

(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2020-533269
(P2020-533269A)

(43) 公表日 令和2年11月19日(2020.11.19)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 47/68 (2017.01) | A 6 1 K 47/68 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 1 1 | 4 C 0 7 2 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/553 (2006.01) | A 6 1 K 31/553 | 4 C 0 8 6 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-531775 (P2019-531775)
 (86) (22) 出願日 平成29年12月13日 (2017.12.13)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月7日 (2019.8.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/066074
 (87) 国際公開番号 W02018/112027
 (87) 国際公開日 平成30年6月21日 (2018.6.21)
 (31) 優先権主張番号 62/434,035
 (32) 優先日 平成28年12月14日 (2016.12.14)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 519209967
 デベロップメント センター フォー バイオテクノロジー
 台湾, ニュー タイペイ シティ, セキシ ディストリクト, カン-ニン ストリート, レーン 169, ナンバー 2101
 (71) 出願人 519209048
 トウハイ ユニバーシティ
 台湾, 40704, タイツォン, タイワン ブールバード, セクション 4, ナンバー 1727
 (74) 代理人 100114775
 弁理士 高岡 亮一
 (74) 代理人 100121511
 弁理士 小田 直

最終頁に続く

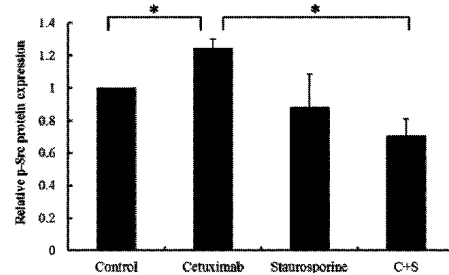
(54) 【発明の名称】 抗体-薬物複合体およびその使用

(57) 【要約】

抗 E G F R 抗体またはその結合フラグメント、およびキナーゼ阻害剤を含むイムノコンジュゲート。

【選択図】 図 1

FIG. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗EGFR抗体またはその結合フラグメント、およびキナーゼ阻害剤を含むイムノコンジュゲート。

【請求項 2】

前記キナーゼ阻害剤が、AATK、ABL、ABL2、ALK、AXL、BLK、BMX、BTK、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB3、ERBB4、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT4、FRK、FYN、GSG2、HCK、IGF1R、ILK、INSR、INSRR、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、KSR1、LCK、LMTK2、LMTK3、LTK、LYN、MATK、MERTK、MET、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PLK4、PTK2、PTK2B、PTK6、PTK7、RET、ROR1、ROR2、ROS1、RYK、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TIE1、TNK1、TNK2、TNNI3K、TXK、TYK2、TYRO3、YES1、ZAP70、MAPK、ERK、PI3K、AKT、FAK、PKC、およびPKAからなる群から選択されるキナーゼを阻害する、請求項1に記載のイムノコンジュゲート。

10

20

【請求項 3】

前記キナーゼが、SRCである、請求項2に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 4】

SRCキナーゼ阻害剤が、1-ナフチルPP1、A 419259三塩酸塩、AGL 2263、アルテヌシン、アンサトリエニンA、AP 24534、AZM 475271、Bcr-abl阻害剤II、NVP-BHG712、ボスチニブ、カルフォスチンC、ダムナカンタール、ダサチニブ、ゲルダナマイシン、スタウロスポリン、ハービマイシンA、インディルビン-3'-((2,3-ジヒドロキシプロピル)シオキシムエーテル(shyoximether)、KB SRC 4、KX2-391、ラベンダスチンA、LCB 03-0110二塩酸塩、ルテオリン、MNS、ネラチニブ、PD 166285二塩酸塩、PD 180970、JNJ-10198409、ペリチニブ、ピセタノール、PKC-412、PKI 166塩酸塩、PP1、PP2、ケルセチン、サラカチニブ、SKI-1、SU6656、TC-S 7003、TX-1123、P21d塩酸塩、チルフリニブ(Tilfrinib)、バンダチニブ、スニチニブ、イマチニブ、WH-4-023、テセパチニブ(tesevatinib)、ENMD-2076、TPX-0005、AZD-0424、KX2-361、CCT196969、およびTX-1918からなる群から選択される、請求項3に記載のイムノコンジュゲート。

30

【請求項 5】

前記抗EGFR抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ザルツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、トラスツズマブ、ior-egf/r3、フツキシマブ(futuximab)、デパツキシズマブ、ツリゴツズマブ(duligotuzumab)、またはトムゾツキシマブ(tomuzotuximab)からなる群から選択される、請求項1に記載のイムノコンジュゲート。

40

【請求項 6】

前記抗EGFR抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ザルツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、トラスツズマブ、ior-egf/r3、フツキシマブ(futuximab)、デパツキシズマブ、ツリゴツズマブ(duligotuzumab)、またはトムゾツキシマブ(tomuzotuximab)からなる群から選択される、請求項3に記載のイムノコンジュゲート。

50

【請求項 7】

前記イムノコンジュゲートが、式 A b - (L - D) m (式中、 A b が、抗 E G F R 抗体またはその結合フラグメントであり、 L がリンカーであり、 D がキナーゼ阻害剤であり、 m が、 1 ~ 2 0 の数である) を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 8】

前記リンカーが、マレイミドカプロイルリンカー、マレイミドカプロイル - p - アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル - ペプチド - アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル - L - フェニルアラニン - L - リジン - p - アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル - L - バリン - L - シトルリン - p - アミノベンジルカルバメート、N - スクシンイミジル 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオナート、4 - スクシンイミジル - オキシカルボニル - 2 - メチル - 2 - (2 - ピリジルジチオ) - トルエン、N - スクシンイミジル 3 - (2 - ピリジルジチオ) プロピオネート、N - スクシンイミジル 4 - (2 - ピリジルジチオ) ブチレート、2 - イミノチオラン、S - アセチルコハク酸無水物、ジスルフィドベンジルカルバメート、炭酸エステル、ヒドラゾン、N - (a - マレイミドアセトキシ) スクシンイミドエステル、N - [4 - (p - アジドサリチルアミド) ブチル] - 3 ' - (2 ' - ピリジルジチオ) プロピオンアミド、N - [b - マレイミドプロピルオキシ] スクシンイミドエステル、[N - e - マレイミドカプロイルオキシ] スクシンイミドエステル、N - [g - マレイミドブチリルオキシ] スクシンイミドエステル、スクシンイミジル - 4 - [N - マレイミドメチル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシ - [6 - アミドカプロアート]、スクシンイミジル 6 - (3 - [2 - ピリジルジチオ] - プロピオンアミド) ヘキサノアート、m - マレイミドベンゾイル - N - ヒドロキシスクシンイミドエステル、N - スクシンイミジル [4 - ヨードアセチル] アミノベンゾアート、スクシンイミジル 4 - [N - マレイミドメチル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、N - スクシンイミジル 3 - [2 - ピリジルジチオ] - プロピオンアミド、[N - e - マレイミドカプロイルオキシ] スルホスクシンイミドエステル、N - [g - マレイミドブチリルオキシ] スルホスクシンイミドエステル、スルホスクシンイミジル - 6 - メチル - a - (2 - ピリジルジチオ) トルアミド] ヘキサノアート)、スルホスクシンイミジル 6 - (3 ' - [2 - ピリジルジチオ] - プロピオンアミド) ヘキサノアート、m - マレイミドベンゾイル - N - ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、N - スルホスクシンイミジル [4 - ヨードアセチル] アミノベンゾアート、スルホスクシンイミジル 4 - [N - マレイミドメチル] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート、スルホスクシンイミジル 4 - [p - マレイミドフェニル] ブチレート、エチレングリコール - ビス (コハク酸 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル)、ジスクシンイミジルタータレート、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸、ジエチレントリアミン - 五酢酸、およびチオウレアリンカーからなる群から選択される、請求項 7 に記載のイムノコンジュゲート。

10

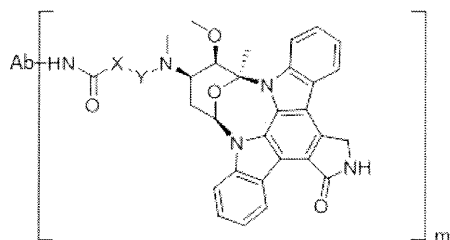
20

30

【請求項 9】

前記イムノコンジュゲートが、以下の式：

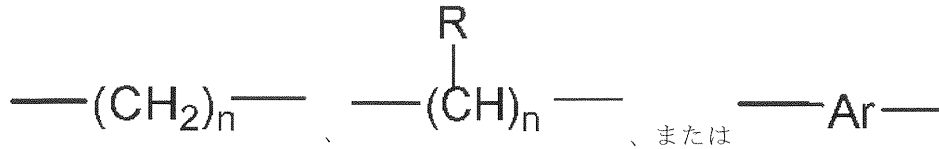
【化 1】



40

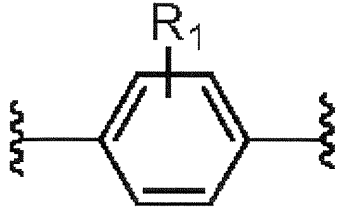
(式中、
X が、

【化 2】



であり；R が水素またはアルキルであり；A r が

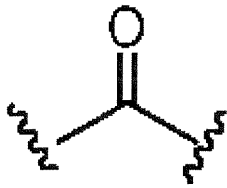
【化 3】



10

であり；R₁ が、水素、ハロゲン、またはアルキルであり；n が 1 ~ 10 の整数であり；Y が

【化 4】



20

または $\text{---CH}_2\text{---}$

であり；m が 1 ~ 20 の整数である）

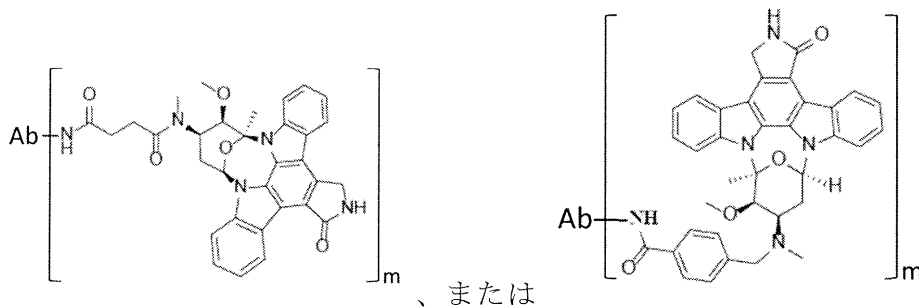
を有する、請求項 7 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 10】

