

(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2019-516775

(P2019-516775A)

(43) 公表日 令和1年6月20日(2019.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/745 (2015.01)	A 6 1 K 35/745	4 B 0 1 8
A 6 1 K 35/747 (2015.01)	A 6 1 K 35/747	4 B 0 5 0
A 6 1 K 38/46 (2006.01)	A 6 1 K 38/46	4 B 0 6 5
A 6 1 K 38/47 (2006.01)	A 6 1 K 38/47	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/48 (2006.01)	A 6 1 K 38/48	4 C 0 8 7

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-562173 (P2018-562173)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月24日 (2016.5.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年1月16日 (2019.1.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/033976
 (87) 国際公開番号 W02017/204788
 (87) 国際公開日 平成29年11月30日 (2017.11.30)

(71) 出願人 518415037
 シューファー、 キム
 アメリカ合衆国 48381 ミシガン州
 ミルフォード ナパ バレー ドライブ
 637
 (74) 代理人 100070024
 弁理士 松永 宣行
 (74) 代理人 100195257
 弁理士 大淵 一志
 (72) 発明者 シューファー、 キム
 アメリカ合衆国 48381 ミシガン州
 ミルフォード ナパ バレー ドライブ
 637
 Fターム(参考) 4B018 LE02 MD86 MD87 MD90 ME04
 ME11 ME14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロバイオティクス及び消化酵素の組成物並びにその調製方法及び使用

(57) 【要約】

哺乳動物で血中コレステロールプロファイル、特にコレステロール代謝を改善し、血中の低密度リポ蛋白コレステロール(LDL-C)値を低下させ、血中の高密度リポ蛋白(HDL-C)を増加させ、哺乳動物で体重減少を改善し、及び/又は、哺乳動物で心血管全般の健康を強化するのに有用な組成物及び方法を開示する。方法として、血中LDL-C及び/又はトリグリセリド濃度の低下を必要とする哺乳動物を同定し、プロバイオティクスの混合からなる特定の製剤、具体的には、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ピフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイを、消化酵素の混合物、具体的には、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラーナーゼ、パパイン、及びインベルターゼと組み合わせ、上記哺乳動物に投与することが含まれ得る。好まし

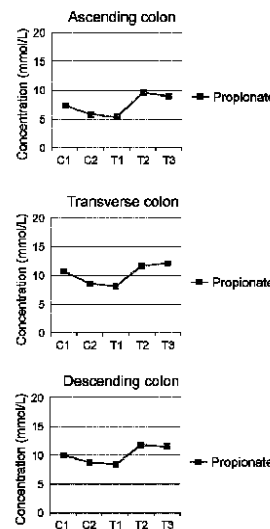


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬組成物であって、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ピフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、及びラクトバチルス・パラカゼイを含むプロバイオティクスの製剤；ならびにアミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パパイン、及びインベルターゼを含む消化酵素の製剤を含む医薬組成物。

【請求項 2】

前記組成物の剤形が薬学的に許容される丸薬、錠剤、カプレット、カプセル、粉末、懸濁液、ゲル及び液体から成る群から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記プロバイオティクスが 1 1 6 . 2 0 m g の総重量で存在する請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記消化酵素が 2 7 2 . 6 5 m g の総重量で存在する請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記プロバイオティクス及び消化酵素の製剤が複数のカプセルに含有されている請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記プロバイオティクス及び消化酵素の製剤が、同一、単一のカプセルに存在する請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 5 0 ~ 7 0 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 7 . 5 億 ~ 2 0 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ピフィダム - 3 0 ~ 5 0 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 5 0 ~ 7 0 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 1 0 - 3 0 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 1 0 ~ 3 0 億 c f u、ラクトバチルス・プランタルム - 1 0 ~ 3 0 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 7 . 5 億 ~ 2 0 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 1 0 ~ 3 0 億 c f u の量で存在する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 6 0 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 1 0 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ピフィダム - 4 0 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 6 0 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 2 0 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 2 0 億 c f u、ラクトバチルス・プランタルム - 2 0 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 1 0 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 2 0 億 c f u の量で存在する請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 5 ~ 1 1 m g、キシラナーゼ - 2 ~ 6 m g、アミラーゼ - 0 . 5 ~ 2 . 5 m g、グルコアミラーゼ - 3 0 ~ 7 0 m g、マルターゼ - 8 ~ 1 2 m g、パパイン - 0 . 5 ~ 3 m g、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 1 3 ~ 2 3 m g、リパーゼ - 1 8 ~ 3 2 m g、インベルターゼ - 0 . 5 ~ 3 m g、ラクターゼ - 8 . 0 ~ 1 1 m g の量で存在する請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 8 m g、キシラナーゼ - 3 . 9 m g、アミラーゼ - 1 . 3 3 m g、グルコアミラーゼ - 5 0 m g、マルターゼ - 1 0 m g、パパイン - 1 . 7 m g、プロメライン - 1 8 m g、リパーゼ - 2 5 m g、インベルターゼ - 1 . 5 m g、及びラクターゼ - 9 . 5 m g の量で存在する請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

医薬組成物であって、(a) ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ピフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス GG、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイを含むプロバイオティクス製剤、及び(b) 消化酵素の製剤を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記消化酵素が、a) プロテアーゼ、b) 炭水化物消化酵素、c) 繊維消化酵素、及び、d) リパーゼからなる群から選択される請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記炭水化物消化酵素が、a) アミラーゼ、b) グルコアミラーゼ、c) ラクターゼ、d) インベルターゼ、及び、e) マルターゼからなる群から選択される請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 4】

前記繊維消化酵素が、a) キシラナーゼ、及び、b) ヘミセルラーゼから成る群から選択される請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記医薬組成物の剤形が丸薬、錠剤、カプレット、カプセル、粉末、懸濁液、ゲル、及び液体から成る群から選択される請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記プロバイオティクス及び消化酵素の製剤が、同一、単一の製剤で製剤化されている請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 1 7】

前記単一の製剤がカプセルである請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記消化酵素の製剤が、少なくとも2つのプロテアーゼを含む請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

必要とする対象においてLDLコレステロールを低下させるための薬剤の調製における、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラークターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パピイン、及びインベルターゼを含む消化酵素の製剤と組み合わせた、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ピフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイを含むプロバイオティクス製剤の使用。

30

【請求項 2 0】

前記プロバイオティクス及び消化酵素の製剤がカプセル中に組み合わされる請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記プロバイオティクス及び消化酵素が経口投与用に製剤化される請求項 1 9 に記載の使用。

40

【請求項 2 2】

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 50 ~ 70 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 7.5 億 ~ 20 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ピフィダム - 30 ~ 50 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 50 ~ 70 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・プランタルム - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 7.5 億 ~ 20 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 10 ~ 30 億 c f u の量で存在する請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 3】

50

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 60 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 10 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 40 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 60 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・プラントルム - 20 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 10 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 20 億 c f u の量で存在する請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 5 ~ 11 mg、キシラナーゼ - 2 ~ 6 mg、アミラーゼ - 0.5 ~ 2.5 mg、グルコアミラーゼ - 30 ~ 70 mg、マルターゼ - 8 ~ 12 mg、パパイン - 0.5 ~ 3 mg、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 13 ~ 23 mg、リパーゼ - 18 ~ 32 mg、インベルターゼ - 0.5 ~ 3 mg、ラクターゼ - 8.0 ~ 11 mg の量で存在する請求項 19 に記載の使用。

10

【請求項 25】

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 8 mg、キシラナーゼ - 3.9 mg、アミラーゼ - 1.33 mg、グルコアミラーゼ - 50 mg、マルターゼ - 10 mg、パパイン - 1.7 mg、プロメライン - 18 mg、リパーゼ - 25 mg、インベルターゼ - 1.5 mg、及びラクターゼ - 9.5 mg の量で存在する請求項 24 に記載の使用。

【請求項 26】

血中 LDL - C 及び / 又はトリグリセリド濃度の低下を必要とする哺乳動物を同定すること、およびビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ビフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プラントルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイを含むプロバイオティクス製剤の混合物からなる特定の製剤を、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パパイン及びインベルターゼを含む消化酵素の製剤と組み合わせて、必要とする対象において LDL コレステロール又はトリグリセリドを低下させるのに十分な量で前記哺乳動物に投与することを含む治療方法。

20

【請求項 27】

前記プロバイオティクス及び消化酵素の製剤がカプセル中に組み合わされる請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記プロバイオティクス及び消化酵素が、経口投与用に製剤化される請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 50 ~ 70 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 7.5 億及び 20 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 30 ~ 50 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 50 ~ 70 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・プラントルム - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 7.5 億 ~ 20 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 10 ~ 30 億 c f u の量で存在する請求項 26 に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記プロバイオティクスが、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 60 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 10 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 40 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 60 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・サリバリウス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・プラントルム - 20 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 10 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 20 億 c f u の量で存在する請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

