【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】令和3年1月7日(2021.1.7)

【公表番号】特表2020-501522(P2020-501522A)
【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)
【年通号数】公開・登録公報2020-003
【出願番号】特願2019-524430(P2019-524430)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　5/07　(2010.01)
Ｃ１２Ｑ　1/02　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/513　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/7068　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/192　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/343　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4152　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/40　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/216　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/09　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4196　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　19/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/48　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　5/07　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｑ　1/02
Ａ６１Ｋ　31/513
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　31/7068
Ａ６１Ｋ　31/192
Ａ６１Ｋ　31/343
Ａ６１Ｋ　31/4152
Ａ６１Ｋ　31/40
Ａ６１Ｋ　31/216
Ａ６１Ｋ　31/09
Ａ６１Ｋ　31/4196
Ａ６１Ｐ　19/06
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ｇ０１Ｎ　33/48　Ｍ

【手続補正書】
【提出日】令和2年11月13日(2020.11.13)
【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９種のタンパク質構成性アミノ酸と、
１種または複数種のビタミンと、
１種または複数種の無機イオンと、
グルコースと、
４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチン、タウリン、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベート、スクシネート、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロール、尿素、ガラクトース、フルクトース、ヒポキサンチンおよび尿酸から選択される少なくとも１０種の小有機化合物と
を含む、基礎培養培地。
【請求項２】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、
４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチン、タウリンから選択される少なくとも４種のアミノ酸またはアミノ酸誘導体と、
２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベートおよびスクシネートから選択される少なくとも６種の小有機化合物と
を含む、請求項１に記載の基礎培養培地。
【請求項３】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチンおよびタウリンから選択される少なくとも６種のアミノ酸またはアミノ酸誘導体を含む、請求項１または請求項２に記載の基礎培養培地。
【請求項４】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチンおよびタウリンを含む、請求項１～３のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項５】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベートおよびスクシネートから選択される少なくとも８種の小有機化合物を含む、請求項１～４のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項６】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロールおよび尿素から選択される少なくとも３種の小有機化合物を含む、請求項１～５のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項７】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロールおよび尿素を含む、請求項１～６のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項８】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、ヒポキサンチン、尿酸または両方を含む、請求項１～７のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項９】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、ガラクトース、フルクトースまたは両方を含む、請求項１～８のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項１０】
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシ

ブチレート、４－ヒドロキシプロリン、アセテート、アセトン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトレート、シトルリン、クレアチン、クレアチニン、ホルメート、フルクトース、ガラクトース、グルタチオン、グリセロール、ヒポキサンチン、ラクテート、マロネート、オルニチン、ピルベート、スクシネート、タウリン、尿素および尿酸を含む、請求項１～９のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項１１】

前記少なくとも９種のタンパク質構成性アミノ酸が、グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－アルギニン、Ｌ－アスパラギン、Ｌ－アスパルテート、Ｌ－システイン、Ｌ－グルタメート、Ｌ－グルタミン、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－リシン、Ｌ－メチオニン、Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－プロリン、Ｌ－セリン、Ｌ－トレオニン、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－チロシン、Ｌ－バリンおよびＬ－シスチンを含む、請求項１～１０のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項１２】

前記１種または複数種のビタミンが、以下のビタミン：Ｄ－ビオチン、コリン、葉酸、ミオ－イノシトール、ナイアシンアミド、ｐ－アミノ安息香酸、Ｄ－パントテン酸、ビタミンＢ６、リボフラビン、チアミンおよびビタミンＢ１２のうち少なくとも８種を含む、請求項１～１１のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項１３】

前記１種または複数種の無機イオンが、以下のイオン：Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、NH_4^+、Cl^-、HCO_3^-、PO_4^{3-}、SO_4^{2-}およびNO_3^-のうち少なくとも８種を含む、請求項１～１２のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項１４】

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±５０％以内である、請求項１３に記載の基礎培養培地。

【請求項１５】

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±２５％以内である、請求項１３に記載の基礎培養培地。

【請求項１６】

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±１０％以内である、請求項１３に記載の基礎培養培地。

【請求項１７】

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度である、請求項１３に記載の基礎培養培地。

【請求項１８】

前記１種または複数種の無機イオンが、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、NH_4^+、Cl^-、HCO_3^-、PO_4^{3-}、SO_4^{2-}およびNO_3^-を含む、請求項１～１７のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項１９】

前記１種または複数種の無機イオンが、無機塩として存在し、該無機塩のうち少なくとも６種が、$CaCl_2$、KCl、$MgCl_2$、$MgSO_4$、NaCl、$NaHCO_3$、Na_2HPO_4、$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$およびNH_4Clから選択される、請求項１～１８のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項２０】

表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±５０％以内である、請求項１～１９のいずれかに記載の基礎培養培地。

【請求項２１】

表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±２５％以内である、請求項１～２０のいずれかに記載の培養培地。

