

【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 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成21年10月8日 (2009.10.8)

【公表番号】特表2009-512700(P2009-512700A)
 【公表日】平成21年3月26日 (2009.3.26)
 【年通号数】公開・登録公報2009-012
 【出願番号】特願2008-536695(P2008-536695)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 49/00 A

A 6 1 K 49/02 A

A 6 1 K 49/02 B

A 6 1 K 49/02 C

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月21日 (2009.8.21)

【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】

少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含む、動物における一つ以上の細胞のアポトーシス状態のインビボ判定のための組成物であって、該一つ以上の細胞において、該カスパーゼ親和性標識剤の存在または豊富さが、該細胞のアポトーシス状態と相関する、組成物。

【請求項 2】

治療薬が、動物の一つ以上の細胞においてアポトーシスを調節するかどうかをインビボ判定するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該一つ以上の細胞において、該カスパーゼ親和性標識剤の存在が、該治療薬のアポトーシス調節能力と相関する、組成物。

【請求項 3】

前記組成物によって、前記治療薬が、アポトーシスを増大させるか、または減少させるかが判定される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

放射線治療が、動物の一つ以上の細胞においてアポトーシスを調節するかどうかをインビボ判定するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該一つ以上の細胞において、該カスパーゼ親和性標識剤の存在が、該放射線のアポトーシス調節能力と相関する、組成物。

【請求項 5】

前記組成物によって、前記放射線治療が、アポトーシスを増大させるか、または減少させるかが判定される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

アポトーシスの存在によって特徴づけられる疾患の有無を判定するためのインビボ診断組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、動物の細胞において、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤の有無が、該疾患の有無と相関す

る、組成物。

【請求項 7】

前記疾患が、眼疾患、神経変性疾患、または心疾患である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記疾患が、緑内障、黄斑変性、増殖性網膜症、ニューロバシー、アルツハイマー病、多発性硬化症、またはハンチントン病である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

少なくとも一つの治療薬または治療に対する疾患の感受性をインビボ評価するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、動物の細胞において、該カスパーゼ親和性標識剤の存在または豊富さが、少なくとも一つの治療薬または治療に対する該疾患の感受性と相関する、組成物。

【請求項 10】

動物における癌治療を監視するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該動物の細胞において、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤の存在または豊富さが、該治療薬または治療の効力と相関する、組成物。

【請求項 11】

動物における白血病治療を監視するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該動物の細胞において、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤の存在または豊富さが、該治療薬または治療の効力と相関する、組成物。

【請求項 12】

動物における血液および骨髄疾患治療を監視するための組成物であって、該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該動物の細胞において、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤の存在または豊富さが、該治療薬または治療の効力と相関する、組成物。

【請求項 13】

一つ以上の化合物が、動物においてカスパーゼ活性を調節するかどうかを判定するための組成物であって、

該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該動物はまた一つ以上の化合物と接触されている、組成物。

【請求項 14】

一つ以上の化合物が、動物においてアポトーシスを調節するかどうかを判定するための組成物であって、

該組成物は、少なくとも一つのカスパーゼ親和性標識剤を含み、該動物は一つ以上の化合物と接触されている、組成物。

【請求項 15】

前記動物における親和性標識剤のレベルが、前記化合物に暴露されないコントロール動物と比較される、請求項 13 または 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記化合物に暴露される前の前記動物における親和性標識剤のレベルと、該動物が該化合物に暴露された後の親和性標識剤のレベルとが比較される、請求項 13 または 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

検出が、NMR、MRI、CT、CAT、PET スキャン、シクチグラフィー (sectioning)、フローサイトメーター、レーザースキャニング・サイトメーター、蛍光マイクロプレートリーダー、発光マイクロプレートリーダー、発色マイクロプレートリーダー、蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡、発光顕微鏡、明視野顕微鏡、全身動物蛍光画像システム、全身動物発光画像システム、またはこれらの組み合わせを用いて実行される、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

検出が、前記動物に挿入されることが意図されたウィンドウチェンバーを用いて行われる

、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 19】

検出が、蛍光顕微鏡、共焦点顕微鏡、明視野顕微鏡、または発光顕微鏡を用いて行われる、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

