(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2008 年2 月28 日 (28.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/023607 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 35/74 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/065847

(22) 国際出願日: 2007 年8 月14 日 (14.08.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-224670 2006 年8 月21 日 (21.08.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): カルピス株式会社 (CALPIS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1500022 東京都渋谷区恵比寿南２丁目４番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 宏美 (SUZUKI, Hiromi) [JP/JP]; 〒2290006 神奈川県相模原市淵野辺５－１１－１０ カルピス株式会社 健康・機能性食品開発研究所内 Kanagawa (JP). 藤原 茂 (FUJIWARA, Shigeru) [JP/JP]; 〒2290006 神奈川県相模原市淵野辺５－１１－１０ カルピス株式会社 健康・機能性食品開発研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 大野 聖二, 外(OHNO, Seiji et al.); 〒1006036 東京都千代田区霞が関３丁目２番５号 霞が関ビル３６階 大野総合法律事務所 Tokyo (JP).

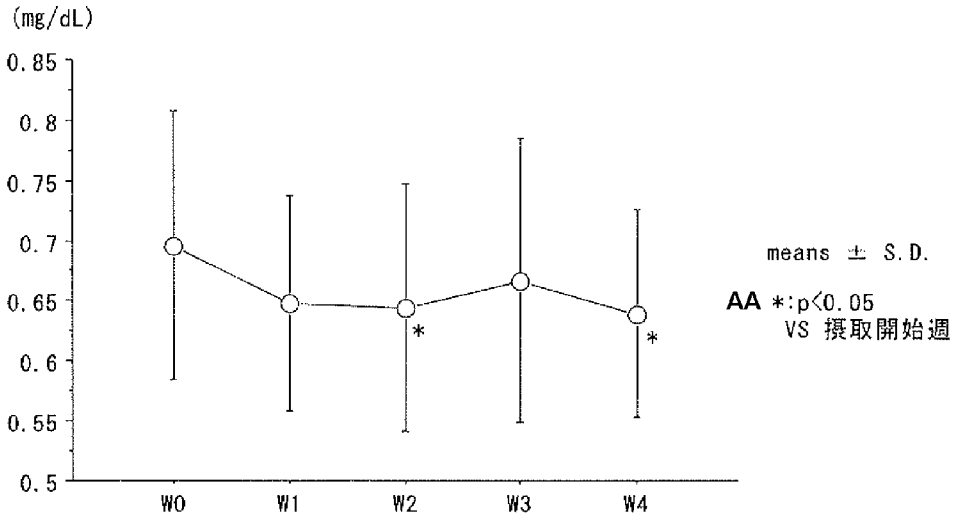
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,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

(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,

[続葉有]

(54) **Title:** RENAL-FUNCTION-AMELIORATING AGENT

(54) **発明の名称:** 腎機能改善剤



AA *: p<0.05 VS WEEK IN WHICH INGESTION IS STARTED

(57) **Abstract:** Disclosed are an agent for ameliorating the renal function and an agent for lowering the serum creatinine level, each of which comprises a culture of a bacterium belonging to the genus *Bacillus* as an active ingredient. The bacterium is preferably *Bacillus subtilis*, more preferably *Bacillus subtilis* C-3102 (FERM BP-1096). The agent for ameliorating the renal function and the agent for lowering the serum creatinine level are useful for the treatment and prevention of a disease such as arterial sclerosis.

[続葉有]

WO 2008/023607 A1

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(57) 要約: バチルス属に属する細菌の培養物を有効成分とする腎機能改善剤ならびに血清クレアチニン値低下剤が開示される。好ましくは、バチルス属に属する細菌はバチルス・ズブチリスであり、より好ましくはバチルス・ズブチリスＣ－３１０２（FERM BP-1096）である。本発明の腎機能改善剤および血清クレアチニン値低下剤は、動脈硬化症などの疾患の治療および予防に有用である。

明 細 書

腎機能改善剤

技術分野

[0001] 本発明は、バチルス属の細菌、特にバチルス・ズブチリスC-3102株の菌体またはその培養物を有効成分とする、血清クレアチニン値を低下させる作用を有する腎機能改善剤に関する。