50

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 5 ~ 11 mg、キシラナーゼ - 2 ~ 6 mg、アミラーゼ - 0.5 ~ 2.5 mg、グルコアミラーゼ - 30 ~ 70 mg、マルターゼ - 8 ~ 12 mg、パパイン - 0.5 ~ 3 mg、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 13 ~ 23 mg、リパーゼ - 18 ~ 32 mg、インベルターゼ - 0.5 ~ 3 mg、ラクターゼ - 8.0 ~ 11 mg の量で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 32】

前記酵素が、ヘミセルラーゼ - 8 mg、キシラナーゼ - 3.9 mg、アミラーゼ - 1.33 mg、グルコアミラーゼ - 50 mg、マルターゼ - 10 mg、パパイン - 1.7 mg、プロメライン - 18 mg、リパーゼ - 25 mg、インベルターゼ - 1.5 mg、及びラクターゼ - 9.5 mg の量で存在する請求項 31 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、健康を維持することに関する。より具体的には、本発明は、栄養補助食品とその使用の概念を通して健康を維持することに関する。さらに、本発明者は、従来技術の栄養補助食品を超える本発明の栄養補助食品組成物の利点を認識し、本明細書には、そのような発明の組成物及び製造方法と使用方法について開示されており、例えば、哺乳動物における血中コレステロールのプロファイル、特にコレステロール代謝を改善し、血中の低密度リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値を低下させることや、血中の高密度リポ蛋白質 (HDL-C) 値を上昇させ、哺乳動物で体重減少を改善し、及び/又は哺乳動物で心血管全体の健康状態を増強することが記載されている。

20

【背景技術】

【0002】

コレステロールは主に肝臓で形成されて (総量の 75%)、食事で摂取され、一般に、心臓血管疾患を含む人体のさまざまな疾病経過における要因として非常に重要であると認識されている。コレステロールは、真核生物細胞の膜完全性の維持、皮膚でのビタミン D の生成、ステロイドホルモンの合成、及び脳での神経細胞の接合部の形成を含む多くの生理的過程に重要な役割を果たしている。コレステロール合成と代謝に影響を及ぼす生理学的薬剤は、これらの過程を促進するために利用することができる。

30

【0003】

血中コレステロールの特定の型の値の上昇は、世界中の主要な死因の 1 つである冠動脈性心疾患 (CHD) を含む、健康上の問題につながり得る。LDL-C 及びトリグリセリド (TC) の値の上昇は、CHD についての危険因子であることを意味するが、一方で、血漿中の高密度リポ蛋白質 (HDL) コレステロールの濃度が高いと、健康で、冠動脈性心疾患 (CHD) に対しては予防的であるとみなされる。LDL 1 分子当たりのコレステロール含有量は、個人間で大きく変動し得る。従って、LDL 粒サイズと数は、CHD のリスクの独立した尺度を提供し得る。アテローム性動脈硬化症は、通常は、CHD 罹患率と死亡率の根底にある病理学的過程である。この過程は、動脈壁の内膜と中膜におけるプラークの形成が関わっている。これらのアテローム性動脈硬化病変は、動脈壁に沿って、コレステロールと脂質、細胞外マトリックス物質及び炎症細胞が進行性に蓄積することに起因する。アテローム性動脈硬化症及び冠動脈性心疾患の病因と予後におけるコレステロールの影響により、血清中のコレステロール値を低下させるか、又は正常、もしくは正常近くに維持させるための新規の治療戦略の考案に多大な関心が寄せられている。本開示に記載の、経口的に摂取される組成物は、LDL-C 及びトリグリセリドの濃度ならびに全体としての血中コレステロール値を低下もしくは制御し、または改善された心臓血管機能を促進するプロバイオティクスと消化酵素の有効量を含む。

40

【0004】

コレステロールは、主として肝臓で形成され (総量の 75%)、また食事で摂取される。一般に、心臓血管疾患を含む人体のさまざまな疾病経過における要因として非常に重要

50

であると認識されている。コレステロールは、真核生物細胞の膜の健全性の維持、皮膚でのビタミンDの生成、ステロイドホルモンの合成、及び脳での神経細胞の接合部の形成を含む多くの生理学的過程に重要な役割を果たしている。コレステロール合成と代謝に影響を及ぼす生理学的薬剤は、これらの過程を促進するために利用することができる。

【0005】

血中コレステロールの特定の型の上昇は、世界中の主要な死因の1つである冠動脈性心疾患(CHD)を含む、健康上の問題につながり得る。LDL-C及びトリグリセリド(TG)の上昇は、CHDについての危険因子であることを意味するが、一方で、血漿高密度リポ蛋白質コレステロール(HDL)の濃度が高いと、健康で冠動脈性心疾患(CHD)に対しては予防的であるとみなされる。LDL1分子当たりのコレステロール含有量は、個人間で大きく変動し得る。従って、LDL粒サイズと数は、CHDのリスクの独立した尺度を提供し得る。アテローム性動脈硬化症は、通常は、CHD罹患率と死亡率の根底にある病理学的過程である。この過程は、動脈壁の内膜と中膜におけるプラークの形成が関わっている。こうしたアテローム性動脈硬化病変は、動脈壁に沿って、コレステロールと脂質、細胞外マトリックス物質及び炎症細胞が進行性に蓄積することに起因する。アテローム性動脈硬化症及び冠動脈性心疾患の病因と予後におけるコレステロールの影響により、血清中のコレステロール値を低下させるか、又は正常、もしくは正常近くに維持させるための新規の治療戦略の考案に、多大な関心が寄せられている。

10

【発明の概要】

【0006】

本開示は、コレステロール代謝の改善、心血管の全般的健康の改善、及び/又は、哺乳動物における体重のコントロールと体重減少を助ける代謝効率又は速度の改善をするためのプロバイオティクスと消化酵素の組成に関するものである。併用して哺乳動物に投与される場合、プロバイオティクス及び消化酵素の特定の製剤は哺乳動物、具体的には、高血圧、心血管疾患、重症肢虚血、又は血管系に関するその他の障害、並びに耐糖能異常、メタボリック症候群及び消化管の障害で苦しむ哺乳動物の健康を改善するために利用することができる。プロバイオティクスと消化酵素の上記製剤は、特に特定の疾患がない状態では予防薬として、哺乳動物及び上記哺乳動物における特定の臓器系の健康全般を改善するために、上記哺乳動物に栄養補助食品として投与することもできる。本発明は、1つのカプセル内に少なくとも2つの成分を含む栄養補助食品組成物に関する。栄養補助食品は、カプセルの嚥下によってヒトが摂取するように開発されてもよい。2つの成分は、少なくとも1つのプロバイオティクス成分を含んでもよい。例えば、上記組成物は少なくとも2つの異なるプロバイオティクス成分、あるいは少なくとも1つのプロバイオティクス成分及び少なくとも1つの消化酵素を含んでもよい。発明者は、先行技術の栄養補助食品を超える本発明の組成物の長所を認識した。本開示に記載の、経口的に摂取される組成物は、LDL-C及びトリグリセリドの濃度及び血中の全般的コレステロール値を減少もしくは制御し、又は心臓血管機能の改善を促進するプロバイオティクスと消化酵素の有効量を含む。

20

30

【0007】

本発明の1つの目的は、過敏性腸症候群ならびに他の消化器疾患、症候群、および病気の症状を緩和する組成物を提供することである。

40

【0008】

本発明の1つの目的は、人体に良い細菌を置き換え補充する組成物を提供することである。

【0009】

本発明の1つの目的は、消化酵素の人体への供給を補充する組成物を提供することである。

【0010】

本発明の1つの目的は、発明の組成物を保存期間の長い形態で提供することである。

【0011】

50

本発明の1つの目的は、発明の組成物を丸薬の形態で提供し、吸収される前に消化管に達する丸薬を提供することである。

【0012】

本発明の1つの目的は、上記組成物にしなければ宿主の体に有害反応を及ぼす食品を、組成物の使用者が摂取できる組成物として提供することである。

【0013】

本発明の1つの目的は、上記組成物の使用者が規則的に便通できる組成物を提供することである。

【0014】

本発明の好ましい実施態様は、血中LDL-C及び/又はトリグリセリド濃度の低下及び/又はHDL-Cの上昇を必要とする哺乳動物を同定し、上記哺乳動物にプロバイオティクスの混合物；具体的には、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ビフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイから成る特定の製剤を、消化酵素の混合物；具体的には、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パバイン及びインベルターゼと併用して投与することを含む。それを必要とする患者の確認は、血液検査か、又は喫煙、飲酒、運動不足、患者の体重、年齢、家族歴などの心血管疾患の危険因子を特定、評価することを非排他的に含む従来の検出方法で行うことができる。上述の発明の好ましい実施態様において、上述のプロバイオティクス及び消化酵素はカプセルに混合して入れ、上記の血中のLDL-C及びトリグリセリド濃度の低下を達成するために、毎日3回、上記哺乳動物に投与する。

