

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7402218号  
(P7402218)

(45)発行日 令和5年12月20日(2023.12.20)

(24)登録日 令和5年12月12日(2023.12.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	51/08	(2006.01)	A 6 1 K	51/08	1 0 0
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	51/08	2 0 0
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/18	(2017.01)	A 6 1 K	47/22	
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/18	

請求項の数 20 (全44頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-504167(P2021-504167)  
(86)(22)出願日 平成30年9月25日(2018.9.25)  
(65)公表番号 特表2022-501313(P2022-501313  
A)  
(43)公表日 令和4年1月6日(2022.1.6)  
(86)国際出願番号 PCT/IB2018/057415  
(87)国際公開番号 WO2020/021322  
(87)国際公開日 令和2年1月30日(2020.1.30)  
審査請求日 令和3年7月20日(2021.7.20)  
(31)優先権主張番号 PCT/IB2018/055575  
(32)優先日 平成30年7月25日(2018.7.25)  
(33)優先権主張国・地域又は機関  
国際事務局(IB)  
(31)優先権主張番号 16/045,484  
(32)優先日 平成30年7月25日(2018.7.25)  
最終頁に続く

(73)特許権者 521030618  
アドバンスド アクセラレーター アプリ  
ケーションズ  
フランス国 9 2 5 0 0 リュエイユ・マ  
ルメゾン, セエス10150, リュ  
アンリサント・クレール ドゥヴィル 8  
- 1 0  
(74)代理人 100092783  
弁理士 小林 浩  
(74)代理人 100120134  
弁理士 大森 規雄  
(74)代理人 100217663  
弁理士 末広 尚也  
(72)発明者  
チッコ, ダニエラ  
イタリア国 8 6 0 7 7 ポッツィッリ  
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定な濃厚放射性核種錯体溶液

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(a) 以下:

(a i) 放射性核種  $^{177}\text{Lu}$  (ルテチウム - 177) と、

(a i i) DOTA - TATE (オキソドトレオチド) または DOTA - TOC (エドトレオチド) と、

により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する少なくとも2種の異なる安定化剤と、  
を含み、前記放射性核種が  $250 \sim 500 \text{ MBq/mL}$  の体積放射能を提供する濃度で存在し、

前記成分 (b) が、安定化剤:

(b i) ゲンチシン酸又はその塩と、

(b i i) アスコルビン酸又はその塩と、

を含み、

前記安定化剤が  $1.0 \sim 5.0 \text{ mg/mL}$  の合計濃度で存在し、25 で貯蔵したときに  
前記医薬水性溶液の放射化学的純度 (HPLCにより決定) が少なくとも72時間にわたり  
95%に維持され、最終溶液のエタノール濃度が1%未満であり、(b i) ゲンチシン酸が  $0.5 \sim 2 \text{ mg/mL}$  の濃度で存在し、且つ(b i i) アスコルビン酸が  $2.0 \sim 5.0 \text{ mg/mL}$  の濃度で存在する、医薬水性溶

液。

10

20

## 【請求項 2】

( b i ) ゲンチシン酸が  $0.5 \sim 1 \text{ mg/mL}$  の濃度で存在する、  
請求項 1 に記載の医薬水性溶液。

## 【請求項 3】

( c )  $0.01 \sim 0.10 \text{ mg/mL}$  の濃度のジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A )  
又はその塩、  
をさらに含む、請求項 2 に記載の医薬水性溶液。

## 【請求項 4】

( d ) 以下：

( d i )  $0.3 \sim 0.7 \text{ mg/mL}$  の濃度の酢酸と、

( d i i )  $0.4 \sim 0.9 \text{ mg/mL}$  の濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成される酢酸塩緩衝剤、

をさらに含み、

前記酢酸塩緩衝剤が、 $4.5 \sim 6.0$  の pH を提供する、

請求項 2 又は 3 に記載の医薬水性溶液。

## 【請求項 5】

25 で貯蔵したときに少なくとも 72 時間の貯蔵寿命を有する、請求項 1 ~ 4 のい  
ずれか一項に記載の医薬水性溶液。

## 【請求項 6】

即使用可能である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

## 【請求項 7】

( 1 ) 以下：

( 1 . 1 ) 放射性核種を含む水性溶液を調製することと、

( 1 . 2 ) D O T A - T A T E ( オキシドトレオチド ) または D O T A - T O C ( エ  
ドトレオチド ) と、放射線分解劣化に対する少なくとも 1 種の安定化剤と、を含む水性溶  
液を調製することと、

( 1 . 3 ) 工程 ( 1 . 1 ) 及び ( 1 . 2 ) で得られた溶液を混合して得られた混合物  
を加熱することと、

により、放射性核種  $^{177}\text{Lu}$  と、D O T A - T A T E ( オキシドトレオチド ) または D O  
T A - T O C ( エドトレオチド ) と、の錯体を形成するプロセス工程と、

( 2 ) 以下：

( 2 . 1 ) 放射線分解劣化に対する少なくとも 1 種の安定化剤を任意選択的に含む水  
性希釈溶液を調製することと、

( 2 . 2 . ) 工程 ( 1 ) により得られた錯体溶液と、工程 ( 2 . 1 ) により得られた  
希釈溶液と、を混合して最終溶液を得ることと、

により、工程 ( 1 ) により得られた錯体溶液を希釈するプロセス工程と、

を含み、

( 1 . 2 ) の下で調製された溶液が 1 種の安定化剤のみを含む場合、( 2 . 1 ) の下で  
調製された溶液が工程 ( 1 . 2 ) で使用された安定化剤とは異なる少なくとも 1 種の安定  
化剤を含み、且つ

前記安定化剤が  $1.0 \sim 5.0 \text{ mg/mL}$  の合計濃度で最終溶液中に存在し、前記最終溶  
液のエタノール濃度が 1 % 未満であり、前記安定化剤がゲンチシン酸又はその塩、および  
アスコルビン酸又はその塩から選択され、ゲンチシン酸が  $0.5 \sim 2 \text{ mg/mL}$  の濃度で  
存在し、且つアスコルビン酸が  $2.0 \sim 5.0 \text{ mg/mL}$  の濃度で存在する、  
請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬水性溶液の製造プロセス。

## 【請求項 8】

工程 ( 1 . 2 ) で調製された溶液が少なくとも 1 種の安定化剤を含み、且つ工程 ( 2 .  
1 ) で調製された溶液が少なくとも 1 種の安定化剤を含む、請求項 7 に記載のプロセス。

## 【請求項 9】

工程 ( 1 . 2 ) で調製された溶液が少なくとも安定化剤ゲンチシン酸を含み、且つ工程

10

20

30

40

50

( 2 . 1 ) で調製された溶液が少なくとも安定化剤アスコルビン酸を含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 1 0】

工程 ( 1 . 2 ) で調製された溶液が、ゲンチシン酸である 1 種の安定化剤のみを含み、且つ工程 ( 2 . 1 ) で調製された溶液が、アスコルビン酸である 1 種の安定化剤のみを含む、請求項 7 に記載のプロセス。

【請求項 1 1】

工程 ( 1 . 2 ) で調製された溶液が、15 ~ 50 mg / mL の合計濃度で 1 種または複数種の安定化剤を含む、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 2】

工程 ( 1 . 2 ) で調製された溶液が、20 ~ 40 mg / mL の濃度でゲンチシン酸である 1 種の安定化剤のみを含む、請求項 7 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 3】

工程 ( 1 . 2 ) の溶液が緩衝剤をさらに含む、請求項 7 ~ 1 2 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 4】

工程 ( 1 . 3 ) で、得られた混合物が、2 ~ 59 分にわたり、70 ~ 99 の温度に加熱される、請求項 7 ~ 1 3 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 5】

工程 ( 2 . 1 ) の溶液がジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) 又はその塩をさらに含む、請求項 7 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 6】

( 3 ) 工程 ( 2 ) により得られた溶液を 0 . 2 μ m に通して濾過するプロセス工程と、  
( 4 ) 工程 ( 3 ) により得られた濾過溶液を、5 . 0 ~ 1 0 M B q の放射線量を送達するのに必要な量で、線量単位容器にディスペンスするプロセス工程であって、前記量が 1 0 ~ 5 0 m L である、プロセス工程と、  
をさらに含む、請求項 7 ~ 1 5 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 7】

工程 ( 1 . 1 ) の溶液が  $LuCl_3$  と  $HCl$  とを含む、請求項 7 ~ 1 6 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 8】

工程 ( 1 . 2 ) の溶液が、DOTA - TATE 又は DOTA - TOC と、ゲンチシン酸と、酢酸と、酢酸ナトリウムと、を含む、請求項 7 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 1 9】

工程 ( 2 . 1 ) の溶液が D T P A とアスコルビン酸とを含む、請求項 7 ~ 1 8 のいずれか一項に記載のプロセス。

【請求項 2 0】

工程 ( 4 ) の線量単位容器が、鉛容器内に封入されたストッパー付きバイアルである、請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか一項に記載のプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、診断及び / 又は治療目的の市販の薬剤製品としての使用を可能にする高濃度且つ高い化学的及び放射化学的安定性の放射性核種錯体溶液に関する。

【背景技術】

【0002】

標的薬剤送達概念は、非標的対象細胞とは対照的に標的細胞で過剰発現される細胞レセプターに基づく。薬剤がそうした過剰発現される細胞レセプターへの結合部位を有していれば、全身投与後、関係のない他の細胞は無影響のまま残して、そうした標的細胞への

10

20

30

40

50

高濃度の薬剤の送達が可能になる。たとえば、腫瘍細胞が特異的細胞レセプターの過剰発現により特徴付けられるのであれば、前記レセプターへの結合親和性を有する薬剤は、静脈内注入後、正常組織は無影響のまま残して、高濃度で腫瘍組織に蓄積されるであろう。

#### 【0003】

この標的薬剤送達概念はまた、診断又は治療目的で標的細胞に放射性核種を選択的に送達するために放射性医薬で使用されてきた。この放射性医薬用途では、標的細胞レセプター結合部分は、典型的には、放射性核種の金属イオンと強い錯体を形成可能なキレート化剤にリンクされる。次いで、この放射性医薬薬剤は標的細胞に送達され、次いで、放射性核種の崩壊により標的部位で高エネルギーの電子、陽電子、又は粒子、さらには線を放出する。

10

#### 【0004】

そうした放射性医薬薬剤製品に伴う技術的問題の1つは、たとえば薬剤製品の製造時や貯蔵時にも放射性核種の崩壊が常に起こり、放出された高エネルギー放出物が薬剤製品の一部を形成する分子の化学結合の開裂を誘発することである。これは放射線分解又は放射線分解劣化ということが多い。薬剤のレセプター結合部分の放射線分解劣化は、診断剤及び/又は治療剤として作用するその効能の減少をもたらすおそれがある。

#### 【0005】

そうした放射性医薬薬剤製品の安定性は不十分であり、それらのいずれの有意な貯蔵寿命も欠如しているため、これまでのところ、病院の検査室で個別患者の線量単位として薬剤を製造し、ただちに患者に投与しなければならず、患者は放射線学的治療待ちですでにその病院にいなければならないことが必要とされた。病院検査室でのかかる薬剤調製を促進するために、放射性核種を用いずにキレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合部分を含む「コールド」(すなわち非放射性)フリーズドライキットが開発されてきた。そうしたキットバイアルのフリーズドライ内容物は、次いで、投与の少し前に放射性核種の溶液を用いて再構成しなければならない(Das et al. J Radioanal Nucl Chem 2014, 299, 1389-1398、Das et al. Current Radiopharmaceuticals 2014, 7, 12-19、Luna-Gutierrez et al. J Radioanal Nucl Chem 2017, 314, 2181-2188)。しかしながら、そうしたキットは、薬剤が最終的に投与可能になる前に、再構成工程のほかさらなる処理工程(たとえば、錯体化反応のための熱適用)並びに精製及び殺菌工程を必要とするので、「即使用可能」ではない。

20

30

#### 【0006】

放射性医薬薬剤製品の放射線分解を低減させて安定性を向上させるために、各種ストラテジーが探究され、多かれ少なかれ成功を収めてきた。すなわち、薬剤製品は低温で貯蔵されうるか、又は高希釈で製造されうるか、又は安定化剤が添加されうる。

#### 【0007】

しかしながら、安定化剤を添加すると、そうした化学剤はキレート化剤への放射性核種の錯体化に悪影響を及ぼすおそれがあるため、又は溶解度が制限されて溶液から沈殿するおそれがあるため、問題になる可能性がある。エタノールは、放射線分解に対する安定化剤として報告されてきた(国際公開第2008/009444号パンフレット)。エタノールは、錯体化又は溶解度の問題に悪影響を及ぼすおそれはないが、注入溶液中のエタノール量が多くなると、生理学的に問題になるおそれがあるとともに、薬剤製品の耐容性に悪影響を及ぼすおそれがある。

40

#### 【0008】

高希釈の薬剤製品を製造すると、大量の注入溶液を患者に投与する必要があるという欠点を生じる。患者の便宜上及び薬剤耐容性の理由で、高濃度の放射性医薬薬剤製品を提供することがきわめて望ましいであろう。しかしながら、そうした高濃度溶液は、放射線分解をとくに受けやすい。したがって、一方では薬剤製品の希釈により放射線分解を回避し、他方では濃厚薬剤溶液を提供することにより治療時の患者の不快感を回避するという矛盾する立場が見られる。Mathur et al. Cancer Biotherapy

50

and Radiopharmaceuticals, 2017, 32(7), 266-273には、高濃度の製品は、即使用可能との報告及び主張がなされている。しかしながら、その組成は、多量のエタノールを含有するので、耐容性に関して問題になる可能性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、商業スケールで製造可能であり、且つ患者の便宜のために小注入量をもたらすとともに、高い生理学的耐容性の組成（たとえば、エタノールを含有しない組成）を有する高濃度で十分に安定な無菌溶液として送達可能である、即使用可能な放射性医薬薬剤製品を設計するという課題が残っている。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、このたび、商業スケールで製造可能であり且つ即使用可能な放射性医薬薬剤製品として供給可能であるように、周囲温度又は短期上昇温度で貯蔵したとしても化学的及び放射化学的に非常に安定な高濃度放射性核種錯体溶液を設計及び製造する方法を見いだした。

【0011】

本発明は、以下に概説されるように各種態様で提供される。

【0012】

20

(a) 以下：

(a i) 放射性核種と、

(a i i) キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、

により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤と、

を含み、

前記放射性核種が、少なくとも100 MBq/mL、好ましくは少なくとも250 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する、  
医薬水性溶液。

【0013】

30

前記安定化剤（成分(b)）は、少なくとも0.2 mg/mL、好ましくは少なくとも0.5 mg/mL、より好ましくは少なくとも1.0 mg/mL、さらにより好ましくは少なくとも2.7 mg/mLの合計濃度で存在する。

【0014】

(a) 以下：

(a i) 250 ~ 500 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する放射性核種<sup>177</sup>Luテチウム(Lu-177)と、

(a i i) キレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合有機部分DOTA-TATE（オキソドトレオチド）又はDOTA-TOC（エドトレオチド）と、  
により形成された錯体と、

40

(b i) 0.5 ~ 1 mg/mLの濃度で存在する放射線分解劣化に対する第1の安定化剤としてのゲンチシン酸又はその塩と、

(b i i) 2.0 ~ 5.0 mg/mLの濃度で存在する放射線分解劣化に対する第2の安定化剤としてのアスコルビン酸又はその塩と、  
を含む医薬水性溶液。

【0015】

(1) 以下：

(1.1) 放射性核種を含む水性溶液を調製することと、

(1.2) キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、第1の安定化剤と、任意選択的に第2の安定化剤と、を含む水性溶液を調製することと、

50

( 1 . 3 ) 工程 ( 1 . 1 ) 及び ( 1 . 2 ) で得られた溶液を混合して得られた混合物を加熱することと、  
により、放射性核種と、キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、の錯体を形成するプロセス工程と、

( 2 ) 以下：

( 2 . 1 ) 第 2 の安定化剤を任意選択的に含む水性希釈溶液を調製することと、

( 2 . 2 . ) 工程 ( 1 ) により得られた錯体溶液と、工程 ( 2 . 1 ) により得られた希釈溶液と、を混合することと、

により、工程 ( 1 ) により得られた錯体溶液を希釈するプロセス工程と、

を含む、以上に定義される前記医薬水性溶液の製造プロセス。

10

【 0 0 1 6 】

本発明は、以下の利点を提供する。

【 0 0 1 7 】

高濃度は、短時間フレーム内で高線量の投与を可能にする。たとえば、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE の場合、約 20 ~ 30 分間以内に IV 注入投与を完了させる 20 . 5 ~ 25 . 0 mL の少量で 7 . 4 GBq の高線量を提供可能である。