背景技術

[0002] 腎臓病は(急性腎炎などを除く)一生続く病気であり、多くの病気がある頻度で進行し、最終的には末期腎不全(透析療法を受けることが必要な状態)になることがある。腎臓にはかなりの予備力があるため、慢性の腎障害では腎機能が20%以下に低下するまでは、ほとんど無症状である。何か症状が現れたときには末期腎不全となっており、透析が必要な段階にまで腎臓病が進行してしまっていることが多い。

[0003] クレアチニンは筋肉内でクレアチンから産生される非蛋白性の窒素化合物であり、食事など外的因子の影響を受けない腎機能(糸球体濾過値)の優れた指標である。腎疾患の進行とともに腎機能が正常の50%以下になると血清クレアチニンが上昇し始める。この時期には、蛋白質と塩分摂取を制限する食事療法が主流であり、薬物療法は補助的に用いられる。しかし20～30%以下になると腎不全となり、もはや食事療法を行っても血清クレアチニン値は正常化せず、5～10%以下となると腎透析が必要となる。

[0004] 現在慢性透析患者数は約20万人とされ、毎年3万人以上の新規透析導入があると言われている。慢性の腎臓病に対しては、病気の進行を遅らせて腎機能をできるだけ長持ちさせることが目標であり、病気そのものを治す治療法はない。腎不全用の食事療法や薬物療法によって病気の進行を抑え、腎臓の残された機能を長持ちさせるのが現状である。

[0005] また、腎機能の指標である糸球体濾過率および腎血流量は、加齢に伴い直線的に低下することがわかっている。ヒトの老化の主な原因の一つに腎機能の衰えがあると考えられている。

[0006] したがって薬物療法のように副作用が無く、継続的に摂取しやすくクレアチニン低下作用を有する薬剤ならびに食品が求められている。

特許文献1:特公平4－24022

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、腎疾患の治療および予防に有用な薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、バチルス属に属する細菌の菌体または培養物を有効成分とする腎機能改善剤を提供する。本発明はまた、バチルス属に属する細菌の菌体または培養物を有効成分とする血清クレアチニン値低下剤を提供する。好ましくは、バチルス属に属する細菌はバチルス・ズブチリスであり、より好ましくはバチルス・ズブチリスC－3102(FERM BP-1096)である。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]図1は、バチルス・ズブチリスC－3102株ゲノムDNAの制限酵素NotIまたはSfiI消化パターンを示す。

[図2]図2は、本発明の腎機能改善剤を摂取した被験者の血清クレアチニン濃度の推移を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0010] バチルス属の菌(例えば、Bacillus subtilis)は古くからヒトの食生活に深くかかわっており、その機能性についての情報は多いが、血清クレアチニン値の低下作用や腎機能改善効果があることは未だ報告されていない。

[0011] 本発明の腎機能改善剤および血清クレアチニン値低下剤は、バチルス属に属する細菌の菌体またはその培養物、好ましくはバチルス・ズブチリス(Bacillus subtilis)の菌体またはその培養物を有効成分として含むことを特徴とする。バチルス・ズブチリスの菌学的性質はバージーズ・マニュアル・オブ・バクテリオロジー Vol. 11(1986)等に記載されており、具体的には例えば以下の特徴を有する。

(1)グラム陽性

(2)卵円形の芽胞を形成

(3)桿菌

(4)運動性:あり

(5)好気性

(6)カタラーゼ:陽性

(7)50℃における発育:+

(8)pH5.7における発育:+

(9)クエン酸塩の利用:+

(10)糖類からの酸生成の有無:アラビノース、グルコース、キシロース、マンニット:+

(11)VP反応:+

(12)デンプンの加水分解:+

(13)硝酸塩の還元性:+

(14)インドールの生成:−

(15)ゼラチンの加水分解:+

(16)カゼインの加水分解:+

(17)液体培地での被膜形成:+

(18)牛乳の凝固:−

(19)牛乳のペプトン化:+

[0012] 本発明の腎機能改善剤および血清クレアチニン値低下剤に用いるバチルス・ズブチリスとしては、例えば、バチルス・ズブチリスC−3102株(生命工学工業技術研究所寄託番号 FERM BP−1096、寄託日1985年12月25日)を挙げることができる。バチルス・ズブチリスC-3102株の大豆培養物は家畜に対して、腸内細菌叢改善、増体、感染防御、卵殻強化、肉質改善、便臭改善等の効果があり、添加物として利用されている(特公平4−24022)。またこの株の保健効果として、整腸作用、腸内腐敗産物の減少などが知られている。(腸内細菌学会誌 第18巻 第二号 93-99(2004))。

