【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10月1日(2020.10.1)

【公表番号】特表2019-531276(P2019-531276A)
【公表日】令和1年10月31日(2019.10.31)
【年通号数】公開・登録公報2019-044
【出願番号】特願2019-512007(P2019-512007)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　35/15　(2015.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　37/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　 3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/17　(2015.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/28　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/155　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/426　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/64　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/58　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/585　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/506　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/496　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　 5/078　(2010.01)
Ｃ１２Ｎ　 5/0783　(2010.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　35/15　Ｚ
Ａ６１Ｐ　43/00　１０５
Ａ６１Ｐ　37/02
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　 3/10
Ａ６１Ｋ　35/15　Ａ
Ａ６１Ｋ　35/17　Ａ
Ａ６１Ｋ　35/17　Ｚ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　38/28
Ａ６１Ｋ　31/155
Ａ６１Ｋ　31/426
Ａ６１Ｋ　31/64
Ａ６１Ｋ　31/58
Ａ６１Ｋ　31/585
Ａ６１Ｋ　31/506
Ａ６１Ｋ　31/496
Ｃ１２Ｎ　 5/078
Ｃ１２Ｎ　 5/0783

【手続補正書】
【提出日】令和2年8月20日(2020.8.20)
【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】
教育された単核細胞生成物を含む、リンパ球の自己反応性を特徴とする疾患を治療するための医薬組成物であって、順番に、
（１）リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患に罹患している対象から単核細胞を含有する全血試料を滅菌条件下で取得することと；
（２）（１）の全血試料を処理施設に搬送することと；
（３）前記全血試料から単核細胞（ＭＮＣ）を滅菌的に精製して単核細胞調製物を形成することと；
（４）前記単核細胞調製物を、接着性臍帯血幹細胞（ＵＣ－ＳＣ）の生存可能な集団を含むバイオリアクター装置に導入することであって、前記接着性ＵＣ－ＳＣが少なくとも８０％コンフルエントであることと；
（５）前記単核細胞調製物中の前記単核細胞と前記ＵＣ－ＳＣが、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも０．５時間、少なくとも０．６時間、少なくとも０．７時間、少なくとも０．８時間、少なくとも０．９時間、少なくとも１．０時間、少なくとも１．５時間、少なくとも２時間、少なくとも２．５時間、少なくとも３時間、少なくとも３．５時間、少なくとも４時間、少なくとも４．５時間、少なくとも５時間、少なくとも５．５時間、少なくとも６時間、少なくとも６．５時間、少なくとも７時間、少なくとも７．５時間、または少なくとも８時間、滅菌条件下で相互作用することができるように前記単核細胞調製物を前記ＵＣ－ＳＣと共培養して、前記教育された単核細胞生成物を形成することと；
（６）前記教育された単核細胞生成物を前記バイオリアクター装置から滅菌条件下で採取することと；
（７）少なくとも10^4、少なくとも10^5、少なくとも10^6、少なくとも10^7、少なくとも10^8、少なくとも10^9、または、少なくとも10^{10}個の単核細胞を有する、前記教育された単核細胞生成物の純度、滅菌性、およびパーセント生存率を確認することと；
（８）前記教育された単核細胞生成物を前記対象への血管内注入のための臨床施設に搬送することと；
（９）治療有効量の前記教育された単核細胞生成物が前記対象に送達されるよう前記教育された単核細胞生成物を含む前記医薬組成物を前記対象に血管内注入すること；及び
（１０）対象の生涯にわたって必要に応じて複数の注入日で、ステップ（１）から（９）を順番に繰り返すこと
を含むプロセスによって、前記教育された単核細胞生成物が調製されかつ前記医薬組成物が用いられ、
前記治療有効量の前記教育された単核細胞生成物は、前記対象のＴ細胞区画における自己反応性を調節するのに有効であり得、かつリンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患の症状を軽減するのに有効であり得る、前記医薬組成物。
【請求項２】
前記対象が白人民族である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患が自己免疫疾患である、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記自己免疫疾患が糖尿病である、請求項３に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記自己免疫疾患が１型糖尿病である、請求項３に記載の医薬組成物。
【請求項６】

