

【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16年12月9日(2004.12.9)

【公表番号】特表2001-503277(P2001-503277A)

【公表日】平成13年3月13日(2001.3.13)

【出願番号】特願平10-521944

【国際特許分類第7版】

C 1 2 N 15/09

C 0 7 K 14/02

C 1 2 N 7/00

C 1 2 N 9/12

C 1 2 Q 1/70

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/02

C 1 2 N 7/00

C 1 2 N 9/12

C 1 2 Q 1/70

【手続補正書】

【提出日】平成16年3月11日(2004.3.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】補正の内容のとおり

【補正方法】変更

【補正の内容】

手続補正書

平成 16 年 3 月 11 日

特許庁長官殿



1. 事件の表示

平成 10 年特許願第 521944 号

2. 補正をする者

氏名（名称） ノース・ウェスタン・ヘルス・ケア・ネットワーク

3. 代理人

住所 〒540-0001
大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル
青山特許事務所
電話 06-6949-1261 FAX 06-6949-0361

氏名 弁理士（6214）青山 葦

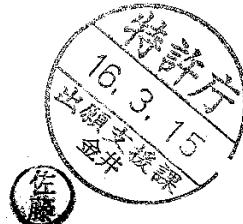


4. 補正対象書類名 明細書、請求の範囲および図面

5. 補正対象項目名

- (1) 明細書
- (2) 請求の範囲
- (3) 図 3、図 4、図 5 および図 6 (iii)

方
式
書



6. 補正の内容

(1-1) 明細書6ページ1行目

「S/A H PI I/V LGFRK I/L PMG V/G GLSPFLLAQF.」とあるを
「S/A H PI I/V LGFRK I/L PMG V/G GLSPFLLAQF. (配列番号: 24)」
と補正する。

(1-2) 明細書6ページ15~16行目

「
Q/K T Y/F G R/W KLHL Y/L S/A HPI I/V LGFRK I/L PMG V/G
GLSPFLLAQFTSAI C/L S」

とあるを

「
Q/K T Y/F G R/W KLHL Y/L S/A HPI I/V LGFRK I/L PMG V/G
GLSPFLLAQFTSAI C/L S (配列番号: 25)」

と補正する。

(1-3) 明細書6ページ18行目

「A/V F S/A YMDD V/L/M VLG」と
あるを

「A/V F S/A YMDD V/L/M VLG (配列番号: 26)」

と補正する。

(1-4) 明細書6ページ19行目「これはYMDDドメインを含み」とある
を「これはYMDD (配列番号: 30) ドメインを含み」と補正する。

(1-5) 明細書7ページ2~3行目「G1y498G1u、Arg/Trp
499Lys」とあるを「Arg/Trp499Glu」と補正する。

(1-6) 明細書7ページ15行目「G498E」とあるを「R/W499
E」と補正する。

(1-7) 明細書7ページ20~21行目「この変異はHBVポリメラーゼの
G498E変異と同じ位置で起こる。」とあるを削除する。

(1-8) 明細書9ページ2~3行目

「

X₁HPIX₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉
 X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅

」

とあるを

「

X₁HPIX₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉ (配列番号：27)
 X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅ (配列番号：28)

」

と補正する。

(1-9) 明細書9ページ下から5行目～下から4行目

「

X₁₆TX₁₇X₁₈X₁₉KLHLX₂₀X₂₁HPIX₂₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉
 X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅

」

とあるを

「

X₁₆TX₁₇X₁₈X₁₉KLHLX₂₀X₂₁HPIX₂₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉ (配列番号42)
 X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅ (配列番号43)

」

と補正する。

(1-10) 明細書9ページ最終行「X₁₈はGまたはE」とあるを「X₁₈はG」と補正する。

(1-11) 明細書10ページ1行目「X₁₉はRまたはWまたはK」とあるを「X₁₉はRまたはWまたはE」と補正する。

(1-12) 明細書10ページ下から5行目「図5」とあるを「図6」と補正する。

(1-13) 明細書11ページ18～19行目「S 5 5 9 T 置換、および／またはG 1 y 4 9 8 G 1 u 置換、および／またはA r g / T r p 4 9 9 L y s 置換」とあるを「S e r 5 5 9 T h r 置換、および／またはA r g / T r p 4 9 9 G 1 u 置換」と補正する。

