(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0018959
(43) 공개일자 2022년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/20 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/20 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7033115
(22) 출원일자(국제) 2020년03월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/023537
(87) 국제공개번호 WO 2020/191144
국제공개일자 2020년09월24일
(30) 우선권주장
62/820,767 2019년03월19일 미국(US)

(71) 출원인
라파엘 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 07102 뉴저지 뉴어크 브로드 스트리트 520
메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
웨이크 포리스트 유니버시티 헬스 사이언시즈
미국 27157 노스캐롤라이나 윈스턴-사렘 메디칼 센터 블러바드
(72) 발명자
파디, 티모시 에스.
미국 08512-3629 뉴저지주 크랜베리 던칸 드라이브 1
에델슨, 제프리
미국 08512-3629 뉴저지주 크랜베리 던칸 드라이브 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **6,8-비스-벤질티오-옥타노산을 사용한 림프종 치료를 위한 치료 방법 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 임의로 제 2 치료제(바람직하게는 벤다무스틴 하이드로클로라이드)와 조합하여 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 (CPI-613, 데비미스타트(devimistat)) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 림프종을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 의료 키트를 제공한다. 치료된 림프종의 바람직한 형태는 재발성 또는 불응성 버킷 림프종, B-세포 림프종, 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종, 및 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
노이, 아리엘라
미국 뉴욕주 뉴욕 요크 애비뉴 1275
라마르, 자네타
미국 27157 노스캐롤라이나주 윈스톤-살렘 메디칼 센터 블러바드

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 적어도 2주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 림프종을 치료하는 방법으로서, 림프종을 치료하기 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되지만 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 림프종이 I 기인, 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 림프종이 II 기인, 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 림프종이 III 기인, 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 림프종이 IV 기인, 방법.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 T-세포 림프종인, 방법.

청구항 7

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 B-세포 림프종인, 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 재발성 또는 불응성 버킷 림프종인, 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종인, 방법.

청구항 10

제 8항 또는 제 9항에 있어서, 상기 치료 주기는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하고, 상기 유도 단계는 2회의 2주 주기를 포함하고 상기 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 투여되는, 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 약 2,500mg/m^2의 1일 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종인, 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 환자가 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한, 방법.

청구항 14

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 림프종이 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종인, 방법

청구항 15

제 12항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 주기가 4주이고 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-4일에 투여되는, 방법.

청구항 16

제 15항에 있어서, 치료적 유효량의 벤다무스틴 하이드로클로라이드를 상기 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 주기의 4일 및 5일에 약 90mg/m^2의 1일 투여량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 2회의 14일 유도 주기에 이어 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하는 방법으로서, 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1, 2, 3, 4 및 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 용량으로 투여되고 주기의 다른 날에는 투여되지 않는, 방법.

청구항 19

6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 2회의 14일 유도 주기에 이어 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열을 갖는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하는 방법으로서, *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열을 갖는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1, 2, 3, 4 및 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 용량으로 투여되고 주가의 다른 날에는 투여되지 않는, 방법.

청구항 20

제 18항 또는 제 19항에 있어서, 상기 치료 요법이 적어도 5회의 유지 주기를 포함하는, 방법.

청구항 21

치료적 유효량의

a. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

b. 벤다무스틴 하이드로클로라이드;를

4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3 및 4일에만 투여되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 환자가 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한, 방법.

청구항 23

치료적 유효량의

a. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

b. 벤다무스틴 하이드로클로라이드;를

4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하여 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법으로서, 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3 및 4일에만 투여되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 24

제 1항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산과 트리에탄올아민의 이온쌍을 포함하는, 방법.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 1M(150mg/mL) 수성 트리에탄올아민 중의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 50mg/mL 용액으로서 제형화되는, 방법.

청구항 26

제 24항 또는 제 25항에 있어서, 상기 6,8-비스-벤질티오-옥타노산과 트리에탄올아민의 이온쌍이 상기 환자에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 27

제 25항에 있어서, 1M(150mg/mL) 수성 트리에탄올아민 중 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 용액을 멸균 주사용 5% 덱스트로스(D5W)로 50mg/mL에서 4mg/mL만큼 낮게 희석한 다음, 희석된 용액을 중심 정맥 카테터를 통해 2시간에 걸쳐 IV 주입으로 상기 환자에게 투여하는, 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 50mg/mL 용액을 D5W로 12.5mg/mL의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 농도로 희석한 다음, 상기 희석된 용액을 중심 정맥 카테터를 통해 2시간에 걸쳐 IV 주입으로 상기 환자에게 투여하는, 방법.

청구항 29

의료 키트로서, (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 제 1항 내지 제 28항 중 어느 한 항의 방법에 따라 환자의 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하는 의료 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 3월 19일에 출원된 미국 임시특허 출원 일련 번호 62/820,767의 이익 및 우선권을 주장하며; 그 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 림프종을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 의료 키트를 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 버킷 림프종/백혈병(Burkitt's Lymphoma/Leukemia, BL)은 고전적으로 c-Myc의 과발현을 특징으로 하는 매우 공격적인 혈액학적 B 세포 악성 종양이다. 버킷의 전형적인 유형에는 풍토성, 산발성 및 면역결핍증이 포함된다. 이러한 종양의 빠른 증식으로 인해, 치료의 주류는 공격적인 화학요법과 면역요법을 포함한다. R-EPOCH와 같은 집중적인 조합 화학요법 요법은 만족스러운 반응을 제공할 수 있지만, 일부 환자는 치료되지 않으며 이러한 경우에서 구제율은 매우 낮다(Dunleavy K. 등, "Low-intensity therapy in Adults with Burkitt's lymphoma," New Engl J Med. 2013;369(20):1915). NCCN 가이드라인에는 확정적인 2차 요법이 존재하지 않는다고 명시되어 있다.

[0006] myc 종양유전자에 의해 유발되는 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)의 매우 공격적인 하위 집합이 확인되었다. myc의 이중전위 또는 삼중전위 및 항-세포자멸 유전자 bcl-2가 있는 환자는 예후가 좋지 않다(Horn H. 등 "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 치료법은 열등한 결과를 가져오지만, R-EPOCH가 적합할 수 있다(Howlett C 등, "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). 그럼에도 불구하고, 환자의 20%는 실행가능한 구제 전략 없이 재발성/불응성 질병을 가질 것이다.

[0007] 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종(Hodgkin Lymphoma, HL) 또는 비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin Lymphoma, NHL) 환자에 대한 구제 치료법 후 자가조혈 세포 이식(AuHCT)은 일부 환자에게만 효과적이다(Hagberg H. 및 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). 재발된 HL은 부작용이 없이 AuHCT로 장기 생존을 달성하는 것으로 보고된 환자가 71%라는 더 유리한 결과를 얻을 수 있다((Majhail NS 등, "Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma," Biod Blood Marrow Transplant. 2006;12:1065-1072). 공격적인 NHL(즉, 림프절에서 종종 종양으로 나타나는 고-등급 B 및 T-세포 NHL)의 경우, 재발성 또는 불응성 질병의 결과는 낙관적이지 않다. 이식 적격 환자의 3분의 1은 장기간 무병 생존을 얻을 수 있지만, 이식 부적격 환자 또는 이식 후 재발하는 환자의 경우, 구제 치료법은 지속되는 관해를 거의 제공하지 않는다.

[0008] 따라서, 이러한 림프종 환자를 위한 추가 치료 옵션에 대한 명확한 미충족 의학적 요구가 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 해결하고 다른 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 림프종을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 의료 키트를 제공한다. 림프종은, 예를 들어 재발성 또는 불응성일 수 있다. 림프종은, 예를 들어 재발성 또는 불응성 버킷 림프종, 이중 히트 미만성 거대 B-세포 림프종, 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종일 수 있다. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이온 쌍화제(ion pairing agent)를 함유하는 약제학적 조성물과 같은 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 같은 조합 치료법에서 사용되는 다른 약제를 함유하는 약제학적 조성물과 별개로 환자에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다.

[0010] 따라서, 본 발명의 한 측면은 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료적 유효량의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 적어도 2주의 치료 주기에 따라 투여하는 것을 포함하며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되나, 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면은 림프종을 치료하기 위한 의료 키트를 제공한다. 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 치료제, 및 (ii) 적어도 2주의 치료 주기를 사용하여 환자에서 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함할 수 있으며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되나, 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 지침서는, 예를 들어, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 약제학적으로 허용되는 염에 대한 정맥내 투여와 같은 투여 경로를 특정할 수 있다.

[0012] 본 발명의 전술한 측면은 아래의 상세한 설명에서 추가적인 구현양태와 함께 더욱 상세하게 설명된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

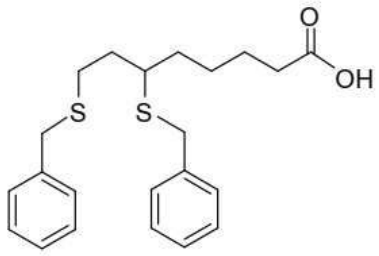
[0013] 본 발명은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 적어도 2주의 치료주기를 사용하여 림프종을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 의료 키트를 제공하며, 여기서 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되나, 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 림프종은, 예를 들어 재발성 또는 불응성을 특징으로 할 수 있다. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 이온 쌍화제를 함유하는 약제학적 조성물과 같은 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 같은 조합 치료법에서 사용되는 다른 약제를 함유하는 약제학적 조성물과 별개로 환자에게 투여하기 위한 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 실행은 달리 명시되지 않는 한 유기 화학, 약리학 및 생화학의 통상적인 기술을 사용한다. 이러한 기술은 참고로 본원에 포함되는 문헌에 설명되어 있다("Comprehensive Organic Synthesis", B.M. Trost & I. Fleming, eds., 1991-1992). 본 발명의 다양한 측면은 섹션으로 하기에 설명되어 있다; 그러나 하나의 특정 섹션에 설명된 본 발명의 측면은 특정 섹션으로 제한되지 않는다.

[0014] **I. 정의**

[0015] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 문구가 하기에 정의된다.

[0016] 본원에 사용된 용어 "하나", 및 "그"는 "하나 이상"을 의미하고 문맥이 부적절하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0017] 용어 "6,8-비스-벤질티오-옥타노산"은 하기 구조식을 갖는 CPI-613으로 알려진 화합물을 지칭한다.

[0018] 

[0019] 본 발명의 조성물에 함유된 특정 화합물은 특정 기하 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 시스- 및 트랜스-이성질체, R- 및 S-거울상이성질체, 부분입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물, 및 이들의 기타 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물이 발명의 범위에 포함된다.

[0020] 본원에 사용된 용어 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체에는 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 뮤린, 유인원, 말과(말), 소과(소), 돼지, 개, 고양이 등)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. "환자"라는 용어는 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0021] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 상태, 질병, 장애 등 또는 이의 증상의 개선을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어 경감, 감소, 조절, 개선 또는 제거를 포함한다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "약제학적 조성물"은 활성 약제 및 조성물을 인간에게 투여하기에 적합하게 만드는 불활성

또는 활성 담체의 조합을 지칭한다.

[0023] "약제학적으로 허용되는"이라는 문구는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 허용가능한 독성, 자극, 알레르기 반응으로 및 기타 문제 또는 합병증이 합당한 이익/위험 비율로 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 사용된다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 인간에 사용하기에 적합한 임의의 표준 약제학적 담체를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 보조제의 예는 문헌에 기재되어 있다(Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA (1975)).

[0025] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 인간에게 투여하기에 적합한 본 발명의 화합물의 염(예: 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로 약제학적으로 허용되지는 않지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 수득하는 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 염기의 예는 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 W가 C_{1-4}알킬인 화학식 NW_3의 화합물 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0026] 염의 추가 예는 이의 전체 개시 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 8,263,653에 기술된 이온 쌍화제를 사용하여 제조된 염을 포함한다. 추가의 이온 쌍화제는 전체가 참조로 본원에 포함되는 문헌에서 선택할 수 있다(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use, UIPAC, Wiley-VCR, P.H. Stahl, ed.).

[0027] 염의 추가 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다. 염의 또 다른 예는 Na^+, NH_4^+ 및 NW_4^+(여기서 W는 C_{1-4}알킬이다)와 같은 적합한 양이온과 화합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다. 용어 "알킬"은 당해분야에서 인식되며, 직쇄 알킬기 및 분지쇄 알킬기를 포함하는 포화 지방족 기를 포함한다.

[0028] 특정 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 하기 산으로부터 제조된 염이다: 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 말레산, 아세트산, 팔리실산, p-톨루엔 설폰산, 타르타르산, 시트르산, 메탄 설폰산, 포름산, 말론산, 숙신산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠 설폰산. 특정 다른 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 카르복실산 기의 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염이다.

[0029] 치료적 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 약제학적으로 허용되지 않는 산 및 염기의 염은, 또한 예를 들어 약제학적으로 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에서 용도를 찾을 수 있다.

[0030] 명세서 전반에 걸쳐, 조성물 및 키트가 특정 성분을 갖거나 포함하거나 구성되는 것으로 기술되거나 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나 포함하거나 구성되는 것으로 기술되는 경우, 추가로, 인용된 성분으로 본질적으로 구성되거나 이들로 구성되는 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 인용된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것이 고려된다.

[0031] 일반적으로, 백분율로 명시되는 조성은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다. 또한 변수에 정의가 수반되지 않으면 변수의 이전 정의가 제어한다.

[0032] **Ⅱ. 치료적 적용**

[0033] 본 발명은 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 적어도 2주의 치료 주기에 따라 치료적 유효량의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을

포함하며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되나, 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 본 방법은 본원에 설명된 하나 이상의 특징에 따라 추가로 특징지어질 수 있다.

[0034] **림프종의 유형**

[0035] 본 방법은 림프종의 중증도 또는 유형에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 특정 구현양태에서, 림프종은 암이 하나의 림프절 영역에서 발견되거나 암이 림프절 영역이 아닌 하나의 림프외 기관 또는 부위를 침범한 I기 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 II기 림프종이며, 여기서 암은 횡격막의 동일한 쪽에 있는 2개 이상의 림프절 영역에서 발견되거나 암이 하나의 기관 및 이의 국소 림프절을 침범하고, 횡격막의 같은 쪽에 있는 다른 림프절 영역에는 암이 있거나 없다. 특정 구현양태에서, 림프종은 암이 횡격막 양측의 림프절에 있는 III기 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 암이 림프절을 넘어 하나 이상의 기관으로 퍼진 IV기 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 진행성 또는 불응성이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 악화성이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 T-세포 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 B-세포 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 이전에 치료되지 않았다. 특정 구현양태에서, 환자는 조혈 세포 이식을 받지 않았다. 특정 구현양태에서, 환자는 조혈 세포 이식을 받았다.

[0036] 특정 구현양태에서, 림프종은 버킷 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 버킷 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 적어도 하나의 이전 치료법 라인에 실패한 재발성 또는 불응성 버킷 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 이전에 골수 이식에 실패한 재발성 또는 불응성 버킷 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종(double hit diffuse large B cell lymphoma)이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*(DHL/THL)의 재배열을 갖는 고-등급 B 세포 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 T-세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 T-세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 T-세포 비호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받았거나 받지 않은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패하고 조혈 세포 이식을 받은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패하고 조혈 세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 재발성 또는 불응성 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받지 않은 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받은 재발성 또는 불응성 T-세포 비호지킨 림프종이다. 특정 구현양태에서, 림프종은 환자가 조혈 세포 이식을 받았거나 받지 않은 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종이다.

