



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116406270 A

(43) 申请公布日 2023.07.07

(21) 申请号 202180075784.2

J·E·别文加 E·G·A·埃尔诺

(22) 申请日 2021.11.10

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(30) 优先权数据

63/113149 2020.11.12 US

专利代理师 黄登高 彭昶

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.10

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/081193 2021.11.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/101244 EN 2022.05.19

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 黑泽健 S·马哈德万 C·坎比利

高忠石 S·L·F·罗森努

W·M·M·威尔姆斯

权利要求书2页 说明书19页 附图3页

(54) 发明名称

在治疗非结核分枝杆菌疾病时的贝达喹啉、
乙胺丁醇和大环内酯的组合

(57) 摘要

本发明涉及在特定治疗方案中的贝达喹啉、
大环内酯(例如克拉霉素)和任选地乙胺丁醇的
组合,其用于治疗与非结核分枝杆菌(NTM)相关的
疾病。

1. 一种药物组分的组合,所述组合包含(例如由下列组成):为贝达喹啉的第一药物组分和为大环内酯的第二药物组分(例如克拉霉素或阿奇霉素)以及为乙胺丁醇的第三药物组分,其用于在治疗与非结核分枝杆菌(NTM)相关的疾病中使用,其中所述组合以特定方案施用,所述特定方案包括:

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周两次施用200mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)(两次给药间隔至少72小时);或者

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周五次施用100mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)。

2. 根据权利要求1所述的组合,其中所述组合以特定方案施用,所述特定方案包括:

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周两次施用200mg贝达喹啉并持续第3-48周(两次给药间隔至少72小时)。

3. 一种治疗患者的与NTM(例如,更具体地,MAC)相关的疾病(例如,肺部疾病)的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的药物组分的组合,所述组合包含(例如,由以下组成):

(i) 为贝达喹啉的第一药物组分;

(ii) 为大环内酯第二药物组分(例如克拉霉素或阿奇霉素);和

(iii) 为乙胺丁醇的第三药物组分,

并且其中向所述患者的所述施用由特定方案组成,所述特定方案包括:

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周两次施用200mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)(两次给药间隔至少72小时);或者

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周五次施用100mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中向所述患者的所述施用由特定方案组成,所述特定方案包括:

-每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周五次施用100mg贝达喹啉并持续第3-48周。

5. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合或者根据权利要求3或权利要求4所述的方法,其中所述方案包括:

-施用所述大环内酯:例如,当其是克拉霉素时,每天800mg,例如400mg每日两次(即400mg“bid”),并且当其是阿奇霉素时,每天250mg。

6. 根据权利要求5所述的组合或方法,其中所述方案包括:

-施用乙胺丁醇:使用剂量500mg-750mg qd或每日最大剂量1g。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的组合或方法,其中所述贝达喹啉以贝达喹啉富马酸盐的形式施用。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的组合或方法,其中所述大环内酯是克拉霉素。

9. 根据权利要求8所述的组合或方法,其中所述克拉霉素以克拉霉素或其盐的形式施用。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的组合或方法,其中所述乙胺丁醇以乙胺丁醇盐酸盐的形式施用。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的组合或方法,其中所述第一药物组分、所述第二药物组分和所述第三药物组分是所述组合中仅有的药物组分。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的组合或方法,其中所述方案是安全且有效的(例如在治疗与NTM相关的疾病,例如PAC-PD中)。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的组合或方法,其中与非结核分枝杆菌(NTM)相关的疾病是NTM-PD。

14. 根据权利要求13所述的组合或方法,其中所述疾病是NTM-PD,其中所述NTM的分离株不是大环内酯耐药性的。

15. 根据权利要求1、2或5-14中任一项所述的组合(从属于权利要求1),其中如本文所述的抗菌药物的组合可共同施用、按顺序施用或基本上同时施用。

16. 一种用于制备根据权利要求15所述的组合的方法,所述方法包括:

- 将组合产品的所述组分中的每种组分(例如作为单独的药物制剂)结合并共同包装(例如作为试剂盒)或指示预期用途是(与其他组分)组合;以及/或者

- 在包含此类组分的药物制剂的制备中使所述组分中的每种组分结合。

17. 用于在治疗与非结核分枝杆菌(NTM)相关的疾病中使用的贝达喹啉,其中所述贝达喹啉与大环内酯(克拉霉素)和乙胺丁醇组合施用,并且以特定方案施用,所述特定方案包括:

- 每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;并且每周两次施用200mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)(两次给药间隔至少72小时);或者

- 每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周五次施用100mg贝达喹啉并持续第3-24周(并且任选地至多48周,即第3-48周)。

18. 根据权利要求17所述使用的贝达喹啉,其中所述贝达喹啉以特定方案施用,所述特定方案包括:

- 每日一次施用400mg贝达喹啉并持续第1-2周;以及每周两次施用200mg贝达喹啉并持续第3-48周(两次给药间隔至少72小时)。

19. 根据权利要求17或权利要求18所述使用的贝达喹啉,其中所述大环内酯以特定方案施用,所述特定方案包括:

- 克拉霉素,每天800mg,例如400mg每日两次(即400mg“bid”)。

20. 根据权利要求17-19中任一项所述使用的贝达喹啉,其中所述乙胺丁醇以特定方案施用,所述特定方案包括:

- 乙胺丁醇(例如乙胺丁醇盐酸盐),剂量为500mg-750qd或每日最大剂量1g。

21. 根据权利要求17-20中任一项所述使用的贝达喹啉,其中所述贝达喹啉以贝达喹啉富马酸盐的形式施用。

22. 根据权利要求17-21中任一项所述使用的贝达喹啉,其中所述贝达喹啉、大环内酯和乙胺丁醇是所述施用的仅有药物组分。

23. 根据权利要求17-22中任一项所述使用的贝达喹啉,其中所述方案是安全且有效的(例如在治疗与NTM相关的疾病,例如PAC-PD中)。

在治疗非结核分枝杆菌疾病时的贝达喹啉、乙胺丁醇和大环内酯的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及用于在治疗与非结核分枝杆菌相关的疾病中使用的药物组合的组合，其中该组合包含为贝达喹啉的第一药物组分（诸如贝达喹啉富马酸盐，以 **Sirturo**[®] 销售），和为大环内酯的第二药物组分（诸如克拉霉素或阿奇霉素），以及任选地具有抗非结核分枝杆菌活性的第三药物组分（诸如乙胺丁醇）。该组合还可包含氨基糖苷，诸如氨基糖苷（例如可注射的或可吸入的）。

背景技术

[0002] 非结核分枝杆菌 (NTM) 肺部疾病是既往存在肺部病症（诸如支气管扩张和慢性阻塞性肺病 (COPD)）的个体发病和死亡的重要原因。

[0003] 鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*) 复合菌 (MAC)、脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*, MAB) 和堪萨斯分枝杆菌 (*Mycobacterium kansasii*) 是导致 NTM 肺病 (NTM-PD) 的分枝杆菌物种。NTM-PD 不同于由结核分枝杆菌引起的肺部感染。鸟分枝杆菌是 MAC 中几个单独物种之一，并且它占 NTM 阳性痰培养物的至多 70%（尽管存在区域差异）。MAC 物种是在水和土壤中常见的天然存在的生物体，其经常定殖在天然水源诸如室内水系统、热槽和水池中。MAC-肺病 (MAC-PD) 最常见于绝经后女性和患有潜在肺部疾病（例如囊性纤维化或支气管扩张）或免疫缺陷的患者。临床症状的范围和强度不同，但通常包括慢性咳嗽，经常伴有脓性痰，同时也可能存在咯血。全身性症状包括不适、疲劳、以及晚期疾病的体重减轻。

[0004] 目前对 MAC-PD 的治疗涉及延长的抗生素疗法（经常超过 18 个月），该疗法利用至少三种抗生素的组合，包括利福霉素（利福平或利福布丁）、大环内酯（阿奇霉素或克拉霉素）、乙胺丁醇和/或氨基糖苷，其包括可注射的或可吸入的（等等），其与副作用和高失败率相关。考虑由该组合显示的对 MAC 的体外和临床活性，该治疗方案目前由美国胸科协会（参见 Griffith 等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, 175, 367-415）和国际指南推荐。最近，阿米卡星脂质体吸入混悬液 (ALIS, **Arikayce**[®]) 被 US FDA 批准用于治疗成人的 MAC-PD，但除此之外，该疾病/病症的替代治疗选择有限或没有。没有批准用于治疗 MAC-PD 的其他抗生素，并且上述药剂的推荐使用仅仅是经验性的。

[0005] 贝达喹啉或 (1R, 2S) -1- (6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基) -4- (二甲基氨基) -2-萘-1-基-1-苯基丁-2-醇是分枝杆菌腺苷 5'-三磷酸 (ATP) 合成酶抑制剂，其已经作为组合疗法的一部分被开发以用于治疗成年患者的肺部耐多药结核病 (MDR-TB)。在某些情况下，贝达喹啉已在包括美国、日本、俄罗斯、欧盟、南非和韩国在内的地区以商品名 **Sirturo**[®] 被批准用于该适应症。

[0006] 市售的贝达喹啉产品 **Sirturo**[®] 是含有贝达喹啉富马酸盐或 (1R, 2S) -1- (6-溴-2-甲氧基喹啉-3-基) -4- (二甲基氨基) -2-萘-1-基-1-苯基丁-2-醇的片剂，其为富马酸盐并具有 100mg 贝达喹啉活性成分。富马酸盐可通过使贝达喹啉的相应游离碱与富马酸在存在

合适溶剂(例如异丙醇)的情况下反应来制备。在成年人群体中,欧洲的首次批准涉及在某些条件下使用Sirturo[®]作为用于肺部MDR-TB的组合方案的一部分(当由于耐药性或耐受性的原因不能另外构成有效的治疗方案时)。其中指出(除其他之外)Sirturo[®]应当与至少三种其他医药产品组合使用,已示出患者的分离株对这些药物是体外易感性的。如果无法获得体外测试结果,则可用Sirturo[®]与患者的分离株可能对其敏感的至少四种药物产品组合来开始治疗。该产品也可通过直接观察治疗(DOT)施用。推荐剂量为:(i)第1-2周:400mg(4个100mg片剂),每日一次;(ii)第3-24周:200mg(2个100mg片剂),每周三次(两次给药间隔至少48小时)。用Sirturo[®]治疗的总持续时间是24周。在用Sirturo[®]治疗结束后,可以或应当继续组合使用的其他药物产品。

