

【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】令和 3 年 9 月 16 日 (2021.9.16)

【公表番号】特表 2020-533959 (P2020-533959A)

【公表日】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-048

【出願番号】特願 2020-505424 (P2020-505424)

【国際特許分類】

C 1 2 N 7/01 (2006.01)

C 1 2 N 7/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/113 (2010.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/12 (2006.01)

C 1 2 N 15/864 (2006.01)

C 1 2 N 15/35 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/76 (2015.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/51 (2006.01)

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 7/01

C 1 2 N 7/00 Z N A

C 1 2 N 15/113 1 0 0 Z

C 1 2 N 5/10

C 1 2 N 15/13

C 1 2 N 15/12

C 1 2 N 15/864 1 0 0 Z

C 1 2 N 15/35

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 K 35/76

A 6 1 K 48/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 38/51

A 6 1 K 38/17

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 8 月 3 日 (2021.8.3)

【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】

アデノ随伴ウイルス (AAV) 粒子であって、操作されたカプシドと、ペイロード領域を含む AAV ウイルスゲノムとを含む、

前記操作された AAV カプシドが、配列番号 1 と少なくとも 99 % 同一のアミノ酸配列を含む、AAV 粒子。

【請求項 2】

哺乳類対象の CNS 組織に血管内投与によってペイロードポリヌクレオチドを送達することに使用するための、請求項 1 に記載の AAV 粒子。

【請求項 3】

前記血管内投与が静脈内投与または動脈内投与である、請求項 2 に記載の AAV 粒子。

【請求項 4】

前記ペイロードポリヌクレオチドが、目的のタンパク質、または目的の遺伝子の発現を阻害または抑制する核酸分子をコードする、請求項 2 または 3 に記載の AAV 粒子。

【請求項 5】

目的のタンパク質が、抗体、芳香族 L - アミノ酸デカルボキシラーゼ (ADC)、ATP アーゼ筋小胞体輸送 2 (ATP2A2)、および / または S100 カルシウム結合タンパク質 A1 (S100A1)、またはこれらタンパク質のいずれかの断片もしくは変異体である、請求項 4 に記載の AAV 粒子。

【請求項 6】

前記目的のタンパク質が、抗タウ抗体またはその断片である、請求項 5 に記載の AAV 粒子。

【請求項 7】

前記核酸分子が、siRNA 分子をコードする、請求項 4 に記載の AAV 粒子。

【請求項 8】

前記 siRNA 分子が、細胞における HTT、SOD1、APOE、および / または MAPT の発現を阻害または抑制する、請求項 7 に記載の AAV 粒子。

【請求項 9】

前記操作された AAV カプシドが、配列番号 1 に対応するアミノ酸 449 位にリジンを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 10】

前記 AAV カプシドが、前記 AAV 粒子の送達後に血液脳関門を透過する、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 11】

前記操作された AAV カプシドが、配列番号 1 のアミノ酸配列からの 2 つ以下の置換または 1 つの置換を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 12】

前記操作された AAV カプシドが、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むか、配列番号 1 のアミノ酸配列からなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 13】

前記操作された AAV カプシドが、配列番号 1809 もしくは配列番号 1810 の核酸配列、または、配列番号 1809 に少なくとも 95 % 同一の核酸配列によってコードされている、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の AAV 粒子。

【請求項 14】

前記 AAV ウイルスゲノムが、自己相補的ウイルスゲノムである、請求項 1 ~ 13 のい

ずれか一項に記載の A A V 粒子。

【請求項 15】

神経学的疾患の治療および／または改善のために哺乳類対象の C N S 組織にペイロードポリヌクレオチドを送達することに使用するための、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物。

【請求項 16】

前記ペイロードポリヌクレオチドが、血管内投与によって送達される、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記血管内投与が、静脈内投与または動脈内投与である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 C N S 組織が、脳、脊髄、脳幹核、小脳、大脳、運動皮質、尾状核、視床、視床下部、頸髄、胸髄、腰髄、線条体、黒質、海馬、扁桃および大脳皮質から選択される 1 つ以上の領域である、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0916

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0916】

本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は全て、全体として参照により援用される。矛盾が生じる場合、定義を含め、本明細書が優先するものとする。加えて、節の見出し、材料、方法、および例は例示に過ぎず、限定を意図するものではない。

(付記)

好ましい実施形態として、上記実施形態から把握できる技術的思想について、以下に記載する。

[項目 1]

カプシドおよびウイルスゲノムを含むアデノ随伴ウイルス (A A V) 粒子であって、前記カプシドが、前記 A A V 粒子の送達後に血液脳関門を透過する A A V 粒子。

[項目 2]

前記 A A V 粒子が、VOY101、VOY201、AAVPHP.B (PHP.B)、AAVPHP.A (PHP.A)、AAVG2B-26、AAVG2B-13、AAVTH1.1-32、AAVTH1.1-35、AAVPHP.B2 (PHP.B2)、AAVPHP.B3 (PHP.B3)、AAVPHP.N/PHP.B-DGT、AAVPHP.B-EST、AAVPHP.B-GGT、AAVPHP.B-ATP、AAVPHP.B-ATT-T、AAVPHP.B-DGT-T、AAVPHP.B-GGT-T、AAVPHP.B-SGS、AAVPHP.B-AQP、AAVPHP.B-QQP、AAVPHP.B-SNP(3)、AAVPHP.B-SNP、AAVPHP.B-QGT、AAVPHP.B-NQT、AAVPHP.B-EGS、AAVPHP.B-SGN、AAVPHP.B-EGT、AAVPHP.B-DST、AAVPHP.B-DST、AAVPHP.B-STP、AAVPHP.B-PQP、AAVPHP.B-SQP、AAVPHP.B-QLP、AAVPHP.B-TMP、AAVPHP.B-TTP、AAVPHPS/G2A12、AAVG2A15/G2A3(G2A3)、AAVG2B4(G2B4)、AAVG2B5(G2B5)、PHP.S、AAV1、AAV2、AAV2G9、AAV3、AAV3a、AAV3b、AAV3-3、AAV4、AAV4-4、AAV5、AAV6、AAV6.1、AAV6.2、AAV6.1.2、AAV7、AAV7.2、AAV8、AAV9、AAV9.11、AAV9.13、AAV9.16、AAV9.24、AAV9.45、AAV9.47、AAV9.61、AAV9.68、AAV9.84、AAV9.9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV16.3、AA

