

(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2012-518635

(P2012-518635A)

(43) 公表日 平成24年8月16日(2012.8.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/715 (2006.01)	A 6 1 K 31/715	4 C 0 7 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁)

(21) 出願番号 特願2011-551056 (P2011-551056)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月16日 (2010.2.16)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月13日 (2011.10.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/000447
 (87) 国際公開番号 W02010/098822
 (87) 国際公開日 平成22年9月2日 (2010.9.2)
 (31) 優先権主張番号 61/155, 150
 (32) 優先日 平成21年2月24日 (2009.2.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/272, 622
 (32) 優先日 平成21年10月13日 (2009.10.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511205301
 リター ファーマシューティカルズ イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロサ
 ンゼルス センチュリー パーク イース
 ト 1880 #1100
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プレバイオティック製剤および使用方法

(57) 【要約】

ラクトース不耐症に伴う症状を治療するため、および胃腸の健康状態の全般的改善のための方法および組成物を提供する。本明細書では、それを必要とする対象に対して、プレバイオティック組成物を、任意で1種類または複数種類のプロバイオティック微生物の有効量と組み合わせることで投与することによって、全般的な胃腸の健康状態を改善するため、またはラクトース不耐症の症状を減少させるための方法および組成物を説明する。

ラクツロース

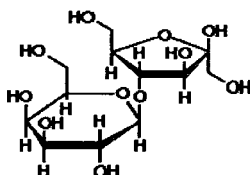
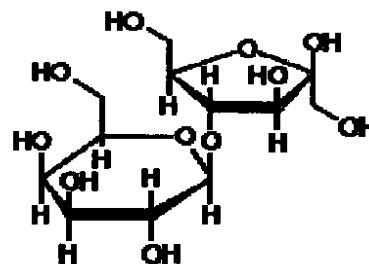


Figure 1

Lactulose



- 【特許請求の範囲】
- 【請求項1】
ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状を来している対象におけるラクトース耐性を高めるための方法であって、GOSを含む組成物を対象に対して所定の日数にわたって毎日投与する段階を含む、方法。
- 【請求項2】
組成物がさらにプロバイオティクスを含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項3】
組成物がプロバイオティクスを含まない、請求項1記載の方法。
- 【請求項4】 10
組成物が、投与初日に投与最終日よりも低用量のGOSを含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項5】
組成物が、投与初日に投与最終日と同じ用量のGOSを含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項6】
組成物を1日1回投与する段階を含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項7】
組成物を1日2回投与する段階を含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項8】
組成物を1日3回投与する段階を含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項9】 20
GOSを含む組成物が粉末、錠剤またはカプセルとして提供される、請求項1記載の方法。
- 【請求項10】
GOSを含む組成物が食事を伴わずに投与される、請求項1記載の方法。
- 【請求項11】
GOSを含む組成物が食事と併せて投与される、請求項1記載の方法。
- 【請求項12】
GOSを含む組成物が朝食および夕食とともに投与される、請求項11記載の方法。
- 【請求項13】
GOSを含む組成物が朝食、昼食および夕食とともに投与される、請求項11記載の方法。
- 【請求項14】 30
1つまたは複数の症状が、鼓腸、胸やけ、胃もたれ、悪心、膨満、鼓腸、下痢、腹痛、腹部痙攣または嘔吐を含む、請求項1記載の方法。
- 【請求項15】
組成物の全重量の少なくとも約96%がGOSである、請求項1記載の方法。
- 【請求項16】
約0.1~2グラムのGOS組成物を含む、対象におけるラクトース耐性を高めるための組成物であって、該GOS組成物が約96重量%のGOSを含む、組成物。
- 【請求項17】
薬学的に許容される添加剤をさらに含む、請求項16記載の組成物。
- 【請求項18】 40
カプセルの中に含まれる、請求項16記載の組成物。
- 【請求項19】
カプセルがゼラチンカプセルである、請求項18記載の組成物。
- 【請求項20】
ゼラチンカプセルが、GOSを含む粘稠シロップまたは粘稠液を含む、請求項19記載の組成物。
- 【請求項21】
シロップが酸化防止剤も保存料も含まない、請求項20記載の組成物。
- 【請求項22】 50
錠剤の中に含まれる、請求項16記載の組成物。

【請求項 2 3】

約0.1~2グラムのGOS組成物を含むGOSの経口剤形であって、該GOS組成物がゼラチンカプセル内に封入された粘稠シロップまたは粘稠液である、経口剤形。

【請求項 2 4】

GOS組成物が約80重量%のGOSを含む、請求項23記載の経口剤形。

【請求項 2 5】

GOS組成物が約96重量%のGOSを含む、請求項23記載の経口剤形。

【請求項 2 6】

制御放出用に製剤化された錠剤またはカプセルの中にGOS組成物を含む、GOSの経口剤形。

10

【請求項 2 7】

制御放出が腸管内で起こる、請求項26記載の経口剤形。

【請求項 2 8】

GOS組成物が腸溶コーティングを含む、請求項26記載の経口剤形。

【請求項 2 9】

制御放出が下部腸管で起こる、請求項26記載の経口剤形。

【請求項 3 0】

プロバイオティクスをさらに含む、請求項16、23または26記載の組成物。

【請求項 3 1】

GOS組成物が腸溶コーティングを含む、請求項30記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2009年2月24日に提出された米国特許仮出願第61/155,150号、および2009年10月13日に提出された第61/272,622号の恩典を主張し、これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

いくつかの出典によれば、ラクトース不耐性である人は世界中に3000万~5000万人存在する。1960年代および1970年代には、世界中の成人の70%がラクトース不耐症であると報告されていた。1995年には、世界中の成人の75%および米国の成人の25%がラクトース不耐性であると分類されている。1994年には、アフリカ系アメリカ人およびアメリカ先住民の75%、ならびにアジア系アメリカ人の90%がラクトース不耐症であることが報告された。また、成人の30%（欧州人の先祖を持つ北米人がその大部分である）が、成人期になるまでに高いラクターゼ活性に順応していることも報告されている。この研究は、この順応が遺伝的に制御されており、永続的であって、世界のこれらの地域では乳および乳製品を消費する長い伝統があることと関係していると結論づけている。

30

【0003】

ラクトース不耐症とは、あらゆる哺乳動物の乳および乳製品の中に認められる主要な天然糖であるラクトースをわずかな量しか消化できないことをいう。ラクトース不耐症は、小腸の内壁を覆う細胞によって産生され、ラクトース消化のために必須である酵素ラクターゼの不足によって引き起こされる。ラクターゼはジサッカリドの1つであるラクトースをグルコースおよびガラクトースと呼ばれる2つのより単純な形態の糖に分解し、続いてそれらは細胞膜を越えて輸送され、血流内へと吸収される。ラクターゼが存在しないか、または十分なレベルで存在しなければ、消化されなかった過剰量のラクトースが小腸を通過して大腸に入り、そこで結腸内の細菌（「結腸微生物叢」、「腸内微生物叢」、「腸管微生物叢」または「共生腸内微生物叢」）による発酵を受ける。大腸内でのラクトースの発酵は、膨満、ガスおよび下痢を招く恐れのある水素およびメタンを生成させる。これらの

40

50

症状は、腸管内のラクターゼ活性が極めて低いことによって引き起こされ、ラクトース不耐性である対象で見られる。ラクターゼが不足している対象のすべてが、ラクトース不耐症に伴ってよくみられる症状を有するわけではなく、それらの症状を有する者がラクトース不耐症といわれる。

【0004】

ある対象が自分はラクトース不耐症なのではないかと疑った場合に、その人が自分の食事を制限することは、制限が栄養不足、またはより深刻な疾患の見落としをもたらす恐れがあるため、有害である可能性がある。乳および他の乳製品は、米国人の基本的な食生活における主要な栄養源である。乳中の主栄養素はタンパク質、カルシウム、リボフラビン、ビタミンAおよびビタミンDである。カルシウムはビタミンおよびミネラルの推奨一日摂取量の重要な要素であり、その不足は骨粗鬆症、高血圧または低骨密度などの健康上のリスクを招く恐れがある。

10

【0005】

ラクトース不耐症である幼児は極めて稀である。身体が産生する酵素ラクターゼの量は一般に出生直後に最大値に達し、その後、大多数の人では約3～15歳の間に減少する。

【0006】

一般に、ヒトは一次的原因または二次的原因によってラクトース不耐症を発症する。一次的原因は、永続的な病状であると考えられているラクターゼ損失の発病である。この発病は、離乳期間後のさまざまな時期に起こる。一次的原因は遺伝的にも決定されている。二次的原因は一般に、ラクターゼが活性を有する箇所である小腸内層を損傷する別の疾患または現象の結果として起こる一時的な病状である。この一時的な病状は、急性下痢、疾患、寄生虫感染症、クローン病、セリアック病、消化管手術、またはある特定の医薬の服用によって引き起こされる。

20

【0007】

一次的原因および二次的原因に加えて、ヒトのある特定の民族集団および人種集団は、ラクトース不耐症に対する素因をより多く有してもいる。これらの集団では、社会的および文化的な習慣および態度がラクトース不耐症に影響を及ぼす。また、欧州、アフリカ平原およびシベリア大草原に起原を持つ集団を含む、ある特定の民族集団および人種集団では、ラクトース活性が年齢とともに低下することもある。ラクトース不耐症を有するかまたはそれを発症する可能性の最も高い人々には、アジア人、中東人、北米人、アフリカ人およびラテンアメリカ人の子孫が含まれる。

30

【発明の概要】

【0008】

1つの局面においては、ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状を来している対象におけるラクトース耐性を高めるための方法であって、GOSを含む組成物を対象に対して所定の日数にわたって毎日投与する段階を含む方法が提供される。1つの態様において、前記組成物はさらに、プロバイオティクスを含む。もう1つの態様において、前記組成物はプロバイオティクスを含まない。もう1つの態様において、前記組成物は、投与初日に投与最終日よりも低用量のGOSを含む。もう1つの態様において、前記組成物は、投与初日に投与最終日と同じ用量のGOSを含む。もう1つの態様において、前記方法は前記組成物を1日1回投与する段階を含む。もう1つの態様において、前記方法は前記組成物を1日2回投与する段階を含む。もう1つの態様において、前記方法は前記組成物を1日3回投与する段階を含む。もう1つの態様において、前記GOSを含む組成物は、粉末、錠剤またはカプセルとして提供される。もう1つの態様において、前記GOSを含む組成物は食事を伴わずに投与される。もう1つの態様において、前記GOSを含む組成物は食事と併せて投与される。もう1つの態様において、前記GOSを含む組成物は朝食および夕食とともに投与される。もう1つの態様において、前記GOSを含む組成物は朝食、昼食および夕食とともに投与される。もう1つの態様において、前記1つまたは複数の症状は、鼓腸、胸やけ、胃もたれ、悪心、膨満、鼓腸、下痢、腹痛、腹部痙攣または嘔吐を含む。もう1つの態様において、組成物の全重量の少なくとも約96%はGOSである。

40

50

【0009】

もう1つの局面においては、約0.1~2グラムのGOS組成物を含む、対象におけるラクトース耐性を高めるための組成物であって、前記GOS組成物が約96重量%のGOSを含む組成物が提供される。もう1つの態様において、組成物はさらに、薬学的に許容される添加剤を含む。もう1つの態様において、前記組成物はカプセルの中に含まれる。もう1つの態様において、前記カプセルはゼラチンカプセルである。もう1つの態様において、前記ゼラチンカプセルは、GOSを含む粘稠シロップまたは粘稠液を含む。もう1つの態様において、前記シロップは酸化防止剤も保存料も含まない。もう1つの態様において、前記組成物は錠剤の中に含まれる。もう1つの態様において、組成物はプロバイオティクスをさらに含む。もう1つの態様において、前記GOS組成物は腸溶コーティングを含む。

10

【0010】

もう1つの局面においては、約0.1~2グラムのGOS組成物を含むGOSの経口剤形であって、前記GOS組成物がゼラチンカプセル内に封入された粘稠シロップまたは粘稠液である経口剤形が提供される。1つの態様において、前記GOS組成物は約80重量%のGOSを含む。もう1つの態様において、前記GOS組成物は約96重量%のGOSを含む。もう1つの態様において、GOS組成物はプロバイオティクスをさらに含む。もう1つの態様において、GOS組成物は腸溶コーティングを含む。

【0011】

もう1つの局面においては、制御放出用に製剤化された錠剤またはカプセルの中にGOS組成物を含む、GOSの経口剤形が提供される。1つの態様において、前記制御放出は腸管内で起こる。もう1つの態様において、前記GOS組成物は腸溶コーティングを含む。もう1つの態様において、前記制御放出は下部腸管で起こる。もう1つの態様において、組成物はプロバイオティクスをさらに含む。1つの態様において、前記GOS組成物は腸溶コーティングを含む。

20

【0012】

参照による組み入れ

本明細書で言及した刊行物、特許および特許出願はすべて、それぞれの個々の刊行物、特許または特許出願の全体が参照により組み入れられるように特定的および個別に示されている場合と同程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲において詳細に記述されている。本発明の原理を利用する例示的な態様を記述している以下の詳細な説明、および添付の図面を参照することによって、本発明の特徴および利点のより良い理解が得られるであろう。

【0014】

【図1】ラクツロースの化学構造を図示している。

【図2】ラフィノースの化学構造を図示している。

【図3】スタキオースの化学構造を図示している。

【図4】イヌリンの化学構造を図示している。

【図5】70%のGOS組成物による治療レジメンを図示している。

40

【図6】70%のGOS組成物による別の治療レジメンを図示している。

【図7】90%のGOS組成物による治療レジメンを図示している。

【図8】93%のGOS組成物による別の治療レジメンを図示している。

【図9】95%のGOS組成物による治療レジメンを図示している。

【図10】DPが2、3および4である種々のGOSの非限定的な例を図示している。

【図11】高純度GOSを含む試料のHPLCクロマトグラムを図示している。

【図12】2%のGOS1(95%)またはグルコース上でのアシドフィルス菌(*Lactobacillus acidophilus*) NCFMの増殖を図示している。

【図13A】精製段階前の本発明のGOS組成物のHPLCクロマトグラムを図示している。

【図13B】精製段階後の本発明のGOS組成物のHPLCクロマトグラムを図示している。

50

【図14】GOS1(95%)上での、アシドフィルス菌、ビフィドバクテリウム・ラクティス(Bifidobacterium lactis)、ビフィドバクテリウム・ブレーベ(Bifidobacterium breve)およびビフィドバクテリウム・ロンガム(Bifidobacterium longum)の増殖の比較を図示している。

【図15】グルコースおよびGOS1(95%)上での、B.ロンガム、ビフィドバクテリウム・シュードロンガム(Bifidobacterium pseudolongum)、ビフィドバクテリウム・アニマリス(Bifidobacterium animalis)およびビフィドバクテリウム・アドレセンティス(Bifidobacterium adolescentis)の増殖の比較を図示している。

【図16】グルコース、ラクトース、GOS1(95%)およびGOS2(90%)上でのB.シュードロンガムNCK20383の増殖の比較を図示している。

【図17】グルコース、GOS1(95%)、GOS2(90%)およびラクトース上での4種のビフィドバクテリウム菌株の増殖の比較を図示している。

【図18】糖質を添加していない培地(対照)もしくは2%グルコースを添加した培地、GOS1(95%)またはGOS2(90%)中での3種の大腸菌(Escherichia coli)菌株の増殖を図示している。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

1. 概説

本明細書では、それを必要とする対象におけるラクトース不耐症の症状の軽減のため、および全般的な胃腸(GI)の健康状態を改善するために有用な方法、組成物、キットおよびビジネス手法を説明する。ラクトース不耐症の症状には、ガス、胸やけ、胃もたれ、膨満、鼓腸、下痢、腹痛、腹部痙攣、悪心または嘔吐が含まれる。また、GIと関係のある軽微な消化器障害には、偶発性の膨満、下痢、便秘、ガス、胸やけまたは胃もたれが含まれる。本明細書に記載される方法および組成物は、例えば、結腸の順応を通じて、これらの症状の1つまたは複数を軽減または解消するために有用である可能性がある。ラクトース吸収不良が存在する場合には、フルクトースおよびソルビトールの吸収不良の頻度も高い。本明細書に記載される方法および組成物は、ラクトース、フルクトースまたはソルビトールなどのサッカリドまたは糖質の吸収不良を軽減または解消するためにも有用である可能性がある。

【0016】

記載される方法の1つの局面において、症状の軽減または解消は、病状の治療が完結した後も持続する。したがって、記載される方法は継続的に用いられる必要はなく、そうではなくて、不連続的な期間にわたって利用して、その後中断することができる。これらの方法のもう1つの局面において、症状の軽減または解消は一時的であってもよく、ある時間が経過した後、症状が再び出現した時に、本明細書に記載された方法の効果を維持するために治療の投与を行うことができる。これらの方法のさらにもう1つの局面において、記載された方法の投与は、ラクトース不耐症の症状を軽減するため、および全般的な胃腸(GI)の健康状態を改善するために定期的に行うことができる。

【0017】

もう1つの局面においては、ラクトース不耐症の治療、ラクトース不耐症の症状の軽減、および全般的な胃腸(GI)の健康状態の改善のために有用な、プレバイオティック組成物を含む組成物および方法が提供される。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、ヒト消化器系によって難消化性である1種類または複数種類のサッカリド(本明細書では互換的に糖質または糖とも称する)を含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、本質的に、ヒト消化器系によって難消化性であるサッカリドからなる。1つの態様において、1種類または複数種類のサッカリドは、重合度(DP)が2~20であるオリゴサッカリドである。1つの態様において、重合度は2(例えば、図10参照)、3(例えば、図10参照)、4(例えば、図10参照)、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20でありうる。もう1つの態様において、1種類または複数種類の

10

20

30

40

50

サッカリドは、重合度が10を上回るポリサッカリドである。もう1つの態様において、サッカリドは、難消化性のオリゴサッカリドまたはポリサッカリドの混合物である。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、1種類または複数種類の消化可能なサッカリド、および1種類または複数種類の難消化性のオリゴサッカリドまたはポリサッカリドを含む。1つの態様において、サッカリドは、ジサッカリド、トリサッカリド、テトラサッカリド、ペンタサッカリド、ヘキササッカリド、ヘプタサッカリド、オクタサッカリド、ノナサッカリドまたはデカサッカリドなどのオリゴサッカリドである。ヒトによって難消化性であるサッカリドには、トランスガラクトオリゴサッカリド、ガラクト-オリゴサッカリド、ラクツロース(図1)、ラフィノース(図2)、スタキオース(図3)、ラクトスクロース、フルクト-オリゴサッカリド、イソマルトオリゴサッカリド、キシロオリゴサッカリド、パラチノースオリゴサッカリド、ジフルクトース無水物III、ソルビトール、マルチトール、ラクチトール、還元パラチノース、セルロース、 α -グルコース、 β -ガラクトース、 α -フルクトース、ベルバスコース、ガラクチノールおよび α -グルカン、グアーガム、ペクチン、高ナトリウムアルギネートおよびカラゲナンが非限定的に含まれる。

10

20

30

40

50

【0018】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、イヌリン(図4)、フルクト-オリゴサッカリド(FOS)、ラクツロース、ガラクト-オリゴサッカリド(GOS)、ラフィノースまたはスタキオースであるサッカリドを含む。もう1つの態様において、サッカリドはヒト消化器系によって難消化性であるオリゴサッカリドであり、少なくとも1つの β -グリコシド(例えば、 β -ガラクトシドまたは β -グルコシド)結合を含んでおり、それを必要とする対象に与えられた場合にラクトース消化を誘導すると考えられる。1つの態様において、それを必要とする対象はヒトである。もう1つの態様において、サッカリドはヒト消化器系によって難消化性であるオリゴサッカリドであり、細菌によって消化されうる少なくとも1つの β -グリコシド(例えば、 β -ガラクトシドまたは β -グルコシド)結合を含む。1つの態様において、細菌はプロバイオティクスである。1つの態様において、サッカリドはヒト消化器系によって難消化性であるオリゴサッカリドであり、少なくとも1つの β -グリコシド結合を含む。1つの態様において、細菌は乳酸菌またはビフィズス菌である。1つの態様において、サッカリドはGOSである。

【0019】

もう1つの態様において、サッカリドはヒト消化器系によって難消化性であるオリゴサッカリドであり、少なくとも1つの β -グリコシド(例えば、 β -ガラクトシドまたは β -グルコシド)結合を含んでおり、それを必要とする対象に与えられた場合にラクトース消化を誘導すると考えられる。1つの態様において、それを必要とする対象はヒトである。もう1つの態様において、サッカリドはヒト消化器系によって難消化性であるオリゴサッカリドであり、細菌によって代謝されうる少なくとも1つの β -グリコシド(例えば、 β -ガラクトシドまたは β -グルコシド)結合を含む。1つの態様において、細菌はプロバイオティクスである。1つの態様において、細菌は乳酸菌またはビフィズス菌である。1つの態様において、サッカリドはGOSである。

【0020】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は少なくとも1つの難消化性サッカリドを含み、かつ任意で1種類または複数種類の消化可能なサッカリドまたはオリゴサッカリドを含む。消化可能なサッカリドとは、ヒト消化器系によって消化可能なものことである。1つの態様において、1種類または複数種類の消化可能なサッカリドは、ラクトース、ガラクトースまたはグルコースである。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物はラクトースを含まない。1つの態様において、プレバイオティック組成物はプロバイオティック細菌を全く含まない。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物はプロバイオティック細菌の少なくとも1つの菌株を含む。

【0021】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、大腸内の β -ガラクトシダーゼ活性

を高めるオリゴサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、大腸内のプロバイオティック活性の量を増加させるオリゴサッカリドを含む。

【0022】

II. プレバイオティクス

プレバイオティクス (prebiotic) とは、摂取した場合に、限られた数の常在細菌の好都合な増殖または活性を選択的に刺激することにより、宿主に対して有益な生理的効果をもたらす難消化性の物質のことである (Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995 Jun; 125(6):1401-12)。プレバイオティクスは一般にヒトによって難消化性または本質的に難消化性であり、腸内でのプロバイオティック細菌の増殖を助長するように、腸内でのプロバイオティック細菌の接着を増大させるように、病原体を退去させるように、または発酵可能な用量の糖質をプロバイオティック細菌 (共生的) もしくは選択された片利共生細菌に与えて、それらの微生物集団 (特に乳酸菌およびビフィズス菌) の胃腸管内でのレベルを高めるように作用するサッカリドである。プレバイオティクスはヒト宿主によって難消化性であるサッカリドであってよく、食物中の難消化性繊維として作用することができる。この難消化性は、ヒトが、プレバイオティックオリゴサッカリドが消化管を通過して移動する際にその一部またはすべてを分解する酵素を持たないことが理由である。プレバイオティクスが小腸および結腸に到達すると、プレバイオティクスを消化することのできる1種類または複数種類の酵素をコードする細菌が、プレバイオティクスを、細菌が利用することのできる単純な糖へと分解することができる。例えば、ビフィズス菌および乳酸菌はプレバイオティックサッカリドを消化することが報告されている。

10

20

【0023】

適したプレバイオティクスには、糖質、糖質モノマー、糖質オリゴマーまたは糖質ポリマーのうち1種類または複数種類が含まれる。1つの態様において、プレバイオティクスは難消化性でない (non-non-digestible) サッカリドであり、これには難消化性でないモノサッカリド、難消化性のオリゴサッカリドまたは難消化性でないポリサッカリドが含まれる。1つの態様において、オリゴサッカリドもしくはポリサッカリドの糖単位は、単一の直鎖として連結されてもよく、または1つもしくは複数の側枝を有する鎖であってもよい。オリゴサッカリドまたはポリサッカリドの長さは、供給源によってさまざまでありうる。1つの態様において、鎖の中に少量のグルコースが含まれてもよい。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は部分的に加水分解されていてもよく、または一次オリゴサッカリドの構成成分である個別の糖モイエティーを含んでもよい。

30

【0024】

1つの態様において、本明細書に記載されたプレバイオティック組成物は、本質的に、1種類または複数種類の難消化性サッカリドからなる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、本質的に、1種類または複数種類の難消化性オリゴサッカリドからなる。1つの態様において、難消化性オリゴサッカリドはGOSである。他の態様において、本明細書に記載された組成物は、本質的に難消化性GOSからなり、1種類または複数種類のプロバイオティック微生物を含まない。

【0025】

1つの態様において、本発明のプレバイオティック組成物は、対象が発酵可能な糖質に耐える能力を高めることが知られている微生物を含む結腸微生物叢が、プレバイオティック組成物の摂取を通じて定期的に維持または補給されることを可能にする。1つの態様において、腸管微生物叢および結腸微生物叢の順応は、腸管および結腸がガスを生成せずニラクトースを用いる能力を高める。胃腸管の微生物叢における順応性変化は、乳製品および他のラクトース含有組成物の消費による膨満、下痢、胃拡張、疼痛または鼓腸の軽減のために有用である。1つの態様において、ヒト対象の乳製品に対する耐性は、一般に、プレバイオティック組成物の定期的な摂取を通じて改善することができる。

40

【0026】

プレバイオティクスは、発酵を遅くする結腸細菌を増進することができる。例えば、FO

50

S、ネオシュガー（neosugar）またはイヌリンは、結腸における酸生成細菌、例えばラクトバシラス属（Lactobacillus）またはビフィドバクテリウム属（Bifidobacterium）に属する細菌などの増殖を増進することができる。例えば、アシドフィルス菌およびビフィズス菌は、結腸における病原性細菌の数を減らす上で役割を果たしうる。結腸pHおよび便増量に対するプレバイオティクスの効果などのそのほかの特性から、それらには食物繊維としての分類が与えられる。実験モデルにおいて、プレバイオティクスは必須ミネラルの生物学的利用能を改善することができる。繊維として、プレバイオティクスは消化を遅くすると考えられている。さまざまなガラクトタン類、ならびにサイリウム、グアー、カラゲーン、ゲランおよびコンニャクなどの糖質ベースのゴム類といった他のポリマーも、胃腸（GI）の健康状態を改善することが知られている。糖質であるラクツロースもGI健康状態を改善する。

10

【0027】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、ラクツロース、ラフィノース、スタキオース、ラクトスクロース、FOS（すなわち、オリゴフルクトースまたはオリゴフルクトタン）、イヌリン、イソマルトオリゴサッカリド、キシロ-オリゴサッカリド、パラチノースオリゴサッカリド、トランスガラクトシル化オリゴサッカリド（すなわち、トランスガラクト-オリゴサッカリド）、トランスガラクトシル化ジサッカリド、ダイズオリゴサッカリド（すなわち、ソイ（soy）オリゴサッカリド）、ゲンチオオリゴサッカリド、グルコオリゴサッカリド、ペクチン性オリゴサッカリド、パラチノース重縮合物、ジフルクトース無水物III、ソルビトール、マルチトール、ラクチトール、ポリオール、ポリデキストロース、還元パラチノース、セルロース、 α -グルコース、 β -ガラクトース、 α -フルクトース、ベルバスコース、ガラクチノールおよび α -グルカン、グアーガム、ペクチン、高、アルギン酸ナトリウム（high, sodium alginate）およびカラゲナン、またはそれらの混合物のうち1つまたは複数を含む。

20

【0028】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、1種類または複数種類の難消化性オリゴサッカリド、難消化性ポリサッカリド、遊離モノサッカリド、難消化性サッカリド、デンプンまたは非デンプン性ポリサッカリドの混合物を含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物のプレバイオティック構成成分はGOS組成物である。

【0029】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、それを必要とする対象における、腹部痙攣、鼓腸、胃痛、嘔吐、膨満、下痢、悪心、胃拡張および腸管痛を非限定的に含む、ラクトース不耐症またはラクトース消化障害に伴う1つまたは複数の症状を軽減または解消する。1つの態様において、対象は患者である。もう1つの態様において、対象はヒトである。もう1つの態様において、対象は非ヒト動物である。

30

【0030】

「約」という用語は、言及した数値表示 \pm 言及した数値表示の10%を意味する。

【0031】

「重量パーセント」という用語は、組成物中の構成成分の重量パーセントに言及して用いる場合、その組成物の全乾燥重量と比較した、その構成成分の重量のパーセンテージを意味する。

40

【0032】

A. オリゴサッカリドの構造

オリゴサッカリドは、還元末端にあるサッカリドが実際に還元糖であるか否かにかかわらず、還元末端および非還元末端を有すると一般にみなされる。一般に認められている命名法に従って、本明細書ではほとんどのオリゴサッカリドを、非還元末端を左側、還元末端を右側にして描写する。本明細書に記載されたほとんどのオリゴサッカリドは、非還元性サッカリドに関する名称または略号（例えば、GalまたはD-Gal）の前または後に、グリコシド結合の立体配置（または）、環結合、その結合にかかわる還元サッカリドの環の位置、さらに続いて還元サッカリドの名称または略号（例えば、GlcまたはD-Glc）を用

50

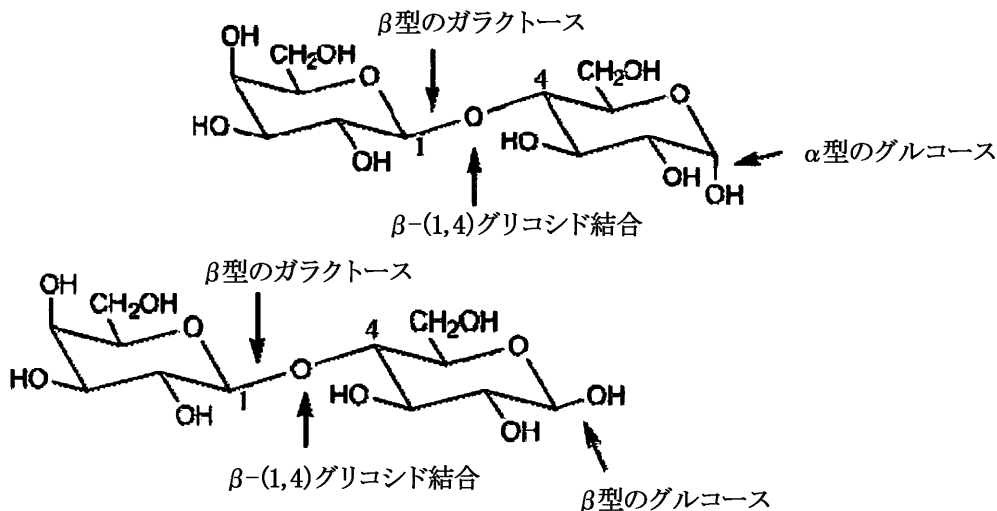
いて記載している。2つの糖単位間の結合（例えば、グリコシド結合、ガラクトシド結合、グルコシド結合）は、例えば、1,4、1 4または(1-4)として表現することができる。各サッカリドは、環状形態（すなわち、ピラノース形態またはフラノース形態）にある。例えば、ラクトースは、アセタル酸素架橋が配向にある（1-4）結合によって連結された環状形態のガラクトースおよびグルコースで構成されるジサッカリドである。ラクトースは、 β -D-ガラクトピラノシル-(1-4)- β -D-グルコピラノース、 β -D-Gal-(1-4)- β -D-Glcとして、またはGal (1-4)-Glcとして表現することができる。 α -ラクトースは、 α -D-ガラクトピラノシル-(1-4)- α -D-グルコピラノース、 α -D-Gal-(1-4)- α -D-Glcとして、またはGal (1-4)-Glcとして表現することができる。

