

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-533723

(P2019-533723A)

(43) 公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 38/17	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-540703 (P2019-540703)  
 (86) (22) 出願日 平成29年10月11日 (2017.10.11)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年6月10日 (2019.6.10)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/075967  
 (87) 国際公開番号 WO2018/069409  
 (87) 国際公開日 平成30年4月19日 (2018.4.19)  
 (31) 優先権主張番号 102016000101875  
 (32) 優先日 平成28年10月11日 (2016.10.11)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 イタリア (IT)

(71) 出願人 519129045  
 アドヴァンスト アクセラレーター アプリケーションズ インターナショナル エセ.アー.  
 スイス, 1204 ジュネーヴ, リュッセルドール, 4  
 (74) 代理人 110000338  
 特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK  
 (72) 発明者 フガッサ, ロレンツァ  
 イタリア, 10015 イブレア, コロンマッシモ ダゼリオ 29

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 r h アネキシン V - 1 2 8 を含む凍結乾燥組成物、当該組成物の調製プロセス、および 9 9 m T c - r h アネキシン V - 1 2 8 を含む製剤の調製のための当該組成物の使用

(57) 【要約】

静脈内投与に適した 9 9 m T c - r h アネキシン V - 1 2 8 製剤の調製に適した凍結乾燥 r h アネキシン V - 1 2 8 を含む組成物が記載されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

pH 5.0 ~ 6.6 の範囲で、抗酸化剤と組み合わせて rh アネキシン V - 128 を含む、静脈内投与に適した凍結乾燥組成物。

## 【請求項 2】

前記抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、ニコチンアミド、ピリドキシン塩酸塩、  
- トコフェロールアセテート、モノチオグリセロールの中から選択される、請求項 1 に記載の凍結乾燥組成物。

## 【請求項 3】

乳酸塩緩衝液、琥珀酸塩緩衝液、グリコール緩衝液、TRIS、ヒスチジン緩衝液の中から選択される緩衝液を含んでいる、請求項 1 および 2 に記載の凍結乾燥組成物。

10

## 【請求項 4】

- 抗酸化剤、
- pH が 5.0 ~ 6.6 の間である緩衝液
- 還元剤；
- トランスキレート化剤；
- 乾燥保護剤およびケーキ形成剤

並びに、可能なら、放射安定促進剤または可溶化剤を含む、静脈内投与に適した、請求項 1 ~ 3 に記載の凍結乾燥組成物。

## 【請求項 5】

前記成分は、以下の量、

- 0.005 mg / バイアルを超える量の前記抗酸化剤
- 10 mM を超える濃度である、pH が 5.0 ~ 6.6 の間である緩衝液
- 0.005 mg / バイアルを超える量の還元剤；
- 0.02 mg / バイアルを超える量の乾燥保護剤およびケーキ形成剤；
- 10 mg / バイアルを超える量の乾燥保護剤およびケーキ形成剤

前記放射安定促進剤または前記可溶化剤はそれぞれ、存在していれば、0.005 mg / バイアルを超える量および 1 mg / バイアルを超える量、  
で存在している、請求項 4 に記載の凍結乾燥組成物。

20

## 【請求項 6】

以下のステップ、

- 凍結した rh アネキシン V - 128 を解凍するステップ
- 抗酸化剤 / 還元剤を添加するステップ
- タンジェンシャルフロー濾過により緩衝液を交換し、上記 rh アネキシン V - 128 が供給される緩衝液を、乳酸塩緩衝液、琥珀酸塩緩衝液、グリコール緩衝液、TRIS、ヒスチジン緩衝液の中から選択される緩衝液に置換するステップ
- トランスキレート化剤、放射安定促進剤、可溶化剤、抗酸化剤、乾燥保護剤およびケーキ形成剤を含む、賦形剤バルク溶液の調製ステップ
- 前記賦形剤バルク溶液に必要な量の rh アネキシン V - 128 の溶液を添加するステップ

30

上記バルク溶液をバイアルに分配し、凍結乾燥するステップ  
を含む、上記請求項の何れか 1 項に記載の単一バイアル凍結乾燥製剤の調製プロセス。

40

## 【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 に記載の単一バイアル凍結乾燥製剤と市販の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ジェネレータに由来する溶出液とを反応して得られた  $^{99m}\text{Tc}$  - rh アネキシン V - 128 を含む、静脈内投与に適した製剤。

## 【請求項 8】

以下のステップ、

- 上述の凍結乾燥製剤を含むバイアルに対して、740 MBq 以下の放射能を有する市販の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ジェネレータからの最適量の溶出液を添加するステップ；

50

- 軽度の回転下で前記バイアルを90分間室温で維持するステップ；
  - 反応を終了させ、得られた溶液を6時間安定化させるステップ；
- を含む、請求項7に記載の $^{99m}\text{Tc}$ -rhアネキシンV-128を得るプロセス。

## 【請求項9】

医療治療効果のモニタリングおよび診断用ツールとしての請求項7に記載の製剤の利用。

## 【請求項10】

リウマチ、心循環器疾患、腫瘍学、移植の拒絶反応、自己免疫疾患、神経学、ならびに、アポトーシスプロセスを顕著な特徴として有する他の病状および/または処理誘導されたアポトーシスに対する処理応答のマーカーとしてアポトーシスプロセスを有する他の病状において使用する、請求項9に記載の利用。

10

## 【請求項11】

前記心循環器疾患は、大動脈瘤、化学療法心毒性、およびアテローム性動脈硬化症である、請求項9および10に記載の利用。

## 【請求項12】

リウマチ関節炎、体軸性脊椎関節炎の検出および管理のための、請求項10に記載の使用。

## 【請求項13】

心内膜炎および心筋炎の検出のための、請求項10に記載の使用。

## 【請求項14】

アテローム斑の検出およびステージ決定のための、請求項11に記載の使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

