(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-514293
(P2024-514293A)
(43)公表日　令和6年4月1日(2024.4.1)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*51/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	２００	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04		
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		

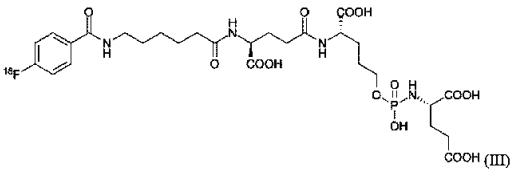
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全52頁）

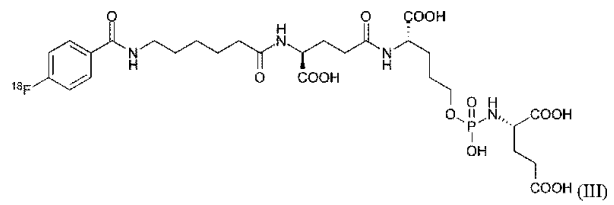
(21)出願番号　特願2023-560269(P2023-560269)
(86)(22)出願日　令和4年4月1日(2022.4.1)
(85)翻訳文提出日　令和5年10月23日(2023.10.23)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/058754
(87)国際公開番号　WO2022/207906
(87)国際公開日　令和4年10月6日(2022.10.6)
(31)優先権主張番号　21305432.3
(32)優先日　令和3年4月2日(2021.4.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(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　100128761
弁理士　田村 恭子
(72)発明者　カタファウ，アナ
スイス国 １２０４，ジュネーブ，リュドゥ ラ トゥール ドゥ リル，４
(72)発明者　パレラ ピエッラ，エリザベト
フランス国 １３００５，マルセイユ，
最終頁に続く

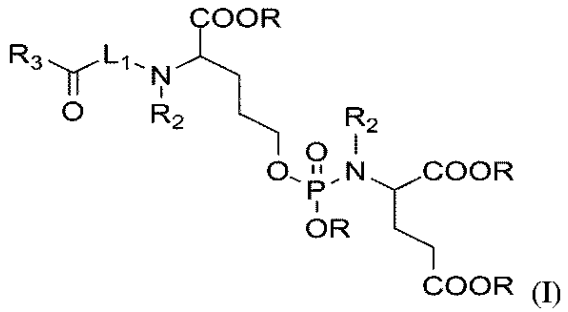
(54)【発明の名称】　前立腺がんの診断方法

(57)【要約】
本開示は、診断方法の分野、より具体的には前立腺がん撮像に関する。特に、本開示は、それを必要とする対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するのに使用するための放射性医薬品ＰＳＭＡ結合化合物であって、前記対象が、特に根治的前立腺摘除または放射線療法の後に、生化学的再発と診断されており、前記放射性医薬品化合物が、式（ＩＩＩ）の化合物である、放射性医薬品ＰＳＭＡ結合化合物に関する。
【化１】



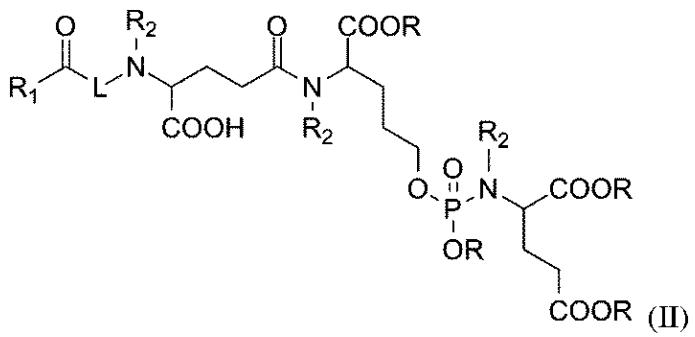


【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための診断方法での使用のための放射リガンド造影剤であって、特に前記対象が前立腺がんを有し、前記ＰＳＭＡ陽性腫瘍が前立腺がんであり、前記対象が生化学的再発と診断されており、特に前記生化学的再発が根治的前立腺摘除または放射線療法後のものであり、前記放射リガンド造影剤がホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物である、放射リガンド造影剤。
【請求項２】
前記剤が、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

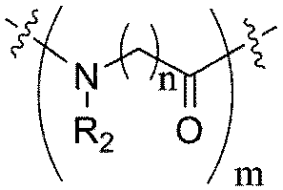
［式中、
各Ｒは、独立して水素または保護基、好ましくはｔ－ブチルもしくはベンジルであり、
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ３は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり、
Ｌ１は、１つまたは複数のアミノ酸、Ｃ１～Ｃ１８アルキレン、ならびに１～３５個の炭素原子および１～１５個のヘテロ原子を含むヘテロアルキレンから選択される１つまたは複数の基を好ましくは含む、リンカーであり、前記ヘテロアルキレンは、オキソおよびＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、より好ましくは、Ｌ１は、１～６個のアミノ酸から選択されるリンカーである］
のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、請求項１に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項３】
式（ＩＩ）：
【化２】



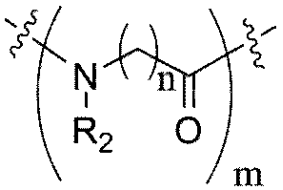
(II)

［式中、
Ｌは、式－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）ｙ－Ｃ（Ｏ）－の部分、または

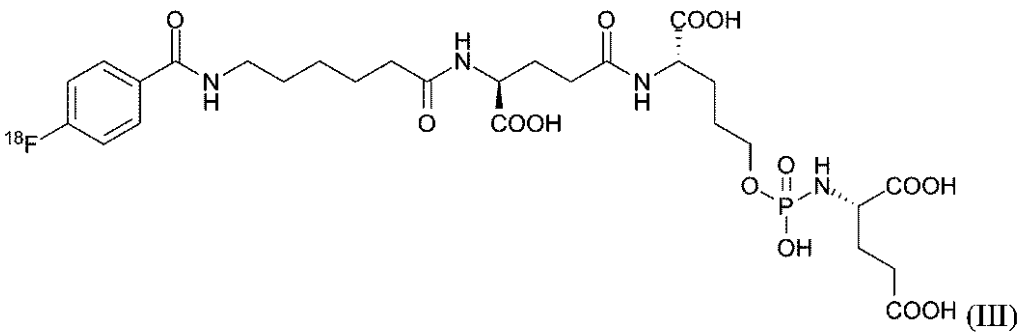
式
【化３】



（式中、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり；
ｍは、１、２、３、または４であり；
各ｎは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である）
の基を含むリンカーであり、
Ｒ１は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり；
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり；
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
但し、Ｌが、式
【化４】

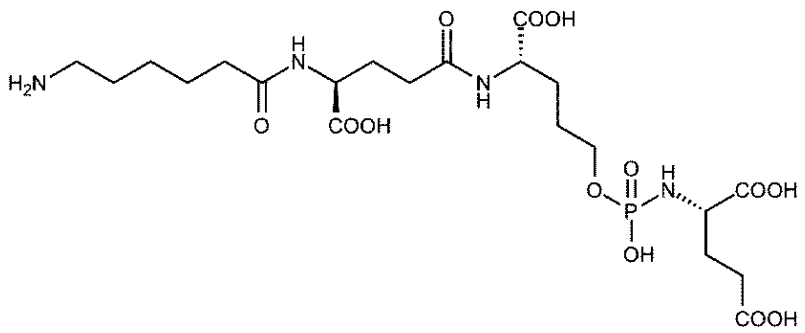


の基である場合、
ｍおよびｎの組合せは、３～２１個の原子の直鎖状のリンカーの長さになる］
のＰＳＭＡ結合化合物および任意の薬学的に許容されるその塩である、請求項１または２に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項４】
式（ＩＩＩ）：
【化５】



のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、請求項１から３のいずれか一項に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項５】
前記対象が、根治的前立腺摘除または放射線療法の後に生化学的再発と診断されている

、請求項１から４のいずれか一項に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項６】
較正時間で１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、例えば３７０ＭＢｑ／ｍＬ±１０％の体積放射能をもたらす濃度で、注射または注入用溶液として製剤化される、請求項１から５のいずれか一項に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項７】
２５０～４５０ＭＢｑの間、典型的には約３７０ＭＢｑで含まれる有効用量で静脈内投与される、請求項１から６のいずれか一項に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項８】
対象の第１のＰＥＴスキャン撮像を注射後の６０～１２０分の間に実施し、場合により第２のスキャン撮像を注射後の最大１８０分後に実施する、請求項６または７に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項９】
前記方法が、
［ｉ］前記対象に有効用量の請求項１から６のいずれか一項に記載の放射リガンド造影剤を投与するステップ、
［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、ＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンのいずれかにより前記対象を撮像するステップ、
［ｉｉｉ］前記ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、ならびに
［ｉｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するステップ
を含む、請求項１から８のいずれか一項に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【請求項１０】
１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬの間、例えば約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能をもたらす濃度で請求項１から５のいずれか一項に記載の前記放射リガンド造影剤、および１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水溶液である、注射または注入用溶液。
【請求項１１】
式（ＩＶ）
【化６】



の前駆体化合物が、５．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４．０μｇ／ｍＬ以下、より好ましくは３．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは１．０μｇ／ｍＬ以下の濃度で存在する、請求項１０に記載の溶液。
【請求項１２】
５．０～８．０、好ましくは６．０～８．０、より好ましくは６．５～７．５の間のｐＨのための緩衝液、および等張剤、好ましくは塩化ナトリウムをさらに含み、好ましくは前記緩衝液が、リン酸緩衝液である、請求項１０または１１に記載の溶液。
【請求項１３】
放射線分解に対する安定剤、好ましくは前記溶液の製造中に溶離剤として好適である安定剤をさらに含み、好ましくは前記安定剤および／または溶離剤が、アルコール、好ましくはエタノールである、請求項１０から１２のいずれか一項に記載の溶液。

【請求項１４】
［ｉ］８．０～９．５ｍｇ／ｍＬ；好ましくは８．６～８．９ｍｇ／ｍＬの濃度での、ＮａＣｌ、
［ｉｉ］０．０３～０．３ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．１～０．２ｍｇ／ｍＬの濃度での、NaH_2PO_4、
［ｉｉｉ］０．２～１．２ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．３～１．１ｍｇ／ｍＬの濃度での、Na_2HPO_4、
［ｉｖ］５～５０ｍｇ／ｍＬ；好ましくは１０．０～３９．５ｍｇ／ｍＬの濃度での、エタノール、および
［ｖ］５．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４．０μｇ／ｍＬ以下、より好ましくは３．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは１．０μｇ／ｍＬ以下の濃度での、前記前駆体化合物
を含む、請求項１３に記載の溶液。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、診断方法の分野、より具体的には前立腺がん撮像に関する。
【背景技術】
【０００２】
前立腺特異的膜抗原（Prostate-specific membrane antigen）は、葉酸加水分解酵素またはグルタミン酸カルボキシペプチダーゼＩＩとしても知られる膜貫通タンパク質である。既知のＰＳＭＡ過剰発現腫瘍全てから、前立腺がんは、ＰＳＭＡの役割が最も広く研究されているがんである。前立腺がんは、男性において、米国（ＵＳ）で２番目に死亡率の高いがんであり、ヨーロッパではがん関連死の３番目の主要な原因であるがんである（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）。また、２０１９年に全部で１７４，６５０例のうち、９，９６０例の新規例の推定される増加と共に最も診断されたがんである（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）。診断した症例の多くは、ＰＳＡ検査の使用のため、より先進的な地域にあるが、死亡率には世界的にわずかな差しかなく、それは転移性、そしてしばしば去勢抵抗性疾患によるものである（Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al (2013). Int J Cancer; 132:1133-45）。その後の処置は多面的であり、観察、手術（前立腺摘除）、放射線療法（体外ビームまたは短距離放射線療法）、ホルモン療法、化学療法を含み得る。腫瘍から非腫瘍組織までＰＳＭＡの発現が異なるため、ＰＳＭＡ－ＰＥＴ撮像を使用する疾患の局在化ならびに治療的介入の両方に関与する多くの標的化戦略がもたらされている。疾患の位置および程度の正確な同定は、前立腺がんの患者に対して処置の決定を判断する。ゆえに、前立腺がんの初期段階での遠隔転移性疾患の同定は、前立腺がんの管理を計画する際に重要である。
【０００３】
前立腺がんの患者の最大４０％が、初期処置後の１０年以内に生化学的再発（ＢＣＲ）を発症する（Isbarn et al 2010. BJU の患Int; 106:37-43）。通常、ＰＳＡレベルは、臨床的に検出可能な再発の数か月から数年先んじて上昇する。（Van Poppel et al 2006, (EORTC 30001). Eur J Cancer; 42:1062-7）。しかし、さらなる疾患の管理に必須である必要な精度で、局所性、限局性、または全身性の疾患を区別することはできない（Bott 2004. Prostate Cancer and Prostatic Dis; 7:211-6）。
【０００４】
したがって、特に生化学的再発の患者において、できるだけ初期により小さい遠隔病変

を検出することが適切である。

【０００５】

前立腺がんに対する通常の診断ツールとして、ＰＳＡ検査、デジタル直腸指診、経直腸超音波検査、前立腺生検、および組織病理学検査が挙げられる（Schwarzenbock 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）。加えて、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、骨シンチグラフィ、ＣＴ、ならびに［１８Ｆ］フルオロデオキシグルコース（ＦＤＧ）、［１８Ｆ］コリン、［１１Ｃ］コリン、および最近承認された［１８Ｆ］フルシクロビンのＰＥＴ／ＣＴのようなさらなる撮像技術は（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）、原発性前立腺がんの病期分類および生化学的再発の病期再分類に使用される（Schwarzenbock 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およびＭＲＩは、充実性腫瘍での応答評価基準（ＲＥＣＩＳＴ）１．１による応答評価に対して選択されたベースラインでの腫瘍および病変を測定するためのケア撮像手順の標準である（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）。しかし、これらの撮像様式は、前立腺がんの患者において骨盤リンパ節の段階で限定的に得られることを示している。

【０００７】

したがって、現在利用可能な標準治療試験より高感度で正確な撮像試験を必要とする。新規なＰＥＴ放射性トレーサーは、この制限を克服するのに有望である。ＰＥＴ撮像は、患者の病期分類および腫瘍生検への知見の療法を提供する可能性をもたらすため、注目される選択である。様々な利用可能なＰＥＴプローブの中で、ＰＳＭＡの^{68}Ｇａ標識リガンドは、後向き研究の複数のメタ分析において処置の前例のない正確性および効果に関連した（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）。特に、いくつかの直接比較研究は、生化学的再発の患者において、前立腺がん腫瘍の局在化に対して［^{18}Ｆ］フルシクロビン対［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１の取込みを実施した。検出率は、患者毎および領域毎で、ＰＳＡ＜２．０ｎｇ／ｍｌで患者における根治的前立腺摘除の後の［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１対［^{18}Ｆ］フルシクロビンの方が優れていた（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）。しかし、前立腺がんの生化学的再発の患者における［^{18}Ｆ］フルシクロビン対［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１でのより大きな予期された直接比較研究は、２つの異なる放射リガンド間の前立腺がん再発に対する全体の検出率で統計学的差は見られなかった（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):e5

