

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年12月11日 (11.12.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/149668 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)  
A23L 1/305 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/42 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/059304
- (22) 国際出願日: 2008年5月21日 (21.05.2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2007-152170 2007年6月7日 (07.06.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小林製薬株式会社 (KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418507 大阪府大阪市中央区道修町四丁目3番6号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 内田 健志 (UCHIDA, Kenji) [JP/JP]; 〒5670057 大阪府茨木市豊
- 川一丁目30番3号 小林製薬株式会社中央研究所内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: PROTEIN-CONTAINING COMPOSITION

(54) 発明の名称: タンパク質含有組成物

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a composition which shows a high temporal stability with little denaturation of a protein having a molecular weight of from 75000 to 1000000 even after prolonged storage. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A composition containing the following components (1) and (2), wherein the content of the component (2) in the composition is from 0.75 to 10% by weight and the total amount of the component (1) is from 20 to 50 mol per mol of the component (2), is provided: (1) at least one member selected from an amino acid, a peptide and a protein having a molecular weight of from 75 to 68000; and (2) a protein having a molecular weight of from 75000 to 1000000.

(57) 要約: 【課題】長期保存後であっても分子量75000~1000000のタンパク質の変性の程度が少ない経時的安定性の高い組成物を提供すること。【解決手段】本発明は、下記成分(1)及び(2)を含有する組成物であって、組成物中の成分(2)の含有量が0.75~10重量%であり、かつ成分(2)1モルに対して成分(1)の総量が20~50モルである組成物を提供する: (1)分子量75~68000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の少なくとも一種 (2)分子量75000~1000000のタンパク質。



WO 2008/149668 A1

## 明 細 書

### タンパク質含有組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、免疫グロブリン等のタンパク質を含む組成物に関する。より詳細には、本発明は、還元糖を加えた場合でも経時的安定性を示すタンパク質含有組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 乳、血液等に含まれるIgG等の免疫グロブリンは、インフルエンザウイルス等の感染予防効果等、多くの抗体活性を有するため、食品、医薬品等に用いられている。

[0003] しかし、このような免疫グロブリンを含む組成物は、免疫グロブリンだけでは味が悪く、味の改善をすべく組成物中に還元糖を配合する場合、保存の間に免疫グロブリンが変性してしまうため、経時的安定性が低いという問題があった。

[0004] 例えば、当該組成物に甘味料として糖を配合すると、免疫グロブリンが糖とのメイラード反応により変性し、活性が著しく下がってしまう。特に、ウイルス感染予防効果等を期待して組成物中に免疫グロブリンを多く配合した場合、活性の低下は顕著となる。従って、これらの組成物に、免疫グロブリンとメイラード反応しない非還元糖を配合することが提案されている。

[0005] 例えば、特許文献1には、抗体を含む乳清タンパクと、非還元糖であるフラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ラクチュロース、イソマルトオリゴ糖、又は $\alpha$ -ガラクトシル結合を含まないガラクトオリゴ糖とを含有する乳清タンパク食品が記載されている。

[0006] しかし、非還元糖は、高価である、独特な人工的な味があり天然感のあるおいしさを損なってしまう等の問題があり現実的ではない。

[0007] このような問題は、免疫グロブリンを有効成分とする組成物に限られない。当該問題は、分子量75000~1000000程度の高分子量タンパク質全般についても当てはまる。従って、高分子量のタンパク質を含有する組成物に還元糖を配合した場合であっても保存中における高分子量のタンパク質の変性が少なく、経時的安定性が高いタンパク質含有組成物の開発が切望されている。

特許文献1:特開2006-149371号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、上記状況に鑑み、還元糖を配合した場合であっても長期保存後の高分子量のタンパク質の変性の程度が少なく、例えば、高分子量のタンパク質として免疫グロブリンを配合した場合に、有効にウイルス感染予防効果を発揮することができる、タンパク質含有組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、分子量75000～1000000という高分子量のタンパク質と分子量75～68000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の少なくとも一種とを特定のモル比で組み合わせることによって、還元糖を含む場合であっても、長期間保存後に当該高分子量タンパク質が高い割合で残存していることを見出し、特に当該高分子量タンパク質として免疫グロブリンを用いた場合には、長期にわたってインフルエンザウイルス感染の予防効果を維持できることを確認した。本発明はかかる新規の知見に基づくものである。

[0010] 本発明は、以下の項に示す組成物を提供する:

項1. 下記成分(1)及び(2)を含有する組成物であって、組成物中の成分(2)の含有量が0.75～10重量%であり、かつ成分(2)の総量1モルに対して成分(1)の総量が20～50モルである組成物:

(1)分子量75～68000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の少なくとも一種

(2)分子量75000～1000000のタンパク質。

[0011] 項2. 成分(1)中に含まれる分子量75～35000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の割合がモル数で95～100%である、項1に記載の組成物。

[0012] 項3. 還元糖をさらに含む、項1又は2に記載の組成物。

[0013] 項4. 還元糖が単糖及び二糖からなる群より選択される少なくとも一種である、項3に記載の組成物。

[0014] 項5. 成分(2)が免疫グロブリンである項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

[0015] 項6. 錠剤形である項1～5のいずれか一項に記載の組成物。

[0016] 項7. 一回摂取量当たり成分(2)を7.5~70mgの割合で含む、項1~6のいずれか一項に記載の組成物。

[0017] 項8. 錠菓、栄養補助食品、特別用途食品、特定保健用食品、または経口医薬品である、項1~7のいずれか一項に記載の組成物。

### 発明の効果

[0018] 本発明の組成物は、これに還元糖を配合した場合であっても、有効成分である分子量75000~1000000のタンパク質がほとんど変性することなく残存する。従って、例えば、分子量75000~1000000のタンパク質として免疫グロブリンであるIgGを含有する場合、本発明の組成物は、還元糖を加えた場合であっても長期にわたって、当該IgGに起因するウイルス感染予防効果を維持する等の特性を発揮することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

#### [0019] 本発明組成物

本発明組成物は、下記成分(1)及び(2)を含有し:

