

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-121996

(P2020-121996A)

(43) 公開日 令和2年8月13日(2020.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/741 (2015.01)	A 6 1 K 35/741	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	4 C 0 8 7
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	

審査請求 有 請求項の数 19 O L 外国語出願 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-72819 (P2020-72819)	(71) 出願人	517396180
(22) 出願日	令和2年4月15日(2020.4.15)		クレストヴォ・ホールディングス・エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2018-511360 (P2018-511360) の分割		アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02143・サマーヴィル・インナー・ベルト・ロード・200・スイート・400
原出願日	平成28年5月16日(2016.5.16)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	62/161,826		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成27年5月14日(2015.5.14)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 実広 信哉
(特許庁注：以下のものは登録商標)		(74) 代理人	100133400
1. PLURONIC			弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 便フローラを移植するための組成物、並びにそれを調製及び使用する方法、並びにそれを送達するためのデバイス

(57) 【要約】

【課題】本出願は、組成物、例えば、胃、胃腸、及び/又は結腸の処置のために使用される製剤、並びに周囲温度での、長期保存等の保存を含む、これらを調製、保存、及び使用する方法を提供する。本明細書において提供される組成物は、自閉症スペクトラム障害、クローン病、潰瘍性結腸炎、過敏性腸症候群、及び再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症等の種々の疾患又は状態の処置に有用である。

【解決手段】凍結乾燥処方（又は「凍結乾燥製剤」）としての便微生物叢調製物を含む医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である医薬組成物が本明細書において提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

凍結乾燥処方としての便微生物叢調製物を含む医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、前記便微生物叢調製物が、保存直前の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である、医薬組成物。

【請求項2】

周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、前記便微生物叢調製物が、前記保存開始時の最初の細胞生存率と比較して約60%～約80%の細胞生存率を維持することが可能である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記凍結乾燥された便微生物叢調製物が、1人のドナーからの非選択的なかつ実質的に完全な便微生物叢調製物を含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記便微生物叢調製物中の便由来非生物材料と便由来生物材料との間の質量比が10%以下である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

細胞生存率が、膜透過性及び非透過性DNA色素染色の組合せにより細胞膜透過性を評価することによって測定される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記凍結乾燥処方が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG)、アラニン、グリシン、プロリン、マンニトール、スクロース、グルコース、ラクトース、リボース、トレハロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPCD)、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される1つ又は複数の凍結保護剤を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項7】

前記凍結乾燥処方がトレハロースを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記凍結乾燥処方が2%～15%のトレハロースを含む、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記凍結乾燥処方が約5%のトレハロースを含む、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記凍結乾燥処方がトレハロース及びスクロースを含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記凍結乾燥処方が、約8%から12%の間のトレハロースを約1.5%から3.5%の間のスクロース及び約0.5%から1.5%の間のNaClとともに含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】

経口投与用である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

ゲルタブ剤、丸剤、マイクロカプセル剤、カプセル剤、又は錠剤として製剤化される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記医薬組成物の200mg毎に、 $10^3 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{14}$ 、 $10^5 \sim 10^{14}$ 、 $10^6 \sim 10^{14}$ 、 $10^7 \sim 10^{14}$ 、 $10^8 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{11}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、及び $10^3 \sim 10^4$ cfu又は総細胞数からなる群から選択される薬理的活性用量のマイクロブ又は孢子が含まれる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記便微生物叢調製物の調製が、エタノール処理、洗剤処理、熱処理、照射、及び超音波処理、又はこれらの組合せからなる群から選択される処理を含む、請求項1に記載の医

10

20

30

40

50

薬組成物。

【請求項16】

前記便微生物叢調製物の調製が、フィルタリング、ふるい、密度勾配、ろ過、クロマトグラフィー、及びこれらの組合せからなる群から選択される分離工程を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記便微生物叢調製物が、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、又は99.5%のマイクロブを孢子形態で有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項18】

再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害の処置に対して有効である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項19】

凍結乾燥処方としての非選択的な便微生物叢調製物を含む経口医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、前記便微生物叢調製物が、前記保存開始時の最初の細胞生存率と比較して約60%~約80%の細胞生存率を維持することが可能であり、かつ再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害又は状態の処置に対して有効である、経口医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年5月14日に出願された米国特許仮出願第62/161,826号による優先権を主張するものであり、この仮出願は参照によってその全体が本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

本発明は、一般に、医学、並びに胃腸病学、薬理学、及び微生物学に関する。別の実施形態において、例えば、結腸を含む胃腸(GI)管の瀉下(例えば、洗浄)を誘発するための、胃、胃腸、及び/又は結腸の処置又は洗浄、例えば立位洗浄のために使用される組成物、例えば配合剤、並びに、長期保存を含む保存を含む、これらを調製、保存、及び使用する方法が提供される。別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、便秘の安定化、回復、処置、及び/又は防止のために、腹痛、具体的には非特異的腹痛、及び薬物副作用によって生じる下痢を含む下痢、精神的状態、自閉症、クローン病等の疾患又は状態、毒物、毒素、又は感染症、例えば毒素が介在する旅行者下痢症、クロストリジウム・ディフィシル(*Clostridium difficile*)又はこの感染症に関連した偽膜性結腸炎の処置のために使用される。別の実施形態において、本明細書において提供される医薬及び製造品(製造物品)は、これらを必要とする個体、例えばヒト又は動物に送達される。

【背景技術】

【0003】

ヒト結腸微生物叢を病気の患者の腸に移植又は投与することは便微生物叢移植(FMT)と呼ばれる。これは、本来、クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)を処置することを目的とした治療方法である。その治療方法は、ホモジネートされた糞便、ホモジネートされた糞便の抽出物、又は培養されたクロストリジウム属(*Clostridia*)等の糞便成分のいずれかの形態のヒト微生物叢を、結腸鏡、浣腸によって、又は経鼻空腸チューブによって注入し、結腸に移植して、病原性クロストリジウム・ディフィシルと入れ替えるか又はそれを根絶することを必要とし、高い成功率を有する。クロストリジウム・ディフィシル感染症の処置において、FMTは非常に有効な処置であり、単回注入で90%をはるかに超える治癒率を有し、複数回注入ではより高い治癒率を有する。したがって、現在米国におけるCD

10

20

30

40

50

1 死者が年間約30,000人であることを考慮すれば、FMTは生命を救うものであり得る。この治療方法はまた、大腸菌(E. coli)及びバンコマイシン耐性腸球菌(Vancomycin resistant Enterococci)(VRE)等の他の消化管病原体の処置に使用されてきた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】US 6,645,530

【特許文献2】US 8,460,648

【特許文献3】US 8,906,668

【特許文献4】US 9,011,834

10

【特許文献5】WO 2012/016287

【特許文献6】WO 2014/078911

【特許文献7】WO 2014/176632

【特許文献8】WO 2012/122478

【特許文献9】WO 2014/152484

【特許文献10】WO 2011/094027

【特許文献11】WO 2013/053836

【特許文献12】WO 2015/006355

【特許文献13】WO 2013/080561

【特許文献14】WO 2011/046616

20

【特許文献15】WO 2011/152566

【特許文献16】US 2014/0363398

【特許文献17】US 2014/0363397

【特許文献18】米国特許第4,394,377号

【特許文献19】米国特許第7,541,091号

【特許文献20】米国特許出願公開第20110045222号

【特許文献21】米国特許出願公開第20110008554号

【特許文献22】米国特許出願公開第201000255231号

【特許文献23】WO 2011/033310A1

【非特許文献】

30

【0005】

【非特許文献1】Shannon and Weaver、(1949) The mathematical theory of communication. The University of Illinois Press、Urbana.117頁

【非特許文献2】Stocks、Cytometry A.2004年、10月;61(2):189~95頁

【非特許文献3】Cangelosi and Mescheke、Appl Environ Microbiol.2014年、10月;80(19):5884~5891頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

主にCDIの処置のためのFMTに対する需要が高まってきている。しかし、その治療法の使用は、適時にプレスクリーニングされたドナーから新鮮なFMT材料を得るというロジスティクスによって制限される。凍結又は凍結乾燥で保存された予め調製されたFMT材料を利用することにより、その治療法の利用可能性が改善される。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

1つの実施形態において、凍結乾燥処方(又は「凍結乾燥製剤」としての便微生物叢調製物を含む医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である医薬組成物が本明細書において提供される。

【0008】

50

1つの実施形態において、凍結乾燥処方としての非選択的な便微生物叢調製物を含む経口医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存前の最初の細胞生存率と比較して約60%～約80%の細胞生存率を維持することが可能であり、再発性又は一次(又は原発性)クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害又は状態の処置に対して有効である経口医薬組成物が本明細書において提供される。

【0009】

1つの実施形態において、医薬組成物を保存する方法であって、凍結乾燥処方としての便微生物叢調製物を含む医薬組成物を得ること、医薬組成物を周囲温度以下で保存することを含み、少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存直前の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である方法が本明細書において提供される。

10

【0010】

本発明の1つ又は複数の実施形態の詳細は、添付の図面及び以下の説明に記述する。本発明の他の特徴、目的、及び利点は、説明及び図面から、かつ特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0011】

本明細書において引用される全ての刊行物、特許、特許出願(これらに限定されないが、US 6,645,530、US 8,460,648、US 8,906,668、US 9,011,834、WO 2012/016287、WO 2014/078911、WO 2014/176632、WO 2012/122478、WO 2014/152484、WO 2011/094027、WO 2013/053836、WO 2015/006355、WO 2013/080561、WO 2011/046616、WO 2011/152566、US 2014/0363398、US 2014/0363397を含む)は、全ての目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれるものとする。

20

【0012】

本明細書において記述される図面は、本発明の実施形態の実例であり、特許請求の範囲によって包含されるように本発明の範囲を限定することを意味するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】実施例2の例示的凍結乾燥のステージ3、二次乾燥の棚温度変化を示す図である。

30

【図2】下記の実施例2で論じられている、6種類の例示的処方の全体的な相対的減少を示す図である。

【図3】下記の実施例2で論じられている、Table 1(表1)を示す図である。

【図4】下記の実施例2で論じられている、Table 2(表2)を示す図である。

【図5】下記の実施例2で論じられている、Table 3(表3)を示す図である。

【図6】下記の実施例2で論じられている、Table 3(表3)を示す図である。

【図7】下記の実施例2で論じられている、Table 4(表4)を示す図である。

【図8】下記の実施例2で論じられている、Table 4(表4)を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

40

種々の図面における類似の参照記号は、類似の要素を示す。本発明の様々な例示的実施形態が詳細に参照され、その実施例は添付の図面に例証される。以下の詳細な説明は、本発明の実施形態の特定の詳細を読み手により理解されるように提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0015】

本明細書において使用される「凍結乾燥」又は「フリーズドライ」は、最初に材料を凍結し、次いで、真空環境中で材料中の氷の昇華を促進することによって、材料を乾燥する方法を指す。

【0016】

本明細書において使用される「凍結保護剤(又は「抗凍結剤」)」は、凍結中に活性成

50

分を保護するために処方へ添加する物質を指す。

【0017】

本明細書において使用される「凍結乾燥保護剤」は、凍結乾燥(フリーズドライとしても知られている)方法の乾燥段階中に活性成分を保護するために処方へ添加する物質を指す。

【0018】

本明細書において使用される「周囲温度」という用語は、周囲環境の温度、より具体的には周囲空気の温度を指す。「室温」という用語は、温度制御された建物の室内温度を指し、その温度は約15 (59 °F)から22 (72 °F)の間である。

【0019】

本明細書において使用される「微生物叢」及び「フローラ」は、対象の体内に又は体表面上に持続的にでも一時的にでも生存するマイクロブ群集を指し、真核生物、古細菌、細菌、ウイルス(細菌ウイルス(すなわち、ファージ)を含む)を含む。「便微生物叢」又は「便微生物叢調製物」は、対象の便に存在するマイクロブ群集を指す。非選択的な便微生物叢は、選択することなくドナーの便試料から得られた、このような便試料に認められる微生物の構成成分及び個体群構造に実質的に類似している、便マイクロブの群集又は混合物を指す。

10

【0020】

本明細書において使用される「コロニー形成単位」(cfu)は、所与の試料中の生存可能な微生物細胞数の推定値を指す。

20

【0021】

本明細書において使用される「生存可能な」は、繁殖する能力を有することを意味する。ここでは、細菌個体群の生存率は、細胞の膜完全性の関数としてモニターされる。欠損した膜を有する細胞は死滅した又は死滅しかけているとみなされるが、無傷の膜を有する細胞は生存しているとみなされる。

【0022】

本明細書において使用される「単離された」又は「精製された」は、(1)(自然であろうと又は実験上の設定であろうと)最初に生成されたときに伴っていた成分のうちの少なくともいくつかから分離された、細菌又は他の実在物若しくは物質、並びに/又は(2)人間の手によって生成、調製、精製、及び/又は製造された、細菌又は他の実在物若しくは物質を指す。単離又は精製された細菌は、細菌が最初に伴っていた他の成分のうちの少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、又はそれ超から分離することができる。

30

【0023】

細菌又は任意の他の生物若しくは実在物に関連して、本明細書において使用される「病原体」及び「病原性」という用語は、生物又は実在物を含む宿主生物の疾患、障害、又は状態を引き起こす又はこれらに影響を与えることが可能な任意のこのような生物又は実在物を含む。

【0024】

本明細書において使用される「孢子」又は「孢子」個体群は、通常生存しており、同一の細菌の栄養型よりも熱や殺菌剤等の環境影響に対してより耐性があり、かつ一般に、発芽及び発芽後増殖が可能な細菌(又は他の単細胞生物)を含む。「孢子菌」又は「孢子形成が可能な」細菌は、適切な環境条件下で孢子を生成する遺伝子及び他の必要不可欠な能力を含む細菌である。

40

【0025】

本明細書において使用される「対象」は、ヒト、実験動物(例えば、霊長類、ラット、マウス)、家畜(例えば、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シチメンチョウ、ニワトリ)、及びペット(例えば、イヌ、ネコ、齧歯動物等)を含む任意の動物対象を指す。対象又は患者は、健康であってもよく、又は胃腸病原体による感染症を患っていてもよく、又は胃腸病原体による感染症を発症する又は感染させるリスクがあってもよい。

50

【 0 0 2 6 】

本明細書において使用される「Shannon Diversity Index」は、所与の群集に存在する種の個体数及び均等性を式

【 0 0 2 7 】

【 数 1 】

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

10

【 0 0 2 8 】

を使用して説明する多様性指標を指し、式中、HはShannon Diversity Indexであり、Rは群集における種の総数であり、 p_i はi番目の種で構成されているRの割合である。値が高いと、多様なかつ均等に分散された群集を示し、0の値は、所与の群集に1種のみが存在することを示す。更に参考までに、Shannon and Weaver、(1949) The mathematical theory of communication. The University of Illinois Press、Urbana.117頁を参照されたい。

【 0 0 2 9 】

本明細書において使用される「抗生物質」は、細菌を殺傷すること、細菌の増殖を阻害すること、又は細菌の生存率を低下させることによって細菌感染症を処置及び/又は防止するために使用する物質を指す。

20

【 0 0 3 0 】

本明細書において使用される「処置すること」という用語は、(i)疾患、障害、若しくは状態を完全に若しくは部分的に阻害すること、例えば、その発症を阻止すること、(ii)疾患、障害、若しくは状態を完全に若しくは部分的に緩和すること、例えば、疾患、障害、及び/若しくは状態を軽減させること、又は、(iii)疾患、障害、及び/若しくは状態を易発症し得るが、まだこれらを呈していると診断されてない患者において、疾患、障害、若しくは状態の発症を完全に若しくは部分的に防止することを指す。同様に「処置」は、治療処置と予防手段又は防止手段の両方を指す。

【 0 0 3 1 】

本明細書において使用される「治療有効量」又は「薬学的活性用量」は、言及された疾患、障害、又は状態の処置に有効な組成物の量を指す。

30

【 0 0 3 2 】

1つの実施形態において、処方中に便微生物叢調製物を含む医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である医薬組成物が本明細書において提供される。他の実施形態において、便微生物叢調製物は凍結乾燥処方で存在する。

【 0 0 3 3 】

1つの実施形態において、便微生物叢調製物は凍結乾燥処方で存在し、周囲温度以下で少なくとも2、4、8、12、16、又は20週間の保存後、保存直前の最初の細胞生存率と比較して少なくとも約40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、又は99%の細胞生存率を維持することが可能である。

40

【 0 0 3 4 】

1つの実施形態において、周囲温度以下で少なくとも8、12、16、20、50、75、100、150、又は200週間の保存後、凍結乾燥された便微生物叢調製物は、保存直前の最初の細胞生存率と比較して少なくとも50%の細胞生存率を維持する。1つの実施形態において、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、凍結乾燥された便微生物叢調製物は、保存直前の最初の細胞生存率と比較して30%から90%の間、40%から90%の間、50%から90%の間、60%から90%の間、70%から90%の間、80%から90%の間、40%から80%の間、50%から70%の間、55%から65%の間、30%から40%の間、40%から50%の間、50%から60%の間、60%から70%の間、又は70%

50

から80%の間の細胞生存率を維持する。

【0035】

1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、ドナーの全ての又は実質的に完全な微生物叢を含む。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、非選択的な便微生物叢を含む。他の実施形態において、便微生物叢調製物は、生存する非病原性便細菌の単離又は精製された個体群を含む。更なる実施形態において、便微生物叢調製物は、1人のドナーからの非選択的な実質的に完全な便微生物叢調製物を含む。

【0036】

1つの実施形態において、細菌細胞生存率は、膜透過性を測定する撮像アッセイを使用することによって測定する。膜透過性DNA色素染色と非透過性DNA色素染色との組合せが使用される(例えば、無傷細胞は緑に染色され、かつ死滅細胞は赤に染色される)。1つの実施形態において、生存及び死滅細菌を染色し、識別するために、SYTO 9及びヨウ化プロピジウムが使用される。Stocks、Cytometry A.2004年、10月;61(2):189~95頁を参照のこと。他の実施形態において、生存細胞の判定は、蛍光グラム染色と組み合わせる。他の実施形態において、試料中の生存可能な細菌細胞の数は、比色方法、例えば、Dojindo's Microbial Viability Assay Kit-WSTによって評価する。

10

【0037】

1つの実施形態において、細菌細胞生存率は寒天プレート上のコロニー数を数えることによって評価する。これは試料中の生存可能な細菌細胞の数を判定するための標準的な方法である。他の実施形態において、細胞生存率は、分子的生存率分析、例えば、PCRに基づいた手法によって評価する。これにより生存可能な細胞と関連する核酸を不活性化細胞と関連する核酸と識別することができる。Cangelosi and Mescheke、Appl Environ Microbiol.2014年、10月;80(19):5884~5891頁を参照されたい。

20

【0038】

1つの実施形態において、治療組成物は凍結保護剤を含む。他の実施形態において、凍結保護剤は、ポリエチレングリコール、脱脂乳、エリトリトール、アラビトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、アラニン、グリシン、プロリン、スクロース、ラクトース、リボース、トレハロース、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、又はこれらの組合せを含む、これらから実質的になる、又はこれらからなる。

【0039】

他の実施形態において、治療組成物は凍結乾燥保護剤を含む。1つの実施形態において、同一の物質又は同一の物質の組合せが、凍結保護剤としても凍結乾燥保護剤としても使用される。例示的な凍結乾燥保護剤としては、スクロース又はトレハロース等の糖;グルタミン酸ナトリウム又はヒスチジン等のアミノ酸;ベタイン等のメチルアミン;硫酸マグネシウム等の離液性塩(lyotropic salt);三価以上の糖アルコール、例えばグリセリン、エリトリトール、グリセロール、アラビトール、キシリトール、ソルビトール、及びマンニトール等のポリオール;プロピレングリコール;ポリエチレングリコール;Pluronic、及びこれらの組合せがある。1つの実施形態において、凍結乾燥保護剤はトレハロース又はスクロース等の非還元糖である。1つの実施形態において、凍結保護剤又は凍結乾燥保護剤は、本段落及び上記の段落で挙げられた1つ又は複数の物質から実質的になる、又はこれらからなる。

30

40

【0040】

1つの態様において、凍結保護剤又は凍結乾燥保護剤は、細胞内作用剤(intracellular agent)、例えば、DMSO、グリセロール、又はPEGを含む。これらは細胞内に浸透し、膜を破裂させ得る氷晶の形成を防止する。他の態様において、凍結保護剤又は凍結乾燥保護剤は、細胞外作用剤、例えば、スクロース、トレハロース、又はデキストロースを含む。これらは細胞膜内に浸透せずに、凍結中に生じる浸透圧不均衡が改善するように作用する。

【0041】

1つの実施形態において、凍結乾燥処方トレハロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方は、2%~30%、3%~25%、4%~20%、5%~15%、6%~10%、2%~30%、2%~25%

50

、2%～20%、2%～15%、又は2%～10%のトレハロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方は、少なくとも2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、又は15%のトレハロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方は、最大2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、又は15%のトレハロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方は約5%のトレハロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方はトレハロース及びスクロースを含む。1つの実施形態において、凍結乾燥処方は、約8%から12%の間のトレハロースを、約1.5%から3.5%の間のスクロース及び約0.5%から1.5%の間のNaClとともに含む。

【0042】

1つの実施形態において、便微生物叢調製物の調製は、エタノール処理、洗剤処理、熱処理、照射、及び超音波処理、又はこれらの組合せからなる群から選択される処理を含む。1つの実施形態において、便微生物叢調製物の調製は、エタノール処理、洗剤処理、熱処理、照射、及び超音波処理からなる群から選択される処理を伴わない。1つの実施形態において、便微生物叢調製物の調製は、フィルタリング、ふるい、密度勾配、ろ過、クロマトグラフィー、及びこれらの組合せからなる群から選択される分離工程を含む。1つの実施形態において、便微生物叢調製物の調製は、フィルタリング、ふるい、密度勾配、ろ過、及びクロマトグラフィーからなる群から選択される1つ又は複数の分離工程を必要としない。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は非生物物質(non-living matter、又は、「非生物」、「非生物物質」)を実質的に含まない。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、残存繊維、DNA、ウイルス外被材料、及び非生存可能材料からなる群から選択される非細胞材料を実質的に含まない。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、便微生物叢のドナーからの真核細胞を実質的に含まない。

