(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2019-532933
(P2019-532933A)
(43)公表日　令和1年11月14日(2019.11.14)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 35/74	(2015.01)	A61K	35/74	A	4C076
A61P 11/02	(2006.01)	A61P	11/02		4C084
A61P 25/00	(2006.01)	A61P	25/00		4C087
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	121	
A61P 37/00	(2006.01)	A61P	37/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 58 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-515834 (P2019-515834)
(86)(22)出願日　平成29年9月21日 (2017.9.21)
(85)翻訳文提出日　令和1年5月20日 (2019.5.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/052671
(87)国際公開番号　WO2018/057710
(87)国際公開日　平成30年3月29日 (2018.3.29)
(31)優先権主張番号　62/397,642
(32)優先日　平成28年9月21日 (2016.9.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　516216874
エーオーバイオーム，　エルエルシー．
ＡＯＢｉｏｍｅ，　ＬＬＣ．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１４２　ケンブリッジ　ワン　ブロードウェイ　１４階
Ｏｎｅ　Ｂｒｏａｄｗａｙ，　１４ｔｈ　Ｆｌｏｏｒ，　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，　Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ　０２１４２　（ＵＳ）
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】鼻腔内系への使用および送達のためのアンモニア酸化微生物

(57)【要約】
鼻腔内系への送達のためのアンモニア酸化微生物調製物、鼻腔内系への送達のためのアンモニア酸化調製物を含むキット、およびアンモニア酸化調製物を鼻腔内系に投与するためのデバイスが提供される。アンモニア酸化微生物を鼻腔内系に導入する方法が提供される。神経学的障害、鼻または副鼻腔障害、および炎症障害を含む障害を、アンモニア酸化微生物調製物で処置する方法が提供される。アンモニア酸化微生物は鼻腔の標的組織に定着し得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象に、アンモニア酸化微生物（ＡＯＭ）を導入する方法であって、
対象に、ＡＯＭを含む調製物を鼻腔内投与することを含む方法。
【請求項２】
鼻腔内投与が、局所適用、吸入、点滴注入、または嗅覚伝達による投与を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３】
対象の鼻腔に、ＡＯＭを送達する方法であって、
前記対象の前記鼻腔に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与することを含み、
前記ＡＯＭが、前記鼻腔の標的組織に定着する方法。
【請求項４】
対象の神経原性炎症、例えば、酸化ストレスを処置する方法であって、
前記対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、前記対象の前記神経原性炎症を処置することを含む方法。
【請求項５】
対象の神経学的障害を処置する方法であって、
前記対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、前記対象の前記神経学的障害を処置することを含む方法。
【請求項６】
対象の鼻または副鼻腔障害を処置する方法であって、
前記対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、前記対象の前記鼻または副鼻腔障害を処置することを含む方法。
【請求項７】
対象の全身炎症状態を処置する方法であって、
前記対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を鼻腔内投与し、それによって、前記対象の前記全身炎症状態を処置することを含む方法。
【請求項８】
前記全身炎症状態が、頭痛（例えば、片頭痛）、心血管疾患（例えば、高血圧症）、炎症、免疫応答、自己免疫障害、肝疾患、感染、神経学的疾患、精神障害、一酸化窒素障害、尿素サイクル異常症、うっ血、血管拡張障害、皮膚疾患、創傷治癒、昆虫刺傷に対する反応、眼科障害、結合組織障害、およびある特定のウイルス、細菌、または真菌感染のうちの１つまたは複数と関連する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９】
対象の頭痛または片頭痛を処置する方法であって、
前記対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を鼻腔内投与し、それによって、前記対象の前記頭痛または片頭痛を処置することを含む方法。
【請求項１０】
投与の量および／または頻度が、前記対象の前記鼻腔の少なくとも一部における粘液の厚さを増加させるのに十分である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１１】
ＡＯＭを含む調製物の投与が、前記対象における虚血プレコンディショニングを抗誘発するかまたはＡＴＰレベルをモジュレートする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１２】
投与の量および／または頻度が、前記対象における虚血抗誘発を誘導するのに十分である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１３】
ＡＯＭを含む前記調製物が、対象の鼻腔に鼻腔内投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１４】
前記対象の前記鼻腔が、前記調製物が投与されたときに実質的に浄化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１５】
前記調製物が、抗生物質または鼻腔洗浄調製物の投与に続いて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１６】
投与されたＡＯＭの目標とする百分率が、前記対象の中枢神経系（ＣＮＳ）へ移行される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１７】
前記調製物を投与することに続いて、前記対象に、水または緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液を投与することをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１８】
前記調製物を投与することが、うっ血除去、副鼻腔圧の低下、または炎症応答のモジュレーションを招く、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１９】
前記神経学的障害が、炎症状態である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２０】
前記炎症状態が、鼻または副鼻腔障害である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２１】
前記鼻または副鼻腔障害が、アレルギー性鼻炎である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２２】
前記炎症状態が、例えば、頭痛、神経障害（糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎を伴う神経原性炎症である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２３】
前記鼻または副鼻腔障害が、アレルゲン、細菌感染、またはウイルス感染、例えば、コロナウイルス、ライノウイルス、髄膜炎、またはインフルエンザに関する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２４】
前記炎症状態が、傷害、がん、または感染に関連する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２５】
投与が、医学的手順、例えば、カテーテル法、内視鏡検査、挿管、例えば、経鼻胃挿管、鼻カニューレの投与、または歯科手順に先行するか、またはそれに続く、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２６】
前記炎症状態が、傷害、例えば、脊髄傷害、頭部外傷、または脳傷害に続く、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２７】
前記鼻または副鼻腔障害が、うっ血または副鼻腔圧によって特徴付けられる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２８】

前記神経学的障害が、変性障害または遺伝障害である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項２９】
前記神経学的障害が、精神障害を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３０】
沈着組織、標的組織、または両方が、前記対象の粘膜である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３１】
沈着組織、標的組織、または両方が、前記対象の鼻腔に関連する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３２】
沈着組織、標的組織、または両方が、前記対象の鼻腔、隔壁、鼻弁、鼻孔、鼻咽頭、前庭神経野、鼻甲介（例えば、下鼻甲介、中鼻甲介、上鼻甲介）、鼻道（例えば、下鼻道、中鼻道、上鼻道）、耳甲介（例えば、下耳甲介、中耳甲介、上耳甲介）、上顎洞、蝶形骨洞、蝶篩陥凹、篩骨胞、半月裂孔、鼻涙管、鼻前頭管、または嗅覚領域である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３３】
前記標的組織が、所望の局所作用に関連する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３４】
前記標的組織が、所望の全身作用に関連する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３５】
前記所望の全身作用が、頭痛、心血管疾患、炎症、免疫応答、自己免疫障害、肝疾患、感染、神経学的疾患、精神障害、一酸化窒素障害、尿素サイクル異常症、うっ血、血管拡張障害、皮膚疾患、創傷治癒、昆虫刺傷に対する反応、眼科障害、結合組織障害、およびある特定のウイルス、細菌、または真菌感染のうちの１つまたは複数の処置を伴う、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３６】
前記調製物の有効量を投与することが、内皮機能を促進する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３７】
前記調製物の有効量を投与することが、標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルを変化させるかまたは変更する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３８】
前記調製物の有効量を投与することが、前記対象の鼻腔内系に付随するマイクロバイオームをモジュレートする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項３９】
前記調製物の有効量を投与することが、前記対象のＣＮＳに付随するマイクロバイオームをモジュレートする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４０】
前記調製物の有効量を投与することが、前記対象の遠隔系、例えば、消化管系、循環系、呼吸器系、内分泌系、または免疫系に付随する全身のマイクロバイオームをモジュレートする、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４１】
投与することが、デバイスに補助される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４２】
前記調製物が、炎症状態の発病前に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項４３】
前記調製物が、炎症状態の発生中に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４４】
前記調製物が、炎症状態の鎮静に続いて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４５】
前記調製物が、炎症の症状、誘発もしくは前兆、例えば、不快感、副鼻腔圧の変化、またはストレス状態に応じて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４６】
前記対象が、神経学的障害に対する処置を必要とするかどうかを決定することをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４７】
前記対象が、鼻または副鼻腔障害に対する処置を必要とするかどうかを決定することをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４８】
前記調製物が、溶液、懸濁液、エマルション、軟膏、ブジー、粉末、ゲル、ヒドロゲル、または液体、例えば、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミストとして投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項４９】
前記調製物が、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミストとして製剤化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５０】
前記調製物が、マイクロスフィアまたはマイクロカプセルを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５１】
前記調製物が、前記対象の鼻腔の粘膜と適合するように製剤化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】
投与が、前記対象の炎症、うっ血、副鼻腔炎、喘息、くしゃみ、副鼻腔圧、または不快感を低減する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５３】
前記調製物が、即時放出または延長放出のために製剤化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５４】
前記調製物が、亜硝酸塩またはＮＯを標的組織に、局所的または全身的に送達するために製剤化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５５】
前記調製物が、例えば、局所または全身への、経粘膜送達および／または循環のために製剤化される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５６】
前記対象に、前記調製物の第２の量を投与することをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５７】
前記調製物が、組合せ療法の一部として投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５８】
前記調製物と組み合わせて第２の処置を投与することをさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項５９】

前記調製物が、第２の処置を開始する前に、ある期間の間、投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６０】
前記調製物が、第２の処置と同時に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６１】
前記調製物が、第２の処置を停止した後に、ある期間の間、投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６２】
前記第２の処置が、交替投与形式によって、例えば、吸入または経腸技法によって投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６３】
前記対象が、第２の処置の治療レベルを有する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６４】
前記調製物が、抗炎症剤と併せて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６５】
前記調製物が、関連する疾患もしくは障害、または関連する疾患もしくは障害の症状を処置する、例えば、処置することが承認されている、または処置するのに通常使用されている医学アプローチと併せて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６６】
前記調製物が、外科的または診断手順の前または後に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６７】
前記調製物が、うっ血除去薬、生菌剤、治療薬、運動、またはストレス管理と併せて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６８】
前記調製物が、頭痛、神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎に対する治療処置と組み合わせて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項６９】
前記調製物が、亜硝酸塩、硝酸塩、および／またはＮＯと併せて投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７０】
有効量が、ＡＯＭの治療有効用量である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７１】
ＡＯＭの治療有効用量が、約1×10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、もしくは10^{14}ＣＦＵであるかまたは約1×10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、もしくは10^{14}ＣＦＵを超える、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７２】
前記調製物が、鎮痛剤として投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項７３】
前記調製物が、予防薬として投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７４】
前記調製物が、自己投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７５】
前記調製物が、１日当たり約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４回投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７６】
前記調製物が、約１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、または８４～９１日間投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７７】
前記調製物が、前記対象が睡眠から覚めて３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７８】
前記調製物が、前記対象が睡眠する前の３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項７９】
前記調製物が、前記対象が食事する３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８０】
前記調製物が、前記対象が洗浄するかまたはシャワーを浴びる３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分前に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８１】
前記対象が、女性である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８２】
前記対象が、男性である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８３】
前記対象が、以下の民族性／人種：アジア人、黒人もしくはアフリカ系米国人、ヒスパニックもしくはラテン系米国人、白人、または多民族のうちの１つとして特徴付けられる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８４】
前記対象が、撹乱されたマイクロバイオームを有する、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８５】
前記対象が、１歳未満、または１～５歳、５～１０歳、１０～２０歳、２０～３０歳、３０～４０歳、４０～５０歳、５０～６０歳の間、または６０歳を超える年齢である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８６】
前記調製物が、緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液中にＡＯＭを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８７】
前記緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８８】
前記緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$から本質的になる

、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項８９】
前記緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$からなる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９０】
前記調製物が、生理学的ｐＨレベルによって特徴付けられる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９１】
前記調製物が、前記ＡＯＭの増殖もしくは代謝、ＮＯ生成、および／またはウレアーゼ活性を促進する化合物をさらに含むか、またはそれらと同時に投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９２】
前記調製物が、アンモニア、アンモニウム塩、および尿素のうちの少なくとも１つを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９３】
前記調製物が、制御放出性材料、例えば、遅延放出性材料を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９４】
前記調製物が、添加剤、例えば、薬学的に許容される添加剤をさらに含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９５】
前記添加剤が、吸収もしくは浸透増強剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、イオン交換剤、可溶化剤、懸濁剤、増粘剤、界面活性剤、湿潤化剤、浸透圧調整剤、酵素阻害剤、または適切な薬物送達用ビヒクルを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９６】
前記調製物が、粘膜付着剤を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９７】
前記調製物が、崩壊剤、キレーター、コーティング剤、放出調節生成物、またはフィラーを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９８】
前記調製物が、他の生物を実質的に含有しない、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項９９】
前記調製物が、約1×10^3ＣＦＵ／ｍＬから約1×10^{14}ＣＦＵ／ｍＬの間のＡＯＭを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１００】
前記調製物が、約1×10^9ＣＦＵ／ｍＬから約10×10^9ＣＦＵ／ｍＬの間のＡＯＭを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１０１】
前記ＡＯＭが、アンモニア酸化細菌（ＡＯＢ）を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１０２】
前記ＡＯＭが、ＡＯＢから本質的になる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１０３】
前記ＡＯＭが、ＡＯＢからなる、先行する請求項のいずれかに記載の方法。
【請求項１０４】
前記ＡＯＭが、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｏｃｃｕｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｉｒａ、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｙｓｔｉｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｌｏｂｕｓ、Ｎｉｔｒｏ

ｓｏｖｉｂｒｉｏ、およびそれらの組合せを含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１０５】

前記ＡＯＭが、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ　ｅｕｔｒｏｐｈａ（Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ）である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１０６】

前記ＡＯＭが、ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ－１２１１５７を有するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａＤ２３である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１０７】

前記ＡＯＭが、アンモニア酸化古細菌（ＡＯＡ）を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１０８】

前記ＡＯＭが、アンモニアまたはアンモニウムを亜硝酸塩へとタンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約１ｐｍｏｌ、例えば、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約０．１ｎｍｏｌの速度で変換することが可能である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１０９】

前記調製物が、例えば、第１の組織、例えば、沈着組織に鼻腔内投与される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１０】

第１の組織が、標的組織である、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１１】

第１の組織が標的組織以外であり、例えば、前記調製物が、第１の組織に適用することができ、前記調製物、または前記調製物の産物、例えば、ＮＯが、例えば、拡散によって、第２の組織、例えば、標的組織に輸送される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１２】

第２の処置が、外科的手順を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１３】

前記添加剤が、抗接着剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、フィラー、香料、着色剤、滑沢剤、流動促進剤、吸着剤、保存剤、または甘味剤を含む、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１４】

バイオームに無害である生成物が、前記投与されたＡＯＭを含む調製物に関連して使用される、先行する請求項のいずれかに記載の方法。

【請求項１１５】

対象への鼻腔内投与のための、先行する請求項のいずれかに記載のＡＯＭを含む調製物。

【請求項１１６】

前記調製物が、点鼻薬、スプレー、エアロゾル、またはミストである、先行する請求項のいずれかに記載の調製物。

【請求項１１７】

対象の神経学的障害の処置のための、先行する請求項のいずれかに記載の、ＡＯＭを含む調製物。

【請求項１１８】

対象の鼻または副鼻腔障害の処置のための、先行する請求項のいずれかに記載の、ＡＯＭを含む調製物。

【請求項１１９】

単回使用用に包装されている、先行する請求項のいずれかに記載の調製物。

【請求項１２０】

複数回使用用に包装されている、先行する請求項のいずれかに記載の調製物。
【請求項１２１】
ＡＯＭおよび他の生物、例えば、生物の群集を含む、先行する請求項のいずれかに記載の調製物。
【請求項１２２】
対象の鼻腔の標的組織に、先行する請求項のいずれかに記載の、ＡＯＭを含む調製物を投与するために構成されたデバイス。
【請求項１２３】
先行する請求項のいずれかに記載の、ＡＯＭを含む調製物を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０１６年９月２１日に出願された米国仮特許出願番号第６２／３９７，６４２号への米国特許法第１１９条（ｅ）項の下の優先権を主張しており、その全体の開示は、すべての目的のためにその全体が参考として本明細書中に本明細書によって援用される。
【０００２】
技術の分野
態様は、一般的に、マイクロバイオームに関し、より詳細には、マイクロバイオームに関するアンモニア酸化微生物の回復に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
細菌および他の微生物は、環境中に遍在する。病原性細菌の発見および疾患の病原菌説は、健康および疾患状態に対して多大な影響を与えている。微生物は、すべての生き物の環境の通常の一部であり、有益であり得る。鼻腔経路では、吸入した空気が特定の鼻構造を通過する。微生物、周囲分子、および粒子が、鼻腔経路内での応答を誘起し、高粘度の粘液層中に捕捉されるようになる。鼻の内面は、局所または全身送達のために高粘度の粘液層を輸送するために作用する繊毛細胞の群によって特徴付けられる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００４】
要旨
１つまたは複数の態様に従って、対象に、アンモニア酸化微生物（ＡＯＭ）を導入する方法が開示される。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物を鼻腔内投与することを含んでもよい。
【０００５】
一部の態様では、鼻腔内投与は、局所適用、吸入、点滴注入、または嗅覚伝達による投与を含んでもよい。
【０００６】
１つまたは複数の態様に従って、対象の鼻腔に、ＡＯＭを送達する方法が開示される。方法は、対象の鼻腔に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与することを含み、ＡＯＭは、鼻腔の標的組織に定着する。
【０００７】
１つまたは複数の態様に従って、対象の神経原性炎症を処置する方法が開示される。神経原性炎症は、例えば、酸化ストレスを含んでもよい。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、対象の神経原性炎症を処置することを含んでもよい。
【０００８】

１つまたは複数の態様に従って、方法は、対象の神経学的障害を処置する方法が開示される。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、対象の神経学的障害を処置することを含んでもよい。

【０００９】

１つまたは複数の態様に従って、対象の鼻または副鼻腔障害を処置する方法が開示される。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を投与し、それによって、対象の鼻または副鼻腔障害を処置することを含んでもよい。

【００１０】

１つまたは複数の態様に従って、対象の全身炎症状態を処置する方法が開示される。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を鼻腔内投与し、それによって、対象の全身炎症状態を処置することを含んでもよい。一部の実施形態では、全身炎症状態は、頭痛（例えば、片頭痛）、心血管疾患（例えば、高血圧症）、炎症、免疫応答、自己免疫障害、肝疾患、感染、神経学的疾患、精神障害、一酸化窒素障害、尿素サイクル異常症、うっ血、血管拡張障害、皮膚疾患、創傷治癒、昆虫刺傷に対する反応、眼科障害、結合組織障害、およびある特定のウイルス、細菌、または真菌感染のうちの１つまたは複数に関連する。

【００１１】

１つまたは複数の態様に従って、対象の頭痛または片頭痛を処置する方法が開示される。方法は、対象に、ＡＯＭを含む調製物の有効量を鼻腔内投与し、それによって、対象の頭痛または片頭痛を処置することを含んでもよい。

【００１２】

一部の態様では、投与の量および／または頻度は、対象の鼻腔の少なくとも一部における粘液の厚さを増加させるのに十分である。調製物を投与することは、対象における虚血プレコンディショニングの抗誘発（ａｎｔｉ－ｔｒｉｇｇｅｒｉｎｇ）またはＡＴＰレベルのモジュレーションを招き得る。投与の量および／または頻度は、対象における虚血抗誘発を誘導するのに十分であり得る。

【００１３】

少なくとも一部の態様では、ＡＯＭを含む調製物は、対象の鼻腔に鼻腔内投与される。対象は、調製物が投与されるときに、実質的に浄化された鼻腔を有してもよい。調製物は、抗生物質または鼻腔洗浄調製物の投与に続いて投与することができる。一部の実施形態では、投与されたＡＯＭの目標とする百分率が、対象の中枢神経系（ＣＮＳ）へ移行される。方法は、調製物を投与することに続いて、対象に、水または緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液を投与することをさらに含んでもよい。

【００１４】

一部の態様では、調製物を投与することは、うっ血除去（decongestion）、副鼻腔圧の低下、または炎症応答のモジュレーションを招く。少なくとも一部の実施形態では、神経学的障害は、炎症状態である。炎症状態は、鼻または副鼻腔障害であり得る。鼻または副鼻腔障害は、アレルギー性鼻炎であり得る。

【００１５】

炎症状態は、例えば、頭痛、神経障害（糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎に関連する神経原性炎症であり得る。

【００１６】

一部の実施形態では、鼻または副鼻腔障害は、アレルゲン、細菌感染、またはウイルス感染、例えば、コロナウイルス、ライノウイルス、髄膜炎、またはインフルエンザに関す

る場合がある。炎症状態は、傷害、がん、または感染に関連する場合がある。

【００１７】

一部の態様では、投与は、医学的手順、例えば、カテーテル法、内視鏡検査、挿管、例えば、経鼻胃挿管、鼻カニューレの投与、または歯科手順に先行するか、またはそれに続いてもよい。炎症状態は、傷害、例えば、脊髄傷害、頭部外傷、または脳傷害に関連するか、またはそれに続く場合がある。

【００１８】

一部の実施形態では、鼻または副鼻腔障害は、うっ血または副鼻腔圧によって特徴付けることができる。一部の実施形態では、神経学的障害は、変性障害または遺伝障害であり得る。神経学的障害は、精神障害を含んでもよい。

【００１９】

一部の実施形態では、投与は、沈着組織に対するものであってもよく、または標的組織に対して直接であってもよい。沈着組織、標的組織、または両方は、対象の粘膜であってもよい。沈着組織、標的組織、または両方は、対象の鼻腔に関連してもよい。沈着組織、標的組織、または両方は、対象の鼻腔、隔壁、鼻弁、鼻孔、鼻咽頭（nasopharanyx）、前庭神経野、鼻甲介（例えば、下鼻甲介、中鼻甲介、上鼻甲介）、鼻道（例えば、下鼻道、中鼻道、上鼻道）、耳甲介（例えば、下耳甲介、中耳甲介、上耳甲介）、上顎洞、蝶形骨洞、蝶篩陥凹、篩骨胞、半月裂孔、鼻涙管、鼻前頭管、または嗅覚領域であってもよい。

