

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-500354
(P2025-500354A)

(43)公表日 令和7年1月9日(2025.1.9)

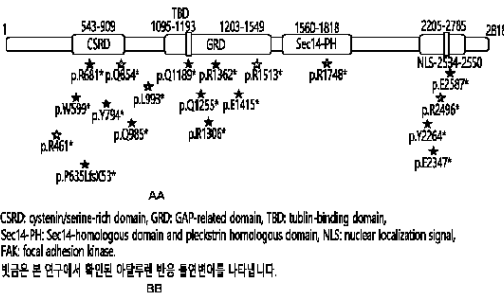
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	14/47 (2006.01)	C 0 7 K	14/47	2 G 0 4 5	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	4 B 0 6 3	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	4 C 0 8 6	
C 1 2 N	15/115 (2010.01)	C 1 2 N	15/115	Z	4 H 0 4 5
C 1 2 N	15/11 (2006.01)	C 1 2 N	15/11	Z	
		審査請求 有	予備審査請求 未請求	(全44頁)	最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-537415(P2024-537415)	(71)出願人	515267910
(86)(22)出願日	令和4年12月20日(2022.12.20)		ジ アサン ファウンデーション
(85)翻訳文提出日	令和6年8月19日(2024.8.19)		大韓民国 0 5 5 0 5 ソウル ソンパーク
(86)国際出願番号	PCT/KR2022/020770		オリンピックーロ 4 3ーギル 8 8
(87)国際公開番号	WO2023/121199	(71)出願人	517301162
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		ユニバーシティー オブ ウルサン ファ
(31)優先権主張番号	10-2021-0183885		ウンデーション フォー インダストリー
(32)優先日	令和3年12月21日(2021.12.21)		コーオペレイション
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		UNIVERSITY OF ULSAN
			FOUNDATION FOR INDU
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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		STRY COOPERATION
			大韓民国, 4 4 6 1 0, ウルサン, ナム
			ーグ, テハクーロ, 9 3
		(71)出願人	523362386
			ヒューマンスケープ インコーポレイテ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 神経線維腫症の治療的および診断的ターゲットとしての活性化されたR a sおよびその用途 {Activated Ras as a therapeutic and diagn

(57)【要約】

R a s 活性を利用する神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物およびR a s 活性抑制剤を含む神経線維腫症予防または治療用医薬組成物に関するものであり、バイオマーカー組成物は個体の生物学的サンプルにおいてG T P が結合して活性化されたR A S (R a s − G T P) タンパク質と活性化されたp − E R K タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルを測定する簡単な方法を通じて、神経線維腫症治療剤に対する感受性を正確に診断することができ、医薬組成物はR a s タンパク質の活性を抑制するため、R a s タンパク質の活性度が増加した神経線維腫症の予防または治療用途として有用に使用されるであろう。



AA ... CSRD: cysteine/serine-rich domain, GRD: GAP-related domain, TBD: tubulin-binding domain, Sec14-PH: Sec14-homologous domain and pleckstrin homologous domain, NLS: nuclear localization signal, FAK: focal adhesion kinase. BB ... Hatching lines indicate ataluren-responsive mutations identified in this study.

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、

(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定する製剤を含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

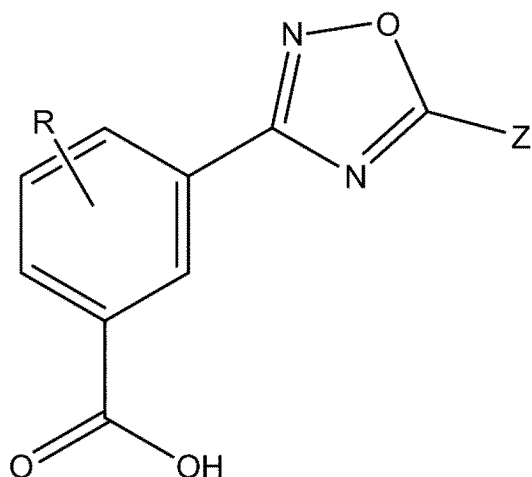
【請求項 2】

神経線維腫症治療剤は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

10

【化 1】

「化学式 1」



20

前記式で

Zはハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

30

Rは水素またはハロゲンである。

【請求項 3】

前記の化学式1で表される化合物が3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸である、請求項2に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 4】

前記タンパク質の発現レベルを測定することができる製剤は、前記タンパク質に特異的に結合するモノクローナル(monoclonal)抗体、ポリクローナル(polyclonal)抗体、キメリック(chimeric)抗体、リガンド(ligand)、PNA(peptide nucleic acid)、アプタマー(aptamer)およびナノパーティクル(nanoparticle)からなる群から選択されるものである、請求項1に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

40

【請求項 5】

前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定することができる製剤は、前記遺伝子に特異的に結合するプライマー(primer)対、プローブ(probe)及びアンチセンスヌクレオチド(antisense nucleotide)からなる群か

50

ら選択されるものである、請求項 1 に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 6】

前記神経線維腫症は、NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有するものである、請求項 1 に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 7】

第 1 項～第 6 項のいずれか一項に記載のバイオマーカー組成物を含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用キット。

【請求項 8】

個体から得られた生物学的サンプルにおいて、

10

(1) GTP が結合して活性化された RAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上のタンパク質と、

(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測に必要な情報を提供する方法。

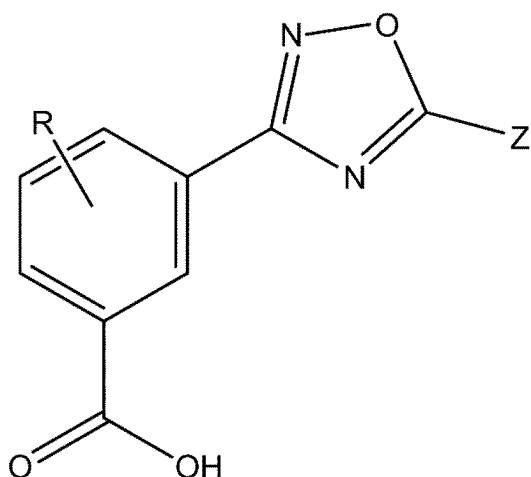
【請求項 9】

下記の化学式 1 で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【化 2】

20

「化学式 1」



30

前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

40

R は水素またはハロゲンである。

【請求項 10】

前記の化学式 1 で表される化合物が、3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸である、請求項 9 に記載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項 11】

前記神経線維腫症は、NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有するものである、請求項 9 に記載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項 12】

前記神経線維腫症は、RAS タンパク質の活性度が増加したものである、請求項 9 に記

50

載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項 13】

神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するための、

(1) GTP が結合して活性化された RAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上のタンパク質と、

(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定することができる製剤を含むバイオマーカーの用途。

【請求項 14】

個体から得られた生物学的サンプルにおいて、

(1) GTP が結合して活性化された RAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上のタンパク質と、

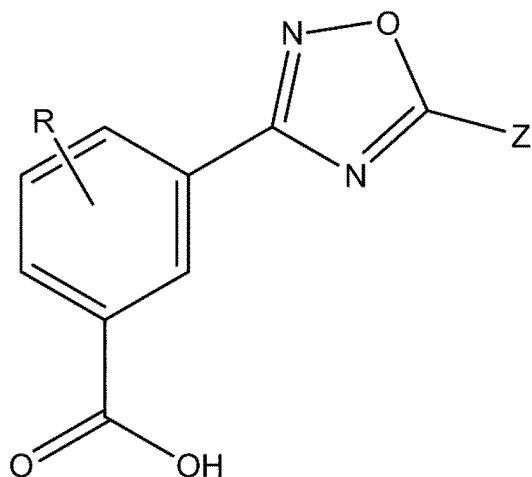
(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症患者の神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測する方法。

【請求項 15】

下記の化学式 1 で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を個体に投与するステップを含む、神経線維腫症を予防または治療する方法。

【化 3】

「化学式 1」



前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

R は水素またはハロゲンである。

【請求項 16】

下記の化学式 1 で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を、神経線維腫症の予防または治療に使用するための治療剤の製造に使用するための用途。

10

20

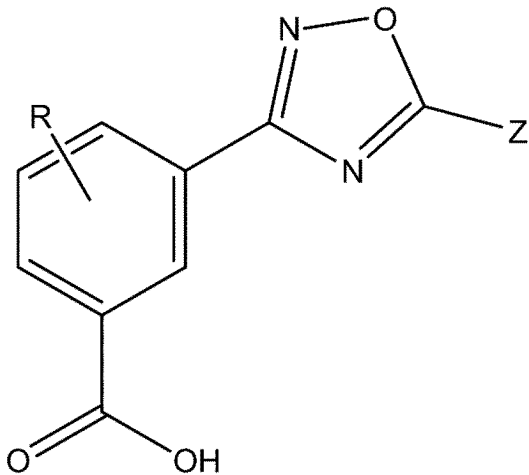
30

40

50

【化 4】

「化学式 1」



10

前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

20

R は水素またはハロゲンである。

【請求項 17】

(a) NF1 遺伝子突然変異を有する生物学的試料を試験物質と接触させるステップと

(b) 前記接触した生物学的試料において、(1) GTP が結合して活性化された Ras (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上のタンパク質と、(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症治療剤のスクリーニング方法

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

神経線維腫症の治療的および診断的ターゲットとしての活性化された Ras およびその用途に関する。

【背景技術】

【0002】

神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis type 1、NF1) は、常染色体優性遺伝疾患であり、世界的に 3、000 人あたり 1 人の頻度で比較的高い発症率を持っている遺伝疾患の 1 つである。NF1 遺伝子突然変異によって発症し、多発性カフェオレ斑と皮膚の神経線維腫が特徴であり、様々なレベルの神経系、骨格系発現と新生物性発現が患者に大きな影響を与えることができる。NF1 患者は中枢および末梢神経系腫瘍が発生するリスクがあり、これは一般人に比べて 1、000 倍高い比率である。

40

【0003】

既存の神経線維腫症 1 型の治療法としては、化学療法、放射線療法、外科的手術切除などの大衆療法だけが唯一の治療法であるが、多くの器官で多発的に発生する場合は手術が不可能な場合が多い。

【0004】

最近、神経線維腫症 1 型の患者の非侵襲的治療剤として、MEK 抑制剤であるセルメチ

50

ニブ (selumetinib) がFDAおよび国内の希少医薬品として承認された。他の治療剤としてチロシンキナーゼ抑制剤であるカルボザンチニブ (carbozantinib) が臨床実験の結果、安全性および腫瘍抑制効果を示すと報告されたが、様々な腫瘍を縮小させたりまたは完全に除去することはできないという限界点がある。また、神経線維腫症1型を有する患者が上記の治療剤に全て反応するわけではないため、より多くの治療剤が必要な状況である。

【0005】

一方、韓国人神経線維腫症患者の遺伝子突然変異の類型について調査した結果、約30%の患者が終止コドン突然変異 (stop-codon mutation) を有していると報告された。また、近年早期終止コドンをread-throughするアタルレン (Ataluren; PTC THERAPEUTICS, USA) が、筋肉疾患治療剤として臨床研究されており、終止コドン突然変異を有する神経線維腫症患者の治療剤として言及されているが、これに対する薬効の研究はない状況である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

一態様は、Ras活性度またはp-ERKの活性度を利用して早期終止コドンをread-throughする化合物に対する神経線維腫症患者の感受性を予測することができるバイオマーカー組成物を提供することである。

【0007】

20

別の態様は、前記組成物を含む前記化合物に対する神経線維腫症患者の感受性予測用キットを提供することである。

【0008】

別の態様は、前記バイオマーカー組成物を利用して、前記化合物に対する神経線維腫症患者の感受性予測に必要な情報を提供する方法を提供することである。

【0009】

別の態様は、Ras活性を抑制することができる化合物を含む神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物を提供することである。

