

【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 29 年 7 月 27 日 (2017.7.27)

【公表番号】特表 2016-527486 (P2016-527486A)

【公表日】平成 28 年 9 月 8 日 (2016.9.8)

【年通号数】公開・登録公報 2016-054

【出願番号】特願 2016-519703 (P2016-519703)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

C 4 0 B 30/10 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/68

C 4 0 B 30/10

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 6 月 12 日 (2017.6.12)

【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】

構造的に類似している薬物候補をスクリーニングする方法であって、

(a) 6 つまたはそれを超える 構造的に類似している薬物候補を含むライブラリーを用意するステップと、

(b) 表面選択的非線形光学技術を使用して、非線形活性標識標的タンパク質の第 1 の立体配置状態を測定し、それによってベースラインを作成するステップと、

(c) 前記 薬物候補の各々を 前記非線形活性標識標的タンパク質と接触させるステップと、

(d) 前記 薬物候補の各々について、前記非線形活性標識標的タンパク質の第 2 の立体配置状態をリアルタイムで測定するステップと、

(e) 各々について測定された前記第 2 の立体配置状態を使用して少なくとも第 1 および第 2 の 薬物候補のシグネチャーを判定するステップと、

(f) 前記第 1 の 薬物候補の前記シグネチャーを前記第 2 の 薬物候補の前記シグネチャーと比較するステップと、

(g) (f) での シグネチャーの比較に基づいて、前記構造的に類似している薬物候補のライブラリーから、そのシグネチャーが所望の薬理特性と相関している 1 つまたは複数の薬物候補を選択するステップと

を含む方法。

【請求項 2】

前記 6 つまたはそれを超える 薬物候補が、

(i) 他の薬物候補の各々の 150 g / mol 以内の分子量、

(i i) 他の薬物候補の各々の分子量の 30 % 以内の分子量、

(i i i) 他の薬物候補の各々の原子の 15 個以内の化学式、

- (i v) 薬物候補の各々の間の15未満の全原子数の差、
- (v) 5未満の炭素原子数の差、
- (v i) 5未満の水素原子数の差、
- (v i i) 5未満の窒素原子数の差、
- (v i i i) 5未満の酸素原子数の差、
- (i x) 5未満の硫黄原子数の差、
- (x) 他の薬物候補の各々の10%以内のlog Dで測定される極性、
- (x i) 他の薬物候補の各々の10%以内のlog P (分配係数)で測定される極性、
- (x i i) 他の薬物候補の各々の10%以内のPSA (極性表面積)で測定される極性、
- (x i i i) 同一の足場コア、
- (x i v) グラフ理論で測定される化学的類似性、
- (x v) 0.85を超えるTanimoto (またはJaccard) 係数T、
- (x v i) 3未満の芳香族基数の差、
- (x v i i) 3未満の複素環基数の差、
- (x v i i i) 3未満の単環基数の差、
- (x i x) 3未満の縮合環系数の差、および
- (x x) 3未満の二重結合数の差

からなる群から選択される1つまたは複数の構造類似性パラメータを使用して判定するときに構造的に類似している、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記1つまたは複数の薬物候補の選択を促進するため、コンピュータ実行可能プログラムを使用して、前記シグネチャーを分析するステップをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記薬物候補の各々が、前記非線形活性標識標的タンパク質の立体配置状態において異なる変化を生成する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

(c)での接触の際に、前記薬物候補の各々が異なるシグネチャーを生じる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項6】

前記薬物候補の少なくとも2つが、類似の薬理特性または機能的効果を有する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項7】

i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの変化、
 i i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の変化、および
 i i i) 前記非線形活性標識標的タンパク質と薬物候補との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化
 からなる群から選択されるパラメータを測定するステップをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項8】

i) 第1の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化が、第2の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化の50%以内であること、
 i i) 前記第1の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化が、前記第2の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化と同じであること、および

i i i) 前記第 1 の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化が、前記第 2 の薬物候補と非線形活性標識標的タンパク質との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化の 2 倍以内であること

からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグネチャー類似性パラメータを使用して判定したときに、前記第 1 の薬物候補によって生じる前記シグネチャーおよび前記第 2 の薬物候補によって生じる前記シグネチャーが類似している、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記非線形活性標識標的タンパク質が、天然変性タンパク質である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記天然変性タンパク質が、アルファシヌクレインである、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記非線形活性標識標的タンパク質が、公知の立体配置モジュレーターを有しない、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 12】

前記表面選択的非線形光学技術を使用して前記第 1 または第 2 の立体配置状態を測定するステップが、内部全反射 (TIR) を使用することを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 13】