10

【 0 0 3 3 】

FOSおよびGOSは両方とも難消化性サッカリドである。FOSおよびGOSに認められるが、ただしこれらには限定されないもののような、サッカリドのグリコシド結合のために、これらのプレバイオティクスは主として、胃内および小腸内で難消化性かつ非吸収性である（下記参照）。また、連結性GOS（ β -GOS）も、ヒト唾液アミラーゼによっては加水分解されないが、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（*Bifidobacterium bifidum*）および酪酸菌（*Clostridium butyricum*）によって使用されうる（Yamashita A. et al. (2004) J. Appl. Glycosci. 51:115-122）。FOSおよびGOSは、プロバイオティック微生物および片利共生微生物がそれらのオリゴサッカリドを代謝しうる場合を除き、ほとんど無傷のまま小腸を通過して大腸（結腸）に入ることができる。

20



30

【 0 0 3 4 】

B. GOS

1. 序論

GOS（ガラクト-オリゴサッカリド、ガラクトオリゴサッカリド、トランス-オリゴサッカリド（TOS）、トランス-ガラクト-オリゴサッカリド（TGOS）およびトランスガラクトオリゴサッカリドとしても知られる）は、主としてグルコースを末端とし、または時にガラクトース分子を末端とし、さまざまな重合度（一般にDPは2~20の間）および結合のタイプを有する、ガラクトース分子のオリゴマーまたはポリマーである。1つの態様において、GOSはガラクトース分子およびグルコース分子を含む。もう1つの態様において、GOSはガラクトース分子のみを含む。1つのさらなる態様において、GOSは[β -D-Gal-(1-6)]_n- β -D-Gal-(1-4)- β -D-Glcの形態のガラクトース含有オリゴサッカリドであり、式中、nは2~20である。もう1つの態様において、GOSはGlc 1-4-[β -D-Gal 1-6]_nの形態のガラクトース含有オリゴサッカリドであり、式中、n=2~20である。もう1つの態様において、GOSは β -D-Glc(1-4)-[β -D-Gal-(1-6)-]_nの形態であり、式中、n=2~20である。Galはガラクトピラノース単位であり、Glc（またはGlu）はグルコピラノース単位である。

40

【 0 0 3 5 】

50

1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS関連化合物を含む。GOS関連化合物は以下の特性を有しうる：a)「ラクトース」モイエティー；例えば、gal-gluモイエティーおよび任意の重合価（polymerization value）もしくは結合のタイプを有するGOS；またはb)ヒト胃腸管において「ラクトース発酵性」微生物に対して刺激性である；例えば、ラフィノース（gal-fru-glu）は、乳酸菌およびビフィズス菌の両方に対して刺激性である「関連」GOS化合物である。

【0036】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は重合度の低いGOSを含む。1つの態様において、重合度の低いGOSを含むプレバイオティック組成物は、プロバイオティック性で優良な片利共生細菌の増殖を、重合度の高いGOSを含む同量のプレバイオティック組成物よりも上回る程度で増大させる。1つの態様において、重合度の低いGOSを高率に含むプレバイオティック組成物は、プロバイオティック性で有益な片利共生細菌の増殖を、重合度の低いGOSを低率に含む同量のプレバイオティック組成物よりも上回る程度で増大させる。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、重合度が20未満、例えば10未満、9未満、8未満、7未満、6未満、5未満、4未満または3未満などであるGOSを含む。もう1つの態様において、重合度の低いGOSを含むプレバイオティック組成物は、対象の胃腸管におけるプロバイオティック性の、および/または有益な、片利共生微生物の増殖を増大させる。

【0037】

2. GOSの合成

GOSはヒトおよびウシの母乳中に認められる。GOSは、酵素 α -ガラクトシダーゼのトランスガラクトシラーゼ活性を利用して、ラクトースシロップから生成させることができる（Crittenden, (1999) Probiotics: A Critical Review. Tannock, G. (ed) Horizon Scientific Press, Wymondham, pp. 141-156）。 α -D-ガラクトシダーゼは、ラクトースの α -D-ガラクトシド結合の加水分解を触媒してD-グルコースおよびD-ガラクトースを生じさせるだけでなく、 α -D-ガラクトシドのD-ガラクトシル基をヒドロキシル化アクセプター上に移行させるトランスガラクトシル化反応も遂行することができる。例えば、ラクトースまたは別の糖質などの α -D-ガラクトシドが存在する場合には、D-ガラクトース単位とアクセプターとの間に新たなグリコシド結合を得ることが可能である。また、トランスガラクトシル化反応後のGOS混合物中に、ラクトースなどの出発ガラクトシドが存在することもある。本明細書で用いる場合、GOSは、グリコシド、および α -ガラクトシダーゼのトランスガラクトシル化反応から生成された1種類または複数種類のサッカリドを含む。したがって、GOSには、トランスガラクトシル化されたオリゴサッカリド（すなわち、トランスガラクト-オリゴサッカリド）またはトランスガラクトシル化されたジサッカリドなどが含まれる。生成されるオリゴサッカリドのDPはさまざまであってよく、酵素の源に応じて、典型的には2~20である。1つの態様において、GOS組成物は、DPの範囲が2~6である1種類または複数種類のサッカリド（すなわち、ジサッカリドからヘキササッカリドまで）の配合物である。もう1つの態様において、GOS組成物は、DPの範囲が2~8である1種類または複数種類のサッカリド（すなわち、ジサッカリドからオクタサッカリドまで）の配合物である。もう1つの態様において、GOS組成物は、DPの範囲が8を上回る1種類または複数種類のサッカリドの配合物である。さらにもう1つの態様において、GOS組成物は、DPの範囲が9~15である1種類または複数種類のサッカリドの配合物である。もう1つの態様において、GOS組成物は、DPが1である、DPの範囲が2~6である、DPの範囲が6~8である、およびDPの範囲が8を上回る、1種類または複数種類のサッカリドの配合物である。

【0038】

3. GOS結合

GOS中に認められる個々の糖単位の間には、 α -(1-6)、 α -(1-4)、 α -(1-3)および α -(1-2)結合が含まれる。 α -(1-3)結合は α -(1-6)結合または α -(1-4)結合よりも頻度が少ない。1つの態様において、GOSは、 α -(1-4)グリコシド結合を介して末端グルコピラノシル残基と連結した、いくつかの α -(1-6)結合性または α -(1-4)ガラクトピラノシル単

10

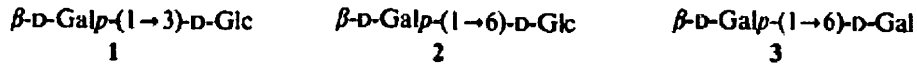
20

30

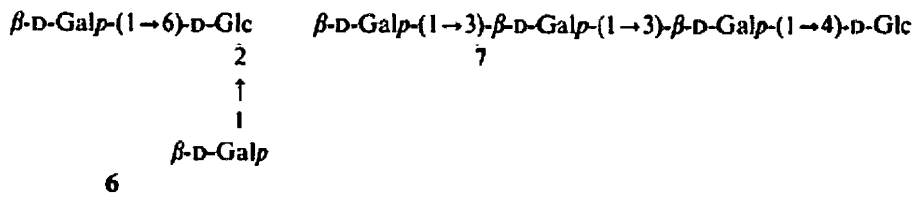
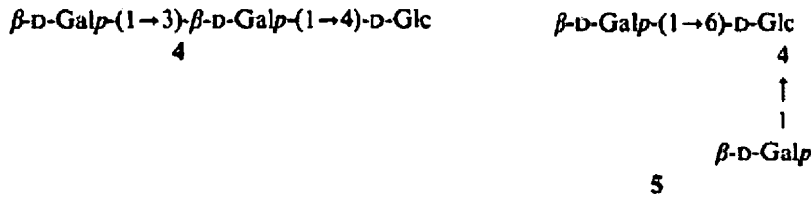
40

50

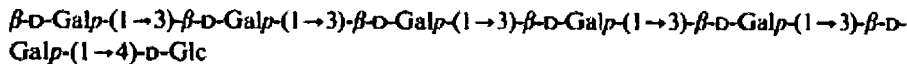
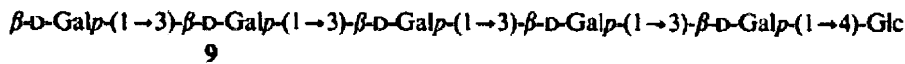
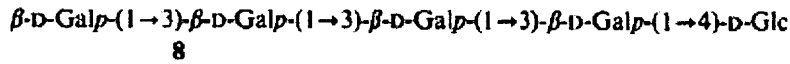
位を含む。もう1つの態様において、GOSは、 β -(1-4)グリコシド結合を介して末端グルコピラノシル残基と連結した、いくつかの β -(1-6)結合性または β -(1-4)ガラクトピラノシル単位を含む。もう1つの態様において、トランスガラクトシル化によって生成されるGOSは、 β -D-ガラクトピラノシル-(1-3)結合を含む。1つの態様において、GOSは分枝サッカリドである。分枝オリゴサッカリドは、トランスガラクトシル化反応の人工産物として生成される。もう1つの態様において、GOSは直鎖状サッカリドである。非限定的なGOSの例には、以下に示すものが含まれる：



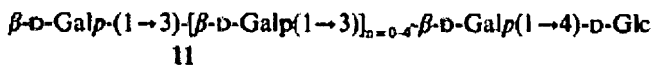
10



20



30



【 0 0 3 9 】

-ガラクトシダーゼの源は、トランスガラクトシル化反応によるGOS最終生成物を決定づける可能性がある。例えば、ストレプトコッカス・サーモフィラス (Streptococcus thermophilus) 由来の β -ガラクトシダーゼは、Gal (1-6)Glc、Gal (1-3)Glc、Gal (1-2)GlcおよびGal (1-6)Galを含む、トランスガラクトシル化ジサッカリドの一群を生成させることができる (Matsumoto et al., (1992), Chapter 5: Galactooligosaccharides, in Japanese Technology Reviews, ed. by Karbe, I., Gordon and Breach, NY, pp. 90-160)。トランスガラクトシル化オリゴサッカリド (TOS) は、ニホンコウジカビ (Aspergillus oryzae) 由来の β -ガラクトシダーゼから生成させることができ (Tanaka et al., (1983) Bifidobacteria Microflora, 2, 17-24)、これはトリ-、テトラ-、ペンタ-およびヘキサ-GOSからなる。もう1つの態様において、GOSはニホンコウジカビおよびサーモフィルス菌由来の β -ガラクトシダーゼを用いて調製され (Ito et al., (1990), Microbial Ecology in Health and Disease, 3, 285-292)、これは36%のトリ-、テトラ-、ペンタ-およびヘキサ-GOS、16%のジサッカリドガラクトシル-グルコースおよびガラクトシル-ガラクトース、38%のモノサッカリドおよび10%のラクトースを含む。

40

【 0 0 4 0 】

1つの態様において、ビフィドバクテリウム・ビフィダムの1つの菌株 (例えば、アクセ

50

ッション番号NCIMB 41171)は、ラクトースを、ジサッカリドGal (1-6)Gal、Gal (1-6)-Gal (1-4)-GlcおよびGal (1-3)-Gal (1-4)-Glcから選択される少なくとも1つのトリサッカリド、テトラサッカリドGal (1-6)-Gal (1-6)-Gal (1-4)-GlcならびにペンタサッカリドGal (1-6)-Gal (1-6)-Gal (1-6)-Gal (1-4)-Glcを含むGOS混合物に変化するガラクトシダーゼ活性を生じる。1つの態様において、GOS組成物は、10~45% w/vのジサッカリド、10~45% w/vのトリサッカリド、10~45% w/vのテトラサッカリドおよび10~45% w/vのペンタサッカリドの混合物である。

【0041】

もう1つの態様において、GOS組成物は、20~28重量%の(1-3)結合、20~25重量%の(1-4)結合および45~55重量%の(1-6)結合を含む、オリゴサッカリドの混合物である。1つの態様において、GOS組成物は、26重量%の(1-3)結合、23重量%の(1-4)結合および51重量%の(1-6)結合を含む、オリゴサッカリドの混合物である。

10

【0042】

-GOS(結合GOSまたは連結性GOSとも呼ばれる)は、-ガラクトピラノシル基を有するオリゴサッカリドである。-GOSは、サッカリド単位間に少なくとも1つのグリコシド結合を含む。-GOSは一般に、-(Gal)_nによって表される(nは通常、整数2~10を表す)または-(Gal)_nGlc(nは通常、整数1~9を表す)。その例には、-ガラクトシルグルコース、-ガラクトピオース、-ガラクトトリオース、-ガラクトテトラオースおよびより高次のオリゴサッカリドの混合物が含まれる。そのほかの非限定的な例には、メリピオース、マンニトリオース(manninootriose)、ラフィノース、スタキオース、テンサイから産生されうる類似のもの、ダイズオリゴサッカリドなどが含まれる。

20

【0043】

市販の、および酵素合成された-GOS生成物も、本明細書に記載された組成物のために有用である。酵素による-GOSの合成は、ガラクトース、ガラクトース含有物質またはグルコースを基質として用いる-Gラクトシダーゼの脱水縮合反応を利用して行われる。ガラクトース含有物質には、ガラクトース含有物質の加水分解物、例えば、-ガラクトシダーゼをラクトースに作用させることによって得られるガラクトースおよびグルコースの混合物などが含まれる。グルコースをガラクトースと別個に混合し、基質として-Gラクトシダーゼとともに用いることもできる(例えば、WO 02/18614号を参照)。-GOSを調製する方法は記載されている(例えば、EP1514551号およびEP2027863号を参照)。

30

【0044】

1つの態様において、GOS組成物は、-GOSであるサッカリド、および-Gラクトシダーゼを用いるトランスガラクトシル化によって生成されるサッカリドの混合物を含む。もう1つの態様において、GOSは-GOSを含む。もう1つの態様において、-GOSは、10%~100重量%の-(Gal)₂を含む。1つの態様において、GOSは、-ガラクトシダーゼを用いるトランスガラクトシル化によって生成されるサッカリドのみを含む。

【0045】

1つの態様において、GOS組成物は、結合および結合を有するGOSを含みうる。

【0046】

4. GOSサッカリド単位の組成

40

1つの態様において、GOS組成物は、1~20重量%のジ-サッカリド、1~20重量%のトリ-サッカリド、1~20重量%のテトラ-サッカリド、および1~20重量%のペンタ-サッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。もう1つの態様において、GOS組成物は、本質的に、1~20重量%のジサッカリド、1~20重量%のトリ-サッカリド、1~20重量%のテトラ-サッカリドおよび1~20重量%のペンタ-サッカリドからなる、オリゴサッカリドの混合物である。1つの態様において、GOS組成物は、1~20重量%のDPが1~3のサッカリド、1~20重量%のDPが4~6のサッカリド、1~20重量%のDPが7~9のサッカリド、および1~20重量%のDPが10~12のサッカリド、1~20重量%のDPが13~15のサッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。

【0047】

50

もう一つの態様において、GOS組成物は、DPが2:3:4:5:6であるサッカリドが1:1:1:1:1の比である。一つの態様において、GOS組成物は、DPが1:2:3:4:5:6であるサッカリドが1:2:3:2:1:1の比である。もう一つの態様において、GOS組成物は、DPが3:4:5であるサッカリドが(12~13):(4~5):1の比である。一つの態様において、GOS組成物は、DPが3:4:5であるサッカリドが12.3:4.8:1の比である。一つの態様において、GOS組成物は、DPが2:3:4:5であるサッカリドが(8~10):(10~15):(4~6):(1~3)の比である。

【0048】

もう一つの態様において、GOS組成物は、50~55重量%のジ-サッカリド、20~30重量%のトリ-サッカリド、10~20重量%のテトラ-サッカリドおよび1~10重量%のペンタ-サッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。一つの態様において、GOS組成物は、52重量%のジ-サッカリド、26重量%のトリ-サッカリド、14重量%のテトラ-サッカリドおよび5重量%のペンタ-サッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。

10

【0049】

もう一つの態様において、GOS組成物は、45~55重量%のトリ-サッカリド、15~25重量%のテトラ-サッカリド、1~10重量%のペンタ-サッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。もう一つの態様において、GOS組成物は、49.3重量%のトリ-サッカリド、19重量%のテトラ-サッカリド、4重量%のペンタ-サッカリドを含む、オリゴサッカリドの混合物である。

【0050】

もう一つの態様において、GOS組成物は、2~5重量%のトリ-~ヘキサ-サッカリドの混合物、25~35重量%のGal (1-6)Glc、5~15重量%のGal (1-3)Glc、5~15重量%のGal (1-2)Glc、25~30重量%のGal (1-6)Gal、および1~5重量%のGal (1-3)Galを含む、オリゴサッカリドの混合物であり、任意で1種類または複数種類の消化可能なサッカリドまたはオリゴサッカリドをさらに含む。もう一つの態様において、GOS組成物は、3.9重量%のトリ-~ヘキサ-サッカリドの混合物、32.6重量%のGal (1-6)Glc、7.6重量%のGal (1-3)Glc、9.4重量%のGal (1-2)Glc、27.2重量%のGal (1-6)Gal、および2.5%のGal (1-3)Galを含む、オリゴサッカリドの混合物であり、任意で1種類または複数種類の消化可能なサッカリドまたはオリゴサッカリドをさらに含む。消化可能なサッカリドまたはオリゴサッカリドとは、ヒト消化器系によって消化されうる糖質のことであり、これにはラクトース、ガラクトースまたはグルコースが非限定的に含まれる。一つの態様において、GOS組成物中に認められる消化可能なサッカリドには、ラクトース、ガラクトースまたはグルコースが含まれる。もう一つの態様において、GOS組成物は、難消化性オリゴサッカリドおよびラクトース、グルコースまたはガラクトースの混合物である。もう一つの態様において、GOS組成物は、62重量%のオリゴサッカリドおよび38%の消化可能なサッカリドで構成される。

20

30

【0051】

5. GOSおよび検糖測定

もう一つの態様において、GOS組成物はオリゴサッカリドの混合物を含み、ここで組成物は少なくとも約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100ブリックス度の検糖測定値を有する。もう一つの態様において、GOS組成物はオリゴサッカリドの混合物を含み、ここで組成物は約50~100、50~80、60~80または70~80ブリックス度の検糖測定値を有する。もう一つの態様において、GOS組成物は約72~78ブリックス度の検糖測定値を有する。例えば、GOS組成物は約93%を上回るGOSを含み、75ブリックス度という検糖度を有することができる。もう一つの態様において、GOS組成物は約93%を上回るGOS、約5%未満の消化可能なサッカリド(ラクトース、グルコースおよびガラクトースなど)を含み、75ブリックス度という検糖度を有することができる。さらにもう一つの態様において、GOS組成物は約93%を上回るGOS、約5%未満の消化可能なサッカリド、約10ppm未満の重金属、0.1%未満の硫酸塩灰分を含み、75±ブリックス度という検糖測定値を有することができる。

40

【0052】

50

6. プレバイオティック組成物におけるGOSのパーセンテージおよび量

もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は1~100重量%のGOSを含む。GOSの重量パーセンテージとは、GOS組成物の全乾燥重量に比してのGOSの重量のことを指す。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約1重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約5重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約10重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約20重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約30重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約40重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約50重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約60重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約70重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は72.3重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約80重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約85重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約90重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約91重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約92重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約93重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約94重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約95重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約96重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約97重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約98重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約99重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約100重量%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は0.1%~100%のGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約

- 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%, 99.5 %, または 100%

の重量%のGOSを含む。GOSの重量パーセンテージとは、プレバイオティック組成物またはGOS組成物の全乾燥重量に比してのGOSの重量のことを指す。

【 0 0 5 3 】

もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組

10
20
30
40
50

成物は約

90%, 90.1%, 90.2%, 90.3%, 90.4%, 90.5%, 90.6%, 90.7%,
 90.8%, 90.9%, 91%, 91.1%, 91.2%, 91.3%, 91.4%, 91.5%, 91.6%, 91.7%, 91.8%, 91.9%, 92%,
 92.1%, 92.2%, 92.3%, 92.4%, 92.5%, 92.6%, 92.7%, 92.8%, 92.9%, 93 %, 93.1%, 93.2%, 93.3%,
 93.4%, 93.5%, 93.6%, 93.7%, 93.8%, 93.9%, 94%, 94.1%, 94.2%, 94.3%, 94.4%, 94.5%, 94.6%,
 94.7%, 94.8%, 94.9%, 95%, 95.1%, 95.2%, 95.3%, 95.4%, 95.5%, 95.6%, 95.7%, 95.8%, 95.9%,
 96%, 96.1%, 96.2%, 96.3%, 96.4%, 96.5%, 96.6%, 96.7%, 96.8%, 96.9%, 97%, 97.1%, 97.2%,
 97.3%, 97.4%, 97.5%, 97.6%, 97.7%, 97.8%, 97.9%, 98%, 98.1%, 98.2%, 98.3%, 98.4%, 98.5%,
 98.6%, 98.7%, 98.8%, 98.9%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%,
 99.9%, 100%

10

の重量%のGOSを含む。GOSの重量パーセンテージとは、プレバイオティック組成物またはGOS組成物の全乾燥重量に比してのGOSの重量のことを指す。

【0054】

もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約1~90%、約10~90%、約20~90%、約30~90%、約40~90%、約40~80%、約40~70%、約40~60%、約40~50%、約50~90%、約50~80%、約50~70%、約50~60%、約60~90%、約60~80%、約60~70%、約70~90%、約70~80%、約70~90%、約70~80%、約80~90%、約90~96%、約93~96%、約93~95%、約94~98%、約93~99%または約90~100重量%のGOSを含む。GOSの重量パーセンテージとは、プレバイオティック組成物またはGOS組成物の全乾燥重量に比してのGOSの重量のことを指す。

20

【0055】

もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は0.01~20gのGOS組成物、例えば約

0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9,
 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13,
 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, または約20g

30

などのGOS組成物を含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は約0.1~2gのGOS組成物を含む。

【0056】

プレバイオティック製品は、腸内でのビフィズス菌の増殖を増進することによって腸内の健康状態を改善するためのGOSを含みうる。一つの態様において、乳酸菌およびビフィズス菌によるGOS組成物の代謝は、有機酸、および腸内病原体を阻害する他の作用物質を生じる。もう一つの態様において、GOS組成物は、それを利用しうる腸内の生物体に対して選択優位性を与える。もう一つの態様において、GOS組成物は腸内の細菌に対する抗付着物質(anti-adhesive)として作用する。もう一つの態様において、オリゴサッカリドの混合物は、病原体または病原体によって産生された毒素の腸壁への付着を防止する医薬の調製のために有用である。

40

【0057】

一つの態様においては、腸内での発酵が遅くなるかまたは胃腸の健康状態が改善されるように、プロバイオティクスの増殖を増進するために有効な適した量のプレバイオティック組成物を含む組成物が提供される。一つの態様において、プレバイオティクスは、1回分当たり約1mg~約20g、または約1mg~約15g、または約1mg~約10g、または約1mg~約5g、または約2mg~約1000mg、または約2mg~約500mg、または約2mg~約200mg、または約2mg~約100mg、または約2mg~約50mg、または約2mg~約20mg、または約5mg~約10mg、または約5、6、7、7.5、8、9もしくは10mg、または約0.25g~約1.7gの量で投与することができる。もう一つの態様において、プレバイオティクスは、1回分当たり約1g、約2g、約3g、約4g

50

、約5g、約6g、約7g、約8g、約9g、約10g、約11g、約12g、約13g、約14g、約15g、約16g、約17g、約18g、約19g、または約20gの量で投与することができる。もう一つの態様において、用いるプレバイオティクスは、1回分当たり約0.1g～約15g、または約0.1g～約1g、または約0.1g～約0.5g、または約0.1g～約2g、または約0.5g～約1g、または約0.2g～約1g、または約1g～約5g、または約1g～約15gであってよい。一つの態様においては、プレバイオティクスの最小有効量を用いる。プレバイオティクスは、プレバイオティック組成物の約0.5%～約100重量%であってよい。

【0058】

一つの態様において、プレバイオティック組成物（例えば、GOS）は、約1mg～約25g、または約1mg～約5g、または約1mg～約1000mg、または約1mg～約500mg、または約1mg～約200mg、または約1mg～約100mg、または約1mg～約50mg、または約2mg～約20mg、または約5mg～約10mg、または約5、6、7、7.5、8、9もしくは10mgの用量で投与することができる。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は約7.5mgの用量で用いられる。一つの態様において、対象に投与するプレバイオティック組成物の用量は、約1gから約10gまでに時間をかけて増やすことができる。一つの態様において、プレバイオティック組成物の初期用量は1～3グラムであってよい。この用量を、最終用量が約10gのGOSとなるように、ある時間（例えば、数日間または1週間）をかけて増やすことができる。

10

【0059】

7. GOS、およびGOS組成物の他の構成成分

表1は、96.8%のGOS組成物の分析試験成績書からのデータを含み、これはGOS組成物を含むプレバイオティック組成物中に存在しうる他の構成成分を示している。

20

【0060】

（表1）分析試験成績書

試験	結果
乾燥物質の屈折率測定値	76.5°BxRDS
GOS純度	96.8 %
関連物質	
ラクトース	2.0 %
グルコース	<0.1 %
ガラクトース	1.1 %
密度	1,383 g/ml
色度 (420nm)	0.041 A.U.
溶液の外観	清澄
pH (10% 溶液)	5.8
コンダクタンス (10% 溶液)	22.7 μ S/cm
粘度	7295 cP
有機揮発性不純物	
メタノール	17.0 ppm
エタノール	< 10 ppm
重金属 (Pb ²⁺)	< 10 ppm
硫酸塩灰分	0.07 %
比旋光度	+44.6 °
T.A.M.C. (好気性微生物の総数)	40 cfu/ml
T.Y.M.C. (酵母および 糸状菌類を合わせた総数)	5 cfu/ml
サルモネラ菌	存在せず cfu/10 ml
大腸菌	存在せず cfu/ml

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約70重量%のGOS、約3重量%の水分、約30重量%の他のサッカリド、約0.1重量%の灰分、約1ppmの重金属（例えば、Pb）および約1ppmのヒ素（As₂O₃）を含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約70～75重量%のGOS、約1～3重量%の水分、約20重量%のラクトース、1重量%未満のグルコース、1重量%未満のガラクトース、約0.1重量%の灰分、約1ppmの重金属（例えば、Pb）および約1ppmのヒ素（As₂O₃）を含む。

【 0 0 6 2 】

もう1つの態様において、GOS組成物はGOS、および水または消化可能なサッカリドの1種類または複数種類を含む。1つの態様において、GOS組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素または鉛など）を含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。もう1つの態様において、GOS組成物は約0.10%未満の硫酸塩灰分を含み、これには約0.9%未満、0.8%未満、0.7%未満、0.6%未満、0.5%未満、0.4%未満、0.3%未満、0.2%未満または0.1%未満の硫酸塩灰分が非限定的に含まれる。もう1つの態様において、GOS組成物は、約90%を上回るGOS、約5%未満の消化可能なサッカリド、約10ppm未満の重

金属、および約0.10%未満の硫酸塩灰分を含みうる。もう一つの態様において、GOS組成物は、約5000ppm未満のエタノールおよび約3000ppm未満のメタノールを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は、約100 cfu/g未満の細菌数および約10 cfu/g未満の糸状菌数を有する。

【0063】

1つの態様において、GOS組成物は、約1~90%、約10~90%、約20~90%、約30~90%、約40~90%、約40~80%、約40~70%、約40~60%、約40~50%、約50~90%、約50~80%、約50~70%、約50~60%、約60~90%、約60~80%、約60~70%、約70~90%、約70~80%、約70~90%、約70~80%、約80~90%、約92~100%、約93~99%、約94~98%、約92~96%、約93~96%または約93~95重量%のGOS、および約10ppm未満の重金属、および約0.10%未満の硫酸塩灰分を含む。プレバイオティック組成物中またはGOS組成物中のさまざまな構成成分の量を決定するためには、標準的な分析方法を用いることができ、これにはHPLC、比色法（例えば、硫化ナトリウム比色法）または分光光度法（例えば、原子吸光分光光度法）などがあるが、これらには限定されない。

10

【0064】

もう一つの態様において、約A₄₂₀でのGOS組成物の吸光度は約0.3 AU~約0.6 AUであってよい。もう一つの態様において、GOS組成物のpHは約3~約7であってよい。1つの態様において、GOS組成物のコンダクタンスは約100 μS/cm未満であってよい。

【0065】

図11は、高純度GOS組成物の1つの態様の試料のHPLCクロマトグラフを図示している。

20

【0066】

8. GOSおよび消化可能なサッカリド

1つの態様において、GOS組成物は、約1~5%の消化可能なサッカリド、例えばラクトース、グルコースまたはガラクトースなどを含みうる。もう一つの態様において、GOS組成物は約0.001~約1%のグルコースまたは約0.01~約0.1%のグルコースを含みうる。もう一つの態様において、GOS組成物は約0.1%のガラクトース~約2%のガラクトースを含みうる。もう一つの態様において、GOS組成物の密度は約1200~約1500g/mLであってよい。

【0067】

1つの態様において、GOS組成物は、約1~90%、約1~80%、約1~70%、約1~60%、約1~50%、約1~40%、約40~90%、約40~80%、約40~70%、約40~60%、約40~50%、約50~90%、約50~80%、約50~70%、約50~60%、約60~90%、約60~80%、約60~70%、約70~90%、約70~80%、約70~90%、約70~80%、約80~90%、約90~96%、約93~96%、約93~95%、約94~98%、約93~99%または約92~100重量%のGOS、および難消化性サッカリドを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOS組成物を含み、ここでGOS組成物は約1~90%、約1~80%、約1~70%、約1~60%、約1~50%、約1~40%、約40~90%、約40~80%、約40~70%、約40~60%、約40~50%、約50~90%、約50~80%、約50~70%、約50~60%、約60~90%、約60~80%、約60~70%、約70~90%、約70~80%、約70~90%、約70~80%、約80~90%、約92~100%、約93~99%、約94~98%、約92~96%、約93~96%または約93~95重量%のGOS、および約6%未満（約5、4、3、2または1%など）の消化可能なサッカリドを含む。

30

40

【0068】

1つの態様において、GOS組成物は約70%のGOSおよび約20%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約70~75%のGOSおよび約5~30%の消化可能なサッカリドを含む。