[0037] **환자에게 치료제를 투여하는 일반적인 측면**

[0038] 일반적으로, 치료제는 질병 또는 장애를 치료하기에 충분한 치료학적 유효량으로 환자에게 전달된다. 치료는 하루 또는 그 이상에 한 번 또는 여러 번 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 원하는 효과를 달성하기 위해 개별 의사가 투여량을 조정할 수 있다. 바람직하게는, 사용되는 제제(들)의 투여량은 정상 세포는 비교적 무해하게 두면서 주로 종양 세포와 상호작용하기에 충분해야 한다.

[0039] 투여량은 단일 투여량으로 또는 1일 1회 내지 4회 이상과 같이 개별 분할 투여량의 형태로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 1일 투여량은 단일 투여량으로 투여된다. 특정 용량에서 대상체의 반응이 불충분한 경우, 환자 내

성의 범위 내에서 훨씬 더 높은 용량(또는 더 많은 다른 국소 전달 경로에 의한 효과적인 더 높은 용량)이 사용될 수 있다.

[0040] 조합 치료법의 경우, 조합 치료법의 성분은 특정 순서로 및/또는 치료 주기에 따라 동일하거나 상이한 날에 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적어도 1회 용량은 제 2 치료제를 투여하기 전에, 예컨대 투여 주기 보다 이른 날에 환자에게 투여된다. 특정 다른 구현양태에서, 조합 치료법의 활성 성분은 치료 주기의 동일한 날에 투여될 수 있으며, 예를 들어 동시에 공동 투여될 수 있다. 특정 구현양태에서, 치료 주기는 환자에 대한 이익을 최대화하기 위해 1회 이상 반복될 수 있다.

[0041] **6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염**

[0042] 특정 구현양태에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥타노산이다. 특정 다른 구현양태에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 염이다. 특정 구현양태에서, 치료제는 트리에탄올아민과 이온쌍 형태의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산이다. 특정 구현양태에서, 치료제는 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 트리에탄올아민 염이다.

[0043] 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 이온 쌍 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 및 트리에탄올아민을 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 트리에탄올아민과 이온쌍 형태의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산을 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 덱스트로스 및 물을 추가로 포함한다.

[0044] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 트리에탄올아민 및 6,8-비스-벤질티오-옥타노산을 약 10:1 내지 약 1:10의 트리에탄올아민 대 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 몰비로 포함한다. 특정 구현양태에서, 트리에탄올아민 대 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 몰비는 약 10:1 내지 약 5:1이다. 특정 구현양태에서, 트리에탄올아민 대 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 몰비는 약 8:1이다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 1M 수성 트리에탄올아민 중 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 50mg/mL 용액을 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 주사용 멸균 수성 5% 덱스트로스(D5W)로 50mg/mL에서 4mg/mL만큼 낮게 희석된 1M 수성 트리에탄올아민 중 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 용액을 포함한다.

[0045] 사용될 수 있는 예시적인 이온 쌍화제는, 예를 들어 3차 아민(예: 트리에탄올아민), 기타 아민, 예를 들어 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 메페남산 및 트로메타민, 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현양태에서, 이온 쌍화제는 유기 브뢴스테드 염기이다. 특정 다른 구현양태에서, 이온 쌍화제는 아민 화합물이다. 또 다른 구현양태에서, 이온 쌍화제는 모노알킬아민, 디알킬아민, 트리알킬아민, 아미노-치환된 지방족 알코올, 하이드록시모노알킬아민, 하이드록시디알킬아민, 하이드록시트리알킬아민, 아미노-치환된 헤테로지방족 알코올, 알킬디아민, 치환된 알킬디아민, 또는 하나 이상의 고리 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 헤테로아릴 기이다.

[0046] 추가의 예시적인 이온 쌍화제는, 예를 들어 폴리에틸렌이민, 폴리글루탐산, 암모니아, L-아르기닌, 베네타민 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민(2,2'-이미노비스(에탄올)), 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)-모르폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)-피롤리딘, 수산화나트륨, 트리에탄올아민(2,2',2''-니트릴로트리스(에탄올)), 트로메타민 및 수산화아연을 포함한다. 특정 다른 구현양태에서, 이온 쌍화제는 디이소프로판올아민, 3-아미노-1-프로판올, 메글루민, 모르폴린, 피리딘, 나이아신아미드, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 2-((2-디메틸아미노)에톡시)에탄올, 2-(디메틸아미노)에탄올, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 또는 수산화암모늄이다. 특정 다른 구현양태에서, 이온 쌍화제는 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예를 들어, 수산화세슘이다.

[0047] **예시적인 투여 경로**

[0048] 치료 방법은 투여 경로에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 예를 들어, 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 정맥내 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 중심 정맥 카테터를 통해 2시간에 걸쳐 IV 주입으로서 투여된다.

[0049] **예시적인 투여량 및 요법**

[0050] 치료 방법은 환자에게 투여되는 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 인용된 용량은 투여되는 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 양을 지칭하며, 따라서 유리산 대신 약제학적으로 허용되는 고분자량의 염을 투여하는 경우, 염의 용량은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 언급된 용량을 제공하기 위해 비례적으로 더 높다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 3,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 3,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 1,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 500mg/m^2의 투여량으로 투여된다.

[0051] 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 1일 용량은 치료되는 특정 림프종에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 상기 1일 용량 중 임의의 것은 재발성 또는 불응성인 고전적 호지킨 림프종 또는 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함하는 고전적 호지킨 림프종 또는 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 적합할 수 있다. 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료할 때, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종을 치료할 때, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

은 바람직하게는 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,500mg/m^{2}의 투여량으로 투여된다. *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*(DHL/THL)의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료할 때, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 2,500mg/m^{2}의 투여량으로 투여된다.

[0052] 특정 구현양태에서, 치료 방법은 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하기 위해 사용된 투여 요법에 따라 특징지어질 수 있다. 따라서, 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 적어도 2주의 치료 주기에 따라 투여되고, 여기서 각각의 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되지만, 첫 주 이후에는 투여되지 않는다. 특정 구현양태에서, 치료 주기는 2주이다. 특정 구현양태에서, 치료 주기는 3주이다. 특정 구현양태에서, 치료 주기는 4주이다. 특정 구현양태에서, 치료 주기는 유도 단계 및 유지 단계를 포함하며, 여기서 유도 단계의 투여 요법은 유지 단계의 투여 요법과 상이하다. 특정 구현양태에서, 유지 단계 치료 주기는 적어도 1회 반복된다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 2주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 3주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 4주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 5주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 6주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 7주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 10주기를 포함한다.

[0053] 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 투여된다. *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*(DHL/THL)의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 투여된다. 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 투여된다. 특정 구현양태에서, 유지 단계 치료 주기는 적어도 1회 반복된다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 2주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 3주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 4주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 5주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 6주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 7주기를 포함한다. 특정 구현양태에서, 유지 단계는 적어도 10주기를 포함한다.

[0054] 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 약 2,500mg/m^{2}의 1일 투여량으로 투여된다. *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*(DHL/THL)의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 약 2,500mg/m^{2}의 1일 투여량으로 투여된다. 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 바람직하게는 유도 단계에 이어 유지 단계를 포함하는 치료 주기에 따라 투여되며, 여기서 유도 단계는 2회 2주 주기를 포함하고 유지 단계는 1회 이상의 3주 주기를 포함하고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-5일에 약 2,500mg/m^{2}의 1일 투여량으로 투여된다.

[0055] 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 환자에서 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종과 같은 고전적 호지킨 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 4주의 치료 주기에 따라 바람직하게 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-4일에 투여된다. 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지

킨 림프종을 치료하는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 4주의 치료 주기에 따라 바람직하게 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-4일에 투여된다.

[0056] 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 환자에서 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종과 같은 고전적 호지킨 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함하는 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 4주의 치료 주기가 사용되는 경우, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-4일에 약 500mg/m^2, 750mg/m^2, 1,000mg/m^2, 1,250mg/m^2, 1,500mg/m^2, 1,750mg/m^2, 2,000mg/m^2, 2,250mg/m^2, 2,500mg/m^2, 2,750mg/m^2, 또는 3,000mg/m^2의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 4주 치료 주기의 1-4일에 약 2,500mg/m^2이하의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 1-4일에 약 3,000mg/m^2이하의 1일 투여량으로 투여된다.

[0057] 특정 구현양태에서, 투여 주기는 적어도 1회 반복된다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 5주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 6주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 7주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 8주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 9주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 10주기 이상의 치료를 포함한다.

[0058] **제 2 치료제**

[0059] 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 제 2 치료제의 투여를 추가로 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 치료적 유효량의

[0060] a. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

[0061] b. 제 2 치료제;

[0062] 를 적어도 2주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 림프종을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되나, 첫 주 이후에는 투여되지 않고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 용량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 화학요법제이다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 벤다무스틴 하이드로클로라이드이다.

[0063] **제 2 치료제에 대한 예시적인 투여 경로**

[0064] 치료 방법은 제 2 치료제의 투여 경로에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 예를 들어, 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 환자에게 정맥내 투여된다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 벤다무스틴 하이드로클로라이드이고 10분에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여된다.

[0065] **제 2 치료제에 대한 예시적인 투여량 및 요법**

[0066] 치료 방법은 환자에게 투여되는 제 2 치료제의 용량에 따라 추가로 특징화될 수 있다. 따라서, 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 제 2 치료제가 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 50mg/m^2 내지 약 150mg/m^2 범위의 투여량으로 환자에게 투여된다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 제 2 치료제가 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 70mg/m^2 내지 약 120mg/m^2 범위의 투여량으로 환자에게 투여된다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 제 2 치료제가 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 80mg/m^2내지 약 100mg/m^2 범위의 투여량으로 환자에게 투여된다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 제 2 치료제가 환자에게 투여되는 임의의 날에 약 90mg/m^2의 투여량으로 환자에게 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용량이 언급될 때, 이는 투여되는 벤다무스틴 하이드로클로라이드의 양을 지칭하며, 이는 저분자량의 유리 염기 또는 고분자량 또는 저분자량의 약제학적으로 허용되는 염이 벤다무스틴 하이드로클로라이드 대신 투여되는 경우, 유리 염기 또는 기타 염의 용량은 벤다무스틴 하이드로클로라이드와 동등한 용량을 제공하기 위해 비례적으로 더 낮거나 더 높

다.

[0067] 치료 방법은 제 2 치료제를 환자에게 투여하기 위해 사용된 투여 요법에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 환자에서 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종과 같은 고전적 호지킨 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함하는 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 경우, 제 2 치료제는 바람직하게는 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 특정 구현양태에서, 제 2 치료제는 벤다무스틴 하이드로클로라이드이다. 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 환자에서 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종과 같은 고전적 호지킨 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함하는 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 경우, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 4주의 치료 주기에 따라 바람직하게 투여되며, 여기서 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 4일 및 5일에 투여된다. 예를 들어, 본 발명은 치료적 유효량의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 환자에게 적어도 4주의 치료 주기에 따라 투여하는 단계를 포함하여, 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종의 치료 방법을 제공하며, 여기서 각각의 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되지만 첫 주 이후에는 투여되지 않으며, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 용량으로 투여되고, 각 주기의 4일 및 5일에 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0068] 제 2 치료제로서 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 4주 치료 주기에 따라 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종 또는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패한 환자에서 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종과 같은 고전적 호지킨 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 포함하는 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 경우, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 주기의 4일 및 5일에 약 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, 또는 130mg/m^2의 1일 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 100mg/m^2 이하의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 90mg/m^2 이하의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 90mg/m^2의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 벤다무스틴 하이드로클로라이드이고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 100mg/m^2 이하의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 90mg/m^2 이하의 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각각의 4주 주기의 4일 및 5일에 약 90mg/m^2의 1일 투여량으로 투여된다.

[0069] 특정 구현양태에서, 본 발명은 4주의 치료 주기에 따라 치료적 유효량의

[0070] a. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

[0071] b. 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0072] 을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 재발성 또는 불응성 고전적 호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 림프종을 치료하기 위해, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3 및 4일에만 투여되고 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 3,000mg/m^2 이하의 용량으로 투여되고 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 용량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 환자는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패하였다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에

게 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 500mg/m^2의 투여량으로 투여된다.

[0073] 특정 구현양태에서, 본 발명은 4주의 치료 주기에 따라 치료적 유효량의

[0074] a. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및

[0075] b. 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

[0076] 을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 림프종을 치료하기 위해, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3 및 4일에만 투여되고 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 3,000mg/m^2 이하의 용량으로 투여되고 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 용량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 2,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,500mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,250mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,250mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,000mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 1,000mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 750mg/m^2 이하의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 750mg/m^2의 투여량으로 투여된다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 환자에게 투여되는 각각의 날에 약 500mg/m^2의 투여량으로 투여된다.

[0077] 특정 구현양태에서, 투여 주기는 적어도 1회 반복된다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 5주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 6주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 7주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 8주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 9주기 이상의 치료를 포함한다. 특정 구현양태에서, 본 발명의 방법은 10주기 이상의 치료를 포함한다.

[0078] **치료 효능 및 안전성**

[0079] 본 발명의 치료 방법은 치료의 효능 및 안전성에 의해 추가로 특징지어질 수 있다. 바람직하게는, 본 방법은 위험을 능가하는 치료의 이점과 함께 허용가능한 안전성 프로파일을 제공한다. 재발성 또는 불응성 버킷 림프종 환자 적어도 5명의 II상 임상 시험에서 테스트했을 때, 본 발명의 방법은 바람직하게는 적어도 약 10%의 전체 반응률, 적어도 약 1개월의 반응 지속기간, 적어도 약 1개월의 무진행 생존(PFS) 및/또는 적어도 약 1개월의 전체 생존(OS)을 제공한다. 바람직하게는, II상 임상 시험은 적어도 10명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, II상 임상 시험은 적어도 15명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, II상 임상 시험은 적어도 16명의 환자를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 버킷 림프종 환자에서 적어도 약 20%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 30%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 40%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 50%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 60%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 70%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 80%의 전체 응답률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 90%의 전체 응답률을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 버킷 림프종 환자에서 적어도 약 2개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 3개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 4개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 5개월의 반응 지속기간, PFS 및/

또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 6개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 7개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 8개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 9개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 10개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 11개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 12개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 14개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 16개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 18개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 20개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 24개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, II상 임상 시험은 실시예 1에 기재된 절차에 따라 수행된다.

[0080] *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열이 있는 고-등급 B-세포 림프종(이중 히트 림프종(DHL) 또는 삼중 히트 림프종(THL)) 환자 적어도 5명의 II상 임상 시험에서 테스트할 때, 본 발명의 방법은 바람직하게는 적어도 약 10%의 전체 반응률, 적어도 약 1개월의 반응 지속기간, 적어도 약 1개월의 무진행 생존 및/또는 적어도 약 1개월의 전체 생존을 제공한다. 바람직하게는, II상 임상 시험은 적어도 10명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, II상 임상 시험은 적어도 15명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, II상 임상 시험은 16명의 환자를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 DHL 또는 THL이 있는 환자에서 적어도 약 20%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 30%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 40%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 50%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 60%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 70%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 80%의 전체 반응률을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 90%의 전체 반응률을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 DHL 또는 THL이 있는 환자에서 적어도 약 2개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 3개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 4개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 5개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 6개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 7개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 8개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 9개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 10개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 11개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 12개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 14개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 16개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 18개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 20개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 24개월의 반응 지속기간, PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, II상 임상 시험은 실시예 1에 기재된 절차에 따라 수행된다.

