

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-528928

(P2014-528928A)

(43) 公表日 平成26年10月30日(2014. 10. 30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4184 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4184	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 3/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/00	
<b>A 6 1 P 5/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 5/00	
<b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/00	
<b>A 6 1 P 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-528530 (P2014-528530)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成24年8月29日 (2012. 8. 29)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月30日 (2014. 4. 30)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/052750		3 5
(87) 国際公開番号	W02013/033133	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成25年3月7日 (2013. 3. 7)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/530, 128	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成23年9月1日 (2011. 9. 1)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヌーナン症候群の治療のための有機化合物の使用

## (57) 【要約】

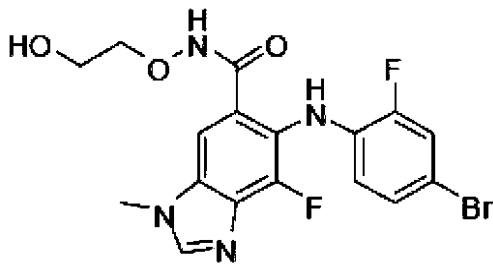
ヌーナン症候群の治療のための医薬の調製のための、本明細書で定義された式 ( I ) の M E K 阻害剤化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用、ヌーナン症候群を有する温血動物、特にヒトを治療する方法であって、本明細書で定義された式 ( I ) の M E K 阻害剤化合物、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を前記動物に投与することを含む方法；ならびに式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩と、ヌーナン症候群を治療するための指示を含む添付書類または他のラベルとを含む医薬組成物および商業用パッケージ。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヌーナン症候群の治療のための医薬の調製のための、式 (I) の化合物：

## 【化 2】



(I)

10

または薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 2】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広または翼状の頸部、離れた位置にある眼および/または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

医薬が、ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療のためのものである、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の使用。

20

## 【請求項 4】

温血動物がヒトである、請求項 3 に記載の使用。

## 【請求項 5】

式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする温血動物に投与することを含む、ヌーナン症候群を治療する方法。

## 【請求項 6】

ヌーナン症候群に罹患した温血動物の治療における使用のための、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 7】

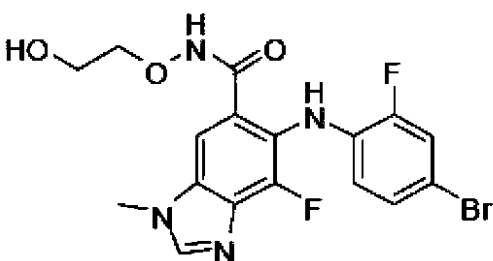
式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩と、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することによりヌーナン症候群を治療するための指示を含む添付書類または他のラベルとを含む商業用パッケージ。

30

## 【請求項 8】

ヌーナン症候群の治療における使用のための、式 (I) の化合物：

## 【化 3】



(I)

40

または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 9】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広または翼状の頸部、離れた位置にある眼および/または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 8 に記載の使用のための化合物。

50

## 【請求項 10】

ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療における、請求項 8 から 9 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 11】

温血動物がヒトである、請求項 10 に記載の使用のための化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ヌーナン症候群の治療のための医薬の調製のための、本明細書で定義された式 (I) の MEK 阻害剤化合物、または薬学的に許容されるその塩の使用、ヌーナン症候群を有する温血動物、特にヒトを治療する方法であって、本明細書で定義された式 (I) の MEK 阻害剤化合物、または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を前記動物に投与することを含む方法；ならびに式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩と、ヌーナン症候群を治療するための指示を含む添付書類または他のラベル (labeling) とを含む医薬組成物および商業用パッケージに関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

ターナー様症候群としても公知の「ヌーナン症候群」という用語は、本明細書で使用する場合、体の複数の部分において正常な発達を阻止する一種の遺伝的障害であり、J. A. Noonan および D. A. Ehmke によって 1963 年に最初に記載された。ヌーナン症候群は、低身長、先天性心臓欠陥 (肺動脈弁狭窄症)、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびに / またはこれらに限定されないが、幅広いまたは翼状の頸部、離れた位置にある眼および / または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる (例えば、Allanson, Journal of Medical Genetics, 1987, 24: 9-13; Noonan J.A. および Ehmke D.A. J. Pediatr., 1963, 63: 468-70 を参照されたい)。