66-e73）。

【０００８】

ゆえに、改善した検出率および／または局在化をもって、生化学的再発を伴う前立腺がん患者における腫瘍を検出し、局在化することが可能な放射リガンドを同定する必要性が依然として存在する。

【０００９】

［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、有望で新規なＰＳＭＡ標的化する^{18}Ｆ標識したＰＥＴ造影剤である（国際公開第２０１４１４３７３６号パンフレット）。尿素骨格を共有する^{68}ＧａまたはF^{18}のいずれかで標識した多くの他のＰＳＭＡ剤（例えば、［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１、［^{18}Ｆ］ＰＳＭＡ１００７、［^{18}Ｆ］ＤＣＦＰｙＬ）と異なり、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、ＰＳＭＡに高いナノモル親和性で不可逆的に結合するホスホロアミデート足場に基づき、これによって、より高く長期的な腫瘍取込みを説明することができる（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】

２０名の前立腺がん患者（ｎ＝５の一次病期分類およびｎ＝１５の転移性－去勢抵抗性の前立腺がん（ｍＣＲＰＣ））での［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７第１相試験は、いかなる放射性トレーサー関連の有害反応も伴わずに許容される安全性プロファイルを示している。第１相試験はまた、転移性病変が従来の撮像より［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７撮像でのより高い感度で検出されることも示した（Behr et al 2019）。別のより小規模な研究では、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ撮像での画質が、［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１　ＰＥＴで得られるものと質的に類似していたことが示された（Behr S, Aggarwal R, Flavell R, et al (2017) [abstract]. J Nucl Med; 58 Suppl 1:733A）。

【発明の概要】

【００１１】

本開示は、生化学的再発と診断された患者、特に前立腺がんの患者において、ＰＳＭＡ陽性の検出および局在化のためのＰＥＴ造影剤の新規な使用方法を提供する。

【００１２】

特に、本開示の目的は、ＰＳＭＡ発現がん細胞、好ましくは非常に高い腫瘍対バックグラウンド比をもたらす前立腺がん細胞への標的に対する高い親和性を伴うＰＥＴ造影剤を使用してＰＳＭＡ陽性腫瘍を検出する方法を提供することである。

【００１３】

本開示の別の目的は、疾患の非常に小さな体積の部位を同定するための方法を提供することである。

【００１４】

本開示の別の目的は、前立腺床、骨盤リンパ節、および骨のような疾患の典型的な部位の検出に好ましい生体内分布を有するＰＥＴ造影剤で、ＰＳＭＡ陽性腫瘍、好ましくは前立腺がん腫瘍を検出する、方法を提供することである。

【００１５】

本開示の別の目的は、ＰＳＭＡ陽性腫瘍、好ましくは前立腺がん腫瘍を検出する方法であって、初期の病期分類、生化学的再発時の病期再分類、放射線または手術の計画を含む多種の異なる臨床状況の中で確実に作用する、方法を提供することである。

【００１６】

本開示の別の目的は、患者の高スループットを可能にする高い放射化学的収率を有する造影剤で、ＰＳＭＡ陽性腫瘍、好ましくは前立腺がん腫瘍を検出する方法を提供することである。

【００１７】

ゆえに、本開示は、対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定

するのに使用するための放射リガンド造影剤であって、前記対象が生化学的再発と診断されており、前記放射リガンド造影剤がホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物である、放射リガンド造影剤に関する。

【００１８】

本開示はまた、１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、例えば約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能をもたらす濃度でホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物、ならびに１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水溶液である、注射または注入用溶液に関する。

【００１９】

また本明細書で開示されるのは、対象、好ましくは前立腺がんの対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための方法であって、前記対象が、生化学的再発と診断されており、前記方法が、

［ｉ］前記対象に有効用量の以下に定義される放射リガンド造影剤を投与するステップ、

［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、ＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンのいずれかにより前記対象を撮像するステップ、

［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、

を含み、

それにより、前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定する、方法である。

【発明を実施するための形態】

【００２０】

定義

本明細書で使用する場合、用語「ＰＳＭＡ陽性腫瘍」とは、ＰＳＭＡ結合部分を含むトレーサー化合物、典型的には以下に記載される式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）の^{18}Ｆ放射標識したＰＳＭＡ結合化合物のような放射リガンド造影剤で検出することができる腫瘍病変を指す。

【００２１】

国際単位系と一致して、「ＭＢｑ」は、放射能の単位「メガベクレル」に対する略号である。

【００２２】

本明細書で使用する場合、「ＰＥＴ」は、陽電子放出断層撮影法を表す。

【００２３】

本明細書で使用する場合、「ＳＰＥＣＴ」は、単光子放射型コンピューター断層撮影法を表す。

【００２４】

本明細書で使用する場合、「ＭＲＩ」は、磁気共鳴画像法を表す。

【００２５】

本明細書で使用する場合、「ＣＴ」は、コンピューター断層撮影法を表す。

【００２６】

本明細書で使用する場合、本開示の方法による使用のための放射リガンド造影剤の用語「有効用量」とは、前記造影剤を使用する撮像研究から、患者においてＰＳＭＡ陽性病変の存在または局在化を決定するのに十分な量の造影剤を指す。特に、具体的な実施形態では、存在および／または局在化は、従来の撮像法より確実に本開示の方法で決定される。有効用量は、注射時間に注射した溶液の放射能で決定することができる。注射した溶液の放射能は、典型的には注射用溶液の生成後の「較正時間」とも称される基準時間で、注射用溶液の体積放射能の測定値に由来し得る。医師は、注射時間での推定される体積放射能と較正時間での既知の体積放射能とに基づいて注射する体積を調節する。

【００２７】

したがって、本明細書で使用する場合、用語「較正時間」とは、組成物の体積放射能の

放射能について言及する場合、基準データおよび時間で、例えば生成物を製造した後の６０分以内で、測定した放射能を指す。

【００２８】

「放射化学的純度」は、記載した化学的または生物学的形態で存在する記載した放射性核種の百分率である。ラジオクロマトグラフィー法、例えばＨＰＬＣ法または薄層クロマトグラフィー法（ＴＬＣ）は、放射薬学において放射化学的純度を決定するための通常許容される方法である。具体的な実施形態では、放射リガンド造影剤の放射化学的純度は９５％以上である。

【００２９】

本明細書で使用する場合、「水溶液」とは、１つまたは複数の溶質の水中の溶液を指す。用語「水溶液」とはまた、水およびアルコール、好ましくはエタノールを含む水性アルコール溶液も指し、例えば、アルコールは、０％～２０％、好ましくは０％～１０％、例えば２％～８％の間、より好ましくは約５％含まれる。

【００３０】

用語「約」または「およそ」は、続く値が±２０％、好ましくは±１０％、より好ましくは±５％、さらにより好ましくは±２％、さらにより好ましくは±１％で変動し得ることを本明細書では意味する。

【００３１】

本明細書で使用する場合、用語「アミノ酸」は、少なくとも１つのアミノ基および少なくとも１つのカルボン酸基を含む有機化合物に関し、天然および非天然アミノ酸の両方を含む。

【００３２】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロアルキレン」とは、二価ヘテロアルキルを指し、１～３５個、好ましくは１～２０個の炭素原子ならびにＯ、ＮおよびＳからなる群から選択される１～１５個のヘテロ原子からなる直鎖または分枝鎖炭化水素鎖であり、窒素および硫黄原子は、場合により酸化され（例えば、スルホキシドまたはスルホン）、窒素ヘテロ原子は、場合により四級化される。ヘテロ原子（１つまたは複数）、Ｏ、ＮおよびＳは、ヘテロアルキレン基のいずれかの内部位置、および鎖末端のどちらかまたは両端に配置され得る。

【００３３】

本開示の方法での使用のための放射リガンド造影剤

本開示による使用のための放射リガンド造影剤は、少なくとも１つのホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物、または任意の薬学的に許容されるその塩である。

【００３４】

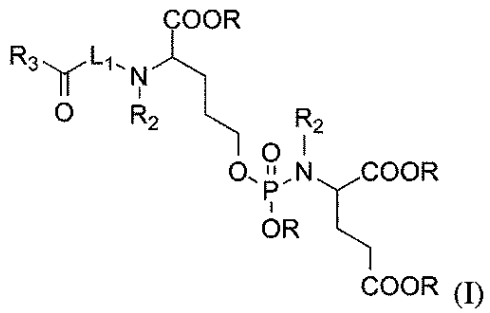
^{18}Ｆ放射標識したＰＳＭＡ結合化合物は、先行技術で記載されており、国際公開第２０１３１７３５８３号パンフレットまたは国際公開第２０１４１４３７３６号パンフレットに記載されるものを含む。

【００３５】

ある特定の実施形態では、本開示による使用のための放射リガンド造影剤は、式（Ｉ）：

【００３６】

【化１】



(I)

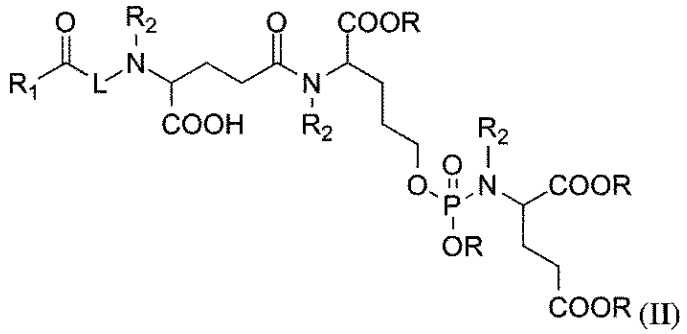
［式中、
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ３は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり、
Ｌ１は、１つまたは複数のアミノ酸、Ｃ１～Ｃ１８アルキレン、ならびに１～３５個の炭素原子および１～１５個のヘテロ原子を含むヘテロアルキレンから選択される１つまたは複数の基を好ましくは含む、リンカーであり、前記ヘテロアルキレンは、オキソおよびＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、より好ましくは、Ｌ１は、１～６個のアミノ酸から選択されるリンカーである］
のＰＳＭＡ結合化合物または薬学的に許容されるその塩である。

【００３７】

ある特定の実施形態では、本開示による使用のための放射リガンド造影剤は、式（ＩＩ）：

【００３８】

【化２】

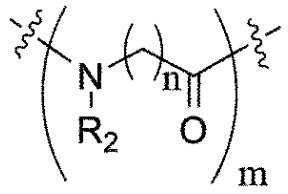


(II)

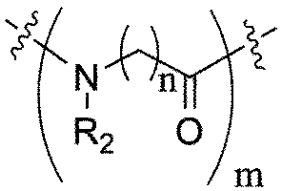
［式中、
Ｌは、式－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）ｙ－Ｃ（Ｏ）－の部分、または
式

【００３９】

【化３】

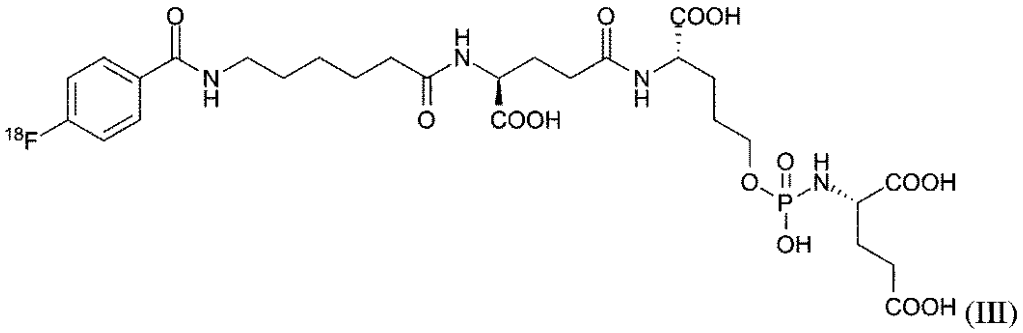


（式中、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり；
ｍは、１、２、３、または４であり；
各ｎは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である）
の基を含むリンカーであり、
Ｒ１は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、クロロおよびシアノからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり、
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり；
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
但し、Ｌが、式
【００４０】
【化４】



の基である場合、
ｍおよびｎの組合せは、３～２１個の原子の直鎖状のリンカーの長さになる］
のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である。例えば、ｍが２であり、各ｎが４である場合、リンカーは１２原子の長さである。ｍが１であり、ｎが１０である場合も、リンカーの長さは１２である。リンカーの長さは、式ｍ・（ｎ＋２）を使用して算出する。
【００４１】
本明細書で使用する場合、本明細書で使用する「保護基」は、その後の化学変換で化学選択性を可能にする官能基（例えば、亜リン酸またはカルボン酸）に導入される基である。このような基、具体的にはカルボン酸およびリン酸保護基は、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Editionに記載されている（その関連部分は参照により組み込まれる）。
【００４２】
一部の実施形態では、「保護基」は、アルキル、アルケニル、またはハロアルキルである。これは、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロエチルを含む。一部の実施形態では、「保護基」は、ベンジルまたは置換ベンジルであり、限定されないが、トリフェニルメチル（トリチル）、ジフェニルメチル、ｏ－ニトロベンジル、２，４，６－トリメチルベンジル、ｐ－ブロモベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、２，６－ジメトキシベンジル、４－（メチルスルフィニル）ベンジル、４－スルホベンジル、４－アジドメトキシベンジル、およびピペロニルを含む。
【００４３】
好ましい実施形態では、本開示による使用のための放射リガンド造影剤は、式（ＩＩＩ）：
【００４４】

【化５】



(III)

のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である。

【００４５】

式（ＩＩＩ）の化合物はまた、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７として文献で言及される。

【００４６】

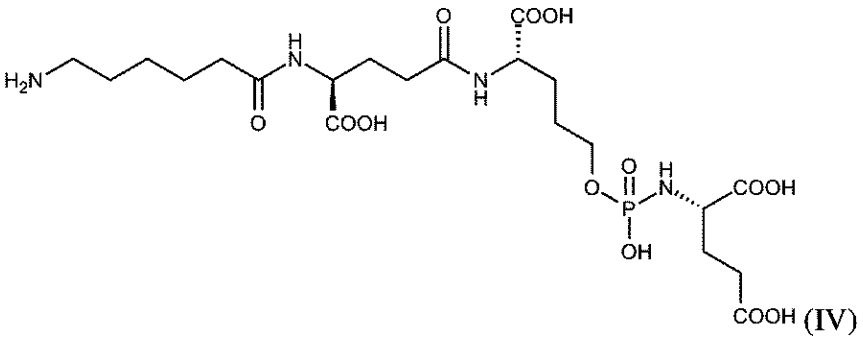
本開示による使用のための他のＰＳＭＡ結合化合物およびそのような化合物の合成方法は、特に国際公開第２０１４／１４３７３６号パンフレットに記載されており、その内容は、その全体が本明細書に組み込まれる。

