

【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6年8月13日(2024.8.13)

【国際公開番号】WO2022/031956
 【公表番号】特表2023-538278(P2023-538278A)
 【公表日】令和5年9月7日(2023.9.7)
 【年通号数】公開公報(特許)2023-169
 【出願番号】特願2023-507920(P2023-507920)

【国際特許分類】

A 6 1 K 3 1 / 4 2 8 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 1 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 5 7 3 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 5 6 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 5 8 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 9 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 1 3 7 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 7 (2 0 0 6 . 0 1)

10

20

【F I】

A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
 A 6 1 P 1 1 / 0 6
 A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1
 A 6 1 K 3 1 / 5 7 3
 A 6 1 K 3 1 / 5 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 8
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 8
 A 6 1 K 3 1 / 4 3 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 1 3 7
 A 6 1 K 3 1 / 1 6 7

30

【手続補正書】

【提出日】令和6年8月2日(2024.8.2)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の約75mg～約300mgの1日用量を含み、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩は前記対象に経口投与されるものであり、前記対象が既に少なくとも2つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療される、医薬組成物。

【請求項2】

50

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 2 つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ICS）および長時間作用型ベータアゴニスト（LABA）である、医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 2 記載の医薬組成物において、前記吸入コルチコステロイド（ICS）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 2 記載の医薬組成物において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（LABA）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ピランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

10

【請求項 5】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、絶対血中好酸球のレベルを低減することである、医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 5 記載の医薬組成物において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約 50% 減少する、医薬組成物。

20

【請求項 7】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、1 秒間の努力肺活量（FEV₁）、喘息コントロール質問票（ACQ）のスコア、喘息の QOL 質問票（AQLQ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

30

【請求項 9】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、1 秒間の努力肺活量（FEV₁）、努力肺活量（FVC）、年換算 Composite イベント率、朝のピーク呼気流量（PEF）、喘息制御質問票（ACQ）のスコア、喘息の QOL 質問票（AQLQ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。

40

【請求項 11】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 150 mg である、医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 1 2 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的

50

に許容される塩の前記1日用量は、1日2回、75mgで投与されるものである、医薬組成物。

【請求項14】

請求項1記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記1日用量は、1日あたり約300mgである、医薬組成物。

【請求項15】

請求項14記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記1日用量は、1日2回、150mgで投与されるものである、医薬組成物。

【請求項16】

請求項1記載の医薬組成物において、前記対象は、12歳を超え、および、75歳未満である、医薬組成物。

【請求項17】

請求項1記載の医薬組成物において、前記対象は、約18歳以上である、医薬組成物。

【請求項18】

請求項1記載の医薬組成物において、前記対象は、約12歳から約17歳である、医薬組成物。

【請求項19】

血液学的レスポナーヒット対象の好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の約75mg～約300mgの1日用量を含み、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩は前記血液学的レスポナーヒット対象に経口投与されるものであり、前記血液学的レスポナーヒット対象が既に少なくとも2つの喘息薬を投与されており、それによって前記血液学的レスポナーヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息が治療されるものであり、および、FEV₁が少なくとも150mlまたは少なくとも5%改善する、医薬組成物。

【請求項20】

請求項19記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポナーヒット対象は、AECが100細胞/μl未満に減少する、医薬組成物。

【請求項21】

請求項19記載の医薬組成物において、前記少なくとも2つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド(IC₅)および長時間作用型ベータアゴニスト(LABA)である、医薬組成物。

【請求項22】

請求項21記載の医薬組成物において、前記吸入コルチコステロイド(IC₅)は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項23】

請求項21記載の医薬組成物において、前記長時間作用型ベータアゴニスト(LABA)は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ピランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項24】

請求項19記載の医薬組成物において、前記絶対血中好酸球のレベルが約90%減少する、医薬組成物。

【請求項25】

請求項19記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポナーヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、1秒間の努力肺活量(FEV₁)、喘息コントロール質問票(ACQ)のスコア、喘息のQOL質問票(AQLQ)のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することであ

10

20

30

40

50

る、医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

【請求項 27】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、医薬組成物。

10

【請求項 28】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、1 秒間の努力肺活量 (FEV₁)、努力肺活量 (FVC)、年換算 Composite イベント率、朝のピーク呼気流量 (PEF)、喘息制御質問票 (ACQ) のスコア、喘息の QOL 質問票 (AQLQ) のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象における前記好酸球性表現型の中等度から重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

