

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5836236号
(P5836236)

(45) 発行日 平成27年12月24日 (2015. 12. 24)

(24) 登録日 平成27年11月13日 (2015. 11. 13)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 35/745	(2015. 01)	A 6 1 K 35/745
A 6 1 P 11/02	(2006. 01)	A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06	(2006. 01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/04	(2006. 01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P 27/14	(2006. 01)	A 6 1 P 27/14

請求項の数 4 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-210322 (P2012-210322)
 (22) 出願日 平成24年9月25日 (2012. 9. 25)
 (65) 公開番号 特開2014-65669 (P2014-65669A)
 (43) 公開日 平成26年4月17日 (2014. 4. 17)
 審査請求日 平成26年7月15日 (2014. 7. 15)

(73) 特許権者 512248596
 特定非営利活動法人日本健康増進支援機構
 和歌山県和歌山市小松原通三丁目68番地
 T Eビル3階
 (73) 特許権者 000006127
 森永乳業株式会社
 東京都港区芝5丁目33番1号
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 榎本 雅夫
 和歌山県和歌山市小松原通三丁目68番地
 T Eビル3階 N P O日本健康増進支援機
 構内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳幼児用アレルギー疾患予防剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA - 999 株及びビフィドバクテリウム・ブレーベ LMG 23729 株からなる群から選択される少なくとも1種である ビフィズス菌が、出産予定日の4週間前から出産日まで妊産婦に投与され、及び出産日から6ヶ月間新生児若しくは乳幼児に投与されるように用いられることを特徴とする、 ビフィズス菌を有効成分として含有する人工栄養中心で育てられた乳幼児及び/又は家族アレルギー歴の無い乳幼児のアレルギー疾患の予防剤(ただし、飲食品を除く)。

【請求項2】

アレルギー疾患が乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、気管支喘息、及びアレルギー性結膜炎からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項1に記載の予防剤。

【請求項3】

ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA - 999 株及びビフィドバクテリウム・ブレーベ LMG 23729 株からなる群から選択される少なくとも1種である ビフィズス菌が、出産予定日の4週間前から出産日まで妊産婦に投与され、及び出産日から6ヶ月間新生児若しくは乳幼児に投与されるように用いられることを特徴とする、 ビフィズス菌を有効成分として含有する人工栄養中心で育てられた乳幼児及び/又は家族アレルギー歴の無い乳幼児のアレルギー疾患の予防剤、並びに薬学的に許容される担体を含む、 乳幼児のアレルギー疾患の予防用医薬組成物。

【請求項 4】

アレルギー疾患が乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、気管支喘息、及びアレルギー性結膜炎からなる群から選択される少なくとも1種である、請求項 3 に記載の予防用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビフィズス菌が、妊婦及び新生児又は乳児に投与されるように用いられることを特徴とする、ビフィズス菌を有効成分として含有する乳幼児のアレルギー疾患の予防剤に関し、特に乳幼児におけるアレルギー疾患の発症を予防することでアレルギーマーチを予防する技術に関する。

10

【背景技術】

【0002】

アレルギーやアトピーになりやすい遺伝的素因を持っている新生児/乳児は、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、さらには気管支喘息、花粉症など年齢とともに様々なアレルギー疾患を発症すること(アレルギーマーチ)が知られている。また、これらの疾患は近年増加しつつある。

【0003】

このようにアレルギー疾患は、1つの疾患を発症すると別のアレルギー疾患に罹患する可能性が高くなるので、乳幼児の段階でアレルギー疾患の発症を抑えることが必要とされている。

20

【0004】

このような背景で、安全性の高い乳酸菌が抗アレルギー素材として注目され、乳酸菌を抗アレルギー剤として使用することが検討されている(特許文献1~3)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開平10-309178号公報

【特許文献2】特開2000-086524号公報

【特許文献3】特開2006-273852号公報

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

先行文献において、ビフィズス菌は、アレルギー症状の軽減に用いられる治療薬として検討されているが、乳幼児のアレルギー疾患の発症を予防できることについては示されていない。

【0007】

本発明は、乳幼児のアレルギー疾患の有効な予防剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0008】

