(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0165761
(43) 공개일자 2023년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61K 51/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0497 (2013.01)
A61K 51/0402 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7032903
(22) 출원일자(국제) 2022년04월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/058754
(87) 국제공개번호 WO 2022/207906
국제공개일자 2022년10월06일
(30) 우선권주장
21305432.3 2021년04월02일
유럽특허청(EPO)(EP)

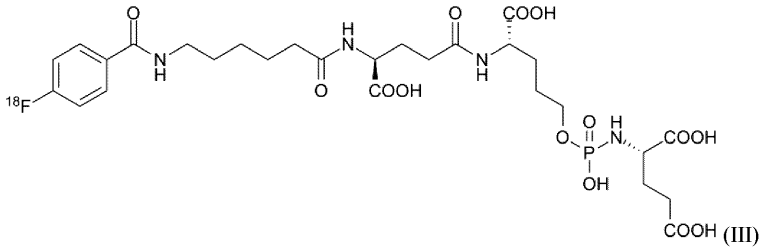
(71) 출원인
어드밴스드 엑셀러레이터 어플리케이션즈
프랑스 뢰일-말메종 92500 씨에스10150 뤼 앙리 생-클레르 드빌 8-10
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
카타파우, 아나
스위스 제네바 1204 루 드 라 투르 드 릴 4
파레라 피엘라, 엘리자벳
프랑스 마르세유 13005 불러바드 쟝 물랑 27
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **전립선암의 진단 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 진단 방법, 및 보다 특히 전립선암 영상화의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 PSMA-양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는데 사용하기 위한 방사성제약 PSMA-결합 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 특히 근치 전립선절제술 또는 방사선요법 후 생화학적 재발로 진단되었고, 여기서 상기 방사성제약 화합물은 화학식 (III)의 화합물이다.



(III)

(52) CPC특허분류
A61K 51/121 (2013.01)
(72) 발명자
헤, 베일리
스위스 제네바 1204 루 드 라 투르 드 릴 4
크파메간, 을로지
미국 94608 캘리포니아 에머리빌 호튼 스트리트 5959 9쓰 플로어 노파르티스 인스티튜츠 포 바이오메디컬 리서치, 인크.

명 세 서

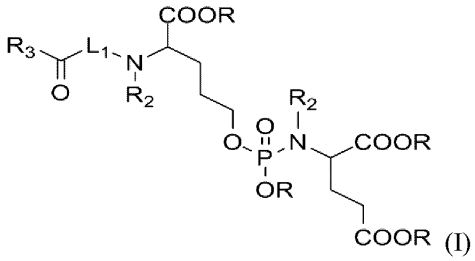
청구범위

청구항 1

대상체에서 PSMA-양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 진단 방법에 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제로서, 특히 상기 대상체는 전립선암을 갖고 상기 PSMA-양성 종양은 전립선암이며, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단되었고, 특히 상기 생화학적 재발은 근치 전립선절제술 또는 방사선-요법 후에 뒤따르는 것이고, 여기서 상기 방사성리간드 영상화제는 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물인 방사성리간드 영상화제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 영상화제가 화학식 (I)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제:



(I)

여기서

각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기, 바람직하게는 t-부틸 또는 벤질이고,

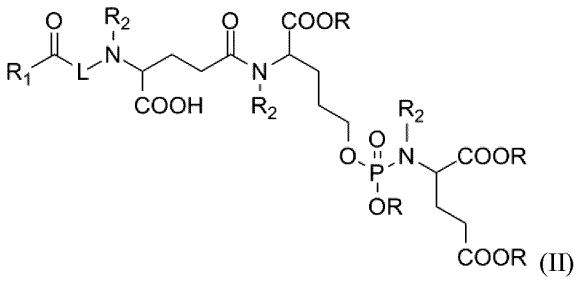
각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고,

R3은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고,

L1은, 바람직하게는 1개 이상의 아미노산, C1-C18 알킬렌, 및 1 내지 35개의 탄소 원자 및 1 내지 15개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬렌으로부터 선택된 1개 이상의 기를 포함하는, 링커이며, 상기 헤테로알킬렌은 옥소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 보다 바람직하게는 L1은 1 내지 6개의 아미노산으로부터 선택된 링커이다.

청구항 3

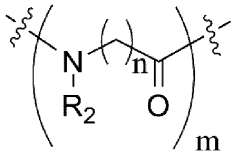
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (II)의 PSMA-결합 화합물 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제:



(II)

여기서

L은 화학식 -NH-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2-)y-C(O)-의 모이어티 또는 하기 화학식의 기를 포함하는 링커이고:



여기서 y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

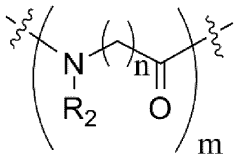
각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

R1은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고;

각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이며;

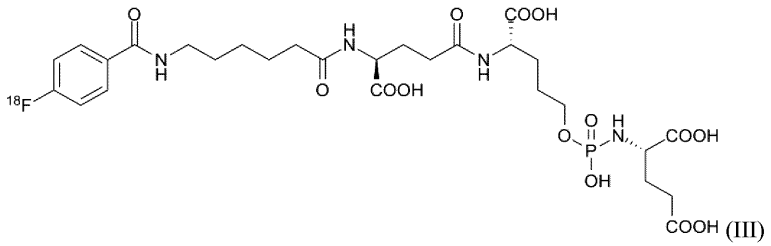
단 L이 하기 화학식의 기인 경우:



m 및 n의 조합은 3 내지 21개의 원자의 선형 링커 길이를 초래한다.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제.



청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 근치 전립선절제술 또는 방사선요법 후 생화학적 재발로 진단된 것인 방사성리간드 영상화제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 검량 시간에 150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 370 MBq/mL +/- 10%의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로 주사용 또는 주입용 용액으로서 제제화되는 것인 방사성리간드 영상화제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 250 내지 450 MBq에 포함된, 전형적

으로 약 370 MBq의 유효 용량으로 정맥내로 투여되는 것인 방사성리간드 영상화제.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 대상체의 제1 PET 스캔 영상화가 주사-후 60 내지 120분에 수행되고, 임의로 제2 스캔 영상화가 주사-후 최대 180분에 수행되는 것인 방사성리간드 영상화제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 하기를 포함하는 것인 방사성리간드 영상화제:

[i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 방사성리간드 영상화제를 투여하는 것,

[ii] 상기 대상체를 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔 중 어느 하나인 PET 스캔에 의해 영상화하는 것,

[iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것, 및

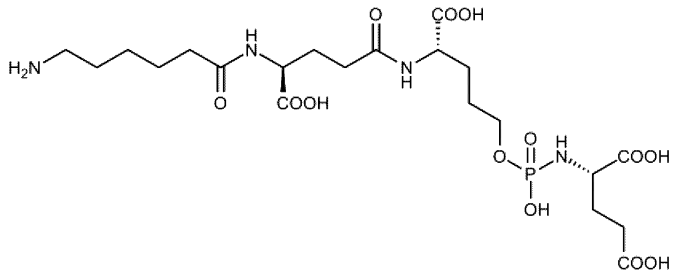
[iv] 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

청구항 10

150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 상기 방사성리간드 영상화제, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 수용액인 주사용 또는 주입용 용액.

청구항 11

제10항에 있어서, 화학식 (IV)의 전구체 화합물이 5.0 μg/mL 이하, 바람직하게는 4.0 μg/mL 이하, 보다 바람직하게는 3.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 1.0 μg/mL 이하의 농도로 존재하는 것인 용액.



청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, pH 5.0 내지 8.0, 바람직하게는 6.0 내지 8.0, 보다 바람직하게는 6.5 내지 7.5에 대한 완충제, 바람직하게는 포스페이트 완충제인 완충제, 및 등장화제, 바람직하게는 염화나트륨을 추가로 포함하는 용액.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 방사선분해에 대한 안정화제, 바람직하게는 용액의 제조 동안 용리액으로서 적합한 안정화제를 추가로 포함하며, 바람직하게는 상기 안정화제 및/또는 용리액은 알콜, 바람직하게는 에탄올인 용액.

청구항 14

제13항에 있어서, 하기를 포함하는 용액:

[i] 8.0 내지 9.5 mg/mL; 바람직하게는 8.6 내지 8.9 mg/mL의 농도의 NaCl,

[ii] 0.03 내지 0.3 mg/mL; 바람직하게는 0.1 내지 0.2 mg/mL의 농도의 NaH_2PO_4;

[iii] 0.2 내지 1.2 mg/mL; 바람직하게는 0.3 내지 1.1 mg/mL의 농도의 Na_2HPO_4;

[iv] 5 - 50 mg/mL; 바람직하게는 10.0 내지 39.5 mg/mL의 농도의 에탄올; 및,

[v] 5.0 μg/mL 이하 바람직하게는 4.0 μg/mL 이하, 보다 바람직하게는 3.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 1.0 μg/mL 이하의 농도의 전구체 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 진단 방법, 보다 특히 전립선암 영상화의 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전립선-특이적 막 항원은 또한 폴레이트 히드롤라제 또는 글루타메이트 카르복시펩티다제 II로서 공지된, 막관통 단백질이다. 모든 공지된 PSMA-과다발현 종양으로부터, 전립선암은 PSMA의 역할이 가장 광범위하게 연구된 것이다. 전립선암은 여전히 미국 (US)에서 두 번째로 가장 높은 사망률을 갖는 암, 및 유럽 남성에서 암-관련 사망의 세 번째로 주요한 원인이다 (Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2017) Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin; 67(1):7-30, Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al (2019) European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. Ann Oncol; 30(5):781-7). 이는 또한 2019년에 총 174,650건으로 9,960건의 새로운 사례의 추정된 증가를 갖는 여전히 가장 많이 진단된 암이다 (Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer Statistics, 2018. CA Cancer J Clin; 68(1):7-30, Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin; 69(1):7-34). 대부분의 진단된 사례는 PSA 시험의 사용으로 인해 보다 개발된 지역에서의 것이나, 전이성, 및 보통 거세-저항성 질환에 의해 구동되는, 전세계적으로 사망률에서의 단지 온건한 변이만이 있다 (Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al (2013). Int J Cancer; 132:1133-45). 후속 치료는 다면적이고 관측, 수술 (전립선절제술), 방사선 요법 (외부 빔 또는 근접치료), 호르몬 요법, 화학요법을 수반할 수 있다. 종양에서 비-종양 조직으로의 PSMA의 차등 발현은 PSMA-PET 영상화를 사용하는 질환 위치측정 뿐만 아니라 치료적 중재 둘 다를 수반하는 수많은 표적화된 전략을 초래하였다. 질환 위치 및 정도의 정확한 확인은 전립선암을 갖는 환자에 대한 치료 결정을 결정한다. 전립선암의 초기 단계에서의 원격 전이성 질환의 확인은 따라서 전립선암 관리를 계획하는데 있어 중요하다.

[0003] 전립선암을 갖는 환자의 최대 40%는 초기 치료 후 10년 내에 생화학적 재발 (BCR)을 발생시킨다 (Isbarn et al 2010. BJU Int; 106:37-43). 통상적으로 PSA-수준의 증가가 수개월 내지 수년만큼 임상적으로 검출가능한 재발에 선행한다 (Van Poppel et al 2006, (EORTC 30001). Eur J Cancer; 42:1062-7). 그러나, 이는 추가 질환 관리에 필수적인 필요한 정밀도로 국부, 국소 또는 전신 질환을 구별할 수 없다 (Bott 2004. Prostate Cancer and Prostatic Dis; 7:211-6).

[0004] 따라서, 특히 생화학적 재발을 갖는 환자에서, 가능한 한 빨리 보다 작고 원격의 병변을 검출하는 것이 적절하다.

[0005] 전립선암을 위한 통상적인 진단 도구는 PSA 시험, 손가락 직장 촉진, 경직장 초음파, 전립선 생검, 및 조직병리학적 검사를 포함한다 (Schwarzenboeck S, Souvatzoglou M, Krause BJ (2012). Theranostics; 2(3):318-30; Smith RA, Andrews K, Brooks D, et al (2016) Cancer screening in the United States, 2016: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin; 66(2):95-114; Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, et al (2016). Mol Imaging Biol; 18:428-36). 추가적으로, 추가 영상화 기술 예컨대 자기 공명 영상화 (MRI), 골 섬광조영술, CT, 및 [18F]플루오로데옥시글루코스 (FDG), [18F]콜린, [11C]콜린 및 보다 최근에 승인된 [18F]플루시클로빈 (Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, et al (2016) (^{18})F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 43:1601-10, Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, et al (2016) Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(^{18})F]FACBC PET/CT: comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 43:1773-83) PET/CT가 원발성 전립선암을 병기결정하고 생화학적 재발을 재병기결정하는데 사용된다 (Schwarzenboeck S, Souvatzoglou M, Krause BJ (2012) Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. Theranostics;

2(3):318-30).

[0006] CT 및 MRI는 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 1.1에 따른 반응 평가를 위해 선택된 병변 및 기준선에서의 종양을 측정하기 위한 표준 치료 영상화 절차이다 (Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer; 45:228-47). 그러나, 이들 영상화 양상은 전립선암을 갖는 환자에서의 골반 림프절의 병기결정에서 제한된 산출을 나타냈다.

[0007] 따라서, 현재 이용가능한 표준-치료 검사보다 더 민감하고 정확한 영상화 시험이 필요하다. 신규 PET 방사성추적자는 이 제한을 극복할 가망이 있다. PET 영상화는 그가 환자를 병기결정할 가능성 및 종양 생물학에 대한 통찰력을 제공할 가능성 둘 다를 제공하기 때문에 유혹적인 선택이다. 이용가능한 다양한 PET 프로브 중에서, PSMA의 ^{68}Ga-표지된 리간드는 후향적 연구의 여러 메타-분석에서 치료에 대한 전례 없는 정확도 및 효과와 연관되었다 (Perera M, Papa N, Christidis D, et al (2016). Eur Urol; 70:926-37; Han S, Woo S, Kim YJ, et al (2018). Eur Urol; 74:179-90, Von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al (2018). Eur Urol Focus; 4:686-93). 특히, 여러 헤드 투 헤드 비교 연구가 생화학적 재발을 갖는 환자에서 전립선암 종양의 위치측정을 위한 [^{18}F]플루시클로빈 vs [^{68}Ga]Ga-PSMA-11의 흡수에 대해 수행되었다. 검출률은 환자별 및 영역별로 기반하여 PSA < 2.0 ng/ml를 갖는 환자에서 근치 전립선절제술 후 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 vs [^{18}F]플루시클로빈에 대해 우수하였다 (Calais et al 2018 Potential Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Planning of Definitive Radiation Therapy for Prostate Cancer. J Nucl Med; 59(11):1714-21). 그러나, 전립선암의 생화학적 재발을 갖는 환자에서의 [^{18}F]플루시클로빈 vs [^{68}Ga]Ga-PSMA-11에 대한 보다 큰 전향적 직접 비교 연구는 2종의 상이한 방사성리간드 사이에 전립선암 재발에 대한 전체 검출률에서의 통계적 차이를 발견하지 않았다 (Pernthaler et al 2019 A Prospective Head-to-Head Comparison of ^{18}F-Fluciclovine With 68Ga-PSMA-11 in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in PET/CT. Clin Nucl Med; 44(10):e566-e73).