前記イムノコンジュゲートが、

30

【化 5】



、または

40

である、請求項 9 に記載のイムノコンジュゲート。

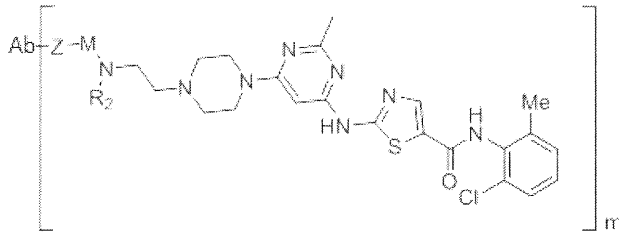
【請求項 11】

A b がセツキシマブである、請求項 10 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 12】

前記イムノコンジュゲートが、以下の式：

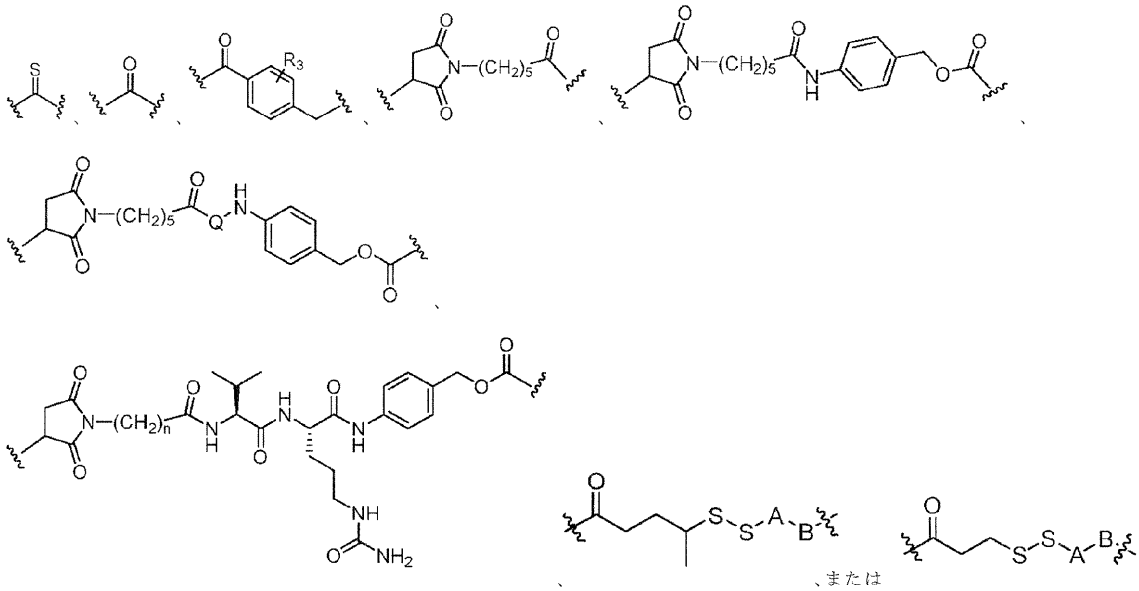
【化6】



(式中、
ZがNHまたはSであり；Mが

10

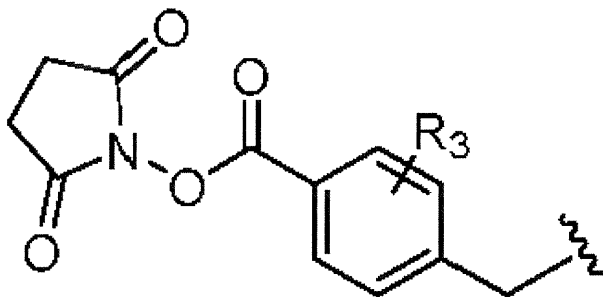
【化7】



20

であり；R₂が水素または

【化8】

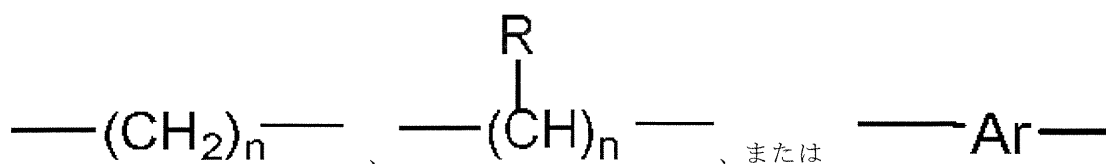


30

であり；mが1～20の整数であり；Qが - ペプチド - 、 - L - フェニルアラニン - L -
リジン - 、または - L - パリン - L - シトルリン - であり；R₃が水素、ハロゲン、また
はアルキルであり；Aが

40

【化9】



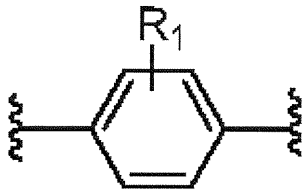
であり；Bが

【化 1 0】



であり；R が水素またはアルキルであり；A r が

【化 1 1】



10

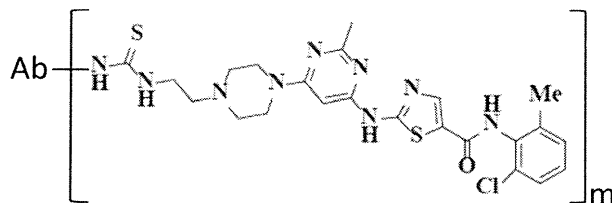
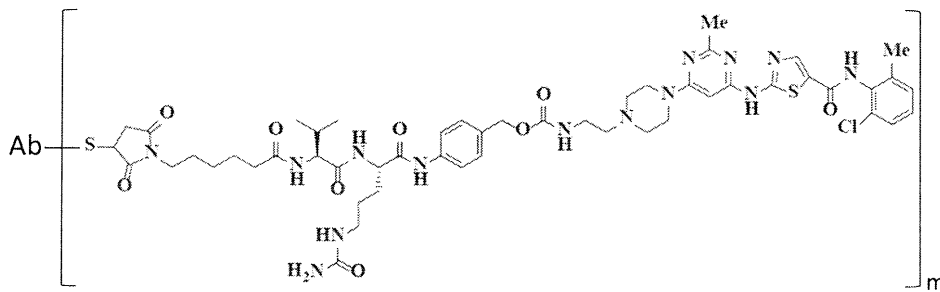
であり；R₁ が水素、ハロゲン、またはアルキルであり；n が 1 ~ 10 の整数である）を有する、請求項 7 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 1 3】

前記イムノコンジュゲートが、

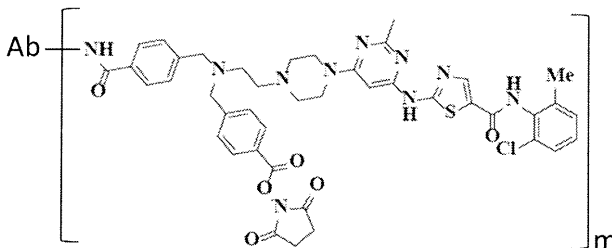
【化 1 2】

20



30

、または



40

である、請求項 1 2 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 1 4】

A b がセツキシマブである、請求項 1 2 に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 1 5】

m が 2 ~ 8 である、請求項 9 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のイムノコンジュゲート。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載のイムノコンジュゲートと、薬学的に許容される

50

担体とを含む医薬組成物。

【請求項 17】

別の治療用作用物質をさらに含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

癌細胞の増殖を阻害する方法であって、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のイムノコンジュゲートの有効量と前記癌細胞を接触させるステップを含む、方法。

【請求項 19】

前記癌細胞が、抗 EGF R 抗体または EGF R チロシンキナーゼ阻害剤に耐性がある、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記癌細胞が、KRAS、BRAF、PIK3CA、PTEN、EGFR、P53、またはSRCにおいて変異を有する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記癌細胞における癌の種類が、結腸直腸癌、頭頸部癌、胃腸癌、肺癌、乳癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、腎臓癌、脳癌、腎癌、グリオーマ、膀胱癌、口腔癌、またはEGFR陽性癌である、請求項 18 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

対象の癌を治療する方法であって、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のイムノコンジュゲートの有効量を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 23】

前記対象の癌が、抗EGFR抗体もしくはその結合フラグメント、またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に耐性がある、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記癌が、KRAS、BRAF、PIK3CA、PTEN、EGFR、P53、またはSRCにおいて変異を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記投与するステップの前に、前記癌が変異を有するかどうかを決定するステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

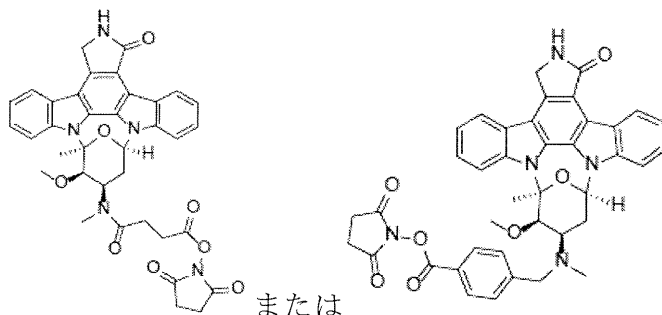
前記癌が、結腸直腸癌、頭頸部癌、胃腸癌、肺癌、乳癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、腎臓癌、脳癌、腎癌、グリオーマ、膀胱癌、口腔癌、またはEGFR陽性癌である、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

別の治療用作用物質を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

【化 13】



である、スタウロスポリン誘導体。

【請求項 29】

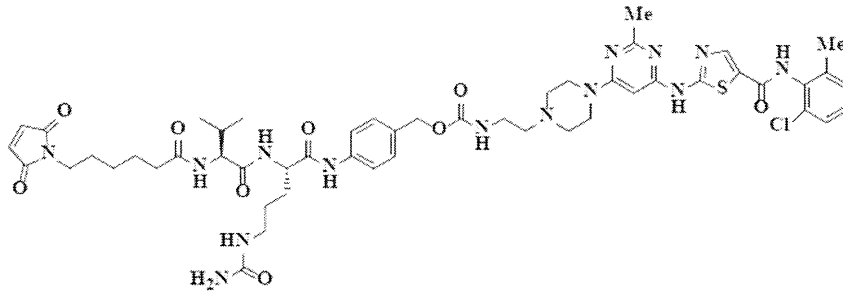
イムノコンジュゲートを調製する方法であって、抗体またはその結合フラグメントを、請求項 28 に記載のスタウロスポリン誘導体に結合させるステップを含む、方法。

【請求項 30】

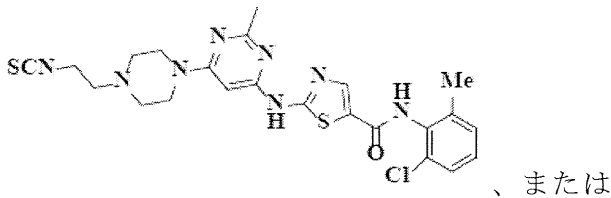
前記抗体がセツキシマブである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

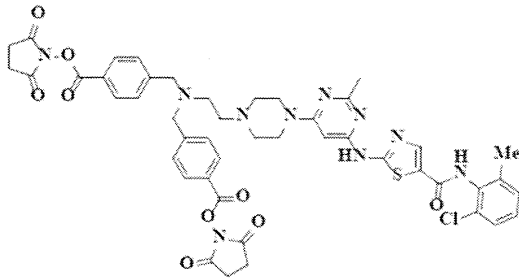
【化 14】



10



20



である、ダサチニブ誘導体。

【請求項 32】

30

イムノコンジュゲートを調製する方法であって、抗体またはその結合フラグメントを、請求項 31 に記載のダサチニブ誘導体に結合させるステップを含む、方法。

【請求項 33】

前記抗体がセツキシマブである、請求項 32 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本願は、2016年12月14日に本願の米国仮特許出願第62/434,035号に対する優先権を主張するものであり、この内容全体は参照として本明細書中に援用されている。

40

【背景技術】

【0002】

標的治療（たとえば抗体）は、癌との闘いにおける重要なプレーヤーとして明らかになってきた。しかしながら、多くの個体が、このような治療に耐性があることが観察されている。セツキシマブは、上皮成長因子受容体（EGFR）に特異的に結合するキメラ型のマウス-ヒトモノクローナル抗体であり、結腸直腸癌および頭頸部癌の治療に関して承認されている。セツキシマブは、特定の変異、たとえばKRAS、BRAF、PIK3CA、およびPTENにおける変異を有する癌に対しては有効ではない。セツキシマブによる

50

METおよびSRCの活性化は、薬剤耐性に関する機構であり得ることが示されている。Song et al., Int. J. Mol. Sci., 15:5838-5851 (2014)を参照されたい。

【0003】

抗体-薬物複合体(コンジュゲート)(ADC)は、特定の癌細胞への細胞傷害性作用物質の標的送達を可能にする。よって、癌治療の発達は、ADCを対象としている。他方で、強力な細胞傷害性の作用物質を有するため、ADCの副作用に関して懸念がある。また、臨床試験により、ADCも特定の個体に無効であり得ることが示唆されている。

【発明の概要】

【0004】

一態様では、抗EGFR抗体またはその結合フラグメント、およびキナーゼ阻害剤を含むイムノコンジュゲートを、本明細書中に提供する。

【0005】

一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、SRC阻害剤である。たとえばこれは、1-ナフチルPP1、A 419259三塩酸塩、AGL 2263、アルテヌシン、アンサトリエニンA、AP 24534、AZM 475271、Bcr-abl阻害剤II、NVP-BHG712、ボスチニブ、カルフォスチンC、ダムナカンタール、ダサチニブ、ゲルダナマイシン、スタウロスポリン、ハービマイシンA、インディルビン-3'- (2,3-ジヒドロキシプロピル)シオキシムエーテル(shyoximether)、KB SRC 4、KX2-391、ラベンダスチンA、LCB 03-0110二塩酸塩、ルテオリン、MNS、ネラチニブ、PD 166285二塩酸塩、PD 180970、JNJ-10198409、ペリチニブ、ピセタノール、PKC-412、PKI 166塩酸塩、PP1、PP2、ケルセチン、サラカチニブ、SKI-1、SU6656、TC-S 7003、TX-1123、P21d塩酸塩、チルフリニブ(Tilfrinib)、バンデタニブ、スニチニブ、イマチニブ、WH-4-023、テセバチニブ(tesevatinib)、ENMD-2076、TPX-0005、AZD-0424、KX2-361、CCT196969、およびTX-1918からなる群から選択することができる。

【0006】

一部の実施形態では、抗EGFR抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ザルツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、トラスツズマブ、ior-egf/r3、フツキシマブ(futuximab)、デパツキシズマブ、ツリゴツズマブ(duligotuzumab)、またはトムゾツキシマブ(tomuzotuximab)からなる群から選択される。

【0007】

本明細書中記載のイムノコンジュゲートのいずれかは、式Ab-(L-D)m(式中、Abが、抗EGFR抗体またはその結合フラグメントであり、Lがリンカーであり、Dがキナーゼ阻害剤であり、mが、1~20の数(たとえば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、1~10、1~15、5~15、5~20、2~15、または2~8)である)を有することができる。

