

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-530493

(P2020-530493A)

(43) 公表日 令和2年10月22日 (2020. 10. 22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/74 (2015. 01)	A 6 1 K 35/74 A	4 B 0 6 5
C 1 2 N 1/20 (2006. 01)	C 1 2 N 1/20 Z N A E	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/7088 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7088	4 C 0 8 4
A 6 1 K 48/00 (2006. 01)	A 6 1 K 48/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)	A 6 1 P 31/04	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 131 頁) 最終頁に続く		

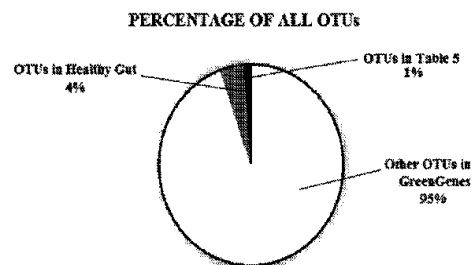
(21) 出願番号	特願2020-530423 (P2020-530423)	(71) 出願人	520046627 フィンチ セラピューティクス、インコーポレイテッド。 アメリカ合衆国 02143 マサチューセッツ サマービル インナー ベルトロード。 200
(86) (22) 出願日	平成30年8月7日 (2018. 8. 7)	(74) 代理人	100079049 弁理士 中島 淳
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月7日 (2020. 4. 7)	(74) 代理人	100084995 弁理士 加藤 和詳
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/045592	(72) 発明者	サンティアゴ、マリーナ アメリカ合衆国 02143 マサチューセッツ サマービル インナー ベルトロード。 200 フィンチ セラピューティクス、インコーポレイテッド。 内
(87) 国際公開番号	W02019/032572		最終頁に続く
(87) 国際公開日	平成31年2月14日 (2019. 2. 14)		
(31) 優先権主張番号	62/542, 033		
(32) 優先日	平成29年8月7日 (2017. 8. 7)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 腸内の抗生物質耐性菌を除菌するための組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は、部分的に、様々な病原性細菌、特に抗生物質耐性菌 (A R B) の除菌及び / 又は根絶のための細菌株の新規混合物の送達のための組成物及び方法に関する。

FIG. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

細菌混合物を含む医薬組成物であって、前記細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株が、表 5 に記載の操作的分類単位 (OTU) のいずれか 1 つの 16S rRNA 配列に対して約 97% 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、細菌混合物を含む医薬組成物。

【請求項 2】

細菌混合物を含む医薬組成物であって、前記細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの操作的分類単位 (OTU) の 16S rRNA 配列に対して約 97% 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、細菌混合物を含む医薬組成物。

10

【請求項 3】

前記細菌混合物中の前記少なくとも 1 種類の細菌株の 16S rRNA 配列が、表 5 に記載の OTU のいずれか 1 つ又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 98% 超の同一性を有する、請求項 1 又は請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記細菌混合物中の前記少なくとも 1 種類の細菌株の 16S rRNA 配列が、表 5 に記載の OTU のいずれか 1 つ又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 99% 超の同一性を有する、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

前記細菌混合物中の前記少なくとも 1 種類の細菌株の 16S rRNA 配列が、表 5 に記載の OTU のいずれか 1 つ又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 99.5% 超の同一性を有する、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記細菌混合物中の前記少なくとも 1 種類の細菌株の 16S rRNA 配列が、表 5 に記載の OTU のいずれか 1 つ又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列と同一である、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、共生細菌株である、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、1 人又は複数人のヒトから得られる、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記 1 人又は複数人のヒトが健康なヒトである、及び / 又は、少なくとも 1 つの選択基準を満たす、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が 1 人のヒトから得られる、請求項 8 又は請求項 9 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 11】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が複数人のヒトから得られる、請求項 8 又は請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前にその由来材料から単離及び / 又は純化される、請求項 1 ~ 請求項 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前に培養される、請求項

50

1 ~ 請求項 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前に培養されない、請求項 1 ~ 請求項 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前にその由来材料から単離及び / 又は純化されない、請求項 1 ~ 請求項 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前に培養されない、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、実験用ストック又は細菌細胞バンクから取得される、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前にその由来材料から単離及び / 又は純化される、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記少なくとも 1 種類の細菌株が、前記細菌混合物を形成する前に培養される、請求項 1 7 又は請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記細菌混合物が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む細菌株を 2 種類以上含む、請求項 1 ~ 請求項 1 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 1】

前記細菌混合物が約 5 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記細菌混合物が約 1 0 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 3】

前記細菌混合物が約 2 0 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記細菌混合物が約 3 0 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記細菌混合物が約 4 0 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 6】

前記細菌混合物が約 5 0 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1 6 S r R N A 配列を含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記細菌混合物が 2 種類以上の細菌株を含み、前記細菌混合物中の各細菌株が、表 5 に記載の O T U のうち 1 つの 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性を有する 1

50

6 S rRNA 配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 5 種類 ~ 約 100 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 10 種類 ~ 約 75 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 28 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 30】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 15 種類 ~ 約 50 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 20 種類 ~ 約 45 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 30 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 32】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 25 種類 ~ 約 40 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 31 に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 30 種類 ~ 約 35 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 32 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 34】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 5 種類 ~ 約 100 種類の細菌株を含み、各細菌株が、表 5 に記載の OTU のうち 1 つの 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

前記細菌混合物が、単一のドナーからの実質的に完全な糞便微生物叢調製物を含む、請求項 1 ~ 請求項 27 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

前記細菌混合物が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む細菌株を 2 種類以上含む、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 37】

前記細菌混合物が約 5 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16 S rRNA 配列を含む、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

前記細菌混合物が約 10 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16 S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同

50

一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 37 記載の医薬組成物。

【請求項 39】

前記細菌混合物が約 20 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 38 記載の医薬組成物。

【請求項 40】

前記細菌混合物が約 30 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 39 記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記細菌混合物が約 40 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 40 記載の医薬組成物。

【請求項 42】

前記細菌混合物が約 50 種類以上の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 41 記載の医薬組成物。

【請求項 43】

前記細菌混合物が 2 種類以上の細菌株を含み、前記細菌混合物中の各細菌株が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 5 種類 ~ 約 100 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 10 種類 ~ 約 75 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 44 に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 15 種類 ~ 約 50 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 45 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 20 種類 ~ 約 45 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 46 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 25 種類 ~ 約 40 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 47 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 30 種類 ~ 約 35 種類の細菌株を含み、前記細菌株のうち複数種類が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA

10

20

30

40

50

A 配列に対して約 97% 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 48 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記細菌混合物が、前記細菌混合物中に約 5 種類～約 100 種類の細菌株を含み、各細菌株が、表 6 に記載される属のいずれか 1 つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97% 超の同一性を有する 16S rRNA 配列を含む、請求項 1～請求項 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記細菌混合物が、単一のドナーからの実質的に完全な糞便微生物叢調製物を含む、請求項 36～請求項 43 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 52】

少なくとも 1 種類の細菌株が、分泌物の産生を通じて抗生物質耐性菌 (ARB) を直接阻害する能力を有しているため、並びに / 又は、生態的地位及び / 若しくは栄養素のために前記 ARB と直接競合する能力を有しているため、前記細菌混合物に含まれる、請求項 1～請求項 51 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 53】

複数種類の細菌株が、分泌物の産生を通じて ARB を直接阻害する能力を有しているため、並びに / 又は、生態的地位及び / 若しくは栄養素のために前記 ARB と直接競合する能力を有しているため、前記細菌混合物に含まれる、請求項 52 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 54】

医薬的に許容される添加剤をさらに含む、請求項 1～請求項 53 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

前記医薬組成物は、経口投与用及び / 又は前記細菌混合物の腸への送達用に製剤化されるか、女性生殖器系への送達用に製剤化される、請求項 1～請求項 54 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

前記腸が小腸又は大腸を含む、請求項 55 に記載の医薬組成物。

【請求項 57】

前記腸が小腸及び大腸を含む、請求項 56 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 58】

前記腸が大腸を含む、請求項 56 に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

前記大腸が盲腸を含む、請求項 56～請求項 58 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 60】

腸への前記細菌混合物の送達が、直腸より前で実質的に完了する、請求項 56～請求項 59 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 61】

前記医薬組成物がカプセル又は膣坐剤として製剤化される、請求項 56～請求項 60 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 62】

前記カプセルが遅延放出コーティングを含む、請求項 61 に記載の医薬組成物。

【請求項 63】

前記細菌混合物中の前記細菌株のうち複数種類が、生きている栄養細胞、及び / 又は凍結乾燥細胞である、請求項 1～請求項 62 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 64】

前記細菌混合物中の前記細菌株のうち複数種類が孢子である、請求項 1～請求項 63 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 65】

前記細菌混合物中の前記細菌株のうち複数種類が非病原性細菌である、請求項 1～請求

50

項 6 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記細菌混合物中の各細菌株が非病原性細菌である、請求項 1 ～ 請求項 6 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

前記医薬組成物は、対象の消化管、対象の尿生殖器管、及び / 又は対象の血流中の病原体を除菌 (decolonize) 及び / 又は根絶することができる、請求項 1 ～ 請求項 6 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

前記対象がヒトである、請求項 6 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 9】

前記病原体が抗生物質耐性菌 (ARB) である、請求項 6 7 又は請求項 6 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

有効量の請求項 1 ～ 請求項 6 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、投与を必要とする対象に投与することを含む、1 種類又は複数種類の病原体による感染を治療する方法。

【請求項 7 1】

前記 1 種類又は複数種類の病原体が、前記対象の消化管、前記対象の尿生殖器管、及び / 又は前記対象の血流に感染している、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記 1 種類又は複数種類の病原体が、前記対象の消化管、前記対象の尿生殖器管、及び / 又は前記対象の血流に定着している、請求項 7 0 又は請求項 7 1 に記載の方法。

20

【請求項 7 3】

有効量の前記医薬組成物を投与することにより、前記 1 種類又は複数種類の病原体を除菌 (decolonize) し、且つ / 又は前記 1 種類又は複数種類の病原体を根絶する、請求項 7 0 ～ 請求項 7 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 1 種類又は複数種類の病原体は、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*)、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*) などのバチルス属 (*Bacillus*)、ビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*)、ボルデテラ属 (*Bordetella*)、ボレリア属 (*Borrelia*)、ブルセラ属 (*Bruceella*)、バークホルデリア属 (*Burkholderia*)、クロストリディオイデス・ディフィシル (*C. difficile*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*) 及びカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) などのカンピロバクター属 (*Campylobacter*)、クラミジア属 (*Chlamydia*)、クラミドフィラ属 (*Chlamydophila*)、クロストリジウム・ボツリヌム (*Clostridium botulinum*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、及びクロストリジウム・パーフリンジェンス (*Clostridium perfringens*) などのクロストリジウム属 (*Clostridium*)、コリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*)、コクシエラ属 (*Coxiella*)、エーリキア属 (*Ehrlichia*)、カルバペネム耐性腸内細菌 (*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*、CRE) 及び基質特異性拡張型 ラクタマーゼ産生腸内細菌 (*Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae*、ESBL-E) などの腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*)、フルオロキノロン耐性腸内細菌 (*fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae*)、バンコマイシン耐性腸球菌 (*vancomycin-resistant enterococcus spp.*)、基質特異性拡張型 ラクタマーゼ耐性腸球菌 (*extended spectrum*

30

40

50

beta-lactam resistant Enterococci、ESBL)、及びバンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant Enterococci、VRE)などの腸球菌属(Enterococcus)、腸管凝集性大腸菌(enteroaggregative Escherichia coli)、腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic Escherichia coli)、腸管侵入性大腸菌(enteroinvasive Escherichia coli)、腸管病原性大腸菌(enteropathogenic E. coli)、毒素原性大腸菌(enterotoxigenic Escherichia coli (限定されるものではないがLT及び/又はSTなど))、大腸菌O157:H7(Escherichia coli O157:H7)、及び多剤耐性大腸菌などのエシエリキア属(Escherichia)、フランシセラ属(Francisella)、ヘモフィルス属(Haemophilus)、ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)などのヘリコバクター属(Helicobacter)、クレブシエラ・ニューモニエ(Klebsiella pneumonia)及び多剤耐性クレブシエラ菌などのクレブシエラ属(Klebsiella)、レジオネラ属(Legionella)、レプトスピラ属(Leptospira)、リステリア・モノサイトゲネス(Listeria monocytogenes)などのリステリア属(Listeria)、モルガネラ属(Morganella)、マイコバクテリウム属(Mycobacterium)、マイコプラズマ属(Mycoplasma)、ナイセリア属(Neisseria)、オリエンティア属(Orientia)、プレシオモナス・シゲロイデス(Plesiomonas shigelloides)、抗生物質耐性プロテオバクテリア属(Antibiotic-resistant Proteobacteria)、プロテウス属(Proteus)、シュードモナス属(Pseudomonas)、リケッチア属(Rickettsia)、パラチフス菌(Salmonella paratyphi)、サルモネラ属菌(Salmonella spp.)、及びチフス菌(Salmonella typhi)などのサルモネラ属(Salmonella)、赤痢菌(Shigella spp)などのシゲラ属(Shigella)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)及びスタフィロコッカス属菌(Staphylococcus spp.)などのスタフィロコッカス属(Staphylococcus)、ストレプトコッカス属(Streptococcus)、トレポネーマ属(Treponema)、コレラ菌(Vibrio cholerae)、腸炎ビブリオ(Vibrio parahaemolyticus)、ビブリオ属菌(Vibrio spp.)、及びビブリオ・バルニフィカス(Vibrio vulnificus)などのビブリオ属(Vibrio)、及びエルシニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)などのエルシニア属(Yersinia)のうちの1種類又は複数種類を含む、請求項70～請求項73のいずれか一項に記載の方法。

【請求項75】

前記1種類又は複数種類の病原体の少なくとも1つが抗生物質耐性菌(ARB)である、請求項70～請求項74のいずれか一項に記載の方法。

【請求項76】

前記ARBが抗生物質耐性プロテオバクテリア(Antibiotic-resistant Proteobacteria)、バンコマイシン耐性腸球菌(Vancomycin Resistant Enterococcus、VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae、CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌(fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae)、又は基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌(Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae、ESBL-E)である、請求項75に記載の方法。

【請求項 77】

前記対象が、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法を受けた又は受けている、請求項 70～請求項 76 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 78】

前記抗がん療法が、手術、放射線療法、化学療法、及び／又は標的療法を含む、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記化学療法がホルモン療法である又は前記標的療法が免疫療法である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

前記対象が、腸内細菌叢異常によって引き起こされる抗がん療法の副作用を患っている、請求項 77～請求項 79 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

前記細菌混合物が、前記抗がん治療薬の副作用及び／又は抗がん療法の副作用を低減、治療、又は予防する、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

有効量の請求項 1～請求項 69 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、投与を必要とする対象に投与することを含む、1種類又は複数種類の病原体による感染を予防する方法。

【請求項 83】

前記 1種類又は複数種類の病原体は、前記対象の消化管、前記対象の尿生殖器管、及び／又は前記対象の血流にはまだ感染していない、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

有効量の前記医薬組成物を投与することにより感染が予防される、請求項 82 又は請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

有効量の前記医薬組成物を投与することにより、前記 1種類又は複数種類の病原体の定着が防止される、請求項 82～請求項 84 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 86】

前記 1種類又は複数種類の病原体は、前記対象の消化管に感染しているが、前記対象の尿生殖器管及び／又は前記対象の血流にはまだ感染していない、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 87】

前記 1種類又は複数種類の病原体が、前記対象の消化管に定着しているが、前記対象の尿生殖器管及び／又は前記対象の血流にはまだ定着していない、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

有効量の前記医薬組成物を投与することにより、前記 1種類又は複数種類の病原体による感染を予防し、且つ／又は前記 1種類又は複数種類の病原体の定着を防止する、請求項 86 又は請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記対象が、前記 1種類又は複数種類の病原体が感染又は定着している対象と直接的又は間接的に接触している、請求項 82～請求項 88 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

前記 1種類又は複数種類の病原体は、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*)、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*) などのバチルス属 (*Bacillus*)、ビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*)、ボルデテラ属 (*Bordetella*)、ボレリア属 (*Borrelia*)、ブルセラ属 (*Bruceella*)、バークホルデリア属 (*Burkholderia*)、クロストリディオイデス・ディフィシル (*C. difficile*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*) 及びカンピロバクター

10

20

30

40

50

0
20
40
60

rsinia enterocolitica)などのエルシニア属(Yersinia)のうちの1種類又は複数種類を含む、請求項82～請求項89のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

前記1種類又は複数種類の病原体の1つ以上が抗生物質耐性菌(ARB)である、請求項82～請求項90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】

前記ARBが抗生物質耐性プロテオバクテリア(Antibiotic-resistant Proteobacteria)、バンコマイシン耐性腸球菌(Vancomycin Resistant Enterococcus、VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae、CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌(fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae)、又は基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌(Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae、ESBL-E)である、請求項91に記載の方法。

10

【請求項93】

前記投与を必要とする対象が、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法を受けた、受けている、又は将来受ける、請求項82～請求項91のいずれか一項に記載の方法。

【請求項94】

前記抗がん療法が、手術、放射線療法、化学療法、及び/又は標的療法を含む、請求項93に記載の方法。

20

【請求項95】

前記化学療法がホルモン療法である、又は、前記標的療法が免疫療法である、請求項94に記載の方法。

【請求項96】

前記投与を必要とする対象が、腸内細菌叢異常によって引き起こされる抗がん療法の副作用を患っている、請求項93～請求項95のいずれか一項に記載の方法。

【請求項97】

前記細菌混合物が、前記抗がん治療薬の副作用及び/又は抗がん療法の副作用を低減、治療、又は予防する、請求項96に記載の方法。

30

【請求項98】

前記対象が慢性腎臓病若しくはがんを有し、且つ/又は臓器移植を受けた、請求項70～請求項92のいずれか一項に記載の方法。

【請求項99】

前記対象が、外来患者である、入院している、及び/又は長期介護施設にいる、請求項70～請求項93のいずれか一項に記載の方法。

【請求項100】

前記投与を必要とする対象が、血流感染(BSI)、カテーテル又は血管内ライン感染(例えば、中心静脈カテーテル感染)、慢性炎症性疾患、髄膜炎、呼吸器関連肺炎などの肺炎、皮膚及び軟部組織の感染、手術部位感染、尿路感染(例えば、抗生物質耐性尿路感染又はカテーテル関連尿路感染)、創傷感染、及び/又はその他の公知の感染(抗生物質耐性感染症でも抗生物質感受性感染症でもよい)を有するか、又はそのリスクを有する、請求項70～請求項94のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項101】

有効量の請求項1～請求項69のいずれか一項に記載の医薬組成物を、投与を必要とする対象に投与することを含む、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の有効性を高める方法。

【請求項102】

前記抗がん療法が、手術、放射線療法、化学療法、及び/又は標的療法を含む、請求項

50

101に記載の方法。

【請求項103】

前記医薬組成物が、前記抗がん治療薬及び／又は前記抗がん療法後に投与される、請求項101又は請求項102に記載の方法。

【請求項104】

前記医薬組成物が、前記抗がん治療薬及び／又は前記抗がん療法前に投与される、請求項101又は請求項102に記載の方法。

【請求項105】

前記医薬組成物が、前記抗がん治療薬及び／又は前記抗がん療法と同時に投与される、請求項101又は請求項102に記載の方法。

10

【請求項106】

前記抗がん療法がチェックポイント分子を指向した標的療法であり、前記対象が前記チェックポイント分子を指向した前記治療に不応性及び／又は非応答性である、請求項102～請求項105のいずれか一項に記載の方法。

【請求項107】

前記チェックポイント分子を指向した前記治療が、キイトルーダ（ペンブロリズマブ）、オブジーボ（ニボルマブ）、ヤーボイ（イピリムマブ）、テセントリク（アテゾリズマブ）、パベンチオ（アベルマブ）、又はイミフィンジ（デュルバルマブ）の投与を含む、請求項106に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、部分的には、感染性病原体、例えば、抗生物質耐性菌の除菌（decolonize）及び／又は根絶に有用な細菌株の新規混合物の送達のための組成物及び方法に関する。

【0002】

優先権

この出願は、2017年8月7日出願された米国出願番号62/542,033の利益及び優先権を主張し、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0003】

30

電子的に提出されたテキストファイルの説明

本明細書において電子的に提出されたテキストファイルの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる：配列表のコンピューター読み取り可能な形式のコピー（ファイル名：FIN-003PC__ST25、記録日：2018年8月7日、ファイルサイズ：6.07MB）。

【背景技術】

【0004】

抗生物質耐性菌（Antibiotic-Resistant Bacteria、ARB）は、米国及び世界中の主要な医療課題である。現在、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention、CDC）は、米国では毎年200万人超が抗生物質耐性感染症を発症しており、その結果23,000人超が死亡していると推定している。米国の医療施設内感染だけでも、経済的負担は280億ドルを超える。

40

【0005】

多くのARBは、ヒト消化管（gastrointestinal（GI）tract）に感染及び／又はコロニー形成する。実際、腸におけるコロニー形成はARB感染の問題の中心になる可能性がある。特に、医療施設内に滞在する患者は、とりわけ免疫不全である場合、及び／又は抗生物質で治療されている場合、及び／又は抗がん療法で治療されている場合、ARBによるGIコロニー形成のリスクが高い。このような治療は、感染性病原体による感染及びコロニー形成に抵抗する腸の生態系の自然で重要な能力を破壊し、

50

それによって A R B 感染、増殖、コロニー形成のための最適な環境を作り出す。これらは、腸の生態系の A R B 支配をもたらす可能性がある。A R B による G I コロニー形成は無症候性である場合があるが、コロニー形成した患者は A R B を環境に流出させ、それによって他の患者及び医療従事者に A R B を伝染させる可能性がある。さらに、腸内で抗生物質耐性病原体がコロニー形成及び / 又は支配している患者は、A R B が腸上皮を越えて血流に移行すると、生命を脅かす血流感染症 (b l o o d s t r e a m i n f e c t i o n 、 B S I) を発症するリスクが高くなる。前記患者はまた、カテーテル又は血管内ライン感染症 (例えば、中心静脈カテーテル感染症) の発症、慢性炎症性疾患の発症、髄膜炎の発症、呼吸器関連肺炎などの肺炎の発症、皮膚及び軟部組織の感染症の発症、手術部位感染症の発症、尿路感染症の発症 (例えば、抗生物質耐性尿路感染症又はカテーテル関連尿路感染症) 、創傷感染症の発症、及びその他の公知の感染症 (抗生物質耐性感染症でも抗生物質感受性感染症でもよい) の発症リスクが高い。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

一部の医療施設では、患者の入院時及び入院中の A R B 感染又はコロニー形成の検査など、積極的なサーベイランスを実施しているが、このような積極的なサーベイランスには費用がかかる。したがって、このようなサーベイランスを実施できるか実施した機関はほとんどない。他の患者や医療従事者への A R B の伝播を防ぐために、A R B のコロニー形成又は感染した患者は接触予防策又は隔離下に置かれなければならない。しかし、A R B コロニー形成患者又は感染患者の隔離は、B S I 及びその他の関連感染 (当技術分野及び / 又は本明細書で説明されているように) の患者のリスクを軽減するものではなく、研究では、隔離された患者は隔離されていない患者よりも受けるケアの質が低いことが示されており、さらに、隔離自体が精神的苦痛を引き起こし、患者の転帰に有害である。残念ながら、現在、G I コロニー形成患者の A R B を除菌及び / 又は根絶するための治療法は存在しない。

【 0 0 0 7 】

したがって、G I コロニー形成患者からの A R B の負荷を除菌及び / 又は根絶及び / 又は低減する効果的な治療法に対する満たされていないニーズが残されている。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、部分的には、共生細菌株 (c o m m e n s a l b a c t e r i a l s t r a i n s) の特定の混合物が腸内の抗生物質耐性腸内病原体の負荷を除菌及び / 又は根絶及び / 又は低減できるという発見に基づいている。したがって、本発明は、患者の隔離を減らすことで抗生物質耐性の経済的負担を減らし、医療センターでの患者の滞在期間を最小限にし、抗生物質耐性感染の数を減らし、抗生物質処方の必要性を減らす。さらに、本発明は、抗生物質耐性菌が他の患者に伝播する可能性を減らし、死亡率が高い状態である元の患者の血流感染のリスクを減らす。さらに、本発明は、抗生物質耐性感染症の出現及び有病率を低下させることにより、抗菌薬管理を改善する。

【 0 0 0 9 】

様々な態様では、本発明は、細菌混合物を含む医薬組成物に関する。前記細菌混合物は、表 5 に記載の操作的分類単位 (o p e r a t i o n a l t a x o n o m i c u n i t 、 O T U) のいずれか一つの 1 6 S r R N A 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの O T U の 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性 (例えば、約 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、 又は 1 0 0 % の同一性) を有する 1 6 S r R N A 配列を含む少なくとも 1 種類の細菌株を含む。

【 0 0 1 0 】

様々な実施形態では、前記細菌混合物は、少なくとも 2 つの細菌株 (例えば、少なくとも約 5 、 1 0 、 2 0 、 3 0 、 4 0 、 5 0 、 及び 1 0 0 細菌株) を含み、複数の前記細菌株は、表 5 に記載の O T U のいずれか一つの 1 6 S r R N A 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか 1 つの O T U の 1 6 S r R N A 配列に対して約 9 7 % 超の同一性 (例えば、約 9 8 % 、 9 9 % 、 9 9 . 5 % 、 又は 1 0 0 % の同一性) を有する 1 6 S r R N

A 配列を含む。実施形態では、前記細菌混合物は、少なくとも 2 つの細菌株（例えば、少なくとも約 5、10、20、30、40、50、及び 100 細菌株）を含み、各細菌株は、表 5 に記載の OTU のいずれか一つの 16S rRNA 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか一つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性（例えば、約 98 %、99 %、99.5 %、又は 100 % の同一性）を有する 16S rRNA 配列を含む。

【0011】

様々な実施形態では、前記細菌混合物は、約 5 ~ 100 の細菌株（例えば、約 10 ~ 約 75、約 15 ~ 約 50、約 20 ~ 約 45、約 25 ~ 約 40、及び約 30 種類 ~ 約 35 種類の細菌株）を含み、複数の前記細菌株は、表 5 に記載の OTU のいずれか一つの 16S rRNA 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか一つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性（例えば、約 98 %、99 %、99.5 %、又は 100 % の同一性）を有する 16S rRNA 配列を含む。実施形態では、前記細菌混合物は、約 5 ~ 100 の細菌株（例えば、約 10 ~ 約 75、約 15 ~ 約 50、約 20 ~ 約 45、約 25 ~ 約 40、及び約 30 種類 ~ 約 35 種類の細菌株）を含み、各細菌株は、表 5 に記載の OTU のいずれか一つの 16S rRNA 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか一つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性（例えば、約 98 %、99 %、99.5 %、又は 100 % の同一性）を有する 16S rRNA 配列を含む。

10

【0012】

様々な実施形態では、前記細菌混合物は、ドナーの全体的又は実質的に完全な微生物叢を含む糞便微生物叢調製物を含む。一態様では、糞便微生物叢調製物は、無選抜の糞便微生物叢を含む。別の態様では、糞便微生物叢調製物は、生きた非病原性糞便細菌の単離又は純化された集団を含む。さらなる態様では、糞便微生物叢調製物は、単一のドナーからの無選抜かつ実質的に完全な糞便微生物叢調製物を含む。かかる実施形態では、前記細菌混合物は、表 5 に記載の操作的分類単位（OTU）のいずれか一つの 16S rRNA 配列及び / 又は表 6 に記載される属のいずれか一つの OTU の 16S rRNA 配列に対して約 97 % 超の同一性（例えば、約 98 %、99 %、99.5 %、又は 100 % の同一性）を有する 16S rRNA 配列を含む少なくとも 1 種類の細菌株を含む。

20

【0013】

様々な実施形態では、細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株は、共生細菌株である。

30

【0014】

様々な実施形態では、細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株は、1 人又は複数人のヒト、例えば健康であり及び / 又は少なくとも 1 つの選択基準を満たすヒトから得られる。

【0015】

様々な実施形態では、細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株は、実験用ストック又は細菌細胞バンクから得られる。

【0016】

様々な実施形態では、細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株は、前記細菌混合物を形成する前にその由来材料から単離、培養、及び / 又は純化される。様々な実施形態では、細菌混合物中の少なくとも 1 種類の細菌株は、前記細菌混合物を形成する前にその由来材料から単離、培養、及び / 又は純化されない。

40

【0017】

様々な実施形態では、少なくとも 1 種類の細菌株が、例えば、分泌物の産生を通じて抗生物質耐性菌（ARB）を直接阻害する能力、並びに / 又は、生態的地位及び / 若しくは栄養素のために前記 ARB と直接競合する能力を有しているため、細菌混合物に含まれる。

【0018】

様々な実施形態では、医薬組成物は、医薬的に許容される添加剤をさらに含む。様々な

50

実施形態では、医薬組成物は、経口投与用及び／又は前記細菌混合物の腸、例えば、小腸及び／又は大腸（例えば、盲腸を含む）への送達用に製剤化される。様々な実施形態では、医薬組成物の送達が、直腸より前で実質的に完了する。様々な実施形態では、医薬組成物が、カプセル、例えば、遅延放出コーティングを含むカプセルとして製剤化される。

【0019】

様々な実施形態では、医薬組成物は、腔内投与用及び／又は前記細菌混合物の女性生殖器系への送達用に製剤化される。

【0020】

様々な実施形態では、医薬組成物は、生きている栄養細胞、及び／又は凍結乾燥細胞である複数の前記細菌株を含む。前記細菌混合物中の複数の前記細菌株は、孢子であり得るか及び／又は孢子形成性であり得る。様々な実施形態では、前記細菌混合物中の複数の前記細菌株（例えば、全ての細菌株）は、非病原性細菌であり得る。

10

【0021】

様々な実施形態では、医薬組成物は、例えばヒト対象などの対象の消化管、対象の尿生殖器管、及び／又は対象の血流中の病原体（例えば、抗生物質耐性菌（A R B））を除菌及び／又は根絶することができる。

【0022】

様々な態様では、本発明は、1種類又は複数種類の病原体による感染を治療する方法に関する。前記方法は、本明細書に開示された態様又は実施形態のいずれかの有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象（例えば、ヒト対象）に投与することを含む。

20

【0023】

様々な実施形態では、前記1種類又は複数種類の病原体が、前記対象の消化管、前記対象の尿生殖器管、及び／又は前記対象の血流に感染／又は定着している。様々な実施形態では、有効量の前記医薬組成物を投与することにより、前記1種類又は複数種類の病原体を除菌し、及び／又は前記1種類又は複数種類の病原体を根絶する。様々な実施形態では、前記方法により治療される前記1種類又は複数種類の病原体は、エロモナス・ハイドロフィラ（*Aeromonas hydrophila*）、バチルス・セレウス（*Bacillus cereus*）などのバチルス属（*Bacillus*）、ビフィドバクテリウム属（*Bifidobacterium*）、ボルデテラ属（*Bordetella*）、ボレリア属（*Borrelia*）、ブルセラ属（*Bruceella*）、バークホルデリア属（*Burkholderia*）、クロストリディオイデス・ディフィシル（*C. difficile*）、カンピロバクター・フェタス（*Campylobacter fetus*）及びカンピロバクター・ジェジュニ（*Campylobacter jejuni*）などのカンピロバクター属（*Campylobacter*）、クラミジア属（*Chlamydia*）、クラミドフィラ属（*Chlamydophila*）、クロストリジウム・ボツリヌム（*Clostridium botulinum*）、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）、及びクロストリジウム・パーFRINGENS（*Clostridium perfringens*）などのクロストリジウム属（*Clostridium*）、コリネバクテリウム属（*Corynebacterium*）、コクシエラ属（*Coxiella*）、エーリキア属（*Ehrlichia*）、カルバペネム耐性腸内細菌（*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*、CRE）及び基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌（*Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae*、ESBL-E）などの腸内細菌（*Enterobacteriaceae*）、フルオロキノロン耐性腸内細菌（*fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae*）、バンコマイシン耐性腸球菌（*vancomycin-resistant enterococcus spp.*）、基質特異性拡張型ラクタマーゼ耐性腸球菌（*extended spectrum beta-lactam resistant Enterococci*、ESBL）、及びバンコマイシン耐性腸球菌（*vancomycin-r*

30

40

50

esistant Enterococci、VRE)などの腸球菌属(Enterococcus)、腸管凝集性大腸菌(enteroaggregative Escherichia coli)、腸管出血性大腸菌(enterohemorrhagic Escherichia coli)、腸管侵入性大腸菌(enteroinvasive Escherichia coli)、腸管病原性大腸菌(enteropathogenic E. coli)、毒素原性大腸菌(enterotoxigenic Escherichia coli(限定されるものではないがLT及び/又はSTなど))、大腸菌O157:H7(Escherichia coli O157:H7)、及び多剤耐性大腸菌などのエシェリキア属(Escherichia)、フランシセラ属(Francisella)、ヘモフィルス属(Haemophilus)、ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter pylori)などのヘリコバクター属(Helicobacter)、クレブシエラ・ニューモニエ(Klebsiella pneumonia)及び多剤耐性クレブシエラ菌などのクレブシエラ属(Klebsiella)、レジオネラ属(Legionella)、レプトスピラ属(Leptospira)、リステリア・モノサイトゲネス(Listeria monocytogenes)などのリステリア属(Listeria)、モルガネラ属(Morganella)、マイコバクテリウム属(Mycobacterium)、マイコプラズマ属(Mycoplasma)、ナイセリア属(Neisseria)、オリエンティア属(Orientia)、プレシオモナス・シゲロイデス(Plesiomonas shigelloides)、抗生物質耐性プロテオバクテリア属(Antibiotic-resistant Proteobacteria)、プロテウス属(Proteus)、シュードモナス属(Pseudomonas)、リケッチア属(Rickettsia)、パラチフス菌(Salmonella paratyphi)、サルモネラ属菌(Salmonella spp.)、及びチフス菌(Salmonella typhi)などのサルモネラ属(Salmonella)、赤痢菌(Shigella spp)などのシゲラ属(Shigella)、黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)及びスタフィロコッカス属菌(Staphylococcus spp.)などのスタフィロコッカス属(Staphylococcus)、ストレプトコッカス属(Streptococcus)、トレポネマ属(Treponema)、コレラ菌(Vibrio cholerae)、腸炎ビブリオ(Vibrio parahaemolyticus)、ビブリオ属菌(Vibrio spp.)、及びビブリオ・バルニフィカス(Vibrio vulnificus)などのビブリオ属(Vibrio)、及びエルシニア・エンテロコリチカ(Yersinia enterocolitica)などのエルシニア属(Yersinia)のうち1又は複数を含む。前記1種類又は複数種類の病原体の少なくとも1つは、抗生物質耐性菌(ARB)、例えば、抗生物質耐性プロテオバクテリア(Antibiotic-resistant Proteobacteria)、バンコマイシン耐性腸球菌(Vancomycin Resistant Enterococcus、VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae、CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌、又は基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌(Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae、ESBL-E)であり得る。

【0024】

様々な態様では、本発明は、1種類又は複数種類の病原体による感染を予防する方法に関する。前記方法は、本明細書に開示された態様又は実施形態のいずれかの有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象(例えば、ヒト対象)に投与することを含む。

【0025】

様々な実施形態では、前記1種類又は複数種類の病原体に、前記対象の消化管、前記対象の尿生殖器管、及び/又は前記対象の血流がまだ感染及び/又は定着していない。様々な実施形態では、有効量の前記医薬組成物を投与することにより、感染及び/又はコロニ

ー形成が防止される。様々な実施形態では、前記１種類又は複数種類の病原体が、前記対象の消化管に感染及び／又は定着しているが、前記対象の尿生殖器管及び／又は前記対象の血流に感染及び／又は定着していない。様々な実施形態では、有効量の前記医薬組成物を投与することにより、前記対象の尿生殖器管及び／又は前記対象の血流の感染及び／又はコロニー形成を防ぐ。

