

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-539990

(P2023-539990A)

(43)公表日 令和5年9月21日(2023.9.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	51/04 (2006.01)	A 6 1 K	51/04	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 5	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	33/244 (2019.01)	A 6 1 K	33/244		
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全47頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-502702(P2023-502702)	(71)出願人	523012883		
(86)(22)出願日	令和3年7月13日(2021.7.13)		ポイント バイオフィーマ インコーポレ		
(85)翻訳文提出日	令和5年2月15日(2023.2.15)		イテッド		
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/000467		カナダ エム4ティー 2エス3 オンタ		
(87)国際公開番号	WO2022/013610		リオ州 トロント セント クレア アベニ		
(87)国際公開日	令和4年1月20日(2022.1.20)		ュー イースト 22 スイート 1201		
(31)優先権主張番号	63/143,664	(74)代理人	100102978		
(32)優先日	令和3年1月29日(2021.1.29)		弁理士 清水 初志		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100160923		
(31)優先権主張番号	63/051,335		弁理士 山口 裕孝		
(32)優先日	令和2年7月13日(2020.7.13)	(74)代理人	100119507		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 刑部 俊		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100142929		
	最終頁に続く		弁理士 井上 隆一		
		(74)代理人	100148699		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 放射性薬剤および方法

(57)【要約】

本明細書で提供する放射性薬剤¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tは、その光学的に濃縮された混合物を含み、これは望ましくない不純物の非存在下で、高純度および長い貯蔵寿命を有する。比較的短い反応時間および/または低い温度でのその光学的に濃縮された混合物を含む¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの合成法、ならびに¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを含む薬学的組成物および処置法を、さらに提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (a) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体、
 (b) 1つまたは複数のアスコルベート化合物

を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

ゲンチセート付加体不純物を含まない、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて、1つまたは複数の安定剤を含む、請求項1または2記載の組成物。

10

【請求項 4】

ゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない、請求項1～3のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 5】

1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の組成物。

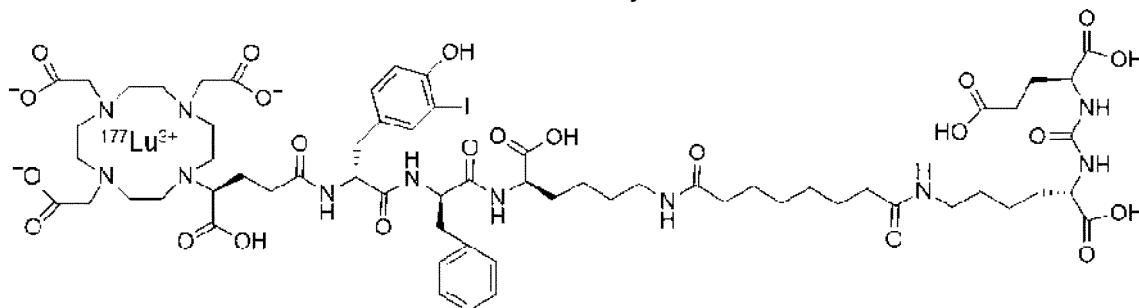
【請求項 6】

水性製剤である、請求項1～5のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、以下の構造：

20



を有する、請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項 8】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、

(1) 1重量%以下の量の非キレート化 (unchelated) ルテチウム-177を含まず、かつ/または

(2) 3重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、かつ/または

(3) 5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、

すべての重量%は¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの総重量に基づき、かつ

錯体が30℃以下に維持され、そのような純度レベルが錯体の調製後3日以上にわたり示される、

請求項1～7のいずれか一項記載の組成物。

40

【請求項 9】

(a) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体、

(b) 1つまたは複数の安定剤化合物

を含む、薬学的組成物であって、

ゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない、薬学的組成物。

【請求項 10】

(a) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体、

(b) 1つまたは複数の安定剤化合物

を含む、薬学的組成物であって、

ゲンチセート酸付加体不純物を少なくとも実質的に含まない、薬学的組成物。

50

【請求項 1 1】

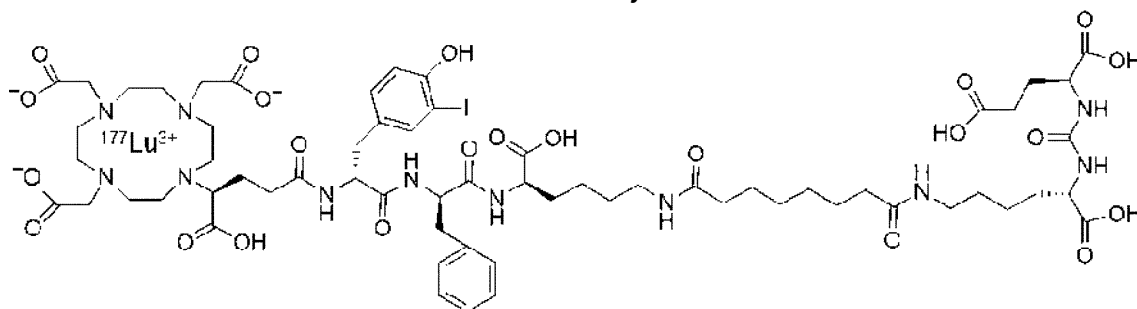
1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて、1つまたは複数の安定剤を含む、請求項9または10記載の組成物。

【請求項 1 2】

水性製剤である、請求項9～11のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 3】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、以下の構造：



10

を有する、請求項9～12のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 4】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、

(1) 1重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず、かつ/または

(2) 3重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、かつ/または

(3) 5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、

すべての重量%は ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき、かつ

錯体が30℃以下に維持され、そのような純度レベルが錯体の調製後3日以上にわたり示される、

請求項9～13のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 5】

^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを、ゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で混合する段階、

(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを、ゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階を含む、方法。

【請求項 1 6】

癌に罹患している患者を処置するための方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを、ゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で混合する段階、

(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを、ゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階、および

(c) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を患者に投与する段階を含む、方法。

【請求項 1 7】

前記対象が前立腺癌に罹患している、請求項16記載の方法。

【請求項 1 8】

(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で混合する、請求項15～17のいずれか一項記載の方法。

50

【請求項 19】

(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で加熱する、請求項15～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項 20】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合する、請求項15～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項 21】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含む、請求項15～20のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項 22】

1つまたは複数のゲンチセート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含む、請求項15～21のいずれか一項記載の方法。

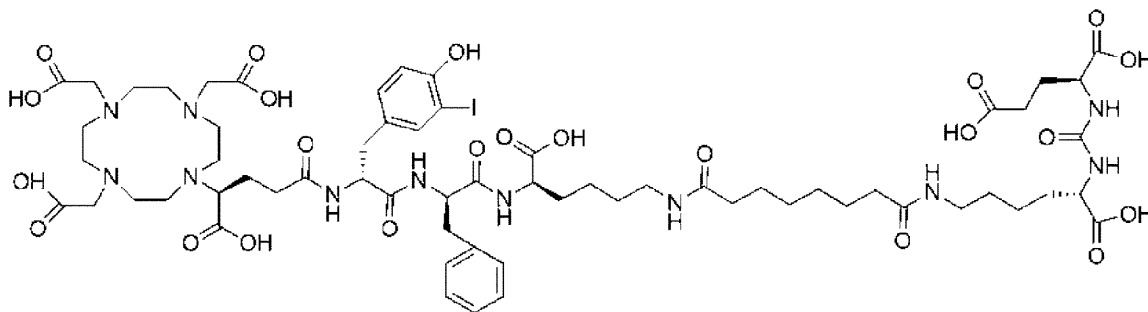
【請求項 23】

1つまたは複数のゲンチセート化合物を、加熱を低減または終了している間またはその後添加する、請求項22記載の方法。

【請求項 24】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAが光学過剰で以下の構造1A：

20



1A

30

を有する、請求項15～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 25】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAがラセミ混合物である、請求項15～24のいずれか一項記載の方法。

【請求項 26】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、高速液体クロマトグラフィにより約9～12分の相対保持時間を有する不純物を含まない、請求項15～25のいずれか一項記載の方法。

【請求項 27】

40

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、

- (1) 1重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず、かつ/または
- (2) 3重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、かつ/または
- (3) 5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、

すべての重量%は ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき、かつ

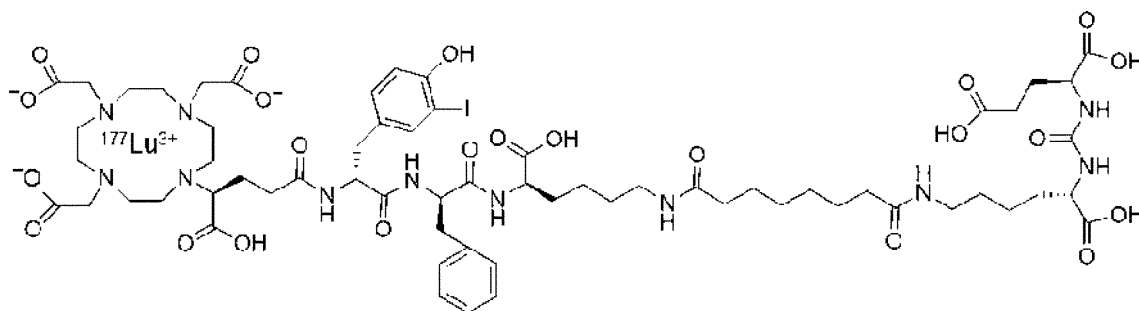
錯体が30℃以下に維持され、そのような純度レベルが錯体の調製後3日以上にわたり示される、

請求項15～26のいずれか一項記載の方法。

【請求項 28】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が以下の構造：

50



を有する、請求項15～27のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項29】

^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階、

(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階、および

(c) または複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する段階

20

を含む、方法。

【請求項30】

癌に罹患している患者を処置するための方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階、

(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階、

(c) または複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する段階、および

30

(d) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を患者に投与する段階

を含む、方法。

【請求項31】

前記対象が前立腺癌に罹患している、請求項30記載の方法。

【請求項32】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合する、請求項30または31記載の方法。

【請求項33】

40

^{177}Lu -PSMA I&Tを調製する方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階、

(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを15分以下の間加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階

を含む、方法。

【請求項34】

^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって、

(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する

50

段階、

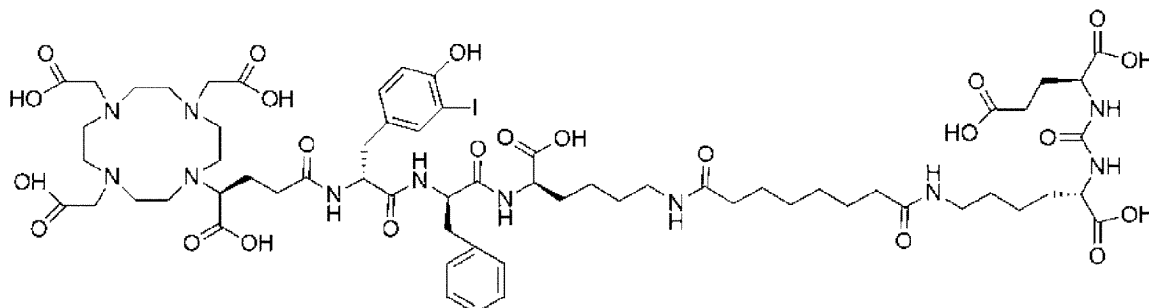
(b) 混合した (1) ルテチウム-177および (2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを15分以下の間加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階、および

(c) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を患者に投与する段階

を含む、方法。

【請求項 35】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAが実質的な光学過剰で以下の構造1Aの立体異性体：



1A

を有する、請求項33または34記載の方法。

【請求項 36】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAがラセミ混合物である、請求項33または34記載の方法。

【請求項 37】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、(1) ルテチウム-177および (2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合する、請求項33～36のいずれか一項記載の方法。

【請求項 38】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、高速液体クロマトグラフィにより約9～12分の相対保持時間を有する不純物を含まない、請求項33～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項 39】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、ゲンチセート付加体不純物を含まない、請求項33～38のいずれか一項記載の方法。

【請求項 40】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、

(1) 1重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず、かつ/または

(2) 3重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、かつ/または

(3) 5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、

すべての重量%は ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき、かつ

錯体が30℃以下に維持され、そのような純度レベルが錯体の調製後3日以上にわたり示される、

請求項33～39のいずれか一項記載の方法。

【請求項 41】

前記混合物を約94℃を超えない温度で加熱する、請求項33～40のいずれか一項記載の方法。

【請求項 42】

ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込みが98モルパーセントよりも大きい、請求項33～41のいずれか一項記載の方法。

【請求項 43】

加熱する段階中に、混合した（１）ルテチウム-177および（２）EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAが、少なくとも実質的にゲンチセート化合物を含まない、請求項33～42のいずれか一項記載の方法。

【請求項44】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含む、請求項33～43のいずれか一項記載の方法。

【請求項45】

投与する段階の前に、1つまたは複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する、請求項34～43のいずれか一項記載の方法。

10

【請求項46】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する、請求項44または45記載の方法。

【請求項47】

1つまたは複数のゲンチセート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含む、請求項33～46のいずれか一項記載の方法。

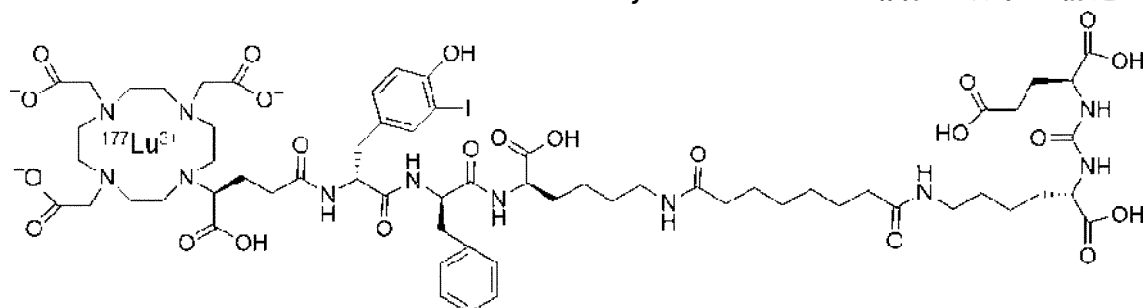
【請求項48】

1つまたは複数のゲンチセート化合物を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する、請求項47記載の方法。

20

【請求項49】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が以下の構造：



30

を有する、請求項33～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項50】

請求項15～49のいずれか一項記載の方法によって得ることができる、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体。

【請求項51】

請求項15～49のいずれか一項記載の方法によって得られる、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体。

【請求項52】

高速液体クロマトグラフィにより約9～12分の保持時間を有する不純物を含まない、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体。

40

【請求項53】

ゲンチセート付加体不純物を含まない、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体。

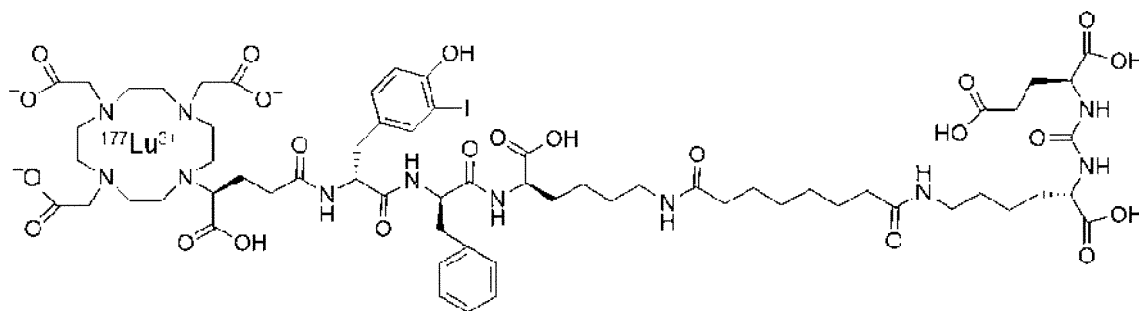
【請求項54】

請求項50～53のいずれか一項記載の錯体を含む、薬学的組成物。

【請求項55】

前記錯体が以下の構造：

50



を有する、請求項54記載の薬学的組成物。

10

【請求項56】

水性製剤である、請求項54または55記載の薬学的組成物。

【請求項57】

1つまたは複数の安定剤化合物を含む、請求項54～56のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項58】

