

【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5年3月20日(2023.3.20)

【国際公開番号】WO2020/186238

【公表番号】特表2022-524379(P2022-524379A)

【公表日】令和4年5月2日(2022.5.2)

【年通号数】公開公報(特許)2022-078

【出願番号】特願2021-553296(P2021-553296)

【国際特許分類】

10

C 1 2 N 15/869(2006.01)

C 1 2 N 7/01(2006.01)

C 1 2 N 5/078(2010.01)

C 1 2 N 5/09(2010.01)

C 1 2 N 15/38(2006.01)

A 6 1 K 35/76(2015.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 35/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

20

A 6 1 K 45/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/869 Z

C 1 2 N 7/01 Z N A

C 1 2 N 5/078

C 1 2 N 5/09

C 1 2 N 15/38

A 6 1 K 35/76

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

30

A 6 1 P 35/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】令和5年3月10日(2023.3.10)

【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

40

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

非天然単純ヘルペスウイルス(「HSV」)であって、前記ウイルスが、

(a) 糖タンパク質E(「gE」)をコードする遺伝子、

(b) 感染細胞タンパク質0(「ICP0」)をコードする遺伝子、

(c) DNAパッケージングターミナーゼサブユニット1をコードする遺伝子、

(d) ICP8をコードする遺伝子または

(e) ICP34.5をコードする遺伝子

の群からのものである病原性遺伝子中に1またはそれを超える変異を含む、非天然単純

50

ヘルペスウイルス（「HSV」）。

【請求項2】

前記HSVが、機能不全ICP34.5タンパク質をコードする遺伝子および/または機能不全ICP6タンパク質をコードする遺伝子をさらに含み、

例えば、前記機能不全ICP34.5タンパク質をコードする前記遺伝子が、配列番号5、配列番号7、および配列番号5または7と少なくとも95%同一の配列から選択される配列を有し、配列番号5または7のいずれか1つにおけるヌクレオチドにおいて前記変異を維持するポリヌクレオチドを含む；あるいは

前記機能不全ICP6タンパク質をコードする前記遺伝子が、配列番号45、配列番号47、および配列番号45または47と少なくとも95%同一の配列から選択される配列を有し、配列番号45または47のいずれか1つにおけるヌクレオチドにおいて前記変異を維持するポリヌクレオチドを含む、請求項1に記載の非天然HSV。

10

【請求項3】

前記病原性遺伝子中の前記変異が、挿入、欠失、切断、フレームシフト、置換または点変異を含む；ならびに/あるいは

前記非天然HSVが、機能的ICP34.5タンパク質および/または機能的ICP6タンパク質をコードする遺伝子を欠く；ならびに/あるいは

前記変異が前記病原性遺伝子中の非同義変異である；ならびに/あるいは

前記変異が、

(a) 前記gEタンパク質の151位のアラニンからトレオニンへの変異、

(b) 前記ICP0タンパク質の258位におけるアルギニンからヒスチジンへの変異、

(c) 前記DNAパッケージングターミナーゼサブユニット1タンパク質の376位におけるアラニンからトレオニンへの変異、

(d) 前記ICP8タンパク質の1155位におけるトレオニンからメチオニンへの変異、または

(e) 前記ICP34.5タンパク質の119位におけるプロリンからヒスチジンへの変異、

をコードする、請求項1または2に記載の非天然HSV。

20

【請求項4】

以下のもの：

(a) 配列番号2、6、8、10および52から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに/または配列番号1、5、7、9および51から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

(b) 配列番号2、6、8、10および52から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

(c) 配列番号13、15、17および19から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに/または配列番号12、14、16および18から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

(d) 配列番号13、15、17および19から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

(e) 配列番号21、23および26から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに/または配列番号20、22、24、25および53から選択される配列を有するポリヌクレオチド、または1つもしくは2つもしくはそれを超えるイントロンを含まないこれらの配列；

(f) 配列番号21、23および26から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

(g) 配列番号28、30、32および34から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに/または配列番号27、29、31および33から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