検出が、抽出、バイオプシー、静脈穿刺、切開、またはその他の適切な方法などによって、前記動物からサンプルを取り出すことによって実行、または確認され、検出は、該動物から取り出されたサンプルに対して行われる、請求項 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記検出が、フローサイトメーター；レーザースキャニング・サイトメーター；蛍光マイクロプレートリーダー；発色マイクロプレートリーダー；蛍光顕微鏡；共焦点顕微鏡；明視野顕微鏡；発光マイクロプレートリーダー；または発光顕微鏡による、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記親和性標識剤の存在または豊富さが、前記動物の骨髄、胸腺、リンパ節、脾臓、または循環血において検出される、請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記親和性標識剤の存在または豊富さが、末梢血単球において検出される、請求項 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記細胞が、前記動物の組織、器官、または腫瘍に含まれる、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記カスパーゼ親和性標識剤が、静脈内、血管内、腹腔内、硝子体内、眼球内、頭蓋内、胸膜内、胸腔内、筋肉内、肺内の注入、灌流、または洗浄投与によって前記動物に導入される、請求項 1 ～ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

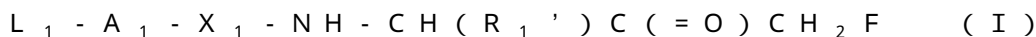
前記動物が哺乳動物である、請求項 1 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 26 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記カスパーゼ親和性標識剤が、式 I：



の化合物であり、式中、

L_1 は検出可能な基であり；

A_1 は、直接結合、またはリンカーであり；

X_1 は、不在か、アミノ酸か、またはペプチドであり；および、

R_1' は、アスパラギン酸側鎖、アスパラギン酸のエステル、該アスパラギン酸のアザペプチドエポキシド修飾、アザ-ペプチド・マイケルアクセプター、該アスパラギン酸の末端カルボキシル基のアルデヒド修飾、クロロメチルケトン基、またはアシルオキシ反応基を含む、請求項 1 ～ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記検出可能基がランタニド系列元素を含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記検出可能基がポジトロンエミッターを含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記検出可能基が蛍光標識を含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記検出可能基が放射性同位体を含む、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記検出可能基が、Gd、Tb、Eu、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Dy、Ho、Er、Tm、Yb、Lu、Fe、Mn、Re、およびTc、I Ba、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{64}Cu 、フルオレsein誘導体、スルフォローダミン誘導体、Cy染料誘導体、BODIPY誘導体、クマリン誘導体、QuantumDot、 ^3H 、 ^{14}C 、または ^{35}S を含む、請求項28に記載の組成物。

【請求項 34】

X_1 が、V、VA、YVA、DEV、LEE、LEH、VDVA、IET、WHE、AEV、A、V、またはEである、請求項28に記載の組成物。

【請求項 35】

R_1 が、 $\text{CH}_2 - \text{COOH}$ 、または $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ であり、式中、Rは、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルまたはベンジル、 CH_3 、 C_2H_5 、または $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ である、請求項28に記載の組成物。

【請求項 36】

前記カスパーゼ親和性標識剤が、カルボキシフルオレsein - バラニル - アラニル - アスパルチル (O - メチル) - フルオロメチルケトンである、請求項1 ~ 27のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 37】

前記カスパーゼ親和性標識剤が細胞浸透性である、請求項1 ~ 36のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 38】

前記カスパーゼ親和性標識剤が、活性触媒部位に共有結合することによって活性カスパーゼを阻害し、かつ、前記細胞内に保持される、請求項1 ~ 37のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 39】

包装材料、一つ以上のカスパーゼ親和性標識剤、注入用バッファー、および、インビボでアポトーシスレベルを定量するために該カスパーゼ親和性標識剤を使用するための説明書を含むアッセイキット。

【請求項 40】

前記一つ以上のカスパーゼ親和性標識剤が、請求項28 ~ 38のいずれか1項に記載の化合物を含む、請求項39に記載のキット。