

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-520340
(P2019-520340A)

(43) 公表日 令和1年7月18日(2019.7.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/741 (2015.01)	A 6 1 K 35/741	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/732 (2006.01)	A 6 1 K 31/732	4 C 0 7 6
A 6 1 K 36/73 (2006.01)	A 6 1 K 36/73	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/7008 (2006.01)	A 6 1 K 31/7008	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-562993 (P2018-562993)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月1日 (2017.6.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年12月12日 (2018.12.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/035449
 (87) 国際公開番号 W02017/210428
 (87) 国際公開日 平成29年12月7日 (2017.12.7)
 (31) 優先権主張番号 62/344,053
 (32) 優先日 平成28年6月1日 (2016.6.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 517396180
 クレストヴォ・ホールディングス・エルエルシー
 アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02143・サマーヴィル・インナー・ベルト・ロード・200・スイート・400
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 炎症性腸疾患 (IBD) および他の障害を治療するための組成物および方法

(57) 【要約】

本開示は、哺乳動物の疾患の治療に好適な薬学的組成物の分野内にある。本出願は、機能不全の腸管微生物叢に関連する様々な障害または状態を治療するための新規の組成物および方法を提供する。特に、本出願は、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患 (IBD) などの消化管 (GI) 障害を治療または治癒することのできる組成物および方法を提供する。

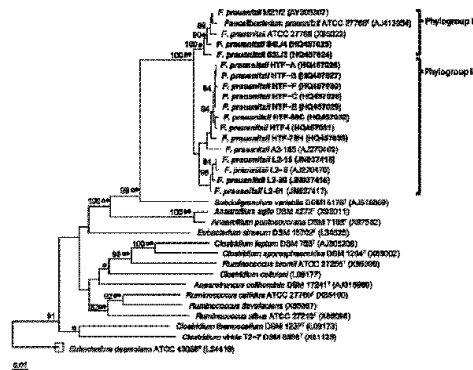


FIGURE 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上の *Faecalibacterium* 種または少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種のための1種以上の増殖刺激剤を投与された単一のドナー対象からの便微生物叢を含む、薬学的組成物であって、前記便微生物叢が、前記1種以上の増殖刺激剤を投与していない同一のドナー対象からの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの前記少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種を含む、薬学的組成物。

【請求項 2】

前記ドナー対象が、前記1つ以上の *Faecalibacterium* 種または1種以上の増殖刺激剤を摂取している、請求項1に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 3】

前記1種以上の増殖刺激剤が、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

前記上昇したレベルが、1.5倍以上、2倍以上、2.5倍以上、3倍以上、3.5倍以上、4倍以上、5倍以上、10倍以上、50倍以上、100倍以上、1000倍以上、および10,000倍以上からなる群から選択される、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

Fusobacterium 種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第1の複数の生きた非病原性微生物と、*Mycobacterium* 種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第2の複数の生きた非病原性微生物とを含む、薬学的組成物。

20

【請求項 6】

前記 *Fusobacterium* 種が、*F. necrophorum*、*F. nucleatum*、*F. canifelinum*、*F. gonidiaformans*、*F. mortiferum*、*F. naviforme*、*F. necrogenes*、*F. russii*、*F. ulcerans*、および *F. varium* からなる群から選択される、請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記 *Mycobacterium* 種が、*Mycobacterium avium*、亜種 *paratuberculosis* (MAP) である、請求項5のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 8】

前記第1の複数の生きた非病原性微生物が *Faecalibacterium* 種を含む、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segniliparus*、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および *Williamsia* からなる抗真菌の群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む、請求項5に記載の薬学的組成物。

40

【請求項 10】

前記薬学的組成物が糞便微生物調製物をさらに含む、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

前記糞便微生物調製物が、ドナーの全体のまたは実質的に完全な微生物叢を含む、請求項10に記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記糞便微生物調製物が、非選択の便微生物叢を含む、請求項10に記載の薬学的組成物。

50

【請求項13】

前記糞便微生物調製物が、*Acidaminococcus*属、*Akkermansia*属、*Alistipes*属、*Anaerotruncus*属、*Bacteroides*属、*Bifidobacterium*属、*Blautia*属、*Butyrivibrio*属、*Clostridium*属、*Collinsella*属、*Coprococcus*属、*Corynebacterium*属、*Dorea*属、*Enterococcus*属、*Escherichia*属、*Eubacterium*属、*Haemophilus*属、*Holdemania*属、*Lactobacillus*属、*Moraxella*属、*Parabacteroides*属、*Prevotella*属、*Propionibacterium*属、*Raoultella*属、*Roseburia*属、*Ruminococcus*属、*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*Subdoligranulum*属、および*Veillonella*属からなる群から選択される、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの属の細菌を欠いている、請求項10に記載の薬学的組成物。

10

【請求項14】

IBDの治療を必要とする対象におけるIBDを治療するための方法であって、*Fusobacterium*種を阻害またはアンタゴナイズするための第1の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項15】

前記*Fusobacterium*種が、*F.nucleatum*、*F.necrophorum*、および*F.varium*からなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

20

【請求項16】

前記第1のプロバイオティクスが、*Faecalibacterium*種を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

前記第1のプロバイオティクスが、*Faecalibacterium prausnitzii*を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項18】

前記方法が、*Mycobacterium*種を阻害またはアンタゴナイズするための第2の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を前記対象に投与することをさらに含む、請求項14に記載の方法。

30

【請求項19】

前記*Mycobacterium*種が、*Mycobacterium avium*、亜種*paratuberculosis* (MAP)である、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記プロバイオティクスが、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segniliparus*、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および*Williamsia*からなる抗真菌の群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む、請求項18に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2016年6月1日に出願された米国仮特許出願第62/344,053号の権利を主張し、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、機能不全の腸管微生物叢に関連する様々な障害または状態を治療するための新規の組成物および方法を提供する。特に、本出願は、炎症性腸疾患 (IBD) (例えば

50

クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)などの消化管(GI)障害を治療または治癒することのできる組成物および方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

哺乳動物は、それらの消化管(GI)において多様な微生物種を宿す。これらの微生物の間の相互関係および微生物と宿主、例えば宿主免疫系との間の相互作用は、微生物叢を形づくる。健全な微生物叢は、病原体の広範なスペクトルに対する定着抵抗性、必須栄養素の生合成および吸収、健全な腸上皮および適切に制御された全身免疫を維持する免疫刺激を含む複数の利益を宿主に提供する。不均衡な微生物叢(「腸内菌共生バランス失調」または崩壊した共生とも称される)は、その機能を失う場合があり、病原体への感受性の増加、改変された代謝プロファイル、または局所性または全身性の炎症もしくは自己免疫性の誘導をもたらす可能性のある、炎症性シグナルの誘導を生じる。さらに、そのような崩壊した微生物叢は、他の症状のうちで、疼痛、下痢、ガス、および便秘を引き起こす可能性のある新しく入ってくる病原体または複数の病原体によって感染される場合がある。したがって、腸管微生物叢は、腸の病原性感染などの多くの障害の病因において重要な役割を果たす。

10

【0004】

病気患者の腸内へのヒト結腸微生物叢のインプラントまたは投与は、便微生物叢移植(FMT)と呼ばれ、便微生物療法としてもまた知られている。FMTは、重要な病原体の増殖および生存に好ましくない生態環境を作り出して重要な病原体を制御する多様な一連の微生物を腸に再配置すると考えられている。それは、正常な組成および機能の腸微生物群の迅速な再構成を可能にする治療プロトコルを表す。

20

炎症性腸疾患(IBD)は、慢性感染症および患者の消化管の全部または一部の炎症を含む。IBDは主として、潰瘍性大腸炎およびクローン病を含む。膠原性大腸炎、虚血性大腸炎、便流変更性大腸炎、不確定大腸炎、顕微鏡性大腸炎、粘液性大腸炎、偽膜性大腸炎、およびリンパ球性大腸炎もまた炎症性腸疾患とみなされる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第8,414,886号

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

潰瘍性大腸炎は、結腸としても知られている大腸の慢性疾患であり、結腸の内壁が炎症を起こし、膿および粘液を生成する小さな開放性のびらんまたは潰瘍を生じる。炎症および潰瘍形成の組み合わせは、腹部不快感および結腸の頻繁な排出を引き起こす可能性がある。潰瘍性大腸炎の既存の治療は、重大な副作用を有する強力かつ長期間の併用薬物療法を含み、結腸の一部を切除する手術をも必要とする。したがって、投与が容易であり、この消耗性状態を治癒することのできる潰瘍性大腸炎のためのより効果的な治療の必要性が存在する。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、本出願は、Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる複数の生きた非病原性微生物を含む薬学的組成物を提供する。別の態様において、薬学的組成物は、1つ以上の生きた非病原性のFaecalibacterium亜種を含む。一態様において、薬学的組成物は、1つ以上の生きた非病原性Faecalibacterium亜種を補充した、ドナーの全体のまたは実質的に完全な微生物叢を含む、便微生物叢調製物を含む。別の態様において、薬学的組成物は、滅菌糞便ろ液をさらに含む。一態様において、滅菌糞便ろ液は、ドナーの便を起源とする。別の態様において、滅菌糞便ろ液は、培養された微生物を起源とする。

50

【0008】

別の態様において、本出願は、Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第1の複数の生きた非病原性微生物と、Mycobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第2の複数の生きた非病原性微生物とを含む、薬学的組成物を提供する。一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、Corynebacterium、Dietzia、Gordonia、Mycobacterium、Nocardia、Segniliparus、Skermania、Tsukamurella、Turicella、Rhodococcus、およびWilliamsiaからなる抗真菌の群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む。別の態様において、薬学的組成物は、ドナーの全体のまたは実質的に完全な微生物叢を有する便微生物叢調製物を含む。

10

【0009】

一態様において、本出願は、1つ以上のFaecalibacterium種または少なくとも1つのFaecalibacterium種のための1種以上の増殖刺激剤を投与された単一のドナー対象からの便微生物叢を含む、薬学的組成物またはキットであって、便微生物叢が、1種以上の増殖刺激剤を投与していない同一のドナー対象からの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物またはキットを提供する。

【0010】

別の態様において、本出願は、非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【0011】

一態様において、本出願は、非選択の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、非選択の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の非選択の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物を提供する。

【0012】

別の態様において、本出願は、単一のドナーからの非処理の非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、非処理の非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物を提供する。

30

【0013】

一態様において、本出願は、胃腸障害の治療を必要とする対象における胃腸障害を治療するための方法であって、本明細書において記載される薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。一態様において、治療される胃腸障害は、炎症性腸疾患（IBD）または過敏性腸症候群（IBS）である。

【0014】

別の態様において、本出願は、障害または状態の治療を必要とする対象における障害または状態を治療するための方法であって、本明細書において記載され、障害または状態を治療するのに効果的な薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含み、障害または状態が、座瘡、エイズ消化器症、エイズ関連胃腸炎、完全脱毛症、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、食欲不振、抗生物質関連大腸炎、アスペルガー症候群、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症スペクトラム障害（ASD）、ベーチェット症候群、慢性Clostridium difficile感染症（CDI）、慢性便秘、慢性うつ病、慢性疲労症候群（CFS）、慢性特発性偽閉塞症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性の吐き気、慢性じんましん、セリアック病、膠原性大腸炎、大腸ポリープ、便秘優位型IBD、クローン病、特発性肝硬変、周期性嘔吐症、疱疹性皮膚炎、糖尿病、家族性地中海熱、脂肪

40

50

肝、機能性腸疾患（FBD）、胃食道逆流、ギラン・バレー（Gillilan-Barre）症候群、糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、口臭、IBS便秘優位型、IBS下痢/便秘交代症、IBS下痢優位型、IBS腹痛型、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、特発性/単純性便秘、不確定大腸炎、炎症性腸疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、若年型糖尿病、ライム病、躁うつ病、メタボリックシンドローム、顕微鏡性大腸炎、片頭痛、混合性クリオグロブリン血症、粘液性大腸炎、多発性硬化症、重症筋無力症、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、非リウマチ性関節炎、非リウマチ因子陽性関節炎、非潰瘍性消化不良、ノーウォクウイルス性胃腸炎、肥満症、強迫性障害、腹痛型FBD、パーキンソン病、多発性動脈炎、結腸ポリポシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性Clostridium difficile感染症（CDI）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、偽膜性大腸炎、精神病性障害、ライター症候群、再発性憩室炎、レット症候群、関節リウマチ、酒さ、ロタウイルス胃腸炎、仙腸骨炎、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、小腸内細菌の異常増殖、乳幼児突然死症候群（SIDS）、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、上腹部FBD、血管炎症性疾患、ウイルス性胃腸炎、前糖尿病性症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、うつ病、統合失調症、および気分障害からなる群から選択される、方法を提供する。

10

【0015】

一態様において、本出願は、IBDの治療を必要とする対象におけるIBDを治療するための方法であって、Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズするための第1の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0016】

別の態様において、本出願は、IBDの治療を必要とする対象におけるIBDを治療または治癒するための方法であって、対象の虫垂を除去すること、バイオフィーム破壊剤を対象に投与すること、抗生物質を対象に投与すること、および本明細書において記載される薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0017】

一態様において、本出願は、Faecalibacterium種のための増殖刺激剤を対象に投与すること、および便微生物叢組成物を調製するために対象から糞便試料を採取することを含む、方法を提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、他のClostridiumのクラスターIV（Ruminococcaceae）に対する追加の例示的なF.prausnitzii分離株の、16S rRNA遺伝子配列に基づいた進化系統樹。配列の受入番号は括弧で示す。（Lopez-Siles et al. Appl. Environ. Microbiol. 78: 420-28 (2012) から翻案される）

【発明を実施するための形態】

【0019】

本明細書で別段の定義がない限り、用語は、当業者による通常の使用によるものと理解されるものである。

40

【0020】

本明細書において言及される全ての刊行物、特許および特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願が、参照により本明細書に組み入れられるように具体的かつ個別に示されているかのように、それと同程度まで、参照により本明細書に組み入れられる。

【0021】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「a」、「an」、「the」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を包含する。本明細書において使用されるとき、例えば、語句「アレイの実質的に全てのペプチド」におけるような用語「実質的に」は、少なくとも90%、好ましくは少なく

50

とも95%、より好ましくは少なくとも99%、もっとも好ましくは少なくとも99.9%のアレイのペプチドを指す。用語「実質的に」の他の使用は、類似の定義を含む。

【0022】

一定の範囲の値が提供されるとき、その範囲の上限と下限との間、および、その述べられた範囲内の任意の他の述べられた値または中間の値における、各々の中間の値が、本開示に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、述べられた範囲内の任意の具体的に除外された限定を有することを条件として、より小さな範囲に含まれ得、独立して本開示に包含される。述べられる範囲が限界の一方または両方を含む場合、それらの含まれた限界の両方のいずれかを除外する範囲は、本開示に含まれる。

【0023】

本明細書において使用されるとき、用語「治療する」は、(i)疾患、障害、もしくは状態を、例えばその進行を阻止することによって、完全にまたは部分的に阻害すること、(ii)疾患、障害、もしくは状態を、例えば疾患、障害、もしくは状態の退行を引き起こすことによって、完全にもしくは部分的に緩和すること、または(iii)疾患、障害、および/もしくは状態になりやすいが、未だそのように診断されていない患者において、疾患、障害、もしくは状態が発症することを完全にもしくは部分的に防ぐことを指す。同様に、「治療」は、治療的処置と予防的または防止的手段の両方を指す。

【0024】

本明細書において使用されるとき、「治療有効量」、または「薬学的に活性な用量」は、指定された疾患、障害、または状態の治療に有効な組成物の量を指す。

【0025】

本明細書において使用されるとき、「微生物叢」および「フローラ」は、対象の生体内または生体上に生存する微生物のコミュニティを指し、その両方は、持続的および一時的に、真核生物、古細菌、細菌、およびウイルス(細菌ウイルス(すなわちファージ)を含む)を含む。「便微生物叢」または「便微生物叢調製物」は、対象の糞便に存在する微生物のコミュニティを指す。非選択の便微生物叢は、ドナーの糞便試料に由来して処理され、微生物のいずれかの特定の群または型を選択しない、そのような糞便試料に見出される微生物の構成要素および集団構造に実質的に類似する糞便微生物のコミュニティまたは混合物を指す。

【0026】

本明細書において使用されるとき、「滅菌糞便ろ液」または「非細胞糞便ろ液」は、糞便物質の液体成分を指し、ここで液体成分は、細胞系の生物(例えば、細菌、酵母、またはそれらの孢子)を含まないかまたは実質的に含まず、バクテリオファージおよび非細胞の生体物質を保持する。好ましくは、非細胞または滅菌糞便ろ液はまた、真核宿主細胞に対するウイルスも含まない。

【0027】

本明細書において使用されるとき、「増殖刺激剤」または「増殖刺激薬」は、標的生物の増殖(growth)、増殖(proliferation)または生存率を促進または増強することのできる物質を指す。

【0028】

本明細書において使用されるとき、「緩解、治癒、または解消の割合」は、与えられた治療に応答して、治癒したか、または緩解を得たか、または状態が完全に解消した患者のパーセンテージを指す。潰瘍性大腸炎の緩解、治癒、または解消は、直腸出血、ひっ迫、および増加した排便回数の完全な停止を指す。定量的に、緩解、治癒、または解消は、治療後8週間後に評価された患者のUCDAIスコアが2以下であるとき、達成される。緩解、治癒、または解消は、内視鏡および粘膜治癒によってさらに確かめられる。

【0029】

本明細書において使用されるとき、「応答割合」は、与えられた治療に対して正に応答した(例えば、1つ以上の症状の重篤度または頻度の低減)患者のパーセンテージを指す。定量的に、8週間までに患者のUCDAIスコアが少なくとも2減少するとき、患者は

10

20

30

40

50

治療に正に応答する。

【0030】

本明細書において使用されるとき、「潰瘍性大腸炎疾患活動性指数」または「UCDAI」は、潰瘍性大腸炎患者の症状の重篤度または応答を評価するための指標体系を指す。指標は、排便回数、出血の重篤度、結腸粘膜外観、および医師による疾患活動性の全体評価を含む4つの変数を評価する(表1)。Sutherland et al., 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; 92: 1894-8を参照。各々の変数は、0~3とスコア付けされ、合計の指標スコアが0~12の範囲となり、0~2: 緩解、3~6: 軽度、7~10: 中程度、>10: 重篤な潰瘍性大腸炎となる。

10

【0031】

本明細書において使用されるとき、「真核生物」は、核および膜結合細胞小器官を含む細胞に属することを指す。

【0032】

本明細書において使用されるとき、「細菌」、「細菌」、「および「古細菌」は、膜結合核を欠き、細胞小器官を欠く単細胞の原核生物を指す。

【0033】

本明細書において使用されるとき、「コロニー形成単位」は、与えられた試料中の生存可能な微生物細胞の数の推定値を指す。cfuの数は、試料中の生存可能な細胞の数を決定する標準的な方法におけるように、寒天プレート上のコロニーの数を計数することによって評価される。

20

【0034】

本明細書において使用されるとき、「生存可能」は、増殖する能力を有することを意味する。細菌集団の生存率は、細胞の膜の完全性の関数として観察され得る。損なわれた膜を有する細胞は、死亡または死にかけていると考えられ、一方で、無傷の膜を有する細胞は生きていると考えられる。例えば、SYTO 9およびヨウ化プロピジウムを、染色して、生きた細菌と死んだ細菌とを区別するのに使用する。Stocks, *Cytometry A*. 2004 Oct; 61(2): 189-95を参照。細胞の生存率はまた、例えば、PCRに基づくアプローチのような、不活化した細胞と関連する核酸から生存可能な細胞と関連する核酸を区別することのできる分子生存率分析を介して評価され得る。Cangelosi and Mescheke, *Appl Environ Microbiol*. 2014 Oct; 80(19): 5884-5891を参照。

30

【0035】

本明細書において使用されるとき、「単離された」または「精製された」は、(1)最初に産生されるとき(天然もしくは実験的環境において)に関連していた少なくともいくつかの構成要素から分離すること、ならびに/または(2)ヒトの手によって作製、調製、精製、および/もしくは製造された、細菌または他の実体または物質を指す。単離または精製された細菌は、それらが最初に関連していた他の構成要素の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、またはそれ以上から分離できる。

40

【0036】

本明細書において使用されるとき、「細胞傷害性」活性または細菌は、病原性細菌細胞などの細菌細胞を殺傷する能力を指す。「細胞増殖抑制」活性または細菌は、病原性細菌細胞などの細菌細胞の増殖(growth)、代謝、および/または増殖(proliferation)を、部分的または完全に阻害する能力を含む。

【0037】

本明細書において使用されるとき、細菌または任意の他の生物または実体に関する用語「病原体」および「病原性」は、生物または実体を含む宿主生物の疾患、障害、または状

50

態を引き起こすか、または、それらに影響を及ぼすことのできる、任意のそのような生物または実体を含む。

【0038】

本明細書において使用されるとき、「孢子」または「孢子」の集団は、概して生存可能であり、熱および殺菌剤などの環境の影響に対してその細菌の栄養型より耐性であり、典型的に発芽および出芽をすることのできる細菌（または他の単細胞生物）を含む。「孢子菌」または「孢子形成可能な」細菌は、好適な環境条件下で孢子を産生するための遺伝子および他の必要な能力を含むような細菌である。

【0039】

本明細書において使用されるとき、2つ以上の細菌の「組み合わせ」は、同一の物質もしくは製品、または物理的に結合した製品のいずれかにおける2つの細菌の物理的な共存、および2つの細菌の共投与または共同在を含む。

【表1】

1. 排便回数	スコア割り当て
正常	0
1～2の排便/日>正常	1
3～4の排便/日>正常	2
>4の排便/日>正常	3
2. 直腸出血	
なし	0
血液の筋	1
明らかな血液	2
大部分血液	3
3. 粘膜外観	
正常	0
軽度の脆弱性	1
中等度の脆弱性	2
滲出、自発出血	3
4. 医師による疾患活動性の評価	
正常	0
軽度	1
中程度	2
重篤	3

表1潰瘍性大腸炎（UC）疾患活動性指数Tursi *et al.*, *Am J Gastroentero*, 105:2218-27 (2010)を参照。

【0040】

本明細書において使用されるとき、「対象」は、ヒト、実験室動物（例えば、霊長類、ラット、マウス）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウ、ニワトリ）、およびペット（例えば、イヌ、ネコ、げっ歯類、など）を含む任意の動物対象を指す。対象または患者は健康であってもよく、または消化管病原体による感染に罹患していてもよく、または消化管病原体による感染を発症するか他に感染させる危険性があってもよい。

