(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-525779
(P2022-525779A)
(43)公表日　令和4年5月19日(2022.5.19)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/20　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/20		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　31/4184(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4184		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全55頁）

(21)出願番号　特願2021-556419(P2021-556419)
(86)(22)出願日　令和2年3月19日(2020.3.19)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月10日(2021.11.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/023537
(87)国際公開番号　WO2020/191144
(87)国際公開日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(31)優先権主張番号　62/820,767
(32)優先日　平成31年3月19日(2019.3.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　520395765
ラファエル ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８５１２－３６２９， クランベリー， ダンカン ドライブ １
(71)出願人　500213834
メモリアル スローン ケタリング キャンサー センター
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５， ニューヨーク， ヨーク アベニュー １２７５
(71)出願人　504018057
ウェイク・フォレスト・ユニバーシティ・ヘルス・サイエンシーズ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を使用してリンパ腫を治療するため治療方法および組成物

(57)【要約】
本発明は、６．８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸（ＣＰＩ－６１３、デビミスタット（ｄｅｖｉｍｉｓｔａｔ））またはその薬学的に許容可能な塩を使用して、任意選択で、第２の治療剤（好ましくは、ベンダムスチン塩酸塩）と組み合わせて、リンパ腫を治療するための方法、組成物、および医療用キットに関する。治療されるリンパ腫の好ましい形態は、再発性または難治性のバーキットリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫、および再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含む。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
リンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも２週間の治療サイクルに従って投与するステップを含み、前記リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、第１の週の間に投与されるが、前記第１の週の後には投与されず、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される、方法。
【請求項２】
前記リンパ腫が、ステージＩである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記リンパ腫が、ステージＩＩである、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記リンパ腫が、ステージＩＩＩである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記リンパ腫が、ステージＩＶである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記リンパ腫が、Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記リンパ腫が、Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記リンパ腫が、再発性または難治性のバーキットリンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記リンパ腫が、ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記治療サイクルが、誘導相、続いて維持相を含み、前記誘導相が、２つの２週サイクルを含み、前記維持相が、１つ以上の３週サイクルを含み、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各サイクルの１～５日目に投与される、請求項８または９に記載の方法。
【請求項１１】
前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各サイクルの１～５日目に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記リンパ腫が、再発性または難治性のホジキンリンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記患者へのブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤が、失敗に終わっている、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記リンパ腫が、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記治療サイクルが、４週間であり、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各サイクルの１～４日目に投与される、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】

前記患者に治療有効量のベンダムスチン塩酸塩を投与するステップをさらに含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記ベンダムスチン塩酸塩が、各サイクルの４および５日目に、約９０ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含む治療レジメンに従って投与するステップを含み、前記再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するために、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回１日用量として投与されるが、前記サイクルの他の日には投与されない、方法。
【請求項１９】
ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含む治療レジメンに従って投与するステップを含み、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する前記高悪性度Ｂ細胞リンパ腫を治療するために、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回１日用量として投与されるが、前記サイクルの他の日には投与されない、方法。
【請求項２０】
前記治療レジメンが、少なくとも５つの維持サイクルを含む、請求項１８または１９に記載の方法。
【請求項２１】
再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の
ａ．６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびｂ．ベンダムスチン塩酸塩を、
４週間の治療サイクルに従って投与するステップを含み、前記再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫を治療するために、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与され、前記ベンダムスチン塩酸塩が、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与され、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与され、前記ベンダムスチン塩酸塩が、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与される、方法。
【請求項２２】
前記患者へのブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤が、失敗に終わっている、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の
ａ．６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびｂ．ベンダムスチン塩酸塩を、
４週間の治療サイクルに従って投与することを含み、前記再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するために、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与

され、前記ベンダムスチン塩酸塩が、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与され、前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与され、前記ベンダムスチン塩酸塩が、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与される、方法。

【請求項２４】

前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、トリエタノールアミンとの６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のイオン対を含む、先行請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２５】

前記６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、１Ｍ（１５０ｍｇ／ｍＬ）の水性トリエタノールアミン中の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の５０ｍｇ／ｍＬの溶液として製剤化される、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

トリエタノールアミンとの６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の前記イオン対が、前記患者に静脈内投与される、請求項２４または２５に記載の方法。

【請求項２７】

１Ｍ（１５０ｍｇ／ｍＬ）の水性トリエタノールアミン中の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の前記溶液が、注射用滅菌５％デキストロース（Ｄ５Ｗ）で５０ｍｇ／ｍＬから４ｍｇ／ｍＬまで薄く希釈され、次いで、前記希釈された溶液が、中心静脈カテーテルを介して２時間にわたりＩＶ注入として前記患者に投与される、請求項２５に記載の方法。

【請求項２８】

前記５０ｍｇ／ｍＬの溶液が、Ｄ５Ｗで１２．５ｍｇ／ｍＬの６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸濃度に希釈され、次いで、前記希釈された溶液が、中心静脈カテーテルを介して２時間にわたりＩＶ注入として前記患者に投与される、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）先行請求項のいずれか一項に記載の方法に従って患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を含む、医療用キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１９年３月１９日に出願された米国仮特許出願第６２／８２０，７６７号の利益および優先権を主張し、その内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本発明は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を使用してリンパ腫を治療するための方法、組成物、および医療用キットを提供する。

【背景技術】

【０００３】

バーキットリンパ腫／白血病（ＢＬ）は、ｃ－Ｍｙｃの過剰発現によって古典的に特徴付けられる高度に侵襲的な血液学的Ｂ細胞悪性腫瘍である。バーキットの古典的な種類は、固有の、孤発的な、かつ免疫不全の症状を含む。これらの腫瘍の急速な増殖速度により、治療の主体は、積極的な化学療法および免疫療法を含む。Ｒ－ＥＰＯＣＨなどの強化併用化学療法レジメンは満足のいく奏効を提供することができるが、一部の患者は治癒せず、これらの症例におけるサルベージ率は極めて低い（Ｄｕｎｌｅａｖｙ Ｋ．ｅｔ ａｌ．，“Ｌｏｗ－ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ ｔｈｅｒａｐｙ ｉｎ ａｄｕｌｔｓ ｗｉｔｈ Ｂｕｒｋｉｔｔ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａ，”Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ．２０１３；３６９（２０）：１９１５）。ＮＣＣＮガイドラインは、確定的な第二選択療法は存在しないこ

とを述べる。

【０００４】

ｍｙｃがん遺伝子によって駆動される、びまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫の高度に侵襲的なサブセットが、特定されている。ｍｙｃおよび抗アポトーシス遺伝子ｂｃｌ－２の二重転座または三重転座を有する患者は、劣性予後を有する（Ｈｏｒｎ Ｈ．ｅｔ ａｌ．，“ＭＹＣ ｓｔａｔｕｓ ｉｎ ｃｏｎｃｅｒｔ ｗｉｔｈ ＢＣＬ２ ａｎｄ ＢＣＬ６ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ｐｒｅｄｉｃｔｓ ｏｕｔｃｏｍｅ ｉｎ ｄｉｆｆｕｓｅ ｌａｒｇｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ，”Ｂｌｏｏｄ，２０１３ Ｍａｒ；１２１（１２）：２２５３－６３）。Ｒ－ＣＨＯＰ療法は劣性の転帰をもたらすが、Ｒ－ＥＰＯＣＨは好適であり得る（Ｈｏｗｌｅｔｔ Ｃ．ｅｔ ａｌ．，“Ｆｒｏｎｔ－ｌｉｎｅ，ｄｏｓｅ－ｅｓｃａｌａｔｅｄ ｉｍｍｕｎｏｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ ｉｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｗｉｔｈ ａ ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｔ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ－ｆｒｅｅ ｓｕｒｖｉｖａｌ ａｄｖａｎｔａｇｅ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｄｏｕｂｌｅ－ｈｉｔ ｌｙｍｐｈｏｍａｓ：ａ ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ａｎｄ ｍｅｔａ－ａｎａｌｙｓｉｓ，”Ｂｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ．，２０１５ Ａｕｇ；１７０（４）：５０４－１４）。それにもかかわらず、患者の２０％は、実行可能なサルベージ戦略を用いないと再発性／難治性疾患を有することになる。

【０００５】

再発性もしくは難治性のホジキンリンパ腫（ＨＬ）または非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）を有する患者に対する自己造血細胞移植（ＡｕＨＣＴ）が後に続くサルベージ療法は、患者のサブセットにのみ有効である（Ｈａｇｂｅｒｇ Ｈ．ａｎｄ Ｇｉｓｓｅｌｂｒｅｃｈｔ Ｃ．，“Ｒａｎｄｏｍｉｓｅｄ ｐｈａｓｅ ＩＩＩ ｓｔｕｄｙ ｏｆ Ｒ－ＩＣＥ ｖｅｒｓｕｓ Ｒ－ＤＨＡＰ ｉｎ ｒｅｌａｐｓｅｄ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ＣＤ２０ ｄｉｆｆｕｓｅ ｌａｒｇｅ Ｂ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ（ＤＬＢＣＬ）ｆｏｌｌｏｗｅｄ ｂｙ ｈｉｇｈ－ｄｏｓｅ ｔｈｅｒａｐｙ ａｎｄ ａ ｓｅｃｏｎｄ ｒａｎｄｏｍｉｓａｔｉｏｎ ｔｏ ｍａｉｎｔｅｎａｎｃｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｗｉｔｈ ｒｉｔｕｘｉｍａｂ ｏｒ ｎｏｔ：ａｎ ｕｐｄａｔｅ ｏｆ ｔｈｅ ＣＯＲＡＬ ｓｔｕｄｙ，”Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ．２００６；１７ Ｓｕｐｐｌ ４：ｉｖ３１－３２）。再発性のＨＬはより良好な転帰を有する可能性があり、患者の７１％が、ＡｕＨＣＴで有害事象を有せず、長期生存を達成したと報告されている（Ｍａｊｈａｉｌ ＮＳ ｅｔ ａｌ．，“Ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ ａｕｔｏｌｏｇｏｕｓ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌ ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｐｒｉｍａｒｙ ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ ｏｒ ｒｅｌａｐｓｅｄ Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ ｌｙｍｐｈｏｍａ，”Ｂｉｏｌ Ｂｌｏｏｄ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．２００６；１２：１０６５－１０７２）。侵襲性のＮＨＬ（すなわち、リンパ節に腫瘍としてしばしば存在する高悪性度のＢおよびＴ細胞ＮＨＬ）について、再発性または難治性の疾患における転帰は、それほど楽観的でない。移植適格患者の３分の１は、長期的な無病生存を得ることができるが、移植不適格である患者または移植後に再発する患者については、サルベージ療法は、ほとんど持続的な寛解をもたらさない。

【０００６】

したがって、これらの白血病患者のためのより追加的な治療オプションに対する明らかに満たされていない医学的必要性が、存在する。本発明は、この必要性に対処し、他の関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を使用してリンパ腫を治療するための方法、組成物、および医療用キットを提供する。リンパ腫は、例えば、再発性または難治性であり得る。リンパ腫は、例えば、再発性もしくは難治性のバーキットリンパ腫、ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫、再発性もしくは難治性のホジキンリンパ腫、または再発性もしくは難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ

腫であり得る。６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、イオン対形成剤を含む医薬組成物などの医薬組成物として製剤化され得る。６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩などの併用療法で使用される他の薬剤を含有する医薬組成物とは別に、患者への投与のための医薬組成物として製剤化され得る。

【０００８】

したがって、本発明の一態様は、リンパ腫を治療するための方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも２週間の治療サイクルに従って投与することを含み、リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される。

【０００９】

本発明の別の態様は、リンパ腫を治療するための医療用キットを提供する。医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を含む治療剤、および（ｉｉ）少なくとも２週間の治療サイクルを使用して患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を含む場合があり、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される。取扱説明書は、例えば、静脈内投与によるなどの、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸または薬学的に許容可能な塩のための投与経路を指定し得る。

【００１０】

本発明の前述の態様は、以下の発明を実施するための形態において、追加の実施形態とともにより詳細に記載される。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

本発明は、少なくとも２週間の治療サイクルを使用して６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩でリンパ腫を治療するための方法、組成物、および医療用キットを提供し、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される。リンパ腫は、例えば、再発性または難治性として特徴付けられ得る。６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、イオン対形成剤を含む医薬組成物などの医薬組成物として製剤化され得る。６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩などの併用療法で使用される他の薬剤を含有する医薬組成物とは別に、患者への投与のための医薬組成物として製剤化され得る。本発明の実施は、別途示されない限り、有機化学、薬理学、および生化学の従来の技法を用いる。かかる技法は、“Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”（Ｂ．Ｍ．Ｔｒｏｓｔ＆Ｉ．Ｆｌｅｍｉｎｇ，ｅｄｓ．，１９９１－１９９２）などの文献において説明され、参照によって組み込まれている。本発明の様々な態様は、以下の節に記載されるが、１つの特定のセクションに記載される本発明の態様は、いずれの特定の節にも限定されるべきでない。

【００１２】

Ｉ．定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および語句が、以下に定義される。

【００１３】

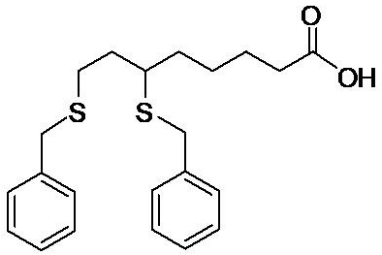
「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」という用語は、本明細書で使用される場合、「１つ

以上」を意味し、文脈が不適切でない限り、複数を含む。

【００１４】

「６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸」という用語は、化学構造

【化１】



を有する、ＣＰＩ－６１３として知られる化合物を指す。

【００１５】

本発明の組成物に含有されるある特定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在し得る。本発明は、シスおよびトランス異性体、ＲおよびＳエナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）異性体、（Ｌ）異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、すべてのかかる化合物を本発明の範囲に入るものとして企図する。

【００１６】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、本発明の方法によって治療される生物を指す。かかる生物は、好ましくは、哺乳動物（例えば、ネズミ、サル、ウマ（ｅｑｕｉｎｅ）（ウマ（ｈｏｒｓｅ））、ウシ（ｂｏｖｉｎｅ）（ウシ（ｃａｔｔｌｅ））、ブタ、イヌ、ネコなど）を含むが、これらに限定されない。「患者」という用語は、最も好ましくは、ヒトを指す。

【００１７】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」は、状態、疾患、障害など、もしくはそれらの症状の改善をもたらす、任意の効果、例えば、低下すること、低減すること、調節すること、改善すること、または消失させることを含む。

【００１８】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、組成物をヒトへの投与に好適にする不活性または活性な担体との活性剤の組み合わせを指す。

【００１９】

語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に相応する許容可能な毒性、刺激、アレルギー応答、および他の問題または合併症を伴う、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適した、それらの化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すために用いられる。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」という用語は、ヒトにおける使用に好適な標準的な薬学的担体のうちのいずれかを指す。組成物はまた、安定剤および保存剤を含むことができる。担体、安定剤、および補助剤の例については、例えば、Ｍａｒｔｉｎ，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ［１９７５］を参照されたい。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、ヒトへの投与に好適な本発明の化合物の任意の塩（例えば、酸または塩基）を指す。当業者に既知であるように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸および塩基に由来し得る。酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン－ｐ－スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン－

２－スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、などを含むが、これらに限定されない。シュウ酸などの他の酸は、それら自体は薬学的に許容可能でないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な酸付加塩を得る際に中間体として有用である塩の調製に用いられ得る。塩基の例は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、および式ＮＷ３の化合物（式中、Ｗは Ｃ１－４アルキルである）などを含むが、これらに限定されない。