10

20

【0015】

本発明の上記の概要は、それぞれの例示的な実施形態、態様又は本発明のすべての実施について説明することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0016】

本発明は、添付の図面に関連する以下の本発明の説明を考慮することにより、より完全に理解されるであろう。

30

【0017】

【図1A】図1Aは、SHIME（登録商標）モデルにおけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の分析を示す折れ線グラフで、上行結腸及び横行結腸におけるサブリメンテーションされた容器（投与週T1、T2及びT3）と対照容器（C1及びC2）のプロピオネートの産生を示す。

【0018】

【図1B】図1Bは、SHIME（登録商標）モデルにおけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の分析を示す棒グラフで、サブリメンテーションされた処置容器と対照容器の総ラクテート濃度（g/L）を示す。

【0019】

【図1C】図1Cは、SHIME（登録商標）モデルにおけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の分析を示す棒グラフで、ラクトバチルス属の全コピー数/mLの定量PCR結果を示す。

40

【0020】

【図1D】図1Dは、SHIME（登録商標）モデルにおけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の分析を示す棒グラフで、ビフィドバクテリウム属の全コピー数/mLの定量PCR結果を示す。

【0021】

本発明はさまざまな変形と代替の形態に修正可能であるが、その詳細は図面に例証として示され、詳述されるであろう。しかし、必ずしも発明を特定の実施態様に限定する意図

50

で記載されているものではないことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

組成物

【0023】

本発明は、ここに記載の図に示されるように、プロバイオティクス消化酵素の栄養補助食品、及びヒト又は他の動物に対するその使用方法に関する。栄養補助食品組成物（薬又は医薬として存在してもよい）は、少なくとも2つの成分を含んでもよい。上記2つの成分は、少なくとも1つのプロバイオティクス成分を含んでもよい。例えば、上記組成物は少なくとも2つの異なるプロバイオティクス成分又は少なくとも1つのプロバイオティクス成分、及び少なくとも1つの消化酵素成分、又は他の成分をさまざまな組合せで含んでもよい。さらに、上記組成物は、完全にではないにしても、実質的には、人工香料、着色料又は保存剤を有していなくてもよい。さらに、上記栄養補助食品は、嚥下又は他の摂取技術によって、ヒト又は他の動物が摂取するために開発されてもよい。上記組成物が嚥下によって摂取されるために開発される場合には、上記組成物は、嚥下を容易にすることが知られているカプセル又は他の剤形に封入されてもよい。

10

【0024】

プロバイオティクス、消化酵素及び栄養補助食品という用語は、一般に認められた定義を持つ。例えば、プロバイオティクスは、生きている微生物が宿主生物にとって健康に良いものとして考えられていると定義されてもよく；消化酵素は、体による吸収を容易にするために、重合高分子をより小さい構成要素に分解する酵素と定義されてもよく；栄養補助食品は、食事を補充し、不足又はヒトの食事で十分な量を摂取できない栄養素を提供することを意図して調製されるものとして定義してもよい。

20

【0025】

[Para 27] 上記組成物のプロバイオティクス成分は、有効量で存在し得る。例えば、製造時に、プロバイオティクス成分は、合計で少なくとも 6×10^9 のコロニー形成単位 (cfu) でもよく、少なくとも 13×10^9 cfu 又はそれより多くのプロバイオティクスを含んでもよい。好ましい態様において、プロバイオティクス成分は、合計で少なくとも 13×10^9 cfu のプロバイオティクスである。より好ましい態様において、プロバイオティクス成分は、合計で少なくとも 14×10^9 cfu のプロバイオティクスである。コロニー形成単位 (cfu) は、一般に、生きている細菌又は真菌類の数の測定値として認められている。本発明者は、望ましくない環境（例えば、最高最低気温）及び他の理由のために、プロバイオティクスが保存中に死滅することがあると認めていることから、このようなプロバイオティクス成分の量は、摂取時に消費者にプロバイオティクスの有効量を提供することを促進し得る。

30

【0026】

プロバイオティクス成分は、ラクトバチルス・ラムノサス GG、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・バラカゼイ、ラクトバチルス・プラントルム、ラクトバチルス・サリパリウス、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウムロンガム、ビフィドバクテリウム・ピフィダムのうち1つ又は複数を含むプロバイオティクス混合物を含んでもよい。好ましい態様において、上記組成物は、上記に掲載のそれぞれの菌株から、少なくとも1つのプロバイオティクスを含む。上記組成物に存在するそれぞれのプロバイオティクス成分は、任意の望ましい量で存在してもよい。1つの態様において、上記組成物のそれぞれのプロバイオティクス成分は、少なくとも 5×10^8 cfu から 1.5×10^9 cfu までの範囲の量で存在してもよい。さらなる態様において、上記組成物のそれぞれのプロバイオティクス成分は 1×10^9 cfu 以上で存在してもよく、好ましい態様において、上記9つのプロバイオティクス成分を組み合わせる場合、プロバイオティクス成分の合計が 13×10^9 cfu 以上としてもよい。好ましくは、 14×10^9 cfu 以上の量である。実施例において、これらの量は、製造時に測定され得る。

40

50

【0027】

本発明者は、単にプロバイオティクス単体又は複数を以前の例のように消化管に導入しても、系内で成分の不十分な配置又は望ましくない配置、及び/又は、生きたプロバイオティクス成分の分解による有効量の欠如、及び/又は、望ましい、もしくは十分なプロバイオティクスの菌株（単数又は複数）の多様性及び性質の欠如、及び/又は、プロバイオティクスの混合物と消化酵素補助剤又は補助的な混合物との併用の欠如（酵素に関しては下記参照）のために、効果的ではないと認識している。さらに、本発明者は、例えば、ラクトバチルス・アシドフィルスが小腸内のプロバイオティクスの中で優勢な菌株であり、ビフィドバクテリウム・ビフィダムが大腸内の優勢な菌株であることを認識していることから、そのような補助的な成分（ならびに上述の他のそれぞれの補助的プロバイオティクス成分及び以下に述べる消化酵素）をGI消化管の適切又は望ましい場所に（及び有効量で）導入することは有利である。即座にその内容物を放出しない植物性又は他のカプセル（例えば、胃を過ぎて放出を遅延させる）を使用することは、成分をGI消化管の内部、又は、その全体を通じて適所に配置するのに有益である。カプセルを保存するために、プリスター包装（又は他の密閉機序）を使用することで、保護されたプリスター包装内の上記組成物とカプセルとの組み合わせが、適切で効果的な送達（位置と効力）を補助するように、成分の効力を保持するのを助ける。さらに、さまざまな量のそれぞれの成分の特定の混合と菌株は、望ましい影響力と適切な送達のために本発明者によって確立された。

10

【0028】

上記組成物の消化酵素は、酵素の既存量を補い、摂取された食物の消化、及び摂取された食物内の栄養素の吸収を改善するために、有効量で存在してもよい。消化酵素の成分は、摂取された食物の消化に有用である任意の酵素から構成されてよい。例えば、発明者は、アミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、ヘミセルラーゼ、インベルターゼ、ラクターゼ、パパイン、グルコアミラーゼ、キシラナーゼ及びマルターゼの一部もしくは全部を含む消化酵素の特に有効な混合物を開発した。

20

【0029】

上記組成物の保存期間の増進、上記組成物の嚥下、摂取後の上記組成物の放出のタイミング及び他の考慮すべき事柄を促進するために、カプセルによって上記組成物を封入してもよい。カプセルは、ゼラチンカプセル、植物由来カプセル（例えば、植物性セルロース）又は他のタイプのカプセルでもよい。カプセルが植物由来カプセルである場合、カプセルは消化管内で望ましい位置でプロバイオティクスを放出するのを促進し得る。好ましくは、カプセルは植物由来カプセルである。