【0041】

本明細書において使用されるとき、「Shannon多様度指数」は、与えられたコミュニティに存在する種の豊富さおよび均等度を説明する多様度指数を指し、

【数 1】

$$\text{式: } H = -\sum_{i=1}^R p_i \ln p_i$$

を用い、ここで、Rはコミュニティにおける種の全数であり、 p_i は、i番目の種で構成されるRの割合である。より高い値は、多様かつ均等に分布したコミュニティを示し、0は1つの種のみが与えられたコミュニティ内に存在することを示す。さらなる参照について、Shannon and Weaver, (1949) The mathematical theory of communication The University of Illinois Press, Urbana. 117ppを参照。

【0042】

本明細書において使用されるとき、「抗生物質」は、細菌を殺傷、細菌の増殖を阻害、または最近の生存率を低減することによって、細菌の感染を治療および/または防ぐのに使用される物質を指す。

【0043】

本明細書において使用されるとき、「断続的投薬スケジュール」は、治療用組成物がある期間投与され（治療期間）、そのような治療的組成物による治療が差し控えられる期間（休止期間）が後に続くことを意味する。断続的投薬レジメンは、日または週の治療期間/日または週の休止期間として表され得る。例えば、4/1の断続的投薬スケジュールは、治療期間が4週間/日であり、休止期間が1週間/日である断続的投薬スケジュールを指す。

【0044】

本明細書において使用されるとき、「連続的投薬スケジュール」は、治療用組成物が、休止期間なしで治療期間の間投与される投薬スケジュールを指す。連続的投薬スケジュールの治療機関全体にわたって、治療用組成物は、例えば、毎日、1日おき、または3日おきに投与され得る。治療用組成物が投与される日において、それは日全体にわたって、単回用量、または複数用量で投与され得る。

【0045】

本明細書において使用されるとき、「投薬の頻度」は、与えられた時間における治療用組成物の用量を投与する頻度を指す。投薬頻度は、例えば、1日に1回、週に1回、または2週間に1回のように、与えられた時間当たりの用量の数として示され得る。

【0046】

本明細書において使用されるとき、「投与間隔」は、複数の用量が対象に投与される間の経過する時間の量を指す。

【0047】

潰瘍性大腸炎は、大腸の表層における炎症および微小潰瘍を特徴とする疾患である。炎症は通常、結腸の直腸およびより低い部分において生じるが、大腸全体に影響を及ぼし得る（全結腸炎）。潰瘍性大腸炎は、その末梢部分で、めったに小腸に影響を及ぼさない（逆流性回腸炎）。

【0048】

炎症は通常、下痢を伴い、大量かつ血性であり得る。微小潰瘍形態は、炎症が腸の内壁の細胞を破壊する場所において形成し、それらの領域は出血し、膿および粘液を産生する。潰瘍性大腸炎、特に軽度であるとき、症状が他の腸障害、最も注目すべきことに、クローン病およびさらに過敏性腸症候群と呼ばれる他の型のIBDと類似するので、診断が困難である可能性がある。クローン病は、腸壁の全層の全体にわたって炎症を生じ、深部潰瘍を生じさせるので、潰瘍性大腸炎とは異なる。クローン病は通常、小腸内で起こるが、大腸、肛門、食道、胃、虫垂、および口においても生じる可能性がある。クローン病は瘻孔を生じるが、潰瘍性大腸炎はそうしない。クローン病および潰瘍性大腸炎は、同じ患者において共存する場合がある。

【0049】

潰瘍性大腸炎は、15~30歳の人々においてもっとも頻繁に生じるが、疾患は任意の

10

20

30

40

50

年齢の人々に罹患し得る。それは、男性および女性に等しく罹患し、いくつかの家族で伝わるように見える。

【0050】

異なる型の潰瘍性大腸炎が存在する。本明細書において使用されるとき、「潰瘍性直腸炎」は、腸の炎症が直腸に限定されている疾患を指す。その限定された範囲（通常は6インチ未満の直腸）のため、潰瘍性直腸炎は、潰瘍性大腸炎の軽度の形態となる傾向がある。それはより少ない合併症に関連し、より広範な疾患よりも良好な外観をもたらす。潰瘍性大腸炎患者の約30%において、病気は、潰瘍性直腸炎として開始する。

【0051】

本明細書において使用されるとき、「直腸S状結腸炎」は、直腸、および、直腸の右上部に位置する結腸のより小さなセグメントであるS状結腸に影響を及ぼす結腸炎の形態を指す。症状は、血性下痢、けいれん、およびしぶり腹として知られる便通を通過させる必要性を常に感じることを含む。腹部の左下側の中程度の疼痛は、活動性の高い疾患で生じ得る。

10

【0052】

本明細書において使用されるとき、「左側結腸炎」は、直腸で開始し、左結腸曲と呼ばれる脾臓近辺の結腸の湾曲までの遠い箇所まで拡張する、連続的な炎症を指す。症状は、食欲不振、体重減少、下痢、腹部の左側の重篤な疼痛、および出血を含む。

【0053】

本明細書において使用されるとき、「汎潰瘍性（全）大腸炎」は、結腸全体に影響を及ぼす。症状は、下痢、重篤な腹部疼痛、けいれん、および広範な体重減少を含む。潜在的に深刻な合併症は、大出血、および腸壁の開口をもたらす場合のある結腸の急性拡張（中毒性巨大結腸）を含む。深刻な合併症は手術を必要とする場合がある。

20

【0054】

潰瘍性大腸炎の原因に関しては、いくつかの理論が提案されてきた。遺伝的に感受性の高い個人において、生体の免疫系が環境、食物、または感染体に応答し、腸壁に炎症を引き起こすことを示唆するいくつかの証拠が存在する。潰瘍性大腸炎は、精神的苦痛、またはある食事もしくは食品に対する感受性によって引き起こされないが、これらの因子は、いく人かの人々において症状を誘起する可能性がある。潰瘍性大腸炎は異常反応ではない可能性が最も高いが、感染である可能性が高い。

30

【0055】

潰瘍性大腸炎の最も一般的な症状は、血性下痢および腹部疼痛である。患者はまた、発熱、直腸出血、疲労、貧血、食欲不振、体重減少、ならびに栄養欠乏をもたらす体液および栄養素の喪失を経験する場合がある。これらの症状は、症状が離れている（緩解）期間の間に、断続的な攻撃（再燃）として生じる。これらの疾患を含まない期間は、数か月または数年にさえ持続し得る。通常、再燃は、増加した排便のひっ迫性、軽度の下腹部けいれん、ならびに排便における血液および粘液と共に開始する。

【0056】

潰瘍性大腸炎は、関節炎、眼の炎症、肝臓疾患（脂肪肝、肝炎、肝硬変、および原発性硬化性胆管炎）、骨粗しょう症、皮膚発疹、貧血、ならびに腎結石などの長期の問題を生じ得る。これらの合併症は、免疫系が生体の他の部分において炎症を誘起するときに起こり得る。これらの問題は、結腸炎が効果的に治療されるとき、消失する可能性がある。

40

【0057】

潰瘍性大腸炎の治療は、疾患の重篤度に応じる。ほとんどの人々は、薬物によって治療される。ある食事によって症状が誘起されるいく人かの人々は、濃い味付けの食事または乳製品のような彼らの腸を悪化させる食事を避けることによって症状を制御することができる。各々の人物は、異なった潰瘍性大腸炎を経験し、それゆえに治療は、各々の個人に対して調節される。

【0058】

軽度または中程度の疾患を有する多くの患者は、薬物5 - アミノサリチル酸と炎症を制

50

御するスルファサラジンとの組み合わせを含む、5 - A S A 剤によって最初に治療される。スルファサラジンは、これらの薬物うちで最も一般的に使用される。スルファサラジンは、必要とされる限り使用でき、他の薬物と共に投薬される。スルファサラジンで良好でない患者は、より新しい5 - A S A 剤に応答する場合がある。5 - A S A 調剤の起こり得る副作用は、悪心、嘔吐、胸やけ、下痢、および頭痛を含む。

【0059】

重篤な疾患を有し、5 - A S A 製剤に応答しない人々は、追加されたコルチコステロイドによって治療され得る。プレドニゾン、ブデソニド、およびヒドロコルチゾンは炎症を低減するのに使用されるコルチコステロイドである。それらは、炎症の場所に応じて、経口で、静脈内で、浣腸を通じて、座剤中で投薬できる。コルチコステロイドは、体重増加、座瘡、顔ひげ、高血圧、糖尿病、気分変動、および感染の増加したリスクなどの副作用を引き起こす可能性があり、そのために医者は、これらの薬物を摂取する患者を注意深く観察する。

10

【0060】

アザチオプリン、6 - メルカプトプリン (6 - M P)、およびメトトレキサートなどの免疫抑制剤は、しばしば使用され、少ない副作用で、低用量において、顕著な改善をもたらし得る。他の薬物が、患者をリラックスさせるため、または疼痛、下痢、もしくは感染を軽減するために、投薬され得る。しばしば、患者が入院する必要があるほど、症状が重篤である。例えば、人々は、脱水症を引き起こす重篤な出血または重篤な下痢を有する場合がある。そのような場合、医師は、下痢、ならびに血液、体液、および無機塩類の喪失を停止することを試みている。患者は、静脈を通して供給される特別な食事、薬物、またはしばしば手術を必要とし得る。

20

【0061】

重篤な症例において、患者は、疾患を有する結腸を除去するための手術を必要とする場合がある。医療処置が失敗した場合、またはコルチコステロイドもしくは他の薬物の副作用が患者の健康を脅かす場合、医師はしばしば、結腸を除去することを推奨する。

【0062】

以前の観察は、ある *Fusobacterium* の腸感染 (例えば、*F. varium*、*F. nucleatum*、または *F. necrophorum* による) と潰瘍性大腸炎とのあり得る関連性について主張する。例えば、Ohkusa et al., Gut. 52 (1) : 79 - 83 (2003)、Sasaki and Klapproth, Journal of Signal Transduction, vol. 2012, Article ID 704953, 6 pages, (2012)、Allen - Vercoe, Digestive Diseases and Sciences, 60 (1) : 7 - 8 (2015) を参照。*Fusobacteria* は嫌気性グラム陰性桿菌、非孢子形成、テーパ末端を有する細長い細胞、または多態性である。*Fusobacterium* 亜種は、口咽頭、消化管、および生殖器の正常なフローラの一部である。感染は、外科的または偶発的な外傷、浮腫、無酸素症、組織破壊、および動物咬傷の後に起こり得る。特に、*F. varium* は、クローン病 (16%) または他の対照 (3 ~ 13%) と比べるとき、潰瘍性大腸炎患者の結腸粘膜に高い割合 (84%) で存在すると主張された。Ohkusa et al. J Gastroenterol Hepatol 17 : 849 - 53 (2002) を参照。Ohkusa et al. (2003) はまた、潰瘍性大腸炎患者より単離された *F. varium* による、マウスモデルにおける実験的潰瘍性大腸炎の誘導を主張した。Gut. 52 (1) : 79 - 83 (2003)。

30

40

【0063】

一方で、*F. nucleatum* はまた、虫垂炎と関連するとも主張されてきている。Allen - Vercoe et al., Gut Microbes. 2 : 294 - 98 (2011) を参照。例えば、*F. nucleatum* および *F. necrophorum* の局所浸潤が、急性虫垂炎において観察された。Swidsinski et al., Gut, 60 : 34 - 40 (2011) を参照。特に、Swidsinski et

50

al. は、rRNAに基づく蛍光インサイチュ-ハイブリダイゼーションを用いて確認された虫垂炎を有する70の虫垂の切片を調べ、虫垂に深く浸潤する細菌を見出した。Fusobacteria (主にF. nucleatumおよびF. necrophorum) は、62%の患者の上皮および粘膜下の浸潤の具体的な構成要素であったが、様々な対照においては見出されなかった。fusobacteriaの存在は、虫垂炎の重篤度と正に相関する。逆に、Bacteroides、Eubacterium rectale (ClostridiumグループXIVa)、Faecalibacterium prausnitziiグループおよびAkkermansia muciniphilaを含む主な便微生物叢は、虫垂炎の重篤度と逆相関して顕著に減少した。

【0064】

研究は、虫垂切除と潰瘍性大腸炎との間の関連性を分析し、これらの研究の大部分が、非常に重要な逆相関を主張している。Roblin et al., Gut, 61:635-36 (2012)を参照。特に、炎症性状態(虫垂炎またはリンパ節炎)のための虫垂切除は、その後の潰瘍性大腸炎の低いリスクと関連するが、非特異的な腹部疼痛には関連しないことが主張された。さらに、この逆相関は、20歳より前に手術を経験する患者に限定される。Andersson et al., N Engl J Med; 344:808-14 (2001)を参照。したがって、虫垂の腸内毒素症は、潰瘍性大腸炎の発症におけるプライミング事象であり得る。虫垂の除去は、遺伝的に感受性の高い個人における潰瘍性大腸炎のさらなる発病のリスクを低減し得る。

【0065】

Fusobacterium腸感染とIBD(例えば、潰瘍性大腸炎)との相関の上述の主張にもかかわらず、出願人の知る限り、本出願までに、Fusobacterium腸感染を阻害することがIBDを治療し得ることについて、試験されたことも実証されたこともない。

【0066】

一態様において、本開示は、薬学的組成物、および、IBDまたは他の状態の治療を必要とする対象における、IBDまたは他の状態の治療方法または治療におけるそれらの使用方法を提供し、組成物が、Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる、複数の生きた非病原性微生物を含む。一態様において、薬学的組成物は、1つ以上のFusobacterium種に対する細胞傷害活性または細胞増殖抑制活性を示す複数の生きた非病原性微生物を含む。一態様において、薬学的組成物は合成培養物由来の複数の生きた非病原性微生物を含む。一態様において、阻害されるFusobacterium種は、F. necrophorum、F. nucleatum、F. canifelinum、F. gonidiaformans、F. mortiferum、F. naviforme、F. necrogenes、F. russii、F. ulcerans、およびF. variumからなる群から選択される。別の態様において、阻害されるFusobacterium種は、F. nucleatum、F. necrophorum、およびF. variumからなる群から選択される。

【0067】

Faecalibacterium prausnitziiは、ヒトの腸生態系においてもっとも豊富な細菌の1つであり、健康人の便の全微生物の5~20%の範囲の数を有する。F. prausnitziiは、結腸上皮への酪酸塩の重要な供給者である。F. prausnitziiは、最初にFusobacterium prausnitziiとして分類された。しかしながら、異なるヒト株(ATCC 27766およびATCC 27768)の16s rRNA遺伝子の完全な配列は、それらが、Fusobacteriumと遠縁であるにすぎず、ClostridiumクラスターIV(Clostridium leptumグループ)のメンバーにより近縁であったことを確立した。2002年において、Duncan et al. は、Faecalibacterium prausnitziiと呼ばれる、非孢子形成、非運動性、グラム陽性細菌を含めるための新規のFaecalibacterium属を作成することを提案した。Dun

10

20

30

40

50

can et al., Int J Sys Evol Microbiol 52:2141-46 (2002)を参照。16S rRNA系統発生解析によると、Faecalibacterium属は、Firmicutes門の、Clostridia綱の、Clostridiales目の、Ruminococcaceae科のメンバーである。F. prausnitziiは、周囲の空気への曝露後、2分以内にその生存能力を失う、偏性嫌気性菌であると考えられている。Duncan et al., Int J Sys Evol Microbiol 52:2141-46 (2002)を参照。例示的なFaecalibacterium種および株は、表2および図1に列挙される。

【表2】

<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> A2-165
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ATCC 27768
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ATCC 27766
<i>Faecalibacterium</i> cf. <i>prausnitzii</i> KLE1255
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> L2-6
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> M21/2
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> SL3/3
<i>Faecalibacterium</i> 種 canine oral taxon 147
<i>Faecalibacterium</i> 種 DJF_VR20
<i>Faecalibacterium</i> 種 MC_41
<i>Faecalibacterium</i> 種 CAG:1138
<i>Faecalibacterium</i> 種 CAG:74
<i>Faecalibacterium</i> 種 CAG:82

表2：例示的な*Faecalibacterium*

【0068】

F. prausnitziiは、マウス結腸炎モデルを用いて、インビトロおよびインビボで抗炎症効果を示すと主張された。特に、F. prausnitzii株A2-165およびその培養上清が、マウスにおける2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)誘発性結腸炎を防ぐと主張された。Sokol et al., Proc Natl Acad Sci USA 105:16731-36 (2008)を参照。さらに、Varela et al.は、F. prausnitziiのレベルと、潰瘍性大腸炎(UC)における緩解の維持との間の関連性を主張した。F. prausnitziiの数は、健常な対照よりも緩解にあるUC患者において低いと観察された。一方で、F. prausnitziiの数は、再発したものよりも、緩解を維持するUC患者において高いように見える。Varela, et al., Alimentary pharmacology & therapeutics, 38:151-61 (2013)を参照。F. prausnitziiに加えて、Machiels et al.は、また、別の酪酸塩産生種Roseburia hominisの減少の潰瘍性大腸炎患者について報告し、Roseburia hominisもまた、UCにおいて役割を果たす可能性があるとして主張した。Machiels et al. Gut, 63:1275-83 (2014)を参照。

【0069】

同様に、先行するF. prausnitziiについての観察または報告にもかかわらず、出願人の知る限り、本出願まで、生きたF. prausnitziiをIBDの治療に使用できることについて、示唆も試験もされておらず、まったく実証されなかった。い

10

20

30

40

50

かなる理論にも拘束されることを望むものではないが、生きた *F. prausnitzii* が、腸感染における *Fusobacterium* の増殖を阻害またはアンタゴナイズする。

【0070】

一態様において、本開示は、薬学的組成物、および、IBDまたは他の状態の治療を必要とする対象における、IBDまたは他の状態の治療方法または治療におけるそれらの使用方法を提供し、組成物が、1つ以上の *Faecalibacterium* 種を含む、複数の生きた非病原性微生物を含む。一態様において、薬学的組成物は、複数の生きた非病原性の *Faecalibacterium prausnitzii* を含む。一態様において、薬学的組成物は、*Faecalibacterium prausnitzii* A2-165、*Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27768、*Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766、*Faecalibacterium cf. prausnitzii* KLE1255、*Faecalibacterium prausnitzii* L2-6、*Faecalibacterium prausnitzii* M21/2、*Faecalibacterium prausnitzii* SL3/3、*Faecalibacterium* 種 *canine oral taxon* 147、*Faecalibacterium* 種 DJF_VR20、*Faecalibacterium* 種 MC_41、*Faecalibacterium* 種 CAG:1138、*Faecalibacterium* 種 CAG:74、および *Faecalibacterium* 種 CAG:82 からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の種、分離株、または株を含む、複数の生きた非病原性微生物を含む。一態様において、薬学的組成物は、図1に列挙される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の *Faecalibacterium* 種、分離株、または株を含む複数の生きた非病原性微生物を含む。

10

20

【0071】

別の態様において、薬学的組成物はまた、*Faecalibacterium* のための増殖刺激剤を含む。一態様において、薬学的組成物は、リングペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される増殖刺激剤を含む。多くの *F. prausnitzii* 株は、リングペクチン中の嫌気性条件下で良好に増殖する。Lopez-Siles et al. Appl. Environ. Microbiol. 78:420-28 (2012) を参照。ペクチンは、ヒト結腸において広く発酵される。いくつかの *F. prausnitzii* 株は、増殖のためにウロン酸を使用する。したがって、本出願は、*F. prausnitzii* 増殖の刺激および治療効果をためのプレバイオティクスアプローチを増強するために、高ペクチン基質またはウロン酸を使用する。

30

【0072】

本出願はまた、より効果的な治療法として機能する改変された全スペクトラムの微生物叢を作製するためのバイオリクターとしての便ドナーの使用を提供する。一態様において、本開示は、*Faecalibacterium* 種のための増殖刺激剤を対象に投与すること、便微生物叢組成物を調製するための糞便試料を上記対象から回収することを含む方法であって、上記便微生物叢組成物が、上記増殖刺激剤を摂取していない同一の対象由来の対照の便微生物叢組成物と比べて、上昇したレベルの上記 *Faecalibacterium* 種を含む方法をさらに提供する。一態様において、対象は、上記増殖刺激剤を経口摂取する。一態様において、増殖刺激剤は、リングペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される。US2015/0283144 を参照。一態様において、糞便試料は、上記増殖刺激剤の上記投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、20、24、28、30、または36時間後に採取される。別の態様において、糞便試料は、上記増殖刺激剤の上記投与後、少なくとも約1、2、3、4、

40

50

5、または6日後に採取される。一態様において、増殖刺激剤は、上記糞便試料採取前に、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間を超えて上記対象に投与される。別の態様において、増殖刺激剤は、上記糞便試料採取前に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14週間を超えて上記対象に投与される。一態様において、増殖刺激剤は、1日に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回、上記対象に投与される。一態様において、記載された方法によって調製される便微生物叢組成物は、上記増殖刺激剤を投与しない同一の対象由来の対照の便微生物叢と比べて、1.5倍以上、2倍以上、2.5倍以上、3倍以上、3.5倍以上、4倍以上、5倍以上、10倍以上、50倍以上、100倍以上、1000倍以上、または10,000倍以上の *Faecalibacterium* を含む。別の態様において、記載された方法によって調製される便微生物叢組成物は、上記増殖刺激剤を投与しない同一の対象由来の対照の便微生物叢と比べて、少なくとも10%多い、15%多い、20%多い、25%多い、30%多い、40%多い、50%多い、60%多い、70%多い、80%多い、90%多い、100%多い、150%多い、200%多い、250%多い、300%多い、350%多い、400%多い、450%多い、500%多い、600%多い、700%多い、または800%多い、*Faecalibacterium* を含む。一態様において、本開示は、1つ以上の *Faecalibacterium* 種を対象に投与すること、便微生物叢組成物を調製するための糞便試料を上記対象から回収することを含む方法であって、上記便微生物叢組成物が、上記1つ以上の *Faecalibacterium* 種を摂取していない同一の対象由来の対照の便微生物叢組成物と比べて、上昇したレベルの上記1つ以上の *Faecalibacterium* 種を含む方法をさらに提供する。

【0073】

一態様において、本開示は、少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種のための1種以上の増殖刺激剤を投与された単一のドナー対象からの便微生物叢を含む、薬学的組成物であって、上記便微生物叢が、上記1種以上の増殖刺激剤を投与していない同一のドナー対象からの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種を含む、薬学的組成物を提供する。一態様において、ドナー対象は、1種以上の増殖刺激剤を摂取する。別の態様において、1種以上の増殖刺激剤は、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される。一態様において、便微生物叢は、上記増殖刺激剤の投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、20、24、28、30、または36時間後に採取される糞便試料由来である。別の態様において、便微生物叢は、上記増殖刺激剤の上記投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、または6日後に採取される糞便試料由来である。一態様において、1種以上の増殖刺激剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間を超えて上記ドナー対象に投与される。一態様において、1種以上の増殖刺激剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14週間を超えて上記ドナー対象に投与される。一態様において、1種以上の増殖刺激剤は、1日に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回、上記ドナー対象に投与される。別の態様において、本開示は、IBDの治療を必要とする患者において、IBD(例えばUC)を治療するための治療方法であって、1種以上の *Faecalibacterium* 増殖刺激剤、1種以上の金属イオン封鎖剤(例えば、コレスチラミン、コレスチポール、コレセバラム)、またはその両方を患者に投与することを含み、さらに本明細書において記載されている薬学的組成物(例えば、1種以上の *Faecalibacterium* 増殖刺激剤を投与された単一のドナー対象からの非選択の便微生物叢)を投与することを含む、方法を提供する。