[0007] 已知贝达喹啉对分枝杆菌示出活性,该分枝杆菌包括耐药菌株,特别是结核分枝杆菌、牛分枝杆菌、鸟分枝杆菌、麻风分枝杆菌、海分枝杆菌、麻风分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和脓肿分枝杆菌。该活性成分,包括其盐,示出对活性、敏感性、易感性分枝杆菌菌株和潜伏、休眠、持续性分枝杆菌菌株的活性。

[0008] 国际专利申请公布W0 2004/011436号公开了贝达喹啉游离碱对分枝杆菌的活性。后来的文献,诸如国际专利申请公布W0 2005/117875号和W02006/067048号公开了贝达喹啉在尤其是耐药结核病和潜伏性结核病的治疗中的用途。国际专利申请公布W0 2008/068231号描述了富马酸盐作为药物产品的适用性,这指示其可接受的生物利用度。贝达喹啉的富马酸盐被描述是非吸湿且稳定的。该文献还公开了含有贝达喹啉富马酸盐的某些制剂和片剂的制备。

[0009] 考虑到贝达喹啉对非结核分枝杆菌(尤其是在脓肿分枝杆菌和鸟分枝杆菌中)的体外活性,已有报道其已经在标注外使用,如由Philly等人,Chest 2015,148(2),499-506所述。该文章指出,尚未对贝达喹啉对NTM介导的疾病的效果进行临床测试,并且描述了对治疗持续1-8年的患者进行的小型研究,所述患者已经在贝达喹啉疗法开始时进行治疗,并且其中80%具有大环内酯耐药分离株。贝达喹啉根据在TB试验中使用的剂量施用,并且在这些研究中,患者还接受伴随药物(平均总共5种药物)。在该期刊文章中陈述了“显然需要进一步研究来确定贝达喹啉是否在NTM肺部疾病的管理中占有一席之地,如果是的话,还需要指导其适当使用”。国际专利申请公布W0 2020/144197号描述了用于治疗与NTM相关的疾病的特定药物组合。

[0010] 2018年5月在圣地亚哥的“肺NTM疾病的管理进展”会议呈现了摘要和某些贝达喹啉临床结果,其中主题的名称为“用贝达喹啉治疗的大环内酯耐药性鸟分枝杆菌复合肺部疾病”(Macrolide Resistant Mycobacterium Avium Complex Lung Disease Treated with Bedaquiline),并且其描述了根据包装指南对患者(患有大环内酯耐药MAC肺部疾病)贝达喹啉,由两名NTM肺病医师决定组合施用伴随药物。其中指出“用于大环内酯耐药MAC肺部疾病的治疗选择仍然有限”和“与伴随疗法一起使用的贝达喹啉可能是用于耐药性疾病的一种选择…”。

[0011] 如本文所述,目前存在对与NTM相关的疾病的有效治疗的需要。现在提供临床用于治疗与NTM相关的疾病的新组合,以及治疗与NTM相关的疾病的新方法。

附图说明

[0012] 图1: 贝达喹啉和M2的平均浓度-时间曲线。

[0013] 图2: 克拉霉素和14-OH-克拉霉素的平均血浆浓度-时间曲线。

[0014] 图3: 基于更新的群体药代动力学模型的标准和替代方案中的模拟平均血浆贝达喹啉谷浓度

具体实施方式

[0015] 本公开提供了一种药物组分的组合,其包含(例如由下列组成):为贝达喹啉的第一药物组分和为大环内酯的第二药物组分(例如克拉霉素或阿奇霉素),以及任选的具有抗NTM活性的第三药物组分诸如乙胺丁醇,其中此类组合用于以特定治疗方案在治疗与非结核分枝杆菌(NTM)相关的疾病中使用。在一个实施方案中,第一药物组分、第二药物组分和任选的第三药物组分是组合中仅有的药物组分。在一个实施方案中,上述组合包含(例如由下列组成):为贝达喹啉的第一药物组分和为大环内酯的第二药物组分(例如克拉霉素或阿奇霉素)。在一个实施方案中,第一药物组分和第二药物组分是组合中仅有的药物组分。在一个实施方案中,上述组合包含(例如由下列组成)为贝达喹啉的第一药物组分、为大环内酯的第二组分(例如克拉霉素或阿奇霉素)和为乙胺丁醇的第三药物组分。在一个实施方案中,贝达喹啉以贝达喹啉或其盐的形式施用。在一个实施方案中,贝达喹啉以贝达喹啉富马酸盐的形式施用。在一个实施方案中,大环内酯为克拉霉素。在一个实施方案中,克拉霉素以克拉霉素或其盐的形式施用。在一个实施方案中,克拉霉素以克拉霉素的形式施用。在一个实施方案中,大环内酯为阿奇霉素。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素或其盐的形式施用。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素二水合物的形式施用。在一个实施方案中,第三药物组分为乙胺丁醇。在一个实施方案中,乙胺丁醇以乙胺丁醇或其盐类的形式或以乙胺丁醇盐酸盐的形式施用。

[0016] 在一个实施方案中,提供了一种治疗对有需要的患者中与NTM相关的疾病的方法,该方法包括以特定治疗方案向患者施用有效量的药物组分的组合,该组合包含(例如由下列组成):

[0017] (i) 为贝达喹啉的第一药物组分;

[0018] (ii) 为大环内酯第二药物组分(例如克拉霉素或阿奇霉素);以及

[0019] (iii) 任选地,为乙胺丁醇的第三药物组分。

[0020] 在一个实施方案中,该组合包含第一药物组分和第二药物组分(例如由其组成)。在一个实施方案中,第一药物组分和第二药物组分是组合中仅有的药物组分。在一个实施方案中,该组合包含第一药物组分、第二药物组分和第三药物组分(例如由其组成)。在一个实施方案中,第一药物组分、第二药物组分和第三药物组分是组合中仅有的药物组分。

[0021] 在一个实施方案中,贝达喹啉以贝达喹啉或其盐的形式施用。在一个实施方案中,贝达喹啉以贝达喹啉富马酸盐的形式施用。在一个实施方案中,大环内酯为克拉霉素。在一个实施方案中,克拉霉素以克拉霉素或其盐的形式施用。在一个实施方案中,克拉霉素以克拉霉素的形式施用。在一个实施方案中,大环内酯为阿奇霉素。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素或其盐的形式施用。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素二水合物的形式施用。在一个实施方案中,第三药物组分为乙胺丁醇。在一个实施方案中,乙胺丁醇以乙

胺丁醇或其盐类的形式或以乙胺丁醇盐酸盐的形式施用。在一个实施方案中,第一药物组分、第二药物组分和第三药物组分是组合中仅有的药物组分。

[0022] 在本文所述的实施方案中,本发明的组合用于特定的治疗或施用方案中。例如,本文所公开的治疗患者的疾病(与NTM相关)的方法可具有特定的治疗或施用方案。此类治疗或施用方案可以包括以下或由以下组成:

[0023] (i) 贝达喹啉:第1-2周:400mg每日一次(或“qd”);第3-24周(以及任选地至多48周,即第3-48周):200mg,每周两次(例如,在一周的两个不同天每日一次,例如,间隔至少48小时,或间隔至少72小时);

[0024] (ii) 大环内酯:例如,当其是克拉霉素时,每天800mg,例如400mg每日两次(即400mg“bid”),并且当其是阿奇霉素时,每天250mg;

[0025] (iii) 乙胺丁醇,如果使用的话:每天5-50mg/kg(例如,每天1-30mg/kg,如每天15mg/kg);但是另选地,剂量将是500-750mg qd(即每日)或每日最大剂量为1g。

[0026] 在一个实施方案中,此类治疗或施用方案对于治疗与NTM相关的疾病是安全且有效的。

[0027] 本文提及的这些组合在本文中被称为“本发明的组合”。如上所述,本发明的组合可包含两种或三种药物组分(贝达喹啉、大环内酯和任选的乙胺丁醇)。如本文所用,“药物组分”是被分类为抗菌剂或抗生素,和/或对病原菌如分枝杆菌具有活性,并且在一个实施方案中,具体地对非结核分枝杆菌(尤其是鸟分枝杆菌和脓肿分枝杆菌)具有活性。在一个实施方案中,本发明的组合含有这两种或三种药物组分作为仅有的药物组分。在一个实施方案中,此类组合还包含另一种药物组分(第三药物组分或第四药物组分,视情况而定),其为氨基糖苷(例如,可注射的或可吸入的)。如本文所用,“大环内酯”是抗生素或抗菌大环内酯类药剂(其通常包含与一个或多个脱氧糖结合的大的例如14元、15元或16元大环内酯)。大环内酯的示例包括红霉素、克拉霉素、罗红霉素、阿奇霉素、非达霉素、螺旋霉素和/或醋竹桃霉素。如本文所用,“氨基糖苷”是具有氨基修饰的糖苷结构和抗革兰氏阴性菌活性的抗菌药物。例如在分枝杆菌感染的严重病例中或对于那些对一线口服疗法无反应的患者,使用氨基糖苷可能是适当的。在一个实施方案中,特别是对于某些患者群体(例如,在不必要或可以避免的情况下),不使用氨基糖苷。在一个实施方案中,氨基糖苷可以为已经接受管理机构批准的任何合适的氨基糖苷(例如用于治疗鸟分枝杆菌复合肺部疾病,作为组合抗菌方案的一部分),例如其可以是已经被美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准的合适的氨基糖苷,例如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、普拉唑霉素(plazomicin)、链霉素、新霉素和/或巴龙霉素。在一个实施方案中,本文所述的组合包括贝达喹啉、大环内酯、氨基糖苷和任选地乙胺丁醇。在一个实施方案中,该组合包括贝达喹啉、大环内酯、氨基糖苷和任选地乙胺丁醇作为该组合中仅有的药物组分。在此类实施方案中,该组合(或包括向患者施用此类组合的治疗方法)不包含任何其他药物组分。