20

【請求項 30】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 150 mg である、医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 30 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、75 mg で投与されるものである、医薬組成物。

30

【請求項 32】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 300 mg である、医薬組成物。

【請求項 33】

請求項 32 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、150 mg で投与されるものである、医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象は、12 歳を超え、および、75 歳未満である、医薬組成物。

40

【請求項 35】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象は、約 18 歳以上である、医薬組成物。

【請求項 36】

請求項 19 記載の医薬組成物において、前記血液学的レスポonderヒット対象は、約 12 歳から約 17 歳である、医薬組成物。

【請求項 37】

それを必要とするヒット対象の好酸球性表現型の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の約 75 mg ~ 約 300 mg の 1 日

50

用量を含み、前記デクスプラミペキソールまたはその薬学的に許容される塩は前記対象に経口投与されるものであり、前記対象が既に少なくとも2つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息が治療される、医薬組成物。

【請求項38】

請求項37記載の医薬組成物において、前記少なくとも2つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド（ICS）および長時間作用型ベータアゴニスト（LABA）である、医薬組成物。

【請求項39】

請求項38記載の医薬組成物において、前記吸入コルチコステロイド（ICS）は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。 10

【請求項40】

請求項38記載の医薬組成物において、前記長時間作用型ベータアゴニスト（LABA）は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ピランテロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項41】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、前記絶対血中好酸球のレベルを減少させることである、医薬組成物。 20

【請求項42】

請求項41記載の医薬組成物において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約50%減少する、医薬組成物。

【請求項43】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、1秒間の努力肺活量（FEV₁）、喘息コントロール質問票（ACQ）のスコア、喘息のQOL質問票（AQLQ）のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。 30

【請求項44】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

【請求項45】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、医薬組成物。 40

【請求項46】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、1秒間の努力肺活量（FEV₁）、努力肺活量（FVC）、年換算CompExイベント率、朝のピーク呼気流量（PEF）、喘息制御質問票（ACQ）のスコア、喘息のQOL質問票（AQLQ）のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。

【請求項47】

請求項37記載の医薬組成物において、前記好酸球性表現型ヒト対象の十分にコントロ 50

ールされていない軽度、中等度、及び重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

【請求項 4 8】

請求項 3 7 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 1 5 0 m g である、医薬組成物。

【請求項 4 9】

請求項 4 8 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、7 5 m g で投与されるものである、医薬組成物。

10

【請求項 5 0】

請求項 3 7 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 3 0 0 m g である、医薬組成物。

【請求項 5 1】

請求項 5 0 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、1 5 0 m g で投与されるものである、医薬組成物。

【請求項 5 2】

請求項 3 7 記載の医薬組成物において、前記対象は、1 2 歳を超え、および、7 5 歳未満である、医薬組成物。

20

【請求項 5 3】

請求項 3 7 記載の医薬組成物において、前記対象は、約 1 8 歳以上である、医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 3 7 記載の医薬組成物において、前記対象は、約 1 2 歳から約 1 7 歳である、医薬組成物。

【請求項 5 5】

それを必要とするヒト対象の好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息を治療のための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の約 7 5 m g ~ 約 3 0 0 m g の 1 日用量を含み、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩は前記対象に経口投与されるものであり、前記対象が既に少なくとも 2 つの喘息薬を投与されており、それによって前記対象における前記好酸球性表現型のコントロールされていない重度の喘息が治療されるものであり、前記対象は、最低 1 日の中用量 I C S + L A B A 治療を必要とすること、1 年に 2 回以上の喘息増悪、A C Q スコア 1 . 5、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 つの基準を示すものである、医薬組成物。

30

【請求項 5 6】

請求項 5 5 記載の医薬組成物において、前記少なくとも 2 つの喘息薬は、吸入コルチコステロイド (I C S) および長時間作用型ベータアゴニスト (L A B A) である、医薬組成物。

40

【請求項 5 7】

請求項 5 6 記載の医薬組成物において、前記吸入コルチコステロイド (I C S) は、ベクロメタゾン、フルチカゾン、シクレソニド、モメタゾン、ブデソニド、フルニソリド、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 5 8】

