

【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2017-537605(P2017-537605A)

【公表日】平成29年12月21日 (2017.12.21)

【年通号数】公開・登録公報2017-049

【出願番号】特願2017-517300(P2017-517300)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 14/11 (2006.01)

C 0 7 K 16/10 (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 5/10 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/569 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 0 7 K 14/11

C 0 7 K 16/10

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 Q 1/68 Z

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/569 L

G 0 1 N 33/15 Z

【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、325、357、376、404、406、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325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V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357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H以外のアミノ酸をコードするか、またはアミノ酸Q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RもしくはQ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406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10】

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 1 1】

前記ポリヌクレオチドが、アミノ酸 5 1 0 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 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 1 2】

前記ポリヌクレオチドが、野生型インフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼと比較してアミノ酸 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、4 3 1、および 5 1 0 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 1 3】

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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。

【請求項 1 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類似体を含む、請求項 1 3 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ。

【請求項 1 5】

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、請求項 1 3 に記載のインフルエンザ A 型ウイルスポリメラーゼ。

【請求項 1 6】

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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。

【請求項 1 7】

ストリンジェントな条件下で、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の核酸配列、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 1 8】

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 1 9】

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 1 8 に記載の発現系。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 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 1】

m R N A ディスプレイ系である、請求項 1 8 に記載の発現系。

【請求項 2 2】

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 306、323、324、325、357、376、404、406、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 23】

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された生物学的試料が、306、323、324、325、357、376、404、406、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 24】

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 23 に記載の方法。

【請求項 25】

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 22 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 26】

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 25 に記載の方法。

【請求項 27】

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 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同定するための方法であって、

a) 請求項 13 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 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 30】

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 25 から 28 のいずれかに記載の同定された化合物を含む、組成物。

【請求項 31】

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、325、357、376、404、406、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 32】

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、

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 型ウイルスピリオンから、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 33】

少なくとも 20 個、または少なくとも 50 個、または少なくとも 100 個、または少なくとも 200 個、または少なくとも 500 個のインフルエンザ A 型ウイルスピリオンが同定された、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

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 32 に記載の方法。

【請求項 35】

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 32 に記載の方法。

【請求項 36】

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 32 に記載の方法。

【請求項 37】

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 38】

請求項 16 に記載の抗体を含む、診断用キット。

【請求項 39】

請求項 17 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】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

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、325、357、376、404、406、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。

(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、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6)

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324に対応するヌクレオチドが、S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7)

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324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8)

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324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9)

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324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10)

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 325 に対応するヌクレオチドが、S 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 1 1 )

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 325 に対応するヌクレオチドが、V 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 1 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 3 5 7 に対応するヌクレオチドが、H 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 1 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 3 5 7 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 1 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 376 に対応するヌクレオチドが、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 1 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 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 1 6 )

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 1 7 )

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 1 8 )

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 1 9 )

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 406 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 2 0 )

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 406 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 2 1 )

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 2 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 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 2 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 5 1 0 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 2 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 5 1 0 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 2 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 5 1 0 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 2 6)

アミノ酸 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、4 3 1、および 5 1 0 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 2 7)

アミノ酸 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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 2 8)

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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 2 9)

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 2 8 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 0)

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 2 8 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 1)

3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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 2)

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 3)

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 4)

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 17 に記載の発現系。

(項目 35)

項目 18 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 36)

mRNA ディスプレイ系である、項目 33 に記載の発現系。

(項目 37)

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、306、323、324、325、357、376、404、406、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 38)

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、325、357、376、404、406、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 39)

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 38 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 40)

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 37 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 41)

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 40 に記載の方法。

(項目 42)

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 4 3 )

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 2 8 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 4 4 )

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 4 5 )

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 4 0 から 4 3 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 4 6 )

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 ) 3 0 6、3 2 3、3 2 4、3 2 5、3 5 7、3 7 6、4 0 4、4 0 6、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、

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 4 7 )

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 4 8 )

少なくとも 2 0 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 4 7 に記載の方法。

( 項目 4 9 )

少なくとも 5 0 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 4 7 に記載の方法。

( 項目 5 0 )

少なくとも 1 0 0 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 4 7 に

記載の方法。

(項目 5 1)

少なくとも 2 0 0 個のインフルエンザ A 型ウイルスピリオンが同定された、項目 4 7 に

記載の方法。

(項目 5 2)

少なくとも 5 0 0 個のインフルエンザ A 型ウイルスピリオンが同定された、項目 4 7 に

記載の方法。

(項目 5 3)

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 4 7 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記患者が、ポリメラーゼ阻害剤で処置されている、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 5)

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 4 7 に記載の方法。

(項目 5 6)

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 5 7)

項目 3 1 に記載の抗体を含む、診断用キット。

(項目 5 8)

項目 3 2 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。