【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３部門第２区分
【発行日】令和2年2月13日(2020.2.13)

【公表番号】特表2019-501945(P2019-501945A)
【公表日】平成31年1月24日(2019.1.24)
【年通号数】公開・登録公報2019-003
【出願番号】特願2018-536768(P2018-536768)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　39/145　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/761　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　35/76　(2015.01)
Ａ６１Ｐ　31/16　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　39/145
Ａ６１Ｋ　35/761
Ａ６１Ｋ　35/76
Ａ６１Ｐ　31/16

【手続補正書】
【提出日】令和1年12月25日(2019.12.25)
【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】
組成物であって、
Ｅ２ｂ遺伝子領域において欠失を含む複製欠損アデノウイルスベクター；および
インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸配列、
を含む、組成物。
【請求項２】
前記インフルエンザＡ標的抗原および前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザウイルスＡおよびインフルエンザウイルスＢに共通する標的抗原である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ１領域において欠失をさらに含む、請求項１または２に記載の組成物。
【請求項４】
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ３領域において欠失をさらに含む、請求項３に記載の組成物。
【請求項５】
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ４領域において欠失をさらに含む、請求項３または４に記載の組成物。
【請求項６】
前記インフルエンザＡ標的抗原は、Ｈ３Ｎ２、Ｈ９Ｎ１、Ｈ１Ｎ１、Ｈ２Ｎ２、Ｈ７Ｎ７、Ｈ１Ｎ２、Ｈ９Ｎ２、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３、Ｈ１０Ｎ７、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるウイルスの抗原を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７】
前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザＢ／ＹａｍａｇａｔａウイルスおよびインフルエンザＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａウイルスから選択されるウイルスの抗原を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記欠失は、少なくとも２０の塩基対を含み、必要に応じて、前記欠失は、１５０より多い塩基対を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記アデノウイルスベクターは、
（ａ）内部リボソーム結合部位；または
（ｂ）構成的プロモーター；または
（ｃ）誘導性プロモーター；または
（ｄ）前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方の発現を増加させる転写エンハンサー
を含むエレメントをさらに含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成することを必要とする個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法において使用するための、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法において使用するための、第１のアデノウイルスベクターおよび第２のアデノウイルスベクターを含む組み合わせ物であって、
該第１のアデノウイルスベクターが、
Ｅ２ｂ領域において欠失を有する、複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸、
を含み；
該第２のアデノウイルスベクターが、
（ａ）Ｅ２ｂ領域において欠失を有する、複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
（ｂ）インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸、
を含み、
該固体への該組み合わせ物の投与が、１種または複数種のインフルエンザＡおよびＢ標的抗原に対する免疫応答を生成する、組み合わせ物。
【請求項１２】
ユニバーサルインフルエンザワクチンベクターを構築するための方法であって、該方法は、インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸を、Ｅ２ｂ領域において欠失を有する複製欠損アデノウイルスベクターへと挿入するステップ、を包含する方法。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３７】
他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかし、詳細な説

明および具体例は、特定の実施形態を示しながら、例証によって与えられるに過ぎないことは、理解されるべきである。なぜなら本発明の趣旨および範囲内の種々の変更および改変は、この詳細な説明から当業者に明らかになるからである。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

組成物であって、

Ｅ２ｂ遺伝子領域において欠失を含む複製欠損アデノウイルスベクター；および

インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸配列、

を含む、組成物。

（項目２）

前記インフルエンザＡ標的抗原は、インフルエンザウイルスＡの標的抗原である、項目１に記載の組成物。

（項目３）

前記インフルエンザＡ標的抗原および前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザウイルスＡおよびインフルエンザウイルスＢに共通する標的抗原である、項目１に記載の組成物。

（項目４）

前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ１領域において欠失をさらに含む、項目１～３のいずれか１項に記載の組成物。

（項目５）

前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ３領域において欠失をさらに含む、項目４に記載の組成物。

（項目６）

前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ４領域において欠失をさらに含む、項目４に記載の組成物。

（項目７）

前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ３およびＥ４領域において欠失をさらに含む、項目４に記載の組成物。