[0028] 在本文中陈述了本发明的组合可包含另外的药物组分(除了两种必需的药物组分和任选的乙胺丁醇之外),由此意指“另外的药物组分”是一种(或多种)被分类为抗菌剂或抗生素的药剂,由此包括已知或被报道为抗菌剂或抗生素的药剂和可被测试并达到特定的抗菌/抗生素阈值(例如在标准测试或测定中,测量抑制给定菌株生长的抗生素的最低浓度(以mg/mL计),即测量MIC值)的药剂。因此,抗菌剂或抗生素可被定义为达到MIC<3,例如<1

或 <0.5 (尽管这将取决于所采用的实际测试)的药剂。更具体地,在本文指示药物具有“抗NTM活性”的情况下,则其可以指抑制非结核分枝杆菌菌株(例如,鸟分枝杆菌或另一种已知菌株)的生长并且在标准测试或测定中达到特定阈值和例如MIC(或 pIC_{50}/pIC_{90})值,诸如本文所指的那些的抗菌剂。应当理解,抗菌剂或抗菌素可以以抑菌(阻止细菌繁殖但不必杀死它们)或杀菌(杀死细菌)的方式作用于细菌(例如,分枝杆菌)。在一个实施方案中,并且如上提及的,本发明的组合不包含任何此类“其他药物组分”。

[0029] 本发明组合中的第一药物组分、第二药物组分和任选的第三药物组分以及任选的第四药物组分(例如贝达喹啉、大环内酯和在一个实施方案中的乙胺丁醇以及在一个实施方案中的氨基糖苷)可单独地配制(例如如本文所定义),或者药物组分中的一种或多种可以一起配制(例如贝达喹啉与大环内酯、贝达喹啉与乙胺丁醇、大环内酯与乙胺丁醇、或贝达喹啉与大环内酯和乙胺丁醇)。在一个实施方案中,此类药物组分(例如,贝达喹啉、大环内酯和任选的乙胺丁醇和/或氨基糖苷)单独地配制,例如以它们市售/可商购获得的形式(用于现有批准的适应症)或以如本文所述的形式配制。在一个实施方案中,在此类组合还包含另一种药物组分(例如第三药物组分或第四药物组分,视情况而定)的情况下,例如氨基糖苷(例如,可注射或可吸入形式),则此类组分也单独地配制,例如以其市售或如本文所述的形式配制。

[0030] 在各种实施方案中(包括治疗患者的与NTM相关的疾病的方法),本发明的组合中的药物组分(例如贝达喹啉、大环内酯、任选的乙胺丁醇和任选的氨基糖苷)可以共同施用,在其他实施方案中,该组合的药物组分可按顺序施用,然而在其他实施方案中,它们可以基本上同时施用。在一些后面的实施方案中,施用需要在彼此的30分钟或更短时间内,在一些实施方案中,在彼此的15分钟或更短时间内,服用这些药物组分(例如贝达喹啉、大环内酯、任选的乙胺丁醇和任选的氨基糖苷)。在一些实施方案中,每天大约同时,每天至少一次施用药物组分(例如,贝达喹啉、大环内酯、任选的乙胺丁醇和任选的氨基糖苷)(由此在这种情况下,意指每日一次剂量或每日两次剂量(即当此类药物组分每日两次施用)中的一次)。例如,不同药物组分在给定施用日彼此在4小时内、或在2小时内施用,或在1小时内施用,或在其他实施方案中在给定施用日彼此在30分钟内施用。然而,在一个实施方案中,本发明的组合的药物组分(包括贝达喹啉、大环内酯和任选的乙胺丁醇和任选的氨基糖苷)根据现有指南(例如根据相关活性物质被批准所针对的适应症的监管标示)来施用。

[0031] 在一些实施方案中,本发明的组合的第一药物组分、第二药物组分和任选的第三药物组分作为单独的口服剂型(例如口服胶囊或口服片剂)施用。其他制剂可包括固体分散体。在一些实施方案中,氨基糖苷作为注射剂(例如皮下或静脉内)和/或作为可吸入剂(例如作为粉末、悬浮液或脂质体悬浮液)施用。

[0032] 本文所述的药物组分可以游离药物形式或作为其药学上可接受的盐或共晶体使用。药物组分(包括游离形式和盐或共晶体形式)可以以与合适溶剂(包括水)的溶剂化物形式(例如,水合物形式或醇化物形式,具体地水合物形式,诸如水合物、半水合物、一水合物或二水合物)使用。贝达喹啉、克拉霉素、阿奇霉素和乙胺丁醇可以游离碱形式或作为合适的药学上可接受的盐形式(诸如酸加成盐类形式)使用。在一个实施方案中,贝达喹啉以贝达喹啉或其盐(诸如贝达喹啉富马酸盐)的形式施用。在一个实施方案中,克拉霉素以克拉霉素的形式施用。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素或其盐的形式使用。阿奇霉素

包括阿奇霉素或水合物形式(诸如一水合物或二水合物)的阿奇霉素。在一个实施方案中,阿奇霉素以阿奇霉素二水合物形式施用。在一个实施方案中,乙胺丁醇以乙胺丁醇或其盐类的形式或以乙胺丁醇盐酸盐的形式施用。

[0033] 药学上可接受的酸加成盐类被定义为包括贝达喹啉、阿奇霉素、克拉霉素或乙胺丁醇能够形成的有治疗活性的无毒酸加成盐类形式。所述酸加成盐可通过用合适的酸处理药物组分的游离形式而获得,所述酸例如无机酸,例如氢卤酸,具体地盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸;或有机酸,例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸和双羟萘酸。相反,酸加成盐形式可通过用合适的碱处理而转化为游离形式。具体地,对于贝达喹啉考虑了富马酸盐,因为这是在已经市售的产品 Sirturo[®]中使用的形式。贝达喹啉的富马酸盐可以在合适的溶剂(例如异丙醇)的存在下,通过使相应的游离碱与富马酸发生反应来制备。具体地,对于乙胺丁醇考虑了盐酸盐,因为这是市售的形式。在一个实施方案中,大环内酯(例如克拉霉素或红霉素)和乙胺丁醇可以以可商购获得的形式或被卫生当局批准销售的形式施用。

[0034] 对于本文所讨论的药物组分,如果适用的话,每种药物组分可以单一立体异构体形式或作为立体异构体的混合物使用。每当在本文中提及使用贝达喹啉时,是指在市售产品 Sirturo[®]中使用且在国际专利申请公布W02004/011436号作为抗分枝杆菌剂所公开的单一立体异构形式。

[0035] 例如,贝达喹啉可以片剂形式施用,例如配制为富马酸盐并含有100mg活性成分贝达喹啉。当使用的大环内酯是克拉霉素时,其可以500mg片剂形式(或者,取决于期望的剂量和患者,以悬浮液形式,例如含有250mg/5mL的可用悬浮液)施用。乙胺丁醇可以作为乙胺丁醇盐酸盐以具有100mg或400mg乙胺丁醇活性成分的片剂形式施用(取决于期望的剂量)。

[0036] 例如,本文提及的施用方案适用于如下文定义/描述的与NTM相关的疾病,并且具体地涉及NTM-PD。疾病的严重性或类型或分枝杆菌感染的严重性也可决定剂量或施用方案。在一个实施方案中,对于与NTM相关的特定疾病,可遵循美国胸科协会(ATS)指南关于大环内酯(例如克拉霉素)和乙胺丁醇的施用指南。

[0037] 总治疗方案可以是至少24周,例如至少32周,例如约48周或约52周(然而,在一个实施方案中,治疗持续时间可持续至多18个月或甚至24个月)。在这方面,上文已经指出贝达喹啉的给药方案可能持续52周的时间段,并且(如果持续时间为18或24个月,那么第3-48周(或第3-52周的时间段)的给药方案将继续);类似地,大环内酯(例如克拉霉素或阿奇霉素)和任选地乙胺丁醇的给药将持续相关时间段,例如至少24周、至少32周,例如约48周或约52周(或者,在单独的实施方案中,至多18个月或至多24个月)。在一个实施方案中,治疗方案还包含氨基糖苷,例如可注射的或可吸入的形式(例如,在ATS指南建议的情况下,例如当疾病严重时;在这种情况下,例如可以施用每周三次注射)。在一个实施方案中,治疗方案不包含其他药物组分;然而,尽管在一个实施方案中,在本文所述的治疗方案期间不施用任何其他药物,但例如用于治疗另一疾病的伴侣药物(例如该药物可能已经施用于患者)可被耐受(具体地,当此类药物用于除细菌感染以外的疾病,并且例如,此类药物与本发明组合的一或多种药物组分的药物-药物相互作用已被研究时)。

[0038] 在一个实施方案中,本发明的组合中使用的大环内酯为克拉霉素。在一个实施方案中,本发明的组合中使用的大环内酯为阿奇霉素。

[0039] 在一个实施方案中,贝达喹啉在食物后(例如,食物后直接或与食物一起)施用,因此这可增加药物的生物利用率。

[0040] 在一个实施方案中,大环内酯(例如克拉霉素或阿奇霉素)和任选地乙胺丁醇的剂量将按照当地指南。

[0041] 在一个实施方案中,将本发明的组合的第一药物组分、第二药物组分和任选地第三药物组分进行口服,其中每天在大约相同的时间施用(或者在待每日两次施用药物组分的情况下,则此类施用是指那些每日两次剂量中的一次)。

[0042] 本公开中提及的所有给药量是指游离碱当量(即,相对于特定药物组分的游离碱形式计算的)。下面给出的值表示游离形式的当量,即,如同将使用游离形式那样的量。如果施用盐,则其量需要以盐和游离形式之间的分子量比率的函数来计算。

[0043] 本文所述的每日剂量针对约70kg的平均体重计算,并且在儿科应用的情况下或当用于具有显著偏离的体重的患者时,应重新计算。

[0044] 本文指示,本文使用的组合可用于治疗与非结核分枝杆菌(NTM)相关的疾病。本文还描述了一种治疗方法,其涉及治疗对有需要的患者的与NTM相关的疾病,并且向患者施用有效量的本发明的组合。

