

【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1部門第1区分

【発行日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【公表番号】特表2018-500883(P2018-500883A)

【公表日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【年通号数】公開・登録公報2018-002

【出願番号】特願2017-525046(P2017-525046)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/09	(2006.01)
C 0 7 K	16/24	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 P	21/02	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/06	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	17/04	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
A 6 1 P	11/02	(2006.01)
A 6 1 P	11/08	(2006.01)
A 6 1 P	17/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/16	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	Z N A A
C 0 7 K	16/24	
C 1 2 P	21/08	

C 1 2 P	21/02	C
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 K	39/395	U
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	27/06	

【手続補正書】**【提出日】**平成30年11月12日(2018.11.12)**【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】**

I L - 3 3 に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体は、以下の6つのHVR：

- (a) S F S X₁ S (配列番号 62) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1 (X₁ は、 M e t、 L e u、 または V a l である)、
- (b) T I S G G K T F T D Y V D X₁ V K G (配列番号 63) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2 (X₁ は、 S e r または A l a である)、
- (c) A N Y G X₁ X₂ F F E V (配列番号 64) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3 (X₁ は A s n または A s p であり、 X₂ は T r p または P h e である)、
- (d) R A S E S V A K Y G L S L L N (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) A A S N R G S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、 及び
- (f) Q Q S K E V P F T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む結合ドメインを含む、 前記単離抗体。

【請求項 2】

前記結合ドメインは、 以下の 6 つの H V R :

- (a) S F S M S (配列番号 1) のアミノ酸配列を含む H V R - H 1、
- (b) T I S G G K T F T D Y V D S V K G (配列番号 2) のアミノ酸配列を含む H V R - H 2、
- (c) A N Y G N W F F E V (配列番号 3) のアミノ酸配列を含む H V R - H 3、
- (d) R A S E S V A K Y G L S L L N (配列番号 4) のアミノ酸配列を含む H V R - L 1、
- (e) A A S N R G S (配列番号 5) のアミノ酸配列を含む H V R - L 2、 及び
- (f) Q Q S K E V P F T (配列番号 6) のアミノ酸配列を含む H V R - L 3 を含む、 請求項 1 に記載の抗体。

【請求項 3】

I L - 33 に特異的に結合する単離抗体であって、 前記抗体は、 (a) 配列番号 36 のアミノ酸配列に少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変 (V H) ドメイン、 (b) 配列番号 37 のアミノ酸配列に少なくとも 95% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変 (V L) ドメイン、 または (c) (a) にあるような V H ドメイン及び (b) にあるような V L ドメインを含む結合ドメインを含む、 前記単離抗体。

【請求項 4】

前記 V H ドメインは、

- (a) E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F S (配列番号 12) のアミノ酸配列を含む F R - H 1、
- (b) W V R Q A P G K G L E W V A (配列番号 13) のアミノ酸配列を含む F R - H 2、
- (c) R F T I S R D D S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C T R (配列番号 14) のアミノ酸配列を含む F R - H 3、 及び
- (d) W G Q G T L V T V S S (配列番号 15) のアミノ酸配列を含む F R - H 4 を更に含む、 請求項 3 に記載の抗体。

【請求項 5】

前記 V H ドメインは、 配列番号 36 のアミノ酸配列を含む、 請求項 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

前記 V L ドメインは、

- (a) E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C (配列番号 25) のアミノ酸配列を含む F R - L 1、
- (b) W F Q Q K P G Q P P R L L I F (配列番号 26) のアミノ酸配列を含む F R - L 2、
- (c) G I P A R F S G S G S G T D F T L T I S S L E P E D F A V Y Y C (配列番号 27) のアミノ酸配列を含む F R - L 3、 及び
- (d) F G Q G T K V E I K (配列番号 28) のアミノ酸配列を含む F R - L 4 を更に

含む、請求項3～5のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項7】

前記VLDメインは、配列番号37のアミノ酸配列を含む、請求項6に記載の抗体。

【請求項8】

IL-33に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体は、(a)配列番号36のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVHドメイン、及び(b)配列番号37のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含むVLドメインを含む結合ドメインを含む、前記単離抗体。

【請求項9】

IL-33に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体は、(a)配列番号288のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び(b)配列番号289のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、前記単離抗体。

【請求項10】

IL-33に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体は、(a)配列番号290のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む重鎖、及び(b)配列番号291のアミノ酸配列に少なくとも99%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、前記単離抗体。