[0081] 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종 환자 적어도 3명의 임상 시험에서 테스트할 때, 본 발명의 방법은 바람직하게는 적어도 약 10%의 반응률, 적어도 약 10%의 질병 조절률(DCR), 적어도 약 1개월의 무진행 생존, 및/또는 적어도 약 1개월의 전체 생존을 제공한다. 특정 구현양태에서, 임상 시험의 환자는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패하였다. 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 5명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 7명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 10명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 12명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 15명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 17명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 19명의 환자를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종 환자에서 적어도 약 20%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 30%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 40%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 50%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게

는, 본 발명의 방법은 적어도 약 60%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 70%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 80%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 90%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종 환자에서 적어도 약 2개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 3개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 4개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 5개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 6개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 7개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 8개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 9개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 10개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 11개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 12개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 14개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 16개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 18개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 20개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 24개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 임상 시험은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 수행된다.

[0082] 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종 환자 적어도 3명의 임상 시험에서 테스트할 때, 본 발명의 방법은 바람직하게는 적어도 약 10%의 반응률, 적어도 약 10%의 질병 조절률(DCR), 적어도 약 1개월의 무진행 생존, 및/또는 적어도 약 1개월의 전체 생존을 제공한다. 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 5명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 7명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 10명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 12명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 15명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 17명의 환자를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 임상 시험은 적어도 19명의 환자를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종 환자에서 적어도 약 20%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 30%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 40%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 50%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 60%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 70%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 80%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 90%의 반응률 및/또는 DCR을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종 환자에서 적어도 약 2개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 3개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 4개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 5개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 6개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 7개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 8개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 9개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 10개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 11개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 12개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 14개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 16개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 18개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 20개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법은 적어도 약 24개월의 PFS 및/또는 OS를 제공한다. 바람직하게는, 임상 시험은 실시예 2에 기재된 절차에 따라 수행된다.

[0083] **치료를 위한 환자**

[0084] 치료 방법은 치료될 환자에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 바람직하게는, 환자는 인간이다. 특정 구현양태에서, 환자는 성인 인간이다.

[0085] **III. 의료 키트**

[0086] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 치료학적 적용에 따라 림프종을 치료하기 위해 키트를 사용하기 위한 지침서와 함께, 본원에 기재된 치료제 및/또는 약제학적 조성물을 함유하는 의료 키트를 제공한다. 특정 구현양

태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 본원에 기재된 치료적 적용에 따라 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 환자의 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함한다. 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제 1 치료제, 및 (ii) 본원에 기재된 치료 적용에 따라 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제 2 치료제(a)와 조합하여 제 1 치료제를 사용하여 환자의 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함한다.

[0087] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 적어도 2주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되지만 첫 주 이후에는 투여되지 않도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 용량으로 투여되도록 지시된다.

[0088] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 2회의 14일 유도 주기 후 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 투여량으로 투여되도록 지시되고, 주기의 다른 날에는 투여하지 않도록 지시된다.

[0089] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 2회의 14일 유도 주기 후 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하며, 여기서 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 투여량으로 투여되도록 지시되고, 주기의 다른 날에는 투여하지 않도록 지시된다.

[0090] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 및 4일에만 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여하도록 지시된다.

[0091] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위한 지침서를 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 및 4일에만 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여하도록 지시된다.

[0092] **IV. 치료 방법**

[0093] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에 기재된 치료적 적용에 따라 림프종을 치료하기 위해 키트를 사용하기 위한 지침서와 함께, 본원에 기재된 치료제 및/또는 약제학적 조성물을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 특정 구현양태에서, 치료방법은 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 본원에 기재된 치료적 적용에 따라 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 환자의 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함한다. 특정 구현양태에서, 치료 방법은 (i) 6,8-비스-벤질티

오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제 1 치료제, 및 (ii) 본원에 기재된 치료적 적용에 따라 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제 2 치료제(a)와 조합하여 제 1 치료제를 사용하여 환자의 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함한다.

[0094] 특정 구현양태에서, 치료 방법은 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii)적어도 2주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함하며, 여기서 림프종 치료를 위해 각 치료 주기 동안 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 첫 주 동안 투여되지만 첫 주 이후에는 투여되지 않도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2 이하의 투여량으로 투여되도록 지시된다.

[0095] 특정 구현양태에서, 의료 키트는 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 2회의 14일 유도 주기 후 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 버킷 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 용량으로 투여되도록 지시되고, 주기의 다른 날에는 투여하지 않도록 지시된다.

[0096] 특정 구현양태에서, 치료 방법은 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 2회의 14일 유도 주기 후 1회 이상의 21일 유지 주기를 포함하는 치료 요법에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함하며, 여기서 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6*의 재배열이 있는 고-등급 B 세포 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5일에 약 2,500mg/m^2의 단일 1일 용량으로 투여되도록 지시되고, 주기의 다른 날에는 투여하지 않도록 지시된다.

[0097] 특정 구현양태에서, 치료 방법은 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 및 4일에만 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여하도록 지시된다.

[0098] 특정 구현양태에서, 치료 방법은 (i) 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (ii) 4주의 치료 주기에 따라 이를 필요로 하는 환자에서 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위한 지침서를 제공하는 것을 포함하며, 여기서 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종을 치료하기 위해 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 각 치료 주기의 1, 2, 3, 및 4일에만 투여되도록 지시되고, 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 각 치료 주기의 4일 및 5일에만 투여되도록 지시되고, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 투여되는 각각의 날에 약 2,500mg/m^2의 단일 용량으로 투여되도록 지시되고 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 투여되는 각각의 날에 약 90mg/m^2의 단일 용량으로 투여하도록 지시된다.

[0099] **V. 약제학적 조성물**

[0100] 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 임의의 적합한 약제학적 조성물은 본 발명의 치료적 적용, 의료 키트 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 특정 구현양태에서, 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 중심 정맥 카테터를 통해 2시간에 걸쳐 IV 주입으로 투여하기 전에 주사용 멸균 5% 덱스트로스(D5W)로 50mg/mL에서 4mg/mL만큼 낮게 희석되는 1M(150mg/mL) 수성 트리에탄올아민 중의 50mg/mL 용액으로서 제형화된다. 바람직하게는, 50mg/mL 용액은 D5W로 12.5mg/mL의 6,8-비스-벤질티오-옥타노산 농도로 희석된다.

[0101] 벤다무스틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 임의의 적합한 약제학적 조성물이 사용될 수 있다. 특정 구

현양태에서, 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 프로필렌 글리콜(0.1mL/mL) 및 모노티오글리세롤(5mg/mL)을 추가로 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 400 중 25mg/mL 용액으로 제형화된다. 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 2.5% 덱스트로스/0.45% 염화나트륨 주사액 또는 D5W의 50mL 주입 백으로 옮겨 약 1.85-5.6mg/mL의 벤다무스틴 하이드로클로라이드의 최종 농도를 제공하고, 이를 약 10분 동안 환자에게 정맥내 주입한다. 벤다무스틴 하이드로클로라이드의 이 제형은 BENDEKA®라는 상표명으로 상업적으로 구입가능하다. 특정 구현양태에서, 벤다무스틴 하이드로클로라이드는 주사용 멸균수로 재구성하기 위한 동결건조 분말로서 제형화된다. 재구성된 용액을 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 2.5% 덱스트로스/0.45% 염화나트륨 주사액의 500mL 주입 백에 옮겨 약 0.2-0.6mg/mL의 벤다무스틴 하이드로클로라이드의 최종 농도를 제공하고, 이를 30분 이하의 기간 동안 환자에게 정맥내 주입한다. 벤다무스틴 하이드로클로라이드의 이 제형은 상표명 TREANDA®로 상업적으로 구입가능하다.

[0102] 상기 설명은 치료 적용, 치료 방법, 약제학적 조성물, 및 의료 키트를 포함하는 본 발명의 여러 측면 및 구현양태를 설명한다. 본 특허 출원은 측면 및 구현양태의 모든 조합 및 순열을 구체적으로 고려한다.

[0103] **실시예**

[0104] 이제 일반적으로 설명되는 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이는 단지 본 발명의 특정 측면 및 구현양태의 예시 목적으로 포함되고 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다.

[0105] **실시예 1 - 6,8-비스-벤질티오-옥타노산을 사용한 인간 환자의 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병 또는 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종의 치료**

[0106] *연구 설계*

[0107] 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병(코호트 1) 또는 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6* 재배열이 있는 고-등급 B-세포 림프종(DHL/THL; 코호트 2) 환자에서 6,8-비스-벤질티오-옥타노산(CPI-613)의 II상 임상 시험. 조사자와 대상체는 치료에 대해 모르지 않는다.

[0108] 1차 목적은 2개의 개별 코호트로서 분석된 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병 및 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 CPI-613의 전체 반응률을 결정하는 것이다. 이차 목표는 (a) 별도로 분석된 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병(BL) 및 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종(DHL) 환자에게 CPI-613을 사용할 때 반응 지속기간, 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)을 평가하고, 및 (b) 별도로 분석된 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병 및 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 CPI-613의 안전성을 평가하는 것이다. 탐색적 목적은 면역조직화학 및 치료전 사이토카인 프로필의 변화를 포함하는 치료전 바이오마커와 1차 및 2차 결과를 연관시키는 것이다. 여기에는 독성 또는 내성/효능을 예측하는 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 및 해당작용/TCA 주기 및 유사한 특성을 가진 기타 대사산물에 대한 혈장을 조사하기 위한 생식선 DNA의 소스로서의 PBMC가 포함된다.

[0109] **환자 포함 기준**

[0110] 환자는 등록 전에 다음 포함 기준을 모두 충족해야 한다.

[0111] 1. 연령≥ 18일 것.

[0112] 2. 등록 기관에서 확인된 버킷 림프종/백혈병 또는 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6* 재배열이 있는 고-등급 B-세포 림프종의 조직학적 진단.

[0113] 3. 이전 치료법 라인의 적어도 한번의 실패.

[0114] 4. 버킷 림프종/백혈병 또는 DHL/THL에 대에 이전 골수 이식 후 실패했거나 골수 이식에 부적격 또는 참여하지 않기로 선택한 경우.

[0115] 5. ECOG 성능 상태≤ 3.

[0116] 6. 정의된 RECIL 기준(2017) 또는 고립된 골수 침범에 따른 측정가능한 질병.

[0117] 7. 환자는 이전에 항암제, 방사선 요법 또는 기타 항암 방식으로 치료한 급성, 비혈액학, 비감염성 독성으로부터 완전히 회복되어야 한다. 이전 치료에서 지속적, 비혈액학적, 비감염성 독성이 있는 환자는 ≤ 등급 2로 문서화된 해결이 있어야 한다.

[0118] 8. 중심 정맥 접근 가능(예: 포타카스(portacath), PICC 라인 또는 이와 동등한 것).

[0119] 9. 등록 전 ≤ 2주에 얻은 검사실 값은 아래 정의된 적절한 간 기능, 신장 기능 및 응고를 입증해야 한다:

[0120] - 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST/SGOT) ≤ 5 × 정상 상한치(ULN)

[0121] - 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT/SGPT) ≤ 5 × ULN

[0122] - 총 빌리루빈 ≤1.5× ULN(용혈 또는 길버트 증후군과 관련이 없는 경우)

[0123] - 크레아티닌 클리어런스 >=40mL/분, 24시간 크레아티닌 클리어런스 또는 수정된 칵크로프트-걸트(Cockcroft=Gault) 방정식에서 계산(질량 대신 이상적인 체질량[IBM] 사용): CRCL =(140-연령) × IBM(kg) × [여성의 경우 0.85]/[(72 · 혈청 크레아티닌(mg/dL)]

[0124] - 국제 정규화 비율(INR)은 <1.5이어야 한다. 혈소판감소증의 발생으로 응고장애가 있는 환자는 참여하지 않아야 한다. 항응고제를 복용 중인 환자는 경구용 항응고제보다 속효성 치료(예: 저분자량 헤파린)를 받아야 한다.

[0125] - 알부민 ≥2.0g/dL(또는 ≥20g/L)

[0126] 10. 가임 여성(즉, 폐경 전 여성이거나 외과적으로 불임이 아닌 여성)은 연구 기간 동안 허용되는 피임 방법(금욕, 자궁 내 장치[IUD], 경구 피임약 또는 이중 차단 장치)을 사용해야 하며, 치료 시작 전 2주 이내에 혈청 또는 소변 임신 검사 음성이어야 한다.

[0127] 11. 여성은 연구 참여 기간 동안 모유 수유를 자제하는 데 동의해야 한다.

[0128] 12. 불임에 대한 문서가 존재하지 않는 한, 가임 남성은 연구 동안 효과적인 피임 방법을 실행해야 한다.

[0129] 13. 환자는 작동하는 중심 정맥 접근 장치가 있거나 설치를 받을 의사가 있고 설치가 가능해야 한다.

[0130] **환자 배제 기준**

[0131] 이 연구에 적격한 환자는 다음 기준 중 어느 것도 충족하지 않아야 한다:

[0132] 1. 지난 3개월 동안 줄기세포 지원과 함께 화학요법을 받은 환자.

[0133] 2. 현재 치료에도 불구하고 임상적으로 불안정한 모든 의학적 상태(즉, 통제되지 않는 감염).

[0134] 3. 림프종(버킷 림프종 또는 DHL/THL)에 의한 골수 침범에 기인하지 않는 한 혈소판 수 < 50,000/mm^3. 참고: 25,000-50,000의 골수에 백혈병/림프종이 있는 환자는 등급 3 초과의 혈소판 회복이 없는 한 등급 4 혈소판감소증으로 평가된다. 혈소판 수 < 25,000인 환자는 3등급 이상으로 회복되는 경우에만 약물과 관련된 혈소판감소증에 대해 평가될 것이다.

[0135] 4. 심각한 심장 질환(예: 증상이 있는 울혈성 심부전, 불안정형 협심증, 관상 동맥 질환, 지난 3개월 이내의 심근 경색, 조절되지 않는 심장 부정맥, 심낭 질환 또는 뉴욕 심장협회(New York Heart Association) 부류 III 또는 IV)과 같은 심각한 의학적 질병, 또는 잠재적으로 환자의 독성 위험을 증가시킬 수 있는 심각한 쇠약성 폐 질환.

[0136] 5. 활동성 중추신경계(CNS) 실질 질환이 있는 환자. 연수막 질환이 있는 환자는 CSF가 4주 이상 제거되고 환자가 척수강내/내옴마야 유지 치료법을 받고 있는 한 허용된다.

[0137] 6. 조절되지 않는 활동성 출혈 또는 출혈 체질(예: 활동성 소화성 궤양).

[0138] 7. 조사관의 의견에 따라 자신의 안전을 위협할 수 있는 모든 상태 또는 이상.

[0139] 8. 기대수명 2개월 미만.

[0140] 9. 수술을 포함한 임의의 종류의 즉각적인 완화 치료가 필요한 경우.

