

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和6年11月21日(2024.11.21)

【国際公開番号】WO2022/101633
 【公表番号】特表2023-549229(P2023-549229A)
 【公表日】令和5年11月22日(2023.11.22)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-220
 【出願番号】特願2023-528449(P2023-528449)
 【国際特許分類】

10

C 0 7 K 7/08(2006.01)

C 1 2 N 15/113(2010.01)

A 6 1 K 47/62(2017.01)

A 6 1 K 47/42(2017.01)

A 6 1 K 47/69(2017.01)

A 6 1 P 21/00(2006.01)

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 1 2 N 15/113 Z

A 6 1 K 47/62

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/69

A 6 1 P 21/00

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年11月12日(2024.11.12)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0137

【補正方法】変更

30

【補正の内容】

【0137】

上の第5節及び第6節における分析の結果は、図1～4に示されており、これらの図において、試験された4つ全ての二環式ペプチドが、A-B方向とB-A方向の両方で濃度及び時間依存的なトランスサイトーシスを示したことが分かる。これは、FITCトランスフェリンと両方の膜上に局在するTfR1との結合を示した同時並行の試験と一致している。概して、側底から頂端へのフラックスは、頂端から側底よりも大きかった。以前の研究により、これらの二環式ペプチドの内在化が示されている。このデータは、TfR1を発現するヒト初代培養物におけるTfR1結合性二環式ペプチドのトランスサイトーシスを示しており、極性細胞の横断は、末梢及び脳血管系の内皮細胞を横断する輸送の可能性を示すものである。

40

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

少なくとも2つのループ配列によって隔てられた少なくとも3つの反応基を含むポリペプチド及び該ポリペプチドの反応基と共有結合を形成する分子スキャフォールドを含み、その結果、少なくとも2つのポリペプチドループが該分子スキャフォールド上に形成される、トランスフェリン受容体1(TfR1)に特異的なペプチドリガンド。

(態様2)

前記反応基がシステイン残基を含む、態様1記載のペプチドリガンド。

(態様3)

50

前記ペプチドリガンドがトランスフェリンとTfR1との結合を阻害する、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

(態様4)

前記ループ配列が、2、3、6、8、又は9つのアミノ酸を含む、態様1～3のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様5)

前記ループ配列が、その第一のものが2つのアミノ酸からなり、かつその第二のものが9つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様4記載のペプチドリガンド。

(態様6)

前記ループ配列が、その両方が6つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様4記載のペプチドリガンド。

(態様7)

前記ループ配列が、その第一のものが3つのアミノ酸からなり、かつその第二のものが8つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様4記載のペプチドリガンド。

(態様8)

前記ペプチドリガンドが、

(化1)

$C_iALC_{ii}NDWTLPWHHC_{iii}$ (配列番号: 1);

$C_iREFFDTC_{ii}GLAFIEC_{iii}$ (配列番号: 2); 及び

$C_iLEAC_{ii}YDGVYWYSC_{iii}$ (配列番号: 3);

(ここで、 C_i 、 C_{ii} 、及び C_{iii} は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

のアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含み、例えば、ここで、前記分子スキャフォールドが1,1',1''-(1,3,5-トリアジナン-1,3,5-トリイル)トリプロパ-2-エン-1-オン(TATA)であり、該ペプチドリガンドがN-及び/又はC-末端付加を含み、かつA-(配列番号1)-A(本明細書において、BCY12455と称される);

A-(配列番号1)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY12652と称される);

A-(配列番号2)-A(本明細書において、BCY12452と称される);

A-(配列番号2)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY12650と称される);

A-(配列番号3)-A(本明細書において、BCY12454と称される); 及び

A-(配列番号3)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY12651と称される)。

(ここで、Sarはサルコシンを表し、FIはフルオレセインを表す)

から選択される、態様4記載のペプチドリガンド。

(態様9)

前記ペプチドリガンドがトランスフェリンとTfR1との結合を阻害しない、態様1又は態様2記載のペプチドリガンド。

(態様10)

前記ループ配列が3つ又は7つのアミノ酸を含む、態様9記載のペプチドリガンド。

(態様11)

前記ループ配列が、その第一のものが7つのアミノ酸からなり、かつその第二のものが3つのアミノ酸からなる2つのループ配列によって隔てられた3つのシステイン残基を含む、態様10記載のペプチドリガンド。

