

【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6部門第1区分

【発行日】平成29年3月9日(2017.3.9)

【公表番号】特表2016-510411(P2016-510411A)

【公表日】平成28年4月7日(2016.4.7)

【年通号数】公開・登録公報2016-021

【出願番号】特願2015-556203(P2015-556203)

【国際特許分類】

G 0 1 N	33/68	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/663	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 0 7 K	14/705	(2006.01)

【F I】

G 0 1 N	33/68	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/663	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	19/00	
C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	16/28	
C 0 7 K	14/705	

【手続補正書】

【提出日】平成29年2月2日(2017.2.2)

【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】

(a) 対象に治療有効量のWnt経路インヒビターを投与する工程、および

(b) 該対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程

を含む、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法に使用するための、治療有効量のWnt経路インヒビターを含む、薬剤。

【請求項2】

(a) 対象に治療有効量のWnt経路インヒビターを投与する工程、
 (b) 該対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および

(c) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、対象に骨格関連の副作用および/もしくは毒性のリスクがある、工程を含む、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法に使用するための、治療有効量のWnt経路インヒビターを含む、薬剤。

【請求項3】

(a) 対象に治療有効量のWnt経路インヒビターを投与する工程、
 (b) 該対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および

(c) 該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、工程

を含む、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法に使用するための、治療有効量のWnt経路インヒビターを含む、薬剤。

【請求項4】

(a) Wnt経路インヒビターによる処置に先だって、対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、

(b) 該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、該対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、工程、および

(c) 該対象にWnt経路インヒビターを投与する工程を含む、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法に使用するための、治療有効量のWnt経路インヒビターを含む薬剤。

【請求項5】

生物学的試料が血液、血清、または血漿である、請求項1~4のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項6】

骨吸収バイオマーカーが -CTXである、請求項1~5のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項7】

がんを処置する方法が、 -CTXレベルが所定のレベルと比較して2倍以上である場合に、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される工程をさらに含む、請求項6に記載の薬剤。

【請求項8】

骨格関連の副作用および/または毒性が、骨折、骨減少症、または骨粗鬆症のリスクの増加である、請求項2~7のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項9】

Wnt経路インヒビターが

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTYYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVFAN (SEQ ID NO:3)

を含む重鎖CDR3、ならびに

(b)

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSG (SEQ ID NO:5)

を含む軽鎖CDR2、および

QSYANTLSL (SEQ ID NO:6)

を含む軽鎖CDR3

を含む抗体である、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項10】

Wnt経路インヒビターが、SEQ ID NO:7を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:8を含む軽鎖可変領域とを含む抗体である、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項11】

抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、または抗原結合部位を含む抗体フラグメントである、請求項9または請求項10に記載の薬剤。

【請求項12】

Wnt経路インヒビターが抗体OMP-18R5である、請求項1～11のいずれか一項に記載の薬剤。

。

【請求項13】

Wnt経路インヒビターが、ヒトFZD8タンパク質のFriドメインを含む可溶性受容体である、請求項1～8のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項14】

ヒトFZDタンパク質のFriドメインがSEQ ID NO:20を含む、請求項13に記載の薬剤。

【請求項15】

可溶性受容体がヒトFc領域を含む、請求項13または請求項14に記載の薬剤。

【請求項16】

Wnt経路インヒビターがSEQ ID NO:41を含む、請求項1～8または13～15のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項17】

Wnt経路インヒビターがFZD8-Fc可溶性受容体OMP-54F28である、請求項1～8または13～16のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項18】

骨吸収抑制薬がビスホスホネートまたはデノスマブである、請求項3～17のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項19】

ビスホスホネートが、ゾレドロン酸、エチドロネート、クロドロネート、チルドロネート、パミドロネート、ネリドロネート(neridronate)、オルパドロネート(olpadronate)、アレンドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択される、請求項18に記載の薬剤。