【0010】

別の態様は、NF1遺伝子突然変異を有する生物学的試料を試験物質と接触させるステップと、前記接触された生物学的試料で(1)GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2)前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む神経線維腫症治療剤のスクリーニング方法を提供することである。

30

【0011】

別の態様は、神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するための、(1)GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、または(2)前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定することができる製剤を含むバイオマーカーの用途を提供することである。

40

【0012】

別の態様は、個体から得られた生物学的サンプルにおいて、(1)GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2)前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症患者の神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測する方法を提供することである。

【0013】

別の態様は、前記化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を個体に投与するステップを含む神経線維腫症を予防または治療する方法を提供すること

50

である。

【0014】

別の態様は、前記化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を、神経線維腫症の予防または治療に使用するための治療剤の製造に使用するための用途を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

前記目的を達成するために、一態様は、(1) GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定する製剤を含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物を提供する。

10

【0016】

「RASタンパク質」という用語は、低分子GTP (Guanosine triphosphate) 結合タンパク質の一種であり、K-Rasタンパク質、H-Rasタンパク質、N-Rasタンパク質などのアイソフォーム (isof orm) が存在するタンパク質を意味することができる。Rasタンパク質は、様々な細胞外刺激による細胞の増殖、分化、接着などのシグナルを上流のチロシンキナーゼ受容体から下流のエフェクターに仲介する機能を担うことができる。

【0017】

20

Rasタンパク質はGTP (Guanosine triphosphate) と結合した状態 (Ras-GTP) が活性型であり、GDP (Guanosine diphosphate) と結合した状態 (Ras-GDP) が非活性型であり、活性型と非活性型の状態変化を通じて細胞増殖などを調節することができる。一方、ヒトのがんではRasタンパク質が高い頻度で変異しており、この変異に起因してRasタンパク質が常に活性型となっていることが知られている。

【0018】

形質転換活性を有する活性型Rasは、GDPやGTPのグアニン環やリン酸基との相互作用に重要なアミノ酸変異があり、内在性GTP加水分解活性の低下やGDP解離速度の上昇を示すことができる。その発現によって細胞内でGTPを結合した活性型比率が増加し、細胞増殖制御に異常を起こすことがある。GTPが結合した活性型Rasは、Rafと結合することにより、RafからMAPリン酸化酵素に至るセリンスレオニンリン酸化酵素の段階的連鎖を直接制御することができる。

30

【0019】

前記ERKは、Rasタンパク質によって調節されるSer/Thr protein kinaseのうち1つであり得る。活性化されていないERKは細胞質 (cytoplasm) にあることができるが、活性化されたERKは核内に移動することができる。さらに、活性化されたERKは、ターゲットタンパク質のリン酸化または他のタンパク質リン酸化酵素 (protein kinases) を活性化させ、シグナル伝達系を調節することができる。

40

【0020】

「感受性」という用語は、個々の神経線維腫症患者に対して特定の薬物が治療効果を示すかどうかを意味することができる。神経線維腫症の治療に有効であると認められている種類の治療剤であっても、個々の患者によって効果を示す場合と効果を示さない場合があることが知られている。このような個々の患者の神経線維腫症に対して治療剤が効果を示すか否かを治療剤に対する感受性と呼ぶことができる。前記「感受性」は「治療反応性」と互換的に使用することができ、「感受性予測用」は「治療反応性予測用」または「コンパニオン診断用」と互換的に使用することができる。

【0021】

「コンパニオン診断 (Companion Diagnosis)」という用語は、患

50

者の治療反応性を予測するための診断技法を意味することができる。

【0022】

前記コンパニオン診断用組成物は、神経線維腫症治療剤の投与の必要性と、神経線維腫症治療剤に対する薬剤耐性の発現の可能性と、神経線維腫症治療剤に対する感受性と、神経線維腫症治療剤による治療の予後予測に関する情報を提供するためのものであり得る。

【0023】

「バイオマーカー」という用語は、コンパニオン診断マーカーとしても使用することができ、生物学的サンプルにおいて患者の特定の薬物治療に対する反応性を予め予測することができる物質を意味することができる。正常個体から得られた生物学的サンプルに比べて、神経線維腫症患者から採取した生物学的サンプルにおいて増加または減少を示すポリペプチドまたは核酸（例えば、mRNAなど）、脂質、糖脂質、糖タンパク質、糖（例えば、単糖類、二糖類、オリゴ糖類など）などの有機生体分子などを含むことができる。

10

【0024】

一具体例において、前記神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカーは、GTPが結合して活性化されたRAS（Ras-GTP）タンパク質またはそれをコードする遺伝子であり得る。その発現レベルが高いと神経線維腫症治療剤に対する感受性が高いと判断することができ、逆にその発現レベルが低い場合には神経線維腫症治療剤に対する感受性が低いと判断することができる。

【0025】

一具体例において、前記神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカーは、活性化されたp-ERKタンパク質またはそれをコードする遺伝子であり得る。その発現レベルが高いと神経線維腫症治療剤に対する感受性が高いと判断することができ、逆にその発現レベルが低い場合には神経線維腫症治療剤に対する感受性が低いと判断することができる。

20

【0026】

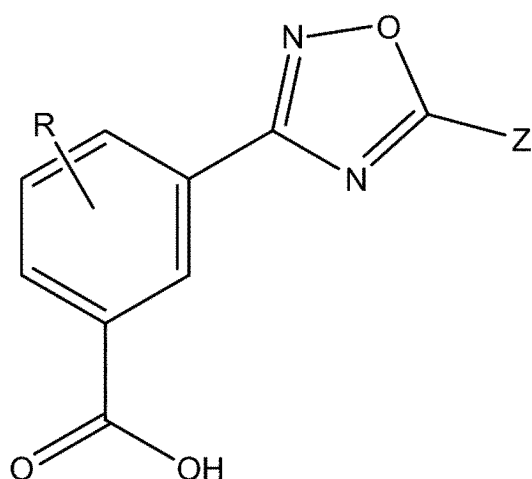
前記神経線維腫症治療剤は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物であり得る。

【0027】

【化1】

30

「化学式1」



40

前記式で

Zはハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換

50

もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

Rは水素またはハロゲンであり得る。

【0028】

「ハロゲン」という用語は、他に言及しない限り、F、Cl、BrまたはIを意味することができる。

【0029】

「ヒドロキシル」という用語は、他に言及がない限り、1個の水素原子と1個の酸素原子からなる一価の原子団であり、化学式-OHを有する基を意味することができる。

【0030】

「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、線状または分枝状の飽和した炭化水素残基を意味することができる。例えば、「C₁~10アルキル」は、1~10個の炭素で骨格が形成されたアルキルを意味する。具体的には、C₁~10アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、t-ペンチル、sec-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを含むことができる。

10

【0031】

「アルコキシ」という用語は、特に明記しない限り、上記で定義したアルキル基が酸素原子を介して母化合物に付着されている化学式-O-アルキルを有する基を意味することができる。アルコキシ基のアルキル部分は、1~20個の炭素原子（すなわち、C₁~C₂₀アルコキシ）、1~12個の炭素原子（すなわち、C₁~C₁₂アルコキシ）、または1~6個の炭素原子（すなわち、C₁~C₆アルコキシ）を有することができる。適切なアルコキシ基の例には、メトキシ（-O-CH₃または-OMe）、エトキシ（-O-CH₂CH₃または-OEt）、t-ブトキシ（-O-C(CH₃)₃または-O-tBu）などがある。

20

【0032】

「アリール」という用語は、母芳香族環系の6個の炭素原子から1個の水素原子が除去されて誘導される芳香族炭化水素ラジカルを意味することができる。例えば、アリール基は、6~20個の炭素原子、6~14個の炭素原子、または6~12個の炭素原子を有することができる。

【0033】

「シクロアルキル」という用語は、環中に炭素原子のみを含む飽和モノサイクルまたはポリサイクルを指す。シクロアルキルは、モノサイクルとしては3~7個の炭素原子を、バイシクロアルキルとしては7~12個の炭素原子を、ポリサイクルとしては最大約20個の炭素原子を有することができる。

30

【0034】

「ヘテロサイクル」という用語は、1つ以上のヘテロ原子を有する芳香性または非芳香性の環を意味し、飽和または不飽和であってもよく、単環または多環であってもよい。例えば、「4~10員のヘテロサイクル」とは、ヘテロ原子および炭素原子を含む合計4~10個の原子炉骨格からなるヘテロサイクルを意味する。具体的には、4~10員のヘテロサイクルは、アゼチジン、ジアゼチジン、ピロリジン、ピロール、イミダゾリジン、イミダゾール、ピラゾリジン、ピラゾール、オキサゾリジン、オキサゾール、イソオキサゾリジン、イソオキサゾール、チアゾリジン、チアゾール、イソチアゾリジン、イソチアゾール、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン、ジアジン、モポリン、チオモポリン、アゼパン、ジアゼパンなどを含むことができる。

40

【0035】

「ヘテロアリール」という用語は、環内に少なくとも1つ以上のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロシクリルを指す。ヘテロアリールの非限定的な例には、ピリジニル、ピロリル、オキサゾリル、インドリル、イソインドリル、フリニル、フラニル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリダジル、ピリミジ

50

ル、ピラジル（これらは環に1つ以上の置換基を有してもよい）などがある。

【0036】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環内に1つ以上のヘテロ原子を有する非芳香族ヘテロシクリルを指すことができる。ヘテロシクロアルキルは、二重結合の存在により環が芳香性（Aromatic）を有さない範囲で、環内に1つ以上の炭素-炭素二重結合または炭素-ヘテロ原子二重結合を有することができる。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例には、アゼチジニル、アジリジンイル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジンイル、ホモピペラジンイル、モポリノ、チオモポリノ、テトラヒドロフランイル、テトラヒドロチオフランイル、テトラヒドロピランイル、ピランイル（これらは環に1つ以上の置換基を有してもよい）などがある。

10

【0037】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素（C）以外の原子を意味し、具体的には窒素（N）、酸素（O）または硫黄（S）原子であり得る。

【0038】

「置換」という用語は、指定された原子上の原子が（Valence）を超えずにこのような置換から化学的に安定した化合物となるように、分子構造体内の水素原子を置換基で置き換えることを指すことができる。例えば、「グループAが置換基Bに置換」されるというのは、グループAの骨格を構成する炭素などの原子に結合された水素原子が置換基Bに置換され、グループAと置換基Bが共有結合を形成することを意味することができる。

