

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7393485号

(P7393485)

(45)発行日 令和5年12月6日(2023.12.6)

(24)登録日 令和5年11月28日(2023.11.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 257/02 (2006.01)

C 0 7 D 257/02

C 0 7 F 5/00 (2006.01)

C 0 7 F 5/00

Z

C 0 7 B 59/00 (2006.01)

C 0 7 B 59/00

請求項の数 24 (全52頁)

(21)出願番号 特願2022-122499(P2022-122499)

(22)出願日 令和4年8月1日(2022.8.1)

(62)分割の表示 特願2020-203704(P2020-203704)
の分割

原出願日 平成26年10月17日(2014.10.17)

(65)公開番号 特開2022-159345(P2022-159345)
A)

(43)公開日 令和4年10月17日(2022.10.17)

審査請求日 令和4年8月25日(2022.8.25)

(31)優先権主張番号 13004991.9

(32)優先日 平成25年10月18日(2013.10.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 14175612.2

(32)優先日 平成26年7月3日(2014.7.3)

最終頁に続く

(73)特許権者 500030655

ドイチェス クレブスフォルシュンクス
ツェントルム
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク デー
- 6 9 1 2 0 イム ノイエンハイマー
フェルト 2 8 0

(73)特許権者 516113861

ループレヒト - カールス - ウニヴェルジ
テート ハイデルベルク
ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク 6 9
1 1 7 グラーベンガッセ 1

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

最終頁に続く

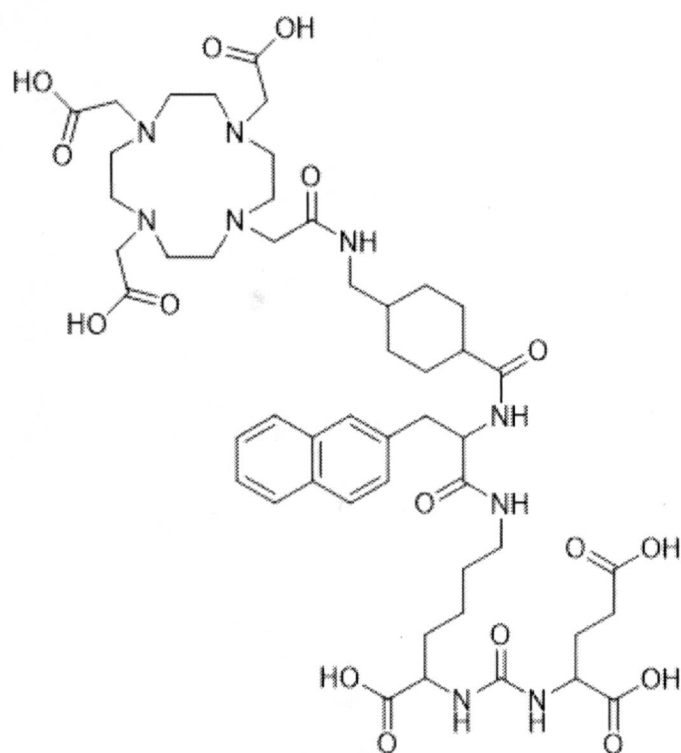
(54)【発明の名称】 前立腺特異的膜抗原 (P S M A) の標識インヒビター、前立腺癌の治療のための画像化剤
および薬剤としてのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) の化合物：

【化 1】



(I)

またはその塩に、放射性核種を複合体化させる工程を含む、下記式の放射性標識化合物（ⅠⅠ）またはその塩：

10

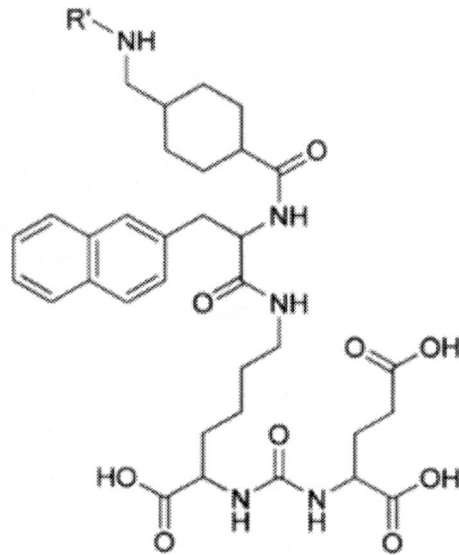
20

30

40

50

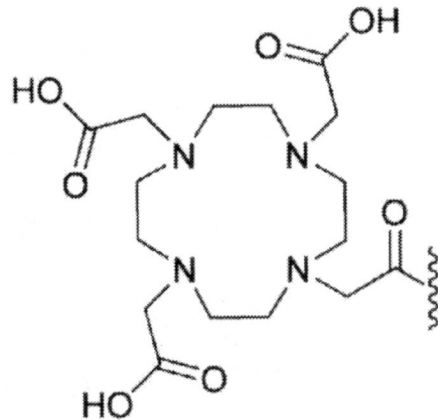
【化 2】



(II)

(式中、R' は、下記式のキレート剤：

【化 3】



であり、

前記放射性核種は、キレート剤 R' と複合体化されている。)

を製造する方法。

【請求項 2】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{230}U 、 ^{223}Ra 、および ^{165}Er からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、および ^{225}Ac

A c からの群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記放射性核種が ^{68}Ga である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記放射性核種が ^{177}Lu である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記放射性核種が ^{225}Ac である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記放射性核種が ^{90}Y である、請求項 1 に記載の方法。

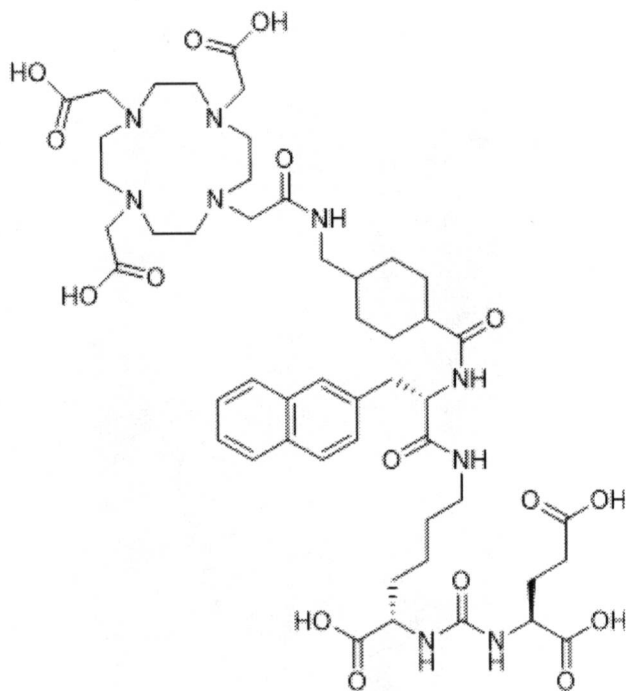
【請求項 8】

前記放射性核種が ^{64}Cu および ^{67}Cu からの群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

式 (I') の化合物：

【化 4】



(I')

またはその塩に、放射性核種を複合体化させる工程を含む、下記式の放射性標識化合物 (I I') またはその塩：

10

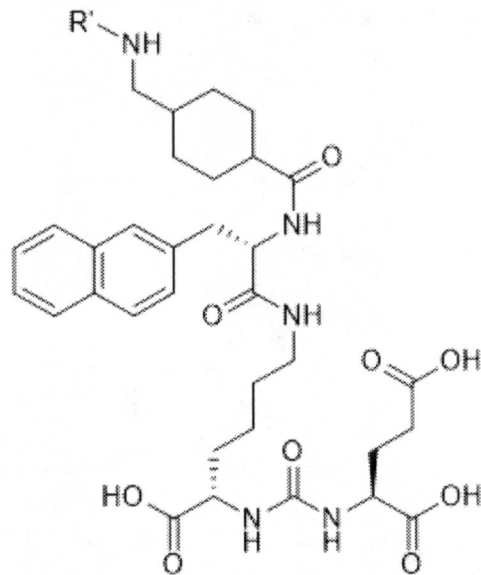
20

30

40

50

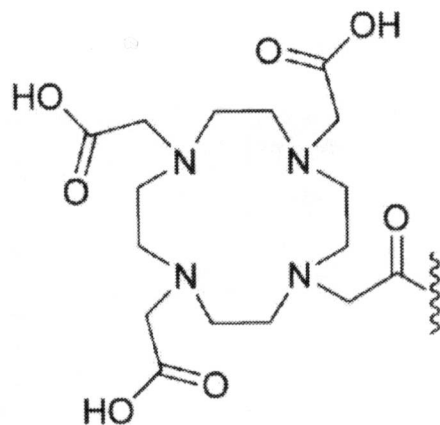
【化 5】



(II')

(式中、R' は、下記式のキレート剤：

【化 6】



であり、

前記放射性核種は、キレート剤 R' と複合体化されている。))

を製造する方法。

【請求項 10】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{230}U 、 ^{223}Ra 、および ^{165}Er からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、および ^{225}Ac からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記放射性核種が ^{68}Ga である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記放射性核種が ^{177}Lu である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記放射性核種が ^{225}Ac である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記放射性核種が ^{90}Y である、請求項 9 に記載の方法。

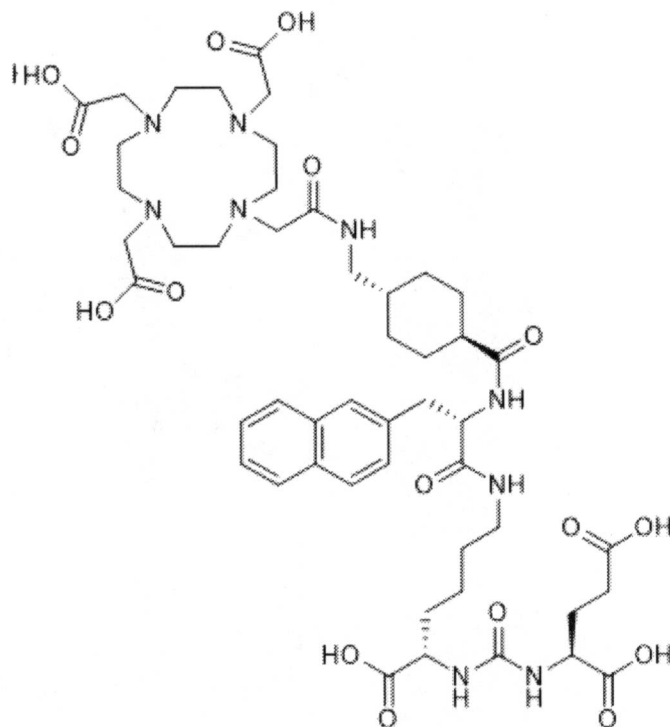
【請求項 16】

前記放射性核種が ^{64}Cu および ^{67}Cu からなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 17】

式 (I'') の化合物：

【化 7】



(I'')

またはその塩に、放射性核種を複合体化させる工程を含む、下記式の放射性標識化合物 (I I'') またはその塩：

10

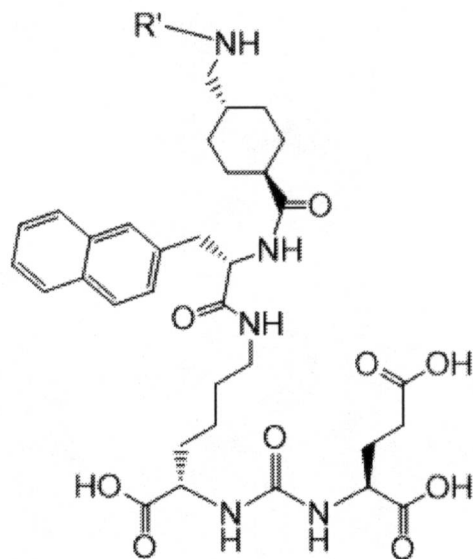
20

30

40

50

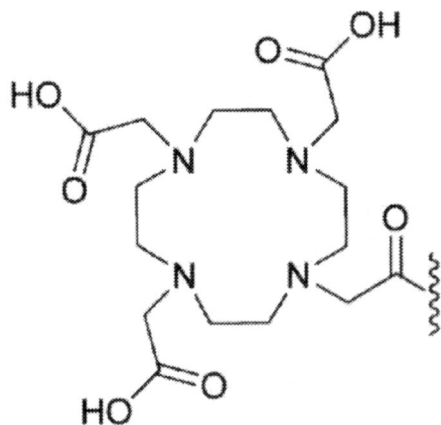
【化 8】



(II'')

(式中、R' は、下記式のキレート剤：

【化 9】



であり、

前記放射性核種は、キレート剤 R' と複合体化されている。)

を製造する方法。

【請求項 18】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{66}Ga 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{149}Tb 、 ^{152}Tb 、 ^{155}Tb 、 ^{161}Tb 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{230}U 、 ^{223}Ra 、および ^{165}Er からなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記放射性核種が ^{89}Zr 、 ^{44}Sc 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{213}Bi 、および ^{225}Ac からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項 20】

前記放射性核種が ^{68}Ga である、請求項17に記載の方法。

【請求項 21】

前記放射性核種が ^{177}Lu である、請求項17に記載の方法。

【請求項 22】

前記放射性核種が ^{225}Ac である、請求項17に記載の方法。

10

【請求項 23】

前記放射性核種が ^{90}Y である、請求項17に記載の方法。

【請求項 24】

前記放射性核種が ^{64}Cu および ^{67}Cu からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に、放射性医薬品の分野、および前立腺癌の種々の病期の治療のためのトレーサー、画像化剤としての核医学におけるその使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

発明の背景

前立腺癌(PCa)は、米国および欧州諸国の住人において主要な癌である。西半球で少なくとも100~200万人の男性が前立腺癌に苦しみ、該疾患は55歳~85歳の6人に一人に見

れると推定される。米国において毎年、前立腺癌と診断された30万を超す新たな症例が見られる。該疾患の死亡率は肺癌に次いで2番目である。コンピューター連動断層撮影(CT)、磁気共鳴(MR)画像化および超音波などの現在の解剖学的方法は、前立腺癌の臨床画像化の主流である。手術、放射線治療、薬物療法および最小侵襲性治療に対して世界規模で現在推定20億ドルが使われている。しかしながら、現在、再発性、転移性、アンドロゲン独立型の前立腺癌については効果的な治療法はない。

30

【0003】

放射線標識コリンアナログ ^{18}F フルオロジヒドロテストステロン(^{18}F FDHT)、抗1-アミノ-3- ^{18}F フルオロシクロブチル-1-カルボン酸(抗 ^{18}F F-FACBC、 ^{11}C アセテートおよび1-(2-デオキシ-2- ^{18}F フルオロ-L-アラビノフラノシル)-5-メチルウラシル(^{18}F F MAU)などの多様な実験的低分子量PCa画像化剤が現在臨床的に追求されている(非特許文献

1; 非特許文献2; 非特許文献3; 非特許文献4; 非特許文献5; 非特許文献6; 非特許文献7; 非特許文献8)。それぞれは、異なる機構で機能し、特定の利点、例えば ^{11}C コリンについては低尿排出、および陽電子放射性放射線核種の短い物理的半減期などの欠点を有する。

40

【0004】

腫瘍は、それらの悪性表現型に関連する特有のタンパク質を発現し得るか、または正常細胞よりも多くの正常構成タンパク質を過剰発現し得ることがよく知られている。腫瘍細胞の表面上の異なるタンパク質の発現は、腫瘍の表現型の同定および生化学的組成および活性を探索することにより疾患を診断および特徴付けるための機会を提供する。特定の腫瘍細胞表面タンパク質に選択的に結合する放射性分子は、非侵襲性症状にある腫瘍の画像化および治療のための魅力的な経路を提供する。低分子量画像化剤の有望な新規のシリーズは、前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的化する(非特許文献9; 非特許文献10; 非特許

50

文献 1 1；非特許文献 1 2；特許文献 1）。

【 0 0 0 5 】

PSMAは、PCa、特にアンドロゲン独立型進行性かつ転移性疾患の表面上で豊富で限定的な発現を有する膜貫通750アミノ酸II型糖タンパク質である(非特許文献 1 3)。ほとんど全てのPCaは、経時的にアンドロゲン独立型になるので、後者(latter)が重要である。PSMAは、治療のための有望な標的の基準、すなわち疾患の全ての病期において豊富で(前立腺に)限定的な発現を有し、循環へは流されず細胞表面での提示および酵素またはシグナル伝達の活性との関連を有する(非特許文献 1 3)。PSMA遺伝子は、第11染色体の短腕に局在

し、葉酸ヒドロラーゼおよびニューロペプチダーゼの両方として機能する。該遺伝子は、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼII(GCPII)と同等のニューロペプチダーゼ機能を有し、「脳PSMA」と称され、N-アセチルアスパルチルグルタミン酸(NAAG)をN-アセチルア

10

スパルテート(NAA)とグルタミン酸に分解することによりグルタミン酸(glutamatergic)転移を調節し得る(非特許文献 1 4)。1癌細胞当たり 10^6 個までのPSMA分子が存在し、放射性

