

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008 年 7 月 10 日 (10.07.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/081934 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/688 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A23L 1/30 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/202 (2006.01)

Takahiro) [JP/JP]; 〒2500862 神奈川県小田原市成田  
5 4 0 明治乳業株式会社 研究本部内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/075288

(22) 国際出願日:

2007 年 12 月 28 日 (28.12.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2006-354897

2006 年 12 月 28 日 (28.12.2006) JP

(74) 代理人: 清水 初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
3000847 茨城県土浦市卸町 1-1-1 関鉄つくばビ  
ル 6 階 Ibaraki (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治乳業  
株式会社 (MEIJI DAIRIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒  
1368908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 1 0 号 Tokyo  
(JP). 学校法人順天堂 (JUNTENDO EDUCATIONAL  
FOUNDATION) [JP/JP]; 〒1138421 東京都文京区本郷  
2 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 清水 俊明  
(SHIMIZU, Toshiaki) [JP/JP]; 〒1138421 東京都文京  
区本郷 2 丁目 1 番 1 号 学校法人順天堂 順天堂大学  
内 Tokyo (JP). 田中 恭子 (TANAKA, Kyoko) [JP/JP]; 〒  
1138421 東京都文京区本郷 2 丁目 1 番 1 号 学校法人  
順天堂 順天堂大学内 Tokyo (JP). 菅野 貴浩 (KANNO,

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する  
申立て (規則 4.17(ii))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(54) Title: AGENT FOR FACILITATING THE DEVELOPMENT OF BRAIN IN INFANT COMPRISING MILK-DERIVED  
PHOSPHOLIPID AND FOOD COMPOSITION COMPRISING THE SAME

(54) 発明の名称: 乳由来リン脂質を含有する乳幼児脳発達促進剤及びそれを含有する食品組成物

(57) Abstract: Disclosed is an agent for facilitating the development of the brain in an infant, which comprises an effective amount  
of a milk-derived phospholipid or a sphingomyelin. Also disclosed is a food composition for improving the nervimotion and/or the  
learning function in an infant, which comprises the agent. For direct intake, the agent preferably comprises at least 0.027 wt% of a  
milk-derived phospholipid or at least 0.005 wt% of a sphingomyelin.

(57) 要約: 有効量の乳由来リン脂質またはスフィンゴミエリンを含有する乳幼児脳発達促進剤及び、当該乳幼児  
脳発達促進剤を含有する乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物を提供する。当該乳幼児脳発達促進  
剤は直接摂取用である場合、乳由来リン脂質を少なくとも 0.027 重量%またはスフィンゴミエリンを少なくと  
も 0.005 重量%含有してなることが好ましい。

## 明 細 書

乳由来リン脂質を含有する乳幼児脳発達促進剤及びそれを含有する食品組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、未熟児の脳の成長・発達、特に精神運動及び学習機能を向上する事を目的とする、特にスフィンゴミエリンの豊富な乳由来リン脂質とドコサヘキサエン酸(DHA)とを含有する乳幼児脳発達促進剤に関する。また、本発明は当該乳幼児脳発達促進剤を含有する食品組成物にも関する。

### 背景技術

[0002] ω-3系脂肪酸等の必須脂肪酸は生体に与える影響が大きく、特にヒトにおいてその胎児や新生児の成長、発達に大きく貢献する。一般に、妊娠前期には母体から胎児への脂肪酸輸送は殆ど行われておらず、妊娠後期になると胎盤を介して脂肪酸が胎児へ移行することが知られている。脂肪酸はこうした妊娠後期と出産後早期において胎児および新生児の脳に活発に取り込まれ、認識力や視覚発達機能を向上させると言われている。しかし、未熟児においては、こうして母体から移行した脂肪酸が少なく、児自身の脂肪酸生合成能力も低いことから、特に脳や神経系の発達に重要な役割を担うDHAの欠乏状態が生じる可能性がある。

[0003] また、妊娠後期には胎児の神経の髄鞘化(ミエリネーション)が起こることも知られている。しかし未熟児の場合には、ミエリネーションが不十分となる場合も多く、上記したDHAの欠乏状態と相まって神経発達の面で不利な状況となることがある(非特許文献1)。

[0004] 一方、従来、リン脂質は成熟途上の乳幼児に対する影響が大きいことが知られている。特に乳由来のリン脂質に関しては、体内のDHA含量を上昇させる作用(特許文献1)、腸管神経叢を発達させることによる腸管運動機能不全疾患治療効果(特許文献2)、消化管の成熟や発達を促進する効果(特許文献3)等について既に報告されている。また、発達中の視神経におけるミエリネーション促進効果も知られている(非特許文献2)。

非特許文献1: 田中恭子, 乳幼児の精神心理行動発達と脂肪酸, 医学のあゆみ, 218:403-407, 2006

非特許文献2: オンダ等, Effects of dietary sphingomyelin on control nervous system myelination in developing rats, Pediatric Res, 53:589-593, 2003年

特許文献1: 特開2001-128642号明細書

特許文献2: 特開2003-252765号明細書

特許文献3: 特開2000-250563号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] リン脂質の中でも特に、母乳や牛乳由来のリン脂質(以下、ミルクリン脂質ともいう)は大豆や卵黄由来のリン脂質とは異なる特徴を有している。特に、スフィンゴミエリン(以下、「SM」と略称する場合がある)というリン脂質を多量に含有している点が異なっている。このスフィンゴミエリンは脳神経組織などの細胞膜に存在し、特に髄鞘の主要成分であり、髄鞘形成促進作用を有すると考えられている。

しかし、先述のような未熟児、特に生後早期の栄養が後の発達に重要な影響を及ぼすことが知られている低出生体重児において、スフィンゴミエリンの経口摂取が神経発達、特に精神運動発達にどのような役割を演じているかは未だ不明であった。

課題を解決するための手段

[0006] 上記課題について本発明者等が鋭意検討したところ、未熟児に対して乳由来リン脂質とDHAを含む組成物を投与したところ、卵黄レシチンとDHAを含む組成物投与に比べて、Bayley乳幼児発達検査(The Bayley Scales of Infant Development)、Fagan試験(Fagan test of infant intelligence)、視覚誘発電位(VEP: visual evoked potential)検査において発達指標の向上がみられることを見だし、本発明を完成するに至った。前記乳由来リン脂質とDHAを含む組成物と卵黄レシチンとDHAを含む組成物において、DHA量は同量であった。

