

(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
2010 年 4 月 29 日(29.04.2010)

(10) 国際公開番号
WO 2010/047302 A1

PCT

(51) 国際特許分類:

<i>A61K 33/34</i> (2006.01)	<i>A61K 31/51</i> (2006.01)
<i>A61K 9/08</i> (2006.01)	<i>A61K 31/525</i> (2006.01)
<i>A61K 9/10</i> (2006.01)	<i>A61K 31/59</i> (2006.01)
<i>A61K 31/07</i> (2006.01)	<i>A61K 31/7004</i> (2006.01)
<i>A61K 31/122</i> (2006.01)	<i>A61K 31/714</i> (2006.01)
<i>A61K 31/191</i> (2006.01)	<i>A61K 33/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/198</i> (2006.01)	<i>A61K 33/06</i> (2006.01)
<i>A61K 31/26</i> (2006.01)	<i>A61K 33/18</i> (2006.01)
<i>A61K 31/355</i> (2006.01)	<i>A61K 33/20</i> (2006.01)
<i>A61K 31/375</i> (2006.01)	<i>A61K 33/30</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4188</i> (2006.01)	<i>A61K 33/32</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4415</i> (2006.01)	<i>A61K 33/42</i> (2006.01)
<i>A61K 31/455</i> (2006.01)	<i>A61P 3/02</i> (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067994

(22) 国際出願日: 2009 年 10 月 19 日(19.10.2009)

(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 2008-271464 2008 年 10 月 22 日(22.10.2008) 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 1 丁目 1 5 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): 桂 利幸 (KATSURA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 宮島 大輔 (MIYAJIMA, Daisuke) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 安孫子 和広 (ABIKO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒

4240911 静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 繁田 睦夫 (SHIGETA, Mutsuo) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP). 國場 幸史 (KOKUBA, Yukifumi) [JP/JP]; 〒4240911 静岡県静岡市清水区宮加三 6 4 9-1 味の素株式会社内 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 結田 純次, 外 (YUITA, Junji et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町一丁目 1 0 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMBINATION NUTRITIONAL INFUSION

(54) 発明の名称: 総合栄養輸液剤

(57) Abstract: Provided is a combination nutritional infusion which contains vitamins and trace elements in a stable state over a long period of time. A combination nutritional infusion comprising solution A containing a reducing sugar, vitamin B1 compounds and vitamin B6, solution B containing an amino acid, vitamin B2 and pantothenic acid or a derivative thereof, solution C containing vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, vitamin C, vitamin H and iodine and solution D containing iron and copper, wherein these solutions are contained in a four-chamber container provided with partition walls allowing the chambers to communicate with each other.

(57) 要約: 長期間安定にビタミン類及び微量元素を含有する総合栄養輸液剤を提供する。連通可能な隔壁で隔てられた 4 室容器に、還元糖、ビタミン B1 類及びビタミン B6 を含有した溶液 A、アミノ酸、ビタミン B2 及びパントテン酸類を含有した溶液 B、ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン K、ビタミン C、ビタミン H 及びヨウ素を含有した溶液 C、鉄及び銅を含有した溶液 D を収容した総合栄養輸液剤とする。



WO 2010/047302 A1

明 細 書

発明の名称： 総合栄養輸液剤

技術分野

[0001] 本発明は、還元糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素を配合し、加熱滅菌処理された総合栄養輸液剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、経静脈栄養療法は著しい進歩を遂げ、糖・電解質・アミノ酸を含有した輸液剤が汎用されている。しかし、経口栄養補給ができないで経静脈栄養輸液のみに頼る場合には、糖・電解質・アミノ酸の投与のみではビタミンや微量元素の欠乏症が生じる。また、ビタミンB1を投与せずに大量の糖負荷がかかると、糖代謝に大きな異常をきたし、重篤な副作用である乳酸アシドーシスを引き起こすことがある。そこで、医療現場では、糖・電解質・アミノ酸輸液にビタミン製剤や微量元素製剤が混注により用時添加されている。しかし、混注は操作が煩雑であり、誤投薬による医療過誤の危険性がある。また、混注操作により細菌汚染や異物混入が危惧され、医療事故の一因となることもある。そこで、還元糖、アミノ酸、電解質及びビタミンを含有し、無菌状態で溶液を混合できる製剤の開発が行われている。