【００２０】

一部の態様では、標的組織は、所望の局所作用に関連する場合がある。標的組織は、所望の全身作用に関連する場合がある。例えば、所望の全身作用は、頭痛、心血管疾患、炎症、免疫応答、自己免疫障害、肝疾患、感染、神経学的疾患、精神障害、一酸化窒素障害、尿素サイクル異常症、うっ血、血管拡張障害、皮膚疾患、創傷治癒、昆虫刺傷に対する反応、眼科障害、結合組織障害、およびある特定のウイルス、細菌、または真菌感染のうちの１つまたは複数の処置を伴い得る。

【００２１】

一部の態様では、調製物の有効量を投与することは、内皮機能を促進し得る。調製物の有効量を投与することは、標的組織における、または循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルを変化させるかまたは変更する場合がある。調製物の有効量を投与することは、対象の鼻腔内系に付随するマイクロバイオームをモジュレートし得る。調製物の有効量を投与することは、対象のＣＮＳに付随するマイクロバイオームをモジュレートし得る。調製物の有効量を投与することは、対象の遠隔系、例えば、消化管系、循環系、呼吸器系、内分泌系、または免疫系に付随する全身のマイクロバイオームをモジュレートし得る。

【００２２】

一部の態様では、投与は、デバイスに補助されてもよい。調製物は、消化管状態の発病前、発生中、または鎮静に続いて投与することができる。調製物は、炎症の症状、誘発もしくは前兆、例えば、不快感、副鼻腔圧の変化、またはストレス状態に応じて投与することができる。方法は、対象が、神経学的障害に対する処置を必要とするかどうかを決定することを伴い得る。方法は、対象が、鼻または副鼻腔障害に対する処置を必要とするかどうかを決定することを伴い得る。

【００２３】

一部の態様では、調製物は、溶液、懸濁液、エマルション、軟膏、ブジー、粉末、ゲル、ヒドロゲル、または液体、例えば、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミストとして投与することができる。調製物は、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミストとして製剤化することができる。調製物は、マイクロスフィアまたはマイクロカプセルを含んでもよい。調製物は、対象の鼻腔の粘膜と適合するように製剤化することができる。調製物は、即時放出または延長放出のために製剤化することができる。調製物は、亜硝酸塩またはＮＯを標的組織に、局所的または全身的に送達するために製剤化することができる。調製物は、例えば、局所または全身への、経粘膜送達および／または循環のために製剤化することができる。

【００２４】
一部の実施形態では、投与は、対象の炎症、うっ血、副鼻腔炎、喘息、くしゃみ、副鼻腔圧、または不快感を低減し得る。
【００２５】
一部の態様では、処置方法は、対象に、調製物の第２の量を投与することをさらに含んでもよい。少なくとも一部の態様では、調製物は、組合せ療法の一部として投与されてもよい。方法は、調製物と組み合わせて第２の処置を投与することをさらに含んでもよい。調製物は、第２の処置を開始する前に、ある期間の間、第２の処置と同時に、または第２の処置を停止した後に、ある期間の間、投与されてもよい。第２の処置は、交替投与形式（alternate mode of administration）によって、例えば、吸入または経腸技法によって投与されてもよい。対象は、第２の処置の治療レベルを有してもよい。調製物は、抗炎症剤と併せて投与されてもよい。調製物は、関連する疾患もしくは障害、または関連する疾患もしくは障害の症状を処置する、例えば、処置することが承認されている、または処置するのに通常使用されている医学アプローチと併せて投与されてもよい。調製物は、外科的または診断手順の前または後に投与されてもよい。第２の処置は、外科的手順を含んでもよい。調製物は、うっ血除去薬、生菌剤、治療薬、運動、またはストレス管理と併せて投与されてもよい。
【００２６】
少なくとも一部の態様では、調製物は、頭痛、神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎に対する治療処置と組み合わせて投与することができる。調製物は、亜硝酸塩、硝酸塩、および／またはＮＯと併せて投与することができる。
【００２７】
一部の態様では、有効量は、ＡＯＭの治療有効用量である。ＡＯＭの治療有効用量は、約1×10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、もしくは10^{14}ＣＦＵであるかまたは約1×10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}、もしくは10^{14}ＣＦＵを超える。調製物は、鎮痛剤としておよび／または予防薬として投与することができる。調製物は、自己投与することができる。調製物は、１日当たり約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４回投与することができる。調製物は、約１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、または８４～９１日間投与することができる。調製物は、対象が睡眠から覚めて３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与することができる。調製物は、対象が睡眠する前の３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与することができる。調製物は、対象が食事する３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分以内に投与することができる。調製物は、対象が洗浄するかまたはシャワーを浴びる３０、６０、９０、１２０、１５０、または１８０分前に投与することができる。
【００２８】
一部の態様では、対象は、女性であってもよい。他の態様では、対象は、男性であってもよい。対象は、以下の民族／人種：アジア人、黒人もしくはアフリカ系米国人、ヒスパニックもしくはラテン系米国人、白人、または多民族のうちの１つとして特徴付けること

ができる。対象は、撹乱されたマイクロバイオームを有してもよい。対象は、１歳未満、または１～５歳、５～１０歳、１０～２０歳、２０～３０歳、３０～４０歳、４０～５０歳、５０～６０歳の間、または６０歳を超える年齢であってもよい。

【００２９】

一部の態様では、調製物は、緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液中にＡＯＭを含んでもよい。緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$を含む。緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$から本質的になる。緩衝溶液、例えば、水性緩衝溶液は、水中のリン酸二ナトリウムおよび塩化マグネシウム、例えば、５０ｍＭのNa_2HPO_4および２ｍＭの$MgCl_2$からなる。調製物は、生理学的ｐＨレベルによって特徴付けることができる。調製物は、ＡＯＭの増殖もしくは代謝、ＮＯ生成、および／またはウレアーゼ活性を促進する化合物をさらに含むか、またはそれらと同時に投与することができる。少なくとも一部の態様では、調製物は、アンモニア、アンモニウム塩、および尿素のうちの少なくとも１つを含んでもよい。調製物は、制御放出性材料、例えば、遅延放出性材料を含んでもよい。調製物は、添加剤、例えば、薬学的に許容される添加剤をさらに含んでもよい。添加剤は、吸収もしくは浸透増強剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、イオン交換剤、可溶化剤、懸濁剤、増粘剤、界面活性剤、湿潤化剤、浸透圧調整剤、酵素阻害剤、または適切な薬物送達用ビヒクルを含んでもよい。少なくとも一部の態様では、調製物は、粘膜付着剤、崩壊剤、キレーター、コーティング剤、放出調節生成物、またはフィラーを含んでもよい。調製物は、他の生物を実質的に含有しなくてもよい。

【００３０】

一部の態様では、調製物は、約1×10^3ＣＦＵ／ｍＬから約1×10^{14}ＣＦＵ／ｍＬの間のＡＯＭを含んでもよい。調製物は、約1×10^9ＣＦＵ／ｍＬから約10×10^9ＣＦＵ／ｍＬの間のＡＯＭを含んでもよい。ＡＯＭは、アンモニア酸化細菌（ＡＯＢ）を含んでもよい。一部の態様では、ＡＯＭは、ＡＯＢから本質的になってもよい。少なくとも一部の態様では、ＡＯＭは、ＡＯＢからなってもよい。ＡＯＭは、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｏｃｃｕｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｉｒａ、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｙｓｔｉｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｌｏｂｕｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｖｉｂｒｉｏ、およびそれらの組合せを含んでもよい。ＡＯＭは、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ ｅｕｔｒｏｐｈａ（Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ）であってもよい。ＡＯＭは、ＡＴＣＣ受託番号ＰＴＡ－１２１１５７を有するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａ Ｄ２３であってもよい。少なくとも一部の態様では、ＡＯＭは、アンモニア酸化古細菌（ＡＯＡ）を含んでもよい。ＡＯＭは、アンモニアまたはアンモニウムを亜硝酸塩へとタンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約１ｐｍｏｌの速度で変換することが可能であってもよい。ＡＯＭは、アンモニアまたはアンモニウムを亜硝酸塩へとタンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約０．１ｎｍｏｌの速度で変換することが可能であってもよい。

【００３１】

一部の態様では、調製物は、例えば、第１の組織、例えば、沈着組織に鼻腔内投与することができる。第１の組織は、標的組織であり得る。少なくとも一部の態様では、第１の組織は標的組織以外であり、例えば、調製物は、第１の組織に適用することができ、調製物、または調製物の産物、例えば、ＮＯは、例えば、拡散によって、第２の組織、例えば、標的組織に輸送することができる。

【００３２】

一部の態様では、処置は、外科的手順を含んでもよい。添加剤は、抗接着剤、結合剤、コーティング、崩壊剤、フィラー、香料、着色剤、滑沢剤、流動促進剤、吸着剤、保存剤、または甘味剤を含んでもよい。

【００３３】

一部の態様では、バイオームに無害である生成物は、投与されたＡＯＭを含む調製物に

関連して使用することができる。
【００３４】
１つまたは複数の態様に従って、先行する請求項のいずれかに記載のＡＯＭを含む調製物は、対象への鼻腔内投与のためのものであってもよい。
【００３５】
一部の態様では、調製物は、点鼻薬、スプレー、エアロゾル、またはミストであり得る。
【００３６】
１つまたは複数の態様に従って、調製物は、ＡＯＭを含んでもよい。調製物は、対象の神経学的障害の処置のためのものであってもよい。調製物は、対象の鼻または副鼻腔障害の処置のためのものであってもよい。
【００３７】
一部の態様では、調製物は、単回使用用に包装することができる。一部の態様では、調製物は複数回使用用に包装することができる。
【００３８】
一部の実施形態では、調製物は、他の生物、例えば、生物の群集をさらに含んでもよい。
【００３９】
１つまたは複数の態様に従って、デバイスは、対象の鼻腔の標的組織に、ＡＯＭを含む調製物を投与するために構成することができる。
【００４０】
１つまたは複数の態様に従って、キットは、例えば、対象の鼻腔内系への送達のための、または対象の神経学的障害もしくは鼻もしくは副鼻腔障害の処置のための、ＡＯＭを含む調製物を含んでもよい。
【００４１】
本開示は、先述の態様および／または実施形態のうちのいずれか１つまたは複数のすべての組合せ、ならびに詳細な説明に記述された実施形態および任意の実施例のうちのいずれか１つまたは複数とのすべての組合せを企図している。
【発明を実施するための形態】
【００４２】
詳細な説明
１つまたは複数の実施形態に従って、本開示は、対象に、アンモニア酸化微生物を導入する様々な方法または形式を提供する。これらの方法または形式は、対象に、アンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、製剤、または製品を投与することを含む。したがって、少なくとも一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、一般的に、対象のマイクロバイオームに戻すことができる。少なくとも一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、生きたアンモニア酸化微生物を含んでもよく、またはそれから本質的になってもよい。
【００４３】
例えば、アンモニア酸化微生物を含む、それから本質的になる、またはそれからなる化粧製品、治療製品、消費者製品、非天然生成物、天然生成物、および強化天然生成物を含む調製物、組成物、および／または製剤が開示される。これらの調製物、組成物、および／または製剤は、様々な適用、例えば、化粧および／または治療適用として本明細書に開示される。調製物、組成物、および／または製剤は、意図した使用、例えば、化粧または治療適用のために有効量で投与することができる。対象への様々な投与形式のためのアンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、および／または製剤が提供される。対象の様々な状態および／または障害の処置における使用のためのアンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、および／または製剤が提供される。アンモニア酸化微生物の投与による様々な状態および／または障害に対して対象を処置する方法が開示される。対象に、アンモニア酸化微生物を投与する際の使用のためのデバイスも提供される。

微生物学

【００４４】

１つまたは複数の実施形態に従って、本質的に任意のアンモニア酸化微生物（ＡＯＭ）を使用または実現することができる。アンモニア酸化微生物は、一般的に、独立栄養であり得る。アンモニア酸化微生物は、アンモニアから亜硝酸塩および／または一酸化窒素を発生し得る。

【００４５】

独立栄養アンモニア酸化細菌（ＡＯＢ）の特性は、例えば、Whitlockによる米国特許第７，８２０，４２０号に十分に記載されている。この出願以来、ＡＴＰ産生のためにアンモニアを酸化する独立栄養微生物の分類は、アンモニア酸化古細菌（ＡＯＡ）を包含するように拡大され、古細菌は、細菌の分類からそれら自身の別個の分類へと移った。本開示の目的として、ＡＴＰを発生するためのアンモニア酸化の特性を共有する任意およびすべての独立栄養アンモニア酸化微生物を実現することができる。ＡＯＢとＡＯＡの両方を含むＡＯＭは、アンモニアのＮＯおよび亜硝酸塩への酸化の必須の特性を共有し、すべての公知のＡＯＭは、それらがＡＴＰ発生に対する有機基質を使用することができないために毒性に対する能力を欠如する。細菌は、より高濃度のアンモニアを利用することができる一方、古細菌は、より低濃度のアンモニアを利用することができる。アンモニアの生理学的レベルは、細菌（ＡＯＢ）および古細菌（ＡＯＡ）の両方が利用することができる範囲内である。具体的に、本開示を通じてアンモニア酸化細菌に対する任意の言及は、任意のアンモニア酸化微生物、例えば、任意のアンモニア酸化古細菌に等しく適用可能であると考えられるべきであり、これらの用語は本明細書で交換可能に使用され得る。

【００４６】

アンモニア酸化細菌（ＡＯＢ）は、アンモニアの亜硝酸塩への変換のみからエネルギーを生じさせる特有の能力を有する遍在するグラム陰性の偏性細菌である。一部の実施形態では、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ属のアンモニア酸化細菌（ＡＯＢ）は、エネルギー源としてアンモニアのみから亜硝酸塩および一酸化窒素を生じさせる特有の能力を有するグラム陰性の偏性独立栄養（化学合成無機独立栄養）細菌である。それらは、土壌および水環境中の両方に広く存在し、環境硝化プロセスの不可欠な構成成分である。これらの細菌は、本明細書に記載された１つまたは複数の実施形態に従って、例えば、様々な化粧および治療用途と関連する有益な特性を有する。任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、血管拡張、炎症および創傷治癒等のいくつかの生理学的機能の重要な構成成分としての亜硝酸塩および一酸化窒素の役割に起因して、これらの細菌は、健康および免疫病理学的状態の両方について様々な有益な特性を有し得る。これらの細菌は、低増殖性であり、有機炭素源で増殖することができず、石鹸および抗生物質に感受性であり得、動物またはヒトにおけるいかなる疾患または感染症にも関連したことがないので、ヒトにおいて使用しても安全である。

【００４７】

アンモニア酸化微生物は、それらが亜硝酸塩および一酸化窒素を生じるプロセスの副産物としてコエンザイムＱ８（ＣｏＱ８）を生じる。ＣｏＱ８は、そのイソプレノイド側鎖に８個の炭素を有するコエンザイムＱである。任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、細胞のシグナル伝達を媒介する、および細胞死を妨げる（アンチエイジング）等のいくつかの細胞機能の重要な構成成分としてのコエンザイムＱの役割に起因して、これらの微生物の有益な特性は、ＣｏＱ８を生じるそれらの特異的能力によってさらに増強され得る。

【００４８】

一部の実施形態では、アンモニア酸化細菌は、以下の反応を触媒することができる。

【００４９】

中性ｐＨレベルでは、中性ｐＨ条件付近でアンモニウムから生じるアンモニアが初期反応の基質である。アンモニアの亜硝酸塩への変換は、以下の通り、それぞれアンモニアモノオキシゲナーゼ（ＡＭＯ）およびヒドロキシルアミンオキシドレダクターゼ（ＨＡＯ）

によって触媒される２つのステップで起こる：
$NH_3 + 2H^+ + 2e^- + O_2 \rightarrow NH_2OH + H_2O$ （Ａ）
$NH_2OH + H_2O \rightarrow NO_2^- + 4e^- + 5H^+$ （Ｂ）
【００５０】
一部の事例では、反応Ｂは、以下の通り、低ｐＨで亜硝酸（HNO_2）形成を示すと報告される：
$NH_2OH + H_2O \rightarrow HNO_2 + 4e^- + 4H^+$
【００５１】
ある特定の実施形態では、NH_4^+およびNH_3は、本開示を通じて交換可能に使用され得る。
【００５２】
アンモニア酸化細菌の例は、本明細書で論じられたＮｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ ｅｕｔｒｏｐｈａ株、例えば、Ｄ２３およびＣ９１、ならびにＮｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｏｃｃｕｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｉｒａ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｙｓｔｉｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｌｏｂｕｓ属、およびＮｉｔｒｏｓｏｖｉｂｒｉｏ属の他の細菌を含む。Ｄ２３ Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ ｅｕｔｒｏｐｈａ株とは、ＡＯＢ Ｄ２３－１００と指定され、２０１４年４月８日にＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）（１０８０１ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｂｌｖｄ．、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ、米国）に寄託され、受託番号ＰＴＡ－１２１１５７を有する株を指す。受託番号ＰＴＡ－１２１１５７の核酸配列、例えば、ゲノム配列は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。「ＡＯＢ Ｄ２３－１００」はまた、本開示を通じてＤ２３またはＢ２４４と言及される場合がある。
【００５３】
アンモニア酸化古細菌の例は、Ｍｅｔｈａｎｏｂｒｅｖｉｂａｃｔｅｒ属、Ｍｅｔｈａｎｏｓｐｈａｅｒａ属、Ｍｅｔｈａｎｏｓａｒｃｉｎａ属、Ｎｉｔｒｏｓｃａｌｄｕｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｐｕｍｉｌｕｓ属、およびＮｉｔｒｏｓｏｓｐｈａｅｒａ属の古細菌（例えば、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｈａｅｒａ ｖｉｅｎｎｅｎｓｉｓ、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｈａｅｒａ ｇａｒｇｅｎｓｉｓ）を含む。異なる系統型の古細菌、例えば、メタン生成菌および好塩性古細菌（halphilic archaeon）は、本明細書に開示された調製物に含まれ得る。古細菌の例は、Ｅｕｒｙａｒｃｈａｅｏｔａ門（例えば、Ｍｅｔｈａｎｏｓａｒｃｉｎａ）、Ｃｒｅｎａｒｃｈａｅｏｔａ門、Ａｉｇａｒｃｈａｅｏｔａ門、およびＴｈａｕｍａｒｃｈａｅｏｔａ門（例えば、Ｇｉｇａｎｔｈａｕｍａ ｋａｒｕｋｅｒｅｎｓｅ、Ｇｉｇａｎｔｈａｕｍａ ｉｎｓｕｌａｐｏｒｃｕｓ、Ｃａｌｄｉａｒｃｈａｅｕｍ ｓｕｂｔｅｒｒａｎｅｕｍ、Ｃｅｎａｒｃｈａｅｕｍ ｓｙｍｂｉｏｓｕｍ）の系統の古細菌をさらに含む。
【００５４】
国際（ＰＣＴ）特許出願公開第ＷＯ２０１５／１６０９１１号（２０１５年４月１５日出願の国際（ＰＣＴ）特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２５９０９号）に開示されたそれぞれおよびいずれの核酸配列およびアミノ酸配列も、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。同様に、国際（ＰＣＴ）特許出願公開第ＷＯ２０１５／１６０９１１号（２０１５年４月１５日出願の国際（ＰＣＴ）特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２５９０９号）に開示された任意のアンモニア酸化細菌はまた、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、本明細書に記載された株である。
【００５５】
１つまたは複数の実施形態に従って、アンモニア酸化微生物は、いくつかの代謝状態、例えば、増殖状態、貯蔵状態、および／またはポリホスフェート負荷状態で存在し得る。
【００５６】
１つまたは複数の実施形態に従って、アンモニア酸化微生物は、望ましい特性、例えば、病原性細菌の増殖を抑制する能力、ならびに一酸化窒素および一酸化窒素前駆体を生成

する能力の増強等の最適化された特性を有し得る。

【００５７】

最適化Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ ｅｕｔｒｏｐｈａ（Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ）とは、その用語が本明細書で使用されるとき、最適化増殖速度；最適化NH_4^+酸化速度；および／または最適化NH_4^+耐性を有するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａを指す。一実施形態では、それは、少なくとも１つのヌクレオチド、例えば、アンモニアモノオキシゲナーゼ、ヒドロキシルアミンオキシドレダクターゼ、シトクロムｃ５５４、およびシトクロムc_M５５２から選択される遺伝子中のヌクレオチドが、天然に存在するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａと相違する。この相違は、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの自発的に発生する突然変異、誘導された突然変異、または指向された遺伝子工学の選択により発生し得る。一実施形態では、それは、自然界に一緒に存在しない一群の対立遺伝子を有するという点で、天然に存在するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａと相違する。これらの相違は、非限定的に低レベルの亜硝酸塩と関連するもの等の疾患または状態の処置または予防のうちの１つまたは複数を提供し得る。

【００５８】

任意のアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ、例えば、「Ｄ２３」と言及され、「Ｂ２４４」または「ＡＯＢ Ｄ２３－１００」としても公知であるＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、上記の特性のうちのいくつかを有し得る。任意のアンモニア酸化古細菌（ＡＯＡ）はまた、上記の特性のうちのいくつかを有し得る。

【００５９】

本開示において考慮されるＡＯＢは、野生型ＡＯＢに対して突然変異を含んでもよい。これらの突然変異は、例えば自然発生する、ランダム突然変異誘発によって導入される、または標的突然変異誘発によって導入される場合がある。例として、ＡＯＢは、野生型ＡＯＢが典型的に含む１つまたは複数の遺伝子または調節ＤＮＡ配列を欠如する場合がある。ＡＯＢは、配列決定された株または野生型株に対して点突然変異、置換、挿入、欠失、および／または再編成も含んでもよい。ＡＯＢは、最適化ＡＯＢの精製調製物であってもよい。

【００６０】

ある特定の実施形態では、ＡＯＢはトランスジェニックである。例として、野生型アンモニア酸化細菌が欠如する１つもしくは複数の遺伝子または調節ＤＮＡ配列を含んでもよい。より詳細には、アンモニア酸化細菌は、例として、レポーター遺伝子、選択マーカー、酵素をコードする遺伝子、またはプロモーター（誘導性もしくは抑制性プロモーターを含む）を含んでもよい。一部の実施形態では、付加遺伝子または調節ＤＮＡ配列は、細菌染色体に組み入れられ；一部の実施形態では、付加遺伝子または調節ＤＮＡ配列はプラスミド上に位置している。