20

【0039】

前記Zは、Zがp-トリルと（4-クロロメチル-フェニル）、（2-クロロ-ピリジン-3-イル）、（2-フルオロ-フェニル）、（3、4-ジフルオロ-フェニル）、（4-メトキシ-フェニル）、ベンゾ[1、3]ジオキソール-イル、（4-エチル-フェニル）、o-トリル、（2-クロロ-フェニル）、（3-メチル-チオフエン-2-イル）、ベンゾ[b]チオフエン-2-イル、（3-フルオロ-フェニル）、（4-tert-ブチル-フェニル）、（2-メトキシ-フェニル）、（2、ジフルオロ-フェニル）、チオフエン-2-イル、（2、4-ジフルオロ-フェニル）、（3-クロロ-フェニル）、m-トリル、（4-トリフルオロメチル-フェニル）、（4-フルオロ-フェニル）、（3-メトキシ-フェニル）、フェニル、（2、6-ジフルオロ-フェニル）、（2、ジメチル-フラン-3-イル）、（4-ピロール-1-イル-フェニル）、（3-ジメチルアミノ-フェニル）、ピフェニル-4-イル、（4-ジメチルアミノ-フェニル）、ベンゾ[1、2、5]オキサジアゾール-イル、m-トリル、（2-トリフルオロメチル-フェニル）、（6-クロロ-ピリジン-3-イル）、（3、ビス-トリフルオロメチル-フェニル）、ラン-2-イル、（4-ニトロ-フェニル）、（3、4-ジメトキシ-フェニル）、（3-トリフルオロメトキシ-フェニル）、ナフタレン-1-イル、シクロヘキシル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、シクロペンチル、シクロプロピル、（4-ペンチルオキシ-フェニル）、（3、4、トリメトキシ-フェニル）、（4-イソブチル-フェニル）、シクロブチル、（1-アセチル-ピペリジン-4-イル）、イソオキサゾール-イル、[2-クロロ-6-フルオロ-フェニル]-メチル-イソオキサゾール-4-イルまたは[2-クロロ-フェニル]-メチル-イソオキサゾール-4-イルであり得る。具体的に、前記Zは（2-フルオロ-フェニル）と（3、4-ジフルオロ-フェニル）、（2-クロロ-フェニル）、（3-フルオロ-フェニル）、（2、5-ジフルオロ-フェニル）、（2、4-ジフルオロ-フェニル）、（3-クロロ-フェニル）、（4-フルオロ-フェニル）、または（2、6-ジフルオロ-フェニル）であり得る。

30

40

【0040】

前記の化学式1で表される化合物は、早期終止コドン（premature stop codons）をread-throughすることができる。

【0041】

前記の化学式1で表される化合物は、3-[5-(2-フルオロ-フェニル)]-[1、

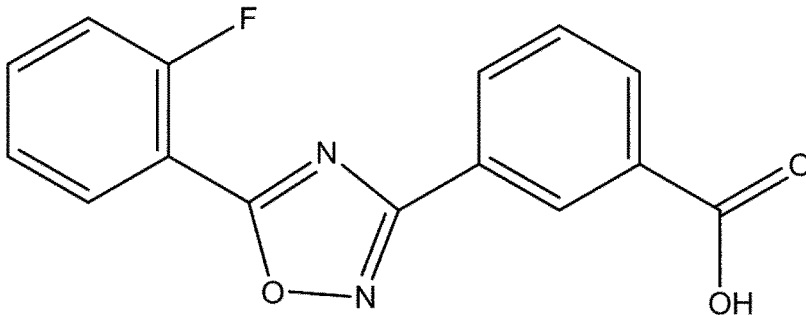
50

2、4] オキサジアゾール-3-イル] -安息香酸であり得る。前記化合物は、下記の化学式2で表される。

【0042】

【化2】

「化学式2」



10

前記の化学式2で表される化合物は、アタルレン (Ataluren)、PCT124、またはトランスラナ (Translarna) と呼ばれ、早期終止コドン (premature stop codons) を read-through することができる。

【0043】

20

前記神経線維腫症治療剤は、前記化合物の医薬的に許容される塩を含むことができる。前記医薬的に許容される塩は、ヒトに対する毒性が低くなければならず、母化合物の生物学的活性および物理化学的特性に何らの否定的な影響を及ぼさないものであり得る。

【0044】

例えば、前記医薬的に許容される塩は、アルカリ金属塩 (ナトリウム塩など) またはアルカリ土類金属塩 (カリウム塩など) であり得る。前記アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、例えば、前記化合物を過剰のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物の溶液中に溶解させ、未溶解の化合物の塩を濾過した後、濾液を蒸発および乾燥させることにより得ることができる。

【0045】

30

さらに、前記化合物は、キラル炭素中心を有してもよく、したがって、RまたはS異性体、ラセミ化合物、個々の鏡像異性体または混合物、個々のジアステレオマーまたは混合物の形態で存在してもよく、このような全ての立体異性体およびこれらの混合物は本発明の範囲に属することができる。

【0046】

さらに、前記化合物は、前記化合物の水和物および溶媒和物を含むことができる。前記水和物および溶媒和物は、公知の方法を使用して製造することができ、無毒性および水溶性であることが望ましい。特に、望ましくは、前記水和物および溶媒和物は、それぞれ水およびアルコール性溶媒 (特にエタノールなど) の1~5個の分子が結合したものであり得る。

【0047】

40

前記 Ras-GTP タンパク質および／または活性化した p-ERK タンパク質の発現レベルの測定は、神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するために、個体の生物学的サンプルにおいて前記タンパク質の存在およびそのタンパク質の発現の程度を確認する過程であり、前記タンパク質に対して特異的に結合する分子を利用してタンパク質の量を確認するものであってもよい。

【0048】

前記タンパク質の発現レベルを測定することができる製剤は、モノクローナル (monoclonal) 抗体、ポリクローナル (polyclonal) 抗体、キメリック (chimeric) 抗体、リガンド (ligand)、PNA (peptide nucleic acid) などの分子を含むことができる。

50

e i c a c i d)、アプタマー (a p t a m e r) およびナノパーティクル (n a n o p a r t i c l e) からなる群から選択されるいずれか1つ以上であってもよいが、これらに限定されるものではない。

【0049】

このための分析方法としては、ウェスタンブロッティング (W e s t e r n b l o t t i n g)、ELISA (e n z y m e l i n k e d i m m u n o s o r b e n t a s s a y)、放射線免疫分析 (R a d i o i m m u n o a s s a y ; R I A)、放射線免疫拡散法 (r a d i o i m m u n o d i f f u s i o n)、オウクトロニー (O u c h t e r l o n y) 免疫拡散法、ロケット (r o c k e t)、免疫電気泳動法、免疫沈降分析法 (i m m u n o p r e c i p i t a t i o n a s s a y)、免疫組織化学的分析 (i m m u n o h i s t o c h e m i c a l a n a l y s i s)、補体固定分析法 (C o m p l e m e n t F i x a t i o n A s s a y)、FACS (F l u o r e s c e n c e a c t i v a t e d c e l l s o r t e r)、タンパク質チップ (p r o t e i n c h i p)、2次元電気泳動分析、タンパク質質量分析、液体クロマトグラフィー質量分析 (L i q u i d C h r o m a t o g r a p h y - M a s s S p e c t r o m e t r y, L C - M S)、LC-MS/MS (L i q u i d C h r o m a t o g r a p h y - M a s s S p e c t r o m e t r y / M a s s S p e c t r o m e t r y)、MALDI-TOF (M a t r i x D e s o r p t i o n / I o n i z a t i o n T i m e o f F l i g h t M a s s S p e c t r o m e t r y) 分析、SELDI-TOF (S u l f a c e E n h a n c e d L a s e r D e s o r p t i o n / I o n i z a t i o n T i m e o f F l i g h t M a s s S p e c t r o m e t r y) 分析などがあるが、これに限定されるものではない。

【0050】

一具体例によれば、前記 R a s - G T P タンパク質の発現レベルを測定することができる製剤は、R a s - G T P タンパク質に特異的に結合し、R a s - G D P タンパク質には結合しないものであり得る。

【0051】

一具体例によれば、前記活性化された p - E R K タンパク質の発現レベルを測定することができる製剤は、p - E R K タンパク質に特異的に結合するものであり得る。

【0052】

前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルの測定は、神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するために個体の生物学的サンプルにおいて前記タンパク質をコードする遺伝子の存在の有無とその遺伝子の発現の程度を確認する過程であり、前記遺伝子に特異的に結合する分子を利用して遺伝子の量を確認するものであり得る。

【0053】

前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定することができる製剤は、前記遺伝子に特異的に結合するプライマー (p r i m e r) 対、プローブ (p r o b e) およびアンチセンスヌクレオチド (a n t i s e n s e n u c l e o t i d e) からなる群から選択されるいずれか1つ以上であり得るが、これに限定されるものではない。

【0054】

そのための分析方法としては、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (r e v e r s e t r a n s c r i p t a s e - p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n ; R T - P C R)、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (r e a l t i m e - p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n)、RNase 保護分析法 (R N a s e 保護分析法 (R N a s e p r o t e c t i o n a s s a y ; R P A))、ノーザンブロッティング (N o r t h e r n b l o t t i n g) およびDNAチップなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0055】

前記神経線維腫症は、N F 1 遺伝子に終止コドン突然変異を有するものであり得る。

【0056】

10

20

30

40

50

「終止コドン突然変異 (stop codon mutation)」という用語は、突然変異によって塩基配列の一部が終止コドンである UAG、UAA、UGA のうち 1 つになり、ポリペプチドの合成が中断されることを意味することができる。

【0057】

前記終止コドン突然変異は、DNA 塩基が他の塩基と置換される点、突然変異 (point mutation) のうち 1 つであるナンセンス突然変異 (nonsense mutation) または構造移動突然変異 (Frameshift mutation) によるものであり得る。

【0058】

「ナンセンス突然変異 (nonsense mutation)」という用語は、DNA 塩基配列がタンパク質に転換されるとき、塩基配列の一部が終止コドン (UAG、UAA、UGA の 1 つ) に転換され、これ以上はタンパク質の合成が行われない突然変異を意味する。

【0059】

「構造移動突然変異 (Frameshift mutation)」という用語は、DNA 塩基配列に 1 個または 2 個または 3 の倍数ではない数のヌクレオチドの挿入 (insert) または欠失 (deletion) になる変異によって遺伝子の転写、翻訳過程を経て生成されるタンパク質のアミノ酸配列は大きく異なる突然変異を意味することができる。

【0060】

一具現例において、前記終止コドン突然変異は、i) NF1 遺伝子の DNA 塩基配列において 5242 番目の塩基であるシチジン (C) がチミン (T) に置換されて NF1 タンパク質を構成する 1748 番目のアミノ酸であるアルギニン (Arg、R) が終止コドンに転換、ii) NF1 遺伝子の DNA 塩基配列において 2560 番目の塩基であるシチジン (C) がチミン (T) に置換されて NF1 タンパク質を構成する 854 番目のアミノ酸であるグルタミン (Gln、Q) が終止コドンに転換、iii) NF1 遺伝子の DNA 塩基配列において 4537 番目の塩基であるシチジン (C) がチミン (T) に置換されて NF1 タンパク質を構成する 1513 番目のアミノ酸であるアルギニン (Arg、R) が終止コドンに転換、iv) NF1 遺伝子の DNA 塩基配列において 2978 番目の塩基であるチミン (T) がグアニン (G) に置換されて NF1 タンパク質を構成する 993 番目のアミノ酸であるロイシン (Leu、L) が終止コドンに転換、v) NF1 遺伝子の DNA 塩基配列において 7486 番目の塩基であるシチジン (C) がチミン (T) に置換されて NF1 タンパク質を構成する 2496 番目のアミノ酸であるアルギニン (Arg、R) が終止コドンに転換されたものであり得る。

【0061】

他の具現例において、神経線維腫症患者の中で NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有する患者を選別し、選別された患者の線維芽細胞で Ras-GTP 活性度を測定した後、アタルレンを処理した結果、Ras-GTP 発現が健常者と比較して有意に増加した患者群で Ras-GTP および p-ERK タンパク質の発現が有意に減少することを通じて、アタルレンが神経線維腫症の治療効果を有することを確認することができる。したがって、NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有する神経線維腫症患者のうち、活性状態の Ras (Ras-GTP) および／または活性化された p-ERK タンパク質の発現の増減の有無によって、アタルレンに対する感受性を予測することができる。

【0062】

別の態様は、前記バイオマーカー組成物を含む神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用キットを提供する。

【0063】

前記キットは、個体から単離された生物学的サンプルを利用して前記神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測することができる。具体的には、前記キットは個体から採取した線維芽細胞を利用して前記神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測することができる。