【 0 0 1 8 】

本明細書に記載の本発明にかかる好適な安定化剤を使用すると、25 で 72 時間後の細胞レセプター結合分子の化学的純度に関して、この分子が感受性ペプチド分子であったとしても、少なくとも 95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、又は 100 % の化学的安定性という高い安定性が確保される。たとえば、DOTA-TATE の場合、25 で 72 時間後に 100 % の化学的純度が見いだされ、32 で 48 時間後でさえも見いだされた。短期上昇温度条件下 ( 32 で 12 h 及び 25 で 60 h ) でさえも、化学的純度に関してかかる高い安定性が見いだされた。

20

【 0 0 1 9 】

さらに、本明細書に記載の本発明にかかる好適な安定化剤を使用すると、放射性核種錯体の放射化学的純度に関して少なくとも 95 % の放射化学的安定性という高い安定性が確保される。たとえば、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE の場合、25 で 72 時間後に少なくとも 95 % の放射化学的純度が見いだされた。短期上昇温度条件下 ( 32 で 12 h 及び 25 で 60 h ) でさえも、放射化学的純度に関してかかる高い安定性が見いだされた。

30

【 0 0 2 0 】

1 種の単一安定化剤ですでに十分な安定性を達成しうるが、2 種の安定化剤の使用は、感受性放射性医薬溶液の安定化にとくに好適であることが分かった。特定的には、錯体形成時に 1 種の安定化剤及び錯体形成後に添加される他の 1 種の安定化剤が存在すると、すでに錯体化反応時に細胞レセプター結合分子が放射線分解から保護されるとともに、貯蔵寿命期間にわたり他の安定化剤が保護効果を増強することが確保されるので有利である。

【 0 0 2 1 】

さらに、2 種の安定化剤のこうした逐次適用により、錯体化時に相対的にごく少量の安定化剤が存在するとともに ( このため錯体化反応に伴うその安定化剤の妨害可能性が最小限に抑えられる )、錯体化後に多量の安定化剤の組合せが存在する ( このため続く薬剤製品貯蔵期間にわたり安定化剤の保護力が強化される ) ことが確保される。

40

【 0 0 2 2 】

また、2 種の安定化剤のこうした逐次適用により、高温を含む錯体化反応が行われるときにそれらの一方が存在しないので、そうした安定化剤の全体的熱ストレスが低減される。

【 0 0 2 3 】

さらに、とくに 2 種の異なる安定化剤を使用すると、この組合せの方が 1 種だけの単一安定化剤よりも、細胞レセプター結合分子の放射線分解により形成される可能性のある各種の異なるラジカルへの反応が有効であるので、有利である。

【 0 0 2 4 】

放射性医薬溶液の組成は、エタノールの存在を必要としない。溶液は、エタノールなし

50

で十分に安定である。エタノールの不在は、溶液の生理学的耐容性に関して有利である。

【0025】

集中医薬製造現場から放射性医薬薬剤製品を製造できるようにするために及び即使用可能な薬剤製品としてそれを商品化するために、少なくとも3日間の貯蔵寿命が必要とされる。

【0026】

したがって、高い安定性(25で72h)のおかげで、本発明は、最高品質標準(たとえばcGMP)及び工業スケールで、たとえば、10~20名の患者を同時に治療するのに十分な線量単位など多数の線量単位で薬剤製品を提供する74GBq又は148GBqのバッチサイズで、集中医薬製造を可能にする。

10

【0027】

さらに、高い安定性のおかげで、本発明では、集中医薬製造現場から遠隔臨床センターまで輸送するのに十分な時間が存在する。

【0028】

そのうえさらに、高い安定性のおかげで、本発明は、投与前に臨床スタッフによる準備作業の実施をなんら必要とすることなくただちに患者に投与可能である即使用可能な注入溶液として提供可能である。

【0029】

本発明は、ソマトスタチン(somatostatin)レセプター結合ペプチド、ここではとくに、劣化反応をとくに受けやすい極感受性ソマトスタチンアナログのオクトレオチド及びオクトレオテートにとくに好適である。さらに、本発明は、特異的放射能特性を有する放射性核種ルテチウム-177にとくに好適である。

20

【発明を実施するための形態】

【0030】

これ以降では、本発明をさらに詳細に説明し例証する。

【0031】

一般的には、本発明は、医薬水性溶液、とくに放射性医薬水性溶液に関する。溶液は、静脈内(IV)使用/適用/投与に供される。溶液は、安定で濃厚で即使用可能である。

【0032】

溶液の安定性は、放射線分解劣化に対する安定化剤の使用により確認された。

30

【0033】

一般的には、本発明に従って使用される安定化剤は、ゲンチシン酸(2,5-ジヒドロキシ安息香酸)又はその塩、アスコルビン酸(L-アスコルビン酸、ビタミンC)又はその塩(たとえばナトリウムアスコルベート)、メチオニン、ヒスチジン、メラトニン、エタノール、及びSe-メチオニンから選択されうる。好ましい安定化剤は、ゲンチシン酸又はその塩及びアスコルビン酸又はその塩から選択される。

【0034】

エタノールは、より高濃度で存在する場合、それに伴う耐容性の問題があるため、それほど好ましい安定化剤とはみなされない。エタノールは、本発明の溶液では理想的には回避されるべきであり(言い換えるとエタノールフリー)、少なくとも本発明の溶液のエタノール量は、注射/注入されることが見込まれる最終溶液で、たとえば5%未満、好ましくは2%未満、より好ましくは1%未満に限定されるべきである。さらにより好ましくは、溶液はエタノールフリーである。

40

【0035】

本発明によれば、以下の実施形態が提供される。

【0036】

1. (a)以下:

(ai)放射性核種と、

(aii)キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、

により形成された錯体と、

50

(b) 放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤と、  
を含み、

前記放射性核種が、少なくとも100 MBq/mL、好ましくは少なくとも250 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する、  
医薬水性溶液。

【0037】

2. 前記安定化剤(成分(b))が、少なくとも0.2 mg/mL、好ましくは少なくとも0.5 mg/mL、より好ましくは少なくとも1.0 mg/mL、さらにより好ましくは少なくとも2.7 mg/mLの合計濃度で存在する、

実施形態1に記載の医薬水性溶液。

10

【0038】

3. 前記放射性核種が、100~1000 MBq/mL、好ましくは250~500 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する、実施形態1又は2のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0039】

4. 前記安定化剤が、0.2~20.0 mg/mL、好ましくは0.5~10.0 mg/mL、より好ましくは1.0~5.0 mg/mL、さらにより好ましくは2.7~4.1 mg/mLの合計濃度で存在する、実施形態1~3のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0040】

5. 成分(b)が、放射線分解劣化に対する1種の安定化剤のみ、すなわち第1の安定化剤のみである、

実施形態1~4のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

20

【0041】

6. 成分(b)が、放射線分解劣化に対する少なくとも2種の安定化剤、すなわち少なくとも第1及び第2の安定化剤、好ましくは2種の安定化剤のみ、すなわち第1及び第2の安定化剤のみである、

実施形態1~5のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0042】

7. 第1の安定化剤が、0.2~5 mg/mL、好ましくは0.5~5 mg/mL、より好ましくは0.5~2 mg/mL、さらにより好ましくは0.5~1 mg/mL、さらにより好ましくは0.5~0.7 mg/mLの濃度で存在する、実施形態5~6のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

30

【0043】

8. 第2の安定化剤が、0.5~10 mg/mL、より好ましくは1.0~8.0 mg/mL、さらにより好ましくは2.0~5.0 mg/mL、さらにより好ましくは2.2~3.4 mg/mLの濃度で存在する、実施形態6又は7に記載の医薬水性溶液。

【0044】

9. 安定化剤が、ゲンチシン酸(2,5-ジヒドロキシ安息香酸)又はその塩、アスコルビン酸(L-アスコルビン酸、ビタミンC)又はその塩(たとえばナトリウムアスコルベート(ascorbate))、メチオニン、ヒスチジン、メラトニン、エタノール、及びSe-メチオニンから選択され、好ましくはゲンチシン酸又はその塩及びアスコルビン酸又はその塩から選択される、実施形態1~8のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

40

【0045】

10. 第1の安定化剤がゲンチシン酸及びアスコルビン酸から選択され、好ましくは第1の安定化剤がゲンチシン酸である、実施形態5~9のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0046】

11. 第2の安定化剤がゲンチシン酸及びアスコルビン酸から選択され、好ましくは

50

第2の安定化剤がアスコルビン酸である、実施形態6～10のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0047】

12. 第1の安定化剤がゲンチシン酸又はその塩であり、且つ第2の安定化剤がアスコルビン酸又はその塩であり、且つ第1の安定化剤の濃度(mg/mL単位)と第2の安定化剤の濃度(mg/mL単位)との比が1:3～1:7、好ましくは1:4～1:5である、実施形態6～8のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0048】

13. 放射性核種が $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{89}\text{Zr}$ 、 $^{90}\text{Y}$ から選択され、好ましくは $^{177}\text{Lu}$ 及び $^{68}\text{Ga}$ から選択され、より好ましくは $^{177}\text{Lu}$ である、実施形態1～12のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

10

【0049】

14. 細胞レセプター結合部分がソマトスタチンレセプター結合ペプチドであり、好ましくは前記ソマトスタチンレセプター結合ペプチドがオクトレオチド、オクトレオテート、ランレオチド、バプレオチド、及びパシレオチドから選択され、好ましくはオクトレオチド及びオクトレオテートから選択される、実施形態1～13のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0050】

15. キレート化剤がDOTA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、NOC、及びNOTAから選択され、好ましくはDOTAである、実施形態1～14のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

20

【0051】

16. 細胞レセプター結合部分及びキレート化剤が一緒になって、DOTA-OC、DOTA-TOC(エドトレオチド)、DOTA-NOC、DOTA-TATE(オキソドトレオチド)、DOTA-LAN、及びDOTA-VAPから選択される、好ましくはDOTA-TOC及びDOTA-TATEから選択される、より好ましくはDOTA-TATEである、分子を形成する、実施形態1～15のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0052】

17. 放射性核種、細胞レセプター結合部分、及びキレート化剤が一緒になって、錯体 $^{177}\text{Lu-DOTA-TOC}$ ( $^{177}\text{Lu}$ -エドトレオチド)又は $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ ( $^{177}\text{Lu}$ -オキソドトレオチド)、好ましくは $^{177}\text{Lu-DOTA-TATE}$ を形成する、実施形態1～16のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

30

【0053】

18. 緩衝剤をさらに含み、好ましくは前記緩衝剤が、好ましくは0.3～0.7mg/mLの濃度(好ましくは約0.48mg/mL)の酢酸と0.4～0.9mg/mL(好ましくは約0.66mg/mL)の酢酸ナトリウムとをもちあわせた量の酢酸塩緩衝剤である、実施形態1～17のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0054】

19. 金属イオン封鎖剤をさらに含み、好ましくは前記金属イオン封鎖剤が、好ましくは0.01～0.10mg/mL(好ましくは約0.05mg/mL)の濃度をもちあわせた量のジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩である、実施形態1～18のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

40

【0055】

20. 少なくとも25で24時間(h)、25で少なくとも48h、25で少なくとも72h、25で24h～120h、25で24h～96h、25で24h～84h、25で24h～72hの貯蔵寿命を有する、とくに25で72hの貯蔵寿命を有する、実施形態1～19のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0056】

21. 前記溶液が商業スケール製造で製造される、とくに少なくとも20GBq、少

50

なくとも50GBq、少なくとも70GBqのバッチサイズで製造される、実施形態1～20のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0057】

22a. 即使用可能である、実施形態1～21のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0058】

22b. 商業用である、実施形態1～22aのいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0059】

23. (a)以下:

(ai) 250～500MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する放射性核種<sup>177</sup>ルテチウム(Lu-177)と、

(a ii) キレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合有機部分DOTA-TATE(オキソドレオチド)又はDOTA-TOC(エドトレオチド)と、により形成された錯体と、

(bi) 0.5～1mg/mLの濃度で存在する放射線分解劣化に対する第1の安定化剤としてのゲンチシン酸又はその塩と、

(b ii) 2.0～5.0mg/mLの濃度で存在する放射線分解劣化に対する第2の安定化剤としてのアスコルビン酸又はその塩と、を含む医薬水性溶液。

【0060】

24. (c) 0.01～0.10mg/mLの濃度のジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩、をさらに含む、実施形態23に記載の医薬水性溶液。

【0061】

25. (d) 0.3～0.7mg/mLの濃度の酢酸及び0.4～0.9mg/mLの濃度の酢酸ナトリウム、をさらに含む、実施形態23又は24に記載の医薬水性溶液。

【0062】

26. 安定化剤が成分(ai)及び(a ii)の錯体形成時に溶液中に存在する、実施形態1～25のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0063】

27. 第1の安定化剤のみが、好ましくは最終溶液で0.5～5mg/mL、より好ましくは0.5～2mg/mL、さらにより好ましくは0.5～1mg/mL、さらにより好ましくは0.5～0.7mg/mLの濃度をもたらず量で、成分(ai)及び(a ii)の錯体形成時に存在する、実施形態5～26のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0064】

28. 第2の安定化剤の量の一部が、成分(ai)及び(a ii)の錯体形成時にすでに溶液中に存在し、且つ第2の安定化剤の量の他の一部が、成分(ai)及び(a ii)の錯体形成後に添加される、実施形態6～27のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0065】

29. 第2の安定化剤が成分(ai)及び(a ii)の錯体形成後に添加される、実施形態6～28のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0066】

30. 第2の安定化剤が、好ましくは最終溶液で0.5～10mg/mL、より好ましくは1.0～8.0mg/mL、さらにより好ましくは2.0～5.0mg/mL、さらにより好ましくは2.2～3.4mg/mLの濃度をもたらず量で、成分(ai)及び(a ii)の錯体形成後に添加される、実施形態6又は29に記載の医薬水性溶液。

【0067】

31. いずれの非錯体化Luも除去するために成分(ai)及び(a ii)の錯体形成後に添加される金属イオン封鎖剤をさらに含み、好ましくは前記金属イオン封鎖剤が、好ましくは最終溶液で0.01～0.10mg/mL(好ましくは約0.05mg/mL

10

20

30

40

50

)の濃度をもたらす量の、ジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩である、実施形態1~30のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0068】

32. (1)以下:

(1.1)放射性核種を含む水性溶液を調製することと、

(1.2)キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、第1の安定化剤と、任意選択的に第2の安定化剤と、を含む水性溶液を調製することと、

(1.3)工程(1.1)及び(1.2)で得られた溶液を混合して得られた混合物を加熱することと、

により、放射性核種と、キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、の錯体を形成するプロセス工程と、

10

(2)以下:

(2.1)第2の安定化剤を任意選択的に含む水性希釈溶液を調製することと、

(2.2)工程(1)により得られた錯体溶液と、工程(2.1)により得られた希釈溶液と、を混合することと、

により、工程(1)により得られた錯体溶液を希釈するプロセス工程と、

を含む、実施形態1~31のいずれか1つに記載の医薬水性溶液の製造プロセス。

【0069】

33. 第1の安定化剤のみが、好ましくは最終溶液で0.5~5mg/mL、より好ましくは0.5~2mg/mL、さらにより好ましくは0.5~1mg/mL、さらにより好ましくは0.5~0.7mg/mLの濃度をもたらす量で、工程(1.3)時に存在する、実施形態32に記載のプロセス。

20

【0070】

34. 第2の安定化剤の量の一部が工程(1.3)時にすでに溶液中に存在し、且つ第2の安定化剤の量の他の一部が工程(1.3)の後に工程(2.1)で添加される、実施形態32~33いずれか1つに記載のプロセス。

【0071】

35. 第2の安定化剤が工程(1.3)の後に工程(2.1)で添加される、実施形態32~34のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0072】

36. 第2の安定化剤が、好ましくは最終溶液で0.5~10mg/mL、より好ましくは1.0~8.0mg/mL、さらにより好ましくは2.0~5.0mg/mL、さらにより好ましくは2.2~3.4mg/mLの濃度をもたらす量で、工程(1.3)の後に工程(2.1)で添加される、実施形態32~35のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

30

【0073】

37. 工程(1.2)の溶液が緩衝剤、好ましくは酢酸塩緩衝剤をさらに含む、実施形態32~36のいずれか1つに記載のプロセス。

【0074】

38. 得られた混合物が工程(1.3)で70~99、好ましくは90~98の温度に2~59分加熱される、実施形態32~37のいずれか1つに記載のプロセス。

40

【0075】

39. 工程(2.1)の溶液がジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩をさらに含む、実施形態32~38のいずれか1つに記載のプロセス。