〔発明の分野〕

本発明は、標識化合物、特にテクネチウムで標識された組換え型タンパク質アネキシンV-128に関する。

## 【0002】

〔発明の背景〕

rhアネキシンV-128は、下記配列（配列番号1）

A G G C G H A Q V L R G T V T D F P G F D E R A D A E T L R K A M K G L G T D E  
E S I L T L L

T S R S N A Q R Q E I S A A F K T L F G R D L L D D L K S E L T G K F E K L I V  
A L M K

P S R L Y D A Y E L K H A L K G A G T N E K V L T E I I A S R T P E E L R A I K  
Q V Y E E E

Y G S S L E D D V V G D T S G Y Y Q R M L V V L L Q A N R D P D A G I D E A Q V  
E

Q D A Q A L F Q A G E L K W G T D E E K F I T I F G T R S V S H L R K V F D K Y  
M T I

S G F Q I E E T I D R E T S G N L E Q L L L A V V K S I R S I P A Y L A E T L Y  
Y A M K G A

G T D D H T L I R V M V S R S E I D L F N I R K E F R K N F A T S L Y S M I K G  
D T S G

D Y K K A L L L L S G E D D

を有する組換え型タンパク質として知られている。

40

## 【0003】

この組換え型タンパク質は、Jin M.ら著「Essential Role of B-helix Calcium

50

Binding Sites in Annexin V-Membrane Binding」 The Journal of Biological Chemistry Vol. 279 No. 39 pp. 40351-40357 (2004)に記載されており、自然に分泌されるヒト血清タンパク質アネキシンVの変異体である。当該変異体では、内因性の $^{99m}\text{Tc}$ 結合部位を形成するために、rhアネキシンV(野生型ヒトアネキシンVと同一)のN末端に、6つのアミノ酸(A l a - G l y - G l y - C y s - G l y - H i s)が付加されている。

【0004】

さらに、316番目のシステインは、セリンに変異している(上記配列の下線を付したSを参照)。この変異により、rhアネキシンV-128配列に残っている唯一システインは、N末端の $^{99m}\text{Tc}$ 結合部位内の4番目のシステインとなる。

10

【0005】

rhアネキシンV-128は、既知のEscherichia coliの組換え技術によりで産出され(例えば、Jin M.ら著「Essential Role of B-helix Calcium Binding Sites in Annexin V-Membrane Binding」 The Journal of Biological Chemistry Vol. 279 No. 39 pp. 40351-40357 (2004)参照)、凍結保存される。

【0006】

上述の記載のようなN末端に導入された改変により、上記タンパク質と $^{99m}\text{Tc}$ との結合は、対応する標識タンパク質を形成する。このタンパク質は、その作用機構のおかげで、治療効果のモニタリングと同様に、診断ツールとしての広範な潜在的な用途があり、通常、静脈投与により使用される。

20

【0007】

リウマチ、心循環器疾患、腫瘍学、移植による拒絶反応、自己免疫疾患、神経学の分野において、最も興味深い兆候がある。しかしながら、アポトーシスプロセスを顕著な特徴として有する病状に対しても余地がある。

【0008】

心循環器疾患に関しては、大動脈瘤、化学療法心毒性、およびアテローム性動脈硬化症が判断され得る。

【0009】

移植による拒絶反応、自己免疫疾患(リウマチ様関節炎以外の、例えば、炎症性腸疾患・・・)、または神経変性疾患といった、他の兆候も判断され得る。

30

【0010】

しかしながら、前記 $^{99m}\text{Tc}$ -rhアネキシンV-128の前記調製は、様々な問題の理由からかなり複雑化する。

【0011】

rhアネキシンV-128に存在するシステインは、2つのシステイン間のジスルフィド架橋に起因して、二量化を引き起し、調製物の化学純度が減少する。また、タンパク質凝集、ミスフィールドタンパク質が凝集する自然現象を受ける。

【0012】

注目すべき点は、rhアネキシンV-128が、放射性 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 溶液による長期保存および再構成とともに、いくつかのストレス性の処理ステップ(凍結融解、バルク製剤化、凍結乾燥)を受け、この間凝集が起きやすいことである。これらの理由から、化学純度はこの調製において慎重にモニタリングすべき分析パラメータである。

40

【0013】

放射化学的純度もまた、放射性医薬品に対して重要なパラメータである。放射化学的純度は、安全性の理由および技術的性/診断上の性能の両方に対して必要不可欠である。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の標識は、REDOX反応およびトランスキレート化を含む一連の反応/平衡を引き起こし、条件が最適でない場合には放射化学的不純物が形成されるかもしれない。

【0014】

それゆえ、組換えタンパク質rhアネキシンV-128は、細心の注意を払うべきもの

50

であり、凍結融解中に凝集し得、解凍プロセスおよび製造プロセスの間、さらに放射標識中にも、前記 C y s のフリー S H 基を介して二量化し得る。

【 0 0 1 5 】

放射化学的純度および化学純度が高く、かつ安定性が高い  $^{99m}\text{Tc}$ -r h アネキシン V - 1 2 8 の最終調製のために、特定の製剤 (formulation) が必要である。

【 0 0 1 6 】

T a i t ら著「Structural Requirements for In Vivo Detection of Cell Death with  $^{99m}\text{Tc}$ -Annexin V」; The Journal of Nuclear Medicine Vol. 46 No. 5 pp. 807-815 (2005) には、r h アネキシン V - 1 2 8 タンパク質の  $^{99m}\text{Tc}$  標識が記載されている。