前記課題を解決する本開示は、項1~項6の発明を提供するものである。

項1) ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999株及びビフィドバクテリウム・ブレーベ LMG 23729株からなる群から選択される少なくとも1種であるビフィズス菌が、出産予定日の4週間前から出産日まで妊婦に投与され、及び出産日から6ヶ月間新生児若しくは乳幼児に投与されるように用いられることを特徴とする、ビフィズス菌を有効成分として含有する人工栄養中心で育てられた乳幼児及び/又は家族アレルギー歴の無い乳幼児のアレルギー疾患の予防剤(ただし、飲食品を除く)。

項2) アレルギー疾患が乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、気管支喘息、及びアレルギー性結膜炎からなる群から選択される少なくと

50

も1種である、項1の予防剤。

項3) ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999株及びビフィドバクテリウム・ブレーベ LMG 23729株からなる群から選択される少なくとも1種であるビフィズス菌が、出産予定日の4週間前から出産日まで妊婦に投与され、及び出産日から6ヶ月間新生児若しくは乳幼児に投与されるように用いられることを特徴とする、ビフィズス菌を有効成分として含有する人工栄養中心で育てられた乳幼児及び/又は家族アレルギー歴の無い乳幼児のアレルギー疾患の予防剤、並びに薬学的に許容される担体を含む、乳幼児のアレルギー疾患の予防用医薬組成物。

項4) アレルギー疾患が乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、気管支喘息、及びアレルギー性結膜炎からなる群から選択される少なくとも1種である、項3の予防用医薬組成物。

10

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、乳幼児のアレルギー予防に有効な薬剤、食品などを提供することができる。

【0010】

また、本発明は、乳幼児、特に乳児においてアレルギーの発症を予防することができる。

【0011】

アレルギー体質やアトピー素因を持っている乳幼児は、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーから、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎など年齢が進むにつれ、アレルギー性疾患を次から次へ発症（アレルギーマーチ）していく可能性が大きい。本発明では乳幼児のアレルギー疾患の発症を抑制できるので、アレルギー体質やアトピー素因を持っている乳幼児でもアレルギー疾患の罹患率を低減することができる。

20

【0012】

特に家族アレルギー歴がないの乳幼児の場合、有病率が極めて低く、生後4ヶ月の時点では10%程度であるが、生後10ヶ月或いは1歳6ヶ月の時点では、アレルギー疾患の有病率をほぼゼロに抑制できる。

【0013】

また、妊産婦にアレルギー歴がない場合でも、乳幼児の有病率を大幅に低下することができる。

30

【0014】

さらに、本発明の予防剤は、人工栄養（粉ミルク）中心で育てられた乳幼児の有病率を大きく低下させることができる。従って、本発明の予防剤は、人工栄養と組み合わせて使用した場合により有効である。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】ビフィズス菌の投与又は非投与の乳幼児における乳児湿疹/アトピー性皮膚炎の有病率を示す。○：ビフィズス菌非投与群（コントロール）、●：ビフィズス菌投与群（本発明）。

40

【図2】有病率と背景因子（1）。○：ビフィズス菌非投与群（コントロール）、●：ビフィズス菌投与群（本発明）。

【図3】有病率と背景因子（2）。○：ビフィズス菌非投与群（コントロール）、●：ビフィズス菌投与群（本発明）。

【発明を実施するための形態】

【0016】

次に、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。尚、本明細書において百分率は特に断りのない限り質量による表示である。

【0017】

50

本発明の乳幼児のアレルギー疾患の予防剤の有効成分は、ビフィズス菌（ビフィドバクテリウム属細菌）からなる群から選ばれる少なくとも1種であり、2種以上のビフィズス菌を用いることがより好ましい。

【0018】

ビフィズス菌としては、ビフィドバクテリウム・インファンティス（*Bifidobacterium infantis*）、ビフィドバクテリウム・ブレーベ（*Bifidobacterium breve*）、ビフィドバクテリウム・ロンガム（*Bifidobacterium longum*）、ビフィドバクテリウム・ビフィダム（*Bifidobacterium bifidum*）などに属するビフィズス菌が挙げられる。

【0019】

例示されるビフィズス菌の菌株としては、具体的には、ビフィドバクテリウム・ロンガム ATCC BAA-999（製品名：*Bifidobacterium longum* BB536、森永乳業社製。）、ビフィドバクテリウム・ブレベ LMG 23729（製品名：*Bifidobacterium breve* M-16V、森永乳業社製。）等を使用することが好ましい。

