

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 5 月 20 日 (2021.5.20)

【公表番号】特表 2020-530007 (P2020-530007A)

【公表日】令和 2 年 10 月 15 日 (2020.10.15)

【年通号数】公開・登録公報 2020-042

【出願番号】特願 2020-506300 (P2020-506300)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/662 (2006.01)

A 6 1 K 31/664 (2006.01)

A 6 1 K 31/665 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 41/00 (2020.01)

【F I】

A 6 1 K 31/662

A 6 1 K 31/664

A 6 1 K 31/665

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 41/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 5 日 (2021.4.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

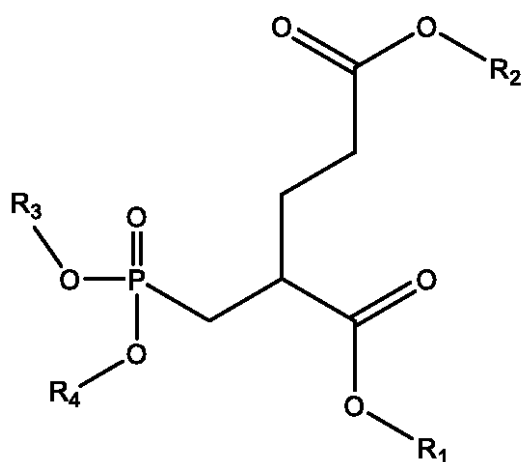
【請求項 1】

オフターゲットの非ガン組織における前立腺特異的膜抗原 (PSMA) 標的化イメージングまたは治療上薬剤の曝露を、PSMA 標的化薬剤により処置される対象において、防止または低減するために用いられる薬剤組成物であって、オフターゲットの非ガン組織への PSMA 標的化薬剤の結合が防止または低減されるのに有効な量の 2-(ホスホノメチル)ペンタン二酸 (2-PMPA) のプロドラッグを含む、薬剤組成物。

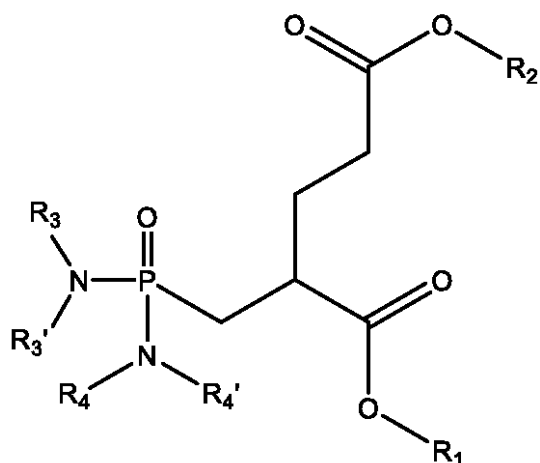
【請求項 2】

2-PMPA のプロドラッグには、式 (I) または式 (II) の化合物：

## 【化 1】



(I) ;



(II) ;

式中：

各R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、およびR<sub>4</sub>は、H、アルキル、Ar、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Ar、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-O-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-O-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-O-[(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-O]<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Ar-O-C(=O)-R<sub>7</sub>、-Ar-C(=O)-O-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>7</sub>、-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、および-(CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>からなる群より無関係に選ばれ；

式中：

nは1から20までの整数であり；

mは1から20までの整数であり；

各R<sub>3</sub>'およびR<sub>4</sub>'は無関係にHまたはアルキルであり；

各R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、H、アルキル、およびアルキルアリールからなる群より無関係に選ばれ；

