

【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4年2月24日(2022.2.24)

【国際公開番号】WO2019/142147
 【公表番号】特表2021-511333(P2021-511333A)
 【公表日】令和3年5月6日(2021.5.6)
 【出願番号】特願2020-540253(P2020-540253)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68(2017.01)

10

A 6 1 P 37/06(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 K 31/537(2006.01)

A 6 1 K 38/12(2006.01)

C 0 7 K 16/28(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68

20

A 6 1 P 37/06 Z N A

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 38/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

30

【手続補正書】

【提出日】令和4年1月18日(2022.1.18)

【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】

40

移植片対宿主病(GVHD)を処置または予防することを必要とするヒト患者において移植片対宿主病(GVHD)を処置または予防する際に使用するための、CD134に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートし、抗体薬物コンジュゲート(ADC)を形成する。

【請求項2】

移植片対宿主病(GVHD)を患っているかまたはそのリスクがあるヒト患者においてCD134+細胞の集団を枯渇させる際に使用するための、CD134に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートし、抗体薬物コンジュゲート(A

50

D C) を形成する ; 任意選択的にここで、前記 C D 1 3 4 + 細胞は活性化 T 細胞である。

【請求項 3】

同種移植片拒絶を処置または予防することを必要とするヒト患者において同種移植片拒絶を処置または予防するために使用するための、C D 1 3 4 に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートし、抗体薬物コンジュゲート (A D C) を形成する ; 任意選択的にここで、前記同種移植片拒絶は宿主対移植片病 (H v G D) である。

【請求項 4】

同種移植片拒絶を患っているかまたはそのリスクがあるヒト患者において C D 1 3 4 + 細胞の集団を枯渇させる際に使用するための、C D 1 3 4 に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、その方法は有効量の C D 1 3 4 に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメントを前記患者に投与することを含む、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートする。

10

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体である、又はここで、前記抗体は、I g G、I g A、I g M、I g D、および I g E からなる群から選択されるアイソタイプを有する ; 任意選択的にここで、前記抗体は I g G であり、ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3、または I g G 4 アイソタイプ F c ドメインを含む。

20

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記細胞毒素は、R N A ポリメラーゼ阻害剤または微小管結合剤である。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記微小管結合剤は、メイタンシンまたはメイタンシノイドである、任意選択的にここで、前記メイタンシノイドは、D M 1、D M 3、および D M 4、ならびにメイタンシノールからなる群から選択される。

【請求項 8】

請求項 6 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記 R N A ポリメラーゼ阻害剤はアマトキシンである。

30

【請求項 9】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、(i) 造血幹細胞を含む移植を受ける前に、または、(ii) 造血幹細胞を含む移植を受けるのと同時に、使用するためのものである。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、造血幹細胞を含む移植を受けた後に、使用するためのものである ; 任意選択的にここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、造血幹細胞を含む移植を受けた約 1 時間 ~ 10 日後に、使用するためのものである、任意選択的にここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、造血幹細胞を含む移植を受けた約 3 ~ 4 日後に、使用するためのものである。

40

【請求項 11】

請求項 9 ~ 10 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記移植は、骨髓移植、末梢血移植、または臍帯血移植である。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記ヒト患者は、造血幹細胞を含む同種移植を受けた。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前

50

記抗体若しくはその抗原結合フラグメントは、接触するとT細胞により内在化される、またはここで、前記抗体もしくはその抗原結合フラグメントは、T細胞の死を促進するか、もしくはT細胞の増殖を抑制する。

【請求項14】

請求項1～13のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記患者は幹細胞障害を患っている、またはここで、前記患者は、ヘモグロビン症障害、任意選択的にここで、前記ヘモグロビン症障害は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンconi貧血、およびウスコット・アルドリッチ症候群からなる群から選択される；免疫不全障害、任意選択的にここで、前記免疫不全障害は、先天性免疫不全または後天性免疫不全である；代謝障害、任意選択的にここで、前記代謝障害は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリポドーシス、および異染性白質ジストロフィーからなる群から選択される；または癌、任意選択的にここで、前記癌は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群、ならびに神経芽細胞腫からなる群から選択される、を患っている。

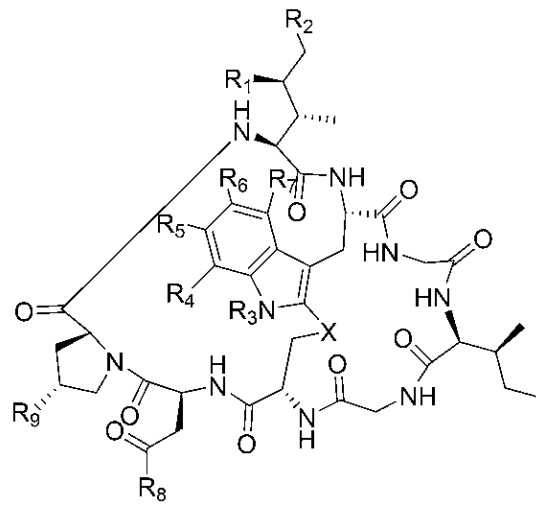
10

【請求項15】

請求項1～14のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記ADCは式Ab-Z-L-AmのADCであり、式中、AbはCD134に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Lはリンカーであり、Zは化学部分であり、Amは前記アマトキシンであり、Am-L-Zは式(1B)で表される、