【0069】

もう一つの態様において、GOS組成物は、約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%または95重量%のGOS、および約1~10重量%の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、これらの消化可能なサッカリドはGOS合成工程の副生成物である。

【0070】

50

成物は約97%のGOSおよび約3%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約97%のGOSを含み、ラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約97%のGOSを含み、ラクトース、グルコースおよびガラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約97%のGOSおよび約1~3%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約97重量%のGOSおよび約1~3重量%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約97重量%のGOSおよび約3重量%の消化可能なサッカリドを含む。

【0076】

1つの態様において、GOS組成物は約98%のGOSを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約98%のGOSおよび消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約98重量%のGOSおよび約2重量%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約98%のGOSを含み、ラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約98%のGOSを含み、ラクトース、グルコースおよびガラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約98%のGOSおよび約0.1~2%の消化可能なサッカリドを含む。

10

【0077】

1つの態様において、GOS組成物は約99%のGOSを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約99%のGOSおよび消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約99%のGOS、およびラクトース、グルコース、ガラクトースまたはそれらの組み合わせを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約99重量%のGOSおよび約1重量%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約99%のGOSを含み、ラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約99%のGOSを含み、ラクトース、グルコースおよびガラクトースは含まない。もう一つの態様において、GOS組成物は約99%のGOSおよび約0.1~1%の消化可能なサッカリドを含む。

20

【0078】

1つの態様において、GOS組成物は約100%のGOSを含む。

【0079】

いくつかの態様において、GOS組成物は約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%または約20重量%の消化可能なサッカリドを含む。もう一つの態様において、GOS組成物は約

30

99.9%, 99.5%, 99%, 98.5%, 98%, 97.5%, 97%, 96.5%, 96%, 95.5%, 95%, 94.5%, 94%, 93.5%, 93%, 92.5%, 92%, 91.5%, 91%, 90.5%, 90%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, または1%

の重量%のGOS、および1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。

【0080】

1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、本質的にGOSからなる。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、本質的にGOSからなり、ラクトースを伴わずに調製されるかまたは投与される。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は本質的にGOSからなり、1種類または複数種類の消化可能なサッカリド、例えばラクトース、ガラクトースまたはグルコースなどを含む。これらの消化可能なサッカリドは微量（例えば、組成物の5重量%未満）に存在してもよく、GOSの合成の副生成物であってもよい。

40

【0081】

1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は、約70重量%のGOSおよび約30重量%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、5.6gのGOS、1.6gのラクトースおよび0.8gの他の消化可能なサッカリドを含む。

【0082】

1つの態様において、GOSおよび任意で消化可能な糖質を含むプレバイオティック組成物

50

は、ラクトース不耐症の症状を緩和するように設計された順応過程において、ヒト胃腸管のラクトース発酵性片利共生微生物を刺激するための方法に用いられる。1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物の、規定の時間枠にわたって用量を増加させる段階的供給は、ラクトース不耐症の個体において、ラクトース発酵性片利共生微生物を、ラクトースを効率的に代謝するように順応させることができる。1つの態様において、この順応は永続的である。

【0083】

9. GOSおよび難消化性サッカリド

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOSおよび任意でもう1つの難消化性サッカリドの有効量を含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、ラクトバシラス属および/またはビフィドバクテリウム属の種の -ガラクトシダーゼ活性を高める。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、ラクトース不耐症のヒトによって消化されないラクトースを分解する、腸内細菌（例えば、ラクトバシラス属および/またはビフィドバクテリウム属）のラクターゼ活性を高める、GOSまたは別の難消化性サッカリドの有効量を含む。

10

【0084】

1つの態様においては、乳酸菌またはビフィズス菌の -ガラクトシダーゼ活性を高めるために、GOSおよび任意でもう1つの難消化性サッカリドを用いる治療方法が提供される。もう1つの態様においては、腸内細菌（例えば、乳酸菌またはビフィズス菌）のラクターゼ活性を高めるために、GOSおよび任意でもう1つの難消化性サッカリドを用いる治療方法が提供される。もう1つの態様においては、ヒトにおけるラクトース不耐症の症状を予防するため、治療するため、または軽減するために、GOSおよび任意でもう1つの難消化性サッカリドを用いる治療方法が提供される。もう1つの態様においては、GOSおよび任意でもう1つの難消化性サッカリドを含む組成物の投与により、ラクトース不耐症の症状を治療する、予防する、または軽減する。

20

【0085】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は80~99.9%のGOSを含み、ラクトースは含まない。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は80~99.9%のGOSおよび20%~0.1%の消化可能なサッカリドを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は80~99.9%のGOS、0.1~20%の消化可能なサッカリド、および0.1~20%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。

30

【0086】

1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は約90%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.2gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約90%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.2gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約90%のGOS、約5%の消化可能なサッカリド、および約2%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.2gのGOS、約0.4gの消化可能なサッカリド、および約0.16gの他の難消化性サッカリドを含みうる。

40

【0087】

1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は約91%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.28gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約91%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.28gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約91%のGOS、約5%の消化可能なサッカリド、および約2%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.28gのGOS、約0.4gの消化可能なサッカリド、および約0.16gの他の難消

50

化性サッカリドを含みうる。

【 0 0 8 8 】

1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は約92%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は約7.36gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約92%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.36gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約92%のGOS、約5%の消化可能なサッカリドおよび約2%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.36gのGOS、約0.4gの消化可能なサッカリド、および約0.16gの他の難消化性のものを含みうる。

10

【 0 0 8 9 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約93%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.44gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約93%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.44gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約93%のGOS、約5%の消化可能なサッカリド、および約2%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.44gのGOS、約0.4gの消化可能なサッカリド、および約0.16gの他の難消化性のものを含みうる。

20

【 0 0 9 0 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約94%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.52gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は約94%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.52gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は約94%のGOS、約5%の消化可能なサッカリド、および約1%のGOS以外の難消化性サッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.52gのGOS、約0.4gの消化可能なサッカリド、および約0.08gの他の難消化性サッカリドを含みうる。

30

【 0 0 9 1 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約95%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.6gのGOSを含みうる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約95%のGOSおよび約5%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.6gのGOSおよび約0.4gの消化可能なサッカリドを含みうる。

【 0 0 9 2 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約96%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.68gのGOSを含みうる。他の態様において、約96%のGOSを含むプレバイオティック組成物は、約4%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.68gのGOSおよび約0.32gの消化可能なサッカリドを含みうる。

40

【 0 0 9 3 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約97%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.76gのGOSを含みうる。他の態様において、約97%のGOSを含むプレバイオティック組成物は、約3%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.76gのGOSおよび約0.24gの消化可能なサッカリドを含みうる。

【 0 0 9 4 】

50

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約98%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.84gのGOSを含みうる。他の態様において、約96%のGOSを含むプレバイオティック組成物は、約2%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.84gのGOSおよび約0.16gの消化可能なサッカリドを含みうる。

【0095】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約99%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約7.92gのGOSを含みうる。他の態様において、約99%のGOSを含むプレバイオティック組成物は、約1%の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、7.92gのGOS

10

【0096】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は約100%のGOSを含み、ラクトースは含まない。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、約8.0gのGOSを含みうる。他の態様において、約99.9%のGOSを含むプレバイオティック組成物は、約1%未満の消化可能なサッカリドを含む。例えば、GOSを含む8gのプレバイオティック組成物は、8.0gのGOSおよび約0.1gの消化可能なサッカリドを含みうる。

【0097】

10. GOSの効果

1つの態様において、GOS組成物は、それを必要とする対象における、腹部痙攣、鼓腸、胃痛、嘔吐、膨満、下痢、悪心、胃拡張および腸管痛を非限定的に含む、ラクトース不耐症またはラクトース性消化障害に伴う1つもしくは複数の症状を軽減するかまたは解消する。1つの態様において、対象は患者である。もう1つの態様において、対象はヒトである。もう1つの態様において、対象は非ヒト動物である。

20

【0098】

B. FOS

FOSは、種々の食品の中に認められる糖フルクトースの鎖状オリゴマーまたはポリマーである。これらの糖単位は単一の直鎖として連結されてもよく、または側枝を有する鎖であってもよい。多くの場合には、少量のグルコースも鎖の中に含まれる。フルクトース鎖の長さは供給源ごとに变化しうる。FOSは主として、重合度(DP)が一般に2~20(オリゴフルクトース)であるかまたは20を上回る(イヌリン)ポリフルクタンである。一般に、FOS中のD-フルクトースモイエティーは-(2-1)結合によって連結されており、オリゴマーまたはポリマーは-(1-2)結合によってフルクトースと連結されたD-グルコース分子を末端とする。

30

【0099】

1つの態様において、プレバイオティック組成物はFOS組成物を含み、ここでFOS組成物は、組成物の約1重量%またはそれ以上の重量%、例えば約

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,

40

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, または100%

などのFOSを含む。他の態様において、FOS組成物はFOS組成物中に約0.5重量%またはそれ以上のFOS、例えば約0.5%、1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%または35重量%などのFOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物またはFOS組成物は、0.01~20gのFOS、例えば約0.01、0.03、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20gなどのFOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物またはFOS組成

50

物は、FOSおよび水、ならびに1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素または鉛など）を非限定的に含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。

【0100】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物はFOSおよびGOSの混合物を含む。1つの態様において、プレバイオティック構成成分の約90重量%はGOSであり、プレバイオティック構成成分の約10重量%はFOSである。1つの態様において、プレバイオティック構成成分の約50重量%はGOSであり、プレバイオティック構成成分の約50重量%はFOSである。1つの態様において、プレバイオティック構成成分の1~90重量%はGOSであり、プレバイオティック構成成分の10~60重量%はFOSである。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物のプレバイオティック構成成分はGOSの90~100重量%である。

10

【0101】

C. イヌリン

イヌリンは、FOSであるとみなされる、より長鎖の化合物の一例である。より短い（より分子量の低い）化合物ほど、甘味がある傾向がある。FOS分子のサイズおよび複雑性は、それに望ましい特徴を与える。単純な糖であるフルクトースおよびグルコースは腸管によって体内に急速に吸収されるが、FOSの大部分は難消化性であり、このため食物中では繊維として作用する。これはヒトが、FOSが消化管を下方に移動していく際にそれを分解する酵素を持たないためである。FOSが大腸および結腸に到達すると、そこに存在する細菌がFOSを分解し始める。これらの細菌はFOSを分解するために必要な酵素を有する。ビフィドバクテリウム属およびラクトバシラス属のいくつかの種はFOSを利用することが報告されている。ビフィズス菌の増殖を増進する食品は、胃腸の健康状態にとって有益であると考えられている。

20

【0102】

1つの態様において、プレバイオティック組成物はイヌリンを含み、ここでイヌリンは組成物の1重量%またはそれ以上、例えば、約

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

30

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, 89, 90,

91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, または100%

などのイヌリンを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は1~20gのイヌリン、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20gなどのイヌリンを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、イヌリン、水、または1つもしくは複数の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素または鉛など）を含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。

40

【0103】

D. ラクトロース

ラクトロースは、フルクトースおよびガラクトースの1分子から形成されるジサッカリドである。これはラクトースの異性化によって生成させることができる。1つの態様において、プレバイオティック組成物はラクトロース（4-O-β-D-ガラクトピラノシル-β-D-フルクトフラノース）を含み、ここでラクトロースは、組成物の約1重量%またはそれ以上、例えば、約

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,
 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, または 100%

などのラクツロースを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は1~20gのラクツロース、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20gなどのラクツロースを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は、ラクツロース、水、または1つもしくは複数の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素または鉛など）を含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。

10

【0104】

E. ラフィノース

ラフィノース（メリトース、メリトリオース、ゴシポース、 α -D-ガラクトシルスクロース）は、ガラクトース、フルクトースおよびグルコースで構成されるトリサッカリドである。ヒトの消化管に存在しない酵素である α -ガラクトシダーゼが、ラフィノースを加水分解することができる。このため、ヒトではラフィノースは胃および上部腸管を通過し、 α -ガラクトシダーゼを含む細菌によって下部腸管で消化される。1つの態様において、プレバイオティック組成物はラフィノースを含み、ここでラフィノースは組成物の1重量%またはそれ以上、例えば、約

20

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, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, または 100%

30

などのラフィノースを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は1~20gのラフィノース、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20gなどのラフィノースを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物は、ラフィノース、または1つもしくは複数の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素または鉛など）を含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。

【0105】

F. スタキオース

スタキオースは、1つの α -D-グルコース単位および1つの α -D-フルクトース単位という2つの α -D-ガラクトース単位からなるテトラサッカリドである。これはgal(1 \rightarrow 6)gal(1 \rightarrow 6)glc(1 \rightarrow 2)fruとして連結されている。スタキオースはヒトによって完全には消化されない。1つの態様において、プレバイオティック組成物はスタキオースを含み、ここでスタキオースは組成物の1重量%またはそれ以上、例えば、約

40

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, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, または 100%

50

などのスタキオースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は1~20gのスタキオース、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20gなどのスタキオースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、スタキオース、水、または1つもしくは複数の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は約10ppm未満の重金属（ヒ素など）を含み、これには約10ppm未満、9ppm未満、8ppm未満、7ppm未満、6ppm未満、5ppm未満、4ppm未満、3ppm未満、2ppm未満または1ppm未満の重金属が非限定的に含まれる。

【0106】

G. GOSおよびイヌリン

1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSおよびイヌリンを含む。もう1つの態様において、GOS：イヌリンの比は、約99：1、約95：1、約90：1、約85：1、約80：1、約75：1、約70：1、約65：1、約60：1、約55：1、約50：1、約45：1、約40：1、約35：1、約30：1、約25：1、約20：1、約15：1、約10：1、約9：1、約8：1、約22：3、約7：1、約6：1、約5：1、約4：1、約3：1、約2：1または約1：1である。GOSおよびイヌリンを含むプレバイオティック組成物は、0.4g~20gのGOSおよびイヌリンを含みうる。GOSおよびイヌリンを含むプレバイオティック組成物は、約

0.4, 0.5, 0.6, 0.7,

0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3,

3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3,

5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5,

11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, または 20 g

のGOSおよびイヌリンを含みうる。

【0107】

III. プロバイオティクス

A. 序論

プロバイオティクス（またはプロバイオティック細菌）とは、典型的には、胃腸管の中に認められ、十分な量で投与された場合に宿主（またはそれを必要とする対象）に対して健康上の利益を付与する、有益な生きている微生物、例えば細菌のことを指す。複数の報告が、プロバイオティック微生物が腸管微生物叢のバランスを有利に変化させ、有害な細菌の増殖を阻害し、良好な消化を助長し、免疫機能を調節し、ウイルス感染および細菌感染の両方に対する抵抗性を高めることを指し示している。例えば結腸の順応を通じて、ラクトース不耐症様の症状の軽減もしくは解消、または全般的なGI健康状態の改善を補助するために用いることができると考えられる、一般に安全と認められる物質（GRAS）である細菌培養物または公知の片利共生性もしくはプロバイオティック微生物は、本明細書に記載された方法および組成物に適用可能である。

【0108】

B. 細菌

プロバイオティクスの例には、ラクトバシラス属またはビフィドバクテリウム属のもののように結腸を酸性化するものが非限定的に含まれ、それらは有機酸（乳酸および酢酸）、過酸化水素、および腸内病原体を阻害すると記載されているバクテリオシンを産生することにより、腸管微生物叢の健康なバランスを維持すると考えられている。バクテリオシンは、近縁関係にある細菌を死滅させることができ、または、ほとんどのグラム陽性病原体（例えば、リステリア属（Listeria）、ブドウ球菌属（Staphylococcus）およびクロストリジウム属（Clostridium）の種）を含む、より広域の活性を呈することもある（例えば、ナイシン）、低分子の抗菌ペプチドである。

【0109】

本明細書に記載された方法および組成物に用いることのできるプロバイオティック細菌の非排他的な例には、胃腸管の微生物叢の重要な構成成分の1つであり、栄養補助食品、

10

20

30

40

50

食品および乳製品の中にプロバイオティック培養物として広範囲かつ成功裏に用いられてきたプロバイオティック微生物であるアシドフィルス菌が含まれる。これらの有益な細菌は、免疫機能を調節し、発癌を阻害し、コレステロールの代謝を助長し、消化を補助することが報告されている。多くのラクトバチラス属種に関する多数の報告が、健康な微生物叢を増進し、腐敗を低減し、エンドトキシン血症を軽減することを報告している。用いることができる他のラクトバチラス属細菌には、ラクトバチルス・クリスパツス (*L. crispatus*)、ラクトバチルス・カゼイ (*L. casei*)、ラクトバチルス・ラムノサス (*L. rhamnosus*)、ロイテリ菌 (*L. reuteri*)、発酵乳酸杆菌 (*L. fermentum*)、ラクトバチルス・プランタルム (*L. plantarum*)、ラクトバチルス・スポロゲネス (*L. sporogenes*) およびブルガリア菌 (*L. bulgaricus*) が非限定的に含まれる。組成物のために適した他のプロバイオティック細菌には、*B.ラクティス*、*B.アニマリス* (*B. animalis*)、ピフィズス菌、*B.ロンガム*、*B.アドレセンティス*、および*B.インファンティス*が含まれる。サッカロマイセス・ブラウディ (*Saccharomyces boulardii*) などの酵母もプロバイオティクスとして適しており、これらは腸管微生物叢を回復させるように作用する可能性がある。1つまたは複数の細菌の種または菌株の混合物を用いることができる。例えば、ヨーグルトは、発酵のために用いられるブルガリア菌 (*Lactobacillus bulgaricus*) およびストレプトコッカス・サーモフィラスなどの複数の細菌種をすでに含んでいる製品である。ヨーグルトに、プレバイオティクス、およびプロバイオティック培養物であると考えられるさらなる細菌種を追加することもできる。

10

20

30

40

50

【0110】

本明細書に記載された方法および組成物に用いることのできるプロバイオティック細菌の他の菌株には、例えば、バチルス・コアギュランズ (*Bacillus coagulans*) GBI-30, 60 86; ピフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティス (*Bifidobacterium animalis* sub sp. *lactis*) BB-12; ピフィドバクテリウム・ブリーブ・ヤクルト (*Bifidobacterium breve* Yakult); ピフィドバクテリウム・インファンティス35624; ピフィドバクテリウム・アニマリス亜種ラクティスHN019 (DR10); ピフィドバクテリウム・ロンガムBB536; 大腸菌M-17; 大腸菌Nissle 1917; アシドフィルス菌DDS-1; アシドフィルス菌LA-5; アシドフィルス菌NCFM; ラクトバチルス・カゼイDN114-001 (ラクトバチルス・カゼイ・イムニタス/デフェンシス (*Lactobacillus casei* *Immunitas(s)* / *Defensis*)); ラクトバチルス・カゼイCRL431; ラクトバチルス・カゼイF19; ラクトバチルス・パラカゼイ (*Lactobacillus paracasei*) St11 (またはNCC2461); ラクトバチルス・ジョンソニー (*Lactobacillus johnsonii*) La1 (ラクトバチラス属LC1、ラクトバチルス・ジョンソニーNCC533); ラクトコッカス・ラクティス (*Lactococcus lactis*) L1A; ラクトバチルス・プランタルム (*Lactobacillus plantarum*) 299V; ロイテリ菌ATCC 55730 (ロイテリ菌SD2112); ラクトバチルス・ラムノサスATCC 53013; ラクトバチルス・ラムノサスLB21; サッカロマイセス・セレピシエ (ブラウディ) Iyo; ラクトバチルス・ラムノサスGR-1およびロイテリ菌RC-14の混合物; アシドフィルス菌NCFMおよびピフィドバクテリウム・ラクティスBB-12またはBL04の混合物; アシドフィルス菌CL1285およびラクトバチルス・カゼイの混合物; ならびに、ラクトバチルス・ヘルベティカス (*Lactobacillus helveticus*) R0052およびラクトバチルス・ラムノサスR0011の混合物が含まれる。

【0111】

1つの態様において、組成物はプレバイオティクスおよびプロバイオティクスを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含むか、または本質的にGOSからなる。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、治療期間中に漸増用量のプロバイオティクスとともに投与される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、治療期間中に一定用量 (変化しない用量) のプロバイオティクスとともに投与される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、治療の一部では漸増用量のプロバイオティクスとともに、治療期間の別の部分では一定用量のプロバイオティクスとともに投与される。

【0112】

C. プロバイオティクスの投与のタイミングおよび量

1つの態様において、アシドフィルス菌などのプロバイオティック細菌は、プレバイオティクスによる治療を開始する前に与えられる。1つの態様において、アシドフィルス菌などのプロバイオティック細菌は、プレバイオティクスによる治療の一部または全体にわたって、プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）による治療とともに与えられる。したがって、1つの態様において、プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）の用量の一部または全体は、細菌、例えば、生きている培養細菌、例えばアシドフィルス菌のある用量を伴う。1つの態様において、細菌、例えば、アシドフィルス菌は、最初はプレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）とともに投与されるが、その後は細菌の使用は中止される。例えば、プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）による最初の1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日または10日を上回る日数の治療は、細菌の複数の用量を含み、その時点の後に細菌の使用を中止することができる。1つの態様において、細菌、例えば、ヨーグルト中の細菌または細菌それ自体を治療の最初の2日間にわたって投与し；続いて細菌の投与を中止することができる。もう1つの態様においては、プレバイオティクス（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）による治療を終了した後に、プロバイオティック細菌を、単独で、または他の物質もしくは治療と組み合わせて投与する。細菌はプレバイオティクスによる治療の終了後に任意の適した期間にわたって摂取することができ、毎日、または規則的もしくは不規則的な間隔で摂取することができる。用量は以下に記載する通りであってよい。

10

20

【0113】

GIにおける有効な微生物叢を可能にする、1回分当たり任意の適量のプロバイオティクスを用いることができる。典型的には、プロバイオティクスは、生きている培養細菌として投与される。用量は、1回分当たり約0.001mg～約1mg、または約0.5mg～約5mg、または約1mg～約1000mg、または約2mg～約200mg、または約2mg～約100mg、または約2mg～約50mg、または約4mg～約25mg、または約5mg～約20mg、または約10mg～約15mg、または約50mg～約200mg、または約200mg～約1000mg、または約10、11、12、12.5、13、14もしくは15mgであってよい。1つの態様において、アシドフィルス菌は1回分当たり約12.5mgの用量で用いられる。また、プロバイオティック細菌が最終組成物の約0.5% w/w～約20% w/wであってよい。プロバイオティクスの用量は、1種類または複数種類のプレバイオティクスと組み合わせて与えることができる。プロバイオティクスの量を特定するもう1つの一般的なやり方は、コロニー形成単位（cfu）としてである。cfuとは、自らクローン化して、丸ごと同一細胞であるコロニーを形成することのできる個々の細胞のことである。1つの態様において、プロバイオティック細菌の1種類または複数種類の菌株は、1回分当たり約 1×10^6 ～約 1×10^9 cfu、または約 1×10^6 cfu～約 1×10^9 cfu、または約 10×10^6 cfu～約 0.5×10^9 cfu、または約 113×10^5 cfu～約 113×10^6 cfu、または約 240×10^5 cfu～約 240×10^6 cfu、または約 0.3×10^9 cfuの量で経口摂取される。もう1つの態様において、プロバイオティック細菌の1種類または複数種類の菌株は、乳製品の一部として投与される。1つの態様において、液体乳などの乳製品の典型的な一人前分量は約240gである。他の態様において、一人前分量は約245g、または約240g～約245g、または約227～約300gである。1つの態様において、乳製品はヨーグルトである。ヨーグルトは一人前分量が約4オンス、または約6オンス、または約8オンス、または約4オンス～10オンス、または約2分の1カップ、または約1カップ、または約113g、または約170g、または約227g、または約245g、または約277g、または約100g～約350gであってよい。

30

40

【0114】

1つの態様において、プロバイオティック細菌は、例えば、プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）および任意で他の物質と組み合わせて、生きている培養細菌として与えられる。用量は約1mg～約1000mg、または約2mg～約200mg、または約2mg～約100mg、または約2mg～約50mg、または約4mg～約25mg、または約5mg～約20mg、または約10mg～約15mg、または約10、11、12、12.5、13、14または15mgのプロバ

50

イオティック細菌であってよい。1つの態様においては、アシドフィルス菌を約12.5mgの用量で用いる。1つの態様においては、対象に対するプレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）の投与の用量が増加するにつれて、細菌の用量も同じく増加する。例えば、プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）の初期用量は約0.6g~1.0g、例えば0.8gであり、それを約10~15mg、例えば約12.5mgのアシドフィルス菌と組み合わせて与えることができる。プレバイオティクス（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる）の用量は、約0.6g~1.0gの、例えば0.8gずつの増分で増加させることができ、付随するアシドフィルス菌の用量は、約10~15mg、例えば約12.5mgずつのアシドフィルス菌の増分で増加させることができる。

10

【0115】

IV. GOS製剤

A. 製剤の序論

1つの局面においては、ラクトース不耐症の症状の治療のためのプレバイオティック組成物が提供される。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、イヌリン、FOS、ラクツロース、GOS、ラフィノース、スタキオース、またはそれらの組み合わせを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。消化可能なサッカリドとは、ヒトによって消化可能なサッカリドのことであり、これにはラクトース、グルコースおよびガラクトースが非限定的に含まれる。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および20%未満の1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および10%未満の1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および5%未満の1種類または複数種類の消化可能なサッカリドを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は5%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は4%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は3%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は2%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は1%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.5%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.4%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.3%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.2%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.1%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.05%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.01%未満のラクトースを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は0.005%未満のラクトースを含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含み、本質的にはラクトースを含まない。1つの態様において、プレバイオティック組成物はラクトースを全く含まない。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株を含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および任意で、ラクトース、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株または緩衝剤のうち1つまたは複数を含む。追加の成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤などが含まれる。

20

30

40

【0116】

1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSまたはプロバイオティクスを含む。他の態様において、プレバイオティック組成物は粉末、錠剤、カプセルまたは液体の形態にある。1つの態様において、プレバイオティック組成物は乳製品とともに投与することができ、乳、またはヨーグルト、ミルクセーキ、スムージー、チーズといった他の一般的な乳製品の形態にある。

【0117】

50

プレバイオティック組成物が100重量%未満のGOSを含む態様において、残りの成分は、他のプレバイオティクス（例えば、FOS）、緩衝剤、1種類または複数種類の消化可能なサッカリド、凝集を阻害することおよび注型適性（pourability）を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分などを非限定的に含む、それを必要とする対象、例えばヒトの消費を意図した任意の適した成分であってよい。残りの成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれうる。

【0118】

B. 緩衝剤構成成分

1種類または複数種類の緩衝剤を、任意でカルシウム対イオンとともに、本明細書に記載された方法および組成物に投与することもできる。治療される対象、例えばヒトによる消費のために適した任意の緩衝剤が、本明細書における組成物のために有用である。緩衝剤は胃の酸性度を中和し、それは例えば、生きている細菌が腸に到達することを可能にする。緩衝剤にはクエン酸塩、リン酸塩などが含まれうる。1つの態様は、リン酸三カルシウムなどのカルシウム対イオンを有する緩衝剤を利用する。カルシウムは、ラクトース不耐症の多くの対象で食事中に不足しているカルシウムを取り戻すために役立てることができる。最近の研究により、リン酸カルシウムはアシドフィルス菌を胆汁から防御しうることが実証されている。リン酸カルシウムは胃の酸性度を中和するのを補助しうる。

【0119】

1つの態様において、リン酸カルシウムなどの緩衝剤は、任意で細菌の投与を伴う、プレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）による治療を開始する前に与えられる。1つの態様において、リン酸カルシウムなどの緩衝剤は、ラクトースによる治療の一部または全体にわたり、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）による治療とともに与えられる。したがって、1つの態様において、プレバイオティック組成物の用量の一部または全体は、リン酸カルシウムなどの緩衝剤の用量を伴う。1つの態様において、リン酸カルシウムなどの緩衝剤は、最初はプレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）とともに与えられるが、その後はその使用は中止される。例えば、プレバイオティック組成物による最初の1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日または10日を上回る日数の治療は、リン酸カルシウムなどの緩衝剤の用量の使用を含み、その時点の後に緩衝剤の使用を中止することができる。1つの態様において、リン酸カルシウムなどの緩衝剤を治療の最初の2日間にわたって投与し、続いて緩衝剤の投与を中止することができる。1つの態様においては、プレバイオティック組成物による治療を終了した後に、リン酸カルシウムなどの緩衝剤を、単独で、または他の物質もしくは治療と組み合わせて用いる。リン酸カルシウムなどの緩衝剤は、ラクトースによる治療の終了後に任意の適した期間にわたって摂取することができ、毎日、または規則的もしくは不規則的な間隔で摂取することができる。用量は以下に記載する通りであってよい。

【0120】

ヒトの消費のために適した多数の緩衝剤が当技術分野において公知であり、任意の適した緩衝剤を本明細書に記載された方法および組成物に用いることができる。三リン酸カルシウムは例示的な緩衝剤であり、その対イオンは、ラクトース不耐症の対象で不足していることの多い栄養素、すなわちカルシウムを供給する。1つの態様において、緩衝剤は約2mg～約2000mg、または約4mg～約400mg、または約4mg～約200mg、または約4mg～約100mg、または約8mg～約50mg、または約10mg～約40mg、または約20mg～約30mg、または約20、21、22、23、24、25、26、27、28、29もしくは30mgの用量で用いることができる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物はさらに、1～50mg、例えば、約

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, または 50 mg

10

20

30

40

50

などの量の緩衝剤を含む。1つの態様において、緩衝剤は約25mgの用量で用いられる。1つの態様において、リン酸カルシウムは約25mgの用量で用いられる。その用量は、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）と組み合わせることができる。1つの態様において、プレバイオティック組成物の用量が増加するにつれて、緩衝剤の用量も同じく増加する。例えば、プレバイオティック組成物の初期用量は約0.6g～1.0g、例えば0.8gであり、それを約20～30mg、例えば約25mgの緩衝剤、例えばリン酸カルシウムと組み合わせることができる。プレバイオティック組成物の用量は、約0.6g～1.0gの、例えば0.8gの増分で増加させることができ、付随する緩衝剤、例えばリン酸カルシウムの用量は、約20～30mg、例えば約25mgずつの緩衝剤、例えばリン酸カルシウムの増分で増加させることができる。

10

【0121】

C. GOSおよび少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株を含む組成物

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株を含む。GOSは組成物の1重量%超を含むことができ、一方、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株は、典型的には、組成物の約10%、5%、4%、3%または2重量%未満を含むと考えられる（別に指示する場合を除き、本明細書におけるパーセンテージはすべて重量パーセントである）。例えば、GOSは約1～99.75重量%で、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株は約0.25～2重量%で存在することができ、またはGOSは約89～96重量%で、細菌は約1.2～3.7重量%で存在することもできる。1つの態様において、GOSは約92重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約92重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約93重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約94重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約95重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約96重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約97重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約98重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約98.5重量%で存在し、少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株（例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム・ラクティス）は約1.5重量%で存在する。少なくとも1つのプロバイオティック細菌菌株およびGOSがプレバイオティック組成物の100重量%を占めない場合には、残りの成分は、他のプレバイオティクス（例えば、FOS）、1種類または複数種類の緩衝剤、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した消化可能なサッカリド成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分などを非限定的に含む、それを必要とする対象、例えばヒトによる消費を意図した任意の適した成分であってよい。残りの成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれる。

