

(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
2014 年 1 月 3 日(03.01.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/003116 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/06 (2006.01) *A61K 33/04* (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) *A61K 36/00* (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01) *A61K 47/44* (2006.01)
A61K 31/7016 (2006.01) *A61P 3/02* (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/067651

(22) 国際出願日: 2013 年 6 月 27 日(27.06.2013)

(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 2012-145411 2012 年 6 月 28 日(28.06.2012) JP

(71) 出願人: 株式会社明治(MEIJ CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1368908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 佐伯吾郎(SAEKI, Gorou); 〒2500862 神奈川県小田原市成田 5 4 0 株式会社明治 研究本部内 Kanagawa (JP). 中島綾子(NAKAJIMA, Ayako); 〒1368908 東京都江東区新砂 1 丁目 2 番 10 号 株式会社明治内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 葛和 清司(KUZUWA, Kiyoshi); 〒1600023 東京都新宿区西新宿 6 丁目 2 4 番 1 号西新宿三

井ビルディング 17 階 葛和国際特許事務所 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, 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, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NUTRITIONAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 栄養組成物

(57) Abstract: The problem of the present invention is to provide a nutritional composition with which a health care provider or a patient can easily and precisely perform strict water content management, which is difficult with conventional nutritional compositions. The present invention relates to a nutritional composition for use in a subject requiring water content management, wherein the composition ratio of the caloric ingredients, fortifying ingredients, and water in the nutritional composition is such that the composition does not contain excess water in relationship to the caloric and fortifying ingredients required by a subject. The present invention also relates to a nutritional composition product in packet form containing the nutritional composition and a method for producing the nutritional composition.

(57) 要約: 本発明の課題は、従来の栄養組成物では困難であった厳格な水分管理を、医療従事者や患者が容易かつ正確に行うことができる栄養組成物を提供することにある。本発明は、水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物であって、該栄養組成物中の熱量成分、強化成分および水分の組成が、該対象にとっての熱量および強化成分の必要量に対し、水分量を過剰に含まない組成比である、前記栄養組成物、該栄養組成物を含有するパック入り栄養組成物製品ならびに前記栄養組成物の調製方法に関する。



WO 2014/003116 A1

明 細 書

発明の名称： 栄養組成物

技術分野

[0001] 本発明は、水分調整が容易な栄養組成物、とくに慢性腎不全などの厳格な水分管理を必要とする患者用として好適な栄養組成物に関する。

背景技術

[0002] 慢性腎不全の患者では、塩分や水分を排泄できないため、体内に水分が貯留しやすく、高血圧、心不全などの症状がしばしば生じる。このため、水分の貯留を抑えられるよう、他の病態の患者より特に厳しい水分管理が必要とされている。このような患者の食事は、流動食により与えられることがあるが、それには、市販のパック入り栄養組成物（流動食）がしばしば用いられている。

[0003] 従来のパック入り栄養組成物では、主として、 1 kcal/ml などのように、単位容量当たりの熱量（エネルギー量）を基準にして、必要な強化成分などを添加（配合）することで設計されている。また、従来のパック入り栄養組成物では、 1.5 kcal/ml などのように、熱量（エネルギー量）成分を多量に摂取可能にした比較的に高濃度に設計されたタイプも市販されているが、一般に、そのままの濃度で全量を使い切ることを前提として、必要な熱量（エネルギー量）と必要な強化成分を摂取可能にした組成で設計されている。

[0004] 一方、一般の患者や要介護者などの多種多様な対象者に投与する栄養組成物において、栄養組成物同士を組み合わせ、熱量（エネルギー量）、水分量、食塩換算量（ナトリウム量）などを簡便に調節することができる栄養組成物について検討されているが（特許文献1）、厳格な水分管理を要する患者用の栄養組成物としては、その水分量の調整などの点で必ずしも十分とはいえない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2009／139167号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 上記の通り、従来のパック入り栄養組成物では、そのままの状態で摂取させることを前提にするか、または、せいぜい様々な患者などを対象に、いくつかをそのまま組み合わせて摂取させることを前提にして設計されている。このことは、使用時の希釈を前提としてわざわざ高濃度の流動食を設計する利益は、通常ではあり得ないことからすればむしろ当然のことといえる。本発明者らは、かかるパック入り栄養組成物を厳格な水分管理を要する患者を対象に用いようとする、水分量の調整が極めて困難であるという問題が存在することを認識したところ、従来のパック入り栄養組成物では、一般の患者などを対象に通常で必要とされる水分量に対し、必要な熱量成分や強化成分（栄養成分）などの適量を配合して設計されているため、厳格な水分管理を要する患者を対象に、水分量が過剰に投与されることがあり得ることを想定していないという知見を得るに至った。より具体的には、従来の栄養組成物をそのままの組成比で用いる場合には、熱量成分および／または強化成分を必要量で投与すると、水分の投与量が過剰となり、逆に水分量が適量となるように、栄養組成物を減量制御して投与すると、熱量成分および／または強化成分が不足するため、別途、熱量成分および／または強化成分を用意する必要があるなどのように、実用性に乏しいという、全く新たな問題に直面した。

したがって、本発明の課題は、従来の問題点を解決して、熱量成分および／または強化成分を投与する際、より容易に水分を調整できる栄養組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を重ねる中で、厳格な