[0008] 그러므로, 개선된 검출률 및/또는 위치측정으로 생화학적 재발을 갖는 전립선암 환자에서 종양을 검출하고 위치측정할 수 있는 방사성리간드를 확인하는데 있어 여전히 필요가 있다.

[0009] [^{18}F]CTT1057은 유망한 신규 PSMA-표적화 ^{18}F-표지된 PET 영상화제이다 (WO2014143736). 우레아 백본을 공유하는 ^{68}Ga 또는 ^{18}F (예를 들어 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, [^{18}F]PSMA1007, [^{18}F]DCFPyL)로 표지된 대부분의 다른 PSMA 작용제와 달리, [^{18}F]CTT1057은 높은 나노몰 친화도로 PSMA에 비가역적으로 결합하는 포스포르아미데이트 스캐폴드에 기반하며, 이는 보다 높고 장기적인 종양 흡수를 설명할 수 있다 (Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al (2019) Phase I Study of CTT1057, an ^{18}F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. J Nucl Med; 60(7):910-6).

[0010] 20명의 전립선암 환자 (n = 5 1차 병기결정 및 n = 15 전이성-거세 저항성 전립선암 (mCRPC))에서의 [^{18}F]CTT1057 I상 연구는 어떠한 방사성추적자-관련 유해 반응도 없는 허용되는 안전성 프로파일을 나타냈다. I상 연구는 또한 전이성 병변이 종래의 영상화보다 [^{18}F]CTT1057 영상화 상에서 더 높은 감수성으로 검출된다는 것을 입증하였다 (Behr et al 2019). 또 다른 보다 작은 연구는 [^{18}F]CTT1057 PET 영상화 상 영상 품질이 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET 상에서 수득된 것과 질적으로 유사하였다는 것을 나타냈다 (Behr S, Aggarwal R, Flavell R, et al (2017) [abstract]. J Nucl Med; 58 Suppl 1:733A).

발명의 내용

[0011] 본 개시내용은 생화학적 재발로 진단된 환자에서, 특히 전립선암을 갖는 환자에서 PSMA 양성의 검출 및 위치측정을 위한 PET 영상화제의 신규 사용 방법을 제공한다.

[0012] 특히, 본 개시내용의 목적은 매우 높은 종양-대-배경 비율을 제공하는, PSMA-발현 암 세포, 바람직하게는 전립선암 세포 상 표적에 대한 높은 친화도를 갖는 PET 영상화제를 사용하여 PSMA-양성 종양을 검출하는 방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 개시내용의 또 다른 목적은 매우 작은 부피의 질환의 부위를 확인하는 방법을 제공하는 것이다.

[0014] 본 개시내용의 또 다른 목적은 전형적인 질환의 부위 예컨대 전립선 베드, 골반 림프절, 및 골의 검출에 유리한 생체분포를 갖는 PET 영상화제로, PSMA-양성 종양, 바람직하게는 전립선암 종양을 검출하는 방법을 제공하는 것이다.

[0015] 본 개시내용의 또 다른 목적은 초기 병기결정, 생화학적 재발 시 재병기결정, 방사선 또는 수술 계획을 포함하는 매우 다양한 상이한 임상 맥락 중에서 확실히 작용하는, PSMA-양성 종양, 바람직하게는 전립선암 종양을 검출하는 방법을 제공하는 것이다.

[0016] 본 개시내용의 또 다른 목적은 환자의 고처리량을 가능하게 하는 높은 방사성화학 수율을 갖는 영상화제로, PSMA-양성 종양, 바람직하게는 전립선암 종양을 검출하는 방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 개시내용은 따라서 대상체에서 PSMA-양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는데 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제로서, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단되었고, 여기서 상기 방사성리간드 영상화제는 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물인 방사성리간드 영상화제에 관한 것이다.

[0018] 본 개시내용은 또한 150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로, 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 수용액인 주사용 또는 주입용 용액에 관한 것이다.

[0019] 또한 하기를 포함하는, 대상체, 바람직하게는 전립선암을 갖는 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단된 것인 방법이 본원에 개시된다:

[0020] [i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 하기 정의된 바와 같은 방사성리간드 영상화제를 투여하는 것,

[0021] [ii] 상기 대상체를 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔 중 어느 하나인 PET 스캔에 의해 영상화하는 것,

[0022] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0023] 이로써 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "PSMA-양성 종양"은 PSMA-결합 모이어티를 포함하는 추적자 화합물, 전형적으로 방사성리간드 영상화제 예컨대 하기 기재된 바와 같은 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 ^{18}F 방사성표지된 PSMA-결합 화합물로 검출될 수 있는 종양 병변을 지칭한다.

[0026] 국제 단위계와 일치하는, "MBq"는 방사능의 단위 "megabecquerel"에 대한 약어이다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같은, "PET"는 양전자-방출 단층촬영을 의미한다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같은, "SPECT"는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영을 의미한다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같은, "MRI"는 자기 공명 영상화를 의미한다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은, "CT"는 컴퓨터 단층촬영을 의미한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 본 개시내용의 방법에 따라 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제의 "유효 용량"은 상기 영상화제를 사용하는 영상화 연구로부터 환자에서 PSMA-양성 병변의 존재 또는 위치측정을 결정하기에 충분한 영상화제의 양을 지칭한다. 특히, 구체적 실시양태에서, 존재 및/또는 위치측정은 종래의 영상화 방법보다 본 개시내용의 방법으로 더 확실히 결정된다. 유효 용량은 주사 시간에 주사된 용액의 방사능에 의해 결정될 수 있다. 주사된 용액의 방사능은 또한 "검량 시간"으로 지칭되는, 전형적으로, 주사용 용액의 생산 후, 참조 시간에서의 주사용 용액의 체적측정 방사능의 측정으로부터 유래될 수 있다. 의사는 주사 시간에서의 추정된 체적측정 방사능 및 검량 시간에서의 공지된 체적측정 방사능에 기반하여 주사될 부피를 조정할 것이다.

[0032] 따라서, 본원에 사용된 바와 같은, 조성물의 체적측정 방사능의 방사능을 지칭할 때 용어 "검량 시간"은 참조 날짜 및 시간에, 예를 들어, 제품 제조 후 60분 내 측정된 방사능을 지칭한다.

[0033] "방사성화학 순도": 명시된 화학적 또는 생물학적 형태로 존재하는 명시된 방사성핵종의 백분율이다. 방사성크

로마토그래피 방법, 예컨대 HPLC 방법 또는 박층 크로마토그래피 방법 (TLC)은 통상적으로 허용되는 방사성약학에서 방사성화학 순도를 결정하는 방법이다. 구체적 실시양태에서, 방사성리간드 영상화제의 방사성화학 순도는 95% 이상이다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같은, "수용액"은 물 중 1종 이상의 용질의 용액을 지칭한다. 용어 "수용액"은 또한 물 및 알콜, 바람직하게는 에탄올을 포함하는, 히드로알콜성 용액을 지칭할 수 있고, 예를 들어 알콜은 0% 내지 20%, 바람직하게는 0% 내지 10%, 예를 들어 2% 내지 8%에 포함되고, 보다 바람직하게는 약 5%이다.

[0035] 용어 "약" 또는 "ca."는 본원에서 하기 값이 ± 20%, 바람직하게는 ± 10%, 보다 바람직하게는 ± 5%, 보다 더 바람직하게는 ± 2%, 보다 더 바람직하게는 ± 1%로 달라질 수 있다는 의미를 갖는다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "아미노산"은 적어도 1개의 아미노 기 및 적어도 1개의 카르복실산 기를 포함하는 유기 화합물에 관한 것이고, 천연 및 비-천연 아미노산 둘 다를 포함한다.

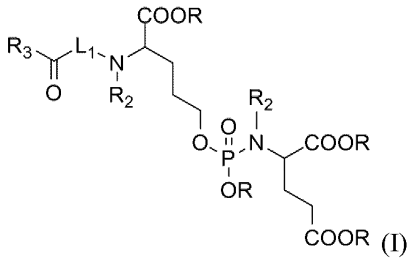
[0037] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "헤테로알킬렌"은 1 내지 35개, 바람직하게는 1 내지 20개의 탄소 원자, 및 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 15개의 헤테로원자로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇄인 2가 헤테로알킬을 지칭하며, 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 (예를 들어: 술폭시드 또는 술폰) 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬렌 기의 임의의 내부 위치에 및 쇄 말단 중 어느 하나 또는 둘 다에 배치될 수 있다.

[0038] 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제

[0039] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제는 적어도 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물, 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염이다.

[0040] ^{18}F 방사성표지된 PSMA-결합 화합물은 관련 기술분야에 기재되었고, WO2013173583 또는 WO2014143736에 기재된 것들을 포함한다.

[0041] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제는 화학식 (I)의 PSMA-결합 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염이며:



(I)

[0042]

[0043] 여기서

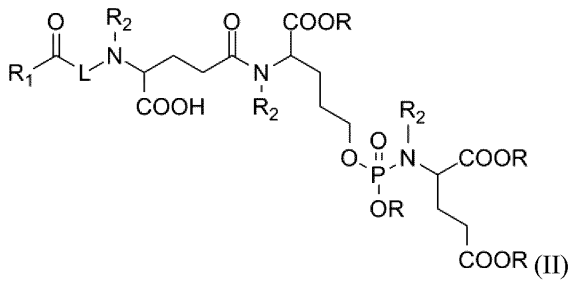
[0044] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이고,

[0045] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고,

[0046] R3은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고,

[0047] L1은, 바람직하게는 1개 이상의 아미노산, C1-C18 알킬렌, 및 1 내지 35개의 탄소 원자 및 1 내지 15개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬렌으로부터 선택된 1개 이상의 기를 포함하는, 링커이며, 상기 헤테로알킬렌은 옥소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 보다 바람직하게는 L1은 1 내지 6개의 아미노산으로부터 선택된 링커이다.

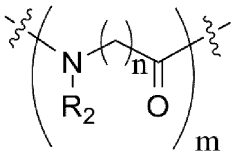
[0048] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제는 화학식 (II)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염이며:



[0049] (II)

[0050] 여기서

[0051] L은 화학식 -NH-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2-)y-C(O)-의 모이어티 또는 하기 화학식의 기를 포함하는 링커이고:



[0052]

[0053] 여기서 y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0054] m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

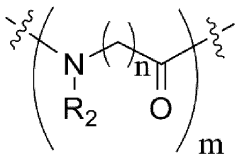
[0055] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0056] R1은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 클로로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고;

[0057] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

[0058] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이며;

[0059] 단 L이 하기 화학식의 기인 경우:



[0060]

[0061] m 및 n의 조합은 3 내지 21개의 원자의 선형 링커 길이를 초래한다. 예를 들어, m이 2이고 각각의 n이 4일 때, 링커는 12개의 원자 길이이다. m이 1이고, n이 10인 경우에, 링커 길이는 또한 12개이다. 링커 길이는 공식 m·(n+2)을 사용하여 계산된다.

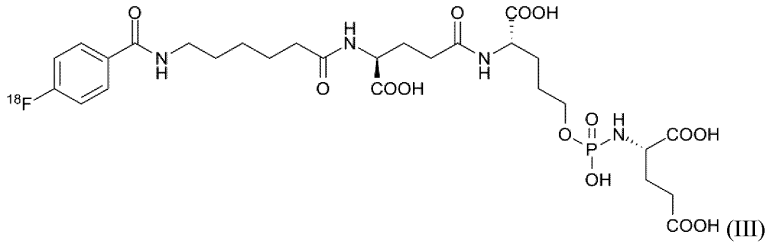
[0062] 본원에 사용된 바와 같은, 본원에 사용된 바와 같은 "보호기"는 후속 화학적 변형에서 화학선택성을 허용하는 작용기 (예를 들어, 아인산 또는 카르복실산)에 도입된 기이다. 이러한 기, 구체적으로 카르복실산 및 아인산 보호기는 문헌 [Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition] (그의 관련 부분은 참조로서 포함됨)에 기재되어 있다.

[0063] 일부 실시양태에서, "보호기"는 알킬, 알케닐, 또는 할로알킬이다.

[0064] 이는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, tert-부틸, 알릴, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로에틸. 일부 실시양태에서, "보호기"는 벤질 또는 치환된 벤질이며, 이는 트리페닐메틸 (트리틸), 디페닐메틸, o-니트로벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, p-브로모벤질, p-니트로벤질, p-메톡시벤질 (PMB), 2,6- 디메톡시벤질, 4-(메틸술피닐)벤질, 4-술포벤질, 4-아지도메톡시벤질, 및 피페로닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0065] 바람직한 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제는 화학식 (III)의 PSMA-결합

화합물, 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염이다:



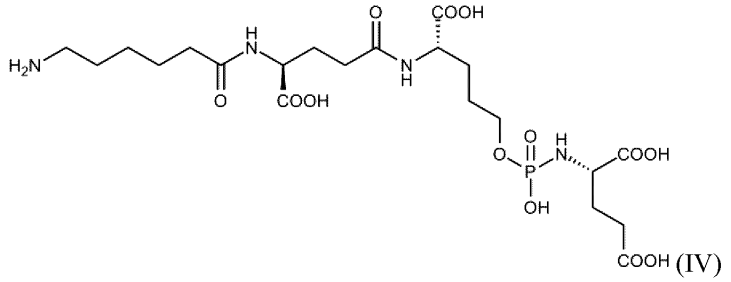
(III)

[0066]

[0067] 화학식 (III)의 화합물은 또한 문헌에서 [^{18}F]CTT1057로 지칭된다.

[0068] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 다른 PSMA-결합 화합물 및 이러한 화합물의 합성 방법은 특히 WO2014/143736에 기재되었으며 그 내용은 그 전문이 본원에 포함된다.