20

## 【0003】

ヌーナン症候群は、出生 1000 ~ 2500 件のうち 1 件の罹患率である、新生児の肥大型心筋症の最大の原因である。Ras - Raf - Mek - Erk 経路における遺伝的欠陥 (MEK、KRAS、PTPN11、RAF1、SOS1 遺伝子) が、ヌーナン症候群を引き起こすとして特定されている。ヌーナン症候群の患者の約 20% が肥大型心筋症を有する。この疾患のある自然史研究では、12 年の追跡調査中にヌーナン症候群 HCM 患者の約 40% が、死亡したかまたは心臓手術を必要とした (Shaw et al, Arch. Dis. Child, 2007, 92: 128-132)。肥大型心筋症を有するヌーナン症候群患者において、MEK および ERK の活性化は、遺伝子上流におけるまたは MEK における変異により、下流に生じる。抗高血圧剤を用いた無作為化比較試験により、左室肥大 (LVH) の逆転は、より良好な心血管罹患率および死亡率の結果を伴うことが示された。しかし、症状を主に緩和するための医学的治療の選択肢が限られており、ヌーナン症候群患者における主な医学的必要性は満たされていないままであり、患者の生存を改善するための大きな医学的必要性が依然として満たされずに存在する。

30

40

## 【0004】

本明細書で定義された式 (I) の化合物は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ / 細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ (MEK) の強力な、高度に選択的な阻害剤である。MEK は RAS / RAF / MEK / ERK 経路における主要なタンパク質であり、これらの経路は、細胞増殖および生存に対して信号を送る。式 (I) の化合物は、MEK1 および MEK2 タンパク質に対して強力な阻害活性を有し、心筋細胞の成長調節に関わっている RAS / RAF / MEK / ERK 経路をターゲットとする。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

50

本明細書で定義された式 ( I ) の化合物は、ヌーナン症候群の治療に有用であることが見出された。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 6 】

したがって、本発明は、ヌーナン症候群の治療のための医薬の調製のための、式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 7 】

一態様では、本発明は、ヌーナン症候群の治療における使用のための式 ( I ) の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

10

【 0 0 0 8 】

本態様の一実施形態では、ヌーナン症候群は、低身長、先天性心臓欠陥 ( 肺動脈弁狭窄症 )、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広いまたは翼状の頸部、離れた位置にある眼および / または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である。

【 0 0 0 9 】

本態様の別の実施形態では、式 ( I ) の前記化合物は、ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療における使用のためのものである。

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、前記温血動物はヒトである。

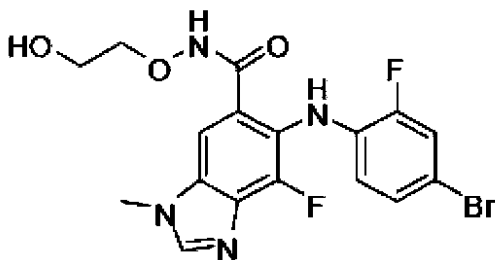
20

【 0 0 1 1 】

本発明での使用に特に興味深い M E K 阻害剤化合物は、式 ( I ) に記載されているアルキル化ベンゾイミダゾール誘導体化合物である。

【 0 0 1 2 】

【化 1】



( I )

30

【 0 0 1 3 】

式 ( I ) の化合物は、6 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - アミド ( 化合物 A ) である。式 ( I ) の化合物は、全体としてここで参照により本明細書に組み込まれている P C T 国際出願第 0 3 / 0 7 7 9 1 4 号に記載されており、その調製のための方法は、本明細書の例えば、実施例 1 8 に記載されている。式 ( I ) の化合物は、強力な M E K 阻害剤であると示されている。( P C T 国際出願第 0 3 / 0 7 7 9 1 4 号、37 頁を参照されたい)。さらに、単離した酵素アッセイにおいて、化合物 6 - ( 4 - プロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - アミド ( 化合物 A ) は、12 ナノモル ( n M ) の 5 0 % 阻害 ( I C <sub>50</sub> ) 値で M E K 1 を阻害した。

40

【 0 0 1 4 】

本発明に使用される化合物は、1 つまたは複数の不斉中心を保有することができ、P C T 国際出願第 0 3 / 0 7 7 9 1 4 号において記載されているように、個々の ( R ) - または ( S ) - 立体異性体として、またはこれらの混合物として生成することができる。他に示されている以外は、明細書および請求項におけるある特定の化合物の記載または命名は

50

、両方の個々のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、そのラセミ混合物またはその他の混合物を含むことを意図する。したがって、本発明はまた、本発明の化合物のジアステレオマー (diastereomeric) 混合物および分離されたエナンチオマーを含めたすべてのこのような異性体を含む。ジアステレオマー (Diastereomeric) 混合物は、当業者には公知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別再結晶により、これらの物理的、化学的な違いに基づき、これらの個々のジアステレオマーへと分離することができる。エナンチオマーは、適当な光学活性化合物 (例えば、アルコール) との反応により、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物へと変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーへと変換する (例えば、加水分解することにより、分離することができる。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野で周知である ("Advanced organic Chemistry", 4<sup>th</sup> edition, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992の第4章における考察を参照されたい)。