【請求項20】

対象ががんを有する、請求項1～19のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項21】

がんが、肺がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、メラノーマ、膵がん、胃腸がん、腎がん(renal cancer)、卵巣がん、神経内分泌がん、肝がん、子宮内膜がん、腎がん(kidney cancer)、前立腺がん、甲状腺がん、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、子宮頸がん、胃がん、膀胱がん、ヘパトーマ、および頭頸部がんからなる群より選択される、請求項20に記載の薬剤。

【請求項22】

1種または複数種の追加の抗がん剤と組み合わされて用いられる、請求項1～21のいずれ

か一項に記載の薬剤。

【請求項 23】

骨格関連の副作用および/または毒性がWnt経路インヒビターに関係する、請求項2~22のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 24】

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該骨吸収バイオマーカーのレベルが所定のレベルより低い場合に、該対象をWnt経路インヒビターによる処置のために選択する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置のために対象を選択する方法であって、Wnt経路インヒビターが

- (i) 少なくとも1種のfrizzled(FZD)タンパク質に特異的に結合する抗体、または
(ii) ヒトFZD8のFriドメインを含む可溶性受容体

である、方法。

【請求項 25】

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該骨吸収バイオマーカーのレベルが所定のレベルより低い場合に、該対象を、Wnt経路インヒビターによる処置に適格であると同定する工程

を含む、対象をWnt経路インヒビターによる処置に適格であると同定する方法であって、Wnt経路インヒビターが

- (i) 少なくとも1種のfrizzled(FZD)タンパク質に特異的に結合する抗体、または
(ii) ヒトFZD8のFriドメインを含む可溶性受容体

である、方法。

【請求項 26】

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性を同定するための方法であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該所定のレベルより高い場合に、骨格関連の副作用および/または毒性が示される、方法。

【請求項 27】

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性をモニタリングするための方法であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該所定のレベルより高い場合に、骨格関連の副作用および/または毒性が示される、方法。

【請求項 28】

骨吸収バイオマーカーが-CTXである、請求項24~27のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

-CTXの所定のレベルが、

- (a) 以前の時点において決定された-CTXのレベル、
(b) 初期スクリーニングにおいて決定された-CTXのレベル、
(c) 処置に先だって決定された-CTXのレベル、
(d) ベースラインレベル、または
(e) 約1000pg/ml以下

である、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および

(b) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、該対象に骨格関連の副作用および/または毒性のリスクがある、工程を含む、Wnt経路インヒビターによる処置からの骨格関連の副作用および/または毒性のリスクについて対象をスクリーニングする方法。

【請求項31】

骨格関連の副作用および/または毒性が、骨折、骨減少症、または骨粗鬆症のリスクの増加である、請求項26～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

Wnt経路インヒビターが

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTYYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVFAN (SEQ ID NO:3)

を含む重鎖CDR3、ならびに

(b)

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSG (SEQ ID NO:5)

を含む軽鎖CDR2、および

QSYANTSL (SEQ ID NO:6)

を含む軽鎖CDR3

を含む抗体である、請求項24～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

Wnt経路インヒビターが、SEQ ID NO:7を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:8を含む軽鎖可変領域とを含む抗体である、請求項24～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、または抗原結合部位を含む抗体フラグメントである、請求項32または請求項33に記載の方法。

【請求項35】

Wnt経路インヒビターが抗体OMP-18R5である、請求項24～34のいずれか一項に記載の方法。

【請求項36】

Wnt経路インヒビターが、ヒトFZD8タンパク質のFriドメインを含む可溶性受容体である、請求項24～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項37】

ヒトFZDタンパク質のFriドメインがSEQ ID NO:20を含む、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

可溶性受容体がヒトFc領域を含む、請求項36または請求項37に記載の方法。

【請求項39】

Wnt経路インヒビターがSEQ ID NO:41を含む、請求項24～31、36～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

Wnt経路インヒビターがFZD8-Fc可溶性受容体OMP-54F28である、請求項24～31、または36～39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

対象ががんを有する、請求項24～40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

がんが、肺がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、メラノーマ、膵がん、胃腸がん、腎がん（renal cancer）、卵巣がん、神経内分泌がん、肝がん、子宮内膜がん、腎がん（kidney cancer）、前立腺がん、甲状腺がん、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、子宮頸がん、胃がん、膀胱がん、ヘパトーマ、および頭頸部がんからなる群より選択される、請求項41に記載の方法。