[0045] 如本文所用的,术语“患者的与NTM相关的疾病”是指被非结核分枝杆菌(尤其是脓肿分枝杆菌和鸟分枝杆菌)感染的患者(或受试者,例如人类患者)。具体地,此类疾病可为由NTM引起的肺病,因此在一个实施方案中,该疾病为NTM-PD。NTM-PD不同于由结核分枝杆菌引起的肺感染,目前指示贝达喹啉用于该结核分枝杆菌。鸟分枝杆菌是MAC内的几个物种中的一种,并且占NTM-阳性痰培养物至多70%(尽管存在区域差异)。MAC物种是在水和土壤中常见的天然存在的生物体,其经常定殖在天然水源诸如室内水系统、热槽和水池中。MAC-PD最常见于绝经后女性和患有潜在肺部疾病(例如囊性纤维化或支气管扩张)或免疫缺陷的患者。临床症状的范围和强度不同,但通常包括慢性咳嗽,经常伴有脓性痰,同时也可能存在咯血。全身性症状包括不适、疲劳、以及晚期疾病的体重减轻。

[0046] 在NTM-PD群体中包括难治性NTM-PD患者,并且如上文所指示的,最常见的NTM-PD是MAC-PD。因此,在一个实施方案中,当本文提及术语“与NTM相关的疾病”时,这一般来讲是指NTM-PD,并且在另一个实施方案中,其是指难治性患者的NTM-PD;在另一个实施方案中,其是指MAC-PD,并且在又一个实施方案中,其是指难治性患者的MAC-PD。难治性MAC-PD患者被定义为针对MAC-PD感染的至少6个月基于指南的治疗后MAC的痰培养物阳性的患者。用目前护理标准治疗的难治性患者的临床结果非常差,即使强化治疗和使用氨基糖苷,在12个月的治疗后,仍有大约10%的最终培养物转化。因此,这种患者群体也代表了未满足医疗需求的领域。在一个实施方案中,与NTM相关的疾病(例如NTM-PD,诸如MAC-PD)伴随潜在的肺部疾病(例如囊肿纤维化,或本文提及的另一种)。在一个实施方案中,与NTM相关的疾病为NTM-PD、MAC-PD、纤维空洞性NTM-PD、或难治性NTM-PD。在一个实施方案中,与NTM相关的疾病(例如NTM-PD,如MAC-PD)不包括纤维空洞性NTM-PD。在一个实施方案中,与NTM相关的疾病(例如NTM-PD,诸如MAC-PD)不包括患有囊肿纤维化的患者。在一个实施方案中,如本文所述的需要治疗的患者还被诊断患有支气管扩张、COPD、气喘、或囊肿纤维化。

[0047] 由于其独特的作用模式(抑制ATP合成酶),贝达喹啉代表了一类新的抗-NTM化合物,并且目前没有属于相同药理学类别的其他药物可用,因此使交叉耐药的可能性最小化。因此,本文所述的本发明的组合具有贝达喹啉作为其组分的优点。

[0048] 如本文所用,“有效量”是指本发明的组合的各组分或其任何药学上可接受的盐的量,该量在组织系统(例如,血液、血浆、活检组织)或温血动物(例如,人)中引起生物或医学反应,这是卫生保健提供者所寻求的,包括缓解正在被治疗疾病的症状。

[0049] 根据本公开的方法治疗的患者可以为“一线”患者。如本文所用,这是指对于待治疗的疾病(与NTM相关的疾病),先前未接受用任何药物(研究药物或批准的药物)进行治疗的患者。在另一个实施方案中,待治疗的患者不是一线患者,而是已经接受治疗的患者,例如已经被诊断患有该疾病的患者,在6个月的其他指南治疗后仍然测试为阳性(即在至少6个月的基于指南的治疗后在MAC的痰培养物中测试为阳性)的患者。因此,在一个实施方案中,患者是难治性患者或抢救性患者。在另一个实施方案中,NTM的分离株不是大环内酯耐药性的。

[0050] 迄今为止,还没有定义预测临床治疗反应的替代标志物。“治疗”的当前主要终点是痰培养物转化,其被定义为治疗开始后6个月的时间点每月痰培养物3次连续阴性。主要功效结果时间点选择在6个月时,因为大多数微生物反应在最近完成的试验ALOS中在该时间段期间发生,例如如在Griffith等人,Am.J.Crit.Care Med.2017,195(6),814-823,以及Griffith等人,Am.J.Crit.Care Med.2018,198(12),1559-1569中描述。

[0051] 如本文所提及的,如本文所述的药物组分的组合可以共同施用、按顺序施用或基本上同时施用(如本文所述的)。因此,药物组分中每一种的单独剂型可如本文所述以单独形式(例如以单独的片剂或胶囊形式)施用。

[0052] 在一个实施方案中,提供了用于制备如本文所定义的组合产品的方法,该方法包括:

[0053] -将组合产品的每种组分(例如作为单独的药物制剂)结合并共同包装(例如作为多部分的试剂盒)或指示预期用途是(与其他组分)组合;以及/或者

[0054] -在包含此类组分的药物制剂的制备时使每种组分结合。

[0055] 在利福霉素与克拉霉素组合的当前MAC-PD方案中,据报道,由于利福霉素组分诱导代谢,暴露于克拉霉素不是最佳的,例如如J.Pharm.Health Care Sci.2015,1,32中所述的。本发明的组合可以克服这一点。本发明的组合还可具有以下优点:它们比现有的或推荐的治疗方案(例如由ATS推荐的)更有效、具有更好的安全性特征和/或具有更少的副作用。在一个实施方案中,与涉及在2期(第3周往后)一周三次施用贝达喹啉的比较组合相比,本发明的组合具有更好的功效或更低的发病率和/或更低的特定副作用风险,所述特定副作用诸如死亡、QT延长、恶心、关节痛、头疼、咯血、胸痛、血清转氨酶水平增加、血淀粉酶水平增加、厌食和皮疹。在一个实施方案中,与使用利福霉素的比较组合相比,本发明的组合具有更好的功效或更低的发病率和/或更低的与利福霉素使用相关的特定副作用的风险,所述特定副作用包括“流感综合征”(发烧、寒战、不适)、造血反应(白细胞减少症、血小板减少症或急性溶血性贫血)、呼吸短促、休克、过敏反应和肾衰竭。在一个实施方案中,本发明的组合产生在已经针对贝达喹啉建立的安全界限内的贝达喹啉血浆水平,并且因此可降低副作用的发生率。

[0056] 以下实施例仅是说明性的,并且不旨在将本公开内容限制于本文所述的材料、条件或工艺参数。

[0057] 实施例

[0058] 参照实施例1. 贝达喹啉的体外活性

[0059] 贝达喹啉在对分枝杆菌(包括人类中重要的非典型物种,诸如鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、以及快速增长型偶发分枝杆菌和脓肿分枝杆菌)的特异性方面具有独特的谱。鸟分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌和脓肿分枝杆菌可能导致NTM疾病。

[0060] 贝达喹啉对结核分枝杆菌的最小抑制浓度(MIC)范围为 $\leq 0.008\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 $0.12\mu\text{g}/\text{ml}$,其与耐药性亚型无关。对于其他分枝杆菌物种(包括对许多其他抗-TB药剂具有天然抗性并参与机会性感染的物种,如鸟分枝杆菌、脓肿分枝杆菌、偶发分枝杆菌和海分枝杆菌)而言,贝达喹啉MIC通常 $< 0.1\mu\text{g}/\text{ml}$ 。与结核分枝杆菌相比,发现对于脓肿分枝杆菌($0.25\mu\text{g}/\text{ml}$)和溃疡分枝杆菌($0.50\mu\text{g}/\text{ml}$)中每一者的1株分离株具有较高MIC(参见下表)。贝达喹啉的活性看起来对分枝杆菌物种是特异性的(参见,Andries等人,Science,2005,37,223-227)。

分枝杆菌生物体	n	贝达喹啉 MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		MIC 范围	中值
牛分枝杆菌	1	-	0.003
鸟分枝杆菌/细胞内分枝杆菌 (MAC)	7	0.007-0.010	0.010
堪萨斯分枝杆菌	1	-	0.003
海分枝杆菌	1	-	0.003
偶发分枝杆菌	5	0.007-0.010	0.010
脓肿分枝杆菌	1	-	0.250
耻垢分枝杆菌	7	0.003-0.10	0.007
溃疡分枝杆菌	1	-	0.500

[0061] 实施例2: 药物-药物相互作用研究

[0063] 贝达喹啉及其已知的活性代谢物(M2,甲基取代的代谢物,由于二甲基取代的氨基基团的N-脱甲基化而形成)的测量值在本文中提及。

[0064] 概要

[0065] 方法:

[0066] 1期、随机、交叉研究评估了稳态克拉霉素(500mg BID(每12小时)并持续14天)对单剂量贝达喹啉(100mg ; $n=16$)之后的贝达喹啉及其代谢物(M2)的药代动力学(PK)参数的影响。

[0067] 结果概述:

[0068] 尽管观察到对贝达喹啉的最大血浆浓度(C_{max})和达到 C_{max} 的时间没有影响,但在后续10天的克拉霉素共同施用后,贝达喹啉的平均血浆暴露在第5天的单剂量后增加了14%,并且M2的形成较慢。

[0069] 模拟研究

[0070] 使用这些PK数据,进行群体药代动力学建模和模拟以确定克拉霉素(在稳态条件下)对贝达喹啉暴露的影响。此外,模拟示出,与其单一疗法(400mg 每日一次[qd]并持续2周,之后进行 200mg 每周三次并持续46周;本文中称为参考方案)相比,当与克拉霉素共同给

药(在稳态条件下)时,贝达喹啉血浆谷浓度更高(直至第48周至多41%)。模拟的贝达喹啉方案(400mg qd并持续2周,之后进行200mg一周两次[bid]并持续46周)与克拉霉素(在稳态条件下)的总体暴露与单一疗法相当(差异<15%)。

[0071] 结论

[0072] 基于这些结果,选择贝达喹啉(400mg qd并持续2周,之后进行200mg bid并持续46周,即每周两次并持续46周)与克拉霉素(在稳态条件下)的组合作为探究抗NTM肺病(NTM-PD,例如MAC-PD)的功效和安全性的方案。

[0073] 有利地,在治疗的第二阶段中,基于药物-药物相互作用(和模拟)研究的结果,贝达喹啉剂量可以从每周三次适时减少至每周两次。这种减少可确保贝达喹啉血浆水平保持在已经建立的安全性界限内,并因此可避免潜在的副作用。