（項目８）

前記インフルエンザＡ標的抗原は、Ｈ３Ｎ２、Ｈ９Ｎ１、Ｈ１Ｎ１、Ｈ２Ｎ２、Ｈ７Ｎ７、Ｈ１Ｎ２、Ｈ９Ｎ２、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３、Ｈ１０Ｎ７、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるウイルスの抗原を含む、項目１～７のいずれか１項に記載の組成物。

（項目９）

前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザＢ／ＹａｍａｇａｔａウイルスおよびインフルエンザＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａウイルスから選択されるウイルスの抗原を含む、項目１～８のいずれか１項に記載の組成物。

（項目１０）

前記インフルエンザＡ標的抗原は、マトリクスタンパク質Ｍ２、マトリクスタンパク質Ｍ２のＭ２ｅ部分、ヘマグルチニン、ヘマグルチニンストーク、ノイラミニダーゼ、核タンパク質、マトリクスタンパク質Ｍ１、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に由来する抗原である、項目１～９のいずれか１項に記載の組成物。

（項目１１）

前記インフルエンザＢ標的抗原は、ＢＭ２タンパク質、ヘマグルチニン、ヘマグルチニンストーク、ノイラミニダーゼ、核タンパク質、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に由来する抗原である、項目１～１０のいずれか１項に記載の組成物。

（項目１２）

前記欠失は、塩基対を含む、項目１～１１のいずれか１項に記載の組成物。

（項目１３）

前記欠失は、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも１００、少なくとも１１０、少なくとも１２０、少なくとも１３０、少なくとも１４０、または少なくとも１５０の塩基対を含む、項目１２に記載の組成物。
（項目１４）
前記欠失は、１５０より多い、１６０より多い、１７０より多い、１８０より多い、１９０より多い、２００より多い、２５０より多い、または３００より多い塩基対を含む、項目１３に記載の組成物。
（項目１５）
前記アデノウイルスベクターは、少なくとも１種、少なくとも２種、少なくとも３種、少なくとも４種、少なくとも５種、少なくとも６種、少なくとも７種、少なくとも８種、少なくとも９種または少なくとも１０種のインフルエンザＡ標的抗原をコードする核酸を含む、項目１～１４のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１６）
前記アデノウイルスベクターは、複数のインフルエンザＡ標的抗原をコードする核酸を含む、項目１～１５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１７）
前記アデノウイルスベクターは、少なくとも１種、少なくとも２種、少なくとも３種、少なくとも４種、少なくとも５種、少なくとも６種、少なくとも７種、少なくとも８種、少なくとも９種または少なくとも１０種のインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸を含む、項目１～１６のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１８）
前記アデノウイルスベクターは、複数のインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸を含む、項目１～１７のいずれか１項に記載の組成物。
（項目１９）
前記アデノウイルスベクターは、前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方の発現を増加させるエレメントをさらに含む、項目１～１８のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２０）
前記エレメントは、少なくとも１種のエレメント、少なくとも２種のエレメント、少なくとも３種のエレメント、少なくとも４種のエレメント、または少なくとも５種のエレメントを含む、項目１９に記載の組成物。
（項目２１）
前記エレメントは、内部リボソーム結合部位を含む、項目１９または２０に記載の組成物。
（項目２２）
前記エレメントは、構成的プロモーターを含む、項目１９または２０に記載の組成物。
（項目２３）
前記エレメントは、誘導性プロモーターを含む、項目１９または２０に記載の組成物。
（項目２４）
前記エレメントは、転写エンハンサーを含む、項目１９または２０に記載の組成物。
（項目２５）
前記転写エンハンサーは、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）エンハンサーである、項目２４に記載の組成物。
（項目２６）
前記エレメントは、パリンドローム配列を含まない、項目１９～２５のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２７）
前記アデノウイルスベクターは、前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方の免疫原性を増加させるタンパク質をコードする核酸配列をさらに