【化1】

20



30

[式中、R₁は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり；

R₂は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり；

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒に、結合して任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R₃は、H、R_C、またはR_Dであり；

40

R₄は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₅は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₆は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₇は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₈は、OH、NH₂、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；

R₉は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；

Xは、-S-、-S(O)-、または-SO₂-であり；

R_Cは、-L-Zであり；

R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C₁-C₆アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C₁-C₆ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（

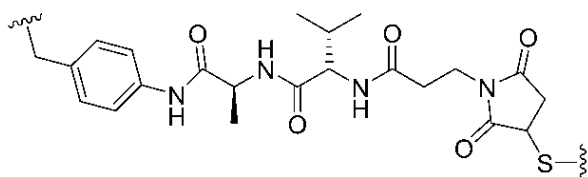
50

例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニル)、任意に置換されたヘテロアルケニル(例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニル)、任意に置換されたアルキニル(例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニル)、任意に置換されたヘテロアルキニル(例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニル)、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり;

Lは、任意に置換されたアルキレン(例えば、 $C_1 - C_6$ アルキレン)、任意に置換されたヘテロアルキレン($C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン)、任意に置換されたアルケニレン(例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニレン)、任意に置換されたヘテロアルケニレン(例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニレン)、任意に置換されたアルキニレン(例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニレン)、任意に置換されたヘテロアルキニレン(例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニレン)、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、 $-(C=O)-$ 、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり;

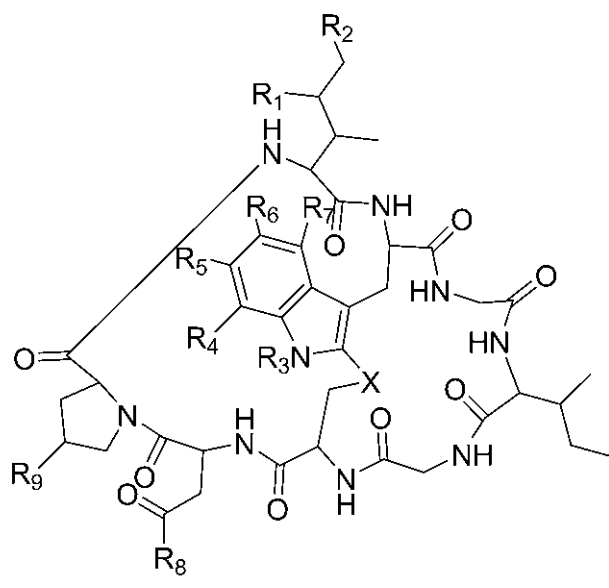
Zは、L上に存在する反応性置換基と、CD134に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり; ならびに

式中、Amは、ちょうど1つのR_C置換基を含む]; 任意選択的に、ここで、L-Zは、
【化2】



である、またはここで、前記ADCは式Ab-Z-L-AmのADCであり、式中、AbはCD134に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Lはリンカーであり、Zは化学部分であり、Amは前記アマトキシンであり、Am-L-Zは式(I)で表される、

【化3】



[式中、R₁は、H、OH、OR_A、またはOR_Cであり;

R₂は、H、OH、OR_B、またはOR_Cであり;

R_AおよびR_Bは、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒に、結合

10

20

30

40

50

して任意に置換された5員ヘテロシクロアルキル基を形成し；

R₃は、H、R_C、またはR_Dであり；

R₄は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₅は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₆は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₇は、H、OH、OR_C、OR_D、R_C、またはR_Dであり；

R₈は、OH、NH₂、OR_C、OR_D、NHR_C、またはNR_CR_Dであり；

R₉は、H、OH、OR_C、またはOR_Dであり；

Xは、-S-、-S(O)-、または-SO₂-であり；

R_Cは、-L-Zであり；

R_Dは、任意に置換されたアルキル（例えば、C₁-C₆アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、C₁-C₆ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、C₂-C₆アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、C₂-C₆ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、C₂-C₆アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、C₂-C₆ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

Lは、任意に置換されたアルキレン（例えば、C₁-C₆アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（C₁-C₆ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、C₂-C₆アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、C₂-C₆ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、C₂-C₆アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、C₂-C₆ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、-(C=O)-、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；ならびにZは、L上に存在する反応性置換基と、前記CD134に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分である】。