【００２２】

塩のさらなる例は、米国特許第８，２６３，６５３号に記載のイオン対形成剤を使用して作製される塩を含み、その開示全体は参照により本明細書に組み込まれる。またさらなるイオン対形成剤は、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ，ＵＩＰＡＣ，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ，ｅｄ．からの指針を用いて選択され得、その開示全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【００２３】

塩のさらなる例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、カンファースルホン酸塩（ｃａｍｐｈｏｒｓｕｌｆｏｎａｔｅ）、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩（ｆｌｕｃｏｈｅｐｔａｎｏａｔｅ）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。塩のさらに他の例は、Ｎａ＋、ＮＨ４＋、およびＮＷ４＋（式中、Ｗは Ｃ１－４アルキル基である）などの好適なカチオンと配合された本発明の化合物のアニオンを含む。「アルキル」という用語は、従来技術で認識されており、直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基を含む、飽和脂肪族基を含む。

【００２４】

特定の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、以下の酸から調製されるものである：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、パリシル（ｐａｌｉｃｙｌｉｃ）酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸。ある特定の他の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類塩である。

【００２５】

治療的使用に対しては、本発明の化合物の塩は、薬学的に許容可能であるとして企図される。しかしながら、非薬学的に許容可能である酸および塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製における使用を見出し得る。

【００２６】

記載全体を通して、組成物およびキットが特定の構成要素を有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、もしくは含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載されている場合、またはプロセスおよび方法が特定のステップを有する、含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）、もしくは含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）と記載されている場合、追加的に、列挙された構成要素から本質的になるか、またはそれらからなる本発明の組成物およびキットがあること、ならびに列挙された処理ステップから本質的になるか、またはそれらからなる本発明によるプロセスおよび方法があることが、企図される。

【００２７】

一般的な事柄として、パーセンテージを指定する組成物は、別途指定されない限り、重量による。さらに、変数に定義が伴わない場合、次いで、変数の以前の定義が支配する。

【００２８】
ＩＩ．治療用途
本発明は、リンパ腫を治療するための方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも２週間の治療サイクルに従って投与することを含み、リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される。方法は、本明細書に記載の１つ以上の特徴に従ってさらに特徴付けられ得る。
【００２９】
リンパ腫の種類
方法は、リンパ腫の重症度または種類に従ってさらに特徴付けられ得る。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、がんが１つのリンパ節領域にのみ見出されるか、またはがんが１つのリンパ節外臓器もしくは部位に浸潤しているが、いずれのリンパ節領域にも浸潤していない、ステージＩリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、隔膜の同じ側の他のリンパ節領域におけるがんの有無に関係なく、がんが隔膜の同じ側の２つ以上のリンパ節領域に見出されるか、またはがんが１つの臓器およびその所属リンパ節に関与する、ステージＩＩリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、隔膜の両側のリンパ節にがんがあるステージＩＩＩリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、がんがリンパ節を超えて１つ以上の臓器に広がっているステージＩＶリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、進行性または難治性である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は再発性（ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ）または再発性（ｒｅｌａｐｓｅｄ）である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、再発性または難治性である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、Ｔ細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、Ｂ細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、以前に治療を受けていない。ある特定の実施形態では、患者は、造血細胞移植を受けていない。ある特定の実施形態では、患者は、造血細胞移植を受けている。
【００３０】
ある特定の実施形態では、リンパ腫は、バーキットリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が少なくとも１回の以前の治療ラインに失敗している再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が以前の骨髄移植に失敗している再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫（ＤＨＬ／ＴＨＬ）である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けていないホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けているホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けていない非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けている非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けていないＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けているＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移

植を受けていない再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けている再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けていない再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けているか、または受けていない再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者がブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者がブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗し、かつ造血細胞移植を受けている再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者がブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗し、かつ造血細胞移植を受けていない再発性または難治性のホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けている再発性または難治性の非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けていない再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けている再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施形態では、リンパ腫は、患者が造血細胞移植を受けているか、または受けていない再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。

【００３１】

治療剤を患者に投与する一般的な態様

一般に、治療剤は、疾患または障害を治療するのに十分な治療有効量で患者に送達される。治療は、１日以上の日に１回または複数回以上の投与を伴うことがあり、投薬量は、所望の効果を達成するために個々の医療従事者によって調整され得る。好ましくは、使用される薬剤の投与量は、腫瘍細胞と主に相互作用して、正常細胞を比較的無傷にしておくのに十分であるべきである。

【００３２】

投与量は、単回用量で、または１日に１回～４回またはそれ以上などの個々の分割された用量の形態で投与され得る。好ましくは、１日投薬量は、単回用量で投与される。対象における反応がある特定の用量で不十分である場合、さらにより高い用量（または異なる、より局所的な送達経路による有効なより高い用量）は、患者の耐性の範囲まで用いられ得る。

【００３３】

併用療法のために、併用療法における成分は、特定の順序で、かつ／または治療サイクルに従って同じもしくは異なる日に投与され得る。例えば、ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩の少なくとも１つの用量は、治療サイクルにおけるより早い日などの第２の治療剤を投与する前に、患者に投与される。ある特定の他の実施形態では、併用療法の活性成分は、治療サイクルの同じ日に投与され得、例えば、同時に共投与される。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、患者への利益を最大にするために１回以上繰り返され得る。

【００３４】

６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩

ある特定の実施形態では、治療剤は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸である。ある特定の他の実施形態では、治療剤は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の塩である。ある特定の実施形態では、治療剤は、トリエタノールアミンとのイオン対の形態での６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸である。ある特定の実施形態では、治療剤は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のトリエタノールアミン塩である。

【００３５】

６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物中に製剤化され得る。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸および薬学的に許容可能な担体を含む

。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のイオン対および薬学的に許容可能な担体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の薬学的に許容可能な塩および薬学的に許容可能な担体を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸およびトリエタノールアミンを含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、トリエタノールアミンとのイオン対の形態で６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、デキストロースおよび水をさらに含む。

【００３６】

ある特定の実施形態では、医薬組成物は、トリエタノールアミンおよび６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を、約１０：１～約１：１０のトリエタノールアミン対６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のモル比で含む。ある特定の実施形態では、トリエタノールアミン対６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のモル比は、約１０：１～約５：１である。ある特定の実施形態では、トリエタノールアミン対６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のモル比は、約８：１である。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、１Ｍの水性トリエタノールアミン中の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の５０ｍｇ／ｍＬの溶液を含む。ある特定の実施形態では、医薬組成物は、注射用の滅菌水性５％デキストロース（Ｄ５Ｗ）で５０ｍｇ／ｍＬから４ｍｇ／ｍＬまで薄く希釈された１Ｍの水性トリエタノールアミン中の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の溶液を含む。

【００３７】

使用され得る例示的なイオン対形成剤は、例えば、三級アミン（トリエタノールアミンなど）、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、メフェナム酸、およびトロメタミンなどの他のアミン、ならびにそれらの組み合わせを含む。ある特定の実施形態では、イオン対形成剤は、有機ブレンステッド塩基である。ある特定の他の実施形態では、イオン対形成剤は、アミン化合物である。さらに他の実施形態では、イオン対形成剤は、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、アミノ置換脂肪族アルコール、ヒドロキシモノアルキルアミン、ヒドロキシジアルキルアミン、ヒドロキシトリアルキルアミン、アミノ置換ヘテロ脂肪族アルコール、アルキルジアミン、置換アルキルジアミン、または少なくとも１つの環窒素原子を含有する任意選択で置換されたヘテロアリール基である。

【００３８】

追加の例示的なイオン対形成剤は、例えば、ポリエチレンイミン、ポリグルタミン酸、アンモニア、Ｌ－アルギニン、ベネタミンベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン（２，２’－イミノビス（エタノール））、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）－エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、リジン、水酸化マグネシウム、４－（２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、１－（２－ヒドロキシエチル）－ピロリジン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン（２，２’，２’－ニトリロトリス（エタノール））、トロメタミン、および水酸化亜鉛を含む。ある特定の他の実施形態では、イオン対形成剤は、ジイソプロパノールアミン、３－アミノ－１－プロパノール、メグルミン、モルホリン、ピリジン、ナイアシンアミド、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、２－（（２－ジメチルアミノ）エトキシ）エタノール、２－（ジメチルアミノ）エタノール、１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン、または水酸化アンモニウムである。ある特定の他の実施形態では、イオン対形成剤は、例えば水酸化セシウムなどの、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物である。

【００３９】

例示的な投与経路

治療方法は、投与経路に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、患者

に静脈内投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、中心静脈カテーテルを介した２時間にわたるＩＶ注入として投与される。

【００４０】

投与量およびレジメン

治療方法は、患者に投与される６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩の用量に従ってさらに特徴付けられ得る。本明細書で使用される場合、列挙される用量は、より高い分子量の薬学的に許容可能な塩が遊離酸の代わりに投与される場合、塩の用量が列挙される用量の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を提供するために比例的に高くなるように投与される６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の量を指す。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約３，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約３，０００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約２，０００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約１，０００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では

、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される任意の日に、約５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。

【００４１】

６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩の１日用量は、治療されている特定のリンパ腫に基づいて変化し得る。例えば、上記の１日用量のうちのいずれかは、再発性または難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含む古典的ホジキンリンパ腫またはＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するのに好適であり得る。再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、それが患者に投与される任意の日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、それが患者に投与される任意の日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有するダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫（ＤＨＬ／ＴＨＬ）を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、それが患者に投与される任意の日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。

【００４２】

ある特定の実施形態では、治療方法は、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与するために使用される投与レジメンに従って特徴付けられ得る。したがって、ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも２週間の治療サイクルに従って投与され、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されない。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、２週間である。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、３週間である。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、４週間である。ある特定の実施形態では、治療サイクルは、誘導相および維持相を含み、誘導相における投与レジメンは、維持相における投与レジメンと異なる。ある特定の実施形態では、維持相治療サイクルは、少なくとも１回繰り返される。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも２つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも３つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも４つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも５つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも６つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも７つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも１０のサイクルを含む。

【００４３】

再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に投与される。ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫（ＤＨＬ／ＴＨＬ）を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６

，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に投与される。ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に投与される。ある特定の実施形態では、維持相治療サイクルは、少なくとも１回繰り返される。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも２つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも３つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも４つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも５つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも６つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも７つのサイクルを含む。ある特定の実施形態では、維持相は、少なくとも１０のサイクルを含む。

【００４４】

再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される。ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫（ＤＨＬ／ＴＨＬ）を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される。ダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、誘導相、続いて維持相を含む治療サイクルに従って投与され、誘導相は２つの２週間のサイクルを含み、維持相は１つ以上の３週間のサイクルを含み、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～５日目に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される。

【００４５】

再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している患者における再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫などの古典的ホジキンリンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、４週間の治療サイクルに従って投与され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～４日目に投与される。再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療する際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、４週間の治療サイクルに従って投与され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～４日目に投与される。

【００４６】

４週間の治療サイクルが、再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している患者における再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫などの古典的ホジキンリンパ腫、あるいは再発性または難治性であるＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含むＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するために使用される際に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～４日目に約５００ｍｇ／ｍ^2、７５０ｍｇ／ｍ^2、１，０００ｍｇ／ｍ^2、１，２５０ｍｇ／ｍ^2、１，５００ｍｇ／ｍ^2、１，７５０ｍｇ／

ｍ２、２，０００ｍｇ／ｍ２、２，２５０ｍｇ／ｍ２、２，５００ｍｇ／ｍ２、２，７５０ｍｇ／ｍ２、または３，０００ｍｇ／ｍ２の１日投薬量で投与され得る。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、４週間の治療サイクルの１～４日目に約２，５００ｍｇ／ｍ２の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１～４日目に、約３，０００ｍｇ／ｍ２の１日投薬量で投与される。

【００４７】

ある特定の実施形態では、投与サイクルは、少なくとも１回繰り返される。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、５サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、６サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、７サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、８サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、９サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、１０サイクル以上での治療を含む。

【００４８】

第２の治療剤

ある特定の実施形態では、本発明の方法は、治療有効量の第２の治療剤の投与をさらに含む。例えば、本発明は、リンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の

ａ．６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびｂ．第２の治療剤を、

少なくとも２週間の治療サイクルに従って投与することを含み、リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ２以下の用量で投与される。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、化学療法剤である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ベンダムスチン塩酸塩である。

【００４９】

第２の治療剤のための投与の例示的な投与経路

治療方法は、第２の治療剤の投与経路に従ってさらに特徴付けられ得る。例えば、ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、患者に静脈内投与される。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ベンダムスチン塩酸塩であり、１０分間にわたるＩＶ注入によって投与される。

【００５０】

第２の治療剤のための例示的な投与量およびレジメン

治療方法は、患者に投与される第２の治療剤の用量に従ってさらに特徴付けられ得る。したがって、ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、第２の治療剤が患者に投与される任意の日に、約５０ｍｇ／ｍ２～約１５０ｍｇ／ｍ２の範囲である投薬量で患者に投与される。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、第２の治療剤が患者に投与される任意の日に、約７０ｍｇ／ｍ２～約１２０ｍｇ／ｍ２の範囲である投薬量で患者に投与される。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、第２の治療剤が患者に投与される任意の日に、約８０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の範囲である投薬量で患者に投与される。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、第２の治療剤が患者に投与される任意の日に、約９０ｍｇ／ｍ２の投薬量で患者に投与される。本明細書で使用される場合、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩の用量が列挙される際に、それは、より低い分子量の遊離塩基またはより高いもしくはより低い分子量の薬学的に許容可能な塩が、ベンダムスチン塩酸塩の代わりに投与される場合、遊離塩基または他の塩の用量が、ベンダムスチ

ン塩酸塩に相当する用量を提供するために、比例的により低いまたはより高くなるような、投与されるベンダムスチン塩酸塩の量を指す。

【００５１】

治療方法は、第２の治療剤を患者に投与するために使用される投与レジメンに従ってさらに特徴付けられ得る。再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している患者における再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫、あるいは再発性または難治性であるＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含むＴ細胞非ホジキンリンパ腫などの古典的ホジキンリンパ腫を治療する際に、第２の治療剤は、好ましくは、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩である。ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ベンダムスチン塩酸塩である。再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している患者における再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫などの古典的ホジキンリンパ腫、あるいは再発性または難治性であるＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含むＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療する際に、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、好ましくは、４週間の治療サイクルに従って投与され、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの４および５日目に投与される。例えば、本発明は、再発性もしくは難治性の古典的ホジキンリンパ腫または再発性もしくは難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を、４週間の治療サイクルに従って投与するステップであって、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の間に投与されるが、第１の週の後には投与されず、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日の約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与される、ステップを含み、各サイクルの４および５日目に、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与するステップをさらに含む、方法を提供する。

【００５２】

再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫またはブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している患者における再発性もしくは難治性である古典的ホジキンリンパ腫などの古典的ホジキンリンパ腫、あるいは再発性または難治性であるＴ細胞非ホジキンリンパ腫を含むＴ細胞非ホジキンリンパ腫を、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を第２の治療剤として用いる４週間の治療サイクルに従って治療する際に、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの４および５日目に、約５０ｍｇ／ｍ^2、６０ｍｇ／ｍ^2、７０ｍｇ／ｍ^2、８０ｍｇ／ｍ^2、８５ｍｇ／ｍ^2、９０ｍｇ／ｍ^2、９５ｍｇ／ｍ^2、１００ｍｇ／ｍ^2、１１０ｍｇ／ｍ^2、１２０ｍｇ／ｍ^2、または１３０ｍｇ／ｍ^{2}の１日用量で投与され得る。ある特定の実施形態では、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約１００ｍｇ／ｍ^{2}以下の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約９０ｍｇ／ｍ^{2}以下の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約９０ｍｇ／ｍ^{2}以下の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩は、ベンダムスチン塩酸塩であり、ベンダムスチン塩酸塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約１００ｍｇ／ｍ^{2}以下の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、ベンダムスチン塩酸塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約９０ｍｇ／ｍ^{2}以下の１日投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、ベンダムスチン塩酸塩は、各４週間のサイクルの４および５日目に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の１日投薬量で投与される。