(1-14) 明細書13ページ上段の化学式の末尾に「(配列番号：29)」

を挿入する。

(1-15) 明細書14ページ20行目「並置比較したものである。」とあるを「並置比較したものである（配列番号：31～35および50～57）。」と補正する。

(1-16) 明細書14ページ最終行「存在可能性を示す。」とあるを「存在可能性を示す（配列番号：29）。」と補正する。

(1-17) 明細書15ページ3行目「変化を記載する。」とあるを「変化を記載する（配列番号：36～41および45～49）。」と補正する。

(1-18) 明細書15ページ9行目「アミノ酸配列を選択した（3TC
2）。」とあるを「アミノ酸配列を示す。その中から耐性変異を選択した。」と補正する。

(1-19) 明細書15ページ11～12行目「HVB DNAポリメラーゼおよびHVB表面抗原に関する、HBV変種のヌクレオチド配列および対応アミノ酸配列を示し、ポリメラーゼ中の変異G498E」とあるを「図6は、HVB DNAポリメラーゼおよびHVB表面抗原に関する、HBV変種のヌクレオチド配列および対応アミノ酸配列を示し、ポリメラーゼ中の変異R/W499E」と補正する。

(1-20) 明細書15ページ下から2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-21) 明細書16ページ1行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-22) 明細書16ページ2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-23) 明細書16ページ3行目「図1」とあるを「図2」と補正する。

(1-24) 明細書20ページ下から2行目「図1」とあるを「図2」と補正する。」

(1-25) 明細書22ページ10行目「治療前の変異していない配列」とあるを「治療前の配列」と補正する。

(1-26) 明細書23ページ16～17行目「G498EおよびV499Lである」とあるを「R/W499Eである」と補正する。

- (2) 請求の範囲を別紙1のごとく補正する。
- (3-1) 図3を別紙2のごとく補正する。
- (3-2) 図4を別紙3のごとく補正する。
- (3-3) 図5を別紙4のごとく補正する。
- (3-4) 図6の(i i i)を別紙5のごとく補正する。

以上

(別紙1)

請求の範囲

1. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、DNAポリメラーゼまたはその一部をコードする遺伝子におけるヌクレオチド変異を含み、該変異がDNAポリメラーゼに対する少なくとも1個のアミノ酸付加、置換および／または欠失を生じさせるものである変種。
2. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、表面成分またはその一部をコードする遺伝子におけるヌクレオチド変異を含み、該変異が表面成分に対する少なくとも1個のアミノ酸付加、置換および／または欠失を生じさせるものである変種。
3. RNA中間体を経て複製する単離DNAウイルスの変種であって、少なくとも2つの読み枠の重複部分におけるヌクレオチド変異を含み、該変異が2つの読み枠の翻訳産物に対するアミノ酸付加、置換および／または欠失を生じせるものである変種。
4. 該DNAウイルスがB型肝炎ウイルス(HBV)である請求項1または2または3記載の変種。
5. アミノ酸変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび／またはCドメインに存在する請求項1または3記載の変種。
6. アミノ酸変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび／またはCドメインに対応している請求項2または3記載の変種。
7. HBV DNAポリメラーゼの配列：
Q/K T Y/F G R/W K L H L Y/L S/A H P I I/V L G F R K I/L P M G V/G G L S P F L L
AQFTSAI C/L S (配列番号25)
8. HBV DNAポリメラーゼの配列：

S/A HPI I/V LGFRK I/L PMG V/G GLSPFLLAQFTSAIC/L S (配列番号44)

中の1個またはそれ以上のアミノ酸における変異を含む請求項7記載の変種。

9. 下記アミノ酸配列：

X₁HPIX₂LGX₃RKX₄PMGX₅GLSX₆FLX₇AQFTSAX₈X₉..... (配列番号27)

X₁₀FX₁₁YX₁₂DDX₁₃VLGAX₁₄X₁₅ (配列番号28)

[式中、X₁はSまたはA；

X₂はIまたはV；

X₃はFまたはL；

X₄はIまたはL；

X₅はLまたはVまたはG；

X₆はPまたはL；

X₇はLまたはM；

X₈はIまたはL；

X₉はCまたはL；

X₁₀はAまたはV；

X₁₁はSまたはA；

X₁₂はMまたはIまたはV；

X₁₃はVまたはLまたはM；

X₁₄はKまたはR；そして／または

X₁₅はSまたはTである]