【００６１】

一部の実施形態では、ＡＯＢは、天然に存在する細菌と少なくとも１つのヌクレオチドが異なる。例として、ＡＯＢは、関連する経路、例えば、アンモニア代謝経路、尿素代謝経路、または一酸化窒素もしくは一酸化窒素前駆体を生成するための経路の部分である遺伝子またはタンパク質が天然に存在する細菌と異なってもよい。より詳細には、ＡＯＢは、例えば、経路のエレメントのレベルまたは活性を増加させることによってその経路の活性を上昇させる突然変異を含んでもよい。

【００６２】

上述の突然変異は、任意の適切な技法を使用して導入することができる。所与の位置に突然変異を導入するための多数の方法が公知である。例として、部位指向性突然変異誘発、オリゴヌクレオチド指向性突然変異誘発、または部位特異的突然変異誘発を使用することができる。特異的突然変異誘発プロトコールの非限定的な例は、例えば、Mutagenesis、１３．１～１３．１０５頁（SambrookおよびRussell編、Molecular Cloning A Laboratory Manual、３巻、第３版、２００１年）に記載されている。加えて、商業的供給業者から入手可能な十分に特徴付けられた突然変異誘発プロトコールの非限定的な例は、Ａ

ltered Sites（登録商標）II in vitro Mutagenesis Systems（Promega Corp.、Madison、Wis.）；Erase－a－Base（登録商標）System（Promega、Madison、Wis.）；GeneTailor（商標）Site－Directed Mutagenesis System（Invitrogen, Inc.、Carlsbad、Calif.）；QuikChange（登録商標）II Site－Directed Mutagenesis Kits（Stratagene、La Jolla、Calif.）；およびTransformer（商標）Site－Directed Mutagenesis Kit（BD－Clontech、Mountain View、Calif.）を含むがこれらに限定されない。

【００６３】

本開示のある特定の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、純粋培養であってもよい。アンモニア酸化微生物の調製物（配合物または組成物）は、純粋培養のアンモニア酸化微生物を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなってもよい。

【００６４】

本開示のアンモニア酸化細菌は、Nitrosomonas、Nitrosococcus、Nitrosospria、Nitrosocystis、Nitrosolobus、Nitrosovibrio、およびそれらの組合せからなる群から選択される属由来であってもよい。

【００６５】

本開示は、とりわけ、N. eutropha株Ｄ２３、すなわち、対象、例えば、ヒト対象の表面における一酸化窒素および一酸化窒素前駆体の生成を増加させることができるアンモニア酸化細菌の特有の、例えば、最適化された株を提供する。本開示はまた、細菌ならびに細菌を含む調製物、組成物、製剤、および生成物を投与するおよび使用する方法を提供する。

【００６６】

複数の実施形態では、アンモニア酸化細菌、例えば、N. eutrophaは、天然に存在しない。例として、これは、選択の期間中に望ましい突然変異を蓄積していてもよい。他の実施形態では、望ましい突然変異は、実験者によって導入されてもよい。一部の実施形態では、N. eutrophaは、精製調製物であってもよく、最適化N. eutrophaであってもよい。

【００６７】

好ましい実施形態では、N. eutropha株は、独立栄養であり、そのため感染を引き起こすことができない。好ましい株は、尿素およびアンモニアを利用し、その結果、細菌による吸収および利用の前に、汗中の尿素の加水分解が必要とならない。また、低ｐＨで増殖するために、細菌は、NH_4^+イオンまたは尿素を吸収し得る。選択された株はまた、対象、例えば、ヒトの外表皮膚上で生存可能であり、かつそこでの条件に耐えるべきである。

【００６８】

本開示はN. eutropha株Ｄ２３に詳細に言及しているが、以下：N. eutrophaの１つまたは複数の他の株、Nitrosomonasの１つまたは複数の他の種、および１種または複数の他のアンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化細菌または他のアンモニア酸化古細菌のうちの１つまたは複数を用いた調製物、方法、組成物、処置、配合物および製品が使用され得る。

【００６９】

ある特定の実施形態では、上述の配列特徴を有する細菌は、（１）倍加時間によって測定される最適化増殖速度、（２）ＯＤ６００によって測定される最適化増殖速度、（３）最適化NH_4^+酸化速度、（４）最適化NH_4^+耐性、および（４）最適化NO_2^-耐性のうちの１つまたは複数を有する。これらの特性の詳細な非限定的部分組合せを次段落に特定する。

【００７０】
一部の実施形態では、本明細書に記載されたアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａまたはそれらの純粋培養組成物は、以下：（１）倍加時間によって測定される最適化増殖速度、（２）ＯＤ６００によって測定される最適化増殖速度、（３）最適化NH_4^+酸化速度、（４）最適化NH_4^+耐性、および（４）最適化NO_2^-耐性のうちの１つまたは複数を有する。例として、細菌は、本段落の最初にある一覧から特性（１）および（２）；（２）および（３）；（３）および（４）；または（４）および（５）を有してもよい。別の例として、細菌は、本段落の最初にある一覧から特性（１）、（２）、および（３）；（１）、（２）、および（４）；（１）、（２）、および（５）；（１）、（３）、および（４）；（１）、（３）、および（５）；（１）、（４）、および（５）；（２）、（３）、および（４）；（２）、（３）、および（５）、または（３）、（４）、および（５）を有してもよい。さらなる例として、細菌は、本段落の最初にある一覧から特性（１）、（２）、（３）、および（４）；（１）、（２）、（３）、および（５）；（１）、（２）、（４）、および（５）；（１）、（３）、（４）、および（５）；または（２）、（３）、（４）、および（５）を有してもよい。一部の実施形態では、細菌は、本段落の最初にある一覧から特性（１）、（２）、（３）、（４）、および（５）を有する。

【００７１】
ある特定の実施形態では、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ株は、低ストリンジェンシー、中ストリンジェンシー、高ストリンジェンシー、もしくは非常に高いストリンジェンシー、または他のハイブリダイゼーション条件下で、国際（ＰＣＴ）特許出願公開第ＷＯ２０１５１６０９１１号（２０１５年４月１５日出願の国際（ＰＣＴ）特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０２５９０９号）の配列番号１、もしくは受託番号ＰＴＡ－１２１１５７で、２０１４年４月８日に２５個のバイアルの形態でＡＴＣＣ特許寄託機関に寄託され、ＡＯＢＤ２３－１００と指定されるＤ２３株のゲノム、またはそれらの相補体にハイブリダイズする核酸配列、例えば、ゲノムを含む。

【００７２】
Ｄ２３株は、自然の生成物であるとは思われておらず、むしろ、実験室における長期間の培養および選択中にある特定の突然変異および特徴を獲得している。例として、Ｄ２３は、約２００または２５０ｍＭ超のNH_4^+の条件において、２４時間超の間増殖する能力を有する。

【００７３】
一部の実施形態では、本明細書に開示されたＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、シデロフォアの存在量において、天然に存在する細菌と相違する。例として、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ　Ｃ９１と比較して、上昇したまたは低減したシデロフォアレベルを有してもよい。一般に、シデロフォアは、細菌がその環境から鉄を捕捉することを助ける分泌された鉄キレート化合物である。シデロフォアはペプチドである場合もあり、有機小分子である場合もある。

【００７４】
本発明の実施は、特に示さない限り、当業者の技能の範囲内の免疫学、分子生物学、および組換えＤＮＡ技法の従来方法を採用する場合がある。そのような技法は、文献に十分に説明されている。例えば、Sambrookら、Molecular Cloning: A LaboratoryManual（最新版）；およびCurrent Protocols in Molecular Biology（F.M.Ausubelら編、最新版）を参照されたい。

【００７５】
選択定義
アンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化細菌とは、アンモニアまたはアンモニウムを亜硝酸塩へとある速度、例えば、実質的速度、例えば、予め決定された速度で酸化することができる微生物を指す。速度、例えば、予め決定された速度とは、例えば、ｉｎｖｉｔｒｏアッセイで決定もしくは測定されるまたは対象、例えば、ヒトに投与された

場合のアンモニウムイオン（NH_4^+）（例えば、約２００ｍＭ）の亜硝酸塩（NO_2^-）への変換を指し得る。速度は、例えば、約０．５のＯＤを有する連続培養に対して、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約１ピコモル、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり０．０１、０．１、１、１０、２５、５０、７５、１２５、または１５０ナノモルのNO_2^-、例えば、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり約０．０１～１、０．１～５０、５０～１００、１００～１５０、７５～１７５、７５～１２５、１００～１２５、１２５～１５０、または１２５～１７５ナノモル、例えば、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり約１２５ナノモルのNO_2^-の速度での変換であり得る。変換速度は、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり約１ピコモルからタンパク質１ｍｇ当たり１分当たり約１ミリモルの間であり得る。変換速度は、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり最大約１モルのNO_2^-、例えば、タンパク質１ｍｇ当たり１分当たり少なくとも約、約、または最大で約１デシモル、１センチモル、１ミリモル、または１マイクロモルのNO_2^-であり得る。

【００７６】

本明細書で使用されるとき、「純粋培養の」とは、他の生物を実質的に含有しない生物を含む組成物を指す。例えば、アンモニア酸化細菌の純粋培養物は、アンモニア酸化細菌以外の生物を実質的に含有しない培養物である。例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの純粋培養物は、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ以外の生物を実質的に含有しない培養物である。一部の実施形態では、「実質的に含有しない」とは、他の生物を検出するために使用される方法、例えば、培養物をプレーティングし、コロニー形態を検査すること、または１６Ｓ　ＲＮＡ等の保存遺伝子についてのＰＣＲによって検出不能であることを指示する。純粋培養組成物は、生物でない要素を含んでもよく、例えば、栄養素または添加剤を含んでもよい。本明細書で論じられたアンモニア酸化細菌の任意の実施形態、調製物、組成物、または製剤は、任意選択で純粋培養のアンモニア酸化細菌を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなってもよい。

【００７７】

本開示を通じて、製剤とは、組成物または調製物または製品を指し得る。

【００７８】

本明細書で使用されるとき、「独立栄養生物」、例えば、独立栄養細菌とは、栄養素源として無機材料を使用し、エネルギー源として光合成または化学合成を使用することによって自己栄養供給可能な任意の生物である。独立栄養細菌は、二酸化炭素ならびに他の供給源、アンモニアの亜硝酸塩への酸化、硫化水素の酸化、およびFe^{2+}のFe^{3+}への酸化に由来するＡＴＰから有機化合物を合成し得る。本開示の独立栄養細菌は、感染を引き起こすことができない。

【００７９】

本明細書で使用される「組み合わせて」投与されるとは、対象の障害罹患の過程で、２つの（またはそれよりも多い）異なる処置が対象に送達されること、例えば、対象が障害と診断された後、かつ障害が治癒または排除される前に、２つまたはそれよりも多い処置が送達されることを意味する。一部の実施形態では、１つの処置の送達は、第２の処置の送達が始まるときに依然として行われており、その結果、重複が存在する。これは、「同時」または「併用」または「並行送達」と本明細書で言及されることがある。他の実施形態では、１つの処置の送達は、その他の処置の送達が始まる前に終了する。これは、「順次」または「逐次送達」と本明細書で言及されることがある。いずれかの場合の複数の実施形態では、処置は、組み合わせた投与のためにより有効である。例えば、第２の処置はより有効であり、例えば、より少ない第２の処置で同等の効果が見られるか、もしくは第２の処置を第１の処置の非存在下で投与した場合に見られるよりも大きな程度まで第２の処置が症状を低減するか、または第１の処置で類似の状況が見られる。一部の実施形態では、送達は、症状、または障害に関係する他のパラメータの低減が、その他の処置の非存在下で送達された１つの処置で観察されるものを超えるようなものである。２つの処置の効果は、一部相加的であるか、完全に相加的であるか、または相加的を超えるもの（すなわち、相乗的）であってもよい。送達は、送達された第１の処置の効果が、第２の処置が

送達されるときに依然として検出可能であるようなものであってもよい。一部の実施形態では、１つまたは複数の処置は、患者が障害と診断される前に送達されてもよい。

【００８０】

本明細書で使用される「単離された」という用語は、その元のまたは自生の環境（例えば、それが天然に存在する場合は天然環境）から取り出された材料を指す。例えば、生きている動物中に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されていないが、ヒトの介入によって自然系における共存材料の一部またはすべてから分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、単離されている。そのようなポリヌクレオチドは、ベクターの一部であってもよく、および／またはそのようなポリヌクレオチドもしくはポリペプチドは、組成物の一部であってもよく、そのようなベクターまたは組成物がそれが自然界に見出される環境の一部でないという点で、依然として単離されている。

【００８１】

本明細書で使用されるとき、「最適化増殖速度」という用語は、本明細書の実施例２に記載されたバッチ条件下で培養された場合の、約４、５、６、７、８、９、もしくは１０時間未満の倍加時間；本明細書の実施例２に記載されたケモスタット条件下で増殖させた場合の、約１６、１８、２０、２２、２４、もしくは２６時間未満の倍加時間；または約１日もしくは２日にわたる約０．１５のＯＤ６００から少なくとも約０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、もしくは０．８までの増殖のうちの１つまたは複数を指す。一実施形態では、最適化増殖速度は、天然に存在するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａの倍加時間よりも少なくとも１０、２０、３０、４０、または５０％短い倍加時間を有する速度である。

【００８２】

本明細書で使用されるとき、「最適化NH_4^+酸化速度」とは、１分当たり少なくとも約５０、７５、１２５、または１５０マイクロモルの、NH_3またはNH_4^+からNO_2^-への変換の速度を指す。例として、速度は、１分当たり少なくとも約５０、７５、１２５、または１５０マイクロモルの、NH_4^+（例えば、約２００ｍＭの）からNO_2^-への変換であってもよい。一実施形態では、最適化NH_4^+酸化速度は、NH_3またはNH_4^+が、天然に存在するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａで見られるよりも少なくとも１０、２０、３０、４０、または５０％急速に、NO_2^-へと変換される速度である。

【００８３】

本明細書で使用されるとき、「最適化NH_4^+耐性」とは、５０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、または３００ｍＭ超のNH_3またはNH_4^+の条件において、少なくとも約２４時間または４８時間増殖する能力を指す。一実施形態では、最適化NH_4^+耐性とは、選択された濃度のNH_3またはNH_4^+の存在下で、天然に存在するＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａが増殖できるよりも少なくとも１０、２０、３０、４０、もしくは５０％急速に、または少なくとも１０、２０、３０、４０、もしくは５０％長く増殖する能力を指す。

【００８４】

本明細書で使用されるとき、「トランスジェニック」とは、１つまたは複数の外因性ＤＮＡ部分を含むことを意味する。外因性ＤＮＡは、別の生物、例えば、別の細菌、バクテリオファージ、動物、または植物に由来する。

【００８５】

本明細書で使用されるとき、疾患または状態の処置とは、同様であるが無処置の患者と比較して、その疾患または状態の少なくとも１つの症状の重症度または頻度を低減することを指す。処置はまた、同様であるが無処置の患者と比較して、疾患または状態の進行を止めること、遅らせること、または逆転させることを指し得る。処置は、疾患および／または１つもしくは複数の症状の根本的原因に対処することを含んでもよい。

【００８６】

本明細書で使用されるとき、治療有効量とは、疾患もしくは状態の進展を予防する、もしくはその退行を引き起こすのに十分な、または疾患もしくは状態の症状を緩和すること

ができる、または所望の結果を達成することができる用量を指す。治療有効用量は、例えば、細菌の数もしくは生存細菌の数（例えば、ＣＦＵで）または細菌の質量（例えば、ミリグラム、グラム、もしくはキログラムで）、または細菌の体積（例えば、mm^3で）として測定することができる。

【００８７】

本明細書で使用されるとき、「生存能」という用語は、アンモニア、アンモニウム、または尿素を亜硝酸塩へと予め決定された速度で酸化する独立栄養細菌の、例えば、アンモニア酸化細菌の能力を指す。一部の実施形態では、速度とは、１分当たり少なくとも約１ピコモル、０．０１、０．１、１、１０、２５、５０、７５、１２５、または１５０ナノモルのNO_2^-、例えば、約０．０１～１、０．１～５０、５０～１００、１００～１５０、７５～１７５、７５～１２５、１００～１２５、１２５～１５０、または１２５～１７５ナノモル／分、例えば、１分当たり約１２５ナノモルのNO_2^-の速度での、アンモニウムイオン（NH_4^+）（例えば、約２００ｍＭ）の亜硝酸塩（NO_2^-）への変換を指す。変換速度は、１分当たり最大約１モルのNO_2^-、例えば、１分当たり少なくとも約、約、または最大で約１デシモル、１センチモル、１ミリモル、または１マイクロモルのNO_2^-であり得る。生きたアンモニア酸化微生物は、一般的に、培養可能なＡＯＭまたはその他にＮＯ、硝酸塩、もしくは亜硝酸塩を生じることができるＡＯＭを含んでもよい。

【００８８】

本明細書で使用されるとき、「対象」とは、動物、哺乳動物、ヒト、非ヒト動物、家畜動物、または伴侶動物を含んでもよい。「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物、例えば、脊椎動物、大型動物、および霊長類を含むことを意図している。ある特定の実施形態では、対象は、哺乳動物対象であり、特定の実施形態では、対象は、ヒト対象である。ヒトでの適用は明確に予想されているが、例えば、非ヒト動物での獣医学的適用もまた、本明細書で想定されている。本開示の「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（鳥類、例えば、ニワトリ；両生類；爬虫類等）ならびに哺乳動物、例えば、非ヒト霊長類、家畜化された、および農業上有用な動物、例えば、中でもヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ラットを含む。

【００８９】

「マイクロバイオーム」とは、対象の表面上で、例えば、腸、口、皮膚、および／または対象中の他の場所において生存する集団、例えば、１種または複数の微生物を指す。集団は、対象の生命を支持することに関して、１つまたは複数の有益な機能および／または利益を有し得る。

【００９０】

「バイオームに無害である」とは、対象のマイクロバイオームの最小限の撹乱を可能とし得る何らかの物、例えば、製品、例えば、化粧製品、例えば、完成化粧製品を指す。例えば、バイオームに無害であるとは、対象に適用され得る製品であって、適用時点のマイクロバイオームが維持され、最小限に撹乱され、および／または製品の適用後のある期間後にそのマイクロバイオームに戻ることができることを可能とし得る、製品を指す。複数の実施形態では、バイオームに無害であるとは、製品が対象のアンモニア酸化細菌の最小限の撹乱を可能とし得るという点で、アンモニア酸化微生物に無害である、例えば、アンモニア酸化細菌に無害であることを指し得る。複数の実施形態では、「バイオームに無害である」とは、「バイオーム適合性」と称されてもよい。

【００９１】

「天然生成物」とは、少なくとも一部天然由来であり得る生成物であるかまたはそれを含んでもよい。それは、生きている生物によって生成された任意の物であるかまたは任意の物を含んでもよく、生物自体を含んでもよい。天然生成物は、生物全体、および生物の一部（例えば、植物の葉）、生物由来のエキス、生物由来の有機化合物、生物由来の精製有機化合物を含んでもよい。天然生成物は、一次代謝産物（アミノ酸、炭水化物、および核酸）ならびに二次代謝産物（限られた範囲の種において見出される有機化合物、例えば

、ポリケチド、脂肪酸、テルペノイド、ステロイド、フェニルプロパノイド、アルカロイド、特殊アミノ酸およびペプチド、特殊炭水化物）を含む、見出された有機物質および細胞であるかまたはそれを含んでもよい。天然生成物は、ポリマー有機材料、例えば、セルロース、リグニン、およびタンパク質であるかまたはそれを含んでもよい。

【００９２】

本明細書で使用されるとき、「存在」または「レベル」とは、構成成分、例えば、アンモニア酸化微生物、アンモニア、アンモニウムイオン、尿素、亜硝酸塩、または一酸化窒素のうちのいずれか１つまたは複数の定性的または定量的量を指し得る。存在またはレベルは、ゼロ値または構成成分が存在しないことを含んでもよい。

【００９３】

本明細書で使用されるとき、「界面活性剤」という用語は、２種の液体の間または液体と固体との間の表面張力、または界面張力を低下させ得る化合物を含む。界面活性剤は、洗剤、湿潤化剤、乳化剤、起泡剤、および分散剤として作用し得る。界面活性剤は、以下のうちの１種または複数を、単独で、または列記されたもの、もしくは他の界面活性剤もしくは界面活性剤様化合物と組み合わせて含んでもよい：コカミドプロピルベタイン（ＣｏｌａＴｅｒｉｃ　ＣＯＡＢ）、ポリエチレンソルビトールエステル（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０）、エトキシ化ラウリルアルコール（ＲｈｏｄａＳｕｒｆ　６　ＮＡＴ）、ラウレス硫酸ナトリウム／ラウリルグルコシド／コカミドプロピルベタイン（Ｐｌａｎｔａｐｏｎ　６１１　Ｌ　ＵＰ）、ラウレス硫酸ナトリウム（例えば、ＲｈｏｄａＰｅｘ　ＥＳＢ　７０　ＮＡＴ）、アルキルポリグルコシド（例えば、Ｐｌａｎｔａｒｅｎ　２０００　Ｎ　ＵＰ）、ラウレス硫酸ナトリウム（Ｐｌａｎｔａｒｅｎ　２００）、Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのカスチール石鹸、Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのベビー石鹸、ラウラミンオキシド（ＣｏｌａＬｕｘ　Ｌｏ）、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ポリスルホネートアルキルポリグルコシド（ＰｏｌｙＳｕｆａｎａｔｅ　１６０　Ｐ）、ラウリル硫酸ナトリウム（Ｓｔｅｐａｎｏｌ－ＷＡ　Ｅｘｔｒａ　Ｋ）、およびそれらの組合せ。Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのカスチール石鹸およびベビー石鹸は、水、有機ヤシ油、水酸化カリウム、有機オリーブ油、有機フェアディールアサ油、有機ホホバ油、クエン酸、およびトコフェロールを含む。界面活性剤は、ヒドロキシプロピルスルホン酸ラウリルグルコシドナトリウム（Ｓｕｇａ（登録商標）ｎａｔｅ　１６０ＮＣ）、ラウラミドプロピルベタイン（Ｃｏｌａ（登録商標）Ｔｅｒｉｃ　ＬＭＢ）；コカミドプロピルヒドロキシスルタイン（Ｃｏｌａ（登録商標）Ｔｅｒｉｃ　ＣＢＳ）；ココアンホ二酢酸二ナトリウム（Ｃｏｌａ（登録商標）Ｔｅｒｉｃ　ＣＤＣＸ－ＬＶ）；ヒドロキシプロピルリン酸ラウリルグルコシドナトリウム（Ｓｕｇａ（登録商標）Ｆａｘ　Ｄ１２）を含んでもよい。界面活性剤は、ラウロイルメチルイセチオン酸ナトリウム（Ｉｓｅｌｕｘ（登録商標）ＬＱ－ＣＬＲ－ＳＢ）；ココイルメチルタウリンナトリウム（Ｐｕｒｅａｃｔ　ＷＳ　Ｃｏｎｃ．）；水（および）ラウロイルメチルイセチオン酸ナトリウム（および）コカミドプロピルベタイン（および）ココイルイセチオン酸ナトリウム（および）オレオイルメチルタウリンナトリウム（Ｉｓｅｌｕｘ（登録商標）ＳＦＳ－ＳＢ）を含んでもよい。他の界面活性剤が、本開示によって企図される。