10

**【0015】**

本発明の化合物は、遊離型、または薬学的に許容される塩の形態で投与されてもよい。

**【0016】**

「薬学的に許容される」という用語は、妥当な利点/リスク比の釣り合いがとれ、過剰な毒性、刺激アレルギー反応および他の問題となる合併症なしに、健全な医学的判断の範囲内で、例えば、哺乳動物またはヒトなどの対象の組織に接触させるのに適切な化合物、物質、組成物および/または剤形を指すと本明細書で定義されている。

**【0017】**

「塩」は、本明細書で使用する場合、他に指摘されていない限り、本発明の化合物中に存在し得る酸性および塩基性の基の塩を含む。本来、塩基性である本発明の化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することが可能である。本発明のこのような塩基性の化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、無毒性の酸付加塩を形成するもの、すなわち、薬学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、および酒石酸塩などを形成する酸である。本発明の単一の化合物は、複数の酸性または塩基性部分を含み得るので、本発明の化合物は、単一の化合物内にモノ塩、ジ塩またはトリ塩を含み得る。

20

30

**【0018】**

本発明の化合物中の酸性部分の場合、塩は、本発明の化合物を塩基性化合物、特に無機塩基で処理することにより形成することができる。好ましい無機塩は、アルカリおよびアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、バリウムおよびカルシウムなどで形成されるものである。好ましい有機塩基の塩として、例えば、アンモニウム、ジベンジルアンモニウム、ベンジルアンモニウム、2-ヒドロキシエチルアンモニウム、ビス(2-ヒドロキシエチル)アンモニウム、フェニルエチルベンジルアミン、ジベンジル-エチレンジアミンなどの塩が挙げられる。酸性部分の他の塩として、例えば、プロカイン、キニーネおよびN-メチルグルカミン (N-methylglucosamine) により形成されるような塩、これに加えて、塩基性アミノ酸、例えば、グリシン、オルニチン、ヒスチジン、フェニルグリシン、リシンおよびアルギニンなどにより形成される塩を挙げることができる。特に好ましい塩は、本発明の化合物のナトリウムまたはカリウム塩である。

40

**【0019】**

塩基性部分に関しては、塩は、酸性化合物、特に無機酸で本発明の化合物を処理することにより形成される。この種類の好ましい無機塩として、例えば、塩酸、臭水素酸、硫酸、リン酸などの塩を挙げることができる。この種類の好ましい有機塩として、例えば、酢酸、コハク酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルタミン酸、グリコール酸、安息香酸、ケイ皮酸などの有機酸により形成される塩を挙げることができる。特に好ましいこの種類の塩は、本発明の化合物Aの塩酸塩または硫酸塩である。

**【0020】**

50

本発明に対して適切な化合物 A の追加的な薬学的に許容される塩として、ここで参照により本出願に組み込まれている、PCT 国際出願第 03 / 077914 号に開示されている塩が挙げられる。

【0021】

さらに、本発明は、ヌーナン症候群を治療する方法であって、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする温血動物、特にヒトに投与することを含む方法に関する。

【0022】

「治療する」または「治療」という用語は、本明細書で使用する場合、対象における少なくとも 1 つの症状を緩和する、低減するもしくは軽減する、またはヌーナン症候群の進行の遅延をもたらす治療を含む。例えば、治療は、ヌーナン症候群の 1 つもしくはいくつかの症状の減退またはヌーナン症候群の完全な根絶であることができる。本発明の意味の範囲内で、「治療する」という用語はまた、ヌーナン症候群を停止させる、発病を遅らせる（すなわち、疾患の臨床所見以前の期間）および / または進行もしくは悪化のリスクを減少させることを意味する。

10

【0023】

「治療有効量」または「臨床的有效量」という用語は、本明細書で使用する場合、治療薬で治療した温血動物、好ましくはヒトにおいて、ヌーナン症候群のベースラインの臨床的に観察可能な徴候と症状を上回る観察可能な改善を提供するのに十分な量である。

【0024】

「温血動物」という用語は、本明細書で使用する場合、ヌーナン症候群に罹患しているまたは罹ることが可能な動物を含む。温血動物の例として、哺乳動物、例えば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラットなどが挙げられる。好ましい実施形態では、対象は、ヒト、例えば、ヌーナン症候群に罹患した、罹患するリスクが高い、または罹ることが潜在的に可能なヒトなどである。

20

【0025】

本発明は、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、ヌーナン症候群に対する治療有効量で、それを必要とする温血動物に投与することを含む、ヌーナン症候群を治療する方法を提供する。

【0026】

当業者は、本明細書中で以前に、および本明細書中でこれより以下に述べられている、ヌーナン症候群に対する式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の、MEK 活性を阻害する有利な効果を証明するための関連する試験モデルを選択することが完全に可能である。式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩の薬理的活性は、例えば、適切な臨床試験または以下に記載されている実施例を用いて実証することができる。