【0043】

1つの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害の処置に対して有効である。他の実施形態において、医薬組成物は、周囲温度以下で少なくとも4、8、10、16、20、24、30、40、50、60、70、80、又は100週間の保存後、依然として有効なままである。

【0044】

1つの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、又は本明細書において記載される他の徴候)を処置する方法であって、本明細書において記載される治療組成物の薬学的活性用量を対象に投与することを含む方法を提供する。1つの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症、ASD、潰瘍性結腸炎、又はクローン病)を処置する方法であって、本明細書において記載される治療組成物の薬学的活性用量を対象に毎日投与することを含む方法を提供する。1つの実施形態において、治療組成物は、それを必要とする対象に少なくとも1日1回、少なくとも2日間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日1回、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15日間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日1回、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日1回、最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20日間連続で又は最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20週間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日1回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12週間連続で又は最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12カ月間連続で投与する。更なる実施形態において、治療組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12年間連続の間に少なくとも1回、対象の生涯にわたって又は無期限で長期的に投与する。

【 0 0 4 5 】

1つの実施形態において、治療組成物は、それを必要とする対象に少なくとも1日2回、少なくとも2日間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日2回、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15日間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日2回、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日2回、最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20日間連続で又は最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20週間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日2回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12週間連続で又は最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12カ月間連続で投与する。更なる実施形態において、治療組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12カ月間連続又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12年間連続の間に少なくとも2回、対象の生涯にわたって又は無期限で長期的に投与する。

10

【 0 0 4 6 】

1つの実施形態において、治療組成物は、それを必要とする対象に少なくとも1日3回、少なくとも2日間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日3回、少なくとも3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15日間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日3回、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間連続で投与する。1つの実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日3回、最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20日間連続で又は最大4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、若しくは20週間連続で投与する。他の実施形態において、治療組成物は、少なくとも1日3回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12週間連続で又は最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12カ月間連続で投与する。更なる実施形態において、治療組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12カ月間連続又は少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、若しくは12年間連続の間に少なくとも3回、対象の生涯にわたって又は無期限で長期的に投与する。

20

【 0 0 4 7 】

1つの実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における障害(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症、ASD、潰瘍性結腸炎、又はクローン病)を処置する方法であって、生存する非病原性の合成された細菌混合物又は生存する非病原性の精製された若しくは抽出された便微生物叢を本明細書において記載される凍結乾燥処方として含む、治療組成物の薬学的活性用量を対象に経口投与することを含み、用量が、少なくとも1日1回又は2回、少なくとも3日間連続の又は3週間連続の投与スケジュールで投与される方法を提供する。他の実施形態において、用量は、少なくとも1日1回、2回、又は3回、1から12週間の間、2から12週間の間、3から12週間の間、4から12週間の間、5から12週間の間、6から12週間の間、7から12週間の間、8から12週間の間、9から12週間の間、10から12週間の間、1から2週間の間、2から3週間の間、3から4週間の間、4から5週間の間、5から6週間の間、6から7週間の間、7から8週間の間、8から9週間の間、9から10週間の間、又は10から11週間の間の期間にわたって投与する。

30

40

【 0 0 4 8 】

1つの実施形態において、本開示は、本明細書において記載される医薬組成物を投与することによって、それを必要とする対象における障害(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症、ASD、潰瘍性結腸炎、又はクローン病)を処置する方法であって、第1の投与スケジュール、続いて第2の投与スケジュールを含む方法を提供する。1つの実施形態において、第1の投与スケジュールは処置用量又は導入用量を含む。1つの実施形態において、第1の投与スケジュールは連続的投与スケジュールを含む。他の実施形態において、第2の投与スケジュールは、第1の投与スケジュールの薬学的活性用量以下の維持用量を含む。他の実施形態において、第2の投与スケジュールは、少なくとも約2、4、6、8、10、1

50

2、18、24、36、48、72、又は96カ月間続ける。1つの実施形態において、第2の投与スケジュールは、処置される対象の生涯にわたって又は無期限で恒久的に続ける。1つの実施形態において、第2の投与スケジュールは連続的投与スケジュールである。他の実施形態において、第2の投与スケジュールは間欠的投与スケジュールである。更なる実施形態において、第2の投与スケジュールは、少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日の処置期間、続いて少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間の休薬期間を含む、間欠的投与スケジュールである。他の実施形態において、第2の投与スケジュールは、第2の用量(例えば、維持用量)を、1日おき、2日おき、又は3、4、5、6、7、8日おきに投与することを含む。他の実施形態において、維持用量は、漸増(或いは投薬量又は投与スケジュールの変更)を含む又は含まない長期間にわたって投与される。1つの実施形態において、第1の投与スケジュールと第2の投与スケジュールの間隔は少なくとも約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間である。他の実施形態において、第2の投与スケジュール(例えば、維持用量スケジュール)は、第1の投与スケジュール(例えば、初期用量スケジュール)で使用された投与量の約1/2、1/5、1/10、1/50、1/100、1/200、1/400、1/800、1/1000、1/5000、又はそれ以下の投薬量を含む。他の実施形態において、第2の投与スケジュール(例えば、維持投与スケジュール)は、第1の投与スケジュール(例えば、初期処置投与スケジュール)以下の投与回数を有する。他の実施形態において、第2の投与スケジュール(例えば、維持投与スケジュール)は、第1の投与スケジュール(例えば、初期処置投与スケジュール)よりも長い投与間隔を有する。

10

20

【0049】

1つの実施形態において、ある方法において使用される第1又は第2の投与スケジュールは、週に1回、週に2回、又は週に3回とすることができる。「週に1回」という用語は、用量を、週に、好ましくは各週の同じ曜日に、1回投与することを意味する。「週に2回」という用語は、用量を、週に、好ましくは各週のうちの同じ曜日の2日に、2回投与することを意味する。「週に3回」という用語は、用量を、週に、好ましくは各週のうちの同じ曜日の3日に、3回投与することを意味する。

【0050】

1つの実施形態において、処置される対象は、すでに障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病)を呈する対象である。開示される治療組成物を、障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病)を遺伝的に易発症する又は発症する傾向がある临床上無症状のヒト対象に投与することはまた、臨床症状の発症の防止に有用である。潰瘍性結腸炎を遺伝的に易発症する又は発症する傾向があるヒト対象は、障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病)を患っていることを示す又は呈する身近の家族又は血縁者を有するヒト対象とすることができる。他の実施形態において、処置される対象は、潰瘍性結腸炎を防止すべき対象である。他の実施形態において、処置される対象は、障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病)を易発症する又は感染しやすい。他の実施形態において、処置される対象は、障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病)を呈すると診断された対象である。1つの実施形態において、処置される対象はそれを必要とする患者である。

30

【0051】

1つの実施形態において、処置される対象はヒト患者である。1つの実施形態において、患者は男性患者である。1つの実施形態において、患者は女性患者である。1つの実施形態において、患者は早産新生児である。1つの実施形態において、患者は正期産新生児である。1つの実施形態において、患者は新生児である。1つの実施形態において、患者は乳児である。1つの実施形態において、患者は幼児である。1つの実施形態において、患者は若年小児である。1つの実施形態において、患者は小児である。1つの実施形態において、患者は青年である。1つの実施形態において、患者は小児患者である。1つの実施形態において、患者は老人患者である。1つの実施形態において、ヒト患者は約18、15、12、10、8、6、4、3、2、又は1歳未満の小児患者である。他の実施形態において、ヒト患者は成人患者である。他の実施形態において、ヒト患者は高齢患者である。更なる実施形態において

40

50

、ヒト患者は約30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、又は95歳を超える患者である。他の実施形態において、患者は約1から5歳の間、2から10歳の間、3から18歳の間、21から50歳の間、21から40歳の間、21から30歳の間、50から90歳の間、60から90歳の間、70から90歳の間、60から80歳の間、又は65から75歳の間の患者である。1つの実施形態において、患者は前期高齢患者(65~74歳)である。1つの実施形態において、患者は中期高齢患者(75~84歳)である。1つの実施形態において、患者は後期高齢患者(85歳超)である。

【0052】

1つの実施形態において、ある方法は、治療組成物を、経口で、浣腸剤によって、又は肛門坐剤によって投与することを含む。1つの実施形態において、医薬組成物は、ゲルタブ剤、丸剤、マイクロカプセル剤、カプセル剤、又は錠剤として製剤化される。1つの実施形態において、治療組成物は、腸溶性カプセル剤若しくはマイクロカプセル剤、耐酸性カプセル剤若しくはマイクロカプセル剤として製剤化され、又は食品、食品添加物、乳製品系製品、大豆系製品若しくはその派生品、ゼリー、又はヨーグルトの一部として配合される又はこれらとともに投与される。他の実施形態において、治療組成物は、耐酸性腸溶性カプセル剤として製剤化される。治療組成物は、食品又は飲料と組み合わせて、販売用の粉末剤として提供することができる。食品又は飲料は、乳製品系製品又は大豆系製品とすることができる。他の実施形態において、食品又は栄養補助食品は、治療組成物を含む腸溶性及び/又は耐酸性マイクロカプセル剤を含む。

10

【0053】

1つの実施形態において、治療組成物は液体培養物を含む。他の実施形態において、治療組成物は、凍結乾燥され、粉碎され、かつ粉末にされる。次いで、注入し、浣腸剤として生理食塩水等に溶解する。或いは、粉末剤を、経口投与用の腸溶性及び/又は耐酸性カプセル剤としてカプセル化してもよい。これらのカプセル剤は、腸溶性及び/又は耐酸性マイクロカプセル剤の形態をとってもよい。粉末剤は、飲料に溶解するための又は食品添加物として溶解するための嗜好形態で好ましくは提供することができる。更なる実施形態において、食品はヨーグルトである。1つの実施形態において、粉末剤は、鼻-十二指腸注入によって注入するために溶解してもよい。

20

【0054】

他の実施形態において、治療組成物は、液体、凍結、フリーズドライ、スプレードライ、凍結乾燥、又は粉末の製剤である。更なる実施形態において、治療組成物は、腸溶性の遅延放出形態又は徐放性形態として製剤化される。他の実施形態において、治療組成物は、賦形剤、生理食塩水、緩衝液、緩衝剤、又は流体-グルコース-セロピオース寒天(RGCA)培地を含む。

30

【0055】

1つの実施形態において、治療組成物は、胃酸抑制薬、制酸薬、H2拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、又はこれらの組合せを更に含む。1つの実施形態において、治療組成物は非生物を実質的に含まない。他の実施形態において、治療組成物は、残存繊維、DNA、ウイルス外被材料、及び非生存可能材料からなる群から選択される非細胞材料を実質的に含まない。

40

【0056】

1つの実施形態において、治療組成物はまた、ポリオール、フルクトオリゴ糖(FOS)、オリゴフルクトース、イヌリン、ガラクトオリゴ糖(GOS)、キシロオリゴ糖(XOS)、ポリデキストロース、単糖類、タガトース、及び/又はマンノオリゴ糖からなる群から選択されるプレバイオティクス栄養素を含む、又はこれらが補充される。

【0057】

1つの実施形態において、ある方法は、治療細菌又は微生物叢組成物を投与する前に、対象を抗生物質組成物で前処置することを更に含む。1つの実施形態において、抗生物質組成物は、リファブチン、クラリスロマイシン、クロファジミン、バンコマイシン、リファンピシン、ニトロイミダゾール、クロラムフェニコール、及びこれらの組合せからなる

50

群から選択される抗生物質を含む。他の実施形態において、抗生物質組成物は、リファキシミン、リファマイシン誘導薬、リファンピシン、リファブチン、リファペンチン、リファラジル、ピコザマイシン、アミノ配糖体、ゲンタマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、パロモマイシン、ベルダマイシン、ミュータマイシン、シソマイシン、ネチルマイシン、レティマイシン、カナマイシン、アズトレオナム、アズトレオナムマクロライド、クラリスロマイシン、ジリトロマイシン、ロキシスロマイシン、テリスロマイシン、アジスロマイシン、次サリチル酸ビスマス、バンコマイシン、ストレプトマイシン、フィダキソマイシン、アミカシン、アルベカシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、ロドストレプトマイシン、トブラマイシン、アプラマイシン、及びこれらの組合せからなる群から選択される抗生物質を含む。更なる実施形態において、ある方法は、治療細菌又は微生物叢組成物を投与する前に、対象を抗炎症薬物で前処置することを更に含む。

10

【0058】

1つの態様において、医薬組成物の約200mg毎に、薬学的活性用量が含まれる。1つの態様において、医薬組成物の約75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1000、1500、又は2000mg毎に、薬理的活性用量が含まれる。

【0059】

1つの実施形態において、薬学的活性用量又は治療有効用量は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、又は 10^{13} cfuを含む。他の実施形態において、薬学的活性治療有効用量は、最大約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、又は 10^{13} cfuを含む。更なる実施形態において、薬理的活性治療有効用量は、 10^8 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{13} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{14} cfu、 10^9 cfu~ 10^{12} cfu、 10^9 cfu~ 10^{11} cfu、 10^9 cfu~ 10^{10} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{10} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{14} cfu、 10^{11} cfu~ 10^{13} cfu、 10^{12} cfu~ 10^{14} cfu、及び 10^{13} cfu~ 10^{14} cfuからなる群から選択される。

20

【0060】

1つの実施形態において、薬学的活性用量又は治療有効用量は、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、又は 10^{13} 個の細胞又は孢子を含む。他の実施形態において、薬学的活性用量又は治療有効用量は、最大約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、又は 10^{13} 個の全細胞又は全孢子を含む。更なる実施形態において、薬理的活性用量又は治療有効用量は、 10^8 ~ 10^{14} 、 10^9 ~ 10^{13} 、 10^{10} ~ 10^{12} 、 10^9 ~ 10^{14} 、 10^9 ~ 10^{12} 、 10^9 ~ 10^{11} 、 10^9 ~ 10^{10} 、 10^{10} ~ 10^{14} 、 10^{10} ~ 10^{13} 、 10^{11} ~ 10^{14} 、 10^{11} ~ 10^{13} 、 10^{12} ~ 10^{14} 、及び 10^{13} ~ 10^{14} 個の細胞又は孢子からなる群から選択される。ある実施形態において、薬学的活性用量又は治療有効用量の細胞数は、生存細胞を対象とする。

30

【0061】

1つの実施形態において、治療組成物は、クロストリジウム属、バシラス属(Bacillus)、コリンセラ属(Collinsella)、バクテロイデス属(Bacteroides)、ユーバクテリウム属(Eubacterium)、フゾバクテリウム属(Fusobacterium)、プロピオン酸菌属(Propionibacterium)、乳酸杆菌属(Lactobacillus)、ルミノコッカス属(Ruminococcus)、大腸菌(Escherichia coli)、ゲミガー属(Gemmiger)、デスルホモナス属(Desulfomonas)、ペプトストレプトコッカス属(Peptostreptococcus)、ビフィドバクテリウム属(Bifidobacterium)、コプロコッカス属(Coproccoccus)、ドレア属(Dorea)、及びモニリア属(Monilia)からなる群から選択される、1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の、単離された、精製された、又は培養された微生物を含む。

40

【0062】

1つの実施形態において、本明細書において記載される便微生物叢調製物は、精製された又は溶解された便細菌混合物を含む。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、アシドアミノコッカス属(Acidaminococcus)、アッカーマンシア属(Akkermansia)、アリストイペス属(Alistipes)、アナエロツルンカス属(Anaerotruncus)、バクテロイデス属、ビフィドバクテリウム属、ブラウティア属(Blautia)、ブチリビブリオ属(Butyrivibrio)、クロストリジウム属、コリンセラ属、コプロコッカス属、コリネバクテリウム属(Coryneb

50

acterium)、ドレア属、エンテロコッカス属(Enterococcus)、エシェリキア属(Escherichia)、ユーバクテリウム属、フィーカリバクテリウム属(Faecalibacterium)、ヘモフィルス属(Haemophilus)、ホールデマニア属(Holdemania)、乳酸杆菌属、モラクセラ属(Moraxella)、パラバクテロイデス属(Parabacteroides)、プレボテラ属(Prevotella)、プロピオン酸菌属、ラオウルテラ属(Raoultella)、ロゼブリア属(Roseburia)、ルミノコッカス属、ブドウ球菌属(Staphylococcus)、連鎖球菌属(Streptococcus)、サブドリグラヌルム属(Subdoligranulum)、及びベイヨネラ属(Veillonella)からなる群から選択される、1つ若しくは複数の、1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の、生存便微生物を含む。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、バクテロイデス・フラジリス亜種ブルガタス(*Bacteroides fragilis* ssp. *vulgatus*)、コリンゼラ・アエロファシエンス(*Collinsella aerofaciens*)、バクテロイデス・フラジリス亜種タイオタオミクロン(*Bacteroides fragilis* ssp. *thetaiotaomicron*)、ペプトストレプトコッカス・プロダクツII(*Peptostreptococcus productus* II)、パラバクテロイデス・ディスタソニス(*Parabacteroides distasonis*)、フィーカリバクテリウム・ブラウスニツツイ(*Faecalibacterium prausnitzii*)、コプロコッカス・ユウタクタス(*Coprococcus eutactus*)、ペプトストレプトコッカス・プロダクツI(*Peptostreptococcus productus* I)、ルミノコッカス・ブロミイ(*Ruminococcus bromii*)、ビフィドバクテリウム・アドレスセンティス(*Bifidobacterium adolescentis*)、ゲミガー・フォルミシリス(*Gemmiger formicilis*)、ビフィオバクテリアム・ロンガム(*Bifidobacterium longum*)、ユーバクテリウム・シラエウム(*Eubacterium siraeum*)、ルミノコッカス・トルキース(*Ruminococcus torques*)、ユーバクテリウム・レクターレ(*Eubacterium rectale*)、ユーバクテリウム・エリゲンス(*Eubacterium eligens*)、バクテロイデス・エガーシイ(*Bacteroides eggerthii*)、クロストリジウム・レプタム(*Clostridium leptum*)、バクテロイデス・フラジリス亜種A(*Bacteroides fragilis* ssp. *A*)、ユーバクテリウム・ビフォルメ(*Eubacterium bifforme*)、ビフィドバクテリウム・インファンティス(*Bifidobacterium infantis*)、ユーバクテリウム・レクターレ、コプロコッカス・コメス(*Coprococcus comes*)、シュードフラボニフラクター・カピローサス(*Pseudoflavonifractor capillosus*)、ルミノコッカス・アルプス(*Ruminococcus albus*)、ドレア・フォルミシゲネランス(*Dorea formicigenerans*)、ユーバクテリウム・ハリイ(*Eubacterium hallii*)、ユーバクテリウム・ヴェントリオスムI(*Eubacterium ventriosum* I)、フゾバクテリウム・ルッシ(*Fusobacterium russi*)、ルミノコッカス・オベウム(*Ruminococcus obeum*)、ユーバクテリウム・レクターレ、クロストリジウム・ラモーサム(*Clostridium ramosum*)、ラクトバチルス・ライヒマンニイ(*Lactobacillus leichmannii*)、ルミノコッカス・カリダス(*Ruminococcus callidus*)、ブチリビブリオ・クロッソタス(*Butyrivibrio crossotus*)、アシダミノコッカス・フェルメンタンス(*Acidaminococcus fermentans*)、ユーバクテリウム・ヴェントリオスム、バクテロイデス・フラジリス亜種フラギリス(*Bacteroides fragilis* ssp. *fragilis*)、コプロコッカス・カツス(*Coprococcus catus*)、アナエロスチペス・ハドルス(*Anaerostipes hadrus*)、ユーバクテリウム・シリンドロイデス(*Eubacterium cylindroides*)、ユーバクテリウム・ルミナンチウム(*Eubacterium ruminantium*)、表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、ユーバクテリウム・リモーサム(*Eubacterium limosum*)、ティセラ・ブラエアキュータ(*Tissirella praecuta*)、フゾバクテリウム・モルティフェルムI(*Fusobacterium mortiferum* I)、フゾバクテリウム・ナビフォルメ(*Fusobacterium naviforme*)、クロストリジウム・イノキウム(*Clostridium innocuum*)、クロストリジウム・ラモーサム、プロピオニバクテリウム・アクネス(*Propionibacterium acnes*)、ルミノコッカス・フラベファシエンス(*Ruminococcus flavefaciens*)、バクテロイデス・フラジリス亜種オバータス(*Bacteroides fragilis* ssp. *ovatus*)、フゾバクテリウム・ヌクレアタム(*Fusobacterium nucleatum*)、フゾバクテリウム・モルティフェルム(*Fusobacterium mortiferum*)、大腸菌、ゲメラ・モルビロルム(*Gemella morbillorum*)、フィネゴルディア・マグナ(*Fingoldia magna*)、ストレプトコッカス・インターメディウス(*Streptococcus intermedius*)、ルミノコッカス・ラクタリス(*Ruminococcus lactaris*)、ユーバクテリウム・テヌエ(*Eubacterium tenue*)、ユー

バクテリウム・ラムルス(*Eubacterium ramulus*)、バクテロイデス・クロストリジフォルミス亜種クロストリジフォルミス(*Bacteroides clostridiiformis* ssp. *clostridiiformis*)、バクテロイデス・コアグランス(*Bacteroides coagulans*)、プレボテラ・オラリス(*Prevotella oralis*)、プレボテラ・ルミニコラ(*Prevotella ruminicola*)、オドリバクター・スプランクニカス(*Odoribacter splanchnicus*)、及びデスイフォモナス・ピグラ(*Desulfomonas pigra*)からなる群から選択される、1つ若しくは複数の、1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の生存便微生物を含む。