前記非線形光学技術が、第 2 高調波発生 (SHG)、和周波発生 (SFG)、または差周波発生 (DFG) である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 14】

前記シグネチャーを判定するステップが、SHG シグナル、SFG シグナル、または DFG シグナルのシグナル強度を測定することを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記構造的に類似している薬物候補が、小分子薬物候補または生物学的薬物候補である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 16】

前記非線形活性標識標的タンパク質を標識するのに用いられている非線形活性標識が、1 - (2 - マレイミジルエチル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 2 - イル) ピリジニウムメタンスルホネート (PyMPO - Maleimide)、1 - (3 - (スクシンイミジルオキシカルボニル) ベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシフェニル) オキサゾール - 2 - イル) ピリジニウムブロミド (PyMPO - SE)、PyMPO - NHS、6 - プロモアセチル - 2 - ジメチルアミノナフタレン (Badan)、6 - アクリロイル - 2 - ジメチルアミノナフタレン (Acrylodan)、またはケトクマリンである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 17】

前記非線形活性標識標的タンパク質を標識するのに用いられている非線形活性標識が、非線形活性非天然アミノ酸である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 18】

前記非線形活性非天然アミノ酸が、Aladan である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

薬物候補との接触の際の前記非線形活性標識標的タンパク質の立体配置状態の変化を、公知の立体配置モジュレーターによって生成される立体配置状態の変化と比較するステップをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 2 5 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 2 5 6 】

本発明の好ましい実施形態が本明細書で示され、記載されているが、そのような実施形態は例としてだけ提供されることは当業者に明らかである。当業者であれば、本発明を逸脱しない範囲で、それにより多くの変形、変更および置換を思いつくると予想される。本明細書に記載される本発明の実施形態への様々な代替物を本発明の実施で用いることができることを理解すべきである。以下の請求項が本発明の範囲を規定し、これらの請求項の範囲内の方法および構造ならびにそれらの均等物はそれに含まれるものとする。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

生化学的実体をスクリーニングする方法であって、

(a) 6 つまたはそれを超える候補生化学的実体を含むライブラリーを用意するステップであり、前記 6 つまたはそれを超える候補生化学的実体は：

(i) 前記候補生化学的実体の各々の 150 g / mol 以内の分子量、

(ii) 前記候補生化学的実体の各々の 30 % 以内の分子量、

(iii) 前記候補生化学的実体の各々の原子が 15 個以内の化学式、

(iv) 前記候補生化学的実体の各々の間の 15 未満の全原子数の差、

(v) 5 未満の炭素原子数の差、

(vi) 5 未満の水素原子数の差、

(vii) 5 未満の窒素原子数の差、

(viii) 5 未満の酸素原子数の差、

(ix) 5 未満の硫黄原子数の差、

(x) 前記候補生化学的実体の各々の 10 % 以内の log D で測定される極性、

(xi) 前記候補生化学的実体の各々の 10 % 以内の log P (分配係数) で測定される極性、

(xii) 前記候補生化学的実体の各々の 10 % 以内の PSA (極性表面積) で測定される極性、

(xiii) 同一の足場コア、

(xiv) グラフ理論で測定される化学的類似性、

(xv) 0.85 を超える Tanimoto (または Jaccard) 係数 T、

(xvi) 3 未満の芳香族基数の差、

(xvii) 3 未満の複素環基数の差、

(xviii) 3 未満の単環基数の差、

(xix) 3 未満の縮合環系数の差、および

(xx) 3 未満の二重結合数の差

からなる群から選択される 1 つまたは複数の構造類似性パラメータを使用して判定するときに構造的に類似している、ステップと、

(b) 標的生化学的実体の第 1 の立体配置状態を測定し、それによってベースラインを作成するステップと、

(c) 前記候補生化学的実体の各々を同じ標的生化学的実体と接触させるステップと、

(d) 前記標的生化学的実体の第 2 の立体配置状態を測定するステップと、

(e) 前記第 2 の立体配置状態を使用して前記標的生化学的実体のシグネチャーを判定するステップと、

(f) 前記シグネチャーに基づいて前記候補生化学的実体から 1 つまたは複数の生化学的実体を選択するステップと

を含む方法。

(項目 2)

前記第 1 または第 2 の立体配置状態を測定するステップが、内部全反射 (TIR) を使

用する、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記第 1 または第 2 の立体配置状態を測定するステップが、第 2 高調波発生 (S H G) を使用する、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記標的生化学的実体の立体配置状態の動態学的 (リアルタイム) 変化を測定するステップを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記標的生化学的実体の立体配置状態のエンドポイント変化を測定するステップを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 6)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記シグナルのシグナル強度を測定するステップを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 7)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記ベースラインを使用する、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

