

【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30年11月8日 (2018.11.8)

【公表番号】特表2017-536804(P2017-536804A)

【公表日】平成29年12月14日 (2017.12.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-048

【出願番号】特願2017-517301(P2017-517301)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 9/00 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

C 1 2 Q 1/70 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 0 7 K 14/11 (2006.01)

C 1 2 N 7/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 9/00

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00

C 0 7 K 16/40

C 1 2 Q 1/70

C 1 2 Q 1/68

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 31/16

A 6 1 P 43/00 1 1 1

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/50 Z

C 0 7 K 14/11

C 1 2 N 7/04

A 6 1 K 31/506

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月28日 (2018.9.28)

【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】

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列を含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片であって、該ポリヌクレオチドが、野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼと比べてアミノ酸 306、323、324、337、363、376、404、431、および 510 からなる群から選択されるアミノ酸残基に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸置換を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードするヌクレオチド配列において少なくとも 1 つの変異を含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 2】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 306 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 Q 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 H もしくは L をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 3】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 323 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 F 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 S もしくは Y をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 4】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 324 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 S 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 G、I、N もしくは R をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 5】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 337 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 S 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 L もしくは P をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 6】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 363 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 F 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 L をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 7】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 376 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸 K 以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸 N、Q もしくは R をコードする、請求項 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項 8】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 404 位に変異を有するインフルエンザ A 型ウイルス

スポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸F以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸Yをコードする、請求項1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項9】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸431位に変異を有するインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸M以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸IもしくはTをコードする、請求項1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項10】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸510位に変異を有するインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼをコードし、該変異が、アミノ酸N以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸TもしくはKをコードする、請求項1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項11】

前記ポリヌクレオチドが、野生型インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼと比較してアミノ酸306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択されるアミノ酸位置において2つもしくは3つのアミノ酸置換をコードする、請求項1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

【請求項12】

306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択される少なくとも1つの位置に対応するアミノ酸が野生型インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含む、単離されたインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼ。

【請求項13】

インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼの生物学的に活性な類似体を含む、請求項12に記載のインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼ。

【請求項14】

インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼの生物学的に活性な断片を含む、請求項12に記載のインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼ。

【請求項15】

306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸位置に対応するアミノ酸が野生型インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含むインフルエンザA型ウイルススポリメラーゼを認識する、抗インフルエンザA型ウイルススポリメラーゼ抗体。

【請求項16】

ストリンジェントな条件下で、請求項1に記載のポリヌクレオチド、その相補的な配列、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片とハイブリダイズすることが可能なヌクレオチドプローブまたはプライマー。

【請求項17】

請求項1に記載のインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片を含む、発現系。

【請求項18】

プロモーターに作動可能に連結した請求項1に記載のインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片を含むベクターを含む、請求項17に記載の発現系。

【請求項19】

請求項 1 8 に記載のベクターで、トランスフェクトされ、形質転換され、または形質導入されている、宿主細胞。

【請求項 2 0】

mRNA ディスプレイ系である、請求項 1 7 に記載の発現系。

【請求項 2 1】

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスバリエーションであって、該インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸位置に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸が、野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドの対応するアミノ酸と異なるアミノ酸をコードするように変異している、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスバリエーション。

【請求項 2 2】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症のポリメラーゼ阻害剤に対する薬物耐性または感受性を評価するための方法であって、

該インフルエンザ A 型ウイルスに感染した患者から収集した生物学的試料が、3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つのアミノ酸位置に対応するアミノ酸が野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの対応する各位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含むインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードする核酸を含むかどうか評価するステップを含む、方法。

【請求項 2 3】

前記評価した薬物耐性または感受性が、患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症に対する処置を指導するため、または患者に対する処置レジメンの最適化を指導するためのものである、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を同定するための方法であって、

請求項 2 1 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスバリエーションに感染した試料中の該インフルエンザ A 型ウイルスバリエーションの活性を阻害する該候補化合物の能力をアッセイするステップを含む、方法。

