【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7月26日(2021.7.26)

【公表番号】特表2020-526190(P2020-526190A)
【公表日】令和2年8月31日(2020.8.31)
【年通号数】公開・登録公報2020-035
【出願番号】特願2019-572175(P2019-572175)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｎ　7/01　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/864　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　5/10　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/44　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/08　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｎ　7/01　ＺＮＡ
Ｃ１２Ｎ　15/864　１００Ｚ
Ｃ１２Ｎ　5/10
Ｃ１２Ｑ　1/44
Ｃ０７Ｋ　16/08
Ｃ１２Ｎ　15/10　１１２Ｚ
Ｃ１２Ｎ　15/10　１２０Ｚ

【手続補正書】
【提出日】令和3年6月9日(2021.6.9)
【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】
組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクター粒子を精製するための方法であって、
（ａ）ｒＡＡＶベクター粒子を含む細胞及び／又は細胞培養上清を回収して、回収物を製造するステップと、
（ｂ）任意選択でステップ（ａ）で製造された前記回収物を濃縮して、濃縮された回収物を製造するステップと、
（ｃ）ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物を溶解して、溶解物を製造するステップと、
（ｄ）ステップ（ｃ）で製造された前記溶解物を処理して、前記溶解物中の混入核酸を減少させ、それにより核酸が減少した溶解物を製造するステップと、
（ｅ）任意選択でステップ（ｄ）で製造された前記核酸が減少した溶解物を濾過して、清澄化された溶解物を製造し、任意選択で前記清澄化された溶解物を希釈して、希釈され清澄化された溶解物を製造するステップと、
（ｆ）ステップ（ｄ）で前記核酸が減少した溶解物、ステップ（ｅ）で清澄化された溶解物、又はステップ（ｅ）で製造された希釈され清澄化された溶解物を、カチオン交換カラムクロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成されるカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記カラム溶出物を希釈して、希釈されたカラム

溶出物を製造するステップと、
（ｇ）ステップ（ｆ）で製造された前記カラム溶出物又は前記希釈されたカラム溶出物を、アニオン交換クロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第２のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第２のカラム溶出物を濃縮して、濃縮された第２のカラム溶出物を製造するステップと、
（ｈ）ステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物又は前記濃縮された第２のカラム溶出物を、サイズ排除カラムクロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第３のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第３のカラム溶出物を濃縮して、濃縮された第３のカラム溶出物を製造するステップと、
（ｉ）ステップ（ｈ）で製造された前記第３のカラム溶出物又は前記濃縮された第３のカラム溶出物を濾過して、それにより精製されたｒＡＡＶベクター粒子を製造するステップと
を含む方法。
【請求項２】
組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクター粒子を精製するための方法であって、
（ａ）ｒＡＡＶベクター粒子を含む細胞及び／又は細胞培養上清を回収して、回収物を製造するステップと、
（ｂ）任意選択でステップ（ａ）で製造された前記回収物を濃縮して、濃縮された回収物を製造するステップと、
（ｃ）ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物を溶解して、溶解物を製造するステップと、
（ｄ）ステップ（ｃ）で製造された前記溶解物を処理して前記溶解物中の混入核酸を減少させ、それにより核酸が減少した溶解物を製造するステップと、
（ｅ）任意選択でステップ（ｄ）で製造された前記核酸が減少した溶解物を濾過して、清澄化された溶解物を製造し、任意選択で前記清澄化された溶解物を希釈して、希釈され清澄化された溶解物を製造するステップと、
（ｆ）ステップ（ｄ）で前記核酸が減少した溶解物、ステップ（ｅ）で清澄化された溶解物、又はステップ（ｅ）で製造された希釈され清澄化された溶解物を、カチオン交換カラムクロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成されるカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記カラム溶出物を濃縮して、濃縮されたカラム溶出物を製造するステップと、
（ｇ）ステップ（ｆ）で製造された前記カラム溶出物又は前記濃縮されたカラム溶出物を、サイズ排除カラムクロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第２のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第２のカラム溶出物を希釈して、希釈された第２のカラム溶出物を製造するステップと、
（ｈ）ステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物又は前記希釈された第２のカラム溶出物を、アニオン交換クロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第３のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第３のカラム溶出物を希釈して、希釈された第３のカラム溶出物を製造するステップと、
（ｉ）ステップ（ｈ）で製造された前記第３のカラム溶出物又は前記濃縮された第３のカラム溶出物を濾過して、それにより精製されたｒＡＡＶベクター粒子を製造するステップと
を含む方法。
【請求項３】
組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクター粒子を精製するための方法であって、

