

【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2年1月30日(2020.1.30)

【公表番号】特表2018-538335(P2018-538335A)

【公表日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【年通号数】公開・登録公報2018-050

【出願番号】特願2018-532639(P2018-532639)

【国際特許分類】

A 6 1 K	38/19	(2006.01)
A 6 1 K	47/62	(2017.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
C 0 7 K	19/00	(2006.01)
C 0 7 K	14/52	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	38/19	
A 6 1 K	47/62	
A 6 1 K	47/54	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	19/00	Z N A
C 0 7 K	14/52	

【手続補正書】

【提出日】令和1年12月13日(2019.12.13)

【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】

非アルコール性脂肪肝疾患(N A F L D)、非アルコール性脂肪性肝炎(N A S H)、末期肝臓疾患、脂肪肝(hepati c steatosis)(脂肪肝(fatty liver))、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変(P B C)、または肝細胞癌(H C C)の処置に用いられる、G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 機能的変異体、G D F 1 5 融合タンパク質、またはG D F 1 5 コンジュゲートの1つもしくは複数を含む、G D F 1 5 治療剤。

【請求項2】

前記G D F 1 5 治療剤が、G D F 1 5 コンジュゲートである、請求項1に記載のG D F 1 5 治療剤。

【請求項3】

前記G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質またはF c - G D F 1 5 融合タンパク質である、請求項1に記載のG D F 1 5 治療剤。

【請求項4】

前記G D F 1 5 治療剤が、配列番号2～299および320から選択されるアミノ酸配列を含む、請求項1に記載のG D F 1 5 治療剤。

## 【請求項 5】

前記 GDF15 治療剤が、脂肪酸 - GDF15 コンジュゲートまたは PEG - GDF15 コンジュゲートである、請求項 1 に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 6】

前記 GDF15 治療剤が、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む GDF15 ポリペプチドを含まない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 7】

前記 GDF15 治療剤が、配列番号 41 のアミノ酸配列を含む脂肪酸 - GDF15 コンジュゲートではない、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 8】

前記 GDF15 治療剤が、以下のアミノ配列：

(i) 配列番号 41；

(ii) MHHHHHHHHARNGDHCPPLGGPGRCRLLHTVRA  
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I (M - (his) 6 - hGDF15 (197 ~ 308)) (配列番号 321)、

(iii) MHHHHHHHHMARNGDHCPPLGGPGRCRLLHTVRA  
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I (M - (his) 6 - M - hGDF15 (197 ~ 308)) (配列番号 322)、

(iv) MHHHHHHHHAHARDGCPPLGEGRCCRLQSLRASLQD  
WANWVVVAPRELDVVRMCGACPSQFRSANTHAQMQRALHGL  
NPDAAPAPCCVPASYEPVVLMHQDSDGRVSLTPFDDLVA  
K D C H C I (M - (his) 6 - dGDF15) (配列番号 323)、

(v) MHNGDHCPLGGPGRCRLLHTVRA  
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I (Mh  
hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 324)、

(vi) MHAGDHCPLGGPGRCRLLHTVRA  
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I (Mh  
A - hGDF15 (200 ~ 308)) (配列番号 325)、または

(vii) AHNGDHCPLGGPGRCRLLHTVRA  
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLH  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I (A  
h - hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 326)

を含まない脂肪酸コンジュゲートである、請求項 1、2、4、または 5 に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 9】

前記 GDF15 治療剤が、配列番号 41 のアミノ酸配列を含むアルブミン - GDF15 融合物ではない、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 10】

前記 GDF15 治療剤が、以下：配列番号 5、配列番号 6、配列番号 7、配列番号 8、配列番号 42 ~ 63、配列番号 69 ~ 107、配列番号 148、配列番号 149 および配列番号 320 のうちのいずれか 1 つ、または以下：配列番号 42 ~ 63、配列番号 69 ~ 107、配列番号 148、配列番号 149 および配列番号 320 のうちのいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

## 【請求項 11】

前記 GDF15 治療剤が、以下のアミノ酸配列：

(i) MHHHHH HHAR NGDHC PLGPG RCCRL HTVRA S  
LEDL GWADW VLSPR EVQVT MCIGA CPSQF RAANM  
HAQIK TSLHR LKPDT VPAPC CVPAS YNPMV LIQ  
KT DTGVS LQTYD DLLAK DCHCI (M - (his) 6 - hGDF  
15 (197 ~ 308)) (配列番号 321)、