【0064】

前記キットには、前記タンパク質または遺伝子の発現レベルを測定するための製剤だけでなく、免疫学的分析に一般的に使用されるツール、試薬などが含まれ得る。

【0065】

前記ツールまたは試薬の一例として、適切な担体、検出可能なシグナルを生成することができる標識物質、発色団、溶解剤、洗浄剤、緩衝剤、安定化剤などが含まれ得るが、これらに限定されるものではない。標識物質が酵素である場合には、酵素活性を測定することができる基質および反応停止剤を含むことができる。担体は可溶性担体、不溶性担体があり、可溶性担体の一例として当該技術分野で公知の生理学的に許容される緩衝液、例えばPBSがあり、不溶性担体の一例としてポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、フッ素樹脂、架橋デキストラン、ポリサッカロイド、ラテックスに金属をメッキした磁性微粒子のような高分子、その他の紙、ガラス、金属、アガロースおよびこれらの組み合わせであり得る。

10

【0066】

前記バイオマーカー組成物については、前記で説明した通りである。

【0067】

別の態様は、個体から得られた生物学的サンプルにおいて、(1)GTPが結合して活性化されたRAS(Ras-GTP)タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2)前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定することを含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測に必要な情報を提供する方法を提供する。

20

【0068】

前記方法は、活性化されたRas-GTPタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルが、正常個体から得られた生物学的サンプルで測定された発現レベルより増加した場合、神経線維腫症治療剤に対する感受性が高いと判断し、逆にその発現レベルが低い場合は神経線維腫症治療剤に対する感受性が低いと判断するステップをさらに含むことができる。

【0069】

前記方法は、活性化されたp-ERKタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルが、正常個体から得られた生物学的サンプルで測定された発現レベルより増加した場合、神経線維腫症治療剤に対する感受性が高いと判断し、逆にその発現レベルが低い場合は神経線維腫症治療剤に対する感受性が低いと判断するステップをさらに含むことができる。

30

【0070】

「生物学的サンプル」という用語は、一態様によるRas-GTPタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルおよび／またはp-ERKタンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルを測定することができる個体から得られたすべてのサンプルを意味することができる。

【0071】

前記生物学的サンプルは、血液、血漿、血清、尿、唾液、喀痰、脳脊髄液、細胞、細胞培養液、組織抽出物または腫瘍組織であり得るが、これらに限定されるものではない。具体的には、前記生物学的サンプルは、個体から採取した線維芽細胞であり得る。前記生物学的サンプルは、当該技術分野で通常使用されている方法で処理して準備することができる。

40

【0072】

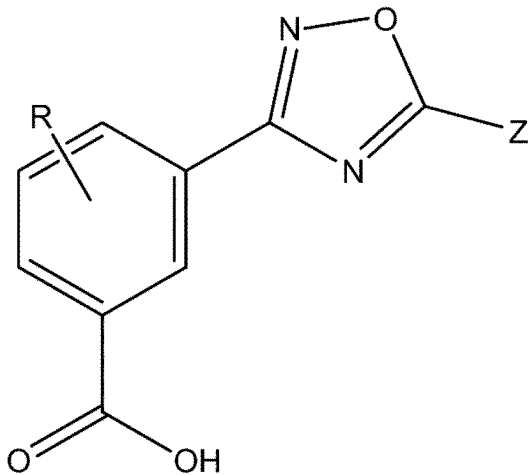
別の態様は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物を提供する。

【0073】

50

【化 3】

「化学式 1」



10

前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

20

R は水素またはハロゲンであり得る。

【0074】

前記の化学式 1 で表される化合物およびその医薬的に許容される塩は、前記で説明した通りである。

【0075】

前記の化学式 1 で表される化合物は、3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸であり得る。

【0076】

30

前記神経線維腫症は、NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有するものであり得る。

【0077】

前記神経線維腫症は、Ras タンパク質の活性度が増加したものであり得る。

【0078】

前記神経線維腫症については、前記で説明した通りである。

【0079】

一具現例において、神経線維腫症患者の中で NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有する患者を選別し、選別された患者の線維芽細胞で Ras-GTP 活性度を測定した後、アタルレンを処理した結果、Ras-GTP 活性度が健常者と比較して有意に増加した患者群で Ras-GTP および p-ERK タンパク質の発現が有意に減少することを通じて、アタルレンが神経線維腫症の治療効果を有することを確認することができる。したがって、アタルレンは、活性状態の Ras (Ras-GTP) の発現が増加した NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有する神経線維腫症患者の治療用途に使用することができる。

40

【0080】

前記医薬組成物は、有効成分として前記化合物を組成物の総重量を基準に約 0.1 重量%～約 90 重量%、具体的には約 0.5 重量%～約 75 重量%、より具体的には約 1 重量%～約 50 重量%で含有することができる。

【0081】

前記医薬組成物は、通常の方法に従って製剤に配合される一般的で無毒性の医薬的に許容される添加剤を含むことができる。例えば、前記医薬組成物は、医薬的に許容される担

50

体、希釈剤または賦形剤をさらに含むことができる。

【0082】

前記医薬組成物に使用される添加剤の例には、甘味剤、結合剤、溶媒、溶解補助剤、湿潤剤、乳化剤、等張化剤、吸収剤、崩壊剤、酸化防止剤、保存剤、潤滑剤、滑沢剤、充填剤、香味剤などを含むことができる。例えば、前記添加剤は、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、アルミノケイ酸マグネシウム、デンプン、ゼラチン、トラガカントアルギン酸、ナトリウムアルギネート、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、寒天、水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、オレンジエッセンス、イチゴエッセンス、バニラ香などを含むことができる。

10

【0083】

前記医薬組成物は、経口投与（例えば、錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、シロップまたはエマルジョン）または非経口投与（例えば、筋肉内、静脈内または皮下注射）のための様々な製剤形態で配合されることができる。

【0084】

具体的には、前記医薬組成物は経口投与用製剤として配合することができ、このとき使用される添加剤には、セルロース、カルシウムシリケート、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、デキストロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ゼラチン、タルク、界面活性剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤などが含まれ得る。また、滑沢剤（Glidant）の例には、コロイド状二酸化ケイ素（Colloidal Silicon Dioxide）、マグネシウムシリケート（Magnesium Sillicate）などがあり、希釈剤（Diluent）の例には、微結晶セルロース（Microcrystalline Cellulose）、ラクトース無水物（Lactose Anhydrous）、ラクトース一水和物（Lactose Monohydrate）、ケイ化（silicified）MCC HD90などがあり、崩壊剤（Disintegrant）の例には、クロスカルメロースナトリウム（Croscarmellose Sodium）、クロスポビドン（Crospovidone）などがあり、潤滑剤（Lubricant）の例には、マグネシウムステアレート（Magnesium Stearate）、ラウリル硫酸ナトリウム（Sodium Lauryl Sulfate）、ステアリン酸（Stearic Acid）などがある。

20

30

【0085】

また、経口投与のための液状製剤には、懸濁剤、乳剤、シロップ剤などが例示されることができ、一般的に使用される単純希釈剤である水、液体パラフィン以外の様々な賦形剤、例えば湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれ得る。

【0086】

さらに、非経口投与用のための製剤には、滅菌水溶液剤、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥製剤および坐剤が含まれる。非水性溶剤、懸濁剤には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物油、エチルオレートのような注射可能なエステルなどが使用されてもよい。座剤の基剤には、ウィテプソル、マクロゴール、ツイン61、カカオジ、ラウリンジ、グリセロゼラチンなどが使用されてもよい。一方、注射剤には、溶解剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、防腐剤などの従来の添加剤が含まれてもよい。

40

【0087】

前記医薬組成物は、治療学的に有効な量または医薬的に有効な量で患者に投与されてもよい。

【0088】

「治療学的に有効な量」または「医薬的に有効な量」という用語は、対象疾患を予防または治療するのに有効な化合物または組成物の量であり、医学的治療に適用可能な合理的

50

な利益／リスク比率で疾患を治療するのに十分であり、副作用を引き起こさない程度の量を意味する。前記有効量のレベルは、患者の健康状態、疾患の種類、重症度、薬物の活性、薬物に対する感受性、投与方法、投与時間、投与経路および排出比率、治療期間、配合または同時使用される薬物を含む要素および他の医学分野においてよく知られている要因によって決定され得る。

【0089】

前記医薬組成物は、個々の治療剤として投与するか、他の治療剤と組み合わせて投与することができ、従来の治療剤と順次または同時に投与することができ、単一または複数投与することができる。前記の要素のすべてを考慮して、副作用なしに最小限の量で最大の効果を得ることができる量を投与することが重要であり、これは当業者によって容易に決定され得る。

10

【0090】

具体的には、前記医薬組成物において前記化合物の有効量は、患者の年齢、性別、体重に応じて変わることができ、一般的には、体重1kg当たり約0.1mg～約1,000mg、または約5mg～約200mgを毎日あるいは、1日1回～3回に分けて投与することができる。しかしながら、投与経路、疾病の重症度、性別、体重、年齢などによって増減することができるので、範囲はこれに限定されない。

【0091】

さらに、前記医薬組成物は、化学療法、放射線療法、免疫療法、ホルモン治療、骨髄移植、幹細胞代替治療、他の生物学的治療、外科的介入、またはそれらの組み合わせと併用して腫瘍療法のために投与されてもよい。例えば、長期的に進行される他の治療戦略と共に補助療法として使用されるか、または重症患者における腫瘍退縮または化学予防療法後の患者の状態を維持するために使用されてもよい。

20

【0092】

別の態様は、(a) NF1 遺伝子突然変異を有する生物学的試料を試験物質と接触させるステップと、(b) 前記接触した生物学的試料において、(1) GTP が結合して活性化された RAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症治療剤のスクリーニング方法を提供する。

30

【0093】

前記生物学的試料は、細胞または動物モデルであり得る。前記試料は、神経線維腫症患者から単離された試料であり得る。

【0094】

一具体例によれば、前記スクリーニング方法は、前記試験物質と接触させた後の生物学的試料の Ras-GTP タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルが、試験物質と接触させる前と比較して減少した場合、前記試験物質を神経線維腫症治療剤と判断するステップを含むことができる。

【0095】

一具体例によれば、前記スクリーニング方法は、前記試験物質と接触させた後の生物学的試料の活性化された p-ERK タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルが、試験物質と接触させる前と比較して減少した場合、前記試験物質を神経線維腫症治療剤と判断するステップを含むことができる。

40

【0096】

前記スクリーニング方法は、前記試験物質と接触した生物学的試料の Ras-GTP タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルを測定した結果と、試験物質と接触していない生物学的試料から測定された結果とを比較するステップを含むことができる。

【0097】

前記スクリーニング方法は、前記試験物質と接触した生物学的試料の活性化された p-ERK タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルを測定した結果と、試験物

50

質と接触していない生物学的試料から測定された結果とを比較するステップを含むことができる。

【0098】

別の態様は、神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するための、(1) GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定することができる製剤を含むバイオマーカーの用途を提供する。

【0099】

別の態様は、個体から得られた生物学的サンプルにおいて、(1) GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されいずれか1つ以上のタンパク質と、(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症患者の神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測する方法を提供する。

10

【0100】

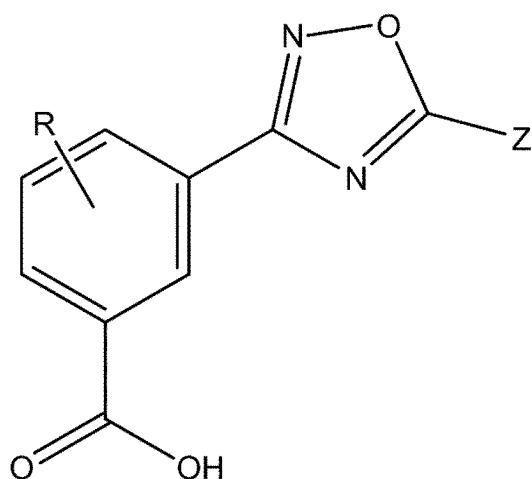
別の態様は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を個体に投与するステップを含む、神経線維腫症を予防または治療する方法を提供する。