[0013] バチルス・ズブチリスC−3102は、下記配列1及び配列2のPCRプライマーを用いてPCR反応を行うと約700bpsの断片が増幅するという特徴を持つ。他のバチルス・

ズブチリスでは、このPCRプライマーによっては増幅は起こらない。バチルス・ズブチリスC－3102のゲノムをテンプレートとして増幅される約700bpsの断片は、アミラーゼの配列と相同性を有しないという特徴をもち、この点においてC－3102株はバチルス・ズブチリスの他の株と明確に識別される。

配列1：5’－GCCCCGCACATACGAAAAGACTGGCTGAAA－3’（配列番号1）

配列2：5’－GGATCCCACGTTGTGATTAAAAGCAGCGAT－3’（配列番号2）

さらに、バチルス・ズブチリスC－3102株は以下の性質を有する：

（1）プラスミドDNAを有しない。

（2）ゲノムDNAを調製し、制限酵素NotIまたはSfiIで消化してアガロース電気泳動により分離したときの消化パターンは図1に示されるとおりである。

（3）B.cerous抗菌物質を産生する。

（4）アンピシリン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リネゾリド、キヌプリスチン／ダルフォプリスチン、リファムピン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、トリメトプリム、バンコマイシンに対して耐性を有しない（いずれも最小阻害濃度0．03～4μg／ml）。

[0014] バチルス・ズブチリスは、培地として微生物培養に通常使用される炭素源、窒素源、無機物等を含む液体培地又は固体培地を用いて培養することができる。炭素源としては、バチルス・ズブチリスが資化可能な炭素源であればよく、例えばグルコース、フルクトース、スクロース、スターチ、糖蜜等を、また窒素源としては、例えばペプトン、カゼイン加水分解物、肉エキス、硫安等を挙げることができる。更に、必要に応じて燐酸、カリウム、マグネシウム、カルシウム、ナトリウム、鉄およびマンガン等の塩類、ビタミン類、アミノ酸類、界面活性剤等を添加することもできる。また、これらの合成培地の他、大豆油かすなどの天然物由来物質を用いて培養してもよい。培養条件としては、好気的条件が好ましく、培養装置としては例えばジャーファーメンターによる通気撹拌液体培養、棚式固体培養、自動製麹培養装置等が好ましい。培養温度は20～50℃、特に30～45℃が好ましく、培養時間は12時間～7日間、培養初発pHはpH5～

9、特に好ましくはpH6～8である。

[0015] このようにして得られた培養物は、バチルス・ズブチリスの菌体、培地および発酵生成物を含む。培養物は、腎機能改善剤または血清クレアチニン値低下剤としてそのまま用いてもよく、培養物を濃縮してもよく、またはこれらに賦形剤等を加えて乾燥粉末、顆粒、錠剤等の製剤として用いてもよい。また、培養物から分離した菌体を用いてもよく、培養物から菌体を除去して用いてもよく、菌体を含む形の培養物を用いてもよい。特に好ましい態様においては、バチルス・ズブチリスは、大豆油かす、大豆煮豆、小豆煮豆、米飯、麦飯、小麦ふすま、煮とうもろこし、その他の穀類などの食用に適した天然物由来物質を用いて培養し、培養物から菌体を分離することなく、そのまま食品に配合する。

[0016] 本発明の腎機能改善剤および血清クレアチニン値低下剤は、液体、粉末、造粒物、錠剤等の形で投与してもよく、食品添加物として飲食品中に配合して摂取してもよい。飲食品としては、例えば、飲料、製菓錠菓、ペースト、パン、魚肉加工製品、乳製品などが挙げられる。本発明の腎機能改善剤および血清クレアチニン値低下剤をこれらの様々な食品素材に添加して、健康飲料、健康食品あるいは機能性食品として提供することができる。

