

【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 1 年 6 月 20 日 (2019.6.20)

【公表番号】特表 2018-521011 (P2018-521011A)

【公表日】平成 30 年 8 月 2 日 (2018.8.2)

【年通号数】公開・登録公報 2018-029

【出願番号】特願 2017-561677 (P2017-561677)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/7125	(2006.01)
C 1 2 N	15/113	(2010.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/04	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2019.01)
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/72	(2006.01)
A 6 1 K	9/08	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/7125	Z N A
C 1 2 N	15/113	1 4 0 Z
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	43/00	1 1 7
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/7048	
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	9/08	

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月15日(2019.5.15)

【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】

有効量のポリヌクレオチドを含む、肺のがんの処置を必要とする哺乳動物対象における肺のがんを処置するための組成物であって、前記組成物は、肺内送達により投与されることを特徴とし、前記ポリヌクレオチドが、

【化3】

5'-TCGTAACGTTCTGAACGTTTCGAN<sub>x</sub>-3' ( 配列番号 2)

[ 配列中、x は、0、1、または2であり、各Nは、A、C、またはTであり、少なくとも1つのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である ]

の配列からなる、組成物。

【請求項2】

前記ポリヌクレオチドが、配列番号7、配列番号8、または配列番号9からなる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記ポリヌクレオチドが、二本鎖である、請求項1または請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記対象が、原発性肺がんおよび肺外がんからなる群から選択される原発がんを有する、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記肺のがんが、原発性肺がんである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項7】

前記原発性肺がんが、非小細胞肺癌( NSCLC )または小細胞肺癌( SCLC )である、請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記肺のがんが、肺への転移がんである、請求項1から5のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項9】

前記転移がんが、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、脾臓がん、前立腺がん、および卵巣がんからなる群から選択される原発がんの転移である、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

前記哺乳動物対象が、ヒトである、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

有効量の第2の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

前記第2の治療剤が、アクチノマイシン、アフアチニブ、アレクチニブ、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、

カンプトテシン、カルボプラチン、カペシタビン、セルチニブ、シスプラチン、クロランブシル、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、エルロチニブ、エビルビシン、エボチロン、エトポシド、フルダラビン、フルタミン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、レトロゾール、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、チオグアニン、トポテカン、パルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびこれらの組合せからなる群から選択される化学療法剤を含む、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記化学療法剤が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびビンクリスチンからなる群のうちの 1 または複数を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記化学療法剤が、マイトマイシン、ビンデシン、およびシスプラチンからなる群のうちの 1 または複数を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記化学療法剤が、シスプラチンおよびビノレルビンからなる群の一方または両方を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記化学療法剤が、シスプラチン、エトポシド、およびイホスファミドからなる群のうちの 1 または複数を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記第 2 の治療剤が、阻害性免疫チェックポイント分子のアンタゴニストである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA - 4 (CD 1 5 2)、LAG - 3、TIM - 3、TIGIT、IL - 1 0、および TGF - ベータからなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (IDO) またはトリプトファン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ (TDO) である、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記第 2 の治療剤が、免疫刺激性分子のアゴニストである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記免疫刺激性分子が、CD 2 7、CD 4 0、OX 4 0 (CD 1 3 4)、GITR、CD 1 3 7、CD 2 8、およびICOS (CD 2 7 8) からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記第 2 の治療剤が、抗体、その断片または誘導体を含む、請求項 1 1、1 7、1 8、2 0、および 2 1 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記対象の原発がんが切除されている、および / または前記対象が放射線療法を受けていることを特徴とする、請求項 5 から 2 2 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相乗効果を結果としてもたらす、請求項 1 1 から 2 3 のいずれか一

項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相加効果を結果としてもたらす、請求項11から23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第2の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する協同効果を結果としてもたらす、請求項11から23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