[0007] 従って、本発明の目的は、特にスフィンゴミエリンを多く含有する乳由来リン脂質を含有する乳幼児脳発達促進剤によって達成することが出来る。

- [0008] 本発明の一局面としては、有効量の乳由来リン脂質含有する乳幼児脳発達促進剤である。本発明の乳幼児脳発達促進剤は、有効量のドコサヘキサエン酸を含んでいてもよい。
- [0009] 前記乳幼児脳発達促進剤は、そのままの状態にて摂取する、直接摂取用として製造されていてもよいし、摂取時に水、湯、乳（牛乳、ヒト母乳など）等で適宜調整してから摂取する形状（濃縮物、乾燥物など）として製造されていてもよい。直接摂取用の場合、乳由来リン脂質は少なくとも0.027重量%含有し、DHAを配合する場合は前記ドコサヘキサエン酸は少なくとも0.008重量%含有することが好ましい。また、前記スフィンゴミエリンを少なくとも0.005重量%、DHAを配合する場合は前記ドコサヘキサエン酸を少なくとも0.008重量%含有してなることも好ましい。
- [0010] また、摂取時に水、湯、乳（牛乳、ヒト母乳など）等で適宜調整してから摂取する形状（濃縮物、乾燥物など）の場合、乳由来リン脂質の有効量が少なくとも0.15重量%、DHAを配合する場合はドコサヘキサエン酸の有効量が少なくとも0.05重量%であることが好ましい。また、スフィンゴミエリンの含有量としては少なくとも0.03重量%が好ましく、DHAを配合する場合は前記ドコサヘキサエン酸を少なくとも0.05重量%含有してなることも好ましい。なお、本発明において「重量%」とは、特に記載がない限り「w/w%」を指す。
- [0011] 本発明における乳幼児としては好ましくは、未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児のいずれかである。
- [0012] 本発明の別の局面としては前記の乳幼児脳発達促進剤を含有する、乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物を提供する。この場合、食品組成物が調製粉乳、飲料調製用濃縮物、及び飲料調製用乾燥物のいずれかであることが好ましい。
- [0013] 本発明は、具体的には以下を提供するものである。
- (1) 摂取時においてスフィンゴミエリンを少なくとも0.005重量%含む、リン脂質を配合して製造された乳幼児脳発達促進剤、
  - (2) 前記リン脂質が乳由来である、前記(1)に記載の乳幼児脳発達促進剤、
  - (3) 前記スフィンゴミエリンが乳由来である、前記(1)または(2)に記載の乳幼児脳

発達促進剤、。

- (4) 乳由来リン脂質が、摂取時において少なくとも0.027重量%である、前記(1)から(3)のいずれかに記載の乳幼児脳発達促進剤、
- (5) 製品中のスフィンゴミエリン量が少なくとも0.03重量%であり、摂取時において、スフィンゴミエリン量が少なくとも0.005重量%となるように調製される、前記(1)から(4)のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤、
- (6) 製品中の乳由来リン脂質量が少なくとも0.15重量%であり、摂取時において、乳由来リン脂質量が少なくとも0.027重量%となるように調製される、前記(1)から(4)のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤、
- (7) 摂取時においてドコサヘキサエン酸を少なくとも0.008重量%含有する、前記(1)から(6)のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤、
- (8) 製品中にドコサヘキサエン酸を少なくとも0.05重量%含有する、前記(5)から(7)のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤、
- (9) 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児のいずれかであることを特徴とする前記(1)～(8)のいずれか1項に記載の乳幼児脳発達促進剤、
- (10) 前記(1)～(9)のいずれか1項に記載の乳幼児脳発達促進剤を含有することを特徴とする乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物、
- (11) 食品組成物が調製粉乳、飲料調製用濃縮物、及び飲料調製用乾燥物のいずれかであることを特徴とする前記(9)に記載の乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物、
- (12) 食品に添加して、摂取時において食品中のスフィンゴミエリンが少なくとも0.005重量%となるように調整するための、スフィンゴミエリンを含有する乳幼児脳発達促進剤、
- (13) さらにドコサヘキサエン酸を含有し、食品に添加して、摂取時における食品中のドコサヘキサエン酸が少なくとも0.008重量%となるように調整されることを特徴とする、前記(11)に記載の乳幼児脳発達促進剤、
- (14) スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質を投与するこ

とを特徴とする、乳幼児の脳発達促進方法、

(15) スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質を投与することを特徴とする、乳幼児の精神運動及び／又は学習機能を向上させる方法、

(16) 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児からなる群のいずれかである、前記(14)または(15)に記載の方法、

(17) 乳幼児脳発達促進剤の製造のための、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質の使用、

(18) 乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物の製造のための、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質の使用、

(19) 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児からなる群のいずれかである、前記(17)または(18)に記載の使用。

#### 発明の効果

[0014] 上記した本発明の構成による乳幼児脳発達促進剤及び乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物によって、これまでに知られていなかった未熟児、特に低出生体重児の脳の発達や学習機能を向上することが可能となった。上記薬剤または食品組成物を摂取するという簡便な手段で目的を達成することができ、またその効果は予想し得ないものである。

また、原料となる乳由来リン脂質、DHAは比較的に入手しやすく、簡便且つ安価に、上記特性を有する本発明の薬剤または食品組成物などを製造することが可能である。

#### 図面の簡単な説明

[0015] [図1]VEP検査において、16Hzのパターン刺激(チャート左端)～陰性波のピークまでの時間(潜時)を測定した視覚誘発電位図である。横軸は時間を示す。

[図2]赤血球膜脂肪酸の組成分析結果であって、アラキドン酸の含量を示すグラフ図である。生直後(前)、生後4週(4週)、生後8週(8週)における値を示す。

[図3]赤血球膜脂肪酸の組成分析結果であって、DHAの含量を示すグラフ図である。生直後(前)、生後4週(4週)、生後8週(8週)における値を示す。

[図4]血漿リン脂質の組成分析結果であって、血漿スフィンゴミエリン濃度を示すグラ

フ図である。生直後(前)、生後2週(2週)、生後4週(4週)、生後6週(6週)、生後8週(8週)における値を示す。

[図5]修正月齢6ヶ月におけるBayley乳幼児発達検査のMDI、PDI及びBRSインデックススコアを示すグラフ図である。

[図6]Fagan試験の修正月齢3ヶ月及び6ヶ月におけるFaganスコアを示すグラフ図である。

[図7]修正月齢3ヶ月及び6ヶ月におけるVEP検査の潜時(msec)を示すグラフ図である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0016] 以下、本発明を詳細に説明するが、本発明は以下に述べる個々の形態には限定されない。

[0017] 本発明における「リン脂質」は、単独のリン脂質成分であってもよいし、複数のリン脂質成分からなる混合物であってもよい。本発明における「リン脂質」として、好ましい例は、スフィンゴミエリンを含むリン脂質であり、より好ましくは「乳由来リン脂質」である。本発明において「乳由来リン脂質」とは、動物の乳から調製したリン脂質混合物を指す。一般的に、乳由来リン脂質は、ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジルエタノールアミン(PE)を含むほか、特に大豆や卵黄由来のリン脂質とは異なり、スフィンゴミエリンを多量に含有している点に特徴がある。(松本義信、武政睦子、守田哲朗、川崎医療福祉学会誌 Vol.15 No1 2005 209-216)。このスフィンゴミエリンは脳神経組織などの細胞膜に存在し、特に髄鞘の主要成分であり、髄鞘形成促進作用を有すると考えられている。

本発明に用いられる乳由来リン脂質において、原料となる乳としては、牛、山羊、羊、馬、水牛等各種家畜の乳のほか母乳も使用可能である。

[0018] 本発明に用いられる乳由来リン脂質は、原料乳(例えば牛乳)から抽出して製造することができる。特に牛乳の場合、ヒト母乳(以下、「母乳」と略称する場合がある)と近似したリン脂質組成を有するリン脂質を製造することができる。

[0019] また乳由来リン脂質としては、市販品を用いることも出来る。市販品としては、ニュージーランド・デイリー・イングレジュエンツ社製品(例えば、リン脂質含量40.6%又は

85.3%の牛乳複合脂質製品など)や、ニュージーランド、ベイ・ミルク・プロダクツ社製品(商品名:アルファ リピッド(ALPHA LIPID)、スフィンゴミエリン含量20重量%)等が使用可能である。

[0020] 更に本発明において、乳由来リン脂質としては、それを含有している組成物として使用することができる。該組成物としては、乳成分から抽出し、上記の製品などの程度までには精製していないリン脂質画分が挙げられる。具体的には、牛乳又はバターミルク、バターゼラムから分画調製した複合脂質画分、またはその濃縮物等が例示される。