(ii) 配列番号 6、

(iii) 配列番号 7、

(iv) MHHHHHHHMARNGDHCPPLGPGRCRHLTVRASLEDL  
GWADWVLSPREVQVTMCIIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHR  
LKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLLQTYDDLLAK  
DCHCI (M - (his) 6 - M - hGDF15 (197 ~ 308)) (配列番号 322)、

(v) MHHHHHHHAHARDGCPPLGEGRCCRQLQSLRASLQDLGW  
ANWVVVAPREL DV RMC V GAC PSQ F R S A N T H A Q M Q A R L H G L N  
P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K D  
C H C V (M - (his) 6 - dGDF15) (配列番号 323)、

(vi) MHNGDHCPPLGPGRCRHLTVRASLEDL GWADWVLSP  
RE V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A  
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M  
H - hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 324)、

(vii) MHAGDHCPPLGPGRCRHLTVRASLEDL GWADWVLSP  
RE V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A  
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (M  
H - hGDF15 (200 ~ 308)) (配列番号 325)、

(viii) 配列番号 41、および

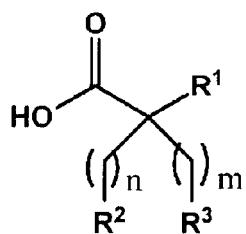
(ix) AHNGDHCPPLGPGRCRHLTVRASLEDL GWADWVLSP  
RE V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A  
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I (A  
H - hGDF15 (199 ~ 308)) (配列番号 326)

のうちの 1 つを含まない、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の GDF15 治療剤。

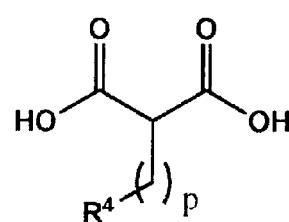
【請求項 12】

前記 GDF15 治療剤が、式 A1、A2 および A3：

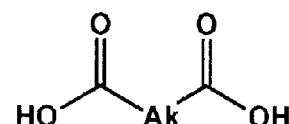
【化 1】



A1



A2



または A3

[R<sup>1</sup> は、CO<sub>2</sub>H または H であり、

$R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、互いに独立して、H、OH、 $CO_2H$ 、 $-CH=CH_2$ または $-C=C_6H_5$ であり、

