

(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2020-516676
(P2020-516676A)

(43) 公表日 令和2年6月11日(2020.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 7/64 (2006.01)	C07K 7/64	4C076
C07K 7/06 (2006.01)	C07K 7/06	4C085
A61K 51/08 (2006.01)	A61K 51/08 200	4C188
A61K 47/60 (2017.01)	A61K 47/60	4H045
A61K 9/08 (2006.01)	A61K 9/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-560737 (P2019-560737)
 (86) (22) 出願日 平成30年4月12日 (2018. 4. 12)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年10月15日 (2019. 10. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/082782
 (87) 国際公開番号 WO2018/192405
 (87) 国際公開日 平成30年10月25日 (2018. 10. 25)
 (31) 優先権主張番号 201710250652.4
 (32) 優先日 平成29年4月17日 (2017. 4. 17)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

(71) 出願人 519370647
 中国医学科学院北京协和医院
 PEKING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL,
 CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
 中国北京市東城区東单三条5号
 No. 5, Lane three Dongdan, Dongcheng District Beijing 100005
 China
 (74) 代理人 110002262
 TRY国際特許業務法人
 (72) 発明者 朱 朝暉
 中国北京市東城区東单三条5号
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二重標的イメージング用分子プローブ及びその調製方法と応用

(57) 【要約】

本発明のTATE-RGD二重標的ポリペプチド薬物は、ソマトスタチン受容体及びインテグリン $\alpha_3 \beta_3$ の同時結合を可能にし、より高い結合親和性及び腫瘍取り込みを有し、より良好な非標的組織クリアランス率を有し、より良好な生体内及び生体外の安定性を有する。本発明は、前記化合物と前記放射性プローブの調製方法及び応用を提供する。本発明は、二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物を提供する。その構造は、TATE環状ペプチド構造、RGD環状ペプチド構造、及びNOTAキレート基を含み、前記TATE環状ペプチド構造、前記RGD環状ペプチド構造、及び前記NOTAキレート基は、それぞれ重合度が1~5であるPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合又は直接結合する。前記ポリペプチド化合物の構造は、NOTA-PEG_n-Glu{PEG_m-TATE}-PEG_p-RGDと表され、m、n、pはそれぞれ0~5の整数を取る。更に、本発明はTATE-RGD二重標的放射性分子プローブを提供する。

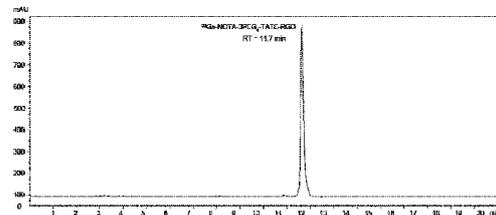


図1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

TATE環状ペプチド構造、RGD環状ペプチド構造、及びNOTAキレート基を含む二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物であって、前記TATE環状ペプチド構造、前記RGD環状ペプチド構造、及び前記NOTAキレート基は、それぞれ重合度が1~5であるPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合又は直接結合する、ことを特徴とする二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物。前記ポリペプチド化合物の構造は、NOTA-PEG_n-Glu{PEG_m-TATE}-PEG_p-RGDに簡略化して表示され、ここで、m、n、pはそれぞれ0~5の整数を取る。

【請求項 2】

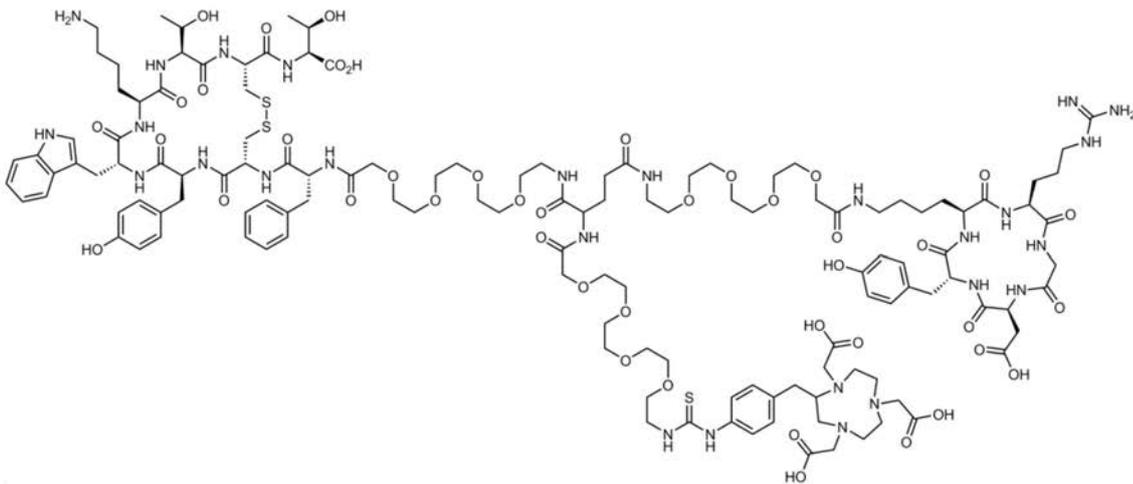
前記TATE環状ペプチド構造、前記NOTAキレート基及び前記RGD環状ペプチド構造は、それぞれ重合度が2~5のPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合する、ことを特徴とする請求項1に記載のポリペプチド化合物。

【請求項 3】

前記TATE環状ペプチド構造、前記NOTAキレート基及び前記RGD環状ペプチド構造は、それぞれPEG₄セグメントを介して前記同一のグルタミン酸分子に結合する、ことを特徴とする請求項2に記載のポリペプチド化合物。

【請求項 4】

前記TATE環状ペプチド構造及び前記RGD環状ペプチド構造は、安定なアミド結合を形成するために、それぞれPEG₄分子セグメントを介して同一のグルタミン酸分子の2つのカルボキシ末端に結合し、前記NOTAキレート基は、PEG₄分子セグメントを介して前記同一のグルタミン酸分子のアミノ末端に結合し、前記ポリペプチド化合物はNOTA-3PEG₄-TATE-RGDと表され、その特定の構造は下式(1)ように示される、ことを特徴とする請求項1~3のいずれか一項に記載のポリペプチド化合物。



(I)

【請求項 5】

放射性核種標識ポリペプチド複合体であって、前記ポリペプチド複合体は、請求項1に記載の二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物のリガンドである、ことを特徴とするTATE-RGD二重標的放射性分子プローブ。

