

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008年1月24日 (24.01.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/010472 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 38/00 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 3/02 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01) A61P 3/12 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/064056

(22) 国際出願日:

2007年7月17日 (17.07.2007)

(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2006-195491 2006年7月18日 (18.07.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315
東京都中央区京橋一丁目15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): 林 直樹 (HAYASHI, Naoki) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三649-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 染川 慎治 (SOMEKAWA, Shinji) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三649-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 高木 千嘉, 外 (TAKAGI, Chiyoshi et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町一丁目10番地 麹町広洋ビル すばる特許事務所 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, 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
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: TOTAL ENTERAL NUTRITION COMPOSITION

(54) 発明の名称: 総経腸栄養組成物

(57) Abstract: In order to supply a total enteral nutrition composition having an effect of preventing decreased absorption for a human who does not have a gastrointestinal organic disorder but cannot get sufficient nutrition from eating such as an elderly person or an inpatient, a total enteral nutrition composition containing proteins, carbohydrates, fats, minerals and vitamins, wherein sodium is contained in an amount of 165 mg or more per 100 kcal of the composition, and at least one member selected from glutamic acid, dipeptides or tripeptides containing glutamic acid, 5'-nucleotides and salts thereof is provided. It is preferred that per 100 kcal of the composition, 1.5 mg or more of zinc and 0.075 to 0.15 mg of copper are contained, the ratio of zinc/copper is 10/1 to 25/1, 0.3 mg or more of vitamin B1 and 0.25 mg or more of vitamin B2 are contained, and other vitamin trace elements are further contained. Glutamic acid and 5'-nucleotides exhibit an effect of preventing decreased absorption.

(57) 要約: 消化管の器質的障害を有しないが、高齢者、入院患者のように、食事による十分な栄養摂取ができないヒトに対する、吸収低下防止効果を有する総経腸栄養組成物を供給するために、たんぱく質、糖質、脂肪、ミネラル、ビタミンを含有し、組成物100kcal当たりナトリウムを165mg以上含有し、グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5'-ヌクレオチド又はそれらの塩から選ばれる少なくとも一種を含む総経腸栄養組成物を提供する。組成物100kcalあたり、亜鉛を1.5mg以上、銅を0.075~0.15mg含有し、亜鉛/銅の比を10/1~25/1とし、ビタミンB1を0.3mg以上、ビタミンB2を0.25mg以上含有し、さらにその他のビタミン微量元素を含むことが望ましい。グルタミン酸、5'-ヌクレオチドは、吸収低下防止効果を発揮する。

明 細 書

総合経腸栄養組成物

技術分野

- [0001] 本発明は新規な栄養組成物、より詳しくは、高齢者、入院患者などの栄養補給を必要とし、消化管に器質的变化や障害がなく、たんぱく質の形態の窒素源を栄養素として利用しうるヒトに対する総合経腸栄養組成物に関する。すなわち消化管に炎症、壊死、切除、運動麻痺、イレウス等の症状がなく、加齢や低栄養状態に陥ったこと等により消化吸収が減弱した状態の時に、たんぱく質、脂肪、ビタミン、ミネラル等を効率よく吸収、補給させ、栄養状態を回復しうる総合経腸栄養組成物に関する。

背景技術

- [0002] 近年、高齢入院患者、高齢の在宅療養者で栄養状態の悪化が懸念されている。低栄養のなかでも特にたんぱく質、エネルギーの欠乏が複合して生じる栄養失調は、たんぱく質・エネルギー低栄養(Protein Energy Malnutrition; PEM)と呼ばれ、この状態に対しては効率のよい栄養補給の方法の重要性が認識されている。平成7～10年の「高齢者の栄養管理サービスに関する研究」(主任研究者:松田朗ほか99年厚生省報告)では、栄養指標である血清アルブミン値が3.5g/dL以下のPEMリスク者は、高齢入院患者の約4割、在宅訪問患者の約3割で観察された。食事摂取量の低下などから適切なたんぱく質やエネルギーの供給不足が、重篤な低栄養状態を招き、この結果、免疫低下による感染症、筋力の低下、寝たきりの状態がおこり、最終的に在院日数の延長、医療費の増大の原因につながっている。寝たきりの場合には褥瘡を発症することが多いが、褥瘡発生に関する因子として、エネルギー摂取不足、たんぱく量摂取不足、体内におけるたんぱく合成の障害、脂肪摂取不良、亜鉛など微量元素の欠乏などが原因としてあげられている。また、高齢者の褥瘡発生に関与する特徴的な因子として、血管障害など複数の合併症、食欲不振、低栄養からの免疫能低下があるといわれている(臨床栄養103巻、4号、424～431頁、2003年)。
- [0003] 栄養補給を必要とする対象者のための、たんぱく質、脂質、糖質、ビタミン、ミネラルを総合的に含む経腸栄養組成物が知られている(特許文献1)。これは、このみ

で栄養管理を可能とする栄養組成物であって、その配合組成中のたんぱく質原料に乳たんぱく質および大豆たんぱく質を特定の割合で含むことと、脂質中の ω 3系脂肪酸と ω 6系脂肪酸を特定の比率で含むことを特徴としている。また、たんぱく質、脂質、糖質、乳化剤および水からなり、浸透圧およびアミノ酸スコアを特定した総合経腸栄養剤が知られている(特許文献2)。

[0004] 特に高齢者や高度な低栄養のヒトでは胃の容量も大きくなく、摂取できる食物量が限られる。したがって、摂取量当たりのカロリーが高く、しかも各栄養成分をバランスよく含み、かつビタミン、ミネラルなどの成分が高濃度に入っている経腸栄養組成物は重要である。このため、経腸栄養組成物100mLで100kcal摂取できるものが市販されており、その需要は今後も増大すると予測される。