[0021] 本発明に用いられるドコサヘキサエン酸(DHA)は、炭素数22、炭素－炭素不飽和結合6を有するn－3系高度不飽和脂肪酸であり「22:6, n=3」とも表記される。Cis－4, 7, 10, 13, 16, 19－docosahexaenoic acidともいう。分子量328、Cas. No. 6217－54－5で、抗血栓作用、血中脂質低下作用などが知られている。体内では脳皮質シナプス膜、眼の光受容体に多く分布し、中枢神経、髄鞘の発達段階ではその含量が増大する(大木道則ら編集、化学大事典、東京化学同人発行、pp. 95 (1994))。DHAは魚油中に多く含まれていることがわかっているが、近年、海洋微生物であるラビリンチュラ類(ラビリンチュラ科、スラウストキトリウム科)、シングルセル等の微生物もDHAの供給源として知られるようになってきている。本発明において、DHAは魚油、微生物等に含有されている状態のものをそのまま用いてもよく、あるいは精製したものをを用いることもできる。また、化学合成、微生物合成によるものも用いることができ、これらの例に限るものではない。

[0022] 本発明に係る乳幼児脳発達促進剤における乳由来リン脂質含量は、適宜でよいが、通常の場合、直接摂取用の製品においては、摂取時における乳由来リン脂質として0.027重量%以上、好ましくは0.027～0.95重量%、またはSMとして0.005重量%以上、好ましくは0.006～0.95重量%を含有することがよい。また、DHAを配合する場合は、DHA含量については、製品中0.008重量%以上、好ましくは0.009重量%以上とすることが好ましい。

[0023] また、本発明に係る乳幼児脳発達促進剤は、摂取時に水、湯、乳(牛乳、ヒト母乳など)等で適宜調整してから摂取する製品(濃縮物、乾燥物など)の態様とすることも



できる。この場合、製品中のスフィンゴミエリン量が少なくとも0.03重量%であり、摂取時において、スフィンゴミエリン量が少なくとも0.005重量%となるように調製することができる。または、製品中の乳由来リン脂質量が少なくとも0.15重量%であり、摂取時において、乳由来リン脂質量が少なくとも0.027重量%となるように調製することもできる。また、DHAを配合する場合は、DHA含量については、製品中0.05重量%以上とすることが好ましい。

- [0024] また、本発明に係る乳幼児脳発達促進剤を含有する乳幼児用の調製粉乳等の乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物においては、製品中、乳由来リン脂質として0.150重量%以上、好ましくは0.170～0.95重量%、またはSMとして0.030重量%以上、好ましくは0.035～0.95重量%を含有することがよい。また、DHAを配合する場合は、DHA含量については、製品中0.055重量%以上とすることが好ましく、は0.060重量%以上とすることがより好ましい。

本発明に係る乳幼児脳発達促進剤を含有する小児～学童用の調製粉乳、飲料調製用濃縮物、飲料調製用乾燥物等の乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物においては製品中、乳由来リン脂質として0.300重量%以上、好ましくは0.320～0.95重量%、またはSMとして0.060重量%以上、好ましくは0.065～0.95重量%を含有することがよい。また、DHAを配合する場合は、DHA含量については、製品中0.050重量%以上、好ましくは0.060重量%以上とすることが好ましい。

- [0025] 本発明の乳幼児脳発達促進剤の好ましい具体例として、スフィンゴミエリンを強化した乳幼児用の調製粉乳を挙げることができる。乳幼児用の一般的な調製粉乳は牛乳を主原料とするが、成分組成をヒト母乳に近づけるため、あえて、タンパク質組成が原料である牛乳とは異なるように製造される。例えば、カゼインとホエイタンパク質の比は、牛乳の場合は約6:4であるのに対し、調製粉乳の場合は約2:8である。また、ホエイタンパク質の組成も牛乳とは異なるように変更される。牛乳に含まれる $\beta$ -ラクトグロブリンはアレルゲンとなり易い。そのため、 $\alpha$ -ラクトアルブミンを増量し相対的に $\beta$ -ラクトグロブリンの比率を下げた調製粉乳、ホエイタンパク質全体を部分的に又は全部を加水分解した調製粉乳、特定の精製タンパク質を配合した調製粉乳、あるいは

$\beta$ -ラクトグロブリンだけを選択的に分解した調製粉乳などが市販されている。

このような調製粉乳を製造する過程において、本来牛乳に含まれているスフィンゴミエリンが失われてしまうことが多い。そのため、本発明の乳幼児脳発達促進剤としての効果を期待するためには、一般的な調製粉乳にスフィンゴミエリンを強化する必要がある。

- [0026] 本発明の乳幼児脳発達促進剤の一日当たりの摂取量は摂取者の月齢、症状、発達度、体重などによって異なるため特に限定されないが、0.1～10000mg/kg体重を摂取することができ、好ましくは0.1～1000mg/kg体重、さらに好ましくは1～300mg/kg体重を摂取することができる。とりわけ、摂取者が乳幼児の場合は、乳由来リン脂質として35mg/kg体重以上、またはSMとして7mg/kg体重以上を摂取するのが好ましい。また、DHAとして10mg/kg体重以上を摂取するのが好ましい。摂取者が小児～学童の場合は乳由来リン脂質として一人当たり70mg以上、またはSMとして一人当たり14mg以上を摂取するのが好ましい。また、DHAとして一人当たり10mg以上を摂取するのが好ましい。
- [0027] 本発明の乳幼児脳発達促進剤は、乳幼児、小児、学童等に用いて精神運動及び学習機能向上を図ることができる。中でも、乳幼児に用いるのが好ましく、乳幼児でもとりわけ未熟児や低出生体重児、極低出生体重児、超低出生体重児に用いるのがより好ましい。本発明でいう未熟児とは在胎日数の不足により出生体重の低い児を指し、低出生体重児とは出生体重2500g未満の児をいう。低出生体重児の中でも特に、極低出生体重児は出生体重1500g未満、超低出生体重児は出生体重1000g未満の児を指す。また、妊産婦や高齢者を摂取対象としてもかまわない。
- [0028] また本発明は、乳幼児脳発達促進剤の別の態様として、「食品に添加して、摂取時において食品中のスフィンゴミエリンが少なくとも0.005重量%となるように調整するための、スフィンゴミエリンを含有する乳幼児脳発達促進剤」を提供する(以下、「本発明のスフィンゴミエリン含有乳幼児脳発達促進剤」と称する)。本発明のスフィンゴミエリン含有乳幼児脳発達促進剤は、乳幼児の一般的な飲食品に添加してスフィンゴミエリンを強化するための組成物である。例えば、本発明のスフィンゴミエリン含有乳幼児脳発達促進剤を一般の調製粉乳に添加することにより、一般の調製粉乳のスフィン

ゴミエリン量を摂取時に強化することが可能となる。また、さらにドコサヘキサエン酸を含有し、食品に添加して、摂取時における食品中のドコサヘキサエン酸が少なくとも0.008重量%となるように調整することもできる。

[0029] 本発明の乳幼児脳発達促進剤を医薬品として、あるいは本発明の食品組成物を乳児～学童用サプリメントや錠菓として使用する場合には、種々の形態で投与することができる。その形態として、例えば、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、溶液、シロップ剤、乳液等による経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬である本発明の構成成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤などの医薬の製剤技術分野において通常使用し得る既知の補助剤を用いて製剤化することができる。また、所望に応じて後述するような付加成分(ビタミン、ミネラル、有機酸、糖類、アミノ酸、ペプチド類など)を添加してもよい。また、その摂取方法としては、経口的摂取、経管的摂取、静脈内投与、経腸栄養法、中心静脈栄養法等いずれの方法であってもよい。