【0076】

40. (3)工程(2)により得られた溶液を0.2µmに通して濾過するプロセス工程と、

(4)工程(3)により得られた濾過溶液を、5.0~10MBq、好ましくは7.0~8.0MBq、より好ましくは7.3~7.7MBq、さらにより好ましくは7.4~7.5MBqの放射線量を送達するのに必要な量で、線量単位容器に DISPENS するプ

50

プロセス工程であって、好ましくは前記量が 10 ~ 50 mL、より好ましくは 15 ~ 30 mL、さらにより好ましくは 20 ~ 25 mL である、プロセス工程と、  
をさらに含む、実施形態 32 ~ 39 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0077】

41. 工程(1.1)の溶液が  $\text{LuCl}_3$  と  $\text{HCl}$  とを含む、実施形態 32 ~ 40 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0078】

42. 工程(1.2)の溶液が、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE 又は  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TOC と、ゲンチシン酸と、酢酸と、酢酸ナトリウムと、を含む、実施形態 32 ~ 41 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

10

【0079】

43. 工程(2.1)の溶液が DTPA とアスコルビン酸とを含む、実施形態 32 ~ 42 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0080】

44. 工程(4)の線量単位容器が、鉛容器内に封入されたストッパー付きバイアルである、実施形態 32 ~ 43 のいずれか 1 つに記載のプロセス。

【0081】

45. 請求項 32 ~ 44 のいずれか一項に記載のプロセスにより得られた(又は得られうる)医薬水性溶液。

【0082】

本発明のさらなる実施形態は「E 実施形態」として以下に記載される。

20

【0083】

E1. (a) 以下:

(ai) 放射性核種  $^{177}\text{Lu}$  (ルテチウム-177) と、

(a ii) キレート化剤 DOTA にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、  
により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する少なくとも 2 種の異なる安定化剤と、  
を含み、

前記放射性核種が 250 ~ 500 MBq/mL の体積放射能を提供する濃度で存在し、  
且つ

30

前記安定化剤が 0.2 ~ 20.0 mg/mL の合計濃度で存在する、  
医薬水性溶液。

【0084】

「~により形成された錯体」とは、「~の錯体」という代替的な言葉で表現されうるものである。

【0085】

「2種の異なる安定化剤」の「異なる」とは、かかる安定化剤の化学エンティティーの差異を意味する。「2種の異なる安定化剤」とは、2種の安定化剤が異なる化学エンティティーであることを意味し、たとえば、ゲンチシン酸及びアスコルビン酸は2種の異なる安定化剤である。

40

【0086】

「少なくとも2種」とは、2種以上を意味するが、好ましくはちょうど2種の安定化剤が存在する(3種以上ではない)ことを意味する。エタノールは、2種の安定化剤の1つでないことがさらに好ましい。

【0087】

E2. 前記成分(b)が安定化剤:

(bi) ゲンチシン酸又はその塩と、

(bii) アスコルビン酸又はその塩と、

を含む、

50

実施形態 E 1 に記載の医薬水性溶液。

【 0 0 8 8 】

E 3 . ( b i ) ゲンチシン酸が 0 . 5 ~ 2 m g / m L 、好ましくは 0 . 5 ~ 1 m g / m L の濃度で存在し、且つ

( b i i ) アスコルビン酸が 2 . 0 ~ 5 . 0 m g / m L の濃度で存在する、

実施形態 E 2 に記載の医薬水性溶液。

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、本発明は、

( a ) 以下：

( a i ) 2 5 0 ~ 5 0 0 M B q / m L の体積放射能を提供する濃度の放射性核種 <sup>1 7 7</sup> L u ( ルテチウム - 1 7 7 ) と、

( a i i ) キレート化剤 D O T A にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

により形成された錯体と、

( b ) 放射線分解劣化に対する安定化剤、

( b i ) 0 . 5 ~ 1 m g / m L の濃度のゲンチシン酸と、

( b i i ) 2 . 0 ~ 5 . 0 m g / m L の濃度のアスコルビン酸と、

を含む医薬水性溶液、

を提供する。

【 0 0 9 0 】

E 4 . ( c ) 0 . 0 1 ~ 0 . 1 0 m g / m L の濃度のジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) 又はその塩、

をさらに含む、実施形態 E 3 に記載の医薬水性溶液。

【 0 0 9 1 】

E 5 . ( d ) 以下：

( d i ) 0 . 3 ~ 0 . 7 m g / m L の濃度の酢酸と、

( d i i ) 0 . 4 ~ 0 . 9 m g / m L の濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成された酢酸塩緩衝剤、

をさらに含み、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が、 4 . 5 ~ 6 . 0 、好ましくは 4 . 7 ~ 6 . 0 、より好ましくは 5 . 0 ~ 6 . 0 、さらにより好ましくは 5 . 0 ~ 5 . 5 の p H を提供する、

実施形態 E 3 又は E 4 に記載の医薬水性溶液。

【 0 0 9 2 】

特定の実施形態では、本発明は、

( a ) 以下：

( a i ) 2 5 0 ~ 5 0 0 M B q / m L の体積放射能を提供する濃度の放射性核種 <sup>1 7 7</sup> L u ( ルテチウム - 1 7 7 ) と、

( a i i ) キレート化剤 D O T A にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

により形成された錯体と、

( b ) 放射線分解劣化に対する安定化剤、( b i ) 0 . 5 ~ 1 m g / m L の濃度のゲンチシン酸と、( b i i ) 2 . 0 ~ 5 . 0 m g / m L の濃度のアスコルビン酸と、

( c ) 0 . 0 1 ~ 0 . 1 0 m g / m L の濃度のジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) 又はその塩と、

( d ) 以下：

( d i ) 0 . 3 ~ 0 . 7 m g / m L の濃度の酢酸と、

( d i i ) 0 . 4 ~ 0 . 9 m g / m L の濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成された酢酸塩緩衝剤と、

を含み、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が 5 . 0 ~ 5 . 5 の p H を提供する、

10

20

30

40

50

医薬水性溶液を提供する。

【0093】

本明細書に指定されたpH値は、最終溶液のpH値である。しかしながら、それまた、溶液の製造時のpH、たとえば錯体形成時のpHでもある。

【0094】

E6. 少なくとも1種の安定化剤が成分(a i)及び(a i i)の錯体形成時に存在し、且つ少なくとも1種の安定化剤が成分(a i)及び(a i i)の錯体形成後に添加される、実施形態E1~E5のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0095】

E7. 成分(a i)及び(a i i)の錯体形成時に少なくともゲンチシン酸が存在し、且つ成分(a i)及び(a i i)の錯体形成後に少なくともアスコルビン酸が添加される、実施形態E1~E5のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

10

【0096】

E8. 成分(a i)及び(a i i)の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸であり、且つ成分(a i)及び(a i i)の錯体形成後に添加される唯一の安定化剤がアスコルビン酸である、実施形態E1~E5のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0097】

特定の実施形態では、本発明は、

(a) 以下：

(a i) 250~500 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度の放射性核種<sup>177</sup>Lu (ルテチウム-177)と、

20

(a i i) キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する安定化剤、

(b i) 0.5~1 mg/mL (最終溶液中)の濃度のゲンチシン酸と、

(b i i) 2.0~5.0 mg/mL (最終溶液中)の濃度のアスコルビン酸と、

を含み、

成分(a i)及び(a i i)の錯体形成時にゲンチシン酸が存在し、且つ成分(a i)及び(a i i)の錯体形成後にアスコルビン酸が添加される、

30

医薬水性溶液を提供する。

【0098】

特定の実施形態では、本発明は以下に定義される。すなわち、

(a) 以下：

(a i) 250~500 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度の放射性核種<sup>177</sup>Lu (ルテチウム-177)と、

(a i i) キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する安定化剤、(b i) 0.5~1 mg/mLの濃度のゲンチシン酸と、(b i i) 2.0~5.0 mg/mLの濃度のアスコルビン酸と、

40

(c) 0.01~0.10 mg/mLの濃度のジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩と、

(d) 以下：

(d i) 0.3~0.7 mg/mLの濃度の酢酸と、

(d i i) 0.4~0.9 mg/mLの濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成された酢酸塩緩衝剤と、

を含み、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が5.0~5.5のpHを提供し、

成分(a i)及び(a i i)の錯体形成時にゲンチシン酸が存在し、且つ成分(a i)

50

及び ( a i i ) の錯体形成後にアスコルビン酸が添加される、  
医薬水性溶液。

【 0 0 9 9 】

E 9 . 成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に存在する 1 種 / 複数種の安定化剤が、15 ~ 50 mg / mL、好ましくは 20 ~ 40 mg / mL の合計濃度で錯体配合時に存在する、実施形態 E 6 ~ E 8 のいずれか 1 つに記載の医薬水性溶液。

【 0 1 0 0 】

E 10 . 成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸であり、且つ錯体配合時に 20 ~ 40 mg / mL、好ましくは 25 ~ 35 mg / mL の濃度で存在する、実施形態 E 9 に記載の医薬水性溶液。

10

【 0 1 0 1 】

特定の実施形態では、本発明は以下に定義される。すなわち、

( a ) 以下：

( a i ) 250 ~ 500 MBq / mL の体積放射能を提供する濃度の放射性核種 <sup>177</sup> Lu (ルテチウム - 177) と、

( a i i ) キレート化剤 DOT A にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、  
により形成された錯体と、

( b ) 放射線分解劣化に対する安定化剤、( b i ) 0.5 ~ 1 mg / mL の濃度のゲンチシン酸と、( b i i ) 2.0 ~ 5.0 mg / mL の濃度のアスコルビン酸と、

20

( c ) 0.01 ~ 0.10 mg / mL の濃度のジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) 又はその塩と、

( d ) 以下：

( d i ) 0.3 ~ 0.7 mg / mL の濃度の酢酸と、

( d i i ) 0.4 ~ 0.9 mg / mL の濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成された酢酸塩緩衝剤と、

を含み、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が 5.0 ~ 5.5 の pH を提供し、

成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時にゲンチシン酸が存在し、且つ成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成後にアスコルビン酸が添加され、且つ成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸であり、且つ錯体配合時に 20 ~ 40 mg / mL、好ましくは 25 ~ 35 mg / mL の濃度で存在する、  
医薬水性溶液。

30

【 0 1 0 2 】

実施形態 E 6 ~ E 10 は、以下の表現により代替的に定義されうる。

【 0 1 0 3 】

E 6 . 成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に少なくとも 1 種の安定化剤を存在させるとともに、成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成後に少なくとも 1 種の安定化剤を添加することにより製造される、実施形態 E 1 ~ E 5 のいずれか 1 つに記載の医薬水性溶液。

40

【 0 1 0 4 】

E 7 . 成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に少なくともゲンチシン酸を存在させるとともに、成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成後に少なくともアスコルビン酸を添加することにより製造される、実施形態 E 1 ~ E 5 のいずれか 1 つに記載の医薬水性溶液。

【 0 1 0 5 】

E 8 . 成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に唯一の安定化剤としてゲンチシン酸を存在させるとともに、成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成後に唯一の安定化剤としてアスコルビン酸を添加することにより製造される、実施形態 E 1 ~ E 5 のいずれか 1 つに記載の医薬水性溶液。

50

## 【0106】

E9. 成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に1種/複数種の安定化剤を存在させるとともに、錯体形成時に15~50mg/mL、好ましくは20~40mg/mLの合計濃度で存在させることにより製造される、実施形態E6~E8のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

## 【0107】

E10. 成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に唯一の安定化剤としてゲンチシン酸を存在させるとともに、錯体配合時に20~40mg/mL、好ましくは25~35mg/mLの濃度で存在させることにより製造される、実施形態E9に記載の医薬水性溶液。

10

## 【0108】

本発明の実施形態では、とくに実施形態E9及びE10では、放射性核種は、錯体形成時、20GBq/mLまで、好ましくは15GBq/mLまで、又は5~20GBq/mL、好ましくは10~20GBq/mL、より好ましくは10~15GBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在しうる。

## 【0109】

特定の実施形態では、本発明は以下に定義される。すなわち、

(a)以下:

(ai)250~500MBq/mL(最終溶液中)の体積放射能を提供する濃度の放射性核種<sup>177</sup>Lu(ルテチウム-177)と、

20

(aii)キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

により形成された錯体と、

(b)放射線分解劣化に対する安定化剤、(bi)0.5~1mg/mLの濃度のゲンチシン酸と、(bii)2.0~5.0mg/mLの濃度のアスコルビン酸と、

(c)0.01~0.10mg/mLの濃度のジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩と、

(d)以下:

(di)0.3~0.7mg/mLの濃度の酢酸と、

(dii)0.4~0.9mg/mLの濃度の酢酸ナトリウムと、

30

から構成された酢酸塩緩衝剤と、

を含み、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が5.0~5.5のpHを提供し、

成分(ai)及び(aii)の錯体形成時にゲンチシン酸が存在し、且つ成分(ai)及び(aii)の錯体形成後にアスコルビン酸が添加され、且つ成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸であり、且つ錯体配合時に20~40mg/mLの濃度で存在し、且つ放射性核種が錯体形成時に10~20GBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在する、

医薬水性溶液。

## 【0110】

40

E11. 25℃で貯蔵したときに少なくとも72h、とくに25℃で貯蔵したときに少なくとも72hの貯蔵寿命を有する、実施形態E1~E10のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

## 【0111】

「貯蔵寿命」とは、本明細書では医薬製品に関連するその一般的意味を有する。貯蔵寿命とは、薬剤開発時に規定され保健局により合意された製品仕様に製品特性が依然として適合した状態で医薬製品を貯蔵しうる時間の長さのことである。

## 【0112】

E12. 25℃で貯蔵したときに放射化学的純度(HPLCにより決定)が少なくとも72hにわたり95%に維持される、実施形態E1~E11のいずれか1つに記載の

50

医薬水性溶液。

【0113】

E13. 前記溶液が商業製造スケールで製造される、とくに少なくとも20GBq、少なくとも50GBq、少なくとも70GBqのバッチサイズで製造される、実施形態E1～E12のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0114】

E14. 即使用可能である、実施形態E1～E13のいずれか1つに記載の医薬水性溶液。

【0115】

E15. (1)以下:

(1.1)放射性核種を含む水性溶液を調製することと、  
 (1.2)キレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤と、を含む水性溶液を調製することと、  
 (1.3)工程(1.1)及び(1.2)で得られた溶液を混合して、得られた混合物を加熱することと、  
 により、放射性核種<sup>177</sup>Luと、キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、の錯体を形成するプロセス工程と、

(2)以下:

(2.1)放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤を任意選択的に含む水性希釈溶液を調製することと、

(2.2)工程(1)により得られた錯体溶液と、工程(2.1)により得られた希釈溶液と、を混合して最終溶液を得ることと、  
 により、工程(1)により得られた錯体溶液を希釈するプロセス工程と、  
 を含み、

(1.2)の下で調製された溶液が1種の安定化剤のみを含む場合、(2.1)の下で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含む、  
 実施形態E1～E14のいずれか1つに記載の医薬水性溶液の製造プロセス。

【0116】

E16. 工程(1.2)で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含み、且つ工程(2.1)で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含む、実施形態E15に記載のプロセス。

【0117】

E17. 工程(1.2)で調製された溶液が少なくとも安定化剤ゲンチシン酸を含み、且つ工程(2.1)で調製された溶液が少なくとも安定化剤アスコルビン酸を含む、実施形態E15に記載のプロセス。

【0118】

E18. 工程(1.2)で調製された溶液が、ゲンチシン酸である1種の安定化剤のみを含み、且つ工程(2.1)で調製された溶液が、アスコルビン酸である1種の安定化剤のみを含む、実施形態E15に記載のプロセス。

【0119】

E19. 工程(1.2)で調製された溶液が、15～50mg/mL、好ましくは20～40mg/mLの合計濃度で1種/複数種の安定化剤を含む、実施形態E15～E18のいずれか1つに記載のプロセス。

【0120】

E20. 工程(1.2)で調製された溶液が、20～40mg/mL、好ましくは25～35mg/mLの濃度でゲンチシン酸である1種の安定化剤のみを含む、実施形態E15～E18のいずれか1つに記載のプロセス。

【0121】

E21. 工程(1.2)の溶液が緩衝剤、好ましくは酢酸塩緩衝剤をさらに含む、実施形態E15～E20のいずれか1つに記載のプロセス。

10

20

30

40

50

## 【0122】

E22. 工程(1.3)で、得られた混合物が、2~59分、好ましくは10~15分にわたり、70~99、好ましくは90~98の温度に加熱される、実施形態E15~E21のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0123】

E23. 工程(2.1)の溶液がジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)又はその塩をさらに含む、実施形態E15~E22のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0124】