【0101】

【化4】

20

「化学式1」



30

前記式で

Zはハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

40

Rは水素またはハロゲンであり得る。

【0102】

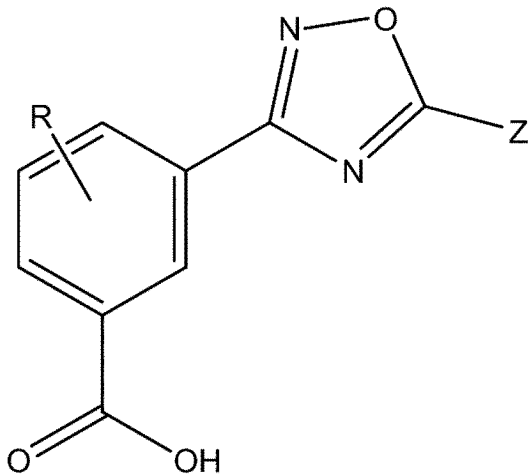
別の態様は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む組成物を神経線維腫症の予防または治療に使用するための治療剤の製造に使用するための用途を提供する。

【0103】

50

【化 5】

「化学式 1」



10

前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

20

R は水素またはハロゲンであり得る。

【0104】

重複する内容は、本明細書の複雑性を考慮して省略し、本明細書で他に定義されていない用語は、本発明が属する技術分野において一般的に使用される意味を有するものである。

【発明の効果】

【0105】

一態様による神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物を利用すると、個体の生物学的サンプルにおいて GTP が結合して活性化された RAS (RAS-GTP) タンパク質またはそれをコードする遺伝子および／または活性化された p-ERK タンパク質またはそれをコードする遺伝子の発現レベルを測定する簡単な方法を通じて、神経線維腫症治療剤に対する感受性を正確に診断することができる。

30

【0106】

一態様による神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物を利用すると、RAS タンパク質の活性を抑制するため、RAS タンパク質の活性度が増加した神経線維腫症の予防または治療用途として有用に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0107】

40

【図 1】図 1 は、一態様により NF1 遺伝子に終止コドン突然変異が存在すると選別された神経線維腫症患者の終止コドン突然変異情報を示す図である。

【図 2】図 2 は、一態様により NF1 遺伝子に終止コドン突然変異が存在すると選別された神経線維腫症患者の GTP が結合して活性化された RAS (RAS-GTP) タンパク質の発現量を測定した結果である。

【図 3】図 3 は、一態様により NF1 遺伝子に終止コドン突然変異が存在すると選別された神経線維腫症患者のうち、RAS-GTP の発現量が高い患者の線維芽細胞にアタルレン (PTC) 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を投与する前と後の RAS-GTP の発現量の変化を測定した結果である。

【図 4】図 4 は、一態様により NF1 遺伝子に終止コドン突然変異が存在すると選別され

50

た神経線維腫症患者のうち、R a s - G T P の発現量が高い患者の線維芽細胞にアタルレン (P T C - 1 2 4) $20\mu\text{g}/\text{ml}$ または $30\mu\text{g}/\text{ml}$ を投与する前と後の p - E R K の発現量を比較するために電気泳動した結果である。

【図5】図5は、一態様により N F 1 遺伝子に終止コドン突然変異が存在すると選別された神経線維腫症患者のうち、R a s - G T P の発現量が高い患者の線維芽細胞にアタルレン (P T C - 1 2 4) $20\mu\text{g}/\text{ml}$ または $30\mu\text{g}/\text{ml}$ を投与する前と後の E R K と p - E R K の発現比率を測定した結果である。

【発明を実施するための形態】

【0108】

以下、本発明を実施形態によりさらに詳細に説明する。しかしながら、これらの実施形態は、本発明を例示的に説明するためのものであり、本発明の範囲がこれらの実施形態に限定されるものではない。

10

【0109】

実施形態1 神経線維腫症患者のうち、N F 1 遺伝子に終止コドン変異が存在する患者の選別

神経線維腫症患者から抽出したDNAを対象に神経線維腫症の原因遺伝子である N F 1 遺伝子をポリメラーゼ連鎖反応 (p o l y m e r a s e c h a i n r e a c t i o n 、 P C R) を利用して増幅した後、サンガーシーケンシング (s a n g e r s e q u e n c i n g) を行った。分析結果に基づいて、N F 1 遺伝子に終止コドン変異が存在する 2 2 人の患者を選別した。選別された患者の N F 1 遺伝子に存在する終止コドン変異情報は、以下の表1に記載される通りである (図1)。

20

【0110】

30

40

50

【表 1】

ID	Initial	Mutation of <i>NF1</i>	
NF-08	LJS	c. 7759G>T	p. Glu2587Ter (p. Q2587*)
NF-09*	HSW	c. 5242C>T	p. Arg1748Ter (p. R1748*)
NF-10	SDE	c. 1381C>T	p. Arg461Ter (p. R461*)
NF-11*	MJW	c. 2560C>T	p. Gln854Ter (p. Q854*)
NF-13	LYJ	c. 7039G>T	p. Glu234Ter (p. E2347*)
NF-14*	KSH	c. 4537C>T	p. Arg1513Ter (p. R1513*)
NF-19	KH	c. 4084C>T	p. Arg1362Ter (p. R1362*)
NF-20	YSH	c. 4243G>T	p. Glu1415Ter (p. E1415*)
NF-21	KJS	c. 3916C>T	p. Arg1306Ter (p. R1306*)
NF-22	CJW	c. 1381C> t;T	p. Arg461Ter (p. R461*)
NF-23	YJH	c. 4537C>T	p. Arg1513Ter (p. R1513*)
NF-24	PJS		p. Gln1255Ter (p. Q1255*)
NF-25	PCJ	c. 6792C>A	p. Tyr2264Ter (p. Y2264*)
NF-26*	KJW	c. 2978T>G	p. Leu993Ter (p. L993*)
NF-27	KDH		p. Gln985Ter (p. Q985*)
NF-28	KN	c. 1797G>A	p. Trp599Ter (p. W599*)
NF-29	HKW	c. 6792C>A	p. Tyr2264Ter (p. Y2264*)
NF-30	NYS	c. 3916C>T	p. Arg1306Ter (p. R1306*)
NF-31	HKH	c. 3565C>T	p. Gln1189Ter (p. Q1189*)
NF-32	KDH	c. 1904del	p. Pro635Leufs*5 3 (p. P635LfsX53)
NF-33	LYJ	c. 2382T>A	p. Tyr794Ter (p. Y794*)
NF-34*	PCK	c. 7486C>T	p. Arg2496Ter (p. R2496*)

10

20

30

40

実施形態 2 選別された神経線維腫症患者の RAS タンパク質の活性度の測定

健常者と実施形態 1 で選別された神経線維腫症患者の皮膚線維芽細胞において、以下の
ような方法で RAS タンパク質の活性度を比較した。

【0111】

供与された健常者および神経線維腫症患者のそれぞれの皮膚線維芽細胞を DMEM + 10% FBS + 1% Penicillin-Streptomycin の培地で培養した。細胞密度が容器の 70~80% になるように培養した後、FBS を除いた培地に交換した後、細胞を培養して 24 時間の starvation 過程を経た。次に、細胞を FBS が含まれた培地に移動させた後、Ras 活性化剤 (activator) である EGF (ep

50

epidermal growth factor) を 100 ng/ml 濃度に希釈して処理し、5 分間 37°C で反応させて各サンプルを準備した。RAS タンパク質の活性度分析は、従来の測定方式である Pull-down assay の欠点を補完して少量の細胞と同時に多くのサンプルが測定可能な Cytoskeleton 社の G-LISA Ras activation Assay Biochem Kit (Absorbance Based) (Cytoskeleton, Cat No. BK131) を使用した。

【0112】

RAS タンパク質の活性度分析方法を簡単に説明すると、EGF 処理後にキットに含まれた細胞溶解 (cell lysis) 溶液を利用して細胞を溶解させ、上清液のみ取得した後、上清液に含まれているタンパク質を定量化した。全てのサンプルの同様のタンパク質量を、Ras-GTP 結合タンパク質 (Ras-GTP binding protein) が結合したプレートのウェルに入れ、攪拌機で 300 rpm の速度で攪拌しながら 4°C で 30 分間反応させた。その後、洗浄液で 3 回洗浄した後、結合されていないタンパク質を除去してから anti-Ras 抗体を入れて常温で 45 分間 300 rpm の速度で攪拌機で反応させた後、3 回の洗浄過程を経た。洗浄液を完全に除去してから 2 次抗体を入れた後、1 次抗体反応過程と同様に常温で 45 分間 400 rpm 速度で攪拌機で反応させた後、3 回の洗浄過程を経た。これらの過程を通じて活性状態 (active state) である GTP に結合した Ras (GDP-bound Ras) タンパク質は残り、非活性状態 (inactive state) である GDP に結合した Ras (GDP-bound Ras) タンパク質は洗浄過程で除去される。次に、HRP detection reagent を入れて 15 分間常温で反応させた後、 490 nm で吸光度を測定することにより、Ras-GTP の存在量を通じて Ras タンパク質の活性度を測定する方式である。

【0113】

その結果、健常者と比較して、ほとんどの神経線維腫症患者由来の線維芽細胞で Ras-GTP のシグナルが高く測定されることを通じて、Ras タンパク質の活性度が増加していることを確認した (図 2)。

【0114】

実施形態 3 アタルレン (Ataluren) 処理による RAS タンパク質活性度の変化の測定

供与された健常者および神経線維腫症患者の皮膚線維芽細胞を DMEM + 10% FBS + 1% Penicillin-Streptomycin の培地でアタルレンを $20\text{ }\mu\text{g/ml}$ および $30\text{ }\mu\text{g/ml}$ の濃度でそれぞれ処理した後、3 日間培養した。細胞密度が容器の 70~80% になるように培養した後、FBS を除いた培地に交換した後、細胞を培養して 24 時間の starvation 過程を経た。次に、細胞を FBS が含まれた培地に移動させた後、Ras 活性剤である EGF (epidermal growth factor) を 100 ng/ml 濃度に希釈して処理し、5 分間 37°C で反応させて各サンプルを準備した。各サンプルにおける Ras タンパク質の活性度の測定は、実施形態 2 に記載した方法と同様に行った。

【0115】

その結果、健常者と比較して Ras タンパク質の活性度が増加している神経線維腫症患者の皮膚線維芽細胞にアタルレンを処理した場合に、Ras-GTP のシグナルが有意に減少することを確認した (図 3)。これを通じて、アタルレンは Ras タンパク質の活性度を低下させることにより神経線維腫症治療効果があることが分かった。

【0116】

実施形態 4 アタルレン処理による p-ERK/ERK タンパク質発現量の変化の測定 NuPAGE™ 4~12% Bis-Tris Gel (Invitrogen) を利用して実施形態 3 で Ras 活性度を測定した同様のタンパク質を電気泳動した。

【0117】

その結果、健常者の線維芽細胞では、アタルレン処理による活性状態のリン酸化された

ERK (p-ERK) 発現の変化はなかったが、アタルレン処理による Ras タンパク質の活性度が減少した神経線維腫症患者の繊維芽細胞では p-ERK 発現が減少することを確認した (図 4)。

【0118】

ERK 活性度をより正確に比較するために、前記で電気泳動したタンパク質を hybrid-EC membrane に移動 (transfer) させた後、3% skim milk を利用して membrane をブロッキング (blocking) した。次に、membrane に ERK と p-ERK 抗体を 4℃ で 24 時間反応させた後、TBST で 3 回洗浄した。2 次抗体を常温で 1 時間反応させた後、TBST で 3 回洗浄した。洗浄が終わった membrane で ERK と p-ERK の発現比率を測定した。