[0030] 本発明に係る食品組成物は、本発明の乳幼児脳発達促進剤を含有してなる食品又は飲料タイプの組成物である。本発明に係る食品組成物は、適宜常法にしたがって製造し使用することができる。その形態としては、固体状(粉末、顆粒状その他)、ペースト状、液状ないし懸濁液状のいずれでもよいが、甘味料、酸味料、ビタミン剤、栄養成分等の各種成分を用いて、粉乳やミルク製品とすると、乳幼児、特に未熟児、低出生体重児、極低出生体重(VLBW)児、超低出生体重(ELBW)児等、脳機能発達促進を特に必要とする対象にとって好適である。また、小児～学童用の調製粉乳、飲料調製用濃縮物、飲料調製用乾燥物として使用することもできる。また、通常の粉乳、ミルク製品、飲料、食品、流動食等に添加して乳由来リン脂質またはスフィンゴミエリンならびにDHAを強化するための添加剤や濃縮液としてもよい。あるいは、乳由来リン脂質またはスフィンゴミエリンならびにDHAを含有するサプリメント、錠菓、水あめ、シロップ、飲料、濃縮液、ドリンク、流動食等として直接摂取してもよい。また、その摂取方法としては、経口的摂取、経管的摂取等いずれの方法であってもよい。

[0031] 本発明の乳幼児脳発達促進剤を含有する食品組成物には、通常の食品組成物に用いられている一般的な成分を含むことが出来る。例えば、本発明はこれらに限定さ

れないが、水、タンパク質、糖質、ビタミン類、ミネラル類、有機酸、有機塩基、果汁、フレーバー類等をその他の成分として使用することができる。タンパク質としては、例えば全脂粉乳、脱脂粉乳、部分脱脂粉乳、カゼイン、ホエイ粉、ホエイタンパク質、ホエイタンパク質濃縮物、ホエイタンパク質分離物、 $\alpha$ -カゼイン、 $\beta$ -カゼイン、 $\kappa$ -カゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、ラクトフェリン、大豆タンパク質、鶏卵タンパク質、肉タンパク質等の動植物性タンパク質、これら加水分解物；バター、乳清ミネラル、クリーム、ホエイ、非タンパク態窒素、シアル酸、乳糖等の各種乳由来成分などが挙げられる。糖質としては、糖類、加工澱粉（デキストリンのほか、可溶性澱粉、ブリティッシュスターチ、酸化澱粉、澱粉エステル、澱粉エーテル等）、食物繊維などが挙げられる。他の脂質としては、例えば、ラード、魚油等、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の動物性油脂；パーム油、サフラワー油、コーン油、ナタネ油、ヤシ油、これらの分別油、水素添加油、エステル交換油等の植物性油脂などが挙げられる。ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、カロチン類、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンD群、ビタミンE、ビタミンK群、ビタミンP、ビタミンQ、ナイアシン、ニコチン酸、パントテン酸、ビオチン、イノシトール、コリン、葉酸などが挙げられ、ミネラル類としては、例えば、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、銅、鉄、マンガン、亜鉛、セレンなどが挙げられる。有機酸としては、例えば、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、酒石酸などが挙げられる。これらの成分は、2種以上を組み合わせ使用することができ、合成品及び／又はこれらを多く含む食品を用いてもよい。

- [0032] 後述の実施例における極低出生体重児対象のBayley乳幼児発達検査、Fagan試験、視覚誘発電位検査によって、本発明の乳幼児脳発達促進剤は、精神、運動、知能等の各種発達指標や神経の髄鞘化をいずれも改善する効果を有することが示された。このことから、本発明の乳幼児脳発達促進剤は乳幼児の精神運動及び学習機能向上に有用であるといえる。

なお本明細書において引用された全ての先行技術文献は、参照として本明細書に組み入れられる。

## 実施例

- [0033] 以下、本発明を実施例に基づき具体的に説明するが、本発明はこれらの具体例に

限定されるものではない。

[0034] <試験スケジュール>

18例の極低出生体重児(平均在胎週数30.3週、平均出生体重1107g)を試験群(スフィンゴミエリン強化乳哺乳群)9例と、対照群(対照乳哺乳群)9例に分け、表1に示す成分を含有する試験用ミルク(対照乳、スフィンゴミエリン(SM)強化乳)を各群に摂取させた。

[0035] [表1]

100gあたり	対照群 (対照乳哺乳群)	試験群 (SM強化乳哺乳群)
たん白質(g)	13.4	13.4
脂質(g)	17.3	17.3
エネルギー(kcal)	467	467
総リン脂質(mg)	200	200
強化用リン脂質	卵黄レシチン	ミルクリン脂質
コレステロール(mg)	80	80
$\beta$ -カロテン( $\mu$ g)	70	70
DHA(mg)	100	100
EPA(mg)	30	30
アラキドン酸(mg)	50	50
ヌクレオチド(mg)	14	14
セレン( $\mu$ g)	7	7

[0036] 表1中、総リン脂質は、各試験用ミルク全体に含まれるリン脂質の含量を示す。総リン脂質のうち約65%はホエイ等の原料に由来する。また、総リン脂質のうち約35%は表1に示す強化用リン脂質(卵黄レシチンまたはミルクリン脂質)に由来する。

試験群の試験用ミルクの強化リン脂質源はSMを多く含有するミルクリン脂質であり、対照群の試験用ミルクの強化リン脂質源はSMをほとんど含有しない卵黄レシチンを用いた。表2に各試験用ミルクに含まれる総リン脂質の組成を示す。表1, 2からも判るように、本発明によるSM強化乳(乳幼児脳発達促進剤)はリン脂質中のSMの割合が高いことを特徴とする。

[0037] [表2]

試験用ミルクに含まれる 総リン脂質中の 各成分濃度	単位	対照群 (対照乳哺乳群)	試験群 (SM強化乳哺乳群)
PE(ホスファチジルエタノールアミン)	w/w%	20	18
PC(ホスファチジルコリン)	w/w %	29	22
SM(スフィンゴミエリン)	w/w %	13	20
PS(ホスファチジルセリン)	w/w %	20	16
PI(ホスファチジレイノシトール)	w/w %	11	12
Others(その他)	w/w %	7	12

[0038] 哺乳に当たっては、表1の組成のSM強化乳および対照乳に、水を添加して15w/v%の調乳濃度で調乳したものをを用いた。哺乳は母乳を優先し、不足分を無作為にSM強化乳(総リン脂質中SM20w/w%)または対照乳(総リン脂質中SM13w/w%)で補充した。具体的には、生後24時間以内から哺乳を開始し、0.5~1.0 ml/回を1日8回経鼻胃チューブより注入し、胃残量が注入量を上回らなければ4~8ml/日ずつ増量を行った。生直後、生後2, 4, 6, 8週に採血を行い、血漿リン脂質(スフィンゴミエリン)および赤血球膜脂肪酸(アラキドン酸、DHA)の組成分析をした。また修正月齢3および6ヶ月にはFagan試験とVEP検査を施行し、さらに修正月齢6ヶ月にはBayley乳幼児発達検査を行った(修正月齢は受胎してからの月齢、すなわち受胎月齢を示す)。また、試験期間中は、合併症の有無、体重増加率、母乳哺乳率についても観察を行った。ここで「母乳哺乳率」とは、全試験期間中にVLBW児が摂取した総ミルク量(母乳、あるいは対照乳またはSM強化乳)のうち、母乳の占める割合をいう。

[0039] &lt;評価方法&gt;

(1) Bayley乳幼児発達検査(The Bayley Scales of Infant Development)

