

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-533672

(P2022-533672A)

(43)公表日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/66 (2015.01)	A 6 1 K 35/66	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	4 C 0 8 7
A 6 1 K 35/745 (2015.01)	A 6 1 K 35/745	
A 6 1 K 35/742 (2015.01)	A 6 1 K 35/742	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全26頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-568854(P2021-568854)	(71)出願人	517150478
(86)(22)出願日	令和2年5月20日(2020.5.20)		ペンデュラム セラピューティクス, イ
(85)翻訳文提出日	令和3年12月15日(2021.12.15)		ンコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2020/033870		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1
(87)国際公開番号	WO2020/236979		0 7, サンフランシスコ, 2 0 テー
(87)国際公開日	令和2年11月26日(2020.11.26)		エイチ ストリート 9 3 3
(31)優先権主張番号	62/850,773	(74)代理人	100083806
(32)優先日	令和1年5月21日(2019.5.21)		弁理士 三好 秀和
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100095500
	米国(US)		弁理士 伊藤 正和
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100111235
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 原 裕子
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100195257
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 大淵 一志
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(72)発明者	コルターマン、オービル
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 肝障害を処置するための方法および組成物

(57)【要約】

肝障害の症状、徴候または指標の発生、ならびに障害自体を処置、軽減、管理、低減または予防するための組成物および方法が提供される。組成物および方法は、投与される対象において腸機能を改善して肝障害および／またはそれらの徴候、症状および指標の処置をもたらすように選択される微生物組成物を含む。

【選択図】図2

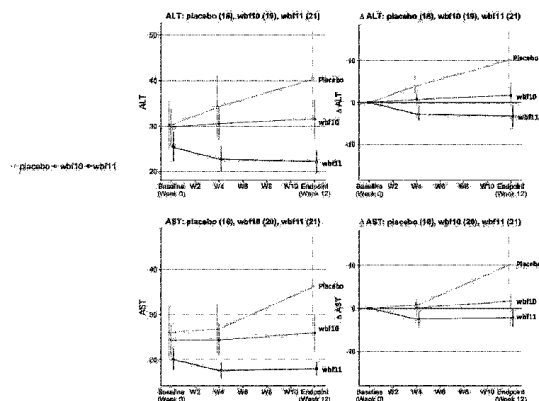


Figure 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【請求項 2】

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

【請求項 3】

前記組成物が繊維をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記微生物集団が、

Akkermansia muciniphila、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、または *Eubacterium hallii* の rRNA 配列に対して少なくとも 85 % の配列同一性を含む rRNA 配列を含む、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

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

【請求項 7】

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

【請求項 8】

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

【請求項 9】

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

【請求項 10】

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

【請求項 11】

肝障害を患っているか、または発症するリスクのある対象を処置する方法であって、前記対象に有効量の微生物組成物を投与すること、ならびに

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

【請求項 12】

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

【請求項 13】

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

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記対象が代謝障害を患う、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 15】

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

【請求項 16】

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

【請求項 17】

前記摂取可能な形態が粉末を含む、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

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

【請求項 19】

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

【請求項 20】

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

20

30

40

50

【請求項 2 1】

前記微生物組成物が、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、および *Eubacterium hallii* からなる群から選択される2つ以上の微生物種を含む、請求項 1 1～2 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および／またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象において、AST および ALT 酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも 1 0 I U / L 低減させる、請求項 1 1～2 1 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および／またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象において、AST および ALT 酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも 2 0 I U / L 低減させる、請求項 1 1～2 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 2 4】

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および／またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象において、AST および ALT 酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも 5 0 I U / L 低減させる、請求項 1 1～2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記投与が、前記微生物組成物を投与する前の前記対象におけるアラニルトランスアミナーゼ (ALT) および／またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルと比較して、前記対象において、AST および ALT 酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも 1 0 0 I U / L 低減させる、請求項 1 1～2 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 2 6】

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

【請求項 2 7】

前記肝損傷の1つ以上の指標が、AST、ALT、AST:ALT 比、線維症スコア (「NFS」)、FIB-4 指数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (「AST」) 血小板比指数 (「APRI」)、強化肝線維症 (「ELF」) パネル、一過性エラストグラフィ (「TE」)、磁気共鳴 (「MR」) エラストグラフィ、音響放射力インパルスイメージング、および超音速せん断波エラストグラフィからなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

肝障害を患っているか、または肝障害を患うリスクのある対象において、血清の ALT および AST レベルのうちの1つ以上を低下させる方法であって、有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを前記対象に投与して、前記対象における血清の ALT および AST レベルの1つ以上を低下させることを含む、方法。

50

【請求項 29】

前記対象が2型糖尿病を患っている、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象が肝障害と診断されている、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

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

【請求項 32】

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

【請求項 33】

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

前記1つ以上の薬物化合物を前記対象に投与すること、および

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

【請求項 34】

肝障害の処置を必要とする対象における肝障害を処置する方法であって、

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

【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、2019年5月21日に出願の米国仮特許出願第62／850，773号に対する優先権を主張し、その全体を参照により本明細書に組み込む。

【背景技術】**【0002】**

肉体的損傷は別として、ヒトの生存能力、健康およびウェルネスへの最も重要なインプットは次の3つの領域から来ていると言え、おそらく議論はほとんどないであろう：（1）ヒトゲノムによってテンプレート化され、ヒト組織を構成する生物学的構造へのその複製、発現、および転写を通じて構築される、ヒト身体の構造的構成、（2）環境的インプットおよび摂取されたインプット（例えば食物）の両方の観点における、上記ヒト構造へのインプット、ならびに（3）それによりヒト構造が上記インプットを処理するところのプロセスまたはインターフェースであって、これらのインプットを処理するために組織に統合された生理学的特性だけでなく、ヒトの構造上および内部にある細菌叢全体が関わる共生プロセスも含み、身体の生理学的構造への移行のためのこれらのインプットのプロセッシングまたは身体の生理学的構造の保護における中間物および／またはインターフェースとして機能するもの。

【0003】

ヒトの健康およびウェルネスの遺伝的および物理的側面を調査するために多くの研究が行われ、様々な健康障害の診断および処置、ならびに健康的な生活習慣のアドバイスの観点から、多くの発見があり、重要な健康上の利点をもたらした。同様に、環境および栄養のインプットのヒト健康への影響は、非常に長い間研究されており、その結果、我々の環境および食事が我々の健康および幸福にどのように影響するかについての理解が深まった。

【0004】

研究者は、生体系の分析技術の進歩を通じてヒト健康および疾患の理解を深め続けてきたが、健康および疾患の多くの側面は、依然として謎のままであり、多数のヒト疾患の原因および／または処置法を特定することができていない。この能力の欠如は、特に、過去1世紀にわたって蔓延してきた多数の複雑な疾患に現れている。

【0005】

例として、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、自閉症、および発生の増加が見られる他の多くの神経障害のような複雑な変性疾患について、研究者は、根底にある遺伝的または他の原因を決定的に特定するよう試みてきたが失敗している。その結果、これらの疾患の可能性のある処置法を特定する試みは一律に失敗している。同様に、多数のクラスの代謝障害の原因および可能性のある処置法も、初期には遺伝的または栄養的な根本原因が信じられてきたものの、それらの根本原因を、したがってそれらの可能性のある処置法を、見つける努力が同様に拒まれてきた。これらには、糖尿病（1型および2型）、脂質異常症、インスリン抵抗性、炎症性腸疾患、刺激性腸症候群、肥満、および随伴肝障害（例えば非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から肝線維症および肝硬変への進行までを含む非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD））などの障害が含まれる。

10

【0006】

これらの代謝障害の多くと、根底にある遺伝的または環境的原因のいずれかとの間に明確な結びつきが不在なため、研究者はこれらの障害の病因における腸内マイクロバイオームの役割を調査し始めた。この研究は、これらの疾患の進行におけるマイクロバイオーム要素に関する興味をそそる手がかりを提供してきたが、今日まで、この疾患の進行において存在する、または欠如しているマイクロバイオーム機能のいずれの重要な構成要素も、さらにはその進行を改善または軽減する可能性のあるいずれの戦略も、特定されていない。本開示は、これらおよび他の多くのニーズに対処する。

【発明の概要】

20

【0007】

肝障害の症状、徴候または指標、ならびに障害自体の発生を処置、軽減、管理、低減または予防するための組成物および方法が提供される。組成物および方法は、肝障害および／またはそれらの障害の徴候、症状および指標の処置をもたらすために、それらが投与される対象において腸機能を改善するように選択される微生物組成物を含む。