例えば、特許文献1や、特許文献2にビタミンを配合した輸液剤が開示されている。

しかし、上記した従来技術によって、ビタミン類の安定性は向上するが、微量元素の含有が課題であり、その改良が求められている。例えば、輸液剤を酸素の影響を受けないよう脱酸素状態で保存した場合、銅イオンとヨウ素イオンを同じ室に収容すると沈殿が生じる。この対策として、特許文献3では、銅イオンとヨウ素イオンを別々に収容し、アミノ酸液及び／又は糖液にヨウ素イオンを含有する輸液剤が開示されている。この方法は、ヨウ素イオンが大容量の室に収容されるため、微量であるヨウ素の濃度が更に薄くなり、含量の測定に支障が生じる懸念がある。また、特許文献4では、ガスバリ

ア性の室に銅イオンとヨウ素イオンを含有する薬液が酸素含有ガスと共に収容された輸液剤が開示されている。この方法は、酸素遮断性の材質が高価であり、また、酸素含有ガスと共に収容するため製造時の工程が煩雑になるなどコストアップが危惧される。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開平11-158061号公報

特許文献2：特開2001-55328号公報

特許文献3：特開2003-160501号公報

特許文献4：特開2006-20657号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、還元糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素を含有し、ビタミン類及び微量元素が長期に安定な総合栄養輸液剤を提供するものである。還元糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素の各成分は、安定なpH領域が異なり、また相互作用を生じるものがあるため、考慮して各室への配合を設定する必要がある。特に微量元素を配合する場合、保存時の無酸素状態におけるヨウ素の含量低下を抑制する必要がある。更にその際に、品質管理のためのヨウ素の含量測定が困難とならないようにすることが必要である。

課題を解決するための手段

[0005] 鋭意検討した結果、ビタミンの安定性を保持しつつ、ヨウ素の含量低下をなくして微量元素を簡易に安定化する方法を見出した。更にこの方法ではヨウ素の含量測定も容易となる。すなわち、銅を鉄等の微量元素と配合し、ヨウ素を脂溶性ビタミンと配合することにより銅イオンとヨウ素イオンが共存することを避けたものである。本発明は、次の総合栄養輸液剤に関するものである。

1. 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に收容し、溶液Aが還元糖及びビタミンB1類を含有し、溶液Bがアミノ酸を含有し、溶液CがビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKより選ばれる少なくとも1種類以上の脂溶性ビタミン及びヨウ素を含有し、溶液Dが銅を含有することを特徴とする総合栄養輸液剤。

2. 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に收容し、溶液Aが還元糖及びビタミンB1類を含有し、溶液Bがアミノ酸を含有し、溶液CがビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKより選ばれる少なくとも1種類以上の脂溶性ビタミン及びヨウ素を含有し、溶液Dが鉄及び銅を含有し、更に溶液A及び／又は溶液B及び／又は溶液C及び／又は溶液Dが電解質を含有し、加熱滅菌処理されたことを特徴とする総合栄養輸液剤。

3. 溶液Cが、更にビタミンCを含有し且つビタミンB2を含有しない、1又は2に記載の総合栄養輸液剤。

4. 溶液Cが、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンC、ビオチン、及び葉酸を含有し、かつ、ビタミンB2を含有しない、1又は2に記載の総合栄養輸液剤。

5. 溶液C中のヨウ素の濃度が0.10 mmol/L~0.25mmol/Lである1~4のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

6. 溶液Aが、更にリンとしてリン酸二カリウムを含む電解質を含有し、かつ、クエン酸を含有する1~5のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

7. 溶液Aが、更にビタミンB6、ビタミンB12及びニコチン酸類を含有し、溶液Bが更にビタミンB2及びパントテン酸類を含有し、溶液Cが、更にビタミンC、ビタミンH及び葉酸を含有する1~6のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

8. 溶液Aが更にビタミンB6及びビタミンB12を含有し、溶液Bが更にビタミンB2、パントテン酸類及びニコチン酸類を含有し、溶液Cが更にビタミンC、ビタミンH及び葉酸を含有する、1~6のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

液剤。

9. 溶液Dが、更にマンガン及び亜鉛を含有する1～8のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

10. 電解質がナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、クロル、リンより選ばれる少なくとも1種類以上である1～9のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