【請求項16】

同種移植を受けたヒト患者においてアロ反応性T細胞を枯渇させるための、抗CD134抗体薬物コンジュゲート(ADC)、ここで、前記ADCは、細胞毒素にコンジュゲートされた抗CD134抗体を含む；任意選択的にここで、前記移植は、骨髄移植、末梢血移植、または臍帯血移植である；またはここで、前記移植は造血細胞を含む、任意選択的にここで、前記造血幹細胞またはその子孫は、前記造血幹細胞の前記患者への移植から2日以上経過した後、造血幹細胞としての機能的ポテンシャルを維持する。

【請求項17】

請求項16に記載の抗CD134ADC、ここで、前記細胞毒素はRNAポリメラーゼ阻害剤である。

【請求項18】

請求項17に記載の抗CD134ADC、ここで、前記RNAポリメラーゼ阻害剤はアマトキシンである。

【請求項19】

請求項18に記載の抗CD134ADC、ここで、前記ADCは式Ab-Z-L-AmのADCであり、式中、Abは前記抗CD134抗体であり、Lはリンカーであり、Zは化学部分であり、Amは前記アマトキシンであり、Am-L-Zは式(I)で表される、

10

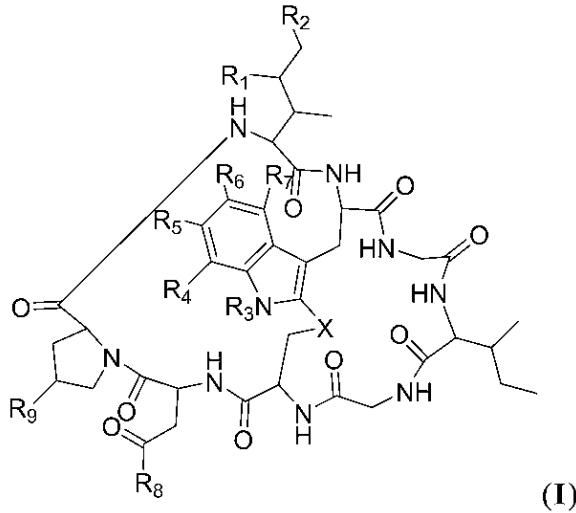
20

30

40

50

【化 4】



10

20

30

40

[式中、 R_1 は、 H 、 OH 、 OR_A 、または OR_C であり；
 R_2 は、 H 、 OH 、 OR_B 、または OR_C であり；
 R_A および R_B は、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒に、結合して任意に置換された 5 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
 R_3 は、 H 、 R_C 、または R_D であり；
 R_4 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_5 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_6 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_7 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_8 は、 OH 、 NH_2 、 OR_C 、 OR_D 、 NHR_C 、または $NR_C R_D$ であり；
 R_9 は、 H 、 OH 、 OR_C 、または OR_D であり；
 X は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-SO_2-$ であり；
 R_C は、 $-L-Z$ であり；
 R_D は、任意に置換されたアルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
 L は、任意に置換されたアルキレン（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（ $C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、 $-(C=O)-$ 、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；ならびに
 Z は、 L 上に存在する反応性置換基と、前記 $C D 1 3 4$ に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分である]。

【請求項 20】

請求項 17 に記載の抗 $C D 1 3 4 A D C$ 、ここで、前記 $R N A$ ポリメラーゼ阻害剤はアマニチンである。

50

【請求項 2 1】

移植片対宿主病（GVHD）を処置もしくは予防することを必要とするヒト患者において移植片対宿主病（GVHD）を処置もしくは予防するための、または移植片対宿主病（GVHD）を患っているかまたはそのリスクがあるヒト患者においてCD278+細胞の集団を枯渇させるための、または同種移植片拒絶を処置または予防するための、任意選択的にここで、前記同種移植片拒絶は、同種移植片拒絶を処置または予防することを必要とするヒト患者における宿主対移植片病（HVGD）である、CD278に結合することができる抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、リンカーを介して細胞毒素にコンジュゲートする。

10

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記抗体またはその抗原結合フラグメントは、モノクローナル抗体である；任意選択的にここで、前記抗体は、IgG、IgA、IgM、IgD、およびIgEからなる群から選択されるアイソタイプを有する、またはここで、前記抗体はIgGであり、ヒトIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4アイソタイプFcドメインを含む。

【請求項 2 4】

請求項 2 1 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記細胞毒素は、RNAポリメラーゼ阻害剤である。

20

【請求項 2 5】

請求項 2 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記微小管結合剤は、メイトンシンまたはメイトンシノイドである；任意選択的にここで、前記メイトンシノイドは、DM1、DM3、およびDM4、ならびにメイトンシノールからなる群から選択される。

【請求項 2 6】

請求項 2 4 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記RNAポリメラーゼ阻害剤はアマトキシンである。