1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む、請求項54～57のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項59】

ゲンチセート付加体不純物を含まない、請求項54～58のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【請求項60】

ゲンチセート化合物を含まない、請求項54～59のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項61】

ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が、実質的な光学過剰で存在する、請求項1～14または50～60のいずれか一項記載の薬学的組成物または錯体。

【請求項62】

癌に罹患している対象を処置する方法であって、請求項1～14または50～61のいずれか一項記載の組成物または錯体の有効量を、該対象に投与する段階を含む、方法。

【請求項63】

30

前記対象が前立腺癌に罹患している、請求項62記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2020年7月13日提出の米国特許仮出願第63/051,335号、および2021年1月29日提出の米国特許仮出願第63/143,664号の恩典を主張し、これらの出願はいずれもその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

分野

高純度および長い貯蔵寿命を含み、その光学的に濃縮された混合物を含む放射性薬剤ルテチウム¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを提供する。さらに提供するの、その光学的に濃縮された混合物を含む¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの合成法およびその光学的に濃縮された混合物を含む¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを含む薬学的組成物である。

40

【背景技術】

【0003】

背景

放射性薬剤は、様々な治療および診断適応症に使用されてきた。特に、放射性標識分子は、様々な悪性腫瘍を処置するのに有用である。

【0004】

これらの薬剤の使用は、放射性核種と標的化作用物質との組み合わせによる活性薬学的

50

成分の形成に関することと、それにより得られる活性薬学的成分が低い純度を有することを含む、一定の課題を提示する。さらに、薬剤を形成するためのその後の活性薬学的成分の製剤は、安定性が悪く、貯蔵寿命が短い。特に、放射性核種を含む治療組成物は、活性薬学的成分の形成、薬剤の調製および薬学的組成物の貯蔵の任意の1つまたは複数の間に放射線分解を起こし得る。放射線分解中、放射性核種の放出物は活性薬学的成分の他の基と反応し、それによって活性薬学的成分の分解および純度の低下をもたらす、薬学的組成物の貯蔵寿命および臨床的有用性を制限する。

【0005】

したがって、新しい薬剤を有することが望ましいであろう。改善された純度、安定性および貯蔵寿命を示すそのような薬剤を有することが特に望ましいであろう。

10

【発明の概要】

【0006】

概要

本発明者らはここで、特に、高純度の ^{177}Lu -PSMA I&T、化合物を調製する方法、ならびに ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む薬学的組成物および処置法を提供する。

【0007】

特に、本発明者らはここで、例えば長い貯蔵期間のための、高純度の ^{177}Lu -PSMA I&Tを提供する。また、望ましくない不純物を含まない ^{177}Lu -PSMA I&Tも提供する。

【0008】

本発明者らはまた、比較的短い反応時間および/または低い温度で ^{177}Lu -PSMA I&Tを製造する方法も見出した。また、そのような方法が ^{177}Lu -PSMA I&Tをより高い純度で生成し得ることも見出した。

20

【0009】

さらに、本発明者らは、 ^{177}Lu -PSMA I&Tを形成する反応からゲンチセート化合物を少なくとも実質的にまたは完全に除去することを含む、高純度 ^{177}Lu -PSMA I&Tを製造するためのさらなる方法を見出した。

【0010】

さらに、本発明者らは、ゲンチセート化合物が、 ^{177}Lu -PSMA I&Tの形成中に ^{177}Lu -PSMA I&Tと付加体を形成し得ることを見出した。

【0011】

30

本発明者らはまた驚くことに、形成された ^{177}Lu -PSMA I&Tに1つまたは複数のアスコルベート化合物を添加すると、長い貯蔵期間にわたって高い放射化学的純度を維持することを含めて、 ^{177}Lu -PSMA I&Tの貯蔵寿命を大幅に延長し得ることも見出した。また驚くことに、形成された ^{177}Lu -PSMA I&Tに1つまたは複数のゲンチセート化合物を添加すると、ゲンチセート付加体不純物を含む不純物を形成することなく、長い貯蔵期間にわたって高い放射化学的純度を維持することを含めて、 ^{177}Lu -PSMA I&Tの貯蔵寿命を大幅に延長し得ることも見出した。

【0012】

一定の局面において、 ^{177}Lu -PSMA I&Tの光学的に濃縮された混合物を提供する。

【0013】

40

^{177}Lu -PSMA I&Tは、ルテチウム (^{177}Lu) とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体である。本明細書における「錯体」なる用語は一般に、連結または結合したルテチウム- ^{177}Lu およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA (^{177}Lu -PSMA I&Tと命名) と共に存在し得る、化学的および物理的変種を含む、 ^{177}Lu およびリガンドEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの連合を指す。

【0014】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよび ^{177}Lu -PSMA I&Tはそれぞれ、これらの化合物のテトラアザシクロテトラデカン部分のN環置換基である炭素のRおよびS異性体を含む、いくつかの可能な立体異性体を有する。さらなる限定のない本明細書におけるEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよび ^{177}Lu -PSMA I&Tへの言及は、これらの化合物そ

50

れぞれのすべての可能な立体異性体、特に記されたRおよびS異性体の両方を含む。

【0015】

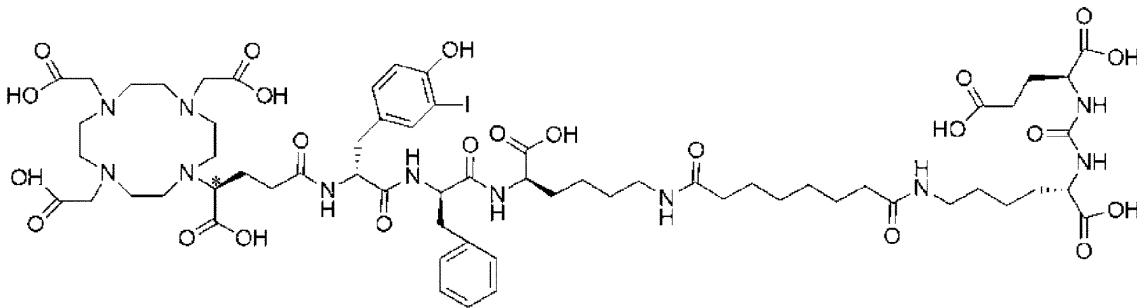
一定の局面において、本発明の薬学的組成物および方法において用いるためを含む、 ^{177}Lu -PSMA I&TおよびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのラセミ混合物を提供する。

【0016】

他の好ましい局面において、本発明の薬学的組成物および方法において用いるためを含む、 ^{177}Lu -PSMA I&TおよびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの光学的に濃縮された混合物を提供する。

【0017】

好ましい局面において、S異性体濃縮EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、すなわち重量過剰の以下の構造1AのS異性体（N環置換を有する*炭素参照）からなるEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを提供する。



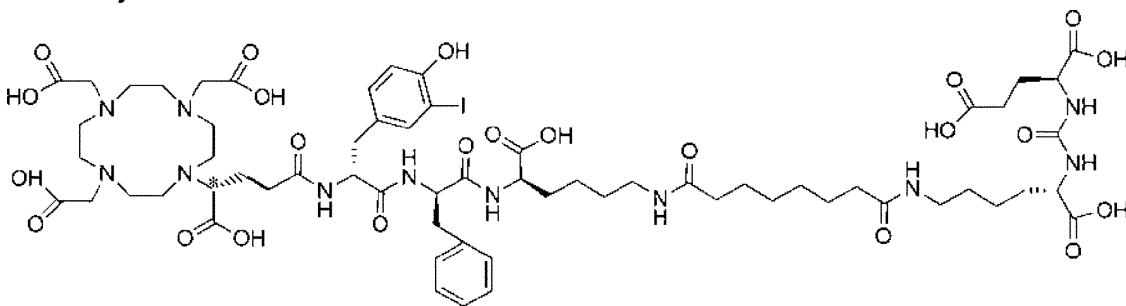
1A

【0018】

この局面において、通常好ましいのは、構造1AのS異性体で実質的に光学的に濃縮されたEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、または構造1AのS異性体の鏡像異性的に純粋な混合物である。

【0019】

もう1つの局面において、R異性体濃縮EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、すなわち重量過剰の以下の構造1BのR異性体（N環置換を有する*炭素参照）からなるEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを提供する。



1B

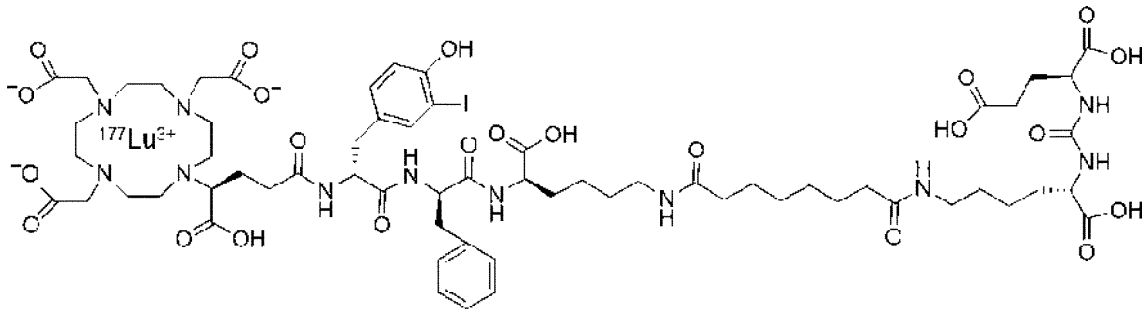
【0020】

このような局面において、通常好ましいのは、構造1BのR異性体で実質的に光学的に濃縮されたEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、または構造1BのR異性体の鏡像異性的に純粋な混合物である。

【0021】

加えて、一定の好ましい局面において、例えば、本発明の薬学的組成物および方法において用いるための、 ^{177}Lu -PSMA I&TのRを提供する。そのS異性体は以下の構造2Aで

表し得る。



2A

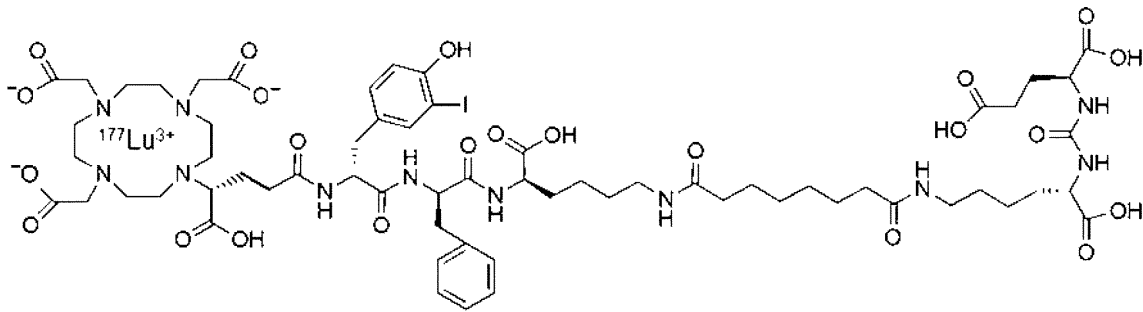
10

【0022】

この局面において、通常好ましいのは、構造2AのS異性体で実質的に光学的に濃縮された ^{177}Lu -PSMA I&T、または構造2AのS異性体の鏡像異性的に純粋な混合物である。

【0023】

もう1つの局面において、例えば、本発明の薬学的組成物および方法において用いるための、 ^{177}Lu -PSMA I&TのR異性体を提供する。そのR異性体は以下の構造2Bで表し得る。



2B

20

30

【0024】

この局面において、通常好ましいのは、構造2BのR異性体で実質的に光学的に濃縮された ^{177}Lu -PSMA I&T、または構造2BのR異性体の鏡像異性的に純粋な混合物である。

【0025】

本発明の ^{177}Lu -PSMA I&T化合物は、95、96、97、98、99、99.5、99.6、99.7、99.8もしくは99.9パーセントを超える放射化学的純度および/または1つもしくは複数の前の不純物の実質的な欠如を含む、特に好ましい化学的または放射化学的純度を示し得る。

40

【0026】

したがって、重要なことに、 ^{177}Lu -PSMA I&Tは、前の不純物の欠如を含む、本明細書に開示するとおりの高純度で初めて提供する。

【0027】

加えて、新しい方法は、ルテチウム-177を高度に（例えば、>99または99.5モルパーセント）組み込んだ ^{177}Lu -PSMA I&Tを生成することが見出された。驚くことに、本発明の方法は、短い反応時間および/または低い反応温度を含む温和な条件下で、このような高いルテチウム-177組み込みを提供することができる。

【0028】

特に、1つの局面において、1つまたは複数のゲンチセート化合物の完全または実質的

50

な非存在下で、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階を含む、 ^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法を提供する。

【0029】

組み込み反応（加熱を含む）中にいかなるゲンチセート化合物も少なくとも実質的に存在しないことで、ルテチウム-177の組み込みによって生成される不純物が実質的に減少し得ることが判明している。すなわち、ルテチウム-177をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと組み込む反応からいかなるゲンチセート化合物も除去することで、不純物が低減したルテチウム ^{177}Lu -PSMA I&Tを生成し得ることが判明している。例えば、以下の実施例1および2を参照されたい。

【0030】

1つまたは複数のゲンチセート化合物が、組み込み反応中に存在する1つまたは複数の他の安定剤化合物（アスコルベート化合物を含む）の重量に対して10、8、5、4、3、2、1または0.5重量パーセント未満の量で存在する場合、ゲンチセート化合物は実質的に存在しないことになる（またはルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを含む混合物はゲンチセート化合物を実質的に含まないことになる）。

【0031】

本明細書において言及する「組み込み反応」または類似の用語は、ルテチウム-177をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと組み込み（例えば、錯化し）、それによって ^{177}Lu -PSMA I&Tを生成する反応を指す。一定の局面において、組み込み反応は、ルテチウム-177をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合する段階、およびルテチウム-177/EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA混合物を加熱する段階を含み得る。

【0032】

^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって、適切には水性組成物中、1つまたは複数のアスコルベート化合物存在下でルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階を含む方法も提供する。1つまたは複数のアスコルベート化合物は、ルテチウム-177をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと組み込み（例えば、錯化し）、ルテチウム ^{177}Lu -PSMA I&Tを調製する反応の一部として、ルテチウム-177もしくはEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのいずれかに添加するか、またはそうではなく共に存在する場合、「反応組成物」または類似の用語の構成成分と呼んでもよい。反応組成物は適切には水性組成物である。

【0033】

反応組成物は、アスコルベート化合物に加えて、1つまたは複数の他の作用物質、特に1つまたは複数の別個の有機化合物を含み得る。このような追加の別個の有機化合物は、本明細書において「安定剤化合物」と呼ぶこともある。「安定剤化合物」なる用語は、1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む。

【0034】

特定の局面において、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA前駆体（構造1Aおよび/または1B）は、ルテチウム-177化合物との混合前に希釈してもよく、例えば、構造1Aおよび/または1Bの化合物を、好ましくは1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物で希釈してもよい。

【0035】

組み込み反応（加熱を含む）中に1つまたは複数のアスコルベート化合物が存在することで、ルテチウム-177の組み込みによって生成される不純物が実質的に減少し得ることが判明している。

【0036】

特に、組み込み反応（加熱を含む）中に1つまたは複数のアスコルベート化合物が存在することで、放射線防護剤の非存在下またはゲンチジン酸の存在下で、例えばゲンチセート付加体が ^{177}Lu -PSMA I&Tと形成される場合、ルテチウム-177の組み込みによって生成される不純物が実質的に減少し得ることが判明している。