核種に基づく技術を用いた画像化および治療のための理想的な標的としてさらに示唆される(非特許文献 1 5)。

【 0 0 0 6 】

抗PSMAモノクローナル抗体(mAb)7E11の放射性免疫コンジュゲート(PROSTASCINT(登録商

20

標)スキャンとして公知)は現在、前立腺癌の転移および再発を診断するために使用される

。しかしながら、この薬剤は、解釈が困難な画像を生じる傾向がある(非特許文献 1 6；非特許文献 1 7；非特許文献 1 8)。より最近では、PSMAの細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体が開発されており、該抗体は放射線標識され、動物においてPSMA陽性前立腺腫瘍モデルに蓄積することが示されている。しかしながら、モノクローナル抗体を使用した診断および腫瘍検出は、モノクローナル抗体の固形腫瘍中への低い浸透性のために制限されている。

【 0 0 0 7 】

画像化目的または治療目的のいずれかの放射性医薬品を用いた癌細胞の選択的な標的化は困難である。 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{123}I および ^{131}I などの種々の放射性核

30

種は、放射性画像化または癌放射線療法に有用であることが知られている。近年、放射線核種リガンドコンジュゲートに結合したグルタミン酸-尿素-グルタミン酸(GUG)またはグルタミン酸-尿素-リシン(GUL)認識因子を含むいくつかの化合物は、PSMAに対して高い親和性を発揮することが示された。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 文献 】 WO 2013/022797

40

【 0 0 0 9 】

【 文献 】 Scher, B.; et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007, 34, 45-53

【 文献 】 Rinnab, L.; et al. BJU Int 2007, 100, 786,793

【 文献 】 Reske, S.N.; et al. J Nucl Med 2006, 47, 1249-1254

【 文献 】 Zophel, K.; Kotzerke, J. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004, 31,756-759

【 文献 】 Veas, H.; et al. BJU Int 2007, 99, 1415-1420

【 文献 】 Larson, S. M.; et al. J Nucl Med 2004, 45, 366-373

【 文献 】 Schuster, D.M.; et al. J Nucl Med 2007, 48, 56-63

【 文献 】 Tehrani, O.S.; et al. J Nucl Med 2007, 48, 1436-1441

【 文献 】 Mease R.C. et al. Clin Cancer Res. 2008, 14, 3036-3043

50

【文献】Foss, C.A.; et al. Clin Cancer Res 2005, 11, 4022-4028

【文献】Pomper, M.G.; et al. Mol Imaging 2002, 1, 96-101

【文献】Zhou, J.; et al. Nat Rev Drug Discov 2005, 4, 1015-1026

【文献】Schulke, N.; et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2003, 100, 12590-12595

【文献】Nan, F.; et al. J Med Chem 2000, 43, 772-774

【文献】Tasch, J.; et al. Crit Rev Immunol 2001, 21, 249-261

【文献】Lange, P.H. PROSTASCINT scan for staging prostate cancer. Urology 2001, 57, 402-406

【文献】Haseman, M.K.; et al. Cancer Biother Radiopharm 2000, 15, 131-140

【文献】Rosenthal, S.A.; et al. Tech Urol 2001, 7, 27-37

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

前立腺癌への迅速な可視化および特異的な標的化を可能にして放射線療法を提示する新規の薬剤が必要である。

【0011】

したがって、本発明の課題は、PSMAと相互作用し、前立腺癌の検出、治療および管理のための有望で新規の標的化の選択肢を提供する適切な放射性核種を有するリガンドを開発することである。

【課題を解決するための手段】

20

【0012】

発明の概要

特許請求の範囲において特徴付けられる態様を提供することにより、前記の課題の解決は達成される。

【0013】

発明者らは、有用な放射性医薬品である新規の化合物、および前立腺癌の種々の病期の治療のための核医学におけるトレーサー、画像化剤としてのそれらの使用を発見した。

【0014】

リンカー領域に構造的修飾を有する新規の画像化剤は、腫瘍標的化特性および薬物動態学を向上させた。ファーマコフォア(pharmacophore)は、PSMAのそれぞれの側鎖と相

30

互作用し得る3つのカルボキシル基および活性中心内の亜鉛複合体(complex)の一部としての1つの酸素を提示する。これらの強制的な(obligatory)相互作用の他に、発明者らは、リンカー領域における脂肪親和性の相互作用を最適化し得た。

【0015】

即ち、本発明の要旨は、

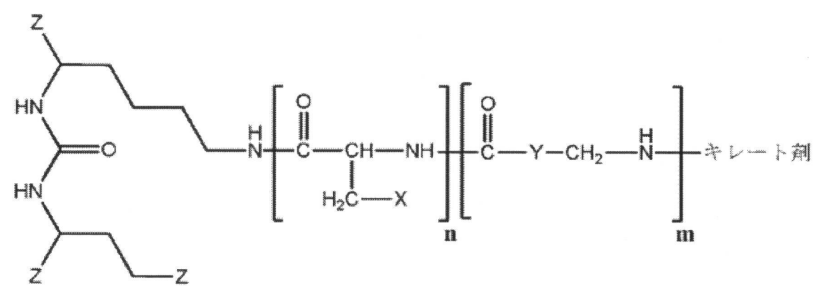
〔1〕式(1a)または(1b)：

40

50

【化 A - 1】

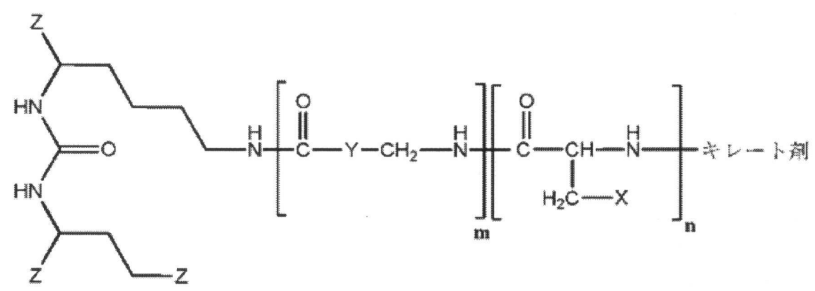
式(1a)



10

または

式(1b)



20

、式中

30

40

50

【表 A - 1】

n:	0,1
m:	1,2,3,4
Z:	-CO ₂ H, -SO ₂ H, -SO ₃ H, -SO ₄ H, -PO ₂ H, -PO ₃ H, -PO ₄ H ₂
X:	ナフチル, フェニル, ビフェニル, インドリル (=2,3-ベンゾピロリル), ベンゾチアゾリル
Y:	アリール, アルキルアリール, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル
キレート剤:	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(DOTA), N,N''-ビス[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)ベンジル]エチレンジアミン-N,N''-二酢酸(HBED-CC), 1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸(NOTA), 2-(4,7-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7-トリアゾナン-1-イル)ペンタン二酸(NODAGA), 2-(4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)ペンタン二酸(DOTAGA), 1,4,7-トリアザシクロノナン ホスフィン酸(TRAP), 1,4,7-トリアザシクロノナン-1-[メチル(2-カルボキシエチル)ホスフィン酸]-4,7-ビス[メチル(2-ヒドロキシメチル)ホスフィン酸] (NOPO), 3,6,9,15-テトラアザビシクロ[9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9-三酢酸(PCTA), N'-[5-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]ベンチル]-N-[5-([4-[(5-アミノベンチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタノイル]アミノ)ベンチル]-N-ヒドロキシスクシンアミド(DFO), ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA) トランス-シクロヘキシル-ジエチレントリアミン五酢酸 (CHX-DTPA) 1-オキサ-4,7,10-トリアザシクロドデカン-4,7,10-三酢酸 (オキソ-Do3A) p-イソチオシアナートベンジル-DTPA (SCN-Bz-DTPA) 1-(p-イソチオシアナートベンジル)-3-メチル-DTPA (1B3M) 2-(p-イソチオシアナートベンジル)-4-メチル-DTPA (1M3B) 1-(2)-メチル-4-イソシアナートベンジル-DTPA (MX-DTPA)

10

20

30

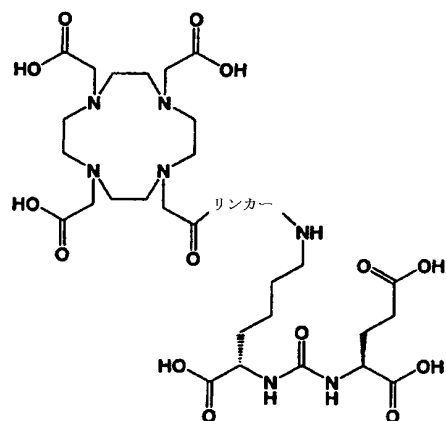
の化合物、

〔 2 〕 R'-リンカー-R構造を有する化合物であり、ここでR'=DOTAであり、R=Glu-尿素-Lys :

40

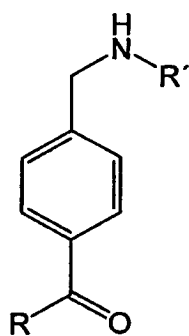
50

【化 A - 2】

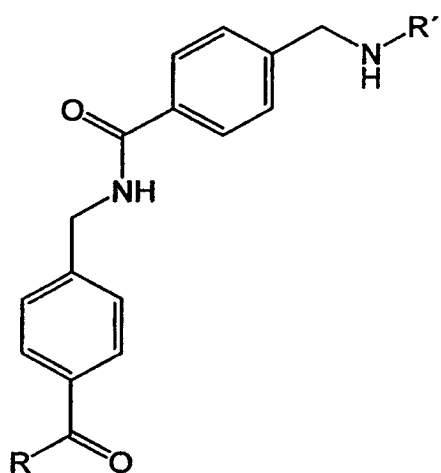


10

であり、
 式中、R'-リンカー-Rは、
 【化 A - 3】



20

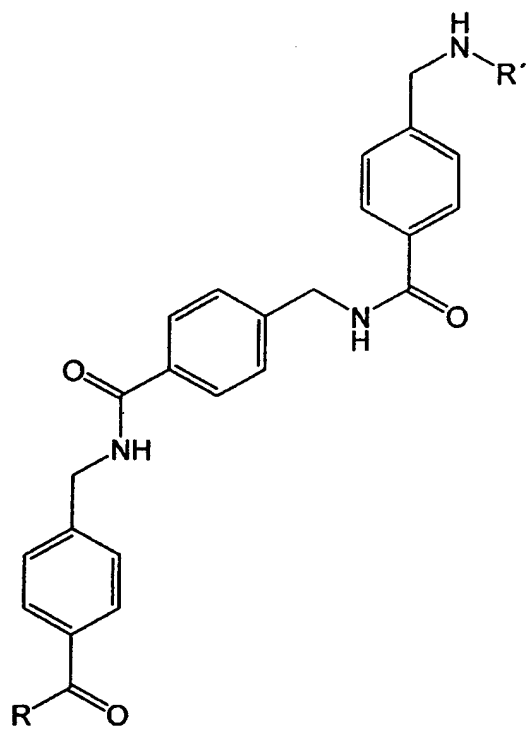


30

40

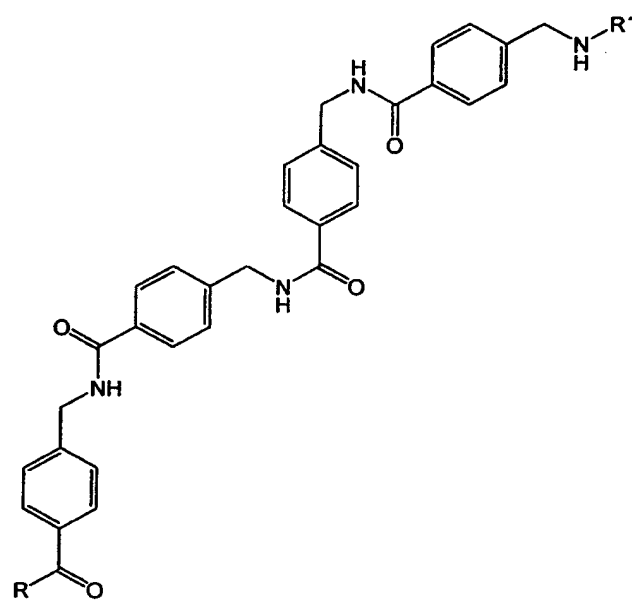
50

【化 A - 4】



10

20

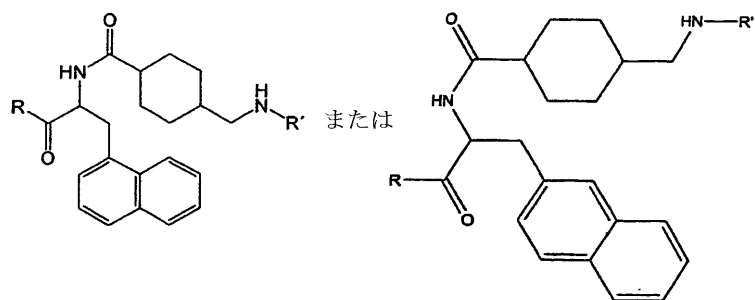


30

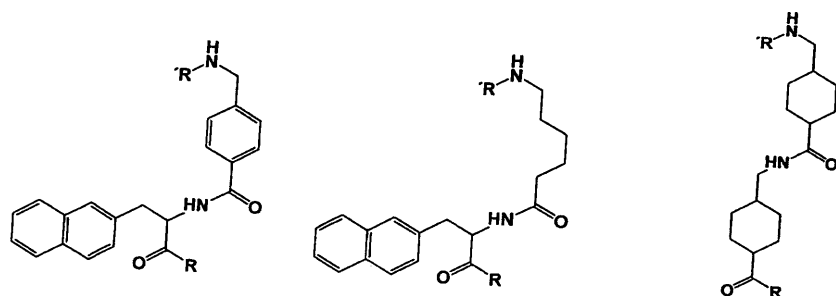
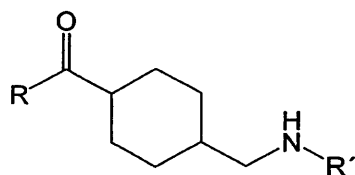
40