【請求項11】

前記抗体は、ヒトまたはカニクイザルIL-33に特異的に結合する、請求項1～10のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項12】

前記抗体は、ヒト及びカニクイザルの両方のIL-33に特異的に結合する、請求項1～1に記載の抗体。

【請求項13】

前記抗体は、ヒト及びカニクイザルの両方のIL-33に、約1nM以下のK_Dで特異的に結合する、請求項1～2に記載の抗体。

【請求項14】

前記抗体は、ヒトIL-33に、約1pM～約500pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～3に記載の抗体。

【請求項15】

前記抗体は、ヒトIL-33に、約15pM～約140pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～4に記載の抗体。

【請求項16】

前記抗体は、カニクイザルIL-33に、約1pM～約500pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～3に記載の抗体。

【請求項17】

前記抗体は、カニクイザルIL-33に、約125pM～約500pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～6に記載の抗体。

【請求項18】

前記抗体は、ヒト及びカニクイザルの両方のIL-33に、約1pM～約500pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～4または1～6に記載の抗体。

【請求項19】

前記抗体は、ヒトIL-33に、約1pM～約200pMのK_Dで特異的に結合する、請求項1～8に記載の抗体。

【請求項20】

前記抗体は、IL-33とIL-33受容体との結合を阻害することができる、請求項1～1～9のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項21】

前記阻害は、細胞に基づく遮断アッセイを用いて測定される、請求項2～0に記載の抗体

。

【請求項 2 2】

前記抗体は、ヒト I L - 3 3 と I L - 3 3 受容体との結合を、約 0 . 0 0 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 0 . 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の 9 0 % 阻害濃度 (I C 9 0) で阻害する、請求項 2 1 に記載の抗体。

【請求項 2 3】

前記 I C 9 0 は、約 0 . 0 0 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 約 0 . 2 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、請求項 2 2 に記載の抗体。

【請求項 2 4】

前記 I C 9 0 は、約 0 . 0 0 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である、請求項 2 3 に記載の抗体。

【請求項 2 5】

前記抗体は、ヒト I L - 3 3 と I L - 3 3 受容体との結合を、約 8 0 0 f M ~ 約 1 0 p M の I C 5 0 で阻害する、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 2 6】

前記 I C 5 0 は、約 1 p M ~ 約 5 p M である、請求項 2 5 に記載の抗体。

【請求項 2 7】

前記 I C 5 0 は、約 2 . 5 p M である、請求項 2 6 に記載の抗体。

【請求項 2 8】

前記抗体は、カニクイザル I L - 3 3 と I L - 3 3 受容体との結合を、約 1 n M ~ 約 5 n M の I C 5 0 で阻害する、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 2 9】

前記 I C 5 0 は、約 4 n M である、請求項 2 8 に記載の抗体。

【請求項 3 0】

前記抗体は、アグリコシル化部位変異を含む、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 1】

前記抗体は、モノクローナル、ヒト、ヒト化、またはキメラである、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 2】

前記抗体は、I L - 3 3 に結合する抗体フラグメントである、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 3】

前記抗体フラグメントは、F a b 、 F a b ' - S H 、 F v 、 s c F v 、 及び (F a b ')₂ フラグメントからなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の抗体。