【 0 0 1 7 】

しかしながら、T a i t の研究には、2つのバイアルキットによる方法 (approach) (溶液の形態で r h アネキシン V - 1 2 8 を有する) が記載されており、この方法は、 $^{99m}\text{Tc}$ -r h アネキシン V - 1 2 8 を得るための最終精製が必要である。これは、最適な製剤ではない。前記最終精製は、放射安全性および無菌の事項に関連する、かなり複雑な操作を必要とし製薬の品質基準に適合しないので、臨床治療のルーチンにおいて重大な欠点があるためである。

【 0 0 1 8 】

特許出願 C N 1 0 3 1 5 9 8 4 2、および L u C. ら著「Kit formulation for  $^{99m}\text{Tc}$ -labeling of recombinant Annexin V molecule with a C-terminally engineered cysteine」; J Radioanal Nucl Chem Vol. 304 pp. 571-578 (2015) には、C 末端が改変されたアネキシン V の異なった形態の標識のための調製方法が記載されている。

【 0 0 1 9 】

前記の記載されている方法は、主に2つのステップ: 1) 前記タンパク質、グルコペpton酸塩 (glucoheptonate)、および転移配位子としての E D T A を含むリン酸塩緩衝溶液 (pH 7.4)、第一スズ塩、並びに希釈した塩酸を調製する; 2) ステップ 1) の溶液に  $^{99m}\text{TcO}_4$  ナトリウムを添加し、35~37 の水槽内で得られた溶液を混合し、標識生成物  $^{99m}\text{Tc}$ -C y s - アネキシン V を得る。

【 0 0 2 0 】

しかしながら、C N 1 0 3 1 5 9 8 4 2 に記載の前記アネキシン V は、T c -  $^{99m}$  と結合し得る C 末端に単一のシステイン残基が存在するので、本アネキシン V - 1 2 8 と異なる。その上、C N 1 0 3 1 5 9 8 4 2 に記載の前記アネキシン V は、6つのアミノ酸 (6つのアミノ酸の中には1つの C y s がある) が付加された、改変された N 末端が欠如しており、さらに、アネキシン V - 1 2 8 では、316番目に存在する C y s は、セリンに置換されており、ジスルフィド結合を介した二量化に有利に働く残基を取り去っている。

【 0 0 2 1 】

上記特許および上記論文に記載されたプロセスは、pH = 7.4 で行われる。この pH は二量体形成に有利に働くので、アネキシン V - 1 2 8 を含むプロセスに適用することができない。

【 0 0 2 2 】

その上、上記で報告した、特許出願 C N 1 0 3 1 5 9 8 4 2 および L u らによる発行物には、化学純度の特徴付けおよび二量化を抑制する抗酸化剤について言及されていない。これに対して、これらの事項は、本発明に基づくアネキシン V - 1 2 8 では重大である。

【 0 0 2 3 】

上述したことから、標識プロセスが容易であり、かつ放射化学的純度および化学純度が高く安定性が高い最終  $^{99m}\text{Tc}$  標識 r h アネキシン製剤へ導く、V - 1 2 8 アネキシン V - 1 2 8 を含む新たな組成物を開発する必要があることは明らかである。

【 0 0 2 4 】

この標識プロセスは、可能な限り、注入前にさらなる濾過ステップまたは精製ステップを必要とせず、製剤化前の単一バイアルの直接の再構成に基づくべきである。

【 0 0 2 5 】

10

20

30

40

50

〔図面の簡単な説明〕

図1は、本発明に係る凍結乾燥されたrhアネキシンV-128の調製プロセスの概略図を示す。

【0026】

図2は、健康なマウス(a)、およびコラーゲン誘発関節炎のマウスモデル(b)の前足の $^{99m}\text{Tc}$ -rhアネキシンV-128取り込みSPECT画像である。図3cは、抗炎症薬による治療後の、前記コラーゲン誘発関節炎のマウス内での取り込みを示す( $^{99m}\text{Tc}$ -rhアネキシンV-128の取り込みが全く検出され得ない)。

【0027】

〔本発明の概要〕

静脈内投与のための $^{99m}\text{Tc}$ テクネチウム製剤の調製に適した、rhアネキシンV-128を含む凍結乾燥組成物が記載されている。

【0028】

〔発明の詳細な説明〕

本発明は、静脈内投与に適した、アネキシンV-128を含む凍結乾燥組成物と、特にpHが5.0~6.6の範囲の抗酸化剤を含む適切な賦形剤との組み合わせにより、上述した問題を克服することができる。

【0029】

また、本発明は、市販の $^{99m}\text{TcO}_4$ ジェネレータからの適切な量の溶出液を上述の組成物に添加して得られた製剤に関する。

【0030】

好ましくは、上記で規定された前記凍結乾燥組成物は、特定の緩衝液を含む。

【0031】

前記抗酸化剤は、前記凍結乾燥組成物の長期保存中および標識後の前記 $^{99m}\text{Tc}$ -rhアネキシンV-128の調製の両方における前記アネキシンV-128二量体の含有量を減少させる目的で含まれている。前記抗酸化剤がないと、二量体形成が制御されず、不適切な化学純度となる。

【0032】

前記抗酸化剤の添加により、二量体の形成が制限され、前記凍結乾燥組成物の長期保存中および放射標識後少なくとも6時間において10%未満の二量体含有量が保証される。

【0033】

したがって、本発明によれば、抗酸化剤は、化学純度を良好なレベルに維持するという重要な役割があり、還元したテクネチウムのテクネチウム酸塩への再酸化を抑制する目的で添加されない。メタ重亜硫酸ナトリウム、ニコチンアミド、ピリドキシン塩酸塩、トコフェロールアセテート、モノチオグリセロールといった、異なる抗酸化剤は、評価された。