【００９４】

アンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、製剤、および製品

本開示は、とりわけ、アンモニア酸化微生物を含む組成物、ＡＯＭを含む調製物、例えば、精製および／または最適化調製物、ＡＯＭを含む製剤、ならびにＡＯＭを含む様々な製品、例えば、天然生成物、非天然生成物、強化天然生成物、消費者製品、治療製品、または化粧製品を提供する。調製物、組成物、製剤、および生成物という用語は、本明細書で交換可能に使用され得る。

【００９５】

本明細書で論じられたアンモニア酸化微生物の任意の実施形態、調製物、組成物、製剤、または生成物は、（任意選択で純粋培養の）アンモニア酸化微生物、例えば、生きたアンモニア酸化微生物を含み、それから本質的になり、またはそれからなり得る。

【００９６】
調製物は、アンモニア酸化微生物の産物または副産物、例えば、亜硝酸塩、硝酸塩、一酸化窒素、ＣｏＱ８を含むかまたはそれを補充されてもよい。少なくとも一部の実施形態では、調製物は、アンモニア酸化微生物の増殖もしくは代謝を促進するか、アンモニア酸化微生物の産物もしくは副産物の生成を促進するか、ウレアーゼ活性を促進するか、またはアンモニア酸化微生物と相乗効果を有する組成物、例えば、アンモニア、アンモニウム塩、尿素、およびウレアーゼを含むかまたはそれを補充されてもよい。例として、調製物は、ＮＯ、亜硝酸塩、硝酸塩、ＣｏＱ８、アンモニア、アンモニウム塩、尿素、およびウレアーゼのうちの１つまたは複数を補充されてもよい。補充物は、アンモニア酸化微生物と同じ製剤中に、または同時もしくは組合せ投与のための別々の製剤中に含まれていてもよい。補充製剤は、任意の送達形式による送達用に、例えば、ＮＯ、亜硝酸塩、または硝酸塩の吸入形態として調製され得る。調製物は、とりわけ、アンモニア、アンモニウム塩、および尿素のうちの少なくとも１つを含んでもよい。調製物は、抗炎症剤または抗炎症作用をもたらす組成物を含むかまたはそれを補充されてもよい。

【００９７】
本開示は、化粧的使用用のアンモニア酸化微生物を含む調製物を提供する。

【００９８】
本開示は、治療的使用用のアンモニア酸化微生物を含む調製物を提供する。

【００９９】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、所望の化粧作用を有するのに十分なアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。調製物は、局所的および／または全身的に所望の化粧作用を付与するよう製剤化および／または送達されうる。

【０１００】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、所望の治療効果を有する、例えば、状態または疾患を少なくとも部分的に処置するのに十分なアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。調製物は、局所的および／または全身的に所望の治療効果を付与するよう製剤化および／または送達され得る。

【０１０１】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、対象の細菌の量、濃度もしくは比率または細菌の属を変更する、例えば、低減または増加させるのに十分なアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。細菌は、非病原性もしくは病原性、または潜在的に病原性であってもよい。

【０１０２】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、対象に付随するマイクロバイオームをモジュレートするのに十分なアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。

【０１０３】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、対象に、ＮＯを送達するのに十分なアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。アンモニア酸化微生物の調製物は、投与された場合に、調製物が標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルをモジュレートする、変化させる、または変更するようにアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。例として、アンモニア酸化微生物の調製物は、投与された場合に、調製物が標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルの増加をもたらすようにアンモニア酸化微生物の濃度または量、例えば、有効量を含んでもよい。

【０１０４】
本開示は、とりわけ、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ、例えば、最適化Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの精製調製物を含む非限定的組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物中のＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、最適化増殖速度、最適化NH_4^+酸化

速度、および最適化NH_4^+耐性から選択される少なくとも１つの特性を有する。

【０１０５】

一部の態様では、本開示は、規定された数の種を有する組成物を提供する。組成物は、１種の種のみ、例えば、１種のアンモニア酸化微生物を含んでもよい。本開示はまた、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａおよび他の１種の生物を有し、その他の種類の生物を有さない組成物を提供する。他の例では、組成物は、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａおよび他の２、３、４、５、６、７、８、９、または１０種類の生物を有し、その他の種類の生物を有さない。この組成物中の他の種類の生物は、例として、アンモニア酸化細菌等の細菌であってもよい。この目的のための適切なアンモニア酸化微生物には、Ｎｉｔｒｏｓｏｍｏｎａｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｏｃｃｕｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｓｐｉｒａ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｃｙｓｔｉｓ属、Ｎｉｔｒｏｓｏｌｏｂｕｓ属、またはＮｉｔｒｏｓｏｖｉｂｒｉｏ属のものが含まれる。同様に、組成物はまた、ＡＯＡを含んでもよい。

【０１０６】

一部の実施形態では、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａを含む組成物は、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの生存能を支持する条件を提供する。例として、組成物は、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの増殖および代謝を促進する場合があり、または生きたＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａを回収することができる休眠状態（例えば、凍結すること）を促進する場合がある。組成物が増殖または代謝を促進する場合、それは、水および／またはＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａが消費する、例えば、アンモニウム、アンモニア、尿素、酸素、二酸化炭素、もしくは微量無機質としての栄養素を含有してもよい。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物を含む組成物は、アンモニア酸化微生物の生存能を支持する条件を提供する。例として、組成物は、アンモニア酸化微生物の増殖および代謝を促進する場合があり、または生きたアンモニア酸化微生物を回収することができる休眠状態（例えば、凍結すること）もしくは本明細書に記載された貯蔵状態を促進する場合がある。組成物が増殖または代謝を促進する場合、それは、水および／またはアンモニア酸化微生物が消費する、例えば、アンモニウムイオン、アンモニア、尿素、酸素、二酸化炭素、もしくは微量無機質としての栄養素を含有してもよい。

【０１０７】

一部の実施形態では、１種または複数の他の生物、例えば、アンモニア酸化微生物以外の生物は、アンモニア酸化微生物の調製物中に含まれ得る。例えば、Ｌａｃｔｏｂａｃｉｌｌｕｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｂｉｆｉｄｏｂａｃｔｅｒ、およびその組合せからなる群から選択される属の生物の群集または生物が、アンモニア酸化微生物の調製物中に提供され得る。一部の実施形態では、調製物は、他の生物を実質的に含有しない場合がある。

【０１０８】

アンモニア酸化微生物の調製物は、約10^3から約10^{14}ＣＦＵ／ｍｌの間を含んでもよい。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、少なくとも約10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^3～10^4、10^4～10^5、10^6～10^7、10^7～10^8、10^8～10^9、10^9～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵ／ｍｌを含むかまたは約10^3、10^4、10^5、10^6、10^7、10^8、10^9、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^3～10^4、10^4～10^5、10^6～10^7、10^7～10^8、10^8～10^9、10^9～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵ／ｍｌを超える。

【０１０９】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、約1×10^9から約10×1

10^{9}ＣＦＵ／ｍｌの間を含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１日当たり約3×10^{10}ＣＦＵ、例えば、3×10^{10}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１日当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵ、例えば、１日当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、投与当たりまたは１日当たり約10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；または約10^{3}～10^{4}、10^{4}～10^{5}、10^{6}～10^{7}、10^{7}～10^{8}、10^{8}～10^{9}、10^{9}～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを含んでもよい。

【０１１０】

一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１週間当たり少なくとも約7×10^{10}ＣＦＵ、例えば、21×10^{10}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１週間当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵ、例えば、１週間当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１週間当たり約10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^{3}～10^{4}、10^{4}～10^{5}、10^{6}～10^{7}、10^{7}～10^{8}、10^{8}～10^{9}、10^{9}～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを含むかまたは約10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^{3}～10^{4}、10^{4}～10^{5}、10^{6}～10^{7}、10^{7}～10^{8}、10^{8}～10^{9}、10^{9}～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを超える。

【０１１１】

一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１ヶ月当たり少なくとも約30×10^{10}ＣＦＵ、例えば、90×10^{10}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は、１ヶ月当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵ、例えば、１ヶ月当たり約1×10^{9}から約10×10^{9}ＣＦＵを含んでもよい。一部の実施形態では、調製物の投与された用量は１ヶ月当たり約10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^{3}～10^{4}、10^{4}～10^{5}、10^{6}～10^{7}、10^{7}～10^{8}、10^{8}～10^{9}、10^{9}～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを含むかまたは約10^{3}、10^{4}、10^{5}、10^{6}、10^{7}、10^{8}、10^{9}、10^{10}、10^{11}、2×10^{11}、5×10^{11}、10^{12}、2×10^{12}、5×10^{12}、10^{13}、2×10^{13}、5×10^{13}、もしくは10^{14}；もしくは約10^{3}～10^{4}、10^{4}～10^{5}、10^{6}～10^{7}、10^{7}～10^{8}、10^{8}～10^{9}、10^{9}～10^{10}、10^{10}～10^{11}、10^{11}～10^{12}、10^{12}～10^{13}、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを超える。

【０１１２】

一部の実施形態ではアンモニア酸化微生物の調製物は、約０．１ミリグラム（ｍｇ）と約１０００ｍｇの間のアンモニア酸化微生物を含んでもよい。ある特定の態様では、調製物は、約５０ｍｇと約１０００ｍｇの間のアンモニア酸化微生物を含んでもよい。調製物は、約０．１～０．５ｍｇ、０．２～０．７ｍｇ、０．５～１．０ｍｇ、０．５～２ｍｇ、０．５～５ｍｇ、２．５～５ｍｇ、２．５～７．０ｍｇ、５．０～１０ｍｇ、７．５～１５ｍｇ、１０～１５ｍｇ、１５～２０ｍｇ、１５～２５ｍｇ、２０～３０ｍｇ、２５～

５０ｍｇ、２５～７５ｍｇ、５０～７５ｍｇ、５０～１００ｍｇ、７５～１００ｍｇ、１００～２００ｍｇ、２００～３００ｍｇ、３００～４００ｍｇ、４００～５００ｍｇ、５００～６００ｍｇ、６００～７００ｍｇ、７００～８００ｍｇ、８００～９００ｍｇ、９００～１０００ｍｇ、１００～２５０ｍｇ、２５０～５００ｍｇ、１００～５００ｍｇ、５００～７５０ｍｇ、７５０～１０００ｍｇ、または５００～１０００ｍｇの間を含んでもよい。

【０１１３】

有利には、製剤は、ＡＯＭ、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの生存能、例えば、代謝活性を促進するｐＨレベルを有してもよい。尿素は、アンモニアに加水分解され、ｐＨを７から８に上昇させる。ＡＯＢは、このｐＨ範囲で非常に活動性であり、NH_3がアンモニウムに変換し、利用不能になる約６にｐＨを低下させる。より低いｐＨレベル、例えば、約ｐＨ４も許容される。

【０１１４】

アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、１つまたは複数の薬学的にまたは化粧品として許容される添加剤と組み合わせることができる。一部の実施形態では、「薬学的に許容される添加剤」は、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体のフィラー、希釈剤、溶媒、または封入材料を指す。一部の実施形態では、各添加剤は、医薬製剤の他の成分と適合性であり、かつヒトおよび動物の組織または臓器と接触した使用に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしに、合理的な利益／リスク比に見合って適しているという意味で「薬学的に許容される」。Remington: The Science and Practice of Pharmacy、２１版；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia、Pa.、２００５年；Handbook of Pharmaceutical Excipients、６版；Roweら編; The Pharmaceutical Pressおよびthe American Pharmaceutical Association：２００９年；Handbook of Pharmaceutical Additives、３版；AshおよびAsh編；Gower Publishing Company：２００７年；Pharmaceutical Preformulation and Formulation、２版；Gibson編；CRC Press LLC: Boca Raton、Fla.、２００９年を参照されたい。

【０１１５】

一部の実施形態では、化粧品として許容される添加剤は、化粧品として許容される材料、組成物、またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体のフィラー、希釈剤、溶媒、もしくは封入材料を表す。一部の実施形態では、各添加剤は、化粧品製剤の他の成分と適合性であり、かつヒトおよび動物の組織または臓器と接触した使用に、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題もしくは合併症なしに、合理的な利益／危険比に見合って適しているという意味で化粧品として許容される。

【０１１６】

活性成分、例えば、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａが単独で投与されることが可能ではあるものの、多くの実施形態では、それは、医薬製剤または組成物中に存在する。したがって、本開示は、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａおよび薬学的に許容される添加剤を含む医薬製剤を提供する。医薬組成物は、下記のような医薬製剤の形態を採り得る。

【０１１７】

１つまたは複数の実施形態に従って、アンモニア酸化微生物の調製物は、所望の送達機序またはその投与形式を容易にするために製剤化することができる。本明細書に記載された製剤、例えば、医薬または化粧品製剤には、例えば、経口、経腸（頬側、舌下、口唇下、および直腸を含む）、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、および関節内を含む）、吸入（定量、加圧エアロゾル、ネブライザーまたは吹入器の様々なタイプを用いて発生し得る微粒子ダストまたはミストを含み、鼻腔内または経肺を含む）、鼻腔内、目、耳、直腸、注射、泌尿生殖器、および局所（皮膚、経皮、経粘膜、頬側、舌下、および眼内を含む）投与に適したものを含むが、最も適切な経路は、例えば、レシピエントの状態および障害に依存し得る。

【０１１８】
１つまたは複数の非限定的実施形態に従って、アンモニア酸化微生物を含む調製物は、対象に、例えば、化粧または治療目的で、溶液、懸濁、粉末、液体、滴剤、スプレー、エアロゾル、ミスト、エマルション、フォーム、クリーム、軟膏、ゲル、ヒドロゲル、樹脂、錠剤、カプセル剤、フィルム、坐剤、浣腸剤、ビデ、ペッサリー、インサート、パッチ、例えば、経皮パッチ、または移植可能なデバイス、例えば、ステント、カテーテル、膣リング、または子宮内避妊器具として投与することができる。
【０１１９】
所望の投与形式により、またはその他に、標的とされる送達により、生きているアンモニア酸化微生物を含む調製物を送達するために構成されるデバイスもまた開示される。
【０１２０】
１つまたは複数の実施形態に従って、調製物は、対象への、例えば、対象の標的組織、領域、系、または器官への標的とされる送達のために製剤化することができる。例えば、調製物は、対象の目、耳、鼻、泌尿生殖器系、呼吸器系、または消化管系への送達のために製剤化することができる。一部の実施形態では、標的とされる送達は、対象の状態または障害に基づく場合がある。例として、標的とされる送達のための製剤は、達成されるべき所望の局所的または全身作用、例えば、局所的もしくは全身的治療または化粧作用に基づく場合がある。一部の実施形態では、対象の標的組織、領域、系、または器官は、所望の局所または全身作用への関連に関して選択され得る。
【０１２１】
製剤は、単位剤形として好都合に提示することができ、薬学の技術分野において公知の方法のいずれかによって調製することができる。典型的には、方法は、活性成分（例えば、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ）を１つまたは複数の補助成分を含む医薬担体に付随させるステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方に均一および密接に付随させ、次に必要ならば、製品を所望の製剤に形作ることによって調製される。
【０１２２】
製剤は、それぞれが予め決定された量の、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａを含有するカプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤等の別個のユニットとして、粉末もしくは顆粒として；水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として；または水中油型液体エマルションもしくは油中水型液体エマルションとして提示され得る。製剤、例えば、溶液、エアロゾル、スプレー、およびミストは、複数回剤形、例えば、予め決定された数の投薬量、または単回剤形を含む包装された単位、例えば、単回用量を含む包装された単位として提示され得る。活性成分は、ボーラス、舐剤またはペースト剤としても提示され得る。様々な薬学的に許容される担体およびその製剤は、標準的な製剤専門書、例えばE. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。Wang, Y. J.およびHanson, M. A.、Journal of Parenteral Science and Technology、Technical Report No. 10、増補４２巻：２Ｓ号、１９８８年も参照されたい。
【０１２３】
アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ組成物は、例えば、即時放出または延長放出に適した形態で投与することができる。持続放出システムの適切な例には、適切なポリマー材料、例えば、成形品の形態の半透性ポリマーマトリックス、例えば、フィルム、もしくはマイクロカプセル；適切な疎水性材料、例えば、許容される油中のエマルションとして；またはイオン交換樹脂が含まれる。持続放出システムは、経口；直腸；非経口；嚢内；膣内；腹腔内；局所、例えば、粉末、軟膏、ゲル、滴剤または経皮パッチとして；頬側に；またはスプレーとして投与することができる。
【０１２４】
投与用調製物は、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの制御放出を与えるように適切に製剤化することができる。例えば、医薬組成物は、生分解性ポリマー、多糖ゼリー化および／もしくは生体接着性ポリマー、または両親媒性ポリマーのうちの

１つまたは複数を含む粒子の形態であってもよい。これらの組成物は、活性物質の制御放出を可能にするある特定の生体適合性特徴を示す。米国特許第５，７００，４８６号を参照されたい。

【０１２５】

例示的な組成物は、例えば、かさ増しのための結晶セルロース、懸濁化剤としてのアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウム、粘度増強剤としてのメチルセルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび／もしくはラクトースならびに／または他の添加剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤および滑沢剤、マンニトール、ラクトース、スクロースおよび／もしくはシクロデキストリンを含有し得る懸濁液を含んでもよい。そのような製剤に、セルロース（アビセル）またはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの高分子量添加剤も含まれ得る。そのような製剤は、ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＳＣＭＣ）、無水マレイン酸コポリマー（例えば、Ｇａｎｔｒｅｚ）などの粘膜接着を助けるための添加剤、およびポリアクリル酸コポリマー（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ　９３４）などの放出を制御するための薬剤も含むことができる。製作および使用を容易にするために滑沢剤、流動促進剤、香料、着色剤および安定化剤が添加されてもよい。界面活性剤は、双性イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、または陰イオン性界面活性剤であってもよい。

【０１２６】

本開示の実施形態で使用され得る界面活性剤などの添加剤には、ココアミドプロピルベタイン（ＣｏｌａＴｅｒｉｃ　ＣＯＡＢ）、ポリエチレンソルビトールエステル（例えば、Ｔｗｅｅｎ　８０）、エトキシル化ラウリルアルコール（ＲｈｏｄａＳｕｒｆ　６　ＮＡＴ）、ラウレス硫酸ナトリウム／ラウリルグルコシド／ココアミドプロピルベタイン（Ｐｌａｎｔａｐｏｎ　６１１　Ｌ　ＵＰ）、ラウレス硫酸ナトリウム（例えば、ＲｈｏｄａＰｅｘ　ＥＳＢ　７０　ＮＡＴ）、アルキルポリグルコシド（例えば、Ｐｌａｎｔａｒｅｎ　２０００　Ｎ　ＵＰ）、ラウレス硫酸ナトリウム（Ｐｌａｎｔａｒｅｎ　２００）、Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのカスチール石鹸、Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのカスチールベビー石鹸、ラウラミンオキシド（ＣｏｌａＬｕｘ　Ｌｏ）、ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）、ポリスルホン酸アルキルポリグルコシド（ＰｏｌｙＳｕｆａｎａｔｅ　１６０　Ｐ）、ラウリル硫酸ナトリウム（Ｓｔｅｐａｎｏｌ－ＷＡ　Ｅｘｔｒａ　Ｋ）およびその組合せのうち１つまたは複数が含まれる場合がある。Ｄｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのカスチール石鹸およびＤｒ．Ｂｒｏｎｎｅｒのベビー石鹸は、水、有機ココナツ油、水酸化カリウム、有機オリーブ油、公正取引有機大麻油、有機ホホバ油、クエン酸、およびトコフェロールを含む。

【０１２７】

一部の実施形態では、界面活性剤は、亜硝酸塩生成を起こさせる量のアンモニア酸化微生物とともに使用され得る。一部の実施形態では、調製物は、約０．０００１％未満から約１０％の界面活性剤を有し得る。一部の実施形態では、調製物は、約０．１％と約１０％の間の界面活性剤を有し得る。一部の実施形態では、使用される界面活性剤の濃度は、約０．０００１％と約１０％の間であってもよい。一部の実施形態では、調製物は、界面活性剤を実質的に含有しない場合がある。

【０１２８】

一部の実施形態では、製剤、例えば、調製物は、アンモニア酸化微生物の有効性、それらの送達を増強することができるか、または処置もしくは指示を増強することができる他の構成成分を含んでもよい。

【０１２９】

一部の実施形態では、キレート剤が調製物中に含まれ得る。キレート剤は、別の化合物、例えば、金属と結合し得る化合物であってもよい。キレート剤は、望まれない化合物を環境から除去する助けを提供する場合があり、または特定の化合物と環境、例えば、アンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化微生物の調製物、例えば、添加剤との接触を低減または排除するために保護様式で作用する場合がある。一部の実施形態では、調製物