を有するDNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列を含む変種であって、
ファムシクロビル(ペンシクロビル)および／またはラミブジン(3TC)のご
ときヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示す変種。

10. HBV表面抗原のアミノ酸118から169までまたは169から
207までの1個またはそれ以上のアミノ酸における変異を有する、請求項2ま
たは3記載の変種。

11. 下記アミノ酸配列：

$X_{16}TX_{17}X_{18}X_{19}KLHLX_{20}X_{21}HPI\underline{X}_{22}LGX_3RKX_4PMGX_5GLSX_6FLX_7AQFTSAX_8X_9\dots\dots\dots$ (配列番号42)
 $X_{10}FX_{11}Y\underline{X}_{12}DDX_{13}VLGAX_{14}X_{15}$ (配列番号43)

[式中、 X_{16} はQまたはK；

X_{17} はYまたはF；

X_{18} はG；

X_{19} はRまたはWまたはE；

X_{20} はYまたはL；

X_{21} はSまたはA；

X_{22} はIまたはV；

X_3 はFまたはL；

X_4 はIまたはL；

X_5 はLまたはVまたはG；

X_6 はPまたはL；

X_7 はLまたはM；

X_8 はIまたはL；

X_9 はCまたはL；

X_{10} はAまたはV；

X_{11} はSまたはA；

X_{12} はMまたはIまたはV；

X_{13} はVまたはLまたはM；

X_{14} はKまたはR；そして／または

X_{15} はSまたはTである]

を有するDNAポリメラーゼを含み、ファムシクロビル（ベンシクロビル）および／またはラミブジン（3TC）のごときヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示す請求項10記載の変種。

12. Ile509Val、Phe512Leu、Val519Leu,
 Pro523Leu、Leu526Met、Ile533Leu,
 Met550Val/Ile、Ser559Thr,

Arg/Trp 499 Glu、Thr 530 Ser から選択される請求項 1 または 2 または 3 記載の変種。

13. DNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列における変異を含み、ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示すHBV変種であって、該変異がDNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインまたはそれらに近い領域におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じさせるものであり、さらに該変異がCドメイン中のYMDDモチーフのみにおけるものではない変種。

14. ウィルス表面成分をコードするヌクレオチド配列中の変異を含み、該ウイルス表面成分に対する免疫学的試薬の相互作用活性の低下を示すHBV変種であって、該変異がHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインまたはHBV DNAポリメラーゼのBドメインおよび/またはCドメインに近い領域に対応する領域中のウィルス表面成分におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じせるものである変種。

15. ウィルス表面成分をコードするヌクレオチド配列中の変異を含み、該ウイルス表面成分に対する免疫学的試薬の低下した相互作用性を示すHBV変種であって、該変異はHBVのアミノ酸118から169まで、および/または169から207までにより画定される領域または機能的に等価な領域中のウィルス表面成分におけるアミノ酸付加、置換および/または欠失を生じせるものである変種。

16. ゲノム中の重複した読み枠における変異を含み、ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示し、HBV表面抗原に特異的な免疫学的試薬に対する低下した相互作用活性を示すHBV変種であって、該変異がDNAポリメラーゼのBおよび/またはCドメインにおけるものであり、CドメインのYMDDモチーフのみにおけるものではなく、さらに該変異がHBV表面抗原のアミノ酸118から169までおよび/または169から207までに対応する重複領域または等価な領域におけるものである変種。

17. 配列番号：17に示すヌクレオチド配列を有するHBV、あるいは单一

または複数のヌクレオチド付加、置換および／または欠失を有するその誘導体（例えば、配列番号：17に対して少なくとも60%の類似性を有するヌクレオチド配列）。

18. ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性および野生型HBV表面抗原に対する抗体に対する低下した相互作用活性を示す変種HBVであって、以下の特徴：