【0063】

1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、アシドアミノコッカス属、アッカーマンシア属、アリスティペス属、アナエロツルンカス属、バクテロイデス属、ピフィドバクテリウム属、ブラウティア属、プチリビプリオ属、クロストリジウム属、コリンセラ属、コプロコッカス属、コリネバクテリウム属、ドレア属、エンテロコッカス属、エシェリキア属、ユーバクテリウム属、フィーカリバクテリウム属、ヘモフィルス属、ホールデマニア属、乳酸杆菌属、モラクセラ属、パラバクテロイデス属、プレボテラ属、プロピオン酸菌属、ラオウルテラ属、ロゼブリア属、ルミノコッカス属、ブドウ球菌属、連鎖球菌属、サブドリグラヌルム属、及びベイヨネラ属からなる群から選択される1つ若しくは複数の、1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の生存便微生物を含まない、又は実質的に含まない。1つの実施形態において、便微生物叢調製物は、バクテロイデス・フラジリス亜種ブルガタス、コリンセラ・アエロファシエンス、バクテロイデス・フラジリス亜種タイオタオミクロン、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスII、パラバクテロイデス・ディスタソニス、フィーカリバクテリウム・ブラウスニツイ、コプロコッカス・ユウタクタス、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスI、ルミノコッカス・プロミイ、ピフィドバクテリウム・アドレスセンチス、ゲミガー・フォルミシリス、ピフィオバクテリアム・ロンガム、ユーバクテリウム・シラエウム、ルミノコッカス・トルキース、ユーバクテリウム・レクターレ、ユーバクテリウム・エリゲンス、バクテロイデス・エガーシイ、クロストリジウム・レプタム、バクテロイデス・フラジリス亜種A、ユーバクテリウム・ピフォルメ、ピフィドバクテリウム・インファンティス、ユーバクテリウム・レクターレ、コプロコッカス・コメス、シュードフラボニフラクター・カピローサス、ルミノコッカス・アルプス、ドレア・フォルミシゲネランス、ユーバクテリウム・ハリイ、ユーバクテリウム・ヴェントリオスムI、フゾバクテリウム・ルッシ

、ルミノコッカス・オベウム、ユーバクテリウム・レクターレ、クロストリジウム・ラモーサム、ラクトバチルス・ライヒマンニイ、ルミノコッカス・カリダス、プチリビプリオ・クロツタス、アシダミノコッカス・フェルメンタンス、ユーバクテリウム・ヴェントリオスム、バクテロイデス・フラジリス亜種フラジリス、コプロコッカス・カツス、アナエロスチペス・ハドルス、ユーバクテリウム・シリンドロイデス、ユーバクテリウム・ルミナンチウム、表皮ブドウ球菌、ユーバクテリウム・リモーサム、ティセラ・ブラエアキユータ、フゾバクテリウム・モルティフェルムI、フゾバクテリウム・ナビフォルメ、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ラモーサム、プロピオニバクテリウム・アクネス、ルミノコッカス・フラベファシエンス、バクテロイデス・フラジリス亜種オパータス、フゾバクテリウム・ヌクレアタム、フゾバクテリウム・モルティフェルム、大腸菌、ゲメラ・モルビロルム、フィネゴルディア・マグナ、ストレプトコッカス・インターステディウス、ルミノコッカス・ラクタリス、ユーバクテリウム・テヌエ、ユーバクテリウム・ラムルス、バクテロイデス・クロストリジフォルミス亜種クロストリジフォルミス、バクテロイデス・コアグランス、プレボテラ・オラリス、プレボテラ・ルミニコラ、オドリバクター・スプランクニカス、及びデスイフォモナス・ピグラからなる群から選択される1つ若しくは複数の、1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の生存便微生物を含まない、又は実質的に含まない。

【0064】

他の実施形態において、治療組成物は、便微生物が更に補充された、加えられた、又は強化された便微生物叢を含む。1つの実施形態において、便微生物叢は、クロストリジウ

10

20

30

40

50

ム属、コリンセラ属、ドレア属、ルミノコッカス属、コプロコッカス属、プレボテラ属、ベイヨネラ属、バクテロイデス属、バシラス属、又はこれらの組合せの非病原性(又は弱毒化病原性)細菌が補充される。他の実施形態において、治療組成物は、ベイヨネラ(Veillonellaceae)種、フィルミクテス(Firmicutes)種、ガンマプロテオバクテリア(Gammaproteobacteria)種、バクテロイデス(Bacteroidetes)種、又はこれらの組合せが更に補充された、加えられた、又は強化された便微生物叢を含む。他の実施形態において、治療組成物は、便細菌胞子が更に補充された便微生物叢を含む。1つの実施形態において、便細菌胞子は、クロストリジウム属胞子、バシラス属胞子、又は両方である。

【0065】

ある実施形態において、治療組成物は、ヒト、ウシ、乳用子ウシ、反すう動物、ヒツジ、ヤギ、又はシカからなる群から選択される対象からの便微生物叢を含む。他の実施形態において、治療組成物は、ヒト、ウシ、乳用子ウシ、反すう動物、ヒツジ、ヤギ、又はシカからなる群から選択される対象に投与することができる。ある実施形態において、治療組成物は、実質的に又はほぼ無臭である。

【0066】

ある実施形態において、本明細書において提供される治療組成物は、0.3以上、0.4以上、0.5以上、0.6以上、0.7以上、0.8以上、0.9以上、1.0以上、1.1以上、1.2以上、1.3以上、1.4以上、1.5以上、1.6以上、1.7以上、1.8以上、1.9以上、2.0以上、2.1以上、2.2以上、2.3以上、2.4以上、2.5以上、3.0以上、3.1以上、3.2以上、3.3以上、3.4以上、3.5以上、3.6以上、3.7以上、3.8以上、3.9以上、4.0以上、4.1以上、4.2以上、4.3以上、4.4以上、4.5以上、又は5.0以上のShannon Diversity Indexを含む便微生物叢を含む。他の実施形態において、治療組成物は、0.1から3.0の間、0.1から2.5の間、0.1から2.4の間、0.1から2.3の間、0.1から2.2の間、0.1から2.1の間、0.1から2.0の間、0.4から2.5の間、0.4から3.0の間、0.5から5.0の間、0.7から5.0の間、0.9から5.0の間、1.1から5.0の間、1.3から5.0の間、1.5から5.0の間、1.7から5.0の間、1.9から5.0の間、2.1から5.0の間、2.3から5.0の間、2.5から5.0の間、2.7から5.0の間、2.9から5.0の間、3.1から5.0の間、3.3から5.0の間、3.5から5.0の間、3.7から5.0の間、31.9から5.0の間、又は4.1から5.0の間のShannon Diversity Indexを含む便微生物叢を含む。1つの実施形態において、Shannon Diversity Indexは門のレベルで計算される。他の実施形態において、Shannon Diversity Indexは科のレベルで計算される。1つの実施形態において、Shannon Diversity Indexは属のレベルで計算される。他の実施形態において、Shannon Diversity Indexは種のレベルで計算される。更なる実施形態において、治療組成物は、正常健康ヒト便フローラに類似している相対的含量でフローラ製剤を含む。

【0067】

更なる実施形態において、治療組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10種の異なる科からの便細菌を含む。ある実施形態において、本明細書において提供される治療組成物は、0.05質量%、0.1質量%、0.2質量%、0.3質量%、0.4質量%、0.5質量%、0.6質量%、0.7質量%、0.8質量%、0.9質量%、1質量%、2質量%、3質量%、4質量%、5質量%、6質量%、7質量%、8質量%、9質量%、又は10質量%以下の非生物材料/生物材料を含む便微生物叢を含む。他の実施形態において、本明細書において提供される治療組成物は、20質量%、25質量%、30質量%、35質量%、40質量%、45質量%、50質量%、55質量%、60質量%、65質量%、70質量%、75質量%、80質量%、85質量%、90質量%、又は95質量%以下の非生物材料/生物材料を含む便微生物叢を含む。他の実施形態において、本明細書において提供される治療組成物は、2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.020mm、0.01mm、又は0.2mmのふるいサイズ、排除サイズ、又は粒子フィルターサイズを有する、ふるい、カラム、又は類似のフィルタリングデバイスを通させた、便試料の非生物材料粒子及び/又は生物材料粒子を含む、これらからなる、又はこれらから本質的になる。「非生物材料(non-living material、又は「非生存材料」)」には、加工された便材料へ添加される賦形剤、例えば、凍結保護剤等の薬学的不活性物質は含まれない。「生物

材料」は便材料中の生存材料を指し、細菌及び古細菌(例えば、生存原核細胞、及び胞子を形成し、生存原核細胞になることができる胞子)等の原核細胞、原生動物及び菌類並びにウイルス等の真核細胞を含むマイクロブを含む。1つの実施形態において、「生物材料」は、生存材料、例えば、正常健康ヒトの結腸に存在する、マイクロブ、真核細胞、及びウイルスを指す。ある実施形態において、提供される治療組成物はヒト便抽出物を含み、組成物は実質的に無臭である。1つの実施形態において、提供される治療組成物は、凍結乾燥、粗精製、半精製又は精製された処方としての便材料又は便フローラ製剤を含む。

【0068】

ある実施形態において、治療組成物中の便微生物叢は、例えば、非フローラ便材料を実質的に含まない、高度に純化された又は精製された便フローラを含む。ある実施形態において、便微生物叢は、更に加工し、例えば、ふるいの前、後、又は前後に精密ろ過を行うことができる。他の実施形態において、高度に精製された便微生物叢製品は限外ろ過され、巨大分子が除去されるが、治療マイクロフローラ、例えば、細菌は保持される。

10

【0069】

他の実施形態において、本明細書において使用される治療組成物中の便微生物叢は、少なくとも約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、若しくは99.9%の単離された若しくは純粋な便フローラの単離株である(又はそれを含む)、又は約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、若しくは1.0%以下、又はそれ超以下の非便フローラ材料を有する、実質的に単離又は精製された便フローラ又は全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又はSadowskyら、WO 2012/122478 A1に記載されるような又はBorodyら、WO 2012/016287 A2に記載されるような実質的に単離された、精製された、若しくは実質的に全ての微生物叢を含む、又はこれらから本質的になる。1つの態様において、便微生物叢調製物は、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、5%、8%、10%、15%、20%、30%、40%、又は50%以下の便由来非生物材料と便由来生物材料との間の質量比を含む。

20

【0070】

ある実施形態において、治療組成物中の便微生物叢は、ドナーの実質的に全ての若しくは非選択的な便微生物叢、溶解された便材料、又は合成された便材料を含む。他の実施形態において、治療組成物中の便微生物叢は、抗生物質耐性個体群を含まない。他の実施形態において、治療組成物は便微生物叢を含み、異物(例えば、残存繊維、DNA、RNA、ウイルス外被材料、非生存可能材料等の非細胞物質を含む非生物、及び便物質のドナーからの真核細胞等の生物)をほぼ含まない。

30

【0071】

ある実施形態において、本明細書において使用される治療組成物中の便微生物叢は、疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便、又は同等の、フリーズドライされ、溶解された便に由来する。ある実施形態において、新鮮な同種の便は、抗生物質耐性個体群を含まない。他の実施形態において、治療組成物中の便微生物叢は合成された便組成物に由来する。ある実施形態において、合成された便組成物は、好ましくは、抗生物質耐性個体群を含まない正常健康ヒト便フローラに類似している相対的含量で、生存可能なフローラ製剤を含む。好適な微生物は、次のもの:バクテロイデス属、ユーバクテリウム属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、クロストリジウム属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、ピフィドバクテリウム属、コリンセラ属、コプロコッカス属、ドレア属、及びルミノコッカス属から選択してもよい。

40

【0072】

ある実施形態において、治療組成物は、胃内の細菌の不活性化を低下させるための制酸薬(例えば、Mylanta、Mucaine、Gastrogel)等の他のアジュバントと組み合わせる。他の実施形態において、胃内の酸分泌は、H2拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬を使用して薬理的に抑制することもできる。H2拮抗薬の例はラニチジンである。プロトンポンプ阻害薬

50

の例はオメプラゾールである。1つの実施形態において、胃酸抑制薬は、治療組成物を投与する前に、又は治療組成物と同時投与で投与する。

【0073】

ある実施形態において、治療組成物は、適切な希釈剤で溶解することができる浣腸組成物；腸溶性カプセル剤；腸溶性マイクロカプセル剤；耐酸性錠剤；耐酸性カプセル剤；耐酸性マイクロカプセル剤；鼻-腸注入若しくは結腸鏡下注入用の適切な希釈剤で溶解するための粉末剤；経口摂取用の適切な希釈剤、香味剤、及び胃酸抑制剤で溶解するための粉末剤；食品若しくは飲料で溶解するための粉末剤；又は組成物、粉末、ゼリー、若しくは液体の、腸溶性及び/若しくは耐酸性マイクロカプセル剤を含む食品若しくは栄養補助食品の形態で投与する。

10

【0074】

ある実施形態において、処置方法は、障害(例えば、潰瘍性結腸炎又はクローン病等のIBD)の治癒、症状の軽減、又は症状の軽減率に有効である。フローラの交代は好ましくは可能な限り「ほぼ完全」であり、フローラは、残りの元のフローラを全て追い出す生存可能な生物によって置き換えられる。一般的には、腸管フローラの交代は、一連の予め決められたフローラを胃腸系へ導入することを含み、したがって、好ましい形態において、処置方法は、このような処置を必要とする患者において病原性腸管フローラを実質的に又は完全に置き換えることを含む。

【0075】

他の実施形態において、治療組成物は、薬学的に許容される担体とともに提供することができる。本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、医薬組成物、例えば、患者への投与が可能な投薬形態の形成を可能にするために生細菌と混合される、非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバント、又は他の材料を指す。薬学的に許容される担体は、希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は耐酸性カプセル化成分の、液体形態(例えば、生理食塩水)、ゲル形態、又は固体形態とすることができる。好適な希釈剤及び賦形剤としては、医薬品グレードの生理的食塩水、デキストロース、グリセロール、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等、及びこれらの組合せがある。他の実施形態において、治療組成物は、湿潤剤又は乳化剤、安定化剤又はpH緩衝剤等の補助物質を含んでもよい。ある実施形態において、治療組成物は、約1%~5%、5%~10%、10%~15%、15~20%、20%~25%、25~30%、30~35%、40~45%、50%~55%、1%~95%、2%~95%、5%~95%、10%~95%、15%~95%、20%~95%、25%~95%、30%~95%、35%~95%、40%~95%、45%~95%、50%~95%、55%~95%、60%~95%、65%~95%、70%~95%、45%~95%、80%~95%、又は85%~95%の活性成分を含む。ある実施形態において、治療組成物は、約2%~70%、5%~60%、10%~50%、15%~40%、20%~30%、25%~60%、30%~60%、又は35%~60%の活性成分を含む。

20

30

【0076】

ある実施形態において、治療組成物は、錠剤、水剤、大型丸剤、カプセル剤、又はプレミックス剤に組み入れることができる。これらの活性成分をこのような投薬形態に配合することは、医薬製剤の技術分野で周知の方法によって達成することができる。例えば、米国特許第4,394,377号を参照されたい。ゼラチンカプセルに任意の所望の形態の活性成分を充填すると、カプセル剤が容易に製造される。必要に応じて、これらの材料は、カプセル充填を簡易にするために体積を増加させるように、糖、デンプン、粉乳、又は精製微結晶セルロース等の不活性粉末状希釈剤で希釈することができる。

40

【0077】

ある実施形態において、従来の配合方法を使用して、治療組成物を含む錠剤を調製することができる。活性成分に加えて、錠剤は、基剤、崩壊剤、吸収剤、結合剤、及び滑沢剤を含んでもよい。典型的な基剤としては、ラクトース、糖、塩化ナトリウム、デンプン、及びマンニトールがある。デンプンも、アルギン酸と同様に優れた崩壊剤である。ラウリル硫酸ナトリウム及びジオクチルスルホコハク酸ナトリウム等の界面活性剤も時に使用される。一般的に使用される吸収剤としては、デンプン及びラクトースがある。炭酸マ

50

グネシウムも、油性物質に対して有用である。例えば、ゼラチン、ガム、デンプン、デキストリン、ポリビニルピロリドン、及び種々のセルロース誘導体を結合剤として使用することができる。一般的に使用される滑沢剤のうちには、ステアリン酸マグネシウム、タルク、パラフィンワックス、種々の金属石鹸、及びポリエチレングリコールがある。

【0078】

ある実施形態において、錠剤等の固体組成物を調製するために、活性成分を、医薬担体、例えば、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウム、若しくはゴム等の従来の打錠成分、又は他の医薬希釈剤、例えば、水と混合し、本発明の組成物の均質混合物を含む固体予備配合組成物を形成する。これらの予備配合組成物を均質として言及する際、それは、活性成分が組成物全体にわたって均一に分散されており、したがって、組成物は、有効性がほぼ同じである、錠剤、丸剤、及びカプセル剤等の投薬形態単位に容易に分割してもよいことを意味する。次いで、この固体予備配合組成物は、所望の量(例えば、少なくとも約 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、又は 10^{13} cfu)の活性成分を含む上述の種類投薬形態単位に分割される。本明細書において使用される治療組成物は、風味付けすることができる。

10

【0079】

ある実施形態において、治療組成物は錠剤又は丸剤とすることができる。1つの実施形態において、錠剤又は丸剤は、被覆或いはコンパウンドし、持続作用の利点を示す投薬形態を提供することができる。例えば、錠剤又は丸剤は、内部投薬成分及び外部投薬成分を含むことができ、後者は、前者を覆う外被の形態である。2つの成分は腸溶層によって分離され、胃内での崩壊を抑えるように働き、内部成分が十二指腸へ無傷で通過すること又は遅延放出となることを可能にすることができる。さまざまな材料をこのような腸溶層又はコーティングのために使用することができ、このような材料としては、いくつかのポリマー酸、並びにポリマー酸の、シェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロース等の材料との混合物がある。

20

【0080】

ある実施形態において、治療組成物は、腸溶性の遅延放出形態又は徐放性形態として製剤化される。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、酢酸セルロース、ポリエチレングリセロール、又は両方の使用を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤はヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、微結晶セルロース(MCC)、ステアリン酸マグネシウム、又はこれらの組合せの使用を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、ポリ(メタ)アクリレート、メタクリル酸コポリマーB、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エステル、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP-K90、又はこれらの組合せの使用を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、2つの外部層の間に挟まれた固体内部層の使用を含み、固体内部層は医薬組成物、及び崩壊剤、破裂剤、発泡剤、又はこれらの任意の組合せからなる群から選択される他の成分を含み、外部層は実質的に水溶性のポリマー、結晶性ポリマー、又は両方を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、非膨潤性拡散マトリックスの使用を含む。

30

40

【0081】

他の実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、ポリアルキレンオキシド、ポリビニルピロリドン、滑沢剤、又はこれらの混合物を含む第1の層、及びポリエチレンオキシド、カルボキシメチルセルロース、又は両方を含む第2の浸透圧プッシュ層(osmotic push layer)を含む、二層錠剤又はカプセル剤の使用を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、アクリルポリマー、セルロース、ワックス、脂肪酸、セラック、ゼイン、水素添加植物油、水素添加ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、酢酸ビニルコポリマー、ビニルアルコールコポリマー、ポリエチレンオキシド、アクリル酸とメタクリル酸とのコポリマー、メチルメタクリル酸コポリマー、メタクリル酸エトキシエチルポリマー、メタクリル酸シアノエチルポリマー、メタクリル酸アミノアル

50

キルコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリ(メタクリル酸無水物)、メタクリル酸メチルポリマー、ポリメタクリレート、ポリ(メタクリル酸メチル)コポリマー、ポリアクリルアミド、メタクリル酸アミノアルキルコポリマー、メタクリル酸グリシジルコポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、天然ワックス、合成ワックス、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド、水素添加脂肪、炭化水素ワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、蜜蝋、グリコワックス、キャストワックス、カルナウバワックス、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸とグリコール酸とのコポリマー、カルボキシメチルデンブ、メタクリル酸カリウム/ジビニルベンゼンコポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコールコポリマー、ポリエチレングリコール、非架橋ポリビニルピロリドン、ポリビニル酢酸、ポリビニル酢酸コポリマー、又はこれらの組合せからなる群から選択される放出遅延マトリックス材料の使用を含む。ある実施形態において、腸溶性の遅延放出製剤又は徐放性製剤は、微環境pH調節剤の使用を含む。

10

【0082】

ある実施形態において、治療組成物は水剤とすることができる。1つの実施形態において、水剤は、治療組成物が生理食塩水に懸濁された形態を選ぶことによって調製される。1つの成分の、もう1つの成分の水溶液との懸濁液を調製することによって、1つの成分の水溶性形態をもう1つの不水溶性形態とともに使用することができる。いずれかの活性成分の不水溶性形態を、懸濁液として又はポリエチレングリコール等のいくつかの生理学的に許容される溶媒中に調製してもよい。いずれかの活性成分の不水溶性形態の懸濁液を、ピーナツ油、トウモロコシ油、又はゴマ油等の油中に、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等のグリコール中に、又は特定の活性成分の溶解度によっては水中に調製してもよい。活性成分の懸濁を継続するために、好適な生理学的に許容されるアジュバントが必要となり得る。アジュバントは、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、及びアルギン酸塩等の増粘剤を含むことができ、かつこれらのうちから選ぶことができる。界面活性剤は、一般に、活性成分、具体的には、脂溶性プロピオネート強化化合物(propionate-enhancing compound)を懸濁するように機能するであろう。液体非溶媒中の懸濁剤を調製するために最も有用なものは、アルキルフェノールポリエチレンオキシド付加物、ナフトレンスルホネート、アルキルベンゼンスルホネート、及びポリオキシエチレンソルビタンエステルである。更に、液体の親水性、密度、及び表面張力に影響を与える多くの物質が、個々の場合において、懸濁液の調製を促進することができる。例えば、シリコーン消泡剤、グリコール、ソルビトール、及び糖は、有用な懸濁化剤とすることができる。

20

30

【0083】

ある実施形態において、治療組成物は、クロストリジウム・アブソナム(*Clostridium absonum*)、クロストリジウム・アルゲンチネンス(*Clostridium argentinense*)、クロストリジウム・バラテイ(*Clostridium baratii*)、クロストリジウム・ボツリヌム(*Clostridium botulinum*)、クロストリジウム・カダベリス(*Clostridium cadaveris*)、クロストリジウム・カルニス(*Clostridium carnis*)、クロストリジウム・セラツム(*Clostridium celatum*)、クロストリジウム・ショウベイ(*Clostridium chauvoei*)、クロストリジウム・クロストリディオフォルメ(*Clostridium clostridioforme*)、クロストリジウム・コクレアリウム(*Clostridium cochlearium*)、クロストリジウム・ファラックス(*Clostridium fallax*)、クロストリジウム・フェルシネウム(*Clostridium felsineum*)、クロストリジウム・ゴニイ(*Clostridium ghonii*)、クロストリジウム・グリコリクム(*Clostridium glycolicum*)、クロストリジウム・ヘモリティクム(*Clostridium haemolyticum*)、クロストリジウム・ハステイフォルメ(*Clostridium hastiforme*)、クロストリジウム・ヒストリチクム(*Clostridium histolyticum*)、クロストリジウム・インドリス(*Clostridium indolis*)、クロスト