【0074】

一態様において、本開示は、非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、上記非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少な

くとも1つの *Faecalibacterium* 種を含む、薬学的組成物を提供する。別の態様において、本開示は、非選択の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、上記非選択の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の非選択の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種を含む、薬学的組成物を提供する。別の態様において、本開示は、単一のドナーからの非処理の非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、上記非処理の非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つの *Faecalibacterium* 種を含む、薬学的組成物を提供する。

【0075】

一態様において、本明細書において記載される上昇したレベルは、1.5倍以上、2倍以上、2.5倍以上、3倍以上、3.5倍以上、4倍以上、5倍以上、10倍以上、50倍以上、100倍以上、1000倍以上、および10,000倍以上からなる群から選択される。別の態様において、明細書において記載される上昇したレベルは、少なくとも10%多い、少なくとも15%多い、少なくとも20%多い、少なくとも25%多い、少なくとも30%多い、少なくとも40%多い、少なくとも50%多い、少なくとも60%多い、少なくとも70%多い、少なくとも80%多い、少なくとも90%多い、少なくとも100%多い、少なくとも150%多い、少なくとも200%多い、少なくとも250%多い、少なくとも300%多い、少なくとも350%多い、少なくとも400%多い、少なくとも450%多い、少なくとも500%多い、少なくとも600%多い、少なくとも700%多い、および少なくとも800%多いからなる群から選択される。

10

20

【0076】

Mycobacterium avium 亜種 *paratuberculosis* (MAP) は、乳牛およびヒト以外の霊長類を含む広い範囲の他の動物の腸に、ヨーネ(「ヨーネ」)病と呼ばれる慢性疾患を引き起こす。MAPは、クローン病を有するヒトにおいて様々な技術によって、一貫して同定されてきている。クローン病を有する患者におけるMAPの存在を調査する研究は、しばしば、「陰性」の潰瘍性大腸炎の対照において同様にMAPを同定し、潰瘍性大腸炎もまたMAPによって引き起こされることを示唆する。例えば、1つの研究は、複数の試料が、腸の異なる部位から取得されたとき、*Mycobacterium avium* 亜種 *paratuberculosis* の感染の有病性は、クローン病および潰瘍性大腸炎の患者において、それぞれ82.1%と40%であったことを報告した。Pistone et al., *Digestive and Liver Disease* 44:461-65 (2012) を参照。この観察に加えて、Pierceは以前に、両方の疾患の共通する疫学、地理学的な分布、ならびに家族性および散発性のクラスターを説明する努力において、MAPは、潰瘍性大腸炎とクローン病との両方の病原体であり得るとの仮説を立てた。Pierce, *Gut Pathog.* 2:21 (2010) を参照。Pierceによると、MAPに感染したとき、個体は、MAP感染の臨床的発現において、用量、経路、年齢、性別、および遺伝子に応じて、潰瘍性大腸炎またはクローン病を発病する。

30

【0077】

以前、*Mycobacterium gordonae* として知られていた *Dietzia* 亜種 C79793-74 は、インビトロ培養条件において、MAPを阻害すると報告された。Richards (1989) in *Johnes' Disease: Current trends in research, diagnosis and management, Proceedings of a conference held at the Veterinary Research Institute, Parkville, Victoria, Australia, edited by Milner and Wood, Click and Van Kampen, J. Dairy Sci.* 92:4846-51 (2009)、米国特許第8,414,886号を参照。*Mycobacterium* と共に、*Dietzia* は、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、No

40

50

cardia、Segniliparus、Skermania、Tsukamurella、Turicella、Rhodococcus、およびWilliamsia（これ以降、まとめて、「抗真菌」群）などの属を含む、ミコール酸含有放線菌のグループに属する。Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume 5 (2012): The Actinobacteriaの、246、291、302、313、378、436、438、470、および501ページを参照。

【0078】

上に説明したFusobacterium、虫垂炎、虫垂切除、潰瘍性大腸炎、MAP、抗真菌細菌、およびクローン病の間の関連性を組み合わせて、本出願は、以下の、クローン病および潰瘍性大腸炎を治療および治癒するための組成物および方法をさらに提供する。

10

【0079】

一態様において、本開示は、薬学的組成物、および、IBDまたは他の状態の治療を必要とする対象における、IBDまたは他の状態の治療方法または治療におけるそれらの使用方法を提供し、組成物が、Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる、第1の複数の生きた非病原性微生物と、Mycobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる、第2の複数の生きた非病原性微生物とを含む。一態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物は、1つ以上のFusobacterium種に対する細胞傷害活性または細胞増殖抑制活性を示す。一態様において、第1、第2、またはその両方の複数の生きた非病原性微生物は合成培養物由来である。一態様において、阻害されるFusobacterium種は、F.necrophorum、F.nucleatum、F.canifelinum、F.gonidiaformans、F.mortiferum、F.naviforme、F.necrogenes、F.russii、F.ulcerans、およびF.variumからなる群から選択される。別の態様において、阻害されるFusobacterium種は、F.nucleatum、F.necrophorum、およびF.variumからなる群から選択される。一態様において、阻害されるMycobacterium種は、Mycobacterium avium亜種paratuberculosis (MAP) である。一態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物、第2の複数の生きた非病原性微生物、またはその両方は、嫌気性包装または容器中にある。別の態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物、第2の複数の生きた非病原性微生物、またはその両方は、好気性包装または容器中にある。

20

30

【0080】

一態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物は、1つ以上のFaecalibacterium種を含む。一態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物は、Faecalibacterium prausnitziiを含む。一態様において、第1の複数の生きた非病原性微生物は、Faecalibacterium prausnitzii A2-165、Faecalibacterium prausnitzii ATCC 27768、Faecalibacterium prausnitzii ATCC 27766、Faecalibacterium cf. prausnitzii KLE1255、Faecalibacterium prausnitzii L2-6、Faecalibacterium prausnitzii M21/2、Faecalibacterium prausnitzii SL3/3、Faecalibacterium種canine oral taxon 147、Faecalibacterium種DJF_VR20、Faecalibacterium種MC_41、Faecalibacterium種CAG:1138、Faecalibacterium種CAG:74、およびFaecalibacterium種CAG:82からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の種、分離株、または株を含む。一態様において、第1の複数

40

50

の生きた非病原性微生物は、図1に列挙される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の *Faecalibacterium* 種、分離株、または株を含む。別の態様において、薬学的組成物はまた、*Faecalibacterium* のための増殖刺激剤を含む。一態様において、薬学的組成物は、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される増殖刺激剤を含む。一態様において、薬学的組成物は嫌気性包装または容器中にある。別の態様において、薬学的組成物は、酸素捕そく剤をさらに含む。

【0081】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、1つ以上の *Mycobacterium* 種に対する細胞傷害活性または細胞増殖抑制活性を示す。一態様において、細胞傷害活性または細胞増殖抑制活性は、*M. tuberculosis*、*M. leprae*、*M. avium-intracellulare*、*M. bovis*、*M. chelonae*、*M. africanum*、*M. marinum*、*M. buruli*、*M. fortuitum*、*M. haemophilum*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. littorale*、*M. malmoense*、*M. marianum*、*M. sinuata*、*M. szulgai*、および *M. ulcerans*、*M. avium*、*M. flavescens*、*M. lepraemurium*、または *M. microti* からなる群から選択される *Mycobacterium* 種に対するものである。一態様において、細胞傷害活性または細胞増殖抑制活性は、MAP に対するものである。

10

20

【0082】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segniliparus*、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および *Williamsia* からなる群（まとめて、「抗真菌」群）から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む。別の態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、および *Rhodococcus* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上の種を含む。「抗真菌」群の細菌は、嫌気性である。一態様において、これらの細菌は、主に嫌気性の腸環境をより良好に生き残るために、トレハロース、マンノース、フルクトース、またはD-グルコースと共投与される。別の態様において、適度に成熟したココナッツ (*Cocos nucifera* L.) ジュースの使用がなし得るように、鉄、銅、および亜鉛成分がこれらの細菌の増殖を増大するために添加される。ココナッツジュースは、1.5ヶ月後のヤシノミを起源とし、膨大な範囲の化学成分：種々の糖、糖アルコール、無機イオン、ビタミン、脂質、アミノ酸、窒素化合物、有機酸、酵素、植物ホルモンなどを含む、非常に栄養価の高い液体である。ココナッツジュースは、抗真菌細菌の増殖を促進する。

30

40

【0083】

別の態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、図1に列挙される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の *Dietzia* 種、株、または分離株を含む。別の態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*D. aerolata*、*D. alimentaria*、*D. aurantiaca*、*D. cerdiciphylli*、*D. cinnamomea*、*D. kunjamensis*、*D. lutea*、*D. maris*、*D. natronolimnaea*、*D. papillomatosis*、*D. psychrhalcaliphila*、*D. schimae*、および *D. timorensis* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む。

【0084】

50

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*G. aichiensis*、*G. alkanivorans*、*G. amarae*、*G. amicalis*、*G. araii*、*G. bronchialis*、*G. defluvi*、*G. desulfuricans*、*G. effusa*、*G. hirstuta*、*G. hydrophobica*、*G. lacunae*、*G. malaquae*、*G. namibiensis*、*G. otitidis*、*G. paraffinivorans*、*G. polyisoprenivorans*、*G. rhizosphaera*、*G. rubripertincta*、*G. shandongensis*、*G. sihwensis*、*G. sinesedis*、*G. solii*、*G. sputi*、*G. terrae*、および*G. westfalica*からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の*Gordonia*種を含む。 10

【0085】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*C. accolens*、*C. a fermentans* 亜種 *a fermentans*、*C. ammoniagenes*、*C. amycolatum*、*C. appendicis*、*C. aquilae*、*C. argentoratense*、*C. atypicum*、*C. aurimucosum*、*C. auris*、*C. auriscanis*、*C. bovis*、*C. callunae*、*C. camporealensis*、*C. canis*、*C. capitovis*、*C. casei*、*C. caspium*、*C. ciconiae*、*C. confusum*、*C. coyulae*、*C. cystitidis*、*C. diphtheria*、*C. doosane* *nse*、*C. durum*、*C. efficiens*、*C. falsenii*、*C. felinum*、*C. flavescens*、*C. freiburgense*、*C. freneyi*、*C. glaucum*、*C. glucuronolyticum*、*C. glutamicum*、*C. halotolerans*、*C. hansenii*、*C. imitans*、*C. jeikeium*、*C. kroppenstedtii*、*C. kutscheri*、*C. lipophiloflavum*、*C. lubricantis*、*C. macginleyi*、*C. marinum*、*C. maris*、*C. massiliense*、*C. mastitidis*、*C. matruchotii*、*C. minutissimum*、*C. mucifaciens*、*C. mustelae*、*C. mycetoides*、*C. phocae*、*C. pilbarensense*、*C. pilosum*、*C. propinquum*、*C. pseudodiphtheriticum*、*C. pseudotuberculosis*、*C. pyruviciproducens*、*C. renale*、*C. resistens*、*C. riegeleii*、*C. simulans*、*C. singular*、*C. sphenisci*、*C. spheniscorum*、*C. sputi*、*C. stationis*、*C. striatum*、*C. suicordis*、*C. sundsvallense*、*C. terpenotabidum*、*C. testudinoris*、*C. thomsseni*、*C. timonense*、*C. tuberculostearicum*、*C. tuscaniense*、*C. ulcerans*、*C. ulceribovis*、*C. urealyticum*、*C. ureicelerivorans*、*C. variable*、*C. vitaeruminis*、および*C. xerosis*からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の*Corynebacterium*種を含む。 20 30 40

【0086】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*M. tuberculosis*、*M. leprae*、*M. avium-intracellulare*、*M. bovis*、*M. chelonae*、*M. africanum*、*M. marinum*、*M. buruli*、*M. fortuitum*、*M. haemophilum*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. littorale*、*M. malmoense*、*M. marianum*、*M. sinuae*、*M. szulgai*、および*M. ulcerans*、*M. avium*、*M. flavescens*、*M. lepraemuri* 50

um、および *M. microti* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の *Mycobacterium* 種を含む。

【0087】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*N. abscessus*、*N. acidivorans*、*N. africana*、*N. alba*、*N. altamirensis*、*N. amamiensis*、*N. anaemiae*、*N. aobensis*、*N. araoensis*、*N. arthritidis*、*N. asiatica*、*N. asteroides*、*N. beijingensis*、*N. blacklockiae*、*N. brasiliensis*、*N. brevicatena*、*N. caishijiensis*、*N. calitrisensis*、*N. carnea*、*N. cerradensis*、*N. concava*、*N. coubleae*、*N. crassostreae*、*N. cummidelens*、*N. cyriacigeorgica*、*N. elegans*、*N. exalbida*、*N. farcinica*、*N. flavorosea*、*N. fluminea*、*N. gamkensis*、*N. harensis*、*N. higoensis*、*N. ignorata*、*N. inohanensis*、*N. iowensis*、*N. jejuensis*、*N. jiangxiensis*、*N. jinanensis*、*N. kruczakiae*、*N. lijiangensis*、*N. mexicana*、*N. miyunensis*、*N. neocalcedoniensis*、*N. niigataensis*、*N. ninae*、*N. nova*、*N. otitidiscaviarum*、*N. paucivorans*、*N. pigrifrangens*、*N. pneumoniae*、*N. polyresistens*、*N. pseudobrasiliensis*、*N. pseudovaccinii*、*N. puris*、*N. salmonicida*、*N. seriola*、*N. shimofusensis*、*N. sienata*、*N. soli*、*N. spelunca*、*N. takedensis*、*N. tenerifensis*、*N. terpenica*、*N. testacea*、*N. thailandica*、*N. transvalensis*、*N. uniformis*、*N. vaccinii*、*N. vermiculata*、*N. veterana*、*N. vinacea*、*N. wallacei*、*N. xishanensis*、および *N. yamanashiensis* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の *Nocardia* 種を含む。

10

20

30

【0088】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*R. aurantiacus*、*R. aetherivorans*、*R. baikonurensis*、*R. coprophilus*、*R. corynebacterioides*、*R. equi*、*R. erythropolis*、*R. fascians*、*R. globerulus*、*R. gordoniae*、*R. imtechensis*、*R. jostii*、*R. koreensis*、*R. kroppenstedtii*、*R. kunmingensis*、*R. kyotonensis*、*R. maanshanensis*、*R. marinonascens*、*R. opacus*、*R. percolatus*、*R. phenolicus*、*R. pyridinivorans*、*R. qingshengii*、*R. rhodnii*、*R. rhodochrous*、*R. ruber*、*R. triatoma*、*R. tukisamuensis*、*R. wratislaviensis*、*R. yunnanensis*、および *R. zopfii* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の *Rhodococcus* 種を含む。

40

【0089】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*Skermania piniformis*、*Williamsia deligens*、*Williamsia serinedens*、*Williamsia maris*、*Williamsia marianensis*、*Williamsia muralis*、および *Williams*

50

i a f a e n i からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ全部の種を含む。

【0090】

一態様において、第2の複数の生きた非病原性微生物は、*T . p a u r o m e t a b o l a*、*T . s p u m a e*、*T . i n c h o n e n s i s*、*T . s u n c h o n e n s i s*、*T . p s e u d o s p u m a e*、*T . s p o n g i a e*、*T . p u l m o n i s*、*T . t y r o s i n o s o l v e n s*、および *T . s t r a n d j o r d i i* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の *T s u k a m u r e l l a* 種を含む。

【0091】

消化管の多くの慢性疾患および障害は、それらの根底にある病態（例えば、潰瘍性大腸炎）として慢性の感染/寄生を有する。一態様において、本開示は、消化管における「異常な」マイクロフローラ存在に関連する様々な疾患状態（例えば、潰瘍性大腸炎）の治療および/または予防のための便微生物叢、それらに由来する1つ以上の微生物の種、それらに由来する活性断片または成分の使用を含み、それらに関連する。細菌の活性断片は、細菌の活性断片および細菌から分泌されたタンパク質の調製/同定のための任意の既知の方法によって、そのような細菌から単離された任意の活性分子であり得る。そのような方法は、これまでに記載されたような、超音波処理、浸透圧ショック、洗剤溶解、高圧、および、後に飼料添加物として使用される他の生物、例えば細菌、植物、または動物への適切なDNAの導入を含むがそれらに限定されない。一態様において、細菌の活性断片または成分は、ミコレートまたはそれらの誘導體、多糖類、リポグリカン、低分子ペプチド、チオペプチド、タンパク質、核酸分子、代謝産物、細胞壁構成要素、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される。一態様において、活性断片は、タンパク質または分泌物である。別の態様において、活性断片は分泌されたタンパク質である。

【0092】

一態様において、本開示はまた、薬学的組成物、および、IBDまたは他の状態の治療を必要とする対象における、IBDまたは他の状態の治療方法または治療におけるそれらの使用方法を提供し、組成物が、*F u s o b a c t e r i u m* 種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる、第1の複数の生きた非病原性微生物と、*M y c o b a c t e r i u m* 種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる、第2の複数の生きた非病原性微生物とを混合されるか、補充されるか、またはそれらによって増強されている便微生物叢調製物を含む。一態様において、便微生物叢調製物は、ドナーの全体のまたは実質的に完全な微生物叢を含む。一態様において、便微生物叢調製物は、非選択の便微生物叢を含む。別の態様において、便微生物叢調製物は、生きた非病原性糞便細菌の単離または精製した集団を含む。一態様において、便微生物叢調製物の調製は、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、超音波処理、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される処理を含む。一態様において、便微生物叢調製物の調製は、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理をまったく含まない。一態様において、便微生物叢調製物の調製は、フィルタリング、ふるい分け、密度勾配、ろ過、クロマトグラフィーまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される分離ステップを含む。一態様において、便微生物叢調製物の調製は、フィルタリング、ふるい分け、密度勾配、ろ過、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される1つ以上の分離ステップを必要としない。一態様において、便微生物叢調製物は、無生物を実質的に含まない。一態様において、便微生物叢調製物は、残留繊維、DNA、ウイルスコート物質、および生育不能な物質からなる群から選択される無細胞性物質を実質的に含まない。一態様において、便微生物叢調製物は、便微生物叢のドナー由来の真核生物細胞を実質的に含まない。

【0093】

一態様において、本開示は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療を必要とする対象における障害を治療するための方法であって、生きた非病原性糞便細菌を

10

20

30

40

50

含む治療用組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。別の態様において、本開示は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療のための医薬の製造における、生きた非病原性糞便細菌を含む組成物の使用を提供する。

【0094】

一態様において、方法は、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、左側結腸炎、および汎潰瘍性大腸炎からなる群から選択される潰瘍性大腸炎の形態を治療するためのものである。

【0095】

一態様において、治療用組成物は、生きた非病原性の糞便細菌の単離または精製した集団を含む。一態様において、治療用組成物は、非選択の便微生物叢を含む。別の態様において、治療用組成物は、非選択の、実質的に完全な便微生物叢を含む。別の態様において、治療用組成物は、全スペクトラムの便微生物叢を含む。一態様において、方法は、5-アミノサリチル酸剤、コルチコステロイド、免疫抑制剤、またはそれらの組み合わせを投与することをさらに含む。別の態様において、方法は、5-アミノサリチル酸剤またはそれらの誘導体、スルファサラジンまたはそれらの誘導体、またはそれらの組み合わせを投与することをさらに含む。

10

【0096】

一態様において、本開示は、下痢、けいれん、しぶり腹、体重減少、出血、食欲不振、腹痛、熱、疲労、貧血、炎症、および微小潰瘍からなる群から選択される1つ以上の潰瘍性大腸炎の病状を排除または低減する方法を提供する。

【0097】

一態様において、本開示は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療を必要とする対象における障害を治療するための方法であって、生きた非病原性細菌を含む治療用組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法を提供する。一態様において、本開示は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療を必要とする対象における障害を治療するための方法であって、生きた非病原性糞便細菌を含む治療用組成物の薬学的に活性な用量を対象に毎日投与することを含む、方法を提供する。一態様において、治療用組成物は、少なくとも2の連続する日の間、少なくとも1日1回、投与を必要とする患者に投与される。一態様において、治療用組成物は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日1回投与される。別の態様において、治療用組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日1回投与される。一態様において、治療用組成物は、多くとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または20の連続する日または週の間、少なくとも1日1回投与される。別の態様において、治療用組成物は、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週または月の間、少なくとも1日1回投与される。さらなる態様において、治療用組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する月または年の間、対象の全生涯にわたって慢性的に、または無期限の間、少なくとも1回投与される。

20

30

【0098】

一態様において、治療用組成物は、少なくとも2の連続する日の間、少なくとも1日2回、投与を必要とする患者に投与される。一態様において、治療用組成物は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日2回投与される。別の態様において、治療用組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日2回投与される。一態様において、治療用組成物は、多くとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または20の連続する日または週の間、少なくとも1日2回投与される。別の態様において、治療用組成物は、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週または月の間、少なくとも1日2回投与される。さらなる態様において、治療用組成物

40

50

は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する月または年の間、対象の全生涯にわたって慢性的に、または無期限の間、少なくとも2回投与される。

【0099】

一態様において、治療用組成物は、少なくとも2の連続する日の間、少なくとも1日3回、投与を必要とする患者に投与される。一態様において、治療用組成物は、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日3回投与される。別の態様において、治療用組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日3回投与される。一態様において、治療用組成物は、多くとも4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または20の連続する日または週の間、少なくとも1日3回投与される。別の態様において、治療用組成物は、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週または月の間、少なくとも1日3回投与される。さらなる態様において、治療用組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する月または年の間、対象の全生涯にわたって慢性的に、または無期限の間、少なくとも3回投与される。

10

【0100】

一態様において、本開示は、障害の治療を必要とする、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療のための方法であって、生きた非病原性合成細菌混合物、または生きた非病原性の、精製または抽出した便微生物叢を含む治療用組成物の薬学的に活性化量を対象に経口投与することを含み、用量が、少なくとも3の連続する日または週の間、少なくとも1日に1回または2回の投薬スケジュールで投与される、方法を提供する。別の態様において、用量は、2～12週、3～12週、4～12週、5～12週、6～12週、7～12週、8～12週、9～12週、10～12週、1～2週、2～3週、3～4週、4～5週、5～6週、6～7週、7～8週、8～9週、9～10週、または10～11週の期間、1日に少なくとも1回、2回、または3回、投与される。別の態様において、本明細書において記載される用量は、少なくとも3、8、10、または20週間、1日に少なくとも1回もしくは2回、または週に少なくとも1回もしくは2回の投薬スケジュールで投与される。さらなる態様において、用量は、少なくとも4、5、6、7、11、12、13、14、15、16、17、18、または19週間、1日に少なくとも1回もしくは2回、または週に少なくとも1回もしくは2回の投薬スケジュールで投与される。一態様において、先行する週は、連続的な週である。別の態様において、先行する週は、非連続的な週である。