各R<sub>7</sub>は無関係に直鎖または分枝アルキルであり；

Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；および

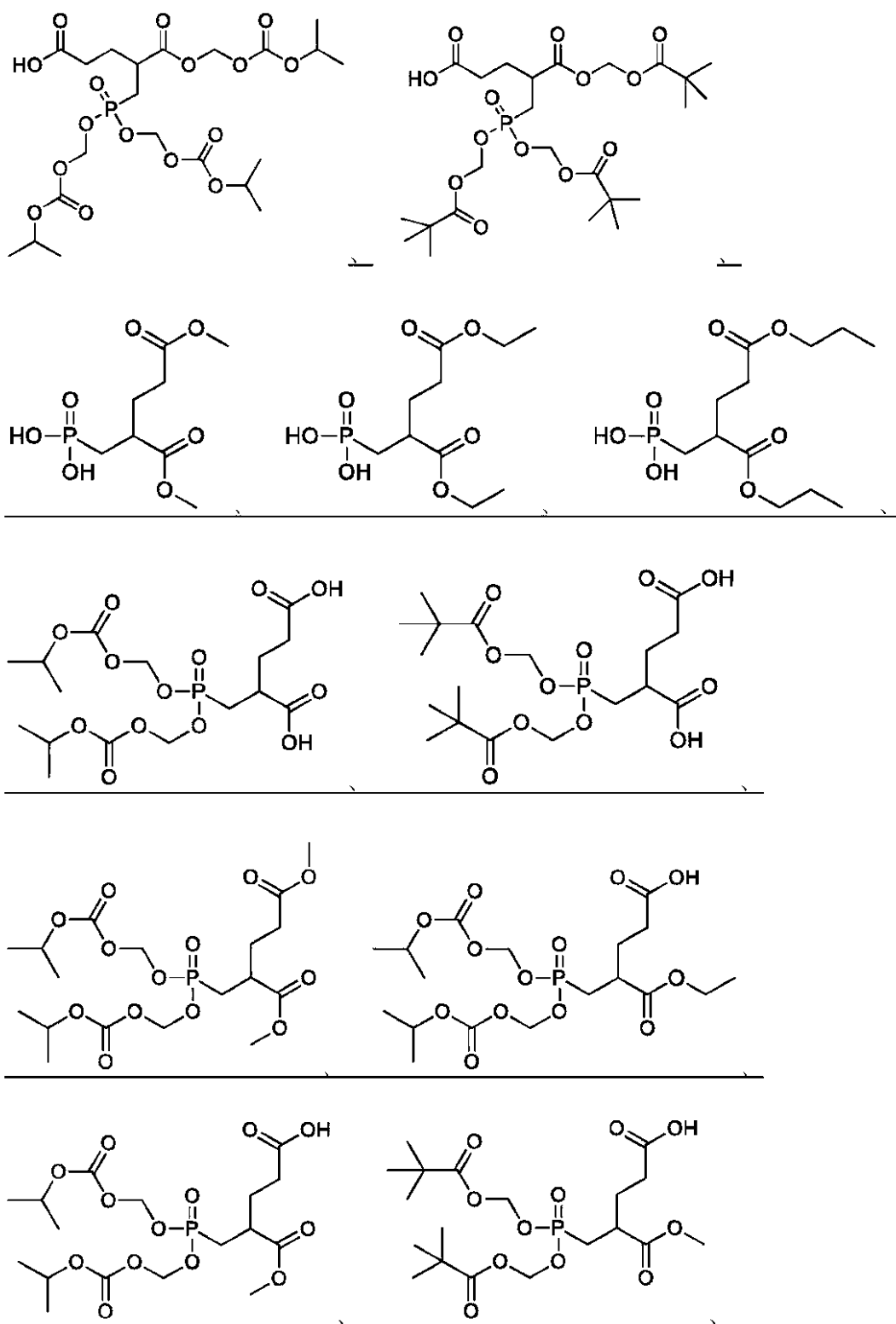
R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ無関係にHまたはアルキルであり；ならびに