水分管理を要する患者などには、熱量成分および強化成分の必要量に対し、水分量を過剰に含まない組成比とする栄養組成物であれば、上記の問題を一挙に解決できることを見出し、さらに研究を進めた結果、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち本発明は、以下の栄養組成物、栄養組成物製品および栄養組成物の調製方法に関する。

[1] 水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物であって、該栄養組成物中の熱量成分、強化成分および水分の組成が、該対象にとっての熱量および強化成分の必要量に対し、水分量を過剰に含まない組成比である、前記栄養組成物。

[2] 水分管理の必要な対象が、透析患者である、前記[1]に記載の栄養組成物。

[3] 透析患者が、慢性腎不全患者である、前記[2]に記載の栄養組成物。

[4] 熱量成分が、脂質、タンパク質、炭水化物、およびそれらの加水分解物からなる群より選ばれる1種または2種以上である、前記[1]～[3]のいずれか一項に記載の栄養組成物。

[5] 強化成分が、 $n-3$ 系脂肪酸、パラチノース、フラクトオリゴ糖、食物繊維、カルニチンおよびセレンからなる群から選択される1種または2種以上である、前記[1]～[4]のいずれか一項に記載の栄養組成物。

[0009] [6] 前記[1]～[5]のいずれか一項に記載の栄養組成物を含有するパック入り栄養組成物製品であって、該栄養組成物が、熱量100kcalあたりの水分量が10ml～55mlであり、かつ使用時に前記製品が1または2パック以上で必要とされるが、水分の除去を必要としない組成である、前記栄養組成物製品。

[7] 強化成分として、カルニチンを含み、熱量100kcalあたりのカルニチン含量が15～100mgである、前記[6]に記載の栄養組成物製品。

〔８〕 強化成分として、セレンを含み、熱量１００ｋｃａｌあたりのセレン含量が５～１５μｇである、前記〔６〕または〔７〕に記載の栄養組成物製品。

〔９〕 １パックに含まれる水分量が、５ｍｌ、１０ｍｌ、５０ｍｌまたは１００ｍｌの整数倍である、前記〔６〕～〔８〕のいずれか一項に記載の栄養組成物製品。

〔１０〕 水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物の調製方法であって、

前記〔６〕～〔９〕のいずれか一項に記載の栄養組成物製品を１または２パック以上を用いて対象に必要な量の熱量成分および強化成分を投与した場合の水分量を算出する工程、

算出した水分量が、対象の必要量に不足する場合に不足分の水分を添加する工程

を含む、前記調製方法。

発明の効果

〔００１０〕 本発明にかかる栄養組成物は、上記の構成のとおり、従来の栄養組成物よりも必要な熱量成分（エネルギー量成分）量および強化成分量が必要な水分量に対し、高濃度に調製してあるので、水分が過剰に供給されるということがあり得ないため、栄養組成物において不足する水分量を添加（配合、追加）するだけで、患者に必要な水分量を厳格にかつ簡便に調整することができる。

〔００１１〕 パック入り栄養組成物において、水分量が過剰な場合には、水分のみを除去して用いることは凡そ不可能であるし、また逆に、水分量が適量となるように、栄養組成物を減量制御して投与すると、熱量成分および／または強化成分が不足するため、別途、例えばサプリメントとして投与する必要性が生じてしまうところ、サプリメントは通常水分とともに投与するため、厳格な水分管理に支障をきたすといった問題をも生じてしまう。これに対して、本発明にかかる栄養組成物においては、水分量が過剰となることはなく、その

まの組成で、または水分を必要量となるまで単に添加して用いることができるので、必要量の強化成分と共に、必要量の水分を常に簡単かつ正確に投与することができる。

- [0012] さらにまた、栄養組成物に含まれる水分量を 10 ml 単位のような計算や計量に適した数量とすることにより、栄養組成物に添加する水分量の計算や計量を容易にし、厳格な水分管理をより一層合理化することができる。

発明を実施するための形態

- [0013] 本発明の栄養組成物は、様々な医療現場や介護現場等において厳格な水分管理が要求される患者などに用いられるが、典型的には、経腸栄養法に用いられる。ここで、経腸栄養法は、栄養成分などを口から補給する経口摂取法と、栄養成分などをチューブにより投与する経管栄養法とを含む。さらに、経管栄養法は、経口法、経鼻法および経瘻法を含む。

本発明の栄養組成物の性状は、液体、流動体、ゼリー状またはペースト状などであり、典型的には、液体または流動体である。

また、栄養組成物の分類は、成分栄養剤、消化態流動食もしくは消化態栄養剤、半消化態流動食もしくは半消化態栄養剤、または天然濃厚流動食などであり、典型的には、消化態流動食もしくは消化態栄養剤、または半消化態流動食もしくは半消化態栄養剤である。

- [0014] 本発明の栄養組成物は、熱量 100 kcal あたりの水分量が 10～55 ml、好ましくは、20～50 ml、とくに好ましくは、30～50 ml であり、従来の栄養組成物に比べて、単位水分量に対する熱量に関する栄養成分（栄養素）の濃度が高い。

