【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11月11日(2021.11.11)

【公表番号】特表2020-535848(P2020-535848A)
【公表日】令和2年12月10日(2020.12.10)
【年通号数】公開・登録公報2020-050
【出願番号】特願2020-540247(P2020-540247)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｍ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/39　(2015.01)
Ａ６１Ｐ　3/10　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｍ　3/00　Ｚ
Ａ６１Ｋ　35/39
Ａ６１Ｐ　3/10

【手続補正書】
【提出日】令和3年9月28日(2021.9.28)
【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】
細胞収容装置であって、
第１の表面と前記第１の表面と対向する複数の第２の表面とを有する第１のメンブレンと、
前記第１のメンブレンの前記第２の表面に対向しそこに取り付けられた第２のメンブレンと、を含み、
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは細胞集団を収容するように構成された囲まれたコンパートメントを形成し、
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンのうちの少なくとも一方は焼結されている、前記細胞収容装置。
【請求項２】
前記装置は厚さが５０μｍ～５００μｍであるかまたは５０μｍもしくは５００μｍと等しい、請求項１に記載の装置。
【請求項３】
前記第１のメンブレンと前記第２のメンブレンとの間に形成された複数のチャネルをさらに含む、請求項１または２に記載の装置。
【請求項４】
前記複数のチャネルは高さ対直径比が少なくとも約０．２である、請求項３に記載の装置。
【請求項５】
前記装置は、横断面に沿った面積あたりのチャネル数が５０／ｃｍ^{2}よりも大きい、請求項３に記載の装置。
【請求項６】
前記第１のメンブレン及び／または前記第２のメンブレンが、ＰＶＤＦ、ＰＴＦＥ、ｅＰＴＦＥ、ＰＣＬ、ＰＥ／ＰＥＳ、ＰＰ、ＰＳ、ＰＭＭＡ、ＰＬＧＡ、ＰＬＬＡ、及び／

またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の装置。
【請求項７】
前記第１のメンブレン及び／または前記第２のメンブレンが、ｅＰＴＦＥを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の装置。
【請求項８】
前記装置を受け取るように構成されたフレームをさらに含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の装置。
【請求項９】
前記フレームは、前記細胞収容装置の座屈を防ぐように構成された柔軟なメカニズムを含む、請求項８に記載の装置。
【請求項１０】
前記囲まれたコンパートメントに配置された前記細胞集団をさらに含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１１】
前記細胞集団は、グルコース促進インスリン分泌（ＧＳＩＳ）が可能である、請求項１０に記載の装置。
【請求項１２】
前記細胞集団は幹細胞由来細胞集団である、請求項１０に記載の装置。
【請求項１３】
前記第１のメンブレン及び／または前記第２のメンブレン上のコーティングをさらに含み、前記コーティングが親水性ポリマーを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１４】
前記装置はインスリン拡散係数が約2×10^{-6} cm^2／ｓ～約1×10^{-5} cm^2／ｓである、請求項１～１３のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１５】
前記装置の最大酸素拡散距離は約１５０μｍ未満である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１６】
第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方が半透性である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１７】
前記コンパートメントの表面積対体積比が少なくとも約$40\ cm^{-1}$である、請求項１～１６のいずれか一項の装置。
【請求項１８】
前記第１のメンブレン及び／または前記第２のメンブレンが、５ｎｍ～２５００ｎｍの平均孔径を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の装置。
【請求項１９】
前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方が前記細胞集団を免疫攻撃から保護するように構成されている、請求項１～１８のいずれか一項に記載の装置。
【請求項２０】
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンのうちの少なくとも一方は、前記装置内での前記細胞集団の血管新生を可能にするように構成されている、請求項１～１９のいずれか一項に記載の装置。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０２０４
【補正方法】変更
【補正の内容】