【００５３】

ある特定の実施形態では、本発明は、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫を治

療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の
ａ．６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および
ｂ．ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を、
４週間の治療サイクルに従って投与することを含み、リンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与され、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約３，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与され、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される、方法を提供する。ある特定の実施形態では、患者は、ブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，０００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，５００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，０００ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，０００ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約７５０ｍｇ／ｍ^{2}以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約７５０ｍｇ／ｍ^{2}の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、

６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約５００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。

【００５４】

ある特定の実施形態では、本発明は、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の

ａ．６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、およびｂ．ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を、

４週間の治療サイクルに従って投与することを含み、リンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与され、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩が、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約３，０００ｍｇ／ｍ２以下の用量で投与され、ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩が、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ２の用量で投与される、方法を提供する。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，７５０ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，５００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，２５０ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，０００ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約２，０００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，７５０ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，５００ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，５００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，２５０ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，０００ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約１，０００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約７５

０ｍｇ／ｍ２以下の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約７５０ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが患者に投与される各日に、約５００ｍｇ／ｍ２の投薬量で投与される。

【００５５】

ある特定の実施形態では、投与サイクルは、少なくとも１回繰り返される。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、５サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、６サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、７サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、８サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、９サイクル以上での治療を含む。ある特定の実施形態では、本発明の方法は、１０サイクル以上での治療を含む。

【００５６】

治療の有効性および安全性

本発明の治療方法は、治療の有効性および安全性によってさらに特徴付けられ得る。好ましくは、方法は、治療の利益がリスクを上回る、許容可能な安全性プロファイルを提供する。再発性または難治性のバーキットリンパ腫を有する少なくとも５名の患者の第ＩＩ相臨床試験において試験される際に、本発明の方法は、好ましくは、少なくとも約１０％の全奏効率、少なくとも約１か月の奏効期間、少なくとも約１か月の無増悪生存期間（ＰＦＳ）、および／または少なくとも約１か月の全生存期間（ＯＳ）を提供する。好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、少なくとも１０名の患者を含む。より好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、少なくとも１５名の患者を含む。より好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、１６名の患者を含む。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のバーキットリンパ腫を有する患者において少なくとも約２０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９０％の全奏効率を提供する。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のバーキットリンパ腫を有する患者において少なくとも約２か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１０か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１１か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１２か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１６か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１８か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２０か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ま

しくは、本発明の方法は、少なくとも約２４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、実施例１に記載される手順に従って実施される。

【００５７】

ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫（ダブルヒットリンパ腫（ＤＨＬ）またはトリプルヒットリンパ腫（ＴＨＬ））を有する少なくとも５名の患者の第ＩＩ相臨床試験において試験される際に、本発明の方法は、好ましくは、少なくとも約１０％の全奏効率、少なくとも約１か月の奏効期間、少なくとも約１か月の無増悪生存期間、および／または少なくとも約１か月の全生存期間を提供する。好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、少なくとも１０名の患者を含む。より好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、少なくとも１５名の患者を含む。より好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、１６名の患者を含む。好ましくは、本発明の方法は、ＤＨＬまたはＴＨＬを有する患者において少なくとも約２０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８０％の全奏効率を提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９０％の全奏効率を提供する。好ましくは、本発明の方法は、ＤＨＬまたはＴＨＬを有する患者において少なくとも約２か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１０か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１１か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１２か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１６か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１８か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２０か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２４か月の奏効期間、ＰＦＳ、および／またはＯＳを提供する。好ましくは、第ＩＩ相臨床試験は、実施例１に記載される手順に従って実施される。

【００５８】

再発性または難治性のホジキンリンパ腫を有する少なくとも３名の患者の臨床試験において試験される際に、本発明の方法は、好ましくは、少なくとも約１０％の奏効率、少なくとも約１０％の疾患制御率（ＤＣＲ）、少なくとも約１か月の無増悪生存期間、および／または少なくとも約１か月の全生存期間を提供する。ある特定の実施形態では、臨床試験における患者は、ブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している。好ましくは、臨床試験は、少なくとも５名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも７名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１０名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１２名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１５名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１７

名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、１９名の患者を含む。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のホジキンリンパ腫を有する患者において少なくとも約２０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のホジキンリンパ腫を有する患者において少なくとも約２か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１０か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１１か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１２か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１６か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１８か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２０か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、臨床試験は、実施例２に記載される手順に従って実施される。

【００５９】

再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を有する少なくとも３名の患者の臨床試験において試験される際に、本発明の方法は、好ましくは、少なくとも約１０％の奏効率、少なくとも約１０％の疾患制御率（ＤＣＲ）、少なくとも約１か月の無増悪生存期間、および／または少なくとも約１か月の全生存期間を提供する。好ましくは、臨床試験は、少なくとも５名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも７名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１０名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１２名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１５名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、少なくとも１７名の患者を含む。より好ましくは、臨床試験は、１９名の患者を含む。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者において少なくとも約２０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。より好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９０％の奏効率および／またはＤＣＲを提供する。好ましくは、本発明の方法は、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者において少なくとも約２か月のＰＦＳおよび／またはＯＳ

を提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約３か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約５か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約６か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約７か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約８か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約９か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１０か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１１か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１２か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１６か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約１８か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２０か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、本発明の方法は、少なくとも約２４か月のＰＦＳおよび／またはＯＳを提供する。好ましくは、臨床試験は、実施例２に記載される手順に従って実施される。

【００６０】

治療のための患者

治療方法は、治療される患者に従ってさらに特徴付けられ得る。好ましくは、患者は、ヒトである。ある特定の実施形態では、患者は、成人である。

【００６１】

ＩＩＩ．医療用キット

本発明の別の態様は、本明細書に記載される治療用途に従ってリンパ腫を治療するためにキットを使用するための取扱説明書とともに、本明細書に記載される治療剤および／または医薬組成物を含む、医療用キットを提供する。ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）本明細書に記載される治療用途に従って６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を使用して患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を含む。ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を含む第１の治療剤、および（ｉｉ）本明細書に記載される治療用途に従って（ａ）ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第２の治療剤と組み合わせて第１の治療剤を使用して患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を含む。

【００６２】

ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）少なくとも２週間の治療サイクルに従って、リンパ腫の治療を必要とする患者においてリンパ腫を治療するための取扱説明書を含み、リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の後ではなく第１の週の間に投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与されるように指示される。

【００６３】

ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）再発性または難治性のバーキットリンパ腫の治療を必要とする患者において、２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含む治療レジメンに従って再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するための取扱説明書を含み、再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な

塩は、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ２の単回１日用量として投与され、サイクルの他の日に投与されないように指示される。

【００６４】

ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩と、（ｉｉ）２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含む治療レジメンに従って、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書と、を含み、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ２の単回１日用量として投与され、サイクルの他の日には投与されないように指示される。

【００６５】

ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）４週間の治療サイクルに従って、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書を含み、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ２の単回用量として投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ２の単回用量として投与されるように指示される。

【００６６】

ある特定の実施形態では、医療用キットは、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）４週間の治療サイクルに従って、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書を含み、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ２の単回用量として投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ２の単回用量として投与されるように指示される。

【００６７】

ＩＶ．治療方法

本発明の別の態様は、本明細書に記載される治療用途に従ってリンパ腫を治療するためにそれを使用するための取扱説明書とともに、本明細書に記載される治療剤および／または医薬組成物が提供される、治療方法を提供する。ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）本明細書に記載される治療用途に従って６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を使用して患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を提供することを含む。ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩を含む第１の治療剤、および（ｉｉ）本明細書に記載される治療用途に従って（ａ）ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む第２の治療剤と組み合わせて第１の治療剤を使用して患者におけるリンパ腫を治療するための取扱説明書を提供することを含む。

【００６８】

ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）少なくとも２週間の治療サイクルに従って、リンパ腫の治療を必要とする患者においてリンパ腫を治療するための取扱説明書を提供することを含み、リンパ腫を治療するために、各治療サイクル中に、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、第１の週の後ではなく第１の週の間に投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}以下の用量で投与されるように指示される。

【００６９】

ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）再発性または難治性のバーキットリンパ腫の治療を必要とする患者において、２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含むレジメンに従って再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するための取扱説明書を含み、再発性または難治性のバーキットリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回１日用量として投与され、サイクルの他の日に投与されないように指示される。

【００７０】

ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩と、（ｉｉ）２つの１４日誘導サイクル、続いて１つ以上の２１日維持サイクルを含むレジメンに従って、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書と、を含み、ＭＹＣならびにＢＣＬ２および／またはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各サイクルの１、２、３、４、および５日目の各々に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回１日用量として投与され、サイクルの他の日には投与されないように指示される。

【００７１】

ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）４週間の治療サイクルに従って、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書を提供することを含み、再発性または難治性の古典的ホジキンリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与されるように指示される。

【００７２】

ある特定の実施形態では、治療方法は、（ｉ）６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩、および（ｉｉ）４週間の治療サイクルに従って、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫の治療を必要とする患者においてそれを行うための取扱説明書を提供することを含み、再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫を治療するために、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、各治療サイクルの１、２、３、および４日目にのみ投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、各治療サイクルの４および５日目にのみ投与されるように指示され、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、それが投与される各日に約２，５００ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量として投与されるように指示され、ベンダムスチン塩酸塩は、それが投与される各日に約９０ｍｇ／ｍ^{2}の単回用量

として投与されるように指示される。
【００７３】
Ｖ．医薬組成物
６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩の任意の好適な医薬組成物は、本発明の治療用途、医療用キット、および治療方法において使用され得る。ある特定の実施形態では、６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸またはその薬学的に許容可能な塩は、１Ｍ（１５０ｍｇ／ｍＬ）の水性トリエタノールアミン中の５０ｍｇ／ｍＬの溶液として製剤化され、注射用の滅菌５％デキストロース（Ｄ５Ｗ）で５０ｍｇ／ｍＬから４ｍｇ／ｍＬまで薄く希釈されてから、中心静脈カテーテルを介して２時間にわたるＩＶ注入として投与される。好ましくは、５０ｍｇ／ｍＬの溶液は、Ｄ５Ｗで約１２．５ｍｇ／ｍＬの６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸濃度に希釈される。
【００７４】
ベンダムスチンまたはその薬学的に許容可能な塩の任意の好適な医薬組成物が、使用され得る。ある特定の実施形態では、ベンダムスチン塩酸塩は、プロピレングリコール（０．１ｍＬ／ｍＬ）およびモノチオグリセロール（５ｍｇ／ｍＬ）をさらに含む、ポリエチレングリコール４００中の２５ｍｇ／ｍＬ溶液として製剤化される。溶液は、０．９％塩化ナトリウム注射または２．５％デキストロース／０．４５％塩化ナトリウム注射またはＤ５Ｗの５０ｍＬの注入バッグに移されて、約１．８５～５．６ｍｇ／ｍＬの最終濃度のベンダムスチン塩酸塩を得て、約１０分間の期間にわたって患者に静脈内注入される。ベンダムスチン塩酸塩のこの製剤は、ＢＥＮＤＥＫＡ（登録商標）のブランド名の下で市販されている。ある特定の実施形態では、ベンダムスチン塩酸塩は、注射用滅菌水で再構成するための凍結乾燥粉末として製剤化される。再構成された溶液は、０．９％塩化ナトリウム注射または２．５％デキストロース／０．４５％塩化ナトリウム注射の５００ｍＬの注入バッグに移されて、約０．２～０．６ｍｇ／ｍＬの最終濃度のベンダムスチン塩酸塩を得て、３０分以下の期間にわたって患者に静脈内注入される。ベンダムスチン塩酸塩のこの製剤は、ＴＲＥＡＮＤＡ（登録商標）のブランド名の下で市販されている。
【００７５】
上の記載は本発明の多数の態様および実施形態を記載し、治療用途、治療方法、医薬組成物、および医療用キットを含む。本特許出願は、態様および実施形態のすべての組み合わせおよび変形を具体的に企図する。
【実施例】
【００７６】
ここで一般に記載されている本発明は、以下の実施例を参照することによってより容易に理解され、これらの実施例は、本発明のある特定の態様および実施形態を例示する目的で含まれるにすぎず、本発明を限定するように意図されない。
【００７７】
実施例１－６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を使用した、ヒト患者における再発性もしくは難治性のバーキットリンパ腫／白血病またはダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫の治療
研究デザイン
再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病（コホート１）またはＭＹＣならびにＢＣＬ２および／もしくはＢＣＬ６（ＤＨＬ／ＴＨＬ、コホート２）の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫を有する患者における６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸（ＣＰＩ－６１３）の第ＩＩ相臨床試験。治験責任医師および対象は、治療に対して盲検化されない。
【００７８】
主要な目的は、２つの別個のコホートとして分析された再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病およびダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＣＰＩ－６１３の全奏効率を決定することである。副次的目的は、（ａ）ＣＰＩ－６１３が、再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病（ＢＬ）およびダブルヒットび

まん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫（ＤＨＬ）を有する患者において使用される際に、別々に分析された、奏効期間、無増悪生存期間（ＰＦＳ）および全生存期間（ＯＳ）を評価すること、ならびに（ｂ）再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病およびダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＣＰＩ－６１３の安全性を評価することである。探索的目的は、主要および副次アウトカムを、免疫組織化学および前処理サイトカインプロファイルにおける分散を含む前処理バイオマーカーと相関させることである。これらは、毒性または抵抗性／有効性を予測する一塩基多型（ＳＮＰ）を検査するための生殖細胞系ＤＮＡの供給源としてのＰＢＭＣ、および解糖／ＴＣＡサイクルのための血漿、および同様の特徴を有する他の代謝産物を含むことになる。

【００７９】

患者組み入れ基準

患者は、登録前に以下の組み入れ基準のすべてを満たさなければならない。

１．１８歳以上の年齢でなければならない。

２．登録施設で確認された、バーキットリンパ腫／白血病またはＭＹＣならびにＢＣＬ２および／もしくはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫の組織学的診断。

３．少なくとも１回の以前の治療ラインの失敗。

４．バーキットリンパ腫／白血病、またはＤＨＬ／ＴＨＬについて、以前の骨髄移植後の失敗、または不適格、または骨髄移植に参加しないよう選択された。

５．３以下のＥＣＯＧパフォーマンスステータス。

６．定義されたＲＥＣＩＬ基準（２０１７）のような測定可能な疾患、または単離された骨髄合併症。

７．患者は、抗がん薬、放射線療法、または他の抗がんモダリティでの任意の以前の治療の急性、非血液学的、非感染性毒性から完全に回復していなければならない。以前の治療からの持続性、非血液学的、非感染性毒性を有する患者は、グレード２以下の記録された消散を有しなければならない。

８．利用可能な中心静脈アクセス（例えば、ポータカット（ｐｏｒｔａｃａｔｈ）、ＰＩＣＣライン、または同等のもの）。

９．登録の前２週間以内に得られた検査値は、下記に定義される適切な肝機能、腎機能、および凝固を実証しなければならない。

・正常上限（ＵＬＮ）の５倍以下のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ／ＳＧＯＴ）

・ＵＬＮの５倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ／ＳＧＰＴ）

・ＵＬＮの１．５倍以下の総ビリルビン（溶血またはギルバート症候群に関連しない限り）

・２４時間クレアチンクリアランスによるか、または以下の修正されたＣｏｃｋｃｒｏｆｔ＝Ｇａｕｌｔ方程式から計算された（質量の代わりに理想体重［ＩＢＭ］を使用した）、４０ｍＬ／分以上のクレアチニンクリアランス：ＣＲＣＬ＝（１４０－年齢）×ＩＢＭ（ｋｇ）×［女性の場合０．８５］／［７２血清クレアチニン（ｍｇ／ｄＬ）］