[0005] しかし現状においては、栄養指標である血清アルブミン値を改善し、血中の銅、亜鉛、ナトリウム等の濃度を適性に保ち、かつ褥瘡の改善において効果のある経腸栄養剤は未だ知られていない。また、精製された純度の高いたんぱく質、脂質を多く配合し、それらの生体内でのエネルギー産生を円滑にするためのビタミン類を適正に含ませるといった総合的な観点で、必要成分を適切に配合した総合経腸栄養組成物はこれまで供給されていない。特に、たんぱく質を多く含む栄養組成物に対してナトリウム含量を増やすことは、これまでたんぱく質沈殿(塩析)が生じることから限界があった。しかし、高齢者の場合には低ナトリウム血症を起こす場合があるので、高エネルギー総合経腸栄養組成物において、たんぱく質含量と同時にナトリウム含量を高めることは極めて重要である。

[0006] 一方、経腸栄養法で栄養管理をする場合には、消化吸収低下により十分な経腸栄養が実施できず、患者の栄養状態の低下が深刻な問題となっている。

[0007] グルタミン酸は以前からうま味成分として食物に調味料として使用されている。最近の研究により、グルタミン酸は食物の胃からの排出を促進し、消化管に好影響を与えることが明らかとなってきた(非特許文献1)。グルタミン酸や5'-ヌクレオチドが、大きな手術後のような消化管に器質的な障害がある場合において、下痢を軽減する効果のあることが報告されている(特許文献3)。また、グルタミン酸や5'-ヌクレオチドは、器質的な障害が見られない患者の腹部痛、胃もたれ、胸やけ等の機能性胃腸症、胃

食道逆流の上部消化管の機能性胃腸症、胃食道逆流症に有効であることが開示されている(特許文献4)。

- [0008] 一方、消化吸収の低下のうちでも単なる加齢や低栄養状態に陥ったこと等により、消化吸収が減弱した状態が存在する。このときの栄養補給の窒素源としては、消化吸収に優れる動物や植物由来のたんぱく質が使用される。しかしながらこのときに栄養状態を回復できる有効な栄養組成物はいまだ発見されていない。

特許文献1:特許第3102645号公報

特許文献2:特開2004-51494公報

特許文献3:WO2006/001492

特許文献4:WO2006/030980

非特許文献1:Gastroenterology:130巻、4号、Supple 2、A246、2006年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0009] 本発明の課題は、高齢者、入院患者のように、食事によって十分な栄養摂取ができないヒトに対して、そのみで必要とされる栄養を全て供給できる改善された総合経腸栄養組成物を供給することである。詳しくは、栄養指標である血清アルブミン値の改善および褥瘡の改善、さらには血中ミネラルバランスの改善に効果があり、かつ低栄養状態の回復に顕著な効果を奏する、たんぱく質、脂肪、糖質、ビタミン、ミネラル、特に亜鉛および銅を適正に配合し、この上グルタミン酸や5' -ヌクレオチドを配合することで腸管の状態を高め吸収能力を高めた総合経腸栄養組成物を提供することである。さらには、窒素供給源として用いるたんぱく質の配合量を最大限に高めても、たんぱく質が沈殿を起こさないようにナトリウムを配合し、ビタミンB1、ビタミンB2を高含量とした、効率よい栄養状態の回復、低栄養状態の予防、褥瘡の改善および予防効果のある新規な総合経腸栄養組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明の総合経腸栄養組成物は、消化管の器質的障害を有しないヒトに使用するものであって、たんぱく質、糖質、脂肪、ミネラル、ビタミンを含み、以下の特徴を総合的に組み合わせることによって所期の目的を達成するものである。

(1) 組成物100kcalあたり、ナトリウムを165mg以上含有し、グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5' -ヌクレオチド又はそれらの塩から選ばれる少なくとも一種を含む。ナトリウムの欠乏を防止するためには、高濃度のナトリウムを含有させる必要がある。高濃度のナトリウムは、たんぱく質を高濃度とした場合、塩析によるたんぱく質の沈殿を起こすが、この問題は、主たるナトリウム源として磷酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム等を用いることによって防止できる。グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5' -ヌクレオチド又はそれらの塩を配合することによって、消化管の上皮組織の状態を高め、吸収低下による低栄養を防止できるという知見を応用したものである。組成物中のグルタミン酸等の含有量は0.05～2.0質量%とすることが望ましい。

(2) 窒素供給源としてはアミノ酸配合物ではなく、たんぱく質を用い、該たんぱく質は乳たんぱく質または植物性たんぱく質の少なくとも一種以上を含有する。好ましくは、組成物100kcalあたり、たんぱく質を4.0g以上、より好ましくは5.0g以上含有する。

(3) 組成物100kcalあたり、銅含量を0.15mg以下とし、亜鉛と銅の質量比を10～25、好ましくは10～20、さら好ましくは13～20、特に好ましくは15～18とする。この場合、亜鉛含量を1.5mg以上とし、銅含量を0.075～0.15mgとすることがなお好ましい。これは、銅の含有量が高いと亜鉛の吸収が阻害されるという知見に基づいて導かれる特徴点である。

(4) 組成物100kcalあたり、ビタミンB1を少なくとも0.30mgおよびビタミンB2を少なくとも0.25mg含む。これは、糖質からのエネルギー産生に必要なビタミンB1、脂質からのエネルギー産生に必要なビタミンB2を高濃度に入れることによって、エネルギー産生を効率よく出来ることを応用したものである。

[0011] さらに詳しく説明すれば、組成物100kcalあたり、亜鉛を1.5～3.0mg、銅を0.075～0.15mg、ナトリウムを165～385mg含有することが望ましい。さらに好ましくは、組成物100kcalあたり、亜鉛を1.8～3.0mg、銅を0.09～0.12mg、ナトリウムを185～385mg含有する。また、糖質、脂肪の体内での燃焼を助長するために、これまで既知のビタミンの使用量よりも高めて、組成物100kcalあたり、ビタミンB1を0.4～2mg、ビ