10

【0020】

本発明の有効成分であるビフィズス菌は、生菌、死菌又はその菌体処理物のいずれでもよいが、生菌であるのが好ましい。ビフィズス菌は、発酵物（乳酸菌飲料、ヨーグルトなど）として摂取してもよいが、菌体の凍結乾燥物又はこれを含むタブレット等のサプリメント等として摂取するのが好ましい。

【0021】

また、ビフィズス菌は、1種の菌株を単独で摂取してもよく、2種以上の菌株を組み合わせることで摂取してもよい。

20

【0022】

本発明の乳幼児のアレルギー疾患の予防剤は、有効成分であるビフィズス菌を、出産予定日の4週前から出産日まで妊産婦に投与され、及び出産日から6ヶ月間新生児若しくは乳児に投与されるように用いられることが好ましい。

【0023】

すなわち、本発明の予防剤は、従来のような適用対象である出生後の新生児又は乳幼児にのみ投与されるのではなく、出産前の妊産婦にも投与され、継続的に出生後の新生児又は乳幼児にも投与されることによって、乳幼児のアレルギー疾患の発症を効果的に予防できることを特徴としている。

30

【0024】

投与の頻度は、毎日（1日1回、2回又は3回）、2日に1回、3日に1回、4日に1回、1週間に1回程度の割合で投与されることが好ましい。

【0025】

また、ビフィズス菌の投与量は、妊産婦及び乳幼児1回当たり $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^{13}$ 個（CFU）程度であり、好ましくは $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{11}$ 個（CFU）程度であることが好ましい。

【0026】

本発明の予防剤の投与期間は、妊産婦に投与される場合は、出産予定日前約1ヶ月間（約4週間）、乳幼児に投与される場合には、出生後、例えば1日、1週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、18ヶ月（1.5年）、24ヶ月（2年）、36ヶ月（3年）、48ヶ月（4年）、60ヶ月（5年）、或いはそれ以上の期間が挙げられ、特に妊産婦の出産予定日前1ヶ月間（4週間）、乳児の出生後6ヶ月間の期間に投与されることが好ましい。

40

【0027】

なお、本発明の予防剤は、出産後の授乳婦においても、引き続き投与を継続しても良い。

【0028】

これらの期間において、ビフィズス菌が投与されることで、乳児湿疹/アトピー性皮膚

50

炎の発症を予防でき、その後の一連のアレルギー疾患の罹患（アレルギーマーチ）を予防することができる。

【0029】

なお、本発明の予防剤は、出産前の妊婦の段階から投与を開始し、出生後の新生児又は乳児に継続的に投与されることが好ましいが、既にアレルギー疾患を発症しているヒト（乳幼児）に投与することで、現在の症状を緩和したり、それ以上のアレルギー疾患の発症を予防し、もしくは発症した場合であってもその症状を軽減・緩和することができる。

【0030】

本発明の予防剤の剤形としては、例えば経口投与の場合、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤；溶液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤などの液剤；等が挙げられる。また、非経口投与の場合、座剤、軟膏剤、噴霧剤等が挙げられる。

10

【0031】

妊婦に投与される場合は、前記剤形のいずれの態様であっても可能であり、乳幼児に投与される場合であれば、シロップ剤等の液剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、丸剤等の剤形で投与されることが好ましい。

【0032】

生後間もない乳児に投与される場合には、サシェなどに包装されたビフィズス菌を含む予防剤（菌体）の粉末を、乳児の口内に指などで塗りつけてもよい。また、坐剤として投与してもよく、粉ミルクなどに混合してその他の栄養成分とともに乳児に摂取させてもよい。

20

【0033】

本発明の予防剤において、発症予防の対象となるアレルギー疾患としては、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、花粉症、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、気管支喘息、アレルギー性結膜炎、アレルギーマーチなどが挙げられる。予防の対象は、アレルギーマーチの阻止のためには、新生児／乳児の段階でのアレルギー疾患の予防が特に重要であり、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどを発症させないことが重要であり、気管支喘息の予防も重要である。

【0034】

花粉症は3歳前後で発症例が徐々に増加するが、出生後すぐにビフィズス菌の投与を開始することで、出生後6ヶ月程度でビフィズス菌の投与を中止した場合であっても、アレルギーマーチを予防でき、花粉症などのアレルギー疾患に罹りにくい体質にすることが可能である。