20

30

【0101】

一態様において、本開示は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）の治療を必要とする対象における障害を治療するための方法であって、第2の投薬スケジュールが後に続く、第1の投薬スケジュールを含む、方法を提供する。一態様において、第1の投薬スケジュールは、治療用量または導入用量を含む。一態様において、第1の投薬スケジュールは、連続的投薬スケジュールを含む。別の態様において、第2の投薬スケジュールは、第1の投薬スケジュールの薬学的に活性化用量以下の維持用量を含む。別の態様において、第2の投薬スケジュールは、少なくとも約2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72、または96ヶ月の間持続する。一態様において、第2の投薬スケジュールは、永続的、治療された対象の全生涯、または無期限の間持続する。一態様において、第2の投薬スケジュールは、連続的投薬スケジュールである。別の態様において、第2の投薬スケジュールは、断続的投薬スケジュールである。さらなる態様において、第2の投薬スケジュールは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間の休止期間が後に続く少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間の治療期間を含む断続的投薬スケジュールである。別の態様において、第2の投薬スケジュールは、1日おき、2日おき

40

50

、または3日、4日、5日、6日、7日、8日おきに、第2の用量（例えば、維持用量）を投与すること含む。別の態様において、維持用量は、用量設定を伴って、または伴わず（またはそうでなければ投薬スケジュールまたは投与計画を変更して）、長期間投与される。一態様において、第1の投薬スケジュールと第2の投薬スケジュールとの間の間隔は、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12週間である。別の態様において、第2の投薬スケジュール（例えば、維持用量）は、第1の投薬スケジュール（例えば、初期の治療用量）において使用される用量よりも、約2、5、10、50、100、200、400、800、1000、5000倍、またはそれ以上の倍率の、低い用量を含む。別の態様において、第2の投薬スケジュール（例えば、維持投薬スケジュール）は、第1の投薬スケジュール（例えば、初期の治療投薬スケジュール）以下の投薬の頻度を有する。別の態様において、第2の投薬スケジュール（例えば、維持投薬スケジュール）は、第1の投薬スケジュール（例えば、初期の治療投薬スケジュール）よりも大きい投薬の間隔を有する。

10

20

30

40

50

【0102】

一態様において、方法において使用される第1または第2の投薬スケジュールは、週に1回、週に2回、または週に3回であり得る。「週に1回」という用語は、用量が1週間に1回、好ましくは各々の週で同一の日に投与されることを意味する。「週に2回」という用語は、用量が1週間に2回、好ましくは各々の週で同一の2日に投与されることを意味する。「週に3回」という用語は、用量が1週間に3回、好ましくは各々の週で同一の3日に投与されることを意味する。

【0103】

一態様において、治療される対象は、既に障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）を有する対象である。障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）に遺伝的になりやすいか、またはその傾向のある無症候のヒト対象に対する開示される治療用組成物の投与もまた、臨床症状の発病を防ぐのに有用である。潰瘍性大腸炎に遺伝的になりやすいか、またはその傾向のあるヒト対象は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）を示すかそれに罹患している身近な家族または親類を有するヒト対象であり得る。別の態様において、治療される対象は、潰瘍性大腸炎を防ぐべき対象である。別の態様において、治療される対象は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）になりやすいか、またはそれに敏感である対象である。別の態様において、治療される対象は、障害（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）を有すると診断された対象である。一態様において、治療される対象は、治療を必要とする患者である。別の態様において、治療される患者は、免疫不全である。

【0104】

一態様において、治療される対象は、ヒト患者である。一態様において、患者は男性患者である。一態様において、患者は女性患者である。一態様において、患者は早産新生児である。一態様において、患者は正期新生児である。一態様において、患者は新生児である。一態様において、患者は乳児である。一態様において、患者はよちよち歩きの小児である。一態様において、患者は幼児である。一態様において、患者は小児である。一態様において、患者は青年である。一態様において、患者は小児患者である。一態様において、患者は老人患者である。一態様において、ヒト患者は、約18、15、12、10、8、6、4、3、2、または1歳未満の小児患者である。別の態様において、患者は成人患者である。別の態様において、患者は高齢患者である。さらなる態様において、ヒト患者は、約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、または95歳を超える患者である。別の態様において、患者は、約1~5、2~10、3~18、21~50、21~40、21~30、50~90、60~90、70~90、60~80、または65~75歳である。一態様において、患者は前期高齢者患者（65~74歳）である。一態様において、患者は中期高齢者患者（75~84歳）である。一態様において、患者は老齢患者（>85歳）である。

【0105】

一態様において、方法は、治療用組成物を経口、浣腸、または直腸座薬によって投与することを含む。一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、腸溶コーティングされたカプセルもしくはマイクロカプセル、酸耐性カプセルもしくはマイクロカプセルとして製剤化されるか、または食品、食品添加物、乳製品、大豆製品、もしくはそれらの誘導體、ゼリー、風味のある液体、アイスキャンディー、アイスクリーム、もしくはヨーグルトの一部として、またはそれらと共に投与されるように製剤化される。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、酸耐性腸溶コーティングされたカプセルとして製剤化される。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、二重カプセル化カプセルとして製剤化される。治療用組成物は、食品または飲料と組み合わせ、販売するための粉末として提供され得る。食品または飲料は、乳製品または大豆製品であり得る。別の態様において、食品または食品補助食品は、治療用組成物を含む腸溶コーティングおよび/または酸耐性のマイクロカプセルを含む。

10

【0106】

一態様において、治療用組成物は、液体培養物を含む。別の態様において、治療用組成物は、凍結乾燥、微粉碎、および粉末化されている。それは続いて、生理食塩水などで溶解されて、浣腸として注入され得る。代替的に、粉末は、経口投与のための腸溶コーティングおよび/または酸耐性のカプセルとしてカプセル化され得る。これらのカプセルは、腸溶コーティングおよび/または酸耐性のマイクロカプセルの形態を取り得る。粉末は、好ましくは、飲料に対して再構成するためか、食品添加物として再構成するための口当たりの良い形態で提供され得る。さらなる態様において、食品はヨーグルトである。一態様において、粉末は、経鼻十二指腸注入によって注入されるように再構成され得る。

20

【0107】

別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、液体、凍結、フリーズドライ、泡乾燥、噴霧乾燥、凍結乾燥、または粉末の形態である。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、遅延放出または漸次放出の腸溶放出形態として製剤化される。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、賦形剤、生理食塩水、緩衝液、緩衝剤、または液体グルコース-セロピオース寒天(RGC A)培地を含む。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、抗凍結剤を含む。一態様において、抗凍結剤は、ポリエチレングリコール、スキムミルク、エリスリトール、アラビトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、アラニン、グリシン、プロリン、スクロース、ラクトース、リボース、トレハロース、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、またはそれらの組み合わせを含む。

30

【0108】

一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、制酸剤、制酸薬、H2アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤、またはそれらの組み合わせを含む。一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、無生物を実質的に含まない。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、残留繊維、DNA、ウイルスコート物質、および生育不能な物質からなる群から選択される無細胞性物質を実質的に含まない。

【0109】

一態様において、治療用組成物はまた、ポリオール、フラクトオリゴ糖(FOS)、オリゴフルクトース、イヌリン、ガラクトオリゴ糖(GOS)、キシロオリゴ糖(XOS)、ポリデキストロース、単糖類、タガトース、および/またはマンノオリゴ糖からなる群から選択される、プレバイオティクス栄養素を含むか、またはそれらが補充される。

40

【0110】

一態様において、方法は、治療用の細菌または微生物叢組成物の投与前に、抗生物質組成物によって対象を予め治療することをさらに含む。一態様において、本明細書において投与される抗生物質組成物は、リファブチン、クラリスロマイシン、クロファジミン、バンコマイシン、リファンピシン、ニトロイミダゾール、クロラムフェニコール、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される抗生物質を含む。別の態様において、本明細

50

書において投与される抗生物質組成物は、リファキシミン、リファマイシン誘導体、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、リファラジル、ピコザマイシン、アミノグリコシド、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 (retymycin)、カナマイシン、アズトレオナム、アズトレオナムマクロライド、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、ロキシスロマイシン、テリスロマイシン、アジスロマイシン、次サリチル酸ビスマス、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、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、アブラマイシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される抗生物質を含む。一態様において、方法は、治療用の細菌または微生物叢組成物の投与前に、抗炎症性薬によって対象を予め治療することをさらに含む。別の態様において、抗生物質は、アモキシシリン、テトラサイクリン、およびメトロニダゾールを有する抗生物質の併用レジメン (ATM) を含む。例えば、Kato et al., *Aliment Pharmacol Ther* 39: 949-56 (2014)、Koido et al., *PLOS One*, 9(1): e86702 (2014)、Nitzan et al., *World J Gastroenterol*. 22(3): 1078-87 (2016) を参照。

【0111】

一態様において、方法は、少なくとも約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、または99%の潰瘍性大腸炎の緩解、治癒、応答、または解消の割合を達成する。一態様において、治療方法は、8週間の治療後に、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11を超える潰瘍性大腸炎疾患活動性指数 (UCDAI) の低減を達成する。別の態様において、治療方法は、8週間の治療後に、患者集団のうち少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の患者において、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11を超える潰瘍性大腸炎疾患活動性指数 (UCDAI) の低減を達成する。一態様において、治療方法は、8週間の治療後に、ベースライン (例えば、治療の直前) と比べて、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の潰瘍性大腸炎疾患活動性指数 (UCDAI) の低減を達成する。一態様において、治療方法は、8週間の治療後に、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の患者において、ベースライン (例えば、治療の直前) と比べて、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の潰瘍性大腸炎疾患活動性指数 (UCDAI) の低減を達成する。

【0112】

さらなる態様において、Schroeder et al., *Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis*. *N Eng J Med.* 1987; 317: 1625-1629 に記載されるような、疾患活動性指数または Mayo スコアを用いて評価される。一態様において、治療方法は、8週間の治療後に、ベースライン (例えば、治療の直前) と比べて、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の上記 Mayo スコアの低減を達成する。一態様において、治療方法は、8週間の治療後に、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の患者において、ベースライン (例えば、治療の直前) と比べて、少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%の上記 Mayo スコアの低減を達成する。

【0113】

一態様において、薬学的組成物の約200mgごとに、薬学的に活性な用量を含む。一態様において、薬学的組成物の約75、100、125、150、175、200、25

0、300、350、400、450、500、750、1000、1500、または2000mgごとに、薬学的に活性な用量を含む。

【0114】

一態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} cfuを含む。別の態様において、薬学的に活性な治療有効量は、多くとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} cfuを含む。さらなる態様において、薬学的に活性な治療有効量は、 10^8 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{13} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{11} cfu、 10^9 cfu~ 10^{10} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{12} cfu~ 10^{14} cfu、および 10^{13} cfu~ 10^{14} cfuからなる群から選択される。一態様において、薬学的組成物は、約0.2、0.4、0.6、0.8、もしくは1.0グラムの単位重量で、または約0.2、0.4、0.6、0.8、もしくは1.0ミリリットルの単位容量で、先行する薬学的に活性な用量または治療有効量を含む。

10

【0115】

一態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、または 10^{13} の細胞または孢子を含む。別の態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、多くとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、または 10^{13} の全細胞または孢子を含む。さらなる態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、 10^8 ~ 10^{14} 、 10^9 ~ 10^{13} 、 10^{10} ~ 10^{12} 、 10^9 ~ 10^{14} 、 10^9 ~ 10^{12} 、 10^9 ~ 10^{11} 、 10^9 ~ 10^{10} 、 10^{10} ~ 10^{14} 、 10^{10} ~ 10^{13} 、 10^{11} ~ 10^{14} 、 10^{11} ~ 10^{13} 、 10^{12} ~ 10^{14} 、および 10^{13} ~ 10^{14} の細胞または孢子からなる群から選択される。一態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量の細胞の計数は、生きた細胞を対象とする。一態様において、薬学的組成物は、約0.2、0.4、0.6、0.8、もしくは1.0グラムの単位重量で、または約0.2、0.4、0.6、0.8、もしくは1.0ミリリットルの単位容量で、先行する薬学的に活性な用量または治療有効量を含む。一態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、 10^{10} ~ 10^{12} の細胞を含む。別の態様において、薬学的に活性な用量または治療有効量は、カプセル当たり 10^{10} ~ 10^{12} の細胞を含む。

20

30

【0116】

一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、糞便細菌を含む。一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、Clostridium属、Bacillus属、Collinsella属、Bacteroides属、Eubacterium属、Fusobacterium属、Propionibacterium属、Lactobacillus属、Ruminococcus属、Escherichia coli、Gemmiger属、Desulfomonas属、Peptostreptococcus属、Bifidobacterium属、Coprococcus属、Dorea属、およびMonilia属からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上の、単離、精製、または培養された微生物を含む。

40

【0117】

一態様において、本明細書において記載される便微生物叢調製物は、精製または再構成された糞便細菌混合物を含む。一態様において、糞便微生物調製物は、Acidaminococcus属、Akkermansia属、Alistipes属、Anaerotruncus属、Bacteroides属、Bifidobacterium属、Bl

50

autia 属、Butyrivibrio 属、Clostridium 属、Collinsella 属、Coproccoccus 属、Corynebacterium 属、Dorea 属、Enterococcus 属、Escherichia 属、Eubacterium 属、Haemophilus 属、Holdemania 属、Lactobacillus 属、Moraxella 属、Parabacteroides 属、Prevotella 属、Propionibacterium 属、Raoultella 属、Roseburia 属、Ruminococcus 属、Staphylococcus 属、Streptococcus 属、Subdoligranulum 属、および Veillonella 属からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の生きた糞便微生物を含む。一態様において、便微生物叢調製物は、Bacteroides fragilis 亜種 vulgatus、Collinsella aerofaciens、Bacteroides fragilis 亜種 thetaiotaomicron、Peptostreptococcus productus II、Parabacteroides distasonis、Faecalibacterium prausnitzii、Coproccoccus eutactus、Peptostreptococcus productus、Ruminococcus bromii、Bifidobacterium adolescentis、Gemmiger formicilis、Bifidobacterium longum、Eubacterium siraeum、Ruminococcus torques、Eubacterium rectale、Eubacterium eligens、Bacteroides eggerthii、Clostridium leptum、Bacteroides fragilis 亜種 A、Eubacterium bifforme、Bifidobacterium infantis、Eubacterium rectale、Coproccoccus comes、Pseudoflavonifractor capillosus、Ruminococcus albus、Dorea formicigenerans、Eubacterium hallii、Eubacterium ventriosum、Fusobacterium russi、Ruminococcus obeum、Eubacterium rectale、Clostridium ramosum、Lactobacillus leichmannii、Ruminococcus callidus、Butyrivibrio crossotus、Acidaminococcus fermentans、Eubacterium ventriosum、Bacteroides fragilis 亜種 fragilis、Coproccoccus catus、Aerostipes hadrus、Eubacterium cylindroides、Eubacterium ruminantium、Staphylococcus epidermidis、Eubacterium limosum、Tissirella praecuta、Fusobacterium mortiferum、Fusobacterium naviforme、Clostridium innocuum、Clostridium ramosum、Propionibacterium acnes、Ruminococcus flavefaciens、Bacteroides fragilis 亜種 ovatus、Fusobacterium nucleatum、Fusobacterium mortiferum、Escherichia coli、Gemella morbillorum、Finegoldia magnus、Streptococcus intermedius、Ruminococcus lactaris、Eubacterium tenue、Eubacterium ramulus、Bacteroides clostridiiformis 亜種 clostridiiformis、Bacteroides coagulans、Prevotella oralis、Prevotella ruminicola、Odoribacter splanchnicus、および Desulfomonas pigra からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以

10

20

30

40

50

上の生きた糞便微生物を含む。

【0118】

一態様において、便微生物叢調製物は、*Acidaminococcus* 属、*Akkermansia* 属、*Alistipes* 属、*Anaerotruncus* 属、*Bacteroides* 属、*Bifidobacterium* 属、*Blautia* 属、*Butyrivibrio* 属、*Clostridium* 属、*Collinsella* 属、*Coprococcus* 属、*Corynebacterium* 属、*Dorea* 属、*Enterococcus* 属、*Escherichia* 属、*Eubacterium* 属、*Faecalibacterium* 属、*Haemophilus* 属、*Holdemania* 属、*Lactobacillus* 属、*Moraxella* 属、*Parabacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Propionibacterium* 属、*Raoultella* 属、*Roseburia* 属、*Ruminococcus* 属、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*Subdoligranulum* 属、および *Veillonella* 属からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の生きた糞便微生物を欠いているか、または実質的に欠いている。一態様において、便微生物叢調製物は、*Bacteroides fragilis* 亜種 *vulgatus*、*Collinsella aerofaciens*、*Bacteroides fragilis* 亜種 *thetaiotaomicron*、*Peptostreptococcus productus* II、*Parabacteroides distasonis*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Coprococcus eutactus*、*Peptostreptococcus productus*、*Ruminococcus bromii*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Gemmiger formicilis*、*Bifidobacterium longum*、*Eubacterium siraeum*、*Ruminococcus torques*、*Eubacterium rectale*、*Eubacterium eligens*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium leptum*、*Bacteroides fragilis* 亜種 A、*Eubacterium bifforme*、*Bifidobacterium infantis*、*Eubacterium rectale*、*Coprococcus comes*、*Pseudoflavonifractor capillosus*、*Ruminococcus albus*、*Dorea formicigenerans*、*Eubacterium hallii*、*Eubacterium ventriosum*、*Fusobacterium russi*、*Ruminococcus obeum*、*Eubacterium rectale*、*Clostridium ramosum*、*Lactobacillus leichmannii*、*Ruminococcus callidus*、*Butyrivibrio crossotus*、*Acidaminococcus fermentans*、*Eubacterium ventriosum*、*Bacteroides fragilis* 亜種 *fragilis*、*Coprococcus catus*、*Aerostipes hadrus*、*Eubacterium cylindroides*、*Eubacterium ruminantium*、*Staphylococcus epidermidis*、*Eubacterium limosum*、*Tissirella praeacuta*、*Fusobacterium mortiferum*、*Fusobacterium naviforme*、*Clostridium innocuum*、*Clostridium ramosum*、*Propionibacterium acnes*、*Ruminococcus flavifaciens*、*Bacteroides fragilis* 亜種 *ovatus*、*Fusobacterium nucleatum*、*Fusobacterium mortiferum*、*Escherichia coli*、*Gemella morbillorum*、*Finegoldia magnus*、*Streptococcus intermedius*、*Ruminococcus lactaris*、*Eubacteriu*

m. tenue、*Eubacterium ramulus*、*Bacteroides clostridiiformis* 亜種 *clostridiiformis*、*Bacteroides coagulans*、*Prevotella oralis*、*Prevotella ruminicola*、*Odoribacter splanchnicus*、および *Desulfomonas pigra* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の生きた糞便微生物を欠いているか、または実質的に欠いている。

【0119】

一態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、便微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において使用される便微生物叢の調製は、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理を含む。別の態様において、本明細書において使用される便微生物叢の調製は、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理をまったく含まない。一態様において、本明細書において使用される便微生物叢の調製は、密度勾配、ろ過（例えば、ふるい、ナイロンメッシュ）、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される分離ステップを含む。別の態様において、本明細書において使用される便微生物叢の調製は、密度勾配、ろ過（例えば、ふるい、ナイロンメッシュ）、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される分離ステップを全く含まない。一態様において、本明細書において使用される便微生物叢は、ドナーの全体の微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、便微生物叢のドナーからの真核細胞を実質的に含まない便微生物叢を含む。

10

20

【0120】

別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、糞便微生物で補充、スパイク、または増強した便微生物叢を含む。一態様において、便微生物叢は、*Clostridium* 属、*Collinsella* 属、*Dorea* 属、*Ruminococcus* 属、*Coprococcus* 属、*Prevotella* 属、*Veillonella* 属、*Bacteroides* 属、*Bacillus* 属、またはそれらの組み合わせの非病原性（または病原性弱毒化）細菌で補充される。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、*Veillonellaceae*、*Firmicutes*、*Gammaproteobacteria*、*Bacteroidetes*、またはそれらの組み合わせの種で補充、スパイク、または増強した便微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において投与される治療用組成物は、糞便細菌胞子で補充した便微生物叢を含む。一態様において、糞便細菌胞子は、*Clostridium* 胞子、*Bacillus* 胞子、またはそれらの両方である。

30

【0121】

一態様において、治療用組成物は、ヒト、ウシ、乳用子牛、反すう動物、ヒツジ、ヤギ、またはシカからなる群から選択される対象からの便微生物叢を含む。別の態様において、治療用組成物は、ヒト、ウシ、乳用子牛、反すう動物、ヒツジ、ヤギ、またはシカからなる群から選択される対象へと投与できる。一態様において、治療用組成物は、実質的に、またはほぼ無臭である。

40

【0122】

一態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、0.3以上、0.4以上、0.5以上、0.6以上、0.7以上、0.8以上、0.9以上、1.0以上、1.1以上、1.2以上、1.3以上、1.4以上、1.5以上、1.6以上、1.7以上、1.8以上、1.9以上、2.0以上、2.1以上、2.2以上、2.3以上、2.4以上、2.5以上、3.0以上、3.1以上、3.2以上、3.3以上、3.4以上、3.5以上、3.6以上、3.7以上、3.8以上、3.9以上、4.0以上、4.1以上、4.2以上、4.3以上、4.4以上、4.5以上、または5.0以上の Shannon 多様度指数を含む便微生物叢を含む。別の態様において、治療用組成物は、0.1~3.0、0.1~2.5、0.1~2.4、0.1~2.3、0.1~2.2、0