【0008】

一部の実施形態では、イムノコンジュゲートは、以下の式：

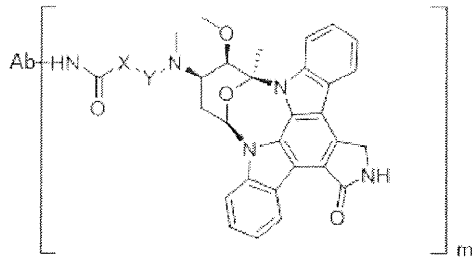
10

20

30

40

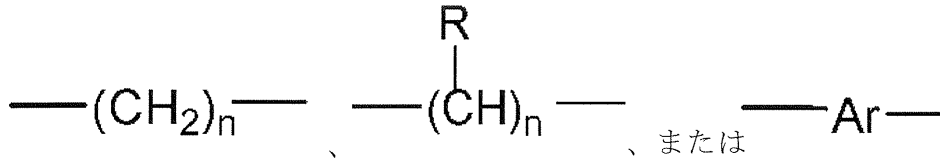
【化1】



(式中、Xが

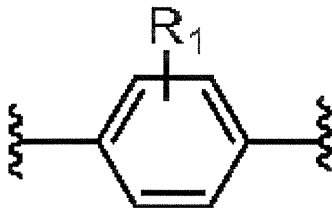
10

【化2】



であり；Rが水素またはアルキルであり；Arが

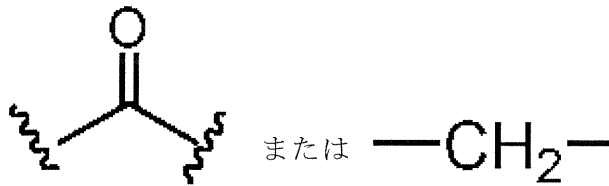
【化3】



20

であり；R₁が、水素、ハロゲン、またはアルキルであり；nが1～10の整数であり；Yが

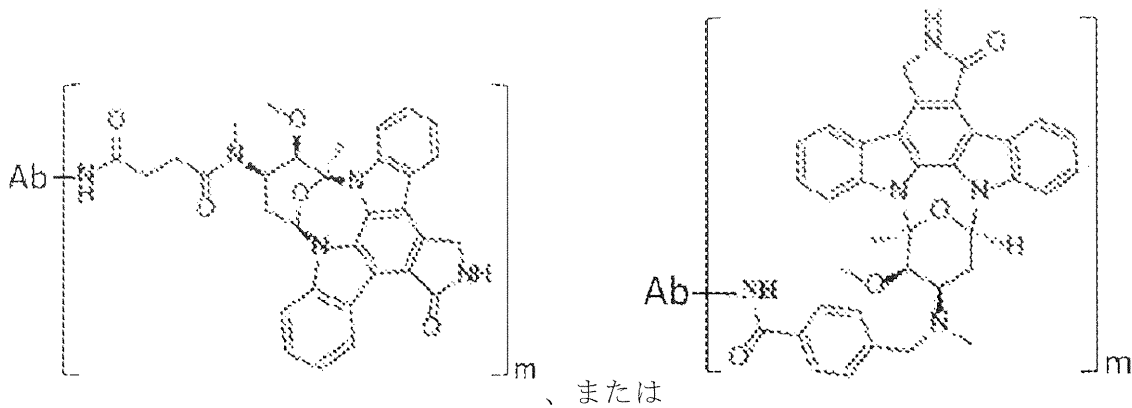
【化4】



30

であり；mが1～20の整数である）を有する。たとえば、イミノコンジュゲートは、

【化5】



40

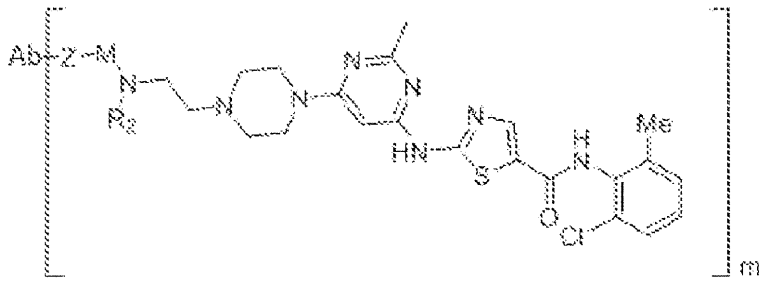
とすることができる。

【0009】

50

一部の実施形態では、イムノコンジュゲートは、以下の式：

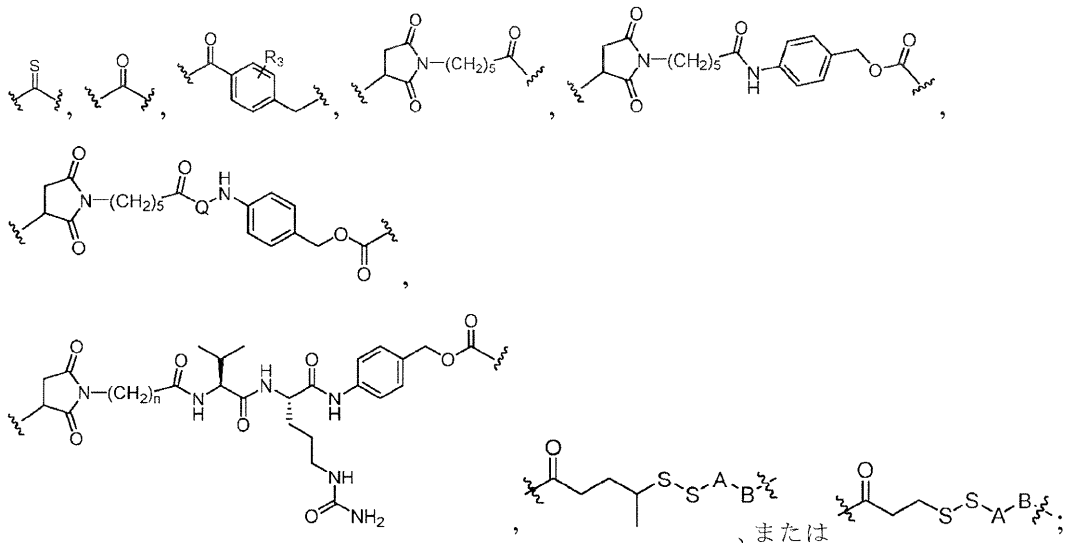
【化 6】



10

(式中、
ZがNHまたはSであり；Mが

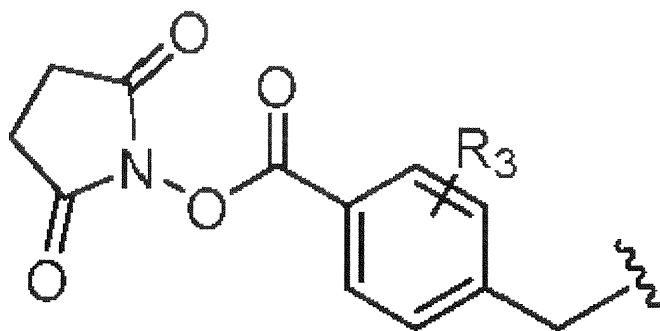
【化 7】



20

であり；R₂が水素または

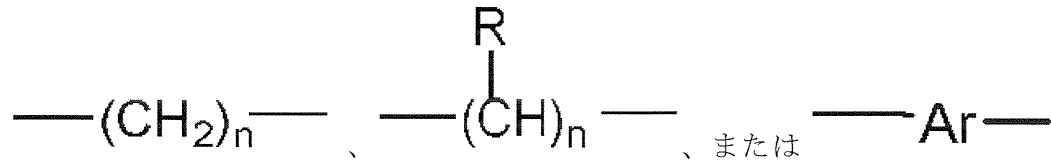
【化 8】



40

であり；mが1～20の整数であり；Qが-L-ペプチド-、-L-フェニルアラニン-L-リジン-、または-L-バリン-L-シトルリン-であり；R₃が水素、ハロゲン、またはアルキルであり；Aが

【化 9】



であり；Bが

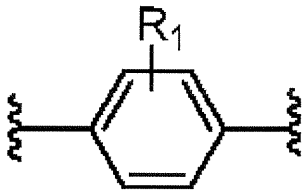
【化 10】



10

であり；Rが水素またはアルキルであり；Arが

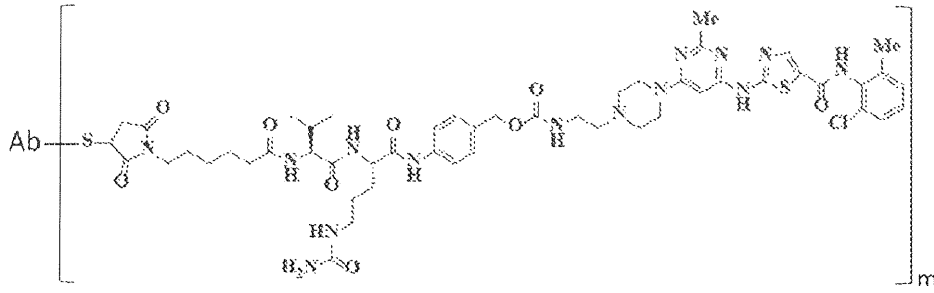
【化 11】



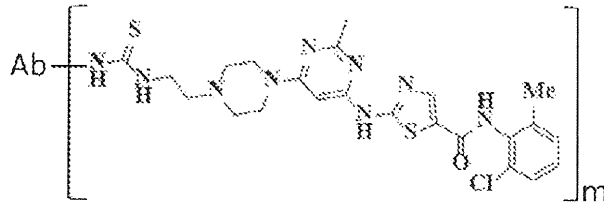
20

であり；R₁が水素、ハロゲン、またはアルキルであり；nが1～10の整数である）を有する。一部の実施形態では、イムノコンジュゲートは、

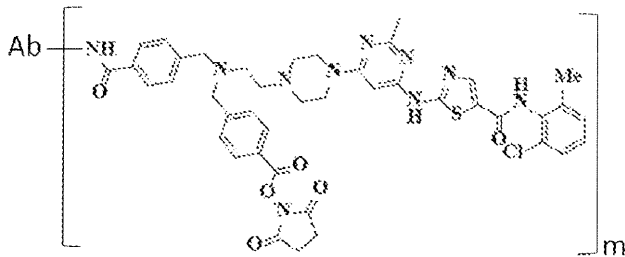
【化 1 2】



10



、または



20

である。

【0010】

別の態様では、本明細書に記載のイムノコンジュゲートのいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を、本明細書中に提供する。医薬組成物は、別の治療用作用物質を含むことができる。

30

【0011】

さらなる別の態様では、本明細書に記載のイムノコンジュゲートのいずれかの有効量と癌細胞を接触させるステップを含む、癌細胞を阻害する方法を、本明細書中に提供する。

【0012】

一態様では、対象の癌を治療する方法を、本明細書中に提供する、これは、本明細書に記載のイムノコンジュゲートのいずれかの有効量を上記対象に投与するステップを含む。

【0013】

一部の実施形態では、対象の癌は、抗EGFR抗体もしくはその結合フラグメント、またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に耐性がある。一部の実施形態では、この癌は、KRAS、BRAF、PIK3CA、PTEN、EGFR、P53、またはSRCにおいて変異を有する。投与ステップの前に、本方法は、癌が変異を有するかどうかを決定するステップを含み得る。任意選択で、本方法は、別の治療用作用物質を対象に投与するステップをさらに含み得る。

40

【0014】

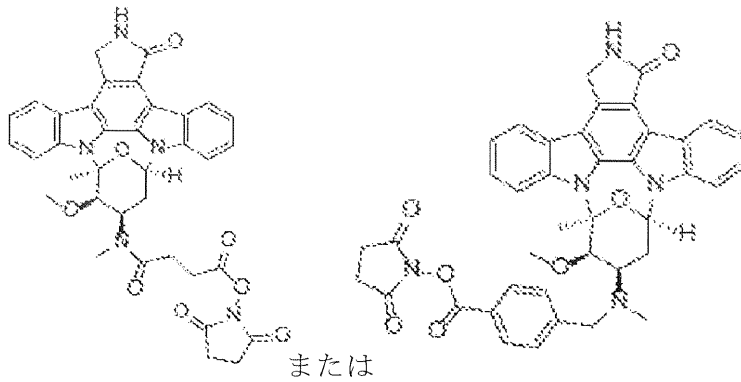
一部の実施形態では、癌は、結腸直腸癌、頭頸部癌、胃腸癌、肺癌、乳癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、腎臓癌、脳癌、腎癌、グリオーマ、膀胱癌、口腔癌、またはEGFR陽性癌である。