タミンB2を0.25～2.0mg含有することが望ましい。その他のビタミンとして、ビタミンB6を少なくとも0.3mg、好ましくは0.5～2.0mg、ビオチンを少なくとも1.0 μ g、好ましくは1.0～10 μ g配合することが望ましい。さらに100kcalあたりビタミンB12を0.20～0.70 μ g、葉酸を20～80 μ g、 β -カロチンを100～450 μ g、ビタミンCを10～70mg添加することがより良い効果を与える。

[0012] 本発明の総合経腸栄養組成物のエネルギー源は、たんぱく質、糖質、脂肪である。たんぱく質、糖質、脂肪によって供給されるエネルギーの比率は、たんぱく質から10～40%、糖質から40～80%、脂肪から10～40%の範囲で調節するのが好ましい。たんぱく質は、組成物100kcalあたり、好ましくは4.0g以上、より好ましくは5.0g以上含有させる。たんぱく源としては、酸カゼイン、カゼインナトリウム、カゼインカルシウム、乳清ホエーたんぱく質、魚肉たんぱく質、卵たんぱく質などやこれらの加水分解物を例とする動物性たんぱく質、および大豆たんぱく質、小麦たんぱく質、とうもろこしたんぱく質などやこれらの加水分解物を例とする植物性たんぱく質の如何なるものも利用できる。動物性たんぱく質と植物性たんぱく質を混合使用し、その比率を4:1～1:4とすることが望ましい。たんぱく質としてグルタミンペプチドと、大豆たんぱく質あるいはその加水分解物を含むことが望ましい。さらに、組成物100kcalあたり、たんぱく質中の総グルタミンが少なくとも0.6gであることが望ましい。特に好ましくは、グルタミンあるいはグルタミンペプチドと、大豆たんぱく質あるいはこの加水分解物の比率が4:1～1:4である。

[0013] 脂肪源としては、動物性および植物性の吸収可能な脂肪が使用できる。中鎖脂肪酸油を少なくとも脂肪中35質量%含み、かつ脂肪中の ω 3系脂肪酸: ω 6系脂肪酸の質量比が1:10～1:1であるものが好ましい。さらに、中鎖脂肪酸トリグリセリドが脂肪中40～65質量%でかつ脂肪中の ω 3系脂肪酸: ω 6系脂肪酸の質量比が1:4～1:1であることが望ましい。中鎖脂肪酸は炭素数6～12の脂肪酸であり、消化吸収が早いので高齢者、入院患者の治療食として適している。

[0014] 糖質源としては、デキストリン、オリゴ糖、蔗糖、グルコース、果糖などを単独で若しくは組み合わせて用いる。

[0015] 上記の成分のほかに、栄養価をさらに高めるためにたんぱく質に、必須アミノ酸で

あるロイシン、イソロイシン、バリン、スレオニン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファンを必要に応じて添加する。また、ミネラルとしては、先に特記したナトリウム、亜鉛、銅のほかに、カルシウム、鉄、リン、マグネシウム、カリウム、ヨウ素、マンガ、セレン、クロム、モリブデンなどを必要に応じて添加する。

発明の効果

- [0016] 本発明の総合経腸栄養組成物は、たんぱく質・エネルギー低栄養(PEM)のヒトの治療あるいは予防、褥瘡の予防・改善、血中のアルブミン値の改善、アルブミン・グロブリン比の改善、低下したナトリウム含量の改善、ヘモグロビン値の改善、ヘマトクリット値の改善、血中および生体内ミネラルバランスの改善、亜鉛含量の増加、末梢リンパ球数の増加、消化管上皮組織の機能上昇などの顕著な効果を奏する。

発明を実施するための最良の形態

- [0017] 本発明の総合経腸栄養組成物では、精製された動物性たんぱく質、植物性たんぱく質あるいはこれらの組み合わせをたんぱく源として用いる。特に脳血管障害のあるヒトまたは高脂血症のヒトには、栄養素バランスの1つとして動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の比率を適当な範囲として摂取することが動脈硬化防止や血中脂肪低下のために重要である。本発明の総合経腸栄養組成物では、動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の比率を1:4~4:1とすることが推奨される。さらに、免疫栄養素材として注目されるグルタミンを豊富に含むヒトの全身や腸管免疫状態がよいことも確認され、必要な状況のヒトにはグルタミンあるいは小麦グルテン加水分解物由来のグルタミンペプチド、さらにはアラニルグルタミンやグリシルグルタミン等の精製されたグルタミンの配合が推奨される。本発明組成物中の総グルタミン量は、100kcalあたり0.6g以上が望ましい。
- [0018] 本発明に使用するグルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5'-ヌクレオチド又はそれらの塩としては次のものが例示されるが、これに限定されるものではない。遊離のグルタミン酸、L-グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド(アラニルグルタミン)やトリペプチド、5'-イノシン酸又はそれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩である。特に好ましいのは、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウムである。腸管上皮細胞の良好な状態の保全、回復、す

なわち上皮細胞のジアミノオキシダーゼ(DAO)活性の維持に対しては、適切なたんぱく質の補給が必要であり、さらにグルタミン酸は上皮細胞の回復を促進する。この腸管上皮の維持は、ひいては吸収効率の低下を防止する効果がある。この改善維持効果には、適切な遊離グルタミン酸とたんぱく質総量の割合が重要であるとの知見を得た。この割合(遊離グルタミン酸:たんぱく質総量)は1:120~1:3が好ましい。