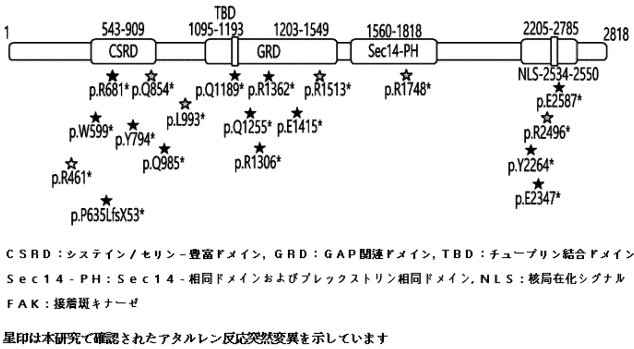
10

【0119】

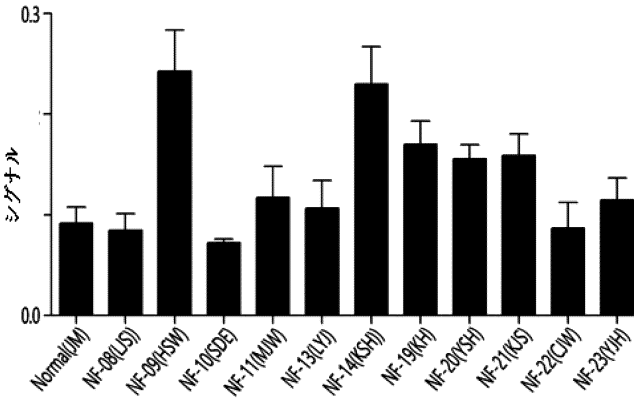
その結果、健常者の繊維芽細胞ではアタルレン処理による p-ERK タンパク質の発現程度が多少増加したが、アタルレン処理による Ras タンパク質の活性度が減少した神経線維腫症患者の繊維芽細胞では p-ERK 発現が減少することを確認した (図 5)。

【図面】

【図 1】



【図 2】



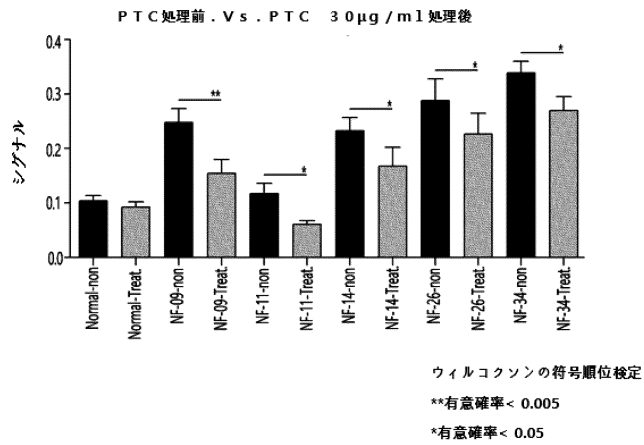
20

30

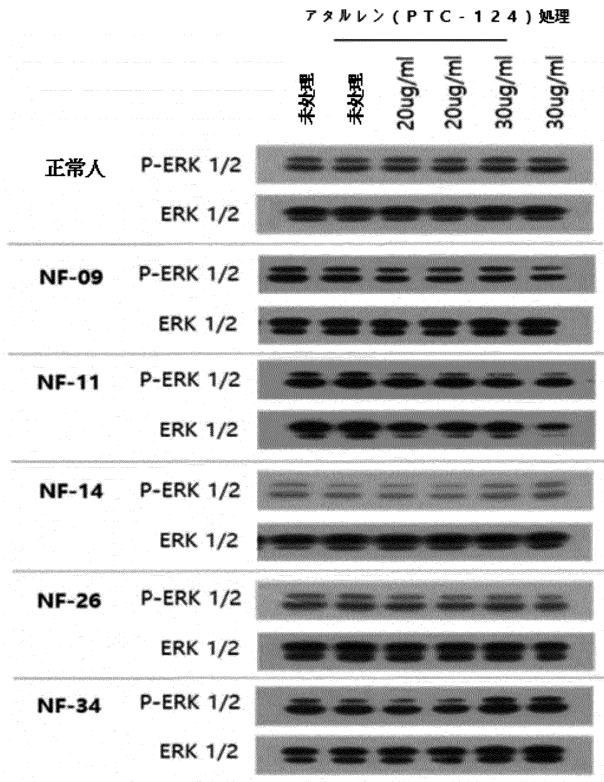
40

50

【図 3】



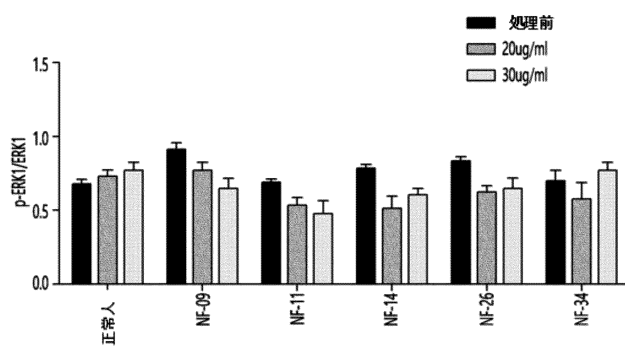
【図 4】



10

20

【図 5】



30

40

50

【手続補正書】

【提出日】 令和6年8月19日(2024.8.19)

【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】

(1) GTPが結合して活性化されたRAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか1つ以上のタンパク質と、

10

(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定する製剤を含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

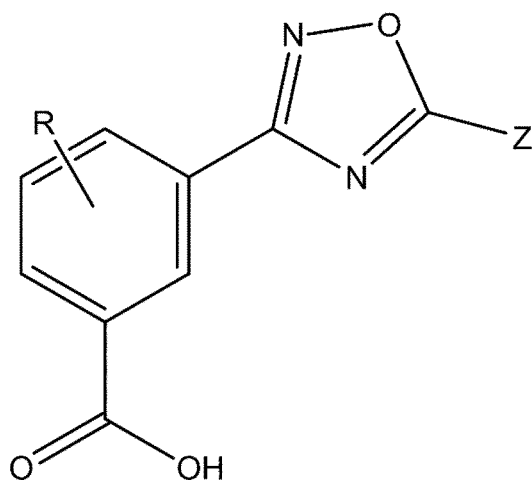
【請求項2】

神経線維腫症治療剤は、下記の化学式1で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩である、請求項1に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【化1】

20

「化学式1」



30

前記式で

Zはハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

40

Rは水素またはハロゲンである。

【請求項3】

前記の化学式1で表される化合物が3-[5-(2-フルオロフェニル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-安息香酸である、請求項2に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項4】

前記タンパク質の発現レベルを測定することができる製剤は、前記タンパク質に特異的に結合するモノクローナル(monoclonal)抗体、ポリクローナル(polyclonal)抗体、キメリック(chimeric)抗体、リガンド(ligand)、PNA(peptide nucleic acid)、アプタマー(aptamer)

50

およびナノパーティクル (nanoparticle) からなる群から選択されるものである、請求項 1 に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 5】

前記タンパク質をコードする遺伝子の発現レベルを測定することができる製剤は、前記遺伝子に特異的に結合するプライマー (primer) 対、プローブ (probe) 及びアンチセンスヌクレオチド (antisense nucleotide) からなる群から選択されるものである、請求項 1 に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 6】

10

前記神経線維腫症は、NF1 遺伝子に終止コドン突然変異を有するものである、請求項 1 に記載の神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用バイオマーカー組成物。

【請求項 7】

第 1 項～第 6 項のいずれか一項に記載のバイオマーカー組成物を含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測用キット。

【請求項 8】

個体から得られた生物学的サンプルにおいて、

(1) GTP が結合して活性化された RAS (Ras-GTP) タンパク質および活性化された p-ERK タンパク質からなる群から選択されるいずれか 1 つ以上のタンパク質と、

20

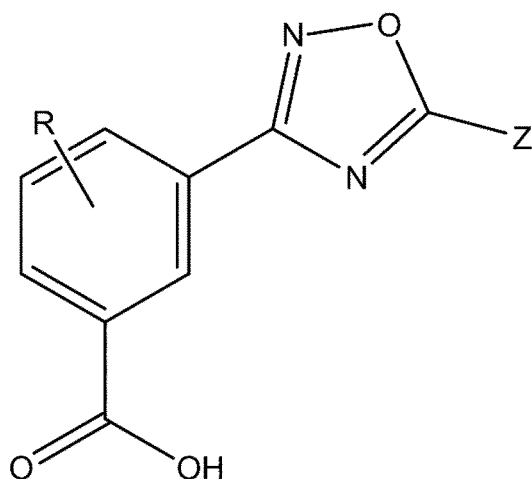
(2) 前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症治療剤に対する感受性予測に必要な情報を提供する方法。

【請求項 9】

下記の化学式 1 で表される化合物、またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含む、神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【化 2】

「化学式 1」



30

40

前記式で

Z はハロゲン、ヒドロキシル、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロサイクル、または置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキルであり、

R は水素またはハロゲンである。

【請求項 10】

前記の化学式 1 で表される化合物が、3-[5-(2-フルオロフェニル)]-[1、

50

２、４］オキサジアゾール－３－イル］－安息香酸である、請求項９に記載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項１１】

前記神経線維腫症は、NF1遺伝子に終止コドン突然変異を有するものである、請求項９に記載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項１２】

前記神経線維腫症は、Rasタンパク質の活性度が増加したものである、請求項９に記載の神経線維腫症の予防または治療用医薬組成物。

【請求項１３】

神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測するための、

（１）GTPが結合して活性化されたRAS（Ras-GTP）タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか１つ以上のタンパク質と、

（２）前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定することができる製剤を含むバイオマーカーの用途。

【請求項１４】

個体から得られた生物学的サンプルにおいて、

（１）GTPが結合して活性化されたRAS（Ras-GTP）タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか１つ以上のタンパク質と、

（２）前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症患者の神経線維腫症治療剤に対する感受性を予測する方法。

【請求項１５】

（a）NF1遺伝子突然変異を有する生物学的試料を試験物質と接触させるステップと、

（b）前記接触した生物学的試料において、（１）GTPが結合して活性化されたRAS（Ras-GTP）タンパク質および活性化されたp-ERKタンパク質からなる群から選択されるいずれか１つ以上のタンパク質と、（２）前記タンパク質をコードする遺伝子との発現レベルを測定するステップを含む、神経線維腫症治療剤のスクリーニング方法。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/KR2022/020770
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/68(2006.01); C12Q 1/6883(2018.01); A61K 31/4245(2006.01); A61P 43/00(2006.01); 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) G01N 33/68(2006.01); A61K 31/4245(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61P 21/04(2006.01); C07D 271/06(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 신경섬유종증 제1형(neurofibromatosis type 1, NF1), Ras 활성도(Ras activity), 감수성(sensitivity), 바이오마커(biomarker), 아탈루렌(ataluren)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	BARKAN, B. et al. The Ras inhibitor farnesylthiosalicylic acid as a potential therapy for neurofibromatosis type 1. Clinical cancer research. 2006, vol. 12, no. 18, pp. 5533-5542. See abstract; pages 5534, 5536, 5537 and 5541; and figures 1 and 2C.	1,4-8,13,14,17 2,3,11,12 9,10,16
X Y	KR 10-1430144 B1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 13 August 2014 (2014-08-13) See claims 1 and 27; and paragraphs [0007], [0008], [0010] and [0034].	9,10,16 2,3,11,12
X Y	EP 2402002 B1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 11 July 2018 (2018-07-11) See claims 1-6; and paragraph [0043].	9,10,16 2,3,11,12
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 29 March 2023		Date of mailing of the international search report 31 March 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/020770**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2017-0100072 A (PTC THERAPEUTICS, INC.) 01 September 2017 (2017-09-01) See claim 1; and paragraphs [0041]-[0045].	9,10,16
Y		2,3,11,12
X	KR 10-2021-0151131 A (PTC THERAPEUTICS, INC.) 13 December 2021 (2021-12-13) See paragraphs [0022], [0023], [0031] and [0032].	9,10,16
Y		2,3,11,12
X	US 2020-0262800 A1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 20 August 2020 (2020-08-20) See claims 1 and 5; and paragraph [0111].	9,10,16
Y		2,3,11,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/020770