【0008】

いくつかの態様において、本開示は、肝障害の処置を必要とする対象における肝障害を処置する方法を提供し、方法は、単離および精製された生存可能な微生物集団のコンソーシアムを含む有効量の組成物を対象に投与して、単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与する前の対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT：alanine transaminase）および／またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST：aspartate transaminase）レベルと比較して、対象においてASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも5 IU/L低減させることを含む。

30

【0009】

いくつかの実施形態において、肝障害は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、肝線維症、肝硬変、アルコール誘発性肝疾患、および薬物誘発性肝損傷からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、肝障害は、NASHおよびNAFLDからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、肝障害は、代謝障害と同時に起こる。いくつかの実施形態において、代謝障害は、1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン抵抗性、および肥満からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、この方法は、1日当たり少なくとも 1×10^8 CFUの微生物集団を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、1日当たり少なくとも 1×10^9 CFUの微生物集団を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、1日当たり少なくとも 1×10^{10} CFUの微生物集団を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも 1×10^8 CFUの微生物集団を少なくとも1日2回対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも 1×10^8 CFUの微生物集団を少なくとも1日3回対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、この方法は、少なくとも 1×10^8 CFUの微生物集団を少なくとも1日4回対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも1週間継続される。いくつ

40

50

かの実施形態において、投与は、少なくとも2週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも4週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも6週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも8週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも12週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも18週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも26週間継続される。いくつかの実施形態において、投与は、少なくとも1年間継続される。いくつかの実施形態において、微生物集団は、摂取可能な形態で製剤化され、経口投与される。いくつかの実施形態において、摂取可能な形態は、丸剤を含む。いくつかの実施形態において、摂取可能な形態は、カプセル剤を含む。いくつかの実施形態において、摂取可能な形態は、バーである。いくつかの実施形態において、摂取可能な形態は、チュアブル錠またはグミ剤を含む。いくつかの実施形態において、摂取可能な形態は、粉末剤を含む。いくつかの実施形態において、微生物種は、摂取可能な形態でマイクロカプセル化される。いくつかの実施形態において、コンソーシアムは、一次発酵体および二次発酵体から選択される2つ以上の微生物集団を含む。いくつかの実施形態において、コンソーシアムは、*Akkermansia muciniphila*、*Anaerostipes caccae*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium bifidum*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Butyrivibrio fibrisolvens*、*Clostridium acetobutylicum*、*Clostridium aminophilum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium colinum*、*Clostridium indolis*、*Clostridium orbiscindens*、*Enterococcus faecium*、*Eubacterium hallii*、*Eubacterium rectale*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Fibrobacter succinogenes*、*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus brevis*、*Lactobacillus bulgaricus*、*Lactobacillus casei*、*Lactobacillus caucasicus*、*Lactobacillus fermentum*、*Lactobacillus helveticus*、*Lactobacillus lactis*、*Lactobacillus plantarum*、*Lactobacillus reuteri*、*Lactobacillus rhamnosus*、*Oscillospira guilliermondii*、*Roseburia cecicola*、*Roseburia inulinivorans*、*Ruminococcus flavefaciens*、*Ruminococcus gnavus*、*Ruminococcus obeum*、*Streptococcus cremoris*、*Streptococcus faecium*、*Streptococcus infantis*、*Streptococcus mutans*、*Streptococcus thermophilus*、*Anaerofustis stercorihominis*、*Anaerostipes hadrus*、*Anaerotruncus coli hominis*、*Clostridium sporogenes*、*Clostridium tetani*、*Coprococcus*、*Coprococcus eutactus*、*Eubacterium cylindroides*、*Eubacterium dolichum*、*Eubacterium ventriosum*、*Roseburia faecis*、*Roseburia hominis*、*Roseburia intestinalis*、およびそれらの任意の組み合わせからなる群から選択される2つ以上の微生物集団を含む。いくつかの実施形態において、コンソーシアムは、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Clostridium beijerinckii*

10

20

30

40

50

、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、*Eubacterium hallii*、および*Faecalibacterium prausnitzii*からなる群から選択される2つ以上の微生物集団を含む。いくつかの実施形態において、投与は、単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与する前の対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT）および／またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）レベルと比較して、対象においてASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも10 IU/L低減させる。いくつかの実施形態において、投与は、単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与する前の対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT）および／またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）レベルと比較して、対象においてASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも20 IU/L低減させる。いくつかの実施形態において、投与は、単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与する前の対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT）および／またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）レベルと比較して、対象においてASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも50 IU/L低減させる。いくつかの実施形態において、投与は、単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与する前の対象におけるアラニルトランスアミナーゼ（ALT）および／またはアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）レベルと比較して、対象においてASTおよびALT酵素のうちの1つ以上の血清レベルを少なくとも100 IU/L低減させる。

10

20

【0010】

いくつかの態様において、本開示は、対象において肝損傷または肝疾患の1つ以上の上昇した指標を低減させる方法を提供し、方法は、肝損傷の1つ以上の上昇した指標を有する対象に、1つ以上の精製された生存可能な微生物集団を含む有効量の組成物を投与することを含み、1つ以上の精製された生存可能な微生物集団が対象の腸内で酪酸（butyrate）を産生することができ、そのような有効量が対象における1つ以上の肝疾患の指標の低減をもたらす。

【0011】

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

30

【0012】

いくつかの態様において、本開示は、肝障害を患っているか、または肝障害を患うリスクのある対象において、ALTおよびASTの血清レベルのうちの1つ以上を低下させる方法を提供し、方法は、対象に有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを投与して、対象においてALTおよびASTの血清レベルのうちの1つ以上を低下させることを含む。

【0013】

いくつかの実施形態において、対象は、2型糖尿病を有する。いくつかの実施形態において、対象は、肝障害と診断されている。いくつかの実施形態において、肝障害は、NAFLD、NASH、肝線維症、肝硬変、またはDILIである。いくつかの実施形態において、対象は、既知の肝毒性を有する薬物を同時に投与されている。

40

【0014】

いくつかの態様において、本開示は、肝毒性を有することが知られている1つ以上の薬物化合物の肝毒性を低減させる方法を提供し、この方法は、1つ以上の薬物化合物と、有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを含む組成物を同時投与して、肝損傷の1つ以上の指標を低下させることを含む。

【0015】

50

いくつかの態様において、本開示は、肝障害の処置を必要とする対象における肝障害を処置する方法を提供し、方法は、肝障害を軽減するために、有効量の単離および精製された微生物種のコンソーシアムを対象に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】 ヒト消化経路およびその中での腸内マイクロバイオーンを介した酪酸産生の例を示す。

【0017】

【図2】 本明細書に記載の微生物集団による処置後の対象における肝疾患の肝酵素バイオマーカーの臨床的低減を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

I. 一般

マイクロバイオーンの介入は、2型糖尿病、肥満、および関連疾患などの代謝障害を処置する際の使用について以前に記述されている。特に、共生（commensal）微生物集団を含む組成物の経口投与は、2型糖尿病患者の食後血糖値およびHbA1c値を顕著に低減させることが示されている（2019年2月6日出願の同時係属米国特許出願第62／801,983号、および2019年9月24日出願の同時係属のPCT出願第PCT／US19／52694号を参照されたい。これらのそれぞれは、すべての目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる）。しかしながら、本明細書に記載のよう

10

20

【0019】

一部の場合では、本明細書に記載の組成物の投与は、NASH、NAFLDなどの肝臓関連障害、ならびに肝線維症および肝硬変などのそのような障害の進行の処置または軽減をもたらし得る。特定の場合では、これらの障害またはそのリスクの増加は、それらが他の代謝障害（例えば1型糖尿病、2型糖尿病、インスリン抵抗性、肥満など）に関連するかまたは同時に起こる患者または対象におけるものあり、したがって、処置方法は、これらの状態に関連する肝障害の治療、または場合によってはその発生を遅らせることにおいてこれらの患者グループに適用され得る。他の場合では、本明細書に記載の組成物の投与は、薬物毒性、過剰なアルコール消費などに関連する肝損傷のような他の肝障害の処置または軽減をもたらし得る。議論を容易にするために、上記の肝障害および／または肝損傷は、本明細書ではまとめて肝障害と呼ばれる。

30

【0020】

II. 組成物

本明細書に記載の組成物は、肝障害の症状を治療するかまたは他の態様で軽減するために使用することができる微生物組成物を含む。特に、一部の場合では、そのような軽減、処置または管理に影響を及ぼす有効量の微生物組成物（本明細書でさらに説明される）を、そのような障害を患っている対象に投与することによって、症状を軽減し、肝障害を処置または管理する方法が提供される。