・国際標準比（ＩＮＲ）は、１．５未満でなければならない。血小板減少症の発生により、凝固障害を有する患者は参加すべきでない。抗凝固剤を服用している患者は、経口抗凝固剤よりもむしろ短時間作用型療法（例えば、低分子量ヘパリン）を服用するべきである。

・２．０ｇ／ｄＬ以上（または２０ｇ／Ｌ以上）のアルブミン

１０．妊娠可能な女性（すなわち、閉経前または外科的に生殖不能でない女性）は、研究中に許容される避妊方法（禁欲、子宮内避妊具［ＩＵＤ］、経口避妊薬、またはダブルバリア器具）を使用しなければならず、治療開始の前２週間以内の陰性の血清または尿妊娠試験を有しなければならない。

１１．女性は、研究参加中に授乳を控えることに同意しなければならない

１２．妊孕性のある男性は、不妊症の文書が存在しない限り、研究中に効果的な避妊方法を実施しなければならない。

１３．患者は、動作中の中心静脈アクセスデバイスを有するか、またはその配置を受ける意思があり、適格でなければならない。
【００８０】
患者除外基準
本研究に適格の患者は、以下の基準のうちのいずれかを満たしてはならない。
１．過去３か月間に幹細胞サポートを用いた化学療法レジメンを受けている患者。
２．現在の療法にもかかわらず、臨床的に不安定である任意の医学的状態（すなわち、制御されていない感染）。
３．リンパ腫（バーキットリンパ腫またはＤＨＬ／ＴＨＬのいずれか）による骨髄合併症に起因しない限り、５０，０００／ｍｍ^{3}未満の血小板。注釈：骨髄２５，０００～５０，０００における白血病／リンパ腫を有する患者は、グレード３を超える血小板回復を有しない限り、グレード４の血小板減少症について評価されることになる。２５，０００未満の血小板で参加する患者は、グレード３以上に回復した場合、薬物に関連する血小板減少症についてのみ評価されることになる。
４．毒性に対する患者のリスクを増加させる可能性がある、重篤な心臓疾患（例えば、症候性うっ血性心不全、不安定狭心症、冠動脈疾患、過去３か月以内の心筋梗塞、制御されていない心不整脈、心膜疾患、またはＮｅｗ　Ｙｏｒｋ　Ｈｅａｒｔ　ＡｓｓｏｃｉａｔｉｏｎクラスＩＩＩもしくはＩＶ）、または重度の消耗性肺疾患などの、重篤な医学的疾病。
５．活動性の中枢神経系（ＣＮＳ）または実質疾患を有する患者。軟膜疾患を有する患者は、ＣＳＦが４週間を超えて排除されており、かつ患者が維持髄腔内／Ｏｍｍａｙａ内（ｉｎｔｒａＯｍｍａｙａ）療法を受けている限り、許可される。
６．任意の活動性の制御されていない出血または出血性素因（例えば、活動性消化性潰瘍疾患）。
７．治験責任医師の見解において、治験責任医師の安全を損なう可能性のある任意の状態または異常。
８．２か月未満の余命。
９．手術を含む任意の種類の即時緩和治療に関する要件。
１０．以下のうちのいずれかを有するＨＩＶ患者：ａ）１００Ｋコピー／ｍＬ超のＨＩＶウイルス負荷として定義された制御されていないＨＩＶ感染、ｂ）過去９０日以内の記録された日和見感染、ｃ）ＣＰＩ－６１３治療の開始前の過去２週間以内に、ジドブジンまたは任意の強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、リトナビルまたはコビシスタット）での同時ＨＩＶ療法。
１１．研究要件を許容および／または遵守する患者の能力を限定するであろう精神疾病または社会的状況。
１２．研究開始の２か月以内の以前の同種幹細胞移植
ａ．活動性の移植片対宿主疾患を有する患者は、適格でない。移植片対宿主疾患の予防のための免疫抑制療法を受けている患者は、適格でない。
【００８１】
治療前評価
以下の評価が、研究治療の前に行われることになる。
研究治療前：
・登録施設で確認された、バーキットリンパ腫／白血病またはＭＹＣならびにＢＣＬ２および／もしくはＢＣＬ６の再構成を有する高悪性度Ｂ細胞リンパ腫の組織学的診断
・利用可能な場合、染色されておらずパラフィン浸漬された、５つのＦＦＰＥ腫瘍スライド。
研究治療の１日目の前４週間以内：
・骨髄生検：コア生検、吸引液および細胞マーカー。コア生検が、吸引液および細胞マーカーなしで４週間以内のウインドウで行われている場合、それが繰り返される必要はない。骨髄が行われている場合、患者は、最初に研究試料（ＥＤＴＡにおける５ｃｃ）を許可

するための同意に署名するべきである。
・ＰＥＴ／ＣＴ
研究治療の１日目の前２週間以内：
・スクリーニング評価は、以下を含む：
・以前の薬物療法および治療を記録する
・併用の薬物療法の評価
・身体検査および医学的病歴
・ＥＣＯＧパフォーマンスステータス
・ＥＣＧ
・臨床化学および血液学を含む実験室試験
・ＣＢＣ、総合代謝パネル（Ｎａ、Ｋ、Ｃｌ、$ＣＯ_2$、Ｃａ、総タンパク質、アルブミン、クレアチニン、グルコース、ＢＵＮ、アルカリ性リン酸、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）、総ビリルビン、尿酸、リン、ＥＧＦＲアフリカ系アメリカ人、ＥＧＦＲ非アフリカ系アメリカ人、アニオンギャップを含む
・妊娠可能な女性に対する尿または血清妊娠試験
【００８２】
治療／介入計画
ＣＰＩ－６１３の投与が、以下の表に記載される。簡単に述べると、最初の２つの治療サイクルは、１４日の期間であり、後続のすべてのサイクルは、２１日の期間である。ＣＰＩ－６１３（２，５００ｍｇ／$ｍ^2$／日）を、各治療サイクルの１～５日目に与える。ＣＰＩ－６１３用量は、毒性／副作用が以下に記載されるように観察される場合に修正され得ることを、留意されたい。研究治療は、外来の化学療法ユニットにおいて提供されることになる。
【表１】

治療サイクル			CPI-613 の投与(2,500mg/m^2/日)
サイクル		日	
誘導	サイクル1および2 (14日サイクル)	1～5 日目	中心静脈カテーテルを介した 2 時間(+/-10 分)にわたる CPI-613 2,500mg/m^2 IV 注入
		6～14 日目	治療なし
維持	サイクル3以降 (21日サイクル)	1～5 日目	中心静脈カテーテルを介した 2 時間(+/-10 分)にわたる CPI-613 2,500mg/m^2 IV 注入
		6～21 日目	治療なし

【００８３】
各用量レベルでのＣＰＩ－６１３の量は、患者のＢＳＡに基づく。ＢＳＡ値は、スクリーニング中に取られた身長および体重に基づいて計算され、このＢＳＡ値が、研究全体を通して使用される。これは、研究中にベースラインから体重の１０％超の変化がある場合を除く。その場合、ＢＳＡは、新たな体重および身長に基づいて補正されるべきである。新たなＢＳＡ値は、ＢＳＡのさらなる補正を必要とするさらなる体重の１０％超の変化がある場合を除き、その時点から研究の残りの期間、使用される。
【００８４】

下痢および吐き気を含む薬物関連症状に対する併用かつ予防的治療は、許可される。支持治療は、制吐薬、抗下痢薬、抗発熱薬、抗アレルギー薬、抗高血圧薬、鎮痛薬、抗生物質、アロプリノール、ならびに血液製剤および骨髄成長因子などの他のものを含み得る。すべての併用薬は、電子データベースｅＣＲＦに記録されなければならない。患者は、本研究中は、自身のがんに対する任意の標準もしくは治験の治療（ＣＰＩ－６１３を除く）、または任意の適応症に対する任意の他の治験薬を受けることができない。

【００８５】

すべての患者は、療法の開始の２４時間前から開始し、誘導サイクル１および２全体を通して継続されるアロプリノールを受けることになる。アロプリノールの最低用量３００ｍｇ　ｐ．ｏ．毎日。積極的なＩＶ水分補給および／またはラスブリカーゼを伴う入院などの追加の措置は、治験責任医師の裁量に委ねられることになる。

【００８６】

毒性／副作用

有害事象（ＡＥ）は、研究対象における任意の有害な医学的発生であり、必ずしもＣＰＩ－６１３との因果関係を有するとは限らない。したがって、ＡＥは、薬物関連と見なされるか否かにかかわらず、治験研究への参加に一時的に関連する任意の好ましくない意図されない徴候（検査所見を含む）、症状、または疾患であり得る。新たな事象に加えて、対象が参加についての同意書に署名した後に発生する既存の状態の重症度または頻度の任意の増加は、ＡＥと見なされる。このことは、任意の副作用、傷害、毒性、または感受性反応を含む。

【００８７】

可能な限り、有害事象共通用語規準（ＣＴＣＡＥ）バージョン５．０を使用して、事象を定義し、ＡＥの重症度を評価するべきである。ＣＴＣＡＥグレードの変化を表す任意の事象は、ＣＲＤＢに報告される必要がある。このことは、検査値の任意の変化を含む。ＣＴＣＡＥ　ｖ．５．０は、ｈｔｔｐｓ：／／ｃｔｅｐ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ｐｒｏｔｏｃｏｌＤｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ／ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃ＿ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ／ｃｔｃ．ｈｔｍのがん治療評価プログラム（ＣＴＥＰ）ウェブサイトで見られることができる。ＣＴＣＡＥにおいて適切に対処されていないＡＥについては、以下の重症度表が使用され得る。

【表２】

重症度	記載
グレード 1-軽度	一過性または軽度の不快感;活動における制限がない;医学的介入/療法が必要ない。
グレード 2-中等度	活動における軽度から中等度の制限-いくらかの支援が必要な場合がある;医学的介入/療法が必要ない。
グレード 3-重度	活動における顕著な制限、通常いくらかの支援が必要である;医学的介入/療法が必要であり、入院の可能性がある。
グレード 4-生命を脅かす	活動における極端な制限、顕著な援助が必要である;生命を脅かす(死亡までに時間がないリスク)、顕著な医学的介入/療法が必要であり、入院またはホスピスケアが予想される。
グレード 5-致命的	死亡

【００８８】

対象が研究参加のための同意に署名する前の発症日を伴う任意の状態、検査異常、または身体所見は、本質的に既存であり、対象の医学的病歴の一部であると見なされる。

【００８９】

対象が研究参加のための同意に署名した後の発症日を伴うすべてのＡＥ（例えば、任意の新たな事象、または既存の状態もしくは検査所見の重症度もしくは頻度の悪化）は、適切な要約に速やかに記録されなければならない。事象の詳細は、重症度、研究薬との関係、

継続時間、実施された措置、およびアウトカムを含まなければならない。研究手順に関連すると見なされるすべてのＡＥは、改善が予想されない場合、解決または安定化に従わなければならない。

【００９０】

ＡＥは、対象が同意に署名した時点から、最後の研究介入後３０日まで報告されるべきである。加えて、治験責任医師は、この期間後に発生し得、研究介入に関連している合理的な可能性を有すると考えられる任意のＡＥを報告すべきである。対象が任意の研究介入を受ける前に研究を中止する場合、ＡＥは研究終了時に報告されなければならない。完全に消散した後に再発したＡＥは、新たなＡＥとして記録されるべきである。最後の研究介入後３０日未満に研究訪問の終了を完了した対象については、進行中のＡＥのフォローアップは、電話によって試み、対象の情報源に記録されるべきである。最後の治療後３０日で継続しているＡＥは、事象が、安定しているか、または改善することが予想されないという、治験責任医師による情報源におけるコメントを有するべきである。

【００９１】

主要治験責任医師は、すべてのＡＥを評価し、裏付けとなる文書を入手し、事象の記録が適切であると判断することに対する責任を負う。有害事象は、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレーディングスケールｖ５．０を使用して重症度グレードを割り当てられ、記録されることになる。

【００９２】

ＣＰＩ－６１３でバーキットリンパ腫および他の血液悪性腫瘍を治療するための限られたデータを考慮して、以下は、他の種類のがんを治療する以前のＣＰＩ－６１３研究において見られた最も頻度の高い毒性である。以前の研究におけるＣＰＩ－６１３の一般的な副作用は、吐き気、白血球減少、好中球（好中球減少症）、疲労、および上昇したアルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）を含む。以前の研究におけるＣＰＩ－６１３の時々の副作用は、下痢、嘔吐、ヘモグロビン（貧血）、異常な肝機能検査（上昇したビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）、上昇したアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ））、低ナトリウム血症、血尿、低アルブミン血症、食欲不振、味覚異常、低カルシウム血症、紅潮熱、血小板減少症、注射部位反応、リンパ球減少症、高血糖、上昇したクレアチニン、および低カリウム血症を含む。以前の研究におけるＣＰＩ－６１３の稀であるが重篤な副作用は、感染症、播種性血管内凝固、上昇したトロポニン、および腎不全を含む。

【００９３】

サイクル中の治療中断については、各サイクルの２１日間のスケジュールに、継続して従うものとする。ＣＰＩ－６１３の欠損した投与は、毒性に起因する場合に補填されないが、スケジュール（例えば、輸送または悪天候）に起因する場合に補填され得る。新たなサイクルの予定された開始を遅らせる治療中断については、毒性が新たなサイクルの開始を可能にするように必要に応じて消散している場合、療法の再開日が、次のサイクルの１日目となる。ＣＰＩ－６１３に少なくとも部分的に関連すると考えられる毒性については、用量調整が以下の表に概説されるものとする。グレード４の非血液学的毒性は、７日以内でなければならない。患者は、ＣＰＩ－６１３の５０％用量低減時に発生する任意のグレード３～４の非血液学的毒性についての研究から除外されることになる。

【表３－１】

毒性および強度	支持ケアおよび用量調整ガイドライン
吐き気、急性(一般的)	
グレード1または2 (支持ケアにして奏効しない、耐容できないか、または持続的なグレード2の場合に、グレード3のガイドラインに従う)	用量およびスケジュールを維持する。他の原因を除外する。5-HT3アンタゴニスト を含む制嘔吐剤を利用する。
グレード3~4 グレード4の毒性は、7日以内でなければならない。	他の原因を除外する。5-HT3アンタゴニストを含む制嘔吐剤を利用する。 グレード1またはベースラインに消散するまでCPI-613投与を中断し、CPI-613用量を50%低減する。
下痢(一般的)	
グレード1	用量およびスケジュールを維持する。薬物効果を含む他の原因を除外する。施設の指針に従って止瀉薬で治療する。
グレード2	薬物効果を含む他の原因を除外する。施設の指針に従って止瀉薬で治療する。グレード1またはベースラインに消散するまでCPI-613投与を中断する。 最初の発生については、CPI-613を現行の用量で再開する。 2回目以降の発生については、用量を25%低減する。
グレード3または4 グレード4の毒性は、7日以内でなければならない。	グレード1またはベースラインに消散し患者が臨床的に安定するまで、CPI-613投与を中断する。CPI-613用量を50%低減する。
腎不全	
グレード1	用量およびスケジュールを維持する。
グレード2	グレード1またはベースラインに消散するまで用量を保持し、25%の用量低減でCPI-613を再開する。
グレード3以上 グレード4の毒性は、7日以内でなければならない。	グレード1またはベースラインに消散するまで用量を保持し、50%の用量低減でCPI-613を再開する。
非血液学的有害事象	
グレード1	用量およびスケジュールを維持する。
グレード2	グレード1またはベースラインに消散するまで用量を保持し、25%の用量低減でCPI-613を再開する。
グレード3または4 グレード4の非血液学的毒性は、7日以内でなければならない。	グレード1またはベースラインに消散するまで用量を保持し、50%の用量低減でCPI-613を再開する。