[0017] 以上記述したとおり、本発明はバチルス・ズブチリスの菌体またはその培養物を有効成分とする血清クレアチニン値低下効果のある腎機能改善剤に関するものである。本発明の有効成分であるバチルス・ズブチリスは微量かつ短期間で有効であり、保存性と耐酸性にもすぐれ腸内に到達して増殖しやすく、持続的な血清クレアチニン値の低下作用が期待できる。

[0018] 本明細書において明示的に引用される全ての特許および参考文献の内容は全て参照により本明細書に取り込まれる。また，本出願が有する優先権主張の基礎となる出願である日本特許出願2006-224670号の明細書および図面に記載の内容は全て参照により本明細書に取り込まれる。

[0019] 以下に実施例により本発明をより詳細に説明するが，これらの実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

実施例 1

[0020] 以下の実施例においては、バチルス属に属する細菌の例として、バチルス・ズブチリスC－3102株(生命工学工業技術研究所寄託番号 FERM BP－1096、寄託日1985年12月25日)を用いた。

[0021] 市販大豆油かす造粒品5kgに水道水5kgを加えて121℃、120分間殺菌し、予め前培養しておいたバチルス・ズブチリスC-3102、FERMBP-1096の培養液を接種し、37℃、40時間培養することにより、バチルス・ズブチリスC-3102株大豆培養物を製造した。このようにして得られた培養物を乾燥粉砕し、下記の表に示す他の成分を配合して、1錠約500mg(3×10^9個のバチルス・ズブチリス胞子を含む)の錠剤を製造した。錠剤の栄養成分を表1-1、組成を表1-2に示す。

[0022] [表1]

錠剤の栄養成分分析値（１００ｇ中）

栄養成分		分析値
たんぱく質	g/100g	4.1
脂質	g/100g	1.4
灰分	g/100g	18
炭水化物	g/100g	74.6
エネルギー	Kcal/100g	327
ナトリウム	Mg/100g	20.2

錠剤の組成

組成	含有率(%)
粉糖	64.10%
卵殻カルシウム	22.00%
ブドウ糖	6.00%
Bacillus subtilis C-3102株大豆培養物	5.60%
ショ糖エステル	1.00%
セラック	0.60%
アラビアガム末	0.35%
カルナウバロウ	0.35%

実施例 2

[0023] 血清クレアチニン値抑制試験(ヒト摂食試験の実施)

試験方法

年齢が25歳から40歳までの健康な男女10名(女性5名、男性5名)を被験者とした。選定基準を表2に示す。なお、特定の薬剤または特定保健用食品を投与または摂取している者は除外した。

[0024] [表2]

以下の基準を満たし、除外基準に抵触しないもの10名(男性5名、女性5名)を対象とした。

選択基準(対象者選択基準)
①年齢が25～40歳の範囲のもの。
②投薬治療の無いもの(TG、T-cho、BS、血圧、便秘など)が未病のもの。
a)中性脂肪250mg/dl未満のもの。
b)総コレステロール240 mg/dl未満のもの。
c)空腹時血糖126 mg/dl未満のもの。
d)GOTが50IU/l、GPTが50 IU/l、γ-GTPが100IU/l未満のもの。
e)収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満のもの。
③食事・運動量の変化の少ないもの。
④実施医療機関で定期的健診を受診しているもの。
⑤被験食品(納豆菌)の摂取に過敏な反応を示さないもの。
⑥飲酒量の制限(1日ビール500ml相当量以下)が可能なもの。
⑦試験期間中、日常の生活習慣を一定維持できるもの。
⑧試験期間中毎日、「生活日誌(摂取、運動、食事、体調)記録」の記入ができるもの。
⑨試験開始前に試験の参加に同意し、同意書に記名捺印又は署名及び日付を記入したもの。

[0025] 被験者は、1日1回1錠500mg(3×10^9の胞子を含むBacillus subtilis C-3102株大豆培養物の錠剤)を、可能な限り朝食後に、4週間経口摂取した。摂食開始前、摂食1週間後、2週間後、3週間後、4週間後に、空腹時(前日の夜9時以降の飲食禁止、午前中の採血時間は定時とした)に採決し、血清クレアチニン値を測定した。試験スケジュールを表3に示す。

[0026] [表3]

試験スケジュール(検査項目／時期)