30

【0030】

上記組成物の典型的な実施態様では、植物セルロースカプセルに封入されたプロバイオティクス混合物及び消化酵素混合物が含まれる。プロバイオティクスの混合物は、種：ラクトバチルスラムノサスGG、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイ、ラクトバチルス プラントルム、ラクトバチルス・サリバリウス、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ビフィドバクテリウム・ビフィダムからなる 1.3×10^9 cfu (116.20mg) のプロバイオティクスを含む。好ましくは、プロバイオティクスのそれぞれの種が、少なくとも 1×10^9 cfu の量で存在する。1つの態様において、消化酵素の混合物は、アミラーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ、ヘミセルラーゼ、インベルターゼ、ラクターゼ、パパイン、グルコアミラーゼ、キシラナーゼ及びマルターゼから成る 272.65mg の消化酵素を含む。

40

【0031】

少なくともプロバイオティクス成分は、環境条件の変動に敏感である場合があるので、製造後の上記組成物を保護することは特に重要である。上記組成物の保護を促進するために、上記組成物を含むカプセルは、プリスター包装で保存してもよく、そうすることが好ましい。すなわち、プリスター包装によって、周囲の環境からカプセルを密閉でき、従って、上記組成物の有効成分の保存期間が延長され得る。

50

【0032】

上記組成物を使用する任意の方法が、上記組成物の消費者の要望によって使用され得る。特に有利なプログラムとして、上記組成物の単一カプセル剤を毎日、服用してもよい。上記組成物を毎日、継続的に使用することで、消化管全体がより快適な状態となり、さらに消費者の体のエネルギー及び一般的健康を増加させることになり得る。

【0033】

プロバイオティクス - 典型的な成分：

【0034】

ラクトバチルス属とその種

【0035】

ラクトバチルス属は乳酸菌群の属であり、その属の大部分がラクトース及び他の糖を乳酸に変換することから命名されている。ラクトバチルスは、消化管及び人体の他の領域に自然に存在し得る。ラクトバチルスは、ロタウイルスによる小児の下痢及び旅行者の下痢などのような感染性のタイプを含む下痢を治療及び予防するために使用される。それは、抗生物質の使用に伴う下痢を予防したり、治療したりするのに用いられる。ラクトバチルス属の他の便益として、一般的な消化不良、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、結腸の炎症、及び潰瘍を引き起こす種類の細菌であるヘリコバクターピロリによる感染の緩和が含まれ得る。下記に示す例のように、多くのラクトバチルスの菌株を上記組成物中で利用し得る。

10

【0036】

ラクトバチルス・ラムノサス GG。L・ラムノサス GGを経口投与すると、腸の粘膜に付着し、消化管の微生物フローラのバランスが回復するのを助け、腸バリア機能を促進し、他の腸内細菌による発癌性化合物の産生を減弱させ、特に感染時においては、自然免疫の応答を活性化させて適応免疫を強化し得る。

20

【0037】

ラクトバチルス・アシドフィルス。消化器系の中で、L・アシドフィルスは、真菌類の増殖を防ぐことが観察されており、従って、感染症を予防するのを助ける。さらに、L・アシドフィルスはラクトース不耐症の対象においてラクトース消化を促進することができ、正常な腸内フローラのレベルを達成するために、消化管でプロバイオティクスのコロニー再形成を促進し得る。

30

【0038】

ラクトバチルス・カゼイ。L・カゼイは、消化過程にとって有益であると考えられている。広い温度とpHの範囲を有し、これは腸の酸性環境に耐えられることを意味している。また、アミラーゼ酵素を産生するL・アシドフィルスを促進する。この酵素は、人体が炭水化物を消化するのを助け、便秘、ラクトース不耐症及びおそらくは過敏性腸症候群などの状態を減弱、緩和、又は予防するのを助け得る。

【0039】

ラクトバチルス・パラカゼイ。L・パラカゼイはフローラの菌株（すなわち細菌）で、消化不良を和らげるのを助け、バクテリアの他の菌株の働きを補助する。その上、L・パラカゼイは、腸で栄養素と脂質の吸収を改善する場合もある。

40

【0040】

ラクトバチルス・サリバリウス。L・サリバリウスによって、歯肉の出血、う歯、口臭、口腔カンジダ症及び口内炎が改善することが示されている。さらに、L・サリバリウスはタンパク質を分解して、ビタミンB群、酵素及び乳酸を産生する。

【0041】

ラクトバチルス・プランタルム。L・プランタルムは、危険な細菌が人の腸の内壁に侵入して血流に入らないようにするために、人の結腸で健康なバリアを作り得る。

【0042】

ビフィドバクテリウム属とその種。ビフィドバクテリウム属は、一般に、結腸に生息し、腸内フローラを作っている細菌の主要な属の1つである。このプロバイオティクスは、

50

腸障害を軽減し、治療するのに用いられてもよく、消化を助け、アレルギー発生の低下に関連し、特定の腫瘍成長を阻止する助けになり得る。さらに、ビフィドバクテリウム属の利点としては、腸内微生物ホメオスターシスの調節、腸粘膜にコロニーの形成もしくは感染又はその両方を起こす病原体と有害細菌の抑制、局所性及び全身性免疫応答の調整、ビタミン産生の補助、及び多くの食品化合物を生理活性分子へ生体転換するのを補助することが含まれる。以下に例示するように、ビフィドバクテリウム属の多数の菌株が上記組成物の中で利用され得る。

【0043】

ビフィドバクテリウム・ロンガム。B・ロンガムは、腸内のコロニー形成に対し高い親和性がある。通常、このプロバイオティクスは腸内環境を改善するのを助け、より規則的な便通を促進し得る。さらに、B・ロンガムは消化管を正常に維持するのを助け、有害細菌の増殖を阻害して免疫系を強化する。

10

【0044】

ビフィドバクテリウム・ピフィダム。B・ピフィダムは消化器系が円滑に働くのを助け、有害な細菌の増殖を阻止して免疫系を強化する。

【0045】

ビフィドバクテリウム・インファンティス 3 5 6 2 4 (又は他の菌株)。B・インファンティスは、下痢と便秘を含む女性の過敏性腸症候群 (IBS) に伴う多数の症状を軽減するのを助け得る。

【0046】

消化酵素の実態

20

【0047】

多くの酵素と分子が、我々が摂取するすべての食物を分解するために利用されている。実際には、消化の過程又は食物の大きな断片を分解することは、複雑で、それぞれが特異的な機能を有するいくつかの酵素が関わっている。我々の消化器系には、幅広い範囲の酵素があり、それぞれの酵素が機能して、摂取された食物の「大きい」塊を吸収できる小分子に分解することを通して、我々の健康が保たれている。

【0048】

胃の酵素

【0049】

我々の胃に入ってくる食物は、噛むという行為、並びに、唾液と飲む液体によって水分が加えられることによって消化し易い形になる。胃には、摂取された食物物質を部分的に分解するために協働するいくつかの酵素が含まれている。例を以下に示す。

30

【0050】

アミラーゼ。アミラーゼは、ヒトの唾液中、及び膵臓から放出される酵素の混合物中に見つかる酵素である。それは、主として、でんぷん溶解酵素として機能し、食物のでんぷんを取り込み、それをより吸収され易い単糖に分解する。でんぷんを分解するアミラーゼなどの酵素がないと、結腸内に生息している細菌がでんぷんを餌として使用し、その結果、細菌が増殖し過ぎるため腹部が膨満しガスが発生するだろう。本明細書で教示するアミラーゼの好ましい量は、1.33 mg 又は 0.5 ~ 2.5 mg の範囲に含まれる。

40

【0051】

リパーゼ。この酵素は、消化過程の全体を通じて作用し、我々の食事の脂肪を分解する。それは、肝臓から排出される胆汁酸塩と共に働いて長鎖脂肪分子を乳化し、消化する。リパーゼがないと、脂肪は短時間で我々の体を通り、下痢及び時には腸の下部からの漏出する可能性がある。さらに、人体は食物にのみ由来する特定の必須脂肪酸に依存しており、リパーゼはそうした脂肪酸を増やすのに用いられる。

【0052】

リパーゼがないと、人体の細胞構造は正常に機能することができず、皮膚及び毛もまた、極度に乾燥するだろう。本明細書で教示されるリパーゼの好ましい量は、25 mg 又は 18 ~ 32 mg の範囲に含まれる。

50

【0053】

プロテアーゼ。プロテアーゼは、タンパク質を分解する酵素の一般用語である。タンパク質は、筋肉及び体内の全身の酵素を含む生きた組織の多くを作っている分子である。

【0054】

特定のタンパク質は、食物のみからしか供給されず、プロテアーゼは、そうしたタンパク質を産生するために食物の分解を助けている。人体のタンパク質を産生する手段が十分でない場合、ヒトは、「タンパク質栄養障害」として知られている状態に悩まされるようになるだろう。タンパク質は、数工程で分解される。大部分のタンパク質は、単に長く細い分子ではなく、むしろコイル状であり、それらは「解いた」状態にしなければならない。この解くことの大部分は、胃の酸性の環境下で行われる。