50

． 1 ～ 2 ． 1、 0 ． 1 ～ 2 ． 0、 0 ． 4 ～ 2 ． 5、 0 ． 4 ～ 3 ． 0、 0 ． 5 ～ 5 ． 0、 0 ． 7 ～ 5 ． 0、 0 ． 9 ～ 5 ． 0、 1 ． 1 ～ 5 ． 0、 1 ． 3 ～ 5 ． 0、 1 ． 5 ～ 5 ． 0、 1 ． 7 ～ 5 ． 0、 1 ． 9 ～ 5 ． 0、 2 ． 1 ～ 5 ． 0、 2 ． 3 ～ 5 ． 0、 2 ． 5 ～ 5 ． 0、 2 ． 7 ～ 5 ． 0、 2 ． 9 ～ 5 ． 0、 3 ． 1 ～ 5 ． 0、 3 ． 3 ～ 5 ． 0、 3 ． 5 ～ 5 ． 0、 3 ． 7 ～ 5 ． 0、 3 1 ． 9 ～ 5 ． 0、 または 4 ． 1 ～ 5 ． 0 の S h a n n o n 多様度指数を含む便微生物叢を含む。一態様において、S h a n n o n 多様度指数は、門レベルで計算される。別の態様において、S h a n n o n 多様度指数は、科レベルで計算される。一態様において、S h a n n o n 多様度指数は、属レベルで計算される。別の態様において、S h a n n o n 多様度指数は、種レベルで計算される。さらなる態様において、治療用組成物は、健全なヒト糞便フローラに類似する比例含量でのフローラの調製物を含む。

10

【 0 1 2 3 】

さらなる態様において、治療用組成物は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 の異なる科に由来する糞便細菌を含む。別の態様において、治療用組成物は、少なくとも 11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 の異なる科に由来する糞便細菌を含む。さらに別の態様において、治療用組成物は、少なくとも 21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 の異なる科に由来する糞便細菌を含む。さらなる態様において、治療用組成物は、少なくとも 31、32、33、34、35、36、37、38、39、または 40 個の異なるファミリーからの糞便細菌を含む。別の態様において、治療用組成物は、少なくとも 41、42、43、44、45、46、47、48、49、または 50 の異なる科に由来する糞便細菌を含む。別の態様において、治療用組成物は、1 ～ 10、10 ～ 20、20 ～ 30、30 ～ 40、40 ～ 50 の異なる科に由来する糞便細菌を含む。一態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、生物由来物質の重量当たり、0 ． 0 5 %、0 ． 1 %、0 ． 2 %、0 ． 3 %、0 ． 4 %、0 ． 5 %、0 ． 6 %、0 ． 7 %、0 ． 8 %、0 ． 9 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、または 10 % 以下の非生物の重量を含む便微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、生物由来物質の重量当たり、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、または 95 % 以下の非生物の重量を含む便微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、2 ． 0 mm、1 ． 0 mm、0 ． 5 mm、0 ． 2 5 mm、0 ． 2 1 2 mm、0 ． 1 8 0 mm、0 ． 1 5 0 mm、0 ． 1 2 5 mm、0 ． 1 0 6 mm、0 ． 0 9 0 mm、0 ． 0 7 5 mm、0 ． 0 6 3 mm、0 ． 0 5 3 mm、0 ． 0 4 5 mm、0 ． 0 3 8 mm、0 ． 0 3 2 mm、0 ． 0 2 5 mm、0 ． 0 2 0 mm、0 ． 0 1 mm、または 0 ． 0 0 2 mm のふるい、排除、または粒子フィルターのサイズを有する、ふるい、カラム、または同様のフィルタリング装置を通過した、糞便試料の非生物の粒子および / または生物由来物質の粒子を含み、それらからなり、または本質的にそれらからなる。「非生物」は、処理された糞便物質に添加される、賦形剤、例えば抗凍結剤などの薬学的に不活性な物質を含まない。「生物由来物質」は、糞便物質中の生きた物質を指し、原核細胞などの微生物、例えば、細菌および古細菌（例えば、生きた原核細胞および孢子形成して生きた原核細胞になり得る孢子）、真核細胞、例えば、原生動物および酵母、ならびにウイルスを含む。一実施形態において、「生物由来物質」は、健全ヒトの結腸に存在する、生きた物質、例えば、微生物、真核細胞、およびウイルスを指す。一態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、ヒト糞便の抽出物を含み、ここで組成物は実質的に無臭である。一態様において、本明細書において提供または投与される治療用組成物は、凍結乾燥、粗製、半精製、または精製した製剤中の、糞便物質、または糞便フローラの調製物を含む。

20

30

40

【 0 1 2 4 】

一態様において、治療用組成物中の便微生物叢は、高度に精製または精製された糞便フローラを含み、例えば、非フローラの糞便物質を実質的に含まない。一態様において、便微生物叢は、ふるい分けの前、その後、またはその前後に、さらに処理され得る（例えば

50

、精密ろ過を受けることによって)。別の態様において、高度に精製された便微生物叢生成物は、大きな分子を除去するが、治療用のマイクロフローラ、例えば細菌を保持するために、限外ろ過される。

【0125】

一態様において、本明細書において開示される治療に使用される治療用組成物は、滅菌糞便ろ液または非細胞糞便ろ液を含む。一態様において、滅菌糞便ろ液は、ドナーの便を起源とする。別の態様において、滅菌糞便ろ液は、培養された微生物を起源とする。別の態様において、滅菌糞便ろ液は、非細胞の非粒子の糞便成分を含む。一態様において、滅菌糞便ろ液は、2014年5月30日公開のWO2014/078911に記載されるように作製される。別の態様において、滅菌糞便ろ液は、Ott et al., *Gastroenterology* 152:799-911 (2017)に記載されるように作製される。

10

【0126】

一態様において、糞便ろ液は、分泌され、エクセクレート(excrete)され、さもなければ液体の、微生物叢の成分、例えば、抗生物質、または抗炎症であってもよく、フローラ抽出物中に保存され、保持され、または再構成される、生物活性成分(BAM)を含む。一態様において、BAMは、小型RNA分子、例えば、低分子干渉RNA(sRNA)、ショートヘアピンRNA(shRNA)、トランス作用sRNA(tasRNA)、またはマイクロRNA(miRNA)である。別の態様において、BAMは、タンパク質をコードしないRNA分子である「非コードRNA分子」である。非コードRNA分子の非限定的な例は、マイクロRNA(miRNA)、miRNA前駆体、低分子干渉RNA(sRNA)、sRNA前駆体、小型RNA(18~26nt長)、およびそれをコードする前駆体、異質染色性sRNA(hc-sRNA)、Piwi相互作用RNA(piRNA)、ヘアピン二本鎖RNA(ヘアピンdsRNA)、トランス作用sRNA(tasRNA)、天然アンチセンスsRNA(nat-sRNA)、CRISPR RNA(crRNA)、tracer RNA(tracrRNA)、ガイドRNA(gRNA)、およびシングルガイド(sgRNA)を含む。

20

【0127】

一態様において、例示的な治療組成物は、所定のドナープールからのドナー由来の出発物質を含み、ここでこのドナーは、遠心分離され、次いで、金属ふるいもしくはMilliporeフィルターのいずれか、または同等物を用いて非常に高いレベルろ過による過し、最終的に、細菌由来の細胞、例えば、直径約5ミリメートル未満の細胞のみが残ることを許す、便を提供する。最初の遠心分離の後、固体物質を液体から分離し、次いで固体を徐々に低減するサイズのフィルターおよび接線フィルター(例えば、Milliporeろ過を用いて)による過し、そして、任意選択で、ナノ膜フィルタリングの使用をも含む。フィルタリングは、WO2012/122478に記載されるように、ふるいによって実施することもできるが、0.0120mmより小さく、約0.110mmまで減少するふるいを用いることもでき、最終的に細菌細胞のみが存在することをもたらず。

30

【0128】

遠心分離中に分離された上清をここで採取し、フィルタリング(例えば、Millipore filteringまたは同等物)によって漸進的にろ過し、結局約0.22ミクロンのフィルターを通して精密ろ過された液体となる。これにより、細菌およびウイルスなどの全ての生物物質を含む全ての粒子状物質を除去する。それゆえ、生成物は滅菌であるが、目的は、細菌を除去しつつ、ツリシン(thuricin)(ドナーの便中の桿菌によって分泌される)、バクテリオシン(コリシン、トロウドゥリキシン(troudulixine)、プタインディシン(putaindicine)、またはマイクロシンまたはサブチロシンAを含む)、ランバイオティクス(lanbiotics)(ナイシン、スブチリン、エピデルミン、ミュータシン、メルサジジン、アクタガルジン、およびシンナマイシンを含む)、ラクチシンおよび他の抗菌性または抗炎症性化合物を含む、そ

40

50

これらの分泌物、特に抗菌性バクテリオシン、細菌由来のサイトカイン様産物、および、全ての随伴する生物活性成分（BAM）を維持することである。一態様において、本明細書において使用される治療用組成物は、バクテリオファージの豊富になった細菌を含まない糞便ろ液を含む。一態様において、溶菌性バクテリオファージが豊富になる。別の態様において、溶原性バクテリオファージが豊富になる。一態様において、バクテリオファージは、Caudovirales目由来である。別の態様において、バクテリオファージは、Ligamenvirales目由来である。一態様において、バクテリオファージは、Myoviridae、Siphoviridae、Podoviridae、Lipothrixviridae、Rudiviridae、Ampullaviridae、Bicaudaviridae、Clavaviridae、Corticoviridae、Cystoviridae、Fuselloviridae、Globuloviridae、Guttaviridae、Inoviridae、Leviviridae、Microviridae、Plasmaviridae、およびTectiviridaeからなる群から選択される科由来である。

10

【0129】

一態様において、本明細書において使用される治療用組成物は、Myoviridae、Siphoviridae、Podoviridae、Lipothrixviridae、Rudiviridae、Ampullaviridae、Bicaudaviridae、Clavaviridae、Corticoviridae、Cystoviridae、Fuselloviridae、Globuloviridae、Guttaviridae、Inoviridae、Leviviridae、Microviridae、Plasmaviridae、およびTectiviridaeからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の科由来のバクテリオファージの組み合わせを含む。

20

【0130】

一態様において、本明細書において使用される治療用組成物は、精製された便微生物叢および非細胞の糞便ろ液の組み合わせから本質的になる再構成された糞便フローラを含む。別の態様において、本明細書において使用される治療用組成物は、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分で補充された精製された便微生物叢を含む。別の態様において、本明細書において使用される治療用組成物は、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分を含む。一態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、合成分子、糞便微生物によって生成される生物活性成分、またはそれらの両方を含む。別の態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、生物活性タンパク質またはペプチド、微量栄養素、脂肪、糖、小さな炭水化物、微量元素、無機塩類、粘液、アミノ酸、栄養素、ビタミン、ミネラル、またはそれらの任意の組み合わせを含む。一態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、バクテリオシン、ランバイオティクス、およびラクチシンからなる群から選択される1種以上の生物活性成分を含む。別の態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、コリシン、トロウドゥリキシン、プティンディシン、マイクロシン、およびサブチロシンAからなる群から選択される1種以上のバクテリオシンを含む。一態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、ツリシン、ナイシン、スプチリン、エピデルミン、ミュータシン、メルサシジン、アクタガルジン、およびシンナマイシンからなる群から選択される、1種以上のランバイオティクスを含む。別の態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、抗胞子化合物、抗菌性化合物、抗炎症性化合物、またはそれらの任意の組み合わせを含む。さらなる態様において、1つ以上の非細胞、非粒子の糞便成分は、インターロイキン、サイトカイン、ロイコトリエン、エイコサノイド、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

30

40

【0131】

別の態様において、本明細書において提供される治療方法は、両方の糞便場細菌細胞、例えば、ヒト消化管微生物叢の部分的または完全な再現と、フローラ（微生物叢）の単離した、加工した、ろ過した、濃縮した、再構成した、および/または人工的な液体成分（

50

例えば、糞便ろ液)とを含み、それは、他の成分の中でとりわけ、バクテリオシン(コリシン、トロウドゥリキシン、プタインディシン、またはミクロシンまたはサブチロシンAを含む細菌によって産生されるタンパク質性毒素)、ランバイオティクス(ツリシン(ドナーの便中の桿菌によって分泌される)、ナイシン、スプチリン、エピデルミン、ミュータシン、メルサシジン、アクタガルジン、およびシンナマイシンを含む、特徴的な多環式チオエーテルアミノ酸、ランチオニンまたはメチルランチオニン、および不飽和アミノ酸デヒドロアラニンおよび2-アミノイソブチル酸を含むペプチド抗生物質の類である)、ラクチシン(孔形成ペプチド毒素のファミリー)、および糞便の細菌または他の微生物によって産生される他の抗菌性または抗炎症性化合物、および/または追加の生物活性成分(BAM)、ならびに/または「微生物叢」の「液体成分」中に見出されるものを含む。

10

【0132】

一態様において、糞便細菌に基づく治療用組成物は、糞便非細胞ろ液に基づく治療用組成物と同時に使用される。別の態様において、患者は、第2の糞便細菌に基づく治療組成物を投薬される前に、第1の糞便非細胞ろ液に基づく治療組成物によって治療される。さらなる態様において、治療方法は、3つのステップを含む:第1に、感染性病原体を非選択的に除去するための抗生物質をプレ処理すること、第2に、選択された感染性病原体をさらに抑制するための糞便非細胞ろ液処理ステップ、および第3に、機能性の腸管微生物叢を再確立するための糞便細菌に基づく治療用組成物を患者に投薬すること。

【0133】

別の態様において、本明細書において使用される治療用組成物中の便微生物叢は、Sadowsky et al., WO2012/122478A1に記載されるように、またはBorody et al., WO2012/016287A2に記載されるように、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、もしくは99.9%の単離されているかまたは純粋であるか、または、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、もしくは1.0%もしくはそれ以上を超えて、非糞便フローラの物質を有さない、または実質的に単離、分離、または実質的に全体の微生物叢である、糞便フローラの単離物である(またはそれを含む)、実質的に単離または生成された糞便フローラまたは全体の(または実質的に全体の)微生物叢を含むか、本質的にそれらからなる。

20

30

【0134】

一態様において、治療組成物中の便微生物叢は、ドナーの実質的に全体または非選択の便微生物叢、再構成された糞便物質、または合成糞物質を含む。別の態様において、治療用組成物中の便微生物叢は、抗生物質耐性集団を全く含まない。別の態様において、治療用組成物は、便微生物叢を含み、外来性物質(例えば、残留繊維、DNA、RNA、ウイルスコーティング材料、および非生存物質などの非細胞物質を含む無生物、および、糞便物質のドナー由来の真核細胞)を大部分含まない。

【0135】

ある態様において、本明細書において使用される治療用組成物中の便微生物叢は、疾患スクリーニングされた新規の同属の糞便、または同等のフリーズドライされ、再構成された糞便に由来する。一態様において、新規の同属の糞便は、抗生物質耐性集団を含まない。別の態様において、治療用組成物中の便微生物叢は、合成糞便組成物に由来する。ある態様において、合成糞便組成物は、好ましくは、健常ヒトの糞便フローラに類似した比例含量で生存可能なフローラの調製物を含み、抗生物質耐性集団を含まない。好適な微生物は、以下から選択され得る: *Bacteroides* 属、*Eubacterium* 属、*Fusobacterium* 属、*Propionibacterium* 属、*Lactobacillus* 属、*Ruminococcus* 属、*Escherichia coli*、*Gemmiger* 属、*Clostridium* 属、*Desulfomonas* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Bifidobacterium* 属、*Collinsella* 属、*Coprococcus* 属、*Dorea* 属、および *Monilia* 属。

40

50

【 0 1 3 6 】

一態様において、治療用組成物は、胃における細菌の不活化を削ぐための制酸薬を組み合わせられる。(例えば、ミランタ、ムカイン、ガストロゲル)。別の態様において、胃における酸分泌はまた、H₂-アンタゴニストまたはプロトンポンプ阻害剤を使用して薬理的に抑制され得る。例示的なH₂-アンタゴニストはラニトジンである。例示的なプロトンポンプ阻害剤はオメプラゾールである。一態様において、酸抑制剤は、治療用組成物の投与前、または共投与前に投与される。

【 0 1 3 7 】

一態様において、治療用組成物は、適切な希釈剤で再構成され得る浣腸組成物、腸溶コーティングされたカプセル、腸溶コーティングされたマイクロカプセル、酸耐性カプセル、酸耐性マイクロカプセル、経鼻栄養注入または結腸鏡検査注入のための、適切な希釈剤によって再構成のための散剤、経口摂取のための、香味を有する胃酸分泌抑制剤、食料または飲料による再構成のための散剤、組成物の腸溶コーティングおよび/または酸耐性マイクロカプセルを含む、粉末、ゼリー、または液体の形態である。

10

【 0 1 3 8 】

ある態様において、治療方法は、治癒、症状の低減、または、障害(例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病などのIBD)の症状の低減の割合を達成する。フローラの変化は、好ましくは、可能な限り「ほぼ完全」であり、フローラが、任意の残りの元のフローラを押し除ける生存可能な生物によって置き換えられる。典型的には、腸溶性フローラの変化は、消化系への既定のフローラのアレイの導入を含み、したがって、治療方法の好ましい形態において、そのような治療を必要とする患者における病原性の腸溶性フローラを実質的に、または完全に置き換える。

20

【 0 1 3 9 】

別の態様において、治療用組成物は、薬学的に許容可能な担体と共に提供され得る。本明細書において使用されるとき、「薬学的に許容可能な担体」は、薬学的組成物、例えば患者に投与可能な剤形の形成を可能にするために生きた細菌と混合される、無毒の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバント、または他の物質を指す。薬学的に許容可能な担体は、液体(例えば生理食塩水)、ゲルもしくは固体形態の希釈剤、アジュバント、賦形剤、または酸耐性カプセル化成分であり得る。好適な希釈剤および賦形剤は、薬学的グレードの生理学的食塩水、デキストロース、グリセロール、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、マグネシウム炭酸塩など、およびそれらの組み合わせを含む。別の態様において、治療用組成物は、湿潤または乳化剤または安定化剤またはpH緩衝剤などの補助物質を含み得る。一態様において、治療用組成物は、約1%~5%、5%~10%、10%~15%、15%~20%、20%~25%、25%~30%、30%~35%、40%~45%、50%~55%、1%~95%、2%~95%、5%~95%、10%~95%、15%~95%、20%~95%、25%~95%、30%~95%、35%~95%、40%~95%、45%~95%、50%~95%、55%~95%、60%~95%、65%~95%、70%~95%、45%~95%、80%~95%、または85%~95%の活性成分を含む。一態様において、治療用組成物は約2%~70%、5%~60%、10%~50%、15%~40%、20%~30%、25%~60%、30%~60%、または35%~60%の活性成分を含む。

30

40

【 0 1 4 0 】

一態様において、治療用組成物は、錠剤、飲薬、ポーラス、カプセル、またはプレミックスに組み込まれ得る。これらの活性成分のそのような剤形への製剤化は、医薬製剤の技術分野に周知の方法の手段によって達成され得る。例えば、米国特許第4,394,377号を参照。任意の所望の形態の活性成分を含む充填ゼラチンカプセルは、容易にカプセルを製造する。所望される場合、これらの物質を、糖、デンプン、粉ミルク、精製結晶性セルロースなどの不活性の粉末化希釈剤によって希釈して、便利さのために充填カプセルの容積を増大できる。

50

【0141】

一態様において、従来の製剤プロセスを使用して、治療用組成物を含む錠剤を調製することができる。活性成分に加えて、錠剤は、塩基、崩壊剤、吸収剤、結合剤、および滑沢剤を含んでもよい。典型的な塩基は、ラクトース、糖、塩化ナトリウム、デンプン、およびマンニトールを含む。デンプンおよびアルギン酸もまた、良好な崩壊剤である。ナトリウムラウリル硫酸塩およびジオクチルナトリウムスルホコハク酸塩などの表面活性剤もまたしばしば使用される。一般に使用される吸収剤は、デンプンおよびラクトースを含む。マグネシウム炭酸塩もまた、油性物質に有用である。バインダーとして使用するために、例えば、ゼラチン、ゴム、デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン、および様々なセルロース誘導体が存在する。ステアリン酸マグネシウム、タルク、パラフィンワックス、様々な金属石鹸、およびポリエチレングリコールは、一般に使用される潤滑剤である。

10

【0142】

一態様において、錠剤などの固体組成物を調製するために、活性成分は薬学的担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸カルシウム、またはゴムなどの従来の錠剤化成分、他の薬学的希釈剤、例えば水と混合され、本発明の組成物の均質な混合物を含む固体の予備処方組成物を形成する。均質であるとしてこれらの予備処方組成物を指すとき、活性成分が組成物全体にわたって均等に分散し、組成物が、錠剤、丸剤、およびカプセルなどの同等に効果的な単位剤形へと容易に分割することができるようになる。次いで、この固体予備処方組成物を、所望の量の活性成分（例えば、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、または 10^{13} cfu）を含む、上述の型の単位剤形に細分する。本明細書において使用される治療用組成物は、風味付けられ得る。

20

【0143】

ある態様において、治療用組成物は、錠剤または丸剤であり得る。一態様において、錠剤または丸剤は、長期作用の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングまたは別様に調合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内部用量および外部用量の成分を含み得、後者は形成剤上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性の層によって分離することができる。多数のポリマー酸、およびシェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの物質とのポリマー酸の混合物を含む物質などの様々な物質は、そのような腸溶性層またはコーティングとして利用することができる。

30

【0144】

一態様において、治療用組成物は、遅延放出または漸次放出の腸溶放出形態として製剤化される。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、酢酸セルロース、ポリエチレングリセロール、またはその両方の使用を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、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）、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの組み合わせの使用を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、ポリ（メタ）クリレート、メタクリル酸コポリマー-B、メチルメタクリレート、メタクリル酸エステル、ポリビニルピロリドン（PVP）、PVP-K90、またはそれらの組み合わせの使用を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、2つの外層にはさまれた固体内層の使用を含み、上記固体内層が上記薬学的組成物と、崩壊剤、爆発剤、発泡物またはそれらの組み合わせからなる群から選択される別の成分とを含み、上記外層が実質的に水溶性、結晶性ポリマー、またはその両方を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、非膨潤性拡散マトリックスの使用を含む。

40

【0145】

別の態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、ポリアルキレンオキ

50

シド、ポリビニルピロリドン、潤滑剤、またはそれらの混合物を含む第1の層と、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、またはその両方を含む第2の浸透性ブッシュ層とを結果として含む、二重層の錠剤またはカプセルの使用を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、アクリルポリマー、セルロース、ワックス、脂肪酸、シェラック、ゼイン、水素化植物油、水素化ヒマシ油、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、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、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)、メタクリル酸アクリルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸無水物)、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、天然ワックス、合成ワックス、脂肪族アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、硬化脂肪、ステアリン酸、ステアリルアルコール、蜜ろう、グリコワックス(glycowax)、カスターワックス(castor wax)、カルナウバろう、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、カルボキシメチルでんぷん、カリウムメタクリレート/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、ポリニルアルコール(polyinylalcohols)、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リドン、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートコポリマー、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される放出遅延マトリックス物質の使用を含む。一態様において、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤は、微小環境pH調節剤の使用を含む。