30

【0027】

適切な臨床試験は、特に、例えばヌーナン症候群に罹患した患者における、非盲検用量漸増試験である。ヌーナン症候群に対する有利な効果は、このように当業者に公知のこれらの試験の結果を介して直接判定することができる。このような試験は、単剤療法における式 (I) の MEK 阻害剤化合物または薬学的に許容されるその塩の効果を、利用可能な以前の治療、例えば、ヌーナン症候群の一部の患者の低身長を治療するための成長ホルモンと比較するのに特に適切となり得る。各患者は、式 (I) の MEK 阻害剤化合物または薬学的に許容されるその塩の投薬を、毎日もしくは断続的 (intermittently) 投与のいずれかで、および / または単回単位剤形もしくは複数回単位剤形のいずれかで受けることができる。治療の効果は、このような試験において、6 週毎に症状のスコアを評価することによって、例えば、12、18 または 24 週後に判定することができる。

40

【0028】

さらに、本発明は、ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療における使用のための、式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物に関する。「医薬組成物」という用語は、温血動物、好ましくはヒトに投与することによ

50

って、哺乳動物に影響を及ぼしているヌーナン症候群を治療する、少なくとも1つの治療薬を含有する混合物または溶液を指すように本明細書で定義されている。

【0029】

医薬組成物は、それ自体公知の方式で調製することができ、ヒトを含めた温血動物への、経口または直腸などの経腸投与、および非経口投与に対して適切なものであり、この医薬組成物は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を単独でまたは経腸もしくは非経口の適用に対して特に適切な1つもしくは複数の薬学的に許容される担体と組み合わせて含む。

【0030】

新規の医薬組成物は、約0.1%~約99.9%、好ましくは約1%~約60%の治療薬(複数可)を含有し得る。「約」または「およそ」という用語は、本明細書で使用する場合、いずれの場合も、与えられた値または範囲の10%以内、より好ましくは5%以内であるという意味を有するものとする。

10

【0031】

経腸投与または非経口投与に対して適切な医薬組成物は、例えば、単位剤形のもの、例えば、糖コーティング錠剤、錠剤、カプセル剤もしくは坐剤など、またはアンプルである。他に示されていない場合、これらは、それ自体公知の方式、例えば、様々な従来の混合、粉碎、直接圧縮、造粒、糖コーティング、溶解、凍結乾燥プロセス、または当業者には容易に明らかな製造技術を用いて調製する。式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有する単位剤形は、カプセル剤内部にマイクロ錠剤を封入した、例えばゼラチンカプセル剤の形態であってよい。医薬製剤にそのまま採用されるゼラチンカプセル剤、例えばPfizerから入手可能なCAPSUGELとして公知の硬ゼラチンカプセル剤などをこれに対して使用することができる。

20

【0032】

本発明の単位剤形は、医薬品のために使用される追加的な従来の担体または添加剤の場合によってさらに含んでもよい。このような担体の例として、これらに限定されないが、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、摺滑剤、安定剤、および充填剤、賦形剤、着色剤、香料および保存剤が挙げられる。当業者は、慣用的試験により、およびいかなる過度の負担なしに、剤形の特定の所望の特性に関して1つまたは複数の上述の担体を選択することができる。使用される各担体の量は、従来の当技術分野での範囲内で異なってもよい。すべてが参照により本明細書に組み込まれている以下の参考文献は、経口投与剤形を製剤化するために使用される技術および添加剤を開示している。The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4<sup>th</sup> edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); およびRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>th</sup> edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)を参照されたい。

30

【0033】

これらの場合による、追加的な従来の担体は、1つもしくは複数の従来の担体を初期の混合物に、造粒前もしくは造粒中に組み込むか、または1つもしくは複数の従来の担体を、薬剤の組合せまたは薬剤の組合せの個々の薬剤を含む粒剤と経口投与剤形中で組み合わせるかのいずれかによって、経口投与剤形へと組み込むことができる。後者の実施形態では、組み合わせた混合物は、例えば、V-ブレンダーを介してさらにブレンドし、続いて錠剤、例えばモノリシック構造の錠剤などへと圧縮または成型するか、カプセル剤で封入するか、またはサシェ剤に充填することができる。

40

【0034】

薬学的に許容される崩壊剤の例として、これらに限定されないが、デンプン; 粘土; セルロース; アルギン酸塩; ガム; 架橋ポリマー、例えば、架橋ポリビニルピロリドンまたはクロスポビドン、例えば、POLYPLASDONE XL、International Specialty Products (Wayne, NJ) 製; 架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム、例えば、AC-DI-ZOL、FMC 製; および架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム; ダイズ多糖; お

50

よびグアーガムが挙げられる。崩壊剤は、組成物の約0重量%～約10重量%の量で存在し得る。一実施形態では、崩壊剤は、組成物の約0.1重量%～約5重量%の量で存在する。