[0019] 本発明の総合経腸栄養組成物に用いる脂肪は、ヒトが摂取できる脂肪源であればよい。とくに、高率のエネルギー供給が必須の場合、グルコースに匹敵する腸管からの吸収速度を有し、エネルギー産生率が大い中鎖脂肪酸トリグリセリド、中鎖脂肪酸ジグリセリドや中鎖脂肪酸をその構造の中に含む脂肪が推奨される。また、抗炎症作用を有するエイコサペンタエン酸や α リノレン酸などの ω 3系脂肪酸を含むことも、消化管以外に炎症を持った患者や炎症予防が必要なヒトなど、これらの脂肪が必須なヒトには積極的な給与が必要である。本発明の総合経腸栄養組成物では、とくに中鎖脂肪酸油を総脂肪の35質量%以上含み、かつ脂肪中の ω 3系脂肪酸: ω 6系脂肪酸の質量比が1:10~1:1とすることが好ましい。

[0020] ミネラルの必要量は、日本人の食事摂取基準を基本に定めることを原則とする。しかし、高齢者では摂取量が低下して低ナトリウム血症が問題となるため、本発明の総合経腸栄養組成物ではナトリウムを強化した。ナトリウム源は、ヒトが摂取または給与されるものであればよくその種類は問われないが、塩析によってたんぱく質を沈殿させないために、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウムを主たるナトリウム源として用いる。本発明においては、ナトリウム含量が100kcalあたり165mg以上で有効性が示されるが、特に、100kcalあたり185~385mgで著しい効果を有する。さらには200~385mgであることが好ましい。

[0021] 生体の多くの酵素の機能、構造に大きく関わる亜鉛は、栄養状態が低いヒトには不足する。亜鉛の補給は、血中の亜鉛濃度を上昇させ、特に褥瘡など創傷をもつ患者あるいはこのリスクのあるヒトに有用である。さらに亜鉛の吸収は2価イオンである銅と競合することから、銅と亜鉛の配合割合と銅の含有量を、亜鉛の吸収に有利なように配合する必要がある。本発明の総合経腸栄養組成物においては、100kcalあたり亜

鉛を少なくとも1.5mg、好ましくは1.5～3.0mg、銅を0.075～0.15mg配合し、亜鉛と銅の質量比を10～25、好ましくは13～20、特に好ましくは15～18、最も好ましくは15とすることにより、褥瘡などの創傷治癒を促進させる効果が得られる。さらに、栄養補給が必要なヒトの炎症状態に応じて、抗酸化作用をもつ微量元素であるセレンを100kcalあたり4.5～18 μ g程度本品に添加することは有用である。

[0022] ビタミンは、エネルギー産生、たんぱく質代謝、皮膚や粘膜の生理機能保持などの多くの生体活動に必須の補酵素として重要である。しかし、低栄養状態のヒトに対して配合されるべき量の検討はこれまで十分になされていない。本発明の総合経腸栄養組成物においては、100kcalあたりビタミンB1を少なくとも0.30mg、ビタミンB2を少なくとも0.25mg、ビタミンB6を少なくとも0.3mg、ビオチンを少なくとも1.0 μ g配合する。さらに最も効果的な配合は、100kcalあたりビタミンB1が0.4～2.0mg、B2が0.25～2.0mg、ビタミンB6が0.5～2.0mg、ビオチンが1.0～10 μ gである。さらに、その他のビタミンの添加が栄養状態の改善・維持、低栄養状態の予防、褥瘡の治療あるいは予防、貧血の治療あるいは予防のために有効である。本発明の総合経腸栄養組成物では、抗炎症作用、抗酸化作用、褥瘡防止作用のあるビタミンB12、葉酸、 β -カロチン、ビタミンCなどを配合することが推奨される。具体的には、本発明の総合経腸栄養組成物100kcalあたり、例えばビタミンB12を0.20～0.70 μ g、葉酸を20～80 μ g、 β -カロチンを100～450 μ g、ビタミンCを10～70mg配合する。これらすべての配合ビタミンはヒトが摂取できるものであればいずれの原材料でもよく、由来等が特定されるものではない。

[0023] 本発明の総合経腸栄養組成物には、経口摂取を容易にするために、適当な香料、アスパルテームなどのノンカロリー甘味料を加えることが可能である。さらに、排便促進のための難消化性食物繊維などの成分、場合によっては経口投与される医薬品なども、本発明の総合経腸栄養組成物の機能を妨げない範囲で必要に応じて添加することができる。

[0024] 低栄養状態のヒトは、経口摂取が困難なことが多くこの場合にはチューブを使って経管による栄養補給が積極的に実施される。しかし、これまでは、必要なたんぱく質を本発明のように高比率に配合し、さらにミネラルを十分添加すると沈殿が生じたり、

液の粘度が高くなり経管給与は不可能であった。成分の配合比率、製造法の研究の結果、低粘度の液状総合経腸栄養組成物を完成し、経管給与を初めて可能とした。すなわち、その組成物の粘度は $6\sim 18\text{mPa}\cdot\text{s}$ (25°C)の範囲にも調整が可能であり、流動性に優れることが必須の時にはこれを実現できる。さらに、嚥下困難者などへの給与において、栄養組成物に適度な粘度をつける場合には、低粘性の本発明の総合経腸栄養組成物に増粘剤を適量加えることにより、患者ごとに適切な粘度をつけることができる利点も有する。

- [0025] 本発明の総合経腸栄養組成物は、栄養状態が低下したヒトに提供されるが、例えば、たんぱく質・エネルギー低栄養(PEM)、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、亜鉛欠乏状態、貧血、ヘモグロビン値およびヘマトクリット値の低下、褥瘡あるいは創傷、免疫能力低下などに苦しむヒトには特に有効である。したがって、これまで有効な組成物がなかったこれらの人々には本発明の総合経腸栄養組成物は大きな貢献をするものである。

実施例

- [0026] [実施例1]

総合経腸栄養組成物の調製(組成物1)