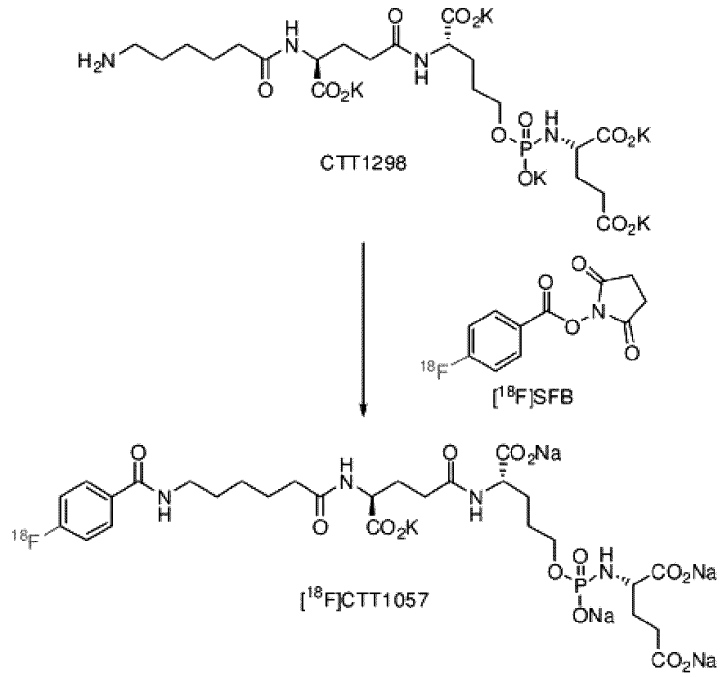
[0069] 구체적 실시양태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 PSMA-결합 화합물은 하기 화학식 (IV)의 전구체 CTT1298로부터,



(IV)

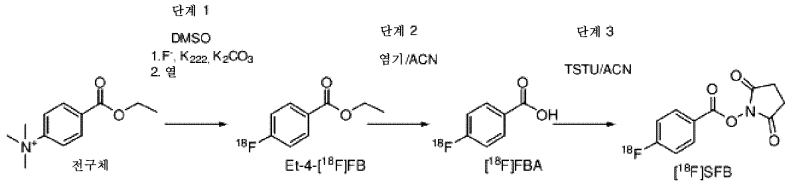
[0070]

[0071] 특히, 하기 반응식에 기재된 바와 같이 숙시니미딜-^{18}F-플루오로벤조에이트를 1차 아민 전구체에 커플링함으로써 합성될 수 있다.



[0072]

[0073] [^{18}F]SFB는 하기 반응식을 통해 합성될 수 있다:

[0074] 

[0075] 화합물 CTT1298을 수득하는 방법은 관련 기술분야 및 특히 WO2014143736 (실시예 1, 그 내용은 본원에 참조로서 포함됨)에 기재되었다.

[0076] ORA 넵티스(Neptis)® 작동 합성장치를 사용한 합성 방법의 다른 예는 추가로 문헌 [Jivan et al 2017 (J Labelled Comp Radiopharm 2017: 60:1)]에 기재되었다.

[0077] 본 개시내용의 제약 조성물

[0078] 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 PSMA-결합 화합물은 제약 조성물, 전형적으로 주사용 또는 주입용 용액으로서 제제화된다.

[0079] 상기 주사용 또는 주입용 용액은 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 PSMA-결합 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 수용액 또는 히드로-알콜성 용액이다.

[0080] 전형적으로, 상기 PSMA-결합 화합물은 상기 제약 조성물 중에 검량 시간에 150 내지 1000 MBq/mL, 바람직하게는 200 내지 700 MBq/mL, 보다 바람직하게는 250 내지 450 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로 존재할 수 있다.

[0081] 제약상 허용되는 부형제(들)는 종래 사용된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 특히, 1종 이상의 부형제는 완충제, 방사선 분해에 대한 안정화제, 등장화제, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0082] 본원에 사용된 바와 같은, "방사선 분해에 대한 안정화제"는 방사선 분해에 대해 유기 분자를 보호하는 안정화제를 지칭하며, 예를 들어 방사성핵종으로부터 방출된 감마선이 유기 분자의 원자 사이의 결합을 절단하고 있고 라디칼이 형성될 때, 이들 라디칼은 이어서 안정화제에 의해 제거되며 이는 라디칼이 목적하지 않는, 잠재적으로 무효한 또는 심지어 독성인 분자를 야기할 수 있는 임의의 다른 화학 반응을 겪는 것을 피한다. 따라서, 이들 안정화제는 또한 "유리 라디칼 스캐빈저" 또는 요컨대 "라디칼 스캐빈저"로 지칭된다. 이들 안정화제에 대한 다른 대안적인 용어는 "방사선 안정성 증진제", "방사선분해 안정화제", 또는 간단히 "켄처"이다. 바람직한 실시양태에서, 방사선 분해에 대한 안정화제는 에탄올이다.

[0083] 완충제는 포스페이트, 아세테이트 또는 시트레이트 완충제 또는 이들의 조합, 바람직하게는 포스페이트 완충제를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 완충제 또는 완충제의 조합은 6.5 내지 7.5의 pH에 적합하다.

[0084] 등장화제는, 특히 약 0.9%의 농도로 염화나트륨을 포함한다.

[0085] 구체적 실시양태에서, 상기 주사용 또는 주입용 용액은 검량 시간에 150 내지 1000 MBq/mL, 바람직하게는 200 내지 700 MBq/mL, 보다 바람직하게는 250 내지 450 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로, 전형적으로 검량 시간에 약 370 MBq/mL로, 이전 섹션에 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물, 바람직하게는 화학식 (III)의 화합물을, 및 임의로, 포스페이트 완충제 및 염화나트륨을 포함한다.

[0086] 구체적 실시양태에서, 주사용 또는 주입용 용액은 6.5 내지 7.5의 pH를 위한 완충제, 바람직하게는 포스페이트 완충제, 및 등장화제, 바람직하게는 염화나트륨을 추가로 포함한다.

[0087] 구체적 실시양태에서, 용액은 합성에 사용된 바와 같은 전구체 화합물의 최대 양을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (IV)의 전구체 화합물 (또한 CTT1298로 지칭됨)은 5 μg/mL 이하, 바람직하게는 4 μg/mL 이하, 보다 바람직하게는 3 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 1 μg/mL 이하의 농도로 존재한다.

[0088] 구체적 실시양태에서, 용액은 용액의 제조 동안 용리액으로서 적합할 수 있는 방사선분해에 대한 안정화제를 추가로 포함할 수 있고, 바람직하게는 상기 안정화제 및/또는 용리액은 알콜, 바람직하게는 에탄올이다. 실제로,

바람직한 실시양태에 따라, 특히 방사성리간드의 자동화된 합성으로, 예를 들어 하기 실시예에 기재된 바와 같이, 용액은 그의 전구체 화합물로부터의 분리를 위해 방사성리간드의 용리로부터 수득된다.

[0089] 바람직한 실시양태에서, 주사용 용액은 따라서 하기를 포함한다:

[0090] (i) 검량 시간에 250 내지 450 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도, 전형적으로 검량 시간에 약 370 MBq/mL의 이전 섹션에 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물, 바람직하게는 화학식 (III)의 화합물,

[0091] (ii) 8.0 내지 9.5 mg/mL; 바람직하게는 8.6 내지 8.9 mg/mL의 농도의 NaCl,

[0092] (iii) 0.03 내지 0.3 mg/mL; 바람직하게는 0.1 내지 0.2 mg/mL의 농도의 NaH2PO4;

[0093] (iv) 0.2 내지 1.2 mg/mL; 바람직하게는 0.3 내지 1.1 mg/mL의 농도의 Na2HPO4;

[0094] (v) 5 - 50 mg/mL; 바람직하게는 10.0 내지 39.5 mg/mL의 농도의 에탄올; 및,

[0095] (vi) 임의로, 5.0 μg/mL 이하, 바람직하게는 4.0μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 3.0μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2.0μg/mL 이하, 바람직하게는 1.0μg/mL 이하의 농도의 전구체 화합물 (예를 들어 화학식 IV의 CTT1298 전구체 화합물).

[0096] 생화학적 재발을 갖는 대상체

[0097] 본 개시내용에 따른 방사성리간드 영상화제의 검출 방법 및 용도는 생화학적 재발을 갖는 대상체, 바람직하게는 생화학적 재발을 갖는 전립선암을 갖는 대상체에 대해 의도된다.

[0098] 구체적 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 방사성리간드 영상화제의 검출 방법 및 용도는 근치 전립선절제술 후 또는 방사선요법 후 생화학적 재발을 갖는 전립선암을 갖는 대상체에 대해 의도된다.

[0099] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "생화학적 재발"은 미국 비뇨기과 협회 기준에 의해 제안된 바와 같은 그의 일반적인 의미를 지칭한다. 보다 구체적으로, 근치 전립선절제술 후 생화학적 재발의 정의는 문헌 [Cookson et al 2007 J Urol;177(2):540-5]에 제공된다. 구체적 실시양태에서, 이는 근치 전립선절제술을 받고 0.2 ng/ml 이상인 수술 후 6-13주에 측정된 검출가능한 또는 상승하는 PSA 수준, 및 임의로 0.2 ng/ml보다 엄밀히 더 높은 제1 측정 후 적어도 2주에 측정된 제2 확증적 수준을 갖는 전립선암을 갖는 대상체에 관한 것이다. 방사선요법 후 생화학적 재발을 갖는 대상체의 정의는 문헌 [Roach et al 2006 Int J Radiat Oncol Biol Phys;65(4):965-74]에 의해 제공될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 이는 미국 방사선 종양학 학회 (ASTRO)-피닉스 기준에 의해 정의된 생화학적 재발 (가장 낮은 달성된 PSA로서 정의된 최저점 PSA보다 2ng/ml 이상 높은 PSA (PSA 최저점 +2))을 갖는 치유 의도 방사선요법을 받은 대상체에 관한 것이다.

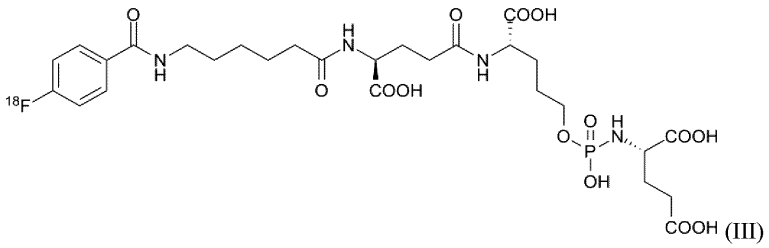
[0100] 생화학적 재발을 갖는 대상체에서 양성 종양의 존재 및 위치측정을 결정하는 방법

[0101] 본 개시내용의 목적은 생화학적 재발을 갖는 대상체에서, 전형적으로 전립선암을 갖는 대상체에서 PSMA-양성 종양의 존재 또는 위치측정을 결정하는 방법을 제공하는 것이다.

[0102] 전형적으로, PSMA-양성 종양의 존재 및 위치측정은 생화학적 재발로 진단된 상기 대상체에서, 방사성추적자, 예를 들어, PSMA-결합 화합물의 주사 후 PSMA-결합 화합물의 흡수를 분석함으로써 검출된다.

[0103] 따라서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단된 것인 방법에 관한 것이다:

[0104] [i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 상기 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 바람직하게는 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물, 가장 바람직하게는 하기 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것:



(III)

[0105]

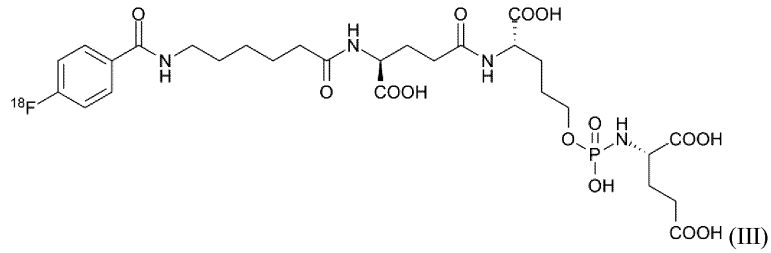
[0106] [ii] 상기 대상체를 PET 스캔, 예를 들어 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔에 의해 영상화하는 것,

[0107] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0108] 이로써 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

[0109] 따라서, 본 개시내용은 하기를 포함하는, 전립선암을 갖는 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는, 전형적으로 근치 전립선절제술 후 또는 방사선요법 후 생화학적 재발로 진단된 것인 방법에 관한 것이다:

[0110] [i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 상기 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 바람직하게는 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물, 가장 바람직하게는 하기 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것:



(III)

[0111]

[0112] [ii] 상기 대상체를 PET 스캔, 예를 들어 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔에 의해 영상화하는 것,

[0113] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0114] 이로써 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

[0115] 일반적으로, 유효 용량은 임상 용도에 이용가능한 장비를 사용하여 허용되는 영상을 산출하기에 충분한 영상화제의 양이다. 본 개시내용의 방법에 사용된 영상화제의 양 및 영상화 단계의 지속기간은, 그 중에서도 환자의 체질량, 검출될 상태의 특성 및 중증도, 환자가 받은 치료적 치료의 특성 등에 의존할 것이다. 궁극적으로, 의사는 각각의 개별 환자에게 투여할 영상화제의 양 및 영상화 단계의 지속기간을 결정할 수 있다.

[0116] 구체적 실시양태에서, 생화학적 재발로 진단된 대상체는 상기 기재된 바와 같은 상기 방사성리간드 영상화제를 포함하는 주사용 또는 주입용 용액의 정맥내 주사에 의해, 250-450 MBq, 전형적으로 약 370 MBq의 단일 유효 용량을 받는다. 구체적 실시양태에서, 주사의 부피는 10 mL를 초과하지 않고, 예를 들어 500 μL 내지 10 mL, 바람직하게는 800 μL 내지 5 mL, 예를 들어 800 μL 내지 2 mL에 포함되고, 바람직하게는 약 1 mL이다.

[0117] 환자의 신체의 영상은 이어서 양전자 방출 단층촬영 - 자기 공명 영상화 (PET/MRI) 또는 양전자 방출 단층촬영 - 컴퓨터 단층촬영 (PET/CT) 영상화에 의해 획득된다. PET/MRI 또는 PET/스캔에 의한 영상의 획득 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0118] 전형적으로, 제1 PET 스캔은 주사/주입-후 60-120분, 예를 들어 90분에서의 윈도우로 수행되며, 제2 PET 스캔의 가능성은 방사성리간드 영상화제의 주사 후 최대 180분에 수행된다.

[0119] 영상은 이어서 1개 이상의 PSMA-양성 병변의 존재를 확인하고/거나, 1개 이상의 PSMA-양성 병변의 위치측정을 결정하기 위해, 시각화 평가, 정량적 평가 또는 둘 다에 의해 분석된다. 영상은 PSMA와 접촉될 때 부위에서 축적하는 영상화제의 공간적 분포에서의 차이에 의해 생성될 수 있다. 공간적 분포는 임의의 수단, 예를 들어, PET 기기를 사용하여 측정될 수 있다. 영상화제의 축적의 정도는 방사성 방출을 정량화하는 공지된 방법을 사용하여 정량화될 수 있다. 특히 유용한 영상화 접근법은 동시 연구를 수행하는데 1종 초과의 영상화제를 이용

할 수 있다.