E24. (3)工程(2)により得られた溶液を0.2µmに通して濾過するプロセス工程と、

(4)工程(3)により得られた濾過溶液を、5.0~10MBq、好ましくは7.0~8.0MBq、より好ましくは7.3~7.7MBq、さらにより好ましくは7.4~7.5MBqの放射線量を送達するのに必要な量で、線量単位容器にディスペンスするプロセス工程であって、好ましくは前記量が10~50mL、より好ましくは15~30mL、さらにより好ましくは20~25mLである、プロセス工程と、をさらに含む、実施形態E15~E23のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0125】

E25. 工程(1.1)の溶液がLuCl<sub>3</sub>とHClとを含む、実施形態E15~E24のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0126】

E26. 工程(1.2)の溶液が、<sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE又は<sup>177</sup>Lu-DOTA-TOCと、ゲンチシン酸と、酢酸と、酢酸ナトリウムと、を含む、実施形態E15~E25のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0127】

E27. 工程(2.1)の溶液がDTPAとアスコルビン酸とを含む、実施形態E15~E26のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0128】

E28. 工程(4)の線量単位容器が、鉛容器内に封入されたストッパー付きバイアルである、実施形態E24~E27のいずれか1つに記載のプロセス。

## 【0129】

E29. 実施形態E15~E28のいずれか1つに記載のプロセスにより得られた(又は得られうる)医薬水性溶液。

## 【0130】

本明細書に記載のすべての実施形態では、キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチド(成分(a ii))は、好ましくはDOTA-TATE(オキシドトレオチド)又はDOTA-TOC(エドトレオチド)、より好ましくはDOTA-TATE(オキシドトレオチド)である。

## 【0131】

本発明はさらに、神経内分泌腫瘍(NET)の治療に使用するための本明細書に定義される医薬水性溶液を提供する。

## 【0132】

代替的に、本発明は、有効量の本明細書に定義される医薬水性溶液を投与することを含む、治療を必要とするヒト患者におけるNETの治療方法を提供する。

## 【0133】

さらなる代替形態として、本発明は、NET治療用医薬の製造/調製のための本明細書に定義される医薬水性溶液の使用を提供する。

## 【0134】

さらなる代替形態として、本発明は、本明細書に定義される医薬水性溶液を含むNET治療用医薬を提供する。

## 【0135】

10

20

30

40

50

本明細書に定義される医薬水性溶液により本発明に従って単独又は組合せで治療しうる神経内分泌腫瘍（NET）は、胃腸膵神経内分泌腫瘍、カルチノイド腫瘍、褐色細胞腫、傍神経節腫、髄様甲状腺癌、肺神経内分泌腫瘍、胸腺神経内分泌腫瘍、カルチノイド腫瘍又は膵神経内分泌腫瘍、下垂体腺腫、副腎腫瘍、メルケル細胞癌、乳癌、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、頭頸部腫瘍、尿路上皮癌（膀胱）、腎細胞癌、肝細胞癌、GIST、神経芽細胞腫、胆管腫瘍、頸部腫瘍、ユーイング肉腫、骨肉腫、小細胞肺癌（SCLC）、前立腺癌、黒色腫、髄膜腫、神経膠腫、髄芽腫、血管芽細胞腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、及び感覚神経芽細胞腫からなる群から選択される。

【0136】

本明細書に定義される医薬水性溶液により本発明に従って単独又は組合せで治療しうるさらなるNET腫瘍は、機能性カルチノイド腫瘍、インスリノーマ、ガストリノーマ、血管活性腸ペプチド（VIP）オーマ、グルカゴノーマ、セロトニノーマ、ヒスタミノーマ、ACTHオーマ、褐色細胞腫、及びソマトスタチノーマからなる群から選択されうる。

10

【0137】

本発明はさらに、放射性核種<sup>177</sup>Lu（ルテチウム-177）と、本明細書に定義されるキレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、により形成された錯体の組合せ若しくは組合せ療法、又は以下に概説される1種以上の治療剤と併用される本明細書に定義される医薬水性溶液の組合せ若しくは組合せ療法を提供する。

【0138】

ある特定の場合には、本発明の医薬水性溶液は、他の治療剤、たとえば、他の抗癌剤、抗アレルギー剤、抗悪心剤（又は制吐剤）、鎮痛剤、細胞保護剤、及びそれらの組合せと組み合わせられる。

20

【0139】

組合せ療法での使用が考えられる一般的化学療法剤としては、アナストロゾール（Arimidex（登録商標））、ピカルタミド（Casodex（登録商標））、硫酸ブレオマイシン（Blenoxane（登録商標））、ブスルファン（Myleran（登録商標））、ブスルファン注射剤（Busulfex（登録商標））、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））、カルムスチン（BicNU（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シスプラチン（Platinol（登録商標））、クラドリピン（Leustatin（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標）又はNeosar（登録商標））、シタラビン、シトシンアラビノシド（Cytosar-U（登録商標））、シタラビンリボソーム注射剤（DepoCyt（登録商標））、ダカルバジン（DTIC-Dome（登録商標））、ダクチノマイシン（Actinomycin D、Cosmegen）、塩酸ダウノルピシン（Cerubidine（登録商標））、クエン酸ダウノルピシンリボソーム注射剤（DaunoXome（登録商標））、デキサメタゾン、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、塩酸ドキシソルピシン（Adriamycin（登録商標））、Rubex（登録商標）、エトポシド（Vepesid（登録商標））、リン酸フルダラビン（Fludara（登録商標））、5-フルオロウラシル（Adrucil（登録商標））、Efudex（登録商標）、フルタミド（Eulexin（登録商標））、テザシチビン、ゲムシタビン（ジフルオロデオキシシチジン）、ヒドロキシウレア（Hydrea（登録商標））、イダルピシン（Idamycin（登録商標））、イホスファミド（IFEX（登録商標））、イリノテカン（Camptosar（登録商標））、L-アスパラギナーゼ（ELSPAR（登録商標））、ロイコボリンカルシウム、メルファラン（Alkeran（登録商標））、6-メルカプトプリン（Purinethol（登録商標））、メトトレキセート（Folex（登録商標））、マイトキサントロン（Novantrone（登録商標））、マイロターグ、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、nab-パクリタキセル（Abraxane（登録商標））、フェニック（Yttrium90/MX-DTPA）、ペントスタチン、ポリフェプロサン20カル

30

40

50

ムスチンインプラント (Gliadel (登録商標))、タモキシフェントシレート (Nolvadex (登録商標))、テニポシド (Vumon (登録商標))、6-チオグアニン、チオテバ、チラパザミン (Tirazone (登録商標))、注射用塩酸トボテカン (Hycamtin (登録商標))、ピンブラスチン (Velban (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、及びビノレルピン (Navelbine (登録商標)) が挙げられる。

【0140】

本発明の医薬水性溶液との組合せのとくに対象となる抗癌剤としては、以下のものが挙げられる。

【0141】

チロシンキナーゼ阻害剤：塩酸エルロチニブ (タルセバ (Tarceva) (登録商標))、リニファニブ (Genentech から入手可能な ABT 869 としても知られる N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) フェニル ] - N ' - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレア)、リンゴ酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、ボスチニブ (SKI - 606 としても知られる米国特許第 6, 780, 996 号明細書に記載の 4 - [ ( 2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル ) アミノ ] - 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) プロポキシ ] キノリン - 3 - カルボニトリル)、ダサチニブ (Sprycel (登録商標))、パゾパニブ (Votrient (登録商標))、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、ザクティマ (ZD6474)、及びイマチニブ又はメシル酸イマチニブ (Gilevec (登録商標) 及び Gleevec (登録商標))。

【0142】

血管内皮成長因子 (VEGF) レセプター阻害剤：ベバシズマブ (Avastin (登録商標))、アキシチニブ (Inlyta (登録商標))、アラニン酸プリバニブ (BMS - 582664、(S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [ 2, 1 - f ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - イル) 2 - アミノプロパノエート)、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、パゾパニブ (Votrient (登録商標))、リンゴ酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、セジラニブ (AZD2171、CAS 288383 - 20 - 1)、バーガテフ (BIBF1120、CAS 928326 - 83 - 4)、フォレチニブ (GSK1363089)、テラチニブ (BAY57 - 9352、CAS 332012 - 40 - 5)、アパチニブ (YN968D1、CAS 811803 - 05 - 1)、イマチニブ (Gleevec (登録商標))、ポナチニブ (AP24534、CAS 943319 - 70 - 8)、チボザニブ (AV951、CAS 475108 - 18 - 0)、レゴラフェニブ (BAY73 - 4506、CAS 755037 - 03 - 7)、パタラニブジヒドロクロライド (PTK787、CAS 212141 - 51 - 0)、プリバニブ (BMS - 540215、CAS 649735 - 46 - 6)、バンデタニブ (Caprelsa (登録商標) 又は AZD6474)、モテサニブニリン酸 (AMG706、CAS 857876 - 30 - 3、N - (2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル) - 2 - [ ( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ ] - 3 - ピリジニルカルボキサミド、PCT 国際公開第 02 / 066470 号パンフレットに記載)、ドビチニブニ乳酸 (TKI258、CAS 852433 - 84 - 2)、リンファニブ (Linfanib) (ABT869、CAS 796967 - 16 - 3)、カボザンチニブ (XL184、CAS 849217 - 68 - 1)、レスタウルチニブ (CAS 111358 - 88 - 4)、N - [ 5 - [ [ 5 - ( 1, 1 - ジメチルエチル ) - 2 - オキサゾリル ] メチル ] チオ ] - 2 - チアゾリル ] - 4 - ピペリジニルカルボキサミド (BMS38703、CAS 345627 - 80 - 7)、(3R, 4R) - 4 - アミノ - 1 - ( ( 4 - ( ( 3 - メトキシフェニル ) アミノ ) ピロロ [ 2, 1 - f ] [ 1, 2, 4 ] トリアジン - 5 - イル ) メチル ) ピペリジニル - 3 - オール (BMS690514)、N - ( 3, 4 - ジクロロ - 2 - フルオロフェニル ) - 6 - メトキシ - 7 - [ [ ( 3 a , 5 , 6 a

10

20

30

40

50

) - オクタヒドロ - 2 - メチルシクロペンタ [ c ] ピロール - 5 - イル ] メトキシ ] - 4 - キナゾリンアミン ( X L 6 4 7、C A S 7 8 1 6 1 3 - 2 3 - 8 )、4 - メチル - 3 - [ [ 1 - メチル - 6 - ( 3 - ピリジニル ) - 1 H ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - イル ] アミノ ] - N - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ベンズアミド ( B H G 7 1 2、C A S 9 4 0 3 1 0 - 8 5 - 0 )、及びアフリベルセプト ( E y l e a ( 登録商標 ) )、スルファチニブ ( s u l f a t i n i b )、スルファニチブ ( s u r u f a t i n i b )。

【 0 1 4 3 】

血小板由来成長因子 ( P D G F ) レセプター阻害剤 : イマチニブ ( G l e e v e c ( 登録商標 ) )、リニファニブ ( G e n e n t e c h から入手可能な A B T 8 6 9 としても知られる N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル ) フェニル ] - N ' - ( 2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル ) ウレア )、リンゴ酸スニチニブ ( S u t e n t ( 登録商標 ) )、キザルチニブ ( A C 2 2 0、C A S 9 5 0 7 6 9 - 5 8 - 1 )、パゾパニブ ( V o t r i e n t ( 登録商標 ) )、アキシチニブ ( I n l y t a ( 登録商標 ) )、ソラフェニブ ( N e x a v a r ( 登録商標 ) )、バーガテフ ( B I B F 1 1 2 0、C A S 9 2 8 3 2 6 - 8 3 - 4 )、テラチニブ ( B A Y 5 7 - 9 3 5 2、C A S 3 3 2 0 1 2 - 4 0 - 5 )、二塩酸パタラニブ ( P T K 7 8 7、C A S 2 1 2 1 4 1 - 5 1 - 0 )、及びニリン酸モテサニブ ( A M G 7 0 6、C A S 8 5 7 8 7 6 - 3 0 - 3、N - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 2 - [ ( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ ] - 3 - ピリジンカルボキサミド、P C T 国際公開第 0 2 / 0 6 6 4 7 0 号パンフレットに記載 )。

【 0 1 4 4 】

線維芽細胞成長因子レセプター ( F G F R ) 阻害剤 : アラニン酸ブリバニブ ( B M S - 5 8 2 6 6 4、( S ) - ( R ) - 1 - ( 4 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ ) - 5 - メチルピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 6 - イルオキシ ) プロパン - 2 - イル ) 2 - アミノプロパノエート )、バーガテフ ( B I B F 1 1 2 0、C A S 9 2 8 3 2 6 - 8 3 - 4 )、ドピチニブニ乳酸 ( T K I 2 5 8、C A S 8 5 2 4 3 3 - 8 4 - 2 )、3 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 , 5 - ジメトキシ - フェニル ) - 1 - { 6 - [ 4 - ( 4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル ) - フェニルアミノ ] - ピリミジン - 4 - イル } - 1 - メチル - ウレア ( B G J 3 9 8、C A S 8 7 2 5 1 1 - 3 4 - 7 )、ダヌセルチブ ( P H A - 7 3 9 3 5 8 )、及び N - [ 2 - [ [ 4 - ( ジエチルアミノ ) ブチル ] アミノ ] - 6 - ( 3 , 5 - ジメトキシフェニル ) ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - イル ] - N ' - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) - ウレア ( P D 1 7 3 0 7 4、C A S 2 1 9 5 8 0 - 1 1 - 7 )、スルファチニブ ( s u l f a t i n i b )、スルファニチブ ( s u r u f a t i n i b )。

【 0 1 4 5 】

オーロラキナーゼ阻害剤 : ダヌセルチブ ( P H A - 7 3 9 3 5 8 )、N - [ 4 - [ [ 6 - メトキシ - 7 - [ 3 - ( 4 - モルホリニル ) プロポキシ ] - 4 - キナゾリニル ] アミノ ] フェニル ] ベンズアミド ( Z M 4 4 7 4 3 9、C A S 3 3 1 7 7 1 - 2 0 - 1 )、4 - ( 2 - アミノ - 4 - メチル - 5 - チアゾリル ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニル ) フェニル ] - 2 - ピリミジンアミン ( C Y C 1 1 6、C A S 6 9 3 2 2 8 - 6 3 - 6 )、トザセルチブ ( V X 6 8 0 又は M K - 0 4 5 7、C A S 6 3 9 0 8 9 - 5 4 - 6 )、アリセルチブ ( M L N 8 2 3 7 )、( N - { 2 - [ 6 - ( 4 - シクロブチルアミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - ( 1 S , 4 R ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 4 - エピアザノ - ナフタレン - 9 - イル ] - 2 - オキソ - エチル } - アセトアミド ) ( P F - 0 3 8 1 4 7 3 5 )、4 - [ [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンゾアゼピン - 2 - イル ] アミノ ] - 安息香酸 ( M L N 8 0 5 4、C A S 8 6 9 3 6 3 - 1 3 - 3 )、セニセルチブ ( R - 7 6 3 )、バラセルチブ ( A Z D 1 1 5 2 )、及び N - シクロプロピル - N ' - [ 3 - [ 6 - ( 4 - モルホリニルメチル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ] - 1 H - ピ

10

20

30

40

50

ラゾール - 4 - イル]ウレア (AT9283)。

【0146】

サイクリン依存キナーゼ (CDK) 阻害剤: アロイシン A、アルボシジブ (フラボピリドール又は HMR - 1275 としても知られる 2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(3S, 4R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 4 - ピペリジニル] - 4 - クロメノンであり、米国特許第 5, 621, 002 号明細書に記載される)、クリゾチニブ (PF - 02341066、CAS 877399 - 52 - 5)、2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジヒドロキシ - 8 - [(2R, 3S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 3 - ピロリジニル] - 4H - 1 - ベンゾピラン 4 - オン、塩酸塩 (P276 - 00、CAS 920113 - 03 - 7)、インディスラム (E7070)、ロスコピチン (CYC202)、6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 2 - (5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イルアミノ) - 8H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、塩酸塩 (PD0332991)、ディナシクリブ (SCH727965)、N - [5 - [[(5 - tert - ブチルオキサゾール - 2 - イル)メチル]チオ]チアゾール - 2 - イル]ピペリジン - 4 - カルボキサミド (BMS387032、CAS 345627 - 80 - 7)、4 - [[9 - クロロ - 7 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - 5H - ピリミド [5, 4 - d] [2] ベンゾアゼピン - 2 - イル]アミノ] - 安息香酸 (MLN8054、CAS 869363 - 13 - 3)、5 - [3 - (4, 6 - ジフルオロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 5 - イル] - N - エチル - 4 - メチル - 3 - ピリジンメタンアミン (AG - 024322、CAS 837364 - 57 - 5)、4 - (2, 6 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 N - (ピペリジン - 4 - イル)アミド (AT7519、CAS 844442 - 38 - 2)、4 - [2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル] - N - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - ピリミジンアミン (AZD5438、CAS 602306 - 29 - 6)、パルボシクリブ (PD - 0332991)、及び (2R, 3R) - 3 - [[2 - [[3 - [[S(R)] - S - シクロプロピルスルホンイミドイル] - フェニル]アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリミジニル]オキシ] - 2 - ブタノール (BAY 10000394)、リボシクリブ。

