

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-141303

(P2017-141303A)

(43) 公開日 平成29年8月17日 (2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	4 C 2 0 6

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-104261 (P2017-104261)	(71) 出願人	514308623
(22) 出願日	平成29年5月26日 (2017.5.26)		アグラール、 ガウラブ
(62) 分割の表示	特願2015-515351 (P2015-515351) の分割		オーストラリア国 2095 ニュー サ ウス ウェールズ、 マンリー、 モルバー ン アベニュー 2, ユニット 1
原出願日	平成25年6月4日 (2013.6.4)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	2012902307		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成24年6月4日 (2012.6.4)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁護士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クローン病および関連する状態および感染症を処置するための組成物および方法

(57) 【要約】

【課題】 クローン病および関連する状態および感染症を処置するための組成物および方法の提供。

【解決手段】 本発明は腸の微生物または細菌叢が少なくとも1つの原因または症状誘発因子である、遺伝的素因のあるおよび慢性の障害を含む、哺乳動物におけるクローン病（またはクローン症候群、末端もしくは遠位回腸炎、または限局性腸炎）または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および予防するための「三重併用」療法；およびそれを実施するための組成物を提供する。代替実施形態において、本発明の方法および組成物は、哺乳動物におけるクローン病またはパラ結核感染の原因となる微生物叢重複感染を抑制または根絶することができる活性薬剤を含む療法、薬物適用、製剤および医薬を含む、または前記治療法、薬物適用、製剤および医薬の使用を含む。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

明細書中に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、医学ならびに胃腸病学、薬理学および微生物学に関する。代替実施形態において、本発明は腸の微生物または細菌叢が少なくとも1つの原因または症状誘発因子である、遺伝的素因のあるおよび慢性の障害を含む、哺乳動物におけるクローン病（またはクローン症候群、末端もしくは遠位回腸炎、または限局性腸炎）または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および予防するための「三重併用」療法；およびそれを実施するための組成物を提供する。代替実施形態において、本発明の方法および組成物は、哺乳動物におけるクローン病またはパラ結核感染の原因となる微生物叢重複感染を抑制または根絶することができる活性薬剤を含む療法、薬物適用、製剤および医薬を含む、または前記治療法、薬物適用、製剤および医薬の使用を含む。代替実施形態において、哺乳動物におけるクローン病およびクローン病の合併症、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および予防するための本発明の方法および使用は、（1）抗TNF α 組成物、またはTNF α 活性を下方調節することが可能な組成物；（2）高圧酸素処置、すなわちHBOT；および（3）抗ヨーネ菌（*Mycobacterium avium* sub species paratuberculosis：MAP）（抗MAP）剤、組成物または療法を、それを必要とする個体（ヒトすなわち哺乳動物）に投与することを含む。

【背景技術】

【0002】

クローン病は、何らかの形態の感染に起因する可能性が最も高い慢性炎症状態である。可能性が最も高い感染因子は、ヨーネ菌（MAP）である。クローン病の原因となり得る他の感染因子は、結核菌（*Mycobacterium tuberculosis*）ークローン病と区別不能；赤痢アメーバ、大腸菌（*Escherichia coli*）、腸炎エルシニア（*Yersinia enterocolitica*）および非定型カンピロバクター属（*Campylobacter*）種である。現行療法は炎症の低減を目的としているが、基礎をなす感染症を処置する傾向が出てきている。

【0003】

インフリキシマブは、免疫系の特定のセグメントを抑制することができ、炎症抑制の点でアザチオプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサートおよびプレドニゾンと同様の効果を発揮することができる。インフリキシマブは、MAPおよびMAP含有細菌に対して抗菌活性を有することができる。抗パラ結核菌（anti-mycobacterium paratuberculosis：抗MAP）療法は、クローン病を首尾よく治癒することができるが、治癒時間を遅らせる可能性があり、寛解の誘導に数週間または数ヶ月かかることさえあり得る。抗MAP療法は、作用がより緩慢である可能性がある。免疫抑制薬、例えばアザチオプリンまたは6-メルカプトプリンと併用すると、おそらく内因性免疫の阻害のために、抗生物質がクローン病で作用できるようには働かない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

代替実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための、方法、処置または「三重併用」療法であって、

（1）抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制

御することが可能な組成物もしくは薬物；

(2) 高圧酸素処置、すなわちHBO T、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および

(3) 抗ヨーネ菌(MAP) (パラ結核菌(M. paratuberculosis) またはトリ型結核菌(M. avium) 亜種とも呼ばれる) (抗MAP) 剤、組成物、薬物または療法

を、それを必要とする個体、哺乳動物または患者に投与することを含む、方法、処置または「三重併用」療法を提供する。

【0005】

本発明の方法、処置または「三重併用」療法の代替実施形態において、

(a) TNF α 活性は、細胞の自食作用またはアポトーシスを引き起こすことを含み；

(b) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物は、TNF α またはTNF α -受容体またはTNF α 下流エフェクターに特異的に結合することが可能なタンパク質、ペプチドまたは抗体を含み；

(c) (b)の方法、処置または「三重併用」療法において、抗体は、インフリキシマブすなわちREMICADE (商標) (Janssen Biotech, Inc.)；アダリマブすなわちHUMIRA (商標) (Abbvie、イリノイ州ノースシカゴ)；セルトリズマブ(certolizumab)、セルトリズマブペゴールすなわちCIMZIA (商標)；ゴリムマブ(golimumab)すなわちSIMPONI (商標)；バシリキシマブ(basiliximab)すなわちSIMULECT (商標)；ダクリズマブ(daclizumab)すなわちZENAPAX (商標)；オマリズマブ(omalizumab)すなわちXOLAIR (商標)；またはこれらの任意の組み合わせであるか、またはそれらを含み；

(d) 高圧酸素処置、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用は、

約100%酸素の圧力、

約90%~100%の間の酸素、

約2.5絶対気圧、もしくは約2~3絶対気圧の間の酸素、または

1セッションもしくは処置につき約90分間もしくは約1時間~2時間の間の酸素

、または

これらの任意の組み合わせ

の使用または投与を含み；

(e) 抗ヨーネ菌(MAP) 剤、組成物、薬物または療法は、

(1) マクロライド系抗生物質；

(2) リファブチンおよびマクロライド系抗生物質；

(3) リファブチンすなわちMYCOBUTIN (商標)、マクロライド系抗生物質、およびクロファジミン；

(4) リファブチンとクラリスロマイシンとクロファジミンすなわちLAMPRENE (商標)との組み合わせ；

(5) マクロライド系抗生物質が、

クラリスロマイシン、すなわちTRUCLAR (商標)、CRIXAN (商標)、CLARIT (商標)、CLARAC (商標)、BIAXIN (商標)、KLARICID (商標)、KLACID (商標)、KLARAM (商標)、KLABAX (商標)、CLARIPEN (商標)、CLAREM (商標)、CLARIDAR (商標)、FROMILID (商標)、CLACID (商標)、CLACEE (商標)、VIKROL (商標)、INFEX (商標)、CLARIWIN (商標)、RESCLAR (商標)、RANBAXY (商標)またはCLARIHEXAL (商標)；

ジリスロマイシン(dirithromycin)、すなわちDYNABAC (商標)；

ロキシスロマイシン(roxithromycin)すなわちXTHROC

IN（商標）、ROXL-150（商標）、ROXO（商標）またはSURLID（商標）；

テリスロマイシン（telithromycin）すなわちKETEK（商標）；

アジスロマイシン（azithromycin）、ZITHROMAX（商標）またはAZITHROCIN（商標）；

トロレアンドマイシン、TRIOCETIN（商標）またはTEKMISIN（商標）；あるいは

これらの混合物または組み合わせ

であるか、またはそれらを含む、（１）～（４）のいずれか；

（６）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾール、５－ニトロイミダゾール、すなわちFLAGYL（商標）；

（７）フルオロキノロン系抗生物質、シプロフロキサシン、CILOXAN（商標）、CIPRO（商標）またはNEOFLOXIN（商標）；

（８）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾールまたは５－ニトロイミダゾール；

（９）フルオロキノロン系抗生物質またはシプロフロキサシン；

（１０）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾールまたは５－ニトロイミダゾール、およびフルオロキノロン系抗生物質またはシプロフロキサシン；

（１１）リファキシミン（rifaximin）、XIFAXAN（商標）、XIFAXANTA（商標）、NORMIX（商標）、リファマイシンまたはリファマイシンB；

（１２）リファンピシン、RIFADIN（商標）、リファジン（rifadine）、リマイシン（rimycin）、EREMFAT（商標）、RIMACTANE（商標）、RIFINAH（商標）、ピラジンアミドすなわちRIFATER（商標）と、場合によってはイソニアジド、LANIAZID（商標）またはNYDRAZID（商標）；あるいはリファンピシン、RIFADIN（商標）、リファジン、リマイシン、EREMFAT（商標）、RIMACTANE（商標）またはRIFINAH（商標）と、ピラジンアミドすなわちRIFATER（商標）および／またはイソニアジド、LANIAZID（商標）もしくはNYDRAZID（商標）；

（１３）抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物（１つの実施形態では、抗TNF α 組成物または薬物は、単独の抗MAP剤として使用され、この実施形態では、当該方法、処置または療法は、たとえ３つの機能を有しても、２つの薬剤の使用を含む）；

（１４）（１）～（１３）のうちのいずれか１つまたはいくつかの混合物または組み合わせ

の投与を含む；

（f）（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法は、同時に投与され；

（g）（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物は、（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用のセッションおよび（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法のセッションの前、セッション中もしくはセッション後、または（２）のセッションと（３）のセッションの間に投与され；

（h）（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法は、（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用のセッションおよび（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物のセッションの前、セッション中もしくはセッション後

10

20

30

40

50

、または(2)のセッションと(1)のセッションの間に投与され；あるいは

(i) (2)の高圧酸素処置、すなわちHBO₂、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用は、(1)の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物のセッションおよび(3)の抗MAP剤、組成物、薬物または療法のセッションの前、セッション中もしくはセッション後、または(1)のセッションと(3)のセッションの間に投与される。

【0006】

本発明の方法、処置または「三重併用」療法の代替実施形態において、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物は、咀嚼可能な送達ビヒクル、ガム、グミ、キャンディー、ロゼンジ、アイスクリームもしくは氷菓(ice)、またはヨーグルトとして処方され、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量は、小児用単位投薬量として処方され；

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量は、約10mg~1100mgmの間の単位投薬量として処方されるか、または単位用量あたり約10、20、30、40、50、60、70、75、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、750、800、900、1000もしくは1100mgまたはそれより多く、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量は、1日につき約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、750、800、900、1000もしくは1100mgまたはそれより多い、または1日につき約100~1100mgmの間で、1日のまたは1日1回の投薬のために処方または投与され、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量は、bid(1日2回)、tid(1日3回)、1日4回、1日5回もしくは1日6回またはそれより多く投与、または設定され、場合により、1日あたりの成人用量中央値が1日1000mg/70kgすなわち1日約14mg/kgになる(すなわち、例えば、成人用の、つまり70kg個体についての、1日5回は、単位用量あたり200mgになる)ように、または小児用投薬量が1日約350mg/25kgすなわち1日約15~16mg/kgもしくは相当量になる(すなわち、例えば、同じように、小児用の、つまり25kg個体についての、1日5回は、単位用量あたり70mgになる)ように調整された単位投薬量および1日の投薬量で投与または設定される。

【0007】

本発明の方法、処置または「三重併用」療法の代替実施形態において、抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物は、さらに以下のものを含むか、または以下のものに添加されている：

矯味矯臭剤(flavoring agent)または甘味剤(sweetening agent)、アスパルタミン(aspartamine)、ステビア、羅漢果(monk fruit)、スクラロース、サッカリン、シクラメート、キシリトール、バニラ、人工バニラもしくはチョコレートもしくはイチゴフレーバー、人工チョコレートエッセンス、またはこれらの混合物もしくは組み合わせ；

保存薬、安息香酸、ソルビン酸カリウム；

少なくとも1つのプロバイオティクス(probiotic)またはプレバイオティクス(prebiotic)(場合により、プレバイオティクスは、イヌリン；ラクツロース；アーティチョーク、チコリの根、燕麦類、大麦、様々な豆果類、ニンニク、ケール、豆類もしくはフラック(flacks)の抽出物、またはハーブ(herb)を含み；場合により、プロバイオティクスは、培養されたか、または糞便から抽出された微生物または細菌または細菌成分を含み、また場合により、細菌または細菌成分は、Bacterio

10

20

30

40

50

idetes、Firmicutes、Lactobacilli、Bifidobacteria、大腸菌（E coli）、Strept fecalisおよび等価物を含むか、またはそれらに由来する）；

少なくとも1つの凝結剤（congealing agent）（場合により、凝結剤は、クズウコンもしくは植物デンプン、穀粉（powdered flour）、粉末ジャガイモもしくはジャガイモデンプン、吸収性（absorbant）ポリマー、吸水性変性ポリマー（Absorbable Modified Polymer）（AMP（商標））、ENDOCLOT（商標）（カリフォルニア州サンタクララ）、および／またはトウモロコシ粉もしくはトウモロコシデンプンを含む）；

少なくとも1つの抗炎症剤（場合により、抗炎症剤は、4もしくは5-アミノ-サリチレート、オルサラジン（例えば、DIPENTUM（商標））、メサラジン（メサラミンもしくは5-アミノサリチル酸（5-ASA）、例えばASACOL（商標）もしくはLIALDA（商標）、としても公知）、スルファサラジン（例えば、AZULFIDINE（商標）、SALAZOPYRIN（商標）もしくはSULAZINE（商標））および／またはバルサラジン（例えば、COLAZAL（商標）もしくはCOLAZINE（商標））、またはこれらの等価物もしくはこれらの組み合わせを含むか、またはそれらである）；