10

【0055】

通常、特に酸性に耐えられるように設計されていなければ、タンパク質は酸性の環境に耐えられない。一旦、タンパク質が解けると、プロテアーゼによって、タンパク質の塊は人体に容易に吸収されるアミノ酸に分解される。人体の大部分は、吸収したタンパク質からの必須アミノ酸なしには適切に機能することができない。プロテアーゼに関して本明細書のそれぞれの実施態様で利用可能な好ましいプロテアーゼはプロメラインである。本明細書の教示によれば、プロメラインは、Bromeliaceae科の植物から抽出される2つのプロテアーゼ酵素のどちらかを指す。本明細書の教示において、例えばプロメラインのような利用可能なプロテアーゼの好ましい量は、18mg又は13～23mgの範囲に含まれる。

20

【0056】

マルターゼ。マルターゼは、ヒトによって摂取される特有の糖を分解する酵素である。特定の糖とは麦芽糖であり、麦芽酒及び他の麦芽食品にしばしば見つかる。本明細書の教示において、利用可能なマルターゼの好ましい量は、10mg又は8～12mgの範囲に含まれる。

【0057】

インベルターゼ。インベルターゼは、ヒトによって摂取される特定の糖を分解する酵素でもある。その特定の糖とは、ショ糖又はグラニュー糖である。砂糖の摂取量が多い我々にとっては、特にこの酵素が必要である。インベルターゼが作用できない場合、摂取された糖を攻撃するための細菌が我々の腸には残されている。糖の消化酵素が不十分な場合、胃痙攣、腹部の膨満及びガスの発生が起こり得る。本明細書の教示において利用可能なインベルターゼの好ましい量は、18mg又は13～23mgの範囲に含まれる。

30

【0058】

ラクターゼ。ラクターゼは、糖、特に乳製品の糖を分解する別の特異的酵素である。ラクターゼがないと、牛乳を飲んだり、又は他の乳製品を消費したりする能力が大いに損なわれるだろう。多くの酵素と同様に、ラクターゼレベルが不十分な人は、必ずしも生まれつきラクトース不耐性である訳ではない。どんな人でも、しばらくの間、乳製品の摂取を中止した後、再び牛乳を飲み始めると、突然、不耐性であることに気が付く場合がある。これは、身体があまり使っていない酵素の産生を次第に「忘れる」からである。この場合、個人がラクトース不耐症の問題を以前に抱えていなかったとしても、後年、ラクターゼ補充が必要になる場合がある。本明細書の教示で利用可能なラクターゼの好ましい量は、9.5又は8.0～11mgの範囲に含まれる。

40

【0059】

パパイン。別名パパイア蛋白質分解酵素Iとして知られているパパインは、消化器系で作用し、タンパク質の特定の部分を分解してより小さいアミノ酸にする。具体的には、パパインは、堅い肉の線維を分解するのに有利である。本明細書の教示において利用可能なパパインの好ましい量は、1.7mg又は0.5～3mgの範囲に含まれる。

【0060】

ヘミセルラーゼ。ヘミセルラーゼは、植物性物質の消化に不可欠な酵素である。植物細胞壁はセルロースから作られていて、消化するのが困難であることが多い。植物の消化が

50

十分でない場合、結腸で細菌に消費される不消化食物が過剰となる。その結果、最終的に、ガスが発生するため、しばしば生野菜に対して不耐性となる。ヘミセルラーゼはこの不耐性の発生を防ぎ、生野菜から吸収され得る栄養素を最大限まで増やす。本明細書の教示において、利用可能なヘミセルラーゼの好ましい量は、8 mg 又は 5 ~ 11 mg の範囲に含まれる。

【0061】

グルコアミラーゼ。グルコアミラーゼは、単糖類消化酵素である。その大部分が粘膜にあり、その機能はマルトースをブドウ糖分子に確実に分解することである。本明細書の教示において利用可能なグルコアミラーゼの好ましい量は、50 mg 又は 30 ~ 70 mg の範囲に含まれる。

10

【0062】

キシラナーゼは、植物（繊維）、例えばヘミセルロースの細胞壁マトリックスの構成成分を分解する一群の酵素である。ヒトではキシラナーゼは産生されないが、植物の物質を利用可能な栄養素に分解するために使用され得る真菌に存在する。[Para 63] 本発明のさらなる1態様において、上記組成物は、上記に示すラクトバチルス属のそれぞれの亜種の少なくとも1つの成分を少なくとも 3×10^9 コロニー形成単位（製造時に、推定でプロバイオティクス当たり5億 cfu であり、好ましくは、製造時には 6×10^9 のコロニー形成単位で、推定でプロバイオティクス当たり10億 cfu である）で、消化酵素と共に含んでもよく、植物由来カプセルに包含されてもよい。好ましくは、カプセルはブリスター包装で保存される。本明細書の教示において利用可能なキシラナーゼの好ましい量は、3.9 mg 又は 2 ~ 6 mg の範囲に含まれる。

20

【0063】

本発明のもう一つのさらなる態様において、上記組成物は、上記に示したラクトバチルス属の亜種のそれぞれの少なくとも1つの成分及びビフィドバクテリウム属の亜種のそれぞれの少なくとも1つの成分を、少なくとも 4.5×10^9 コロニー形成単位（製造時に、推定でプロバイオティクス当たり5億 cfu であり、好ましくは、製造時には 9×10^9 のコロニー形成単位で、推定でプロバイオティクス当たり10億 cfu である）で、消化酵素と共に含んでもよく、植物由来カプセルに包含されてもよい。好ましくは、カプセルはブリスター包装で保存される。

【0064】

本発明のさらに別の態様では、上記組成物は、少なくとも1つのラクトバチルス属の亜種のプロバイオティクス及び少なくとも1つのビフィドバクテリウム属の亜種のプロバイオティクスを消化酵素と共に、少なくとも 2×10^9 のコロニー形成単位で含んでもよく、植物由来カプセルに含有される。好ましくは、上記カプセルはブリスター包装で保存される。より好ましくは、上述のとおり、混合物は少なくとも幾つかの追加のプロバイオティクス成分を含み、製造時には、少なくとも 6×10^9 のコロニー形成単位、推定でプロバイオティクス当たり10億 cfu を含む。さらなる好ましい態様において、上記組成物は、例えば、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・ラムノサス CG、ビフィドバクテリウム・インファンティス及びビフィドバクテリウム・ビフィダムが消化酵素と共に植物由来カプセルに包含されてもよい。さらに好ましい態様において、前述の組成物は、上記のプロバイオティクスのリストから他のプロバイオティクスを少なくとも 9×10^9 のコロニー形成単位で含んでもよく、ブリスター包装又は他の密封容器で保存される。さらに好ましい態様において、前述の組成物は、上記のプロバイオティクスのリストから他のプロバイオティクスを少なくとも 13×10^9 のコロニー形成単位で含んでもよく、ブリスター包装又は他の密封容器で保存される。さらなる態様において、上記組成物はビフィドバクテリウム属プロバイオティクスより大量のラクトバチルス属プロバイオティクスを含んでもよい。

30

40

【0065】

好ましい実施態様によれば、上記組成物は全体で、それぞれのプロバイオティクスを、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 60億 cfu、ビフィドバクテリウム・ロン

50

ガム - 10 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 40 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 60 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・サリパリウス - 20 億 c f u、ラクトバチルス・プランタルム - 20 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 10 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 20 億 c f u の量で含む。

【0066】

さらなる実施態様によれば、上記組成物は全体で、それぞれのプロバイオティクスをビフィドバクテリウム・インファンティス - 50 ~ 70 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 7.5 億 ~ 20 億 c f u、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 30 ~ 50 億 c f u、ラクトバチルス・ラムノサス - 50 ~ 70 億 c f u、ラクトバチルス・アシドフィルス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・サリパリウス - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・プランタルム - 10 ~ 30 億 c f u、ラクトバチルス・カゼイ - 7.5 億 ~ 20 億 c f u、ラクトバチルス・パラカゼイ - 10 ~ 30 億 c f u の量で含む。

10

【0067】

好ましい実施態様によれば、上記組成物は全体で、各酵素をヘミセルラーゼ - 8 m g、キシラナーゼ - 3.9 m g、アミラーゼ - 1.33 m g、グルコアミラーゼ - 50 m g、マルターゼ - 10 m g、パパイン - 1.7 m g、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 18 m g、リパーゼ - 25 m g、インベルターゼ - 1.5 m g、ラクターゼ - 9.5 m g の量で含む。