【0015】

別の態様では、

50

【化13】



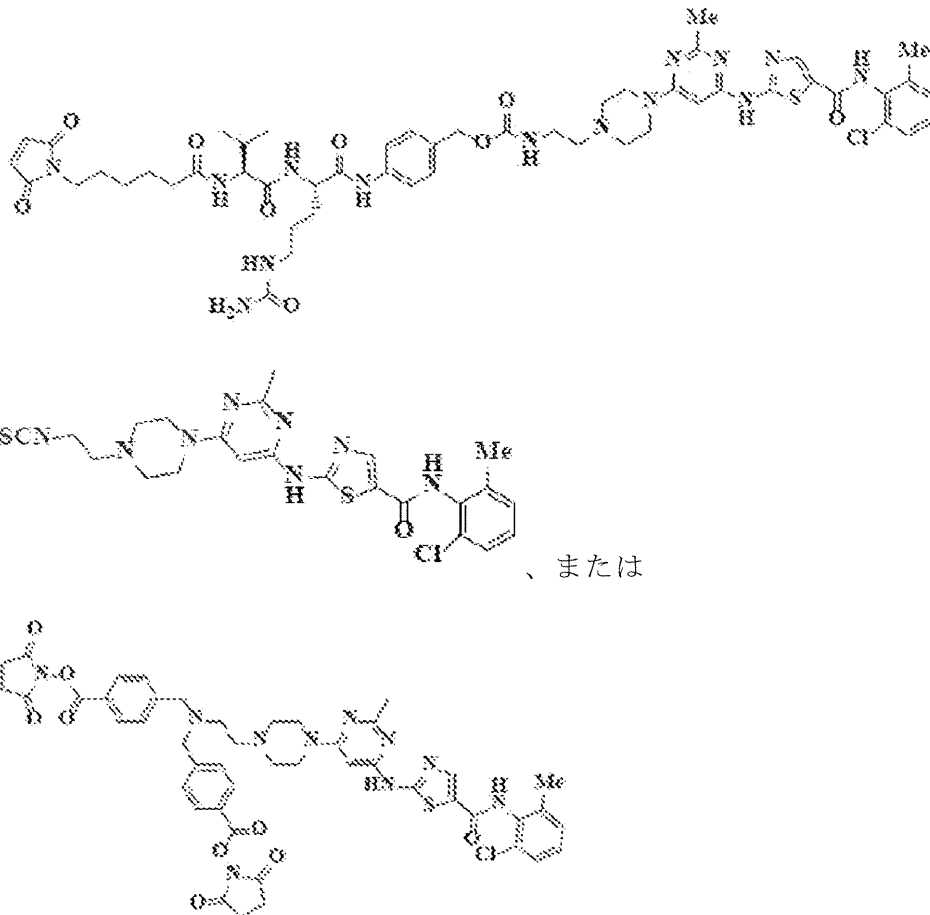
10

である、スタウロスポリン誘導体を、本明細書中に記載する。

【0016】

さらなる別の態様では、

【化14】



20

30

40

である、ダサチニブ誘導体を、本明細書中に提供する。

【0017】

一態様では、イムノコンジュゲートを調製する方法を、本明細書中に提供する。本方法は、抗体またはその結合フラグメントを、本明細書中に記載のスタウロスポリン誘導体またはダサチニブ誘導体に結合させるステップを含む。一実施形態では、この抗体はセツキシマブである。

【0018】

1つ以上の実施形態の詳細は、添付の図面および以下の説明に記載されている。これら実施形態の他の特性、目的、および利点は、この説明および図面、ならびに特許請求の範

50

囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、スタウロスポリンおよびセツキシマブの組み合わせが、SW480結腸細胞においてSrcの活性化を阻害したことを示している。C：セツキシマブ；S：スタウロスポリン；p-Src：リン酸化したSrc（活性型）。*有意差（ $p < 0.05$ ）。定量化の値は、タンパク質発現のウェスタンブロット解析からの値であった。

【図2】図2は、例示的な抗体-薬物複合体を示す。

【図3】図3は、SW48（WT）、HT-29（BRAF）、およびSW480（KRAS）の結腸癌細胞株に及ぼす、セツキシマブ（ $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）、スタウロスポリン（ 10 nM ）、セツキシマブ（C）およびスタウロスポリン（S）の組み合わせ、ならびにRex-1（ $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）の有効性を示す。

【図4】図4は、SW48細胞株およびHT-29（BRAF）細胞株に及ぼす、異なるロットのRex-1の有効性を示す。C：セツキシマブ；S：スタウロスポリン。

【発明を実施するための形態】

【0020】

予想外なことに、抗EGFR抗体と、キナーゼ阻害剤、たとえばSRC阻害剤とを含むイムノコンジュゲートが、上記抗体単独、またはキナーゼ阻害剤と組み合わせるよりも、特定の変異を有する癌の治療に有効であったことが発見された。よって、抗EGFR抗体およびキナーゼ阻害剤を含むイムノコンジュゲートを、本明細書中に提供する。

【0021】

キナーゼ阻害剤は、AATK、ABL、ABL2、ALK、AXL、BLK、BMX、BTk、CSF1R、CSK、DDR1、DDR2、EGFR、EPHA1、EPHA2、EPHA3、EPHA4、EPHA5、EPHA6、EPHA7、EPHA8、EPHA10、EPHB1、EPHB2、EPHB3、EPHB4、EPHB6、ERBB2、ERBB3、ERBB4、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT3、FLT4、FRK、FYN、GSG2、HCK、IGF1R、ILK、INSR、INSRR、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、KSR1、LCK、LMTK2、LMTK3、LTK、LYN、MATK、MERTK、MET、MLTK、MST1R、MUSK、NPR1、NTRK1、NTRK2、NTRK3、PDGFRA、PDGFRB、PLK4、PTK2、PTK2B、PTK6、PTK7、RET、ROR1、ROR2、ROS1、RYK、SGK493、SRC、SRMS、STYK1、SYK、TEC、TEK、TEX14、TIE1、TNK1、TNK2、TNNI3K、TXK、TYK2、TYRO3、YES1、ZAP70、MAPK、ERK、PI3K、AKT、FAK、PKC、およびPKAからなる群から選択されるキナーゼを阻害する阻害剤とすることができる。

【0022】

一部の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、SRC阻害剤である。SRC阻害剤として、限定するものではないが、1-ナフチルPP1、A419259三塩酸塩、AGL2263、アルテヌシン、アンサトリエニンA、AP24534、AZM475271、Bcr-abl阻害剤II、NVP-BHG712、ボスチニブ、カルフォスチンC、ダムナカンタル、ダサチニブ、ゲルダナマイシン、スタウロスポリン、ハービマイシンA、インディルビン-3'-（2,3-ジヒドロキシプロピル）シオキシムエーテル（shyoximether）、KB SRC4、KX2-391、ラベンダスチンA、LCB03-0110二塩酸塩、ルテオリン、MNS、ネラチニブ、PD166285二塩酸塩、PD180970、JNJ-10198409、ペリチニブ、ピセタノール、PKC-412、PKI166塩酸塩、PP1、PP2、ケルセチン、サラカチニブ、SKI-1、SU6656、TC-S7003、TX-1123、P21d塩酸塩、チルフリニブ（Tilfrinib）、バンダチニブ、スニチニブ、イマチニブ、WH-4-023、テセパチニブ（tesevatinib）、ENMD-2076、TPX-

10

20

30

40

50

0005、AZD-0424、KX2-361、CCT196969、およびTX-1918が挙げられる。たとえば、SRC阻害剤は、スタウロスポリンまたはダサチニブとすることができる。

【0023】

本明細書中使用する場合、用語「抗体」は、限定するものではないが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、完全長の抗体またはそのフラグメント、Fc領域を含む抗体、Fabフラグメント、Fab'フラグメント、F(ab')₂フラグメント、一本鎖抗体、scFVマルチマー、一価の抗体、多価抗体、ヒト化抗体、およびキメラ抗体を含む、抗原結合活性を有する様々な抗体構造を含む。

【0024】

様々な抗EGFR抗体が、当該分野で知られており、市販されている。また、このような抗体は、当該分野で知られている方法、たとえば組み換え法を使用して作製することができる。一部の実施形態では、抗体は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ザルツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ、トラスツズマブ、ior-egf/r3、フツキシマブ(futuximab)、デバツキシズマブ、ツリゴツズマブ(duligotuzumab)、およびトムゾツキシマブ(tomuzotuximab)からなる群から選択される。

【0025】

本明細書中記載のイムノコンジュゲートは、式Ab-(L-D)_m(式中、Abが、抗EGFR抗体であり、Lがリンカーであり、Dがキナーゼ阻害剤であり、mが、1~20の数(たとえば整数)である)を有することができる。

【0026】

リンカーは、切断可能または切断可能ではないリンカーとすることができる。例示的なリンカーとして、限定するものではないが、マレイミドカプロイルリンカー、マレイミドカプロイル-p-アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル-ペプチド-アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル-L-フェニルアラニン-L-リジン-p-アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル-L-バリン-L-シトルリン-p-アミノベンジルカルバメート、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオナート、4-スクシンイミジル-オキシカルボニル-2-メチル-2-(2-ピリジルジチオ)-トルエン、N-スクシンイミジル3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート、N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ブチレート、2-イミノチオラン、S-アセチルコハク酸無水物、ジスルフィドベンジルカルバメート、炭酸エステル、ヒドラゾン、N-(a-マレイミドアセトキシ)スクシンイミドエステル、N-[4-(p-アジドサリチルアミド)ブチル]-3'-(2'-ピリジルジチオ)プロピオンアミド、N-[b-マレイミドプロピルオキシ]スクシンイミドエステル、[N-e-マレイミドカプロイルオキシ]スクシンイミドエステル、N-[g-マレイミドブチリルオキシ]スクシンイミドエステル、スクシンイミジル-4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシ-[6-アミドカプロアート]、スクシンイミジル6-(3-[2-ピリジルジチオ]-プロピオンアミド)ヘキサノアート、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-スクシンイミジル[4-ヨードアセチル]アミノベンゾアート、スクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート、N-スクシンイミジル3-[2-ピリジルジチオ]-プロピオンアミド、[N-e-マレイミドカプロイルオキシ]スルホスクシンイミドエステル、N-[g-マレイミドブチリルオキシ]スルホスクシンイミドエステル、スルホスクシンイミジル-6-メチル-a-(2-ピリジルジチオ)トルアミド]ヘキサノアート)、スルホスクシンイミジル6-(3'-[2-ピリジルジチオ]-プロピオンアミド)ヘキサノアート、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスルホスクシンイミドエステル、N-スルホスクシンイミジル[4-ヨードアセチル]アミノベンゾアート、スルホスクシンイミジル4-[N-マレイミドメチル]シクロヘキサン-1-カルボキシレート、スルホスクシンイミジル4-[p-マレイミドフェニル]ブチレート、エチレングリコール-

10

20

30

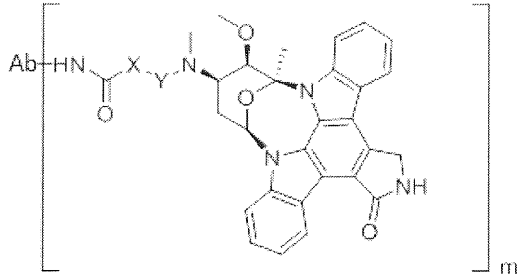
40

50

ビス(コハク酸 N - ヒドロキシスクシンイミドエステル)、ジスクシンイミジルタータレート、1, 4, 7, 10 - テトラアザシクロドデカン - 1, 4, 7, 10 - 四酢酸、ジエチレントリアミン - 五酢酸、およびチオウレアリンカーが挙げられる。

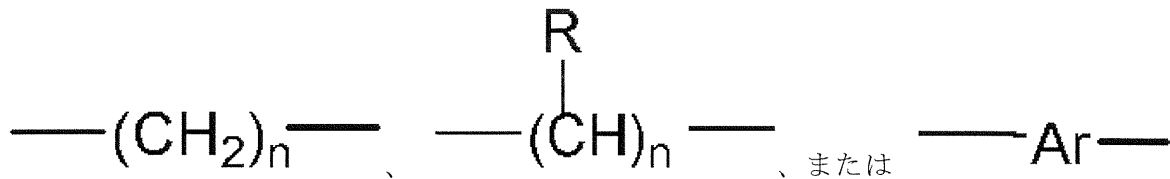
【0027】

一部の実施形態では、イムノコンジュゲートは、スタウロスポリンを含み、以下の式：
【化15】



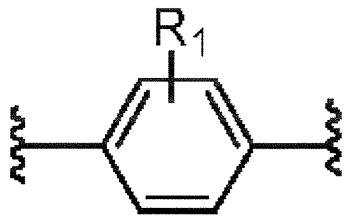
10

(式中、X は、
【化16】



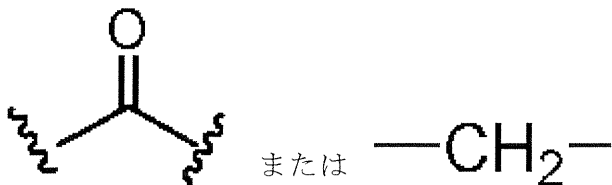
20

であり；R は水素またはアルキルであり；A r は
【化17】



30

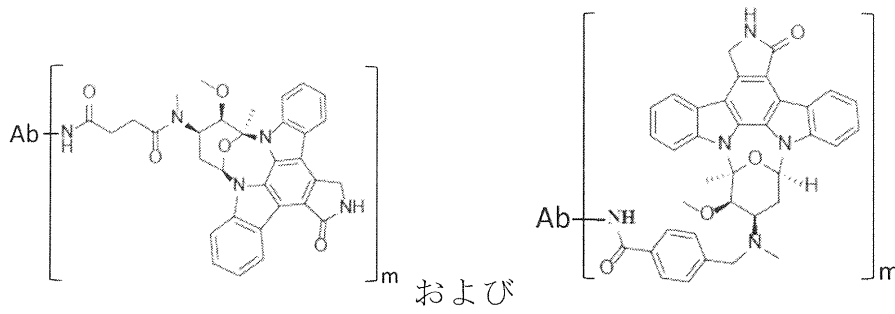
であり；R₁ は、水素、ハロゲン、またはアルキルであり；n は 1 ~ 10 の整数であり；
Y は
【化18】