【００２６】

様々な実施形態では、前記対象が、前記１種類又は複数種類の病原体が感染又は定着している対象と直接的又は間接的に接触している。

【００２７】

様々な実施形態では、前記１種類又は複数種類の病原体は、エロモナス・ハイドロフィラ (*Aeromonas hydrophila*)、バチルス・セレウス (*Bacillus cereus*) などのバチルス属 (*Bacillus*)、ビフィドバクテリウム属 (*Bifidobacterium*)、ボルデテラ属 (*Bordetella*)、ボレリア属 (*Borrelia*)、ブルセラ属 (*Brucella*)、バークホルデリア属 (*Burkholderia*)、クロストリディオイデス・ディフィシル (*C. difficile*)、カンピロバクター・フェタス (*Campylobacter fetus*) 及びカンピロバクター・ジェジュニ (*Campylobacter jejuni*) などのカンピロバクター属 (*Campylobacter*)、クラミジア属 (*Chlamydia*)、クラミドフィラ属 (*Chlamydophila*)、クロストリジウム・ボツリヌム (*Clostridium botulinum*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、及びクロストリジウム・パーフリンジェンス (*Clostridium perfringens*) などのクロストリジウム属 (*Clostridium*)、コリネバクテリウム属 (*Corynebacterium*)、コクシエラ属 (*Coxiella*)、エーリキア属 (*Ehrlichia*)、カルバペネム耐性腸内細菌 (*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*、CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌 (*fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae*) 及び基質特異性拡張型 ラクタマーゼ産生腸内細菌 (*Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae*、ESBL-E) などの腸内細菌 (*Enterobacteriaceae*)、バンコマイシン耐性腸球菌 (*vancomycin-resistant enterococcus spp.*)、基質特異性拡張型 ラクタマーゼ耐性腸球菌 (*extended spectrum beta-lactam resistant Enterococci*、ESBL)、及びバンコマイシン耐性腸球菌 (*vancomycin-resistant Enterococci*、VRE) などの腸球菌属 (*Enterococcus*)、腸管凝集性大腸菌 (*enteroaggregative Escherichia coli*)、腸管出血性大腸菌 (*enterohemorrhagic Escherichia coli*)、腸管侵入性大腸菌 (*enteroinvasive Escherichia coli*)、腸管病原性大腸菌 (*enteropathogenic E. coli*)、毒素原性大腸菌 (*enterotoxigenic Escherichia coli* (限定されるものではないがLT及び／又はSTなど))、大腸菌 O157:H7 (*Escherichia coli* O157:H7)、及び多剤耐性大腸菌などのエシェリキア属 (*Escherichia*)、フランシセラ属 (*Francisella*)、ヘモフィルス属 (*Haemophilus*)、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) などのヘリコバクター属 (*Helicobacter*)、クレブシエラ・ニューモニエ (*Klebsiella pneumonia*) 及び多剤耐性クレブシエラ菌などのクレブシエラ属 (*Klebsiella*)、レジオネラ属 (*Legionella*)、レプトスピラ属 (*Leptospira*)、リステリア・モノサイトゲネス (*Listeria monocytogenes*) などのリステリア属 (*Listeria*)、モルガネラ属 (*Morganella*)、マイコ

バクテリウム属 (*Mycobacterium*)、マイコプラズマ属 (*Mycoplasma*)、ナイセリア属 (*Neisseria*)、オリエンティア属 (*Orientia*)、プレシオモナス・シゲロイデス (*Plesiomonas shigelloides*)、抗生物質耐性プロテオバクテリア属 (*Antibiotic-resistant Proteobacteria*)、プロテウス属 (*Proteus*)、シュードモナス属 (*Pseudomonas*)、リケッチア属 (*Rickettsia*)、パラチフス菌 (*Salmonella paratyphi*)、サルモネラ属菌 (*Salmonella* spp.)、及びチフス菌 (*Salmonella typhi*) などのサルモネラ属 (*Salmonella*)、赤痢菌 (*Shigella* spp.) などのシゲラ属 (*Shigella*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 及びスタフィロコッカス属菌 (*Staphylococcus* spp.) などのスタフィロコッカス属 (*Staphylococcus*)、ストレプトコッカス属 (*Streptococcus*)、トレポネーマ属 (*Treponema*)、コレラ菌 (*Vibrio cholerae*)、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*)、ビブリオ属菌 (*Vibrio* spp.)、及びビブリオ・バルニフィカス (*Vibrio vulnificus*) などのビブリオ属 (*Vibrio*)、及びエルシニア・エンテロコリチカ (*Yersinia enterocolitica*) などのエルシニア属 (*Yersinia*) のうち1又は複数を含む。前記1種類又は複数種類の病原体の少なくとも1つは、抗生物質耐性菌 (ARB)、例えば、抗生物質耐性プロテオバクテリア (*Antibiotic-resistant Proteobacteria*)、バンコマイシン耐性腸球菌 (*Vancomycin Resistant Enterococcus*、VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌 (*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*、CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌、又は基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌 (*Extended Spectrum Beta-Lactamase producing Enterobacteriaceae*、ESBL-E) であり得る。

【0028】

様々な実施形態では、必要とする対象が慢性腎臓病若しくはがんを有し、且つ/又は臓器移植を受けたものとする。

【0029】

様々な実施形態では、必要とする対象は、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法を受けた、受けている、又は受けるであろう。したがって、前記医薬組成物は、抗がん治療薬の副作用及び/又は抗がん療法の副作用を低減、治療、又は予防すること、及び/又は抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の有効性を高めることに使用される。前記抗がん療法は、手術、放射線療法、化学療法 (ホルモン療法を含む)、及び/又は標的療法 (免疫療法を含む) であってもよい。前記必要とする対象は、腸内細菌叢異常に引き起こされる又は関連した抗がん療法の副作用を患っている。

【0030】

本発明の一態様は、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の有効性を高める方法を提供する。前記方法は、本明細書に開示されるように細菌混合物を含む有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。前記医薬組成物は、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の前後及び/又は同時に投与される。

【0031】

前記必要とする対象は、外来患者である、入院している、及び/又は長期介護施設にいてもよい。

【0032】

前記必要とする対象は、血流感染 (BSI)、カテーテル又は血管内ライン感染 (例えば、中心静脈カテーテル感染)、慢性炎症性疾患、髄膜炎、呼吸器関連肺炎などの肺炎、皮膚及び軟部組織の感染、手術部位感染、尿路感染 (例えば、抗生物質耐性尿路感染又はカテーテル関連尿路感染)、創傷感染、及び/又はその他の公知の感染 (抗生物質耐性感

染症でも抗生物質感受性感染症でもよい)を有するか又はそのリスクを有する。

【0033】

本明細書に開示される任意の態様又は実施形態は、本明細書に開示される任意の他の態様又は実施形態と組み合わせることができる。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、Green Genes データベース内の全ての操作的分類単位(OTU)のうち、健康なヒトの腸には見られないOTU、ヒトの腸に見られるが表5には含まれないOTU、及び健康なヒトの腸に見られ表5に含まれるOTUの割合(%)を示した図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0035】

本発明は、部分的には、共生細菌株の特定の混合物(無選抜の又は実質的に完全な糞便微生物叢調製物を含む)は、例えば、不適切な広域抗生物質の使用、院内感染、又は以前若しくは現在の抗がん療法によって引き起こされる、抗生物質耐性腸内病原体を除菌及び/又は根絶することができるという発見に基づく。したがって、除菌のための新しい抗生物質を開発する代わりに、本発明は、部分的には、ヒトマイクロバイーム(微生物叢)によって自然に提示される、A R B コロニー形成に対する抵抗性を回復することにより、腸内細菌叢異常を治療する新規治療薬を含む。したがって、本発明は、抗生物質耐性に対抗するための、新しい抗生物質を探索及び使用するより効果的な長期戦略である。さらに、前記細菌混合物は、例えば、がん細胞に対する免疫応答をシミュレートすることにより、抗がん療法の有効性を高めることができ、例えば、除菌の促進及び/又は様々な病原菌の根絶及び/又は抗がん療法を受けた後に、腸内微生物叢の修復/再増殖をすることにより、抗がん療法の副作用の重症度を低下させるか副作用を排除することができる。したがって、本発明の細菌混合物は、がん関連の用途にも有用である。

20

【0036】

細菌株の混合物

本発明は、腸に導入され、様々な病原性細菌の除菌及び/又は根絶を促進する細菌株の混合物の医薬組成物に関する。前記病原性細菌は、特に、抗生物質耐性プロテオバクテリア(*Proteobacteria*)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌(CRE)、フルオロキノロン耐性腸内細菌、又は基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌(ESBL-E)などの抗生物質耐性コロニー形成病原体を含むが、これらに限定されない。

30

【0037】

実施形態では、理論に縛られることを望むものではないが、本発明の細菌株の混合物は、1又は複数のメカニズムを通じて患者を保護するように作用する。例えば、1番目のメカニズムは、分泌物の産生による病原菌の直接的な阻害であり、2番目のメカニズムは、腸内の栄養素の競合によるものである。

【0038】

本発明は、血液透析における慢性腎臓病、腫瘍学、及びA R B コロニー形成及びB S I のリスクが高い固形臓器移植患者などの患者集団にも有用である。本発明は、外来患者であるか、入院しているか、且つ/又は長期介護施設にいる患者にも有用である。

40

【0039】

本発明の細菌株の混合物は、経口(例えば、カプセルで)、N D / N G チューブを介して、腔内(例えば、腔坐剤として)、又は結腸内視鏡検査を含む様々な方法で患者に送達することができる。混合物は、純粋な及び/又は単離された培養物、凍結乾燥細菌及び水溶液、孢子、及びより広範な細菌の群落又は混合物(例えば、由来材料に含まれる細菌及び単一の健康な糞便ドナーの実質的に完全な糞便微生物叢を含む自然群落の混合物)の一部としてのものを含む、多数の製剤に製剤化できる。

【0040】

50

実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、実質的に完全な糞便微生物叢調製物（例えば、単一の健康なドナーから）である。実質的に完全な糞便微生物叢調製物は、通常、1人又は複数人の健康なヒトの糞便中に見られる機能性微生物の完全な補完物を含む。

【0041】

実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、1人の健康なヒトの糞便又は複数の健康なヒトドナーの糞便に見られる機能性微生物の完全な補完物を含む。実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、1人の健康なヒトの糞便又は複数の健康なヒトドナーの糞便中に見られる機能性微生物の完全な補完物を含み、さらに、表5に記載の操作的分類単位（OTU）のいずれか一つの16S rRNA配列及び/又は表6に記載される属のいずれか1つのOTUの16S rRNA配列に対して約97%超の同一性（例えば、約98%、99%、99.5%、又は100%の同一性）を有する16S rRNA配列を含む少なくとも1種類の細菌株を含む。換言すれば、表5に記載の操作的分類単位（OTU）のいずれか一つ又は表6に記載される属のいずれか1つのOTUの16S rRNA配列に対して約97%超の同一性を有する16S rRNA配列を含む前記細菌混合物中の少なくとも1種類の細菌株を含む細菌混合物は、本明細書に開示されるように、機能性微生物の完全な補完物をさらに含むことができ得る。

【0042】

実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、1人の健康なヒトの糞便又は複数の健康なヒトドナーの糞便に見られる機能性微生物の「完全ではない補完物」を含む。この場合、少なくとも1つの機能性微生物が完全な補完物から省略されている。実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、1人の健康なヒトの糞便又は複数の健康なヒトドナーの糞便中に見られる機能性微生物の完全ではない補完物を含み、さらに、表5に記載の操作的分類単位（OTU）のいずれか一つの16S rRNA配列及び/又は表6に記載される属のいずれか1つのOTUの16S rRNA配列に対して約97%超の同一性（例えば、約98%、99%、99.5%、又は100%の同一性）を有する16S rRNA配列を含む少なくとも1種類の細菌株を含む。換言すれば、表5に記載のOTUのいずれか一つ又は表6に記載される属のいずれか1つのOTUの16S rRNA配列に対して約97%超の同一性を有する16S rRNA配列を含む前記細菌混合物中の少なくとも1種類の細菌株を含む細菌混合物は、本明細書に開示されるように、機能性微生物の完全ではない補完物をさらに含むことができ得る。

【0043】

様々な実施形態では、本発明の細菌株は、1人又は複数人のヒトから単離又は純化された細菌を含む。様々な実施形態では、本細菌株の混合物は、1人又は複数人のヒトから単離又は純化されている。例えば、単離又は純化は、1人又は複数人のヒトの糞便からのものであってもよい。さらに、単離又は純化は、消化管内の液体の吸引物又は消化管内の部位からの粘膜生検物であり得る。

【0044】

様々な実施形態では、本発明の細菌株は、その由来材料から単離又は純化される、すなわち、最初に産生された際に関連付けられていた成分の少なくとも一部から分離される（例えば、糞便などの天然物から単離された場合、前記細菌株は繊維や粗い粒子状物質から単離できる）。他の実施形態では、実験環境で前記細菌株が単離され（例えば、実験用ストックから、関連する培地及び無機質から前記細菌を単離できる）及び/又は人によって生産、調製、純化、及び/又は製造された場合。細菌株は、最初に関連付けられていた他の成分の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%又はそれ以上から分離してもよい。いくつかの実施形態では、細菌株の純度は、約80%超、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、又は約99%超である。

【0045】

実施形態では、細菌混合物の細菌株は、ヒトの糞便から直接得られる。これらの実施形

態では、糞便は1人又は複数人のヒトから採取され、経口送達及び／又は消化管への送達に適した製剤が調製されるまで最終的に処理される。

【0046】

様々な実施形態では、糞便は1人又は複数人のヒトから採取され、経口送達及び／又は経膈送達に適した製剤が調製されるまで最終的に処理される。かかる製剤の例は、膈坐剤である。

【0047】

他の実施形態では、細菌混合物中のいくつかの細菌株は、ヒトの糞便から間接的に得られ、及び／又はヒトの糞便から独立して取得される（例えば、細菌細胞バンク又は実験用ストックから）。間接的に取得した場合、ヒトの糞便からの細菌株を培養し、細菌を増殖させてから単離及び／又は純化する。単離／純化された細菌は、ヒトの糞便から直接得られた細菌株を含む細菌混合物に導入することができる。あるいは、複数の単離／純化された細菌は、ヒトの糞便から間接的に得られた、又はヒトの糞便から独立して得られた細菌株のみを含む定義された細菌混合物に組み合わせることができる。

10

【0048】

様々な実施形態では、ヒトの糞便は、スクリーニングされた資格のあるドナーから取得される。

【0049】

実施形態では、資格のあるドナーは、本明細書に開示されるように、1人又は複数人の健康なヒトの糞便中に見られる機能性微生物の完全な補完物を有する糞便を提供する。

20

【0050】

実施形態では、資格のあるドナーは、表5に記載の操作的分類単位（OTU）のいずれか一つの16S rRNA配列及び／又は表6に記載される属のいずれか1つのOTUの16S rRNA配列に対して約97%超の同一性（例えば、約98%、99%、99.5%、又は100%の同一性）を有する16S rRNA配列を含む少なくとも1種類の細菌株（例えば、複数の細菌株）を有する糞便を提供する。さらに、資格のあるドナーは、本明細書の他の記載に開示されているように、感染症に関連することが知られている細菌株を実質的に有さない糞便を提供する。

【0051】

本発明の実施形態では、ドナー候補（potential donor）は、以下を介してスクリーニングされる。（1）初期予備スクリーニング：登録前に、ドナー候補（例えば、約18歳～約50歳）は、適格性を評価するために、ドナー健康アンケート（Donor Health Questionnaire、DHQ）から選択された質問のサブセットを含む予備スクリーニングを受ける、及び／又は（2）ドナー対面インタビュー：ドナー候補が最初の予備審査に合格した場合、当該ドナーは医療専門家との面接及び臨床評価を受ける。このインタビューの一環として、ドナー候補はインフォームドコンセント及び真実で正確かつ完全な情報を提供することを証明するドナー宣誓供述書の全てに記入する。DHQ、対面インタビュー、及び臨床評価により、ドナーとしてドナー候補の適格性が決定される。

30

【0052】

DHQ及び臨床評価は、ドナーになる（例えば、一時的及び永続的に）ことを除外する関連する基準を特定する。DHQの対象となる3つのカテゴリーの基準は以下を含む：（1）感染性の危険因子、例えば、多剤耐性生物（multi-drug resistance organism、MDRO）の要因のリスク、ハイリスクの性的行動、違法薬物の使用を含む社会歴、ハイリスクの渡航歴（現行の国際SOS（ISOS）ガイドラインで定義されているように、ドナー候補がハイリスク又は非常にハイリスクな地域に渡航した場合の12か月の除外を含む）；（2）潜在的な微生物叢が介在する状態及び一般的な健康状態、例えば、胃腸の併存疾患、代謝併存疾患、神経学的併存疾患、精神医学的併存疾患、慢性疼痛症候群、感染症、自己免疫疾患、アトピー／喘息／アレルギー（食物その他）、悪性腫瘍、手術／その他の治療歴、現在の症状（排便習慣を含む）、抗菌療法を

40

50

含む薬物療法、食生活、及び家族歴；及び（３）女性ドナー候補のための妊娠及び母乳育児の状態。実施形態では、前記臨床評価は、例として、体温、血圧、心拍数、呼吸数、腰囲、及び体格指数（body mass index、BMI）を含むバイタルサインの測定を含む。

【0053】

実施形態において、DHQは、血液ドナー候補をスクリーニングするために赤十字社によって使用されるものに類似している（必要に応じて、少ない又は追加の質問を伴う）。

【0054】

DHQ、対面インタビュー結果、及び臨床評価に基づいてドナーになる適格性を有するドナー候補は、一連の血清学的、糞便、及び鼻腔スワブスクリーニング／検査を受ける。血清学的、糞便、及び鼻腔スワブ検査／スクリーニングは、診断検査室、例えば、臨床検査室改善法（Clinical Laboratory Improvement Amendments、CLIA）認定診断検査室と組み合わせて実施される。

10

【0055】

表１は、様々な実施形態のドナースクリーニングプロセスの一環として実施された、例示的な血清学的、糞便、及び鼻腔スワブスクリーニング／検査の概要を提示する。スクリーニング／検査は、当技術分野で周知の条件下で実施され、非限定的な例としてはたとえば、Ｃ型肝炎は免疫測定法（IA）で検出可能であり、志賀毒素は酵素免疫測定法（EIA）で検出可能であり、クロストリジウム・ディフィシルはリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）で検出可能である。

20

【0056】

【表 1】
例示的な血清学的、糞便、及び鼻腔スワブスクリーニング／検査

	病原体	
血清学的検査	H I V 1 / 2	
	A 型肝炎	
	B 型肝炎	
	C 型肝炎	
	梅毒トレポネーマ	
	ストロングロイデス属（線虫）	
糞便検査	多剤耐性生物	VRE
		CRE
		FRE
		ESBL
	<i>Salmonella</i> spp	
	<i>Shigella</i> spp	
	<i>Campylobacter</i> spp	
	<i>Vibrio</i> spp	
	<i>Rotavirus</i> A	
	<i>Cryptosporidium</i> spp	
	Shiga	
	<i>Giardia lamblia</i>	
	<i>Adenovirus</i>	
	<i>Norovirus</i>	
	<i>Clostridium difficile</i> (例えば、B 毒素の産生株)	
	<i>Cryptosporidium</i> spp	
	<i>Helicobacter pylori</i>	
	卵及び寄生虫	
	<i>Cyclospora</i> and <i>Isospora</i>	
	Microsporidia	
	ブリストル便性状評価	
鼻腔スワブ	多剤耐性生物	VRE
		CRE
		FRE
		MRSA
		ESBL

VRE＝バンコマイシン耐性腸球菌

CRE＝カルバペネム耐性腸内細菌

ESBL＝基質特異性拡張型βラクタマーゼ

FRE＝フルオロキノロン耐性腸内細菌

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、感染性疾患の検査／スクリーニングで陽性の結果が得られた場合、例えば表 1 に記載される病原体の 1 つが原因である場合、ドナー候補は除外される。いくつかの実施形態では、H I V - 1 / 2、B 型肝炎、C 型肝炎の検査で陽性であるド

10

20

30

40

50

ナー候補は、糞便提供から無期限に除外される。

【0058】

いくつかの実施形態では、A型肝炎、梅毒トレポネーマ、又はストロンギロイデス属（線虫）の検査で陽性であるドナー候補は、治療が完了し、症状が軽快し、症状が再発しなくなった後8週間まで糞便提供を延期する。

【0059】

いくつかの実施形態では、アデノウイルス（*Adenovirus*）、カンピロバクター属菌（*Campylobacter* spp）、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）、B毒素（*toxin B*）、クリプトスポリジウム属菌（*Cryptosporidium* spp）、シクロスポラ属（*Cyclospora*）及びイソスポラ属（*Isospora*）、ランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）、プロテウス属（*Proteus*）、モルガネラ属（*Morganella*）、ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*）、微孢子虫（*Microsporidia*）、ノロウイルス（*Norovirus*）、卵（*Ova*）及び寄生虫（*parasites*）、サルモネラ属菌（*Salmonella* spp）、志賀毒素（*Shiga*）、シゲラ属菌（*Shigella* spp）、又はビブリオ属菌（*Vibrio* spp）の検査で陽性であるドナー候補は、直ちに保留（*hold*）になり、症状の軽快、治療の完了、及び再発無しとなってから8週間延期（*deferred*）される。スクリーニングされたドナーは、上記のいずれかに起因する症状の軽快、治療の完了、及び再発無しとなってから8週間延期され、組入れの評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

10

20

【0060】

いくつかの実施形態では、ロタウイルスの検査で陽性であるドナー候補は、直ちに提供保留となり、確認検査を再度受ける。陽性と確認された場合、これらのドナーは8週間の間、提供不適格とされる。ロタウイルスにより8週間延期されたスクリーニングされたドナーは、組入れの評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

【0061】

いくつかの実施形態では、多剤耐性生物（MDRO）、例えばバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、カルバペネム耐性腸内細菌（CRE）、フルオロキノロン耐性腸内細菌（FRE）、及び基質特異性拡張型ラクタマーゼ（ESBL）の検査で陽性であるドナー候補は、直ちに保留になり、症状又は再発のない治療/除菌の成功後8週間延期される。上記のいずれかに起因する症状又は再発のない治療/除菌の成功後8週間延期されたスクリーニングされたドナーは、組入れ評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の検査で陽性であるドナー候補は、直ちに保留になり、症状又は再発のない治療/除菌の成功後8週間延期される。上記のいずれかに起因する症状又は再発のない治療/除菌の成功後8週間延期されたスクリーニングされたドナーは、組入れ評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

40

【0063】

いくつかの実施形態では、ドナー候補は、肝機能パネル、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アルブミン、ビリルビン（総、直接、又は間接ビリルビン）、及び鑑別を伴う全血球計算（CBC）のアッセイを含み得る追加のスクリーニングのために試料を提出する場合がある。これらの追加スクリーニングアッセイの結果が正常範囲外であるドナー（例えば、表2を参照）は、糞便提供に不適格である。

【0064】

【表 2】

全血球計算 (Complete Blood Count、CBC)
及び肝機能パネル (HFP) の例示的な低閾値及び高閾値

検査	カテゴリー	低値	高値	単位
CBC	白血球 (WBC)	3.8	10.8	$\times 10^3/\mu\text{L}$
CBC	赤血球 (RBC)	4.20	5.80	$\times 10^6/\mu\text{L}$
CBC	ヘモグロビン	13.2	17.1	g/dL
CBC	ヘマトクリット	38.5	50.0	%
CBC	平均赤血球容積 (MCV)	80	100	fL
CBC	平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	27.0	33.0	pg
CBC	平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	32.0	36.0	g/dL
CBC	赤血球容積分布幅 (RDW)	11	15	%
CBC	血小板	140	400	$\times 10^3/\mu\text{L}$
CBC	平均血小板容積 (MPV)	7.5	11.5	fL
CBC	絶対好中球数	1500	7800	細胞/ μL
CBC	絶対リンパ球数	850	3900	細胞/ μL
CBC	絶対単球数	200	950	細胞/ μL
CBC	絶対好酸球数	15	500	細胞/ μL
CBC	絶対好塩基球数	0	200	細胞/ μL
HFP	血清中総タンパク質	6.1	8.1	g/dL
HFP	血清アルブミン	3.6	5.1	g/dL
HFP	総ビリルビン	0.2	1.2	mg/dL
HFP	直接ビリルビン	0.00	0.20	mg/dL
HFP	間接ビリルビン	0.2	1.2	mg/dL
HFP	血清アルカリホスファターゼ	40	115	U/L
HFP	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)	10	40	U/L
HFP	アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)	9	46	U/L

10

20

【0065】

異常なアッセイ結果の原因が感染性であるか、ドナー又はFMTレシピエントの健康を損なう可能性があることが判明した場合、当該ドナーは臨床使用のための糞便の提供から除外されてもよい。異常な読み取りの原因が臨床的に重要ではなく、FMTレシピエントに脅威を与えないと判断された場合、例えば、結果は偶発的アーチファクトであるか、ギルバート症候群によるものである場合、ドナーは登録/再登録の対象となり得る。

30

【0066】

他のスクリーニング又は検査を使用して、ドナー候補を除外又は含めることもできる。

【0067】

いくつかの実施形態では、ドナー候補は、サイトメガロウイルス (CMV) 及びエプスタイン・バーウイルス (EBV) の一方又は両方に対して陽性である場合がある。多くの免疫不全患者 (Kelly et al., 2014) 及び固形臓器移植患者 (Fischer et al., 2017) を含む、成人のドナーからFMTを受けた人々 (Wang et al., 2016) にはCMV又はEBV感染の報告例はない。

【0068】

いくつかの実施形態では、ドナー候補は、リステリア・モノサイトゲネス (Listeria monocytogenes) に対して陽性であり得る。実施形態では、提供された材料及び/又は血清学的試料は、ドナーがリステリア・モノサイトゲネス感染症の症状を示さない限り、リステリア・モノサイトゲネスについて検査されない。

40

【0069】

いくつかの実施形態では、糞便の提供イベントの前後に、事前にスクリーニングされたドナーは再びDHQを完了する。ドナーの適格性は、このアンケートで何らかの肯定的な回答がある場合にさらに評価される。除外基準にかかる健康状態の何らかの変化をドナーの回答が示している場合、提供された材料は破棄される。ドナーのDHQ結果が除外 (exclusion) を示していない場合、容器及びその中に含まれる糞便材料が処理される。

【0070】

50

いくつかの実施形態では、ドナーは、ドナーの健康を確保するために、糞便の提供の前に対面臨床健康診断を完了することがある。ドナーの健康状態が良好でない場合、提供材料は破棄される場合がある。

【0071】

いくつかの実施形態では、ドナーは一般的に健康であり、かかる健康と一致する微生物叢を有する。多くの場合、前記ドナーは糞便提供前の一定期間内に抗生物質化合物を投与されていない。

【0072】

いくつかの実施形態では、ドナーは、過敏性腸疾患（例えば、クローン病や潰瘍性大腸炎）、過敏性腸症候群、セリアック病、結腸直腸がん、又はこれらの疾患の家族歴を有さない。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、ドナーは、特定の属及び／又は種（それらの属又は種を含む治療用組成物の有効性を高める）の存在について選択される。いくつかの実施形態では、好ましいドナーは、孢子の濃度が比較的高い糞便材料を提供する。いくつかの実施形態では、好ましいドナーは、高められた有効性を有する孢子を含む糞便材料を提供する。

【0074】

いくつかの実施形態では、提供された糞便材料又は提供された糞便の試料は、追加スクリーニングに使用できる。追加スクリーニングは、肝機能パネル、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アルブミン、ビリルビン（総、直接、又は間接ビリルビン）、及び鑑別を伴う全血球計算（CBC）のアッセイを含み得る。これらの追加スクリーニングアッセイの結果が正常範囲外であるドナー（例えば、表2を参照）は、提供材料が破棄される場合がある。

20

【0075】

一時的又は永続的にドナーを除外するために、他のスクリーニングや検査も使用可能である。

【0076】

いくつかの実施形態では、A型肝炎、梅毒トレポネーマ、又はストロングロイデス属（線虫）の検査で陽性であるドナーは、治療が完了し、症状が軽快し、症状が再発しなくなった後8週間まで糞便提供を延期する。影響を受けた提供材料は破壊される。スクリーニングされたドナーは、上記のいずれかに起因する症状の軽快、治療の完了、及び再発無しとなってから8週間延期され、ドナーとしての復帰の評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、アデノウイルス、カンピロバクター属菌、クロストリジウム・ディフィシル、B毒素、クリプトスポリジウム属菌、シクロスポラ属及びイソスポラ属、ランブル鞭毛虫、プロテウス属、モルガネラ属、ヘリコバクター・ピロリ、微孢子虫、ノロウイルス、卵及び寄生虫、サルモネラ属菌、志賀毒素、シゲラ属菌、又はビブリオ属菌の検査で陽性であるドナーは、直ちに保留になり、症状の軽快、治療の完了、及び再発無しとなってから8週間延期される。影響を受けた提供材料は破棄される。スクリーニングされたドナーは、上記のいずれかに起因する症状の軽快、治療の完了、及び再発無しとなってから8週間延期され、ドナーとしての復帰の評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、ロタウイルスの検査で陽性であるドナーは、直ちに提供保留となり、確認検査が再度実施されることになる。陽性と確認された場合、これらのドナーは、提供材料を破棄され、8週間は提供不適格となる。ロタウイルスにより8週間延期されたスクリーニング被験者ドナーは、ドナーとしての復帰の評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

50

【 0 0 7 9 】

多剤耐性生物 (M D R O)、例えばバンコマイシン耐性腸球菌 (V R E)、カルバペネム耐性腸内細菌 (C R E)、フルオロキノロン耐性腸内細菌 (F R E)、及び基質特異性拡張型 ラクタマーゼ (E S B L) の検査で陽性であるドナーは、直ちに保留になり、症状又は再発のない治療 / 除菌の成功後 8 週間延期される。影響を受けた提供材料は破棄される。上記のいずれかに起因する症状又は再発のない治療 / 除菌の成功後 8 週間延期されたスクリーニングされたドナーは、ドナーとしての復帰の評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) の検査で陽性であるドナーは、直ちに保留になり、症状又は再発のない治療 / 除菌の成功後 8 週間延期される。影響を受けた提供材料は破棄される。上記のいずれかに起因する症状又は再発のない治療 / 除菌の成功後 8 週間延期されたスクリーニングされたドナーは、ドナーとしての復帰の評価のための全スクリーニングを再度受ける場合がある。

10

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、ドナーは、サイトメガロウイルス (C M V) 及びエプスタイン・バーウイルス (E B V) の一方又は両方に対して陽性である場合がある。多くの免疫不全患者 (K e l l y e t a l . 2 0 1 4) 及び固形臓器移植患者 (F i s c h e r e t a l . 2 0 1 7) を含む、成人のドナーから F M T を受けた人々 (W a n g e t a l . 2 0 1 6) には C M V 又は E B V 感染の報告例はない。

20

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、ドナーは、H I V セロコンバージョンの説明責任として最後の提供から約 2 1 日後、例えば 2 週間後 ~ 1 か月後、又はそれ以上の後、血液検査を受ける。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、ドナーは、リステリア・モノサイトゲネス (L i s t e r i a m o n o c y t o g e n e s) に対して陽性であり得る。実施形態では、提供材料及び / 又は血清学的試料は、ドナーがリステリア・モノサイトゲネス感染症の症状を示さない限り、リステリア・モノサイトゲネスについて検査されない。

30

【 0 0 8 4 】

実施形態では、提供材料の処理は、糞便材料の便通 (p a s s a g e) の 6 時間以内に開始する。糞便処理前の経過時間を記録する場合もある。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、提供材料は、ブリストル便性状スケールを使用して、及び / 又は血便、下血、粘液、及び / 又は脂肪便に対して評価される。提供材料からの試料の収集は、バイオセーフティキャビネット内で行われる場合がある。

【 0 0 8 6 】

ブリストルタイプ 3 未満の糞便及びブリストルタイプ 5 超の糞便は破棄される。

【 0 0 8 7 】

血便、血尿、粘液、及び / 又は脂肪便の徴候を示す糞便は廃棄される。

40

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、提供材料は、約 6 0 日間 (例えば、3 0 ~ 9 0 日間) の「採取期間」の間、そしてドナーが 2 回目の D H Q、2 回目の対面臨床評価、及び / 又は 2 回目の血清学的、糞便、及び / 又は鼻腔スワブ検査に合格するまで (上記のとおり)、隔離される (すなわち、原薬に含まれない、及び / 又は製剤に含まれない)。表 3 を参照。

【 0 0 8 9 】

【表 3】

ドナースクリーニング／検査

パラメーター	受け入れ基準	検査時点	
		採取期間開始	採取期間終了
アンケート及びインタビュー	可	x	x
血清学的検査	感染症パネルでは陰性	x	x
糞便	ウイルス、腸内病原体、寄生虫などのパネルでは陰性	x	x
MDRO	多剤耐性生物のパネルでは陰性	x	x
追加スクリーニング	肝機能パネル及び鑑別を伴う全血球計算では「正常」 ^a	x	x
受け渡し時にドナー健康アンケート（DHQ）完了 ^a	除外基準に関係する問題なし	x	x

a：上記DHQに加えて、ドナーが排便習慣の変化又は他の関連する臨床的要因（例えば、薬や病歴）の変化を含む何らかの異常な症状を経験した場合、当該ドナーは直ちに提供施設に通知する必要がある。完全な健康評価が行われ、症状がFMTレシピエントの健康に影響を与える可能性のある糞便につながる場合、臨床的評価及び／又は糞便及び／又は血液の診断検査によって原因となっている症状の検査が開始されるまで、提供は停止される。影響を受けた材料は破棄される場合がある。一過性の、自己限定性の、軽度の症状の場合、ドナーは症状が軽快した際に適格となり得る。b：表2を参照。

【0090】

【表 4】

提供された材料で実施した性状検査（Physical Testing）

パラメーター	受け入れ基準	判断
ブリストル便性状タイプ	ブリストル便性状タイプは、タイプ3、4、又は5でなければならない	ブリストル便性状タイプ2、3、4、及び5は健康であると見なされる。その範囲を超えるタイプ（タイプ6及び7）は下痢を示す。これらのスツール・タイプは処理されない。 ブリストル便性状タイプ1又は2の糞便は便秘を示すが、硬すぎたり、密度が高すぎて簡単に処理できない。これらの便性状タイプは処理されない。
血便のための糞便スクリーニング	血便を肉眼的に認めない	糞便中の新鮮な血液の存在は、下部消化管の病状（例えば、憩室症及び炎症性腸疾患）、又はそれほど一般的ではないが、活発な上部消化管出血を示す。血便を伴う糞便は処理されない。
下血（メレナ）のための糞便スクリーニング	下血（メレナ）を肉眼的に認めない	糞便中の下血（メレナ）の存在は、上部消化管出血（例えば、消化性潰瘍疾患、胃炎、及び食道静脈瘤）を示す。下血（メレナ）を伴う糞便は処理されない。
粘液のための糞便スクリーニング	粘液を肉眼的に認めない	少量の粘液は正常であるが、糞便中の粘液の存在は、消化管の病状（例えば、炎症性腸疾患及び悪性腫瘍）を示している可能性がある。粘液を伴う糞便は処理されない。
脂肪便のための糞便スクリーニング	脂肪便を肉眼的に認めない	糞便中の脂肪便の存在は、脂肪の吸収不良（例えば、膵臓の機能不全）を示す。脂肪便を伴う糞便は処理されない。

【0091】

いくつかの実施形態では、提供された糞便の微生物叢の生存率は、提供された糞便の試料か、そうでなければ提供された糞便のその他の精製形態、濾液、均質化製品、解凍され

10

20

30

40

50

た中間体、プール材料、及び／又は原薬を培養することにより確認できる。糞便又は糞便由来の製品から微生物叢を培養する方法は、当技術分野で周知である。いくつかの実施形態では、微生物叢は、通常「CDC嫌気性菌5%羊血寒天プレート(CDC Anaerobe 5% Sheep Blood Agar plate)」と称される、偏好性の増殖が遅い必須嫌気性細菌の分離と培養を可能にする米国疾病対策予防センター(CDC)プレート、バクテロイデスの特定の指標種培地であるバクテロイデス胆汁エスクリン(Bacteroides Bile Esculin、BBE)寒天プレート、又はGIFU嫌気性培地(GIFU Anaerobic Medium Agar、GAA)を使用して培養される。いくつかの実施形態では、糞便又は糞便由来の製品内の生存可能で培養可能な細胞の数は、コロニー形成単位(CFU)数の存在によって、例えばドロッププレートCFUアッセイによって確認できる。糞便中又は糞便由来の製品からの生存微生物の多様性を分析することができる。生存微生物の混合又は微生物の多様性は、提供糞便及び原薬の品質のさらなる尺度となる。