40

50

リジウム・イレギュラレ(*Clostridium irregulare*)、クロストリジウム・リモーサム(*Clostridium limosum*)、クロストリジウム・マレノミナツム(*Clostridium malenominatum*)、クロストリジウム・ノビイ(*Clostridium novyi*)、クロストリジウム・オロチウム(*Clostridium oroticum*)、クロストリジウム・パラプトリフィックム(*Clostridium paraputrificum*)、クロストリジウム・パーフリンゲンス(*Clostridium perfringens*)、クロストリジウム・ピリフォルム(*Clostridium piliforme*)、クロストリジウム・プトレファシエンス(*Clostridium putrefaciens*)、クロストリジウム・ピュトリフィックム(*Clostridium putrificum*)、クロストリジウム・サルディニエンス(*Clostridium sardiniense*)、クロストリジウム・サルタゴフォルム(*Clostridium sartagoforme*)、クロストリジウム・シンデンス(*Clostridium scindens*)、クロストリジウム・セプチウム(*Clostridium septicum*)、クロストリジウム・ソルデリイ(*Clostridium sordellii*)、クロストリジウム・スフェノイデス(*Clostridium sphenoides*)、クロストリジウム・スパイロフォルム(*Clostridium spiroforme*)、クロストリジウム・スポロゲネス(*Clostridium sporogenes*)、クロストリジウム・サブターミナレ(*Clostridium subterminale*)、クロストリジウム・シンビオスム(*Clostridium symbiosum*)、クロストリジウム・テルチウム(*Clostridium tertium*)、クロストリジウム・テタニ(*Clostridium tetani*)、クロストリジウム・ウェルシュ(*Clostridium welchii*)、及びクロストリジウム・ビロスム(*Clostridium villosum*)からなる群から選択される1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、又は4つ以上のクロストリジウム属の非病原性胞子を含む。

10

【0084】

20

ある実施形態において、治療組成物は、精製された、単離された、又は培養された生存可能な非病原性クロストリジウム属、並びにコリンセラ属、コプロコッカス属、ドレア属、ユーバクテリウム属、及びルミノコッカス属からなる群から選択される1つ又は複数の属からの複数の精製された、単離された、又は培養された、生存可能な非病原性微生物を含む。他の実施形態において、治療組成物は、クロストリジウム属、コリンセラ属、コプロコッカス属、ドレア属、ユーバクテリウム属、及びルミノコッカス属からなる群から選択される1つ又は複数の属からの複数の精製された、単離された、又は培養された、生存可能な非病原性微生物を含む。

【0085】

30

ある実施形態において、治療組成物は、コリンセラ属、コプロコッカス属、ドレア属、ユーバクテリウム属、及びルミノコッカス属からなる群から選択される2つ以上の属を含む。他の実施形態において、治療組成物は、コプロコッカス属、ドレア属、ユーバクテリウム属、及びルミノコッカス属からなる群から選択される2つ以上の属を含む。更なる実施形態において、治療組成物は、コプロコッカス・カツス、コプロコッカス・コメス、ドレア・ロンギカテナ(*Dorea longicatena*)、ユーバクテリウム・エリゲンス、ユーバクテリウム・ハドルム(*Eubacterium hadrum*)、ユーバクテリウム・ハリイ、ユーバクテリウム・レクターレ、及びルミノコッカス・トルキースからなる群から選択される1つ若しくは複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の、又は5つ以上の種を含む。

【0086】

40

1つの実施形態において、医薬組成物は嫌氣的包装又は容器中にある。他の実施形態において、医薬組成物は酸素捕捉剤を更に含む。1つの実施形態において、例えば、例えば米国特許第7,541,091号に記載されているように、内蔵型又はクリップオン型酸素捕捉機構、例えば酸素捕捉ペレットを容器中に組み込むことによって、容器を無酸素にすることができる。他の実施形態において、容器自体は、酸素捕捉鉄の性能強化担体として精製及び改変層状クレイを使用し、活性鉄がポリマーに直接分散されている、例えばO2BLOCK(商標)又は等価物によって記載されているような酸素捕捉材料、例えば酸素捕捉鉄から作製される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例えば、1つ又は複数の不飽和オレフィン系ホモポリマー又はコポリマー；1つ又は複数のポリアミドホモポリマー又はコポリマー；1つ又は複数のポリエチレンテレフタレートホモポリマー又はコポリマーを有し、酸素捕捉活性を示すポリマーブレンドを記載している米国特許出願公開第20110045222号

50

に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例えば、ポリエステル、コポリエステルエーテル、及び酸化触媒を含み、コポリエステルエーテルがポリ(テトラメチレン-コ-アルキレンエーテル)を含むポリエーテルセグメントを含む組成物を記載している米国特許出願公開第20110008554号に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例えば、ポリマーマトリックス中に分散された鉄/塩粒子及び酸素捕捉微粒子を含む酸素捕捉フィルムを記載している米国特許出願公開第201000255231号に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。

10

【0087】

別の実施形態において、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラを含む医薬組成物であって、

(a)

任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された、全ての(又は実質的に全ての)便微生物叢、

処理された又は未処理の便フローラ試料、

任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された、完全な(「全部の」、「全ての」又は「全体の」ともいう)又は一部の便フローラ試料

20

、
非便フローラ便材料が実質的に又は完全に精製された便フローラであって、任意選択で、便フローラが、便材料の粗粒子状物質又は非フローラ物質をホモジネート、遠心分離、及び/若しくはフィルタリングすることによって、又はプラズマフェレーシス、遠心分離、血球分離(celltrifuge)、カラムクロマトグラフィーによって、又は免疫沈降によって、便試料中の粗粒子状物質から分離され、任意選択で実質的に又は完全に精製された便フローラが、約0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%

、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%以下の非生物材料質量/生物材料質量を有する便フローラ、
部分的に、実質的に、又は完全に単離又は精製された便フローラ又は便フローラろ液であって、任意選択で精製方法が、便試料をフィルター媒体でフィルタリングすることを含み

30

、任意選択で、フィルター媒体が、約2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.020mm、若しくは0.01mm以下のうちの少なくとも1つのふるいサイズ、又は2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.020mm、0.01mm、若しくは0.2mmのふるいサイズであり、ろ液をもたらず又は生成する便フローラ又は便フローラろ液、

40

任意選択で、非便フローラ便材料が実質的に若しくは完全に精製された、又は任意選択で、部分的に、実質的に、若しくは完全に嫌気的環境中で単離及び/若しくは保存された、疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便であって、任意選択で、便フローラが疾患若しくは感染症に対してスクリーニングされた若しくは試験された個体から最初に得られる、及び/又は便フローラが正常な、健康な、若しくは野生型の便フローラ個体群を有することをスクリーニングされた個体から最初に得られる、疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便、

溶解された、任意選択で、培養された生存可能な非病原性又は弱毒化微生物を使用して溶解された便、

所定のフローラの合成された便組成物、

抗生物質耐性個体群を含まない正常健康ヒト便フローラに類似している相対的含量で生存可能なフローラ製剤を含む、合成された又は溶解された便組成物、

クロストリジウム属、コリンセラ属、バクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオ

50

ン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌(anaerobic cocci)、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、ビフィドバクテリウム属、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、生存可能な非病原性結腸細菌細胞を含む組成物、

便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、クロストリジウム・ピフェルメンタンス(*Clostridium bifermentans*)、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ブチリカム(*Clostridium butyricum*)、大腸菌、バクテロイデス属、及びペプトストレプトコッカスプロダクツを含む組成物、

便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、バクテロイデス属、大腸菌、及び非病原性クロストリジウム属を含み、任意選択で、非病原性クロストリジウム属が、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ピフェルメンタンス、及びクロストリジウム・ラモーサムを含む組成物、

複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原性コリンセラ属を含み、任意選択で、生存可能な乳酸杆菌属、ビフィドバクテリウム属、又はユーバクテリウム属を有さず、任意選択で、生存可能なバクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、又はビフィドバクテリウム属を有さない組成物、

複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属胞子を含む組成物、

複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原コリンセラ属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属胞子を含み、及び/又は複数の生存可能な非病原コリンセラ属が非病原性コリンセラ属胞子を含み、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属は第1の純粋な培養物からのものであり、複数の生存可能な非病原コリンセラ属は第2の純粋な培養物からのものである組成物、及び/又は

生存可能な非病原性クロストリジウム属胞子、生存可能な非病原性バクテロイデス属、及び生存可能な非病原性大腸菌を含む組成物であって、任意選択で、組成物、単離株、又は製剤が、少なくとも約 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^8 から 10^{14} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^{10} から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する組成物、

を含む、又はこれらから本質的になる、又はこれらからなる、組成物、単離株、又は製剤を準備することと、

(b)凍結保護剤、及び任意選択で、界面活性剤又は乳化剤を準備することであり、

任意選択で、凍結保護剤が、ジメチルスルホキシド(DMSO)又は等価物;グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG)、又は等価物;多糖;糖;又はアミノ酸を含み、

任意選択で、アミノ酸がアラニン、グリシン、プロリンを含み、又は糖がマンニトール、スクロース、グルコース、ラクトース、リボース、若しくはトレハロースを含み、又は多糖がヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)を含み、又は凍結保護剤がさまざまな凍結保護化合物の任意の組合せを含み、

任意選択で、界面活性剤又は乳化剤が、ポリソルベート(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート)又はPEG化ソルビタン、任意選択でポリソルベート80(ポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノラウレート)を含む、準備することと、

(c)(a)の組成物、単離株、又は製剤を、生理食塩水及び凍結保護剤の混合物と又は生理食塩水、凍結保護剤、及び界面活性剤若しくは乳化剤の混合物とホモジネートすることであり、

任意選択で、ホモジネートが、生理食塩水を含む溶液と約1:2、1:3、1:4、又は1:5(w/w)で行われ、

10

20

30

40

50

かつ任意選択で凍結保護剤が少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10% (vol/vol)の濃度で存在する、ホモジネートすることと、

(d)(c)のホモジネートされた組成物、単離株、又は製剤混合物を、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水することであり、

任意選択で、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水した後に最終水分活性(*aw*)が約0.1、0.2、0.3、又は0.4未満である、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水することと、

(e)凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された組成物、単離株、又は製剤を、周囲温度、室温、ほぼ室温で、又は約15 から26 の間で、又は約20 、21 、22 、23 、24 、25 、26 、27 、若しくは28 で保存、保管、及び/又は維持することであり、

任意選択で、保存された医薬組成物が、少なくとも約 10^8 細胞/gの生存可能な細胞、 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^7 から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^9 から 10^{11} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する、保存、保管、及び/又は維持することと

を含む方法によって調製される医薬組成物が本明細書において提供される。

【0088】

別の実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、

(a)約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaCl;又は約10%のトレハロースの、約2.5%のスクロース及び約0.9%のNaClとの混合物、

(b)約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約10%のトレハロースの、約2.5%のスクロース、約0.9%のNaCl、及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(c)約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロースの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(d)約0.5%から15%の間のマンニトール若しくは約8%から12%の間のマンニトール若しくは約9%から11%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約10%のマンニトールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(e)約0.5%から15%の間のマンニトール若しくは約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のマンニトールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(f)約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロースの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、又は

(g)約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロース及び約5%のマンニト

10

20

30

40

50

ールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物を含む組成物又は混合物とともに配合される、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラを含む。

【0089】

本明細書において提供される医薬組成物の別の実施形態において、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラは、

(a)10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、

(b)10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80、

(c)10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

(d)5%未満のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(e)約10%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(f)5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(g)約5%のトレハロース及び約5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(h)10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80、

(i)10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

(j)約10%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80

(k)5%未満のトレハロース及び5%未満のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(l)5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、又は

(m)5%未満のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80

を含む組成物又は混合物とともに配合される。

【0090】

本明細書において提供される医薬組成物の別の実施形態において、医薬組成物は、ヒト又は動物の使用に対して製造、ラベル化、又は製剤化され、かつ任意選択で、動物への使用は獣医学的使用のためのものである。

【0091】

別の実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、半固形剤、錠剤、分包剤、トローチ剤、若しくはカプセル剤として又は経腸製剤として更に加工、製造、又は製剤化される、又は液剤、懸濁剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、半固形剤、錠剤、分包剤、トローチ剤、若しくはカプセル剤として又は経腸製剤として最終送達用に再製剤化される。

【0092】

別の実施形態において、本明細書において提供されるような医薬組成物を含み、任意選択で、繰り返し又は複数回の移植、投与、送達、又は注入のために製剤化された又は調整された、送達ビヒクル、製造品、容器、又はデバイスが本明細書において提供される。

【0093】

別の実施形態において、添加物、培地、消泡剤、界面活性剤、滑沢剤、酸中和剤、マーカー、細胞マーカー、薬物、抗生物質、造影剤、分散剤、緩衝液若しくは緩衝剤、甘味剤、脱苦味剤、香味剤、pH安定化剤、酸性化剤、防腐剤、脱甘味剤、着色剤、少なくとも1種のビタミン、ミネラル、及び/若しくは健康補助食品、又はプレバイオティック栄養素のうちの一つ又は複数を含み送達ビヒクル、製造品、容器、又はデバイスが本明細書において提供される。

【0094】

別の実施形態において、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラを含む医薬組成物を調製する方法であって、

(a)

任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された

10

20

30

40

50

、全ての(又は実質的に全ての)便微生物叢、
処理された又は未処理の便フローラ試料、
任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された
、完全な又は一部の便フローラ試料、
非便フローラ便材料が実質的に又は完全に精製された便フローラであって、任意選択で、
便フローラが、便材料の粗粒子状物質又は非フローラ物質をホモジネート、遠心分離、及
び/若しくはフィルタリングすることによって、又はプラズマフェレーシス、遠心分離、
血球分離、カラムクロマトグラフィーによって、又は免疫沈降によって、便試料中の粗粒
子状物質から分離され、任意選択で実質的に又は完全に精製された便フローラが、約0.05
%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%
、7%、8%、9%、又は10%以下の非生物材料質量/生物材料質量を有する便フローラ、
部分的に、実質的に、又は完全に単離又は精製された便フローラ又は便フローラろ液であ
って、任意選択で精製方法が、便試料をフィルター媒体でフィルタリングすることを含み
、任意選択で、フィルター媒体が、約2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm
、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038m
m、0.032mm、0.025mm、0.020mm、若しくは0.01mm以下のうちの少なくとも1つのふるいサ
イズ、又は2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106
mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.02
0mm、0.01mm、若しくは0.2mmのふるいサイズであり、ろ液をもたらず又は生成する便フロ
ーラ又は便フローラろ液、
任意選択で、非便フローラ便材料が実質的に若しくは完全に精製された、又は任意選択で
、部分的に、実質的に、若しくは完全に嫌気的環境中で単離及び/若しくは保存された、
疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便であって、任意選択で、便フローラが疾患若し
くは感染症に対してスクリーニングされた若しくは試験された個体から最初に得られる、
及び/又は便フローラが正常な、健康な、若しくは野生型の便フローラ個体群を有するこ
とをスクリーニングされた個体から最初に得られる、疾患スクリーニングされた新鮮な同
種の便、
溶解された、任意選択で、培養された生存可能な非病原性又は弱毒化微生物を使用して溶
解された便、
所定のフローラの合成された便組成物、
抗生物質耐性個体群を含まない正常健康ヒト便フローラに類似している相対的含量で生存
可能なフローラ製剤を含む、合成された又は溶解された便組成物、
クロストリジウム属、コリンセラ属、バクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオ
ン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホ
モナス属、ペプトストレプトコッカス属、ピフィドバクテリウム属、及びこれらの任意の
組合せからなる群から選択される、生存可能な非病原性結腸細菌細胞を含む組成物、
便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、クロ
ストリジウム・ピフェルメンタンス、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウ
ム・ブチリカム、大腸菌、バクテロイデス属、及びペプトストレプトコッカスプロダクツ
を含む組成物、
便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、バク
テロイデス属、大腸菌、及び非病原性クロストリジウム属を含み、任意選択で、非病原性
クロストリジウム属が、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ピフェル
メンタンス、及びクロストリジウム・ラモーサムを含む組成物、
複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原性コリンセラ
属を含み、任意選択で、生存可能な乳酸杆菌属、ピフィドバクテリウム属、又はユーバク
テリウム属を有さず、任意選択で、生存可能なバクテロイデス属、フゾバクテリウム属、
プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、
デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、又はピフィドバクテリウム属を有さな
い組成物、

10

20

30

40

50

複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属孢子を含む組成物、

複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原コリンセラ属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属孢子を含み、及び/又は複数の生存可能な非病原クロストリジウム属が非病原性コリンセラ属孢子を含み、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属は第1の純粋な培養物からのものであり、複数の生存可能な非病原コリンセラ属は第2の純粋な培養物からのものである組成物、及び/又は

生存可能な非病原性クロストリジウム属孢子、生存可能な非病原性バクテロイデス属、及び生存可能な非病原性大腸菌を含む組成物であって、任意選択で、組成物、単離株、又は製剤が、少なくとも約 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^8 から 10^{14} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^{10} から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する組成物、

を含む、又はこれらから本質的になる、又はこれらからなる、組成物、単離株、又は製剤を準備することと、

(b)凍結保護剤、及び任意選択で、界面活性剤又は乳化剤を準備することであり、

任意選択で、凍結保護剤が、ジメチルスルホキシド(DMSO)又は等価物;グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG)、又は等価物;多糖;糖;又はアミノ酸を含み、

任意選択で、アミノ酸がアラニン、グリシン、プロリンを含み、又は糖がマンニトール、スクロース、グルコース、ラクトース、リボース、若しくはトレハロースを含み、又は多糖がヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)を含み、又は凍結保護剤がさまざまな凍結保護化合物の任意の組合せを含み、

任意選択で、界面活性剤又は乳化剤が、ポリソルベート(ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート)又はPEG化ソルビタン、任意選択でポリソルベート80(ポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノラウレート)を含む、準備することと、

(c)(a)の組成物、単離株、又は製剤を、生理食塩水及び凍結保護剤の混合物と又は生理食塩水、凍結保護剤、及び界面活性剤若しくは乳化剤の混合物とホモジネートすることであり、

任意選択で、ホモジネートが、生理食塩水を含む溶液と約1:2、1:3、1:4、又は1:5(w/w)で行われ、

かつ任意選択で凍結保護剤が少なくとも1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%(vol/vol)の濃度で存在する、ホモジネートすることと、

(d)(c)のホモジネートされた組成物、単離株、又は製剤混合物を、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水することであり、

任意選択で、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水した後に最終水分活性(a_w)が約0.1、0.2、0.3、又は0.4未満である、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水することと、

(e)凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された組成物、単離株、又は製剤を、周囲温度、室温、ほぼ室温で、又は約15 から26 の間で、又は約20 、21 、22 、23 、24 、25 、26 、27 、若しくは28 で保存、保管、及び/又は維持することであり、

任意選択で、保存された医薬組成物が、少なくとも約 10^8 細胞/gの生存可能な細胞、 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^7 から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^9 から 10^{11} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する、保存、保管、及び/又は維持することと

を含む方法が提供される。

【0095】

10

20

30

40

50

方法の別の実施形態において、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラは、

(a) 約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaCl;又は約10%のトレハロースの、約2.5%のスクロース及び約0.9%のNaClとの混合物、

(b) 約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約10%のトレハロースの、約2.5%のスクロース、約0.9%のNaCl、及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(c) 約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロースの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(d) 約8%から12%の間のマンニトール若しくは約9%から11%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約10%のマンニトールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(e) 約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のマンニトールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、

(f) 約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロースの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物、又は

(g) 約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロース及び約5%のマンニトールの、約0.9%のNaCl及び約0.01%のポリソルベート80との混合物

を含む組成物又は混合物とともに配合される。

【0096】

本明細書において提供される方法の別の実施形態において、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された細菌フローラは、

(a) 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、

(b) 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80、

(c) 10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

(d) 5%未満のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(e) 約10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(f) 5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(g) 約5%のトレハロース及び約5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

(h) 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80、

(i) 10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

(j) 約10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80

(k) 5%未満のトレハロース及び5%未満のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソル

10

20

30

40

50

ベート80、

(i)5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、又は

(j)5%未満のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80

を含む組成物又は混合物とともに配合される。

【0097】

本明細書において提供される方法の別の実施形態において、医薬組成物は、ヒト又は動物の使用に対して製造、ラベル化、又は製剤化され、かつ任意選択で、動物への使用は獣医学的使用のためのものである。

【0098】

本明細書において提供される方法の別の実施形態において、医薬組成物は、液剤、懸濁剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、半固形剤、錠剤、分包剤、トローチ剤、若しくはカプセル剤として又は経腸製剤として更に加工、製造、又は製剤化される、又は液剤、懸濁剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、半固形剤、錠剤、分包剤、トローチ剤、若しくはカプセル剤として又は経腸製剤として最終送達用に再製剤化される。

【0099】

本明細書における提供される方法の別の実施形態において、医薬組成物は、繰り返し又は複数回の移植、投与、又は注入のために製剤化される又は調整されている。

【0100】

本明細書において提供される方法の別の実施形態において、医薬組成物は、添加物、培地、消泡剤、界面活性剤、滑沢剤、酸中和剤、マーカー、細胞マーカー、薬物、抗生物質、造影剤、分散剤、緩衝液若しくは緩衝剤、甘味剤、脱苦味剤、香味剤、pH安定化剤、酸性化剤、防腐剤、脱甘味剤、着色剤、少なくとも1種のビタミン、ミネラル、及び/若しくは健康補助食品、又はプレバイオティック栄養素のうちの一つ又は複数を含む。

【0101】

便微生物叢移植(FMT)、又は凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、若しくは脱水された細菌フローラを、これらを必要とする個体に送達又は投与する方法であって、本明細書において提供される医薬組成物又は本明細書において提供されるような方法によって調製される医薬組成物を投与することを含み、

凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水された組成物、単離株、又は製剤を、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20 、21 、22 、23 、24

、25 、26 、27 、若しくは28 で保存、保管、及び/又は維持し、

任意選択で、保存された医薬組成物が、少なくとも約 10^8 細胞/gの生存可能な細胞、 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^7 から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^9 から 10^{11} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する方法が別の実施形態において提供される。

【0102】

(a)約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaCl;又は10%のトレハロースの、2.5%のスクロース及び0.9%のNaClとの混合物、

(b)約8%から12%の間のトレハロース若しくは約9%から11%の間のトレハロースと、約2.0%から3.0%の間のスクロース若しくは約1.5%から3.5%の間のスクロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は10%のトレハロースの、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80との混合物、

(c)約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は5%のトレハロースの、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80との混合物、

10

20

30

40

50

(d) 約8%から12%の間のマンニトール若しくは約9%から11%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は10%のマンニトールの、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80との混合物、

(e) 約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は5%のマンニトールの、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80との混合物、

又は

(f) 約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は約5%のトレハロースの、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80との混合物、又は

(g) 約1%から10%の間のトレハロース若しくは約3%から7%の間のトレハロースと、約1%から10%の間のマンニトール若しくは約3%から7%の間のマンニトールと、約0.5%から1.5%の間のNaCl若しくは約0.7%から1.2%の間のNaClと、約0.005%から1%の間のポリソルベート若しくは約0.01%から0.5%の間のポリソルベート;又は5%のトレハロース及び5%のマンニトールの、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80との混合物

又は

a) 10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

b) 10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

c) 5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

d) 5%未満のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

e) 約10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

f) 5%のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

g) 5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

h) 5%のトレハロース及び5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80

、

i) 約5%のトレハロース及び約5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

j) 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80

、

k) 10%未満のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl、

l) 0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80と、約10%のマンニトール、

m) 5%未満のトレハロース及び5%未満のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

n) 5%未満のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、及び

o) 5%未満のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80、

からなる群から選択される配合から、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水したマイクロフローラ材料を含む医薬組成物であって、

マイクロフローラ材料が、

a) 任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された、全ての(又は実質的に全ての)便微生物叢、

b) 処理された又は未処理の便フローラ試料、

c) 任意選択で、部分的に、実質的に、又は完全に嫌気的環境中で単離及び/又は保存された、完全な又は一部の便フローラ試料、

d) 非便フローラ便材料が実質的に又は完全に精製された便フローラであって、任意選択で、便フローラが、便材料の粗粒子状物質又は非フローラ物質をホモジネート、遠心分離、及び/若しくはフィルタリングすることによって、又はプラズマフェレーシス、遠心分離、血球分離、カラムクロマトグラフィーによって、又は免疫沈降によって、便試料中の粗

10

20

30

40

50

粒子状物質から分離され、任意選択で実質的に又は完全に精製された便フローラが、約0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%以下の非生物材料質量/生物材料質量を有する便フローラ、

e)部分的に、実質的に、又は完全に単離又は精製された便フローラ又は便フローラろ液であって、任意選択で精製方法が、便試料をフィルター媒体でフィルタリングすることを含み、任意選択で、フィルター媒体が、約2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.020mm、若しくは0.01mm以下のうちの少なくとも1つのふるいサイズ、又は2.0mm、1.0mm、0.5mm、0.25mm、0.212mm、0.180mm、0.150mm、0.125mm、0.106mm、0.090mm、0.075mm、0.063mm、0.053mm、0.045mm、0.038mm、0.032mm、0.025mm、0.020mm、0.01mm、若しくは0.2mmのふるいサイズであり、ろ液をもたらす又は生成する便フローラ又は便フローラろ液、

f)任意選択で、非便フローラ便材料が実質的に若しくは完全に精製された、又は任意選択で、部分的に、実質的に、若しくは完全に嫌気的環境中で単離及び/若しくは保存された、疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便であって、任意選択で、便フローラが疾患若しくは感染症に対してスクリーニングされた若しくは試験された個体から最初に得られる、及び/又は便フローラが正常な、健康な、若しくは野生型の便フローラ個体群を有することをスクリーニングされた個体から最初に得られる、疾患スクリーニングされた新鮮な同種の便、

g)溶解された、任意選択で、培養された生存可能な非病原性又は弱毒化微生物を使用して溶解された便、

h)所定のフローラの合成された便組成物、

i)抗生物質耐性個体群を含まない正常健康ヒト便フローラに類似している相対的含量で生存可能なフローラ製剤を含む、合成された又は溶解された便組成物、

j)クロストリジウム属、コリンセラ属、バクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、ビフィドバクテリウム属、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される、生存可能な非病原性結腸細菌細胞を含む組成物、

k)便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、クロストリジウム・ピフェルメンタンス、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ブチリカム、大腸菌、バクテロイデス属、及びペプトストレプトコッカスプロダクツを含む組成物、

l)便フローラの生存可能な非病原性結腸細菌成分を含む組成物であって、細菌成分が、バクテロイデス属、大腸菌、及び非病原性クロストリジウム属を含み、任意選択で、非病原性クロストリジウム属が、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ピフェルメンタンス、及びクロストリジウム・ラモーサムを含む組成物、

m)複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原性コリンセラ属を含み、任意選択で、生存可能な乳酸杆菌属、ビフィドバクテリウム属、又はユーバクテリウム属を有さず、任意選択で、生存可能なバクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、又はビフィドバクテリウム属を有さない組成物、

n)複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属孢子を含む組成物、

o)複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属及び複数の生存可能な非病原コリンセラ属を含む組成物であって、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属が非病原性クロストリジウム属孢子を含み、及び/又は複数の生存可能な非病原コリンセラ属が非病原性コリンセラ属孢子を含み、任意選択で、複数の生存可能な非病原性クロストリジウム属は第1の純粋な培養物からのものであり、複数の生存可能な非病原コリ

10

20

30

40

50

ンセラ属は第2の純粋な培養物からのものである組成物、及び/又は

p)生存可能な非病原性クロストリジウム属孢子、生存可能な非病原性バクテロイデス属、及び生存可能な非病原性大腸菌を含む組成物、

q)任意選択で、少なくとも約 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^8 から 10^{14} 細胞/gの間の生存可能な細胞若しくは約 10^{10} から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞を有する組成物、単離株、又は製剤、を含む、又はこれらから本質的になる、又はこれらからなる医薬組成物が別の実施形態において提供される。

【0103】

別の実施形態において、医薬組成物は胃酸耐性カプセル剤に配合される。

【0104】

それを必要とする対象における障害を処置する方法であって、障害の処置に対して有効である請求項18に記載の医薬組成物の量を対象に投与することを含み、障害が、再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症、便秘型機能性腸疾患(FBD)、疼痛型FBD、上腹部性FBD、非潰瘍性消化不良症(NUD)、胃食道逆流、不確定結腸炎、顕微鏡的結腸炎、偽膜性結腸炎、ウイルス性胃腸炎、ノーウォークウイルス胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、AIDS関連胃腸炎、非リウマチ性因子陽性関節炎、ライム病、全身性狼瘡、特発性血小板減少性紫斑病、シェーグレン症候群、溶血性尿毒症症候群、又は硬皮症、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、慢性うつ病、統合失調症、精神病性障害、躁うつ病、アスペルガー症候群、レット症候群、注意欠陥多動性障害(ADHD)、及び注意欠陥障害(ADD)、乳幼児突然死症候群(SIDS)、神経性無食欲症からなる群から選択される方法が別の実施形態において提供される。

【0105】

本明細書において提供される医薬組成物を、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20、21、22、23、24、25、26、27、若しくは28で保存することを含む方法であって、任意選択で、医薬組成物を調製してから(調製後)、約2、約4、約8、約12、約20、約30、約40、約50、若しくは約60週間の保存後、又は医薬組成物を調製してから(調製後)約2から60週間の後、又は医薬組成物を調製してから(調製後)約1から12カ月の間若しくは2から24カ月の間の後、医薬組成物のマイクロフローラ材料の少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、若しくは少なくとも95%の微生物生存率が維持され、又は医薬組成物のマイクロフローラ材料の約40%から95%の間が維持される方法が別の実施形態において提供される。

【0106】

別の実施形態において、例えば、周囲温度、例えば室温で(周囲温度、例えば室温での、長期保存等の保存を含む)、FMT、例えばろ過された便微生物叢の持続的な生存率又は長期的な生存を促進する方法及び組成物が提供されるが、本発明は任意の特定の作用機構によって制限されるものではなく、この持続的な生存率又は長期的な生存は、凍結保護剤及び/又は様々な混合組成の凍結保護剤の混合物の使用によって達成することができ、したがって、周囲温度での保存(例えば、薬局又は家庭における持続的な保存期間)が達成し得る。別の実施形態において、凍結保護剤及び関連した液状物としては、様々な組合せでの、トレハロース、スクロース、標準的な生理食塩水、マンニトール、及びポリソルベート類、例えば、ポリソルベート80がある。

【0107】

別の実施形態において、小児用の、例えば自閉症用の、例えば飲料、例えばチョコレートドリンクのボトルトップとして、ヨーグルトの側面区画又はアイスクリーム容器の2層性のアルミニウム処理された蓋として送達系中にFMT製品が保存されているように、FMT製品を、単離、調製、配合、及び/又は体積を減少できる組成物、並びにそれを調製する方法が提供される。

10

20

30

40

50

【0108】

別の実施形態において、粉末形態又は等価物で調製及び/又は製剤化された組成物が提供され、これらの処方は、例えば錠剤若しくはカプセル剤中での保存、又は、例えばクラックオープンして例えば結腸鏡又は鼻-腸チューブ等の管へ例えば挿入、混合、又は注入するための液体に溶解する、アンプル中での保存に有用であり得る。あるいは、NGチューブ(又は等価物)又は結腸鏡又は例えば胃瘻造設術のための胃カメラ又はPEGチューブへ例えば注入することができる例えば溶液として直ぐに添加できるバッグ中の粉末として、調製及び/又は配合された組成物が提供される。

【0109】

別の実施形態において、食用又は破砕性製品、例えば、粉末に破砕して飲料に溶解したり、錠剤又はカプセル剤へ入れることができる、例えば、ビスケット様製品に又はこれらとして配合又は製造することができる、フリーズドライ又は凍結乾燥材料が提供される。別の実施形態において、経口摂取可能である又は直腸適用製品とすることができるFMT含有製剤が提供される。別の実施形態において、乾燥トローチ若しくはチューインガム又は等価物の形態のFMT含有製剤が提供される。別の実施形態において、本発明によって提供されるように、室温又は周囲温度で、製造、輸送、及び保存が可能になることによって、これらの製剤、食品、飲料、及び製造品の全ての使用が容易になる。

【0110】

別の実施形態において、便フローラ移植のために処理及び/又は単離された便材料を含む、組成物、例えば、処方及び医薬製剤、製造品、並びに容器及び送達ビヒクル、並びにデバイス及び送達材料が本明細書において提供される。1つの実施形態において、本明細書において提供される処理及び/又は単離された便材料は、異なる個体間で、例えば、ヒトからヒトへ若しくは動物間で移植される便フローラ(例えば、細菌)を含む。1つの実施形態において、本明細書において提供される処理された便材料は、薬物処理(例えば、抗生物質処理又は化学療法)後に、又は例えば、結腸を含む胃腸(GI)管の瀉下(例えば、洗浄)を誘発するための立位洗浄後に、便が採取された同一の個体へ移植し戻され、例えば結腸に生着する。

【0111】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物、例えば、処方及び医薬製剤、製造品、並びに容器及び送達ビヒクル、並びにデバイス及び送達材料は、本明細書において提供される、送達ビヒクル、製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスの、例えば、便細菌療法、便移注、便移植、又はヒトプロバイオティック注入(HPI)としての使用を含む、腸疾患又は感染症の回復、安定化、又は処置のために使用される。別の実施形態において、腸機能障害の要素、例えば、中毒、偽膜性結腸炎、クロストリジウム・ディフィシル感染症、炎症性腸疾患(IBD)、クローン病、肝性脳症、腸炎、結腸炎、過敏性腸症候群(IBS)、線維筋痛症(FM)、円形脱毛症/完全脱毛症、神経性食思不振症、自閉症、慢性疲労症候群(CFS)、うつ病、注意欠陥/多動性障害(ADHD)、多発性硬化症(MS)、全身性エリテマトーデス(SLE)、旅行者下痢症、小腸細菌異常増殖症、慢性膵炎、又は膵機能不全を有する任意の感染症、腸疾患、又は状態を、例えば、回復、安定化、処置、又は防止するための、本明細書において提供される組成物を使用する方法が、本明細書において提供される。

【0112】

例えば、1つの実施形態において、抗生物質は、クロストリジウム・ディフィシル及びその孢子を根絶させないため、本明細書において提供されるような、送達ビヒクル、製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスは、感染した又は罹患した個体、例えば、患者又は動物の結腸に注入するときに、例えば、クロストリジウム・ディフィシル症(又はこの感染症と関連する偽膜性結腸炎)の回復、安定化、又は根絶に使用するために処理及び/又は単離された便フローラを含む。別の実施形態において、ドナーから得た便フローラは、感染した又は罹患したレシピエントの(例えば、数又は機能が)不足している又は不十分な便フローラ、例えば、細菌の、一部、実質的に全て、又は全てを含む。本発明は、任意の特

10

20

30

40

50

定の作用機構によって制限されるものではないが、いくつかの実施形態において、感染した個体の便フローラの等価物、すなわち、一部、実質的に全て、又は全てをドナーからレシピエントへ(例えば、ヒトからヒトへ)移すことであり、それによって感染症又はこの感染症と関連する偽膜性結腸炎は回復又は根絶する。

【0113】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物、例えば、処方及び医薬製剤、並びにデバイス、送達材料、送達ビヒクル、製造品、容器、及びデバイスは、便フローラ(例えば、ヒトフローラ)成分の、それを必要とする個体への、例えば、感染した、病気の、及び臨死の患者への安全な移植を可能にし、したがって、レシピエント又は患者へ送達するための常に安全で更に機能的なフローラが提供される。

10

【0114】

別の実施形態において、長期の保存可能期間を有することができる、規格化された新鮮な便フローラを製造する確実な方法が、本明細書において提供される。1つの実施形態において、便フローラを含む、送達ビヒクル、製剤、医薬製剤、製造品、容器、又はデバイスは、実質的な又は完全な無酸素環境を含む。他の実施形態において、「プレバイオティック栄養素」等の栄養素は、本明細書において提供される組成物に(例えば、乾燥又は液体形態で)添加することができる。プレバイオティック栄養素は、便フローラ、例えば、細菌の安定性、増殖、及び/又は活性を刺激する任意の成分とすることができ、例えば、別の実施形態において、ポリオール、フルクトオリゴ糖(FOS)、オリゴフルクトース、イヌリン、ガラクトオリゴ糖(GOS)、キシロオリゴ糖(XOS)、ポリデキストロース、タガトース等の単糖類、及び/又はマンノオリゴ糖が本発明を実施するためのプレバイオティクスとして使用される。1つの実施形態において、プレバイオティクスは、便フローラに対する「ショック」を防止するために、その単離又は精製、凍結、フリーズドライ、スプレードライ、溶液中での再構成等の後に添加する。

20

【0115】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物、例えば、送達ビヒクル、処方及び医薬製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスの成分は、例えば、例えばクロストリジウム・ディフィシル感染症及び/又はこの感染症に関連する偽膜性結腸炎を回復及び/又は根絶することができるように、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又は多数の(例えば、*in situ*で通常認められる高い割合のバクテロイデス属及び/又はフィルミクテス属が存在する)バクテロイデス属及び/若しくはフィルミクテス属を含む。別の実施形態において、本発明において提供される組成物、例えば、送達ビヒクル、処方及び医薬製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスは、結腸炎(例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症の偽膜性結腸炎)及び便秘等の状態を処置するのがより困難な個体における、例えば、患者又は動物における反復使用に利用可能とする(例えば、配合する及び/又は投薬する)ことができる。

30

【0116】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物、例えば、送達ビヒクル、処方及び医薬製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスの成分は、細菌種の選択されたもの、例えば、バクテロイデス属、フィルミクテス属、パチルス・チューリングゲンシス(*Bacillus thuringiensis*)(クロストリジウム・ディフィシルに対するペプチド抗生物質を産生することが可能な細菌)を含む。細菌種は、血球分離又はプラズマフェレーシスによって分離してもよい。

40

【0117】

別の実施形態において、細菌種の選択されたもの、例えば、バクテロイデス属、フィルミクテス属、パチルス・チューリングゲンシスは、組成物の成分、例えば、送達ビヒクル、処方及び医薬製剤、製造品、又は容器若しくはデバイスに、細菌の野生型を含むように細菌種を含んでいる、濃度を強化するものとして添加してもよい。

【0118】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、便スラリー、(例えば

50

、緩衝液又は生理食塩水中に懸濁された浣腸剤用の)生理食塩水又は緩衝懸濁液として、経口送達用の飲料(例えば、牛乳、ヨーグルト、シェイク、香味料添加飲料、又は等価物)中等に再配合することができる。

【0119】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、浣腸製品、スプレードライ製品、溶解された浣腸剤、小カプセル製品、小児への投与に適した小カプセル製品、バルブシリンジ、生理食塩水の添加を伴う家庭用浣腸剤に適したバルブシリンジ、粉末製品、酸素除去された分包中の粉末製品、例えばバルブシリンジ若しくは浣腸剤に添加することができる酸素除去された分包中の粉末製品、又はヨーグルト若しくは牛乳等の適切な担体媒体を含む容器に取り付けることができ、例えば、小児用の用量として直接組み入れ、与えることができるデバイス中のスプレードライ製品として配合又は再配合することができる。

10

【0120】

1つの実施形態において、本明細書において提供される組成物は、スクリュートップリッドを介して担体媒体に直接送達することができ、便材料はリッド中に懸濁され、リッドをねじると、担体媒体に直接放出される。

【0121】

本明細書において提供される別の実施形態において、例えば、生理食塩水又は緩衝液中に懸濁された浣腸剤を介して、飲料(例えば、牛乳、ヨーグルト、香味料添加飲料等)の状態を経口で、経鼻十二指腸チューブを介する小腸注入を介して、胃瘻造設術を介して、又は結腸鏡を使用することによって腸へ挿入/投与するために配合された便スラリーが含まれる。いくつかの実施形態において、結腸鏡を介して送達し、可能な限り近くに注入し、かつ任意の結腸病変を検出することは利点であり得る。

20

【0122】

別の実施形態方法において、本明細書において提供される組成物において使用される便フローラは、疾患又は感染症に対してスクリーニング又は試験された個体から(全体的に又は部分的に)最初に得られ、かつ/又は便フローラは、正常で、健康で、又は正常で代表的な「野生型」便フローラ群、例えば、バクテロイデス属及び/又はフィルミクテス属及び/又はパチルス・チューリンゲンシス等の他の便フローラの正常で完全なものを有するようにスクリーニングされた個体群から最初に得られる。1つの実施形態において、ドナー便材料中のフローラ(例えば、細菌)種の欠損に応じて、又は所望の効果を達成するために、1つ若しくは複数の更なる(又は「補充的な」)種、例えば、バクテロイデス属、フィルミクテス属、及び/若しくはパチルス・チューリンゲンシス種を、製品を調製するとき又は送達時のいずれかに、例えば、更なる種を個体(例えば、患者又は動物)に適用する前の混合するとき、例えば、粉末状、凍結乾燥、又はフリーズドライの組成物を送達のために溶解するとき、送達される製品に最初に添加する(又はそれとともに投与する);又は1つ若しくは複数の更なる(又は「補充的な」)種を同時投与することができる。これらの更なるフローラ種は、ドナーから直接単離若しくは精製することができる、又は添加する前にin vitroで一時的に増加させる(培養する)ことができる、又は純粋な培養物から、例えば、ATCCストックから造る(得る)ことができる。例えば一部の用途において、例えば所望の効果又は治療結果を達成するために、増量された1種又は複数の便フローラ(例えば、細菌)種の送達が使用され、例えば、送達される製品(例えば、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又は完全な若しくは一部の便フローラを含む組成物、又は部分的に、実質的に、若しくは完全に単離若しくは精製された便フローラ)が、ドナーから直接単離することができる又は純粋な培養物から造ることができる等1つ又は複数の更なる(又は「補充的な」)種、例えば、バクテロイデス属、フィルミクテス属、及び/又はパチルス・チューリンゲンシス種で増加される(「増強」される)。

30

40

【0123】

いくつかの実施形態において、ドナーの選択は、例えば、レシピエントが別の感染症又は疾患に感染することを回避するために、非常に重要なものである。別の実施形態におい

50

て、ドナーは、ドナー及びレシピエントの種、例えば、ヒト又は動物に応じて、少なくとも例えば、レトロウイルス(例えば、ヒト免疫不全ウイルス、HIV);A型肝炎、B型肝炎、及び/又はC型肝炎;サイトメガロウイルス;エプスタイン-バーウイルス、検出可能な寄生虫、及び/又は細菌性病原体に対して試験(スクリーニング)される。

【0124】

別の実施形態において、移植用の便フローラ(例えば、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢)を調製する方法であって、1つ又は複数の健康な(例えば、スクリーニングされた)ドナーから採取することを最初を含む方法が本明細書において提供される。別の実施形態において、新鮮な糞便は、適宜に無酸素の(又は実質的に無酸素の)適切な容器を提供する又は含む、糞便採取デバイスを介して輸送される。別の実施形態において、例えば、例
10
例えば米国特許第7,541,091号に記載されているように、内蔵型又はクリップオン型酸素捕捉機構、例えば酸素捕捉ペレットを容器中に組み込むことによって、容器を無酸素にすることが
20
できる。他の実施形態において、容器自体は、酸素捕捉鉄の性能強化担体として精製及び改変層状クレイを使用し、活性鉄がポリマーに直接分散されている、例えばO2BLOCK(商標)又は等価物によって記載されているような酸素捕捉材料、例えば酸素捕捉鉄から作製される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例えば、1つ又は複数の不飽和オレフィン系ホモポリマー又はコポリマー;1つ又は複数のポリアミドホモポリマー又はコ
30
ポリマー;1つ又は複数のポリエチレンテレフタレートホモポリマー又はコポリマーを有し、酸素捕捉活性を示すポリマーブレンドを記載している米国特許出願公開第20110045222号に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例
40
例えば、ポリエステル、コポリエステルエーテル、及び酸化触媒を含み、コポリエステルエーテルがポリ(テトラメチレン-コ-アルキレンエーテル)を含むポリエーテルセグメントを含む組成物を記載している米国特許出願公開第20110008554号に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。1つの実施形態において、酸素捕捉ポリマーは、例
50
例えば、ポリマーマトリックス中に分散された鉄/塩粒子及び酸素捕捉微粒子を含む酸素捕捉フィルムを記載している米国特許出願公開第201000255231号に記載のように、容器自体を作製するために、又は容器を被覆するために、又はペレットとして添加するために使用される。