20

30

40

【0122】

D. GOSおよび緩衝剤を含む組成物

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、および緩衝剤（例えば、

50

第三リン酸カルシウム)を含む。例えば、GOSは約1~100重量%で、緩衝剤は約0.50~4重量%で存在することができ、またはGOSは約1~96重量%で、緩衝剤は約1~約3.75重量%で存在することもできる。1つの態様において、GOSは約1重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約10重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約15重量%で存在し、緩衝剤は約15重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約20重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約25重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約30重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約35重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約40重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約50重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約60重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、GOSは約70重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約90重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約92重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約93重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約94重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約95重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約96重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約97重量%で存在し、緩衝剤は約2重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約98重量%で存在し、緩衝剤は約1重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約99重量%で存在し、緩衝剤は約1重量%で存在する。もう1つの態様において、GOSは約100重量%で存在し、緩衝剤は約1重量%未満で存在する。緩衝剤およびGOSが組成物の100重量%を占めない場合には、残りの成分は、プロバイオティクス(例えば、有益な細菌)または他のプレバイオティクス(例えば、FOS)を非限定的に含み、さらに、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分も含む、対象(例えば、ヒト)による消費を意図した任意の適した成分であってよい。残りの成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれうる。

10

20

30

【0123】

E. 消化可能なサッカリド、プロバイオティック細菌およびGOSを含む組成物

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、消化可能なサッカリド、プロバイオティック細菌(例えば、アシドフィルス菌またはビフィドバクテリウム属)およびGOSを含む。1つの態様において、ラクトースは約1~20重量%で、細菌は約0.25~2.10重量%で、GOSは約1~98.75重量%で存在しうる。もう1つの態様においてラクトースは約5~20重量%で、細菌は約0.91~1.95重量%で、GOSは約1~約96重量%で存在しうる。もう1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約1重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約50重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約60重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約70重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約90重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約92重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約93重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、細菌は約1重量%で存在し、GOSは約94重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約4.5重量%で、細菌は約1.5重量%で存在し、GOSは約94重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約4.5重量%で、細菌は約0.5重量%で存在し、GOSは約95重量%で存在する。もう1つの態様に

40

50

において、ラクトースは約3.5重量%で、細菌は約0.5重量%で存在し、GOSは約96重量%で存在する。もう一つの態様において、ラクトースは約2.5重量%で、細菌は約0.5重量%で存在し、GOSは約97重量%で存在する。もう一つの態様において、ラクトースは約1.5重量%で、細菌は約0.5重量%で存在し、GOSは約98重量%で存在する。もう一つの態様において、ラクトースは約0.5重量%で、細菌は約0.5重量%で存在し、GOSは約99重量%で存在する。細菌、GOSおよびラクトースが組成物の100%を占めない場合には、残りの成分は、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分も含む、対象（例えば、ヒト）による消費を意図した任意の適した成分であってよい。残りの成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれる。

10

【0124】

F. GOS、プロバイオティック細菌および緩衝剤を含む組成物

一つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、プロバイオティック細菌菌株、および緩衝剤を含む。一つの態様において、GOSは約1~100重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約0.25~2重量%で、緩衝剤は約0.50~4重量%で存在しうる。もう一つの態様において、GOSは約1~95重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約0.91~1.95重量%で、緩衝剤は約1.2~3.75重量%で存在しうる。もう一つの態様において、GOSは約1重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約5重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約10重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約15重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約20重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約25重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約30重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約35重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約40重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約50重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約60重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約70重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約90重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約92重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約93重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約94重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約95重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約96重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約2重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約97重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約1.5重量%で存在し、緩衝剤は約1.5重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約99重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約0.5重量%で存在し、緩衝剤は約0.5重量%で存在する。もう一つの態様において、GOSは約100重量%で、プロバイオティック細菌菌株は約0.5重量%未満で存在し、緩衝剤は約0.5重量%未満で存在する。プロバイオティック細菌菌株、緩衝剤およびGOSが組成物の100%を占めない場合には、残りの成分は、他のプレバイオティクス（例えば、FOS）、消化可

20

30

40

50

能なサッカリド（例えば、ラクトース、グルコースまたはガラクトース）、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分などを非限定的に含む、対象（例えば、ヒト）の消費を意図した任意の適した成分であってよい。残りの成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれうる。

【0125】

G. 消化可能なサッカリド、GOSおよび緩衝剤を含む組成物

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、消化可能なサッカリド、GOS、および緩衝剤を含む。例えば、ラクトースは約1~20重量%で、GOSは約1~100重量%で、緩衝剤は約0.50~4重量%で存在することができ、またはラクトースは約5~20重量%で、GOSは約1~96重量%で、緩衝剤は約1.2~3.75重量%で存在することもできる。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約1重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、GOSは約1重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約10重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約15重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約20重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約25重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約30重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約35重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約40重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約50重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約60重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、GOSは約70重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、GOSは約90重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約4重量%で、GOSは約93重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約3重量%で、GOSは約94重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約2重量%で、GOSは約95重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。もう1つの態様において、ラクトースは約1重量%、GOSは約96重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。GOS、緩衝剤およびラクトースが組成物の100重量%を占めない場合には、残りの成分は、細菌、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分などを非限定的に含む、対象（例えば、ヒト）による消費を意図した任意の適した成分であってよい。取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれうる。

【0126】

H. 消化可能なサッカリド、細菌、GOSおよび緩衝剤を含む組成物

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、消化可能なサッカリド、細菌、GOS、および緩衝剤を含む。例えば、ラクトースは約1~20重量%で、細菌は約0.25~2.10重量%で、GOSは約1~100重量%で、緩衝剤は約0.50~4重量%で存在することができ、またはラクトースは約5~20重量%で、細菌は約0.91~1.95重量%で、GOSは約70~95重量%で、緩衝剤は約1.2~3.75重量%で存在することもできる。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約1重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約10重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約15重量%で存在し、緩衝剤は約3重量

%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約20重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約25重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約30重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約35重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約40重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約50重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約60重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約20重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約70重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約5重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約90重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約3重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約92重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約2重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約93重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約1重量%、細菌は約1.47重量%で、GOSは約94重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。1つの態様において、ラクトースは約0.5重量%で、細菌は約1.47重量%で、GOSは約95重量%で存在し、緩衝剤は約3重量%で存在する。細菌、GOS、緩衝剤およびラクトースが組成物の100重量%を占めない場合には、残りの成分は、凝集を阻害することおよび注型適性を高めることを意図した成分、例えば、二酸化ケイ素および微結晶性セルロース、または当技術分野において周知である類似の成分などを非限定的に含む、対象、例えばヒトによる消費を意図した任意の適した成分であってよい。取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤なども含まれうる。

【0127】

1. 追加成分

追加成分には、取り扱いを改善するための成分、保存料、酸化防止剤、香味剤などが含まれる。例えば、1つの態様において、粉末形態にあるプレバイオティック組成物は、液体（例えば、水）中に混合した場合に、粉末が液体にグレープ、ストロベリー、ライム、レモン、チョコレートなどのさまざまな香味による香味づけを行いうるような香味剤を含みうる。1つの態様において、組成物は微結晶性セルロースまたは二酸化ケイ素を含む。保存料には、例えば、安息香酸、アルコール類、例えばエチルアルコール、およびヒドロキシ安息香酸塩が含まれうる。酸化防止剤には、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、トコフェロール類（例えば、ビタミンE）、およびアスコルビン酸（ビタミンC）が含まれうる。

【0128】

V. 剤形

A. 概論

本明細書に記載された組成物は、液体または粉末を含む、任意の適した形態を含む。粉末組成物は純粋な粉末であってもよく、またはカプセル、錠剤などの形態であってもよい。粉末は小分けせずに（例えば、対象がプレバイオティックスの用量を漸増させながら全治療過程を、または治療過程の一部を進めるのに十分なプレバイオティックまたは他の物質を含む容器内に）、または個々のパッケージ（例えば、プレバイオティックスの単回用量に加えて、他の構成成分を含むパッケージ、またはプレバイオティック治療レジメンの特定の日のために必要なプレバイオティックスおよび他の構成成分の用量を含むパッケージ）としてパッケージ化することができる。小分けせずにパッケージ化する場合には、粉末は、パッケージ、小袋、キャニスター、アンブル、ラミキンまたは瓶などの任意の適した容器内であってもよい。容器はまた、粉末中に含まれるプレバイオティックスおよび任意で他の成分の単回用量または多回用量を測定して取り分けるのに適切な1つまたは複数のサイズの、1つま

たは複数の杓子または類似の取り分け用具を含むこともできる。液体組成物は、プレバイオティクスおよび任意で他の成分を、適した液体、例えば水または緩衝液の中にふくむ。液体組成物は、小分けせずに（例えば、対象がプレバイオティクスの用量を漸増させながら全治療過程を、または治療過程の一部を進めるのに十分なプレバイオティックまたは他の物質を含む容器内に）、または個々の容器、例えば缶、瓶、軟包装など（例えば、プレバイオティクスの単回用量 + 他の要素を適した液体中に含む容器、またはプレバイオティック治療レジメンの特定の日のために必要なプレバイオティクスおよび他の要素の用量を含む容器）として提供することができる。容器はまた、液体中に含まれるプレバイオティクスおよび任意で他の成分の単回用量または多回用量を測定して取り分けるのに適切な1つまたは複数のサイズの、1つまたは複数の計量カップまたは類似の取り分け用具を含むこともできる。

【0129】

B. 経口剤形および構成成分

1つの局面においては、それを必要とする対象に対する経口送達用に製剤化された方法および組成物が、本明細書において提供される。1つの態様において、組成物は、プレバイオティクスを含む組成物を、それを必要とする対象に対して送達するために製剤化される。もう1つの態様において、組成物は、プレバイオティクスおよびプロバイオティクスを含む組成物を、それを必要とする対象に対して送達するために製剤化される。

【0130】

1. 形態

1つの態様において、組成物は、固体、半固体、マイクロエマルジョン、ゲルまたは液体の形態で投与される。そのような剤形の例には、米国特許第3048526号、第3108046号、第4786505号、第4919939号および第4950484号に開示された錠剤形態；米国特許第4904479号、第6482435号、第6572871号および第5013726号に開示されたゲル形態；米国特許第4800083号、第4532126号、第4935243号および第6258380号に開示されたカプセル形態；または、米国特許第4625494号、第4478822号および第5610184号に開示された液体形態が含まれる；これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0131】

経口的に用いることができる組成物の形態には、錠剤、ゼラチンで製造された押込嵌めカプセル、さらにはゼラチン、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で製造された密閉軟質カプセルが含まれる。錠剤は、任意で1つまたは複数の補助成分とともに、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの流動性形態にある有効成分を、任意で結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、不活性希釈剤、保存料、酸化防止剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、または潤滑剤、表面活性剤もしくは分散剤と混合した上で、適した機械の中で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適した機械の中で成形することによって製造することができる。錠剤を任意でコーティングするか刻み目を入れて、その中の有効成分の緩徐放出または制御放出が得られるように製剤化することができる。胃以外の腸管の部分（例えば、結腸、下部腸管）における放出が得られるように、錠剤に任意で腸溶コーティングを施すこともできる。経口投与のための製剤はすべて、そのような投与のために適した投与量であってよい。押込嵌めカプセルは、有効成分を、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意で安定剤と混合した形で含みうる。軟質カプセルでは、活性化合物（プレバイオティクスまたはプロバイオティクス）を、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなどの適した液体中に溶解させるかまたは懸濁させることができる。加えて、安定剤を添加することもできる。糖衣錠のコアには適したコーティングを施す。この目的には濃縮糖溶液を用いることができ、それは任意でアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールまたは二酸化チタン、ラッカー溶液、お

よび適した有機溶媒または溶媒混合物を含んでもよい。錠剤または糖衣錠コーティングに、識別のため、または活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴づけるために、染料または色素を添加することができる。

【0132】

経口使用のための製剤を、有効成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、または有効成分がポリエチレングリコールなどの水溶性担体、または油性媒質、例えば落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油などと混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提示することもできる。

【0133】

経口液体調製物は、例えば、水性もしくは油性の懸濁液、溶液、乳濁液 シロップもしくはエリキシルの形態にあってもよく、または使用前に水もしくは他の適した媒体で再構成するための乾燥製品として提示することもできる。そのような液体調製物は、懸濁化剤、例えば、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用脂、乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴム；非水性媒体（食用油が含まれる）、例えば、扁桃油、油性エステル、例えばグリセリン、プロピレングリコール、またはエチルアルコール；保存料、例えばメチルもしくはプロピルp-ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸、および必要に応じて、従来の香味剤または着色料といった、従来の添加物を含みうる。

【0134】

1つの態様において、提供されるプレバイオティック組成物はソフトゲル製剤を含む。ソフトゲルは、充填液体を取り囲む、ゼラチンを基材とする外皮を含みうる。外皮はゼラチン、可塑剤（例えば、グリセリンおよび/またはソルビトール）、改質剤、水、色素、酸化防止剤または香味料で製造することができる。外皮をデンプンまたはカラゲナンで製造してもよい。外層は腸溶コーティングであってよい。1つの態様において、ソフトゲル製剤は、ゼラチンの層で覆われた、組成物、例えばプレバイオティック組成物の、水溶性もしくは油溶性の充填溶液、または懸濁液を含みうる。

【0135】

腸溶コーティングは、プレバイオティック組成物が消化器系の中で吸収される場所を制御することができる。例えば、腸溶コーティングは、プレバイオティック組成物が胃の中では溶解せずに、小腸に移行して、そこで溶解するように設計することができる。腸溶コーティングは、低pH（胃内など）では安定であることができ、より高いpH（例えば、小腸内）では溶解することができる。腸溶コーティングに用いることができる材料には、例えば、アルギン酸、酢酸フタル酸セルロース、合成樹脂、蠟、セラックおよび脂肪酸（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸）が含まれる。腸溶コーティングは、例えば、米国特許第5,225,202号、第5,733,575号、第6139875号、第6420473号、第6455052号および第6569457号に記載されており、これらはすべて、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。腸溶コーティングは水性腸溶コーティングであってもよい。腸溶コーティングに用いることができるポリマーには、例えば、セラック（商標名EmCoat 120 N、Marcoat 125）；酢酸フタル酸セルロース（商標名aquacoat CPD（登録商標）、Sepifilm（商標）LP、Klucel（登録商標）、Aquacoat（登録商標）ECD、およびMetolose（登録商標））；酢酸フタル酸ポリビニル（商標名Sureteric（登録商標））；およびメタクリル酸（商標名Eudragit（登録商標））が含まれる。

【0136】

1つの態様においては、腸溶コーティングしたプレバイオティック組成物を対象に投与する。もう1つの態様においては、腸溶コーティングしたプロバイオティック組成物を対象に投与する。もう1つの態様においては、腸溶コーティングしたプロバイオティックおよびプレバイオティック組成物を対象に投与する。1つの態様においては、プロバイオティック細菌を、腸溶コーティングを用いて対象に投与することができる。胃は、プロバイ

10

20

30

40

50

オティクスを死滅させる恐れのある酸性環境を有する。腸溶コーティングは、プロバイオティクスを、それらが胃および小腸を通過する際に保護することができる。

【0137】

腸溶コーティングは、(1)胃液が活性物質と反応すること、またはそれを破壊することを防止するため、(2)活性物質が腸管に到達する以前の、その希釈を防止するため、(3)調製物が胃を通過するまで、活性物質が確実に放出されないようにするため、および(4)調合物中に含まれる、生きている細菌が、胃内の低pH値のために死滅することを防止するために、用いることができる。

【0138】

また、腸溶コーティングを、経口調製物に含まれる物質によって引き起こされる胃の粘膜の刺激作用もしくは損傷を回避するため、または不快な臭いもしくは味を有する物質の胃内での形成もしくは放出を無効にするため、もしくは防止するために用いることもできる。さらに、そのようなコーティングを、経口調合物の摂取後に起こる悪心または嘔吐を予防するために用いることもできる。

【0139】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、腸溶コーティングを有する錠剤、カプセルまたはカプレットとして提供される。1つの態様において、腸溶コーティングは、錠剤、カプセルまたはカプレットが胃内で崩壊しないように設計される。腸溶コーティングは、胃の酸性条件下では崩壊せずに、非酸性条件下で分解して、その結果、薬物を腸管内に放出するように設計される。

【0140】

また、ソフトゲル送達系にリン脂質またはポリマーまたは天然ゴムを組み入れて、組成物、例えばプレバイオティック組成物を、腸溶コーティングのように所望の遅延/制御放出効果を与える外部コーティングを有するゼラチン層の中に封入することもできる。

【0141】

ソフトゲル充填物の製剤は、pH 2.5~7.5であってよい。

【0142】

ソフトゲル製剤は、自動装置方式で厳重に密閉することができる。ソフトゲル製剤は容易に飲み込むことができ、色調およびいくつかの形状を用いて製品の識別が可能であり、投与量の間での均一性、正確さおよび高い精度を可能とし、異物混入に対して安全であり、優れた利用能および迅速な吸収をもたらすとともに、汚染、光および酸化に対する保護も与える。さらに、ソフトゲル製剤は、内容物の封入により、不快な香味を避けることもできる。

【0143】

ソフトゲル製剤を含む組成物は、例えば、丸形、長円形、楕円形、管状、小滴または坐薬を含む、多種多様なサイズのいずれであってよい。

【0144】

1つの態様においては、プレバイオティクスの有効量、および本明細書に記載されたような1つまたは複数の放出制御用添加剤を含む剤形にある組成物が提供される。適した放出調節性投与媒体には、親水性または疎水性のマトリックスデバイス、水溶性分離層コーティング、腸溶コーティング、浸透デバイス、多微粒子(multi-particulate)デバイス、およびそれらの組み合わせが非限定的に含まれる。1つの態様において、剤形は錠剤、カプレット、カプセルまたはロリポップである。もう1つの態様において、剤形は液剤、経口懸濁剤、経口液剤または経口シロップである。さらにもう1つの態様において、剤形はゲルカプセル、軟質ゼラチンカプセル、または硬質ゼラチンカプセルである。

【0145】

もう1つの態様においては、プレバイオティクスを含む組成物が発泡性剤形で提供される。この組成物は、非放出制御性の添加剤も含みうる。

【0146】

もう1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、プレバイオティクスの

10

20

30

40

50

放出を助長しうる少なくとも1つの構成成分を有する剤形で提供される。1つのさらなる態様において、剤形は、0.1時間から最長で24時間までの時間を隔てた少なくとも2つの逐次パルスの形で、不連続的な放出を与えることができる。この組成物は、1つまたは複数の放出制御性および非放出制御性の添加剤、例えば、崩壊性 (disruptable) 半透膜に適する、および膨潤性物質として適する添加剤などを含みうる。

【0147】

もう1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、腸溶コーティングされた剤形で提供される。この組成物は、非放出制御性の添加剤も含みうる。

【0148】

もう1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、アルカリで部分的に中和された、陽イオン交換能力を有する胃液抵抗性ポリマー性層状材料を含む中間反応層の中に収められた1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤または担体、および胃液抵抗性の外層を含む、それを必要とする対象に対する経口投与のための剤形で提供される。

【0149】

1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、経口投与のための、腸溶コーティングされた顆粒の形態で提供される。組成物はさらに、セルロース、リン酸水素二ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ラクトース、マンニトールおよびラウリル硫酸ナトリウムを含みうる。

【0150】

もう1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、経口投与のための、腸溶コーティングされたペレットの形態で提供される。組成物はさらに、モノステアリン酸グリセリン40-50、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマー-C型、ポリソルベート80、糖球体 (sugar sphere)、タルクおよびクエン酸トリエチルを含みうる。

【0151】

1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物は、経口投与のための、腸溶コーティングされた顆粒の形態で提供される。組成物はさらに、カルナウバ蠟、クロスポビドン、ジアセチル化モノグリセリド、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、水酸化ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、タルク、二酸化チタンおよび黄色酸化第二鉄を含みうる。

【0152】

もう1つの態様において、プレバイオティクスを含む組成物はさらに、ステアリン酸カルシウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化鉄、マンニトール、メタクリル酸コポリマー、ポリソルベート80、ポビドン、プロピレングリコール、炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化チタンおよびクエン酸トリエチルを含みうる。

【0153】

本明細書において提供される組成物は、単位投与剤形または多回投与剤形であってよい。単位投与剤形とは、本明細書で用いる場合、それを必要とするヒトまたは非ヒト動物対象に対する投与に適している、個別にパッケージ化されている、物理的に離散的な単位のことを指す。各単位用量は、所望の治療効果を生じさせるのに十分な所定の数量の有効成分を、他の薬学的担体または添加剤とともに含みうる。単位投与剤形の例には、アンプル、シリンジおよび個別にパッケージ化された錠剤およびカプセルが非限定的に含まれる。単位投与剤形は、その一部を、またはその複数を投与することができる。多回投与剤形は、単一の容器内に同一の単位投与剤形が複数個パッケージ化されたものであり、区分された単位投与剤形として投与することができる。多回投与剤形の例には、バイアル、複数の錠剤もしくはカプセルが入った瓶、または数ポイントもしくは数ガロンが入った瓶が非限定的に含まれる。もう1つの態様において、多回投与剤形は、複数の異なる薬学的活性物質を含む。例えば、プレバイオティクスを含む組成物を含む第1の投与エレメント、およ

10

20

30

40

50

びラクトースまたはプロバイオティクスを含む第2の投与エレメントを含む、多回投与剤形を提供することができ、それは放出調節性形態であってもよい。

【0154】

この例では、一对の投与エレメントが単一の投与単位を構成しうる。1つの態様においては、複数の投与単位を含むキットが提供され、ここで各単位は、プレバイオティクスを含む組成物を含む第1の投与エレメント、およびプロバイオティクス、ラクトースまたはその両方を含む第2の投与エレメントを含み、それは放出調節性形態であってもよい。もう1つの態様において、キットはさらに、一組の説明書を含む。

【0155】

1つの態様において、組成物は、経口投与用のさまざまな剤形に製剤化することができる。また、組成物を、即時放出、遅延放出、長時間放出、長期放出、持続放出、パルス放出、制御放出、長時間放出、加速放出、急速放出、標的化放出、プログラム化放出を含む放出調節性剤形、および胃内滞留剤形として製剤化することもできる。これらの剤形は、公知の方法および手法に従って調製することができる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 前記; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126を参照。これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる)。

10

【0156】

1つの態様において、組成物は1つまたは複数の剤形にある。例えば、組成物を固体または液体の形態で投与することができる。固体剤形の例には、カプセルもしくは錠剤の形にある、粉末もしくは顆粒としての、または圧縮成形によって従来通りに形成された錠剤の中に存在する、離散的単位が非限定的に含まれる。そのような圧縮錠剤は、3種またはそれ以上の作用物質、および薬学的に許容される担体を、適した機械の中で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、任意でコーティングするか刻み目を入れて、表示をその上に刻印することができ、プレバイオティクスを含む組成物の即時放出、実質的な即時放出、緩徐放出、制御放出または長時間放出が起こるように製剤化することができる。さらに、本発明の剤形は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)に記載されたもののような、当技術分野において公知である、許容される担体または塩も含みうる。

20

30

【0157】

1つの態様においては、プレバイオティクスを含む組成物の有効量を薬学的添加剤と混合して、本明細書に記載された化合物の均質な混合物を含む、固体予備製剤 (preformulation) 組成物を形成させる。これらの組成物を「均質」と称する場合、それは、複数の作用物質が組成物の全体に均等に分散しており、そのため、組成物を錠剤、カプレットまたはカプセルなどの単位剤形に細分しうることを意味する。この固体予備製剤組成物を、続いて、例えば約1g~約20mgのプレバイオティック組成物を含む、上記のタイプの単位剤形に細分することができる。カプレット、カプセルまたは錠剤の場合には、プレバイオティック組成物を、例えば水とともに丸ごと飲み込めるように製剤化することができる。

40

【0158】

本明細書に記載された組成物は液体形態であってもよい。液体製剤は、例えば、水溶液および/または水性懸濁液形態にある作用物質; ならびにポリエトキシ化ヒマシ油、アルコール、および/またはポリオキシエチル化ソルビタンモノオレエートを含み、さらに香味剤を含むかまたは含まない媒体を含みうる。各剤形は、活性物質の有効量を含み、かつ任意で、薬学的不活性物質、例えば従来の添加剤、媒体、充填剤、結合剤、崩壊剤、pH調整物質、緩衝剤、溶媒、溶解補助剤、甘味料、着色料、および、経口投与用の薬学的剤形の中に含めることのできる他の任意の不活性物質などを含みうる。そのような媒体および添加物の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition (1985)に見いだすことができる。

50

【0159】

2. 製造

本明細書に記載された剤形は、当業者に周知である工程を用いて製造することができる。例えば、錠剤の製造のためには、例えば、高剪断造粒、低剪断造粒、流動層造粒を用いるか、または直接圧縮のために配合することにより、プレバイオティクスの有効量を、1つまたは複数の添加剤の中に均等に分散させることができる。添加剤には、希釈剤、結合剤、崩壊剤、分散剤、潤滑剤、流動促進剤、安定剤、界面活性剤および着色剤が含まれる。「充填剤」とも呼ばれる希釈剤は、圧縮のための実用的サイズが得られるように、錠剤の嵩を増やすために用いることができる。希釈剤の非限定的な例には、ラクトース、セルロース、微結晶性セルロース、マンニトール、乾燥デンプン、加水分解デンプン、粉末糖、タルク、塩化ナトリウム、二酸化ケイ素、酸化チタン、第二リン酸カルシウム二水和物、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、アルミナおよびカオリンが含まれる。結合剤は錠剤製剤に凝集性を付与することができ、圧縮後に錠剤が無傷のまま保たれるようにする一助として用いられる。適した結合剤の非限定的な例には、デンプン（トウモロコシデンプンおよびアルファ化デンプンを含む）、ゼラチン、糖（例えば、グルコース、デキストロース、スクロース、ラクトースおよびソルビトール）、セルロース、ポリエチレングリコール、蠟、天然ゴムおよび合成ゴム、例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、ならびにポリメタクリル酸およびポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが含まれる。潤滑剤も錠剤の製造を容易にする；その非限定的な例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、グリセリルベヘネートおよびポリエチレングリコールが含まれる。崩壊剤は投与後の錠剤の崩壊を助長し、その非限定的な例には、デンプン、アルギン酸、例えば架橋ポリビニルピロリドンなどの架橋ポリマー、クロスカルメロースナトリウム、グリコール酸デンプンカリウムまたはグリコール酸デンプンナトリウム、クレイ、セルロース、デンプン、ゴムなどが含まれる。適した流動促進剤の非限定的な例には、二酸化ケイ素およびタルクなどが含まれる。安定剤は、酸化反応を含む薬物分解反応を阻害すること、または遅延させることができる。界面活性剤も含めることができ、それらは陰イオン性、陽イオン性、両性、または非イオン性でありうる。必要に応じて、錠剤は、pH緩衝剤、保存料、例えば酸化防止剤、湿潤剤または乳化剤、溶解補助剤、コーティング剤、香味剤などの非毒性補助物質も含みうる。

10

20

30

【0160】

1つの態様においては、ソフトゲル製剤を外殻用のゼラチン塊を用いて製造し、カプセル充填用の1つまたは複数の物質、例えばプレバイオティクスおよび/またはプロバイオティクスを含む組成物を調製することができる。ゼラチン塊を製造するためには、ゼラチン粉末を水およびグリセリンと混合し、加熱して、減圧下で攪拌する。添加物、例えば香味または色素を、タービンミキサーを用いて溶融ゼラチンに添加した上で、可搬容器に移す。ゼラチン塊は一定温度のスチームジャケット付き貯蔵容器内で保存することができる。

【0161】

封入工程は、溶融ゲルを機械に注入し、2枚の薄いリボン状のゲルを機械の両側に形成させることで開始する。続いて、これらのリボンを、カプセルのサイズおよび形状を決定づける一連のローラーおよび一組の鋳型に通す。充填組成物、例えばプレバイオティクスおよび/またはプロバイオティクス充填組成物を容積式ポンプに送り込み、それが充填物を1回分ずつの用量に分けて2枚のゼラチンリボンの間に注入した後に、熱および圧力の印加によってそれらを合わせて密閉する。余分な水を除去するために、コンベアを通してカプセルをタンブル乾燥機に入れ、そこで水の一部を除去する。続いてカプセルを、例えばトレイに乗せ、それを積み重ねて乾燥室に移す。乾燥室内で、乾燥空気をカプセルの周りに強制的に流し、余分な水分を除去する。

40

【0162】

3. 放出製剤

プレバイオティクス組成物の有効量の即時放出製剤は、薬学的活性物質の迅速放出（投

50

与後1分～1時間などで)を可能にする添加剤の1つまたは複数の組み合わせを含みうる。1つの態様において、添加剤は、微結晶性セルロース、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、トウモロコシデンプン、コロイド状シリカ、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、Prosolve SMCC (HD90)、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンNF、Avicel PH200、およびそのような添加剤の組み合わせであってよい。

【0163】

「制御放出」製剤(持続放出(SR)、長時間放出(ER、XRまたはXL)、逐次継続放出(time-release)もしくは時限放出(timed-release)、制御放出(CR)、または継続放出とも称される)とは、剤形が対象に投与された後の特定の所望の時点での、剤形からのプレバイオティック組成物の放出のことを指す。制御放出製剤は、微結晶性セルロース、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、トウモロコシデンプン、コロイド状シリカ、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、Prosolve SMCC (HD90)、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドンNFまたはAvicel PH200を非限定的に含む、1つまたは複数の添加剤を含みうる。一般に、制御放出は、持続的であるがそれ以外の点では完全な放出を含む。大腸における所望の指定された時間での急激かつすべての放出、または腸溶コーティングの使用などによる腸管内での放出は、いずれも制御放出であるとみなされる。制御放出は所定の時間で起こってもよく、または消化管内の所定の場所で起こってもよい。これは、通常の錠剤を飲み込んだ時のような受動的で制御されないプロセスは含まないものとする。その例には、米国特許第3,845,770号 ; 第3,916,899号 ; 第3,536,809号 ; 第3,598,123号 ; 第4,008,719号 ; 第5,674,533号 ; 第5,059,595号 ; 第5,591,767号 ; 第5,120,548号 ; 第5,073,543号 ; 第5,639,476号 ; 第5,354,556号 ; 第5,733,556号 ; 第5,871,776号 ; 第5,902,632号 ; および第5,837,284号に記載されたものが非限定的に含まれ、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