10

【0092】

いくつかの実施形態では、提供された糞便の微生物叢の生存率はプロピジウムモノアジド(PMA)シーケンシングによって確認される(Chuet al., "Using Propodium Monoazide Sequencing (PMA-Seq) to Develop Data-Driven Best Practices in Fecal Microbiota Transplantations." Open Forum Infect Dis. Oxford University Press; 2015)。簡潔に述べると、このアプローチは、細胞生存率のハイスループットで培養に依存しない測定を提供する。

20

【0093】

いくつかの実施形態では、細菌は生きた栄養細胞である。いくつかの実施形態では、細菌は孢子を形成することができる。いくつかの実施形態では、細菌は孢子の形態、例えば、生存可能な孢子である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される細菌株の混合物は、生きた栄養細胞及び孢子を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌株の混合物は、生きた栄養細胞を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌株の混合物は、実質的に孢子を含まない。いくつかの実施形態では、細菌株は生きた栄養細胞の形態である。いくつかの実施形態では、細菌株は孢子の形態である。いくつかの実施形態では、細菌株は凍結乾燥細胞の形態である。いくつかの実施形態では、細菌混合物は、1又は複数の生きた栄養細胞、孢子、及び凍結乾燥細胞を含む。

30

【0094】

いくつかの実施形態では、細菌株は非病原性である。例えば、いくつかの実施形態では、細菌株は、生物又は実体を含む宿主生物の疾患、障害、又は状態を引き起こす又は影響を与えることができる生物又は実体を実質的に含まない。例示的な病原菌は、本明細書の他の記載に示される。

【0095】

様々な実施形態では、細菌株の混合物には、患者の消化管に生着できる1又は複数の非病原性細菌株が含まれる。いくつかの実施形態では、細菌株の混合物には、患者の粘膜バリアにコロニーを形成できる1又は複数の非病原性細菌株が含まれる。いくつかの実施形態では、細菌株の混合物には、患者の粘膜バリアの完全性及び機能を維持及び／又は強化する1又は複数の細菌株が含まれる。様々な実施形態では、細菌株の混合物には、病原性感染因子を除菌する1又は複数の細菌株が含まれる。いくつかの実施形態では、細菌株の混合物には、資源(例えば、生態的地位及び／又は栄養素)について病原性感染因子と競合する1又は複数の細菌株が含まれる。別の実施形態では、細菌株の混合物には、腸内での酪酸塩、酢酸塩、及びプロピオン酸塩の1又は複数の産生を促進する1又は複数の細菌株が含まれる。様々な実施形態では、細菌株の混合物には、腸内での短鎖脂肪酸(short-chain fatty acid、SCFA)産生を補う1又は複数の細菌株が含まれる。様々な実施形態では、細菌株の混合物が、腸の粘膜内層におけるFoxp3+細

40

50

胞、例えば、制御性T細胞 (T r e g s) の増殖及び / 又は蓄積を誘発する。様々な実施形態では、細菌株の混合物は、腸内でインターロイキン - 1 0 (I L - 1 0) の増殖及び / 又は蓄積を誘発する。様々な実施形態では、細菌株の混合物は、腸内でインターロイキン - 1 2 (I L - 1 2) 、インターロイキン - 4 (I L - 4) 、及び / 又は インターフェロン (I F N) の増殖及び / 又は蓄積を減少させる。

【 0 0 9 6 】

理論に縛られることを望むものではないが、抗生物質による腸内微生物叢の治療は、腸内の酪酸塩レベルの低下をもたらす可能性がある。酪酸塩は結腸細胞の主要なエネルギー源として機能し、酪酸塩レベルが低下すると、結腸細胞は嫌気性 / 発酵成長に切り替わる。この成長は酸素を利用しないため、腸バリアはますます酸素化される。酪酸塩は通常、一酸化窒素合成酵素も阻害するため、正常な酪酸塩レベルが存在しない場合、腸内の宿主由来の硝酸塩の濃度が増加する。腸内細菌科はしばしば日和見病原体であり、これらの細菌の発生は、腸内細菌叢異常及び炎症の兆候である。腸内細菌科のメンバーは、呼吸時に電子受容体として硝酸塩と酸素との両方を使用できる。したがって、抗生物質処理により、酪酸塩の産生が減少し、腸内の酸素及び硝酸塩の含有量が増加し、腸内細菌科のような病原性通性嫌気性菌に増殖上の利点をもたらされ、腸内細菌科が発生する。

10

【 0 0 9 7 】

様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、全身性抗炎症効果及び免疫調節効果の両方を提供する。

20

【 0 0 9 8 】

様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、個々に又は混合物中で一緒に病原菌に対して細胞毒性又は細胞増殖抑制効果を有する 1 又は複数の単離又は純化された細菌株を含み、本明細書の他の記載のように、例えば、病原性感染性細菌を根絶及び / 又は除菌できる。様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、患者の消化管内に存在する又は消化管に入る病原性細菌に対して阻害効果を発揮する。様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、投与前に患者の消化管に検出可能に存在しない少なくとも 1 種類の細菌の増殖を増強する。様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、相乗的に相互作用して病原性細菌に対して細胞毒性又は細胞増殖抑制効果を有する 1 又は複数の単離又は純化された細菌株を含む。

30

【 0 0 9 9 】

例示的な病原菌としては、クロストリジウム・ディフィシル (C . d i f f i c i l e) 、サルモネラ属菌、腸内病原性大腸菌、クレブシエラ属及び大腸菌などの多剤耐性菌、カルバペネム耐性腸内細菌 (C R E) 、基質特異性拡張型 ラクタマーゼ耐性腸球菌 (E S B L) 、フルオロキノロン耐性腸内細菌、及びバンコマイシン耐性腸球菌 (V R E) が挙げられる。さらなる例示的な細菌としては、エルシニア属 (Y e r s i n i a) 、ビブリオ属 (V i b r i o) 、トレポネマ属 (T r e p o n e m a) 、ストレプトコッカス属 (S t r e p t o c o c c u s) 、スタフィロコッカス属 (S t a p h y l o c o c c u s) 、シゲラ属 (S h i g e l l a) 、サルモネラ属 (S a l m o n e l l a) 、リケッチア属 (R i c k e t t s i a) 、オリエンティア属 (O r i e n t i a) 、シュードモナス属 (P s e u d o m o n a s) 、ナイセリア属 (N e i s s e r i a) 、マイコプラズマ属 (M y c o p l a s m a) 、マイコバクテリウム属 (M y c o b a c t e r i u m) 、リステリア属 (L i s t e r i a) 、レプトスピラ属 (L e p t o s p i r a) 、レジオネラ属 (L e g i o n e l l a) 、クレブシエラ属 (K l e b s i e l l a) 、ヘリコプター属 (H e l i c o b a c t e r) 、ヘモフィルス属 (H a e m o p h i l u s) 、フランシセラ属 (F r a n c i s e l l a) 、エシェリキア属 (E s c h e r i c h i a) 、エーリキア属 (E h r l i c h i a) 、エンテロコッカス属 (E n t e r o c o c c u s) 、コクシエラ属 (C o x i e l l a) 、コリネバクテリウム属 (C o r y n e b a c t e r i u m) 、クロストリジウム属 (C l o s t r i d i u m) 、クラミジア属 (C h l a m y d i a) 、クラミドフィラ属 (C h l a m y d o p h i l a) 、カンピロバクター属 (C a m p y l o b a c t e r) 、バークホルデルシア属 (B u r k h o l d

40

50

eria)、ブルセラ属(Brucella)、ボレリア属(Borrelia)、ボル
 デテラ属(Bordetella)、ビフィドバクテリウム属(Bifidobacte
 rium)、バチルス属(Bacillus)、プロテウス属(Proteus)、モル
 ガネラ属(Morganella)、多剤耐性菌、基質特異性拡張型 ラクタマーゼ耐性
 腸球菌(ESBL)、カルバペネム耐性腸内細菌(CRE)、フルオロキノロン耐性腸内
 細菌、及びバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)が挙げられる。例示的な病原菌としては
 、エロモナス・ハイドロフィラ(Aeromonas hydrophila)、カンピ
 ロバクター・フェタス(Campylobacter fetus)、プレジオモナス・
 シゲロイデス(Plesiomonas shigelloides)、バチルス・セレ
 ウス(Bacillus cereus)、カンピロバクター・ジェジュニ(Campy
 lobacter jejuni)、クロストリジウム・ボツリヌム(Clostridi
 um botulinum)、クロストリジウム・ディフィシル(Clostridi
 um difficile)、クロストリジウム・パーフリンジェンス(Clostri
 dium perfringens)、腸管凝集性大腸菌(enteroaggrega
 tive Escherichia coli)、腸管出血性大腸菌(enterohem
 orrhagic Escherichia coli)、腸管侵入性大腸菌(ent
 eroinvasive Escherichia coli)、毒素原性大腸菌(ent
 erotoxigenic Escherichia coli(限定されるものでは
 ないがLT及び/又はSTなど))、大腸菌O157:H7(Escherichia
 coli O157:H7)、ヘリコバクター・ピロリ(Helicobacter p
 ylori)、クレブシエラ・ニューモニエ(Klebsiellia pneumon
 ia)、リステリア・モノサイトゲネス(Listeria monocytogene
 s)、プレジオモナス・シゲロイデス(Plesiomonas shigelloid
 es)、サルモネラ属菌(Salmonella spp.)であるチフス菌(Salm
 onella typhi)やパラチフス菌(Salmonella paratyph
 i)、シゲラ属菌(Shigella spp.)、スタフィロコッカス属菌(Stap
 hylococcus spp.)である黄色ブドウ球菌(Staphylococcu
 s aureus)、バンコマイシン耐性エンテロコッカス属菌(vancomycin
 -resistant enterococcus spp.)、ビブリオ属菌(Vib
 rio spp.)、コレラ菌(Vibrio cholerae)、腸炎ビブリオ(V
 ibrio parahaemolyticus)、ビブリオ・バルニフィカス(Vib
 rio vulnificus)、及びエルシニア・エンテロコリチカ(Yersini
 a enterocolitica)が挙げられる。特に関連する病原菌としては、抗生
 物質耐性菌、例えば、抗生物質耐性プロテオバクテリア(Proteobacteria
)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、カルバペネム耐性腸内細菌(CRE)、フル
 オロキノロン耐性腸内細菌、及び基質特異性拡張型 ラクタマーゼ産生腸内細菌(ESB
 L-E)が挙げられる。

【0100】

様々な実施形態では、細菌株は、その16S rRNA配列同一性に基づいて本発明の
 医薬組成物に含まれる。一実施形態では、本発明の医薬組成物は、表5又は表6で提示さ
 れる操作的分類単位(OTU)のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約8
 0%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の細菌株を含む。例えば、前記
 医薬組成物は、表5又は表6で提示される操作的分類単位(OTU)のいずれか1つの16S rR
 NA配列と少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、
 約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、
 約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、又は約100%同一で
 ある16S rRNA配列を有する1又は複数の細菌株を含んでいてもよい。一実施形態
 では、前記医薬組成物は、表5又は表6で提示される操作的分類単位(OTU)のいずれ
 か1つの16S rRNA配列と少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも
 約99%、又は約100%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の細菌株

を含んでいてもよい。

【0101】

様々な実施形態では、本発明の医薬組成物は、表5又は表6を参照して、例えば、表5又は表6に記載されているか、又は例として、表5又は表6に記載の細菌株のいずれかの16S rRNA配列と少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一である16S rRNA配列を有する細菌株である、少なくとも約50種類の細菌株、少なくとも約49種類の細菌株、少なくとも約48種類の細菌株、少なくとも約47種類の細菌株、少なくとも約46種類の細菌株、少なくとも約45種類の細菌株、少なくとも約44種類の細菌株、少なくとも約43種類の細菌株、少なくとも約42種類の細菌株、少なくとも約41種類の細菌株、少なくとも約40種類の細菌株、少なくとも約39細菌株、少なくとも約38細菌株、少なくとも約37細菌株、少なくとも約36細菌株、少なくとも約35細菌株、少なくとも約34細菌株、少なくとも約33細菌株、少なくとも約32細菌株、少なくとも約31細菌株、少なくとも約30細菌株、少なくとも約29細菌株、少なくとも約28細菌株、少なくとも約27細菌株、少なくとも約26細菌株、少なくとも約25細菌株、少なくとも約24細菌株、少なくとも約23細菌株、少なくとも約22細菌株、少なくとも約21細菌株、少なくとも約20細菌株、少なくとも約19細菌株、少なくとも約18細菌株、少なくとも約17細菌株、少なくとも約16細菌株、少なくとも約15細菌株、少なくとも約14細菌株、少なくとも約13細菌株、少なくとも約12細菌株、少なくとも約11細菌株、少なくとも約10細菌株、少なくとも約9細菌株、少なくとも約8細菌株、少なくとも約7細菌株、少なくとも約6細菌株、少なくとも約5細菌株、少なくとも約4細菌株、少なくとも約3細菌株、少なくとも約2細菌株、又は約1細菌株の細菌混合物を含む。

10

20

【0102】

様々な実施形態では、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の（例えば、表5又は表6を参照して）約50種類以下の細菌株の細菌混合物を含む。

【0103】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の（例えば、表5又は表6を参照して）、約2を超える、約5を超える、約10を超える、約15を超える、約20を超える、約25を超える、約30を超える、約35を超える、約40を超える、約45を超える、約50を超える、約75を超える、又は約100を超える種類の細菌株を含む。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の（例えば、表5又は表6を参照して）、約5未満の、約10未満の、約15未満の、約20未満の、約25未満の、約30未満の、約35未満の、約40未満の、約45未満の、約50未満の種類の細菌株を含む。

【0105】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の（例えば、表5又は表6を参照して）、約10～約45、約10～約40、約10～約30、約10～約20、又は約10～約15種類の細菌株を含む、約10～約50種類の細菌株を含む。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の（例えば、表5又は表6を参照して）、約10～約20種類の細菌株を含む。

【0107】

様々な実施形態では、前記細菌株の混合物は、以下の表5又は表6に記載されている細菌株のいずれか、又は以下の表5又は表6に記載される菌株のいずれかの16S rRNA配列と、例として、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、又は約100%同一である16S rRNA配列を有する細菌株から選択される。

50

【 0 1 0 8 】

実施形態では、前記細菌株の混合物は、実質的に完全な又は無選抜の糞便微生物叢調製物（例えば、単一の健康な糞便ドナーから）であり、通常 1 人又は複数人以上の健康なヒトの糞便に見られる機能性微生物の完全な補完物を含む。かかる細菌株の混合物は、以下の表 5 又は表 6 に提示された 1 又は複数の株、及び / 又は以下の表 5 又は表 6 に提示された細菌株のいずれか 1 つの 1 6 S r R N A 配列と少なくとも約 9 5 % 同一である 1 6 S r R N A 配列を有する 1 又は複数の菌株を含んでいてもよい。

【 0 1 0 9 】

表 5 に、G r e e n G e n e s 識別番号及び各 O T U に関連付けられたラテン語の分類名別に O T U を示す。

10

【 0 1 1 0 】

列：

- A - O T U の G r e e n G e n e s I D
- B - O T U が存在する糞便ドナーの数
- C - O T U が存在する全ての糞便ドナーの割合
- D - その O T U の分類
- E - O T U に関連付けられた配列番号

【 0 1 1 1 】

¹ 1 6 S r R N A 配列の同一性に基づいて細菌をクラスター化する操作的分類単位（O T U）。

20

² この列では、文字は系統分類を指す（例えば、「k」は「界」を指し、「p」は門を指す、など）。

【 0 1 1 2 】

【表 5】

A ¹	B	C	D ²	E
9710	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1
14157	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	2
14159	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	3
15286	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	4
16036	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	5
16054	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: callidus	6

30

【 0 1 1 3 】

A ¹	B	C	D ²	E
17311	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	7
20321	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Erwinia; s:	8
31319	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: subterminale	9
34789	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	10
35260	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	11
36792	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	12
41229	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	13
42839	51	0.80952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	14
43950	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	15
44827	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	16
45074	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	17
45363	44	0.698412698	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Erysipelotrichi; o: Erysipelotrichales; f: Erysipelotrichaceae; g: Clostridium; s: cocleatum	18
48444	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	19
66188	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	20
68841	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	21
72481	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	22
73753	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	23
91359	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	24
91557	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	25
91962	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	26
100506	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	27
105538	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	28
105964	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	29
107044	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: Alistipes; s: massiliensis	30
110192	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	31
110458	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	32
110562	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	33
112720	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	34

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
158183	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	63
158297	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	64
158722	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	65
160750	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	66
161762	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	67
162215	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	68
162660	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	69
163243	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	70
163421	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Citrobacter; s:	71
165046	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	72
165924	55	0.873015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	73
166156	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	74
166164	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	75
166226	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	76
166908	59	0.936507937	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	77
166913	43	0.682539683	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	78
169031	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	79
169182	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	80
171184	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	81
171437	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	82
171772	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	83
173103	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	84
173135	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	85
173654	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	86
173726	28	0.444444444	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	87
173792	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	88
173969	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	89
173986	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	90
174045	42	0.666666667	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	91
174142	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	92
174233	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	93

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
174403	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	94
174439	43	0.682539683	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	95
174497	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	96
174516	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	97
174607	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	98
174614	48	0.761904762	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	99
174625	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	100
174654	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	101
174688	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	102
174712	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	103
174755	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	104
174960	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	105
174974	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	106
175037	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	107
175375	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	108
175397	59	0.936507937	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	109
175438	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	110
175508	46	0.73015873	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	111
175560	63	1	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	112
175846	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	113
175883	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	114
175898	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	115
175922	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	116
176094	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	117
176104	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	118
176108	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	119
176115	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	120
176167	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	121
176201	30	0.476190476	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	122

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
176300	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	123
176518	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	124
176566	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	125
176705	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	126
176775	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	127
177058	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	128
177109	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	129
177111	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	130
177161	35	0.555555556	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	131
177172	57	0.904761905	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	132
177217	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	133
177228	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	134
177301	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	135
177403	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	136
177463	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	137
177478	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	138
177493	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	139
177518	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	140
177586	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	141
177593	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	142
177600	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	143
177623	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	144
177727	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	145
177754	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	146
177775	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	147
177800	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	148
177933	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	149
177987	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	150
178001	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	151

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
178082	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	152
178117	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	153
178146	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	154
178151	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	155
178183	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	156
178205	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	157
178238	59	0.936507937	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	158
178370	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	159
178385	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	160
178557	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	161
178559	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	162
178584	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	163
178629	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	164
178738	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	165
178839	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	166
178852	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	167
178882	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	168
178961	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	169
178984	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	170
179116	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	171
179137	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	172
179267	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	173
179291	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	174
179423	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	175
179536	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	176
179572	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	177
179573	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	178
179608	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	179
179644	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	180
179647	29	0.46031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	181

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
179649	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	182
179677	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	183
179834	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	184
179911	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	185
179946	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	186
180107	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	187
180130	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	188
180133	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	189
180136	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	190
180381	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	191
180402	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	192
180468	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	193
180509	34	0.53968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	194
180572	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	195
180659	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	196
180665	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	197
180738	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	198
180826	28	0.444444444	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	199
180857	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	200
180975	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	201
181016	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	202
181025	40	0.634920635	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	203
181047	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	204
181056	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	205
181062	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	206
181139	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	207
181160	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	208
181176	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	209

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
181269	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	210
181422	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	211
181466	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	212
181467	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	213
181560	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	214
181672	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	215
181853	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	216
181918	56	0.888888889	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	217
181969	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	218
182054	58	0.920634921	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	219
182149	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	220
182456	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	221
182538	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	222
182588	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	223
182600	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	224
182643	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	225
182799	56	0.888888889	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	226
182891	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	227
182986	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	228
183049	41	0.650793651	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	229
183089	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	230
183104	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	231
183157	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	232
183162	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	233
183245	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	234
183395	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	235
183680	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	236
183748	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	237
183780	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	238
184000	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	239
184009	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	240

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
184013	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	241
184025	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	242
184511	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	243
184525	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	244
184678	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	245
184725	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	246
184770	56	0.888888889	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	247
184821	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	248
184845	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	249
184876	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	250
184897	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	251
184905	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	252
184940	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	253
184996	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	254
185042	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	255
185159	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	256
185175	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	257
185222	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	258
185235	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	259
185324	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	260
185392	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	261
185667	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	262
185715	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	263
185769	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	264
185821	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	265
185861	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	266
186090	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	267
186092	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	268
186133	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	269
186289	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	270

10

20

30

40

【 0 1 2 1 】

A ¹	B	C	D ²	E
186319	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	271
186328	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	272
186350	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	273
186389	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	274
186392	29	0.46031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	275
186554	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	276
186563	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: callidus	277
186592	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	278
186614	60	0.952380952	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	279
186703	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	280
186731	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	281
186780	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	282
186921	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	283
186969	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	284
186981	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	285
187056	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	286
187181	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	287
187267	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	288
187321	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	289
187356	60	0.952380952	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	290
187409	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	291
187466	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	292
187470	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	293
187490	49	0.777777778	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s:	294
187569	61	0.968253968	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	295
187668	50	0.793650794	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	296
187709	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	297
187868	34	0.53968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	298
187956	26	0.412698413	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	299

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
188001	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	300
188047	62	0.984126984	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	301
188079	36	0.571428571	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	302
188126	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	303
188276	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	304
188316	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	305
188329	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	306
188484	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	307
188625	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	308
188789	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	309
188881	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	310
188918	30	0.476190476	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	311
188966	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	312
188974	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	313
189011	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	314
189035	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	315
189064	46	0.73015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	316
189092	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	317
189110	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	318
189116	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	319
189147	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	320
189150	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	321
189152	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	322
189282	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	323
189294	43	0.682539683	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	324
189407	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	325
189459	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	326
189478	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	327
189503	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	328

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
189626	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	329
189677	37	0.587301587	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	330
189708	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	331
189820	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	332
189936	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	333
189937	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	334
189960	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	335
189975	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	336
189997	49	0.777777778	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s:	337
190299	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	338
190534	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	339
190599	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	340
190679	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	341
190766	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	342
190844	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	343
190931	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	344
190975	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	345
191238	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	346
191270	46	0.73015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	347
191389	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	348
191547	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	349
191595	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	350
191615	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	351
191660	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	352
191803	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	353
191874	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	354
192048	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	355
192058	46	0.73015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	356
192066	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	357

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
192079	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	358
192218	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	359
192231	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	360
192263	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	361
192385	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	362
192515	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	363
192566	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	364
192654	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	365
192893	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	366
192958	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	367
193160	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	368
193191	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	369
193336	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	370
193436	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s:	371
193551	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	372
193575	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	373
193621	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	374
193831	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	375
193969	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	376
194001	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	377
194008	59	0.936507937	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	378
194104	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	379
194110	24	0.380952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	380
194123	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	381
194223	55	0.873015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	382
194258	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	383
194297	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	384
194359	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	385

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
194360	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	386
194383	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	387
194417	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	388
194557	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	389
194646	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	390
194659	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	391
194692	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	392
194707	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	393
194727	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	394
194734	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	395
194816	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	396
194868	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	397
194933	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	398
194947	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	399
195015	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	400
195532	43	0.682539683	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	401
195628	61	0.968253968	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	402
195716	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	403
195728	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	404
195752	28	0.444444444	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	405
195801	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	406
195855	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	407
195876	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	408
195929	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	409
195933	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	410
195947	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	411
196061	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	412
196112	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	413
196125	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	414

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
196131	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	415
196191	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	416
196246	50	0.793650794	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	417
196386	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	418
196462	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	419
196553	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	420
196951	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	421
196991	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	422
197003	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	423
197022	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	424
197099	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	425
197107	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	426
197112	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	427
197341	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	428
197517	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	429
197581	29	0.46031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	430
197603	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	431
197649	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	432
197675	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	433
197708	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	434
197757	34	0.53968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	435
197807	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	436
197890	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	437
197897	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	438
197943	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	439
198034	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	440
198085	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	441
198194	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	442

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
198210	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	443
198555	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	444
198909	26	0.412698413	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	445
198980	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	446
199034	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	447
199077	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	448
199081	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	449
199145	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	450
199228	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	451
199268	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	452
199300	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	453
199313	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	454
199337	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	455
199354	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	456
199388	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	457
199421	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	458
199430	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	459
199491	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	460
199534	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	461
199543	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	462
199568	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	463
199686	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteria; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	464
199694	53	0.841269841	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	465
199702	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	466
202162	48	0.761904762	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	467
204126	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	468
204352	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	469
205613	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	470
206513	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	471

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
207252	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	472
207340	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	473
207487	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	474
207994	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	475
208539	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	476
208739	60	0.952380952	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	477
208843	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	478
208901	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	479
209327	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	480
209760	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	481
210095	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	482
210292	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	483
210542	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	484
210647	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	485
212686	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	486
213394	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	487
213671	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	488
214031	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	489
214036	44	0.698412698	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	490
215097	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	491
215963	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	492
216010	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	493
216550	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	494
216599	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	495
217109	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	496
221361	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	497
221454	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	498
223059	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	499

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
227697	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	500
227819	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	501
228199	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	502
228748	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	503
229455	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	504
229905	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	505
230578	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	506
231787	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	507
232417	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	508
232900	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	509
232975	41	0.650793651	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	510
233052	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	511
233648	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	512
234443	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	513
234447	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	514
234912	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	515
235127	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	516
236811	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Enterobacter; s:	517
240271	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	518
243150	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	519
245625	35	0.555555556	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	520
246330	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	521
251456	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	522
259212	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	523
259772	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	524
260559	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	525
260842	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	526
261572	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	527
262024	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	528

10

20

30

40

【 0 1 3 0 】

A ¹	B	C	D ²	E
262060	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	529
262355	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	530
262668	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	531
263074	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	532
263337	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	533
264325	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	534
265363	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	535
266726	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	536
267042	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	537
267514	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	538
268074	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	539
268733	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	540
269019	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	541
269145	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	542
269833	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	543
270059	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	544
270162	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	545
270200	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	546
270519	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	547
271430	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	548
271563	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	549
274083	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	550
274569	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	551
275097	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	552
275237	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	553
275288	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	554
275592	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	555
276650	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteria; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	556
278098	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	557
278506	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	558
278609	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	559
278758	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	560

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
281015	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	561
284014	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	562
287514	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	563
287608	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	564
289110	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	565
289306	49	0.777777778	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	566
289709	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	567
289752	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	568
290253	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	569
290420	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	570
290442	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	571
291315	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	572
291512	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	573
291644	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	574
291902	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	575
292091	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	576
292289	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	577
292537	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	578
293508	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	579
293883	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	580
294289	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	581
294791	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	582
294909	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	583
294922	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	584
295344	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	585
295485	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	586
295629	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	587
295974	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: perfringens	588
296420	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	589

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
296837	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	590
296945	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	591
296960	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	592
297038	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	593
297160	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	594
297266	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	595
297385	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	596
298325	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	597
298427	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	598
299267	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	599
299474	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	600
299820	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	601
299837	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	602
300297	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	603
300374	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	604
300378	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	605
300491	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	606
300582	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	607
300829	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	608
300851	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	609
300855	34	0.53968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	610
300952	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	611
301184	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	612
301449	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	613
301910	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	614
302545	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	615
302617	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	616
302932	31	0.492063492	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	617
303379	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	618
303844	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	619
303864	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	620

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
304131	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	621
304427	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	622
304641	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	623
304777	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	624
304779	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: perfringens	625
305016	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	626
305141	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteria; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	627
305288	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	628
305608	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	629
306315	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	630
306413	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	631
306704	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	632
307127	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	633
307238	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	634
308912	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	635
308957	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	636
309127	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	637
309433	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	638
309658	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	639
309929	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	640
310301	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	641
310945	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	642
312070	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	643
312515	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	644
313387	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	645
313672	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	646
314053	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	647
314582	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	648
315200	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	649

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

A ¹	B	C	D ²	E
315382	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	650
315391	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	651
315831	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	652
315846	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	653
316378	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	654
316732	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	655
317948	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	656
318777	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	657
318865	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	658
318928	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	659
319260	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	660
319275	51	0.80952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	661
319455	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	662
320224	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	663
320322	29	0.46031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	664
321096	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	665
321517	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	666
321774	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	667
321907	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	668
322223	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	669
322258	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	670
322367	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	671
322835	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	672
322962	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	673
323135	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	674
323403	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	675
324214	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	676
324315	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	677
324882	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	678
325599	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	679

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
326991	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	680
327298	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	681
327598	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	682
328059	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	683
328905	57	0.904761905	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	684
328993	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	685
329096	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	686
329688	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: stercois	687
329798	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	688
330714	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	689
331881	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	690
332027	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	691
332163	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	692
332450	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	693
333096	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	694
333189	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	695
333380	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcalligenaceae; g: Sutterella; s:	696
333768	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	697
334215	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	698
334935	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	699
335910	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	700
336205	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	701
336338	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	702
337048	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	703
337511	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	704
338195	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	705
339087	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	706
339494	50	0.793650794	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	707
339712	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	708
340170	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	709
340219	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	710
340794	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	711

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
341004	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	712
341489	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	713
341885	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	714
341920	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	715
342268	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Peptostreptococcaceae; g: Clostridium; s: metallolevans	716
342375	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	717
342504	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	718
342666	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	719
343090	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	720
343104	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	721
344798	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	722
345362	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	723
345540	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	724
346302	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	725
346793	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	726
347690	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	727
348009	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	728
349257	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	729
349431	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	730
349798	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	731
349884	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	732
350224	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: flavefaciens	733
350865	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	734
351357	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	735
352747	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	736
353632	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	737
355298	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	738
355450	27	0.428571429	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	739
355975	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	740
356644	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	741
356745	40	0.634920635	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	742
357046	59	0.936507937	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	743

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
357261	40	0.634920635	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	744
357449	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	745
357529	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	746
357724	48	0.761904762	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	747
357849	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	748
358008	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	749
358834	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	750
359563	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	751
359950	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	752
359993	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	753
360147	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	754
361581	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	755
361702	55	0.873015873	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	756
361966	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	757
362094	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	758
362327	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	759
362342	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	760
362501	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s: eutactus	761
362765	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	762
362793	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	763
362991	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	764
363358	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	765
363389	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	766
363442	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	767
363519	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	768
363646	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	769
363794	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	770
364341	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	771

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
364563	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	772
365118	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	773
365181	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	774
365628	24	0.380952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	775
365717	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	776
365842	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	777
365965	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	778
366068	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	779
366195	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	780
366451	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	781
366781	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	782
367176	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	783
367232	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	784
367453	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	785
367688	56	0.888888889	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	786
367889	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	787
368127	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	788
368175	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	789
368219	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	790
368711	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	791
369354	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	792
369486	53	0.841269841	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	793
369555	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	794
369602	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	795
369797	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	796
369996	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	797
370075	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	798
370098	22	0.349206349	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	799

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
370287	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	800
372146	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	801
372348	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	802
405780	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	803
414949	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s:	804
415315	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s:	805
422283	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	806
437137	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	807
465433	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	808
470117	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Clostridium; s: methylpentosum	809
508897	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	810
509516	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	811
512494	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	812
514523	50	0.793650794	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	813
515575	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	814
518002	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	815
518460	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	816
520413	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	817
521982	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	818
523140	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	819
525215	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	820
525698	39	0.619047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	821
526665	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	822
528652	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	823
529652	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	824
529789	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	825
533847	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	826
534965	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	827

10

20

30

40

【 0 1 4 0 】

A ¹	B	C	D ²	E
535399	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	828
536584	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	829
539820	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	830
540402	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	831
541119	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	832
543824	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	833
544996	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	834
548032	52	0.825396825	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	835
551822	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	836
553150	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	837
555547	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	838
556240	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	839
556835	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	840
559204	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	841
562244	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	842
562410	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	843
564334	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	844
566976	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	845
571242	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	846
574122	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	847
575041	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	848
578511	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	849
579244	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	850
581265	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	851
584978	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	852
585227	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	853
585989	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	854
586453	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	855
589076	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	856

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
591439	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	857
591540	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	858
593686	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	859
608244	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	860
622303	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	861
644244	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	862
663500	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	863
681779	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	864
686711	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	865
686972	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	866
687940	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Enterobacter; s: arachidis	867
691423	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	868
708285	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	869
731422	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	870
740158	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	871
742358	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	872
743082	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	873
760594	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	874
766768	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	875
772282	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	876
786708	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	877
790466	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	878
797229	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	879
798581	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s: bromii	880
801210	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	881
808609	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	882
811453	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	883
816299	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	884
818516	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: botulinum	885

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
823634	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	886
828776	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	887
832089	10	0.158730159	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g; ; s:	888
835346	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Erwinia; s:	889
835771	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Plesiomonas; s: shigelloides	890
839964	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	891
840279	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g; ; s:	892
841635	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	893
842596	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	894
843553	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	895
846798	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g; ; s:	896
847427	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	897
847670	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g; ; s:	898
847711	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g; ; s:	899
847728	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	900
848669	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	901
848915	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	902
916143	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	903
953855	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g; ; s:	904
1010876	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	905
1026524	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	906
1029949	18	0.285714286	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	907
1034960	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g; ; s:	908
1068836	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	909
1105343	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	910
1105376	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	911
1106006	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	912
1106362	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	913
1108470	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	914

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
1108656	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	915
1108745	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	916
1112762	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	917
1123070	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	918
1128398	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	919
1129461	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s: haemoperoxidus	920
1135616	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	921
1145098	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Ruminococcus; s: gauvreauii	922
1503693	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	923
1584173	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	924
1602307	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	925
1624383	24	0.380952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	926
1646183	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	927
1657484	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	928
1663575	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	929
1719314	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	930
1726426	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Serratia; s:	931
1756274	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	932
1808742	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	933
1811927	51	0.80952381	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	934
1820513	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	935
1855954	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	936
1910658	24	0.380952381	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	937
1943669	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	938
1974536	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	939
2065341	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	940
2127939	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	941
2196877	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	942
2201995	28	0.444444444	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	943

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
2203165	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	944
2250345	9	0.142857143	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Clostridium; s: hathewayi	945
2256425	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	946
2307779	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	947
2313540	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	948
2318202	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	949
2365690	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	950
2423305	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	951
2442706	40	0.634920635	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	952
2496050	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	953
2532909	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	954
2544615	63	1	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	955
2582263	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	956
2617854	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	957
2642538	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	958
2710761	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	959
2740950	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	960
2749126	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	961
2781880	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	962
2801994	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	963
2840201	35	0.555555556	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	964
2943548	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	965
2949920	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	966
2963287	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	967
2978122	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	968
2979308	43	0.682539683	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	969
2985051	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	970
3015509	14	0.222222222	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	971
3016478	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	972

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
3023610	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	973
3028318	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	974
3090117	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	975
3123133	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	976
3138798	24	0.380952381	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	977
3141342	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	978
3160267	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	979
3190479	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	980
3235048	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	981
3257594	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	982
3302039	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	983
3325984	34	0.53968254	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	984
3369303	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	985
3424188	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	986
3430935	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	987
3443092	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	988
3505877	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	989
3507351	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	990
3522002	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	991
3568684	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	992
3589845	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	993
3613745	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	994
3648884	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	995
3734841	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	996
3805726	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	997
3903651	54	0.857142857	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	998
3931537	41	0.650793651	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	999
3991008	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1000
4035247	23	0.365079365	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1001

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
4039230	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	1002
4060645	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	1003
4093791	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	1004
4095596	56	0.888888889	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1005
4111715	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1006
4120404	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1007
4142052	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1008
4194837	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1009
4217226	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1010
4238179	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1011
4282363	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1012
4289858	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1013
4290144	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	1014
4296216	26	0.412698413	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1015
4296764	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	1016
4296772	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1017
4303851	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1018
4303855	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1019
4304843	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1020
4305261	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	1021
4308811	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1022
4311621	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	1023
4315688	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: celatum	1024
4317896	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1025
4321292	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Proteus; s:	1026
4325533	15	0.238095238	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1027
4325836	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1028
4326080	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	1029
4326869	19	0.301587302	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1030
4328189	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Serratia; s:	1031

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
4331723	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1032
4331760	16	0.253968254	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: Alistipes; s: indistinctus	1033
4332078	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1034
4333020	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1035
4335402	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1036
4336423	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1037
4336943	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1038
4337970	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1039
4338624	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1040
4339145	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1041
4341497	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1042
4349517	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1043
4353658	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	1044
4354477	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1045
4356080	13	0.206349206	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1046
4357223	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1047
4359216	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1048
4361768	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1049
4362724	21	0.333333333	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1050
4364469	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: Brenneria; s: alni	1051
4364747	38	0.603174603	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1052
4366089	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1053
4366834	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1054
4370657	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: perfringens	1055
4371341	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	1056
4371724	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1057
4371786	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1058
4375000	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1059
4379449	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Erysipelotrichi; o: Erysipelotrichales; f: Erysipelotrichaceae; g: Clostridium; s: saccharogumia	1060
4381430	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1061