食塩水、培地、消泡剤、界面活性剤、滑沢剤、酸中和剤、マーカー、細胞マーカー、薬物、抗生物質、造影剤、分散剤（dispersal agent）、バッファーもしくは緩衝剤、甘味剤、苦味除去剤、矯味矯臭剤、pH安定剤、酸性化剤、保存薬、甘味除去剤（desweetening agent）および／または着色剤、ビタミン、ミネラルおよび／もしくは栄養補助食品（dietary supplement）、またはプレバイオティクス栄養素（prebiotic nutrient）の1つ以上から選択される添加剤；あるいは

少なくとも1つのバイオフィーム破壊化合物（場合により、バイオフィーム破壊化合物は、酵素、デオキシリボヌクレアーゼ（DNアーゼ）、N-アセチルシステイン、オーラノフィン、アルギン酸リアーゼ、グリコシドヒドロラーゼ、ジスペルシン（dispersin）B；クオラムセンシング阻害剤（Quorum-sensing inhibitor）、リボ核酸III阻害ペプチド、Salvadora persica抽出物、コンピテンス刺激ペプチド（Competence-stimulating peptide）、パツリンおよびペニシリン酸；ペプチド-カテリシジン（cathelicidin）由来ペプチド、溶解性低分子ペプチド（mallytic peptide）、PTP-7、酸化窒素、ネオエマルジョン（neo-emulsion）；オゾン、溶菌バクテリオファージ、ラクトフェリン、キシリトールヒドロゲル、合成鉄キレート剤、ツルコケモモ成分、クルクミン、銀ナノ粒子、アセチル-11-ケート- β -ボスウェル酸（boswellic acid）（AKBA）、大麦コーヒー成分、プロバイオティクス、シネフンギン（sinefungin）、S-アデノシルメチオニン、S-アデノシル-ホモシステイン、Deliseaフラノン、N-スルホニルホモセリンラクトンまたはこれらの任意の組み合わせを含む）。

【0008】

代替実施形態において、抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物は、腸溶遅延放出（delayed enteric release）組成物もしくは製剤または腸溶徐放性（gradual enteric release）組成物もしくは製剤として製剤化され、場合により該製剤は、末端回腸内で7のpHで溶解するように設計された胃耐性コーティングを含み、例えば、活性成分は、アクリル系樹脂または等価物、例えば、ポリ（メタ）アクリレート、例えばメタクリル酸コポリマーB、NF、例えばEUDRAGIT S（商標）（Evonik Industries AG、ドイツ国エッセン）（pH7以上で溶解し、例えばマルチマトリックス（MMX）製剤を含む）でコーティングされている。

【0009】

代替実施形態において、抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物は、追加の抗菌薬もしくは抗生物質をさらに含むか、または追加の抗菌薬もしくは抗生物質にさらに添加されており、場合により、追加の抗菌薬または抗生物質は、

アンピシリン、スルバクタム、テトラサイクリン (a sulbactam tetracycline)、セファロスポリン、カルバペネム、イミペネム、メロペネム、MONAN (商標)、MERONEM (商標)、モノバクタム、リンコサミド、クリンダマイシン、DALACIN (商標)、キノロン、フルオロキノロン、スルホンアミド、フラジシン (fradycin)、NEOBIO TIC (商標)、ニトロイミダゾール、メトロニダゾール、チニダゾール、抗クロストリジウム剤、もしくはラモプラナン (ramoplanan)、

アミノグリコシド系抗生物質、ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、パロモマイシン、ベルダマイシン (verdamicin)、ムタマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン、レティマイシン (retymicin)、カナマイシン、アムフェニコール (amphenicol)、アンサマイシン、ベータラクタム (β -ラクタム) 系抗生物質、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサセフェム (oxacephem)、リンコサミド系抗生物質、クリンダマイシン、もしくはリンコマイシン、

グリコペプチド系抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ポリペプチド系抗生物質、アクチノマイシン、アクチノマイシンD、バシトラシン、バシトラシン、テトラサイクリン、2, 4-ジアミノピリミジンクラス抗生物質、クラバシン、クレアホルミン (clairhormin)、クラビホルム (claviform)、エクスパンシン (expansine)、クラバチン、エクスパンシン (expansin)、ギガンチン、ロイコピン (leucopin)、パツリン (patuline) もしくはパツリン (patulin)、または

これらの等価物もしくはこれらの組み合わせを含む。

【0010】

代替実施形態において、本発明は、本発明の方法を実施するための個体、哺乳動物または患者への投与のために投薬される (dosaged) 抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物を含む、送達ビヒクル、製造品、容器、シリンジ、デバイスまたはバッグを提供する。

【0011】

代替実施形態において、本発明は、本発明の方法を実施するための個体、哺乳動物または患者への投与のために投薬される抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物を含み、

抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、場合により、液体、懸濁液、ゲル、ゲルタブ (geltab)、半固体、錠剤、サッシェ (sachet)、ロゼンジもしくはカプセルとして、もしくは腸内製剤として製造もしくは製剤化されるか、または最終送達用に液体、懸濁液、ゲル、ゲルタブ、半固体、錠剤、サッシェ、ロゼンジもしくはカプセルとして、もしくは腸内製剤として再製剤化されたものである、送達ビヒクル、医薬調製物、製造品、容器、バッグまたはデバイスを提供する。

【0012】

代替実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための医薬品の調製における、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌 (MAP) (抗MAP) 剤、組成物、薬物または療法の使用を提供する。

【0013】

代替実施形態において、本発明は、少なくとも2つの化合物の組み合わせを含むか、または前記組み合わせから成る薬物の治療的組み合わせであって、少なくとも2つの化合物が、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌(MAP)(抗MAP)剤、組成物、薬物または療法を含むか、または前記(1)および(2)から成り、

治療的組み合わせが、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／もしくは予防するために処方されるか、または前記処置、改善および／もしくは予防のための投薬である、治療的組み合わせを提供する。

10

【0014】

代替実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための組み合わせであって、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌(MAP)(抗MAP)剤、組成物、薬物または療法を含み、

治療的組み合わせが処方されるか、または投薬である、組み合わせを提供する。

20

【0015】

代替実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための治療的組み合わせであって、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；

(2) 高圧酸素処置、すなわちHBO T、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および

(3) 抗ヨーネ菌(MAP)(パラ結核菌またはトリ型結核菌亜種とも呼ばれる)(抗MAP)剤、組成物、薬物または療法を含む、治療的組み合わせを提供する。

30

【0016】

本発明の1つ以上の実施形態の詳細を、添付の図面および下の説明の中で示す。本発明の他の特徴、目的および利点は、その説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0017】

本明細書に引用するすべての出版物、特許、特許出願は、あらゆる目的のために、参照により本明細書に明確に援用されている。

40

【0018】

次に、本発明の様々な例示的实施形態について詳細に言及することにし、それらの例を添付の図面に示す。以下の「発明を実施するための形態」は、本発明の態様および実施形態の一定の詳細を読み手によりよく理解させるために提供するものであり、本発明の範囲の限定と解釈すべきではない。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔

50

、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための、方法、処置または「三重併用」療法であって、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；

(2) 高压酸素処置、すなわちHBO T 、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および

(3) 抗ヨーネ菌(MAP) (パラ結核菌(*M. paratuberculosis*)またはトリ型結核菌(*M. avium*)亜種とも呼ばれる) (抗MAP) 剤、組成物、薬物または療法

を、それを必要とする個体または患者に投与することを含む、方法、処置または「三重併用」療法。

(項目2)

(a) 前記TNF α 活性が、細胞の自食作用またはアポトーシスを引き起こすことを含み；

(b) 前記抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な前記組成物もしくは薬物が、TNF α またはTNF α -受容体またはTNF α 下流エフェクターに特異的に結合することが可能なタンパク質、ペプチドまたは抗体を含み；

(c) (b)の方法、処置または「三重併用」療法において、抗体が、インフリキシマブすなわちREMICADE (商標) (Janssen Biotech, Inc.)；アダリムマブすなわちHUMIRA (商標) (Abbvie、イリノイ州ノースシカゴ)；セルトリズマブ、セルトリズマブペゴールすなわちCIMZIA (商標)；ゴリムマブすなわちSIMPONI (商標)；バシリキシマブすなわちSIMULECT (商標)；ダクリズマブすなわちZENAPAX (商標)；オマリズマブすなわちXOLAIR (商標)；またはこれらの任意の組み合わせであるか、またはそれらを含み；

(d) 前記高压酸素処置、または大気圧より高レベルの酸素の前記医学的使用が、
約100%酸素の圧力、
約90%～100%の間の酸素、
約2.5絶対気圧、もしくは約2～3絶対気圧の間の酸素、または
1セッションもしくは処置につき約90分間のもしくは約1時間～2時間の間の酸素、または

これらの任意の組み合わせ
の使用または投与を含み；

(e) 前記抗ヨーネ菌(MAP) 剤、組成物、薬物または療法が、

(1) マクロライド系抗生物質；

(2) リファブチンおよびマクロライド系抗生物質；

(3) リファブチンすなわちMYCOBUTIN (商標)、マクロライド系抗生物質、およびクロファジミン；

(4) リファブチンとクラリスロマイシンとクロファジミンまたはLAMPRENE (商標)との組み合わせ；

(5) 前記マクロライド系抗生物質が、

クラリスロマイシン、すなわちTRUCLAR (商標)、CRIXAN (商標)、CLARIT (商標)、CLARAC (商標)、BIAXIN (商標)、KLARICID (商標)、KLACID (商標)、KLARAM (商標)、KLABAX (商標)、CLARIPEN (商標)、CLAREM (商標)、CLARIDAR (商標)、FROMILID (商標)、CLACID (商標)、CLACEE (商標)、VIKROL (商標)、INFEX (商標)、CLARIWIN (商標)、RESCLAR (商標)、RANBAXY (商標)またはCLARIHEXAL (商標)；

ジリスロマイシン、すなわちDYNABAC (商標)；

10

20

30

40

50

ロキシスロマイシンすなわちXTHROCIN（商標）、ROXL-150（商標）、ROXO（商標）またはSURLID（商標）；

テリスロマイシンすなわちKETEK（商標）；

アジスロマイシン、ZITHROMAX（商標）またはAZITHROCIN（商標）；

トロレアンドマイシン、TRIO CETIN（商標）またはTEKMISIN（商標）；あるいは

これらの混合物または組み合わせ

であるか、またはそれらを含む、（１）～（４）のいずれか；

（６）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾール、５－ニトロイミダゾール、すなわちFLAGYL（商標）；

（７）フルオロキノロン系抗生物質、シプロフロキサシン、CIXOXAN（商標）、CIPRO（商標）またはNEOFLOXIN（商標）；

（８）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾールまたは５－ニトロイミダゾール；

（９）フルオロキノロン系抗生物質またはシプロフロキサシン；

（１０）ニトロイミダゾール系抗生物質、メトロニダゾールまたは５－ニトロイミダゾール、およびフルオロキノロン系抗生物質またはシプロフロキサシン；

（１１）リファキシミン、XIFAXAN（商標）、XIFAXANTA（商標）、NORMIX（商標）、リファマイシンまたはリファマイシンＢ；

（１２）リファンピシン、RIFADIN（商標）、リファジン（rifadine）、リマイシン（rimycin）、EREMFAT（商標）、RIMACTANE（商標）、RIFINAH（商標）、ピラジンアミドすなわちRIFATER（商標）と、場合によってはイソニアジド、LANIAZID（商標）またはNYDRAZID（商標）；あるいはリファンピシン、RIFADIN（商標）、リファジン、リマイシン、EREMFAT（商標）、RIMACTANE（商標）またはRIFINAH（商標）と、ピラジンアミドすなわちRIFATER（商標）および／またはイソニアジド、LANIAZID（商標）もしくはNYDRAZID（商標）；

（１３）抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物（１つの実施形態では、抗TNF α 組成物または薬物は、単独の抗MAP剤として使用され、この実施形態では、前記方法、処置または療法は、たとえ３つの機能を有しても、２つの薬剤の使用を含む）；

（１４）（１）～（１３）のうちのいずれか１つまたはいくつかの混合物または組み合わせの投与を含み；

（f）（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法が、同時に投与され；

（g）（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物が、（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用のセッションおよび（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法のセッションの前、セッション中もしくはセッション後、または（２）のセッションと（３）のセッションの間に投与され；

（h）（３）の抗MAP剤、組成物、薬物または療法が、（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用のセッションおよび（１）の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物のセッションの前、セッション中もしくはセッション後、または（２）のセッションと（１）のセッションの間に投与され；あるいは

（i）（２）の高圧酸素処置、すなわちHBOT、または大気圧より高レベルの酸素の

10

20

30

40

50

医学的使用が、(1)の抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物のセッションおよび(3)の抗MAP剤、組成物、薬物または療法のセッションの前、もしくはセッション後、セッション中または(1)のセッションと(3)のセッションの間に投与される、
項目1に記載の方法、処置または「三重併用」療法。

(項目3)

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、咀嚼可能な送達ビヒクル、ガム、グミ、キャンディー、ロゼンジ、アイスクリームもしくは氷菓、またはヨーグルトとして処方され、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量が、小児用単位投薬量として処方され；