【0037】

10

20

30

40

50

好ましい系において、ルテチウム-177の組み込みによって生成される不純物を減少させるために、組み込み反応（加熱を含む）中に1つまたは複数のアスコルベート化合物が存在し、同時にその組み込み反応中に1つまたは複数のゲンチセート化合物は少なくとも実質的に存在せず、または好ましくは完全に存在しない。そのような局面において、1つまたは複数のゲンチセート化合物が、組み込み反応中に存在する1つまたは複数のアスコルベート化合物の重量に対して10、8、5、4、3、2、1または0.5重量パーセント未満の量で存在した場合、ゲンチセート化合物は実質的に存在しないことになる（またはルテチウム-177、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよび1つもしくは複数のアスコルベート化合物を含む混合物はゲンチセート化合物を実質的に含まないことになる）。

【0038】

組み込み反応中に1つまたは複数のゲンチセート化合物が実質的にまたは完全に存在しないことで、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）によって検出されていた不純物の出現または形成を減少または回避し得ることが判明している。

【0039】

¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを形成するための組み込み反応中にゲンチジン酸などの1つまたは複数のゲンチセート化合物を使用することで観察された不純物は、本明細書において「ゲンチセート付加体不純物」と呼ぶことがある。

【0040】

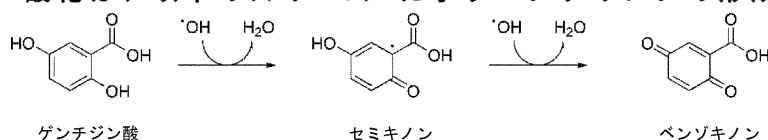
1つの局面において、本明細書において言及する「ゲンチセート付加体不純物」は、Waters XBridge BEH Phenyl-Hexyl Column、130 Å、3.5 μm、4.6 mm×150 mmで、0.1%トリフルオロ酢酸/水（移動相A）および0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリルを用いての高速液体クロマトグラフィ（HPLC）による高速液体クロマトグラフィ（HPLC）により、10.2分の領域に保持時間を有するとして特徴付けられている。12分間で85%移動相A～55%移動相Aまでの直線勾配を使用し、この比率を15分間保持する。このような不純物の不在は、対応するHPLCクロマトグラムの9～12分の領域、特定の局面において、図1Cおよび図1Dのラジオクロマトグラムによって例示されるとおり、9もしくは9.5から10.5もしくは11分の領域または約10.2分の領域にピークが存在しないこと（例えば、スペクトルの視認での調査により）によって示されるであろう。

【0041】

もう1つの局面において、本明細書において言及する「ゲンチセート付加体不純物」は、（1）ゲンチセート化合物、例えばゲンチジン酸もしくは反応生成物またはそのようなゲンチセート化合物の他の誘導体、および（2）EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの共有結合を含む化合物として特徴付けられ得る。

【0042】

例えば、いかなる理論にも束縛されることなく、ゲンチスチック酸（gentistic acid）酸化は、以下のスキーム1に示すベンゾキノンの形成をもたらし得る。



スキーム1

【0043】

次いで、そのベンゾキノンは、組み込み反応中にEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと共有結合して、例えば、付加体化合物構造A1および/またはA2（質量1803 g/mol）をゲンチセート付加体不純物として生成し得る。

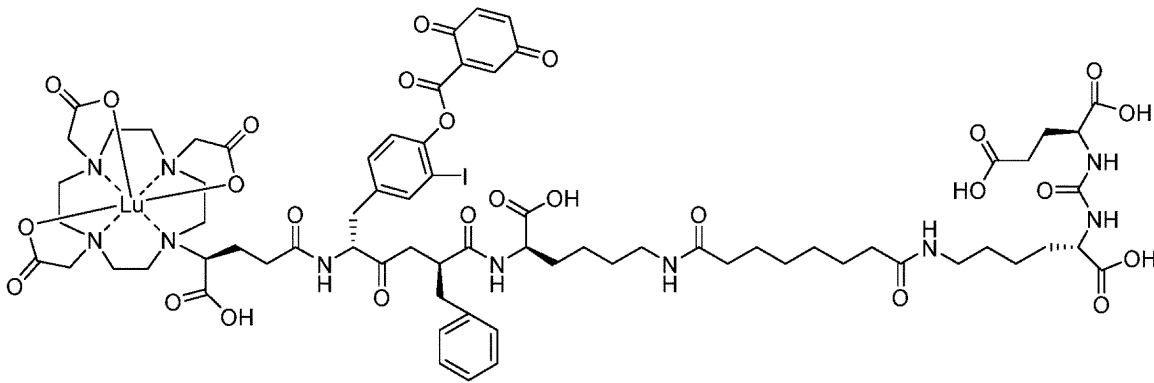
10

20

30

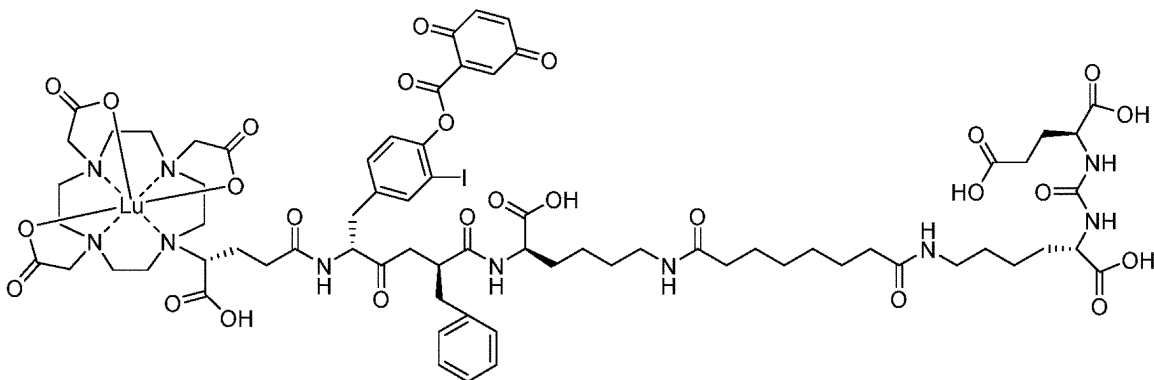
40

50



10

付加体化合物構造 A1



20

付加体化合物構造 A2

【 0 0 4 4 】

さらなる局面において、適切には、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの加熱の後または終了時に、特にルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成された場合に、組成物（本明細書において製剤組成物と呼ぶこともあり、反応組成物とは異なる）を添加する。

30

【 0 0 4 5 】

特に、本発明者らは、形成された ^{177}Lu -PSMA I&Tの安定性および貯蔵寿命の強化は、反応加熱段階の後または終了時に、1つまたは複数のゲンチセート化合物で組み込み反応組成物を処理することによって達成し得ることを見出した。

【 0 0 4 6 】

したがって、 ^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって：（a）（1）ルテチウム-177および（2）EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階；（b）混合した（1）ルテチウム-177および（2）EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階；および（c）1つまたは複数のアスコルベート化合物を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する段階を含む、方法を提供する。一定の局面において、（1）1つまたは複数のゲンチセート化合物および（2）1つまたは複数のアスコルベート化合物の両方を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する。

40

【 0 0 4 7 】

特に好ましい態様において、ゲンチセート化合物をルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱段階の終了後速やかに、例えばルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込み反応の終了開始（加熱源の完全な除去、または少なくとも20℃の温度低下の発生）の0.25、0.5、1、または2分以内に添加する。

50

【0048】

さらに好ましい態様において、(1) ゲンチセート化合物および(2) アスコルベート化合物の両方をルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱段階の終了後速やかに、例えばルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込み反応の終了開始(加熱源の完全な除去、または少なくとも20℃の温度低下の発生)の0.25、0.5、1、または2分以内に添加する。

【0049】

さらなる態様において、好ましくは、アスコルベート化合物をルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱段階の終了後速やかに、例えばルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込み反応の終了開始(加熱源の完全な除去、または少なくとも20℃の温度低下の発生)の0.25、0.5、1、または2分以内に添加する。

【0050】

このような加熱後製剤組成物は、1つもしくは複数のゲンチセート化合物および/または1つもしくは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物であってもよい。

【0051】

一定の局面において、ルテチウム-177組み込み反応に続いて、生成された $^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ をまず、ゲンチセート化合物非存在下で1つまたは複数のアスコルベート化合物で処理してもよく、そのようなアスコルベート化合物処理の後に、 $^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ を1つまたは複数のゲンチセート化合物で処理(例えば混合)してもよい。他の局面において、ルテチウム-177組み込み反応に続いて、生成された $^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ を、1つまたは複数のアスコルベート化合物および1つまたは複数のゲンチセート化合物で実質的に同時に処理してもよい。例えば、アスコルビン酸もしくはその塩または他のアスコルベート化合物およびゲンチジン酸もしくはその塩または他のゲンチセート化合物の両方を含む水性製剤を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、加熱段階の終了後速やかに添加してもよい。

【0052】

$^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ と1つまたは複数のゲンチセート化合物および任意に1つまたは複数のアスコルベート化合物との水性混合物は、患者への投与まで貯蔵することができる。

【0053】

前述のとおり、1つまたは複数のアスコルベート化合物のそのような組み込み反応後の使用は、 $^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ の安定性および貯蔵寿命の強化を提供し得ることが判明している。例えば、以下の実施例1および2を参照されたい。

【0054】

さらに、1つまたは複数のアスコルベート化合物を1つまたは複数のゲンチセート化合物と組み合わせると、そのような組み込み反応後の使用は、 $^{177}\text{Lu-PSMA I\&T}$ の安定性および貯蔵寿命の強化を提供し得ることが判明している。例えば、以下の実施例1および2を参照されたい。

【0055】

本明細書において言及するとおり、アスコルベート化合物または組成物は、適切には、例えばアスコルビン酸および/または特にL-アスコルビン酸ナトリウムなどのアスコルベート塩を含み得る。

【0056】

本明細書において言及するゲンチセート化合物または組成物は、例えばゲンチジン酸(2,5-ジヒドロキシ安息香酸)を含む。ゲンチセート化合物または組成物なる用語は、ゲンチジン酸の塩およびエステルも含む。例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、およびアンモニウム塩を含む、様々なゲンチジン酸塩を本明細書に開示するとおり適切に利用することができる。いくつかの局面において、ナトリウム塩およびカリウム塩が好ましいこともある。例えばゲンチジン酸ヒドロキシル基の一方または両方でエステル化された化合物、例えばメチルエステル、エチルエステルまたは他の C_{1-6} アルキルエステルで

10

20

30

40

50

官能基化された2-ヒドロキシルおよび/または5-ヒドロキシル部分を有する化合物を含む、エステル化合物も、一定の局面において利用し得る。少なくとも一定の局面において、好ましいゲンチセート化合物または組成物には、ゲンチジン酸またはゲンチジン酸塩が含まれる。

【0057】

もう1つの局面において、 ^{177}Lu -PSMA I&Tを調製するための方法であって、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階；ならびにルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの混合物を、25分または20分以下を含む30分未満加熱する段階を含む方法を提供する。ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの混合物は、適切には最大18分もしくは18分未満、または最大16、15、14、13、12、11、10、9、もしくは8分、または16、15、14、13、12、11、10、9、もしくは8分未満などのさらに短い時間加熱し得る。一般に、最大99℃、98℃、97℃、96℃、95℃、94℃、93℃、92℃、91℃、もしくは90℃、または99℃、98℃、97℃、96℃、95℃、94℃、93℃、92℃、91℃、もしくは90℃未満を含む温度で、5～12分間の加熱が適切であり得る。一定の局面において、最大40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃または95℃の反応温度が適切であり得る。適切には、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを水性混合物として加熱する。

10

【0058】

このような比較的温和な反応温度は、ルテチウム-177および前駆体化合物EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA（上記の構造1Aおよび/または1B）の高レベル（例えば、少なくとも98、99、99.5または99.8モルパーセント）の組み込みを、低い不純物特性と共に提供し得ることが判明している。前述のとおり、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2B）は、前の不純物の欠如を含む、本明細書に開示するのとおりの高純度で初めて提供する。

20

【0059】

好ましい局面において、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込みは、以下の（1）、（2）、（3）、または（4）の少なくとも1つ、好ましくは少なくとも（1）および（2）、より好ましくは少なくとも（1）、（2）、および（3）ならびにさらにより好ましくは以下の（1）、（2）、（3）、および（4）のそれぞれを含む：

30

（1）ルテチウム-177組み込み反応混合物中の1つまたは複数のアスコルベート化合物の包含。任意に1つまたは複数のゲンチセート化合物も、ルテチウム-177組み込み反応混合物中に存在し得るが、そのようなゲンチセート化合物の包含は、前述のとおり好ましくない。したがって、特に好ましいのは、ゲンチセート化合物を包含しない、ルテチウム-177組み込み反応混合物中の1つまたは複数のアスコルベート化合物の包含である；

（2）前述のとおり最大30、25、20、15、12、10、もしくは8分、または30、25、20、15、12、10、もしくは8分未満などの短い加熱処理；

（3）最大40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、もしくは95℃、または40℃、45℃、50℃、55℃、60℃、65℃、70℃、75℃、80℃、85℃、90℃、もしくは95℃未満などの組み込み反応混合物の加熱温度；および

40

（4）1つもしくは複数のゲンチセート化合物および/または1つもしくは複数のアスコルベート化合物ならびに好ましくは1つもしくは複数のゲンチセート化合物による加熱後処理（添加）。このような処理（1）、（2）、（3）、および/または（4）は、1つまたは複数の前の不純物の注目すべき欠如および高レベルのルテチウム-177組み込みを伴う、高純度の ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2B）を提供し得る。例えば、以下の実施例1に示す結果を参照されたい。

【0060】

さらなる局面において、薬学的組成物を提供する。本明細書に開示する高純度のルテチ

50

ウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体（特に光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&T）を含む水性製剤を含む、好ましい薬学的組成物。

【0061】

好ましい薬学的組成物はまた、（1）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体（特に光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&T）および（2）1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物であり得る。1つの局面において、このような薬学的組成物は、いかなる他の安定剤化合物も含まなくてもよい。他の局面において、このような薬学的組成物は、1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて1つまたは複数の安定剤化合物を含んでもよい。

【0062】

好ましい薬学的組成物には、（1）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体（特に光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&T）ならびに（2）（i）1つまたは複数のアスコルベート化合物および（ii）1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む水性組成物も含まれる。

【0063】

1つまたは複数のアスコルベート化合物は、5もしくは10mg/mL～120mg/mL；または30mg/mL～100mg/mL；または40mg/mL～80もしくは90mg/mLなどの、様々な量で薬学的組成物中に適切に存在し得る。特に好ましい局面において、アスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物は、55mg/mL～75mg/mLの量で存在し得る。

【0064】

前述のとおり、1つまたは複数のアスコルベート化合物は、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込み反応の成分として、ならびに一旦ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成された後の両方で組み込まれ得る。

【0065】

最終の¹⁷⁷Lu-PSMA I&T薬学的組成物中に所望の量のアスコルベート化合物を提供するためのこのような複数回の添加において、反応組成物は、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物を、5もしくは10mg/mL～120mg/mL；または5もしくは10mg/mL～100もしくは110mg/mL；または5もしくは10mg/mL～80もしくは90mg/mLの量で含み得、特に好ましい局面において、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物は、55mg/mL～75mg/mLの量で存在し得る。

【0066】

加えて、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に添加して、その形成された錯体を含む薬学的製剤を提供してもよく、ここでアスコルベート化合物の総量は例えば製剤中に5もしくは10mg/mL～100mg/mL；または製剤中に5もしくは10mg/mL～60もしくは80mg/mL；または製剤中に5もしくは10mg/mL～40もしくは50mg/mLである。特に好ましい局面において、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物は、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとのその形成された錯体を含むそのような製剤中に55mg/mL～75mg/mLの量で存在してもよい。さらに好ましい局面において、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物は、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとのその形成された錯体を含むそのような製剤中に10mg/mLまたは15mg/mL～20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、または55mg/mLのより低い量で存在してもよい。一定の好ましい局面において、アスコルビン酸および/またはアスコルベート塩などの1つまたは複数のアスコルベート化合物は、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとのその形成された錯体を含むそのような製剤中に最大10mg