40

であり；m は、1 ~ 20 の整数（たとえば 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、1 ~ 10、1 ~ 15、5 ~ 15、5 ~ 20、2 ~ 15、または 2 ~ 8）である）
を有する。2つの例示的なコンジュゲートは、

【化 1 9】



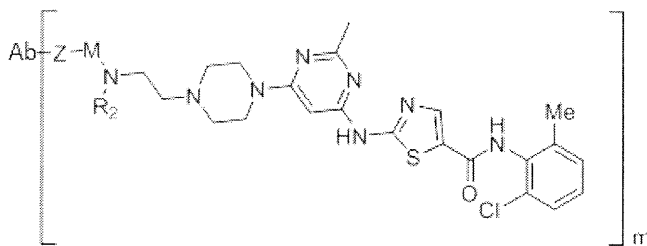
10

である。

【 0 0 2 8】

一部の実施形態では、イムノコンジュゲートは、ダサチニブを含み、以下の式：

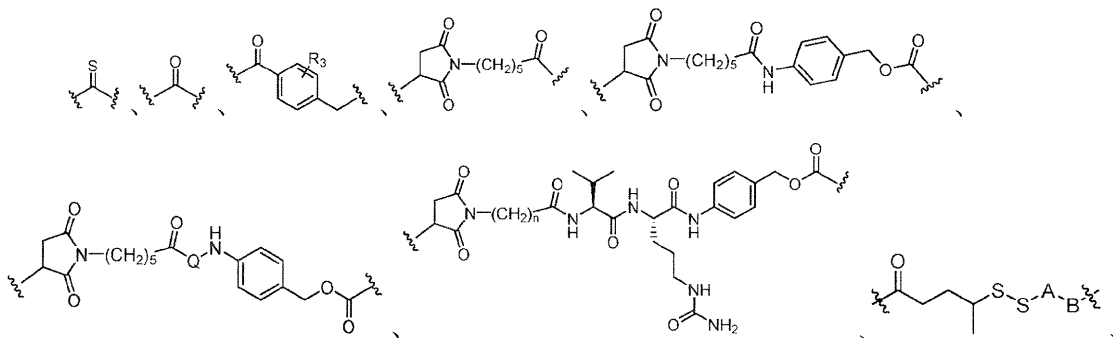
【化 2 0】



20

(式中、ZはNHまたはSであり、Mは、

【化 2 1】

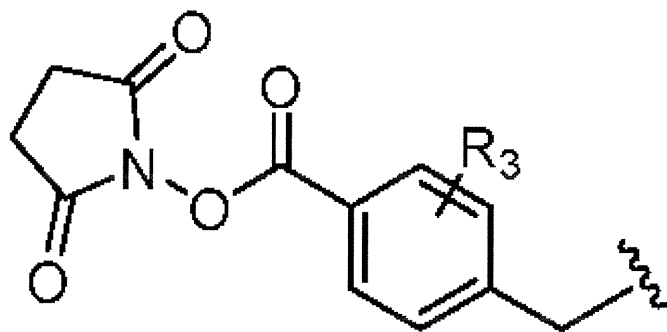


30

または であり；

R₂ は、水素または

【化 2 2】



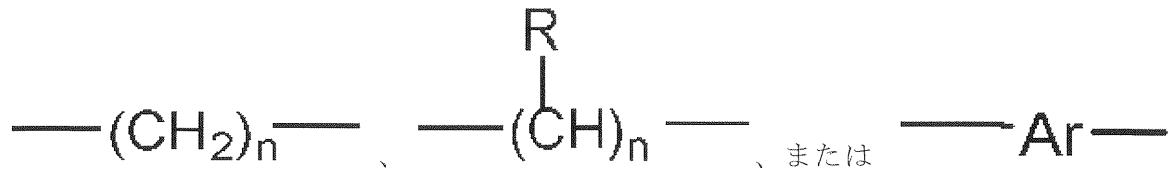
40

であり； m は 1 ~ 2 0 の整数であり； Q は - ペプチド - 、 - L - フェニルアラニン - L -

50

リジン -、または - L - バリン - L - シトルリン - であり； R₃ は水素、ハロゲン、またはアルキルであり； A は、

【化 2 3】



10

であり； B は、

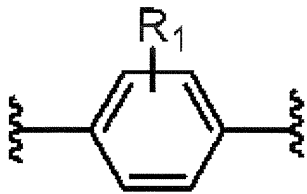
【化 2 4】



であり； R は、水素またはアルキルであり； A r は、

20

【化 2 5】

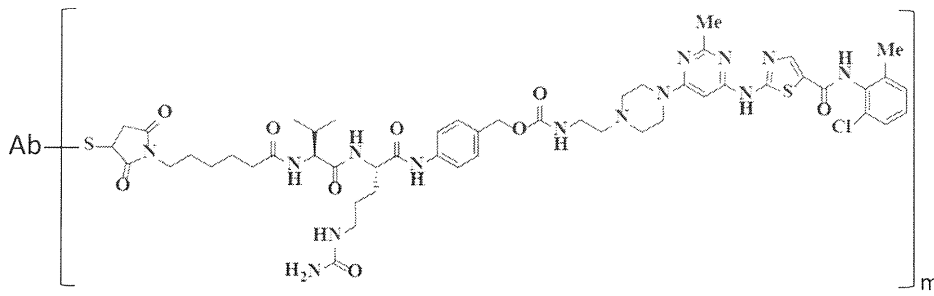


であり； R₁ は、水素、ハロゲン、またはアルキルであり； n は、1 ~ 10 の整数である)

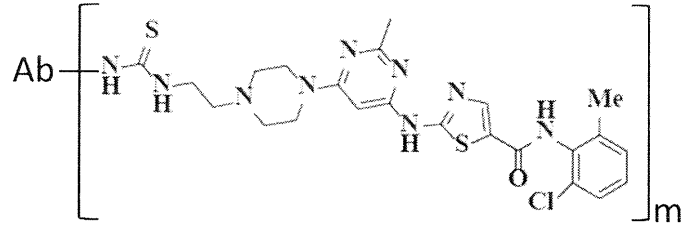
を有する。例示的な 3 つのイムノコンジュゲートは、

30

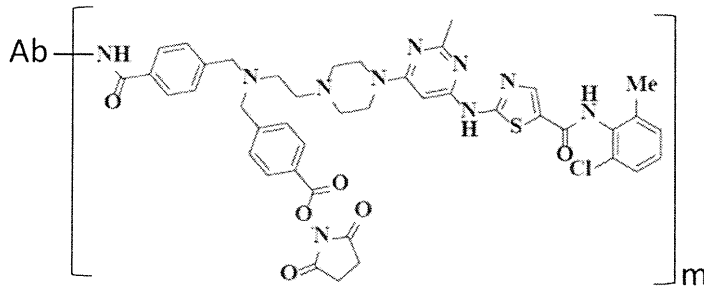
【化26】



10



、および



20

である。

【0029】

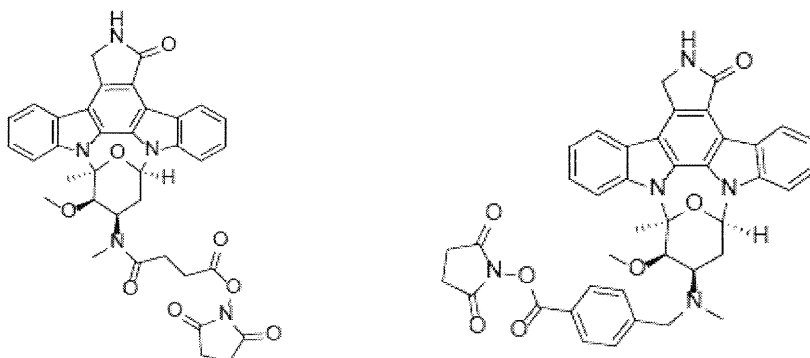
以下の実施例に記載される方法を含む、リンカーを介して抗体に化合物をコンジュゲートする方法は、当該分野で知られている。最初に、リンカーを含む化合物の誘導体を作製し、次に抗体にコンジュゲートすることができる。

30

【0030】

たとえば、イムノコンジュゲートを調製するために抗EGFR抗体（たとえばセツキシマブ）にそれぞれがコンジュゲートできる、2つのスタウロスポリンリンカー誘導体を以下に示す。

【化27】



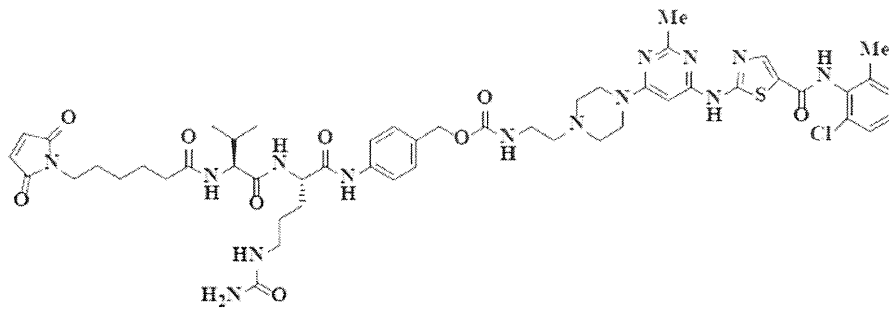
40

【0031】

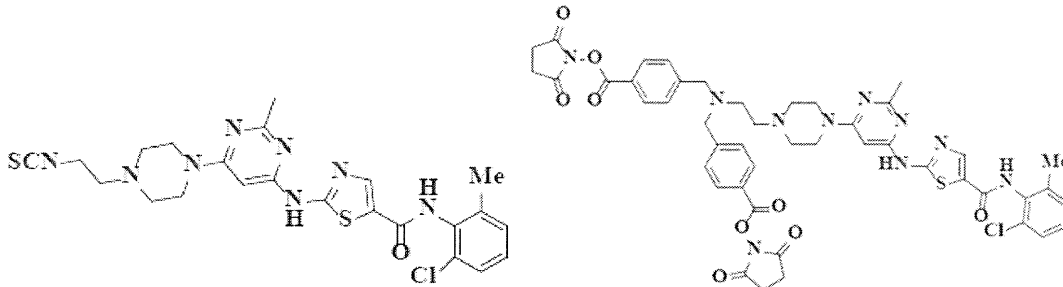
例示的な3つのダサチニ布林カー誘導体を以下に示す。これらはそれぞれ、イムノコンジュゲートを調製するために抗EGFR抗体（たとえばセツキシマブ）にコンジュゲートできる。

50

【化 2 8】



10



20

【0032】

本明細書中記載のイムノコンジュゲートを使用して、対象の癌または腫瘍、たとえばEGFR陽性の癌または腫瘍を治療することができる。この癌または腫瘍は、結腸直腸癌、頭頸部癌、胃腸癌、肺癌、乳癌、膵癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、腎臓癌、脳癌、腎癌、グリオーマ、膀胱癌、または口腔癌とすることができる。任意選択で、対象をイムノコンジュゲートで治療する前に、当該分野で知られている方法を使用して、対象の癌または腫瘍がEGFRを発現するかどうかを決定することができる。

【0033】

一部の実施形態では、この癌または腫瘍は、EGFRの標的治療、たとえば抗EGFR抗体またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤に耐性がある。薬剤耐性の機構は、公知であってもよく、公知でなくてもよい。一部の実施形態では、この癌または腫瘍は、EGFRの標的治療への耐性に関連または相関している変異、たとえば、KRAS、BRAF、PIK3CA、PTEN、EGFR、P53、またはSRCにおける変異を有する。任意選択で、対象を本イムノコンジュゲートで治療する前に、対象の癌または腫瘍が、EGFRの標的治療に耐性を呈するか、または薬剤耐性に関連する変異を有するかどうかを決定することができる。以前からEGFRの標的治療に対する耐性を示している対象もまた、本明細書中記載のイムノコンジュゲートで治療される候補者であり得る。

30

【0034】

本明細書中記載のイムノコンジュゲートのいずれかは、様々な投与経路、たとえば静脈内、関節内、結膜、頭蓋内、腹腔内、胸膜内、筋肉内、髄腔内、または皮下の投与経路に適した医薬組成物として製剤化することができる。医薬組成物は、水溶液または凍結乾燥した製剤とすることができる。これは、薬学的に許容される担体、たとえば緩衝剤、賦形剤、安定剤、または保存剤を含むことができる。医薬組成物は、イムノコンジュゲートと共に作用する他の有効成分、たとえば別の治療用作用物質を含むことができる。医薬組成物は、対象の癌または腫瘍を治療するために使用することができる。

