

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和5年5月25日(2023.5.25)

【国際公開番号】WO2020/236979
 【公表番号】特表2022-533672(P2022-533672A)
 【公表日】令和4年7月25日(2022.7.25)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-134
 【出願番号】特願2021-568854(P2021-568854)
 【国際特許分類】

10

A 6 1 K 35/66(2015.01)

A 6 1 P 1/16(2006.01)

A 6 1 K 35/745(2015.01)

A 6 1 K 35/742(2015.01)

A 6 1 K 9/20(2006.01)

A 6 1 K 9/48(2006.01)

A 6 1 K 9/68(2006.01)

A 6 1 K 9/06(2006.01)

A 6 1 K 9/14(2006.01)

A 6 1 K 9/50(2006.01)

20

A 6 1 P 3/10(2006.01)

A 6 1 P 3/04(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

【F I】

A 6 1 K 35/66

A 6 1 P 1/16

A 6 1 K 35/745

A 6 1 K 35/742

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/68

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/50

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年5月17日(2023.5.17)

40

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0084

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0084】

本開示は以下の実施形態を含む。

実施形態1

肝障害を患っているか、または発症するリスクのある対象を処置することにおける使用のための組成物であって、前記組成物は、微生物集団を含む、組成物。

50

実施形態 2

前記組成物が保存剤および腸溶コーティングのうちの少なくとも1つをさらに含む、実施形態 1 に記載の組成物。

実施形態 3

前記組成物が繊維をさらに含む、実施形態 1 または 2 に記載の組成物。

実施形態 4

前記微生物集団が、

Akkermansia muciniphila、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium infantis、Bifidobacterium longum、Clostridium beijerinckii、Clostridium butyricum、Clostridium

indolis、またはEubacterium halliiのrRNA配列に対して少なくとも85%の配列同一性を含むrRNA配列を含む、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

10

実施形態 5

前記微生物集団が生存可能な集団である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

実施形態 6

前記組成物が少なくとも1つの一次発酵体および少なくとも1つの二次発酵体を含む、実施形態 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

20

実施形態 7

前記微生物集団が少なくとも 1×10^5 CFU / g 組成物の生存度を有する、実施形態 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

実施形態 8

前記組成物が乳製品を含まない、実施形態 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

実施形態 9

前記組成物が、丸剤、カプセル剤、錠剤、グミ剤、またはチュアブル錠剤である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

実施形態 10

前記組成物が、前記対象に投与されると、前記微生物集団を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および / またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象においてASTまたはALTの血清レベルを少なくとも5 IU / L 低減させる、実施形態 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の組成物。

30

実施形態 11

肝障害を患っているか、または発症するリスクのある対象を処置する方法であって、

前記対象に有効量の微生物組成物を投与すること、ならびに

前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および / またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象においてASTまたはALTの血清レベルを少なくとも5 IU / L 低減させることを含む、方法。

40

実施形態 12

前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH)、肝線維症、肝硬変、アルコール誘発性肝疾患、および薬物誘発性肝損傷からなる群から選択される、実施形態 11 に記載の方法。

実施形態 13

前記肝障害が、NASHおよびNAFLDからなる群から選択される、実施形態 11 または 12 に記載の方法。

実施形態 14

前記対象が代謝障害を患う、実施形態 11 または 12 に記載の方法。

50

実施形態 15

前記代謝障害が、1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン抵抗性、および肥満からなる群から選択される、実施形態14に記載の方法。