40

【0021】

これらの微生物組成物は、そのような肝障害を患っている対象において過小発現するかまたは発現が不十分であり得る天然微生物株を含み得る。一部の場合では、微生物株は、健康な対象の腸内におけるそれらの発現のレベルと比較して、肝障害または損傷を患っている対象の腸において過小発現（under represented）されたものであり得、したがって、微生物組成物の投与は、肝障害の症状を軽減し、肝障害を処置または管理するように、腸内でそのような微生物の健康的なレベルを回復させることを目的とし得る。他の場合では、健康な対象の腸内に通常見られるレベルを超えて、そのような障害または損傷を患っている対象の腸内の微生物種の発現を増やすことが望ましいことがあり、したがって

50

、微生物組成物の投与は、症状を軽減するように、またはさもなければそのような肝障害を処置もしくは管理するように、そのような過剰発現を達成することを目的とし得る。

【0022】

微生物組成物は、いくつかの異なる微生物集団のいずれかを含み得る。本明細書で使用される場合、微生物集団とは、通常は、集団がそのような株、種または属の単離および精製された亜集団から培養される場合のように、単一の菌株、種または属から実質的に構成される微生物集団を指す。したがって、所与の微生物集団に関して、本明細書では、単離された微生物種または菌株から培養された場合、そのような集団は精製されているか、または実質的に純粋であると呼ばれる。得られる集団は、一般に、記載された微生物種または菌株に関して少なくとも80%純粋であり得、その特定の集団内の他の微生物種または菌株に関して少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、少なくとも99%純粋、少なくとも99.5%純粋、または少なくとも99.9%純粋であり得る。逆に、特定の所望の微生物集団における望ましくない菌株のレベルは、20%未満、10%未満、5%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、または0.1%未満である。複数の微生物集団のコンソーシアムを含む組成物の場合、各集団は、組成物に組み込まれる前、またはコンソーシアムに関して全体として測定される場合のいずれかで、上記の純度を有し得る。例えば、精製された集団のコンソーシアム中の不純物、例えば、他の望ましくない微生物株または種のレベルは、比例配分で、各所望の集団について上記のレベル以下であり得る。

【0023】

特定の動作理論に拘束されることなく、本明細書に記載の微生物組成物は、ヒト腸内の食事性炭水化物の代謝およびエネルギー生成において重要な役割を果たすと考えられる。その結果、腸内におけるこれらの生物の集団の増強により、2型糖尿病などの代謝障害の症状が改善されることが示されている。驚くべきことに、本明細書の他の場所で説明されているように、そのような増強はまた、肝障害または肝損傷などの他の障害（場合によっては上記の代謝障害に関連し得る）の症状および徴候を改善する能力を示した。特に、短鎖脂肪酸の産生および吸収に関与する微生物は、肝疾患または損傷の症状を処置する、またはさもなければ軽減するのに役立つ代謝プロセスにおいて特に有用であると考えられる。これらの微生物の例には、例えば、*Akkermansia muciniphila*、*Anaerostipes caccae*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium bifidum*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Butyrivibrio fibrisolvens*、*Clostridium acetobutylicum*、*Clostridium aminophilum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium colinum*、*Clostridium indolis*、*Clostridium orbiscindens*、*Enterococcus faecium*、*Eubacterium hallii*、*Eubacterium rectale*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Fibrobacter succinogenes*、*Lactobacillus acidophilus*、*Lactobacillus brevis*、*Lactobacillus bulgaricus*、*Lactobacillus casei*、*Lactobacillus caucasicus*、*Lactobacillus fermentum*、*Lactobacillus helveticus*、*Lactobacillus lactis*、*Lactobacillus plantarum*、*Lactobacillus reuteri*、*Lactobacillus rhamnosus*、*Oscillospira guilliermondii*、*Roseburia cecicola*、*Roseburia inulinivorans*、*Ruminococcus flavefaciens*、*Ruminococcus gnavus*、*Ruminococcus obeum*、*Streptococcus cremoris*、

Streptococcus faecium, *Streptococcus infantis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus thermophilus*, *Anaerofustis stercorihominis*, *Anaerostipes hadrus*, *Anaerotruncus coli hominis*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium tetani*, *Coprococcus*, *Coprococcus eutactus*, *Eubacterium cylindroides*, *Eubacterium dolichum*, *Eubacterium ventriosum*, *Roseburia faecalis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia intestinalis*, およびその任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0024】

一部の場合では、微生物集団は、とりわけ、肝障害または損傷の症状の軽減または処置に寄与し得る腸内の代謝機能の増強をもたらすように選択され得る。例として、酪酸 (*butyrate*) は、腸の透過性に影響を及ぼすことができる抗炎症因子である。特定の酪酸産生細菌 (例えば、*Clostridium* クラスター X IVa および IV) のレベルの低下、ならびに乳酸産生細菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) のレベルの低減は、II 型糖尿病 (T2D)、肥満、および他の同様の代謝障害などの特定の代謝障害と相関している。代謝障害を有する対象と肝障害の発生との間には強い相関関係が示されている (例えば、*Chalassani et al.*, *Hepatolgy Vol. 67, No. 1 (2018) 328-357* を参照されたい)。

20

【0025】

図 1 は、代謝関連の健康状態に影響を与え得る消化経路を示す。やはり特定の動作理論に拘束されることなく、本発明の微生物組成物を使用した経路の改変は、対象におけるその経路の欠陥を修正することができ、それは次に、肝障害または損傷の軽減もしくは治療につながり得ると考えられる。図示されているように、結腸では、食物繊維は酪酸産生微生物によってプロセスされて、短鎖脂肪酸 (SCFA) である酪酸 (すなわちブタノエート) を産生することができる。次に、酪酸は、G タンパク質共役型アクセプター (GPCR) シグナル伝達を開始し、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 分泌を引き起こし、インスリン分泌の増加、インスリン感受性の増加、および／または食欲の減退をもたらす。対象、例えば T2DM またはインスリン非感受性を患っている対象において、酪酸産生マイクロバイオーームを変化させることにより、当該経路を刺激することができる。一部の患者では、インスリン分泌が改善され得、一部の場合では、微生物組成物によって糖尿病前のレベルに増加および／または回復し得る。

30

【0026】

本明細書に記載のように、T2D 患者におけるこれらの微生物のサブセットを含む微生物組成物の効果を決定することを目的とした臨床試験 (すべの目的のためにすでに参照によりその全体を本明細書に組み込んでいる、暫定米国特許出願第 62/801,983 号を参照されたい) は、肝障害および肝損傷に関連するバイオマーカーの顕著な改善も示した (下記の実施例 1 および図 2 を参照されたい)。

【0027】

40

したがって、特定の動作理論に拘束されることなく、本発明のいくつかの態様において、対象の菌株は、GLP-1 産生につながる機能的経路において役割を果たす細菌のスーパーセット (例えば、酪酸キナーゼ、酪酸補酵素 A (CoA)、および／または酪酸 CoA トランスフェラーゼ遺伝子を有する細菌) を特定することによる態様で選択され得る。酪酸キナーゼは、トランスフェラーゼのファミリーに属することができる酵素であり、例えば、カルボキシ基をアクセプターとしてリン含有基を転移するもの (例えばホスホトランスフェラーゼ) である。この酵素クラスの系統名は、ATP: ブタノエート 1-ホスホトランスフェラーゼであり得る。酪酸キナーゼは、酪酸代謝に関与することができる。酪酸キナーゼは、以下の反応を触媒することができ: $ADP + \text{ブチリルホスフェート} \rightarrow ATP + \text{酪酸}$ 、酪酸補酵素 A、またブチリル補酵素 A は、酪酸の補酵素 A 活性化型であり得る。

50

それは、ブチリル CoA デヒドロゲナーゼの作用を受けることができ、アセトニブタノールエタノール発酵の中間化合物となり得る。酪酸補酵素 A は酪酸代謝に関与し得る。

【0028】

酪酸-アセト酢酸 CoA-トランスフェラーゼとしても知られている酪酸補酵素 A トランスフェラーゼは、トランスフェラーゼのファミリー、例えば、CoA-トランスフェラーゼに属することができる。この酵素クラスの系統名は、ブタノイル-CoA:アセト酢酸 CoA-トランスフェラーゼであり得る。一般的に使用されている他の名前には、ブチリル補酵素 A-アセト酢酸補酵素 A-トランスフェラーゼ、およびブチリル-CoA-アセト酢酸 CoA-トランスフェラーゼが含まれ得る。酪酸補酵素 A トランスフェラーゼは、次の化学反応を触媒することができる：ブタノイル-CoA + アセトアセテートブタノエート + アセトアセチル-CoA