#### 【0035】

薬学的に許容される結合剤の例として、これらに限定されないが、デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、微結晶性セルロース、例えば、AVICEL PH、FMC (Philadelphia、PA)製、ヒドロキシプロピルセルロースヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、METHOCYL、Dow Chemical Corp. (Midland、MI)製；スクロース；デキストロース；トウモロコシシロップ；多糖；およびゼラチンが挙げられる。結合剤は、組成物の約0重量%～約50重量%、例えば、2～20重量%の量で存在してもよい。

10

#### 【0036】

薬学的に許容される潤滑剤および薬学的に許容される摺滑剤の例として、これらに限定されないが、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク、三塩基性リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末状セルロースおよび微結晶性セルロースが挙げられる。潤滑剤は、組成物の約0重量%～約10重量%の量で存在し得る。一実施形態では、潤滑剤は、組成物の約0.1重量%～約1.5重量%の量で存在し得る。摺滑剤は、約0.1重量%～約10重量%の量で存在し得る。

20

#### 【0037】

薬学的に許容される充填剤および薬学的に許容される賦形剤の例として、これらに限定されないが、精製粉末砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末状セルロース、ソルビトール、スクロースおよびタルクが挙げられる。充填剤および/または賦形剤は、例えば、組成物の約0重量%～約80重量%の量で存在し得る。

#### 【0038】

式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効用量は、採用される特定の化合物または医薬組成物、投与モード、治療を受けている状態、および治療を受けている状態の重症度に応じて異なり得る。したがって、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の投与計画は、投与経路ならびに患者の腎臓および肝臓の働きを含めた様々な要素に従い選択される。通常のスキルを持つ臨床医または医師であれば、状態の進行を軽減する、これに対抗するまたはこれを停止させるのに必要とされる治療薬の有効量を容易に判定し、処方することができる。毒性なしに効力を生じる式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の最適な用量または濃度は、標的部位に対する治療薬の利用可能性の動力学に基づき、当業者に公知の方法を使用して判定する。

30

#### 【0039】

式(I)のMEK阻害剤化合物または薬学的に許容されるその塩は、適切な対象に、毎日単回投薬または分割投薬で、一日当たり、体重1kgにつき約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲の有効用量を単回投薬または分割投薬で投与することができる。70kgのヒトに対して、これは、約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日の量となる。

40

#### 【0040】

ナーナン症候群の治療に対して、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の最適な用量は、公知の方法を使用して、各個体に対して経験的に決めることができ、これらに限られないが、疾患の進展の程度；個体の年齢、体重、全般的健康状態、性別および食生活；投与回数および投与経路；ならびに個体が服用している他の医薬を含めた様々な要素に依存することになる。最適な用量は、当技術分野で周知の慣用的試験および手順を使用して確立し得る。

#### 【0041】

50



担体物質と組み合わせることによって単一剤形を生成することができる式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の量は、治療されている個体および特定の投与モードに応じて異なることになる。

【0042】

用量の頻度は、使用される化合物および治療または阻止すべき特定の状態に応じて異なることになる。一般的に、効果的な療法を提供するのに十分な最少の用量を使用するのが好ましい。患者は、治療を受けているまたは阻止する状態に対して適切なアッセイを使用して治療有効性について全般的にモニターを受けることができ、これらのアッセイは当業者であれば熟知している。

【0043】

さらに、本発明は、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩と、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することにより、ヌーナン症候群を治療するための指示を含む添付書類または他のラベルとを含む商業用パッケージに関する。好ましい実施形態では、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することによってヌーナン症候群を治療するための指示を含む、添付書類または他のラベル。

【0044】

本発明の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩の有効性は、これらに限定されないが、ヌーナン症候群に罹患している患者での非盲検臨床試験を含めた、いくつかのよく確立した試験/モデルにより示すことができる。ヌーナン症候群に罹患している患者での適切な非盲検臨床試験の非限定的例がここに提供される：

【実施例1】

【0045】

ヌーナン症候群と診断されたおよそ18~30人の男性および女性の患者が臨床試験に参加するために登録され、無作為化された。少なくとも12人の患者が試験を完了すると見込まれている。