[0074] 详细的方法和结果

[0075] 方法

[0076] 体重指数(BMI)介于 $18.0\text{kg}/\text{m}^2$ 至 $30.0\text{kg}/\text{m}^2$ 之间且体重 $\geq 50\text{kg}$ 的年龄为18岁至55岁(包括端点在内)的健康成人在筛选时被纳入。这是健康成人中进行的1期、单中心、2序列、开放标记、随机、双相(2-way)交叉研究,以评估在克拉霉素的稳态条件下单剂量贝达喹啉之间的药物-药物相互作用。

[0077] 基于计算机产生的随机方案,将受试者指定到以下治疗组:

[0078] • 治疗A:在第1天早上,单次口服给药100mg贝达喹啉($1 \times 100\text{-mg}$ 商业片剂制剂, SIRTURO[®] [Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium]),其与标准早餐一起服用。

[0079] • 治疗B:从第1天至第14天每12小时(q12h)口服给药500mg克拉霉素($1 \times 500\text{-mg}$ 薄膜包衣的商业片剂制剂,克拉霉素 SANDOZ[®] [Sandoz NV, Vilvoorde, Belgium]),其在研究地点在第1天和第2天和第4至第8天的早晨与标准早餐一起服用(其他居家自我施用可以与或不与食物一起施用),并且在第5天早晨单次口服给药100mg贝达喹啉($1 \times 100\text{-mg}$ 商业片剂, SIRTURO[®]),其与标准早餐一起服务。

[0080] 每名受试者按照序列A-B或序列B-A顺序接受两种治疗,在治疗之间有至少28天的清除期。每名受试者的研究持续时间为至少62天,其不包括筛选期。

[0081] 药代动力学评价

[0082] 为了测定贝达喹啉和M2的血浆浓度,在治疗A和B中在给药贝达喹啉前2小时直至施用贝达喹啉后240小时采集血样。为了测定克拉霉素和14-OH-克拉霉素的血浆浓度,在治疗B的第5天在给药贝达喹啉和克拉霉素前30分钟直到施用后12小时(在给药后1、2、3、4、5、6、8和12小时)采集血样。

[0083] 基于个体血浆浓度-时间数据,在治疗A的第1天和治疗B的第5天确定贝达喹啉和M2的以下PK参数:最大观察分析物浓度(C_{max})、达到 C_{max} 的实际取样时间(t_{max})、从0至72小时的分析物浓度-时间曲线下面积(AUC) ($\text{AUC}_{72\text{h}}$)、以及从0至240小时的AUC ($\text{AUC}_{240\text{h}}$)。在治疗B的第5天计算克拉霉素和14-OH-克拉霉素的 C_{max} 、 t_{max} 、最小观察分析物浓度(C_{min})和从0至12小时的AUC ($\text{AUC}_{12\text{h}}$)的PK参数。还测定了以下PK参数的代谢产物与母体(M/P, M2/贝达喹啉 [BDQ])的比率: $C_{\text{max}, \text{M2}/\text{BDQ}}$ 、 $\text{AUC}_{72\text{h}, \text{M2}/\text{BDQ}}$ 和 $\text{AUC}_{240\text{h}, \text{M2}/\text{BDQ}}$ 。

[0084] 生物分析方法:在申办方的生物分析实验室(对于贝达喹啉而言是PRA Health

Sciences, Netherl, 对于克拉霉素测量而言是PPD, United States) 中, 使用有效的液相色谱-质谱/质谱测定法分析血浆样品以测定贝达喹啉、M2、克拉霉素和14-OH-克拉霉素的浓度。贝达喹啉/M2的量化范围为1ng/mL至2,000ng/mL, 克拉霉素的量化范围为20ng/mL至10,000ng/mL, 14-OH-克拉霉素的量化范围为5ng/mL至2,500ng/mL。

[0085] 用于模拟研究的方法

[0086] 使用贝达喹啉的浓度数据, 进行群体药物动力学 (popPK) 建模和模拟。该分析基于先前开发的popPK模型, 对于健康受试者和贝达喹啉单一疗法后的肺结核患者来进行, 该popPK模型是具有双零阶输出的4隔室模型。评估了先前模型对从治疗A收集的数据的适用性(在NONMEM[®]中使用最大后验概率估计 (maximum-a-posteriori estimation) 视觉预测检查 [VPC] 和拟合优度 [GOF] 图用于模型评价)。然后将结构模型以及共变量模型参数应用于当前数据 (更新的模型)。模型参数的细节在下表中列出 (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)):

[0087] 先前开发的和更新的贝达喹啉模型的群体药代动力学参数

参数 (单位)	先前开发的模型		来自本研究的更新模型
	估计值	BSV	估计值 (RSE, %)
CL/F (L/h)	2.78	50.4	-
CLR 对 CL/F 的影响 ^a	-	-	-0.37 (11)
V _c /F (L)	164	39.1	-
CL _{p1} /F (L/h)	11.8	-	-
p1 (L)	178	-	-
CL _{p2} /F (L/h)	8.03	-	-
V _{p2} /F (L)	3010	-	-

[0088]

	先前开发的模型		来自本研究的更新模型
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 片剂 (h) ^{a, b}	0.917	-	-
[0089] 对 F 的研究 R207910-CDE102 或 TiDP13-C104 ^c	1.51	-	-
对 F 的其他研究 ^{a, b}	2.03	-	-
黑人种族的 CL 增加 (%)	52.0	-	-
女性性别的 V_c 减小 (%) ^{a, b}	-15.7	-	-
健康志愿者或 C202 的 CL 增加 (%) ^b	37.5	-	-
F 的受试者间可变性	-	39.6	-
RUV (CV%)	20.6	-	-
TiDP13-C208 或 TiDP13-C209 的 RUV (CV%) ^{b, c}	27.7	-	-
相关性 CL/V_c	0.407	-	-

[0090] BSV = 受试者间的可变性; CL/F = 表观清除率; V_c/F = 表观中心分布体积; CL_{p1-3}/F = 表观隔室间清除率; V_{p1-3}/F = 表观外周分布体积; ALAG1 = 吸收滞后时间; TLAG = 第二途径吸收的附加滞后时间; KA = 吸收速率常数; D1 = 第一途径的输入持续时间; D2 = 第二途径的输入持续时间; FR1 = 进入贮库隔室的剂量分数; RUV = 剩余的未解释的可变性; CV = 变异系数

[0091] ^a用于模拟非结核分枝杆菌患者的贝达喹啉暴露的协变量(参考[克拉霉素对 CL/F 无影响]和方案A-D)。

[0092] ^b在本研究的贝叶斯事后估计中考虑的协变量。

[0093] ^c McLeay SC等人, 2014

[0094] 然后使用来自治疗A和B的组合PK数据, 来估计克拉霉素对贝达喹啉的表观清除率(CL/F)的影响。参数估计使用一阶条件估计法, 并且使用以下等式:

$$[0095] \quad CL/F = CL_{pop} (1 + \theta)^{CLR_i}$$

[0096] 其中 CLR_i 是克拉霉素共同施用状态值(无共同使用 = 0 或共同施用 = 1), CL_{pop} 是在不具有克拉霉素共同施用的情况下 CL/F 的群体集中趋势, 并且 θ 是当共同施用克拉霉素时表观贝达喹啉清除率的变化。

[0097] 随后, 基于1,000名非黑人受试者(男性:女性 = 1:1)和MDR-TB和NTM的类似疾病状态的假设, 使用更新的模型模拟贝达喹啉PK曲线以评估克拉霉素(在稳态条件下)共同施用对贝达喹啉暴露的影响。通过MDR-TB方案(持续时间:24周)实现的类似贝达喹啉暴露水平的目标是NTM治疗(持续时间:48周), 但是在克拉霉素共同施用的情况下。在具有或不具有克拉霉素共同施用(500mg q12h并持续48周作为标准NTM治疗)的情况下, 模拟具有较长治疗持续时间的标准MDR-TB给药方案(即400mg贝达喹啉每日一次[qd]并持续2周, 之后进行200mg每周三次[t iw]并持续46周)的血浆贝达喹啉谷浓度($C_{谷}$)曲线。基于先前研究

(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) 中示出的NTM和MDR-TB中贝达喹啉的类似的最小抑制浓度, 选择MDR-TB方案(不具有克拉霉素)作为参考方案。

[0098] 参考方案(即贝达喹啉400mg每日一次[qd]并持续2周, 之后进行200mg每周三次并持续46周; 参考方案)与贝达喹啉的4个方案(具有克拉霉素)进行比较: 方案A(400mg qd并持续2周, 之后进行200mg每周两次[bid]并持续46周), 方案B(400mg qd并持续2周, 之后进行100mg tid并持续46周), 方案C(400mg qd并持续2周, 之后进行100mg bid并持续46周)和方案D(400mg qd并持续2周, 之后进行100mg每周5次并持续46周)。

[0099] 使用NONMEM 7.3 (ICON plc, Hanover, MD, USA), 使用Perl-speaks-NONMEM (PsN, 版本4.2.0) 进行popPK分析。使用统计软件R (版本3.4.1) 进行数据管理、探索性分析、诊断图形、数据的后处理和NONMEM输出。

[0100] 结果

[0101] 该研究招募16名受试者, 并且从2019年3月至2019年6月在比利时的1个地点进行。这16名受试者(9名女性和7名男性)为白人, 其中中值年龄为43.0岁(范围: 24岁至55岁)并且中位BMI为22.44kg/m²(范围: 18.9kg/m²至29.5kg/m²)。在所有患者中, 4名患者错过了1个或更多个剂量的克拉霉素。将这些患者中的一名患者记录为重大方案偏差; 患者在第13天晚上以及第14天早上和晚上错过了3个剂量的克拉霉素。由于预计对PK分析物没有影响, 因此未采取任何行动。

[0102] 药代动力学发现-贝达喹啉和M2

[0103] 在序列A-B(贝达喹啉单一疗法)和序列B-A(与克拉霉素共同施用)的1期中在单剂量施用贝达喹啉后, 对所有受试者的2期中的贝达喹啉和M2的给药前血浆浓度进行量化。因此, 在2期单次给药贝达喹啉前的贝达喹啉和M2的血浆浓度分别是在2期单次给药贝达喹啉后获得的C_{max}结果的<5%和>10%。