【請求項 6】

前記放射性核種は、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁸F、⁸⁹Zr又は¹⁷⁷Luのいずれか、さらに好ましくは⁶⁸Ga、⁶⁴Cu又は¹⁸Fから選択される、ことを特徴とする請求項5に記載のTATE-RGD二重標的放射性分子プローブ。

【請求項 7】

放射性核種⁶⁸Ga標識ポリペプチド複合体であって、前記ポリペプチド複合体は、請求項4に記載の二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物NOTA-3PEG₄-TATE-RGDのリガンドであり、前記二重標的放射性分子プローブは、⁶⁸Ga-NOTA-3PEG₄-TATE-RGDに簡略化して表示される、ことを特徴とする請求項5に記載のTATE-RGD二重標的放射性分子プローブ

10

20

30

40

50

ブ。

【請求項 8】

保護されたグルタミン酸をポリペプチドPEG_n-TATEとモル比1-10：1-10で混合し、DIPEA及びDECPの作用下で、アミノ酸縮合反応により、TATEポリペプチドと保護されたグルタミン酸がPEG_nセグメントを介して結合された第一生成物を取得するステップA（ここで、nは0～5の整数をとる）；

ステップAで得られた第一生成物からピペリジン条件下で保護基Fmocを脱離し、第二生成物を取得するステップB（ここで、第二生成物は単にGlu-PEG_n-TATEと表され、nは0～5の整数を取る）；

ステップBで得られた第二生成物をDIPEA条件下でNOTA-PEG_m-NHSと反応させ、Boc保護のグルタミン酸がそれぞれPEG_mセグメントとPEG_nセグメントを介してNOTA基とTATEペプチドに結合する第三生成物を取得するステップC（ここで、nとmはそれぞれ0～5の整数を取る）；

ステップCで得られた第三生成物は、TFA条件下で保護基Bocを脱離し、グルタミン酸がそれぞれPEG_mセグメントとPEG_nセグメントを介してNOTA基とTATEペプチドに結合する第四生成物を取得するステップD（ここで、第四生成物は単にNOTA-PEG_m-Glu(PEG_n-TATE)と表され、nとmは0～5の整数を取る）；

ステップDで得られた第四生成物とポリペプチドPEG_p-RGDをDIPEA条件下で反応させ（ここで、pは0～5の整数を取る）、最終的に、前記二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物NOTA-PEG_n-Glu{PEG_m-TATE}-PEG_p-RGDを取得するステップE含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の二重標的を有する標的ポリペプチド化合物の調製方法。

【請求項 9】

請求項 4 に記載のNOTA-3PEG₄-TATE-RGDを脱イオン水に溶解し、ゲルマニウム / ガリウム (⁶⁸Ge/⁶⁸Ga) ジェネレーターを5mLの0.1mol/L高純度塩酸溶液でEPチューブにリンスして入れ、放射能含有量が最高の1mLを収集し、93 μLの1.25mol/L酢酸ナトリウムを添加して混合液のpHを4.0-4.5に調整し、20 μgの前駆体を混合液に添加してよく混合し、100 °Cまで加熱して10分間保持し、反応後、反応溶液を室温まで冷却し、4mLの注射用滅菌水を添加し、滅菌フィルター（0.22 μm、13mm）を通して濾過して滅菌製品ボトルに入れる、ことを特徴とする請求項 7 に記載の二重標的放射性分子プローブを調製する方法。

【請求項 10】

好ましくはTATE-RGD二重標的分子プローブを小細胞肺癌画像診断に用いる無色透明注射液に調製することである、SSTR2及び / 又はインテグリン $\alpha_v \beta_3$ 陽性画像診断の放射性医薬品の調製において請求項 1 に記載の二重標的化ポリペプチド化合物と請求項 5 に記載のTATE - RGD二重標的放射性分子プローブの応用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、疾患の診断及び治療のための放射性プローブの分野に関し、特にインテグリン $\alpha_v \beta_3$ (integrin $\alpha_v \beta_3$) 及び / 又はソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor, SSTR) 陽性疾患を標的とするTATE-RGD二重標的放射性分子プローブ及びその調製方法、並びに診断及び治療の標的分子としての化合物の応用に関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍の成長過程中的重要な部分は新しい血管の形成であり、腫瘍の新生の血管はさまざまなタンパク質分子によって調整されている。その中の重要なタンパク質の1つはインテグリン $\alpha_v \beta_3$ である。インテグリン $\alpha_v \beta_3$ は、細胞外マトリックス受容体であり、それはサブユニットとサブユニットで構成されるヘテロダイマー膜貫通糖タンパク質である。インテグリン $\alpha_v \beta_3$ は、腫瘍の重要な分子マーカーの1つとして、神経芽細胞腫、骨肉腫、神経膠芽腫、乳がん、前立腺がんなどの特定の腫瘍細胞の表面及び新生血管内皮細胞の表面に高発現するが、形成された血管及び正常組織では低発現であるか又は発現しない

。それは、腫瘍成長及び転移過程で高発現するので、インテグリン $\alpha_3\beta_3$ は診断及び治療の標的の1つになる。ソマトスタチン (somatostatin, SST) はソマトスタチン受容体 (somatostatin receptor, SSTR) を介して作用する。ソマトスタチン受容体はGタンパク質共役受容体のファミリーに属し、7つの膜貫通セグメントを有する糖タンパク質である。SSTR遺伝子には5つの異なる分子サブタイプ、即ちSSTR1~5がある。SSTRは広く分布しており、内分泌細胞やリンパ球を含む多くの正常細胞がSSTRを発現するが、消化管膵臓神経内分泌腫瘍 (ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ)、カルチノイド、下垂体腺腫、褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌などの腫瘍では、正常組織よりも一般的に発現する。SSTRは、さまざまなヒト腫瘍の発生と発生に重要な役割を果たす。