【0068】

さらなる実施態様によれば、上記組成物は全体で、それぞれの酵素をヘミセルラーゼ - 5 ~ 11 m g、キシラナーゼ - 2 ~ 6 m g、アミラーゼ - 0.5 ~ 2.5 m g、グルコアミラーゼ - 30 ~ 70 m g、マルターゼ - 8 ~ 12 m g、パパイン - 0.5 ~ 3 m g、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 13 ~ 23 m g、リパーゼ - 18 ~ 32 m g、インベルターゼ - 0.5 ~ 3 m g、ラクターゼ - 8.0 ~ 11 m g の量で含む。

20

【0069】

さらなる実施態様によれば、上記組成物は全体で、それぞれの酵素をヘミセルラーゼ - 3,000 C U、キシラナーゼ - 550 X U、アミラーゼ - 23,000 D U、グルコアミラーゼ - 350 X U、マルターゼ - 200 D P、パパイン - 50 A G、プロテアーゼ、例えばプロメライン - 80,000 H U T、リパーゼ - 3,500 F C C F I P、インベルターゼ - 79 I N V U、ラクターゼ - 900 A L U の量で含む。

30

【実施例】

【0070】

実施例

【0071】

実施例 1：高コレステロール血症モデルマウスにおけるコレステロール代謝に対するプロバイオティクス / 消化酵素組成物の効果

【0072】

研究と方法の説明：

【0073】

高脂肪食によって誘発される高コレステロール血症モデルマウスを用いて、血中コレステロール値に対するプロバイオティクス / 消化酵素補助剤の影響について試験した。

40

【0074】

これらの実験で使われる栄養補助食品は、プロバイオティクス（乾燥総重量として 116.20 m g に等価）の混合物；具体的には、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ビフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリパリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイ、及び消化酵素（乾燥重量として 272.65 m g に等価）；具体的には、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、

50

キシラナーゼ、パパイン、及びインベルターゼを含むカプセルから成る。以下の量のプロバイオティクス、すなわち、ビフィドバクテリウム・インファンティス - 60億cfu、ビフィドバクテリウム・ロンガム - 10億cfu、ビフィドバクテリウム・ビフィダム - 40億cfu、ラクトバチルス・ラムノサス - 60億cfu、ラクトバチルス・アシドフィルス - 20億cfu、ラクトバチルス・サリバリウス - 20億cfu、ラクトバチルス・プラントルム - 20億cfu、ラクトバチルス・カゼイ - 10億cfu、ラクトバチルス・パラカゼイ - 20億cfuが使用された。

【0075】

さらに、以下の量の酵素、すなわち、ヘミセルラーゼ - 8mg、キシラナーゼ - 3.9mg、アミラーゼ - 1.33mg、グルコアミラーゼ - 50mg、マルターゼ - 10mg、パパイン - 1.7mg、プロメライン - 18mg、リパーゼ - 25mg、インベルターゼ - 1.5mg、及びラクターゼ - 9.5mgが使用された。

10

【0076】

C57BL/6Jマウスは、1)標準、低脂肪食を与えられる対照マウス(脂肪含量4%、n=10)、2)高脂肪食を与えられる対照マウス(脂肪含量35%、n=10)、及び3)飲料水中にカプセル内容物を溶解して調製したプロバイオティクス/消化酵素組成物でサプリメントテーションした高脂肪食(脂肪含量35%)を与えたテストマウス(n=10)の3群に無作為に割り当てられた。高脂肪食は脂肪と糖が豊富な人間の食事を模倣することを意図しており、脂肪を35.00%含み、カロリー含有量は22.40Kj/Gで、脂質成分として牛脂及び水素化した植物性ショートニングが含まれていた。従って、この不健康な食餌を与えたマウスで、プロバイオティクス/消化酵素組成物の影響を評価することができた。

20

【0077】

8週間にわたって、プロバイオティクス/消化酵素組成物をマウスに与えた。プロバイオティクス/消化酵素によるサプリメントテーションの前、サプリメントテーション4週後、及び、上記組成物をサプリメントテーションした8週後に、血清コレステロール濃度を測定した。

【0078】

指示時点で、血液検体を尾部先端から採取した。血液検体をチューブに採集し、一晚4にて保存し、血清を吸引して新しいチューブに入れて-20にて保存した。本研究終了時に、血液は心臓穿刺によっても採集された。簡潔には、マウスを4時間絶食させ、心臓穿刺処置のためにケタミン(100mg/kgの体重)とキシラジン(5mg/kg)で麻酔した。記載のとおり、血清を採取した。従って、データは、末梢血液(PB)及び心臓区画の両方から採取した血清の測定結果について示す。

30

【0079】

試験の92日目、120日目及び148日目の時点でマウスから採取した血清のアリコートを、総コレステロール用(酵素コレステロールアッセイ・キット; XpressBio社、フレデリック、メリーランド州、USA)、LDL-C用(比色コレステロールアッセイ・キット; XpressBio社)、及びトリグリセリド用(酵素トリグリセリドアッセイ・キット; XpressBio社)の生化学アッセイキットを用いて分析した。HDL-Cの濃度は、総コレステロールとLDL-Cの差として計算された。

40

【0080】

結果と結論:

【0081】

血清コレステロールの測定値を以下に記載し、LDL-C、HDL-C、トリグリセリドそれぞれについても、表1~3に示す。

【0082】

プロバイオティクス/消化酵素組成物が、高脂肪食マウスでLDL-Cの濃度を低下させるのに望ましい効果があるかどうかを特定するために、アテローム発生と心血管リスクに関係する血清コレステロール画分である低密度リポ蛋白コレステロール(LDL-C)

50

を評価した。プロバイオティクス/消化酵素組成物のサプリメント前値は、低脂肪食群および2つの高脂肪食群でそれぞれ 23.64 ± 6.01 、 41.75 ± 5.84 、 31.56 ± 5.85 mg/dlであった(表1を参照)。栄養補助食品を与えたマウスにおいて、4週間のサプリメントにより、血清LDL-Cが34%減少した。その後、8週間サプリメントされた群内では、末梢血液を測定した場合、血清LDL-Cが 31.56 ± 5.85 mg/dlから 9.37 ± 3.12 mg/dlまでと、劇的に減少した。8週後に心臓穿刺によって採血した血清では、血清LDL-Cは、サプリメントされたマウスと同様に低かった(7.36 ± 2.34 mg/dl)。実際に、マウスの血清LDL-C値は、末梢血では8週前のそのマウスの値より70.3%低く、プロバイオティクス/消化酵素の栄養補助食品を与えなかった高脂肪食のマウスより78.5%低かった。これらの結果は、本願で請求している、プロバイオティクス/消化酵素組成物が循環血流中の有害なLDL-C値を有意及び漸進的に減少させられることを立証するものである。

10

20

30

40

50

【0083】

一般に心血管の健全性と相関する高密度リポ蛋白質コレステロール(HDL-C)の評価は、各時点で、血清の総コレステロール濃度とLDL-C濃度の間の差として測定された(表2)。プロバイオティクス/消化酵素組成物によるサプリメント開始前の3つの群の間で、低脂肪食群及び高脂肪食群の間に有意差を認めることができなかった。サプリメントの4週後、高脂肪食群でHDL-Cが予想外に増加したが、しかしながら、サプリメントしたマウスにおいては、それより大きなHDL-Cの増加が観察された。サプリメントから4週間及び8週間後、末梢血液で測定されたHDL-C濃度は、上記組成物をサプリメントしたマウスでそれぞれ、 57.78 ± 6.50 と 99.59 ± 9.77 であり、8週間のサプリメント期間にわたって72.4%増加した。心臓穿刺によって採取された血清サンプルのHDL-C値は、末梢血液より低かったが、本願で請求される上記組成物を用いたサプリメントに回答して増加するという同じ傾向を示した。

【0084】

最後に、我々は、高脂肪食を与えたマウスにおけるトリグリセリド(心血管リスクのバイオマーカー)に対する本願に請求のプロバイオティクス/消化酵素組成物の影響を調査した。このモデルマウスでは、全体として、トリグリセリド濃度は変化しなかった(表3)。プロバイオティクス/消化酵素組成物で4週間、サプリメントした後、トリグリセリド濃度に 55.26 ± 9.95 から 52.23 ± 2.47 mg/dlへのわずかな減少がみられた。しかしながら、その結果は統計的に有意ではなかった。さらに4週後に、トリグリセリド濃度は試験したマウスのすべての群で増加したが、いずれの変化も統計的に有意ではなかった。プロバイオティクス/消化酵素組成物をサプリメントされたマウスは、8週間にわたる処置コースにおけるトリグリセリド値について、あるいは、高脂肪食を与えたマウスの未サプリメント群と比較して、有意な変化を示さなかった。