(態様12)

前記ペプチドリガンドが、

(化2)

10

20

30

40

50

- C_iSADDWLGC_{ii}ISWC_{iii} (配列番号: 4);
C_iSSDAYLGC_{ii}ISWC_{iii} (配列番号: 5);
C_iPPDAHLGC_{ii}ISWC_{iii} (配列番号: 6);
C_iPQDAYLGC_{ii}ISWC_{iii} (配列番号: 7);
C_iPPDSWQGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 8);
C_iSPDAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 9) (本明細書において、BCY15935と称される);
C_iPGDAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 10); 10
C_iPPDSHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 11);
C_iSADDWLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 12);
C_iP[HyP]DAYLGC_{ii}[tBuGly]SYC_{iii} (配列番号: 13);
C_iP[HyP]DAYLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 14);
C_iS[HyP]DAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 15);
C_iP[Aib]DAHLGC_{ii}[tBuGly]SYC_{iii} (配列番号: 16);
C_iPPDAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 17); 20
C_iP[Aib]DAYLGC_{ii}[tBuGly]SYC_{iii} (配列番号: 18);
C_iSADAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 19);
C_iS[Aib]DAHLGC_{ii}[tBuGly]SYC_{iii} (配列番号: 20);
C_iSPDAHLGC_{ii}[EPA]SYC_{iii} (配列番号: 21);

30

40

50

C _i PPDAYLGC _{ii} [tBuGly]SYC _{iii} (配列番号: 22);	
C _i S[Aib]DAYLGC _{ii} [tBuGly]SYC _{iii} (配列番号: 23);	
C _i APDAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 24);	
C _i P[Aib]DAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 25);	
C _i SPDAYLGC _{ii} [tBuGly]SYC _{iii} (配列番号: 26);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [tBuGly]SYC _{iii} (配列番号: 27);	
C _i PNDAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 28);	
C _i PIDAHLC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 29);	10
C _i SPDAYLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 30);	
C _i PPDAYLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 31);	
C _i S[Aib]DAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 32);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [Chg]SYC _{iii} (配列番号: 33);	
C _i APDAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 34);	
C _i YLPDW[tBuAla]C _{ii} GDEYC _{iii} (配列番号: 35);	
C _i SPDAHLGC _{ii} IS[2Na]C _{iii} (配列番号: 36);	
C _i SPDAHLGC _{ii} IS[3tBuTyr]C _{iii} (配列番号: 37);	
C _i SPD[Aib]HLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 38);	20
C _i SPDAHLGC _{ii} IS[1Na]C _{iii} (配列番号: 39);	
C _i SPDAH[tBuAla]GC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 40);	
C _i SPDAH[Cba]GC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 41);	
C _i SPDAHLGC _{ii} ISWC _{iii} (配列番号: 42);	
C _i SPD[Abu]HLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 43);	
C _i S[Aze]DAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 44);	
C _i SPDDHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 45);	
C _i SPDShLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 46);	
C _i SPDAH[Abu]GC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 47);	
C _i SPDAHLGC _{ii} IS[4Pa]C _{iii} (配列番号: 48);	30
C _i P[dA]DAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 49);	
C _i SPDAYLGC _{ii} [tBuAla]SYC _{iii} (配列番号: 50);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [C5g]SYC _{iii} (配列番号: 51);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [Cbg]SYC _{iii} (配列番号: 52);	
C _i SPDAHL[dA]C _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 53);	
C _i SPDAH[Aib]GC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 54);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [Cpg]SYC _{iii} (配列番号: 55);	
C _i SPDAHLGC _{ii} [B-Melle]SYC _{iii} (配列番号: 56);	
C _i SADAHLC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 57);	40
C _i SPAHLGC _{ii} ISYC _{iii} (配列番号: 58);	

C_iSPDAALGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 59);
 C_iSPDAHAGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 60);
 C_iSPDAHLAC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 61);
 C_iSPDAHLGC_{ii}ASYC_{iii} (配列番号: 62);
 C_iSPDAHLGC_{ii}IAYC_{iii} (配列番号: 63);
 C_iSPDAHLGC_{ii}SAC_{iii} (配列番号: 64);
 C_i[K(N₃)]PDAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 65);
 C_iS[K(N₃)]DAHLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 66); 及び
 C_iSPD[K(N₃)]HLGC_{ii}ISYC_{iii} (配列番号: 67);