50

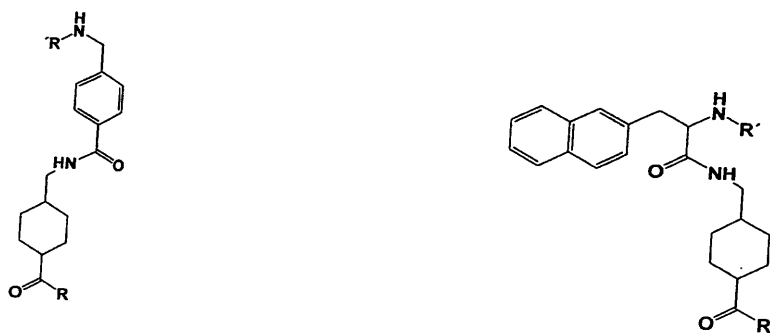
【化 A - 5】



10



20



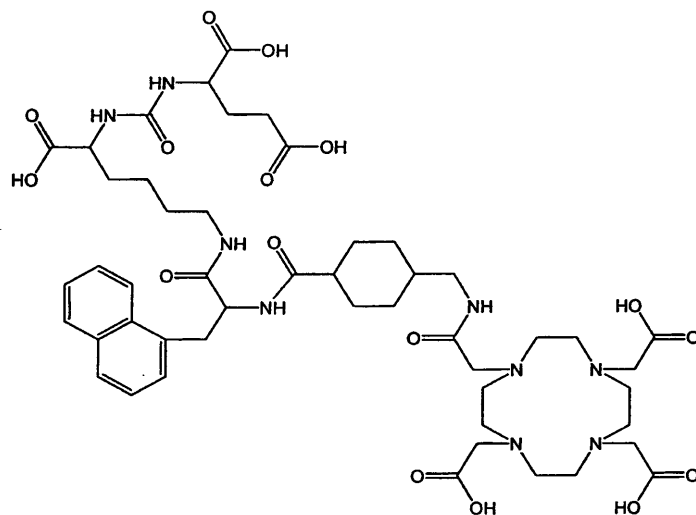
30

から選択される、〔 1 〕記載の化合物、
〔 3 〕以下：

40

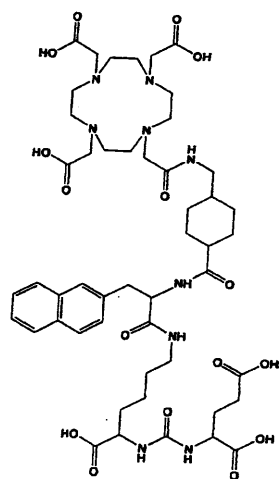
50

【化 A - 6】



10

または



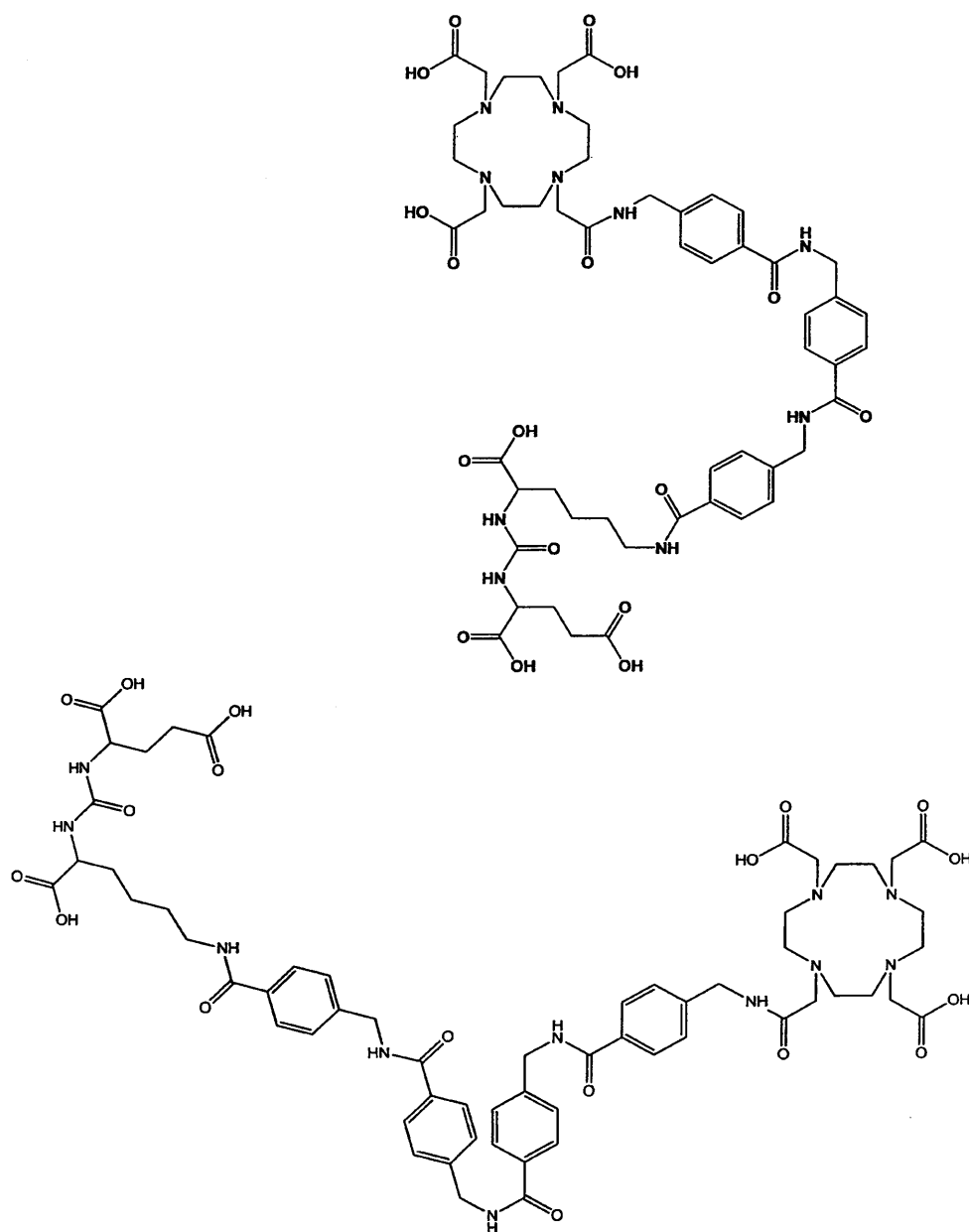
20

30

40

50

【化 A - 7】



10

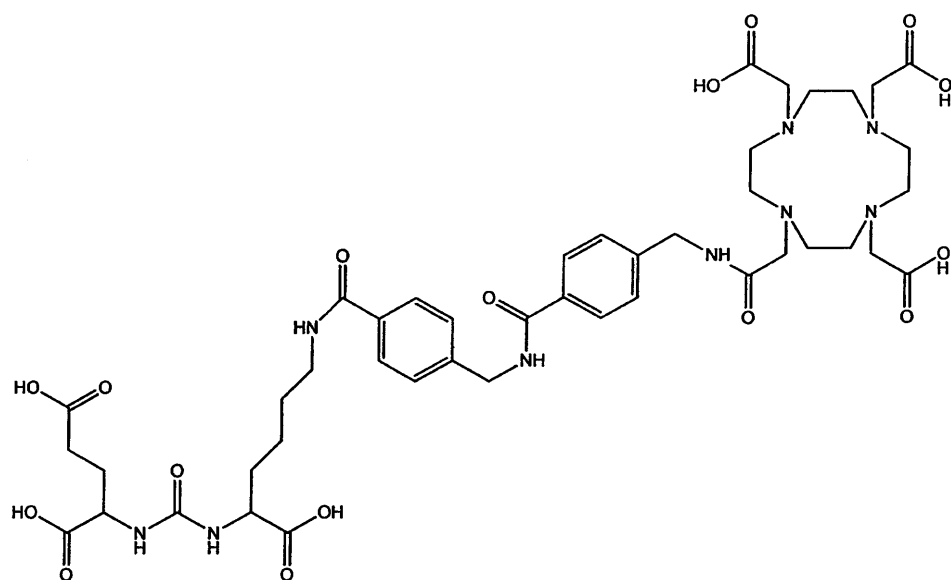
20

30

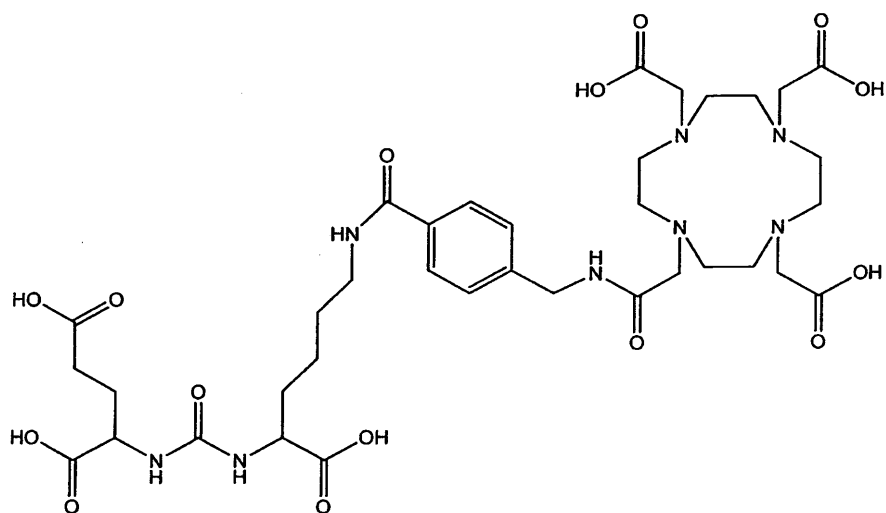
40

50

【化 A - 8】



10



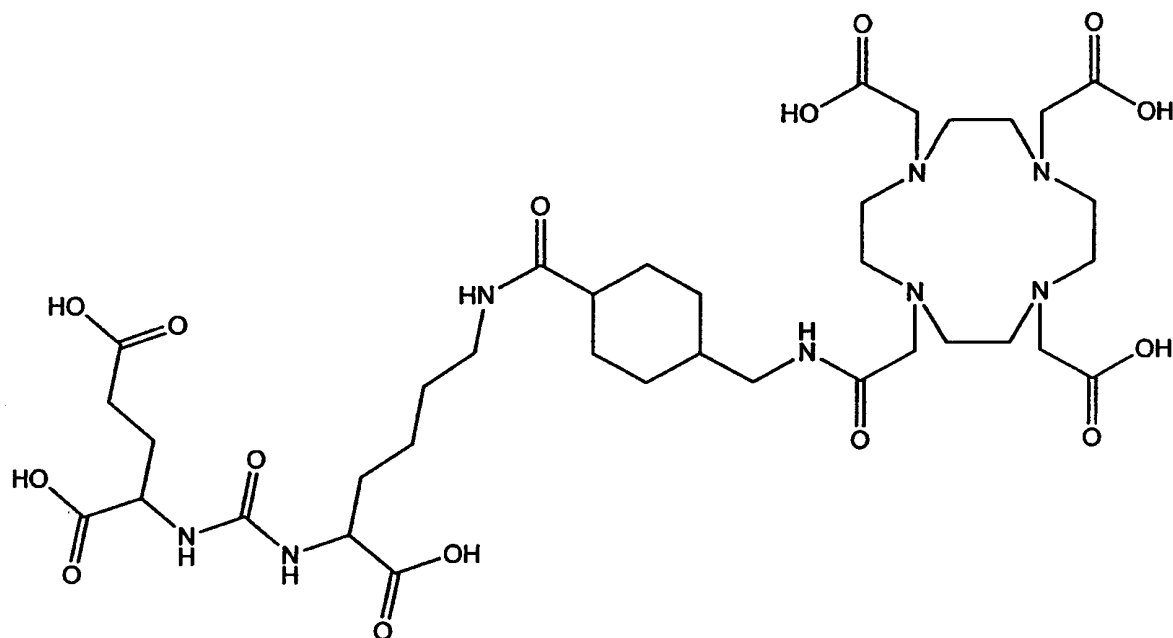
20

30

40

50

10



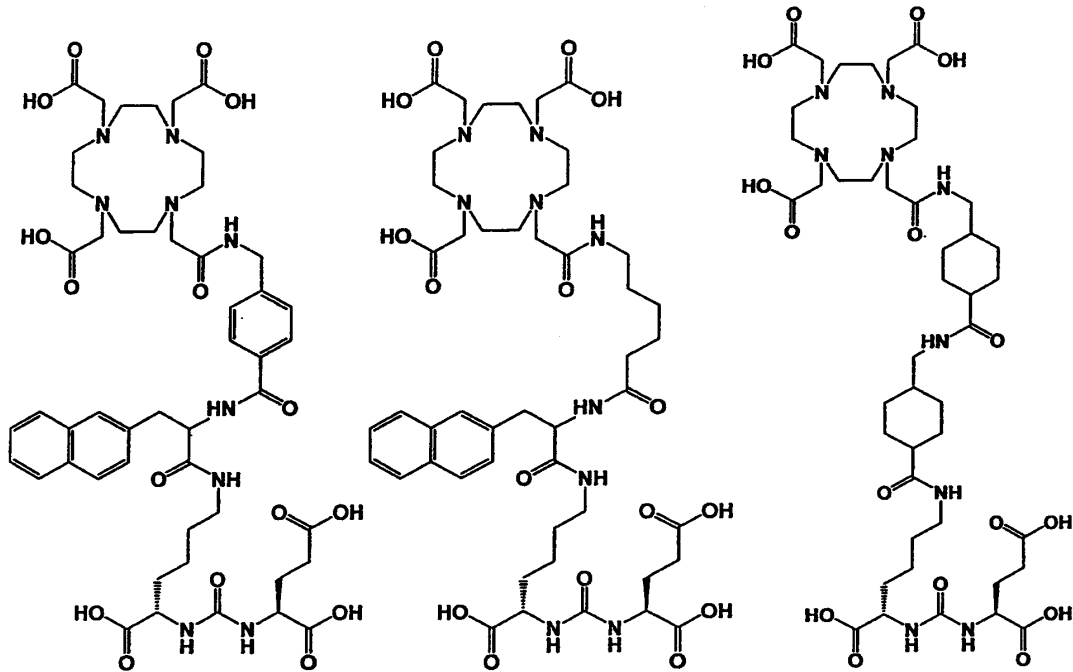
20

30

40

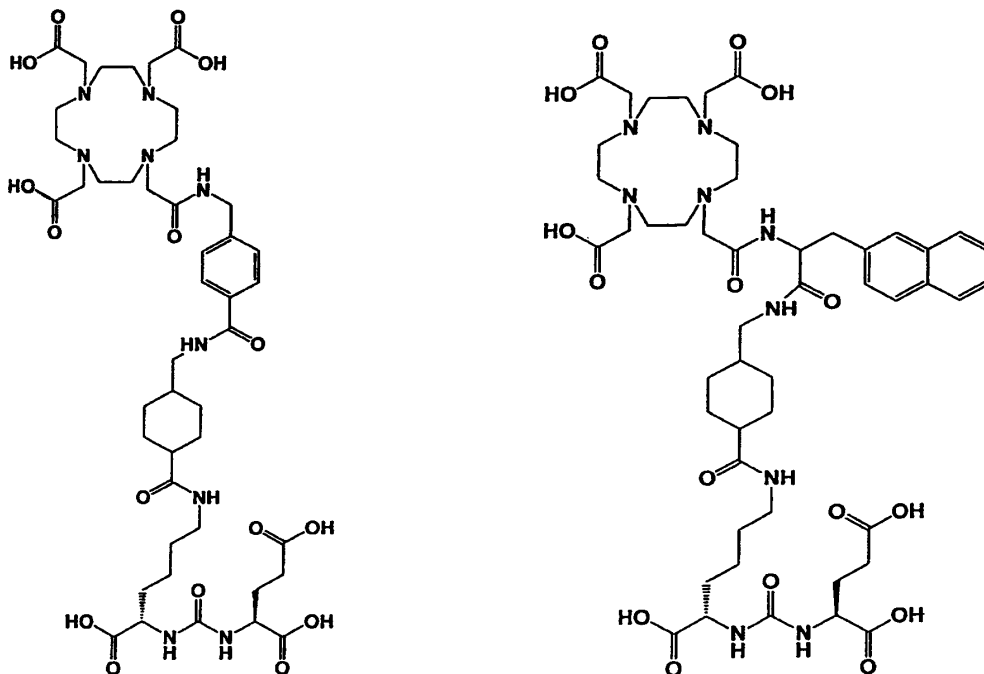
50

【化 A - 10】



10

20



30

40

から選択される、〔 1 〕または〔 2 〕記載の化合物、

〔 4 〕放射線標識化合物の調製のための〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物の使用、

〔 5 〕放射線核種および〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物を含む、金属複合体、

〔 6 〕放射線核種が、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{157}Gd 、 ^{225}Ac または ^{57}Fe である、〔 5 〕記載の金属複合体、

〔 7 〕〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物、または〔 5 〕または〔 6 〕記載の金属複

合体、またはその薬学的に許容され得る塩もしくはエステル、および薬学的に許容され得る担体を含む、医薬組成物、

50

〔 8 〕患者における画像化方法における使用のための、〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物または〔 5 〕または〔 6 〕記載の金属複合体、

〔 9 〕前立腺癌および/またはその転移の診断方法における使用のための、〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物または〔 5 〕または〔 6 〕記載の金属複合体、

〔 10 〕前立腺癌および/またはその転移の治療方法における使用のための、〔 1 〕～〔 3 〕いずれか記載の化合物または〔 5 〕または〔 6 〕記載の金属複合体

に関する。

【発明の効果】

【 0 0 1 6 】

本発明により、前立腺特異的膜抗原(PSMA)の標識インヒビター、前立腺癌の治療のための画像化剤および薬剤としてのその使用が提供され得る。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 7 】

【図 1】図 1：MB17のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体(Whole-body)冠状(coronal)microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB17の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を、動的microPETスキャンにより評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。グラフAは、腎臓および膀胱(baldder)のそれぞれの時間-活性曲線を示し、グラフBは、心臓、筋肉および腫瘍のそれぞれの時間-活性曲線を示す。値は平均SUV(標準化取り込み値)で表す。

【図 2】図 2：注射1時間後の臓器分布。0.06nmolの ^{68}Ga 標識PSMAインヒビターMB17の注射1時間後の臓器分布。2mg/体重kgの2-PMPAの共投与によるPSMAブロッキングにより、腫瘍および腎臓におけるPSMA特異的取り込みが示される。データは、平均% ID/g 組織 $\pm$ SDで表す(n=3)。

【図 3】図 3：MB4のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB4腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を、動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。グラフAは、腎臓および膀胱のそれぞれの時間-活性曲線を示し、グラフBは、心臓、筋肉および腫瘍のそれぞれの時間-活性曲線を示す。値は、平均SUV(標準化取り込み値)で表す。

【図 4】図 4：0.06nmolの ^{177}Lu -標識MB17の注射24時間後の% ID/組織g $\pm$ SD(n=5)で表す臓器分布。 ^{177}Lu を用いた臓器分布により、高い初期の腎臓取り込みは24時間後にはほぼ完全に消失する($2.13 \pm 1.36\%$ ID/g)が、腫瘍取り込みは高いままでありさらに増加した($10.58 \pm 4.50\%$ ID/g)ことが示される。肝臓($0.08 \pm 0.03\%$ ID/g)、肺($0.11 \pm 0.13\%$ ID/g)および脾臓($0.13 \pm 0.05\%$ ID/g)などの他の臓器は非常に低い取り込みを示した。好適な薬物動態学は、24時間後に非常に高い腫瘍 対 バックグラウンド比(腫瘍/血液：1058；腫瘍/筋肉；529)をもたらした。