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
4381639	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1062
4385756	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1063
4387208	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	1064
4387344	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1065
4391009	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1066
4391738	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	1067
4393396	8	0.126984127	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1068
4397092	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1069
4400482	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s: butyricum	1070
4401045	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: Clostridium; s:	1071
4402537	11	0.174603175	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1072
4402605	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	1073
4403113	33	0.523809524	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1074
4403259	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1075
4403632	53	0.841269841	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1076
4407939	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1077
4410097	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	1078
4414821	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1079
4416113	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1080
4416646	29	0.46031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1081
4416951	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1082
4419621	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1083
4419650	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1084
4421273	17	0.26984127	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1085
4424598	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	1086
4425571	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1087
4425669	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1088
4426249	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1089
4427459	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1090

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
4428676	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1091
4429986	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1092
4433274	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Gammaproteobacteria; o: Enterobacteriales; f: Enterobacteriaceae; g: ; s:	1093
4434334	57	0.904761905	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1094
4437359	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Oscillospira; s:	1095
4439530	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1096
4440335	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Christensenellaceae; g: ; s:	1097
4441081	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: ; s:	1098
4443143	7	0.111111111	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1099
4444277	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	1100
4444529	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1101
4444790	6	0.095238095	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Veillonellaceae; g: Phascolarctobacterium; s:	1102
4445226	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1103
4446320	25	0.396825397	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1104
4449236	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1105
4451901	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	1106
4452633	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1107
4453060	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Bacilli; o: Lactobacillales; f: Enterococcaceae; g: Enterococcus; s:	1108
4454586	53	0.841269841	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	1109
4455005	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: [Mogibacteriaceae]; g: ; s:	1110
4456702	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1111
4457064	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1112
4457427	44	0.698412698	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	1113
4459196	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Lachnospira; s:	1114
4460847	32	0.507936508	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1115
4463709	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1116
4466707	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1117
4468461	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1118
4470582	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1119
4470870	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1120
4471854	3	0.047619048	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Lachnospiraceae; g: Coprococcus; s:	1121

10

20

30

40

A ¹	B	C	D ²	E
4472091	45	0.714285714	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Ruminococcus; s:	1122
4472721	47	0.746031746	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	1123
4473506	5	0.079365079	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1124
4474255	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Proteobacteria; c: Betaproteobacteria; o: Burkholderiales; f: Alcaligenaceae; g: Sutterella; s:	1125
4476561	12	0.19047619	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Barnesiellaceae]; g: ; s:	1126
4476780	20	0.317460317	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1127
4476877	4	0.063492063	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: [Odoribacteraceae]; g: Odoribacter; s:	1128
4478840	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1129
4481131	62	0.984126984	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Ruminococcaceae; g: Faecalibacterium; s: prausnitzii	1130
4481613	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Actinobacteria; c: Coriobacteriia; o: Coriobacteriales; f: Coriobacteriaceae; g: Collinsella; s: aerofaciens	1131
4481624	2	0.031746032	k: Bacteria; p: Firmicutes; c: Clostridia; o: Clostridiales; f: Clostridiaceae; g: ; s:	1132
4483570	1	0.015873016	k: Bacteria; p: Bacteroidetes; c: Bacteroidia; o: Bacteroidales; f: Rikenellaceae; g: ; s:	1133

10

20

【 0 1 5 1 】

表 6 に、GreenGenes データベースで特定された（及び表 5 に記載の）例示的な細菌属及び OTU 数を示す。

【 0 1 5 2 】

列：

A - その属の分類

B - その属に属する健康な糞便ドナーで見つかった OTU 数

C - OTU に関連付けられた配列番号

【 0 1 5 3 】

³ この列では、文字は系統分類を指す（例えば、「k」は「界」を指し、「p」は門を指す、など）。

【 0 1 5 4 】

30

【表 6】

A ¹	B	C
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacterales; f__Enterobacteriaceae; g__Proteus	8	1134~1141
k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Rikenellaceae; g__	34	1142~1175
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Clostridium	1	1176
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Clostridium	2	1177~1178
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacterales; f__Enterobacteriaceae; g__	291	1179~1469
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coprococcus	248	1470~1717
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Phascolarctobacterium	28	1718~1745
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Ruminococcus	1	1746
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacterales; f__Enterobacteriaceae; g__Serratia	11	1747~1757
k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Odoribacteraceae; g__Odoribacter	14	1758~1771
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Clostridiaceae; g__	322	1772~2093
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Clostridiaceae; g__Clostridium	113	2094~2206
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Mogibacteriaceae; g__	47	2207~2253
k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Rikenellaceae; g__Alistipes	2	2254~2255
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Oscillospira	188	2256~2443
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Erysipelotrichi; o__Erysipelotrichales; f__Erysipelotrichaceae; g__Clostridium	2	2444~2445
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacterales; f__Enterobacteriaceae; g__Plesiomonas	6	2446~2451

10

20

30

40

【 0 1 5 5 】

A ¹	B	C
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Bacilli; o__Lactobacillales; f__Enterococcaceae; g__Enterococcus	41	2452 ~ 2492
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Lachnospira	63	2493 ~ 2555
k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteriia; o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__	83	2556 ~ 2638
k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Barnesiellaceae; g__	31	2639 ~ 2669
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus	214	2670 ~ 2883
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacteriales; f__Enterobacteriaceae; g__Erwinia	28	2884 ~ 2911
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Betaproteobacteria; o__Burkholderiales; f__Alcaligenaceae; g__Sutterella	37	2912 ~ 2948
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacteriales; f__Enterobacteriaceae; g__Enterobacter	10	2950 ~ 2958
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacteriales; f__Enterobacteriaceae; g__Citrobacter	12	2959 ~ 2970
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Christensenellaceae; g__	52	2971 ~ 3022
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacteriales; f__Enterobacteriaceae; g__Xenorhabdus	1	3023
k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Enterobacteriales; f__Enterobacteriaceae; g__Brenneria	2	3024 ~ 3025
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Peptostreptococcaceae; g__Clostridium	3	3026 ~ 3028
k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Faecalibacterium	131	3029 ~ 3159
k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteriia; o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__Collinsella	26	3160 ~ 3185

10

20

30

【 0 1 5 6 】

一実施形態では、細菌株が本発明の医薬組成物に含まれ、ここで前記医薬組成物における前記細菌株の存在量は、例えば以前又は現在の抗がん療法によって引き起こされた腸内細菌叢異常を患っている患者の糞便移植療法（FMT）の成功例又は失敗例にその便が使用されたドナーにおける存在量に基づくものである。

40

【 0 1 5 7 】

一実施形態では、本発明の医薬組成物には、細菌株が含まれ、ここで前記医薬組成物における前記細菌株の存在は、消化管疾患患者に治療上有効な結果をもたらすFMTにその便が使用されたドナーの糞便試料中の当該細菌株の存在に基づくものである。

【 0 1 5 8 】

一実施形態では、レシピエントに生着する能力に基づいて、細菌株が本発明の医薬組成物に含まれる。例えば、レシピエントは、ドナーから糞便移植を受けたFMTレシピエン

50

トである場合がある。菌株がドナーに豊富で、レシピエント患者でも増加している場合、細菌株はうまく生着すると考えられる。いくつかの実施形態では、選択された細菌株は、粘膜へのコロニー形成能力の向上を示す。つまり、優れた粘膜生着菌である。

【0159】

様々な実施形態では、細菌混合物に含める細菌株を、分泌物の産生を通じて細菌（例えば、病原菌）を直接阻害する能力に基づいて、選択してもよい。いくつかの実施形態では、細菌混合物に含める細菌株を、生態的地位及び／又は栄養素について病原性細菌と直接競合する能力に基づいて選択してもよい。実施形態では、細菌混合物に含める細菌株を、病原性細菌を除菌する能力に基づいて選択してもよい。実施形態では、細菌混合物に含める細菌株を、病原性細菌を根絶する能力に基づいて選択してもよい。

10

【0160】

一実施形態では、細菌混合物に含める細菌株は、SCFAの産生を増強させる能力に基づいて選択してもよく、ここで前記産生増強は、粘液層の厚さを増加させ、結腸細胞の健康を維持し、腸内の酪酸塩レベルを増加させ、腸内の一酸化窒素合成酵素活性を阻害し、腸内の宿主由来硝酸塩レベルの濃度を低下させ、及び／又はIgA産生を誘導する。本明細書で使用される場合、SCFAは、6個未満の炭素原子の脂肪族尾部を有する脂肪酸を指す。例示的なSCFAとしては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、及びイソ吉草酸が挙げられるが、これらに限定されない。理論に縛られることを望むものではないが、SCFAは消化管炎症の媒介に関与しており、SCFA産生菌は潰瘍性大腸炎（UC）の持続的な臨床的寛解と関連している。したがって、いくつかの実施形態において、細菌株は、増加したレベルのSCFAを産生する能力に基づいて選択される。さらに、いくつかの実施形態では、細菌株は、健康な個人と比較して、機能的に欠陥のある微生物群（例えば、病原菌に感染及び／又はコロニー形成した患者の微生物群）の能力を補完する能力で選択される。

20

【0161】

一実施形態では、細菌混合物に含める細菌株は、粘膜バリア機能の回復を促進する能力に基づいて選択してもよい。例えば、いくつかの実施形態では、粘膜の治癒を可能にし、粘膜バリア機能を改善し、及び／又は炎症を軽減する能力に基づいて細菌株を選択してもよい。理論に縛られることを望むものではないが、かかる細菌株の包含は、病原性粘液分解微生物を置き換えることにより粘膜の構造的及び化学的バリア機能の両方を強化し、粘膜修復をサポートすると考えられている。一実施形態では、かかる細菌株を含めることは、不適切な微生物への曝露に関連する多くの炎症経路に影響を与える。

30

【0162】

したがって、いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、様々な消化管障害に関連する粘液の厚さの損失を予防及び／又は低減する細菌株を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、粘液中の細菌の浸透又は細菌負荷の減少をもたらす細菌株を含む。いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、対象の硫酸塩還元細菌（sulfate-reducing bacteria、SRB）を減少させる細菌株を含む。

【0163】

本発明の医薬組成物に含めるための細菌株を選択するために利用できる追加の基準には、IgA分解細菌を阻害する細菌株の能力、セロトニン産生及びセロトニン誘導細菌を阻害する細菌株の能力、トリプトファンの可用性を高める細菌株の能力、抗炎症性双性イオン多糖類を生産する細菌株の能力、アリアル炭化水素受容体と相互作用するシグナル分子の修飾、及び／又は細菌株がビタミンD受容体（VCD）又はビタミンDシグナル伝達を遮断する能力が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0164】

様々な実施形態では、個々の細菌株は、最初に表5又は表6から選択され、続いてプールされて細菌株の混合物を形成する。例えば、一実施形態では、細菌株の混合物は、表5又は表6で提示される操作的分類単位のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約97%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の菌株、分泌物の産生を

50

通じて病原性細菌を直接阻害する 1 又は複数の細菌株、生態的地位及び / 又は栄養素のために病原菌と直接競合する 1 又は複数の菌株、病原性細菌を除菌する 1 又は複数の細菌株、及び / 又は病原性細菌を根絶する 1 又は複数の細菌株を含めることで形成できる。

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、急性散在性脳脊髄炎 (A D E M)、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗 G B M / 抗 T B M 腎炎、抗リン脂質症候群 (A P S)、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患 (A I E D)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (A T P)、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんま疹、軸索及び神経ニューロパチー、パロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (C I D P)、慢性再発性多巣性骨髄炎 (C R M O)、チャージ - ストラウス症候群、癰痕性類天疱瘡 / 良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、C R E S T 病、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病 (視神経脊髄炎)、円板状紅斑性狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エヴァンス症候群、線維化肺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症 (G P A)、グレーブス病、ギラン - バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ - シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病 (I T P)、I g A 腎症、I g G 4 関連硬化性疾患、免疫調節性リボタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性特発性関節炎、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート - イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状 I g A 病 (L A D)、ループス (S L E)、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合結合組織病 (M C T D)、モーレン潰瘍、ムッハ - ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎 (ドヴィック病)、好中球減少症、眼癰痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、P A N D A S (小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害)、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症 (P N H)、バリーロンバーグ症候群、パーソネージ - ターナー症候群 (P a r s o n n a g e - T u r n e r s y n d r o m e)、扁平部炎 (周辺性ブドウ膜炎)、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、P O E M S 症候群、結節性多発性動脈炎、I 型、I I 型、及び I I I 型多腺性自己免疫症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、月経疹、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎 (S B E)、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎 / 巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病 (T T P)、トロアザ - ハント症候群、横断性脊髄炎、1 型糖尿病、喘息、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患 (U C T D)、ブドウ膜炎、脈管炎、小水疱水疱性皮膚病、白斑、及びヴェゲナー肉芽腫症を含むがこれらに限定されない自己免疫疾患を治療又は予防する。

【 0 1 6 6 】

実施形態では、細菌株の混合物は、食欲不振、不安、自閉症スペクトラム障害、鬱病、パーキンソン病、及び統合失調症などの神経変性障害、神経発達障害、及び神経認知障害を含む「腸脳軸」に関連する疾患又は障害を治療又は予防する。

【 0 1 6 7 】

10

20

30

40

50

実施形態では、細菌株の混合物は、抗がん療法の副作用を治療、予防、又は低減し、及び／又は抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の有効性を高める。

【0168】

実施形態では、抗がん療法は、手術、放射線療法、化学療法（ホルモン療法を含む）及び／又は標的療法（免疫療法を含む）である。例示的な化学療法剤は、本明細書の他の記載に提示される。実施形態では、免疫療法は、腫瘍細胞抗原及び／又はがん細胞抗原、例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、又はPD-L2に対して結合及び／又は認識する。実施形態では、免疫療法は、キイトルーダ（ペンブロリズマブ）、オプジーボ（ニボルマブ）、ヤーボイ（イピリムマブ）、テセントリク（アテゾリズマブ）、パベンチオ（アベルマブ）、又はイミフィンジ（デュルバルマブ）の投与を含む。

10

【0169】

実施形態では、対象、例えばヒトは、抗がん療法に対して（本明細書に記載されるように）不応性及び／又は非応答性である。実施形態では、医薬組成物は、抗がん療法を受けてから12週間程度後に、非治癒的応答、限定的応答、又は抗がん療法に対する無応答、または進行までも示す対象を治療する。したがって、本発明の医薬組成物は、抗がん療法に対して不応性及び／又は非応答性の対象を救うことができる。実施形態では、対象は、チェックポイント分子、例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、及び／又はPD-L2を指向した治療に対して不応性及び／又は非応答性である。実施形態では、チェックポイント分子を指向した前記治療が、キイトルーダ（ペンブロリズマブ）、オプジーボ（ニボルマブ）、ヤーボイ（イピリムマブ）、テセントリク（アテゾリズマブ）、パベンチオ（アベルマブ）、又はイミフィンジ（デュルバルマブ）の投与を含む。

20

【0170】

がん又は腫瘍は、細胞の制御されない増殖、及び／又は異常な細胞生存の増加、及び／又は身体の器官及びシステムの正常な機能を妨げるアポトーシスの阻害を指す。良性又は悪性のがん、ポリープ、過形成、並びに休眠腫瘍又は微小転移が含まれる。また、免疫系によって妨げられない異常な増殖を有する細胞（例えば、ウイルス感染細胞）も含まれる。がんは、原発性がん又は転移性がんであり得る。原発性がんは、臨床的に検出可能になる発生部位のがん細胞の領域であり得、原発性腫瘍であり得る。対照的に、転移性がんは、ある器官又は部位から別の隣接していない器官又は部位への疾患の広がりであり得る。転移性がんは、局所領域の周囲の正常組織に浸透して浸潤する能力を獲得するがん細胞によって引き起こされ、局所転移の可能性のある新しい腫瘍を形成し得る。がんは、リンパ壁及び／又は血管壁を貫通する能力を獲得したがん細胞によって引き起こされることもある。その後、がん細胞は血流を介して身体の他の部位及び組織へと循環することができる（したがって、循環腫瘍細胞である）。がんは、リンパ又は血行性の広がりなどのプロセスが原因である可能性がある。がんは、腫瘍細胞が別の部位に留まり、血管又は壁を再貫通し、増殖を続け、最終的に別の臨床的に検出可能な腫瘍を形成することによって引き起こされる場合もある。がんはこの新しい腫瘍である可能性があり、転移性（又は続発性）腫瘍であり得る。

30

【0171】

がんは、転移した腫瘍細胞によって引き起こされる場合があり、これは二次性腫瘍又は転移性腫瘍でありうる。腫瘍の細胞は、元の腫瘍の細胞と似ている場合がある。例として、乳がん又は結腸がんが肝臓に転移する場合、肝臓に存在する二次腫瘍は、異常な肝細胞ではなく、異常な乳房細胞又は結腸細胞で構成される。したがって、肝臓の腫瘍は、転移性乳がん又は転移性結腸がんであり、肝臓がんではない。

40

【0172】

がんは任意の組織に由来する場合がある。がんは黒色腫、結腸、乳房、又は前立腺から発生する場合があり、したがって、それぞれ皮膚、結腸、乳房、又は前立腺であった細胞で構成されている場合がある。がんは血液悪性腫瘍の場合もあり、白血病又はリンパ腫の場合もある。がんは、肝臓、肺、膀胱、腸などの組織に浸潤する場合がある。

【0173】

50

本発明の代表的ながん及び／又は腫瘍には、以下を含むがこれらに限定されない：基底細胞がん、胆道がん；膀胱がん；骨がん；脳及び中枢神経系がん；乳がん（トリプルネガティブ乳がんを含む）；腹膜がん；子宮頸がん；絨毛がん；結腸及び直腸がん；結合組織がん；消化器系のがん；子宮内膜がん；食道がん；眼腫瘍；頭頸部がん；胃がん（消化器がんを含む）；膠芽腫；肝がん；肝細胞がん；上皮内腫瘍；腎臓がん又は腎がん；喉頭がん；白血病；肝臓がん；肺がん（例えば、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、肺腺がん、及び肺扁平上皮がん）；黒色腫；骨髄腫；神経芽細胞腫；口腔がん（唇、舌、口、及び咽頭）；卵巣がん；脾臓がん；前立腺がん；網膜芽細胞腫；横紋筋肉腫；直腸がん；呼吸器系のがん；唾液腺がん；肉腫；皮膚がん；扁平上皮がん；胃がん；精巣腫瘍；甲状腺がん；子宮がん又は子宮内膜がん；尿路がん；尿路上皮がん、外陰がん；ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫、及びB細胞リンパ腫（低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）を含む）；小リンパ球（SL）NHL；中悪性度／濾胞性NHL；中悪性度びまん性NHL；高悪性度免疫芽細胞性NHL；高悪性度NHLリンパ芽球性NHL；高悪性度小型非分割細胞（small non-cleaved cell）NHL；巨大腫瘤性病変（bulky disease）NHL；マントル細胞リンパ腫；エイズ関連リンパ腫；及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症；慢性リンパ性白血病（CLL）；急性リンパ芽球性白血病（ALL）；有毛細胞白血病；慢性骨髄芽球性白血病；並びに他のがん及び肉腫；及び移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、並びに母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、及びMeigs症候群。

10

20

30

40

50

【0174】

様々な実施形態では、細菌株の混合物は、Toll様受容体活性（例えば、TLR1、及び／又はTLR2、及び／又はTLR3、及び／又はTLR4、及び／又はTLR5、及び／又はTLR6、及び／又はTLR7、及び／又はTLR8、及び／又はTLR9、及び／又はTLR10、及び／又はTLR11、及び／又はTLR12、及び／又はTLR13）を刺激及び／又は活性化し得る。

【0175】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、急性血性下痢（例えば、赤痢）、急性水様性下痢（例えば、コレラ）、チェックポイント阻害剤関連大腸炎、食中毒による下痢、持続性下痢、及び旅行者下痢を含む下痢性疾患を治療又は予防する。

【0176】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、ベーチェット病、膠原性大腸炎、クローン病、転用性大腸炎、劇症大腸炎、中等度大腸炎、左側大腸炎、リンパ球性大腸炎、汎大腸炎、囊炎、直腸S状結腸炎、短腸症候群、潰瘍性大腸炎、及び潰瘍性直腸炎を含むがこれらに限定されない、炎症性腸疾患（IBD）又は関連疾患を治療又は予防する。

【0177】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、本明細書に開示されている及び／又は腸内細菌叢異常の結果として当技術分野で知られている様々な消化管障害を治療又は予防する。

【0178】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、消化管免疫活性化及び炎症を低減する。

【0179】

様々な実施形態では、細菌株の混合物は、様々な血流感染（BSI）を治療又は予防する。

【0180】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、カテーテル又は血管内のラインによる感染（例えば、中心静脈カテーテル感染）を治療又は予防する。

【0181】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、慢性炎症性疾患を治療又は予防する。

【0182】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、髄膜炎を治療又は予防する。

【0183】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、肺炎、例えば人工呼吸器関連肺炎を治療又は予防する。

【0184】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、皮膚及び軟部組織の感染を治療又は予防する。

【0185】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、手術部位感染を治療又は予防する。

【0186】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、尿路感染（抗生物質耐性尿路感染又はカテーテル関連尿路感染など）を治療又は予防する。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、創傷感染を治療又は予防する。

【0188】

実施形態では、細菌株の混合物は、他の周知の感染症である抗生物質耐性感染症でも抗生物質感受性感染症でもよい感染を治療又は予防する。

【0189】

様々な実施形態では、細菌株の混合物は、本明細書に記載の障害、疾患、又は障害を治療又は予防するために相乗的に相互作用する1又は複数の細菌株を含む。

【0190】

20

いくつかの実施形態では、細菌株の混合物は、本明細書に記載の疾患、障害、又は状態に関連する1又は複数の症状を軽減、改善、又は排除する。例示的な症状としては、下痢、血便、口内炎、肛門周囲疾患、腹痛、腹部けいれん、発熱、疲労、体重減少、鉄欠乏、貧血、食欲減退、体重減少、食欲不振、発育遅延、思春期の発達の遅れ、並びに皮膚、眼、関節、肝臓、及び胆管の炎症があるが、これらに限定されない。

【0191】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、表5又は表6に記載された門、綱、目、科、属、及び/又は種のいずれか1つに由来する細菌株を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬組成物は、バクテロイデス門又はフィルミクテス門に属する細菌株を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬組成物は、クロストリジウム綱、バクテロイデス綱、又はパチルス綱に属する細菌株を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬組成物は、バクテロイデス目、クロストリジウム目、又はラクトパチルス目に属する細菌株を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬組成物は、バクテロイド科、ルミノコッカス科、ラクノスピラ科、又はストレプトコッカス科に属する細菌株を含む。例示的な実施形態では、本発明の医薬組成物は、バクテロイデス属、ブラウティア属、フィーカリバクテリウム属、コプロコッカス属、ローズブリア属、ドレア属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属、又はストレプトコッカス属に属する細菌株を含む。例示的な実施形態において、本発明の医薬組成物は、ユニフォミス種、ブラウスニッツ種、又はファエシス種に属する細菌株を含む。

30

【0192】

40

医薬組成物、製剤、及び投与

本発明は、細菌株の新規混合物（及び/又は追加の治療薬）を含む様々な組成（*formulation*）の医薬組成物を提供する。本明細書に記載の任意の医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、錠剤、丸剤、ペレット、カプセル、液体を含むカプセル、多粒子を含むカプセル、粉末、溶液、エマルジョン、ドロップ、坐剤、エマルジョン、エアロゾル、スプレー、懸濁液、遅延放出製剤、持続放出製剤、制御放出製剤、又は使用に適した他の形態をとることができる。

【0193】

前記医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）を含む製剤は、単位剤形で簡便に提供され得る。例えば、剤形は、治療薬を1又は複数の補助成分を構成する担体と結合させる工程

50

を含む方法によって調製することができる。例えば、前記製剤は、治療薬を液体担体、微細固体担体、又はその両方と均一かつ密接に結合させ、その後、必要に応じて、製品を所望の製剤の剤形に成形すること（例えば、湿潤又は乾燥造粒、粉末ブレンドなどに続いてプレス打錠）により調製される。

【0194】

一実施形態では、本明細書に記載の細菌株（及び／又は追加の治療薬）の新規混合物を含む医薬組成物は、本明細書に記載の投与様式に適合した組成物として製剤化される。

【0195】

様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）の投与は、経口、静脈内、腹腔内、及び非経口のいずれかである。例えば、投与経路としては、経口、腹腔内、静脈内、筋肉内、又は直腸内が挙げられるが、これらに限定されない。様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）の投与は、経口、経鼻胃、順行性消化管、逆行性消化管、経内視鏡、又は注腸投与である。

【0196】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）は、経口投与に適合した組成物として製剤化される。経口送達のための組成物は、例として、錠剤、水性又は油性懸濁液、顆粒、粉末、スプリングル（sprinkle）、エマルジョン、又はカプセルの形態であり得る。経口投与される組成物は、好まれる医薬製剤を提供するために、1又は複数の物質、例えば、フルクトース、アスパルテム、サッカリンなどの甘味料、ペパーミント、ウィンターグリーン油、チェリーなどの香味料、着色剤、細菌混合物の臭いを隠す香料、及び保存剤を含むことができる。さらに、カプセル、錠剤、又は丸薬の形態の場合、組成物をコーティングして崩壊を遅らせ、長期間にわたって持続的な作用を提供することができる。本明細書に記載の微生物株（及び／又は追加の治療薬）を駆動する浸透圧活性剤を囲む選択的透過性膜も、経口投与される組成物に適している。これら後者のプラットフォームでは、カプセルを取り囲む環境からの液体が駆動化合物（driving compound）により吸収されて、駆動化合物が膨潤し、開口を通して薬物又は薬物組成物を移動させる。これらの送達プラットフォームは即時放出製剤のくさび型プロファイルとは対照的に、基本的にゼロ次の送達プロファイルを与えることができる。モノステアリン酸グリセロール又はステアリン酸グリセロールのような時間遅延材料も有用である。経口組成物は、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、エタクリル酸及びその誘導体ポリマー、及び炭酸マグネシウムなどの標準的な添加剤を含むことができる。一実施形態では、前記添加剤は医薬品グレードのものである。懸濁液は、前記活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント、及びそれらの混合物などの懸濁剤を含んでもよい。

【0197】

例えば、カプセルを介した細菌混合物を含む医薬組成物の経口投与は、注腸、経鼻胃管、又は結腸内視鏡検査などの従来の侵襲的手法よりも、この投与経路がより単純で簡便なため好ましい。

【0198】

様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）は、錠剤、分散性粉末、顆粒、及びカプセルなどの固体剤形として製剤化される。一実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）はカプセルとして製剤化される。別の実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）は、カプセル又は錠剤として製剤化される。さらに別の実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）はソフトゲルカプセルとして製剤化される。さらなる実施形態では、前記医薬組成物（及び／又は追加の治療薬）はゼラチンカプセルとして製剤化される。

【0199】

非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内、又は腹腔内注射及び注入）に適した剤形には、

10

20

30

40

50

例えば、液剤、懸濁剤、分散剤、乳剤などが含まれる。それらはまた、滅菌固体組成物（例えば、凍結乾燥組成物）の形態で製造されてもよく、使用直前に滅菌注射用媒体に溶解又は懸濁することができる。それらは、例えば、懸濁化剤又は分散剤を含んでいてもよい。

【0200】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、医薬的に許容される担体又は添加剤をさらに含んでいてもよい。当業者が認識するように、前記製剤は、所望の使用及び投与経路に適切な任意の適切な形態であり得る。

【0201】

一部の剤形では、本明細書に記載の薬剤は、クエン酸ナトリウム、リン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な医薬的に許容される添加剤又は担体、及び/又は(a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ケイ酸、微結晶セルロース、ベーカーズ・スペシャル・シュガー (Bakers Special Sugar) などの充填剤又は増量剤、(b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、アカシア、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、及びヒドロキシメチルセルロースなどの結合剤、(c) グリセロールなどの保湿剤、(d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、クロスボイドンなどの架橋ポリマー（架橋ポリビニルピロリドン）、クロスカルメロースナトリウム（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、デンプングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e) パラフィンなどの溶液遅延剤、(f) 四級アンモニウム塩などの吸収促進剤、(g) セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(h) カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及び(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリルなどの潤滑剤、又はこれら添加剤の混合物と混合することができる。当業者は、特定の添加剤が経口剤形において2つ以上の機能を有し得ることを認識するであろう。経口剤形、例えばカプセル又は錠剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【0202】

前記製剤は、界面活性剤をさらに含むことができる。本発明において使用に適した界面活性剤としては、任意の医薬的に許容される非毒性界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物における使用に適した界面活性剤のクラスには、これらに限定されるものではないが、ポリエトキシ化脂肪酸、PEG-脂肪酸ジエステル、PEG-脂肪酸モノ及びジエステル混合物、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、アルコール-油エステル交換生成物、ポリグリセリン化脂肪酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル-グリセロールエステルの混合物、モノ及びジグリセリド、ステロール及びステロール誘導体、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリオキシエチレン-オリオキシプロピレンブロック共重合体、ソルビタン脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、イオン性界面活性剤、及びそれらの混合物が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、及びクエン酸トリエチルを含むがこれらに限定されない1又は複数の界面活性剤を含み得る。

【0203】

前記製剤はまた、柔軟性及び硬度などの所望の機械的特性を得るために、医薬的に許容される可塑剤を含むことができる。かかる可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステル、クエン酸トリエチル、フタル酸エステル、セバシン酸ジブチル、セチルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート、又は他の可塑剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0204】

前記製剤はまた、1又は複数の適用溶媒を含むことができる。例えば、遅延放出コーティング組成物を適用するために使用可能なより一般的な溶媒のいくつかには、イソプロピルアルコール、アセトン、塩化メチレンなどが含まれる。

【0205】

前記製剤は、1又は複数のアルカリ性物質も含むことができる。本発明の組成物における使用に適したアルカリ性物質としては、リン酸、炭酸、クエン酸、および他のアルミニウム/マグネシウム化合物などの酸のナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム及びアルミニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、アルカリ性物質は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、及び酸化マグネシウムなどの制酸物質から選択されてもよい。

10

【0206】

様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、全身又は局所送達用に製剤化される。一実施形態では、全身投与である。別の実施形態では、治療が必要な領域に局所投与することが望ましい場合がある。

【0207】

本明細書に記載の薬剤を製剤化及び/又は目的の場所に送達するには、様々な方法を使用することができる。例えば、本明細書に記載の医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、消化管への送達用に製剤化してもよい。消化管には、口、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸（本明細書では「結腸」とも称する）、及び直腸などの消化器系の器官並びにそれらのサブセクションとしての器官（例えば、小腸には十二指腸、空腸、回腸が含まれる場合がある；大腸には、横行結腸、下行結腸、上行結腸、S状結腸、及び盲腸が含まれる場合がある）が含まれる。例えば、本明細書に記載の細菌株及び/又は医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、胃、小腸、大腸、及び直腸及びそれらのサブセクションとしての器官（例えば、十二指腸、空腸及び回腸、横行結腸、下行結腸、上行結腸、S状結腸、及び盲腸）の1又は複数への送達用に製剤化可能である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、上部又は下部消化管に送達するように製剤化してもよい。一実施形態では、細菌株及び/又は医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、例えば、消化管の粘膜組織に直接又は間接的に接触することにより、対象に投与してもよい。

20

【0208】

様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）は、例えば、経口送達、経鼻胃管、腸管挿管（例えば、空腸チューブ又は胃空腸チューブなどの経腸チューブ又は栄養チューブ）を介して、直接注入（例えば、十二指腸注入）、内視鏡検査、結腸内視鏡検査、又は注腸により消化管へ投与される。

30

【0209】

様々な実施形態では、前記医薬組成物（及び/又は追加の治療薬）の投与は、例えば膣坐剤としての膣送達による女性生殖器系への投与である。

【0210】

例えば、様々な実施形態では、本発明は、細菌株（及び/又は追加の治療薬）の新規混合物を含む放出調節剤を提供し、前記製剤は相当量の細菌株（及び/又は追加の治療薬）を1又は複数の消化管領域に放出する。例えば、前記製剤は、胃を通過後に、1又は複数の消化管領域に細菌株の少なくとも約60%を放出し得る。

40

【0211】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、胃を通過後に腸の1又は複数の領域に前記細菌株（又は追加の治療薬）の少なくとも60%を放出する。例えば、前記放出調節剤は、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81

50

%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の前記細菌株（又は追加の治療薬）を腸で放出する。

【0212】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、前記細菌株（又は追加の治療薬）の少なくとも60%を小腸で放出する。例えば、前記放出調節剤は、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の前記細菌株（又は追加の治療薬）を小腸（例えば、十二指腸、空腸、回腸、及び回盲接合部の1又は複数）で放出する。

【0213】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、前記細菌株（又は追加の治療薬）の少なくとも60%を大腸で放出する。例えば、前記放出調節剤は、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、又は100%の前記細菌株（又は追加の治療薬）を大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸又はS状結腸、及び直腸の1又は複数）で放出する。

【0214】

様々な実施形態では、前記医薬組成物は、直腸到達より前に実質的に送達完了するように製剤化される。

【0215】

いくつかの実施形態では、前記医薬組成物は、胃における放出のために製剤化される（例えば、いわゆる逆腸溶性製剤）。他の実施形態において、前記医薬組成物は、胃内で前記細菌株を実質的に放出しないように製剤化される。

【0216】

特定の実施形態では、前記放出調節剤は、特定のpHで前記細菌株（又は追加の治療薬）を放出する。例えば、いくつかの実施形態では、前記放出調節剤は、酸性環境で実質的に安定であり、中性に近い環境からアルカリ性環境で実質的に不安定である（例えば、急速に溶解するか、物理的に不安定である）。いくつかの実施形態では、安定であるとは実質的に放出しないこと（not substantially releasing）を示し、不安定であるとは実質的に放出すること（substantially releasing）を示す。例えば、いくつかの実施形態では、前記放出調節剤は、約7.0以下、約6.5以下、約6.0以下、約5.5以下、約5.0以下、約4.5以下、約4.0以下、約3.5以下、約3.0以下、約2.5以下、約2.0以下、約1.5以

下、又は約 1.0 以下の pH で実質的に安定である。いくつかの実施形態では、本発明の製剤は、より低い pH 領域で安定であり、したがって、例えば胃で実質的に放出しない。いくつかの実施形態では、放出調節製剤は、約 1 ~ 約 4 又はそれ以下の pH で実質的に安定であり、より高い pH 値では実質的に不安定である。これらの実施形態では、前記放出調節製剤は、胃で実質的に放出しない。これらの実施形態では、前記放出調節製剤は、実質的に小腸（例えば、十二指腸、空腸、回腸の 1 又は複数）及び / 又は大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、及び S 状結腸の 1 又は複数）で放出する。いくつかの実施形態では、放出調節製剤は、約 4 ~ 約 5 又はそれ以下の pH で実質的に安定であり、結果として、より高い pH 値で実質的に不安定であり、したがって胃及び / 又は小腸（例えば、十二指腸、空腸、及び回腸の 1 又は複数）では実質的に放出しない。これらの実施形態では、前記放出調節製剤は、実質的に大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、及び S 状結腸の 1 又は複数）で放出する。様々な実施形態では、本明細書に記載の pH 値は、対象の状態、例えば空腹状態か食後状態かを説明するために、当技術分野で公知のように調節可能である。

10

【0217】

いくつかの実施形態では、前記放出調節製剤は、胃液中で実質的に安定であり、腸液中で実質的に不安定であり、したがって、実質的に小腸（例えば、十二指腸、空腸、回腸の 1 又は複数）及び / 又は大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、及び S 状結腸の 1 又は複数）で放出する。