40

【0035】

「対象」は、ヒトまたは非ヒトの動物を表す。「治療すること (treating)」または「治療 (treatment)」は、障害を有する対象に、当該障害、障害の症状、障害に続発する疾患状態、または障害の素因を治癒、軽減、緩和、治療、発症を遅延、または寛解する目的で、化合物または組成物を投与することを表す。「有効量」は、治療

50

した対象に医学的に望ましい結果をもたらすことができる化合物または組成物の量である。

【0036】

以下の特定の実施例は単なる例として解釈されるべきであり、決して残りの本開示を限定するものではない。さらなる詳細を用いることなく、当業者は本明細書中の記載に基づき、本開示を最も完全な度合で利用すると考えられる。本明細書中引用されている全ての刊行物は、その全体が参照として援用されている。

【0037】

実施例1：セツキシマブ誘導型のSRC活性化の阻害

KRASに変異を有する結腸癌細胞、すなわちSW480を、Src阻害剤およびセツキシマブの組み合わせがSRCの活性化を阻害し得るかどうかを決定するために、解析した。図1に示すように、この組み合わせで処理した細胞は、スタウロスポリンまたはセツキシマブのいずれかで処理した細胞と比較して、Srcタンパク質の値が有意に低下した。

10

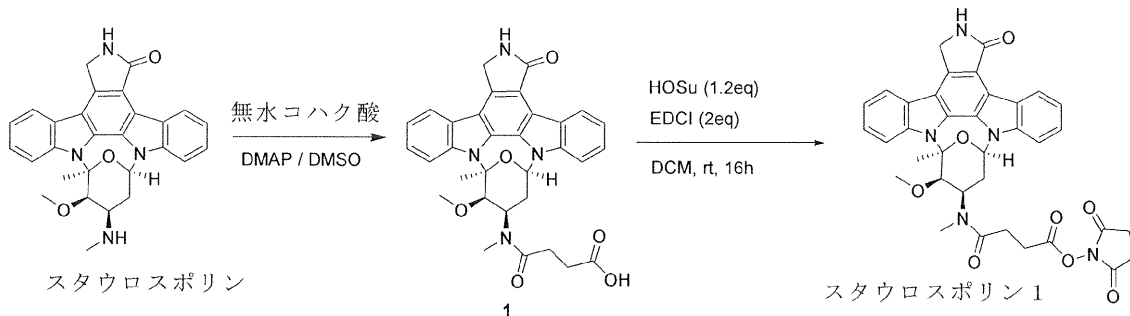
【0038】

実施例2：スタウロスポリンリンカー誘導体の設計および合成

以下のスキーム1は、スタウロスポリン1リンカー誘導体の合成を示している。スタウロスポリンは、二級アミンにより無水コハク酸と反応することができる。スタウロスポリンカルボン酸1は、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)での処理を介して、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)基に変換させた。よって、スタウロスポリン1は、NHS基を介して抗体とコンジュゲートすることができる。

20

【化29】



30

スキーム1

【0039】

スキーム1を参照すると、ジメチルスルホキシド(DMSO)中のスタウロスポリン(10 μmol)溶液に、無水コハク酸(15 μmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(20 μmol)を、暗室で添加した。30時間の攪拌の後に、混合物を、0.1%のトリフルオロ酢酸(TFA)水溶液で沈殿させ、沈殿物を、0.1%のTFA水溶液において2回粉碎(triturate)して、収率84で化合物1を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 12.06 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 3H), 4.22 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H). LCMS m/z calc

50

d for C₃₂H₃₀N₄O₆ [M+H]⁺ = 567.220, found 567.199 (IT-TOF).

【0040】

テトラヒドロフラン (THF) (3 ml) におけるスタウロスポリン-CO₂H (1、160 mg、0.282 mmol) の溶液に、HOSu (39 mg、0.338 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI) (88 mg、0.564 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に、水でクエンチした。溶液を、CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡白色の固体としてスタウロスポリン 1 (153 mg) を 82% の収率で回収した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆); ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 9.3 (m, 1H), 8.6 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.1 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 11.2, 8.5 Hz, 1H), 7.7 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 7.3 (dd, J = 8.0, 7.0, 1 Hz, 1H), 7.0 (dddd, J = 8.5, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 5.0 (m, 3H), 4.2 (dddd, J = 12.0, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 3.0 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.9 (m, 5H), 2.8 (s, 1H), 2.8 (s, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.6 (s, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.2 (tdd, J = 12.0, 8.2, 6.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (600 MHz, DMSO-d₆) 173.3, 172.4, 171.2, 170.7, 169.2, 139.3, 136.7, 133.1, 129.6, 129.6, 126.1, 125.8, 125.5, 124.2, 123.1, 121.9, 120.8, 119.9, 119.9, 115.7, 114.6, 114.1, 109.5, 95.1, 83.6, 82.7, 60.9, 48.8, 45.9, 31.2, 29.9, 28.3, 27.2, 26.6, 25.9, 25.7; ESI-MS m/z 664.67 ([M+1]⁺).

10

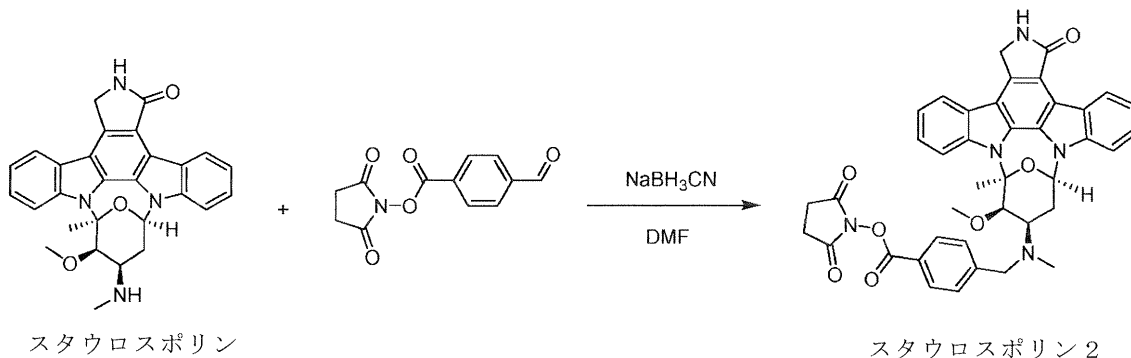
20

30

【0041】

以下のスキーム 2 は、スタウロスポリン 2 リンカー誘導体の合成を示している。スタウロスポリンは、N-スクシンイミジル-4-ホルミルベンズアミドおよびシアノヒドリドホウ酸ナトリウムと反応させて、アミノ基を NHS 基に変換させた。よって、スタウロスポリン 2 は、NHS 基を介して抗体とコンジュゲートすることができる。

【化 30】



40

スキーム 2

【0042】

50

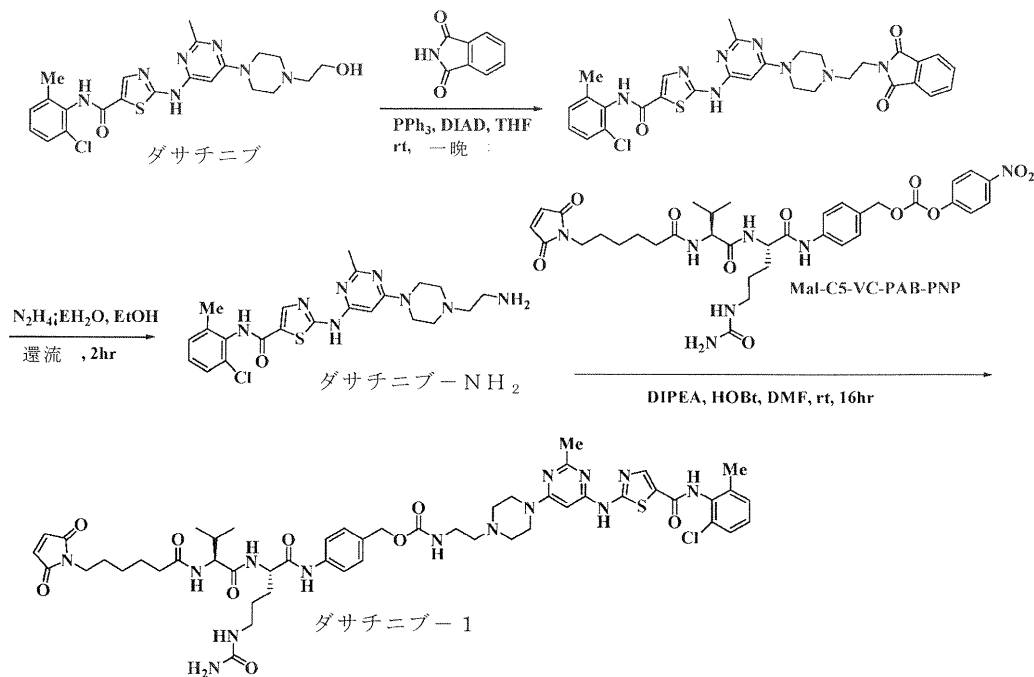
スキーム 2 を参照すると、N - スクシンイミジル - 4 - ホルミルベンズアミド (1 2 7 mg、0 . 5 1 mmol)、シアノヒドリドホウ酸ナトリウム (2 4 mg、0 . 3 8 mmol)、および酢酸 (0 . 1 9 6 mL) を、ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中のスタウロスポリン (8 0 mg、0 . 1 7 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。DMF および酢酸を、ロータリー・エバポレーターにより除去した。この残渣を、DCM で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。スタウロスポリン 2 を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 9 : 1) により精製して、白色の固体を 3 5 % の収率で得た。

【 0 0 4 3 】

実施例 3 : ダサチニプリンカー誘導体の設計および合成

以下のスキーム 3 は、切断可能なパリン - シトルリンリンカーを伴うダサチニブ - 1 の合成を示す。ダサチニブのヒドロキシル基を、光延反応およびヒドラジンの脱保護によりアミノ基に変換した。中国特許第 1 0 6 2 7 9 1 4 3 号を参照されたい。Mal - C5 - VC - PAB - PNP の脱離基 p - ニトロフェノールを、ダサチニブ - NH₂ のアミンで置換した。よって、生成物のダサチニブ - 1 は、チオエーテル結合の形成を介して抗体とコンジュゲートすることができる。

【 化 3 1 】



【 0 0 4 4 】

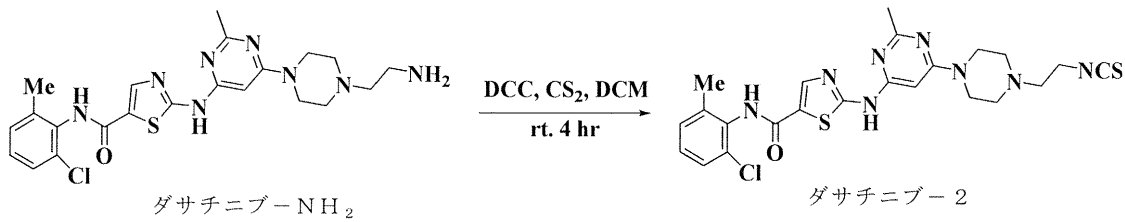
スキーム 3 を参照すると、ダサチニブ - NH₂ (3 1 . 9 mg、0 . 0 6 5 5 mmol) の溶液に、DMF (0 . 5 mL) における Mal - C5 - VC - PAB - PNP (5 7 . 9 mg、0 . 0 7 8 6 mmol) および HOBt (1 0 mg、0 . 0 6 5 5 mmol)、ならびに N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (2 2 . 8 μL、0 . 1 3 1 mmol) をアルゴン下で添加した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌し、次に水でクエンチした。溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、淡白色の固体としてダサチニブ - 1 (1 2 . 5 mg) を 1 7 . 6 % の収率で得た。LC / MS m / z 1 0 8 5 . 6 .

【 0 0 4 5 】

以下のスキーム 4 は、切断可能ではないリンカーを伴うダサチニブ - 2 の合成スキームを示す。ダサチニブ - NH₂ のアミン基を、CS₂ および N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) により、イソチオシアネート基に変換した。よって、生成物ダサ

チニブ - 1 は、チオエーテル結合の形成を介して抗体とコンジュゲートすることができる。

【化 3 2】



スキーム 4

10

【0046】

スキーム 4 を参照すると、CH₂Cl₂ (3 ml) 中の 4, N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (50.3 mg、0.244 mmol) および CS₂ (244.3 μL、4.06 mmol) を、アルゴン下で、ダサチニブ - NH₂ (100 mg、0.203 mmol) の溶液に添加した。混合物を、低温で 5 分間攪拌した。氷槽を除去し、次に混合物を、反応が完了するまで室温で攪拌した。反応物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去し、次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体としてダサチニブ - 2 (16.9 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆):

ppm 11.47 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (br, 4H), 2.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (br, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ESI - MS m/z 529.6.

