

【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 24 年 12 月 13 日 (2012.12.13)

【公表番号】特表 2011-502510 (P2011-502510A)  
 【公表日】平成 23 年 1 月 27 日 (2011.1.27)  
 【年通号数】公開・登録公報 2011-004  
 【出願番号】特願 2010-533117 (P2010-533117)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A Z

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】  
 【提出日】平成 23 年 11 月 2 日 (2011.11.2)  
 【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】

被験体のゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 R N についての遺伝子多型パターンを、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症する傾向の指標とする方法であって：

( a ) 該被験体の試料からゲノム DNA を単離する工程；

( b ) 該ゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する工程；ならびに

( c ) 遺伝子多型パターンを対照試料と比較する工程

が含まれ、ここで、該対照試料には、少なくとも 1 コピーの IL - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 と 2 コピーの IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 とが含まれ、該対照試料に対する該遺伝子多型パターンの類似性が、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しにくいことを示す、方法。

【請求項 2】

前記対照試料が民族的に一致している対照試料である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

IL - 1 B および IL - 1 R N についての遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 および IL - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 と連鎖不均衡の状態にある少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 1、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 1、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 1 からなる群より選択される少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

被験体のゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 R N についての対立遺伝子パターンを、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を

発症する傾向の指標とする方法であって：

a) 該被験体の試料からゲノムDNAを単離する工程；ならびに

b) 該ゲノムDNA中のIL-1BおよびIL-1RNについて対立遺伝子パターンを決定する工程

が含まれ、ここで、少なくとも1コピーのIL-1RN(+2018)対立遺伝子2および2コピーのIL-1B(-511)対立遺伝子2の対立遺伝子パターンが、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しにくいことを示す、方法。

【請求項6】

対立遺伝子パターンを決定する前記工程に、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)と少なくとも1つのPCRプライマーとを用いる増幅が含まれ、ここで、該PCRプライマーは：5'CTCAGCAACACTCCTAT3'(配列番号11)；5'TCCTGGTCTGCAAGGTA3'(配列番号12)、5'TGGCATTGA TCTTGTTTCA TCT3'(配列番号7)；および5'GTTTAGGAATCTTCC CAC TT3'(配列番号8)からなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

対立遺伝子パターンを決定する前記工程に、AvaIおよびBsu36Iからなる群より選択される少なくとも1種類の制限酵素での消化が含まれる、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプの中に見られる少なくとも1つのさらなる対立遺伝子の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つのさらなる対立遺伝子が、IL-1A(-3737)の対立遺伝子1、IL-1B(+3954)の対立遺伝子1、IL-1B(+3877)の対立遺伝子1、IL-1B(-1464)の対立遺伝子2、およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項9】

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプ対の中に見られる少なくとも1つの対立遺伝子対の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つの対立遺伝子対が：IL-1A(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1A(-3737)の対立遺伝子1；IL-1B(+3954)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3954)の対立遺伝子1；IL-1B(+3877)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3877)の対立遺伝子1；IL-1B(-1464)の対立遺伝子1およびIL-1B(-1464)の対立遺伝子2；ならびにIL-1B(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項10】

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプ対の中に見られる少なくとも1つの対立遺伝子対の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つの対立遺伝子対が：IL-1A(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1A(-3737)の対立遺伝子1；IL-1B(+3954)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3954)の対立遺伝子1；IL-1B(+3877)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3877)の対立遺伝子1；IL-1B(-1464)の対立遺伝子2およびIL-1B(-1464)の対立遺伝子2；ならびにIL-1B(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項11】

太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、IL-1炎症性ハプロタイプと連鎖不均衡の

状態にあることが見い出される I L - 1 多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該 I L - 1 炎症性ハプロタイプに、I L - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1、I L - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1、I L - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1、I L - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2、および I L - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 からなる群より選択される対立遺伝子が含まれる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 2】

太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、I L - 1 炎症性ハプロタイプ対と連鎖不均衡の状態にあることが見い出される I L - 1 多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該 I L - 1 炎症性ハプロタイプ対に：I L - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2 および I L - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2；ならびに I L - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 からなる群より選択される対立遺伝子対が含まれる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 3】