は、キレート剤を実質的に含有しない場合がある。

【０１３０】

製剤は、また、抗酸化剤、緩衝剤、望ましくない微生物の増殖を防ぐ静菌薬、溶質、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含んでもよい水性および非水性無菌懸濁液を含有してもよい。製剤は、単位用量または複数回用量の容器、例えば、密封されたアンプルおよびバイアル中に提示されてもよく、使用直前に無菌液体担体、例えば、食塩水または注射用水の添加だけを要するフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されてもよい。即時溶液および懸濁液は、前記の種類の粉末、顆粒および錠剤から調製されてもよい。例示的な組成物は、例えば、マンニトール、１，３－ブタンジオール、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液などの適切な無毒の薬学的に許容される希釈剤もしくは溶媒、または合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む他の適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤、ならびにオレイン酸、またはクレモフォール（Cremaphor）を含む脂肪酸を含有し得る溶液または懸濁剤を含む。水性担体は、例えば、ｐＨ約３．０から約８．０、ｐＨ約３．５から約７．４、例えば、３．５から６．０、例えば、３．５から約５．０の等張緩衝溶液であってもよい。有用な緩衝液には、クエン酸ナトリウム－クエン酸およびリン酸ナトリウム－リン酸、および酢酸ナトリウム／酢酸緩衝液が含まれる。一部の実施形態では、組成物は、酸化剤を含まない。

【０１３１】

含まれる可能性がある添加剤は、例として、ヒト血清アルブミンまたは血漿調製物などのタンパク質である。所望であれば、医薬組成物は、また、湿潤剤または乳化剤、保存剤、およびｐＨ緩衝剤などのような少量の無毒の補助物質、例えば、酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートを含有してもよい。一部の実施形態では、添加剤、例えば、薬学的に許容される添加剤または化粧品として許容される添加剤は、抗接着剤、結合剤、コーティング剤、崩壊剤、フィラー、香料、着色剤、滑沢剤、流動促進剤、吸着剤、保存剤、または甘味剤を含んでもよい。一部の実施形態では、調製物は、添加剤を実質的に含有しない場合がある。

【０１３２】

一部の実施形態では、調製物は、本開示に列記された化合物または物質のうちの１つまたは複数を実質的に含有しない場合がある。

【０１３３】

スプレー、エアロゾル、またはミスト投与のための例示的な組成物には、例えば、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティーを増強するための吸収促進剤、および／または他の可溶化剤もしくは分散剤を含有し得る食塩水中の溶液が含まれる。好都合には、エアロゾル投与用の組成物において、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切な気体を使用して加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提示の形態で送達される。加圧エアロゾルの場合、投薬単位は、一定量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。例えば、ゼラチンのカプセル剤およびカートリッジを、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａと適切な粉末基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有するように製剤化することができる。ある特定の実施形態では、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、定量バルブからアクチュエーターとしても公知のエアロゾルアダプターを経由してエアロゾルとして投与される。任意選択で、安定剤も含まれ、かつ／または肺深部送達用の多孔性粒子が含まれる（例えば、米国特許第６，４４７，７４３号を参照されたい）。

【０１３４】

製剤は、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールなどの担体を用いて提示されてもよい。そのような担体は、典型的には常温で固体であるが、体温で液化および／または溶解してアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａを放出する。

【０１３５】
例示的な局所投与用組成物は、プラスチベース（ポリエチレンでゲル化した鉱物油）等の局所用担体を含む。一部の態様では、組成物および／または添加剤は、液体、固体、またはゲルのうちの１つまたは複数の形態であってもよい。例えば、懸濁液は、非限定的に、水、食塩水、リン酸緩衝食塩水、またはアンモニア酸化貯蔵緩衝液を含んでもよい。ゲル製剤は、非限定的に、寒天、シリカ、ポリアクリル酸（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標））、カルボキシメチルセルロース、デンプン、グアーガム、アルギネートまたはキトサンを含んでもよい。一部の実施形態では、製剤に、非限定的に塩化アンモニウムまたは硫酸アンモニウムを含むアンモニア源が補充されてもよい。
【０１３６】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物組成物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ組成物は、皮膚または他の標的組織へのＮＯの浸透を改善するように製剤化される。ＫＹゼリーまたは様々なヘアジェル等のゲル形成材料は、周囲空気へのＮＯ喪失への拡散バリアを提示するので、皮膚のＮＯ吸収を改善する。皮膚におけるＮＯレベルは、一般的に２０ｎＭ／Ｌを大きくは超えない。それは、そのレベルがＧＣを活性化し、局所血管拡張および過剰なＮＯの酸化的破壊を引き起こすからである。
【０１３７】
特に上に言及された成分に加えて、本明細書に記載された製剤は、問題となる製剤の種類に関して当技術分野において従来的な他の薬剤を含んでもよいことを理解すべきである。
【０１３８】
製剤、例えば、調製物、例えば、組成物は、容器の内容物を含むまたは含まずに約５０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、または２０００グラム未満であり得る重量を有する、容器、デリバリーシステム、または送達デバイス中に提供され得る。
【０１３９】
適切な単位投薬製剤は、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの本明細書前記の有効用量またはその適切な画分を含有する単位投薬製剤である。
【０１４０】
アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの治療有効量は、単一パルス用量として、ボーラス用量として、または時間をかけて投与されるパルス用量として投与され得る。したがって、パルス用量では、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａのボーラス投与が提供され、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａが対象に投与される期間が続き、第２のボーラス投与が続く。具体的で非限定的な例では、パルス用量は、１日のクールの間、１週間のクールの間、または１ヶ月のクールの間に投与される。
【０１４１】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物、例えば、製剤、例えば、組成物は、予め決定された日数の間適用することができる。これは、例えば、少なくとも部分的に、状態または疾患の重症度、処置に対する応答、適用される投薬量および用量頻度に基づいてもよい。例えば、調製物は、約１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、８４～９１日間、約１ヶ月間、約２ヶ月間、約３ヶ月間適用されてもよい。一部の実施形態では、アンモニア酸化細菌は、不定期間、例えば、１年より長い、５年より長い、１０年より長い、１５年より長い、３０年より長い、５０年より長い、７５年より長い間投与される。ある特定の態様では、調製物は、約１６日間適用されてもよい。
【０１４２】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物、例えば、製剤、例えば、組成物は、１日当たり予め決定された回数適用されてもよい。これは、例えば、少なくとも部分

的に、状態または疾患の重症度、処置に対する応答、適用される投薬量および用量頻度に基づいてもよい。例えば、調製物は、１日当たり１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４回適用されてもよい。

【０１４３】

一部の実施形態では、調製物は、１日当たり１回適用されてもよい。他の実施形態では、調製物は、１日当たり２回適用されてもよい。一部の実施形態では、調製物は、ある特定の日数の間第１の予め決定された量、およびある特定の後続の日数の間、第２の予め決定された量で適用されてもよい。一部の実施形態では、調製物は、約１６日間適用されてもよい。

【０１４４】

１つまたは複数の実施形態に従って、調製物は、一般に、対象と関連する生理学的環境に適合し得る。少なくとも一部の実施形態では、組成物は、実質的に中性のｐＨまたは生理学的ｐＨ、例として、意図した送達、投与、または所望の作用のために標的部位に通常普及しているｐＨを有するように製剤化される。組成物は、約５．５から約８．５の間のｐＨを有するように製剤化することができる。組成物は、対象に関連する生理学的環境の標的部位と適合可能な条件、例えば、ｐＨ、等張性を含むように製剤化することができる。

【０１４５】

調製物は、例えば、局所的または全身的な経粘膜送達および／または循環用に製剤化することができる。一部の実施形態では、調製物は、アンモニア酸化微生物、その産物、またはその副産物（例えば、硝酸塩、亜硝酸塩、ＮＯ、またはＣｏＱ８）が、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％で、沈着または標的組織に浸透するように製剤化することができる。調製物は、アンモニア酸化微生物、その産物、またはその副産物の１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％が、沈着または標的組織に浸透するかまたは循環に入るように製剤化することができる。

【０１４６】

１つまたは複数の実施形態に従って、調製物は、対象への投与用溶液、懸濁液、エマルション、クリーム、軟膏、ゲル、ヒドロゲル、または液体、例えば、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミスト、錠剤、カプセル剤、またはデバイスの形態で存在してもよい。

【０１４７】

１つまたは複数の実施形態に従って、アンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、製剤、または生成物は、それが作製されている間および／またはその完了時に品質管理および／または試験を受ける場合がある。すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる国際（ＰＣＴ）特許出願公開第ＷＯ２０１５／１７９６６９号（２０１５年５月２１日に出願した国際（ＰＣＴ）特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０３２０１７号）は、アンモニア酸化微生物を含む材料を調製する様々な方法およびこのような材料を試験する様々な方法について記載する。例えば、１つまたは複数のパラメータ、例えば、ＯＤレベル、ｐＨレベル、老廃物レベル、栄養レベル、夾雑物レベル、酸化速度、亜硝酸塩レベル、タンパク質濃度は、アンモニア酸化微生物を含む調製物を査定または評価するために予め決定された値と比較することができる。

【０１４８】

本開示は、とりわけ、本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物を含む調製物を含むキットを提供する。製剤は、アンモニア酸化微生物の別個の単位、例えば、固体、液体、または気体製剤を含んでもよい。製剤、例えば、溶液、エアロゾル、スプレー、およびミストは、複数回剤形（複数回使用）、例えば、予め決定された数の投薬量、または単回剤形（単回使用）、例えば、単回用量を含む包装された単位として提示され得る。アンモニア酸化微生物の調製物は、少なくとも約１ｍｌ未満、約１ｍｌ、約５ｍｌ、約１０ｍｌ、約２０ｍｌ、約２５ｍｌ、約４０ｍｌ、約５０ｍｌ、約６０ｍｌ、約７０ｍｌ、約８０ｍ

ｌ、約９０ｍｌ、約１００ｍｌ、または約１００ｍｌを超える体積を保持するよう構成されたデバイスまたは容器中に包装され得る。

【０１４９】

キットは、調製物の投与用の１つまたは複数のデバイス、例えば、シリンジ、針、カテーテル、浣腸剤、ガラス球、ピペット（目または耳ドロッパー）、および当技術分野で公知の薬物投与用の他のデバイスをさらに含んでもよい。キットは、使用のための説明書、例えば、本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物の投与のための説明書またはアンモニア酸化微生物の投与を含む組合せ療法のための説明書を含んでもよい。キットは、本明細書に開示されたアンモニア酸化調製物と併せて投与するための第２のまたは次の組成物を含んでもよい。例として、キットは、アンモニア酸化微生物の産物もしくは副産物を含む補充物もしくは組成物、アンモニア酸化微生物の増殖または代謝を促進する組成物、アンモニア酸化微生物の産物または副産物の生成を促進する組成物、ウレアーゼ活性を促進する組成物、またはアンモニア酸化微生物との相乗効果を有する組成物、または関連する疾患、障害、もしくは関連する疾患もしくは障害の症状を処置する、例えば、処置することが承認されているかまたは処置するために通常使用される組成物もしくは医薬品薬剤、例えば抗炎症性組成物を含んでもよい。キットは、本明細書に開示された「バイオームに無害である」または「バイオーム適合性」生成物、例えば、１つまたは複数のマイクロバイオーム適合性化粧製品を含んでもよい。キットに含有される任意の製品は、標的適応症を処置するために特異的に製剤化されてもよく、かつ／または本明細書に記載された所望の形式の送達のために特異的に製剤化されてもよい。

【０１５０】

天然生成物；消費者製品

一部の特定の実施形態では、本明細書で論じられるアンモニア酸化微生物を含む調製物は、天然生成物または消費者製品であり得る。他の実施形態では、アンモニア酸化微生物の調製物は、代わりに、天然生成物または消費者製品と併せて使用することができる。

【０１５１】

アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、多様な天然生成物に付随する場合があり、そのような製品の例は後述される。これらの天然生成物は、本開示全体にわたり開示される製剤、組成物、または調製物からなってもよい。

【０１５２】

天然生成物は、商業目的の製品であるかまたはそれを含んでもよく、天然源から生成された化粧品、栄養補助食品、および食品、例えば、食品、食事補助食品、医療食、食品添加物、機能性食品（nutraceutical）、または飲料を指し得る。天然生成物は、例えば、疾患または状態の処置において、治療上有益であり得る薬理学的または生物学的活性を有し得る。天然生成物は、伝統薬、美容術目的のトリートメント、およびスパトリートメント中に含まれ得る。本明細書で言及される天然生成物は、１種または複数の他の構成成分、例えば、添加剤を含む調製物または製剤に組み込まれる天然生成物として記載された構成成分のうちのいずれか１種または複数を含んでもよい。天然生成物と言及される調製物または製剤は、本明細書に定義された天然生成物と、１種または複数の追加の構成成分または成分とを含んでもよい。本開示を通じて論じられた組成物、調製物、または製剤のいずれかは、１種または複数の天然生成物であるかまたはそれを含んでもよい。

【０１５３】

一部の実施形態では、天然生成物または強化天然生成物は、泥、水、食物由来の生成物、植物由来の生成物、エキス、および油のうちの少なくとも１つを含んでもよい。天然生成物または強化天然生成物は、スパトリートメントにおいて使用されてもよい。一部の実施形態では、天然生成物または強化天然生成物は、粉末、クリーム、ローション、ラップ、スクラブ、アイマスク、フェイシャルマスク、ボディマスク、エアロゾル、例えば、ミスト、スプレー、膏薬、ワイプ、スティック、包帯、または浸液のうちの少なくとも１つに組み込まれてもよい。

【０１５４】

一部の実施形態では、天然生成物または強化天然生成物は、ベビー製品、例えば、ベビーシャンプー、ベビーローション、ベビーオイル、ベビーパウダー、ベビークリーム；浴用調製物、例えば、バスオイル、タブレット、ソルト、バブルバス、バスカプセル；アイメークアップ用調製物、例えば、アイブローペンシル、アイライナー、アイシャドー、アイローション、アイメークアップリムーバー、マスカラ；香料調製物、例えば、コロン、オードトワレ、香水、パウダー（ダスティングおよびタルカム）、サシェ；毛髪用調製物、例えば、毛髪コンディショナー、ヘアスプレー、ヘアストレート剤、パーマネントウェーブ剤、リンス、シャンプー、トニック、調髪料、整髪補助剤、ウェーブセット剤；毛髪着色用調製物、例えば、毛髪染料およびヘアカラー、染毛剤、着色用ヘアリンス、着色用ヘアシャンプー、着色ヘアライトナー、ヘアブリーチ；メークアップ用調製物、例えば、フェイスパウダー、ファンデーション、レッグおよびボディペイント、口紅、メークアップベース、頬紅、メークアップ定着剤；マニキュア用調製物、例えば、ベースコートおよびアンダーコート、キューティクル軟化剤、ネイルクリームおよびローション、ネイルエクステンダー、ネイルポリッシュおよびエナメル、ネイルポリッシュおよびエナメルリムーバー；口腔衛生製品、例えば、歯磨剤、マウスウォッシュおよびブレスフレッシュナー；浴用石鹸および洗剤、デオドラント、ビデ、女性用衛生デオドラント；シェービング用調製物、例えば、アフターシェーブローション、髭軟化剤、タルカム、プレシェーブローション、シェービングクリーム、シェービングソープ；スキンケア用調製物、例えば、クレンジング、脱毛剤、顔および首、身体および手、足用パウダーおよびスプレー、保湿料、夜用調製物、ペーストマスク、スキンフレッシュナー；ならびに日焼け用調製物、例えば、ジェル、クリーム、およびリキッド、および屋内タンニング用調製物のうちの少なくとも１つとして提供されてもよく、またはその中に配置されてもよい。

【０１５５】

アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、多様な消費者製品に付随する場合があり、そのような製品の例は後述されるが、本開示全体にわたり開示される製剤、組成物、または調製物からなってもよい。一部の実施形態では、製品に付随するアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、製品と混和され、例えば、製品全体に均一に広げられ、一部の実施形態では、製品に付随するアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、製品上に積層される。

【０１５６】

一部の実施形態では、調製物は、パウダー、化粧品、クリーム、スティック、エアロゾル、例えば、ミスト、膏薬、ワイプ、もしくは包帯中に配置されるか、またはそれとして提供されてもよい。

【０１５７】

一部の実施形態では、アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは粉末に付随する。粉末は、典型的には相互に付着していない小型粒子状固体であって、傾けたときに自由に流れることができる小型粒子状固体である。消費者の使用のための例示的な粉末には、タルカム粉末および一部の化粧品（例えば、パウダーファンデーション）が含まれる。

【０１５８】

一部の実施形態では、アンモニア酸化細菌は化粧品に付随する。化粧品は、人間の外見を変化させることを意図する、局所適用用物質、例えば、リキッドファンデーション、パウダーファンデーション、紅、または口紅であってもよく、調製物と称され得る。化粧品は、食品医薬品局の規制、例えば、連邦規則集第２１編第７２０．４条に列挙される任意の物質であってもよい。

【０１５９】

一部の実施形態では、アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、化粧品に付随する。化粧品は、人間の外見を変化させることを意図する、局所適用用物質、例えば、リキッドファンデーション、パウダーファンデーション、紅、または口紅であってもよい。他の構成成分は、化粧品製剤分野の当業者によって選択されるような化粧調製物、

例えば、水、鉱物油、着色剤、香水、アロエ、グリセリン、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ｐＨ緩衝剤、ＵＶブロック剤、シリコーン油、天然油、ビタミンＥ、薬草濃縮物、乳酸、クエン酸、タルク、粘土、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化亜鉛、デンプン、尿素、およびエリソルビン酸、または本明細書に開示された添加剤を含む、当業者に公知の任意の他の添加剤等に添加されてもよい。

【０１６０】

調製物、例えば、化粧品は、ベビー製品、例えば、ベビーシャンプー、ベビーローション、ベビーオイル、ベビーパウダー、ベビークリーム；浴用調製物、例えば、バスオイル、タブレット、ソルト、バブルバス、バスカプセル；アイメークアップ用調製物、例えば、アイブローペンシル、アイライナー、アイシャドー、アイローション、アイメイクリムーバー、マスカラ；香料調製物、例えば、コロン、オードトワレ、香水、パウダー（ダスティングおよびタルカム）、サシェ；毛髪用調製物、例えば、毛髪コンディショナー、ヘアスプレー、ヘアストレート剤、パーマネントウェーブ剤、リンス、シャンプー、トニック、調髪料、整髪補助剤、ウェーブセット剤；毛髪着色用調製物、例えば、毛髪染料およびヘアカラー、染毛剤、着色用ヘアリンス、着色用ヘアシャンプー、着色ヘアライトナー、ヘアブリーチ；メークアップ用調製物、例えば、フェースパウダー、ファンデーション、レッグおよびボディペイント、口紅、メークアップベース、頬紅、メークアップ定着剤；マニキュア用調製物、例えば、ベースコートおよびアンダーコート、キューティクル軟化剤、ネイルクリームおよびローション、ネイルエクステンダー、ネイルポリッシュおよびエナメル、ネイルポリッシュおよびエナメルリムーバー；口腔衛生製品、例えば、歯磨剤、マウスウォッシュおよびブレスフレッシュナー；浴用石鹸および洗剤、デオドラント、ビデ、女性用衛生デオドラント；シェービング用調製物、例えば、アフターシェーブローション、髭軟化剤、タルカム、プレシェーブローション、シェービングクリーム、シェービングソープ；スキンケア用調製物、例えば、クレンジング、脱毛剤、顔および首、身体および手、足用パウダーおよびスプレー、保湿料、夜用調製物、ペーストマスク、スキンフレッシュナー；ならびに日焼け用調製物、例えば、ジェル、クリーム、およびリキッド、および屋内タンニング用調製物のうちの少なくとも１つであってもよい。

【０１６１】

一部の実施形態では、本明細書に記載された製剤、組成物、または調製物は、ベビー製品、例えば、ベビーシャンプー、ベビーローション、ベビーオイル、ベビーパウダー、ベビークリーム；浴用調製物、例えば、バスオイル、タブレット、ソルト、バブルバス、バスカプセル；パウダー（ダスティングおよびタルカム）、サシェ；毛髪用調製物、例えば、毛髪コンディショナー、リンス、シャンプー、トニック、フェースパウダー、キューティクル軟化剤、ネイルクリームおよびローション、口腔衛生製品、マウスウォッシュ、浴用石鹸、ビデ、女性用衛生デオドラント；シェービング用調製物、例えば、アフターシェーブローション、スキンケア用調製物、例えば、クレンジング、顔および首、身体および手、足用パウダーおよびスプレー、保湿料、夜用調製物、ペーストマスク、スキンフレッシュナー；ならびに日焼け用調製物、例えば、ジェル、クリーム、およびリキッドのうちの少なくとも１つを含む、それとして提供されるか、またはその中に配置されてもよい。

【０１６２】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、エアロゾル、スプレー、またはミストに付随し、これらの用語は交換可能に使用され得る。エアロゾルは、典型的には、空気等の気体中の微細固体粒子または微細液滴のコロイドである。エアロゾルは、加圧下のベッセル中にＮ．ｅｕｔｒｏｐｈａ（および任意選択で担体）を入れ、次に、バルブを開放して内容物を放出させることによって創出することができる。容器は、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａの生存能と適合性の圧力レベルだけをかけるように設計することができる。例として、高圧は、短時間だけかけられる場合があり、かつ／または圧力は、生存能を損なわないように十分低い場合がある。消費者がエアロゾルを使用する例には、日焼け止め、デオドラント、香水、ヘアスプレー、および昆虫忌避剤が含まれる。エアロゾルは、スプレーまたはミストとも称され得る。