【0164】

1つの態様において、制御放出剤形はその放出を開始し、その放出を長期間にわたって続ける。放出はほぼ即時的に始まってよく、または持続的であってもよい。放出は一定であってもよく、経時的に増加または減少してもよく、パルス状であってもよく、継続的または間欠的などであってもよい。しかし、一般に、制御放出剤形からの少なくとも1つの薬学的活性物質の放出は、通常の受動放出錠剤として服用した薬物の放出期間を上回ると考えられる。すなわち、例えば、コーティングされていないアスピリン錠剤の少なくとも1つの薬学的活性物質は、例えば4時間以内にすべて放出されるはずであるが、制御放出剤形はより少量のアスピリンを、6時間、12時間またはさらに長い時間にわたって放出しうると考えられる。本明細書に記載された組成物および方法による制御放出は、一般に、放出が6時間またはそれ以上、例えば12時間またはそれ以上の期間にわたって起こることを意味する。

30

【0165】

もう1つの態様において、制御放出投与とは、作用物質が所望のプロフィールに従って長期間にわたって放出される、組成物または剤形からの作用物質の放出のことを指す。1つの態様において、制御放出は、胃内に入ってから20～720分以内での作用物質の溶解をもたらす。もう1つの態様において、制御放出は、嚥下されてから20～720分以内に作用物質の溶解がある場合に起こる。もう1つの態様において、制御放出は、投与後少なくとも1時間で実質的に完全な溶解をもたらす。もう1つの態様において、制御放出は、経口投与後少なくとも1時間で実質的に完全な溶解をもたらす。例えば、制御放出組成物は、それを必要とする対象に対する、所定のプロフィールに従った長期間にわたる作用物質の送達を可能にする。そのような放出速度は、作用物質の治療的有効レベルを長期間にわたってもたらし、その結果、従来の迅速放出剤形と比較して、より長期にわたる薬理的または診断的な反応期間をもたらす。そのようなより長い反応期間は、

40

50

即時放出投与によっては達成されない、多くの固有の利点をもたらす。本明細書で考察した溶解プロフィールに関連して用いる場合、「制御放出」という用語は、本明細書に記載された方法および組成物に従って製造された剤形の総量の全体または全体には満たないものが、活性物質を1時間を上回る期間にわたって送達することを指す。

【0166】

1つの局面において、制御放出とは、放出がある期間の後に起こる所望のプロフィールに従って作用物質が放出される、組成物または剤形からの作用物質の遅延放出のことを指す。

【0167】

制御放出性経口剤形の中に存在する場合、本明細書に記載された組成物は、即時放出形態よりも実質的に低い1日投与量レベルで投与することができる。

10

【0168】

1つの態様において、制御放出層は、その中に含まれる1種類または複数種類の活性物質（例えば、プレバイオティクスまたはプロバイオティクス）の約30～約40%を、それを必要とする対象の胃の中で、経口投与後約5～約10分で放出することができる。もう1つの態様において、制御放出層は、1種類または複数種類の活性物質（例えば、プレバイオティクスまたはプロバイオティクス）の約90%を、経口投与後約40分で放出することができる。

【0169】

いくつかの態様において、制御放出層は、ケイ化微結晶性セルロース（例えば、HD90）、クロスカルメロースナトリウム（AC-Di-Sol）、ヒドロキシアルキルプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸を非限定的に含む、1つまたは複数の添加剤を含む。1つの態様において、制御放出剤の重量は約100mg～3gである。

20

【0170】

本明細書において提供される化合物の投与のために適した薬学的担体または媒体には、特定の投与様式に適することが当業者に公知であるようなすべての担体が含まれる。加えて、組成物は、所望の作用を損なわない1つもしくは複数の構成成分、または所望の作用を補うかもしくは別の作用を有する構成成分も含むことができる。

【0171】

もう1つの態様において、プレバイオティクスの有効量は即時放出形態として製剤化される。この態様において、即時放出形態は、その最高血中濃度到達時間を短縮するのに有効な量で含めることができる。例えば、ある種の即時放出性薬学的調製物が、「粉末の圧縮およびエンローピング（Powder Compaction and Enrobing）」と題する米国特許出願公開US 2005/0147710A1号に教示されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0172】

本明細書に記載された剤形はまた、高圧ホモジナイゼーション、湿式もしくは乾式ボールミル粉碎、または微小粒子沈殿（ナノスプレー）を非限定的に含む種々の方法によって製造される薬学的粒子の形態をとることもできる。適した粉末製剤を作製するためのその他の方法は、有効成分および添加剤の溶液を調製し、その後沈殿、濾過および微粉化を行うこと、またはその後凍結乾燥による溶液の除去を行い、さらにその後粉末を所望の粒径に微粉化することである。

40

【0173】

1つのさらなる局面において、剤形は発泡性剤形であってよい。発泡性とは、剤形が水および唾液を含む液体と混合された場合に、気体を発生させることを意味する。ある種の発泡剤（または発泡性カップル）は、発泡性崩壊剤の水および/または口腔内の唾液との曝露に際して起こる化学反応によって気体を発生させる。この反応は、可溶性酸供給源と一炭酸アルカリまたは炭酸アルカリの供給源との反応の結果であってよい。これらの2つの一般的化合物の反応により、水または唾液との接触に際して二酸化炭素ガスが生じる。時期尚早な反応を防ぐために、発泡性カップルを（または酸および塩基を個別に）、溶媒

50

防護コーティングまたは腸溶コーティングでコーティングすることができる。そのようなカプセルを、事前に凍結乾燥させた粒子（プレバイオティクスなど）と混合することもできる。酸供給源はヒトが消費するのに安全な任意のものであってよく、それには一般に、食物酸、酸およびハイドライト酸中和物（hydrite antacid）、例えば、クエン酸、酒石酸、アマリン酸、フマル酸、アジピン酸およびコハク酸のものが含まれる。炭酸塩供給源には、乾燥固体の炭酸塩および炭酸水素塩、例えば、好ましくは、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウムおよび炭酸カリウム、炭酸マグネシウムなどが含まれる。酸素または他の気体を発生させる、ヒトが消費するのに安全な反応物も含まれる。1つの態様においては、クエン酸および炭酸水素ナトリウムを用いる。

【0174】

もう1つの局面において、剤形はキャンディ形態（例えば、基材）、例えばロリポップまたはロゼンジなどであってもよい。1つの態様においては、プレバイオティクスの有効量をキャンディ基材中に分散させる。1つの態様においては、キャンディ基材は1種類または複数種類の糖（デキストロースまたはスクロースなど）を含む。もう1つの態様において、キャンディ基材は糖を含まない基材である。個々のキャンディ基材の選択には幅広いバリエーションがある。スクロースなどの従来の甘味料を用いることもでき、またはソルビトールもしくはマンニトールのように糖尿病患者の使用に適する糖アルコールを用いることもできる。アスパルテムなどの他の甘味料も、本明細書に記載された組成物に合わせ組成物中に容易に組み入れることができる。キャンディ基剤は非常に軟質で迅速に溶解するものでもよく、または硬質でより緩徐に溶解するものでもよい。さまざまな形態に、異なる種々の状況での利点があると考えられる。

【0175】

プレバイオティクスの有効量を含むキャンディ塊（candy mass）組成物を、それを必要とする対象に対して経口投与し、キャンディ塊が溶解するにつれてプレバイオティクスの有効量が対象の口腔内に放出されて飲み込まれるようにすることができる。それを必要とする対象には、成人または小児が含まれる。

【0176】

1つの態様においては、量または溶解速度の異なるプレバイオティクスを含みうる1つまたは複数の層を含むキャンディ塊を調製する。1つの態様においては、多層キャンディ塊（ロリポップなど）は、1つまたは複数の内層のものとは異なる濃度のプレバイオティクスを有する外層を含む。そのような薬物送達系には種々の用途がある。

【0177】

基材、および基材中の薬物の濃度の選択は、薬物の取り込み速度に関する重要な要因となりうる。急速に溶解する基材は、溶解するのが遅い基材よりも迅速に薬物を対象の口腔内に送達して吸収させることができる。同様に、プレバイオティクスを高濃度を含むキャンディ基材は、ある所与の期間内に、低濃度のキャンディよりも多くのプレバイオティクスを放出することができる。1つの態様においては、米国特許第4671953号または米国特許出願公開2004/0213828号（これらはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）に開示されたものなどのキャンディ基材を、プレバイオティクスを送達するために用いる。

【0178】

本明細書に記載された剤形はまた、高圧ホモジナイゼーション、湿式もしくは乾式ボールミル粉砕、または微小粒子沈殿（例えば、nGimatナノスプレー）を非限定的に含む種々の方法によって製造される薬学的粒子の形態をとることもできる。適した粉末製剤を調製するためのその他の方法は、有効成分および添加剤の溶液を調製し、その後沈殿、濾過および微粉化を行うこと、またはその後凍結乾燥による溶液の除去を行い、さらにその後粉末を所望の粒径に微粉化することである。1つの態様においては、薬学的粒子の最終サイズは3~1000 μM、例えば最大で

10

20

30

40

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350,
400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 μM

である。もう一つの態様において、薬学的粒子の最終サイズは10~500 μM である。もう一つの態様において、薬学的粒子の最終サイズは50~600 μM である。もう一つの態様において、薬学的粒子の最終サイズは100~800 μM である。

【0179】

一つの態様においては、約0.7gのGOS、約0.2gのラクトース、約0.01gのグルコース、約0.01gのガラクトース、約0.1~0.2gの結合剤、約0.1~0.2gの分散剤、約0.1~0.2gの溶解補助剤を含むプレバイオティック組成物を含む経口剤形（粉末、錠剤またはカプセルなど）であって、GOSが約1~25%のジサッカリド、約1~25%のトリサッカリド、約1~25%のテトラサッカリドおよび約1~25%のペントサッカリドで構成される経口剤形が提供される。この経口剤形は、粉末、カプセルまたは錠剤の形態にあってよい。経口錠剤またはカプセルの調製のための結合剤、分散剤および溶解補助剤の適量は、当技術分野において公知である。 10

【0180】

もう一つの態様においては、約1~99.9重量%のGOS、約0.5~20重量%のラクトース、約0.1~2重量%のグルコース、約0.1~2重量%のガラクトース、約0.05~2重量%の結合剤、約0.05~2重量%の分散剤、約0.05~2重量%の溶解補助剤を含むプレバイオティック組成物を含む経口剤形（粉末、錠剤またはカプセルなど）であって、GOSが約1~25重量%のジサッカリド、約1~25重量%のトリサッカリド、約1~25重量%のテトラサッカリドおよび約1~25重量%のペントサッカリドで構成される経口剤形が提供される。 20

【0181】

もう一つの態様においては、約1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、99.5、100重量%のGOS、約0、5、10、15または20重量%のラクトース、約0.1、0.5、1または2重量%のグルコース、約0.1、0.5、1または2重量%のガラクトース、約0.05、0.1、0.5、1または2重量%の結合剤、約0.05、0.1、0.5、1または2重量%の分散剤、約0.05、0.1、0.5、1または2重量%の溶解補助剤を含むプレバイオティック組成物を含む経口剤形（粉末、錠剤またはカプセルなど）であって、GOSが約1、5、10、15、20または25重量%のジサッカリド、約1、5、10、15、20または25重量%のトリサッカリド、約1、5、10、15、20または25重量%のテトラサッカリド、および約1、5、10、15、20または25重量%のペントサッカリドで構成される経口剤形が提供される。 30

【0182】

もう一つの態様においては、プレバイオティック組成物を含む経口剤形であって、シロップである経口剤形が提供される。シロップは、約1%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%または85%の固形分を含みうる。シロップは、約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%または50%の液体、例えば水を含みうる。固形分はプレバイオティック組成物を含みうる。固形分は、例えば、約1~96%、10~96%、20~96%、30~96%、40~96%、50~96%、60~96%、70~96%、80~96%または90~96%のプレバイオティック組成物であってよい。固形分は、例えば、約 40

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, または 96%

のプレバイオティック組成物であってよい。一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。もう一つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSおよび別の 50

プレバイオティクスを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOSおよびイヌリン、またはGOSおよびFOSを含む。

【0183】

1つの態様において、ソフトゲルカプセルは約0.25mL、0.5mL、1.0mL、1.25mL、1.5mL、1.75mLまたは2.0mLである。もう1つの態様において、ソフトゲルカプセルは約0.1g~2.0gのプレバイオティック組成物を含む。もう1つの態様において、ソフトゲルカプセルは、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9または2.0gのプレバイオティック組成物を含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。もう1つの態様において、ソフトゲルカプセルはGOS、およびイヌリンまたはFOSを含む。

10

【0184】

もう1つの態様においては、保存料を含まないプレバイオティック組成物が提供される。もう1つの態様においては、酸化防止剤を含まないプレバイオティック組成物が提供される。もう1つの態様においては、保存料も酸化防止剤も含まないプレバイオティック組成物が提供される。1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は、保存料も酸化防止剤も含まない。

【0185】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は粘性流体として製剤化される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、その含水量が微生物の増殖を援助しない程度に十分に低いように製剤化される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、ゲルカプセル内にある、保存料を伴わない粘性流体として製剤化される。もう1つの態様において、GOSを含むプレバイオティック組成物は粘性流体である。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、微生物の増殖を援助しない高率のGOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、GOS、およびイヌリンまたはFOSを含む。

20

【0186】

もう1つの態様においては、プレバイオティック組成物を含む経口剤形であって、ソフトゲルである経口剤形が提供される。1つの態様において、ソフトゲルはシロップを含む。1つの態様において、シロップはプレバイオティック組成物を含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は80%を上回るGOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は80~99.9%のGOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は80%を上回るGOSを含む。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、約80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または99.9%のGOSを含む。

30

【0187】

1つの態様において、GOS組成物は、軟質ゲルカプセルでの送達用に製剤化される。1つの態様において、軟質ゲルカプセルでの送達用に製剤化されるGOS組成物は、高率のGOS組成物、例えば90~100%のGOS組成物（例えば、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99または100重量%のGOS組成物）などである。もう1つの態様において、軟質ゲルカプセルでの送達用に製剤化されるGOS組成物は、約95%のGOSを含む。もう1つの態様において、軟質ゲルカプセルでの送達用に製剤化されるGOS組成物は、約96%のGOSを含む。もう1つの態様において、GOS組成物は、その含水量が微生物の増殖を援助しない程度に十分に低いように製剤化される。もう1つの態様において、GOS組成物は、ゲルカプセル内にある、保存料を伴わない粘性流体として製剤化される。もう1つの態様において、GOS組成物は、ゲルカプセル内にある、酸化防止剤を伴わない粘性流体として製剤化される。もう1つの態様において、軟質ゲルカプセルは約0.1~2gのGOS組成物を含む。

40

【0188】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第6,750,331号に記載されたようにして製剤化することがで

50

きる。プレバイオティック組成物を、オリゴサッカリド、起泡性構成成分、水不溶性食物繊維または中和性構成成分を含むように製剤化することができる。1つの態様において、プレバイオティック組成物はチュアブル錠の形態にあってよい。

【0189】

1つの態様において、起泡性構成成分は、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カルシウムからなる群より選択される、少なくとも1つの要素であってよい。1つの態様において、中和性構成成分は、クエン酸、L-酒石酸、フマル酸、L-アスコルビン酸、DL-リンゴ酸、酢酸、乳酸および無水クエン酸からなる群より選択される、少なくとも1つの要素であってよい。1つの態様において、水不溶性食物繊維は、結晶性セルロース、小麦フスマ、オーツ麦フスマ、トウモロコシ繊維、ダイズ繊維およびテンサイ繊維からなる群より選択される、少なくとも1つの要素であってよい。製剤は、スクロース脂肪酸エステル、粉末糖、果汁粉末、および/または香味材料を含みうる。

10

【0190】

本発明において提供される製剤は、さまざまな公知の添加物から選択される追加の構成成分を含みうる。そのような添加物には、例えば、サッカリド（オリゴサッカリドを除く）、糖アルコール、甘味料等の添加剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、増粘剤、界面活性剤、電解質、香味剤、着色料、pH調節剤、流動性向上剤などが含まれる。添加物の具体的な例には、コムギデンプン、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、デキストリン等のデンプン；スクロース、グルコース、フルクトース、マルトース、キシロース、ラクトース等のサッカリド（オリゴサッカリドを除く）；ソルビトール、マンニトール、マルチトール、キシリトール等の糖アルコール；リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等の添加剤；デンプン、サッカリド、ゼラチン、アラビアゴム、デキストリン、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンゴム、ペクチン、トラガカントゴム、カゼイン、アルギン酸等の結合剤および増粘剤；ロイシン、イソロイシン、L-バリン、糖エステル、硬化油、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール等の潤滑剤；CMC、CMC-Na、CMC-Ca等の崩壊剤；ポリソルベート、レシチン等の界面活性剤；アスパルテーム、アリテーム等のジペプチド；二酸化ケイ素等の流動性向上剤；ならびにステビア、サッカリン等の甘味料が含まれる。これらの添加物の量は、他の構成成分とのそれらの関係、および調製物の特性、生産方法などに基づいて適切に選択することができる。

20

30

【0191】

1つの態様において、GOS組成物はチュアブル経口投与製剤である。1つの態様において、チュアブル製剤は約1~99.9%のGOSを含みうる。1つの態様において、GOS組成物は、約80%のGOS、約5%のL-アスコルビン酸、約2%の無水クエン酸、約3%の炭酸水素ナトリウム、約3%の炭酸カルシウム、約2%のスクロース脂肪酸、約3%の果汁粉末および約2%の炭酸カリウムを含む。

【0192】

もう1つの態様において、GOS組成物は、約85%のGOS、約5%のL-アスコルビン酸、約3%の炭酸水素ナトリウム、約2%の炭酸ナトリウム、約2%スクロース脂肪酸エステル、約2%の果汁粉末および約1%の炭酸カリウムを含む。

40

【0193】

もう1つの態様において、GOS組成物は、約90%のGOS、約2%のL-アスコルビン酸、約1%の無水クエン酸、約2%の炭酸水素ナトリウム、約2%の炭酸ナトリウム、約2%のスクロース脂肪酸エステルおよび約1%の炭酸カリウムを含む。

【0194】

もう1つの態様において、GOS組成物は、約95%のGOS、約2%のL-アスコルビン酸、約1%の炭酸水素ナトリウムおよび約2%の果汁粉末を含む。もう1つの態様において、GOS組成物は、約95%のGOS、および約5%のL-アスコルビン酸、無水クエン酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、スクロース脂肪酸、果汁粉末または炭酸カリウムを含む。

【0195】

50

もう1つの態様において、GOS組成物は、約95%のGOS、および約5%のL-アスコルビン酸、無水クエン酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、スクロース脂肪酸、果汁粉末および炭酸カリウムを含む。

【0196】

VI. 治療

A. ラクトース不耐症

本発明は、ラクトース不耐症の症状の軽減のため、および全般的な胃腸（GI）の健康状態を改善するために有用な方法およびプレバイオティック組成物を提供する。ラクトース不耐症の症状には、ガス、膨満、下痢、腹痛、腹部痙攣および嘔吐が含まれる。また、GIと関係のある軽微な消化器障害には、偶発性の膨満、下痢、便秘、ガス、胸やけ、または胃もたれが含まれる。本明細書に記載された方法および組成物は、例えば、結腸の順応を通じて、これらの症状の1つまたは複数を軽減または解消するために有用である可能性がある。これらの組成物は結腸微生物叢を修正することが期待され、それはラクトースおよび他の発酵可能な糖質に対する耐性の向上をもたらす可能性がある。さらに、これらの組成物は、発酵可能な糖質に耐える個体の能力を高めることが知られている微生物を含む結腸微生物叢が、組成物の消費を通じて定期的に補給されることを可能にする。腸管微生物叢および結腸微生物叢の順応は、腸管微生物叢の組成を改善し、ラクトースを含む食品の消費能力を高めることができる。例えば、乳製品全般に対する個体の耐性を、プレバイオティック組成物の定期的な消費を通じて改善することができる。結腸微生物叢におけるこの変化は、乳製品またはラクトースを含む他の食品の消費による膨満、下痢、胃拡張および疼痛、ならびに/または鼓腸の軽減のために有用である。1つの態様においては、ラクトース不耐症の治療方法が開示される。もう1つの態様においては、ラクトース不耐症の少なくとも1つの症状の治療方法が開示される。

10

20

【0197】

ラクトース不耐症には少なくとも3つの型がある。原発性ラクトース不耐症は、対象の加齢に伴うラクターゼ産生の減少に起因する。続発性ラクトース不耐症は、小腸に及ぶ病気、外科手術または損傷の後に、対象の小腸がラクターゼ産生を減少させた場合に生じうる。続発性ラクトース不耐症が、クローン病、セリアック病または胃腸炎の結果として起こることもある。この型のラクトース不耐症は一時的であることも永続的であることもある。第3の型のラクトース不耐症は、対象がラクトース不耐症を持って生まれる先天性ラクトース不耐症である。人がラクトース不耐症を起こしやすくなる恐れのある危険因子には、例えば、年齢（ラクトース不耐症は通常、5歳以降に発病する）、民族性（ラクトース不耐症は、黒人、アジア人、ラテンアメリカ系の人およびアメリカ先住民の集団において、より頻度が高い）、および早産（妊娠28週～32週で生まれた乳児）が含まれる。

30

【0198】

B. ラクトース不耐症の検査

ラクトース不耐症は、間接的または直接的に検査することができる。間接的な検査方法には、以下のものが非限定的に含まれる：水素呼気検査、便酸性度検査、血糖検査または乳負荷検査。水素呼気検査では、一定量、典型的には15gのラクトースを消費した後に産生される水素の量を、呼気を測定して決定する。ラクトース混合液を飲ませることによってラクトースを投与し、対象に、真空包装された収集管の中に1時間間隔で3回、呼気を吹き込ませる。呼気中の水素レベルが高いことは、ラクトースの消化が不良であることを指し示す。便検査では、便を検査して、酸の量を決定する。血糖検査では、所定の量のラクトース含有製品を対象に投与した後に、血液を検査してグルコース（糖）含有量を決定する。直接的な方法では、粘膜生検標本におけるラクターゼ活性を測定する。

40

【0199】

乳児および低年齢小児において、ラクトース不耐症を検査するためには、典型的には便酸性度検査が用いられる。低年齢小児には水素呼気検査は典型的には推奨されないが、これは、ラクトース含有飲料の経口摂取後に下痢に起因する脱水症状が起こる恐れがあるためである。

50

【0200】

治療の有効性は、さまざまな方法で判定することができる。従来測定、例えば記載されたものなどを、治療の前後に用いることができる。代替的または追加的に、1つまたは複数の症状の発現の前に投与するラクトース含有製品の量を、治療の前後に測定または評価することもできる。すなわち、例えば、ラクトースを含む食品（乳製品など）の負荷後の対象において、治療後に水素の産生が平均的に少なくなったならば、治療は十分または部分的に有効であると判断することができる。

【0201】

より一般的には、対象は有効性を判定するために水素の量を正確に検査することもできず、血糖検査を用いることもできない。その代わりに、対象は、彼らが消費するラクトース含有産物の数量、ならびにそのような消費の後に経験される症状のタイプおよび程度を主観的に決定することはできる。ラクトース不耐症の症状の「部分的」解消には、症状の発現前に消費するラクトースの量の主観的または測定可能な増加が含まれる。ラクトース不耐症の症状の「実質的な」解消は、本明細書で用いる場合、症状の発現前に消費するラクトースまたはラクトース含有食品の量が、治療後に、治療前に消費可能であったと考えられるよりも少なくとも約2倍になるような効果を範囲に含む。ラクトース不耐症の症状の「完全な」または「実質的に完全な」解消とは、本明細書で用いる場合、治療後に、通常量のラクトース（すなわち、対象が普段生活している地域または文化での典型的な食事におけるラクトースの量）を、症状を伴わずに、または症状の発生を稀にしか伴わずに消費することを指し示している。

10

20

【0202】

1つの態様において、治療を必要とする対象は、2分の1カップ（4オンス；約120mL）の乳を、ラクトース不耐症の症状を全くまたはわずかに伴わずに消費することができる。しかし、1カップまたはそれ以上（約240mL）の乳の消費は、ガスまたは下痢といったラクトース不耐症の症状を引き起こす。本明細書に開示された組成物および/または投与レジメンによる治療後には、対象は、ラクトース不耐症の症状を伴わずに、1.5カップ（約360mL）の乳を単回投与で消費するのを見いだすであろう。対象はラクトース不耐症の症状の実質的な解消を体験すると考えられる。もう1つの態様において、対象は、開示された組成物および/または投与レジメンによる治療後に、彼らの地理学的地域または文化圏での普通の食事を、ラクトース不耐症の症状を全くまたは稀にしか伴わずに消費するのを見いだすであろう。

30

【0203】

もう1つの態様においては、有効性を、「ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状の減少率によって判定することができる。この判定では、所定の1つまたは一連の症状の重症度を、治療の前後に、例えば、事前および事後のリッカート尺度を用いて判定する。例示的な症状には、ガス、膨満、下痢、腹部痙攣、腹痛および嘔吐が含まれる。これらの症状の任意の1つまたは複数を選択することができる。例えば、対象に、1つまたは複数の症状を、重症度に応じた1から5までの尺度によって評点付けするように求める。1つの態様においては、一連の症状を評点付けし、それらの評点を加算する；例えば、ガス、膨満、下痢、腹痛、腹部膨満、嘔吐、悪心または腹部痙攣を評点付けすることができる。もう1つの態様においては、ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状の変化率を、本明細書に開示された組成物または方法による治療の前後の対象の評点に基づいて計算することができる。1つの態様において、組成物はプレバイオティック組成物である。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。1つの態様において、ラクトース不耐症の症状は、ラクトースを含む食品の負荷後に対象が報告した1つまたは複数の特定の症状の減少により、減少したと判断することができる（例えば、症状の50%の減少があるならば、ラクトース不耐症の症状は50%減少している）。

40

【0204】

もう1つの態様においては、対象がラクトース不耐性であるか否かを明らかにするために乳負荷検査を用いる。乳負荷検査では、対象に一晚絶食させた後、朝にコップ1杯の乳

50

を飲ませる。乳を飲んだ後、3～5時間は他のものを一切飲食しない。乳を消費してから数時間以内に対象がラクトース不耐症の1つまたは複数の症状を来したならば、その対象はラクトース不耐症である。

【0205】

もう1つの態様においては、腸管内層の生検を行って、内層におけるラクターゼレベルを測定することにより、対象をラクトース不耐症に関して直接的に検査する。

【0206】

C. ラクトース不耐症および治療のタイプ

人々はさまざまな程度のラクトース不耐症を有しうる。また、ラクトース不耐症が心理的に誘発されることもある。また、ラクトース不耐症には対象によって数多くのさまざまな相違もある。例えば、対象の中には、チーズ、溶けたチーズ、プレーンミルク、またはミルク入りのコーヒーのような温かい乳製品含有製品を、ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状を来すことなしに消費することができない者がいる。もう1つの態様において、対象はいかなる乳製品も、ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状を来すことなしに消費することができない。いくつかの態様において、ラクトース不耐症の対象は、ラクトースを含まないように製造された特別な「ラクトース非含有」食品を消費するように制限される。これらの「ラクトース非含有」食品のいくつかの例は以下の通りである：MOCHA MIX（登録商標）アイスクリーム、TOFUTTI（登録商標）アイスクリームおよびアイスクリームサンドイッチ、LACTAID（登録商標）ブランドの乳、FORMAGG（商標）チーズ、TOFUTTI（登録商標）「Better than Cream Cheese」、ならびにマーガリン。

10

20

【0207】

1つの態様において、対象は、乳または乳製品の中のラクトースの消化を助けるためにラクターゼ錠剤を摂取する。各ラクターゼ錠剤は、典型的には、経口摂取したラクトースの最大で99%を24時間以内に加水分解し、それはラクトース含有食品とともに経口摂取するように設計されている。ラクトース消化不良に対処するために考えられる他の手法には、生物活性化合物または微生物を含む微粒剤を用いることがある（例えば、米国特許第5,952,021号を参照。これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。ラクターゼ欠損症の治療のための活性ラクターゼ組成物の使用が米国特許第3,718,739号に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。また、プロバイオティクスおよび消化酵素を含むDigestive Advantage（商標）ラクトース不耐性療法（Lactose Intolerance Therapy）を、ラクトース消化不良の食事管理のために用いることもできる。

30

【0208】

D. プレバイオティック組成物の投与

1つの態様においては、プレバイオティック組成物を、ラクトース不耐症に罹患している、ラクトース不耐症の症状を来している、または全般的な胃腸（GI）の健康状態の改善を必要とする対象に対して、漸増用量の組成物を投与することによる方法に用いる。1つの態様において、対象は、プレバイオティック組成物の投与後に、ラクトース不耐症の1つもしくは複数の症状の軽減もしくは解消、または全般的な胃腸の健康状態の改善を体験する。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。1つの態様において、GOS組成物は任意で、消化可能なサッカリドを含んでもよい。1つの態様において、GOS組成物は、ラクトース不耐症もしくはラクトース不耐症の症状を有する対象に対して、または胃腸の健康状態の改善を必要とする対象に対して、ある期間にわたってほぼ等しい用量で投与される。1つの態様において、GOS組成物は、ラクトース不耐症もしくはラクトース不耐症の症状を有する対象に対して、または胃腸の健康状態の改善を必要とする対象に対して、ある期間にわたって漸増用量で投与される。1つの態様において、GOS組成物は、経口摂取に適した任意の形態、例えば、液体、錠剤、カプセルまたは粉末の形態で提供される。1つの態様において、対象は、プロバイオティクスの追加を伴わずに、GOS組成物のみで治療される。

40

【0209】

50

もう1つの態様において、他の物質をGOS組成物と組み合わせて投与することもできる。1つの態様においては、ラクトースをGOS組成物と同時に投与する。1つの態様においては、ラクトースを、GOS組成物の前に投与する（例えば、GOS組成物の漸増用量レジメンを開始する前、またはそのようなレジメンにおけるGOS組成物の投与の前）。もう1つの態様においては、消化可能なサッカリドを、GOS組成物の投与の後に投与する（例えば、GOS組成物の漸増用量レジメンを開始した後、またはそのようなレジメンにおけるGOS組成物の投与の後）。もう1つの態様においては、消化可能なサッカリドを、GOS組成物の投与と同時に、その前に、もしくはその後に、またはそれらの任意の組み合わせで投与することができる。

【0210】

もう1つの態様においては、GOS組成物に、1種類または複数種類の他の難消化性サッカリド、例えばイヌリン、FOS、ラクツロース、ラフィノース、スタキオースまたはそれらの組み合わせを追加する。もう1つの態様においては、GOS組成物に、プロバイオティック細菌の1種類または複数種類の菌株を追加する。もう1つの態様においては、GOS組成物に、1種類または複数種類の消化可能なサッカリド、塩または緩衝剤、例えばリン酸塩を追加する。