20

【0218】

いくつかの実施形態では、前記放出調節製剤は、胃液中で安定しているか、酸性環境で安定している。これらの放出調節製剤は、pH が約 4 ~ 約 5 以下の胃液中又は pH が約 4 ~ 約 5 以下の模擬胃液中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 30 重量%以下を、約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、又は約 90 分で放出する。本発明の放出調節製剤は、pH が約 4 ~ 約 5 以下の胃液中又は pH が約 4 ~ 約 5 以下の模擬胃液中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 0 重量% ~ 約 30 重量%、約 0 重量% ~ 約 25 重量%、約 0 重量% ~ 約 20 重量%、約 0 重量% ~ 約 15 重量%、約 0 重量% ~ 約 10 重量%、約 5 重量% ~ 約 30 重量%、約 5 重量% ~ 約 25 重量%、約 5 重量% ~ 約 20 重量%、約 5 重量% ~ 約 15 重量%、約 5 重量% ~ 約 10 重量%を、約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、又は約 90 分で放出する。本発明の放出調節製剤は、pH が約 5 以下の胃液中又は pH が約 5 以下の模擬胃液中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 1 重量%、約 2 重量%、約 3 重量%、約 4 重量%、約 5 重量%、約 6 重量%、約 7 重量%、約 8 重量%、約 9 重量%、又は約 10 重量%を、約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、又は約 90 分で放出する。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、前記放出調節製剤は腸液で不安定である。これらの放出調節製剤は、腸液中又は模擬腸液中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 70 重量%以上を、約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、又は約 90 分で放出する。いくつかの実施形態では、前記放出調節製剤は中性付近 ~ アルカリ性の環境では不安定である。これらの放出調節製剤は、pH が約 4 ~ 約 5 以上の腸液中又は pH が約 4 ~ 約 5 以上の模擬腸液中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 70 重量%以上を、約 15 分、約 30 分、約 45 分、約 60 分、又は約 90 分で放出する。中性又はアルカリに近い環境で不安定な放出調節製剤は、pH が約 5 を超える体液（例えば、pH が約 5 ~ 約 14、約 6 ~ 約 14、約 7 ~ 約 14、約 8 ~ 約 14、約 9 ~ 約 14、約 10 ~ 約 14、又は約 11 ~ 約 14 の体液）中で、放出調節製剤中の細菌株及び / 又は追加の治療薬の約 70 重量%以上を、約 5 分 ~ 約 90 分、約 10 分 ~ 約 90 分、約 15 分 ~ 約 90 分、約 20 分 ~ 約 90 分、約 25 分 ~ 約 90 分、約 30 分 ~ 約 90 分、約 5 分 ~ 約 60 分、約 10 分 ~ 約 60 分、約 15 分 ~ 約 60 分、約 20 分 ~ 約 60 分、約 25 分 ~ 約 90 分、又は約 30 分 ~ 約 60 分で放出する。

40

【0220】

50

模擬胃液及び模擬腸液としては、2005年の米国薬局方の「試液」(the 2005 Pharmacopeia 23NF/28USP in Test Solutions)の2858ページに記載のもの、及び/又は当業者に公知の他の模擬胃液及び模擬腸液、例えば、酵素なしで調製された模擬胃液及び/又は腸液が挙げられるが、これらに限定されない。

【0221】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、糜粥(chyme)中で実質的に安定している。例えば、いくつかの実施形態では、投与から約10時間、9時間、8時間、7時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2時間、又は1時間で、細菌株の活性の約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満、又は約10%未満の損失が生じる。

10

【0222】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、即時放出(例えば、摂取時)用に設計されている。様々な実施形態では、前記放出調節剤は、持続放出プロファイルを有していてもよく、すなわち、長時間にわたる体内(例えば、消化管)における有効成分の徐放を伴う。様々な実施形態では、前記放出調節剤は、遅延放出プロファイルを有していてもよく、すなわち、摂取時に有効成分を即座に放出しない、むしろ、例えば、小腸(例えば、十二指腸、空腸、回腸の1又は複数)又は大腸(例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸又はS状結腸、及び直腸の1又は複数)における放出のために、組成物が消化管のより下部に至るまで有効成分の放出を延期する。例えば、組成物を腸溶性コーティングして、小腸又は大腸に到達するまで有効成分の放出を遅らせることができる。

20

【0223】

様々な実施形態では、本発明の放出調節剤は、遅延放出コーティングなどの1又は複数の放出調節コーティングを利用して、所望により追加の治療薬と共に、消化管へ細菌株を効果的かつ遅延させて実質的に送達をいう。

【0224】

一実施形態では、前記遅延放出コーティングは、酸性環境で実質的に安定であり、中性付近～アルカリ性環境で実質的に不安定な腸溶性剤を含む。一実施形態では、前記遅延放出コーティングは、胃液中で実質的に安定な腸溶性剤を含む。前記腸溶性剤は、例えば、メタクリル酸共重合体、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ酢酸ビニルフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、EUDRAGIT(登録商標)タイプのポリマー(ポリ(メタクリル酸-メチルメタクリレート)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートコハク酸塩、セルロースアセテートトリメリット酸塩、ヒプロメロース(INN)ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、シェラック又は他の適切な腸溶性コーティングポリマーの溶液又は分散液から選択することができる。同様のポリマーには、Kollicoat(登録商標)MAE 30 DP及びKollicoat(登録商標)MAE 100 Pが含まれる。様々な実施形態では、腸溶性剤は、前述の溶液又は分散液の組み合わせであってもよい。実施形態では、前記腸溶性剤は、任意のEUDRAGIT(登録商標)タイプのポリマー、その誘導体、及びその共重合体(コポリマー)を含む。EUDRAGIT(登録商標)ポリマーは、エボニック インダストリーズAG(Evonik Industries AG)(エッセン、ドイツ)から入手可能である。

30

40

【0225】

特定の実施形態では、1又は複数のコーティングシステム添加剤が腸溶性剤と共に使用される。例えば、1又は複数のPlasacryl(商標)添加剤を粘着防止剤コーティング添加剤として使用してもよい。例示的Plasacryl(商標)添加剤としては、Plasacryl(商標)HTP20及びPlasacryl(商標)T20が挙げられるが、これらに限定されない。

【0226】

別の実施形態では、前記遅延放出コーティングは、水溶液中にある場合、pH及び/又は

50

は溶液中の酵素の存在に関係なく、時間関数として分解し得る。かかるコーティングは、水不溶性ポリマーを含んでいてもよい。したがって、水溶液への溶解度はpH非依存性である。本明細書で使用される「pH非依存性」という用語は、ポリマーの水透過性及び医薬成分を放出するその能力がpHの関数ではないこと、及び/又はpHに非常にわずかに依存することを意味する。かかるコーティングは、例えば、徐放性製剤を調製するために使用され得る。適切な水不溶性ポリマーには、溶液のpHに非依存性で、水性媒体、例えば水に実質的に不溶性である医薬的に許容される非毒性ポリマーが含まれる。適切なポリマーとしては、セルロースエーテル、セルロースエステル、又はセルロースエーテルエステル、すなわち、セルロース骨格上のヒドロキシ基の一部がアルキル基で置換され、一部がアルカノイル基で修飾されたセルロース誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。例として、エチルセルロース、アセチルセルロース、及びニトロセルロースなどが挙げられる。不溶性ポリマーの他の例としては、ラッカー、並びにアクリル及び/又はメタクリルエステルポリマー、第四級アンモニウム含有量が低いアクリレート又はメタクリレートのポリマー又はコポリマー、又はそれらの混合物などが挙げられるが、これらに限定されない。不溶性ポリマーの他の例としては、EUDRAGIT RS（登録商標）、EUDRAGIT RL（登録商標）、及びEUDRAGIT NE（登録商標）が挙げられる。本発明において有用な不溶性ポリマーには、ポリビニルエステル、ポリビニルアセタール、ポリアクリル酸エステル、ブタジエンスチレンコポリマーなどが含まれる。一実施形態において、結腸送達は、緩やかに浸食するワックスプラグ（例えば、PEG 6000などを含む様々なPEG）の使用により達成される。

【0227】

いくつかの実施形態では、腸溶性（内部又は外部）コーティングはポリマー材料を含む。適切な高分子材料の非限定的な例としては、ポリメチルメタクリレート、ポリ（N，N-ジメチルアクリルアミド）、ポリオキサマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、多糖類（例えば、スクロース、トレハロース、グルコース、タピオカやクズウコンなどのデンプン、キトサン、アルギン酸塩、グアーガム）、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリウレタン、ポリラクチド、ラクチド/グリコリド共重合体、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリ無水物、ポリヒドロキシブチレート、ポリシロキサン、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアルキレングリコール、及びそれらの組み合わせ及び/又は共重合体が挙げられる。

【0228】

さらなる実施形態において、前記遅延放出コーティングは、腸内細菌叢に存在する微生物酵素により分解され得る。一実施形態では、前記遅延放出コーティングは、小腸に存在する細菌によって分解され得る。別の実施形態では、前記遅延放出コーティングは、大腸に存在する細菌によって分解され得る。

【0229】

かかるコーティングは、結腸細菌による攻撃を受けやすい第1の材料と、約pH5以上で溶解閾値を有する第2の材料との混合物を含んでいてもよい。第1の材料は、デンプン、アミロース、アミロペクチン、キトサン、コンドロイチン硫酸、シクロデキストリン、デキストラン、プルラン、カラギーナン、スクレログルカン、キチン、カードラン、及びレバンから選択される多糖類を含み得る。第2の材料は、それ以下では不溶性となり、それ以上では可溶性となるpHである「pH閾値」を有するように、pH依存的に溶解し得る。周囲の媒体のpHが、第2の材料の溶解を引き起こすため、第2の材料はほとんどpH閾値以下で溶解しない。周囲の媒体のpHがpH閾値に達する（又は超える）と、第2の材料は可溶性になる。実施形態では、周囲の培地は、胃液若しくは腸液又は消化管内の培地のインピット口等価物など、消化管内の培地を意味する。第2の材料は、アクリレートポリマー、セルロースポリマー、又はポリビニル系ポリマーなどの膜形成ポリマー材料であってもよい。適切なセルロースポリマーの例としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、及び酢酸コハク酸ヒドロプロピルメチ

ルセルロースが挙げられる。適切なポリビニル系ポリマーの例としては、ポリ酢酸ビニルフタレート（PVA）が挙げられる。第2の材料は、（メタ）アクリル酸と（メタ）アクリル酸C1-4アルキルエステルとのコポリマー、例えば、メタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルとのコポリマーであってもよい。かかるポリマーは、ポリ（メタクリル酸/メタクリル酸メチル）コポリマーとして知られている。かかるコポリマーの例は、通常、アニオン性であり、徐放性ポリメタクリレートではない。アニオン性ポリ（メタクリル酸/メタクリル酸メチル）共重合体の例としては、EUDRAGIT（登録商標）L、EUDRAGIT（登録商標）S、及びEUDRAGIT（登録商標）FSが挙げられる。前記コーティングは、細菌混合物のコアと上記の遅延放出組成物を含む層との間の追加層、及び/又は上記の遅延放出組成物層をコーティングする外層を有してもよい。

10

【0230】

実施形態において、カプセルは、水相（例えば、本開示の原薬）とカプセル（又はカプセル材料）との接触を防止又は遅延させる疎水性特性を有する内部腸溶性コーティングを含む。実施形態では、内部腸溶性コーティングは疎水性コーティングを含む。疎水性コーティングは、シェラック、ゼイン、多糖類、絹、ポリカプロラクトン、油、ペクチン、ワックス、ポリマー、シェラック、及びそれらの誘導体、並びにそれらの組み合わせからなる群から選択される材料を含んでもよい。適切な多糖類の非限定的な例としては、アルギン酸塩、ヒアルロン酸、及びキトサンが挙げられる。適切な油の非限定的な例としては、アボカド油、植物油、ヒマシ油、オリーブ油、ホホバ油、ココアバター、ココナッツ油が挙げられる。適切なワックスの非限定的な例としては、蜜蝋、カルナウバ蝋、及びパラフィン蝋が挙げられる。いくつかの実施形態では、疎水性コーティングはシェラックである。

20

【0231】

内部腸溶性コーティングは、カプセル（又はカプセル材料）を水相から保護するように選択及び設計することが可能である。例えば、いくつかの実施形態では、内部腸溶性コーティングは、水相（例えば、本開示の細菌株の混合物）がカプセルに接触するのを防ぎ、且つ/又はカプセル材料が水相によって分解及び/又は溶解しないようにする。いくつかの実施形態では、内部腸溶性コーティングは、1日以上、2日以上、3日以上、7日以上、14日以上、30日以上、90日以上、又は180日以上の期間、周囲条件下の室温でカプセルを水相から保護する。特定の実施形態では、内部腸溶性コーティングは、365

30

【0232】

特定の実施形態では、内部腸溶性コーティングは、1時間以上、2時間以上、3時間以上、6時間以上、12時間以上、18時間以上、24時間以上、48時間以上、又は96時間以上の期間、37℃でカプセルを水相から保護する（例えば、内部腸溶性コーティングは、水相がカプセルに接触するのを防ぎ、且つ/又はカプセル材料が水相によって分解及び/又は溶解しないようにする）。特定の実施形態では、内部腸溶性コーティングは、168時間以下、96時間以下、48時間以下、24時間以下、18時間以下、12時間以下、6時間以下、3時間以下、又は2時間以下の期間、周囲条件下の37℃でカプセルを水相から保護する。上記の範囲の組み合わせが可能である（例えば、1時間～168時間）。そのため、特定の実施形態では、前記カプセルは、上記の時間（例えば、1時間以上）周囲条件下で37℃で安定している。

40

【0233】

様々な実施形態では、前記放出調節剤は、結腸における放出用に設計されている。様々な結腸特異的送達アプローチが利用され得る。例えば、前記放出調節剤は、例えば、Li et al. (AAPS PharmSciTech (2002), 3(4):

50

1 - 9) に記載の結腸特異的薬物送達システム (CODES) を使用して製剤化することができ、当該文献の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。かかるシステムによる薬物放出は、pH 感受性ポリマーコーティングと組み合わせられた結腸微生物叢によって引き起こされる。例えば、前記製剤は、ポリマーの 3 つの層を持つコアタブレットとして設計されてもよい。最初のコーティングは酸可溶性ポリマー (例えば、EUDRAGIT E) で、外側のコーティングは腸溶性で、それらの間にヒドロキシプロピルメチルセルロースバリア層が挿入される。別の実施形態では、結腸送達は、例えば、ペクチンなどの結腸で分解する特定のポリマーを用いて細菌株 (及び / 又は追加の治療薬) を製剤化することにより達成され得る。ペクチンは、亜鉛カチオンなどのカチオンでさらにゲル化又は架橋されていてもよい。一実施形態では、前記製剤は、ポリマー (例えば、EUDRAGIT ポリマー) でさらにコーティングされたイオン架橋ペクチンビーズの形態である。追加の結腸特異的製剤としては、圧力制御薬物送達システム (例えば、エチルセルロースで調製) 及び浸透圧制御薬物送達システム (すなわち、ORDS - CT) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

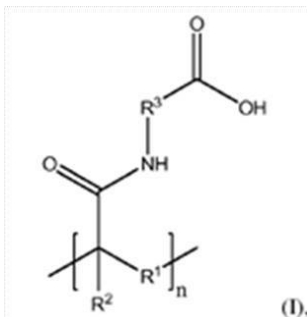
50

【0234】

いくつかの実施形態では、腸溶性 (内部又は外部) コーティングは、腸溶性エラストマーを含む。いくつかの実施形態では、腸溶性エラストマーは、カルボキシル官能性を有する 2 以上のポリマーの混合物を含み、2 以上のポリマーが互いに水素結合を形成し、腸溶性及び弾性の両方の特性を有する。特定の実施形態では、前記腸溶性エラストマーは、式 (I) に示す構造を含む第 1 のポリマー又は医薬的に許容されるその塩、及び、前記第 1 のポリマーに水素結合した式 (II) に示す構造を含む第 2 のポリマーを含む。

【0235】

【化 1】

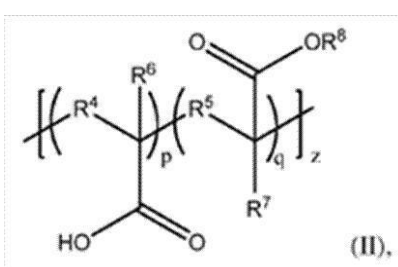


【0236】

式 (I) 中、互いに同一又は異なる各 R^1 はそれぞれ、任意で置換されていてもよいアルキレン、任意で置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意で置換されていてもよいアリーレン、及び任意で置換されていてもよいヘテロアリーレンからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^2 はそれぞれ、水素、任意で置換されていてもよいアルキル、及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキルからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^3 はそれぞれ、任意で置換されていてもよいアルキレン及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキレンからなる群から選択され、 n は 25 ~ 250, 000 の整数である。

【0237】

【化 2】



【0238】

式(II)中、互いに同一又は異なる各 R^4 はそれぞれ、任意で置換されていてもよいアルキレン及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキレンからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^5 はそれぞれ、任意で置換されていてもよいアルキレン及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキレンからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^6 はそれぞれ、水素、任意で置換されていてもよいアルキル、及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキルからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^7 はそれぞれ、水素、任意で置換されていてもよいアルキル、及び任意で置換されていてもよいヘテロアルキルからなる群から選択され、互いに同一又は異なる各 R^8 はそれぞれ、任意で置換されていてもよいアルキルであり、 p は1~10の整数、 q は1~10の整数、及び z は1~150, 000の整数であるが、 $(p+q)*z$ は20以上である。適切な腸溶性エラストマー及びかかる腸溶性エラストマーの製造方法は、国際公開第2015191922号により詳細に記載されており、あらゆる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。

10

【0239】

いくつかの実施形態では、カプセルは高分子材料を含む。適切な高分子材料の非限定的な例としては、ゼラチン、ポリメチルメタクリレート、ポリ(N,N-ジメチルアクリルアミド)、ポリオキサマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、多糖類(例えば、スクロース、トレハロース、グルコース、タピオカやクズウコンなどのデンプン、キトサン、アルギン酸塩、グアーガム)、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリアルキレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリウレタン、ポリラクチド、ラクチド/グリコリド共重合体、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、ポリ無水物、ポリヒドロキシブチレート、ポリシロキサン、ポリトリメチレンカーボネート、ポリアルキレングリコール、及びそれらの組み合わせ及び/又は共重合体が挙げられる。実施形態では、カプセルはゼラチンを含む。

20

【0240】

特定の実施形態では、カプセルはムチンなどの生体接着性ポリマーを含んでいてもよい。

【0241】

二重コーティングカプセルの実施形態は、国際公開第2018057747号に開示されており、その内容は参照によりその全体が組み込まれる。

30

【0242】

特定の実施形態では、カプセルは特定の形状又はサイズを有する。例えば、いくつかの場合、カプセルは、米国薬局方(USP)に記載の#000カプセル、#0カプセル、#1カプセル、#2カプセル、#3カプセル、#4カプセル、又は#5カプセルを含むがこれらに限定されない形状又はサイズを有する。他のカプセル形状及び/又はサイズであってもよい。

【0243】

本明細書に記載されるように、前記細菌株(及び/又は追加の治療薬)の結腸特異的送達のための製剤は、例えば、インビトロ溶解試験を使用して評価され得る。例えば、異なるpHレベルにおける製剤の挙動を特徴づける(characterize)ために、異なる緩衝液での並行溶解試験を実施してもよい。あるいは、インビトロ酵素試験を実施してもよい。例えば、前記製剤は、細菌に適した培地を含む発酵槽でインキュベートされてもよく、異なる時間間隔で放出される薬物の量が決定される。薬物放出研究は、酵素又はラット、モルモット、若しくはウサギの盲腸内容物を含む緩衝液で行うこともでき、特定の時間で放出される薬物の量が決定される。さらなる実施形態では、イヌ、モルモット、ラット、及びブタなどの動物モデルを使用してインビボ評価を実施してもよい。さらに、結腸特異的薬物送達製剤の臨床評価は、結腸特異性薬物送達配合物の臨床評価が、RSC(血中の薬物相対的濃度、即ち、薬物への相対的全身暴露量)に対するRCE(薬物への相対的結腸組織暴露)の相対比率を検討する薬物送達指数(DDI)を計算することにより

40

50

評価してもよい。より高い薬物 D D I は、より良好な結腸薬物送達を示す。結腸からの薬物吸収は、大腸内視鏡検査及び挿管によりモニタリングされてよい。

【0244】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、消化管での放出領域における細菌株（及び／又は追加の治療薬）を実質的に均一に溶解させる。一実施形態では、本発明の製剤は、細菌株のまばらな又は不均一な放出を最小限に抑える。

【0245】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、消化管に沿って前記細菌株を複数用量で放出する。例えば、前記組成物及び／又は製剤は、腸に沿った異なる位置で、異なる時間に、及び／又は異なる pH で、前記細菌株の複数用量を放出することができる。かかる製剤の全体的な放出プロファイルは、例えば、複数の粒子タイプ又は複数の層を使用して調整してもよい。例えば、一実施形態では、前記細菌株の1回目の用量は、例えば小腸（例えば、十二指腸、空腸、回腸の1又は複数）における放出用に製剤化されてもよい一方で、2回目の用量は、例えば大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、又はS状結腸、及び直腸の1又は複数）における遅延放出用に製剤化される。他の例では、前記細菌株の1回目の用量は、例えば小腸（例えば、十二指腸、空腸、回腸の1又は複数）での放出用に製剤化されてもよい一方で、2回目の用量は、例えば小腸の別の部分（例えば、十二指腸、空腸、回腸の1又は複数）における遅延放出用に製剤化される。別の実施形態では、前記細菌株の1回目の用量は、例えば大腸（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、又はS状結腸、及び直腸の1又は複数）における放出用に製剤化されてもよい一方で、2回目の用量は、例えば大腸の別の部分（例えば、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、又はS状結腸、及び直腸の1又は複数）における遅延放出用に製剤化される。様々な実施形態では、前記組成物及び／又は製剤は、腸に沿った異なる場所、異なる時間、及び／又は異なる pH で、少なくとも1用量、少なくとも2用量、少なくとも3用量、少なくとも4用量、又は少なくとも5用量の前記細菌株を放出してもよい。

【0246】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌株は生きた栄養細胞の形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌株は孢子の形態である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の細菌株は凍結乾燥されている。本明細書で使用する用語「凍結乾燥」又は「フリーズドライ」とは、材料を最初に凍結し、次にその中の氷を真空環境で昇華させることにより材料を乾燥させるプロセスを指す。

【0247】

非限定的な例として、凍結乾燥は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,799,328号に記載されているものを含む、当技術分野で公知の方法により行うことができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の凍結乾燥細菌株は、腸溶性コーティングされたソフトゲル又はカプセルに入れられる。

【0248】

一態様では、医薬組成物は、還元剤をさらに含む凍結乾燥製剤を含む。特定の実施形態では、還元剤は、D-システイン及びL-システインからなる群より選択されるシステインを含む。別の態様では、システインの濃度は少なくとも約0.025%である。一態様では、システインの濃度は約0.025%である。別の態様では、システインの濃度は0.025%である。別の態様では、システインの代わりに、又はシステインと組み合わせ、システイン以外の別の還元剤が使用される。一態様では、別の還元剤は、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、チオグリコール酸、亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グルタチオン、メチオニン、チオグリセロール、及びアルファトコフェロールを含む群から選択される。

【0249】

一態様では、システインの濃度は、約0.005%以上、約0.01%以上、約0.015%以上、約0.02%以上、約0.025%以上、約0.03%以上、約0.035%以上、約0.04%以上、約0.045%以上、約0.05%以上、約0.055%以

上、約 0.06% 以上、約 0.065% 以上、約 0.07% 以上、約 0.075% 以上、約 0.08% 以上、約 0.085% 以上、約 0.09% 以上、約 0.095% 以上、約 0.1% 以上、約 0.12% 以上、約 0.14% 以上、約 0.16% 以上、約 0.18% 以上、約 0.2% 以上、約 0.25% 以上、約 0.3% 以上、約 0.4% 以上、約 0.5% 以上、約 0.6% 以上、約 0.7% 以上、約 0.8% 以上、約 0.9% 以上、約 1% 以上、約 2% 以上、約 4% 以上、約 6% 以上、約 8% 以上、約 10% 以上、約 12% 以上、約 14% 以上、約 16% 以上、約 18% 以上、約 20% 以上、約 22% 以上、約 24% 以上、又は約 26% 以上である。

【0250】

一態様では、治療用組成物は抗凍結剤を含む。本明細書で使用される「抗凍結剤」とは、凍結中に活性成分を保護するために製剤に添加される物質を指す。一態様では、抗凍結剤は、ポリエチレングリコール、スキムミルク、エリスリトール、アラビトール、ソルビトール、グルコース、フルクトース、アラニン、グリシン、プロリン、スクロース、ラクトース、リボース、トレハロース、ジメチルスルホキシド (DMSO)、グリセロール、又はそれらの組み合わせを含む、本質的にそれらからなる、又はそれらからなる。本開示の一態様では、抗凍結剤は、5%スクロース、10%スクロース、10%スキムミルク、2.5%スクロースを含む10%トレハロース、2.5%スクロースを含む5%トレハロース、5%マンニトール、0.1%ポリソルベート80を含む5%マンニトール、10%マンニトール、0.1%ポリソルベート80を含む10%マンニトール、5%トレハロース、0.1%ポリソルベート80を含む5%トレハロース、10%トレハロース、及び0.1%ポリソルベート80を含む10%トレハロースからなる群から選択できる。

【0251】

別の態様では、治療用組成物は、凍結保護剤を含む。本明細書で使用する場合、「凍結保護剤」とは、凍結乾燥 (フリーズドライとしても知られる) プロセスの乾燥段階中に有効成分を保護するために製剤に添加される物質を指す。一態様では、同一の物質又は同一の物質の組み合わせが、抗凍結剤及び凍結保護剤の両方として使用される。例示的な凍結保護剤としては、スクロースやトレハロースなどの糖、グルタミン酸ナトリウム又はヒスチジンなどのアミノ酸、ベタインなどのメチルアミン、硫酸マグネシウムなどのリオトロピック塩、三価以上の糖アルコールなどのポリオール、例えば、グリセリン、エリスリトール、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、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、プルロニクス、及びそれらの組み合わせが挙げられる。一態様では、凍結保護剤は、トレハロースやスクロースなどの非還元糖である。一態様では、抗凍結剤又は凍結保護剤は、本段落及び上記段落で言及した1又は複数の物質から本質的になるか又はそれらからなる。

【0252】

一態様では、抗凍結剤又は凍結保護剤は、細胞内に浸透して膜破裂を引き起こす可能性のある氷晶の形成を防ぐ細胞内薬剤、例えばDMSO、グリセロール、又はPEGを含む。別の態様では、抗凍結剤又は凍結保護剤は、細胞膜に浸透しないが、凍結中に生じる浸透圧の不均衡を改善するように作用する細胞外剤、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。

【0253】

一態様では、本開示は、約12.5%のトレハロースを含む凍結乾燥製剤を含む凍結乾燥糞便微生物製剤を含む医薬組成物を提供する。

【0254】

一態様では、凍結乾燥製剤は、約5%以上、約7.5%以上、約10%以上、約12.5%以上、約13%以上、約13.5%以上、約14%以上、約14.5%以上、約15%以上、約15.5%以上、約16%以上、約16.5%以上、約17%以上、約17.5%以上、約18%以上、約18.5%以上、約19%以上、約19.5%以上、約20%以上、約22.5%以上、約25%以上、約27.5%以上、約30%以上、約32.5%以上、約35%以上、約37.5%以上、約40%以上、約42.5%以上、約45

%以上、約47.5%以上、約50%以上、約52.5%以上、約55%以上、約57.5%以上、又は約60%以上のトレハロースを含む。

【0255】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、米国特許第8,535,713号及び第8,9117,77号、並びに米国特許公開第20120141585号、第20120141531号、第2006/001896号、第2007/0292523号、第2008/0020018号、第2008/0113031号、第2010/0203120号、第2010/0255087号、第2010/0297221号、第2011/0052645号、第2013/0243873号、第2013/0330411号、第2014/0017313号、及び第2014/0234418号の1又は複数に記載されているものの形態を取り、それらの内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0256】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、国際公開第2008/135090号に記載されているものの形態を取り、その内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0257】

様々な実施形態では、本発明の製剤は、米国特許第4,196,564号、第4,196,565号、第4,247,006号、第4,250,997号、第4,268,265号、第5,317,849号、第6,572,892号、第7,712,634号、第8,074,835号、第8,398,912号、第8,440,224号、第8,557,294号、第8,646,591号、第8,739,812号、第8,810,259号、第8,852,631号、及び第8,911,788号、並びに米国特許公開第2014/0302132号、第2014/0227357号、第20140088202号、第20130287842号、第2013/0295188号、第2013/0307962号、及び第20130184290号の1又は複数に記載されているものの形態を取り、それらの内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0258】

用法・用量

本発明に従って投与されるべき細菌株（及び/又は追加の治療薬）の実際の用量は、例えば、特定の剤形及び投与様式に従って変化することが理解されるであろう。細菌株の作用を変更する可能性のある多くの要因（例えば、体重、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄率、対象の状態、薬物の組み合わせ、遺伝的素因、及び反応感受性）は、当業者によって考慮され得る。投与は、連続的に、又は最大耐量内の1又は複数の別個の用量で実施することができる。所定の条件のセットに対する最適な投与率は、従来の用法・用量試験を使用して、当業者によって確認され得る。

30

【0259】

様々な実施形態では、細菌株の投与量は、患者の微生物叢を調整して生態学的バランスを促進するのに効果的であり、すなわち、本明細書に記載の消化管障害を治療又は予防する。

【0260】

様々な実施形態では、細菌株の用量には、少なくとも 1×10^4 、 1×10^5 、 1×10^6 、 1×10^7 、 1×10^8 、 1×10^9 、 1×10^{10} 、 1×10^{11} 又は 1×10^{11} を超えるコロニー形成単位（CFU）の細菌（例えば、発芽可能な細菌孢子）が含まれる。

40

【0261】

細菌株（及び/又は追加の治療薬）の個々の用量は、例えば、単位剤形あたり約0.01mg～約5,000mg、約0.01mg～約4,000mg、約0.01mg～約3,000mg、約0.01mg～約2,000mg、約0.01mg～約1,000mg、約0.01mg～約950mg、約0.01mg～約900mg、約0.01mg～約850mg、約0.01mg～約800mg、約0.01mg～約750mg、約0.01mg～約700mg、約0.01mg～約650mg、約0.01mg～約600mg

50

、約 0.01 mg ~ 約 550 mg、約 0.01 mg ~ 約 500 mg、約 0.01 mg ~ 約 450 mg、約 0.01 mg ~ 約 400 mg、約 0.01 mg ~ 約 350 mg、約 0.01 mg ~ 約 300 mg、約 0.01 mg ~ 約 250 mg、約 0.01 mg ~ 約 200 mg、約 0.01 mg ~ 約 150 mg、約 0.01 mg ~ 約 100 mg、約 0.1 mg ~ 約 90 mg、約 0.1 mg ~ 約 80 mg、約 0.1 mg ~ 約 70 mg、約 0.1 mg ~ 約 60 mg、約 0.1 mg ~ 約 50 mg、約 0.1 mg ~ 約 40 mg、約 0.1 mg ~ 約 30 mg、約 0.1 mg ~ 約 20 mg、約 0.1 mg ~ 約 10 mg、約 0.1 mg ~ 約 5 mg、約 0.1 mg ~ 約 3 mg、約 0.1 mg ~ 約 1 mg、又は単位剤形あたり約 5 mg ~ 約 80 mg の有効成分を含む単位剤形（例えば、錠剤又はカプセル）で投与することができる。例えば、単位剤形は、約 0.01 mg、約 0.02 mg、約 0.03 mg、約 0.04 mg、約 0.05 mg、約 0.06 mg、約 0.07 mg、約 0.08 mg、約 0.09 mg、約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 650 mg、約 700 mg、約 750 mg、約 800 mg、約 850 mg、約 900 mg、約 950 mg、約 1,000 mg、約 2,000 mg、約 3,000 mg、約 4,000 mg、もしくは約 5,000 mg の活性成分、又はそれらの数値間の全ての値もしくは範囲の活性成分を含むことができる。

10

20

30

40

50

【0262】

一実施形態では、細菌株（及び／又は追加の治療薬）は、約 0.01 mg ~ 約 100 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 5,000 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 4,000 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 3,000 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 2,000 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 1,000 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 950 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 900 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 850 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 800 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 750 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 700 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 650 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 600 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 550 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 500 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 450 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 400 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 350 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 300 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 250 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 200 mg / 日、約 0.01 mg ~ 約 150 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 100 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 95 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 90 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 85 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 80 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 75 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 70 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 65 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 60 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 55 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 50 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 45 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 40 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 35 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 30 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 25 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 20 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 15 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 10 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 5 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 3 mg / 日、約 0.1 mg ~ 約 1 mg / 日、又は約 5 mg ~ 約 80 mg / 日の量で投与される。様々な実施形態では、細菌株（及び／又は追加の治療薬）は、約 0.01 mg、約 0.02 mg、約 0.03 mg、約 0.04 mg、約 0.05 mg、約 0.06 mg、約 0.07 mg、約 0.08 mg、約 0.09 mg、約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.3 mg、約 0.4 mg、約 0.5 mg、約 0.6 mg、約 0.7 mg、約 0.8 mg、約 0.9 mg、約 1 mg、約 2 mg、約 3 mg、約 4 mg、約 5 mg、約 6 mg、約 7 mg、約 8 mg、約 9 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85

mg、約90mg、約95mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1,000mg、約2,000mg、約3,000mg、約4,000mg、もしくは約5,000mgの1日用量で投与され、又はそれらの数値間の全ての値もしくは範囲の1日用量で投与される。

【0263】

いくつかの実施形態では、細菌株（及び／又は追加の治療薬）の適切な用量は、対象において約0.01mg/kg～約100mg/kg（体重）、例えば、約0.01mg/kg（体重）、約0.02mg/kg（体重）、約0.03mg/kg（体重）、約0.04mg/kg（体重）、約0.05mg/kg（体重）、約0.06mg/kg（体重）、約0.07mg/kg（体重）、約0.08mg/kg（体重）、約0.09mg/kg（体重）、約0.1mg/kg（体重）、約0.2mg/kg（体重）、約0.3mg/kg（体重）、約0.4mg/kg（体重）、約0.5mg/kg（体重）、約0.6mg/kg（体重）、約0.7mg/kg（体重）、約0.8mg/kg（体重）、約0.9mg/kg（体重）、約1mg/kg（体重）、約1.1mg/kg（体重）、約1.2mg/kg（体重）、約1.3mg/kg（体重）、約1.4mg/kg（体重）、約1.5mg/kg（体重）、約1.6mg/kg（体重）、約1.7mg/kg（体重）、約1.8mg/kg（体重）、約1.9mg/kg（体重）、約2mg/kg（体重）、約3mg/kg（体重）、約4mg/kg（体重）、約5mg/kg（体重）、約6mg/kg（体重）、約7mg/kg（体重）、約8mg/kg（体重）、約9mg/kg（体重）、約10mg/kg（体重）、約20mg/kg（体重）、約30mg/kg（体重）、約40mg/kg（体重）、約50mg/kg（体重）、約60mg/kg（体重）、約70mg/kg（体重）、約80mg/kg（体重）、約90mg/kg（体重）、もしくは約100mg/kg（体重）であり、又はそれらの数値間の全ての値もしくは範囲にある。他の実施形態では、細菌株（及び／又は追加の治療薬）の適切な用量は、約0.01mg/kg～約100mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約90mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約80mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約70mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約60mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約50mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約40mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約30mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約20mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約10mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約9mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約8mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約7mg/kg（体重）の範囲、約0.01mg/kg～約6mg/kg（体重）の範囲、約0.05mg/kg～約5mg/kg（体重）の範囲、約0.05mg/kg～約4mg/kg（体重）の範囲、約0.05mg/kg～約3mg/kg（体重）の範囲、約0.05mg/kg～約2mg/kg（体重）の範囲、約0.05mg/kg～約1.5mg/kg（体重）の範囲、又は約0.05mg/kg～約1mg/kg（体重）の範囲である。

【0264】

一態様では、本明細書において提供される治療用組成物は、シャノン多様度指数（Shannon Diversity Index）が、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以上である糞便微生物叢を含む。別の態様では、治療用組成物は、シャノン多様度指数が、0.1～3.0、0.1～2.5、

10

20

30

40

50

0.1~2.4、0.1~2.3、0.1~2.2、0.1~2.1、0.1~2.0、0.4~2.5、0.4~3.0、0.5~5.0、0.7~5.0、0.9~5.0、1.1~5.0、1.3~5.0、1.5~5.0、1.7~5.0、1.9~5.0、2.1~5.0、2.3~5.0、2.5~5.0、2.7~5.0、2.9~5.0、3.1~5.0、3.3~5.0、3.5~5.0、3.7~5.0、3.9~5.0、又は4.1~5.0である糞便微生物叢を含む。一態様では、シャノン多様度指数は、門レベルで計算される。別の態様では、シャノン多様度指数は、科レベルで計算される。一態様では、シャノン多様度指数は、属レベルで計算される。別の態様では、シャノン多様度指数は、種レベルで計算される。さらなる態様では、治療用組成物は、正常かつ健康なヒト糞便細菌叢に類似する比例した含有量の細菌叢の調製物を含む。