【請求項 2 5】

前記インフルエンザ A 型ウイルスバリエーションの活性が複製である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症を処置または予防するための候補化合物を同定するための方法であって、

a) 請求項 1 に記載のポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片を含むレプリコン RNA を用意するステップと、

b) 該候補化合物が、a) の該レプリコン RNA の複製を阻害するかどうか決定するステップと

を含む、方法。

【請求項 2 7】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を同定するための方法であって、

a) 請求項 1 2 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼおよびポリメラーゼ基質を用意するステップであり、該ポリメラーゼおよび該基質が、細胞ベースの系または無細胞の系に存在する、ステップと、

b) 該基質の存在下で、該インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼを該候補化合物に接

触させるステップと、

c) 該インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ活性が減少しているかどうか決定するステップと

を含む、方法。

【請求項 28】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を評価するための方法であって、

a) 請求項 1 に記載のポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片および指標をコードする指標遺伝子を含むベクターを宿主細胞に導入するステップと、

b) 該宿主細胞を培養するステップと、

c) 該候補化合物の存在下および該候補化合物の非存在下で該指標を測定するステップとを含む、方法。

【請求項 29】

患者におけるインフルエンザ A 型ウイルス感染症を処置するための組成物であって、請求項 26 から 28 のいずれかに従って同定された化合物を含む、組成物。

【請求項 30】

機械可読性データがコードされたデータ記憶材料を含む機械可読性データ記憶媒体であって、該機械可読性データが、インフルエンザ A 型ウイルスバリエーションまたは生物学的試料に関連する少なくとも 2 つの特色に対するインデックス値を含み、該特色が、

a) ポリメラーゼ阻害剤に対する感受性の低下に対する耐性を示す能力、

b) 306、323、324、337、363、376、404、431、および 510 からなる群から選択される少なくとも 1 つの位置のアミノ酸が野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含む、インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ、

c) 患者の罹患率または回復の可能性、ならびに

d) 該インフルエンザ A 型ウイルスバリエーションの変更された複製能（増加または低減）からなる群から選択される、機械可読性データ記憶媒体。

【請求項 31】

インフルエンザ A 型ウイルスに感染した患者におけるインフルエンザ A 型ウイルスバリエーションのプロファイルを得る方法であって、

該患者から得られた血漿試料からの少なくとも 2 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンから、インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼのヌクレオチド配列を決定するステップ

を含む、方法。

【請求項 32】

少なくとも 20 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンが同定された、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

少なくとも 50 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンが同定された、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

少なくとも 100 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンが同定された、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

少なくとも 200 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンが同定された、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 36】

少なくとも 500 個のインフルエンザ A 型ウイルスビリオンが同定された、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 37】

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼのヌクレオチド配列が、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片の配列を含む、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 38】

前記患者が、ポリメラーゼ阻害剤で処置されている、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 39】

少なくとも 2 つの血漿試料が、少なくとも 2 つの異なる時点で前記患者から得られる、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 40】

生物学的試料中のインフルエンザ A 型ウイルスバリエーションの存在を検出するための方法であって、該生物学的試料中の、請求項 1 に記載のポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片の存在を検出するステップを含む、方法。

【請求項 41】

請求項 15 に記載の抗体を含む、診断用キット。

【請求項 42】

請求項 16 に記載のヌクレオチドプローブまたはプライマーを含む、診断用キット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

ある特定の実施形態では、血漿試料は、2 つまたはそれ超の異なる時点で、このようなプロファイリングに供される患者から得る。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードする遺伝子内に変異を含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片であって、該変異が、野生型インフルエンザ A 型ウイルスのアミノ酸 306、323、324、337、363、376、404、431、および 510 からなる群から選択されるアミノ酸残基に対応する少なくとも 1 つのアミノ酸置換をもたらす、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド、生物学的に活性なその類似体、または生物学的に活性なその断片。

(項目 2)

前記野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸 306 に対応するヌクレオチドが、Q をコードしない、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目 3)

前記野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸 306 に対応するヌクレオチドが、H をコードする、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目 4)