[0120] 구체적 실시양태에서, 용어 "PSMA-양성 종양" 또는 "PSMA-양성 병변"은 하기와 같이 PET/CT 또는 PET/MRI 상에서 조직병리학적 방사성리간드 영상화제 흡수를 나타내는, 대상체에서, 바람직하게는 전립선암을 갖는 대상체에서 시각적으로 확인된 병변을 지칭한다:

[0121] • 혈액 풀 (인접 또는 종격 혈액 풀)보다 큰 것으로 간주된 시각적으로 PET 양성 림프절;

[0122] • 생리학적 골수보다 큰 것으로 간주된 PET 양성 골 병변;

[0123] • 이전에 기재된 바와 같은, 관련 기관 또는 해부학적 부위의 생리학적 배경 활성보다 큰 것으로 간주된 PET 양성 전립선, 전립선 베드 및 내장 병변 (Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al (2019) JAMA Oncol; 5(6):856-63, Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al (2015) J Nucl Med; 56(5):668-74, Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al (2015) Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:1284-94).

[0124] 방법의 특정 실시양태에서, 생화학적 재발을 갖는 대상체는 종래의 영상화에 의해 검출된 PSMA-양성 병변을 갖지 않는다.

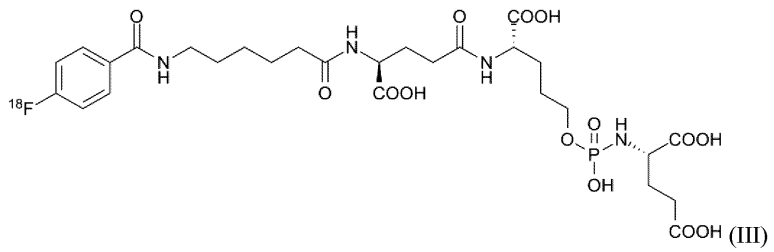
[0125] 방법의 특정 실시양태에서, 방법은 특히 생화학적 재발을 갖는 전립선암을 갖는 대상체에서, [^{68}Ga]-PSMA-11 화합물과 비교하여 PSMA-양성 종양의 검출에 대한 개선된 감수성 및/또는 특이성을 나타내는 것으로 예상된다.

[0126] ^{18}F-표지된 추적자는 하기 실체적인 이점을 갖는다: ^{18}F는 ^{68}Ga보다 더 긴 반감기를 가지며, 이는 추적자로 하여금 사이클로트론 없이 PET 중심으로 분포되고 임상 루틴에서 용이하게 취급되는 것을 가능하게 한다. 또한, ^{68}Ga (87.7%) 대비 ^{18}F (96.9%)의 더 높은 양전자 붕괴 분기는, ^{18}F의 보다 짧은 양전자 범위와 함께, ^{18}F-표지된 방사성제약으로 달성된 보다 높은 PET 영상화 해상도를 설명한다 (Conti M, Eriksson L (2016) EJNMMI Physics; 3(1):1-17). 우레아 백본을 공유하는 ^{68}Ga 또는 ^{18}F (예를 들어 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, [^{18}F]PSMA1007, [^{18}F]DCFPyL)로 표지된 대부분의 다른 PSMA 작용제와 달리, [^{18}F]CTT1057은 높은 나노몰 친화도로 PSMA에 비가역적으로 결합하는 포스포르아미데이트 스캐폴드에 기반한다. 이는 PET 스캔의 보다 높은 해상도 및 종양의 심지어 매우 작은 병변을 검출하는데 있어 보다 큰 정밀도 및 정확도를 야기할 것이다.

[0127] 구체적 실시양태에서, 방법은 특히 환자의 관리에서 재발을 치료하는데 유용하다.

[0128] 그러므로, 본 개시내용은 또한 하기를 포함하는, 생화학적 재발을 갖는 대상체의 질환 상태를 모니터링하는 방법에 관한 것이다:

[0129] [i] 바람직하게는 이전에 기재된 바와 같은 주사의 용액의 정맥내 주사에 의해, 상기 대상체에게, 유효 용량의 상기 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 보다 바람직하게는 하기 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것:



(III)

[0130]

[0131] [ii] 예를 들어 주사-후 60-120분, 바람직하게는 약 90분에서의 윈도우로, 제1 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔, 및 임의로, 주사 후 최대 180분에서 제2 PET 스캔에 의해 상기 대상체를 영상화하는 것,

[0132] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0133] [iv] 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것,

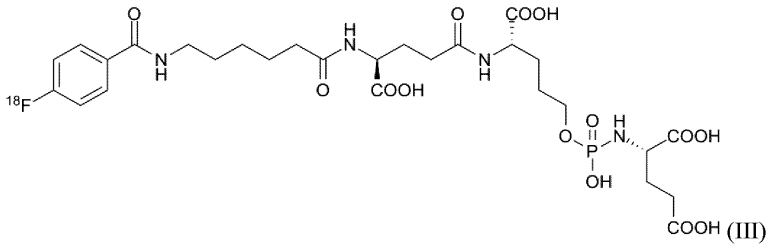
[0134] [v] 상기 대상체에서의 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정에 따라 치료 옵션을 결정하는 것,

[0135] [vi] 임의로 대상체를 상기 치료 옵션으로 치료하는 것.

[0136] 질환 위치 및 정도의 정확한 확인은 환자, 전형적으로 전립선암을 갖는 환자에 대한 치료 결정을 결정한다. 전립선암의 초기 단계에서의 원격 전이성 질환의 확인은 전립선암 관리를 계획하는데 있어 중요하다. 전립선암에 대한 원발성 착륙 부위가 확장된 골반 림프절 절제술 (ePLND)의 주형 외부에 있다는 증가하는 증거가 있다. ePLND 외부의 원발성 림프절 착륙 부위는 ^{68}Ga-PSMA PET/CT 상에서 노드-양성 질환이 의심되는 남성의 47.7%에서 보고되었다 (Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, et al (2019a) BJU Int; 124:401-7). 이는 수술의 이환율이, 전립선 원발성 종양의 치료 후 다중모드 접근법을 필요로 할 관리로의 치유 의도 중 하나로부터의 관리에서의 변화를 고려하면, 피해질 수 있기 때문에, 매우 중요하다 (Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, et al (2018) World J Urol; 36:15-20, Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, et al (2019b) J Urol; 201:815-20).

[0137] 그러므로, 치료 옵션은 후속적으로 상이한 접근법 예컨대 수술, 방사선 단독, 방사선 플러스 안드로겐 박탈 요법, 안드로겐 박탈 요법 단독, 관측/감시, 또는 기타 중에서 변할 수 있다.

[0138] 본 개시내용은 추가로 적어도 유효 용량의 상기 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 예를 들어 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물, 보다 바람직하게는 하기 화학식 (III)의 PSMA 결합 화합물:



(III)

[0139]

[0140] 또는 그의 제약상 허용되는 염 중 임의의 것,

[0141] 또는 이전에 기재된 바와 같은 상기 방사성리간드 영상화제를 포함하는 주사용 또는 주입용 용액

[0142] 을 포함하는, 상기 기재된 바와 같은 대상체의 질환 상태를 모니터링하기 위한 키트에 관한 것이다.

[0143] 본 개시내용은 추가로 제약상 허용되는 담체와 조합되어, 유효 용량, 예를 들어 약 370 MBq의 방사성리간드 영상화제 또는 상기 기재된 바와 같은 합성을 위한 이들의 전구체를 포함하는, 상기 기재된 바와 같은 방법에 사용하기 위한 키트에 관한 것이다. 영상화제, 이들의 전구체 및 담체는 용액 중에 제공된다.

[0144] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 사용하기 위한 키트는 현장에서 방사성표지된 시약, 예컨대 K[^{18}F] 또는 Na[^{18}F]와 조합될, 비-방사성표지된 전구체, 전형적으로 화학식 (IV)의 화합물을 포함한다.

[0145] 본 개시내용에 따라 하기 실시양태 E1 내지 E30이 제공된다

[0146] E1: 대상체에서 PSMA-양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 진단 방법에 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제로서, 특히 상기 대상체는 전립선암을 갖는 대상체이고, 상기 PSMA-양성 종양은 전립선암이며, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단되었고, 여기서 상기 방사성리간드 영상화제는 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물인 방사성리간드 영상화제.

[0147] E1b: E1에 있어서, 상기 방법이 하기를 포함하는 것인 방사성리간드 영상화제:

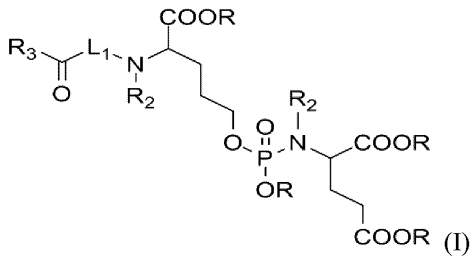
[0148] [i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 상기 방사성리간드 영상화제를 투여하는 것,

[0149] [ii] 상기 대상체를 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔 중 어느 하나인 PET 스캔에 의해 영상화하는 것,

[0150] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것, 및

[0151] [iv] 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

[0152] E2: E1 또는 E1b에 있어서, 상기 영상화제가 화학식 (I)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제:



(I)

[0153]

[0154] 여기서

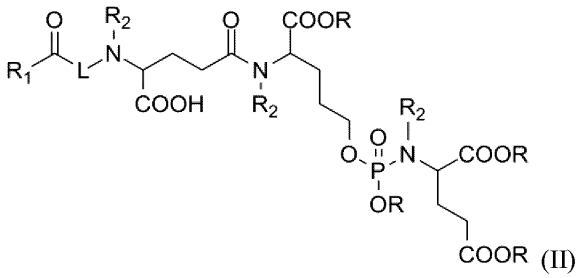
[0155] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이다.

[0156] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고,

[0157] R3은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고,

[0158] L1은, 바람직하게는 1개 이상의 아미노산, C1-C18 알킬렌, 및 1 내지 35개의 탄소 원자 및 1 내지 15개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬렌으로부터 선택된 1개 이상의 기를 포함하는, 링커이며, 상기 헤테로알킬렌은 옥소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 보다 바람직하게는 L1은 1 내지 6개의 아미노산으로부터 선택된 링커이다.

[0159] E3: E1, E1b 또는 E2 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (II)의 PSMA-결합 화합물 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제:

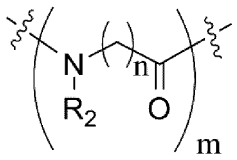


(II)

[0160]

[0161] 여기서

[0162] L은 화학식 -NH-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2-)y-C(O)-의 모이어티 또는 하기 화학식의 기를 포함하는 링커이고:



[0163]

[0164] 여기서 y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0165] m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

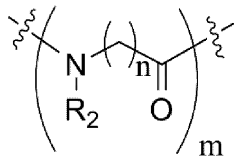
[0166] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0167] R1은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고;

[0168] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

[0169] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이며;

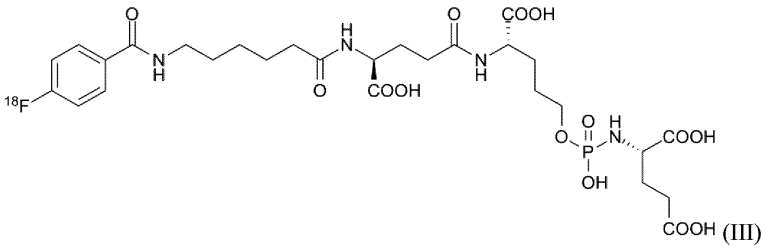
[0170] 단 L이 하기 화학식의 기인 경우:



[0171]

[0172] m 및 n의 조합은 3 내지 21개의 원자의 선형 링커 길이를 초래한다.

[0173] E4: E1-E3 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 방사성리간드 영상화제.



(III)

[0174]

[0175] E5: E1-E4 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체가 근치 전립선절제술 또는 방사선요법 후 생화학적 재발로 진단된 것인 방사성리간드 영상화제.

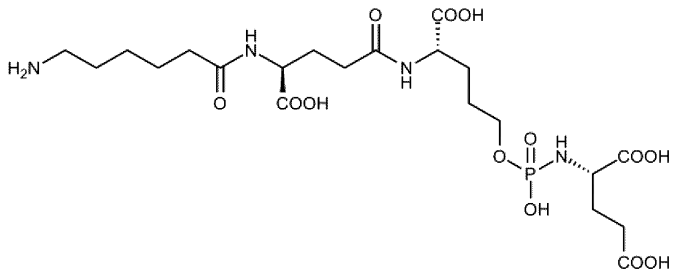
[0176] E6: E1-E5 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 검량 시간에 150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 370 MBq/mL +/- 10%의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로 주사용 또는 주입용 용액으로서 제제화되는 것인 방사성리간드 영상화제.

[0177] E7: E1-E6 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 250 내지 450 MBq에 포함된, 전형적으로 약 370 MBq의 유효 용량으로 정맥내로 투여되는 것인 방사성리간드 영상화제.

[0178] E8: E6 또는 E7에 있어서, 대상체의 제1 PET 스캔 영상화가 주사 또는 주입-후 60 내지 120분에 수행되고, 임의로 제2 스캔 영상화가 주사 또는 주입-후 최대 180분에 수행되는 것인 방사성리간드 영상화제.

[0179] E9: 150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로, E1-E5 중 임의의 것에 정의된 바와 같은 상기 방사성리간드 영상화제, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 수용액인 주사용 또는 주입용 용액.

[0180] E10: E9에 있어서, 화학식 (IV)의 전구체 화합물이 5.0 μg/mL 이하, 바람직하게는 4.0 μg/mL 이하, 보다 바람직하게는 3.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 1.0 μg/mL 이하의 농도로 존재하는 것인 용액.



[0181]

[0182] E11: E9 또는 E10에 있어서, pH 5.0 내지 8.0, 바람직하게는 6.0 내지 8.0, 보다 바람직하게는 6.5 내지 7.5에 대한 완충제, 바람직하게는 포스페이트 완충제, 및 등장화제, 바람직하게는 염화나트륨을 추가로 포함하는 용액.

[0183] E12: E11에 있어서, 방사선분해에 대한 안정화제, 바람직하게는 용액의 제조 동안 용리액으로서 적합한 안정화

제를 추가로 포함하며, 바람직하게는 상기 안정화제 및/또는 용리액은 알콜, 바람직하게는 에탄올인 용액.

[0184] E13: E12에 있어서, 하기를 포함하는 용액:

[0185] [i] 8.0 내지 9.5 mg/mL; 바람직하게는 8.6 내지 8.9 mg/mL의 농도의 NaCl,

[0186] [ii] 0.03 내지 0.3 mg/mL; 바람직하게는 0.1 내지 0.2 mg/mL의 농도의 NaH_2PO_4;

[0187] [iii] 0.2 내지 1.2 mg/mL; 바람직하게는 0.3 내지 1.1 mg/mL의 농도의 Na_2HPO_4;

[0188] [iv] 5 - 50 mg/mL; 바람직하게는 10.0 내지 39.5 mg/mL의 농도의 에탄올; 및,

[0189] [v] 임의로, 5.0 μg/mL 미만의 농도의 전구체 화합물.