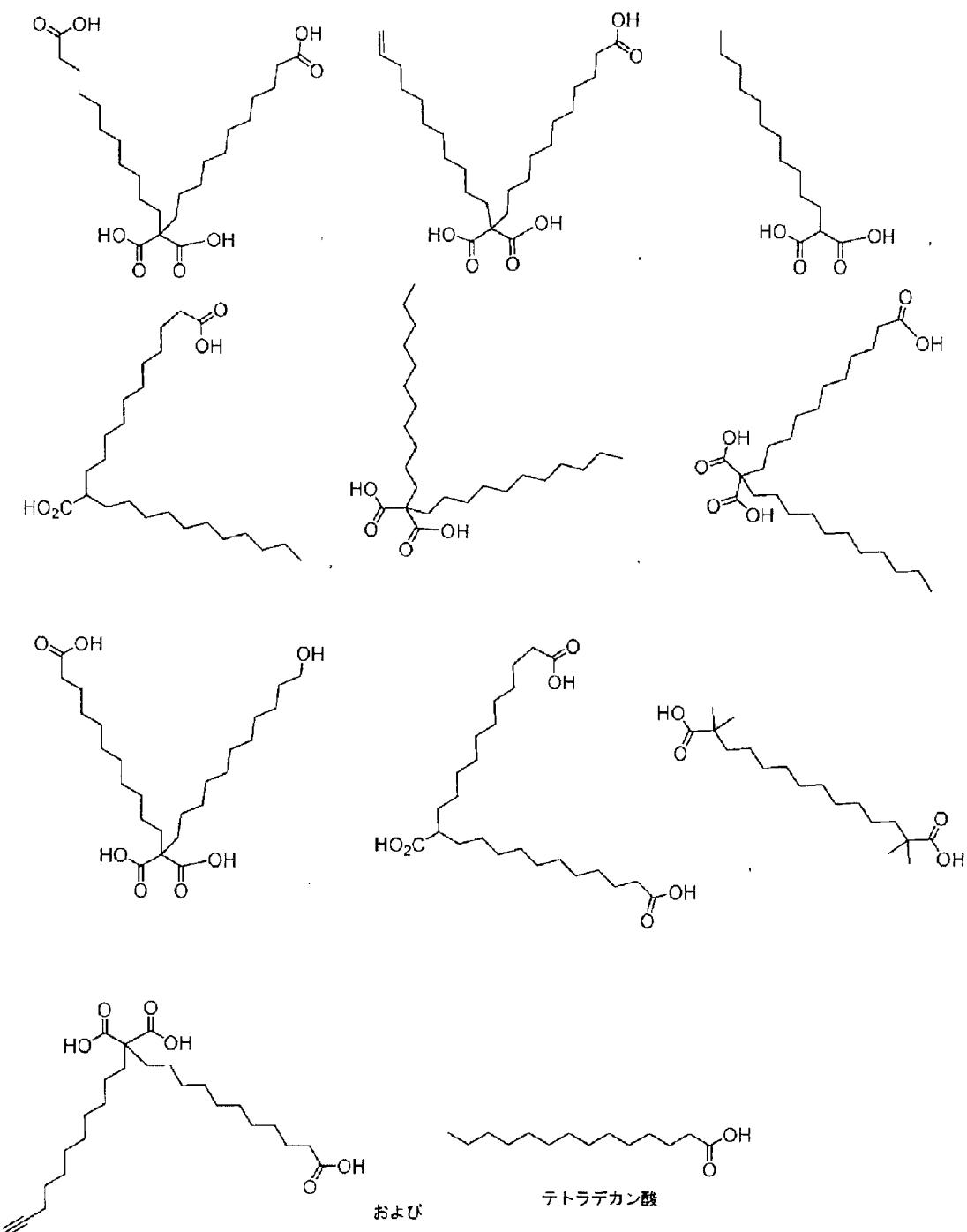
$Alk$ は、分岐 $C_6 \sim C_{10}$ アルキレンであり、

$n$ 、 $m$ および $p$ は互いに独立して、6から30の間の整数である]のうちのいずれか1つである脂肪酸を含まず、テトラデカン酸を含まない脂肪酸-GDF15コンジュゲートである、請求項1、2、4、または5に記載のGDF15治療剤。

【請求項13】

前記GDF15治療剤が、以下の脂肪酸：

【化2】



のうちの1つまたは複数を含まない脂肪酸-GDF15コンジュゲートである、請求項1

、2、4、5、または12に記載のGDF15治療剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0367

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0367】

【表11】

表11

標識の程度	算出された	観察された	%
His-hGDF15	26468	26360.3	5
His-hGDF15-BCN	26644	n/a	0
His-hGDF15 +1 PEG23	27567	28178.6	15
His-hGDF15 +2 PEG23	28666	29385.1	46
His-hGDF15 +3 PEG23	29765	30547.2	28
His-hGDF15 +4 PEG23	30864	31731.8	5

30 mM NaOAc pH 4.0 (427 μL) 中の His-hGDF15-BCN (I59:427 μL、1.17 mg/mL、0.019 μmol) の溶液に、アジド-dPEG23-アミン (Quanta Biodesign、104 μg、0.094 μmol) を添加した。反応物を室温で16時間混合し、その時点で、10 kDa MWC O Amicon 遠心フィルターを使用して、サンプルを5回希釈および濃縮することによって、混合物を30 mM NaOAc pH 4.0 に交換して、140 μL の容量とした。MALDI 解析は、+1 から +4 生成物への完全変換を示した。濃度は、A280 (29090 M-1cm-1、27600 g/mol) によって測定し、2.099 mg/mL (57%) であった。

本発明は次の態様を含む。

[1] GDF15変異体、GDF15融合タンパク質またはGDF15コンジュゲートのうちの1つまたは複数を含むGDF15治療剤の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、末期肝臓疾患、脂肪肝 (hepatic steatosis) (脂肪肝 (fatty liver))、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) または肝細胞癌 (HCC) を処置する方法。