【００４７】

具体的な実施形態では、本開示による使用のためのＰＳＭＡ結合化合物は、以下の式（ＩＶ）：

【００４８】

【化６】

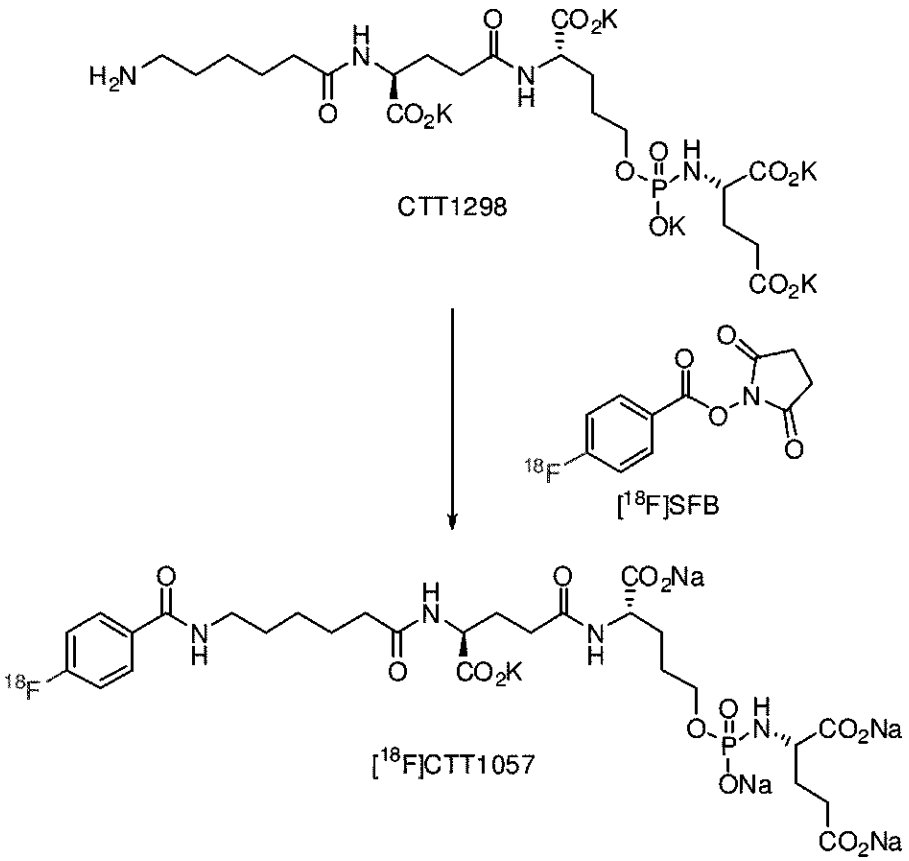


(IV)

の前駆体ＣＴＴ１２９８から、特に、以下の反応スキーム：

【００４９】

【化７】



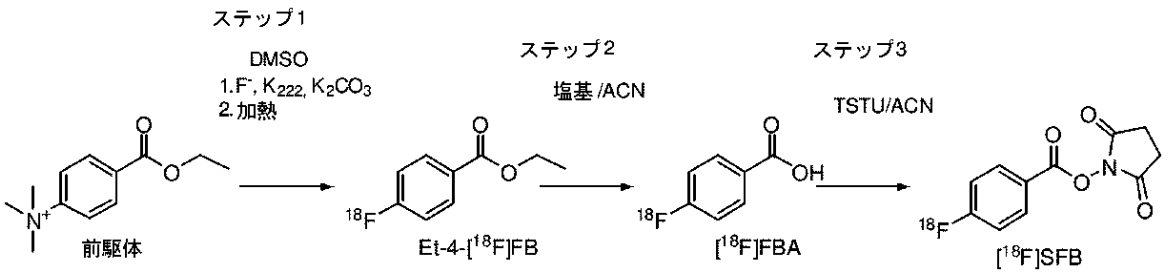
に記載されるようにスクシンイミジル－１８Ｆ－フルオロベンゾエートを一級アミン前駆体にカップリングすることにより、合成することができる。

【００５０】

［１８Ｆ］ＳＦＢは、以下の反応スキーム：

【００５１】

【化８】



を通して合成することができる。

【００５２】

化合物ＣＴＴ１２９８を得るための方法は、当該技術分野、特に国際公開第２０１４１４３７３６号パンフレットに記載されている（実施例１、その内容は参照により本明細書に組み込まれる）。

【００５３】

ＯＲＡ Ｎｅｐｔｉｓ（登録商標）Ｐｅｒｆｏｒｍ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｚｅｒでの合成方法の他の例は、Ｊｉｖａｎ ｅｔ ａｌ ２０１７ (Ｊ Ｌａｂｅｌｌｅｄ Ｃｏｍｐ Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ ２０１７; ６０: １)にさらに記載されている。

【００５４】

本開示の医薬組成物

本開示による使用のためのＰＳＭＡ結合化合物は、医薬組成物、典型的には注射または注入用溶液として製剤化する。

【００５５】

前記注射または注入用溶液は、好ましくは、本明細書に記載されるＰＳＭＡ結合化合物および１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水溶液または水性アルコール溶液である。

【００５６】

典型的には、前記ＰＳＭＡ結合化合物は、較正時間で、１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、好ましくは２００～７００ＭＢｑ／ｍＬ、より好ましくは２５０～４５０ＭＢｑ／ｍＬの間、例えば約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能をもたらす濃度で前記医薬組成物中に存在し得る。

【００５７】

薬学的に許容される賦形剤は、従来使用されるもののいずれかであり得る。特に、１つまたは複数の賦形剤は、緩衝液、放射線分解に対する安定剤、等張剤、およびその混合物から選択することができる。

【００５８】

本明細書で使用する場合、「放射線分解に対する安定剤」とは、放射線分解に対する有機分子を保護する安定化剤を指し、例えば、放射性核種から放射されるガンマ線が有機分子の原子間の結合を切断し、ラジカルを形成する場合、これらのラジカルは、次いで、ラジカルが望ましくない、潜在的に無効な、またはさらに毒性のある分子をもたらし得る任意の他の化学反応を経験することを回避する安定剤により捕捉される。したがって、これら安定剤はまた、「フリーラジカルスカベンジャー」または短く「ラジカルスカベンジャー」とも称す。これら安定剤の他の代替的な用語は、「放射線安定性エンハンサー」、「放射線分解安定剤」、または単に「クエンチャー」である。好ましい実施形態では、放射線分解に対する安定剤はエタノールである。

【００５９】

緩衝液として、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、もしくはクエン酸緩衝液、またはその組合せ、好ましくはリン酸緩衝液が挙げられる。具体的な実施形態では、緩衝液または緩衝液の組合せは、６．５～７．５のｐＨに好適である。

【００６０】

等張剤は、特に約０．９％の濃度で塩化ナトリウムを含む。

【００６１】

具体的な実施形態では、前記注射または注入用溶液は、較正時間で１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、好ましくは２００～７００ＭＢｑ／ｍＬ、より好ましくは２５０～４５０ＭＢｑ／ｍＬの間、典型的には較正時間で約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能で提供される濃度での、上述した節に記載される放射リガンド造影剤、例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物、好ましくは式（ＩＩＩ）の化合物、ならびに場合により、リン酸緩衝液および塩化ナトリウムを含む。

【００６２】

具体的な実施形態では、注射または注入用溶液は、６．５～７．５の間のｐＨのための緩衝液、好ましくはリン酸緩衝液、および等張剤、好ましくは塩化ナトリウムをさらに含む。

【００６３】

具体的な実施形態では、溶液は、合成で使用する最大量の前駆体化合物をさらに含み得る。例えば、式（ＩＶ）の前駆体化合物（ＣＴＴ１２９８とも称す）は、５μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４μｇ／ｍＬ以下、より好ましくは３μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは１μｇ／ｍＬ以下の濃度で存在する。

【００６４】

具体的な実施形態では、溶液は、溶液の製造中に溶離剤として好適であり得る放射線分

解に対する安定剤をさらに含み得、好ましくは前記安定剤および／または溶離剤は、アルコール、好ましくはエタノールである。実際に、好ましい実施形態によると、特に、例えば以下の実施例に記載されるような放射リガンドの自動合成で、溶液は、その前駆体化合物から分離するための放射リガンドの溶出から得られる。

【００６５】

したがって、好ましい実施形態では、注射用溶液は、

（ｉ）較正時間で２５０～４５０ＭＢｑ／ｍＬ、典型的には較正時間で約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能で提供される濃度での、上述した節に記載される放射リガンド造影剤、例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物、好ましくは式（ＩＩＩ）の化合物、

（ｉｉ）８．０～９．５ｍｇ／ｍＬ；好ましくは８．６～８．９ｍｇ／ｍＬの濃度での、ＮａＣｌ、

（ｉｉｉ）０．０３～０．３ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．１～０．２ｍｇ／ｍＬの濃度での、ＮａＨ２ＰＯ４、

（ｉｖ）０．２～１．２ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．３～１．１ｍｇ／ｍＬの濃度での、Ｎａ２ＨＰＯ４、

（ｖ）５～５０ｍｇ／ｍＬ；好ましくは１０．０～３９．５ｍｇ／ｍＬの濃度での、エタノール、および

（ｖｉ）場合により、５．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４．０μｇ／ｍＬ以下、なおより好ましくは３．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは１．０μｇ／ｍＬ以下の濃度での、前駆体化合物（例えば、式ＩＶのＣＴＴ１２９８前駆体化合物）

を含む。

【００６６】

生化学的再発の対象

本開示による放射リガンド造影剤の検出方法および使用は、生化学的再発の対象、好ましくは生化学的再発を伴う前立腺がんの対象を意図している。

【００６７】

具体的な実施形態では、本開示による放射リガンド造影剤の検出方法および使用は、根治的前立腺摘除後または放射線療法後の生化学的再発を伴う前立腺がんの対象を意図している。

【００６８】

本明細書で使用する場合、用語「生化学的再発」とは、米国泌尿器学会基準で提案されるその一般的な意味を指す。より具体的には、根治的前立腺摘除後の生化学的再発の定義は、Cookson et al 2007 J Urol;177(2):540-5に提供される。具体的な実施形態では、根治的前立腺摘除を経験し、０．２ｎｇ／ｍｌ以上である、手術の６～１３週後に測定したＰＳＡレベルの検出可能または上昇、および場合により、厳密に０．２ｎｇ／ｍｌ超である、第１の測定の少なくとも２週間後に測定した第２の確認のレベルを伴う、前立腺がんの対象に関する。放射線療法後の生化学的再発の対象の定義は、Roach et al 2006 Int J Radiat Oncol Biol Phys;65(4):965-74に提供され得る。具体的な実施形態では、American Society for Radiation Oncology（ＡＳＴＲＯ）－Phoenix基準（達成した最小のＰＳＡとして定義される最低ＰＳＡより大きい、２ｎｇ／ｍｌ以上のＰＳＡ（最低ＰＳＡ＋２））による生化学的再発を伴う、治療目的の放射線療法を経験している対象に関する。

【００６９】

生化学的再発の対象において陽性腫瘍の存在および局在化を決定するための方法

本開示の目的は、生化学的再発の対象、典型的には前立腺がんの対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在または局在化を決定するための方法を提供することである。

【００７０】

典型的には、ＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および局在化は、放射性トレーサーの注射後のＰ

ＳＭＡ結合化合物、例えば、生化学的再発と診断されている前記対象におけるＰＳＭＡ結合化合物の取込みを分析することにより検出する。

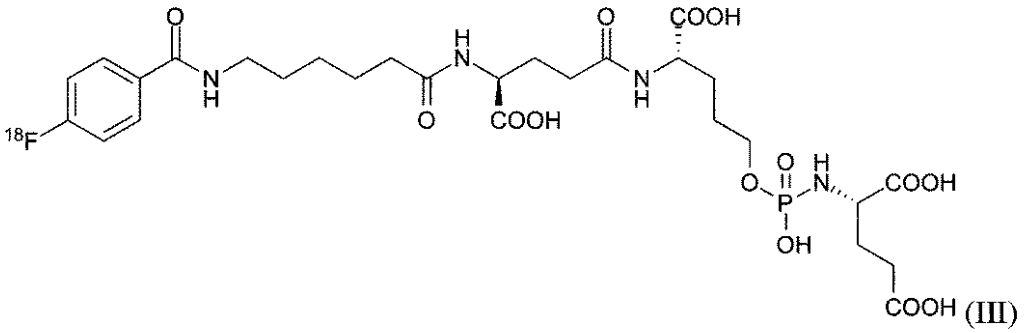
【００７１】

したがって、本開示は、対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための方法であって、前記対象が、生化学的再発と診断されており、前記方法が、

［ｉ］前記対象に有効用量の前述した放射リガンド造影剤、好ましくは式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物、最も好ましくは以下の式（ＩＩＩ）：

【００７２】

【化９】



のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩を投与するステップ、

［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、例えばＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンにより前記対象を撮像するステップ、

［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、

を含み、

それにより、前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定する、

方法に関する。

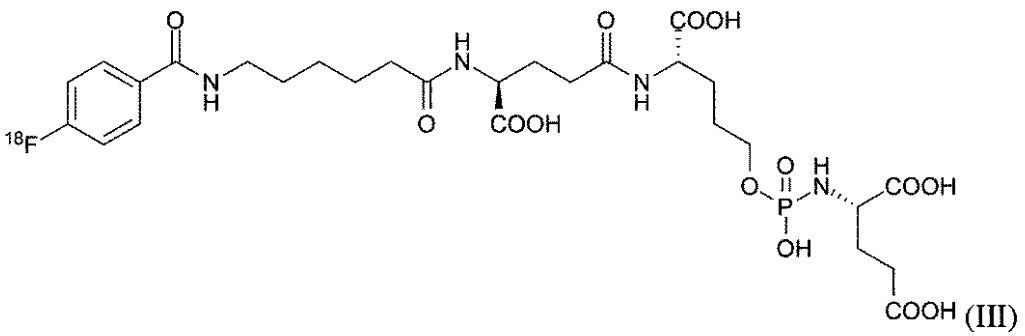
【００７３】

したがって、本開示は、前立腺がんの対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための方法であって、前記対象が、典型的には根治的前立腺摘除後または放射線療法後の生化学的再発と診断されており、前記方法が、

［ｉ］前記対象に有効用量の前述した放射リガンド造影剤、好ましくは式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物、最も好ましくは以下の式（ＩＩＩ）：

【００７４】

【化１０】

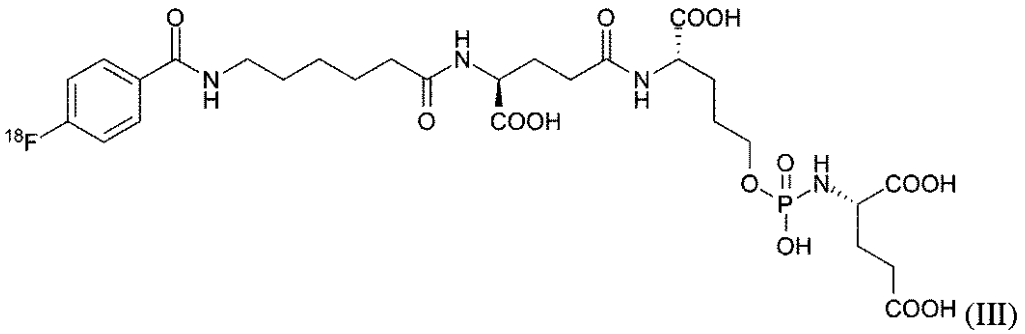


のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩を投与するステップ、

［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、例えばＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンにより前