- (i) 配列番号：17に示すゲノムのヌクレオチド配列またはそれに対して少なくとも60%の類似性を有する配列；
- (ii) 42°Cにおける低い厳密さの条件下において配列番号：17にハイブリダイゼーションしうるヌクレオチド配列；
- (iii) DNAポリメラーゼおよびHBV表面抗原の読み枠の重複部分における変異；および
- (iv) HBV DNAポリメラーゼのBおよび／またはCドメイン、およびHBV表面抗原のアミノ酸118から169までおよび／またはそしてさらに169から207までに対応する領域における変異の1つまたはそれ以上により特徴づけられる変種HBV。

19. ヌクレオシドアナログに対する低下した感受性を示すHBVの潜在能力を調べる方法であって、DNAまたは対応mRNAを該HBVから単離し、ついで、該DNAポリメラーゼのBドメインまたはCドメインまたはそれらに近い領域中に少なくとも1のアミノ酸置換、欠失および／または付加を生じさせる、HBV DNAポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列中の変異に関してスクリーニングを行うことを含み、かかる変異の存在が該ヌクレオシドアナログに対する耐性の可能性を示すものである方法。

20. HBV表面抗原に対する抗体との低下した相互作用活性を示すHBVの潜在能力を調べる方法であって、該HBVからDNAまたは対応mRNAを単離し、該表面抗原のアミノ酸118から169までおよび／または169から207までまたは該表面領域中のそれらに近い領域における少なくとも1のアミノ酸の置換、欠失および／または付加を生じさせる、HBV表面抗原をコードす

るヌクレオチド配列中の変異についてスクリーニングすることを含み、かかる変異の存在が該変異した表面抗原に対する該抗体の相互作用活性低下の可能性を示すものである方法。

21. アッセイが、Ile509Val、Phe512Leu、
Val519Leu、Pro523Leu、Leu526Met、
Ile533Leu、Met550Val/Ile、Ser559Thr、
Arg/Trp499Glu、Thr530Serから選択される変異を検出するものである、請求項19または20記載の方法。

22. HBVが変種DNAポリメラーゼをコードしているかどうかを調べる方法をであつて、DNAポリメラーゼのアミノ酸配列を直接的に、あるいはヌクレオチド配列を介して決定し、ついで、それを下記のアミノ酸配列：

ドメインA				
421	430	440	450	
<u>S^N_DLWLSLSD</u>	<u>VSAAFYH^I_PPL</u>	<u>H_AAAMPHLL^I_V</u>	<u>GSSGLS_DRYVA</u>	
<hr/>				
460	470	480	490	
<u>RLSS^T_NS^R_NN_I*N</u>	<u>N_Y_HQ_YG_R***D_NLH</u>	<u>D_NS_YCSR^N_QLYVS</u>	<u>L^L_MLLYK_QT^Y_FGR_W</u>	
ドメインB				
500	510	520	530	
<u>KLHL^Y_LS_AHPI^I_V</u>	<u>LGFRK^I_LPMGV_G</u>	<u>GLSPFLLAQF</u>	<u>TSAIC_LA_SV_MV_TR_{CR}</u>	
<hr/>				
ドメインC				
540	550	560		
<u>AFF_PHCL_VA_VFS_{AY}</u>	<u>MDD_V_L_MVLGA^K_RS_T</u>	<u>V_GQEH^L_SRES_F_LF^T_A_S</u>		
<hr/>				
ドメインD			ドメインE	
570	580	590	600	
<u>V_I^T_CN_S^FVLLS_D^L_VGI</u>	<u>HLNP^N_QKTKRW</u>	<u>GYSLNFMGY^V_I_I_G</u>		(配列番号：29)
<hr/>				

と比較することを含み、コンセンサス配列とは異なるアミノ酸の存在が推定上のHBV変種を示すものとなる方法。

(別紙2)

ドメインA

HBV	(治療前)	<u>(421)</u>	<u>(437)</u>
SDL	SWL	SLDV	SAAFYH
SDL	SWL	SLDV	SAAFYH
TDL	QWL	SLDV	SAAFYH
KKKSV	TVL	DVGDAYFS	

(配列番号：50)
(配列番号：51)
(配列番号：52)
(配列番号：53)

ドメインB

HBV	(治療前)	<u>(498)</u>	<u>(505)</u>	<u>(519)</u>	<u>(526)</u>	<u>(529)</u>
QT	FGRK	LHLYSHPII	LGFRKIPM	GVLSPF	ILLAQFTS	AICS
QT	FGRK	LHLYSHPII	LGFRKIPM	GLMAQFT	FLS	AICS
KTY	GRKLHLLAH	PFTIMGFRKLF	MGVGLSP	FLLAQFT	SALAS	(配列番号：54)
-	-	-	-	-	-	(配列番号：55)
-	-	-	-	-	-	(配列番号：56)
-	-	-	-	-	-	(配列番号：57)