【図 5】図 5：MB2のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB2の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図 6】図 6：MB3のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB3の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図 7】図 7：MB10のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB10の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図 8】図 8：MB17.DのPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB17.Dの腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15 MBqを注射した。MB17D：MB17(L)の立体異性体：Fmoc-3(2-ナフチル)-D-アラニンに基づいて合成。

【図 9】図 9：MB22のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 $[^{68}\text{Ga}]$ MB22の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動

10

20

30

40

50

的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図10】図10：MB24のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 ^{68}Ga MB24の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図11】図11：MB25のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 ^{68}Ga MB25の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図12】図12：MB31のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 ^{68}Ga MB31の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図13】図13：MB33のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 ^{68}Ga MB33の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図14】図14：MB35のPET画像化。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。 ^{68}Ga MB35の腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を動的microPETスキャンで評価した。マウス1匹当たり約15MBqを注射した。

【図15】図15： ^{68}Ga -CHX-DTPAを注射したマウスのPETスキャン。左尾部、中心背側および右側方図。写真は、20～40分(上段)、40～60分(中段)および120～140分(下段)の時間経過をカバーする。

【図16】図16：MB-17 対 MB-17.D。LNCaP腫瘍異種移植片を有する無胸腺雄ヌードマウスの全体冠状microPET画像。立体異性体MB-17およびMB-17Dの腫瘍標的化効率および薬物動態学特性を注射の2時間後に直接比較した。

【図17a】図17：ヒトPET/CT画像化 ^{68}Ga -標識MB17。(a) ^{68}Ga -標識MB17 PET/CTを用いた第1の臨床実験は、主に高放射線トレーサーの取り込みによる注射1時間後の小リンパ節転移の検出を示す。赤色の矢印は、注射の1時間後の36.5のSUVmaxを有する代表的な病変および52.1の腫瘍 対 バックグラウンド比を示す。MIP=注射1時間後のPETの最大強度放射。

【図17b】(b) ^{68}Ga -標識MB17 PET/CTの有意な利点は、低いPSAレベルであっても感度の高い病変の検出である。

【図18】図18：複数の前立腺癌転移を有する患者のPET画像化。(a)第1のスキャンは、14の血液PSA値を有する複数の前立腺癌転移を有する患者の初期のPET画像化を示す。2か月後、3.3GBqの ^{177}Lu -標識MB17を適用した。この時点で血中のPSAの量は、38の値に達した。第1サイクル後、PSAレベルは8に低下した。第1サイクルの3か月後、さらに4GBqの ^{177}Lu -標識MB17を適用した。第2サイクルの1か月後に対照PETスキャンを行った。該治療は腫瘍病変およびPSA値に有意な影響を示し、骨の痛みの減少をもたらした。(b)グラフは、治療用量の ^{177}Lu -標識MB17の第1の適用後に減少したPSA値に対する有意な影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、前立腺癌の種々の病期の治療のための放射性医薬品、およびトレーサー、画像化剤としての核医学におけるその使用に関する。

【0019】

したがって、本発明は、一般式(Ia)または(Ib):

10

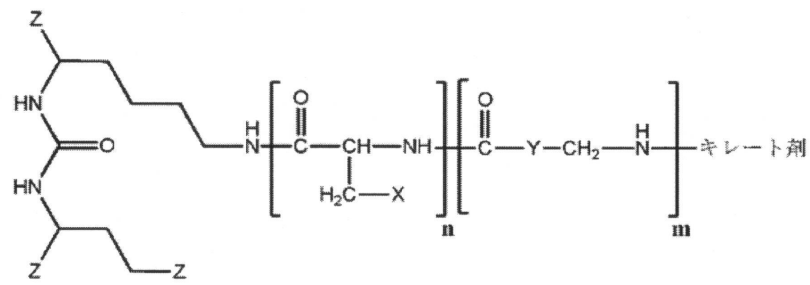
20

30

40

【化 1】

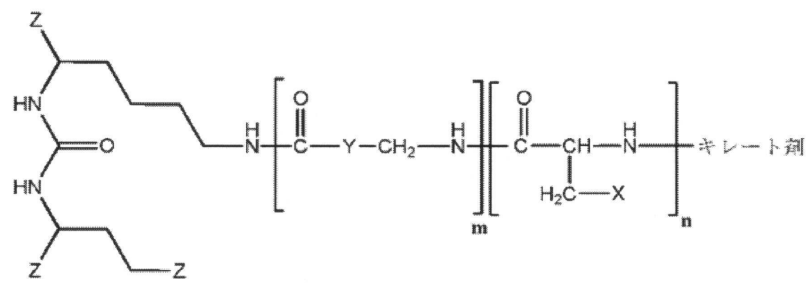
式(1a)



10

または

式(1b)



20

で表され、式中

30

40

50

【表 1】

n:	0,1
m:	1,2,3,4
Z:	-CO ₂ H, -SO ₂ H, -SO ₃ H, -SO ₄ H, -PO ₂ H, -PO ₃ H, -PO ₄ H ₂
X:	ナフチル, フェニル, ビフェニル, インドリル (=2,3-ベンゾピロリル), ベンゾチアゾリル
Y:	アリール, アルキルアリール, シクロペンチル, シクロヘキシル, シクロヘプチル
キレート剤:	1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-N,N',N'',N'''-四酢酸(DOTA), N,N''-ビス[2-ヒドロキシ-5-(カルボキシエチル)ベンジル]エチレンジアミン-N,N''-二酢酸(HBED-CC), 1,4,7-トリアザシクロノナン-1,4,7-三酢酸(NOTA), 2-(4,7-ビス(カルボキシメチル)-1,4,7-トリアゾナン-1-イル)ペンタン二酸(NODAGA), 2-(4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)ペンタン二酸(DOTAGA), 1,4,7-トリアザシクロノナン ホスフィン酸(TRAP), 1,4,7-トリアザシクロノナン-1-[メチル(2-カルボキシエチル)ホスフィン酸]-4,7-ビス[メチル(2-ヒドロキシメチル)ホスフィン酸] (NOPO), 3,6,9,15-テトラアザシクロ[9.3.1]ペンタデカ-1(15),11,13-トリエン-3,6,9-三酢酸(PCTA), N'-[5-[アセチル(ヒドロキシ)アミノ]ペンチル]-N-[5-[(4-[(5-アミノペンチル)(ヒドロキシ)アミノ]-4-オキソブタノイル)アミノ]ペンチル]-N-ヒドロキシスクシンアミド(DFO), ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA) トランス-シクロヘキシル-ジエチレントリアミン五酢酸 (CHX-DTPA) 1-オキサ-4,7,10-トリアザシクロドデカン-4,7,10-三酢酸 (オキソ-Do3A) p-イソチオシアナートベンジル-DTPA (SCN-Bz-DTPA) 1-(p-イソチオシアナートベンジル)-3-メチル-DTPA (1B3M) 2-(p-イソチオシアナートベンジル)-4-メチル-DTPA (1M3B) 1-(2)-メチル-4-イソシアナートベンジル-DTPA (MX-DTPA)

である化合物に関する。

【0020】

そうではないと記載されなければ、本発明において、「アルキル」基(好ましくは、C₁~C₁₀)は、直鎖または分岐、非置換または置換であり得る。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンタニル、n-ヘキサニルである。好ましくは3~10個の炭素原子を有する対応するシクロアルキル化合物にも同じことが適用される。

【0021】

「アリール」は、6~14個の炭素原子、好ましくは6~10個の炭素原子を有する芳香族単

環式または多環式環系をいう。該アリール基は、適切に、アルキル基などの1または複数の環置換基で置換され得る。好ましいアリール基は、フェニル、ベンジルまたはナフチルである。

【0022】

Z基は-CO₂Hであることが好ましいが、-SO₂H、-SO₃H、-SO₄H、-PO₂H、-PO₃H、-PO₄H₂な

どの生体立体(biosteric)置換基で容易に置換され得る、例えば「The Practice of Medicinal Chemistry」(Academic Press New York, 1996)、203頁参照。

【0023】

発明の意味において、基の定義においてそうではないと記載されなければ、全ての基は組合せ可能とみなされる。それらの全ての考えられ得る下位群が開示されるとみなされる。

【0024】

好ましい態様において、新生物細胞の細胞膜に特異的に結合するモチーフは、癌性細胞の細胞膜に特異的に結合するモチーフであり、ここで好ましくは、前記モチーフは、前立腺特異的膜抗原(PSMA)を含み、特に、前記PSMAは、スキーム1における以下の式に従った

グルタミン酸-尿素-リシンモチーフを含む。

【0025】

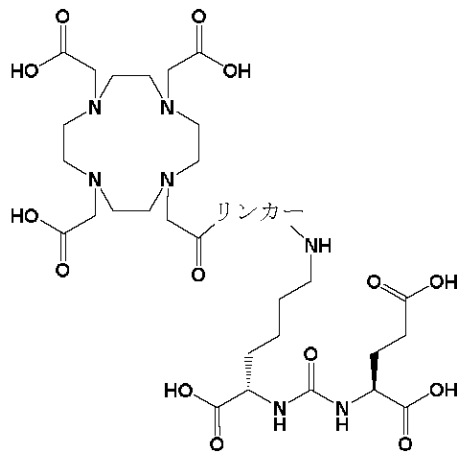
したがって、本発明の好ましい分子は、3つの主要な構成要素(スキーム1)：親水性PSMA結合モチーフ(Glu-尿素-Lys；=Glu-NH-CO-NH-Lys)、可変リンカーおよび好ましくはDOTA

であるキレート剤からなる。

【0026】

スキーム1：本発明の好ましい化合物の構造

【化2】



【0027】

異なる好ましいリンカーを以下に示し、上述のように、式中、R=-Glu-尿素-Lysであり、R'=-DOTA(キレート剤についての好ましい例として)である。

10

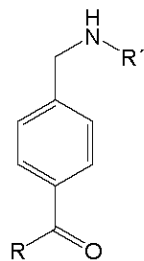
20

30

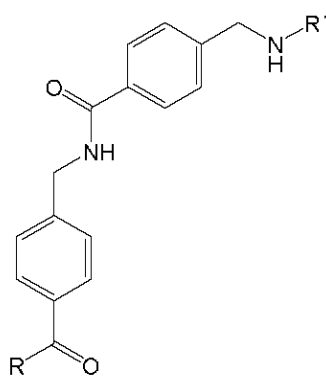
40

50

【化 3】

**MB2** リンカー

10

化学式: $C_{36}H_{54}N_8O_{15}$ 分子量: **838,88** g/mol

20

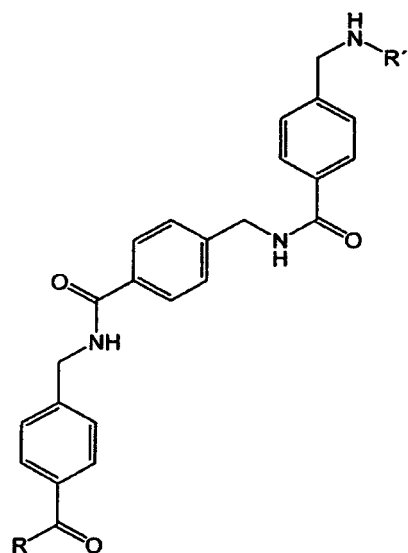
MB3 リンカー化学式: $C_{44}H_{61}N_9O_{16}$ 分子量: **972,03** g/mol

30

40

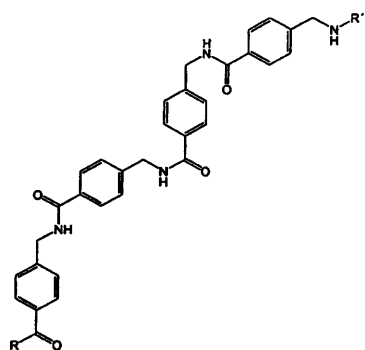
50

【化 4】

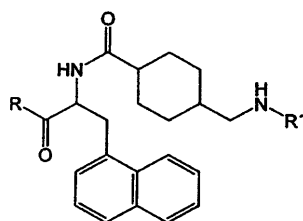
**MB4** リンカー

化学式: $C_{52}H_{68}N_{10}O_{17}$
 分子量: **1105,18 g/mol**

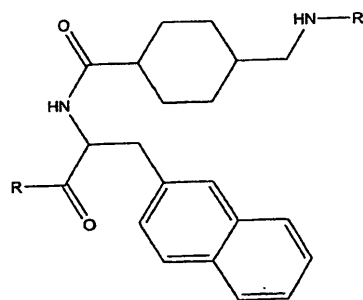
【化 5】

**MB10** リンカー

化学式: $C_{65}H_{70}N_{11}O_8$
 分子量: **1238,33 g/mol**



または

**MB 17** リンカー

化学式: $C_{49}H_{71}N_9O_{16}$
 分子量: **1042,16 g/mol**

10

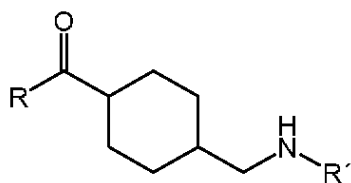
20

30

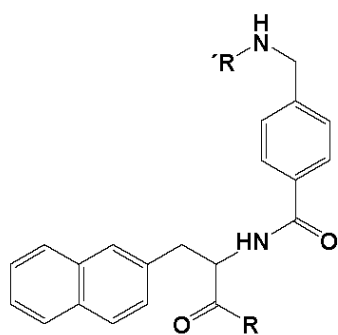
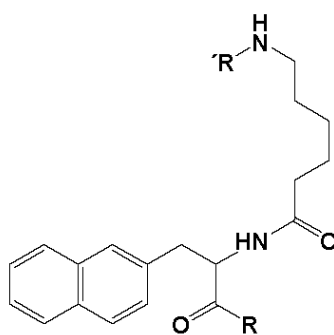
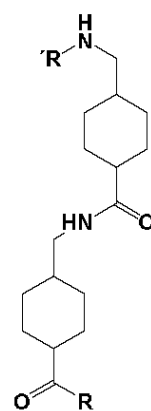
40

50

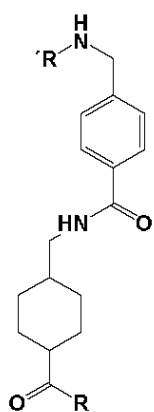
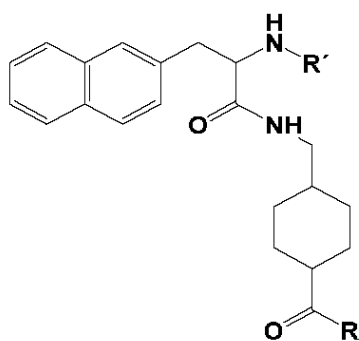
【化 6】