記対象を撮像するステップ、
［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、
を含み、
それにより、前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定する、方法に関する。
【００７５】
一般に、有効用量は、臨床用途に利用可能である装置を使用する許容される撮像を得るのに十分な造影剤の量である。本開示の方法で使用される造影剤の量および撮像するステップの期間は、とりわけ、患者の体重、検出される状態の性質および重症度、患者が経験している治療的処置の性質などに依存する。最終的に、医師は、個々の各患者に投与する造影剤の量および撮像するステップの期間を決定することができる。
【００７６】
具体的な実施形態では、生化学的再発と診断されている対象は、前述した前記放射リガンド造影剤を含む注射または注入用溶液の静脈内注射により、２５０～４５０ＭＢｑ、典型的には約３７０ＭＢｑの単回有効用量を受ける。具体的な実施形態では、注射の体積は１０ｍＬを超えず、例えば５００μＬ～１０ｍＬ、好ましくは８００μＬ～５ｍＬ、例えば８００μＬ～２ｍＬの間、および好ましくは約１ｍＬで含まれる。
【００７７】
次いで、患者の身体の画像は、陽電子放出断層撮影法－磁気共鳴画像法（ＰＥＴ／ＭＲＩ）または陽電子放出断層撮影法－コンピューター断層撮影法（ＰＥＴ／ＣＴ）の撮像により得られる。ＰＥＴ／ＭＲＩまたはＰＥＴ／ＳＣＡＮによる画像の取得のための方法は当該技術分野で周知されている。
【００７８】
典型的には、第１のＰＥＴスキャンは、注射／注入後の６０～１２０分、例えば９０分の窓で実施し、第２のＰＥＴスキャンが放射リガンド造影剤の注射の最大１８０分後に実施される可能性を有する。
【００７９】
次いで、画像を、目視評価、定量的評価、またはその両方により分析して、１つもしくは複数のＰＳＭＡ陽性病変の存在を同定し、および／または、１つもしくは複数のＰＳＭＡ陽性病変の局在化を決定する。画像は、ＰＳＭＡに接触した場合に部位に蓄積する造影剤の空間分布での差により生成することができる。空間分布は、いずれかの方法、例えばＰＥＴ機器を使用して測定することができる。造影剤の蓄積の程度は、放射能放出を定量化するための既知の方法を使用して定量化することができる。特に有用なアプローチは、２種類以上の造影剤を利用して、同時研究を実施することができる。
【００８０】
具体的な実施形態では、用語「ＰＳＭＡ陽性腫瘍」または「ＰＳＭＡ陽性病変」とは、以下の通り、ＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩでの病理学放射リガンド造影剤の取込みを示す、対象、好ましくは前立腺がんの対象において目視で同定された病変を指す：
・血液プール（隣接または縦隔血液プール）より優れると考えられる、目視的なＰＥＴ陽性リンパ節；
・生理学的な骨髄より優れると考えられる、ＰＥＴ陽性骨病変；
・前述した通り、関与する臓器または解剖学的部位の生理学的なバックグラウンド活性より優れると考えられる、ＰＥＴ陽性前立腺、前立腺床、および内臓病変（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）。
【００８１】
方法のある特定の実施形態では、生化学的再発の対象は、従来の撮像で検出されるＰＳＭＡ陽性病変を有しない。

【００８２】
方法のある特定の実施形態では、方法は、特に生化学的再発を伴う前立腺がんの対象において、［^{68}Ｇａ］－ＰＳＭＡ－１１化合物と比較して、ＰＳＭＡ陽性腫瘍の検出に対して改善した感度および／または特異性を示すことが期待される。
【００８３】
^{18}Ｆ標識したトレーサーは、以下の実用的な利点を有する：^{18}Ｆは、^{68}Ｇａより長い半減期を有し、トレーサーがサイクロトロンを伴わずにＰＥＴ中心に分布し、臨床慣例での容易な取り扱いを可能にする。加えて、^{18}Ｆ（９６．９％）対^{68}Ｇａ（８７．７％）の高陽電子の分岐崩壊は、^{18}Ｆのより短い陽電子範囲と共に、^{18}Ｆ標識した放射性医薬品で達成されるより高いＰＥＴ画像解像度で確認する（Conti M, Eriksson L (2016) EJNMMI Physics; 3(1):1-17）。尿素骨格を共有する^{68}ＧａまたはＦ^{18}のいずれかで標識した多くの他のＰＳＭＡ剤（例えば、［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１、［^{18}Ｆ］ＰＳＭＡ１００７、［^{18}Ｆ］ＤＣＦＰｙＬ）と異なり、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、ＰＳＭＡに高いナノモル親和性で不可逆的に結合するホスホロアミデート足場に基づく。これは、ＰＥＴスキャンのより高い解像度、ならびに腫瘍のさらに非常に小さい病変を検出するより高い精度および正確性をもたらす。
【００８４】
具体的な実施形態では、方法は、再発を処置するための患者の管理に特に有用である。
【００８５】
ゆえに、本開示はまた、生化学的再発の対象の疾患状態をモニタリングするための方法であって、前記方法が、
［ｉ］前記対象に有効用量の前述した放射リガンド造影剤、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）もしくは（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩、より好ましくは以下の式（ＩＩＩ）：
【００８６】
【化１１】



(III)

のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩を、好ましくは前述するように注射の溶剤を静脈内注射することにより、投与するステップ、
［ｉｉ］例えば、注射後の６０～１２０分からの窓で、好ましくは約９０分での第１の陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）スキャン、および場合により、注射の最大１８０分後の第２のＰＥＴスキャンにより前記対象を撮像するステップ、
［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、
［ｉｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するステップ、
［ｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化に依存する処置選択肢を決定するステップ、
［ｖｉ］場合により、前記処置選択肢で対象を処置するステップ
を含む、方法に関する。
【００８７】

疾患の局在化および程度の正確な同定は、患者、典型的には前立腺がんの患者に対して処置の決定を判断する。前立腺がんの初期段階での遠隔転移性疾患の同定は、前立腺がんの管理を計画する際に重要である。前立腺がんに対する初期のランディング部位が拡大した骨盤リンパ節の切開（ｅＰＬＮＤ）のテンプレートの外側にある証拠が増加している。ｅＰＬＮＤの外側の初期のリンパ節ランディング部位は、^{68}Ｇａ－ＰＳＭＡ　ＰＥＴ／ＣＴでリンパ節陽性疾患の疑いの男性の４７．７％で報告されている（Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, et al (2019a) BJU Int; 124:401-7）。治療目的の１つから、原発性前立腺腫瘍の処置の後に多様式アプローチを必要とする管理への管理での変化があった場合、手術の発生を回避するので、非常に重要である（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）。

【００８８】

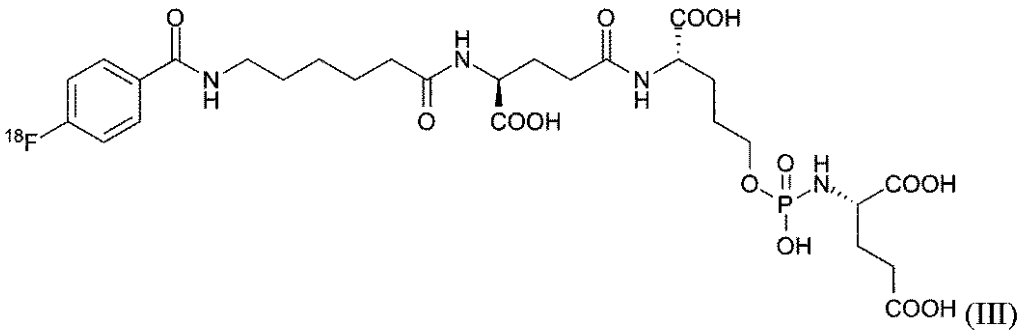
ゆえに、処置選択肢は、手術、放射線単独、放射線およびアンドロゲン除去療法、アンドロゲン除去療法単独、観察／監視などのような異なるアプローチの中でその後、変化させることができる。

【００８９】

本開示は、前述した対象の疾患状態をモニタリングするためのキットであって、前記キットが、少なくとも有効用量の前述した放射リガンド造影剤、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）または（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物、より好ましくは以下の式（ＩＩＩ）：

【００９０】

【化１２】



(III)

のＰＳＭＡ結合化合物もしくはその薬学的に許容されるその塩のいずれか
または前述した放射リガンド造影剤を含む前記注射もしくは注入用溶液を含む、キットにさらに関する。

【００９１】

本開示は、前述した方法の使用のためのキットであって、前記キットが、薬学的に許容される担体と組み合わせて、有効用量、例えば約３７０ＭＢｑの放射リガンド造影剤または前述した合成のためのその前駆体を含む、キットにさらに関する。造影剤、その前駆体、および担体は、溶液中に提供される。

【００９２】

ある特定の実施形態では、本開示の方法における使用のためのキットは、Ｋ［^{18}Ｆ］またはＮａ［^{18}Ｆ］のような放射標識試薬とその場で組み合わせる非放射標識前駆体、典型的には式（ＩＶ）の化合物を含む。

【００９３】

本開示にしたがって、以下の実施形態Ｅ１～Ｅ３０を提供する。

【００９４】

Ｅ１：対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための診断方法での使用のための放射リガンド造影剤であって、特に前記対象が前立腺がんの対象であり、前記ＰＳＭＡ陽性腫瘍が前立腺がんであり、前記対象が生化学的再発と診断され

ており、前記放射リガンド造影剤がホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物である、使用のための放射リガンド造影剤。

【００９５】

Ｅ１ｂ：前記方法が、

［ｉ］前記対象に有効用量の前記放射リガンド造影剤を投与するステップ、

［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、ＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンのいずれかにより前記対象を撮像するステップ、

［ｉｉｉ］前記ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、ならびに

［ｉｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するステップ

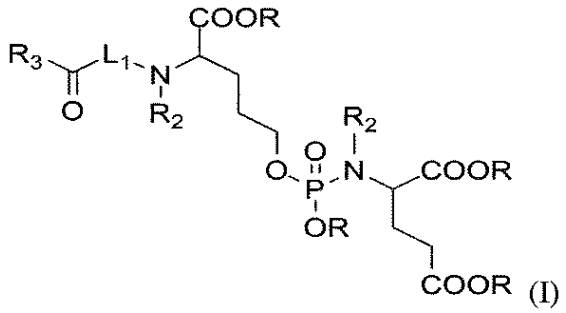
を含む、Ｅ１に記載の使用のための放射リガンド造影剤。

【００９６】

Ｅ２：前記薬剤が、式（Ｉ）：

【００９７】

【化１３】



［式中、

各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、

各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり、

Ｒ３は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり、

Ｌ１は、１つまたは複数のアミノ酸、Ｃ１～Ｃ１８アルキレン、ならびに１～３５個の炭素原子および１～１５個のヘテロ原子を含むヘテロアルキレンから選択される１つまたは複数の基を好ましくは含む、リンカーであり、前記ヘテロアルキレンは、オキソおよびＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、より好ましくは、Ｌ１は、１～６個のアミノ酸から選択されるリンカーである］

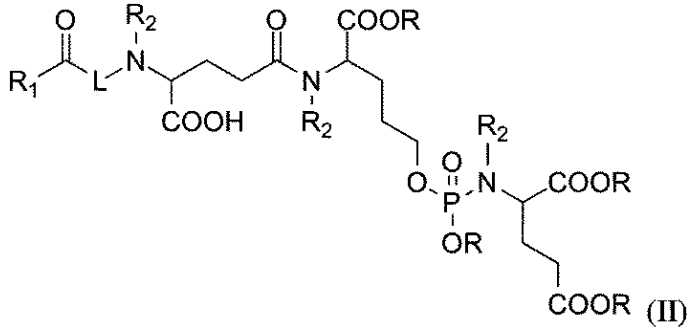
のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ１またはＥ１ｂに記載の使用のための放射リガンド造影剤。

【００９８】

Ｅ３：式（ＩＩ）：

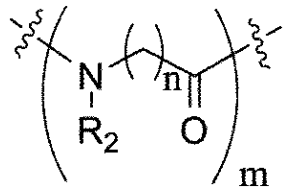
【００９９】

【化１４】

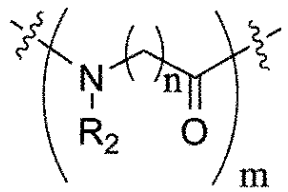


(II)

［式中、
Ｌは、式－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）ｙ－Ｃ（Ｏ）－の部分、または
式
【０１００】
【化１５】

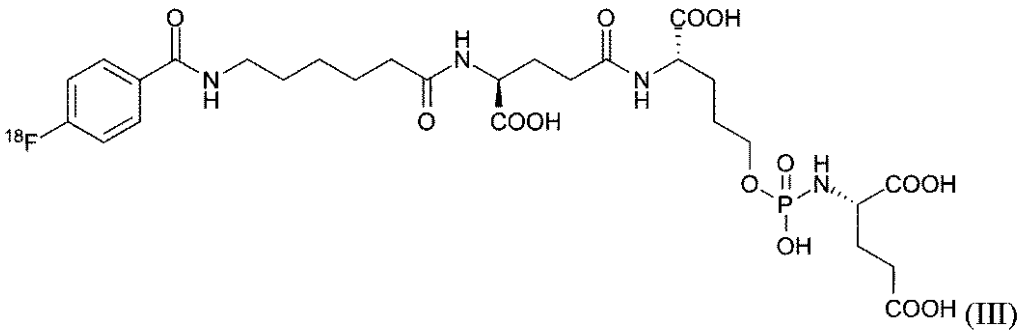


（式中、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり；
ｍは、１、２、３、または４であり；
各ｎは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である）
の基を含むリンカーであり、
Ｒ１は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり；
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり；
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
但し、Ｌが、式
【０１０１】
【化１６】



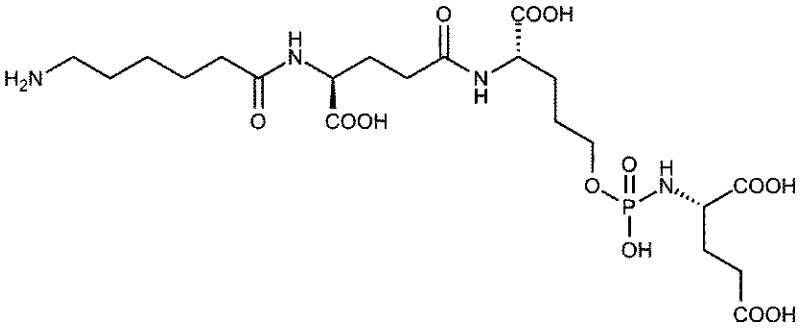
の基である場合、
ｍおよびｎの組合せは、３～２１個の原子の直鎖状のリンカーの長さになる］
のＰＳＭＡ結合化合物および任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ１、Ｅ１ｂまたはＥ２のいずれか一実施形態に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【０１０２】
Ｅ４：式（ＩＩＩ）：

【０１０３】
【化１７】



(III)

のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ１からＥ３のいずれか一実施形態に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【０１０４】
Ｅ５：前記対象が、根治的前立腺摘除または放射線療法の後に生化学的再発と診断されている、Ｅ１からＥ４のいずれか一実施形態に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【０１０５】
Ｅ６：較正時間で１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、例えば３７０ＭＢｑ／ｍＬ±１０％の体積放射能をもたらす濃度で、注射または注入用溶液として製剤化する、Ｅ１からＥ５のいずれか一実施形態に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【０１０６】
Ｅ７：２５０～４５０ＭＢｑの間、典型的には約３７０ＭＢｑで含まれる有効用量で静脈内投与する、Ｅ１からＥ６のいずれか一実施形態に記載の使用のための放射リガンド造影剤。
【０１０７】
Ｅ８：対象の第１のＰＥＴスキャン撮像を注射または注入後の６０～１２０分の間に実施し、場合により第２のスキャン撮像を注射または注入後の最大１８０分後に実施する、Ｅ６またはＥ７に記載の放射リガンド造影剤。
【０１０８】
Ｅ９：１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬの間、例えば約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能をもたらす濃度でＥ１からＥ５のいずれかに定義される前記放射リガンド造影剤、および１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水溶液である、注射または注入用溶液。
【０１０９】
Ｅ１０：式（ＩＶ）：
【０１１０】
【化１８】



の前駆体化合物が、５．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４．０μｇ／ｍＬ以下、より好ま

しくは３．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは１．０μｇ／ｍＬ以下の濃度で存在する、Ｅ９に記載の溶液。

【０１１１】

Ｅ１１：５．０～８．０、好ましくは６．０～８．０、より好ましくは６．５～７．５の間のｐＨのための緩衝液、好ましくはリン酸緩衝液、および等張剤、好ましくは塩化ナトリウムをさらに含む、Ｅ９またはＥ１０に記載の溶液。

【０１１２】

Ｅ１２：放射線分解に対する安定剤、好ましくは溶液の製造中に溶離剤として好適である安定剤をさらに含み、好ましくは前記安定剤および／または溶離剤が、アルコール、好ましくはエタノールである、Ｅ１１に記載の溶液。

【０１１３】

Ｅ１３：

［ｉ］８．０～９．５ｍｇ／ｍＬ；好ましくは８．６～８．９ｍｇ／ｍＬの濃度での、ＮａＣｌ、

［ｉｉ］０．０３～０．３ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．１～０．２ｍｇ／ｍＬの濃度での、NaH_2PO_4、

［ｉｉｉ］０．２～１．２ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．３～１．１ｍｇ／ｍＬの濃度での、Na_2HPO_4、

［ｉｖ］５～５０ｍｇ／ｍＬ；好ましくは１０．０～３９．５ｍｇ／ｍＬの濃度での、エタノール、および

［ｖ］場合により、５．０μｇ／ｍＬ未満の濃度での、前駆体化合物

を含む、Ｅ１２に記載の溶液。

【０１１４】

Ｅ１４：対象、好ましくは前立腺がんの対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するための方法であって、前記対象が、生化学的再発と診断されており、前記方法が、

［ｉ］前記対象に有効用量の実施形態Ｅ１～Ｅ７のいずれかに定義される放射リガンド造影剤を投与するステップ、

［ｉｉ］ＰＥＴスキャン、ＰＥＴ／ＣＴまたはＰＥＴ／ＭＲＩスキャンのいずれかにより前記対象を撮像するステップ、

［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、

を含み、

それにより、前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定する、方法。

【０１１５】

Ｅ１５：前記放射リガンド造影剤が、２５０～４５０ＭＢｑ、典型的には約３７０ＭＢｑで含まれる有効用量で静脈内投与する、Ｅ１４に記載の方法。

【０１１６】

Ｅ１６：５～１０ｍｍのサイズのＰＳＭＡ陽性腫瘍病変の存在および／または局在化を決定する、Ｅ１４またはＥ１５に記載の方法。

【０１１７】

Ｅ１７：撮像するステップ（ｉｉ）が、注射／注入の６０～１２０分後、典型的には注射／注入の約９０分後に実施した第１のＰＥＴスキャンを含み、場合により、第２のスキャンが、注射／注入の最大１８０分後に実施する、Ｅ１４からＥ１６に記載の方法。

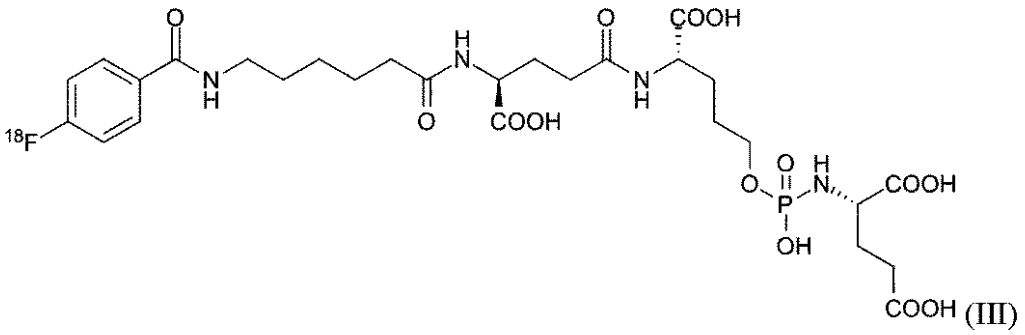
【０１１８】

Ｅ１８：前記放射リガンド造影剤が、実施形態Ｅ９からＥ１３のいずれか一実施形態に定義される注射または注入用溶液として製剤化する、Ｅ１４からＥ１７のいずれか一実施形態に記載の方法。

【０１１９】

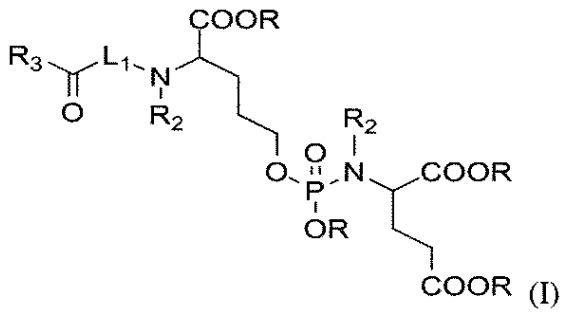
Ｅ１９：生化学的再発の対象の疾患状態をモニタリングするための方法であって、前記

方法が、
［ｉ］前記対象に有効用量の前述した放射リガンド造影剤、例えば式（Ｉ）、（ＩＩ）もしくは（ＩＩＩ）のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩、より好ましくは以下の式（ＩＩＩ）：
【０１２０】
【化１９】



のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩を、好ましくは前述するように注射の溶剤を静脈内注射することにより、投与するステップ、
［ｉｉ］例えば、６０～１２０分からの窓で、好ましくは約９０分での第１の陽電子放出断層撮影法（ＰＥＴ）スキャン、および場合により、注射の最大１８０分後の第２のＰＥＴスキャンにより前記対象を撮像するステップ、
［ｉｉｉ］ＰＥＴスキャンで得られる画像を分析するステップ、
［ｉｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化を決定するステップ、
［ｖ］前記対象においてＰＳＭＡ陽性腫瘍の存在および／または局在化に依存する処置選択肢を決定するステップ、ならびに
［ｖｉ］場合により、前記処置選択肢で対象を処置するステップ
を含む、方法。
【０１２１】
Ｅ２０：前記対象が前立腺がんを伴う、Ｅ１９に記載の方法。
【０１２２】
Ｅ２１：前記対象が、根治的前立腺摘除または放射線療法の後に生化学的再発と診断されている、Ｅ２０に記載の方法。
【０１２３】
Ｅ２２：前記放射リガンド造影剤が、Ｅ１からＥ９のいずれかに定義される、Ｅ１４からＥ１８のいずれか一実施形態に定義されるステップを含む診断方法での使用のための放射リガンド造影剤を製造するための方法。
【０１２４】
Ｅ２３：１５０～１０００ＭＢｑ／ｍＬ、例えば約３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積放射能をもたらす濃度でホスホロアミデート基および［^{18}Ｆ］－フルオロ基を含むＰＳＭＡ結合化合物である放射リガンド造影剤、および１つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む水溶液である、注射または注入用溶液。
【０１２５】
Ｅ２４：前記放射リガンド造影剤が、式（Ｉ）：
【０１２６】

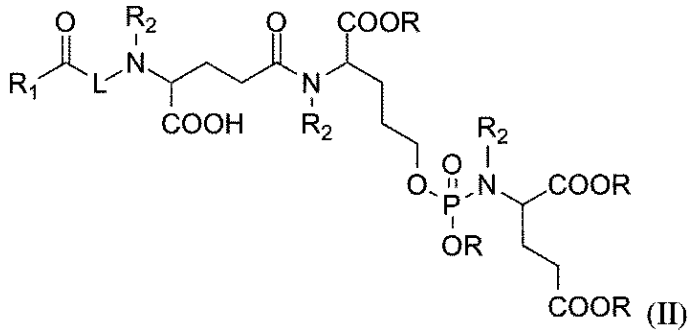
【化２０】



［式中、
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり、
Ｒ３は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり、
Ｌ１は、１つまたは複数のアミノ酸、Ｃ１～Ｃ１８アルキレン、ならびに１～３５個の炭素原子および１～１５個のヘテロ原子を含むヘテロアルキレンから選択される１つまたは複数の基を好ましくは含む、リンカーであり、前記ヘテロアルキレンは、オキソおよびＣ１～Ｃ６アルキルから選択される１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、より好ましくは、Ｌ１は、１～６個のアミノ酸から選択されるリンカーである］
のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ２３に記載の溶液。

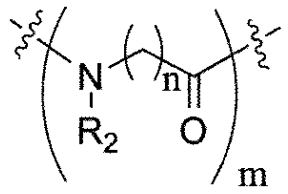
【０１２７】
Ｅ２５：前記放射リガンド造影剤が、式（ＩＩ）：

【０１２８】
【化２１】

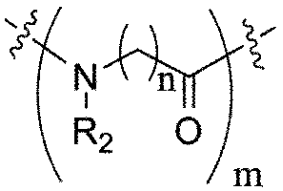


［式中、
Ｌは、式－ＮＨ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）ｙ－Ｃ（Ｏ）－の部分、または
式

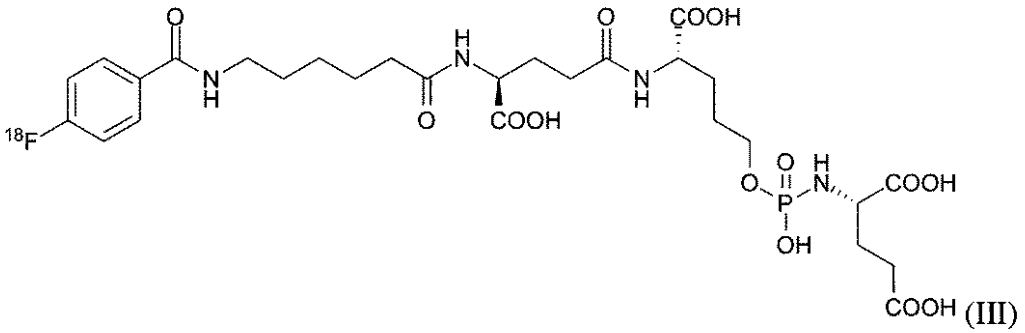
【０１２９】
【化２２】



（式中、ｙは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり；
ｍは、１、２、３、または４であり；
各ｎは、独立して１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である）
の基を含むリンカーであり、
Ｒ１は、各々［^{18}Ｆ］－フルオロ基で置換されており、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択される第２の基で場合により置換されている、フェニルまたはピリジルであり；
各Ｒ２は、独立して水素またはＣ１～Ｃ６アルキルであり；
各Ｒは、独立して水素または保護基（例えばｔ－ブチルもしくはベンジル）であり、
但し、Ｌが、式
【０１３０】
【化２３】

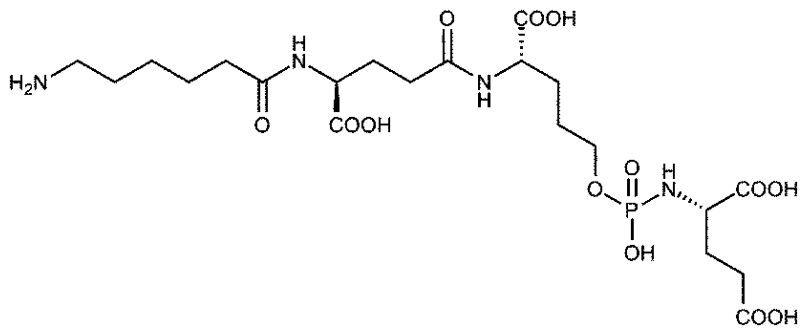


の基である場合、
ｍおよびｎの組合せは、３～２１個の原子の直鎖状のリンカーの長さになる］
のＰＳＭＡ結合化合物および任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ２３またはＥ２４のいずれか一実施形態に記載の溶液。
【０１３１】
Ｅ２６：前記放射リガンド造影剤が、式（ＩＩＩ）：
【０１３２】
【化２４】



のＰＳＭＡ結合化合物または任意の薬学的に許容されるその塩である、Ｅ２３からＥ２５のいずれか一実施形態に記載の溶液。
【０１３３】
Ｅ２７：式（ＩＶ）：
【０１３４】

【化２５】



の前駆体化合物が、５．０μｇ／ｍＬ以下、好ましくは４．０μｇ／ｍＬ以下、より好ましくは３．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは２．０μｇ／ｍＬ以下、さらにより好ましくは１．０μｇ／ｍＬ以下の濃度で存在する、Ｅ２３からＥ２６のいずれか一実施形態に記載の溶液。

【０１３５】

Ｅ２８：５．０～８．０、好ましくは６．０～８．０、より好ましくは６．５～７．５の間のｐＨのための緩衝液、好ましくはリン酸緩衝液、および等張剤、好ましくは塩化ナトリウムをさらに含む、Ｅ２３からＥ２７のいずれか一実施形態に記載の溶液。

【０１３６】

Ｅ２９：放射線分解に対する安定剤、好ましくは溶液の製造中に溶離剤として好適である安定剤をさらに含み、好ましくは前記安定剤および／または溶離剤が、アルコール、好ましくはエタノールである、Ｅ２３からＥ２８のいずれか一実施形態に記載の溶液。

【０１３７】

Ｅ３０：

［ｉ］８．０～９．５ｍｇ／ｍＬ；好ましくは８．６～８．９ｍｇ／ｍＬの濃度での、ＮａＣｌ、

［ｉｉ］０．０３～０．３ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．１～０．２ｍｇ／ｍＬの濃度での、NaH_2PO_4、

［ｉｉｉ］０．２～１．２ｍｇ／ｍＬ；好ましくは０．３～１．１ｍｇ／ｍＬの濃度での、Na_2HPO_4、

［ｉｖ］５～５０ｍｇ／ｍＬ；好ましくは１０．０～３９．５ｍｇ／ｍＬの濃度での、エタノール、および

［ｖ］５．０μｇ／ｍＬ未満の濃度での、前駆体化合物

を含む、Ｅ２９に記載の溶液。

【実施例】

【０１３８】

[実施例１]