【請求項２２】
表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±１０％以内である、請求項１～２１のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項２３】
表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度で存在する、請求項１～２２のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項２４】
表２中に列挙される前記構成成分の各々が、前記培地中に存在する、請求項１～２３のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項２５】
１種または複数種の抗生物質、ｐＨ指示薬または両方をさらに含む、請求項１～２４のいずれかに記載の基礎培養培地。
【請求項２６】
請求項１～２５のいずれかに記載の基礎培養培地を含む培養培地であって、血清または血清代用品をさらに含む培養培地。
【請求項２７】
１％～２０％の血清を含む、請求項２６に記載の培養培地。
【請求項２８】
１％～５％の血清または５％～１０％の血清または１０％～２０％の血清を含む、請求項２７に記載の培養培地。
【請求項２９】
およそ１０％の血清を含む、請求項２７に記載の培養培地。
【請求項３０】
前記血清が、ウシ胎仔血清である、請求項２６から２９のいずれかに記載の培養培地。
【請求項３１】
前記血清が、透析された血清である、請求項２６から３０のいずれかに記載の培養培地。
【請求項３２】
前記血清が、熱不活化血清である、請求項２６から３１のいずれかに記載の培養培地。
【請求項３３】
請求項１から２５に記載の基礎培養培地または請求項２６から３２に記載の培養培地の構成成分をまとめて含有する１つまたは複数の容器を含むキット。
【請求項３４】
前記培養培地の複数の相互に適合性である構成成分を各々が含有する少なくとも２つの容器を含む、請求項３３に記載のキット。
【請求項３５】
前記培養培地を調製するための指示、該培養培地において細胞を培養するための指示または両方をさらに含む、請求項３３または請求項３４に記載のキット。
【請求項３６】
請求項１から２５に記載の基礎培養培地または請求項２６から３２に記載の培養培地を調製する方法であって、そのそれぞれの構成成分を組み合わせることを含む、方法。
【請求項３７】
請求項１から２５に記載の基礎培養培地または請求項２６から３２に記載の培養培地および１種もしくは複数種の哺乳動物細胞を含む組成物。
【請求項３８】
前記哺乳動物細胞が、ヒト細胞を含む、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記細胞が、血液細胞を含む、請求項３７または請求項３８に記載の組成物。

【請求項４０】
前記細胞が、がん細胞を含む、請求項３７から３９のいずれかに記載の組成物。
【請求項４１】
試験薬剤をさらに含む、請求項１から２５に記載の基礎培養培地、請求項２６から３２に記載の培養培地、または請求項３７から４０に記載の組成物。
【請求項４２】
前記試験薬剤が、小分子である、請求項４１に記載の基礎培養培地、培養培地または組成物。
【請求項４３】
前記試験薬剤が、化学療法剤である、請求項４１または請求項４２に記載の基礎培養培地、培養培地または組成物。
【請求項４４】
１種または複数種の哺乳動物細胞を培養する方法であって、請求項１から２５に記載の基礎培養培地、請求項２６から３２に記載の培養培地、または請求項３７から４０に記載の組成物を提供することと、該培養培地において１種または複数種の哺乳動物細胞を培養することとを含む、方法。
【請求項４５】
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、ヒト細胞を含む、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、血液細胞を含む、請求項４４または請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、がん細胞を含む、請求項４４から４６のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
前記培養培地に試験薬剤を添加することをさらに含む、請求項４４から４７のいずれかに記載の方法。
【請求項４９】
哺乳動物細胞集団または細胞系を特徴付ける方法であって、（ａ）請求項１から２５に記載の基礎培養培地または請求項２６から３２に記載の培養培地中で哺乳動物細胞集団または細胞系の１種または複数種の細胞を培養することと、（ｂ）該培養培地で培養された該細胞の表現型を検出すること、または該培養培地で培養された細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとを含む、方法。
【請求項５０】
（ｃ）第２の培養培地において同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を培養することと、（ｄ）該第２の培養培地において培養された該細胞の表現型を検出すること、または該第２の培養培地において培養された該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることと、（ｅ）ステップ（ｂ）において検出された前記表現型を、第２の培養培地で培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する１種もしくは複数種の細胞の該表現型と比較すること、または該アッセイの結果を、第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する１種もしくは複数種の細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することとをさらに含む、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記第１の培養培地で培養された細胞から得た前記表現型またはアッセイの結果と、前記第２の培養培地において培養された細胞から得た前記表現型またはアッセイの結果との間の差を検出することを含む、請求項４９または請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記細胞を、前記培養培地において該細胞が培養される期間の一部またはすべての間、試験薬剤と接触させることを含む、請求項４９から５１のいずれかに記載の方法。
【請求項５３】

前記試験薬剤の存在下で前記培養培地において培養された細胞の前記表現型を、前記試験薬剤の存在下で前記第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する細胞の前記表現型と比較すること、または前記試験薬剤の存在下で前記培養培地において培養された細胞を用いて実施した前記アッセイの結果を、前記試験薬剤の存在下で前記第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することを含む、請求項５２に記載の方法。

【請求項５４】

前記第２の培養培地が、標準培養培地である、請求項５０から５３のいずれかに記載の方法。

【請求項５５】

前記アッセイが、生存率アッセイ、増殖アッセイ、アポトーシスアッセイ、オートファジーアッセイ、レポーターアッセイまたは細胞毒性アッセイである、請求項４９から５４のいずれかに記載の方法。

【請求項５６】

試験薬剤を特徴付ける方法であって、（ａ）前記試験薬剤の存在下で、請求項１から２５に記載の基礎培養培地または請求項２６から３２に記載の培養培地において１種もしくは複数種の哺乳動物細胞を培養することと、（ｂ）該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとを含む、方法。

【請求項５７】

（ｃ）前記試験薬剤の存在下で第２の培養培地において同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を培養することと、（ｄ）該第２の培養培地において培養した該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとをさらに含む、請求項５６に記載の方法。

【請求項５８】

前記アッセイの結果を、前記試験薬剤の存在下で第２の培養培地において培養されている同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することをさらに含む、請求項５６または請求項５７に記載の方法。

【請求項５９】

前記細胞を、前記試験薬剤と少なくとも２４時間接触させることを含む、請求項５６から５８のいずれかに記載の方法。

【請求項６０】

前記第２の培養培地が、標準培養培地である、請求項５６から５９のいずれかに記載の方法。

【請求項６１】

前記試験薬剤の存在下で前記第１の培養培地において培養された細胞から得た前記アッセイの結果と、前記試験薬剤の存在下で前記２の培養培地において培養された細胞から得た前記アッセイの結果との間の差を検出することを含む、請求項５６から６０のいずれかに記載の方法。