それらの薬学的に許容可能な塩が含まれる、請求項1の薬剤組成物。

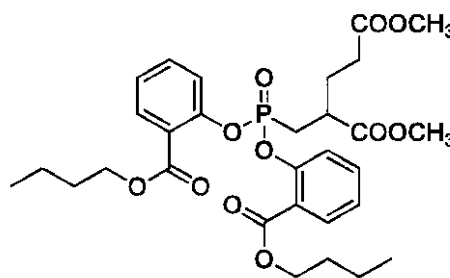
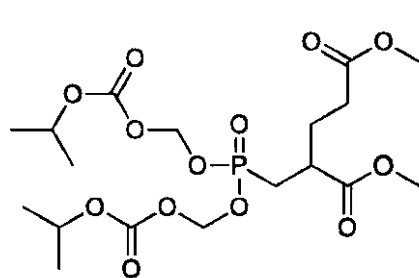
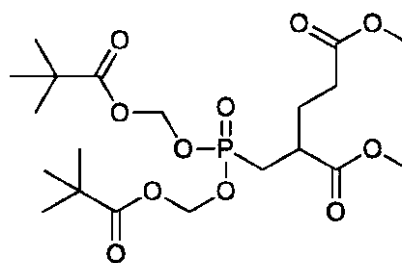
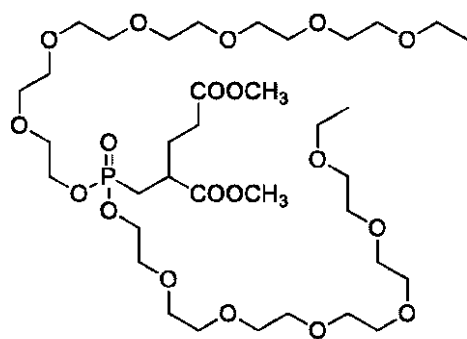
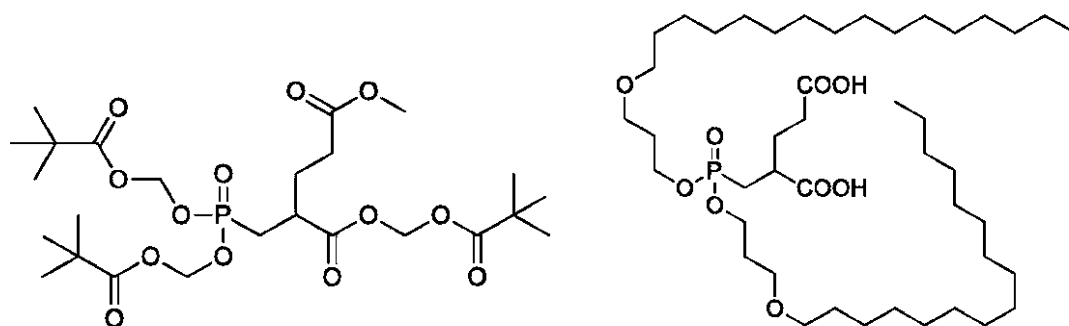
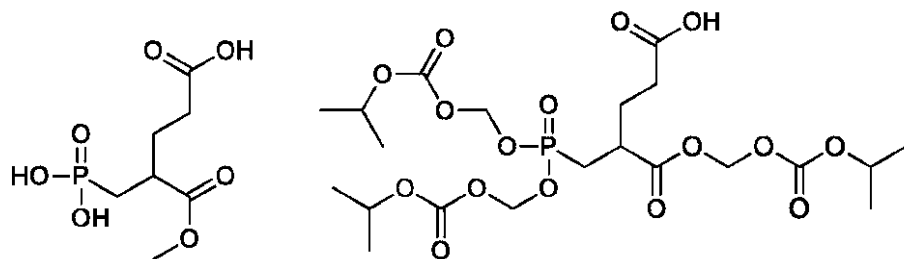
## 【請求項3】