放射リガンド造影剤を含む溶液の製造

医薬品は、３７０ＭＢｑ／ｍＬ±１０％（Ｔｃ）で最終溶液の体積活性を調節する、ＮａＣｌ０．９％中の［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７濃縮母液の希釈溶液（放射性原薬、１５±１ｍＬ、Ｔｍでの約１６８５～６６６７ＭＢｑ／ｍＬ）である。添加した生理食塩水の体積は、合成の終了時（Ｔｍ）に得られる［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７の活性、較正の時間（Ｔｃ）に補正した減衰にしたがって算出する。Ｔｍは、母液における活性の測定の時間である。Ｔｍは、ＥＯＳ後の数分である。

【０１３９】

医薬品の最終体積は１５～５９ｍＬの範囲であり、したがって、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７最終生成物の定量的組成は様々である。

【０１４０】

１５ｍＬおよび５９ｍＬの規格体積で医薬品の定性的および定量的組成を、表１に記載

する。

【０１４１】

【表１】

表１　1mL の医薬品の定性的および定量的組成

成分	役割	バッチ当たりの量 (V_T = 15 mL**)	バッチ当たりの量 (V_T = 59 mL**)
[^{18}F]CTT1057	活性物質	Tc で 370MBq	Tc で 370MBq
CTT1298	残余の化学前駆体	≦ $5.0 \cdot 10^{-3}$ mg*	≦ $5.0 \cdot 10^{-3}$ mg*
NaCl	等張剤	8.55 mg	8.89 mg
NaH_2PO_4	緩衝液	0.24 mg	0.06 mg
Na_2HPO_4	緩衝液	1.07 mg	0.27 mg
EtOH	溶離剤、安定剤	39.45 mg	10.03 mg
注射用水 (WFI)	溶媒	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL

注:

Tc ≡ 較正の時間

V_T ≡ 総体積

* 10mL の最大注射用量と考える

**この量は、25mL バイアル(0.20±0.02mL)および一次包装バイアル 15ml(0.10±0.01mL)中に存在する注射用水を含み、無視できると考えられる量で滅菌プロセスの間に導入される。

【０１４２】

原薬（［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７）の合成および医薬品（［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の３７０ＭＢｑ／ｍＬ注射用溶液）への製剤化は、次の節に記載される自動化連続プロセスの一部である。

【０１４３】

原薬の合成

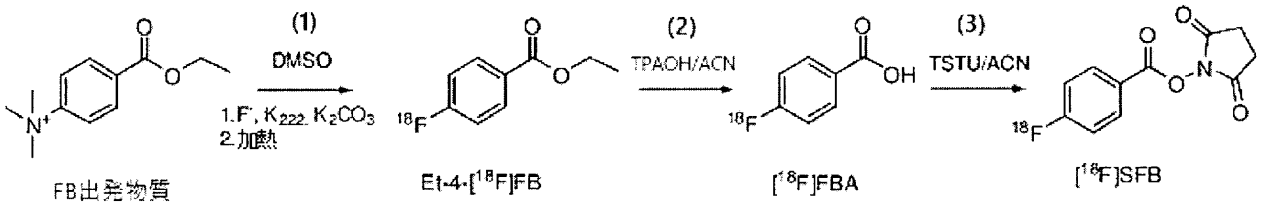
［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７活性物質（母液）を二段階の合成経路で得る。

【０１４４】

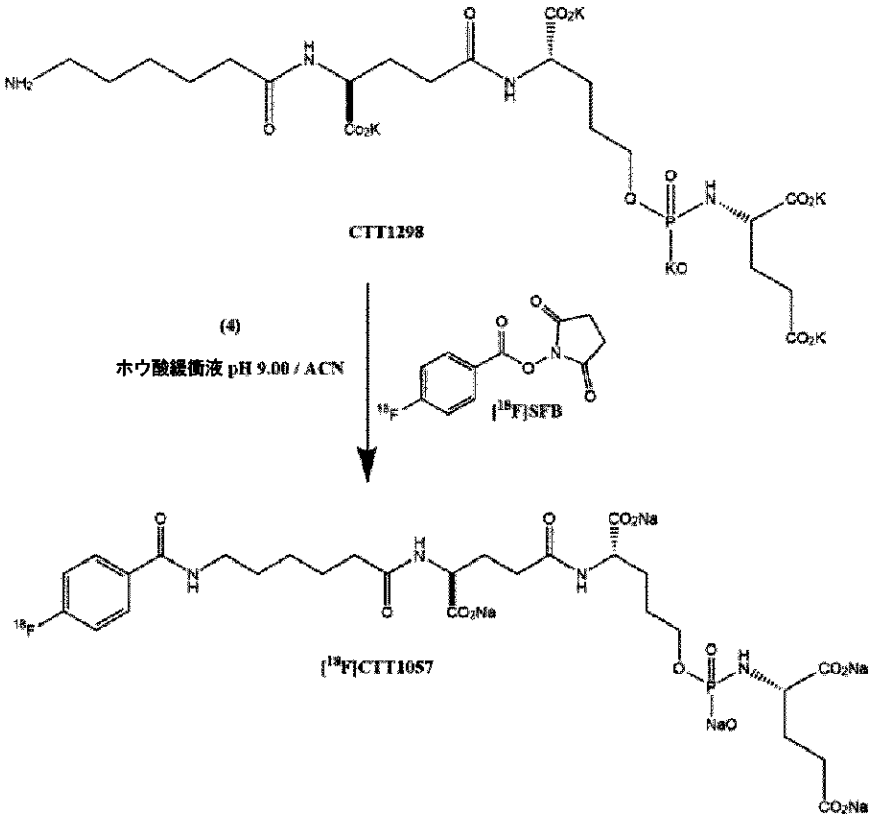
第一段階（ステップ１）では、［１８Ｆ］ＳＦＢ補欠分子族を、ＦＢ出発物質の放射性フッ素化で開始し、続くエチルエステル（ethyl esther）のけん化およびＴＳＴＵでのカップリングという１ポット３ステップの手順で調製する。

【０１４５】

【化２６】



【０１４６】
第二段階（ステップ２）では、緩和な塩基性条件下での単離した［１８Ｆ］ＳＦＢでの前駆体ＣＴＴ１２９８の標識化は、［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の形成をもたらす。
【０１４７】
【化２７】



【０１４８】
２ステップ精製プロセスにより、副産物および残余試薬の分離を誘導し、放射化学的純度≧９５％の最終的に製剤化した［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７を得る。
【０１４９】
全合成および精製は、以下に記載される合成器で自動的に行われる。
【０１５０】
原薬を含有する母液の製造法
［１８Ｏ］Ｈ２Ｏから放射性核種前駆体（［１８Ｆ］フッ化物）の生成
放射性核種は、加速陽子の強いビームによる９７％以上の純度の［１８Ｏ］水の衝撃により［１８Ｆ］フッ化物イオンの形態で得られる。この核反応は、サイクロトロン標的で生じる。
【０１５１】
放射能の移動およびクリーンルームでの１８Ｆの回収
衝撃後、［１８Ｆ］フッ化物を含有する照射した［１８Ｏ］水は、専用合成モジュールに自動的に移動する。
【０１５２】
［１８Ｆ］フッ化物からの［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の生成
［１８Ｆ］フッ化物からの［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の生成は、以下に記載される２ステップでの鉛遮断アイソレーター内で行われる。
【０１５３】
［１８Ｆ］ＳＦＢ補欠分子族の製造
［１８Ｆ］ＳＦＢ補欠分子族は、Ｅｔ－４－［１８Ｆ］ＦＢのＦＢ前駆体出発物質の放

射性フッ素化、次いで［１８Ｆ］ＦＢＡを得るためのエチルエステルのけん化、ならびにＴＳＴＵ（Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチル－Ｏ－（Ｎ－スクシンイミジル）ウロニウムテトラフルオロボレート）での［１８Ｆ］ＳＦＢへの［１８Ｆ］ＦＢＡのカップリングを含む１ポット３ステップの手順で調製する。

【０１５４】

次いで、［１８Ｆ］ＳＦＢ（Ｎ－スクシンイミジル－４－［１８Ｆ］フルオロベンゾエート）を、ＨＬＢ精製カートリッジを通して精製する。［１８Ｆ］ＳＦＢはカートリッジ内に留まる一方、反応していない［１８Ｆ］フッ化物は廃棄物に移動する。

【０１５５】

最終的に、純粋な［１８Ｆ］ＳＦＢを、アセトニトリルでＨＬＢから、溶液中に前駆体ＣＴＴ１２９８を含有する第２の反応器に溶出する。

【０１５６】

［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７原薬の製造

［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、以下を含む、補欠分子族［１８Ｆ］ＳＦＢと前駆体ＣＴＴ１２９８との間の反応により得られる。

【０１５７】

ＣＴＴ１２９８へのカップリング － ［１８Ｆ］ＳＦＢをＨＬＢからＣＴＴ１２９８溶液を含有する第２の反応器に溶出する。反応は、４０℃で１２分間、第２の反応器で実行する。

【０１５８】

ＣＴＴ１０５７精製 － 粗生成物を水で希釈し、２ステップ精製プロセスは副産物および残余試薬の分離を誘導する。希釈した粗生成物を廃棄物へとＱＭＡカートリッジを通過させる。［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、他の望ましくない種と共にＱＭＡに留まる。ＱＭＡを溶液０．０９％ＮａＣｌ／２０％ＥｔＯＨで廃棄物へとすすぎ、［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７を、ｐＨ２．０で２０ｍＭリン酸緩衝液で溶出し、時間制御のステップでＨＬＢに再び捕捉して、酸性媒体で［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の分解を最小にする。

【０１５９】

ＣＴＴ１０５７製剤化 － 純粋で最終的に製剤化した［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７を、溶出し、中和し、ｐＨ７．４のリン酸緩衝生理食塩水溶液配合溶液中の５％エタノールにより１つの単一ステップにおいてＨＬＢから製剤化する。

【０１６０】

製造プロセスの開発

原薬［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、補欠分子族［１８Ｆ］ＳＦＢと化学前駆体ＣＴＴ１２９８との間の１ステップ反応において開発された。効果的な転換反応を確実にするために、非放射性［１９Ｆ］ＳＦＢおよびＣＴＴ１２９８を使用し、いくつかのカップリング反応条件：７～１１のｐＨの範囲、およそ２５℃～６０℃の温度、５～１０分の期間にわたる異なる緩衝化媒体を試験した。

【０１６１】

反応の時間の最終調節は、実際の濃度条件を有し、反応時間対減衰のバランスを考慮に入れるために［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７生成を使用して最適化した。

【０１６２】

ＳＰＥカートリッジでの［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の最終精製ステップは、適切な純度で生成物を送達する鍵であった。塩基性媒体での反応粗生成物を希釈し、最初に、放射化学不純物の大部分の除去を可能にするＱＭＡ（第四級メチルアンモニウム）カートリッジで精製した。

【０１６３】

しかし、生理食塩水で精製した［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の溶出は、多量の化学前駆体ＣＴＴ１２９８の存在を証明した。

【０１６４】

したがって、［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７からのＣＴＴ１２９８の分離は、２つの分子の

類似性のために困難である。最終的な戦略として、[^{18}F]ＣＴＴ１０５７芳香環に起因する極性の小さい差にフォーカスした。この方法は、ＨＬＢカートリッジを使用して最終生成物の選択的な保持を可能にする。[^{18}F]ＣＴＴ１０５７原薬の最終溶出および製剤化は、５％エタノールを含有するリン酸緩衝生理食塩水溶液を使用する１ステップに最適化した。

【０１６５】

注射用溶液の調製

医薬品は、３７０ＭＢｑ／ｍＬ±１０％（Ｔｃ）で最終溶液の体積活性を調節する、ＮａＣｌ０．９％中の[^{18}F]ＣＴＴ１０５７濃縮母液の希釈溶液（放射性原薬、１５±１ｍＬ）である。添加した生理食塩水の体積は、合成の終了時（Ｔｍ）に得られる[^{18}F]ＣＴＴ１０５７の活性、較正の時間（Ｔｃ）に補正した減衰にしたがって算出する。医薬品の最終体積は１５～５９ｍＬの範囲であり、したがって、[^{18}F]ＣＴＴ１０５７最終生成物の定量的組成は様々である。

【０１６６】

１５ｍＬおよび５９ｍＬの規格体積で医薬品の定性的および定量的組成を、表２に記載する。

【０１６７】

【表２】

表２　1mL の医薬品の定性的および定量的組成

成分	役割	バッチ当たりの量 (VT = 15 mL**)	バッチ当たりの量 (VT = 59 mL**)
[18F]CTT1057	活性物質	370 MBq at Tc	370 MBq at Tc
CTT1298	化学前駆体	≦ 5.0 · 10-3 mg*	≦ 5.0 · 10-3 mg*
NaCl	等張剤	8.55 mg	8.89 mg
NaH2PO4	緩衝液	0.24 mg	0.06 mg
Na2HPO4	緩衝液	1.07 mg	0.27 mg
EtOH	溶離剤、放射線分解に対する安定剤	39.45 mg	10.03 mg
注射用水(WFI)	溶媒	q.s. 1 mL	q.s. 1 mL

注:

Tc ≡ 較正の時間

VT ≡ 総体積

* 10mL の最大注射用量と考える

**この量は、25mL バイアル(0.20±0.02mL)および一次包装バイアル 15ml(0.10±0.01mL)中に存在する注射用水を含み、無視できると考えられる量で滅菌プロセスの間に導入される。

【０１６８】
原薬（［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７）の合成および医薬品（［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の３７０ＭＢｑ／ｍＬ注射用溶液）への製剤化は、以下のステップを含む自動化連続プロセスの一部である。

【０１６９】
分注するセルにおいて受け取るステップ　－　最終的に製剤化した［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７バルク濃縮母液を、合成セルから分注するセルに移動させる。

【０１７０】
母液の重量および放射能を測定するステップ
２５ｍＬバイアルを秤量する。［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７バルク濃縮母液の正味の重量は、生成物バイアルと空のバイアルの重量差により定義する。バイアルに含有される活性を用量較正器で測定する。

【０１７１】
１８Ｆ－ＣＴＴ１０５７溶液を移動させるステップ　－　［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７バルク濃縮母液を、２５ｍｌバイアルから空の滅菌マザーバイアルに移動させる。

【０１７２】
希釈するステップ － ［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７バルク濃縮母液を含むマザーバイアルを天秤に置く。所定量のＮａＣｌ０．９％を、適切な量のＮａＣｌを自動的に添加するまで、マザーバイアルに移動させる。較正時間Ｔｃ（Ｔｃ＝Ｔ０＋４ｈ）で、３７０ＭＢｑ／ｍｌ±１０％の濃度での［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７希釈母液を得る。
【０１７３】
最終^{18}Ｆ－ＣＴＴ１０５７溶液を均質化するステップ（混合するステップ） － 最終［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７希釈母液を混合する。
【０１７４】
最終１５ｍｌバイアルを最終ろ過し、分布させるステップ － ［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７希釈母液を、半自動分配システムを使用して分布させる。
【０１７５】
バイアル中の最終［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７希釈母液を、滅菌チューブを介したポンプを通して、分配オートマトンに固定したフィルター（最終ろ過で使用）および滅菌針で接続する。
【０１７６】
[実施例２]
臨床試験
プロトコールの概要
【０１７７】