【請求項 2 7】

請求項 2 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記ヒト患者は、造血幹細胞を含む同種移植を受けた。

30

【請求項 2 8】

請求項 2 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記患者は、ヘモグロビン症障害、免疫不全障害、代謝障害、または癌を患っている；任意選択的にここで、前記ヘモグロビン症障害は、鎌状赤血球貧血、サラセミア、ファンconi貧血、およびウスコット・アルドリッチ症候群からなる群から選択される；免疫不全障害、任意選択的にここで、前記免疫不全障害は、先天性免疫不全または後天性免疫不全である；代謝障害、任意選択的にここで、前記代謝障害は、糖原蓄積症、ムコ多糖症、ゴーシェ病、ハーラー病、スフィンゴリピドーシス、および異染性白質ジストロフィーからなる群から選択される；または癌、任意選択的にここで、前記癌は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫および骨髄異形成症候群、ならびに神経芽細胞腫からなる群から選択される。

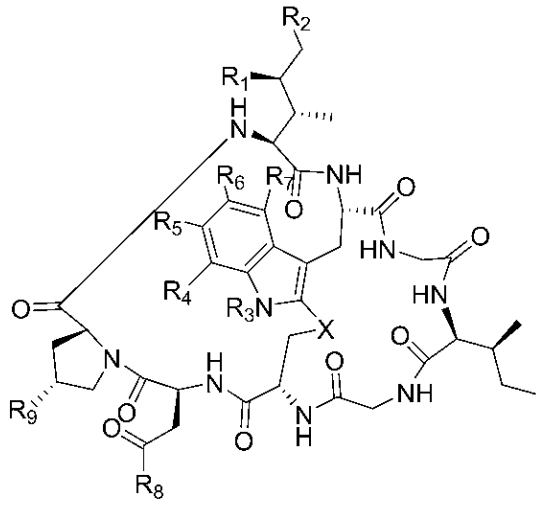
40

【請求項 2 9】

請求項 2 6 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記ADCは式Ab-Z-L-AmのADCであり、式中、AbはCD278に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Lはリンカーであり、Zは化学部分であり、Amは前記アマトキシンであり、前記ADCは式Ab-Z-L-AmのADCであり、式中、AbはCD134に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントであり、Lはリンカーであり、Zは化学部分であり、Amは前記アマトキシンであり、Am-L-Zは式(IB)で表される、

50

【化 5】



10

20

30

40

50

[式中、 R_1 は、 H 、 OH 、 OR_A 、または OR_C であり；
 R_2 は、 H 、 OH 、 OR_B 、または OR_C であり；
 R_A および R_B は、存在する場合、それらが結合している酸素原子と一緒に、結合して任意に置換された 5 員ヘテロシクロアルキル基を形成し；
 R_3 は、 H 、 R_C 、または R_D であり；
 R_4 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_5 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_6 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_7 は、 H 、 OH 、 OR_C 、 OR_D 、 R_C 、または R_D であり；
 R_8 は、 OH 、 NH_2 、 OR_C 、 OR_D 、 NHR_C 、または $NR_C R_D$ であり；
 R_9 は、 H 、 OH 、 OR_C 、または OR_D であり；
 X は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、または $-SO_2-$ であり；
 R_C は、 $-L-Z$ であり；
 R_D は、任意に置換されたアルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル）、任意に置換されたヘテロアルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ ヘテロアルキル）、任意に置換されたアルケニル（例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニル）、任意に置換されたヘテロアルケニル（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニル）、任意に置換されたアルキニル（例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニル）、任意に置換されたヘテロアルキニル（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニル）、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；
 L は、任意に置換されたアルキレン（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキレン）、任意に置換されたヘテロアルキレン（ $C_1 - C_6$ ヘテロアルキレン）、任意に置換されたアルケニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニレン）、任意に置換されたヘテロアルケニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルケニレン）、任意に置換されたアルキニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニレン）、任意に置換されたヘテロアルキニレン（例えば、 $C_2 - C_6$ ヘテロアルキニレン）、任意に置換されたシクロアルキレン、任意に置換されたヘテロシクロアルキレン、任意に置換されたアリーレン、任意に置換されたヘテロアリーレン、ジペプチド、 $-(C=O)-$ 、ペプチド、またはそれらの組み合わせなどのリンカーであり；
 Z は、 L 上に存在する反応性置換基と、 CD_{278} に結合する抗体またはその抗原結合フラグメント内に存在する反応性置換基との間のカップリング反応から形成される化学部分であり；ならびに
 式中、 A_m は、ちょうど 1 つの R_C 置換基を含む]。

【請求項 30】

請求項 24 に記載の抗体またはその抗原結合フラグメント、ここで、前記 RNA ポリメラ

ーゼ阻害剤はアマニチンである。

10

20

30

40

50