【0034】

前記抗酸化剤の使用の他に、二量化およびさらに化学純度の制御は、pHを5.0~6.6の範囲に維持することにより達成される。より高いpH値では二量体形成に有利に働く一方、より低いpH値では、おそらくタンパク質の融解度の低下に起因して溶液の乳白光が観察された。

【0035】

前記緩衝液の選択に関して、まず、クエン酸塩緩衝液の使用が計画された。クエン酸塩緩衝液は、アネキシンV-128が保存される、現状の緩衝液であるためである。しかし、約85~90%の放射化学的純度が達成できたただけであった。放射性医薬品の調製の共通に許容される下限である90%超の値に放射化学的純度をシフトする目的で、乳酸塩、琥珀酸塩、グリコール、TRISおよびヒスチジンといった異なる緩衝液が評価された。乳酸塩緩衝液が選択された。乳酸塩緩衝液は、常に、放射化学的純度の値が約94~96%に達し得たためである。

【0036】

10

20

30

40

50

前記抗酸化剤および前記特定の緩衝液の使用によって、長期安定性が少なくとも18カ月である、単一バイアルの凍結乾燥組成物を得ることができる。参考までに、先行技術(Luら著、2015)に記載の凍結乾燥組成物は、210日間安定であると示されている。

#### 【0037】

本発明によれば、上述した抗酸化剤および特定の緩衝液は、以下を含む凍結乾燥組成物に含まれる：

- 還元剤
- トランスキレート化剤
- 乾燥保護剤(lyoprotectant)およびケーキ形成剤

10

随意的に、前記組成物は、放射安定促進剤、および/または可溶化剤を含み得る。

#### 【0038】

本発明に係る凍結乾燥組成物には、上述した成分は、通常、以下の量で存在している。

#### 【0039】

- 抗酸化剤(高い化学純度の実現を目的とする)：0.005 mg / バイアル超、
- 緩衝液：pHが5.0~6.6の範囲である、濃度が10 mM超、
- 還元剤：0.005 mg / バイアル超
- トランスキレート化剤：0.02 mg / バイアル超
- 乾燥保護剤およびケーキ形成剤：10 mg / バイアル超

20

随意的に、前記組成物は、放射安定剤を0.005 mg / バイアル超、および可溶化剤を1 mg / バイアル超を含み得る。

#### 【0040】

上述した組成物を規定するために、開発中に、いくつかの試験が実施された。まず、クエン酸塩緩衝液の存在下で、以下の成分を含む、上記rhアネキシンV-128の凍結乾燥組成物が調製された：

- rhアネキシンV-128(活性薬剤成分)
- 塩化第一スズ(還元剤)
- D-グルコヘプトン酸ナトリウム二水和物(トランスキレート化剤)
- ゲンチシン酸ナトリウム塩水和物(放射安定促進剤)
- ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(可溶化剤)
- トレハロース二水和物(乾燥保護剤およびケーキ形成剤)
- pH = 5.4

30

それぞれの分量は、製剤を最適化するために、わずかに修正された。この凍結乾燥組成物の様々なバッチは、放射標識後、放射化学的純度が90%(ITLCおよびHPLCによって測定された)を超えることがなく、安定性が1.5時間よりも長くなかった。

#### 【0041】

第2のステップでは、上記rhアネキシンV-128の凍結乾燥組成物は、クエン酸塩緩衝液に代えて乳酸塩緩衝液の存在下、異なるpH値(6.4まで)、抗酸化剤非存在下で、調製された。このようにして得られた組成物は、放射標識後、放射化学的純度が改善した(ITLCおよびHPLCの両方によって90%を優に上回った)。しかし、これらの試験では、pHの増加が二量体形成に有利に働き、放射標識後、より高いpHで二量体の割合が急速に増加したことが観測された。

40

#### 【0042】

第3のステップでは、抗酸化剤および乳酸塩緩衝液の存在下で試験した。以前のものと類似した凍結乾燥組成物は、pH 5.8で、抗酸化剤(メタ重亜硫酸塩ナトリウム)を含めて調製された。放射標識後、放射化学的純度は、90%を優に超えることが確認され、化学純度は、放射標識後少なくとも6時間で約97~98%の値になり(SEC-HPLCまたはRP-HPLCによる)、顕著に改善されたことが確認された。

#### 【0043】

50

本発明に係る凍結乾燥組成物は、以下のステップ（図1参照）を含むプロセスに従って調製され得る：

- 凍結した r h アネキシン V - 1 2 8 を制御温度下（ $5 \pm 3$ ）で解凍するステップ、
- 抗酸化剤 / 還元剤を添加することによって還元するステップ、
- タンジェンシャルフロー濾過により緩衝液を交換し、上記 r h アネキシン V - 1 2 8 が供給される緩衝液（通常、クエン酸塩緩衝液）を、上記にて規定した緩衝液に置換するステップ、
- 賦形剤バルク溶液の調製ステップ（上記で規定した、抗酸化剤、トランスキレート化剤、放射安定促進剤、可溶化剤、乾燥保護剤およびケーキ形成剤からなる）
- 前記賦形剤バルク溶液に必要量の r h アネキシン V - 1 2 8 の溶液を添加するステップ、
- 上記バルク溶液をバイアルに分配し、凍結乾燥するステップ。

【0044】

上述の組成物に対して、740 MBq 以下の放射能を有する市販の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ジェネレータからの最適量の溶出液を添加し、軽度の回転下でバイアルを90分間室温で維持することにより、静脈内投与に適した最終的な  $^{99m}\text{Tc}$  - r h アネキシン V - 1 2 8 製剤が調製され得る。