[0104] 在两个治疗组中, 贝达喹啉平均血浆浓度在给药后5小时处最大, 此后最初快速下降, 随后较慢下降, 直到给药后240小时才可量化。在两个治疗组中, M2平均血浆浓度在给药后12小时处达到峰值, 此后缓慢下降(在血浆浓度逐渐下降之前, 在治疗B后注意到轻微的再升高); M2缓慢形成, 但直到240小时才可量化。总体上, 与单一疗法相比, 当与克拉霉素共同施用时, 贝达喹啉血浆浓度略高, 且M2水平较低(错误!找不到引用源。)

[0105] 贝达喹啉和M2的PK参数以及统计分析的概述分别在下表中示出。虽然两个治疗组的贝达喹啉的平均t_{max}和C_{max}相似, 但与治疗A相比, 治疗B的平均AUC略高。另外, 与1期相比, 在2期中观察到AUC_{72h}(高5%-6%)和AUC_{240h}(高8%-18%)两者的更高值。在治疗B中更缓慢地形成M2(治疗B的中值t_{最大}为23.91小时相对于治疗A的中值t_{最大}为12.00小时), 并且C_{最大}和AUC(包括它们的M/P比率)显著降低。与时期1相比, 时期2中的所有M2PK参数更高(治疗A中的C_{max}、AUC_{72h}和AUC_{240h}分别高36%、41%和46%, 并且治疗B中分别高2.2、2.1和2.1倍)。与1期相比, 2期中所有的M2PK参数更高(分别比治疗A的C_{max}、AUC_{72h}和AUC_{240h}高36%、41%和46%, 以及比治疗B高2.2倍、2.1倍和2.1倍)。

[0106] 贝达喹啉及其代谢产物M2的药代动力学结果

参数 (平均值[SD])	治疗 A		治疗 B	
	第 1 期	第 2 期	第 1 期	第 2 期
n	8	8	8	8
贝达喹啉				
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 (5.00 - 239.77)	12.00 (6.00 - 72.28)	35.92 (11.92 - 120.20)	23.90 (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)

[0107] [0108] AUC_{72h} = 从0至72小时的分析物浓度-时间曲线下面积; AUC_{240h} = 从0至240小时的分析物浓度-时间曲线下面积; C_{max} = 最大观察分析物浓度; C_{min} = 最小观察分析物浓度; M/P = 代谢物/母体比率; M/P比率AUC_{72h} = M2的AUC_{72h}除以贝达喹啉的AUC_{72h}; M/P比率AUC_{240h} = M2的AUC_{240h}除以贝达喹啉的AUC_{240h}; M/P比率C_{max} = M2的C_{max}除以贝达喹啉的C_{max}; n = 受试者数量; SD = 标准偏差; t_{max} = 达到最大观察分析物浓度的实际取样时间。*t_{max}以中值(范围)表示。

[0109] [#]针对分子量(贝达喹啉:555.50g/mol和M2:541.47g/mol)校正的M/P比率。

[0110] 治疗A:第1天单次给药100mg贝达喹啉;治疗B:14天每12小时500mg克拉霉素(第1-14天),在第5天单次给药100mg贝达喹啉。

[0111] 总体上,当与贝达喹啉共同给药时,克拉霉素对贝达喹啉吸收的t_{max}和C_{max}没有影响,但是增加了AUC(AUC_{72h}增加了12% [p=0.0011], AUC_{240h}增加了14% [p=0.0002]),连同对于AUC_{240h}具有显著的周期效应(p=0.0005)。M2的血浆暴露(C_{最大}、AUC_{72h}和AUC_{240h}分别为52%、51%和42%)和M/P(C_{最大}、AUC_{72h}和AUC_{240h}分别为52%、56%和49%)显著降低,连同对所有PK参数具有显著的周期效应(p<0.0001)。

[0112] 克拉霉素和14-OH-克拉霉素

[0113] 克拉霉素和14-OH-克拉霉素的平均血浆浓度-时间曲线在错误!找不到引用源中呈现。在第5天早上,克拉霉素和14-OH-克拉霉素的给药前平均血浆浓度分别为1281ng/mL和797ng/mL;该浓度在给药后3小时达到峰值,随后逐渐下降直至给药后12小时(即晚餐前给药),从而指示达到稳态。克拉霉素的平均C_{max}和C_{min}分别为2,972ng/mL和976ng/mL,14-OH-克拉霉素的平均C_{max}和C_{min}分别为1,152ng/mL和636ng/mL。在施用克拉霉素5天后,克拉霉素和14-OH-克拉霉素的详细PK结果在下表中呈现。

[0114] 克拉霉素及其代谢物14-OH-克拉霉素的药代动力学结果

参数 (平均值[SD])	治疗 B (贝达喹啉 100mg + 克拉霉素每 12 小时 500mg, 并持续 14 天-第 5 天)
克拉霉素	
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-克拉霉素	
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)

[0115] AUC_{12h} = 从 0 至 12 小时的分析物浓度-时间曲线下面积; C_{\max} = 最大观察分析物浓度; C_{\min} = 最小观察分析物浓度; n = 受试者数量; SD = 标准偏差; t_{\max} = 达到最大观察分析物浓度的实际取样时间。

[0116] * t_{\max} 以中值(范围)表示。

[0117] 建模结果

[0118] 稳态贝达喹啉药代动力学的模拟

[0119] 基于更新的模型,发现与其单一疗法相比,在 MDR-TB 方案中与克拉霉素共同施用的模拟的血浆贝达喹啉 $C_{\text{谷}}$ 在第 24 周 (33%, 即 1154 ± 576 ng/mL 相对于 869 ± 481 ng/mL) 和第 48 周 (41%, 即 1542 ± 832 ng/mL 相对于 1095 ± 661 ng/mL) 更高。

[0120] 然后将参考方案与具有克拉霉素的贝达喹啉的 4 种方案进行比较。虽然方案 B 和方案 C 示出更低的平均血浆贝达喹啉 $C_{\text{谷}}$ 曲线 (分别为 21% 和 46%), 但相对于参考方案, 方案 A 和方案 D 的 $C_{\text{谷}}$ 曲线相当 (差异 < 14%) (图 3)。在将方案 A 和 D 在第 2 周、第 24 周和第 48 周的 C_{\max} 、 AUC_{24h} 和 AUC_{168h} 与参考方案进行比较时, 它们的暴露特征相似 (差异 < 15%), 不同的是方案 D 在第 24 周的 C_{\max} (差异 > 20%), 如下表所示:

[0121] MDR-TB 方案(不具有克拉霉素)、方案 A 和方案 D 的模拟的贝达喹啉暴露

	MDR-TB 方案			方案 A			方案 D		
	第 2 周	第 24 周	第 48 周	第 2 周	第 24 周	第 48 周	第 2 周	第 24 周	第 48 周
$C_{谷}$ (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

[0123] AUC=血浆浓度对时间曲线下面积; C_{max} =最大观察分析物浓度; $C_{谷}$ =谷浓度;SD=标准偏差;WK=周。

[0124] *方案A或方案D中的平均暴露/MDR-TB方案中的平均暴露。

[0125] [#]第2周的AUC_{24h}、第24周和第48周的AUC_{168h}。

[0126] MDR-TB方案:400mg贝达喹啉每日一次并持续2周,之后进行200mg一周三次(不具有克拉霉素);

[0127] 方案A:400mg每日一次并持续2周,之后进行200mg一周两次并持续46周(具有克拉霉素);

[0128] 方案D:400mg每日一次并持续2周,之后进行100mg每周5次并持续46周(具有克拉霉素)。

[0129] 讨论

[0130] 由于现在正设想将贝达喹啉用于针对NTM进行测试,这是评估贝达喹啉和克拉霉素之间的PK相互作用的首次人体试验,以便为未来的测试(例如2/3期临床试验)和治疗选择合适的给药方案/施用方案。贝达喹啉是CYP3A4底物,并且克拉霉素可用作CYP3A4抑制剂。因此,需要进行该研究,以便在负荷期和维持期指定特定剂量的贝达喹啉。例如,如果克拉霉素增加了贝达喹啉的暴露,则该研究将为两个治疗期(负荷期和维持期)的贝达喹啉给药和时间表的选择提供信息。以这种方式,该研究设想了安全且有效的给药方案/施用方案,以用于治疗与NTM相关的疾病,例如肺NTM(NTM-PD),诸如肺MAC感染(MAC-PD)。

[0131] 在贝达喹啉在1期中单独施用或与克拉霉素共同施用后,在贝达喹啉给药之前在2期评价了所有受试者的贝达喹啉和M2的血浆浓度(与贝达喹啉和M2的第二次单次给药相关的 C_{max} 分别为<5%和>10%)。在两种治疗中,在贝达喹啉给药后至多240小时可量化贝达喹啉和M2的血浆浓度,并且注意到了2期中的遗留效应(carry-over effect)(贝达喹啉:更高的AUC_{72h}和AUC_{240h};M2:更高的 C_{max} 、UC_{72h}和AUC_{240h})。这是由于与贝达喹啉的非常长的终末消除半衰期(5.5个月)相比,两个治疗周期之间的清除期相对较短,这归因于其阳离子两亲特性(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)。结果与先前在MDR-TB患者中进行的8周贝达喹啉方案的随机试验一致,其中即使在完成治疗96周后,贝达喹啉和M2仍可量化,其中平均终末消除半衰期分别为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. Antimicrob. Agents. Chemother. 2012; 56: 3271-3276)。错误!找不到引用源。在给药后5小时内贝达喹啉达到最大浓度,这与先前的研究(其中在药物施用4-6小时内达到 C_{max})一致。

[0132] 虽然贝达喹啉的 C_{max} 和 t_{max} 不受克拉霉素共同施用的影响,但贝达喹啉的平均血浆浓度略高尽管(对于M2和M/P比例, C_{max} 和AUC降低)。鉴于克拉霉素潜在地用作CYP3A4抑制剂,所以需要考虑这种增加的贝达喹啉血浆暴露连同降低的清除率。在给药后3小时,克拉霉素(与贝达喹啉组合)的平均血浆浓度达到峰值,随后逐渐下降直至给药后12小时,并且在研究中达到稳态;克拉霉素的PK曲线已经充分建立。