コンピュータ実行可能プログラムを使用して、1 つまたは複数の構造類似性パラメータに基づいて前記 6 つまたはそれを超える候補生化学的実体を分析するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

コンピュータ実行可能プログラムを使用して、前記シグネチャーを分析するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 0)

前記候補生化学的実体の各々が、前記標的生化学的実体の立体配置状態において異なる変化を生成する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 1)

前記標的生化学的実体の立体配置状態の前記変化を、公知の立体配置モジュレーターによって生成される立体配置状態の変化と比較するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

前記公知の立体配置モジュレーターが、公知の薬物である、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

前記公知の立体配置モジュレーターによって誘導される立体配置状態の前記変化に最も類似している立体配置状態の前記変化に基づいて、1 つまたは複数の生化学的実体を選択するステップをさらに含む、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記公知の立体配置モジュレーターによって生成される立体配置状態の前記変化が、薬理特性または機能的効果に相関する、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 5)

ステップ (c) での接触の際に、前記候補生化学的実体の各々が異なるシグネチャーを生じる、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記候補生化学的実体の少なくとも 2 つが、類似の薬理特性または機能的効果を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記候補生化学的実体の少なくとも 2 つが、類似の薬理特性または機能的効果を有しない、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの変化、

i i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の変化、および

i i i) 前記候補生化学的実体の接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化

からなる群から選択されるシグネチャーパラメータを測定するステップをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 9)

i) 第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化が、第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化の 5 0 % 以内であること、

i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化と同じであること、および

i i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化の 2 倍以内であること

からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグネチャー類似性パラメータを使用して判定したときに、前記第 1 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーおよび前記第 2 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーが類似している、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 0)

前記第 1 の立体配置状態が、前記標的生化学的実体を薬剤とインキュベートした後に測定される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記薬剤が、前記ライブラリーからの候補生化学的実体である、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 2)

1 つまたは複数の生化学的実体が、前記シグネチャーと公知の薬理特性または公知の機能的効果との相関に基づいて選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

生化学的実体をスクリーニングする方法であって、

(a) 6 つまたはそれを超える候補生化学的実体を含むライブラリーを用意するステップと、

(b) 標的生化学的実体の第 1 の立体配置状態を測定し、それによってベースラインを作成するステップと、

(c) 前記候補生化学的実体の各々を同じ標的生化学的実体と接触させるステップと、

(d) 前記標的生化学的実体の第 2 の立体配置状態を測定するステップと、

(e) 前記第 2 の立体配置状態を使用して少なくとも第 1 および第 2 の候補生化学的実体のシグネチャーを判定するステップと、

(f) 前記第 1 の生化学的実体の前記シグネチャーを前記第 2 の生化学的実体の前記シグネチャーと比較するステップと、

(g) (f) での比較に基づいて、前記候補生化学的実体から 1 つまたは複数の生化学的実体を選択するステップとを含む方法。

(項目 2 4)

前記 6 つまたはそれを超える候補生化学的実体が、

(i) 前記候補生化学的実体の各々の 1 5 0 g / m o l 以内の分子量、

(i i) 前記候補生化学的実体の各々の 3 0 % 以内の分子量、

(i i i) 前記候補生化学的実体の各々の原子が 1 5 個以内の化学式、

(i v) 前記候補生化学的実体の各々の間の 1 5 未満の全原子数の差、

(v) 5 未満の炭素原子数の差、

(v i) 5 未満の水素原子数の差、

(v i i) 5 未満の窒素原子数の差、
(v i i i) 5 未満の酸素原子数の差、
(i x) 5 未満の硫黄原子数の差、
(x) 前記候補生化学的実体の各々の 1 0 % 以内の l o g D で測定される極性、
(x i) 前記候補生化学的実体の各々の 1 0 % 以内の l o g P (分配係数) で測定される極性、
(x i i) 前記候補生化学的実体の各々の 1 0 % 以内の P S A (極性表面積) で測定される極性、
(x i i i) 同一の足場コア、
(x i v) グラフ理論で測定される化学的類似性、
(x v) 0 . 8 5 を超える T a n i m o t o (または J a c c a r d) 係数 T 、
(x v i) 3 未満の芳香族基数の差、
(x v i i) 3 未満の複素環基数の差、
(x v i i i) 3 未満の単環基数の差、
(x i x) 3 未満の縮合環系数の差、および
(x x) 3 未満の二重結合数の差