【0003】

ソマトスタチン受容体は、消化管膵臓神経内分泌腫瘍 (ガストリノーマ、インスリノーマ、グルカゴノーマ)、カルチノイド、下垂体腺腫、褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌などのさまざまな神経内分泌腫瘍に見られる。 ^{99m}Tc や ^{111}In などの放射性核種の標識するソマトスタチン類似体、例えば、 ^{99m}Tc -HYNIC-オクトレオチド及び ^{111}In -DTPA-オクトレオチドは、長い間臨床に応用され、NETの診断と治療に重要な役割を果たしてきた。同時に、オクトレオチドやTATEなどの新しいソマトスタチン誘導体も絶えず出現し又は改善されている。ここで、TATEはSSTR2との親和性が高く、大部分のNETもSSTR2をより多く発現する。国際的な分野では、 ^{68}Ga -DOTA-TATE関連の前臨床研究が完全に行われており、ドイツ主導のヨーロッパ及び世界の他の地域で臨床診療に適用されている。胃腸膵内分泌腫瘍、下垂体腺腫、褐色細胞腫、傍神経節腫、甲状腺髄様癌、小細胞肺癌などの神経内分泌腫瘍の診断及び治療において、その優位性が多数の研究で示されている。

【0004】

アルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (RGD) のペプチド核トレーサーは1980年代に開発された。それは、血管新生内皮細胞の表面及び腫瘍細胞の表面で高発現するインテグリン $\alpha_3\beta_3$ と結合することができる。したがって、腫瘍を示し、腫瘍血管新生の発現程度を示唆する役割を果たしている。 ^{99m}Tc 又は ^{18}F の標識するRGDペプチドを使用するSPECT (/CT) イメージング又はPET (/CT) イメージングは、ヨーロッパや米国などの西欧諸国の臨床に応用されている。中国の少数のユニットも予備的な臨床応用を行っており、高い安全性と有効性があり、乳がん、肝がん、神経膠腫などのさまざまな腫瘍の診断、ステージ分類、有効性評価に役立っている。

【0005】

ポジトロン放射性核種の標識するポリペプチド ^{68}Ga -DOTA-RGD及び ^{68}Ga -DOTA-TATEは、それらの受容体に対してより高い感度と特異性を有するので、インテグリン $\alpha_3\beta_3$ 及びSSTR2受容体をそれぞれ大部分の悪性腫瘍及び良性神経内分泌腫瘍で大きく発現するため、PETイメージングに高解像度があり、腫瘍及び臓器の吸収を定量化でき、SPECTよりも優れた利点がある。同時に、ポジトロン放射性核種 $^{68}\text{Ga}^{3+}$ は、ジェネレーターによって生成され、簡単な製造プロセスと低コストの利点を備えるので、 ^{68}Ga 標識薬物を使用したPET/CTイメージングが必要であり、より高い臨床応用価値がある。腫瘍の検出率をさらに向上させることができ、腫瘍のステージ分類と予後評価、腫瘍を対象とした手術、治療評価において臨床的意義がより高くなる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、TATE-RGD二重標的放射性分子プローブ及びその調製方法を設計し合成することである。その分子プローブは、腫瘍細胞上の2つのターゲットを結合するため、TATE及びRGDの2つのポリペプチドを含み、その間にPEG (PEG = polyethyleneglycol) 分子の付着により、各官能基間の距離と生体内薬物動態特性を調節する役割を果たす。このプローブは、単一標的分子プローブと比較して、より高い腫瘍の取り込みを有するので、より良好な生体内イメージング効果を達成できる。その分子は、放射性核種を二官能性キレート剤NOTAで標識することにより、放射標識プローブを得る。その放射標識プローブは、

10

20

30

40

50

生体内でTGF及び/又はRGDポリペプチド腫瘍細胞受容体ターゲティングにより病変に集中し、核医学ポジロン放射断層撮影法を使用して、SSTR2及び/又はインテグリン α_3 の高発現病変に対し画像診断と治療を行う。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の目的は、以下の技術的手段により達成される。

【0008】

先ず、本発明は、二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物を提供する。その構造は、TATE環状ペプチド構造、RGD環状ペプチド構造、及びNOTAキレート基を含み、前記TATE環状ペプチド構造、前記RGD環状ペプチド構造、及び前記NOTAキレート基は、それぞれ重合度が1~5であるPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合又は直接結合する。前記ポリペプチド化合物の構造は、NOTA-PEG_n-Glu{PEG_m-TATE}-PEG_p-RGDに簡略化して表示できる。ここで、m、n、pはそれぞれ0~5の整数を取る。

10

【0009】

本発明の好ましいポリペプチド化合物において、前記TATE環状ペプチド構造、前記NOTAキレート基及び前記RGD環状ペプチド構造は、それぞれ重合度が2~5のPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合する。

【0010】

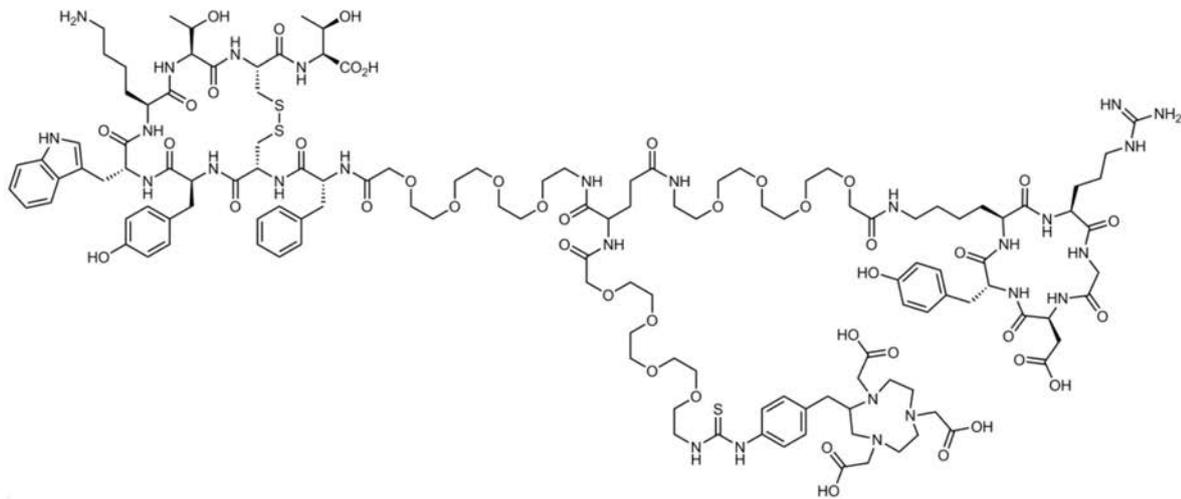
更に、本発明のさらに好ましいポリペプチド化合物において、前記TATE環状ペプチド構造、前記NOTAキレート基及び前記RGD環状ペプチド構造は、それぞれPEG₄セグメントを介して前記同一のグルタミン酸分子に結合する。