【0147】

チェックポイントキナーゼ (CHK) 阻害剤: 7 - ヒドロキシスタウロスポリン (UCN - 01)、6 - プロモ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 5 - (3R) - 3 - ピペリジニル - ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - アミン (SCH900776、CAS 891494 - 63 - 6)、5 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボン酸 N - [(S) - ピペリジン - 3 - イル]アミド (AZD7762、CAS 860352 - 01 - 8)、4 - [(3S) - 1 - アザビシクロ [2.2.2]オクト - 3 - イル]アミノ] - 3 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 6 - クロロキノリン - 2 (1H) - オン (CHIR 124、CAS 405168 - 58 - 3)、7 - アミノダクチノマイシン (7 - AAD)、イソグラヌラチミド、デブロモヒメニアルジシン、N - [5 - プロモ - 4 - メチル - 2 - [(2S) - 2 - モルホリニルメトキシ] - フェニル] - N' - (5 - メチル - 2 - ピラジニル)ウレア (LY2603618、CAS 911222 - 45 - 2)、スルフォラファン (CAS 4478 - 93 - 7、4 - メチルスルフィニルブチルイソチオシアネート)、9, 10, 11, 12 - テトラヒドロ - 9, 12 - エポキシ - 1H - ジインドロ [1, 2, 3 - fg: 3', 2', 1' - k1]ピロロ [3, 4 - i] [1, 6] ベンゾジアゾシン - 1, 3 (2H) - ジオン (SB - 218078、CAS 135897 - 06 - 2)、及び TAT - S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL)、及び CBP501 ((d - Bpa) sws (d - Phe - F5) (d - Cha) rrrqr r r)、及び (R) - アミノ - N - [5, 6 - ジヒドロ - 2 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1H - ピロロ [4, 3, 2 - ef] [2, 3] ベンゾジアゼピン - 8 - イル] - シクロヘキサンアセトアミド (PF - 0477736)。

10

20

30

40

50

## 【0148】

3 - ホスホイノシチド依存キナーゼ1 (PDK1又はPDPK1) 阻害剤：7 - 2 - アミノ - N - [ 4 - [ 5 - ( 2 - フェナントレニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル ] フェニル ] - アセトアミド ( OSU - 03012、CAS 742112 - 33 - 0 )、ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 3 - { 5 - ブロモ - 4 - [ 2 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - ピリミジン - 2 - イルアミノ } - フェニル ) - アミド ( BX912、CAS 702674 - 56 - 4 )、及び4 - ドデシル - N - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル - ベンゼンスルホンアミド ( PHT - 427、CAS 1191951 - 57 - 1 )。

## 【0149】

プロテインキナーゼC (PKC) アクチベーター：ブリオスタチンI (bryo-1) 及びソトラスタウリン (AEB071)。

## 【0150】

B - RAF阻害剤：レゴラフェニブ (BAY73 - 4506、CAS 755037 - 03 - 7)、ツビザニブ (Tuvizanib) (AV951、CAS 475108 - 18 - 0)、ベムラフェニブ (Zelboraf (登録商標)、PLX - 4032、CAS 918504 - 65 - 1)、5 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 3 - ( ピリジン - 4 - イル ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ] - 2, 3 - ジヒドロインデン - 1 - オンオキシム (GDC - 0879、CAS 905281 - 76 - 7)、5 - [ 2 - [ 4 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エトキシ ] フェニル ] - 5 - ( 4 - ピリジニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オンオキシム (GSK2118436又はSB590885)、(+/-) - メチル ( 5 - ( 2 - ( 5 - クロロ - 2 - メチルフェニル ) - 1 - ヒドロキシ - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - イル ) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバメート (XL - 281及びBMS908662としても知られる)、及びN - ( 3 - ( 5 - クロロ - 1 H - ピロロ [ 2, 3 - b ] ピリジン - 3 - カルボニル ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル ) プロパン - 1 - スルホンアミド ( PLX4720としても知られる )。

## 【0151】

C - RAF阻害剤：ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))、3 - ( ジメチルアミノ ) - N - [ 3 - [ ( 4 - ヒドロキシベンゾイル ) アミノ ] - 4 - メチルフェニル ] - ベンズアミド (ZM336372、CAS 208260 - 29 - 1)、及び3 - ( 1 - シアノ - 1 - メチルエチル ) - N - [ 3 - [ ( - 3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 6 - キナゾリニル ) アミノ ] - 4 - メチルフェニル ] - ベンズアミド (AZ628、CAS 1007871 - 84 - 2)。

## 【0152】

ヒト果粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) モジュレーター：フィルグラスチム (Neupogen (登録商標))、リンゴ酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、ペギルグラスチム (Pegilgrastim) (Neulasta (登録商標))、及びキザルチニブ (AC220、CAS 950769 - 58 - 1)。

## 【0153】

RET阻害剤：リンゴ酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、バンダタニブ (Caprelsa (登録商標))、ニリン酸モテサニブ (AMG706、CAS 857876 - 30 - 3、N - ( 2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 6 - イル ) - 2 - [ ( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ ] - 3 - ピリジンカルボキサミド、PCT国際公開第02/066470号パンフレットに記載)、ソラフェニブ (BAY 43 - 9006)、レゴラフェニブ (BAY73 - 4506、CAS 755037 - 03 - 7)、及びダヌセルチブ (PHA - 739358)。

## 【0154】

FMS様チロシンキナーゼ3 (FLT3) 阻害剤又はCD135：リンゴ酸スニチニブ (Sutent (登録商標))、キザルチニブ (AC220、CAS 950769 - 5

10

20

30

40

50

8 - 1)、N - [(1 - メチル - 4 - ピペリジニル)メチル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - アミン硫酸塩 (SGI - 1776、CAS 1173928 - 26 - 1)、及びバーガテフ (Vargatef) (BIBF1120、CAS 928326 - 83 - 4)。

【0155】

c - KIT阻害剤：パゾパニブ (Votrient (登録商標))、ドビチニブ二乳酸 (TKI258、CAS 852433 - 84 - 2)、ニリン酸モテサニブ (AMG706、CAS 857876 - 30 - 3、N - (2, 3 - ジヒドロ - 3, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 6 - イル) - 2 - [(4 - ピリジニルメチル)アミノ] - 3 - ピリジニルカルボキサミド、PCT国際公開第02/066470号パンフレットに記載)、マシチニブ (Masivet (登録商標))、レゴラフェニブ (BAY73 - 4506、CAS 755037 - 03 - 7)、チボザニブ (AV951、CAS 475108 - 18 - 0)、二塩酸パタラニブ (PTK787、CAS 212141 - 51 - 0)、テラチニブ (BAY57 - 9352、CAS 332012 - 40 - 5)、フォレチニブ (GSK1363089、以前はXL880、CAS 849217 - 64 - 7)、リンゴ酸スチニブ (Sutent (登録商標))、キザルチニブ (AC220、CAS 950769 - 58 - 1)、アキシチニブ (Inlyta (登録商標))、ダサチニブ (BMS - 345825)、及びソラフェニブ (Nexavar (登録商標))。

【0156】

Bcr/Ablキナーゼ阻害剤：イマチニブ (Gleevec (登録商標))、塩酸イニロチニブ (Inilotinib)、ニロチニブ (タシグナ (Tasigna) (登録商標))、ダサチニブ (BMS - 345825)、ボスチニブ (SKI - 606)、ポナチニブ (AP24534)、パフェチニブ (INNO406)、ダヌセルチブ (PHA - 739358)、AT9283 (CAS 1133385 - 83 - 7)、サラカチニブ (AZD0530)、及びN - [2 - [(1S, 4R) - 6 - [[4 - (シクロブチルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリミジニル]アミノ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1, 4 - イミン - 9 - イル] - 2 - オキソエチル] - アセトアミド (PF - 03814735、CAS 942487 - 16 - 3)。

【0157】

IGF - 1R阻害剤：リンシトニブ (Linsitinib) (OSI - 906)、[7 - [trans - 3 - [(アゼチジン - 1 - イル)メチル]シクロブチル] - 5 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミン (AEW541、CAS 475488 - 34 - 7)、[5 - (3 - ベンジルオキシフェニル) - 7 - [trans - 3 - [(ピロリジン - 1 - イル)メチル]シクロブチル] - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミン (ADW742又はGSK552602A、CAS 475488 - 23 - 4)、(2 - [[3 - プロモ - 5 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 4 - ヒドロキシフェニル]メチレン] - プロパンジニトリル (チロホスチンAG1024、CAS 65678 - 07 - 1)、4 - [[(2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ] - 3 - [7 - メチル - 5 - (4 - モルホリニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 (1H) - ピリジノン (BMS536924、CAS 468740 - 43 - 4)、4 - [2 - [4 - [[(2S) - 2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル]アミノ] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 3 - ピリジニル] - 7 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] - 1 - ピペラジニプロパンニトリル (BMS554417、CAS 468741 - 42 - 6)、(2S) - 1 - [4 - [(5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)アミノ]ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル] - N - (6 - フルオロ - 3 - ピリジニル) - 2 - メチル - 2 - ピロリジニルカルボキサミド (BMS754807、CAS 1001350 - 96 - 4)、ピクロポドフィロトキシシン (AXL1717)、及びノルジヒドログアレアセチック酸 (Nordihydroguareacetic acid)。

10

20

30

40

50

## 【0158】

IGF-1R抗体：フィギツムマブ(CP751871)、シクストムマブ(IMC-A12)、ガニツマブ(AMG-479)、ロバツムマブ(SCH-717454)、ダロツズマブ(MK0646)、R1507(Rocheから入手可能)、BIB022(Biogenから入手可能)、及びMED1-573(MedImmuneから入手可能)。

## 【0159】

MET阻害剤：カボザンチニブ(XL184、CAS 849217-68-1)、フォレチニブ(GSK1363089、以前はXL880、CAS 849217-64-7)、チバンチニブ(ARQ197、CAS 1000873-98-2)、1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド(AMG 458)、クリゾチニブ(Xalkori(登録商標)、PF-02341066)、(3Z)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルスルホニル)-3-({3,5-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}メチレン)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(SU11271)、(3Z)-N-(3-クロロフェニル)-3-({3,5-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}メチレン)-N-メチル-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド(SU11274)、(3Z)-N-(3-クロロフェニル)-3-{{[3,5-ジメチル-4-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-ピロール-2-イル]メチレン}-N-メチル-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド(SU11606)、6-[ジフルオロ[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル]キノリン(JNJ38877605、CAS 943540-75-8)、2-[4-[1-(キノリン-6-イルメチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピラジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール(PF04217903、CAS 956905-27-4)、N-((2R)-1,4-ジオキサソ-2-イルメチル)-N-メチル-N'-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-オキソ-5H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-7-イル]スルファミド(MK2461、CAS 917879-39-1)、6-[[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]チオ]-キノリン(SGX523、CAS 1022150-57-7)、及び(3Z)-5-[[[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]スルホニル]-3-[[3,5-ジメチル-4-[[[(2R)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1H-ピロール-2-イル]メチレン]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(PHA665752、CAS 477575-56-7)。

## 【0160】

表皮成長因子レセプター(EGFR)阻害剤：塩酸エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、ゲフィツニブ(Gefitinib)(Iressa(登録商標))、N-[4-[[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[[[(3" S")-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]-6-キナゾリニル]-4(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド、Tovok(登録商標))、パンデタニブ(Caprelsa(登録商標))、ラパチニブ(Tykerb(登録商標))、(3R,4R)-4-アミノ-1-((4-((3-メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)メチル)ピペリジン-3-オール(BMS690514)、カネルチニブジヒドロクロライド(CI1033)、6-[4-[[(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE788、CAS 497839-62-0)、ムブリチニブ(TAK165)、ペリチニブ(EKB569)、アフアチニブ(BIBW299

10

20

30

40

50

2)、ネラチニブ(HKI-272)、N-[4-[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]カルバミン酸、(3S)-3-モルホリニルメチルエステル(BMS599626)、N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[[3a,5,6a)-オクタヒドロ-2-メチルシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メトキシ]-4-キナゾリンアミン(XL647、CAS 781613-23-8)、及び4-[4-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール(PKI166、CAS 187724-61-4)。

## 【0161】

EGFR抗体：セツキシマブ(Erbibitux(登録商標))、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、マツズマブ(EMD-72000)、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、ニモツズマブ(hR3)、ザルツムマブ、TheraCIMh-R3、MDX0447(CAS 339151-96-1)、及びch806(mAb-806、CAS 946414-09-1)。

## 【0162】

mTOR阻害剤：テムシロリムス(Torisel(登録商標))、リダフォロリムス(正式には、デフェロリムス、(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-ジヒドロキシ-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-2,3,10,14,20-ペンタオキソ-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0<sup>4,9</sup>]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-12-イル]プロピル]-2-メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネートとして知られ、またAP23573とMK8669としても知られ、PCT国際公開第03/064383号パンフレットに記載される)、エベロリムス(Afinitor(登録商標)又はRAD001)、ラパマイシン(AY22989、Sirolimus(登録商標))、セマビモド(CAS 164301-51-3)、(5-{2,4-ビス[(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-メトキシフェニル)メタノール(AZD8055)、2-アミノ-8-[trans-4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-4-メチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(PF04691502、CAS 1013101-36-4)、N<sup>2</sup>-[1,4-ジオキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル)モルホリニウム-4-イル]メトキシ]ブチル]-L-アルギニルグリシル-L-アスパルチル-L-セリン、-分子内塩(SF1126、CAS 936487-67-1)、及びN-[4-[[[3-[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]-2-キノキサリニル]アミノ]スルホニル]フェニル]-3-メトキシ-4-メチル-ベンズアミド(XL765、SAR245409としても知られる)、及び(1r,4r)-4-(4-アミノ-5-(7-メトキシ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサノールカルボン酸(OSI-027)。

## 【0163】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MEK)阻害剤：XL-518(GDC-0973、Cas番号1029872-29-4としても知られ、ACC Corp.から入手可能である)、セルメチニブ(AZD6244又はARRY142886としても知られる5-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミドであり、PCT国際公開第2003077914号パンフレットに記載される)、2-[(2-クロロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド(CI-1040又はPD184352としても知られ、P

10

20

30

40

50

CT国際公開第2000035436号パンフレットに記載される)、N-[ (2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ ] - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [ (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ ] - ベンズアミド (PD0325901としても知られ、PCT国際公開第2002006213号パンフレットに記載される)、2, 3 - ビス [ アミノ [ (2 - アミノフェニル) チオ ] メチレン ] - ブタンジニトリル (U0126としても知られ、米国特許第2, 779, 780号明細書に記載される)、N - [ 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [ (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ ] - 6 - メトキシフェニル ] - 1 - [ (2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル ] - シクロプロパンスルホンアミド (RDEA119又はBAY869766としても知られ、PCT国際公開第2007014011号パンフレットに記載される)、(3S, 4R, 5Z, 8S, 9S, 11E) - 1 4 - (エチルアミノ) - 8, 9, 16 - トリヒドロキシ - 3, 4 - ジメチル - 3, 4, 9, 19 - テトラヒドロ - 1H - 2 - ベンゾオキサシクロテトラデシン - 1, 7 (8H) - ジオン] (E6201としても知られ、PCT国際公開第2003076424号パンフレットに記載される)、2' - アミノ - 3' - メトキシフラボン (PD98059としても知られ、Biaffin GmbH & Co., KG, Germanyから入手可能である)、ベムラフェニブ (PLX - 4032、CAS 918504 - 65 - 1)、(R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4, 7 (3H, 8H) - ジオン (TAK - 733、CAS 1035555 - 63 - 5)、ピマセルチブ (AS - 703026、CAS 1204531 - 26 - 9)、トラメチニブジメチルスルホキシド (GSK - 1120212、CAS 1204531 - 25 - 80)、2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボキサミド (AZD 8330)、及び3, 4 - ジフルオロ - 2 - [ (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ ] - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - [ (3 - オキソ - [1, 2] オキサジナン - 2 - イル) メチル ] ベンズアミド (中国特許第4987655号明細書又はルーマニア国特許第4987655号明細書)。