前記自己免疫疾患が２型糖尿病である、請求項３に記載の医薬組成物。
【請求項７】
臍帯血単核幹細胞が単離された単核細胞と同種異系である、請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
（ａ）健康なドナーから得られた新鮮な臍帯血ユニットを取得することと；
（ｂ）密度勾配遠心分離により臍帯血から単核細胞画分を単離することと；
（ｃ）赤血球を除去することと；
（ｄ）ＵＣ単核細胞を生理緩衝食塩水で洗浄することと；
（ｅ）バイオリアクター内で無血清培地中に少なくとも１×１０^{6}細胞の播種密度で前記ＵＣ単核細胞を播種することと；
（ｆ）前記ＵＣ単核細胞を無血清培地で培養し、２～３日ごとに半分の培地又は前記培地を交換して非接着性細胞を除去し、少なくとも１０日間、少なくとも８０％コンフルエントまで増殖させることと；
（ｇ）（ｆ）におけるコンフルエントな接着性ＵＣ－ＳＣの試料の滅菌性および生存性を確認することと
を順番に含むプロセスによって、ＵＣ－ＳＣを含む前記バイオリアクター装置を調製することをさらに含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
治療量の教育された単核細胞生成物を含む医薬組成物であって、前記教育された単核細胞生成物が、
（１）リンパ球の自己反応性を特徴とする疾患に罹患している対象から単核細胞を含有する全血試料を滅菌条件下で取得することと；
（２）（１）の全血試料を処理施設に搬送することと；
（３）前記全血試料から単核細胞（ＭＮＣ）を滅菌的に精製して単核細胞調製物を形成することと；
（４）前記単核細胞調製物を接着性臍帯血幹細胞（ＵＣ－ＳＣ）の生存可能な集団を含むバイオリアクター装置に導入することであって、前記接着性ＵＣ－ＳＣが少なくとも８０％コンフルエントであることと；
（５）前記単核細胞調製物中の前記単核細胞と前記ＵＣ－ＳＣが、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも０．５時間、少なくとも０．６時間、少なくとも０．７時間、少なくとも０．８時間、少なくとも０．９時間、少なくとも１．０時間、少なくとも１．５時間、少なくとも２時間、少なくとも２．５時間、少なくとも３時間、少なくとも３．５時間、少なくとも４時間、少なくとも４．５時間、少なくとも５時間、少なくとも５．５時間、少なくとも６時間、少なくとも６．５時間、少なくとも７時間、少なくとも７．５時間、または少なくとも８時間、滅菌条件下で相互作用することができるように前記単核細胞調製物を前記ＵＣ－ＳＣと共培養して、前記教育された単核細胞生成物を形成することと
を含むプロセスによって産生され、
治療有効量の前記教育された単核細胞生成物は、前記対象のＴ細胞区画における自己反応性を調節するのに有効であり、かつリンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患の症状を軽減するのに有効であり、
前記教育された単核細胞生成物が、
（ｉ）少なくとも１×１０^{8}、少なくとも１×１０^{9}、または少なくとも１×１０^{10}個の単核細胞と；
（ｉｉ）T_{EM} ＣＤ４$^{+}$、T_{EM} ＣＤ８$^{+}$、T_{CM} ＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{CM} ＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{CM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{-}$、T_{CM} ＣＤ４$^{+}$、T_{CM} ＣＤ８$^{+}$、ナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ナイーブＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{EM} ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ４$^{+}$、T_{EM} ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ８$^{+}$、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$、T_{EM} ＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＤ４$^{+}$ＨＬ