【0046】

試験に登録した患者は、ヌーナン症候群に罹患した男性および女性の患者を含み、彼らは、心肥大が確認されており、年齢18~65才であり、過去の治療歴、健康診断、バイタルサイン、心電図、およびスクリーニングでの臨床試験で判定された場合、全般的に良好な健康状態にある。心肥大は、心エコー検査またはMRIによる左心室壁の厚さが12mm以上であると定義されるか、または壁の厚さの変化が、エコーまたはMRIで、男性および女性においてそれぞれ134g/m<sup>2</sup>および110g/m<sup>2</sup>より大きい左心室質量の関連する増加を伴うものであると定義される。登録した患者らは、少なくとも45kgの体重および18~34kg/m<sup>2</sup>の範囲内の体重指数(BMI)を有する。試験から除外したのは、以下のいずれかを有する患者である：(a) 一次性QT延長症候群または重大なECG異常の病歴、(b) 過去5年以内の任意の器官系の悪性腫瘍の病歴(皮膚の局所的基底細胞癌以外)、(c) 試験中、および治療停止後5半減期の間は高度に効果的な避妊を使用しない限り、子を持つ可能性がある女性、(d) 試験期間中、治療停止後半減期の5倍の期間、およびこの期間中、子の父親にならないために、性交渉中に効果的な保護を使用しない限り性的に活発である男性、または(e) 初期投薬の4週間以内に受容体遮断剤、利尿剤、CCB、アミオダロン、ジソピラミド、ハーブ系サプリメント以外のいかなる処方薬物を使用した場合、および/または初回投薬の2週間前以内に店頭で買える(OTC)薬物、栄養補助食品(ビタミンを含む)以外のいかなる処方薬物を使用した場合。必要な場合(すなわち、偶発的および限られた必要性)、パラセタモールまたはアセトアミノフェンは許容されるが、記録しておかなければならない。

【0047】

試験は、21日間のスクリーニング期間、1つのベースライン期間、および6カ月の1つの治療期間を含むことになる。スクリーニングで適格性基準を満たす対象は、ベースライン評価を受けることが許可される。すべてのベースライン安全性評価の結果は、投薬前

10

20

30

40

50

に入手可能である。ベースライン評価のため、対象は、投薬のおよそ12時間前に試験の場所へ入ることが許可される。試験薬物の最初の投薬に続いて、薬物動態学的、薬力学的、および安全性の評価が、次の試験薬物の投薬の12時間前までに行われる。1日2回の投薬は6カ月継続することになり、評価スケジュールの通り評価を実施する。すべての患者に対する投薬は、1日2回45mgであるが、観察された安全性および忍容性にに基づき、1日2回60mgまたは1日2回30mgに調整することができる。6カ月の治療が完了したら、患者は、試験完了評価を受け、次いで試験から解放される。患者は、投薬後第1日目および第8日目に、24時間の間とどまらせる。試験の残りの期間の間、患者は、評価のための場所に戻る。

【0048】

安全性の評価は、健康診断、ECG、バイタルサイン、標準的臨床検査室評価（血液検査、血液化学的検査、尿検査）、眼科検査、有害事象および重大な有害事象のモニタリングを含む。スクリーニングおよびベースラインにおいて、患者は、3分間静止の後、座った姿勢で以下の基準を満たす：口腔体温、35.0～37.5の間、心臓収縮期血圧、90～140mmHg、心臓拡張期血圧、50～90mmHg、および脈拍数、40～90bpm。スクリーニングおよびベースライン中、患者は、立った姿勢で3分間経過後、以下の基準を満たす：(a)心臓収縮期血圧に20mmHg以下の降下または心臓拡張期血圧に10mmHg以下の降下、ならびに(b)20bpmより大きい心拍の増加、および立ちくらみの出現がないこと。

【0049】

有効性の評価は、核磁気共鳴画像法(MRI)による心臓の構造的および機能的測定およびP-31磁気共鳴分光法(MRS)による心臓エネルギーの評価を含む。

【0050】

試験の治療期間の間、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩(「試験薬物」と呼ぶ)は、1日2回45mgの投薬を登録患者に投与する。試験薬物は、15mgの錠剤に調製され、試験担当医師に個々の対象パックとして供給される。試験薬物は、患者に以下の通り投与される：

(a)患者が試験センターを訪問中、試験センターの職員は、一晚絶食した次の朝、07:00および09:30の間に、試験薬物を240mLの水と共に投与する。各患者の口をチェックすることによって、確実に薬物が飲み込まれるようにする。

【0051】

(b)患者が現場にいない期間の間、試験担当医師はまったく規定通りに試験薬物を飲むように指導し、患者の安全性および実験の有効性のためにコンプライアンスが必要であることを表明することによって、患者にコンプライアンスを促す。患者は、何らかの理由で規定通り試験薬物を飲むことができなかった場合、試験担当医師に連絡するように指導される。

【0052】

(c)患者は、薬物を噛まずに、全部飲み込むように指導される。薬物動態学的評価の日のために、対象は、試験の評価、例えばECGなどを実施しない限り、朝の投薬後次の4時間の間は、立位でおとなしく安静にしている。

【0053】

患者は、治療期間の第1、2、8、9、15、28、56、84、140、182および185日目に試験センターで評価される。試験中に対象に処方および分配されたすべての用量およびすべての投薬変更は、Dosage Administration Record(用法投与方法記録)CRF(eCRF)/に記録される。

【0054】

治療は、以下の基準のいずれかが満たされた場合、保留または停止される：(a)1つの試験薬物に関連する重大な有害事象が報告されている、(b)治療グループ内の少なくとも4人の対象者が、強度が中程度または重症のいずれかであると評価され、試験薬物に潜在的に関連している、同様の予期しない有害事象を経験する、または(c)登録した患