検査項目／時期(週)	摂取期間(4週間)				
	開始時	1週	2週	3週	4週
	9月22日頃	9月29日頃	10月6日頃	10月13日頃	10月20頃
【体格指数+循環器検査】 身長(初診時), 体重, 体脂肪率(BI法), 血圧, 脈拍, 体温	○	○	○	○	○
【血液生化学検査 ①】 TG, T-cho, AG比, 総ビリルビン, 空腹時血糖, GOT, GPT, AL-P, γ-GTP, アミラーゼ, LDL-cho, HDL-cho, LDH, 総蛋白, アルブミン, UA, BUN, クレアチニン, ZTT, Na, CL, K, Ca, イオン化カルシウム, P, Mg, Fe	○	○	○	○	○
【血液生化学検査 ②】 PT(プロトロンビン), ヘパプラスチン, HbA1c, TT(トロンボテスト), フィビリノーゲン, APTT(トロンボプラスチン時間), ビタミンK分画	○	○	○	○	○
【血液一般検査】 WBC, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, 血小板	○	○	○	○	○
【尿一般検査】 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, 沈渣(蛋白陽性の場合実施)	○	○	○	○	○
【問診:診察】 自覚症状確認、有害事象確認、生活日誌の確認および指導	○	○	○	○	○

[0027] 上記試験の結果を図2に示す。クレアチニンの推移は、摂取開始時0.696±0.113 mg/dl、摂取1週間後0.648±0.0893 mg/dl摂取2週間後0.644±0.1032 mg/dl、摂取3週間後0.667±0.1179 mg/dl、摂取4週間後0.639±0.0862 mg/dlであった。摂取期間による反復測定一元配置分散分析の結果、有意な差($p<0.05$)が認められた。多重比較の結果、摂取開始時と摂取2週間後の間($p<0.05$)、摂取開始時と摂取4週間後の間($p<0.05$)に有意な差が認められた。以上の結果から、バチルス・ズブチリスC-3102株大豆培養物は、血清クレアチニンの低下作用を有することが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0028] 本発明の腎機能改善剤は、ヒトが摂食することにより血清クレアチニン濃度を低下させることができ、腎疾患の予防・改善剤として有用である。