低栄養状態に対する最適栄養効果を熟考し、栄養素組成[表1]を組み立てた。これを具現化するための液状物の原料配合表を[表2]に示す。乳化安定性に優れ、たんぱく質等の沈殿を起こさない組成物とするため、ナトリウム原材料とたんぱく質原材料および乳化剤を原料配合表に従い配合し、高压乳化機の圧力を $500\sim 1,000\text{kg}/\text{cm}^2$ として複数回乳化工程を実施することによって、液状総合経腸栄養組成物を調製した。すなわち、原材料と水とを高压乳化機を用いて高压乳化を繰り返し良好な乳化液を調製した。動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の比率は $1:1.5$ とした。また、グルタミンペプチドと、大豆たんぱく質あるいはこの加水分解物の比率は $1:1.4$ であり、さらに脂肪酸組成において $\omega 3$ 系脂肪酸： $\omega 6$ 系脂肪酸の比率は $1:3$ となるよう配合した。これを通常の充填機を用いてアルミ製袋に充填し、レトルト殺菌機に入れ、通常の条件で滅菌を実施した。この液は1年後においても全成分は安定であり、粘度は $9\text{mPa}\cdot\text{s}$ (25°C)であった。

[0027] [表1]

表1 : 栄養素組成1

熱量		kcal	100
たんぱく質		g	5.5
	内ゲルタミン	g	0.95
遊離グルタミン酸		g	0.39
脂質		g	2.78
	中鎖脂肪酸油	g	1.39
糖質		g	12.1
ナトリウム		mg	200
カルシウム		mg	70
鉄		mg	1.2
リン		mg	70
マグネシウム		mg	32
カリウム		mg	200
銅		mg	0.12
ヨウ素		μ g	15
マンガン		mg	0.4
セレン		μ g	9
亜鉛		mg	1.8
クロム		μ g	3
モリブデン		μ g	3
ビタミンA		μ gRE	111
	レチノール	μ g	51
	β -カロテン	μ g	360
ビタミンD		μ g	0.6
ビタミンE		mg α -TE	3
ビタミンK		μ g	5.5
ビタミンB1		mg	0.6
ビタミンB2		mg	0.36
ナイアシン		mgNE	2.4
ビタミンB6		mg	0.6
葉酸		μ g	60
ビタミンB12		μ g	0.5
ピオチン		μ g	3.0
パントテン酸		mg	1.5
ビタミンC		mg	40

[0028] [表2]

表2 : 原料配合1

配合成分	配合量 (100mL中)	単位
カゼインナトリウム	3.878	g
グルタミンペプチド(小麦グルテン分解物)	1.666	g
グルタミン酸ナトリウム	0.500	g
粉末大豆たんぱく質	1.109	g
L-リシン塩酸塩	0.030	g
L-トリプトファン	0.010	g
中鎖トリグリセリド	1.390	g
食用油脂および精製魚油	1.055	g
マルトデキストリン、食物繊維、オリゴ糖	14.131	g
クエン酸ナトリウム	0.413	g
リン酸二ナトリウム	0.259	g
塩化マグネシウム	0.223	g
クエン酸カリウム	0.170	g
塩化カルシウム	0.119	g
炭酸カリウム	0.200	g
炭酸カルシウム	0.076	g
乳酸カルシウム	0.019	g
クエン酸第一鉄ナトリウム	9.545	mg
微量元素酵母MDX(亜鉛、銅、マンガン、クロム、モリブデン、セレン、ヨウ素含有)	55.748	mg
L-アスコルビン酸ナトリウム	0.072	g
ビタミンE	5.751	mg
β-カロチン製剤	1.300	mg
メナキノン末	2.751	mg
ニコチン酸アミド	1.690	mg
パントテン酸カルシウム	1.794	mg
チアミン塩酸塩	0.960	mg
ビタミンA脂肪酸エステル製剤	1.052	mg
ビリドキシン塩酸塩	0.728	mg
リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム	0.449	mg
ビタミンD3	0.129	mg
葉酸	0.063	mg
ビオチン	2.551	μg
シアノコバラミン	0.550	μg
乳化剤	0.335	g
甘味料	7.350	mg
香料	0.103	g

[0029] [実施例2]

総合経腸栄養組成物の調製(組成物2)

実施例1と同様に[表3]に示される栄養素組成を組み立てた。これを具現化するための液状物の原料配合表を[表4]に示す。実施例1と同様に、ナトリウム原材料とたんぱく質原材料および乳化剤の配合量を組み合わせ、さらに高压乳化機の圧力を5

00～1,000kg/cm²として複数回乳化工程を実施し、液状総合経腸栄養組成物を調製した。すなわち、原材料と水とを高圧乳化機を用いて高圧乳化を繰り返し良好な乳化液を調製した。動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の比率は1:2とした。また、グルタミンペプチドと、大豆たんぱく質加水分解物の比率は3:1であり、さらに脂肪酸組成において ω 3系脂肪酸: ω 6系脂肪酸の比率は1:1とした。これを通常の充填機を用いてアルミ製袋に充填し、レトルト殺菌機に入れ、通常の条件で滅菌を実施した。この液は1年後においても全成分は安定であり、粘度は6mPa・s (25℃)であった。

[0030] [表3]

表3 : 栄養素組成2

熱量		kcal	100
たんぱく質		g	6.0
	内グルタミン	g	1.05
遊離グルタミン酸		g	0.05
脂質		g	2.78
	中鎖脂肪酸油	g	1.80
糖質		g	12.4
ナトリウム		mg	300
カルシウム		mg	70
鉄		mg	1.2
リン		mg	70
マグネシウム		mg	32
カリウム		mg	200
銅		mg	0.13
ヨウ素		μ g	15
マンガン		mg	0.4
セレン		μ g	9
亜鉛		mg	3.0
クロム		μ g	3
モリブデン		μ g	3
ビタミンA	レチノール	μ g	51
	β -カロテン	μ g	450
ビタミンD		μ g	0.6
ビタミンE		mg α -TE	3
ビタミンK		μ g	5.5
ビタミンB1		mg	2.0
ビタミンB2		mg	2.0
ナイアシン		mgNE	2.4
ビタミンB6		mg	0.6
葉酸		μ g	80
ビタミンB12		μ g	0.5
ビオチン		μ g	8.0
パントテン酸		mg	1.5
ビタミンC		mg	70