【表３－１】

完全な表題	PSA レベルの上昇[生化学的再発(BCR)]を伴う、前立腺がん患者における、[^{18}F]CTT1057 PET 撮像の診断性能の評価に対する第 3 相試験
簡潔な表題	BCR における[^{18}F]CTT1057 の診断性能の研究
治験の種類	放射性医薬品
目的および根拠	[^{18}F]CTT1057 は、有望で新規な前立腺特異的膜抗原(PSMA)標的化する ^{18}F 標識した陽電子放出断層撮影法(PET)の造影剤である。尿素骨格を共有する他の PSMA 剤と異なり、[^{18}F]CTT1057 は、PSMA に高いナノモル親和性で不可逆的に結合するホスホロアミデート足場に基づき、これによって、より高く長期的な腫瘍取込みを説明することができる。したがって、PET/コンピューター断層撮影法(CT) 撮像のより高い解像度と共に、^{18}F 標識した PET 剤を使用する場合、より小さい病変の同定に有利であり、その結果、疾患の初期段階でも有利である。[^{18}F]CTT1057 第 1 相試験は、任意の放射性トレーサー関連の有害反応を伴わずに許容される安全性プロファイルを示し、真の標準(SoT)として病理学を使用して、PSMA 陽性腫瘍を検出および局在化する際に、[^{18}F]CTT1057 PET の診断性能の予備的な証拠を提供している。 本研究は、複合性の真の標準を使用して、前立腺がん(前立腺がん)の生化学的再発と診断された患者において、PSMA 陽性の検出および局在化のための PET 造影剤として[^{18}F]CTT1057 の診断性能を評価することを目的とする。
主要目的	本研究の共主要目的は以下の通りである。 • [^{18}F]CTT1057 の領域レベルの正確な局在化率(CLR) を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の患者レベルの正の予測値(解剖学的局在化)を評価すること

【０１７８】

【表３－２】

	目的の一次的な臨床的な質問は以下の通りである: 陽性[^{18}F]CTT1057 PET/CT スキャンが BCR 前立腺がん患者において(PSMA 発現)腫瘍再発を真に検出および局在化する確率はどれであるか?
副次的目的	• [^{18}F]CTT1057 の患者レベルの感度を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の患者レベルの特異性を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の患者レベルの負の予測値を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の患者レベルの精度を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の領域レベルの感度を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の領域レベルの特異性を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の領域レベルの負の予測値を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の領域レベルの正確度を評価すること • 正しい検出率(CDR)を評価すること • 検出率を評価すること • PSA レベルに関する患者レベルの正の予測値を評価すること • [^{18}F]CTT1057 の安全性および忍容性を特徴付けること • [^{18}F]CTT1057 スキャンのリーダー間変動 • [^{18}F]CTT1057 スキャンのリーダー内変動 • 患者レベルで病変の検出に対して[^{18}F]CTT1057 と[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 との間の一致 • PET/CT スキャンに起因する患者管理プランの変更を評価すること • 前立腺摘除後の患者のサブグループおよび前立腺根治的放射線療法後の患者のサブグループにおいて独立して上記の全ての主要目的および副次的目的を評価すること

【０１７９】

【表３－３】

研究設計	これは、基準として複合性の真の標準(CTS)を使用して、根治的前立腺摘除の後の生化学的再発(BCR)と診断された前立腺がん患者におけるPSMA陽性腫瘍の検出および局在化用のPET造影剤として[^{18}F]CTT1057の診断性能を評価する、前向き、オープンラベル、多施設、単群の第３相試験である。 基準として使用されるCTSは、3レベルの真の標準(SoT)手順を伴う本質的に階層性であり、以下のように適用する: CTSレベル1:利用可能ならば組織病理学([^{18}F]CTT1057 PET/CTスキャン後の8週間以内に実行される前向き生検もしくはサルベージ術から);または、組織病理学が利用可能でない、不確定もしくは陰性である場合: CTSレベル2: [^{18}F]CTT1057 PET/CTスキャンの(前後いずれか)8週間以内に実行するコントラストを伴う少なくとも高い解像度のCTスキャンおよび[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CTを含む必要がある、SoC毎に臨床学的に示された各患者で実行した撮像診断手順。3か月のフォローアップの撮像(ベースラインから)はまた、特定の病変の診断に対して臨床的に必要な場合、CTSレベル２の一部として使用する;または上記２つのいずれも実行可能でない、もしくは適切でないと考えられる場合: CTSレベル3: 前立腺がん作業群3(PCWG3)基準毎に放射線療法に続くPSAでの50%以上の低下(併用アンドロゲン剥奪療法(ADT)を与えない限り)

【０１８０】

【表３－４】

	全ての参加者は 2 つの PET/CT スキャンを受ける: 治験様薬剤[^{18}F]CTT1057 と共に 1 つ、および[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 と共に別の 1 つ(CTS レベル 2 の成分として、患者レベルで病変の検出用に 2 つの PET/CT スキャン間の一致の評価の副次的エンドポイントに対して)。2 つの PET 撮像手順は少なくとも 14 日離れて実行し、各参加者に対する PET/CT スキャンシーケンスは 1:1 の比で無作為に割り当てる。
研究集団	18 歳以上の男性参加者、前立腺腺癌を裏付ける生検および前立腺摘除または放射線療法(体外ビームまたは短距離放射線療法)での決定的な療法後の PSA の上昇、生化学的な再発 PCa で診断されている。およそ 190 名の参加者が登録し、少なくとも 152 名の参加者が[^{18}F]CTT1057 PET/CT スキャン手順(すなわち、治験用造影剤投与および PET/CT スキャンの正常完了)を完了することを確実にするが、共主要エンドポイントの算出に必要である。
包含基準	• 本研究への参加の前に、インフォームドコンセントへの署名を得る必要がある • 前立腺腺癌を裏付ける生検 • 根治的前立腺摘除を経験している患者に対する米国泌尿器学会(AUA)基準(手術の 6～13 週間後に測定した PSA 値の検出可能または上昇、すなわち≧0.2ng/mL、少なくとも 2 週間離れて PSA レベル >0.2ng/mL の第 2 の決定を伴う)および治療目的の放射線療法を経験している患者に対する American Society for Radiation Oncology(ASTRO)-Phoenix 基準(最低 PSA より大きい、PSA≧2ng/mL)で定義される生化学的再発。 • 東部共同腫瘍医療グループ(ECOG)パフォーマンスステータス 0～2 • 参加者は 18 歳以上の成人である必要がある

【０１８１】

【表３－５】

除外基準	• 何らかの理由(重度の閉所恐怖症、撮像時間全体を通して横たわることができないなど)により必要な治験用で標準治療の撮像検査を完了することができない • 医師らの意見では、安全性または障害研究参加に対する著しいリスクを示し、限定されないが、現在重度の尿失禁、水腎症、重度の排尿機能障害、留置/コンドームカテーテルの必要性、ニューヨーク心臓病学会クラス III または IV のうっ血性心不全、先天性長 QT 症候群の病歴、制御されない感染、活動性肝炎 B または C、およびコロナウイルス性疾患 2019(COVID-19)を含む、任意の追加の医学条件、重度の介入性疾患、併用するがんまたは他の酌量すべき状況 • スクリーニング前の 12 週間未満に受けた過去の大きな手術(前立腺がんに関連するいずれかの手術を除く) • [^{18}F]CTT1057、[^{68}Ga]Ga-PSMA-11、または CT コントラストに対する既知のアレルギー、過敏症、または不耐性 • PSMA 標的化した療法での過去および現在の使用 • 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)類似体での過去および現在の処置 • スクリーニング前の 9 か月以内に任意の過去の ADT(第 1 または第 2 世代) • スクリーニング前の 30 日以内に任意の 5-アルファレダクターゼ阻害剤 • スクリーニング前の 30 日以内に他の治験用薬の使用 • 去勢抵抗性患者 • 50%超の生検組織における小細胞または神経内分泌 PCa の患者
研究処置	用語「研究処置」とは、PET/CT スキャンを獲得するか否かに無関係に、2 つの PET 造影剤:[^{18}F]CTT1057 および[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 の少なくとも 1 つの投与を意図する

【０１８２】

【表３－６】

目的の処置	本研究では、目的の治験用造影剤は、およそ 370 メガベクレル(MBq)の単回静脈内用量として注射し、PET/CT スキャンが続く[^{18}F]CTT1057 である。
有効性評価	3 レベルでの階層性 CTS: • レベル 1: 組織病理学評価 • レベル 2: 画像診断評価: コントラストを伴う少なくとも高い解像度の CT および[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT。臨床学的に示される場合には他の SoC 撮像様式。撮像データは、中心的に読み出される • レベル 3: PSA 評価 [^{18}F]CTT1057 PET/CT 評価、中心で読み出す
重要な安全性評価	• 有害事象(AE) • 重篤有害事象(SAE) • バイタルライン、身体的診察 • 心電図(ECG) • 血液学、臨床化学を含む検査パラメーター • 併用薬および/または療法
他の評価	• PET/CT スキャンに起因する患者管理プランの変更を評価する副次的エンドポイントに対する患者管理の質問票
データ分析	以下のデータの分析は、本研究で計画される: 本研究の共主要エンドポイントは、領域レベル CLR および患者レベルの正の予測値(PPV)である • 領域レベル CLR は、少なくとも 1 つの PET 陽性所見を含有する全ての領域のうち、同じ領域内の任意の共存する偽陽性(FP)所見にもか

【０１８３】

【表３－７】

	かわらず、少なくとも 1 つの真陽性(TP)病変(PET 撮像と基準標準との間の正確に局在化した一致)を含有する領域の割合として定義される。 領域レベル CLR およびその 95%信頼区間(CI)は、1 名の患者内の領域の中で相間を考慮に入れるロジスティック変量効果モデルを使用して算出する。CLR に対する 95%CI の下位境界は、第 1 の共主要エンドポイントを達成するために 0.5 超でなければならない。 • 患者レベル PPV は、PET/CT スキャン陽性である全ての患者のうち、任意の共存する FP 所見にもかかわらず、少なくとも 1 つの TP 病変(PET 撮像と基準標準との間の正確に局在化した一致)を含有する患者の割合として定義される。患者レベル PPV およびその 95%CI は、二項分布に基づいて算出する。患者レベル PPV に対する 95%CI の下位境界は、第 2 の共主要エンドポイントを達成するために 0.2 超でなければならない。 共主要エンドポイントに対する分析は、有効性分析セット(EFF)に基づく。 集中撮像評価(CTS レベル 2)は、病理学(CTS レベル 1)が利用可能、不確定または陰性でない場合、基準標準として使用する。

【０１８４】

【表３－８】

	患者レベルの感度、患者レベルの特異性、患者レベルの負の予測値、患者レベルの精度、患者レベルの正確な検出率、患者レベルの検出率、[18F]CTT1057スキャンリーダー間一致率、[18F]CTT1057スキャンリーダー内一致率、患者管理プランの変更、領域レベルの感度、領域レベルの特異性、領域レベルの負の予測値、領域レベルの精度、[18F]CTT1057 および[68Ga]Ga-PSMA-11 との間の一致を含む他の副次的エンドポイントもまた分析する。これらの分析に対する詳細な統計的手法は統計分析プラン(SAP)で提供される。

【０１８５】
研究設計
これは、基準として複合性の真の標準を使用して、根治的前立腺摘除または放射線療法の後の生化学的再発（ＢＣＲ）と診断された前立腺がん患者におけるＰＳＭＡ陽性腫瘍の検出および局在化用のＰＥＴ造影剤として［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の診断性能を評価する、予期されたオープンラベル、多施設、単治療群の第３相試験である。
【０１８６】
およそ１９０名の参加者が登録し、少なくとも１５２名の参加者がＰＥＴ／ＣＴスキャン撮像に対する［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７を完了することを確実にするが、任意の他の患者データについて盲検とした３名の独立した核医学医師により中心の研究受諾機関（ＣＲＯ）で読み出される。
【０１８７】
基準として使用されるＣＴＳは、３レベルのＳｏＴ手順を伴う本質的に階層性であり、以下のように適用する：
【０１８８】
レベル１）
利用可能ならば組織病理学（［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャン後の８週間以内に実行される前向き生検もしくはサルベージ術から）；または、組織病理学が利用可能でない、不確定もしくは陰性である場合：
【０１８９】
レベル２）
［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャンの（前後いずれか）８週間以内に実行するコントラストを伴う少なくとも高い解像度のＣＴスキャンおよび［６８Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１　ＰＥＴ／ＣＴを含む必要がある、ＳｏＣ毎に臨床学的に示された各患者で実行した撮像診断手順。３か月のフォローアップの撮像（ベースラインから）はまた、特定の病変の診断に対して臨床的に必要な場合、ＣＴＳレベル２の一部として使用する；または、上記２つのいずれも実行可能でない、もしくは適切と考えられない場合：
【０１９０】
レベル３）
ＰＣＷＧ３基準毎に放射線療法に続くＰＳＡでの５０％以下の低下（併用アンドロゲン剥奪療法（ＡＤＴ）を与えない限り）（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）。

【０１９１】
病理学が利用可能である場合、局所病理学者による評価は、ＳｏＣ毎に実行され、結果は手術後の２週間以内に利用しなければならない。病理学者は、任意のＰＳＭＡ－ＰＥＴデータ（すなわち、両方のＰＥＴ／ＣＴスキャン）に盲検とする。この場合、病理学のみをＳｏＴとして使用するので、撮像手順は、共主要エンドポイントの算出に使用しない。
【０１９２】
病理学を利用しない場合、ＣＴＳレベル２）に対する各参加者で実施される撮像診断手順の中心的な読出し結果は、共主要エンドポイントの算出に対して真の標準として使用する。
【０１９３】
全ての患者は、ＣＴＳレベル２（真の標準として必要とする場合）および患者レベルで病変の検出に対して［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７と［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１との間の一致の評価の副次的エンドポイントの両方に対して、研究の一部として［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１　ＰＥＴ／ＣＴを経験する。
【０１９４】
中心的な再考に加えて、ＳｏＣ画像（［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１を含む）の局所的な再考を実行して、患者管理の決定および全体評価に対して処置する医師／臨床試験責任医師により使用される。
【０１９５】
計画した患者管理の質問票は、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャンの結果を知る前（質問票１）および結果を知った後の１４日以内（質問票２）に、処置する医師／臨床試験責任医師により記入される。［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴ画像の局所的な再考はまた、腫瘍学ＰＥＴ／ＣＴスキャンを読み出す際の専門的技術を有する局所的な核医学医師または放射線科医により実行され、結果は、質問票２の完了に対して処置する医師／臨床試験責任医師に提供される。選択肢は、ａ）手術、ｂ）放射線単独、ｃ）放射線およびＡＤＴ、ｄ）ＡＤＴ単独、ｅ）観察／監視、ｆ）その他（フリーテキストボックス）のように、利用可能な管理プランを獲得するために質問票に与えられる。質問票１と質問票２との間の患者管理プランでの任意の変更は、治験用診断撮像製品であるので［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャン結果のみに基づいてはならない。他の診断手順は、変更した管理プランを確認し、実行するためにＳｏＣ毎に実行しなければならない。
【０１９６】
スクリーニング期間
書面でのインフォームドコンセント形式（ＩＣＦ）を任意のスクリーニング手順の前に得る必要がある。参加者は、スクリーニングのために双方向応答技術（ＩＲＴ）に登録しなければならない。評価スケジュールに記載される全ての手順を実行し、検査および撮像の評価を優先順位付けして、計画した第１のＰＥＴ撮像日（１日目）の少なくとも１４日前に結果を得る時間を取らなければならない。次いで、適格性は、遅くとも－１４日目に確認しなければならない。スクリーニング期間は最大で２８日継続しなければならない。
【０１９７】
適格性を確認すると、参加者は、ＩＲＴに無作為化して、１：１の比で無作為に以下の２つのＰＥＴ／ＣＴスキャンシーケンスの１つに割り当てる。
【０１９８】
・シーケンス１：１日目の［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７（目的の治験用造影剤）と、続く少なくとも１４日離れた［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１（必要ならばＣＴＳの一部として、副次的エンドポイントに対して）
【０１９９】
・シーケンス２：１日目の［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１（必要ならばＣＴＳの一部として、副次的エンドポイントに対して）と、続く少なくとも１４日離れた［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７（目的の治験用造影剤）