[0141] 10. 다음 중 하나에 해당하는 HIV 환자: a) HIV 바이러스 부하 > 100K 카피/mL로 정의된 통제되지 않은 HIV 감염, b) 지난 90일 이내에 문서화된 기회 감염, c) CPI-613 치료 시작 전 지난 2주 이내에 지도부딘(zidovudine) 또는 강력한 CYP3A4억제제(예: 리토나비르(ritonavir) 또는 코비시스타트(cobicistat))를 사용한 동시 HIV 치료.

[0142] 11. 환자가 연구 요건을 견디고/견거나 순응하는 능력을 제한하는 정신 질환 또는 사회적 상황.

[0143] 12. 연구 시작 후 2개월 이내의 이전 동종 줄기세포 이식

[0144] a. 활성 이식편대숙주병이 있는 환자는 자격이 없다. 이식편대숙주질환 예방을 위해 면역억제 치료법을 받고 있는 환자는 자격이 없다.

[0145] **치료전 평가**

[0146] 연구 치료 전에 하기 평가를 수행할 것이다:

[0147] **연구 치료 전**:

[0148] - 등록 기관에서 확인된 버킷 림프종/백혈병 또는 *MYC* 및 *BCL2* 및/또는 *BCL6* 재배열이 있는 고-등급 B-세포 림프종의 조직학적 진단

[0149] - 가능한 경우, 염색되지 않고 파라핀 침지된 5개의 FFPE 종양 슬라이드.

[0150] **연구 치료 1일 전 4주 이내:**

[0151] - 골수 생검: 코어 생검, 흡인 및 세포 마커. 코어 생검이 이미 4주 기간 내에 흡인 및 세포 마커 없이 수행된 경우 반복할 필요가 없다. 골수를 채취하는 경우, 환자는 먼저 연구 샘플(EDTA의 경우 5cc)을 허용하는 동의서에 서명해야 한다.

[0152] - PET/CT

[0153] **연구 치료 1일 전 2주 이내**:

[0154] - 다음을 포함한 선별 평가:

[0155] - 이전 약물 및 치료 기록

[0156] - 병용 약물 평가

[0157] - 신체검사 및 병력

[0158] - ECOG 성능 상태

[0159] - ECG

[0160] - 임상 화학 및 혈액학을 포함한 실험실 검사

[0161] - CBC, 종합 대사 패널(Na, K, Cl, CO_2, Ca, 총 단백질, 알부민, 크 레아티닌, 글루코스, BUN, 알칼리성 인산염, 알라닌 아미노트랜스 퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 총 빌리루 빈, 요산, 인, EGFR 아프리카계 미국인, EGFR 비아프리카계 미국인, 음이온 갭

[0162] - 가임 여성을 위한 소변 또는 혈청 임신 검사

[0163] ***치료/개입 계획***

[0164] CPI-613의 투여는 하기 표에 기재되어 있다. 간단히 말해서, 처음 2회의 치료 주기는 지속 기간이 14일이고 모든 후속 주기는 지속 기간이 21일이다. CPI-613(2,500mg/m^2/일)은 각 치료 주기의 1일부터 5일까지 제공된다. CPI-613 용량은 아래에서 논의한 바와 같이 독성/부작용이 관찰되는 경우 수정될 수 있다. 연구 치료는 외래환자 화학요법 유닛에서 제공될 것이다.

치료 주기			CPI-613 투여 (2,500 mg/m²/일)
주기		일	
나이	주기 1 및 2 (14-일 주기)	1-5 일	CPI-613 2,500 mg/m² IV 주입 2 시간에 걸쳐서(+/- 10 분) 중심 정맥 카테터를 통해
		6 – 14 일	치료 없음
나이지	주기 3 및 그 이상 (21-일 주기)	1-5 일	CPI-613 2,500 mg/m² IV 주입 2 시간에 걸쳐서(+/- 10 분) 중심 정맥 카테터를 통해
		6 – 21 일	치료 없음

[0165]

[0166] 각 용량 수준에서 CPI-613의 양은 환자의 BSA를 기준으로 한다. BSA 값은 선별 동안 취한 신장과 체중을 기반으로 계산되며 이 BSA 값은 연구 전반에 걸쳐 사용된다. 이는 연구 동안 기준선에서 체중의 >10% 변화가 없는 경우이다. 그 시점에서 BSA는 새로운 체중과 신장을 기반으로 수정되어야 한다. 새로운 BSA 값은 BSA의 또 다른 수정이 필요한 체중의 또 다른 >10% 변화가 없는 한 연구의 나머지 부분에 대해 그 시점부터 사용된다.

[0167] 설사 및 메스꺼움을 포함하는 약물-관련 증상에 대한 병용 및 예방 치료가 허용된다. 지원 치료에는 항구토제, 항설사제, 해열제, 항알레르기제, 항고혈압제, 진통제, 항생제, 알로푸리놀 및 기타 혈액 제제 및 골수 성장 인자가 포함될 수 있다. 모든 병용 약물은 전자 데이터베이스 eCRF에 기록되어야 한다. 환자는 이 연구에 참여하는 동안 암에 대한 표준 또는 연구 치료(CPI-613 제외) 또는 임의의 징후에 대한 기타 연구 약물을 받을 수 없다.

[0168] 모든 환자는 치료법 시작 24시간 전부터 알로퓨리놀을 투여받고 유도 주기 1 및 2 동안 계속된다. 알로퓨리놀의 최소 용량은 1일 300mg p.o.이다. 적극적인 IV 수화 및/또는 라스부리카제를 사용한 입원과 같은 추가 조치는 조사자의 재량에 따른다.

[0169] ***독성/부작용***

[0170] 유해 사례(adverse event, AE)는 연구 대상체에서 임의의 부적절한 의학적 발생이며 반드시 CPI-613과 인과 관계가 있는 것은 아니다. 따라서 AE는 약물 관련으로 간주되는지 여부에 관계없이 조사 연구 참여와 일시적으로 관련된 모든 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(실험실 소견 포함), 증상 또는 질병일 수 있다. 새로운 사례에 추가하여, 대상체가 참여 동의서에 서명한 후에 발생하는 기존 상태의 심각성 또는 빈도의 증가는 AE로 간주된다. 여기에는 부작용, 부상, 독성 또는 과민 반응이 포함된다.

[0171] 가능할 때마다, 유해 사례에 대한 공통 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 5.0을 사용하여 사례을 정의하고 AE의 심각도를 평가해야 한다. CTCAE 등급의 변경을 나타내는 모든 사례는 CRDB에 보고해야 한다. 여기에는 실험실 값의 임의의 변경이 포함된다. CTCAE v. 5.0은 암 치료 평가 프로그램(Cancer Therapy Evaluation Program, CTEP) 웹사이트에서 찾을 수 있다 (https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ ctc.htm.). CTCAE에서 적절하게 언급되지 않은 AE의 경우 아래 중증도 표를 사용할 수 있다.

중등도	설명
등급 1 – 경증	일시적 또는 경미한 불편함; 활동에 제한이 없다; 의료 개입/치료가 필요하지 않음
등급 2 – 중간	경미하거나 중간 정도의 활동 제한 - 약간의 도움이 필요할 수 있다. 전혀 또는 최소한의 의료 개입/치료가 필요함.
등급 3 – 중증	활동에 현저한 제한, 약간의 도움이 거의 필요함; 의료 개입/치료 필요, 입원 가능
등급 4 – 생명을 위협하는	활동이 극도로 제한되어 상당한 도움이 필요; 생명을 위협하는(즉각적인 사망 위험); 상당한 의료 개입/치료가 필요하며, 입원 또는 호스피스 치료가 필요할 수 있다.
등급 5 – 치명적인	사망

[0172]

[0173] 연구 참여에 대한 동의서에 서명하는 대상체에 대해 이전에 발병 날짜가 있는 모든 상태, 실험실 이상 또는 신체 소견은 본질적으로 전에 존재하며 대상체의 병력의 일부인 것으로 간주된다.

[0174] 대상체가 연구 참여에 대한 동의를 표시한 후 발병 날짜가 있는 모든 AE(예를 들어, 임의의 새로운 사례 또는 기존 상태 또는 실험실 소견의 중증도 또는 빈도의 악화)는 적절한 요약에 즉시 문서화되어야 한다. 사례의 세부사항에는 중증도, 연구 약물과의 관계, 지속기간, 취한 조치 및 결과가 포함되어야 한다. 연구 절차와 관련된 것으로 간주되는 모든 AE는 개선이 예상되지 않는 경우 해결 또는 안정화에 따라야 한다.

[0175] AE는 대상체가 동의에 서명한 시간부터 마지막 연구 개입 후 30일까지 보고되어야 한다. 추가로, 조사자는 연구 개입과 관련될 합리적인 가능성이 있다고 믿어지는 이 기간 이후에 발생할 수 있는 모든 AE를 보고해야 한다. 대상체가 연구 개입을 받기 전에 연구를 중단하는 경우, 연구 종료 방문을 통해 AE를 보고해야 한다. 완전히 해소되었다가 재발하는 AE는 새로운 AE로 기록되어야 한다. 마지막 연구 개입 후 30일 이내에 연구 종료 방문을 완료한 대상체의 경우, 진행 중인 AE에 대한 후속 조치를 전화로 시도하고 대상체의 출처에 문서화해야 한다. 마지막 치료 후 30일에 계속되는 AE는 사례가 안정화되었거나 개선될 것으로 예상되지 않는다는 조사관의 의견에는 출처가 있어야 한다.

[0176] 수석 조사관은 모든 AE를 평가하고, 지원 문서를 획득하고, 사례의 문서가 적절한지 결정할 책임이 있다. 유해 사례는 NCI CTCAE 등급 척도 v5.0을 사용하여 심각도 등급이 지정되고 기록된다.

[0177] 버킷 림프종 및 기타 혈액 악성종양을 CPI-613으로 치료하기 위한 제한된 데이터를 감안할 때, 다음은 다른 유형의 암을 치료하는 이전 CPI-613 연구에서 볼 수 있는 가장 빈번한 독성이다. 이전 연구에서 CPI-613의 일반적인 부작용으로는 메스꺼움, 백혈구감소증, 호중구(호중구감소증), 피로 및 알칼리성 포스파타제(ALP) 상승이 있다. 이전 연구에서 CPI-613의 가끔 나타나는 부작용에는 설사, 구토, 헤모글로빈(빈혈), 비정상적인 간 기능 검사(상승된 빌리루빈, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 상승된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)), 저나트륨혈증, 혈뇨, 저알부민혈증, 식욕부진, 미각이상, 저칼슘혈증, 홍조열, 혈소판감소증, 주사부위 반응, 림프구감소증, 고혈당증, 크레아티닌 증가, 저칼륨혈증이 포함된다. 이전 연구에서 CPI-613의 드물지만 심각한 부작용으로는 감염, 파종성 혈관내 응고, 트로포닌 상승, 신부전 등이 있다.

[0178] 주기 중 치료 중단의 경우, 각 주기의 21일 일정을 계속 따를 것이다. CPI -613의 누락된 용량은 독성으로 인한 경우 보충되지 않지만, 일정(예: 운송 또는 악천후)으로 인한 경우 보충할 수 있다. 새 주기의 예정된 시작을 지연시키는 치료 중단의 경우, 새 주기의 시작을 허용하는 데 필요한 만큼 독성이 해결되면 치료법의 재개 날짜는 다음 주기의 1일이 된다. CPI-613과 적어도 부분적으로 관련이 있는 것으로 기인한 독성의 경우, 용량 조정은 하기 표에 요약된 대로이다. 등급 4 비혈액학적 독성은 ≤7일이어야 한다. 환자는 CPI-613 50% 용량 감소에서 발생하는 임의의 등급 3-4 비혈액학적 독성에 대한 연구에서 제외된다.

독성 및 강도	지원적 조치 및 용량 조정 지침
메스꺼움, 급성(일반적)	
등급 1 또는 2 *(견딜 수 없거나 지속적인 등급 2 가 지원적 조치에 반응하지 않는 경우, 등급 3 에 대한 지침을 따른다.)*	복용량과 일정을 유지. 다른 원인을 배제. 5-HT3 길항제를 포함하는 항 메스꺼움 약물을 사용.
등급 3 - 4 등급 4 독성은 ≤7 일이어야 한다	다른 원인을 배제. 5-HT3 길항제를 포함하는 항 메스꺼움 약물을 사용. 등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 CPI-613 투여를 중단하고 CPI-613 용량을 50% 줄인다.
설사(일반적)	
등급 1	용량과 일정을 유지. 약물 효과를 포함하는 다른 원인을 배제. 항-설사제로 기관 지침에 따라 치료.
등급 2	약물 효과를 포함하는 다른 원인을 배제. 항-설사제로 기관 지침에 따라 치료. 등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 CPI-613 투여를 중단 처음 발생하는 경우 현재 용량으로 CPI-613 을 다시 시작한다. ≥두 번째 발생의 경우, 용량을 25% 줄인다.
등급 3 또는 4 등급 4 독성은 ≤7 일이어야 한다	등급 1 또는 기준선으로 해결되고 환자가 임상적으로 안정될 때까지 CPI-613 투여를 중단한다. CPI-613 용량을 50% 줄인다.
신부전	
등급 1	용량과 일정을 유지.
등급 2	등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 용량을 보류하고 25% 용량 감소로 CPI-613 을 재개한다.
등급≥3 등급 4 독성은 ≤7 일이어야 한다	등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 용량을 보류하고 50% 용량 감소로 CPI-613 을 재개한다.
비-혈액학적 유해 사례	
등급 1	용량과 일정을 유지

[0179]

독성 및 강도	지원적 조치 및 용량 조정 지침
등급 2	등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 용량을 보류하고 25% 용량 감소로 CPI-613 을 재개한다.
등급 3 또는 4 등급 4 비-혈액학적 독성은 ≤7 일이어야 한다	등급 1 또는 기준선으로 해결될 때까지 용량을 보류하고 50% 용량 감소로 CPI-613 을 재개한다..
혈액학적 유해 사례	
등급 1-3	용량과 일정을 유지. 기관 지침에 따라 성장 인자 및 수혈 지원적 조치를 사용
등급 4 지속 < 7 일	용량과 일정을 유지. 기관 지침에 따라 성장 인자 및 수혈 지원적 조치를 사용
등급 4 지속 ≥ 7 일	등급 3 이하로 해결될 때까지 용량을 보류하고 50% 용량 감소로 CPI-613 을 재개한다.

[0180]

[0181] 예상되는 2주기 1일차로부터 14일 초과의 연구 요법 중단은 연구에서 제외될 것이다. 후속 주기가 21일 초과 지연되면 연구에서 제외될 것이다.