[0190] E14: 하기를 포함하는, 대상체, 바람직하게는 전립선암을 갖는 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 생화학적 재발로 진단된 것인 방법:

[0191] [i] 상기 대상체에게, 유효 용량의 실시양태 E1-E7 중 임의의 것에 정의된 바와 같은 방사성리간드 영상화제를 투여하는 것,

[0192] [ii] 상기 대상체를 PET/CT 또는 PET/MRI 스캔 중 어느 하나인 PET 스캔에 의해 영상화하는 것,

[0193] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0194] 이로써 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것.

[0195] E15: E14에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 250 내지 450 MBq에 포함된, 전형적으로 약 370 MBq의 유효 용량으로 정맥내로 투여되는 것인 방법.

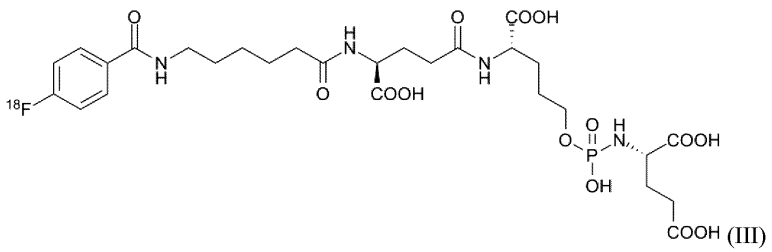
[0196] E16: E14 또는 E15에 있어서, 5 내지 10 mm 크기의 PSMA 양성 종양 병변의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 방법.

[0197] E17: E14-E16에 있어서, 영상화 단계 (ii)가 주사/주입 후 60 내지 120분, 전형적으로 주사/주입-후 약 90분에 수행된 제1 PET 스캔, 및 임의로 주사/주입-후 최대 180분에 수행된 제2 PET 스캔을 포함하는 것인 방법.

[0198] E18: E14-E17 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 실시양태 E9-E13 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 주사용 또는 주입용 용액으로서 제제화되는 것인 방법.

[0199] E19: 하기를 포함하는, 생화학적 재발을 갖는 대상체의 질환 상태를 모니터링하는 방법:

[0200] [i] 바람직하게는 이전에 기재된 바와 같은 주사의 용액의 정맥내 주사에 의해, 상기 대상체에게, 유효 용량의 상기 기재된 바와 같은 방사성리간드 영상화제, 예를 들어, 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 보다 바람직하게는 하기 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것:



(III)

[0201]

[0202] [ii] 예를 들어 60-120분, 바람직하게는 약 90분의 윈도우로, 제1 양전자 방출 단층촬영 (PET) 스캔, 및 임의로, 주사 후 최대 180분에서 제2 PET 스캔에 의해 상기 대상체를 영상화하는 것,

[0203] [iii] PET 스캔에 의해 수득된 영상을 분석하는 것,

[0204] [iv] 상기 대상체에서 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정을 결정하는 것,

[0205] [v] 상기 대상체에서의 PSMA 양성 종양의 존재 및/또는 위치측정에 따라 치료 옵션을 결정하는 것, 및

[0206] [vi] 임의로 대상체를 상기 치료 옵션으로 치료하는 것.

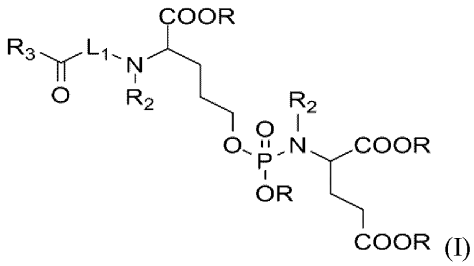
[0207] E20. E19에 있어서, 상기 대상체가 전립선암을 갖는 것인 방법.

[0208] E21. E20에 있어서, 상기 대상체가 근치 전립선절제술 또는 방사선요법 후 생화학적 재발로 진단된 것인 방법.

[0209] E22. E14-18 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 단계를 포함하는 진단 방법에 사용하기 위한 방사성리간드 영상화제를 제조하는 공정으로서, 여기서 상기 방사성리간드 영상화제는 E1-E9 중 임의의 것에 정의된 바와 같은 것인 공정.

[0210] E23: 150 내지 1000 MBq/mL, 예를 들어 약 370 MBq/mL의 체적측정 방사능을 제공하는 농도로, 포스포르아미데이트 기 및 [^{18}F]-플루오로 기를 포함하는 PSMA-결합 화합물인 방사성리간드 영상화제, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 수용액인 주사용 또는 주입용 용액.

[0211] E24: E23에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (I)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 용액:



(I)

[0212]

[0213] 여기서

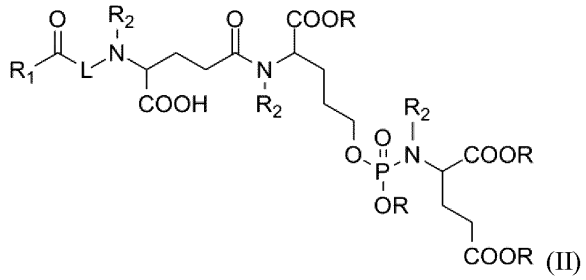
[0214] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이다.

[0215] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고,

[0216] R3은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고,

[0217] L1은, 바람직하게는 1개 이상의 아미노산, C1-C18 알킬렌, 및 1 내지 35개의 탄소 원자 및 1 내지 15개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로알킬렌으로부터 선택된 1개 이상의 기를 포함하는, 링커이며, 상기 헤테로알킬렌은 옥소 및 C1-C6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환되고, 보다 바람직하게는 L1은 1 내지 6개의 아미노산으로부터 선택된 링커이다.

[0218] E25: E23 또는 E24 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (II)의 PSMA-결합 화합물 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 용액:

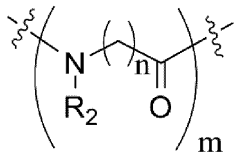


(II)

[0219]

[0220] 여기서

[0221] L은 화학식 -NH-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2-)y-C(O)-의 모이어티 또는 하기 화학식의 기를 포함하는 링커이고:



[0222]

[0223] 여기서 y는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0224] m은 1, 2, 3, 또는 4이고;

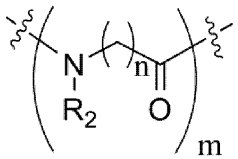
[0225] 각각의 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12이고;

[0226] R1은 페닐 또는 피리딜이며, 각각은 [^{18}F]-플루오로 기로 치환되고 할로, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된 제2 기로 임의로 치환되고;

[0227] 각각의 R2는 독립적으로 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

[0228] 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 보호기 (예를 들어 t-부틸 또는 벤질)이며;

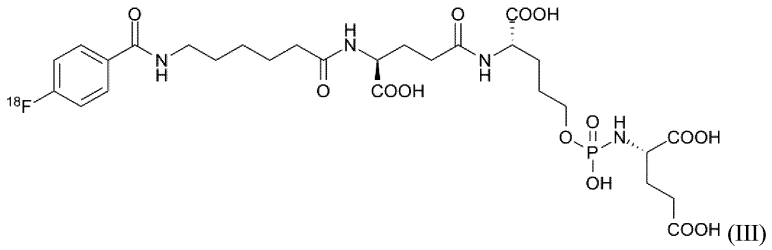
[0229] 단 L이 하기 화학식의 기인 경우:



[0230]

[0231] m 및 n의 조합은 3 내지 21개의 원자의 선형 링커 길이를 초래한다.

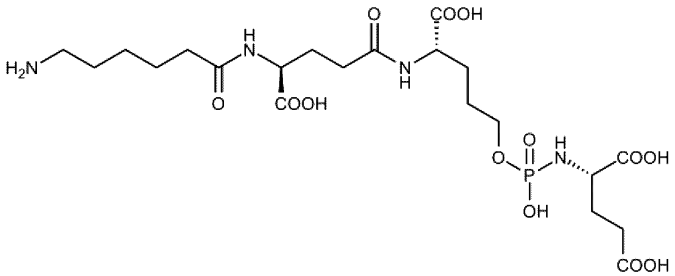
[0232] E26: E23-E25 중 어느 하나에 있어서, 상기 방사성리간드 영상화제가 화학식 (III)의 PSMA-결합 화합물 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염인 용액.



(III)

[0233]

[0234] E27: E23-E26 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (IV)의 전구체 화합물이 5.0 μg/mL 이하, 바람직하게는 4.0 μg/mL 이하, 보다 바람직하게는 3.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 2.0 μg/mL 이하, 보다 더 바람직하게는 1.0 μg/mL 이하의 농도로 존재하는 것인 용액.



[0235]

[0236] E28: E23-E27 중 어느 하나에 있어서, pH 5.0 내지 8.0, 바람직하게는 6.0 내지 8.0, 보다 바람직하게는 6.5 내지 7.5에 대한 완충제, 바람직하게는 포스페이트 완충제, 및 등장화제, 바람직하게는 염화나트륨을 추가로 포

함하는 용액.

[0237] E29: E23-E28 중 어느 하나에 있어서, 방사선분해에 대한 안정화제, 바람직하게는 용액의 제조 동안 용리액으로서 적합한 안정화제를 추가로 포함하며, 바람직하게는 상기 안정화제 및/또는 용리액은 알콜, 바람직하게는 에탄올인 용액.

[0238] E30: E29에 있어서, 하기를 포함하는 용액:

[0239] [i] 8.0 내지 9.5 mg/mL; 바람직하게는 8.6 내지 8.9 mg/mL의 농도의 NaCl,

[0240] [ii] 0.03 내지 0.3 mg/mL; 바람직하게는 0.1 내지 0.2 mg/mL의 농도의 NaH_2PO_4;

[0241] [iii] 0.2 내지 1.2 mg/mL; 바람직하게는 0.3 내지 1.1 mg/mL의 농도의 Na_2HPO_4;

[0242] [iv] 5 - 50 mg/mL; 바람직하게는 10.0 내지 39.5 mg/mL의 농도의 에탄올; 및,

[0243] [v] 5.0 μg/mL 미만의 농도의 전구체 화합물.

[0244] **실시예**

[0245] **실시예 1: 방사성리간드 영상화제를 포함하는 용액의 제조**

[0246] 완제의약품은 370 MBq/mL ± 10% (Tc)에서의 최종 용액의 체적 활성을 조정하기 위한 NaCl 0.9% 중 [^{18}F]CTT1057 농축된 모 용액 (방사성 원료의약품, 15 ± 1 mL, Tm에서 약 1685-6667 MBq/mL)의 희석된 용액이다. 첨가된 염수의 부피는 합성의 종료 시 (Tm) 수득된 [^{18}F]CTT1057의 활성에 따라 계산되며, 붕괴는 검량 시 (Tc) 보정된다. Tm은 모 용액에서의 활성의 측정 시간이다. Tm은 EOS 후 몇 분이다.

[0247] 완제의약품의 최종 부피는 15 - 59 mL 범위이고, [^{18}F]CTT1057 완제품의 정량적 조성은 이에 따라 달라진다.

[0248] 15 mL 및 59 mL의 공칭 부피에서의 완제의약품의 정성적 및 정량적 조성은 표 1에 기재된다.

[0249] 표 1 1 mL의 완제의약품의 정성적 및 정량적 조성

[0250]

구성요소	역할	배치당 양 (V_T = 15 mL**)	배치당 양 (V_T = 59 mL**)
[^{18}F]CTT1057	활성 물질	Tc에서 370 MBq	Tc에서 370 MBq
CTT1298	잔류 화학적 전구체	≤ $5.0 \cdot 10^{-3}$ mg*	≤ $5.0 \cdot 10^{-3}$ mg*
NaCl	등장화제	8.55 mg	8.89 mg
NaH_2PO_4	완충제	0.24 mg	0.06 mg
Na_2HPO_4	완충제	1.07 mg	0.27 mg
EtOH	용리액, 안정화제	39.45 mg	10.03 mg
주사용수 (WFI)	용매	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL

[0251] 주:

[0252] Tc ≡ 검량 시간

[0253] V_T ≡ 총 부피

[0254] * 10 mL의 최대 주사된 용량을 고려함

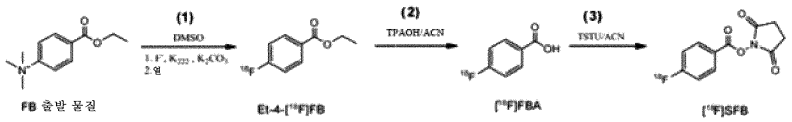
[0255] **이 양은 25mL 바이알 (0.20 ± 0.02 mL) 및 1차 패키징 바이알 15ml (0.10 ± 0.01 mL)에 존재하는 주사용수를 포함하며, 이는 멸균 공정 동안 무시할 만한 것으로 간주되는 양으로 도입된다.

[0256] 완제의약품 ([^{18}F]CTT1057 370MBq/mL 주사용 용액)으로의 원료의약품 ([^{18}F]CTT1057) 및 그의 제제의 합성은 다음 섹션에 기재된 바와 같은 자동화된 연속적인 공정의 일부이다.

[0257] **원료의약품의 합성**

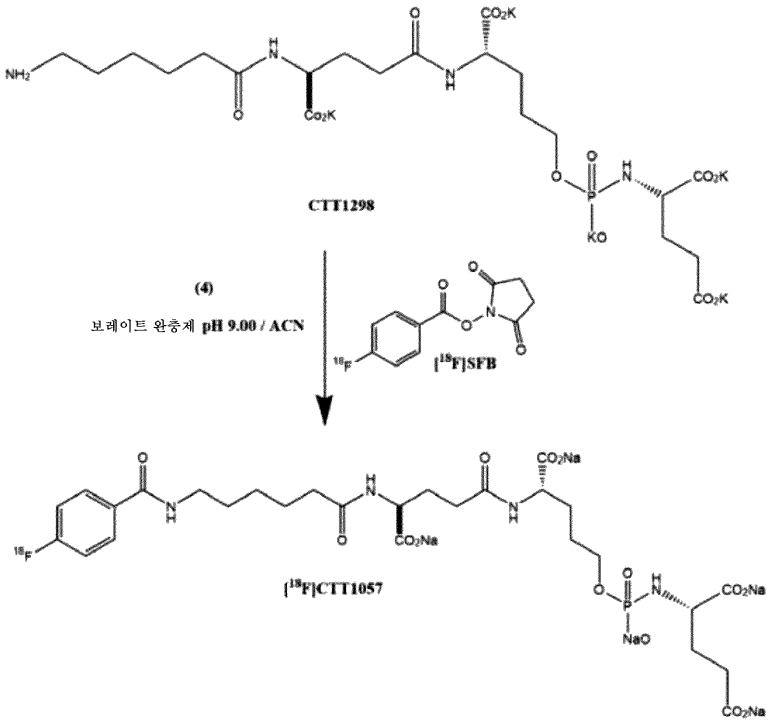
[0258] [^{18}F]CTT1057 활성 물질 (모 용액)은 2개의 단계의 합성 경로로 수득된다.