10

【0029】

ブチリル-CoA デヒドロゲナーゼは、オキシドレダクターゼのファミリーに属し得る（例えば、他のアクセプターとともにドナーの CH-CH 基に作用するもの）。この酵素クラスの系統名は、ブタノイル-CoA:アクセプター 2, 3-オキシドレダクターゼであり得る。一般的に使用される他の名前には、ブチリルデヒドロゲナーゼ、不飽和アシル-CoA レダクターゼ、エチレンレダクターゼ、エノイル-補酵素 A レダクターゼ、不飽和アシル補酵素 A レダクターゼ、ブチリル補酵素 A デヒドロゲナーゼ、短鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ、短鎖アシル-補酵素 A デヒドロゲナーゼ、3-ヒドロキシアシル CoA レダクターゼ、およびブタノイル-CoA: (アクセプター) 2, 3-オキシドレダクターゼを挙げることができる。ブチリル-CoA デヒドロゲナーゼが関与し得る代謝経路の非限定的な例には、脂肪酸代謝、バリン、ロイシンおよびイソロイシンの分解、ならびにブタノエート代謝が挙げられる。ブチリル CoA デヒドロゲナーゼは、1つの補助因子 FAD を使用し得る。ブチリル-CoA デヒドロゲナーゼは、次の反応を触媒することができる：ブチリル-CoA + アアクセプター 2-ブテノイル-CoA + 還元アクセプター。

20

【0030】

ベーターヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼまたは 3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼは、オキシドレダクターゼのファミリーに属し得る（例えば、NAD + または NADP + をアクセプターとしてドナーの CH-OH 基に作用するもの）。酵素クラスの系統名は、(S)-3-ヒドロキシブタノイル-CoA: NADP + オキシドレダクターゼであり得る。一般的に使用されている他の名前には、ベーターヒドロキシブチリル補酵素 A デヒドロゲナーゼ、L (+)-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ、BHBD、デヒドロゲナーゼ、L-3-ヒドロキシブチリル補酵素 A (ニコチンアミドアデニン、リン酸ジヌクレオチド)、L-(+)-3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ、および 3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼを挙げることができる。ベーターヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ酵素は、c o a ライゲーションを介して安息香酸分解に関与し得る。ベーターヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼ酵素は、ブタノエート代謝に関与し得る。ベーターヒドロキシブチリル-CoA デヒドロゲナーゼは、以下の反応を触媒することができる：(S)-3-ヒドロキシブタノイル-CoA + NADP + 3-アセトアセチル-CoA + NADPH + H +

30

40

【0031】

クロトナーゼは、例えば、デハロゲナーゼ、ヒドラターゼ、イソメラーゼ活性を有する酵素を含み得る。クロトナーゼは、チオエステルの炭素-炭素結合形成、切断、および加水分解に関与し得る。クロトナーゼスーパーファミリーの酵素には、例えば、2-trans-エノイル-CoA の 3-ヒドロキシアシル-CoA への水和を触媒することができるエノイル-CoA ヒドラターゼ；不飽和脂肪酸酸化の中間体の 3-二重結合を 2-trans 位にシフトさせることができる 3-2-trans-エノイル-CoA イソメラーゼまたはドデセノイル-CoA イソメラーゼ（例えば、EC 5.3.3.8）；酪酸/ブタノール産生経路に関与し得る 3-ヒドロキシブチリル-CoA デヒドラターゼ（例えば、ク

50

ロトナーゼ；EC 4. 2. 1. 55）；4-クロロ安息香酸-CoAから4-ヒドロキシ安息香酸-CoAへの変換を触媒することができる4-クロロベンゾイル-CoAデハロゲナーゼ（例えば、EC 3. 8. 1. 6）；3-trans、5-cis-ジエノイル-CoAから2-trans、4-trans-ジエノイル-CoAへの異性化を触媒することができるジエノイル-CoAイソメラーゼ；メナキノン（例えば、ビタミンK2）の生合成に関与し得るナフトエートシンターゼ（例えば、MenB、またはDHNAシンターゼ；EC 4. 1. 3. 36）；*Escherichia coli*中でクロトノベタインからL-カルニチンへの可逆変換を触媒し得るカルニチンラセマーゼ（例えば、遺伝子*caiD*）；メチルマロニル-CoAデカルボキシラーゼ（例えば、MMCD；EC 4. 1. 1. 41）；カルバペネム生合成に関与し得るカルボキシメチルプロリンシンターゼ（例えば、CarB）；二環式ベータジケトンから光学活性ケト酸への非対称化を触媒し得る6-オキソカンフル加水分解酵素；脂肪酸ベータ酸化サイクルの最後の3つの反応を触媒し得る多酵素複合体である脂肪酸酸化複合体のアルファサブユニット、；およびエノイル-CoAヒドラターゼの二官能性RNA結合相同体であり得るAUHタンパク質をを挙げることができる。

10

【0032】

アセチル補酵素Aアセチルトランスフェラーゼ（ACAT）としても知られるチオラーゼは、例えばメバロン酸経路で、2単位のアセチル-CoAをアセトアセチル-CoAに変換することができる。チオラーゼは、例えば、分解性チオラーゼ（例えば、EC 2. 3. 1. 16）および生合成チオラーゼ（例えば、EC 2. 3. 1. 9）を含み得る。3-ケトアシル-CoAチオラーゼは、チオラーゼIとも呼ばれ、脂肪酸ベータ酸化などの分解経路に関与し得る。チオラーゼIIとも呼ばれるアセトアセチル-CoAチオラーゼは、アセトアセチル-CoAのチオール分解に特異的であり、ポリベータヒドロキシ酪酸合成またはステロイド生合成などの生合成経路に関与し得る。

20

【0033】

図1に示すように、酪酸の産生には、例えば、一次発酵体および二次発酵体のような、2つの主要な相または微生物が関与し得る。一次発酵体は、エネルギー源（例えば、繊維）を与えられたときに中間分子（例えば、ラクテート、アセテート）を産生することができる。二次発酵体は、一次発酵体によって産生された中間分子を酪酸（ブチレート）に変換することができる。これらの一次および二次発酵体の多くは、例えば以下の非限定的な酵素の例のような、この酪酸経路に関与する酵素を発現する：ブチリル-CoAデヒドロゲナーゼ、ベーターヒドロキシブチリル-CoAデヒドロゲナーゼまたは3-ヒドロキシブチリル-CoAデヒドロゲナーゼ、クロトナーゼ、電子伝達タンパク質a、電子伝達タンパク質b、およびチオラーゼ。

30

【0034】

一次発酵体の非限定的な例には、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*および*Bifidobacterium longum*などの微生物を挙げることができる。二次発酵体の非限定的な例には、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、*Eubacterium hallii*、および*Faecalibacterium prausnitzii*などの微生物を挙げることができる。

40

【0035】

これらの例示的な微生物種に関して、*Akkermansia muciniphila*は、グラム陰性の偏性嫌気性菌であり、ムチン分解において役割を果たし得る。*Akkermansia muciniphila*のレベルは、例えば、肥満およびT2DMなどの代謝障害のある対象において低減され得る。*Akkermansia muciniphila*は、例えば、炎症、腸障壁、および腸ペプチド分泌を制御するエンドカンナビノイドのレベルの増加を通じて、代謝障害からの保護を提供し得る。*Akkermansia*

50

*Akkermansia muciniphila*は、一次発酵体として機能することができ、一部の 경우에는、本明細書に記載の二次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Bifidobacterium adolescentis*は、グラム陽性嫌気性菌であり得、乳児期から健康なヒト腸に見られる。*Bifidobacterium adolescentis*は、ビタミンB群を合成することができる。*Bifidobacterium adolescentis*は、一次発酵体として機能することができ、一部の 경우에는、本明細書に記載の二次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Bifidobacterium infantis*は、グラム陽性、カタラーゼ陰性、微小耐気性嫌気性菌であり得る。*Bifidobacterium infantis*は、一次発酵体として機能することができ、一部の 경우에는、本明細書に記載の二次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Bifidobacterium longum*は、グラム陽性、カタラーゼ陰性、微小耐気性嫌気性菌であり得る。*Bifidobacterium longum*は、一次発酵体として機能することができ、一部の 경우에는、本明細書に記載の二次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Clostridium beijerinckii*は、*Clostridia*クラスターIに属するグラム陽性の偏性嫌気性菌であり得る。*Clostridium beijerinckii*は、二次発酵体として機能し、一部の 경우에는、本明細書に記載の一次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Clostridium butyricum*は、二次発酵体として機能し得るグラム陽性の偏性嫌気性菌であり得、一部の 경우에는、本明細書に記載の一次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Clostridium indolis*は、*Clostridia*クラスターXIVAに属するグラム陽性の偏性嫌気性菌であり得る。*Clostridium indolis*は、二次発酵体として機能し得、一部の 경우에는、本明細書に記載の一次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Eubacterium hallii*は、*Arrangement A Clostridia*クラスターXIVAに属するグラム陽性嫌気性菌であり得る。*Eubacterium hallii*は、二次発酵体として機能することができ、一部の 경우에는、本明細書に記載の一次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。*Faecalibacterium prausnitzii*は、*Clostridia*クラスターIVに属するグラム陽性嫌気性菌であり得る。*Faecalibacterium prausnitzii*は、最も一般的な腸内細菌の1つであり、最大の酪酸産生体であり得る。*Faecalibacterium prausnitzii*は、二次発酵体として機能し、一部の 경우에는、本明細書に記載の一次発酵体のうちの任意の1つ以上と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