30

【0035】

従って、少なくとも妊婦或いは新生児（生後6ヶ月程度まで）にビフィズス菌を投与することで、気管支喘息、花粉症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎など子供の成長に伴って増え始めるアレルギー疾患を長期にわたって予防可能である。

【0036】

本発明の予防剤は、両親、兄弟姉妹、祖父、祖母などの近親者にアレルギー疾患の患者がいるような高リスクの被験体に対する十分な予防効果を有する。なかでも、近親者にアレルギー患者のいない（家族アレルギー歴のない）乳幼児に対し、特に強力な予防効果を有する。

40

【0037】

例えば図2に示すように、家族アレルギー歴の無い妊婦（出産前4週間）と乳児（生後6ヶ月間）にビフィズス菌を投与することで、生後10ヶ月、生後18ヶ月（1.5歳）の時点でアレルギー疾患の罹患が完全に抑制できるという驚くべき効果が得られる。

【0038】

さらに妊産婦にアレルギー歴が無い場合であっても、顕著なアレルギー予防効果が得られる。

【0039】

本発明の予防剤は、アレルギーの予防効果を高めるために、特に新生児あるいはそれに

50

近い段階からの摂取又は投与が望まれる。また、ペットの飼育や性別（男の子にアレルギー疾患は多く発症する）などもアレルギー疾患の発症のリスクファクターになる。

【0040】

本発明の予防剤は、医薬品又は医薬部外品等の医薬組成物、飲食品、育児用ミルク、乳幼児用調製粉乳、妊産婦用食品、健康食品、栄養機能食品、サプリメント、ペットフード又はペット用サプリメント、飼料等に含有させて有利に用いることができる。

【0041】

特に、育児用ミルク、乳幼児用調製粉乳等の乳幼児用の栄養組成物、及び妊産婦授乳婦用の栄養組成物、例えば、乳児用粉ミルク、フォローアップミルク、アレルギー用ミルク等の特殊ミルク、ビフィズス菌（生菌）利用食品、妊娠授乳期のお母さん用ペプチドミルク・タブレット、マタニティー食品等に本発明の予防剤の有効成分であるビフィズス菌を添加することによって、乳幼児、特に乳児においてアレルギーの発症を効果的に予防することが可能な栄養組成物を提供することが可能である。

10

【0042】

本発明の予防剤をアレルギー疾患の予防用の医薬組成物、栄養組成物、又はサプリメントとして用いる場合は、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、口腔崩壊剤、可溶化剤、溶解補助剤、等張剤などの各種調剤用配合成分を添加することができる。

【0043】

また、本発明の予防剤の投与形態として用いられる食品や食品素材の種類としては特に制限されず、例えば、ヨーグルト、ドリンクヨーグルトなどの乳酸菌もしくはビフィズス菌の発酵飲料、発酵食品などが挙げられる。

20

【実施例】

【0044】

以下に実施例を用いて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0045】

<実施例1>

妊婦及び新生児に対するビフィズス菌介入試験

160名の妊婦および生まれてきた160名の乳幼児を対象に下記の試験を行った。

30

【0046】

ビフィズス菌製剤：ビフィドバクテリウム・ロンガム（*B. longum*）BB536（森永乳業社製）及びビフィドバクテリウム・ブレーベ（*B. breve*）M-16V（森永乳業社製）の凍結乾燥物を、各々1包あたり約50億（ 5×10^9 ）の菌数が含まれる。

【0047】

ビフィズス菌製剤の投与は、妊婦の場合には出産予定日の4週間前から出産日まで、新生児は出生1週間から6ヶ月まで毎日した。

【0048】

ビフィズス菌製剤は、妊婦では1日2包を投与し、乳幼児の場合には、1日1包を投与した。ビフィズス菌製剤の投与は、妊婦は牛乳または水に溶かして飲むか、または直接粉末を口に入れて牛乳または水で飲むかで行い、乳児は母乳または育児粉乳またはお白湯に溶かして飲ませた。乳幼児は、サシェの菌体凍結乾燥物を口内粘膜に塗りつけることにより投与した。