[0133] 总之,克拉霉素与单剂量贝达喹啉共同施用对贝达喹啉的 C_{max} 和 t_{max} 没有影响;然而,其血浆暴露增加,且M2的血浆暴露减少。总体上,单剂量贝达喹啉看起来也安全且耐受良好,无论是单独还是与克拉霉素组合;然而,这需要在长期试验中进行评估。

[0134] 基于popPK建模,相对于其作为单一疗法的清除率,克拉霉素对表观贝达喹啉清除率的影响估计为-37%。此外,与其单一疗法相比,发现贝达喹啉与克拉霉素共同施用的模拟 $C_{谷}$ 在第24周和第48周更高,从而表明尤其是在维持期减少贝达喹啉剂量将是有所保证的。基于与目前在MDR-TB中使用方案类似的贝达喹啉暴露,发现贝达喹啉(400mg qd并持续2周,之后进行200mg biw并持续46周,方案A)与克拉霉素(400mg bid)的组合是可用于NTM-PD(例如MAC-PD)治疗的合适方案;该方案的安全性和功效将在未来的研究中得到证实。

[0135] 鉴于上述情况,选择贝达喹啉(400mg qd并持续2周,之后进行200mg biw并持续46周)与克拉霉素的组合方案用于治疗NTM-PD(例如MAC-PD)疾病的进一步研究。

[0136] 实施例3:体内测试

[0137] 目标

[0138] 主要目标

[0139] 主要目的是评价当作为具有大环内酯(克拉霉素)和乙胺丁醇的治疗方案中的一部分施用于患有难治性MAC-PD的成人患者中时,与利福霉素(利福布汀或利福平)相比,贝达喹啉在第24周的疗效。

[0140] 次要目标

[0141] 次要目标是:

[0142] • 7H10或7H11琼脂培养基中的微生物学评价:评价当作为具有CAM和EB的治疗方案的一部分施用于患有难治性MAC-LD的成年参与者中时,与利福霉素相比,BDQ在第24周的疗效。

[0143] • 临床评价:评价当作为具有CAM和EB的治疗方案的一部分施用于患有难治性MAC-LD的成年参与者中施用时,与利福霉素相比,BDQ在第24周的疗效。

[0144] • 微生物学评价:评价在患有难治性MAC-LD的成年参与者中研究干预在第48周的疗效。

- [0145] • 临床评价:评价在患有难治性MAC-LD的成年参与者中研究干预的疗效。
- [0146] • 微生物学评价:评价在患有难治性MAC-LD的成年参与者中研究干预在第60周的疗效。
- [0147] • 评价在患有难治性MAC-LD的成年参与者中研究干预的安全性和耐受性。
- [0148] • 评价BDQ(和代谢产物M2)和CAM(和代谢产物4-OH-CAM[任选的])的PK。
- [0149] 终点
- [0150] 主要终点
- [0151] 在研究性治疗开始后的24周时间点, MGIT(分枝杆菌生长指征管)中痰培养物转化(被定义为每月3次连续阴性痰培养物, 间隔至少25天取样)的参与者的百分比。
- [0152] 次要终点
- [0153] 次要终点是:
- [0154] • 在第24周, 在7H10或7H11琼脂培养基中痰培养物转化(定义为间隔至少25天取样的3次连续阴性痰培养物)的参与者的百分比。
- [0155] • 在第24周, SGRQ总评分中患者报告的健康状况自基线的变化。
- [0156] • -在第48周在MGIT和7H10或7H11琼脂培养基中痰培养物转化(定义为间隔至少25天取样的3次连续阴性痰培养物)的参与者的百分比; -在每个活动时间表的第2周后在每次就诊时分别在MGIT和7H10或7H11琼脂培养基中痰培养物阴性的参与者的百分比; -直至第48周痰培养物在MGIT中转化(被定义为间隔至少25天取样的3次连续阴性痰培养物)的时间; -直至第48周MGIT中成阳性的时间。
- [0157] • -在第48周和第60周, SGRQ总评分中患者报告的健康状况自基线的变化; -第24周、第48周和第60周肺功能参数自基线的变化; -第24周、第48周(组A)和第60周(组B)经历其MAC-LD治疗方案变化的参与者的百分比。
- [0158] • 第60周, 在MGIT和7H10或7H11琼脂培养基中痰培养物转化(定义为间隔至少25天取样的3次连续阴性痰培养物)的参与者的百分比。
- [0159] • 安全性和耐受性基于AE评价、临床实验室评价、12导联ECG、生命体征、体格检查、视觉检查和听力检查直至第60周。
- [0160] • 在第1天、第2周、第8周、第12周、第24周和第48周的BDQ(和代谢产物M2[任选的])以及第1天、第2周、第8周、第12周和第24周的CAM(和代谢产物4-OH-CAM[任选的])的PK暴露。
- [0161] 研究设计
- [0162] 这是一项多中心的、随机的、开放标记的、活性对照的2a期研究, 以评价贝达喹啉加大环内酯(克拉霉素)和乙胺丁醇相对于利福霉素加大环内酯(克拉霉素)和乙胺丁醇在治疗患有由于MAC导致的难治性NTM-PD的成人患者中的功效。
- [0163] 将招募患有由于MAC导致的难治性NTM-PD的成年参与者(被定义为在最少6个月的基于指南的疗法后MAC的痰培养物阳性的患者)。在一个实施方案中, 纤维空洞性NTM-PD和囊肿纤维化的受试者将被排除。
- [0164] 满足所有资格标准的参与者将以1:1的比例随机接受以下2种治疗方案中的1种:
- [0165] • 比较组A: 利福霉素*+克拉霉素400mg, 每日两次+乙胺丁醇500-750mg qd(每日一次)(每日最大剂量为1g)[另选地可使用根据指南剂量的15mg/kg每日的乙胺丁醇剂量]

[0166] • 治疗组B: 贝达喹啉**+克拉霉素400mg, 每日两次+乙胺丁醇500-750mg qd (每日一次) (每日最大剂量为1g) [另选地可使用根据指南剂量的15mg/kg每日的乙胺丁醇剂量]

[0167] *参与者可接受利福平 (450mg, 每日一次, 每日最大剂量600mg); 如果利福平无效或无法使用, 则应考虑利福布汀 (300mg每日一次)。

[0168] **将如下用贝达喹啉对参与者给药:

[0169] 第1-2周: 400mg (4个100mg片剂) qd。

[0170] 第3-48周: 200mg (2个100mg片剂), 每周2次 (给药之间至少48小时)。

[0171] 基于在研究前由申办方准备或在申办方监督下准备的计算机生成的随机化计划表, 将受试者随机分配到两个治疗组中的1个。随机化将通过使用随机变更的块来平衡。

[0172] 所有研究药物均将口服, 药物施用应当在每天大约相同的时间下进行。

[0173] 该研究由筛选期 (1个月)、基线就诊 (第1天)、12个月的开放标记治疗期 (第1天至第48周) 和3个月的访视期 (第48周至第60周) 组成。每名受试者的整体研究持续时间将为15个月。参与者将在前3个月每两周, 以及此后在第16、20、24、32、40、48和60周返回以进行研究就诊。

[0174] 跟踪所有受试者直至基线后120周以收集长期安全性和耐受性、药代动力学、TB治疗结果和抗分枝杆菌信息。过早中断研究药物和研究程序的受试者将进行生存随访直至基线后120周, 除非他们退出研究 (例如, 退出同意书/批准)。每名参与者的总研究持续时间 (包括治疗和随访阶段, 但不包括筛选阶段) 为120周。认为该研究在参与该研究的最后一名参与者的最后一次就真时完成。

[0175] 为了改善贝达喹啉的生物利用度, 应将其与食物一起施用, 因为这可使生物利用度改善大约2倍。

[0176] 样本量确定

[0177] 基于阿米卡星脂质体吸入悬浮液在类似群体中的2项临床试验 (2期和3期) 的结果, 预期该研究中含利福霉素的方案将具有假定在治疗24周后等于10%的痰培养物转化率。

[0178] 基于对意向治疗 (ITT) 群体的卡方检验 (5% 双侧显著性水平), 180名参与者的样本量 (A组中90名: 含贝达喹啉的方案, B组中90名: 含利福霉素的方案) 将有约90%的能力示出在第24周具有痰转化的参与者比例方面的20%差异的优越性。

[0179] 统计分析

[0180] 卡方检验 (5% 双侧显著性水平) 将用于比较在第24周时在MGIT中的痰培养物转化率。缺失影响评估痰培养物转化 (被定义为至少间隔25天取样连续3次痰培养物阴性) 的能力的痰样本的参与者将在该分析中被视为未转化者。需要将治疗方案改变为个性化方案的参与者也将被认为是未转化者。两个阴性培养物之间出现的受污染的痰培养物或失败的培养物将被解释为“无数据”, 并且在评估3次连续阴性培养物时将被忽略。