（ａ）ｒＡＡＶベクター粒子を含む細胞及び／又は細胞培養上清を回収して、回収物を製造するステップと、
（ｂ）任意選択でステップ（ａ）で製造された前記回収物を濃縮して、濃縮された回収物を製造するステップと、
（ｃ）ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物を溶解して、溶解物を製造するステップと、
（ｄ）ステップ（ｃ）で製造された前記溶解物を処理して前記溶解物中の混入核酸を減少させ、それにより核酸が減少した溶解物を製造するステップと、
（ｅ）任意選択でステップ（ｄ）で製造された前記核酸が減少した溶解物を濾過して、清澄化された溶解物を製造し、任意選択で前記清澄化された溶解物を希釈して、希釈され清澄化された溶解物を製造するステップと、
（ｆ）ステップ（ｄ）で前記核酸が減少した溶解物、ステップ（ｅ）で清澄化された溶解物、又はステップ（ｅ）で製造された希釈され清澄化された溶解物を、カチオン交換カラムクロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成されるカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記カラム溶出物を希釈して、希釈されたカラム溶出物を製造するステップと、
（ｇ）ステップ（ｆ）で製造された前記カラム溶出物又は前記希釈されたカラム溶出物を、アニオン交換クロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第２のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第２のカラム溶出物を濃縮して、濃縮された第２のカラム溶出物を製造するステップと、
（ｈ）ステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物又は前記濃縮された第２のカラム溶出物を濾過して、それにより精製されたｒＡＡＶベクター粒子を製造するステップと
を含む方法。
【請求項４】
組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクター粒子を精製するための方法であって：
（ａ）ｒＡＡＶベクター粒子を含む細胞及び／又は細胞培養上清を回収して、回収物を製造するステップと、
（ｂ）任意選択でステップ（ａ）で製造された前記回収物を濃縮して、濃縮された回収物を製造するステップと、
（ｃ）ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物を溶解して、溶解物を製造するステップと、
（ｄ）ステップ（ｃ）で製造された前記溶解物を処理して前記溶解物中の混入核酸を減少させ、それにより核酸が減少した溶解物を製造するステップと、
（ｅ）任意選択でステップ（ｄ）で製造された前記核酸が減少した溶解物を濾過して、清澄化された溶解物を製造し、任意選択で前記清澄化された溶解物を希釈して、希釈され清澄化された溶解物を製造するステップと、
（ｆ）ステップ（ｄ）で核酸が減少した前記溶解物、又はステップ（ｅ）で製造された清澄化された溶解物若しくは希釈され清澄化された溶解物を、ＡＡＶ親和性カラムクロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成されるカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記カラム溶出物を希釈して、希釈されたカラム溶出物を製造するステップと、
（ｇ）ステップ（ｆ）で製造された前記カラム溶出物又は前記希釈されたカラム溶出物を、アニオン交換クロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第２のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第２のカラム溶出物を濃縮して、濃縮された第２のカラム溶出物を製造するステップと、

（ｈ）任意選択でステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物又は前記濃縮された第２のカラム溶出物を、サイズ排除カラムクロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第３のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第３のカラム溶出物を濃縮して、濃縮された第３のカラム溶出物を製造するステップと、

（ｉ）ステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物若しくは前記希釈された第２のカラム溶出物を濾過するか、又はステップ（ｈ）で製造された前記第３のカラム溶出物若しくは前記濃縮された第３のカラム溶出物を濾過して、それにより精製されたｒＡＡＶベクター粒子を製造するステップと

を含む方法。

【請求項５】

組換えアデノ随伴ウイルス（ｒＡＡＶ）ベクター粒子を精製するための方法であって、

（ａ）ｒＡＡＶベクター粒子を含む細胞及び／又は細胞培養上清を回収して、回収物を製造するステップと、

（ｂ）任意選択でステップ（ａ）で製造された前記回収物を濃縮して、濃縮された回収物を製造するステップと、

（ｃ）ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物を溶解して、溶解物を製造するステップと、

（ｄ）ステップ（ｃ）で製造された前記溶解物を処理して前記溶解物中の混入核酸を減少させ、それにより核酸が減少した溶解物を製造するステップと、

（ｅ）任意選択でステップ（ｄ）で製造された前記核酸が減少した溶解物を濾過して、清澄化された溶解物を製造し、任意選択で前記清澄化された溶解物を希釈して、希釈され清澄化された溶解物を製造するステップと、