本発明の栄養組成物に用いる水は、純水、精製水およびイオン交換水などが挙げられる。

- [0015] 本発明の栄養組成物は、厳格な水分管理の必要な対象へ投与するのに用いられるところ、かかる対象として、例えば、透析患者、心疾患を有する患者または抗利尿ホルモン分泌異常症候群（S I A D H）の患者などが挙げられる。とくに慢性的に透析を必要とする透析患者に対し、本発明の栄養組成物

は水分管理において極めて有用である。慢性的に透析を必要とする患者の例として慢性腎不全患者などが挙げられる。

[0016] 本発明の栄養組成物は、一態様において慢性腎不全患者に用いる。

かかる用途の場合、患者の腎機能の低下や欠如により水分が身体から抜えず、過量摂取によるむくみや浮腫の原因となるため、一日当たりの摂取水分量を $750 \sim 1500 \text{ ml/day}$ 程度に制限することが好ましい。また、透析患者には栄養障害が多く、より多くの摂取熱量が必要とされているため、一日当たりの摂取熱量を $1000 \sim 1600 \text{ kcal/day}$ (35 kcal/kg/day 以上) とすることが好ましい。

したがって、栄養組成物の1パック当たりの水分量を予め少なくすることによって水分の過剰な投与を回避し、栄養組成物の単独投与で水分が不足する場合には、かかる不足分を補うことができるように組成を設計することが好ましく、本発明の栄養組成物は、熱量 100 kcal あたりの水分量が従来の栄養組成物 (約 $80 \sim 90 \text{ ml}$ 程度) よりも少ない。

[0017] 本発明の栄養組成物において、熱量成分は、脂質、タンパク質、炭水化物、およびそれらの加水分解物からなる群より選ばれる1種または2種以上である。

本発明の栄養組成物に配合する脂質としては、大豆油、パーム油、パーム分別油およびオリーブ油などの植物性油脂、乳脂肪、豚脂および魚油などの動物性油脂、ならびにオレイン酸、リノレン酸および γ -リノレン酸などの遊離脂肪酸などが挙げられ、好ましくは、大豆油およびパーム油などが挙げられる。また、これらの脂質を1種または2種以上で用いてもよい。脂質の配合量としては、好ましくは0～4%の範囲であり、より好ましくは2.2～3.3%の範囲であり、健常な日本人の平均的な摂取量の観点から、好ましくは栄養組成物の全熱量 (エネルギー量) の0～30%の範囲であり、より好ましくは20～25%の範囲である。

[0018] 本発明の栄養組成物に配合するタンパク質としては、大豆タンパク質などの植物性タンパク質、カゼインおよびホエイタンパク質などの動物性タンパ

ク質などが挙げられ、好ましくは、大豆タンパク質、カゼインおよびホエイタンパク質などが挙げられる。また、これらのタンパク質の加水分解物などを用いてもよく、これらのタンパク質およびその加水分解物などを1種または2種以上で用いてもよい。タンパク質の配合量としては、好ましくは2～10%の範囲であり、より好ましくは3～6.5%の範囲であり、健常な日本人の平均的な摂取量の観点から、好ましくは栄養組成物の全熱量（エネルギー量）の12～40%の範囲であり、より好ましくは16～25%の範囲である。

[0019] 本発明の栄養組成物に配合する炭水化物としては、デキストリン、ショ糖、乳糖およびオリゴ糖などが挙げられ、好ましくは、デキストリン、ショ糖およびパラチノースなどが挙げられる。また、これらの炭水化物の加水分解物などを用いてもよく、これらの炭水化物および加水分解物などを1種または2種以上で用いてもよい。炭水化物の配合量としては、好ましくは5～20%の範囲であり、より好ましくは10～15%の範囲であり、健常な日本人の平均的な摂取量の観点から、好ましくは栄養組成物の全熱量（エネルギー量）の20～80%の範囲であり、より好ましくは40～60%の範囲である。

[0020] 本発明の栄養組成物は、慢性腎不全患者において有用な成分を含んでいてもよく、かかる有用な成分が強化、すなわち、通常の栄養組成物において含まれる量よりも多く含まれていてもよい。本明細書においては、かかる成分を「強化成分」ともいう。ここで、強化成分は、通常の栄養組成物と比べて、例えば、1.5～5倍程度、好ましくは、2～3倍程度の高濃度で本発明の栄養組成物に含まれるように配合される。

本発明の栄養組成物は、一態様において、n-3系脂肪酸、パラチノース、フラクトオリゴ糖、食物繊維、カルニチンおよびセレンからなる群から選択される1種または2種以上の成分が強化されている。とくに好ましくは、カルニチンおよび／またはセレンを強化成分とする。

[0021] DHA（ドコサヘキサエン酸）やEPA（エイコサペンタエン酸）などの

n-3系脂肪酸を強化することによって、心筋梗塞、動脈硬化性腎動脈狭窄症のリスクを低減することができる。本発明の栄養組成物において、DHAを含む場合には、その含量としては、 $10\sim40\text{mg}/100\text{kcal}$ とするのがよく、好ましくは $10\sim30\text{mg}/100\text{kcal}$ 、とくに好ましくは $20\sim30\text{mg}/100\text{kcal}$ である。また、EPAを含む場合には、その含量としては、 $5\sim50\text{mg}/100\text{kcal}$ とするのがよく、好ましくは $10\sim40\text{mg}/100\text{kcal}$ 、とくに好ましくは $20\sim40\text{mg}/100\text{kcal}$ である。