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量が、約10mg~1100mgmの間の単位投薬量として処方されるか、または単位用量あたり約10、20、30、40、50、60、70、75、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、750、800、900、1000もしくは1100mgまたはそれより多く、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量が、1日につき約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、750、800、900、1000もしくは1100mgもしくはそれより多く、または1日につき約100~1100mgmの間に1日のまたは1日1回の投薬のために製剤化または投与され、

抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物の単位投薬量が、bid(1日2回)、tid(1日3回)、1日4回、1日5回もしくは1日6回もしくはそれより多く投与、または設定され、場合により、1日あたりの成人用量中央値が1日1000mg/70kgすなわち1日約14mg/kgになる(すなわち、例えば、成人用の、つまり70kg個体についての、1日5回は、単位用量あたり200mgになる)ように、または小児用投薬量が1日約350mg/25kgすなわち1日約15~16mg/kgもしくは相当量になる(すなわち、例えば、同じように、小児用の、つまり25kg個体についての、1日5回は、単位用量あたり70mgになる)ように調整された単位投薬量および1日の投薬量で投与または設定される、

項目1に記載の方法、処置または「三重併用」療法。

(項目4)

前記抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、さらに以下のものを含むか、または以下のものに添加されている、項目1に記載の方法、処置または「三重併用」療法：

矯味矯臭剤または甘味剤、アスパルタミン(aspartamine)、ステビア、羅漢果、スクラロース、サッカリン、シクラメート、キシリトール、バニラ、人工バニラもしくはチョコレートもしくはイチゴフレーバー、人工チョコレートエッセンス、またはこれらの混合物もしくは組み合わせ；

保存薬、安息香酸、ソルビン酸カリウム；

少なくとも1つのプロバイオティクスまたはプレバイオティクス(場合により、前記プレバイオティクスは、イヌリン；ラクツロース；アーティチョーク、チコリの根、燕麦類、大麦、様々な豆果類、ニンニク、ケール、豆類もしくはフラック(flax)の抽出物、またはハーブを含み；場合により、前記プロバイオティクスは、培養されたか、または糞便から抽出された微生物または細菌または細菌成分を含み、また場合により、前記細菌または細菌成分は、Bacteroidetes、Firmicutes、Lactobacilli、Bifidobacteria、大腸菌(E.coli)、Streptofecalisおよび等価物を含むか、またはそれらに由来する)；

少なくとも1つの凝結剤（場合により、前記凝結剤は、クズウコンもしくは植物デンプン、穀粉、粉末ジャガイモもしくはジャガイモデンプン、吸収性（absorbant）ポリマー、吸水性変性ポリマー（Absorbable Modified Polymer）（AMP（登録商標））、EndoClot、カリフォルニア州サンタクララ）、および／またはトウモロコシ粉もしくはトウモロコシデンプンを含む）；

少なくとも1つの抗炎症剤（場合により、前記抗炎症剤は、4もしくは5-アミノ-サリチレート、オルサラジン（例えば、DIPENTUM（商標））、メサラジン（メサラミンもしくは5-アミノサリチル酸（5-ASA）、例えばASACOL（商標）もしくはLIALDA（商標）、としても公知）、スルファサラジン（例えば、AZULFIDINE（商標）、SALAZOPYRIN（商標）もしくはSULAZINE（商標））および／またはバルサラジン（例えば、COLAZAL（商標）もしくはCOLAZINE（商標））、またはこれらの等価物もしくはこれらの組み合わせを含むか、またはそれらである）；

食塩水、培地、消泡剤、界面活性剤、滑沢剤、酸中和剤、マーカー、細胞マーカー、薬物、抗生物質、造影剤、分散剤、バッファーもしくは緩衝剤、甘味剤、苦味除去剤、矯味矯臭剤、pH安定剤、酸性化剤、保存薬、甘味除去剤および／または着色剤、ビタミン、ミネラルおよび／もしくは栄養補助食品、またはプレバイオティクス栄養素の1つ以上から選択される添加剤；あるいは

少なくとも1つのバイオフィーム破壊化合物（場合により、前記バイオフィーム破壊化合物は、酵素、デオキシリボヌクレアーゼ（DNアーゼ）、N-アセチルシステイン、オーラノフィン、アルギン酸リアーゼ、グリコシドヒドロラーゼ、ジスベルシンB；クオラムセンシング阻害剤、リボ核酸III阻害ペプチド、Salvadora persica抽出物、コンピテンス刺激ペプチド、パツリンおよびペニシリン酸；ペプチド-カテリシジン由来ペプチド、溶解性低分子ペプチド、PTP-7、酸化窒素、ネオエマルジョン；オゾン、溶菌バクテリオファージ、ラクトフェリン、キシリトールヒドロゲル、合成鉄キレート剤、ツルコケモモ成分、クルクミン、銀ナノ粒子、アセチル-11-ケート- β -ボスウェル酸（AKBA）、大麦コーヒー成分、プロバイオティクス、シネフンギン、S-アデノシルメチオニン、S-アデノシル-ホモシステイン、Deliseaフラノン、N-スルホニルホモセリンラクトンまたはこれらの任意の組み合わせを含む）。

（項目5）

前記抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、腸内遅延放出組成物もしくは製剤または腸溶徐放性組成物もしくは製剤として製剤化され、場合により、前記製剤が、末端回腸内で7のpHで溶解するように設計された胃耐性コーティングを含み、例えば、活性成分が、アクリル系樹脂または等価物、例えばポリ（メタ）アクリレート、例えばメタクリル酸コポリマーB、NF、例えばEUDRAGIT S（商標）（Evonik Industries AG、ドイツ国エッセン）（pH7以上で溶解し、例えばマルチマトリックス（MMX）製剤を含む）でコーティングされている、項目1に記載の方法、処置または「三重併用」療法。

（項目6）

前記抗MAPまたは抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、追加の抗菌薬もしくは抗生物質をさらに含むか、または追加の抗菌薬もしくは抗生物質にさらに添加されており、場合により、前記追加の抗菌薬または抗生物質が、

アンピシリン、スルバクタム、テトラサイクリン（amoxicillin）、セファロスポリン、カルバペネム、イミペネム、メロペネム、MONAN（商標）、MERONEM（商標）、モノバクタム、リンコサミド、クリンダマイシン、DALACIN（商標）、キノロン、フルオロキノロン、スルホンアミド、フラジシン、NEOBIO TIC（商標）、ニトロイミダゾール、メトロニダゾール、チニダゾール、抗クロストリジウム剤、もしくはラモプラナン（ramoplanan）、

アミノグリコシド系抗生物質、ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、パロモマイシン、ベルダマイシン、ムタマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン、レテ

10

20

30

40

50

イマイシン (retymicin)、カナマイシン、アムフェニコール、アンサマイシン、ベータラクタム (β -ラクタム) 系抗生物質、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサセフェム、リンコサミド系抗生物質、クリンダマイシン、もしくはリンコマイシン、

グリコペプチド系抗生物質、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、デカプラニン、ポリペプチド系抗生物質、アクチノマイシン、アクチノマイシンD、バシトラシン、バシトラシン、テトラサイクリン、2, 4-ジアミノピリミジンクラス抗生物質、クラバシン、クレアホルミン (clairhormin)、クラビホルム (claviform)、エクспанシン (expansine)、クラバチン、エクспанシン (expansin)、ギガンチン、ロイコピン (leucopin)、パツリン (patuline) もしくはパツリン (patulin)、またはこれらの等価物もしくはこれらの組み合わせ

を含む、項目1に記載の方法、処置または「三重併用」療法。

(項目7)

項目1~7のいずれかに記載の方法を実施するための個体、哺乳動物または患者への投与のために投薬される (dosed) 抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物を含む、送達ビヒクル、製造品、容器、シリンジ、デバイスまたはバッグ。

(項目8)

送達ビヒクル、医薬調製物、製造品、容器、バッグまたはデバイスであって、

項目1~7のいずれかに記載の方法を実施するための個体、哺乳動物または患者への投与のために投薬される抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物を含む、

前記抗MAPおよび抗TNF α 組成物、薬物、製剤、医薬または医薬調製物が、場合により、液体、懸濁液、ゲル、ゲルタブ、半固体、錠剤、サッシェ、ロゼンジもしくはカプセルとして、もしくは腸内製剤として製造もしくは製剤化されたか、または最終送達用に液体、懸濁液、ゲル、ゲルタブ、半固体、錠剤、サッシェ、ロゼンジもしくはカプセルとして、もしくは腸内製剤として再製剤化されたものである、

送達ビヒクル、医薬調製物、製造品、容器、バッグまたはデバイス。

(項目9)

哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための医薬品の調製における、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌 (MAP) (抗MAP) 剤、組成物、薬物または療法の使用。

(項目10)

少なくとも2つの化合物の組み合わせを含むか、または前記組み合わせから成る薬物の治療的組み合わせであって、前記少なくとも2つの化合物が、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌 (MAP) (抗MAP) 剤、組成物、薬物または療法を含むか、または前記(1)および(2)から成り、

前記治療的組み合わせが、哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／もしくは予防するために処方されるか、または前記処置、改善および／もしくは予防のための投薬である、治療的組み合わせ。

(項目11)

10

20

30

40

50

哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための組み合わせであって、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；および

(2) 抗ヨーネ菌(MAP)(抗MAP)剤、組成物、薬物または療法を含み、

治療的組み合わせが処方されるか、または投薬である、組み合わせ。

(項目12)

哺乳動物におけるクローン病、またはクローン病の合併症、またはクローン病関連瘻孔、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および／または予防するための治療的組み合わせであって、

(1) 抗TNF α 組成物もしくは薬物、またはTNF α 活性を下方調節もしくは下方制御することが可能な組成物もしくは薬物；

(2) 高圧酸素処置、すなわちHBO T、または大気圧より高レベルの酸素の医学的使用；および

(3) 抗ヨーネ菌(MAP)(パラ結核菌またはトリ型結核菌亜種とも呼ばれる)(抗MAP)剤、組成物、薬物または療法を含む、治療的組み合わせ。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1である。

【図2】図2である。

【図3】図3である。

【図4】図4である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

代替実施形態において、本発明は、哺乳動物におけるクローン病およびクローン病の合併症、例えば瘻孔(すなわち、通常は互いに連絡していない解剖学的に別個の部位間の任意の路もしくは連通)または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および予防するための「三重併用」療法；ならびにそれを実施するための組成物を提供する。代替実施形態において、哺乳動物におけるクローン病(CD)およびクローン病の合併症、または関連障害および状態、例えば、哺乳動物におけるパラ結核、すなわちヨーネ病を処置、改善および予防するための本発明の方法および使用は、以下のものを、それを必要とする個体に投与することを含む；

(1) 抗TNF α 組成物、またはTNF α 活性を(下方)調節することが可能な組成物であって、例えば、MAPを含有する細胞の自食作用／アポトーシスを引き起こすことが可能な抗TNF α 製品を含み；例えば、インフリキシマブ(例えば、REMICADE(商標)、Janssen Biotech, Inc.)、アダリムマブ(例えば、HUMIRA(商標)、Abbvie、イリノイ州ノースシカゴ)、セルトリズマブ(またはセルトリズマブペゴール、例えばCIMZIA(商標))、ゴリムマブ(例えば、SIMPONI(商標))、バシリキシマブ(例えば、SIMULECT(商標))、ダクリズマブ(例えば、ZENAPAX(商標))、オマリズマブ(XOLAIR(商標))、またはこれらの任意の組み合わせを含む、組成物；

(2) 高圧酸素処置、すなわちHBO T、大気圧より高いレベルでの、例えば、約100%酸素、または約90%~100%の間の酸素の圧力での、約2.5絶対気圧、または約2~3絶対気圧の間での、1セッションもしくは処置につき約90分間、または約1時間~2時間の間の酸素の医学的使用；および

(3) 抗ヨーネ菌(MAP)(パラ結核菌またはトリ型結核菌亜種とも呼ばれる)(抗MAP)剤、組成物または療法、例えば：マクロライド系抗生物質；またはリファブチン

10

20

30

40

50

およびマクロライド系抗生物質；またはリファブチン（例えば、MYCOBUTIN（商標））、マクロライド系抗生物質、およびクロファジミン；またはリファブチンとクラリスロマイシンとクロファジミン（例えば、LAMPRENE（商標））との組み合わせ；ここで、マクロライド系抗生物質は、クラリスロマイシン（例えば、TRUCLAR（商標）、CRIXAN（商標）、CLARITT（商標）、CLARAC（商標）、BIAXIN（商標）、KLARICID（商標）、KLACID（商標）、KLARAM（商標）、KLABAX（商標）、CLARIPEN（商標）、CLAREM（商標）、CLARIDAR（商標）、FROMILID（商標）、CLACID（商標）、CLACEE（商標）、VIKROL（商標）、INFEX（商標）、CLARIWIN（商標）、RESCLAR（商標）、RANBAXY（商標）もしくはCLARIHEXAL（商標））、ジリスロマイシン（例えば、DYNABAC（商標））、ロキシスロマイシン（例えば、XTHROCIN（商標）、ROXL-150（商標）、ROXO（商標）もしくはSURLID（商標））、テリスロマイシン（例えば、KETEK（商標））、アジスロマイシン（例えば、ZITHROMAX（商標）、AZITHROCIN（商標））、トロレアンドマイシン（例えば、TRIOCETIN（商標）、TEKMISIN（商標））またはこれらの混合物もしくは組み合わせであり得る。代替実施形態において、抗MAP処置構成要素は、ニトロイミダゾール系抗生物質、例えば、メトロニダゾール（例えば、5-ニトロイミダゾール、すなわちFLAGYL（商標））の投与を含む。代替実施形態において、抗MAP処置構成要素は、フルオロキノロン系抗生物質、例えば、シプロフロキサシン（例えば、CILOXAN（商標）、CIPRO（商標）、NEOFLOXIN（商標））の投与を含む。代替実施形態において、抗MAP処置構成要素は、ニトロイミダゾール系抗生物質（例えば、メトロニダゾールまたは5-ニトロイミダゾール）およびフルオロキノロン系抗生物質、例えばシプロフロキサシンの投与を含む。代替実施形態において、抗MAP処置構成要素は、リファキシミン（例えば、XIFAXAN（商標）、XIFAXANTA（商標）、NORMIX（商標））またはリファマイシン（例えば、リファマイシンB）の投与を含む。