式(I)又は式(II)の化合物は、次の：

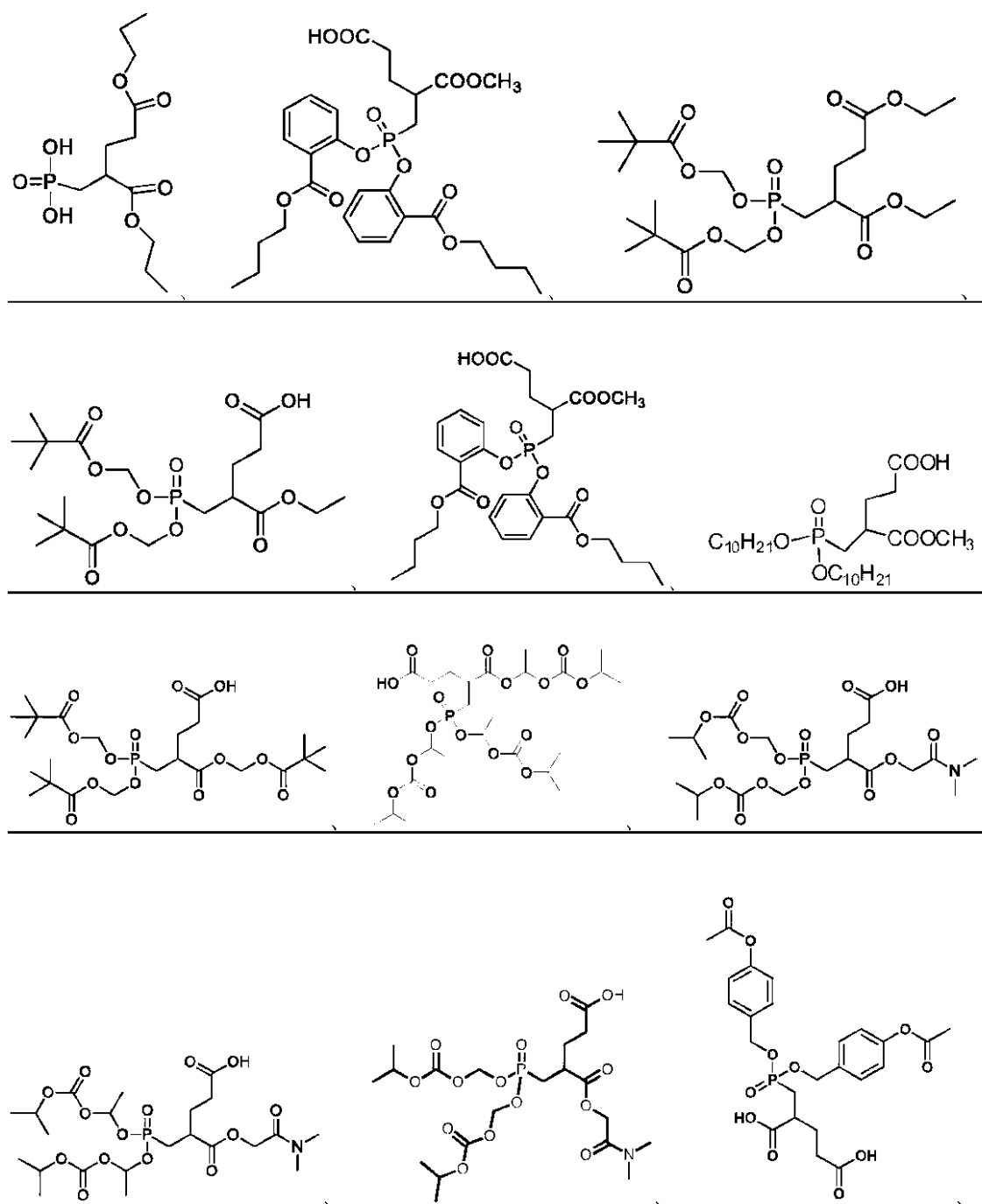
【化 2 - 1】



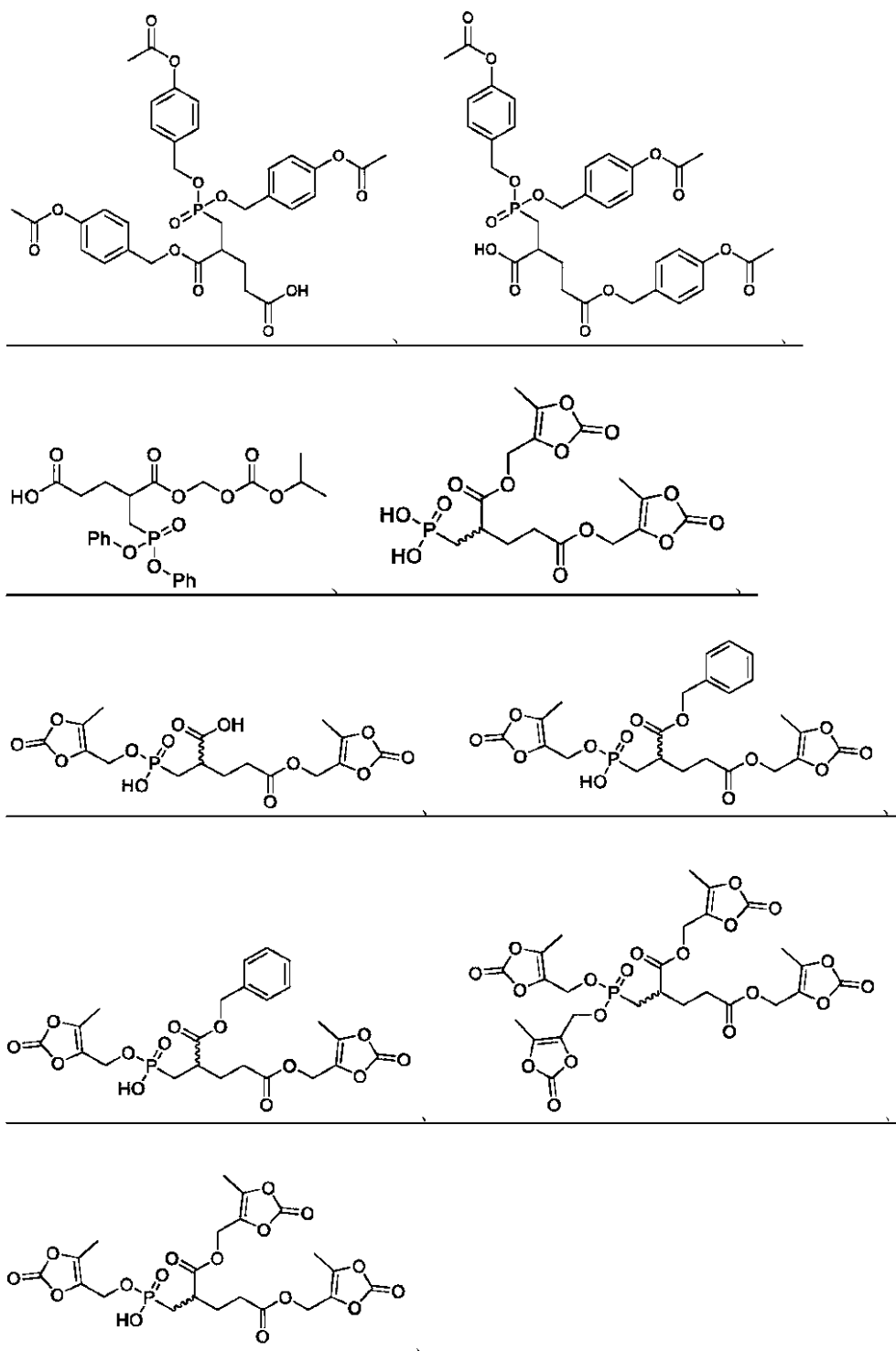
## 【化 2 - 2】



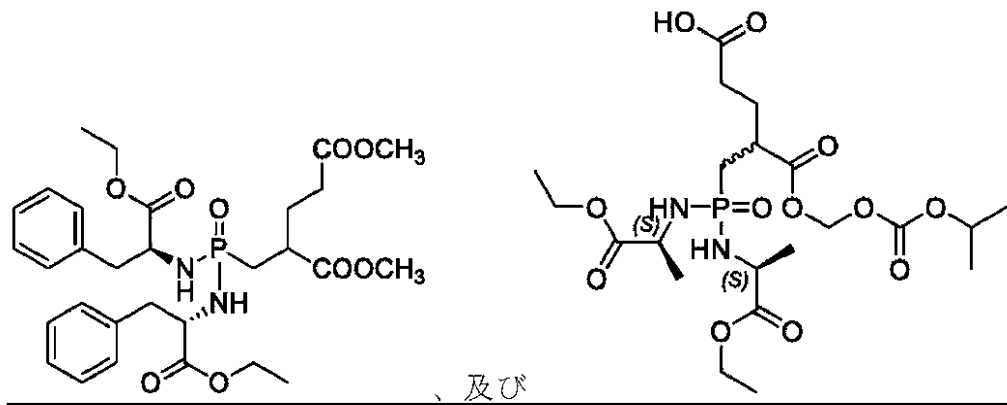
【化 2 - 3】



【化 2 - 4】



## 【化 2 - 5】



からなる群より選ばれる、請求項 2 の薬剤組成物。

## 【請求項 4】

2-PMPAのプロドラッグを含む薬剤組成物は、PSMA標的化イメージングまたは治療上薬剤と組み合わせて、PSMA標的化イメージングまたは治療上薬剤が施される前又は同時に対象に対して施される、請求項 