[0022] パラチノースを強化することによって、慢性的透析患者に多くみられる糖尿病性腎症を改善することができる。本発明の栄養組成物に含まれる糖質中のパラチノースのエネルギー比率を、 $40\sim60\text{kcal}/100\text{kcal}$ とするのが好ましく、 $45\sim55\text{kcal}/100\text{kcal}$ とするのがより好ましく、 $45\sim50\text{kcal}/100\text{kcal}$ とするのがとくに好ましい。

[0023] フラクトオリゴ糖および／または食物繊維を強化することによって、水分制限や腸内菌叢の乱れに伴う便性の低下を改善することができる。本発明の栄養組成物において、フラクトオリゴ糖を添加する場合には、その含量としては、 $0.1\sim0.5\text{g}/100\text{kcal}$ であることが好ましく、 $0.2\sim0.4\text{g}/100\text{kcal}$ であることがとくに好ましい。また、食物繊維含量としては、一日摂取量を $20\sim25\text{g}/\text{day}$ にすることが好ましいことから、 $1.0\sim3.0\text{g}/100\text{kcal}$ とすることが好ましく、 $1.0\sim2.0\text{g}/100\text{kcal}$ であることがとくに好ましい。

[0024] カルニチンを強化することによって、透析患者に不足しがちなカルニチンを補い、さらに透析患者で発生しやすい脂質代謝異常を改善することができる。本発明の栄養組成物において、カルニチン含量としては、 $5\sim100\text{mg}/100\text{kcal}$ とするのがよく、好ましくは $15\sim100\text{mg}/100\text{kcal}$ であり、より好ましくは $20\sim50\text{mg}/100\text{kcal}$ 、さらに好ましくは $20\sim30\text{mg}/100\text{kcal}$ である。

[0025] セレンを強化することによって、透析に伴う酸化ストレスを軽減することができる。本発明の栄養組成物において、セレン含量としては、 $2 \sim 15 \mu\text{g} / 100 \text{ kcal}$ とするのがよく、好ましくは $5 \sim 15 \mu\text{g} / 100 \text{ kcal}$ であり、より好ましくは $5 \sim 10 \mu\text{g} / 100 \text{ kcal}$ 、さらに好ましくは $7 \sim 10 \mu\text{g} / 100 \text{ kcal}$ である。

[0026] 本発明の栄養組成物は、一態様において、各種のミネラルを配合しないか、従来よりも低減して配合する。すなわち、各種のミネラルは、通常の栄養組成物と比べて、少量で本発明の栄養組成物に含まれるように配合される。典型的には、カリウム、リンおよびカルシウムからなる群から選択される1種または2種以上のミネラル成分が低減されている。

カリウム含量としては、一日摂取量を $40 \sim 70 \text{ mEq} / \text{day}$ とするのが好ましいことから、 $30 \sim 100 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ とするのがよく、好ましくは $30 \sim 80 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ であり、とくに好ましくは $30 \sim 60 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ である。

[0027] リン含量としては、一日摂取量を $8 \sim 17 \text{ mEq} / \text{day}$ とするのが好ましいことから、 $30 \sim 80 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ とするのがよく、好ましくは $30 \sim 60 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ である。

カルシウム含量としては、一日摂取量を $1400 \sim 1600 \text{ mEq} / \text{day}$ とするのが好ましいことから、 $30 \sim 80 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ とするのがよく、好ましくは $30 \sim 60 \text{ mg} / 100 \text{ kcal}$ である。

[0028] 本発明の栄養組成物は、タンパク質量としては、典型的には、 $3.0 \sim 5.0 \text{ g} / 100 \text{ kcal}$ でよく、好ましくは $3.0 \sim 4.0 \text{ g} / 100 \text{ kcal}$ であり、とくに好ましくは $3.5 \sim 4.0 \text{ g} / 100 \text{ kcal}$ である。透析患者の場合には、透析によって、タンパク質やアミノ酸の喪失があるので、十分な摂取が必要であるが、一方で、過剰摂取による血清尿素窒素やリン濃度の上昇を防ぐ必要がある。

また、タンパク質のエネルギー比率は、 $12 \sim 20 \text{ kcal} / 100 \text{ kcal}$ 、好ましくは $12 \sim 16 \text{ kcal} / 100 \text{ kcal}$ であり、とくに好ま

しくは14～16kcal／100kcalであり、脂質のエネルギー比率は、20～40kcal／100kcal、好ましくは25～40kcal／100kcalであり、とくに好ましくは30～40kcal／100kcalである。残りの必要なエネルギーは、主に糖質で補う。

[0029] 本発明の栄養組成物は、典型的には、密閉式容器に収容され、栄養組成物製品とすることができる。密閉式容器とは、内容物である栄養組成物と外界とを遮断するための密閉された容器（クローズドパック）を意味し、容器の形態としては、典型的には、パック、レトルトパウチ、ソフトバッグ、定形の容器および缶などが挙げられ、好ましくは、パック、レトルトパウチ、ソフトバッグである。容器の材質としては、典型的には、紙、プラスチック、ガラスおよび金属などが挙げられ、好ましくは、紙、プラスチックおよび金属などである。