[0259] FB 시작 물질의 방사성플루오린화로 시작하여, 에틸 에스테르의 비누화 및 TSTU와의 커플링이 이어지는, 제1 단계 (단계 1)에서, [^{18}F]SFB 보결분자단은 1-포트, 3-단계 절차로 제조된다.



[0260]

[0261] 제2 단계 (단계 2)에서, 약 염기성 조건 하에 단리된 [18F]SFB로의 전구체 CTT1298의 표지화는 [^{18}F]CTT1057의 형성을 야기한다.



[0262]

[0263] 2-단계 정제 공정은 부산물 및 잔류 시약의 분리를 구동시키고 방사성화학 순도 ≥95%의 최종 제제화된 [^{18}F]CTT1057이 수득된다.

[0264] 전체 합성 및 정제는 이후에 기재된 바와 같은 합성장치에서 자동적으로 수행된다.

[0265] **원료의약품을 함유하는 모 용액의 제조 공정**

[0266] *[^{18}O]H_2O로부터의 방사성핵종 전구체 ([^{18}F]플루오라이드)의 생산*

[0267] 방사성핵종은 가속화된 양성자의 집중 빔으로의 ≥ 97% 순수한 [^{18}O]물의 충격에 의해 [^{18}F]플루오라이드 이온의 형태로 수득된다. 이 핵 반응은 사이클로트론 표적에서 생산된다.

[0268] *청정실에서의 방사능의 이동 및 ^{18}F 회수*

[0269] 충격 후, [^{18}F]플루오라이드를 함유하는 조사된 [^{18}O]물은 자동적으로 전용 합성 모듈로 이동된다.

[0270] *[^{18}F]플루오라이드로부터의 [^{18}F]CTT1057의 생산*

[0271] [^{18}F]플루오라이드로부터의 [^{18}F]CTT1057의 생산은 하기 기재된 2개의 단계에서 선도 차폐된 단리기 내부에서 일

어난다.

[0272] *[^{18}F]SFB 보결분자단의 제조*

[0273] [^{18}F]SFB 보결분자단은 Et-4-[^{18}F]FB로의 FB 전구체 시작 물질의 방사성플루오린화, 이어서 [^{18}F]FBA를 수득하기 위한 에틸 에스테르의 비누화 및 [^{18}F]SFB로의 [^{18}F]FBA와 TSTU (N,N,N',N'-테트라메틸-O-(N-숙시니미딜)우로늄 테트라플루오로보레이트)의 커플링을 포함하는, 1-포트, 3-단계 절차로 제조된다.

[0274] [^{18}F]SFB (N-숙시니미딜-4-[18F]플루오로벤조에이트)는 이어서 HLB 정제 카트리지를 통해 정제된다. [^{18}F]SFB는 비-반응된 [^{18}F]플루오라이드가 폐기물로 옮겨지는 동안에 카트리지에 유지된다.

[0275] 마지막으로, 순수한 [^{18}F]SFB는 HLB로부터 아세토니트릴로 용액 중에 전구체 CTT1298을 함유하는 제2 반응기 내로 용리된다.

[0276] *[18F]CTT1057 원료의약품의 제조*

[0277] [^{18}F]CTT1057은 하기를 포함하는, 보결분자단 [^{18}F]SFB와 전구체 CTT1298 사이의 반응에 의해 수득된다:

[0278] **CTT1298에의 커플링** - [^{18}F]SFB는 CTT1298 용액을 함유하는 제2 반응기에서, HLB로부터 용리된다. 반응은 40℃에서 12분 동안 제2 반응기에서 수행된다.

[0279] **CTT1057 정제** - 조 물질은 물 중에 희석되고 2-단계 정제 공정은 부산물 및 잔류 시약의 분리를 구동시킨다. 희석된 조 물질은 폐기물을 향해 QMA 카트리지를 통해 통과된다. [^{18}F]CTT1057은 다른 목적하지 않는 종과 함께, QMA 중에 유지된다. QMA는 용액 0.09% NaCl / 20% EtOH로 헹구어 폐기하고, [^{18}F]CTT1057은 pH 2.0에서 20 mM 포스페이트 완충제로 용리되고 산성 배지 중 [^{18}F]CTT1057의 분해를 최소화하기 위해 다시 시간-제어된 단계로 HLB 상으로 포획된다.

[0280] **CTT1057 제제** - 순수한, 최종 제제화된 [^{18}F]CTT1057은 용리되고, 중화되고 HLB로부터 pH 7.4 포스페이트 완충 염수 용액 제제 용액 중 5% 에탄올에 의해 1개의 단일 단계로 제제화된다.

[0281] **제조 공정 개발**

[0282] 원료의약품 [^{18}F]CTT1057은 보결분자단 [^{18}F]SFB와 화학적 전구체 CTT1298 사이의 1-단계 반응에서 개발되었다. 효율적인 반응 전환을 보장하기 위해, 비-방사성 [^{19}F]SFB 및 CTT1298이 사용되었고 여러 커플링 반응 조건이 시험되었다: 7 내지 11의 pH 범위에 걸친 상이한 완충 배지, ≈25℃ 내지 60℃의 온도, 및 5 내지 10분의 지속기간.

[0283] 반응 시간의 최종 조정은 실제 농도 조건을 갖고 반응 시간 대 붕괴 균형을 고려하는 [^{18}F]CTT1057 생산을 사용하여 최적화되었다.

[0284] SPE 카트리지(들) 상 [^{18}F]CTT1057의 최종 정제 단계는 적합한 순도를 갖는 제품을 전달하는 핵심이었다. 염기성 배지 중 반응 조 물질은 희석되고 먼저 대부분의 방사성화학 불순물의 제거를 허용하는 QMA (4차 메틸 암모늄) 카트리지로 정제되었다.

[0285] 그러나, 생리 식염수로의 정제된 [^{18}F]CTT1057의 용리는 높은 양의 화학적 전구체 CTT1298의 존재를 입증하였다.

[0286] [^{18}F]CTT1057로부터의 CTT1298의 분리는 따라서 2개의 분자의 유사성으로 인해 힘들었다. 최종 전략은 [^{18}F]CTT1057 방향족 고리에 의해 초래된 극성의 작은 차이에 초점을 맞췄으며, 이는 HLB 카트리지를 사용하여 최종 제품의 선택적 잔류를 허용하였다. [^{18}F]CTT1057 원료의약품의 최종 용리물 및 제제는 5% 에탄올을 함유하는 포스페이트 완충 염수 용액을 사용하여 1-단계로 최적화되었다.

[0287] **주사용 용액의 제조**

[0288] 완제의약품은 370 MBq/mL ± 10% (Tc)에서의 최종 용액의 체적 활성을 조정하기 위한 NaCl 0.9% 중 [^{18}F]CTT1057 농축된 모 용액 (방사성 원료의약품, 15 ± 1 mL)의 희석된 용액이다. 첨가된 염수의 부피는 합성의 종료 시 (Tm) 수득된 [^{18}F]CTT1057의 활성에 따라 계산되며, 붕괴는 검량 시 (Tc) 보정된다. 완제의약품의 최종 부피는 15 - 59 mL 범위이고, [^{18}F]CTT1057 완제품의 정량적 조성은 이에 따라 달라진다.

[0289] 15 mL 및 59 mL의 공칭 부피에서의 완제의약품의 정성적 및 정량적 조성은 표 2에 기재된다.

[0290] 표 2 1 mL의 완제의약품의 정성적 및 정량적 조성

구성요소	역할	배치당 양 (VT = 15 mL**)	배치당 양 (VT = 59 mL**)
[18F]CTT1057	활성 물질	Tc에서 370 MBq	Tc에서 370 MBq
CTT1298	화학적 전구체	≤ 5.0 · 10-3 mg*	≤ 5.0 · 10-3 mg*
NaCl	등장화제	8.55 mg	8.89 mg
NaH2PO4	완충제	0.24 mg	0.06 mg
Na2HPO4	완충제	1.07 mg	0.27 mg
EtOH	용리액, 방사선분해에 대한 안정화제	39.45 mg	10.03 mg
주사용수 (WFI)	용매	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL

[0291]

[0292] 주:

[0293] Tc ≡ 검량 시간

[0294] VT ≡ 총 부피

[0295] * 10 mL의 최대 주사된 용량을 고려함

[0296] **이 양은 25ml 바이알 (0.20 ± 0.02 mL) 및 1차 패키징 바이알 15ml (0.10 ± 0.01 mL)에 존재하는 주사용수를 포함하며, 이는 멸균 공정 동안 무시할 만한 것으로 간주되는 양으로 도입된다.

[0297] 완제의약품 ([^{18}F]CTT1057 370MBq/mL 주사용 용액)으로의 원료의약품 ([^{18}F]CTT1057) 및 그의 제제의 합성은 하기를 포함하는, 자동화된 연속적인 공정의 일부이다:

[0298] **분배 셀에서의 수용** - 최종 제제화된 [^{18}F]CTT1057 벌크 농축된 모 용액은 합성 셀에서 분배 셀로 이동된다.

[0299] **모 용액의 중량 및 방사능의 측정**

[0300] 25 mL 바이알을 중량 측정하였다. [^{18}F]CTT1057 벌크 농축된 모 용액의 순 중량은 제품 바이알과 빈 바이알의 중량 사이의 차이에 의해 정의된다. 바이알에 함유된 활성은 용량 캘리브레이터로 측정된다.

[0301] **^{18}F-CTT1057 용액의 이동** - [^{18}F]CTT1057 벌크 농축된 모 용액은 25 ml 바이알에서 빈, 멸균 모 바이알로 이동된다.

[0302] **희석** - [^{18}F]CTT1057 벌크 농축된 모 용액을 갖는 모 바이알은 저울 상에 배치된다. 자동적으로 정확한 양의 NaCl이 첨가될 때까지, NaCl 0.9 %의 지정된 양은 모 바이알로 이동된다. 검량 시간 Tc (Tc = T0+4h)에 370 MBq/ml ± 10 %의 농도를 갖는 [^{18}F]CTT1057 희석된 모 용액이 수득된다.

[0303] **최종 ^{18}F-CTT1057 용액의 균질화 (혼합)** - 최종 [^{18}F]CTT1057 희석된 모 용액은 혼합된다.

[0304] **최종 15 ml 바이알에서의 최종 여과 및 분배** - [^{18}F]CTT1057 희석된 모 용액은 반자동 분배 시스템을 사용하여 분배된다.

[0305] 바이알의 최종 [^{18}F]CTT1057 희석된 모 용액은 멸균 튜브를 통한 펌프를 통해, 필터 (최종 여과에 사용됨) 및 분

배 오토마톤에 고정된 멸균 바늘에 연결된다.

[0306] **실시예 2: 임상 연구**

[0307] **프로토콜 요약**

전체 표제	상승하는 PSA 수준을 갖는 전립선암 [생화학적 재발 (BCR)]을 갖는 환자에서의 [^{18}F]CTT1057 PET 영상화의 진단 성능의 평가를 위한 III상 연구
간략 표제	BCR에서의 [^{18}F]CTT1057의 진단 성능의 연구
조사 유형	방사성제약
목적 및 근거	[^{18}F]CTT1057은 유망한 신규 전립선 특이적 막 항원 (PSMA)-표적화 ^{18}F-표지된 양전자 방출 단층촬영 (PET) 영상화제이다. 우레아 백본을 공유하는 다른 PSMA 작용제와 달리, [^{18}F]CTT1057은 높은 나노몰 친화도로 PSMA에 비가역적으로 결합하는 포스포르아미데이트 스캐폴드에 기반하며, 이는 보다 높고 장기적인 종양 흡수를 설명할 수 있다. ^{18}F-표지된 PET 작용제를 사용할 때 PET/컴퓨터 단층촬영 (CT) 영상의 보다 높은 해상도와 함께, 이는 따라서 보다 작은 병변의 확인에, 및 결과적으로, 또한 질환의 보다 초기 단계에서 유리할 것이다. [^{18}F]CTT1057 I상 연구는 어떠한 방사성추적자-관련 유해 반응도 없는 허용되는 안전성 프로파일을 나타냈고, 진리의 표준 (SoT)으로서 병리학을 사용하여 PSMA-양성 종양을 검출하고 위치측정하는데 있어 [^{18}F]CTT1057 PET의 진단 성능의 예비 증거를 제공하였다. 현재 연구는 복합 진리 표준을 사용하는, 전립선암 (전립선암)의 생화학적 재발로 진단된 환자에서의 PSMA 양성의 검출 및 위치측정을 위한 PET 영상화제로서의 [^{18}F]CTT1057의 진단 성능을 평가하는 것을 목표로 한다.
1차 목적(들)	이 연구의 공동-1차 목적은 하기와 같다:

[0308]

	• [^{18}F]CTT1057의 **영역-수준 정확한 위치측정률** (CLR)을 평가하기 위함 • (해부학적 위치측정으로) [^{18}F]CTT1057의 **환자-수준 양성 예측치**를 평가하기 위함 1차 관심 임상 질의는 하기와 같다: 양성 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔이 BCR 전립선암 환자에서 (PSMA-발현) 종양 재발을 진정으로 검출하고 위치측정하는 확률은 얼마인가?
2차 목적	• [^{18}F]CTT1057의 환자-수준 감수성을 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 환자-수준 특이성을 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 환자-수준 음성 예측치를 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 환자-수준 정확도를 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 영역 수준 감수성을 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 영역 수준 특이성을 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 영역 수준 음성 예측치를 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 영역 수준 정확도를 평가하기 위함 • 정확한 검출률 (CDR)을 평가하기 위함 • 검출률을 평가하기 위함 • PSA 수준과 관련된 환자-수준 양성 예측치를 평가하기 위함 • [^{18}F]CTT1057의 안전성 및 내약성을 특징규명하기 위함 • [^{18}F]CTT1057 스캔 판독자-간 가변성 • [^{18}F]CTT1057 스캔 판독자-내 가변성 • 환자 수준에서의 병변의 검출에 대한 [^{18}F]CTT1057과 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 사이의 일치 • PET/CT 스캔에 기인한 환자 관리 계획에서의 변화을 평가하기 위함 • 전립선절제술-후 환자의 하위군 및 전립선 근치 방사선요법 후 환자의 하위군에서 독립적으로 상기 1차 및 2차 목적 모두를

[0309]