【0036】

いくつかの実施形態において、微生物組成物は、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、*Eubacterium hallii*またはそれらの組み合わせを含む。

【0037】

いくつかの実施形態において、微生物組成物は、*Akkermansia muciniphila*および*Eubacterium hallii*を含む。いくつかの実施形態において、微生物組成物は、*Bifidobacterium infantis*、*Clostridium beijerinckii*、および*Clostridium butyricum*を含む。いくつかの実施形態において、微生物組成物は、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium infantis*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、および*Eubacterium hallii*を含む。

【0038】

いくつかの実施形態において、微生物組成物は、*Akkermansia muciniphila*、*Eubacterium hallii*および*Bifidobacterium infantis*、*Clostridium beijerinckii*、または*Clostridium butyricum*のうちの1つ以上を含む。

【0039】

いくつかの実施形態において、微生物集団は、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*、*Bifidobacterium longum*、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、または*Eubacterium hallii*のrRNA配列に対して少なくとも85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、または99%の配列同一性を含むrRNA配列を含む。

10

【0040】

いくつかの実施形態において、組成物は実質的に動物製品を含まない。いくつかの実施形態において、組成物は、乳製品由来の成分を実質的に含まない。いくつかの実施形態において、組成物は、動物由来の製品または乳製品由来の成分を完全に含まない。

【0041】

いくつかの実施形態において、微生物組成物は、凍結乾燥される少なくとも1つの種を含む。いくつかの実施形態において、微生物組成物は、生育不能である少なくとも1つの種を含む。

20

【0042】

一次および二次発酵体の組み合わせを使用して、対象において酪酸を産生することができ、これは、特定の動作理論または作用機序に拘束されることなく、代謝障害を軽減すると考えられ、その結果、肝障害の症状を治療またはさもなければ軽減することができる。少なくとも1つの一次発酵体および少なくとも1つの二次発酵体を含む製剤のサブセットを、肝障害または肝損傷を含む代謝健康状態の処置および／または進行軽減のために使用することができる。製剤は、プレバイオティクスをさらに含み得る。

【0043】

したがって、一部の 경우에는、本明細書に記載の組成物は、1つ以上の単離および精製された微生物集団を含み得る。一部の 경우에는、組成物は、2つ以上の単離および精製された微生物集団を含み得る。他の場合には、3つ以上の単離および精製された微生物集団が、本明細書に記載の組成物内に存在し得る。さらに他の場合には、4つ以上の単離および精製された微生物集団、5つ以上の単離および精製された微生物集団、または6つ以上の単離および単離および精製された微生物集団が組成物中に含まれ得る。

30

【0044】

一部の 경우에는、組成物は、存在する微生物集団の中に、少なくとも1つの一次発酵体および少なくとも1つの二次発酵体を含み得る。一部の 경우에는、組成物は、*Akkermansia muciniphila*、*Bifidobacterium adolescentis*、*Bifidobacterium infantis*および*Bifidobacterium longum*のグループから選択される少なくとも1つの一次発酵体を含み得る。同様に、一部の 경우에는、組成物は、*Clostridium beijerinckii*、*Clostridium butyricum*、*Clostridium indolis*、*Eubacterium hallii*、および*Faecalibacterium prausnitzii*の群から選択された少なくとも1つの二次発酵体を含み得る。いくつかの実施形態において、治療用組成物は、少なくとも1つの一次発酵体、少なくとも1つの二次発酵体、および少なくとも1つのプレバイオティクスを含む。

40

【0045】

50

一部の場合では、組成物は、ムチンを分解または調節する微生物を含み得る。ムチンを分解または調節する微生物の例には、例えば、*Akkermansia muciniphila*、*Bacterioides fragilis*、*Bacterioides thetaiotaomicron*、*Bacterioides vulgatus*、*Bifidobacterium bifidum*などの*Bifidobacterium* sp.などが挙げられる。

【0046】

組成物は、一部の場合では、組成物内に少なくとも2つの異なる微生物集団を含む微生物のコンソーシアムを含み得る。他の場合では、組成物は、少なくとも3つの異なる微生物集団、少なくとも4つの異なる微生物集団、少なくとも5つの異なる微生物集団、少なく

10

【0047】

III. 処置の方法

様々な肝障害のうちの1つ以上を処置する方法を本明細書で提供する。本明細書で使用される場合、本明細書に記載の方法は、1つ以上の肝障害または肝損傷を患っている対象を処置して、これらの障害を患っている対象におけるそのような損傷もしくは障害および／またはその症状、徴候および／または指標を低減、修復、軽減もしくはその進行を遅らせるために使用され得る。追加的または代替的に、そのような損傷または障害、および／またはその徴候または症状の発症を予防するかまたは遅延させるために、本明細書に記載の方法を使用して、これらの損傷または障害、および／またはその症状を発症するリスクが高い可能性がある対象を処置することができる。議論を容易にするために、これらの介入（治療、軽減、緩和、予防、管理、修復など）は、まとめて「処置する」、「処置すること」および／または「処置」と呼ばれる。

20

【0048】

本明細書に記載のように、上記の方法は、1つ以上の異なる肝障害および／もしくはその徴候、症状および／もしくは指標の処置において、ならびに／または予防または遅延における本明細書に記載の組成物の使用を含み得る。特に、一部の場合では、本明細書に記載の方法を使用して、非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）、肝線維症、肝硬変、薬物誘発性肝損傷（DILI）、例えば、アルコール性肝炎などのアルコール性肝疾患など、これらの障害の徴候および／もしくは症状の発症を軽減および／または遅延させるように、肝臓関連障害（または症状）および損傷を患っているか、または患うリスクがある対象を処置することができる。

30

【0049】

これらの肝障害の処置は、通常は、そのような障害を患っている対象およびそのような障害の発症の予防および軽減を必要とし得る対象を含む、そのような処置を必要としている対象への、本明細書に記載の微生物組成物を含む有効量の組成物の投与を含む。特に、本明細書に記載の処置方法は、例えば、患者または対象内ですでに現れている、および／または診断されている肝障害の処置、軽減または管理のために治療的であることを目的とし得る。

40

【0050】

他の場合では、方法は、予防的あり得、例えば、肝障害のリスクが高い可能性があるが障害の徴候または症状がまだ現れていない可能性がある対象、例えば、肝疾患の明白な徴候をまだ示していない可能性があるが、そのような疾患のリスクが高い対象を処置するように使用されうる。そのような対象の例には、例えば、糖尿病（1型および／または2型）、肥満、インスリン抵抗性などの他の代謝障害を患っている対象が含まれる。同様に、肝損傷または肝障害のリスクが高い対象には、既知または予想される肝毒性の問題を伴う薬物で処置されている対象、または既知の肝毒性の問題を有する環境および／または物質にさらされている対象、例えばアルコール依存症対象などが含まれ得る。

【0051】

50

一部の場合では、予防的処置には、肝毒性のリスクが高い他の治療薬との同時投与が含まれ得る。一例として、一部の場合では、本明細書に記載の微生物組成物を、肝毒性の問題を有することが知られているか、または疑われる他の薬物と組み合わせて予防的に投与して、同時投与された薬物によって引き起こされるような肝毒性の損傷を予防するか、または肝毒性の発症および／もしくは症状を低減することができる。例えば、アセトアミノフェンなどの市販薬を含むいくつかの承認された薬物は、承認された投薬に従って服用した場合、または推奨よりも高い用量で投与された場合、肝損傷を引き起こす可能性があり得る。これらの薬物を本明細書に記載の組成物と同時投与することにより、肝臓への毒性の影響を軽減し、したがって特定の薬物の継続投与、またはそのような薬物の高い用量さえも可能になり得る。