(h) 配列番号28、30、32および34から選択されるアミノ酸配列を有するポリ

30

40

50

ペプチド；

( i ) 配列番号 3 6、3 8、4 0 および 4 2 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 3 5、3 7、3 9 および 4 1 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( j ) 配列番号 3 6、3 8、4 0 および 4 2 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( k ) 配列番号 4 4、4 6、4 8 および 5 0 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 4 3、4 5、4 7 および 4 9 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( l ) 配列番号 4 4、4 6、4 8 および 5 0 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド； 10

の 1 またはそれより多くを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の非天然 HSV。

【請求項 5】

1 7 T e r m A HSV 由来の病原性遺伝子の少なくとも 1 つの断片と同一である配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む；ならびに / あるいは

r R p 4 5 0 HSV 由来の病原性遺伝子の少なくとも 1 つの断片と同一である配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む；ならびに / あるいは

前記 HSV が、HSV 1 型 ( 「 HSV - 1 」 ) または HSV 2 型 ( 「 HSV - 2 」 ) 株に由来する；ならびに / あるいは

前記 HSV が HSV - 1 K O S 株に由来する；ならびに / あるいは 20

導入遺伝子をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の非天然 HSV。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV と担体、例えば、薬学的に利用可能な担体とを含む組成物であって、必要に応じて、有意な病原性を失うことなく前記非天然 HSV の凍結および解凍を促進する凍結保存剤をさらに含む、組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV に感染した非ヒト哺乳動物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV に感染した細胞、必要に応じてリンパ球。 30

【請求項 9】

細胞を感染させる方法または細胞溶解を誘導するための方法における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV を含む組成物または請求項 6 に記載の組成物であって、前記方法は、前記細胞を、前記組成物と接触させることを含み、必要に応じて

前記細胞がリンパ球である；ならびに / あるいは

前記細胞が、エプスタイン・バー・ウイルス ( 「 E B V 」 ) に感染している、組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV 中に導入遺伝子を導入することを含む、ウイルスベクターを調製するための方法。 40

【請求項 11】

がん細胞の成長または転移を阻害する方法における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV ベクターを含む組成物または請求項 6 に記載の組成物であって、前記方法は、前記細胞を前記組成物と接触させることを含み、必要に応じて

前記接触させることがインビトロまたはインビボである；あるいは

前記接触させることが、対象への前記組成物の投与によるインビボである；

必要に応じて、前記がん細胞が、膀胱がん、腎臓がん、小細胞肺がん、脳がん、神経がん、骨がん、リンパ腫、骨髄腫、結腸がん、子宮がん、乳がん、白血病、肝臓がん、前立腺がん、皮膚がんもしくは黒色腫から選択される種類のものである、組成物。

【請求項 12】

対象中のがんを処置する方法における使用のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV ベクターを含む組成物または請求項 6 に記載の組成物であって、前記方法は、前記組成物を前記対象に投与することを含み、

必要に応じて、前記がんが、膵臓がん、腎臓がん、小細胞肺癌、脳がん、神経がん、骨がん、リンパ腫、骨髄腫、結腸がん、子宮がん、乳がん、白血病、肝臓がん、前立腺がん、皮膚がんもしくは黒色腫である；ならびに / あるいは

前記組成物が、注射、注入、点滴注入および / または吸入によって投与されることを特徴とする；あるいは

前記がんを処置する方法が、有効量の抗がん治療を前記対象に投与することをさらに含み；必要に応じて、前記対象が哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギまたはヒツジであり、好ましくは、前記対象がヒトである、組成物。

10

#### 【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の HSV ベクターを作製する方法であって、

( a ) 17 Term A HSV ベクターおよび rRp450 HSV ベクターを宿主細胞に導入することと；

( b ) 少なくとも 3 継代にわたって前記宿主細胞を成長させることと；

( c ) 前記宿主細胞によって産生された HSV 粒子を単離することと；

を含み、

必要に応じて、前記 HSV が、形質移入、感染、形質転換、電気穿孔、注射、微量注入またはこれらの組み合わせによって前記宿主細胞に導入される；

20

さらに必要に応じて、前記宿主細胞を、少なくとも 3 継代、10 継代、20 継代、30 継代、40 継代または 50 継代成長させる；

なおさらに必要に応じて、前記宿主細胞が、前記導入された HSV ベクターの複製を支援するための相補遺伝子産物を含み、例えば、前記相補遺伝子が、ICP6 タンパク質および / または ICP34.5 タンパク質をコードする；