1 - 3 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 5】

オフターゲット組織は、腎臓、涙腺、および唾液腺からなる群より選ばれる器官にある、請求項 1 - 4 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 6】

PSMA標的化イメージングまたは治療上薬剤は、グルタマートモイエティーを有するグルタミン酸カルボキシペプチダーゼの小分子インヒビターであって、特に限定されるものではないが、PSMA-11、PSMA-617、又はPSMA I&Tを含む、請求項 1 - 5 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 7】

ガンについて前立腺特異的膜抗原（PSMA）標的化放射線療法を受けるペイシェントにおいて、唾液腺、腎臓、又は涙腺への組織損傷を軽減するために用いられる薬剤組成物であって、治療上有効な量の2-(ホスホノメチル)ペンタン二酸（2-PMPA）のプロドラッグを含む、薬剤組成物。

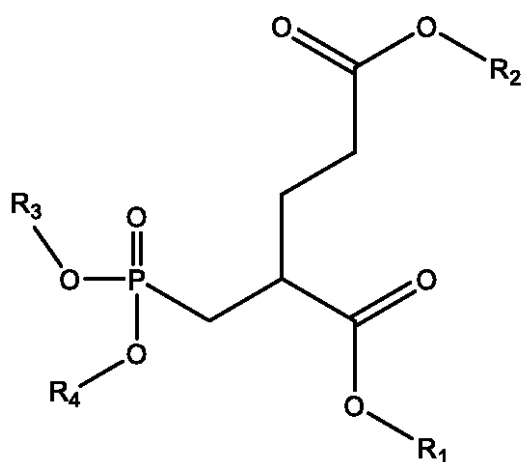
## 【請求項 8】

唾液腺損傷は、口内乾燥、濃密化唾液、唾液減少、口内炎、嚥声、嚥下困難、味覚喪失、およびそれらの組合せからなる群より選ばれる副作用を起こさせる、請求項 7 の薬剤組成物。