10

【0052】

さらに、多くの場合、可能性のある薬物候補は、そのような薬物の潜在的な治療効果を上回るか、または上回る可能性のある肝毒性の認識された、潜在的な、または現実の問題の結果として、承認されないか、または臨床試験中に放棄され得る。本明細書に記載の組成物をそのような候補薬物と同時投与することにより、肝毒性の問題を軽減し、そのような薬物がさもなければ提供し得る利点を利用できる可能性がある。

【0053】

本明細書に記載の有効量の組成物は、通常は、所望の処置効果、例えば、疾患の症状の低減、疾患に関連するバイオマーカーのレベルの変化、そのような疾患のリスクが高まっている対象における疾患の徴候または症状の発症の遅延、肝毒性薬物または物質に対する高い耐性などをもたらすそのような組成物のその量を含み得る。有効量は、処置される障害の性質、効果の所望の程度、ならびに患者の特徴、例えば、身長、体重などに応じて変化することが理解されよう。

20

【0054】

肝障害の処置は、問題の障害の1つ以上の症状の低減または改善に焦点を当てることことができる。一部の場合では、これらの症状は、例えば、黄疸、線維症の進行、高トリグリセリド血症、腹水などの障害の身体的症状であり得る。そのような場合、処置は、そのような身体的に現れる症状を低減する（例えば、黄疸の低減）のに有効な量で、またはそのような症状の進行を遅らせる（例えば、同様の状況で未処置の対象と比較して、線維症の進行を遅らせる）ことにおいて、本明細書に記載の組成物を投与することを含み得る。

30

【0055】

一部の場合では、処置は、その状態に関連するバイオマーカーまたは指標の変化を含め、肝疾患の進行に関連する、または相関する1つ以上の指標に好ましい変化をもたらし得る。肝障害の発症および進行を特定する、および特徴付けるために、多くの診断指標が利用されてきた（例えば、Chalassani, et al., Hepatology Vol. 67, No. 1 (2018) 328-357を参照されたい）。例えば、肝障害を評価するため一般的に使用される非侵襲的ツールには、NAFLD線維症スコア（「NFS」）、FIB-4インデックス、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（「AST」）血小板比指数（「APRI」）、および強化肝線維症（「ELF」）パネルなどの他の血清バイオマーカー、ならびに一過性エラストグラフィ（「TE」）および磁気共鳴（「MR」）エラストグラフィを含むイメージング技術、ならびに音響放射力インパルスイメージングおよび超音波法超音速せん断波エラストグラフィなどの超音波法が挙げられる。

40

【0056】

これらの診断ツールのいくつかは、例えば、肥満度指数、高血糖、および血小板数、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（「ALT」）レベルまたは比率などの様々なバイオマーカーを含む、対象の広範な特徴に依存する。例として、肝臓内の脂肪沈着物の増加は、トランスアミナーゼ酵素ASTおよびALTのレベルの分泌の増加を含む、炎症反応を誘発することが示されている。そのため、ASTおよびALTは、単独で、一緒に、または上述の全体的なスコアリングお

50

よび診断ツールの一部として一般的に使用される、肝毒性に関連する肝損傷（薬物誘発性肝損傷－DILI）、NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患；NAFLからNASHまで、線維症および肝硬変）、アルコール性肝炎、および他の同様のもしくは関連する肝障害のバイオマーカーである。肝疾患は、血清中のトランスアミナーゼ活性の増加の主な原因として特定されている。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の血清活性は、疾患プロセスが肝細胞の完全性に影響を及ぼす場合に上昇することが示されている。これらの2つの間では、ASTは骨格筋組織や心筋組織にも由来する可能性があるので、ALTは肝損傷に対してより特異的な酵素である。ALT活性の変化は、AST活性よりも長く持続する。両酵素の活性は、肝疾患において基準上限の100倍もの高さに達し得る（例えば、Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM, et al. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*. 2008; 47: 1363–1370を参照されたい）。1より大きいAST/ALT比は、肝硬変の予測として使用されており、それぞれ81.3%と55.3%の感受性と特異度を示している。慢性肝炎のいくつかの病因では、比率は1以下であり得るが、2を超える比率は、アルコール性肝炎を示唆することがある（例えば、Giannini E, Rizzo D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C related chronic liver disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 218–224を参照されたい）。

10

20

30

40

50

【0057】

一部の場合では、本明細書に記載の処置方法は、例えば、複合診断スコア、例えば、Fib-4および／またはNFS、APRI、ELFパネルなど、ならびにTE、MR、超音波法などのイメージングおよび／または音響評価ツールを含む、肝損傷の上記の指標、徴候または症状のうちの1つ以上の低減または他の改善をもたらし得る。そのような低減は、肝酵素（ALTおよび／またはAST）またはマトリックス代謝回転タンパク質（ヒアルロン酸、メタロプロテイナーゼ1の組織阻害剤およびN末端プロコラーゲン（percollagen）IIIペプチド、BMI、高血糖測定基準、血小板数、または1つ以上のイメージングまたはエラストグラフィ測定値などのこれらの診断ツールのためのインプットパラメータのうちの1つ以上の低減を含むことがあり、および／またはそれらから生じ得る。

【0058】

一例として、ALT、AST、およびAST：ALT比はすべて、診断スクリーニングにおける肝疾患または損傷の指標として使用されてきた。特に、ASTの通常の参照値は、一般に8～40 IU/Lの範囲（男性で約10～40、女性で約9～32）である一方、成人のALTの通常の参照範囲は、7～55 IU/Lである。対照的に、肝疾患または肝損傷を患っている患者の場合、これらのレベルは、例えば、通常のレベルよりも2倍、5倍、10倍、さらには20倍またはそれ以上に、顕著に増加し得る。臨床診断の設定では、男性患者の場合、ALTのレベルが30を超えるか、または女性のレベルが18を超えると、NASH/NAFLDのリスクが高いことを示しているとみなされることがよくある。

【0059】

一部の場合では、本明細書に記載の方法に従って処置される対象は、少なくとも15 IU/L、少なくとも20 IU/L、少なくとも25 IU/L、少なくとも30 IU/L、少なくとも35 IU/L、少なくとも40 IU/L、少なくとも45 IU/L、少なくとも50 IU/L、少なくとも55 IU/L、少なくとも60 IU/L、少なくとも65 IU

／L、少なくとも70IU／L、少なくとも75IU／L、少なくとも80IU／L、少なくとも85IU／L、少なくとも90IU／L、少なくとも95IU／L、少なくとも100IU／L、少なくとも110IU／L、少なくとも120IU／L、少なくとも130IU／L、少なくとも140IU／L、少なくとも150IU／L、少なくとも160IU／L、少なくとも170IU／L、少なくとも180IU／L、少なくとも190IU／L、少なくとも200IU／Lまたはそれ以上の開始ASTレベル（処置前）を有し得る。

【0060】

一部の場合では、本明細書に記載の方法に従って処置される対象は、少なくとも10IU／L、少なくとも15IU／L、少なくとも20IU／L、少なくとも25IU／L、少なくとも30IU／L、少なくとも35IU／L、少なくとも40IU／L、少なくとも45IU／L、少なくとも50IU／L、少なくとも55IU／L、少なくとも60IU／L、少なくとも65IU／L、少なくとも70IU／L、少なくとも75IU／L、少なくとも80IU／L、少なくとも85IU／L、少なくとも90IU／L、少なくとも95IU／L、少なくとも100IU／L、少なくとも110IU／L、少なくとも120IU／L、少なくとも130IU／L、少なくとも140IU／L、少なくとも150IU／L、少なくとも160IU／L、少なくとも170IU／L、少なくとも180IU／L、少なくとも190IU／L、少なくとも200IU／Lまたはそれ以上の開始ALTレベル（処置前）を有し得る。

【0061】

一部の場合では、本明細書に記載の有効量の組成物の投与は、肝障害の症状を軽減するか、または上記のようにそれらの発症を遅延させる、および／または肝疾患もしくは肝疾患の進行に関連または相関するバイオマーカーのレベルの好ましい変化をもたらす。一部の場合では、上記の処置法は、肝疾患または損傷を患っている対象またはそのような疾患または損傷を患うリスクのある対象、例えば、ASTおよび／またはALTレベルの上昇を示す対象においてASTおよびALTレベルを低減させる有効量で投与される。特に、一部の場合では、上記の組成物を使用する処置は、対象におけるASTおよび／またはALTレベルの一方または両方において少なくとも5IU／L、一部の場合では少なくとも10IU／L、一部の場合では、少なくとも20IU／L、一部の場合では少なくとも40IU／L、一部の場合では少なくとも50IU／L、一部の場合では少なくとも60IU／L、一部の場合では少なくとも70IU／L、一部の場合では少なくとも80IU／L、一部の場合では少なくとも90IU／L、一部の場合では少なくとも100IU／L、200IU／L、300IU／L、400IU／L、500IU／Lまたはそれ以上の低減をもたらし得る。