[2] 前記GDF15治療剤が、GDF15コンジュゲートである、上記[1]に記載の方法。

[3] 前記GDF15治療剤が、HSA-GDF15融合タンパク質またはFc-GDF15融合タンパク質である、上記[1]に記載の方法。

[4] 前記GDF15治療剤が、表1から選択される、上記[1]に記載の方法。

[5] GDF15タンパク質、GDF15変異体、GDF15突然変異体、GDF15融合物またはGDF15コンジュゲートのうちの1つまたは複数を含むGDF15治療剤の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) または非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法。

[6] 前記GDF15治療剤が、脂肪酸-GDF15コンジュゲートまたはPEG-GDF15コンジュゲートである、上記[5]に記載の方法。

[ 7 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [ 5 ] に記載の方法。

[ 8 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [ 5 ] に記載の方法。

[ 9 ] G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 変異体、G D F 1 5 突然変異体、G D F 1 5 融合物または G D F 1 5 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む G D F 1 5 治療剤を含む医薬組成物の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 ( N A F L D ) 、非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) 、末期肝臓疾患、脂肪肝 ( hepatic steatosis ) ( 脂肪肝 ( fatty liver ) ) 、肝臓線維症、肝臓炎症、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変 ( P B C ) または肝細胞癌 ( H C C ) を処置する方法。

[ 10 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートまたは P E G - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [ 9 ] に記載の方法。

[ 11 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [ 9 ] に記載の方法。

[ 12 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [ 9 ] に記載の方法。

[ 13 ] G D F 1 5 タンパク質、G D F 1 5 変異体、G D F 1 5 突然変異体、G D F 1 5 融合物または G D F 1 5 コンジュゲートのうちの 1 つまたは複数を含む G D F 1 5 治療剤を含む医薬組成物の治療上有効な量を投与することによって、非アルコール性脂肪肝疾患 ( N A F L D ) または非アルコール性脂肪性肝炎 ( N A S H ) を処置する方法。

[ 14 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートまたは P E G - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [ 13 ] に記載の方法。

[ 15 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、H S A - G D F 1 5 融合タンパク質または F c - G D F 1 5 融合タンパク質である、上記 [ 13 ] に記載の方法。

[ 16 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、表 1 から選択される、上記 [ 13 ] に記載の方法。

[ 17 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む G D F 1 5 ポリペプチドを含まない、上記 [ 1 ] から [ 16 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 18 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、配列番号 4 1 のアミノ酸配列を含む脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートではない、上記 [ 1 ] から [ 17 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 19 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下のアミノ配列：

( i ) 配列番号 4 1 ;

( i i ) M H H H H H H H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G  
S L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H  
M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M - ( h i s ) 6 - h G D F 1 5 ( 1 9 7 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 1 ) ,

( i i i ) M H H H H H H H M A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D  
L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H  
R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A  
K D C H C I ( M - ( h i s ) 6 - M - h G D F 1 5 ( 1 9 7 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 2 ) ,

( i v ) M H H H H H H H A H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G  
W A N W V V A P R E L D V R M C V G A C P S Q F R S A N T H A Q M Q A R L H G L  
N P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K  
D C H C V ( M - ( h i s ) 6 - d G D F 1 5 ) ( 配列番号 3 2 3 ) ,

( v ) M H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P  
R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P  
C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M H h  
G D F 1 5 ( 1 9 9 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 4 ) ,

( v i ) M H A G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S P  
R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P  
P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M H

A - h G D F 1 5 ( 2 0 0 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 5 ) 、または  
 ( v i i ) A H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L  
 S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P  
 A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( A  
 H - h G D F 1 5 ( 1 9 9 ~ 3 0 8 ) ( 配列番号 3 2 6 )

を含まない脂肪酸コンジュゲートである、上記 [ 1 ] 、 [ 2 ] 、 [ 4 ] 、 [ 5 ] 、 [ 6 ]  
 、 [ 8 ] 、 [ 9 ] 、 [ 10 ] 、 [ 12 ] から [ 14 ] および [ 16 ] のいずれか一項に記載  
 の方法。