【０１６３】
アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａを含む組成物は、また、保湿剤、脱臭剤、芳香剤、着色料、昆虫忌避剤、クレンジング剤、またはＵＶブロック剤のうちの１つまたは複数を含んでもよい。
【０１６４】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、布、糸、またはスレッドに付随する。例えば、靴、靴の中敷き、パジャマ、スニーカー、ベルト、帽子、シャツ、下着、スポーツウエア、ヘルメット、タオル、手袋、靴下、包帯および類似物などの衣料品も、アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａで処理される場合がある。シーツ、枕、枕カバー、および毛布を含む寝具もアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａで処理される場合がある。一部の実施形態では、ある期間洗浄することができない皮膚領域も、アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａと接触される場合がある。例えば、傷害を負った手足を治癒プロセスの間に固定する整形外科用ギプスに囲まれた皮膚、および縫合された創傷などの、適正な治癒のために乾燥したままでなければならない傷害付近の領域は、アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａとの接触から利益を得る場合がある。
【０１６５】
一部の態様では、本開示は、本明細書に記載されたアンモニア酸化微生物を含む装着品を提供する。装着品は、歩行を妨げない方法で使用者の身体に密接に付随することができる軽量品であってもよい。装着品の例には、腕時計、リストバンド、ヘッドバンド、ヘアゴム、ヘアネット、シャワーキャップ、帽子、ヘアピース、および宝飾品が含まれる。本明細書に記載されたアンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ株を含む装着品は、例えば、皮膚障害の処置もしくは予防、低亜硝酸塩レベルと関連する疾患もしくは状態の処置もしくは予防、体臭の処置もしくは予防、対象に一酸化窒素を供給するための処置、または微小生物の増殖を阻害するための処置のうちの１つまたは複数を提供する濃度で提供されてもよい。
【０１６６】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａは、毛髪と接触するように意図された製品、例えば、ブラシ、櫛、シャンプー、コンディショナー、ヘッドバンド、ヘアゴム、ヘアネット、シャワーキャップ、帽子、およびヘアピースに付随する。皮膚表面から離れて毛髪上で形成された一酸化窒素は、帽子、スカーフまたはフェイスマスクの中に捕捉され、吸入空気に方向付けられてもよい。
【０１６７】
おむつなどの、ヒト対象の表面と接触している物品には、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａが付随する場合がある。おむつは、失禁した個体によって生成された尿および便を保持および含有するように設計されているので、尿および便中の尿素は、皮膚および糞便性細菌によって加水分解されて、刺激性でおむつかぶれを引き起こすおそれがある遊離アンモニアを形成する可能性がある。アンモニア酸化細菌、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａなどの尿素を亜硝酸塩またはナイトレートに代謝する細菌の組込みは、遊離アンモニアの放出を回避することができ、亜硝酸塩および最終的にＮＯを放出する場合があり、ＮＯは、小児および失禁する成人の両方のための健康な皮膚の維持を助ける場合がある。おむつ内での一酸化窒素の放出は、ヒトの便中に存在する疾患起炎生物にも抗微小生物効果を有し得る。この効果は、使い捨ておむつが廃棄物として廃棄後であっても持続することができ、汚れた使い捨ておむつとの接触による疾患伝染の発生率を低減し得る。
【０１６８】
一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａを含む製品は、包装されている。包装は、製品を圧縮するまたはそれを損傷、汚損、または劣化から保護するように役立ち得る。包装は、例えば、プラスチック、紙、厚紙、または木材を含む場合がある。一部の実施形態では、包装は、細菌不透過性である。一部の実施形態で

は、包装は、酸素および／または二酸化炭素透過性である。
【０１６９】
アンモニア酸化微生物を用いた処置方法
１つまたは複数の実施形態に従って、対象は、アンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化微生物を含む調製物の投与により処置され得る。本明細書で使用されるとき、対象の処置は、化粧または治療の結果のためにアンモニア酸化微生物組成物を投与することを含んでもよい。例として、処置は、状態、症状、もしくは状態に付随する副作用を処置もしくは軽減すること、または所望の化粧作用を達成することを含んでもよい。
【０１７０】
対象は、動物、哺乳動物、ヒト、非ヒト動物、家畜動物、または伴侶動物を含んでもよい。対象は、雌または雄であってもよい。対象は、様々な皮膚のタイプを有してもよい。対象は、健康歴および／または遺伝的素因を含む様々な健康に関するプロファイルを有してもよい。対象は、一般に、正常なマイクロバイオーム、例えば、生理学的マイクロバイオーム、または撹乱されたマイクロバイオームを有してもよい。対象は、以下の民族／人種：アジア人、黒人もしくはアフリカ系米国人、ヒスパニックもしくはラテン系米国人、白人、または多民族のうちの１つとして特徴付けることができる。対象は、１歳未満、または１～５歳、５～１０歳、１０～２０歳、２０～３０歳、３０～４０歳、４０～５０歳、５０～６０歳の間、または６０歳を超える年齢であってもよい。
【０１７１】
対象を処置するために使用され得るアンモニア酸化微生物は、本出願に記載されたすべてのアンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａ組成物、例えば、最適化されたアンモニア酸化微生物、例としてＤ２３株の精製調製物を含む。
【０１７２】
方法は、治療製品または化粧製品を投与、または送達するために提供され得る。方法は、対象に、生きたアンモニア酸化微生物を含む調製物を投与することまたは導入することを含んでもよい。調製物は、標的適応症を処置するために製剤化され、かつ／または所望の送達形式のために製剤化することができる。
【０１７３】
１つまたは複数の実施形態に従って、生きたアンモニア酸化微生物を含む調製物は、対象の第１の組織に投与することができる。第１の組織は、沈着組織であり得る。第１の組織は、標的組織または標的組織以外の組織であり得る。生きたアンモニア酸化微生物、またはその産物、例えば、亜硝酸塩および／または一酸化窒素は、次に、例えば、拡散によって、第２の組織へと移動するかまたは輸送され得る。第２の組織は、標的組織であり得る。標的組織は、所望の局所または全身作用に関連し得る。標的組織は、処置される適応症、障害、または状態と関連し得る。
【０１７４】
アンモニア酸化微生物調製物は、例えば、化粧または治療作用のために、皮膚に投与することができる。例として、投与は、化粧処置、利益、または作用をもたらし得る。一部の実施形態では、投与は、脂性の外観、毛穴の外観、つや、しみ、皮膚の色調の均一性、視覚的滑らかさ、および触覚的滑らかさのうちの１つまたは複数の処置または改善を提供し得る。一部の実施形態では、対象の化粧による外観は、皮膚の健康の改善をもたらすことができるように変更され得る。加齢の徴候は、低減されるか、遅らされるか、または逆転され得る。投与は、皮膚および／または頭皮の状態および／または質の質的改善をもたらし得る。対象の皮膚の滑らかさ、水和、硬さ、および／または柔らかさが改善され得る。本開示はまた、体臭を低減する方法を提供する。
【０１７５】
投与は、治療処置、利益、または効果をもたらし得る。本開示は、対象に、亜硝酸塩および一酸化窒素を供給する方法を提供する。本開示は、アンモニア酸化微生物を使用する、疾患、障害、感染、および状態の抑制、処置、または予防のための様々な方法を提供する。アンモニア酸化微生物は、例として、低亜硝酸塩レベルに関連する様々な疾患、皮膚

疾患、および病原性細菌によって引き起こされる疾患を処置するために使用され得る。一部の実施形態では、投与は、炎症の低減をもたらし得る。実際に、局所または全身の抗炎症作用が実証され得る。一部の非限定的実施形態では、炎症は、下方調節され得る。少なくとも一部の実施形態では、微生物の増殖は阻害され得る。皮膚および全体的な健康は改善され得る。不十分な循環は強化され得る。内皮機能は促進され得る。標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルの変化は実証され得る。一部の実施形態では、投与、例えば、有効量の投与は、標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルをモジュレートするか、変化させるか、または変更させ得る。一部の実施形態では、投与、有効量の投与は、標的組織におけるまたは循環中の亜硝酸塩またはＮＯのレベルの増加を招き得る。

【０１７６】

本明細書に開示された組成物の投与は、例えば、局所的または全身的に、経粘膜送達および／または循環を提供し得る。一部の実施形態では、投与は、アンモニア酸化微生物、その産物、またはその副産物（例えば、硝酸塩、亜硝酸塩、ＮＯ、またはＣｏＱ８）が、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％、沈着または標的組織に浸透することをもたらし得る。少なくとも一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、その産物、またはその副産物の１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、または１００％は、本明細書に開示された組成物の投与の際に、沈着もしくは標的組織に浸透するかまたは循環に入る。

【０１７７】

本開示の調製物および方法は、対象に関連する環境から望ましくない微生物の量の低減をもたらし得る。本明細書に記載されたアンモニア酸化微生物は、例えば、乏しい栄養素を消費する、または他の生物に有害な副産物を発生する、例えば、望ましくない生物の増殖の助けとならないｐＨレベルに変化させることによって、他の生物を駆逐し得る。

【０１７８】

本開示はまた、損なわれた治癒能を有する患者、例えば、糖尿病患者におけるような、慢性創傷を含む創傷治癒を促進する方法を提供する。アンモニア酸化微生物を含む包帯は、任意選択で、創傷に適用され得る。

【０１７９】

多くの現代の変性疾患がＮＯ種の欠如によって引き起こされ得ること、および標的組織に直接または標的組織に拡散により、ＡＯＭがそれらの種を供給するように投与され得ることが認識されている。ＡＯＭの適用は、長期にわたる医学的状態を回復させ得る。ある特定の実施形態では、特に、外部皮膚からＡＯＭを除去する陰イオン洗剤を用いた現代の入浴習慣を埋め合わせるために、ＡＯＭが対象に適用される。

【０１８０】

１つまたは複数の実施形態に従って、ＡＯＭは、アンモニアを、炎症プロセスにおいて十分に立証されたシグナル伝達分子である亜硝酸塩、抗微生物化合物、および一酸化窒素へと変換する。

【０１８１】

本開示は、とりわけ、マイクロバイオームの組成物をモジュレートする、例えば、環境、例えば、表面、例えば、対象の表面におけるマイクロバイオームの比率をモジュレートするかまたは変化させる方法を提供する。それは、順番に、健康に関連する利益を示し得る。方法は、対象に、アンモニア酸化微生物を含む調製物を投与することを含んでもよい。一部の実施形態では、投与、例えば、適用の量および頻度は、病原性微生物の比率を低減するのに十分であり得る。

【０１８２】

対象、例えば、ヒト対象へのアンモニア酸化微生物の適用は、マイクロバイオームにおける予想外の変化をもたらす可能性がある。それは、通常の共生非病原種の比率増加および潜在的病原生物、病原生物、または疾患起炎生物の比率低減をもたらす可能性がある。

【０１８３】
非病原細菌の比率増加は、予め決定された期間、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、１週間、２週間、３週間、もしくは４週間未満、または１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、８４～９１日未満で起こり得る。
【０１８４】
病原性細菌の比率減少は、予め決定された期間、例えば、１日、２日、３日、４日、５日、１週間、２週間、３週間、もしくは４週間未満、または１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、８４～９１日未満で起こり得る。
【０１８５】
１つまたは複数の実施形態に従って、対象は、処置の必要性について評価され得る。一部の実施形態では、対象は、処置を必要としている対象に基づいて選択され得る。本開示は、対象から試料を入手することおよび試料を分析することをさらに提供し得る。一部の実施形態では、対象は、例えば、予め決定された時間間隔で、処置の前、間、および／または後に評価され得る。
【０１８６】
１つまたは複数の実施形態に従って、投与は、健康に関連する状態の発生前、間、もしくは後に、またはその前兆、誘発、もしくは症状に応じて実施することができる。１つまたは複数の実施形態に従って、第２の量の調製物、例えば、第２の用量が、対象に投与され得る。
【０１８７】
ある特定の態様では、本開示は、アンモニア酸化微生物、例えば、Ｎ．ｅｕｔｒｏｐｈａおよび第２の処置、例えば、治療薬を含む組合せ療法を提供する。例として、本開示は、２つの（またはそれより多い）治療法の物理的混合を提供する。他の実施形態では、２つの（またはそれより多い）治療法は、別々の製剤として組み合わせて投与される。第２の治療法は、例えば、関連する疾患、障害、または関連する疾患もしくは障害の症状を処置する、例えば、処置することが承認されているかまたは処置するのに通常使用される医薬品薬剤、外科手術、診断、または任意の他の医学アプローチであってもよい。第２の処置は、投与前または後に投与することができる。有効量は、第２の処置と同時に投与することができる。第２の処置は同一または異なる送達形式によって投与することができる。対象は、調製物の投与時に治療レベルの第２の処置を有し得る。ある特定の実施形態では、第２の処置は、抗炎症作用をもたらすかまたは標的部位の炎症を低減するために投与することができる。少なくとも一部の実施形態では、調製物は、アンモニア酸化微生物の産物または副産物、例えば、亜硝酸塩、硝酸塩、一酸化窒素、ＣｏＱ８と同時にまたはそれと併せて投与することができる。少なくとも一部の実施形態では、調製物は、アンモニア酸化微生物の増殖もしくは代謝を促進するか、アンモニア酸化微生物の産物もしくは副産物の生成を促進するか、ウレアーゼ活性を促進するか、またはアンモニア酸化微生物と相乗効果を有する組成物、例えば、アンモニア、アンモニウム塩、尿素、およびウレアーゼと同時にまたはそれと併せて投与することができる。
【０１８８】
調製物は、マイクロバイオーム洗浄調製物、例えば、局所または全身抗生物質と一緒に投与することができる。調製物は、洗浄調製物または腸洗浄の投与後に投与することができる。調製物は、外科的手順、診断手順、もしくは自然事象、例えば、娩出の前または後に投与することができる。調製物は、移植可能または侵襲デバイスの沈着前、間、または後に投与することができる。
【０１８９】
１つまたは複数の実施形態に従って、調製物は、鎮痛薬または予防薬として投与するこ

とができる。調製物は、自己投与することができる。調製物の投与は、デバイスに補助され得る。

【０１９０】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物、例えば、アンモニア酸化微生物の調製物は、適用当たり、１日当たり、１週間当たり、または１ヶ月当たり約10^3～10^4ＣＦＵ、10^4～10^5ＣＦＵ、10^5～10^6ＣＦＵ、10^6～10^7ＣＦＵ、10^7～10^8ＣＦＵ、10^8～10^9ＣＦＵ、10^9～10^{10}ＣＦＵ、10^{10}～10^{11}ＣＦＵ、10^{11}～10^{12}ＣＦＵ、10^{12}～10^{13}ＣＦＵ、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵであるかまたは約10^3～10^4ＣＦＵ、10^4～10^5ＣＦＵ、10^5～10^6ＣＦＵ、10^6～10^7ＣＦＵ、10^7～10^8ＣＦＵ、10^8～10^9ＣＦＵ、10^9～10^{10}ＣＦＵ、10^{10}～10^{11}ＣＦＵ、10^{11}～10^{12}ＣＦＵ、10^{12}～10^{13}ＣＦＵ、もしくは10^{13}～10^{14}ＣＦＵを超える用量で投与される。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、適用当たりまたは１日当たり、約10^9～10^{10}ＣＦＵ、例えば、約1×10^9～5×10^9、1×10^9～3×10^9、または1×10^9～10×10^9ＣＦＵの用量で投与される。

【０１９１】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、１用量当たり約１～２、２～５、５～１０、１０～１５、１２～１８、１５～２０、２０～２５、または２５～５０ｍｌの体積で投与される。一部の実施形態では、溶液は、約10^8～10^9、10^9～10^{10}、または10^{10}～10^{11}ＣＦＵ／ｍｌの濃度である。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、１日当たり１５ｍｌ用量２回として投与され、各用量は10^9ＣＦＵ／ｍｌの濃度である。

【０１９２】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、１日当たり１、２、３、または４回投与される。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、１週間当たり１、２、３、４、５、または６回投与される。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、入浴のすぐ後に投与される。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、就寝のすぐ前に投与される。

【０１９３】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、約１～３、３～５、５～７、７～９、５～１０、１０～１４、１２～１８、１２～２１、２１～２８、２８～３５、３５～４２、４２～４９、４９～５６、４６～６３、６３～７０、７０～７７、７７～８４、８４～９１日間、例えば、約１ヶ月間、約２ヶ月間、約３ヶ月間投与される。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物は、不定期間、例えば、１年より長い、５年より長い、１０年より長い、１５年より長い、３０年より長い、５０年より長い、７５年より長い間投与される。

【０１９４】

アンモニア酸化微生物の鼻腔内系への投与

本明細書に記載された製剤（例えば、調製物または組成物）には、例えば、局所投与、吸入、および嗅覚伝達による鼻腔内送達に適するものが含まれ得る。アンモニア酸化微生物調製物は、化粧または治療目的のために鼻腔に投与することができる。例として、組成物は、化粧的または治療的使用のために製剤化されたものを含む。

【０１９５】

任意のアンモニア酸化微生物（ＡＯＭ）を使用することができるが、但し、それが、鼻腔経路内で生存することができることを条件とする。一般に、鼻腔経路は、約３８°の温度であってもよく、鼻分泌物の浸透圧強度を有する流体を含有することができる。

【０１９６】

本明細書に開示された組成物は、鼻腔経路、喉、または肺に刺激を与えない流体、例えば、本明細書に以前に開示された食塩水、空気、緩衝食塩水、またはＡＯＭ貯蔵緩衝液中に懸濁または分散されたＡＯＭを含んでもよい。空気中に分散された凍結乾燥ＡＯＭもま

た使用することができる。等張食塩水（例えば、蒸留水中約０．９％のＮａＣｌ）、希釈された海水、および希釈されていない海水は、一般的な鼻刺激物であり、本明細書に開示された組成物に対するビヒクルとして使用することができる。

【０１９７】

一部の実施形態では、本明細書に開示された組成物は、亜硝酸塩の少ない担体流体を含んでもよい。他の実施形態では、亜硝酸塩は、保存剤、緩衝液として、または鼻分泌物の通常の亜硝酸塩レベルを補うために添加することができる。鼻上皮が、ｎＮＯＳからＮＯを生じる場合、ＮＯのかなりの部分が、鼻粘液層における亜硝酸塩として捕捉され得る。ＡＯＭは、亜硝酸塩およびＮＯを生じる場合があり、その結果、亜硝酸塩は、アンモニア源をＡＯＭの生きている培養物に添加することによって、組成物中で自己発生し得る。

【０１９８】

鼻腔内製剤（例えば、調製物または組成物）は、単位剤形として好都合に提示することができ、薬学または美容学の技術分野において公知の方法のいずれかによって調製することができる。典型的には、方法は、活性成分（例えば、アンモニア酸化微生物）を１つまたは複数の補助成分を構成する医薬担体に付随させるステップを含む。一般に、医薬または化粧製剤は、活性成分を液体担体もしくは微粉化固体担体またはその両方に均一および密接に付随させ、次に必要ならば、製品を所望の製剤に形作ることによって調製される。

【０１９９】

鼻腔内製剤は、別個の単位として提示され、それぞれ、水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液としての、粉末もしくは顆粒としての、または水中油型もしくは油中水型液体エマルションとしてのそれぞれが予め決定された量の活性成分を含有する別個の単位として提示され得る。様々な薬学的に許容される担体およびその製剤は、標準的な製剤専門書、例えばE.W. MartinによるRemington's PharmaceuticalSciencesに記載されている。Wang, Y.J.およびHanson,M.A.、Journal of Parenteral Science and Technology、Technical Report No. 10、増補４２巻：２Ｓ号、１９８８年；Aulton,M.およびTaylor, K.、Aulton'sPharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines、第５版、２０１７年; Antoine, A.、Gupta M.R.、およびStagner, W.C.、Integrated Pharmaceutics:Applied Preformulation、Product Design, and RegulatoryScience、２０１３年；ならびにWilliams, R.、Taft,D.、およびMcConville, J.、AdvancedDrug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes、Drugs and the Pharmaceutical Sciences、１７２巻、２００７年も参照されたい。

【０２００】

本明細書に開示された組成物は、鼻腔内投薬製剤中で調製することができる。アンモニア酸化微生物は、化粧または治療目的のために鼻腔内投与することができる。鼻腔内製剤は、一般に、鼻腔の様々な内皮および粘膜を通じた吸収を意図する。例として、組成物は、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤、エマルション、または坐剤として調製することができる。それぞれの剤形は、以下により詳細に記載される１つまたは複数の担体または添加剤を含むように製剤化することができる。一般に、液体分散形態、例えば、鼻腔内分散形態は、ビヒクル中に活性剤の溶液、懸濁液、またはエマルションを含んでもよい。

【０２０１】

鼻腔内投与用に調製された組成物は、溶液、懸濁液、エマルション、軟膏、ブジー、粉末、ゲル、ヒドロゲル、または液体として製剤化することができる。典型的に、鼻腔内の液体または溶液は、活性剤の水溶液、例えば、水性分散液であり得る。鼻腔内製剤は、滴剤、スプレー、エアロゾル、またはミストであり得る。鼻腔内軟膏は、例えば、鉱物油－ホワイトペトロリアム基剤中の活性剤の無水分散物を含んでもよい。鼻腔内ゲルは、ポリマー、例えば、ポロクサマー、キサンタンガム、ゼラチンガム、ローカストビーンガム、およびカラギーナンを含んでもよい。鼻腔内軟膏およびゲルは、例えば、水溶液よりもより長い滞留時間をもたらし得る。より長い滞留時間は、生体接着によってもたらされてもよく、投与間隔の低減をさらに可能とする場合がある。鼻腔内エマルションは、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノ粒子、ナノカプセル、ミセル、リポソーム、ニオソー

ム、デンドリマー、またはシクロデキストリン複合体を含んでもよい。鼻腔内粉末は、例えば、投与したときに鼻腔内に残る約５μｍから約２０μｍの間の直径を有する固体粒子であり得る。鼻腔内ブジーは、例えば、ゲルまたはジェラート－グリセリン基剤を有する坐剤として製剤化することができる。前述の製剤のいずれかは、投与の容易性のためにフリーズドライまたは凍結乾燥され得る。一部の実施形態では、組成物は、標的組織、例えば、標的鼻腔組織に直接送達され得る。少なくとも一部の実施形態では、標的鼻腔内組織は、対象の鼻腔の入口に近接していてもよい。

【０２０２】

本明細書に開示されたアンモニア酸化組成物は、例えば、鼻腔の少なくとも一部の粘液の厚さを増加させるために、対象の鼻腔の標的組織を定着させるために、対象の虚血プレコンディショニング抗誘発を誘導するために、神経原性炎症もしくは神経原性炎症の症状を処置するために、神経学的障害もしくは神経学的障害の症状を処置するために、鼻もしくは副鼻腔障害または鼻もしくは副鼻腔障害の症状を処置するために、うっ血除去するために、副鼻腔圧を低下させるために、または対象の炎症応答を変化させるかもしくはモジュレートするために、ＡＯＭの有効量を含んでもよい。組成物は、対象の鼻腔に投与することができる。組成物は、鼻腔洗浄または抗生物質処置後に投与することができる。鼻腔は、例えば、洗浄またはうっ血除去処置によって、調製物が投与されたときに実質的に浄化され得る。一部の実施形態では、水または緩衝液は、対象に、アンモニア酸化微生物組成物の投与後に投与される。一部の実施形態では、対象に水もしくは緩衝液を投与するかまたは対象の鼻腔を洗浄する前に数時間待たされる。少なくとも一部の実施形態では、ＡＯＭは、対象に対するストレス状態の間は投与されない。