10

20

30

40

50

/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、または100mg/mL以上の量で存在してもよい。

【0067】

ゲンチセート化合物を含む薬学的組成物において、ゲンチジン酸またはゲンチセート塩などの1つまたは複数のゲンチセート化合物は、適切には、例えば5もしくは10mg/mL～100mg/mL；または5もしくは10mg/mL～60もしくは80mg/mL；または5もしくは10mg/mL～40もしくは50mg/mLの量で存在してもよい。特に好ましい局面において、ゲンチセート塩などの1つまたは複数のゲンチセート化合物は、16mg/mL～36mg/mLの量で存在してもよい。前述のとおり、このような量の1つまたは複数のゲンチセート化合物を、好ましくは、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、組み込み反応の加熱段階において、加熱を低減または終了している間またはその後に添加してもよい。同様に前述のとおり、1つまたは複数のゲンチセート化合物を、好ましくは、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体と共に既に存在するアスコルベート化合物と組み合わせて添加してもよく、かつ/またはゲンチセート化合物とアスコルベート化合物との組み合わせを、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの形成された錯体に組み合わせて添加する。一定の好ましい局面において、ゲンチジン酸などの1つまたは複数のゲンチセート化合物は、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとのその形成された錯体を含むそのような製剤中に最大1mg/mL、2mg/mL、3mg/mL、4mg/mL、5mg/mL、6mg/mL、7mg/mL、8mg/mL、9mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、または100mg/mL以上の量で存在してもよい。

【0068】

本発明の薬学的組成物において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体（上記の構造2Aの化合物を含む）はまた、薬学的組成物の調製後0.5、1、2、3、4、または5日の間、少なくとも100MBq/mL、好ましくは少なくとも250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800、または2000MBq/mLの体積放射能を提供するためなどの、様々な濃度で存在してもよい。

【0069】

一定の局面において、薬学的組成物はゲンチセート化合物を含まない。一定の局面において、薬学的組成物は、1つまたは複数のアスコルベート化合物以外のいかなる他の安定剤も含まない。好ましくは、薬学的組成物の放射化学的純度は、組成物の調製後30℃以下の温度で3、4または5日以上にわたり、少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%である。さらにより好ましくは、薬学的組成物の放射化学的純度は、組成物の調製後30℃以下の温度で3、4、または5日以上にわたり、少なくとも96%、97%、または98%である。

【0070】

さらなる局面において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を含む化合物、すなわち上記の光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを含む¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを提供し、ここで錯体は：

(1) ¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの総重量に基づき2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の非キレート化（unchelated）ルテチウム-177を含まず、これは例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得；かつ/または

(2) ¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの総重量に基づき5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、これは例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得；かつ/または

10

20

30

40

50

(3) 5、4、3、2、1または0.5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、すべての重量%は ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき、これは例えばHPLC/UV分析によって決定され得、 ^{177}Lu -PSMA I&Tは30℃以下に維持され、そのような純度レベルは ^{177}Lu -PSMA I&Tの調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

【0071】

さらなる局面において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を含む化合物、すなわち上記の光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む ^{177}Lu -PSMA I&Tを提供し、ここで錯体は：

(1) ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の非キレート化 (unchelated) ルテチウム-177を含まず、これは例えば放射能検出 (HPLC放射能検出を含む) によって決定され得；かつ/または

(2) ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、これは例えば放射能検出 (HPLC放射能検出を含む) によって決定され得；かつ/または

(3) 5、4、3、2、1または0.5重量%以下の量のゲンチセート付加体不純物を含む化学的不純物を含まず、すべての重量%は ^{177}Lu -PSMA I&Tの総重量に基づき、これは例えばHPLC/UV分析によって決定され得、かつ ^{177}Lu -PSMA I&Tは30℃以下に維持され、そのような純度レベルは ^{177}Lu -PSMA I&Tの調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

【0072】

適切には、化合物は水性製剤中に存在し得る。理解されたとおり、放射化学的不純物はルテチウム-177またはその分解種を含むが、化学的不純物はルテチウム-177またはその分解種を含むこともあり、または含まないこともある。本明細書において言及する放射化学的および化学的不純物の量は、HPLCを含むクロマトグラフィによって評価することができる。

【0073】

さらなる局面において、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込みのための工程を含む、本明細書において開示する工程によって得ることができる、またはその工程から得た、 ^{177}Lu -PSMA I&T (上記の構造2Aおよび/または2Bを含む) を提供し、その工程は以下の(1)、(2)、または(3)の少なくとも1つ、好ましくは少なくとも(1)および(2)、より好ましくは以下の(1)、(2)、および(3)のそれぞれを含む：

(1) ルテチウム-177組み込み反応混合物中の1つまたは複数のアスコルベート化合物の包含。任意に1つまたは複数のゲンチセート化合物もルテチウム-177組み込み反応混合物中に存在し得るが、前述のとおり、そのようなゲンチセート化合物の含有は好ましくない。したがって、特に好ましいのは、ゲンチセート化合物を含有しない、ルテチウム-177組み込み反応混合物中の1つまたは複数のアスコルベート化合物の含有である；

(2) 前述のとおり、最大30、20、15、12、10、もしくは8分、または30、20、15、12、10、もしくは8分未満の短い熱処理；および

(3) 1つもしくは複数のゲンチセート化合物および/または1つもしくは複数のアスコルベート化合物ならびに好ましくは1つまたは複数のゲンチセート化合物による加熱後処理 (添加)。

【0074】

処置法もまた提供し、対象に有効量の ^{177}Lu -PSMA I&Tを投与することによって、細胞増殖性疾患または障害、特に癌に罹患している対象を処置することを含む。特定の局面において、光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを投与する。

【0075】

特に、本発明の ^{177}Lu -PSMA I&Tおよび上記の光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む組成物は、アンドロゲン受容体軸標的 (ARAT) 療法による処置後に進行した対象を含む、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (以前の外科的または化学的去勢にもかか

10

20

30

40

50

わらず疾患の進行によって現れ得るなどの)を含む前立腺癌に罹患している対象を処置するために使用し得る。

【0076】

1つの局面において、癌に罹患しているヒトなどの患者を処置するための方法であって：(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAをゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で混合する段階；(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAをゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階；および(c) ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体を患者に投与する段階を含む方法。適切には、(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で混合する。適切には、(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で加熱する。

10

【0077】

癌に罹患している患者(ヒトなどの)を処置するためのルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの本発明の錯体の使用も提供し、ここで錯体は、(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAをゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で混合する段階；および(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAをゲンチセート化合物の実質的または完全な非存在下で加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階から得るか、または得ることができる。適切には、(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で混合する。適切には、(1) ルテチウム-177、(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3) 1つまたは複数の安定剤化合物を、ゲンチセート化合物の非存在下で加熱する。

20

【0078】

さらなる局面において、コールドキットを含む、 ^{177}Lu -PSMA I&T用のキットを提供し、ここで ^{177}Lu -PSMA I&Tは、医療施設、例えば病院の検査室または核薬局などで投与の直前に調製することができる。このようなキットにおいて、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA(構造1Aおよび/または1B)は、ルテチウム-177とは別の凍結乾燥または他の形態でバイアルまたは他の容器で提供してもよい。EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよびルテチウム-177を医療施設で本明細書に開示するとおりに反応させて、 ^{177}Lu -PSMA I&T(光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)を提供し、これを次いでただちに患者に投与することができる。コールドキットを含むこのようなキットは、例えば、アセレート化合物などの1つもしくは複数の緩衝剤ならびに/またはアスコルベート化合物およびゲンチセート化合物などの1つもしくは複数の放射線防護剤もしくは安定剤などの成分を含み得る。

30

【0079】

さらなる局面において、 ^{177}Lu -PSMA I&T(上記の光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)の包装された製剤または製品を提供する。包装された製剤は(1) ^{177}Lu -PSMA I&T(光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)および任意に(2) 前立腺癌などの癌を処置するための ^{177}Lu -PSMA I&T(光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)の使用説明書を含み得る。好ましくは、包装された製剤は、治療的有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T(光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)を含むことになる。説明書は、適切には、包装ラベルを含む書面によるものであってもよい。 ^{177}Lu -PSMA I&T(光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む)は、適切には、製品識別、使用説明書、またはその他の情報を含み得る、さらなる包装内にある鉛容器または他の容器内に含まれてもよい。

40

【0080】

50

本発明の他の局面を以下に開示する。

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1-1】図1Aは、アセテートおよびゲンチセートによる例示的反応を示す（ゲンチセート付加体不純物に一致する10.2分のピークが常に出現する）－以下の実施例1に詳細を示すとおり、90℃ minで20分間の反応。図1A～1Cは、アスコルベートおよびゲンチセートによる例示的反応を示す（ゲンチセート付加体不純物に一致する10.2分のピークが常に出現する）－以下の実施例1に詳細を示すとおり、90℃で20分間の反応。

【図1-2】図1Dは、アスコルベートのみによる例示的反応を示す（ゲンチセート付加体不純物に一致する約10.2分のピークは出現しない）－以下の実施例1に詳細を示すとおり、90℃で20分間の反応。図1Eおよび1Fは、以下の実施例2のHPLCクロマトグラムを示す。

10

【図2】図2は、以下の実施例2における ^{177}Lu -PSMA I&Tの一般合成および製剤を概略的に示す。

【発明を実施するための形態】

【0082】

詳細な説明

1つの局面において、（a）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体；および（b）1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む、新規薬学的組成物を提供する。

20

【0083】

好ましくは、薬学的組成物はゲンチセート付加体不純物を含まない。

【0084】

適切には、薬学的組成物は水性製剤である。

【0085】

1つの態様において、ゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない薬学的組成物。もう1つの態様において、薬学的組成物は1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む。さらなる態様において、薬学的組成物は1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて1つまたは複数の安定剤を含む。

【0086】

さらなる態様において、（a）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体；および（b）1つまたは複数の安定剤化合物を含む新規薬学的組成物であって、ゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない組成物を提供する。好ましくは、薬学的組成物は水性製剤である。適切には、1つまたは複数の安定剤は1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む。1つの態様において、ゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない薬学的組成物。さらなる態様において、薬学的組成物は、1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて1つまたは複数の安定剤を含む。

30

【0087】

さらなる態様において、（a）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体；および（b）1つまたは複数の安定剤化合物を含む新規薬学的組成物であって、ゲンチセート付加体不純物を少なくとも実質的に含まない組成物を提供する。本明細書において言及するとおり、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの薬学的組成物または錯体は、HPLCが、前述の対応するHPLCクロマトグラムの9～12分の領域、特定の局面において、図1Cおよび図1Dのラジオクロマトグラムによって例示されたとおり、9もしくは9.5から10.5もしくは11分の領域または約10.2分の領域に存在しているピーク（例えば、スペクトルの視認による調査により）の存在を示さない場合、ゲンチセート付加体不純物を少なくとも実質的に含まない。

40

【0088】

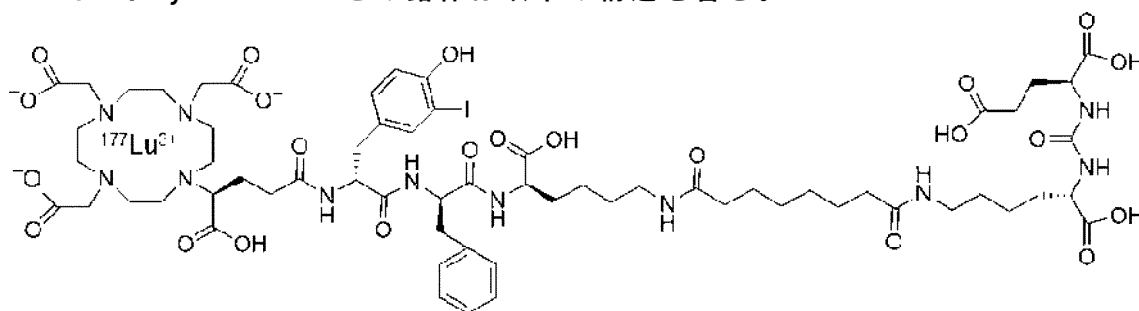
好ましくは、薬学的組成物は水性製剤である。適切には、1つまたは複数の安定剤は1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む。1つの態様において、ゲンチセート化合物

50

を少なくとも実質的に含まない薬学的組成物。もう1つの局面において、薬学的組成物は1つまたは複数のゲンチセートかを含む。さらなる態様において、薬学的組成物は、1つまたは複数のアスコルベート化合物に加えて1つまたは複数の安定剤を含む。

【0089】

好ましい態様において、上記の薬学的組成物において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体は以下の構造を含む。



10

【0090】

好ましくは、上記の薬学的組成物において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体は：

- (1) 1重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず；かつ/または
- (2) 3重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず；かつ/または
- (3) 5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、

20

すべての重量%は¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの総重量に基づき、かつ

錯体は30℃以下に維持され、そのような純度レベルは錯体の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

【0091】

好ましくは、上記の薬学的組成物において、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの錯体は、例えば、本明細書において開示する単位用量または複数回用量中に治療的有効量で存在する。

【0092】

好ましくは、上記の薬学的組成物において、1つまたは複数のアスコルベート化合物などの1つまたは複数の安定剤化合物は、例えば本明細書において開示する安定性および純度レベルを提供するために、薬学的組成物中に有効量で存在し、例えば、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体は、例えば、本明細書において開示する単位用量または複数回用量中に治療的有効量で存在し、例えば、組成物を30℃以下に維持すれば、所望の純度レベルはルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。本明細書において開示する例示的な安定剤化合物の量は、一定の局面において好ましい。

30

【0093】

一定の局面において、本明細書において開示する上記の薬学的組成物、および方法において、上記の光学過剰の構造2Aの化合物または上記の光学過剰の構造2Bの化合物などの、光学過剰のルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が存在するか、または使用される。さらなる一定の局面において、本明細書において開示する上記の薬学的組成物、および方法において、上記の実質的な光学過剰の構造2Aの化合物または上記の実質的な光学過剰の構造2Bの化合物などの、実質的な光学過剰のルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が存在するか、または使用される。

40

【0094】

さらなる局面において、¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを調製するための方法であって：(a) (1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階；および(b) 混合した(1) ルテチウム-177および(2) EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを15分間以下加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTA

50

GAとの錯体が形成される、段階を含む、方法を提供する。

【0095】

好ましくは、混合した(1)ルテチウム-177および(2)EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAは、(b)加熱する段階中にゲンチセート化合物を少なくとも実質的に含まない。好ましくは、1つまたは複数のアスコルベート化合物を(1)ルテチウム-177および(2)EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合する。

【0096】

さらに好ましい局面において、方法は、1つまたは複数のゲンチセート化合物をルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含み得、例えば、このような1つまたは複数のアスコルベート化合物は、加熱の低減または終了時に添加する。

10

【0097】

さらに好ましい局面において、方法は、1つもしくは複数のゲンチセート化合物および/または1つもしくは複数のアスコルベート化合物をルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体に添加する段階をさらに含み得、例えば、このような1つもしくは複数のゲンチセート化合物および/または1つもしくは複数のアスコルベート化合物は、加熱の低減または終了時に添加する。

【0098】

¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを調製するための方法であって：(a) (1)ルテチウム-177および(2)EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを混合する段階；(b)混合した(1)ルテチウム-177および(2)EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを加熱する段階であって、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される、段階；および(c) 1つまたは複数のアスコルベート化合物を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する段階を含む、方法も提供する。一定の局面において、(1)ゲンチセート化合物および(2)アスコルベート化合物の両方を、加熱を低減または終了している間またはその後に添加する。適切には、(1)ルテチウム-177、(2)EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA、および(3)1つまたは複数の安定剤の混合物を加熱し、ここでルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体が形成される。