[ 2 0 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、ヒト血清アルブミン - G D F 1 5 融合物などの、配  
 列番号 4 1 のアミノ酸配列を含むアルブミン - G D F 1 5 融合物ではない、上記 [ 1 ] か  
 ら [ 1 7 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 1 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下：配列番号 5 、配列番号 6 、配列番号 7 、配  
 列番号 8 、配列番号 4 2 ~ 6 3 、配列番号 6 9 ~ 1 0 7 、配列番号 1 4 8 、配列番号 1 4 9  
 および配列番号 3 2 0 のうちのいずれか 1 つ、または以下：配列番号 4 2 ~ 6 3 、配列番号  
 6 9 ~ 1 0 7 、配列番号 1 4 8 、配列番号 1 4 9 および配列番号 3 2 0 のうちのいずれ  
 か 1 つのアミノ酸配列を含む、上記 [ 1 ] から [ 1 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 2 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、以下のアミノ酸配列：

( i ) M H H H H H H H A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L  
 L E D L G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R  
 H A Q I K T S L H R L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K  
 K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M - ( h i s ) 6 - h G D F  
 1 5 ( 1 9 7 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 1 ) 、

( i i ) 配列番号 6 、

( i i i ) 配列番号 7 、

( i v ) M H H H H H H H M A R N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L  
 G W A D W V L S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R  
 L K P D T V P A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K  
 D C H C I ( M - ( h i s ) 6 - M - h G D F 1 5 ( 1 9 7 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2  
 2 ) 、

( v ) M H H H H H H H A H A R D G C P L G E G R C C R L Q S L R A S L Q D L G W  
 A N W V V V A P R E L D V R M C V G A C P S Q F R S A N T H A Q M Q A R L H G L N  
 P D A A P A P C C V P A S Y E P V V L M H Q D S D G R V S L T P F D D L V A K D  
 C H C V ( M - ( h i s ) 6 - d G D F 1 5 ) ( 配列番号 3 2 3 ) 、

( v i ) M H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S  
 P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A  
 P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M H  
 - h G D F 1 5 ( 1 9 9 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 4 ) 、

( v i i ) M H A G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L  
 S P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P  
 A P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( M H  
 A - h G D F 1 5 ( 2 0 0 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 5 ) 、

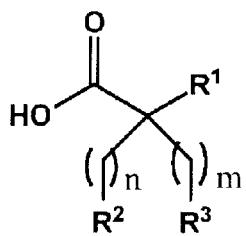
( v i i i ) 配列番号 4 1 、および

( i x ) A H N G D H C P L G P G R C C R L H T V R A S L E D L G W A D W V L S  
 P R E V Q V T M C I G A C P S Q F R A A N M H A Q I K T S L H R L K P D T V P A  
 P C C V P A S Y N P M V L I Q K T D T G V S L Q T Y D D L L A K D C H C I ( A H  
 - h G D F 1 5 ( 1 9 9 ~ 3 0 8 ) ) ( 配列番号 3 2 6 )

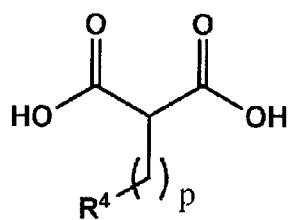
のうちの 1 つを含まない、上記 [ 1 ] から [ 1 6 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 2 3 ] 前記 G D F 1 5 治療剤が、式 A 1 、 A 2 および A 3 :