また、容器としては、流出用および／または混合用の細口部を1つまたは2つ以上で備えていてもよく、該細口部としては、使用前にはシールされており、使用時には栄養組成物を投与するチューブまたは他の栄養組成物の容器の細口部などに直接に接続できる機構を備えていてもよい。

[0030] 本発明の栄養組成物を充填する容器を上記の密閉式容器とすることにより、栄養組成物の患者への投与や水分の添加などを大きく開封せずに、または最小限の細口部のみを開封することにより行うことが可能となり、外気との接触を最小限に抑えて汚染を防止することができる。

[0031] 本発明は、一態様において、本発明の栄養組成物を含有する1パックの栄養組成物製品であって、該栄養組成物が、熱量100kcalあたりのカルニチン含量が5～100mg、セレン含量が2～15μg、水分量が10ml～55mlであり、かつ使用時に前記製品が1または2パック以上必要とされるが、水分の除去を必要としない組成である、前記栄養組成物製品に関する。前記のカルニチンおよび／またはセレンの含量は、適宜、変更することができるが、これらの成分を強化する目的で投与した際、水分が過剰であることがなく、すなわち、水分は適量か、不足するような組成比で含まれている

。

[0032] また、本発明は、一態様において、水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物の調製方法であって、本発明の栄養組成物を1または2パック以上を用いて対象に必要な量の熱量成分および強化成分を投与した場合の水分量を算出する工程、算出した水分量が、対象の必要量に不足する場合に不足分の水分を添加する工程を含む、前記調製方法に関する。

複数のパックを用いて、患者等の水分管理の必要な対象に熱量成分および強化成分を投与した場合においても、水分は過剰となることがない組成比になっていることから、本発明の栄養組成物を調製する場合には、水分は適量か、水分が不足する状態しか起こり得ない。

[0033] 本発明の栄養組成物の使用時に添加する水分としては、純水、精製水およびイオン交換水などが挙げられる。ここで、使用時とは、栄養組成物を投与する際、すなわち投与の直前および投与中のみならず投与の直後も意味する。したがって、使用時に添加する水分によって、栄養組成物の水分を増加させることや、容器の内壁に付着した栄養組成物を水で洗い込む（フラッシング）ことを行い、その水分を栄養組成物と共に患者に投与することを包含する意味である。

[0034] 使用時に添加する水分は、予め計量され、栄養組成物とは異なる容器に収容されていてもよく、添加する際に計量して用いることも可能である。本発明の栄養組成物が単位水分量の整数倍の水分量を有する場合には、使用時に添加する水分もまた、同じ単位水分量の整数倍であることが好ましい。また、かかる単位水分量を、例えば、10ml、50ml、100mlなどのように一般的な計量カップなどで簡便に計測できる数量としておくことによって、さらに容易に水分量を計測し、計算することができる。

[0035] また、透析患者の水分管理において、医師が目安とする投与水分量は、通常、1日に、体重1kgあたり30mlや50mlとなるように行われており、1日の水分量が極めて厳格に管理される場合は、 $15\text{ ml} / \text{kg} \cdot \text{DW}^* / \text{日}$ （*：体内水分量等が適正な状態での標準体重）とする場合もある。

本発明の栄養組成物製品 1 パックに含まれる水分量は、とくに限定されないが、例えば、透析患者用として、5 m l の整数倍、1 0 m l の整数倍、5 0 m l の整数倍または 1 0 0 m l の整数倍とすることにより、添加する水分量の計算が簡便となり好ましく、典型的には 1 パックに、5 0 m l、1 0 0 m l、1 5 0 m l または 2 0 0 m l の水分が含まれることが好ましい。

[0036] 本発明の栄養組成物に配合する、ナトリウム、脂質、タンパク質、炭水化物、ビタミンおよびミネラルなどは、食品および飲料ならびに医薬品の分野において、通常に用いられているものであれば、特に限定されないが、厚生労働省に、食品および医薬品の原材料および添加剤として認可されているものを用いることが好ましい。

本発明の栄養組成物に配合する脂質としては、大豆油、パーム油、パーム分別油およびオリーブ油などの植物性油脂、乳脂肪、豚脂および魚油などの動物性油脂、ならびにオレイン酸、リノレン酸およびγ-リノレン酸などの遊離脂肪酸などが挙げられ、好ましくは、大豆油およびパーム油などである。また、これらの脂質を 1 種または 2 種以上で用いてもよい。

[0037] 本発明の栄養組成物に配合するタンパク質としては、大豆タンパク質などの植物性タンパク質、カゼインおよびホエイタンパク質などの動物性タンパク質などが挙げられ、好ましくは、大豆タンパク質、カゼインおよびホエイタンパク質などである。また、これらのタンパク質の加水分解物などを用いてもよく、これらのタンパク質およびその加水分解物などを 1 種または 2 種以上で用いてもよい。