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.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as a diagnostic method (PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)).
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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/020770

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-1430144	B1	13 August 2014	AR	062963	A1	17 December 2008
				AR	109300	A2	14 November 2018
				AU	2007-300542	A1	03 April 2008
				AU	2007-300542	B2	17 May 2012
				BR	P10717107	A2	15 October 2013
				CA	2663574	A1	03 April 2008
				CA	2663574	C	24 November 2015
				CL	2007002743	A1	11 July 2008
				CL	27432007	A1	11 July 2008
				CN	101541770	A	23 September 2009
				CN	102382075	A	21 March 2012
				CN	102382075	B	28 October 2015
				CN	104341371	A	11 February 2015
				CY	1117339	T1	26 April 2017
				DK	2076501	T3	29 February 2016
				EP	2076501	A2	08 July 2009
				EP	2076501	B1	02 December 2015
				EP	2076501	B8	13 November 2019
				EP	2559689	A1	20 February 2013
				EP	2559689	B1	29 November 2017
				ES	2563958	T3	16 March 2016
				ES	2655338	T3	19 February 2018
				HK	1207070	A1	22 January 2016
				HU	E028503	T2	28 December 2016
				JP	2010-504340	A	12 February 2010
				JP	2015-110607	A	18 June 2015
				JP	2017-160253	A	14 September 2017
				JP	2019-104752	A	27 June 2019
				JP	2021-130697	A	09 September 2021
				JP	5714228	B2	07 May 2015
				JP	6407733	B2	17 October 2018
				JP	6495375	B2	03 April 2019
				LT	C2076501	I2	10 October 2017
				MX	2009003160	A	06 April 2009
				MX	344418	B	15 December 2016
				MY	191209	A	08 June 2022
				NO	20091488	A	17 June 2009
				NO	20091488	L	17 June 2009
				NO	341858	B1	12 February 2018
				NZ	575795	A	30 March 2012
				PE	07682012	A1	27 June 2012
				PE	12252008	A1	04 September 2008
				PE	14452015	A1	28 September 2015
				PE	20081225	A1	04 September 2008
				PE	20120768	A1	27 June 2012
				PE	20151445	A1	28 September 2015
				PL	2076501	T3	30 June 2016
				PL	2559689	T3	30 April 2018
				PT	2076501	E	31 March 2016
				RU	2009115649	A	10 November 2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/020770

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		RU 2474577 C2	10 February 2013
		SG 10201609581 A	29 December 2016
		SG 185979 A1	28 December 2012
		SI 2076501 T1	31 May 2016
		SI EP2076501 T1	31 May 2016
		TW 200823181 A	01 June 2008
		TW 201420578 A	01 June 2014
		TW I452038 B	11 September 2014
		TW I496775 B	21 August 2015
		UA 99600 C2	10 September 2012
		US 10028939 B2	24 July 2018
		US 10300047 B2	28 May 2019
		US 10959988 B2	30 March 2021
		US 2008-0171377 A1	17 July 2008
		US 2011-0040100 A1	17 February 2011
		US 2013-0158081 A1	20 June 2013
		US 2014-0235679 A1	21 August 2014
		US 2016-0193189 A1	07 July 2016
		US 2018-0296538 A1	18 October 2018
		US 2019-0231754 A1	01 August 2019
		US 2020-0330440 A1	22 October 2020
		US 2021-0330647 A1	28 October 2021
		US 2022-0023268 A1	27 January 2022
		US 7863456 B2	04 January 2011
		US 8394966 B2	12 March 2013
		US 8748625 B2	10 June 2014
		US 9309206 B2	12 April 2016
		WO 2008-039431 A2	03 April 2008
		WO 2008-039431 A3	08 May 2008
		WO 2008-039431 B1	10 July 2008
		ZA 200901949 B	28 July 2010
EP	2402002 B1	11 July 2018	
		AU 2006-235115 A1	19 October 2006
		AU 2006-235115 B2	05 July 2012
		AU 2006-235115 C1	28 February 2013
		AU 2012-238226 A1	25 October 2012
		AU 2012-238226 B2	14 May 2015
		BR P10609089 A2	16 November 2010
		CA 2603402 A1	19 October 2006
		CA 2603402 C	31 October 2017
		CN 101193632 A	04 June 2008
		CN 103720688 A	16 April 2014
		DK 1874306 T3	01 October 2012
		DK 2402002 T3	20 August 2018
		EP 1874306 A1	09 January 2008
		EP 1874306 B1	04 July 2012
		EP 2402002 A1	04 January 2012
		ES 2390804 T3	16 November 2012
		ES 2683359 T3	26 September 2018
		HK 1111897 A1	22 August 2008
		JP 2008-535846 A	04 September 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/020770

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 2013-189465 A	26 September 2013
		JP 2015-212292 A	26 November 2015
		JP 5800451 B2	28 October 2015
		JP 5808367 B2	10 November 2015
		MX 2007012206 A	05 December 2007
		NO 20075682 A	07 January 2008
		NO 20075682 L	07 January 2008
		NO 20170035 A1	07 January 2008
		NO 339909 B1	13 February 2017
		NO 340617 B1	15 May 2017
		NZ 562197 A	30 September 2010
		PL 1874306 T3	30 November 2012
		PL 2402002 T3	30 November 2018
		PT 1874306 E	11 October 2012
		PT 2402002 T	08 October 2018
		US 10034863 B2	31 July 2018
		US 10285980 B2	14 May 2019
		US 10675272 B2	09 June 2020
		US 11497736 B2	15 November 2022
		US 2009-0149513 A1	11 June 2009
		US 2014-0221436 A1	07 August 2014
		US 2017-0027913 A1	02 February 2017
		US 2018-0311219 A1	01 November 2018
		US 2019-0224173 A1	25 July 2019
		US 2020-0261425 A1	20 August 2020
		US 8716321 B2	06 May 2014
		US 9474743 B2	25 October 2016
		WO 2006-110483 A1	19 October 2006
KR 10-2017-0100072 A	01 September 2017	AU 2007-308067 A1	17 April 2008
		AU 2007-308067 B2	30 May 2013
		AU 2013-219243 A1	12 September 2013
		AU 2013-219243 B2	08 September 2016
		AU 2016-262645 A1	08 December 2016
		AU 2016-262645 B2	17 May 2018
		BR 122019020961 B1	09 March 2021
		BR 122019020961 B8	27 July 2021
		BR P10719276 A2	29 April 2014
		CA 2675518 A1	17 April 2008
		CA 2675518 C	14 November 2017
		CL 2007002923 A1	06 June 2008
		CL 29232007 A1	06 June 2008
		CN 101553226 A	07 October 2009
		CN 101553226 B	13 May 2015
		CN 103211766 A	24 July 2013
		CN 103211766 B	11 March 2015
		CY 1116360 T1	08 February 2017
		DK 2073805 T3	15 June 2015
		EP 2073805 A1	01 July 2009
		EP 2073805 B1	04 March 2015
		EP 2460520 A1	06 June 2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/020770

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 2460520 B1	30 September 2015
		ES 2538359 T3	19 June 2015
		HK 1136214 A1	25 June 2010
		HK 1170690 A1	08 March 2013
		HR P20150590 T1	03 July 2015
		JP 2010-506840 A	04 March 2010
		JP 2014-058533 A	03 April 2014
		JP 2016-029078 A	03 March 2016
		JP 2017-081946 A	18 May 2017
		JP 6129713 B2	17 May 2017
		JP 6333227 B2	30 May 2018
		KR 10-1758341 B1	14 July 2017
		KR 10-2009-0074231 A	06 July 2009
		KR 10-2015-0064244 A	10 June 2015
		KR 10-2016-0128468 A	07 November 2016
		MX 2009003909 A	25 May 2009
		NO 20091826 A	08 July 2009
		NO 20091826 L	08 July 2009
		NO 342061 B1	19 March 2018
		PE 06702012 A1	01 June 2012
		PE 09472016 A1	26 September 2016
		PE 09822008 A1	19 July 2008
		PE 20080982 A1	19 July 2008
		PE 20120670 A1	01 June 2012
		PE 20160947 A1	26 September 2016
		PE 20212245 A1	24 November 2021
		PL 2073805 T3	31 August 2015
		PT 2073805 E	13 July 2015
		RS 54025 B1	30 October 2015
		RU 2009117590 A	20 November 2010
		RU 2462247 C2	27 September 2012
		SI 2073805 T1	30 October 2015
		SI EP2073805 T1	30 October 2015
		TW 200820968 A	16 May 2008
		TW 1405570 B	21 August 2013
		US 10172836 B2	08 January 2019
		US 10849885 B2	01 December 2020
		US 2008-0114039 A1	15 May 2008
		US 2016-0101087 A1	14 April 2016
		US 2017-0049752 A1	23 February 2017
		US 2017-0304275 A1	26 October 2017
		US 2018-0140583 A1	24 May 2018
		US 2019-0099405 A1	04 April 2019
		US 2021-0038572 A1	11 February 2021
		US 9226919 B2	05 January 2016
		US 9522137 B2	20 December 2016
		US 9737513 B2	22 August 2017
		US 9877952 B2	30 January 2018
		WO 2008-045566 A1	17 April 2008
		WO 2008-045566 B1	19 June 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/020770

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2021-0151131	A	13 December 2021	CA	3135641	A1	15 October 2020
				CN	114007608	A	01 February 2022
				EA	202192767	A1	29 December 2021
				EP	3952867	A1	16 February 2022
				JP	2022-526643	A	25 May 2022
				US	2022-0175739	A1	09 June 2022
				WO	2020-210432	A1	15 October 2020
				WO	2020-210432	A8	15 October 2020
US	2020-0262800	A1	20 August 2020	EP	3377476	A1	26 September 2018
				EP	3377476	A4	22 May 2019
				EP	3377476	B1	26 October 2022
				WO	2017-087364	A1	26 May 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) G01N 33/68(2006.01); C12Q 1/6883(2018.01); A61K 31/4245(2006.01); A61P 43/00(2006.01)		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류 기재) G01N 33/68(2006.01); A61K 31/4245(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61P 21/04(2006.01); C07D 271/06(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 신경섬유종종 제1형(neurofibromatosis type 1, NF1), Ras 활성화도(Ras activity), 감수성(sensitivity), 바이오마커(biomarker), 아탈루렌(ataluren)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y A	BARKAN, B. 등, "The Ras inhibitor farnesylthiosalicylic acid as a potential therapy for neurofibromatosis type 1", Clinical cancer research, 2006, 제12권, 제18호, 페이지 5533-5542 초록; 페이지 5534, 5536, 5537, 5541; 도면 1, 2C	1,4-8,13,14,17 2,3,11,12 9,10,16
X Y	KR 10-1430144 B1 (피티씨 테라퓨틱스, 인크.) 2014.08.13 청구항 1, 27; 단락 [0007], [0008], [0010], [0034]	9,10,16 2,3,11,12
X Y	EP 2402002 B1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 2018.07.11 청구항 1-6; 단락 [0043]	9,10,16 2,3,11,12
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "I" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2023년03월29일(29.03.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년03월31일(31.03.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