【0045】

注目される点は、このようにして得られた  $^{99m}\text{Tc}$  - r h アネキシン V - 1 2 8 製剤が、少なくとも6時間、ITLC、SEC HPLC および RP HPLC により測定された放射化学的純度および化学純度を高く維持している点である。

【0046】

本発明に係る組成物 / 製剤の必要不可欠な特徴は、これらの上述した調製プロセスと同様に、pHが5.0 ~ 6.6の範囲での、抗酸化剤および特定の緩衝液の使用である。

【0047】

これらの特徴により、放射化学的純度が高く（ $^{99m}\text{Tc}$  - r h アネキシン V - 1 2 8 モノマー 90%、SEC - HPLC と ITLC による）、化学純度が高く（r h アネキシン V - 1 2 8 モノマー 90%、SEC - HPLC および RP - HPLC による：二量体 10%）、当該放射化学的純度および化学純度が放射標識後少なくとも6時間維持される、投与可能な製剤を得ることができる。

【0048】

本発明に係る組成物は、保存期間が2 ~ 8 で少なくとも18か月であり、室温で放射標識され得、二量体の割合が制御されると共に、高い放射化学的純度および化学純度、並びに標識後少なくとも6時間の良好な安定性を付与する。

【0049】

本発明に係る組成物により、上記 r h アネキシン V - 1 2 8 が凍結乾燥単一バイアル製造物として入手可能となる。当該バイアル製造物は、最終的な精製を全く必要とせず、市販のジェネレータから溶出された  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  溶液により再構成するのに必要である。

【0050】

また、放射標識の手順が有効である事実のために、投与前の病院レベルでは、限られた品質管理チェック（ITLCによる放射化学的純度の分析）のみが必要となる。

【0051】

本発明に係る製剤は、診断上の性能のためにいくつかの動物モデル（肝臓アポトーシス、コラーゲン誘発関節炎のモデル、心内膜炎 / 心筋炎、炎症性腸疾患、その他）で試験される。

【0052】

コラーゲン誘発関節炎のモデルの SPECT 画像の例は、図2に記載されている。

【0053】

10

20

30

40

50

アネキシン V - 128 は、完全な臨床前毒物検査パッケージ（関連するガイドラインおよび監督官庁から受領した情報(input)に従って設計された）で、その毒性が試験され、げっ歯類および非げっ歯類に15日間の反復投与毒性試験をした。上記臨床前パッケージには、サイトカイン放出アッセイも含まれている。これらの試験の結果から、アネキシン V - 128 は、非常に有利な安全性の特徴を有することが示された（必要であればデータを提供可能）。

【0054】

上記製剤は、その安全性および体内分布のために、フェーズ1試験で、ヒトのボランティアで試験され、最近、フェーズ2試験で、リユーマチおよび心臓血管の兆候について試験されている。

10

【0055】

〔実施例1〕

静脈内投与のための<sup>99m</sup>Tc-rhアネキシンV-128形成の調製に適した、凍結乾燥rhアネキシンV-128の合成物の調製

組成物：

rhアネキシンV-128（0.4mg）；

塩化第一スズ（0.01mg）；

- D グルコヘプトン酸ナトリウム二水和物（3mg）

ゲンチシン酸ナトリウム塩水和物（0.02mg）

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（5mg）

20

メタ重亜硫酸ナトリウム（0.02mg）

トレハロース二水和物（50mg）

乳酸塩緩衝液 150mM、pH5.8

調製：

rhアネキシンV-128を解凍し、上記緩衝液の交換のためにタンジェンシャルフロー濾過システムに導入した。このステップでメタ重亜硫酸塩も導入した。この濾過手順を、製剤の緩衝液が少なくとも7回（diavolume）交換されるまで行った。上記二量体の含量は、SEC-HPLC（最大許容値=5%）によって確認され、上記タンパク質の濃度も算定された（許容範囲1-2mg/mL）。濾過手順の最後に、溶液は、タンパク質の最終濃度1mg/mLにした。

30

【0056】

上記他の賦形剤は、適切な量で、注射のために水に溶解した：

- D (+) - トレハロース二水和物（粉末）：最終バルク溶液にて50mg/mLの濃度を得るように、適当量秤量した；

- β-D グルコヘプトン酸ナトリウム二水和物（60mg/mLのストック溶液）：最終バルク溶液にて3mg/mLの濃度を得るように、適当量添加された；

- ゲンチシン酸ナトリウム塩水和物（0.1mg/mLのストック溶液）：最終バルク溶液にて0.02g/mLの濃度を得るように、適当量添加された；

- 塩化第一スズ二水和物（1mg/mLのストック溶液）：最終バルク溶液にて0.01mg/mLの濃度を得るように、適当量添加された。

40

【0057】

適当量の賦形剤バルク溶液に、適当量のrhアネキシンV-128溶液を添加して、最終バルク溶液を調製した。

【0058】

上記のバルク溶液は、濾過され（0.22μmフィルター）、自動的にバイアル内に充填され（1mL/バイアル）、凍結乾燥される。

【0059】

〔実施例2〕

実施例1に記載された凍結乾燥組成物から開始した、<sup>99m</sup>Tc-rhアネキシンV-128の調製

50

- 上記バイアルの蓋をひっくり返し、上記バイアルを適切な放射シールド内に設置した；
  - 740 MBq の放射能を含む、2 mL の過テクネチウム酸ナトリウム Tc - 99m 溶液を、無菌状態で、遮蔽板内のピンへ添加した；
  - 鉛製シールドから上記バイアルを取り出し、適切にシールドローラーに設置した。バイアルは、軽度の回転下で、90 分間室温で維持された；
  - 上記シールドローラーから上記バイアルを取り出し、再び鉛製シールド内に設置した；
- そうして得られた溶液サンプルは、回収され、放射標識直後および 6 時間後に放射化学的純度および化学純度 (SEC - HPLC、ITLC) について分析され、以下の結果が得られた。これらのデータは 3 つの異なるバッチから得られた。