【請求項 3 4】

前記抗体フラグメントは、F a b フラグメントである、請求項 3 3 に記載の抗体。

【請求項 3 5】

前記抗体は、全長抗体である、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の抗体。

【請求項 3 6】

前記抗体は、I g G 抗体である、請求項 3 5 に記載の抗体。

【請求項 3 7】

前記 I g G 抗体は、I g G 1 抗体である、請求項 3 6 に記載の抗体。

【請求項 3 8】

前記 I g G 抗体は、I g G 4 抗体である、請求項 3 6 に記載の抗体。

【請求項 3 9】

前記 I g G 4 抗体は、ヒンジ領域に変異を含む、請求項 3 8 に記載の抗体。

【請求項 4 0】

前記変異は、置換変異である、請求項 3 9 に記載の抗体。

【請求項 4 1】

前記置換変異は、アミノ酸残基 S 2 2 8 (E U 番号付け) におけるものである、請求項

4_0に記載の抗体。

【請求項4_2】

前記置換変異は、S228P変異である、請求項4_1に記載の抗体。

【請求項4_3】

前記抗体は、単一特異性抗体である、請求項1～4_2にいずれか1項に記載の抗体。

【請求項4_4】

前記抗体は、多重特異性抗体である、請求項1～4_2のいずれか1項に記載の抗体。

【請求項4_5】

前記抗体は、二重特異性抗体である、請求項4_4に記載の抗体。

【請求項4_6】

前記二重特異性抗体は、第2の生物学的分子に結合する第2の結合ドメインを含み、前記第2の生物学的分子は、インターロイキン-13(IL-13)、インターロイキン-4(IL-4)、インターロイキン-5(IL-5)、インターロイキン-17(IL-17)、D因子、HtrA1、VEGF、及びVEGF受容体からなる群から選択される、請求項4_5に記載の抗体。

【請求項4_7】

前記第2の生物学的分子は、IL-13である、請求項4_6に記載の抗体。

【請求項4_8】

前記第2の結合ドメインは、以下の6つのHVR：

- (a) AYSVN(配列番号296)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) MIWGDGKIVYNALKS(配列番号297)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) DGYYPYAMD(配列番号298)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) RASKSVDSYGN(S)FMH(配列番号299)のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) LASNL(ES)(配列番号300)のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び
- (f) QQNNEDPRT(配列番号301)のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、請求項4_7に記載の抗体。

【請求項4_9】

IL-33及びIL-13の両方に特異的に結合する単離抗体であって、前記抗体は、以下の6つのHVR：

- (a) SFSMS(配列番号1)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) TISGGKTFTDYVDSVKG(配列番号2)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) ANYGNWF(F)EV(配列番号3)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) RA(SES)VAKYGLSLLN(配列番号4)のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) AAASNRG(S)(配列番号5)のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び
- (f) QQSKEVPFT(配列番号6)のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、IL-33に特異的に結合する第1の結合ドメインと、

以下の6つのHVR：

- (a) AYSVN(配列番号296)のアミノ酸配列を含むHVR-H1、
- (b) MIWGDGKIVYNALKS(配列番号297)のアミノ酸配列を含むHVR-H2、
- (c) DGYYPYAMD(配列番号298)のアミノ酸配列を含むHVR-H3、
- (d) RASKSVDSYGN(S)FMH(配列番号299)のアミノ酸配列を含むHVR-L1、
- (e) LASNL(ES)(配列番号300)のアミノ酸配列を含むHVR-L2、及び
- (f) QQNNEDPRT(配列番号301)のアミノ酸配列を含むHVR-L3を含む、IL-13に特異的に結合する第2の結合ドメインと、を含む、前記単離抗体。

【請求項 5 0】

請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体をコードする単離核酸。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 に記載の単離核酸を含む、ベクター。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載のベクターを含む、宿主細胞。

【請求項 5 3】

前記宿主細胞は、哺乳動物細胞である、請求項 5 2 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 4】

前記哺乳動物細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（C H O）細胞である、請求項 5 3 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 5】

前記宿主細胞は、原核細胞である、請求項 5 2 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 6】

前記原核細胞は、E . c o i l である、請求項 5 5 に記載の宿主細胞。

【請求項 5 7】

請求項 5 2 に記載の宿主細胞を培養培地で培養することを含む、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体の產生方法。

【請求項 5 8】

前記方法は、前記宿主細胞または前記培養培地から前記抗体を回収することを更に含む、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、組成物。

【請求項 6 0】

薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を更に含む、請求項 5 9 に記載の組成物。

【請求項 6 1】

前記組成物は、薬学的組成物である、請求項 6 0 に記載の組成物。

【請求項 6 2】

前記薬学的組成物は、S T 2 結合アンタゴニスト、D 因子結合アンタゴニスト、H t r A 1 結合アンタゴニスト、V E G F アンタゴニスト、トリプターゼ - ベータ結合アンタゴニスト、T h 2 細胞上に発現される化学誘引物質受容体相同分子（C R T H 2）結合アンタゴニスト、インターロイキン - 1 3 (I L - 1 3) 結合アンタゴニスト、インターロイキン - 1 7 (I L - 1 7) 結合アンタゴニスト、J A K 1 アンタゴニスト、及び / またはインターロイキン - 5 (I L - 5) 結合アンタゴニストを更に含む、請求項 6 1 に記載の組成物。

【請求項 6 3】

前記薬学的組成物は、D 因子結合アンタゴニストを含む、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 4】