実施形態 16

前記微生物組成物が、摂取可能な形態で製剤化され、経口投与される、実施形態10～15のいずれか一項に記載の方法。

実施形態 17

前記摂取可能な形態が粉末を含む、実施形態16に記載の方法。

実施形態 18

前記微生物組成物が前記摂取可能な形態でマイクロカプセル化されている微生物を含む、実施形態16または17に記載の方法。

10

実施形態 19

前記微生物組成物が一次発酵体および二次発酵体から選択される2つ以上の微生物種を含む、実施形態11～18のいずれか一項に記載の方法。

実施形態 20

前記微生物組成物が、Akkermansia muciniphila、Anaerostipes caccae、Bifidobacterium adolescentis、Bifidobacterium bifidum、Bifidobacterium infantis、Bifidobacterium longum、Butyrivibrio fibrisolvens、Clostridium acetobutylicum、Clostridium aminophilum、Clostridium beijerinckii、Clostridium butyricum、Clostridium colinum、Clostridium indolis、Clostridium orbiscindens、Enterococcus faecium、Eubacterium hallii、Eubacterium rectale、Faecalibacterium prausnitzii、Fibrobacter succinogenes、Lactobacillus acidophilus、Lactobacillus brevis、Lactobacillus bulgaricus、Lactobacillus casei、Lactobacillus caucasicus、Lactobacillus fermentum、Lactobacillus helveticus、Lactobacillus lactis、Lactobacillus plantarum、Lactobacillus reuteri、Lactobacillus rhamnosus、Oscillospira guilliermondii、Roseburia cecicola、Roseburia inulinivorans、Ruminococcus flavefaciens、Ruminococcus gnavus、Ruminococcus obeum、Streptococcus cremoris、Streptococcus faecium、Streptococcus infantis、Streptococcus mutans、Streptococcus thermophilus、Anaerofustis stercorihominis、Anaerostipes hadrus、Anaerotruncus colihominis、Clostridium sporogenes、Clostridium tetani、Coprococcus、Coprococcus eutactus、Eubacterium cylindroides、Eubacterium dolichum、Eubacterium ventriosum、Roseburia faecis、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、およびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される2つ以上の微生物種を含む、実施形態11～19のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

実施形態 21

前記微生物組成物が、Akkermansia muciniphila、Bifid

50

obacterium adolescentis、Bifidobacterium infantis、Bifidobacterium longum、Clostridium beijerinckii、Clostridium butyricum、Clostridium indolis、およびEubacterium halliiからなる群から選択される2つ以上の微生物種を含む、実施形態11～20のいずれか一項に記載の方法。

実施形態22

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ(ALT)および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルと比較して、前記対象において、ASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも10IU/L低減させる、実施形態11～21のいずれか一項に記載の方法。

10

実施形態23

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ(ALT)および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルと比較して、前記対象において、ASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも20IU/L低減させる、実施形態11～22のいずれか一項に記載の方法。

実施形態24

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ(ALT)および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルと比較して、前記対象において、ASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも50IU/L低減させる、実施形態11～23のいずれか一項に記載の方法。

20

実施形態25

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ(ALT)および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)のレベルと比較して、前記対象において、ASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも100IU/L低減させる、実施形態11～24のいずれか一項に記載の方法。

30

実施形態26

対象において肝損傷または肝疾患の1つ以上の上昇した指標を低減させる方法であって、肝損傷の1つ以上の上昇した指標を有する対象に、有効量の生存可能な微生物集団を含む組成物を投与することを含み、前記微生物集団が、前記対象の腸内で酪酸を産生し、それによって前記対象における肝疾患の前記1つ以上の指標のうちの少なくとも1つを低減させることができる、方法。

実施形態27

前記肝損傷の1つ以上の指標が、AST、ALT、AST:ALT比、線維症スコア(「NFS」)、FIB-4指数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(「AST」)血小板比指数(「APRI」)、強化肝線維症(「ELF」)パネル、一過性エラストグラフィ(「TE」)、磁気共鳴(「MR」)エラストグラフィ、音響放射力インパルスイメージング、および超音速せん断波エラストグラフィからなる群から選択される、実施形態26に記載の方法。

40

実施形態28

肝障害を患っているか、または肝障害を患うリスクのある対象において、血清のALTおよびASTレベルのうちの1つ以上を低下させる方法であって、

有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを前記対象に投与して、前記対象における血清のALTおよびASTレベルの1つ以上を低下させることを含む、方法。

実施形態29

50

前記対象が2型糖尿病を患っている、実施形態28に記載の方法。

実施形態30

前記対象が肝障害と診断されている、実施形態29に記載の方法。

実施形態31

前記肝障害がNAFLD、NASH、肝線維症、肝硬変、またはDILIである、実施形態30に記載の方法。

実施形態32

前記対象が既知の肝毒性を有する薬物を同時に投与される、実施形態31に記載の方法。

実施形態33

対象において肝毒性を有することが知られている1つ以上の薬物化合物に関連する肝毒性を発生するリスクを低減する方法であって、 10

前記1つ以上の薬物化合物を前記対象に投与すること、および

肝損傷の1つ以上の指標を低下させるために有効な量の微生物集団を含む組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

実施形態34

肝障害の処置を必要とする対象における肝障害を処置する方法であって、

有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを前記対象に投与して前記肝障害を軽減することを含む、方法。