【請求項 4 3】

骨格関連の副作用および/または毒性がWnt経路インヒビターに関係する、請求項27～42のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

本発明の局面または態様が、マーカッシュ群または他の選択肢の群の形で記載されている場合、本発明は、列挙された群全体をまとめて包含するだけではなく、その群の各メンバーも個別に包含し、主群の考えうる部分群も全て包含し、群のメンバーの1つまたは複数を欠く主群も包含する。本発明は、請求項に記載の発明における群メンバーのいずれかの1つまたは複数の明示的な排除も、想定している。

[本発明1001]

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該骨吸収バイオマーカーのレベルが所定のレベルより低い場合に、該対象をWnt経路インヒビターによる処置のために選択する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置のために対象を選択する方法であって、Wnt経路インヒビターが

(i) 少なくとも1種のfrizzled (FZD) タンパク質に特異的に結合する抗体、または
(ii) ヒトFZD8のFriドメインを含む可溶性受容体

である、方法。

[本発明1002]

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該骨吸収バイオマーカーのレベルが所定のレベルより低い場合に、該対象を、Wnt経路インヒビターによる処置に適格であると同定する工程

を含む、対象をWnt経路インヒビターによる処置に適格であると同定する方法であって、Wnt経路インヒビターが

(i) 少なくとも1種のfrizzled (FZD) タンパク質に特異的に結合する抗体、または
(ii) ヒトFZD8のFriドメインを含む可溶性受容体

である、方法。

[本発明1003]

骨吸収バイオマーカーのレベルが所定のレベルより低い場合に、対象にWnt経路インヒビターを投与する工程を含む、本発明1001または本発明1002の方法。

[本発明1004]

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
(b) 該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性を同定するための方法であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該所定のレベルより高い場合に、骨格関連の副作用および/または毒性が示される

、方法。

[本発明1005]

- (a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および
- (b) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性をモニタリングするための方法であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該所定のレベルより高い場合に、骨格関連の副作用および/または毒性が示される、方法。

[本発明1006]

骨吸収バイオマーカーが -CTXである、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

-CTXの所定のレベルが、

- (a) 以前の時点において決定された -CTXのレベル、
- (b) 初期スクリーニングにおいて決定された -CTXのレベル、
- (c) 処置に先だって決定された -CTXのレベル、
- (d) ベースラインレベル、または
- (e) 約1000pg/ml以下

である、本発明1006の方法。

[本発明1008]

骨吸収バイオマーカーレベルが

- (a) いずれか一つの試料について、所定のレベルを上回っているか、または
- (b) 所定のレベルを2倍以上上回っている

場合に、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、本発明1004～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

- (a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、
- (b) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程、および

(c) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、該対象に治療有効量の骨吸収抑制薬を投与する工程を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性を低減するための方法。

[本発明1010]

(a) Wnt経路インヒビターによる処置に先だって、対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、

(b) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程、

- (c) 該対象に治療有効量の骨吸収抑制薬を投与する工程、および
- (d) 該対象にWnt経路インヒビターを投与する工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性の発生を防止または減弱する方法。

[本発明1011]

(a) 対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程、および

(b) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、該対象に骨格関連の副作用および/または毒性のリスクがある、工程

を含む、Wnt経路インヒビターによる処置からの骨格関連の副作用および/または毒性のリスクについて対象をスクリーニングする方法。

[本発明1012]

(a) 対象に治療有効量のWnt経路インヒビターを投与する工程、および
(b) 該対象からの試料における骨吸収バイオマーカーのレベルを決定する工程
を含む、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法。

[本発明1013]

(c) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、対象に骨格関連の副作用および/もしくは毒性のリスクがある、工程、または

(c) 試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルを骨吸収バイオマーカーの所定のレベルと比較する工程であって、該試料中の骨吸収バイオマーカーのレベルが該骨吸収バイオマーカーの所定のレベルより高い場合に、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、工程