【0125】

或いは、酸素捕捉機構に加えて、又はその代わりに、容器中の空気は、窒素及び/又は他の不活性非反応性ガスに(完全に、又は実質的に)置き換えることができる。別の実施形態において、容器は、嫌気的環境を、部分的に、実質的に、又は完全にシミュレーションする(作り出す)。

【0126】

別の実施形態において、糞便(例えば、便試料)は、漏れることも臭うこともなく、嫌気的環境を更に維持する審美的に許容可能な容器中に保持される。別の実施形態において、容器は、便フローラを入れる前は無菌である。

【0127】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、それを調製、輸送、及び/又は例えば、「糞便バンク」での若しくは移植が行われる場所での保存の大部分の間又は全ての間、室温で維持される。例えば、「加工糞便バンク(processing stool bank)」に配送された時点で、周囲温度、例えば室温で保存される。

【0128】

別の実施形態において、グリセロール等の安定化剤は、採集及び/又は保存された材料へ添加する。

【0129】

別の実施形態において、糞便は、上述のように種々の病原体に対して試験される。別の実施形態において、感染因子についてクリアした時点で、それをホモジネートし、ろ過し、粗大物質粒子を除去する。別の実施形態において、それは所望の体積に更に分割し、例
50

えば、それは、5ccから3リットル以上の間とすることができる。例えば、1つの実施形態において、容器は50グラム(g)の糞便を含み、その糞便は、適切な耐酸素性プラスチック、例えば、金属被覆ポリエチレンテレフタレートポリエステルフィルム又は金属被覆MYLARTM(商標)中に保持することができる。

【0130】

別の実施形態において、FMT材料はホモジネートが行われる。

【0131】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、容器、例えば、経鼻胃又は鼻-十二指腸チューブに取り付け、内容物を、例えば、胃、十二指腸、又は遠位空腸のいずれかに注入することができるバッグに収容される。或いは、その組成物を、容器、例えば、浣腸剤として与えられる浣腸チップに取り付けることができるバッグ中で保管することができる。

10

【0132】

別の実施形態において、非細菌成分を分離し、凍結乾燥することができるかつ長期の保存可能期間を有する製品を製造するために、糞便はホモジネートし、粗粒子状物質からろ過することができる。別の実施形態において、次いで、顕微鏡的繊維/非生物物質は細菌から分離される。例えば細菌サイズにまで減少させるフィルターサイズを有する、例えば繰り返しの過(recurrent filtration)を含む、いくつかの方法を使用することができる。

【0133】

別の実施形態において、さまざまなフィルター、又はガーゼを用いた簡単なろ過を使用した技術が使用されているWilliamsによってWO 2011/033310A1で使用されたような技術が、細菌種を単離するために使用される。

20

【0134】

1つの実施形態において、糞便全体をフィルタリングのためのろ過手順を適宜に使用し、ほぼ100%の最高細菌濃度が達成される。1つの実施形態において、フィルタリング手順は、最初の清澄化にガラス繊維デプスフィルターを適宜に使用する2工程手順である。1つの実施形態において、糞便は正圧下でろ過する。1つの実施形態において、これには、30ミクロンのPVDFフィルターとの組合せ又はサンドイッチ構成が使用されることになる。1つの実施形態において、このサンドイッチ手順によって、製品は正圧下でフィルタリングされる。後に、1つの実施形態において、膜濃縮を、ろ液の体積を減少させるための他の工程として使用することができる。1つの実施形態において、これは、フリーズドライ又はスプレードライの前に窒素被覆下で行うことができる。

30

【0135】

ろ過のために使用することができる別の膜としては、これらに限定されないが、ナイロンフィルター、硝酸セルロースフィルター、ポリエーテルスルホン(PES)フィルター、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)フィルター、TEFLON(登録商標)フィルター、混合セルロースエステルフィルター、ポリカーボネートフィルター、ポリプロピレンフィルター、ポリ塩化ビニル(PVC)フィルター、又は石英フィルターがある。種々のこれらの組合せを使用し、凍結、スプレードライ、又は凍結乾燥がすぐに可能な、固体及び液体が除去されている高純度の細菌を得ることができる。

40

【0136】

別の実施形態において、フリーズドライに関しては、細菌は、解凍時に細胞の破裂を防止する液体中で保持される。これは、種々の安定化剤、例えば、グリセロール及び適切な緩衝液及び/又はエチレングリコールを含むことができる。別の実施形態において、凍結保護(cryo-protectance)では、使用する安定化剤に応じて、約10%から80%、20%から70%、30%から60%、又は40%から50%の間の最終濃度の安定化剤を使用する。別の実施形態において、これは、使用しなければタンパク質構造を破壊してしまう氷晶の形成を防止することによって、タンパク質を安定化させるのに役立つ。

【0137】

別の実施形態において、本発明の方法及び組成物は、例えば、ジメチルスルホキシド(D

50

MSO)又は等価物;グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG)、又は等価物;多糖;糖;又はアミノ酸を含む、1つの凍結保護剤又は凍結保護剤混合物の使用であって、アミノ酸がアラニン、グリシン、プロリンを含むことができ、又は糖がマンニトール、スクロース、グルコース、ラクトース、リボース、若しくはトレハロースを含むことができ、又は多糖がヒドロキシプロピル-β-D-シクロデキストリン(HP-β-CD)を含むことができ、又は凍結保護剤がさまざまな凍結保護化合物の任意の組合せを含むことができる使用を含む。1つの実施形態において、これらの凍結保護剤、例えばトレハロースはまた、溶解時の成分として又はスプレードライ若しくはフリーズドライ前の更なる薬剤として機能する。

【0138】

別の実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、トレハロース、マンニトール、スクロース、NaCl、及びポリソルベート80からなる群から選択される1つ又は複数の、2つ以上の、3つ以上の、4つ以上の添加物を含む処方から、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水したマイクロフローラ材料であって、2つ以上の成分が、マイクロフローラ材料中の微生物生存率の低下を減少させる又は最小限にすることに有効であるマイクロフローラ材料を含む。本明細書において使用される添加物としては、これらに限定されるものではないが、凍結保護剤、界面活性剤、及び乳化剤がある。

10

【0139】

別の実施形態において、本明細書において使用される添加物は、周囲温度、室温、ほぼ室温での、凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水したマイクロフローラ材料の長期保存に対して有効な濃度で、トレハロース、マンニトール、スクロース、NaCl、ポリソルベート80、及びこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において使用される添加物は、2%から4%の間、4%から6%の間、6%から8%の間、8%から10%の間、10%から12%の間、12%から14%の間、14%から16%の間、16%から18%の間、18%から20%の間、2%から20%の間、4%から18%の間、6%から16%の間、又は8%から14%の間のトレハロース、スクロース、マンニトール、又はこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、本明細書において使用される添加物は、0.001%から0.05%の間、0.003%から0.04%の間、0.005%から0.03%の間、0.007%から0.02%の間、約0.005%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、又は約0.05%のポリソルベート80を含む。

20

【0140】

別の実施形態において、本明細書において使用される添加物によって、調製してから、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20 、21 、22 、23 、24 、25 、26 、27 、若しくは28 で、約2、約4、約8、約12、約20、約30、約40、約50、又は約60週間の保存後、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、又は少なくとも95%の、本明細書において開示される凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水されたマイクロフローラ材料の微生物生存率が維持される。

30

【0141】

別の実施形態において、本明細書において使用される添加物によって、調製してから、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20 、21 、22 、23 、24 、25 、26 、27 、若しくは28 で、約2、約4、約8、約12、約20、約30、約40、約50、又は約60週間の保存後、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%の、本明細書において開示される凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水されたマイクロフローラ材料の微生物生存率が維持される。

40

【0142】

別の実施形態において、本明細書において使用される添加物によって、調製してから、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20 、21 、22 、23 、24 、25 、26 、27 、若しくは28 で、約2、約4、約8、約12、約20、約30、約40、約50、又は約60週間の保存後、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%の、本明細書において開示される凍結乾燥、冷凍乾燥、フリーズドライ、又は脱水されたマイクロフローラ材料の微生物生存率が維持される。

50

【0143】

別の実施形態において、本明細書において使用される医薬組成物によって、調製してから、周囲温度、室温、ほぼ室温、又は約15 から26 の間、又は約20、21、22、23、24、25、26、27、若しくは28 で、約2、約4、約8、約12、約20、約30、約40、約50、又は約60週間の保存後、少なくとも約 10^8 細胞/gの生存可能な細胞、約 10^9 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{10} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{12} 細胞/gの生存可能な細胞、 10^{13} 細胞/gの生存可能な細胞、若しくは 10^{14} 細胞/gの生存可能な細胞、又は約 10^7 から 10^{12} 細胞/gの間の生存可能な細胞、若しくは約 10^9 から 10^{11} 細胞/gの間の生存可能な細胞が維持される。

【0144】

別の実施形態において、生存細菌の破壊を減少するのに役立つ安定化剤としては、脱脂乳、エリトリトール、アラビトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、及び他のポリオールがある。デキストラン及びポリエチレングリコール等のポリマーも、便細菌細胞を安定化させるために使用することができる。

【0145】

別の実施形態において、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又は単離及び/若しくは処理(例えば、精製又は単離)された便材料及び/若しくはフローラは、凍結乾燥又はフリーズドライされ、製品は周囲温度(例えば、室温)で保存される。別の実施形態において、フリーズドライによって、細胞の大部分を生存可能なままとすることが可能であり、かつ粉末に軽く粉砕することができる粉末化形態の製品が製造される。次いで、粉末又は凍結乾燥若しくはフリーズドライされたフローラ又は単離株は、担体、例えば錠剤、ゲルタブ剤、丸剤、若しくはカプセル剤、例えば、腸溶性カプセル剤にカプセル化することができる、又は摂取用のオイル充填カプセル剤に入れることができる。或いは、フリーズドライ若しくは凍結乾燥された製品又は粉末は、個体へ送達する前に、例えば、流体、例えば食塩水、緩衝液等の無菌流体中、又は流体-グルコース-セロビオース寒天(RGCA)培地等の培地中で、周囲温度で、溶解することができる。

【0146】

別の実施形態において、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又は単離及び/若しくは処理(例えば、精製又は単離)された便材料及び/若しくはフローラは、スプレードライすることもできる。

【0147】

別の実施形態において、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢、又は単離及び/若しくは処理された便材料及び/若しくはフローラには、正常な動物(例えばヒト)フローラに由来する野生型細菌、及び/又は組換え処理された細菌、例えば、自己防御又は回復効果を有するタンパク質、小分子、又は炭水化物を合成することができる組換え微生物;又は適切なシグナル、例えば、消化によって送達される化学物質が与えられるときに自己破壊することができる組換え微生物が補充される。

【0148】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、消化管、結腸、又は腸から抽出又は調製される、消化管、結腸、又は腸細菌のうちの少なくとも4種類の異なる門及び凍結保護剤を含み、門がバクテロイデス(Bacteroidetes)門、フィルミクテス(Firmicutes)門、プロテオバクテリア(Proteobacteria)門、テネリクテス(Tenericutes)門、又はこれらの組合せを含み、任意選択で、門がバクテロイデス門、フィルミクテス門、プロテオバクテリア門、テネリクテス門、又はこれらの組合せから選ばれ、組成物が、水に溶解した状態で、約0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、又は10%以下の非生物材料質量/生物材料質量を含み、生物材料がヒト消化管、結腸、又は腸便マイクロブを含み、かつ任意選択で、生物材料がヒト消化管、結腸、又は腸細菌を含み、任意選択で、組成物が薬学的に許容される担体を含み、かつ任意選択で、組成物が経口投与用の製剤である。

【0149】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、ヒト便抽出物及び凍結保護剤を含み、組成物は、水に溶解した状態で実質的に無臭であり、組成物は生物材料を含み、かつ任意選択で、生物材料はマイクロブを含み、かつ任意選択で、組成物は薬学的に許容される担体を含み、かつ任意選択で、組成物は経口投与用の製剤である。

【0150】

別の実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物のマイクロフローラ材料は、主に孢子を含む。いくつかの実施形態において、マイクロフローラ材料中のマイクロブの少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%は孢子の形態である。「孢子(spore)」は、休眠状態の、非植物性の、かつ非栄養性の段階である微生物の存在物を指す。孢子は、一般に、これらに限定されないが、照射(又は「X線照射」)、乾燥、酵素処理、温度変化、栄養素欠乏、及び化学的殺菌を含む環境ストレスに対して耐性がある。孢子の採取は、例えば、エタノール又は加熱処理又は当技術分野における他の既知の方法を介して、便試料から精製してもよい。或いは、孢子の採取は、単離された孢子形成種から又はこのような種の混合物から出発する培養方法によって栄養型又は孢子型のいずれかで得てもよい。

10

【0151】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、非病原性クロストリジウム属の孢子を含む。他の実施形態において、医薬組成物はまた、生存可能な非病原性コリンセラ属を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、バクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、及びピフィドバクテリウム属からなる群のうち少なくとも1つからの生存可能な非病原性生物を更に含む。更なる実施形態において、医薬組成物は、バクテロイデス・フラジリス亜種ブルガタス、コリンセラ・アエロファシエンス、バクテロイデス・フラジリス亜種タイオタオミクロン、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスII、パラバクテロイデス・ディスタソニス、フゾバクテリウム・ブラウスニツツイ(*Fusobacterium prausnitzii*)、コプロコッカス・ユウタクタス、コリンセラ・アエロファシエンスIII、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスI、ルミノコッカス・プロミイ、ピフィドバクテリウム・アドレスセンティス、ゲミガー・フォルミシリス、ピフィオバクテリアム・ロンガム、ユーバクテリウム・シラエウム、ルミノコッカス・トルキース、ユーバクテリウム・レクターレ、ユーバクテリウム・エリゲンス、バクテロイデス・エガーシイ、クロストリジウム・レプタム、バクテロイデス・フラジリス亜種A、ユーバクテリウム・ピフォルメ、ピフィドバクテリウム・インファンティス、ユーバクテリウム・レクターレIII-F、コプロコッカス・コメス、シュードフラボニフラクター・カピローサス、ルミノコッカス・アルプス、ドレア・フォルミシゲネランス、ユーバクテリウム・ハリイ、ユーバクテリウム・ヴェントリオスムI、フゾバクテリウム・ルッシ、ルミノコッカス・オベウム、ユーバクテリウム・レクターレ、クロストリジウム・ラモーサム、ラクトバチルス・ライヒマンニイ、ルミノコッカス・カリダス、プチリビプリオ・クロツソタス、アシダミノコッカス・フェルメンタンス、ユーバクテリウム・ヴェントリオスム、バクテロイデス・フラギリス亜種フラギリス、バクテロイデスAR(*Bacteroides AR*)、コプロコッカス・カツス、アナエロスチペス・ハドルス、ユーバクテリウム・シリンドロイデス、ユーバクテリウム・ルミナンチウム、ユーバクテリウムCH-1(*Eubacterium CH-1*)、表皮ブドウ球菌、ペプトストレプトコッカスBL(*Peptostreptococcus BL*)、ユーバクテリウム・リモーサム、ティセラ・ブラエアキュータ、バクテロイデスL(*Bacteroides L*)、フゾバクテリウム・モルティフェルムI、フゾバクテリウム・ナビフォルメ、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ラモーサム、プロピオニバクテリウム・アクネス、ルミノコッカス・フラベファシエンス、ルミノコッカスAT(*Ruminococcus AT*)、ペプトコッカスAU-1(*Peptococcus AU-1*)、バクテロイデス・フラギリス亜種オバータス、バクテロイデス・フラギリス亜種d(*Bacteroides fragilis ss. d*)、バクテロ

20

30

40

50

イデス・フラギリス亜種f(*Bacteroides fragilis* ss. f)、バクテロイデスL-1(*Bacteroides* L-1)、バクテロイデスL-5(*Bacteroides* L-5)、フゾバクテリウム・ヌクレアタム、フゾバクテリウム・モルティフェルム、大腸菌、ゲメラ・モルビロルム、フィネゴルディア・マグナ、ペプトコッカスG(*Peptococcus* G)、ペプトコッカスAU-2(*Peptococcus* AU-2)、ストレプトコッカス・インターメディウス、ルミノコッカス・ラクタリス、ルミノコッカスCO(*Ruminococcus* CO)、ゲミガーX(*Gemmiger* X)、コプロコッカスBH(*Coprococcus* BH)、コプロコッカスCC(*Coprococcus* CC)、ユーバクテリウム・テヌエ、ユーバクテリウム・ラムルス、バクテロイデス・クロストリジフォルミス亜種クロストリジフォルミス、バクテロイデス・コアグランス、プレボテラ・オラリス、プレボテラ・ルミニコラ、オドリバクター・スプランクニカス、デスイフォモナス・ピグラ、乳酸杆菌G(*Lactobacillus* G)、サクシニビブリオA(*Succinivibrio* A)、及びこれらの組合せからなる群から選択される1つ又は複数の生存可能な非病原性生物を更に含む。

10

【0152】

いくつかの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、バクテロイデス属、フゾバクテリウム属、プロピオン酸菌属、乳酸杆菌属、嫌気性球菌、ルミノコッカス属、大腸菌、ゲミガー属、デスルホモナス属、ペプトストレプトコッカス属、及びピフィドバクテリウム属からなる群のうち少なくとも1つからの生物を除く、非病原性クロストリジウム属孢子及び生存可能な非病原性コリンセラ属を含む。他の実施形態において、医薬組成物は、バクテロイデス・フラギリス亜種ブルガタス、コリンセラ・アエロファシエンス、バクテロイデス・フラギリス亜種タイオタオミクロン、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスII、パラバクテロイデス・ディスタソニス、フゾバクテリウム・ブラウスニツイ、コプロコッカス・ユウタクタス、コリンセラ・アエロファシエンスII、ペプトストレプトコッカス・プロダクツスI、ルミノコッカス・プロミイ、ピフィドバクテリウム・アドレスセンチス、ゲミガー・フォルミシリス、ピフィオバクテリアム・ロンガム、ユーバクテリウム・シラエウム、ルミノコッカス・トルキース、ユーバクテリウム・レクターレ、ユーバクテリウム・エリゲンス、バクテロイデス・エガーシイ、クロストリジウム・レプタム、バクテロイデス・フラギリス亜種A、ユーバクテリウム・ピフォルメ、ピフィドバクテリウム・インファンティス、ユーバクテリウム・レクターレIII-F、コプロコッカス・コメス、シュードフラボニフラクター・カピローサス、ルミノコッカス・アルプス、ドレア・フォルミシゲネランス、ユーバクテリウム・ハリイ、ユーバクテリウム・ヴェントリオスムI、フゾバクテリウム・ルッシ、ルミノコッカス・オベウム、ユーバクテリウム・レクターレ、クロストリジウム・ラモーサム、ラクトバチルス・ライヒマンニイ、ルミノコッカス・カリダス、ブチリビブリオ・クロツソタス、アシダミノコッカス・フェルメンタンス、ユーバクテリウム・ヴェントリオスム、バクテロイデス・フラギリス亜種フラギリス、バクテロイデスAR、コプロコッカス・カツス、アナエロスチベス・ハドルス、ユーバクテリウム・シリンドロイデス、ユーバクテリウム・ルミナンチウム、ユーバクテリウムCH-1、表皮ブドウ球菌、ペプトストレプトコッカスBL、ユーバクテリウム・リモーサム、ティセラ・プラエアキュータ、バクテロイデスL、フゾバクテリウム・モルティフェルムI、フゾバクテリウム・ナビフォルメ、クロストリジウム・イノキウム、クロストリジウム・ラモーサム、プロピオニバクテリウム・アクネス、ルミノコッカス・フラベファシエンス、ルミノコッカスAT、ペプトコッカスAU-1、バクテロイデス・フラギリス亜種オバータス、バクテロイデス・フラギリス亜種d、バクテロイデス・フラギリス亜種f、バクテロイデスL-1、バクテロイデスL-5、フゾバクテリウム・ヌクレアタム、フゾバクテリウム・モルティフェルム、大腸菌、ゲメラ・モルビロルム、フィネゴルディア・マグナ、ペプトコッカスG、ペプトコッカスAU-2、ストレプトコッカス・インターメディウス、ルミノコッカス・ラクタリス、ルミノコッカスCO、ゲミガーX、コプロコッカスBH、コプロコッカスCC、ユーバクテリウム・テヌエ、ユーバクテリウム・ラムルス、バクテロイデス・クロストリジフォルミス亜種クロストリジフォルミス、バクテロイデス・コアグランス、プレボテラ・オラリス、プレボテラ・ルミニコラ、オドリバクター・スプランクニカス、デスイフォモナス・ピグラ、乳酸杆菌G、サクシニビブリオA、及

20

30

40

50

びこれらの組合せからなる群から選択される生存可能な非病原性微生物を含まない。

【0153】

別の実施形態において、移植製品(例えば、本明細書において提供される組成物)は、注入によって、例えば、直腸、人工肛門によって、若しくは上部胃腸(GI)管から下へ送達する、又は坐剤、丸剤、錠剤、若しくはカプセル化形態で、例えば、腸溶性の段階的放出カプセル剤若しくは錠剤で、例えば、賦形剤を添加して使用することができる。別の実施形態において、移植製品は、直腸において高濃度を与えるために坐剤として投与する。

【0154】

1つの実施形態において、移植製品(例えば、単離若しくは精製された便フローラ又は全ての(又は実質的に全ての)微生物叢を含む、例えば、本明細書において提供される組成物)は、個体へ送達する前又は間に、例えば、流体、例えば食塩水、緩衝液等の無菌流体中、又は流体-グルコース-セロピオース寒天(RGCA)培地等の培地中で、室温で保存する。