【表３－２】

毒性および強度	支持ケアおよび用量調整ガイドライン
血液学的有害事象	
グレード1~3	用量およびスケジュールを維持する。施設ガイドラインにより、成長因子および注入支持ケアを利用する。
7日未満持続するグレード4	用量およびスケジュールを維持する。施設ガイドラインにより、成長因子および注入支持ケアを利用する。
7日以上持続するグレード4	グレード3またはそれ以下に消散するまで用量を保持し、50%の用量低減でCPI-613を再開する。

【００９４】
予想されるサイクル２の１日目から１４日を超えて研究療法の中断は、研究からの除外という結果になる。任意の後続のサイクルが遅れた場合、２１日超は、研究から除外されることになる。
【００９５】
治療奏効／アウトカム評価に対する基準
腫瘍奏効
腫瘍奏効は、リンパ腫（以下の表を参照されたい）および／または骨髄生検（治療する医師によって示される疾患の部位に応じる）における奏効評価のためのＲＥＣＩＬ基準を使用して、ＰＥＴ／ＣＴを使用して、サイクル３後に評価されることになる。測定可能な疾患を有する患者については、ＰＥＴ応答および疾患測定が、行われることになる。ＰＥＴによって検出可能でない骨髄疾患のみを有する患者については、ＰＥＴ上の骨病変の任意の発生もまた、反復骨髄生検で評価されることになる。治療する医師が、疾患進行が発生していると判断した場合、患者は、研究から除外されることになる。治療する医師が、患者が安定疾患を有するか、または良好な奏効を有すると判断した場合、それらの患者は、ＣＰＩ－６１３での治療をさらに４サイクル（およそ１２週間）継続することになる。その時点で、次いで、患者は、上記のように疾患の再評価を受けることになる。治療する医師によって進行していると判断される患者は研究から除外されるが、一方で、安定疾患または良好な奏効を有すると判断された患者は、継続し、後続の再造影は、疾患進行、または患者が研究を終了するまで、１年目の間に４サイクルごとに継続する。
【００９６】
疾患奏効の評価は、治療する医師の責任となり、放射線学的および／または病理学的な所見および体力状態に基づくべきである。
【００９７】
奏効評価のスケジュール
ＰＥＴ／ＣＴスキャンによって検出可能な疾患を有する患者について、ＰＥＴ／ＣＴスキャンは、ベースラインで、ＣＰＩ－６１３のサイクル３後、かつその後の維持の４サイクルごとに研究治療の最初の年まで実行されることになる。
【００９８】
ＰＥＴ／ＣＴスキャンによって検出可能な疾患を有しない患者：ＰＥＴ／ＳＣスキャンは、ベースライン時にのみ実行され、次いで、治療する医師によって示されるように実行されることになる。
【００９９】
骨髄合併症を有する患者：ベースラインで、ＣＰＩ－６１３のサイクル３後、かつその後の維持の４サイクルごとに研究治療の最初の年まで実行される骨髄生検。
【０１００】
骨髄合併症を有しない患者：ベースラインで、次いで、治療医師によって指示されるように行われる骨髄生検。
【０１０１】

ＲＥＣＩＬ　２０１７：リンパ腫における奏効評価に対する基準：
【表４】

	最低値からの標的病変の直径の合計の変化パーセント				
	完全奏効 (CR)	部分奏効 (PR)	小規模な奏効 (MR)[a]	安定疾患 (SD)	疾患の進行(PD)
ベースラインからの変化パーセント	10mm 未満の長軸を有するすべての標的病変およびすべての節の完全な消失。 FDG-PET の標準化に伴う標的病変の最長直径の合計の 30%以上の減少(PR)。	CR でない標的病変の最長直径の合計の 30%以上の減少。	PR でない標的病変の最長直径の合計の 10%以上の減少(<30%)	標的病変の最長直径の合計の 10%未満の減少または 20%以下の増加。	標的病変の最長直径の合計の 20%超の増加。 療法後に 15mm 未満と測定される小リンパ節について、5mm の最小絶対増加、および長径は、15mm を超えるはずである。 新たな病変の出現
FDG-PET	FDG-PET の標準化 (Deauville スコア 1~3)	陽性 (Deauville スコア 4~5)	いずれか	いずれか	いずれか
骨髄合併症	関与なし	いずれか	いずれか	いずれか	いずれか
新たな病変	なし	なし	なし	なし	ありまたはなし

ＦＤＧ－ＰＥＴ、［^{18}Ｆ］２－フルオロ－ｄ－デオキシ－Ｄ－グルコース陽電子放出断層撮影；ＣＴ、コンピュータ断層撮影
ａ．暫定カテゴリ

【０１０２】
全生存期間
ＯＳは、治療終了後にオフィス訪問および／または電話連絡を介してモニタリングされることになる。ＯＳおよびＰＦＳは、治療の最初の日から計算されることになる。ＯＳの期間は、死亡の日まで測定されるか、またはフォローアップで打ち切られることになる。奏効期間（ＰＦＳによって評価される）は、最初の客観的奏効が記録された日からＰＥＴ／ＣＴおよび／または骨髄生検によって評価される最初の進行の徴候まで測定されることになる。
評価可能な患者を定義する

【表５】

毒性のみについて評価可能	CPI-613の少なくとも１つの用量を受け、疾患の進行以外の任意の理由で第１の奏効評価の前に研究を終了した患者。 臨床的進行またはＸ線撮影による証拠は疾患の進行と見なされ、患者は奏効について評価可能となるであろう。奏効評価なく毒性により研究を終了した患者(例えば、早期治療関連死亡)は、非奏効者と見なされることになる。
毒性および奏効について評価可能	以下のオプションのうちの１つが適用されなければならない: -患者は、CPI-613の少なくとも１つの用量を受け、疾患の進行のために研究から外れた。臨床的進行またはＸ線撮影による証拠は、疾患の進行と見なされるであろう。 -プロトコルに従った最初の奏効評価まで治療を続けた任意の患者

【０１０３】
研究からの除外のための基準
患者は、以下のうちの１つが発生しない限り、研究治療を継続することになる：患者が治療する医師の見解において疾患進行を示す；研究治験責任医師の裁量に従ってＣＰＩ－６１３からの許容できない毒性が発生する；サイクル２が予想されたサイクル２の１日目から１４日目超遅れる場合；任意の後続がサイクルＸの１日目から２１日超遅れる場合；患者が同意を撤回する；研究への継続参加が患者の最善の利益にならないために患者を研究から離脱させる、治療する治験責任医師の裁量；治療を継続することを安全でなくするか、または規則的なフォローアップを不可能にする状態、傷害、または研究が調査している意図された疾患と無関係の疾患などの、併発疾患；患者をさらなる治験治療について不適格にする、患者の状態における一般的または具体的な変化；治験治療、プロトコルにより必要とされる評価またはフォローアップ訪問の不遵守；研究スポンサーによる臨床研究の終了；死亡；フォローアップ不能；妊娠または陽性の妊娠試験。
【０１０４】
本試験中に治療を終了する場合、治験責任医師は、患者に連絡し、最終評価を実行するためにあらゆる努力を払うべきである。また、研究からの撤回に対する理由が、記録されなければならない。
【０１０５】
生物統計学
集積率は、３年間で全３４名の患者についての疾患の希少性を考慮して、多施設環境においておよそ１０名／年と推定される。コホートは、同時に集積され、別々に分析されることになる。コホート１：再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病を有する患者（ｎ＝１７）。コホート２：再発性または難治性のＤＨＬを有する患者（ｎ＝１７）。
【０１０６】
各コホートについて、Ｓｉｍｏｎの最適な２段階デザイン（Ｓｉｍｏｎ，１９８９）が、本研究に対して使用されることになる。任意の現在単一または組み合わせの利用可能な薬剤に対する奏効率は、この介入なしには本質的に存在せず、観察される任意の奏効は、患者集団にとって有益となるであろう。したがって、現在の率が０．０５（およそ０）であるという帰無仮説を仮定し、２５％の片側対立に対して検定されることになる。全奏効率。最初の段階では、９名の患者が集積されることになる。１名以上の参加者がサイクル３までに奏効を経験する場合、次いで、研究は第２の段階に進み、それ以外の場合、研究は有効性の欠如のために停止されることになる。ステージ２の間、さらに８名の患者を集積して、合計１７名の患者となる。３名以上の奏効が１７名の患者において観察される場合、本発明が有効でないという帰無仮説は、棄却されることになる。このデザインは、０．０５の第１種の過誤および８０％の力を得る。追加的に、毒性中間解析は、最初の９名の

研究参加者が、２つの完全なサイクルを完了するか、または研究から外れた後に実施されることになる。最初の９名の患者のうち４名以上がグレード４の毒性を発症した場合、研究は、毒性のために停止されることになる。１７名の患者のうち７名以上がグレード４の毒性を発症した場合、治療もまた、さらなる調査には毒性が強すぎると見なされることになる。この中間解析は、様々な真の毒性率について以下の機能特徴を有する。

【表６】

真の毒性率	0.20	0.26	0.32	0.38	0.44	0.50
治療の毒性が強すぎると宣言する確率	0.099	0.227	0.401	0.591	0.758	0.879

【０１０７】

参加者はまた、無増悪および全生存期間の副次アウトカムについて追跡および分析されることになる。参加者は、ＣＰＩ－６１３療法の完了後、最大６か月間の定期的なフォローアップ訪問を通して生存をモニタリングされることになる。信頼区間は、ＣＰＩ－６１３の全奏効率（ＣＲ、ＰＲ、およびＳＤ）の推定値に関して計算されることになる。カプラン・マイヤー法を使用して、無増悪および全生存期間を解析することになる。

【０１０８】

研究の主要な目的は、２つの別個のコホートとして分析された再発性または難治性のバーキットリンパ腫／白血病およびダブルヒットびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫を有する患者におけるＣＰＩ－６１３の全奏効率を決定することである。第１の評価は、サイクル３の後である。臨床研究基準により、第１の評価時点に到達した患者のみが、奏効について評価可能である。最初の奏効評価の前に毒性により研究から外れている患者は、置き換えられないが、主要評価項目を決定する目的で非奏効者と見なされることになる。

【０１０９】

全奏効率（ＯＲＲ）は、ＲＥＣＩＬ基準により決定される、完全奏効（ＣＲ）＋部分奏効（ＰＲ）＋小規模な奏効（ＭＲ）＋安定疾患（ＳＤ）の率として定義されることになる（Ｙｏｕｎｅｓ ｅｔ．ａｌ．，“Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ ｌｙｍｐｈｏｍａ（ＲＥＣＩＬ ２０１７），”Ａｎｎ Ｏｎｃｏｌ ２０１７ ｍｄｘ０９７．ｄｏｉ：１０．１０９３／ａｎｎｏｎｃ／ｍｄｘ０９７）。安定疾患は、２つの連続した評価に記録される必要があることになる。

【０１１０】

奏効期間は、カプラン・マイヤー法を使用して客観的奏効を有する者について計算され、研究の終了時に未だに奏効にある者を打ち切られたとして扱うことになる。

【０１１１】

無増悪生存期間（ＰＦＳ）は、最初のサイクルの日から、疾患進行、研究への積極的な参加からの同意の撤回、フォローアップ不能、死亡（任意の原因による）、または打ち切りとしての研究の終了のいずれか最も早いものまでの時間として定義されることになる。ＰＦＳは、カプラン・マイヤー法によって分析されることになる。

【０１１２】

全生存期間（ＯＳ）は、最初のサイクルの日、および死亡の日、研究への積極的な参加からの同意の撤回、フォローアップ不能、または打ち切りとしての研究の終了のいずれか最も早いものからの時間として定義されることになる。ＯＳは、カプラン・マイヤー法によって分析されることになる。

【０１１３】

安全性は、有害事象、身体検査、バイタルサイン、および臨床実験室試験によって評価されることになる。すべてのＡＥは、ＮＣＩ Ｃｏｍｍｏｎ Ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ａｄｖｅｒｓｅ Ｅｖｅｎｔｓ（ＣＴＣＡＥ）バージョン５．０を使用してモニタリングおよびグレード付けされることになる。有害事象の説明および

要約表が、まとめられることになる。有害事象は、ＭｅｄＤＲＡを使用して、システム臓器クラスおよび好ましい用語にコード化されることになる。

【０１１４】

探索的目的：奏効率は、カテゴリカルなマーカーに対するフィッシャーの正確検定および連続的マーカーに対するウィルコクソン順位和検定を使用して、ＩＨＣおよびサイトカインプロファイルにおける分散を含む治療前バイオマーカーと相関されることになる。奏効期間、ＰＦＳ、およびＯＳは、コックス比例ハザードモデルを使用して、上記のバイオマーカーと関連付けられることになる。

【０１１５】

６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の投与

１Ｍの水性トリエタノールアミン中の６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸の溶液は、投与前に注射用の滅菌水性５％デキストロース（Ｄ５Ｗ）で５０ｍｇ／ｍＬから４ｍｇ／ｍＬまで薄く希釈される。Ｄ５Ｗで希釈した後、溶液は、透明であり、８．４～８．８のｐＨを有する。６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸のＤ５Ｗ溶液は、各サイクルの１～５日目に中心静脈カテーテルを介した２時間にわたるＩＶ注入として投与される。

【０１１６】

実施例２－６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸を使用したヒト患者における再発性または難治性のＴ細胞非ホジキンリンパ腫または古典的ホジキンリンパ腫の治療

研究デザイン

再発性または難治性のＴ細胞ＮＨＬまたは古典的ホジキンリンパ腫を有する患者における、ベンダムスチンと組み合わせた６，８－ビス－ベンジルチオ－オクタン酸（ＣＰＩ－６１３）の漸増用量の安全性および有効性を評価する第Ｉ相臨床試験が、記載される。主要な目的は、再発性および難治性の古典的ＨＬまたはＴ細胞非ホジキンリンパ腫を有する患者において、ベンダムスチンと組み合わされて使用される際のＣＰＩ－６１３のＭＴＤを決定し、かつＣＰＩ－６１３＋ベンダムスチン併用療法の安全性を評価することである。探索的目的は、（ａ）皮膚リンパ腫についての修正された国際ワークグループ（ＩＷＧ）基準および国際皮膚リンパ腫（Ｏｌｓｅｎ基準）に由来する奏効率（ＲＲ）および疾患制御率（ＤＣＲ）を評価することと、（ｂ）全体生存率（ＯＳ）および無増悪生存期間（ＰＦＳ）、ならびに修正されたＩＷＧ基準に由来するＲＲおよびＤＣＲ対ＯＳおよびＰＦＳの間の相関の可能性を評価することと、（ｃ）骨髄生検、および完全奏効（ＣＲ）対骨髄生検評価の間の相関の可能性を評価すること（例えば、形態に従って白血病細胞の浸潤の排除、および／または免疫組織化学に従う白血病細胞に対する陰性）である。

【０１１７】

各治療サイクルは、４週間である（以下の表を参照されたい）。漸増用量でのＣＰＩ－６１３は、１～４日目に２時間にわたって中心カテーテルを介して静脈内（ＩＶ）注入される。９０ｍｇ／ｍ^{2}でのベンダムスチンは、各治療サイクルの４および５日目に１０分間にわたってＩＶ注入される。４日目に、ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンの両方が投与される際に、ベンダムスチンは、ＣＰＩ－６１３投与直後に与えられる。各患者は、臨床的に示される場合、最大６サイクルで治療されることになる。