Ａ⁻ＤＲ⁺、およびＣＤ８⁺ＨＬＡ⁻ＤＲ⁺細胞からなる群から選択されるＴ細胞の調節された集団と
を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM} ＣＤ４⁺細胞の低減した亜集団およびT_{EM} ＣＤ８⁺細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{CM} ＣＤ４⁺ＣＤ４５ＲＡ⁻ＣＣＲ７⁺細胞の増加した亜集団およびT_{CM} ＣＤ８⁺ＣＣＲ７⁺細胞の増加した亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{CM} ＣＤ４５ＲＯ⁺ＣＣＲ７⁺細胞の増加した亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ⁺ＣＣＲ７⁻細胞の低減した亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したT_{CM} ＣＤ４⁺細胞の亜集団およびT_{CM} ＣＤ８⁺細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したナイーブＣＤ４⁺ＣＣＲ７⁺Ｔ細胞の亜集団およびナイーブＣＤ８⁺ＣＣＲ７⁺Ｔ細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、ナイーブＣＤ４⁺ＣＤ４５ＲＡ⁺ＣＣＲ７⁺Ｔ細胞の増加した亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、低減したT_{EM} ＣＤ４⁺細胞の亜集団およびT_{EM} ＣＤ８⁺細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したT_{EM} ＣＣＲ７⁺ＣＤ４⁺細胞の亜集団およびT_{EM} ＣＣＲ７⁺ＣＤ８⁺細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、低減したＣＤ４⁺ＨＬＡ⁻ＤＲ⁺Ｔ細胞の亜集団およびＣＤ８⁺ＨＬＡ⁻ＤＲ⁺Ｔ細胞の亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ⁺ＣＤ６２Ｌ⁻細胞の増加した亜集団を含む、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患が１型糖尿病であり、かつ前記対象のＴ細胞区画において調節された自己反応性が、β細胞機能の改善を含む、請求項９～２０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
β細胞機能の前記改善が、血清Ｃ－ペプチドレベルの増加を含む、請求項２１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
インスリン、インスリン類似体、ビグアニド、チアゾリジンジオン、分泌促進薬、スルホニル尿素、非スルホニル尿素分泌促進薬、グリニド、メトホルミン、α－グルコシダー

ゼ阻害剤、メグリチニド、α－グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）模倣体、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）アゴニスト、アミリン類似体、ジペプチジルペプチダーゼ－４阻害剤、インクレチン模倣体、胃抑制ペプチド類似体、アミリン類似体、グリコ尿、フィナステリド、デュタステリド、ミノキシジル、ケトコナゾール、スピロノラクトン、フルタミド、シクロスポリン、クロベタゾール、抗ＣＤ３抗体、インスリン受容体の小分子活性化剤、フルオシノニド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療薬をさらに含む、請求項９～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

インスリン、インスリン類似体、ビグアニド、チアゾリジンジオン、分泌促進薬、スルホニル尿素、非スルホニル尿素分泌促進薬、グリニド、メトホルミン、α－グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、α－グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）模倣体、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）アゴニスト、アミリン類似体、ジペプチジルペプチダーゼ－４阻害剤、インクレチン模倣体、胃抑制ペプチド類似体、アミリン類似体、グリコ尿、フィナステリド、デュタステリド、ミノキシジル、ケトコナゾール、スピロノラクトン、フルタミド、シクロスポリン、クロベタゾール、抗ＣＤ３抗体、インスリン受容体の小分子活性化剤、フルオシノニド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療薬と組み合わせて使用される、請求項９～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

リンパ球の自己反応性を特徴とする疾患の治療のための医薬の調製における教育された単核細胞生成物の使用であって、順番に、

（１）リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患に罹患している対象から単核細胞を含有する全血試料を滅菌条件下で取得することと；

（２）（１）の全血試料を処理施設に搬送することと；

（３）前記全血試料から単核細胞（ＭＮＣ）を滅菌的に精製して単核細胞調製物を形成することと；

（４）前記単核細胞調製物を、接着性臍帯血幹細胞（ＵＣ－ＳＣ）の生存可能な集団を含むバイオリアクター装置に導入することであって、前記接着性ＵＣ－ＳＣが少なくとも８０％コンフルエントであることと；

（５）前記単核細胞調製物中の前記単核細胞と前記ＵＣ－ＳＣが、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも０．５時間、少なくとも０．６時間、少なくとも０．７時間、少なくとも０．８時間、少なくとも０．９時間、少なくとも１．０時間、少なくとも１．５時間、少なくとも２時間、少なくとも２．５時間、少なくとも３時間、少なくとも３．５時間、少なくとも４時間、少なくとも４．５時間、少なくとも５時間、少なくとも５．５時間、少なくとも６時間、少なくとも６．５時間、少なくとも７時間、少なくとも７．５時間、または少なくとも８時間、滅菌条件下で相互作用することができるように前記単核細胞調製物を前記ＵＣ－ＳＣと共培養して、前記教育された単核細胞生成物を形成することと；