【0155】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、種々の胃腸状態、例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症、クロストリジウム・パーFRINGENS・ウェルシュ(*C. perfringens welchii*)、及び他のクロストリジウム感染症、過敏性腸症候群、便秘、回腸嚢炎、クローン病、及び顕微鏡的結腸炎;自閉症、パーキンソン病、ミオクローヌスジストニー、自閉症、筋萎縮性側索硬化症、及び多発性硬化症等の神経学的状態、大発作痙攣又は小発作痙攣を回復、安定化、防止、及び/又は処置するために使用される。1つの実施形態において、神経学的状態は、カプセル化又は凍結された材料によって処置する。別の実施形態において、結腸炎患者では、炎症性腸疾患及び過敏性腸症候群を抑制するかつ回復させるために、反復投与が必要とされる。

【0156】

別の実施形態において、粗精製収集糞便は、ろ過及び/又はホモジネートし、次いで、その細菌細胞をプラズマフェレーシス、遠心分離、血球分離、カラムクロマトグラフィー(例えば、アフィニティークロマトグラフィー)、免疫沈降(例えば、ビーズ又はプレート等の固体表面に固定された抗体)によって、(例えば、繊維を含む「沈澱物」から)分離する。「血球分離」の使用を含む遠心分離(例えば、Baxter model MEDIFUGE 1215(商標))は、混合物を分離するための遠心力を伴う方法である。「遠心分離」に関しては、最も密度が高い成分は回転プレートの外側に飛ばされるが、残りの成分は、軸へ移動する。高速で移動するガラスプレートの間で平らになった製品を回転させることによって、重力の効果は高まる。糞便が適切に希釈され、回転サイクルに乗り、かつ細胞の収集が遠心分離で外囲でのみ生じるように、遠心分離又は血球分離は設定することができる。

【0157】

別の実施形態において、野生型細菌細胞(例えば、全ての(又は実質的に全ての)微生物叢を含む)を、例えば、遠心分離、血球分離、プラズマフェレーシス等によって分離又は精製した。別の実施形態において、この材料は、室温で、容器、例えば次に結腸鏡、経鼻十二指腸又は経鼻胃チューブによって注入するために使用することができるバッグ中で保存する。別の実施形態において、これは、室温、例えば、約20 から26 の間のまま施設(例えば、院内薬局)に配送することができる。別の実施形態において、本明細書において提供される組成物は、溶液剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、丸剤、カプセル剤、若しくは錠剤、又は例えば、結腸鏡による浣腸剤又は注入セットとして後で溶解するための坐剤のいずれかで使用される。

【0158】

別の実施形態において、本明細書において提供される組成物(例えば、単離若しくは精製された便フローラ又は全ての(又は実質的に全ての)微生物叢)を含む、溶液剤、ゲル剤、ゲルタブ剤、丸剤、カプセル剤、又は錠剤は、例えば、自閉症、持続感染症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、自己免疫腎疾患、例えば、腎炎、重症閉塞症、炎症性腸疾患(IBD)、過敏性腸症候群(IBS)、並びに本明細書に記載されているような他の状態等の慢性及び/又は免疫性の状態を処置、安定化、回復、又は防止するために、長期的に、例

10

20

30

40

50

えば毎日を基本として長期的に、例えば、1週間、2週間、3週間、若しくは4週間、又は1カ月、2カ月、3カ月、若しくは4カ月、又はそれ超で投与することができる。

【0159】

以下のセクションは例示的实施形態の更なるリストを含む。

【0160】

実施形態1

凍結乾燥処方としての便微生物叢調製物を含む医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して少なくとも60%の細胞生存率を維持することが可能である医薬組成物。

【0161】

実施形態2

周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢製剤が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して約60%~約80%の細胞生存率を維持することが可能である、実施形態1に記載の医薬組成物。

【0162】

実施形態3

凍結乾燥された便微生物叢製剤が、1人のドナーからの非選択的な実質的に完全な便微生物叢製剤を含む、実施形態1又は2に記載の医薬組成物。

【0163】

実施形態4

便微生物叢製剤中の便由来非生物材料と便由来生物材料との間の質量比が10%以下である、実施形態3に記載の医薬組成物。

【0164】

実施形態5

凍結乾燥処方が、ジメチルスルホキシド(DMSO)、グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG)、アラニン、グリシン、プロリン、マンニトール、スクロース、グルコース、ラクトース、リボース、トレハロース、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)、及びこれらの任意の組合せからなる群から選択される1つ又は複数の凍結保護剤を含む、実施形態1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0165】

実施形態6

凍結乾燥処方がトレハロースを含む、実施形態1から4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0166】

実施形態7

凍結乾燥処方が2%~15%のトレハロースを含む、実施形態6に記載の医薬組成物。

【0167】

実施形態8

凍結乾燥処方が約5%のトレハロースを含む、実施形態6に記載の医薬組成物。

【0168】

実施形態9

凍結乾燥処方がトレハロース及びスクロースを含む、実施形態1から8のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0169】

実施形態10

凍結乾燥処方が、約8%から12%の間のトレハロースを約1.5%から3.5%の間のスクロース及び約0.5%から1.5%の間のNaClとともに含む、実施形態1又は2に記載の医薬組成物。

【0170】

実施形態11

経口投与用である、実施形態1から10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【0171】

実施形態12

ゲルタブ剤、丸剤、マイクロカプセル剤、カプセル剤、又は錠剤として配合されている、実施形態1から10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0172】

実施形態13

医薬組成物の200mg毎に、 $10^3 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{14}$ 、 $10^5 \sim 10^{14}$ 、 $10^6 \sim 10^{14}$ 、 $10^7 \sim 10^{14}$ 、 $10^8 \sim 10^{14}$ 、 $10^4 \sim 10^{13}$ 、 $10^5 \sim 10^{12}$ 、 $10^6 \sim 10^{11}$ 、 $10^7 \sim 10^{10}$ 、 $10^8 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^{13}$ 、 $10^3 \sim 10^{12}$ 、 $10^3 \sim 10^{11}$ 、 $10^3 \sim 10^{10}$ 、 $10^3 \sim 10^9$ 、 $10^3 \sim 10^8$ 、 $10^3 \sim 10^7$ 、 $10^3 \sim 10^6$ 、 $10^3 \sim 10^5$ 、及び $10^3 \sim 10^4$ cfu又は総細胞計数からなる群から選択される薬理学的活性用量のマイクロブ又は孢子が含まれる、実施形態1から12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【0173】

実施形態14

便微生物叢製剤の調製が、エタノール処理、洗剤処理、熱処理、照射、及び超音波処理、又はこれらの組合せからなる群から選択される処理を含む、実施形態1から13のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0174】

実施形態15

便微生物叢製剤の調製が、フィルタリング、ふるい、密度勾配、ろ過、クロマトグラフィー、及びこれらの組合せからなる群から選択される分離工程を含む、実施形態1から13

20

【0175】

実施形態16

便微生物叢製剤が、少なくとも約20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、又は99.5%のマイクロブを孢子形態で有する、実施形態1から15のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0176】

実施形態17

再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害の処置に対して有効である、実施形態1から16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【0177】

実施形態18

ざ瘡、AIDS腸症、AIDS関連胃腸炎、完全脱毛症、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、食欲不振、抗生物質関連結腸炎、アスペルガー症候群、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉スペクトラム障害(ASD)、ベーチエト症候群、慢性クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)、慢性便秘、慢性うつ病、慢性疲労症候群(CFS)、慢性特発性偽性閉塞性症候群、慢性炎脱髄性多発ニューロパシー、慢性悪心、慢性蕁麻疹、セリアック病、膠原性結腸炎、結腸ポリープ、便秘型FBD、クローン病、特発性肝硬変、周期性嘔吐症、疱疹状皮膚炎、糖尿病、家族性地中海熱、脂肪肝、機能性腸疾患(FBD)、胃食道逆流、ギラン-バレー症候群、糸球体腎炎、溶血性尿毒症候群、口臭、便秘型IBS、下痢/便秘交代型IBS、下痢型IBS、疼痛型IBS、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、突発性/単純性便秘、不確定結腸炎、炎症性腸疾患(IBD)、過敏性腸症候群(IBS)、若年性糖尿病、ライム病、躁うつ病、メタボリック症候群、顕微鏡的結腸炎、片頭痛、混合性クリオグロブリン血症、粘液性結腸炎、多発性硬化症、重症筋無力症、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、非リウマチ性関節炎、非リウマチ性因子陽性関節炎、非潰瘍性消化不良症、ノーウォークウイルス胃腸炎、肥満、強迫性障害、疼痛型FBD、パーキンソン病、多発性動脈炎、結腸ポリポーシス、原発性胆汁性肝硬変、一次クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、偽膜性結腸炎、精神

40

50

病性障害、ライター症候群、再発性憩室炎、レット症候群、関節リウマチ、酒さ、ロタウイルス胃腸炎、仙腸骨炎、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、小腸細菌異常増殖症、乳幼児突然死症候群(SIDS)、全身性エリテマトーデス、潰瘍性結腸炎、上腹部性FBD、血管炎障、ウイルス性胃腸炎、前糖尿病症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、うつ病、統合失調症、及び気分障害からなる群から選択される1つ又は複数の障害又は状態の処置に対して有効である、実施形態1から16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【0178】

実施形態19

再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、便秘型機能性腸疾患(FBD)、疼痛型FBD、上腹部性FBD、非潰瘍性消化不良症(NUD)、胃食道逆流、不確定結腸炎、顕微鏡的結腸炎、偽膜性結腸炎、ウイルス性胃腸炎、ノーウォークウイルス胃腸炎、ロタウイルス胃腸炎、AIDS関連胃腸炎、非リウマチ性因子陽性関節炎、ライム病、全身性狼瘡、特発性血小板減少性紫斑病、シェーグレン症候群、溶血性尿毒症症候群又は硬皮症、ギラン-バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、慢性うつ病、統合失調症、精神病性障害、躁うつ病、アスペルガー症候群、レット症候群、注意欠陥多動性障害(ADHD)、及び注意欠陥障害(ADD)、乳幼児突然死症候群(SIDS)、神経性無食欲症からなる群から選択される1つ又は複数の障害の処置に対して有効である、実施形態1から16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【0179】

実施形態20

凍結乾燥処方としての非選択的な便微生物叢調製物を含む経口医薬組成物であって、周囲温度以下で少なくとも12週間の保存後、便微生物叢調製物が、保存開始時の最初の細胞生存率と比較して約60%~約80%の細胞生存率を維持することが可能であり、ざ瘡、AIDS腸症、AIDS関連胃腸炎、完全脱毛症、アルツハイマー病、アミロイド症、筋萎縮性側索硬化症、強直性脊椎炎、食欲不振、抗生物質関連結腸炎、アスペルガー症候群、注意欠陥障害(ADD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、自閉スペクトラム障害(ASD)、ベーチェット症候群、慢性クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)、慢性便秘、慢性うつ病、慢性疲労症候群(CFS)、慢性特発性偽性閉塞性症候群、慢性炎脱髄性多発ニューロパシー、慢性吐き気、慢性蕁麻疹、セリアック病、膠原性結腸炎、結腸ポリープ、便秘型FBD、クローン病、特発性肝硬変、周期性嘔吐症、疱疹状皮膚炎、糖尿病、家族性地中海熱、脂肪肝、機能性腸疾患(FBD)、胃食道逆流、ギラン-バレー症候群、糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群、口臭、便秘型IBS、下痢/便秘交代型IBS、下痢型IBS、疼痛型IBS、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、突発性/単純性便秘、不確定結腸炎、炎症性腸疾患(IBD)、過敏性腸症候群(IBS)、若年性糖尿病、ライム病、躁うつ病、メタボリック症候群、顕微鏡的結腸炎、片頭痛、混合性クリオグロブリン血症、粘液性結腸炎、多発性硬化症、重症筋無力症、NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)、非リウマチ性関節炎、非リウマチ性因子陽性関節炎、非潰瘍性消化不良症、ノーウォークウイルス胃腸炎、肥満、強迫性障害、疼痛型FBD、パーキンソン病、多発性動脈炎、結腸ポリポーシス、原発性胆汁性肝硬変、一次クロストリジウム・ディフィシル感染症(CDI)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、偽膜性結腸炎、精神病性障害、ライター症候群、再発性憩室炎、レット症候群、関節リウマチ、酒さ、ロタウイルス胃腸炎、仙腸骨炎、統合失調症、強皮症、シェーグレン症候群、小腸細菌異常増殖症、乳幼児突然死症候群(SIDS)、全身性エリテマトーデス、潰瘍性結腸炎、上腹部性FBD、血管炎障、ウイルス性胃腸炎、前糖尿病症候群、I型糖尿病、II型糖尿病、うつ病、統合失調症、及び気分障害からなる群から選択される1つ又は複数の障害又は状態の処置に対して有効である経口医薬組成物。

20

30

40

【0180】

実施形態21

医薬組成物が、再発性又は一次クロストリジウム・ディフィシル感染症、自閉症スペクトラム障害(ASD)、潰瘍性結腸炎、クローン病、及び過敏性腸症候群からなる群から選択される1つ又は複数の障害の処置に対して有効である、実施形態20に記載の経口医薬組成

50

物。

【0181】

本発明は、以下の実施形態を参照しながら更に記述するが、本発明はこのような実施例に限定されるものではないことを理解されたい。

【実施例】

【0182】

(実施例1)

例示的方法

1つの例示的手順は、ホモジネートされた糞便からなる製剤を凍結乾燥することと、室温(RT)又は周囲温度で保存することを含む。この試験は、室温(RT)又は周囲温度で12週間保存した、凍結及び凍結乾燥された便微生物叢調製物中の微生物の生存率を判定することを目的とした。

10

【0183】

方法:

FOCUS clinical trial (NCT01896635)から凍結された便微生物叢調製物は、糞便が生理食塩水及びグリセロール中に1:3(w/w)でホモジネートされたものからなっていた。凍結乾燥製剤は、糞便が生理食塩水、トレハロース、及びスクロースの混合物中に1:4(w/w)でホモジネートされたものからなり、次いで、フリーズドライすると、0.3未満の最終水分活性(a_w)に達した。凍結製剤を、 -80 で保存した。

【0184】

20

凍結乾燥製剤を、周囲温度で並びに4及び -80 で保存した。微生物生存率及び総数を、調製時、並びに4週間及び12週間保存した後に判定した。評価を、蛍光顕微鏡検査法又はフローサイトメトリー及びBacLight(商標) Live/Dead and Countingキットを使用し、各時点において3重試料で行った。

【0185】

結果:

冷凍して保存された便微生物叢調製物は、調製時に $64.1 \pm 5.0\%$ (平均(SEM))の標準誤差)の平均微生物生存率を有し、4週間及び12週間保存した後に $54.2 \pm 3.9\%$ 及び $57.7 \pm 1.2\%$ まで減少した。したがって、12週間の保存後、90%の生存率が維持され、生存数は 9.5×10^9 細胞/mLであった。凍結乾燥のために使用された製剤は、凍結乾燥前に $45.6 \pm 2.2\%$ の平均生存率を有し、フリーズドライ直後に $42.6 \pm 4.1\%$ に減少した。 -80 において、生存率は、4週間及び12週間保存した後に $31.7 \pm 7.8\%$ 及び $37.5 \pm 5.5\%$ に減少した。したがって、 -80 で12週間の保存後、82%の生存率が維持され、生存数は 1.5×10^{11} 細胞/凍結乾燥粉末剤gであった。周囲温度で及び4 で12週間の保存後、70%及び81%の生存率が維持され、生存数はそれぞれ 1.4×10^{11} 及び 1.6×10^{11} 細胞/gであった。

30

【0186】

結論:

凍結された便微生物叢調製物も凍結乾燥された便微生物叢調製物も、12週間にわたって生存率の減少を示したが、これらの減少は、周囲温度で保存された凍結乾燥製剤を除き、最初の生存率と比較して20%以下であった。しかし、保存温度に関わらず、約 10^{11} 細胞/gの多数の生存可能な細胞が、保存期間の終了時に凍結乾燥製剤中に存在した。この保存試験によって、便微生物叢材料の有用性を改善する方法としての凍結乾燥の大きな潜在性が実証される。

40

【0187】

冷凍を必要としない凍結乾燥製剤及びそれを製造する方法が本明細書において提供される。これらの凍結乾燥製剤は、経口投与用のカプセル剤に組み入れることができる。

【0188】

(実施例2)

例示的方法

この実施例は、本明細書において提供される組成物を作製、保存、及び使用する例示的

50

方法を記述する。例示的フリーズドライ方法の段階の概要をTableA(表1)に示す。

【0189】

予備調製の概要

糞便をホモジネートした時点で、35mLの一定量を50mLの遠心管へ入れる。低速(1000RPM)100.62×gで5分間遠心分離し、上清を取り出し、無菌容器又はバッグへ入れる。沈殿物を廃棄する。前工程のように、35mLの一定量の上清を、50mLの遠心管へ入れ、管を(6145RPM)3800×g、4で20分間遠心分離する。運転を終える時点で、大部分の(又は沈殿物がかき乱される前に可能な限りの)上清を取り出し、ポルテックスを使用して沈殿物を再懸濁させる。十分な液体が管中に残っていない場合は、新鮮な生理食塩水を使用することができる。

10

【0190】

残りのスラリーを測定し、シリンジを使用してスラリーを収集し、フリーズドライ機のトレイへ注ぎ入れる。

プロトコル:

ステージ1-材料/フリーズドライ機の設定

1. フリーズドライ機を手動モードにし、冷却をオンにし、真空バルブをオフにする。棚温度を-80に設定する。注記:ドライ機は、フリーズドライを始める前日に操作を開始すべきである。棚は、超低温に達するまで5時間かかることがある。
2. 濃縮装置及び棚が温度であることを確実にし、棚にトレイを最大限に乗せる。各トレイ容積は150mL以下である。
3. 材料を、-55で2時間、予備凍結する。

20

注記:この時点でステージ2、工程1を参照しておく。

ステージ2-フリーズドライ機の開始及び一次乾燥

1. 運転を始める予定の少なくとも30分前に、ポンプをオンにし、バルブを閉じ、ポンプを準備する。ポンプをオンにした時間を記録誌に記録する。
2. ポンプを少なくとも30分間運転した時点で、棚温度は-55であり、ポンプバルブを開け、フリーズドライ機(手動モード)の「圧力」設定をオンに設定する。
3. 圧力が0.13hPaに固定された時点で、棚温度を10分毎に10上昇させて(すなわち、35分にわたって)、-20に変える。

30

ステージ3-二次乾燥

1. 15時間、20時間、25時間後に圧力降下試験を行う。圧力降下試験が「正」である又は圧力がチャンパー内で安定化する時点で、ポンプを中断したときに、試料の一次乾燥は終わる。
-20で約24時間保持する(この時間は変化し、圧力上昇試験の結果によって判定することができる)。圧力上昇試験によって乾燥が終了したことが示されるときに、更に50%超の時間を追加する。
2. 棚温度を10分当たり10で(すなわち、50分にわたって)-20から+30に上昇させる。30で4時間保持する。
3. 4時間後、棚温度を5に低下させ、15分間保持する。圧力を周囲圧力に上昇させる(ステージ4、工程1)。図1を参照されたい。

40

ステージ4-取り出し及び一時的保存

1. フリーズドライ機のバルブを閉じ、放出バルブを開けることによって、ポンプを取り出す。
2. フリーズドライ機の放出バルブを開ける時点で、濃縮装が蒸気で満たされているのが見え、試料を直ぐに取り出すことが必要とされる。ラックをドライ機の外に持ち上げ、各トレイを5グラム(g)のシリカゲル袋を含む青色の気密容器中に入れ、リッドを閉じる。
3. フリーズドライ機を「停止」モードにし、氷シートが溶け、排水されるように棚をチャンパーの外で保存する。
4. ポンプを、乾燥が終了した後、更に45分間運転し、不純物を取り除き、スイッチをオフにする。ポンプをオフにした時間を記録誌に記録する。

50

【 0 1 9 1 】

【 表 1 】

Table A(表A):例示的フリーズドライ方法の段階の概要

段階	圧力(hPa)	時間 (hh:mm)	チャンバー温度 (°C)	棚温度 (°C)
(棚を冷却するための)凍結	周囲圧力	-	-98	-80
予備凍結	周囲圧力	02:00	-98	-55
一次乾燥	0.13	36:00	-98	-20
二次乾燥	0.13~周囲圧力	05:05	-98	30

10

【 0 1 9 2 】

凍結及びフリーズドライされたFMT試料に対する生存率及び計数結果を、以下とともに配合された試料に関してTable 1(表1)(図3)にまとめる。

20

1. 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaCl(3回測定)
2. 10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80(3回測定)
3. 5%のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80(5回測定)
4. 10%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80(6回測定)
5. 5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80(3回測定)
6. 5%のトレハロース及び5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80(2回測定)

【 0 1 9 3 】

フリーズドライ後の生存率

30

これまで、(絶対的及び相対的)生存率の平均減少率は、10%トレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaClが最も低く、

10%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80より低く、

5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80とほぼ同じであり、

5%のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

5%のトレハロース及び5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低い。

平均数(生存細胞/g)は、全ての処方で約 1×10^{11} である。

40

【 0 1 9 4 】

水分活性

全てのフリーズドライ試料の結果をTable 2(表2)(図4)にまとめる。平均すると、水分活性の結果は、10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80が最良であり(最も低く)

10%のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaClより低く、

10%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80とほぼ同じであり、

5%のトレハロース及び5%のマニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

5%のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

50

5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低い。

【0195】

4週間保存された試料

フリーズドライされたFMTを、周囲温度(表中、「AMBIENT」で示す)、4℃、及び-80℃で4週間保存した後の生存率の減少をTable 3(表3)(図5及び図6)にまとめる。

【0196】

これまでの有効データに基づいて予想されるように、凍結保護剤の使用に関わらず、生存率の維持はより低い保存温度で改善され、生存率の減少は、4℃又は周囲温度での保存と比較して-80℃では最小であった。

【0197】

これまで、-80℃での4週間の保存に伴う(絶対的及び相対的)生存率の平均減少率は、10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80が最も低く、