(1)分子量75~68000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の少なくとも一種

(2)分子量75000~1000000のタンパク質、

組成物中の成分(1)の含有量が0.75~10重量%であり、かつ成分(1)1モルに対して成分(2)の総量が20~50モルであることを特徴とする。

#### [0020] 成分(1)

本発明においてペプチドには、例えば、モノペプチド、ジペプチド、オリゴペプチド、ポリペプチド等が含まれる。

[0021] また、本発明において、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質を包括的にアミノ酸類と称することもある。また、アミノ酸類には、その他のアミノ化合物も含む。

[0022] 本発明の組成物に配合する成分(1)のアミノ酸類の分子量は、通常75~68000、好ましくは75~35000である。この範囲内であれば、組成物中に還元糖が存在している場合でも、分子量75000~1000000のタンパク質、例えば、免疫グロブリンの変性を抑制することができる。

[0023] 本発明において、成分(1)のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質は、分子量が上記

範囲にあり、かつ分子の一部に遊離のアミノ基を有するものであれば特に限定されないが、例えば、カゼイン;C-800(平均分子量30233、アミノ酸数228. 2の乳タンパク質分解物(森永乳業株式会社製));ラクトグロブリン、ウシ血清グロブリン等のグロブリン;ラクトアルブミン、ウシ血清アルブミン等のアルブミン;CU2500A(平均分子量550、アミノ酸数5の乳タンパク質分解物(森永乳業株式会社製));W-800(平均分子量24345、アミノ酸数188. 8の乳タンパク質分解物(森永乳業株式会社製));CPOP(平均分子量960、アミノ酸数8. 7の乳タンパク質分解物(森永乳業株式会社製))等のペプチド及びグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アルギニン、グルタミン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、システイン、スレオニン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン、セリン等のアミノ酸やその他のアミノ酸誘導体が含まれる。

[0024] これらのアミノ酸類は、一種単独で用いても、複数種類を組み合わせでもよい。

[0025] 本発明の組成物に含まれる分子量75~68000アミノ酸類の総数のうち、分子量75~35000のアミノ酸類の割合は、物質量(モル数)で、好ましくは、90~100%、より好ましくは95~100%である。

[0026] 成分(2)

本発明組成物中に含まれる成分(2)のタンパク質としては、分子量75000~1000000のものであれば、特に限定されることなく、公知のタンパク質を広く使用することができる。当該成分(2)のタンパク質の分子量は、好ましくは、100000~1000000であり、より好ましくは、130000~1000000であり、さらに好ましくは、140000~200000である。このような成分(2)のタンパク質としては、例えば、ラクトフェリン、トランスフェリン、オボトランスフェリン、 $\beta$ コングリシニン、免疫グロブリン等があげられる。免疫グロブリンとしては、ウシ由来のもの、ヒト由来のもの等が挙げられるがこれらに限定されない。

[0027] また、本発明の組成物に使用される免疫グロブリンとしては、特に限定されないが、定常領域の構造の違いにより、IgG、IgA、IgM、IgDおよびIgEの5つのアイソタイプがあげられ、なかでも、IgGが好ましい。

[0028] これらの成分(2)のタンパク質は、一種単独で用いても、複数種類を組み合わせ

もよい。

[0029] 成分(1)及び(2)を含有する組成物

組成物中の成分(2)のタンパク質の含有量は、通常0.75～10重量%、好ましくは0.75～7.5重量%である。例えば、成分(2)のタンパク質としてIgGをこの範囲内で含有する組成物をチュアブル錠やトローチ錠等として摂取した場合、唾液中のIgG濃度を一定レベル以上に維持することができるためウイルス感染予防の点で好ましい。

[0030] 本発明の組成物には、成分(2)のタンパク質総量1モルに対して、成分(1)のアミノ酸類の総量が、通常20～50モル、好ましくは30～50モル、より好ましくは40～50モル配合される。この範囲内であれば、組成物中に還元糖が存在している場合でも、成分(2)のタンパク質の変性を抑制することができる。

[0031] ここで、本発明組成物に含まれるアミノ酸類の物質量は、例えば、以下に示すように算出することができる。

[0032] 分子量75000～1000000のタンパク質として、例えば、分子量が既知のIgGを用いた場合、IgGの物質量は、  
本発明の組成物中のIgG重量/IgGの分子量 = 物質量(mol)  
により算出することができる。

[0033] 同様に、分子量が既知のアミノ酸類の物質量は、  
本発明の組成物中のアミノ酸類の重量/アミノ酸類の平均分子量 = 物質量(mol)  
)  
により算出することができる。

[0034] また、分子量が未知のアミノ酸類を用いた場合、まず、HPLC、SDS-PAGE等の公知の方法により分子量を決定した上で、上記数式により算出することができる。

[0035] 前述するように、従来のタンパク質含有組成物は、還元糖を配合した場合、分子量75000～1000000のタンパク質が糖とのメイラード反応により変性し、活性が著しく下がってしまっていた。これに対し、分子量75000～1000000のタンパク質(成分(2))と分子量75～68000のアミノ酸類(成分(1))とを上記特定の配合割合で含有する本発明組成物は、成分(2)のタンパク質に由来する活性が高く、且つ還元糖を配合した場合であってもその経時的安定性が高いため、長期にわたって当該活性が維

持されるという利点を有する。例えば、成分(2)のタンパク質としてIgGを含む本発明組成物は、ウイルス感染予防に十分な抗体活性を備え且つ還元糖を配合した場合であってもその経時的安定性が高いため、長期にわたってウイルス感染予防効果が有効に持続するという利点を有する。

[0036] 従って、好ましい実施形態において、本発明の組成物は、上記成分(1)及び(2)に加えて、非還元糖のみならず還元糖を含有していてもよい。

[0037] 還元糖としては、例えば、グルコース、エリトロース、リボース、アラビノース、グルコース、マンノース、エリトルコース、フルクトース等の単糖、マルトース、ラクトース等の二糖、ラフィノース等の三糖等が挙げられる。還元糖は、単糖、二糖、三糖等、いずれでもよいが、味の点で優れ、かつ本発明の効果を発揮しやすいことから、好ましくは、単糖または二糖である。