**MB22** リンカー化学式: $C_{36}H_{60}N_8O_{15}$ 分子量: **844,92** g/mol

10

MB24**MB25****MB31**

20

MB33**MB35**

30

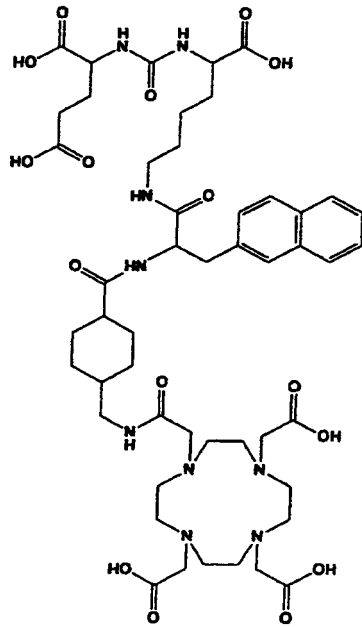
40

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい化合物は例えば、

50

【化 7】



10

または

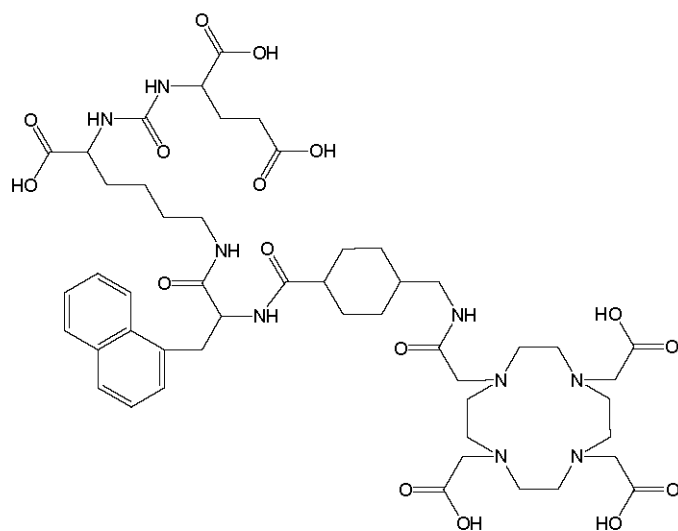
20

30

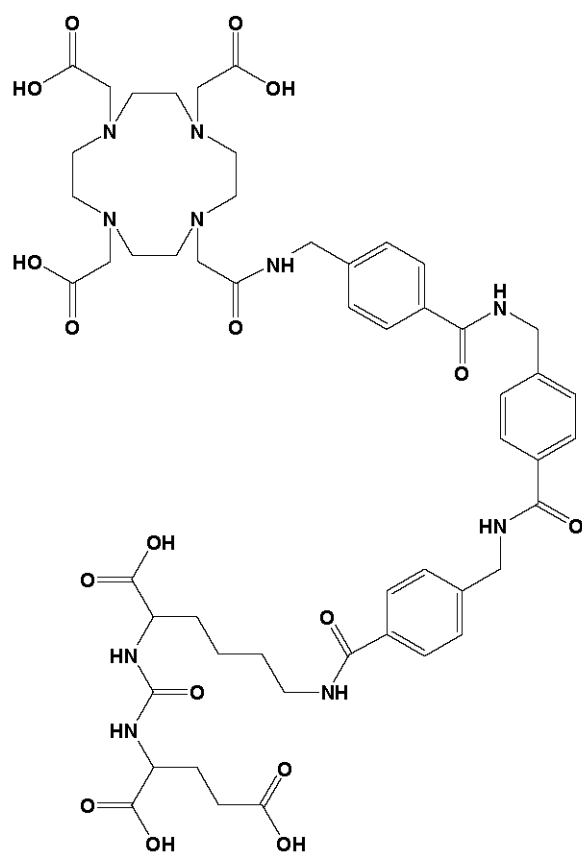
40

50

【化 8】

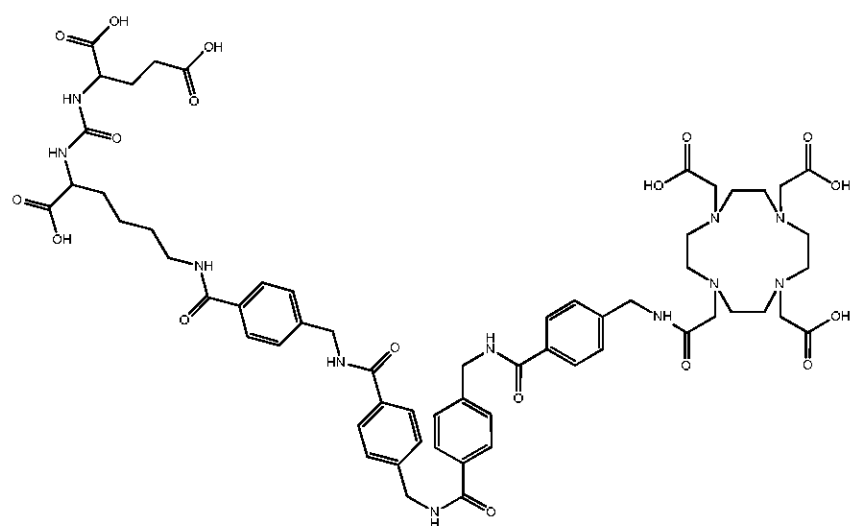


MB17

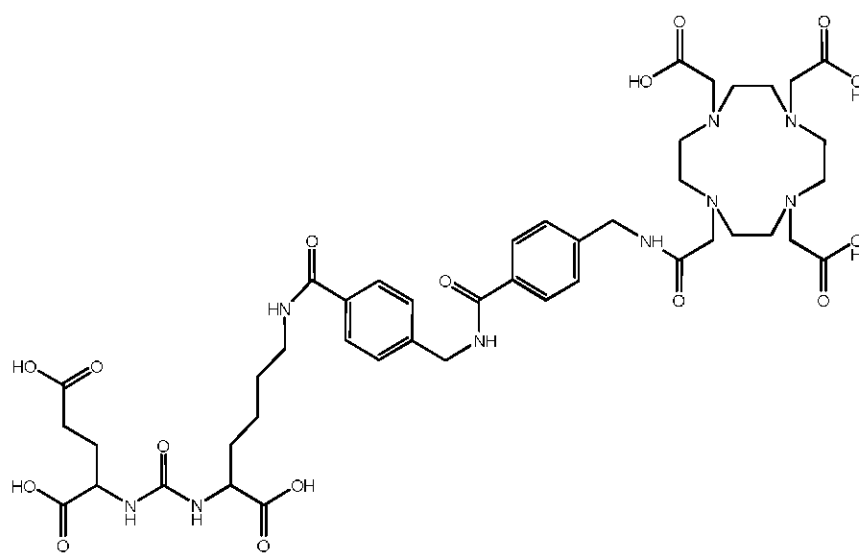


MB 4

【化 9】

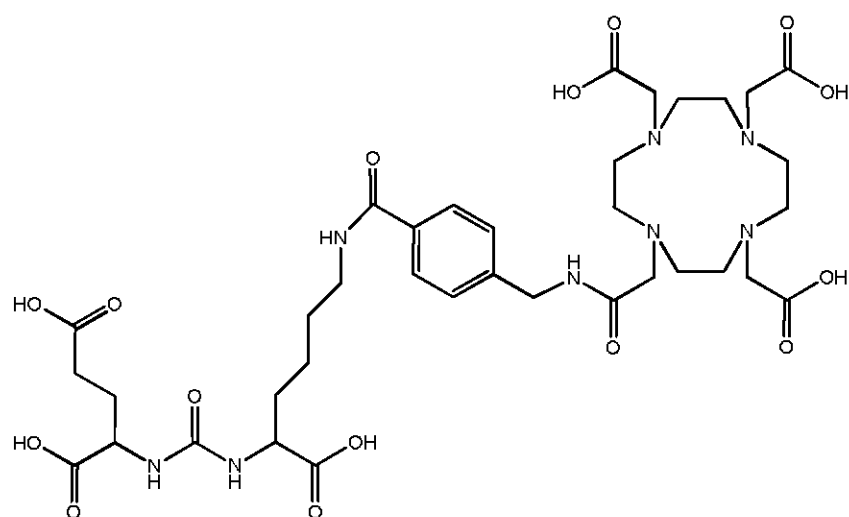


MB 10



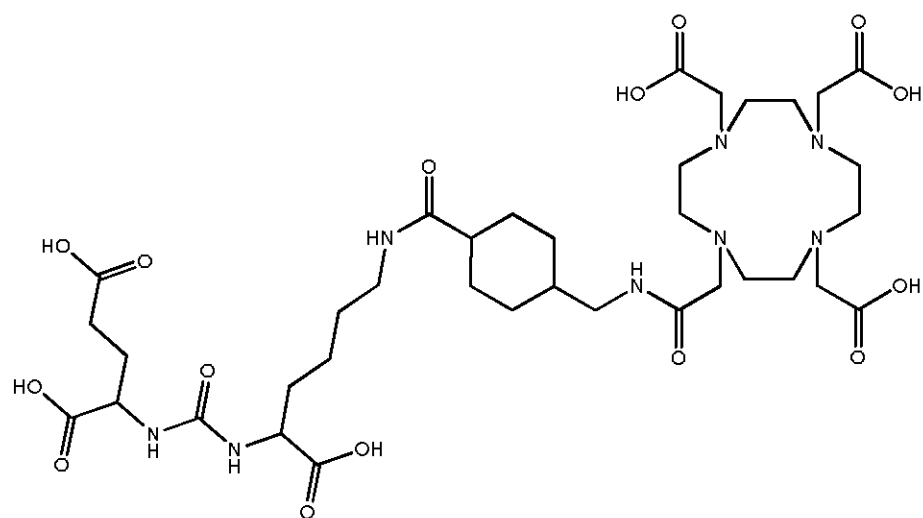
MB 3

【化 10】



10

MB 2



20

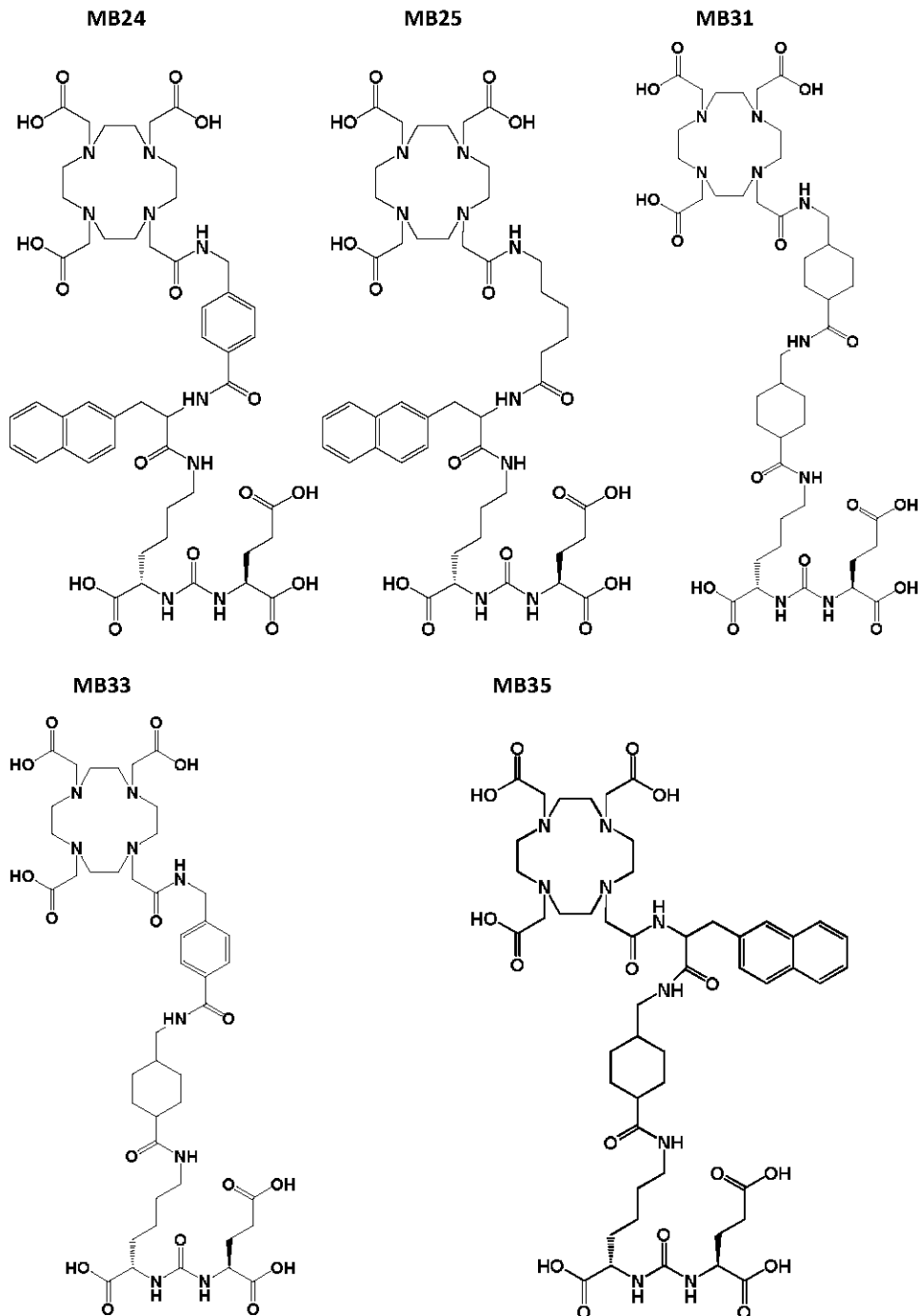
30

MB 22

40

50

【化 1 1】



である。

【 0 0 2 9】

該発明はまた、一般式(1a)および/または(1b)の化合物の薬学的に許容され得る塩に関する。該発明はまた、該化合物の塩および活性代謝物を含む、該化合物の溶媒和物、ならびに適切な場合、プロドラッグ製剤を含む一般式(1a)および/または(1b)の化合物の互変異性体に関する。

【 0 0 3 0】

「薬学的に許容され得る塩」は、該発明の化合物の薬学的に許容され得る有機または無機の酸または塩基の塩である。代表的な薬学的に許容され得る塩としては、例えばアルカリ金属塩、アルカリ土類塩、アンモニア塩、水溶性および水不溶性の塩、例えば酢酸塩、炭酸塩、塩化物、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩または酒石酸塩が挙げられる。

【0031】

用語「プロドラッグ」は、患者への投与時に代謝プロセスによる化学的変換を受け、その後活性医薬剤になるはずの化合物である薬物の前駆体をいう。式(Ia)および/または(Ib)の化合物の例示的なプロドラッグは、エステルおよびアミド、好ましくは脂肪酸エステルのアルキルエステルである。ここで、プロドラッグ製剤は、酵素的、代謝的または任意の他の様式のいずれかでの加水分解、酸化または還元を含む単純な変換により形成される全ての物質を含む。適切なプロドラッグは、例えば酵素分解可能リンカー(例えば、カルバメート、ホスフェート、N-グリコシドまたはジスルフィド基)を介して溶解向上物質(例えば、テトラエチレングリコール、多糖類、蟻酸またはグルクロン酸等)に結合した一般式(Ia)および/または(Ib)の物質を含む。該発明の化合物のかかるプロドラッグは患者に適用することができ、このプロドラッグは、所望の医薬効果が得られるような一般式(Ia)および/または(Ib)の物質に変換され得る。

10

【0032】

式(Ia)および/または(Ib)のいくつかの化合物は、ラセミ化合物、それらのエナンチオマーおよび任意にそれらのジアステレオマーの形態、ならびにそれらの全ての可能な混合物の形態で包含される。

【0033】

該発明によると、全てのキラルC原子は、D-および/またはL-配位を有し、また1つの化合物の中での組合せも可能であり、すなわちキラルC原子のいくつかは、D配位であってもよく、その他はL配位であってもよい。

20

【0034】

得られる化合物は、それらのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーにおいて、任意に公知の方法により分離され得る(例えば、Allinger, N.L. und Elliel E.L. in "Topics in Stereochemistry" Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)。エナンチオマー分離の1つの可能な方法は、クロマトグラフィーの使用である。

【0035】

該発明はまた、治療有効量の有効成分(該発明の式(Ia)または(Ib)の化合物)と一緒に、意図される投与に適しており、かつ障害を起こすことなく有効成分と相互作用する有機または無機の固体または液体性の薬学的に許容され得る担体を含む医薬製剤に関する。

【0036】

句「薬学的に許容され得る」は、本明細書において、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激性、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なく、妥当な利益/リスク比と釣り合っており、患者の組織と接触させた使用に適切な化合物、物質、組成物および/または剤型を指すように使用される。

30

【0037】

「患者」としては、ヒト、サル、ウシ、ウマ、ネコまたはイヌなどの動物が挙げられる。該動物は、非霊長類および霊長類(例えばサルおよびヒト)などの哺乳動物であり得る。一態様において、患者はヒトである。

【0038】

一般に、式(Ia)または(Ib)の化合物またはその医薬組成物は、経口的に、または非経口経路、通常注射または注入により投与され得る。

40

【0039】

「非経口投与経路」は、経腸および局所投与以外の通常注射による投与の形態を意味し、限定されることなく、静脈内、筋内、動脈内、鞘内、嚢内、眼内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内の注射および注入が挙げられる。

【0040】

該発明による化合物の用量は、年齢、体重、性別、疾患の重症度などの患者特異的パラメーターに基づいて医師により決定される。該用量は、好ましくは0.00001mg/体重kg ~ 10

50

0mg/体重kg、好ましくは0.001～50mg/体重kg、最も好ましくは0.01～10mg/体重kgである。

【0041】

投与の種類に対応して、医薬は、例えば、一般的な生薬(galenic)法に従って調製される溶液または懸濁液、単純な錠剤またはドラジェ、硬質または軟質のゼラチンカプセル、坐剤、卵(ovules)、注射用製剤の形態で適切に製剤化される。

【0042】

該発明の化合物は、適切な場合、さらなる活性物質、ならびに医薬組成物に共通の賦形剤および担体と一緒に製剤化され得、例えば製造される製剤に応じて、タルク、アラビアゴム、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、水性および非水性の担体、動物または植物起源の脂肪体、パラフィン誘導体、グリコール(特に、ポリエチレングリコール)、種々の可塑剤、分散剤または乳化剤、薬学的に適合性の気体(例えば、空気、酸素、二酸化炭素等)、保存剤と一緒に製剤化され得る。

10

【0043】

液体製剤を製造するために、塩化ナトリウム溶液、エタノール、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、ラッカセイ油、プロピレングリコールまたはエチレングリコールなどの添加剤を使用し得る。