太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、I L - 1 炎症性ハプロタイプ対と連鎖不均衡の状態にあることが見い出される I L - 1 多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該 I L - 1 炎症性ハプロタイプ対に：I L - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1；I L - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2；ならびに I L - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および I L - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 からなる群より選択される対立遺伝子対が含まれる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 1 4】

患者について太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患に対するかかりやすさを予測するためのキットであって：

( a ) D N A 試料の採取手段；

( b ) I L - 1 B および I L - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定するための手段であってポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) プライマーの 1 つのセットを含む手段、ならびに

( c ) I L - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 および I L - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 を含む対照試料が含まれている、キット。

【請求項 1 5】

被験体のゲノム D N A 中の I L - 1 B および I L - 1 R N についての遺伝子多型パターンを、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症する傾向の指標とする方法であって：

( a ) 該被験体の試料からゲノム D N A を単離する工程；

( b ) 該ゲノム D N A 中の I L - 1 B および I L - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する工程；ならびに

( c ) 該遺伝子多型パターンを対照試料と比較する工程

が含まれ、ここで、前記対照試料には、2 コピーの I L - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 1 および 2 コピーの I L - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 1が含まれ、そして該対照試料に対する該遺伝子多型パターンの類似性が、太陽光への暴露、皮膚の老化または皮膚のシワの形成によって誘導される皮膚疾患を発症しやすいことを示す、方法。

【請求項 1 6】

前記対照試料が民族的に一致している対照試料である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多形パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 1 および IL - 1 RN ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 1 と連鎖不均衡の状態にある少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 8】

IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 2、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 2、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 1 からなる群より選択される少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 1、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 1、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 2 からなる群より選択される少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、請求項 1 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 0 2 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 5】

本発明の他の実施形態および利点は、以下の記載の一部に示され、本明細書から明らかであるか、または本発明の実施から学ばれる場合もある。

本発明の好ましい実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

被験体について皮膚疾患を発症する傾向を予測する方法であって：

(a) 患者からゲノム DNA を単離する工程；

(b) 該ゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多型パターンを決定する工程；ならびに

(c) 遺伝子多型パターンを対照試料と比較する工程

が含まれ、ここで、前記対照試料には、IL - 1 RN ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 と IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 とが含まれ、該対照試料に対する該遺伝子多型パターンの類似性が皮膚疾患を発症しにくいことを示す、方法。

(項目 2)

前記対照試料が民族的に一致している対照試料である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

IL - 1 B および IL - 1 RN についての遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 および IL - 1 RN ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 と連鎖不均衡の状態にある少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 1、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 1、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 1 からなる群より選択される少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

被験体について皮膚疾患を発症する傾向を予測する方法であって：

a) 患者からゲノム DNA を単離する工程；ならびに

b) 該ゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 RN について対立遺伝子パターンを

決定する工程

が含まれ、ここで、少なくとも1コピーのIL-1RN(+2018)対立遺伝子2および少なくとも1コピーのIL-1B(-511)対立遺伝子2の対立遺伝子パターンが、炎症をベースとする皮膚疾患を発症しにくいことを示す、方法。

(項目6)

対立遺伝子パターンを決定する前記工程に、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)と少なくとも1つのPCRプライマーとを用いる増幅が含まれ、ここで、該PCRプライマーは：5'CTCAGCAACACTCCCTAT3'(配列番号11)；5'TCCTGGGTCTGCAAGGTAA3'(配列番号12)、5'TGGCATTGATCTGTTCATCTC3'(配列番号7)；および5'GTTTAGGAATCTTTCCCACCTT3'(配列番号8)からなる群より選択される、項目5に記載の方法。

(項目7)

対立遺伝子パターンを決定する前記工程に、AvaIおよびBsu36Iからなる群より選択される少なくとも1種類の制限酵素での消化が含まれる、項目5に記載の方法。

(項目8)

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプの中に見られる少なくとも1つのさらなる対立遺伝子の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つのさらなる対立遺伝子が、IL-1A(-3737)の対立遺伝子1、IL-1B(+3954)の対立遺伝子1、IL-1B(+3877)の対立遺伝子1、IL-1B(-1464)の対立遺伝子2、およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、項目5に記載の方法。

(項目9)