をさらに含む、本発明1012の方法。

[本発明1014]

生物学的試料が血液、血清、または血漿である、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

骨吸収バイオマーカーが -CTXである、本発明1001～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

-CTXレベルが所定のレベルと比較して2倍以上である場合に、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、本発明1015の方法。

[本発明1017]

対象に骨格関連の副作用および/または毒性のリスクがある場合に、該対象に、Wnt経路インヒビターによる処置に先だって、治療有効量の骨吸収抑制薬が投与される、本発明1011または本発明1013の方法。

[本発明1018]

Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性を低減するための方法であって、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬を投与する工程を含む、方法。

[本発明1019]

Wnt経路インヒビターによる処置を受けている対象における骨格関連の副作用および/または毒性の発生を防止または減弱する方法であって、対象に治療有効量の骨吸収抑制薬を投与する工程を含む、方法。

[本発明1020]

骨格関連の副作用および/または毒性が、骨折、骨減少症、または骨粗鬆症のリスクの増加である、本発明1004～1011または1013～1019のいずれかの方法。

[本発明1021]

Wnt経路インヒビターが

(a)

GFTFSHYTLS (SEQ ID NO:1)

を含む重鎖CDR1、

VISGDGSYTYYADSVKG (SEQ ID NO:2)

を含む重鎖CDR2、および

NFIKYVVFAN (SEQ ID NO:3)

を含む重鎖CDR3、ならびに

(b)

SGDNIGSFYVH (SEQ ID NO:4)

を含む軽鎖CDR1、

DKSNRPSG (SEQ ID NO:5)

を含む軽鎖CDR2、および
QSYANTLSL (SEQ ID NO:6)

を含む軽鎖CDR3

を含む抗体である、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

Wnt経路インヒビターが、SEQ ID NO:7を含む重鎖可変領域と、SEQ ID NO:8を含む軽鎖可変領域とを含む抗体である、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1023]

抗体が、モノクローナル抗体、組換え抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二重特異性抗体、IgG1抗体、IgG2抗体、または抗原結合部位を含む抗体フラグメントである、本発明1021または本発明1022の方法。

[本発明1024]

Wnt経路インヒビターが抗体OMP-18R5である、本発明1001～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

Wnt経路インヒビターが、ヒトFZD8タンパク質のFriドメインを含む可溶性受容体である、本発明1001～1020のいずれかの方法。

[本発明1026]

ヒトFZDタンパク質のFriドメインがSEQ ID NO:20を含む、本発明1025の方法。

[本発明1027]

可溶性受容体がヒトFc領域を含む、本発明1025または本発明1026の方法。

[本発明1028]

Wnt経路インヒビターがSEQ ID NO:41を含む、本発明1001～1020または1025～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

Wnt経路インヒビターがFZD8-Fc可溶性受容体OMP-54F28である、本発明1001～1020または1025～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

骨吸収抑制薬がビスホスホネートまたはデノスマブである、本発明1008～1010または1013～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

ビスホスホネートが、ゾレドロン酸、エチドロネート、クロドロネート、チルドロネート、パミドロネート、ネリドロネート(neridronate)、オルパドロネート(olpadronate)、アレンドロネート、イバンドロネート、およびリセドロネートからなる群より選択される、本発明1030の方法。

[本発明1032]

対象ががんを有する、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

がんが、肺がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、メラノーマ、膵がん、胃腸がん、腎がん(renal cancer)、卵巣がん、神経内分泌がん、肝がん、子宮内膜がん、腎がん(kidney cancer)、前立腺がん、甲状腺がん、神経芽細胞腫、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、子宮頸がん、胃がん、膀胱がん、ヘパトーマ、および頭頸部がんからなる群より選択される、本発明1032の方法。

[本発明1034]

対象が、1種または複数種の追加の抗がん剤と組み合わされたWnt経路インヒビターで処置される、本発明1001～1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

骨格関連の副作用および/または毒性がWnt経路インヒビターに関係する、本発明1004～1011または1013～1034のいずれかの方法。