【0146】

一態様において、治療用組成物は、飲薬であり得る。一態様において、飲薬は、治療用組成物の生理食塩水で懸濁した形態を選択することによって調製される。1つの成分の水溶性形態は、他の水性溶液によって懸濁液を調製することによって、他の水不溶性形態と併せて使用され得る。いずれかの活性成分の水不溶性形態は、懸濁液として、またはポリエチレングリコールなどのいくつかの生理学的に許容可能な溶媒中で調製され得る。いずれかの活性成分の水不溶性形態の懸濁液は、特定の活性成分の溶解度に応じて、ピーナッツ、トウモロコシ、ごま油などの油中で、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール中で、または水中で調製できる。好適な生理学的に許容可能なアジュバントは、活性成分を懸濁した状態に維持するために必要であり得る。アジュバントは、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチンおよびアルギネートなどの増粘剤を含み、それらの中から選択され得る。界面活性剤は、一般的に、活性成分、特に脂溶性のプロピオン酸増強化合物を懸濁する役割を果たす。液体非溶媒中の懸濁液の作製に最も有用であるのは、アルキルフェノールポリエチレンオキシド負荷物、ナフタレンスルホン酸、アルキルベンゼン-スルホネート、およびポリオキシエチレンソルビタンエステルである。さらに、液体の親水性、密度、および表面張力に影響を及ぼす多くの物質は、個々の場合において懸濁液を作製することを補助することができる。例えば、シリコーン消泡剤、グリコール、ソルビトール、および糖は有用な懸濁化剤となり得る。

【0147】

一態様において、治療用組成物は、Clostridium absonum、Clostridium argentinense、Clostridium baratii、Clostridium botulinum、Clostridium cadaveris、Clostridium carnis、Clostridium celatum、Clostridium chauvoei、Clostridium cl

ostridioforme、Clostridium cochlearium、Clostridium fallax、Clostridium felsineum、Clostridium ghonii、Clostridium glycolicum、Clostridium haemolyticum、Clostridium hastiforme、Clostridium histolyticum、Clostridium indolis、Clostridium irregulare、Clostridium limosum、Clostridium malenominatum、Clostridium novyi、Clostridium oroticum、Clostridium paraputrificum、Clostridium perfringens、Clostridium piliforme、Clostridium putrefaciens、Clostridium putrificum、Clostridium sardinienense、Clostridium sartagoforme、Clostridium scindens、Clostridium septicum、Clostridium sordellii、Clostridium sphenoides、Clostridium spiroforme、Clostridium sporogenes、Clostridium subterminale、Clostridium symbiosum、Clostridium tertium、Clostridium tetani、Clostridium welchii、およびClostridium villosumからなる群から選択される1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上のClostridium種の非病原性胞子を含む。

【0148】

一態様において、治療用組成物は、精製された、単離された、または培養された生存可能な非病原性のClostridium属と、Collinsella属、Coprococcus属、Dorea属、Eubacterium属、およびRuminococcus属からなる群から選択される1つ以上の属由来の、精製された、単離された生存可能な複数の非病原性微生物とを含む。別の態様において、治療用組成物は、Clostridium属、Collinsella属、Coprococcus属、Dorea属、Eubacterium属、およびRuminococcus属からなる群から選択される1つ以上の属由来の、精製された、単離された生存可能な複数の非病原性微生物を含む。

【0149】

一態様において、治療用組成物は、Collinsella属、Coprococcus属、Dorea属、Eubacterium属、およびRuminococcus属からなる群から選択される2つ以上の属を含む。別の態様において、治療用組成物は、Coprococcus属、Dorea属、Eubacterium属、およびRuminococcus属からなる群から選択される2つ以上の属を含む。更なる態様において、治療用組成物は、Coprococcus catus、Coprococcus comes、Dorea longicatena、Eubacterium eligens、Eubacterium hadrum、Eubacterium hallii、Eubacterium rectale、およびRuminococcus torquesからなる群から選択される1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の種を含む。

【0150】

一態様において、治療用組成物は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、または 10^{13} cfuまたは全細胞数を含む。別の態様において、治療用組成物は、多くとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} または 10^{14} cfuまたは全細胞数を含む。

【0151】

別の態様において、治療用組成物は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、

10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、または 10^{13} の細胞または全細胞数を含む。別の態様において、治療用組成物は、多くとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、または 10^{14} の細胞または全細胞数を含む。

【0152】

一態様において、薬学的組成物は嫌気性包装または容器中にある。別の態様において、薬学的組成物は、酸素捕そく剤をさらに含む。一態様において、容器は、例えば、酸素捕そくメカニズム（例えば、米国特許第7,541,091号において記載されるような、例えば酸素捕そくペレット）が内部に組み込まれたか、またはクリップで留められた容器へと組み込むことによって、酸素を含まずに作製できる。別の態様において、容器自体が、酸素捕そく物質（例えば、O2BLOCK（商標）または同等物によって記載されるような酸素捕そく鉄）で作製され、それは、精製または改変された層状粘土を、酸素捕そく鉄の性能増強担体として使用し、活性な鉄が、ポリマー中に直接分散される。一実施形態において、例えば、酸素捕そく剤活性を示す、1種以上の不飽和オレフィンホモポリマーもしくはコポリマー、1種以上のポリアミドホモポリマーもしくはコポリマー、または1種以上のポリエチレンテレフタレートホモポリマーもしくはコポリマーを有するポリマーブレンドを記載する、米国特許出願公開第2011/0045222号に記載されるように、酸素捕そくポリマーは、容器自体を作製するか、または容器をコーティングするために、または添加されるペレットとして使用される。一実施形態において、例えば、ポリエステル、コポリエステルエーテル、および酸化触媒を含み、コポリエステルエーテルが、ポリ（テトラメチレン-コ-アルキレンエーテル）を含むポリエーテルセグメントを含む組成物を記載する、米国特許出願公開第2011/0008554号に記載されるように、酸素捕そくポリマーは、容器自体を作製するか、または容器をコーティングするために、または添加されるペレットとして使用される。一実施形態において、例えば、ポリマーマトリックス中に分散した鉄/塩粒子、および酸素捕そく粒子を有する酸素捕そくフィルムを記載する、米国特許出願公開第2010/00255231号に記載されるように、酸素捕そくポリマーは、容器自体を作製するか、または容器をコーティングするために、または添加されるペレットとして使用される。

【0153】

消化管感染症の治療における1つの課題は、高頻度の回帰または再発である。感染体（例えば、病原性および/または異質の細菌）の不十分な排除により、進行する元の症状が再発する可能性がある。細菌は時には分裂せず、生体の多くの湿潤（例えば内部）表面中のバイオフィーム内で生存する場合があることは知られている。第2に、細菌は孢子を有し、断続的な時間の孢子形成の際に根絶することをより困難にする可能性がある。休眠形態が分裂しない限り細菌を根絶することがさらに困難になる、細胞内および細胞外であり得る細菌の休眠形態もまた存在する。最後に、細胞内細菌は、それらが収容されている腸壁細胞が、腸管内腔へと落ちるまで待つことができ、フローラに再感染する。代替的な実施形態において、本発明の方法の複数または繰り返されるフローラの注入は、細胞内部、バイオフィームなどで保護されている生存可能な（例えば、感染性、病原性および/または異質の）細菌を殺傷またはさもなくば不活化することができ、そしてそうするのに必要かも知れない。代替的な実施形態において、本発明の方法の複数または繰り返されるフローラの注入は、細菌細胞が糞便流へと落ち、個人または患者に再感染する、内腔に近い陰窩まで移動する細菌細胞を殺傷またはさもなくば不活化することができ、そしてそうするのに必要かも知れない。

【0154】

一態様において、薬学的組成物は、バイオフィーム破壊剤さらに含むか、またはそれと併用される。一態様において、バイオフィーム破壊剤は、ホルマリンを含む。一態様において、バイオフィーム破壊剤は、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、アルギン酸リアーゼ、およびグリコシドヒドロラーゼディスパーシン（Dispersin）Bからなる群から選択される1種以上の酵素を含む。別の態様におい

て、一態様において、バイオフィルム破壊剤は、菌体数感知阻害剤、リボ核酸 I I I 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、ペニシリン酸、カテリシジン由来ペプチド、小溶解ペプチド、PTP-7、一酸化窒素、ネオエマルジョン、オゾン、溶解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、合成鉄キレーター、クルクミン、銀ナノ粒子、アセチル-11-ケト- -ボスウェリン酸 (AKBA)、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、および N-スルホニルホモセリンラクトンからなる群から選択される 1 種以上の成分を含む。別の態様において、バイオフィルム破壊剤は、ピスマス-チオール化合物 (WO2011/097347 を参照)。

【0155】

胃腸障害の治療を必要とする対象における胃腸障害を治療するための方法であって、本明細書において記載される薬学的組成物の薬学的に活性な用量を上記対象に投与することを含む、方法。一態様において、治療される胃腸障害は、炎症性腸疾患 (IBD) または過敏性腸症候群 (IBS) である。別の態様において、治療される胃腸障害は、潰瘍性大腸炎、クローン病、不確定大腸炎、粘液性大腸炎、膠原性大腸炎、ヨーネ病 (副結核症)、顕微鏡性大腸炎、特発性炎症性腸疾患、抗生物質関連大腸炎、虚血性大腸炎、便流変更性大腸炎、偽膜性大腸炎、およびリンパ球性大腸炎からなる群から選択される。一態様において、方法は、対象の虫垂を除去することをさらに含む。

【0156】

一態様において、本出願は、IBD の治療を必要とする対象における IBD を治療するための方法であって、*Fusobacterium* 種を阻害またはアンタゴナイズするための第 1 の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を上記対象に投与することを含む、方法を提供する。一態様において、阻害される *Fusobacterium* 種は、*F. nucleatum*、*F. necrophorum*、および *F. varium* からなる群から選択される。別の態様において、第 1 のプロバイオティクスは、*Faecalibacterium* 種を含む。別の態様において、第 1 のプロバイオティクスは、*Faecalibacterium prausnitzii* を含む。一態様において、方法は 1 種以上の *Faecalibacterium* 増殖刺激剤を対象に投与することをさらに含む。別の態様において、増殖刺激剤は、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される。さらなる態様において、方法は、*Mycobacterium* 種を阻害またはアンタゴナイズするための第 2 の抗生物質または第 2 のプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を対象に投与することをさらに含む。別の態様において、阻害される *Mycobacterium* 種は、*Mycobacterium avium* 亜種 *paratuberculosis* (MAP) である。一態様において、第 2 のプロバイオティクスは、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segniliparus*、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および *Williamsia* からなる抗真菌の群から選択される、1 つ以上、2 つ以上、3 つ以上、4 つ以上、5 つ以上、6 つ以上、または 7 つ以上の種を含む。

【0157】

一態様において、本開示は、IBD の治療または治癒を必要とする対象における IBD を治療または治癒するための方法であって、対照の虫垂を除去することと、本明細書において記載される薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することとを含む、方法を提供する。別の態様において、方法は、バイオフィルム破壊剤、抗生物質、またはその両方を対象に投与することをさらに含む。一態様において、バイオフィルム破壊剤と抗生物質は、単一の組成物として、連続的に、または同時に投与され得る。

【0158】

一態様において、明細書において記載される組成物または方法は、座瘡、エイズ消化器症、エイズ関連胃腸炎、完全脱毛症、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬

10

20

30

40

50

化症、強直性脊椎炎、食欲不振、抗生物質関連大腸炎、アスペルガー症候群、注意欠陥障害（ADD）、注意欠陥多動性障害（ADHD）、自閉症スペクトラム障害（ASD）、ベーチェット症候群、慢性*Clostridium difficile*感染症（CDI）、慢性便秘、慢性うつ病、慢性疲労症候群（CFS）、慢性特発性偽閉塞症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性の吐き気、慢性じんましん、セリアック病、膠原性大腸炎、大腸ポリープ、便秘優位型FBD、クローン病、特発性肝硬変、周期性嘔吐症、疱疹性皮膚炎、糖尿病、家族性地中海熱、脂肪肝、機能性腸疾患（FBD）、胃食道逆流、ギラン・バレー（Gillilan-Barre）症候群、糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、口臭、IBS便秘優位型、IBS下痢/便秘交代症、IBS下痢優位型、IBS腹痛型、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、特発性/単純性便秘、不確定大腸炎、炎症性腸疾患（IBD）、過敏性腸症候群（IBS）、若年型糖尿病、ライム病、躁うつ病、メタボリックシンドローム、顕微鏡性大腸炎、片頭痛、混合性クリオグロブリン血症、粘液性大腸炎、多発性硬化症、重症筋無力症、NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）、非リウマチ性関節炎、非リウマチ因子陽性関節炎、非潰瘍性消化不良、ノーウォークウイルス性胃腸炎、肥満症、強迫性障害、腹痛型FBD、パーキンソン病、多発性動脈炎、結腸ポリポーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性*Clostridium difficile*感染症（CDI）、原発性硬化性胆管炎（PSC）、偽膜性大腸炎、精神病性障害、ライター症候群、再発性憩室炎、レット症候群、関節リウマチ、酒さ、ロタウイルス胃腸炎、仙腸骨炎、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、小腸内細菌の異常増殖、乳幼児突然死症候群（SIDS）、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、上腹部FBD、血管炎症性疾患、ウイルス性胃腸炎、前糖尿病性症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、うつ病、統合失調症、および気分障害からなる群から選択される障害または状態を治療するのに使用され、それに有効である。

10

20

【0159】

以下の例示的な実施形態は、例示的な目的のためにのみに列挙される：

1. *Fusobacterium*種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる複数の生きた非病原性微生物を含む薬学的組成物。

2. 上記複数の生きた非病原性微生物が合成培養物由来である、実施形態1の薬学的組成物。

3. 上記*Fusobacterium*種が、*F. necrophorum*、*F. nucleatum*、*F. canifelinum*、*F. gonidiaformans*、*F. mortiferum*、*F. naviforme*、*F. necrogenes*、*F. russii*、*F. ulcerans*、および*F. varium*からなる群から選択される、実施形態1または2の薬学的組成物。

30

4. 上記*Fusobacterium*種が、*F. nucleatum*、*F. necrophorum*、および*F. varium*からなる群から選択される、実施形態1または2の薬学的組成物。

5. 上記複数の生きた非病原性微生物が1つ以上の*Faecalibacterium*亜種を含む、実施形態1または2の薬学的組成物。

6. 上記複数の生きた非病原性微生物が*Faecalibacterium prausnitzii*を含む、実施形態1または2の薬学的組成物。

40

7. 上記複数の生きた非病原性微生物が、*Faecalibacterium prausnitzii* A2-165、*Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27768、*Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766、*Faecalibacterium* cf. *prausnitzii* KLE1255、*Faecalibacterium prausnitzii* L2-6、*Faecalibacterium prausnitzii* M21/2、*Faecalibacterium prausnitzii* SL3/3、*Faecalibacterium*種 *canine oral taxon* 147、*Faecalibacterium*種 DJF_VR20、*Faecalibacteri*

50

um種MC__41、Faecalibacterium種CAG:1138、Faecalibacterium種CAG:74、およびFaecalibacterium種CAG:82からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の種または株を含む、実施形態1または2の薬学的組成物。

8. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物が図1に列挙されるFaecalibacteriumのいずれか1つを含む、実施形態1または2の薬学的組成物。

9. 上記薬学的組成物が、Faecalibacteriumのための増殖刺激剤をさらに含む、実施形態5~8のいずれか1つの薬学的組成物。

10. 上記増殖刺激剤が、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される、実施形態9の薬学的組成物。

11. 上記組成物が、嫌気性の包装または容器中にある、実施形態1~10のいずれか1つの薬学的組成物。

12. 上記組成物が、酸素捕そく剤をさらに含む、実施形態1~11のいずれか1つの薬学的組成物。

13. Fusobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第1の複数の生きた非病原性微生物と、Mycobacterium種を阻害またはアンタゴナイズすることのできる第2の複数の生きた非病原性微生物とを含む、薬学的組成物。

14. 上記第1、第2、またはその両方の複数の生きた非病原性微生物が合成培養物由来である、実施形態13の薬学的組成物。

15. 上記Fusobacterium種が、F.necrophorum、F.nucleatum、F.canifelinum、F.gonidiaformans、F.mortiferum、F.naviforme、F.necrogenes、F.russii、F.ulcerans、およびF.variumからなる群から選択される、実施形態13または14の薬学的組成物。

16. 上記Fusobacterium種が、F.nucleatum、F.necrophorum、およびF.variumからなる群から選択される、実施形態13または14の薬学的組成物。

17. 上記Mycobacterium種が、Mycobacterium avium亜種 paratuberculosis (MAP)である、実施形態13~16のいずれか1つの薬学的組成物。

18. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物がFaecalibacterium種を含む、実施形態13~17のいずれか1つの薬学的組成物。

19. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物が、Faecalibacterium prausnitziiを含む、実施形態13~17のいずれか1つの薬学的組成物。

20. 上記複数の生きた非病原性微生物が、Faecalibacterium prausnitzii A2-165、Faecalibacterium prausnitzii ATCC 27768、Faecalibacterium prausnitzii ATCC 27766、Faecalibacterium cf. prausnitzii KLE1255、Faecalibacterium prausnitzii L2-6、Faecalibacterium prausnitzii M21/2、Faecalibacterium prausnitzii SL3/3、Faecalibacterium種 canine oral taxon 147、Faecalibacterium種 DJF_VR20、Faecalibacterium種MC__41、Faecalibacterium種CAG:1138、Faecalibacterium種CAG:74、およびFaecalibacterium種CAG:82からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5

10

20

30

40

50

つ以上、6つ以上、もしくは7つ以上の種、分離株、または株を含む、実施形態13~17のいずれか1つの薬学的組成物。

21. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物が図1に列挙される *Faecalibacterium* のいずれか1つを含む、実施形態13~17のいずれか1つの薬学的組成物。

22. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segniliparus*、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および *Williamsia* からなる抗真菌の群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。 10

23. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、および *Rhodococcus* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上の種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

24. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*Dietzia* を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

25. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*D.aerolata*、*D.alimentaria*、*D.aurantiaca*、*D.cerdiciphylli*、*D.cinnamomea*、*D.kunjomensis*、*D.lutea*、*D.maris*、*D.natronolimnaea*、*D.papillomatosis*、*D.psychralcaliphila*、*D.schimaie*、および *D.timorensis* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。 20

26. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*G.aichiensis*、*G.alkanivorans*、*G.amarae*、*G.amicalis*、*G.araii*、*G.bronchialis*、*G.defluvi*、*G.desulfuricans*、*G.effusa*、*G.hirstuta*、*G.hydrophobica*、*G.lacunae*、*G.malacqua*、*G.namibiensis*、*G.otitidis*、*G.paraffinivorans*、*G.polyisoprenivorans*、*G.rhizosphera*、*G.rubripertincta*、*G.shandongensis*、*G.sihwensis*、*G.sinesedis*、*G.soli*、*G.sputi*、*G.terrae*、および *G.westfalica* からなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の *Gordonia* 種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。 30

27. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、*C.accolens*、*C.afermentans* 亜種 *afermentans*、*C.ammoniagenes*、*C.amycolatum*、*C.appendicis*、*C.aquilae*、*C.argentoratense*、*C.atypicum*、*C.aurimucosum*、*C.auris*、*C.auriscanis*、*C.bovis*、*C.callunae*、*C.camporealensis*、*C.canis*、*C.capitovis*、*C.casei*、*C.caspium*、*C.ciconiae*、*C.confusum*、*C.coyleae*、*C.cystitidis*、*C.diphtheria*、*C.doosanensis*、*C.durum*、*C.efficientis*、*C.falsenii*、*C.felinum*、*C.flavescens*、*C.freiburgense*、*C.freneyi*、*C.glaucum*、*C.glucuronolyticum*、*C.glutamicum*、*C.halotolerans*、*C.hanseni*、*C.imitans*、*C.jeikeium*、*C.kroppenstedtii*、*C.kutscheri*、*C.lipophiloflavum*、*C.lubrificantis*、*C.macginleyi*、*C.marinum*、*C.maris*、*C.massiliense*、*C.ma* 40 50

stitididis、C.matruchotii、C.minutissimum、C.mucifaciens、C.mustelae、C.mycetoides、C.phocae、C.pilbarensense、C.pilosum、C.propinquum、C.pseudodiphtheriticum、C.pseudotuberculosis、C.pyruviciproducens、C.renale、C.resistens、C.riegelii、C.simulans、C.singular、C.sphenisci、C.spheniscorum、C.sputi、C.stationis、C.striatum、C.suicordis、C.sundsvallense、C.terpenotabidum、C.testudinoris、C.thomssenii、C.timonense、C.tuberculoostearicum、C.tuscaniense、C.ulcerans、C.ulceribovis、C.urealyticum、C.ureicelerivorans、C.variabile、C.vitaeruminis、およびC.xerosisからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のCorynebacterium種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

28. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、M.tuberculosis、M.leprae、M.avium-intracellulare、M.bovis、M.cheloei、M.africanum、M.marinium、M.buruli、M.fortuitum、M.haemophilum、M.intracellulare、M.kansasii、M.littorale、M.malmoense、M.marianum、M.sinuae、M.szulgai、およびM.ulcerans、M.avium、M.flavascens、M.lepraemurium、およびM.nicrotiからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のMycobacterium種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

29. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、N.abscessus、N.acidivorans、N.africana、N.alba、N.altamirensis、N.amamiensis、N.anaemiae、N.aobensis、N.araoensis、N.arthritidis、N.asiatica、N.asteroides、N.beijingensis、N.blacklockiae、N.brasiliensis、N.brevicatena、N.caishijienensis、N.calitrisensis、N.carnea、N.cerradoensis、N.concava、N.coupleae、N.crassostreae、N.cummidelens、N.cyriacigeorgica、N.elegans、N.exalbida、N.farcinica、N.flavorosea、N.fluminea、N.gamkensis、N.harensis、N.higoensis、N.ignorata、N.inohanensis、N.iowensis、N.jejuensis、N.jiangxiensis、N.jinanensis、N.kruczakiae、N.lijiangensis、N.mexicana、N.miyunensis、N.neocaledoniensis、N.niigataensis、N.ninae、N.nova、N.otitidiscaviarum、N.paucivorans、N.pigrifrangens、N.pneumoniae、N.polyresistens、N.pseudobrasiliensis、N.pseudovaccinii、N.puris、N.salmonicida、N.seriolae、N.shimofusensis、N.sienata、N.soli、N.speluncae、N.takedensis、N.tenerifensis、N.terpenica、N.testacea、N.thailandica、N.transvalensis、N.uniformis、N.vaccinii、N.vermiculata、N.veterana、N.vinacea、N.wall

acei、N. xishanensis、およびN. yamanashiensisからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のNocardia種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

30. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、R. aurantiacus、R. aetherivorans、R. baikonurensis、R. coprophilus、R. corynebacterioides、R. equi、R. erythropolis、R. fascians、R. globerulus、R. gordoniae、R. imtechensis、R. jostii、R. koreensis、R. kroppenstedtii、R. kunmingensis、R. kyotone 10
nsis、R. maanshanensis、R. marinonascens、R. opacus、R. percolatus、R. phenolicus、R. pyridinivorans、R. qingshengii、R. rhodnii、R. rhodochrous、R. ruber、R. triatomae、R. tukisamuensis、R. wratislaviensis、R. yunnanensis、およびR. zopfiiからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のRhodococcus種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

31. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、Skermania piniiformis、Williamsia deligens、Williamsia ser 20
inedens、Williamsia maris、Williamsia marianensis、Williamsia muralis、およびWilliamsia faeniからなる群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ全部の種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

32. 上記第2の複数の生きた非病原性微生物が、T. paurometabola、T. spumae、T. inchonensis、T. sunchonensis、T. pseudospumae、T. spongiae、T. pulmonis、T. tyrosinosolvans、およびT. strandjordiiからなる群から選択 30
される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上のTsukamurella種を含む、実施形態13~21のいずれか1つの薬学的組成物。

33. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物、上記第2の複数の生きた非病原性微生物、または上記第1および上記第2の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、 10^3 cfu~ 10^{14} cfu、 10^4 cfu~ 10^{14} cfu、 10^5 cfu~ 10^{14} cfu、 10^6 cfu~ 10^{14} cfu、 10^7 cfu~ 10^{14} cfu、 10^4 cfu~ 10^{13} cfu、 10^5 cfu~ 10^{12} cfu、 10^6 cfu~ 10^{11} cfu、 10^7 cfu~ 10^{10} cfu、 10^8 cfu~ 10^9 cfu、 10^3 cfu~ 10^{13} cfu、 10^3 cfu~ 10^{12} cfu、 10^3 cfu~ 10^{11} cfu、 10^3 cfu~ 10^{10} cfu、 10^3 cfu 40
~ 10^9 cfu、 10^3 cfu~ 10^8 cfu、 10^3 cfu~ 10^7 cfu、 10^3 cfu~ 10^6 cfu、 10^3 cfu~ 10^5 cfu、および 10^3 cfu~ 10^4 cfuからなる群から選択される、実施形態13~32のいずれか1つの薬学的組成物。

34. 上記第1の複数の生きた非病原性微生物、上記第2の複数の生きた非病原性微生物、または上記第1および上記第2の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、 10^8 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{13} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{11} cfu、 10^9 cfu~ 10^{10} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{12} cfu~ 10^{14} cfu、および1 50

10^{13} cfu ~ 10^{14} cfu からなる群から選択される、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

35 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、少なくとも 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} cfu を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

36 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、多くとも 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} cfu を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

37 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、 $10^3 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{14}$ 、 $10^5 \sim 10^{14}$ 、 $10^6 \sim 10^{14}$ 、 $10^7 \sim 10^{14}$ 、 $10^8 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{11}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、および $10^3 \sim 10^4$ からなる群から選択される細胞数を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

38 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、 $10^8 \sim 10^{14}$ 、 $10^9 \sim 10^{13}$ 、 $10^{10} \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{14}$ 、 $10^9 \sim 10^{12}$ 、 $10^9 \sim 10^{11}$ 、 $10^9 \sim 10^{10}$ 、 $10^{10} \sim 10^{14}$ 、 $10^{10} \sim 10^{13}$ 、 $10^{11} \sim 10^{14}$ 、 $10^{11} \sim 10^{13}$ 、 $10^{12} \sim 10^{14}$ 、および $10^{13} \sim 10^{14}$ からなる群から選択される細胞数を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

39 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、少なくとも 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} の細胞数を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

40 . 上記第 1 の複数の生きた非病原性微生物、上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物、または上記第 1 および上記第 2 の複数の生きた非病原性微生物の組み合わせの、薬学的に活性な用量が、多くとも 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 、または 10^{15} の細胞数を含む、実施形態 13 ~ 32 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

41 . 上記薬学的組成物が、液体、凍結、フリーズドライ、噴霧乾燥、凍結乾燥、または粉末の形態にある、実施形態 13 ~ 40 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

42 . 上記薬学的組成物が、賦形剤、生理食塩水、緩衝液、緩衝剤、または液体グルコース - セロピオース寒天 (RGC A) 培地を含む、実施形態 13 ~ 41 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

43 . 上記薬学的組成物が、腸溶コーティングされたカプセルまたはマイクロカプセル、酸耐性カプセルまたはマイクロカプセル、腸溶コーティングされた錠剤、酸耐性錠剤、再構成、経鼻十二指腸注入に好適な散剤、または浣腸もしくは大腸内視鏡注入の形態での送達用として製剤化される、実施形態 13 ~ 42 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

44 . 上記薬学的組成物が、遅延放出または漸次放出の腸溶放出の形態として製剤化される、実施形態 13 ~ 42 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

45 . 上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、酢酸セルロース、ポリエチレングリセロール、またはその両方の使用を含む、実施形態 44 に記載の薬学的組成物。

46．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、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）、ステアリン酸マグネシウム、またはそれらの組み合わせの使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

47．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、ポリ（メタ）クリレート、メタクリル酸コポリマーB、メチルメタクリレート、メタクリル酸エステル、ポリビニルピロリドン（PVP）、PVP-K90、またはそれらの組み合わせの使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

48．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、2つの外層には含まれた固体内層の使用を含み、固体内層が薬学的組成物と、崩壊剤、爆発剤、発泡物またはそれらの組み合わせからなる群から選択される別の成分とを含み、外層が実質的に水溶性、結晶性ポリマー、またはその両方を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

49．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、非膨潤性拡散マトリックスの使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

50．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルピロリドン、潤滑剤、またはそれらの混合物を含む第1の層と、ポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、またはその両方を含む第2の浸透性プッシュ層とを含む、二重層の錠剤またはカプセルの使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

51．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、アクリルポリマー、セルロース、ワックス、脂肪酸、シェラック、ゼイン、水素化植物油、水素化ヒマシ油、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、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、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）、メタクリル酸アクリルアミドコポリマー、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（メタクリル酸無水物）、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、天然ワックス、合成ワックス、脂肪族アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、硬化脂肪、ステアリン酸、ステアリンアルコール、蜜ろう、グリコワックス（glycowax）、カスターワックス（castor wax）、カルナウバろう、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、カルボキシメチルでんぷん、カリウムメタクリレート/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、ポリイニルアルコール（polyinylalcohols）、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リドン、ポリビニルアセテート、ポリビニルアセテートコポリマー、またはそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される放出遅延マトリックス物質の使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

52．上記遅延放出または漸次放出の腸溶放出の製剤が、微小環境pH調節剤の使用を含む、実施形態44に記載の薬学的組成物。

53．上記組成物が、食品、液体飲料、食品添加物、乳製品、大豆製品、もしくはそれらの誘導体、ゼリー、またはヨーグルトと共に投与される、実施形態13～42のいずれか1つの薬学的組成物。

54．上記第1の複数の生きた非病原性微生物、上記第2の複数の生きた非病原性微生物、または上記第1および上記第2の複数の生きた非病原性微生物の両方の組み合わせが、嫌気性の包装または容器中にある、実施形態13～53のいずれか1つの薬学的組成物。

55．上記第1の複数の生きた非病原性微生物、上記第2の複数の生きた非病原性微

10

20

30

40

50

生物、または上記第1および上記第2の複数の生きた非病原性微生物の両方の組み合わせが、好気性の包装または容器中にある、実施形態13～53のいずれか1つの薬学的組成物。

56．上記薬学的組成物が、抗凍結剤を含む、実施形態1～55のいずれか1つの薬学的組成物。

57．上記抗凍結剤が、ポリエチレングリコール、スキムミルク、エリスリトール、アラビトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、アラニン、グリシン、プロリン、スクロース、ラクトース、リボース、トレハロース、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、またはそれらの組み合わせを含む、実施形態56の薬学的組成物。

58．上記薬学的組成物が、制酸剤、制酸薬、H₂アンタゴニスト、プロトンポンプ阻害剤、またはそれらの組み合わせをさらに含む、実施形態1～57のいずれか1つの薬学的組成物。

59．上記薬学的組成物が、便微生物叢調製物をさらに含む、実施形態1～58のいずれか1つの薬学的組成物。

60．1つ以上のFaecalibacterium種または少なくとも1つのFaecalibacterium種のための1種以上の増殖刺激剤を投与された単一のドナー対象からの便微生物叢を含む、薬学的組成物であって、上記便微生物叢が、上記1種以上の増殖刺激剤を投与していない同一のドナー対象からのコントロールの便微生物叢と比べて上昇したレベルの上記少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物。

61．上記ドナー対象が、上記1つ以上のFaecalibacterium種または1種以上の増殖刺激剤を摂取している、実施形態60の薬学的組成物。

62．上記1種以上の増殖刺激剤が、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される、実施形態60または61の薬学的組成物。

63．上記便微生物叢が、上記増殖刺激剤の投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、20、24、28、30、または36時間後に採取された糞便試料からのものである、実施形態60～62のいずれか1つの薬学的組成物。

64．上記便微生物叢が、上記増殖刺激剤の投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、または6日後に採取された糞便試料からのものである、実施形態60～62のいずれか1つの薬学的組成物。

65．上記1種以上の増殖刺激剤が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間を超えてドナー対象に投与される、実施形態60～62のいずれか1つの薬学的組成物。

66．上記1種以上の増殖刺激剤が、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14週間を超えてドナー対象に投与される、実施形態60～62のいずれか1つの薬学的組成物。

67．上記1種以上の増殖刺激剤が、1日に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回、ドナー対象に投与される、実施形態60～66のいずれか1つの薬学的組成物。

68．非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、上記非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物。

69．非選択の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、非選択の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の非選択の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成物。

70．単一のドナーからの非処理の非合成の便微生物叢を含む薬学的組成物であって、上記非処理の非合成の便微生物叢が、健常ドナーからの対照の便微生物叢と比べて上昇したレベルの少なくとも1つのFaecalibacterium種を含む、薬学的組成

10

20

30

40

50

物。

7 1 . 上記上昇したレベルが、1 . 5 倍以上、2 倍以上、2 . 5 倍以上、3 倍以上、3 . 5 倍以上、4 倍以上、5 倍以上、1 0 倍以上、5 0 倍以上、1 0 0 倍以上、1 0 0 0 倍以上、および1 0 , 0 0 0 倍以上からなる群から選択される、実施形態6 0 ~ 7 0 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 2 . 上記上昇したレベルが、少なくとも1 0 % 多い、少なくとも1 5 % 多い、少なくとも2 0 % 多い、少なくとも2 5 % 多い、少なくとも3 0 % 多い、少なくとも4 0 % 多い、少なくとも5 0 % 多い、少なくとも6 0 % 多い、少なくとも7 0 % 多い、少なくとも8 0 % 多い、少なくとも9 0 % 多い、少なくとも1 0 0 % 多い、少なくとも1 5 0 % 多い、少なくとも2 0 0 % 多い、少なくとも2 5 0 % 多い、少なくとも3 0 0 % 多い、少なくとも3 5 0 % 多い、少なくとも4 0 0 % 多い、少なくとも4 5 0 % 多い、少なくとも5 0 0 % 多い、少なくとも6 0 0 % 多い、少なくとも7 0 0 % 多い、および少なくとも8 0 0 % 多いからなる群から選択される、実施形態6 0 ~ 7 0 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 3 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、ドナーの全体のまたは実質的に完全な微生物叢を含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 4 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、非選択の微生物叢を含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 5 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、単離または精製した生きた非病原性の糞便細菌を含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 6 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、超音波処理、またはそれらの組み合わせからなる群から選択される処理を含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 7 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理をまったく含まない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 8 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物の調製が、フィルタリング、ふるい分け、密度勾配、ろ過、クロマトグラフィーまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される分離ステップを含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

7 9 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、フィルタリング、ふるい分け、密度勾配、ろ過、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される1 つ以上の分離ステップを必要としない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 0 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、無生物を実質的に含まない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 1 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、残留繊維、DNA、ウイルスコーティング物質、および生育不能な物質からなる群から選択される無細胞性物質を実質的に含まない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 2 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、便微生物叢のドナー由来の真核生物細胞を実質的に含まない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 3 . 上記便微生物叢調製物が、再構成した糞便物質である、実施形態5 9 の薬学的組成物。

8 4 . 上記便微生物叢調製物が、合成糞便物質である、実施形態5 9 の薬学的組成物。

8 5 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、抗生物質耐性集団をまったく含まない、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 6 . 上記便微生物叢調製物が、健常ヒトの糞便フローラに類似した比例含量で生存可能なフローラの調製物を含む、実施形態5 9 の薬学的組成物。

8 7 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 2、1 5、1 8、または2 0 の異なる科由来の細菌を含む、実施形態5 9 ~ 7 2 のいずれか1 つの薬学的組成物。

8 8 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、少なくとも2、3、4、5、6、

10

20

30

40

50

7、8、9、10、12、15、18、20、23、25、27、30、32、35、38、または40の異なる属由来の細菌を含む、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

89．上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、科、属、または種レベルで0.4～5.0のShannon多様度指数を有する、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

90．上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の微生物を孢子形態で有する、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

91．上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、または99.5%の微生物を非孢子形態で有する、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

92．上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の培養糞便微生物を補充されるかまたはそれらによって増強されている、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

93．上記1つ以上、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の培養糞便微生物が、孢子形態にある、実施形態92の薬学的組成物。

94．上記1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の培養糞便微生物が、*Acidaminococcus*属、*Akkermansia*属、*Alistipes*属、*Anaerotruncus*属、*Bacteroides*属、*Bifidobacterium*属、*Blautia*属、*Butyrivibrio*属、*Clostridium*属、*Collinsella*属、*Coproccoccus*属、*Corynebacterium*属、*Dorea*属、*Enterococcus*属、*Escherichia*属、*Eubacterium*属、*Faecalibacterium*属、*Haemophilus*属、*Holdemania*属、*Lactobacillus*属、*Moraxella*属、*Parabacteroides*属、*Prevotella*属、*Propionibacterium*属、*Raoultella*属、*Roseburia*属、*Ruminococcus*属、*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*Subdoligranulum*属、および*Veillonella*属からなる群から選択される、実施形態92の薬学的組成物。

95．上記1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、または5つ以上の培養糞便微生物が、*Bacteroides fragilis*亜種*vulgatus*、*Collinsella aerofaciens*、*Bacteroides fragilis*亜種*thetaiotaomicron*、*Peptostreptococcus productus* II、*Parabacteroides distasonis*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Coproccoccus eutactus*、*Peptostreptococcus productus*、*Ruminococcus bromii*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Gemmiger formicilis*、*Bifidobacterium longum*、*Eubacterium siraeum*、*Ruminococcus torques*、*Eubacterium rectale*、*Eubacterium eligens*、*Bacteroides eggerthii*、*Clostridium leptum*、*Bacteroides fragilis*亜種A、*Eubacterium bifforme*、*Bifidobacterium infantis*、*Eubacterium rectale*、*Coproccoccus comes*、*Pseudoflavonifractor capillosus*、*Ruminococcus albus*、*Dorea formicigenerans*、*Eubacterium hallii*、*Eubacterium ventriosum*、*Fusobact*

10

20

30

40

50

erium russi、Ruminococcus obeum、Eubacterium rectale、Clostridium ramosum、Lactobacillus leichmannii、Ruminococcus callidus、Butyrivibrio crossotus、Acidaminococcus fermentans、Eubacterium ventriosum、Bacteroides fragilis 亜種 fragilis、Coprococcus catus、Aerostipes hadrus、Eubacterium cylindroides、Eubacterium ruminantium、Staphylococcus epidermidis、Eubacterium limosum、Tissirella praeacuta、Fusobacterium mortiferum、Fusobacterium naviforme、Clostridium innocuum、Clostridium ramosum、Propionibacterium acnes、Ruminococcus flavefaciens、Bacteroides fragilis 亜種 ovatus、Fusobacterium nucleatum、Fusobacterium mortiferum、Escherichia coli、Gemella morbillorum、Finegoldia magnus、Streptococcus intermedius、Ruminococcus lactaris、Eubacterium tenue、Eubacterium ramulus、Bacteroides clostridiiformis 亜種 clostridiiformis、Bacteroides coagulans、Prevotella oralis、Prevotella ruminicola、Odoribacter splanchnicus、および Desulfomonas pigra からなる群から選択される、実施形態 92 の薬学的組成物。

96 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、Acidaminococcus 属、Akkermansia 属、Alistipes 属、Anaerotruncus 属、Bacteroides 属、Bifidobacterium 属、Blautia 属、Butyrivibrio 属、Clostridium 属、Collinsella 属、Coprococcus 属、Corynebacterium 属、Dorea 属、Enterococcus 属、Escherichia 属、Eubacterium 属、Haemophilus 属、Holdemania 属、Lactobacillus 属、Moraxella 属、Parabacteroides 属、Prevotella 属、Propionibacterium 属、Raoultella 属、Roseburia 属、Ruminococcus 属、Staphylococcus 属、Streptococcus 属、Subdoligranulum 属、および Veillonella 属 からなる群から選択される、少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、少なくとも 3 つ、または少なくとも 4 つの属の細菌を欠いている、実施形態 59 ~ 72 のいずれか 1 つの薬学的組成物。

97 . 上記便微生物叢または便微生物叢調製物が、Bacteroides fragilis 亜種 vulgatus、Collinsella aerofaciens、Bacteroides fragilis 亜種 thetaiotaomicron、Peptostreptococcus productus II、Parabacteroides distasonis、Faecalibacterium prausnitzii、Coprococcus eutactus、Peptostreptococcus productus、Ruminococcus bromii、Bifidobacterium adolescentis、Gemmiger formicilis、Bifidobacterium longum、Eubacterium siraeum、Ruminococcus torques、Eubacterium rectale、Eubacterium eligens、Bacteroides eggerthii、Clostridium leptum、Bacteroides fragilis 亜種 A、Eubacterium bifforme、Bifidobacterium infantis、Eubacterium rectale、

Coprococcus comes、Pseudoflavonifractor capillosus、Ruminococcus albus、Dorea formicigenerans、Eubacterium hallii、Eubacterium ventriosum、Fusobacterium russi、Ruminococcus obeum、Eubacterium rectale、Clostridium ramosum、Lactobacillus leichmannii、Ruminococcus callidus、Butyrivibrio crossotus、Acidaminococcus fermentans、Eubacterium ventriosum、Bacteroides fragilis 亜種 fragilis、Coprococcus catus、Aerostipes hadrus、Eubacterium cylindroides、Eubacterium ruminantium、Staphylococcus epidermidis、Eubacterium limosum、Tissirella praeacuta、Fusobacterium mortiferum、Fusobacterium naviforme、Clostridium innocuum、Clostridium ramosum、Propionibacterium acnes、Ruminococcus flavofaciens、Bacteroides fragilis 亜種 ovatus、Fusobacterium nucleatum、Fusobacterium mortiferum、Escherichia coli、Gemella morbillorum、Finegoldia magnus、Streptococcus intermedius、Ruminococcus lactaris、Eubacterium tenue、Eubacterium ramulus、Bacteroides clostridiiformis 亜種 clostridiiformis、Bacteroides coagulans、Prevotella oralis、Prevotella ruminicola、Odoribacter splanchnicus、および Desulfomonas pigra からなる群から選択される、少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つの細菌を欠いている、実施形態59～72のいずれか1つの薬学的組成物。

98．上記薬学的組成物が、バイオフィルム破壊剤をさらに含む、先行する実施形態のいずれか1つの薬学的組成物。

99．上記バイオフィルム破壊剤が、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、アルギン酸リアーゼ、およびグリコシドヒドロラーゼディスパーシンBからなる群から選択される1種以上の酵素を含む、実施形態98の薬学的組成物。

100．上記バイオフィルム破壊剤が、菌体数感知阻害剤、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、ペニシリン酸、カテリシジン由来ペプチド、小溶解ペプチド、PTP-7、一酸化窒素、ネオエマルジョン、オゾン、溶解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、合成鉄キレーター、クルクミン、銀ナノ粒子、アセチル-11-ケト-ボスウェリン酸（AKBA）、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、およびN-スルホニルホモセリンラク トンからなる群から選択される1種以上の成分を含む、実施形態98の薬学的組成物。

101．胃腸障害の治療を必要とする対象における胃腸障害を治療するための方法であって、実施形態1～100のいずれか1つの薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法。

102．上記胃腸障害が、炎症性腸疾患（IBD）または過敏性腸症候群（IBS）である、実施形態101の方法。

103．上記胃腸障害が、潰瘍性大腸炎、クローン病、不確定大腸炎、粘液性大腸炎、膠原性大腸炎、ヨーネ病（副結核症）、顕微鏡性大腸炎、特発性炎症性腸疾患、抗生物質関連大腸炎、虚血性大腸炎、便流変更性大腸炎、偽膜性大腸炎、およびリンパ球性大腸炎からなる群から選択される、実施形態101の方法。

104．上記胃腸障害が、潰瘍性大腸炎である、実施形態101の方法。

105．上記潰瘍性大腸炎が、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、左側結腸炎、および汎潰瘍性大腸炎からなる群から選択される、実施形態104の方法。

106．上記方法が、8週間の治療後に、患者の潰瘍性大腸炎疾患活動性指数（UCDAI）を少なくとも10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、または90%低減する、実施形態104の方法。

107．上記投与が毎日である、実施形態104の方法。

108．上記投与が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10週間持続する、実施形態104の方法。

109．上記用量が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日1回投与される、実施形態104の方法。

110．上記用量が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日1回投与される、実施形態104の方法。

111．上記用量が、多くとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または20の連続する日の間、少なくとも1日1回投与される、実施形態104の方法。

112．上記用量が、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日1回投与される、実施形態104の方法。

113．上記用量が、少なくとも2の連続する日の間、少なくとも1日2回投与される、実施形態104の方法。

114．上記用量が、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日2回投与される、実施形態104の方法。

115．上記用量が、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日2回投与される、実施形態104の方法。

116．上記用量が、多くとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または20の連続する日の間、少なくとも1日2回投与される、実施形態104の方法。

117．上記用量が、多くとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12の連続する週の間、少なくとも1日2回投与される、実施形態104の方法。

118．上記用量が、少なくとも1日間、少なくとも1日3回投与される、実施形態104の方法。

119．上記用量が、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日3回投与される、実施形態104の方法。

120．上記用量が、多くとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15の連続する日の間、少なくとも1日3回投与される、実施形態104の方法。

121．上記方法が、第2の投与スケジュールが後に続く第1の投薬スケジュールを含む、先行する実施形態のいずれか1つの方法。

122．上記第2の投薬スケジュールが、上記第1の投薬スケジュールの用量以下の維持用量を含む、実施形態121の方法。

123．上記第2の投薬スケジュールが、少なくとも約2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72、または96の月の間持続する、実施形態121の方法。