10%のトレハロースと、2.5%のスクロース及び0.9%のNaClより低く、

5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80とほぼ(およそ)同じであり、

5%のトレハロースと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

5%のトレハロース及び5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80とほぼ同じである。

【0198】

12週間保存された試料

フリーズドライされたFMTを、周囲温度(表中、「AMBIENT」で示す)、4℃、及び-80℃で12週間保存した後の生存率の減少をTable 4(表4)(図7及び図8)にまとめる。いくつかの試料に対する12週間の生存率の結果は未決定(表中、「PENDING」で示す)であることに留意されたい。

【0199】

これまでの有効データに基づくと、凍結保護剤の使用に関わらず、生存率の維持は低保存温度で引き続き最良である。

【0200】

これまで、-80℃で12週間の保存に伴う(絶対的及び相対的)生存率の平均減少率は、10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、及び0.01%のポリソルベート80が最も低く、

5%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低く、

10%のマンニトールと、0.9%のNaCl及び0.01%のポリソルベート80より低い。

【0201】

結論

試験された6種類の処方全体の相対的減少を図2にまとめる。フリーズドライ後と特定の条件下での保存後の減少を考慮すると、10%のトレハロースと、2.5%のスクロース、0.9%のNaCl、+/-0.01%のポリソルベート80をベースとする例示的処方が最良の結果を示した。

【0202】

(実施例3)

例示的な臨床的方法

トレハロース、スクロース、NaCl、及びポリソルベート80凍結保護薬剤をベースとする(含む)上述の例示的フリーズドライFMT製品を、患者の小腸で開くように遅延放出型カプセル剤に調製した。カプセル剤を、周囲温度、すなわち、室温又は約21℃~22℃で保存した。約 10^{10} 個の生存可能なドナーの腸内微生物叢細菌をそれぞれ含む4個のカプセル剤を、患者の摂取用に使用した。

【0203】

10

20

30

40

50

微生物学的に診断された慢性再発性クロストリジウム・ディフィシル感染症を呈し、メトロニダゾール及びバンコマイシンを用いた標準療法に失敗した3名の患者に、朝に2個のカプセル剤、続いて夜に2個のカプセル剤を与えた。1日当たり6~25回及び時に夜間の再発性下痢、倦怠感、悪心、並びに1名の患者で嘔吐を呈し、記載されたカプセルが与えられた。

【0204】

摂取から2~3日以内にかつ他の治療法を行わない状態で、3名の患者それぞれで下痢回数が急速に減少したことが報告された。7日目には、全員に3~5回の形成された又は半形成された糞便、切迫感の更に優れたコントロール、最小限の悪心、ひいては悪心の消失があり、食品の摂取が改善された。患者は、次の3~4カ月にわたって、6から17kgの間の元の体重減少を取り戻した。症状が多数改善され、結果は、従来のFMT材料の経結腸鏡的注入で得られた結果の一例に匹敵した。

10

【0205】

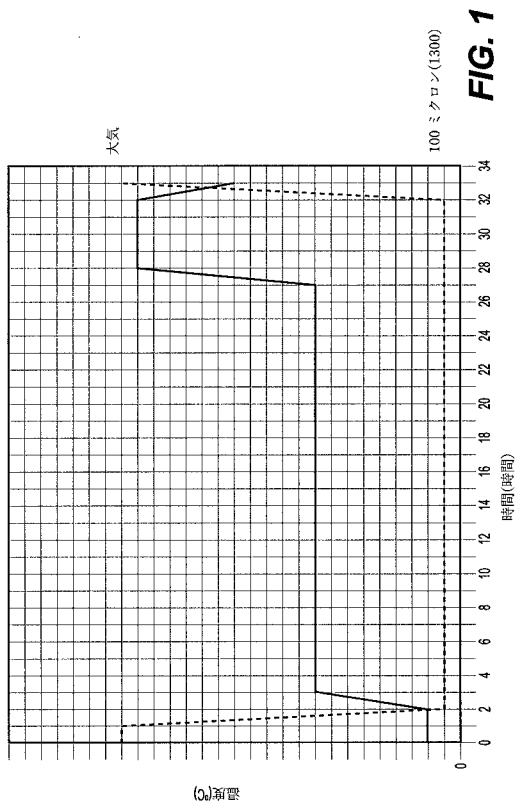
結論として、これらの結果より、凍結乾燥された全スペクトルの微生物叢での経口処置は臨床的に成功したことが実証される。6週間後の糞便再試験時に、培養されたクロストリジウム・ディフィシルのエビデンスはなく、その毒素は糞便になかった。

【0206】

本発明のいくつかの実施形態が記述されてきた。それにもかかわらず、本発明の意図及び範囲から逸脱することなく、様々な改変を行ってもよいことは理解されるであろう。したがって、他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に含まれる。

20

【図1】



【図2】

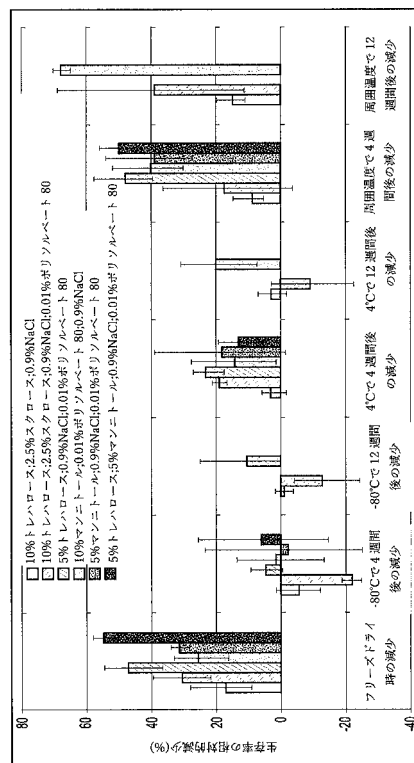


FIG. 2

図1 フリーズドライ後及び保存後のFMTの生存率の相対的減少
 フリーズドライ前後の生存率をベースに計算されたフリーズドライ時の相対的減少、フリーズドライ直後及び特定の保存条件下での特定の保存期間後の生存率をベースに計算された保存期間の相対的減少、エラーバーは平均の標準偏差を示す(SEM, n=2~6)

【図3】

Table 1(表1) フリーズドライ前後のFMT試料の生存率及び計数

繰返し測定 (バッチ)	フリーズドライ前の生存%	フリーズドライ後の生存%	フリーズドライ時の絶対的減少%	フリーズドライ時の相対的減少%	細胞/g	生存細胞/g
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl						
A (DH220714) (R4)	51.5	34.6	17.0	32.8	5.63E+11	1.94E+11
B (DH230714) (R4)	35.4	27.7	7.7	21.8	5.29E+11	1.47E+11
C (DH14814) (R5)	50.0	50.7	-0.7	-1.4	3.17E+11	1.61E+11
平均 (SEM)	45.6 (5.1)	37.7 (6.8)	8.0 (5.1)	17.7 (10.1)	4.70E+11	1.67E+11
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80						
A (DH2914) (R6)	43.8	24.8	19.0	43.4	3.96E+11	9.82E+10
B (DH3914) (R6)	49.8	42.4	7.3	14.9	3.41E+11	1.45E+11
C (DH4914) (R7)	58.4	37.5	20.8	35.8	3.01E+11	1.13E+11
平均 (SEM)	50.7 (4.2)	34.9 (3.8)	15.7 (4.2)	31.1 (8.5)	3.46E+11	1.19E+11
5%トレハロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80						
A (DH18914) (R7)	57.3	34.0	23.4	40.7	3.37E+11	1.14E+11
B (DH131114) (R8)	45.3	36.5	8.8	19.4	6.39E+11	2.33E+11
C (DH191114) (R8)	58.5	35.0	24.4	41.0	4.26E+11	1.49E+11
D (DH201114) (R9)	53.7	22.0	31.7	59.0	4.13E+11	9.08E+10
E (DH211114) (R9)	53.8	17.9	36.0	66.9	3.39E+11	6.05E+10
平均 (SEM)	53.9 (2.4)	29.1 (3.8)	24.9 (4.6)	45.4 (8.3)	4.31E+11	1.29E+11
10%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl						
A (DH220714) (R4)	40.7	39.7	1.0	2.5	6.77E+11	3.17E+11
B (DH230714) (R4)	38.0	37.0	1.0	2.6	4.62E+11	1.71E+11
C (DH14814) (R5)	36.7	26.1	10.6	28.9	1.82E+11	1.34E+11
D (DH2914) (R6)	53.7	25.7	28.0	52.1	2.64E+11	6.80E+10
E (DH3914) (R6)	34.2	19.6	14.5	42.7	2.46E+11	4.83E+10
F (DH4914) (R7)	38.6	31.2	7.4	19.2	2.56E+11	7.99E+10
平均 (SEM)	40.3 (2.8)	29.9 (3.1)	10.4 (4.1)	24.7 (8.4)	3.48E+11	1.36E+11
5%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl						
A (DH18914) (R7)	33.4	24.4	9.0	26.9	1.39E+11	3.37E+10
B (DH131114) (R8)	55.7	36.6	19.5	44.1	4.81E+11	1.74E+11
C (DH191114) (R8)	62.9	41.6	21.3	33.9	4.62E+11	1.92E+11
平均 (SEM)	50.7 (8.9)	34.1 (5.1)	16.6 (3.8)	31.9 (2.5)	3.61E+11	1.33E+11
5%トレハロース;5%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl						
A (DH201114) (R9)	51.5	25.8	25.7	49.9	3.04E+11	7.85E+10
B (DH2114) (R9)	49.2	20.8	28.4	57.7	2.47E+11	5.14E+10
平均 (SEM)	50.4 (1.2)	23.3 (2.5)	27.1 (1.4)	53.8 (3.9)	2.76E+11	6.50E+10

【図5】

Table 3(表3) 4週間保存後のフリーズドライ試料の生存率

繰返し測定(バッチ)	保存温度	生存%	生存率の絶対的減少%	生存率の相対的減少%
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl				
A (DH220714) (R4)	AMBIENT	33.3	1.3	3.8
	4°C	36.2	-1.6	-4.6
	-80°C	38.3	-3.7	-10.7
B (DH230714) (R4)	AMBIENT	25.3	2.4	8.7
	4°C	26.9	0.8	2.9
	-80°C	31.2	-3.5	-12.6
C (DH14814) (R5)	AMBIENT	41.6	9.1	18.0
	4°C	45.9	4.5	9.5
	-80°C	46.6	4.1	8.1
平均 (SEM)	AMBIENT	33.4 (4.7)	4.3 (2.4)	10.2 (4.2)
	4°C	36.3 (5.5)	1.3 (1.9)	2.6 (4.1)
	-80°C	38.7 (4.5)	-1.0 (2.6)	-5.1 (6.6)
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH2914) (R6)	AMBIENT	20.1	4.7	18.8
	4°C	28.7	-4.9	-19.9
	-80°C	30.7	-6.0	-24.0
B (DH3914) (R6)	AMBIENT	35.9	12.9	50.2
	4°C	42.3	-3.8	-14.9
	-80°C	42.1	-3.2	-12.3
C (DH4914) (R7)	AMBIENT	44.3	-6.8	-18.0
	4°C	46.1	-8.6	-22.9
	-80°C	47.3	-9.8	-26.1
平均 (SEM)	AMBIENT	33.4 (7.1)	3.6 (5.7)	17.0 (19.7)
	4°C	39.4 (5.0)	-5.8 (1.5)	-19.2 (2.3)
	-80°C	40.0 (4.3)	-6.3 (1.8)	-20.8 (4.3)
5%トレハロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH18914) (R7)	AMBIENT	31.3	12.3	36.2
	4°C	43.6	9.3	27.4
	-80°C	42.8	5.2	15.4
B (DH131114) (R8)	AMBIENT	10.1	26.4	72.3
	4°C	18.8	17.7	48.6
	-80°C	22.5	14.0	38.3
C (DH191114) (R8)	AMBIENT	14.1	20.9	59.8
	4°C	19.7	15.3	43.7
	-80°C	25.2	9.8	28.0
D (DH201114) (R9)	AMBIENT	11.3	10.7	48.7
	4°C	21.0	1.0	4.4
	-80°C	25.6	-3.6	-16.4
E (DH211114) (R9)	AMBIENT	14.2	3.8	21.3
	4°C	21.0	-1.8	-10.0
	-80°C	24.9	-7.3	-40.8
平均 (SEM)	AMBIENT	16.2 (5.0)	14.8 (3.2)	47.7 (8.2)
	4°C	24.8 (6.3)	8.3 (1.9)	22.8 (5.0)
	-80°C	28.2 (4.9)	3.6 (2.0)	4.9 (5.1)

【図4】

Table 2(表2) フリーズドライ FMT 試料の水分活性

繰返し測定(バッチ)	水分活性
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl	
A (DH220714) (R4)	0.143
B (DH230714) (R4)	0.162
C (DH14814) (R5)	0.153
平均	0.153
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80	
A (DH2914) (R6)	0.093
B (DH3914) (R6)	0.071
C (DH4914) (R7)	0.105
平均	0.090
5%トレハロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80	
A (DH18914) (R7)	0.228
B (DH131114) (R8)	0.217
C (DH191114) (R8)	0.267
D (DH201114) (R9)	0.259
E (DH211114) (R9)	0.335
平均	0.261
10%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl	
A (DH220714) (R4)	0.214
B (DH230714) (R4)	0.157
C (DH14814) (R5)	0.248
D (DH2914) (R6)	0.045
E (DH3914) (R6)	0.167
F (DH4914) (R7)	0.101
平均	0.155
5%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl	
A (DH18914) (R7)	0.179
B (DH131114) (R8)	0.269
C (DH191114) (R8)	0.454
平均	0.301
5%トレハロース;5%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl	
A (DH201114) (R9)	0.235
B (DH211114) (R9)	0.250
平均	0.243

【図6】

Table 3(表3) 4週間保存後のフリーズドライ試料の生存率(続き)

繰返し測定(バッチ)	保存温度	生存%	生存率の絶対的減少%	生存率の相対的減少%
10%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl				
A (DH220714) (R4)	AMBIENT	21.1	18.6	46.9
	4°C	31.2	8.5	21.4
	-80°C	39.9	0.4	1.0
B (DH230714) (R4)	AMBIENT	18.3	18.7	50.5
	4°C	20.3	16.7	45.1
	-80°C	38.3	-1.3	-3.5
C (DH14814) (R5)	AMBIENT	8.9	17.2	65.6
	4°C	12.1	14.9	53.7
	-80°C	11.9	14.2	54.4
D (DH2914) (R6)	AMBIENT	12.8	6.5	15.3
	4°C	29.6	0.2	0.4
	-80°C	38.9	0.3	0.7
E (DH3914) (R6)	AMBIENT	7.3	12.3	62.7
	4°C	18.3	1.4	6.9
	-80°C	21.4	-1.8	-9.0
F (DH4914) (R7)	AMBIENT	12.7	-0.1	-0.4
	4°C	18.0	-12.4	-39.6
	-80°C	20.8	-11.6	-37.2
平均 (SEM)	AMBIENT	13.5 (2.2)	12.2 (3.1)	40.1 (10.9)
	4°C	21.6 (3.0)	4.7 (4.4)	14.7 (13.8)
	-80°C	28.4 (4.9)	0.0 (3.4)	1.1 (12.2)
5%マンニトール;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH18914) (R7)	AMBIENT	17.2	7.2	29.7
	4°C	18.4	6.0	24.6
	-80°C	27.8	-3.4	-14.1
B (DH131114) (R8)	AMBIENT	28.3	8.0	22.0
	4°C	43.0	-6.7	-18.6
	-80°C	49.4	-13.1	-36.1
C (DH191114) (R8)	AMBIENT	14.3	27.3	65.7
	4°C	20.7	20.9	50.1
	-80°C	22.9	18.7	45.0
平均	AMBIENT	19.9 (4.3)	14.2 (6.6)	39.1 (13.5)
	4°C	27.4 (7.8)	6.7 (8.0)	18.7 (20.1)
	-80°C	33.4 (8.1)	0.7 (9.4)	-1.7 (24.2)
5%トレハロース;5%マンニトール;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH201114) (R9)	AMBIENT	11.4	14.4	55.7
	4°C	20.7	5.1	19.6
	-80°C	19.6	6.2	24.0
B (DH211114) (R9)	AMBIENT	11.9	8.9	42.9
	4°C	19.5	1.3	6.2
	-80°C	23.5	-2.7	-13.1
平均	AMBIENT	11.7 (0.3)	11.7 (2.8)	49.3 (6.4)
	4°C	20.1 (0.6)	3.2 (1.9)	12.9 (6.7)
	-80°C	21.6 (2.0)	1.8 (4.5)	5.5 (18.6)

【 図 7 】

Table 4(表4) 12週間保存後のフリーズドライ試料の生存率

繰返し測定(バッチ)	保存温度	生存%	生存率の絶対的減少%	生存率の相対的減少%
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl				
A (DH220714) (R4) 最初の生存率 34.6%	AMBIENT	32.5	2.1	6.1
	4°C	36.2	-1.6	-4.6
	-80°C	36.1	-1.5	-4.3
B (DH230714) (R4) 最初の生存率 27.7%	AMBIENT	21.7	6	21.7
	4°C	24.7	3	10.8
	-80°C	28.8	-1.1	-4.0
C (DH14814) (R5) 最初の生存率 50.7%	AMBIENT	41.9	8.8	17.3
	4°C	49.3	1.4	2.8
	-80°C	47.6	3.1	6.1
平均 (SEM)	AMBIENT	32.0 (5.8)	5.6 (1.9)	15.0 (4.6)
	4°C	36.7 (7.1)	0.9 (1.3)	3.0 (4.4)
	-80°C	37.5 (5.5)	-0.2 (1.5)	-0.7 (3.4)
10%トレハロース;2.5%スクロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH2914) (R6) 最初の生存率 24.8%	AMBIENT	6.2	18.6	75.0
	4°C	22.6	2.2	9.0
	-80°C	25.3	-0.5	-1.9
B (DH3914) (R6) 最初の生存率 42.4%	AMBIENT	13.9	15.6	60.5
	4°C	40.6	-1.1	-4.3
	-80°C	41.0	-1.1	-4.4
C (DH4914) (R7) 最初の生存率 37.5%	AMBIENT	44.1	-6.6	-17.7
	4°C	50.6	-13.1	-34.9
	-80°C	51.2	-13.7	-35.5
平均 (SEM)	AMBIENT	21.4 (11.6)	9.2 (7.9)	39.3 (28.8)
	4°C	37.9 (8.2)	-4.0 (4.6)	-10.1 (13.0)
	-80°C	39.2 (7.5)	-5.1 (4.3)	-14.3 (11.1)
5%トレハロース;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH18914) (R7) 最初の生存率 34.0%	AMBIENT	27.9	6.1	17.8
	4°C	39.1	-5.1	-15.0
	-80°C	42.4	-8.4	-24.8
B (DH131114) (R8) 最初の生存率 36.5%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
C (DH191114) (R8) 最初の生存率 35.0%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
D (DH201114) (R9) 最初の生存率 22.0%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
E (DH211114) (R9) 最初の生存率 17.9%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
平均	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING

【 図 8 】

Table 4(表4) 12週間保存後のフリーズドライ試料の生存率(続き)

繰返し測定(バッチ)	保存温度	生存%	生存率の絶対的減少%	生存率の相対的減少%
10%マンニトール;0.01%ポリソルベート 80;0.9%NaCl				
A (DH220714) (R4) 最初の生存率 39.7%	AMBIENT	14.9	24.8	62.5
	4°C	30.5	9.2	23.2
	-80°C	30.9	8.8	22.2
B (DH230714) (R4) 最初の生存率 37.0%	AMBIENT	8.5	28.5	77.0
	4°C	30.4	6.6	17.8
	-80°C	37.9	-0.9	-2.4
C (DH14814) (R5) 最初の生存率 26.1%	AMBIENT	6.4	19.7	75.5
	4°C	14.1	12.0	46.1
	-80°C	15.2	10.9	41.8
D (DH2914) (R6) 最初の生存率 25.7%	AMBIENT	10.2	28.5	67.2
	4°C	26.8	1.9	4.4
	-80°C	26.9	1.4	3.4
E (DH3914) (R6) 最初の生存率 19.6%	AMBIENT	7.7	11.9	60.8
	4°C	25.0	-5.3	-27.0
	-80°C	18.8	0.8	4.2
F (DH4914) (R7) 最初の生存率 31.2%	AMBIENT	11.4	19.8	63.5
	4°C	14.0	17.2	55.1
	-80°C	30.6	0.6	1.9
平均	AMBIENT	9.9 (1.2)	22.2 (2.6)	67.8 (2.8)
	4°C	23.5 (3.1)	6.9 (3.2)	19.9 (12.1)
	-80°C	26.7 (3.4)	3.6 (2.0)	11.9 (6.9)
5%マンニトール;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH18914) (R7) 最初の生存率 24.4%	AMBIENT	13.6	10.8	44.2
	4°C	30.9	-6.5	-26.5
	-80°C	22.8	1.6	6.7
B (DH131114) (R8) 最初の生存率 36.3%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
C (DH191114) (R8) 最初の生存率 41.6%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
平均	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
5%トレハロース;5%マンニトール;0.9%NaCl;0.01%ポリソルベート 80				
A (DH201114) (R9) 最初の生存率 25.8%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
B (DH211114) (R9) 最初の生存率 20.8%	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING
平均	AMBIENT	PENDING	PENDING	PENDING
	4°C	PENDING	PENDING	PENDING
	-80°C	PENDING	PENDING	PENDING

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	9/66 (2006.01)	A 6 1 K	9/66
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/18 (2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04

(72)発明者 トーマス・ジュリアス・ボロディ

オーストラリア・ニューサウスウェールズ・2 0 4 6・ファイブ・ドック・グレート・ノース・ロード・2 2 9・レベル・1

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA53 AA55 AA61 BB01 CC01 CC16 CC31 DD23
DD38 DD51 DD55 DD67 EE23 EE39 FF39 FF63 GG04 GG06
4C087 AA01 AA02 BB50 MA35 MA37 MA38 MA44 MA52 NA03 NA05
ZA02 ZA66 ZA68 ZB07 ZB32

【外国語明細書】

2020121996000001.pdf