【０２０４】
例３１
ミニブタモデルへの生体内移植
この例では、人間サイズの超極薄装置のミニブタ移植研究について説明する。１０のミニブタに、空の超極薄装置、またはＳＣ膵島細胞（ＳＥＭ－０１）または腹膜前もしくは皮下部位の豚膵島細胞が充填された超極薄装置を移植した。図８３Ａに、ミニブタに移植されたヒト単一モジュールデザインの２．６ｍｍドットピッチを伴う超極薄装置の例を示す。図８３Ｂに、ミニブタの正中線から約３インチ離れて肋骨縁を避ける場所にある標的とする腹膜前または皮下移植部位を示す。図８３Ｃに、装置の移植に備えるためのＢｏｖｉｅ電気焼灼による皮下切開を示す。図８３Ｄに、装置の移植に備えるための照明された牽引子による腹膜前切開を示す。移植部位の切開は、異なる移植アプローチに適応させることができる。図８４Ａに、超極薄装置の皮下留置の例を示す。図８４Ｂに、超極薄装置の腹膜前留置の例を示す。図８５に、超極薄装置の皮下（ＳＱ）及び腹膜前（ＰＰ）移植から２週間後のミニブタの例を示す。画像は移植部位の周囲に炎症があるという肉眼的証拠は何ら示しておらず、動物も窮迫または痛みの徴候は示さなかった。
本発明は、例えば、以下の項目を提供する。
(項目１)
細胞収容装置であって、
（ａ）複数のチャネルを含む第１の表面と前記第１の表面と対向する複数の第２の表面とを有する第１のメンブレンと、
（ｂ）前記第１のメンブレンの前記複数の第２の表面に対向しそこに取り付けられた第２のメンブレンと、を含み、
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは、表面積対体積比が少なくとも約４０ｃｍ$^{-1}$の囲まれたコンパートメントを形成し、
前記囲まれたコンパートメントは、前記装置内に細胞を収容するための体積を与える前記細胞収容装置。
(項目２)
前記コンパートメントは単一の連続したオープンスペースを含む項目１に記載の装置。
(項目３)
体積は約８ｕＬ～約１、０００ｕＬである項目１に記載の装置。
(項目４)
長さ及び幅の少なくとも一方が約０．２５ｃｍ～約３ｃｍである項目１に記載の装置。
(項目５)
厚さが少なくとも約３００μｍである項目１に記載の装置。
(項目６)
前記複数のチャネルは前記第１のメンブレンに略垂直である項目１に記載の装置。
(項目７)
前記複数のチャネルは直線アレイ内に配列されている項目１に記載の装置。
(項目８)
前記複数のチャネルは極性アレイ内に配列されている項目１に記載の装置。
(項目９)
前記複数のチャネルは平均直径が約４００μｍ～約３、０００μｍである項目１に記載の装置。
(項目１０)
前記直径は、前記複数のチャネル内の最も狭い点で測定される項目９に記載の装置。
(項目１１)
前記複数の各チャネルの中心は別のチャネルの中心から約７５μｍ～約５００μｍの距離で分離されている項目１に記載の装置。
(項目１２)
前記チャネルは、高さ対直径比が少なくとも約０．２である項目１に記載の装置。

(項目１３)
前記装置は、横断面に沿った面積あたりのチャネル数が約５０／ｃｍ^{2}よりも大きい項目１に記載の装置。
(項目１４)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方が、複数の小繊維によって相互接続された複数の節を含む項目１に記載の装置。
(項目１５)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方が、ＰＶＤＦ、ＰＴＦＥ、ｅＰＴＦＥ、ＰＣＬ、ＰＥ／ＰＥＳ、ＰＰ、ＰＳ、ＰＭＭＡ、ＰＬＧＡ、ＰＬＬＡ、またはそれらの任意の組み合わせを含む項目１に記載の装置。
(項目１６)
前記チャネル内の前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンを通る開口部をさらに含む項目１に記載の装置。
(項目１７)
前記開口部は前記チャネルに対する同心度が最大で前記チャネルの直径の２５％である項目１６に記載の装置。
(項目１８)
前記装置を受け取るように構成されたフレームをさらに含む項目１に記載の装置。
(項目１９)
前記フレームは複数の細胞収容装置を受け取るように構成されている項目１８に記載の装置。
(項目２０)
前記フレームは、前記細胞収容装置の座屈を防ぐように構成された柔軟なメカニズムを含む項目１８に記載の装置。
(項目２１)
細胞集団をさらに含む項目１に記載の装置。
(項目２２)
細胞集団はインスリン分泌集団である項目２１に記載の装置。
(項目２３)
細胞集団は、グルコース促進インスリン分泌（ＧＳＩＳ）が可能な幹細胞由来細胞である項目２１に記載の装置。
(項目２４)
親水性ポリマーを含むコーティングをさらに含む項目１に記載の装置。
(項目２５)
インスリン拡散係数が約２ｘ１０－６ｃｍ^2／ｓ～約１ｘ１０－５ｃｍ^2／ｓである項目１に記載の装置。
(項目２６)
最大酸素拡散距離が約１５０μｍ未満である項目１に記載の装置。
(項目２７)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは少なくとも約０．４Ｎの融合剥離力で融合されている項目１に記載の装置。
(項目２８)
第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方が半透性である項目１に記載の装置。
(項目２９)
前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方の半透性は、前記細胞を免疫攻撃から保護するように構成されている項目２８に記載の装置。
(項目３０)
前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方の半透性は、免疫抑制療法がない場合に、前記細胞を免疫攻撃から保護するように構成されている項目２９に記載の