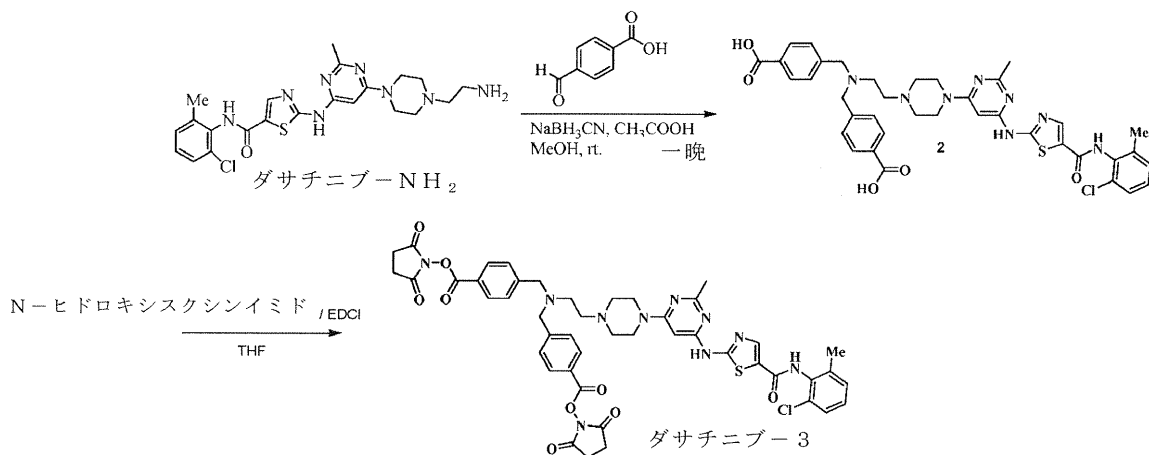
20

【0047】

以下のスキーム 5 は、切断可能ではない NHS リンカーを伴うダサチニブ - 3 誘導体の合成スキームを示す。ダサチニブ - NH₂ のアミン基は、4 - ホルミル安息香酸との還元的アミノ化によりカルボン酸基に変換することができた。この酸の基は、N - ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) および 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDCI) での処理により、NHS 基に変換できた。生成物のダサチニブ - 3 は、アミド結合の形成を介して、抗体のリジンとコンジュゲートすることができた。

30

【化 3 3】



40

スキーム 5

【0048】

50

スキーム 5 を参照すると、2 mL の MeOH 中の 4 - ホルミル安息香酸 (46 . 2 mg 、 0 . 308 mmol) の溶液に、1 . 5 mL の MeOH におけるダサチニブ - NH₂ (100 mg 、 0 . 205 mmol) 、 NaBH₃CN (28 . 3 mg 、 0 . 451 mmol) 、 および酢酸 (117 μ L 、 2 . 05 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。次に、溶媒を減圧下で除去した。この残渣を、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【 0049 】

1 mL の DMF に溶解した化合物 2 を、NHS (9 . 4 mg 、 0 . 0815 mmol) 、 EDCI (26 . 1 mg 、 0 . 136 mmol) および DMAP (1 . 7 mg 、 0 . 0136 mmol) に添加し、次に室温で一晩攪拌した。この溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗製物を、カラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色の固体としてダサチニブ - 3 を得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : ppm 11 . 45 (s , 1H) , 9 . 88 (s , 1H) , 8 . 21 (s , 1H) , 8 . 09 - 8 . 07 (d , J = 8 . 2 Hz , 4H) , 7 . 70 - 7 . 68 (d , J = 8 . 2 Hz , 4H) , 7 . 40 - 7 . 39 (d , J = 7 . 5 Hz , 1H) , 7 . 29 - 7 . 24 (m , 2H) , 6 . 03 (s , 1H) , 3 . 78 (s , 4H) , 3 . 48 (s , 4H) , 2 . 89 (s , 8H) , 2 . 61 - 2 . 52 (m , 4H) , 2 . 40 - 2 . 39 (m , 7H) , 2 . 23 (s , 3H) . ESI - MS m/z 949 . 4 .

10

20

【 0050 】

実施例 4 : 抗体 - 薬物複合体のコンジュゲート、精製、および構造解析

スタウロスポリン 1、スタウロスポリン 2、ダサチニブ - 1、ダサチニブ - 2、およびダサチニブ - 3 を、それぞれ、図 2 に示すようにセツキシマブにコンジュゲートした。コンジュゲート Rex - 1、Rex - 2、Rex - 3、Rex - 4、および Rex - 5 を作製した。

【 0051 】

Rex - 1、Rex - 2、Rex - 3、および Rex - 5 を、セツキシマブのリジン残基にリンカー - ペイロードをコンジュゲートすることにより、調製した。一般に、緩衝液 (50 mM のリン酸カリウム、50 mM の塩化ナトリウム、2 mM の EDTA ; pH 6 . 5) 中のセツキシマブ (3 . 0 mg / mL) の溶液 333 μ L に、20 当量のリンカー - キナーゼ阻害剤 (DMSO 中 5 mM) をゆっくりと添加した。反応混合物を、アルゴン下、37 で 4 時間攪拌した。この抗体調製物を脱塩し、pH 7 . 4 の PBS 緩衝液において 30 kDa の NMWL を備える Amicon Ultra - 15 の遠心フィルター装置を使用して濃縮し、抗体 - 薬物複合体を得た。HRMS を使用して、薬物抗体比 (DAR) の平均を決定した。コンジュゲーションの条件を、以下の表 1 に示す。

30

【表 1】

表 1. コンジュゲーションの条件

| コンジュゲート | リンカー-ペイロード (eq) | pH | グリセロール (%) | 温度 (°C) | 時間 (hr) | DAR |
|-----------|-----------------|-----|------------|---------|---------|------|
| Rex-1-01 | 10 | 7.4 | | 20 | 4 | 1.09 |
| Rex-1-02 | 10 | 6.5 | | 37 | 4 | 4.96 |
| Rex-1-03* | 20 | 6.5 | | 37 | 4 | 2.67 |
| Rex-1-04* | 20 | 6.5 | | 37 | 4 | 3.11 |
| Rex-1-05 | 10 | 7.4 | | 37 | 4 | ≈1 |
| Rex-1-06 | 20 | 7.4 | | 37 | 4 | 2.76 |
| Rex-1-07 | 10 | 8.0 | | 37 | 4 | 3.43 |
| Rex-1-08* | 10 | 8.0 | | 37 | 4 | 1.98 |
| Rex-1-09 | 10 | 8.0 | | 37 | 2 | 3.11 |
| Rex-1-10 | 5 | 8.0 | | 37 | 4 | 2.18 |
| Rex-1-11 | 20 | 8.0 | | 37 | 4 | 1.77 |
| Rex-1-12* | 10 | 8.0 | 10% | 37 | 4 | 5.40 |
| Rex-1-13* | 10 | 8.0 | 20% | 37 | 4 | 5.48 |
| Rex-1-14* | 10 | 8.0 | 30% | 37 | 4 | 4.30 |
| Rex-1-15 | 10 | 6.5 | 10% | 37 | 4 | 1.12 |
| Rex-1-16 | 10 | 6.5 | 30% | 37 | 4 | 1.96 |
| Rex-1-17 | 10 | 6.5 | 20% | 37 | 16 | 1.04 |
| Rex-1-18 | 10 | 8.0 | 20% | 37 | 16 | 3.68 |
| Rex-2-01 | 10 | 6.5 | | 25 | 20 | <1 |
| Rex-4-01 | 10 | 8.0 | 20% | 37 | 16 | <1 |
| Rex-4-02 | 10 | 8.0 | 20% | 37 | 4 | <1 |
| Rex-4-03 | 10** | 8.0 | 20% | 37 | 4 | <1 |
| Rex-4-04 | 10 | 6.5 | 20% | 37 | 4 | <1 |
| Rex-4-05 | 10 | 7.4 | 20% | 37 | 4 | <1 |
| Rex-5-01 | 7.7 | 8.0 | 10% | 37 | 16 | <1 |

*: 適切な DAR および薬物有効性の測定に十分な量。
 **: ジメチルアセトアミドに溶解したリンカー-ペイロード。

10

20

30

40

【0052】

Rex-3を調製するために、リンカー-ペイロードを、セツキシマブにそのシステイン残基を介してコンジュゲートした。1mgのセツキシマブ(5mM)を、5.5μLの10mMのTCEP(8当量濃度)を含む25mMのNa-ホウ酸、25mMのNaCl、1mMのDTPA、pH8の緩衝液(20%のグリセロールを含む)で、37で2時間処理した。過剰なTCEPを、Amicon(Millipore)Ultra-1530K遠心フィルターを使用して精製し取り除いた。次に、部分的に還元したセツキシマブを、0~4に冷却し、10モル当量のダサチニブ-1で30分間アルキル化した。2mMのシステイン33.4μLを使用して、反応していない過剰なダサチニブ-1をクエンチした。pH7.4のPBS緩衝液において30kDaのNMWLを備えるAmiconUltra-15の遠心フィルター装置を使用して抗体調製物を脱塩および濃縮して、Rex-3を得た。HRMSを使用して、DARの平均を決定した。コンジュゲーションの条件を、以下の表2に示す。

【表 2】

表 2：コンジュゲーションの条件

| コンジュゲート | TCEP/ ダサチニブ-1 の当量 | pH | グリセロ ール (%) | 温度 (°C) 還元/コン ジュゲーション | 時間 (hr) | DAR |
|-----------|----------------------|-----|----------------|-----------------------------|------------|------|
| Rex-3-01 | 8 / 10 | 8.0 | | 37/4 | 2/0.5 | <1 |
| Rex-3-02* | 8 / 10 | 8.0 | 20% | 37/4 | 2/0.5 | 3.08 |
| Rex-3-03 | 8 / 6.3 | 7.4 | 20% | 37/4 | 2/0.5 | 1.67 |
| Rex-3-04 | 8 / 10 | 8.0 | 20% | 37/37 | 2/0.5 | 2.40 |
| Rex-3-05 | 15 / 10 | 8.0 | 20% | 37/4 | 2/0.5 | 1.14 |

*: 適切な DAR および薬物有効性の測定に十分な量。

10

【0053】

コンジュゲート (すなわち Rex-1-04、-1-05、-1-06、-1-07、-1-09、-1-10、-1-15、-1-16、-1-17、-1-18、-4-01、-4-02、-4-03、-4-04、および-4-05) の一部を、SDS-PAGE、たとえば4~12%の非還元性のSDS-PAGEゲルおよび還元性のSDS-PAGEゲルを使用して解析し、これらが適切な抗体構造を保持しているかを確認した。コンジュゲートのすべてを、以下に記載のLC-MSにより解析した。

20

【0054】

インタクトの質量の測定を実行するために、コンジュゲートした抗体を、PNGase F (抗体:タンパク質の比:1:100)と37で3時間反応させてN-グリカン除去した後に、解析を行った。結果得られる溶液を乾燥させ、0.2%(v/v)のギ酸に、最終濃度0.1µg/µLで再度溶解した。9.8µLの溶液を、Xevo(商標)G2S QToFの器具(Waters Corporation, Milford, MA, USA)にオンライン接続したMassPREPのマイクロ脱塩カラム(20µm, 2.1x5mm Waters Corporation, Milford, MA, USA)を搭載したWatersのACQUITY UPLCシステムに、注入した。移動相Aは0.1%のFA水溶液であり、移動相Bは、CAN中0.1%のFAであった。溶出勾配は、10%のBでの0.5分間のイソクラティック溶離、次に、2.9分間にわたるBの10%から90%への、次に1分間にわたるBの10%への線形グラジエント溶離(linear gradient)、および最後の、10%のBでの1分間のイソクラティック溶離からなるものであった。流速は、溶離の間0.2mL/分に維持した。カラムの温度は、60に維持した。質量分光分析の脱溶媒和の気体および供給源の温度は、それぞれ450および150に設定した。キャピラリー電圧およびコーン電圧は、それぞれ3kVおよび40Vに設定した。スキャンする範囲(scan range; m/z)は、1500~3800に設定した。このデータを、MassLynx 4.1ソフトウェアにより回収した。得られた複数の電荷プロファイルを、MaxEnt 1アルゴリズムによりデコンボリューションを行った。デコンボリューションのために、2,000~3,500の範囲(m/z)(インタクトタンパク質)を、140,000~160,000Daの質量範囲;左右の最小強度比、40%;シミュレーションした同位体パターンの分光計でのぼやけ(blur)の幅:1.6Da;および反復の数:20で使用した。

30

40

【0055】

LC-MS分析のために、体積1µLの結果得られた溶液を、LTQ-Orbitrap XL質量分析計(Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, U.S.A.)に、直列にオンライン接続されたプレカラム(Waters, 0.180mmx20mm, 5µm C18)、次にナノカラム(Water