【0021】

代替実施形態では、これらの処置および薬物適用の投与を任意の順序で、または同時に行うことができる。例えば、代替実施形態では、抗TNF α 組成物、またはTNF α 活性を（下方）調節することが可能な組成物を、抗MAP薬の投与前、投与とともに、または投与後に与えることができる。代替実施形態では、抗TNF α 組成物および抗MAPを、高圧酸素処置、すなわちHBOT、の前；該処置後；該処置中；または該処置前と該処置後；または該処置前と該処置中と該処置後のいずれかに投与することができる。このスケジュールまたは投薬レジメンは、患者間で、または哺乳動物間で、または1患者に関してもその患者の状態、その患者の処置に対する反応などに依存して異なることがある。

【0022】

1つの実施形態において、抗MAP療法は、例えば結核菌もしくはウシ型結核菌（Mycobacterium bovis）を有するか、または別のMycobacteriumに感染している患者または哺乳動物において、抗TNF α 組成物（例えば、インフリキシマブ）療法より先に行われる。結核に罹患している患者を抗TNF α 抗体で処置すると、患者は（粟粒結核と呼ばれる）播種性疾患を発現することがあり、この疾患は、多くの場合、致死性である。しかし、非常に強力な抗結核性抗生物質の組み合わせと併用すると、この状態は予防される。

【0023】

別の実施形態において、抗MAP療法は、免疫化されたか、または少数のMycobacteriumに受動曝露された患者を含む「潜伏結核」を有する患者において、抗TNF α 組成物（例えば、インフリキシマブ）療法より先に行われる；これらの個体は、QUANTIFERON（商標）Gold（例えば、Quantiferon-TB、すなわちQFE）反応陽性またはマントー試験陽性を発現することができ、活動性結核をまだ有さない。通常、潜伏結核を有する患者に対して、抗TNF α 剤、例えば、インフリキシマ

ブまたはアダリムマブでの処置は、禁忌である。本発明によって、抗M A P療法を本発明の抗T N F α療法と同時に投与しても、または抗M A P療法を数週間から数ヶ月前に行っても、この患者のサブグループを安全に処置することが可能となる。

【0024】

別の実施形態において、例えば高圧酸素、抗T N F α薬物適用および抗M A P薬物適用を含む、本発明の「三重併用」療法は、クローン病関連瘻孔の治癒に、それが腸から腸へのものであっても、腸から膀胱へのものであっても、直腸から膣へのものであっても、または直腸から皮膚へのものであっても、特に有用である。本発明は、任意の特定の作用機序によって限定されないが、高圧酸素および抗生物質は、通常は嫌気性である深部組織細菌の成長を阻止し、および成長を停止させることができる。本発明の「三重併用」療法はまた、活動性炎症および酸化ストレスマーカーを阻害する上に、宿主（例えば、哺乳動物、患者）抗菌反応を強化することもできる。本発明の「三重併用」療法は、血管新生を刺激することもできる。抗体として作用するインフリキシマブおよび等価物は、それら自体が多少の抗M A P活性を有し、また1実施形態では、抗T N F α組成物または薬物を「三重療法」の「抗M A P」構成要素として使用し；それで本発明の「三重併用」療法は、瘻孔形成性クローン病を迅速に治癒することができる。

10

【0025】

代替実施形態では、抗T N F αおよび抗M A P組成物もしくは薬物またはこれらの等価物を含む、本発明の方法を実施するために使用される医薬、製剤および組成物を、とりわけ小児に適用可能な送達形態で製剤化し、および／または、長期使用のために、例えば成人用にもしくは小児用に、製剤化する。代替実施形態において、本発明の組成物、および本発明の方法を実施するために使用される組成物は、カプセル、ゲルタブ、丸剤、溶解性ウエハース、錠剤、咀嚼可能な菓子、あめ（棒付きキャンディー）、ロゼンジもしくはキャンディーの形態、またはスムージーもしくはゼリー、もしくは氷菓、アイスクリーム、ジェラート、ヨーグルトもしくは飲料のような形態をとることができる。

20

【0026】

代替実施形態では、抗T N F αおよび抗M A P組成物もしくは薬物、それらの多形もしくは類似体、またはそれらの等価物、の固体成分が、分解することなく、別の密封空間内に保持され、その密閉空間からツイストトップ（*t w i s t t o p*）で送達ビヒクル、例えば、飲料またはヨーグルト中に移すことができ、活性薬剤（例えば、抗T N F αおよび抗M A P組成物もしくは薬物、それらの多形もしくは類似体、またはそれらの等価物、またはそれらの混合物を含む）の顆粒が飲料またはヨーグルト中などに放出されることになり、その後、溶解し、そして小児によって食されるか、または飲まれるように、送達形態、例えば、ヨーグルトまたは飲料を設計する。

30

【0027】

代替実施形態において、本発明の方法を実施するために使用される医薬、製剤および組成物には、活性薬剤（例えば、抗T N F αおよび抗M A P組成物もしくは薬物、それらの多形もしくは類似体、またはそれらの等価物、またはそれらの混合物を含む）が小腸から大腸まで全体にわたって送達されて、所望の微生物、例えばクローン病（C D）または関連状態の原因となる病原体、に対するその活性に影響を及ぼすように、例えばM M X腸溶持続放出（*e n t e r i c e x t e n d r e l e a s e*）形式で、腸溶コーティングする。

40

【0028】

代替実施形態において、本発明の製品、送達形態または製剤は、菌叢内でのC D誘発作用因子の抑制を維持するために小児が例えば1日1回より多く、例えば1日2回または3回摂取するように指示される、矯味矯臭された咀嚼可能な錠剤、菓子またはキャンディーである。

【0029】

追加または任意の成分

本発明の組成物および方法は、抗T N F αおよび抗M A P組成物または薬物、それらの

50

分子バージョンまたは多形、類似体および等価物の使用を含む。代替実施形態では、抗TNF α および抗MAP組成物もしくは薬物または等価物に加えて、他の非吸収性抗生物質または薬物、例えば、他の抗菌薬または他の成分を使用する。

【0030】

抗生物質、抗菌薬

代替実施形態では、抗TNF α および抗MAP組成物または薬物に加えて、非吸収性薬物、例えば、バンコマイシン、ストレプトマイシン、フィダキソマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、アミカシン、アルベカシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、ロドストレプトマイシン、トブラマイシン、アプラマイシン、およびこれらの混合物を使用する。代替実施形態では、アンピシリン、スルバクタムまたはアズトレオナムマクロライド、例えば、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンも利用することができる。代替実施形態では、ニトロイミダゾール、例えば、メトロニダゾール、チニダゾールも利用することができる。代替実施形態では、他の抗クロストリジウム剤、例えばラモプラナン（Ramoplanan）を使用、またはリファキシミンと併用することもできる。

10

【0031】

代替実施形態において、抗TNF α および抗MAP組成物もしくは薬物、それらの多形もしくは類似体、またはそれらの等価物の用量（単位剤形）は、約10mg〜約10gmsの間、または約100mg〜500mgmの間、または10、20、30、40、50、75、100、200、300、400、500もしくは1000mgmである。特に2つまたは3つ以上の併用薬を使用するときには、使用する活性薬剤の組み合わせに依存して投薬量を調整することができる。例えば、代替実施形態において、本発明の組成物または方法を実施するために使用される組み合わせは、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシンおよびこれらの混合物；アンピシリン、スルバクタムまたはアズトレオナムおよび様々なマクロライド、例えばクラリスロマイシン；ニトロイミダゾール、例えばメトロニダゾール；チニダゾール；任意の抗クロストリジウム剤、例えばラモプラナンおよび／またはフィダキソマイシンをさらに含む。

20

【0032】

代替実施形態において、本発明の組成物および方法は、リファキシミンまたはその類似体もしくは等価物の使用を含み、その活性を支持するために第二の薬物を追加する。代替実施形態において、本発明の組成物および方法は、リファキシミンとバンコマイシンの使用、またはリファキシミンとアストレオナム（Astreonam）の併用、またはリファキシミンとアストレオナムとベーターラクタマーゼ阻害剤の併用を含む。代替実施形態において、これらの阻害剤は、クラブラン酸、タゾバクタム、スルバクタム、LK-157または等価物である。

30

【0033】

代替実施形態において、本発明の組成物および方法は、二重または三重療法形式で併用されるリファキシミン、その多型もしくは類似体、またはそれらの等価物の使用を含むか、またはさらに含み；それらとしては、例えば、アストレオナム、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシンもしくはマクロライド、またはこれらの任意の組み合わせが挙げられる。代替実施形態では、粘膜下組織内に細菌が定住している、毒素を流出させる一切の神経もまた確実に処置するために、メトロニダゾールも加える。

40

【0034】

代替実施形態では、抗生物質および／または他の抗菌薬を、本発明の組成物に含めるか、または本発明の組成物とともに投与する、例えば、本発明の液体製剤もしくは調製物または本発明の細胞調製物に戻して添加する（add back）。代替実施形態において、抗菌薬または抗生物質は、グリコペプチド系抗生物質（場合により、グリコペプチド系抗生物質は、バンコマイシン、テイコプラニン（例えば、TARGOCID（商標））、テラバンシン（例えば、VIBATIV（商標））、ブレオマイシン（例えば、BLENOXANE（商標））、ラモプラニンもしくはデカプラニンである）；またはフィダキソ

50

マイシン、ゲンタマイシン、ベルダマイシン、ムタマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン、レティマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、パロモマイシン、カナマイシン、またはアンサマイシン、ゲルダナマイシン、アンサマイトシン (ansamitocin)、または抗原虫剤、例えば、ニタゾキサニド (例えば、DAXON (商標)、DEXIDEX (商標)、KIDONAX (商標)、MITAFAR (商標)、PACOVANTON (商標)、PARAMIX (商標))、フラゾリドン (例えば、FUROXONE (商標)、DEPENDAL-M (商標))、ニトロイミダゾールもしくはメトロニダゾール (例えば、5-ニトロイミダゾール、FLAGYL (商標))、ニフロキサジド (例えば、AMBATROL (商標)、ANTINAL (商標)、BACIFURANE (商標)、DIAFURYL (商標)) またはビスマス (例えば、次サリチル酸ビスマス) のうちの1つ以上であるか、または1つ以上を含み、様々な抗生物質群、例えば、ペニシリン (例えば、ペニシリンG、プロカインペニシリン、ベンザチンペニシリンもしくはペニシリンV)、マクロライド (例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン (TRUCLEAR (商標)、CRIXAN (商標)、CLARITT (商標)、CLARAC (商標)、BIAXIN (商標)、KLARICID (商標)、KLACID (商標)、KLARAM (商標)、KLABAX (商標)、CLARIPEN (商標)、CLAREM (商標)、CLARIDAR (商標)、FROMILID (商標)、CLACID (商標))、CLACEE (商標)、VIKROL (商標)、INFEX (商標)、CLARIWIN (商標)、RESCLEAR (商標)、RANBAXY (商標) もしくは CLARIHEXAL (商標))、ジリスロマイシン (例えば、DYNABAC (商標))、ロキシスロマイシン (例えば、XTHROCIN (商標)、ROXL-150 (商標)、ROXO (商標)、SURLID (商標))、テリスロマイシン (例えば、KETEK (商標)) またはアジスロマイシン、例えば ZITHROMAX (商標)、AZITHROCIN (商標))、テトラサイクリン、セファロスポリン、カルバペネム (例えば、イミペネム、メロペネム、例えば MONAN (商標)、MERONEM (商標))、モノバクタム、リンコサミドもしくはクリンダマイシン (例えば、DALACIN (商標))、キノロン (例えば、フルオロキノロン) および/またはスルホンアミド、フラジシン (例えば、NEOBIO TIC (商標))、またはこれらの等価物もしくはこれらの組み合わせも含む。

【0035】

代替実施形態において、抗菌薬または抗生物質は、次のものの1つ以上であるか、または次のものの1つ以上を含む：アミノグリコシド系抗生物質 (例えば、ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、パロモマイシン、ベルダマイシン、ムタマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン、レティマイシンおよび/もしくはカナマイシン)、アムフェニコール、アンサマイシン、ベータ-ラクタム (β -ラクタム)、カルバペネム、セファロスポリン、セファマイシン、モノバクタム、オキサセフェム、リンコサミド系抗生物質 (例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン)、マクロライド系抗生物質 (例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン)、グリコペプチド系抗生物質 (例えば、バンコマイシン、テイコブラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニンおよび/もしくはデカブラニン)、ポリペプチド系抗生物質 (例えば、アクチノマイシン、例えばアクチノマイシンD；バシトラシン；バシトラシン)、テトラサイクリン、もしくは2，4-ジアミノピリミジンクラス抗生物質、クラバシン (クレアホルミン、クラビホルム、エクスパンシン、クラバチン、エクスパンシン、ギガンチン、ロイコピン、パツリンもしくはパツリンとしても公知)、またはこれらの等価物もしくはこれらの組み合わせ。