装置。
(項目３１)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は、前記装置内での前記細胞の血管新生を可能にするように構成されている項目１に記載の装置。
(項目３２)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は、免疫抑制療法がない場合に、前記装置内での前記細胞の血管新生を可能にするように構成されている項目３１に記載の組成物。
(項目３３)
細胞収容装置であって、
（ａ）複数のチャネルを含む第１の表面と前記第１の表面と対向する複数の第２の表面とを有する第１のメンブレンと、
（ｂ）前記第１のメンブレンの前記複数の第２の表面に対向しそこに取り付けられた第２のメンブレンと、を含み、
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは、囲まれたコンパートメントを形成し、
前記囲まれたコンパートメントは、前記装置内の１００万～１０億のインスリン産生細胞を収容するための体積を与え、前記メンブレンは、前記装置からのインスリンの拡散を可能にする一方で前記装置内に前記インスリン産生細胞を保持する前記細胞収容装置。
(項目３４)
インスリン産生細胞と前記インスリン産生細胞を収容する装置とを含む組成物であって、前記装置は、個体に移植されると、前記装置内に前記インスリン産生細胞を保持しながらインスリンを放出し、前記装置内及び周囲での組織血管新生を容易にする前記組成物。
(項目３５)
前記個体は、前記装置の前記移植または血管新生の間に免疫抑制剤が投与されない項目３４に記載の組成物。
(項目３６)
１００万～１０億のインスリン産生細胞を含む項目３４に記載の組成物。
(項目３７)
前記装置は厚さが少なくとも約３００μｍである項目３４に記載の組成物。
(項目３８)
前記装置は、複数の小繊維によって相互接続された複数の節を含むメンブレンを含む項目３４に記載の組成物。
(項目３９)
細胞収容装置を製造する方法であって、
（ａ）第１の面及び対向する第２の面を有する第１のメンブレンを用意することと、
（ｂ）前記第１のメンブレンの前記第１の面内に複数のチャネルを形成することと、
（ｃ）前記第１のメンブレンの前記第２の面に第２のメンブレンを融合して、前記第１のメンブレンの前記第２の面と前記第２のメンブレンとの間に細胞を収容するためのコンパートメントを形成することと、を含む方法。
(項目４０)
前記第１のメンブレン内に複数のチャネルを形成することは、
（ａ）前記第１のメンブレンを所定時間、所定の圧力及び所定の温度で加熱することと、
（ｂ）前記複数のチャネルをモールドを使って成形することと、を含む項目３９に記載の方法。
(項目４１)
前記第１のメンブレンに前記第２のメンブレンを融合することを前記モールド内で行う項目４０に記載の方法。
(項目４２)

前記モールドにはポジ型モールドが含まれる項目４１に記載の方法。
(項目４３)
前記モールドにはネガ型モールドが含まれる項目４１に記載の方法。
(項目４４)
前記所定の温度は約１００°摂氏（Ｃ）～約６００℃である項目４０に記載の方法。
(項目４５)
前記所定の圧力は約２ポンド／平方インチ（ｐｓｉ）～約１４０ｐｓｉである項目４０に記載の方法。
(項目４６)
前記所定時間は約３分間～約３０分間である項目４０に記載の方法。
(項目４７)
前記所定の圧力は約３．５ｐｓｉであり、所定の温度は約３７０℃である項目４０に記載の方法。
(項目４８)
前記第１のメンブレン内に複数のチャネルを形成することと、前記第１のメンブレンに前記第２のメンブレンを融合することとは、
（ａ）前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンをフレーム内に配置することであって、前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは略平行であり、略位置合わせされており、ギャップ距離だけ分離されている、前記配置することと、
（ｂ）前記第１のメンブレン上に融合ツールを用いて１つ以上の点を打点することであって、前記融合ツールは設定融合温度に加熱され、各打点の間に前記融合ツールは前記メンブレンに設定融合時間、接触する、前記打点することと、を含む項目３９に記載の方法。
(項目４９)
前記第１のメンブレンに打点することにより、前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方を貫通し、前記第１のメンブレンの一部を前記第２のメンブレンに融合する項目４８に記載の方法。
(項目５０)
前記フレームは、前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの外縁の少なくとも一部を取り囲む項目４８に記載の方法。
(項目５１)
前記ギャップ距離は約３００μｍ～約１、２００μｍである項目４８に記載の方法。
(項目５２)
前記融合ツールは打点接触面積が少なくとも約０．０７mm^2である項目４８に記載の方法。
(項目５３)
前記第１のメンブレン上に融合ツールを用いて１つ以上の点を打点することは、前記１つ以上の各点を最大で約１６回打点することを含む項目４８に記載の方法。
(項目５４)
前記第１のメンブレン上に融合ツールを用いて１つ以上の点を打点することは、前記１つ以上の各点を１～６回打点することを含む項目５３に記載の方法。
(項目５５)
前記設定融合温度は約２５０℃～約１、６００℃である項目５３に記載の方法。
(項目５６)
前記設定融合時間は約１秒未満である項目５３に記載の方法。
(項目５７)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は実質的に平坦である項目３９に記載の方法。
(項目５８)
前記第１のメンブレン内に前記複数のチャネルを形成する前に前記第１のメンブレンを