[0182] ***치료 반응/결과 평가 기준***

[0183] 종양 반응

[0184] 종양 반응은 림프종(아래 표 참조) 및/또는 골수 생검(치료 의사가 지시한 질환 부위에 따라 다름)에서의 반응 평가를 위한 RECIL 기준을 사용하여 PET/CT를 사용하여 3주기 후에 평가될 것이다. 측정가능한 질병이 있는 환자의 경우, PET 반응 및 질병 측정이 이루어질 것이다. PET로 검출할 수 없는 골수 질환만 있는 환자의 경우, PET에서 골 병변의 임의의 발달은 또한 반복 골수 생검으로 평가될 것이다. 치료 의사가 질병 진행이 발생했다고 결정하면, 환자는 연구에서 제외된다. 치료 의사가 환자가 안정적인 질병을 가지고 있거나 긍정적인 반응을 보였다고 결정하면, 해당 환자는 추가 4주기(약 12주) 동안 CPI-613 치료를 계속할 것이다. 그 때 환자는 위와 같이 질병의 재평가를 받게 될 것이다. 치료 의사가 진행한 것으로 결정한 환자는 연구에서 제외되는 반면, 안정적인 질병 또는 긍정적인 반응을 보이는 것으로 결정된 환자는 계속될 것이며, 질병이 진행되거나 환자가 연구를 중단할 때까지 첫 1년 동안 4주기마다 계속해서 후속 재-영상화를 계속할 것이다.

[0185] 질병 반응의 평가는 치료하는 의사의 책임이며 방사선학적 및/또는 병리학적 발견 및 수행 상태에 기초해야 한다.

[0186] 반응 평가 일정

[0187] PET/CT 스캔에 의해 검출가능한 질병이 있는 환자의 경우: PET/CT 스캔은 기준선에서, CPI-613의 3주기 이후 및 그 후 연구 치료의 첫 해까지 유지의 매 4 주기마다 수행될 것이다.

[0188] PET/CT 스캔에 의해 검출가능한 질병이 없는 환자: PET/SC 스캔은 기준선에서만 수행된 다음 치료 의사가 지시한 대로 수행된다.

[0189] 골수 침범이 있는 환자: 기준선에서, CPI-613의 3주기 후 및 그 후 연구 치료의 첫 해까지 유지의 매 4 주기마다 골수 생검을 수행한다.

[0190] 골수 침범이 없는 환자: 기준선에서 골수 생검을 수행한 다음 치료 의사가 지시한 대로 수행한다.

[0191] RECIL 2017: 림프종에서의 반응 평가 기준

	최저점에서 표적 병변의 직경 합계의 백분율 변화				
	완전 반응(CR)	부분 반응(PR)	경미한 반응(MR) [a]	안정한 질병 (SD)	질병의 진행(PD)
기준선에서 백분율 변화	모든 표적 병변 및 장축이 <10mm 인 모든 결절이 완전히 소멸. FDG-PET 의 정상화에 따른 표적 병변(PR)의 최장 직경의 합에서 ≥ 30% 감소	CR 이 아닌 표적 병변의 최장 직경의 합에서 ≥ 30% 감소	PR(<30%) 이 아닌 표적 병변의 최장 직경 합계에서 ≥ 10% 감소	표적 병변의 최장 직경의 합에서 < 10% 감소 또는 ≤ 20% 증가	표적 병변의 최장 직경의 합에서 >20% 증가. 치료 후 <15 mm 로 측정되는 작은 림프절의 경우, 최소 절대 증가는 5 mm 이고 긴 직경은 15 mm 를 초과해야 한다. 새 병변의 출현
FDG-PET	FDG-PET 의 정규화(도빌 점수 1-3)	양성(도빌 점수 4-5)	임의의	임의의	임의의
골수 침범	침범되지 않은	임의의	임의의	임의의	임의의
새 병변	없음	없음	없음	없음	있음 또는 없음

[0192]

[0193] FDG-PET, [^{18}F]2-플루오로-d-데옥시-D-글루코스 양전자 방출 단층촬영; CT, 컴퓨터 단층 촬영 a. 잠정적인 항목

[0194] 전체 생존

[0195] OS는 치료 종료 후 사무실 방문 및/또는 전화 접촉을 통해 모니터링될 것이다. OS 및 PFS는 치료 첫날부터 계산될 것이다. OS의 지속 기간은 사망 날짜까지 또는 추적 관찰 검열시까지 측정될 것이다. 반응 지속기간(PFS에 의해 평가됨)은 첫 번째 객관적 반응이 기록된 날짜부터 PET/CT 및/또는 골수 생검에 의해 평가된 진행의 첫 징후까지 측정될 것이다.

[0196] 평가가능한 환자 정의

독성에 대해서만 평가가능	환자는 질병 진행 이외의 다른 이유로 1 차 반응 평가 이전에 연구를 중단했으며, CPI-613 을 적어도 1 회 용량을 받았다. 임상 진행 또는 방사선적 증거는 질병의 진행으로 간주되고 환자는 반응에 대해 평가할 수 있다. 반응 평가 없이 독성으로 인해 연구를 중단한 환자(예: 조기 치료 관련 사망)는 무-반응자로 간주될 것이다.
독성 및 반응에 대해서 평가가능	다음 옵션 중 하나를 적용해야 한다; - 환자가 CPI-613 을 적어도 1 회 용량을 받았고 질병 진행으로 연구를 중단했다. 임상 진행 또는 방사선적 증거는 질병의 진행으로 간주된다 - 프로토콜에 따른 첫 번째 반응 평가까지 치료를 계속 받은 모든 환자

[0197]

[0198] ***연구에서 제외 기준***

[0199] 환자는 다음 중 하나가 발생하지 않는 한 연구 치료를 계속할 것이다: 치료하는 의사의 의견으로 환자가 질병 진행을 보이는 경우; 연구 조사관의 재량에 따라 CPI-613의 허용할 수 없는 독성이 발생하는 경우; 2주기가 예상 2주기 1일로부터 14일 초과 지연된 경우; 후속 조치가 X주기 1일로부터 21일 초과 지연되는 경우; 환자가 동의를 철회하는 경우; 연구에 계속 참여하는 것이 환자에게 최선의 이익이 아니기 때문에 연구자의 재량으로 연구에서 환자를 철회하는 처리하는 경우; 연구가 조사 중인 의도된 질병과 관련이 없는 상태, 부상 또는 질병과 같은 병발성 질병으로 치료를 계속하는 것이 안전하지 않거나 정기적인 추적 관찰이 불가능하게 만드는 경우; 환자를 추가 연구 치료에 부적격하게 만드는 환자 상태의 일반적 또는 특정 변화; 연구 치료, 프로토콜이 요구하는 평가 또는 후속 방문을 준수하지 않는 경우; 연구 후원자에 의한 임상 시험의 종료; 사망; 후속 조치를 상실; 임신 또는 긍정적인 임신 테스트.

[0200] 이 시험 동안 치료를 종료할 때, 조사자는 환자에게 연락하고 최종 평가를 수행하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 또한 연구 철회 사유를 기록해야 한다.

[0201] ***생물통계학***

[0202] 발생률은 3년 동안 총 34명의 환자에 대한 질병의 희귀성을 고려할 때, 다중 기관 환경에서 대략 10명의 환자/년으로 추정된다. 코호트는 동시에 발생하고 별도로 분석된다. 코호트 1: 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병 환자(n = 17). 코호트 2: 재발성 또는 불응성 DHL 환자(n = 17).

[0203] 각 코호트에 대해: 시몬 최적 2단계 설계(Simon, 1989)가 이 연구에 사용될 것이다. 현재 사용가능한 단일 또는 조합 제제에 대한 반응률은 이러한 개입 없이는 본질적으로 존재하지 않으며 관찰된 반응은 환자 집단에 유익할 것이다. 따라서 현재 비율이 0.05(약 0)라는 귀무 가설을 가정하고 25%의 단측 대안에 대해 테스트할 것이다. 전체 반응률. 첫 번째 단계에서는 9명의 환자가 누적될 것이다. 1명 이상의 참가자가 3주기까지 반응을 경험하면 연구는 두 번째 단계로 계속될 것이고, 그렇지 않으면 연구는 효능 부족으로 중단될 것이다. 2단계 동안 총 17명의 환자를 위해 추가로 8명의 환자가 누적될 것이다. 17명의 환자에서 3개 이상의 반응이 관찰되면 중재가 효과가 없다는 귀무 가설이 기각될 것이다. 이 설계의 타입 I 오류율은 0.05이고 검정력은 80%이다. 추가로, 독성 중간 분석은 처음 9명의 연구 참가자가 두 번의 완전한 주기를 완료하거나 연구를 종료한 후에 수행된다. 처음 9명의 환자 중 4명 이상이 등급 4 독성을 나타내면 독성으로 인해 연구가 중단될 것이다. 17명의 환자 중 7명 이상이 등급 4 독성을 나타내면 치료도 추가 조사에 대해 너무 독성이 있는 것으로 간주된다. 이 중간 분석은 다양한 실제 독성 비율에 대해 다음과 같은 작동 특성을 가지고 있다.

실제 독성 비율	0.20	0.26	0.32	0.38	0.44	0.50
치료가 너무 독성이 있다고 선언할 확률	0.099	0.227	0.401	0.591	0.758	0.879

[0204]

[0205] 참가자는 또한 무진행 및 전체 생존의 2차 결과에 대해 추적 및 분석될 것이다. 참가자는 CPI-613 치료법 완료 후 최대 6개월 동안 일상적인 후속 방문을 통해 생존에 대해 모니터링될 것이다. 신뢰 구간은 CPI-613의 전체 반응률(CR, PR 및 SD) 추정치를 중심으로 계산될 것이다. 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법을 사용하여 무진행 생존 및 전체 생존을 분석할 것이다.

[0206] 연구의 1차 목적은 2개의 개별 코호트로서 분석된 재발성 또는 불응성 버킷 림프종/백혈병 및 이중 히트 미만성 거대 B 세포 림프종 환자에서 CPI-613의 전체 반응률을 결정하는 것이다. 첫 번째 평가는 3주기 이후이다. 임상 연구 표준에 따라 첫 번째 평가 시점에 도달한 환자만 반응을 평가할 수 있다. 첫 번째 반응 평가 전에 독성으로 인해 연구를 중단한 환자는 대체되지 않지만, 1차 종말점을 결정할 목적으로 무반응자로 간주된다.

[0207] 전체 반응률(ORR)은 전체 반응률(ORR)은 RECIL 기준에 따라 결정된 바와 같이 완전 반응(CR) + 부분 반응(PR) + 경미한 반응(MR) + 안정한 질병(SD)의 비율로 정의될 것이다(Younes 등, "International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma(RECIL 2017),"*Ann Oncol* 2017 mdx097.doi: 10.1093/annonc/mdx097). 안정한 질병은 2회의 연속 평가에서 문서화해야 할 것이다.

[0208] 반응 지속기간은 카플란-마이어 방법을 사용하여 객관적인 반응을 보이는 환자들에 대해 계산될 것이며, 연구 종료 시 여전히 반응을 보이는 사람들을 검열된 것으로 취급한다.

[0209] 무진행 생존(PFS)은 첫 번째 주기의 날짜로부터 질병 진행, 연구에 대한 적극적인 참여로부터 동의 철회, 추적 관찰 상실, (어떤 원인으로든) 사망 또는 검열된 연구 종료 중 가장 이른 것까지의 시간으로 정의될 것이다. PFS는 카플란-마이어 방법으로 분석될 것이다.

[0210] 전체 생존(OS)은 첫 번째 주기의 날짜로부터 사망 날짜, 연구에 대한 적극적인 참여로부터 동의 철회, 추적 관찰 상실, 또는 검열된 연구 종료 중 가장 이른 것으로서 정의될 것이다. OS는 카플란-마이어 방법으로 분석될 것이다.

[0211] 안전성은 유해 사례, 신체 검사, 활력 징후 및 임상 실험실 테스트에 의해 평가될 것이다. 모든 AE는 NCI 유해 사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) 버전 5.0을 사용하여 모니터링되고 등급이 매겨질 것이다. 유해 사례에 대한 설명 및 요약 표가 작성될 것이다. 유해 사례는 MedDRA를 사용하여 시스템 기관 등급 및 선호 용어로 코딩될 것이다.

[0212] 탐색적 목표: 반응률은 항목형 마커에 대한 피셔(Fisher)의 정확한 테스트 및 연속 마커에 대한 윌콕슨(Wilcoxon) 순위 합 테스트를 사용하여 IHC 및 사이토카인 프로파일의 변동을 포함하는 치료전 바이오마커와 상관관계가 있을 것이다. 반응 지속기간, PFS 및 OS는 콕스(Cox) 비례 위험 모델을 사용하여 위의 바이오마커와 연관될 것이다.

[0213] ***6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 투여***

[0214] 1M 수성 트리에탄올아민 중 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 용액은 투여 전에 멸균 5% 주사용 덱스트로스(D5W)를 사용하여 50mg/mL에서 4mg/mL만큼 낮게 희석된다. D5W로 희석한 후 용액은 투명하고 pH는 8.4-8.8이다. 6,8-비스-벤질티오-옥타노산의 D5W 용액은 모든 주기의 1-5일에 중심 정맥 카테터를 통해 2시간에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다.

[0215] **실시예 2 - 6,8-비스-벤질티오-옥타노산을 사용한 인간 환자의 재발성 또는 불응성 T-세포 비-호지킨 림프종 또는 고전적 호지킨 림프종의 치료**

[0216] *연구 설계*

[0217] 재발성 또는 불응성 T-세포 NHL 또는 고전적 호지킨 림프종 환자에서 벤다무스틴과 조합된 6,8-비스-벤질티오-옥타노산(CPI-613)의 증량 용량의 안전성 및 효능을 평가하는 I상 임상 시험이 기술되어 있다. 1차 목표는 재발성 및 불응성 고전적 HL 또는 T-세포 비-호지킨 림프종 환자에서 벤다무스틴과 조합 사용 시 CPI-613의 MTD를 결정하고 CPI-613 + 벤다무스틴 조합의 안전성을 평가하는 것이다. 탐색 목적은 (a) 수정된 국제 작업 그룹

(IWG) 기준 및 피부 림프종에 대한 국제 피부 림프종(올센 기준)에서 파생된, 반응률(RR) 및 질병 통제율(DCR) 평가하고, (b) 전체 생존(OS) 및 무진행 생존(PFS), 및 수정된 IWG 기준 대 OS 및 PFS에서 파생된 RR 및 DCR 사이의 가능한 상관관계를 평가하고, 및 (c) 골수 생검, 및 완전 반응(CR) 대 골수 생검 평가 사이의 가능한 상관관계(예: 형태에 따라 백혈병 세포의 침윤이 없고/없거나 면역조직화학에 따라 백혈병 세포에 음성)를 평가하는 것이다.

[0218] 각 치료 주기는 4주이다(아래 표 참조). 증량하는 용량의 CPI-613은 1-4일차에 2시간에 걸쳐 중심 카테터를 통해 정맥내(IV) 주입된다. 90mg/m^{2}의 벤다무스틴은 각 치료 주기의 4일 및 5일에 10분에 걸쳐 IV 주입된다. CPI-613 및 벤다무스틴을 모두 투여한 4일차에는 CPI-613 투여 직후 벤다무스틴을 투여한다. 임상적으로 필요한 경우, 각 환자는 최대 6주기로 치료된다.

[0219] 벤다무스틴에 대한 제한된 사전 노출(2주기 미만)이 있는 환자는 연구 중 및 중단 모두에서 총 6주기의 벤다무스틴을 받게 될 것이다. 환자가 이 연구에 등록하기 전에 벤다무스틴의 1주기(2회 용량)를 받은 경우, 벤다무스틴은 6주기로 유지될 것이다. 환자가 이 연구에 등록하기 전에 벤다무스틴의 2주기를 받은 경우, 벤다무스틴은 5주기와 6주기로 유지될 것이다.