前述の発明は、明確化および理解の目的でいくらか詳細に説明されているが、本開示の読解から当業者には、本発明の真の範囲から逸脱することなく、形態および詳細の様々な変更をなし得ることが明らかであろう。例えば、上記のすべての技術および装置は、様々な組み合わせで使用することができる。本出願で引用されたすべての刊行物、特許、特許出願、および/または他の文書は、それぞれ個々の刊行物、特許、特許出願、および/または他の文書が個別かつ別々にすべての目的のために参照により組み込まれることを示されているかのように、すべての目的のために同程度のその全体を参照により組み込まれる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

肝障害を患っている対象を処置する方法における使用のための微生物組成物であって、前記方法は、

Bifidobacterium infantis、*Clostridium beijerinckii*、および*Clostridium butyricum*を含む有効量の前記微生物組成物を前記対象に投与して、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT）および/またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）のレベルと比較して、前記対象においてASTまたはALTの血清レベルを少なくとも5IU/L低減させることを含む、微生物組成物。

【請求項2】

前記肝障害が、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、肝線維症、肝硬変、アルコール誘発性肝疾患、および薬物誘発性肝損傷からなる群から選択される、請求項1に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項3】

前記肝障害が、NASHおよびNAFLDからなる群から選択される、請求項1または2に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項4】

10

20

30

40

50

前記対象が代謝障害を患っており、任意で前記代謝障害は1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン抵抗性、および肥満からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項5】

前記微生物組成物が、摂取可能な形態で製剤化され、経口投与される、請求項1～4のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項6】

前記摂取可能な形態が粉末を含む、請求項5に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項7】

前記微生物組成物が前記摂取可能な形態でマイクロカプセル化されている微生物を含む、請求項5に記載の使用のための微生物組成物。 10

【請求項8】

前記微生物組成物が、さらに *Akkermansia muciniphila*、*Anaerostipes caccae*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium bifidum*、*Bifidobacterium longum*、*Butyrivibrio fibrisolvens*、*Clostridium acetobutylicum*、*Clostridium aminophilum*、*Clostridium colinum*、*Clostridium indolis*、*Clostridium orbiscindens*、*Enterococcus faecium*、*Eubacterium hallii*、*Eubacterium rectale*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Fibrobacter succinogenes*、*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus brevis*、*Lactobacillus bulgaricus*、*Lactobacillus casei*、*Lactobacillus caucasicus*、*Lactobacillus fermentum*、*Lactobacillus helveticus*、*Lactobacillus lactis*、*Lactobacillus plantarum*、*Lactobacillus reuteri*、*Lactobacillus rhamnosus*、*Oscillospira guilliermondii*、*Roseburia cecicola*、*Roseburia inulinivorans*、*Ruminococcus flavefaciens*、*Ruminococcus gnavus*、*Ruminococcus obeum*、*Streptococcus cremoris*、*Streptococcus faecium*、*Streptococcus infantis*、*Streptococcus mutans*、*Streptococcus thermophilus*、*Anaerofustis stercorihominis*、*Anaerostipes hadrus*、*Anaerotruncus coli hominis*、*Clostridium sporogenes*、*Clostridium tetani*、*Coprococcus*、*Coprococcus eutactus*、*Eubacterium cylindroides*、*Eubacterium dolichum*、*Eubacterium ventriosum*、*Roseburia faecalis*、*Roseburia hominis*、*Roseburia intestinalis*、およびそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される微生物種を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。 20 30 40

【請求項9】

前記微生物組成物がさらに、*Akkermansia muciniphila* および *Eubacterium hallii* を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項10】

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミ 50

ナーゼ（ALT）および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベルと比較して、前記対象において、ASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも10IU/L低減させる、請求項1～9のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項11】

前記対象は肝損傷または肝疾患の1つ以上の上昇した指標を有し、前記微生物組成物が、前記対象の腸内で酪酸を産生し、それによって前記対象における肝損傷または肝疾患の少なくとも1つ以上の指標を低減させることができる、請求項1に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項12】

前記肝損傷または肝疾患の1つ以上の指標が、AST、ALT、AST：ALT比、線維症スコア（「NFS」）、FIB-4指数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（「AST」）血小板比指数（「APRI」）、強化肝線維症（「ELF」）パネル、一過性エラストグラフィ（「TE」）、磁気共鳴（「MR」）エラストグラフィ、音響放射カインパルスイメージング、および超音速せん断波エラストグラフィからなる群から選択される、請求項11に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項13】

前記対象が既知の肝毒性を有する薬物を同時に投与される、請求項1～12のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項14】

前記対象はヒトである、請求項1～13のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

【請求項15】

凍結乾燥された少なくとも1つの種を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の使用のための微生物組成物。

10

20

30

40

50