20

【0011】

更に、本発明のさらに好ましいポリペプチド化合物において、前記TATE環状ペプチド構造及び前記RGD環状ペプチド構造は、安定なアミド結合を形成するために、それぞれPEG₄分子セグメントを介して同一のグルタミン酸分子の2つのカルボキシ末端に結合する。前記NOTAキレート基は、PEG₄分子セグメントを介して前記同一のグルタミン酸分子のアミノ末端に結合する。前記ポリペプチド化合物はNOTA-3PEG₄-TATE-RGDと表され、その特定の構造は下式(1)のとおりである。

30



40

(I)

【0012】

更に、本発明はTATE-RGD二重標的放射性分子プローブを提供する。その分子プローブは、放射性核種標識ポリペプチド複合体である。前記ポリペプチド複合体は、本発明による二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物のリガンドである。

【0013】

本発明の好ましいTATE-RGD二重標的放射性分子プローブにおいて、前記放射性核種は、⁶⁸Ga、⁶⁴Cu、¹⁸F、⁸⁹Zr又は¹⁷⁷Luのいずれか、さらに好ましくは

50

^{68}Ga 、 ^{64}Cu 又は ^{18}F から選択される。

【0014】

本発明の好ましい実施形態において、前記TATE-RGD二重標的放射性分子プローブは ^{68}Ga 標識ポリペプチド複合体である。前記ポリペプチド複合体は、本発明による二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物のリガンドである。前記二重標的腫瘍標的化ポリペプチド化合物のTATE環状ペプチド構造、NOTAキレート基及びRGD環状ペプチド構造は、それぞれ重合度が2～5のPEGセグメントを介して同一のグルタミン酸分子に結合する。

【0015】

本発明の最も好ましい実施形態において、前記TATE-RGD二重標的放射性分子プローブは ^{68}Ga 標識ポリペプチド複合体である。前記ポリペプチド複合体は、本発明による二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物NOTA-3PEG₄-TATE-RGDのリガンドである。前記二重標的放射性分子プローブは、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDに簡略化して表示される。

10

【0016】

更に、本発明の目的は、ポリペプチド化合物及び二重標的放射性分子プローブを調製する方法を提供する。この方法は使いやすく、より高い製品安定性を有する。

【0017】

本発明の前記目的は、以下の技術的手段により達成される。

1. 二重標的を有する前記腫瘍標的化ポリペプチド化合物の調製方法は、

保護されたグルタミン酸をポリペプチドPEG_n-TATEとモル比1-10：1-10で混合し、DIPEA及びDECPの作用下でアミノ酸縮合反応によりTATEポリペプチドと保護されたグルタミン酸がPEG_nセグメントを介して結合された第一生成物を取得するステップA（ここで、nは0～5の整数をとる）；

20

ステップAで得られた第一生成物からピペリジン条件下で保護基Fmocを脱離し、第二生成物を取得するステップB（ここで、第二生成物は単にGlu-PEG_n-TATEと表され、nは0～5の整数を取る）；

ステップBで得られた第二生成物をDIPEA条件下でNOTA-PEG_m-NHSと反応させ、Boc保護のグルタミン酸がそれぞれPEG_mセグメントとPEG_nセグメントを介してNOTA基とTATEペプチドに結合する第三生成物を取得するステップC（ここで、nとmはそれぞれ0～5の整数を取る）；

30

ステップCで得られた第三生成物は、TFA条件下で保護基Bocを脱離し、グルタミン酸がそれぞれPEG_mセグメントとPEG_nセグメントを介してNOTA基とTATEペプチドに結合する第四生成物を取得するステップD（ここで、第四生成物は単にNOTA-PEG_m-Glu(PEG_n-TATE)と表され、nとmは0～5の整数を取る）；

ステップDで得られた第四生成物とポリペプチドPEG_p-RGDをDIPEA条件下で反応させ（ここで、pは0～5の整数を取る）、最終的に、本発明による二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物NOTA-PEG_n-Glu(PEG_m-TATE)-PEG_p-RGDを取得するステップE含む。

【0018】

2. TATE-RGD二重標的放射性分子プローブの調製方法は、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD放射性医薬品の調製を例とすると、以下のステップを含む：

40

NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを脱イオン水に溶解し、ゲルマニウム / ガリウム ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$) ジェネレーター (Ecker & Ziegler) を5mLの0.1mol/L高純度塩酸溶液を用いてリンスしてEPチューブに入れ、放射能含有量が最高の1mLを収集し、93µLの1.25mol/L酢酸ナトリウムを添加して混合液のpHを4.0-4.5に調整し、20µgの前駆体を混合液に添加してよく混合し、100°Cまで加熱して10分間保持し、反応後、反応溶液を室温まで冷却し、4mLの注射用滅菌水を添加し、滅菌フィルター (0.22µm, 13mm) を通して濾過して滅菌製品ボトルに入れた。

【0019】

^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD放射能測定方法は、以下を含む：

HPLC分析法は、高速液体クロマトグラフィー (米国のWaters社、515型ポンプ)、UV検

50

出器（486型、UV吸収波長=254nm）、放射能検出器（米国のEG & GBERTHOLD社）、放射能計CRC-25PET（米国のCapintec社）、WatersカラムNova-PakC18（4.6×150mm、5μm）を使用して実施した。

【0020】

更に、前のステップのHPLC分析法は、Waters C18分析カラム（4.6mm×250mm）を備えるWaters HPLCシステムを使用して行った。HPLCグラジエント溶出条件は、0分間、アセトニトリル/水（5/95、v/v）、5分間、アセトニトリル/水（5/95、v/v）、10分間、アセトニトリル/水（80/20、v/v）、15分間、アセトニトリル/水（100/0、v/v）、18分間、アセトニトリル/水（100/0、v/v）、20分間、アセトニトリル/水（5/95、v/v）である。溶離液には、1mL/minの流量で0.1%TFAが含まれる。

10

【0021】

放射能HPLCプロファイルから、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの保持時間（Retention Time）は11.6分であり、放射化学的純度は99%以上である。

【0022】

更に、本発明は、SSTR2及び/又はインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 陽性画像診断の放射性医薬品の調製において前記TATE-RGD二重標的分子プローブの応用を提供する。