#### 【0164】

アルキル化剤：オキサリプラチン (Eloxatin (登録商標))、テモゾロミド (Temodar (登録商標) 及び Temodal (登録商標))、ダクチノマイシン (アクチノマイシン - Dとしても知られる、Cosmegen (登録商標))、メルファラン (L - PAM、L - サルコリシン、及びフェニルアラニンマスタードとしても知られる、Alkeran (登録商標))、アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン (HMM) としても知られる、Hexalen (登録商標))、カルムスチン (BiCNU (登録商標))、ベンダムスチン (Treanda (登録商標))、ブスルファン (Busulfex (登録商標) 及び Myleran (登録商標))、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標))、ロムスチン (CCNU としても知られる、CeeNU (登録商標))、シスプラチン (CDDP としても知られる、Platinol (登録商標)、及び Platinol (登録商標) - AQ)、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標) 及び Neosar (登録商標))、ダカルバジン (DTIC、DIC、及びイミダゾールカルボキサミドとしても知られる、DTICドーム (登録商標))、アルトレタミン (ヘキサメチルメラミン (HMM) としても知られる、Hexalen (登録商標))、イホスファミド (Ifex (登録商標))、プレドヌムスチン、プロカルバジン (Matulane (登録商標))、メクロレタミン (ナイトロジェンマスタード、ムスチン、及び塩酸メクロロエタミン (mechlo roethamine) としても知られる、Mustargen (登録商標))、ストレプトゾシン (Zanosar (登録商標))、チオテパ (チオホスホアミド (thiop hosphoamide)、TESPA、及び TSPA としても知られる、Thioplex (登録商標))、シクロホスファミド (Endoxan (登録商標)、Cytosan (登録商標)、Neosar (登録商標)、Procytox (登録商標)、Revi

10

20

30

40

50

mmune (登録商標)、及びベンダムスチンHCl (Treanda (登録商標))。  
【0165】

アロマターゼ阻害剤：エキセメスタン (Aromasin (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、及びアナストロゾール (Arimidex (登録商標))。

【0166】

トポイソメラーゼI阻害剤：イリノテカン (Camptosar (登録商標))、塩酸トポテカン (Hycamtin (登録商標))、及び7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN38)。

【0167】

トポイソメラーゼII阻害剤：エトポシド (VP-16及びリン酸エトポシド、Toposar (登録商標))、VePesid (登録商標)、及びエトポホス (登録商標)、テニポシド (VM-26、Vumon (登録商標))、及びタフルボシド。

【0168】

DNA合成阻害剤：カペシタピン (Xeloda (登録商標))、塩酸ゲムシタピン (Gemzar (登録商標))、ネララビン ((2R, 3S, 4R, 5R)-2-(2-アミノ-6-メトキシプリン-9-イル)-5-(ヒドロキシメチル)オキソラン-3,4-ジオール、Arranon (登録商標))、及びAtriance (登録商標)、及びサパシタピン (1-(2-シアノ-2-デオキシ-D-アラビノフラノシル)-4-(パルミトイルアミノ)ピリミジン-2(1H)-オン)。

【0169】

葉酸アンタゴニスト又は抗葉酸剤：グルクロン酸トリメトレキセート (Neutrexin (登録商標))、イセチオン酸ピリトレキシム (BW201U)、ペメトレキセド (LY231514)、ラルチトレキセド (トムデックス (登録商標))、及びメトトレキセート (Rheumatrex (登録商標))、Trexal (登録商標))。

【0170】

免疫モジュレーター：アフツズマブ (Roche (登録商標)) から入手可能)、ペグフィラグラスチム (Neulasta (登録商標))、レナリドマイド (CC-5013、Revlimid (登録商標))、サリドマイド (Thalomid (登録商標))、アクチミド (CC4047)、及びIRX-2 (インターロイキン1とインターロイキン2とインターフェロンを含むヒトサイトカインの混合物、CAS 951209-71-5、IRX Therapeutics から入手可能)。

【0171】

Gタンパク質共役ソマトスタチンレセプター阻害剤：オクトレオチド (オクトレオチドアセテートとしても知られる。Sandostatin (登録商標))、及びSandostatin LAR (登録商標))、酢酸ランレオチド (CAS 127984-74-1)、セグリチド (MK678)、酢酸パブレオチド (Sanvar (登録商標))、及びシクロ (D-Trp-Lys-Abu-Phe-MeAla-Tyr) (BIM23027)。

【0172】

インターロイキン11及び合成インターロイキン11 (IL-11)：オブレルベキン (Neumega (登録商標))。

【0173】

エリトロポイエチン及び合成エリトロポイエチン：エリトロポイエチン (Epogen (登録商標)) 及びProcrit (登録商標))、ダルベポエチン (Aranesp (登録商標))、ペギネサチド (Hematide (登録商標))、及びポリエチレングリコールに共有結合されるEPO (Micera (登録商標))。

【0174】

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤：ボニノスタット (Voninostat) (Zolinza (登録商標))、ロミデプシン (Istodax (登録商標))、ト

10

20

30

40

50

レイコスタチン (Treichostatin) A (TSA)、オキサムフラチン、ポリノスタット (Zolinz (登録商標)、スベロイルアニリドヒドロキサム酸)、ピロキサミド (シベロイル (syberoyl) - 3 - アミノピリジンアミドヒドロキサム酸)、トラボキシニン A (RF - 1023A)、トラボキシニン B (RF - 10238)、シクロロ [ ( S , 2 S ) - - アミノ - - オキソ - 2 - オキシランオクタノイル - O - メチル - D - チロシル - L - イソロイシル - L - プロリル ] (Cyl - 1)、シクロロ [ ( S , 2 S ) - - アミノ - - オキソ - 2 - オキシランオクタノイル - O - メチル - D - チロシル - L - イソロイシル - ( 2 S ) - 2 - ピペリジンカルボニル ] (Cyl - 2)、サイクリック [ L - アラニル - D - アラニル - ( 2 S ) - - オキソ - L - - アミノオキシランオクタノイル - D - プロリル ] (HC - トキシニン)、シクロロ [ ( S , 2 S ) - - アミノ - - オキソ - 2 - オキシランオクタノイル - D - フェニルアラニル - L - ロイシル - ( 2 S ) - 2 - ピペリジンカルボニル ] (WF - 3161)、クラミドシン ( ( S ) - サイクリック ( 2 - メチルアラニル - L - フェニルアラニル - D - プロリル - - オキソ - L - - アミノオキシランオクタノイル)、アピシジン (シクロ ( 8 - オキソ - L - 2 - アミノデカノイル - 1 - メトキシ - L - トリプトフィル - L - イソロイシル - D - 2 - ピペリジンカルボニル)、ロミデプシン (Istodax (登録商標)、FR - 901228)、4 - フェニルブチレート、スピルコスタチン A、ミルプロイン (バルプロ酸)、エンチノスタット (MS - 275、N - ( 2 - アミノフェニル ) - 4 - [ N - (ピリジン - 3 - イル - メトキシカルボニル) - アミノ - メチル ] - ベンズアミド)、及びデプデシン ( 4 , 5 : 8 , 9 - ジアンヒドロ - 1 , 2 , 6 , 7 , 11 - ペンタデオキシ - D - threo - D - ido - ウンデカ - 1 , 6 - ジエニトール)。

10

20

## 【0175】

生物学的反応修飾剤：インターフェロン、インターロイキン、コロニー刺激因子、モノクローナル抗体、ワクチン (治療及び予防)、遺伝子療法、非特異的免疫モジュレート剤などの治療剤を含む。インターフェロン (Intron (登録商標)、Roferason (登録商標) - A)、インターフェロン、インターフェロン、インターロイキン - 2 (IL - 2 又はアルデスロイキン、Proleukin (登録商標))、フィルグラスチム (Neupogen (登録商標))、サルグラモスチム (Leukine (登録商標))、エリトロポイエチン (エポエチン)、インターロイキン 11 (オブレルベキン)、イミキモド (Aldara (登録商標))、レナリドマイド (Revlimid (登録商標))、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、バチルス属 (Bacillus) カルメット - ゲラン (theraCys (登録商標) 及び TICE (登録商標) BCG)、レバミソール (Ergamisol (登録商標))、及びデニロイキンジフチトクス (Ontak (登録商標))。

30

## 【0176】

植物アルカロイド：パクリタキセル (Taxol 及び Onxal (商標))、タンパク質結合パクリタキセル (Abraxane (登録商標))、ピンブラスチン (硫酸ピンブラスチン、ピンカロイコブラスチン、及び VLB としても知られる、Alkabane - A Q (登録商標) 及びベルバン (登録商標))、ピンクリスチン (硫酸ピンクリスチン、LCR、及び VCR としても知られる、Oncovin (登録商標) 及び Vincasar Pfs (登録商標))、及びビノレルピン (ナベルピン (登録商標))。

40

## 【0177】

タキサン抗新生物剤：パクリタキセル (タキソール (登録商標))、ドセタキセル (Taxotere (登録商標))、カバジタキセル (Jevtana (登録商標))、1 - ヒドロキシ - 7 , 10 - ジメトキシ - 9 - オキソ - 5 , 20 - エポキシタキス - 11 - エン - 2 , 4 , 13 - トリイル - 4 - アセテート - 2 - ベンゾエート - 13 - [ ( 2 R , 3 S ) - 3 - { [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパノエート)、及びラロタキセル ( ( 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 10 , 13 ) - 4 , 10 - ビス (アセチルオキシ) - 13 - ( { ( 2 R , 3 S ) - 3 - [ ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロ

50

パノイル}オキシ) - 1 - ヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 , 20 - エポキシ - 7 , 19 - シクロタキス - 11 - エン - 2 - イルベンゾエート)。

【0178】

熱ショックタンパク質 (HSP) 阻害剤：タネスピマイシン (KOS - 953 及び 17 - AAG としても知られる 17 - アリルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシンであり、SIGMA から入手可能であり、米国特許第 4, 261, 989 号明細書に記載される)、レタスピマイシン (IPI504)、ガネテスピブ (STA - 9090)、[6 - クロロ - 9 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルピリジン - 2 - イルメチル) - 9H - プリン - 2 - イル]アミン (BIIB021 又は CNF2024、CAS 848695 - 25 - 0)、trans - 4 - [[2 - (アミノカルボニル) - 5 - [4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 6, 6 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - インダゾール - 1 - イル]フェニル]アミノ]シクロヘキシルグリシンエステル (SNX5422 又は PF04929113、CAS 908115 - 27 - 5)、及び 17 - ジメチルアミノエチルアミノ - 17 - デメトキシゲルダナマイシン (17 - DMAG)。

10

【0179】

トロンボポイエチン (TpoR) アゴニスト：エルトロンボパグ (SB497115、Promacta (登録商標)、及び Revolade (登録商標))、及びロミプロスチム (Nplate (登録商標))。

【0180】

脱メチル化剤：5 - アザシチジン (Vidaza (登録商標))、及びデシタピン (Dacogen (登録商標))。

20

【0181】

サイトカイン：インターロイキン - 2 (アルデスロイキン及び IL - 2 としても知られる、Proleukin (登録商標))、インターロイキン 11 (オプレベルキンとしても知られる。Neumega (登録商標))、及びアルファインターフェロン (IFN - としても知られる、Intron (登録商標) A 及び Roferon - A (登録商標))。

【0182】

17 - ヒドロキシラーゼ / C17, 20 リアーゼ (CYP17A1) 阻害剤：酢酸アピラテロン (Zytiga (登録商標))。

30

【0183】

多種多様な細胞傷害剤：三酸化ヒ素 (Trisenox (登録商標))、アスパラギナーゼ (L - アスパラギナーゼ、エルウィニア属 (Erwinia) L - アスパラギナーゼ としても知られる、Elspar (登録商標) 及び Kidrolase (登録商標))、及びエルウィニア・クリサンテム (Erwinia Chrysanthemii) アスパラギナーゼ (Erwinaze (登録商標))。

【0184】

C - C ケモカインレセプター 4 (CCR4) 抗体：モガムリズマブ (Potel ligent (登録商標))。

【0185】

CD20 抗体：リツキシマブ (Rituxan (登録商標) 及び MabThera (登録商標))、及びトシツモマブ (Bexxar (登録商標))、及びオファツムマブ (Arzerra (登録商標))。

40

【0186】

CD20 抗体薬剤コンジュゲート：イブリツモマブチウキセタン (ゼバリン (登録商標))、及びトシツモマブ。

【0187】

CD22 抗体薬剤コンジュゲート：イノツズマブオゾガマイシン (CMC - 544 及び WAY - 207294 ともいい、Hangzhou Sage Chemical Co., Ltd. から入手可能である)。

50

## 【0188】

CD30mAb - 細胞毒素コンジュゲート：ブレンツキシマブベドチン ( Adcetrix (登録商標) )。

## 【0189】

CD33抗体薬剤コンジュゲート：ゲムツズマブオゾガマイシン ( Mylotarg (登録商標) )。

## 【0190】

CD40抗体：ダセツズマブ ( SGN - 40又はhuS2C6としても知られ、Seattle Genetics, Incから入手可能である)。

## 【0191】

CD52抗体：アレムツズマブ ( Campath (登録商標) )。

## 【0192】

抗CS1抗体：エロツズマブ ( HuLuc63、CAS番号915296-00-3)。

## 【0193】

CTLA-4阻害剤抗体：トレメリムマブ ( Pfizerから入手可能なIgG2モノクローナル抗体であり、以前はチシリムマブ、CP-675,206として知られていた)、及びイピリムマブ ( MDX-010、CAS番号477202-00-9としても知られるCTLA-4抗体)。

## 【0194】

TPH阻害剤：テロトリストアット。

## 【0195】

PARP (ポリADPリボースポリメラーゼ) 阻害剤：オラパリブ ( Lynparza)、ルカパリブ ( Rubraca)、ニラパリブ ( Zeluja)、タラゾパリブ、ベリパリブ。

## 【0196】

PD-1阻害剤：スパルタリズマブ ( PDR001、Novartis)、ニボルマブ ( Bristol-Myers Squibb)、ペムプロリズマブ ( Merck & Co)、ピディリズマブ ( CureTech)、MEDI0680 ( Medimmune)、REGN2810 ( Regeneron)、TSR-042 ( Tesaro)、PF-06801591 ( Pfizer)、BGB-A317 ( Beigene)、BGB-108 ( Beigene)、INCSHR1210 ( Incyte)、又はAMP-224 ( Amplimmune)。

## 【0197】

PD-L1阻害剤：デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ。

## 【0198】

特に、本発明は、放射性核種<sup>177</sup>Lu (ルテチウム-177)と、本明細書に定義されるキレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、により形成された錯体の組合せ若しくは組合せ療法、又はオクトレオチド、ランレオチド、パブレオチド、パシレオチド、サトレオチド、エベロリムス、テモゾロミド、テロトリストアット、スニチニブ、スルファチニブ、リボシクリブ、エンチノスタット、及びパゾパニブからなる群から選択される1種以上の治療剤と併用される本明細書に定義される医薬水性溶液の組合せ若しくは組合せ療法を提供する。特定の実施形態では、そうした組合せは、たとえば、GEP-NET、肺NET (pulmonary NET)、pNET、肺NET (lung NET)、カルチノイド症候群、SCLCなどのNET腫瘍の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の成分のそうした組合せを投与することにより、たとえば、GEP-NET、肺NET (pulmonary NET)、pNET、肺NET (lung NET)、カルチノイド症候群、SCLCなどのNET腫瘍の患者の治療方法を提供する。

## 【0199】

特定の実施形態では、本発明は、放射性核種<sup>177</sup>Lu (ルテチウム-177)と、本明

10

20

30

40

50

細書に定義されるキレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、により形成された錯体の組合せ若しくは組合せ療法、又はPD-1、PD-L1、及びCTLA-4阻害剤からなる群から選択される1種以上の癌免疫治療剤、とくに、スパルタリズマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、ピディリズマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、及びトレメリムマブから選択されるI-O治療剤と併用される本明細書に定義される医薬水性溶液の組合せ若しくは組合せ療法を提供する。特定の実施形態では、そうした組合せは、たとえば、GEP-NET、肺NET (pulmonary NET)、pNET、肺NET (lung NET)、カルチノイド症候群、SCLCなどのNET腫瘍の治療に使用するためのものである。特定の実施形態では、本発明は、治療有効量の成分のそうした組合せを投与することにより、たとえば、GEP-NET、肺NET (pulmonary NET)、pNET、肺NET (lung NET)、カルチノイド症候群、SCLCなどのNET腫瘍の患者の治療方法を提供する。

10

#### 【0200】 定義

以下では、本明細書で用いられる用語の意味が定義される。

#### 【0201】

「約」又は「ca.」という用語は、本明細書では、続く値が $\pm 20\%$ 、好ましくは $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 2\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ で変動するという意味を有する。

