世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6
A61K 31/66, 31/195, 38/01, 38/16, 38/40, 35/78, 31/23, 31/20, 31/70, 33/00

A1

(11) 国際公開番号 WO00/09138

(43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)

(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04336

(22) 国際出願日 1999年8月11日(11.08.99)

(30) 優先権データ
特願平10/228342 1998年8月12日(12.08.98) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
森永乳業株式会社
(MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD.)[JP/JP]
〒108-0014 東京都港区芝5丁目33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）
井上成彰(INOUE, Nariaki)[JP/JP]
〒134-0088 東京都江戸川区西葛西2-4-15-1002 Tokyo, (JP)
早澤宏紀(HAYASAWA, Hirotoshi)[JP/JP]
高瀬光徳(TAKASE, Mitsunori)[JP/JP]
清水隆司(SHIMIZU, Takashi)[JP/JP]
(74) 代理人
弁理士 西澤利夫(NISHIZAWA, Toshio)
〒150-0042 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階
Tokyo, (JP)

(81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: NUTRITIONAL COMPOSITIONS FOR PREVENTING OR TREATING HYPERLIPOPROTEINEMIA

(54)発明の名称 高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物

(57) Abstract

Nutritional compositions for preventing or treating hyperlipoproteinemia which contain one or more nitrogen sources selected from the group consisting of proteins, protein hydrolyzates, peptides and amino acids, lipids, carbohydrates, vitamins and minerals, wherein the lipids comprise a) or b) as defined below: a) phospholipids amounting to at least 5.0 % (by weight) of the total solid content; or b) phospholipids amounting to at least 5.0 % (by weight) of the total solid content and fats amounting to not more than 7.0 % [by weight, excluding 0 % (by weight)] of the total solid content. These compositions can supply sufficient energy while causing neither deficiency in essential fatty acids nor undesirable increase in fats in the blood, which makes them useful in preventing or treating I-type and V-type hyperlipoproteinemia (hyperlipemia).

(57)要約

この発明は、タンパク質、タンパク質加水分解物、ペプチドおよびアミノ酸からなる群より選択される１種または２種以上の窒素源、脂質、炭水化物、ビタミン類、並びにミネラル類を含有する栄養組成物であって、脂質が次のａ）またはｂ）、

ａ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、

ｂ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、および全固形分含量の 7.0%（重量）未満［ただし、0%（重量）を除く］の油脂、

である高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物を提供する。この栄養組成物は、必須脂肪酸の欠乏がなく、また血中の望ましくない脂肪を増加させることなく、十分なエネルギーを供給することができ、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症（高脂血症）の予防または治療に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボズニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TZ タンザニア
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物

技術分野

この出願は、リポタンパク質リパーゼ（lipoprotein lipase：以下、LPL と略記する。）欠損症、高キロミクロン血症（Ｉ型高リポタンパク血症またはビュルガー・グリュッツ症候群とも呼ばれている。）およびＶ型高リポタンパク血症（高脂血症）等の高リポタンパク血症の予防または治療に有効な栄養組成物に関するものである。

背景技術

近年、血中の脂質が増加する疾患が増加している。これらの疾患としては、次のものが知られている。

高キロミクロン血症は、早朝空腹時に血漿中にキロミクロンが認められ、血漿は乳濁する症状を呈し、LPL の欠損または活性の低下、リポタンパク粒子を構成するタンパク質成分の一つであるアポＣ－Ⅱの欠損が病因とされている。

一方、高脂血症は、従来はトリグリセリド濃度が増加して血清が白濁した病態をさしていたが、現在では高リポタンパク血症と同義語として認識されている。何故ならば、この高脂血症は、血清中の脂質成分であるコレステロール、トリグリセリドまたはリン脂質のいずれか一成分以上が増加した病態であり、血清脂質成分はタンパク質（アポタンパク質）と結合したリポタンパク質として血中に存在しているからである。

高リポタンパク血症は、血清リポタンパク質の増加を示す病態である。血清リポタンパク質は、キロミクロン、超低比重リポタンパク質（very low density lipoprotein：以下、VLDL と記載する。）、低比重リポタンパク質（low density lipoprotein ：以下、LDL と記載する。）、高比重リポタンパク質（high density lipoprotein：以下、HDL と記載する。）に分類され、その他異常なリポタンパク

質としてβ－VLDLがある。

高リポタンパク血症は、増加しているリポタンパク質の種類（以下の記載におけるカッコ内の表示。）により、Ⅰ型（キロミクロン）、Ⅱａ型（LDL）、Ⅱｂ型（LDL および VLDL）、Ⅲ型（β－VLDL）、Ⅳ型（VLDL）、およびⅤ型（キロミクロンおよび VLDL）の６種類の現象型に分類されている。原疾患に基づく二次性の疾患および体質（遺伝）に基づく本態性の疾患があり、現象型により、黄色腫、動脈硬化症、腹痛、膵炎等を併発する（以上、後藤稠ら編、「最新医学大辞典」、第２版、第 521 ページ、第 533 ページおよび第 566 ページ、医歯薬出版、1996 年による。）。なお、以下の説明においては、従来技術文献の引用部分を除き、高リポタンパク血症と記載する。