[0038] 還元糖を含む実施形態において、本発明の組成物中の還元糖の含有量は、通常3~40重量%、好ましくは5~30重量%である。

[0039] 還元糖を配合した実施形態においては、本発明の組成物は、人工的でない天然の甘味を呈し、味に優れる。

[0040] 本発明の組成物は、経口用の組成物として調製されることが望ましい。本発明の組成物は、健康食品(栄養補助食品、特別用途食品、栄養機能食品、特定保健用食品、サプリメント等)、病者用食品等の食品、及び経口医薬品等の医薬品として用いることができる。このような用途に用いるために、本発明の組成物を調製する場合は、継続的な摂取が行いやすいように、例えば顆粒剤(ドライシロップを含む)、カプセル剤(軟カプセル剤、硬カプセル剤)、錠剤(チュアブル剤、トローチ等を含む)、散剤(粉末剤)、丸剤等の各種の固形製剤、または内服用液剤(液剤、懸濁剤、シロップ剤を含む)等の液状製剤等の形態で調製することが望ましい。なかでもチュアブル剤、トローチ等の錠剤とすることが、本発明の効果を発揮しやすく、かつ成分(2)のタンパク質としてIgGを配合した場合、摂取者の唾液中のIgG濃度を一定以上に維持することができる点等から好ましい。カプセル剤、錠剤形態の食品または医薬品とする際には、薬学的に許容される公知の担体を用いることができ、医薬や食品(特にサプリメント)の分野で採用されている通常の製剤化手法を適用することができる。例えば、

錠剤は、各成分を処方に従って添加配合し、粉碎、造粒、乾燥、整粒および混合を行い、得られた調製混合物を打錠することによって調製することができる。

[0041] さらに、必要に応じて、当該分野において通常用いられる製剤化のための添加物、例えば、溶媒、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、流動化剤、希釈剤、分散剤、湿潤剤、保存剤、防腐剤、粘稠剤、pH調整剤、着色剤、香料、矯味矯臭剤、界面活性剤、溶解補助剤、錠剤用崩壊剤等を配合することができ、また、コーティング剤を用いてコーティング錠剤にすることもできる。ペースト状の膠剤とすることもできる。また、他の形態に調製する場合であっても、従来の方法に従えばよい。さらに、顆粒状、粉末状、液状等の形態の本発明の組成物を、例えば、飲料、菓子類、パン類、スープ類等の各種飲食品；ドッグフード、キャットフード等の各種ペットフード等に添加して各種飲食品として調製することもできる。また、食品用途において、本発明組成物は、上記形態に加えて、グミ、ガム、クッキー、ヨーグルト、クリーム等の形態をとってもよい。これらの食品または医薬品の製造方法は、本発明の効果を損なわないものであれば特に限定されず、各用途で当業者によって使用されている方法に従えばよい。

[0042] 成分(2)のタンパク質として、IgG等の免疫グロブリンを配合した場合、本発明組成物の摂取量としては、通常、一回当たり免疫グロブリンが好ましくは7.5~70mgの割合で摂取できるような量を挙げることができる。

[0043] 本発明組成物の製造方法

本発明の組成物は、当該分野において通常用いられる方法により製造することができる。例えば、錠剤形態の組成物の場合、上記の成分(1)のアミノ酸類及び成分(2)のタンパク質、ならびに必要に応じて還元糖、任意成分等を前述の配合割合に従って混合し、打錠することにより製造することができる。

[0044] 本発明の組成物を調製する際、成分(1)のアミノ酸類及び成分(2)のタンパク質は、含有量及び配合割合が最終的に上記範囲内となるような割合で用いるのであれば、単離精製したものを原料として用いても、これらの成分を含有する組成物を原料として用いてもよい。

[0045] 生乳には、上記成分(1)のアミノ酸類及び成分(2)のタンパク質が含まれている。



従って、生乳を種々の方法にて加工した乳加工物等を、本発明の組成物を調製するための原料組成物として用いることができる。

- [0046] ここで、乳加工物としては、任意の乳加工物を用いることができ、例えば、脱脂粉乳、濃縮粉乳、全粉乳、ホエーパウダー、濃縮ホエーパウダー等が挙げられる。
- [0047] 乳加工物の原料となる生乳としては、任意の時期に搾乳されたものを用いることができるが、成分(2)のタンパク質としてIgGを用いる場合、分娩後約10日以内、好ましくは分娩後約7日以内に搾乳された生乳が、IgGの含有量が高いため好ましい。

### 実施例

- [0048] 以下に実施例を用いて本願発明の特定の形態について例示する。

[0049] 実施例

下記の手順に従い、実施例及び比較例の組成物を調製した。

- [0050] 尚、本明細書中において、特に言及しない限り、%は、重量%を意味する。

(混合物の調製及び打錠)

表1～7に記載の配合に従い各成分を混合した(実施例1～58、比較例1～22)。  
尚、表1～7に記載する成分は全て粉末形態を有している。実施例1～44及び比較例1～20において、IgGとしては、ウシ由来IgG(Sigma社、分子量15万)を用いた。次いで、混合した粉末を1g秤り取り、造粒することなくそのまま打錠した。打錠は、油圧式打錠機(RikenPower Type SMP-3, CDM-4:RIKEN SEIKI CO. LTD. )、15φの臼杵を使用して、圧力(0.18kgf/cm<sup>2</sup>)をかけて行った。

- [0051] 各実施例及び比較例の組成物の各成分の含有割合、IgG(成分(2))及びアミノ酸類(成分(1))の物質質量(いわゆるモル数)、ならびにIgGとアミノ酸類とのモル比を、表1～7に示す。

- [0052] [表1]

表 1

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
成分(2)	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.50%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
成分(1)	2.40%	2.40%	2.40%	2.40%	4.80%	4.80%	4.80%	4.80%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
還元糖	5.00%	5.00%			10.00%	20.00%	30.00%	10.00%	5.00%	10.00%	20.00%	30.00%
			5.00%									
				5.00%								
賦形剤	85.05%	85.05%	85.05%	85.05%	77.65%	67.65%	57.65%	77.90%	67.45%	62.45%	72.45%	62.45%
	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
重量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
成分(2)及び成分(1)の物質重量	5	5	5	5	5	5	5	3	5	5	5	5
成分(1)の物質重量	100	100	100	100	200	200	200	200	0	0	0	0
成分(2) : 成分(1) (モル比)	1:20	1:20	1:20	1:20	1:40	1:40	1:40	1:67	5:0	5:0	5:0	5:0
評価	○	○	○	◎	◎	◎	◎	-	x	x	x	x
	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	-	◎	◎	◎	◎