[0031] [表4]

表4 : 原料配合2

配合成分	配合量 (100mL中)	単位
カゼインナトリウム	2.301	g
グルタミンペプチド(小麦グルテン分解物)	3.876	g
グルタミン酸ナトリウム	0.064	g
粉末大豆たんぱく質	1.321	g
L-リシン塩酸塩	0.030	g
L-トリプトファン	0.010	g
中鎖トリグリセリド	1.800	g
食用油脂および精製魚油	0.980	g
マルトデキストリン、食物繊維、オリゴ糖	14.131	g
クエン酸ナトリウム	0.620	g
リン酸二ナトリウム	0.388	g
塩化マグネシウム	0.223	g
クエン酸カリウム	0.170	g
塩化カルシウム	0.119	g
水酸化ナトリウム	0.084	g
炭酸カリウム	0.200	g
炭酸カルシウム製剤	0.076	g
乳酸カルシウム	0.019	g
クエン酸第一鉄ナトリウム	14.317	mg
微量元素酵母MX(亜鉛、銅、マンガン、クロム、モリブデン、セレン、ヨウ素含有)	78.111	mg
L-アスコルビン酸ナトリウム	0.126	g
ビタミンE	5.751	mg
β -カロチン製剤	1.625	mg
メナキノン末	2.751	mg
ニコチン酸アミド	1.690	mg
パントテン酸カルシウム	1.794	mg
チアミン塩酸塩	3.168	mg
ビタミンA脂肪酸エステル製剤	1.052	mg
ビリドキシン塩酸塩	0.728	mg
リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム	0.808	mg
ビタミンD3	0.129	mg
葉酸	0.084	mg
ビオチン	8.498	μ g
シアノコバラミン	0.550	μ g
乳化剤	0.335	g
甘味料	7.350	mg
pH調整剤	適宜	
香料	0.103	g

[0032] [実施例3]

総合経腸栄養組成物の調製(組成物3)

実施例1と同様に[表5]に示される栄養素組成を組み立てた。これを具現化するための液状物の原料配合量を[表6]に示す。実施例1と同様に、ナトリウム原材料とた

んぱく質原料および乳化剤を組み合わせ、さらに高压乳化機の圧力を500～1000kg/cm²として複数回乳化工程を実施し、液状総合経腸栄養組成物を調製した。すなわち、原材料と水とを高压乳化機を用いて高压乳化を繰り返し良好な乳化液を調製した。これを通常の充填機を用いてアルミ製袋に充填し、レトルト殺菌機に入れ、通常の条件で滅菌を実施した。この液は1年後においても全成分は安定であり、粘度は10mPa・s(25℃)であった。

[0033] [表5]

表5 : 栄養素組成3

熱量		kcal	100
たんぱく質		g	5.0
	内グルタミン	g	0.60
遊離グルタミン酸		g	2.00
脂質		g	2.78
	中鎖脂肪酸油	g	0.97
糖質		g	10.5
ナトリウム		mg	185
カルシウム		mg	70
鉄		mg	1.2
リン		mg	70
マグネシウム		mg	32
カリウム		mg	200
銅		mg	0.15
ヨウ素		μg	15
マンガン		mg	0.4
セレン		μg	9
亜鉛		mg	1.6
クロム		μg	3
モリブデン		μg	3
ビタミンA	レチノール	μg	51
	β-カロテン	μg	105
ビタミンD		μg	0.6
ビタミンE		mg α-TE	3
ビタミンK		μg	5.5
ビタミンB1		mg	0.3
ビタミンB2		mg	0.25
ナイアシン		mg NE	2.4
ビタミンB6		mg	0.5
葉酸		μg	24
ビタミンB12		μg	0.5
ビオチン		μg	1.0
パントテン酸		mg	1.5
ビタミンC		mg	12

[0034] [表6]

表6 : 原料配合3

配合成分	配合量 (100mL中)	単位
カゼインナトリウム	3.767	g
グルタミンペプチド(Ala-Gln)	0.908	g
グルタミン酸ナトリウム	2.504	g
粉末大豆たんぱく質	1.081	g
L-リシン塩酸塩	0.030	g
L-トリプトファン	0.010	g
中鎖トリグリセリド	0.97	g
食用油脂および精製魚油	1.810	g
マルトデキストリン、食物繊維、オリゴ糖	14.131	g
クエン酸ナトリウム	0.383	g
リン酸二ナトリウム	0.240	g
塩化マグネシウム	0.223	g
クエン酸カリウム	0.170	g
塩化カルシウム	0.119	g
炭酸カリウム	0.200	g
炭酸カルシウム	0.076	g
乳酸カルシウム	0.019	g
クエン酸第一鉄ナトリウム	8.859	mg
微量元素酵母MDX(亜鉛、銅、マンガン、 クロム、モリブデン、セレン、ヨウ素含有)	52.111	mg
L-アスコルビン酸ナトリウム	0.0216	g
ビタミンE	5.751	mg
β -カロテン製剤	0.379	mg
メナキノン末	2.751	mg
ニコチン酸アミド	1.690	mg
パントテン酸カルシウム	1.794	mg
チアミン塩酸塩	0.480	mg
ビタミンA脂肪酸エステル製剤	1.052	mg
ビリドキシン塩酸塩	0.606	mg
リボフラビン5'-リン酸エステルナトリウム	0.312	mg
ビタミンD3	0.129	mg
葉酸	0.025	mg
ビオチン	0.849	μ g
シアノコバラミン	0.550	μ g
乳化剤	0.330	g
甘味料	7.350	mg
香料	0.103	g

[0035] [有効性試験]