V 2 4 . 1、 A A V 2 7 . 3、 A A V 4 2 . 1 2、 A A V 4 2 - 1 b、 A A V 4 2 - 2、
 A A V 4 2 - 3 a、 A A V 4 2 - 3 b、 A A V 4 2 - 4、 A A V 4 2 - 5 a、 A A V 4 2
 - 5 b、 A A V 4 2 - 6 b、 A A V 4 2 - 8、 A A V 4 2 - 1 0、 A A V 4 2 - 1 1、 A
 A V 4 2 - 1 2、 A A V 4 2 - 1 3、 A A V 4 2 - 1 5、 A A V 4 2 - a a、 A A V 4 3
 - 1、 A A V 4 3 - 1 2、 A A V 4 3 - 2 0、 A A V 4 3 - 2 1、 A A V 4 3 - 2 3、 A
 A V 4 3 - 2 5、 A A V 4 3 - 5、 A A V 4 4 . 1、 A A V 4 4 . 2、 A A V 4 4 . 5、
 A A V 2 2 3 . 1、 A A V 2 2 3 . 2、 A A V 2 2 3 . 4、 A A V 2 2 3 . 5、 A A V 2
 2 3 . 6、 A A V 2 2 3 . 7、 A A V 1 - 7 / r h . 4 8、 A A V 1 - 8 / r h . 4 9、
 A A V 2 - 1 5 / r h . 6 2、 A A V 2 - 3 / r h . 6 1、 A A V 2 - 4 / r h . 5 0、
 A A V 2 - 5 / r h . 5 1、 A A V 3 . 1 / h u . 6、 A A V 3 . 1 / h u . 9、 A A V
 3 - 9 / r h . 5 2、 A A V 3 - 1 1 / r h . 5 3、 A A V 4 - 8 / r 1 1 . 6 4、 A A
 V 4 - 9 / r h . 5 4、 A A V 4 - 1 9 / r h . 5 5、 A A V 5 - 3 / r h . 5 7、 A A
 V 5 - 2 2 / r h . 5 8、 A A V 7 . 3 / h u . 7、 A A V 1 6 . 8 / h u . 1 0、 A A
 V 1 6 . 1 2 / h u . 1 1、 A A V 2 9 . 3 / b b . 1、 A A V 2 9 . 5 / b b . 2、 A
 A V 1 0 6 . 1 / h u . 3 7、 A A V 1 1 4 . 3 / h u . 4 0、 A A V 1 2 7 . 2 / h u
 . 4 1、 A A V 1 2 7 . 5 / h u . 4 2、 A A V 1 2 8 . 3 / h u . 4 4、 A A V 1 3 0
 . 4 / h u . 4 8、 A A V 1 4 5 . 1 / h u . 5 3、 A A V 1 4 5 . 5 / h u . 5 4、 A
 A V 1 4 5 . 6 / h u . 5 5、 A A V 1 6 1 . 1 0 / h u . 6 0、 A A V 1 6 1 . 6 / h
 u . 6 1、 A A V 3 3 . 1 2 / h u . 1 7、 A A V 3 3 . 4 / h u . 1 5、 A A V 3 3 .
 8 / h u . 1 6、 A A V 5 2 / h u . 1 9、 A A V 5 2 . 1 / h u . 2 0、 A A V 5 8 .
 2 / h u . 2 5、 A A V A 3 . 3、 A A V A 3 . 4、 A A V A 3 . 5、 A A V A 3 . 7、
 A A V C 1、 A A V C 2、 A A V C 5、 A A V - D J、 A A V - D J 8、 A A V F 3、 A
 A V F 5、 A A V H 2、 A A V r h . 7 2、 A A V h u . 8、 A A V r h . 6 8、 A A V
 r h . 7 0、 A A V p i . 1、 A A V p i . 3、 A A V p i . 2、 A A V r h . 6 0、 A
 A V r h . 4 4、 A A V r h . 6 5、 A A V r h . 5 5、 A A V r h . 4 7、 A A V r h
 . 6 9、 A A V r h . 4 5、 A A V r h . 5 9、 A A V h u . 1 2、 A A V H 6、 A A V
 L K 0 3、 A A V H - 1 / h u . 1、 A A V H - 5 / h u . 3、 A A V L G - 1 0 / r h
 . 4 0、 A A V L G - 4 / r h . 3 8、 A A V L G - 9 / h u . 3 9、 A A V N 7 2 1 -
 8 / r h . 4 3、 A A V C h . 5、 A A V C h . 5 R 1、 A A V c y . 2、 A A V c y .
 3、 A A V c y . 4、 A A V c y . 5、 A A V C y . 5 R 1、 A A V C y . 5 R 2、 A A
 V C y . 5 R 3、 A A V C y . 5 R 4、 A A V c y . 6、 A A V h u . 1、 A A V h u .
 2、 A A V h u . 3、 A A V h u . 4、 A A V h u . 5、 A A V h u . 6、 A A V h u .
 7、 A A V h u . 9、 A A V h u . 1 0、 A A V h u . 1 1、 A A V h u . 1 3、 A A V
 h u . 1 5、 A A V h u . 1 6、 A A V h u . 1 7、 A A V h u . 1 8、 A A V h u . 2
 0、 A A V h u . 2 1、 A A V h u . 2 2、 A A V h u . 2 3 . 2、 A A V h u . 2 4、
 A A V h u . 2 5、 A A V h u . 2 7、 A A V h u . 2 8、 A A V h u . 2 9、 A A V h
 u . 2 9 R、 A A V h u . 3 1、 A A V h u . 3 2、 A A V h u . 3 4、 A A V h u . 3
 5、 A A V h u . 3 7、 A A V h u . 3 9、 A A V h u . 4 0、 A A V h u . 4 1、 A A
 V h u . 4 2、 A A V h u . 4 3、 A A V h u . 4 4、 A A V h u . 4 4 R 1、 A A V h
 u . 4 4 R 2、 A A V h u . 4 4 R 3、 A A V h u . 4 5、 A A V h u . 4 6、 A A V h
 u . 4 7、 A A V h u . 4 8、 A A V h u . 4 8 R 1、 A A V h u . 4 8 R 2、 A A V h
 u . 4 8 R 3、 A A V h u . 4 9、 A A V h u . 5 1、 A A V h u . 5 2、 A A V h u .
 5 4、 A A V h u . 5 5、 A A V h u . 5 6、 A A V h u . 5 7、 A A V h u . 5 8、 A
 A V h u . 6 0、 A A V h u . 6 1、 A A V h u . 6 3、 A A V h u . 6 4、 A A V h u
 . 6 6、 A A V h u . 6 7、 A A V h u . 1 4 / 9、 A A V h u . t 1 9、 A A V r h
 . 2、 A A V r h . 2 R、 A A V r h . 8、 A A V r h . 8 R、 A A V r h . 1 0、 A A
 V r h . 1 2、 A A V r h . 1 3、 A A V r h . 1 3 R、 A A V r h . 1 4、 A A V r h
 . 1 7、 A A V r h . 1 8、 A A V r h . 1 9、 A A V r h . 2 0、 A A V r h . 2 1、
 A A V r h . 2 2、 A A V r h . 2 3、 A A V r h . 2 4、 A A V r h . 2 5、 A A V r
 h . 3 1、 A A V r h . 3 2、 A A V r h . 3 3、 A A V r h . 3 4、 A A V r h . 3 5