[0053] [表2]





表4

		比較例18	比較例19	比較例20	実施例23	実施例24
成分(2)	IgG	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%	7.00%
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	1.12%	11.20%	16.80%	22.40%	28.00%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	マルチトール	75.08%	65.00%	59.40%	53.80%	48.20%
	シヨ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
	重量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
成分(2)及び成分(1)の物質	成分(2) 物質 (10 <sup>-8</sup> mol)	47	47	47	47	47
	成分(1) 物質 (10 <sup>-8</sup> mol)	47	467	700	933	1167
	成分(2) : 成分(1) (モル比)	1:1	1:10	1:15	1:20	1:25
評価	評価(IgG量)	×	×	×	○	○

[0056] [表5]

表5

		実施例25	実施例26	実施例27	実施例28	実施例29	実施例30	実施例31	実施例32
成分(2)	IgG	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
成分(1)	C-800(平均分子量30233)	6.08%	9.12%						
	ウシ血清グロブリン(平均分子量66000)			13.20%	19.80%				
	CU2500A(平均分子量550)					1.00%	1.50%		
	CPOP(平均分子量960)							1.92%	2.88%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	マルチトール	75.62%	72.58%	68.50%	61.90%	80.70%	80.20%	79.78%	78.82%
	シヨ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
	重量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
成分(2)及び成分(1)の物質	成分(2) 物質 (10 <sup>-8</sup> mol)	10	10	10	10	10	10	10	10
	成分(1) 物質 (10 <sup>-8</sup> mol)	253	380	550	825	42	63	80	120
	成分(2) : 成分(1) (モル比)	1:20	1:30	1:20	1:30	1:20	1:30	1:20	1:30
評価	評価(IgG量)	○	◎	○	◎	○	◎	○	◎
	IgG残存率	84%	94%	81%	91%	84%	95%	85%	95%

[0057] [表6]

表6

	実施例33	実施例34	実施例35	実施例36	実施例37	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44
成分(2)	1.50%	1.80%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
成分(1)	lgG											
	カゼイン(平均分子量24345)											
	C-800(平均分子量30233)	5.47%	5.78%	8.21%	8.66%				0.61%	0.30%	0.91%	0.46%
	ウシ血清グロブリン(平均分子量66000)	1.32%	0.66%	1.98%	0.99%	1.32%	0.66%	1.98%	0.99%			
還元剤	Cu2500A(平均分子量550)					0.089%	0.108%	0.157%	0.099%	0.105%	0.149%	0.157%
	CPOP(平均分子量960)											
	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
	マルトース	74.91%	75.26%	71.51%	72.05%	80.28%	80.94%	79.57%	80.55%	81.29%	80.64%	81.09%
賦形剤	シヨ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
	重量(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
成分(2)及び成分(1)の物質重量	成分(2)重量 物質重量 (10 <sup>-8</sup> mol)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	成分(1) 物質重量 分子量66000(10 <sup>-8</sup> mol)	20	10	30	15	20	10	30	15	10	10	15
	成分(1) 物質重量 分子量30233(10 <sup>-8</sup> mol)	180	190	270	285	180	190	270	285	180	190	270
	成分(1) 物質重量 分子量550(10 <sup>-8</sup> mol)					180	190	270	285	180	190	270
分子量75~35000の成分(1) : 分子量35000より大きく68000以下の成分(1) (モル比)	成分(2) : 成分(1) (モル比)	1:20	1:20	1:30	1:30	1:20	1:30	1:30	1:20	1:20	1:30	1:30
	90:10	95:5	90:10	95:5	95:5	90:10	95:5	95:5	90:10	95:5	90:10	95:5
評価	評価 (lgG量)	○	○	◎	◎	○	◎	◎	○	○	◎	◎
	lgG残存率	81%	84%	91%	94%	81%	85%	91%	84%	84%	84%	96%

[0058] [表7]

表7

成分(1)、(2)および 混合物を含む	比較例21	比較例22	実施例45	実施例46	実施例47	実施例48	実施例49	実施例50	実施例51	実施例52	実施例53	実施例54	実施例55	実施例56	実施例57	実施例58
分離後初期製剤A(IgG10重量%) (IgGの割合)	7.50% (0.75%)	7.50% (1.50%)	7.50% (0.75%)	10.00% (1.00%)	20.00% (2.00%)	20.00% (2.00%)	20.00% (2.00%)	20.00% (2.00%)	30.00% (3.00%)	7.50% (1.50%)	10.00% (2.00%)	20.00% (4.00%)	20.00% (4.00%)	20.00% (4.00%)	20.00% (4.00%)	30.00% (6.00%)
分離後初期製剤B(IgG20重量%) (IgGの割合)																
成分(1)			0.90%	0.60%	0.01%	0.70%	0.90%	4.70%	1.50%	3.60%	5.00%	0.20%	10.00%	0.32%	18.00%	15.00%
成分(2)			85.70%	82.60%	73.1%	72.50%	73.11%	68.30%	61.70%	82.10%	78.20%	73.00%	63.20%	72.88%	55.20%	48.20%
成分(1)			5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
成分(2)			1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
成分(1)			1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
成分(2)			0.75%	1.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	2.00%	1.50%	2.00%	4.00%	4.00%	4.00%	4.00%	6.00%
成分(1)			1.77%	1.77%	4.13%	4.13%	4.73%	4.73%	7.09%	1.77%	2.39%	4.73%	4.73%	4.73%	4.73%	7.09%
成分(2)			0.22%	0.22%	0.38%	0.38%	0.58%	0.58%	0.87%	0.22%	0.29%	0.58%	0.58%	0.58%	0.58%	0.87%
成分(1)			0.08%	0.08%	0.11%	0.11%	0.11%	0.11%	0.11%	0.08%	0.11%	0.22%	0.22%	0.22%	0.22%	0.22%
成分(2)			0.03%	0.03%	0.04%	0.04%	0.07%	0.07%	0.11%	0.03%	0.04%	0.07%	0.07%	0.07%	0.07%	0.11%
成分(1)			3.80%	3.15%	3.90%	5.20%	10.40%	10.40%	15.60%	3.15%	4.20%	8.40%	8.40%	8.40%	8.40%	12.80%
成分(2)			5	7	13	13	13	13	20	10	13	27	27	27	27	40
成分(1)			0.41	0.41	1.09	1.09	1.09	1.64	1.64	0.41	0.55	1.09	1.09	1.09	1.09	1.64
成分(2)			92	102	272	268	406	399	416	210	287	608	574	827	837	861
成分(1)			1.18	1.9	1.20	1.21	1.31	1.30	1.21	1.21	1.22	1.23	1.22	1.31	1.31	1.22
成分(2)			x	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
評価			72%	70%	84%	84%	84%	84%	84%	84%	85%	84%	84%	84%	84%	84%