必要に応じて、前記方法は、導入遺伝子を前記 HSV ベクター中に導入することをさらに含む、方法。

#### 【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の方法によって作製された HSV 粒子。

30

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の HSV ベクターを作製する方法であって、

( a ) 前記 HSV ベクターのウイルスゲノムをコードするポリヌクレオチドを宿主細胞に導入することと；

( b ) 前記宿主細胞を成長させることと；

( c ) 前記宿主細胞によって産生された HSV 粒子を単離することと；

含み；

必要に応じて、前記ポリヌクレオチドが、形質移入、感染、形質転換、電気穿孔、注射、微量注入またはこれらの組み合わせによって前記宿主細胞に導入される；ならびに / あるいは

40

必要に応じて、前記ウイルスゲノムをコードする前記核酸配列が、ベクター、例えば HSV またはプラスミドで前記宿主細胞に導入される、ならびに / あるいは

必要に応じて、前記宿主細胞が、前記導入された HSV ベクターの複製を支援するための相補遺伝子産物を含む；ならびに / あるいは

必要に応じて、前記単離された HSV が、宿主細胞、細胞片、培養培地または前記宿主細胞を培養する際に使用される任意の他の因子を実質的に含まない、ならびに / あるいは

必要に応じて、前記単離が、遠心分離、濾過、クロマトグラフィーまたはこれらの任意の組み合わせによるものである、方法。

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 0 1 4

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 4 】

別の態様において、本開示は、本開示の非天然 HSV、組成物および/もしくは医薬組成物を含む、またはあるいは本開示の非天然 HSV、組成物および/もしくは医薬組成物から本質的になる、またはなおさらに本開示の非天然 HSV、組成物および/もしくは医薬組成物からなるキットも提供する。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

非天然単純ヘルペスウイルス(「HSV」)であって、前記ウイルスが、

(a) 糖タンパク質 E(「gE」)をコードする遺伝子、

(b) 感染細胞タンパク質 0(「ICP0」)をコードする遺伝子、

(c) DNAパッケージングターミナーゼサブユニット 1 をコードする遺伝子、

(d) ICP8 をコードする遺伝子または

(e) ICP34.5 をコードする遺伝子

の群からのものである病原性遺伝子中に 1 またはそれを超える変異を含む、非天然単純ヘルペスウイルス(「HSV」)。

(項目 2)

前記 HSV が、機能不全 ICP34.5 タンパク質をコードする遺伝子および/または機能不全 ICP6 タンパク質をコードする遺伝子をさらに含む、項目 1 に記載の非天然 HSV。

(項目 3)

前記機能不全 ICP34.5 タンパク質をコードする前記遺伝子が、配列番号 5、配列番号 7、および配列番号 5 または 7 と少なくとも 95% 同一の配列から選択される配列を有し、配列番号 5 または 7 のいずれか 1 つにおけるヌクレオチドにおいて前記変異を維持するポリヌクレオチドを含む、項目 2 に記載の非天然 HSV。

(項目 4)

前記機能不全 ICP6 タンパク質をコードする前記遺伝子が、配列番号 45、配列番号 47、および配列番号 45 または 47 と少なくとも 95% 同一の配列から選択される配列を有し、配列番号 45 または 47 のいずれか 1 つにおけるヌクレオチドにおいて前記変異を維持するポリヌクレオチドを含む、項目 2 に記載の非天然 HSV。

(項目 5)

前記病原性遺伝子中の前記変異が、挿入、欠失、切断、フレームシフト、置換または点変異を含む、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の非天然 HSV。

(項目 6)

前記 HSV が、機能的 ICP34.5 タンパク質および/または機能的 ICP6 タンパク質をコードする遺伝子を欠く、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の非天然 HSV。