本発明の栄養組成物に配合する炭水化物としては、デキストリン、ショ糖、乳糖およびオリゴ糖などがあげられ、好ましくは、デキストリン、ショ糖およびパラチノースなどが挙げられる。また、これらの炭水化物の加水分解物などを用いてもよく、これらの炭水化物および加水分解物などを 1 種または 2 種以上で用いてもよい。

[0038] 本発明の栄養組成物に配合するビタミンとしては、ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン B 1、ビタミン B 2、ナイアシン、ビタミン B 6

、葉酸、ビタミンB 1 2、パントテン酸およびビタミンCなどが挙げられ、好ましくはビタミンB 1、ビタミンB 2、ナイアシン、ビタミンB 6、葉酸、ビタミンB 1 2、パントテン酸およびビタミンCなどである。また、これらのビタミンを1種または2種以上で用いてもよい。

[0039] 本発明の栄養組成物のナトリウム供給源としては、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素一ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウムおよびトリポリリン酸ナトリウムなどが挙げられ、好ましくは塩化ナトリウムおよびクエン酸ナトリウムなどである。また、これらのナトリウム供給源を1種または2種以上で用いてもよい。

本発明の栄養組成物に配合するナトリウム以外のミネラルとしては、カルシウム、鉄、リン、マグネシウム、カリウム、銅および亜鉛などが挙げられ、好ましくはカルシウム、リン、マグネシウム、カリウムなどである。また、これらのミネラルを1種または2種以上で用いてもよい。

[0040] また、本発明の栄養組成物は、食物繊維を含んでもよく、水溶性食物繊維としては、難消化性デキストリンおよび還元難消化性デキストリンなどが挙げられ、また、非水溶性食物繊維としては、セルロースなどが挙げられる。さらに、本発明の栄養組成物は、各種の香料、甘味料および他の添加物などを含むことができる。

本発明の栄養組成物のpHは、風味面や物性面の観点から、好ましくはpH 3～11の範囲であり、より好ましくは4～10の範囲であり、さらに好ましくは5～9の範囲であり、実質的に7であってもよい。また、pHを調整するために、クエン酸などのpH調整剤を含んでもよい。

[0041] また、本発明の栄養組成物の浸透圧は、高浸透圧による下痢、腹痛など消化器症状の防止の観点から、好ましくは200～800mOsm/Lの範囲であり、より好ましくは300～750mOsm/Lの範囲である。

本発明の栄養組成物は、当該分野において公知の常法に従って調製するこ

とができる。例えば、各成分を秤量し、水に加えて十分に混合した後、乳化させ、該栄養組成物を予め加熱滅菌した後、無菌的に容器に充填する方法（例えば、UHT滅菌法とアセプティック包装法を併用した方法）、または該栄養組成物を容器に充填した後、容器とともに加熱滅菌する方法（例えば、レトルト滅菌法）などがあげられる。

[0042] 本発明の容器入り栄養組成物は、例えば、予め計量されて別の容器に収容された添加用の水分と共にキットとして製品化することもできる。

以下、本発明について実施例および使用例に基づいて、更に詳細に説明を加えるが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。

実施例

[0043] [実施例 1]

下記表 1 に示す各原料を、約 60℃ の純水に投入して混合した後、混合液をホモミキサーに投入し、約 5000 rpm、10 分間で粗乳化を行った。ついで、90℃ に加温して 5 分間で静置した後、高圧乳化機にて精乳化（20 kgf/cm²）を行った。得られた乳化液を約 20℃ に冷却し、ビタミン、ミネラルおよび香料を添加した後、メスアップを行い、本発明の栄養組成物（A～D タイプ）を得た。得られた栄養組成物の各成分を表 2 に示す。

[0044] [表 1]

名称 単位	Aタイプ (g/100ml)	Bタイプ (g/100ml)	Cタイプ (g/100ml)	Dタイプ (g/100ml)
乳たんぱく質濃縮物	4.6	3.3	4.5	4.6
カゼインナトリウム	4	2.9	3.9	4.0
デキストリン	17.6	14.6	9.9	20
パラチノース	10.5	11.5	13.6	11.7
可溶性食物繊維	7.9	2.3	1.5	7.9
植物油脂	9.7	3.6	2.7	9.7
精製魚油	0.6	0.2	0.1	0.6
乳化剤	1	0.6	0.6	1
ミネラル類	適量	適量	適量	適量
ビタミン類	適量	適量	適量	適量
香料	適量	適量	適量	適量
溶解水	56	70.6	72.9	54.4

[0045] [表2]