（ｆ）ステップ（ｄ）で前記核酸が減少した溶解物、又はステップ（ｅ）で製造された清澄化された溶解物若しくは希釈され清澄化された溶解物を、ＡＡＶ親和性カラムクロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成されるカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記カラム溶出物を濃縮して、濃縮されたカラム溶出物を製造するステップと、

（ｇ）ステップ（ｆ）で製造された前記カラム溶出物又は前記濃縮されたカラム溶出物を、サイズ排除カラムクロマトグラフィー（ＳＥＣ）に供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第２のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第２のカラム溶出物を希釈して、希釈された第２のカラム溶出物を製造するステップと、

（ｈ）任意選択でステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物又は前記希釈された第２のカラム溶出物を、アニオン交換クロマトグラフィーに供して、ｒＡＡＶベクター粒子で構成される第３のカラム溶出物を製造し、それによりｒＡＡＶベクター粒子を、タンパク質不純物又は他の製造／プロセスに関連する不純物から分離し、任意選択で前記第３のカラム溶出物を希釈して、希釈された第３のカラム溶出物を製造するステップと、

（ｉ）ステップ（ｇ）で製造された前記第２のカラム溶出物若しくは前記希釈された第２のカラム溶出物を濾過するか、又はステップ（ｈ）で製造された前記第３のカラム溶出物若しくは前記濃縮された第３のカラム溶出物を濾過して、それにより精製されたｒＡＡＶベクター粒子を製造するステップと

を含む方法。

【請求項６】

ステップ（ｂ）及び／又はステップ（ｆ）及び／又はステップ（ｇ）及び／又はステップ（ｈ）の前記濃縮が、限外濾過／透析濾過により、又は任意選択でタンジェンシャルフロー濾過（ＴＦＦ）による、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７】

前記ステップ（ａ）で製造された回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物の前記溶解が、物理的又は化学的手段による、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記物理的手段が、微小流動化又は均質化を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
ステップ（ｅ）の前記清澄化された溶解物の前記希釈が、リン酸緩衝水溶液、酢酸塩緩衝水溶液又はトリス緩衝水溶液による、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
ステップ（ｆ）の前記カラム溶出物又はステップ（ｇ）の前記第２のカラム溶出物の前記希釈が、リン酸緩衝水溶液、酢酸塩緩衝水溶液又はトリス緩衝水溶液による、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
ステップ（ｉ）から生じた前記ｒＡＡＶベクター粒子が、界面活性剤を用いて製剤化されて、ＡＡＶベクター製剤が製造される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
ステップ（ｆ）、（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記アニオン交換カラムクロマトグラフィーが、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）調整カラムクロマトグラフィーを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
ステップ（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記アニオン交換カラムクロマトグラフィーが、前記ｒＡＡＶベクター粒子の前記カラムからの溶出の前に、前記カラムをＰＥＧ溶液又は界面活性剤水溶液で洗浄することを含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
ステップ（ｆ）の前記カチオン交換カラムが、前記ｒＡＡＶベクター粒子の前記カラムからの溶出の前に、前記カラムを界面活性剤溶液で洗浄することを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記ｒＡＡＶベクター粒子が、ステップ（ｆ）、（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記アニオン交換カラムから、トリスＣｌ／ＮａＣｌ緩衝水溶液で溶出される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
ステップ（ｆ）、（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記アニオン交換カラムが、トリスＣｌ／ＮａＣｌ緩衝水溶液で洗浄されるか、又は１回又は複数回洗浄されて、第２の又は第３のカラム溶出物中のＡＡＶの空のカプシドの量を減少させる、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記ｒＡＡＶベクター粒子が、ステップ（ｆ）の前記カチオン交換カラムからリン酸／ＮａＣｌ緩衝水溶液又は酢酸塩／ＮａＣｌ緩衝水溶液に溶出される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
ステップ（ｆ）、（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記アニオン交換カラムが、四級化されたポリエチレンイミンなどの第四級アンモニウム官能基を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
ステップ（ｇ）及び／又は（ｈ）の前記サイズ排除カラム（ＳＥＣ）が、両端を含めて約１０，０００～約６００，０００の分離／分画範囲（分子量）を有する、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
ステップ（ｆ）の前記カチオン交換カラムが、スルホン酸又はスルホプロピルなどの官