- [0040] この検査は、0歳から3歳ごろまでを対象とした総合的な発達診断法であり、心理発達指標(MDI)、心理運動発達指標(PDI)、行動情緒評価(BRS)の3領域から構成されている。MDIは178項目、PDIは111項目の課題があり、これらの課題を実際に児に施行させ得点をつける。またBRSは検査中における児の行動表現から集中力や協調性などの30項目を評価する。
- [0041] MDIでは、乳幼児の感性・知性の鋭敏性や弁別性、反応性の度合い、対象の恒常性の獲得、記憶・学習・問題解決能力の状況、言語・コミュニケーションの状況、総合化と分類化の能力、抽出的思考を評定する。心理尺度は心理発達指標(MDI)として示される。
- [0042] PDIでは、身体の統制、筋肉運動の調整、手指の微細な操作、運動の能力を評定する。この尺度では、中枢神経の発達に合わせた身体の移動や身体の統制の基本的な発達をみることができる。
- [0043] MDIおよびPDIは平均を100とし、標準偏差を15とする標準得点である。BRSは、最高得点は100であり、26－100を正常域、11－25を境界域、10以下を不適切と判定する(小林登 監修・乳幼児発育評価マニュアル, 文光堂, 121－135, 2000を参照)。
- [0044] 乳幼児行動記録では、検査時に子どもの特有の行動特徴を把握し、評定するものである。人間関係、情緒面、動機づけ、特有の感覚、関心など行動全般を評定する。
- [0045] 発明者らは、Bayleyらの方法(Bayley N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development. The Psychological Corporation, New York, 1969)に準じて、これらの検査を行った。実際には、The Psychological Corporation Harcourt Brace and Company(UK)より購入したBayley Scale for Infant Development Second editionを用い、対象児を母親の膝の上で検査施行者と対面させ、約30～40分かけて検査を行った。結果は規定の記録用紙に記入し、マニュアルに表記されている換算表からインデックススコア(MDI, PDI, BRS)を算出した(O'Connor, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. Pediatrics, 108:359－371, 2001)。

[0046] (2)Fagan試験(Fagan test of infant intelligence)

[0047] 本検査は、顔写真を児に一定時間注視させることで馴化現象を起こさせ、その後異なる顔写真を同時に対提示し、児がどちらの写真を注視するか(新奇選好率)を測定するものである。馴化現象とは、新しいものをみることにより脳へコード化し、認知・記憶する過程をいう。新奇選好とは、さらに新奇なものをコード化する過程をいう。馴化現象の速さと新奇選好率から、その知能発達を予見することが証明されている(田中恭子. 乳幼児の精神心理行動発達と脂肪酸. 医学のあゆみ, 218:403-407, 2006)。

[0048] 発明者らは、Faganらの方法(Fagan JF et al. The Fagan Test of Infant Intelligence. Infant Test Corporation, Cleveland, 1986)に準じて、本検査を試行した。実際には、Infantest社(USA)より購入したFaganテストキットを用い、対象者を母親の膝の上で検査者と対面させ、約20分間かけて検査を行った。検査は10の課題から構成され、一つの課題は馴化試行と新奇試行とからなる。提示される刺激はすべて顔写真(乳児、成人女性、成人男性)であり、検査者は写真を提示するステージのピンホールから観察して児の視線の動きをコンピューターに記録する。結果は新奇刺激に対する注視時間の割合である新奇選好率(%looking time to novel target)を用いた(O'Connor, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. Pediatrics, 108:359-371, 2001)。

[0049] (3)VEP(視覚誘発電位図:Visual evoked potentials)検査

本検査は、神経生理学的検査として視神経を介した神経伝達速度を測定するものである。16Hzのパターン刺激による潜時(msec)を測定し、髄鞘化の程度を評価する(田中恭子. 乳幼児の精神心理行動発達と脂肪酸. 医学のあゆみ, 218:403-407, 2006)。

実際には、対象者を母親の膝の上で1m前方のモニターを注視させ、頭部に取り付けた3本の電極から電位変化を記録した。モニターにはチェッカーボードパターンの動画を映し、導出電極を後頭部結節の上方3cmから左右3cm側方に、基準電極を



鼻根部より6cm上方にそれぞれ取り付けて記録を行った。図1に示すように、16Hzのパターン刺激(チャート左端)～陰性波のピークまでの時間(潜時)を測定し、比較検討を行った(Kos-Pietro S, et al. Maturation of human visual evoked potential: 27 weeks conceptional age to 2 years. Neuropediatrics:318-323, 1997)。

[0050] <結果>

両群間で合併症の有無、体重増加率、母乳補乳率に有意差は認められなかった(表3)。

[0051] [表3]

	対照群 (9例)	試験群 (SM強化乳哺乳群) (9例)
生後4週の母乳哺乳率	72.4%	78.8%
生後8週の母乳哺乳率	57.9%	62.4%
生後8週での体重増加率	222.5%	184.3%
慢性肺疾患	3	0
動脈管開存	4	2
未熟児網膜症	1	2
頭蓋内出血	0	0
壊死性腸炎	0	0

[0052] また、アラキドン酸(AA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)をはじめとする脂肪酸組成分析の結果などにも有意差は認められなかった(図2及び図3)。他方、血漿リン脂質の組成分析において、SM強化乳群では、生後4週と6週の血漿SM濃度が、対照群に比べ有意に( $p<0.01$ :un-paired Student's t test)高値(4週27.6%vs16.3%、6週23.1%vs16.0%)を示した(図4)。また修正月齢6ヶ月時のBayley検査のBRSスコアおよびFagan試験において、SM強化乳群で対照群に比し有意に( $p<0.05$ :un-paired Student's t test)高値(Bayley85.1vs55.1、Fagan53.4vs48.2)を示した(図5及び図6)。さらにVEP検査では、SM強化乳群のみで修正月齢6ヶ月において3ヶ月に比べ有意( $p<0.05$ :paired Student's t test)な潜時の短縮(3ヶ月:110.5msec、6ヶ月:104.2msec)が認められた(図7)。

[0053] これらの結果より、本発明の乳幼児脳発達促進剤を投与することで、体内のDHA濃度が同等であるにも関わらず、リン脂質の違いによって精神、運動、知能等の各種発達指標や神経の髄鞘化に差異を観察することができた。すなわち、乳由来リン脂質とDHAとの組み合わせにおいて初めて高い相乗効果を見出すことができた。

#### 産業上の利用可能性

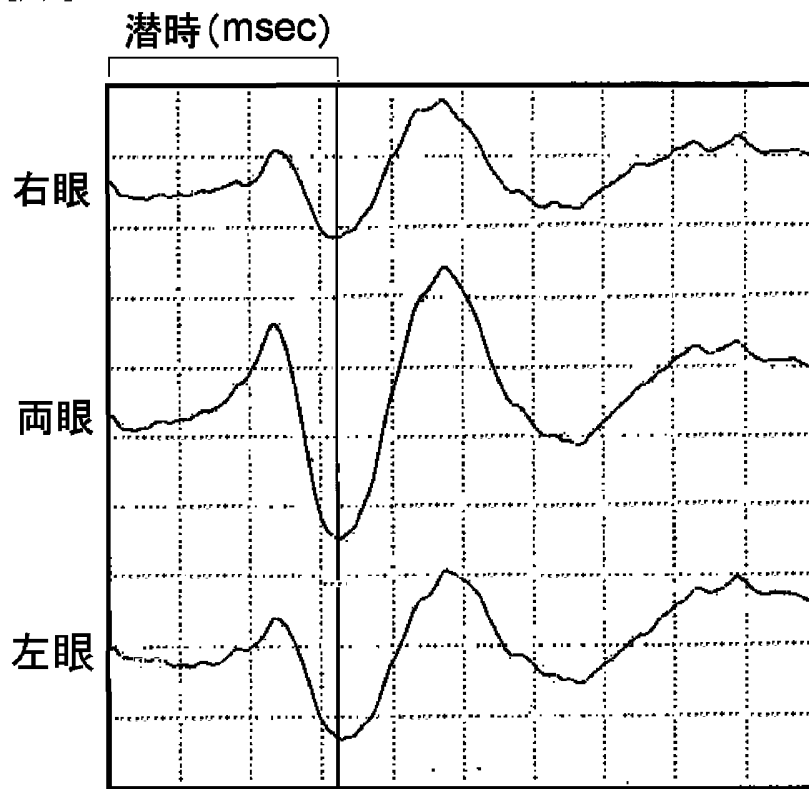
[0054] 本発明の、乳幼児脳発達促進剤及び乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物は、これまでに知られていなかった未熟児、特に低出生体重児の脳の発達や学習機能を向上することが可能となる。本発明の薬剤又は組成物を摂取するという非常に簡便な手段で目的を達成することができ、またその効果は予想し得ないものである。さらに、原料となる乳由来リン脂質、DHAは比較的入手しやすく、簡便且つ安価に、上記特性を有する薬剤または食品組成物などを製造することが可能となった。