【０１１８】

ベンダムスチンへの制限された以前の曝露を有する患者（２サイクル未満）は、研究の実施時および中止時の両方で合計６サイクルのベンダムスチンを投与する。患者が本研究に登録する前に１サイクル（２つの用量）のベンダムスチンを有している場合、ベンダムスチンは、サイクル６において保持されることになる。患者が本研究に登録する前に２サイクルのベンダムスチンを受けた場合、ベンダムスチンは、サイクル５および６において保持されることになる。

【表７】

各４週間の治療サイクルにおけるＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンのタイミング

	１日目	２日目	３日目	４日目	５日目
１週目	CPI-613	CPI-613	CPI-613	CPI-613 ベンダムスチン	ベンダムスチン
２週目					
３週目					
４週目					

【０１１９】
本研究は、以下に記載されるように、再発性または難治性のＴ細胞ＮＨＬおよび古典的ＨＬ患者において、ベンダムスチンと組み合わせて使用される際に、ＣＰＩ－６１３のＭＴＤを決定するための２段階用量漸増スキームを用いる。患者の割付けは、単一アームデザインにより、無作為化されないことになる。

【０１２０】
単一患者スキームでは、単一の患者が、用量レベルごとに集積されることになる。ＣＰＩ－６１３の介し用量は、２，０００ｍｇ／ｍ^{2}となり、ベンダムスチンと組み合わされて与えられることになる。ＣＰＩ－６１３におそらくまたは間違いなく関連すると考えられる毒性がない場合、または毒性が、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＮＣＩ）有害事象共通毒性基準（ＣＴＣＡＥ）に従ってグレード１以下である場合、ＣＰＩ－６１３用量レベルは、（２５０ｍｇ／ｍ^{2}の増分によって）漸増されることになる。ＣＰＩ－６１３におそらくまたは間違いなく関連すると考えられる毒性がグレード１超である場合、従来の用量漸増段階が、引き起こされることになる。２つのコホート（すなわち、２，５００ｍｇ／ｍ^{2}コホート）の後に、ＣＰＩ－６１３におそらくまたは間違いなく関連すると考えられる毒性が観察されない場合でさえ、従来の用量漸増段階が、それにもかかわらず引き起こされることになる。したがって、単一の患者用量漸増段階は、最大２名の患者で集積されることになる。

【０１２１】
ＤＬＴが２，０００ｍｇ／ｍ^{2}の開始用量で２名の患者において発生する場合、用量漸増スキームは、５００ｍｇ／ｍ^{2}の補正された開始用量で再開されることになる。

【０１２２】
患者は、次のコホートが開始される前に、４週間の治療サイクル全体を完了しなければならない。両方の追加のコースが患者において示される場合、ＣＰＩ－６１３は、その患者についてのコース１と同じように投与されることになる。完全なサイクルを完了しない患者は、ＭＴＤについて評価可能でないが、毒性について依然として評価可能である。

【０１２３】
この従来の用量漸増段階において実施されたすべてのＣＰＩ－６１３用量漸増は、２５０ｍｇ／ｍ^{2}の増分となる。従来の用量漸増スキームにおける第１のコホートのＣＰＩ－６１３についての用量レベルは、単一患者用量漸増スキームにおける最後のコホートにおいて使用されるものと同じである。この段階での各コホートにおける患者数は、最初に３名であり、グレード１の毒性が単一患者用量漸増スキームにおいて観察される最初の患者を含むことになる。単一患者用量漸増スキームにおいて、ＣＰＩ－６１３におそらくまたは間違いなく関連すると考えられる毒性が観察されない場合、従来の用量漸増段階の開始用量は、２，５００ｍｇ／ｍ^{2}となる。任意のコホートにおける患者が用量制限毒性（ＤＬＴ、下記の定義を参照されたい）を発症しない場合、用量漸増は、３名の患者のコホートにおいて継続されることになる。しかしながら、ＤＬＴが、任意の用量レベルで患者（３名の意図された患者のうちの１人目であるか、２人目であるか、または３人目であるかにかかわらず）において観察される場合、そのコホートは、最大６名の患者に拡大されることになる。ＤＬＴが最大６名の患者のうち別の患者において観察されない場合、用量漸増手順は、各後続のコホートについて３名の患者において継続することになる。しかしなが

ら、ＤＬＴが任意の用量レベルで合計２名の患者において観察されると、最後のコホートでの患者の総数がわずか２名であったとしても、ＣＰＩ－６１３の投与は、直ちに停止することになる。用量漸増は、完全であると見なされる。２名以上の患者においてＤＬＴを誘導する用量レベルはＭＴＤを超えていると見なされ、２名未満の患者においてＤＬＴを誘導した用量レベルの直下の用量レベルはＭＴＤと見なされる。

【０１２４】

２名以上の患者におけるＤＬＴが、３，０００ｍｇ／ｍ^{2}コホートが試験されていると観察されない場合、３，０００ｍｇ／ｍ^{2}が単一の薬剤として与えられる際のＣＰＩ－６１３のＭＴＤであるため、用量漸増もまた、完全であると見なされる。３名のさらなる患者が、ＭＴＤで登録されて、この用量レベルでの合計６名の予測された患者となる。

【０１２５】

可能性のあるＭＴＤ用量が決定されると、この用量アームは、この用量の潜在的な安全性に関するさらなる情報を決定し、同様に、ＰＦＳ、ＯＳ、ＲＲ、ＤＣＲなどに関する予備データを収集するためにこの用量で登録される１３名のさらなる患者を可能にするように拡張され得る。

【０１２６】

ＤＬＴは、この段落において概説されている基準を満たす、ＣＰＩ－６１３に少なくともおそらく関連する任意の毒性として定義される。薬物と無関係であると明らかに判断され得る事象は、ＤＬＴと見なされない。ＤＬＴ評価期間は、各患者についてサイクル１（４週間）を通したものである。

非血液学的毒性について、

・医学的管理によって制御されていない脱毛症および吐き気を除く、ＣＰＩ－６１３に少なくともおそらく関連する３以上のグレードの任意の非血液学的毒性。

・次のサイクルの開始までに１以下のグレードに消散しない、ＣＰＩ－６１３に少なくともおそらく関連する２以上の任意のグレードの毒性。

血液学的毒性について、

・５日超持続するグレード４の好中球減少症

任意期間の発熱性好中球減少症（ＡＮＣ＜１．０×１０　９／Ｌ、３８．５℃超の熱）

・出血または血小板輸血のいずれかに対する任意の要件を伴うグレード４の血小板減少症、またはグレード３の血小板減少症

・基礎疾患による不明のグレード４貧血。

【０１２７】

次の用量レベルへの用量漸増は、以前のコホートでのすべての患者が完全な治療サイクル（すなわち、４週間）を与えられているまで行うことができない。患者内用量漸増は、本試験において許可されない。患者は、２つ以上のコホートに参加できない。

【０１２８】

拡張コホートでは、ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンのサイクリングは、上記のように同じままとなる。患者は、サイクルの第１週の１～５日目に化学療法を投与され、続いて化学療法は３週間投与されない。

【０１２９】

拡張コホートに対する投薬は、治療する医師により別途指示されない限り、固定され、以下の表に記載されるように実行されることになる。

【表８】

各４週間の治療サイクルにおけるＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンの拡張コホート投与

	１日目	２日目	３日目	４日目	５日目
１週目	CPI-613:2500mg/m^2	CPI-613:2500mg/m^2	CPI-613:2500mg/m^2	CPI-613:2500mg/m^2 ベンダムスチン: 90mg/m^2	ベンダムスチン: 90mg/m^2
２週目					
３週目					
４週目					

【０１３０】
２５００ｍｇ／ｍ^{2}でのＣＰＩ－６１３は、１～４日目に２時間にわたって中心カテーテルを介してＩＶ注入される。９０ｍｇ／ｍ^{2}でのベンダムスチンは、各治療サイクルの４および５日目に１０分間にわたってＩＶ注入される。４日目に、ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンの両方が投与される際に、ベンダムスチンは、ＣＰＩ－６１３投与直後に与えられる。各患者は、臨床的に示される場合、最大６サイクルで治療されることになる。
【０１３１】
投与遅延および用量変更
グレード１の毒性の発生は、一般に、その患者に対する後続の用量について用量変更を必要としない。しかしながら、グレード２の非血液学的毒性（感染性毒性を含む）が、発症し、ＣＰＩ－６１３に少なくともおそらく関連すると考えられる場合、治療はグレード２の毒性がグレード１以下に低減された後にのみ再開され得、その患者に対する後続の用量についての用量レベルは、かかるグレード２の毒性が発生する用量の２５％を低減されることになる。グレード３または４の非血液学的毒性（感染性毒性を含む）が発症する場合、その患者の投与は保留され、患者はかかるグレード３または４の毒性からの回復およびその可逆性についてモニタリングされるものとする。グレード３または４の毒性を有する患者に対する治療を再開させるために、グレード３または４の毒性はグレード１以下に低減されなければならず、その患者に対する後続用量についての用量レベルは、かかるグレード３または４の毒性が発生する用量の５０％に低減されることになる。減少された用量のＣＰＩ－６１３が毒性をもたらさない場合、患者は、治療する医師の裁量で以前の用量に用量漸増され得る。
【０１３２】
血清クレアチニン上昇または腎機能の低下と無関係だが、ＣＰＩ－６１３におそらく関連する有害事象について、グレード１の毒性の発生は、一般に、その患者に対する後続の用量について用量変更を必要としない。しかしながら、ＣＰＩ－６１３におそらく関連するグレード２の毒性（吐き気以外）が発症する場合、治療は、保留されるものとし、グレード２の毒性がグレード１以下に低減された後にのみ再開され得、その患者に対する後続の用量についての用量レベルは、かかるグレード２の毒性が発生する用量の２５％を低減されることになる。グレード２の吐き気は、治療を保留することまたは用量低減を必要としない。ＣＰＩ－６１３におそらく関連するグレード３または４の毒性が発症する場合、その患者のＣＰＩ－６１３の投与は保留され、患者はかかるグレード３または４の毒性からの回復およびその可逆性についてモニタリングされるものとする。ＣＰＩ－６１３関連のグレード３または４の毒性を有している患者に対するＣＰＩ－６１３での治療を再開させるために、グレード３または４の毒性はグレード１以下に低減されなければならず、その患者に対する後続用量についての用量レベルは、かかるグレード３または４の毒性が発生する用量の５０％に低減されることになる。
【０１３３】
ＣＰＩ－６１３におそらく関連するクレアチニン上昇、腎機能の低下またはミトコンドリア阻害症候群に関連する有害事象については、患者の投与は、重症度レベルがグレード１

以上でも保留されることになる。治療は、毒性がグレード０まで低減された後にのみ再開できる。その患者に対する後続の用量についての用量レベルは、重症度レベルがグレード１の場合に１５％、グレード２の毒性については２５％、グレード３または４の毒性については５０％低減されることになる。

【０１３４】

さらに、ＣＰＩ－６１３におそらく関連する毒性が急性腎不全であり、重症度レベルがグレード３または４である場合、さらなる患者登録は、必要に応じて、試験の以下の態様の評価および是正措置またはプロトコル改正の実施を可能にするために、一時的に中断されることになる：

・研究実施施設および治験責任医師の研究プロトコルへの遵守

・腎機能をモニタリングするための手順の適切性の評価

ミトコンドリア阻害症候群についての特記事項。

・これは、高熱、低血圧、嗜眠、汎血球減少症、精神状態の変化、全般的な脱力感および乳酸アシドーシスを含み得る一連の症状である。このことが、発生するか、または疑われる場合、症状が解消されるまでの推奨される治療は、以下である：

〇４時間ごとの分割用量でのＩＶ　Ｌ－カルニチン５０ｍｇ／ｋｇ／日（すなわち、４時間ごとに８．３ｍｇ／ｋｇ）

〇１日１ｍｇの葉酸

〇１日１００ｍｇのチアミン

【０１３５】

ベンダムスチン関連毒性のための投与調整

ベンダムスチンの投与は、グレード４以上の血液学的毒性または臨床的に顕著なグレード２の非血液学的毒性の場合に保留されるべきである。非血液学的毒性がグレード１に回復すると、ベンダムスチンは、治療する医師の裁量で再開され得る。血液学的毒性を経験している患者については、ベンダムスチンは、計数が改善すると（絶対好中球数［ＡＮＣ］１×１０９／Ｌ、血小板７５×１０９／Ｌ）、治療する医師の裁量で再開され得る。しかしながら、患者が基礎疾患に関連する低血球数を有する場合（すなわち、骨髄合併症または脾臓貯留）、ベンダムスチンは、血球数改善の前に治療医師の裁量で再開され得る。その場合、以下に記載されるような用量低減が、考慮されるべきである：

・血液学的毒性グレード４毒性：用量を３０％低減させる。

・臨床的に顕著なグレード３以上の毒性についての非血液学的毒性：用量を３０％低減させる。

【０１３６】

後続のサイクルにおける用量再漸増は、治療する医師の裁量で考慮され得る

【０１３７】

各患者に対する治療の期間

ＣＰＩ－６１３での治療は、以下の場合を除き、または以下の場合まで、治療を行う医師が臨床的利益があると考える限り、継続されるべきである：

・患者が疾患進行を示す

・用量低減にもかかわらず、ＣＰＩ－６１３からの許容できない毒性

・患者の同意の撤回

・研究への継続的な参加が患者の最善の利益にならないことによる、患者を研究から離脱させる治験責任医師の裁量。

・潜在的疾病：治療を継続することを安全でなくするか、または規則的なフォローアップを不可能にする、状態、傷害、または研究が調査している意図された疾患と無関係の疾患

・さらなる治験治療に対して患者を不適格にする、患者の状態における全般的または特定の変化

・治験治療、プロトコルが要求する評価、またはフォローアップ訪問への不遵守

・臨床試験の終了

【０１３８】

本試験中に治療を終了する場合、治験責任医師は、患者に連絡し、最終評価を実行するためにあらゆる努力を払うべきである。また、研究からの撤回に対する理由が、記録されなければならない。

【０１３９】

試験を終了する際に、患者の生存および研究後のがん治療は、患者が試験から除外されると、フォローアップ医師訪問によってモニタリングされることになる。すべての患者は、治療後５年間、または死亡まで経過観察されることになる。

【０１４０】

患者組み入れ基準

患者は、登録前に以下の組み入れ基準のすべてを満たさなければならない。

１．臨床的利益を提供することが知られている標準療法（自家移植を含む）から再発したか、またはそれに対して難治性であるが、リンパ腫についてはベンダムスチンで治療されていない、組織学的または細胞学的に確認されたＴ細胞ＮＨＬまたは古典的ＨＬ（すなわち、結節硬化型ＨＬ、混合細胞型ＨＬ、リンパ球豊富型古典的ＨＬ、およびリンパ球減少性ＨＬ）。ベンダムスチンへの制限された曝露（２回未満の完全なサイクル）を有する患者は、ＰＩの裁量に基づいて含まれ得る。古典的ホジキンリンパ腫を有する患者は、ブレンツキシマブベドチンおよびＰＤ－１阻害剤に失敗している。

２．測定可能な疾患（例えば、１ｃｍ超の腫瘍腫瘤、または骨髄合併症の証拠）を有しなければならない。

３．Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス０～２（Ｏｋｅｎ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｏｆ ｔｈｅ Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ，”Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．１９８２；５（６）：６４９－６５５１９８２）。

４．３か月超の予測された生存期間。

５．１８歳以上の年齢の男女患者。

６．妊娠可能な女性（すなわち、閉経前または外科的に生殖不能でない女性）は、研究中に許容される避妊方法（禁欲、子宮内避妊具［ＩＵＤ］、経口避妊薬、またはダブルバリア器具）を使用しなければならず、治療開始の前１週間以内の陰性の血清または尿妊娠試験を有しなければならない。