【0036】

プロバイオティクスおよびプレバイオティクス

代替実施形態において、本発明の組成物 (例えば、液体調製物実施形態) または本発明を実施するために使用される組成物にもまた含められる添加剤としては、1つ以上のプレバイオティクス、例えばイヌリン；ラクツロース；アーティチョーク、チコリの根、燕麦類、大麦、様々な豆果類、ニンニク、ケール、豆類もしくはフラックの抽出物が挙げられ

10

20

30

40

50

、および時には、プロバイオティクスは、ハーブを含むこともある。

【0037】

代替実施形態において、添加剤としては、菌叢成分、例えば、*Bacteroidetes*、*Firmicutes*、*Bacillus*（例えば、*Bacillus thuringiensis*）またはこれらの任意の組み合わせを挙げることができる。代替実施形態では、培養した成分を菌叢に戻して、特定の属または種、例えば、*Bacteroidetes*、*Firmicutes*、*Bacillus*または*Bacillus thuringiensis*を強化または増殖させる。時には、プロバイオティクスを単一培養成分として含めることができる。プロバイオティクスは、それらの移植特性を失うので、培養成分の増加を回避することになる。

10

【0038】

保存薬、凍結保護物質（cryoprotectant）、溶解保護物質（lyoprotectant）

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される任意の組成物（例えば、液体調製物実施形態、キャンディー、あめ、飲料など）に、例えば、様々な多糖類もしくは糖（例えば、スクロース、フルクトース、ラクトース、マンニトール）、グリセロール、ポリエチレングリコール（PEG）、トレハロース、グリシン、グルコース、デキストランおよび／またはエリスリトールをはじめとする、様々な保存薬、凍結保護物質および／または溶解保護物質を添加してもよい。代替実施形態において、使用することができる他の凍結保護物質は、エチレングリコール、1，2-プロパンジオール、メチルセリオソルブ（*Methylcelliosolve*）、ジメチルホルムアミド、またはジメチルスルホキシドメタノールである。代替実施形態において、これらの凍結保護物質の含有量は、約1%～約50%の間であるが、一般には約5%～約15%の間が妥当である。

20

【0039】

本発明の任意の組成物を凍結および／または凍結乾燥、または噴霧乾燥させることができるので、代替実施形態では、製造することができる種々のタイプの最終製品がある。代替実施形態において、本発明の製品または製剤は、液体である。代替実施形態では、凍結保護物質を添加することを前提として、本発明の製品または製剤を後の使用のために例えばマイナス80度で凍結させて保持する。

【0040】

30

バイオフィルム破壊化合物

代替実施形態では、本発明の方法を実施するために使用される組成物または製剤（例えば、液体調製物実施形態）に添加されるバイオフィルム破壊化合物。代替実施形態では、本発明の方法を実施する際、バイオフィルム破壊化合物を、本発明の投与される組成物もしくは製剤の前に投与するか、もしくはその間に投与（同時投与）するか、または本発明の投与される組成物もしくは製剤とともに（例えば、マルチラミネート（*multilaminated*）錠もしくはカプセルで）共製剤化するか、もしくは本発明の投与される組成物または製剤として別々に製剤化する。代替実施形態では、バイオフィルムの破壊を用いて、結腸粘膜から付着多糖類／DNA含有層、いわゆる「バイオフィルム」を分離する。

40

【0041】

代替実施形態では、他のバイオフィルム破壊成分またはバイオフィルム破壊剤、例えば、酵素、例えばデオキシリボヌクレアーゼ（DNアーゼ）、N-アセチルシステイン、オーラノフィン、アルギン酸リアーゼ、グリコシドヒドロラーゼ、ジスペルシンB；クオラムセンシング阻害剤、例えば、リボ核酸III阻害ペプチド、*Salvadora persica*抽出物、コンピテンス刺激ペプチド、パツリンおよびペニシリン酸；ペプチド-カテリシジン由来ペプチド、溶解性低分子ペプチド、PTP-7（溶解性低分子ペプチド、例えば、*Kharidia*（2011）*J. Microbiol.* 49（4）：663-8、*Epub* 2011 Sep 2参照）、酸化窒素、ネオエマルジョン；オゾン、溶菌バクテリオファージ、ラクトフェリン、キシリトールヒドロゲル、合成鉄キレート

50

剤、ツルコケモモ成分、クルクミン、銀ナノ粒子、アセチル-11-ケート-β-ボスウェル酸（AKBA）、大麦コーヒー成分、プロバイオティクス、シネフンギン、S-アデノシルメチオニン、S-アデノシル-ホモシステイン、Deliseaフラノン、N-スルホニルホモセリンラクトンおよび／もしくはマクロライド系抗生物質またはこれらの任意の組み合わせも使用することができる。

【0042】

代替実施形態では、バイオフィルム破壊成分またはバイオフィルム破壊剤を、例えばFMTとして、本発明の組成物の投与前および投与中に投与し、如何なる形式または処方であれ、例えばカプセルとして、これを行うことができる。

【0043】

代替実施形態では、バイオフィルム破壊剤を本発明の組成物での処置前および／または処置中および／または処置後のいずれかで追加する。代替実施形態では、バイオフィルム破壊剤を単独で使用するか、または組み合わせで使用する。

【0044】

代替実施形態において、バイオフィルム破壊剤は、N-アセチルシステイン、デオキシリボスクレアーゼ（DNアーゼ）をはじめとする特定の酵素および分解物質を含む。他のものとしては、アルジネート、リアーゼおよびグリコシドヒドロラーゼ ジスペルシン、リボ核酸III阻害ペプチド（RIP）、Salvadora persica抽出物、コンピテンス刺激ペプチド（CSP）パツリン（PAT）およびペニシリン酸（PA）／EDTA；カテリシジン由来ペプチド、溶解性低分子ペプチド、PTP-7、酸化窒素、クロルヘキシジン、ポビドンヨード（PI）、ナノエマルジョン、溶菌バクテリオファージ、ラクトフェリン／キシリトールヒドロゲル、合成鉄キレート剤、ツルコケモモ成分、クルクミン、アセチル-11-ケート-ボスウェル酸（AKBA）、大麦コーヒー（BC）成分、銀ナノ粒子、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシンおよびまたEDTA二ナトリウムが挙げられよう。結腸オゾン注入も、バイオフィルムを破壊するために使用することができる。

【0045】

単位剤形および製剤、食品、および送達ビヒクル

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物（例えば、液体調製物実施形態）を、例えば、噴霧乾燥またはそれに相当すること、例えば、不活性ガス中での噴霧乾燥または同様の条件下での凍結乾燥によりさらに加工し、かくして最終的に粉末製品にすることができる。代替実施形態では、組成物を液体、懸濁液、噴霧剤、ゲル、ゲルタブ、半固体、錠剤もしくはサッシェ、カプセル、ロゼンジ、咀嚼可能なもしくは吸引可能な単位剤形、または任意の医薬的に許容され得る製剤もしくは調製物として製造、標識または製剤化する。代替実施形態では、本発明の組成物を食品もしくは飲料（例えば、ヨーグルト、アイスクリーム、スムージー）、キャンディー、菓子もしくはあめ、または飼料、栄養品（nutritional）、食品用サプリメント（food supplement）もしくは飼料用サプリメント（feed supplement）（例えば、液体、半固体もしくは固体）などに組み込む。

【0046】

例えば、本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100297031号明細書に記載されているように、口腔内崩壊錠として製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、米国特許第（USPN）6,979,674号；6,245,740号明細書に記載されているようなポリオール／濃化油懸濁液であり得る。本発明を実施するために使用される組成物をカプセル化することができ、例えば、米国特許出願公開第20100289164号；および米国特許第7,799,341号明細書に記載されているようにガラスマトリックス内にカプセル化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100285164号明細書に記載されているように、例えばセルロース材料、例えば二酸化ケイ素と密接に会合している微結晶性セルロース、崩壊剤およ

10

20

30

40

50

びポリオール、糖またはポリオール／糖ブレンドを含む賦形剤粒子として製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100278930号明細書に記載されているように、口腔内崩壊錠として製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば結晶性セルロースおよび／または粉末セルロースを含む、例えば米国特許出願公開第20100247665号明細書に記載されているような、球形粒子として、製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100233278号明細書に記載されているような、例えば口腔内崩壊性固体調製物として有用な、急速崩壊性固体調製物として、製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100226866号明細書に記載されているように、トラガカントガムおよびポリリン酸またはその塩を含む経口適用のための固体調製物として製造、標識または製剤化することができる。

10

【0047】

本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100222311号明細書に記載されているように、水溶性ポリヒドロキシ化合物、ヒドロキシカルボン酸および／またはポリヒドロキシカルボン酸を使用して、製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100184785号明細書に記載されているように、ロゼンジまたは咀嚼可能で吸引可能な錠剤または他の単位剤形として製造、標識または製剤化することができる。

20

【0048】

本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20100178349号明細書に記載されているように、凝集体の形態で製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許出願公開第20060275223号明細書に記載されているように、ゲルまたはペーストの形態で製造、標識または製剤化することができる。本発明を実施するために使用される組成物は、例えば米国特許第7,846,475号または同第7,763,276号明細書に記載されているように、軟カプセルの形態で製造、標識または製剤化することができる。

【0049】

本発明を実施するために使用される組成物に使用されるポリオールは、微粉化ポリオール、例えば、20～60 μm の粒径分布(d_{50})および5秒／100g以下または5秒／100g未満の流動性を有する、例えば米国特許出願公開第20100255307号明細書に記載されているような、例えば微粉化ポリオールであり得る。

30

【0050】

徐放性または遅延放出製剤

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物を、腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、これは、遅延放出組成物または製剤、コーティングまたはカプセル化を用いて製剤化された少なくとも1つの活性薬剤（例えば、本発明の製剤または医薬調製物）を含む。代替実施形態では、本発明の製剤または医薬調製物を、活性成分の送達用に設計または製剤化する（例えば、遠位小腸および／または結腸への送達用の腸内持続放出形態を含む、例えば様々な分子バージョンまたは多形での抗TNF α 組成物もしくはは薬物または抗MAP剤）。したがって、この実施形態については、活性成分が危険な領域、例えば胃酸および膵酵素および胆汁の領域を通過し、存続可能であるような無傷の状態ですべて遠位小腸、とりわけ結腸内に達することを可能にすることが重要である。代替実施形態において、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物は、液体製剤、本発明の微生物叢含有製剤、および／またはそれらの凍結もしくは凍結乾燥バージョンである。代替実施形態において、好ましくはカプセル化形式については、すべてが粉末形態である。

40

【0051】

50

代替実施形態では、例えば、Defangら(2005) Drug Develop. & Indust. Pharm. 31:677-685によって記載されているように、酢酸セルロース(CA)およびポリエチレングリコール(PEG)を使用して本発明の組成物を腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化する;Defanらは、湿式造粒生産プロセスでCAおよびPEGを炭酸ナトリウムとともに使用した。

【0052】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物を、例えばHuangら(2004) European J. of Pharm. & Biopharm. 58:607-614)に記載されているように、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、微結晶性セルロース(MCC)およびステアリン酸マグネシウムを使用して、腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化する。

10

【0053】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物を、例えばKuksalら(2006) AAPS Pharm. 7(1)、article 1、E1~E9に記載されているように、例えば、ポリ(メタ)アクリレート、例えばメタクリル酸コポリマーB、メチルメタクリレートおよび/またはメタクリル酸エステル、ポリビニルピロリドン(PVP)またはPVP-K90、およびEUDRAGIT(登録商標)RL PO(商標)を使用して、腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化する。

【0054】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物を、米国特許出願公開第20100239667号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化する。代替実施形態において、組成物は、2つの外層間に挟まれた固体内層を含む。この固体内層は、本発明の製剤または医薬調製物、ならびに1つ以上の崩壊剤および/または破裂剤(exploding agent)、より沸騰性の高い薬剤の1つまたは混合物を含むことができる。各外層は、実質的に水溶性および/もしくは結晶性のポリマー、または実質的に水溶性および/もしくは結晶性のポリマーの混合物、例えばポリグリコールを含むことができる。本発明の例示的組成物では、これらを調整して、腸の遠位下方へのFMTの生存成分の送達を達成することができる。

20

【0055】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される組成物を、米国特許出願公開第20120183612号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書には、非膨潤性拡散マトリックス内に活性薬剤を含む安定した医薬製剤が記載されている。代替実施形態において、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物は、持続的で不変の、かつ、いくつかの活性薬剤が存在する場合には、独立した様式でマトリックスから放出され、このマトリックスを、細菌を遠位に送達するためのエチルセルロースおよび少なくとも1つの脂肪アルコールによるその実質的放出特性に関して決定する。

30

【0056】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、米国特許第6,284,274号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書には、活性薬剤(例えば、オピエート鎮痛薬)、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルピロリドンおよび滑沢剤を第一の層に含有し、ポリエチレンオキシドまたはカルボキシメチルセルロースを含有する第二の浸透圧プッシュ層(osmotic push layer)を含有する、二層錠が記載されている。

40

【0057】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、米国特許出願公開第20030092724号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書には、非オピオイド鎮痛薬およびオピオイド鎮痛薬を持続放出層内および即時放出層内に組み合わせた持続放出剤形、微結晶性セルロースとEUDRAGIT RSPO(商標)とCAB-O-SIL(商標)とラウリル硫酸