11. ビタミンB1類がチアミン、チアミンジスルフィド、フルスルチアミン、ベンフォチアミン及びこれらの塩より選ばれる少なくとも1種類以上である1～10のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

12. 溶液AのpHが3～6、溶液B、溶液C及び溶液DのpHが5～8であり、溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを混合した溶液のpHが4.5～7.5である1～11のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

13. 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを混合した時の成分組成において、アミノ酸濃度が25g/L～55g/Lである1～12のいずれかに記載の総合栄養輸液剤。

14. 非蛋白カロリーと投与窒素量の比が90～160である13に記載の総合栄養輸液剤。

発明の効果

[0006] この方法は、銅イオンとヨウ素イオンが別室に配合されているため、脱酸素状態での銅イオンとヨウ素イオンによる沈殿を防止することができる。更に小容量である溶液Cの室にヨウ素イオンを収容するため、ヨウ素の濃度を高く設定でき、ヨウ素の含量を測定し易い利点がある。また、薬液を酸素含有ガスと共に収容する必要があるため、ポリエチレン・ビニルアルコール共重合体（EVOH）、ポリ塩化ビニリデン（PVDC）などの高いガスバリア性を有する材質を使用することは不要であり、通常の方法で安価に製造することができる。ヨウ素イオンと脂溶性ビタミンは安定に混在することができるため、脂溶性ビタミン及びヨウ素の含量低下が起きない。

発明を実施するための形態

[0007] 以下、本発明の総合栄養輸液剤を詳細に説明する。

溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に收容した本発明の総合栄養輸液剤は、加熱滅菌時や保存時に各成分が安定に存在するように隔離された各室に適当に配合されている一方で、連通後は、内容物を基本的に外気にさらすことなく無菌状態で混合することができる。

本発明の総合栄養輸液剤における溶液Aは、還元糖及びビタミンB₁を基本組成とし、好ましくは亜硫酸及びその塩を含有しない。使用できる糖としては通常輸液剤に用いられる糖であれば特に制限はないが、例えば、ブドウ糖、フルクトース、マルトースが挙げられる。又、ビタミンB₁としては、チアミン、チアミンジスルフィド、フルスルチアミン、ベンフォチアミン及びこれらの塩などが挙げられ、塩酸チアミンが好ましい。また好ましくは、溶液Aには更にビタミンB₆及びビタミンB₁₂が配合される。ビタミンB₆としては、ピリドキシン、ピリドキサル、ピリドキサミン及びこれらの塩などが挙げられ、塩酸ピリドキシンが好ましい。ビタミンB₁₂には例えばシアノコバラミンとその塩が含まれる。

溶液AのpHは、3～6に調整するのが好ましい。

溶液Aは更に電解質を含むのが好ましく、この場合、リン供給源としてリン酸二カリウムなどのリン酸塩とカルシウム塩を含むことがある。この場合、pH調節剤としてクエン酸を用いると、リン酸カルシウム生成を抑制するため、滅菌時及び長期保存時における製剤の安定性向上の点から好ましい。溶液Aの還元糖及び電解質濃度を高くする場合やpHを5以上とする場合に、クエン酸を用いることが特に望ましい。

溶液Aの液量は、半日～1日投与用の製剤として、好ましくは400～1400 mlであり、特に好ましくは400～1100 mlである。

[0008] 溶液Bはアミノ酸液である。アミノ酸の配合比率は従来のアミノ酸液の配合比率と同様にすることができる。本発明の総合栄養輸液剤において、使用できるアミノ酸としては通常輸液に用いられるアミノ酸であれば特に制限は

ない。具体的には、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アラニン、L-アルギニン、L-アスパラギン酸、システイン、L-グルタミン酸、L-ヒスチジン、L-プロリン、L-セリン、L-チロシン、グリシンなどが挙げられる。アミノ酸は遊離のアミノ酸のみならず塩であってもよい。このような塩としては例えばL-リジン酢酸塩、L-リジン塩酸塩が挙げられる。更にその一部はアシル体やペプチドであっても良い。このようなアシル体としては例えばアセチルシステインが挙げられる。