10

(ここで、Abuは、アミノ酪酸を表し、Aibは、アミノイソ酪酸を表し、Azeは、アゼチジンを表し、B-Melleは、 β -メチルイソロイシンを表し、C5gは、シクロペンチルグリシンを表し、Cbaは、 β -シクロブチルアラニンを表し、Cbgは、シクロブチルグリシンを表し、Chgは、シクロヘキシルグリシンを表し、Cpgは、シクロプロピルグリシンを表し、EPAは、2-アミノ-3-エチル-ペンタン酸を表し、HyPは、trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンを表し、[K(N₃)]は、6-アジドリジンを表し、1NaIは、1-ナフチルアラニン
 を表し、2NaIは、2-ナフチルアラニンを表し、4PaIは、4-ピリジルアラニンを表し、tBuAlaは、t-ブチル-アラニンを表し、tBuGlyは、t-ブチル-グリシンを表し、3tBuTyrは、3-t-ブチル-チロシンを表し、かつC_i、C_{ii}、及びC_{iii}は、それぞれ、第一、第二、及び第三のシステイン残基を表す)

20

のアミノ酸配列、又はその医薬として許容し得る塩を含み、

例えば、ここで、前記分子スキャフォールドが1,1',1''-(1,3,5-トリアジナン-1,3,5-トリイル)トリス(2-プロモエタノン)(TATB)であり、かつ該ペプチドリガンドがN-及び/もしくはC-末端付加を含み、かつ

A-(配列番号4)-A(本明細書において、BCY13983と称される);

A-(配列番号4)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY14474と称される);

30

A-(配列番号5)-A(本明細書において、BCY13986と称される);

A-(配列番号5)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY14475と称される);

A-(配列番号6)-A(本明細書において、BCY15466と称される);

Ac-(配列番号6)(本明細書において、BCY15889と称される);

A-(配列番号7)-A(本明細書において、BCY15467と称される);

Ac-(配列番号7)(本明細書において、BCY15890と称される);

A-(配列番号8)-A(本明細書において、BCY13989と称される);

A-(配列番号8)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY14476と称される);

A-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY15468と称される);

A-(配列番号9)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15768と称される);

40

(配列番号9)-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15934と称される);

Ac-(配列番号9)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15937と称される);

Ac-(配列番号9)-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15938と称される);

[FI]G[Sar₅]-A-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY15940と称される);

N[1NaI]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18030と称される);

Ac-(配列番号9)-E[Pip]W(本明細書において、BCY18039と称される);

Ac-(配列番号9)-EPW(本明細書において、BCY17994と称される);

NWN-(配列番号9)(本明細書において、BCY18029と称される);

NWN-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY17109と称される);

Ac-(配列番号9)-E[Aze]W(本明細書において、BCY18037と称される);