請求の範囲

[1] バチルス属に属する細菌の培養物を有効成分とする腎機能改善剤。

[2] バチルス属に属する細菌がバチルス・ズブチリスである請求項1記載の腎機能改善剤。

[3] バチルス属に属する細菌がバチルス・ズブチリスC－3102(FERM BP-1096)である請求項1または2に記載の腎機能改善剤。

[4] バチルス属に属する細菌の培養物を有効成分とする血清クレアチニン値低下剤。

[5] バチルス属に属する細菌がバチルス・ズブチリスである請求項4記載の血清クレアチニン値低下剤。

[6] バチルス属に属する細菌がバチルス・ズブチリスC－3102(FERM BP-1096)である請求項4または5に記載の血清クレアチニン値低下剤。

[7] バチルス属に属する細菌を有効成分とする腎機能改善剤。

[8] バチルス・ズブチリスに属する細菌を有効成分とする腎機能改善剤。

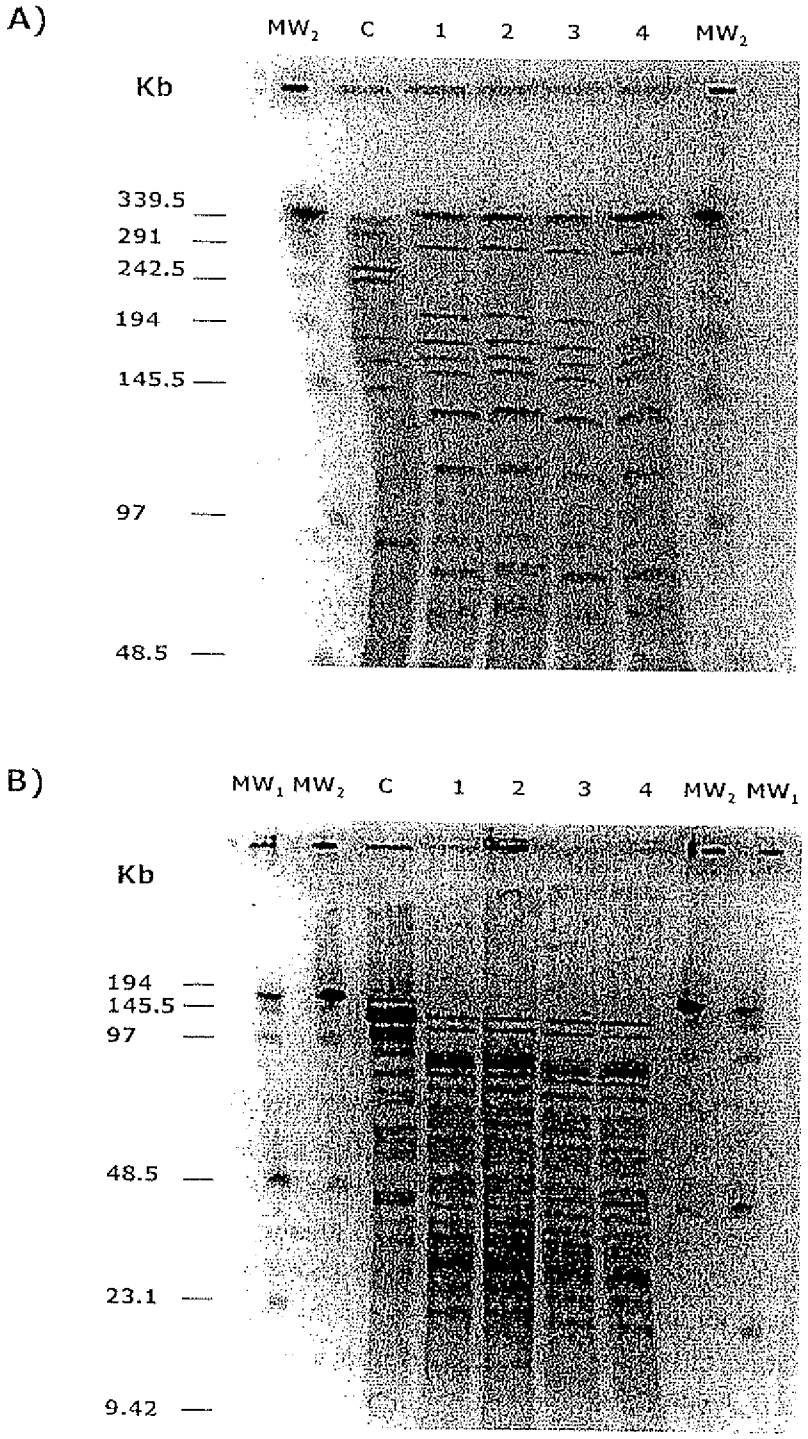
[9] バチルス・ズブチリスC－3102(FERM BP-1096)を有効成分とする腎機能改善剤。

[10] バチルス属に属する細菌を有効成分とする血清クレアチニン値低下剤。

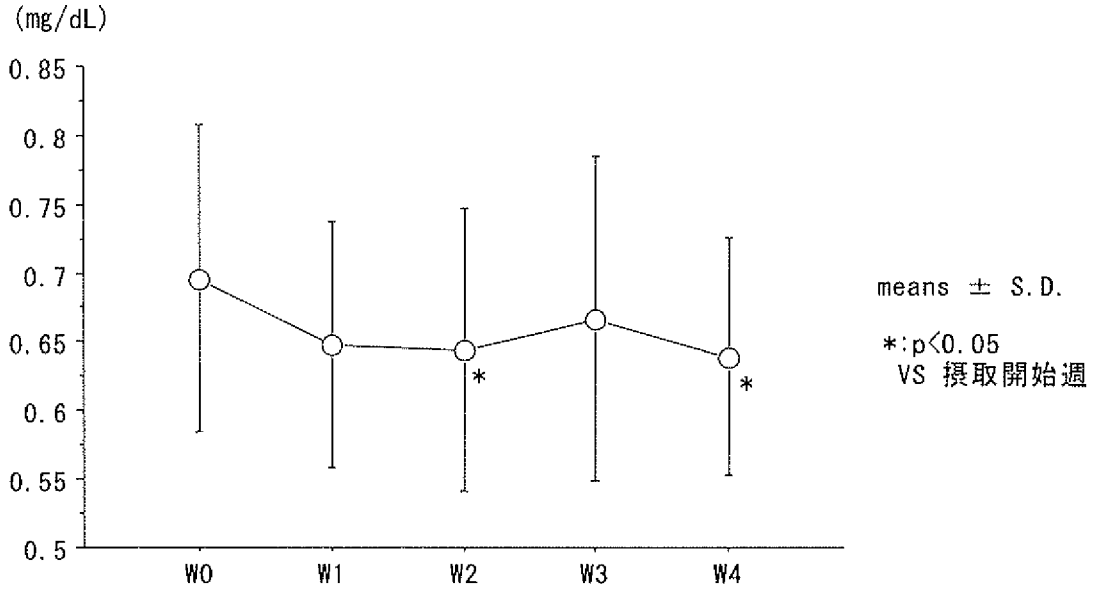
[11] バチルス・ズブチリスに属する細菌を有効成分とする血清クレアチニン値低下剤。