溶液Bには、アミノ酸液の安定化のために、亜硫酸塩又は亜硫酸水素塩、例えば、亜硫酸水素ナトリウムを添加することができる。

また、溶液Bには、好ましくは更にビタミンB2及びパントテン酸類が配合される。ビタミンB2としては、リボフラビン、リボフラビンリン酸エステル及びそのナトリウム塩、フラビンモノヌクレオチドが挙げられ、特にリン酸リボフラビンナトリウムが好ましい。パントテン酸類としては、パントテン酸又はそのカルシウム塩、パンテノールなどが挙げられ、好ましくはパンテノールである。

[0009] 溶液BのpHは、5 ～ 8に調整するのが好ましい。

溶液Bの液量は、半日～1日投与用の製剤として、好ましくは 200 ～ 700 ml であり、特に好ましくは 300 ～ 600 ml である。

[0010] A液又はB液に、ニコチン酸類が配合されるのが好ましい。ニコチン酸類としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ナトリウム、ニコチン酸メチルエステルなどが挙げられ、好ましくはニコチン酸アミドである。

[0011] 溶液CはビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKより選ばれる少なくとも1種類以上の脂溶性ビタミンを含有しており、必要に応じて可溶化剤を添加することができる。

ビタミンAとしては、レチノールやそのエステルなどが含まれ、より具体的にはパルミチン酸レチノール、酢酸レチノールなどが挙げられ、パルミチン酸レチノールが好ましい。ビタミンDとしては、ビタミンD2（エルゴカルシフ

ェロール）、ビタミンD3（コレカルシフェロール）及びそれらの活性型などが挙げられ、コレカルシフェロールが好ましい。ビタミンEとしては、トコフェロールとそのエステル、より具体的には酢酸トコフェロール、コハク酸トコフェロールが挙げられ、酢酸トコフェロールが好ましい。ビタミンKとしては、ビタミンK1（フィトナジオン）、ビタミンK2（メナテトレノン）、ビタミンK3（メナジオン）などが挙げられ、フィトナジオンが好ましい。

可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリソルベート20、HCO-60、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。また、安定化剤として、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、マルチトールなどの糖アルコール、またはグリセリンを添加することができる。

溶液Cにヨウ素を入れることにより、ヨウ素を安定に維持することができる。更に驚くべきことに溶液C内において、ヨウ素の存在によって上記脂溶性ビタミンの含量低下は起きない。又、溶液Cに含有される脂溶性ビタミンは、配合するのに小容量の媒体ですむため、溶液Cの室は小容量であり、ヨウ素の濃度を高く設定できる。それにより甲状腺の機能維持等の観点から重要な、ヨウ素濃度の測定を容易に正確に行うことができる。好ましくは溶液Cにおいてヨウ素濃度（ヨウ化物イオン濃度）は0.027~1.3mmol/Lであり、特に好ましくは0.10 ~ 0.25 mmol/Lである。ヨウ素供給源としては、例えばヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムなどが挙げられ、ヨウ化カリウムが好ましい。

溶液Cは銅を実質的に含まない。このため脱酸素状態であってもヨウ素の沈殿を生じない。

溶液Cは更にビタミンCを含有し且つビタミンB2を含有しないのが好ましい。ビタミンCとしては、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウムなどが挙げられ、アスコルビン酸が好ましい。ビタミンB2の非存在下で、上記脂溶性ビタミン、ヨウ素、及びビタミンCの混合物は特に安定に存在する。

溶液Cは更にビタミンH（ビオチン）や葉酸を含有するのが好ましい。特に、溶液CがビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンC

、ビタミンH（ビオチン）、及び葉酸を含有し、かつ、ビタミンB₂を含有しない場合に、溶液C中のこれら成分の安定性が特に高い。

溶液CのpHは、5～8に調整するのが好ましい。

溶液Cの液量は、半日～1日投与用の製剤として、好ましくは1～10mlであり、特に好ましくは2～8mlである。

[0012] 溶液Dは、銅を含有し、好ましくは鉄、銅の微量元素を含有する。鉄、銅の他にマンガン、亜鉛などの微量元素を含有することが好ましい。

鉄供給源としては、硫酸鉄、塩化第一鉄、塩化第二鉄及びグルコン酸鉄などが挙げられる。銅供給源としては、硫酸銅などが挙げられる。マンガン供給源としては、塩化マンガン、硫酸マンガンなどが挙げられる。亜鉛供給源としては、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、グルコン酸亜鉛、乳酸亜鉛、酢酸亜鉛などが挙げられる。