含む、項目１～２６のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２８）
前記アデノウイルスベクターは、ｇｕｔｔｅｄベクターではない、項目１～２７のいずれか１項に記載の組成物。
（項目２９）
前記組成物または前記複製欠損アデノウイルスベクターは、共刺激分子をコードする核酸配列をさらに含む、項目１～２８のいずれかに記載の組成物。
（項目３０）
前記共刺激分子は、Ｂ７、ＩＣＡＭ－１、ＬＦＡ－３、またはこれらの組み合わせを含む、項目２９に記載の組成物。
（項目３１）
前記共刺激分子は、Ｂ７、ＩＣＡＭ－１、およびＬＦＡ－３の組み合わせを含む、項目３０または３１に記載の組成物。
（項目３２）
前記アデノウイルスベクターは、インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸配列を含む、項目１～３１のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３３）
前記組成物は、少なくとも1×10^{8}　ウイルス粒子（ＶＰ）であって、5×10^{11}　ＶＰ以下を含む、項目１～３２のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３４）
前記組成物は、少なくとも1×10^{8}　ウイルス粒子（ＶＰ）であって1×10^{12}　ウイルス粒子ＶＰ以下を含む、項目１～３２のいずれか１項に記載の組成物。
（項目３５）
インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成することを必要とする個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法であって、該方法は、該個体に項目１～３４のいずれかに記載の組成物を投与するステップを包含する、方法。
（項目３６）
個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法であって、該方法は、
該個体に、
Ｅ２ｂ領域において欠失を有する、複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸、
を含む、第１のアデノウイルスベクターを投与するステップ；
該個体に、
（ａ）Ｅ２ｂ領域において欠失を有する、複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
（ｂ）インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸、
を含む、第２のアデノウイルスベクターを投与するステップ；
を包含し、それによって、１種または複数種のインフルエンザＡおよびＢ標的抗原に対する免疫応答を生成する、方法。
（項目３７）
個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法であって、該方法は、
（ａ）該個体に、
（ｉ）Ｅ２ｂ領域において欠失を有する、複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
（ｉｉ）第１のインフルエンザＡ標的抗原および第１のインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸、

を含む、第１のベクターを投与するステップ；ならびに
（ｂ）その後、該個体に、第２のベクターであって、
（ｉ） ステップ（ａ）の複製欠損アデノウイルスベクター、ならびに
（ｉｉ）第２のインフルエンザＡ標的抗原および第２のインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸であって、ここで該第２のベクターの該第２のインフルエンザＡ標的抗原は、該第１のベクターの該第１のインフルエンザＡ標的抗原と同じであるかまたは異なり、該第２のベクターの該第２のインフルエンザＢ標的抗原は、該第１のベクターの該第１のインフルエンザＢ標的抗原と同じかまたは異なる、核酸、
を含む、第２のベクターを投与するステップ；
を包含し、それによって、該第１の標的抗原および該第２の標的抗原に対する免疫応答を生成する、方法。
（項目３８）
個体においてインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原に対する免疫応答を生成するための方法であって、該方法は、該個体に、Ｅ２ｂ領域において欠失を有する複製欠損アデノウイルスベクターならびにインフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸を含むアデノウイルスベクターを投与するステップ；ならびに該アデノウイルスベクターを少なくとも１回該個体に再投与するステップを包含し；それによって、該インフルエンザＡおよびＢ標的抗原に対する免疫応答を生成する、方法。
（項目３９）
ユニバーサルインフルエンザワクチンベクターを構築するための方法であって、該方法は、インフルエンザＡ標的抗原およびインフルエンザＢ標的抗原をコードする核酸を、Ｅ２ｂ領域において欠失を有する複製欠損アデノウイルスベクターへと挿入するステップ、を包含する方法。
（項目４０）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、Ｈ３Ｎ２、Ｈ９Ｎ１、Ｈ１Ｎ１、Ｈ２Ｎ２、Ｈ７Ｎ７、Ｈ１Ｎ２、Ｈ９Ｎ２、Ｈ７Ｎ２、Ｈ７Ｎ３、Ｈ１０Ｎ７、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるウイルスの抗原を含む、項目３６～３９のいずれか１項に記載の方法。
（項目４１）
前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザＢ／ＹａｍａｇａｔａウイルスおよびインフルエンザＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａウイルスから選択されるウイルスの抗原を含む、項目３６～４０のいずれか１項に記載の方法。
（項目４２）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、マトリクスタンパク質Ｍ２、マトリクスタンパク質Ｍ２のＭ２ｅ部分、ヘマグルチニン、ヘマグルチニンストーク、ノイラミニダーゼ、核タンパク質、マトリクスタンパク質Ｍ１、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に由来する抗原である、項目３６～４１のいずれか１項に記載の方法。
（項目４３）
前記インフルエンザＢ標的抗原は、ＢＭ２タンパク質、ヘマグルチニン、ヘマグルチニンストーク、ノイラミニダーゼ、核タンパク質、およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるタンパク質に由来する抗原である、項目３６～４２のいずれか１項に記載の方法。
（項目４４）
前記個体は、アデノウイルスに対して既存の免疫を有する、項目３６～４３のいずれか１項に記載の方法。
（項目４５）
前記アデノウイルスベクターは、ｇｕｔｔｅｄベクターではない、項目３６～４４のいずれか１項に記載の方法。
（項目４６）