20

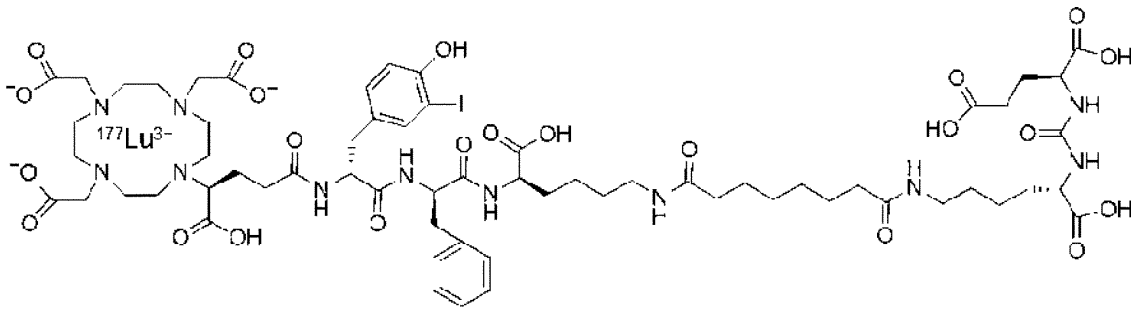
【0099】

¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tは、上記の構造1Aおよび/または1Bのルテチウム-177錯体であり、以下の構造2Aおよび/または2Bで表し得る。

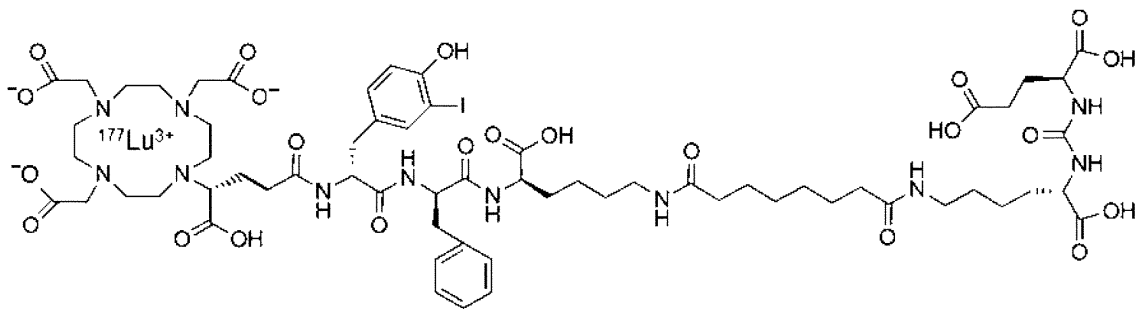
30

40

50

2A

10

2B

20

【0100】

^{177}Lu -PSMA I&Tは、スベル-1-オイル- ϵ -(DOTA-GA-3-ヨード-D-Tyr-D-Phe-D-Lys-OH)-8-オイル- ϵ -(HO-Glu-ウレイド-Lys-OH);ルテチウム-177(3^+)の化学名も有する。 ^{177}Lu -PSMA I&Tは $\text{C}_{63}\text{H}_{89}^{177}\text{LuN}_{11}\text{O}_2$ の分子式および1672.29g/molの分子量を有する。

【0101】

化合物、方法、および薬学的組成物/製剤を含む、本発明を、便宜上、後述する以下の定義を参照して記載する。特に記載がないかぎり、本明細書において用いられる以下の用語は次のとおりに定義される。

【0102】**I. 定義**

本明細書において用いられる「a」、「an」、「the」なる用語および本発明の文脈において（特に特許請求の範囲の文脈において）使用される類似の用語は、本明細書において特に記載がないかぎり、または文脈によって明確に否定されないかぎり、単数形および複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【0103】

「および/または」なる用語は、本明細書において、項目の組み合わせを記載する表現「および」、ならびに代替形式で項目を記載する「または」を表すための簡略表記として使用される。

【0104】

特に記載がないかぎり、本明細書に示す構造は、構造のすべての立体化学的形態；すなわち各不斉中心のRおよびS配置を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体ならびに鏡像異性体およびジアステレオマー混合物は、本発明の範囲内である。

【0105】

本明細書において用いられる「約」なる用語は、特定の値に対する許容誤差を意味し、

30

40

50

これはいかに値を測定または決定するかに部分的に依存する。一定の態様において、本明細書において用いられる「約」は、当業者であれば、特定の用語のプラスマイナス20%までを意味すると理解するであろう。さらなる態様において、本明細書において用いられる「約」は、当業者であれば、特定の用語のプラスマイナス10%までを意味すると理解するであろう。

【0106】

本明細書において用いられる、「光学的に濃縮された」または「光学過剰」なる用語は、分子内の1つまたは複数の非ラセミ立体異性中心の存在を示し、ここで少なくとも1つの立体異性中心の立体配置は、1つの立体異性配置（RまたはS）が優勢である。例えば、分子中の1つの立体異性中心、典型的には炭素原子は、（R）配置に空間的に配列されたその結合原子の50または55重量%（化合物の総重量に基づき）超を有し得る。または、50重量%（化合物の総重量に基づき）超が（S）配置に空間的に配列されていてもよい。より好ましくは分子、またはその立体異性中心は、実質的に光学的に濃縮され、さらにより好ましくは実質的に鏡像異性的に純粋である。

10

【0107】

本明細書において用いられる「実質的に光学的に濃縮された」または「実質的な光学過剰」なる用語は、立体異性体または立体異性中心に言及する場合、少なくとも約60重量%（化合物の総重量に基づき）、好ましくは約70重量%（化合物の総重量に基づき）、より好ましくは約80重量%（化合物の総重量に基づき）、さらにより好ましくは約90重量%（化合物の総重量に基づき）の1つの立体異性体または1つの立体異性中心配置が混合物中で優勢であり、少なくとも約95重量%（化合物の総重量に基づき）の1つの立体異性体または1つの立体異性中心配置がさらにより好ましい。いくつかの好ましい態様において、化合物は「実質的に鏡像異性的に純粋」であり、すなわち、少なくとも約97.5重量%（化合物の総重量に基づき）、より好ましくは約99重量%（化合物の総重量に基づき）、さらにより好ましくは約99.5重量%（化合物の総重量に基づき）の1つの立体異性配置が優勢である。

20

【0108】

本明細書において用いられる「実質的に純粋な」なる用語は、薄層クロマトグラフィ（TLC）、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）、核磁気共鳴（NMR）、および質量分析（MS）などの標準的な分析法によって決定される、容易に検出可能な不純物がないように見えるほど十分に均質であるか；またはさらなる精製が物質の物理的および化学的特性、または酵素的および生物学的活性などの生物学的および薬理学的特性を、検出可能に変化させないほど十分に純粋であることを意味する。一定の態様において、「実質的に純粋な」とは、標準的な分析法によって決定して、少なくとも約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約97%、約98%、約98.5%、約99%、約99.5%、または約99.9%以上の分子が、ラセミ混合物またはその単一の立体異性体を含む、単一の化合物である、分子の集合を指す。

30

【0109】

本明細書において用いられ、特に記載がないかぎり、「処置する」、「処置すること」および「処置」なる用語は、疾患、障害、もしくは状態、または疾患、障害もしくは状態に関連する1つまたは複数の症状の根絶または改善を指す。一定の態様において、この用語は、疾患、障害、または状態を有する患者への本発明の製剤の投与から生じる、そのような疾患、障害、または状態の進行または悪化を最小限に抑えることを指す。いくつかの態様において、この用語は、特定の疾患、障害、または状態の症状発症後の、本明細書において提供する製剤の投与を指す。本明細書において用いられる「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、対象、例えば、哺乳動物における疾患、障害、または状態の処置を包含し、以下の少なくとも1つを含む：（i）疾患、障害、または状態を阻害すること、すなわち、その進行を部分的または完全に停止させること；（ii）疾患、障害、または状態を緩和すること、すなわち、疾患、障害、もしくは状態の症状の退行を引き起こすこと、または疾患、障害、もしくは状態の症状を改善すること；および（iii）

40

50

10

20

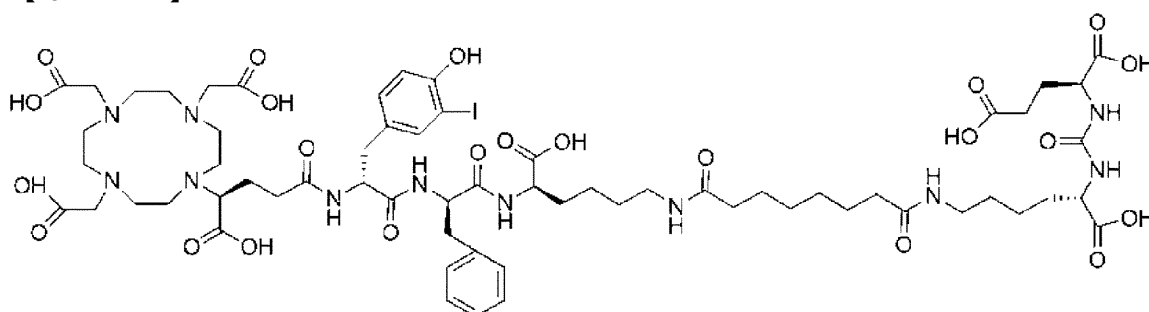
30

40

50

化合物2BのIUPAC名は、ルテテート(5-)-177Lu,N-[(4R)-4-(カルボキシ-KO)-4-[4,7,10-トリス[(カルボキシ-KO)メチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ-1-イル-KN1,KN4,KN7,KN10]-1-オキソブチル]-3-ヨード-D-チロシル-D-フェニルアラニル-N6-[8-[[[(5S)-5-カルボキシ-5-[[[(1S)-1,3-ジカルボキシプロピル]アミノ]カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ]-1,8-ジオキソオクチル]-D-リシナト(8-)]-,水素(1:5)である。

【0114】



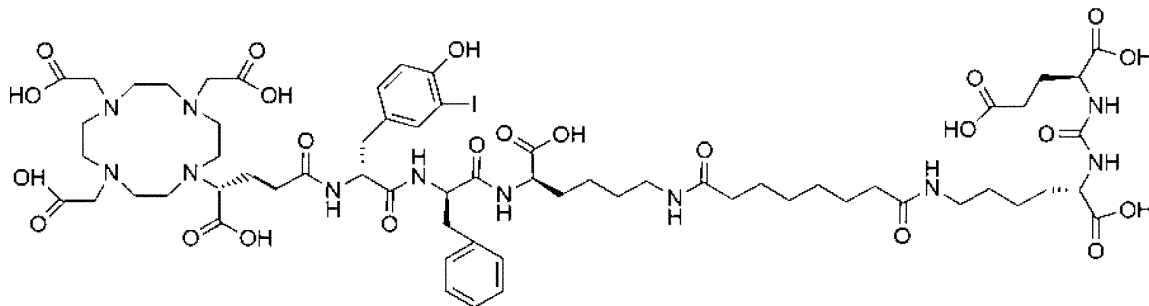
10

1A

構造1AのS異性体化合物は、N-[(4S)-4-(カルボキシ-KO)-4-[4,7,10-トリス[(カルボキシ-KO)メチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ-1-イル-KN1,KN4,KN7,KN10]-1-オキソブチル]-3-ヨード-D-チロシル-D-フェニルアラニル-N6-[8-[[[(5S)-5-カルボキシ-5-[[[(1S)-1,3-ジカルボキシプロピル]アミノ]カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ]-1,8-ジオキソオクチル]-D-リシナト(8-)]-,水素(1:5))のIUPAC名を有する。

20

【0115】



30

1B

構造1BのR異性体化合物は：[N-[(4R)-4-(カルボキシ-KO)-4-[4,7,10-トリス[(カルボキシ-KO)メチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカ-1-イル-KN1,KN4,KN7,KN10]-1-オキソブチル]-3-ヨード-D-チロシル-D-フェニルアラニル-N6-[8-[[[(5S)-5-カルボキシ-5-[[[(1S)-1,3-ジカルボキシプロピル]アミノ]カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ]-1,8-ジオキソオクチル]-D-リシナト(8-)]-,水素(1:5))のIUPAC名を有する。

40

【0116】

構造1Aおよび/または1Bは、Weineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-1176; および Chatalic, Theranostics, 6(6), 849-861 (2016)などにおいて前述されたとおり、適切に形成され得る。¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの光学的に濃縮された、または実質的に光学的に濃縮された、または鏡像異性的に純粋な試料を提供するために、EuK-Sub-kf-ヨード-γ-DOTAGAの対応する光学異性体を組み込み反応において使用してもよい。すなわち、構造1Aの化合物をルテチウム-177と反応させて、構造2AのS異性体錯体を提供し、構造1Bの化合物をルテチウム-177と反応させて、構造2BのR異性体錯体を提供してもよい。構造1Aおよび/または1Bは、piCHEM (RaabaGrambach, Austria)

50

から入手することもできる。構造1Aおよび/または1Bの光学的に濃縮された混合物は、光学的に濃縮された前駆体（試薬）の使用および/または光学活性塩などの適切な光学活性試薬による光学異性体の分離によって、適切に調製してもよい。

【0117】

本明細書において言及する ^{177}Lu -PSMA I&Tは、上記の構造2Aおよび/または2Bならびにルテチウム（ ^{177}Lu ）とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとその他の錯体を含むことが理解される。例えば、本明細書における ^{177}Lu -PSMA I&Tへの言及は、一般に構造2Aおよび/または2Bに対応するが、 ^{177}Lu が上記の構造2Aおよび2Bに示すものよりもEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA分子の他の一部または部分（1つまたは複数の他の窒素などの）と実質的に錯化する化合物を含む。 ^{177}Lu -PSMA I&Tへの言及はまた、上記の構造1A、1B、2A、および2Bに示すもの以外の立体異性体も含み得るが、構造1A、1B、2A、および2Bに示す立体異性体、特に構造1Aおよび2Aが好ましい。

10

【0118】

^{177}Lu -PSMA I&Tを合成するために、ルテチウム-177（ ^{177}Lu ）をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと混合することができる。 ^{177}Lu は適切に担体添加してもよく、またはより好ましくは担体無添加（n.c.a.）ルテチウム-177である。ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA化合物との組み込み（例えば、キレート化を含む錯化）を促進するために、好ましくは化合物の混合物を熱処理する。

【0119】

前述のとおり、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの実質的に完全な組み込みは、最大30、25、20、15、12、10、9、8、7、6、もしくは5分、または30、25、20、15、12、10、9、8、7、6、もしくは5分未満などの比較的短い加熱時間、および/あるいは最大99℃、98℃、97℃、96℃、95℃、94℃、93℃、92℃、91℃、もしくは90℃、または99℃、98℃、97℃、96℃、95℃、94℃、93℃、92℃、91℃、もしくは90℃未満などの低温、あるいは最大30、25、20、15、12、10、もしくは8分、または30、25、20、15、12、10、もしくは8分未満などの比較的短い加熱時間を含んで、最大95℃、90℃、85℃、80℃、75℃、70℃、65℃、60℃、55℃、50℃、45℃、もしくは40℃、または95℃、90℃、85℃、80℃、75℃、70℃、65℃、60℃、55℃、50℃、45℃、もしくは40℃未満などの組み込み反応のためのさらに低い温度を含む、比較的温和な条件下で達成し得ることが判明している。

20

30

【0120】

いくつかの態様において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの混合物を20分以下の間加熱する。一定の好ましい態様において、混合物を15分以下の間加熱する。一定の好ましい態様において、混合物を12分以下の間加熱する。一定の好ましい態様において、混合物を約8～12分の間加熱する。例えば、混合物を、最大約8分もしくは約8分未満、最大約9分もしくは約9分未満、最大約10分もしくは約10分未満、最大約11分もしくは約11分未満、または最大約12分もしくは約12分未満の間加熱する。一定の好ましい態様において、混合物を、少なくとも約8、9、10、11または12分間加熱する。

【0121】

いくつかの態様において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの混合物を約98℃以下で加熱する。一定の好ましい態様において、混合物を約90℃±5℃で加熱する。例えば、混合物を約85℃、約86℃、約87℃、約88℃、約89℃、約90℃、約91℃、約92℃、約93℃、約94℃、または約95℃で加熱する。例えば、前述のとおり、最大30、25、20、15、12、10、もしくは8分、または30、25、20、15、12、10、もしくは8分未満などの比較的短い加熱時間を含め、最大95℃、90℃、85℃、80℃、75℃、70℃、65℃、60℃、55℃、50℃、45℃、もしくは40℃、または95℃、90℃、85℃、80℃、75℃、70℃、65℃、60℃、55℃、50℃、45℃、もしくは40℃未満などの、ルテチウム-177の組み込みのためのより低い温度を使用してもよい。