50

s, 75 μm × 25 cm、1.7 μm C18) を搭載した Waters の nano ACQUITY UPLC システムに注入した。移動相 A は、0.1% の FA 水溶液であり、移動相 B は、CAN 中 0.1% の FA であった。溶出プログラムは、5% の B での 5 分間のイソクラティック溶離、次に、35 分間にわたる B の 5% から 40% への線形グラジエント溶離、次に、5 分間にわたる B の 40% から 90% への別の線形グラジエント溶離、および最後に、90% の B での 5 分間のイソクラティック溶離からなるものであった。流速は、0.3 μL / 分に維持した。LTQ - Orbitrap XL 質量分析計を、以下の通り作動させた：サーベイフルスキャン MS スペクトル (survey full-scan MS spectra) (300 ~ 2000 m/z) を、400 m/z (イオン標的の値：5 × 10⁵ イオンを伴う) で 60000 の質量分解能を伴う Orbitrap で得た。帯電状態 2 の最も強いピーク 5 つを、シーケンシングのために選択し、35% の正規化した衝突エネルギー、活性化 q = 0.25、活性化時間：30 ms、および 1 回のマイクロスキャンを伴うイオントラップにおいてフラグメンテーションした。目的の値は、1 × 10⁴ であった。イオン選択の閾値は、5000 計数であり、最大許容イオン蓄積時間は、フルスキャンで 500 ms であり、CID で 30 ms であった。

10

20

30

40

50

【0056】

実施例 5：コンジュゲート Rex-1 の有効性

SW48 結腸癌細胞 (野生型の BRAF および KRAS を有する)、HT-29 結腸癌細胞 (BRAF 変異を有する)、および SW480 結腸癌細胞 (KRAS 変異を有する) を、個別に、セツキシマブ、スタウロスポリン、セツキシマブおよびスタウロスポリンの組み合わせ、ならびに Rex-1 で処理した。図 3 に示すように、SW48 細胞は、セツキシマブに感受性があったが、HT-29 細胞または SW480 細胞にはこの感受性はなかった。Rex-1 は、セツキシマブと比較して 2 倍、SW48 細胞の生存率を低下させた。特に、Rex-1 は、HT-29 細胞および SW480 細胞に対する有効性を示し、両細胞において約 50% の生存率をもたらした。同様に、Rex-1 は、3 つすべての細胞株において、セツキシマブおよびスタウロスポリンの組み合わせよりも有意に有効であった。

【0057】

異なるロットの Rex-1 (上記の表 1 に示されている) を、解析した。これらは HT-29 細胞または SW480 細胞に対して様々な有効性を示し、これらは全て、SW48 細胞に関して、セツキシマブおよびスタウロスポリンの組み合わせよりも有意に有効であった。図 4 および表 3 を参照されたい。

【表 3】

表 3. 異なるロットの Rex-1 の有効性

| 細胞 | Rex-1-03 | Rex-1-04 | Rex-1-08 | Rex-1-12 | Rex-1-13 | Rex-1-14 |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| SW48 | ++++ | ++++ | ++++ | +++ | +++ | +++ |
| HT-29 | +++ | ++++ | ++ | ++++ | +++ | NA. |
| SW480 | ++ | ++++ | ++ | ++++ | +++ | ++ |

N. A. : 該当なし

【0058】

他の実施形態

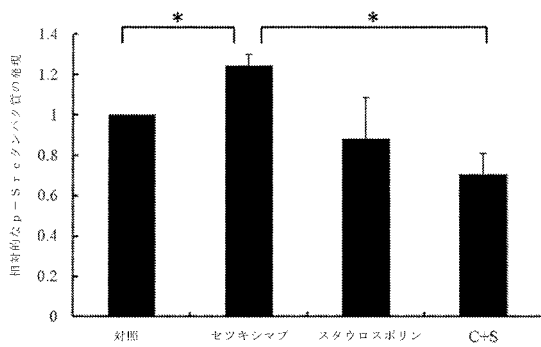
本明細書に開示した特性の全ては、任意の組み合わせで組み合わせることができる、本明細書中に開示した特性はそれぞれ、同じ目的、均等の目的、または同様の目的を提供する代替りの特性と置き換えることができる。よって、特段他の記載が明記されていない限り、開示の各特性は、包括的な一連の均等または同様の特性の、単なる例である。

【0059】

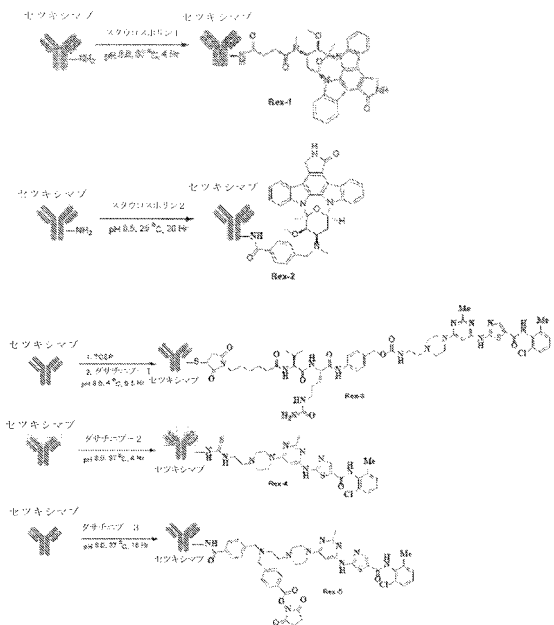
上記の説明から、当業者は、記載の実施形態の本質的な特徴を容易に解明することがで

き、この趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な使用および条件に適合するように、実施形態の様々な変更および修正を行うことができる。よって、他の実施形態もまた、特許請求の範囲内にある。

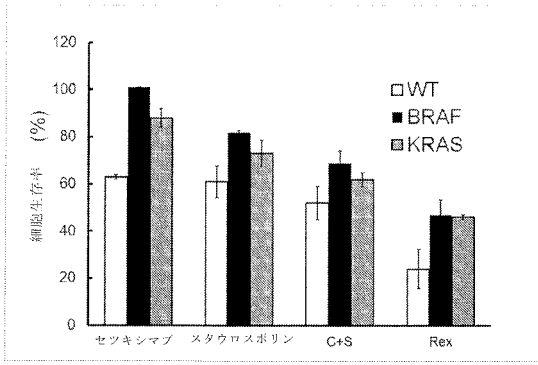
【 図 1 】



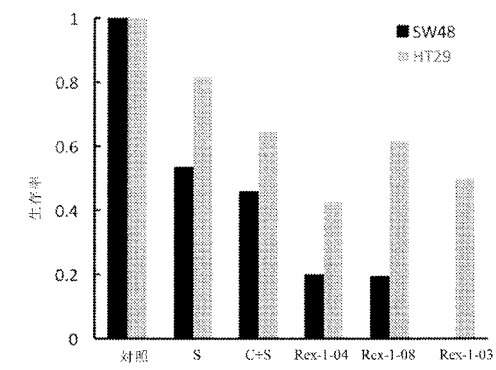
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US17/66074 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07K 16/28, 16/30, 16/40; A61K 39/395, 47/50; 31/416 (2018.01) CPC - C07K 16/28, 16/2863, 16/30, 16/40; A61K 39/395, 39/39558, 47/50, 31/416 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2015/0337042 A1 (ABBVIE INC.) 26 November 2015; paragraphs [0025], [0026], [0201], [0298], [0466]. | 1, 2, 5, 7/1-2, 7/5, 8/7/1-2, 8/7/5 |
| T | HWANG, H. et al. Structure-Based Prediction Of Ligand-Protein Interactions On A Genome-Wide Scale. PNAS. 26 December 2017, Vol. 114, pages 13685-13690, doi:10.1073/pnas.1705381114; Table S1. | 2, 7/2, 8/7/2 |
| A | WO 2015/000062 A1 (AVIDBIOLOGICS INC.) 8 January 2015; entire document. | 1, 5, 7/1, 7/5, 8/7/1, 8/7/5 |
| A | WO 2016/115218 A1 (THE CALIFORNIA INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH et al.) 21 July 2016; entire document. | 1, 2, 7/1-2, 8/7/1-2 |
| A | KIFLEMARIAM, S. et al. Tumor Vessel Up-Regulation of INSR Revealed by Single-Cell Expression Analysis of the Tyrosine Kinome and Phosphatome In Human Cancers. The American Journal Of Pathology. June 2015; Vol. 185, pages 1600-1609, doi:10.1016/j.ajpath.2015.02.019; entire document. | 1, 2, 7/1-2, 8/7/1-2 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 21 March 2018 (21.03.2018) | | Date of mailing of the international search report 05 APR 2018 |
| Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US17/66074

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 15-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

-Please See Supplemental page-

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
-Please See Supplemental page-

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US17/66074

.-***-Continued from Box No. III: Observations Where Unity Of Invention is Lacking:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-14, AATK (inhibited kinase), cetuximab (EGFR antibody); and a maleimidocaproyl linker (linker) are directed toward an immunoconjugate comprising an anti-EGFR antibody and a kinase inhibitor.

The immunoconjugates will be searched to the extent that they comprise a kinase inhibitor encompassing an inhibitor of an AATK (inhibited kinase), an anti-EGFR antibody encompassing cetuximab (EGFR antibody); and a linker encompassing a maleimidocaproyl linker (linker). Applicant is invited to elect additional inhibited kinase(s), and/or anti-EGFR antibody(ies) and/or linker(s), with fully specified structure(s) for each, or, where applicable, with a fully specified structure of an elected kinase inhibitor with an elected linker, to be searched. Additional inhibited kinase(s), and/or anti-EGFR antibody(ies) and/or linker(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1, 2 (In-part), 5 (In-part), 7 (In-part), and 8 (In-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass AATK (inhibited kinase), cetuximab (EGFR antibody), and a maleimidocaproyl linker (linker). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected inhibited kinase(s), and/or anti-EGFR antibody(ies) and/or linker(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be an inhibitor of ABL (inhibited kinase)).

Group II: Claims 28-30, are directed toward a staurosporine derivative.

Group III, Claims 31-33 are directed toward a dasatinib derivative.

The inventions listed as Groups I+, II and III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Groups I+ include a maleimidocaproyl linker, not present in either of Groups II or III; the special technical features of Group II include a staurosporine derivative comprising a maleimide, not present in either of Groups I+ or III; the special technical features of Group III include a dasatinib derivative comprising a maleimide, not present in either of Groups I+ or II.

Groups I+, II and III share the technical features including: a kinase inhibitor. Groups II and III share the technical features including: a method of preparing an immunoconjugate, comprising coupling an antibody to a kinase inhibitor.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2015/0337042 A1 (ABBVIE, INC.).

Abbvie discloses a kinase inhibitor (a tyrosine kinase inhibitor; paragraph [0298]); and a method of preparing an immunoconjugate (a method of preparing an ADC (an immunoconjugate); paragraph [0304]), comprising coupling an antibody (comprising coupling an antibody; paragraph [0304]) to a kinase inhibitor (to a tyrosine kinase inhibitor; paragraphs [0116], [0298], [0304]).

No technical features are shared between the conjugates of Groups I+ and, accordingly, these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features including: an immunoconjugate, comprising an anti-EGFR antibody or a binding fragment thereof, and a kinase inhibitor; these shared technical features are previously disclosed by Abbvie, as above.

Abbvie discloses an immunoconjugate (an ADC (an immunoconjugate); paragraph [0116]), comprising an anti-EGFR antibody (comprising an anti-EGFR antibody; paragraphs [0116], [0117]), and a kinase inhibitor (and a tyrosine kinase inhibitor; paragraphs [0116], [0298]).

Since none of the special technical features of the Groups I+, II and III inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Abbvie reference, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード(参考) |
|-----------------------|------------------|---------|--------|------------|
| C 0 7 D 498/22 | (2006.01) | C 0 7 D | 498/22 | C S P |
| C 0 7 D 417/14 | (2006.01) | C 0 7 D | 417/14 | |
| C 0 7 D 417/12 | (2006.01) | C 0 7 D | 417/12 | |
| A 6 1 K 31/506 | (2006.01) | A 6 1 K | 31/506 | |

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, KM, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 チャン, シー シェン

台湾, ニュー タイペイ シティ, セキシ ディストリクト, カン ニン ストリート, レーン
1 6 9, ナンバー 1 0 1

(72)発明者 チャオ, ウェイ ティン

台湾, 4 0 7 0 4, タイツォン, タイワン ブールバード, セクション 4, ナンバー 1 7 2 7

(72)発明者 スン, ウェイ ティン

台湾, ニュー タイペイ シティ, セキシ ディストリクト, カン ニン ストリート, レーン
1 6 9, ナンバー 1 0 1

(72)発明者 スー, ファイ ヤン

台湾, ニュー タイペイ シティ, セキシ ディストリクト, カン ニン ストリート, レーン
1 6 9, ナンバー 1 0 1

(72)発明者 リン, ウン フェイ

台湾, ニュー タイペイ シティ, セキシ ディストリクト, カン ニン ストリート, レーン
1 6 9, ナンバー 1 0 1

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC62 DD29 EE01

4C072 AA03 AA06 AA07 BB04 BB08 CC03 CC11 EE09 FF15 GG08

HH02 HH07

4C076 AA95 CC27 EE41 EE59 FF67 FF68

4C084 AA17 MA05 NA05 NA06 NA13 ZB051 ZB261 ZB262 ZC201 ZC202

4C086 AA01 AA02 CB22 MA02 MA03 MA05 MA66 NA05 NA06 ZB05

ZB26 ZC20 ZC75