７．妊孕性のある男性は、不妊症の文書が存在しない限り、研究中に効果的な避妊方法を実施しなければならない。

８．少なくとも２週間が、任意の以前の手術から経過していなければならない。

９．２週間以内の検査値が、以下でなければならない：

ａ．適切な肝機能（正常上限［ＵＮＬ］の３倍以下のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［ＡＳＴ／ＳＧＯＴ］、ＵＮＬの３倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ［ＡＬＴ／ＳＧＰＴ］（肝臓転移が存在する場合、５倍のＵＮＬ以下）、１．５倍のＵＮＬ以下のビリルビン）。

ｂ．適切な腎機能（１．５ｍｇ／ｄＬまたは１３３μｍｏｌ／Ｌ以下の血清クレアチニン）

ｃ．適切な凝固（「国際標準比」またはＩＮＲが、１．５以下でなければならない）

１０．活動性感染の証拠がなく、過去１か月以内に重篤な感染がない。

１１．インフォームドコンセントフォームを理解する精神的に十分な能力およびそれに署名する意思。

【０１４１】

患者除外基準

以下の特徴を有する患者は除外される：

１．既知の脳転移、中枢神経系（ＣＮＳ）または硬膜外腫瘍。

２．ＨＬまたはＮＨＬと無関係の第２の悪性腫瘍の病歴があり、完全に奏効しており、自身の医師によって３０％未満の再発のリスクであると見なされる。

３．研究薬物での治療の開始前の過去２週間以内に、自身のがんに対する任意の他の標準治療もしくは治験治療、または任意の適応症に対する任意の他の治験薬を受けている患者。
４．毒性に対する患者のリスクを増加させる可能性のある、重篤な医学的疾病。
５．任意の活動性の制御されていない出血、および出血性素因（例えば、活動性消化性潰瘍疾患）を有する任意の患者。
６．研究薬での治療前６か月以内の腹部瘻孔または消化管穿孔の病歴。
７．妊婦、または避妊の信頼できる手段を使用していない妊娠可能な女性（ＣＰＩ－６１３の催奇形性可能性が不明であるため）。
８．授乳している女性。
９．研究期間中に避妊方法を実践する意思のない妊孕性のある男性。
１０．治験責任医師の見解において患者の安全性を損なう可能性のある、任意の状態または異常。
１１．プロトコル要件に従う意思がないか、または従うことができない。
１２．症候性うっ血性心不全、症候性冠動脈疾患、症候性狭心症、症候性心筋梗塞または症候性うっ血性心不全を含むがこれらに限定されない、活動性心疾患。
１３．登録前３か月未満である心筋梗塞の病歴を有する患者。
１４．過去１か月以内の活動性感染または重篤な感染。
１５．既知のＨＩＶ感染、Ｂ型肝炎、またはＣ型肝炎を有する患者。
１６．ＣＰＩ－６１３治療の開始前の過去２週間以内に、任意の種類のがん免疫療法を受けている患者。
１７．手術を含む任意の種類の即時緩和治療に関する要件。
１８．２．０ｇ／ｄＬ未満または２０ｇ／Ｌ未満のアルブミン。

【０１４２】

治療前スクリーニング試験

以下の評価が、研究治療の前に行われることになる。

研究治療の１日目の前４週間以内：

・腫瘍評価、ならびに任意選択の血液および血清試料。（注釈：この時間枠内の評価が本試験に参加する前にすでに実行されている場合、この評価からの結果が、使用され得る。）

研究治療の１日目の前２週間以内：

・医学的病歴、身体検査、バイタルサイン、身長、体重、ＥＣＯＧ、症状および薬物療法の評価、臨床化学、血液学、凝固、検尿、およびトロポニンＩ。

研究治療の１日目の前１週間以内：

・妊娠可能な女性のための妊娠試験。

【０１４３】

安全性評価

ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンの安全性は、症状、バイタルサイン、ＥＣＯＧパフォーマンスステータスおよび生存率、臨床化学（およびコッククロフト・ゴールト式を利用する腎機能を用いる）、血液学、凝固、トロポニンＩ、ならびにＥＣＧの評価に基づいて評価されることになる。

【０１４４】

すべての安全性評価試験は、スクリーニング中に実行される（ＣＰＩ－６１３での治療の前２週間以内に実行される）。サイクル１に関連して、臨床化学、血液学、および凝固は、ＣＰＩ－６１３を投与する前２４時間以内に実行され、クレアチニンの結果のみが、ＣＰＩ－６１３を投与する前に必要である。トロポニンＩについて、それは、ＣＰＩ－６１３投与の完了の１時間後に評価される。バイタルサインは、ＣＰＩ－６１３投与の直後に実行され、臨床的に示される場合にのみ再検査される。凝固試験（ＩＮＲおよびＰＴＴ）について、それらは、各サイクルの１日目に実行される。クレアチニンおよびＢＵＮについて、それらは、ＣＰＩ－６１３のあらゆる用量の２４時間以内にチェックされるものと

する。サイクル１以降、身体検査およびバイタルサイン、ＥＣＯＧパフォーマンスステータス、症状および薬物療法の評価は、各サイクルの前５日以内に実行されるものとする。臨床化学、血液学、凝固（ＩＮＲおよびＰＴＴ）、およびトロポニンＩは、各サイクルの１日目に評価されることになる。

【０１４５】

抗腫瘍有効性評価

抗腫瘍有効性は、ベースラインで、かつ２サイクルごとに実行されたイメージングスキャン（専用ＣＴ（ＩＶ造影剤）を用いたＰＥＴ／ＣＴ）および骨髄生検を介して評価される。追加の評価は、臨床的に必要な場合に得られることができる。

【０１４６】

修正されたＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｋ Ｇｒｏｕｐ（ＩＷＧ）基準（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ ｅｔ ａｌ．，“Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｆｏｒ Ｍａｌｉｇｎａｎｔ Ｌｙｍｐｈｏｍａ，”Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２００７；２５（５）：５７９－５８６）が、疾患を段階分けするために使用されることになる。ＣＲ、ＰＲ、ＳＤ、およびＰＤが、以下の表に定義される。ＲＲ（ＣＲおよびＰＲの組み合わされた率）およびＤＣＲ（ＣＲ、ＰＲ、およびＳＤの組み合わされた率）もまた、計算されることになる。

【表９】

奏効	定義	結節腫瘤(nodal mass)	脾臓、肝臓	骨髄
CR	疾患のすべての証拠の消失	(a)療法前の FDG-avid または PET 陽性;PET 陰性の場合に許容される任意のサイズの腫瘤 (b)可変 FDG-avid または PET 陰性;CT 上で正常サイズへの退縮	触知不能、結節消失	反復生検で排除された浸潤;形態により不確定な場合、免疫組織化学は陰性のはずである
PR	測定可能な疾患の退縮かつ新たな部位なし	最大 6 つの最大優性腫瘤の SPD の 50%以上の減少;他の節のサイズの増加なし (a)療法前の FDG-avid または PET 陽性;以前に関与した部位での 1 つ以上の PET 陽性 (b)可変 FDG-avid または PET 陰性;CT 上で退縮	結節の SPD の 50%以上の減少(最大横方向直径の単一結節について);肝臓または脾臓のサイズの増大なし	療法前に陽性の場合に無関係;細胞種類が指定されるべきである
SD	CR/PR または PD を達成できない	(a)療法前の FDG-avid または PET 陽性;疾患の以前の部位で PET 陽性、かつ CT または PET 上で新たな部位なし (b)可変 FDG-avid または PET 陰性;CT 上で以前の病変のサイズに変化なし		
再発性疾患または PD	任意の新たな病変または最低値からの以前に関与した部位の 50%以上の増加	任意の軸における 1.5cm 超の新たな病変の出現、2 つ以上の節の SPD の 50%以上の増加、または短軸が 1cm 超の以前に特定された節の最長直径の 50%以上の増加 FDG-avid リンパ腫において PET 陽性または治療前に PET 陽性の病変	任意の以前の病変の SPD における最低値からの 50%以上の増加	新規または再発性の合併症

ＣＲ、完全寛解；ＦＤＧ、［^{18}Ｆ］２－フルオロ－ｄ－デオキシ－Ｄ－グルコース；ＰＥＴ、陽電子放出断層撮影；ＣＴ、コンピュータ断層撮影；ＰＲ、部分寛解；ＳＰＤ、直径の積の合計；ＳＤ、安定疾患；ＰＤ、進行性疾患。

【０１４７】

The International Society on Cutaneous Lymphomas基準（Olson EA et al.,“Clinical End Points and Response Criteria in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome：A Consensus Statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the Eur

ｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｓａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，”Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．２０１１；２９（１８）：２５９８－２６０７）が、皮膚リンパ腫患者の疾患を段階分けするために使用されることになる。ＣＲ、ＮＩ、ＰＲ、ＰＤおよびＳＤは、以下に示されるように定義される。ＴＮＭＢ段階分けの各構成要素（すなわち、皮膚、節、内臓、および血液）の奏効基準もまた、示されて、グローバル奏効（ＧＲ）を定義するために使用されることになる。

【表１０】

グローバル奏効スコア

グローバルスコア*	定義	皮膚	節	血液	内臓
CR	疾患のすべての臨床的証拠の完全な消失	CR	すべてのカテゴリは CR/NI を有する		
PR	測定可能な疾患の退縮	CR	すべてのカテゴリは CR/NI を有さず、カテゴリは PD を有しない		
		PR	カテゴリは PD を有せず、任意のカテゴリがベースラインで関与する場合、少なくとも 1 つが CR または PR を有する		
SD	すべての疾患を表す CR、PR、または PD を達成できない	PR	カテゴリは PD を有せず、任意のカテゴリがベースラインで関与する場合、CR または PR はいずれにおいてもない		
		SD	CR/NI、PR。任意のカテゴリにおける SD かつカテゴリは PD を有しない		
PD	進行性疾患		任意のカテゴリにおける		
再発	以前の CR における再発疾患		任意のカテゴリにおける再発		

・略称：CR、完全奏効；NI、非関与；PR、部分奏効；PD、進行性疾患；SD、安定疾患。

【表１１】

皮膚における奏効

奏効	定義
完全奏効	皮膚病変の 100%排除*
部分奏効	T_1、T_2または T_4のみの皮膚疾患を有する患者における、新たな腫瘍（T_3）を伴わないベースラインからの皮膚疾患の 50%～99%のクリアランス
安定疾患	T_1、T_2、または T_4のみの皮膚疾患を有する患者における、新たな腫瘍（T_3）を伴わないベースラインからの皮膚疾患の 25%未満の増加から 50%の排除
進行性疾患	ベースラインからの皮膚疾患の 25%以上の増加、または
	T_1、T_2もしくは T_4のみの皮膚疾患を有する患者における新規腫瘍（T_3）、または
	奏効の喪失：完全または部分奏効を有する者における、最低値に加え 50%のベースラインスコアの合計を超える皮膚スコアの増加
再発	完全奏効を有する者における任意の疾患再発

【表１２】

リンパ節における奏効*

奏効	定義
CR	現在、すべてのリンパ節は、ベースラインでのリンパ節またはリンパ腫に対する生検陰性を評価するために使用される方法によって、最大横方向（長軸）直径が 1.5cm 以下であり、さらに、ベースラインで N_3 分類であり、リンパ節の長軸が 1.5cm 以下でありリンパ節の短軸が 1cm 超であるリンパ節は、短軸が 1cm 以下であるか、またはリンパ腫に対する生検陰性でなければならない
PR	ベースラインでの各異常リンパ節の SPD の 50%以上の累積低減、かつ長軸の直径が 1～1.5cm の場合に、長軸の直径が 1.5cm 超または短軸の直径が 1.0cm 超の新たなリンパ節なし
SD	CR、PR、および PD に対する基準を達成できない
PD†	リンパ節のベースラインからの SPD の 50%以上の増加、または
	組織学的に N_3 であると証明されている長軸において 1～1.5cm の場合、長軸において 1.5cm 超もしくは短軸において 1cm 超の任意の新たな節、または
	奏効の喪失：PR を有する者におけるリンパ節の SPD の最低値からの 50%超の増加
再発	組織学的に N_3 であると証明された CR を有する者における 1.5cm 超の長軸の新たなリンパ節

【表１３】

内臓における奏効

奏効	定義
CR	ベースラインで関与していると見なされる肝臓または脾臓または任意の臓器は、イメージングによって、身体検査時に拡大するべきでなく、正常と見なされるべきであり、結節は、肝臓のイメージング時に脾臓上に存在するはずはなく、任意の治療後の腫瘤は、リンパ腫について陰性であると生検によって判断されなければならない。
PR	任意の脾臓もしくは肝臓結節における、またはベースライン時での任意の異常な臓器における測定可能な疾患(SPD)における、50%以上の退縮；肝臓または脾臓のサイズの増加なし、かつ合併症の新たな部位なし
SD	CR、PR、またはPDに対する基準を達成できない
PD*	ベースラインで関与する任意の臓器のサイズ(SPD)の50%超の増加、または
	新たな臓器合併症、または
	奏効の喪失：PRを有する者における任意の以前の臓器合併症のサイズ（SPD）の最低値からの50%超の増加
再発	CRを有する者における新たな臓器合併症

【表１４】

血液における奏効*

奏効	定義
CR†	B_0
PR‡	ベースラインで高い腫瘍負荷を有する者における、ベースラインからの血液腫瘍負荷の定量的測定値の50%超の減少（B_2）
SD	CR、PR、またはPDに対する基準を達成できない
PD§	B_0～B_2、または
	ベースラインからの50%超の増加、および少なくとも5,000個の腫瘍性細胞／μL[28]、または
	奏効の喪失：ベースラインで元々B_2であったPRを有する者における、最低値からの50%超の増加、および少なくとも5,000個の腫瘍性細胞/μL
再発	CRを有する者における腫瘍性血液リンパ球のB_1以上への増加

【０１４８】

生存率（ならびに研究後に受けたがん治療および疾患状態に関する情報）は、治療終了後に電話連絡を介して隔月で得られることになる。診療記録レビューもまた、証拠および再発に関する情報（ＣＴ、ＰＥＴ、生検などに記録されるような）を得るために、隔月の架電と合わせて実行されることになる。

【０１４９】

ＯＳは、ＣＰＩ－６１３の最初の用量から任意の原因による死亡までの時間に基づいて決定されることになる。ＰＦＳは、ＣＰＩ－６１３の最初の用量からＤＰまでの時間に基づ

いて決定されることになる。
【０１５０】
研究中に実行された研究の詳細
Ｔｈｅ ＥＣＯＧパフォーマンスステータススケール（Ｏｋｅｎ ＭＭ ｅｔ ａｌ．，“Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｏｆ ｔｈｅ Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ，”Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ．１９８２；５（６）：６４９－６５５）が、患者の疾患がどのように進行しているかを評価し、疾患が患者の日常生活能力にどのように影響するかを評価するために使用されることになる。これらのスケールが、以下に列挙される。ＥＣＯＧスコアが高いほど、予後が悪くなる。
【表１５】

グレード	ECOG
0	完全に活動的であり、すべての疾患前の能力を制限なく続けることができる。
1	身体的に激しい活動に制限はあるが、歩行可能であり、軽作業または座る性質の作業、例えば、軽い家事、オフィス作業を行うことができる
2	歩行可能であり、すべてのセルフケアは可能であるが、いずれの作業活動も行うことができない。起きている時間の約 50%超、歩き回る
3	限られたセルフケアのみが可能であり、起きている時間の 50%超、ベッドまたは椅子に制限されている
4	完全に機能障害がある。いずれのセルフケアも行うことができない。ベッドまたは椅子に完全に制限されている
5	死亡