【0023】

本発明の好ましい応用は、TATE-RGD二重標的分子プローブを小細胞肺癌画像診断に用いる無色透明注射液に調製することである。

【0024】

本発明による二重標的分子プローブの従来技術と比較した有益な効果には以下が含まれる：

20

1. 本発明のTATE-RGDは、二重標的ポリペプチド薬物であり、TATEとRGDが相互に連結されてソマトスタチン受容体及びインテグリン $\alpha_v\beta_3$ の同時結合を可能にし、結合親和性及び薬物の腫瘍取り込みを増加させ、より良好な腫瘍イメージング効果を達成する。

2. 本発明は、同一又は異なる重合度を有するPEG分子がTATEとRGDポリペプチドとの間に導入される場合、ポリペプチド薬物の薬物動態特性、特に非腫瘍組織クリアランス速度を改善することができる。

3. 本発明におけるキレート剤としてのNOTAの使用は、DOTAよりも優れた生体内及び生体外の安定性を有する。

30

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）スペクトルである。

【図2】小細胞肺癌のヌードマウスH69モデルのmicro PETイメージング結果であり、左から右に、尾静脈イメージング ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD（Control）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+RGD（Block+RGD）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+TATE（Block+TATE）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+RGD+TATE（Block+TATE+RGD）のイメージング結果を示す。

【図3】非小細胞肺癌のヌードマウスA549モデルのmicro PETイメージングの結果であり、左から右に、尾静脈イメージング ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD（Control）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+RGD（Block+RGD）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+TATE（Block+TATE）、 ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD+RGD+TATE（Block+TATE+RGD）のイメージング結果を示す。

40

【図4】正常マウスに ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを注射した後、さまざまな時点での各臓器の放射能取り込み% ID/gを示す。

【図5】非小細胞肺癌患者において本発明の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDと既存の ^{68}Ga -NOTA-RGDプローブのイメージング結果の比較である。ここで、左グループマップは発明された ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDのイメージング結果であり、右グループマップは既存の ^{68}Ga -NOTA-RGDのイメージング結果であり、矢印は病変を示す。

【図6】小細胞肺癌患者において ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDと既存の ^{68}Ga -NOTA-RGDプローブのイメージング結果の比較である。ここで、左グループマップは発明された ^{68}Ga -NOT

50

A-3PEG₄-TATE-RGDのイメージング結果であり、右グループマップは既存の⁶⁸Ga-NOTA-RGDのイメージング結果であり、矢印は病変を示す。

【発明を実施するための形態】

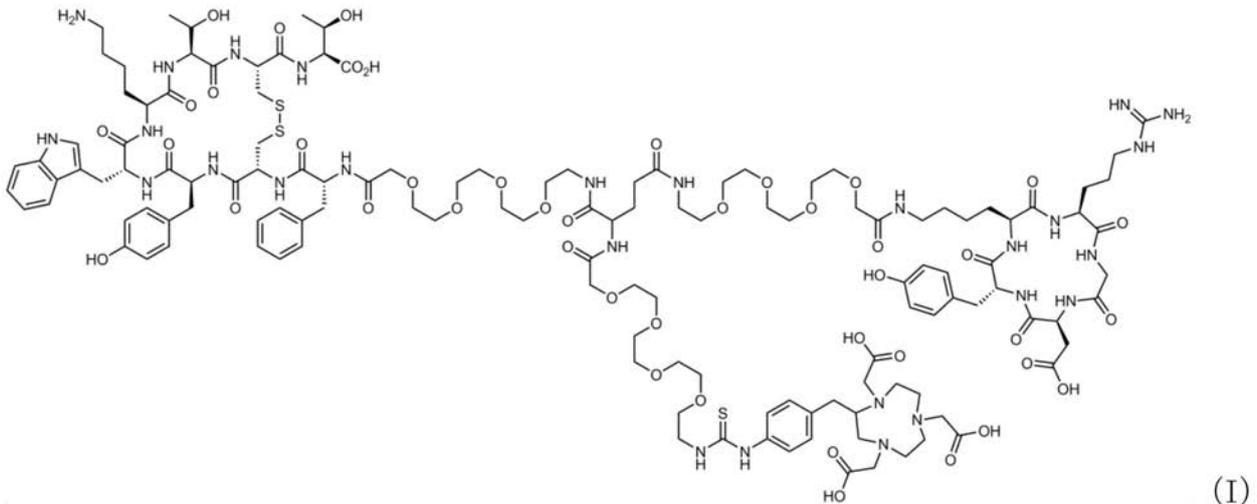
【0026】

本発明の技術的手段をより明確に示すために、図面及び実施例を参照してさらに本発明を説明し図示するが、本発明の技術的手段は、以下に説明される特定の実施形態及び列挙される特定の実施例に限定されない。本発明の以下の実施例で使用される化学製品及び試薬は、すべて既存又は市販の製品である。

【0027】

実施例1

二重標的を有する腫瘍標的化ポリペプチド化合物は、その構造にTATE環状ペプチド構造、RGD環状ペプチド構造、及びNOTAキレート基を含む。前記TATE環状ペプチド構造、前記RGD環状ペプチド構造、前記NOTAキレート基はそれぞれ同一のグルタミン酸分子に結合して形成される。前記TATE環状ペプチド構造と前記RGD環状ペプチド構造は、それぞれPEG₄分子セグメントを介してグルタミン酸分子の2つのカルボキシ末端に結合して安定なアミド結合を形成する。前記NOTAキレート基は、PEG₄分子セグメントを介して前記グルタミン酸分子のアミノ末端に結合する。得られたポリペプチド化合物はNOTA-3PEG₄-TATE-RGDと表され、その特定の構造は下式(I)のとおりである：



【0028】

NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを調製する方法は、次の手順を含む：

1) 化合物Glu-PEG₄-TATEの合成

9.5mgのFmoc-Glu(Boc)-OH (Fmoc及びBoc保護グルタミン酸)、25 µLのジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)、5 µLの塩化ジエチルホスホニウム (DECP) の混合液を、27.5mgのPEG₄-TATE (市販の腫瘍標的ポリペプチドを、2.6mLのジメチルホルムアミド (DMF) に溶解する) を含む20mLガラスバイアルに添加し、溶解した後、室温で2時間攪拌する。次に、液体クロマトグラフィー及び質量分析を行った。結果は、Fmoc及びBoc保護アミノ縮合ポリペプチド生成物が中間化合物Iであることを示す。中間化合物I溶液に0.6mLのピペリジンを添加し、室温で1時間攪拌した直後に、中間化合物IのFmoc保護基を除去して、生成物Glu-PEG₄-TATEを得た。HPLCによる分離精製と凍結乾燥後、約17.5mgの純粋な化合物が収率68%で得られた。