40

【0049】

アレルギー疾患の発症は、生後4ヶ月、10ヶ月、18ヶ月（1.5歳）の時点で問診により行った。

【0050】

ビフィズス菌製剤の投与を受け入れた妊婦の新生児はビフィズス菌製剤の投与を継続し、ビフィズス菌製剤の投与を断った妊婦の新生児はビフィズス菌製剤を投与しない比較対照とした。アレルギー疾患の発症の有無は、医師による問診・診察を併用して行った。

50

【 0 0 5 1 】

アンケート又は診断を行った乳幼児の数を以下に示し、結果を図 1 ~ 3 に示す。

【 0 0 5 2 】

【表 1】

(表 1) 試験参加および観察人数の推移

	4ヶ月	10ヶ月	18ヶ月 (1.5歳)
投与	119	112	97
非投与	41	41	31

10

【 0 0 5 3 】

図 1 の結果から、妊婦及び新生児におけるビフィズス菌の投与は、10ヶ月以降の乳児における乳児湿疹/アトピー性皮膚炎の発症率(有病率)を有意に抑えることが明らかになった。

【 0 0 5 4 】

図 2 の結果から、妊婦及び新生児におけるビフィズス菌の投与は、家族アレルギー歴を持っていない乳幼児、及び妊婦アレルギー歴のない乳幼児において、特にアレルギーの予防に効果があることが明らかになった。湿疹・アトピー性皮膚炎歴を持たない妊婦から生まれてきた乳幼児に対して、ビフィズス菌の効果がより顕著であった。

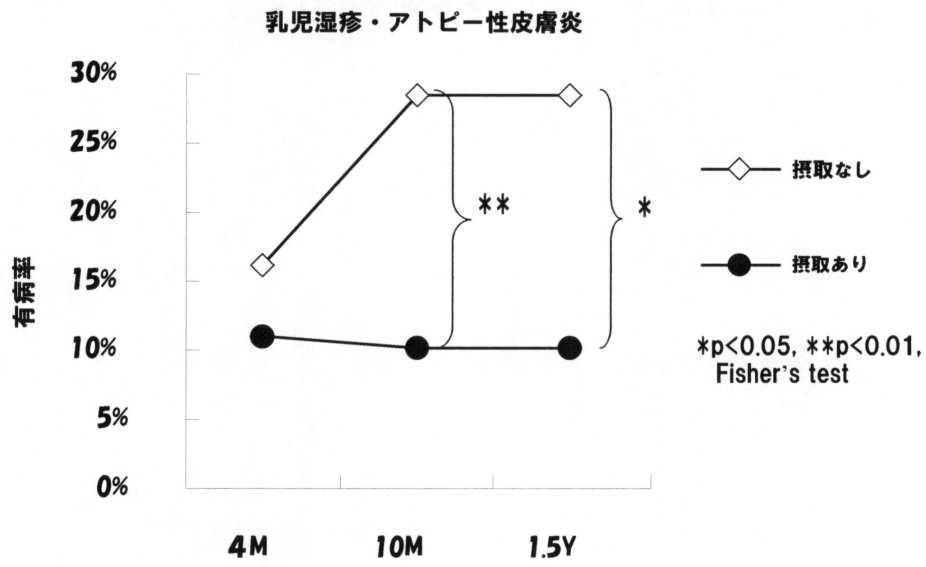
20

【 0 0 5 5 】

図 3 の結果から、妊婦及び新生児におけるビフィズス菌の投与は、母乳栄養中心の乳幼児ではアレルギー予防について有意な差はなかったが、人工栄養中心の場合には有病率を劇的に低下させることが明らかになった。従って、本発明のアレルギー予防剤は、粉ミルクなどの人工栄養と組み合わせて摂取するのが特に有効である。