従来より、Ⅰ型およびⅤ型高リポタンパク血症患者に対する食餌療法として、キロミクロン中のトリグリセリドを減少させる低脂肪栄養法が採用されていた。低脂肪栄養法により、食餌由来の外因性脂質の摂取量が減少するので、患者の血中キロミクロン形成が減少し、血清トリグリセリドが低下する。しかしながら、必須脂肪酸供給の目的から、ｎ－６およびｎ－３系列の脂肪酸を含有するトリグリセリドの食用油脂を含有する食品を患者に摂取させた場合、血清トリグリセリド値の顕著な上昇が認められるので、通常これらの長鎖脂肪酸トリグリセリドの食餌制限が、食餌療法として採用されていた。

従って、従来のⅠ型およびⅤ型高リポタンパク血症患者に対する食餌療法では、脂質の栄養学的役割の一つである生体組織への必須脂肪酸の供給が十分なされなかった。また、数週間以上低脂肪酸栄養を継続した患者において、血清中の必須脂肪酸の割合が低下することが認められていた。

一方、近年、各種疾患の予防または治療効果を有する栄養組成物が多数開発されているが、栄養組成物を構成する脂質に特長がある従来技術としては次のものが知られている。

a) 有機リン酸系化合物を、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキ

サエン酸等のエイコサポリエン酸に配合した組成物（特開昭 59-219396 号公報）。

b) 通常の油脂含量の組成物に、卵黄レシチンを総重量の 3.5%以上含有させたコレステロール低下または上昇抑制組成物（特開昭 60-97916 号公報）。

c) エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、およびそれらの組合わせからなる群から選択される第一群の成分、ジーγーホモリノレン酸、シスリノレン酸、γーリノレン酸、およびそれらの組合わせからなる群から選択される第二群の成分からなり、第一群の成分と第二群の成分とが３：１～１：３の割合で配合された血中コレステロールおよびトリグリセリドのレベルを低下させる組成物（特開昭 60-115522 公報）。

d) エイコサポリエン酸およびその誘導体から選択される少なくとも１種のエイコサポリエン酸類を含有する乳剤であり、動脈硬化性疾患、血栓性疾患に有効である組成物（特開昭 60-123414 号公報）。

e) αーリノレン酸のエステルを有効成分として含有する抗動脈硬化症剤（特開昭 60-222318 号公報）。

f) γーリノレン酸のエステルを有効成分として含有する脂肪輸液剤であって、動脈硬化、心筋梗塞、脳血栓、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症、高脂血症、糖尿病等の予防または治療に有効な組成物（特開昭 60-222419 号公報）。

g) 5, 9, 12ーシスーオクタデカトリエン酸を含む精製松実油 20～80 重量%、γーリノレン酸、エイコサペンタエン酸およびドコサヘキサエン酸から選択される１種以上を含む油 10～75 重量%、並びにその他の油溶性生理活性成分 0.01～50 重量%を含有する栄養組成物であって、循環器系、神経系および消化器系の心身の生理活性効果を有する組成物（特開昭 61-58536 号公報）。

h) 糖質、タンパク質またはその分解物、脂質、ミネラルおよびビタミンからなり、脂質として高度不飽和脂肪酸を含有し、O/W 型乳化物である経管栄養組成物であって、高度不飽和脂肪酸の薬理作用による病態改善効果を有する組成物（特開昭 61-58560 号公報および特公平 7-48991 号公報）。

i) レシチンを含み、かつエイコサペンタエン酸、ドコサエン酸、それらのエス

テルの少なくとも一つを含有する油脂を含み、血管性、動脈硬化性および血栓性疾患の予防並びに処置のための組成物（特開昭 61-112020 号公報）。

j) パルミトオレイン酸、γ－リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、レシチン、ビタミンE、およびオクタコサノールの７種の活性脂質中、５種またはそれ以上を含有する栄養食品であって、血管障害の予防または治療に有効な食品（特開昭 62-224258 号公報）。

k) 血清コレステロール濃度の調節を行うのに十分な量の少なくとも１種のリン脂質を局所投与することを特徴とする哺乳動物の血清コレステロール濃度の調節方法（特表平 6-5501245 号公報）。

l) 糖質、タンパク質、その分解物またはアミノ酸、脂質、ミネラルおよびビタミンからなる栄養組成物であって、糖質およびタンパク質、その分解物またはアミノ酸が多量成分を占め、脂質は、その脂肪酸組成中に多価不飽和脂肪酸を２～40 重量%含有する油脂と、アセトン不溶物を 60 重量%以上含有しているホスファチジルコリンを少なくとも 10 重量%およびホスファチジルエタノールアミンを５重量%以上含有するレシチンを油溶成分 100 重量部当り 0.1～30 重量部含有する栄養組成物であり、血清脂質の改善作用および血小板凝集の抑制作用を有する組成物（日本特許第 2537645 号）。

また、液化ガスと超臨界液体による脂質およびその他の天然物の抽出と分画についても総説があり（油化学、第 31 巻、第７号、第 411～413 ページ、1982 年）、各種のリン脂質および中性脂肪を含む動植物レシチンを溶剤で処理し、中性脂肪が除去された高純度レシチンを得る方法、または特定のリン脂質を分画する方法において、液化ガス（例えば、液化炭酸等。）を用いて脱溶剤および乾燥するレシチンの精製方法も知られている（特開昭 60-94987 号公報）。