【0029】

2) 化合物NOTA-2PEG₄-TATEの合成

ステップ1) で得られた化合物Glu-PEG₄-TATE 17.5mg、20 µLのDIPEA、24.0mgのNOTA-PEG₄-NHS (1,4,7-トリアザシクロノナン-N,N',N'-トリアセテート活性化エステル、2倍当量) を2mLのジメチルスルホキシド (DMSO) に混合して溶解した。混合物を室温で20分間攪

拌し、反応の進行をHPLCで監視した。前記化合物Glu-PEG₄-TATEを消費した後、Boc保護NOTA-PEG₄-TATEの生成をLC-MSにより検出した。次に、0.1mLのトリフルオロ酢酸（TFA）を添加して保護基Bocを除去し、目的化合物は、グルタミン酸をそれぞれPEG₄セグメントに結合することにより形成され、単にNOTA-2PEG₄-TATEと表示される。凍結乾燥して溶媒DMSOを除去した後、混合物をHPLCで分離精製し、凍結乾燥して、約5.5mgの目的生成物が収率25.6%で得られた。

【 0 0 3 0 】

3) 化合物NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの合成

ステップ2) で得られた6.5mgのNOTA-2PEG₄-TATE（1mLのDMSOに溶解）を含む20mLのガラス反応バイアルに、6.0mgのPEG₄-RGD（市販のArg-Gly-Asp環状ペプチド）と10 μLのDIPEAを添加し、混合して溶解した。混合物を室温で1時間攪拌し、HPLCで精製した。精製条件：4mLの水で希釈し、分取HPLCで（C18カラムを使用する）2回に分けて注入し、以下の勾配で12mL/minの流量で精製した。溶離液の成分：Buffer A：0.1% TFA in H₂O; Buffer B 0.1% TFA in CH₃CN; 勾配溶出：0-20分間：20-50 Buffer B。凍結乾燥後、得られた生成物は、約1.5mgであり、収率は13.5%であり、純度は97%以上であった。LC-MSによる生成物の同定：[(MHH)/2]⁺⁺=2930.14、計算値(m/z)：2930.92（C₁₃₁H₁₉₃N₂₇O₄₃S₃）。目的生成物NOTA-Bn-p-SCN-PEG₄-Glu{PEG₄-Cyclo[Arg-Gly-Asp-(D-Tyr)-Lys]}-PEG₄-(D-Phe)-Cys-Tyr-(D-Trp)-Lys-Thr-Cys-Thrであることが決定された。

【 0 0 3 1 】

実施例2

TATE-RGD二重標的放射性分子プローブは、TATEポリペプチド、RGDポリペプチド及び放射性核種⁶⁸Gaを含み、前記TATEとRGDポリペプチド間はPEG₄分子を介して連結してTATE-3PEG₄-RGDポリペプチドと⁶⁸Ga用NOTA結合を形成する。前記TATE-RGD二重標的放射性分子プローブは⁶⁸Ga-NOTA-3PEG₄-TATE-RGDである。

【 0 0 3 2 】

⁶⁸Ga-NOTA-3PEG₄-TATE-RGD二重標的放射性分子プローブの調製方法は、次のステップを含む：

(1) ⁶⁸Gaのリンス

5mLシリンジを使用して、5mLの0.1mol/L HClを抽出し、ガリウムジェネレーターのリンスを行い、ゆっくりリンスし、同時に溶離液を1.5mL EPチューブに収集し、1

チューブあたり1mL、合計5チューブとした。各EPチューブに対し放射能測定を行い、失活度が最大のチューブを標識用とする。

【 0 0 3 3 】

(2) ⁶⁸Ga-NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの標識

1.25mol/L酢酸ナトリウム溶液を1mLの⁶⁸Ga溶離液に添加し、pHを4.0-4.5に調整し、よく混合して、実施例1で調整した20 μgのNOTA-3PEG₄-TATE-RGDを添加し、よく混合して100に加熱し、10分間保持した。反応が完了した後、反応溶液を室温まで冷却し、4mLの注射用滅菌水を添加し、滅菌フィルター（0.22 μm、13mm）を通して濾過して滅菌製品ボトルに入れた。

【 0 0 3 4 】

(3) 品質管理

HPLC分析条件：カラムはC18カラム（4.6mm × 250mm）であり、移動相Aは既に（0.1%トリフルオロ酢酸）であり、移動相Bは水（0.1%トリフルオロ酢酸）である。流量は1mL/minである：0から5分間、移動相A 5%; 10分間、移動相A 80%; 15分間、移動相A 100%; 18分間、移動相A 100%; 20分間、移動相A 5%。

【 0 0 3 5 】

UV検出波長は210nmであり、カラム温度は20 °Cである。放射能検出は、HPLC専用の放射能検出器を使用する。HPLC分析の結果、⁶⁸Ga-NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの保持時間は11.6分であり（図1）、さらに精製しない場合の放射化学的純度は、99%で以上であることが示された。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

(4) 体外の安定性測定

^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを標識した後、ウシ胎児血清を添加し、放射化学的純度をそれぞれ60分及び120分でHPLCにより測定した。放射化学的純度は、それぞれ98%及び97%であると測定された。

【 0 0 3 7 】

前記TATE-RGD二重標的プローブ ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDは、画像検査又は画像診断のために無色透明の注射液にさらに調製した。具体的な実験と効果は次のとおりである：