【０１５１】
評価される臨床化学は、グルコース、ＢＵＮ、クレアチニン、ＡＳＴ／血清グルタミン酸－オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（ＳＧＯＴ）、総タンパク質、ＡＬＴ／血清グルタミン酸－ピルビン酸トランスアミナーゼ（ＳＧＰＴ）、アルブミン、アルカリホスファターゼ（ＡＬＰ）、Ｎａ＋、Ｋ＋、総ビリルビン、Ｃｌ－、Ｍｇ、Ｃａ＋２、ＰＯ４、およびＣＯ２を含む。
【０１５２】
血液学は、全血球数、ヘモグロビン、白血球数（ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ ｃｏｕｎｔ）、ヘマトクリット、および血小板数を含む。凝固は、ＩＮＲおよび部分トロンボプラスチン時間を含む。心臓安全性は、トロポニンＩおよびＥＣＧを含む。
【０１５３】
研究デザイン
９０ｍｇ／ｍ２でのベンダムスチンは、各治療サイクルの４および５日目に１０分間にわたってＩＶ注入される。４日目に、ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンの両方が投与される際に、ベンダムスチンは、ＣＰＩ－６１３投与直後に与えられる。
【０１５４】
ＣＰＩ－６１３は、中心静脈カテーテルを介した２時間のＩＶ注入として与えられるものとする。ＣＰＩ－６１３の用量は、用量漸増様式にある。
【０１５５】
ＣＰＩ－６１３は、わずかに感光性であり、１０ｍＬの琥珀色ガラスバイアル中で提供される。各バイアルには、濃度５０ｍｇ／ｍＬで１０ｍＬのＣＰＩ－６１３が含まれ、これは、５００ｍｇのＣＰＩ－６１３に相当する。ＣＰＩ－６１３の薬物製品は、いずれの粒子状物質も含まない無色透明の溶液である。ＣＰＩ－６１３は、投与の準備をしている際を除き、２°～８℃（３６°～４６°Ｆ）で冷凍保存されるべきである。
【０１５６】
ＣＰＩ－６１３は、Ｄ５Ｗを約１２５～１５０ｍＬ／時間の速度で流すＩＶカテーテルを介した注入によってＩＶ投与されなければならない。投与の部位での、かつその周辺での

局所反応を回避するために、ＣＰＩ－６１３は、中心静脈カテーテルを介して投与されるべきである。
【０１５７】
ＣＰＩ－６１３は、ＩＶ注入セットおよびＩＶバッグ（Ｓｔｕｄｙ　ＣＯＭ－００３）からのフタル酸ジエチルヘキシル（ＤＥＨＰ）の浸出を引き起こし得る。したがって、ＤＥＨＰ含有ＩＶ注入セット、ＩＶバッグまたはシリンジは、ＣＰＩ－６１３の混合または投与において使用されるべきでない。ＤＥＨＰを含まず、したがってＣＰＩ－６１３の投与において使用され得るＩＶセット、ＩＶバッグおよびシリンジの例は、以下である：
・シリンジポンプ使用のための拡張セット：ＭＥＤ－ＲＸからのすべての拡張セットは、ＤＥＨＰを含まない。
・シリンジ：Ｋｅｎｄａｌｌ　Ｍｏｎｏｊｅｃｔシリンジ、すべてのモノジェクト（ｍｏｎｏ－ｊｅｃｔ）シリンジは、ＤＥＨＰを含まない。
ＣＰＩ－６１３が４つの一般的に使用されるＩＶ注入セットに適合性であることを示す適合性研究が実施されている。したがって、これらの４種類ＩＶ注入セット、および同じ材料で作製されるＩＶ注入セットは、ＣＰＩ－６１３を投与するために使用され得る。これらのＩＶ注入セットは、以下である：
・ＰＶＣ材料－汎用スパイクを有するＡＤＤｉｔＩＶａ　Ｐｒｉｍａｒｙ　ＩＶセット、バックチェックバルブ、２つの注入部位、ＤＥＨＰ不含およびラテックス不含、１５滴／ｍＬ、参照番号Ｖ１４４５３、Ｂ　Ｂｒａｕｎ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｉｎｃ．
・ラテックス材料－Ｉｎｔｅｒｌｉｎｋａ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｓｅｃｏｎｄａｒｙ　Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎセット、１０滴／ｍＬ、２Ｃ７４５１、Ｂａｘｔｅｒ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
・ＰＶＣ材料－Ｓｕｒｓｈｉｅｌｄ（商標）Ｓａｆｅｔｙ　Ｗｉｎｇｅｄ　Ｉｎｆｕｓｉｏｎセット、０．１９ｍＬ体積、ラテックス不含、ＤＥＨＰ不含、ＳＶ＊Ｓ２５ＢＬＳ、Ｔｅｒｕｍｏ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　Ｈａｎｇｚｈｏｕ　Ｃｏ．Ｌｔｄ．
・ポリエチレン材料－Ｂａｘｔｅｒ　ＨｅａｌｔｈＣａｒｅによるＩｎｔｅｒｌｉｎｋａ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌセット、非
・ＤＥＨＰ不含：０．２２マイクロフィルター付きポリエチレンチューブ、品番２Ｃ７５５８、１０滴／ｍＬ
適合性研究は、ＣＰＩ－６１３薬物製品（５０ｍｇ／ｍＬ）、およびＤ５Ｗで様々な濃度に希釈された薬物製品（１．６～２５ｍｇ／ｍＬ）が、以下に列挙されるように、様々な種類のシリンジに適合性であることを示している。したがって、これらの種類のシリンジのうちのいずれか、および同じ材料で作製されるシリンジは、ＣＰＩ－６１３を投与するために使用され得る。また、ガラス（ガラス容器など）がＣＰＩ－６１３薬物製品に適合性であるため、ガラスシリンジもまた、使用され得る。
・Ｎｏｒｍ－Ｊｅｃｔ、ポリエチレンバレル、ポリエチレンプランジャ、ラテックス不含（Ｈｅｎｋｅ　Ｓａｓｓ　Ｗｏｌｆ　ＧＭＢＨ）シリンジ
・Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎシリンジ
・Ｔｅｒｕｍｏシリンジ
・Ｍｏｎｏｊｅｃｔシリンジ
・ガラスシリンジ
【０１５８】
ＣＰＩ－６１３は、投与前に５％デキストロース水（Ｄ５Ｗ）で５０ｍｇ／ｍＬから１２．５ｍｇ／ｍＬに希釈されなければならない（すなわち、１部のＣＰＩ－６１３を３部のＤ５Ｗで希釈する）。希釈された薬物製品は、透明度について目視検査されるべきである。混濁、沈殿、または着色（無色以外）が観察される場合、希釈された薬物製品を投与に使用しない。滅菌Ｄ５Ｗでの希釈後、溶液は、透明であり、８．４～８．８のｐＨを有する。希釈されたＣＰＩ－６１３薬物製品は、室温および冷蔵温度で２４時間安定であることが分かっている。
【０１５９】

ＣＰＩ－６１３は、血管刺激、炎症、およびＣＰＩ－６１３の急性毒性を最小限に抑えるために、自由流動性であり、ＩＶカテーテルのデッドスペースに空気を含まないＩＶカテーテルを介して、ＩＶ投与されなければならない。動物研究によれば、ＣＰＩ－６１３の投与中にＩＶカテーテルのデッドスペースにある余分な空気を誤って共投与することは、ＣＰＩ－６１３の急性毒性を誘発する可能性があることを実証している。また、動物研究によれば、ＩＶ投与中にＣＰＩ－６１３が血管周囲腔に誤って漏出することは、ＣＰＩ－６１３への血管周囲組織の曝露を延長し、顕著な局所炎症を誘発し得る。投与の部位での、かつその周辺での局所反応を回避するために、ＣＰＩ－６１３は、中心静脈カテーテルを介して投与されなければならない。

【０１６０】

ＣＰＩ－６１３は、ボーラスとしてではなく、Ｄ５Ｗを約１２５～１５０ｍＬ／時間の速度で流す中心静脈カテーテルを介した、約０．５ｍＬ／分の速度での注入によって投与されなければならない。このことは、動物研究による、ＣＰＩ－６１３の可能性のある急性毒性を最小限に抑えるためである。

【０１６１】

以下の対策が、ＣＰＩ－６１３を投与する際に講じられなければならない：ＣＰＩ－６１３の血管周囲腔への漏出の欠如を確実にするためのＩＶラインの配置の確認；ＩＶラインが自由に流れていることの確認；ＩＶラインがデッドエアスペース（ｄｅａｄ　ａｉｒ　ｓｐａｃｅ）を含まないことの確認；研究プロトコルに指示されるような、Ｄ５ＷでＣＰＩ－６１３薬物製品を希釈する；ボーラスではなく、注入によってＣＰＩ－６１３を投与する；ＣＰＩ－６１３の投与後、ＩＶラインに約１０ｍＬのＤ５Ｗを流して残留ＣＰＩ－６１３を除去する；かつ投与の部位およびその周辺での局所反応を回避するために、ＣＰＩ－６１３は、中心静脈カテーテルを介して投与されるべきである。

【０１６２】

各用量レベルでのＣＰＩ－６１３の量は、患者のＢＳＡに基づく。ＢＳＡ値は、スクリーニング中に取られた身長および体重に基づいて計算され、このＢＳＡ値が、研究全体を通して使用される。これは、研究中にベースラインから体重の１０％超の変化がある場合を除く。その場合、ＢＳＡは、新たな体重および身長に基づいて補正されるべきである。新たなＢＳＡ値は、ＢＳＡのさらなる補正を必要とするさらなる体重の１０％超の変化がある場合を除き、その時点から研究の残りの期間、使用される。

【０１６３】

患者は、本研究中は、自身のがんに対する任意の標準もしくは治験の治療（ＣＰＩ－６１３およびベンダムスチンを除く）も、任意の適応症に対する任意の他の治験薬も受けることができない。すべての併用薬（商品名、ジェネリック名、投薬量、および投与スケジュールを含む）は、記録されなければならない。制吐薬の併用は、疾患関連の吐き気を有する患者に対して認められる。研究対象がＣＰＩ－６１３注入中に金属味（ｍｅｔａｌｌｉｃ　ｔａｓｔｅ）／味の変化を経験し、吐き気および嘔吐につながる可能性がある場合、患者は、有害作用を最小限に抑えるためにミントキャンディーを服用することができる。ミントキャンディーの使用、および金属味／味の変化を最小限に抑えるその効果もまた、記録されるべきである。

【０１６４】

ミトコンドリア阻害症候群についての特記事項。これは、高熱、低血圧、嗜眠、汎血球減少症、精神状態の変化、全般的な脱力感および乳酸アシドーシスを含み得る一連の症状である。このことが、発生するか、または疑われる場合、症状が解消されるまでの推奨される治療は、以下である：

・４時間ごとの分割用量でのＩＶ　Ｌ－カルニチン５０ｍｇ／ｋｇ／日（すなわち、４時間ごとに８．３ｍｇ／ｋｇ）
・１日１ｍｇの葉酸
・１日１００ｍｇのチアミン

【０１６５】

ベンダムスチンについて、薬物関連症状に対する予防的治療は、研究薬物の添付文書および臨床診療に従って与えられ得る。支持治療は、制吐薬、抗下痢薬、抗発熱薬、抗アレルギー薬、抗高血圧薬、鎮痛薬、抗生物質、アロプリノール、ならびに血液製剤および骨髄成長因子などの他のものを含み得る。患者は、慢性貧血に対してエリスロポエチンを使用し得る。治験責任医師は、自身の裁量で赤血球増殖因子、または血液もしくは血小板輸血を利用し得る。

【０１６６】

有害事象

ＤＬＴは、以下のように定義される。

・非血液学的毒性について、

〇医学的管理によって制御されていない脱毛症および吐き気を除く、３以上のグレードの任意の非血液学的毒性。

〇次のサイクルの開始までに１以下のグレードに消散しない、２以上の任意のグレードの毒性。

・血液学的毒性について、

〇５日超持続するグレード４の好中球減少症

〇任意期間の発熱性好中球減少症（ＡＮＣ＜１．０×１０　９／Ｌ、３８．５℃超の熱）

〇出血または血小板輸血のいずれかに対する任意の要件を伴うグレード４の血小板減少症、またはグレード３の血小板減少症

〇基礎疾患による不明のグレード４貧血

【０１６７】

ＤＬＴ評価期間は、各患者についてサイクル１（４週間）を通したものである。注釈：毒性は、データ分析の目的ために、サイクル２、３、４、５、および６の間に継続して収集されなければならない。

【０１６８】

参照による組み込み

本明細書で参照される特許文書および科学論文の各々の開示全体は、すべての目的のために参照により組み込まれる。

【０１６９】

同等物

本発明は、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。したがって、前述の実施形態は、本明細書に記載の発明を限定するよりも、むしろすべての点において例示的なものと見なされるものとする。よって、本発明の範囲は、前述の記載によるよりも、むしろ添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の同等性の意味および範囲内に入るすべての変更は、その中に包含されるように意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/023537

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/20 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PATENW (EPOQUE); CAPLUS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS (STN); Keywords: CPI-613, devimistat, 95809-78-2, 6,8-bis-benzylthio-octanoic acid, 6,8-bis-benzylsulphanyl-octanoic acid, 6,8-bis-benzylsulfanyl-octanoic acid, lymphoma, Burkitt's Leukemia, lymph node cancer, and like terms

Patentscope, AUSPAT, NOSE, INTESS databases: Inventor and Applicant name searches – Rafael; Pardee; Kettering; Wake; Edelson; Noy; Lamar

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [ ] See patent family annex

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2020	12 May 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Michael Grieve AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832267

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2020/023537
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Official Title: "A Study of CPI-613 for Patients With Relapsed or Refractory Burkitt Lymphoma/Leukemia or High-Grade B-Cell Lymphoma With High-Risk Translocations", NCT03793140 Version 1, ClinicalTrials.Gov, Available from the Internet, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03793140>, Last Retrieved 1 May 2020, Submitted date 2 January 2019, Last Updated 8 April 2020 according to ClinicalTrials.Gov See whole document	1 to 29
X	LAMAR, Z.S. et al. "Phase I Dose-Escalation Study of Cpi-613, in Combination with Bendamustine, in Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma" Blood (2016) Vol.128 No.22, page 4163 See whole document	1 to 29
X	Official Title: "CPI-613 and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma", NCT02168140 Version 1, ClinicalTrials.Gov, Available from the Internet, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02168140?V_1=View#StudyPageTop>, Last Retrieved 1 May 2020, Submitted date 18 June 2014, Last Updated 3 December 2019 according to ClinicalTrials.Gov See whole document	1 to 29
X	Official Title: "CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma", NCT02168907, ClinicalTrials.Gov, Available from the Internet, <URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168907>, Last Retrieved 1 May 2020, Last Updated 2 July 2018 according to ClinicalTrials.Gov See whole document	1 to 29

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｗａｋｅ Ｆｏｒｅｓｔ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ
アメリカ合衆国２７１５７ノースカロライナ州ウィンストン・セイレム、メディカル・センター・ブールバード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　パーディー，ティモシー エス
アメリカ合衆国０８５１２－３６２９ニュージャージー州クランベリー、ダンカン・ドライブ１
(72)発明者　エーデルソン，ジェフリー
アメリカ合衆国０８５１２－３６２９ニュージャージー州クランベリー、ダンカン・ドライブ１
(72)発明者　ノイ，アリエラ
アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク、ヨーク・アベニュー１２７５
(72)発明者　ラマー，ザネッタ
アメリカ合衆国２７１５７ノースカロライナ州ウィンストン－セイレム、メディカル・センター・ブールバード

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC39 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC75
4C206　AA01 AA02 DA03 JA23 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26 ZC75