(項目 7)

前記変異が前記病原性遺伝子中の非同義変異である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の非天然 HSV。

(項目 8)

前記変異または同等物が、

(a) 前記 gE タンパク質の 151 位のアラニンからトレオニンへの変異、

(b) 前記 ICP0 タンパク質の 258 位におけるアルギニンからヒスチジンへの変異、

(c) 前記 DNA パッケージングターミナーゼサブユニット 1 タンパク質の 376 位におけるアラニンからトレオニンへの変異、

(d) 前記 ICP8 タンパク質の 1155 位におけるトレオニンからメチオニンへの変異、または

(e) 前記 ICP34.5 タンパク質の 119 位におけるプロリンからヒスチジンへの

10

20

30

40

50

変異、

をコードする、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の非天然 H S V またはその同等物。

(項目 9)

以下のもの：

( a ) 配列番号 2、6、8、10 および 52 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 1、5、7、9 および 51 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( b ) 配列番号 2、6、8、10 および 52 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( c ) 配列番号 13、15、17 および 19 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 12、14、16 および 18 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( d ) 配列番号 13、15、17 および 19 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( e ) 配列番号 21、23 および 26 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 20、22、24、25 および 53 から選択される配列を有するポリヌクレオチド、または 1 つもしくは 2 つもしくはそれを超えるイントロンを含まないこれらの配列；

( f ) 配列番号 21、23 および 26 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( g ) 配列番号 28、30、32 および 34 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 27、29、31 および 33 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( h ) 配列番号 28、30、32 および 34 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( i ) 配列番号 36、38、40 および 42 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 35、37、39 および 41 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( j ) 配列番号 36、38、40 および 42 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

( k ) 配列番号 44、46、48 および 50 から選択されるアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド、ならびに / または配列番号 43、45、47 および 49 から選択される配列を有するポリヌクレオチド；

( l ) 配列番号 44、46、48 および 50 から選択されるアミノ酸配列を有するポリペプチド；

の 1 またはそれより多くを含む、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の非天然 H S V。

(項目 10)

17 Term A H S V 由来の病原性遺伝子の少なくとも 1 つの断片と同一である配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の非天然 H S V。

(項目 11)

r R p 450 H S V 由来の病原性遺伝子の少なくとも 1 つの断片と同一である配列を有するポリヌクレオチドをさらに含む、項目 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の非天然 H S V。

(項目 12)

前記 H S V が、H S V 1 型 (「H S V - 1」) または H S V 2 型 (「H S V - 2」) 株に由来する、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の非天然 H S V。

(項目 13)

前記 H S V が H S V - 1 K O S 株に由来する、項目 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の非天然 H S V。