## 請求の範囲

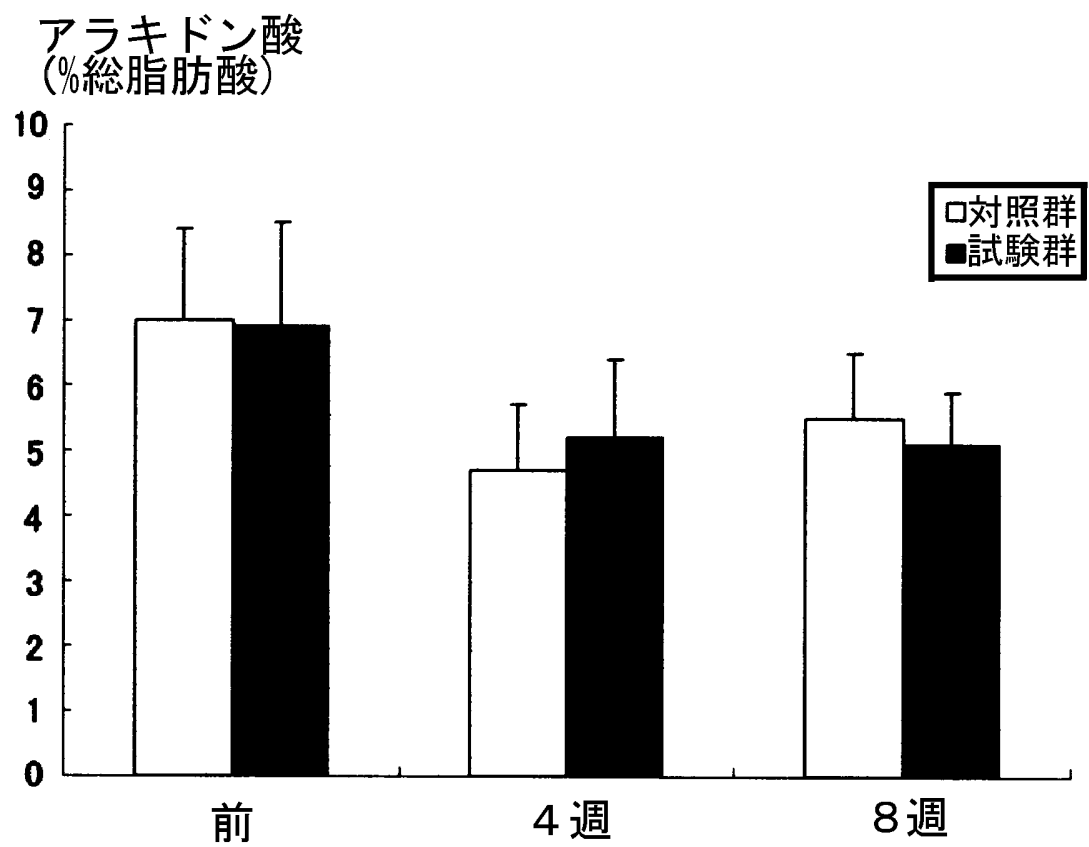
- [1] 摂取時においてスフィンゴミエリンを少なくとも0.005重量%含む、リン脂質を配合して製造された乳幼児脳発達促進剤。
- [2] 前記リン脂質が乳由来である、請求項1に記載の乳幼児脳発達促進剤。
- [3] 前記スフィンゴミエリンが乳由来である、請求項1または2に記載の乳幼児脳発達促進剤。
- [4] 乳由来リン脂質が、摂取時において少なくとも0.027重量%である、請求項1から3のいずれかに記載の乳幼児脳発達促進剤。
- [5] 製品中のスフィンゴミエリン量が少なくとも0.03重量%であり、摂取時において、スフィンゴミエリン量が少なくとも0.005重量%となるように調製される、請求項1から4のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤。
- [6] 製品中の乳由来リン脂質量が少なくとも0.15重量%であり、摂取時において、乳由来リン脂質量が少なくとも0.027重量%となるように調製される、請求項1から4のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤。
- [7] 摂取時においてドコサヘキサエン酸を少なくとも0.008重量%含有する、請求項1から6のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤。
- [8] 製品中にドコサヘキサエン酸を少なくとも0.05重量%含有する、請求項5から7のいずれかに記載の乳幼児発達促進剤。
- [9] 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児のいずれかであることを特徴とする請求項1～8のいずれか1項に記載の乳幼児脳発達促進剤。
- [10] 請求項1～9のいずれか1項に記載の乳幼児脳発達促進剤を含有することを特徴とする乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物。
- [11] 食品組成物が調製粉乳、飲料調製用濃縮物、及び飲料調製用乾燥物のいずれかであることを特徴とする請求項9に記載の乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物。
- [12] 食品に添加して、摂取時において食品中のスフィンゴミエリンが少なくとも0.005重量%となるように調整するための、スフィンゴミエリンを含有する乳幼児脳発達促進剤

- 。
- [13] さらにドコサヘキサエン酸を含有し、食品に添加して、摂取時における食品中のドコサヘキサエン酸が少なくとも0.008重量%となるように調整されることを特徴とする、請求項11に記載の乳幼児脳発達促進剤。
- [14] スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質を投与することを特徴とする、乳幼児の脳発達促進方法。
- [15] スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質を投与することを特徴とする、乳幼児の精神運動及び／又は学習機能を向上させる方法。
- [16] 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児からなる群のいずれかである、請求項14または15に記載の方法。
- [17] 乳幼児脳発達促進剤の製造のための、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質の使用。
- [18] 乳幼児精神運動及び／又は学習機能向上用食品組成物の製造のための、スフィンゴミエリンまたはスフィンゴミエリンを含む乳由来リン脂質の使用。
- [19] 乳幼児が未熟児、低出生体重児、極低出生体重児、及び超低出生体重児からなる群のいずれかである、請求項17または18に記載の使用。

[図1]