1) 小細胞肺癌H69担癌マウスのmicro PETイメージング

右前肢にH69腫瘍を有する担癌マウスを皮下接種し、実施例2の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを100-200 μCi 尾静脈に注射した。60分後、Siemens Inveon micro PETを使用して静止画像を10分間収集した(図2の矢印は腫瘍部位を示す)。結果は、実施例2のプローブを単独で注射した場合、腫瘍部位が明らかな放射能取り込みを有し、腫瘍がはっきりと見えることを示す。腫瘍取り込み値は 9.78 ± 2.77 であった。過剰な非標識前駆体RGD、TATE、及びRGD+TATEを同時に注入することにより、腫瘍取り込みはそれぞれ 8.23 ± 1.08 、 1.41 ± 0.73 、 1.05 ± 0.13 まで効果的に減少した。非標識前駆体RGD及びTATEを同時に注入した場合、腫瘍の放射能取り込みは、ほとんどバックグラウンドまで減少した。小細胞H69腫瘍は、ソマトスタチン受容体が主に発現し、腫瘍中の本発明の二重標的分子プローブの濃度は主に非標識TATEによって阻害される。

【 0 0 3 8 】

2) 非小細胞肺癌A549担癌マウスのmicro PETイメージング

右前肢にH549腫瘍を有する担癌マウスを皮下接種し、実施例2の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを100-200 μCi 尾静脈に注射した。60分後、Siemens Inveon micro PETを使用して静止画像を10分間収集した(図3の矢印は腫瘍部位を示す)。その結果、実施例2のプローブを単独で注射した場合、腫瘍部位で明らかな放射能取り込みがあり、腫瘍ははっきりと見え、腫瘍取り込み値は 6.46 ± 0.59 であった。過剰な非標識前駆体RGD、TATE、及びRGD+TATEを同時に注入することにより、腫瘍取り込みはそれぞれ 1.75 ± 0.53 、 3.80 ± 0.48 、 1.35 ± 0.26 まで効果的に減少した。非標識前駆体RGD及びTATEを同時に注入した場合、腫瘍の放射能取り込みは、ほとんどバックグラウンドまで減少した。非小細胞H549腫瘍は、インテグリン受容体が主に高発現し、腫瘍中の本発明の二重標的分子プローブの濃度は主に非標識RGDによって阻害される。

【 0 0 3 9 】

4) ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの健康なマウスの生体内分布

健康なBalb/cの分布を図4に示す。実施例2の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDは、血液、心臓、肝臓からより早く除去される。腎臓はより放射能が高く、分子プローブは主に腎臓から排出される。初期の心臓、肝臓、肺には少量の取り込みがあり、時間の経過とともに急速に減少する。造影剤は胃、腸、脾臓、膵臓に少量分布しており、脳組織の領域はほとんどなく、血液脳関門を通過できないことを示している。

【 0 0 4 0 】

5) ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの小細胞肺癌患者におけるイメージング

【 0 0 4 1 】

臨床的に診断された小細胞肺癌患者の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGD PET/CT画像を図5に示す。本発明の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDを3.5 mCi尾静脈に注射する。30分後、Siemens Biograph64 PET/CTを使用してトランク部位の画像を3分間/ベッドで収集し、合計5ベッドを収集する。病変は明瞭であり、腫瘍は、最高の標準取り込み値(SUVmax)が18.2であった(図5左)。しかし、既存の単一標的造影剤 ^{68}Ga -NOTA-RGDは、腫瘍領域への取り込みの増加のみを示し、SUVmax値は4.7であった(図5右)。

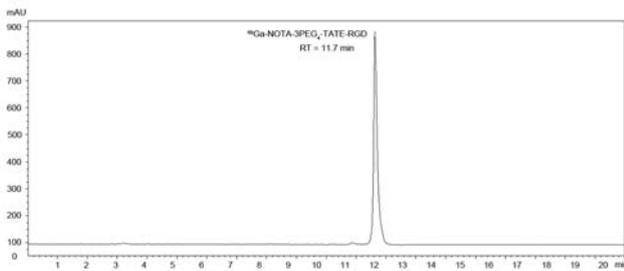
【 0 0 4 2 】

6) ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-TATE-RGDの非小細胞肺癌患者におけるイメージング

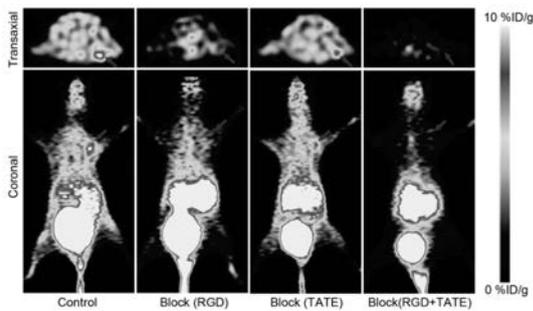
臨床的に診断された非小細胞肺癌患者の画像を図5に示す。本発明の ^{68}Ga -NOTA-3PEG₄-T

ATE-RGDを3.0mCi尾静脈に注射する。30分後、Siemens Biograph64 PET/CTを使用して画像を3分間/ベッドで収集し、合計5ベッドを収集する。病変は明りょうであり、腫瘍は、最高の標準取り込み値（SUVmax）が3.4であった（図6左）。しかし、既存の単一標的造影剤⁶⁸Ga-NOTA-RGDは、腫瘍の取り込みが低く、SUVmax値は2.8であった（図6右）。