#### 【0202】

とくに定義がない限り、「%」は、本明細書では、重量パーセント (wt%) という意味を有し、重量/重量パーセント (w/w%) ともいう。

20

#### 【0203】

「合計濃度」：1つ以上の個別濃度の和。

#### 【0204】

「水性溶液」：水中の1種以上の溶質の溶液。

#### 【0205】

「(ai)放射性核種と、

(a ii)キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合有機部分と、

により形成された錯体」：

放射性核種金属イオンは、アミン又はカルボン酸などのキレート化剤の官能基と非共有結合を形成している。キレート化剤は、キレート錯体を形成できるように少なくとも2個のかかる錯体化官能基を有する。

30

#### 【0206】

本発明に関連するキレート化剤は、

DOTA：1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-四酢酸、

DTPA：ジエチレントリアミン五酢酸、

NTA：ニトリロ三酢酸、

EDTA：エチレンジアミン四酢酸、

DO3A：1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸、

NOTA：1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸、

トリゾキセタン、

テトラキセタン、

又はそれらの混合物、

でありうるとともに、好ましくは、DOTAである。

40

#### 【0207】

「細胞レセプター結合部分」：分子の少なくとも一部が細胞の表面のレセプター分子に結合する化学分子。本発明にとくに好適な細胞レセプター結合部分は、ソマトスタチンレセプター結合ペプチドであり、好ましくは、前記ソマトスタチンレセプター結合ペプチドは、オクトレオチド、オクトレオテート、ランレオチド、パブレオチド、パシレオチド、

50

イラトレオチド、ペントレオチド、デプレオチド、サトレオチド、ベルドレオチドから選択され、好ましくはオクトレオチド及びオクトレオテートから選択される。

【0208】

「リンクされた」：細胞レセプター結合有機部分は、キレート化剤に直接リンクされるか又はリンカー分子を介して接続されるかのどちらかであり、好ましくは直接リンクされる。リンク結合は、細胞レセプター結合有機部分と（リンカーと）キレート化剤との間の共有結合又は非共有結合のどちらかであり、好ましくは結合は共有結合である。

【0209】

「放射線分解劣化に対する安定化剤」：放射線分解劣化から有機分子を保護する安定化剤。たとえば、放射性核種から放出された線が有機分子の原子間の結合を開裂させ、ラジカルが形成されるとき、そうしたラジカルは、次いで安定化剤により捕捉されるので、望ましくない、潜在的に無効な、又はさらには毒性の分子をもたらすおそれのあるいずれの他の化学反応もラジカルにより引き起こされることが回避される。したがって、そうした安定化剤は、「フリーラジカル捕捉剤」又は手短かに「ラジカル捕捉剤」ともいわれる。そうした安定化剤の他の代替用語は、「放射線安定性向上剤」、「放射線分解安定化剤」、又は単純に「クエンチャー」である。

10

【0210】

「安定化剤は、成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に溶液中に存在する」：第1の安定化剤及び任意選択的に第2の安定化剤も存在する。すなわち、第1の安定化剤は、単独又は第2の安定化剤との組合せのどちらかで存在する。

20

【0211】

「錯体形成時に存在する」：安定化剤は、放射性核種溶液中又はキレート化剤含有溶液中のどちらかにあり、その後、そうした2つ溶液が添加され、場合により錯体形成を促進するために昇温が適用される。好ましくは、安定化剤はキレート化剤含有溶液中にある。

【0212】

「成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成時に第1の安定化剤のみが存在する」：第1の安定化剤が存在し第2が存在しない。言い換えると、1種の安定化剤のみが存在する。

【0213】

「成分 ( a i ) 及び ( a i i ) の錯体形成後に第2の安定化剤が添加される」：錯体形成時にすでに第2の安定化剤が存在していたものでありうるか否かにかかわらず、錯体形成反応の完了後、たとえば、昇温まで加熱された反応溶液を再び冷却し周囲温度に戻した後、第2の安定化剤が添加される。

30

【0214】

細胞レセプター結合部分及びキレート化剤は、一緒になって以下の分子を形成しうる。

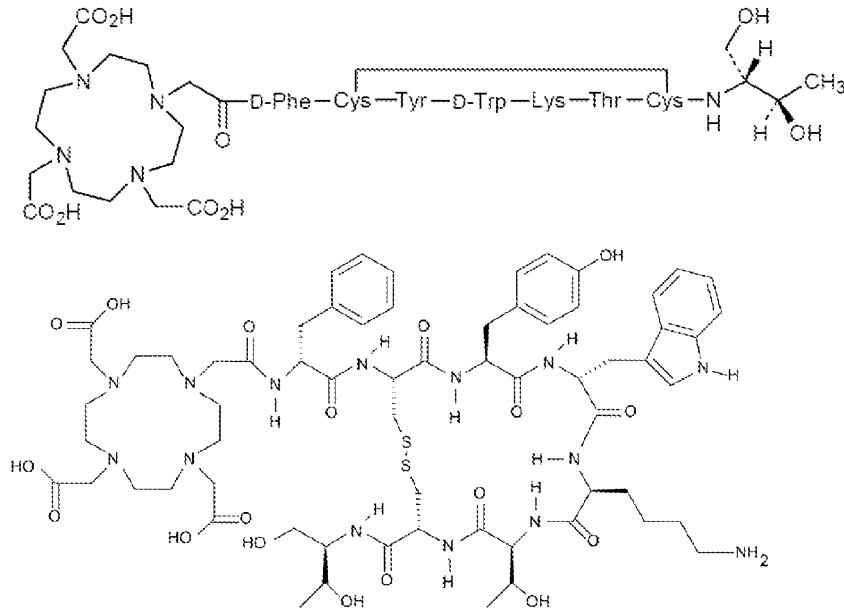
DOTA - OC : [ DOTA<sup>0</sup> , D - P h e<sup>1</sup> ] オクトレオチド、

DOTA - TOC : 以下の式により表される [ DOTA<sup>0</sup> , D - P h e<sup>1</sup> , T y r<sup>3</sup> ] オクトレオチド及びエドトレオチド ( INN ) :

40

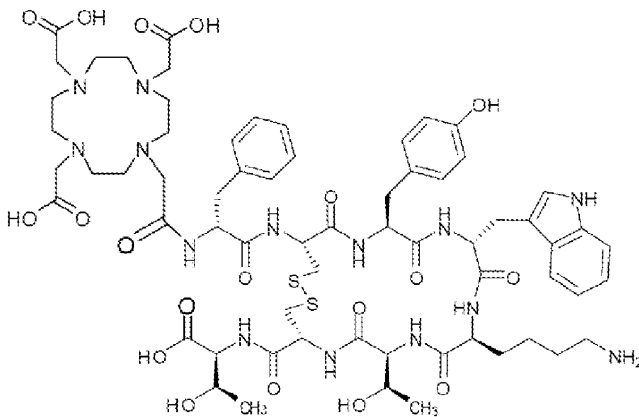
50

## 【化1】



DOTA-NOC: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, 1-NaI<sup>3</sup>] オクトレオチド、  
 DOTA-TATE: 以下の式により表される [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>] オクトレオテート、DOTA-Tyr<sup>3</sup>-オクトレオテート、DOTA-d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr (シクロ2,7)、オキソトトレオチド (INN):

## 【化2】

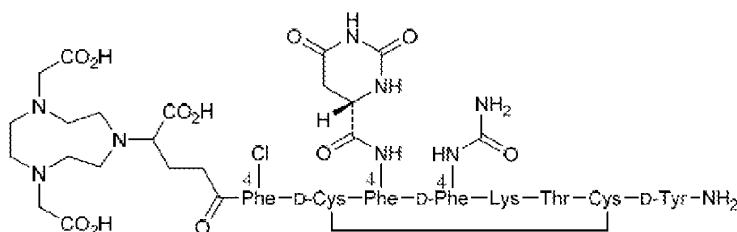


DOTA-LAN: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, 1-NaI<sup>1</sup>] ランレオチド、  
 DOTA-VAP: [DOTA<sup>0</sup>, D-Phe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>] バブレオチド。

## 【0215】

サトレオチドトリゾキサタン

## 【化3】



10

20

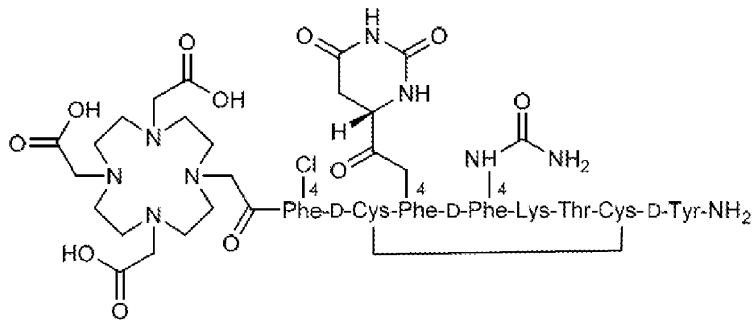
30

40

50

## サトレオチドテトラキセタン

## 【化4】



10

## 【0216】

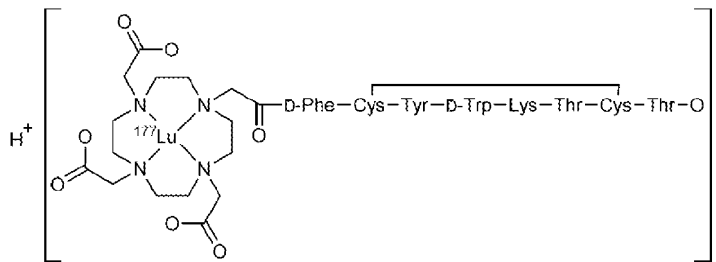
本発明に供される好ましい「キレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合部分」分子は、DOTA-TOC、DOTA-TATE、及びサトレオチドテトラキセタンであり、より好ましくは分子はDOTA-TATEである。

## 【0217】

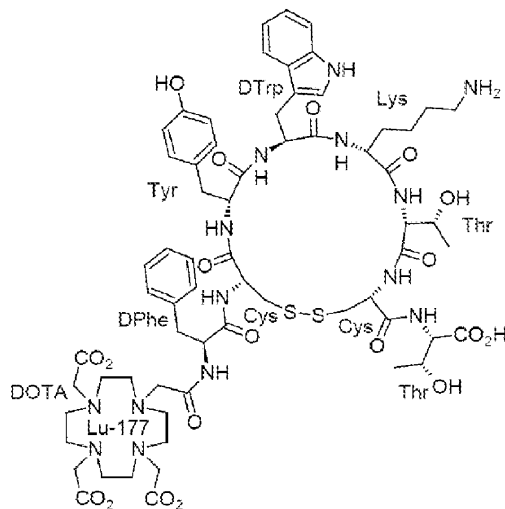
本発明では、放射性核種と、本発明にかかるキレート化剤にリンクされた細胞レセプター結合部分と、により形成された好ましい錯体（又はそれらの好ましい錯体）は、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATEであり、これは、ルテチウム( $^{177}\text{Lu}$ )オキシドトレオチド(INN)、すなわち、水素[N-{{[4,7,10-トリス(カルボキシラト-O-メチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル- $^4\text{N}^1$ ,  $\text{N}^4$ ,  $\text{N}^7$ ,  $\text{N}^{10}$ ]アセチル-O}-D-フェニルアラニル-L-システニル-チロシル-D-トリプトフィル-L-リシル-L-トレオニル-L-システニル-L-トレオニナトサイクリック(2-7)-ジスルフィド(4-)}( $^{177}\text{Lu}$ )ルテテート(1-)ともいわれ、以下の式により表される。

20

## 【化5】



30



40

50

## 【0218】

「4.5～6.0のpHの緩衝剤」：酢酸塩緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤（たとえば、クエン酸塩+HCl若しくはクエン酸+リン酸水素二ナトリウム）、又はリン酸塩緩衝剤（たとえば、リン酸二水素ナトリウム+リン酸水素二ナトリウム）でありうるとともに、好ましくは、前記緩衝剤は酢酸塩緩衝剤であり、好ましくは、前記酢酸塩緩衝剤は酢酸と酢酸ナトリウムとで構成される。

## 【0219】

「金属イオン封鎖剤」、放射性核種金属イオンを錯体化するのに好適なキレート化剤、好ましくはDTPA：ジエチレントリアミン五酢酸。

## 【0220】

「商業用」：薬剤製品、たとえば医薬水性溶液は、保健局により要求される薬剤製品の品質及び安定性の要件にすべて適合することにより、米国FDA又はEMAなどの保健局による市販認可を得ることができるもの（好ましくは得たもの）であり、医薬製造現場から又はその現場で商業スケールで製造でき（好ましくは製造され）、続いて品質管理試験手順に付されるものであり、且つ病院又は患者などの離れた位置のエンドユーザーに供給できるもの（好ましくは供給されるもの）である。

## 【0221】

「組合せ」：1つの投与ユニット製剤の固定の組合せか、又は本発明の化合物及び組合せパートナー（たとえば、以下で説明される他の1種の薬剤（「治療剤」若しくは「共剤」ともいう））が、独立して同時に若しくはとりわけ組合せパートナーが相乗効果などの協同効果を示しうる時間インターバルの場合に時間インターバル内で個別に投与されうる組合せ投与か、のどちらかを意味する。単一成分は、キットに又は個別にパッケージされうる。成分（たとえば粉末剤又は液体剤）の一方又は両方は、投与前に所望の線量に再構成又は希釈されうる。本明細書で利用される「共投与」、「組合せ投与」などという用語は、必要とする単一の被験者（たとえば患者）への選択された組合せパートナーの投与を包含することが意図されるとともに、作用剤が必ずしも同一の投与経路により又は同時に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことが意図される。本明細書で用いられる「医薬の組合せ」という用語は、1種超の治療剤の混合又は組合せから生じる製品を意味し、治療剤の固定及び非固定の組合せの両方を含む。「固定の組合せ」という用語は、治療剤、たとえば本発明の化合物及び組合せパートナーが両方とも単一のエンティティー又は投与の形態で患者に同時に投与されることを意味する。「非固定の組合せ」という用語は、治療剤、たとえば本発明の化合物及び組合せパートナーが両方とも、投与が患者の体内で2種の化合物の治療有効レベルを提供するように、同時、並行的、又は逐次的のどれかで特定の時間制限なしに個別のエンティティーとして患者に投与されることを意味する。後者はまた、カクテル療法、たとえば3種以上の治療剤の投与にも当てはまる。

## 【実施例】

## 【0222】

これ以降では、実施例を参照してより詳細且つ具体的に本発明を説明するが、本発明を限定することを意図したものではない。

## 【0223】

材料：

$^{177}\text{LuCl}_3$ は、I. D. B. Holland BVなどの供給業者から得られうる。DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-オクトレオテートは、piCHEM Forschungs- und Entwicklungs GmbH, Austriaなどの供給業者から入手しうる。薬剤製品の他の成分はすべて、各種供給元から市販されている。

## 【0224】

実施例1：薬剤製品の組成

薬剤製品（ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-オクトレオテート370MBq/mL注入用溶液）は、参照日及び参照時刻（キャリブレーション時刻（tc））で370MBq/mLの体積放射能を有する薬剤物質として $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-オクトレ

10

20

30

40

50

オテートを含有する注入用無菌即使用可能溶液として設計される。キャリブレーション時刻 ( $t_c$ ) は、第1のQCバイアルの放射能の測定時刻である製造終了時 ( $EOP = t_0$ ) に対応する。薬剤製品の貯蔵寿命は、キャリブレーション時刻後の72時間として定義される。薬剤製品は、注射時に7.4 GBqの放射能の送達を可能にする好適量の溶液を含有する単一線量バイアルである。

## 【0225】

製造現場は、製造終了後に7.4 GBq  $\pm$  10% (200 mCi) の範囲内にキャリブレートされた単一線量を準備する。分析証明は、厳密な放射能及びこの放射能が達成される時刻の両方を報告する。この値は「注射時刻: {DD MM YYYY} {hh:mm} UTC」として明示される。放射性核種の変動的注射時刻及び定常的崩壊を考慮して、注射時刻で7.4 GBqの放射能が必要とされる充填量を計算すると、20.5 ~ 25.0 mLの範囲内でありうる。

## 【0226】

## 【表1】

薬剤製品の組成/mL

性質/成分	量(単位/mL)	機能
<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート (体積放射能)	370 MBq/mL $t_c$ 時 (EOP)	薬剤物質
X-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート	10 $\mu$ g/mL	合計ペプチド含有量
比放射能 (GBq/合計ペプチド)	$\geq$ 53 GBq/ $\mu$ mol EOP時	NA
<b>賦形剤</b>		
酢酸	0.48 mg/mL	pH調整剤
酢酸ナトリウム	0.66 mg/mL	pH調整剤
ゲンチシン酸	0.63 mg/mL	RSE
アスコルビン酸	2.80 mg/mL	RSE
DTPA	0.05 mg/mL	金属イオン封鎖剤
塩化ナトリウム(NaCl)	6.85 mg/mL	等張化剤
水酸化ナトリウム(NaOH)	0.64 mg/mL	pH調整剤
注射用水	添加1 mL	溶媒