50

ナトリウムとポビドンとステアリン酸マグネシウムとを含む持続放出製剤が記載されている。

【0058】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、米国特許出願公開第20080299197号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書には、使用環境への、例えばGI管内での、活性薬剤の三重複合放出(triple combination release)のための多層錠が記載されている。代替実施形態では、多層錠を使用し、この多層錠は、少なくとも1つの活性薬剤の三重複合放出をもたらす経口剤形に対しておよび該経口剤形の反対側に積層された配置で2つの外部薬物含有層を備えることができる。1つの実施形態において、該剤形は、浸透圧デバイス(osmotic device)、または胃耐性コーティングされたコア、またはマトリックス錠、または硬カプセルである。これらの代替実施形態において、外部層は、バイオフィルム溶解剤を含有し得、内部層は、生菌を含有し得る。

10

【0059】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、例えば、米国特許第6,514,531号明細書(コーティングされた三層即時/持効性放出錠を開示している)、米国特許第6,087,386号明細書(三層錠を開示している)、米国特許第5,213,807号明細書(活性薬剤を含むコアと、第一活性薬剤の通過に対して実質的に抵抗性/不透過性の材料を含む中間コーティングとを有する三層経口錠を開示している)および米国特許第6,926,907号明細書(フィルムコート中に含有される第一活性薬剤と、薬物放出を制御する賦形剤を使用して製剤化された制御放出第二活性薬剤を含むコアとを分離する三層錠であって、フィルムコートが、pHが4より高い環境にその剤形が到達するまで活性薬剤の放出を遅らせるように構成された腸溶コーティングであり得る三層錠を開示している)に記載されているように、例えば、第一の層が本発明の製剤または医薬調製物の即時放出をもたらす、第二の層が本発明の別の(もしくは同じ)製剤もしくは医薬調製物、または別の活性薬剤の制御放出をもたらす、多層錠剤形態として製剤化する。

20

【0060】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、米国特許出願公開第20120064133号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書には、放出遅緩性マトリックス材料、例えば、アクリルポリマー、セルロース、蠟、脂肪酸、シェラック、ゼイン、硬化植物油、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルアルコールコポリマー、ポリエチレンオキシド、アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレートポリマー、シアノエチルメタクリレートポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(無水メタクリル酸)、メチルメタクリレートポリマー、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、グリシジルメタクリレートコポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、天然蠟、合成蠟、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、硬化脂肪、炭化水素蠟、ステアリン酸、ステアリルアルコール、蜜蠟、グリコワックス(glycowax)、カスターワックス(castor wax)、カルナウバ蠟、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸のコポリマー、カルボキシメチルデンプン、メタクリル酸カリウム/ジビニルベンゼンコポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロ

30

40

50

リドン、ポリ酢酸ビニル、ポリ酢酸ビニルコポリマーまたは任意の組み合わせが記載されている。代替実施形態では、押出／球形化（spheronization）技法を用いて球形ペレットを調製し、該技法の多くが医薬技術分野において周知である。ペレットは、本発明の1つ以上の製剤または医薬調製物、例えば、液体調製物実施形態を含むことができる。

【0061】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、米国特許出願公開第20110218216号明細書に記載されているように腸溶遅延放出用または腸溶徐放性用に製剤化し、該明細書は、経口投与のための持続放出性医薬組成物を記載し、そして親水性ポリマー、疎水性材料および疎水性ポリマーまたはそれらの混合物と微小環境pH調節剤とを使用している。疎水性ポリマーは、エチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース、酪酸セルロース、メタクリル酸－アクリル酸コポリマーまたはこれらの混合物であり得る。親水性ポリマーは、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレンオキシド、アクリル酸コポリマーまたはこれらの混合物であり得る。疎水性材料は、硬化植物油、硬化ヒマシ油、カルナウバ蠟、カンデリア（candelilla）蠟、蜜蠟、パラフィン蠟、ステアリン酸、ベヘン酸グリセリル、セチルアルコール、セトステアリルアルコールまたはおよびこれらの混合物であり得る。微小環境pH調節剤は、無機酸、アミノ酸、有機酸またはこれらの混合物であり得る。あるいは、微小環境pH調節剤は、ラウリン酸、ミリスチン酸、酢酸、安息香酸、パルミチン酸、ステアリン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、フマル酸、マレイン酸；グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、クエン酸二水素ナトリウム、グルコン酸、サリチル酸、トシル酸、メシル酸もしくはリンゴ酸またはこれらの混合物であり得る。

【0062】

代替実施形態において、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物は、錠剤または坐剤に含めることができる粉末である。代替実施形態において、本発明の製剤または医薬調製物は、鼻－十二指腸管（nasoduodenal tube）を配置して（placed down）飲まれる液体としての「再構成用の粉末」であることができるか、または患者が家に持って帰り自己投与するような浣腸剤、例えば大腸炎用の浣腸剤として使用することができる。代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物をマイクロカプセル化し、錠剤にし、および／またはカプセル、特に腸溶性コーティングカプセル、に入れる。

【0063】

代替実施形態において、本発明の方法を実施する際、バイオフィーム破壊化合物を本発明の組成物もしくは製剤の前に投与するか、もしくはその間に投与（同時投与）するか、または本発明の組成物もしくは製剤とともに共製剤化する。例えば、代替実施形態において、本発明の組成物または製剤およびバイオフィーム破壊化合物（および／または、本明細書中で論ずるような、本発明の任意の他の代替成分）を、例えば、多層錠剤形態として、またはマルチラミネート錠もしくはカプセルとして、共製剤化する。本発明の方法の代替実施形態では、バイオフィーム破壊化合物を別途製剤化する。

【0064】

飼料、飲料、キャンディー、栄養品または食品用サプリメントもしくは飼料用サプリメント

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物を、例えば米国特許出願公開第20100178413号明細書に記載されているように、食品、飼料、キャンディー（例えば、棒付きキャンディーまたはロゼンジ）、飲料、栄養品または食品用サプリメントもしくは飼料用サプリメント（例えば、液体、半固体もしくは固体）などに組み込む。1つの実施形態では、本発明の製剤または医薬調製物を、例えば米国特許第7,815,956号明細書に記載されているような飲み物に組み込む（飲み物として製造する）。例えば、本発明を実施するために使用される組成物を、ヨーグルト、ア

アイスクリーム、ミルクもしくはミルクセーキ、「フロスティ (f r o s t y)」、「スノーコーン」または他の氷ベースの混合物などに組み込む。

【0065】

代替実施形態では、本発明を実施するために使用される製剤または医薬調製物は、食品、例えばヨーグルト、アイスクリーム、ミルクもしくはミルクセーキ、「フロスティ」、「スノーコーン」または他の氷ベースの混合物などに添加される、凍結乾燥粉末形態である。本発明の1つの形態では、ひねったときにその粉末が製品または製剤（例えば、ヨーグルトまたはアイスクリーム）の中に落ちるような（例えば、ヨーグルトまたはアイスクリームの）蓋付き保存容器内にそれを保持することができ、そのとき、「置きっぱなしにして」その粉末を発酵させないように攪拌することができる。様々な矯味矯臭剤を添加することができる。代替実施形態において、これは、自閉症または関連疾患もしくは状態を有する非常に若い個体および／または患者への本発明の組成物、例えば野生型微生物叢または培養菌、の投与に特に重要である。

10

【0066】

代替実施形態において、これらの例示的製品は、様々な病原菌または異常な細菌を獲得した可能性のある小児または乳児に投与するときに重要である。

【0067】

包装

本発明は、本明細書に記載されるように、成分の組み合わせを含む、調製物、製剤および／またはキットを含む、構成体 (c o m p o s i t i o n) を提供する。代替実施形態では、これらの組み合わせを混合し、一緒に投与することができ、または代替的に、それらは、例えば別個のパッケージ、キットもしくは容器内に製造された場合、成分の包装された組み合わせの個々の構成メンバーであり得；すなわち、この場合、成分の組み合わせのすべてまたはサブセットは、別個のパッケージまたは容器内に製造される。代替態様において、パッケージ、キットまたは容器は、ブリスターパッケージ、クラムシェル、トレイ、収縮ラップ (s h r i n k w r a p) などを含む。

20

【0068】

1つの態様において、パッケージ、キットまたは容器は、「ブリスターパッケージ」（ブリスターパック、またはバブルパック (b u b b l e p a c k) とも呼ばれる）を含む。1つの態様において、ブリスターパッケージは、製品に合わせた透明プラスチックキャビティとそのブリスターボードの裏材という、2つの別個の要素で構成される。そこで、これら2要素を熱融着プロセスで互いに接合し、それによってその製品を吊るかまたは陳列することができる。「ブリスターパッケージ」の例示的タイプとしては、フェイス・シール・ブリスター・パッケージ (f a c e s e a l b l i s t e r p a c k a g e)、ギャング・ラン・ブリスター・パッケージ (g a n g r u n b l i s t e r p a c k a g e)、モック・ブリスター・パッケージ (m o c k b l i s t e r p a c k a g e)、インタラクティブ・ブリスター・パッケージ (i n t e r a c t i v e b l i s t e r p a c k a g e)、スライド・ブリスター・パッケージ (s l i d e b l i s t e r p a c k a g e) が挙げられる。

30

【0069】

ブリスターパック、クラムシェルまたはトレイは、商品に使用される包装の形態である。したがって、本発明は、本発明の組成物（例えば、（本発明の薬物の多成分組み合わせ）活性成分の組み合わせ）を含むブリスターパック、クラムシェルまたはトレイを提供する。ブリスターパック、クラムシェルまたはトレイを非再封性に設計することができるので、消費者は、包装がすでに開いているかどうかができる。それらを使用して、製品の不正加工が考慮すべき問題である販売のための商品、例えば本発明の医薬品、を包装する。1つの態様において、本発明のブリスターパックは、成形PVC基材を備えており、本発明の組み合わせを含む錠剤、丸剤などを収容するための盛り上がったエリア（「ブリスター」）が箔ラミネートによって覆われている。錠剤、丸剤などは、箔裏材を剥がすことによって、またはブリスターを押して錠剤が箔を破ることによってのいずれか

40

50

でパックから取り出される。1つの態様において、ブリスターパックの特殊化形態は、ストリップパックである。1つの態様において、英国では、ブリスターパックは、英国規格 8 4 0 4 を厳守する。

【0070】

1つの実施形態において、本発明はまた、本発明の成分の組み合わせを含む組成物をカードと透過したPVCの中間に収容する包装方法も提供する。PVCは透明であることができるので、物品（丸剤、錠剤、ゲルタブなど）を容易に見て調べることができ；1つの態様では、型の周りに真空成形することができるので、物品をぴったりと収容することができ、購入時に開封するための余裕をもつことができる。1つの態様では、カードは、明るい色を持ち、内部の物品（丸剤、錠剤、ゲルタブなど）に依存して設計され、接着剤が配置されている予備成形タブを使用してPVCをカードに貼る。この接着剤は、パックを掛け釘に掛かることができるほどに強いが、この様式で接合部を破り開けて物品に到達することができるほどに弱いものであり得る。ときとして、物品が大きいまたは複数の丸剤、錠剤、ゲルタブなどが封入される場合、カードは、利用のために穿孔された窓を有する。1つの態様では、例えば本発明の物品、例えば丸剤、錠剤、ゲルタブなどのために、より安全なブリスターパックを使用し、それらのブリスターパックは、内部に情報を与えるカードを有する、縁部が互いにかみ合わせられた2枚の真空成形PCVシートを備えることができる。これらは、手で開けることが困難であり得るので、開けるために一丁のはさみまたは鋭利ナイフを要することがある。

【0071】

1つの態様において、ブリスター包装は、本発明の多成分組み合わせを収容する熱成形「ブリスター」、および次に、前面に接着性コーティングが施されている印刷されたカードである「ブリスターカード」という少なくとも2つまたは3つ以上の構成要素を含む（例えば、本発明の多成分組み合わせである）。最も一般的にはPVCから製造されるブリスター構成要素を、組み立てプロセス中に、ブリスター機（blister machine）を用いてブリスターカードに貼り付ける。この機械は、ブリスターのフランジ領域に熱を導入し、カード上のその特定の領域内の糊を活性化し、最終的に、PVGブリスターを印刷されたブリスターカードに固定する。熱成形PVGブリスターおよび印刷されたブリスターカードは、好きなだけ小さくてもまたは大きくてもよいが、過大なブリスターカードにすることには、制約および費用上の考慮事項がある。従来のブリスターパックを、通例の熱融着ツールを使用して（例えば、AERGO 8 DUO（商標）、SCA Consumer Packaging, Inc.、イリノイ州ディカルブ、を使用して）封止することもできる。熱融着ツールを使用して、この代替態様により、通常のタイプの熱成形包装を封止し得る。

【0072】

ブリスター包装

代替実施形態では、本発明の組成物の成分の組み合わせ、または本発明の方法を実施するための成分の組み合わせを、単独でまたは組み合わせで、例えば、蓋付きブリスターパッケージ、蓋付きブリスターもしくはブリスターカードもしくはパケット（packet）もしくは小袋（packette）または収縮ラップとして、を含めて、「ブリスターパッケージ」としてまたは複数の小袋として、包装することができる。

【0073】

代替実施形態では、ラミネートされたアルミニウム箔ブリスターパックを、例えば、患者の口内で直ちに溶解するように設計された薬物の調製に使用する。この例示的プロセスは、ブリスターパックのアルミニウム（例えば、アルフォイル（alufoil））がラミネートされたトレイ部分に（例えば、測定された用量ずつ）分配される水溶液（複数含む）として調製される本発明の薬物の組み合わせを有することを含む。その後、このトレイを凍結乾燥させて、ブリスターポケットの形をとる錠剤を形成する。トレイと蓋の両方のアルフォイルラミネートが任意の高吸湿性および／または感受性の個々の用量を十分に保護する。1つの態様において、パックは、子供には安全な剥離開封型セキュリティーラ