低栄養モデルにおける発明組成物の栄養状態回復試験

SD系雄性ラットをAIN93g飼料からたんぱく質を除いた無たんぱく食で3週間飼育し低栄養モデルを作製した。これらと同様のモデルは事前実験し、消化管に対して炎症や壊死など病的変化が見られないことを確認した。これら作製した低栄養ラッ

トを無作為に3群にわけ(各群7匹)た。経腸栄養組成物の投与は、同一カロリーとした実施例1の総合経腸栄養組成物(A)、実施例1からグルタミン酸ナトリウムのみを除き、その窒素量をグリシンで代替して同一にした試験液(B)、さらに市販経腸栄養製品(C)を用いた。試験動物のそれぞれの群に5日間の間、一日40kcalの割合で経腸栄養組成物を胃瘻からポンプで投与した。投与6日目に血液を採取し、総たんぱく質、アルブミン、血中のナトリウム、カリウム、鉄を測定した。また、各群のラットを解剖して腸管上皮細胞のジアミノオキシダーゼ(DAO)活性、腸管たんぱく質量を測定しそれぞれ栄養指標とした。その結果を表7に示した。

[0036] 表7に示すように血液検査において、総たんぱく質さらにアルブミンが実施例1(A)において上昇し低栄養からの回復が明らかとなった。一方、市販栄養製品(C)を投与した群は、栄養状態の回復が遅れた。この(C)に比べ試験液(B)は有効であることが認められたが、本発明品である(A)と比較しては劣る結果であった。さらに、血液中のミネラルを測定した結果、主要ミネラルのナトリウムやカリウム、さらに亜鉛や銅などの微量元素の代表である鉄についても実施例1が高値であり、投与されたミネラルの体外損失を防止する効果が認められた。したがって、血液中のヘモグロビンの高値とも考え合わせると鉄の上昇は貧血や褥瘡に対しても有効である。

[0037] 他方、低栄養では腸管の上皮の保全をはかることが難しく、したがって栄養素の吸収不全に陥る。今回の実験では実施例1(A)で腸管上皮の総たんぱく質が高値に保たれておりさらに腸管の機能的指標であるDAO活性は極めて高値であった。これは、添加したグルタミン酸ナトリウムが吸収低下の防止効果を示した結果と考えられる。総合的な判定として、本発明の総合経腸栄養組成物は低栄養状態からの回復に非常に有効であることが証明された。

[0038] [表7]

	血液						腸管上皮細胞	
	総たんぱく g/dL	アルブミン g/dL	ナトリウム mmol/L	カリウム mmol/L	鉄 mg/dL	ヘモグロビン g/dL	総たんぱく mg/g	DAO U/g
実施例1(A)	5.9±0.5	2.8±0.2	145.2±3.8	6.5±0.9	92.4±30.7	14.1±0.4	137.0±4.5	2.01±0.16
試験液(B)	5.7±0.4	2.6±0.1	141.2±2.3	6.0±0.7	79.0±22.6	13.2±0.4	127.8±3.1	1.63±0.16
市販経腸栄養製品(C)	5.5±0.3	2.4±0.2	139.0±2.0	5.9±0.5	72.3±15.1	12.1±0.3	119.5±2.8	1.33±0.14

[0039] なお、実施例2および3においても同様な実験を行ったが、同様な効果が認められ

た。

産業上の利用可能性

[0040] 本発明の総合経腸栄養組成物は、含有されるグルタミン酸や5'－ヌクレオチドの添加による吸収低下の防止効果によって、たんぱく質・エネルギー低栄養(PEM)のヒトの治療あるいは予防のために優れた効果を奏し、栄養指標である血清アルブミン値の改善、褥瘡の改善、血中で低下したナトリウムやカリウム量の改善、ヘモグロビン値の改善、ヘマトクリット値の改善、血清中の鉄や亜鉛などの微量元素量の増加を促す。したがって、本発明の組成物、特に低アルブミン血症の治療あるいは予防のため、褥瘡あるいは創傷の治療、予防のために用いることができる。さらに、本発明の組成物は高濃度のナトリウムを含有するので、低ナトリウム血症の治療あるいは予防のために有用である。さらに、本発明の組成物は高濃度の亜鉛を含有するので、亜鉛欠乏状態の患者の治療あるいは予防のために用いられる。

請求の範囲

- [1] たんぱく質、糖質、脂肪、ミネラル、ビタミンを含有する総合経腸栄養組成物であつて、該組成物100kcal当りナトリウムを165mg以上含有し、グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5' -ヌクレオチド又はそれらの塩から選ばれる少なくとも一種を含むことを特徴とし、消化管の器質的障害を有しないヒトに使用する総合経腸栄養組成物。
- [2] たんぱく質が、乳たんぱく質又は植物性たんぱく質の少なくとも一種以上を含有する請求項1に記載の総合経腸栄養組成物。
- [3] 該組成物100kcal当り、たんぱく質含量が4.0g以上である請求項2に記載の総合経腸栄養組成物。
- [4] 該組成物100kcal当り、たんぱく質含量が5.0g以上である請求項3に記載の総合経腸栄養組成物。
- [5] 該組成物100kcal当り、銅含量が0.15mg以下、亜鉛／銅の質量比が10／1～25／1、ビタミンB1含量が0.30mg以上、及びビタミンB2含量が0.25mg以上である請求項1に記載の総合経腸栄養組成物。
- [6] 該組成物100kcal当り、亜鉛含量が1.5mg以上、銅含量が0.075～0.15mgである請求項1～5のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [7] 該組成物100kcal当り、亜鉛含量が1.5～3.0mg、銅含量が0.075～0.15mg、ナトリウム含量が165～385mg、ビタミンB1含量が0.4～2.0mg、ビタミンB2含量が0.25～2.0mg、亜鉛／銅の質量比が10／1～20／1である請求項1～6のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [8] 亜鉛／銅の質量比が13／1～20／1である請求項1～7のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [9] 亜鉛／銅の質量比が15／1～18／1である請求項1～8のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [10] 該組成物100kcal当り、亜鉛含量が1.8～3.0mg、銅含量が0.09～0.12mg、ナトリウム含量が185～385mgである請求項1～9のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。