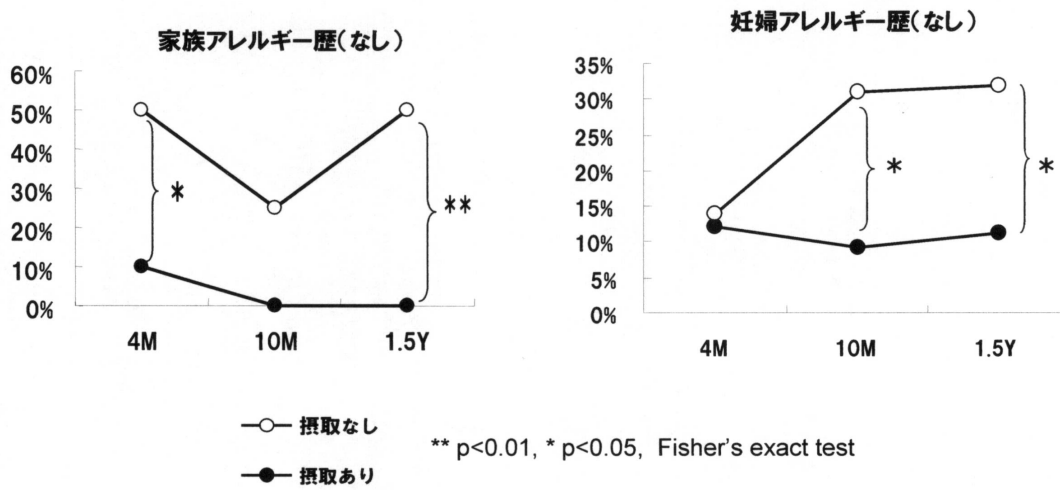
【 図 1 】

アレルギー疾患の有病率(月齢毎) 問診・検診の結果



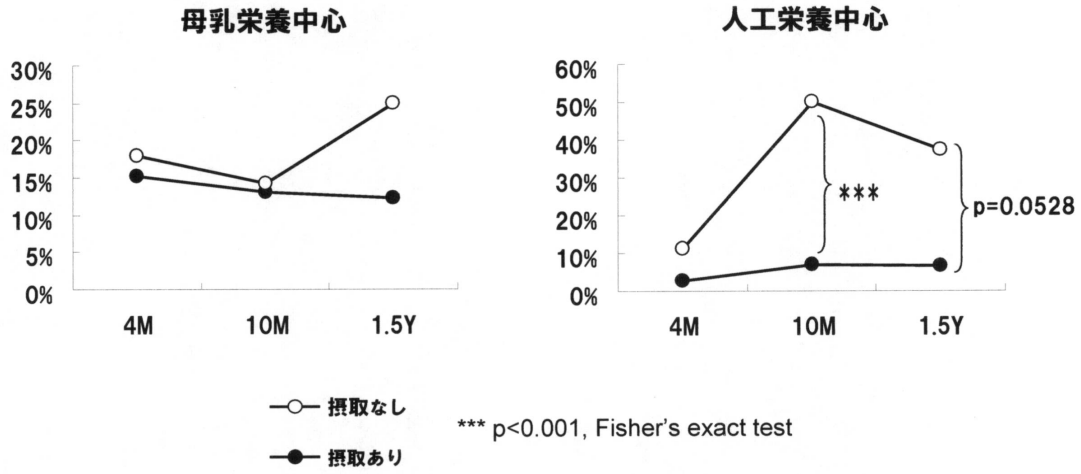
【 図 2 】

有病率と背景因子(1)



【 図 3 】

有病率と背景因子(2)



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 37/08 (2006.01) A 6 1 P 37/08

特許法第30条第2項適用 1 刊行物名 「アレルギー」第61巻 第3・4号 発行日 平成24年4月10日 発行所 一般社団法人 日本アレルギー会 第552頁に発表 2 刊行物名 第12回新生児栄養フォーラム 発行日 平成24年6月16日 発行所 東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門 第72頁~74頁に発表 3 刊行物名 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会プログラム・抄録集 発行日 平成24年7月13日 発行所 日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 第296頁に発表

微生物の受託番号 ATCC BAA-999
 微生物の受託番号 BCCM LMG 23729

(72)発明者 清水 金忠
 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永乳業株式会社 食品基盤研究所内

審査官 加藤 文彦

(56)参考文献 国際公開第2011/114916(WO, A1)
 Pediatric Allergy and Immunology, 2010年, Vol.21, p.e386-e393
 Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007年, Vol.119, p.192-198
 Archives of Disease in Childhood, 2012年 5月, Vol.97, SUPPL.1, p.A2 Abstract Number: P05
 Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2006年, Vol.16, No.2, p.86-93
 アレルギー, 2003年, 52巻1号, p.20-30

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 5 / 7 4 5
 A 6 1 P 1 1 / 0 2
 A 6 1 P 1 1 / 0 6
 A 6 1 P 1 7 / 0 4
 A 6 1 P 2 7 / 1 4
 A 6 1 P 3 7 / 0 8
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)