、AAVrh.36、AAVrh.37、AAVrh.37R2、AAVrh.38、AAVrh.39、AAVrh.40、AAVrh.46、AAVrh.48、AAVrh.48.1、AAVrh.48.1.2、AAVrh.48.2、AAVrh.49、AAVrh.51、AAVrh.52、AAVrh.53、AAVrh.54、AAVrh.56、AAVrh.57、AAVrh.58、AAVrh.61、AAVrh.64、AAVrh.64R1、AAVrh.64R2、AAVrh.67、AAVrh.73、AAVrh.74、AAVrh8R、AAVrh8R A586R突然変異体、AAVrh8R R533A突然変異体、AAAV、BAAV、ヤギAAV、ウシAAV、AAVhE1.1、AAVhEr1.5、AAVhEr1.14、AAVhEr1.8、AAVhEr1.16、AAVhEr1.18、AAVhEr1.35、AAVhEr1.7、AAVhEr1.36、AAVhEr2.29、AAVhEr2.4、AAVhEr2.16、AAVhEr2.30、AAVhEr2.31、AAVhEr2.36、AAVhEr1.23、AAVhEr3.1、AAV2.5T、AAV-PAEC、AAV-LK01、AAV-LK02、AAV-LK03、AAV-LK04、AAV-LK05、AAV-LK06、AAV-LK07、AAV-LK08、AAV-LK09、AAV-LK10、AAV-LK11、AAV-LK12、AAV-LK13、AAV-LK14、AAV-LK15、AAV-LK16、AAV-LK17、AAV-LK18、AAV-LK19、AAV-PAEC2、AAV-PAEC4、AAV-PAEC6、AAV-PAEC7、AAV-PAEC8、AAV-PAEC11、AAV-PAEC12、AAV-2-pre-miRNA-101、AAV-8h、AAV-8b、AAV-h、AAV-b、AAV SM10-2、AAVシャッフル100-1、AAVシャッフル100-3、AAVシャッフル100-7、AAVシャッフル10-2、AAVシャッフル10-6、AAVシャッフル10-8、AAVシャッフル100-2、AAV SM10-1、AAV SM10-8、AAV SM100-3、AAV SM100-10、BNP61 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh.50、AAVrh.43、AAVrh.62、AAVrh.48、AAVhu.19、AAVhu.11、AAVhu.53、AAV4-8/rh.64、AAVLG-9/hu.39、AAV54.5/hu.23、AAV54.2/hu.22、AAV54.7/hu.24、AAV54.1/hu.21、AAV54.4R/hu.27、AAV46.2/hu.28、AAV46.6/hu.29、AAV128.1/hu.43、ツールタイプAAV(ttAAV)、UPENN AAV10、日本AAV10血清型、AAV CBr-7.1、AAV CBr-7.10、AAV CBr-7.2、AAV CBr-7.3、AAV CBr-7.4、AAV CBr-7.5、AAV CBr-7.7、AAV CBr-7.8、AAV CBr-B7.3、AAV CBr-B7.4、AAV CBr-E1、AAV CBr-E2、AAV CBr-E3、AAV CBr-E4、AAV CBr-E5、AAV CBr-e5、AAV CBr-E6、AAV CBr-E7、AAV CBr-E8、AAV CHt-1、AAV CHt-2、AAV CHt-3、AAV CHt-6.1、AAV CHt-6.10、AAV CHt-6.5、AAV CHt-6.6、AAV CHt-6.7、AAV CHt-6.8、AAV CHt-P1、AAV CHt-P2、AAV CHt-P5、AAV CHt-P6、AAV CHt-P8、AAV CHt-P9、AAV CKd-1、AAV CKd-10、AAV CKd-2、AAV CKd-3、AAV CKd-4、AAV CKd-6、AAV CKd-7、AAV CKd-8、AAV CKd-B1、AAV CKd-B2、AAV CKd-B3、AAV CKd-B4、AAV CKd-B5、AAV CKd-B6、AAV CKd-B7、AAV CKd-B8、AAV CKd-H1、AAV CKd-H2、AAV CKd-H3、AAV CKd-H4、AAV CKd-H5、AAV CKd-H6、AAV CKd-N3、AAV CKd-N4、AAV CKd-N9、AAV CLg-F1、AAV CLg-F2、AAV CLg-F3、AAV CLg-F4、AAV CLg-F5、AAV CLg-F6、AAV CLg-F7、AAV CLg-F8、AAV CLv-1、AAV CLv1-1、A