【０２００】
ＰＥＴ撮像日
２つのＰＥＴ撮像手順を少なくとも１４日離れて行う。第１のＰＥＴ造影剤注射の日は、試験１日目と考えられる。
【０２０１】
研究設計
［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャンの中心的な読出しは、患者の臨床状態、組織病理学／生検の結果、従来の撮像およびＰＳＡレベルの結果を含む患者データについて盲検としたＰＥＴの読出しの経験が豊富な３名の独立した核医学医師または放射線科医により実行される。患者および領域は、各リーダーにより２点尺度で段階付けする（０＝陰性、１＝陽性）。３名のＰＥＴリーダーの結果は、ＳｏＴを個別に比較して、リーダー毎の成績を作成する。個別のＰＥＴリーダーは、共主要エンドポイント両方に対して予め規定した閾値を満たす場合に成功と考え、３名のリーダーの少なくとも２名は、研究の陽性全体に対して成功しなければならない。
【０２０２】
ＰＥＴ陽性に対して適用すべき基準は、以下の通りである。
・患者は、任意の領域の少なくとも１つの病変（すなわち、前立腺床、骨盤リンパ節（ＰＬＮ）、骨格、および他の遠隔部位（骨盤外リンパ節および内臓））が目視的に陽性である場合に陽性と判断される。
・領域は、領域の少なくとも１つの病変が目視的に陽性である場合に陽性と判断される。
・目視的なＰＥＴ陽性リンパ節は、血液プール（隣接または縦隔血液プール）より優れると考えられる。
・ＰＥＴ陽性骨病変は、生理学的な骨髄より優れると考えられる。
【０２０３】
ＰＥＴ陽性前立腺、前立腺床、および内臓病変は、前述した通り、関与する臓器または解剖学的部位の生理学的なバックグラウンド活性より優れると考えられる（Eiber et al 2015 Evaluation of Hybrid ^{63}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）。
【０２０４】
異なるリーダー間およびリーダー内の両方でのＰＥＴスキャンの解釈の一貫性は、施設間の結果の運用性に影響を及ぼし、患者のケアに影響を及ぼし得るので、医用撮像において重要な課題である。［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴ画像の定性的評価におけるリーダー間およびリーダー内変動の程度は、解釈の一貫性、およびそれゆえの信頼できる診断を確実にするために副次的エンドポイントとして評価され、患者の管理において中心的な役割を有する。
【０２０５】
全ての患者は、２つのＰＥＴ／ＣＴスキャン：［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７　ＰＥＴ／ＣＴスキャン（治験用造影剤）ならびに［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１　ＰＥＴ／ＣＴスキャン（必要な場合ＣＴＳレベル２の一部として、および患者レベルで病変の検出に対して［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７と［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１との間の一致の評価の副次的エンドポイントに対して）を経験する。２つのスキャンは、各ＰＥＴ撮像の放射性医薬品に対する明らかな安全性プロファイル評価を確実にするために各参加者に対して少なくとも２週間離れて実行する。さらに、２つのＰＥＴ／ＣＴスキャン間の病変におけ

る任意の潜在的な変化を相殺するために、各患者のＰＥＴ／ＣＴスキャンシーケンスは、登録後１：１の比で無作為に割り当てる。

【０２０６】

処置の用量／レジメンおよび期間に対する根拠

ＰＥＴ診断用放射性医薬品に対して、単回投与のみ、通常静脈内投与を必要とする。したがって、治験用ＰＥＴ放射性医薬品［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、およそ３７０ＭＢｑの単回静脈内（ｉ．ｖ．）用量（２６６～４０７ＭＢｑの範囲）として投与する。この用量は、第１相試験で安全で忍容性が良好であることを示し（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）、欧州核医学会（ＥＡＮＭ）および核医学会ガイドラインの両方にしたがって市販の［１８Ｆ］ＦＤＧの奨励される用量に沿っている（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）。ヒトの線量測定は第１相試験で研究した。有効用量は、０．０２３±０．００７ｍＳｖ／ＭＢｑと推定され、ＥＡＮＭガイドラインにしたがって市販の［１８Ｆ］ＦＤＧの有効用量（０．０１９ｍＳｖ／ＭＢｑ）（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）、および他の刊行物（０．０２０～０．０２５ｍＳｖ／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）、ならびに他のＰＳＭＡ　ＰＥＴ剤の有効用量（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）に沿っている。３７０ＭＢｑの［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７のｉ．ｖ．投与から推定される放射線量は、８．５１ｍＳＶである。さらに、この用量は、最適な画像品質を得ることが可能であり、２名の経験豊富な核医学医師により１～１００の視覚アナログ尺度(VAS)（１＝非診断的、１００＝完璧な研究）の７６±５．４で格付けした（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）。

【０２０７】

リスクおよび利益

前立腺がん参加者のＰＳＭＡ－ＰＥＴ走査の使用は、生化学的再発（ＢＣＲ）および進行性／転移性疾患の両方の状況で疾患負荷を評価するために、多くは［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１と共に、２０１１年から継続している。臨床用途を報告する刊行物は、非常に低い有害事象率と共に、ＰＣａ用のコリン系ＰＥＴ撮像より良好な感度および特異性を示している。［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１は、１００７名の参加者の後向き分析において注入に続く有害事象がなく忍容性が良好であることを示している（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）。最近、［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１は、初期の決定的な療法の候補であり転移が疑われる、または血清ＰＳＡレベル（［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１　ＵＳＰＩ）の上昇に基づいて再発が疑われる、前立腺がんの男性において放射性診断用ＰＥＴ造

影剤として米国で承認されている（２０２０年１２月）。その後、他のＰＳＭＡ－ＰＥＴ剤を検討し、臨床開発下にあり、これらの全ては、良好な安全性および忍容性プロファイルを示す。一次病期分類で局所化した疾患と診断されている前立腺がん患者は、技術の診断的収率を決定する組織病理学的比較を必要とする研究に登録している。２０名の前立腺がん患者（ｎ＝５の一次病期分類、ｎ＝１５のｍＣＲＰＣ（ＮＣＴ０２９１６５３７））での［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７第１相試験は、いかなる放射性トレーサー関連の有害反応も伴わずに許容される安全性プロファイルを示している。ヒトにおける［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７の生体内分布は、他のＰＳＭＡ標的化剤のものと類似しており、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７の曝露率もまた、腎臓および唾液腺へのより低い曝露を有利に除いて、尿素系ＰＥＴ化合物のものと類似している。［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７を伴う臨床前研究、線量測定研究、および臨床経験は、良好な画質特性および好ましい安全性プロファイルを示唆する（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）。

【０２０８】

これが治験用ＰＥＴ剤の診断性能の研究であるので、登録した患者は、直接的な利点を起こすことが期待されていない。遠隔疾患が本研究の結果として一部の患者で同定され、これらの患者が、治験用手順単独に基づかないが、ＳｏＣ診断手順により確認される、より適切な管理プランから利益を得ることができることが期待されている。リスク利益比は、［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７造影剤が好ましいことが期待されている。

【０２０９】

本治験での参加者に対する任意のリスクは、適格性基準および研究手順、ならびに近接の臨床モニタリングに準拠することにより最小限にする。適切な適格性基準は、本プロトコールに含まれる。

【０２１０】

治験用および対照薬物

説明および組成

医薬品［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７の３７０ＭＢｑ／ｍＬ注射用溶液は、基準データおよび時間（較正時間）で３７０ＭＢｑ／ｍＬの体積活性で、原薬として［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７を含有する無菌の直ちに使用可能な多回用量の溶液である。放射性核種の自然減衰は、経時的な医薬品の比活性、総放射活性、および放射能濃度の継続的な減少をもたらす。

【０２１１】

放射性原薬は、濃縮水溶液（いわゆる母液）として自動化連続プロセスで生成するフッ素（^{18}Ｆ）標識したＰＳＭＡ剤である［^{18}Ｆ］ＣＴＴ１０５７である。出発^{18}Ｆ活性、得られた放射化学的収率、較正時間での３７０ＭＢｑ／ｍＬの標的とする放射能濃度を考慮して、母液を更に希釈し、最終製品［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７の直ちに使用可能な注射用溶液にする。最終生成物の組成を、以下の表２に示す。

【０２１２】

【表４】

表２　[^{18}F]CTT1057 の 370MBq/mL 注射用溶液の組成

成分	役割
[^{18}F]CTT1057	活性物質
CTT1298	化学前駆体
NaCl	等張剤
NaH_2PO_4	緩衝液
Na_2HPO_4	緩衝液
EtOH (添加剤)	溶離剤、放射線分解に対する安定剤
WFI	溶媒

Ｐｈ．Ｅｕｒ＝欧州薬局方、ＵＳＰ＝米国薬局方

【０２１３】

注：ＮａＣｌおよびＷＦＩは、ＮａＣｌ０．９％の注射用溶液の成分であり、NaH_2PO_4は、水和した塩形態として使用する。

【０２１４】

保存条件

２５℃未満で保存。貯蔵寿命は、T_0の１０時間後である（T_0：第１の品質管理バイアルの活性測定の時間）。T_0の１０時間後は、較正時間［T_c］の６時間後に相当する（$T_c = T_0 + 4h$）。

【０２１５】

治験用ＰＥＴ造影剤

【０２１６】

【表５】

表３

治験用 PET 造影剤 (名称および強度)	医薬剤形	投与経路	供給型
[^{18}F]CTT1057 較正時間(Tc)で370MBq/mL	放射性医薬品注射用溶液	静脈内使用	オープンラベルのバイアルまたはシリンジ
[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 (150 MBq)	[^{68}Ga]Ga-PSMA-11 の放射性医薬品調製用のキットまたは直ちに使用可能な放射性医薬品注射用溶液のいずれかとして提供される	静脈内使用	オープンラベルのバイアルまたはシリンジ

【０２１７】
［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７放射性医薬品は、およそ３７０ＭＢｑの用量（２６６～４０７ＭＢｑの範囲）で静脈内投与する。
【０２１８】
［６８Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１放射性医薬品は、およそ１５０ＭＢｑの単一の静脈内（ｉ．ｖ．）用量として投与する。投与した用量は、いずれかの場合で、１１１ＭＢｑより低いまたは１８５ＭＢｑより高くてはならない。各患者に投与している正確な用量は、用量較正器で投与前後の両方でシリンジの測定後、ＣＲＦで記録されている。
【０２１９】
治験用造影剤［１８Ｆ］ＣＴＴ１０５７は、以下のように提供される：
基準日および時間（較正時間（Ｔｃ））で３７０（±１０％）ＭＢｑ／ｍＬの体積活性で、単一の１回用量のシリンジ（米国用）または単一の多回用量のバイアル（欧州（ＥＵ）用）の直ちに使用可能な放射性医薬品注射用溶液として。
【０２２０】
放射性核種の自然減衰は、経時的な比活性、総放射活性、および放射能濃度（体積活性）の継続的な減少をもたらす。したがって、注射した溶液の体積は、注射の日および時間で放射能の必要な量を提供するために異なっている。
【０２２１】
成分［６８Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１は、以下のように提供される：
放射性医薬品調製用のキットとして：承認された６８Ｇｅ／６８Ｇａ生成器から溶出したＨＣｌ中の塩化ガリウム－６８（$^{68}GaCl_3$）の溶液で局所的に再構成する白色の凍結乾燥した粉末を含む単一のバイアル（承認された６８Ｇｅ／６８Ｇａ生成器を備えた

臨床部位に対して）。

単回用量の直ちに使用可能な放射性医薬品溶液として：パートナー放射薬学で提供される放射性医薬品溶液を含むバイアルまたはシリンジ（承認された^{68}Ｇｅ／^{68}Ｇａ生成器を備えていない臨床部位に対して）。

【０２２２】

投与される放射能用量に相当する［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１注射用溶液の体積は、生成器により生じる現在の活性および放射性核種の物理的減衰に基づいて（半減期＝６８分）、注射の推定時間にしたがって算出する。再構成後、［^{68}Ｇａ］Ｇａ－ＰＳＭＡ－１１溶液は、薬局マニュアルで提供される指示書にしたがって使用することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/058754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/04 A61K101/02
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AFSHAR-OROMIEH ALI ET AL: "The diagnostic value of PET/CT imaging with the68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 42, no. 2, 20 November 2014 (2014-11-20), pages 197-209, XP035441273, ISSN: 1619-7070, DOI: 10.1007/S00259-014-2949-6 [retrieved on 2014-11-20] cited in the application abstract ----- -/--	1-9

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2022	08/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bliem, Barbara

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/058754

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEHR SPENCER C. ET AL: "Phase I Study of CTT1057, an 18 F-Labeled Imaging Agent with Phosphoramidate Core Targeting Prostate-Specific Membrane Antigen in Prostate Cancer", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 60, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), pages 910-916, XP055839870, US ISSN: 0161-5505, DOI: 10.2967/jnumed.118.220715 cited in the application	1-14
Y	abstract figure 1 pages 911-912, sections "Imaging Protocol for Cohort A", "Imaging Protocol for Cohort B"	1-9
A	JIVAN SALMA ET AL: "Fully automated preparation of [18F]CTT1057, a new prostate cancer imaging agent, prepared using the ORA Neptis Perform Synthesizer", 22ND INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RADIOPHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 60 (suppl 1), 14 May 2017 (2017-05-14), page S140, XP055840223, cited in the application the whole document	1-14
A	WO 2013/173630 A1 (CANCER TARGETED TECHNOLOGY LLC [US]) 21 November 2013 (2013-11-21) examples 1-3	1-14

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/058754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013173630 A1	21-11-2013	NONE	

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ジャン ムーラン，ブールバード ２７

(72)発明者 へ，ベイレイ

スイス国 １２０４，ジュネーブ，リュ ドゥ ラ トゥール ドゥ リル，４

(72)発明者 クパメガン，ユーロージ

アメリカ合衆国 ９４６０８ カリフォルニア州，カリフォルニア エメリービル，ナインス フロア，ホートン ストリート，５９５９，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 BB11 CC50 DD23D DD26Z DD37Q

4C085 HH03 JJ02 KB59 LL18