【0044】

注入または注射用の溶液を使用する場合、該溶液は、好ましくは水溶液または懸濁液であり、例えば有効成分そのものまたはマンニトール、ラクトース、グルコース、アルブミン等の担体と一緒に含む凍結乾燥製剤から使用前に製造することが可能である。既成の溶液は滅菌され、適切な場合、賦形剤、例えば保存剤、安定化剤、乳化剤、可溶化剤、緩衝剤および/または浸透圧を調節するための塩と混合される。滅菌は、適切な場合、組成物が凍結乾燥され得る小口径のフィルターを使用して、濾過滅菌により得られ得る。滅菌の維持を確実にするために、少量の抗生物質も添加され得る。

20

【0045】

句「有効量」または「治療有効量」は、本明細書で使用する場合、任意の医学的治療に適用可能な妥当な利益/リスク比で動物中の細胞の少なくとも下位集団においていくつかの望ましい治療効果を生じるのに有効な該発明の化合物または他の有効成分を含む、化合物、物質または組成物の量を意味する。該発明の化合物に関する治療有効量は、疾患の予防の治療において治療利益をもたらす治療剤単独または他の治療剤と組み合わせた量を意味する。該発明の化合物に関して使用する場合、該用語は、全体的な治療を向上するか、疾患の症状もしくは原因を低減もしくは回避するか、または別の治療剤の治療有効性もしくは相乗効果を高める量を包含し得る。

30

【0046】

本明細書を使用する場合、用語「治療する」または「治療」は、診断、予防(prophylaxis)、予防(prevention)、治療(therapy)および治療(cure)も含むことを意図する。

【0047】

用語「予防する(prevent)」、「予防すること(preventing)」および「予防(prevention)」は、予防剤または治療剤の投与によって生じる、患者における疾患の開始、再発または拡散の予防をいう。

40

【0048】

該発明の式(Ia)および/または(Ib)の化合物を放射性画像化剤として使用するかまたは放射性医薬品として使用するかに応じて、異なる放射性核種をキレート剤と複合体化する。例示的な放射性核種としては、例えば⁸⁹Zr、⁴⁴Sc、¹¹¹In、⁹⁰Y、⁶⁶Ga、⁶⁷Ga、⁶⁸Ga、¹⁷

⁷Lu、^{99m}Tc、⁶¹Cu、⁶²Cu、⁶⁴Cu、⁶⁷Cu、¹⁴⁹Tb、¹⁵²Tb、¹⁵⁵Tb、¹⁶¹Tb、¹⁵³Gd、¹⁵⁵Gd、¹⁵

50

^{7}Gd 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 ^{230}U 、 ^{223}Ra 、 ^{165}Er および Fe が挙げられる。この発明の一局面によ

ると、放射性核種は ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{68}Ga 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{155}Gd 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 Fe または 17

^{7}Lu である。

【0049】

上述のように、式(Ia)または(Ib)の化合物の複合体は、迅速に増殖する細胞、例えばPSMA発現前立腺癌細胞の治療のための放射性画像化剤または治療剤としての使用に適切である1つ以上の放射性核種を含み得る。本発明によると、該複合体は、「金属複合体」または「放射性医薬品」と称される。

10

【0050】

好ましい画像化方法は、陽電子断層撮影法(PET)または一光子放射コンピュータ連動断層撮影法(SPECT)である。

【0051】

したがって、一態様において、放射性核種および式(Ia)または式(Ib)の化合物、その塩、溶媒和物、立体異性体または互変異性体、ならびに薬学的に許容され得る担体を含む複合体を含む医薬組成物が提供される。

【0052】

別の局面によると、インビボ画像化および放射線療法に適した医薬組成物が提供される。適切な医薬組成物は、元素、すなわち放射性ヨウ素として、または式(Ia)および/または(Ib)の化合物の放射性金属キレート複合体のいずれかとして、薬学的に許容され得る放射性ビヒクルと一緒に画像化に十分な量で放射線核種を有する放射性画像化剤または放射線療法剤を含み得る。ヒト血清アルブミン；水性バッファ溶液、例えばトリス(ヒドロメチル)アミノメタン(およびその塩)、リン酸塩、クエン酸塩、重炭酸塩等；滅菌生理学的食塩水；ならびに塩化物塩およびまたは重炭酸塩もしくはカルシウム、カリウム、ナトリウムおよびマグネシウムなどの通常の血漿カチオン(cations)を含む調整されたイオン溶液などの放射性ビヒクルは、注射または吸引に適切であるべきである。

20

【0053】

該放射性ビヒクル中の画像化剤または治療剤の濃度は、満足のいく画像化を提供するのに十分であるべきである。例えば、水溶液を使用する場合、該用量は、約1.0~100ミリキュリーである。しかしながら、画像化または治療の目的で実際に患者に投与される用量は、治療を施す医師により決定される。画像化剤または治療剤は、約1時間~10日間患者内で維持されるように投与されるべきであるが、より長くてもより短くても許容可能である。そのため、1~10mLの水溶液を含む都合のよいアンプルが調製され得る。

30

【0054】

画像化は、例えば適切な画像化を提供するのに十分な量の画像化組成物を注射して、断層撮影機または γ 線カメラなどの適切な画像化またはスキャンの機械によりスキャンすることにより、通常の様式で実施され得る。特定の態様において、患者の領域を画像化する方法は、(i)患者に、診断有効量の放射線核種と複合体化された化合物を投与する工程；患者の領域をスキャンデバイスに曝す工程；および(ii)患者の領域の画像を得る工程を含む。特定の態様において、画像化された領域は頭部または胸部である。他の態様において、式(Ia)および/または(Ib)の化合物および複合体はPSMAタンパク質を標的化する。

40

【0055】

したがって、いくつかの態様において、脾臓組織、腎臓組織、またはPSMA発現腫瘍組織などの組織を画像化する方法であって、該組織と、放射線核種および式(Ia)および/または式(Ib)の化合物を接触させることにより合成された複合体を接触させることを含む方法が提供される。

【0056】

患者に投与される、本発明の化合物の量、または金属および式(Ia)および/または(Ib)の化合物もしくはその塩、溶媒和物、立体異性体または互変異性体の複合体を含む製剤の

50

量は、実施される画像化、画像化または治療のために標的化される組織の性質、ならびに放射性医薬品を使用して画像化または治療される患者の体重および病歴など、医師により常套的に使用される生理学的ないくつかの因子に依存する。

【 0 0 5 7 】

したがって、別の局面において、該発明は、患者に、治療有効量の放射性核種と複合体化した式(1a)および/または(1b)の化合物、または該複合体の薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物を投与して、細胞増殖性の疾患または障害に苦しむ患者を治療することにより、患者を治療する方法を提供する。具体的に、この発明の化合物、医薬組成物または放射性医薬品を使用して治療または画像化される細胞増殖性の疾患または障害は、例えば、肺、肝臓、腎臓、骨、脳、脊髄、膀胱等における癌、例えば前立腺癌および/または前立腺癌転移である。

10

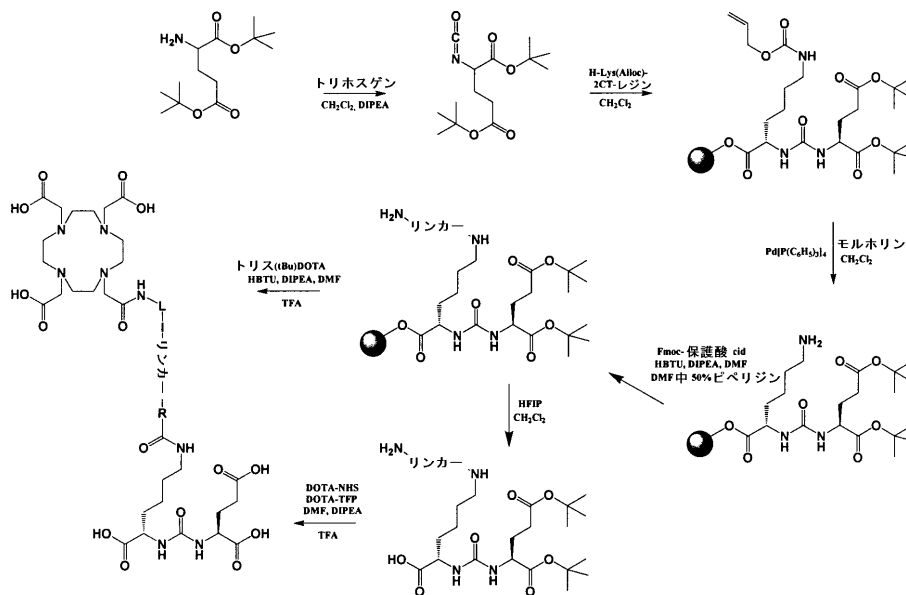
【 0 0 5 8 】

本発明の化合物の合成は、実施例の区分で詳細に記載される。合成の概観は、DOTAコンジュゲートPSMAインヒビターに関するスキーム2に例示される。しかしながら、当業者は、例えば、別のキレート剤を使用して反応を改変し得る。したがって、このスキームは、本発明の化合物をDOTAキレート剤のみに限定するように理解されるべきではない。

【 0 0 5 9 】

スキーム2

【 化 1 2 】



20

30

【 0 0 6 0 】

合成された化合物は、RP-HPLC、MSおよび/またはNMRにより化学的に特徴付けられる。

40

【 0 0 6 1 】

リンカー領域に構造的修飾を有する新規のキレート剤コンジュゲート(chelator-conjugated)画像化剤は、向上した腫瘍標的化特性および薬物動態学を有する。ファーマコフォアは、PSMAのそれぞれの側鎖と相互作用し得る3つのカルボキシル基、および活性中心中の亜鉛錯体の一部としての酸素を提示する。これらの強制的な(obligatory)相互作用の他に、発明者らは、リンカー領域における脂肪親和性の相互作用を最適化し得た。

【 0 0 6 2 】

前臨床評価は、インビトロアッセイ(親和性、内在化(internalization))およびインビボ実験(μPETスクリーニングおよび臓器分布)を含む。

【 0 0 6 3 】

50

本発明の化合物は、腎臓クリアランスおよび腫瘍中の富化に関して公知の参照化合物よりも優れる。本発明のPSMAインヒビターの結合親和性はリンカー修飾により影響を受け得る。物質のリンカー領域中の2つの環状動因(motives)および少なくとも1つの芳香族部分は、好ましく、かつ高親和性化合物MB4およびMB17中をもたらしと思われる。このことに関して、非常に有望な化合物はMB17である。

【0064】

したがって、本発明の化合物は、臓器分布および小動物PET画像化によっても確認された最適な特徴を有する新規のPSMA標的プローブを提示する。本発明の化合物は高いPSMA特異的腫瘍取り込みを示す。また、それらは、膀胱における初期の富化およびまた腎臓における最大取り込みを特徴とする。治療的使用に関して、このことは、他のPSMAインヒビターと比較して、本発明の化合物についての明確な臨床的な利点を与える。PET模式図において、本発明の化合物、特にMB17は、2時間後に迅速なバックグラウンドクリアランスおよび腎臓における富化の実質的な減少を示すが、該化合物はPSMA発現腫瘍中にさらに蓄積して残る。また、MB17を用いた第1のインビボ治療は有望なデータを示した(図17および18参照)。

【0065】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明するが、いかなる場合においても本発明を例示された態様のみに限定することを意図しない。

【実施例】

【0066】

実施例

実施例1：DOTAコンジュゲートインヒビターの合成

DOTAコンジュゲートPSMAインヒビターは、固相ペプチド合成を介して合成する(スキーム2参照)。第1の工程において、3mmolのビス(tert-ブチル)-L-グルタミン酸塩酸塩および3mLのN-エチルジイソプロピルアミン(DIPEA)の200mL 乾燥CH₂Cl₂中の混合物を、1mmolトリホスゲンの10mL 乾燥CH₂Cl₂の溶液に、5分で3時間かけて添加して、グルタミル部分のイソシアネートをインサイチュで生成した。反応後、0.5mmolの樹脂固定(2-クロロ-トリチルレジン)ε-アリルオキシカルボニル保護リシンを添加して緩やかに攪拌しながら16時間反応させた。樹脂をろ過して除き、4mL CH₂Cl₂中50mgテトラキス-(トリフェニル)パラジウムおよび400μLモルホリンを使用して2時間かけてアリルオキシ保護基を除去した。

【0067】

ペプチド模倣PSMA結合モチーフのその後の合成は標準的なFmocプロトコルに従って行った。以下のリンカー部のカップリングは、最終容量4mL DMF中2mmolの対応Fmoc保護酸、3.96mmolのHBTUおよび2mmolのN-エチル-ジイソプロピルアミンを使用して行った。3.95当量のHBTUおよびDIPEAを用いた2時間の活性化後、樹脂負荷に対して4当量のトリス(t-bu)-DO-TA(Chematech)を最終容量の3mL DMFで反応させた。トリフルオロ酢酸、トリイソプロピルシランおよび水(95:2.5:2.5)からなる2mL混合物中で樹脂から生成物を切断した。

【0068】

HBTU活性化DOTA-NHSエステル(CheMatech)またはDOTA-TFPエステルを使用してキレート

剤もコンジュゲートさせた(Mier W., Hoffend J., Kraemer S., Schuhmacher J., Hull W. E., Eisenhut M., Haberkorn U., Bioconjugate Chem. 2005, 16: 237-240).

【0069】

合成した分子の分析は、直線A-B勾配(0% B ~ 100% B、6分)、流速4mL/分(分析)または6m

L/分(精製)により、逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC; ChromolithRP-18e, 100

× 4.6 mm; Merck, Darmstadt, Germany)を使用して行った。溶媒Aは0.1%水性TFAからなり

、溶媒BはCH₃CN中0.1%TFAからなった。HPLC系(L6200 A; Merck-Hitachi, Darmstadt, Ge

rmany)は、UVおよびγ線検出器(Bioscan; Washington, USA)を備えた。UV吸光度は214nm

で測定した。MALDI-MS Daltonics Microflex系(BrukerDaltonics, Bremen, Germany)を用いて質量分析を行った。

【0070】

実施例2：放射線標識

典型的に、容量100 μL中1.5nmolの合成した実施例1の化合物(0.1M HEPESバッファ pH7.

5に溶解)を10 μL 2.1M HEPES溶液および40 μL [⁶⁸Ga]Ga³⁺溶離液(40MBq)の混合物に添加し

た。標識溶液のpHを4.5に調整した。

【0071】

化合物の放射線標識により95 で15分後、>97%の放射線化学収率が得られ、RP-HPLCお

よびTLCで測定した。Sep-Pak C18カートリッジを使用してその後の精製を行った。

【0072】

実施例3：化合物MB4およびMB17の合成

200mLの乾燥CH₂Cl₂中3mmolのビス(tert-ブチル)L-グルタミン酸塩酸塩および1.5mLのN-

エチルジイソプロピルアミン(DIPEA)の混合物を10mLの乾燥CH₂Cl₂中1mmolトリホスゲンの

溶液に0 で4時間かけて添加して、インサイチュでグルタミル部分のイソシアネートを生成した。反応混合物を25 で1時間攪拌後、4mL DCM中0.5mmolの樹脂固定(2-クロロ-

トリチルレジン) ε-アリルオキシカルボニル保護リジンを添加して、緩やかに攪拌しながら16時間反応させた。樹脂をろ過して除き、4mL CH₂Cl₂中30mgテトラキス(トリフェニル)パラ

ジウム(0)および400 μLモルホリンを使用してアリルオキシ保護基を3時間かけて除去した。以下、4-(Fmoc-アミノメチル)安息香酸(MB4の場合)またはFmoc-3-(2-ナフチル)-L-アラ

ニンおよびトランス-4-(Fmoc-アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸(MB17の場合)それぞれ

ぞれの3回のカップリングを、最終容量4mL DMF中2mmolのFmoc保護酸、1.96mmolのHBTUお

よび2mmolのN-エチルジイソプロピルアミンを使用して段階的に行った。3.95当量のHBTU

10

20

30

40

50

およびDIPEAでの2時間の活性化後、樹脂負荷に対して4当量のトリス(t-bu)-DOTA(Che mate ch)を、最終容量3mLDMF中で3時間反応させた。トリフルオロ酢酸、トリイソプロピルシランおよび水(95:2.5:2.5)からなる2mLの混合物中、生成物を樹脂から切断した。RP-HP LCを用いて精製を行い、精製した生成物を分析用RP-HPLCおよびMALDI-MSを用いて分析した。

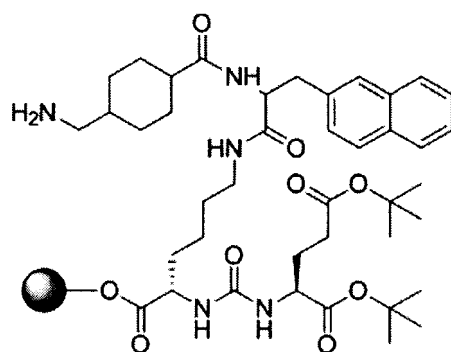
【0073】

MB17(L)の立体異性体であるMB-17Dを調製するために、合成はFmoc-3(2-ナフチル)-D-アラニンに基づいた。そうではないと記載されなければ、この記載においてMB17はL立体異性体を意味する。