前記従来技術の説明から明らかなとおり、例えば、卵黄レシチンを使用した血中コレステロールの低下または上昇抑制作用を有する組成物（特開昭 60-97916 号公報）等、多価不飽和脂肪酸および／またはレシチン等のリン脂質の生理的活性を利用して血中脂質の改善を図ることを目的とした各種栄養組成物は知られて

いる。しかしながら、これらの組成物は、多価不飽和脂肪酸および／またはリン脂質を利用して生体内で生成する内因性のリポタンパク質中のコレステロールおよび／またはトリグリセリドの低下および／または上昇の抑制を目的としたものであり、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症における外因性脂質、いわゆる食事由来の長鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取によるキロミクロンの上昇が原因である病態の場合には、多価不飽和脂肪酸および／またはリン脂質はそれらが内因性脂質に対して作用しているのと同様の効果は期待できない。

Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症の予防または治療のためには、前記のとおりの外因性（すなわち、食餌由来）の長鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取を厳格に制限することが有効である。しかしながら、患者が必須脂肪酸の供給源となる長鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取を制限された場合には、数週間程度で必須脂肪酸欠乏の状態に陥る。

このような理由から、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症の予防または治療に有効な栄養組成物は知られておらず、有効な栄養組成物が待望されていた。

この発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症の予防または治療に有効な栄養組成物を提供することを課題としている。

発明の開示

この発明の発明者らは、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症患者の治療に有効な栄養組成物について鋭意研究を行った結果、これらの患者においては、油脂の摂取により、血中キロミクロン中にトリグリセリド型の必須脂肪酸が存在しているにもかかわらず、組織への取り込みが障害されているために、組織中のｎ－６およびｎ－３系必須脂肪酸が減少した結果、必須脂肪酸欠乏の際に増加する血漿リン脂質画分中のｎ－９系脂肪酸である5, 8, 11－エイコサトリエン酸の割合が、健常人よりも有意に増加することを見出した。

また、発明者らは、Ｉ型およびＶ型高リポタンパク血症患者のリン脂質分解酵

素活性を測定した結果、健常人とほぼ同等の患者も存在することも見出し、実際に患者にリン脂質を摂取させた結果、血中リポタンパク質中に取り込まれたリン脂質に結合した必須脂肪酸が、リン脂質加水分解酵素の作用により遊離して組織に取り込まれ、血漿リン脂質画分の必須脂肪酸の割合が上昇し、前記エイコサトリエン酸が減少し、必須脂肪酸欠乏状態が改善されることを見出した。

これらの新規な発見から、発明者らは、Ⅰ型およびⅤ型高リポタンパク血症患者の食餌療法にリン脂質、またはリン脂質および特定量の油脂を摂取させることが有効であることを科学的に確認し、この発明の栄養組成物を完成した。

従って、この発明におけるリン脂質の役割は、Ⅰ型およびⅤ型高リポタンパク血症患者に対する特異的な生体への必須脂肪酸の取り込みを促進させることであり、従来技術とはその生理作用の点で全く異なっている。

すなわち、この発明は、前記の課題を解決するための発明として、タンパク質、タンパク質加水分解物、ペプチドおよびアミノ酸からなる群より選択される１種または２種以上の窒素源、脂質、炭水化物、ビタミン類、並びにミネラル類を含有する栄養組成物であって、脂質が次のａ）またはｂ）、

ａ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、

ｂ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、および全固形分含量の 7.0%（重量）未満［ただし、０%（重量）を除く］の油脂、

である高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物を提供する。

また、この発明の栄養組成物においては、油脂含量が、全固形分含量の 0.1～2.0%（重量）であること、およびリン脂質が、少なくとも 80%（重量。以下、特に断りのない限り同じ。）の純度であることを望ましい態様としてもいる。

発明を実施するための最良の形態

この発明の栄養組成物に使用する脂質は、

ａ）全固形分含量の少なくとも 5.0%、望ましくは 7.0～15.0%のリン脂質、

ｂ）全固形分含量の少なくとも 5.0%、望ましくは 7.0～15.0%、のリン脂質、

および全固形分含量の 7.0%未満、望ましくは 0.1～2.0%の油脂、のいずれかからなっている。また、前記いずれの場合においても、リン脂質は、望ましくは 80%以上の純度を有している。

油脂としては、通常食用に供せられている大豆油、サフラワー油、いわゆるラウリン酸系油脂と呼ばれている天然のヤシ油、パーム核油等を例示することができる。その他、中鎖脂肪酸とグリセリンとのエステル反応により製造される中鎖脂肪酸トリグリセリド（medium chain triglyceride : MCT）も使用することができる。

患者が LPL 活性を有する場合は、油脂を前記量で含む組成物を投与することができるが、患者に LPL 活性がない場合には、リン脂質のみの組成物またはリン脂質と中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する組成物を投与する。

中鎖脂肪酸トリグリセリドの消化、吸収機構は、長鎖脂肪酸トリグリセリドとは異なっているので[ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン(New England Journal of Medicine)、第 280 巻、第 1045 ページ、1969 年]、LPL 活性がない患者に投与する栄養組成物に使用することができる。

これらの脂質の１種または２種以上の混合物を、後記する試験例から明らかなとおり、全固形分含量の 7.0%未満、望ましくは 0.1～2.0%の割合で、後記するリン脂質とともに配合する。なお、これらの脂質の配合量は、投与する患者の年齢、症状等により適宜に調整することができる。