（６）前記教育された単核細胞生成物を前記バイオリアクター装置から滅菌条件下で採取することと；

（７）少なくとも10^4、少なくとも10^5、少なくとも10^6、少なくとも10^7、少なくとも10^8、少なくとも10^9、または、少なくとも10^{10}個の単核細胞を有する、前記教育された単核細胞生成物の純度、滅菌性、およびパーセント生存率を確認すること

を含むプロセスによって、前記教育された単核細胞生成物が調製され、

順番に、

（８）前記教育された単核細胞生成物を前記対象への血管内注入のための臨床施設に搬送することと；

（９）治療有効量の前記教育された単核細胞生成物を前記対象に血管内注入することと；

（１０）対象の生涯にわたって必要に応じて複数の注入日で、ステップ（１）から（９）を順番に繰り返すこと
を含むプロセスによって、前記治療が行われ、
前記治療有効量の前記教育された単核細胞生成物は、前記対象のＴ細胞区画における自己反応性を調節するのに有効であり得、かつリンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患の症状を軽減するのに有効であり得る、前記使用。
【請求項２６】
前記対象が白人民族である、請求項２５に記載の使用。
【請求項２７】
リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患が自己免疫疾患である、請求項２５又は２６に記載の使用。
【請求項２８】
前記自己免疫疾患が糖尿病である、請求項２７に記載の使用。
【請求項２９】
前記自己免疫疾患が１型糖尿病である、請求項２７に記載の使用。
【請求項３０】
前記自己免疫疾患が２型糖尿病である、請求項２７に記載の使用。
【請求項３１】
臍帯血単核幹細胞が単離された単核細胞と同種異系である、請求項２５～３０のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３２】
（ａ）健康なドナーから得られた新鮮な臍帯血ユニットを取得することと；
（ｂ）密度勾配遠心分離により臍帯血から単核細胞画分を単離することと；
（ｃ）赤血球を除去することと；
（ｄ）ＵＣ単核細胞を生理緩衝食塩水で洗浄することと；
（ｅ）バイオリアクター内で無血清培地中に少なくとも１×１０^{6}細胞の播種密度で前記ＵＣ単核細胞を播種することと；
（ｆ）前記ＵＣ単核細胞を無血清培地で培養し、２～３日ごとに半分の培地又は前記培地を交換して非接着性細胞を除去し、少なくとも１０日間、少なくとも８０％コンフルエントまで増殖させることと；
（ｇ）（ｆ）におけるコンフルエントな接着性ＵＣ－ＳＣの試料の滅菌性および生存性を確認することと
を順番に含むプロセスによって、ＵＣ－ＳＣを含む前記バイオリアクター装置を調製することをさらに含む、請求項２５～３１のいずれか１項に記載の使用。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０３３０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０３３０】
本発明をその具体的な実施態様を参照して説明したが、本発明の真の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更がなされたり、均等物と置き換えたりすることができることは当業者によって理解されるべきである。さらに、特定の状況、物質、物質の組成、プロセス、プロセスステップまたはステップを本発明の目的、精神および範囲に適合させるために多くの修正がなされ得る。全てのそのような修正は、本明細書に添付の特許請求の範囲の範囲内に入ることが意図される。
本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。
〔１〕リンパ球の自己反応性を特徴とする疾患を治療する方法であって、順番に、
（１）リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患に罹患している対象から単核細胞を含有する全血試料を滅菌条件下で取得することと；