50

Ac-NWN-(配列番号9)(本明細書において、BCY17992と称される):
Ac-(配列番号9)-E[dP]W(本明細書において、BCY18038と称される):
Ac-N[1Na]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18034と称される):
N[dW]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18031と称される):
Ac-N[dW]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18035と称される):
HWM-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY17110と称される):
A-(配列番号9)-PHP(本明細書において、BCY17115と称される):
A-(配列番号9)-EPW(本明細書において、BCY17114と称される):
NEV-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY17112と称される):
A-(配列番号9)-PIVH(本明細書において、BCY17120と称される): 10
Ac-(配列番号9)(本明細書において、BCY15891と称される):
HTS-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY17111と称される):
Ac-N[NMeTrp]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18036と称される):
N[NMeTrp]N-(配列番号9)(本明細書において、BCY18032と称される):
Ac-A-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY15939と称される):
A-(配列番号9)-EHQE(本明細書において、BCY17119と称される):
ESF-(配列番号9)-A(本明細書において、BCY17113と称される):
NWN-(配列番号9)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17870と称される):
Ac-NWN-(配列番号9)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17871と称される):
[AzPro]-NWN-(配列番号9)(本明細書において、BCY17872と称される): 20
Ac-(配列番号9)-EPW-[K(N₃)](本明細書において、BCY17873と称される):
[AzPro]-(配列番号9)-EPW(本明細書において、BCY17874と称される):
Ac-(配列番号9)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17868と称される):
[AzPro]-(配列番号9)(本明細書において、BCY17869と称される):
Ac-N[dY]N-(配列番号9)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17882と称される):
Ac-(配列番号9)-E-[dP]-W-[K(N₃)](本明細書において、BCY17890と称される):
Ac-(配列番号9)-E-[Aze]-W-[K(N₃)](本明細書において、BCY17892と称される):
Ac-(配列番号9)-E-[Pip]-W-[K(N₃)](本明細書において、BCY17894と称される):
Ac-(配列番号9)-[K(N₃)](PYA-マレイミド)(本明細書において、BCY17906と称される): 30
Ac-(配列番号9)-EPW-[Peg₁₀]-[K(N₃)](本明細書において、BCY19405と称される):
Ac-(配列番号9)-EPW-[Peg₂₄]-[K(N₃)](本明細書において、BCY19406と称される):
Ac-(配列番号9)-EPWGGSGGS-[K(N₃)](本明細書において、BCY19407と称される):
A-(配列番号10)-A(本明細書において、BCY15469と称される):
Ac-(配列番号10)(本明細書において、BCY15892と称される):
A-(配列番号11)-A(本明細書において、BCY15470と称される):
Ac-(配列番号11)(本明細書において、BCY15893と称される):
A-(配列番号12)-A(本明細書において、BCY15471と称される):
Ac-(配列番号12)(本明細書において、BCY15894と称される):
Ac-(配列番号13)(本明細書において、BCY17991と称される): 40
Ac-(配列番号13)-EPW(本明細書において、BCY17995と称される):
Ac-NWN-(配列番号13)(本明細書において、BCY17993と称される):
NWN-(配列番号13)(本明細書において、BCY18033と称される):
A-(配列番号13)-A(本明細書において、BCY16754と称される):
Ac-(配列番号13)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17896と称される):
Ac-NWN-(配列番号13)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17899と称される):
Ac-(配列番号13)-EPW-[K(N₃)](本明細書において、BCY17901と称される):
Ac-(配列番号14)(本明細書において、BCY17990と称される):
Ac-(配列番号14)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17875と称される):
[AzPro]-(配列番号14)(本明細書において、BCY17876と称される): 50

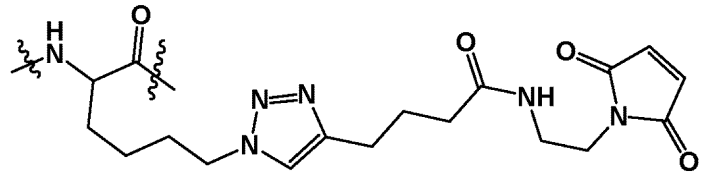
Ac-(配列番号15)(本明細書において、BCY17989と称される):
A-(配列番号15)-A(本明細書において、BCY16047と称される):
Ac-(配列番号15)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17877と称される):
[AzPro]-(配列番号15)(本明細書において、BCY17878と称される):
A-(配列番号16)-A(本明細書において、BCY16962と称される):
TYMN-(配列番号17)-A(本明細書において、BCY17117と称される):
A-(配列番号17)-A(本明細書において、BCY16048と称される):
A-(配列番号18)-A(本明細書において、BCY16963と称される):
Ac-(配列番号19)(本明細書において、BCY17987と称される):
A-(配列番号20)-A(本明細書において、BCY16753と称される): 10
A-(配列番号21)-A(本明細書において、BCY16046と称される):
A-(配列番号22)-A(本明細書において、BCY16964と称される):
A-(配列番号23)-A(本明細書において、BCY16965と称される):
Ac-(配列番号24)(本明細書において、BCY17986と称される):
A-(配列番号25)-A(本明細書において、BCY16550と称される):
A-(配列番号26)-A(本明細書において、BCY16966と称される):
A-(配列番号27)-A(本明細書において、BCY16051と称される):
IDSN-(配列番号28)-A(本明細書において、BCY17118と称される):
WGKS-(配列番号29)-A(本明細書において、BCY17116と称される):
A-(配列番号30)-A(本明細書において、BCY16053と称される): 20
A-(配列番号31)-A(本明細書において、BCY16557と称される):
A-(配列番号32)-A(本明細書において、BCY16035と称される):
A-(配列番号33)-A(本明細書において、BCY16043と称される):
A-(配列番号34)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15769と称される):
A-(配列番号35)-A(本明細書において、BCY15648と称される):
A-(配列番号36)-A(本明細書において、BCY16031と称される):
A-(配列番号37)-A(本明細書において、BCY16079と称される):
A-(配列番号38)-A(本明細書において、BCY16036と称される):
A-(配列番号39)-A(本明細書において、BCY16029と称される):
A-(配列番号40)-A(本明細書において、BCY16089と称される): 30
A-(配列番号41)-A(本明細書において、BCY16088と称される):
A-(配列番号42)-A(本明細書において、BCY16052と称される):
A-(配列番号43)-A(本明細書において、BCY16033と称される):
A-(配列番号44)-A(本明細書において、BCY16039と称される):
Ac-(配列番号44)(本明細書において、BCY17988と称される):
Ac-(配列番号44)-[K(N₃)](本明細書において、BCY17879と称される):
[AzPro]-(配列番号44)(本明細書において、BCY17880と称される):
A-(配列番号45)-A(本明細書において、BCY16038と称される):
A-(配列番号46)-A(本明細書において、BCY16050と称される):
A-(配列番号47)-A(本明細書において、BCY16034と称される): 40
A-(配列番号48)-A(本明細書において、BCY16032と称される):
A-(配列番号49)-A(本明細書において、BCY16049と称される):
A-(配列番号50)-A(本明細書において、BCY16558と称される):
A-(配列番号51)-A(本明細書において、BCY16041と称される):
A-(配列番号52)-A(本明細書において、BCY16042と称される):
A-(配列番号53)-A(本明細書において、BCY16045と称される):
A-(配列番号54)-A(本明細書において、BCY16037と称される):
A-(配列番号55)-A(本明細書において、BCY16044と称される):
A-(配列番号56)-A(本明細書において、BCY16040と称される):
A-(配列番号57)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15771と称される): 50