【請求項６２】

前記１種または複数種の細胞が、ヒト細胞を含む、請求項４９から６１のいずれかに記載の方法。

【請求項６３】

前記１種または複数種の細胞が、血液細胞を含む、請求項４９から６２のいずれかに記載の方法。

【請求項６４】

前記１種または複数種の細胞が、がん細胞を含む、請求項４９から６３のいずれかに記載の方法。

【請求項６５】

前記アッセイが、生存率アッセイ、増殖アッセイ、アポトーシスアッセイ、オートファジーアッセイ、レポーターアッセイまたは細胞毒性アッセイである、請求項５６から６４

のいずれかに記載の方法。
【請求項６６】
前記試験薬剤が、小分子である、請求項５６から６５のいずれかに記載の方法。
【請求項６７】
前記試験薬剤が、化学療法剤である、請求項５６から６６のいずれかに記載の方法。
【請求項６８】
がんを処置することを必要とする被験体においてがんを処置するための組み合わせ物であって、（ａ）５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）または５－ＦＵプロドラッグ、および（ｂ）尿酸低下剤を含み、該組み合わせ物が該被験体に投与され、その結果、該被験体が該組み合わせ物に曝露されることを特徴とする、組み合わせ物。
【請求項６９】
前記尿酸低下剤がウリカーゼである、請求項６８に記載の組み合わせ物。
【請求項７０】
前記尿酸低下剤が、尿酸排泄剤であり、必要に応じて、該尿酸排泄剤が、プロベネシド、ベンズブロマロンまたはスルフィンピラゾンである、請求項６９に記載の組み合わせ物。
【請求項７１】
前記尿酸低下剤が、アンプロジピン、アトルバスタチン、フェノフィブラート、グアイフェネシンまたはレシヌラドである、請求項７０に記載の組み合わせ物。
【請求項７２】
前記５－ＦＵプロドラッグが、テガフールまたはカペシタビンである、請求項６８から７１のいずれかに記載の組み合わせ物。
【請求項７３】
前記５－ＦＵまたは５－ＦＵプロドラッグが、尿酸低下剤が投与されている被験体に投与されることを特徴とする、請求項６８から７２のいずれかに記載の組み合わせ物。
【請求項７４】
がんを処置することを必要とする被験体においてがんを処置するための組成物であって、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）または５－ＦＵプロドラッグを含み、該組成物は、尿酸低下剤と組み合わせて該被験体に投与され、その結果、該被験体が該組成物および該尿酸低下剤に曝露されることを特徴とする、組成物。
【請求項７５】
がんを処置することを必要とする被験体においてがんを処置するための組成物であって、尿酸低下剤を含み、該組成物が、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）または５－ＦＵプロドラッグと組み合わせて該被験体に投与され、その結果、該被験体が該組成物および該５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）または５－ＦＵプロドラッグに曝露されることを特徴とする、組成物。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２５４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０２５４】
ｐ値はすべて、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ６において両側対応なしｔ－検定を使用して計算した。
参考文献

【化１】

[00255] Adelman, R., Saul, R.L., and Ames, B.N. (1988). Oxidative damage to DNA: relation to species metabolic rate and life span. Proc Natl Acad Sci U S A. *85*, 2706–2708.

[00256] Atkinson, D.E. (1968). Energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. Biochemistry. *7*, 4030–4034.

[00257] Álvarez-Lario, B., and Macarrón-Vicente, J. (2010). Uric acid and evolution. Rheumatology (Oxford). *49*, 2010–2015.

[00258] Bailey, C.J. (2009). Orotic aciduria and uridine monophosphate synthase: A reappraisal. J Inherit Metab Dis. *32*, 227–233.

[00259] Birsoy, K., Possemato, R., Lorbeer, F.K., Bayraktar, E.C., Thiru, P., Yucel, B., Wang, T., Chen, W.W., Clish, C.B., and Sabatini, D.M. (2014). Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. Nature. 1–18.

[00260] Bobulescu, I.A., and Moe, O.W. (2012). Renal Transport of Uric Acid:

【化２】

Evolving Concepts and Uncertainties. Adv Chronic Kidney Dis. *19*, 358–371.

[00261] Bono, V.H., Jr., Weissman, S.M., and Frei, E., III (1964). The Effect of 6-Azauridine Administration on De Novo Pyrimidine Production in Chronic Myelogenous Leukemia. J Clin Invest. *43*, 1486–1494.

[00262] Boroughs, L.K., and DeBerardinis, R.J. (2015). Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. Nat Cell Biol. *17*, 351–359.

[00263] Cairns, R.A., Harris, I.S., and Mak, T.W. (2011). Regulation of cancer cell metabolism. Nat Rev Cancer. *11*, 85-95.

[00264] Cantor, J.R., and Sabatini, D.M. (2012). Cancer cell metabolism: one hallmark, many faces. Cancer Discov. *2*, 881–898.

[00265] Chandrasekera, P.C., and Pippin, J.J. (2014). Of rodents and men: species-specific glucose regulation and type 2 diabetes research. ALTEX. *31*, 157–176.

[00266] Comerford, S.A., Huang, Z., Du, X., Wang, Y., Cai, L., Witkiewicz, A.K., Walters, H., Tantawy, M.N., Fu, A., Manning, H.C., et al. (2014). Acetate Dependence of Tumors. Cell.*159*, 1591– 1602.

[00267] Commisso, C., Davidson, S.M., Soydaner-Azeloglu, R.G., Parker, S.J., Kamphorst, J.J., Hackett, S., Grabocka, E., Nofal, M., Drebin, J.A., Thompson, C.B., et al. (2013). Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. Nature. *497*, 633-637.

[00268] Davidson, S.M., Papagiannakopoulos, T., Olenchock, B.A., Heyman, J.E., Keibler, M.A., Luengo, A., Bauer, M.R., Jha, A.K., O'Brien, J.P., Pierce, K.A., et al. (2016). Environment Impacts the Metabolic Dependencies of Ras-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. Cell Metab. *23*, 517–528.

[00269] DeBerardinis, R.J., and Chandel, N.S. (2016). Fundamentals of cancer metabolism. Sci Adv. *2*, e1600200.