- (a) 前記対象の生存時間を増大させる；
- (b) 前記原発がんの体積を低減させる；
- (c) 前記原発がんの増殖を遅延させる；
- (d) 転移性腫瘍の数を低減させる；
- (e) 転移性腫瘍の体積を低減させる；および／または
- (f) 転移性腫瘍の増殖を遅延させる

請求項5から26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

ケモカインCCモチーフリガンド2(CCL2)、ケモカインCXCMモチーフリガンド10(CXCL10)、インターフェロン-アルファ(IFN- )、インターフェロン-ガンマ(IFN- )、インターロイキン-1アルファ(IL-1 )、インターロイキン-6(IL-6)、インターロイキン-10(IL-10)、インターロイキン-12p70(IL-12p70)、顆粒球コロニー刺激因子(GCSF)、および腫瘍壊死因子-アルファ(TNF- )からなる群から選択される1または複数のサイトカインの、肺内の分泌を誘導する、請求項1から27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導される肺毒性を結果としてもたらさない、請求項1から28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導されるインフルエンザ様症状であって、発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、および疲労感からなる群のうちの1または複数を含むインフルエンザ様症状を結果としてもたらさない、請求項1から28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

配列番号7、配列番号8、または配列番号9からなり、少なくとも1つのヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチド。

【請求項 32】

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、請求項31に記載のポリヌクレオチド。

【請求項 33】

請求項31または請求項32に記載のポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 34】

滅菌の等張性溶液である、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

脱水された固体である、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

ポリペプチド抗原をさらに含む、請求項33から35のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 37】

前記ポリペプチド抗原が、腫瘍抗原である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 38】

哺乳動物対象における免疫応答を刺激するための、請求項 33 から 37 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 39】

哺乳動物対象におけるインターフェロン - アルファ ( I F N - ) を増大させるための、請求項 33 から 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 40】

がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置するための、請求項 33 から 39 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 41】

前記対象へと、肺内投与により投与されることを特徴とする、請求項 1 から 30 および 38 から 40 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【請求項 42】

前記肺内投与が、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴う、請求項 41 に記載の組成物。

## 【請求項 43】

静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与されることを特徴とする、請求項 1 から 30 および 38 から 40 のいずれか一項に記載の組成物。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

さらに、本開示は、配列番号 7、配列番号 8、または配列番号 9 からなり、少なくとも 1 つのヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチドを提示する。一部の好ましい実施形態では、ヌクレオチド間連結の全ては、ホスホロチオエート連結である。加えて、本開示は、ポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提示する。一部の実施形態では、組成物は、滅菌の等張性溶液である。他の実施形態では、組成物は、脱水された固体である。一部の実施形態では、医薬組成物は、ポリペプチド抗原をさらに含む。一部の好ましい実施形態では、ポリペプチド抗原は、腫瘍抗原である。本開示はまた、哺乳動物対象における免疫応答を刺激する方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象における免疫応答を刺激するのに十分な量で投与するステップを含む方法も提示する。本開示は、哺乳動物対象におけるインターフェロン - アルファ ( I F N - ) を増大させる方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象における I F N - を増大させるのに十分な量で投与するステップを含む方法をさらに提示する。さらに、本開示は、がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置する方法であって、医薬組成物を、対象へと、対象におけるがんを処置するのに十分な量で投与するステップを含む方法を提示する。一部の好ましい実施形態では、医薬組成物を、対象へと、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴いうる肺内投与により投与する。一部の好ましい実施形態では、医薬組成物を、静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与する。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

肺のがんの処置を必要とする哺乳動物対象における肺のがんを処置する方法であって、

前記対象へと、有効量のポリヌクレオチドを、肺内送達により投与するステップを含み、  
前記ポリヌクレオチドが、

【化 3】

5'-TCGTAACGTTCTGAACGTTCTGAN<sub>x</sub>-3' ( 配列番号 2)

[ 配列中、x は、0、1、または2であり、各Nは、A、C、またはTであり、少なくとも  
も1つのヌクレオチド間連結は、ホスホロチオエート連結である ]  
の配列からなる方法。