【0211】

もう1つの態様において、GOS組成物は、ラクターゼと、または前消化されたラクトースを含む製品と組み合わせて投与される。もう1つの態様において、GOS組成物は、ラクターゼと、または前消化されたラクトースを含む製品と組み合わせて、漸増用量で投与される。もう1つの態様において、GOS組成物は、ラクターゼと、または前消化されたラクトースを含む製品と組み合わせて、長期間にわたってほぼ等しい用量で投与される。

【0212】

もう1つの態様においては、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の1つまたは複数の症状が、GOS組成物のある期間にわたって対象に投与することにより、減少するかまたは解消される。1つの態様において、投与は、対象に投与するGOS組成物の量を、時間をかけて増やすことを含む。もう1つの態様において、投与は、長期間にわたってほぼ等しい量のGOS組成物を対象に投与することを含む。1つの態様において、ラクトース不耐症の症状は、治療の終了後少なくとも約1日、1週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、9カ月、1年、18カ月、2年、3年、4年または5年にわたって、対象において部分的、実質的もしくは完全に解消されるか、または重症度が低下したままである。もう1つの態様において、ラクトース不耐症の症状は、5年超にわたって、対象において部分的、実質的もしくは完全に解消されるか、または重症度が低下したままである。もう1つの態様において、対象におけるラクトース不耐症の症状は、治療の終了後に永続的に解消されるか、または重症度が低下する。もう1つの態様において、本明細書における方法は、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の症状を、漸増量のGOS組成物を対象に対してある期間にわたって投与することによって減少させ、ここでラクトース不耐症の症状は、治療が終了した後に少なくとも約1カ月にわたって、実質的に解消される。

【0213】

もう1つの態様において、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の症状は、漸増量のプレバイオティック組成物を対象に対してある期間にわたって投与することによって減少するかまたは解消され、ここで、本明細書に記載したようにして判定されるラクトース不耐症の症状は、プレバイオティック組成物の投与前の症状と比較して、平均で約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%または約100%減少する。「平均」減少とは、約2人を上回る、3人を上回る、4人を上回る、5人を上回る、10人を上回る、20人を上回る、または30人を上回る対象というような、ラクトース不耐症の症状を呈する対象の群において判定された減少のことである。1つの態様において、ラクトース不耐症の症状の減少または解消は、少なくとも約1日、1週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、9カ月、1年、18カ月、2年、3年、4年または5年にわ

10

20

30

40

50

たって持続する。もう1つの態様において、ラクトース不耐症の症状は、治療の終了後5年超にわたって、対象において部分的、実質的もしくは完全に解消されるか、または重症度が減少したままである。1つの態様において、症状の減少または解消は永続的である。もう1つの態様において、本発明は、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の症状を、漸増量のプレバイオティック組成物を対象に対してある期間にわたって投与することによって減少させる方法であって、本明細書に記載したようにして判定されるラクトース不耐症の1つまたは複数の症状が、平均で少なくとも約20%減少し、治療が終了した後も少なくとも約1カ月にわたって少なくとも約20%減少したままであるような方法を提供する。

【0214】

もう1つの態様において、本明細書における方法は、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の症状を、漸増量のプレバイオティック組成物を対象に対してある期間にわたって投与することによって減少させ、ここで、本明細書に記載したようにして判定されるラクトース不耐症の1つまたは複数の症状は、平均で少なくとも約50%減少し、治療が終了した後も少なくとも約1カ月にわたって少なくとも約50%減少したままである。

【0215】

もう1つの態様において、本明細書における方法は、ラクトース不耐症の症状を呈する対象におけるラクトース不耐症の症状を、漸増量のプレバイオティック組成物を対象に対してある期間にわたって投与することによって減少させ、ここで、本明細書に記載したようにして判定されるラクトース不耐症の1つまたは複数の症状は、平均で少なくとも約75%減少し、治療が終了した後も少なくとも約1カ月にわたって少なくとも約75%減少したままである。

【0216】

1つの態様において、ラクトース不耐症の全治療期間は、約1週間～約12週間、または約4週間～約10週間、または約4週間～約8週間、または約6週間であってよい。この期間中に、本明細書に記載されたプレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）の漸増量を、任意でラクトース含有食品の経口摂取とともに服用するプログラムを対象を開始させる。1つの態様において、プレバイオティック組成物を、本明細書に記載したような別の物質（プロバイオティクスなど）と組み合わせて投与することもできる。1つの態様において、全治療期間は約5日～約35日である。1つの態様において、全治療期間は約7日～約90日、または約7日～約60日、または約14日～約50日、または約14日～約40日、または約

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,

または 60日

である。もう1つの態様において、全治療期間は約30日である。もう1つの態様において、全治療期間は約34日である。もう1つの態様において、全治療期間は約36日である。もう1つの態様において、全治療期間は約38日である。もう1つの態様において、全治療期間は約42日である。もう1つの態様において、全治療期間は約60日である。もう1つの態様において、全治療期間は約90日である。

【0217】

もう1つの態様において、全治療期間は、治療に対する対象の反応に基づく。例えば、ある個体は、プレバイオティック組成物による14日間の治療後にラクトース不耐症の症状の軽減を体験するであろう。別の例では、対象は、プレバイオティック組成物による30日間の治療後にラクトース不耐症の症状の軽減を体験するであろう。このため、治療期間は、プレバイオティック組成物に対する個々の対象の反応、およびラクトース不耐症の1つ

10

20

30

40

50

または複数の症状の緩和の開始によって決定される。

【0218】

1つの態様において、治療は継続的である。1つの態様において、治療期間は、対象のラクトース不耐症の症状に基づく。すなわち、ある対象は、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の所与の用量では症状を来す可能性があり、症状が治まるまでその対象がその用量、またはより低用量を続けることが必要な可能性がある。このため、1つの態様において、治療期間は最初に決まるのではなく、プレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）の1日当たりの最大用量が達成されるまで、または所望のラクトース耐性レベルが達成されるまで続く。1つの態様において、1日当たりに投与されるプレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の最大量は、1日当たり0.4g~20g、例えば、約

10

0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2,

2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14,

14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, または 20 g

である。もう1つの態様において、用量は約0.4g~6gであってよい。

【0219】

1つの態様においては、対象に、治療レジメン中のある期間にわたって1つの用量を与え、治療レジメン中の第2の期間中は第2の用量を与えることができる。例えば、対象に、1週間または2週間の期間にわたってプレバイオティック組成物の1つの用量を投与し、その後の1週間または2週間の期間にわたって第2の用量を投与することができる。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。

20

【0220】

1つの態様において、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の漸増投与は、投与される組成物の1日当たりの投与回数を増やすこと、1回の用量当たりに投与されるプレバイオティック組成物の量を増やすこと、またはその両方によって達成される。1つの態様においては、両方の方策を用いる。すなわち、1つの態様においては、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）を最初は1日1回ずつ、用量を増加させながら、所定の日数にわたって投与する。この後に、プレバイオティック組成物を1日2回、1回目および2回目の用量として投与する期間を設けることができる。所定の日数にわたって、プレバイオティック組成物の1回目の用量は一定用量に保ち、一方、2回目の用量は漸増用量で投与することができる。1つの態様において、プレバイオティック組成物はGOSを含む。1つの態様において、対象に対する投与は、1日1回、1日2回または1日3回の頻度で行うことができる。投与日数は、約1~90日の期間、例えば、

30

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,

40

74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, または 90 日

にわたりうる。

【0221】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は1日2回投与することができる。プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の1回目の用量は一定に保ち、一方、第2の用量は時間をかけて増やすことができる。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）は、平均で1日約1回、1日2回、1日3回、4回、5回、6回もしくは6回超、またはそれらの任意の組み合わせで投与することができる。プレバイオティック組成

50

物は、約1～90日の期間、例えば、

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, または 90日

にわたって投与することができる。

【0222】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、各投与のたびに同じ用量レベルで投与される。すなわち、1つの態様においては、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）を、最初は同じ用量レベルで1日1回～6回投与する。プレバイオティック組成物は、約1～90日の期間、例えば、

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, または 90日

にわたって投与することができる。

【0223】

1つの態様において、治療レジメンを完了した対象は、ラクトース不耐症の症状の軽減を維持するために、乳製品を少なくとも4～5日毎に1回ずつ消費する。

【0224】

もう1つの態様において、対象は、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）を自己投与する。1つの態様において、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）は、医療従事者、例えば、食事療法士、栄養士、看護師、医師、または他の有資格医療従事者によって供給されるか、または推奨される。もう1つの態様においては、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）が医療従事者によって投与されるか、またはプログラムの結果が医療従事者によってモニターされる。1つの態様において、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）は、医療用食品として表示される。

【0225】

1つの態様において、治療を必要とする対象は、プレバイオティック組成物による治療過程を繰り返すことができる。治療過程は、ラクトース不耐症の症状が再び出現するか、または望ましくないレベルまで増加した場合に繰り返すことができる。または、治療過程を、定期的な間隔または所定の間隔で繰り返すこともできる。すなわち、治療を、約1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月、8カ月、10カ月、1年、18カ月、2年、3年、4年、5年もしくは5年超を経た後に、またはそれらの任意の組み合わせで繰り返すことができる（例えば、治療を1年後に繰り返し、その後は2～5年毎に繰り返すことができる）。治療は、1回目の治療で用いたのと同じ形態（例えば、期間、投与量、投与のタイミング、追加物質など）で繰り返すこともでき、またはそれを変更することもできる。例えば、治療期間を短縮もしくは延長することもでき、投与量をより急速または緩徐に増やすこと、またはプレバイオティック組成物の開始用量を増やすこともしくは減らすこともでき、異なるプレバイオティック組成物（イヌリン、FOS、ラクツロース、ラフィノース、スタキオースまたはそれらの組み合わせを含む組成物など）を用いること（例えば、GOSまたは消化可能なサッカリドのほかに、他の物質をより多くもしくはより少なく、またより少数もしくはより多数の物質を含む）などもできる。

【0226】

10

20

30

40

50

1つの態様においては、プレバイオティック組成物の初期用量を、それを必要とする対象に対して、プレバイオティック組成物の投与量を時間をかけて一定の増分で増やす投与レジメンの一部として投与する。プレバイオティック組成物の投与量の増分は、任意の適した用量サイズであってよい。1つの態様において、プレバイオティック組成物の開始用量は、約0.05g~4.0g、または約0.1g~約3g、または約0.2g~約3.0g、または約0.2g~約2g、または約0.4g~約1.6g、または約0.4g~約1.4g、または約0.6g~約1.2g、または約0.6g~約1.0g、または約0.7g~約0.9g、または約0.8gである。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物の開始用量は、約0.2g~約4.7g、約0.5g~約8.0g、または約0.4g~約6.8gである。1つの態様において、プレバイオティック組成物またはGOS組成物の用量の増分は異なってもよく、それぞれの増加が同じでもよく、またはそれらの任意の組み合わせであってよい。もう1つの態様において、それを必要とする対象に対して投与されるプレバイオティック組成物の量は、約0.05g~4.0g、または約0.1g~約3g、または約0.2g~約3.0g、または約0.2g~約2g、または約0.4g~約1.6g、または約0.4g~約1.4g、または約0.6g~約1.2g、または約0.6g~約1.0g、または約0.7g~約0.9g、または約0.8gの増分で増加させることができる。もう1つの態様において、それを必要とする対象に対して投与されるプレバイオティック組成物の量は、約0.5g、約0.29g、約0.30g、または約0.42g、約0.43gの増分で増加させることができる。もう1つの態様において、それを必要とする対象に対して投与されるプレバイオティック組成物の量は、1回の用量当たり0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9または1gの増分で増加させることができる。治療において到達させる最大用量は、治療している対象および所望のアウトカムに応じて、任意の適した用量サイズであってよい。1つの態様において、単回投与で投与されるプレバイオティック組成物の最大用量は、1回の用量当たり約1g~約2g、約3g~約4g、約5g~約6g、約6g~約60g、または約12g~約48g、または約14g~約36g、または約16g~約36g、または約18g~約34g、または約20g~約32g、または約22g~約30g、または約23g~約29g、または約24g~約28g、または約25~約27g、または約25.5g~約26.5g、または約25.5g、25.6g、または25.7gであってよい。1つの態様において、投与されるプレバイオティック組成物の最大用量は、1回の用量当たり約12gである。

10

20

30

40

50

【0227】

本発明の1つの態様において、プレバイオティック組成物の初期用量は約0.4gであり、その用量を、20g~25gというプレバイオティック組成物の最大用量に達するまで、時間をかけて、例えば毎日、0.4gずつ増やす。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物の初期用量は約0.5gであり、その用量を、8.0g~15gというプレバイオティック組成物の最大用量に達するまで、時間をかけて、例えば毎日、0.5gずつ増やす。

【0228】

プレバイオティック組成物は、任意の適した形態、例えば粉末、カプセル、錠剤、摂取の前に液体中に溶解させることのできる粉末、または液体形態（例えば、GOSを液体中に事前に溶解させたもの）として投与することができる。治療される対象、例えばヒトによる摂取のために適した、任意の等級または形態のプレバイオティクスを用いることができる。

【0229】

追加物質を、プレバイオティック組成物またはGOS組成物とともに投与することができる。これらの物質は、例えば、腸内の細菌の増殖を促進すること、ラクトース不耐症の症状を和らげること、プロバイオティック細菌もしくは有益な片利共生細菌の付着を増加させること、または投与したプロバイオティック細菌が破壊されることなしに胃をより容易に通過するようにさせることにより、漸増用量のプレバイオティクスの作用を強化することができる。これらの物質は、プレバイオティクスによる治療の前、プレバイオティクスによる治療の間、プレバイオティクスによる治療の後、またはそれらの任意の組み合わせで与えることができる。プレバイオティック治療の間に投与する場合には、それらを、プレバイオティクスの投与を行うとともに、またはプレバイオティクスの投与の前もしくは後に、またはそれらの任意の組み合わせで投与することができる。

【0230】

1つの態様において、プレバイオティック組成物とともに本発明において用いられる物質には、プロバイオティック微生物、ラクターゼもしくは他のラクトース消化酵素、または緩衝剤（リン酸塩など）が含まれる。これらの物質の1種類または複数種類を、治療の前、間、後の、またはそれらの何らかの組み合わせである任意の適した時点で、プレバイオティック組成物と組み合わせて用いることができる。1つの態様においては、治療の一部の間または全期間において、プレバイオティック組成物を、生きている細菌とともに投与する。もう1つの態様においては、治療の一部の間または全期間において、プレバイオティック組成物を、ラクターゼまたは他のラクトース消化酵素とともに投与する。もう1つの態様においては、治療の一部の間または全期間において、プレバイオティック組成物を、緩衝剤（例えば、リン酸塩）とともに投与する。もう1つの態様においては、治療の一部の間または全期間において、プレバイオティック組成物（例えば、GOS）は、微量の消化可能なサッカリド、例えばラクトース、グルコースまたはガラクトースなどを含む。1つの態様において、微量の消化可能なサッカリドは、プレバイオティック組成物の5重量%（4%、3%、2%、1%、0.5%または0.1%など）またはそれ未満を占める。もう1つの態様において、微量の消化可能なサッカリドは、プレバイオティック組成物の約20重量%（約20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%または0.1%）またはそれ未満を占める。

10

【0231】

E. 治療レジメン

1つの態様においては、任意でプロバイオティック組成物、1つもしくは複数の消化可能なサッカリド、緩衝剤またはそれらの組み合わせを伴う、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）による治療は、ラクトース不耐症の症状を軽減するための他の治療と組み合わせて用いられる。ラクターゼの使用のような、ラクトース不耐症の症状の軽減のための任意の適した治療を用いることができる。もう1つの態様においては、プレバイオティック組成物による治療の前、間もしくは後に、またはそれらの任意の組み合わせで、ラクターゼを投与することができる。1つの態様において、ラクトース不耐症の症状がプレバイオティック組成物による治療によって完全に、または実質的に完全に解消されない場合には、プレバイオティック治療が終了した後に、ラクターゼを投与することができる。ラクターゼは必要に応じて用いることができる。

20

30

【0232】

治療しようとする対象には、例えば、ヒト、例えば、早産児、満期新生児、1歳までの乳児、低年齢小児（例えば、1歳～12歳）、ティーンエイジャー（例えば、13～19歳）、成人（例えば、20～64歳）、妊婦および高齢者（65歳およびそれ以上）が含まれる。

【0233】

治療レジメンは、例えば、約1～20日、約1～25日、約1～30日、約1～35日、約1～40日、約1～45日、約1～50日、約5～30日、約5～35日、約5～40日、約5～45日、約5～50日、約5～55日、約5～60日、または約5～90日にわたって継続しうる。治療レジメンは、厳密に、または約

40

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,

または90日

にわたって継続しうる。治療レジメンにおける各投与量は一定であってもよい。例えば、プレバイオティックスの一定用量を、上記の治療レジメンの期間にわたって、対象に毎日投与することができる。投与レジメンは例えば、1日当たり0.1～20gの一定量のプレバイオ

50

ティクスであってもよく、または、投与レジメンは例えば、2gのプレバイオティクスを第1日に、20gのプレバイオティクスを第20日に投与するような漸増レジメンであってもよい。用量は、例えば、1日当たり約

0.1 g, 0.2 g, 0.3 g, 0.4 g, 0.5 g, 0.6 g, 0.7 g, 0.8 g, 0.9g, 1.0g, 1.1g, 1.2 g, 1.3 g, 1.4 g, 1.5 g, 1.6 g,
1.7 g, 1.8 g, 1.9 g, 2.0 g, 2.1 g, 2.2 g, 2.3 g, 2.4 g, 2.5 g, 2.6 g, 2.7 g, 2.8 g, 2.9 g, 3.0 g, 3.1 g, 3.2
g, 3.3 g, 3.4 g, 3.5 g, 3.6 g, 3.7 g, 3.8 g, 3.9 g, 4.0 g, 4.1 g, 4.2 g, 4.3 g, 4.4 g, 4.5 g, 4.6 g, 4.7 g,
4.8 g, 4.9 g, または 5.0 g

ずつ漸増させることができる。投与レジメンは、1日当たり0.1~20gのプレバイオティクスを含みうる。また、レジメンが、1日当たりの投与回数を、例えば、1日当たり1回投与、1日当たり2回投与、1日当たり3回投与、1日当たり4回投与、1日当たり5回投与、1日当たり6回投与、1日当たり7回投与、1日当たり8回投与、1日当たり9回投与、または1日当たり10回投与というように漸増させることを含んでもよい。例えば、治療レジメンの第1日には1日当たり1回投与、第10日には1日当たり2回投与、第20日には1日当たり3回投与を行うことができる。

【0234】

1つの態様においては、治療を複数のフェーズで行うことができる。1つのフェーズでは、プレバイオティック組成物の1日当たり単回投与を、必ずしもというわけではないが一般には食事、例えば夕食とともに利用する。プレバイオティック組成物の用量は時間をかけて増やす。例えば、プレバイオティック組成物の用量を毎日増加させてもよい。一般に第1のフェーズの後に続く、もう1つのフェーズでは、プレバイオティック組成物の1日当たり2回の投与を、同様に、一般には食事、例えば朝食および夕食とともに利用する。同様に、このフェーズの間も、プレバイオティクスを含む組成物の用量を時間をかけて増やし、例えば毎日増やす。1つの態様において、治療は、プレバイオティック組成物を含む組成物をプロバイオティクス（例えば、生きている細菌）とともに1日1回投与する、1つのフェーズを含む。このフェーズは、もし用いる場合には、一般に本方法の第1のフェーズである。

【0235】

任意で、全治療期間の一部または全体において、プロバイオティック微生物を投与することもできる。例えば、1つの態様においては、プロバイオティクスを、対象に投与されるプレバイオティクスを含む製品の中を含めることができる。典型的には、これに先行するフェーズの間には乳製品を全く消費しない。本プロトコルの最終フェーズは、治療の第1のフェーズで用いたプレバイオティック組成物の継続使用を伴うかまたは伴わずに、乳製品を食事に段階的に再導入することを伴う。最後に、治療を終えると、プレバイオティック組成物のそれ以上の経口摂取は必要でない。

【0236】

もう1つの態様において、投与レジメンは5つのフェーズを含む。第1のフェーズは、任意でプロバイオティクスを伴う、プレバイオティック組成物の2日間の投与を含む。第2のフェーズでは、約10~30日、または約14~24日、または約16~20日、または約18日の期間にわたって、プレバイオティック組成物を食事（例えば、朝食、昼食または夕食）とともに1日1回服用する。第3のフェーズでは、さらに約6~18日、または約8~16日、または約10~14日、または約12日の期間にわたって、プレバイオティック組成物を食事（例えば、朝食および夕食の両方）とともに1日2回服用する。その後さらに2、3、4、5または6日（例えば、約4日）続ける第4のフェーズでは、プレバイオティック組成物を、ラクトース含有製品（例えば、乳製品）の追加と併せて、夕食および朝食の両方とともに投与する。この時点の前の初期フェーズの間、例えばレジメンの最初の約30~34日間は乳製品を投与しない。例えばおよそ38日にわたるこの全期間は、プレバイオティック組成物を投与する期間に丸ごと相当しうるが、より重要なこととして、これは本質的にはこれらの期間内に投与される。1つの態様において、プレバイオティック組成物の実投与の後に、本レジメ

10

20

30

40

50

ンは任意で第5のフェーズを含む：ラクトースに対する耐性の維持および増強のために乳製品は実際に数日毎に経口摂取するが、プレバイオティック組成物の投与は伴わない（ラクトース耐性の成立について検査するため）。ラクトース耐性が成立していない場合には、本レジメンを繰り返すことができる。第1の期間内に、最初のおよそ18日をかけて、夕食の時に投与するプレバイオティック組成物の量を毎日規則的に増やす。それ以降および第3の期間内には、プレバイオティック組成物を、朝食と組み合わせて規則的に毎日投与する。さらに、最後の数日、例えば最後の4日間は、ラクトースを含む食料品、例えば乳なども、その4日間は規則的に増やす。

【0237】

初期治療レジメンがラクトース不耐症の人においてラクトース耐性を生じさせることに成功し、ラクトース不耐症が再発した場合には、治療レジメンを1回または複数回繰り返すことができる。

10

【0238】

1つの態様においては、プレバイオティック組成物の1回目の用量を、量を増やししながら6週間の期間にわたって投与する。この期間の第1日および第2日には、1種類または複数種類の細菌菌株を含むプロバイオティック細菌（例えば、生きている培養細菌をも有する製品を含む食品中にある）を、プレバイオティック組成物とともに投与する。生きている培養細菌を含むそのような食料品の1つはヨーグルトである。さらに、この6週間の期間における第3のフェーズでは、プレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）の2回目の用量を、典型的には朝食時に投与する。

20

【0239】

1つの態様においては、プレバイオティック組成物およびプロバイオティック組成物を、それを必要とする対象に対して投与する。1つの態様においては、レジメンの第1日に、対象に、8オンス（約226.4g）またはそれ未満のプロバイオティック組成物を、大さじ1杯分（約14.8mL）のプレバイオティック組成物とともに、夕食時に経口摂取させる。1つの態様においては、第1日に、それを必要とする対象に、8オンス（約226.4g）またはそれ未満のプロバイオティック組成物を、大さじ1杯分（約14.8mL）のプレバイオティック組成物と併せて、夕食とともに経口摂取させる。第2日には、経口摂取するヨーグルトの量を、4オンス（約113.2g）またはそれ未満のプロバイオティック組成物へと半減させるが、プレバイオティック組成物の投与は同じままとする。第3日には、プロバイオティック組成物の投与は中止するが、プレバイオティック組成物の投与は大さじ1杯分（約14.8mL）のままとする。第4日から第18日にかけては、夕食とともに経口摂取するプレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の量を、第18日に大さじ16杯分（約237mL）に達するまで、大さじ1杯分（約14.8mL）ずつ毎日増やす。

30

【0240】

レジメンの第3のフェーズでは、大さじ1杯分（約14.8mL）のプレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）を朝に朝食とともに経口摂取させ、さらに大さじ16杯分（約237mL）のプレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）を夕食とともに経口摂取させる。第16日から第34日までは、夕食時のプレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）は同じ比に維持するが、朝の用量は1日当たり大さじ1杯分（約14.8mL）の割合で毎日増やす。こうすることにより、第34日までに、それを必要とする対象は、大さじ32杯分（約474mL）のプレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）を経口摂取するようになる。

40

【0241】

第35日に、プレバイオティック組成物（GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物など）の経口摂取を中止し、その代わりに、乳などの乳製品（プレバイオティック組成物を伴わない）を、朝には9オンス（約255g）の乳として、晩にもさらに9オンス（約255g）として経口摂取させる。乳の量は1日当たり1オンス（約28.3g）の割合で一定の増分で増やして、第38日までに、対象が、朝食とともに12オンス（約340g）の乳を、夕食時にさ

50

らに12オンス（約340g）の乳を経口摂取するようにする。任意で、第39日から第42日にかけて、乳をチーズに置き換えてもよい。

【0242】

もう1つの態様においては、個々の対象の必要性および対象の症状に応じて、プレバイオティック組成物またはプロバイオティック組成物を投与する日数を変化させてもよく、投与量の数量も同様に変更することができる。期間および用量変更割合の両方にばらつきが生じるとはいえ、プレバイオティック組成物の投与量を特定の期間にわたって増やすという概念は保たれており、これも本明細書における方法の範囲に含まれる。

【0243】

もう1つの態様においては、それを必要とする対象に、第7日までに、大さじ5杯分（約74mL）を上回るプレバイオティック組成物を経口摂取させる。その結果、第7日までに経口摂取されるようになったプレバイオティック組成物の量を、第8日には大さじ6杯分（約89mL）に増やすことができる。対象が投与量または期間を増やすことができるか否かの判定は、有害作用が発生したか否かにかかっている。

【0244】

同じ変更を、プレバイオティック組成物およびラクトース含有食料品の投与の間の時間間隔についても行うことができる。すなわち、必要に応じて、それを必要とする対象は、プレバイオティック組成物の量を12時間毎に変更しうる可能性がある。同じようにして、その期間を36時間に、またはさらに48時間に変えることも可能と考えられる。前述の通り、本発明のプレバイオティック組成物は、プレバイオティック組成物（例えば、GOSを含むか、または本質的にGOSからなる組成物）の粉末製剤として投与することができ、この後者を水と混合して、ソフトドリンクと同じように大量に投与することができる。また、指摘したように、プレバイオティック組成物を、1つまたは複数のカプセル、カプセルまたはゲルの中に組み入れることもできる。さらに、プレバイオティック組成物を、経口投与用の液体製剤の中に供給することもできる。

【0245】

1つの態様においては、それを必要とする対象を、粉末プレバイオティック組成物を用い、図5、6または7に示された投与計画を用いるレジメンによって治療する。図5および6について、70%のGOSとは、70重量%のGOS、約20重量%のラクトースおよび10重量%の消化可能なサッカリドを含むGOS組成物のことを指す。図5において、プレバイオティック組成物は、ラクトースが0重量%であって添加されていないGOS組成物（0.5gで開始し、34日をかけて8.00gまで増やす）を含む。例えば、投与される70%のGOS組成物の量は、約0.5g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、または8.0gであってよい。図6において、プレバイオティック組成物は、ラクトース（0.33gで開始し、34日をかけて5.3gまで増やす）が添加された70%のGOS組成物（0.29gで開始し、34日をかけて4.69gまで増やす）を含む。例えば、投与される70%のGOS組成物の量は、約0.29g、0.59g、0.88g、1.17g、1.46g、1.76g、2.05g、2.34g、2.64g、2.93g、3.22g、3.52g、3.81g、4.10g、4.39g、または4.69gであってよい。図7において、90%のGOSとは、90重量%のGOSおよび10重量%の消化可能なサッカリドを含むGOS組成物のことである。この図において、プレバイオティック組成物は、ラクトースが0重量%であって添加されていないGOS組成物（0.42gで開始し、34日をかけて6.74gまで増やす）を含む。例えば、投与される90%のGOS組成物の量は、約0.42g、0.84g、1.26g、1.68g、2.11g、2.53g、2.95g、3.37g、3.79g、4.21g、4.63g、5.05g、5.47g、5.89g、6.32g、または6.74gであってよい。図8において、93%のGOS組成物とは、90重量%のGOSを含むGOS組成物（0.42gで開始し、34日をかけて6.74gまで増やす）のことである。例えば、投与される93%のGOS組成物の量は、約0.42g、0.84g、1.26g、1.68g、2.11g、2.53g、2.95g、3.37g、3.79g、4.21g、4.63g、5.05g、5.47g、5.89g、6.32g、または6.74gであってよい。図9において、95%のGOS組成物とは、95重量%のGOSを含むGOS組成物のことである。例えば、投与される95%のGOS組成物の量は、約0.42g、0.84g、1.26g、1.68g、2.11g、2.53g、2.95g、3.37g、3.79g、4.21g、4.63g、5.05g、5.47g、5.89g、6.32g、または6.74gであってよい。もう1つの態様にお

いて、プレバイオティック組成物は、ラクトース（ある量で開始し、34日をかけて最大量まで増やす）が添加されたGOS組成物（ある量で開始し、34日をかけて最大量まで増やす）を含む。1つの態様においては、GOS組成物の粉末を含むカプセルを、それを必要とする対象に対して投与する。第34日の時点で、それを必要とする対象はプロトコルを完了し、その時には乳製品を苦痛を伴わずに楽しめるようになっている。1つの態様において、それを必要とするこれらの対象が乳製品を消費するには、それ以後のプロトコルも栄養補助食品も薬物療法も必要でない。もう1つの態様において、本プロトコルは、必要に応じて随時再投与することができる。

【 0 2 4 6 】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、16日間のプログラムで投与することができる。16日間のプログラムの例は、表2、3および4に示されている。16日間のプログラムが完了した後は、対象に乳を与えることができる。

10

【 0 2 4 7 】

（表2）16日間の治療プログラムの2つの例

	低		高	
	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)
第1日	1.50	1.50	1.50	1.50
第2日	1.50	1.50	1.50	1.50
第3日	1.50	1.50	1.50	1.50
第4日	1.50	1.50	1.50	1.50
第5日	1.50	1.50	3.00	3.00
第6日	1.50	1.50	3.00	3.00
第7日	1.50	1.50	3.00	3.00
第8日	1.50	1.50	3.00	3.00
第9日	3.00	3.00	4.50	4.50
第10日	3.00	3.00	4.50	4.50
第11日	3.00	3.00	4.50	4.50
第12日	3.00	3.00	4.50	4.50
第13日	3.00	3.00	6.00	6.00
第14日	3.00	3.00	6.00	6.00
第15日	3.00	3.00	6.00	6.00
第16日	3.00	3.00	6.00	6.00
	8 オンスの乳	8 オンスの乳	8 オンスの乳	8 オンスの乳
	10 オンスの乳	10 オンスの乳	10 オンスの乳	10 オンスの乳
	12 オンスの乳	12 オンスの乳	12 オンスの乳	12 オンスの乳