【0062】

一部の場合では、処置される対象は、は、1を超える、1.1を超える、1.2を超える、1.3を超える、1.4を超える、1.5を超える、2を超える、5を超える、10を超える、20を超える、30を超える、40を超える、50を超える、60を超える、70を超える、80を超える、90を超える、100を超える、またはそれ以上の開始AST／ALT比を有する。一部の場合では、本明細書の他の箇所に記載の処置の後、これらの比は、1に近づく比まで低減され得、または開始比よりも1に近くなり、これは少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、および十分に高い開始比の場合、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、またはそれ以上の低減を含み得る。

【0063】

有効量の微生物組成物は、障害の重症度、対象の身長および体重、ならびに対象の腸内マイクロバイオームの相対的な状態、例えば、目的が腸内微生物集団を過剰に発現させることであるかどうか、または腸内に生息する不足の微生物集団を補充することであるかどうかに応じて変化し得る。いずれにしても、個別の微生物集団に関して、本明細書に記載の処置法のために投与される有効量の微生物組成物は、「コロニー形成単位」または「CFU

10

20

30

40

50

」を単位として対象に投与される生存可能な微生物の観点から説明することができる。

【0064】

一部の場合では、有効量は、1投与当たり約 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^{15}$ のCFUの生存可能な微生物集団の総量で、対象に1つ以上の生存可能な微生物集団を投与することを含み得る。一部の場合では、投与は、1投与当たり少なくとも 1×10^7 のCFUの微生物、1投与当たり少なくとも 1×10^8 のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^9 のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{10} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{11} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{12} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{13} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{14} のCFUまたはそれ以上である。

10

【0065】

複数の微生物集団が組成物内に存在する場合、各集団は、上記の総微生物荷重の任意の割合を構成するであろう。特に、各微生物集団は、組成物中に存在する微生物集団の1%以下から99%以上、またはそれらの間の任意の整数のどこかに存在し得る。割合は、各微生物集団のCFUの数に基づいて計算され得る。一部の場合では、任意の1つの微生物集団は、1投与当たり約 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^{15}$ のCFU、1投与当たりの少なくとも 1×10^7 のCFUの微生物、1投与当たり少なくとも 1×10^8 のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^9 のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{10} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{11} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{12} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{13} のCFU、1投与当たり少なくとも 1×10^{14} のCFUまたはそれ以上のレベルで組成物または用量に存在し得る。

20

【0066】

一部の場合では、上記の量の生存可能な微生物は、週に1回、週に2回、週に3回、隔日、週に4回、週に5回、週に6回、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回またはそれ以上、対象に与えられ得る。

【0067】

これらの投与は、1日、2日間、1週間、2週間、4週間、6週間、8週間、12週間、18週間、26週間、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、1年、1年～2年、2年、2年～3年、3年、3年～4年またはそれ以上にわたり継続されてもよい。

【0068】

一部の場合では、有効量は、単回用量もしくは複数回用量で、および／または単回投与、もしくは複数回投与で経時的に投与され得る。個々の用量は、個別の投与可能形態、例えば、単一の丸剤、錠剤、チュアブル剤、サシェ、バー、坐剤などに含まれ得るか、またはそれは、2、3、4、5、6、7、8、9、10またはそれ以上の個別の投与可能形態に含まれ得る。

30

【0069】

微生物組成物の個別の用量は、所与の用量に含まれる1つ以上の微生物集団のいずれか1つについて、1用量当たり約 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^{15}$ のCFUを含み得る。一部の場合では、投与は、1用量当たり少なくとも 1×10^7 のCFUの微生物、1用量当たり少なくとも 1×10^8 のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^9 のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^{10} のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^{11} のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^{12} のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^{13} のCFU、1用量当たり少なくとも 1×10^{14} のCFU、またはそれ以上である。例として、複数の異なる微生物株、すなわち2つ以上の別個の微生物集団を含む組成物の場合、各集団は、1用量当たり上記の生存可能な微生物荷重の適切な割合で単回用量中に存在し得る。

40

【0070】

一部の場合では、異なる微生物集団が、組成物、用量、または投与内の他の集団よりも多く存在することがあり得る。例えば、一部の場合では、組成物内でより大きな割合の一次および二次発酵生物を提供し、比較的小さな集団のムチン分解微生物を提供したい場合が

50

ある。他の場合では、その逆が望ましい場合がある。したがって、所与の組成物中に存在する微生物集団のコンソーシアムの場合、その集団のコンソーシアム内の任意の1つの微生物集団は、組成物の総微生物荷重の1%から99%までを構成し得、一部の 경우에는、組成物中の総微生物荷重の5%以下、5%~10%、15%以下、20%以下、25%以下、30%以下、35%以下、40%以下、45%以下、50%以下、55%以下、60%以下、65%以下、70%以下、75%以下、80%以下、85%以下、90%以下、または95%以下、もしくはそれ以上を構成する。

【0071】

一部の 場合では、肝障害の処置は、一定期間にわたる複数回の投与を含み得る。一部の 場合では、投与は、1日の期間にわたり1、2、3、4、5、6回分またはそれ以上の投与を含み得る。一部の 場合では、そのような毎日の投与は、一週間に1日、2日、3日、4日、5日、6日または7日起こり得る。一部の 場合では、そのような毎週の投与は、1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、10週間、12週間またはそれ以上にわたり起こり得る。一部の 場合では、そのような長期投与は、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、7カ月、8カ月、9カ月、10カ月、11カ月、12カ月またはそれ以上にわたり起こり得る。一部の 場合では、そのような処置の効果を維持するために、投与が継続されていることがあり得る、例えば、上記の投与は、1年、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年またはそれ以上にわたり起こる。

10

【0072】

多くの 場合、本明細書に記載の組成物の投与は、経口／経腸投与によるものである。そのような 場合、組成物は、例えば、カプセル、錠剤、懸濁液もしくは乳濁液として、またはチュアブル、グミ、バー、ウェーハ、クラッカー、または本明細書に記載の微生物組成物を含む他の食用形態などの食品様製品として含む、様々な経口摂取可能な組成物タイプのいずれかで調製され得る。一部の 場合では、組成物は、例えば、坐剤、浣腸、または腸に直接投与される、例えば、結腸投与を介するインプラントとして含む、他の手段によって投与され得る。

20

【0073】

経口投与用に調製された 場合、微生物組成物は、最大限に生存可能な微生物が確実に胃の酸性条件に耐え、腸、例えば、回腸、盲腸などに達することができるように、腸溶コーティング、カプセルまたはマイクロカプセルなどの耐酸性マトリックス内に含まれ得る。様々な耐酸材料が、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）およびHPMCフタル酸カプセル化材料を含み、胃を介する治療成分および／または生物活性成分の送達に使用するために利用可能である。これらの材料は、一般に、錠剤用のコーティングとして、またはマイクロカプセル化用のマトリックスとして、または微生物組成物を詰めることができる既製のカプセルとして市販されている。一部の 場合では、カプセルおよび／またはコーティング、ならびに賦形剤および他の補助材料は、乳、乳タンパク質、動物由来のゼラチン、または他の動物由来のタンパク質などの動物由来の製品を含まない。

30

【0074】

一部の 場合では、本明細書に記載の組成物の投与は、組成物を胃から腸に移行させる1つ以上の最適条件を提供するために、食事に伴う、食事に先行する、または食事の後に続けてもよい。

40

【0075】

本明細書に開示される微生物組成物は、サプリメント、例えば、健康補助食品（例えば、栄養補助食品）、または毎日のサプリメントとして製剤化することができる。健康補助食品は、食事を補うために使用される食事成分を含む経口摂取される製品であり得る。健康補助食品は、そうでなければ十分な量で消費されない可能性のある栄養素、例えば、ビタミン、ミネラル、タンパク質、アミノ酸、または他の栄養物質を提供することを目的とすることができる。いくつかの実施形態において、健康補助食品は、疾患または状態の影響を処置、診断、治療、または緩和することを目的としていない。健康補助食品は、本明細書に開示される任意の形態であり得る。

50

【0076】

本明細書に開示される微生物組成物は、医療食品として調製され得る。本明細書に開示される微生物組成物は、医療食品として標識され得る。医療食品は、医師の監督下で経腸的に消費または投与されるように調製され、疾患または状態（例えば、本明細書に開示される疾患または状態）の特異的な食事管理を目的とし、認められた科学的原理に基づくその特有の栄養要件が、医学的評価によって確立されている、食品であり得る。いくつかの実施形態において、医療食品は、例えば、医療食品が、疾患または状態の特有の栄養要件を満たすことを目的とし、医学的監督下で使用されることを目的とし、および疾患または状態の特異的な食事管理を目的としているという要件によって、特別な食事使用のためのより広いカテゴリーの食品と区別され得る。医師の監督は、対象の全体的な医療に医療食品が必要であると判断した医師による進行中の医療監督（例えば、医療施設内の、または外来患者として）を指すことができる。対象は、一般に、とりわけ所与の疾患または状態の食事管理の一部としての医療食品の使用に関する指示について、定期的に医師に診てもらうことができる。