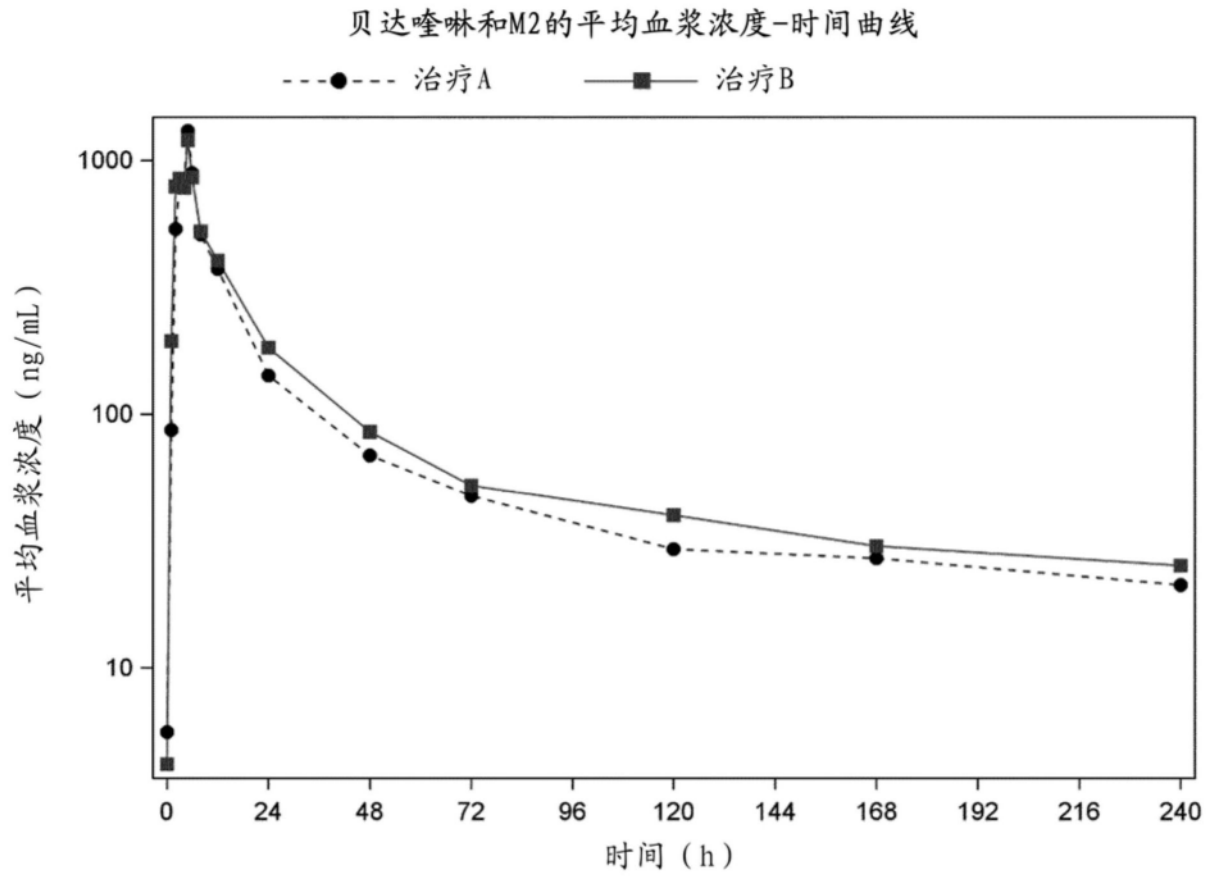
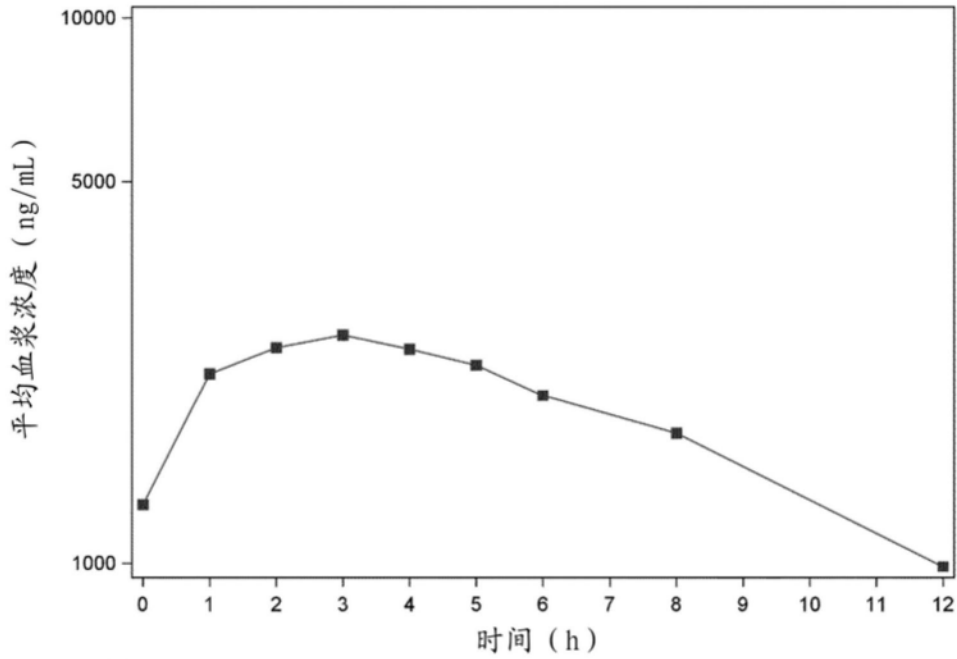
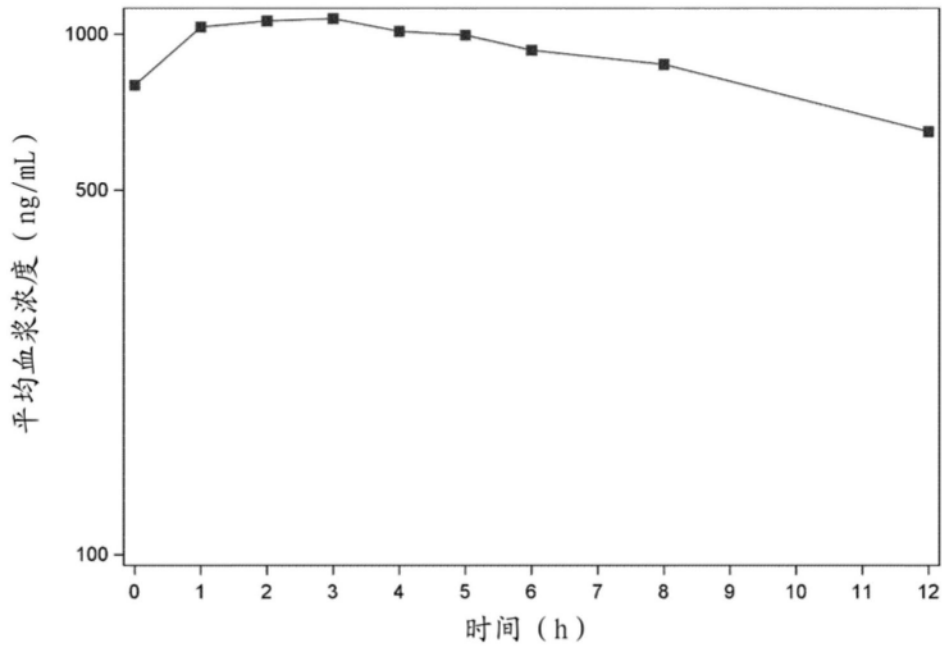


图1

克拉霉素和14-OH-克拉霉素的
平均血浆浓度-时间曲线



a. 克拉霉素的平均血浆浓度-时间曲线



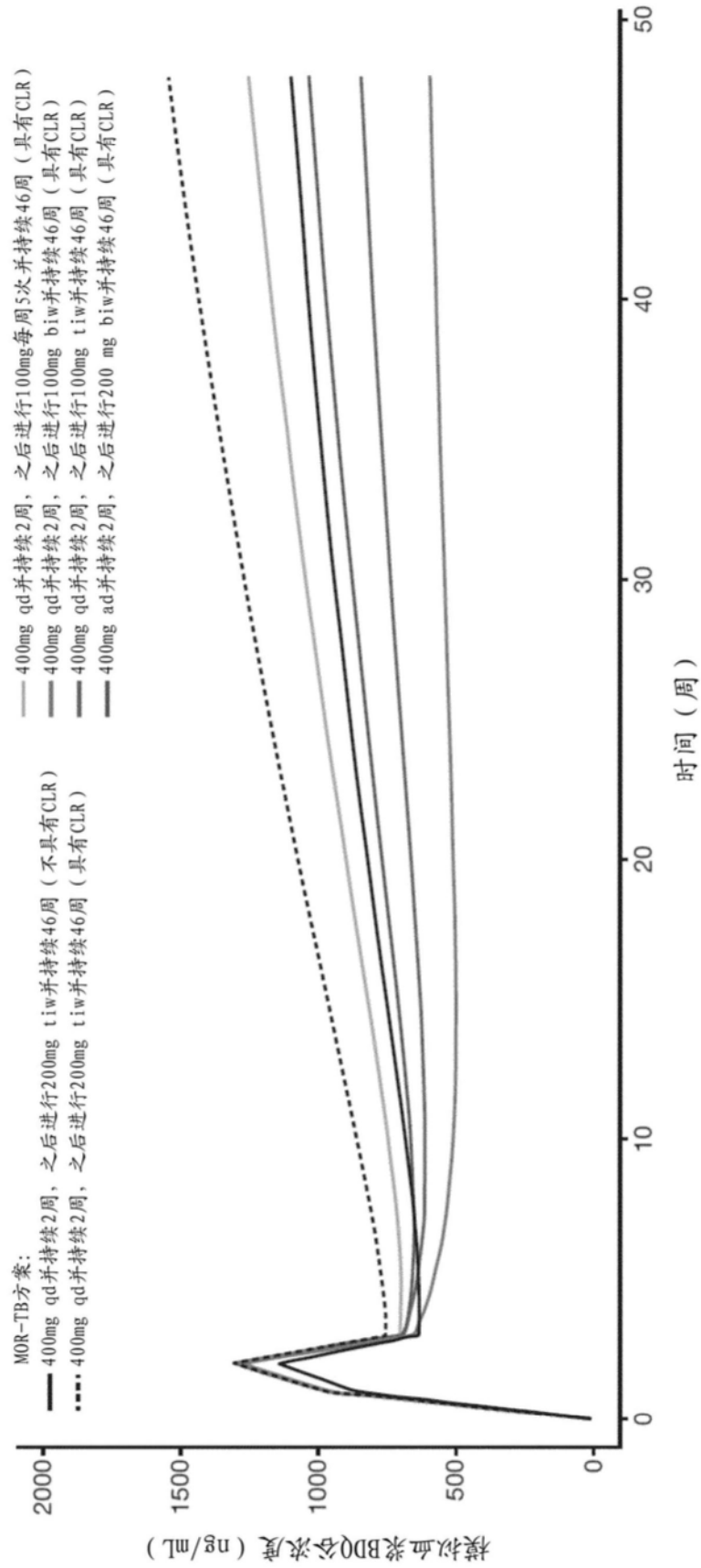
b. 14-OH-克拉霉素的平均血浆浓度-时间曲线

半对数标度。

治疗B: 14天每12小时500mg克拉霉素 (第1-14天), 在第5天单次给药100mg 贝达喹啉。

图2

基于更新的群体药代动力学模型的标准和替代方案中的模拟平均血浆贝达喹啉谷浓度



BDQ=贝达喹啉; CLR=克拉霉素; MDR-TB=耐药结核病。

图3