実施例1~58、比較例1~22において、各組成物に含まれるIgG及びアミノ酸類の物質量は、平均分子量が既知の成分については、  

$$\text{配合重量} / \text{平均分子量} = \text{物質質量 (mol)}$$

により算出した。

[0059] 実施例45～58、比較例21～22において、各組成物に含まれるIgG及びアミノ酸類の物質量は、分子量が未知の成分については、分子量5000以上のアミノ酸類については下記(1)の方法、分子量5000未満のアミノ酸類については下記(2)の方法に従って算出した。

[0060] (1) 物質量の測定方法 (分子量5000以上のアミノ酸類)

SDS-PAGEによる定量を行い分子量に合わせてそれぞれのペプチド数を測定した。

SDS-PAGE

アミノ酸類を精製水に溶解し、1mg/mLに調製した(標品溶液)。

[0061] 標品溶液について、1 $\mu$ Lをサンプル緩衝液(0.1M Tris/HCl pH6.8、3%SDS、10%グリセリン、10% $\beta$ -メルカプトエタノール、0.1%OLE\_LINK1BPB)10 $\mu$ Lとそれぞれ混合し、100 $^{\circ}$ Cで5分間加熱したOLE\_LINK1。これらについて、SDS-PAGE mini(4-20%グラジエントゲル、TEFCO社)を用いて分子量マーカー(SDS-PAGEスタンダード Broad、Bio-Rad社)と共に泳動(18mA定電流、泳動緩衝液:25mM Tris/HCl、0.19M Glycine、0.1%SDS、pH 8.3)を行った後、CBB染色(PhastGel Blue R、Amersham Biosciences社)を行った。

[0062] CBB染色したゲルをImageScanner(Amersham Biosciences社)で取り込み、Image Master 1D Elite(Amersham Biosciences社)で解析を行った。分子量マーカーの31kDaのバンド(Carbonic Anhydrase)を1 $\mu$ gとして各バンドの定量を行った。

[0063] 上記の試験より、各バンドの分子量ならびに質量を特定し、実施例中ならびに比較例中の各バンドの質量(mg)を分子量(mg換算)で割ることにより、ペプチド数を測定する。

[0064] (2) 物質量の測定方法(分子量5000未満のアミノ酸類)

下記の手順で、HPLCにより平均分子量を測定した。

[0065] カラムとしてはTSKgel G2500PWXL 7.8mmID.\*300mm(東ソー株式会社製)を使用し、移動相としては0.1%トリフルオロ酢酸/アセトニトリル=45/55を



用い、測定温度25°C、流速1.0mL/min、検出波長215nmでHPLCを行った。

[0066] 標品として、グリシン、チロチン放出ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、グルカゴン、ミオグロビンを配合した標品を利用した(Separation of peptides by size-exclusion chromatography on TSK-GEL: TOSOH Separation Report 73ページ:5-5(2)参照)。

[0067] 標品のピーク面積より、各試料の分子量5000以下のペプチドについて平均分子量ならびに質量を測定し、質量(mg)を平均分子量(mg換算)で割ることにより、ペプチド数を算出した。

[0068] 試験例1

インフルエンザのHI試験よりインフルエンザウイルスの感染予防効果を奏する最小のIgG量を評価した。具体的な操作は以下の通りである:

(I)IgGの調製

IgG試料として、(1)ウシ由来IgG(Sigma社)、(2)牛乳から抽出したIgG(以下、牛乳IgGという)、及び(3)ヒトの血液から抽出したIgG(以下、ヒトIgGという)を用いた。

[0069] (1)ウシ由来IgGについては、Cathing Buffer60 $\mu$ lとElution Buffer70 $\mu$ lにウシ由来IgG(Sigma社)を加え混合したものを試料液として用いた。

[0070] (2)牛乳IgG及び(3)ヒトIgGについては、IgG Purification kit-G(株式会社同人化学研究所製)を使用して、牛乳(2)または2年以上インフルエンザに罹っていない、予防接種もしていないヒト血液(3)からIgGを抽出したもの(最終のろ液)を試料液として使用した。

[0071] 具体的には、牛乳(2)又はヒト血液(3)各50 $\mu$ lにWashing Bufferを50 $\mu$ l入れて混合し、Protein A/G Cartridge tubeに入れ混合し2分間室温においた。8,000 $\times$ gで30秒遠心し、Washing Buffer200 $\mu$ lと混合し、8,000 $\times$ gで30秒遠心を3回繰り返した。1.5mlのマイクロチューブにCathing Buffer60 $\mu$ l加えた後、Protein A/G Cartridge tubeを取り付け、Elution Buffer70 $\mu$ l加え混合した。8,000 $\times$ gで30秒遠心後のろ液を試料液として用いた。尚、Cathing Buffer、Elution Buffer及びWashing Bufferは、IgG Purification kit-G(株式会社同人化学研究所製)に同包されているものを使用した。

[0072] 各試料液のIgG濃度は280nmの吸光度から算出した。その結果、各試料液のIgG濃度は(1)102.4  $\mu\text{g/ml}$  (2)105.6  $\mu\text{g/ml}$  (3)112  $\mu\text{g/ml}$ であった。