また、溶液Dには必要に応じてコンドロイチン硫酸ナトリウムを添加することができる。

[0013] 溶液DのpHは、5～8に調整するのが好ましい。

溶液Dの液量は、半日～1日投与用の製剤として、好ましくは1～10mlであり、特に好ましくは2～8mlである。

本発明の総合栄養輸液剤は電解質を含有する。電解質は通常の電解質輸液などに用いられているものであれば特に制限されず、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、塩素などが挙げられ、水溶液中でイオンを生じさせる無機塩、有機塩などが好ましい。電解質は溶液A乃至Dの何れに含有されていてもよいが、溶液Aに含有されるのが好ましい。なお、電解質は、生体の機能や体液の電解質バランスを維持するために必要である。

[0014] 各溶液に使用されるpH調節剤としては、生理的に許容できるものであれば特に限定されず、例えば有機酸、無機酸、有機塩基、無機塩基を使用することができる。前記有機酸としては、酢酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、リンゴ酸などが挙げられ、無機酸としては塩酸、硫酸、リン酸などを挙げることができる。一方、有機塩基としては酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム

、乳酸ナトリウムなどが挙げられ、無機塩基としては水酸化アルカリ金属（例えば水酸化ナトリウム）などを挙げるができる。

中心静脈用輸液は、1日投与量として、総水分量を1400～1800 mLに抑えつつ、アミノ酸を45～75 gとし、非蛋白カロリーと投与窒素量の比率（NPC/N比）を90～160の範囲内にすることが好ましく（特開2008-266288）、本発明の総合栄養輸液剤は、好ましくは、そのような輸液を提供するのに好適な還元糖及びアミノ酸濃度を有する。本発明の総合輸液製剤は、消化器系又は循環器系の術後の、侵襲時の患者に使用することができ、さらに嚥下障害や脳梗塞後遺症など、経口・経管栄養摂取不能又は不十分で、エネルギー要求量が低下している患者、例えば高齢者などにも使用できる。

また、本発明の総合輸液製剤に含まれるビタミン類は、米国医師会の推奨するビタミン必要量を確保できるビタミン濃度であることが好ましい。例えば、ビタミンB1（チアミン）6.0 mg/日、ビタミンC 200 mg/日である。

本発明の総合栄養輸液剤において、溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを混合した溶液の成分組成において以下が好ましい：

ブドウ糖を50～400g/L、更に好ましくは、100～250g/L。

[0015] アミノ酸総量として、25.0～55.0 g/L。

（各アミノ酸（遊離体として換算））

Ｌ－イソロイシンを0.2～14.0g/L、更に好ましくは1.0～6.0g/L、

Ｌ－ロイシンを0.4～20.0g/L、更に好ましくは1.0～10.0g/L、

Ｌ－リジンを0.2～14.0g/L、更に好ましくは1.0～5.0g/L、

Ｌ－メチオニンを0.1～8.0g/L、更に好ましくは0.5～5.0g/L、

Ｌ－フェニルアラニンを0.2～12.0g/L、更に好ましくは1.0～5.0g/L、

Ｌ－トレオニンを0.1～8.0g/L、更に好ましくは0.5～4.0g/L、

Ｌ－トリプトファンを0.04～3.0g/L、更に好ましくは0.2～1.5g/L、

Ｌ－バリンを0.1～16.0g/L、更に好ましくは1.0～6.0g/L、

Ｌ－アラニンを0.2～14.0g/L、更に好ましくは1.0～6.0g/L、

L-アルギニンを0.2~14.0g/L、更に好ましくは1.0~7.0g/L、
L-アスパラギン酸を0.01~4.0g/L、更に好ましくは0.1~2.0g/L、
L-グルタミン酸を0.01~6.0g/L、更に好ましくは0.1~2.0g/L、
L-ヒスチジンを0.1~8.0g/L、更に好ましくは0.5~5.0g/L、
L-プロリンを0.1~10.0g/L、更に好ましくは0.5~5.0g/L、
L-セリンを0.1~6.0g/L、更に好ましくは0.2~3.0g/L、
L-チロシンを0.01~2.0g/L、更に好ましくは0.05~1.0g/L、
グリシンを0.1~12.0g/L、更に好ましくは1.0~5.0g/L、
L-システインを0.01~2.0g/L、更に好ましくは0.1~2.0g/L。