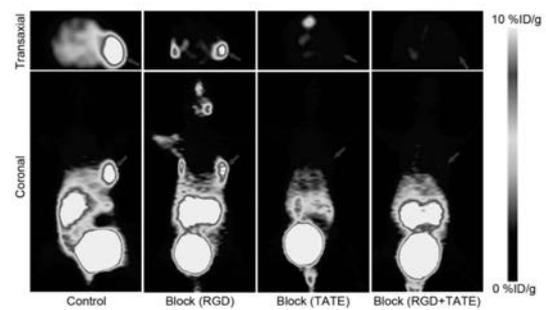
【 図 1 】



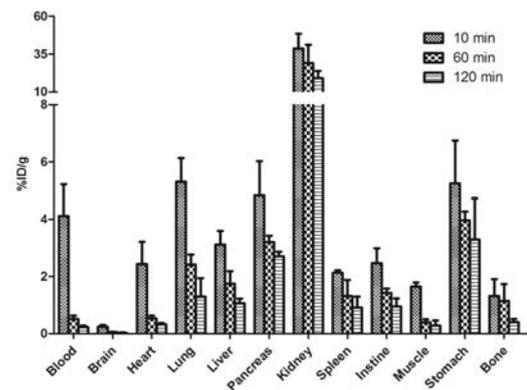
【 図 2 】



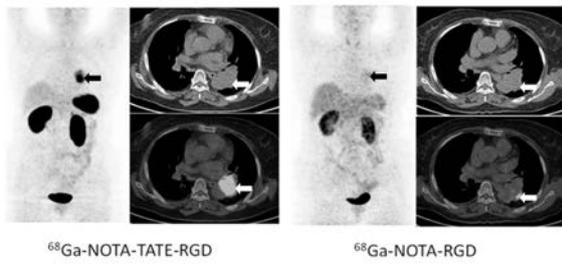
【 図 3 】



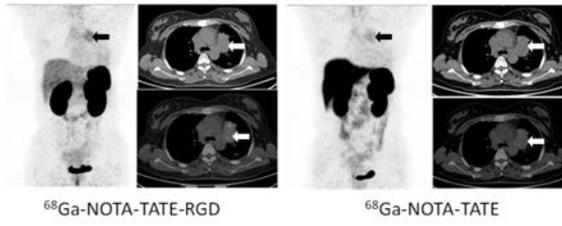
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2018/082782
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 51/08 (2006.01) i; A61K 51/06 (2006.01) i; G01N 30/02 (2006.01) i; G01N 30/74 (2006.01) i; G01N 30/78 (2006.01) i; A61K 103/00 (2006.01) i; A61K 41/00 (2006.01) i		
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, G01N		
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)		
CNABS, CPRSABS, CNTXT, DWPI, SIPOABS, CATXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, KRTXT, JPTXT, CPBA, CNKI, WEB OF SCIENCE, PUBMED: 双靶点, 靶向, 多肽, 环肽, 螯合基团, 探针, 整合素, 生长抑素受体, 肿瘤, 癌, target, dual, peptide, cyclic, chelating group, chelator, probe, integrin, α v β 3? somatostatin receptor, SSTR, TATE, RGD, NOTA, tumor, cancer, carcinomas		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106543268 A (CHEN, Xiaoyuan; ZHU, Zhaohui), 29 March 2017 (29.03.2017), see entire document	1-10
A	WO 2013060793 A1 (UNIV MUENCHEN TECH), 02 May 2013 (02.05.2013), see entire document	1-10
PX	CN 107412794 A (BEIJING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL, CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES), 01 December 2017 (01.12.2017), see claims 1-10	1-10
A	BERT, B., et al., Radiolabeled RGD-DTPA-Tyr3-Octreotate for Receptor-Targeted Radionuclide Therapy, Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 19(2), 31 December 2004 (31.12.2004), pages 173-180	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 04 July 2018	Date of mailing of the international search report 16 July 2018	
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer SU, Lin Telephone No. 62411030	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/082782

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	INA, I., et al., PET Imaging with [68Ga]NOTA-RGD for Prostate Cancer: A Comparative Study with [18F]Fluorodeoxyglucose and [18F]Fluoroethylcholine, Current Cancer Drug Targets, no.14, 30 April 2014 (30.04.2014), ISSN: 1568-0096, pages 1-8	1-10
PX	YAO, S.B. et al., PET Imaging of Lung Carcinomas with 68Ga Labeled TATE-RGD Heterodimer, J Nucl Med, vol.58, supplement 1, 01 May 2017 (01.05.2017), page 936	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/082782

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106543268 A	29 March 2017	None	
WO 2013060793 A1	02 May 2013	None	
CN 107412794 A	01 December 2017	None	

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2018/082782
A. 主题的分类 A61K 51/08(2006.01)i; A61K 51/06(2006.01)i; G01N 30/02(2006.01)i; G01N 30/74(2006.01)i; G01N 30/78(2006.01)i; A61K 103/00(2006.01)i; A61K 41/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, G01N 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CPRSABS, CNTXT, DWPL, SIPOABS, CATXT, USTXT, EPTXT, WOTXT, KRTXT, JPTXT, CPEA, CNKI, WEB OF SCIENCE, PUBMED; 双靶点, 靶向, 多肽, 环肽, 整合基因, 探针, 整合素, 生长抑素受体, 肿瘤, 癌, target, dual, peptide, cyclic, chelating group, chelator, probe, integrin, $\alpha v \beta 3$, somatostatin receptor, SSTR, TATE, RGD, NOTA, tumor, cancer, carcinomas		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 106643268 A (陈小元 朱朝晖) 2017年 3月 29日 (2017-03-29) 参见全文	1-10
A	WO 2013060793 A1 (UNIV MUEENCHEN TECH) 2013年 5月 2日 (2013-05-02) 参见全文	1-10
PX	CN 107412794 A (中国医学科学院北京协和医院) 2017年 12月 1日 (2017-12-01) 参见权利要求1-10	1-10
A	Bert Bernard, 等. "Radiolabeled RGD-DTPA-Tyr3-Octreotate for Receptor-Targeted Radionuclide Therapy" CANCER BIOTHERAPY & RADIOPHARMACEUTICALS, 第19卷, 第2期, 2004年 12月 31日 (2004-12-31), 第173-180页	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。		
<input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2018年 7月 4日		国际检索报告邮寄日期 2018年 7月 16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 苏林 电话号码 62411030

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/082782

c. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	Ina Israel, 等. "PET Imaging with [68Ga]NOTA-RGD for Prostate Cancer: A Comparative Study with [18F]Fluorodeoxyglucose and [18F]Fluoroethylcholine" Current Cancer Drug Targets, 第14期, 2014年 4月 30日 (2014 - 04 - 30), ISSN: 1568-0096, 第1-8页	1-10
PX	Shao Yao, 等. "PET Imaging of Lung Carcinomas with 68Ga Labeled TATE-RGD Heterodimer" J Nucl Med, 第58卷, 第supplement 1期, 2017年 5月 1日 (2017 - 05 - 01), 第936页	1-10

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2018/082782

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	106543268	A	2017年 3月 29日	无	
WO	2013060793	A1	2013年 5月 2日	无	
CN	107412794	A	2017年 12月 1日	无	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2016年1月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 T 1/161 (2006.01) G 0 1 T 1/161 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 要 少波

中国北京市東城区東单三条5号

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB11 CC41 CC50 EE23 EE59 FF11 FF68
 4C085 HH03 JJ02 KA29 KB07 KB08 KB15 KB20 KB82 LL18
 4C188 EE02 EE25 FF07 KK32
 4H045 AA10 AA20 AA30 BA16 BA32 BA35 BA51 BA56 BA71 EA51
 FA10 GA25