10

20

30

40

50

者の中で、4件の網膜事象または4件のグレード3/4の口内炎/粘膜炎、または2件のCK上昇 $>2000\text{U/L}$ が起こっている。

【0055】

患者が試験薬物での治療を受ける以前およびその間に、各患者に対して以下の特性を評価する：人口統計、関連する治療歴/現在の医学的状态、肝炎BおよびCのスクリーニング、HIVスクリーニング、アルコール試験、薬物スクリーニング、尿コチニンレベルの測定、心筋の質量および厚さにおける構造的変化を評価するための心臓の磁気共鳴(CMR)画像、クレアチニン酸とアデノシン三リン酸(PCr/ATP)との安静時心筋比を、心臓の $31\text{P}$ 核磁気共鳴分光法で評価、フローサイトメトリーによる全血試料のPERK/ERK評価、完全な健康診断、心電図(ECG)、妊娠検査、眼科検査、および静脈血液試料の薬物動態学的分析。薬物動態学的パラメーターとして、C底値、C最大値、T最大値、AUC $0-12\text{h}$ 、AUC $1\text{last}$ 、Racc(すなわち、投薬間隔から得たAUC値を使用して計算した、または単回投薬と定常状態での投薬前との濃度値の比に基づいて求めた蓄積比)、定常状態(Fluc)において、C最大値、 $ss-C_{\min}$ 、 $ss/C_{\text{av}}$ 、 $ss$ として計算した変動の程度、および第1日目および第8日目での任意の代謝物ともとの物との比が挙げられる。PCr/ATP比較を、3カ月または6カ月の間に実施することによって、任意の重大な変化を検出する。

10

【0056】

試験薬物の少なくとも1つの投薬を受けるすべての患者は、全体的な安全性およびPK/PDパラメーターを評価するために評価される。以下の変数を評価することによって、ヌーナン症候群患者の治療に対する試験薬物の効力を実証する：(a)左心室の質量(LVM)および左心室の質量指数(LVMI)をベースライン、3カ月および6カ月の時点で、MRIで測定することによる、6カ月の治療後の肥厚退化、(b)リン $31$ 磁気共鳴分光法の使用により、ベースライン、3カ月および6カ月の治療でのPCr/ATP比で表される、心臓のエネルギー状態。左心室の質量および厚さが、全心臓のMR評価から導かれるので、以下の追加的な血流力学および機能的パラメーターは、2次的エンドポイントである：収縮終期および拡張終期の右心室および左心室の容積、心拍出量、駆出率、心拍出量および心係数。これらのパラメーターは、心周期にわたり取得した、息止めした状態のシネMR画像から導かれる。さらに、心臓のMRプロトコルにおいてGd-DTPA造影剤を使用して、心筋かん流および線維症の程度を評価することができる。

20

30

【0057】

前述の治療の試験により、式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩は、ヌーナン症候群に罹患した患者の治療に有用であることが実証されている。

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月23日(2014.5.23)

【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

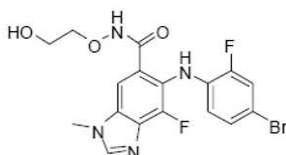
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヌーナン症候群の治療のための医薬の調製のための、式(I)の化合物：

【化2】



(I)

または薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 2】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広いまたは翼状の頸部、離れた位置にある眼および/または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

医薬が、ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療のためのものである、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の使用。

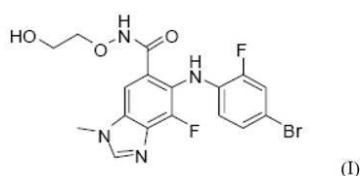
【請求項 4】

温血動物がヒトである、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

式 (I) の化合物：

【化 3】



または薬学的に許容されるその塩の治療有効量を、それを必要とする温血動物に投与することを含む、ヌーナン症候群を治療する方法。

【請求項 6】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広いまたは翼状の頸部、離れた位置にある眼および/または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 5 に記載のヌーナン症候群を治療する方法。

【請求項 7】

温血動物がヒトである、請求項 5 又は 6 に記載のヌーナン症候群を治療する方法。

【請求項 8】

ヌーナン症候群に罹患した温血動物の治療における使用のための、式 (I) の化合物：

【化 4】



または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

【請求項 9】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広いまたは翼状の頸部、離れた位置にある眼および/または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

温血動物がヒトである、請求項 8 又は 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

(i) ヌーナン症候群に罹患した温血動物の治療における使用のための式 (I) の化合物

三

【化 5】



または薬学的に許容されるその塩と、

(ii) 式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与することによりヌーナン症候群を治療するための指示を含む添付書類または他のラベルと