【 0 0 6 0 】

【表 1】

試験	方法	合格基準	平均 (n = 3)	標準偏差 (n = 3)
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-rh アネキシン V-128)	ITLC T = 0	≥ 90.0 %	98.6	0.6
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> + <sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub> )		≤ 8.0 %	0.9	0.9
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-ケルコヘプトン酸塩)		≤ 10.0 %	0.5	0.2
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-rh アネキシン V-128)	ITLC T = 0 + 6 h	≥ 90.0 %	98.2	0.5
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> + <sup>99m</sup> TcO <sub>2</sub> )		≤ 8.0 %	1.4	0.6
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-ケルコヘプトン酸塩)		≤ 10.0 %	0.4	0.1
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-rh アネキシン V-128)	SEC-HPLC T = 0	≥ 90.0 %	96.8	0.5
放射化学的純度 (% <sup>99m</sup> Tc-rh アネキシン V-128)	SEC-HPLC T = 0 + 6 h	≥ 90.0 %	96.6	0.4

【 0 0 6 1 】

上述した製剤は、診断用ツールとして使用可能であり、リウマチ（例えば、リウマチ様関節炎、体軸性脊椎関節炎）、心循環器疾患（例えば、大動脈瘤、化学療法心毒性、心内膜炎および心筋炎）、アテローム性動脈硬化症（特に、アテローム斑の検出およびステージ決定 (staging) ）、腫瘍学、移植の拒絶反応、自己免疫疾患、神経学、および、アポトーシスプロセスを顕著な特徴として有する、および/または、処理誘導されたアポトーシスに対する処理応答のマーカーとして有する他の病状において、医療治療効果のモニタリングと同様に、最良の治療を選択するのに使用することができる。

【図面の簡単な説明】

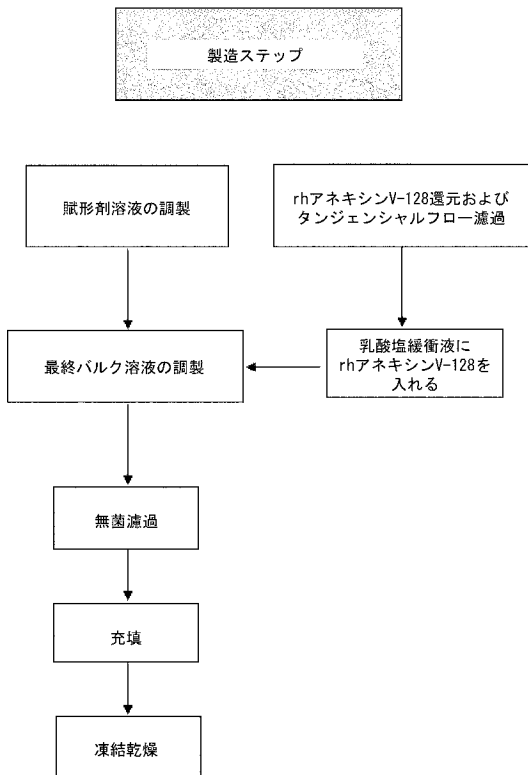
【 0 0 6 2 】

【図 1】本発明に係る凍結乾燥された rh アネキシン V - 128 の調製プロセスの概略図を示す。

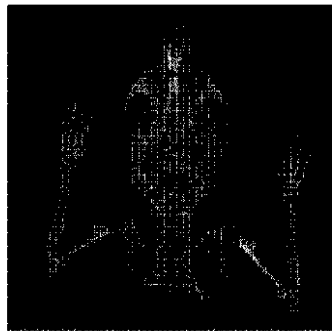
【図2】健康なマウス(a)、およびコラーゲン誘発関節炎のマウスモデル(b)の前足内の<sup>99m</sup>Tc-rhアネキシンV-128取り込みSPECT画像である。(c)は、抗炎症薬による治療後の、前記コラーゲン誘発関節炎のマウス内での取り込みを示す(<sup>99m</sup>Tc-rhアネキシンV-128の取り込みが全く検出され得ない)。

【図1】

図1

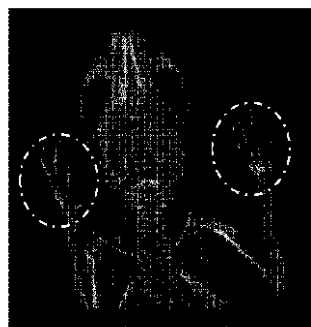


【図2 a】



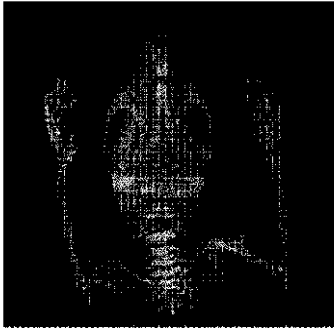
a

【図2 b】



b

【図 2 c】



c

## 【配列表】

2019533723000001.app

## 【手続補正書】

【提出日】令和1年6月11日(2019.6.11)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

pH 5.0 ~ 6.6 の範囲で、抗酸化剤と組み合わせて r h アネキシン V - 1 2 8 を含む、静脈内投与に適した凍結乾燥組成物。

【請求項2】

前記抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、ニコチンアミド、ピリドキシン塩酸塩、  
- トコフェロールアセテート、モノチオグリセロールの中から選択される、請求項1に記載の凍結乾燥組成物。