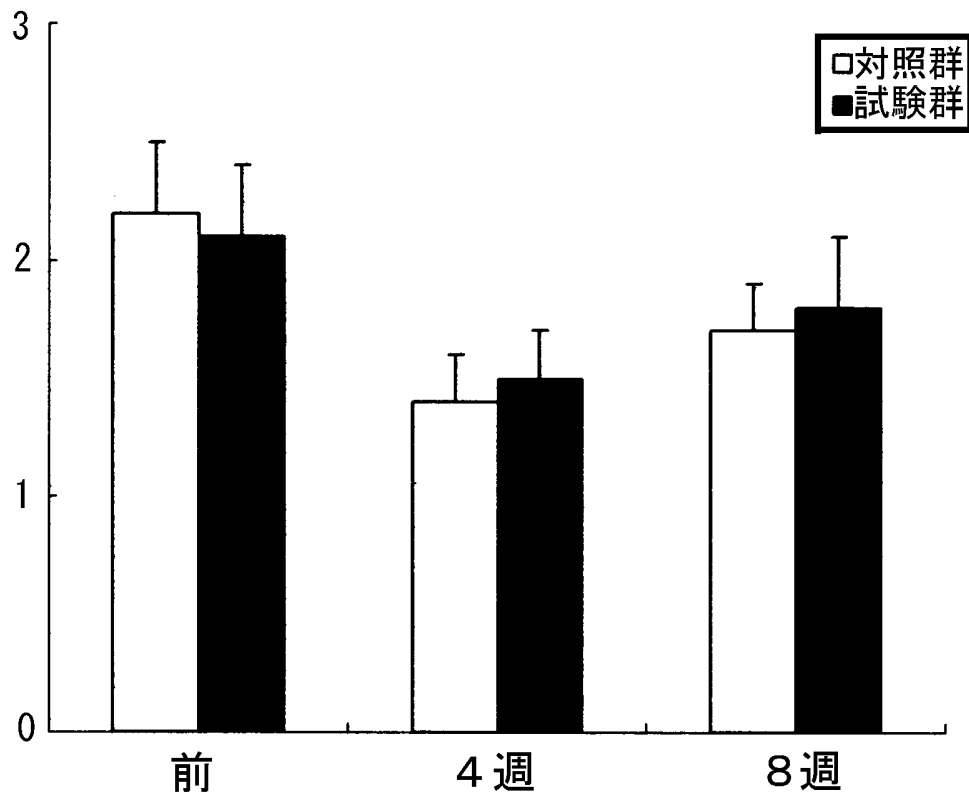


[図2]

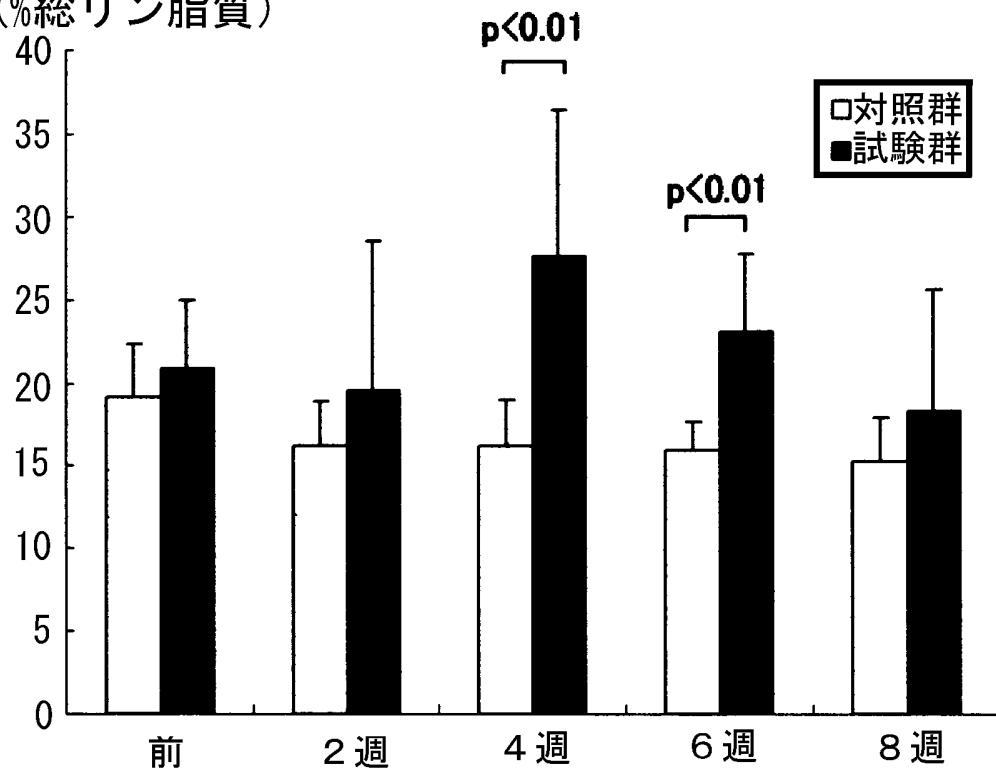


[図3]

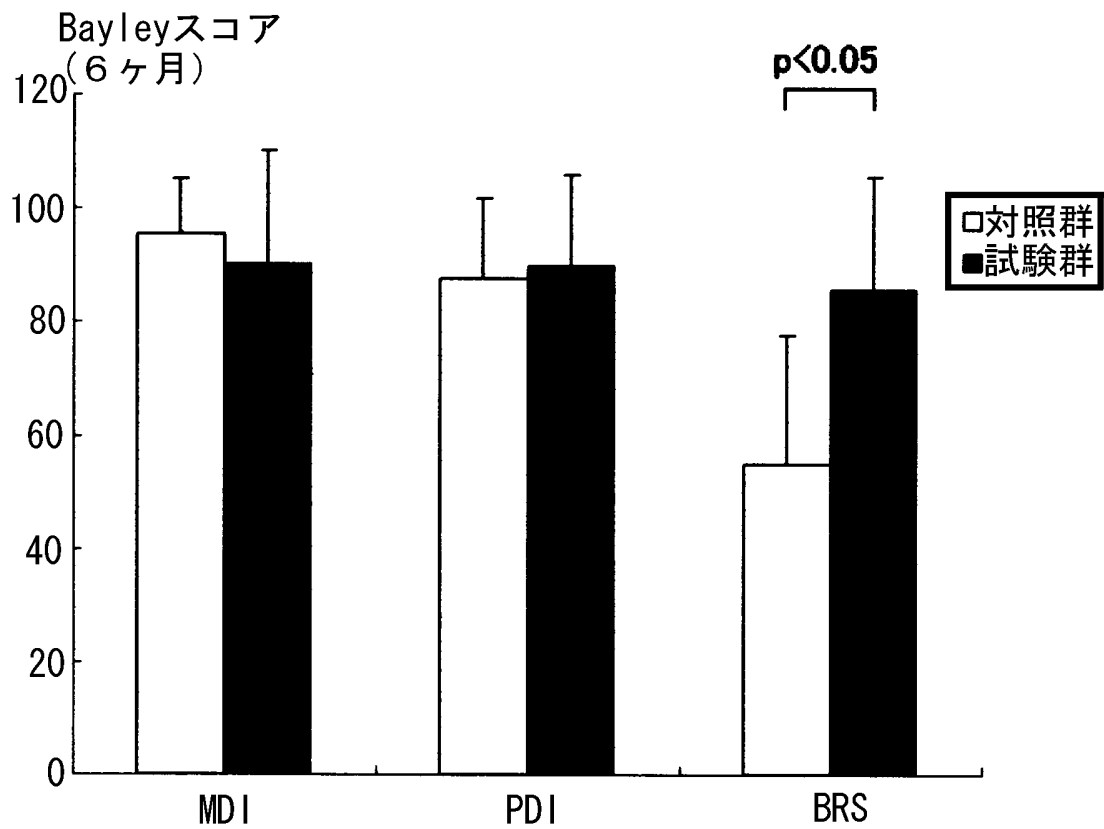
DHA (%総脂肪酸)