40

【0122】

50

いくつかの態様において、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよび1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む製剤をルテチウム-177と混合する。一定の好ましい態様において、ルテチウム-177の酸性水性製剤を、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよび1つまたは複数のアスコルベート化合物（1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む反応組成物）と混合する。

【0123】

本明細書において言及するとおり、アスコルベート化合物は適切には、例えば、特にアスコルビン酸またはL-アスコルビン酸ナトリウムなどのアスコルビン酸塩を含み得る。

【0124】

一定の好ましい態様において、ルテチウム-177のハロゲン化水素または酸ハロゲン化合物水性製剤をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと、もう1つのアスコルベート化合物を共に含んで混合する。一定の好ましい態様において、ルテチウム-177の塩酸水性製剤をEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAと、1つまたは複数のアスコルベート化合物を共に含んで混合する。

10

【0125】

通常、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの混合物を、加熱処理中に攪拌することが好ましく、例えば、混合物を加熱処理の一部または実質的に全部の間攪拌または振盪する。

【0126】

いくつかの態様において、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの生成した錯体は、図1Cおよび1Dのスペクトル中、本明細書において定義するHPLC分析、すなわち、Waters XBridge BEH Phenyl-Hexyl Column、130 Å、3.5 μm、4.6 mm×150mmで、0.1%トリフルオロ酢酸/水（移動相A）および0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル（移動相B）を用い、12分間で85%移動相A～55%移動相Aまでの直線勾配を使用して、この比率を15分間保持する、高速液体クロマトグラフィによって示すとおり、9～12分の領域、特定の局面において9もしくは9.5から10.5もしくは11分の領域または約10.2分の領域の保持時間を有する、ゲンチセート付加体不純物を含まない。

20

【0127】

いくつかの態様において、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込みは98モルパーセントよりも大きい。一定の好ましい態様において、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのモル組み込みは、99.5、99.6、99.7、99.8、および99.9モルパーセントを含む、99モルパーセントよりも大きい。

30

【0128】

いくつかの態様において、本明細書において開示するとおり、1つまたは複数のアスコルベート化合物および任意に1つまたは複数のゲンチセート化合物と共に製剤した、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体の放射化学的純度は、組み込み反応と、続くアスコルベート化合物および任意のゲンチセート化合物との製剤後、¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを30℃以下の温度で貯蔵した場合、3、4、または5日以上にわたり少なくともまたは最大95%、96%、97%、または98%である。

40

【0129】

ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのこのようなレベルの放射化学的純度および組み込みは、本明細書において開示する合成の反応生成物およびそのような反応生成物と1つまたは複数のアスコルベート化合物および任意にゲンチセート化合物との製剤により、クロマトグラフィなどのさらなる処理（特に精製）段階なしで提供することができる。したがって、重要なことに、製剤したルテチウム-177組み込み反応混合物を、不純物を除去するための精製または他の処理段階の必要なく、このような高純度¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの組み込み反応生成物の製剤後に直接包装（例えば、密封バイアルまたはIVバッグに貯蔵）することができる。

【0130】

50

しかしながら、望まれる場合は、本明細書において開示するとおりに調製した ^{177}Lu -PSMA I&Tを、ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの組み込み後に、例えばHPLCもしくは他のクロマトグラフィまたは他の精製処理によってさらに処理してもよい。

【0131】

^{177}Lu -PSMA I&Tの好ましい調製は、以下の段階1～6の1つまたは複数、好ましくはそれぞれを含み得る：

1. 反応容器として役立ち得るバイアルなどでルテチウム-177を提供する。ルテチウム-177は、適切には、HCl製剤などの水性酸性製剤で存在し得る。

2. EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを、L-アスコルビン酸ナトリウムおよびアスコルビン酸の1つまたは複数などの1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性緩衝液組成物（反応組成物）と混合する。

3. 段階2からのEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA組成物を段階1のルテチウム-177製剤と混合する。例えば、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA組成物を、ルテチウム-177を含むバイアルに添加することができる。

4. EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよびルテチウム-177を含む段階3の混合物を次いで、好ましくは攪拌しながら加熱する、例えば、40～99℃または70～99℃、または80～98℃で最大5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20分間加熱しながら振盪することができる。最大40℃、50℃、60℃、70℃、80℃、90℃または95℃で、最大6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20分間などの、より低い加熱温度が好ましいこともある。

5. 段階4の加熱処理の終了時に、1つまたは複数のアスコルベート化合物および、一定の系において、1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む水性組成物（製剤組成物）をバイアルまたは他の反応容器に添加する。例えば、加熱の低減または終了開始後約0.1、0.25、0.5、1、2、3、4または5分以内に、1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物（製剤組成物）をバイアルまたは他の反応容器に添加する。加熱の低減または終了は、加熱源の反応容器からの物理的除去、または加熱要素への電力の終了を含み得る。

6. 段階5の混合物を次いで、1つまたは複数のアスコルベート化合物および、一定の系において、1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む水性組成物を含む容器に移してもよい。混合物をろ過し、シリンジ、バイアルまたはIVバッグなどの容器に移してもよい。所望の用量を、好ましくは上記の段階5を完了してから5、4、または3日以内に、患者への投与のために調剤することができる。

【0132】

薬学的組成物

さらなる態様において、薬学的組成物を提供する。好ましい薬学的組成物は、（1）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体および（2）1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物を含み得る。特に好ましい薬学的組成物は、（1）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体および（2）1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む水性組成物を含み得る。好ましくは、組成物の放射化学的純度は、組成物の調製後、組成物を30℃以下で3、4または5日以上維持する場合、少なくとも95%、96%、97%、95%または99%である。

【0133】

一定の好ましい態様において、薬学的組成物は、薬学的組成物の総重量に基づき2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず、これは例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得、組成物は30℃以下に維持され、そのような純度レベルは組成物の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

【0134】

さらなる好ましい態様において、薬学的組成物は、薬学的組成物の総重量に基づき5、

4、3.5、3、2.5、2、1.5、1または0.5重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず、これは例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得、組成物は30℃以下に維持され、そのような純度レベルは組成物の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

【0135】

なおさらなる好ましい態様において、薬学的組成物は、薬学的組成物の総重量に基づき5、4、3、2、1または0.5重量%以下の量の化学的不純物を含まず、これは例えばHPLCまたはHPLC/UV分析を含むクロマトグラフィまたは他の方法によって決定され得、組成物は30℃以下に維持され、そのような純度レベルは組成物の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

10

【0136】

なおさらなる好ましい態様において、薬学的組成物は、（1）2、1.5、1.0または0.5重量%以下の量の非キレート化ルテチウム-177を含まず（例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得る）、（2）5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1または0.5重量%以下の量の放射化学的不純物を含まず（例えば放射能検出（HPLC放射能検出を含む）によって決定され得る）；かつ（3）5、4、3、2、1または0.5重量%以下の量の化学的不純物を含まず（例えばHPLC/UV分析によって決定され得る）、すべての重量%は薬学的組成物の総重量に基づき、組成物は30℃以下に維持され、そのような純度レベルは組成物の調製後3、4、または5日以上にわたり示される。

20

【0137】

一定の態様において、薬学的組成物を、非経口投与、例えば静脈内、筋肉内、皮下、皮下、髄腔内または腹腔内投与のために製剤する。例えば、薬学的組成物を、静脈内、筋肉内、皮下または皮下注射用に製剤する。好ましい局面において、薬学的組成物を、静脈内投与用に製剤する。典型的な態様において、薬学的組成物を、薬学的水溶液の形態で投与してもよい。

【0138】

一定の態様において、薬学的組成物は、注射用などの水溶液、分散液または他の混合物であり、 ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）および好ましくは1つまたは複数のアスコルベート化合物を含む。さらに好ましい態様において、薬学的組成物は、注射用などの水溶液、分散液または他の混合物であり、（1） ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）ならびに好ましくは1つまたは複数のアスコルベート化合物および1つまたは複数のゲンチセート化合物を含む。

30

【0139】

一定の好ましい態様において、下記を含む薬学的水溶液、分散液または混合物を提供する：（1）ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体；および（2）好ましくは錯体調製後の貯蔵中の組成物の放射線分解を阻害し得る、少なくとも1つの安定剤化合物。 ^{177}Lu -PSMA I&Tは適切には、調製後1、2、3、4または5日以内に、少なくとも100MBq/mL、好ましくは少なくとも250、500、750または1000MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する。一定の局面において、 ^{177}Lu -PSMA I&Tは、調製後1、2、3、4または5日以内に、100～1000MBq/mL、好ましくは約250、500、750または1000MBq/mLから、またはそれまでの体積放射能を提供する濃度で存在する。

40

【0140】

一定の局面において、1つまたは複数の安定剤化合物は、水性薬学的組成物の少なくとも5mg/mL、好ましくは少なくとも10mg/mLの総濃度で存在し得る。

【0141】

一定の局面において、1つまたは複数の安定剤化合物は、ゲンチジン酸（2,5-ジヒドロキシ安息香酸）もしくはその塩、アスコルビン酸（L-アスコルビン酸）もしくはその塩（例えば、アスコルビン酸ナトリウム）、メチオニン、ヒスチジン、メラトニン、N-ア

50

セチルメチオニン、エタノール、またはSe-メチオニンの1つまたは複数、好ましくはアスコルビン酸またはその塩およびゲンチジン酸またはその塩である。

【0142】

一定の局面において、薬学的水性製剤は、約30℃以下で少なくとも24時間、約30℃以下で少なくとも48時間、30℃以下で少なくとも72時間、または30℃以下で24時間～120時間、30℃以下で24時間～96時間、30℃以下で24時間～84時間、30℃以下で24時間～72時間の貯蔵寿命、特に30℃以下で少なくとも72時間の貯蔵寿命を有する。さらなる特定の局面において、薬学的水性製剤は、約30℃以下で少なくとも96時間（または4日）の貯蔵寿命を有するか、または薬学的水性製剤は、約30℃以下で少なくとも120時間（または5日）の貯蔵寿命を有するか、または薬学的水性製剤は、約30℃以下で少なくとも144時間（または6日）の貯蔵寿命を有する。

10

【0143】

一定の局面において、1、2または3つのまったく異なる安定剤化合物が、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体形成の間に、好ましくは1～3つの安定剤化合物の5mg/mL以上の濃度をもたらす量で存在する。前述のとおり、好ましくは安定剤化合物の少なくとも1つはアスコルベート化合物である。

【0144】

一定の局面において、前述のとおり、1つまたは複数の安定剤化合物を、ルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの錯体の形成後、例えばルテチウム-177とEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAとの混合物の加熱完了時に添加してもよい。前述のとおり、好ましくは¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの形成後に添加する安定剤化合物の少なくとも1つはアスコルベート化合物であり、例えば、そのような安定剤化合物を、加熱段階の完了時の温度低減/終了時に添加する。一定の局面において、ゲンチセート化合物も、¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの形成後に添加し、例えば、そのような安定剤化合物を、加熱段階の完了時の温度低減/終了時に添加する。前述のとおり、温度または加熱の低減または終了は、加熱源の反応容器からの物理的除去、または加熱要素への電力の終了を含み得る。

20

【0145】

一定の態様において、薬学的水溶液は、適切には非錯化ルテチウム-177を除去するために、例えば錯体ルテチウム-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAの形成後に添加した、金属イオン封鎖剤をさらに含み得る。適切な金属イオン封鎖剤は、例えばジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）またはその塩を、適切には水性¹⁷⁷Lu-PSMA I&T組成物の0.01～0.50mg/mLの濃度をもたらす量で含み得る。

30

【0146】

特に好ましい局面において、¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを、静脈内使用のための滅菌溶液として提供する。¹⁷⁷Lu-PSMA I&T溶液は適切には透明で、無色からわずかに黄色であり得る。単回用量バイアルは適切には、1つまたは複数の放射線防護剤と共に製剤した10～14mL中に、例えば製造日の1、2、3、4、5、もしくは6日後またはそれ以降に調整した6.8+/-10%GBqの¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを含有し、緩衝液を含み得る。溶液のpH範囲は好ましくは5.0～7.0である。前述のとおり、放射線防護剤または安定剤は、1つまたは複数のアスコルベート化合物であり得、任意に1つまたは複数のゲンチセート化合物と一緒にあり得る。¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tはまた、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回以上の用量の¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tなどの複数回用量を含む複数回用量バイアルなどの、複数回用量フォーマットまたは包装で提供してもよい。

40

【0147】

処置法

前述のとおり、前立腺癌を含む癌、例えば、ホルモン感受性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）および抗アンドロゲン薬（例えば、エンザルタミド）耐性前立腺癌などの薬物耐性前立腺癌を含む、非転移性前立腺癌および転移性前立腺癌を処置するための、¹⁷⁷Lu-PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）の使用を提供する。

【0148】

50

このような方法において、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）をヒトなどの対象に、癌を処置する（例えば、腫瘍サイズの縮小）ために有効な量で投与することができ、例えば、約0.1GBq～約30GBqの用量で、地域もしくは中央の核薬局で、またはcGMP中央製造を通じて、ルチウム（lutetium）-177で調製したコールドキットから調製した、バイアルもしくはシリンジ中の単位用量から、またはバイアルもしくはシリンジ中のバルク溶液として、適切に投与することができる。

【0149】

一定の態様において、対象は、去勢感受性前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌、進行期前立腺癌、薬物耐性前立腺癌、例えば抗アンドロゲン薬耐性前立腺癌（例えば、エンザルタミド耐性前立腺癌、アピラテロン耐性前立腺癌、ピカルタミド耐性前立腺癌）、ドセタキセル耐性前立腺癌、PARP耐性前立腺癌、塩化ラジウム耐性前立腺癌、AR-V7誘導性エンザルタミド耐性前立腺癌などのAR-V7誘導性薬物耐性前立腺癌、AKR1C3誘導性エンザルタミド耐性前立腺癌などのAKR1C3誘導性薬物耐性前立腺癌、およびその組み合わせの1つまたは複数などの、前立腺癌に罹患している。

10

【0150】

特定の態様において、対象は、転移性去勢抵抗性前立腺癌に罹患しているヒトであり、前立腺癌を処置するために有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）を対象に投与する。

【0151】

さらなる特定の態様において、対象は、少数転移性ホルモン感受性前立腺癌に罹患しているヒトであり、前立腺癌を処置するために有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）を対象に投与する。

20

【0152】

さらなる特定の態様において、対象は、転移性去勢抵抗性前立腺癌に罹患しているヒトであり、前立腺癌を処置するために有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）を対象に投与する。

【0153】

患者に投与する ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）放射性薬剤の有効量は通常、患者の記録を考慮して決定する。しかしながら、有効量は適切には用量あたり約0.1GBq～30GBqの範囲内であり得る。より具体的には、用量は投与対象あたり約1GBq～約20GBqまたは約30GBqの範囲であり得、例えば、 ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）の用量あたり約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、6.8、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、21.5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5もしくは30GBq、または上記の値の2つの間の任意の範囲であり得る。用量は、地域もしくは中央の核薬局で、またはcGMP中央製造を通じて、ルチウム-177で調製したコールドキットから調製した、バイアルもしくはシリンジ中の単位用量から、またはバイアルもしくはシリンジ中のバルク溶液として投与することができる。

30

40

【0154】

必要または望ましい場合、処置は、有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）の複数回投与を含み得る。 ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）の対象への投与を、7～56日後、例えば4～8週間の間隔で繰り返すことは一般に有益である。

【0155】

特に好ましいプロトコルにおいて、 ^{177}Lu -PSMA I&T（光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む）剤形は、静脈内注射によって投与する滅菌水溶液である。投与計画は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10週間隔で投与する、それぞれ6.8GBq+/-10%などの有効用量での1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回の注入