【請求項3】

乳酸塩緩衝液、琥珀酸塩緩衝液、グリコール緩衝液、TRIS、およびヒスチジン緩衝液の中から選択される緩衝液を含んでいる、請求項1 または 2 に記載の凍結乾燥組成物。

【請求項4】

- 抗酸化剤；
- pH が 5.0 ~ 6.6 の間である緩衝液；
- 還元剤；
- トランスキレート化剤；

- 乾燥保護剤およびケーキ形成剤；  
並びに、随意的に、放射安定促進剤または可溶化剤  
を含む、静脈内投与に適した、請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥組成物。

【請求項 5】

前記成分は、以下の量、

- 0.005 mg / バイアルを超える量の前記抗酸化剤；
- 10 mM を超える濃度である、pH が 5.0 ~ 6.6 の間である緩衝液；
- 0.005 mg / バイアルを超える量の還元剤；
- 0.02 mg / バイアルを超える量のトランスキレート化剤；
- 10 mg / バイアルを超える量の乾燥保護剤およびケーキ形成剤；

前記放射安定促進剤または前記可溶化剤はそれぞれ、存在していれば、0.005 mg / バイアルを超える量および 1 mg / バイアルを超える量、  
で存在している、請求項 4 に記載の凍結乾燥組成物。

【請求項 6】

以下のステップ、

- 凍結した rh アネキシン V - 128 を解凍するステップ
- 抗酸化剤 / 還元剤を添加するステップ
- タンジェンシャルフロー濾過により緩衝液を交換し、上記 rh アネキシン V - 128 が供給される緩衝液を、乳酸塩緩衝液、琥珀酸塩緩衝液、グリコール緩衝液、TRIS、およびヒスチジン緩衝液の中から選択される緩衝液に置換するステップ
- トランスキレート化剤、放射安定促進剤、可溶化剤、抗酸化剤、乾燥保護剤およびケーキ形成剤を含む、賦形剤バルク溶液の調製ステップ
- 前記賦形剤バルク溶液に必要な量の rh アネキシン V - 128 の溶液を添加するステップ

- 上記バルク溶液をバイアルに分配し、凍結乾燥するステップ  
を含む、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥製剤の調製プロセス。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 に記載の単一バイアル凍結乾燥製剤と市販の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ジェネレータに由来する溶出液とを反応して得られた  $^{99m}\text{Tc}$  - rh アネキシン V - 128 を含む、静脈内投与に適した製剤。

【請求項 8】

以下のステップ、

- 請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の凍結乾燥製剤を含むバイアルに対して、740 MBq 以下の放射能を有する市販の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  ジェネレータからの最適量の溶出液を添加するステップ；
- 回転下で前記バイアルを 90 分間室温で維持するステップ；
- 反応を終了させ、これにより、6 時間安定な  $^{99m}\text{Tc}$  - rh アネキシン V - 128 溶液を得るステップ；

を含む、請求項 7 に記載の  $^{99m}\text{Tc}$  - rh アネキシン V - 128 を得るプロセス。

【請求項 9】

リウマチ疾患、心循環器疾患、腫瘍学、移植の拒絶反応、自己免疫疾患、神経系疾患、およびアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される疾患において、医療治療効果のモニタリングに利用するために、rh アネキシン V - 128 を含み、上記治療は、細胞のアポトーシスを含む治療である、請求項 1 ~ 5 に記載の凍結乾燥薬学的組成物。

【請求項 10】

リウマチ疾患、心循環器疾患、腫瘍学、移植の拒絶反応、自己免疫疾患、神経系疾患、およびアテローム性動脈硬化症からなる群から選択される疾患を診断するために、rh アネキシン V - 128 を含む、請求項 1 ~ 5 に記載の凍結乾燥薬学的組成物。

【請求項 11】

前記心循環器疾患は、大動脈瘤、化学療法心毒性、心内膜炎および心筋炎である、請求

項 9 または 1 0 に記載の凍結乾燥薬学的組成物。

【請求項 1 2】

前記リウマチ疾患は、リウマチ関節炎および体軸性脊椎関節炎である、請求項 9 または 1 0 に記載の凍結乾燥薬学的組成物。

【請求項 1 3】

前記疾患はアテローム性動脈硬化症であり、前記診断によりアテローム斑を検出しステージ決定できる、請求項 1 0 に記載の凍結乾燥薬学的組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/075967
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV. A61K9/00	A61K38/17	A61K9/19 A61K9/16
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HARDY JONATHAN W ET AL: "[99mTc]Annexin V-128 SPECT Monitoring of Splenic and Disseminated Listeriosis in Mice: a Model of Imaging Sepsis", MOLECULAR IMAGING & BIOLOGY, ELSEVIER, BOSTON, vol. 17, no. 3, 22 November 2014 (2014-11-22), pages 345-354, XP035498291, ISSN: 1536-1632, DOI: 10.1007/S11307-014-0804-6 [retrieved on 2014-11-22]	7-11
Y	abstract; page 347, right column, first paragraph ----- -/--	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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  4 December 2017		Date of mailing of the international search report  13/12/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Konter, Jörg

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2017/075967
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LAHORTE C M M ET AL: "APOPTOSIS-DETECTING RADIOLIGANDS: CURRENT STATE OF THE ART AND FUTURE PERSPECTIVES", EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMA, SPRINGER VERLAG, HEIDELBERG, DE, vol. 31, no. 6, 1 June 2004 (2004-06-01), pages 887-919, XP008064142, ISSN: 1619-7070, DOI: 10.1007/S00259-004-1555-4	7-11
Y	abstract; table 1; page 895-903 -----	1-14
X	TAIT JONATHAN F ET AL: "Structural requirements for in vivo detection of cell death with Tc-99m-annexin V", THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE, US, vol. 46, no. 5, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 807-815, XP002510935, ISSN: 0161-5505 cited in the application	1-6
Y	page 808, left column, penultimate paragraph -----	7-14