[0016] (ビタミン類)

ビタミンAを500 ~ 5000 IU/L、更に好ましくは、1000 ~ 4000 IU/L、
ビタミンD (コレカルシフェロールとして) を1.0~20 μ g/L、更に好ましくは、1.0~10 μ g/L、
ビタミンE (酢酸トコフェロールとして) を1.0~30 mg/L、更に好ましくは、2.0~15 mg/L、
ビタミンK (フィトナジオンとして) を0.1~5.0mg/L、更に好ましくは、0.2~2.5mg/L、
ビタミンB1 (塩酸チアミンとして) を0.5~50mg/L、更に好ましくは、1.0~20mg/L、
ビタミンB2 (リボフラビンとして) を0.5~10mg/L、更に好ましくは、1.0~5.0mg/L、
ビタミンB6 (塩酸ピリドキシンとして) を0.5~10mg/L、更に好ましくは、1.0~5.0mg/L、
ビタミンB12 (シアノコバラミンとして) を1.0~20 μ g/L、更に好ましくは、1.0~10 μ g/L、
ニコチン酸類 (ニコチン酸アミドとして) を5.0~80mg/L、更に好ましくは、10~50mg/L、
ビタミンC (アスコルビン酸として) を25~300mg/L、更に好ましくは、2

5~200mg/L、

パントテン酸類（パントテノールとして）を1.0~30mg/L、更に好ましくは、1.0~20mg/L、

葉酸を50~500 μ g/L、更に好ましくは、100~400 μ g/L、

ビタミンH(ビオチン)を10~200 μ g/L、更に好ましくは、10~100 μ g/L。

[0017] (微量元素)

鉄を5 ~ 100 μ mol/L、

銅を1 ~ 20 μ mol/L、

マンガンを0.1 ~ 5 μ mol/L、

亜鉛を5 ~ 150 μ mol/L、

ヨウ素を0.1 ~ 5 μ mol/L。

[0018] (電解質)

ナトリウムイオンを25~75 mEq/L、

カリウムイオンを15~45 mEq/L、

カルシウムイオンを2.5~10 mEq/L、

マグネシウムイオンを2.5~10 mEq/L、

塩素イオンを2.5~75 mEq/L、

リンを0~20 mmol/L。

[0019] 又、本発明の総合栄養輸液剤において、溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dが混合した溶液のpHは、4.5~7.5となるようにするのが好ましい。

[0020] 連通可能な隔壁で隔てられた4室容器としては、公知の容器を使用できる。このうち隔壁が、易剥離シールで構成された輸液バッグが、連通作業が簡単なため好ましい。輸液バッグの素材は、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテンのようなポリオレフィン、エチレン・プロピレン共重合体、架橋エチレン・酢酸ビニル共重合体、これらの積層体等が適当である。

[0021] 溶液Cの容器材質は、脂溶性ビタミンの吸着を抑制する材質が望ましく、例えば環状ポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアクリロニトリルなどが挙げられる。また、容器の表面積は小さい方が望ましい。なお

、積層体として、溶液Cに接する最内層をこれらの材質にすることもできる。

[0022] また、溶液Dの微量元素と、溶液Bの含硫アミノ酸から生成するガスとが反応して含量低下を生じるのを防ぐ観点から、溶液Dの容器材質として、ガス難透過性の材質が望ましく、例えば環状ポリオレフィン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアクリロニトリルなどが挙げられる。なお溶液Cと溶液Dが同じ材質であれば、製造工程を簡素化できる利点がある。

[0023] 薬液を充填した容器は、常法により脱酸素剤と共に遮光性を有するガス非透過性フィルムからなる外包装材に封入するのが望ましい。遮光性を有するガス非透過性の外包装材としては、一般に汎用されている、アルミ箔、アルミ蒸着フィルム等があげられる。また、遮光性を有する層とガス非透過性を有する層を組み合わせることも可能であり、遮光性を有する層としては、遮光性能として許容される透過率をクリアできるものであれば特に限定されないが、例えば黒色印刷を施した汎用樹脂フィルムを用いることができる。また、ガス非透過性の外包装材としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、エチレン・ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、アルミナ蒸着フィルム、シリカ蒸着フィルム等を選択することが可能であり、1種若しくは数種を組み合わせ使用することも可能である。