[12] バチルス・ズブチリスC－3102(FERM BP-1096)を有効成分とする血清クレアチニン値低下剤。

[図1]


A)
MW2 C 1 2 3 4 MW2
Kb
339.5
291
242.5
194
145.5
97
48.5
B)
MW1 MW2 C 1 2 3 4 MW2 MW1
Kb
194
145.5
97
48.5
23.1
9.42

[図2]


(mg/dL)
0.85
0.8
0.75
0.7
0.65
0.6
0.55
0.5
W0
W1
W2
W3
W4
*
*
means ± S.D.
*:p<0.05
VS 摂取開始週

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065847

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K35/74(2006.01)i, *A61P13/12*(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)
A61K35/74, A61P13/12

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 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	JP 54-011233 A (ASAHI CHEM IND CO., LTD.), 27 January, 1979 (27.01.79), Claims; page 2, upper left column, lines 2 to 3 (Family: none)	1,2,7,8/1-12
X/Y	WO 2005/032591 A1 (KIBOW BIOTECH INC.), 14 April, 2005 (14.04.05), Claims 1, 2 & US 2004/197352 A1 & EP 1675617 A1 & AU 2004277417 A1 & JP 2007-507526 A	1,4,7,10/ 1-12
X/Y	JP 2005-532294 A (KIBOW BIOTECH INC.), 27 October, 2005 (27.10.05), Claim 2; Par. Nos. [0002] to [0003], [0017] & WO 2003/088984 A1 & AU 2002255717 A1 & EP 1492549 A1 & CN 1622816 A & KR 2005004805 A	1,7/1-12

☒ 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	Date of mailing of the international search report
03 September, 2007 (03.09.07)	18 September, 2007 (18.09.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/065847

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hiromi SUZUKI et al., "Effect of Bacillus subtilis C-3102 Intakes on the Composition and Metabolic Activity of Fecal Microflora of Humans", Journal of intestinal microbiology (2004), Vol.18, pages 93 to 99	3,6,9,12

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６５８４７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K35/74(2006.01)i, A61P13/12(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.　A61K35/74, A61P13/12

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	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

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

BIOSIS(STN), CAplus(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)

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/Y	JP 54-011233 A (ASAHI CHEM IND CO LTD) 1979.01.27, 特許請求の範囲、第２ページ左上欄、第2-3行目参照 (ファミリーなし)	1,2,7,8/ 1-12
X/Y	WO 2005/032591 A1 (KIBOW BIOTECH INC) 2005.04.14, 請求項１，２参照 & US 2004/197352 A1 & EP 1675617 A1 & AU 2004277417 A1 & JP 2007-507526 A	1,4,7,10/ 1-12

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０３．０９．２００７	国際調査報告の発送日 １８．０９．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｃ　３０３７ 佐久　敬 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
X/Y	JP 2005-532294 A (KIBOW BIOTECH INC) 2005.10.27, 請求項２、段落【0002】－【0003】、【0017】 & WO 2003/088984 A1 & AU 2002255717 A1 & EP 1492549 A1 & CN 1622816 A & KR 2005004805 A	1,7/ 1-12
Y	鈴木宏美他、「Bacillus subtilis C-3102 株大豆培養物のヒト腸内環境改善効果」、腸内細菌学雑誌 (2004), Vol.18, p.93-99	3,6,9,12