50

などの複数回の注入を含み得る。

【0156】

併用療法

^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）は、適切には、対象に、1つまたは複数の他の治療剤、特に1つまたは複数の他の化学療法剤と共に、または組み合わせて投与してもよい。

【0157】

1つの局面において、対象は、特に去勢抵抗性前立腺癌に罹患している対象の場合、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）による処置を、ドセタキセルおよび/またはプレドニゾンの投与計画と組み合わせて受け得る。

【0158】

もう1つの局面において、対象は、特に転移性去勢抵抗性前立腺癌を含む前立腺癌に罹患している対象の場合、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）による処置を、ドセタキセル；シスプラチン；ゲムシタビン；シスプラチン/ゲムシタビン；カバジタキセル；リユープロリドおよびゴセレリンなどの1つもしくは複数のLHRHアゴニスト、またはアンタゴニスト（例えば、ファーマゴンおよびレルゴリクス）などの1つまたは複数の抗アンドロゲン薬；フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、シプロテロン、アピラテロン、エンザルタミド、ダロルタミドおよびアパルタミドなどの1つまたは複数の抗アンドロゲン薬；オラパリブ、ルカパリブまたはニラパリブなどの1つまたは複数のPARP阻害剤などの化学療法を含み得る投与計画と組み合わせて受け得る。

【0159】

さらなる局面において、対象は、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）による処置を、養子細胞療法または養子免疫療法を含み得る免疫療法計画と組み合わせて受け得る。

【0160】

例えば、癌または腫瘍抗原の発現に関連する疾患を処置することを含め、癌に罹患している患者を処置するために、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）を、キメラ抗原受容体を発現するように改変された免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞、NK細胞）（例えば、CAR T細胞療法）と組み合わせて投与してもよい。

【0161】

前立腺癌を含む癌に罹患している患者に対して、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）を、シプロイセルT（Provence）などの他の免疫系療法または抗体処置を含む他の免疫増強アプローチと組み合わせて投与してもよい。例えば、1つのプロトコルにおいて、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）を、癌、特に前立腺癌に罹患している患者を処置するために、ペムブロリズマブ（Keytruda）、イピリムマブ（Yervoy）および/またはニボルマブ（Opdivo）などの1つまたは複数のモノクローナル抗体と組み合わせて投与してもよい。

【0162】

対象への療法の投与の文脈において、本明細書において用いられる「組み合わせて」なる用語は、治療的利益のための複数の療法の使用を指す。投与の文脈における「組み合わせて」なる用語は、少なくとも1つの追加の療法と共に使用される場合、対象への療法の予防的使用を指すこともできる。「組み合わせて」なる用語の使用は、療法（例えば、第1および第2の療法）を対象に投与する順序を制限しない。療法は、本明細書において開示する処置を必要としている対象への第2の療法投与の前（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前）、同時、または後（例えば、1分、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後）に投与することができる。療法は、療法が一緒に作用し得るような順序および時間間隔内で対象に投与する。特定の態様において、療法

10

20

30

40

50

は、それらがそれ以外で投与された場合よりも大きい利益を提供するような順序および時間間隔内で対象に投与する。任意の追加療法は、他の追加療法と任意の順序で投与することができる。

【0163】

包装された ^{177}Lu -PSMA I&Tおよびキット

前述のとおり、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）を医療施設、例えば病院の検査室または核薬局などで投与直前に調製し得る、コールドキットを含む、処置キットも提供する。このようなキットにおいて、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAは、ルテチウム-177とは別の凍結乾燥または他の形態でバイアルまたは他の容器で提供してえもよい。EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよびルテチウム-177を、本明細書において開示するとおり、医療施設で反応させて、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の2Aおよび/または2Bを含む）を提供し、これを次いでただちに患者に投与することができる。

10

【0164】

さらなる局面において、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）の包装された調製物または製品も提供する。包装された調製物は、（1） ^{177}Lu -PSMA I&Tおよび任意に（2）前立腺癌などの癌を処置するための ^{177}Lu -PSMA I&Tの使用説明書を含み得る。好ましくは、包装された調製物は、治療的有効量の ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）を含むことになる。

【0165】

一定の例示的な包装された調製物または製品において、 ^{177}Lu -PSMA I&T（上記の構造2Aおよび/または2Bを含む）は、適切には、例えば、前立腺癌に罹患している対象を処置するための療法として使用するために、ラベル付きの適切な容器に包装することができる。容器は、 ^{177}Lu -PSMA I&Tならびに適切には本明細書において開示する1つまたは複数のアスコルベート化合物および1つまたは複数のゲンチセート化合物を含むことができる。製品は、 ^{177}Lu -PSMA I&Tを含む容器（例えば、バイアルなど）を含むことができる。加えて、製造品またはキットはさらに、例えば、前立腺癌または他の癌などの標的狀態を処置するための包装材料、使用説明書、シリンジ、送達装置を含み得る。

20

【0166】

包装された系または製品は、説明（例えば、印刷されたラベルもしくは挿入物、または製品の使用を説明する他の媒体（例えば、オーディオファイルまたはビデオファイル））も含み得る。説明は、容器に付随（例えば、容器に貼付）してもよく、その中の組成物を投与すべき様式（例えば、投与の頻度および経路）、そのための指示、および他の用途を記載することができる。組成物は、投与の準備ができており（例えば、用量に適した単位で存在）、1つまたは複数の追加の薬学的に許容される補助剤、担体または他の希釈剤を含み得る。

30

【0167】

以下の非限定例は例示である。

【実施例】

【0168】

実施例1

放射性標識を担体無添加 $^{177}\text{LuCl}_3$ を用いて行った。放射性標識を、同位体バイアル中で直接行うか、または20mLバイアルに移した。 ^{177}Lu -PSMA-I&Tは、ラセミ体EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを用い、Weineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-1176に記載のとおり調製する。光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tも、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのS-異性体（すなわち上記の構造1Aの化合物）を用い、Weineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-1176に記載のとおり調製する。ラセミ体 ^{177}Lu -PSMA-I&Tまたは光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを反応緩衝液を用いて希釈し、反応バイアルに加えて反応組成物を生成した。このように調製した反応組成物を、90+/-4℃で振とう機を用いて混合しながら加熱した。進行中

40

50

に、10～30分の範囲の標識時間および0～20分の範囲の冷却時間の、異なる反応時間および冷却時間を試験した。3つの異なる反応組成物（以下に示す（A）、（B）および（C））を評価した。

【0169】

製剤したラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tおよび光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tのバッチを、品質管理試験のために採取し、製造日の後最大6日間安定性について試験した。室温（25℃）および2～8℃の貯蔵で、（1）ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tおよび（2）光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの両方のバッチを進行中に評価した。放射能およびUV検出による逆相HPLCならびに放射能検出による薄層クロマトグラフィーを用いて、化学的および放射化学的不純物を評価した。

10

（1）評価した反応緩衝液組成物：

（A）L-アスコルビン酸ナトリウムおよびアスコルビン酸から作製した、99～247 mg/mLアスコルベート（pH4.5～6）（好ましい条件162 mg/mL、pH5.5～6.0）。

（B）ゲンチジン酸から作製した、5.1～12.5 mg/mLゲンチジン酸（0.4 Mアセテートを緩衝液として使用、pH5～6.5）。

（C）L-アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸およびゲンチジン酸から作製した、100 mg/mLアスコルベートおよび5.0 mg/mLゲンチジン酸（pH5～6.5）。

（D）反応緩衝液組成物を1.48：1－0.4 N HCl：反応緩衝液に希釈した。

（2）評価した製剤緩衝液組成物：

（A）L-アスコルビン酸ナトリウムおよびゲンチジン酸から作製した、65～68 mg/mLアスコルベートおよび25～28 mg/mLゲンチジン酸（pH6～7）（好ましい条件）。

20

（B）L-アスコルビン酸ナトリウムから作製した、64～86 mg/mLアスコルベート（pH6～7）。

（C）製剤緩衝液組成物を11.5：1－製剤緩衝液：反応組成物に希釈した。

【0170】

以下の表1に示す条件を評価した：

（表1）

	反応組成物				製剤組成物		
	ゲンチジン酸	アスコルベート	アセテート（緩衝液）	反応時間（分）	ゲンチジン酸	アスコルベート	
実験1	+	-	+	30	-	+	0.93
実験2	+	-	+	30	-	+	0.97

30

40

50

実験 3a	+	-	+	20	-	+	0.53
実験 3b	+	-	+	20	+	+	0.48
実験 3c	+	+	-	20	-	+	0.58
実験 3d	+	+	-	20	+	+	0.56
実験 4a	-	+	-	20	+	+	0.49
実験 4b	-	+	-	20	+	+	0.49
実験 4c	+	+	-	20	+	+	0.49
実験 4d	+	+	-	20	+	+	0.49
実験 5a	+	-	+	20	+	+	0.49
実験 5b	-	+	-	20	+	+	0.49
実験 6a	+	-	+	20	+	+	0.49
実験 6b	-	+	-	20	+	+	0.49
実験 7	-	+	-	20	+	+	0.49
実験 8	-	+	-	15	+	+	0.49
実験 9	-	+	-	10	+	+	0.49
実験 10	-	+	-	10	+	+	0.49
実験 11	-	+	-	10	+	+	0.49
実験 12	-	+	-	10	+	+	0.49

実施例1、2、3a、3b、3c、3d、4a、4b、4cおよび4dのそれぞれにおいて、ラセミ体EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAおよびラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを用いた。実施例5a、5b、6a、6b、7、8、9、10、11および12のそれぞれにおいて、S-異性体濃縮EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGA（上記の1A）および光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを用いた。

【0171】

結果：

1. Lu-177組み込み：

クロマトグラフィは、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAに組み込まれたLu-177の量が、全ての反応で製造完了時に>99.5%であったことを示す。これは、10分に制限された反応時間を含むすべての条件下で、Lu-177のEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAへの完全な組み込みが達成されたことを示す。Lu-177を短時間で組み込む能力ゆえに、製造

終了時の不純物の数が減少した。

【0172】

2. 反応組成物（組み込み反応）中のゲンチジン酸の悪影響：

実験1および2のそれぞれにおいて、反応組成物中にゲンチジン酸が存在していたが、反応組成物中のゲンチジン酸の存在量は実施例1に対して実施例2では2倍であった。具体的には、実験1では反応組成物中に2.5 mg/mLのゲンチジン酸を用い、実験2では反応組成物中に5.0 mg/mLのゲンチジン酸を用いた。5または6日の評価期間にわたり、放射化学的純度は実験1の試料では5%低下し、放射化学的純度は実験2の試料では13%低下することが判明した。

【0173】

実験3から6は、反応にゲンチジン酸のみを含めると、約10.2分で溶出する不純物ピークが生じることが示され；このピークは、アスコルベートのみを使用した場合には存在しない。ゲンチジン酸およびアスコルベートの両方を反応に使用すると、一定の場合に、約10.2分のピークが存在することもある（図1A～1D参照）。したがって、不純物を最小限にするために、ゲンチジン酸を組み込み反応から除外してもよい。

【0174】

3. HPLC検証

図1Aにおいて、HPLCは、アセテートおよびゲンチジン酸による組み込み反応（10.2分のピークが常に現れる）：90℃で20分の反応を示す。図1B～1Cにおいて、HPLCは、ゲンチジン酸およびアスコルベートによる反応（10.2分のピークが時々現れる）：90℃で20分の反応を示す。図1Dにおいて、HPLCは、アスコルベートのみによる反応（約10.2分のピークは現れない）：90℃で20分の反応を示す。

【0175】

4. 製剤組成物中のゲンチジン酸のプラスの影響

Lu-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを組み込む反応の終了時またはその後、製剤組成物中にゲンチジン酸を含めると、ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tまたは光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの放射化学的純度に良い影響をおよぼすことが判明した。すなわち、製剤組成物中にゲンチジン酸を含めると、経時的な放射化学的純度低下の軽減が見られた。したがって、5または6日の評価期間にわたり、製剤組成物中にゲンチジン酸が存在しなかった実験3cでは、放射化学的純度は10.2%低下したが、製剤組成物中にゲンチジン酸が存在した実験3dでは、放射化学的純度は7.6%低下した。

【0176】

実施例2

さらなる評価を以下のとおりに行った。表2において、実施例1で報告していない条件1～8を太字で示す。上記の実施例1にも開示している、以下の表2の実験1、2、3a～3d、4a～4d、5a～5bおよび6a、6bは、以下の表2では太字にしていない。

【0177】

放射性標識を担体無添加¹⁷⁷LuCl₃を用いて行った。放射性標識を、同位体バイアル中で直接行うか、または20 mLバイアルに移した。¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tは、ラセミ体EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを用い、本明細書およびWeineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-117に記載のとおり調製する。光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tも、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのS-異性体（すなわち上記の構造1Aの化合物）を用い、Weineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-1176に記載のとおり調製する。¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tは市販もされている。ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tまたは光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを反応緩衝液を用いて希釈し、反応バイアルに加えて反応組成物を生成した。このように調製した反応組成物を、以下の方法に従って加熱した。進行中に、10～30分の範囲の標識時間の、異なる反応時間を試験した。3つの異なる反応組成物（以下に示す（A）、（B）および（C））を評価した。

【0178】

製剤したラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tおよび光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA

10

20

30

40

50

I&Tのバッチを、品質管理試験のために採取し、製造日の後最大6日間安定性について試験した。室温（25℃）および2～8℃の貯蔵で、ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tおよび光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの両方のバッチを進行中に評価した。放射能およびUV検出による逆相HPLCならびに放射能検出による薄層クロマトグラフィを用いて、化学的および放射化学的不純物を評価した。

(3) 125～250 μgの前駆体量で評価した反応組成物：

(A) L-アスコルビン酸ナトリウムおよびアスコルビン酸から作製した、40～100 mg/mLアスコルベート（pH4.5～6）（好ましい条件65 mg/mL、pH5.5～6.0）

(B) ゲンチジン酸（pH5～6.5）から作製した、2.0～9.8 mg/mLゲンチジン酸（27～35 mg/mLアセテートを緩衝液として使用、pH5～6.5）

(C) L-アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸およびゲンチジン酸から作製した、40 mg/mLアスコルベートおよび2.0～2.1 mg/mLゲンチジン酸

(4) 評価した製剤組成物：

(A) ゲンチジン酸から作製した、1 mg/mLゲンチジン酸（27～35 mg/mLアセテートを緩衝液として使用、pH5.5）

(B) L-アスコルビン酸ナトリウムおよびゲンチジン酸から作製した、59～79 mg/mLアスコルベートおよび0.16～2.6 mg/mLゲンチジン酸（pH6～7）（好ましい条件）

【0179】

以下の表2に示す条件を評価した：

(表2)

基準	反応組成物				製剤組成物 (¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T を有する)		異性体	
	ゲンチジン酸 (mg/mL)	アスコルベート (mg/mL)	緩衝液	反応時間 (分) / 温度 (℃)	ゲンチジン酸 (mg/mL)	アスコルビン酸 ナトリウム (mg/mL)		
条件 1	0	0	MES ¹	20 / 95	0	0	S-異性体	RAC ² 0.81
条件 2	3.3	0	酢酸 ナトリウム	30 / 90	1	0	S-異性体	0.74