前記野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸 306 に対応するヌクレオチドが、L をコードする、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目 5)

前記野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸 323 に対応するヌクレオチドが、F をコードしない、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

ヌクレオチドが、Kをコードしない、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目19)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸376に対応するヌクレオチドが、Nをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目20)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸376に対応するヌクレオチドが、Qをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目21)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸376に対応するヌクレオチドが、Rをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目22)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸404に対応するヌクレオチドが、Fをコードしない、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目23)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸404に対応するヌクレオチドが、Yをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目24)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸431に対応するヌクレオチドが、Mをコードしない、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目25)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸431に対応するヌクレオチドが、Iをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目26)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸431に対応するヌクレオチドが、Tをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目27)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸510に対応するヌクレオチドが、Nをコードしない、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目28)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸510に対応するヌクレオチドが、Tをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目29)

前記野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドのアミノ酸510に対応するヌクレオチドが、Kをコードする、項目1に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目30)

アミノ酸306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択される任意の2つのアミノ酸に対応するヌクレオチドが、対応する野生型インフルエンザA型ウイルスポリヌクレオチドによりコードされるアミノ酸と

異なるアミノ酸をコードするように変異している、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目 3 1)

アミノ酸 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される任意の 3 つのアミノ酸に対応するヌクレオチドが、対応する野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドによりコードされるアミノ酸と異なるアミノ酸をコードするように変異している、項目 1 に記載の単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチド。

(項目 3 2)

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの位置のアミノ酸が野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ。

(項目 3 3)

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの生物学的に活性な類似体を含む、項目 3 2 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ。

(項目 3 4)

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの生物学的に活性な断片を含む、項目 3 2 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ。

(項目 3 5)

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの位置のアミノ酸が野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含むインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼを認識する、抗インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ抗体。

(項目 3 6)

ストリンジェントな条件下で、項目 1 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドの核酸配列とハイブリダイズすることが可能なヌクレオチドプローブまたはプライマー。

(項目 3 7)

項目 1 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドを含む、発現系。

(項目 3 8)

プロモーターに作動可能に連結した項目 1 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドを含むベクターを含む、項目 3 7 に記載の発現系。

(項目 3 9)

項目 3 8 に記載のベクターで、トランスフェクトされ、形質転換され、または形質導入されている、宿主細胞。

(項目 4 0)

mRNA ディスプレイ系である、項目 3 7 に記載の発現系。

(項目 4 1)

インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼをコードするポリヌクレオチドを含む、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスバリエーションであって、3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 3 7、3 6 3、3 7 6、4 0 4、4 3 1、および 5 1 0 からなる群から選択される少なくとも 1 つの位置の少なくとも 1 つのアミノ酸が、野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリヌクレオチドの対応するアミノ酸と異なるアミノ酸をコードするように変異している、単離されたインフルエンザ A 型ウイルスバリエーション。

(項目 4 2)

患者において、インフルエンザ A 型ウイルス感染症のポリメラーゼ阻害剤に対する薬物耐性または感受性を評価するための方法であって、

a) 該インフルエンザ A 型ウイルスに感染した患者から生物学的試料を収集するステップ

と、

b) 該試料が、306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択される少なくとも1つの位置のアミノ酸が野生型インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼの対応する各位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含むインフルエンザA型ウイルスポリメラーゼをコードする核酸を含むかどうか評価するステップと

を含む、方法。

(項目43)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症に対する処置を指導するための方法であって、

a) 項目42に記載の方法に従い、該患者のポリメラーゼ阻害剤に対する薬物耐性または感受性を評価するステップと、

b) a)において評価した該薬物耐性または感受性に基づき、該患者に対して処置レジメンを最適化するステップと

を含む、方法。

(項目44)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を同定するための方法であって、

a) 項目41に記載のインフルエンザA型ウイルスバリエーションに感染した試料を用意するステップと、

b) 該試料中の該インフルエンザA型ウイルスバリエーションの活性を阻害する前記候補化合物の能力をアッセイするステップと

を含む、方法。

(項目45)