（２）（１）の全血試料を処理施設に搬送することと；
（３）前記全血試料から単核細胞（ＭＮＣ）を滅菌的に精製して単核細胞調製物を形成することと；
（４）前記単核細胞調製物を、接着性臍帯血幹細胞（ＵＣ－ＳＣ）の生存可能な集団を含むバイオリアクター装置に導入することであって、前記接着性ＵＣ－ＳＣが少なくとも８０％コンフルエントであることと；
（５）前記単核細胞調製物中の前記単核細胞とＣＢ－ＳＣが、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも０．５時間、少なくとも０．６時間、少なくとも０．７時間、少なくとも０．８時間、少なくとも０．９時間、少なくとも１．０時間、少なくとも１．５時間、少なくとも２時間、少なくとも２．５時間、少なくとも３時間、少なくとも３．５時間、少なくとも４時間、少なくとも４．５時間、少なくとも５時間、少なくとも５．５時間、少なくとも６時間、少なくとも６．５時間、少なくとも７時間、少なくとも７．５時間、または少なくとも８時間、滅菌条件下で相互作用することができるように前記単核細胞調製物をＣＢ－ＳＣと共培養して、教育された単核細胞生成物を形成することと；
（６）前記教育された単核細胞生成物を前記バイオリアクター装置から滅菌条件下で採取することと；
（７）少なくとも10^4、少なくとも10^5、少なくとも10^6、少なくとも10^7、少なくとも10^8、少なくとも10^9、または、少なくとも10^{10}個の単核細胞を有する、前記教育された単核細胞生成物の純度、滅菌性、およびパーセント生存率を確認することと；
（８）前記教育された単核細胞生成物を前記対象への血管内注入のための臨床施設に搬送することと；
（９）治療有効量の前記教育された単核細胞生成物を前記対象に血管内注入すること；及び
（１０）対象の生涯にわたって必要に応じて複数の注入日で、ステップ（１）から（９）を順番に繰り返すこと
を含み、
前記治療有効量の前記教育された単核細胞生成物は、前記対象のＴ細胞区画における自己反応性を調節するのに有効であり得、かつリンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患の症状を軽減するのに有効であり得る、方法。
〔２〕前記対象が白人民族である、前記〔１〕に記載の方法。
〔３〕リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患が自己免疫疾患である、前記〔１〕に記載の方法。
〔４〕前記自己免疫疾患が糖尿病である、前記〔３〕に記載の方法。
〔５〕前記自己免疫疾患が１型糖尿病である、前記〔３〕に記載の方法。
〔６〕前記自己免疫疾患が２型糖尿病である、前記〔３〕に記載の方法。
〔７〕臍帯血単核幹細胞が単離された単核細胞と同種異系である、前記〔１〕に記載の方法。
〔８〕（ａ）健康なドナーから得られた新鮮な臍帯血ユニットを取得することと；
（ｂ）密度勾配遠心分離により臍帯血から単核細胞画分を単離することと；
（ｃ）赤血球を除去することと；
（ｄ）ＵＣ単核細胞を生理緩衝食塩水で洗浄することと；
（ｅ）バイオリアクター内で無血清培地中に少なくとも1×10^6細胞の播種密度で前記ＵＣ単核細胞を播種することと；
（ｆ）前記ＵＣ単核細胞を無血清培地で培養し、２～３日ごとに半分の培地又は前記培地を交換して非接着性細胞を除去し、少なくとも１０日間、少なくとも８０％コンフルエントまで増殖させることと；
（ｇ）（ｆ）におけるコンフルエントな接着性ＵＣ－ＳＣの試料の滅菌性および生存性を確認することと
を順番に含むプロセスによって、ＵＣ－ＳＣを含む生物医学装置を調製することをさらに

