

【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 6 部門第 1 区分

【発行日】平成28年7月21日 (2016.7.21)

【公表番号】特表2015-521728(P2015-521728A)

【公表日】平成27年7月30日 (2015.7.30)

【年通号数】公開・登録公報2015-048

【出願番号】特願2015-516504(P2015-516504)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

C 1 2 Q 1/02

【手続補正書】

【提出日】平成28年5月30日 (2016.5.30)

【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】

遺伝毒性および / または前駆型遺伝毒性活性について化合物を、少なくとも 80 % の感度および / または特異度により、ハイスループットスクリーニングするための方法であって、化合物と共にインキュベートされたシステムにおいて、少なくとも、タンパク質である、細胞腫瘍抗原 p 5 3 (p-p53 (Ser15))、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1 (p21)、ヒストン H 2 A . X (p-H2A.X (Ser139))、セリン - タンパク質キナーゼ毛細血管拡張性運動失調症において変異 (p-ATM (Ser1981)) およびセリン / スレオニン - タンパク質チェックポイントキナーゼ 1 (p-Chk1 (Ser345)) の活性形態の発現レベルを、前記化合物と共にインキュベートされていないシステムにおける発現レベルと比較して決定するステップを含み、ここで、化合物と共にインキュベートされたシステムにおける前記タンパク質のうちの発現レベルの、前記化合物と共にインキュベートされていないシステムと比較した場合の少なくとも 1 . 5 倍の増大が、前記活性を示す、前記方法。

【請求項 2】

タンパク質である、p-p53 (Ser15)、p21、p-H2A.X (Ser139)、p-ATM (Ser1981)、p-Chk1 (Ser345)、セリン / スレオニン - タンパク質キナーゼ血管拡張性失調症変異および R a d 3 関連 (p-ATR (Ser428))、サイクリン依存性キナーゼ 1 (p-cdc2 (Thr14 / Tyr15))、増殖停止および D N A 損傷誘導性タンパク質 G A D D 4 5 アルファ (Gadd45a) およびセリン / スレオニン - タンパク質チェックポイントキナーゼ 2 (p-Chk2 (Thr68)) の発現レベルが決定される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3】

発現レベルが、免疫蛍光染色またはLuminex技術により決定される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

1 ~ 1 . 1 倍の発現レベルを提供するために、減少した濃度の化合物が投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法であって、ここで、（前駆型）遺伝毒性が最も低い化合物または非（前駆型）遺伝毒性化合物が同定され、およびここで、最も低い発現レベルの増大または発現レベルが増大しないことが、前記化合物を示す、前記方法。

【請求項 6】

化合物による処置への応答において、損傷の修復の調節解除により引き起こされるか、媒介されるか、および / または伝播される、癌、腫瘍、転移および / または血管新生の障害を発症する見込みをモニタリングするための方法であって、ここで、少なくとも、タンパク質である、p-p53 (Ser15)、p21、p-H2A.X (Ser139)、p-ATM (Ser1981) および p-Chk1 (Ser345) の発現レベルが、哺乳動物に投与される前記化合物によるかかる処置を必要とする前記哺乳動物から回収された生物学的試料において決定され、ここで、前記タンパク質の発現レベルの 1 . 5 倍の増大が、前記化合物が少なくとも 80 % の感度および / または特異度により遺伝毒性および / または前駆型遺伝毒性活性を有すること、ならびに前記見込みが増大されることを示す、前記方法。

【請求項 7】

薬物による治療的処置に対する応答において患者が腫瘍を罹患する見込みを予測するための in-vitro の方法であって、以下のステップ：

( i ) 前記患者の組織または血漿からの生検試料において、少なくとも、タンパク質である、p-p53 (Ser15)、p21、p-H2A.X (Ser139)、p-ATM (Ser1981) および p-Chk1 (Ser345) の発現レベルを測定すること、

( i i ) 前記患者の組織または血漿からの試料を、前記薬物に ex-vivo で暴露すること、ならびに、

( i i i ) ステップ ( i i ) の前記暴露された試料において、ステップ ( i ) において特定された前記タンパク質の発現レベルを測定し、ステップ ( i ) および ( i i i ) において測定される発現レベルの差異を計算することに加えて、ここで、このステップ ( i i i ) において得られた前記タンパク質のうちの少なくとも 1 つの発現レベルの、ステップ ( i ) と比較した増大が、前記薬物が少なくとも 80 % の感度および / または特異度により遺伝毒性および / または前駆型遺伝毒性活性を有すること、ならびに前記見込みが増大されることを示す、

を含む、前記方法。

【請求項 8】

遺伝毒性および / または前駆型遺伝毒性活性のための化合物を、少なくとも 80 % の感度および / または特異度により、ハイスループットスクリーニングするためのマーカータンパク質として、少なくとも、タンパク質である、p-p53 (Ser15)、p21、p-H2A.X (Ser139)、p-ATM (Ser1981) および p-Chk1 (Ser345) の使用。

【請求項 9】

遺伝毒性および / または前駆型遺伝毒性活性の検出における使用のためのキットであって、各々が p-p53 (Ser15)、p21、p-H2A.X (Ser139)、p-ATM (Ser1981)、p-Chk1 (Ser345)、p-ATR (Ser428)、p-cdc2 (Thr14 / Tyr15)、Gadd45a および p-Chk2 (Thr68) の群から選択される異なるタンパク質に対する特異的結合を有する、9 つの抗体を含む、前記キット。