AV CLv1 - 10、AAV CLv1 - 2、AAV CLv - 12、AAV CLv
1 - 3、AAV CLv - 13、AAV CLv1 - 4、AAV CLv1 - 7、AAV
CLv1 - 8、AAV CLv1 - 9、AAV CLv - 2、AAV CLv - 3、A
AV CLv - 4、AAV CLv - 6、AAV CLv - 8、AAV CLv - D1、
AAV CLv - D2、AAV CLv - D3、AAV CLv - D4、AAV CLv
- D5、AAV CLv - D6、AAV CLv - D7、AAV CLv - D8、AAV
CLv - E1、AAV CLv - K1、AAV CLv - K3、AAV CLv - K6
、AAV CLv - L4、AAV CLv - L5、AAV CLv - L6、AAV CL
v - M1、AAV CLv - M11、AAV CLv - M2、AAV CLv - M5、
AAV CLv - M6、AAV CLv - M7、AAV CLv - M8、AAV CLv
- M9、AAV CLv - R1、AAV CLv - R2、AAV CLv - R3、AAV
CLv - R4、AAV CLv - R5、AAV CLv - R6、AAV CLv - R7
、AAV CLv - R8、AAV CLv - R9、AAV CSp - 1、AAV CSp
- 10、AAV CSp - 11、AAV CSp - 2、AAV CSp - 3、AAV C
S p - 4、AAV CSp - 6、AAV CSp - 7、AAV CSp - 8、AAV C
S p - 8 . 10、AAV CSp - 8 . 2、AAV CSp - 8 . 4、AAV CSp -
8 . 5、AAV CSp - 8 . 6、AAV CSp - 8 . 7、AAV CSp - 8 . 8、
AAV CSp - 8 . 9、AAV CSp - 9、AAV . hu . 48R3、AAV . VR
- 355、AAV3B、AAV4、AAV5、AAVF1 / HSC1、AAVF11 / H
SC11、AAVF12 / HSC12、AAVF13 / HSC13、AAVF14 / HS
C14、AAVF15 / HSC15、AAVF16 / HSC16、AAVF17 / HSC
17、AAVF2 / HSC2、AAVF3 / HSC3、AAVF4 / HSC4、AAVF
5 / HSC5、AAVF6 / HSC6、AAVF7 / HSC7、AAVF8 / HSC8お
よび / またはAAVF9 / HSC9、ならびにそれらの変異体からなる群から選択される
カプシドまたはペプチドインサートを含む、項目1に記載のAAV粒子。

[項目 3]

前記カプシドがVOY101である、項目2に記載のAAV粒子。

[項目 4]

前記カプシドのアミノ酸配列が、配列番号1と少なくとも95%同一である、項目3に
記載のAAV粒子。

[項目 5]

前記カプシドのアミノ酸配列が、配列番号1と少なくとも99%同一である、項目4に
記載のAAV粒子。

[項目 6]

前記カプシドのアミノ酸配列が、配列番号1である、項目5に記載のAAV粒子。

[項目 7]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号1809と少なくとも95%同一である、項目3
に記載のAAV粒子。

[項目 8]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号1809と少なくとも99%同一である、項目7
に記載のAAV粒子。

[項目 9]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号1809である、項目8に記載のAAV粒子。

[項目 10]

前記カプシドがVOY201である、項目2に記載のAAV粒子。

[項目 11]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号1810と少なくとも95%同一である、項目1
0に記載のAAV粒子。

[項目 12]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号1810と少なくとも99%同一である、項目1

1 に記載の A A V 粒子。

[項目 1 3]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号 1 8 1 0 である、項目 1 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 1 4]

前記ペプチドインサートが A A V P H P . N である、項目 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 1 5]

前記ペプチドインサートが A A V P H P . B である、項目 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 1 6]

前記ペプチドインサートが A A V P H P . A である、項目 2 の A A V 粒子。

[項目 1 7]

送達が静脈内投与による、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

[項目 1 8]

静脈内投与後に C N S 構造に形質導入する、項目 1 7 に記載の A A V 粒子。

[項目 1 9]

送達が頸動脈内投与による、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

[項目 2 0]

頸動脈内投与後に C N S 構造に形質導入する、項目 1 9 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 1]

前記 C N S 構造が、脳、脊髄、脳幹核、小脳、大脳、運動皮質、尾状核、視床、視床下部、頸髄、胸髄、腰髄、線条体、黒質、海馬、扁桃および / または大脳皮質からなる群から選択される 1 つ以上の領域である、項目 1 8 または 2 0 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 2]

前記ウイルスゲノムが、2 つの末端逆位配列 (I T R) 間に配置されている核酸配列を含み、前記核酸は、発現されると細胞における目的の遺伝子の発現を阻害または抑制し、前記核酸配列は、センス鎖配列およびアンチセンス鎖配列を含み、前記センス配列およびアンチセンス鎖配列は、少なくとも 4 ヌクレオチド長の相補性の領域を共有する、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の A A V 粒子。

[項目 2 3]

前記核酸配列が、s i R N A 二重鎖のセンス鎖配列およびアンチセンス鎖配列を含む、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 4]

前記目的の遺伝子が、S O D 1、H T T、A P O E および M A P T からなる群から選択される、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 5]