- [11] 該組成物100kcal当り、ビタミンB6含量が0.3～2.0mg、ビオチン含量が1.0～10 μ gである請求項1～10のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [12] 該組成物100kcal当り、ビタミンB12含量が0.20～0.70 μ g、葉酸含量が20～80 μ g、 β -カロチン含量が100～450 μ g、ビタミンC含量が10～70mgである請求項1～11のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [13] 該組成物100kcal当り、セレン含量が4.5～18 μ gである請求項1～12のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [14] 動物性たんぱく質と植物性たんぱく質の質量比が4:1～1:4である請求項1～13のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [15] たんぱく質としてグルタミンペプチドと、大豆たんぱく質あるいはその加水分解物を含有する請求項1～14のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [16] 該組成物100kcal当り、たんぱく質中の総グルタミンが少なくとも0.6gである請求項15に記載の総合経腸栄養組成物。
- [17] グルタミンペプチドと、大豆たんぱく質あるいはその加水分解物の比率が4:1～1:4である請求項15または16項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [18] 脂肪源として中鎖脂肪酸油を少なくとも脂肪中35質量%含有し、かつ脂肪中の ω 3系脂肪酸と ω 6系脂肪酸の質量比が1:10～1:1である請求項1～17のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [19] 中鎖脂肪酸トリグリセリドが脂肪中40～65質量%で、かつ脂肪中の ω 3系脂肪酸と ω 6系脂肪酸の質量比が1:4～1:1である請求項18に記載の総合経腸栄養組成物。
- [20] グルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド、5'-ヌクレオチド又はそれらの塩の総量が遊離のグルタミン酸、グルタミン酸を含むジペプチド若しくはトリペプチド又は5'-ヌクレオチドとして0.05～2.0質量%である請求項1～19のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [21] 消化管の器質的障害を有しないヒトにおける低栄養状態を予防、改善する請求項1～20のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [22] 消化管の器質的障害を有しないヒトにおける低アルブミン血症を予防、改善する請

求項1～20のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。

- [23] 消化管の器質的障害を有しないヒトにおける体内ミネラルバランス異常を予防、改善する請求項1～20のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [24] 消化管の器質的障害を有しないヒトにおける貧血を予防、改善する請求項1～20のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [25] 消化管の器質的傷害を有しないが、腸管上皮細胞のジアミンオキシダーゼ(DAO)活性の低下したヒトに使用する請求項1～24のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
- [26] 組成物が液状である請求項1～25のいずれか1項に記載の総合経腸栄養組成物。
。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/064056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K38/00(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/23(2006.01)i, A61K31/70(2006.01)i, A61K33/00(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i, A61P7/06(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)

A61K38/00, A61K9/08, A61K31/23, A61K31/70, A61K33/00, A61P3/02, A61P3/12, A61P7/06

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), Cplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-091485 A (TERUMO CORP.), 25 March, 2004 (25.03.04), Full text; particularly, Par. Nos. [0009], [0005] (Family: none)	1-6, 8-26 7
Y A	WO 2006/001492 A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 05 January, 2006 (05.01.06), Full text & EP 1767201 A1	1-6, 8-26 7
Y A	WO 2006/030980 A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 23 March, 2006 (23.03.06), Full text & EP 1806134 A1	1-6, 8-26 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
31 October, 2007 (31.10.07)

Date of mailing of the international search report
13 November, 2007 (13.11.07)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/064056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-041006 A (MEIJI MILK PROD CO., LTD.), 12 February, 2004 (12.02.04), Full text (Family: none)	1-26
A	JP 2002-510317 A (ABBOTT LAB), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text & WO 99/01044 A1 & US 5922766 A & NO 200000010 A & EP 994657 A1 & MX 9911693 A1	1-26
A	JP 2004-051494 A (NIPPON OILS & FATS CO., LTD.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text (Family: none)	1-26
A	JP 04-152861 A (SNOW BRAND MILK PROD CO., LTD.), 26 May, 1992 (26.05.92), Full text (Family: none)	1-26

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. A61K38/00 (2006.01)i, A61K9/08 (2006.01)i, A61K31/23 (2006.01)i, A61K31/70 (2006.01)i, A61K33/00 (2006.01)i, A61P3/02 (2006.01)i, A61P3/12 (2006.01)i, A61P7/06 (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 (I P C))			
Int.Cl. A61K38/00, A61K9/08, A61K31/23, A61K31/70, A61K33/00, A61P3/02, A61P3/12, A61P7/06			
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), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (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	
Y A	JP 2004-091485 A (TERUMO CORP) 2004.03.25, 全文、特に【0009】【0005】参照 (ファミリーなし)	1-6, 8-26 7	
Y A	WO 2006/001492 A1 (AJINOMOTO CO INC) 2006.01.05, 全文 & EP 1767201 A1	1-6, 8-26 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 31.10.2007		国際調査報告の発送日 13.11.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / 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) 高岡 裕美	4C 9737
		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
Y A	WO 2006/030980 A1 (AJINOMOTO CO INC) 2006.03.23, 全文 & EP 1806134 A1	1-6, 8-26 7
A	JP 2004-041006 A (MEIJI MILK PROD CO LTD) 2004.02.12, 全文 (ファミリーなし)	1-26
A	JP 2002-510317 A (ABBOTT LAB) 2002.04.02, 全文 & WO 99/01044 A1 & US 5922766 A & NO 2000000010 A & EP 994657 A1 & MX 9911693 A1	1-26
A	JP 2004-051494 A (NIPPON OILS & FATS CO LTD) 2004.02.19, 全文 (ファミリーなし)	1-26
A	JP 04-152861 A (SNOW BRAND MILK PROD CO LTD) 1992.05.26, 全文 (ファミリーなし)	1-26