この発明の栄養組成物に使用するリン脂質は、大豆リン脂質、卵黄リン脂質、魚油由来の海産リン脂質、ナタネ油由来のリン脂質等を例示することができるが、工業的規模で大量に生産されている卵黄レシチンまたは大豆レシチンが望ましい。卵黄レシチンには、約 30%のリン脂質を含む卵黄油、70%、100%のリン脂質を含む製品もあるが、可及的にリン脂質含量の高い製品が望ましい。

また、大豆レシチンは、大豆油の精製における脱ガム工程で生成する水和物を分離し、脱色して製造されるペースト状の製品（リン脂質含量 62～68%）、リ

ン脂質含量を 95%以上に高めた粉末状の製品等が市販されているが、卵黄レシチンと同様に可及的にリン脂質含量の高い製品が望ましい。

これらのリン脂質を、後記試験例から明らかなとおり、全固形分含量の少なくとも 5.0%、望ましくは 7.0～15.0%配合する。なお、リン脂質を配合する量は、投与する患者の年齢、症状等により適宜に調整することができる。

この発明の栄養組成物に使用する窒素源は、各種動植物由来の可食性タンパク質、このタンパク質の加水分解物、ペプチドおよびアミノ酸からなる群より選択される１種または２種以上からなっている。具体的には次のとおりである。

各種動植物由来の可食性タンパク質としては、市販のカゼイン、乳清タンパク質、大豆タンパク質、卵タンパク質等を例示することができ、アミノ酸としては脂肪族アミノ酸、含硫アミノ酸、芳香族アミノ酸、オキシアミノ酸等の酸性アミノ酸、中性アミノ酸および塩基性アミノ酸を例示することができる。

タンパク質加水分解物としては、前記各種タンパク質を酸または酵素により加水分解したものであり、苦味のない点、抗原性のない点等から、例えば、日本特許第 1,003,417 号の方法により製造した加水分解物を例示することができる。この特許発明の実施例１によれば、次のとおり加水分解物を製造することができる。

市販カゼイン（メルク社製）1 kg に水 9 kg を添加し、十分分散させ、２規定水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 7.0 に調整し、カゼインを完全に溶解し、約 10%のカゼイン溶液を調製し、85℃で 15 分間殺菌し、50℃に冷却する。このカゼイン溶液に、ラクトバシラス・ヘルベティカスの粉末破壊物（20,000 活性単位／g）、局方パンクレアチン（アマノ製薬社製。25,000 活性単位／g）およびアマノＡ（アマノ製薬社製。80,000 活性単位／g）をタンパク質１ｇ当たり各 1,000 活性単位添加し、50℃で 24 時間保持してカゼインを加水分解し、85℃で 15 分間加熱して酵素を失活させ、のち冷却し、約 9.5 リットルのカゼイン分解液を得る。

また、ペプチドは、前記タンパク質加水分解物から分子量により分画した画分等を例示することができる。例えば、特開昭 59-76022 号公報記載の発明により、次のとおり製造することができる。

乾燥卵白（タンパク質含量 82%）50 g を水 1 kg に溶解し、塩酸を添加して pH を 1 に調整し、モルシン（藤沢薬品社製）およびサンプローゼ（阪急共栄物産社製）各 1 g を添加し、pH を 3 に維持しながら 40℃で 24 時間加水分解し、のち 100℃で 10 分間加熱して酵素を失活させ、3,000 rpm で 10 分間遠心分離して不溶物を除去し、上澄液を凍結乾燥する。得られるペプチドは平均分子量が 340 であり、分子量 700 以下のペプチドが全体の 88%以上を占めている。

この発明の栄養組成物に使用する炭水化物としては、市販の乳糖、ショ糖、グルコース、マルトース、デキストリン、果糖、ガラクトース等を例示することができる。

この発明の栄養組成物に使用するビタミン類としては、ビタミン B_1、ビタミン B_2、ビタミン B_6、ビタミン B_{12}、ビタミンC、パントテン酸、ナイアシン、ビオチン、葉酸等の水溶性ビタミン、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK等の油溶性ビタミンであり、いずれも市販品を使用することができ、これらの中から必要に応じて全部または数種を適宜配合する。

この発明の栄養組成物に使用するミネラル類としては、市販のカルシウム、ナトリウム、リン、塩素、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素等を例示することができ、これらの中から必要に応じて全部または数種を適宜配合する。

この発明の栄養組成物は、前記各成分を適宜配合して製造するが、製造方法は公知の方法であり、後記実施例に例示するとおりである。

次に、試験例を示して、この発明の栄養組成物について、その作用効果をさらに詳しく説明する。

試験例１

この試験は、この発明の栄養組成物に使用する脂質の種類を調べるために行った。

１）試料の調製

表１に示す組成のとおり、脂質の種類のみを変更した２種類の試験食１および試験食２を実施例１と同一の方法により調製した。試験食１は、長鎖脂肪酸トリグリセリドで構成される大豆油（日本油脂社製）を配合したので、必須脂肪酸であるリノール酸およびα－リノレン酸をそれぞれ試験食 100 g 当たり 4.9 g および 0.7 g 含有している。