前記相補性の領域が少なくとも 1 7 ヌクレオチド長である、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 6]

前記相補性の領域が、1 9 ~ 2 1 ヌクレオチド長である、項目 2 5 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 7]

前記相補性の領域が 1 9 ヌクレオチド長である、項目 2 6 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 8]

前記センス鎖配列および前記アンチセンス鎖配列が、独立に 3 0 ヌクレオチド以下である、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 2 9]

前記センス鎖配列および前記アンチセンス鎖配列の少なくとも一方が、少なくとも 1 ヌクレオチドの 3 ' 突出を含む、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 0]

前記センス鎖配列および前記アンチセンス鎖配列の少なくとも一方が、少なくとも 2 ヌクレオチドの 3 ' 突出を含む、項目 2 9 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 1]

前記アンチセンス鎖が、少なくとも 8 0 % の割合で前記 A A V 粒子から切り出される、
項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 2]

前記アンチセンス鎖が、少なくとも 9 0 % の割合で前記 A A V 粒子から切り出される、
項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 3]

前記アンチセンス鎖が、少なくとも 9 5 % の割合で前記 A A V 粒子から切り出される、
項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 4]

前記アンチセンス鎖が、前記センス鎖の切り出しの割合よりも大きな割合で前記 A A V
粒子から切り出される、項目 2 2 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 5]

前記アンチセンス鎖の切り出しの割合が、前記センス鎖の切り出しの割合よりも少なく
とも 2 倍大きい、項目 3 4 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 6]

前記アンチセンス鎖の切り出しの割合が、前記センス鎖の切り出しの割合よりも少なく
とも 5 倍大きい、項目 3 4 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 7]

前記アンチセンス鎖の切り出しの割合が、前記センス鎖の切り出しの割合よりも少なく
とも 1 0 倍大きい、項目 3 4 に記載の A A V 粒子。

[項目 3 8]

前記ウイルスゲノムが、2 つの末端逆位配列 (I T R) 間に配置されている核酸配列を
含み、前記核酸が標的タンパク質をコードし、前記核酸が発現されると、前記細胞におけ
る前記標的タンパク質のレベルが増加する、項目 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の A A V
粒子。

[項目 3 9]

前記標的タンパク質が、抗体、A A D C、A P O E 2 またはフラタキシンである、項目
3 8 に記載の A A V 粒子。

[項目 4 0]

A A V 粒子を含む医薬組成物であって、前記 A A V 粒子が、A A V カプシドおよびウイ
ルスゲノムを含み、前記 A A V カプシドが、前記 A A V 粒子の送達後に血液脳関門を透過
する医薬組成物。

[項目 4 1]

前記 A A V カプシドが、V O Y 1 0 1 または V O Y 2 0 1 である、項目 4 0 に記載の医
薬組成物。

[項目 4 2]

前記ウイルスゲノムが、s i R N A 分子をコードする核酸配列を含む、項目 4 1 に記載
の医薬組成物。

[項目 4 3]

前記 s i R N A 分子が、目的の遺伝子を標的とし、前記目的の遺伝子が、S O D 1、H
T T、A P O E、および M A P T からなる群から選択される、項目 4 2 に記載の医薬組成
物。

[項目 4 4]

前記ウイルスゲノムが、標的タンパク質をコードする核酸配列を含む、項目 4 1 に記載
の医薬組成物。

[項目 4 5]

前記標的タンパク質が、抗体、A A D C、A p o E 2、およびフラタキシンからなる群
から選択される、項目 4 4 に記載の医薬組成物。

[項目 4 6]

細胞における目的の標的遺伝子の発現を増加または阻害する方法であって、前記細胞に、項目 1 ～ 37 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物または項目 40 ～ 43 の組成物のいずれかを投与する工程を含む方法。

[項目 47]

前記細胞が哺乳類細胞である、項目 46 に記載の方法。

[項目 48]

前記哺乳類細胞が、C N S の細胞である、項目 47 に記載の方法。

[項目 49]

細胞における目的の遺伝子の発現を増加させる方法であって、前記細胞に、項目 38 ～ 39 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物または項目 44 ～ 45 の医薬組成物のいずれかを投与する工程を含む方法。

[項目 50]

前記細胞が哺乳類細胞である、項目 49 に記載の方法。

[項目 51]

前記哺乳類細胞が、C N S の細胞である、項目 50 に記載の方法。

[項目 52]

対象の C N S における目的のタンパク質のレベルを減少させる方法であって、前記対象に、項目 1 ～ 37 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物または項目 40 ～ 43 の組成物のいずれかを投与する工程を含む方法。

[項目 53]

前記投与の経路が静脈内投与である、項目 52 に記載の方法。

[項目 54]

前記投与の経路が頸動脈内投与である、項目 52 に記載の方法。

[項目 55]

対象の C N S における目的のタンパク質のレベルを増加させる方法であって、前記対象に、項目 38 ～ 39 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物または項目 44 ～ 45 の医薬組成物のいずれかを投与する工程を含む方法。

[項目 56]

前記投与の経路が静脈内投与である、項目 55 に記載の方法。

[項目 57]

前記投与の経路が頸動脈内投与である、項目 55 に記載の方法。

[項目 58]

治療を必要とする対象の神経学的疾患を治療および / または改善する方法であって、前記対象に、項目 1 ～ 39 のいずれか一項に記載の A A V 粒子を含む組成物または項目 40 ～ 45 の医薬組成物のいずれかの治療有効量を投与する工程を含む方法。

[項目 59]

前記 A A V 粒子を含む組成物が、静脈内送達によって前記対象に投与される、項目 58 に記載の方法。

[項目 60]

前記 A A V 粒子を含む組成物が、頸動脈内送達によって前記対象に投与される、項目 58 に記載の方法。

[項目 61]

前記 A A V 粒子が、目的のタンパク質をコードする核酸配列を含む、項目 58 ～ 60 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 62]