前記 D 因子結合アンタゴニストは、抗 D 因子抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 3 に記載の組成物。

【請求項 6 5】

前記薬学的組成物は、H t r A 1 結合アンタゴニストを含む、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 6】

前記H t r A 1 結合アンタゴニストは、抗H t r A 1 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 6 7】

前記薬学的組成物は、V E G F アンタゴニストを含む、請求項 6 2 に記載の組成物。

【請求項 6 8】

前記 V E G F アンタゴニストは、抗 V E G F 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 6 7 に記載の組成物。

【請求項 6 9】

治療有効量の請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の抗体を含む、それを必要とする対象において、I L - 3 3 媒介性障害を治療するための医薬。

【請求項 7 0】

前記 I L - 3 3 媒介性障害は、炎症性状態、免疫障害、線維性障害、好酸球性障害、感染症、疼痛、中枢神経系障害、固形腫瘍、及び眼科障害からなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬。

【請求項 7 1】

前記眼科障害は、A M D、眼の網膜症、P C V、糖尿病性黄斑浮腫(D M E)、ドライアイ疾患、ベーチェット病、網膜剥離、緑内障、プドウ膜炎、網膜色素変性、レーバー先天黒内障、シュタルガルト病、外傷性眼損傷、及び結膜炎からなる群から選択される、請求項 7 0 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

前記 A M D は、滲出型 A M D である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 3】

前記 A M D は、萎縮型 A M D である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

前記 A M D は、地図状萎縮(G A)である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

前記 A M D は、中間型 A M D または進行型 A M D である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

前記網膜症は、糖尿病性網膜症(D R)または R O P である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 7 7】

前記網膜症は、D R である、請求項 7 6 に記載の医薬。

【請求項 7 8】

前記 D R は、高所 D R である、請求項 7 7 に記載の医薬。

【請求項 7 9】

前記結膜炎は、感染性結膜炎または非感染性結膜炎である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 8 0】

前記結膜炎は、アレルギー性結膜炎である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

前記眼科障害は、D M E である、請求項 7 1 に記載の医薬。

【請求項 8 2】

S T 2 結合アンタゴニスト、D 因子結合アンタゴニスト、H t r A 1 結合アンタゴニスト、V E G F アンタゴニスト、トリプターゼ・ベータ結合アンタゴニスト、T h 2 細胞上に発現される化学誘引物質受容体相同分子(C R T H 2)結合アンタゴニスト、インターロイキン-13(I L - 1 3)結合アンタゴニスト、インターロイキン-17(I L - 1 7)結合アンタゴニスト、J A K 1 アンタゴニスト、及び / またはインターロイキン-5(I L - 5)結合アンタゴニストとともに投与するために製剤化されている、請求項 6 9 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 3】

D 因子結合アンタゴニストとともに投与するために製剤化されている、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 4】

前記 D 因子結合アンタゴニストは、抗 D 因子抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 3 に記載の医薬。

【請求項 8 5】

H tr A 1 結合アンタゴニストとともに投与するために製剤化されている、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 6】

前記 H tr A 1 結合アンタゴニストは、抗 H tr A 1 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 5 に記載の医薬。

【請求項 8 7】

V E G F アンタゴニストとともに投与するために製剤化されている、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 8】

前記 V E G F アンタゴニストは、抗 V E G F 抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項 8 7 に記載の医薬。

【請求項 8 9】

前記抗体は、第 2 の生物学的分子に結合する第 2 の結合ドメインを含む二重特異性抗体であり、前記第 2 の生物学的分子は、インターロイキン - 1 3 (I L - 1 3)、インターロイキン - 4 (I L - 4)、インターロイキン - 5 (I L - 5)、インターロイキン - 1 7 (I L - 1 7)、D 因子、H tr A 1 、V E G F 、及び V E G F 受容体からなる群から選択される、請求項 6 9 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 0】

皮下、静脈内、筋肉内、局所、経口、経皮、腹腔内、眼窩内、埋め込み、吸入、くも膜内 (i n t r a t h e c a l l y) 、心室内、鼻腔内、硝子体内、眼球内、眼窩周囲、結膜、結膜下、テノン囊下、前房内、網膜下、眼球後、または、毛細胆管内 (i n t r a c a n a l i c u l a r l y) に投与するために製剤化されている、請求項 6 9 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 1】

前記対象は、ヒトである、請求項 6 9 ~ 9 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。