ミネートを組み込む。1つの態様では、このシステムは、錠剤が水性状態から固体状態に変化するとそれら錠剤によってふさがれる (taken up) アルフォイルポケットにデザインを型押しすることによって、識別マークを錠剤につける。1つの態様では、例えば硬質アルミニウム (hard temper aluminum) (例えばアルフォイル) 蓋材を使用して、個々の「プッシュスルー」ブリスターパック／小袋を使用する。1つの態様では、気密封止された高バリア性アルミニウム (例えば、アルフォイル) ラミネートを使用する。1つの態様において、キットまたはブリスターパックを含む本発明の任意の製造品は、箔ラミネート加工 (lamination) とストリップパック、ステックパック、サッシュおよびパウチ、高バリア包装のための箔、紙およびフィルムを併用する剥離性および非剥離性ラミネート加工を用いる。

10

【0074】

代替実施形態において、キットまたはブリスターパックを含む、本発明の任意の多成分組み合わせまたは製造品は、患者に薬物をいつどのようにして摂取するかを思い出させるのに役立つような記憶を助けるもの (memory aid) を含む。これは、摂取するまで各錠剤、ゲルタブまたは丸剤を保護することによって薬物の有効性を守り、製品またはキットに携帯性をもたらし、いつでもまたはどこでも用量を摂取しやすくする。

【0075】

【化1】

参考文献：

20

- Campbell J, Borody TJ, Leis S. The many faces of Crohn's Disease: latest concepts in etiology. Open Journal of Internal Medicine 2012 [in press]
- Gitlin L, Borody TJ, Chamberlin W, Campbell J. Mycobacterium avium ss paratuberculosis-Associated Diseases: Piecing the Crohn's Puzzle Together. J Clin Gastroenterol 2012 [in press]
- Bach H, Rosenfeld G, Bressler B. Treatment of Crohn's Disease patients with infliximab is detrimental for the survival of Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis within macrophages and shows a remarkable decrease in the immunogenicity of mycobacterial proteins. J Crohn's Colitis 2012 [published online].
- Shafran I, Kugler L, El-Zataari FA et al. Open clinical trial of rifabutin and clarithromycin therapy in Crohn's Disease. Dig Liver Dis 2002; 34(1): 22-8.
- Borody TJ, Leis S, Warren EF et al. Treatment of severe Crohn's disease using antimycobacterial triple therapy--approaching a cure? Dig Liver Dis 2002; 34(1): 29-38.

30

【0076】

以下の実施例によって本発明をさらに説明するが、本発明がかかる実施例に限定されないことは理解されるはずである。

【実施例】

【0077】

40

実施例1：本発明の「三重併用療法」の投与によるクローン病関連瘻孔の例示的処置

3年のクローン病 (CD) 歴を有する32歳男性が、下痢；尿意促迫 (urgency)；「串線」を原位置に有する高位左側後方および右前方瘻孔からの分泌物を伴う肛門周囲圧痛を現した。結腸全体が炎症しており、クローン潰瘍が膨起形成を破壊している領域があった。併用療法中に「串線」を除去した。6週間で両方の瘻孔の完全治癒を達成し、それをMRIによって確認し、瘢痕のみが存在した。炎症マーカーを正規化し、患者は、抗MAP療法を続けた。

【0078】

直腸瘻が併発した22年のCD歴を有する32歳女性が、重篤な性交疼痛症および排便中の膣への腸内ガス通過 (wind passage) を現した。この患者はまた、頻

50

繁な切迫した緩んだ運動 (frequent, urgent loose motion)、テネスマス、血液および粘液も報告した。結腸内視鏡検査で、目に見える瘻孔開口部を有する、活動性、潰瘍性CDが確認された。3ヶ月の併用療法後、女性は、エネルギー増大、腸症状の消散、および前にはなかった月経の再来を報告した。完全な直腸および瘻孔治癒が結腸内視鏡検査で認められた。その後のMRIは、ガス含有部位がない、肛門結腸領域内のもともとの病巣異常の消失および直腸瘻の不在を示した。

【0079】

実施例2：本発明の「三重併用療法」の投与によるクローン病関連瘻孔の例示的処置

1つの代替実施形態において、実証されたCD(+/-瘻孔)患者に対する本発明の処置は、以下のものの併用を含む：

—インフリキシマブ (IV導入レジメンとして第0、2および6週に5mg/kg投与 (続いて、必要に応じて8週間ごとに5mg/kgの維持レジメン—典型的に投薬回数は3~9の範囲である)。

【0080】

—抗MAP療法 第0週から継続的に (典型的に3ヶ月~2年以上維持する)。

【0081】

代替実施形態において、成人の場合、これは、クロファジミン100mg/日；リファブチン450~600mg/日；クラリスロマイシン1g/日とともに、有害作用に依存して、追加のメトロニダゾール400~800mg/日またはエタンブトール800mg/日またはピラジンアミド500mg~2gmとなるであろう。

【0082】

代替実施形態において、小児の場合、これは、クロファザミン、リファブチン5mg/kg/日を経口的に、クラリスロマイシン7.5mg/kg/用量 (最大500mg/用量)を経口的に1日2回、メトロニダゾール7.5~30mg/kg/日を経口的に毎日2~3分割量となるであろう。

【0083】

—HBOT 同時に、代替実施形態では、約2.4ATMで1日に約20~30セッションの間。

【0084】

実施例3：本発明の「三重併用療法」の投与によるクローン病関連瘻孔の例示的処置

この実施例では、患者をインフリキシマブ、高圧酸素療法 (HBOT) および抗MAP処置で処置する、本発明の例示的「三重併用療法」の有効性を説明する。各患者が従来の処置に失敗したと報告した一連の患者6名を用いた。この実施例では、本発明の複数様式アプローチを用いることによってより長期間にわたり瘻孔のより大きな割合を治癒する点から、本発明の例示的「三重併用療法」の有効性を説明する。

【0085】

方法：一連の患者6名において、インフリキシマブでの処置、高圧酸素療法 (HBOT) および抗MAP処置を用いた。各患者は従来の処置に失敗したと報告した。

【0086】

結果：併用療法の完了時、6名すべての患者は、1名は8年前に処置を受けていたが、一般に患者のクローン病の消散を維持するとともに、肛門周囲および直腸瘻の完全治癒を達成した。

【0087】

結論：3つの処置の各々が、個々に、クローン病とりわけ瘻孔の合併症の改善にある程度寄与することは公知である。しかし、併用すると、不応性瘻孔のより高い治癒率が達成され、本発明者らの症例シリーズでは100%成功が報告された。現在のところ、以前は不応性であった患者であって、今ではすべてが彼らの疾患の完全治癒および寛解を達成している患者約18名。このプロセスは、炎症、血流、嫌気性細菌およびMAPそれぞれの標的化によって起こると考えられる。

【0088】

材料および方法：この症例シリーズにおいて、実証されたCDおよび瘻孔を有する患者を、インフリキシマブと継続的抗MAP療法（クロファジミン100mg／日；リファブチン450～600mg／日；クラリスロマイシン1g／日とともに、有害作用に依存して、追加のメトロニダゾール400～800mg／日またはエタンブトール800mg／日）と同時にHBO T（2.4ATMで1日に20～30セッション）との併用で処置した。

【0089】

この研究を、将来を見越して、ステロイド、チオプリン、メトトレキサートおよび生物学的製剤を含む標準CD処置に対して以前には反応しなかった、重篤に活動性のCDおよび難治性瘻孔を有する6名のCD患者に続けた。臨床症状の変化、結腸内視鏡検査所見、ならびに処置前および処置後の磁気共鳴画像診断（MRI）によって反応を評価した。90%の正確度で、MRIは、瘻孔形成性肛門周囲疾患を検出および分類するための好ましい画像化様式と考えられる¹⁰。

10

【0090】

結果：

症例シリーズ

【0091】

【表 1 - 1】

表 1 : 患者ならびに患者の処置および反応の概要

患者	年齢	瘻孔のタイプ、数および継続期間	以前の処置	インフリキシマブ投薬回数	抗MAP	H B O T の回数	瘻孔の消散の達成
C.I.	24	複数(3を超える)の直腸間瘻孔および膿瘍	アザチオプリン	3	リファブチン クロファジミン クラリスロマイシン エタンプトール シプロフロキサシン メトロニダゾール	30	10ヶ月後の再調査で粘膜治癒が持続しており、達成
S.F.	32	高位左側後方および右浅前方肛門周囲／直腸瘻孔	串線挿入	3	リファブチン クロファジミン クラリスロマイシン エタンプトール シプロフロキサシン メトロニダゾール	21	6週間後に粘膜治癒があり、達成。 串線なし
A.B.	32	直腸一膣	インフリキシマブ	4	リファブチン クロファジミン クラリスロマイシン ピラジニアミド メトロニダゾール	21	粘膜治癒があり、達成。 直腸一膣の腸内ガス通過不在
K.B.	31	右括約筋間瘻孔および肛門後部裂傷	アザチオプリン 以前の腸切除	4	リファブチン クロファジミン クラリスロマイシン エタンプトール メトロニダゾール	18	粘膜治癒があり、達成。 6週の時点でサイズは最小だが後部裂傷が残存した。
N.V.	40	3つの肛門周囲瘻孔	メサラジン 抗MAP	3	リファブチン クラリスロマイシン クロファザイミン (Clofazimine) エタンプトール	21	粘膜治癒があり、8年の時点で治癒したままであることで、達成。 串線なし

10

20

30

40

【表 1 - 2】

					ル シプロフロキ サシン アザチオプリ ン		
D.H.	38	陰唇のすぐ下 の直腸深部瘻 孔	メサラジン アザチオブ リン プレドニゾ ロン 原位置串線	4	リファブチン クロファジミ ン クラリスロマ イシン エタンブトー ル メトロニダゾ ール	20	達成。直腸瘻 孔が消散した 。串線なし。 小規模なイン トロイタル管 (i n t r o i t a l t r a c t) 治 癒

10

【0093】

考察：

本発明は、以前に記載されたことのない瘻孔形成性CDにおける抗TNF α 組成物または薬物（例えば、インフリキシマブ）とHBO Tと抗MAP療法との併用を初めて記載する。本発明者らの小規模な難治性瘻孔患者シリーズにおいて、この療法は、ほぼ100%の治癒を達成した。これは、単独での3療法のいずれかについて、または現在利用可能な任意の処置についての比較データより有意に高い。35%までのクローン病患者は、瘻孔を発現し；これらのうち、20%は肛門周囲領域におけるものである^{1 1}。瘻孔は、2表面間、例えば、腸ループ間、腸と膀胱の間、腸と膣の間、および腸と皮膚の間で発現する。それらを「単純」（表在性、歯状線より下の括約筋間または括約筋貫通瘻孔、単一開口部あり、および肛門直腸狭窄または膿瘍なし）または「複雑」（歯状線より上の括約筋貫通、上括約筋（supra-sphincteric）または括約筋外瘻孔；膿瘍もしくは狭窄を随伴する、複数の外開口部を有する瘻孔；または直腸腔瘻）と分類することができる^{1 2}。

20

【0094】

30

瘻孔切開術は、複雑瘻孔には推奨されず、肛門周囲瘻孔における直腸の切除と恒久的人工肛門形成が10～20%の症例で必要であり得る^{1 3}。直腸腔瘻は、単独のインフリキシマブに対する反応が乏しく、46～78%肛門周囲瘻孔に対して14～30%の治癒である。これらの患者のサブグループには、直腸切除術および永久人工肛門（permanent stoma）が必要となるであろう^{1 4}。生物学的製剤により、何らかのわずかな程度に瘻孔の処置向上がある—それ以外の大部分は難治性であり、膿瘍形成を防止するために「串線」設置を必要とする。

【0095】

インフリキシマブは、1999年に初めて穿通性クローン病に用いられた^{1 5}。初期第II相およびその後の第III相試験により、296名の患者において56～68%の瘻孔が初期に治癒したことが証明された^{1 - 2}。ACCENT 2試験では、14週間後に60%の瘻孔で反応があり、プラセボでの顕著な19%と比較して1年の時点で36%が閉鎖を維持した²。これらの結果は印象的であるが、患者の大多数は、処置にもかかわらず継続的な瘻孔形成活性を有し、小さなサブセットしか完全な長期治癒を達成しない^{1 6}。インフリキシマブに対する初期反応は劇的であり得るが、瘻孔閉鎖の継続期間中央値は、およそ3ヶ月であり、これは、通常3用量のインフリキシマブを必要とする^{1 7}。したがって、CDでの複雑な肛門周囲瘻孔に対する現行インフリキシマブ療法は、特に完全閉鎖達成および治癒維持の点で、期待外れである^{1 8}。

40

【0096】

抗MAP処置は、標的化MAP治療剤^{1 9}、論議されている感染性CD病因物質、とし

50

て用いられることが多くなっている。MAPは、CDの原因としてコッホ仮説を満たしている^{20~22}が、CDへのその真の関与に関しては、主としてその検出の難しさのため、まだかなり疑わしい。それ故、抗MAP療法は、専門家が滅多に利用しない比較的新規な処置であり、*Helicobacter pylori*に関する同様の専門家の行動を思い出させる。積み上げられていく証拠にもかかわらず、CDにおけるMAPの役割が理解されていないことに関して、Sartorは、「我々はH.ピロリの過ちを繰り返している」²³、その結果、難治性疾患を有する患者における実現可能な処置の選択肢をおろそかにしている、と考えている。胃腸病学者による抗MAP処置に対する遅い理解は、一部では、2007年にSelbyらによって行われた構成が不十分な試験²⁴に起因する。この研究は、間違った方法およびデータ解析を用い、その結果、不正確な結論をもたらした^{25~29}。結核(TB)と同様に、MAPは、再生が最も遅いことが公知の生物であることを考えると、処置中に耐性を予防するための複雑な併用抗生物質レジメンを要する³⁰。抗MAP処置は、CDにおいて瘻孔治癒を誘導すると報告されている。Shafraanら(2001)は、瘻孔を有する10名のMAP陽性患者を処置した。リファブチン、クラリスロマイシンおよび2種のプロバイオティクスを使用して、32週までにすべての瘻孔が治癒した⁸。同様に、Borodyら(2006)は、抗MAP療法で処置した5名の患者のうちの3名で瘻孔治癒を示した⁹。