前記目的のタンパク質が、抗体、A A D C、A p o E 2、およびフラタキシンからなる群から選択される、項目 61 に記載の方法。

[項目 63]

前記 A A V 粒子が、s i R N A 分子をコードする核酸配列を含む、項目 58 ～ 60 のいずれか一項に記載の方法。

[項目 6 4]

前記 s i R N A 分子が目的の遺伝子を標的とし、前記目的の遺伝子が、S O D 1、H T T、A P O E、およびM A P T かなる群から選択される、項目 6 3 に記載の方法。

[項目 6 5]

カプシドおよびウイルスゲノムを含むアデノ随伴ウイルス (A A V) 粒子であって、前記ウイルスゲノムは、前記 A A V 粒子が送達されると心筋細胞に形質導入する A A V 粒子。

[項目 6 6]

前記 A A V 粒子が、V O Y 1 0 1、V O Y 2 0 1、A A V P H P . B (P H P . B)、A A V P H P . A (P H P . A)、A A V G 2 B - 2 6、A A V G 2 B - 1 3、A A V T H 1 . 1 - 3 2、A A V T H 1 . 1 - 3 5、A A V P H P . B 2 (P H P . B 2)、A A V P H P . B 3 (P H P . B 3)、A A V P H P . N / P H P . B - D G T、A A V P H P . B - E S T、A A V P H P . B - G G T、A A V P H P . B - A T P、A A V P H P . B - A T T - T、A A V P H P . B - D G T - T、A A V P H P . B - G G T - T、A A V P H P . B - S G S、A A V P H P . B - A Q P、A A V P H P . B - Q Q P、A A V P H P . B - S N P (3)、A A V P H P . B - S N P、A A V P H P . B - Q G T、A A V P H P . B - N Q T、A A V P H P . B - E G S、A A V P H P . B - S G N、A A V P H P . B - E G T、A A V P H P . B - D S T、A A V P H P . B - D S T、A A V P H P . B - S T P、A A V P H P . B - P Q P、A A V P H P . B - S Q P、A A V P H P . B - Q L P、A A V P H P . B - T M P、A A V P H P . B - T T P、A A V P H P . S / G 2 A 1 2、A A V G 2 A 1 5 / G 2 A 3 (G 2 A 3)、A A V G 2 B 4 (G 2 B 4)、A A V G 2 B 5 (G 2 B 5)、P H P . S、A A V 1、A A V 2、A A V 2 G 9、A A V 3、A A V 3 a、A A V 3 b、A A V 3 - 3、A A V 4、A A V 4 - 4、A A V 5、A A V 6、A A V 6 . 1、A A V 6 . 2、A A V 6 . 1 . 2、A A V 7、A A V 7 . 2、A A V 8、A A V 9、A A V 9 . 1 1、A A V 9 . 1 3、A A V 9 . 1 6、A A V 9 . 2 4、A A V 9 . 4 5、A A V 9 . 4 7、A A V 9 . 6 1、A A V 9 . 6 8、A A V 9 . 8 4、A A V 9 . 9、A A V 1 0、A A V 1 1、A A V 1 2、A A V 1 6 . 3、A A V 2 4 . 1、A A V 2 7 . 3、A A V 4 2 . 1 2、A A V 4 2 - 1 b、A A V 4 2 - 2、A A V 4 2 - 3 a、A A V 4 2 - 3 b、A A V 4 2 - 4、A A V 4 2 - 5 a、A A V 4 2 - 5 b、A A V 4 2 - 6 b、A A V 4 2 - 8、A A V 4 2 - 1 0、A A V 4 2 - 1 1、A A V 4 2 - 1 2、A A V 4 2 - 1 3、A A V 4 2 - 1 5、A A V 4 2 - a a、A A V 4 3 - 1、A A V 4 3 - 1 2、A A V 4 3 - 2 0、A A V 4 3 - 2 1、A A V 4 3 - 2 3、A A V 4 3 - 2 5、A A V 4 3 - 5、A A V 4 4 . 1、A A V 4 4 . 2、A A V 4 4 . 5、A A V 2 2 3 . 1、A A V 2 2 3 . 2、A A V 2 2 3 . 4、A A V 2 2 3 . 5、A A V 2 2 3 . 6、A A V 2 2 3 . 7、A A V 1 - 7 / r h . 4 8、A A V 1 - 8 / r h . 4 9、A A V 2 - 1 5 / r h . 6 2、A A V 2 - 3 / r h . 6 1、A A V 2 - 4 / r h . 5 0、A A V 2 - 5 / r h . 5 1、A A V 3 . 1 / h u . 6、A A V 3 . 1 / h u . 9、A A V 3 - 9 / r h . 5 2、A A V 3 - 1 1 / r h . 5 3、A A V 4 - 8 / r 1 1 . 6 4、A A V 4 - 9 / r h . 5 4、A A V 4 - 1 9 / r h . 5 5、A A V 5 - 3 / r h . 5 7、A A V 5 - 2 2 / r h . 5 8、A A V 7 . 3 / h u . 7、A A V 1 6 . 8 / h u . 1 0、A A V 1 6 . 1 2 / h u . 1 1、A A V 2 9 . 3 / b b . 1、A A V 2 9 . 5 / b b . 2、A A V 1 0 6 . 1 / h u . 3 7、A A V 1 1 4 . 3 / h u . 4 0、A A V 1 2 7 . 2 / h u . 4 1、A A V 1 2 7 . 5 / h u . 4 2、A A V 1 2 8 . 3 / h u . 4 4、A A V 1 3 0 . 4 / h u . 4 8、A A V 1 4 5 . 1 / h u . 5 3、A A V 1 4 5 . 5 / h u . 5 4、A A V 1 4 5 . 6 / h u . 5 5、A A V 1 6 1 . 1 0 / h u . 6 0、A A V 1 6 1 . 6 / h u . 6 1、A A V 3 3 . 1 2 / h u . 1 7、A A V 3 3 . 4 / h u . 1 5、A A V 3 3 . 8 / h u . 1 6、A A V 5 2 / h u . 1 9、A A V 5 2 . 1 / h u . 2 0、A A V 5 8 . 2 / h u . 2 5、A A V A 3 . 3、A A V A 3 . 4、A A V A 3 . 5、A A V A 3 . 7、A A V C 1、A A V C 2、A A V C 5、A A V - D J、A A V - D J 8、A A V F 3、A A V F 5、A A V H 2、A A V r h . 7 2、A A V h u . 8、A A V r h . 6 8、A A V

