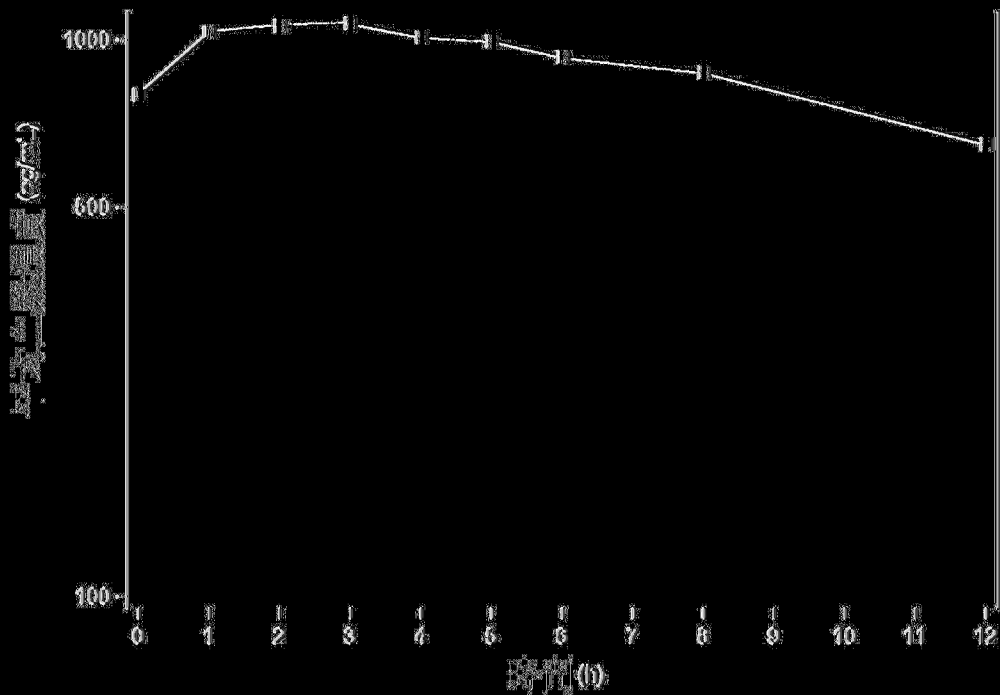
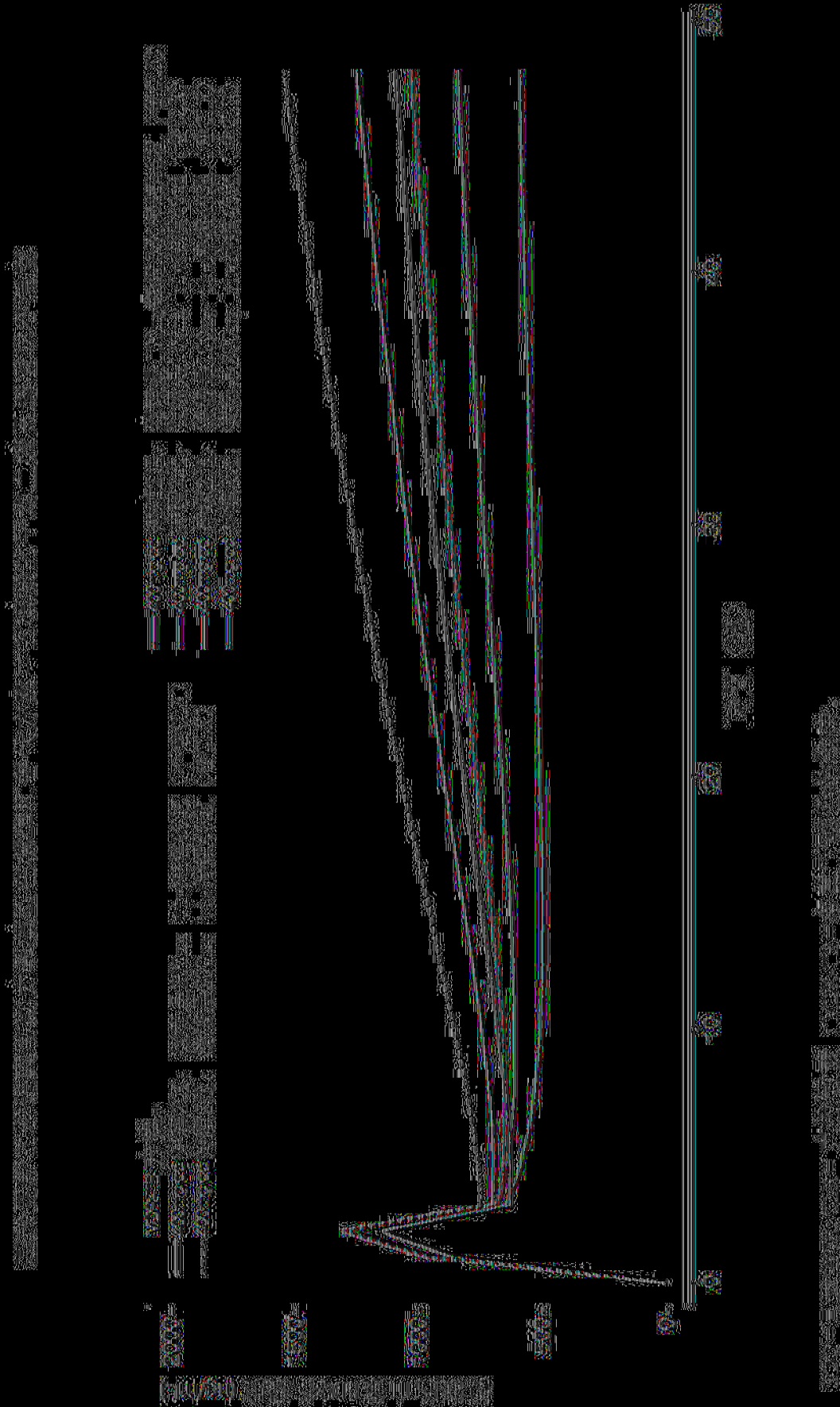


表 14-01E 注射微囊之平均血藥濃度-時間曲線
- 平均血藥濃度

條件B, 12h內每12小時600 mg注射微囊 (第1-12次), 其中每劑每次
給藥100 mg以量時效。

(142)



(圖3)