含む、前記〔１〕に記載の方法。
〔９〕治療量の教育された単核細胞生成物を含む医薬であって、前記教育された単核細胞生成物が、
（１）リンパ球の自己反応性を特徴とする疾患に罹患している対象から単核細胞を含有する全血試料を滅菌条件下で取得することと；
（２）（１）の全血試料を処理施設に搬送することと；
（３）前記全血試料から単核細胞（ＭＮＣ）を滅菌的に精製して単核細胞調製物を形成することと；
（４）前記単核細胞調製物を接着性臍帯血幹細胞（ＵＣ－ＳＣ）の生存可能な集団を含むバイオリアクター装置に導入することであって、前記接着性ＵＣ－ＳＣが少なくとも８０％コンフルエントであることと；
（５）前記単核細胞調製物中の前記単核細胞とＣＢ－ＳＣが、少なくとも０．１時間、少なくとも０．２時間、少なくとも０．３時間、少なくとも０．４時間、少なくとも０．５時間、少なくとも０．６時間、少なくとも０．７時間、少なくとも０．８時間、少なくとも０．９時間、少なくとも１．０時間、少なくとも１．５時間、少なくとも２時間、少なくとも２．５時間、少なくとも３時間、少なくとも３．５時間、少なくとも４時間、少なくとも４．５時間、少なくとも５時間、少なくとも５．５時間、少なくとも６時間、少なくとも６．５時間、少なくとも７時間、少なくとも７．５時間、または少なくとも８時間、滅菌条件下で相互作用することができるように前記単核細胞調製物をＣＢ－ＳＣと共培養して、前記教育された単核細胞生成物を形成することと
を含むプロセスによって産生され、
治療有効量の前記教育された単核細胞生成物は、前記対象のＴ細胞区画における自己反応性を調節するのに有効であり、かつリンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患の症状を軽減するのに有効であり、
前記教育された単核細胞生成物が、
（ｉ）少なくとも1×10^{8}、少なくとも1×10^{9}、または少なくとも1×10^{10}個の単核細胞と；
（ｉｉ）T_{EM} ＣＤ４$^{+}$、T_{EM} ＣＤ８$^{+}$、T_{CM} ＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{CM} ＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{CM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{-}$、T_{CM} ＣＤ４$^{+}$、T_{CM} ＣＤ８$^{+}$、ナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ナイーブＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、T_{EM} ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ４$^{+}$、T_{EM} ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ８$^{+}$、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$、T_{EM} ＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$、ＣＤ４$^{+}$ＨＬＡ$^{-}$ＤＲ$^{+}$、およびＣＤ８$^{+}$ＨＬＡ$^{-}$ＤＲ$^{+}$細胞からなる群から選択されるＴ細胞の調節された集団と
を含む、医薬。
〔１０〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM} ＣＤ４$^{+}$細胞の低減した亜集団およびT_{EM} ＣＤ８$^{+}$細胞の亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１１〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{CM} ＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{-}$ＣＣＲ７$^{+}$細胞の増加した亜集団およびT_{CM} ＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$細胞の増加した亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１２〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{CM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$細胞の増加した亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１３〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM} ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＣＲ７$^{-}$細胞の低減した亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１４〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したT_{CM} ＣＤ４$^{+}$細胞の亜集団およびT_{CM} ＣＤ８$^{+}$細胞の亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１５〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$Ｔ細胞の亜集団およびナイーブＣＤ８$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$Ｔ細胞の亜集団を含む

、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１６〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、ナイーブＣＤ４$^{+}$ＣＤ４５ＲＡ$^{+}$ＣＣＲ７$^{+}$Ｔ細胞の増加した亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１７〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、低減したT_{EM}　ＣＤ４$^{+}$細胞の亜集団およびT_{EM}　ＣＤ８$^{+}$細胞の亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１８〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、増加したT_{EM}　ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ４$^{+}$細胞の亜集団およびT_{EM}　ＣＣＲ７$^{+}$ＣＤ８$^{+}$細胞の亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔１９〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、低減したＣＤ４$^{+}$ＨＬＡ$^{-}$ＤＲ$^{+}$Ｔ細胞の亜集団およびＣＤ８$^{+}$ＨＬＡ$^{-}$ＤＲ$^{+}$Ｔ細胞の亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔２０〕前記教育された単核細胞生成物が、未処理の対照と比較して、T_{EM}　ＣＤ４５ＲＯ$^{+}$ＣＤ６２Ｌ$^{-}$細胞の増加した亜集団を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔２１〕リンパ球の自己反応性を特徴とする前記疾患が１型糖尿病であり、かつ前記対象のＴ細胞区画において調節された自己反応性が、β細胞機能の改善を含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。
〔２２〕β細胞機能の前記改善が、血清Ｃ－ペプチドレベルの増加を含む、前記〔２１〕に記載の医薬組成物。
〔２３〕インスリン、インスリン類似体、ビグアニド、チアゾリジンジオン、分泌促進薬、スルホニル尿素、非スルホニル尿素分泌促進薬、グリニド、メトホルミン、α－グルコシダーゼ阻害剤、メグリチニド、α－グルコシダーゼ阻害剤、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）模倣体、グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）アゴニスト、アミリン類似体、ジペプチジルペプチダーゼ－４阻害剤、インクレチン模倣体、胃抑制ペプチド類似体、アミリン類似体、グリコ尿、フィナステリド、デュタステリド、ミノキシジル、ケトコナゾール、スピロノラクトン、フルタミド、シクロスポリン、クロベタゾール、抗ＣＤ３抗体、インスリン受容体の小分子活性化剤、フルオシノニド、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される治療薬をさらに含む、前記〔９〕に記載の医薬組成物。