[00270] DeBerardinis, R.J., Lum, J.J., Hatzivassiliou, G., and Thompson, C.B. (2008). The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. Cell Metab. *7*, 11–20.

[00271] Demetrius, L. (2005). Of mice and men. EMBO Rep. *6*, S39–S44.

[00272] DeNicola, G.M., and Cantley, L.C. (2015). Cancer's Fuel Choice: New Flavors for a Picky Eater. Mol Cell. *60*, 514–523.

【化３】

[00273] Dulbecco, R., and Freeman, G. (1959). Plaque production by the polyoma virus. Virology. *8*, 396–397.

[00274] Eagle, H. (1955a). The specific amino acid requirements of a human carcinoma cell (Stain HeLa) in tissue culture. J Exp Med. *102*, 37–48.

[00275] Eagle, H. (1955b). The specific amino acid requirements of a mammalian cell (strain L) in tissue culture. J Biol Chem. *214*, 839-852.

[00276] Eagle, H. (1955c). Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. Science. *122*, 501–514.

[00277] Eagle, H. (1959). Amino Acid Metabolism in Mammalian Cell Cultures. Science. *130*, 432–437.

[00278] Eason, K., and Sadanandam, A. (2016). Molecular or Metabolic Reprograming: What Triggers Tumor Subtypes? Cancer Res. *76*, 5195–5200.

[00279] Elsea, S.H., and Lucas, R.E. (2002). The mousetrap: what we can learn when the mouse model does not mimic the human disease. ILAR J. *43*, 66–79.

[00280] Evans, D.R., and Guy, H.I. (2004). Mammalian Pyrimidine Biosynthesis: Fresh Insights into an Ancient Pathway. J Biol Chem. *279*, 33035–33038.

[00281] Fallon, H.J., Frei, E., Block, J., and Seegmiller, J.E. (1961). The uricosuria and orotic aciduria induced by 6-azauridine. J Clin Invest. *40*, 1906–1914.

[00282] Favaro, E., Bensaad, K., Chong, M.G., Tennant, D.A., Ferguson, D.J.P., Snell, C., Steers, G., Turley, H., Li, J.-L., Günther, U.L., et al. (2012). Glucose Utilization via Glycogen Phosphorylase Sustains Proliferation and Prevents Premature Senescence in Cancer Cells. Cell Metab. *16*, 751–764.

[00283] Fox, R.M., Royse-Smith, D., and O'Sullivan, W.J. (1970). Orotidinuria induced by allopurinol. Science. *168*, 861–862.

[00284] Fox, R.M., Wood, M.H., and Royse-Smith, D. (1973). Hereditary orotic aciduria: types I and II. Am J. Med. *55*, 791–798.

[00285] Freshney, R.I. (2010). Culture of Animal Cells. A Manual of basic technique and specialized applications. Sixth Edition. (Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.).

[00286] Handschumacher, R.E. (1960). Orotidylic Acid Decarboxylase: Inhibition Studies with Azauridine 5'-Phosphate. J Biol Chem. *235*, 2917–2919.

【化４】

[00287] Hensley, C.T., Faubert, B., Yuan, Q., Lev-Cohain, N., Jin, E., Kim, J., Jiang, L., Ko, B., Skelton, R., Loudat, L., et al. (2016). Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors. Cell. *164*, 681– 694.

[00288] Hosios, A.M., Hecht, V.C., Danai, L.V., Johnson, M.O., Rathmell, J.C., Steinhauser, M.L., Manalis, S.R., and Vander Heiden, M.G. (2016b). Amino Acids Rather than Glucose Account for the Majority of Cell Mass in Proliferating Mammalian Cells. Dev Cell. *36*, 540–549.

[00289] Hu, J., Locasale, J.W., Bielas, J.H., O'Sullivan, J., Sheahan, K., Cantley, L.C., Vander Heiden, M.G., and Vitkup, D. (2013). Heterogeneity of tumor-induced gene expression changes in the human metabolic network. Nat Biotechnol. *31*, 522–529.

[00290] Ido, Y., Chang, K., and Williamson, J.R. (2004). NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. *101*, 653–658.

[00291] Jain, M., Nilsson, R., Sharma, S., Madhusudhan, N., Kitami, T., Souza, A.L., Kafri, R., Kirschner, M.W., Clish, C.B., and Mootha, V.K. (2012). Metabolite Profiling Identifies a Key Role for Glycine in Rapid Cancer Cell Proliferation. Science. *336*, 1040–1044.

[00292] Jeha, S., Kantarjian, H., Irwin, D., Shen, V., Shenoy, S., Blaney, S., Camitta, B., and Pui, C.-H. (2004). Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek™), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. Leukemia. *19*, 34–38.

[00293] Jones, M.E. (1980). Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: genes, enzymes, and regulation of UMP biosynthesis. Annu Rev Biochem. *49*, 253–279.

[00294] Kamphorst, J.J., Nofal, M., Commisso, C., Hackett, S.R., Lu, W., Grabocka, E., Vander Heiden, M.G., Miller, G., Drebin, J.A., Bar-Sagi, D., et al. (2015). Human Pancreatic Cancer Tumors Are Nutrient Poor and Tumor Cells Actively Scavenge Extracellular Protein. Cancer Res. *75*, 544– 553.

[00295] Kand'ár, R., and Záková, P. (2008). Allantoin as a marker of oxidative stress in human erythrocytes. Clin Chem Lab Med. *46*, 1270-1274.

[00296] Keibler, M.A., Wasylenko, T.M., Kelleher, J.K., Iliopoulos, O., Vander Heiden, M.G., and Stephanopoulos, G. (2016). Metabolic requirements for cancer cell proliferation.

【化５】

Cancer Metab., 4:16.

[00297] Kelley, W.N., and Beardmore, T.D. (1970). Allopurinol: alteration in pyrimidine metabolism in man. Science. *169*, 388–390.