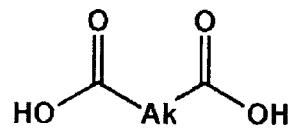
【化40-1】



A1



A2



またはA3

[ R¹ は、 C O₂ H または H であり、

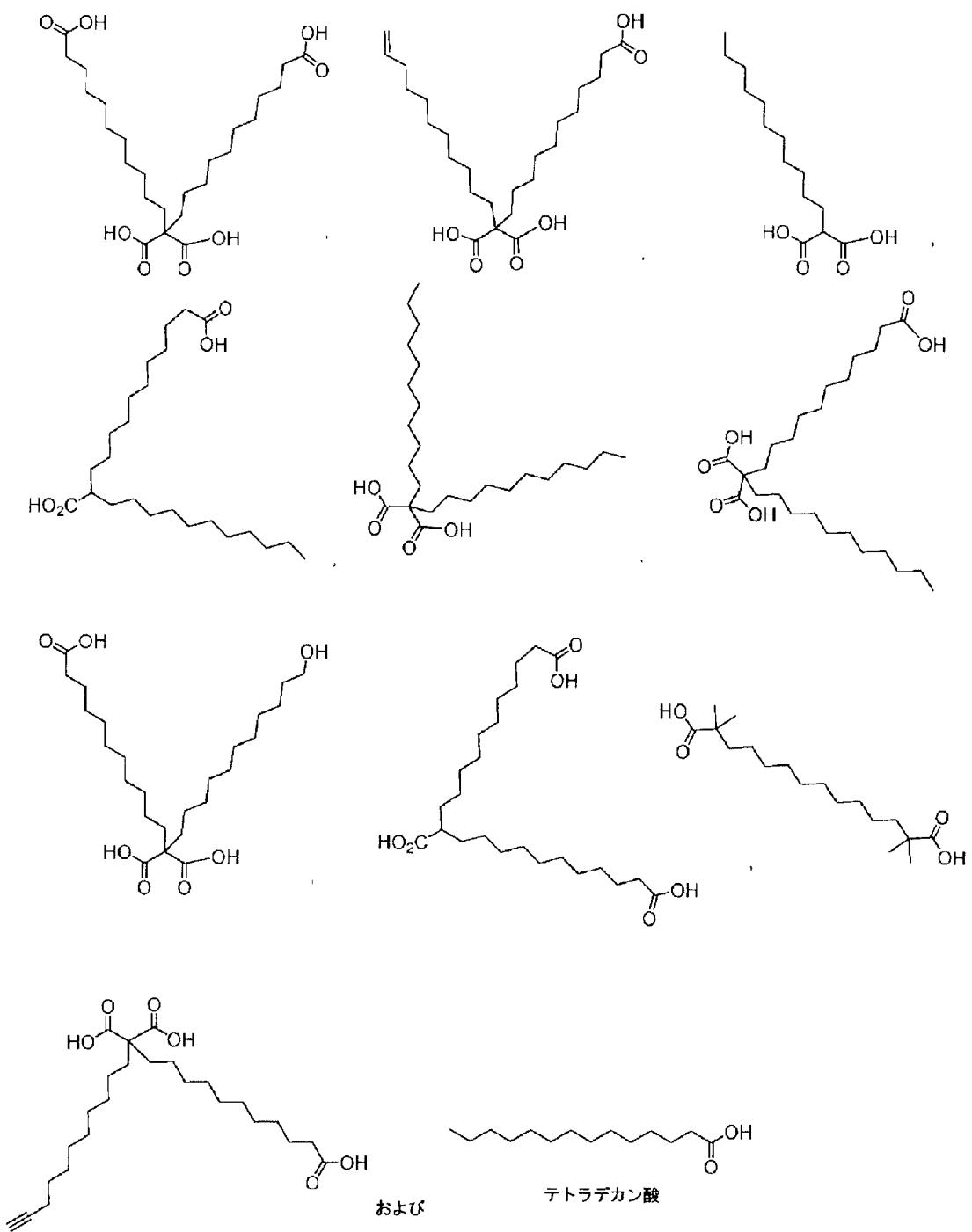
R²、R³ および R⁴ は、互いに独立して、H、O H、C O₂ H、-C H=C H₂ または -C C H であり、

Ak は、分岐 C₆ ~ C₃₀ アルキレンであり、

n、m および p は互いに独立して、6 から 30 の間の整数である ] のうちのいずれか 1 つである脂肪酸を含まず、テトラデカン酸を含まない脂肪酸 - G D F 15 コンジュゲートである、上記 [ 1 ]、[ 2 ]、[ 4 ]、[ 5 ]、[ 6 ]、[ 8 ]、[ 9 ]、[ 10 ]、[ 12 ] から [ 14 ] および [ 16 ] のいずれか一項に記載の方法。

[ 24 ] 前記 G D F 15 治療剤が、以下の脂肪酸：

【化 4 0 - 2】



のうちの 1 つまたは複数を含まない脂肪酸 - G D F 1 5 コンジュゲートである、上記 [ 1 ]、[ 2 ]、[ 4 ]、[ 5 ]、[ 6 ]、[ 8 ]、[ 9 ]、[ 10 ]、[ 12 ] から [ 14 ]、[ 16 ] および [ 22 ] のいずれか一項に記載の方法。