20

30

【 0 2 4 8 】

（表3）16日間の治療プログラムの2つの例

	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)		午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)
第1日	0.40	0.40	第1日	1.20	1.20
第2日	0.80	0.80	第2日	1.20	1.20
第3日	1.20	1.20	第3日	1.20	1.20
第4日	1.60	1.60	第4日	3.00	3.00
第5日	2.00	2.00	第5日	3.00	3.00
第6日	2.40	2.40	第6日	3.00	3.00
第7日	2.80	2.80	第7日	3.00	3.00
第8日	3.20	3.20	第8日	4.60	4.60
第9日	3.60	3.60	第9日	4.60	4.60
第10日	4.00	4.00	第10日	4.60	4.60
第11日	4.40	4.40	第11日	4.60	4.60
第12日	4.80	4.80	第12日	6.10	6.10
第13日	5.20	5.20	第13日	6.10	6.10
第14日	5.60	5.60	第14日	6.10	6.10
第15日	6.00	6.00	第15日	6.10	6.10
第16日	6.40	6.40	第16日	6.10	6.10
	8 オンスの乳	8 オンスの乳		8 オンスの乳	8 オンスの乳
	10 オンスの乳	10 オンスの乳		10 オンスの乳	10 オンスの乳
	12 オンスの乳	12 オンスの乳		12 オンスの乳	12 オンスの乳

10

【 0 2 4 9 】

20

(表4) 16日間の治療プログラムの例

	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)
第1日	3.00	
第2日	3.00	
第3日	3.00	
第4日	3.00	3.00
第5日	3.00	3.00
第6日	3.00	3.00
第7日	3.00	3.00
第8日	4.60	4.60
第9日	4.60	4.60
第10日	4.60	4.60
第11日	4.60	4.60
第12日	6.10	6.10
第13日	6.10	6.10
第14日	6.10	6.10
第15日	6.10	6.10
第16日	6.10	6.10
	8 オンスの乳	8 オンスの乳
	10 オンスの乳	10 オンスの乳
	12 オンスの乳	12 オンスの乳

30

【 0 2 5 0 】

もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、30日間または34日間の治療プログラムで投与することができる。30日間および34日間の治療プログラムの例は、表5、6および7に示されている。治療プログラムの後には乳を与えることができる。

【 0 2 5 1 】

(表5) 30日間の治療プログラムの2つの例

40

	低		高		
	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)	
第1日	1.50	1.50	第1日	3.00	
第2日	1.50	1.50	第2日	3.00	
第3日	1.50	1.50	第3日	3.00	
第4日	1.50	1.50	第4日	3.00	3.00
第5日	1.50	1.50	第5日	3.00	3.00
第6日	1.50	1.50	第6日	3.00	3.00
第7日	1.50	1.50	第7日	3.00	3.00
第8日	1.50	1.50	第8日	3.00	3.00
第9日	1.50	1.50	第9日	3.00	3.00
第10日	1.50	1.50	第10日	3.00	3.00
第11日	1.50	1.50	第11日	4.60	4.60
第12日	1.50	1.50	第12日	4.60	4.60
第13日	1.50	1.50	第13日	4.60	4.60
第14日	1.50	1.50	第14日	4.60	4.60
第15日	1.50	1.50	第15日	4.60	4.60
第16日	3.00	3.00	第16日	4.60	4.60
第17日	3.00	3.00	第17日	4.60	4.60
第18日	3.00	3.00	第18日	4.60	4.60
第19日	3.00	3.00	第19日	4.60	4.60
第20日	3.00	3.00	第20日	4.60	4.60
第21日	3.00	3.00	第21日	6.10	6.10
第22日	3.00	3.00	第22日	6.10	6.10
第23日	3.00	3.00	第23日	6.10	6.10
第24日	3.00	3.00	第24日	6.10	6.10
第25日	3.00	3.00	第25日	6.10	6.10
第26日	3.00	3.00	第26日	6.10	6.10
第27日	3.00	3.00	第27日	6.10	6.10
第28日	3.00	3.00	第28日	6.10	6.10
第29日	3.00	3.00	第29日	6.10	6.10
第30日	3.00	3.00	第30日	6.10	6.10
	8 オンスの乳	8 オンスの乳		8 オンスの乳	8 オンスの乳
	10 オンスの乳	10 オンスの乳		10 オンスの乳	10 オンスの乳
	12 オンスの乳	12 オンスの乳		12 オンスの乳	12 オンスの乳

10

20

30

【 0 2 5 2 】

(表6) 30日間および34日間の治療プログラムの例

	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)		午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)	
第1日	1.20		第1日	0.40		
第2日	1.20		第2日	0.40		
第3日	1.20		第3日	0.40		
第4日	1.20		第4日	0.80		
第5日	3.00		第5日	1.20		
第6日	3.00		第6日	1.60		
第7日	3.00		第7日	2.00		
第8日	3.00		第8日	2.40		
第9日	4.60		第9日	2.80		10
第10日	4.60		第10日	3.20		
第11日	4.60		第11日	3.60		
第12日	4.60		第12日	4.00		
第13日	6.10		第13日	4.40		
第14日	6.10	1.20	第14日	4.80		
第15日	6.10	1.20	第15日	5.20		
第16日	6.10	1.20	第16日	5.60		
第17日	6.10	1.20	第17日	6.00		
第18日	6.10	3.00	第18日	6.40		
第19日	6.10	3.00	第19日	6.40	0.40	
第20日	6.10	3.00	第20日	6.40	0.80	
第21日	6.10	3.00	第21日	6.40	1.20	20
第22日	6.10	4.60	第22日	6.40	1.60	
第23日	6.10	4.60	第23日	6.40	2.00	
第24日	6.10	4.60	第24日	6.40	2.40	
第25日	6.10	4.60	第25日	6.40	2.80	
第26日	6.10	6.10	第26日	6.40	3.20	
第27日	6.10	6.10	第27日	6.40	3.60	
第28日	6.10	6.10	第28日	6.40	4.00	
第29日	6.10	6.10	第29日	6.40	4.40	
第30日	6.10	6.10	第30日	6.40	4.80	
8 オンスの乳	8 オンスの乳		第31日	6.40	5.20	
10 オンスの乳	10 オンスの乳		第32日	6.40	5.60	
12 オンスの乳	12 オンスの乳		第33日	6.40	6.00	30
			第34日	6.40	6.40	
			第35日	8 オンスの乳	8 オンスの乳	
			第36日	10 オンスの乳	10 オンスの乳	
			第37日	12 オンスの乳	12 オンスの乳	

【 0 2 5 3 】

(表7) 30日間の治療プログラムの例

	午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)		午後の用量 (GOSのg数)	午前の用量 (GOSのg数)
第1日	1.20	1.20	第1日	3.00	
第2日	1.20	1.20	第2日	3.00	
第3日	1.20	1.20	第3日	3.00	
第4日	1.20	1.20	第4日	3.00	3.00
第5日	1.20	1.20	第5日	3.00	3.00
第6日	1.20	1.20	第6日	3.00	3.00
第7日	1.20	1.20	第7日	3.00	3.00
第8日	3.00	3.00	第8日	3.00	3.00
第9日	3.00	3.00	第9日	3.00	3.00
第10日	3.00	3.00	第10日	3.00	3.00
第11日	3.00	3.00	第11日	4.60	4.60
第12日	3.00	3.00	第12日	4.60	4.60
第13日	3.00	3.00	第13日	4.60	4.60
第14日	3.00	3.00	第14日	4.60	4.60
第15日	4.60	4.60	第15日	4.60	4.60
第16日	4.60	4.60	第16日	4.60	4.60
第17日	4.60	4.60	第17日	4.60	4.60
第18日	4.60	4.60	第18日	4.60	4.60
第19日	4.60	4.60	第19日	4.60	4.60
第20日	4.60	4.60	第20日	4.60	4.60
第21日	4.60	4.60	第21日	6.10	6.10
第22日	6.10	6.10	第22日	6.10	6.10
第23日	6.10	6.10	第23日	6.10	6.10
第24日	6.10	6.10	第24日	6.10	6.10
第25日	6.10	6.10	第25日	6.10	6.10
第26日	6.10	6.10	第26日	6.10	6.10
第27日	6.10	6.10	第27日	6.10	6.10
第28日	6.10	6.10	第28日	6.10	6.10
第29日	6.10	6.10	第29日	6.10	6.10
第30日	6.10	6.10	第30日	6.10	6.10
	8 オンスの乳	8 オンスの乳		8 オンスの乳	8 オンスの乳
	10 オンスの乳	10 オンスの乳		10 オンスの乳	10 オンスの乳
	12 オンスの乳	12 オンスの乳		12 オンスの乳	12 オンスの乳

10

20

30

【0254】

対象に対するプレバイオティクスの投与は、0.546~1.092g(の粉末など)を収容しうるゼラチンキャップ「00」; 0.408~0.816g(の粉末など)を収容しうるゼラチンキャップ「0」、および0.300~0.600g(の粉末など)を収容しうるゼラチンキャップ「#1」に入れて行うことができる。例えば、およそ3gのプレバイオティック組成物は、3個のゼラチンキャップ00ピルに入れて投与することができる。およそ1.5gのプレバイオティック組成物は、2個のゼラチンキャップ「00」または2個のゼラチンキャップ「0」に入れて投与することができる。プレバイオティック組成物は、杓子を用いて計量することができる。

【0255】

プレバイオティック組成物を投与する用量およびタイミングの多様性は、ラクトース含有製品に対する耐性を高めるための有効な治療を結果としてもたらしうる。例えば、提示された用量は、それを必要とする対象に対して検証されるであろう。すなわち、本発明のプロトコールを、それを必要とする若齢対象に適用する場合には、対象の体重は考慮すべき事項であると考えられる。例えば、体重が50ポンド(約22.5kg)である対象には、成人よりも低用量のプレバイオティック組成物を投与することができる。もう1つの態様において、小児対象に対するプレバイオティック組成物の投与のタイミングが異なってもよく(例えば、1日1回を4週間)、または投与期間が成人に対する投与期間よりも短いか、もしくは長くてもよいであろう。1つの態様において、小児対象に対するプレバイオティック組成物の投与期間は、成人に対する投与期間よりも短い。1つの態様において、小児対

40

50

象に対するプレバイオティック組成物の投与期間は、成人に対する投与期間よりも長い。

【0256】

1つの態様においては、対象に投与されるプレバイオティック組成物の量を、対象の体重に基づいて比例的に調整することができる。用量は朝食および夕食とともに投与されると開示されているものの、あるいは、投与の順序を入れ替えることもでき、またはその日の別の時間に食事とともに、例えば昼食もしくは軽食などとともに（または、ことによると食事を伴わずに）投与することもできる。また、プログラムを、より短縮または延長されたプログラムに変えることもできる。1つの態様において、それを必要とする対象に対するプレバイオティック組成物の投与のプログラムは、短縮された1週間のプログラムであってもよく、またはそれを最長10週間のプログラムに延長することもできる。本明細書における方法および組成物はヒトでの使用について記述されているものの、それらを他の哺乳動物に投与することも可能である。

10

【0257】

VI. キット

もう1つの局面において、本発明は、ラクトース不耐症の症状の治療のためのキットを提供する。本キットは、それを必要とする対象によって、ラクトース不耐症の1つまたは複数の症状の治療に用いられるのに適したパッケージに収められたプレバイオティック組成物を提供する。本明細書に記載された組成物の任意のものを、キットの形態でパッケージ化することができる。キットは、全治療過程のために、または治療過程の一部分のために十分な量のプレバイオティック組成物、および任意で、本明細書に記載したような他の成分を含みうる。したがって、1つの態様において、キットは、治療の第1週、第2週、第3週、第4週、第5週および第6週のため、またはもし用いるならば治療のさらなる週のため、またはそれらの任意の組み合わせのために十分なプレバイオティック組成物を含みうる。プレバイオティック組成物の用量を個別にパッケージ化してもよく、またはプレバイオティック組成物を小分けせずに提供してもよく、またはそれらの組み合わせを行ってもよい。1つの態様において、個別にパッケージ化されたプレバイオティック組成物は、錠剤、カプレット、カプセルまたは粉末の容器として提供される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は制御放出製剤の形で提供される。もう1つの態様において、プレバイオティック組成物は、腸溶コーティングを有する製剤として提供される。したがって、1つの態様において、キットは、適したパッケージ化が行われた、治療レジメンの投与時点に対応するプレバイオティック組成物の個々の用量を提供し、これらの用量はラクトース不耐症の症状の治療に用いることを意図した1つまたは複数のパッケージ内にパッケージ化されている。例えば、キットは、プレバイオティック組成物を漸増用量で服用する治療プログラムのための、本明細書に記載したようなプレバイオティック組成物の用量を含むことができ、ここでプレバイオティック組成物の個々のパッケージでは、パッケージ内に含まれるプレバイオティック組成物の量が、プログラムの開始時に用いることを意図したより低用量からプログラムの進行に伴ったより高用量まで次第に増えている。用量がプログラムにおけるより後の時点向けに提供される場合には、それぞれが個々のパッケージ内にある、1日当たり2回分またはそれ以上の分の用量を提供してもよい。各パッケージには、服用されるべき日および時刻を指し示すように表示を施してもよく、またはパッケージを含むパッケージにそのように表示を施してもよく、またはその両方を行ってもよい。「パッケージ」とは、このような意味合いで用いる場合、プレバイオティック組成物が固体または液体形態のいずれにあるかにかかわらず、プレバイオティック組成物を含む任意の個々の容器のことであり、これには粉末、錠剤もしくは丸剤を含むパッケージ、または液体を含むパッケージが含まれうる。

20

30

40

【0258】

1つの態様において、プレバイオティック組成物は、小分けせずに単一の容器内にある状態で、または2つ、3つ、4つ、5つもしくは5つを上回る容器（例えば、各容器は治療プログラムの特定の週のために十分なプレバイオティック組成物を含む）内にある状態で提供することができる。複数のバルク容器を提供する場合には、治療プロトコールの全体ま

50

たは一部分のために十分なプレバイオティック組成物が提供されるように、バルク容器をまとめて適切にパッケージ化してもよい。1つまたは複数の容器には、治療プロトコルを実施する、それを必要とする対象にとって有用な情報、例えば投与計画などを指し示すラベルによる表示を施すことができる。

【0259】

プレバイオティック組成物は、プロバイオティック細菌、FOSまたは緩衝剤といった、本明細書に記載したような他の適した物質とともにパッケージ化することができる。他の1種類または複数種類の物質は、プレバイオティック組成物とは分けてパッケージ化してもよく、プレバイオティック組成物と混合してもよく、またはそれらの組み合わせを行ってもよい。したがって、1つの態様において、本発明のキットは、治療過程または治療過程の一部分に用いることを意図したすべての成分、例えば、プレバイオティック組成物および任意でプロバイオティクス、FOSまたは緩衝剤を含む、粉末または液体を含む。1つの態様において、プレバイオティック組成物は1つのパッケージまたは一組のパッケージとしてパッケージ化され、細菌、FOSまたは緩衝剤といった追加の構成成分は、プレバイオティック組成物とは分けてパッケージ化される。

10

【0260】

キットはさらに、説明書、予想される結果、証明書、説明、注意書き、臨床データ、医療従事者向けの情報などといった書面も含みうる。1つの態様において、キットは、そのキットが食事療法士、栄養士、看護師、医師または他の適切な医療従事者といった医療従事者の指導下でのみ用いられることを指し示すラベルまたは他の情報を含む。もう1つの態様において、キットは、医療用食品の範囲内にある材料を指定しているラベルなどの情報を含むまたは包含する。

20

【0261】

1つの態様において、本発明は、プレバイオティック組成物および任意でFOS、細菌または緩衝剤を含む粉末である粉末の容器、ならびにその粉末の正しい投与量および使用計画を指し示している容器上のラベルを含むキットを提供する。容器はさらに、杓子または他の計量用具もしくは取り分け用具を含みうる。1つの態様において、本発明は、プレバイオティック組成物およびさらにFOS、細菌または緩衝剤を含む液体である液体の容器、ならびにその液体の正しい投与量および使用計画を指し示している容器上のラベルを含むキットを提供する。容器はさらに、計量用具または取り分け用具を含みうる。

30

【0262】

VII. ビジネス方法

本発明はまた、ラクトース不耐症の症状の治療のため、または胃腸の健康状態の全般的改善のための組成物および方法のマーケティングを行うためのビジネス方法も提供する。1つの態様において、本発明は、ラクトース不耐症の症状の治療のための組成物のマーケティングを行う段階を含む、ビジネスを行う方法であって、治療が、本明細書に記載された方法のいずれかに従って、プレバイオティック組成物の漸増用量を、任意でFOS、ラクトース、細菌および緩衝剤といった他の物質と組み合わせて投与することによる方法を提供する。1つの態様において、組成物は、本明細書に記載したように、キットの一部である。本方法はさらに、そのような組成物またはキットを生産する段階を含みうる。マーケティングは、消費者に対する、適した医療従事者に対する、またはそれらの組み合わせに対する直接的なものであってよい。本発明のこれらの態様に用いられるマーケティングの方法には、印刷物、テレビまたはラジオでの宣伝、インフォマーシャル、インターネット広告、証明書、口コミ、テレマーケティングなどが非限定的に含まれる。

40

【0263】

本明細書に記載したようなプレバイオティック組成物を、すでに公衆が利用可能である既存の商標または製品（飲料または乳製品）を製造している別の事業体に提供するというようなビジネスを行う方法も、本明細書において提供される。これらの方法は、プレバイオティック組成物を既存の商標または製品（飲料または乳製品）をとともに用いるためのマーケティングを行う段階を含む、ビジネスを行う方法を範囲に含み、ここで本プレバイ

50

オティック組成物は、既存の商標または製品と組み合わせられた場合に、既存の商標または製品が、ラクトース不耐症の治療のため、または全般的なGIの健康状態を改善するための有益な相加的効果を有するようにさせる。

【実施例】

【0264】

実施例1：臨床試験の摘要

水素呼気検査、乳負荷検査、およびラクトース不耐症と関連のある便細菌分析で中等度ないし重度の症状を有していた被験者において、RP-G28（96重量%のGOS組成物の1つ）とプラセボとを比較するフェーズ2bの多施設ランダム化プラセボ比較試験を実施する。

【0265】

この試験には2つの主要目的がある。

【0266】

1. 第1の主要目的は、RP-G28による30日間の治療が60例の被験者におけるラクトース消化および耐性を改善する能力をプラセボ（n=30）と比較して評価すること、および水素呼気検査（HBT）においてラクトース負荷によって引き起こされる彼らの症状が治療終了から90日後に軽減されているか否かを判定すること、ならびに、30日間の終了時に観察された効果が、治療を完了した後に少なくとも90日間にわたって持続していることを実証することである。

【0267】

2. 第2の主要目的は、RP-G28またはプラセボを投与されている期間全体にわたっての有害事象、および薬物の認容性を評価することによって、この集団におけるRP-G28の安全性を評価することである。これは、30日間の治療期間中の毎週の電話、および治療を完了した後の3カ月間にわたる隔週の電話によって収集されたデータによって評価される。

【0268】

この試験には5つの副次的目的がある。

【0269】

1. 毎週の電話時の被験者の回答により、ならびにHBTのためにクリニックを受診する際、治療終了時に被験者が返却したRP-G28またはプラセボの量を評価することにより、患者コンプライアンスを評価する。

【0270】

2. 乳製品摂取の存在下（第35～第90日）における症状スコアと元のベースライン（過去）スコアに関して、RP-G28群およびプラセボ群を比較する。

【0271】

3. 治療終了時（第30日）に観察され、HBTの際に報告された症状の改善期間を、実薬治療群およびプラセボ群に関して、治療終了時の症状スコアを3カ月後のHBTの際に得られたものと比較することによって評価する。

【0272】

4. 2回のHBTにおいてラクトース負荷時に得られたスコアを用いて、治療薬投与例とプラセボ投与例のスコア低下を比較することにより、治療終了時（第30日）に観察された効果をベースラインと比較評価する。

【0273】

5. この試験では、被験者が記入した食事内容シートから評価した、2つの群において第35～第90日の間に経口摂取された乳製品の量を、ベースラインと比較する。

【0274】

試験デザイン：これは、各被験者に提供される投与計画に従ってRP-G28（被験者は合計でn=60例）またはプラセボ（被験者n=30例）を30日間の過程で投与する並行群間試験である。ベースライン時のHBTの際のラクトース負荷検査で、事前に設定した症状レベルを上回った被験者を参加させる。この検査を治療終了時およびおよそ3カ月後に繰り返す。ラクトース不耐症の3つの症状（次の段落を参照）を、1時間毎に、0（症状なし）；1（軽度の症状）；2（中等度の症状）；3（強い症状）；および4（重度の症状）として評価す

10

20

30

40

50

る。有害事象は、6週間にわたる毎週の電話、およびその後の3カ月間にわたる隔週の電話、ならびにHBTが実施されるクリニックへの各受診時に収集する。患者には第35～第90日の間は乳製品の一定分量（1週間当たり3～7人前の乳製品、一人前の定義は各被験者に与えられる指示シートに規定されている）を飲食するように指示する。

【0275】

用いる用量の理論的根拠：この試験の目標は、ラクトース不耐性である被験者において耐性を獲得させることであり、耐性を獲得させる主たる原理は、薬物の用量を徐々に増やすことである。RP-G28（サシェ剤として1日1回投与）の用量を第1～9日にかけて徐々に増やし、8オンス（約226g）のコップ1杯の乳（一人前の乳製品）におけるものに等しいラクトースレベルに到達させる。用量設定の後半では、サシェ剤は午後には8オンス（約226g）の乳の等量を含み、午前には第3～19日にかけて用いたのと同じ増分用量の2回目のセットを繰り返す。被験者に8オンス（約226g）の乳1日2回分の等量が投与されるようになったところで、投与量をさらに増やして、朝および午後の両方で、12オンス（約340g）の乳の等量に到達させる。12オンス（約340g）の乳というこのレベルは、カルシウムおよび他の栄養素の必要量を満たすための米国の食事指針における推奨レベルである、1日当たり合計3人前の乳製品に対する耐性を獲得するように選択した。このアプローチは数千人もの患者において過去に成功裏に用いられている。この臨床試験では、毎日の投与分についてサシェに個別に表示を施し、それを水で服用する方法に関する説明を印字しておく。

10

【0276】

主要臨床エンドポイント：20グラムのラクトースの溶液を経口摂取した時の、ラクトース不耐症の3つの症状：ガス、下痢および「胃痛」（何らかの膨満、腹部痙攣または胃痛）の重症度を、HBTの際に評価する。

20

【0277】

参加するためには、被験者はベースライン検査の際に以下の3つのスコアのうち1つを経験しているものとする。

a. 6時間のHBTにおける少なくとも2つの時点で、単一の症状に関する少なくとも1つのスコアが強いかまたは重度（すなわち、3または4）である、

b. 6時間のHBTにおける少なくとも2つの時点で、単一の症状に関する少なくとも2つのスコアが中等度（すなわち、それぞれ2）である、または

c. 6時間のHBTにおける少なくとも2つの時点で、2つの症状の各々に関する少なくとも1つのスコアが中等度またはそれ以上（すなわち、2またはそれ以上）である。

30

【0278】

しかし、RP-G28の有効性は、RP-G28を投与されている被験者に関する平均スコアを計算し、プラセボ投与例のものと比較することによって評価することとする。スコアは以下の採点法に基づく：0（症状なし）；1（軽度の症状）；2（中等度症状）；3（強い症状）および4（重度の症状）。したがって、最大スコアは、3（症状の数）に1時間毎の報告数6を乗算し、最大の4ポイントを乗算したもので、すなわち72となる。このスコアを、3回のHBT評価のそれぞれ、ベースライン時、30日間のプログラムを完了してから1週間以内、および3カ月後に評価する。3つの症状の重要性は区別しないものとし、特定の症状に基づくスコアの重み付けも行わない。有効性の主要評価は、RP-G28投与例およびプラセボ投与例に関してスコアの減少（ベースラインのスコアから治療終了90日後のスコアを差し引く）を比較することによって行う（さらなる詳細については統計の項を参照のこと）。ベースラインのスコアから治療終了後のスコアを差し引いたものは有効性の副次的指標になると考えられる。

40

【0279】

副次的臨床エンドポイント：

1. ベースライン時に被験者に提示した質問票で収集したラクトース不耐症の症状スコア、および第38～90日に隔週の電話で聞き取ったもの（これらのスコアはHBTの際には得られないことに注意）。

2. 試験終了時および3カ月後のHBTでの水素量のppm単位でのスコアと、ベースライン時

50

の量との比較。水素は6時間の検査において1時間毎に測定し、6時間の産生量の合計をベースライン検査と比較する。

3. 30日間の治療終了時のHBTの際のラクトース負荷後の症状スコアと、ベースラインのスコアとの比較。

4. 治療を完了してから3カ月後のHBTの際のラクトース負荷後の症状スコアを、30日間の治療終了時の症状スコアと比較する。

【0280】

被験者数：合計90例の被験者を参加させ、実薬治療群の被験者は60例、プラセボ群は30例とする。3つの臨床試験施設を用いることが想定される。各群当たりの患者数に偏りがあることは、募集を活発にし、被験者が試験に参加することを助長するために利用しうると考えられる。この試験の検出力については統計の項で考察する。最初の治療後HBTを完了していない被験者は交替させ、2つの群に60例および30例の完了者がいるようにする。

10

【0281】

ラクトース不耐症の診断：HBTの際に14gのラクトースの溶液で負荷を与えて評価した、3つの症状のいずれか1つに関する総スコアが少なくとも8であるか、または3つの症状に関する総スコアが16であれば、水素に関するHBTデータが陽性であるか否かにかかわらず、患者はラクトース不耐症の症状を有すると考えられる。HBTは治験担当医のクリニックまたは他の施設で実施し、これは14gのラクトースの溶液からなり、陽性スコアは6時間の処置の間の任意の時点で水素が被験者のベースラインを10ppmよりも上回ることで定義される。HBTが陽性である患者はラクトース消化不良例と定義される。HBTを用いた文献で偽陽性例および偽陰性例がいずれも比較的多く報告されているため（これはラクトース不耐症に対して利用しうる診断ツールではあるが）、HBTが陽性であって、しかもラクトース不耐症の症状も有する患者のみを参加させることは科学的に適切でない。したがって、HBTは主としてラクトース不耐症の症状を評価するために用いられ、産生された水素の量は用いられないが、しかしながら後者は副次的エンドポイントとして用いることとする。

20

【0282】

主要適格基準：

1. 12歳以上の男女両方の被験者。

2. 少なくとも3カ月間にわたる、乳および他の乳製品に対する不耐症の既往。

3. (HBTにおける)ラクトース負荷の際に、被験者の症状が以下の評点の1つに該当する：

30

a. いずれか1つの症状に関する少なくとも1つのスコアが強いまたは重度である。

b. 1つの症状に関する少なくとも2つのスコアが中等度である。

c. 2つの症状のそれぞれに関する少なくとも1つのスコアが中等度である。

4. 産生される水素の量を評価するためにHBTも行うものとする。HBTにおいて測定された水素の量について登録のために必要とされる特定のスコアはないが、水素がベースラインを10ppmよりも上回るとは患者をラクトース消化不良例と分類するために用いることができる量である。

5. 被験者は試験期間中、ラクトース不耐症に対して用いられる他の治療および製品をすべて控えることに同意するものとする。

40

【0283】

治療期間：治験薬治療を30日間行い、その後にHBTおよび3カ月の期間を設定して、何らかの利益が得られる期間について評価する。

【0284】

脱落：脱落するかまたは中止した被験者は交替させないものとする。

【0285】

被験薬の用量および投与様式：RP-G28は、提供される投与計画を用いて、外来通院の被験者によって自己投与される。RP-G28は、水で希釈するための個別のサシェ剤パックとしてパッケージ化される。各パックには、試験日および時刻（すなわち、午前または午後）の表示を施す。

50

【0286】

対照薬による治療：プラセボ（デキストロース）を、RP-G28と同じ量で、同じ投与計画およびパッケージ化を用いて投与する。

【0287】

被験者には、症状について、さらに乳製品摂取の量について、毎週または隔週の電話で尋ねる。

【0288】

評価のための基準

有効性指標：

5段階のリッカート尺度（重度（4）、強い（3）、中等度（2）、軽度の（1）またはなし（0））を用いて、ラクトース不耐症の三大主徴（すなわち、ガス、下痢および腹部痙攣）のそれぞれを採点する。この尺度を、HBTの後、および治療を完了した後の3カ月間（第35～第90日）にわたる隔週の電話時に用いる。なお、腹部痙攣に関する書式により、それが腹痛および膨満を含むことを被験者に示し、三大主徴は保っていることに留意されたい。この分野の専門家は、大半ではないにせよ多くの患者はこれらの3つの部分的に重複する症状（すなわち、腹部痙攣、膨満および腹痛）を区別することができず、三大主徴（すなわち、ガス、下痢および腹部痙攣）と呼ぶのが最も理にかなっていると述べている。

10

【0289】

安全性評価：

3回のHBTの際に有害事象の発生率および重症度、血圧ならびに心拍数を評価し、有害事象については被験者への毎週（第1～30日）および隔週（第35～90日）の電話の際にも、彼らに読み聞かせる標準的な原稿を用いて要請する。

20

【0290】

統計方法：

HBTにおける水素産生および症状の比較については、Hertzler and Savaiano (1996)の方法に従って評価する。

【0291】

有効性指標：

主要有効性評価は、HBTの際のラクトース負荷後に各群によって報告された症状の変化を比較することによって行う。副次的有効性は、3カ月の追跡期間中に隔週間隔での電話によって実施した症状質問票に対する回答によって評価する。さらに、各群の被験者によって経口摂取され、報告された乳製品の分量を第35～90日にわたって比較する。

30

【0292】

この試験に関する主要有効性指標は、ベースライン、治療後および治療から90日後のHBTラクトース負荷の際の総症状スコア（最大スコア=72）とする。主要有効性は、を0.05とする2群（治療および対照）×2時点（ベースラインおよび30日間の治療から90日後）の分散分析（ANOVA）によって分析する。Landon, et al. (2006)の結果を用いると、この試験（治療被験者60例と対照被験者30例を比較）の検出力は95%である。有効性の主要評価は30日間の治療の終了時から90日後に行い、これは治療時期の後に少なくとも3カ月間にわたって持続している効果を示すと考えられることに留意されたい。

40

【0293】

副次的有効性指標は、治療の3カ月後に実施したHBT負荷の際に得られたラクトース不耐症の症状のスコアを、ベースラインおよび治療終了時に得られたスコアと比較することである。この分析は、2群×3時点のANOVAを用いて実施する。