【0085】

本明細書に開示されるプロバイオティクス/消化酵素組成物は、肥満と高コレステロール血症の動物モデルにおいて、以前試験された他の薬剤/栄養補助食品化合物よりも、LDL-Cの低下活性を有意に改善することができる。例えば、アテローム性動脈硬化症のモデルマウスにおいて、レスベラトロール(天然フェノール及びフィトアレキシン)は、LDL-Cの血漿レベルを19%低下させ、これはアトルバスタチン(リピトール(登録商標))単独(19%)に匹敵し、そして両方の薬剤の組合せでは、14週間の試験期間にわたり、LDL-Cを22%低下させた。別の公表済み試験では、モデルマウスにおけるLDL-C値は、エゼチミブ(コレステロール吸収抑制薬)投与によって、53%から67%まで低下した。比較として、本研究では、末梢血液におけるマウスの血清LDL-C濃度は、ここに開示されるプロバイオティクス/消化酵素組成物による8週間のサプリメント前のマウスにおける濃度より>70%低かった(表1)。

【 0 0 8 6 】

【 表 1 】

血清中の低密度リポ蛋白コレステロール値の減少

処置期間	LDL-C濃度 (mg/dl) ± SEM		
	低脂肪食	高脂肪食	高脂肪食+栄養補助食品
0週 (PB)	23.64 ± 6.01	41.75 ± 5.84 \wedge	31.56 ± 5.85
4週 (PB)	28.91 ± 5.40	39.85 ± 4.64	20.88 ± 3.12 *
8週 (PB)	20.59 ± 3.68	43.60 ± 5.38 \wedge	9.37 ± 3.12 \vee *
8週 (cardiac)	15.27 ± 3.25	33.14 ± 6.35 \wedge	7.36 ± 2.34 *

*高脂肪食 対 高脂肪食+プロバイオティクス/消化酵素は、統計的に有意である ($p < 0.05$)

\wedge 低脂肪食 対 高脂肪食

\vee 低脂肪食 対 高脂肪食+プロバイオティクス/消化酵素

PB, 末梢血液からの血清

Cardiac, 心臓穿刺によって採取される血液からの血清

【 0 0 8 7 】

【 表 2 】

高密度リポ蛋白コレステロール値の増加

処置期間	HDL-C濃度 (mg/dl) ± SEM		
	低脂肪食	高脂肪食	高脂肪食+栄養補助食品
0週 (PB)	46.45 ± 5.94	49.10 ± 4.22	57.78 ± 6.50
4週 (PB)	39.40 ± 4.61	58.59 ± 4.44 \wedge	77.31 ± 11.65 \vee
8週 (PB)	43.93 ± 3.73	65.45 ± 5.36 \wedge	99.59 ± 9.77 \vee *
8週 (cardiac)	43.04 ± 3.39	64.27 ± 5.46 \wedge	82.98 ± 8.55 \vee

*高脂肪食 対 高脂肪食+プロバイオティクス/消化酵素は、統計的に有意である ($p < 0.05$)

\wedge 低脂肪食 対 高脂肪食

\vee 低脂肪食 対 高脂肪食+プロバイオティクス/消化酵素

【 0 0 8 8 】

10

20

30

40

【表 3】

血清トリグリセリドにおける有意差なし

処置期間	トリグリセリド濃度 (mg/dl) ± SEM		
	低脂肪食	高脂肪食	高脂肪食+栄養補助食
0週 (PB)	46.98 ± 6.41	43.93 ± 1.24 Δ	55.26 ± 9.95
4週 (PB)	47.35 ± 1.62	49.28 ± 2.32	52.23 ± 2.47
8週 (PB)	57.97 ± 3.40	55.51 ± 3.51	57.80 ± 3.38
8週 (cardiac)	47.72 ± 4.28	51.80 ± 4.64	52.52 ± 4.69

 Δ 低脂肪食 対 高脂肪食

【0089】

実施例 2：腸微生物叢に対する影響を評価するヒト腸内微生物生態系 (SHIME (登録商標)) システムのシミュレーターにおけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の効果

【0090】

研究と方法の説明：

【0091】

結腸におけるプロバイオティクス/消化酵素組成物の効果は、技術が確立されているインビトロ SHIME (登録商標) システムを使用して評価され、結腸リアクターを、腸微生物叢の発酵活性を補助する「基本条件」で (下記に説明及び当業者に公知)、2 週間稼働させた。続いて、プロバイオティクス/消化酵素組成物で 3 週間処置し、微生物組成及び短鎖脂肪酸の産生を比較した。SHIME (登録商標) システムは、腸微生物叢とそれらの活性の変化を評価するための手段として、当業者に知られている。

【0092】

結腸リアクターに若年成人ドナーから得られた糞便検体を接種し、既述の方法で実験系を実施した。SHIME (登録商標) システムは一連の二重に覆われた容器から成り、消化器区画をシミュレーションする。接種の後、2 週間の始動期間には、微生物群がリアクター内で分化できるように実施した。その後、リアクターを 2 週間、稼働させ、その期間、標準 SHIME (登録商標) フィードを系に投入した。投入される培地は、アラビノガラクトサン (1 g/L)、ペクチン (2 g/L)、キシラン (1 g/L)、でんぷん (4.2 g/L)、ブドウ糖 (0.4 g/L)、イースト抽出物 (3 g/L)、ペプトン (1 g/L)、ムチン (4 g/L)、システイン (0.5 g/L) から構成された。2 週間にわたる培地の供給により、異なるリアクターでベースライン微生物群組成と活性が確立されたため、この期間を「対照期間」とみなした。その後、「処置期間」において、SHIME (登録商標) リアクターは名目条件の下で操作されたが、ただし 3 週間にわたりプロバイオティクス/消化酵素組成物のサプリメントが行われた。システムの胃/小腸区画にプロバイオティクス/消化酵素組成物のカプセル 1 つを重りを使用して投入することで、サプリメントを実施した。それぞれのカプセルには、プロバイオティクス (乾燥総重量として 116.20 mg に等価) の混合物、具体的には、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ビフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリパリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイ、及び消化酵素 (乾燥総重量として 272.65 mg に等価)、具体的には、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パパイン、及びインベルターゼが含まれていた

10

20

30

40

50

。

【0093】

代謝パラメータを、2週間の対照期間及び3週間のプロバイオティクス/消化酵素組成物のサプリメントーションによる処置期間の間、SHIME（登録商標）容器で比較評価した。短鎖脂肪酸（SCFA）、具体的には、プロピオネートの産生は、毎週、リアクターから採取される検体の標準ガスクロマトグラフィー法によって評価した。SCFAは、腸で、食物繊維、難消化性でんぷん及びオリゴ糖を含む消化されなかった炭水化物が発酵して生成され、結腸から肝臓と末梢組織に吸収される。SCFAの産生は、免疫系の刺激及び癌に対する結腸の保護を含む消化過程の多くの側面に対して有益である。特に、プロピオネートは肝臓におけるコレステロール合成を減少させ、脂質代謝を改善することが指摘されている。リアクター中のラクテートの産生を測定し、微生物の代謝活性を評価した。ラクトバチルス属とビフィドバクテリウム属の微生物群の上記組成物は、それぞれのリアクター中で、対照期間及び処置期間中に、1週間に1回、定量的RT-PCRによって測定された。ビフィドバクテリウム属とラクトバチルスの一部の菌株が、コレステロールプロファイルの改善及び腸全体の健康と関係することから、本明細書中に開示されるプロバイオティクス/消化酵素組成物の影響を、シミュレーションされた小腸条件で試験した。

10

【0094】

結果と結論：

【0095】

図1に結果の概要が示される。簡潔に述べると、プロバイオティクス/消化酵素組成物をインビトロの系へ投入すると、2週間の対照（非サプリメントーション）と比較して、上行結腸と横行結腸に対応している容器におけるプロピオネートの産生が改善された（図1A）。発酵過程の副産物である代謝物のラクテートの産生の増加が、上行結腸及び横行結腸のリアクターで観察された（図2B）。また、ラクトバチルス属は、すべてのSHIME（登録商標）リアクター容器で増加した（図1C）が、ビフィドバクテリウム属集団の変化は、サプリメントーションされたシステム対非サプリメントーションの対照容器の間で見出されなかった（図1D）。

20

【0096】

これらの結果は、ヒトの消化管を模倣した条件下で、プロバイオティクス/消化酵素組成物からのプロバイオティクス細菌の生存、及び/又は活性を立証するものである。近位結腸に相当するサプリメントーション容器におけるプロピオネートの産生が改善するという事実は、脂肪酸及びコレステロール合成の調節因子として、プロバイオティクス/消化酵素組成物が果たす役割を支持するものであった。