能基を含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記ＡＡＶ親和性カラムが、ＡＡＶのカプシドタンパク質に結合するタンパク質又はリガンドを含む、請求項３～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
塩化セシウム勾配超遠心分離のステップが除外される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記ｒＡＡＶベクター粒子が、ｓｉＲＮＡ、アンチセンス分子、ｍｉＲＮＡ、リボザイム及びｓｈＲＮＡからなる群から選択される核酸、又は、
インスリン、グルカゴン、成長ホルモン（ＧＨ）、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、成長ホルモン放出因子（ＧＲＦ）、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、黄体形成ホルモン（ＬＨ）、ヒト絨毛膜性腺刺激ホルモン（ｈＣＧ）、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）、アンジオポエチン、アンジオスタチン、顆粒球コロニー刺激因子（ＧＣＳＦ）、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、結合組織成長因子（ＣＴＧＦ）、塩基性線維芽細胞増殖因子（ｂＦＧＦ）、酸性線維芽細胞増殖因子（ａＦＧＦ）、上皮成長因子（ＥＧＦ）、トランスフォーミング成長因子α（ＴＧＦα）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、インスリン様成長因子Ｉ及びＩＩ（ＩＧＦ－Ｉ及びＩＧＦ－ＩＩ）、ＴＧＦβ、アクチビン、インヒビン、骨形成タンパク質（ＢＭＰ）、神経成長因子（ＮＧＦ）、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロトロフィンＮＴ－３及びＮＴ４／５、毛様体神経栄養因子（ＣＮＴＦ）、グリア細胞株由来神経栄養因子（ＧＤＮＦ）、ニュールツリン、アグリン、ネトリン－１及びネトリン－２、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、エフリン、ノギン、ソニックヘッジホッグ並びにチロシンヒドロキシラーゼからなる群から選択される遺伝子生成物、又は、
トロンボポエチン（ＴＰＯ）、インターロイキン（ＩＬ１～ＩＬ－１７）、単球走化性タンパク質、白血病阻止因子、顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子、Ｆａｓリガンド、腫瘍壊死因子α及びβ、インターフェロンα、β、及びγ、幹細胞因子、ｆｌｋ－２／ｆｌｔ３リガンド、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ及びＩｇＥ、キメラ免疫グロブリン、ヒト化抗体、単鎖抗体、Ｔ細胞受容体、キメラＴ細胞受容体、単鎖Ｔ細胞受容体、クラスＩ及びクラスＩＩのＭＨＣ分子からなる群から選択される遺伝子生成物、
をコードする導入遺伝子を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記ｒＡＡＶベクター粒子が、カルバモイルシンテターゼＩ、オルニチントランスカルバミラーゼ、アルギノスクシネートシンテターゼ、アルギノスクシネートリアーゼ、アルギナーゼ、フマリルアセトアセテートヒドロラーゼ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、アルファ－１アンチトリプシン、グルコース－６－ホスファターゼ、ポルホビリノーゲンデアミナーゼ、第Ｖ因子、第ＶＩＩＩ因子、第ＩＸ因子、シスタチオンベーター－シンターゼ、分岐鎖ケト酸デカルボキシラーゼ、アルブミン、イソバレリル－ｃｏＡデヒドロゲナーゼ、プロピオニルＣｏＡカルボキシラーゼ、メチルマロニルＣｏＡムターゼ、グルタリルＣｏＡデヒドロゲナーゼ、インスリン、ベーターグルコシダーゼ、ピルベートカルボキシレート、肝ホスホリラーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、グリシンデカルボキシラーゼ、ＲＰＥ６５、Ｈ－タンパク質、Ｔ－タンパク質、嚢胞性線維症膜貫通制御因子（ＣＦＴＲ）配列、及びジストロフィンｃＤＮＡ配列からなる群から選択される先天性代謝異常の修正に有用なタンパク質をコードする導入遺伝子を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
ステップ（ａ）で製造された前記回収物又はステップ（ｂ）で製造された前記濃縮された回収物から全ｒＡＡＶベクター粒子の約５０～９０％を回収する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
ステップ（ｃ）及び（ｄ）が、実質的に同時に実施される、請求項１～２５のいずれか

一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記ｒＡＡＶベクター粒子が、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、Ｒｈ１０、Ｒｈ７４、配列番号１又は配列番号２のカプシド配列と７０％以上の同一性を有するカプシド配列を含むか、
又は、前記ｒＡＡＶベクター粒子が、ＡＡＶ１、ＡＡＶ２、ＡＡＶ３、ＡＡＶ４、ＡＡＶ５、ＡＡＶ６、ＡＡＶ７、ＡＡＶ８、ＡＡＶ９、ＡＡＶ１０、Ｒｈ１０、又はＲｈ７４のＩＴＲ配列と７０％以上の同一性を有するＩＴＲ配列を含む、
請求項１～２６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２８】
前記細胞が、懸濁又は付着の細胞、又は、哺乳動物の細胞、又はＨＥＫ－２９３細胞を含む、請求項１～２７のいずれか一項に記載の方法。