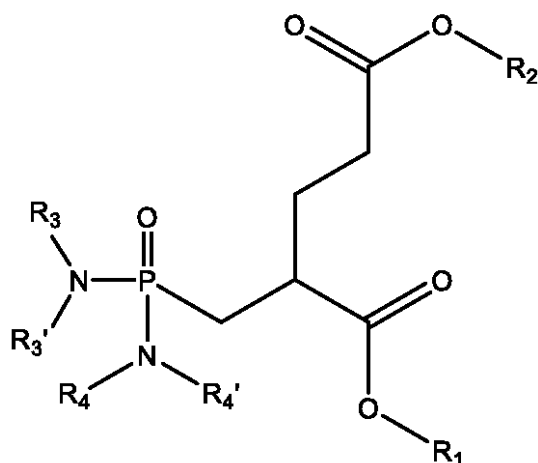
## 【請求項 9】

2-PMPAのプロドラッグには、式（I）または式（II）の化合物：

## 【化 3】



(I) ;



(II) ;

式中：

各 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $R_4$ は、H、アルキル、Ar、 $-(CR_5R_6)_n-Ar$ 、 $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-O-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-O-C(=O)-O-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-O-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-O-[(CR_5R_6)_n-O]_m-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-Ar-O-C(=O)-R_7$ 、 $-Ar-C(=O)-O-(CR_5R_6)_n-R_7$ 、 $-(CR_5R_6)_n-NR_8R_9$ 、および $-(CR_5R_6)_n-C(=O)-NR_8R_9$ からなる群より無関係に選ばれ；

式中：

$n$ は1から20までの整数であり；

$m$ は1から20までの整数であり；

各 $R_3'$ および $R_4'$ は無関係にHまたはアルキルであり；

各 $R_5$ および $R_6$ は、H、アルキル、およびアルキルアリールからなる群より無関係に選ばれ；

各 $R_7$ は無関係に直鎖または分枝アルキルであり；

Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；および

$R_8$ および $R_9$ はそれぞれ無関係にHまたはアルキルであり；ならびに

それらの薬学的に許容可能な塩

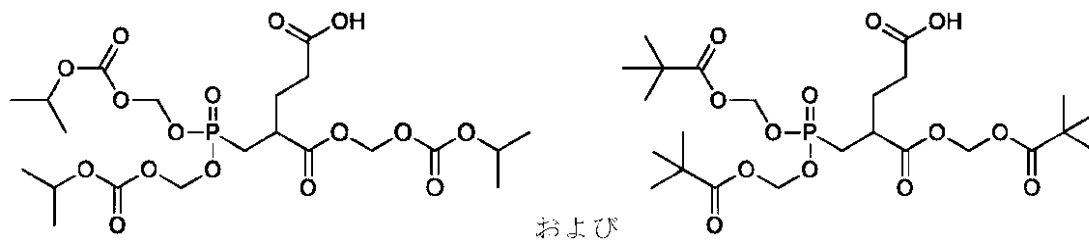
が含まれる、請求項 7 又は請求項 8 の薬剤組成物。

## 【請求項 10】

2-PMPAのプロドラッグは、次の：



## 【化 4】



からなる群より選ばれる、請求項 7 - 9 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 11】

PSMA標的化イメージングまたは治療上薬剤は、 $^{117}\text{Lu}$ -PSMA-617、 $^{131}\text{I}$ -MIP-1095、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-R2、 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617、 $^{227}\text{Th}$ -PSMA-ADC、CTT1403、CTT1700、 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11、 $^{18}\text{F}$ -DCFPyL、CTT1057、 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-R2、および $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617からなる群より選ばれる、請求項 7 - 10 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 12】

PSMA標的化治療用物質は、約3 GBqから約100 GBq又は約52 GBqから約100 GBqまでの累積量において施される放射線治療用物質である、請求項 7 - 11 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 13】

PSMA標的化治療用物質および2-PMPAプロドラッグは、約1ないし約15の処置サイクル又は約6ないし約15の処置サイクルについて施される、請求項 7 - 12 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 14】

ペイシエントはガンについて以前に処置を受けたことがない、請求項 7 - 13 のいずれか一項の薬剤組成物。

## 【請求項 15】

ガンは前立腺ガンである、請求項 7 - 14 のいずれか一項の薬剤組成物。