分類	100kcal あたり		A タイプ	B タイプ	C タイプ	D タイプ
一般組成	濃度		2.48kcal/ml	1.53kcal/ml	1.45kcal/ml	2.5kcal/ml
	水分		75ml/300kcal	200ml/400kcal	165ml/300kcal	100ml/400kcal
		ml	25.0	50.0	55.0	25.0
	たんぱく質	% kcal	12.0	14.0	20.0	12.0
		g	3.0	3.5	5	3.0
	脂質	% kcal	40	25	20	40
		g	4.44	2.78	2.22	4.44
	DHA	mg	40	20	10	40
	EPA	mg	50	29	5	50
	炭水化物	% kcal	48	61	60	48
		g	14.3	16.4	15.8	14.3
	糖質	g	11.3	14.9	14.8	11.3
	バラチノース		糖質中 40% kcal	糖質中 50% kcal	糖質中 60% kcal	糖質中 40% kcal
		g	4.5	7.4	8.9	4.5
	フラクトオリゴ糖	g	0.3	0.3	0.3	0.0
	食物繊維	g	3.0	1.5	1.0	3.0
	カルニチン	mg	5	25	100	5
	総カロリー	kcal	100.0	100.0	100.0	100.0
ミネラル	Na	mg	100	100	100	100
	食塩相当量	g	0.25	0.25	0.25	0.25
	K	mg	100	60	30	100
	P	mg	80	50	30	80
	Ca	mg	80	50	30	80
	Cl	mg	50	50	50	50
	Mg	mg	15	15	15	15
	Fe	mg	1.5	1.5	1.5	1.5
微量元素	Zn	mg	1.5	1.5	1.5	1.5
	Cu	mg	0.075	0.075	0.075	0.075
	Se	μg	15	9	2	15
	Mn	mg	0.23	0.23	0.23	0.23
	Mo	μg	2.5	2.5	2.5	2.5
	Cr	μg	3	3	3	3
	I	μg	15	15	15	15
	V.A	μgRE	60	60	60	60
ビタミン	レチノール		15	15	15	15
	βカロテン		45	45	45	45
	V.D	μg	0.13	0.13	0.13	0.13
	葉酸	mg	63	63	63	63
	V.C	mg	9	9	9	9
	V.B5	mg	1.00	1.00	1.00	1.00
	V.E	mg	1.0	1.0	1.0	1.0
	V.B1	mg	0.12	0.12	0.12	0.12
	V.B2	mg	0.13	0.13	0.13	0.13
	ナイアシン	mg	1.6	1.6	1.6	1.6
	V.B12	μg	0.24	0.24	0.24	0.24
	パントテン酸	mg	0.50	0.50	0.50	0.50
	ビオチン	μg	3.0	3.0	3.0	3.0
	ビタミンK	μg	原料由来	原料由来	原料由来	原料由来

[0046] [実施例 2]

上記実施例 1 で得られた A～D タイプの夫々の栄養組成物を、経腸栄養法の接続口を備えた密閉型のプラスチック容器に充填した後に、レトルト殺菌（予備加熱 80℃、殺菌 121℃、9 分 30 秒間）して、容器入り栄養組成物 A～D を調製した。得られた容器入り栄養組成物の各物性値は、製品規格値を満たしており、長期の保存でも顕著な増粘、沈殿形成および脂肪分離などの変化は認められなかった。

[0047] [使用例 1]

上記実施例 2 で得られた容器入り栄養組成物 A を用い、透析患者に対し、一食分として、熱量 300 kcal、水分量 100 ml を経管投与する。

（1）投与目標である熱量 300 kcal、水分量 100 ml に対し、容器入り栄養組成物 A は 1 パックが熱量 300 kcal、水分量 75 ml であることから、不足する水分量を算出する（ $100\text{ ml} - 75\text{ ml} = 25\text{ ml}$ ）。

（2）水 25 ml を用意する。

（3）容器入り栄養組成物 A をチューブに連結し、経管投与する。

（4）投与後の容器の内壁に残った栄養組成物 A を、前記（2）で用意した水 25 ml で流し込む。

[0048] [使用例 2]

上記実施例 2 で得られた容器入り栄養組成物 B を用い、透析患者に対し、一食分として、熱量 400 kcal、水分量 300 ml を経管投与する。

（1）投与目標である熱量 400 kcal、水分量 300 ml に対し、容器入り栄養組成物 B は 1 パックが熱量 400 kcal、水分量 200 ml であることから、1 パックを用い（熱量 400 kcal、水分量 200 ml）、不足する水分量を算出する（ $300\text{ ml} - 200\text{ ml} = 100\text{ ml}$ ）。

（2）予め容器に入った水 100 ml を用意する。

（3）容器入り栄養組成物 B をチューブに連結し、経管投与する。

（4）投与後の容器の内壁に残った栄養組成物 B を、前記（2）で用意した

水 100ml で流し込む。

- [0049] 上記使用例 1 および 2 のように、本発明の栄養組成物は、「熱量 300 kcal、水分量 100ml」や「熱量 400 kcal、水分量 300ml」のように熱量に対して少ない水分量を投与することが可能である。例えば、1 kcal/ml に調整された従来の栄養組成物では、そもそも一食分として、「熱量 300 kcal、水分量 100ml」や「熱量 400 kcal、水分量 300ml」などの少ない水分量での投与に対応できない。さらに、従来の栄養組成物では、水分量が端数であるため、仮に熱量に対して多い水分量（例えば、「熱量 300ml、水分量 350ml」など）の投与においても、水分量の計算が煩雑で、厳格な水分管理が困難である。本発明の栄養組成物は、かかる水分量の計算も容易に行うことができ、計算ミスによる投与量の錯誤をなくすることができる。

