

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成25年10月17日(2013.10.17)

【公表番号】特表2013-503644(P2013-503644A)

【公表日】平成25年2月4日(2013.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2013-006

【出願番号】特願2012-528067(P2012-528067)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/32 (2006.01)

C 0 7 K 14/82 (2006.01)

C 1 2 N 15/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 14/82

C 1 2 N 15/00 C

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496

G 0 1 N 33/566

G 0 1 N 33/53 M

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 P 21/08

C 0 7 D 401/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月29日(2013.8.29)

## 【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】

配列番号１と少なくとも９５％同一である、アミノ酸４７３でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、突然変異ＳＭＯタンパク質をコードしている単離した核酸分子。

【請求項２】

突然変異ＳＭＯタンパク質が、アミノ酸４７３でヒスチジン、グリシン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン、またはアスパラギンを含む配列番号２のアミノ酸配列を含む、請求項１に記載の単離した核酸配列。

【請求項３】

アミノ酸４７３をコードしている配列が異なるアミノ酸をコードするように変更させる突然変異を含有する、配列番号３の親核酸配列を含む、請求項１に記載の単離した核酸配列。

【請求項４】

アミノ酸４７３をコードしている配列中に突然変異を取り込んでいる突然変異したＳＭＯタンパク質またはその断片をコードしている核酸と特異的にハイブリダイズできる、核酸プローブであり、前記核酸プローブは、野生型Ｓｍｏ又はその断片をコードする核酸よりも、突然変異ＳＭＯタンパク質又はその断片をコードする核酸と示差的に結合する該プローブ。

【請求項５】

突然変異したＳＭＯまたはその前記断片をコードしている前記核酸に相補的である、請求項４に記載のプローブ。

【請求項６】

約１０～約５０個のヌクレオチドの長さを有する、請求項４に記載のプローブ。

【請求項７】

検出可能な標識をさらに含む、請求項４に記載のプローブ。

【請求項８】

配列番号２と少なくとも９５％同一である、アミノ酸４７３でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含むアミノ酸配列を含む、単離した突然変異ＳＭＯタンパク質。

【請求項９】

アミノ酸４７３でアスパラギン酸以外のアミノ酸を含む配列番号２のアミノ酸配列を含む、請求項８に記載の単離した突然変異ＳＭＯタンパク質。

【請求項１０】

前記アミノ酸配列が、アミノ酸４７３でヒスチジン、グリシン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、セリン、スレオニン、メチオニン、グルタミン、またはアスパラギンを含む、請求項８または９に記載の単離した突然変異ＳＭＯタンパク質。

【請求項１１】

請求項８または９に記載の突然変異ＳＭＯタンパク質と特異的に結合する抗体であり、前記抗体が、位置４７３にアスパラギン酸を有する野生型ＳＭＯと結合しない、該抗体。

【請求項１２】

モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体またはその抗原結合断片である、請求項１１に記載の抗体。

## 【請求項 13】

細胞毒性剤とコンジュゲートされている、請求項 11 に記載の抗体。

## 【請求項 14】

S MO 活性を阻害する、請求項 11 に記載の抗体。

## 【請求項 15】

試料中の突然変異した S MO 遺伝子を検出する方法であり、

前記突然変異した S MO 遺伝子は、変異した S MO タンパク質又はその断片をコードし

、

前記変異した S MO タンパク質又はその断片は、配列番号 2 の 473 番目のアミノ酸位置に対応するアミノ酸位置において突然変異を含み、

前記方法は、

前記試料から、S MO の膜貫通ドメイン 6 のカルボキシ末端に対応する核酸を増幅することと、

増幅した核酸の電気泳動移動度を、対応する野生型 S MO 遺伝子またはその断片の電気泳動移動度と比較することを含む該方法。

## 【請求項 16】

電気泳動移動度がポリアクリルアミドゲル上で決定される、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

試料中の少なくとも 1 つの S MO 突然変異を同定する方法であり、

前記試料からの核酸を、アミノ酸 473 をコードしている配列をアスパラギン酸以外のアミノ酸に変更させる突然変異を取り込んでいる突然変異した S MO タンパク質またはその断片をコードしている核酸と特異的にハイブリダイズできる核酸プローブと接触させることと、前記ハイブリダイゼーションを検出することを含む、該方法。

## 【請求項 18】

前記プローブが検出可能に標識されている、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記プローブがアンチセンスオリゴマーである、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 20】

前記試料中からの前記核酸の S MO 遺伝子またはその断片を増幅し、前記プローブと接触させる、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 21】

ヒト対象において、GDC - 0449 を用いた処置に対して耐性である腫瘍を同定する方法であり、

前記腫瘍の試料中の突然変異した S MO 遺伝子または突然変異した S MO タンパク質の存在を決定することを含み、前記突然変異がアミノ酸 473 をコードしている S MO 遺伝子中に位置しており、前記突然変異した S MO 遺伝子または突然変異した S MO タンパク質の存在により、前記腫瘍が GDC - 0449 を用いた処置に対して耐性であることが示される、該方法。

## 【請求項 22】

化合物を含み、腫瘍を治療する際に使用するための組成物であって、

前記腫瘍は、S MO 遺伝子がコードしているアミノ酸 473 に位置する突然変異を有しており、

前記腫瘍は、GDC - 0449 を用いた処置に対して感受性がなく、前記化合物は、前記突然変異した S MO と結合する該組成物。

## 【請求項 23】

前記突然変異の存在または非存在を核酸試料の検査によって行う、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記突然変異の存在または非存在をタンパク質試料の検査によって行う、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 25】