前記インフルエンザA型ウイルスバリエーションの活性が複製である、項目44に記載の方法。

(項目46)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症を処置または予防するための候補化合物を同定するための方法であって、

a) 項目1に記載のポリヌクレオチドを含むレプリコンRNAを用意するステップと、b) 該候補化合物が、a)の該レプリコンRNAの複製を阻害するかどうか決定するステップと

を含む、方法。

(項目47)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を同定するための方法であって、

a) 項目32に記載の単離されたインフルエンザA型ウイルスポリメラーゼおよびポリメラーゼ基質を用意するステップであり、該ポリメラーゼおよび該基質が、細胞ベースの系または無細胞の系に存在する、ステップと、

b) 該基質の存在下で、該インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼを該候補化合物に接触させるステップと、

c) 該インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼ活性が減少しているかどうか決定するステップと

を含む、方法。

(項目48)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症を処置するための候補化合物を評価するための方法であって、

a) 項目1に記載のポリヌクレオチドおよび指標をコードする指標遺伝子を含むベクターを宿主細胞に導入するステップと、

b) 該宿主細胞を培養するステップと、

c) 該候補化合物の存在下および該候補化合物の非存在下で該指標を測定するステップとを含む、方法。

(項目49)

患者において、インフルエンザA型ウイルス感染症を処置する方法であって、項目46から48のいずれかに記載の同定された化合物の薬学的有効量を該患者に投与するステップを含む、方法。

(項目50)

機械可読性データがコードされたデータ記憶材料を含む機械可読性データ記憶媒体であって、該機械可読性データが、インフルエンザA型ウイルスバリエーションまたは生物学的試料に関連する少なくとも2つの特色に対するインデックス値を含み、該特色が、

a) ポリメラーゼ阻害剤に対する感受性の低下に対する耐性を示す能力、

b) 306、323、324、337、363、376、404、431、および510からなる群から選択される少なくとも1つの位置のアミノ酸が野生型インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼの対応する位置のアミノ酸と異なるアミノ酸配列を含む、インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼ、

c) 患者の罹患率または回復の可能性、ならびに

d) 該インフルエンザA型ウイルスバリエーションの変更された複製能(増加または低減)からなる群から選択される、機械可読性データ記憶媒体。

(項目51)

インフルエンザA型ウイルスに感染した患者において、インフルエンザA型ウイルスバリエーションのプロファイルを得る方法であって、

a) 該患者から血漿試料を得るステップと、

b) 該血漿試料からの少なくとも2個のインフルエンザA型ウイルスビリオンから、インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼのヌクレオチド配列を決定するステップとを含む、方法。

(項目52)

少なくとも20個のインフルエンザA型ウイルスビリオンが同定された、項目51に記載の方法。

(項目53)

少なくとも50個のインフルエンザA型ウイルスビリオンが同定された、項目51に記載の方法。

(項目54)

少なくとも100個のインフルエンザA型ウイルスビリオンが同定された、項目51に記載の方法。

(項目55)

少なくとも200個のインフルエンザA型ウイルスビリオンが同定された、項目51に記載の方法。

(項目56)

少なくとも500個のインフルエンザA型ウイルスビリオンが同定された、項目51に記載の方法。

(項目57)

インフルエンザA型ウイルスポリメラーゼのヌクレオチド配列が、項目1に記載のポリヌクレオチドの配列を含む、項目51に記載の方法。

(項目58)

前記患者が、ポリメラーゼ阻害剤で処置されている、項目51に記載の方法。

(項目59)

少なくとも2つの血漿試料が、少なくとも2つの異なる時点で前記患者から得られる、項目51に記載の方法。

(項目60)

生物学的試料中のインフルエンザA型ウイルスバリエーションの存在を検出するための方法

であって、該生物学的試料中の、項目 1 に記載のポリヌクレオチドの存在を検出するステップを含む、方法。

(項目 6 1)

項目 3 5 に記載の抗体を含む、診断用キット。

(項目 6 2)

項目 3 6 に記載のヌクレオチドプローブまたはプライマーを含む、診断用キット。