RYQYNVL

TTIGREMLL - ATREYYHAR - - - - WAAFEQLLADEF - - PEAA (配列番号：35)

ドメインC

HBV	(治療前)	<u>(546)</u>	<u>(556)</u>
AF	SYMDDVVVLG		(配列番号：31)
AF	SYMDDVVVLG		(配列番号：32)
VFA	YMDDLVLG		(配列番号：33)
IYQ	YMDDLYVC		(配列番号：34)

HSV

Fig.3

(別紙3)

		ドメイン A		
421	430		440	450
S ^N _D LSWLSSLD	VSAAFYH ^I _P PL	HPAAMPHLI ^I _V	GSSGLS ^S _D RYVA	
460	470		480	490
RLSS ^T _N S ^R _N N _I *N	N _Y _H Q ^H _Y G [*] _R [*] _{*D} _N LH	D ^S _N YCSR ^N _Q LYVS	L ^L _M LLYK _Q T ^Y _F GR ^R _W	
		ドメイン B		
500	510		520	530
KLHL _Y _L S _A HPI ^I _V	LGFRK ^I _L PMGV _G	GLSPFLLAQFF	TSAT ^C _L A _S V _M V _T R _C R	
		ドメイン C		
540	550		560	
AF _P HCL _V VFS _A Y	MDD ^V _L MVLGA ^K _R _T	V ^Q _G EHL _S RE ^S _F L _Y F _T A _S		
		ドメイン D		ドメイン E
570	580		590	600
V _T _C N _S F _V LLS _D VGI	HLNP ^N _Q KTKRW	GYSLNFMGYV _I _I _G		

Fig.4

(配列番号: 29)

(別紙4)

ドメインB

(509) (512) (519) (526) (533)

HBV (コンセンサス)

 $s_A HPI^I_v LGFRK^I_L PMG^V_g GLSPFLLAQFTSAICS$

(配列番号：41)

HBV (患者A)
 HBV (患者B)
 HBV (3TC 1)
 HBV (患者 C - FCV)

QTFGRKLHLYSHPIIL GFRKIPMGLGLS_LFILMAQFTSAICS
 QTFGRKLHLYSHPIIL GFRKIPMGVGLSPFLLAQFTSAICS
 QTFGRKLHLYSHPIIL GLRKIPMVGVLSPFLLAQFTSAICS
 QTFGRKLHLYSHPIYL GFRKIPMVGVLSPFLLAQFTSAICS

(配列番号：36)

(配列番号：37)

(配列番号：38)

(配列番号：39)

HBV (コンセンサス)
 HBV (患者A)
 HBV (患者B)
 HBV (3TC 1)
 HBV (患者 C - FCV)
 HBV (患者 C 3TC)

ドメインC

550 (559)

$A_V F^S_A YMDD^V_{LM} VLGA^K_R T$
 AF SYMDD V VLG
 AF SYMDD V VLG
 AF SYV_I DD V VLG
 AF SYMDD V VLG
 AF SYMDD V VLGAKT

(配列番号：45)

(配列番号：46)

(配列番号：47)

(配列番号：48)

(配列番号：49)

(配列番号：40)

Fig.5

(別紙5)

* * * * * * *
 TTTCTCTTGG CTCAGTTAC TAGTGCCATT
 F L L A Q F T S A I
 F S W L S L L V P F

 * * * * * * *
 TGTTTGGCTT TCAGCTATAT GGATGATGTG
 C L A F S Y M D D V
 V W L S A I W M M W

 * * * * * * *
 GAGGCCCTTT ATACCGCTGT TACCAATT
 E A L Y T A V T N F
 R P F I P L L P I F

 * * * * * * *
 AACAAAACAA AAAGATGGGG TTATTCCCTA
 N K T K R W G Y S L
 T K Q K D G V I P *

* *

GGAACATTGC (配列番号：17)
 G T L X> (配列番号：18)
 E H C> (配列番号：19)

Fig.6 (iii)