[0073] (II)インフルエンザウイルス液の調製

インフルエンザウイルスとしては、発育鶏卵(11日目)の尿膜腔内にて培養増殖させたインフルエンザA型(H1N1)を用いた。当該ウイルスサンプルを、PBSを用いて2倍段階希釈し、種々の濃度のウイルス液を調製した。このように調製した各濃度のウイルス液25  $\mu\text{l}$ に、PBS25  $\mu\text{l}$ 及び50  $\mu\text{l}$ の0.5%赤血球PBS溶液を加えて混合し、目視により凝集の有無を確認した。

[0074] 各濃度につき12回ずつ同じ試験を繰り返し、12回すべてにおいて赤血球凝集が生じた濃度のうち最小濃度のウイルス液を以下の試験に用いた。

[0075] (III)インフルエンザウイルスの感染予防効果を奏する最小IgG量の評価

96穴プレート各穴にPBSを25  $\mu\text{l}$ ずつ分注した。(I)で調製したIgG試料液25  $\mu\text{l}$ を1列目にいれマイクロピペットで数回吸吐出を行った。1列目の混合液25  $\mu\text{l}$ を2列目に移し同様の操作を行った。12列まで同じ操作をし2倍希釈系列を作製した。次に各穴に(II)で調製したインフルエンザウイルス液25  $\mu\text{l}$ ずつ分注する。プレートを軽くゆすり混合させ、室温で1時間静置した。その後各穴に0.5%赤血球を50  $\mu\text{l}$ ずつ加え、プレートをゆすって混合し、室温で2時間反応させた後、赤血球凝集の有無を目視で確認し、阻害活性を判定した。

[0076] 阻害活性の判定は、赤血球が凝集した場合(赤血球が全体に広がる)に阻害活性なし、凝集しなかった場合(赤血球が中心に集まる)阻害活性ありとした。

[0077] 各IgGについて

阻害活性を示す最小濃度は下記表8の通りであった。

[0078] [表8]

	$\mu\text{g/ml}$
ウシ由来 I g G	3. 2
牛乳 I g G	3. 3
ヒト I g G	3. 5

上記の結果から、IgG濃度が3.2  $\mu\text{g/ml}$ 以上であれば、インフルエンザウイルス

の感染予防効果が期待できる。

[0079] (IV) 本発明の組成物のインフルエンザウイルス感染予防効果の評価

次に、打錠直後の実施例5及び比較例1の錠剤形態の組成物(1.0g)をそれぞれ、10名のモニターに口で噛み砕いてもらい、噛み砕き直後の唾液中のウシ由来IgG濃度をELISA法により測定した。

[0080] サリベット コットン(ザルスタット株式会社製)中の脱脂綿を口に入れて唾液を吸収させ、唾液を含んだ脱脂綿を回収し、これを2800rpm 20分間遠心し、ろ過液中のIgG量を測定した。

[0081] ろ過された唾液をPBSで20倍に希釈し、Bovine IgG ELISA Quantitation Kit(BETHYL社製)とELISA Accessory Starter Kit(BETHYL社製)を使用して、ダブルサンドイッチELISA法を使いIgG量を定量した。

[0082] 上記表8の結果に基づき、唾液中のIgG量が平均(n=10)3.2  $\mu$ g/ml以上を○、平均(n=10)3.2  $\mu$ g/ml未満を×として判定した。結果を表9に示す。

[0083] [表9]

	実施例5	比較例1
被験者1	3.8	2.9
被験者2	3.7	2.4
被験者3	4.7	3.1
被験者4	3.9	2.5
被験者5	4.1	2.8
被験者6	4	2.5
被験者7	3.8	2.6
被験者8	4.5	3
被験者9	4.3	2.9
被験者10	3.9	3.1
平均	4.07	2.78
評価	○	×

IgGを0.50重量%含有する比較例1の錠剤を噛み砕いた後の唾液中IgG量は、平均2.78  $\mu$ g/mlと低かったのに対して、IgGを0.75重量%含有する実施例5を噛み砕いた際の唾液中IgG量は、平均4.07  $\mu$ g/mlと高く、インフルエンザウイルス感染予防効果を奏するIgG最小濃度である3.2  $\mu$ g/mlを大きく上回っていた。

[0084] 試験例2

実施例5及び比較例4の錠剤を各々打錠直後及び40°Cで6ヶ月保存後にモニター10名に口で噛み砕いてもらい、直後の唾液中IgG濃度を、上記試験例1と同様にして、ELISA法により測定した。唾液中のIgG量が $3.2 \mu\text{g/ml}$ 以上を○として判定した。結果を下記の表10に示す。

[0085] [表10]

	実施例5		比較例4	
	打錠直後	6ヶ月後	打錠直後	6ヶ月後
被験者1	3.8	3.3	3.9	2.3
被験者2	3.7	3.4	3.9	2.6
被験者3	4.7	3.9	4.5	3
被験者4	3.9	3.5	3.7	2.5
被験者5	4.1	3.9	4.2	2.8
被験者6	4.0	3.6	3.9	2.7
被験者7	3.8	3.5	3.8	2.4
被験者8	4.5	3.5	4.6	2.6
被験者9	4.3	3.5	4.1	3.1
被験者10	3.9	3.3	3.7	2.4
平均	4.07	3.54	4.03	2.64
評価	○	○	○	×

比較例4及び実施例5の錠剤を、打錠直後に噛み砕いた後の唾液中IgG量は、それぞれ、平均4.03及び4.07と高く、インフルエンザの予防効果を奏するIgG最小濃度である $3.2 \mu\text{g/ml}$ を大きく上回っていた。

[0086] 40°C6ヶ月保存後の比較例4の錠剤を噛み砕いた後の唾液中IgG量は、平均 $2.64 \mu\text{g/ml}$ と低かったのに対して、実施例5の錠剤を噛み砕いた際の唾液中IgG量は、平均 $3.54 \mu\text{g/ml}$ と高く、依然として、インフルエンザウイルス感染の予防効果を奏するIgGの最小濃度である $3.2 \mu\text{g/ml}$ を大きく上回っていた。