10

20

30

40

50

条件 3	0	0	酢酸 ナトリウム	30 / 90	1	0	S-異性体	0.74
条件 4	9.8	0	酢酸 ナトリウム	20 / 90	25	58	S-異性体	0.79
条件 5	0	65	なし	10 / 90	26	66	S-異性体	
条件 6	0	80	なし	10 / 80	26	66	S-異性体	0.47
条件 7	0	80	なし	10 / 70	26	66	S-異性体	0.47
条件 8	0	80	なし	10 / 60	26	66	S-異性体	0.47
実験 1	2.5	0	酢酸 ナトリウム	30 / 90	0.20	59	ラセミ体	0.93
実験 2	5.0	0	酢酸 ナトリウム	30 / 90	0.40	68	ラセミ体	0.97
実験 3a	2.1	0	酢酸 ナトリウム	20 / 90	0.16	79	ラセミ体	0.53
実験 3b	2.1	0	酢酸 ナトリウム	20 / 90	24	59	ラセミ体	0.48
実験 3c	2.1	40	なし	20 / 90	0.16	82	ラセミ体	0.58
実験 3d	2.1	40	なし	20 / 90	24	62	ラセミ体	0.56
実験 4a	0	40	なし	20 / 90	23	62	ラセミ体	0.49
実験 4b	0	40	なし	20 / 90	26	62	ラセミ体	0.49 [1/2 RAC]
実験 4c	2.0	40	なし	20 / 90	23	62	ラセミ体	0.49 [1/2 RAC]
実験 4d	2.0	40	なし	20 / 90	26	62	ラセミ体	0.49
実験 5a	3.3	0	酢酸 ナトリウム	20 / 90	23	62	S-異性体	0.49
実験 5b	0	65	なし	20 / 90	23	64	S-異性体	0.49
実験 6a	0	0	なし	20 / 90	23	62	S-異性体	0.49
実験 6b	0	100	なし	20 / 90	23	63	S-異性体	0.49
実験 7	0	65	なし	20 / 90	23	63	S-異性体	0.49
実験 8	0	65	なし	15 / 90	26	66	S-異性体	0.49
実験 9	0	65	なし	10 / 90	26	66	S-異性体	0.49

10

20

30

40

(1) MES = 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸

(2) RAC = 活性基準時の放射能濃度

【0180】

結果：

1. 表2の条件1、2、および3の組み込み反応および製剤組成物

放射性標識を担体無添加¹⁷⁷LuCl₃を用い、Weineisen et al. J Nucl Med 2015; 56:1169-1176に記載の放射性標識条件に従い、かつ前臨床または臨床使用のための¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tの調製についてはChatalic et al. Theranositcs 2016; 6:849-861 (Chatalic)に従って実施した。薄層クロマトグラフィは、EuK-Sub-kf-ヨード-y-D

50

OTAGAに組み込まれたLu-177の量は、95℃および90℃の反応温度で20分間および30分間の製造完了時に、すべての反応で>99.5%であったことを示している。条件は上記の表2に記載している。

【0181】

室温（25℃）および2～8℃の貯蔵で、ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tおよび光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの両方のバッチを進行中に評価した。放射能およびUV検出による逆相HPLCならびに放射能検出による薄層クロマトグラフィを用いて、化学的および放射化学的不純物を評価した。

【0182】

HPLCは、放射化学的純度が、製剤後に条件2で96.7%、条件3で87.4%および条件1で87.4%であることを示した。2日後、放射化学的純度は、それぞれ室温で条件2で78.3%、条件3で70.7%および条件1で27%であった。6日後、放射化学的純度は、それぞれ室温で条件2で58.0%、条件3で55.6%および条件1で4.3%であった。これらの結果は、このような条件下での¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tの調製には、90℃超で20分より長い加熱が必要であり、これらの組み込み条件では、製剤時に放射化学的純度<97%の生成物が得られ、経時的に放射化学的純度の急速な低下が観察され、より多くの¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T関連不純物の形成に関連していることを示している。

【0183】

2. 組み込み反応および製剤組成物

以下の手順を条件4～8および実験1、3a～3d、4a～4d、5a～5bおよび6a、6bに用い、放射性標識を担体無添加¹⁷⁷LuCl₃を用い、上記の表2に示す放射性標識条件に従って実施した。薄層クロマトグラフィまたはHPLCは、EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAに組み込まれたLu-177の量は、90℃の反応温度で30分間の製造完了時に、すべての反応で>99.5%であり、わずか60℃で10分間という短さは驚きであることを示している。HPLCは、放射化学的純度が条件4で組み込み反応後に99.2%であり、条件2の放射化学的純度は組み込み反応後に99.4%であることを示した。2日後、条件4の放射化学的純度は室温で99.1%であり、2日後の条件5の放射化学的純度は室温で99.2%である。6日後、条件4の放射化学的純度は室温で97.6%であり、条件5は室温で96.9%である。条件4および条件5に記載の条件に従っての¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tの調製は、組み込み反応後に純度>99%の生成物を初めて示し、製剤組成物中、室温で6日間にわたり>95%の放射化学的純度を維持する。加えて、¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tは、より穏やかな条件（60℃）下、わずか10分で形成された。

【0184】

3. 反応組成物（組み込み反応）中に含まれる場合の生成物の純度および安定性に対するゲンチジン酸の悪影響：

図1A（実験3a）において、アセテートおよびゲンチジン酸による組み込み反応について示したHPLCクロマトグラムは、ゲンチセート付加体不純物に一致する10.2分のピークを有する。同じピークが、条件4、実験1、2、3a、3b、3c、3d、5a、6aおよび条件2のHPLCクロマトグラムで見られる。図1B～1C（実験3cおよび4d）において、HPLCクロマトグラムはゲンチジン酸およびアスコルベートによる組み込み反応を示し、ここでゲンチセートは存在するものの、ゲンチセート付加体不純物、すなわち10.2分のピークは一貫して形成されはしない。ゲンチセート付加体不純物の形成におけるこの不一致は、実験3dおよび4cの結果と一致する。図1D（実験4a）、アスコルベートのみでの組み込み反応について示したHPLCクロマトグラムにおいて、ゲンチセート付加体不純物は形成されておらず、すなわち10.2分のピークは存在しない。同じ結果、すなわちゲンチセート付加物不純物の欠如は、組み込み反応中にアスコルベートのみが存在する、条件5、7および8、実験4a、4b、5b、6b、7、8、9、10、11および12でも見られた。図1Eおよび1F（それぞれ条件3および条件（1））において、10.2分にピークを有しない、アセテートまたは2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸による組み込み反応について示したHPLCクロマトグラム。

10

20

30

40

50

【0185】

したがって、不純物を最小限にするために、ゲンチジン酸を組み込み反応から除外してもよい。

【0186】

組み込み反応中および貯蔵中に高い放射化学的純度を維持するために、アスコルベートを組み込み反応に含めなければならない。

【0187】

4. 製剤組成物中のゲンチジン酸のプラスの影響

Lu-177およびEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAを組み込む反応の終了時またはその後、製剤組成物中にアスコルベート化合物と組み合わせてゲンチジン酸を含めると、ラセミ体¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tまたは光学過剰の構造2Aを有する¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tの放射化学的純度に良い影響をおよぼすことが判明した。すなわち、製剤組成物中にゲンチジン酸を含めると、ゲンチジン酸付加体不純物を形成することなく、経時的な放射化学的純度低下の軽減が見られた（図1D参照、これは条件5、7、および8、実験4a、4b、5b、6a、6b、7、8、および12に一致している）。したがって、5または6日の評価期間にわたり、製剤組成物中にゲンチジン酸が存在しなかった実験3cでは、放射化学的純度は10.2%低下したが、製剤組成物中にゲンチジン酸が存在した実験3dでは、放射化学的純度は7.6%低下した。

10

【0188】

実施例3

20

以下は、概して図2にも概略的に示す好ましい調製工程である。

(1) すべての溶液を調製する。

a. 反応緩衝液を、L-アスコルビン酸ナトリウムおよびアスコルビン酸を混合して調製し、約162mg/mLのアスコルベート（pH5.5~6）を生成する。

b. 製剤緩衝液を、L-アスコルビン酸ナトリウムおよびゲンチジン酸を組み合わせて調製し、約66mg/mLのアスコルビン酸ナトリウムおよび約28mg/mLのゲンチジン酸（pH6~7）を生成する。

c. 0.04N HCl

(2) 反応緩衝液を使用して、250ugの前駆体（すなわち、ラセミ体EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAまたはEuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのR-異性体（式1Aの化合物））を約424μg/mLに溶解する（前駆体溶液）。

30

(3) ルテチウム-177バイアル（反応バイアル）に追加の0.04N HClを添加して、7.8GBq/mLの放射能濃度を達成する。

(4) 0.4N HCl中に担体無添加ルテチウム-177を含むルテチウム-177バイアル（反応バイアル）に十分な量の前駆体溶液を加える。

(5) アルミニウムブロック中の反応組成物を含むバイアルを、90+/-4℃で加熱し、300rpmで10+/-1分間振とうする。

(6) 製剤緩衝液をバイアル（製剤バイアル）に加え、反応バイアルを混合して内容物の均一性を確保する。

(7) 希釈した¹⁷⁷Lu-PSMA-I&TをバイアルまたはIVバッグに滅菌ろ過（2×0.22μmフィルターを通して）する。

40

(8) 反応バイアルを十分な量で洗浄し、希釈した¹⁷⁷Lu-PSMA-I&Tを含むバイアルまたはIVバッグに洗液を（2×0.22μmフィルターを通して）滅菌ろ過する。

(9) さらに製剤緩衝液を添加して、製剤組成物中の最終的なバルク薬物製品を生成する。

(10) 製造後、適切な日数に調整された固定量の用量に調剤する。

【0189】

EuK-Sub-kf-ヨード-y-DOTAGAのR異性体（構造1Bの化合物）を使用して、¹⁷⁷Lu-PSMA I&TのR異性体（上記の構造2Bの化合物）で実質的に光学的に濃縮された、またはその鏡像異性的に純粋な混合物である、¹⁷⁷Lu-PSMA I&Tを調製するために、上記の

50

工程を利用することもできる。

【0190】

実施例4：処置プロトコル

ヒト男性患者を、第一選択のアンドロゲン受容体軸標的（ARAT）療法による処置後に進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌（外科的または化学的去勢にもかかわらず疾患の進行によって現れ得るなどの）と診断された後の処置のために選択する。

【0191】

滅菌水溶液中の光学過剰の構造2Aを有する ^{177}Lu -PSMA I&Tを、静脈内注射によって投与する。投与計画は、8週間間隔で投与する、それぞれ6.8GBq $\pm$ 10%の4回の注入を含み得る。

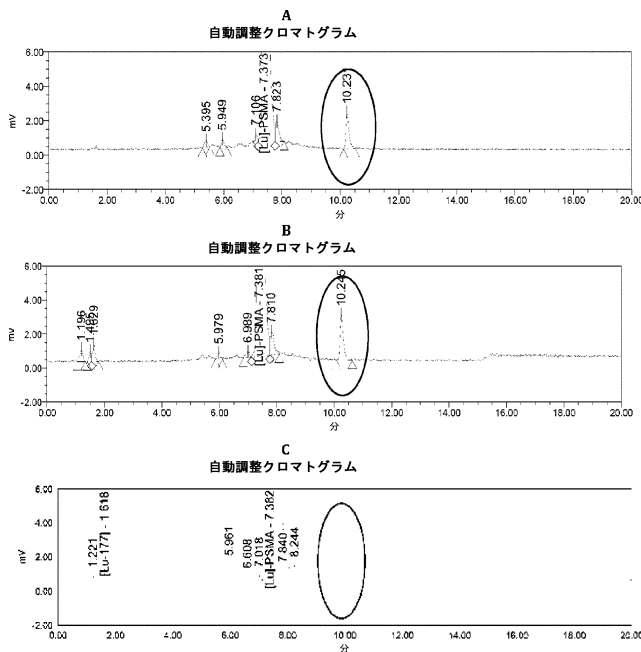
【0192】

参照による組み込み

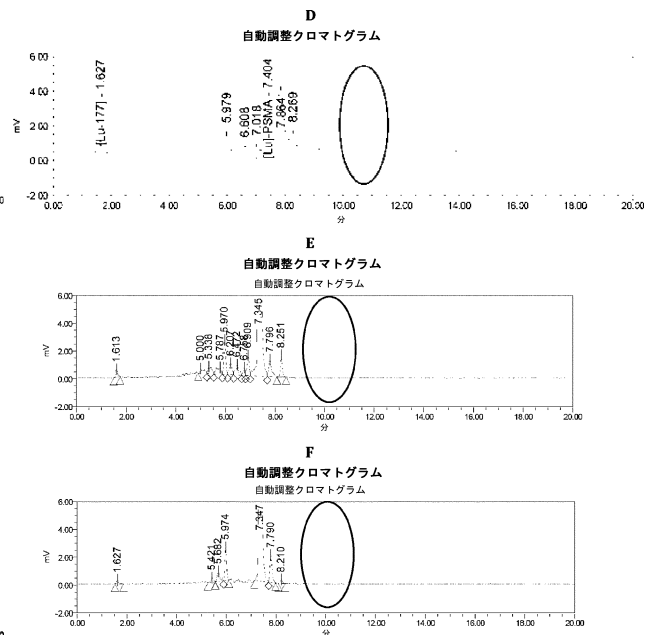
本明細書において引用するすべての特許、公開された特許出願および他の開示の全内容は、参照によりその全体が本明細書に明示的に組み込まれる。

【図面】

【図1-1】



【図1-2】



10

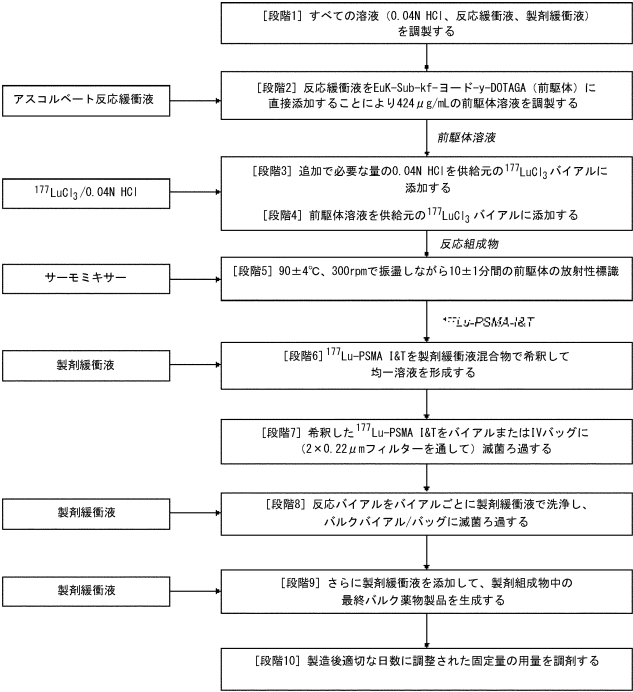
20

30

40

50

【図 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2021/000467
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>A61K 51/04</i> (2006.01), <i>A61K 47/22</i> (2006.01), <i>A61K 51/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01) CPC: 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) <i>A61K 51/04</i> (2006.01), <i>A61K 47/22</i> (2006.01), <i>A61K 51/00</i> (2006.01), <i>A61P 35/00</i> (2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Canadian Patent Database, Questel Orbit, Scopus, STM Source, Chemical and Engineering News, Korean Journal of Traditional Knowledge, Medicinal and Aromatic Plants abstracts Keywords: PSMA, Lutetium, Dotaga		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, E	US 11,129,912 McCann 28 September 2021 (28-09-2021). Whole document.	1-63
X	Weineisen et al. "68Ga and 177Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies" J. Nucl. Med. 2015, 56, pp 1169-1176. Abstract and results.	1, 3, 6-8, 22-38, 40-42, 44-52, 54-58, 61-63
X	Chatalic et al. "Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent" Theranostics, 2016, 6(6), pp 849-861. Abstract and Materials and methods.	1, 3, 6-8, 22-38, 40-42, 44-52, 54-58, 61-63
☐ 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 25 November 2021 (25-11-2021)		Date of mailing of the international search report 08 February 2022 (08-02-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Sandra Nevill (819) 639-9342

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/IB2021/000467
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US11129912B1	28 September 2021 (28-09-2021)	None	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/64 (2017.01)

A 6 1 K 47/64

,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,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(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,B
B,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,IT,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,Z
W

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 マッカン ジョー

カナダ エム4ティー 2エス3 オンタリオ州 トロント セント クレア アベニュー イースト 2
2 スイート 1201

F ターム (参考) 4C076 AA12 CC27 DD41Q DD59Q EE41 EE59 FF36 FF63 FF68 GG45

4C085 KA09 KA29 KB12 KB42 KB55

4C086 AA01 AA02 HA05 HA28 MA02 MA03 MA05 MA17 NA03 ZA81

ZB26