10

【0077】

いくつかの実施形態において、医療食品は、症状を管理するため、または疾患または状態のリスクを低減するために、全体的な食事の一部として医師によって単に推奨されるものではない。むしろ、いくつかの実施形態において、医療食品は、例えば、疾患または状態の特異的な食事管理の主成分として、製品の使用を必要とする対象のために（自然な状態で使用される天然に存在する食品とは対照的に）特別に調製および加工されている食品であり得る。いくつかの実施形態において、医療食品は、薬物として規制されておらず、処方箋を必要としない。医療食品は、本明細書に開示される任意の形態であり得る。

20

【0078】

いくつかの実施形態において、本開示の組成物は、医学的監督下でのみ使用される医療食品である。いくつかの実施形態において、本開示の医療食品は、本明細書に開示される肝障害を管理するために使用される。

【実施例】

【0079】

III. 実施例

一次および二次発酵体の両方を含む微生物種の生存可能なコンソーシアムを、乾燥粉末に製剤化し、摂取後に対象の胃を出た後にその内容物を放出するように選択される遅延放出カプセルに組み込んだ。

30

【0080】

二重盲検プラセボ対照臨床試験では、2つの試験群のそれぞれで23～37人の患者を採用し、プラセボ群で26人の患者を採用した。2つの試験群には、プレバイオティクス繊維源および賦形剤を組み合わせる微生物株の異なるサブセットを含む2つのカプセル化製剤のうちの1つを投与し、プラセボ群にはプレバイオティクス繊維源および賦形剤のみを含むカプセル化製剤を投与した。第1の試験群には、3つの異なる微生物株、2つの二次発酵体の *Clostridium butyricum*（1日当たり 3.3×10^9 の CFU）と *Clostridium beijerinckii*（1日当たり 1.2×10^{10} の CFU）、および一次発酵体の *Bifidobacterium infantis*（1日当たり 2×10^9 の CFU）を含む試験製剤 WBF-010 を毎日投与した。

40

【0081】

第2の試験群は、さらに、ムチン分解微生物の *Akkermansia muciniphila* を1日当たり 1.2×10^9 の CFU で、および追加の二次発酵体の *Eubacterium hallii* を1日当たり 0.9×10^9 の CFU で含んだ。両試験製剤は、ある量のプレバイオティクス繊維も含み、残りの質量を不活性な賦形剤で構成した。プラセボ群には、微生物株の粉末の代わりに不活性賦形剤を含む、同じ質量および色彩、ならびにプレバイオティクス繊維のカプセルを投与した。

【0082】

50

対象は、12週間にわたって1日当たり6カプセル（朝3個、夕方3個）を投与され、処置開始後0、2、4週間目に血液検査を受け、12週目の日に、検査される代謝障害に関連する他のマーカーの中でも、ALTおよびASTに対する検査をした。

【0083】

図2は、患者群のそれぞれ（プラセボ、WB-010およびWB-011）におけるASTおよびALTレベル、ならびに時間0からのASTおよびALTレベルの変化のプロットを示す。示されているように、プラセボを投与された対象は、ALTおよびASTレベルの両方が初期レベルから試験終了時のレベルまで増加したことを示した。逆に、微生物コンソーシアムを含む試験組成物の1つを投与された対象は、ASTおよびALTレベルの両方が低く、WB-010製剤を投与された対象は、それらの出発点と対比してレベルの控えめな低下を示し、WB-011製剤は、時間の経過とともに最大の低減を示し、プラセボ群よりも臨床的に有意な低減を示した。

10

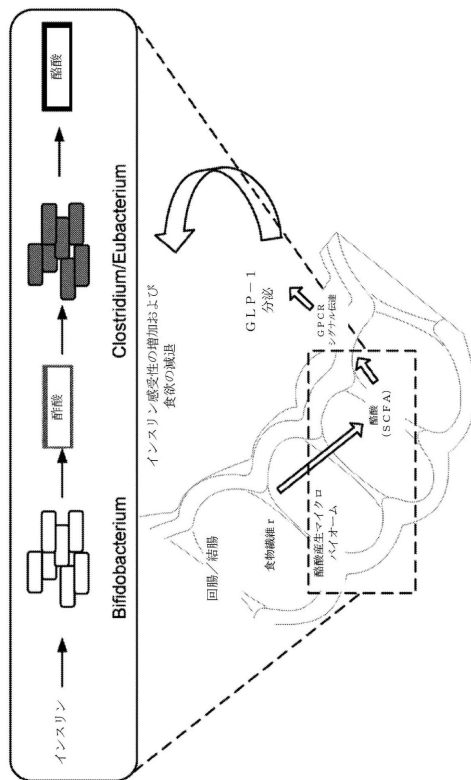
【0084】

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

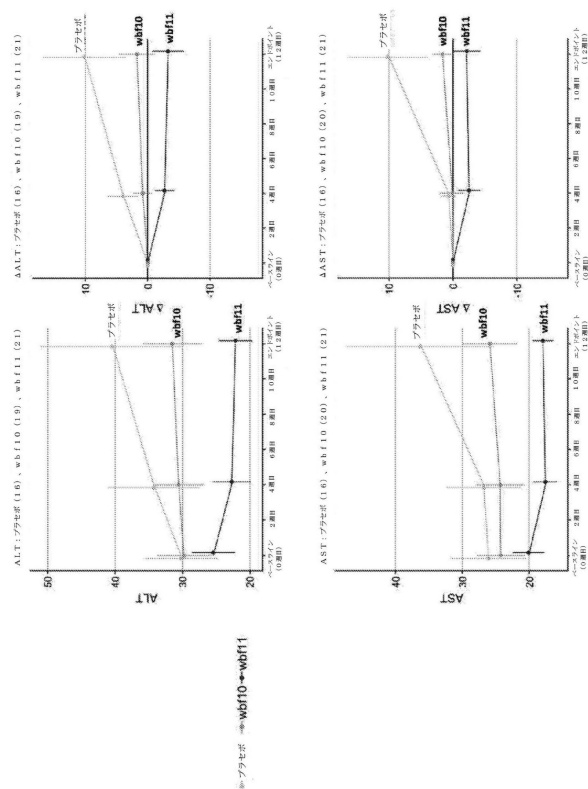
20

【図面】

【図1】



【図2】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/033870
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12N 1/20; A23L 33/135; A61K 9/14; A61K 35/74 (2020.01) CPC - C12N 1/20; A23L 33/135; A61K 9/14; A61K 35/74 (2020.05)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) see Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched see Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) see Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/106844 A1 (WHOLE BIOME INC) 14 June 2018 (14.06.2018) entire document	1-3, 34
Y		13-15, 29-33
X	CA 3 076 884 A1 (KOBIO LABS INC) 04 April 2019 (04.04.2019) entire document	11, 12, 26-28
Y		13-15, 29-33
Y	US 2019/0015424 A1 (PLEDPHARMA AB) 17 January 2019 (17.01.2019) entire document	33
P, X	WO 2020/068827 A1 (PENDULUM THERAPEUTICS INC) 02 April 2020 (02.04.2020) entire document	1-3, 11-15, 26-34
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 July 2020		Date of mailing of the international search report 10 AUG 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/033870

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-10, 16-25
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	9/68 (2006.01)	A 6 1 K	9/68	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 K	9/50 (2006.01)	A 6 1 K	9/50	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

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

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 2 0 ティーエイチ ストリート
9 3 3

(72)発明者 ペロドー、 ファニー

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 2 0 ティーエイチ ストリート
9 3 3

(72)発明者 ブラード、 ジェームズ

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 2 0 ティーエイチ ストリート
9 3 3

(72)発明者 エイド、 ジョン

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 2 0 ティーエイチ ストリート
9 3 3

(72)発明者 カットクリフ、 コリーン

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア州 サンフランシスコ 2 0 ティーエイチ ストリート
9 3 3

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA29 AA36 AA53 AA61 AA69 BB01 CC16

4C087 AA01 AA02 BC30 BC59 BC68 BC69 MA02 MA27 MA34 MA35

MA37 MA47 MA52 NA05 NA06 NA14 ZA70 ZA75 ZC35 ZC75