産業上の利用可能性

- [0050] 本発明によれば、厳格な水分管理が要求される患者に投与するのに適した栄養組成物が提供でき、とくに腎不全症患者のような慢性的透析患者において水分管理を簡単にし、誤って過剰の水分を投与するなどのミスを低減、回避することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物であって、該栄養組成物中の熱量成分、強化成分および水分の組成が、該対象にとっての熱量および強化成分の必要量に対し、水分量を過剰に含まない組成比である、前記栄養組成物。
- [請求項2] 水分管理の必要な対象が、透析患者である、請求項1に記載の栄養組成物。
- [請求項3] 透析患者が、慢性腎不全患者である、請求項2に記載の栄養組成物。
- [請求項4] 熱量成分が、脂質、タンパク質、炭水化物、およびそれらの加水分解物からなる群より選ばれる1種または2種以上である、請求項1～3のいずれか一項に記載の栄養組成物。
- [請求項5] 強化成分が、n-3系脂肪酸、パラチノース、フラクトオリゴ糖、食物繊維、カルニチンおよびセレンからなる群から選択される1種または2種以上である、請求項1～4のいずれか一項に記載の栄養組成物。
- [請求項6] 請求項1～5のいずれか一項に記載の栄養組成物を含有するパック入り栄養組成物製品であって、該栄養組成物が、熱量100kcalあたりの水分量が10ml～50mlであり、かつ使用時に前記製品が1または2パック以上で必要とされるが、水分の除去を必要としない組成である、前記栄養組成物製品。
- [請求項7] 強化成分として、カルニチンを含み、熱量100kcalあたりのカルニチン含量が15～100mgである、請求項6に記載の栄養組成物製品。
- [請求項8] 強化成分として、セレンを含み、熱量100kcalあたりのセレン含量が5～15μgである、請求項6または7に記載の栄養組成物製品。
- [請求項9] 1パックに含まれる水分量が、5ml、10ml、50mlまたは

100mlの整数倍である、請求項6～8のいずれか一項に記載の栄養組成物製品。

[請求項10] 水分管理の必要な対象に用いるための栄養組成物の調製方法であって、
請求項6～9のいずれか一項に記載の栄養組成物製品を1または2パック以上を用いて対象に必要な量の熱量成分および強化成分を投与した場合の水分量を算出する工程、
算出した水分量が、対象の必要量に不足する場合に不足分の水分を添加する工程
を含む、前記調製方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/067651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

A61K45/06, A23L1/30, A23L1/305, A61K31/202, A61K31/205, A61K31/7016, A61K31/702, A61K33/04, A61K36/00, A61K47/36, A61K47/42, A61K47/44, A61P3/02, 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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	WO 2010/064714 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 June 2010 (10.06.2010), abstract; examples 1, 2; paragraphs [0032], [0034], [0040] & US 2011/0288012 A1 & EP 2374452 A1 & CN 102238947 A	1-5/5-10
Y	ISOZAKI T et al, "Kakuron Evidence ni Motozuku Byotaibetsu Keicho Eiyoho -Byotaibetsu Keicho Eiyozai no Erabikata to Tsukaikata- Jin Shikkan", Jomyaku Keicho Eiyo, 10 May 2012 (10. 05.2012), vol.27, no.2, pages 31 to 35	6-10

☒ 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
11 September, 2013 (11.09.13)

Date of mailing of the international search report
24 September, 2013 (24.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/067651

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-197363 A (Beta Shokuhin Kabushiki Kaisha), 09 August 2007 (09.08.2007), paragraphs [0005] to [0008] (Family: none)	5-10
Y	HUROT J-M et al, Effect of L-Carnitine Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review, J Am Soc Nephrol, 2002, vol.13, 708-714	5-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/067651

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/06(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i,
A61K31/202(2006.01)i, A61K31/205(2006.01)i, A61K31/7016(2006.01)i,
A61K31/702(2006.01)i, A61K33/04(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i,
A61K47/36(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61K47/44(2006.01)i,
A61P3/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

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. A61K45/06, A23L1/30, A23L1/305, A61K31/202, A61K31/205, A61K31/7016, A61K31/702, A61K33/04, A61K36/00, A61K47/36, A61K47/42, A61K47/44, A61P3/02, 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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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 請求項の番号
X/Y	WO 2010/064714 A1 (味の素株式会社) 2010.06.10, 要約、実施例1、実施例2、段落[0032][0034][0040] & US 2011/0288012 A1 & EP 2374452 A1 & CN 102238947 A	1-5/5-10
Y	ISOZAKI T et al, 各論 エビデンスに基づく病態別経腸栄養法～病態別経腸栄養剤の選び方と使い方～腎疾患, 静脈経腸栄養, 2012.05.10, vol.27, no.2, p.31-35	6-10
Y	JP 2007-197363 A (ベータ食品株式会社) 2007.08.09, 段落[000]	5-10

☒ 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

1 1 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 9 . 2 0 1 3

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）

光本 美奈子

4 C

9 3 5 9

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 請求項の番号
Y	5]～[0008] (ファミリーなし) HUROT J-M et al, Effect of L-Carnitine Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients: A Systematic Review, J Am Soc Nephrol, 2002, vol.13, 708-714	5-10

発明の属する分野の分類

A61K45/06(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A23L1/305(2006.01)i, A61K31/202(2006.01)i,
A61K31/205(2006.01)i, A61K31/7016(2006.01)i, A61K31/702(2006.01)i,
A61K33/04(2006.01)i, A61K36/00(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i,
A61K47/44(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i