請求項 5 6 記載の医薬組成物において、前記長時間作用型ベータアゴニスト (L A B A) は、硫酸アルブテロール、フマル酸ホルモテロール、サルメテロール、キシナフォ酸サルメテロール、酒石酸アルフォルモテロール、オロダテロール、ウメクリジニウム、ピラントロール、インダカテロール、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、医薬組成物。

50

【請求項 59】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、前記絶対血中好酸球のレベルを減少させることである、医薬組成物。

【請求項 60】

請求項 59 記載の医薬組成物において、前記絶対血中好酸球のレベルが少なくとも約 50% 減少する、医薬組成物。

【請求項 61】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、1 秒間の努力肺活量 (F E V₁)、喘息コントロール質問票 (A C Q) のスコア、喘息の Q O L 質問票 (A Q L Q) のスコア、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。 10

【請求項 62】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、咽頭好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好塩基球のレベル、血中好酸球前駆体集団のレベル、呼気中一酸化窒素濃度及びこれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少することである、医薬組成物。

【請求項 63】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、喘息増悪の頻度を減少させることである、医薬組成物。 20

【請求項 64】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、1 秒間の努力肺活量 (F E V₁)、努力肺活量 (F V C)、年換算 C o m p E x イベント率、朝のピーク呼気流量 (P E F)、喘息制御質問票 (A C Q) のスコア、喘息の Q O L 質問票 (A Q L Q) のスコア、および、その組み合わせからなる群から選択される測定値を改善することである、医薬組成物。 30

【請求項 65】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記対象における前記好酸球性表現型の前記コントロールされていない重度の喘息を治療することは、最初の増悪までの時間、鼻好酸球ペルオキシダーゼのレベル、血中好酸球のレベル、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される症状を減少させることである、医薬組成物。

【請求項 66】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 150 mg である、医薬組成物。

【請求項 67】

請求項 66 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、75 mg で投与されるものである、医薬組成物。 40

【請求項 68】

請求項 57 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日あたり約 300 mg である、医薬組成物。

【請求項 69】

請求項 68 記載の医薬組成物において、前記デクスプラミベキソールまたはその薬学的に許容される塩の前記 1 日用量は、1 日 2 回、150 mg で投与されるものである、医薬組成物。

【請求項 70】

請求項 5 7 記載の 医薬組成物 において、前記対象は、1 2 歳を超え、および、7 5 歳未満である、医薬組成物。

【請求項 7 1】

請求項 5 7 記載の 医薬組成物 において、前記対象は、約 1 8 歳以上である、医薬組成物。

【請求項 7 2】

請求項 5 7 記載の 医薬組成物 において、前記対象は、約 1 2 歳から約 1 7 歳である、医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

10

【補正対象項目名】0 0 0 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 1】

関連出願との相互参照

本出願は、2 0 2 0 年 8 月 5 日に 出 願 さ れ た 米 国 仮 出 願 第 6 3 / 0 6 1 , 2 2 6 号 及 び 2 0 2 1 年 1 月 1 3 日 に 出 願 さ れ た 米 国 仮 出 願 第 6 3 / 1 3 6 , 9 3 3 号、2 0 2 1 年 2 月 8 日 に 出 願 さ れ た 米 国 仮 出 願 第 6 3 / 1 4 7 , 0 2 4 号 及 び 2 0 2 1 年 4 月 1 4 日 に 出 願 さ れ た 米 国 仮 出 願 第 6 3 / 1 7 4 , 9 3 8 号 の 利 益 を 主 張 す る も の で あ る 。 こ れ ら の 出 願 の 各 々 の 開 示 内 容 は、参 照 に よ り 本 明 細 書 に 組 み 込 ま れ る。

20

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

- （特許文献 1） 米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 2 7 1 8 3 9 号明細書
- （特許文献 2） 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 2 4 6 1 1 9 号明細書
- （特許文献 3） 米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 8 3 9 7 号明細書
- （特許文献 4） 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 2 0 3 3 9 号明細書
- （特許文献 5） 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 1 9 1 4 3 9 号明細書
- （特許文献 6） 国際公開第 2 0 1 3 / 0 3 4 1 7 3 号

30

40

50