【0074】

実施例4：種々のキレート剤へのカップリング

【化13】



固相合成によりキレート剤(DOTA、NOTA、NODAGA、DTPA、CHX-DTPA、PCTA、Do3A)をMB17

リンカーにカップリングさせた。一般的に、PSMA結合モチーフにカップリングした13 μmo

lの樹脂は、フィルターを有するシリンジ中DCMにより膨潤した。樹脂をDMFで5回洗浄後、DMF中20%のピペリジンで5分間×2回インキュベートしてN末端を脱保護した。DMFでさらに5回洗浄を続けた。

【0075】

1.5～4当量のキレート剤(キレート剤に依存する)、0.98×nキレート剤HATU(必要な場合)および10当量のDIPEAを500 μlのDMFに溶解し、溶液を、樹脂を含むシリンジに汲み上げ

、一晩インキュベートした。次いで、この樹脂をそれぞれDMF、メタノール、DCMおよびジ

エチルエーテルで5回洗浄し、真空で乾燥させた。

【0076】

反応の状態を調べるために、試験分離を使用した。これは、少量の樹脂をDCMでフィルターの先端に洗い流し、95% TFA、2.5%水および2.5%TIPSを含む100 μlの分離液を添加し

て達成した。30分のインキュベーション後、溶液を氷冷ジエチルエーテルにピペッティングし、遠心分離した。ジエチルエーテルを廃棄し、残ったペレットを35 μlのACN:H₂O(1:1

10

20

30

40

50

)に溶解し、HPLC(水中0～100% ACN、5分以内)およびLC/MSで分析した。

【0077】

所望の生成物を得た場合、樹脂から完全ペプチドを分離した。乾燥樹脂を500 μ lの分離溶液(95% TFA、2.5% H₂O、2.5% TIPS)で2時間インキュベートした。得られた溶液を氷冷

ジエチルエーテルと混合し、遠心分離した(4000min⁻¹、5分)。上清を廃棄し、新しいジエ

チルエーテルを添加して、容器を激しく振り、ペレットを再懸濁した。再度溶液を遠心分離(4000min⁻¹、5分)し、得られた上清を廃棄した。次いでペレットを真空乾燥して、最後

に1mlのACN:H₂O(1:1)に再懸濁した。

【0078】

精製は、予備的HPLCにより達成し、ピークは分析用HPLC(水中0～100% ACN、5分以内)お

よびLC/MSで分析し、生成物を含むものをプールして凍結乾燥した。

【0079】

実施例5：放射線標識

¹⁷⁷Lu標識

¹⁷⁷Lu(約100MBq)を、Chelexを含む200 μ lの0.4M酢酸ナトリウムバッファ(pH=5)と混合

した。10% DMSO水中10 μ lの1mM化合物溶液、2 μ lのアスコルビン酸飽和溶液および40 μ l

の¹⁷⁷Lu含有溶液を混合して、95℃に10分間加熱した。放射性HPLC(水中0～100% ACN、5分

以内、Monolithカラム)で標識を調べた。

【0080】

⁶⁸Ga標識

PETスキャンのために、CHX-DTPAを⁶⁸Gaで標識した。1mlの⁶⁸Gaを、0.6M HClを用いて⁶⁸

Ge/⁶⁸Ga発生物質から溶出させた。298 μ l NaOAcバッファおよび1 μ lのDMSO中10mMのCHX-D

TPA溶液を添加して、5分間インキュベートした。その後、SOLAカートリッジを用いて生成

物を精製した。0.9% NaCl溶液を用いて洗浄を行い、溶出にはエタノールを使用した。次いでエタノールを蒸発させ、残った生成物を100 μ lの0.9% NaCl溶液および10 μ lのリン酸

バッファに溶解した。

【0081】

実施例6：IC₅₀値の測定

フィルタープレートMultiScreen_{HTS}-DVを、1ウェル当たり1% BSAを添加した100 μ l PBS

と30分間室温でインキュベートした。PBS/BSA溶液を除去後、50 μ l Opti-MEM中の10⁵ LNC

aP細胞を各ウェルに適用した。300 μ l Opti-MEM中異なる濃度の化合物(各ウェルにおいて

0、0.5、1、2.5、5、10、25、50、100、500、1000および5000nMの濃度を生じる)を、Opti

-MEM中3 μ l 150nM ¹²⁵I標識MIP-1466の溶液と混合した。50 μ lの得られた溶液を各ウェル

に添加し、各濃度をピペティングで4倍希釈した(in quadruples)。ここで各ウェルは、

10

20

30

40

50

0.75 nMの濃度の放射活性標識リガンドおよび上述の濃度の標識されていないリガンドである競合物を含んだ。次いでプレートを振盪器上、室温で45分間インキュベートした。

【 0 0 8 2 】

インキュベーション後、細胞を2 × 100 μlの氷冷PBSと1 × 200 μlの氷冷PBSで洗浄した。

最終的に、フィルターを回収して残りの放射能をγ線測定器で測定した。それぞれのチューブは5分間測定した。

【 0 0 8 3 】

γ線測定器で測定したデータをGraphpad Prismで評価して、放射能標識されたMIP-1095に対する阻害濃度50(IC₅₀)を達成した。

【表 2 】

コンジュゲート	IC ₅₀ [nM]
MB17-DOTA	0.13 ± 0.08
MB17-NOTA	0.14 ± 0.08
MB17-DTPA	0.12 ± 0.05
MB17-CHX-DTPA	0.06 ± 0.04
MB17-PCTA	0.10 ± 0.06
MB17-DO3A	0.10 ± 0.05
MB17-NODAGA	0.09 ± 0.08

【 0 0 8 4 】

実施例7：CHX-DTPA-MB17を使用したμPET画像化

マウスへの注射前に、精製した⁶⁸Ga-CHX-DTPAカップリングPSMAインヒビターを含む溶

液をろ過滅菌した。100 μlのこの溶液をシリンジに吸い上げ、BALB/cヌードマウスLNC aP

異種移植片の尾部静脈に静脈内注射した。Siemens Inveon PETを使用してPETスキャンを1

40分間記録した(図15)。

【 0 0 8 5 】

実施例8：競合結合親和性(competitive binding affinity)の測定

一連の新規の化合物を比較するために、PSMA発現細胞株LNCaPを使用して競合結合親和

性および特異的内在化を分析した。特異的細胞取り込みを測定するために、細胞を2-(ホスホノメチル)-ペンタン二酸(PMPA)でブロッキングした。酵素系NAALADaseアッセイによ

り阻害能力も調べた。

【 0 0 8 6 】

細胞培養

結合試験およびインビボ実験のために、LNCaP細胞(ヒト前立腺癌の転移性病変、ATCC C

RL-1740)を、10%ウシ胎仔血清およびGlutamax(PAA, Austria)を補充したRPMI培地で培養

した。細胞培養の間、細胞は湿潤空気、5%CO₂で平衡化したインキュベーター中37 °Cで増

10

20

30

40

50

殖させた。トリプシン-エチレンジアミン四酢酸(トリプシンEDTA; 0.25%トリプシン、0.0

2%EDTA、全てPAA, Austria)を用いて細胞を回収し、PBSで洗浄した。

【0087】

細胞結合および内在化

競合細胞結合アッセイおよび内在化実験を前述(Eder et al. 2012)の通りに行った。簡潔に、それぞれの細胞(1ウェル当たり 10^5)を放射性リガンド(^{68}Ga 標識[Glu-尿素-Lys(Ahx

)2-HBED-CC(Schafer et al., 2012)と、12の異なる濃度の検体(0~5000nM、100 μL /ウェ

ル)の存在下でインキュベートした。インキュベーション後、マルチスクリーン真空マニホールド(Millipore, Billerica, MA)を使用して洗浄を行った。 γ 線測定器(Packard Cobalt, GMI, Minnesota, USA)を用いて細胞結合放射能を測定した。50%阻害濃度(IC50)は、非線形回帰アルゴリズム(GraphPad Software)を使用してデータを適合させて計算した。実験は3回行った。

【0088】

特異的細胞取り込みおよび内在化を測定するために、インキュベーションの24時間前に 10^5 個の細胞をポリ-L-リシンコート24ウェル細胞培養プレートに播種した。洗浄後、細胞を25nMの放射線標識化合物と、37 °Cおよび4 °Cのそれぞれで45分間インキュベートした。

2-(ホスホノメチル)ペンタン二酸(500 μM 終濃度、PMPA、Axxora, Loerrach, Germany)での

競合ブロッキングにより特異的細胞取り込みを測定した。1mLの氷冷PBSで4回洗浄して細胞取り込みを終結させた。続いて、細胞をPBS中0.5mLグリシンHCl(50mM、pH=2.8)、5分間

で2回インキュベートして、表面結合画分を除去した。細胞を1mLの氷冷PBSで洗浄して、0

.3N NaOH(0.5mL)で溶解した。表面結合画分および内在化画分を γ 線測定器で測定した。

10⁶個の細胞に結合した最初に添加した放射能の百分率として細胞取り込みを計算した[%ID / 10^6 細胞]。

【0089】

Naaladaseアッセイ

組み換えヒトPSMA(rhPSMA, R&D systems, Wiesbaden, Germany)をアッセイバッファ(50

mM HEPES、0.1M NaCl、pH 7.5)で0.4 $\mu\text{g/mL}$ まで希釈した。基質Ac-Asp-Glu(Sigma, Taufk

irchen, Germany、40 μM 終濃度)を、 ^{125}I 標識検体と、最終容量125 μL のアッセイバッ

ファ中0.05nM~1000nMの範囲の濃度で混合した。混合物を125 μL のrhPSMA溶液(0.4 $\mu\text{g/mL}$)

と合わせて、37 °Cで1時間インキュベートした。95 °Cで5分間加熱して反応を停止した。

250 μL の15mMのオルト-フタルジアルデヒド(Sigma, Taufkirchen, Germany)溶液を全てのバ

イアルに添加して、周囲温度で10分間インキュベートした。最終的に、200 μL の反応液をF16 Black Maxisorpプレート(Nunc, Langenselbold, Germany)上に充填して、330nmおよ

び450nmそれぞれの励起および放射の波長で、マイクロプレートリーダー(DTX-880, Beckm

10

20

30

40

50

anCoulter, Krefeld, Germany)を使用して読み取りを行った。GraphPad(GraphPad Software, California, USA)の1部位全体(one site-total)結合回帰アルゴリズムによりデータを分析した。

【0090】

生体分布

7～8週齢の雄BALB/c nu/nuマウス(Charles River Laboratories)の右側の体幹に 5×10^6

個のLNCaP細胞(50%マトリゲル中；Becton Dickinson, Heidelberg, Germany)を皮下接種

した。約1cm³の大きさまで腫瘍を成長させた。放射線標識化合物を尾静脈に注射した(1マウス当たり約1MBq；0.06nmol)。注射の1時間後、動物を殺した。目的の臓器を切除して

、吸い取らせて(blotted)乾燥させて計量した。γ線測定器を使用して放射能を測定し、%ID/gとして計算した。

【0091】

MicroPET

microPET試験について、0.15mlの容量の10～25MBqの放射線標識化合物(約0.5nmol)を、

側方尾静脈から、LNCaP腫瘍異種移植片を有するマウスに注射した。麻酔した動物(2%セボ

フルラン、Abbott, Wiesbaden, Germany)をInveon小動物PETスキャナー(Siemens, Knoxville, Tenn, USA)にうつむきの姿勢で配置し、動的microPETスキャンおよび20分静的スキャンを行った；図1、3、5～14参照。

【表3】

表A

物質	IC ₅₀ [nM]	内在化 [%IA/10 ⁶ 細胞]
MB2	2.75 ± 0.82	Ga-68 について 8.78 ± 3.96 Lu-177 について 5.22 ± 0.67
MB3	10.51 ± 6.06	Lu-177 について 3.65 ± 1.32
MB4	0.74 ± 0.50	Ga-68 について 14.18 ± 0.98 Lu-177 について 14.25 ± 4.61
MB10	8.67 ± 1.58	Lu-177 について 6.96 ± 3.90
MB17	0.13 ± 0.08	Ga-68 について 17.02 ± 4.36 Lu-177 について 17.51 ± 3.99
MB17.D	12.41 ± 5.10	Lu-177 について 2.60 ± 0.14
MB22	52.80	Lu-177 について 1.15 ± 0.19

【表4】

物質	IC ₅₀ [nM]	内在化 [%IA/10 ⁶ 細胞]
MB24	3.33	Lu-177 について 7.26 ± 2.76
MB25	6.64	Lu-177 について 3.91 ± 0.54
MB31	91.80	Lu-177 について 0.53 ± 0.48
MB33	59.33	Lu-177 について 1.96 ± 0.20
MB35	26.18	Lu-177 について 0.97 ± 0.17

【0092】

本実施例により、PSMAインヒビターの結合親和性は、リンカー修飾の影響を受け得ることが示される。物質のリンカー領域中の2つの環状動因(motives)および少なくとも1つの

芳香族部分が好ましく、高親和性化合物MB4およびMB17中に生じるものと思われる。これ

らの新規のパリアントは、LNCap細胞株に対して低いナノモルの親和性を示し、37℃で48%

ID/10⁶細胞まで特異的に内在化された。前者の試験により、結合親和性に加えて、PSMA標

的化プローブの内在化特性が非常に重要であり、高いインビボ腫瘍取り込みおよび保持には高い内在化率が必須であることが示された。したがって、MB17は、臓器分布および小動物PET画像化によっても確認された最適な特徴を有する新規のPSMA標的化プローブに相当する。MB17は、高いPSMA特異的腫瘍取り込みを示す(図2)。また、MB17の動的PET画像化(

10

図2)は、膀胱における初期富化を示し、また最大腎臓取り込み(時間-活性曲線の最高点)は、放射性トレーサの注射の15分後と同程度に早く、かつ20分後には実質的にすでに減少する。治療的使用に関して、これは、他のPSMAインヒビターと比較して、MB17の明らか

な臨床的利点を示す。PET模式図(図1)において、MB17は、迅速なバックグラウンドクリア

ランスおよび2時間後の腎臓における富化の実質的な減少を示すが、PSMA発現腫瘍においてはさらに蓄積し、維持される。

【0093】

20

また、¹⁷⁷Luでの臓器分布(図4)は、高い初期腎臓取り込みは、24時間後にはほぼ完全に消失する($2.13 \pm 1.36\%$ ID/g)が、腫瘍取り込みは高いままでありさらに上昇する($10.58 \pm$

4.50% ID/g)ことを示した。肝臓($0.08 \pm 0.03\%$ ID/g)、肺($0.11 \pm 0.13\%$ ID/g)および脾臓($0.13 \pm 0.05\%$ ID/g)などの他の臓器は、非常に低い取り込みを示した。好ましい薬物動態

は、24時間後に極めて高い腫瘍対バックグラウンド比をもたらした(腫瘍/血液:1058; 腫瘍/筋肉:529)。

【0094】

表Aにより、分子のリンカー領域における化学的修飾は、生物学的特性、例えば親和性および内在化効率に影響を及ぼすことが明確に確認される。MB17およびMB4は、細胞に

30

対して最も有望な結合特性を示す。

【0095】

実施例9: MB17に関する臨床データ

Ga-68で標識した放射性トレーサーMB17を用いてPET/CT画像化を行った(図17参照)。

【0096】

放射性医薬製品に使用した⁶⁸Ge/⁶⁸Ga発生物質は、IDB-Holland BV (Baarle-Nassau, The

Netherlands)から購入した。放射性合成に使用した使い捨てカセットキットおよびGMP-コンプライアント等級の前駆体を含む化学物質は、ABX advanced biochemical compounds

40

(Radeberg, Germany)から入手した。Chromolith Performance RP-18eカラム(100x4.6mm

、Merck)およびNaI放射線検出器(Raytest)を備えたUltimate 3000 HPLC系(Dionex)(アセ

トニトリル(A)、水+0.1% TFA(B); 勾配: 0.5分95% B、10.0分80% A、流速: 2mL/分)を使

用して、放射線化学純度を測定した。残りの溶媒は、6850 Seriesガスクロマトグラフ(Agilent Technologies)を使用して測定した。エンドトキシン試験は、Endosafe(登録商標)-

50

PTSデバイス(CharlesRiver)を用いて行った。

【 0 0 9 7 】

2 μ gのMB17を1.5 M酢酸バッファpH 4.5(1mL)および1Mアスコルビン酸(10 μ L)に溶解して、反応容器に移した。 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 発生物質を10mLの0.6 M HClおよび9mLの超純水で希釈した
溶離液で溶出した。次いで混合物をカチオン交換カートリッジ (Macherey-Nagel PS-H+, SizeM)に移して、5 M NaCl溶液(1.2mL)を用いて予備加熱した反応容器(100)に溶出した
。反応混合物を10分加熱した。次いで粗製反応混合物を反応容器から除去し、予め条件づけた(10mL EtOH/10mL超純水)C18カートリッジ(Waters Sep-Pak light)に移した。9 mLの超純水を使用して反応容器をすすぎ、C18カートリッジに通した。C18カートリッジをさらに5mLの超純水で洗浄した。最終生成物を、2mLのEtOH/H₂O(v:v 1:1)でC18カートリッジから溶出し、濾過滅菌し(Millipore Cathivex-GV、0.22 μ m)、10mLのリン酸緩衝化食塩水(PBS)溶液pH7.4(Eur. Ph. 8.0 (4005000)に従う)で希釈した。 ^{68}Ga -MB17複合体溶液を静脈内
ボラスで患者に適用した。