[0087] 試験例3

実施例1～57、比較例2～22において、錠剤中のIgG量を打錠直後と40°C6ヶ月保存後で測定した。

[0088] 尚、錠剤中のIgG量は、以下の手順で、中圧液体クロマトグラフィー法を用いて測定した。

[0089] 錠剤を乳鉢ですりつぶした粉末を0.02Mリン酸緩衝液で $100\text{mg/ml}$ の濃度になるように調整し、 $0.45 \mu\text{m}$ のフィルターでろ過した試料(処理試料)中のIgG量を測

定した。

[0090] 各処理試料100  $\mu$  lを0.02Mリン酸緩衝液で平衡化したUltralink Immobilized Protein G Plusカラム( $\Phi$ 3 $\times$ 100mm Pierce Chemical, Rockford, USA)に添加し、平衡化緩衝液10mlで洗浄した。次いで、0.1Mグリシン-塩酸緩衝液(pH2.7)を1ml/minの流速で流すことによりプロテインGに結合したIgGを溶出させた。IgG量は、既知濃度の牛乳IgGを用いて作成した標準曲線を用いて、その220nmにおける吸光度から算出した。(文献2:脱脂粉乳中のIgGの抗体機能の解明と新規免疫調節機能の探索 平成17年度 脱脂粉乳の新規需要開拓に関する情報収集・研究報告書 発行:社団法人日本酪農乳業協会 89-115頁(平成18年6月発行))

IgGを0.75%の割合で含む実施例5の錠剤を打錠直後に噛み砕いた際の唾液中IgG濃度は、平均4.07  $\mu$  g/mlであった。試験例1にて示すように、インフルエンザウイルスの感染に対する予防効果を期待できる唾液中のIgGの最小濃度が3.2  $\mu$  g/mlであった。これらのことから、錠剤中のIgG濃度が実施例5と同じ0.75%であるかまたはそれ以上である場合であって、40°C6ヶ月保存後のIgG濃度が、打錠直後のIgG濃度の80%以上であれば、当該錠剤は、インフルエンザウイルス感染に対する予防効果を示すことが期待できる。従って、IgGの経時的安定性を、IgG残存率から以下のように評価した。

#### IgG残存率

×:80%未満

○:80%以上90%未満

◎:90%以上

結果を、上記表1~7に示す。

[0091] 表1~7に示すように、比較例2~22の錠剤は全て、40°C6ヶ月保存後、IgGの残存率が80%未満であったのに対し、実施例1~57の錠剤は、いずれも80%以上の割合でIgGが残存し、高い経時的安定性を示した。また、実施例1~7の錠剤において、IgGの代わりにラクトフェリン、IgAまたはIgMを使用して同様に調製した錠剤も、同様の結果が得られた。また、試験例1及び2の結果を併せて考慮すると、実施例1

～57は全て、40℃6ヶ月の保存後であってもインフルエンザウイルス感染に対する予防効果を期待できる。

[0092] 試験例4

実施例1～7と比較例2～5の味について「天然感のあるおいしい甘さであるか」という質問を20名に行い、以下の評価の総合点より○以上を合格とした。

(評価)

1. 天然感がありおいしい 5点
2. やや天然感がありおいしい 4点
3. どちらともいえない 3点
4. あまり天然感がない 2点
5. 天然感がない 1点

(総合点)

80点以上 … ◎

60点以上 … ○

40点以上 … △

40点未満 … ×

結果を表1～7に示す。

[0093] 還元糖を配合した組成物は、いずれも自然な甘味を有し、味がよかった。

処方例

表11～18に記載の処方にしたがって、定法どおり組成物を調製した。

[0094] [表11]

表11(錠剤)

		処方例1	処方例2	処方例3	処方例4
成分(2)	IgG	0.75%	0.75%	7.00%	7.00%
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	マルチトール	80.05%	76.45%	53.80%	48.20%
	シヨ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
重量(g)		0.5	3.0	0.5	3.0

		処方例5	処方例6
	分娩後初期脱脂粉乳A(IgG10重量%)	7.50%	20.00%
	(IgGの割合)	(0.75%)	(2.00%)
成分(1)	C-800(平均分子量30233)	3.028%	4.600%
還元糖	マルチトール	82.67%	68.60%
賦形剤	シヨ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%
重量(g)		0.5	3.0

[0095] [表12]





[0096] [表13]

表13(錠剤)

		処方例25	処方例26	処方例27	処方例28	処方例29	処方例30
成分(2)	IgG(分子量150000)	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%	1.50%
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	7.50%	7.50%	7.50%	7.50%	7.50%	7.50%
還元糖	エリストール	10.00%					
	リボース		10.00%				
	アラビノース			10.00%			
	マンノース				10.00%		
	エリトルロース					10.00%	
	フルクトース						10.00%
賦形剤	マルチトール	81.70%	81.70%	81.70%	81.70%	81.70%	81.70%
	ショ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
重量(g)		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0097] [表14]

表14(錠剤)

		処方例31	処方例32	処方例33	処方例34	処方例35	処方例36
成分(2)	IgG(分子量150000)	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
成分(1)	グリシン	0.015%					
	ロイシン		0.02%				
	アルギニン			0.03%			
	リシン				0.025%		
	アスパラギン酸					0.02%	
	チロシン						0.03%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	マルチトール	82.44%	82.43%	82.42%	82.43%	82.43%	82.42%
	ショ糖脂肪酸エステル	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%	5.00%
	二酸化ケイ素	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%	1.80%
重量(g)		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

[0098] [表15]

表15(粉体)

		処方例37	処方例38	処方例39	処方例40	処方例41	処方例42
	IgG	0.75%	0.75%	7.00%	7.00%		
	分娩後初期脱脂粉乳A(IgG10重量%) (IgGの割合)					7.50% (0.75%)	20.00% (2.00%)
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%	2.50%	4.00%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	マルチトール	86.85%	83.25%	60.60%	55.00%	80.00%	66.00%
重量(g)		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
性状		粉体	粉体	粉体	粉体	粉体	粉体

[0099] [表16]

表16(液体)