エンボシングすることをさらに含む項目３９に記載の方法。
(項目５９)
前記複数のチャネル内の前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの一部をレーザーアブレーションすることをさらに含む項目３９に記載の方法。
(項目６０)
前記レーザーアブレーションによって前記第１のメンブレンと前記第２のメンブレンとの前記融合部分を取り除いて開口部を形成する項目５９に記載の方法。
(項目６１)
前記開口部は前記チャネルに対する同心度が最大で前記チャネルの直径の２５％である項目６０に記載の方法。
(項目６２)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は、ＰＶＤＦ、ＰＴＦＥ、ｅＰＴＦＥ、ＰＣＬ、ＰＥ／ＰＥＳ、ＰＰ、ＰＳ、ＰＭＭＡ、ＰＬＧＡ、ＰＬＬＡ、またはそれらの任意の組み合わせを含む項目３９に記載の方法。
(項目６３)
前記装置を親水性ポリマーでコーティングすることをさらに含む項目３９に記載の方法。
(項目６４)
前記第１のメンブレンを焼結する項目３９に記載の方法。
(項目６５)
前記第２のメンブレンを焼結しない項目３９に記載の方法。
(項目６６)
前記第２のメンブレン及び前記第１のメンブレンは、少なくとも約０．２Ｎの融合剥離力で融合されている項目３９に記載の方法。
(項目６７)
方法であって、
ａ）糖尿病または前糖尿病の被検者の組織をインスリン分泌細胞集団を含む装置と接触させることであって、前記装置は、
（ｉ）複数のチャネルを含む第１の表面と前記第１の表面と対向する複数の第２の表面とを有する第１のメンブレンと、
（ｉｉ）前記第１のメンブレンの前記複数の第２の表面に対向しそこに取り付けられた第２のメンブレンと、を含み、
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンは、表面積対体積比が少なくとも約４０cm^{-1}の囲まれたコンパートメントを形成し、
前記囲まれたコンパートメントは前記装置内に細胞を収容するための体積を与える、前記接触させることと、
ｂ）前記糖尿病の被検者における血中グルコースレベルの上昇に応じて、前記インスリン分泌細胞集団からインスリンを放出することであって、上昇したグルコースレベルは非糖尿病の被検者における血中グルコースレベルよりも高い、前記放出することと、を含む方法。
(項目６８)
前記インスリン分泌細胞集団は、前記糖尿病または前糖尿病の被検者における血中グルコースレベルを下げるのに十分な量のインスリンを放出する項目６７のいずれか１項に記載の方法。
(項目６９)
インスリンを放出することは、前記糖尿病の被検者における前記血中グルコースレベルが正常レベルまで下がったら停止する項目６８に記載の方法。
(項目７０)
インスリンを放出することは、前記インスリン分泌細胞集団が前記糖尿病の被検者における血中グルコースレベルの上昇に再び曝露されたときに再開する項目６９に記載の方法

。
(項目７１)
前記インスリン分泌細胞集団は幹細胞由来細胞集団である項目７０に記載の方法。
(項目７２)
前記インスリン分泌細胞集団はグルコース促進インスリン分泌（ＧＳＩＳ）が可能である項目７１に記載の方法。
(項目７３)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は半透性である項目６８に記載の方法。
(項目７４)
前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方の半透性は、前記細胞を免疫攻撃から保護するように構成されている項目７３に記載の方法。
(項目７５)
前記第１のメンブレン、前記第２のメンブレン、または両方の半透性は、免疫抑制療法がない場合に、前記細胞を免疫攻撃から保護するように構成されている項目７４に記載の方法。
(項目７６)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は、前記装置内での前記細胞の血管新生を可能にするように構成されている項目６８に記載の方法。
(項目７７)
前記第１のメンブレン及び前記第２のメンブレンの少なくとも一方は、免疫抑制療法がない場合に、前記装置内での前記細胞の血管新生を可能にするように構成されている項目７６に記載の方法。