[0220] **각 4주 치료 주기에서 CPI-613 및 벤다무스틴의 타이밍**

	1 일	2 일	3 일	4 일	5 일
1 주	CPI-613	CPI-613	CPI-613	CPI-613 벤다무스틴	벤다무스틴
2 주					
3 주					
4 주					

[0221]

[0222] 이 연구는 2단계 용량 증량 계획을 사용하여 하기에 기재된 바와 같이 재발성 또는 불응성 T-세포 NHL 및 고전적 HL을 갖는 환자에서 벤다무스틴과 조합하여 사용될 때 CPI-613의 MTD를 결정한다. 환자의 할당은 단일 암 설계로 인해 무작위로 지정되지 않는다.

[0223] 단일 환자 계획에서, 단일 환자는 용량 수준당 발생될 것이다. CPI-613의 시작 용량은 2,000mg/m^2 이며 벤다무스틴과 조합하여 투여된다. CPI-613과 관련이 있을 가능성이 있거나 확실히 관련이 있는 것으로 인한 독성이 없거나 국립 암 연구소(NCI)유해 사례에 대한 공통 독성 기준(CTCAE)에 따라 독성이 ≤ 등급 1인 경우, CPI-613 용량 수준을 증가할 것이다(250mg/m^{2}의 증분). CPI-613과 관련이 있을 수 있거나 확실히 관련이 있는 독성이 > 등급 1인 경우, 전통적인 용량 증량 단계가 시작된다. 2개 코호트(즉, 2,500mg/m^2 코호트) 후에 CPI-613과 관련이 있을 수 있거나 확실히 관련이 있는 것으로 간주되는 독성이 없는 경우에도, 전통적인 용량 증량 단계가 시작된다. 따라서 단일 환자 용량 증량 단계에서는 최대 2명의 환자가 발생할 것이다.

[0224] DLT가 2,000mg/m^{2}의 시작 용량에서 2명의 환자에서 발생하는 경우, 용량 증량 계획은 500mg/m^{2}의 수정된 시작 용량으로 다시 시작될 것이다.

[0225] 환자는 다음 코호트가 시작되기 전에 전체 4주 치료 주기를 완료해야 한다. 추가 치료 과정이 환자에게 표시되는 경우, CPI-613은 해당 환자에 대한 과정 1에서와 동일하게 투여된다. 전체 주기를 완료하지 않은 환자는 MTD에 대해 평가할 수 없지만, 여전히 독성에 대해 평가할 수 있다.

[0226] 이 전통적인 용량 증량 단계에서 수행된 모든 CPI-613 용량 증량은 250 mg/m^{2}의 증분으로 이루어질 것이다. 전통적인 용량-증량 계획에서 첫 번째 코호트의 CPI-613에 대한 용량 수준은 단일-환자 용량-증량 계획의 마지막 코호트에서 사용된 것과 동일하다. 이 단계에서 각 코호트의 환자 수는 단일 환자-용량-증가 계획에서 a > 등급 1 독성이 관찰된 첫 번째 환자를 포함하여 처음에 3명이 될 것이다. 단일-환자-용량-증량 계획에서 CPI-613과 관련이 있을 수 있거나 확실히 관련이 있는 독성이 관찰되지 않으면, 전통적인 용량-증량 단계의 시작 용량은 2,500mg/m^{2}이될 것이다. 어느 코호트에서도 어떤 환자도 용량-제한 독성(DLT, 아래 정의 참조)을 나타내지 않으

면, 3명의 환자로 구성된 코호트에서 용량 증량이 계속된다. 그러나 임의의 용량 수준에서 환자(3명의 의도된 환자 중 첫 번째, 두 번째 또는 세 번째인지 여부에 관계없이)에서 DLT가 관찰되는 경우, 해당 코호트는 최대 6명의 환자로 확장될 것이다. 최대 6명의 환자 중 다른 환자에서 DLT가 관찰되지 않는 경우, 용량 증량 절차는 각 후속 코호트에 대해 3명의 환자에서 계속될 것이다. 그러나 임의의 용량 수준에서 총 2명의 환자에서 DLT가 관찰되면, 마지막 코호트의 총 환자 수가 2명에 불과할지라도 CPI-613의 투여는 즉시 중단된다. 용량 증량은 완결된 것으로 간주된다. 2명 이상의 환자에서 DLT를 유도하는 용량 수준은 MTD 초과로 간주되고, 2명 미만의 환자에서 DLT를 유도한 용량 수준 바로 아래의 용량 수준은 MTD로 간주된다.

[0227] 일단 3,000mg/m^2 코호트가 테스트되면 2명 이상의 환자에서 DLT가 관찰되지 않는 경우, 단일 약제로 제공될 때 3,000mg/m^2는 CPI-613의 MTD이기 때문에 용량 증량도 완료된 것으로 간주된다. 이 용량 수준에서 총 6명의 예상 환자에 대해 3명의 추가 환자가 MTD에 등록될 것이다.

[0228] 가능한 MTD 용량이 결정되면, 이 용량 암은 최대 13명의 추가 환자가 이 용량에 등록되어 이 용량의 잠재적 안전성에 관한 추가 정보를 결정하고 PFS, OS, RR, DCR 등에 관한 예비 데이터를 수집할 수 있도록 확장될 수 있다.

[0229] DLT는 적어도 아마도 CPI-613과 관련이 있고 이 단락에 요약된 기준을 충족하는 임의의 독성으로 정의된다. 약물과 관련이 없는 것으로 명확하게 결정될 수 있는 사례는 DLT로 간주되지 않는다. DLT 평가 기간은 각 환자에 대해 주기 1(4주)까지이다.

[0230] 비혈액학적 독성의 경우:

[0231] - 모든 비혈액학적 독성 등급 ≥ 3, 의학적 관리로 조절되지 않는 탈모증 및 메스꺼움을 제외하고 적어도 CPI-613과 관련이 있을 수 있는.

[0232] - 임의의 등급 ≥ 2 독성, 적어도 CPI-613과 관련이 있을 수 있고, 다음 주기 시작까지 등급 ≤ 1로 해결되지 않는.

[0233] 혈액 독성의 경우:

[0234] - 5일 초과 지속되는 등급 4 호중구감소증

[0235] - 임의의 지속기간의 열성 호중구감소증(ANC <1.0 x 10 9/L, 발열 >38.5℃)

[0236] - 등급 4 혈소판감소증 또는 출혈이 있거나 혈소판 수혈이 필요한 등급 3 혈소판감소증

[0237] - 기저 질환으로 설명되지 않는 등급 4 빈혈.

[0238] 다음 용량 수준으로의 용량 증량은 이전 코호트의 모든 환자에게 완전한 치료 주기(즉, 4주)가 제공될 때까지 발생할 수 없다. 이 시험에서 환자 내 용량 증량은 허용되지 않는다. 환자는 둘 이상의 코호트에 참여할 수 없다.

[0239] 확장 코호트에서, CPI-613 및 벤다무스틴의 순환은 전술한 바와 동일하게 유지될 것이다. 환자는 주기의 첫 번째 주의 1-5일에 화학요법을 받은 후 3주간 화학 요법을 받지 않는다.

[0240] 확장 코호트에 대한 용량은 고정될 것이며 치료 의사가 달리 지시하지 않는 한 아래 표에 설명된 대로 수행될 것이다.

[0241] **각 4주 치료 주기에서 CPI-613 및 벤다무스틴을 투여하는 확장 코호트**

	1 일	2 일	3 일	4 일	5 일
1 주	CPI-613: 2500 mg/m^2	CPI-613: 2500 mg/m^2	CPI-613: 2500 mg/m^2	CPI-613: 2500 mg/m^2 벤다무스틴: 90mg/m^2	벤다무스틴: 90mg/m^2
2 주					
3 주					
4 주					

[0242]

[0243] 2500mg/m^{2}의 CPI-613을 1-4일에 2시간에 걸쳐 중심 카테터를 통해 IV 주입한다. 90mg/m^{2}의 벤다무스틴을 각 치료 주기의 4일 및 5일에 10분에 걸쳐 IV 주입한다. CPI-613 및 벤다무스틴을 모두 투여한 4일차에는 CPI-613 투여 직후 벤다무스틴을 투여한다. 임상적으로 필요한 경우, 각 환자는 최대 6주기로 치료될 것이다.

[0244] ***투여 지연 및 용량 수정***

[0245] 등급 1 독성의 발생은 일반적으로 해당 환자에 대한 후속 용량에 대한 용량 수정을 필요로 하지 않는다. 그러나 등급 2 비-혈액학적 독성(감염성 독성 포함)이 발생하고 적어도 CPI-613과 관련이 있을 가능성이 있는 경우에는, 등급 2 독성이 등급 1 이하로 감소된 후에만 치료를 재개할 수 있으며, 해당 환자에 대한 후속 용량 수준은 등급 2 독성이 발생하는 용량의 25%만큼 감소될 것이다. 등급 3 또는 등급 4 비혈액학적 독성(감염성 독성 포함)이 발생하면, 해당 환자의 투여를 보류하고 환자는 등급 3 또는 등급 4 독성으로부터 회복 및 가역성을 모니터링해야 한다. 등급 3 또는 등급 4 독성이 있었던 환자에 대한 치료를 재개하려면, 등급 3 또는 등급 4 독성을 등급 1 이하로 감소시켜야 하며, 해당 환자에 대한 후속 용량의 용량 수준은 다음 시점에서 등급 3 또는 등급 4 독성이 발생한 용량의 50%로 감소될 것이다. CPI-613의 감소된 용량이 독성을 나타내지 않는 경우, 환자는 치료 의사의 재량에 따라 이전 용량으로 용량을 증량할 수 있다.

[0246] 혈청 크레아티닌 상승 또는 신장 기능 감소와 관련이 없지만 CPI-613과 관련될 수 있는 유해 사례의 경우, 등급 1 독성의 발생은 일반적으로 해당 환자에 대한 후속 용량에 대한 용량 수정을 필요로 하지 않는다. 그러나 CPI-613과 관련되었을 가능성이 있는 등급 2 독성(메스꺼움 제외)이 발생하면, 치료를 보류하고 등급 2 독성이 등급 1 이하로 감소된 이후에만 치료를 재개할 수 있으며, 해당 환자에 대한 후속 용량에 대한 용량 수준은 그러한 등급 2 독성이 발생하는 용량의 25%만큼 감소될 것이다. 등급 2 메스꺼움은 치료를 보류하거나 용량 감소를 필요로 하지 않는다. CPI-613과 관련되었을 가능성이 있는 등급 3 또는 등급 4 독성이 발생하는 경우, 해당 환자의 CPI-613 투여가 보류되고 환자는 이러한 등급 3 또는 등급 4 독성으로부터 회복 및 가역성에 대해 모니터링되어야 한다. CPI-613 관련 등급 3 또는 등급 4 독성이 있는 환자에 대해 CPI-613 치료를 재개하려면 등급 3 또는 등급 4 독성을 1등급 이하로 감소시켜야 하며 해당 환자에 대한 후속 용량의 용량 수준은 등급 3 또는 등급 4 독성이 발생하는 용량의 50%로 감소될 것이다.

[0247] CPI-613과 관련될 수 있는 크레아티닌 상승, 신장 기능 감소 또는 미토콘드리아 억제 증후군과 관련된 유해 사례의 경우, 중증도 수준이 등급 1 이상인 경우에도 환자의 투여가 보류될 것이다. 독성이 등급 0으로 감소된 후에만 치료를 재개할 수 있다. 중증도 수준이 등급 1인 경우 해당 환자에 대한 후속 용량의 용량 수준은 15%, 등급 2 독성의 경우 25%, 등급 3 또는 등급 4 독성의 경우 50% 감소될 것이다.

[0248] 또한, CPI-613과 관련될 가능성이 있는 독성이 급성 신부전이고 중증도 수준이 등급 3 또는 등급 4인 경우, 시정 조치 또는 프로토콜 수정의 시험 및 시행의 다음 측면 평가를 가능하게 하기 위해 추가 환자 등록이 일시적으로 중단될 것이며, 필요한 경우:

[0249] - 연구 프로토콜에 대한 연구 장소 및 조사자의 준수

[0250] - 신장 기능 모니터링 절차의 적절성 평가

[0251] 미토콘드리아 억제 증후군에 대한 특별 참고 사항.

[0252] - 이것은 고열, 저혈압, 혼수, 범혈구감소증, 정신 상태 변화, 전신 쇠약 및 젖산증을 포함할 수 있는 일련의 증상이다. 이러한 현상이 발생하거나 의심되는 경우, 증상이 해결될 때까지 권장되는 치료는 다음과 같다:

[0253] o IV L-카르니틴 50mg/kg/일을 4시간마다 분할 용량으로(즉, 4시간마다 8.3mg/kg)

[0254] o 매일 엽산 1mg

[0255] o 매일 티아민 100mg

[0256] ***벤다무스틴 관련 독성에 대한 용량 조절***

[0257] 벤다무스틴의 투여는 ≥ 등급 4 혈액학적 독성 또는 임상적으로 유의한 등급 2 비혈액학적 독성의 사례에는 보류되어야 한다. 비혈액학적 독성이 등급 1로 회복되면, 치료 의사의 재량에 따라 벤다무스틴을 다시 시작할 수 있다. 혈액학적 독성을 경험하는 환자의 경우, 계수가 개선되면 치료 의사의 재량에 따라 벤다무스틴을 다시 시작할 수 있다(절대 호중구 수[ANC] 1 x 109/L, 혈소판 75 x 109/L). 그러나 환자가 기저 질환(예: 골수 침범 또는 비장 격리)과 관련된 혈구 수가 낮은 경우, 혈구 수 개선 전에 치료 의사의 재량에 따라 벤다무스틴을 다시 시작할 수 있다. 이 시점에서 아래에 설명된 용량 감소를 고려해야 한다:

[0258] - 혈액학적 독성 등급 4 독성: 용량을 30% 감소.

[0259] - 임상적으로 유의한 비혈액학적 독성 ≥등급 3 독성: 용량을 30% 감소.

[0260] 후속 주기에서 용량 재증량은 치료 의사의 재량에 따라 고려할 수 있다.

[0261] ***각 환자의 치료 지속기간***

[0262] CPI-613을 사용한 치료는 다음과 같은 경우가 아니면 치료 의사가 임상적 이점이 있다고 믿는 한 계속되어야 한다:

[0263] - 환자가 질병 진행을 보인다

[0264] - 용량 감소에도 불구하고 CPI-613로부터 허용할 수 없는 독성

[0265] - 환자의 동의 철회

[0266] - 연구에 계속 참여하는 것이 환자에게 최선의 이익이 아니기 때문에 연구에서 환자를 철회할 수 있는 연구자의 재량.

[0267] - 기저 질병: 연구에서 조사 중인 의도된 질병과 관련이 없는 상태, 부상 또는 질병으로 치료를 계속하는 것이 안전하지 않거나 정기적인 추적 관찰이 불가능한 경우.

[0268] - 환자가 추가 연구 치료를 받을 수 없도록 하는 환자 상태의 일반적 또는 특정 변경

[0269] - 연구 치료, 프로토콜-필수 평가 또는 후속 방문을 준수하지 않음

[0270] - 임상시험 종료

[0271] 이 시험 동안 치료를 종료할 때, 조사자는 환자에게 연락하고 최종 평가를 수행하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 또한 연구 철회 사유를 기록해야 한다.