【0294】

隔週での被験者報告によるもう1つの副次的有効性指標も算出し、患者リスト上に図表化するが、それらは標準的でない条件下での症状の自己報告に基づいているため、分析には供しない。

【0295】

さらに、3回のHBT評価のそれぞれについてHBTの際のラクトース負荷から1～6時間後の

50

呼気水素濃度を合計する。2群×3時点のANOVAを用いて、これらのスコアを平均呼気水素濃度の有意差に関して比較することもできる。

【0296】

安全性指標：

被験者の配分、人口統計学的背景（demographic）およびベースライン特性、患者コンプライアンス、血圧および心拍数に関して、概算統計値を計算する。治療群および対照群のいずれの被験者についても、有害事象はすべて記録して報告する。これらはリスト、適切な図、および集計表として提示される。重篤な有害事象はすべて、法規および指針に則って監督庁に報告する。

【0297】

被験者は、ベースライン時にスクリーニングおよびベースライン評価のためにクリニックを1回受診する。インフォームドコンセントについて署名し、かつHBTの際に行ったラクトース負荷および他のスクリーニング評価に合格した被験者をランダム化し、RP-G28またはプラセボのサシェ剤を与えて、各治療日時が表示された添付書類に従って服用させる。使用説明に関するページも提供する。被験者には、30日間の治療期間を完了してから1週間以内に、追跡HBT検査のために、（彼らが使用しなかった薬を持参させて）クリニックを再び受診させる。追跡受診は2回目のHBTから3カ月後に、ラクトース負荷および最終HBTのために行う。

【0298】

時刻・事象チャート：

被験者を、クリニック各受診時の有害事象、血圧および心拍数に関して評価する。30日間の治療期間中はRP-G28またはプラセボの服用に伴う安全性を毎週評価し、第35～90日には隔週の電話の際に有害事象について評価する。

【0299】

投与計画：

RP-G28は、被験者が参加した後に、ベースライン時に提供される計画に従ったレジメンを用いて30日間にわたって経口摂取される粉末である。

【0300】

被験者には第1日から第30日までは、彼らに渡した説明書に列記されているものを除き、乳製品を消費させないようにする。第35日から第90日までは、1週間当たり3～7人前の乳製品を摂取するように被験者に指示する。具体的な詳細はすべて、完全版プロトコールに提示するものとする。

【0301】

実施例2：被験者のGOS治療の試験

被験者に、純度レベル90%のGOS化合物を、表8における計画に従って服用させる。被験者には、付与した杓子を用いて表8における投与量を毎日正確に測定して、その粉末を6～8オンス（約170～226g）の室温の水の中に混合するように指示する。混合物を2分間攪拌し、その後飲ませる。または、GOSを含むゲルカプセルを被験者に摂取させる。被験者には投与を省かないように指示する；投与を1日忘れた場合には、定期手順の中で1日は無効にし、決して用量を2倍にはしないように指示する。被験者にはプログラムの前、後および30日後に自己報告による症状の採点付けを行わせる。リッカート尺度採点法を用いる：被験者の報告による、乳製品の消費に伴うガス、腹部痙攣、膨満および/または下痢の、1～5での症状評点〔（1）症状なし、（2）軽度の症状、（3）中等度の症状、（4）強い症状、（5）重度の症状〕。

【0302】

（表8）被験者のGOS治療の小規模試験の投与計画

10

20

30

40

	午後の 投与量	午前の 投与量	
第1日	0.40		
第2日	0.40		
第3日	0.40		
第4日	0.80		
第5日	1.20		
第6日	1.60		
第7日	2.00		
第8日	2.40		10
第9日	2.80		
第10日	3.20		
第11日	3.60		
第12日	4.00		
第13日	4.40		
第14日	4.80		
第15日	5.20		
第16日	5.60		
第17日	6.00		
第18日	6.40		
第19日	6.40	0.40	20
第20日	6.40	0.80	
第21日	6.40	1.20	
第22日	6.40	1.60	
第23日	6.40	2.00	
第24日	6.40	2.40	
第25日	6.40	2.80	
第26日	6.40	3.20	
第27日	6.40	3.60	
第28日	6.40	4.00	
第29日	6.40	4.40	
第30日	6.40	4.80	30
第31日	6.40	5.20	
第32日	6.40	5.60	
第33日	6.40	6.00	
第34日	6.40	6.40	

【0303】

投与量はグラム単位である；PM 夕食とともに服用；AM-朝食とともに服用

【0304】

実施例3：GOS溶液中でのラクトバシラス属およびビフィドバクテリウム属の菌株の増殖

2%のグルコースまたは2%のGOSをいずれかを加えたスクラッチ (scratch) MRS (表9) 中のラクトバシラス属およびビフィズス菌の菌株の増殖を評価し、時間に応じた吸光度 (A600) の変化をFLUOStar OPTIMAマイクロタイタープレートリーダーを用いて測定することによって自動的にモニターした。菌株は37℃で好氣的にインキュベートした。結果は図12に示されている。指示のある場合、いくつかの菌株は嫌気条件下で37℃で増殖させ、ODを手作業で経時的に読み取った。

【0305】

(表9) スクラッチMRSの配合表：

試薬	1リットル当たりの量 (g)
プロテオースペプトンN3	10.0
肉エキス	10.0
酵母エキス	5.0
ポリソルベート80	1.0
クエン酸アンモニウム	2.0
酢酸ナトリウム	5.0
硫酸マグネシウム	0.1
硫酸マンガン	0.05
リン酸二カリウム	2.0
グルコースまたはGOS	20

10

【0306】

実施例4：GOS組成物の精製

図13AおよびBは、本発明のGOS組成物の、精製手順の前（13A）および後（13B）のHPLCクロマトグラムを図示している。

【0307】

実施例5：ガラクトオリゴサッカリド上での増殖の比較

本試験の目的は、さまざまなビフィドバクテリウム属菌種および菌株がガラクトオリゴサッカリド上で増殖する能力を明らかにすることであった。

【0308】

ラクトバシラス属およびビフィズス菌の菌株の、糖質溶液を2%加えたスクラッチMRS（表10）中での増殖を評価した。実験に用いた糖質は以下の通りであった：グルコース Fisher；ラクトース Fisher；GOS1 Inalco SPA製の純度95%のGOS Ritter Pharmaceuticals；GOS2 GTC製の純度90%のGOS Ritter Pharmaceuticalsより提供。

【0309】

糖質の原液は濾過滅菌し、続いてスクラッチMRS配合物（表1）または半合成培地 表11のいずれかに添加した。

【0310】

（表10）スクラッチMRS組成物

試薬	1リットル当たりの量 (g)
プロテオースペプトンN3	10.0
牛肉エキス	10.0
酵母エキス	5.0
ポリソルベート80	1.0
クエン酸アンモニウム	2.0
酢酸ナトリウム	5.0
硫酸マグネシウム	0.1
硫酸マンガン	0.05
リン酸二カリウム	2.0
糖質	20

40

【0311】

（表11）大腸菌用の半合成培地（Barrangou, R., E. Altermann, R. Hutkins, R. Cano

50

, and T. Klaenhammer. 2003. Functional and comparative genomic analyses of an operon involved in fructooligosaccharide utilization by *Lactobacillus acidophilus*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 100:8957-8962)。

1%バクトペプトン (w/v) (Difco)
0.5%酵母エキス (w/v) (Difco)
0.2%リン酸二カリウム (w/v) (Fisher)
0.5%酢酸ナトリウム (w/v) (Fisher)
0.2%クエン酸アンモニウム (w/v) (Sigma)
0.02%硫酸マグネシウム (w/v) (Fisher)
0.005%硫酸マンガン (w/v) (Fisher)
0.1% Tween 80 (v/v) (Sigma)
糖質は2%として添加した

10

【 0 3 1 2 】

培養方法：

ラクトバシラス属およびビフィドバクテリウム属の培養物をMRSブロス中で一晩増殖させ、続いて試験培地で1回継代した。増殖実験のためには、調べようとする4種の糖質の1つを含むMRSスクラッチ培地に培養物を播種した。増殖は以下のいずれか：*時間に応じた吸光度 (A600) の変化をFLUOStar OPTIMAマイクロタイタープレートリーダーを用いて測定することによって自動的に (これらの実験では菌株を37Cで好氣的にインキュベートした) ; または、*5ml液体培養管におけるOD600nmでの経時的な変化をモニターするために標準的な分光光度計を用いて手作業で、モニターした。これらの培養物は、COY嫌気性チャンパー内にて37 で、嫌気性ガスを流しながら嫌氣的にインキュベートした。

20

【 0 3 1 3 】

種の同定：

これらの実験に用いたビフィズス菌培養物はすべて、標準的な方法を介した16S rRNAシーケンシングを用いる分類学的同定によって確認した (Kullen, M.J., R.B. Sanozky Dawes, D.C. Crowell and T.R. Klaenhammer (2000) Use of DNA sequence of variable regions of the 16SrRNA gene for rapid and accurate identification of bacteria in the *Lactobacillus acidophilus* complex. *J. Appl. Microbiol.* 89:511-518)。

30

【 0 3 1 4 】

結果：

図14~19は、アシドフィルス菌NCFM、ならびにビフィドバクテリウム属および大腸菌のさまざまな菌株の経時的な増殖を図示している。これらのデータからの主要な結論を以下に述べる。

【 0 3 1 5 】

第1に、アシドフィルス菌NCFMはGOS1 (95%) 上でグルコース上と等しく良好に増殖し、このことはこの微生物がGOS1 (95%) を効率的に代謝することを指し示している (図14)。

40

【 0 3 1 6 】

第2に、ビフィドバクテリウム属の6つの異なる菌種を、それらがGOS1 (95%) 上で増殖する能力に関して調べた (図15および16)。その結果により、ほとんどの菌株はGOS1 (95%) 上で増殖するが、その速度はグルコース上で増殖する場合よりも遅いことが示された。例外は、GOS1 (95%) およびグルコース (図15) 上で等しく良好に増殖したB. シュードロンガム、ならびにグルコース上よりもGOS1 (95%) 上で良好に増殖したB. アドレセンテイスであった。B. アドレセンテイスおよびB. ロンガムという菌種は、成人の便中で非常に多くを占めている (Hoover, DG. 2000. *Bifidobacterium*. Pp 210-217. In *The Encyclop*

50

edia of Food Microbiology. Carl Batt and P.D. Patel (Eds). Academic Press, San Diego)。

【0317】

第3に、ビフィドバクテリウム属の5つの異なる菌種についても、それらの4つの異なる糖質源；グルコース、ラクトース、GOS1（95%）およびGOS2（90%）上での増殖に関して比較検討した（図17および18）。これらの結果で注目に値したのは、4つの菌種のすべてがGOS上でかなり良好に増殖したが、いずれの場合にもGOS1（95%）上よりもGOS2（90%）上の方が幾分良好であったことである。この違いは、GOS2試料中に存在する単純糖質のパーセンテージがより高いことに起因するものであった。これらの混入した糖質はガラクトース、ラクトースおよびグルコースであったと考えられ、それらはいずれもGOS2基質による増殖を幾分強く刺激することになったと考えられる。実験に用いたB.ピフィダム菌株はどの糖質上でも増殖が不良であった。驚いたことに、これらの実験に用いたビフィドバクテリウム属菌株はいずれも、B.シュードロンガムを除き、ラクトース上では増殖しなかった。標準的なMRSブロス中にあった初期増殖培養物から持ち込まれた混入したグルコースが、これらの実験においてラクトース代謝経路の異化代謝産物抑制を誘発するのに十分であったことが推察される。

10

【0318】

第4に、大腸菌の3つの異なる菌株を、それらがGOS1（95%）およびGOS2（90%）上で増殖する能力について調べた（図19）。その結果は、これらの大腸菌菌株はGOS1（95%）上でも、または添加糖質の非存在下（対照）でも増殖不能であることを示している。対照的に、この3つの菌株はすべて、グルコース上での増殖に匹敵しうる速度で、GOS2（90%）上で良好に増殖した。これらの結果は、GOS2（90%）試料中の10%の混入した糖質（例えば、グルコース、ガラクトース、ラクトース）が、大腸菌菌株の増殖を遊離グルコースと等しいレベルに刺激するのに十分であったことを指し示している。これらの結果は、胃腸管内の大腸菌および潜在的な他の大腸菌型細菌を刺激するのではなく、標的とする胃腸管内の有益な微生物（例えば、乳酸菌およびビフィズス菌）の増殖を増進する目的には、GOS化合物の純度が重要であることを主張するものである。

20

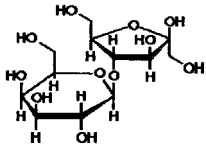
【0319】

本発明の好ましい態様を本明細書において示し、説明してきたが、当業者にはそのような態様が例示としてのみ提示されていることは明らかであろう。本発明を逸脱することなく、数多くの変形物、変化および代用物が当業者には直ちに思い当たるであろう。本明細書に記載された本発明の諸態様のさまざまな代替物を、本発明の実施に用いることができることは理解されるであろう。添付の特許請求の範囲が本発明の範囲を定めており、これらの特許請求の範囲ならびにそれらの等価物の範囲内にある方法および構造はそれによってカバーされるものとする。

30

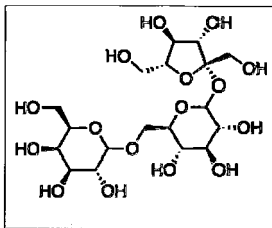
【 図 1 】

ラクツロース



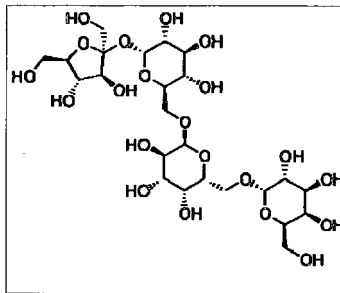
【 図 2 】

ラフィノース



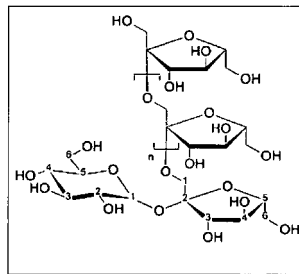
【 図 3 】

スタキオース



【 図 4 】

イヌリン



【 図 5 】

日	70% GOS (g)	全重量 (g)	GOSの重量 (g)
1	0.50	0.50	0.35
2	0.50	0.50	0.35
3	0.50	0.50	0.35
4	1.00	1.00	0.7
5	1.50	1.50	1.05
6	2.00	2.00	1.4
7	2.50	2.50	1.75
8	3.00	3.00	2.1
9	3.50	3.50	2.45
10	4.00	4.00	2.8
11	4.50	4.50	3.15
12	5.00	5.00	3.5
13	5.50	5.50	3.85
14	6.00	6.00	4.2
15	6.50	6.50	4.55
16	7.00	7.00	4.9
17	7.50	7.50	5.25
18	8.00	8.00	5.6
19	8.00	8.00	5.6
20	8.00	8.00	5.6
21	8.00	8.00	5.6
22	8.00	8.00	5.6
23	8.00	8.00	5.6
24	8.00	8.00	5.6
25	8.00	8.00	5.6
26	8.00	8.00	5.6
27	8.00	8.00	5.6
28	8.00	8.00	5.6
29	8.00	8.00	5.6
30	8.00	8.00	5.6
31	8.00	8.00	5.6
32	8.00	8.00	5.6
33	8.00	8.00	5.6
34	8.00	8.00	5.6

【 図 6 】

日	70% GOS (g)	全重量 (g)	GOSの重量 (g)
1	0.29	0.62	0.21
2	0.29	0.62	0.21
3	0.29	0.62	0.21
4	0.59	1.25	0.41
5	0.88	1.87	0.62
6	1.17	2.50	0.82
7	1.46	3.12	1.03
8	1.76	3.75	1.23
9	2.05	4.37	1.44
10	2.34	4.99	1.64
11	2.64	5.62	1.85
12	2.93	6.24	2.05
13	3.22	6.87	2.26
14	3.52	7.49	2.46
15	3.81	8.11	2.67
16	4.10	8.74	2.87
17	4.39	9.36	3.08
18	4.69	9.99	3.28
19	4.69	9.99	3.28
20	4.69	9.99	3.28
21	4.69	9.99	3.28
22	4.69	9.99	3.28
23	4.69	9.99	3.28
24	4.69	9.99	3.28
25	4.69	9.99	3.28
26	4.69	9.99	3.28
27	4.69	9.99	3.28
28	4.69	9.99	3.28
29	4.69	9.99	3.28
30	4.69	9.99	3.28
31	4.69	9.99	3.28
32	4.69	9.99	3.28
33	4.69	9.99	3.28
34	4.69	9.99	3.28

【 図 7 】

日	90% GOS (g)	全重量 (g)	GOSの重量 (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

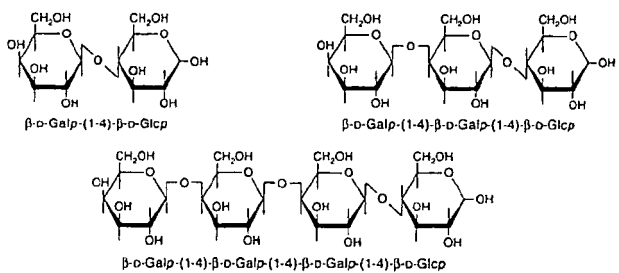
【 図 8 】

日	93% GOS (g)	全重量 (g)	GOSの重量 (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

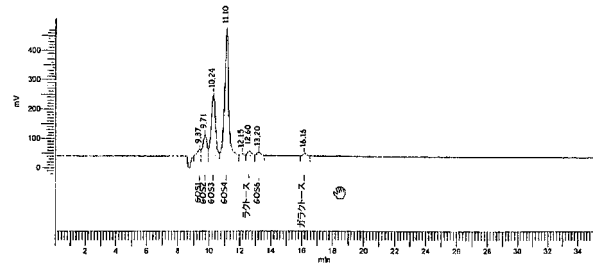
【 図 9 】

日	95% GOS (g)	全重量 (g)	GOSの重量 (g)
1	0.42	0.42	0.38
2	0.42	0.42	0.38
3	0.42	0.42	0.38
4	0.84	0.84	0.76
5	1.26	1.26	1.14
6	1.68	1.68	1.52
7	2.11	2.11	1.89
8	2.53	2.53	2.27
9	2.95	2.95	2.65
10	3.37	3.37	3.03
11	3.79	3.79	3.41
12	4.21	4.21	3.79
13	4.63	4.63	4.17
14	5.05	5.05	4.55
15	5.47	5.47	4.93
16	5.89	5.89	5.31
17	6.32	6.32	5.68
18	6.74	6.74	6.06
19	6.74	6.74	6.06
20	6.74	6.74	6.06
21	6.74	6.74	6.06
22	6.74	6.74	6.06
23	6.74	6.74	6.06
24	6.74	6.74	6.06
25	6.74	6.74	6.06
26	6.74	6.74	6.06
27	6.74	6.74	6.06
28	6.74	6.74	6.06
29	6.74	6.74	6.06
30	6.74	6.74	6.06
31	6.74	6.74	6.06
32	6.74	6.74	6.06
33	6.74	6.74	6.06
34	6.74	6.74	6.06

【 図 10 】



【 図 11 】



GOSのラクトース加水分解

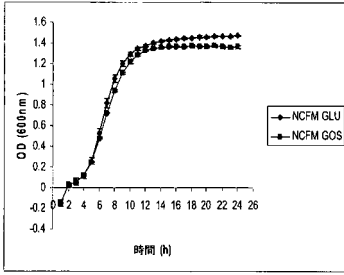
分析番号: _____/09 注: 糖質

検器: LC1
 カラム: Transgenomic ICE SEP ION 300
 溶出液: H2SO4 0.015N
 流速: 0.4ml/min
 下室温度: 40℃
 検出器: RIシリーズ200

ピーク番号	時間 (分)	成分名	濃度 %	面積	面積係数	正規化した面積 %	正規化した面積 %
1	9.375	GOS1	1.601027	314941	9.2834e+06	5.3	2.2
2	9.708	GOS2	6.693966	1316773	9.0834e+06	22.3	9.4
3	10.240	GOS3	19.612919	3958261	5.0034e+06	65.0	27.4
4	11.095	GOS4	0.000229	7886229	1.5932e+12	0.0	56.1
5	12.100		4.336e-04	89274	1.0006e+100	1e-09	0.6
6	12.200	ラクトース	1.331672	2616259	5.0034e+06	4.8	2.0
7	13.200	GOS5	0.000229	191882	3.8764e+10	0.0	1.4
8	16.181	ガラクトース	0.699751	129716	8.6091e+06	2.1	0.9

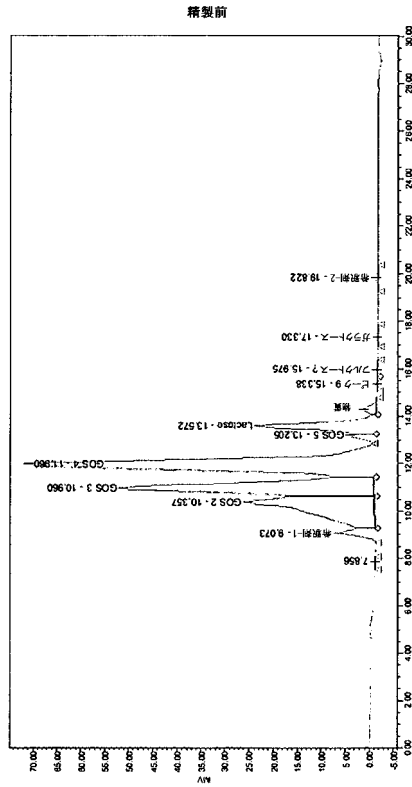
30.036802 14019002 100.0 100.0

【 図 1 2 】

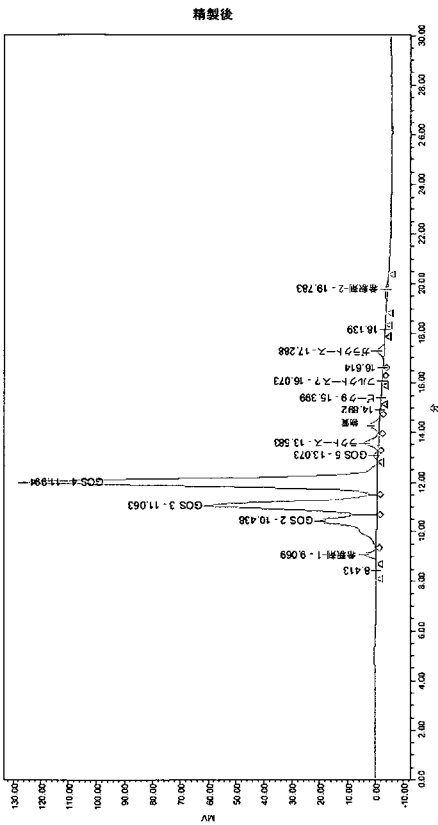


GOS (95%) またはグルコース上でのアシドフィルス菌NCFM

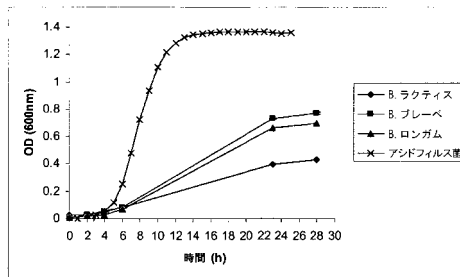
【 図 1 3 A 】



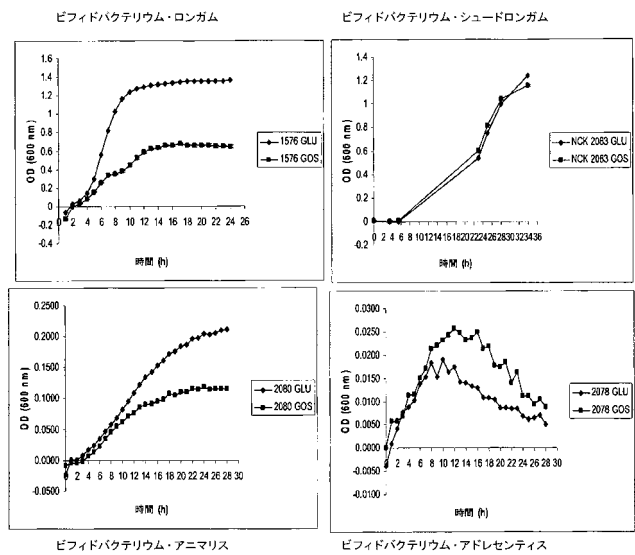
【 図 1 3 B 】



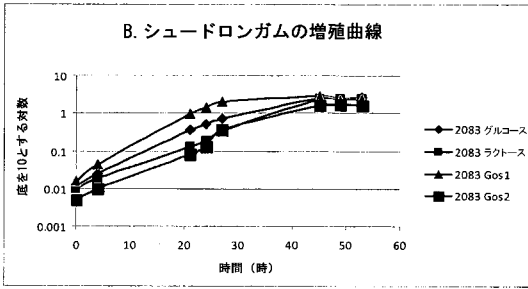
【 図 1 4 】



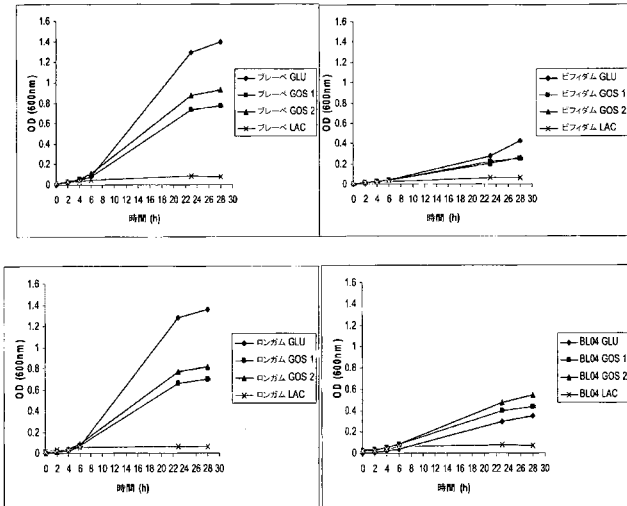
【 図 1 5 】



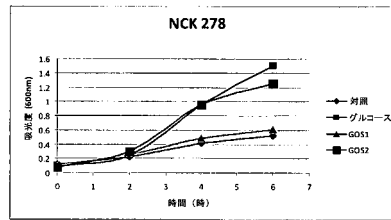
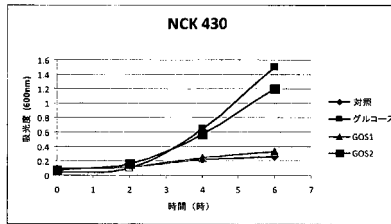
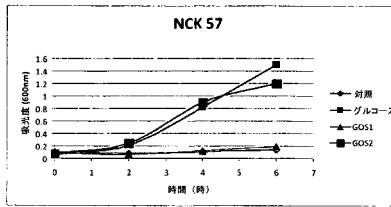
【 図 16 】



【 図 17 】



【 図 18 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/00447																								
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/04; A61K 31/715 (2010.01) USPC - 514/58 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) USPC: 514/58 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/54, 60 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Databases Searched: USPTO WEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPTO, Google. Search Terms Used: galacto-oligosaccharide?, GOS, lactose near5 intoler\$, breakfast, dinner, lunch, meal\$, capsule, tablet, syrup or gelatin capsule																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2006/0234980 A1 (Hashimoto et al.) 19 October 2006 (19.10.2006) table 1; para [0001], [0019]-[0020]</td> <td>23-27 and 29</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td></td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2002/0034496 A1 (Ritter) 21 March 2002 (21.03.2002) abstract; para [0012], [0016]-[0017], [0019]-[0020], [0024]</td> <td>1-22 and 30-31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2008/0108548 A1 (Luyer et al.) 08 May 2008 (08.05.2008) para [0013], [0027], [0030]</td> <td>1-22 and 30-31</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,461,607 B1 (Farmer) 08 October 2002 (08.10.2002) col 23, ln 39-47</td> <td>28 and 31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2008/0044493 A1 (Sato et al.) 21 February 2008 (21.02.2008) entire document</td> <td>1-31</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005/0164340 A1 (Schlothauer et al.) 28 July 2005 (28.07.2005) entire document</td> <td>1-31</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2006/0234980 A1 (Hashimoto et al.) 19 October 2006 (19.10.2006) table 1; para [0001], [0019]-[0020]	23-27 and 29	-		28	Y	US 2002/0034496 A1 (Ritter) 21 March 2002 (21.03.2002) abstract; para [0012], [0016]-[0017], [0019]-[0020], [0024]	1-22 and 30-31	Y	US 2008/0108548 A1 (Luyer et al.) 08 May 2008 (08.05.2008) para [0013], [0027], [0030]	1-22 and 30-31	Y	US 6,461,607 B1 (Farmer) 08 October 2002 (08.10.2002) col 23, ln 39-47	28 and 31	A	US 2008/0044493 A1 (Sato et al.) 21 February 2008 (21.02.2008) entire document	1-31	A	US 2005/0164340 A1 (Schlothauer et al.) 28 July 2005 (28.07.2005) entire document	1-31
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
X	US 2006/0234980 A1 (Hashimoto et al.) 19 October 2006 (19.10.2006) table 1; para [0001], [0019]-[0020]	23-27 and 29																								
-		28																								
Y	US 2002/0034496 A1 (Ritter) 21 March 2002 (21.03.2002) abstract; para [0012], [0016]-[0017], [0019]-[0020], [0024]	1-22 and 30-31																								
Y	US 2008/0108548 A1 (Luyer et al.) 08 May 2008 (08.05.2008) para [0013], [0027], [0030]	1-22 and 30-31																								
Y	US 6,461,607 B1 (Farmer) 08 October 2002 (08.10.2002) col 23, ln 39-47	28 and 31																								
A	US 2008/0044493 A1 (Sato et al.) 21 February 2008 (21.02.2008) entire document	1-31																								
A	US 2005/0164340 A1 (Schlothauer et al.) 28 July 2005 (28.07.2005) entire document	1-31																								
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																										
* 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 18 March 2010 (18.03.2010)		Date of mailing of the international search report 29 MAR 2010																								
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																								

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 リター アンドリュー ジェイ .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ロサンゼルス サウス ビバリー グレン 1 2 6 0 # 3
0 1

(72)発明者 サバイアノ デニス

アメリカ合衆国 インディアナ州 ウェスト ラファイエット ガーデニア コート 5 2 6 4

(72)発明者 バーンズ デビッド

アメリカ合衆国 ミシガン州 デクスター ジープ ロード 2 1 0 3

(72)発明者 クレンハマー トッド

アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 ラレイ ベイカーズフィールド ドライブ 6 5 0 9

Fターム(参考) 4C076 AA29 AA36 AA53 BB01 CC16 FF01

4C086 AA01 AA02 EA20 MA01 MA04 MA35 MA37 MA43 NA14 ZA66