	処方例43	処方例44	処方例45	処方例46	処方例47	処方例48	処方例49	処方例50	処方例51	処方例52	処方例53	処方例54
IgG	0.75%	0.75%	7.00%	7.00%	7.00%		0.75%	0.75%	7.00%	7.00%		
分娩後初期脱脂粉乳A(IgG10重量%) (IgGの割合)					7.50% (0.75%)	20.00% (2.00%)					7.50% (0.75%)	20.00% (2.00%)
成分(1)	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%	2.50%	4.00%	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%	2.50%	4.00%
還元糖	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	86.85%	83.25%	60.60%	55.00%	80.00%	66.00%	86.85%	83.25%	60.60%	55.00%	80.00%	66.00%
水												
牛乳												

[0100] [表17]

表17(クリーム)

		処方例55	処方例56	処方例57	処方例58	処方例59	処方例60
	IgG	0.75%	0.75%	7.00%	7.00%		
	分娩後初期脱脂粉乳A(IgG10重量%) (IgGの割合)					7.50% (0.75%)	20.00% (2.00%)
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%	2.50%	4.00%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	乳脂質	86.85%	83.25%	60.60%	55.00%	80.00%	66.00%

[0101] [表18]

表18(ヨーグルト)

		処方例61	処方例62	処方例63	処方例64	処方例65	処方例66
成分(2)	IgG	0.75%	0.75%	7.00%	7.00%		
	分娩後初期脱脂粉乳A(IgG10重量%) (IgGの割合)					7.50% (0.75%)	20.00% (2.00%)
成分(1)	カゼイン(平均分子量24345)	2.40%	6.00%	22.40%	28.00%	2.50%	4.00%
還元糖	ラクトース(2糖類)	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%	10.00%
賦形剤	ヨーグルト	86.85%	83.25%	60.60%	55.00%	80.00%	66.00%

## 請求の範囲

- [1] 下記成分(1)及び(2)を含有する組成物であつて、組成物中の成分(2)の含有量が0.75~10重量%であり、かつ成分(2)の総量1モルに対して成分(1)の総量が20~50モルである組成物:
- (1)分子量75~68000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の少なくとも一種
- (2)分子量75000~1000000のタンパク質。
- [2] 前記成分(1)中に含まれる分子量75~35000のアミノ酸、ペプチド及びタンパク質の割合がモル数で95~100%である、請求項1に記載の組成物。
- [3] 還元糖をさらに含む、請求項1又は2に記載の組成物。
- [4] 還元糖が単糖及び二糖からなる群より選択される少なくとも一種である、請求項3に記載の組成物。
- [5] 成分(2)が免疫グロブリンである請求項1~4のいずれか一項に記載の組成物。
- [6] 錠剤形である請求項1~5のいずれか一項に記載の組成物。
- [7] 一回摂取量当たり成分(2)を7.5~70mgの割合で含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059304

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K39/395(2006.01) i, A23L1/305(2006.01) i, A61K9/20(2006.01) i, A61K47/18(2006.01) i, A61K47/26(2006.01) i, A61K47/42(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K39/395, A23L1/305, A61K9/20, A61K47/18, A61K47/26, A61K47/42

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

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

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

Caplus (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 49-4948 B1 (Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 04 February, 1974 (04.02.74), Example 2 (Family: none)	1-7
A	JP 2-231037 A (American Home Products Corp.), 13 September, 1990 (13.09.90), Page 11, right column, lines 16 to 19 & US 5000975 A & EP 376628 A2	1-7
A	JP 4-99440 A (Schreiber Foods Inc.), 31 March, 1992 (31.03.92), Par. No. [0007] (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 June, 2008 (13.06.08)

Date of mailing of the international search report  
24 June, 2008 (24.06.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/059304

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2006-149371 A (Asama Chemical Co., Ltd.), 15 June, 2006 (15.06.06), Claims 1, 2, 7 to 8; Par. Nos. [0015], [0017], [0018] & US 2007/0207187 A1 & EP 1795204 A1 & WO 2006/035979 A1	1-7
A	JP 2005-514017 A (Wyeth), 19 May, 2005 (19.05.05), Par. No. [0003] & US 2003/0124237 A1 & EP 1455585 A & WO 2003/055322 A1	1-7
X	JP 64-30 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 January, 1989 (05.01.89), Example 13 & US 5057317 A & EP 284039 A2	1,2,6,7
A	JP 9-80051 A (Sanyo Kasei Kabushiki Kaisha), 28 March, 1997 (28.03.97), Claims 1 to 3; example 1 (Family: none)	1,2,5
A	JP 9-318628 A (Toray Industries, Inc.), 12 December, 1997 (12.12.97), Claims 1, 2, 4 to 6 (Family: none)	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K39/395(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K39/395, A23L1/305, A61K9/20, A61K47/18, A61K47/26, A61K47/42		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus(STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 49-4948 B1 (雪印乳業株式会社) 1974.02.04 実施例 2 (ファミリーなし)	1-7
A	JP 2-231037 A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレイション) 1990.09.13 第11頁右欄第16~19行目 & US 5000975 A & EP 376628 A2	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13.06.2008	国際調査報告の発送日 24.06.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 佐久 敬	4C 4146
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 4-99440 A (シュレイバー フツツ インコーポレーテッド) 1992.03.31 【0007】 (ファミリーなし)	1-7
X	JP 2006-149371 A (アサマ化成株式会社) 2006.06.15 請求項1, 2, 7-8, 【0015】, 【0017】, 【0018】 & US 2007/0207187 A1 & EP 1795204 A1 & WO 2006/035979 A1	1-7
A	JP 2005-514017 A (ワイス) 2005.05.19 【0003】 & US 2003/0124237 A1 & EP 1455585 A & WO 2003/055322 A1	1-7
X	JP 64-30 A (中外製薬株式会社) 1989.01.05 実施例1 3 & US 5057317 A & EP 284039 A2	1,2,6,7
A	JP 9-80051 A (三洋化成株式会社) 1997.03.28 請求項1-3、実施例1 (ファミリーなし)	1,2,5
A	JP 9-318628 A (東レ株式会社) 1997.12.12 請求項1, 2, 4-6 (ファミリーなし)	1-5