10

【0265】

本明細書で使用される「シャノン多様度指数」とは、以下の式を使用して、特定の群落に存在する種の豊富さと均一性を説明する多様度指数を指す：

【0266】

【数1】

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

【0267】

20

Hはシャノン多様度指数、Rは群落内の種の総数、及び p_i はi番目の種で構成されるRの割合を示す。より高い値は、多様で均等に分散した群落を示し、0の値は、特定の群落に1種のみが存在することを示す。さらに、Shannon and Weaver, (1949) The mathematical theory of communication. The University of Illinois Press, Urbana. pp. 117を参照。

【0268】

本発明の特定の実施形態によれば、前記細菌株は、例えば、1日1回以上、1日約1回、約1日おき、約3日ごと、約1週間に1回、約2週間に1回、約1ヶ月に1回、約2ヶ月に1回、約3ヶ月に1回、約6ヶ月に1回、又は約1年に1回投与されてもよい。

30

【0269】

一態様では、本開示は、治療を必要とする対象の障害を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の治療用組成物の医薬的に活性な用量を前記対象に投与することを含む。一態様では、本開示は、治療を必要とする対象の障害を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の治療用組成物の医薬的に活性な用量を前記対象に毎日投与することを含む。一態様では、治療用組成物は、それを必要とする患者に、少なくとも1日1回、少なくとも二日間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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日間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、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週間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、少なくとも週に2回、3回、4回、又は5回、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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、又は20日間又は週間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、少なくとも1日1回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間又は月間連続で投与される。さらなる態様では、治療用組成物は、少なくとも連続する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12ヶ月間又は年間に少なくとも1回、慢性的に対象の一生の間又は無期限の期間投与される。

40

【0270】

50

一態様では、治療用組成物は、それを必要とする患者に、少なくとも1日2回、少なくとも二日間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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日間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、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週間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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、又は20日間又は週間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、少なくとも1日2回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間又は月間連続で投与される。さらなる態様では、治療用組成物は、少なくとも連続する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12ヶ月間又は年間に少なくとも2回、慢性的に対象の一生涯の間又は無期限の期間投与される。

10

【0271】

一態様では、治療用組成物は、それを必要とする患者に、少なくとも1日3回、少なくとも二日間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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日間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、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日間連続で投与される。一態様では、治療用組成物は、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、又は20日間又は週間連続で投与される。別の態様では、治療用組成物は、少なくとも1日3回、最大1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12週間又は月間連続で投与される。さらなる態様では、治療用組成物は、少なくとも連続する1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12ヶ月間又は年間に少なくとも3回、慢性的に対象の一生涯の間又は無期限の期間投与される。

20

【0272】

一態様では、本開示は、治療を必要とする対象の障害を治療する方法を提供し、この方法は、本明細書に記載の凍結乾燥製剤中の生きた非病原性の合成細菌混合物又は生きた非病原性の純化又は抽出された糞便微生物叢を含む治療用組成物の医薬的に活性な用量を前記対象に経口投与することを含み、用量は、少なくとも連続する3日間又は週間の1日少なくとも1回又は2回の投与スケジュールで投与される。別の態様では、用量は、少なくとも1日1回、2回、又は3回、1～12週間、2～12週間、3～12週間、4～12週間、5～12週間、6～12週間、7～12週間、8～12週間、9～12週間、10～12週間、1～2週間、2～3週間、3～4週間、4～5週間、5～6週間、6～7週間、7～8週間、8～9週間、9～10週間、又は10～11週間の期間投与される。

30

【0273】

一態様では、本開示は、本明細書に記載の医薬組成物を投与することにより、それを必要とする対象の障害を治療する方法を提供し、この方法は第1の投与スケジュールとそれに続く第2の投与スケジュールを含む。一態様では、第1の投与スケジュールは、治療又は導入用量を含む。一態様では、第1の投与スケジュールは、連続投与スケジュールを含む。別の態様では、第2の投与スケジュールは、第1の投与スケジュールの医薬的に活性な用量以下の維持用量を含む。別の態様では、第2の投与スケジュールは、少なくとも約2、4、6、8、10、12、18、24、36、48、72、又は96ヶ月間継続する。一態様では、第2の投与スケジュールは、治療対象の一生涯又は無期限の期間永続的に続く。一態様では、第2の投与スケジュールは、連続的な投与スケジュールである。別の態様では、第2の投与スケジュールは、断続的な投与スケジュールである。さらなる態様では、第2の投与スケジュールは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間の治療期間とそれに続く少なくとも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、断続的な投与スケジュールである。別の態様では、第2の投与スケジュールは、2回目の用量

40

50

(例えば、維持用量)を1日おき、2日ごと、又は3、4、5、6、7、若しくは8日ごとに投与することを含む。別の態様では、維持用量は、滴定を伴う又は伴わない長期間、投与される(そうでなければ投与量又は投与スケジュールを変更する)。一態様では、第1の投与スケジュールと第2の投与スケジュールとの間隔は、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。別の態様では、第2の投与スケジュール(例えば、維持用量)は、第1の投与スケジュールで使用される投与量(例えば、初期治療投与量)よりも約2、5、10、50、100、200、400、800、1000、又は5000倍以上低い投与量を含む。別の態様では、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、初期治療投与スケジュール)以下の投与頻度を有する。別の態様では、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、初期治療投与スケジュール)よりも長い投与間隔を有する。

10

【0274】

一態様では、本方法で使用される第1の投与スケジュール又は第2の投与スケジュールは、週1回、週2回、又は週3回であり得る。「週1回」という用語は、週に1回、好ましくは各週の同じ日に投与されることを意味する。「週2回」とは、週に2回、好ましくは各週の同じ2日間に投与されることを意味する。「週3回」とは、週に3回、好ましくは各週の同じ3日間に投与されることを意味する。

【0275】

追加の治療薬及び併用療法又は共製剤

20

本発明の製剤の投与は、追加の治療薬と組み合わせてもよい。追加の治療薬と本発明の製剤の同時投与は、同時又は逐次的であってもよい。さらに、本発明の製剤は、追加の治療薬を(例えば、共製剤を介して)含んでもよい。例えば、追加の治療薬と前記細菌株とを組み合わせる単一の製剤にしてもよい。

【0276】

一実施形態では、追加の治療薬及び前記細菌株は、対象に同時に投与される。本明細書で使用される「同時に」という用語は、追加の治療薬及び前記細菌株が、約30分未満、約20分未満、約10分未満、約5分未満、又は約1分未満などの約60分未満の時間間隔で投与されることを意味する。追加の治療薬及び前記細菌株の投与は、単一製剤(例えば、追加の治療薬と前記細菌株を含む製剤)又は別個の製剤(例えば、追加の治療薬を含む第1の製剤及び前記細菌株を含む第2の製剤)の同時投与によるものであり得る。

30

【0277】

同時投与では、追加の治療薬は、それらの投与のタイミングが、追加の治療薬と前記細菌株の薬理活性が時間的に重複するようなものである場合、同時に投与する必要はない。例えば、追加の治療薬及び前記細菌株は逐次的に投与することができる。本明細書で使用される「逐次的に」という用語は、追加の治療薬及び前記細菌株が約60分を超える時間間隔で投与されることを意味する。例えば、追加の治療薬及び前記細菌株の逐次的投与の間の時間間隔は、約60分超、約2時間超、約5時間超、約10時間超、約1日超、約2日超、約3日超、又は約1週間超であり得る。最適な投与時間は、投与される追加の治療薬及び前記細菌株の代謝、排泄、及び/又は薬力学的活性の速度によって決まる。追加の治療薬又は前記細菌株のいずれかを最初に投与してもよい。

40

【0278】

さらなる実施形態において、前記追加の治療薬及び細菌株は、対象に同時に投与されるが、消化管における追加の治療薬及び細菌株のそれぞれの剤形(又は共製剤の場合は単一単位剤形)からの放出が連続して起こる。

【0279】

同時投与では、追加の治療薬を同じ投与経路で対象に投与する必要性もない。むしろ、各追加の治療薬は、例えば、非経口的又は経口的など、任意の適切な経路で投与することができる。

【0280】

50

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、対象が現在感染している及び／又は感染するリスクがある病原菌の現在の標準治療導入療法で使用される薬剤であり、例えば、1又は複数の抗炎症薬、プロバイオティクス剤、プレバイオティクス剤、止瀉剤、鎮痛剤、及び抗生物質である。

【0281】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ステロイド性抗炎症薬又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）などの抗炎症薬である。ステロイド、特に副腎コルチコステロイド及びそれらの合成類似体は、当技術分野で公知である。本発明において有用なコルチコステロイドとしては、ヒドロキシトリウムシノロン、
-メチルデキサメタゾン、
-メチルベタメタゾン、ベクロメタゾンジプロピオネート、ベタメタゾン安息香酸塩、ジ
プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デ
スオキシメタゾン、デキサメタゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フ
ルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、ピバリン酸フルメタゾン、フルオシノロン
アセトニド、フルオシノニド、フルコルチゾン酪酸エステル、フルオコルトロン、酢酸フル
ブレドニデン（フルブレドニリデン）、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒド
ロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリウムシノロンアセト
ニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、ジフルオロゾ
ンジアセテート、フルアドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナ
フィド、ベタメタゾン及びそのエステル残部、クロロプレドニゾン、クロコルテロン、ク
レシノロン、ジクロリゾン、ジフルブレドネート、フルクロロニド、フルニゾリド、フル
オロメタロン、フルペロロン、フルブレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メブレドニゾ
ン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、並びにベクロメタゾンジプロピオ
ネートが挙げられるが、これらに限定されない。本発明において使用可能な非ステロイド性
抗炎症薬（NSAIDs）としては、サリチル酸、アセチルサリチル酸、サリチル酸メチ
ル、サリチル酸グリコール、サリチルアミド、ベンジル-2,5-ジアセトキシ安息香酸
、イブプロフェン、スリンダク、ナプロキセン、ケトプロフェン、エトフェナメート、フ
ェニルブタゾン、及びインドメタシンが挙げられるが、これらに限定されない。追加の抗
炎症剤は、例えば、米国特許第4,537,776号に記載されており、その全内容は参
照により本明細書に組み込まれている。

【0282】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬はプロバイオティクスである。本発明での使用に適したプロバイオティクスとしては、サッカロミセス・ブラウディ（*Saccharomyces boulardii*）、ラクトバチルス・ラムノサス（*Lactobacillus rhamnosus*）GG、ラクトバチルス・プランタルム（*Lactobacillus plantarum*）299v、クロストリジウム・ブチリカム（*Clostridium butyricum*）M588、クロストリジウム・ディフィシル（*Clostridium difficile*）VP20621（非毒素産生のC. difficile株）、ラクトバチルス・カゼイ（*Lactobacillus casei*）とラクトバチルス・アシドフィルス（*Lactobacillus acidophilus*（Bio-K + CL1285））との組み合わせ、ラクトバチルス・カゼイ（*Lactobacillus casei*）と、ラクトバチルス・ブルガリクス（*Lactobacillus bulgaricus*）と、ストレプトコッカス・サーモフィラス（*Streptococcus thermophilus*）との組み合わせ（Actimel）、ラクトバチルス・アシドフィルス（*Lactobacillus acidophilus*）とビフィドバクテリウム・ビフィドゥム（*Bifidobacterium bifidum*）との組み合わせ（Florajen3）、ラクトバチルス・アシドフィルス（*Lactobacillus acidophilus*）と、ラクトバチルス・ブルガリクス・デルブリュッキ亜種ブルガリクス（*Lactobacillus bulgaricus delbrueckii subsp. bulgaricus*）と、ラクトバチルス・ブルガリクス・カゼイ（*Lactobacillus bu*

lgaricus casei) と、ラクトバチルス・ブルガリクス・プランタルム (*Lactobacillus bulgaricus plantarum*) と、ビフィドバクテリウム・ロングム (*Bifidobacterium longum*) と、ビフィドバクテリウム・インファンティス (*Bifidobacterium infantis*) と、ビフィドバクテリウム・ブレーベ (*Bifidobacterium breve*) と、ストレプトコッカス・サリバリウス亜種サーモフィルス (*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*) との組み合わせ (VSL #3)) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0283】

本発明の組成物及び方法は、1又は複数のプレバイオティクスをさらに含み得る。

10

【0284】

プレバイオティクスは、宿主微生物が選択的に使用することにより、対象/患者に健康上の利益をもたらす基質である。理論に縛られることを望むものではないが、プレバイオティクスは、例えば、有益な細菌の1又は複数の菌株の増殖又は活性を刺激するために、微生物叢及び/又は微生物組成中の細菌を栄養的に補うために加えられる。さらに、プレバイオティクスは、単離又は純化、凍結、フリーズドライ、噴霧乾燥、溶液での再構成などに続く細菌株への「ショック」を防ぐために添加してもよい。

【0285】

プレバイオティクスの例としては、アミノ酸類、硝酸アンモニウム、アミロース、大麦マルチ、ビオチン、炭酸塩、セルロース、キチン、コリン、フラクトオリゴ糖類 (FOS)、フルクトース、ガラクトオリゴ糖類 (GOS)、グルコース、グリセロール、ヘテロ多糖類、ヒスチジン、ホモ多糖類、ハイドロキシアパタイト、イヌリン、イソマルツロース、ラクトース、ラクツロース、マルトデキストリン、マルトース、マンノオリゴ糖類、タガトース、窒素、オリゴデキストロース、オリゴフルクトース、オリゴフルクトース富化イヌリン、オリゴ糖類、ペクチン、リン酸塩類、リン、ポリデキストロース類、ポリオール、カリ、カリウム、硝酸ナトリウム、デンプン、スクロース、硫黄、サンファイバー (Sunfiber)、タガトース、チアミン、トランスガラクトオリゴ糖類、トレハロース、ビタミン、水溶性炭水化物、及び/又はキシロオリゴ糖類 (XOS) が挙げられる。

20

【0286】

実施形態では、プレバイオティクスを本発明の微生物組成物に (例えば、乾燥又は液体形態で) 添加することができる。

30

【0287】

あるいは又はさらに、プレバイオティクスは、本発明の微生物組成物を欠く別個の医薬組成物に (例えば、乾燥又は液体形態で) 含めることができる。

【0288】

プレバイオティクスは、微生物組成物を含む医薬組成物又は微生物組成物を含まない医薬組成物のいずれかで、本発明の微生物組成物を含む医薬組成物を投与する前、同時、及び/又は後に、対象に提供され得る。

【0289】

プレバイオティクスは、単回投与又は複数回投与で提供されてもよい。単一の組成物として提供される場合、単一の組成物は、単一のプレバイオティクス又はプレバイオティクスの混合物を含んでいてもよい。複数の組成物で提供される場合、各組成物は単一のプレバイオティクス又はプレバイオティクスの混合物を含んでいてもよい。

40

【0290】

例として、複数回用量が提供される場合、プレバイオティクスを含む第1の組成物は1つの特定のプレバイオティクス、例えばイヌリンを含み、第2の組成物は第2の特定のプレバイオティクス、例えばペクチンを含み得る。あるいは、第1の組成物は、プレバイオティクス、例えばイヌリンとペクチンの混合物を含んでいてもよく、第2の組成物はプレバイオティクスの異なる混合物、例えばイヌリンとFOSの混合物を含んでいてもよい。

50

第 1 の組成物はプレバイオティクスの混合物を含んでいてもよく、第 2 の組成物は 1 つの特定のプレバイオティクスを含んでいてもよい。

【0291】

対象 / 患者に提供される及び / 又は組成物に含まれるプレバイオティクスの量は、特定のプレバイオティクス、有益な細菌の特定の細菌株、及び / 又は対象 / 患者の病状によって決まる。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は止瀉剤である。本発明での使用に適した止瀉剤としては、DPP-IV 阻害剤、天然オピオイド、例えばアヘンチンキ、パレゴリック、及びコデインなど、合成オピオイド、例えばジフェノキシラート、ジフェノキシシン、及びロペラミドなど、次サリチル酸ビスマス、ランレオチド、バブレオチド、及びおよびオクトレオチド、モチルン (motilin) アンタゴニスト、セレコキシブなどの COX2 阻害剤、グルタミン、サリドマイド並びに従来の止瀉薬、例えばカオリン、ペクチン、ベルベリン、及びムスカリン作用薬が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0292】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は鎮痛剤であり得る。本発明の組成物及び方法に有用な鎮痛剤としては、モルヒネ、コデイン、ヘロイン、メサドン及び関連化合物、テパイン、オルピアビン (orpivaine) 及びその誘導体、ブプレノルフィン、ピペリジン、モルフィナン、ベンゾモルファン、テトラヒドロイソキノリン、チアムブタン (thiambutane)、ベンジルアミン、チリジン、ピミノール、ネホパム、カブサイシン (8-メチル-N-パニリル-6E-ノネンアミド)、「合成」カブサイシン (N-パニリルノナミド) 及び関連化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0293】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は抗菌剤であり、セファロスポリン系抗生物質 (セファレキシン、セフロキシム、セファドロキシル、セファゾリン、セファロチン、セファクロル、セファマンドール、セフォキシチン、セフprozil、及びセフトピブロール)、フルオロキノロン系抗生物質 (シプロ、レバキン、フロキシシン、テキン、アベロックス、及びノルフ록ス)、テトラサイクリン系抗生物質 (テトラサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、及びドキシサイクリン)、ペニシリン系抗生物質 (アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリン V、ジクロキサシリン、カルペニシリン、バンコマイシン、及びメチシリン)、モノバクタム系抗生物質 (aztreonam)、及びカルバペネム系抗生物質 (エルタペネム、ドリペネム、イミペネム / シラスタチン、及びメロペネム) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、抗菌剤は、ペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、及びカルバペネム抗生物質のいずれかであり得る。

30

【0294】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬には、限定されるものではないが、短鎖脂肪酸、酪酸塩、プロピオン酸塩、酢酸塩、IL-2、IL-22、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、GLP-2 及び類似体、GLP-1、IL-10、IL-27、TGF-1、TGF-2、N-アシルホスファチジルエタノールアミン (NAPE)、エラフィン (ペプチダーゼ阻害剤 3 及び SKALP とも称される)、トレフォイル因子、メラトニン、トリプトファン、PGD2、及びキヌレン酸、インドール代謝産物、並びにその他のトリプトファン代謝産物が含まれる。

40

【0295】

本発明の態様は、細菌混合物及び抗がん治療薬を含む医薬組成物に関する。抗がん治療薬は化学療法剤であってもよい。本発明の医薬組成物では、経口投与用に製剤化できる化学療法剤及び前記細菌混合物を組み合わせ、カプセルと一緒にカプセル化することができる。あるいは、化学療法剤は、前記細菌混合物をカプセル化するカプセルをコーティングする層に含まれていてもよい。実施形態において、化学療法剤及び前記細菌混合物を含む医薬組成物は、別々の剤形である。実施形態において、前記医薬組成物を必要とする対象は、細菌混合物と共に、又は細菌混合物から分離して、化学療法剤を受けた、受けている、又は将来受ける。

50

【0296】

実施形態では、経口投与用に製剤化することができる化学療法剤はいずれも使用され得る。かかる化学療法剤としては、Afinitor (エベロリムス)、Alecensa (アレクチニブ)、Alkeran (メルファラン)、Alunbrig (ブリガチニブ)、Arimidex (アナストロゾール)、Aromasin (エキセメスタン)、Bosulif (ボスチニブ)、Cabometyx (カボザンチニブ)、Caprelsa (バンデタニブ)、Casodex (ビカルタミド)、Cometriq (カボザンチニブ)、Cotellic (コビメチニブ)、Cyclophosphamide (シクロホスファミド CAPS)、Cytosan (シクロホスファミド)、Droxia (ヒドロキシウレア)、Emcyt (エストラムスチン)、Erivedge (ビスモデギブ)、エトボシド、Fareston (トレミフェンクエン酸塩)、Farydak (パノピノスタット)、Femara (レトロゾール)、フルタミド、Gilotrif (アフチニブ)、Gleevec (イマチニブ)、Gleostine (ロムスチン)、Hexalen (アルトレタミン)、Hycamtin (トボテカン)、Hydrea (ヒドロキシウレア)、Ibrance (パルボシクリブ)、Iclusig (ボナチニブ)、Idamycin (イダルビシン)、Idhifa (エナシデニブ)、Imbruvica (イブルチニブ)、Inlyta (アキシチニブ)、Iressa (ゲフィチニブ)、Jakafi (ルキソリチニブ)、Kisqali (リボシクリブ)、Kisqali Femara Co-Pack (リボシクリブ及びレトロゾール)、Lenvima (レンバチニブ)、ロイコボリン、Leukeran (クロラムブシル)、Lonsurf (トリフルリジン/チピラシル)、Lynparza (オラパリブ)、Lysodren (ミトタン)、Matulane (プロカルバジン)、Megace (メゲストロールアセテート)、Mekinist (トラメチニブ)、メルカプトプリン、Mesnex (メスナ)、メトトレキサート、Myleran (ブスルファン)、Navelbine (ビノレルビン)、Nerlynx (ネラチニブ)、Nexavar (ソラフェニブ)、Nilandron (ニルタミド)、Ninlaro (イキサゾミブ)、Odomzo (ソニデジブ)、Pomalyst (ボマリドミド)、Purixan (メルカプトプリン懸濁液)、Revlimid (レナリドミド)、Rubraca (ルカバリブ)、Rydapt (ミドスタウリン)、Soltamox (クエン酸タモキシフェン)、Sprycel (ダサチニブ)、Stivarga (レゴラフェニブ)、Sutent (スニチニブ)、Tabloid (チオグアニン)、Tafinlar (ダブラフェニブ)、Tagrisso (オシメルチニブ)、タモキシフェン、Tarceva (エルロチニブ)、Targretin (ベキサロテン)、Tasigna (ニロチニブ)、Temodar (テモゾロミド)、Thalomid (サリドマイド)、Toposar (エトボシド)、トレチノイン、Trexall (メトトレキサート)、Tykerb (ラパチニブ)、Venclexta (ベネトクラックス)、Votrient (バゾパニブ)、Xalkori (クリゾチニブ)、Xatmep (メトトレキサート溶液)、Xeloda (カペシタビン)、Xtandi (エンザルタミド)、Zejula (ニラバリブ)、Zelboraf (ベムラフェニブ)、Zolinz (ポリノスタット)、Zydelig (イデラリシブ)、Zykadia (セリチニブ)、又はZytiga (アピラテロン)、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【0297】

実施形態では、医薬組成物は、カプセル、錠剤、又は丸薬の形態であり得る。実施形態では、カプセル、錠剤、又は丸薬をコーティングするか、そうでなければ配合して、長時間作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、カプセル、錠剤、又は丸薬は、内部投与量 (例えば、細菌混合物) 及び外部投与量成分 (例えば、化学療法剤及び/又は追加の治療薬) を含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。この2つの成分は、胃での崩壊に抵抗し、内部成分が十二指腸又は結腸を通過すること、及び/又は放出を遅らせることを可能にする腸溶性層により分離され得る。かかる腸溶性層又はコーティングに様々な材料を (本明細書に記載されるように) 使用することができ

る。例示的な材料には、複数のポリマー酸、及びシェラック、セチルアルコール、酢酸セルロースなどの材料とポリマー酸との混合物が含まれる。

【0298】

全ての追加の治療薬組成物及び方法について、本明細書に記載されるように、消化管の様々な部分を標的とすることが採用され得る。

【0299】

様々な実施形態では、本発明の方法の患者は、1又は複数の追加の治療薬による治療を受けており、非限定的に、かかる追加の治療薬は微生物叢を破壊する可能性がある。

【0300】

治療方法

様々な実施形態では、本発明は、患者の微生物叢を調節して生態学的バランスを提供又は回復する方法を提供する。例えば、様々な実施形態では、本明細書には、本明細書の他の記載における1種類又は複数種類の病原性細菌を減少又は抑制する方法が提供される。様々な実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、投与前に患者の消化管に検出可能に存在しない少なくとも1種類の細菌の増殖を促進し、様々な実施形態では、非病原性である。

【0301】

様々な実施形態では、本発明は、患者の腸の病原体又は患者における病原性共生生物に対する生態学的制御を回復又は強化する方法を提供する。

【0302】

様々な実施形態では、本発明は、本明細書に記載の有効量の医薬組成物をその必要性のある対象又は患者に投与することを含む、消化管の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法を提供する。

【0303】

様々な実施形態では、本発明は、本明細書に開示の有効量の医薬組成物をその必要性のある対象又は患者に投与することを含む、尿生殖器官の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態を治療又は予防する方法を提供する。

【0304】

理論に縛られることを望むものではないが、本発明に関連する病原性細菌の除菌及び根絶は、おそらく1又は複数のメカニズムを通じて起こる。これらのメカニズムは以下である：(1)分泌された可溶性因子の産生によるA R B増殖の直接的阻害(以下の参考文献35~37及び70~73を参照)；(2)関連する生態的地位/優先栄養素の競合(以下の参考文献8、38、39、74、及び75を参照)；(3)特定の病原体関連分子パターン(PAMP)の宿主認識による免疫活性化(以下の参考文献40及び41を参照)；並びに(4)結腸バリアを強化し、I g A産生を誘導できる細菌株による短鎖脂肪酸(SCFA)の産生(以下の参考文献40及び41を参照)及び(5)抗菌ペプチドの産生を調節するツール様受容体(TLR)の活性化、これらは多くのヒト細菌性病原体を標的としている。

【0305】

3番目と5番目のメカニズムでは、様々な細菌産物がTLR-MyD88を介した経路を介して免疫系を刺激する。この経路を刺激すると、抗菌性タンパク質が上方制御される。抗菌性タンパク質及びペプチド(AMP)(例えば、ディフェンシン又はカテリシジン)は、自然免疫系の重要な部分であり、全身に発現している。それらは、腸内では腸上皮細胞及びパネート細胞によって産生され、望ましくない細菌種(片利共生的及び病原性の両方)から防御する。生成されるAMPは、ビタミンD、サイトカイン、及び微生物産物を含むがこれらに限定されない多種多様な刺激によって誘発され得る。これらの刺激性微生物製品には、リポ多糖(LPS)、ペプチドグリカン、及びフラジェリンが含まれるが、これらに限定されない。例えば、フラジェリンは、C型レクチンであるRegIIIgammaの産生を誘導するTLR5アゴニストである。RegIIIgammaは、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)を含むグラム陽性病原体を死滅させる役割を有する。抗

10

20

30

40

50

感染性AMPがサイトカイン産生の方制御を介して宿主の炎症反応を減衰させる役割を果たしているというエビデンスもある。AMPの誘導は、病原体に対する適切に調節された免疫応答で宿主を支援し、腸上皮の治癒を促進すると同時に、定着している病原体を根絶する。

【0306】

実施形態では、本発明の細菌株の混合物は、1又は複数のメカニズムを通じて患者を保護するように作用する。1番目のメカニズムは、分泌物の産生による病原菌の直接的な阻害であり、2番目のメカニズムは、腸内の栄養素の競合によるものである。

【0307】

様々な実施形態では、本発明の方法は、微生物叢媒介障害を治療又は予防することを含む。例示的な微生物叢媒介障害には、例えば、その全内容が参照により本明細書に組み込まれる国際公開第2014/121298号の表3に見られるものが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0308】

様々な実施形態では、本発明は、消化管の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態に苦しむ患者を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者は炎症性腸疾患（IBD）、例えばクローン病、大腸炎（例えば、潰瘍性大腸炎（UC）又は顕微鏡的大腸炎）、又は囊炎を患っている。炎症性腸疾患（IBD）は大腸の炎症状態の一群であり、場合によっては小腸の炎症状態の一群である。本発明により治療され得る炎症性腸疾患（IBD）の主な形態には、クローン病、UC、囊炎、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、虚血性大腸炎、転用性大腸炎、ベーチェット症候群、感染性大腸炎、及び不確定性大腸炎が含まれるが、これらに限定されない。一実施形態では、本発明は、潰瘍性大腸炎（UC）を治療する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、クローン病（CD）を治療する方法を提供する。さらなる実施形態において、本発明は、囊炎を治療する方法を提供する。

20

【0309】

様々な実施形態では、本発明の方法は、潰瘍性大腸炎（UC）の治療に利用される。潰瘍性大腸炎（UC）は炎症性腸疾患（IBD）の1つの形態である。これは、結腸の慢性疾患であり、結腸の内層が炎症を起こし、膿及び粘液を産生する小さな開放創（ただれ）又は潰瘍を発症する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、潰瘍性大腸炎（UC）に関連する炎症及び/又は潰瘍形成を改善、軽減、又は排除する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、腹部不快感又は痛み、結腸の頻繁な排出、腸運動の喪失及び便秘切迫、持続性下痢、血便、食欲不振、並びに体重減少を含むがこれらに限定されない、潰瘍性大腸炎（UC）に関連する1又は複数の症状を改善、軽減、又は排除する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、潰瘍性大腸炎（UC）に苦しむ子供の成長及び発達の遅延を低減又は防止し得る。

30

【0310】

いくつかの実施形態では、本発明は、過敏性腸症候群（IBS）を治療する方法を提供する。過敏性腸症候群（IBS）は、結腸に影響を及ぼす一般的な障害であり、けいれん、腹痛、腹部膨満、ガス、下痢、及び便秘を引き起こす可能性がある。過敏性腸症候群（IBS）は、下痢の主な症状（主な下痢を伴うIBS、IBS-D）、便秘（主な便秘を伴うIBS、IBS-C）、又は混合症状（便秘と下痢が交互に起こるIBS、IBS-A）に基づいて分類される。本発明の方法は、IBS-D、IBS-C、及び/又はIBS-Aの1又は複数を経治療するのに効果的である。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、IBS-D、IBS-C、及び/又はIBS-Aの1又は複数に関連する1又は複数の症状を改善、軽減、又は排除する。

40

【0311】

いくつかの実施形態では、本発明は、病原菌による感染（コロニー形成を含む）の治療又は予防、及び/又は消化管における病原菌の増殖の抑制又は病原菌数の減少のための組成物及び方法を提供する。一実施形態では、病原菌はサルモネラなどの腸内細菌である。

50

様々な実施形態では、本発明は、患者の腸内の様々な大腸菌（毒性及び／又は抗生物質耐性の大腸菌を含む）の異常増殖を緩和又は防止する組成物及び方法を提供する。例示的な大腸菌には、シトロバクター（*Citrobacter*）、エンテロバクター（*Enterobacter*）、ハフニア（*Hafnia*）、ケルブシエラ（*Klebsiella*）、及びエシェリキア（*Escherichia*）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法及び組成物は、耐性生物による二次感染を予防又は減少させる。

【0312】

さらに他の実施形態では、本発明は、腸の感染症、例えば、クロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）及び／又はクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症／疾患（CDAI）、院内感染、二次的緊急感染、アメーバ症、腸結核、又は寄生虫病の患者を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、クロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）及び／又はクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症／疾患（CDAI）を治療又は予防する方法であって、本明細書に記載の組成物の有効量をその必要性のある対象又は患者に投与することを含む方法を提供する。様々な実施形態では、クロストリジウム・ディフィシル感染症（CDI）及び／又はクロストリジウム・ディフィシル関連下痢症／疾患（CDAI）は、以下の1又は複数を含む：クロストリジウム・ディフィシル下痢症（CDD）、クロストリジウム・ディフィシル腸炎症性疾患、大腸炎、偽膜性大腸炎、発熱、腹痛、脱水症及び電解質の乱れ、巨大結腸、腹膜炎、並びに結腸の穿孔及び／又は破裂。

10

【0313】

様々な実施形態では、消化管の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態は、最初の発症又は再発／再燃の状況で治療又は予防される（例えば、抗生物質療法の継続又は再開による）。例えば、以前に消化管の腸内細菌叢異常に苦しんでいた患者において、本発明の組成物又は製剤は、患者の再発の最初の症状に応じて投与され得る。非限定的な例として、再発の症状には、軽度の場合、1日あたり約5～約10回の水様性排便、著しい発熱なし、及びごく軽度の腹部痙攣が含まれるが、血液検査では、白血球数が最大約15,000まで（通常のレベルは最大約10,000）穏やかに増加することがあり、重症の場合、1日あたり約12回を超える水様便、吐気、嘔吐、高熱（例えば、華氏約102度～104度（約38.9～約40））、直腸出血、重度の腹痛（例えば、圧痛を伴う）、腹部膨満、及び白血球数高値（例えば、約15,000～約40,000）を認める。

20

30

【0314】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、消化管の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態に罹患している又は罹患しやすい、対象又は患者を治療するために使用される。例えば、前記患者は、消化管の腸内細菌叢異常に関連する疾患又は状態の影響を受けやすくする初期療法及び／又は補助療法を受けているか、または受けたことがある場合がある。いくつかの実施形態では、前記患者は抗生物質による治療を受けているか、治療を受けたことがある。例えば、前記患者は、過去約30日ほどの間に抗生物質を服用していた、及び／又は免疫系が（例えば、慢性疾患により）弱っている可能性がある。別の例では、前記患者は最近、集中治療室を含む病院にいた可能性がある。したがって、いくつかの実施形態では、本発明の方法及び使用は、院内感染（*nosocomial infection*）及び／又は続発性緊急感染及び／又は院内感染（*hospital acquired infection*、*HAI*）を治療又は予防する。

40

【0315】

様々な実施形態では、本発明は、有効量の本明細書に記載の細菌株の混合物（及び／又は追加の治療薬）を必要とする対象に、前記有効量の混合物を投与することを含む、消化管における抗生物質誘発有害作用を治療する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、有効量の本明細書に記載の細菌株の混合物（及び／又は追加の治療薬）を必要とする対象に、前記有効量の混合物を投与することを含む、消化管における抗生物質誘発有害作用を予防する方法を提供する。

50

【0316】

様々な実施形態では、本明細書に記載の細菌株の混合物は、腸内微生物叢を抗生物質による被害から保護する。いくつかの実施形態では、本発明の方法は、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常、大腸炎、並びに偽膜性大腸炎疾患及び／又は症状を含むがこれらに限定されない抗生物質関連有害作用を治療又は予防する。一実施形態では、本発明の方法を使用して、抗生物質関連下痢 (antibiotic-associated diarrhea、AAD) を治療又は予防することができる。

【0317】

消化管機能の変化及び／又は改善を測定する方法には、以下を含むが、これらに限定されない：上皮及び粘膜の直接的検査のための内視鏡検査；構造変化及び／又は免疫バイオマーカーの直接的評価のための組織学的評価及び／又は組織調達；非吸収性糖及びLPS (リポポリサッカライド) レベルによる透過性の評価のための尿検査；炎症及び／又は微生物叢の変化を評価するための糞便検査 (例えばPCRによる)；及び／又はCD4+細胞数、Th17細胞数、LPSレベルなどの特定のマーカーの評価のための血液検査。

10

【0318】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、急性血性下痢 (例えば、赤痢)、急性水様性下痢 (例えば、コレラ)、チェックポイント阻害剤関連大腸炎、食中毒による下痢、持続性下痢、及び旅行者下痢を含むがこれらに限定されない下痢性疾患を治療又は予防する。

【0319】

様々な実施形態では、本発明の方法は、クローン病、潰瘍性大腸炎、膠原性大腸炎、リンパ球性大腸炎、転用性大腸炎、ベーチェット病、中間型大腸炎、短腸症候群、潰瘍性直腸炎、直腸S状結腸炎、左側大腸炎、汎大腸炎、及び劇症大腸炎を含むがこれらに限定されない炎症性腸疾患 (IBD) 又は関連疾患を治療又は予防する。

20

【0320】

様々な実施形態では、本発明の方法は、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群 (APS)、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患 (AIED)、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性脾炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病 (ATP)、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性じんま疹、軸索及び神経ニューロパチー、パロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、慢性再発性多巣性骨髄炎 (CRMO)、チャージ-ストラウス症候群、癰痕性類天疱瘡/良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST病、本態性混合型クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病 (視神経脊髄炎)、円板状紅斑性狼瘡、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エヴァンス症候群、線維化肺炎、巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、グレーブス病、ギラン-バレー症候群、橋本脳症、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ-シェンライン紫斑病、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性特発性関節炎、若年性筋炎、川崎症候群、ランバート-イートン症候群、白血球破碎性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病 (LAD)、ループス (SLE)、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発性血管炎、混合結合組織病 (MCTD)、モーレン潰瘍、ムッハ-ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎 (ドヴィック病)、好中球減少症、眼癰痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、PANDAS (小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害)、腫瘍随伴性小脳変性