	평가하기 위함
연구 설계	이는 참조로서 복합 진리 표준 (CTS)을 사용하는, 근치 전립선절제술 후 생화학적 재발 (BCR)로 진단된 전립선암 환자에서의 PSMA 양성 종양의 검출 및 위치측정을 위한 PET 영상화제로서의 [^{18}F]CTT1057의 진단 성능을 평가하는 전향적, 개방-표지, 다기관, 단일군 III상 연구이다. 참조로서 사용될 CTS는 하기와 같이 적용될 진리의 표준 (SoT) 절차의 3 수준으로, 사실상 계층적일 것이다: **CTS 수준 1:** ([^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 후 8주 내 수행된 전향적 생검 또는 구제 수술로부터) 이용가능한 경우 **조직병리학**; 또는 조직병리학이 이용가능하지 않거나, 결정적이지 않거나 또는 음성인 경우: **CTS 수준 2:** 조영제를 사용한 적어도 높은 해상도 CT 스캔 및 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 8주 (전 또는 후) 내 수행된 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT를 포함해야 하는, SoC에 따라 임상적으로 표시된 바와 같이 각각의 환자에 대해 수행된 **영상화** 진단 절차. (기준선으로부터의) 3-개월 팔로우-업 영상화가 또한 특정한 병변(들)의 진단에 임상적으로 요구되는 경우에 CTS 수준 2의 일부로서 사용될 것이다; 또는 상기 둘 중 어느 것도 실현가능하거나 또는 적절한 것으로 간주되지 않은 경우: **CTS 수준 3:** 전립선암 워킹 그룹 3 (PCWG3) 기준에 따른 (병용 안드로겐 박탈 요법 (ADT)이 제공되지 않는 한) **방사선 요법 후 PSA**에서의 50% 이상의 감소. 모든 참여자는 2회의 PET/CT 스캔을 받을 것이다: 시험용 작용제 [^{18}F]CTT1057을 사용한 것 및 (CTS 수준 2의 구성요소로서 및 환자

[0310]

[0311]

	수준에서의 병변의 검출에 대한 2회의 PET/CT 스캔 사이의 일치의 평가의 2차 종점을 위한) [^{68}Ga]Ga-PSMA-11을 사용한 또 다른 것. 2회의 PET 영상화 절차는 적어도 14일 간격으로 수행될 것이고, 각각의 참여자에 대한 PET/CT 스캔 시퀀스는 1:1 비율로 무작위로 할당될 것이다.
연구 집단	생화학적으로 재발 PCa로 진단된, 전립선절제술 또는 방사선 요법 (외부 빔 또는 근접치료)을 사용한 확정적 요법 후 전립선 선암종 및 상승하는 PSA가 입증된 생검을 갖는, 남성 참여자 ≥ 18세. 대략 190명의 참여자가 적어도 152명의 참여자가 [^{18}F]CTT1057의 PET/CT 스캔 절차를 완료하는 것 (즉 시험용 영상화제 투여 및 PET/CT 스캔의 성공적인 완료)을 보장하기 위해 등록될 것이며, 이는 공동-1차 종점의 계산에 요구될 것이다.
포함 기준	• 서명된 사전 동의는 연구에의 참여 전에 수득되어야 한다 • 생검은 전립선 선암종을 입증한다. • 생화학적 재발은 근치 전립선절제술을 받은 환자 (적어도 2주 간격으로 PSA 수준>0.2 ng/mL의 제2 결정으로 ≥0.2 ng/mL인, 수술 후 6-13주에 측정된 검출가능한 또는 상승하는 PSA 값)에 대해 미국 비뇨기과 협회 (AUA) 기준에 의해 및 치유-의도 방사선요법을 받은 환자 (PSA≥최저점보다 2 ng/mL 높음)에 대해 미국 방사선 종양학 학회 (ASTRO)-피닉스 기준에 의해 정의된다. • 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 성능 상태 0-2 • 참여자는 성인 ≥ 18세이어야 한다
배제 기준	• 임의의 이유로 인해 필요한 시험용 및 표준-치료 영상화 검사를 완료할 수 없음 (중증 폐소공포증, 전체 영상화 시간 동안 가만히 누워있을 수 없음 등) • 임의의 추가적인 의학적 상태, 심각한 병발성 질병, 병용 암 또는 현재 중증 요실금, 수신증, 중증 배뇨 기능장애, 유치/콘돔 카테터의

[0312]

	필요, 뉴욕 심장 학회 부류 III 또는 IV 울혈성 심부전, 선천성 연장된 QT 증후군의 이력, 비제어된 감염, 활성 B형 또는 C형 간염, 및 코로나바이러스 질환 2019 (COVID-19)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 조사관의 의견에서, 상당한 위험 대 안전성을 나타내거나 또는 연구 참여를 손상시킬 다른 참작할 수 있는 상황, • 스크리닝 전 12주 미만에 받은 사전 대수술 (전립선암과 관련된 임의의 수술을 제외함) • [^{18}F]CTT1057, [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, 또는 CT 조영제에 대한 공지된 알레르기, 과민성, 또는 불내성 • PSMA 표적화 요법의 사전 및 현재 사용 • 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 유사체를 사용한 사전 및 현재 치료 • 스크리닝 전 9개월 내 임의의 사전 ADT (제1 또는 제2 세대) • 스크리닝 전 30일 내 임의의 5-알파 리덕타제 억제제 • 스크리닝 전 30일 내 다른 시험용 약물의 사용 • 거세-저항성 환자 • 생검 조직의 50% 초과에서 소세포 또는 신경내분비 PCa를 갖는 환자
연구 치료	용어 "연구 치료"는 2종의 PET 영상화제 중 적어도 1종의 투여를 나타낸다: PET/CT 스캔이 획득되는지 또는 아닌지 여부와 독립적으로 [^{18}F]CTT1057의 및 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11
관심 치료	이 연구에서, 관심 시험용 영상화제는 대략 370 Mega-Becquerel (MBq)의 단일 정맥내 용량 및 후속 PET/CT 스캔으로서 주사된, [^{18}F]CTT1057이다.
효능 평가	3 수준을 갖는 계층적 CTS : • 수준 1: 조직병리학 평가

[0313]

	• 수준 2: 영상화 진단 평가: 조영제를 사용한 적어도 높은 해상도 CT 및 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT. 임상적으로 표시된 경우 다른 SoC 영상화 양상. 영상화 데이터는 중앙에서 판독될 것이다 • 수준 3: PSA 평가 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 평가, 중앙에서 판독됨
핵심 안전성 평가	• 유해 사례 (AE) • 심각한 유해 사례 (SAE) • 활력 징후, 신체 검사 • 심전도 (ECG) • 혈액학, 임상 화학을 포함하는 실험실 파라미터 • 병용 의약 및/또는 요법
다른 평가	• PET/CT 스캔에 기인한 환자 관리 계획에서의 변화를 평가하기 위한 2차 종점에 대한 환자 관리 설문지
데이터 분석	하기 데이터 분석이 연구를 위해 계획된다: 연구의 공동-1차 종점은 영역-수준 CLR 및 환자-수준 양성 예측치 (PPV)이다 • 영역-수준 CLR은 적어도 1개의 PET-양성 발견을 함유하는 모든 영역 중에서, 동일한 영역 내 임의의 공동-존재하는 위양성 (FP) 발견과 상관없이, 적어도 1개의 진양성 (TP) 병변 (PET 영상화와 참조 표준 사이의 정확히 위치측정된 대응)을 함유하는 영역의 비율로서 정의된다. 영역-수준 CLR 및 그의 95% 신뢰 구간 (CI)은 1명의 환자 내 영역 중에서 상관관계를 고려하는 로지스틱 무작위-효과 모델을 사용하여 계산될 것이다. CLR에 대한 95% CI의 하한계는 제1 공동-1차 종점을 획득하기

	위해 0.5 초과이어야 한다. • 환자-수준 PPV는 PET/CT 스캔 양성인 모든 환자 중에서, 임의의 공동-존재하는 FP 발견과 상관없이, 적어도 1개의 TP 병변 (PET 영상화와 참조 표준 사이의 정확히 위치측정된 대응)을 갖는 환자의 비율로서 정의된다. 환자-수준 PPV 및 그의 95% CI는 이항 분포에 기반하여 계산될 것이다. 환자-수준 PPV에 대한 95% CI의 하한계는 제2 공동-1차 종점을 획득하기 위해 0.2 초과이어야 한다. 공동-1차 종점에 대한 분석은 효능 분석 세트 (EFF)에 기반할 것이다. 중앙화된 영상화 평가 (CTS 수준 2)는 병리학 (CTS 수준 1)이 이용가능하지 않거나, 결정적이지 않거나 또는 음성인 경우 참조 표준으로서 사용될 것이다. 환자-수준 감수성, 환자-수준 특이성, 환자-수준 음성 예측치, 환자-수준 정확도, 환자-수준 정확한 검출률, 환자-수준 검출률, [^{18}F]CTT1057 스캔 판독자-간 동의, [^{18}F]CTT1057 스캔 판독자-내 동의, 환자 관리 계획에서의 변화, 영역-수준 감수성, 영역-수준 특이성, 영역-수준 음성 예측치, 영역-수준 정확도, [^{18}F]CTT1057과 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 사이의 일치를 포함하는 다른 2차 종점이 또한 분석될 것이다. 이들 분석을 위한 상세한 통계적 방법론은 통계적 분석 계획 (SAP)에 제공될 것이다.

[0314]

[0315] **연구 설계**

[0316] 이는 참조로서 복합 진리 표준을 사용하는, 근치 전립선절제술 또는 방사선요법 후 생화학적 재발 (BCR)로 진단된 전립선 환자에서의 PSMA 양성 종양의 검출 및 위치측정을 위한 PET 영상화제로서의 [^{18}F]CTT1057의 진단 성능을 평가하는 전향적, 개방-표지, 다기관, 단일군 III상 연구이다.

[0317] 대략 190명의 참여자가 적어도 152명의 참여자가 PET/CT 스캔 영상화를 위한 [^{18}F]CTT1057을 완료하는 것을 보장하기 위해 등록될 것이며, 이는 중앙 임상 시험 수탁 기관 (CRO)에서 임의의 다른 환자 데이터에 대해 맹검일 3명의 독립적인 핵 의학 의사에 의해 판독될 것이다.

[0318] 참조로서 사용될 CTS는 하기와 같이 적용될 SoT 절차의 3 수준으로, 사실상 계층적일 것이다:

[0319] **수준 1)**

[0320] ([^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 후 8주 내 수행된 전향적 생검 또는 구제 수술로부터) 이용가능한 경우 **조직병리학**; 또는 조직병리학이 이용가능하지 않거나, 결정적이지 않거나 또는 음성인 경우:

[0321] **수준 2)**

[0322] 조영제를 사용한 적어도 높은 해상도 CT 스캔 및 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 8주 (전 또는 후) 내 수행된 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT를 포함해야 하는, SoC에 따라 임상적으로 표시된 바와 같이 각각의 환자에 대해 수행된 **영상화** 진단 절차. (기준선으로부터의) 3-개월 팔로우-업 영상화가 또한 특정한 병변(들)의 진단에 임상적으로 요구되는 경우에 CTS 수준 2의 일부로서 사용될 것이다; 또는 상기 둘 중 어느 것도 실현가능하거나 또는 적절한 것으로 간주되지 않은 경우:

[0323] **수준 3)**

[0324] PCWG3 기준에 따른 (병용 안드로겐 박탈 요법 (ADT)이 제공되지 않는 한) **방사선 요법 후 PSA**에서의 50% 이상의 감소 (Scher et al 2016 Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol; 34(12):1402-

18).

[0325] 병리학이 이용가능할 경우에, 현지 병리학자에 의한 평가는 SoC에 따라 수행될 것이고, 결과는 수술 후 2주 내 이용가능해야 한다. 병리학자는 임의의 PSMA-PET 데이터 (즉 두 PET/CT 스캔)에 대해 맹검일 것이다. 이 경우에, 오직 병리학만이 SoT로서 사용될 것이고, 따라서 영상화 절차는 공동-1차 종점 계산에 사용되지 않을 것이다.

[0326] 병리학이 이용가능하지 않을 경우에, CTS 수준 2)에 대해 각각의 참여자에 대해 수행될 영상화 진단 절차의 중앙 판독 결과는 공동-1차 종점 계산을 위한 진리의 표준으로서 사용될 것이다.

[0327] 모든 환자는 CTS 수준 2 (그가 진리의 표준으로서 요구되는 경우) 및 환자 수준에서의 병변의 검출에 대한 [^{18}F]CTT1057과 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 사이의 일치의 평가의 2차 종점 둘 다에 대해, 연구의 일부로서 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT를 받을 것이다.

[0328] 중앙 검토에 더하여, 치료하는 의사/임상 연구 조사관에 의해 환자 관리 결정 및 전체 평가에 사용될 SoC 영상 ([^{68}Ga]Ga-PSMA-11을 포함함)의 현지 검토가 수행될 것이다.

[0329] 계획된 환자 관리에 대한 설문지는 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔의 결과를 알기 전 (설문지 1) 및 그 후 14일 내 (설문지 2) 치료하는 의사/임상 연구 조사관에 의해 채워질 것이다. [^{18}F]CTT1057 PET/CT 영상의 현지 검토는 또한 종양학 PET/CT 스캔을 판독하는데 전문 지식을 갖는 현지 핵 의학 의사 또는 영상의학과 의사에 의해 수행될 것이고 결과는 설문지 2의 완료를 위해 치료하는 의사/임상 연구 조사관에게 제공될 것이다. 옵션은 가능한 관리 계획, 예컨대 a) 수술, b) 방사선 단독, c) 방사선 플러스 ADT, d) ADT 단독, e) 관측/감시, f) 기타 (자유 텍스트 박스)를 포획하기 위해 설문지에 제공될 것이다. 설문지 1과 설문지 2 사이의 환자 관리 계획에서의 어떠한 변화도 이것이 시험용 진단 영상화 제품이기 때문에 오직 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 결과에만 기반해서는 안 된다. 다른 진단 절차가 변화된 관리 계획을 확인하고 시행하기 위해 SoC에 따라 수행되어야 한다.

[0330] **스크리닝 기간**

[0331] 서면 사전 동의 서식 (ICF)은 임의의 스크리닝 절차 전에 수득되어야 한다. 참여자는 스크리닝을 위해 대화형 응답 기술 (IRT)에 등록되어야 한다. 평가 스케줄에 기재된 모든 절차는 실험실 및 영상화 평가를 우선하여 수행되어, 계획된 제1 PET 영상화 날 (1일) 적어도 14일 전에 결과를 수득하는 시간을 허용해야 한다. 적격성은 이어서 늦어도 14-일에 확인되어야 한다. 스크리닝 기간은 최대 28일 지속되어야 한다.