[00298] Kratzer, J.T., Lanaspa, M.A., Murphy, M.N., Cicerchi, C., Graves, C.L., Tipton, P.A., Ortlund, E.A., Johnson, R.J., and Gaucher, E.A. (2014). Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. Proc Natl Acad Sci U S A. *111*, 3763–3768.

[00299] Lehuede, C., Dupuy, F., Rabinovitch, R., Jones, R.G., and Siegel, P.M. (2016). Metabolic Plasticity as a Determinant of Tumor Growth and Metastasis. Cancer Res. *76*, 5201–5208.

[00300] Longley, D.B., Harkin, D.P., and Johnston, P.G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer. *3*, 330–338.

[00301] Lunt, S.Y., and Vander Heiden, M.G. (2011). Aerobic Glycolysis: Meeting the Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Annu Rev Cell Dev Biol. *27*, 441–464.

[00302] MacIver, N.J., Michalek, R.D., and Rathmell, J.C. (2013). Metabolic Regulation of T Lymphocytes. Annu Rev Immunol. *31*, 259–283.

[00303] Maddocks, O.D.K., Berkers, C.R., Mason, S.M., Zheng, L., Blyth, K., Gottlieb, E., and Vousden, K.H. (2013). Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. Nature. *493*, 542–546.

[00304] Martignoni, M., Groothuis, G.M.M., and de Kanter, R. (2006). Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. Expert Opin Drug Metab Toxicol. *2*, 875–894.

[00305] Mashimo, T., Pichumani, K., Vemireddy, V., Hatanpaa, K.J., Singh, D.K., Sirasanagandla, S., Nannepaga, S., Piccirillo, S.G., Kovacs, Z., Foong, C., et al. (2014). Acetate Is a Bioenergetic Substrate for Human Glioblastoma and Brain Metastases. Cell. *159*, 1603–1614.

[00306] Mayers, J.R., Torrence, M.E., Danai, L.V., Papagiannakopoulos, T., Davidson, S.M., Bauer, M.R., Lau, A.N., Ji, B.W., Dixit, P.D., Hosios, A.M., et al. (2016). Tissue of origin dictates branched-chain amino acid metabolism in mutant Kras-driven cancers. Science. *353*, 1161–1165.

[00307] Moore, G.E., Gerner, R.E., and Franklin, H.A. (1967). Culture of normal human

【化６】

leukocytes. JAMA. *199*, 519–524.

[00308] Murrell, G.A.C., and Rapeport, W.G. (1986). Clinical Pharmacokinetics of Allopurinol. Clin Pharmacokinet. *11*, 343–353.

[00309] Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. (2002). Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. Mol Biol Evol. *19*, 640–653.

[00310] Olson, K.A., Schell, J.C., and Rutter, J. (2016). Pyruvate and Metabolic Flexibility: Illuminating a Path Toward Selective Cancer Therapies. Trends Biochem Sci. *41*, 219-230.

[00311] Pan, M., Reid, M.A., Lowman, X.H., Kulkarni, R.P., Tran, T.Q., Liu, X., Yang, Y., Hernandez- Davies, J.E., Rosales, K.K., Li, H., et al. (2016). Regional glutamine deficiency in tumours promotes dedifferentiation through inhibition of histone demethylation. Nat Cell Biol. *18*, 1090– 1101.

[00312] Pavlova, N.N., and Thompson, C.B. (2016). The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metab. *23*, 27–47.

[00313] Pearce, E.L., Poffenberger, M.C., Chang, C.H., and Jones, R.G. (2013). Fueling Immunity: Insights into Metabolism and Lymphocyte Function. Science. *342*, 1242454–1242454.

[00314] Psychogios, N., Hau, D.D., Peng, J., Guo, A.C., Mandal, R., Bouatra, S., Sinelnikov, I., Krishnamurthy, R., Eisner, R., Gautam, B., et al. (2011). The human serum metabolome. PLoS ONE. *6*, e16957.

[00315] Reyes, P., and Guganig, M.E. (1975). Studies on a pyrimidine phosphoribosyltransferase from murine leukemia P1534J. Partial purification, substrate specificity, and evidence for its existence as a bifunctional complex with orotidine 5-phosphate decarboxylase. J Biol Chem. *250*, 5097– 5108.

[00316] Schug, Z.T., Peck, B., Jones, D.T., Zhang, Q., Grosskurth, S., Alam, I.S., Goodwin, L.M., Smethurst, E., Mason, S., Blyth, K., et al. (2015). Acetyl-CoA Synthetase 2 Promotes Acetate Utilization and Maintains Cancer Cell Growth under Metabolic Stress. Cancer Cell. *27*, 57–71.

[00317] Schwartz, P.M., and Handschumacher, R.E. (1979). Selective antagonism of 5-fluorouracil cytotoxicity by 4-hydroxypyrazolopyrimidine (allopurinol) in vitro. Cancer

【化７】

Res. *39*, 3095–3101.

[00318] Sellers, K., Fox, M.P., Bousamra, M., II, Slone, S.P., Higashi, R.M., Miller, D.M., Wang, Y., Yan, J., Yuneva, M.O., Deshpande, R., et al. (2015). Pyruvate carboxylase is critical for non–small- cell lung cancer proliferation. J Clin Invest. *125*, 687–698.

[00319] Shaul, Y.D., Yuan, B., Thiru, P., Nutter-Upham, A., McCallum, S., Lanzkron, C., Bell, G.W., and Sabatini, D.M. (2016). MERAV: a tool for comparing gene expression across human tissues and cell types. Nucleic Acids Res. *44*, D560–D566.

[00320] Shestov, A.A., Liu, X., Ser, Z., Cluntun, A.A., Hung, Y.P., Huang, L., Kim, D., Le, A., Yellen, G., Albeck, J.G., et al. (2014). Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. Elife. *3*, eLife.03342.

[00321] Smith, L.H., Jr., Sullivan, M., and Huguley, C.M., Jr. (1961). PYRIMIDINE METABOLISM IN MAN. IV. THE ENZYMATIC DEFECT OF OROTIC ACIDURIA. J Clin Invest. *40*, 656–664.