試験食２は、大豆油の代りに大豆リン脂質（ドイツのルーカスマイヤー社製）を配合し、その脂質組成は、表２に示すとおりであり、各種リン脂質が主な構成物となっているが、長鎖脂肪酸トリグリセリドを 9.7%含有している。なお、表１に示すとおり、試験食２のリノール酸およびα－リノレン酸の含量は、試験食１よりも少なく、100 g 当たり各々 2.0 g および 0.3 g である。

試験食３は脂質を全く配合していないので、炭水化物の添加量を増加して調整したことを除き、実施例１と同一の方法により調製した。

２）試験方法

Ｉ型高リポタンパク血症の 25 歳の男性患者に試験食１、試験食２および試験食３を、それぞれ２週間、１回 130 g、１日３回摂取させた。各試験食の摂取期間終了後、患者から採血し、血中トリグリセリドをトリグリセリドＥテスト（和光純薬工業社製）により測定した。また、血液を 3,000 rpm で 15 分間遠心分離し、得られた血漿から、クロロホルムおよびメタノールを用いた脂質抽出の常法に従って総脂質を抽出し、シリカゲルカラムによりリン脂質を分画した。リン脂質画分を三フッ化ホウ素メタノール溶液を用いてメチル化し、キャピラリーカラムを接続したガスクロマトグラフ装置（ヒューレット・パッカード社製）により脂肪酸組成を測定した。

３）試験結果

この試験の結果は表３に示すとおりである。試験食１を２週間摂取した後の血

中トリグリセリドは 2,930 mg/dl であり、臨床症状として、腹痛、発疹性黄色腫、網膜脂血症を呈した。しかしながら、長鎖脂肪酸トリグリセリドをほとんど含有していない試験食２および試験食３の摂取期間終了時点の血中トリグリセリドは、それぞれ 859 mg/dl および 402 mg/dl まで顕著に低下し、前記臨床症状が明らかに消失した。

一方、血漿リン脂質の脂肪酸分析を常法により行った結果、試験食１および試験食３ではエイコサトリエン酸の割合が 7.0%および 7.9%と高値を示し、ホールマンら［アメリカン・ジャーナル・オブ・クリニカル・ニュートリション(American Journal of Clinical Nutrition)、第 32 巻、第 2390～2399 ページ、1979 年］が報告している必須脂肪酸指標（エイコサトリエン酸／アラキドン酸比）は 1.33 および 1.88 であり、ホールマンらが規定している健常人で 0.2 未満という値を大きく上回り、必須脂肪酸欠乏状態に陥っていることが判明した。

これは、食餌中から摂取した長鎖脂肪酸トリグリセリドが消化吸収され、キロミクロン中のトリグリセリドを形成した後、LPL 活性が低下しているために、遊離した脂肪酸が組織中へ取り込まれないためであると推定された。これに対して、大豆リン脂質を脂質源とした試験食２を摂取した場合には、血中トリグリセリドの上昇もなく、必須脂肪酸指標も 0.03 と正常範囲であった。これは、消化吸収されたリン脂質の大部分がそのまま血中に移行し、リン脂質分解酵素の作用により、その構成脂肪酸が加水分解され、組織へ運ばれたためであると推察された。従って、この症例においては、必須脂肪酸の摂取量が十分である場合であっても、摂取する形態が長鎖脂肪酸トリグリセリドの場合は、LPL 活性が低いために、キロミクロン中のトリグリセリドを構成する脂肪酸が組織に取込まれないことが判明した。

以上の結果から、長鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取を低減し、必須脂肪酸の供給源をリン脂質とすることにより、臨床症状および必須脂肪酸欠乏状態の改善に有効であることが立証された。

表１

成　　分	試験食１	試験食２	試験食３
タンパク質(%)	17.0	17.0	17.0
大豆油(%)	10.0	—	—
大豆リン脂質(%)	—	10.0	—
炭水化物(%)	69.5	69.5	79.5
ビタミン類(%)	1.0	1.0	1.0
ミネラル類(%)	2.5	2.5	2.5
合　　計	100.0	100.0	100.0
リノール酸(%)	4.9	2.0	—
α－リノレン酸(%)	0.7	0.3	—

表２

成　　分	含有量(%)
ホスファチジルコリン	28.5
ホスファチジルエタノールアミン	27.2
ホスファチジルイノシトール	19.5
ホスファチジン酸	9.7
リゾホスファチジルコリン	5.4
トリグリセリド	9.7

表３

測　定　項　目	試験食１	試験食２	試験食３
血中トリグリセリド(mg/dl)	2930	859	402
血漿リン脂質脂肪酸(%)			
パルミチン酸	29.3	27.2	30.4
パルミトオレイン酸	3.2	0.5	3.5
ステアリン酸	10.2	12.9	10.1
オレイン酸	22.6	8.2	23.6
リノール酸	8.4	20.2	7.1
α－リノレン酸	0.0	0.3	0.0
エイコサトリエン酸	7.0	0.3	7.9
ジホモ－γ－リノレン酸	3.3	5.4	2.1
アラキドン酸	5.3	8.9	4.2
エイコサペンタエン酸	0.2	0.7	0.1
ドコサヘキサエン酸	2.0	4.4	1.2
必須脂肪酸指標*	1.33	0.03	1.88