30

40

50

症、発作性夜間血色素尿症（PNH）、パリーロンバーグ症候群、パーソネージ-ターナー症候群（Parsonnage-Turner syndrome）、扁平部炎（周辺性ブドウ膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲脳脊髄炎、悪性貧血、P O E M S 症候群、結節性多発性動脈炎、I 型、II 型、及び III 型多腺性自己免疫症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、月経疹、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球癆、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、むずむず脚症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子及び精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（S B E）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（T T P）、トローザ-ハント症候群、横断性脊髄炎、1 型糖尿病、喘息、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織疾患（U C T D）、ブドウ膜炎、脈管炎、小水疱水疱性皮膚病、白斑、及びヴェゲナー肉芽腫症を含むがこれらに限定されない自己免疫障害を治療又は予防する。

10

【0321】

様々な実施形態では、本発明の方法は、抗がん治療に伴う副作用を治療、予防、又は軽減する。多くの抗がん治療が腸内生物に影響を及ぼし得ることは、当技術分野で周知である。例えば、化学療法は腸粘膜を弱めるか、腸内微生物叢の多様性の低下を含む粘膜関連微生物叢を変化させる可能性がある。したがって、このような腸内細菌叢異常は、血流感染症につながる可能性がある。さらに、抗がん療法は、抗生物質耐性菌の感染及びコロニー形成を促進する可能性がある。例えば、Papanicolaou et al. (“Not Just Antibiotics: Is Cancer Chemotherapy Driving Antimicrobial Resistance?” Trends Microbiol. 2018 May; 26(5): 393-400) を参照。したがって、本発明の細菌混合物は、例えば、部分的には、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法を受けた後、除菌を促進し、及び／又は様々な病原性細菌を根絶し、及び／又は患者自身の腸内微生物叢を修復／再配置することによって、少なくとも副作用の重症度を低下させ、副作用の排除に至るまでのがん関連の用途に有用である。

20

【0322】

さらに、本発明の細菌混合物は、少なくとも、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の有益かつ望ましい効果を促進すること、すなわち、がん細胞を死滅させ、腫瘍サイズを縮小し、及び／又はがん細胞又は腫瘍に対する免疫応答をシミュレーションすることによって、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の有効性を高めることにより、がん関連用途に有用である。

30

【0323】

態様および実施形態において、理論に縛られることを望むものではないが、本発明の細菌混合物は、腫瘍の反応性を維持し、他の方法よりも（抗がん療法の）治療用量の増加を可能にし、より頻繁な治療用量の投与を可能にし（例えば、患者が副作用のためにセッションを逃す必要がない）、及び／又は免疫系を強化する（例えば、チェックポイント阻害剤療法用）ことにより腫瘍学において有益な効果を発揮し得る。

40

【0324】

様々な実施形態では、必要とする対象は、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法を受けた、受けている、又は受けるであろう。

【0325】

本発明の態様は、微生物組成物を含む医薬組成物を（本明細書に記載の経口投与用に製剤化可能な化学療法剤の併用有無を問わず）投与し、抗がん療法を実施することを含む、がんを予防又は治療する方法に関する。

【0326】

実施形態において、医薬組成物は、抗がん療法と同時に（本明細書に記載されるように

50

）投与される。

【0327】

あるいは、医薬組成物投与及び抗がん療法は逐次的に実施される。本明細書で使用される「逐次的に」という用語は、抗がん療法及び医薬組成物が約60分を超える時間間隔で投与されることを意味する。例えば、抗がん療法及び医薬組成物の逐次的投与の間の時間間隔は、約60分超、約2時間超、約5時間超、約10時間超、約1日超、約2日超、約3日超、約1週間超、約1か月超、又はそれ以上であり得る。最適な投与時間は、特定の抗がん療法及び投与される医薬組成物によって決まる。抗がん療法又は医薬組成物のいずれかを最初に投与してもよい。実施形態において、対象は、抗がん療法の前に医薬組成物を投与され、それにより、対象が抗がん療法を受ける前に健康な腸バイオームを有することを確実にするのを助ける。あるいは、対象は、抗がん療法の後に医薬組成物を投与され、それにより、対象が抗がん療法を受けた後に自身の腸バイオームを修復/再構築するのを助ける。

10

【0328】

実施形態において、細菌混合物は、例えば経口などの経腸的に投与され、抗がん療法は、非経口的に投与される化学療法又は標的療法である。

【0329】

態様及び実施形態では、抗がん療法は放射線療法である。

【0330】

態様及び実施形態では、抗がん療法は、外科手術、すなわち、がん性細胞を含む腫瘍又は臓器/組織を切除することである。

20

【0331】

態様及び実施形態では、抗がん療法は化学療法を含む。化学療法剤としては、5-FU（フルオロウラシル）、アベマシクリブ、アピラテロン酢酸塩、Abitrexate（メトトレキサート）、Abraxane（パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、アカラブルチニブ、AC-T、ADE、アドリアマイシン（ドキソルビシン）、アフアチニブマレイン酸塩、Afinitor（エベロリムス）、Afinitor Dispersz（エベロリムス）、Akyneo（ネツピタント・パロノセトロン）、Aldara（イミキモド）、アルデスロイキン、Alecensa（アレクチニブ）、アレクチニブ、Alimta（PEMETREXED）、Aliqopa（コバンリシブ塩酸塩）、Alkeran（メルファラン）、Aloxi（パロノセトロン塩酸塩）、Alunbrig（ブリガチニブ）、Amboclorin（クロラムブシル）、Amboclorin（クロラムブシル）、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アナストロゾール、アプレタント、Aredia（パミドロン酸）、Arimidex（アナストロゾール）、Aromasin（エキセメスタン）、Arranon（ネラビン）、三酸化ヒ素、アスバラギナーゼエルウィニアクリサンチミー、アキシカブタゲンシロロイセル、アキシチニブ、アザシチジン、BEACOPP、Becenum（カルムスチン）、Beleodaq（ベリノスタット）、ベリノスタット、ベンダムスチン塩酸塩、BEP、ベキサロテン、ピカルタミド、BiCNU（カルムスチン）、Blenoxane（ブレオマイシン）、ボルテゾミブ、Bosulif（ボスチニブ）、ボスチニブ、ブリガチニブ、BuMel、ブスルファン、Busulfex（ブスルファン）C、カバジタキセル、Cabometyx（カボザンチニブ）、カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩、CAF、Calquence（アカラブルチニブ）、Camptosar（塩酸イリノテカン）、カペシタビン、CAPOX、Caprelsa（バンデタニブ）、Carac（フルオロウラシル-局所用）、カルボプラチン、CARBOPLATIN-TAXOL、カルフィルゾミブ、Carmubris（カルムスチン）、カルムスチン、Casodex（ピカルタミド）、CeeNU（ロムスチン）、CEM、セリチニブ、Cerubidine（ダウノルビシン）、Cervarix（組換えHPV二価ワクチン）、CEV、クロラムブシル、クロラムブシル・プレドニゾン（CHLORAMBUCIL-PREDNISONE）、CHOP、シスプラチン、クラドリビ

30

40

50

ン、Clafen (シクロホスファミド)、クロファラビン、Clofarex (クロファラビン)、Clolar (クロファラビン)、CMF、コビメチニブ、Cometriq (カボザンチニブ)、コパンリシブ塩酸塩、COPDAC、COPP、COPP-ABV、Cosmegen (ダクチノマイシン)、Cotelllic (コビメチニブ)、クリゾチニブ、CVP、シクロホスファミド、Cyfos (イホスファミド)、シタラビン、シタラビンリボソーム、Cytosar-U (シタラビン)、Cytosan (シクロホスファミド)、Cytosan (シトキサン)、ダブラフェニブ、ダカルバジン、Dacogen (デシタビン)、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルビシン塩酸塩、ダウノルビシン塩酸塩・シタラビンリボソーム、DaunoXome (ダウノルビシン脂質複合体)、Decadron (デキサメタゾン)、デシタビン、デフィプロチドナトリウム、Defitelio (デフィプロチドナトリウム)、デガレリクス、デニロイキン・ディフティトックス、DepoCyt (シタラビンリボソーム)、デキサメタゾン、デキサメタゾンインテンソール (デキサメタゾン)、Dexpak Taperpak (デキサメタゾン)、デクスラゾキサン塩酸塩、Docefrez (ドセタキセル)、ドセタキセル、Doxil (ドキソルビシン塩酸塩リボソーム)、ドキソルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩リボソーム、Dox-SL (ドキソルビシン塩酸塩リボソーム)、Droxia (ヒドロキシウレア)、DTIC (ダカルバジン)、DTIC-Dome (ダカルバジン)、Efudex (フルオロウラシル-局所用)、Eligard (ロイプロリド)、Elitek (ラスブリカーゼ)、Ellence (エビルビシン)、Eloxatin (オキサリプラチン)、Elspar (アスパラギナーゼ)、エルトロンボバグオラミン、Emcyt (エストラムスチン)、Emend (アブレピタント)、エナシデニブメシル酸塩、エンザルタミド、エビルビシン塩酸塩、EPOCH、エリブリンメシル酸塩、Erivedge (ピスモデギブ)、エルロチニブ塩酸塩、Erwinaze (アスパラギナーゼエルウィニアクリサンチミー)、Ethyo1 (アミフォスチン)、Etopophos (エトポシドリン酸塩)、エトポシド、エトポシドリン酸塩、Eulexin (フルタミド)、Evacet (ドキソルビシン塩酸塩リボソーム)、エベロリムス、Evista (ラロキシフェン塩酸塩)、Evomela (メルファラン塩酸塩)、エキセメスタン、Fareston (トレミフェン)、Farydak (パノビノスタット)、Faslodex (フルベストラント)、FEC、Femara (レトロゾール)、フィルグラスチム、Firmagon (デガレリクス)、FloPred (プレドニゾロン)、Fludara (フルダラビン)、フルダラビンリン酸エステル、Fluoroplex (フルオロウラシル)、フルオロウラシル、フルタミド、Folex (メトトレキサート)、Folex PFS (メトトレキサート)、FOLFIRI、FOLFIRINOX、FOLFOX、Foloty (プラトトレキサート)、FUDR (FUDR (フロクスウリジン))、FU-LV、フルベストラント、Gardasil (組換えHPV4価ワクチン)、Gardasil 9 (組換えHPV9価ワクチン)、ゲフィチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン・シスプラチン (GEMCITABINE - CISPLATIN)、ゲムシタビン・オキサリプラチン (GEMCITABINE - OXALIPLATIN)、Gemzar (ゲムシタビン)、Gilotrif (アフアチニブマレイン酸塩)、Gilotrif (アフアチニブ)、Gleevec (イマチニブメシル酸塩)、Gliadel (カルムスチン)、グルカルピダーゼ、ゴセリリン酢酸塩、Halaven (エリブリンメシル酸塩)、Hemangeol (プロプラノロール塩酸塩)、Hexalen (アルトレタミン)、HPV2価ワクチン、組換えHPV9価ワクチン、組換えHPV4価ワクチン、組換えハイカムチン (トボテカン塩酸塩)、ハイカムチン (トボテカン)、Hydrea (ヒドロキシウレア)、ヒドロキシウレア、Hyper-CVAD、Ibrance (パルボシクリブ)、イブルチニブ、ICE、Iclusig (ボナチニブ)、Idamycin PFS (イダルビシン)、イダルビシン塩酸塩、イデラリシブ、Idhifa (エナシデニブ)、Ifex (イホスファミド)、イホスファミド、Ifosfamidum (イホスファミド)、イマチニブメシル酸塩、Imbruvica (イブルチニブ)、イミキモド、Imlygic (タリモジェンラヘルバレブベク)、

Inlyta (アキシチニブ)、Iressa (ゲフィチニブ)、イリノテカン塩酸塩、
 イリノテカン塩酸塩リボソーム、Istodax (ロミデプシン)、イクサベピロン、イ
 キサゾミブクエン酸エステル、Ixempra (イクサベピロン)、Jakafi (ルキ
 ソリチニブリン酸塩)、Jakafi (ルキソリチニブ)、JEB、Jevtana (カ
 バジタキセル)、Keoxifene (ラロキシフェン塩酸塩)、Kepivance (パ
 リフェルミン)、Kisqali (リボシクリブ)、Kyprolis (カルフィルゾ
 ミブ)、ランレオチド酢酸塩、Lanvima (レンバチニブ)、ラバチニブトシル酸塩
 、レナリドミド、レンバチニブメシル酸塩、Lenvima (レンバチニブメシル酸塩)
 、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、Leukeran (クロラムブシル)、Le
 ukine (サルグラモスチム)、ロイプロリド酢酸塩、Leustatin (クラドリ
 ビン)、Levulan (アミノレブリン酸)、Linfolizin (クロラムブシル)
 、Lipodox (塩酸ドキソルピシンリボソーム)、ロムスチン、Lonsurf (ト
 リフルリジン・チピラシル)、Lupron (ロイプロリド)、Lynparza (オ
 ラパリブ)、Lysodren (ミトタン)、Marqibo (硫酸ピンクリスチンリボ
 ソーム)、Marqiboキット (ピンクリスチン脂質複合体)、Matulane (プ
 ロカルバジン)、メクロレタミン塩酸塩、Megace (メゲストロール)、メゲスト
 ロール酢酸塩、Mekinist (トラメチニブ)、メルファラン、メルファラン塩酸塩、
 メルカプトプリン、Mesnex (メスナ)、Metastron (塩化ストロンチウム
 89)、Methazolastone (テモゾロミド)、メトトレキサート、メトトレ
 キサートLPF (メトトレキサート)、臭化メチルナルトレキソン、Mexate (メ
 トトレキサート)、Mexate-AQ (メトトレキサート)、ミドスタウリン、マイトマ
 イシンC、ミトキサントロン塩酸塩、Mitozytrex (マイトマイシンC)、MO
 PP、Mostarina (プレドニムスチン)、Mozobil (プレリキサフォル)
 、Mustargen (メクロレタミン)、Mutamycin (マイトマイシン)、M
 yleran (ブスルファン)、Mylosar (アザシチジン)、ナノ粒子パクリタキ
 セル (パクリタキセル・アルブミン安定化小粒子製剤)、Navelbine (ビノレル
 ビン)、ネララビン、Neosar (シクロホスファミド)、ネラチニブマレイン酸塩、
 Nerlynx (ネラチニブ)、ネツピタント・パロノセトロン塩酸塩、Neulasta
 (フィルグラスチム)、Neulasta (ペグフィルグラスチム)、Neupogen
 (フィルグラスチム)、Nexavar (ソラフェニブ)、Nilandron (ニル
 タミド)、ニロチニブ、ニルタミド、Ninlaro (イクサゾミブ)、Nipent (ペ
 ントスタチン)、ニラパリブトシル酸塩水和物、Nolvadex (タモキシフェン)
 、Novantrone (ミトキサントロン)、Nplate (ロミブロスチム)、Od
 omzo (ソニデジブ)、OEP A、OFF、オラパリブ、オマセタキシメベスクシ
 ート、Oncaspar (ペグアスパラガーゼ)、Oncovin (ピンクリスチン)、
 オンダンセトロン塩酸塩、Onivyde (イリノテカン塩酸塩リボソーム)、Onta
 k (デニロイキン・ディフティトックス)、Onxol (パクリタキセル)、OPPA、
 Orapred (プレドニゾロン)、オシメルチニブ、オキサリプラチン、パクリタキ
 セル、パクリタキセル・アルブミン安定化小粒子製剤、PAD、パルボシクリブ、パ
 リフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、ネツピタント・パロノセトロン塩酸塩、
 パミドロン酸二
 ナトリウム、パノビノスタット、Panretin (アリトレチノイン)、Parapla
 t (カルボプラチン)、パゾパニブ塩酸塩、PCV、PEB、Pediapred (プ
 レドニゾロン)、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド
 ニナトリ
 ウム、Platinol (シスプラチン)、Platinol AQ (シスプラチン)、プレ
 リキサホル、Pomalyst (ボマリドミド)、ボナチニブ塩酸塩、ブララトレキサ
 ート、プレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、Proleukin (アルデスロイキン)
 、Promacta (エルトロンボバグオラミン)、プロプラノロール塩酸塩、Puri
 nethol (メルカプトプリン)、Purixan (メルカプトプリン)、塩化ラジウ
 ム223、ラロキシフェン塩酸塩、ラスブリカーゼ、R-CHOP、R-CVP、Rec
 last (ゾレドロン酸)、組換えヒトパピローマウイルス (HPV) 2 価ワクチン、組

換

えヒトパピローマウイルス (HPV) 9 価ワクチン、組換えヒトパピローマウイルス (HPV) 4 価ワクチン、レゴラフェニブ、Relistor (臭化メチルナルトレキソン)、R-EPOCH、Revlimid (レナリドミド)、Rheumatrex (メトトレキサート)、リボシクリブ、R-ICE、ロラピタント塩酸塩、ロミデプシン、ロミブロスチム、Rubex (ドキシルピシン)、Rubidomycin (ダウノルピシン塩酸塩)、Rubraca (ルカパリブ)、ルカパリブカンシル酸塩、ルキシリチニブリン酸塩、Rydapt (ミドスタウリン)、Sandostatin (オクトレオチド)、Sandostatin LAR Depot (オクトレオチド)、Sclerosol Intrapleural Aerosol (タルク)、Soltamox (タモキシフェン)、Somatuline Depot (ランレオチド酢酸塩)、ソニデジブ、トシル酸ソラフェニブ、Sprycel (ダサチニブ)、STANFORD V、Sterapred (プレドニゾン)、Sterapred DS (プレドニゾン)、滅菌タルクパウダー (タルク)、Steritalc (タルク)、Sterecyst (プレドニマスチン)、Stivarga (レゴラフェニブ)、リンゴ酸スニチニブ、Supprelin LA (ヒストレリン)、Sutent (リンゴ酸スニチニブ)、Sutent (スニチニブ)、Synribo (オマセタキシンメベスクシナート)、Tabloid (チオグアニン)、TAC、Tafinlar (ダブラフェニブ)、Tagrissso (オシメルチニブ)、タルク、タリモジェンラヘルパレブベク、タモキシフェンクエン酸塩、Tarabine PFS (シタラビン)、Tarceva (エルロチニブ)、Targretin (ベキサロテン)、Tasigna (ダカルバジン)、Tasigna (ニロチニブ)、Taxol (パクリタキセル)、Taxotere (ドセタキセル)、Temo dar (テモゾロミド)、テモゾロミド、テムシロリムス、Tepadina (チオテパ)、サリドマイド、Thalomid (サリドマイド)、TheraCys BCG (BCG)、チオグアニン、Thioplex (チオテパ)、チオテパ、TICE BCG (BCG)、チサゲンレクロイセル、Tolak (フルオロウラシル - 局所用)、Toposar (エトポシド)、トポテカン塩酸塩、トレミフェン、Torisel (テムシロリムス)、Totec (デクスラゾキサン塩酸塩)、TPF、トラベクテジン、トラメチニブ、Treanda (ベンダムスチン塩酸塩)、Trelstar (トリプトレリン)、Trexall (メトトレキサート)、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩、Trisenox (三酸化ニヒ素)、Tykerb (ラパチニブ)、ウリジントリアセタート、VAC、バルルピシン、Valstar (バルルピシン膀胱内投与用)、Valstar (バルルピシン)、VAMP、バンデタニブ、Vantas (ヒストレリン)、Varubi (ロラピタント)、VeIP、Velban (ビンブラスチン)、Velcade (ボルテゾミブ)、Velsar (ビンブラスチン硫酸塩)、ベムラフェニブ、Venclexta (ベネトクラックス)、Vepesid (エトポシド)、Verzenio (アベマシクリブ)、Vesanoïd (トレチノイン)、Viadur (ロイプロリド酢酸塩)、Vidaza (アザシチジン)、ビンブラスチン硫酸塩、Vincasar PFS (ピンクリスチン)、Vincrex (ピンクリスチン)、ピンクリスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩リボソーム、ビノレルビン酒石酸塩、VIP、ビスモデギブ、Vistogard (ウリジントリアセテート)、Voraxaze (グルカルビダーゼ)、Vorinostat、Votrient (パゾパニブ)、Vumon (テニポシド)、Vyxeos (ダウノルピシン塩酸塩・シタラビンリボソーム)、Wellcovorin (ロイコボリンカルシウム)、Wellcovorin IV (ロイコボリン)、Xalkori (クリゾチニブ)、XELIRI、Xeloda (カペシタビン)、XELOX、Xofigo (塩化ラジウム 223)、Xtandi (エンザルタミド)、Yescarta (アキシカブタゲンシロロイセル)、Yondelis (トラベクテジン)、Zaltrap (アフリベルセプト)、Zanosar (ストレプトゾトシン)、Zarxio

(フィルグラスチム)、Zejula (ニラパリブ)、Zelboraf (ベムラフェニブ)、Zinecard (デキスラゾキサン塩酸塩)、アフリベルセプト、Zofran (オンダンセトロン塩酸塩)、Zoladex (ゴセレリン)、ゾレドロン酸、Zolinz (ポリノスタット)、Zomet (ゾレドロン酸)、Zortress (エペロリムス)、Zydelig (イデラリシブ)、Zykadia (セリチニブ)、Zytiga (酢酸アピラテロン)、及びZytiga (アピラテロン)が挙げられる。

【0332】

実施形態では、化学療法はホルモン療法である。例示的なホルモン療法としては、アロマターゼ阻害剤、例えば、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、アミノグルテチミド；性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 類似体、例えば、リュープロレリン及びゴセレリン；ホルモン受容体拮抗薬、例えば、選択的エストロゲン受容体調節薬 (例として、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、及びフルベストラント) 及び抗アンドロゲン、例えば、フルタミド及びピカルタミド；及びホルモン補充薬、例えば、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン、フルオキシメステロン、ジエチルスチルベストロール、エストレース、リン酸ポリエストラジオール、及びオクトレオチドが挙げられる。

【0333】

態様及び実施形態では、抗がん療法は免疫腫瘍学療法である。免疫腫瘍学療法は、腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原を結合及び/又は認識することができる少なくとも1つの分子を含む。腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原としては、炭酸脱水酵素IX (CAIX)、5T4、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD38、CD47、CS1、CD138、Lewis-Y、L1-CAM、MUC16、ROR-1、IL13R2、gp100、前立腺幹細胞抗原 (PSCA)、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、B細胞成熟抗原 (BCMA)、ヒトパピローマウイルス16型E6 (HPV-16 E6)、CD171、葉酸受容体 (FR)、GD2、ヒト上皮成長因子受容体2 (HER2)、メソテリン、EGFRvIII、線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP)、がん胎児性抗原 (CEA)、及び血管内皮成長因子受容体2 (VEGF-R2)、並びに当技術分野で公知の他の腫瘍抗原が挙げられるが、これらに限定されない。追加の例示的な腫瘍抗原としては、MART-1/Melan-A、gp100、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV)、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質 (ADAbp)、シクロフィリンB、結腸直腸関連性抗原 (CRC) - 0017-1A/GA733、がん胎児性抗原 (CEA) 及びその免疫原性エピトープCAP-1及びCAP-2、etv6、aml1、前立腺特異抗原 (PSA) 及びその免疫原性エピトープPSA-1、PSA-2、及びPSA-3、T細胞受容体/CD3ゼータ鎖、MAGEファミリーの腫瘍抗原 (例えば、MAGE-A1、MAGE-A2、MAGE-A3、MAGE-A4、MAGE-A5、MAGE-A6、MAGE-A7、MAGE-A8、MAGE-A9、MAGE-A10、MAGE-A11、MAGE-A12、MAGE-Xp2 (MAGE-B2)、MAGE-Xp3 (MAGE-B3)、MAGE-Xp4 (MAGE-B4)、MAGE-C1、MAGE-C2、MAGE-C3、MAGE-C4、MAGE-C5)、GAGEファミリーの腫瘍抗原 (例えば、GAGE-1、GAGE-2、GAGE-3、GAGE-4、GAGE-5、GAGE-6、GAGE-7、GAGE-8、GAGE-9)、BAGE、RAGE、LAGE-1、NAG、GnT-V、MUM-1、CDK4、チロシナーゼ、p53、MUCファミリー、HER2/neu、p21ras、RCAS1、-フェトプロテイン、E-カドヘリン、-カテニン、-カテニン、-カテニン、p120ctn、gp100、Pmel117、PRAME、NY-ESO-1、cdc27、大腸腺腫性ポリポーシスタンパク質 (APC)、フォドリン、コネキシン37、Igイディオタイプ、p15、gp75、GM2及びGD2ガングリオシド、ヒトパピローマウイルススタンパク質などのウイルス産物、Smadファミリーの腫瘍抗原、lmp-1、NA、EBVコード核抗原 (EBNA) - 1、脳グリコーゲンホスホリラーゼ、SSX-1、SSX-2 (HOM-MEL-40)、SSX-1、SSX-4、SS

10

20

30

40

50

X - 5、SCP - 1、CT - 7、c - e r b B - 2、CD 19、CD 37、CD 56、CD 70、CD 74、CD 138、AGS 16、MUC 1、GPNMB、Ep - CAM、PD - L 1、及びPD - L 2が挙げられるが、これらに限定されない。

【0334】

実施形態では、腫瘍細胞抗原及び／又はがん細胞抗原はチェックポイント分子である。チェックポイント分子は、例えば、CD 27、CD 28、CD 40、CD 122、CD 137、OX 40、GITR、及びICOSなどの刺激性チェックポイント分子であり得る。チェックポイント分子は、阻害性チェックポイント分子、例えば、2B4、A2AR、B - 7ファミリーリガンド（限定されるものではないが、B7 - 1、B7 - 2、B7 - DC、B7 - H1、B7 - H2、B7 - H3、B7 - H4、B7 - H5、B7 - H6、及びB7 - H7）、BTLA、CD 115、CD 160 / By 55、CD 172 a / SIRP、CD 200、CD 223、CD 244、CEACAM、CHK 1及びCHK 2キナーゼ、CTLA - 4、GAL9、HVEM、IDO、KIR、LAG3、PD - 1、PD - L 1、PD - L 2、TIGIT、TIM - 3、TMIGD2、及びVISTA / VSIG 8であり得る。

10

【0335】

実施形態では、免疫腫瘍学療法は、例えば、抗体、融合タンパク質、及び／又はサイトカインなどのタンパク質に基づく。

【0336】

実施形態では、抗体は、Adcetris（ブレンツキシマブベドチン）、トラスツズマブエムタンシン、アテムツズマブ、Arzerra（オフアツムマブ）、アテゾリズマブ、Avastin（ベバシズマブ）、アベルマブ、Bavencio（アベルマブ）、Bespansa（イノツズマブオゾガマイシン）、ベバシズマブ、Bexxar（トシツモマブ）、ブリナツモマブ、Blincty（ブリナツモマブ）、BMS 936559、ブレンツキシマブベドチン、Campath（アテムツズマブ）、セツキシマブ、Cinqair（レスリズマブ）、Cyramza（ラムシルマブ）、ダラツムマブ、Darzalex（ダラツムマブ）、デノスマブ、ジヌツキシマブ、デュルバルマブ、エロツズマブ、Emplivici（エロツズマブ）、Erbix（セツキシマブ）、FOLFIRI（フォルフィリ） - ベバシズマブ、FOLFIRI（フォルフィリ） - セツキシマブ、Gazyva（オビヌツズマブ）、ゲムツズマブオゾガマイシン、Hercaptin（トラスツズマブ）、イブリツモマブチウキセタン、Imfinzi（デュルバルマブ）、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、Kadcyla（トラスツズマブエムタンシン）、Keytruda（ペンブロリズマブ）、Lartruvo（オララツマブ）、MK - 3475、MPDL3280A、Mylotarg（ゲムツズマブオゾガマイシン）、ネシツムマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、オララツマブ、Opdivo（ニボルマブ）、パニツムマブ、Perjeta（ペルツズマブ）、ペルツズマブ、ペンブロリズマブ、ピディリズマブ、Portrazza（ネシツムマブ）、Prolia（デノスマブ）、ラムシルマブ、Rituxan（リツキシマブ）、リツキシマブ・ヒアルロニダーゼ・ヒューマン、シルツキシマブ、Sylvant（シルツキシマブ）、Tecentriq（アテゾリズマブ）、トラスツズマブ、Unituxin（ジヌツキシマブ）、Vectibix（パニツムマブ）、Xgeva（デノスマブ）、Yervoy（イピリムマブ）、及びZevalin（イブリツモマブチウキセタン）である。

20

30

40

【0337】

実施形態では、免疫腫瘍学療法には、改変タンパク質又は融合タンパク質が含まれる。実施形態では、改変タンパク質又は融合タンパク質は、1又は複数の腫瘍細胞抗原及び／又はがん細胞抗原に結合する。実施形態において、融合タンパク質は、1又は複数の腫瘍細胞抗原及び／又はがん細胞抗原に結合し、化学療法剤に（本明細書に記載されるように）結合される。

【0338】

50

実施形態において、免疫腫瘍学療法は、例えば、1又は複数の腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原に結合するサイトカインを含む。実施形態では、サイトカインは、インターフェロン - 2 b、インターロイキン - 2 (アルデスロイキン)、イントロン A - b (インターフェロン - 2 a)、ペグインターフェロン - 2 b、PEG - イントロン (ペグインターフェロン - 2 b)、組換えインターフェロン - 2 b、ロフェロン A - a (インターフェロン - 2 a)、及びシラトロン (ペグインターフェロン - 2 b) である。

【0339】

実施形態では、腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原の結合及び/又は認識は、腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原の下流シグナル伝達を遮断及び/又は防止する。あるいは、腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原の結合及び/又は認識は、腫瘍細胞抗原及び/又はがん細胞抗原の下流シグナル伝達を活性化及び/又は刺激する。

10

【0340】

実施形態では、免疫腫瘍学療法は、例えば養子細胞移植 (ACT) に関連する細胞に基づく免疫腫瘍学療法である。ACTは、自家又は同種移植であってもよい。

【0341】

実施形態では、細胞に基づく免疫腫瘍学療法は、キメラ抗原受容体 (CAR) T細胞の使用を含む。例示的なCAR T細胞療法には、限定されるものではないが、JCAR014 (Juno Therapeutics)、JCAR015 (Juno Therapeutics)、JCAR017 (Juno Therapeutics)、JCAR018 (Juno Therapeutics)、JCAR020 (Juno Therapeutics)、JCAR023 (Juno Therapeutics)、JCAR024 (Juno Therapeutics)、CTL019 (Novartis)、Kymriah (又はチサゲンレクロイセル、Novartis)、KTE - C19 (Kite Pharma)、BPX - 401 (Bellimum Pharmaceuticals)、BPX - 501 (Bellimum Pharmaceuticals)、BPX - 601 (Bellimum Pharmaceuticals)、bb2121 (Bluebird Bio)、CD - 19スリーピングビューティー (Sleeping Beauty) 細胞 (Ziopharm Oncology)、UCART19 (Cellestis)、UCART123 (Cellestis)、UCART38 (Cellestis)、UCARTCS1 (Cellestis)、OXB - 302 (Oxford BioMedica)、MB - 101 (Mustang Bio)、及びInnovative Cellular Therapeuticsが開発したCAR T細胞が含まれる。

20

30

【0342】

実施形態では、細胞に基づく免疫腫瘍学療法は、抗原提示細胞 (APC) の使用を含む。実施形態では、APC関連療法は、腫瘍細胞抗原又はがん細胞抗原 (本明細書に記載) を発現する樹状細胞又は他のAPCの使用を含む。一例では、APCはシプリーセル - T (Sipuleucel - T) (APC8015、商品名「Provenge」、Dendreon Corporation) である。

40

【0343】

実施形態において、細胞に基づく免疫腫瘍学療法は、腫瘍細胞抗原又はがん細胞抗原 (本明細書に記載) を認識する改変T細胞受容体 (TCR) の使用を含む。

【0344】

実施形態では、細胞に基づく免疫腫瘍学療法は、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) の使用、例えば、腫瘍細胞抗原又はがん細胞抗原 (本明細書に記載) を認識するTILの養子移入を含む。

【0345】

様々な実施形態では、細菌株の混合物は、Toll様受容体活性 (例えば、TLR1、及び/又はTLR2、及び/又はTLR3、及び/又はTLR4、及び/又はTLR5、

50

及び／又はTLR6、及び／又はTLR7、及び／又はTLR8、及び／又はTLR9、及び／又はTLR10、及び／又はTLR11、及び／又はTLR12、及び／又はTLR13)を刺激及び／又は活性化し得る。

【0346】

様々な実施形態では、本発明の方法は、様々な血流感染(BSI)、カテーテル又は血管内ライン感染(例えば、中心静脈カテーテル感染)、慢性炎症性疾患、髄膜炎、呼吸器関連肺炎などの肺炎、皮膚及び軟部組織の感染、手術部位感染、尿路感染(例えば、抗生物質耐性尿路感染又はカテーテル関連尿路感染)、創傷感染、及び／又はその他の公知の感染(抗生物質耐性感染症でも抗生物質感受性感染症でもよい)を治療又は予防する。

【0347】

様々な実施形態では、本発明の方法は、本明細書に開示される及び／又は腸内細菌叢異常の結果であることが当技術分野で公知の様々な消化管障害を治療又は予防する。

【0348】

様々な実施形態では、本発明の方法は、消化管免疫活性化及び炎症を低減する。

【0349】

様々な実施形態では、本発明の方法は、本明細書に記載の疾患、障害、又は状態に関連する1又は複数の症状を軽減、改善、又は排除する。例示的な症状には、下痢、血便、口内炎、肛門周囲疾患、腹痛、腹部けいれん、発熱、疲労、体重減少、鉄欠乏、貧血、食欲減退、体重減少、食欲不振、発育遅延、思春期の発達の遅れ、並びに皮膚、眼、関節、肝臓、及び胆管の炎症を含むが、これらに限定されない。

【0350】

一態様では、方法は、治療用組成物を経口的に、注腸により、又は直腸坐剤を介して投与することを含む。一態様では、医薬組成物は、ジェルタブ、ピル、マイクロカプセル、カプセル、又は錠剤として製剤化される。一態様では、治療用組成物は、腸溶性コーティングカプセル又はマイクロカプセル、耐酸性カプセル又はマイクロカプセルとして製剤化されるか、又は食品、食品添加物、乳製品、大豆製品又はその誘導体、ゼリー、又はヨーグルトの一部として製剤されるか又はそれらとともに投与される。別の態様では、治療用組成物は、耐酸性の腸溶性カプセルとして製剤化される。治療用組成物は、食品又は飲料と組み合わせて販売するための粉末として提供することができる。食品又は飲料は、乳製品又は大豆製品であり得る。別の態様では、食品又は栄養補助食品には、治療用組成物を含む腸溶性及び／又は耐酸性のマイクロカプセルが含まれる。

【0351】

本明細書に開示される態様又は実施形態はいずれも、本明細書に開示される任意の他の態様又は実施形態と組み合わせることができる。

【0352】

定義

本明細書で使用する場合、「単離された」又は「純化された」とは、(1)最初に(自然又は実験的環境において)産生されたときに関連していた成分の少なくとも一部から分離された、及び／又は(2)人工的に生産、調製、純化、及び／又は製造された、細菌又は他の実体若しくは物質を指す。単離又は純化された細菌は、最初に関連付けられていた他の成分の少なくとも約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%又はそれ以上から分離可能である。

【0353】

本明細書で使用する「微生物叢(microbiota)」及び「細菌叢(flora)」とは、真核生物、古細菌、細菌、及びウイルス(バクテリアウイルス(すなわち、ファージ)を含む)を含む、持続的及び一時的の両方で対象の身体内又は身体上に常在する微生物の群落を指す。無選抜の糞便微生物叢とは、無選抜のドナーの糞便試料に由来する糞便微生物の群落又は混合物を指し、かかる糞便試料に見られる微生物成分及び群落構造に実質的に類似している。

【0354】

本明細書で使用される「腸内細菌叢異常」とは、対象の消化器系の微生物叢の不均衡、不適応、及び／又は多様性の低下を指す。例えば、通常優勢な種、すなわち有益な細菌が過小評価されて（及び／又は代謝活性が低下）腸内細菌叢の一部が不均衡となり、含まれる種、例えば病原性及び／又は抗生物質耐性菌が優勢となって増殖し、空隙を埋める。