[00322] Suchi, M., Mizuno, H., Kawai, Y., Tsuboi, T., Sumi, S., Okajima, K., Hodgson, M.E., Ogawa, H., and Wada, Y. (1997). Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. Am J Hum Genet. *60*, 525–539.

[00323] Tardito, S., Oudin, A., Ahmed, S.U., Fack, F., Keunen, O., Zheng, L., Miletic, H., Sakariassen, P.Ø., Weinstock, A., Wagner, A., et al. (2015). Glutamine synthetase activity fuels nucleotide biosynthesis and supports growth of glutamine-restricted glioblastoma. Nat Cell Biol. *17*, 1556– 1568.

[00324] Traut, T.W., and Jones, M.E. (1977). Kinetic and conformational studies of the orotate phosphoribosyltransferase:orotidine-5'-phosphate decarboxylase enzyme complex from mouse Ehrlich ascites cells. J Biol Chem. *252*, 8374–8381.

[00325] Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C., and Thompson, C.B. (2009). Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science. *324*, 1029–1033.

[00326] Venneti, S., Dunphy, M.P., Zhang, H., Pitter, K.L., Zanzonico, P., Campos, C., Carlin, S.D., La Rocca, G., Lyashchenko, S., Ploessl, K., et al. (2015). Glutamine-based PET imaging facilitates enhanced metabolic evaluation of gliomas in vivo. Sci Transl Med.

【化８】

7, 274ra17–274ra17.

[00327] Williamson, D.H., Lund, P., and Krebs, H.A. (1967). The redox state of free nicotinamide- adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. Biochem J. *103*, 514–527.

[00328] Wishart, D.S., Jewison, T., Guo, A.C., Wilson, M., Knox, C., Liu, Y., Djoumbou, Y., Mandal, R., Aziat, F., Dong, E., et al. (2013). HMDB 3.0--The Human Metabolome Database in 2013. Nucleic Acids Res. *41*, D801–D807.

[00329] Wu, X.W., Lee, C.C., Muzny, D.M., and Caskey, C.T. (1989). Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications. Proc Natl Acad Sci U S A. *86*, 9412–9416.

[00330] Wu, X.W., Muzny, D.M., Lee, C.C., and Caskey, C.T. (1992). Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. J. Mol Evol. *34*, 78–84.

[00331] Wu, X., Wakamiya, M., Vaishnav, S., Geske, R., Montgomery C Jr., Jones, P., Bradley, A., and Caskey, C.T. (1994). Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A. *91*, 742-746.

[00332] Yao, C.-H., Fowle-Grider, R., Mahieu, N.G., Liu, G.-Y., Chen, Y.-J., Wang, R., Singh, M., Potter, G.S., Gross, R.W., Schaefer, J., et al. (2016). Exogenous Fatty Acids Are the Preferred Source of Membrane Lipids in Proliferating Fibroblasts. Cell Chem Biol. *23*, 483–493.

[00333] Yuneva, M.O., Fan, T.W.M., Allen, T.D., Higashi, R.M., Ferraris, D.V., Tsukamoto, T., Matés, J.M., Alonso, F.J., Wang, C., Seo, Y., et al. (2012). The Metabolic Profile of Tumors Depends on Both the Responsible Genetic Lesion and Tissue Type. Cell Metab. *15*, 157–170.

[00334] Zhang, Q., Piston, D.W., and Goodman, R.H. (2002). Regulation of corepressor function by nuclear NADH. Science *295*, 1895–1897.

[00335] Boussif, O., Lezoualc'h, F., Zanta, M.A., Mergny, M.D., Scherman, D., Demeneix, B., and Behr, J.P. (1995). A versatile vector for gene and oligonucleotide transfer into cells in culture and in vivo: polyethylenimine. Proc Natl Acad Sci U S A. *92*, 7297–7301.

[00336] Han, B.D., Livingstone, L.R., Pasek, D.A., Yablonski, M.J., and Jones, M.E. (1995). Human uridine monophosphate synthase: baculovirus expression, immunoaffinity column

【化９】

purification and characterization of the acetylated amino terminus. Biochemistry *34*, 10835–10843.

[00337] Smith, C.A., O'Maille, G., Want, E.J., Qin, C., Trauger, S.A., Brandon, T.R., Custodio, D.E., Abagyan, R., and Siuzdak, G. (2005). METLIN: a metabolite mass spectral database. Ther Drug Monit. *27*, 747–751.

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目１)
少なくとも９種のタンパク質構成性アミノ酸と、
１種または複数種のビタミンと、
１種または複数種の無機イオンと、
グルコースと、
４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチン、タウリン、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベート、スクシネート、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロール、尿素、ガラクトース、フルクトース、ヒポキサンチンおよび尿酸から選択される少なくとも１０種の小有機化合物と
を含む、基礎培養培地。
(項目２)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、
４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチン、タウリンから選択される少なくとも４種のアミノ酸またはアミノ酸誘導体と、
２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベートおよびスクシネートから選択される少なくとも６種の小有機化合物と
を含む、項目１に記載の基礎培養培地。
(項目３)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチンおよびタウリンから選択される少なくとも６種のアミノ酸またはアミノ酸誘導体を含む、項目１または項目２に記載の基礎培養培地。
(項目４)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、４－ヒドロキシプロリン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトルリン、オルニチンおよびタウリンを含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目５)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシブチレート、アセテート、シトレート、ホルメート、ラクテート、マロネート、ピルベートおよびスクシネートから選択される少なくとも８種の小有機化合物を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目６)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロールおよび尿素から選択される少なくとも３種の小有機化合物を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目７)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、アセトン、クレアチン、クレアチニン、グルタチオン、グリセロールおよび尿素を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目８)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、ヒポキサンチン、尿酸または両方を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目９)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、ガラクトース、フルクトースまたは両方を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目１０)
前記少なくとも１０種の小有機化合物が、２－ヒドロキシブチレート、３－ヒドロキシ