＊：必須脂肪酸指標＝エイコサペンタエン酸／アラキドン酸（血漿リン脂質中）

試験例２

この試験は、高リポタンパク血症患者に対する油脂の摂取量の影響を調べるために行った。

１）試料の調製

表４に示す組成のとおり、大豆油（日本油脂社製）の添加量を変更した４種類の試験食１から試験食４、および試験食３の大豆油部分をＭＣＴ（太陽油脂社製）に置換した試験食５を実施例１と同一の方法により調製した。大豆油とＭＣＴを構成する脂肪酸の割合は表５に示すとおりである。なお、各試験食の油脂量の相違は炭水化物で調整した。

２）試験方法

LPL 活性が著しく低く、試験食開始前の血中トリグリセリドが 3,540 mg/dl であり、臨床症状として膵炎、黄色腫および網膜脂血症を呈している 16 歳男性の高リポタンパク血症患者に、油脂添加量の異なる試験食１から試験食４を各２週間、１回 100ｇを１日３回摂取させた。試験食は粉末状であるが、患者の体調等

により適宜水を添加して液状にして摂取させた。血中トリグリセリドは、試験例１と同一の方法により測定した。

３）試験結果

この試験の結果は表６に示すとおりである。試験前に 3,540 mg/dl であった血中トリグリセリドは、試験食１の摂取終了時点で、420 mg/dl まで低下し、臨床症状（膵炎、黄色腫、および網膜脂血症）が明らかに消失した。試験食２の摂取終了時点では、試験食１よりは血中トリグリセリドがやや高い値を示したが、臨床症状は全く認められなかった。試験食３の摂取終了時点では、臨床症状は全く認められなかったが、血中トリグリセリドが 1,010 mg/dl と高値を示した。

Ｉ型高リポタンパク血症患者の場合、村勢（臨床栄養、第７８巻、第４号、第367～373 ページ、1991 年）によれば、血中トリグリセリドを 1,000 mg/dl 以下に維持することにより膵炎が消失し、これには１日の脂肪摂取量を 30 g 以下に制限することが有効であると報告しているが、この試験例２では１日当りの油脂摂取量が 21.0 g であり、既に、血中トリグリセリドが 1,000 mg/dl を上回っており、血中トリグリセリドがこの値以上になった場合には膵炎を発症する可能性があると推定された。

また、この被験患者と同年齢である 16 歳健常男子の１日当たり脂肪摂取量は、76～92 g（厚生省保険医療局健康増進栄養課監修、「第五次日本人の栄養所要量」、第８～９ページ、第一出版、1994 年）であるが、これよりかなり油脂摂取量の少ない試験食４を摂取した場合にも、血中トリグリセリドが 3,011 mg/dl まで上昇し、臨床症状として膵炎および黄色腫が認められた。

一方、試験食５は、試験食３の大豆油と同量の MCT を配合したが、血中トリグリセリドは 510 mg/dl で、大豆油を１日当たり 6.0 g 摂取した試験食２よりも、血中トリグリセリドを低く維持し得ることが判明した。

以上の結果から、血中トリグリセリドを約 1,000 mg/dl 以下に維持し、臨床症状である膵炎の発症を予防するためには、油脂の摂取量を１日当たり 21.0 g 未満にすることが有効であり、また、MCT の摂取は、血中トリグリセリドをほとんど上昇させないことが判明した。

LPL 欠損症、高キロミクロン血症、およびV型高リポタンパク血症の治療および予防を目的として食餌療法を行う場合には、他の食品からの脂質の摂取を厳格に制限する必要がある。食品成分表（例えば、香川芳子監修、「改定第７版　会社別・製品別市販食品成分表」、女子栄養大学出版部、1995 年）等を参考にして脂肪摂取量を調整するが、これにより摂取する食品の品種に偏りが生じ、脂質以外の他の栄養素の摂取量が栄養所要量を満たさなくなることが考えられる。そのため、全ての栄養素をバランス良く含有した栄養食品の摂取が食事の中心になり、１日の食事回数を３回とした場合に、栄養組成物として、１日に摂取可能な油脂量の１／３程度を含有する必要がある。

前記のとおり、１日当たりの油脂摂取量を 21.0 g 未満とすることにより効果が現れるとすれば、栄養組成物中の油脂含量としては、全固形分含量の 7.0%（重量）未満とすることが必須であり、摂取する油脂の割合が少ないほど血中トリグリセリドが低下するので、栄養組成物中の油脂含量が、0.1～2.0%の範囲であることが望ましい。

表４

成　　分	試験食１	試験食２	試験食３	試験食４	試験食５
タンパク質(%)	34.0	34.0	34.0	34.0	34.0
大豆油(%)	0.1	2.0	7.0	12.0	0.0
ＭＣＴ(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	7.0
炭水化物(%)	61.8	59.9	54.9	49.9	54.9
ビタミン類(%)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ミネラル類(%)	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
合計(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
１日油脂摂取量(g)	0.3	6.0	21.0	36.0	21.0

表５

脂　肪　酸	大豆油(%)	ＭＣＴ(%)
カプリル酸	－	76.4
カプリン酸	－	22.3
ラウリン酸	－	0.1
パルミチン酸	16.4	－
ステアリン酸	3.9	－
オレイン酸	7.9	－
リノール酸	59.9	－
α－リノレン酸	8.4	－
その他	3.5	1.2