10

20

【 0 0 9 8 】

実施例10： ^{177}Lu 標識MB17を用いたヒト治療

治療のために、PSMAリガンドMB17をLu-177で放射線標識した。 $^{177}\text{LuCl}_3$ はPerkin Elmer (4GBq, NEZ307D, 0.04 M HCl)から入手した。80nモルのMB17を5 μ Lの20%アスコルビン酸を補充した400 μ Lの酢酸ナトリウムバッファ(0.4 M、pH 5)に溶解した。溶液を $^{177}\text{LuCl}_3$ に移し、95 で10分間インキュベートした。最後に2mLの0.9% NaClを添加した。品質管理のためにITLCおよび放射線HPLCを行った。

30

【 0 0 9 9 】

^{177}Lu 標識MB17を静脈内ボラスで患者に適用した(5mL、30秒以内にゆっくり)。注射の0.5時間前に開始して、4.5時間の0.9% NaClの注入により静脈内適用を達成した。図18を参照。

40

50

【図面】

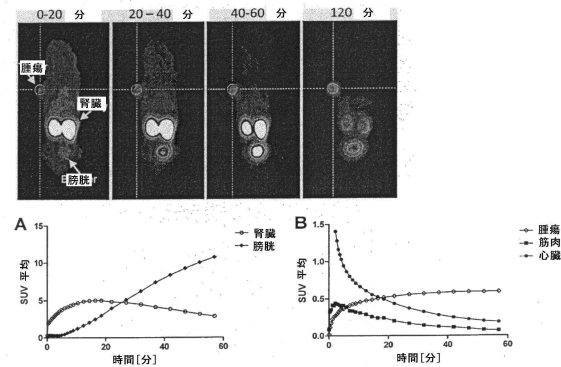
【図 1】

Fig. 1

MB17

PET画像化

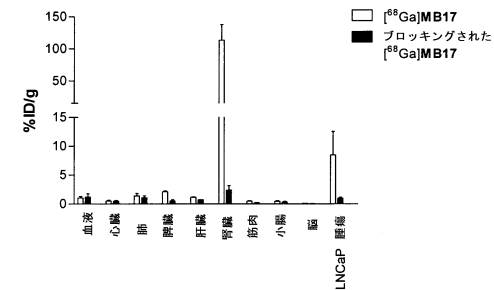
時間-活性曲線



【図 2】

Fig. 2 注射1時間後の臓器分布

	MB17			ブロッキングされたMB17		
	%ID/g	SD	n	%ID/g	SD	n
血液	1.08	0.25	3	1.24	0.92	3
心臓	0.53	0.15	3	0.49	0.27	3
肺	1.41	0.41	3	1.10	0.53	3
脾臓	2.13	0.16	3	0.53	0.36	3
肝臓	1.17	0.10	3	0.73	0.07	3
腎臓	113.34	24.45	3	2.38	1.40	3
筋肉	0.50	0.07	3	0.24	0.09	3
小腸	0.46	0.13	3	0.35	0.23	3
脳	0.12	0.01	3	0.07	0.01	3
LNCaP 腫瘍	8.47	4.09	3	0.98	0.32	3



10

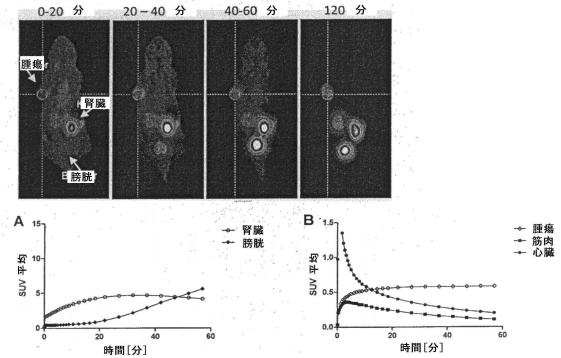
【図 3】

Fig. 3

MB04

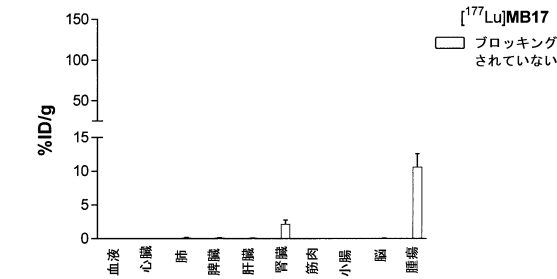
PET画像化

時間-活性曲線



【図 4】

Fig. 4



30

24 時間	%ID/g	SD	n
血液	0.01	0.00	5
心臓	0.02	0.01	5
肺	0.11	0.13	5
脾臓	0.13	0.05	5
肝臓	0.08	0.03	5
腎臓	2.13	1.36	5
筋肉	0.02	0.01	5
小腸	0.02	0.01	5
脳	0.05	0.03	5
LNCaP 腫瘍	10.58	4.50	5

40

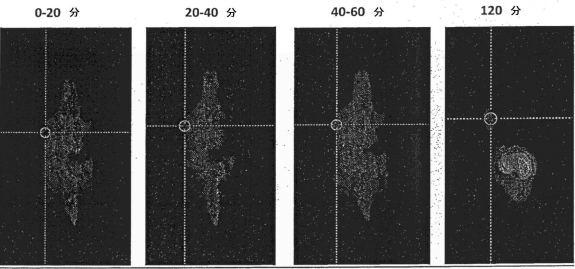
50

【図 5】

Fig. 5

MB-02

PET画像化

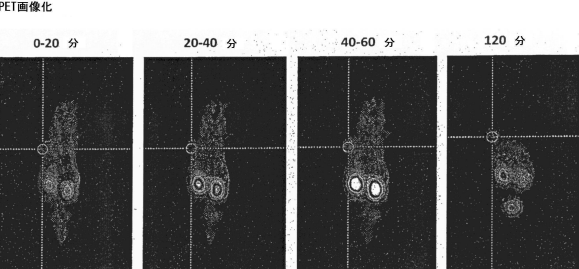


【図 6】

Fig. 6

MB-03

PET画像化



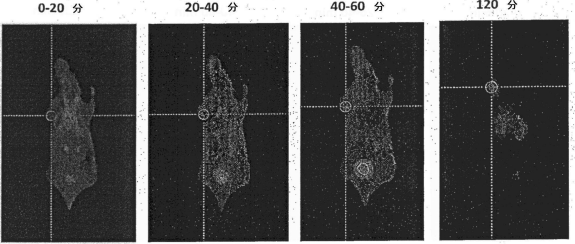
10

【図 7】

Fig. 7

MB-10

PET画像化

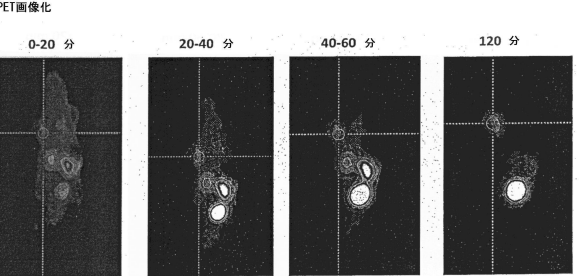


【図 8】

Fig. 8

MB-17.D

PET画像化



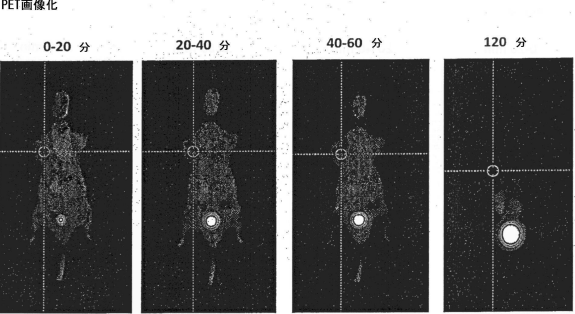
20

【図 9】

Fig. 9

MB-22

PET画像化

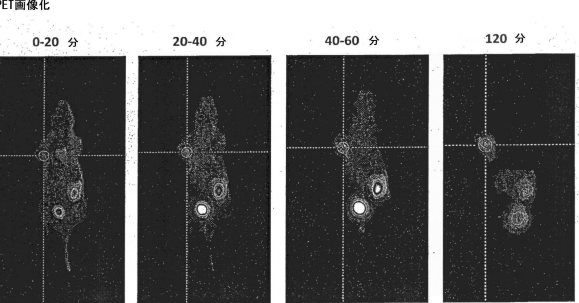


【図 10】

Fig. 10

MB-24

PET画像化



30

40

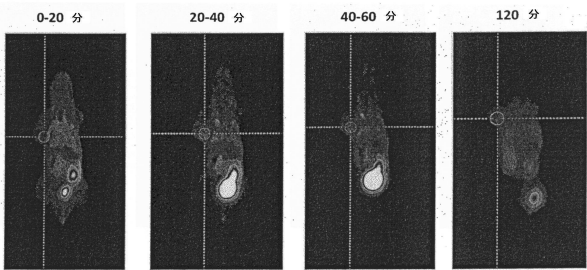
50

【 1 1 】

Fig. 11

MB-25

PET画像化

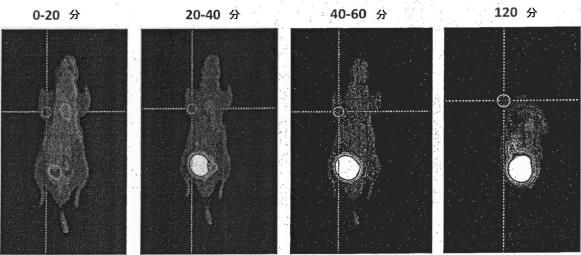


【 1 2 】

Fig. 12

MB-31

PET画像化



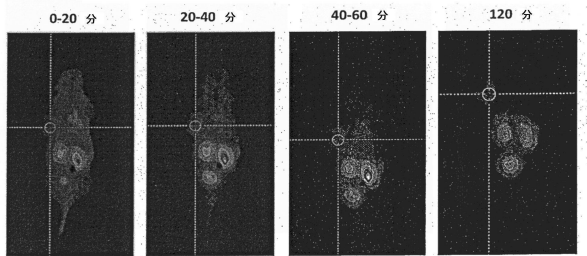
10

【 1 3 】

Fig. 13

MB-33

PET画像化

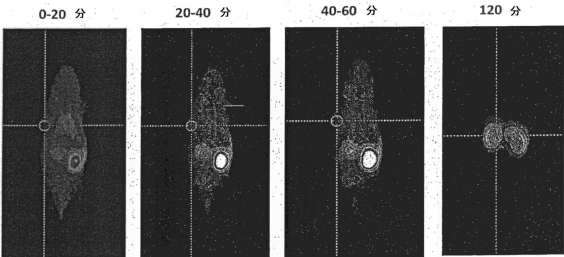


【 1 4 】

Fig. 14

MB-35

PET画像化



20

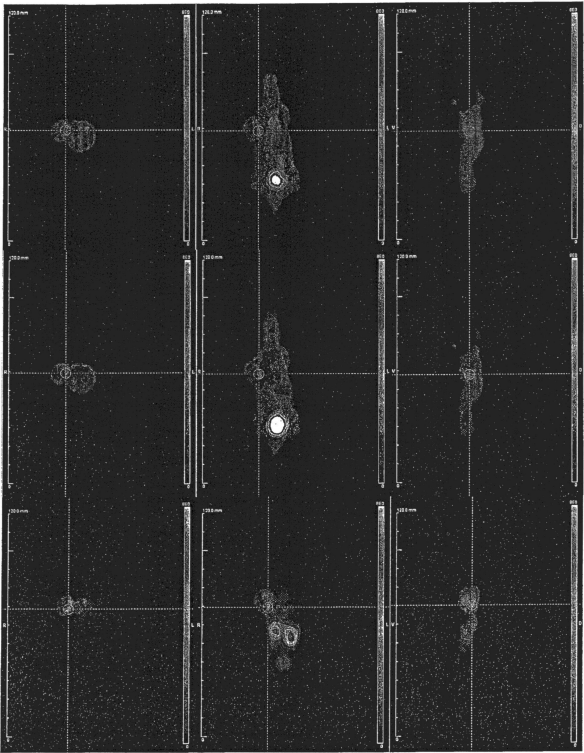
30

40

50

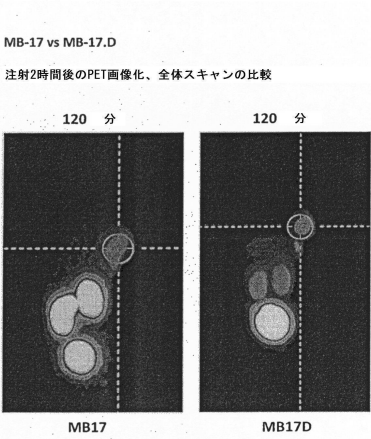
【図 15】

Fig. 15



【図 16】

Fig. 16

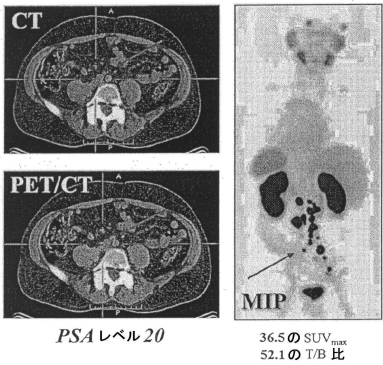


10

20

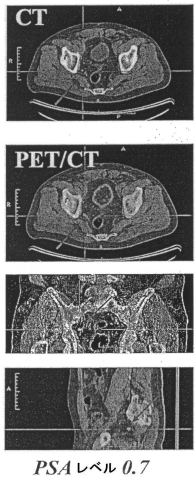
【図 17 a】

Fig. 17 a



【図 17 b】

Fig. 17b



30

40

50

【 図 18 】

Fig. 18 a

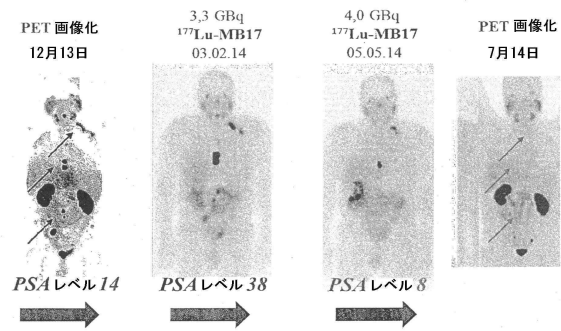
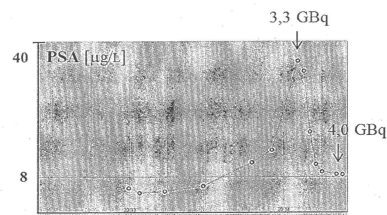


Fig. 18 b



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100103182

弁理士 日野 真美

(74)代理人 100139310

弁理士 吉光 真紀

(72)発明者 エーデル, マティーアス

ドイツ連邦共和国 マンハイム 6 8 2 3 9 ゼッケンハイマー ハウプトシュトラッセ 9 5

(72)発明者 コプカ, クラウス

ドイツ連邦共和国 ドッセンハイム 6 9 2 2 1 ハウプトシュトラッセ 6 0 アー

(72)発明者 シェーファー, マルティーン

ドイツ連邦共和国 ネッカーシュタイナッハ 6 9 2 3 9 アム プファッフェンライン 1 9

(72)発明者 バウデル - ヴュスト, ウルリケ

ドイツ連邦共和国 シュリースハイム 6 9 1 9 8 イム クリンゲン 7

(72)発明者 ハーベルコルン, ウーヴェ

ドイツ連邦共和国 シュヴェツツインゲン 6 8 7 2 3 ケーニヒゼッカー 8 2

(72)発明者 アイゼンフット, ミヒアエル

ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク 6 9 1 1 8 シュロス ヴォルフスブルンネンヴェーク 3 3 アー

(72)発明者 ミール, ヴアルター

ドイツ連邦共和国 ベンスハイム 6 4 6 2 5 プリュッケンヴェーク 2 1

(72)発明者 ベネゾーファ, マルティーナ

ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク 6 9 1 2 1 ハイリゲンベルクシュトラッセ 1 7 アー

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 0 8 1 2 5 (W O , A 2)

特表 2 0 1 0 - 5 3 2 7 5 4 (J P , A)

特表 2 0 0 6 - 5 1 4 9 6 1 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 0 8 6 4 9 (U S , A 1)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 6 0 7 9 3 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 2 7 9 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 2 / 1 7 4 1 3 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y / M A R P A T (S T N)