[0272] 시험이 중단되면, 환자가 시험에서 제외되고 환자의 생존 및 연구 후 암 치료는 후속 의사 방문에 의해 모니터링될 것이다. 모든 환자는 치료 후 5년 동안 또는 사망할 때까지 추적된다.

[0273] ***환자 포함 기준***

[0274] 환자는 등록 전에 다음 포함 기준 모두를 충족해야 한다:

[0275] 1. 임상적 이점을 제공하는 것으로 알려진 표준 요법(자가 이식 포함)에 재발했거나 이에 불응성이고, 림프종에 대해 벤다무스틴으로 치료받은 적이 없는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 T-세포 NHL 또는 고전적 HL (즉, 결절성 경화증 HL, 혼합 세포성 HL, 림프구 풍부 고전적 HL 및 림프구 결핍 HL). PI 재량에 따라 벤다무스틴에 대한 제한된 노출이 있는 환자(전체 주기 2회 미만)가 포함될 수 있다. 고전적 호지킨 림프종 환자는 브렌툭시맙 베도틴 및 PD-1 억제제에 실패해야 한다.

[0276] 2. 측정가능한 질병이 있어야 한다(예: >1cm의 종양 종괴 또는 골수 침범의 증거).

[0277] 3. 동부 협력 종양학회(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 수행 상태 0-2(Oken 등, "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group," Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-6551982).

[0278] 4. 예상 생존 기간 > 3개월.

[0279] 5. 18세 이상의 남녀 환자.

[0280] 6. 가임 여성(즉, 폐경 전 여성이거나 외과적으로 불임이 아닌 여성)은 연구 기간 동안 허용되는 피임 방법(금주, 자궁 내 장치[IUD], 경구 피임약 또는 이중 차단 장치)을 사용해야 하며, 치료 시작 전 1주일 이내에 혈청 또는 소변 임신 검사 음성이어야 한다.

[0281] 7. 불임에 대한 문서가 존재하지 않는 한, 가임 남성은 연구 기간 동안 효과적인 피임법을 시행해야 한다.

[0282] 8. 이전 수술로부터 적어도 2주가 경과했어야 한다.

[0283] 9. 실험실 값≤ 2주은 다음과 같아야 한다:

[0284] a. 적절한 간 기능(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제[AST/SGOT]≤3x 정상 상한치[UNL], 알라닌 아미노트랜스퍼라제[ALT/SGPT]≤3x UNL(간 전이가 있는 경우 ≤5x UNL), 빌리루빈 ≤1.5x UNL).

[0285] b. 적절한 신장 기능(혈청 크레아티닌 ≤1.5mg/dL 또는 133μmol/L).

[0286] c. 적절한 응고("국제 정규화 비율" 또는 INR은 ≤1.5여야 함)

[0287] 10. 지난 한 달 내에 활동성 감염의 증거가 없었고 심각한 감염이 없다.

[0288] 11. 정신적으로 유능하고, 이해하는 능력 및 사전 동의서에 서명할 의지.

[0289] ***환자 배제 기준***

[0290] 다음과 같은 특징을 가진 환자는 제외된다:

[0291] 1. 알려진 대뇌 전이, 중추신경계(CNS) 또는 경막외 종양.

[0292] 2. HL 또는 NHL과 관련이 없는 2차 악성 종양의 병력이 있고 완전한 반응을 보이고 있으며 의사가 재발 위험이 30% 미만인 것으로 간주된 경우.

[0293] 3. 연구 약물로 치료를 시작하기 전 지난 2주 이내에 암에 대한 임의의 다른 표준 또는 연구 치료, 또는 임의의 징후에 대한 임의의 기타 연구 제제를 받은 환자.

[0294] 4. 잠재적으로 환자의 독성 위험을 증가시킬 수 있는 심각한 의학적 질병.

[0295] 5. 조절되지 않는 활동성 출혈 및 출혈 체질이 있는 환자(예: 활동성 소화성 궤양 질병).

[0296] 6. 복부 누공 또는 위장 천공의 병력 ≤ 연구 약물로 치료하기 6개월.

[0297] 7. 임산부 또는 신뢰할 수 있는 피임 수단을 사용하지 않는 가임기 여성(CPI-613의 기형유발 가능성이 알려져 있지 않기 때문에).

[0298] 8. 수유 중인 여성.

[0299] 9. 연구 기간 동안 피임법을 시행하기를 꺼리는 가임 남성.

[0300] 10. 연구자의 견해로 환자의 안전을 위협할 수 있는 모든 상태 또는 이상.

[0301] 11. 프로토콜 요구 사항을 따르지 않거나 따를 수 없는 경우.

[0302] 12. 증후성 울혈성 심부전, 증후성 관상동맥 질환, 증후성 협심증, 증후성 심근경색 또는 증후성 울혈성 심부전을 포함하나 이에 제한되지 않는 활동성 심장 질환.

[0303] 13. 등록 전 3개월 미만의 심근경색 병력이 있는 환자.

[0304] 14. 지난 한 달 동안 활동성 감염 또는 심각한 감염의 증거.

[0305] 15. HIV 감염, B형 간염 또는 C형 간염이 알려진 환자.

[0306] 16. CPI-613 치료 시작 전 지난 2주 이내에 임의의 유형의 암 면역요법을 받은 환자.

[0307] 17. 수술을 포함한 임의의 종류의 즉각적인 완화 치료가 필요한 경우.

[0308] 18. 알부민 <2.0g/dL 또는 <20g/L.

[0309] ***치료전 선별 테스트***

[0310] 연구 치료 전에 하기 평가를 수행할 것이다:

[0311] **연구 치료 1일 전 4주 이내:**

[0312] - 종양 평가, 임의의 혈액 및 혈청 샘플. (참고: 이 기간 내의 평가가 이 시험에 참여하기 전에 이미 수행된 경우 이 평가의 결과를 사용할 수 있다.)

[0313] **연구 치료 1일 전 2주 이내:**

[0314] - 병력, 신체 검사, 활력 징후, 신장, 체중, ECOG, 증상 및 약물 평가, 임상 화학, 혈액학, 응고, 소변 검사 및 트로포닌 I.

[0315] **연구 치료 1일 전 1주일 이내:**

[0316] - 가임 여성을 위한 임신 테스트.

[0317] ***안전성 평가***

[0318] CPI-613 및 벤다무스틴의 안전성은 다음을 기초로 평가될 것이다: 증상의 평가; 활력 징후; ECOG 수행 상태 및 생존; 임상 화학(콕크로프트-걸트(Cockcroft-Gault) 공식을 사용하여 신장 기능 평가); 혈액학; 응집; 트로포닌 I; 및 ECG.

[0319] 모든 안전성 평가 테스트는 선별 동안 수행된다(CPI-613으로 치료하기 전 2주 이내에 수행됨). 주기 1과 관련하여 임상 화학, 혈액학 및 응고는 CPI-613을 투여하기 전 24시간 이내에 수행되며, CPI-613을 투여하기 전에 크레아티닌 결과만 필요하다. 트로포닌 I의 경우 CPI-613 투여 완료 1시간 후 평가한다. 활력 징후는 CPI-613 투여 직후에 수행되며 임상적으로 필요한 경우에만 재검사된다. 응고 테스트(INR 및 PTT)의 경우 각 주기의 1일째에 수행된다. 크레아티닌과 BUN의 경우, CPI-613 매 투여마다 24시간 이내에 확인해야 한다. 주기 1 이후에는 신체 검사 및 활력 징후, ECOG 수행 상태, 증상 및 약물 평가가 각 주기 전 5일 이내에 수행되어야 한다. 임상 화학, 혈액학, 응고(INR 및 PTT) 및 트로포닌 I은 각 주기의 1일째에 평가된다.

[0320] ***항-종양 효능 평가***

[0321] 항종양 효능은 영상 스캔(전용 CT(IV 조영제)을 사용한 PET/CT) 및 기준선에서, 그리고 매 2 주기 후에 수행된 골수 생검을 통해 평가된다. 임상적으로 필요한 경우 추가 평가를 받을 수 있다.

[0322] 질병을 단계화하기 위해 수정된 국제 워크 그룹(IWG) 기준(Cheson BD 등, "Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma," J Clin Oncol. 2007;25(5):579-586)을 사용할 것이다. CR, PR, SD 및 PD는 아래 표에 정의되어 있다. RR(CR 및 PR의 결합 비율) 및 DCR(CR, PR 및 SD의 결합 비율)도 계산될 것이다.

[0323]

반응	정의	결절 종괴	비장, 간	골수
CR	질병의 모든 증거의 소멸	(a) 치료 전 FDG-애비드(avid) 또는 PET 양성; PET 음성인 경우 허용되는 모든 크기의 종괴 (b) 다양하게 FDG-애비드 또는 PET 음성; CT 에서 정상 크기로 회귀	만져지지 않는, 결절 소멸	반복 생검에서 제거된 침윤물; 형태학에 의해 불확실한 경우 면역조직화학은 음성이어야 한다.
PR	측정 가능한 질병의 퇴행 및 새로운 부위 없음	SPD 에서 최대 6 개의 가장 큰 우성 종괴의 ≥ 50% 감소; 다른 결절의 크기 증가 없음 (a) 치료 전 FDG-애비드 또는 PET 양성; 이전에 침범된 부위에서 하나 이상의 PET 양성 (b) 다양하게 FDG-애비드 또는 PET 음성; CT 에서 퇴행	결절의 SPD 에서 ≥ 50% 감소(가장 큰 가로 직경의 단일 결절의 경우); 간 또는 비장의 크기 증가 없음	치료 전 양성인 경우 관련 없음; 세포 유형을 지정해야 한다.
SD	CR/PR 또는 PD 달성 실패	(a) 치료 전 FDG-애비드 또는 PET 양성; 이전 질병 부위에서 PET 양성 및 CT 또는 PET 에서 새로운 부위 없음 (b) 다양하게 FDG-애비드 또는 PET 음성; CT 에서 이전 병변의 크기 변화 없음		
재발성 질병 또는 PD	임의의 새 병변 또는 최저점에서 이전에 침범된 부위의 증가 ≥50%	임의의 축에서 1.5cm 초과의 새 병변의 출현, 하나 이상의 결절의 SPD 에서 ≥ 50% 증가 또는 단축에서 이전에 > 1cm 확인된 결절의 최장 직경에서 ≥ 50% 증가 FDG-애비드 림프종에서 PET 양성 병변 또는 치료 전 PET 양성	임의의 이전 병변의 SPD 에서 최저점에서 ≥ 50% 증가	신규 또는 재발성 침범

[0324]

[0325] CR, 완전 관해; FDG, [^{18}F]2-플루오로-d-데옥시-D-글루코스; PET, 양전자 방출 단층 촬영; CT, 컴퓨터 단층 촬영; PR, 부분 관해; SPD, 직경 곱의 합; SD, 안정한 질병; PD, 진행성 질병.

[0326] 피부 림프종 기준에 관한 국제 학회(Olson EA 등, "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 European Organisation for Research and Treatment of Cancer," J Clin Oncol. 2011;29(18):2598-

2607)는 피부 림프종 환자의 질병의 단계를 결정하는 데 사용될 것이다. CR, NI, PR, PD, 및 SD는 아래와 같이 정의된다. 또한 글로벌 반응(GR)을 정의하는 데 사용되는 TNMB 단계 각 구성 요소(즉, 피부, 결절, 내장 및 혈액)에 대한 반응 기준이 표시된다.

글로벌 반응 점수			
글로벌 점수	정의	피부	결절 혈액 내장
CR	질병의 모든 임상적 증거가 완전히 소멸	CR	모든 항목은 CR/NI 를 갖는다
PR	측정가능한 질병의 퇴행	CR	모든 항목이 CR/NI 를 갖는 것은 아니고 어느 항목도 PD 를 갖지 않는다
		PR	어느 항목도 PD 를 갖지 않고 기준선에서 침범된 항목이 있다면, 적어도 하나는 CR 또는 PR 을 갖는다
SD	모든 질병을 대표하는 CR, PR 또는 PD 달성 실패	PR	어느 항목도 PD 를 갖지 않고 기준선에서 침범된 항목이 있다면, 어디에도 CR 또는 PR 이 없다
		SD	임의의 항목에서 CR/NI, PR, SD 이 있고 어는 항목도 PD 를 갖지 않는다.
PD	진행성 질병		임의의 항목에서 PD
재발	CR 이전에 질병 재발		임의의 항목에서 재발

[0327]

[0328] *약어: CR, 완전 반응; NI,비침범; PR, 부분 반응; PD, 진행성 질병; SD, 안정한 질병

피부에서 반응	
반응	정의
완전 반응	피부 병변의 100% 제거
부분 반응	T_1, T_2, 또는 T_4 피부 질병만 있는 환자에서 새 종양(T_3)없이 기준선으로부터 피부 질병의 50%-99% 제거
안정한 질병	T_1, T_2, 또는 T_4 피부 질병만 있는 환자에서 새 종양(T_3)없이 기준선으로부터 피부 질병의 제거가 <25%에서 50%로 증가
진행성 질병	기준선으로부터 피부 질병의 ≥25% 증가 또는
	T_1, T_2, 또는 T_4 피부 질병만 있는 환자에서 새 종양(T_3) 또는
	반응 손실: 완전 또는 부분 반응을 가진 환자에서, 최저점+ 50% 기준점 점수의 합을 초과하는 피부 점수 증가
재발	완전 반응을 갖는 환자에서 임의의 질병의 재발

[0329]

림프절에서 반응*	
반응	정의
CR	모든 림프절에 대해 이제 가장 큰 가로(장축) 직경이 ≤1.5cm, 기준선에서 림프절을 평가하는 방법에 의해 또는 림프종에 대한 생검 음성에 의해; 또한 N_3로 분류되고 기준선에서 장축에서 ≤1.5cm 및 단축에서 >1cm 인 림프절은 단축에서 ≤1cm 또는 림프종에 대한 생검에서 음성이어야 한다
PR	기준선에서 각각의 비정상 림프절의 SPD 의 누적 감소 ≥50% 및 장축 직경이 >1.5 cm 이거나 장축이 1-1.5cm 인 경우 단축 직경이> 1cm 인 새 림프절이 없다
SD	CR, PR, 및 PD 에 대한 기준 달성 실패
PD+	림프절의 기준선으로부터 SPD 의 ≥50% 증가 또는
	임의의 새 림프절이 장축에서 >1.5cm 또는 조직학적으로 N_3로 증명된 장축이 1-1.5cm 인 경우 단축에서 >1cm
	반응 손실: PR 이 있는 환자에서, 림프절의 SPD 에서 최저점으로부터 >50% 증가
재발	조직학적으로 N_3로 증명된 CR 을 가진 환자의 장축에서 임의의 새 림프절이 >1.5cm

[0330]

내장에서 반응	
반응	정의
CR	간 또는 비장 또는 기준선에서 침범이 고려되는 임의의 기관은 신체 검사 상에서 확장되지 않아야 하며 영상에 의해 정상으로 간주되어야 한다; 간 또는 비장의 영상상에서 어떠한 결절도 존재해서는 않되며; 치료 후 임의의 종괴는 림프종에 대한 생검에서 음성이어야 한다
PR	임의의 비장 또는 간 결절에서, 또는 기준선에서 임의의 비정상 기관에서 측정가능한 질병(SPD)에서 ≥50% 퇴행; 간 또는 비장에서 크기 증가 없고 침범된 새로운 부위가 없다
SD	CR, PR, 및 PD 에 대한 기준 달성 실패
PD+	기준선에서 침범된 임의의 기관의 크기(SPD)의 ≥50% 증가 또는
	새로운 기관 침범 또는
	반응 손실: PR 이 있는 환자에서 임의의 이전 기관 침범의 크기(SPD)에서 최저점으로부터 >50% 증가
재발	CR 이 있는 환자에서 새로운 기관 침범

[0331]

혈액에서 반응*	
반응	정의
CR+	B_0
PR‡	기준선에서 고종양 부담(B_2)을 갖는 환자에서 기준선으로부터 혈액 종양 부담의 정량적 측정에서 >50% 감소
SD	CR, PR, 및 PD 에 대한 기준 달성 실패
PD§	B_0 내지 B_2 또는
	기준선으로부터 >50% 증가 및 적어도 5,000 신생물 세포/μL 또는
	반응 손실: 기준선에서 원래 B_2 였던 PR 을 가진 환자에서, 최저선으로부터 >50% 증가 및 적어도 5,000 신생물 세포/μL
재발	CR 을 갖는 환자에서 신생 혈액 림프구의 증가 ≥B_1

[0332]

[0333] 생존(및 연구 후 받은 암 치료 및 질병 상태와 관련된 정보)은 치료 종료 후 전화 연락을 통해 격월로 얻을 것이다. 의료 기록 검토는 증거 및 재발에 관한 정보(CT, PET, 생검 등에 문서화됨)를 얻기 위해 격월로 전화하는 것과 동시에 수행된다.