を含む商業用パッケージ。

【請求項 1 2】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広または翼状の頸部、離れた位置にある眼および / または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 1 1 に記載の商業用パッケージ。

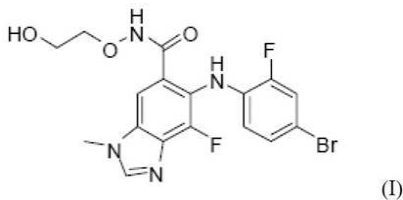
【請求項 1 3】

温血動物がヒトである、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の商業用パッケージ。

【請求項 1 4】

ヌーナン症候群の治療における使用のための、式 (I) の化合物：

【化 6】



または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

ヌーナン症候群が、低身長、先天性心臓欠陥（肺動脈弁狭窄症）、肥大型心筋症、発育遅延、胸部変形、血液凝固障害、ならびにこれらに限定されないが、幅広または翼状の頸部、離れた位置にある眼および / または低い位置にある耳を含めた顔立ちの特徴的構成により特徴づけられる遺伝的発達障害である、請求項 1 4 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 6】

ヌーナン症候群に罹患した、それを必要とする温血動物の治療における、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 7】

温血動物がヒトである、請求項 1 6 に記載の使用のための化合物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/052750
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/166 A61P43/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/077914 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; WALLACE ELI M [US]; LYSSIKATOS JOSEPH P [US]) 25 September 2003 (2003-09-25) example 18 page 4, paragraph 1	7
A	WO 2008/022335 A2 (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL [US]; BETH ISRAEL HOSPITAL [US]; NEEL BENJAM) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 102,103	1-11
A	WO 2009/135000 A2 (H LEE MOFFITT CANCER CT AND RE [US]; UNIV SOUTH FLORIDA [US]; WU JIE []) 5 November 2009 (2009-11-05) page 6, line 28 - line 29 claims	1-11
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 November 2012		13/11/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Baurand, Petra

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/US2012/052750

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAHLGREN JOVANNA: "GH Therapy in Noonan Syndrome: Review of Final Height Data", HORMONE RESEARCH (BASEL), vol. 72, no. Suppl. 2, 2009, pages 46-48, XP009164344, ISSN: 0301-0163 the whole document -----	1-11

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/052750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03077914	A1	25-09-2003	
		AR 038971 A1	02-02-2005
		AT 449605 T	15-12-2009
		AU 2003218157 A1	29-09-2003
		AU 2009222613 A1	29-10-2009
		CA 2478374 A1	25-09-2003
		CN 1652776 A	10-08-2005
		CN 101486682 A	22-07-2009
		CN 101633644 A	27-01-2010
		CN 101633645 A	27-01-2010
		DK 1482932 T3	01-02-2010
		DO P2003000613 A	30-09-2003
		EP 1482932 A1	08-12-2004
		EP 2130536 A1	09-12-2009
		EP 2130537 A1	09-12-2009
		EP 2275102 A1	19-01-2011
		ES 2335276 T3	24-03-2010
		HK 1070823 A1	26-02-2010
		IL 163995 A	30-11-2010
		IS 7442 A	09-09-2004
		IS 8959 A	16-06-2011
		IS 8960 A	16-06-2011
		IS 8961 A	16-06-2011
		JP 4093966 B2	04-06-2008
		JP 2005530709 A	13-10-2005
		JP 2008019277 A	31-01-2008
		JP 2008163034 A	17-07-2008
		KR 20100040759 A	20-04-2010
		KR 20100040760 A	20-04-2010
		MX PA04008893 A	20-06-2005
		NZ 535158 A	29-06-2007
		PA 8569301 A1	08-10-2004
		PT 1482932 E	12-01-2010
		RU 2307831 C2	10-10-2007
		SG 148857 A1	29-01-2009
		SI 1482932 T1	26-02-2010
		TW I338685 B	11-03-2011
		TW 201031641 A	01-09-2010
		TW 201031642 A	01-09-2010
		UA 77765 C2	15-11-2004
		US 2003232869 A1	18-12-2003
		US 2005143438 A1	30-06-2005
		US 2008171778 A1	17-07-2008
		US 2008177082 A1	24-07-2008
		US 2010260714 A1	14-10-2010
		US 2010261717 A1	14-10-2010
		US 2010261718 A1	14-10-2010
		US 2010267710 A1	21-10-2010
		US 2010267793 A1	21-10-2010
		US 2011158971 A1	30-06-2011
		US 201227277 A1	01-11-2012
		WO 03077914 A1	25-09-2003
		ZA 200407220 A	30-05-2007
-----			
WO 2008022335	A2	21-02-2008	
		US 2010227778 A1	09-09-2010
		WO 2008022335 A2	21-02-2008
-----			
WO 2009135000	A2	05-11-2009	NONE
-----			



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 ジューユー, ジェシー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC39 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA53 ZA94 ZA96  
ZC03 ZC20 ZC21