表６

試験項目	試験前	試験食１	試験食２	試験食３	試験食４	試験食５
血中ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ(mg/dl)	3540	420	520	1010	3011	510
臨　床　症　状	膵炎 黄色腫 網膜脂血	なし	なし	なし	膵炎 黄色腫	なし

試験例３

この試験は、高リポタンパク血症患者におけるリン脂質摂取量の血中必須脂肪酸へ及ぼす影響を調べるために行った。

１）試料の調製

試験例１と同一の大豆リン脂質（ドイツのルーカスマイヤー社製）を使用し、表７に示す組成のとおり、配合量を変更した５種類の試験食１ないし試験食５を実施例１と同一の方法により調製した。なお、各試験食の大豆リン脂質量の相違を炭水化物で調整した。

２）試験方法

LPL 欠損のＩ型高リポタンパク血症患者（18 歳、男児）に、表７の組成の粉乳を１回 120 g、１日に３回を各試験食に対して３週間ずつ同様に摂取させ、各

試験食摂取終了時に血中トリグリセリドおよび血漿リン脂質中の脂肪酸組成を試験例１と同一の方法により測定した。

３）試験結果

この試験の結果は表８に示すとおりである。試験食１ないし試験食４の摂取終了後の血中トリグリセリドは、いずれも 800 mg/dl 未満であり臨床症状は認められなかったが、大豆リン脂質を試験食固形分当たり 20%含有する試験食５の摂取終了時点では、血中トリグリセリドが 1,124 mg/dl であり、膵炎発症の可能性のある 1,000 mg/dl を超えていた。

小腸から吸収されたリン脂質の大部分は、一度加水分解されてリゾリン脂質と遊離脂肪酸となり、小腸上皮細胞において再びリン脂質に再合成され、キロミクロンを形成するが、一部はトリグリセリドとして合成されることが知られており、このため本試験においても、血中トリグリセリドが上昇したものと推定された。

従って、本疾患においては、前記のとおり、長鎖脂肪酸トリグリセリドの摂取量を制限することはもちろんであるが、リン脂質の過剰摂取にも留意することが必要である。すなわち、市販のリン脂質製品の中でも、高純度のリン脂質を適用摂取することが、本疾患の予防および治療に対して有効である。そのため、使用するリン脂質は、アセトン可溶脂質である中性脂質を可及的に含まない純度 80%以上のものが望ましい。

また、試験食１の摂取終了時点での血漿リン脂質中の必須脂肪酸指標であるエイコサトリエン酸／アラキドン酸の比は 1.80 であり、前記のとおり、ホールマンらが報告している健常人の 0.2 未満の値を大きく上回り、必須脂肪酸欠乏状態であった。大豆リン脂質を固形分当たり５％含有する試験食２を摂取した場合、必須脂肪酸指標は 0.09 となり、必須脂肪酸欠乏状態が改善された。大豆リン脂質の配合量が多いほど、必須脂肪酸欠乏状態は改善されるので、血中トリグリセリドが 1,000 mg/dl を超えない大豆リン脂質配合量として、全固形物含量の 7.0～15.0%の範囲が望ましいことが判明した。

以上の結果から、LPL 欠損のＩ型高リポタンパク血症患者の血中必須脂肪酸状態の改善には、栄養組成物中の全固形物含量の少なくとも 5.0%、望ましくは 7.0%

～15.0%のリン脂質が有効であることが立証された。

表７

成　　分	試験食１	試験食２	試験食３	試験食４	試験食５
タンパク質(%)	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
大豆リン脂質(%)	1.0	5.0	7.0	15.0	20.0
炭水化物(%)	77.7	73.7	71.7	63.7	58.7
ビタミン類(%)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
ミネラル類(%)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
合　　計(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

表８

測　定　項　目	試験食１	試験食２	試験食３	試験食４	試験食５
血中ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ値(mg/dl)	430	450	512	720	1124
血漿リン脂質脂肪酸(%)					
パルミチン酸	30.3	28.2	27.7	26.0	25.4
ﾊﾟﾙﾐﾄｵﾚｲﾝ酸	6.2	2.1	1.7	0.9	0.3
ステアリン酸	10.2	12.9	10.1	9.5	10.1
オレイン酸	22.6	18.6	15.1	13.5	8.5
リノール酸	7.9	14.6	19.4	22.1	26.4
α－リノレン酸	0.1	0.3	0.4	0.5	0.8
ｴｲｺｻﾄﾘｴﾝ酸	7.2	0.5	0.4	0.2	0.1
ｼﾞﾎﾓｰｧｰﾘﾉﾚﾝ酸	2.1	3.9	5.1	6.5	8.1
アラキドン酸	4.0	5.7	6.5	8.0	8.5
ｴｲｺｻﾍﾟﾝﾀｴﾝ酸	0.2	0.5	0.8	0.9	1.0
ﾄﾞｺｻﾍｷｻｴﾝ酸	1.9	2.4	3.5	3.9	4.4
必須脂肪酸指標*	1.80	0.09	0.06	0.03	0.01

（＊）表３と同じ

次に実施例を示し、この発明の栄養組成物についてさらに詳細にかつ具体的に説明するが、この発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例１