[0334] OS는 CPI-613의 첫 번째 투여부터 임의의 원인에 의한 사망까지의 시간을 기반으로 결정될 것이다. PFS는 CPI-613의 첫 번째 투여부터 DP까지의 시간을 기준으로 결정될 것이다.

[0335] ***연구 중 수행된 테스트의 세부 사항***

[0336] ECOG 수행 상태 척도(Oken MM 등, "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group," Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-655)는 환자의 질병이 어떻게 진행되고 질병이 환자의 일상 생활 능력에 어떻게 영향을 미치는지 평가하기 위해 사용된다. 이러한 척도는 아래에 나열되어 있다. ECOG 점수가 높을수록 예후가 나쁘다.

등급	ECOG
0	완전히 활동적이며 제한 없이 질병 전의 모든 수행을 수행할 수 있음
1	육체적으로 격렬한 활동에 제한이 있지만 걸을 수 있고 가벼운 집안일, 사무실일과 같이 가볍고 앉아서 일하는 성질의 일을 할 수 있다.
2	걸을 수 있고 모든 자기 관리가 가능하지만 작업 활동을 수행할 수 없다. 깨어 있는 시간의 약 50% 이상
3	제한된 자기 관리만 가능, 깨어 있는 시간의 50% 이상 침대나 의자에 국한됨
4	완전히 신체장애. 모든 자기 관리를 할 수 없다. 완전히 침대나 의자에 국한됨
5	사망

[0337]

[0338] 평가된 임상 화학은 다음을 포함한다: 글루코스; BUN; 크레아티닌; AST/혈청 글루타믹-옥살로아세틱 트랜스아미나제(SGOT); 총 단백질; ALT/혈청 글루타믹-피루빅 트랜스아미나제(SGPT); 알부민; 알칼리성 포스파타제(ALP); Na^{+}; K^{+}; 총 빌리루빈; Cl^{-}; Mg; Ca^{+2}; PO4; 및 CO2.

[0339] 혈액학은 다음을 포함한다: 완전한 혈구 수; 헤모글로빈; 차등 수; 헤마토크리트및 혈소판 수. 응고에는 INR 및 부분 트롬보플라스틴 시간이 포함된다. 심장 안전성에는 트로포닌 I 및 ECG가 포함된다.

[0340] ***연구 약물***

[0341] 90mg/m^2의 벤다무스틴을 각 치료 주기의 4일 및 5일에 10분에 걸쳐 IV 주입한다. CPI-613 및 벤다무스틴이 모두 투여되는 4일차에는 CPI-613 투여 직후 벤다무스틴을 투여한다.

[0342] CPI-613은 중심 정맥 카테터를 통한 2시간 IV 주입으로 제공된다. CPI-613의 용량은 용량-증량 방식이다.

[0343] CPI-613은 약간 감광성이며 10mL 호박색 유리 바이알에 제공된다. 각 바이알을 500mg의 CPI-613에 해당하는 농도 50mg/mL의 CPI-613 10mL를 함유한다. CPI-613의 의약품은 입자상 물질이 없는 투명하고 무색의 용액이다. CPI-613은 투여 준비 시를 제외하고 2°-8℃(36°-46°F)의 냉장 보관해야 한다.

[0344] CPI-613은 D5W가 약 125-150mL/hr의 속도로 작동하는 IV 카테터를 통한 주입에 의해 IV 투여되어야 한다. 투여 부위 및 주변의 국소 반응을 피하기 위해 CPI-613은 중심 정맥 카테터를 통해 투여해야 한다.

[0345] CPI-613은 IV 주입 세트 및 IV 백(연구 COM-003)으로부터 디에틸헥실 프탈레이트(DEHP)의 침출을 유발할 수 있다. 따라서 DEHP-함유 IV 주입 세트, IV 백 또는 주사기는 CPI-613의 혼합 또는 투여에 사용해서는 안된다. DEHP를 함유하지 않아 CPI-613 투여에 사용할 수 있는 IV 세트, IV 백 및 주사기의 예는 다음과 같다:

[0346] - 주사기 펌프용 확장 세트: MED-RX의 모든 확장 세트에는 DEHP가 포함되어 있지 않다.

[0347] - 주사기: 켄달 모노젝트(Kendall Monoject) 주사기, 모든 단일 주입 주사기에는 DEHP가 없다.

[0348] CPI-613이 일반적으로 사용되는 4가지 IV 주입 세트와 호환됨을 보여주는 호환성 연구가 수행되었다. 따라서 이 4가지 유형의 IV 주입 세트 및 동일한 재료로 만든 IV 주입 세트를 사용하여 CPI-613을 투여할 수 있다. 이러한 IV 주입 세트는 다음과 같다:

[0349] - PVC 소재 - 범용 스파이크가 있는 ADDitIVâ 기본 IV 세트, 역류 방지 밸브, 2개의 주입 부위, DEHP-미함유 및 라텍스-미함유, 15방울/mL, REF V14453, B 브라운 메디칼 사(B Braun Medical Inc.)

[0350] - 라텍스 소재 - Interlinkâ 시스템 2차 의료 세트, 10방울/mL, 2C7451, 박스터 헬스케어 사(Baxter Healthcare Corporation)

[0351] - PVC 소재 - Surshield™ 안전 윙드 주입 세트(Safety Winged Infusion Set), 0.19mL 용량, 라텍스-미함유, DEHP-미함유, SV*S25BLS, 테르모 메디칼 프로덕츠 항조우 사(Terumo Medical Products Hangzhou Co. Ltd.)

[0352] - 폴리에틸렌 소재 - Interlinkâ 시스템 팩리태셀 세트(System Paclitaxel Set) 박스터 헬스케어 사(Baxter HealthCare, Non)

[0353] - DEHP-미함유: 0.22 마이크로필터가 있는 폴리에틸렌 튜브 품목 번호 2C7558 10방울/mL

[0354] 호환성 연구에 따르면 CPI-613 의약품(50mg/mL) 및 D5W로 다양한 농도(1.6-25mg/mL)로 희석된 의약품은 아래 나열된 다양한 유형의 주사기와 호환되는 것으로 나타났다. 따라서 이러한 유형의 주사기 및 동일한 재료로 만들어진 주사기를 사용하여 CPI-613을 투여할 수 있다. 또한 유리(유리 용기 등)가 CPI-613 의약품과 호환되기 때문에 유리 주사기도 사용할 수 있다.

[0355] - 노름-젝트(Norm-Ject), 폴리에틸렌 배럴, 폴리에틸렌 플런저, 라텍스-미함유(Henke Sass Wolf GMBH) 주사기

[0356] - 벡톤 딕킨슨(Becton Dickinson) 주사기

[0357] - 테루모(Terumo) 주사기

[0358] - 모노젝트 주사기

[0359] - 유리 주사기

[0360] CPI-613은 투여 전에 5% 덱스트로스 물(D5W)로 50mg/mL에서 12.5mg/mL로 희석되어야 한다(즉, D5W의 3분할로 희석된 CPI-613 1분할). 희석된 의약품은 투명성을 육안으로 검사해야 한다. 혼탁, 침전 또는 착색(무색 제외)이 관찰되는 경우, 희석된 약물을 투여용으로 사용하면 안된다. 멸균 D5W로 희석한 후, 용액은 투명하고 pH는 8.4-8.8이다. 희석된 CPI-613 의약품은 실온 및 냉장 온도에서 24시간 동안 안정한 것으로 밝혀졌다.

[0361] CPI-613은 CPI-613의 혈관 자극, 염증 및 급성 독성을 최소화하기 위해 IV 카테터의 사강에 공기가 없고 자유롭게 흐르는 IV 카테터를 통해 IV 투여되어야 한다. 동물 연구에 따르면 CPI-613을 투여하는 동안 IV 카테터의 사강에 여분의 공기를 우발적으로 동시 투여하면 CPI-613의 급성 독성을 유발할 가능성이 있음이 입증되었다. 또한, 동물 연구에 따르면, IV 투여 중 CPI-613이 혈관주위 공간으로 우발적으로 누출되어 CPI-613에 대한 혈관주위 조직의 노출이 연장될 수 있으며, 이는 상당한 국소 염증을 유발할 수 있다. 투여 부위 및 주변의 국소 반응을 피하기 위해, CPI-613은 중심 정맥 카테터를 통해 투여해야 한다.

[0362] CPI-613은 볼루스로 투여되어서는 안 되며, D5W가 약 125-150mL/hr의 속도로 작동하는 중심 정맥 카테터를 통해 ~0.5mL/분의 속도로 주입에 의해 투여되어야 한다. 이것은 동물 연구에 따르면, CPI-613의 잠재적인 급성 독성을 최소화하기 위한 것이다.

[0363] CPI-613을 투여할 때 다음 예방 조치를 취해야 한다: CPI-613이 혈관 주위 공간으로 누출되지 않도록 하기 위한 IV 라인의 배치 확인; IV 라인이 자유롭게 흐르는지 확인; IV 라인에서 정체 공간이 없는지 확인; 연구 프로토콜에 지시된 대로 D5W로 CPI-613 약물 제품을 희석하고; 볼루스가 아닌 주입으로 CPI-613을 투여하고; CPI-613을 투여한 후 IV 라인을 ~10mL의 D5W로 세척하여 잔류 CPI-613을 제거하고; 투여 부위 및 주변의 국소 반응을 피하기 위해 CPI-613은 중심 정맥 카테터를 통해 투여해야 한다.

[0364] 각 용량 수준에서 CPI-613의 양은 환자의 BSA를 기반으로 한다. BSA 값은 선별 동안 취한 신장 및 체중을 기반으로 계산되며 이 BSA 값은 연구 전반에 걸쳐 사용된다. 이는 연구 동안 기준선에서 체중의 >10% 변화가 없는 경우이다. 그 시점에서 BSA는 새로운 체중과 신장을 기반으로 수정되어야 한다. 새로운 BSA 값은 BSA의 또 다른 수정이 필요한 체중의 또 다른 >10% 변화가 없는 한 연구의 나머지 부분에 대해 그 시점부터 사용된다.

[0365] 환자는 이 연구 동안 암에 대한 어떠한 표준 또는 연구 치료(CPI-613 및 벤다무스틴 제외), 또는 임의의 징후에 대한 임의의 다른 연구 약물을 받을 수 없다. 모든 병용 약물(상표명 및 일반명, 투여량 및 투여 일정 포함)을 기록해야 한다. 질병과 관련된 메스꺼움이 있는 환자에게는 항구토제의 병용이 허용된다. 연구 대상자가 CPI-

613 주입 중 금속성 맛/미각 변화를 경험하여 때때로 메스꺼움과 구토를 유발할 수 있는 경우, 환자는 부작용을 최소화하기 위해 민트 캔디를 섭취할 수 있다. 민트 캔디의 사용과 금속성 맛/미각 변화를 최소화하는 효과도 기록해야 한다.

[0366] 미토콘드리아 억제 증후군에 대한 특별 참고 사항. 이것은 고열, 저혈압, 혼수, 범혈구감소증, 정신 상태 변화, 전신 쇠약 및 젖산증을 포함할 수 있는 일련의 증상이다. 이러한 일이 발생하거나 의심되는 경우, 증상이 해결될 때까지 권장되는 치료는 다음과 같다:

[0367] - IV L-카르니틴 50mg/kg/일를 4시간마다 분할 투여(즉, 4시간마다 8.3mg/kg)

[0368] - 매일 엽산 1mg

[0369] - 매일 티아민 100mg

[0370] 벤다무스틴의 경우, 연구 약물 및 임상 실습의 패키지 삽입물에 따라 약물 관련 증상에 대한 예방적 치료가 제공될 수 있다. 지원 치료에는 항구토제, 항설사제, 해열제, 항알레르기제, 항고혈압제, 진통제, 항생제, 알로퓨리놀 및 기타 혈액 제제 및 골수 성장 인자가 포함될 수 있다. 환자는 만성 빈혈에 에리스로포이에틴을 사용할 수 있다. 조사자는 재량에 따라 적혈구생성 인자 또는 혈액 또는 혈소판 수혈을 활용할 수 있다.

[0371] ***유해 사례***

[0372] DLT는 다음과 같이 정의된다:

[0373] - 비혈액학적 독성의 경우:

[0374] o 의학적 관리로 조절되지 않는 탈모 및 메스꺼움을 제외하고 모든 비-혈액학적 독성 등급 ≥ 3.

[0375] o 다음 주기가 시작될 때까지 등급 ≤ 1로 해결되지 않는 모든 등급 ≥ 2 독성.

[0376] - 혈액학적 독성의 경우:

[0377] o 5일 초과동안 지속되는 등급 4 호중구감소증

[0378] o 모든 기간의 열성 호중구감소증(ANC <1.0 x 10 9/L, 발열 >38.5℃)

[0379] o 등급 4 혈소판감소증 또는 출혈이 있거나 혈소판 수혈이 필요한 등급 3 혈소판감소증

[0380] o 기저 질환으로 설명되지 않는 등급 4 빈혈

[0381] DLT 평가 기간은 각 환자에 대한 주기 1(4주)까지이다. 참고: 독성은 데이터 분석 목적으로 주기 2, 3, 4, 5 및 6 동안 계속 수집되어야 한다.

[0382] **참조에 의한 통합**

[0383] 본원에 언급된 특허 문서 및 과학 논문 각각의 전체 개시 내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0384] **등가물**

[0385] 본 발명은 그 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 전술한 구현양태는 본원에 기술된 본 발명을 제한하기보다는 모든 면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 표시되고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 여기에 포함되도록 의도된다.