EOP: 製造終了時= $t_0$ =第1のバイアルの放射能測定=キャリブレーション時刻 $t_c$

RSE: 放射線安定性向上剤

## 【0227】

実施例2: 薬剤製品の製造

7.4 GBq バッチサイズ (2 Ci バッチサイズ) では、<sup>177</sup>LuCl<sub>3</sub> 溶液 (HCl 中約7.4 GBq) と、DOTA-Tyr<sup>3</sup>-オクトレオテート (約2 mg) 溶液と、反応緩衝剤溶液 (抗酸化剤 (及び放射線分解劣化に対する安定化剤) (すなわちゲンチシン酸、約1.57 mg) と緩衝剤系 (すなわち酢酸塩緩衝剤系) とを含有する) と、を混合一体化し、合計約5.5 mLの溶液を生成し、これを約90 ~ 約98 の温度で15分間未満の

うちに行われる放射性標識に使用する。

【0228】

合成は、流体経路（チューブ）と反応器バイアルとシール試薬バイアルとを含有する合成モジュールのフロント側に設置された単回使用使い捨てキットカセットを用いて行われる。

【0229】

得られた母溶液は、キレート化剤（すなわちDTPA）と抗酸化剤（すなわちアスコルビン酸）と水酸化ナトリウムと塩化ナトリウムとを含有する溶液で希釈され、次いで、 $0.2\ \mu\text{m}$ に通して無菌濾過され、 $4.5\sim 6.0$ 、とくに $5.2\sim 5.3$ のpHを有する実施例1に記載の即使用可能溶液を与える。最終的に、溶液は、 $20.5\sim 25.0\ \text{mL}$ の量で無菌バイアルにデispensされる。ストッパー付きバイアルは、保護遮蔽のために鉛容器内に封入される。

10

【0230】

製造プロセスはまた、 $74\ \text{GBq}$ 超のバッチサイズでも実現可能である。この場合には、原料（ルテチウム、ペプチド、及び反応緩衝剤）の量は、同一原料比を保証するために何倍かされる。

【0231】

実施例3：各種温度条件での貯蔵後の安定性試験結果。

以下の表は、実施例2に記載のプロセスに従って $74\ \text{GBq}$ バッチサイズで製造されたバッチの安定性試験データを提供する。

20

【0232】

30

40

50

【表 2】

“n.d.” = 未決定、“LOD” = 検出限界

時間点		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
<b>5 ± 2 °Cの安定性</b>		<i>CQ1</i>			<i>11 mL</i> <i>21.8 mL</i>
pH		5.3	n.d.	n.d.	5.3 5.3
化学的純度 (RP-UV-HPLC)	ペプチド純度 (%)	100.0	n.d.	n.d.	100.0 100.0
放射化学的純度 (RP-γβ-HPLC)	<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート (%)	98.37	n.d.	n.d.	96.09 96.40
時間点		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
<b>25 ± 2 °Cの安定性</b>		<i>CQ1</i>	<i>5 mL</i>	<i>5 mL</i>	<i>5 mL</i> <i>24.7 mL</i>
pH		5.3	5.3	5.2	5.2 5.3
化学的純度 (RP-UV-HPLC)	ペプチド純度 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
放射化学的純度 (RP-γβ-HPLC)	<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート (%)	98.28	96.99	96.29	95.02 95.62
時間点		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
<b>32 ± 2 °Cの安定性</b>		<i>CQ1</i>	<i>5.6 mL</i> <i>22.2 mL</i>	<i>5.6 mL</i> <i>22.2 mL</i>	
pH		5.3	n.d.	5.3 5.3	n.d.
化学的純度 (RP-UV-HPLC)	ペプチド純度 (%)	100.0	100.0 100.0	100.0 100.0	n.d.
放射化学的純度 (RP-γβ-HPLC)	<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート (%)	98.37	96.03 96.51	94.45 95.45	n.d.
時間点		t(0)	t(0+24h)	t(0+48h)	t(0+72h)
<b>32 ± 2 °Cで12h及び25 ± 2 °Cで60hの安定性</b>		<i>CQ1</i>			<i>11 mL</i>
化学的純度 (RP-UV-HPLC)	ペプチド純度 (%)	100.0	n.d.	n.d.	100.0
放射化学的純度 (RP-γβ-HPLC)	<sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -オクトレオテート (%)	98.28	n.d.	n.d.	95.01

## 【 0 2 3 3 】

1 4 8 G B q バッチサイズで製造されたバッチで非常に類似した良好な安定性結果が得られた。

本発明は、以下の態様を含み得る。

[ 1 ]

( a ) 以下：

( a i ) 放射性核種 <sup>177</sup>Lu (ルテチウム - 177) と、

( a i i ) キレート化剤 D O T A にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、

10

20

30

40

50

により形成された錯体と、

(b) 放射線分解劣化に対する少なくとも2種の異なる安定化剤と、  
を含み、

前記放射性核種が250～500 MBq/mLの体積放射能を提供する濃度で存在し、  
且つ

前記安定化剤が0.2～20.0 mg/mLの合計濃度で存在する、  
医薬水性溶液。

[2]

前記成分(b)が、安定化剤：

(bi) ゲンチシン酸又はその塩と、

(bii) アスコルビン酸又はその塩と、

を含む、[1]に記載の医薬水性溶液。

[3]

(bi) ゲンチシン酸が0.5～2 mg/mL、好ましくは0.5～1 mg/mLの濃度で存在し、且つ

(bii) アスコルビン酸が2.0～5.0 mg/mLの濃度で存在する、

[2]に記載の医薬水性溶液。

[4]

(c) 0.01～0.10 mg/mLの濃度のジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)  
) 又はその塩、

をさらに含む、[3]に記載の医薬水性溶液。

[5]

(d) 以下：

(di) 0.3～0.7 mg/mLの濃度の酢酸と、

(dii) 0.4～0.9 mg/mLの濃度の酢酸ナトリウムと、

から構成された酢酸塩緩衝剤、

をさらに含む、

好ましくは前記酢酸塩緩衝剤が、4.5～6.0、好ましくは5.0～5.5のpHを  
提供する、

[3]又は[4]に記載の医薬水性溶液。

[6]

少なくとも1種の安定化剤が成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に存在し、且つ  
少なくとも1種の安定化剤が成分(ai)及び(aii)の錯体形成後に添加される、  
[1]～[5]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

[7]

成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に少なくともゲンチシン酸が存在し、且つ成  
分(ai)及び(aii)の錯体形成後に少なくともアスコルビン酸が添加される、  
[1]～[5]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

[8]

成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸で  
あり、且つ成分(ai)及び(aii)の錯体形成後に添加される唯一の安定化剤がアス  
コルビン酸である、[1]～[5]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

[9]

成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に存在する1種/複数種の安定化剤が、15  
～50 mg/mL、好ましくは20～40 mg/mLの合計濃度で前記錯体配合時に存在  
する、[6]～[8]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

[10]

成分(ai)及び(aii)の錯体形成時に存在する唯一の安定化剤がゲンチシン酸で  
あり、且つ前記錯体配合時に20～40 mg/mL、好ましくは25～35 mg/mLの  
濃度で存在する、[9]に記載の医薬水性溶液。

10

20

30

40

50

## [ 1 1 ]

2 5 で貯蔵したときに少なくとも7 2 h、とくに2 5 で貯蔵したときに少なくとも7 2 hの貯蔵寿命を有する、[ 1 ] ~ [ 1 0 ]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

## [ 1 2 ]

2 5 で貯蔵したときに放射化学的純度（H P L Cにより決定）が少なくとも7 2 hにわたり9 5 %に維持される、[ 1 ] ~ [ 1 1 ]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

## [ 1 3 ]

前記溶液が商業製造スケールで製造される、とくに少なくとも2 0 G B q、少なくとも5 0 G B q、少なくとも7 0 G B qのバッチサイズで製造される、[ 1 ] ~ [ 1 2 ]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

10

## [ 1 4 ]

即使用可能である、[ 1 ] ~ [ 1 3 ]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液。

## [ 1 5 ]

( 1 ) 以下：

( 1 . 1 ) 放射性核種を含む水性溶液を調製することと、

( 1 . 2 ) キレート化剤にリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤と、を含む水性溶液を調製することと、

( 1 . 3 ) 工程( 1 . 1 ) 及び( 1 . 2 ) で得られた溶液を混合して得られた混合物を加熱することと、

により、放射性核種<sup>177</sup>Luと、キレート化剤DOTAにリンクされたソマトスタチンレセプター結合ペプチドと、の錯体を形成するプロセス工程と、

20

( 2 ) 以下：

( 2 . 1 ) 放射線分解劣化に対する少なくとも1種の安定化剤を任意選択的に含む水性希釈溶液を調製することと、

( 2 . 2 . ) 工程( 1 ) により得られた錯体溶液と、工程( 2 . 1 ) により得られた希釈溶液と、を混合して最終溶液を得ることと、

により、工程( 1 ) により得られた錯体溶液を希釈するプロセス工程と、

を含み、

( 1 . 2 ) の下で調製された溶液が1種の安定化剤のみを含む場合、( 2 . 1 ) の下で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含む、

30

[ 1 ] ~ [ 1 4 ]のいずれか一項に記載の医薬水性溶液の製造プロセス。

## [ 1 6 ]

工程( 1 . 2 ) で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含み、且つ工程( 2 . 1 ) で調製された溶液が少なくとも1種の安定化剤を含む、[ 1 5 ]に記載のプロセス。

## [ 1 7 ]

工程( 1 . 2 ) で調製された溶液が少なくとも安定化剤ゲンチシン酸を含み、且つ工程( 2 . 1 ) で調製された溶液が少なくとも安定化剤アスコルビン酸を含む、[ 1 5 ]に記載のプロセス。

## [ 1 8 ]

工程( 1 . 2 ) で調製された溶液が、ゲンチシン酸である1種の安定化剤のみを含み、且つ工程( 2 . 1 ) で調製された溶液が、アスコルビン酸である1種の安定化剤のみを含む、[ 1 5 ]に記載のプロセス。

40

## [ 1 9 ]

工程( 1 . 2 ) で調製された溶液が、1 5 ~ 5 0 m g / m L、好ましくは2 0 ~ 4 0 m g / m Lの合計濃度で1種 / 複数種の安定化剤を含む、[ 1 5 ] ~ [ 1 8 ]のいずれか一項に記載のプロセス。

## [ 2 0 ]

工程( 1 . 2 ) で調製された溶液が、2 0 ~ 4 0 m g / m L、好ましくは2 5 ~ 3 5 m g / m Lの濃度でゲンチシン酸である1種の安定化剤のみを含む、[ 1 5 ] ~ [ 1 8 ]のいずれか一項に記載のプロセス。

50

[ 2 1 ]

工程 ( 1 . 2 ) の溶液が緩衝剤、好ましくは酢酸塩緩衝剤をさらに含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 0 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

[ 2 2 ]

工程 ( 1 . 3 ) で、得られた混合物が、 2 ~ 5 9 分、好ましくは 1 0 ~ 1 5 分にわたり、 7 0 ~ 9 9 、好ましくは 9 0 ~ 9 8 の温度に加熱される、 [ 1 5 ] ~ [ 2 1 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

[ 2 3 ]

工程 ( 2 . 1 ) の溶液がジエチレントリアミン五酢酸 ( D T P A ) 又はその塩をさらに含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 2 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

10

[ 2 4 ]

( 3 ) 工程 ( 2 ) により得られた溶液を 0 . 2  $\mu$ m に通して濾過するプロセス工程と、 ( 4 ) 工程 ( 3 ) により得られた濾過溶液を、 5 . 0 ~ 1 0 M B q、好ましくは 7 . 0 ~ 8 . 0 M B q、より好ましくは 7 . 3 ~ 7 . 7 M B q、さらにより好ましくは 7 . 4 ~ 7 . 5 M B q の放射線量を送達するのに必要な量で、線量単位容器にディスペンスするプロセス工程であって、好ましくは前記量が 1 0 ~ 5 0 m L、より好ましくは 1 5 ~ 3 0 m L、さらにより好ましくは 2 0 ~ 2 5 m L である、プロセス工程と、をさらに含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 3 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

[ 2 5 ]

工程 ( 1 . 1 ) の溶液が  $L u C l _ 3$  と  $H C l$  とを含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 4 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

20

[ 2 6 ]

工程 ( 1 . 2 ) の溶液が、<sup>177</sup>L u - D O T A - T A T E 又は <sup>177</sup>L u - D O T A - T O C と、ゲンチシン酸と、酢酸と、酢酸ナトリウムと、を含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 5 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

[ 2 7 ]

工程 ( 2 . 1 ) の溶液が D T P A とアスコルビン酸とを含む、 [ 1 5 ] ~ [ 2 6 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

[ 2 8 ]

工程 ( 4 ) の線量単位容器が、鉛容器内に封入されたストッパー付きバイアルである、 [ 2 4 ] ~ [ 2 7 ] のいずれか一項に記載のプロセス。

30

[ 2 9 ]

[ 1 5 ] ~ [ 2 8 ] のいずれか一項に記載のプロセスにより得られた医薬水性溶液。

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
C 0 7 K	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
		C 0 7 K	7/06

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

特許法第30条第2項適用 <1> (1) 発行日 :平成30年1月17日(オンライン公開) (2) 刊行物 :Lutathera:EPAR Product Information [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lutathera-epar-product-information_en.pdf) (3) 公開者 :アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ エスエー (4) 公開された発明の内容:Lutatheraの添加剤の組成(6.1 List of excipients(第20頁))

特許法第30条第2項適用 <2> (1) 発行日 :平成30年1月17日(オンライン公開) (2) 刊行物 :Lutathera:EPAR Public assessment report [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report_en.pdf) (3) 公開者 :アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ エスエー (4) 公開された発明の内容:Lutatheraの添加剤の組成(2.2.1 Introduction:Other ingredients(第18頁)、2.2.3 Finished Medicinal Product:Description of the product and pharmaceutical development:Other ingredients(第25頁))

特許法第30条第2項適用 <3> (1) 発行日 :平成30年3月12日(オンライン公開) (2) 刊行物 :Printed Labeling [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/208700Orig1s0001b11.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s0001b11.pdf) (3) 公開者 :アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ ユーエスエー インコーポレイテッド (4) 公開された発明の内容:Lutatheraの添加剤の組成(HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION:11 DESCRIPTION(第9~10頁))

特許法第30条第2項適用 <4> (1) 発行日 :平成30年3月12日(オンライン公開) (2) 刊行物 :Chemistry Review(s) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/208700Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208700Orig1s000ChemR.pdf) (3) 公開者 :アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ ユーエスエー インコーポレイテッド (4) 公開された発明の内容:Lutatheraの添加剤の組成(NDA 208700 (Resubmission)OPQ Integrated Quality Assessment final:B. Drug Product[Established Name]Quality Summary (第3頁第2~3行)、NDA 208700 OPQ N208700 Integrated Quality Assessment Final:Introduction(第4頁第9~10行))

## 前置審査

(イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内

## (72)発明者 バーベイト, ドナート

イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内

## (72)発明者 デ パロ, フランチェスコ

イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内

## (72)発明者 フガッツァ, ロレンツァ

イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内

- (72)発明者 マリアーニ, マウリツィオ  
 イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラ  
 ヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内
- (72)発明者 テソリエレ, ジョヴァンニ  
 イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラ  
 ヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内
- (72)発明者 ブランバーティ, クレメンタイン  
 イタリア国 86077 ポッツィッリ (イゼルニア) ヴィア デル' インダストリア プリマ トラ  
 ヴェルサ アドバンスド アクセラレーター アプリケーションズ (イタリー) エスアールエル内
- 審査官 平井 裕彰
- (56)参考文献 特表2006-528644 (JP, A)  
 国際公開第2008/009444 (WO, A1)  
 J. Radioanal. Nucl. Chem., 2014, Vol.302, pp.889-894  
 Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2017.11, Vol.32, pp.266-273  
 Majalah Polimer Indonesia, Vol.19, No.1, 2016, pp.1-14  
 J. Radioanal. Nucl. Chem., 2017.11, Vol.314, pp.2181-2188, DOI 10.1007/s10967-017-5595-1  
 Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2007, Vol.273, No.3, pp.689-694  
 PRODUCTION and QUALITY CONTROL of 177Lu-DOTATATE [177Lu-DOTA-Tyr3]- OCTRE  
 OTATE: CLINICAL APPLICATION [retrieved on 2022/04/20], 2009, [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/43/004/43004240.pdf](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/43/004/43004240.pdf)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
 A61K38/00~41/47  
 51/00~51/12  
 A61P35/00~35/04  
 CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)