第１のベクターは、ｇｕｔｔｅｄベクターではない、項目３６～４５のいずれか１項に記載の方法。
（項目４７）
第２のベクターは、ｇｕｔｔｅｄベクターではない、項目３６～４６のいずれか１項に記載の方法。
（項目４８）
前記第１のおよび第２のアデノウイルスベクターは、ｇｕｔｔｅｄベクターではない、項目３６～４７のいずれか１項に記載の方法。
（項目４９）
前記個体は、アデノウイルス５に対して既存の免疫を有する、項目３６～４８のいずれか１項に記載の方法。
（項目５０）
前記第１のおよび前記第２のベクターの前記第１のおよび第２の標的抗原は、同じ感染性生物に由来する、項目３６～４９のいずれか１項に記載の方法。
（項目５１）
前記第１のおよび前記第２のベクターの前記第１のおよび第２の標的抗原は、異なる感染性生物に由来する、項目３６～５０のいずれか１項に記載の方法。
（項目５２）
前記インフルエンザＡ標的抗原および前記インフルエンザＢ標的抗原は、異なる標的抗原である、項目３６～５１のいずれか１項に記載の方法。
（項目５３）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、インフルエンザウイルスＡの標的抗原である、項目３６～５２のいずれか１項に記載の方法。
（項目５４）
前記インフルエンザＡ標的抗原および前記インフルエンザＢ標的抗原は、インフルエンザウイルスＡおよびインフルエンザウイルスＢに共通する標的抗原である、項目３６～５３のいずれか１項に記載の方法。
（項目５５）
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ１領域において欠失をさらに含む、項目３６～５４のいずれか１項に記載の方法。
（項目５６）
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ３領域において欠失をさらに含む、項目３６～５５のいずれか１項に記載の方法。
（項目５７）
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ４領域において欠失をさらに含む、項目３６～５６のいずれか１項に記載の方法。
（項目５８）
前記複製欠損アデノウイルスベクターは、Ｅ３およびＥ４領域において欠失をさらに含む、項目３６～５７のいずれか１項に記載の方法。
（項目５９）
前記欠失は、塩基対を含む、項目３６～５８のいずれか１項に記載の方法。
（項目６０）
前記欠失は、少なくとも２０、少なくとも３０、少なくとも４０、少なくとも５０、少なくとも６０、少なくとも７０、少なくとも８０、少なくとも９０、少なくとも１００、少なくとも１１０、少なくとも１２０、少なくとも１３０、少なくとも１４０、または少なくとも１５０の塩基対を含む、項目５９に記載の方法。
（項目６１）
前記欠失は、１５０より多い、１６０より多い、１７０より多い、１８０より多い、１９０より多い、２００より多い、２５０より多い、または３００より多い塩基対を含む、項目６０に記載の方法。