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプ対の中に見られる少なくとも1つの対立遺伝子対の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つの対立遺伝子対が：IL-1A(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1A(-3737)の対立遺伝子1；IL-1B(+3954)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3954)の対立遺伝子1；IL-1B(+3877)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3877)の対立遺伝子1；IL-1B(-1464)の対立遺伝子1およびIL-1B(-1464)の対立遺伝子2；ならびにIL-1B(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、項目5に記載の方法。

(項目10)

ゲノムDNA中で、IL-1B(-511)対立遺伝子2またはIL-1RN(+2018)対立遺伝子2を持つ優性なハプロタイプ対の中に見られる少なくとも1つの対立遺伝子対の存在を決定する工程がさらに含まれ、ここで、該少なくとも1つの対立遺伝子対が：IL-1A(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1A(-3737)の対立遺伝子1；IL-1B(+3954)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3954)の対立遺伝子1；IL-1B(+3877)の対立遺伝子1およびIL-1B(+3877)の対立遺伝子1；IL-1B(-1464)の対立遺伝子2およびIL-1B(-1464)の対立遺伝子2；ならびにIL-1B(-3737)の対立遺伝子1およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される、項目5に記載の方法。

(項目11)

炎症をベースとする皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、IL-1炎症性ハプロタイプと連鎖不均衡の状態にあることが見い出されるIL-1多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該IL-1炎症性ハプロタイプに、IL-1A(-3737)の対立遺伝子1、IL-1B(+3954)の対立遺伝子1、IL-1B(+3877)の対立遺伝子1、IL-1B(-1464)の対立遺伝子2、およびIL-1B(-3737)の対立遺伝子1からなる群より選択される対立遺伝子が含まれる、項目5に記載の方法。

°

(項目 1 2)

炎症をベースとする皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、IL - 1 炎症性ハプロタイプ対と連鎖不均衡の状態にあることが見い出される IL - 1 多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該 IL - 1 炎症性ハプロタイプ対に：IL - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2 および IL - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2 ; ならびに IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 からなる群より選択される対立遺伝子対が含まれる、項目 5 に記載の方法。

(項目 1 3)

炎症をベースとする皮膚疾患を発症しにくいことを示す対立遺伝子パターンに、IL - 1 炎症性ハプロタイプ対と連鎖不均衡の状態にあることが見い出される IL - 1 多型対立遺伝子が含まれ、ここで、該 IL - 1 炎症性ハプロタイプ対に：IL - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 A ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( + 3 8 7 7 ) の対立遺伝子 1 ; IL - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( - 1 4 6 4 ) の対立遺伝子 2 ; ならびに IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) の対立遺伝子 1 からなる群より選択される対立遺伝子対が含まれる、項目 5 に記載の方法。

(項目 1 4)

患者について皮膚疾患に対するかかりやすさを予測するためのキットであって：

( a ) DNA 試料の採取手段；

( b ) IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定するための手段であってポリメラーゼ連鎖反応 ( PCR ) プライマーの 1 つのセットを含む手段、ならびに

( c ) IL - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 2 および IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 2 を含む対照試料が含まれている、キット。

(項目 1 5)

被験体について皮膚疾患を発症する傾向を予測する方法であって：

( a ) 患者からゲノム DNA を単離する工程；

( b ) 該ゲノム DNA 中の IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する工程；ならびに

( c ) 該遺伝子多型パターンを対照試料と比較する工程

が含まれ、ここで、前記対照試料には、IL - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 1 および IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 1 が含まれ、そして該対照試料に対する該遺伝子多型パターンの類似性が、皮膚疾患を発症しやすいことを示す、方法。

(項目 1 6)

前記対照試料が民族的に一致している対照試料である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 7)

IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 B ( - 5 1 1 ) 対立遺伝子 1 および IL - 1 R N ( + 2 0 1 8 ) 対立遺伝子 1 と連鎖不均衡の状態にある少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 8)

IL - 1 B および IL - 1 R N について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 2、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 2、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 1 からなる群より選択される少なくとも 1 つの

対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

IL - 1 B および IL - 1 RN について遺伝子多型パターンを決定する前記方法の工程に、IL - 1 A ( + 4 8 4 5 ) 対立遺伝子 1、IL - 1 B ( + 3 9 5 4 ) 対立遺伝子 1、および IL - 1 B ( - 3 7 3 7 ) 対立遺伝子 2 からなる群より選択される少なくとも 1 つの対立遺伝子を検出する工程がさらに含まれる、項目 1 に記載の方法。