アミノ酸 473 に突然変異が取り込まれている突然変異 SMO タンパク質のシグナル伝達を阻害する化合物についてスクリーニングする方法であり、

前記突然変異 SMO を試験化合物と接触させることと、前記化合物と前記突然変異 SMO との結合を検出することとを含み、前記試験化合物と突然変異 SMO との結合により、前記試験化合物が突然変異 SMO の阻害剤であることが示される、該方法。

## 【請求項 26】

アミノ酸 473 に突然変異が取り込まれている突然変異 SMO タンパク質のシグナル伝達を阻害する化合物についてスクリーニングする方法であり、

前記突然変異 SMO を発現する細胞を試験化合物と接触させることと、前記細胞中の G1i の活性を検出することとを含み、G1i 活性の存在により、前記試験化合物が突然変異 SMO の阻害剤でないことが示される、該方法。

## 【請求項 27】

化合物を含む癌を処置するための組成物であり、

前記化合物は、位置 473 にアスパラギン酸以外のアミノ酸をもたらす突然変異を有する突然変異 SMO タンパク質と特異的に結合する、該組成物。

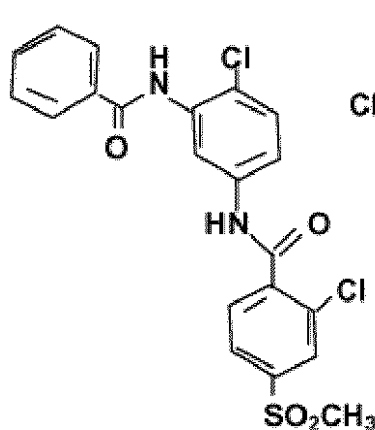
## 【請求項 28】

前記化合物が、位置 473 でアスパラギン酸以外のアミノ酸を有する突然変異 SMO と特異的に結合する抗体である、請求項 27 に記載の組成物。

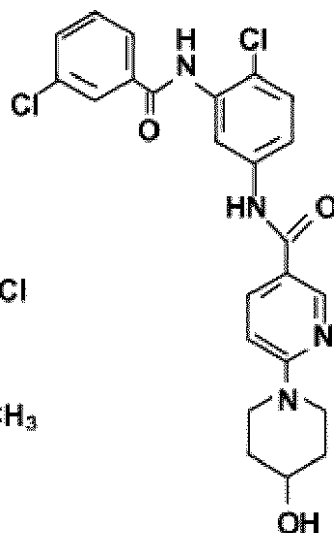
## 【請求項 29】

前記化合物が式 I、II および / または III の化合物である、請求項 27 に記載の組成物。

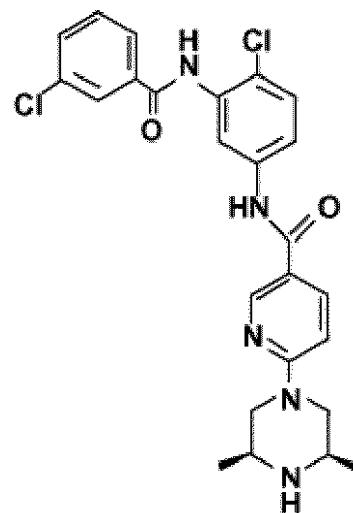
## 【化 1】



式 I



式 II



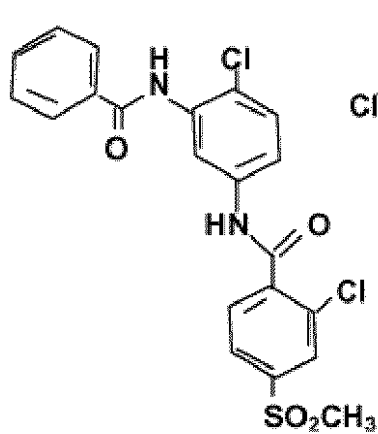
式 III

## 【請求項 30】

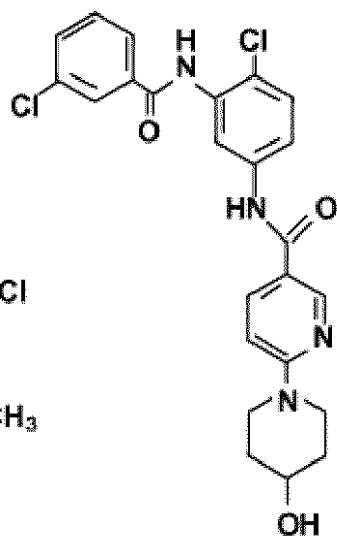
必要とする患者において SMO 阻害剤に対する獲得耐性を遅延させるまたは予防するための組成物であり、以下の化合物を含む該組成物：

(a) 式 I、式 II および 式 III を有する構造式を有する化合物からなる群から選択される SMO 阻害剤、

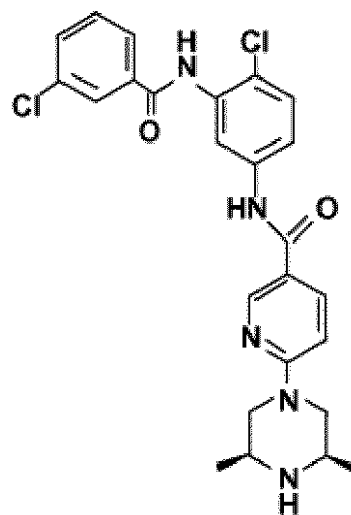
## 【化 2】



式 I



式 II



式 III

ならびに

(b) P I 3 K 阻害剤

。