rh.70、AAVpi.1、AAVpi.3、AAVpi.2、AAVrh.60、AAVrh.44、AAVrh.65、AAVrh.55、AAVrh.47、AAVrh.69、AAVrh.45、AAVrh.59、AAVhu.12、AAVH6、AAVLK03、AAVH-1/hu.1、AAVH-5/hu.3、AAVLG-10/rh.40、AAVLG-4/rh.38、AAVLG-9/hu.39、AAVN721-8/rh.43、AAVCh.5、AAVCh.5R1、AAVcy.2、AAVcy.3、AAVcy.4、AAVcy.5、AAVCy.5R1、AAVCy.5R2、AAVCy.5R3、AAVCy.5R4、AAVcy.6、AAVhu.1、AAVhu.2、AAVhu.3、AAVhu.4、AAVhu.5、AAVhu.6、AAVhu.7、AAVhu.9、AAVhu.10、AAVhu.11、AAVhu.13、AAVhu.15、AAVhu.16、AAVhu.17、AAVhu.18、AAVhu.20、AAVhu.21、AAVhu.22、AAVhu.23.2、AAVhu.24、AAVhu.25、AAVhu.27、AAVhu.28、AAVhu.29、AAVhu.29R、AAVhu.31、AAVhu.32、AAVhu.34、AAVhu.35、AAVhu.37、AAVhu.39、AAVhu.40、AAVhu.41、AAVhu.42、AAVhu.43、AAVhu.44、AAVhu.44R1、AAVhu.44R2、AAVhu.44R3、AAVhu.45、AAVhu.46、AAVhu.47、AAVhu.48、AAVhu.48R1、AAVhu.48R2、AAVhu.48R3、AAVhu.49、AAVhu.51、AAVhu.52、AAVhu.54、AAVhu.55、AAVhu.56、AAVhu.57、AAVhu.58、AAVhu.60、AAVhu.61、AAVhu.63、AAVhu.64、AAVhu.66、AAVhu.67、AAVhu.14/9、AAVhu.t 19、AAVrh.2、AAVrh.2R、AAVrh.8、AAVrh.8R、AAVrh.10、AAVrh.12、AAVrh.13、AAVrh.13R、AAVrh.14、AAVrh.17、AAVrh.18、AAVrh.19、AAVrh.20、AAVrh.21、AAVrh.22、AAVrh.23、AAVrh.24、AAVrh.25、AAVrh.31、AAVrh.32、AAVrh.33、AAVrh.34、AAVrh.35、AAVrh.36、AAVrh.37、AAVrh.37R2、AAVrh.38、AAVrh.39、AAVrh.40、AAVrh.46、AAVrh.48、AAVrh.48.1、AAVrh.48.1.2、AAVrh.48.2、AAVrh.49、AAVrh.51、AAVrh.52、AAVrh.53、AAVrh.54、AAVrh.56、AAVrh.57、AAVrh.58、AAVrh.61、AAVrh.64、AAVrh.64R1、AAVrh.64R2、AAVrh.67、AAVrh.73、AAVrh.74、AAVrh8R、AAVrh8R A586R突然変異体、AAVrh8R R533A突然変異体、AAV、BAAV、ヤギAAV、ウシAAV、AAVhE1.1、AAVhEr1.5、AAVhER1.14、AAVhEr1.8、AAVhEr1.16、AAVhEr1.18、AAVhEr1.35、AAVhEr1.7、AAVhEr1.36、AAVhEr2.29、AAVhEr2.4、AAVhEr2.16、AAVhEr2.30、AAVhEr2.31、AAVhEr2.36、AAVhER1.23、AAVhEr3.1、AAV2.5T、AAV-PAEC、AAV-LK01、AAV-LK02、AAV-LK03、AAV-LK04、AAV-LK05、AAV-LK06、AAV-LK07、AAV-LK08、AAV-LK09、AAV-LK10、AAV-LK11、AAV-LK12、AAV-LK13、AAV-LK14、AAV-LK15、AAV-LK16、AAV-LK17、AAV-LK18、AAV-LK19、AAV-PAEC2、AAV-PAEC4、AAV-PAEC6、AAV-PAEC7、AAV-PAEC8、AAV-PAEC11、AAV-PAEC12、AAV-2-pre-miRNA-101、AAV-8h、AAV-8b、AAV-h、AAV-b、AAV SM10-2、AAVシャッフル100-1、AAVシャッフル100-3、AAVシャッフル100-7、AAVシャッフル10-2、AAVシャッフル10-6、AAVシャッフル10-8、AAVシャッフル100-2、AAV SM10-1、