ブチレート、４－ヒドロキシプロリン、アセテート、アセトン、アセチルグリシン、アルファ－アミノブチレート、ベタイン、カルニチン、シトレート、シトルリン、クレアチン、クレアチニン、ホルメート、フルクトース、ガラクトース、グルタチオン、グリセロール、ヒポキサンチン、ラクテート、マロネート、オルニチン、ピルベート、スクシネート、タウリン、尿素および尿酸を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目１１)

前記少なくとも９種のタンパク質構成性アミノ酸が、グリシン、Ｌ－アラニン、Ｌ－アルギニン、Ｌ－アスパラギン、Ｌ－アスパルテート、Ｌ－システイン、Ｌ－グルタメート、Ｌ－グルタミン、Ｌ－ヒスチジン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－ロイシン、Ｌ－リシン、Ｌ－メチオニン、Ｌ－フェニルアラニン、Ｌ－プロリン、Ｌ－セリン、Ｌ－トレオニン、Ｌ－トリプトファン、Ｌ－チロシン、Ｌ－バリンおよびＬ－シスチンを含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目１２)

前記１種または複数種のビタミンが、以下のビタミン：Ｄ－ビオチン、コリン、葉酸、ミオ－イノシトール、ナイアシンアミド、ｐ－アミノ安息香酸、Ｄ－パントテン酸、ビタミンＢ６、リボフラビン、チアミンおよびビタミンＢ１２のうち少なくとも８種を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目１３)

前記１種または複数種の無機イオンが、以下のイオン：Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、NH_4^+、Cl^-、HCO_3^-、PO_4^{3-}、SO_4^{2-}およびNO_3^-のうち少なくとも８種を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目１４)

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±５０％以内である、項目１３に記載の基礎培養培地。

(項目１５)

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±２５％以内である、項目１３に記載の基礎培養培地。

(項目１６)

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度の±１０％以内である、項目１３に記載の基礎培養培地。

(項目１７)

前記培地中に存在する前記イオンの各々の濃度が、表１においてそのイオンについて列挙される濃度である、項目１３に記載の基礎培養培地。

(項目１８)

前記１種または複数種の無機イオンが、Na^+、K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、NH_4^+、Cl^-、HCO_3^-、PO_4^{3-}、SO_4^{2-}およびNO_3^-を含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目１９)

前記１種または複数種の無機イオンが、無機塩として存在し、該無機塩のうち少なくとも６種が、$CaCl_2$、KCl、$MgCl_2$、$MgSO_4$、NaCl、$NaHCO_3$、Na_2HPO_4、$Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$およびNH_4Clから選択される、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目２０)

表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±５０％以内である、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。

(項目２１)

表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±２５％以内である、前記項目のいずれかに記載の培養培地。

(項目２２)
表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度の±１０％以内である、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目２３)
表２中に列挙される前記基礎培養培地中に存在する前記構成成分の各々の濃度が、表２においてその構成成分について列挙される濃度で存在する、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目２４)
表２中に列挙される前記構成成分の各々が、前記培地中に存在する、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目２５)
１種または複数種の抗生物質、ｐＨ指示薬または両方をさらに含む、前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地。
(項目２６)
前記項目のいずれかに記載の基礎培養培地を含む培養培地であって、血清または血清代用品をさらに含む培養培地。
(項目２７)
１％～２０％の血清を含む、項目２６に記載の培養培地。
(項目２８)
１％～５％の血清または５％～１０％の血清または１０％～２０％の血清を含む、項目２７に記載の培養培地。
(項目２９)
およそ１０％の血清を含む、項目２７に記載の培養培地。
(項目３０)
前記血清が、ウシ胎仔血清である、項目２６から２９のいずれかに記載の培養培地。
(項目３１)
前記血清が、透析された血清である、項目２６から３０のいずれかに記載の培養培地。
(項目３２)
前記血清が、熱不活化血清である、項目２６から３１のいずれかに記載の培養培地。
(項目３３)
項目１から２５に記載の基礎培養培地または項目２６から３２に記載の培養培地の構成成分をまとめて含有する１つまたは複数の容器を含むキット。
(項目３４)
前記培養培地の複数の相互に適合性である構成成分を各々が含有する少なくとも２つの容器を含む、項目３３に記載のキット。
(項目３５)
前記培養培地を調製するための指示、該培養培地において細胞を培養するための指示または両方をさらに含む、項目３３または項目３４に記載のキット。
(項目３６)
項目１から２５に記載の基礎培養培地または項目２６から３２に記載の培養培地を調製する方法であって、そのそれぞれの構成成分を組み合わせることを含む、方法。
(項目３７)
項目１から２５に記載の基礎培養培地または項目２６から３２に記載の培養培地および１種もしくは複数種の哺乳動物細胞を含む組成物。
(項目３８)
前記哺乳動物細胞が、ヒト細胞を含む、項目３７に記載の組成物。
(項目３９)
前記細胞が、血液細胞を含む、項目３７または項目３８に記載の組成物。
(項目４０)