제2기 재판 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 15
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 15는 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법 및 진단방법에 관한 것입니다(PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1430144 B1	2014/08/13	AR 062963 A1	2008/12/17
		AR 109300 A2	2018/11/14
		AU 2007-300542 A1	2008/04/03
		AU 2007-300542 B2	2012/05/17
		BR PI0717107 A2	2013/10/15
		CA 2663574 A1	2008/04/03
		CA 2663574 C	2015/11/24
		CL 2007002743 A1	2008/07/11
		CL 27432007 A1	2008/07/11
		CN 101541770 A	2009/09/23
		CN 102382075 A	2012/03/21
		CN 102382075 B	2015/10/28
		CN 104341371 A	2015/02/11
		CY 1117339 T1	2017/04/26
		DK 2076501 T3	2016/02/29
		EP 2076501 A2	2009/07/08
		EP 2076501 B1	2015/12/02
		EP 2076501 B8	2019/11/13
		EP 2559689 A1	2013/02/20
		EP 2559689 B1	2017/11/29
		ES 2563958 T3	2016/03/16
		ES 2655338 T3	2018/02/19
		HK 1207070 A1	2016/01/22
		HU E028503 T2	2016/12/28
		JP 2010-504340 A	2010/02/12
		JP 2015-110607 A	2015/06/18
		JP 2017-160253 A	2017/09/14
		JP 2019-104752 A	2019/06/27
		JP 2021-130697 A	2021/09/09
		JP 5714228 B2	2015/05/07
		JP 6407733 B2	2018/10/17
		JP 6495375 B2	2019/04/03
		LT C2076501 I2	2017/10/10
		MX 2009003160 A	2009/04/06
		MX 344418 B	2016/12/15
		MY 191209 A	2022/06/08
		NO 20091488 A	2009/06/17
		NO 20091488 L	2009/06/17
		NO 341858 B1	2018/02/12
		NZ 575795 A	2012/03/30
		PE 07682012 A1	2012/06/27
		PE 12252008 A1	2008/09/04
		PE 14452015 A1	2015/09/28
		PE 20081225 A1	2008/09/04
		PE 20120768 A1	2012/06/27
		PE 20151445 A1	2015/09/28
		PL 2076501 T3	2016/06/30
		PL 2559689 T3	2018/04/30
		PT 2076501 E	2016/03/31
		RU 2009115649 A	2010/11/10

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		RU 2474577 C2	2013/02/10
		SG 10201609581 A	2016/12/29
		SG 185979 A1	2012/12/28
		SI 2076501 T1	2016/05/31
		SI EP2076501 T1	2016/05/31
		TW 200823181 A	2008/06/01
		TW 201420578 A	2014/06/01
		TW I452038 B	2014/09/11
		TW I496775 B	2015/08/21
		UA 99600 C2	2012/09/10
		US 10028939 B2	2018/07/24
		US 10300047 B2	2019/05/28
		US 10959988 B2	2021/03/30
		US 2008-0171377 A1	2008/07/17
		US 2011-0040100 A1	2011/02/17
		US 2013-0158081 A1	2013/06/20
		US 2014-0235679 A1	2014/08/21
		US 2016-0193189 A1	2016/07/07
		US 2018-0296538 A1	2018/10/18
		US 2019-0231754 A1	2019/08/01
		US 2020-0330440 A1	2020/10/22
		US 2021-0330647 A1	2021/10/28
		US 2022-0023268 A1	2022/01/27
		US 7863456 B2	2011/01/04
		US 8394966 B2	2013/03/12
		US 8748625 B2	2014/06/10
		US 9309206 B2	2016/04/12
		WO 2008-039431 A2	2008/04/03
		WO 2008-039431 A3	2008/05/08
		WO 2008-039431 B1	2008/07/10
		ZA 200901949 B	2010/07/28
EP 2402002 B1	2018/07/11	AU 2006-235115 A1	2006/10/19
		AU 2006-235115 B2	2012/07/05
		AU 2006-235115 C1	2013/02/28
		AU 2012-238226 A1	2012/10/25
		AU 2012-238226 B2	2015/05/14
		BR PI0609089 A2	2010/11/16
		CA 2603402 A1	2006/10/19
		CA 2603402 C	2017/10/31
		CN 101193632 A	2008/06/04
		CN 103720688 A	2014/04/16
		DK 1874306 T3	2012/10/01
		DK 2402002 T3	2018/08/20
		EP 1874306 A1	2008/01/09
		EP 1874306 B1	2012/07/04
		EP 2402002 A1	2012/01/04
		ES 2390804 T3	2012/11/16
		ES 2683359 T3	2018/09/26
		HK 1111897 A1	2008/08/22
		JP 2008-535846 A	2008/09/04

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2013-189465 A	2013/09/26
		JP 2015-212292 A	2015/11/26
		JP 5800451 B2	2015/10/28
		JP 5808367 B2	2015/11/10
		MX 2007012206 A	2007/12/05
		NO 20075682 A	2008/01/07
		NO 20075682 L	2008/01/07
		NO 20170035 A1	2008/01/07
		NO 339909 B1	2017/02/13
		NO 340617 B1	2017/05/15
		NZ 562197 A	2010/09/30
		PL 1874306 T3	2012/11/30
		PL 2402002 T3	2018/11/30
		PT 1874306 E	2012/10/11
		PT 2402002 T	2018/10/08
		US 10034863 B2	2018/07/31
		US 10285980 B2	2019/05/14
		US 10675272 B2	2020/06/09
		US 11497736 B2	2022/11/15
		US 2009-0149513 A1	2009/06/11
		US 2014-0221436 A1	2014/08/07
		US 2017-0027913 A1	2017/02/02
		US 2018-0311219 A1	2018/11/01
		US 2019-0224173 A1	2019/07/25
		US 2020-0261425 A1	2020/08/20
		US 8716321 B2	2014/05/06
		US 9474743 B2	2016/10/25
		WO 2006-110483 A1	2006/10/19
KR 10-2017-0100072 A	2017/09/01	AU 2007-308067 A1	2008/04/17
		AU 2007-308067 B2	2013/05/30
		AU 2013-219243 A1	2013/09/12
		AU 2013-219243 B2	2016/09/08
		AU 2016-262645 A1	2016/12/08
		AU 2016-262645 B2	2018/05/17
		BR 122019020961 B1	2021/03/09
		BR 122019020961 B8	2021/07/27
		BR PI0719276 A2	2014/04/29
		CA 2675518 A1	2008/04/17
		CA 2675518 C	2017/11/14
		CL 2007002923 A1	2008/06/06
		CL 29232007 A1	2008/06/06
		CN 101553226 A	2009/10/07
		CN 101553226 B	2015/05/13
		CN 103211766 A	2013/07/24
		CN 103211766 B	2015/03/11
		CY 1116360 T1	2017/02/08
		DK 2073805 T3	2015/06/15
		EP 2073805 A1	2009/07/01
		EP 2073805 B1	2015/03/04
		EP 2460520 A1	2012/06/06

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2460520 B1	2015/09/30
		ES 2538359 T3	2015/06/19
		HK 1136214 A1	2010/06/25
		HK 1170690 A1	2013/03/08
		HR P20150590 T1	2015/07/03
		JP 2010-506840 A	2010/03/04
		JP 2014-058533 A	2014/04/03
		JP 2016-029078 A	2016/03/03
		JP 2017-081946 A	2017/05/18
		JP 6129713 B2	2017/05/17
		JP 6333227 B2	2018/05/30
		KR 10-1758341 B1	2017/07/14
		KR 10-2009-0074231 A	2009/07/06
		KR 10-2015-0064244 A	2015/06/10
		KR 10-2016-0128468 A	2016/11/07
		MX 2009003909 A	2009/05/25
		NO 20091826 A	2009/07/08
		NO 20091826 L	2009/07/08
		NO 342061 B1	2018/03/19
		PE 06702012 A1	2012/06/01
		PE 09472016 A1	2016/09/26
		PE 09822008 A1	2008/07/19
		PE 20080982 A1	2008/07/19
		PE 20120670 A1	2012/06/01
		PE 20160947 A1	2016/09/26
		PE 20212245 A1	2021/11/24
		PL 2073805 T3	2015/08/31
		PT 2073805 E	2015/07/13
		RS 54025 B1	2015/10/30
		RU 2009117590 A	2010/11/20
		RU 2462247 C2	2012/09/27
		SI 2073805 T1	2015/10/30
		SI EP2073805 T1	2015/10/30
		TW 200820968 A	2008/05/16
		TW I405570 B	2013/08/21
		US 10172836 B2	2019/01/08
		US 10849885 B2	2020/12/01
		US 2008-0114039 A1	2008/05/15
		US 2016-0101087 A1	2016/04/14
		US 2017-0049752 A1	2017/02/23
		US 2017-0304275 A1	2017/10/26
		US 2018-0140583 A1	2018/05/24
		US 2019-0099405 A1	2019/04/04
		US 2021-0038572 A1	2021/02/11
		US 9226919 B2	2016/01/05
		US 9522137 B2	2016/12/20
		US 9737513 B2	2017/08/22
		US 9877952 B2	2018/01/30
		WO 2008-045566 A1	2008/04/17
		WO 2008-045566 B1	2008/06/19

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2022/020770

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0151131 A	2021/12/13	CA 3135641 A1	2020/10/15
		CN 114007608 A	2022/02/01
		EA 202192767 A1	2021/12/29
		EP 3952867 A1	2022/02/16
		JP 2022-526643 A	2022/05/25
		US 2022-0175739 A1	2022/06/09
		WO 2020-210432 A1	2020/10/15
		WO 2020-210432 A8	2020/10/15
US 2020-0262800 A1	2020/08/20	EP 3377476 A1	2018/09/26
		EP 3377476 A4	2019/05/22
		EP 3377476 B1	2022/10/26
		WO 2017-087364 A1	2017/05/26

10

20

30

40

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z
C 1 2 Q 1/06 (2006.01)	C 1 2 Q 1/06	
C 1 2 Q 1/6876 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6876	Z
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z

(54)【発明の名称】 ostic target for neurofibromatosis and its
uses}
,MC,ME,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,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,M
Y,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,ST,SV,SY
,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ッド

HUMANS C A P E I N C .

大韓民国 0 6 1 6 3 ソウル、カンナムーグ、ポンウンサー口 8 6ーギル、6、6 0 1ーホ

(74)代理人 100107766

弁理士 伊東 忠重

(74)代理人 100070150

弁理士 伊東 忠彦

(72)発明者 リ, ボム ヒ

大韓民国 0 5 5 3 0 ソウル, ソンパーグ オリンピックー口 5 2 5, 1 0 4ー1 6 0 5

(72)発明者 チャン, ミン フ

大韓民国 0 6 1 9 6 ソウル, カンナムーグ サムソンー口 8 5ーギル 3 3, ナンバー 7 0 2

(72)発明者 ホ, スン ヒ

大韓民国 0 5 5 0 5 ソウル, ソンパーグ オリンピックー口 4 3ーギル 8 8

(72)発明者 ト, ヒョ サン

大韓民国 0 5 3 3 3 ソウル, カンドンーグ チンファンドー口 2 5ーギル 1 4, ナンバー 9 0 3

(72)発明者 カン, ミン ジ

大韓民国 0 5 5 0 5 ソウル, ソンパーグ オリンピックー口 4 3ーギル 8 8

F ターム (参考) 2G045 AA40

4B063 QA01 QA19 QQ02 QQ08 QR48 QR55 QR62 QS32 QS33 QX02
QX10

4C086 AA01 AA02 BC71 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZB21

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 EA50