[0332] 적격성이 확인되면, 참여자는 1:1 비율로 무작위로 하기 2개의 PET/CT 스캔 시퀀스 중 하나에 할당되도록 IRT에서 무작위화될 것이다:

[0333] • 시퀀스 1: 1일에 [^{18}F]CTT1057 (관심 시험용 영상화제)에 이어 (요구되는 경우 CTS의 일부로서, 및 2차 종점을 위한) 적어도 14일 간격으로 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11

[0334] • 시퀀스 2: (요구되는 경우 CTS의 일부로서, 및 2차 종점을 위한) 1일에 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11에 이어 적어도 14일 간격으로 [^{18}F]CTT1057 (관심 시험용 영상화제)

[0335] **PET 영상화 날**

[0336] 2개의 PET 영상화 절차는 적어도 14일 간격으로 수행될 것이다. 제1 PET 영상화제 주사 날은 연구 1일로 간주될 것이다.

[0337] **연구 설계**

[0338] [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔의 중앙 판독은 PET를 판독하는데 경험이 있는 3명의 독립적인 핵 의학 의사 또는 영상의학과 의사에 의해 수행될 것이며, 이들은 환자의 임상 조건, 조직병리학/생검의 결과, 종래의 영상화 및 PSA 수준의 결과를 포함하는, 환자 데이터에 대해 맹검일 것이다. 환자 및 영역은 각각의 판독자에 의해 2-점 척도로 등급이 매겨질 것이다 (0 = 음성; 1 = 양성). 3명의 PET 판독자의 결과는 판독자별 성능을 생성하기 위해 SoT와 개별적으로 비교될 것이다. 개별 PET 판독자는 그/그녀가 두 공동-1차 종점에 대한 미리 정의된 역치를 만족하는 경우에 성공적인 것으로 간주될 것이고, 3명의 판독자 중 적어도 2명은 전체 연구 양성에 대해 성

공적이어야 한다.

[0339] PET 양성에 적용될 기준은 하기와 같다:

[0340] • 환자는 임의의 영역 (즉 전립선 베드, 골반 림프절 (PLN), 골격, 및 다른 원격 부위 (골반-외 림프절 및 내장))에서의 적어도 1개의 병변이 시각적으로 양성인 경우에 양성으로 판단될 것이다.

[0341] • 영역은 영역에서의 적어도 1개의 병변이 시각적으로 양성인 경우에 양성으로 판단될 것이다.

[0342] • 시각적으로 PET 양성 림프절은 혈액 풀 (인접 또는 종격 혈액 풀)보다 큰 것으로 간주될 것이다.

[0343] • PET 양성 골 병변은 생리학적 골수보다 큰 것으로 간주될 것이다.

[0344] PET 양성 전립선, 전립선 베드 및 내장 병변은 이전에 기재된 바와 같이, 관련 기관 또는 해부학적 부위의 생리학적 배경 활성보다 큰 것으로 간주될 것이다 (Eiber et al 2015 Evaluation of Hybrid ^{68}Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med; 56(5):668-74, Ceci et al 2015 (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:1284-94, Fendler et al 2019 Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. JAMA Oncol; 5(6):856-63).

[0345] 상이한 판독자 사이 및 판독자 내 둘 다에서의 PET 스캔 해석의 일관성은 그가 기관 사이의 결과의 이동성에 영향을 미치고 환자 관리에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 의학적 영상화에서 중요한 문제이다. [^{18}F]CTT1057 PET/CT 영상의 정성적 평가에서의 판독자-간 및 -내 가변성의 정도는 해석의 일관성 및 그러므로 신뢰성이 높은 진단을 보장하기 위해 2차 종점으로서 평가될 것이며, 이는 환자 관리에서 중추적인 역할을 갖는다.

[0346] 모든 환자는 2회의 PET/CT 스캔을 받을 것이다: [^{18}F]CTT1057 PET/CT 스캔 (시험용 영상화제) 및 (요구되는 경우에 CTS 수준 2의 일부로서, 및 환자 수준에서의 병변의 검출에 대한 [^{18}F]CTT1057과 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 사이의 일치의 평가의 2차 종점을 위한) [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT 스캔. 2회의 스캔은 각각의 PET 영상화 방사성제약에 대한 깔끔한 안전성 프로파일 평가를 보장하기 위해 각각의 참여자에 대해 적어도 2주 간격으로 수행될 것이다. 게다가, 2회의 PET/CT 스캔 사이의 병변에서의 임의의 잠재적인 변화를 상쇄하기 위해, 각각의 환자에 대한 PET/CT 스캔 시퀀스는 등록 후 1:1 비율로, 무작위로 할당될 것이다.

[0347] **용량/레지멘 및 치료 지속기간에 대한 근거**

[0348] PET 진단 방사성제약에 대해, 단지 단일 투여가, 통상적으로 정맥내로 요구된다. 시험용 PET 방사성제약 [^{18}F]CTT1057은 따라서, 대략 370 MBq (266 - 407 MBq)의 단일 정맥내 (i.v.) 용량으로서 투여될 것이다. 이 용량은 I상 연구에서 안전하고 잘 허용된 것으로 제시되었고 (Behr et al 2019 Phase I Study of CTT1057, an 18F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. J Nucl Med; 60(7):910-6), 이는 유럽 핵 의학 협회 (EANM) 및 핵 의학 학회 가이드라인 둘 다에 따른 상업 제품 [18F]FDG의 권장 용량과 연관된다 (Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al (2006) Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0. J Nucl Med; 47(5):885-95, Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:328-54). 인간 선량측정은 I상 연구에서 연구되었다. 유효 용량은 0.023±0.007 mSv/MBq에서 추정되었으며, 이는 또한 EANM 가이드라인 (Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, et al (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 42:328-54) 및 다른 공개문헌 (0.020-0.025 mSv/MBq) (Kaushik A, Jaimini A, Tripathi M, et al (2015) Estimation of radiation dose to patients from (18) FDG whole body PET/CT investigations using dynamic PET scan protocol. Indian J Med Res; 142:721-31)에 따른 상업 제품 [18F]FDG의 유효 용량 (0.019 mSv/MBq), 뿐만 아니라 다른 PSMA PET 작용제의 유효 용량 (Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al (2019) Phase I Study of CTT1057, an 18F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. J Nucl Med; 60(7):910-6)과 연관된다. 370 MBq의 [18F]CTT1057의 i.v. 투여로부터 추정된 방사선 용량은 8.51 mSV이다.

게다가, 이 용량은 최적의 영상 품질을 수득하는 것을 허용하였으며, 이는 2명의 경험이 있는 핵 의학 의사에 의해, 1 내지 100의 시각화 아날로그 척도 (VAS) (1 = 비진단, 100 = 완벽한 연구)에 대해 76 ± 5.4로 평가되었다 (Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al (2019) Phase I Study of CTT1057, an 18F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. J Nucl Med; 60(7):910-6).

[0349] **위험 및 이익**

[0350] 주로 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11을 사용한, 전립선암 참여자의 PSMA-PET 스캐닝의 사용은 생화학적 재발 (BCR) 및 진행성/전이성 질환 둘 다의 설정에서의 질환 부담을 평가하기 위해 2011년 이후로 진행 중에 있었다. 임상 용도를 보고하는 공개문헌은 PCa에 대한 콜린-기반 PET 영상화보다 더 우수한 감수성 및 특이성을 입증하였으며, 유해 사례의 비율은 매우 낮다. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11은 1007명의 참여자의 후향적 분석에서 주입 후 유해 사례 없이 잘 허용된 것으로 제시되었다 (Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al (2015) The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging; 42:197-209). 최근에, [^{68}Ga]Ga-PSMA-11은 초기 확정적 요법에 대한 후보인 전이가 의심되거나, 또는 상승된 혈청 PSA 수준에 기반하여 재발이 의심되는 전립선암을 갖는 남성에서의 방사성 진단 PET 영상화제로서 미국에서 승인되었다 (2020년 12월) ([^{68}Ga]Ga-PSMA-11 USPI). 후속적으로, 다른 PSMA-PET 작용제가 조사되었고 임상 개발 하에 있으며, 이들 모두는 우수한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다. 국부적인 질환으로 진단된 전립선암 환자는 1차 병기결정에서, 기술의 진단 수율을 결정하기 위한 조직병리학 비교를 필요로 하는 연구에 등록되었다. 20명의 전립선암 환자에서의 [^{18}F]CTT1057의 I상 연구 (n=5 1차 병기결정, n=15 mCRPC (NCT02916537))는 어떠한 방사성추적자-관련 유해 반응도 없는 허용되는 안전성 프로파일을 나타냈다. 인간에서의 [^{18}F]CTT1057의 생체분포는 다른 PSMA-표적화 작용제의 것과 유사하고, [^{18}F]CTT1057의 노출률은 또한 신장 및 침샘에 대한 보다 낮은 노출을 제외하고는, 우레아-기반 PET 화합물의 것들과 유사하다. [^{18}F]CTT1057을 사용한 전임상 연구, 선량측정 연구, 및 임상 경험은 우수한 영상화 품질 특성 및 유리한 안전성 프로파일을 시사한다 (Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al (2019) Phase I Study of CTT1057, an ^{18}F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer. J Nucl Med; 60(7):910-6).

[0351] 이는 시험용 PET 작용제의 진단 성능에 대한 연구이기 때문에, 등록된 환자는 직접적인 이익을 얻을 것으로 예상되지 않는다. 원격 질환이 일부 환자에서 이 연구의 결과로서 확인될 것임이 예상되고 이들 환자는 시험용 절차 단독에 기반하지 않으나, SoC 진단 절차에 의해 확인될, 보다 적절한 관리 계획으로부터 이익을 얻을 수 있다. 위험-이익 비율은 [^{18}F]CTT1057 영상화제에 유리한 것으로 예상된다.

[0352] 이 시험에서의 참여자에 대한 임의의 위험은 적격성 기준 및 연구 절차 준수 뿐만 아니라 면밀한 임상 모니터링에 의해 최소화된다. 적절한 적격성 기준은 이 프로토콜에 포함된다.

[0353] **시험용 및 대조군 약물**

[0354] **설명 및 조성**

[0355] 완제의약품 [^{18}F]CTT1057 370 MBq/mL 주사용 용액은 참조 날짜 및 시간 (검량 시간)에 370 MBq/mL의 체적측정 활성으로 원료의약품으로서 [^{18}F]CTT1057을 함유하는 멸균 즉시 사용가능한 다회용량 용액이다. 방사성핵종의 천연 붕괴는 시간 경과에 따른 완제의약품의 특이적 활성, 총 방사능 및 방사성 농도의 연속적인 감소를 야기한다.

[0356] 방사성 원료의약품은 농축된 수용액 (소위 모 용액)으로서 자동화된 연속적인 공정에서 생산되는 [^{18}F]CTT1057, 플루오린 (^{18}F) 표지된 PSMA 작용제이다. 모 용액은 추가로, 시작 ^{18}F 활성, 수득된 방사성화학 수율 및 검량 시간에 370 MBq/mL의 표적화된 방사능 농도를 고려하여, 완제품 [18F]CTT1057 즉시 사용가능한 주사용 용액으로 희석된다. 완제품의 조성은 하기 표 2에 제시된다.

[0357] 표 2 [^{18}F]CTT1057 370 MBq/mL 주사용 용액의 조성

구성요소	역할
[^{18}F]CTT1057	활성 물질
CTT1298	화학적 전구체
NaCl	등장화제
NaH_2PO_4	완충제
Na_2HPO_4	완충제
EtOH (부형제)	용리액, 방사선분해에 대한 안정화제
WFI	용매

[0358]

[0359] Ph. Eur = 유럽 약전, USP = 미국 약전

[0360] 주: NaCl 및 WFI는 NaCl 0.9% 주사용 용액의 구성요소이고 NaH_2PO_4는 2수화된 염 형태로서 사용된다.

[0361] *저장 조건*

[0362] 25℃ 미만에서 저장한다. 저장 수명은 T_0 (T_0 : 제1 품질 대조군 바이알의 활성 측정 시간) 후 10시간이다. T_0 후 10시간은 검량 시간 [T_c] (T_c=T_{0+4h}) 후 6시간에 상응한다.

[0363] **시험용 PET 영상화제**

[0364] **표 3**

시험용 PET 영상화제 **(명칭 및 강도)**	**제약 투여 형태**	**투여 경로**	**공급 유형**
[^{18}F]CTT1057 보정 시간 (Tc)에서의 370 MBq/mL	주사용 방사성제약 용액	정맥내 사용	개방-표지, 바이알 또는 시린지
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (150 MBq)	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11의 방사성제약 제제를 위한 키트 또는 즉시 사용가능한 주사용 방사성제약 용액으로서 제공됨	정맥내 사용	개방-표지, 바이알 또는 시린지

[0365]

[0366] [^{18}F]CTT1057 방사성제약은 정맥내로 대략 370 MBq (범위 266 - 407 MBq)의 용량으로 투여될 것이다.

[0367] [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 방사성제약은 대략 150 MBq의 단일 정맥내 (i.v.) 용량으로서 투여될 것이다. 투여된 용량은 어떠한 경우에도 111 MBq 미만 또는 185 MBq 초과여서는 안 된다. 각각의 환자에게 투여될 정확한 용량은 용량 캘리브레이터에서 투여 전 및 후 둘 다에서의 주사기의 측정 후 CRF에서 기록될 것이다.

[0368] 시험용 영상화제 [^{18}F]CTT1057은 하기로서 제공될 것이다:

[0369] 참조 날짜 및 시간 (검량 시간 (Tc))에 370 (±10%) MBq/mL의 체적측정 활성으로, 단일 1회-용량 주사기 (미국의 경우) 또는 단일 다회용량 바이알 (유럽 연합 (EU)의 경우) 즉시 사용가능한 방사성제약 주사용 용액.

[0370] 방사성핵종의 천연 붕괴는 시간 경과에 따른 특이적 활성, 총 방사능 및 방사성 농도 (체적측정 활성)의 연속적인 감소를 야기한다. 따라서 주사된 용액의 부피는 주사 날짜 및 시간에 요구된 양의 방사능을 제공하기 위해 달라진다.

[0371] 구성요소 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11은 하기로서 제공될 것이다:

[0372] 방사성제약 제조를 위한 키트: (승인된 ^{68}Ge/^{68}Ga 발생기가 구비된 임상 현장의 경우) 승인된 ^{68}Ge/^{68}Ga 발생기로부터 용리된 HCl 중 갈륨-68 클로라이드 ($^{68}GaCl_3$)의 용액으로 현지에서 재구성될 백색 동결건조된 분말을 갖는 단일 바이알.

[0373] 단일 용량 즉시 사용가능한 방사성제약 용액: (승인된 ^{68}Ge/^{68}Ga 발생기가 구비되지 않은 임상 현장의 경우) 파트너 방사성약학에 의해 공급된 방사성제약 용액을 갖는 바이알 또는 주사기.

[0374] 투여될 방사성 용량에 상응하는 [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 주사용 용액의 부피는 발생기에 의해 제공된 현재 활성 및 방사성핵종의 물리적 붕괴 (반감기 = 68분)에 기반하여, 추정된 주사 시간에 따라 계산된다. 재구성 후, [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 용액은 약학 매뉴얼에 제공된 설명서에 따라 사용되어야 한다.