A-(配列番号58)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15772と称される);
 A-(配列番号59)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15773と称される);
 A-(配列番号60)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15774と称される);
 A-(配列番号61)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15775と称される);
 A-(配列番号62)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15776と称される);
 A-(配列番号63)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15777と称される);
 A-(配列番号64)-A-[Sar₆]-[K-FI](本明細書において、BCY15770と称される);
 Ac-(配列番号65)(本明細書において、BCY17903と称される);
 Ac-(配列番号66)(本明細書において、BCY17904と称される);及び
 Ac-(配列番号67)(本明細書において、BCY17905と称される);

10

(ここで、AzProは、アジドプロピルを表し、Azeは、アゼチジンを表し、1NaIは、1-ナフチルアラニンを表し、NMeTrpは、N-メチル-トリプトファンを表し、[K(N₃)]は、6-アジドリジンを表し、Pegは、ポリエチレングリコールを表し、Pipは、ピペコリン酸を表し、Sarは、サルコシンを表し、FIは、フルオレセインを表し、[K(N₃)(PYA-マレイミド)]は、以下の構造:

(化3)



20

を有する修飾リジンを表す)

:から選択されるか、又はここで、該分子スキャフォールドが1,1',1''-(1,3,5-トリアジナン-1,3,5-トリイル)トリプロパ-2-エン-1-オン(TATA)であり、該ペプチドリガンドがN-及び/もしくはC-末端付加を含み、かつ

Ac-(配列番号13)(本明細書において、BCY20546と称される)

:である、態様9~11のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

(態様13)

30

前記医薬として許容し得る塩が、遊離酸又はナトリウム、カリウム、カルシウム、もしくはアンモニウム塩から選択される、態様1~12のいずれか一項記載のペプチドリガンド。

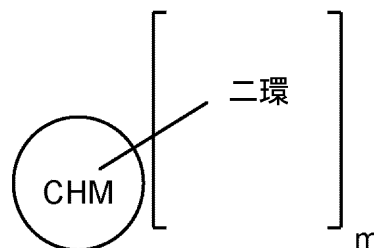
(態様14)

態様1~13のいずれか一項記載のペプチドリガンドのうち少なくとも2つを含む多量体結合複合体。

(態様15)

式(I)の化合物:

(化4)



40

(I)

(式中、CHMは、中心のヒンジ部分を表し:

50