30

【0097】

実施例3：血中のコレステロールプロファイルに対するプロバイオティクス/消化酵素組成物の効果を評価する事例研究

【0098】

健常人のボランティアに、本明細書に開示されるプロバイオティクス/消化酵素組成物のカプセルを1日1カプセル摂取させた。それぞれのカプセルは、プロバイオティクス製剤（総量116.20mg）、具体的には、ビフィドバクテリウム・インファンティス、ビフィドバクテリウム・ピフィダム、ラクトバチルス・アシドフィルス、ラクトバチルス・サリバリウス、ラクトバチルス・プランタルム、ラクトバチルス・ラムノサス、ビフィドバクテリウム・ロンガム、ラクトバチルス・カゼイ、ラクトバチルス・パラカゼイ、及び消化酵素（総量272.65mg）、具体的には、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロメライン、マルターゼ、ラクターゼ、ヘミセルラーゼ、キシラナーゼ、パイン、及びインベルターゼを含んでいた。摂取期間は、2015年4月から9月までとした。表4に示すように、4月（サプリメントーション前）対9月（毎日のサプリメントーション後）の採血からの血液パネル結果によると、この個人では、有害なトリグリセリドとLDL-Cの減少、及びHDL-Cの増加が明らかであった。総コレステロールの変

40

50

化は、観察されなかった。これらの結果は、プロバイオティクス/消化酵素組成物が血中コレステロールプロファイルに影響し得ることを証明するものである。

【 0 0 9 9 】

【 表 4 】

プロバイオティクス/消化酵素摂取に応答する血中コレステロール・プロファイルの事例研究

試験 (mg/dl)	4月	9月
トリグリセリド	234	150
HDL-C	29	39
LDL-C	160	108
総コレステロール	209	223

10

【 0 1 0 0 】

本明細書中に用いられる用語及び記載は、説明のみを目的として記載されているものであって、限定することを意味するものではない。当業者であれば、発明の組成物と方法の多くの形態が本発明の主題の趣旨及び範囲内で可能であることを理解するであろう。本発明主題の明細のすべての用語は、特に明記されない限り、可能な限りの広い意味で理解されるべきである。

20

【 図 1 A 】

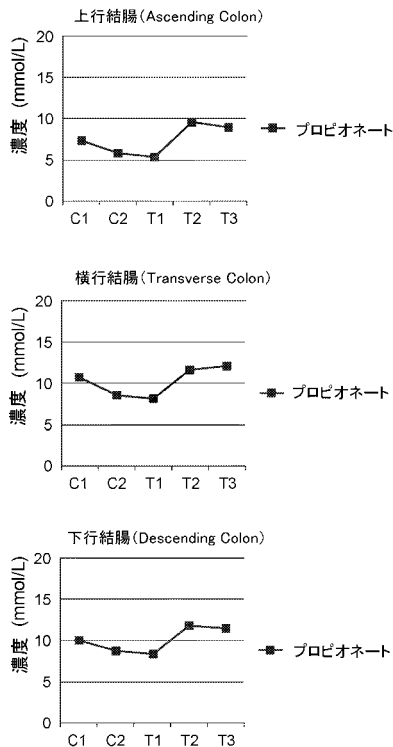


FIG. 1A

【 図 1 B 】

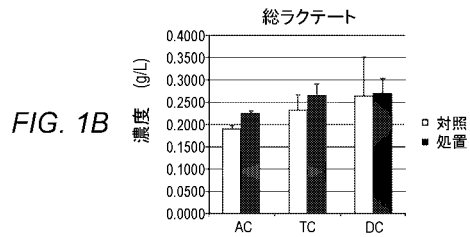


FIG. 1B

【 図 1 C 】

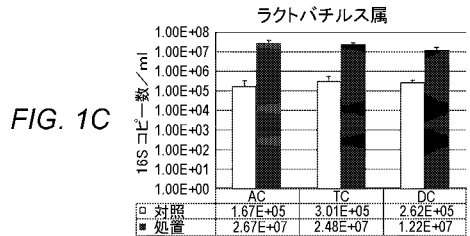
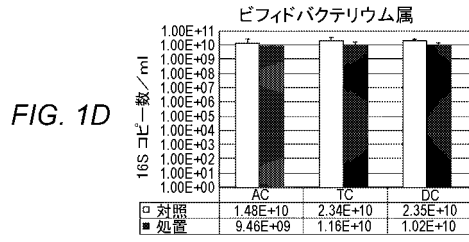


FIG. 1C

【 図 1 D 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/33976

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 35/74, 35/747, 35/745; C12N 1/20 (2016.01) CPC - A61K 35/741, 35/74, 35/747, 35/745 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) IPC(8) - A61K 35/74, 35/747, 35/745; C12N 1/20 (2016.01) CPC - A61K 35/741, 35/74, 35/747, 35/745; Y10S 435/853, 435/854 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA); Google Scholar; EBSCO; PubMed; Keywords: probiotic, bifidobacterium, lactobacillus, bacillus, infantis, bifidum, acidophilus, salivarius, plantarum, rhamnosus, longum, paracasei, enzyme, amylase, glucoamylase, lipase, bromelain, maltase, lactase, hemicellulose, xylanase, papain, invertase, cfu, mg		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	(AMAZON) Daily Body Restore Probiotic Supplement with Digestive Enzymes. 7 August 2012; pages 1, Ingredient Label Statement, side panel	1 --- 2-8, 26-30
Y	AU 2015/100952 A4 (MEDLAB IP PTY LTD) 20 August 2015; paragraphs [0057], [0065], [0070], [0072], [0076], [0079]-[0080], [0087]-[0088], [0100]	2-8, 11-23, 29-30
Y	US 2005/0281792 A1 (SHORT, JM et al.) 22 December 2005; paragraphs [0033], [0357]	14, 19-23
Y	(NASE, L et al.) Effect of Long-Term Consumption of a Probiotic Bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in Milk on Dental Caries and Caries Risk in Children. Caries Research. 2001. vol. 35; abstract; page 412	11-18
Y	US 6,368,617 B1 (HASTINGS, CW et al.) 09 April 2002; column 4, lines 66-67; column 5, lines 1-2	3
Y	US 2015/0250835 A1 (GENMONT BIOTECH INC.) 10 September 2015; abstract; paragraphs [0039], [0048]-[0049], [0051], [0124]; table 5; claim 9	19-23, 26-30
A	US 2010/0291050 A1 (DAIKELER, CD et al.) 18 November 2010; abstract; paragraphs [0026], [0028]; table 3	9-10, 24-32
A	WO 2011/134809 A1 (NOVOZYMES A/S) 03 November 2011; page 2, lines 20-26	9-10, 24-25
A	US 2004/0071685 A1 (HOUSTON, D et al.) 15 April 2004; paragraphs [0105]-[0106], [0109], [0112]	9-10, 24-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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		"I" 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 02 August 2016 (02.08.2016)		Date of mailing of the international search report 28 SEP 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US16/33976

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	(ICHIM, TE et al.) Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the Intestinal microbiome. Journal of Translational Medicine. 22 June 2016. vol. 14, no. 184; pages 1-9	1-32

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 3/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/02	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 2 3 L 33/135 (2016.01)	A 2 3 L 33/135	
A 2 3 L 33/17 (2016.01)	A 2 3 L 33/17	
C 1 2 N 1/20 (2006.01)	C 1 2 N 1/20	E
C 1 2 N 9/26 (2006.01)	C 1 2 N 9/26	A
C 1 2 N 9/16 (2006.01)	C 1 2 N 9/16	Z
C 1 2 N 9/24 (2006.01)	C 1 2 N 9/24	
C 1 2 N 9/42 (2006.01)	C 1 2 N 9/42	
C 1 2 N 9/50 (2006.01)	C 1 2 N 9/50	
	C 1 2 N 9/26	Z

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

Fターム(参考) 4B050 CC07 KK20 LL01 LL02
 4B065 AA21X AA30X AC20 BD44 BD45 CA41 CA44
 4C084 AA02 AA03 BA44 DC02 DC07 DC22 MA02 MA16 MA23 MA27
 MA34 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52 NA05 NA14 ZA66 ZA69
 ZC19 ZC21 ZC33 ZC75
 4C087 AA01 AA02 BC56 BC57 BC58 BC59 BC60 CA09 MA02 MA16
 MA23 MA27 MA34 MA35 MA36 MA37 MA43 MA52 NA05 NA14
 ZA66 ZA69 ZC19 ZC21 ZC33 ZC75

【要約の続き】

くは、上述したプロバイオティクス及び消化酵素をカプセルに封入し、上記血中LDL-C及びトリグリセリド濃度の低下を達成するために、毎日3回、上記哺乳動物に投与する。