市販カゼイン粉末（ニュージーランド・デイリーボード製）7.0 kg および市販乳清タンパク質（ドイツのミライ社製）9.7 kg を、温水 150 リットルに溶解し、この溶液に市販の乳糖（ドイツのミライ社製）56.0 kg、デキストリン（松谷化学工業社製）10.3 kg、市販の大豆リン脂質（ドイツのルーカスマイヤー社製。リン脂質含量 90.3%）8.0 kg、市販の MCT（太陽油脂社製）5.0 kg、ビタミン類 2.0 kg、ミネラル類 2.0 kg を添加して均一に混合し、均質化し、120℃で３秒間加熱殺菌し、常法により噴霧乾燥し、高リポタンパク血症予防または治療用粉乳約 100 kg を得た。

実施例２

市販カゼイン粉末（ニュージーランド・デイリーボード製）10.4 kg、市販の乳清タンパク質（ドイツのミライ社製）9.0 kg を、温水 60 リットルに溶解し、この溶液に市販のデキストリン（松谷化学工業社製）65.9 kg、市販の大豆リン脂質（ドイツのルーカスマイヤー社製。リン脂質含量 90.3%）7.9 kg、市販の MCT（太陽油脂社製）2.0 kg、ビタミン 2.0 kg、ミネラル 2.8 kg を添加して均一に混合し、均質化し、全量を 100 リットルに調整し、150℃で２秒間加熱殺菌し、液状の高リポタンパク血症予防または治療用経腸栄養剤約 100 kg を得た。

実施例３

常法により次の組成を有する乳幼児の高リポタンパク血症予防または治療用粉乳を常法により製造した。なお、カゼイン粉末（ニュージーランド・デイリーボード社製）、大豆リン脂質（ドイツのルーカスマイヤー社製。リン脂質含量 90.3%）、MCT（太陽油脂社製）、乳糖（ドイツのミライ社製）、デキストリン（松谷化学工業社製）以外は、全て市販品を使用した。

カゼイン粉末	6.2 (g/100 g)
乳清タンパク質	8.2
大豆リン脂質	6.0
MCT	5.0

乳糖	15.4
デキストリン	54.0
ビタミン類	2.0
ミネラル類	3.2

実施例4

市販の大豆タンパク質（不二製油社製）17.0 kgを60℃の温水150リットルに溶解した。これに、卵黄リン脂質（キューピー社製。リン脂質含量95%）6.0 kg、デキストリン（松谷化学工業社製）70.8 kg、ラフィノース（日本甜菜製糖社製）0.5 kg、ラクチュロース（森永乳業社製）0.5 kg、市販のビタミン類2.0 kgおよび市販のミネラル類3.2 kgを添加して均一に混合し、均質化し、120℃で3秒間加熱殺菌し、常法により噴霧乾燥し、卵黄リン脂質中のアラキドン酸およびドコサヘキサエン酸を摂取可能な高リポタンパク血症予防または治療用粉乳約 100 kgを得た。

産業上の利用可能性

この発明によって、必須脂肪酸の欠乏がなく、また血中の望ましくない脂肪を増加させることなく、十分なエネルギーを供給し得る、高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物が提供される。この栄養組成物は、乳幼児から高齢者まで広範囲の年齢層における高リポタンパク血症の予防または治療に使用できるので、この栄養組成物を特殊用途粉乳、各種流動食、調製粉乳等に利用できる。さらには、この栄養組成物は、油脂の含量が低く、なおかつ必須脂肪酸を必要量含有しているので、脂質吸収障害の患者に対する必須脂肪酸補給が可能である。

請求の範囲

1. タンパク質、タンパク質加水分解物、ペプチドおよびアミノ酸からなる群より選択される1種または2種以上の窒素源、脂質、炭水化物、ビタミン類、並びにミネラル類を含有する栄養組成物であって、脂質が次のａ）またはｂ）、

ａ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、

ｂ）全固形分含量の少なくとも 5.0%（重量）のリン脂質、および全固形分含量の 7.0%（重量）未満［ただし、0%（重量）を除く］の油脂、

である高リポタンパク血症予防用または治療用の栄養組成物。

2. 油脂の含量が、全固形分含量の 0.1～2.0%（重量）である請求項1の栄養組成物。

3. リン脂質が、少なくとも 80%（重量）の純度である請求項1または2の栄養組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP99/04336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] A61K31/66,31/195,38/01,38/16,38/40,
35/78,31/23,31/20,31/70,33/00

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)
Int.Cl[6] A61K31/66,31/195,38/01,38/16,38/40,
35/78,31/23,31/20,31/70,33/00

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)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP,1-128919,A(Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), 22 May, 1989 (22.05.89) Full text (Family: none)	1-3

☐ 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 document 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
05 November, 1999 (05.11.99)	16 November, 1999 (16.11.99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９９／０４３３６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ[6]　Ａ６１Ｋ３１／６６，３１／１９５，３８／０１，３８／１６，３８／４０，
３５／７８，３１／２３，３１／２０，３１／７０，３３／００

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[6]　Ａ６１Ｋ３１／６６，３１／１９５，３８／０１，３８／１６，３８／４０，
３５／７８，３１／２３，３１／２０，３１／７０，３３／００

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

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

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ａ	ＪＰ，１－１２８９１９，Ａ（雪印乳業株式会社） １．５月．１９８９（２２．０５．８９） 全文（ファミリーなし）	１－３

☐ 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	国際調査報告の発送日
０５．１１．９９	16.11.99

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｃ	９８４１
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	森井　隆信　印		
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　６４６０		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）