【０２０３】

そのような組成物は、局所適用、吸入、嗅覚伝達による投与、またはデバイスに補助された適用のために製剤化することができる。局所適用製剤は、例えば、ブジー、粉末、ゲル、滴剤、スプレー、エアロゾル、およびミストを含んでもよい。吸入製剤は、例えば、粉末、微細スプレー、エアロゾル、またはミストを含んでもよい。点眼製剤は、例えば、滴剤、洗浄液、ゲル、またはヒドロゲルを含んでもよい。嗅覚伝達製剤は、鼻腔の嗅覚領域に接触して、嗅覚経路を通じて活性成分を拡散させて、最終的に、血液脳関門（ＢＢＢ）を通って中枢神経系（ＣＮＳ）に到達するように、特異的に製剤化することができる。適用または投与は、デバイスの助けを用いてまたは用いないでのいずれかで、鼻腔内に製剤を挿入することによって達成することができる。デバイスに補助される適用は、例えば、アプリケーターまたは挿入可能なアプリケーター、カテーテル、吸入器、ネブライザーによる送達、または内視鏡または超音波と併せた送達を含んでもよい。適切なアプリケーターは、液体製剤バルブ、スクイズボトル、定量用量スプレー、スプレーポンプ、ネティポット、およびエアレススプレーポンプならびに、例えば、粉末の送達用の固体製剤定量用量アプリケーター、ならびに挿入可能なアプリケーターを含む。

【０２０４】

本明細書に開示された製剤に関する作用の開始時間は、製剤に依存してもよく、数秒から数分まで、数時間までの範囲であってもよい。坐剤、溶液、および懸濁液は、数分または数時間内の作用をもたらし得る。粉末、顆粒、錠剤、およびカプセル剤は、数分から数時間内の作用をもたらし得る。放出調節製剤は、数分から数時間内の作用をもたらし得る。本明細書に開示された製剤に関する放出時間は、製剤に依存してもよく、数分から数時間まで、数日までの範囲であってもよい。例えば、剤形は、数分内の早い放出または数時間内の延長放出をもたらすように製剤化することができる。ある特定の剤形は、数日または数ヶ月内の延長放出をもたらし得る。

【０２０５】

鼻腔内投与は、本明細書に開示されたＡＯＭ組成物に対するある特定の利益をもたらし得る。詳細には、鼻腔内投与は、痛みがなく、投与し易く（例えば、自己投与することができる）、侵襲的手順を必要とせず、初回通過代謝を回避し（例えば、消化管系を通って）、製剤の滅菌を必要とせず、嗅覚経路を通じてＣＮＳに直接送達可能である。鼻腔の豊

富な脈管構造は、全身作用に対する直接ルートを血流にもたらし得る。しかし、活性剤は、粘膜を横切って、鼻腔脈管構造に到達するよう製剤化されなければならない。さらに、鼻腔内の粘膜絨毛通過の速い速度は、鼻腔内薬物吸収の主要な障壁となり得る。一部の実施形態では、調製物は、対象の鼻腔粘膜と適合可能となるように製剤化される。調製物は、例えば、局所または全身への経粘膜送達のために製剤化することができる。

【０２０６】

本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物組成物は、鼻の粘膜層を横切る物質の吸収を増加させるための吸収増強剤、例えば、胆汁酸塩またはフシジン酸誘導体を含み得る。適切な胆汁酸塩には、コール酸塩、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、およびデオキシコール酸ナトリウムが含まれる。胆汁酸塩は、膜の透過性を増加させるか、タンパク質分解酵素を阻害するか、膜内に水性細孔経路を形成するか、またはその界面活性剤特性の結果として、水溶液中に薬物を可溶化させることによって吸収を促進することができる。フシジン酸誘導体は、活性剤の吸収を増強するために同様の機序を用いることができる。適切なフシジン酸誘導体には、フシジン酸ナトリウム、ジヒドロタウロフシジン酸ナトリウム、およびフシジン酸のナトリウム塩が含まれる。

【０２０７】

本明細書に開示された組成物は、生体接着剤、例えば、キトサンポリマーをさらに含むことができる。生体接着剤は、粘膜層の透過性を増加させることによって吸収を増強することができる。シクロデキストリンは、活性成分との包接体を形成するために、本明細書に開示された組成物中にさらに含まれ得る。包接体は、薬物の吸収を改善するために製剤化することができる。適切なシクロデキストリン吸収促進剤には、任意選択で、分解性デンプンマイクロスフィアと組み合わせた、ジメチル－β－シクロデキストリンホスホリピド（ＤＭβＣ）、例えば、ホスホチジルコリン、例えば、リゾホスファチジルコリンおよびジデカノイル－Ｌ－ホスファチジルコリンが含まれる。鼻粘膜接着および浸透増強剤として作用するために本明細書に開示された製剤中に含まれ得る他の化合物は、メントール、グリシルリジン酸アンモニウムおよびグリシルレチン酸、アミノ化ゼラチン、酵素阻害剤（例えば、アミノボロン酸誘導体、アマスタチン）、微粒子樹脂、アルキルマルトシド、アルキルスクロースエステル（例えば、グリコフロール、ポリアクリル酸ゲル、アルギン酸、微結晶セルロース）を含む。

【０２０８】

ブジーは、鼻腔内への導入を意図した固体剤形であってもよい。ブジーは、一旦鼻腔内に導入されると、融解し、活性剤を放出することができる。活性剤の送達速度は、薬学的に許容される担体または基剤の選択によって影響され得る。適切な基剤には、脂肪基剤および水基剤が含まれる。適切な脂肪基剤製剤は、カカオ脂（カカオバター）、鯨蝋（蜜蝋）、合成トリグリセリドまたは水添植物油、パーム油、パーム核油、またはヤシ油由来のトリグリセリドを含むことができる。適切な水基剤製剤は、グリセリンゼラチンまたはポリエチレングリコールポリマーを含むことができる。ブジーは、多様な形状、例えば、円錐形状に調製することができる。ブジーは、フィラー、結合剤、バルク剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、抗接着剤および抗粘着剤、流動促進剤、流動剤、湿潤化剤、可溶化剤、薬物放出調整剤、安定化剤、および着色剤のうちの１つまたは複数を含むように製剤化することができる。

【０２０９】

軟膏、フォーム、およびゲルは、一般的に、水溶液よりもより粘性となるように製剤化することができ、鼻腔内により長い滞留時間をもたらすことができる。そのような粘性の液体製剤は、ゲルまたはゲル化剤を含み得る。例として、ゲル化剤は、熱可逆性ゲルであってもよい。熱可逆性ゲルは、より低い温度または室温で液体であり、一旦鼻腔に挿入されるとゲルとなり得る。ゲルまたはゲル化剤は、より容易な投与と剤形の配置を可能とし得る。例として、ゲルまたはゲル化剤は、剤形が体腔から漏れるのを防ぐことができる。熱可逆性ポリマーは、ポロクサマーを含む。粘膜付着性ポリマーは、アルギン酸ナトリウムを含む。ゲルまたはゲル化剤は、可溶性増強剤、例えば、ヒドロキシプロピル－ベータ

シクロデキストリンをさらに含み得る。ゲル製剤は、非限定的に、寒天、シリカ、ポリアクリル酸（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標））、カルボキシメチルセルロース、デンプン、グアーガム、アルギネートまたはキトサンを含んでもよい。

【０２１０】

本明細書に開示された組成物を含有する溶液は、例えば、滴剤、スプレー、エアロゾル、ミスト、または洗浄液として製剤化することができる。一般的に、これらの溶液は、活性剤を含む水溶液であってもよい。溶液は、鼻腔の深部組織、例えば、嗅覚領域、または鼻腔の表面組織、例えば、隔壁に到達するように投与することができる。溶液は、アプリケーター、例えば、スクイズボトル、定量用量スプレー、スプレーポンプ、エアレススプレーポンプ、ネティポット、およびバルブにより投与することができる。鼻洗浄の間に使用されるある特定の消毒薬は、鼻腔における微生物の自然のバランスを撹乱し、感染を引き起こす場合がある。そのような洗浄液は、微生物のバランスを戻すために本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物組成物と組み合わせて投与することができる。さらに、本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物組成物は、例えば、１つまたは複数の追加の処置と組み合わせて、第１の療法または第２の療法として溶液中で投与することができる。

【０２１１】

鼻腔内粉末は、固体粒子であってもよい。粉末粒子は、約５μｍ未満、約１０μｍ未満、約１５μｍ未満、約２０μｍ未満、約２５μｍ未満、約３０μｍ未満、約５０μｍ未満、または約１００μｍ未満の直径を有してもよい。粉末粒子は、約１μｍから約５０μｍの間、約１μｍから約３０μｍの間、または約５μｍから約２０μｍの間の直径を有してもよい。固体粉末粒子は、投与されたときに鼻腔内に残るか、または呼吸器系に吸入されるように製剤化することができる。固体粒子は、例えば、ＡＯＭを含む組成物をフリーズドライするかまたは凍結乾燥することによって調製することができる。

【０２１２】

例示的な組成物は、１種または複数の添加剤、例えば、吸収および浸透増強剤、鎮痛剤、局所鎮痛剤、抗真菌剤、抗炎症剤、ステロイドおよびコルチコステロイド、熱可逆性ゲル、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、キレート剤、イオン交換剤、可溶化剤、懸濁剤、増粘剤、界面活性剤、湿潤化剤、浸透圧調整剤、および適切な薬物送達用ビヒクルを含んでもよい。吸収および浸透増強剤は、いくつかの異なる機序によって、吸収される活性剤の能力を改善することができる。鎮痛剤および局所鎮痛剤は、痛みを緩和し、かつ／または対象の不快感を低下させるために使用することができる。ステロイドおよびコルチコステロイドは、炎症を低減するのを助けることができる。熱可逆性ゲルは、活性剤の配置および保持時間を改善することができる。抗酸化剤は、活性剤の酸化分解を低減することができる。緩衝剤は、組成物の所望のｐＨを維持し、かつ／または組成物の可溶性もしくは安定性を増強することができる。キレート剤は、組成物の酸化反応を触媒する複雑な微量金属を含むことができる。イオン交換剤は、イオン交換機序によって活性剤の放出を制御することができる。可溶化剤は、活性剤または別の添加剤の可溶性を増加させることができる。懸濁剤および増粘剤は、組成物の粘度または密度を増加させて、消化管系、例えば、口腔または直腸腔における活性剤の保持時間および滞留時間を増加させることができる。カチオン性、アニオン性、および非イオン性界面活性剤を含む界面活性剤、ならびに湿潤化剤は、不溶性の疎水性活性剤または他の添加剤を湿潤させるために作用することができる。浸透圧調整剤は、泌尿生殖器の体液と等張な溶液をもたらし得る。ビヒクル、例えば、水または脂質基剤は、適切な活性剤の送達のための嵩をもたらし得る。

【０２１３】

含まれる可能性がある添加剤は、例として、ヒト血清アルブミンまたは血漿調製物のようなタンパク質である。所望であれば、医薬組成物はまた、湿潤化剤または乳化剤、保存剤、およびｐＨ緩衝剤のような少量の無毒の補助物質、例えば、酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートを含有してもよい。一部の実施形態では、添加剤、例えば、薬学的に許容される添加剤または化粧品として許容される添加剤は、抗接着剤、結合剤、コーティング剤、崩壊剤、フィラー、香料、着色剤、滑沢剤、流動促進剤、吸着剤、保存剤、

または甘味剤を含んでもよい。一部の実施形態では、調製物は、添加剤を実質的に含有しない場合がある。一部の実施形態では、調製物は、本開示に列記された化合物または物質のうちの１つまたは複数を実質的に含有しない場合がある。

【０２１４】

アンモニア酸化微生物組成物は、例えば、即時放出または延長放出に適した形態で投与することができる。即時放出のための局所製剤は、例えば、溶液、懸濁液、エマルション、フォーム、ゲル、および軟膏を含むことができる。局所製剤は、体液または繊毛細胞によって排除されることによる複雑な問題を回避するために、即時放出のために製剤化することができる。鼻腔内送達製剤は、鼻腔内の体液と接触した際に相変化を経て活性剤を放出するように製剤化することができる。例として、ブジーおよび溶液は、鼻腔粘膜への剤形の排出および低接着によって引き起こされる困難を回避するために、即時放出のために製剤化することができる。鼻の粘膜は、経粘膜送達のために製剤化された組成物の迅速な活性剤吸収を可能とすることができる一方、豊富に局在する脈管構造は全身循環への容易なアップデートを可能とする。

【０２１５】

制御放出鼻用製剤は、液体分散剤または固体分散剤形態として調製することができる。持続放出システムの適切な例は、適切なゲル化剤またはポリマー材料（ポリマー系のコアまたはコーティング膜）、例えば、成形品の形態の半透性ポリマーマトリックス、例えば、ポリマーゲル、もしくはマイクロカプセル、適切な疎水性材料、例えば、許容される油中のエマルションとして、またはイオン交換樹脂が含まれる。医薬組成物は、生分解性ポリマー、多糖ゼリー化および／もしくは生体接着性ポリマー、または両親媒性ポリマーのうちの１つまたは複数を含む粒子の形態であってもよい。これらの組成物は、活性物質の制御放出を可能にするある特定の生体適合性特徴を示す。

【０２１６】

制御放出鼻用製剤は、１種または複数の粘膜付着剤、例えば、粘膜付着ゲルまたは乾燥粘膜付着剤を用いて製剤化することができる。粘膜付着剤は、鼻腔組織、例えば、鼻の粘膜への付着を助けることができる。粘膜付着剤は、鼻腔内の剤形の配置を増強することができる、または固体剤形の部分が溶解もしくは崩壊しても存在したままであり得る。例として、固体剤形は、体液と接触したときに迅速に溶解し、鼻の粘膜に付着する粘膜付着性の粘性溶液となり、除去する必要なく徐々に洗い流されるように製剤化することができる。粘膜付着剤は、鼻の粘膜に付着し、長期間にわたる鼻の脈管構造への直接的な薬物の遅延放出を可能とすることができる。

【０２１７】

一部の非限定的実施形態では、調製物は、以下：実質的に無臭であること、無色であること、実質的副作用を伴わないこと、非毒性であること、忍容性が良好であること、環境に放出された場合に有害作用を有さないこと、抗生物質耐性を助長するリスクがないこと、および正常および疾患状態下で、様々なヒトの腸のマイクロバイオームと陽性に相互作用することができるような生理機能を有することのうちの１つまたは複数であり得る。

【０２１８】

アンモニア酸化微生物組成物は、例えば、局所処置または全身処置をもたらすのに適切な形態で投与することができる。局所作用は、例えば、鼻腔内系の組織を介した急速な吸収によって達成されてもよく、全身作用は、例えば、鼻腔組織の様々な上皮および粘膜を介した薬物吸収によって達成されてもよい。本明細書に開示された組成物は、局所炎症疾患、局所もしくは全身炎症疾患の症状、または局所もしくは全身炎症疾患によって引き起こされた副作用を処置するために投与することができる。組成物は、一次的な炎症疾患もしくは症状、または二次的な炎症疾患もしくは症状を処置することができる。炎症状態は、医学的事象、例えば、傷害、がん、または感染に関連する場合がある。一部の実施形態では、炎症疾患は、傷害、例えば、脊髄傷害、頭部外傷、または脳傷害に続く場合がある。炎症状態は、鼻もしくは副鼻腔の状態もしくは障害または鼻もしくは副鼻腔の状態もしくは障害の症状もしくは副作用に関連する場合がある。本明細書に開示された組成物によ

り処置され得る局所的な鼻または副鼻腔の状態または障害の適切な例は、アレルギー性鼻炎であり得る。鼻または副鼻腔の状態または障害は、アレルゲン、細菌感染、またはウイルス感染、例えば、コロナウイルス、ライノウイルス、髄膜炎、またはインフルエンザによって特徴付けることができる。鼻または副鼻腔の状態または障害は、うっ血または副鼻腔圧によって特徴付けることができる。一部の実施形態では、鼻または副鼻腔の状態または障害は、うっ血、副鼻腔圧、くしゃみ、副鼻腔炎、喘息、または不快感によって特徴付けられるかまたはそれを伴う。

【０２１９】

本明細書に開示された組成物は、神経学的障害、神経学的障害の症状、または副作用を処置するために投与することができる。神経学的障害は、神経原性炎症に関連する場合がある。神経原性炎症は、頭痛、神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、もしくは肝炎に関連する場合があるかまたはそれを伴う場合がある。一部の実施形態では、本明細書に開示された組成物は、神経変性障害、遺伝性神経障害、心因性神経学的障害、またはその症状もしくは副作用を処置するために投与される。本明細書に開示された組成物は、頭痛または高血圧を処置するために投与することができる。

【０２２０】

対象の鼻腔内または神経系の状態は、例えば、鼻腔またはＣＮＳ内等、その中の微生物の比率を変化させることによって影響を受ける場合があり、例えば、鼻腔内系またはＣＮＳのマイクロバイオームの組成は、変化されるか、変更されるか、またはモジュレートされる場合がある。一部の実施形態では、マイクロバイオームの全身の組成は、例えば、消化管系、内分泌系、他の系における、または全身の微生物の比率を変化させることによって、変化されるか、変更されるか、またはモジュレートされる場合がある。

【０２２１】

一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物組成物は、ある特定の感染および炎症障害、例えば、細菌感染、真菌感染、ウイルス感染、かゆみ、局所炎症、および創傷治癒を処置するのに適切な形態で投与することができる。例として、アンモニア酸化微生物組成物は、外科的または診断手順、歯科処置、カテーテルベースの移行（例えば、身体内の、身体からの、または身体内の２つの位置の間の移行）に関連する炎症、または一般的に、鼻腔内系に導入された任意の異物に関連する炎症を処置するために投与することができる。一部の実施形態では、本明細書に開示された組成物の投与は、医学的または外科的手順、例えば、カテーテル法、内視鏡検査、挿管、（例えば、経鼻胃挿管）、鼻カニューレの設置、または歯科手順に先行するか、またはそれに続いてもよい。本明細書に開示された組成物は、局所化症状または全身状態もしくは障害の副作用を処置するために投与することができる。例として、アンモニア酸化微生物組成物は、全身のまたは離れた状態または障害と関連するうっ血、副鼻腔圧、くしゃみ、不快感、副鼻腔炎、喘息、または頭痛を処置するために投与することができる。

【０２２２】

本明細書に開示された組成物により処置することができる全身状態の例は、頭痛、心血管疾患、結合組織障害、炎症、免疫応答および自己免疫障害、肝疾患、感染、神経学的疾患、精神障害、一酸化窒素障害、尿素サイクル異常症、うっ血、血管拡張障害、皮膚疾患、創傷治癒、腸障害、昆虫刺傷に対する反応、眼科障害、ならびにある特定のウイルス、細菌、および真菌感染を含む。例として、本明細書に開示された組成物により処置することができる全身状態は、心保護、心不全、高血圧症、肺動脈高血圧症のような心血管疾患；脱毛症および白斑症のような免疫応答および自己免疫障害；非アルコール性脂肪性肝疾

患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）のような肝疾患；うつ、不眠症、および糖尿病性神経障害のような神経学的疾患および精神障害；勃起不全のような一酸化窒素障害；例えば、床ずれおよびナージングホームケア、火傷、糖尿病性潰瘍、例えば、足部潰瘍、静脈性下肢潰瘍、バイオフィルム、口の痛みからの創傷治癒；多汗症（hyperhydrosis）、掻痒、鶏眼、および鶏眼の亜種のような皮膚疾患および障害；眼瞼炎、ドライアイ、黄斑変性症、および緑内障のような眼科障害；グルテン過敏症、刺激性／炎症性腸疾患、クローン病、大腸炎、および壊死性腸炎のような腸障害；ならびにレイノー病（Renaud's disease）、体温調節、および片頭痛のような血管拡張障害を含む。ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）によって引き起こされる感染症、酵母感染症、癜風、爪白癬、足白癬／白癬菌、股部白癬、陰金、爪真菌症、ふけ、水虫、副鼻腔炎、中耳炎、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）、ブドウ球菌、および細菌性膣症によって引き起こされる感染症を含むある特定のウイルス、細菌、および真菌感染は、本明細書に開示された製剤により処置することができる。本明細書に開示された組成物により処置することができる追加の全身状態は、湿疹のような全身炎症、例えば、成人および小児の湿疹、蕁麻疹、突発性蕁麻疹（idiopathic uriticaria）、扁平苔癬、昆虫刺傷に対するアレルギー反応を含む昆虫刺傷、例えば、蚊およびニキビダニ、ツタウルシに対する反応、掻痒、毛孔性角化症、咽頭炎、天疱瘡、乾癬、酒さ、毛包炎および毛包炎の亜種、化膿性汗腺炎（hidradenitis supportiva）、口囲皮膚炎、ループス発疹、脂漏性皮膚炎、例えば、成人および幼児の脂漏性皮膚炎、ざ瘡、例えば、青年期のざ瘡、成人のざ瘡、および嚢胞性ざ瘡、おむつ皮膚炎、職業上の手皮膚炎、日焼け、ならびに皮膚筋炎を含む。さらに、本明細書に開示された組成物は、非限定的に、接触性皮膚炎、おむつ臭、例えば、成人および小児の体臭、女性の臭い、剥落、爪の硬化、体臭、脂性肌、かみそり負け、皮膚の外観、皮膚のしみ、皮膚の水和および日焼けによるしみを含むある特定の化粧品による適応症を処置するために送達されるかまたは適用される場合がある。本明細書に開示された組成物は、駆虫剤または抗微生物剤として適用することができる。

【０２２３】

本明細書に開示された組成物は、組合せ療法としてさらに製剤化することができる。例として、ブジーは、組合せ療法のために製剤化された別個の部分を含んでもよい。最初および次の治療処置は、単回剤形で提供されるか、個々の剤形で調製されるか、同時に投与されるか、または別々に投与され得る。個々の剤形は、例えば、鼻腔内系を通って、同一の投与形式により、または、例えば、経口的に、経腸的に、局所的に、目に、交替投与形式により、聴覚系により、泌尿生殖器系により、呼吸器系により、または注射により投与することができる。例として、組合せ療法は、炎症疾患または状態の処置のためにアンモニア酸化微生物を含んでもよい。個々の剤形は、外科的または診断手順によって投与してもよい。個々の剤形は、外科的または診断手順と組み合わせて投与してもよい。一部の実施形態では、例えば、鼻腔内投与のために調製されたアンモニア酸化微生物組成物は、抗炎症性を有する組合せ療法のために製剤化される。一般的に、本明細書に開示された組成物は、疾患、障害、状態、その症状、もしくはその副作用、例えば、神経学的な、鼻の、もしくは副鼻腔の疾患、障害、状態、その症状、もしくはその副作用を処置することが承認されているかまたはそれを処置するために通常使用される薬物または化合物を用いる組合せ療法のために製剤化される。少なくとも一部の実施形態では、調製物は、「場を耕し」、アンモニア酸化微生物の定着を可能とするために、鼻洗浄または抗生物質と組み合わせた投与のために製剤化されてもよい。本明細書に開示されたアンモニア酸化微生物組成物は、頭痛、神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠

糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎のうちの１つまたは複数に対する治療処置と組み合わせて投与することができる。本明細書に開示された組成物は、アレルギー性鼻炎、細菌感染、ウイルス感染、例えば、コロナウイルス、ライノウイルス、髄膜炎、もしくはインフルエンザ、またはその症状もしくは副作用、例えば、うっ血、副鼻腔圧、くしゃみ、副鼻腔炎、喘息、不快感、または頭痛に対する治療処置と組み合わせて、さらにまたは交互に投与することができる。

【０２２４】

鼻腔内系への投与のための調製物は、特異的な沈着組織または標的組織への標的化送達のために製剤化することができる。一部の実施形態では、調製物は、調製物または調製物の産物、例えば、アンモニア酸化微生物または一酸化窒素が、第２の組織に輸送されるように、第１の組織に投与することができる。第１の組織は、沈着組織であってもよい。第２の組織は、標的組織であってもよい。沈着組織および標的組織は、同一または異なる組織であってもよい。一部の実施形態では、沈着組織、標的組織、または両方は、鼻腔内系の組織であってもよい。調製物または調製物の産物は、例えば、沈着もしくは標的組織においてまたは循環中に、局所的にまたは全身的に送達されてもよい。一部の実施形態では、沈着組織または標的組織は、所望の全身作用と関連する。

【０２２５】

鼻腔内経路は、吐き気、嘔吐、および意識不明により経口医薬を摂取できない小児および老人の群ならびに患者において有用であり得る。鼻腔内投与は、術前および術後感染を防ぐならびに炎症を処置するための薬物を送達するために利用することができる。鼻腔内投与のための調製物は、特異的な鼻腔組織への標的化送達のために製剤化することができる。鼻腔内の沈着または標的組織は、対象の鼻腔、隔壁、鼻弁、鼻孔、鼻咽頭、前庭神経野、鼻甲介（下鼻甲介、中鼻甲介、上鼻甲介）、鼻道（下鼻道、中鼻道、上鼻道）、耳甲介（下耳甲介、中耳甲介、上耳甲介）、上顎洞、蝶形骨洞、蝶篩陥凹、篩骨胞、半月裂孔、鼻涙管、鼻前頭管、または嗅覚領域を含む。組成物は、鼻腔の粘膜を迂回して、活性剤を別の標的組織に、例えば、全身的に送達するために特異的に製剤化することができる。一般的に、鼻腔内経路は、鼻腔組織の大きな利用可能表面積および多量の血液供給により、全身作用をもたらし得る。組成物は、前述のように、嗅覚領域と接触して、嗅覚伝達によりＢＢＢを通ってＣＮＳに活性剤を送達するために、特異的に製剤化することができる。一部の実施形態では、嗅覚伝達は、神経学的障害を処置するおよび／またはＡＯＭをＣＮＳへ移行させるために製剤化された組成物に対して有益である場合がある。

【０２２６】

１つまたは複数の実施形態に従って、ＡＯＭを含む調製物の投与は、対象における虚血プレコンディショニングを抗誘発するかまたはＡＴＰレベルをモジュレートする。鼻腔経路では、小胞外空間におけるアンモニウムは、ＡＯＭに対する基質を提供することができ、その結果、ＡＯＭは、虚血プレコンディショニング状態を抗誘発する可能性があるＮＯおよび亜硝酸塩を生成する。任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、鼻腔内ＡＯＭが虚血プレコンディショニングの抗誘発物として作用する可能性がある１つの機序は、虚血、低酸素、酸化ストレス、またはＡＴＰ欠乏がＡＴＰ感受性カリウムチャネルを活性化する方法に関すると考えられる。罹患した細胞内のＡＴＰレベルが下がるときにチャネルが開き、カリウムイオンを細胞外空間に放出する。カリウムイオンの放出は脱分極の波を伝播させ、それによって、隣接細胞はＡＴＰレベルの同様の下降を経験し、関連組織コンパートメント（例えば、脳）にわたって虚血プレコンディショニングの状態を伝播させる。この波の間に、ＡＯＭは、カリウムチャネルによって細胞外空間に放出されたアンモニアをＮＯおよび亜硝酸塩へと変換し、これらは、虚血プレコンディショニングの進行する伝播状態をクエンチするために作用し、それによって、応答を抗誘発することができる。

【０２２７】

任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、虚血プレコンディショニングの延長状態は、慢性的ストレスを有する個体によって示される有害な健康作用に寄与する

と考えられる。詳細には、虚血プレコンディショニングの誘発は、三叉神経心臓反射の誘発と重複すると考えられる。三叉神経心臓反射は、酸素消費の低減および酸素節約経路（oxygen conserving pathway）の活性化をシグナル伝達することができる。したがって、本明細書に記載された生理機能は、酸素ストレス機序、例えば、望まれない活性酸素種、例えば、スーパーオキシドをシグナル伝達することによって、長期の変性作用にさらに寄与することができる。本明細書に開示された組成物は、虚血プレコンディショニング状態を抗誘発することによって慢性ストレスおよび酸化ストレスの作用を軽減することができる。

【０２２８】

急性ストレス事象の間、生理機能は炎症を誘発し、生物の生存能の保存を試みる場合がある。一般的に、急性ストレス事象が上手く解決した後、生理機能は、抗炎症を誘発し、虚血プレコンディショニング状態を脱して、身体を安静状態に戻す。特定の理論に縛られることを望むものではないが、慢性および酸化ストレスは、招かれる虚血プレコンディショニングの延長状態と一緒に、神経原性炎症に関連する障害に寄与すると考えられる。神経原性炎症に関連することが見出された障害は、神経学的障害、その症状および副作用、例えば、頭痛、神経障害（例えば、糖尿病性神経障害、末梢神経障害、レビー小体型神経障害）、てんかん、全身性硬化症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、白質高信号域、糖尿病性網膜症、不安症、外傷後ストレス障害、慢性疲労症候群、線維筋痛症、うつ、不眠症、関節炎、関節リウマチ、アレルギー性鼻炎、拡張型心筋症、アテローム動脈硬化症、心保護、心不全、高血圧症（例えば、肺高血圧症、妊娠高血圧症、門脈圧亢進症）、子癇、子癇前症、毛細血管希薄化、末梢血管障害、妊娠糖尿病、２型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、腎不全、肝不全、膵炎、または肝炎を含む。

【０２２９】

任意の特定の理論に縛られることを望むものではないが、前記のように、炎症または虚血プレコンディショニングの低酸素による誘発の間、細胞は、ＡＴＰ、ＡＤＰ、およびＡＭＰを放出する場合がある。ＡＴＰ、ＡＤＰ、およびＡＭＰは、ホスフェートを除去するホスファターゼによってアデノシンが遊離される際に活性化される。アデノシンは、細胞表面のデアミナーゼ酵素によって脱アミノ化され、ＡＯＭが使用する別の供給源またはアンモニアを生成し、ＮＯおよび亜硝酸塩を生じることができる。前記のように、ＡＯＭ、ＮＯ、および亜硝酸塩は、虚血プレコンディショニングの状態の抗誘発に寄与し、したがって、対象の神経原性炎症を含む炎症状態を低減することができる。

【０２３０】

さらに、特定の理論に縛られることを望むものではないが、ＮＯは、血流、ミトコンドリア生合成、ＡＴＰ状態、および即時消費に対するまたは修復に対する供給源の割当ての正常な調節因子であり得ると考えられる。神経原性炎症は、免疫系のシグナルに対する応答によって全身炎症を誘発する場合がある。神経系は、局所的に誘発された炎症（一次的炎症）を検出し、一次的炎症から離れた領域の炎症（二次的炎症）を誘発する場合がある。例えば、神経原性として誘発された全身炎症状態は、門脈圧亢進症、原発性硬化性胆管炎、非アルコール性脂肪性肝炎、非感染性肝炎などの有害な肝臓の作用、また、喘息、多発性硬化症、慢性腎疾患、乾癬、心膜炎、および関節炎などの多発性全身炎症状態に関連する場合がある。同様に、糖尿病、卒中、および心疾患は、慢性全身炎症障害、例えば、消化管系の炎症障害に関連する場合がある。内臓系におけるように、血液の体積および／または収縮過多性循環状態の拡大が招かれる場合がある。腎不全を導く可能性がある腎臓血流の低下が引き起こされる場合がある。様々な実施形態による、ＡＯＭを用いる定着化による全身炎症の防止はまた、他の全身炎症状態の発生率を低減することができる。

【０２３１】

少なくとも一部の実施形態では、薬物乱用、外傷、または社会経済的地位の低さに影響を受けた子供は、その免疫系の有害作用に対するリスクを有する場合がある。子供では、ＡＯＭの鼻腔内系への投与、および関連する酸化ストレスの低減は、招かれる神経原性炎

症と関連する神経発達問題を和らげることができる。
【０２３２】
アンモニア酸化微生物の投与によるマイクロバイオーム適合性生成物の使用
マイクロバイオーム適合性生成物は、本明細書に開示された調製物および方法と併せて使用することができる。様々な生成物は、「バイオームに無害である」または「バイオーム適合性」であると考えられ得る。バイオームに無害である生成物の例は、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際（ＰＣＴ）特許出願公開第ＷＯ２０１７／００４５３４号（２０１６年７月１日出願の国際（ＰＣＴ）特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ／２０１６／０４０７２３号）に開示されている。一部のバイオームに無害である生成物は、本質的に化粧品または治療薬となる可能性がある。１つまたは複数の実施形態に従って、バイオームに無害である生成物は、順次、対象に適用される調製物または組成物の形態で使用され得る微生物、例えば、非病原性微生物、例えば、アンモニア酸化微生物と組み合わせて使用することができる。本明細書に開示されたアンモニア酸化組成物は、バイオームに無害であるかまたはバイオーム適合性生成物と併せて、化粧または治療適応症に対して投与され得る。
【０２３３】
１つまたは複数の実施形態に従って、例えば、化粧的または治療的使用のためのアンモニア酸化微生物を含む調製物、組成物、製剤または生成物は、それ自体バイオームに無害であると考えられ得る。他の実施形態では、アンモニア酸化微生物を含む調製物は、バイオームに無害である生成物と併せて使用することができる。一部の実施形態では、アンモニア酸化微生物を含む調製物は、バイオームに無害である生成物と混合されるか、そうでなければ同時に投与され得る。他の実施形態では、アンモニア酸化微生物を含む調製物は、バイオームに無害である生成物と併せて使用される可能性もあるが、それとは別個または別々であってもよい。一部の実施形態では、バイオームに無害である生成物は単独で使用される。バイオームに無害である生成物と併せて使用するためのアンモニア酸化微生物組成物調製物は、化粧的または治療的使用のために製剤化することができる。
【０２３４】
バイオームに無害であるかまたはバイオーム適合性生成物は、任意の送達形式のために製剤化された、例えば、対象への、例えば、対象の標的組織、領域、系、または器官への標的化送達のために製剤化されたアンモニア酸化微生物調製物と併せて使用することができる。例えば、バイオームに無害である生成物と併せて使用されるアンモニア酸化微生物調製物は、対象の目、耳、鼻、泌尿生殖器系、呼吸器系、または消化管系への送達のために製剤化することができる。一部の実施形態では、バイオームに無害である生成物と一緒に使用するためのアンモニア酸化微生物組成物は、対象の状態または障害に基づく標的化送達のために製剤化することができる。例として、標的化送達のための製剤は、達成されるべき所望の局所または全身作用、例えば、局所的もしくは全身的治療または化粧作用に基づき得る。
【０２３５】
本開示で使用され得るバイオームに無害である化粧製品は、ベビー製品、例えば、ベビーシャンプー、ベビーローション、ベビーオイル、ベビーパウダー、ベビークリーム；浴用調製物、例えば、バスオイル、タブレット、ソルト、バブルバス、バスカプセル；アイメークアップ用調製物、例えば、アイブローペンシル、アイライナー、アイシャドー、アイローション、アイメークアップリムーバー、マスカラ；香料調製物、例えば、コロン、オードトワレ、香水、パウダー（ダスティングおよびタルカム）、サシェ；毛髪用調製物、例えば、毛髪コンディショナー、ヘアスプレー、ヘアストレート剤、パーマネントウェーブ剤、リンス、シャンプー、トニック、調髪料、整髪補助剤、ウェーブセット剤；毛髪着色用調製物、例えば、毛髪染料およびヘアカラー、染毛剤、着色用ヘアリンス、着色用ヘアシャンプー、着色ヘアライトナー、ヘアブリーチ；メークアップ用調製物、例えば、フェイスパウダー、ファンデーション、レッグおよびボディペイント、口紅、メークアップベース、頬紅、メークアップ定着剤；マニキュア用調製物、例えば、ベースコートおよ

びアンダーコート、キューティクル軟化剤、ネイルクリームおよびローション、ネイルエクステンダー、ネイルポリッシュおよびエナメル、ネイルポリッシュおよびエナメルリムーバー；口腔衛生製品、例えば、歯磨剤、マウスウォッシュおよびブレスフレッシュナー；浴用石鹸、例えば、フォーミングボディクレンザー、および洗剤、デオドラント、ビデ、女性用衛生デオドラント；シェービング用調製物、例えば、アフターシェーブローション、髭軟化剤、タルカム、プレシェーブローション、シェービングクリーム、シェービングソープ；スキンケア用調製物、例えば、クレンジング、脱毛剤、顔および首、身体および手、足用パウダーおよびスプレー、保湿料、夜用調製物、ペーストマスク、スキンフレッシュナー；ならびに日焼け用調製物、例えば、ジェル、クリーム、およびリキッド、および屋内タンニング用調製物のうちのいずれか１つまたは複数であるか、またはそれらを含むか、またはそれらの中に配置されてもよい。

【０２３６】

本明細書に記載された製品、例えば、マイクロバイオーム適合性化粧製品、例えば、シャンプー、コンディショナー、およびクレンザーは、状態、疾患、または障害の処置と併せて使用することができる。これらの化粧製品は、治療または化粧目的のためのアンモニア酸化微生物の投与と併せて使用することができる。例えば、対象にアンモニア酸化細菌を投与する処置期間または化粧期間を通じて、マイクロバイオーム適合性化粧製品が使用され得る。マイクロバイオーム適合性化粧製品は、対象へのアンモニア酸化細菌の投与により、治療または化粧状態の処置の開始前に、ある期間の間、使用することができる。マイクロバイオーム適合性化粧製品は、対象へのアンモニア酸化細菌の投与により、治療または化粧状態の処置の開始後に、ある期間の間、使用することができる。マイクロバイオーム適合性化粧製品は、対象へのアンモニア酸化細菌の投与により、状態の治療または化粧処置の中断後に、ある期間の間、使用することができる。

【０２３７】

一部の実施形態では、対象は、１つまたは複数の化粧製品を適用し、アンモニア酸化微生物の投与前の期間、待つことができる。他の実施形態では、対象は、アンモニア酸化微生物を投与し、１つまたは複数の化粧製品を適用する前の期間、待つことができる。

【０２３８】

対象が待つことができる期間は、１つまたは複数の化粧製品を適用した約１分、５分、１０、１５、２０、２５、３０、４５、６０、９０、１２０分、または３時間、４、５、６、７、８、１２、１８、２４時間後であって、アンモニア酸化微生物の投与前である。

【０２３９】

対象が待つことができる期間は、アンモニア酸化微生物を投与した約１分、５分、１０、１５、２０、２５、３０、４５、６０、９０、１２０分、または３時間、４、５、６、７、８、１２、１８、２４時間後であって、１つまたは複数の化粧製品を適用する前である。

【０２４０】

仮想例

予想される、制御された、二重盲検、単一施設、無作為化、３群試験を、喘息性アレルギー性鼻炎およびアレルギー性副鼻腔炎を有する対象への鼻腔内スプレーとして送達されるＡＯＭの有効性を査定するために行う。鼻孔当たり１４０μＬの用量（１ｍＬ当たり１×10^9個の細胞）を第１群に対して１日に２回、７日間投与する。鼻孔当たり１４０μＬの用量（１ｍＬ当たり４×10^9個の細胞）を第２群に対して１日に２回、７日間投与する。第３群は、ビヒクル（鼻孔当たり１４０μＬ）を１日に２回、７日間受ける。この試験は、気道炎症のヒトモデルにおけるブタクサ粒子負荷の炎症促進作用によって誘引される。

【０２４１】

この試験は、ＡＯＭが、鼻水中のサイトカイン濃度の変化によって実証されるように、ブタクサ負荷のみによって誘引される気道炎症を阻害することを実証することが期待される。この効果は、低濃度集団とビヒクル集団の両方と比較して、高濃度集団でより優れて

いることが期待される。

【０２４２】

本発明の特定の実施形態が考察されてきたが、上記の明細書は例示であり、制限するものではない。本発明の多くの変形は、本明細書および下記の特許請求の範囲を検討された場合に当業者には明らかになるであろう。本発明のすべての範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲を、かつこのような変形とともに本明細書を参照することによって決定されるべきである。

【０２４３】

ある特定の実施形態は、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/052671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K35/74
ADD.

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)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/160911 A2 (AOBIOME LLC [US]) 22 October 2015 (2015-10-22)	1-3, 101-106, 115,116, 122,123
Y	the whole document page 23, lines 15-19; claims page 67, lines 28-34	1-123

X	WO 2015/179664 A1 (AOBIOME LLC [US]) 26 November 2015 (2015-11-26)	1-3, 101-106, 115,116, 122,123
Y	the whole document pages 2,6,39; claims pages 40,54	1-123

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 November 2017	01/12/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Orlando, Michele

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/052671

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/179669 A1 (AOBIOME LLC [US]) 26 November 2015 (2015-11-26) cited in the application	1-3, 101-106, 115,116, 122,123
Y	the whole document pages 3,8,11; claims pages 33,44	1-123

X,P	WO 2016/161285 A1 (AOBIOME LLC [US]) 6 October 2016 (2016-10-06) the whole document pages 5,35,49; claims	1-3, 101-106, 115,116, 122,123

X,P	WO 2017/004557 A1 (AOBIOME LLC [US]) 5 January 2017 (2017-01-05) the whole document page 44; claims	1-3, 101-106, 115,116, 122,123

A	Anonymous: "Ao + Mist Product Description", Mintel Database, 1 March 2016 (2016-03-01), XP055427567, Retrieved from the Internet: URL:http://www.gnpd.com/sinatra/recordpage/3882415/from_search/MkpL720iNM/?page=1 [retrieved on 2017-11-22] the whole document	1-123

A	David R. Whitlock ET AL: "Soil bacteria, nitrite and the skin" In: "The Hygiene Hypothesis and Darwinian Medicine", 1 January 2009 (2009-01-01), Birkhäuser Basel, Basel, XP055427427, ISBN: 978-3-7643-8903-1 pages 103-115, DOI: 10.1007/978-3-7643-8903-1_6, the whole document	1-123

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/052671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015160911 A2	22-10-2015	AU 2015247710 A1	03-11-2016
		CA 2946050 A1	22-10-2015
		CN 106456678 A	22-02-2017
		EP 3132021 A2	22-02-2017
		JP 2017519486 A	20-07-2017
		KR 20170002440 A	06-01-2017
		US 2016151427 A1	02-06-2016
		US 2017037363 A1	09-02-2017
		WO 2015160911 A2	22-10-2015
WO 2015179664 A1	26-11-2015	AU 2015264068 A1	08-12-2016
		CA 2949831 A1	26-11-2015
		EP 3145519 A1	29-03-2017
		US 2017189454 A1	06-07-2017
		WO 2015179664 A1	26-11-2015
WO 2015179669 A1	26-11-2015	AU 2015264073 A1	08-12-2016
		CA 2949833 A1	26-11-2015
		CN 106471129 A	01-03-2017
		EP 3146340 A1	29-03-2017
		US 2017191109 A1	06-07-2017
		WO 2015179669 A1	26-11-2015
WO 2016161285 A1	06-10-2016	NONE	
WO 2017004557 A1	05-01-2017	WO 2017004534 A2	05-01-2017
		WO 2017004557 A1	05-01-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ 45/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ 9/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12	
Ａ６１Ｋ 9/50	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/50	
Ａ６１Ｋ 47/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ 47/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ 25/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/06	
Ａ６１Ｐ 25/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08	
Ａ６１Ｐ 25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ 25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ 3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ 25/22	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ 21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ 3/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/02	
Ａ６１Ｐ 25/24	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/24	
Ａ６１Ｐ 25/20	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/20	
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ 9/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/12	
Ａ６１Ｐ 13/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/06	
Ａ６１Ｐ 9/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/08	
Ａ６１Ｐ 3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ 1/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
		Ａ６１Ｐ	29/00	１０１

(81)指定国・地域　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,JO,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策

(72)発明者　ウィットロック，　デイビッド　アール.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４０，　ケンブリッジ，　クリフトン　ストリート　１４，　ナンバー２
(72)発明者　クルーガー，　トッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４９３，　ウェストン，　リンカーン　ストリート　９

Ｆターム(参考) 4C076 AA24 BB25 CC04 DD22 DD23Z DD26Z DD29 FF11 FF31 FF63
4C084 AA17 NA14 ZA012 ZA052 ZA122 ZA162 ZA202 ZA341 ZA342 ZA362
ZA422 ZA452 ZA702 ZA752 ZA812 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB152
ZC352 ZC751 ZC752
4C087 AA01 BC30 BC54 MA13 MA59 NA14 ZA01 ZA05 ZA08 ZA12
ZA16 ZA29 ZA33 ZA34 ZA36 ZA39 ZA42 ZA70 ZA75 ZA81
ZA94 ZA96 ZB11 ZB13 ZB15 ZC22 ZC35 ZC75