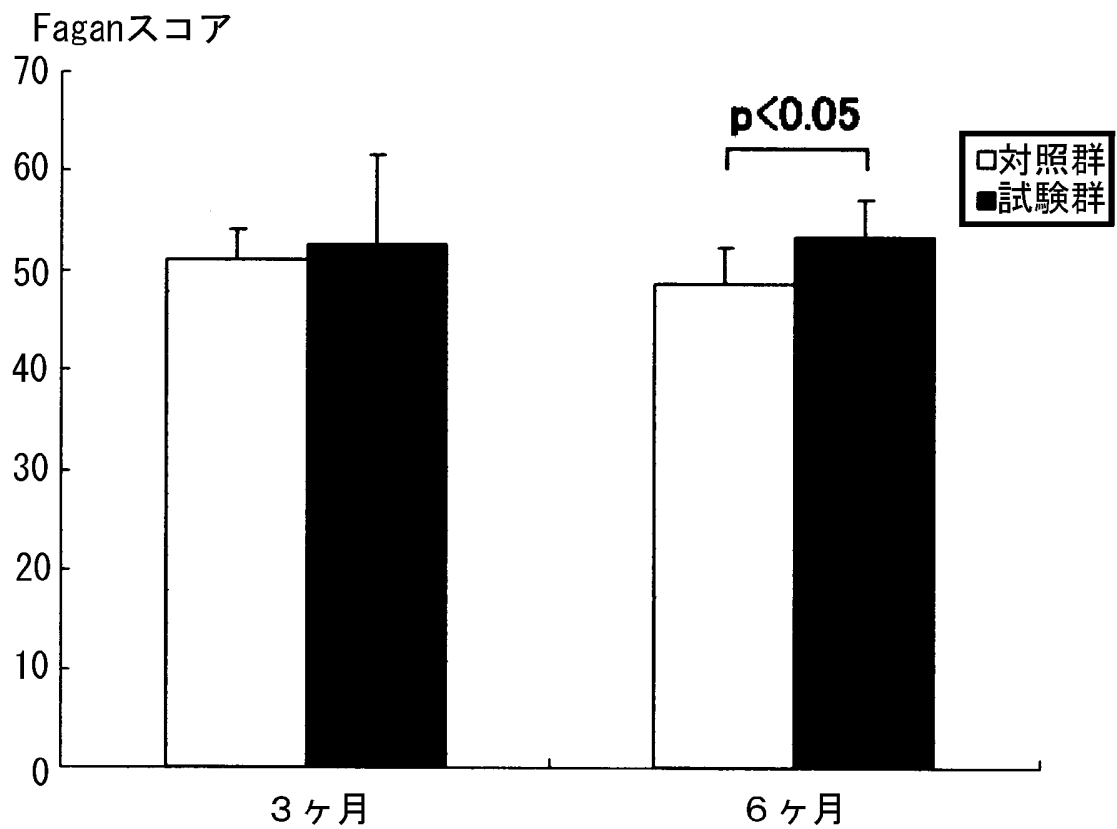
[図4]

スフィンゴミエリン  
(%総リン脂質)

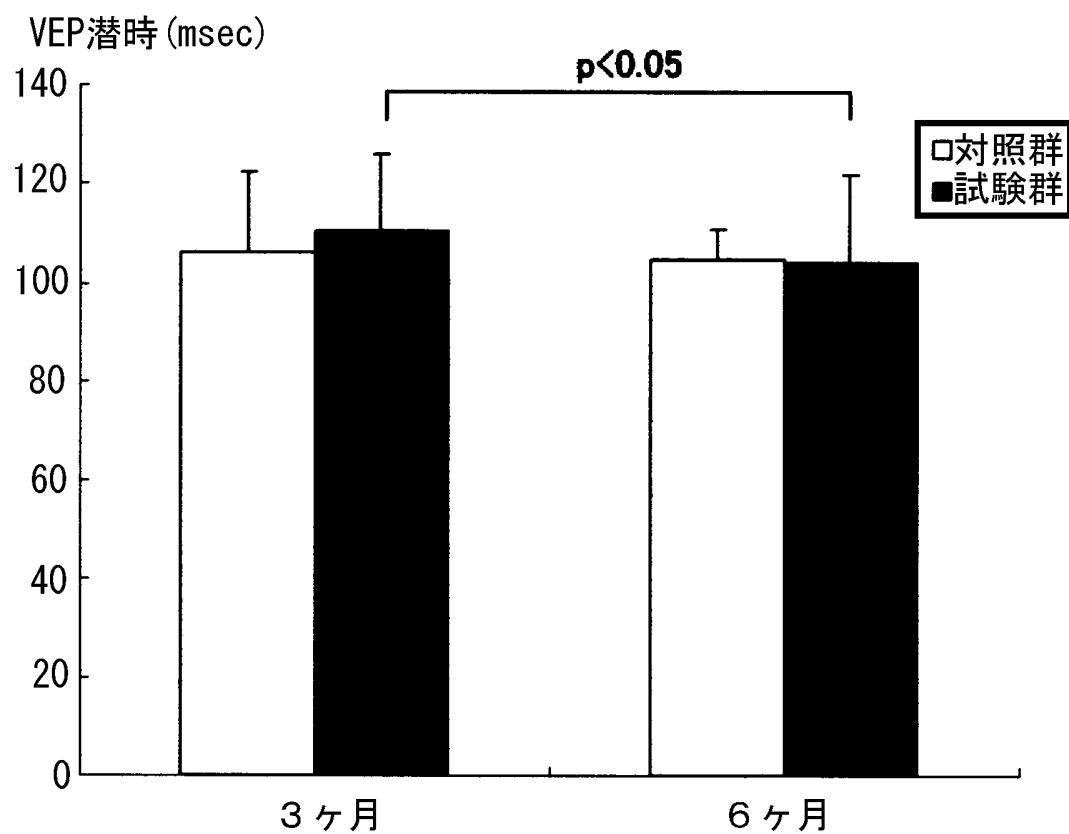
[図5]



[図6]



[図7]





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/075288

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/688(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

A61K31/688, A23L1/30, A61K31/202, A61P25/00, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-128642 A (Meiji Milk Products Co., Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Full text; particularly, Claims 1, 3, 4, 7; examples 1 to 3; Par. Nos. [0002], [0046] (Family: none)	1-13, 17-19
X	JP 2003-252765 A (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 10 September, 2003 (10.09.03), Full text; particularly, Claims 4, 5; examples 1, 3, 4 (Family: none)	1-6, 9-12, 17-19

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 March, 2008 (11.03.08)

Date of mailing of the international search report  
25 March, 2008 (25.03.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/075288

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 2008/005033 A1 (ABBOTT LABORATORIES), 10 January, 2008 (10.01.08), Full text; particularly, Claims; examples & US 2008/003330 A1 & WO 2008/005869 A2	1-13, 17-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/075288

**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.: 14 - 16  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 14 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

**Remark on Protest**

the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/688(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/688, A23L1/30, A61K31/202, A61P25/00, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-128642 A (明治乳業株式会社) 2001.05.15, 全文、特に、請求項 1、3、4、7、実施例 1~3、段落【0002】、【0046】参照 (ファミリーなし)	1-13, 17-19
X	JP 2003-252765 A (雪印乳業株式会社) 2003.09.10, 全文、特に、請求項 4、5、実施例 1、3、4 参照 (ファミリーなし)	1-6, 9-12, 17-19

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 1 . 0 3 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 5 . 0 3 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)  
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5  
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 6 3 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO 2008/005033 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 2008.01.10, 全文、特に、特許請求の範囲、実施例参照 & US 2008/003330 A1 & WO 2008/005869 A2	1-13, 17-19

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。