AAV SM10-8、AAV SM100-3、AAV SM100-10、BNP6
 1 AAV、BNP62 AAV、BNP63 AAV、AAVrh.50、AAVrh.43
 、AAVrh.62、AAVrh.48、AAVhu.19、AAVhu.11、AAV
 hu.53、AAV4-8/rh.64、AAV LG-9/hu.39、AAV54.5
 /hu.23、AAV54.2/hu.22、AAV54.7/hu.24、AAV54
 .1/hu.21、AAV54.4R/hu.27、AAV46.2/hu.28、AA
 V46.6/hu.29、AAV128.1/hu.43、トゥルータイプAAV(tt
 AAV)、UPENN AAV10、日本AAV10血清型、AAV CBr-7.1、
 AAV CBr-7.10、AAV CBr-7.2、AAV CBr-7.3、AAV
 CBr-7.4、AAV CBr-7.5、AAV CBr-7.7、AAV CBr
 -7.8、AAV CBr-B7.3、AAV CBr-B7.4、AAV CBr-E
 1、AAV CBr-E2、AAV CBr-E3、AAV CBr-E4、AAV C
 Br-E5、AAV CBr-e5、AAV CBr-E6、AAV CBr-E7、A
 V CBr-E8、AAV CHt-1、AAV CHt-2、AAV CHt-3、
 AAV CHt-6.1、AAV CHt-6.10、AAV CHt-6.5、AAV
 CHt-6.6、AAV CHt-6.7、AAV CHt-6.8、AAV CHt
 -P1、AAV CHt-P2、AAV CHt-P5、AAV CHt-P6、AAV
 CHt-P8、AAV CHt-P9、AAV CKd-1、AAV CKd-10、
 AAV CKd-2、AAV CKd-3、AAV CKd-4、AAV CKd-6、
 AAV CKd-7、AAV CKd-8、AAV CKd-B1、AAV CKd-B
 2、AAV CKd-B3、AAV CKd-B4、AAV CKd-B5、AAV C
 Kd-B6、AAV CKd-B7、AAV CKd-B8、AAV CKd-H1、A
 V CKd-H2、AAV CKd-H3、AAV CKd-H4、AAV CKd-
 H5、AAV CKd-H6、AAV CKd-N3、AAV CKd-N4、AAV
 CKd-N9、AAV CLg-F1、AAV CLg-F2、AAV CLg-F3、
 AAV CLg-F4、AAV CLg-F5、AAV CLg-F6、AAV CLg
 -F7、AAV CLg-F8、AAV CLv-1、AAV CLv1-1、AAV
 CLv1-10、AAV CLv1-2、AAV CLv-12、AAV CLv1-3
 、AAV CLv-13、AAV CLv1-4、AAV CLv1-7、AAV CL
 v1-8、AAV CLv1-9、AAV CLv-2、AAV CLv-3、AAV
 CLv-4、AAV CLv-6、AAV CLv-8、AAV CLv-D1、AAV
 CLv-D2、AAV CLv-D3、AAV CLv-D4、AAV CLv-D5
 、AAV CLv-D6、AAV CLv-D7、AAV CLv-D8、AAV CL
 v-E1、AAV CLv-K1、AAV CLv-K3、AAV CLv-K6、AA
 V CLv-L4、AAV CLv-L5、AAV CLv-L6、AAV CLv-M
 1、AAV CLv-M11、AAV CLv-M2、AAV CLv-M5、AAV
 CLv-M6、AAV CLv-M7、AAV CLv-M8、AAV CLv-M9
 、AAV CLv-R1、AAV CLv-R2、AAV CLv-R3、AAV CL
 v-R4、AAV CLv-R5、AAV CLv-R6、AAV CLv-R7、AA
 V CLv-R8、AAV CLv-R9、AAV CSp-1、AAV CSp-10
 、AAV CSp-11、AAV CSp-2、AAV CSp-3、AAV CSp-
 4、AAV CSp-6、AAV CSp-7、AAV CSp-8、AAV CSp-
 8.10、AAV CSp-8.2、AAV CSp-8.4、AAV CSp-8.5
 、AAV CSp-8.6、AAV CSp-8.7、AAV CSp-8.8、AAV
 CSp-8.9、AAV CSp-9、AAV.hu.48R3、AAV.VR-35
 5、AAV3B、AAV4、AAV5、AAVF1/HSC1、AAVF11/HSC1
 1、AAVF12/HSC12、AAVF13/HSC13、AAVF14/HSC14
 、AAVF15/HSC15、AAVF16/HSC16、AAVF17/HSC17、
 AAVF2/HSC2、AAVF3/HSC3、AAVF4/HSC4、AAVF5/H
 SC5、AAVF6/HSC6、AAVF7/HSC7、AAVF8/HSC8および/

または A A V F 9 / H S C 9、ならびにそれらの変異体からなる群から選択されるカプシドまたはペプチドインサートを含む、項目 6 5 に記載の A A V 粒子。

[項目 6 7]

前記カプシドが V O Y 1 0 1 である、項目 6 6 に記載の A A V 粒子。

[項目 6 8]

前記カプシドのアミノ酸配列が、配列番号 1 である、項目 6 7 に記載の A A V 粒子。

[項目 6 9]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号 1 8 0 9 である、項目 6 7 に記載の A A V 粒子。

[項目 7 0]

前記カプシドが V O Y 2 0 1 である、項目 6 6 に記載の A A V 粒子。

[項目 7 1]

前記カプシドの核酸配列が、配列番号 1 8 1 0 である、項目 7 0 に記載の A A V 粒子。

[項目 7 2]

前記ペプチドインサートが、A A V P H P . N、A A V P H P . B および A A V P H P . A からなる群から選択される、項目 6 6 に記載の A A V 粒子。

[項目 7 3]

A A V 粒子を含む医薬組成物であって、前記 A A V 粒子が、A A V カプシドおよびウイルスゲノムを含み、前記ウイルスゲノムが、目的のタンパク質をコードし、前記目的のタンパク質が、A T P 2 A 2 および S 1 0 0 A 1 からなる群から選択される、医薬組成物。

[項目 7 4]

対象の心血管組織における目的のタンパク質のレベルを増加させる方法であって、項目 7 3 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

[項目 7 5]

それを必要とする対象の心血管疾患を治療する方法であって、前記対象に、項目 7 3 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

[項目 7 6]

それを必要とする対象の心不全を治療する方法であって、前記対象に、項目 7 3 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む方法。

[項目 7 7]

前記投与の経路が静脈内投与である、項目 7 4 ~ 7 6 のいずれか一項に記載の方法。