前記細胞が、がん細胞を含む、項目３７から３９のいずれかに記載の組成物。
(項目４１)
試験薬剤をさらに含む、項目１から２５に記載の基礎培養培地、項目２６から３２に記載の培養培地、または項目３７から４０に記載の組成物。
(項目４２)
前記試験薬剤が、小分子である、項目４１に記載の基礎培養培地、培養培地または組成物。
(項目４３)
前記試験薬剤が、化学療法剤である、項目４１または項目４２に記載の基礎培養培地、培養培地または組成物。
(項目４４)
１種または複数種の哺乳動物細胞を培養する方法であって、項目１から２５に記載の基礎培養培地、項目２６から３２に記載の培養培地、または項目３７から４０に記載の組成物を提供することと、該培養培地において１種または複数種の哺乳動物細胞を培養することとを含む、方法。
(項目４５)
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、ヒト細胞を含む、項目４４に記載の方法。
(項目４６)
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、血液細胞を含む、項目４４または項目４５に記載の方法。
(項目４７)
前記１種または複数種の哺乳動物細胞が、がん細胞を含む、項目４４から４６のいずれかに記載の方法。
(項目４８)
前記培養培地に試験薬剤を添加することをさらに含む、項目４４から４７のいずれかに記載の方法。
(項目４９)
哺乳動物細胞集団または細胞系を特徴付ける方法であって、（ａ）項目１から２５に記載の基礎培養培地または項目２６から３２に記載の培養培地中で哺乳動物細胞集団または細胞系の１種または複数種の細胞を培養することと、（ｂ）該培養培地で培養された該細胞の表現型を検出すること、または該培養培地で培養された細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとを含む、方法。
(項目５０)
（ｃ）第２の培養培地において同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を培養することと、（ｄ）該第２の培養培地において培養された該細胞の表現型を検出すること、または該第２の培養培地において培養された該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることと、（ｅ）ステップ（ｂ）において検出された前記表現型を、第２の培養培地で培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する１種もしくは複数種の細胞の該表現型と比較すること、または該アッセイの結果を、第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する１種もしくは複数種の細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することとをさらに含む、項目４９に記載の方法。
(項目５１)
前記第１の培養培地で培養された細胞から得た前記表現型またはアッセイの結果と、前記第２の培養培地において培養された細胞から得た前記表現型またはアッセイの結果との間の差を検出することを含む、項目４９または項目５０に記載の方法。
(項目５２)
前記細胞を、前記培養培地において該細胞が培養される期間の一部またはすべての間、試験薬剤と接触させることを含む、項目４９から５１のいずれかに記載の方法。
(項目５３)
前記試験薬剤の存在下で前記培養培地において培養された細胞の前記表現型を、前記試

験薬剤の存在下で前記第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する細胞の前記表現型と比較すること、または前記試験薬剤の存在下で前記培養培地において培養された細胞を用いて実施した前記アッセイの結果を、前記試験薬剤の存在下で前記第２の培養培地において培養されている同一集団もしくは細胞系に由来する細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することを含む、項目５２に記載の方法。

(項目５４)

前記第２の培養培地が、標準培養培地である、項目５０から５３のいずれかに記載の方法。

(項目５５)

前記アッセイが、生存率アッセイ、増殖アッセイ、アポトーシスアッセイ、オートファジーアッセイ、レポーターアッセイまたは細胞毒性アッセイである、項目４９から５４のいずれかに記載の方法。

(項目５６)

試験薬剤を特徴付ける方法であって、（ａ）前記試験薬剤の存在下で、項目１から２５に記載の基礎培養培地または項目２６から３２に記載の培養培地において１種もしくは複数種の哺乳動物細胞を培養することと、（ｂ）該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとを含む、方法。

(項目５７)

（ｃ）前記試験薬剤の存在下で第２の培養培地において同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を培養することと、（ｄ）該第２の培養培地において培養した該細胞を用いて実施したアッセイの結果を得ることとをさらに含む、項目５６に記載の方法。

(項目５８)

前記アッセイの結果を、前記試験薬剤の存在下で第２の培養培地において培養されている同一集団または細胞系に由来する１種または複数種の細胞を用いて実施した同一アッセイの結果と比較することをさらに含む、項目５６または項目５７に記載の方法。

(項目５９)

前記細胞を、前記試験薬剤と少なくとも２４時間接触させることを含む、項目５６から５８のいずれかに記載の方法。

(項目６０)

前記第２の培養培地が、標準培養培地である、項目５６から５９のいずれかに記載の方法。

(項目６１)

前記試験薬剤の存在下で前記第１の培養培地において培養された細胞から得た前記アッセイの結果と、前記試験薬剤の存在下で前記２の培養培地において培養された細胞から得た前記アッセイの結果との間の差を検出することを含む、項目５６から６０のいずれかに記載の方法。

(項目６２)

前記１種または複数種の細胞が、ヒト細胞を含む、項目４９から６１のいずれかに記載の方法。

(項目６３)

前記１種または複数種の細胞が、血液細胞を含む、項目４９から６２のいずれかに記載の方法。

(項目６４)

前記１種または複数種の細胞が、がん細胞を含む、項目４９から６３のいずれかに記載の方法。

(項目６５)

前記アッセイが、生存率アッセイ、増殖アッセイ、アポトーシスアッセイ、オートファジーアッセイ、レポーターアッセイまたは細胞毒性アッセイである、項目５６から６４のいずれかに記載の方法。

(項目６６)
前記試験薬剤が、小分子である、項目５６から６５のいずれかに記載の方法。
(項目６７)
前記試験薬剤が、化学療法剤である、項目５６から６６のいずれかに記載の方法。
(項目６８)
がんを処置することを必要とする被験体においてがんを処置する方法であって、該被験体に、（ａ）５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）または５－ＦＵプロドラッグの一方または両方、および（ｂ）尿酸低下剤を投与し、その結果、該被験体が５－ＦＵおよび尿酸低下剤の両方に曝露されることを含む、方法。
(項目６９)
前記尿酸低下剤がウリカーゼである、項目６８に記載の方法。
(項目７０)
前記尿酸低下剤が、尿酸排泄剤であり、必要に応じて、該尿酸排泄剤が、プロベネシド、ベンズブロマロンまたはスルフィンピラゾンである、項目６９に記載の方法。
(項目７１)
前記尿酸低下剤が、アンプロジピン、アトルバスタチン、フェノフィブラート、グアイフェネシンまたはレシヌラドである、項目７０に記載の方法。
(項目７２)
前記５－ＦＵプロドラッグが、テガフールまたはカペシタビンである、項目６８から７１のいずれかに記載の方法。
(項目７３)
５－ＦＵまたは５－ＦＵプロドラッグを、尿酸低下剤が投与されている被験体に投与することを含む、項目６８から７２のいずれかに記載の方法。