【0097】

高圧酸素療法は、嫌気性細菌コロニー形成性CD瘻孔を標的にする新規処置である。HBOTは、組織壊死³¹、例えば糖尿病性足部潰瘍およびスポーツ損傷、の治癒の促進に主として用いられる。瘻孔は、進行中の虚血および嫌気性微生物による持続的コロニー形成のために持続すると考えられる³²。Bradyらは、1セッションのHBOTで治癒した、8年間抗療性のCD瘻孔を有した患者を報告した³³。より高度な空气中酸素環境は、嫌気性生物の生存に適さない条件を作り出す。HBOTはまた、一部はTNFアルファ、IL-1およびIL-6の抑制ならびに宿主抗菌反応の強化によって、活動性炎症も阻害する^{34、35}。さらに、HBOTは、ネオプテリン、ミエロペルオキシダーゼ活性および酸化ストレスマーカーを減少させ、同時に血管新生を刺激する³⁶。HBOTは、別段に低酸素期間中に限定されず、線維芽細胞／コラーゲン増殖および白血球活性を最適化する能力がある³⁷。HBOTでの有害作用は最小限にしか存在しない³⁸。HBOTおよび抗生物質(抗MAPではない)を用いて完全治癒を達成する肛門周囲クローン病の散在性症例の報告³が存在する。2つの研究により、抗療性CD患者のサブセットに関する非対照の前向き試験が報告されている。一方の研究では、抗療性肛門周囲クローン病を有する10名の患者が、2.5ATMの圧力で90分の毎日のセッションを20日間受けた。2クール(course)後、患者の50%は完全治癒を経験し、第3クールではこの率が70%に増大した。18ヶ月の追跡調査で、再発の証拠はなかった⁴。同様の結果が、患者10名での別の試験で示された⁵。Iezziraらは、HBOTで処置した、腹部腸皮瘻孔または肛門周囲瘻孔および皮膚合併症(壊疽性膿皮症を含む)を有する14名の患者に関して報告した。薬理療法に対して抗療性であった者を含む11名が満足な反応を示した⁶。

【0098】

結論として、これらの研究により、インフリキシマブ、HBOTおよび抗MAP(これらのすべてが、単独で用いられたときに部分的にしか有効でない)という3つの瘻孔療法の使用を含む本発明のこの例示的「三重併用」療法の使用が、はるかに高い治癒率を生じさせる結果となったことを実証する。

【0099】

【化 2】

参考文献：

- 1). Present D, Rutgeerts P, Targan S, *et al.* "Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease". The New England Journal of Medicine 1999 May 6; 340(18): 1398–405
- 2). Sands B, Anderson F, Bernstein C *et al.* "Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease". The New England Journal of Medicine 2004 Feb 26; 350 (9): 876–85.
- 3). Sipahi AM, Damião AO, *et al.* *Hyperbaric oxygen: a new alternative in the treatment of perianal Crohn's disease.* Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1996 Sep-Oct; 51(5):189-91.

10

【 0 1 0 0 】

【化 3】

- 4). Lavy A, Weisz G, Adir Y et al. *Hyperbaric Oxygen for perianal Crohn's disease*. J Clin Gastroenterol. 1994 Oct; 19(3):202-5.
- 5). Colombel JF, Mathieu D, Bouault JM et al. *Hyperbaric oxygenation in severe perianal Crohn's disease*. Dis Colon Rectum. 1995 Jun; 38 (6):609-14.).
- 6). Iezzi LE et al. *Crohn's disease and hyperbaric oxygen therapy*. Acta Cir Bras. 2011;26 Suppl 2:129-32.
- 7). Cheng W, Tsai W. *Microbiological Analysis of Perianal Abscess and its Treatment*. J Soc Colon Rectal Surgeon (Taiwan) March 2010; 21:37-42
- 8). Shafran I, Kugler LJ, Sandoval JE. *Fistula healing in MAP positive Crohn's disease patients following rifabutin and macrolide antibiotic therapy*. Gastroenterology, April 2001. Volume 120, Issue 5, Supplement 1, Page A279.
- 9). Borody T et al. *Anti-Mycobacterium SS Paratuberculosis (MAP) Therapy and Fistula Closure in Patients with Severe Crohn's disease*. Abstract AM J Gastro 2006:101:s440.
- 10). Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM et al. *A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas*. Gastroenterology. 2001; 121:1064–1072.
- 11). Eglinton TW, Barclay ML, Gcarray RB et al. *The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort*. Dis Colon Rectum. 2012 Jul; 55(7):773-7.
- 12). Lewis R and Maron D. *Efficacy and Complications of Surgery for Crohn's Disease*. Gastroenterol Hepatol. Sept 2010; 6(9): 587–596.
- 13). Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al. *American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee AGA technical review on perianal Crohn's disease*. Gastroenterology. 2003; 125:1508–2.
- 14). Russel MG, Stockbrugger RW. *Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: an update*. Scand J. Gastroenterol. 1996 May, 31:417-427.
- 15). Present DH. *Review article: the efficacy of infliximab in Crohn's disease--healing of fistulae*. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Sep; 13 Suppl 4:23-8; discussion 38.
- 16). Bourikas LA, Koutroubakis IE. *Anti-TNF and fistulizing perianal Crohn's disease: use in clinical practice*. Curr Drug Targets. 2010 Feb; 11(2):187-97.
- 17). Van Den Brande JM, Peppelenbosch MP, Van Deventer SJ. *Treating Crohn's disease by inducing T lymphocyte apoptosis*. Ann. N. Y. Acad. Sci 2002 Nov. 973: 166–80.
- 18). Bode M, Eder S, Schürmann G. *Perianal fistulas in Crohn's disease--biologicals and surgery: is it worthwhile?* Z Gastroenterol. 2008 Dec; 46(12): 1376-83. Epub 2008 Dec 3.

【 0 1 0 1】

【化 4】

- 19). Campbell J et al. *The many faces of Crohn's Disease: Latest concepts in etiology.* Open Journal of Internal Medicine. 2012, 2(2); 107
- 20). Abubakar, Myhill D, Aliyu S et al. *Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid techniques: a systematic review and meta-analysis.* Inflamm Bowel Dis 2008; 14(3): 401-10.
- 21). Chamberlin, W., Borody, T., Naser, S. *MAP-associated Crohn's Disease: MAP, Koch's postulates, causality and Crohn's Disease.* Digestive & Liver Disease 2007 Aug; 39(8):792-794. 10
- 22). Hermon-Taylor J. *Protagonist. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease.* Gut. 2001 Dec; 49(6):755-6.
- 23). Sartor RB. *Does Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease?* Gut. 2005 Jul; 54(7):896-8.
- 24). Selby W et al. *Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease.* Gastroenterology. 2007 Jun; 132(7): 2313-9. Epub 2007 Mar 21. 20
- 25). Behr M, Kapur V. *The evidence for Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease.* Curr. Opin. Gastroenterol. 2008 Jan; 24(1), 17–21. 2008
- 26). Kuenstner JT. *The Australian antibiotic trial in Crohn's disease: alternative conclusions from the same study.* Gastroenterology. 2007 Nov; 133(5):1742-3; author reply 1745-6.
- 27). Lipton JE, Barash DP. *Flawed Australian CD study does not end MAP controversy.* Gastroenterology. 2007 Nov; 133(5):1742; author reply 1745-6. 30
- 28). Chamberlin W. *Importance of the Australian Crohn's disease antibiotic study.* Gastroenterology. 2007 Nov; 133(5):1744-5; author reply 1745-6.
- 29). Gitlin L, Biesacker J. *Australian Crohn's antibiotic study opens new horizons.* Gastroenterology. 2007 Nov; 133(5):1743-4; author reply 1745-6.
- 30). Hermon-Taylor J, Bull TJ, Sheridan JM et al. *Causation of Crohn's disease by Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis.* 40
Can J Gastroenterol. 2000 Jun; 14(6):521-39.
- 31). Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M et al. *Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds.* Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4.

【 0 1 0 2 】

【化 5】

- 32). Sartor, RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, Shorter RG, eds. *Inflammatory bowel disease*. Williams & Wilkins; Baltimore, 1995: 96–124.
- 33). Brady CE, Cooley BJ, Davis JC. *Gastroenterology* 1989 Sep; 97(3):756-60.
- 34). Noyer C and Brandt L. *Hyperbaric oxygen therapy for perineal Crohn's disease*. *American Journal of Gastroenterology* (1999) 94, 318–321.
- 35). Weisz G et al. *Modification of in Vivo and in Vitro TNF α , IL-1, and IL-6 Secretion by Circulating Monocytes During Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients with Perianal Crohn's Disease*. *J Clin Imm* 1997; 17(2):154.
- 36). Lin KC, Niu KC et al. *Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury*. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Mar; 72(3):650-9.
- 37). Sipahi AM, Damião AO, et al. *Hyperbaric oxygen: a new alternative in the treatment of perianal Crohn's disease*. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1996 Sep-Oct; 51(5):189-91.
- 38). Rossignol DA. *Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease: a systematic review and analysis*. *Med Gas Res*. 2012 Mar 15; 2(1):6.

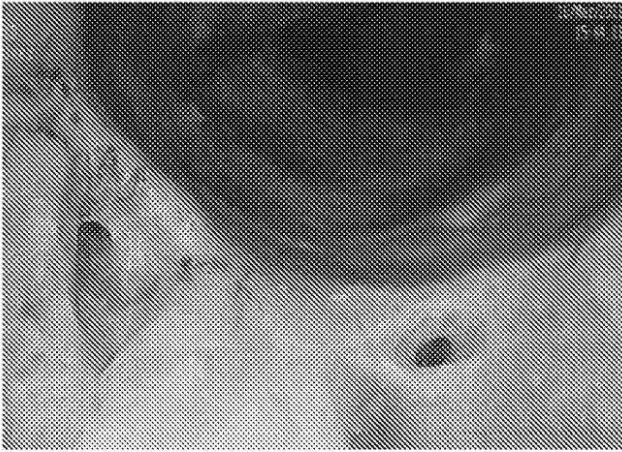
10

20

【 0 1 0 3 】

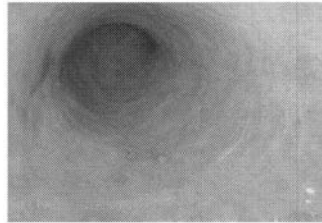
本発明の多数の実施形態を説明した。それでもなお、本発明の精神および範囲を逸脱することなく様々な変更を行い得ることは、理解されるであろう。したがって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内である。

【図 1】

**Figure 1**

三重療法前。複数の瘻孔

【図 2】

**Figure 2**

tx後の完全に治癒した粘膜

【図 3】

**Figure 3**

tx前の直腸腔像

【図 4】

**Figure 4**

tx後の完全に治癒した粘膜

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/4164	(2006.01)	A 6 1 K	31/4164
A 6 1 K	31/43	(2006.01)	A 6 1 K	31/43
A 6 1 K	31/438	(2006.01)	A 6 1 K	31/438
A 6 1 K	31/4409	(2006.01)	A 6 1 K	31/4409
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965
A 6 1 K	31/545	(2006.01)	A 6 1 K	31/545
A 6 1 K	31/65	(2006.01)	A 6 1 K	31/65
A 6 1 K	31/7048	(2006.01)	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 K	31/7052	(2006.01)	A 6 1 K	31/7052
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K	31/7056
A 6 1 K	31/706	(2006.01)	A 6 1 K	31/706
A 6 1 K	31/7135	(2006.01)	A 6 1 K	31/7135
A 6 1 K	38/43	(2006.01)	A 6 1 K	38/43
A 6 1 K	38/46	(2006.01)	A 6 1 K	38/46
A 6 1 K	38/51	(2006.01)	A 6 1 K	38/51
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/46	(2006.01)	A 6 1 K	47/46
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06

M

(72)発明者 アグラールワル, ガウラブ

オーストラリア国 2095 ニュー サウス ウェールズ, マンリー, モルバーン アベニ
ュー 2, ユニット 1

Fターム(参考) 4C076 AA42 BB01 CC32 DD09H DD38R DD38T DD41R DD51 DD60 DD61T
DD67T EE09H EE11H EE23H EE30 EE38 EE58 EE58T FF24
4C084 AA02 AA20 AA22 BA44 DC01 DC26 MA02 MA17 MA23 MA27
MA35 MA43 MA47 MA52 NA05 NA14 ZA661 ZB352 ZC412
4C085 AA14 CC23 EE03
4C086 AA01 BC17 BC38 BC48 BC50 CB25 CC04 CC08 CC14 DA29
EA02 EA12 EA13 GA07 GA12 MA02 MA04 MA17 MA23 MA27
MA35 MA37 MA43 MA47 MA52 NA05 NA14 ZB35
4C206 AA01 FA53 MA03 MA04 MA05 NA05 ZB35

【外国語明細書】
2017141303000001.pdf