【0355】

本明細書で使用される「抗がん治療薬の副作用」及び「抗がん療法の副作用」としては、腹痛、貧血及び低血球数、食欲不振、自己免疫効果、出血及び打撲傷（血小板減少症）、がん、気分や思考の変化、病原菌の定着、便秘、咳嗽、脱水症、せん妄、糖尿病関連症状、下痢、口渇又は口内乾燥、摂食障害、浮腫、転倒、疲労、不妊の問題、発熱、インフルエンザ様症状、腹部の体液又は腹水、消化管粘膜炎症、腸内細菌叢異常、脱毛（脱毛症）、手足症候群又は手掌足底紅色感覚異常、頭痛、聴覚障害、高血圧又は低血圧、ホルモン変化、吃逆、高カルシウム血症、感染症および好中球減少症、病原菌による感染、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、脚のけいれん、リンパ浮腫、記憶又は集中力の問題、口腔及び喉の問題、吐気及び嘔吐、神経の問題（末梢神経障害）、肥満、骨粗鬆症、オストミー、疼痛、発作、性的健康問題、息切れ、副鼻腔鬱血、皮膚及び爪の変化、睡眠の問題、便又は尿の変化、発汗、腫脹、潰瘍性大腸炎、尿及び膀胱の問題、体液貯留による体重増加、及び／又は衰弱が挙げられる。実施形態では、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の副作用は腸内細菌叢異常によって引き起こされる。化学療法は、例えば、腸内微生物叢の多様性の減少に関連していることが報告されている。したがって、「副作用の治療、予防、又は低減」とは、例えば、部分的には、抗がん治療薬投与及び／又は抗がん療法を実施した後、腸内微生物叢を修復／再配置することにより、副作用の重症度を低下させ、副作用の完全除去に至ることを指す。

10

20

【0356】

本明細書で使用する「抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の有効性を高める」とは、抗がん治療薬及び／又は抗がん療法の有益かつ望ましい効果を促進する微生物組成物又はそれを使用する方法の能力、すなわち、がん細胞を死滅させる、腫瘍サイズを縮小する、及び／又はがん細胞又は腫瘍に対する免疫応答をシミュレーションする能力を指す。

【0357】

本明細書で使用する場合、「孢子」又は「孢子」の集団には、一般に生存可能であり、同じ細菌の栄養型よりも熱や殺菌剤などの環境の影響に対してより耐性のある細菌（又は他の単細胞生物）が含まれ、通常、発芽及び成長が可能である。「孢子形成体」又は「孢子を形成できる」細菌は、適切な環境条件下で孢子を生産するための遺伝子及びその他の必要な能力を含む細菌である。

30

【0358】

実施形態では、対象、例えばヒトは、チェックポイント分子を指向した治療に対して不応性及び／又は非応答性である。実施形態では、チェックポイント分子を指向した治療が、キイトルーダ（ペンブロリズマブ）、オブジーボ（ニボルマブ）、ヤーボイ（イピリムマブ）、テセントリク（アテゾリズマブ）、バベンチオ（アベルマブ）、又はイミフィンジ（デュルバルマブ）の投与を含む。

【0359】

本明細書で使用される「治療する」という用語は、（i）病気、障害、又は状態を完全に又は部分的に阻害する、例えば、その発達を阻止すること、（ii）疾患、障害、又は状態を完全に又は部分的に緩和し、例えば、疾患、障害、及び／又は状態の退行を引き起こすこと、又は（iii）疾患、障害、及び／又は状態が生じやすい可能性があるが、それを有するとまだ診断されていない患者での疾患、障害、又は状態の発生を完全に又は部分的に防止すること、を指す。同様に、「治療」とは、治療的治療と予防薬又は予防的手段との両方を指す。

40

【0360】

本明細書で使用される「実質的に」という用語は、性質を変更するために使用される場合、通常、その性質を失うことなくある程度の変動を可能にする。例えば、特定の態様で

50

は、かかる変動の程度は0.1%未満、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1%、1%~2%、2%~3%、3%~4%、4%~5%、又は5%超であり得る。

【0361】

いくつかの実施形態では、「患者」及び「対象」という用語は互換可能に使用される。いくつかの実施形態では、対象及び/又は動物は、哺乳動物、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、又はサル、チンパンジー、又はヒヒなどの非ヒト霊長類である。他の実施形態では、対象及び/又は動物は、例えばゼブラフィッシュなどの非哺乳類である。

【0362】

様々な実施形態では、本発明の方法は、ヒト対象の治療に有用である。いくつかの実施形態では、ヒトは小児である。他の実施形態では、ヒトは成人である。他の実施形態では、ヒトは老人である。他の実施形態では、ヒトは患者と称されてもよい。いくつかの実施形態では、ヒトは女性である。いくつかの実施形態では、ヒトは男性である。

【0363】

特定の実施形態では、ヒトは、年齢が約1~約18ヶ月、約18~約36ヶ月、約1~約5歳、約5~約10歳、約10~約15歳、約15~約20歳、約20~約25歳、約25~約30歳、約30~約35歳、約35~約40歳、約40~約45歳、約45~約50歳、約50~約55歳、約55~約60歳、約60~約65歳、約65~約70歳、約70~約75歳、約75~約80歳、約80~約85歳、約85~約90歳、約90~約95歳、及び約95~約100歳の範囲内である。

【0364】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「1つ(a)」、「1つ(an)」、及び「前記(the)」は、文脈が明らかにそうでないことを示さない限り、複数の指示対象を含む。

【0365】

本明細書で使用されるように、具体的に記載又は文脈から明らかでない限り、用語「又は」は包括的であると理解され、「又は」並びに「及び」の両方を包含する。

【0366】

本明細書で使用されるように、具体的に記載または文脈から明らかでない限り、用語「約」は、当技術分野の通常の許容範囲内、例えば、指定された値の(プラス又はマイナス)10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%であると理解される。文脈からそうでないことが明確でない限り、本明細書で提供される全ての数値は、用語「約」によって修正される。

【0367】

「1又は複数」、「少なくとも1つ」などの用語には、これらに限定されるものではないが、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、又は150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000以上

10

20

30

40

50

及びそれらの間の任意の数が含まれると理解される。

【0368】

一方、「以下」という用語には、指定された値より小さい各値が含まれる。

【0369】

「複数」、「少なくとも2つ」、「2つ以上」、「少なくとも第2の」などの用語には、これらに限定されるものではないが、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、又は150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000以上及びそれらの間の任意の数が含まれると理解される。

10

20

【0370】

「超（える）」などの用語は、記載された値より少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、又は150、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000以上及びそれらの間の任意の数の分大きい値が含まれると理解される。

30

【0371】

記載された範囲は、記載された範囲の間及び記載された範囲内の上限・下限の値であると理解される。例として、1～5の範囲には、1、2、3、4、及び5が含まれ、1～10の範囲には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10が含まれ、そして1～100の範囲には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、及び100が含まれる。

40

【0372】

50

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が関係する当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似又は同等の他のプローブ、組成物、方法、及びキットを本発明の実施に使用することができるが、好ましい材料及び方法は本明細書に記載されている。本明細書で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定することを意図するものではないことを理解されたい。

【実施例】

【0373】

実施例1 本発明の細菌混合物中の有用な細菌の決定

表5及び表6(上記)は、ARBの除菌の要因を特定するために、公的及び私的ソースからの16S rRNA配列データを使用した分析に基づいて作成した。

10

【0374】

いくつかの操作的分類単位(OTU)は、健康な便提供者に存在し、それらが属する科又は属は、FMT前の患者と比較して、便提供者において少なくとも5倍濃縮されたために特定され、そして受信者オペレータ曲線(receiver operator curve、ROC)プロットでは、曲線下面積(area under the curve、AUC)は0.6以上であったため、これらの科及び属の存在の有無により、試料がドナー由来であるか、又はFMT前の患者由来であることを予測可能であることを示している。いくつかのOTUは、健康な便提供者に存在し、それらが属する科又は属は、腸球菌又は病原性グラム陰性菌が優勢になった患者と比較して優勢にならなかった患者で濃縮されたために特定され、そしてROCプロットでは、AUCは0.6以上であったため、これらの科及び属の存在の有無により、患者の腸が腸内病原体に支配されるかどうかを予測可能であることを示している。患者は、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、又は骨髄異形成症候群の治療の一環として、幹細胞移植を受けたか治療中であった。

20

【0375】

他のOTUは、健康な便提供者に存在し、それらが属する科又は属は、基質特異性拡張型ラクタマーゼ産生腸内細菌(ESBL-E)がコロニー形成した患者と比較してコロニー形成しなかったクロストリジウム・ディフィシル(C. difficile)感染者で濃縮されたために特定され、そしてROCプロットでは、AUCは0.6以上であったため、これらの科及び属の存在の有無により、患者にESBL-Eがコロニー形成するかどうかを予測可能であることを示している。

30

【0376】

これらの分析では4つのデータセットを使用した:(1)Taur Y, Xavier J, Lipuma L, Carles Ubeda, Goldberg J, Gbourn A, Lee Y, Dubin K, Socci N, Viale A, Perales M-A, Jenq R, Brink M, Pamer E. Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Infect Dis. 2012;55(7):905-914. PMID: PMC3657523、(2)Gosalbes MJ, V[az]quez-Castellanos JF, Angebault C, Woerther P-L, Rupp[e] E, Ferr[u]s ML, La Torre A, Andremon A, Moya A. Carriage of Enterobacteria Producing Extended-Spectrum -Lactamases and Composition of the Gut Microbiota in an Amerindian Community. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Dec 31;60(1):507-514. PMID: PMC4704183、(3)VREも定着しているrCDI患者のVRE除菌に対するFMTの有効性を評価する多

40

50

施設共同後ろ向き研究、及び(4)広範囲にスクリーニングされた健康な63人の便ドナーからの試料で16S配列決定を実施。

【0377】

図1は、Green Genes データベース内の全OTUにおける、健康なヒトの腸で検出されるOTU及び表5に含まれるOTUの割合を示す円グラフである。Green Genes データベースには、配列決定された様々な細菌株からのおよそ100,000の特有な16S配列に対応する配列データが含まれている。ワールド・ワイド・ウェブ(www)で「greengenes.lbl.gov」を参照のこと。図1は、Green Genes データベースに見られる全OTUにおける、ヒトの腸で見られるOTU及び本発明に関するOTUの割合を示す。図1に示すように、Green Genes データベース内の全OTUの94.6%は健康なヒトの腸で見出されない。Green Genes データベース内の全OTUの4.3%は健康なヒトの腸で見出される。表5に示すOTUはGreen Genes データベース内の全OTUの1.2%である。

10

【0378】

実施例2 細菌混合物の開発

腸内の抗生物質耐性腸内病原体の負荷を除菌及び/又は根絶及び/又は低減可能な共生細菌株の新規の混合物を含む製品候補が開発されている。

【0379】

細菌株が混合物に含まれ得、これは、例えば以前又は現在の抗がん療法によって引き起こされた腸内毒素性障害に苦しむ患者の糞便移植療法(FMT)の成功のためにその便が使用されたドナーにおける前記細菌株の存在量に基づくものである。さらに、細菌株が混合物に含まれ得、これは細菌株の、粘膜にコロニーを形成する能力、機能的欠損を有する微生物群(例えば、病原菌が感染した及び/又はコロニー形成した患者の微生物群)の能力を補完すること、健康な個体に匹敵するレベルのSCFAを産生すること、病原性細菌を除菌すること、生態的地位及び/又は栄養素のためにARBと直接競合すること、生態的地位及び/又は栄養素のために病原菌と直接競合すること、分泌物の産生を通じて病原性細菌を直接阻害すること、分泌物の産生抗生物質耐性菌(ARB)を直接阻害すること、粘膜治癒を可能にし、粘膜バリア機能を改善すること、及び/又は炎症を軽減すること、SCFAの産生を強化すること、SCFAの病原性細菌産生を根絶すること、粘膜バリア機能を改善すること、及び/又は粘膜バリア機能の回復を促進すること、及び/又は炎症を軽減することによるものである場合がある。

20

30

【0380】

特定の細菌株は、16S rRNA配列同一性に基づいて混合物に含まれる。例えば、前記混合物は、表5又は表6で提示される操作的分類単位(OTU)のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約80%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の細菌株を含む。例えば、前記混合物は、表5又は表6で提示される操作的分類単位(OTU)のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、又は約100%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の細菌株を含んでいてもよい。

40

【0381】

細菌株の特定の混合物は、実質的に完全な又は無選抜の糞便微生物叢調製物(例えば、単一のドナーから)であり、通常1人又は複数人以上の健康なヒトの糞便に見られる機能的微生物の完全な補完物を含む。かかる細菌株の混合物には、表5又は表6に提示された1又は複数の株、及び/又は表5又は表6に提示された細菌株のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約95%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の菌株が補充されていてもよい。

【0382】

他の細菌株の混合物は、1人の健康なヒトの糞便又は複数の健康なヒトドナーの糞便に

50

見られる機能性微生物の「完全ではない補完物 (less than the full complement)」を含む。これらの細菌混合物は、完全な補完物から少なくとも1種類の細菌株を省略するものである。かかる細菌株の混合物には、表5又は表6に提示された1又は複数の株、及び/又は表5又は表6に提示された細菌株のいずれか1つの16S rRNA配列と少なくとも約95%同一である16S rRNA配列を有する1又は複数の株が補充されていてもよい。

【0383】

混合物中のいくつかの細菌株は、ヒトの糞便から（すなわち、適切で健康なドナーから）直接取得される。それらの菌株の一部は、その由来材料から単離又は純化されていてもよい。すなわち、最初に産生された際に関連付けられていた成分の少なくとも一部から（例えば、天然物（糞便から））分離されていてもよい。

10

【0384】

混合物中のいくつかの細菌株は、ヒトの糞便から間接的に得られ、及び/又はヒトの糞便から独立して（例えば、細菌細胞バンク又は実験用ストックから）取得される。

【0385】

実施例3 医薬組成物の製造

実施例1及び/又は実施例2で選択された菌株は、独立して培養され、投与前に混合されてもよい。培養株は、支持培地、例えば、37及びpH7で、1g/Lシス테인・HClで予め還元したGMM又はその他の動物性製品非含有培地で独立して増殖される。各菌株が十分なバイオマスに達した後、所望により15%のグリセロールを添加して細胞

20

【0386】

次に、各菌株を約 10^{10} CFU/mLの濃度まで培養し、接線流精密ろ過により20倍に濃縮してもよい。使用済み培地は、2%ゼラチン、100mMトレハロース、及び10mMリン酸ナトリウム緩衝液からなる保存培地又は他の適切な保存培地とダイアフィルトレーションにより交換する。懸濁液を凍結乾燥して粉末にし、滴定する。

【0387】

乾燥後、前記粉末を微結晶セルロース及びステアリン酸マグネシウムと混合し、10mgの凍結乾燥粉末（ $10^8 \sim 10^{11}$ 個の細菌）、160mgの微結晶セルロース、77.5mgのゼラチン、及び2.5mgのステアリン酸マグネシウムを含む250mgのゼラチンカプセルに製剤化する。

30

【0388】

実施例4 治療方法

腸内細菌叢異常を有する対象には、腸内細菌叢異常を治療するために本発明の細菌混合物を含む医薬組成物が投与される。

【0389】

抗がん治療薬の副作用及び/又は抗がん療法の副作用として腸内細菌叢異常を有する対象の場合、前記医薬組成物は副作用の軽減又は治療に役立つ。

【0390】

抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の副作用を経験した又は経験している対象の場合、前記医薬組成物は、抗がん治療薬及び/又は抗がん療法の有効性を高める。

40

【0391】

実施例5 予防方法

腸内細菌叢異常のリスクを有する対象には、腸内細菌叢異常を予防するために本発明の細菌混合物を含む医薬組成物が投与される。

【0392】

抗がん治療薬の副作用及び/又は抗がん療法の副作用として腸内細菌叢異常のリスクを有する対象の場合、前記医薬組成物は副作用起こす可能性を予防することに役立つ。

【0393】

均等物

50

本発明をその特定の実施形態に関連して説明したが、さらなる修正が可能であり、本出願は、本発明のあらゆる変形、使用、又は適応を網羅することを意図しており、一般に本発明の原理に従い、本開示からのかかる逸脱を含み、本発明が関係する技術分野内の既知又は慣例の範囲内であり、添付の特許請求の範囲内で前述及び以下の本質的特徴に適用できるものであることが理解されるであろう。

【0394】

当業者は、本明細書に具体的に記載された特定の実施形態に対する多数の均等物を、通常の実験のみを使用して認識又は確認することができるであろう。かかる均等物は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

【0395】

参考文献

1. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2013. Available from: the World Wide Web (www) at cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf
2. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Oct;9(5):417-422. PMID: PMC2827870
3. Pamer EG. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science.* 2016;352(6285):535-8. PMID: PMC4984266
4. Abt M, Pamer E. Commensal bacteria mediated defenses against pathogens. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:16-22. PMID: PMC4132187
5. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med.* 2016;22(6):458-78. PMID: PMC4885777
6. Carlet J. The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1:39.
7. Buffie C, Pamer E. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(11):790-801. PMID: PMC4194195
8. Martina S-C, Raffatellu M. No Vacancy: How Beneficial Microbes Cooperate with Immunity To Provide Colonization Resistance to Pathogens. *J Immunol.* 2015;194(9):4081-4087. PMID: PMC4402713

10

20

30

9. Ubeda C, Taur Y, Jenq R, Equinda M, Son T, Samstein M, Viale A, Socci N, Brink M, Kamboj M, Pamer E. Vancomycin-resistant *Enterococcus* domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4332–4341. PMCID: PMC2993598
10. Ziakas PD, Thapa R, Rice LB, Mylonakis E. Trends and significance of VRE colonization in the ICU: a meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2013;8(9):e75658. PMCID: PMC3785502
11. Hendrix CW, Hammond JM, Swoboda SM, Merz WG, Harrington SM, Perl TM, Dick JD, Borschel DM, Halczenko PW, Pelz RK, Rocco LE, Conway JE, Brower RG, Lipsett PA. Surveillance strategies and impact of vancomycin-resistant enterococcal colonization and infection in critically ill patients. *Ann Surg*. 2001 Feb;233(2):259–265. PMCID: PMC1421209
12. Horwitz D, McCue T, Mapes AC, Ajami NJ, Petrosino JF, Ramig RF, Trautner BW. Decreased microbiota diversity associated with urinary tract infection in a trial of bacterial interference. *J Infect*. 2015 Sep;71(3):358–367. PMCID: PMC4529357
13. Safdar N, Sengupta S, Musuuza JS, Juthani-Mehta M, Drees M, Abbo LM, Milstone AM, Furuno JP, Varman M, Anderson DJ, Morgan DJ, Miller LG, Snyder GM, and the SHEA Research Committee. Status of the Prevention of Multidrug-Resistant Organisms in International Settings: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Nov 7;1–8. PMID: 27817759
14. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;76(2):97–102. PMID: 20619929
15. Bowling JE, Taylor BS. Isolation Precautions for Hospitalized Patients: The Challenges of Identifying Unintended Individual Consequences and Measuring the Prevention of Community Harm. *J Gen Intern Med*. 2016 Nov 18;1–3.
16. Guille-Lerondeau B, Bourigault C, Buttes A-CG des, Birgand G, Lepelletier D. Adverse effects of isolation: a prospective matched cohort study including 90 direct interviews of hospitalized patients in a French University Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Jan 1;36(1):75–80.
17. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500–508. PMID: 23511459
18. Fischer M, Sipe B, Cheng Y-W, Phelps E, Rogers N, Sagi S, Bohm M, Xu H, Kassam Z. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes*. 2016 Dec 21;1–14. PMID: 28001467
19. Singh R, Nood E, Nieuwdorp M, Dam B, Berge I, Geerlings S, Bemelman F. Donor feces infusion for eradication of Extended Spectrum beta-Lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):O977–O978. PMID: 24845223
20. García-Fernández S, Morosini M-I, Cobo M, Foruny JR, López-Sanromán A, Cobo J, Romero J, Cantón R, Del Campo R. Gut eradication of VIM-1 producing ST9 *Klebsiella oxytoca* after fecal microbiota transplantation

- for diarrhea caused by a *Clostridium difficile* hypervirulent R027 strain. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec;86(4):470–471. PMID: 27712927
21. Millan B, Park H, Hotte N, Mathieu O, Burguiere P, Tompkins T, Kao D, Madsen K. Fecal Microbial Transplants Reduce Antibiotic-resistant Genes in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(12):1479–1486. PMID: 27025836
 22. Lagier J, Million M, Fournier P, Brouqui P, Raoult D. Faecal microbiota transplantation for stool decolonization of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Hosp Infect*. 2015;90(2):173–4. PMID: 25913649
 23. Biliński J, Grzesiowski P, Muszyński J, Wróblewska M, Mądry K, Robak K, Dzieciatkowski T, Wiesław W-J, Basak G. Fecal Microbiota Transplantation Inhibits Multidrug-Resistant Gut Pathogens: Preliminary Report Performed in an Immunocompromised Host. *Arch Immunol Ther Ex*. 2016;64(3):255–258. PMID: 26960790
 24. Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, Madry K, Muszynski J, Robak K, Wroblewska M, Dzieciatkowski T, Dulny G, Dwilewicz-Trojaczek J, Wiktor-Jedrzejczak W, Basak GW. Fecal Microbiota Transplantation in Patients with Blood Disorders Inhibits Gut Colonization with Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Mar 24; PMID: 28369341
 25. Freedman A. Use of Stool Transplant to Clear Fecal Colonization with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE): Proof of Concept. *Idsa*; 2014 [cited 2017 Mar 30]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper47124.html>
 26. Davido B, Batista R, Michelon H, Lepointeur M, Bouchand F, Lepeule R, Salomon J, Vittecoq D, Duran C, Escut L, Sobhani I, Paul M, Lawrence C, Perronne C, Chast F, Dinh A. Is faecal microbiota transplantation an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacteria carriage? *J Hosp Infect*. 2017 Apr 1;95(4):433–437. PMID: 28237504
 27. Sohn KM, Cheon S, Kim Y-S. Can Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Eradicate Fecal Colonization With Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE)? *Infect Control Amp Hosp Epidemiol*. 2016 Jan;1–2.
 28. Jouhten H, Mattila E, Arkkila P, Satokari R. Reduction of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota of Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection After Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):710–1. PMID: 27317794
 29. Dubberke ER, Mullane KM, Gerding DN, Lee CH, Louie TJ, Guthertz H, Jones C. Clearance of Vancomycin-Resistant Enterococcus Concomitant With Administration of a Microbiota-Based Drug Targeted at Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(3):ofw133.
 30. Smith M. Clearance of Vancomycin-Resistant Enterococcus Colonization with Fecal Microbiota Transplantation among Patients with Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Idsa*; 2016 [cited 2016 Oct 21]. Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2016/webprogram/Paper59960.html>
 31. Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, Kraft CS, Dhere T, Henn MR, Lombardo M-JJ, Vulic M, Ohsumi T, Winkler J, Pindar C, H M Barbara, Pomerantz RJ, Aunins JG, Cook DN, Hohmann EL. A Novel Microbiome Therapeutic Increases Gut Microbial Diversity and Prevents Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Infect Dis*. 2016;214(2):173–81. PMID: 26908752

32. Jang M-O, An J, Jung S-I, Park K-H. Refractory *Clostridium difficile* Infection Cured With Fecal Microbiota Transplantation in Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Colonized Patient. *Intest Res*. 2014;13(1):80–84. PMID: PMC4316227
33. Nancy C-C, Sullivan E, Gonzalo B-L. Fecal Microbiota Transplantation and Successful Resolution of Multidrug-Resistant-Organism Colonization. *J Clin Microbiol*. 2015;53(6):1986–1989. PMID: 25878340
34. Stripling J, Kumar R, Baddley JW, Nellore A, Dixon P, Howard D, Ptacek T, Lefkowitz EJ, Tallaj JA, Benjamin WH, Morrow CD, Rodriguez J. Loss of Vancomycin-Resistant *Enterococcus* Fecal Dominance in an Organ Transplant Patient With *Clostridium difficile* Colitis After Fecal Microbiota Transplant. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(2):ofv078. PMID: PMC4498259 10
35. Gilmore M, Rauch M, Ramsey M, Himes P, Varahan S, Manson J, Lebreton F, Hancock L. Pheromone killing of multidrug-resistant *Enterococcus faecalis* V583 by native commensal strains. *P Natl Acad Sci Usa*. 2015;112(23):7273–8. PMID: PMC4466700
36. Gaca A, Gilmore M. Killing of VRE *Enterococcus faecalis* by commensal strains: Evidence for evolution and accumulation of mobile elements in the absence of competition. *Gut Microbes*. 2016;7(1):90–96. PMID: PMC4856443
37. Sassone-Corsi M, Nuccio S-P, Liu H, Hernandez D, Vu CT, Takahashi AA, Edwards RA, Raffatellu M. Microcins mediate competition among *Enterobacteriaceae* in the inflamed gut. *Nature*. 2016 Dec 8;540(7632):280–283. 20
38. Hecht AL, Casterline BW, Earley ZM, Goo YA, Goodlett DR, Bubeck Wardenburg J. Strain competition restricts colonization of an enteric pathogen and prevents colitis. *EMBO Rep*. 2016;17(9):1281–91. PMID: PMC5007561
39. McKenney ES, Kendall MM. Microbiota and pathogen “pas de deux”: setting up and breaking down barriers to intestinal infection. *Pathog Dis*. 2016;74(5). PMID: 27252177
40. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint N, Equinda M, Lipuma L, Ling L, Gobourne A, No D, Taur Y, Jenq R, Brink M, Xavier J, Pamer E. Intestinal Microbiota Containing *Barnesiella* Species Cures Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Colonization. *Infect Immun*. 2013;81(3):965–973. PMID: PMC3584866 30
41. Kinnebrew M, Ubeda C, Zenewicz L, Smith N, Flavell R, Pamer E. Bacterial flagellin stimulates Toll-like receptor 5-dependent defense against vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. *J Infect Dis*. 2010;201(4):534–43. PMID: PMC2811237
42. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G, Martens EC. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339–1353.e21. 40
43. Earle KA, Billings G, Sigal M, Lichtman JS, Hansson GC, Elias JE, Amieva MR, Huang KC, Sonnenburg JL. Quantitative Imaging of Gut Microbiota Spatial Organization. *Cell Host Microbe*. 2015 Oct 14;18(4):478–488. PMID: 26439864

44. Goverse G, Molenaar R, Macia L, Tan J, Erkelens MN, Konijn T, Knippenberg M, Cook ECL, Hanekamp D, Veldhoen M, Hartog A, Roeselers G, Mackay CR, Mebius RE. Diet-Derived Short Chain Fatty Acids Stimulate Intestinal Epithelial Cells To Induce Mucosal Tolerogenic Dendritic Cells. *J Immunol*. 2017 Jan 18;1600165. PMID: 28100682
45. Wu W, Sun M, Chen F, Cao AT, Liu H, Zhao Y, Huang X, Xiao Y, Yao S, Zhao Q, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2016 Dec 14 [cited 2017 Jan 24]; Available from: the World Wide Web (www) at [nature.com/doi/10.1038/mi.2016.114](https://doi.org/10.1038/mi.2016.114)
46. Olsan EE et al. Colonization resistance: the deconvolution of a complex trait. 2017. *Journal of Biological Chemistry* 292(21): 8577-8581.
47. Meynell GG. Antibacterial mechanisms of the mouse gut. II. The role of Eh and volatile fatty acids in the normal gut. 1963. *British journal of experimental pathology* 44: 209-219.
48. Winter SE et al. The dynamics of gut-associated microbial communities during inflammation. 2013. *EMPO Rep* 14: 319-327.
49. Winter SE et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. 2013. *Science* 339: 708-711.
50. Spees AM et al. Streptomycin-induced inflammation enhances *Escherichia coli* gut colonization through nitrate respiration. 2013. *MBio* 4: e00430
51. Garner CD et al. Perturbation of the small intestine microbial ecology by streptomycin alters pathology in a *Salmonella enterica* serovar typhimurium murine model of infection. 2009. *Infection and Immunity* 77: 2691-2702.
52. Smith PM et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. 2013. *Science* 341: 569-573.
53. Rivera-Chavez F et al. Depletion of butyrate-producing *Clostridia* from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of *Salmonella*. 2016. *Cell Host and Microbe* 19: 443-454.
54. Itoh K and Freter R. Control of *Escherichia coli* populations by a combination of indigenous *Clostridia* and *Lactobacilli* in gnotobiotic mice and continuous-flow cultures. 1989. *Infection and Immunity* 57: 559-565.
55. Donohoe DR et al. Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes. 2012. *PLoS One* 7: e46589.
56. Kelly CJ et al. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. 2015. *Cell Host and Microbe* 17: 662-671.
57. Jones SA et al. Anaerobic respiration of *Escherichia coli* in the mouse intestine. 2011. *Infection and Immunity* 79: 4218-4226.
58. Kinnebrew M et al. Bacterial flagellin stimulates TLR5-dependent defense against vancomycin-resistant *Enterococcus* infection. 2010. *Journal of Infectious Disease* 201(4): 534-543.
59. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. 2008. *Nature Reviews Immunology* 8:411-420.

10

20

30

40

60. Vaishnava S et al. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. 2008. PNAS.
61. Macpherson AJ et al. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. 2004. Nature Reviews Immunology 4: 478-485.
62. Rakoff-Nahoum S et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. 2004. Cell 118:229-241.
63. Pamer EG. Immune responses to commensal and environmental microbes. 2007. Nature Immunology 8:1173-1178.
64. Cash HL et al. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. 2006. Science 313: 1126-1130.
65. Ayabe T et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. 2000. Nature Immunology 1:113-118.
66. Vora P et al. Beta-defensin-2 expression is regulated by TLR signaling in intestinal epithelial cells. 2004. Journal of Immunology 173:5398-5405.
67. Kolls JK et al. Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins. 2008. Nature Reviews Immunology 8: 829-835.
68. Brandl K et al. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIIIgamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. 2007. Journal of Experimental Medicine 204: 1891-1900.
69. Brandl K et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits 2008. Nature 455: 804-807.
70. Charlier C, Cretenet M, Even S, Le Loir Y (2009) Interactions between *Staphylococcus aureus* and lactic acid bacteria: an old story with new perspectives. Int J Food Microbiol 131:30-39
71. Reid G, Kim SO, Koehler GA (2006) Selecting, testing and understanding probiotic microorganisms. FEMS Immunol Med Microbiol 46:149-157
72. Matu MN, Orinda GO, Njagi ENM, Cohen CR, Bukusi EA (2010) In vitro inhibitory activity of human vaginal lactobacilli against pathogenic bacteria associated with bacterial vaginosis in Kenyan women. Anaerobe 16:210-215
73. Karaoglu S, A, Aydin F, Kilic, SS, Kilic, AO (2002) Antimicrobial activity and characteristics of bacteriocins produced by vaginal lactobacilli. Turk J Med Sci 33:7-13
74. Zarate G, Nader-Macias ME (2006) Influence of probiotic vaginal lactobacilli on in vitro adhesion of urogenital pathogens to vaginal epithelial cells. Lett Appl Microbiol 43:174-180
75. Boris S, Suarez JE, Vazquez F, Barbes C (1998) Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. Infect Immun 66:1985-1989

10

20

30

40

【 0 3 9 6 】

参照による組み込み

本明細書で参照される全ての特許及び刊行物は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【 0 3 9 7 】

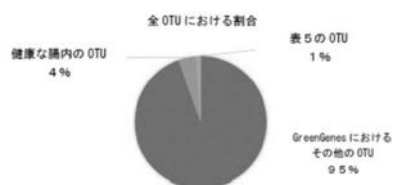
本明細書で検討される刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示のためにのみ提供される。本明細書中の如何なるものも、本発明が先行発明のためにかかる刊行物に先行する権利を与えられないという承認として解釈されるべきではない。

50

【 0 3 9 8 】

本明細書で使用される場合、全ての見出しは単に組織化のためのものであり、いかなる方法でも開示を制限することを意図するものではない。個々のセクションの内容は、全てのセクションに等しく適用され得る。

【 図 1 】



【配列表】

2020530493000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/045592

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C07H 21/02; C07H 21/04; C07K 14/25; C12P 19/34 (2018.01)

CPC - C07H 21/02; C07H 21/04; C12P 19/34; C12Q 1/68 (2018.08)

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

USPC - 435/6.12; 514/44A; 514/44R; 536/23.1; 536/24.3 (keyword delimited)

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.
A	US 9,649,345 B2 (HONDA et al) 16 May 2017 (16.05.2017) entire document	1, 3
A	US 2002/0082226 A1 (IVERSEN) 27 June 2002 (27.06.2002) entire document	1, 3
A	US 9,394,541 B2 (LIU et al) 19 July 2016 (19.07.2016) entire document	1, 3
A	US 2002/0006611 A1 (PORTUGAL et al) 17 January 2002 (17.01.2002) entire document	1, 3
A	"U88547: Salmonella paratyphi B 16S ribosomal RNA gene, complete sequence," NCBI Nucleotide Database, 04 March 1997 (04.03.1997), Pgs. 1-2. Retrieved from the Internet: <www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/U88547> on 25 October 2018 (25.10.2018). entire document	1, 3

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2018

Date of mailing of the international search report

06 DEC 2018

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

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2018/045592

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.: 4-107
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:

See extra sheet(s).

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.:
1 and 3 to the extent that they read on a 16S rRNA sequence of SEQ ID NO:1.

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2018/045592

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3 are drawn 16S rRNA sequences, and pharmaceutical compositions comprising the same.

The first invention of Group I+ is restricted to a 16S rRNA sequence, and pharmaceutical compositions comprising the same, wherein the 16S rRNA sequence is selected to be SEQ ID NO:1. It is believed that claims 1 and 3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on a 16S rRNA sequence of SEQ ID NO:1.

Applicant is invited to elect additional 16S rRNA sequences, each with specified SEQ ID NO, to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be a 16S rRNA sequence, and pharmaceutical compositions comprising the same, wherein the 16S rRNA sequence is selected to be SEQ ID NO:2. Additional 16S rRNA sequences will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulas do not share a significant structural element responsible for conveying antibiotic resistance in enteric gut pathogens, requiring the selection of alternatives for the bacterial strains and corresponding 16S rRNA sequences, where "[the] 16S rRNA sequence that is greater than about 97% identical to the 16S rRNA sequence of any one of the operational taxonomic units (OTUs) recited in Table 5" and "[the] 16S rRNA sequence that is greater than about 97% identical to the 16S rRNA sequence of any one operational taxonomic unit (OTU) of a genus recited in Table 6".

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a pharmaceutical composition comprising a bacterial mixture wherein at least one bacterial strain in the bacterial mixture comprises a 16S rRNA sequence; these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 9,649,345 B2 to Honda et al. discloses a pharmaceutical composition (Pharmaceutical compositions containing these bacteria, Abstract) comprising a bacterial mixture (a mixture of 17 bacterial strains, Col. 17, Ln. 65) wherein at least one bacterial strain in the bacterial mixture comprises a 16S rRNA sequence (Table 1 shows the numbers of detected reads and the closest relatives for each OTU obtained from classification of sequences (3400 reads for each sample) resulting from 16S rRNA coding gene amplification and PCR meta sequencing of bacterial DNA extracted from the cecal contents, Col. 18, Lns. 10-14).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical features.

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 35/741 (2015.01)	A 6 1 K 35/741	4 C 0 8 7
A 6 1 K 35/742 (2015.01)	A 6 1 K 35/742	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/02 (2006.01)	A 6 1 K 9/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	

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

(72)発明者 ロエロフス、ケビン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 3 マサチューセッツ サマービル インナー ベルト ロード . 2
0 0 フィンチ セラピューティクス、インコーポレイテッド . 内

F ターム(参考) 4B065 AA01X CA44

4C076 AA01 AA53 AA95 BB01 BB30 CC04 CC15 CC32 FF68 FF70
4C084 AA13 AA19 MA31 MA37 MA52 MA56 NA13 NA14 ZA59 ZB11
ZB35 ZC75
4C085 AA14 BB11 EE01 GG08 GG10
4C086 AA01 AA02 EA16 MA01 MA04 MA31 MA37 MA52 MA56 NA13
NA14 ZA59 ZB11 ZB35 ZC75
4C087 AA01 AA02 BC32 BC65 BC68 CA20 MA31 MA37 MA52 MA56
NA13 NA14 ZA59 ZB11 ZB35 ZC75