10

20

30

40

50

(項目14)導入遺伝子をさらに含む、項目1～13のいずれか一項に記載の非天然HSV。(項目15)項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVと担体とを含む組成物。(項目16)前記担体が薬学的に利用可能な担体である、項目14に記載の組成物。(項目17)有意な病原性を失うことなく前記非天然HSVの凍結および解凍を促進する凍結保存剤をさらに含む、項目15または16に記載の組成物。(項目18)項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVに感染した非ヒト哺乳動物。(項目19)項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVに感染した細胞、必要に応じてリンパ球。(項目20)細胞を感染させる方法であって、前記細胞を項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVまたは項目15～17のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む方法。(項目21)前記細胞がリンパ球である、項目20に記載の方法。(項目22)前記細胞が、エプスタイン・バー・ウイルス(「EBV」)に感染している、項目20または21に記載の方法。(項目23)項目1～13のいずれか一項に記載の非天然HSV中に導入遺伝子を導入することを含む、ウイルスベクターを調製するための方法。(項目24)がん細胞の成長または転移を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量の、項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVベクターまたは項目15～17のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む方法。(項目25)前記接触させることがインビトロまたはインビボである、項目24に記載の方法。(項目26)前記接触させることが、対象への前記非天然物の投与によるインビボである、項目24に記載の方法。(項目27)対象中のがんを処置する方法であって、有効量の、項目1～14のいずれか一項に記載の非天然HSVベクターまたは項目15～17のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。(項目28)前記がんが以下の種類のがんであり、または前記がん細胞が、以下の種類：膵臓がん、腎臓がん、小細胞肺がん、脳がん、神経がん、骨がん、リンパ腫、骨髄腫、結腸がん、子宮がん、乳がん、白血病、肝臓がん、前立腺がん、皮膚がんもしくは黒色腫の細胞から選択される、項目24～27のいずれか一項に記載の方法。(項目29)前記HSVベクターまたは前記医薬組成物が、注射、注入、点滴注入および/または吸入によって投与される、項目27または28に記載の方法。(項目30)前記投与が、第一選択治療、第二選択治療、第三選択治療、第四選択治療または第五選択治療の群の治療を含む、項目27～28のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目 3 1)有効量の抗がん治療を前記対象に投与することをさらに含む、項目 2 7 に記載の方法。(項目 3 2)前記対象が哺乳動物である、項目 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。(項目 3 3)前記哺乳動物が、ヒト、マウス、ラット、モルモット、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヤギまたはヒツジの群からのものである、項目 3 2 に記載の方法。(項目 3 4)前記対象がヒトである、項目 3 2 に記載の方法。(項目 3 5)項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の H S V ベクターを作製する方法であって、( a ) 1 7 T e r m A H S V ベクターおよび r R p 4 5 0 H S V ベクターを宿主細胞に導入することと；( b ) 少なくとも 3 継代にわたって前記宿主細胞を成長させることと；( c ) 前記宿主細胞によって産生された H S V 粒子を単離することと；  
を含む、方法。(項目 3 6)前記 H S V が、形質移入、感染、形質転換、電気穿孔、注射、微量注入またはこれらの組み合わせによって前記宿主細胞に導入される、項目 3 5 に記載の方法。(項目 3 7)前記宿主細胞を、少なくとも 3 継代、1 0 継代、2 0 継代、3 0 継代、4 0 継代または 5 0 継代成長させる、項目 3 5 または 3 6 に記載の方法。(項目 3 8)前記宿主細胞が、前記導入された H S V ベクターの複製を支援するための相補遺伝子産物を含む、項目 3 5 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。(項目 3 9)前記相補遺伝子が、I C P 6 タンパク質および / または I C P 3 4 , 5 タンパク質をコードする、項目 3 8 に記載の方法。(項目 4 0)導入遺伝子を前記 H S V ベクター中に導入することをさらに含む、項目 3 5 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。(項目 4 1)項目 3 5 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法によって作製された H S V 粒子。(項目 4 2)細胞溶解を誘導するための方法であって、前記細胞を項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の非天然 H S V または項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物と接触させることを含む、方法。(項目 4 3)前記細胞ががん細胞である、項目 4 2 に記載の方法。(項目 4 4)項目 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の H S V ベクターまたは項目 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の組成物と、使用のための指示とを含むキット。(項目 4 5)項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の H S V ベクターを作製する方法であって、( a ) 前記 H S V ベクターのウイルスゲノムをコードするポリヌクレオチドを宿主細胞に導入することと；( b ) 前記宿主細胞を成長させることと；( c ) 前記宿主細胞によって産生された H S V 粒子を単離することと；  
含む、方法。(項目 4 6)

10

20

30

40

50

前記ポリヌクレオチドが、形質移入、感染、形質転換、電気穿孔、注射、微量注入またはこれらの組み合わせによって前記宿主細胞に導入される、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記ウイルスゲノムをコードする前記核酸配列が、ベクターで前記宿主細胞に導入される、項目 4 5 または 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記ベクターが H S V またはプラスミドである、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記宿主細胞が、前記導入された H S V ベクターの複製を支援するための相補遺伝子産物を含む、項目 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 5 0)

前記単離された H S V が、宿主細胞、細胞片、培養培地または前記宿主細胞を培養する際に使用される任意の他の因子を実質的に含まない、項目 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記単離が、遠心分離、濾過、クロマトグラフィーまたはこれらの任意の組み合わせによるものである、項目 4 5 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

50