( 項目 2 )

前記ポリヌクレオチドが、配列番号 7、配列番号 8、または配列番号 9 からなる、項目  
1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記ポリヌクレオチドが、二本鎖である、項目 1 または項目 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、項目 1 から 3 のい  
ずれか一項に記載の方法。

( 項目 5 )

前記対象が、原発性肺がんおよび肺外がんからなる群から選択される原発がんを有する  
、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 6 )

前記肺のがんが、原発性肺がんである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 7 )

前記原発性肺がんが、非小細胞肺癌 ( NSCLC ) または小細胞肺癌 ( SCLC ) であ  
る、項目 6 に記載の方法。

( 項目 8 )

前記肺のがんが、肺への転移がんである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 9 )

前記転移がんが、膀胱がん、乳がん、結腸直腸がん、頭頸部がん、腎臓がん、黒色腫、  
脾臓がん、前立腺がん、および卵巣がんからなる群から選択される原発がんの転移である  
、項目 8 に記載の方法。

( 項目 10 )

前記哺乳動物対象が、ヒトである、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 11 )

有効量の第 2 の治療剤を、前記対象へと投与するステップをさらに含む、項目 1 から 1  
0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 12 )

前記第 2 の治療剤が、アクチノマイシン、アフアチニブ、アレクチニブ、アスパラギナ  
ーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ピカルタミド、プレオマイシン、ボルテゾミブ、  
カンプトテシン、カルボプラチン、カペシタビン、セルチニブ、シスプラチン、クロラン  
ブシル、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダウノルビシン、ドセタキセル、  
ドキシフルリジン、ドキシソルビシン、エルロチニブ、エビルビシン、エボチロン、エ  
トポシド、フルダラビン、フルタミン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン  
、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパ  
チニブ、レトロゾール、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイト  
マイシン、ミトキサントロン、オクトレオチド、オキサリプラチン、バクリタキセル、ペ  
メトレキセド、ラルチトレキセド、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾ  
ロミド、テニポシド、チオグアニン、トボテカン、バルルビシン、ビンブラスチン、ビン  
クリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、およびこれらの組合せからなる群から選択され  
る化学療法剤を含む、項目 11 に記載の方法。

( 項目 1 3 )

前記化学療法剤が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、およびビンクリスチンからなる群のうちの 1 または複数を含む、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 4 )

前記化学療法剤が、マイトマイシン、ビンデシン、およびシスプラチンからなる群のうちの 1 または複数を含む、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記化学療法剤が、シスプラチンおよびビノレルビンからなる群の一方または両方を含む、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記化学療法剤が、シスプラチン、エトポシド、およびイホスファミドからなる群のうちの 1 または複数を含む、項目 1 2 に記載の方法。

( 項目 1 7 )

前記第 2 の治療剤が、阻害性免疫チェックポイント分子のアンタゴニストである、項目 1 1 に記載の方法。

( 項目 1 8 )

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、CTLA - 4 ( CD 1 5 2 )、LAG - 3、TIM - 3、TIGIT、IL - 1 0、および TGF - ベータからなる群から選択される、項目 1 7 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

前記阻害性免疫チェックポイント分子が、インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( IDO ) またはトリプトファン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ ( TDO ) である、項目 1 7 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

前記第 2 の治療剤が、免疫刺激性分子のアゴニストである、項目 1 1 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記免疫刺激性分子が、CD 2 7、CD 4 0、OX 4 0 ( CD 1 3 4 )、GITR、CD 1 3 7、CD 2 8、およびICOS ( CD 2 7 8 ) からなる群から選択される、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記第 2 の治療剤が、抗体、その断片または誘導体を含む、項目 1 1、1 7、1 8、2 0、および 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 3 )