（項目６２）
前記アデノウイルスベクターは、少なくとも１種、少なくとも２種、少なくとも３種、少なくとも４種、少なくとも５種、少なくとも６種、少なくとも７種、少なくとも８種、少なくとも９種または少なくとも１０種のインフルエンザＡおよびＢ標的抗原をコードする核酸配列を含む、項目３６～６１のいずれか１項に記載の方法。
（項目６３）
前記アデノウイルスベクターは、前記インフルエンザＡおよびインフルエンザＢ標的抗原の発現を増加させるエレメントをさらに含む、項目３６～６２のいずれか１項に記載の方法。
（項目６４）
前記エレメントは、少なくとも１種のエレメント、少なくとも２種のエレメント、少なくとも３種のエレメント、少なくとも４種のエレメント、または少なくとも５種のエレメントを含む、項目６３に記載の方法。
（項目６５）
前記エレメントは、内部リボソーム結合部位を含む、項目６３に記載の方法。
（項目６６）
前記エレメントは、構成的プロモーターを含む、項目６３に記載の方法。
（項目６７）
前記エレメントは、誘導性プロモーターを含む、項目６３に記載の方法。
（項目６８）
前記エレメントは、転写エンハンサーを含む、項目６３に記載の方法。
（項目６９）
前記転写エンハンサーは、ラウス肉腫ウイルス（ＲＳＶ）エンハンサーである、項目６８に記載の方法。
（項目７０）
前記エレメントは、パリンドローム配列を含まない、項目６３～６９のいずれか１項に記載の方法。
（項目７１）
前記アデノウイルスベクターは、前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方の免疫原性を増加させるポリペプチドをコードする核酸配列をさらに含む、項目３６～７０のいずれか１項に記載の方法。
（項目７２）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、Ｍを含み、前記インフルエンザＢ標的抗原は、ＢＭ２を含む、項目３６～７１のいずれか１項に記載の方法。
（項目７３）
前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方は、ヘマグルチニンを含む、項目３６～７２のいずれか１項に記載の方法。
（項目７４）
前記ヘマグルチニンは、ＨＡ１ドメインを含む、項目７３に記載の方法。
（項目７５）
ここで前記ヘマグルチニンは、ＨＡ２ドメインを含む、項目７３に記載の方法。
（項目７６）
ここで前記ヘマグルチニンは、ストークドメインを含む、項目７３に記載の方法。
（項目７７）
前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方は、ノイラミニダーゼを含む、項目３６～７６のいずれか１項に記載の方法。
（項目７８）
前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方は、核タンパク質（ＮＰ）を含む、項目３６～７７のいずれか１項に記載の方法。
（項目７９）

前記インフルエンザＡ標的抗原は、マトリクスタンパク質Ｍ１を含む、項目３６～７８のいずれか１項に記載の方法。
（項目８０）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、マトリクスタンパク質Ｍ２を含む、項目３６～７９のいずれか１項に記載の方法。
（項目８１）
前記インフルエンザＡ標的抗原は、マトリクスタンパク質Ｍ２ｅを含む、項目３６～８０のいずれか１項に記載の方法。
（項目８２）
前記インフルエンザＡ標的抗原、前記インフルエンザＢ標的抗原、または両方は、ＢＭ２タンパク質、ヘマグルチニン、ヘマグルチニンストーク、ノイラミニダーゼ、核タンパク質、マトリクスタンパク質Ｍ１、マトリクスタンパク質Ｍ２またはこれらの組み合わせをコードする配列と少なくとも６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％、または１００％の配列同一性を有する核酸配列によってコードされる、項目３６～８１のいずれか１項に記載の方法。
（項目８３）
前記方法は、少なくとも1×10^{8}　ウイルス粒子（ＶＰ）であって5×10^{11}　ＶＰ以下を投与するステップを包含する、項目３６～８２のいずれか１項に記載の方法。
（項目８４）
前記方法は、少なくとも1×10^{8}　ウイルス粒子（ＶＰ）であって1×10^{12}　ウイルス粒子ＶＰ以下を投与するステップを包含する、項目３６～８２のいずれか１項に記載の方法。