124．上記第2の投薬スケジュールが永続的に持続する、実施形態121の方法。

125．上記第1の投薬スケジュールと上記第2の投薬スケジュールとの間の間隔が

少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 週間である、実施形態 121 の方法。

126 . 上記第 2 の投薬スケジュールが連続的投薬スケジュールである、実施形態 121 の方法。

127 . 上記第 2 の投薬スケジュールが断続的投薬スケジュールである、実施形態 121 の方法。

128 . 上記断続的投薬スケジュールが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 日間の休止期間が後に続く少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 日間の治療期間を含む、実施形態 121 の方法。

129 . 上記投与が、経口投与、経鼻十二指腸投与、浣腸投与、または坐薬による投与を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

130 . 上記方法が、胃腸の毒素を除去または低減する、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

131 . 上記方法が、対象の消化管における細菌多様性を増加させる、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

132 . 上記対象が、組成物の投与前に抗生物質によってあらかじめ治療されている、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

133 . 上記抗生物質が、アモキシシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、リファブチン、クラリスロマイシン、クロファジミン、バンコマイシン、リファンピシン、ニトロイミダゾール、クロラムフェニコール、およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、任意選択で上記抗生物質が、アモキシシリン、テトラサイクリン、およびメトロニダゾールを有する抗生物質の併用レジメン (ATM) を含む、実施形態 132 の方法。

134 . 上記抗生物質が、リファキシミン、リファマイシン誘導体、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、リファラジル、ピコザマイシン、アミノグリコシド、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、アズトレオナム、アズトレオナムマクロライド、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、ロキシスロマイシン、テリスロマイシン、アジスロマイシン、次サリチル酸ピスマス、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、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、アブラマイシン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、実施形態 132 の方法。

135 . 上記対象が、組成物の投与前に抗炎症薬によってあらかじめ治療されている、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

136 . 上記方法が、下痢、けいれん、しぶり腹、体重減少、出血、食欲不振、腹痛、熱、疲労、貧血、炎症、および微小潰瘍からなる群から選択される 1 つ以上、2 つ以上、3 つ以上、4 つ以上の病状を排除または低減する、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

137 . 上記方法が、5 - アミノサリチル酸剤、コルチコステロイド、免疫抑制剤、またはそれらの組み合わせを投与することをさらに含む、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

138 . 上記方法が、5 - アミノサリチル酸剤またはそれらの誘導体、スルファサラジンまたはそれらの誘導体、またはそれらの組み合わせを投与することをさらに含む、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

139 . バイオフィルム破壊剤が、上記薬学的組成物の投与前に投与される、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

140 . バイオフィルム破壊剤が、上記薬学的組成物の投与に続いて投与される、先行する実施形態のいずれか 1 つの方法。

10

20

30

40

50

141. バイオフィルム破壊剤が、上記薬学的組成物と同時に投与される、先行する実施形態のいずれか1つの方法。

142. 上記方法が、対象の虫垂を除去することをさらに含む、先行する実施形態のいずれか1つの方法。

143. 障害または状態の治療を必要とする対象における障害または状態を治療するための方法であって、障害または状態を治療するのに効果的な、実施形態1~100のいずれか1つの薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含み、障害または状態が、座瘡、エイズ消化器症、エイズ関連胃腸炎、完全脱毛症、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、食欲不振、抗生物質関連大腸炎、アスペルガー症候群、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)、ペーチェット症候群、慢性*Clostridium difficile*感染症(CDI)、慢性便秘、慢性うつ病、慢性疲労症候群(CFS)、慢性特発性偽閉塞症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性の吐き気、慢性じんましん、セリアック病、膠原性大腸炎、大腸ポリープ、便秘優位型FBD、クローン病、特発性肝硬変、周期性嘔吐症、疱疹性皮膚炎、糖尿病、家族性地中海熱、脂肪肝、機能性腸疾患(FBD)、胃食道逆流、ギラン・バレー(Gillian-Barré)症候群、糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、口臭、IBS便秘優位型、IBS下痢/便秘交代症、IBS下痢優位型、IBS腹痛型、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、特発性/単純性便秘、不確定大腸炎、炎症性腸疾患(IBD)、過敏性腸症候群(IBS)、若年型糖尿病、ライム病、躁うつ病、メタボリックシンドローム、顕微鏡性大腸炎、片頭痛、混合性クリオグロブリン血症、粘液性大腸炎、多発性硬化症、重症筋無力症、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、非リウマチ性関節炎、非リウマチ因子陽性関節炎、非潰瘍性消化不良、ノーウォークウイルス性胃腸炎、肥満症、強迫性障害、腹痛型FBD、パーキンソン病、多発性動脈炎、結腸ポリポーシス、原発性胆汁性肝硬変、原発性*Clostridium difficile*感染症(CDI)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、偽膜性大腸炎、精神病性障害、ライター症候群、再発性憩室炎、レット症候群、関節リウマチ、酒さ、ロタウイルス胃腸炎、仙腸骨炎、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、小腸内細菌の異常増殖、乳幼児突然死症候群(SIDS)、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、上腹部FBD、血管炎症性疾患、ウイルス性胃腸炎、前糖尿病性症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、うつ病、統合失調症、および気分障害からなる群から選択される、方法。

144. IBDの治療を必要とする対象におけるIBDを治療するための方法であって、*Fusobacterium*種を阻害またはアンタゴナイズするための第1の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を上記対象に投与することを含む、方法。

145. 上記*Fusobacterium*種が、*F. nucleatum*、*F. necrophorum*、および*F. varium*からなる群から選択される、実施形態144の方法。

146. 上記第1のプロバイオティクスが、*Faecalibacterium*種を含む、実施形態144または145の方法。

147. 上記第1のプロバイオティクスが、*Faecalibacterium prausnitzii*を含む、実施形態144または145の方法。

148. 上記方法が、*Mycobacterium*種を阻害またはアンタゴナイズするための第2の抗生物質またはプロバイオティクスの薬学的に活性な用量を上記対象に投与することをさらに含む、実施形態144の方法。

149. 上記*Mycobacterium*種が、*Mycobacterium avium*、亜種 *paratuberculosis* (MAP)である、実施形態148の方法。

150. 上記プロバイオティクスが、*Corynebacterium*、*Dietzia*、*Gordonia*、*Mycobacterium*、*Nocardia*、*Segni*

10

20

30

40

50

liparus、*Skermania*、*Tsukamurella*、*Turicella*、*Rhodococcus*、および *Williamsia* からなる抗真菌の群から選択される、1つ以上、2つ以上、3つ以上、4つ以上、5つ以上、6つ以上、または7つ以上の種を含む、実施形態148または149の方法。

151．IBDの治療を必要とする対象におけるIBDを治療または治癒するための方法であって、対象の虫垂を除去すること、バイオフィルム破壊剤を対象に投与すること、抗生物質を対象に投与すること、および実施形態1～100のいずれか1つの薬学的組成物の薬学的に活性な用量を対象に投与することを含む、方法。

152．*Faecalibacterium*種のための増殖刺激剤を対象に投与すること、および便微生物叢組成物を調製するために対象から糞便試料を採取することを含む、方法。

153．上記便微生物叢組成物が、上記増殖刺激剤を摂取していない同一の対象からの対照の便微生物叢粗製と比較して上昇したレベルの *Faecalibacterium* 種を含む、実施形態152の方法。

154．上記対象が、上記増殖刺激剤を経口摂取する、実施形態152の方法。

155．上記増殖刺激剤が、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、システイン、グルタチオン、リボフラビン、およびフラビンからなる群から選択される、実施形態152～154のいずれか1つの方法。

156．上記糞便試料が、上記増殖刺激剤の投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、20、24、28、30、または36時間後に採取される、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

157．上記糞便試料が、上記増殖刺激剤の投与後、少なくとも約1、2、3、4、5、または6日後に採取される、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

158．上記増殖刺激剤が、上記糞便試料採取前に、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14日間を超えて対象に投与される、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

159．上記増殖刺激剤が、上記糞便試料採取前に、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14週間を超えて対象に投与される、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

160．上記増殖刺激剤が、1日に少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10回、対象に投与される、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

161．上記便微生物叢組成物が、上記増殖刺激剤を投与しない同一の対象由来の対照の便微生物叢組成物と比べて、1.5倍以上、2倍以上、2.5倍以上、3倍以上、3.5倍以上、4倍以上、5倍以上、10倍以上、50倍以上、100倍以上、1000倍以上、または10,000倍以上の *Faecalibacterium* を含む、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

162．上記便微生物叢組成物が、上記増殖刺激剤を投与しない同一の対象由来の対照の便微生物叢組成物と比べて、少なくとも10%多い、15%多い、20%多い、25%多い、30%多い、40%多い、50%多い、60%多い、70%多い、80%多い、90%多い、100%多い、150%多い、200%多い、250%多い、300%多い、350%多い、400%多い、450%多い、500%多い、600%多い、700%多い、または800%多い、*Faecalibacterium* を含む、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

163．上記便微生物叢から薬学的組成物を作製することをさらに含む、実施形態152～155のいずれか1つの方法。

164．上記薬学的組成物が、約 10^3 ～約 10^{13} 、約 10^4 ～約 10^{12} 、約 10^5 ～約 10^{11} 、約 10^6 ～約 10^{10} 、約 10^7 ～約 10^9 、または、約 10^7 ～約 10^8 の生存可能な *Faecalibacterium* を含む、実施形態163の方法。

165．上記薬学的組成物の作製が、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理を経ることがない、実施形態163の方

10

20

30

40

50

法。

166. 上記薬学的組成物の作製が、エタノール処理、洗剤処理、加熱処理、照射、および超音波処理からなる群から選択される処理ステップを含む、実施形態163の方法。

167. 上記薬学的組成物の作製が、密度勾配、ろ過、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される分離ステップを含む、実施形態163の方法。

168. 上記薬学的組成物の作製が、密度勾配、ろ過、およびクロマトグラフィーからなる群から選択される分離ステップを含まない、実施形態163の方法。

【実施例】

【0160】

実施例1. 潰瘍性大腸炎の治療

7のHBIを有する患者は、少なくとも1つ以上の以下の基準を満たす場合に、便微生物叢組成物を投与することによる治療のために選択された：18歳を超える男性および女性の患者、組織学と臨床経過との一致を伴って以前の結腸内視鏡検査による確立された潰瘍性大腸炎(UC)の診断、少なくとも直腸S状結腸領域を含むUC、試験開始時に結腸内視鏡検査によって確認された活動性、潰瘍性大腸炎の疾患活動性指数(UCDAI)スコアによって3~8の範囲で定義される軽度から中程度の再発するUC、試験開始前4週間未満での症状(再発エピソード)、スクリーニング(粘膜外観)時のUCDAIの3の最小限の内視鏡によるスコア、試験開始前少なくとも4週間前での5-アミノサリチル酸(5-ASA)の安定的な用量(少なくとも1.6g/日でのメサラジンもしくは少なくとも4.5g/日でのバルサラジド)の使用、および/または、試験開始前少なくとも3ヶ月前でのアザチオプリン(少なくとも1.5mg/kg/日)または6-メルカプトプリン(少なくとも1mg/kg/日)の使用。

【0161】

以下の基準を使用して、特定の患者を除外する：クローン病または回腸嚢炎の存在、8より大きいUCDAIのスコア(緊急手術が必要または重篤な疾患の存在)、試験開始前の最後の4週間以内での経口ステロイドの使用、試験開始前の最後の2週間以内での抗生物質の使用、試験開始前の最後の4週間以内および8週間の試験期間全体にわたっての経口5-ASAの用量の変更または試験開始前の最後の3ヶ月以内での経口6-メルカプトプリンおよびアザチオプリン薬物の用量の変更、試験開始前1週間以内または8週間の試験期間全体にわたっての直腸5-ASAまたはステロイドの使用、試験開始前の2週間以内で処方されたかまたは店頭購入したプロバイオティクス調製物の使用、試験前の1週間および8週間の試験期間全体にわたってのNSAID(非ステロイド系抗炎症薬)の使用。

【0162】

患者は、便微生物叢組成物の投与前の少なくとも1週間、全ての従来の潰瘍性大腸炎治療を受けることをやめる。さらに、患者は、混合物組成物の投与前に、抗炎症薬(例えば、メサラジン)および/または1種以上の抗生物質を投薬される。混合物組成物はまた、制酸剤、制酸薬(例えば、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、シメチコン制酸薬)、H2アンタゴニスト(例えば、ラニチジン)、プロトンポンプ阻害剤(例えば、オメプラゾール)、またはそれらの組み合わせを含み得る。明細書において記載される薬学的組成物は、1日1回経口投与される。各々の患者は、一定用量を投薬されるが、用量の容量は、体重に依存し得る。

【0163】

患者は、投与後3日間、1週間、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9か月、および12ヶ月で、腹部の症状および腸外の兆候について評価される。

【0164】

本開示の範囲を離れることなく、本明細書において記載される構成および方法において、様々な修正をなし得、先行する記載に含まれる全ての事項が、限定ではなく例示として解釈されるべきことが意図される。本開示の幅および範囲は、上述の例示的な実施形態の

10

20

30

40

50

うちのいずれかによって限定されるべきではないが、本明細書に添付される以下の特許請求の範囲およびそれらの均等物に従ってのみ定義されるべきである。本明細書において引用された全ての特許および非特許文献は、参照によりそれらの全てが本明細書に組み込まれる。

【0165】

実施例2 . A Faecalibacteriumの豊富になった便微生物叢に基づく全結腸炎の治療法

2年の全結腸炎の病歴を示す8歳の女性患者は、Faecalibacteriumの豊富になった便微生物叢に基づく治療法で治療される。ステロイド、免疫抑制剤、および抗炎症剤に基づく以前の治療は、この患者には大部分が失敗した。患者は、便微生物叢移植(FMT)を受けるまで、粘液を伴う毎日の7~8回の血清便通、および顕著なひっ迫および腹部疼痛が継続した。

10

【0166】

FMTの場合、彼女は、リファキシミン、メトロニダゾール、およびバンコマイシンによって前処理され、アザチオプリン(イムラン)およびブデソニドを残す。腸機能におけるいくつかの改善を達成した後、彼女は、5日の新規のドナー便由来の全スペクトラムの微生物叢FMTを受ける。2013年12月後期からドナーとしての彼女の母親による毎日の家庭での浣腸がこれに続く。患者は、有形便を達成し、学校に戻ることができ、成長スパートを経験する。ステロイドは、イムラン同様に低減される。しかしながら、再発を防ぐために毎日の浣腸はほとんど必要とされる。この状況は、多くは7日ごとに6~7回で、650回を超えて実施される家庭でのドナー浣腸で継続し、便は未だ多くが軟らかく、中程度のひっ迫、および可視性の粘液が伴う。

20

【0167】

患者の状態をさらに改善するために、Faecalibacterium増殖刺激剤が、便ドナー(母)および患者の両方に投薬される。母に毎日のリンゴペクチン(および、後にN-アセチル-グルコサミン)の経口供給を与える前後でドナー[母]便をF. prausnitzii含量について試験する。ドナー便の内在性のF. prausnitzii含量は、ドナーにリンゴペクチンおよびN-アセチル-グルコサミンで補充する後に、およそ 10^4 上昇する。この補充の7日以内に、レシピエントの娘の便の質はより堅固に劇的に変化し、頻度が低下し、粘液を含まず、ひっ迫が消失し、浣腸の頻度が4~5回/週に低減する。この改善後、娘もまた、同一のリンゴペクチンまたはN-アセチル-グルコサミンの経口補充が与えられ、便形成およびブデソニドをやめることのできる能力についていくらかのさらなる改善をもたらす。娘は、家庭における浣腸FMTを継続しているが、彼女はさらにより有形の便を有し、さらに低減した頻度(7日ごとに4未満の浣腸)での浣腸を概して必要とする。

30

【0168】

実施例3 : 結腸炎患者の糞便マイクロバイームに基づいた治療のためのFaecalibacteriumの豊富になった食事

24歳の女性患者が、海外旅行の間に重篤な結腸炎を発病する。彼女の血性下痢は、重篤であり、彼女のヘモグロビンは、致命的となり得ると一般に考えられる低いレベルである約3.0にまで落下する。彼女は、複数の輸血および抗結腸炎治療で治療される。

40

【0169】

部分的に回復し、彼女はオーストラリアに帰り、そこで、病院に入院し、彼女の重篤な全結腸炎から極めて活発にまだ出血していることを見出す。ステロイド、6-MP、5-A SA化合物を含む抗炎症剤、ならびに静脈内流体が投与され、鉄注入を実施する。最大限の治療法にもかかわらず、彼女のヘモグロビンが9~10付近に残り、結腸切除が計画されたので、彼女は治療法の選択肢のセカンドオピニオンを求める。

【0170】

繰り返しの結腸内視鏡検査において、彼女は、いくらかの領域のみの治癒がある斑状結腸炎を継続して有するが、多くの毛細血管性出血血液が、粘膜と接触していることを、結

50

腸内視鏡検査によって見出す。培養物は、*C. difficile* および他の病原体について陰性であり、彼女は、結腸全体にわたる可視性血管の喪失と関連して粘膜からの滲出する血を継続するが、回腸終末部は影響を受けていない。

【0171】

彼女は、結腸切除を避けるために糞便マイクロバイームに基づく療法による治療を開始する。彼女の症状は、きわめて顕著に改善し、ヘモグロビンは10～11に上昇する。しかしながら、彼女の正常な、結腸炎前の、13～14のヘモグロビンレベルに戻ることができない。

【0172】

糞便ドナーである彼女の母親と面接し、彼女の腸のマイクロバイームの *Faecalibacterium prausnitzii* 含量が、リンゴペクチン、N-アセチルグルコサミン、およびイヌリンを含む特別な食事を彼女に与えることによって豊富になったことが示唆される。母と娘は家に帰り、ドナーが *Faecalibacterium* 増強食事を摂取しつつ、家庭内での糞便浣腸治療を続ける。

10

【0173】

12週間の *Faecalibacterium* の濃縮した、糞便マイクロバイーム治療の後、患者のヘモグロビンが、13.2～14.5に最初に上昇し、彼女の母親は、週に1回から2回に糞便浣腸治療の数を減らすことができる。

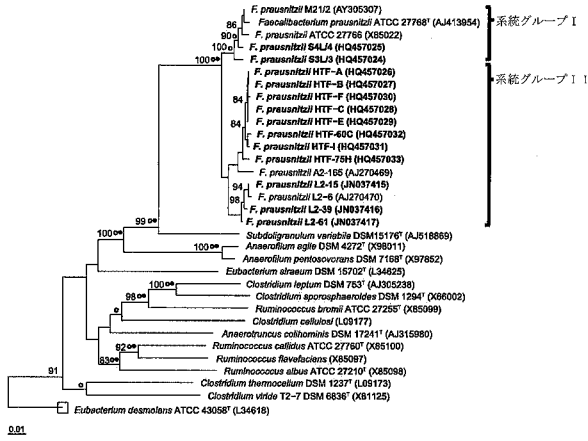
【0174】

3ヶ月後、患者はフォローアップ結腸内視鏡検査を受ける。結腸内視鏡検査において、粘膜はほとんど治癒し、可視性の良好な粘膜血管の存在を見せる。管腔便は、「丸いボール」状であり、結腸内視鏡検査の観点から、重篤な結腸炎の治癒を示す。依然として、ときおり便と混合した血液の領域が存在し、未だ治癒すべき粘膜の点が存在することを示す。いかなる理論にも拘束されるものではないが、患者のヘモグロビンの劇的な変化は、ドナーの食事における修正が、ドナーの便組成物を改変し、結果として、彼女の結腸腔内の内壁を治癒することを助けるよう、レシピエントのマイクロバイーム組成物を修正することを示す。再度、いかなる理論にも拘束されるものではないが、この食事の変化に起因する出血および毛細血管性出血を低減する能力は、結腸切除することから患者を守り、これは主に、*Faecalibacterium prausnitzii* の増殖の刺激のおかげである。

20

30

【 図 1 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/35449
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A01N 63/00, A23K 50/60, A23K 50/75 (2017.01) CPC - A23V 2200/3204, A23K 50/30, A23K 50/60, A23K 50/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2015/0246081 A1 (Shayne Kenneth Morris) 3 September 2015 (03.09.2015); abstract; para [0008], [0026]; claim 1-2	5, 9, 14, 16-18, 20 6-8, 15, 19
Y	US 2014/0328803 A1 (Seres Health, Inc.) 6 November 2014 (06.11.2014); para [0151], [0209], [0439]	6, 15
Y	US 2006/0275848 A1 (Koets et al.) 7 December 2006 (07.12.2006); title; para [0006], [0086]	7-8, 19
A	US 9,180,147 B2 (Seres Therapeutics, Inc.) 10 November 2015 (10.11.2015); abstract; claim 6-7	1-4, 10-13
A	US 2013/0195804 A1 (Borody) 1 August 2013 (01.08.2013); para [0008], [0142]	1-4, 10-13
A	US 2014/0147417 A1 (Sadowsky et al.) 29 May 2014 (29.05.2014); para [0009], [0045]	1-4, 10-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2017		Date of mailing of the international search report 25 SEP 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mall Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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 38/06 (2006.01)	A 6 1 K 38/06	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/525 (2006.01)	A 6 1 K 31/525	4 C 0 9 0
A 6 1 K 35/74 (2015.01)	A 6 1 K 35/74	A 4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	
A 6 1 K 9/56 (2006.01)	A 6 1 K 9/56	
C 0 8 B 37/06 (2006.01)	C 0 8 B 37/06	
C 0 7 H 5/06 (2006.01)	C 0 7 H 5/06	
C 0 7 D 475/14 (2006.01)	C 0 7 D 475/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(72) 発明者 トーマス・ジェイ・ボロディー

オーストラリア・2046・ファイヴ・ドック・グレート・ノース・ロード・229・レベル・1

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB05 CC03
 4C076 AA01 AA06 AA11 AA53 AA61 AA63 BB01 BB05 BB29 CC16
 FF25 FF68
 4C084 AA02 BA01 BA08 BA15 BA23 BA44 MA02 MA16 MA28 MA31
 MA37 MA38 MA52 MA60 NA05 NA14 ZA68
 4C086 AA01 AA02 CB09 EA02 EA20 MA01 MA02 MA04 MA07 MA16
 MA28 MA31 MA37 MA38 MA52 MA60 NA05 NA14 ZA68
 4C087 AA01 AA02 BC32 BC55 MA01 MA02 MA16 MA28 MA31 MA37
 MA38 MA52 MA60 NA05 NA14 ZA68
 4C088 AB51 AC04 BA12 MA04 MA16 MA28 MA31 MA37 MA38 MA52
 MA60 NA05 NA14 ZA68
 4C090 AA09 BA75 BB21 BB32 BB36 BC10 DA23
 4C206 AA01 AA02 JA58 MA01 MA02 MA04 MA11 MA17 MA28 MA36
 MA48 MA51 MA57 MA58 MA72 MA80 NA05 NA14 ZA68