前記原発がんを切除するステップおよび放射線療法を投与するステップの一方または両方をさらに含む、項目 5 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相乗効果を結果としてもたらす、項目 1 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する相加効果を結果としてもたらす、項目 1 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記有効量の前記ポリヌクレオチドと、前記有効量の前記第 2 の治療剤とが合わさり、前記肺のがんに対する協同効果を結果としてもたらす、項目 1 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 7 )

肺のがんの処置が、以下：

( a ) 前記対象の生存時間の増大；

- ( b ) 前記原発がんの体積の低減；
- ( c ) 前記原発がんの増殖の遅延；
- ( d ) 転移性腫瘍の数の低減；
- ( e ) 転移性腫瘍の体積の低減；および
- ( f ) 転移性腫瘍の増殖の遅延

のうちの 1 または複数を含む、項目 5 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 28 )

肺のがんの処置が、ケモカイン C C モチーフリガンド 2 ( C C L 2 )、ケモカイン C X C モチーフリガンド 10 ( C X C L 10 )、インターフェロン - アルファ ( I F N - )、インターフェロン - ガンマ ( I F N - )、インターロイキン - 1 アルファ ( I L - 1 )、インターロイキン - 6 ( I L - 6 )、インターロイキン - 10 ( I L - 10 )、インターロイキン - 12 p 70 ( I L - 12 p 70 )、顆粒球コロニー刺激因子 ( G C S F )、および腫瘍壊死因子 - アルファ ( T N F - ) からなる群から選択される 1 または複数のサイトカインの、肺内の分泌の誘導を含む、項目 1 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 29 )

肺のがんの処置が、ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導される肺毒性を結果としてもたらさない、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 30 )

肺のがんの処置が、ポリヌクレオチドの反復投与が禁忌となるような重症度の、ポリヌクレオチドに誘導されるインフルエンザ様症状であって、発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、および疲労感からなる群のうちの 1 または複数を含むインフルエンザ様症状を結果としてもたらさない、項目 1 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 31 )

配列番号 7、配列番号 8、または配列番号 9 からなり、少なくとも 1 つのヌクレオチド間連結が、ホスホロチオエート連結である、単離ポリヌクレオチド。

( 項目 32 )

前記ヌクレオチド間連結の全てが、ホスホロチオエート連結である、項目 31 に記載のポリヌクレオチド。

( 項目 33 )

項目 31 または項目 32 に記載のポリヌクレオチドと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

( 項目 34 )

滅菌の等張性溶液である、項目 33 に記載の医薬組成物。

( 項目 35 )

脱水された固体である、項目 33 に記載の医薬組成物。

( 項目 36 )

ポリペプチド抗原をさらに含む、項目 33 から 35 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

( 項目 37 )

前記ポリペプチド抗原が、腫瘍抗原である、項目 36 に記載の医薬組成物。

( 項目 38 )

哺乳動物対象における免疫応答を刺激する方法であって、項目 33 から 37 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象における前記免疫応答を刺激するのに十分な量で投与するステップを含む方法。

( 項目 39 )

哺乳動物対象におけるインターフェロン - アルファ ( I F N - ) を増大させる方法であって、項目 33 から 38 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象における I F N - を増大させるのに十分な量で投与するステップを含む方法。



( 項目 4 0 )

がんの処置を必要とする哺乳動物対象におけるがんを処置する方法であって、項目 3 3 から 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、前記対象へと、前記対象におけるがんを処置するのに十分な量で投与するステップを含む方法。

( 項目 4 1 )

前記医薬組成物を、前記対象へと、肺内投与により投与する、項目 1 から 3 0 および 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記肺内投与が、噴霧器、用量計量型吸入器、スプレイヤー、および乾燥粉末吸入デバイスからなる群から選択されるデバイスの使用を伴う、項目 4 1 に記載の方法。

( 項目 4 3 )

前記医薬組成物が、静脈内、筋内、および皮下からなる群から選択される経路を介する注射により投与される、項目 1 から 3 0 および 3 8 から 4 0 のいずれか一項に記載の方法

。