からなる群から選択される 1 つまたは複数の構造類似性パラメータを使用して判定するときに構造的に類似している、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

コンピュータ実行可能プログラムを使用して、前記シグネチャーを分析するステップをさらに含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記候補生化学的実体の各々が、前記標的生化学的実体の立体配置状態において異なる変化を生成する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 7)

(c) での接触の際に、前記候補生化学的実体の各々が異なるシグネチャーを生じる、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記候補生化学的実体の少なくとも 2 つが、類似の薬理特性または機能的効果を有する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 9)

i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの変化、
i i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の変化、および
i i i) 前記候補生化学的実体の接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化

からなる群から選択されるパラメータを測定するステップをさらに含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 0)

i) 第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化が、第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化の 5 0 % 以内であること、

i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化と同じであること、および

i i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化の 2 倍以内であること

からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグネチャー類似性パラメータを使用して判定したときに、前記第 1 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーおよび前記第 2 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーが類似している、項目 2 3 に記

載の方法。

(項目 3 1)

前記標的生化学的実体が、天然変性タンパク質である、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記天然変性タンパク質が、アルファシヌクレインである、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記標的生化学的実体が、公知の立体配置モジュレーターを有しない、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記生化学的実体の 1 つまたは複数の前記シグネチャーが、公知の薬理特性または公知の機能的効果と相関する、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

生化学的実体を分類する方法であって、

(a) 生化学的実体のライブラリーを用意するステップであり、前記生化学的実体の各々は異なる分子構造を含む、ステップと、

(b) 前記ライブラリー中の少なくとも 1 つの生化学的実体を同じ標的生化学的実体と接触させるステップと、

(c) 前記標的生化学的実体の立体配置状態を測定するステップと、

(d) 前記立体配置状態を使用してシグネチャーを判定するステップと、

(e) 前記シグネチャーを使用して構造 - 活性関係 (SAR) カタログを作成するステップと

含む方法。

(項目 3 6)

前記 SAR を作成するステップが、前記シグネチャーを結合特性、機能的特性、効能、力価、選択性またはそれらの組合せと相関させるステップを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記 SAR を作成するステップが、前記シグネチャーを前記候補生化学的実体の 1 つまたは複数の構造パラメータと相関させるステップを含み、前記構造パラメータは、分子量、化学式、全原子数、炭素原子数、水素原子数、窒素原子数、酸素原子数、硫黄原子数、log D によって測定される極性、log P によって測定される極性、PSA (極性表面積) によって測定される極性、足場コア、グラフ理論で測定される化学的類似性、Tanimoto (または Jaccard) 係数 T、芳香族基数、複素環基数、単環基数、縮合環系数および二重結合数からなる群から選択される、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 8)

生化学的実体の前記ライブラリーが、薬物候補を含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記標的生化学的実体が、薬物標的である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 0)

薬理特性または機能的効果と関連する前記生化学的実体の少なくとも 1 つの中の結合部分を判定するために前記 SAR を分析するステップをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 1)

コンピュータ実行可能プログラムを使用して、前記シグネチャーを分析するステップをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 2)

前記接触の前に前記標的生化学的実体の前記立体配置状態を測定し、それによってベースラインを作成するステップをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 3)

前記シグネチャーが、前記標的生化学的実体の前記立体配置状態の変化を示す、項目 3

5 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記標的生化学的実体の前記立体配置状態の動態学的 (リアルタイム) 変化を測定するステップを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記シグネチャーを判定するステップが、前記標的生化学的実体の前記立体配置状態のエンドポイント変化を測定するステップを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 6)

i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの変化、

i i) 前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の変化、および

i i i) 前記候補生化学的実体の接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化

からなる群から選択されるシグネチャーパラメータを測定するステップをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

i) 第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化が、第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの大きさの前記変化の 5 0 % 以内であること、

i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記ベースラインと比較した前記シグネチャーの方向の前記変化と同じであること、および

i i i) 前記第 1 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化が、前記第 2 の候補生化学的実体との接触の際の前記シグネチャーの単位時間あたりのシグナルの速度の変化の 2 倍以内であること

からなる群から選択される 1 つまたは複数のシグネチャー類似性パラメータを使用して判定したときに、前記第 1 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーおよび前記第 2 の候補生化学的実体によって生じる前記シグネチャーが類似している、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 S A R カタログまたは前記シグネチャーと、公知の薬理特性または公知の機能的効果との相関に基づいて、1 つまたは複数の生化学的実体を選択するステップをさらに含む、項目 3 5 に記載の方法。