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
G 0 1 N 33/53	(2006.01)	G 0 1 N 33/53	S
G 0 1 N 33/566	(2006.01)	G 0 1 N 33/566	
A 6 1 K 51/00	(2006.01)	A 6 1 K 51/00	2 0 0
C 1 2 N 15/12	(2006.01)	C 1 2 N 15/12	Z N A

(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, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

- (72)発明者 マリアニ, マウリシオ フランコ  
イタリア, 1 0 0 1 5 イブレア, ヴィア カスティーリヤ 6
- (72)発明者 オルランディ, フランチェスカ  
イタリア, 1 0 0 1 5 イブレア, 1 エー, ヴィア チリアーノ
- (72)発明者 キッコ, ダニエラ  
イタリア, 1 0 0 1 0 アルピアーノ ディヴレーア, 8, スタターレ イブレア チリアーノ
- (72)発明者 バルバート, ドナト  
イタリア, 1 0 0 1 5 イブレア, 1 1 ビー, ヴィア ベッリーニ

Fターム(参考) 4C076 AA29 BB13 CC01 CC07 CC11 CC27 DD24S DD38Z DD42Z DD43Z  
DD59S DD60S DD67S FF61 FF63  
4C084 AA02 BA01 BA22 CA18 DC50 MA44 MA66 NA03 ZA02 ZA36  
ZB07 ZB08 ZB15 ZB26  
4C085 HH03 JJ11 KA29 KB82 LL01 LL07 LL17 LL18

專利名称(译)	包含rh膜联蛋白v-128的冻干组合物，其制备方法以及该组合物在制备包含99mtc-rh Annexin v-128的制剂中的用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019533723A</a>	公开(公告)日	2019-11-21
申请号	JP2019540703	申请日	2017-10-11
[标]发明人	キッコダニエラ		
发明人	フガッサ,ロレンツァ マリアニ,マウリシオ フランコ オルランディ,フランチェスカ キッコ,ダニエラ バルバート,ドナト		
IPC分类号	A61K38/17 A61K9/19 A61K47/04 A61K47/18 A61K47/16 A61K47/20 A61K47/10 A61K47/12 A61P29/00 A61P9/00 A61P35/00 A61P37/06 A61P37/02 A61P25/00 A61P9/10 G01N33/53 G01N33/566 A61K51/00 C12N15/12		
CPC分类号	A61K9/0019 A61K9/1611 A61K9/1623 A61K9/19 A61K38/1709 A61P9/00 A61P9/10 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/02 A61P37/06 A61K47/02 A61K47/12 A61K47/26 A61K47/40 A61K51/087		
FI分类号	A61K38/17 A61K9/19 A61K47/04 A61K47/18 A61K47/16 A61K47/20 A61K47/10 A61K47/12 A61P29/00.101 A61P9/00 A61P35/00 A61P37/06 A61P37/02 A61P25/00 A61P9/10 G01N33/53.S G01N33/566 A61K51/00.200 C12N15/12.ZNA		
F-TERM分类号	4C076/AA29 4C076/BB13 4C076/CC01 4C076/CC07 4C076/CC11 4C076/CC27 4C076/DD24S 4C076/DD38Z 4C076/DD42Z 4C076/DD43Z 4C076/DD59S 4C076/DD60S 4C076/DD67S 4C076/FF61 4C076/FF63 4C084/AA02 4C084/BA01 4C084/BA22 4C084/CA18 4C084/DC50 4C084/MA44 4C084/MA66 4C084/NA03 4C084/ZA02 4C084/ZA36 4C084/ZB07 4C084/ZB08 4C084/ZB15 4C084/ZB26 4C085/HH03 4C085/JJ11 4C085/KA29 4C085/KB82 4C085/LL01 4C085/LL07 4C085/LL17 4C085/LL18		
優先権	102016000101875 2016-10-11 IT		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

描述了包含冻干的rh膜联蛋白V-128的组合物，其适于制备适于静脉内施用的99m Tc-rh膜联蛋白V-128制剂。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 公表特許公報(A)	(11) 特許出願公表番号 特表2019-533723 (P2019-533723A)
	(43) 公表日	令和1年11月21日(2019.11.21)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/17 (2006.01)	A 6 1 K 38/17	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 8 5
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16	
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全17頁) 最終頁に続く	
(21) 出願番号	特願2019-540703(P2019-540703)	(71) 出願人
(8) (22) 出願日	平成29年10月11日(2017.10.11)	519129045
(8) 優先出願日	令和1年6月10日(2019.6.10)	アドヴァンスド アクセラレーター アプリケーションズ インターナショナル エセ、アー、
(8) 国際出願番号	PCT/EP2017/075967	スイス、1204 ジュネーヴ、リュッ
(8) 国際公開番号	WO2018/069409	ールドーリル、4
(8) 国際公開日	平成30年4月19日(2018.4.19)	110000338
(31) 優先権主張番号	102016000101875	(74) 代理人
(32) 優先日	平成28年10月11日(2016.10.11)	特許業務法人HARAKENZO WORLD PATENT & TRADEMARK
(33) 優先権主張国・地域又は機関	イタリア(IT)	(72) 発明者
		フガッサ,ロレンツァ イタリア、10015 イブレア、コロツ マッシモ ダゼリオ 29
		最終頁に続く
(54) 【発明の名称】	r hアネキシンV-128を含む凍結乾燥組合物、当該組合物の調製プロセス、および99m Tc-r hアネキシンV-128を含む製剤の調製のための当該組合物の使用	