脱酸素剤としては、水酸化鉄、酸化鉄、炭化鉄等の鉄化合物を主成分とするものが用いられる。市販品としては、エージレス（三菱ガス化学社製）、モジュール（日本化薬社製）、セキユール（日本曹達社製）等があげられる。

輸液バッグと外包装容器の間の空間は窒素等の不活性ガスで充填されていることが好ましい。

これらにより、保存期間中、各液を含めた外包装材内部を脱酸素状態にすることができる。

実施例

[0024] 次に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0025] (実施例 1)

ブドウ糖及び電解質を注射用水に溶解後、ビタミンB1（塩酸チアミン）、ビタミンB6（塩酸ピリドキシン）、ニコチン酸アミド及びビタミンB12（シアノコバラミン）等を溶解した。酢酸を用いてpH4.5に調節後、全量を500mLとし、メンブランフィルター（0.2 μ m）を用いて濾過し、表1に示した組成の溶液Aを調製した。

[0026] 各アミノ酸を注射用水に溶解後、ビタミンB2（リン酸リボフラビンナトリウム）及びパンテノールを溶解した。この溶液に安定化剤として亜硫酸水素ナトリウムを溶解した。酢酸を用いてpH6.5に調節後、全量を300mLとし、メンブランフィルター（0.2 μ m）を用いて濾過し、表1に示した組成の溶液Bを調製した。

[0027] ビタミンA（パルミチン酸レチノール）、ビタミンD3（コレカルシフェロール）、ビタミンE（酢酸トコフェロール）及びビタミンK1（フィトナジオン）をポリソルベート20及びポリソルベート80により可溶化した後、注射用水に溶解した。更にヨウ化カリウム、ソルビトール、ビタミンC（アスコルビン酸）、ビタミンH（ビオチン）及び葉酸を溶解した。水酸化ナトリウムを用いてpH6.0に調節後、全量を3mLとし、メンブランフィルター（0.2 μ m）を用いて濾過し、表1に示した組成の溶液Cを調製した。

[0028] コンドロイチン硫酸ナトリウムを注射用水に溶解した水溶液に、塩化第二鉄を注射用水に溶解した水溶液と水酸化ナトリウムを注射用水に溶解した水溶液を交互に添加し、鉄コロイド溶液を調製した。この溶液に、塩化マンガン、硫酸亜鉛、硫酸銅を溶解した。水酸化ナトリウムを用いてpH5.7に調節後、全量を3mLとし、メンブランフィルター（0.2 μ m）を用いて濾過し、表1に示した組成の溶液Dを調製した。

[0029] 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に、それぞれ500mL、300mL、3mL及び3mL充填し、空間部を窒素置

換後、密封した。常法に従い高圧蒸気滅菌を行った後、製剤を脱酸素剤（エージレス、三菱ガス化学(株)製）と共にガス非透過性フィルムからなる外包装材に封入し、本発明の総合栄養輸液剤を得た。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液DのpHはそれぞれ約4.5、6.5、6.0及び5.6であった。

なお溶液A～Dを混合した組成のpHは5.4であった。

[0030]（実施例2）

実施例1と同様にして、表1に示した組成の溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを調製する。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に、それぞれ600mL、300mL、3mL及び3mL充填し、空間部を窒素置換後、密封した。常法に従い高圧蒸気滅菌を行った後、製剤を脱酸素剤（エージレス、三菱ガス化学(株)製）と共にガス非透過性フィルムからなる外包装材に封入し、本発明の総合栄養輸液剤を得た。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液DのpHはそれぞれ約4.5、6.5、6.0及び5.6であった。

[0031]（実施例3）

実施例1と同様にして、表1に示した組成の溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを調製した。但し、溶液AのpH調節剤はクエン酸を使用した。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に、それぞれ500mL、300mL、3mL及び3mL充填し、空間部を窒素置換後、密封した。常法に従い高圧蒸気滅菌を行った後、製剤を脱酸素剤（エージレス、三菱ガス化学(株)製）と共にガス非透過性フィルムからなる外包装材に封入し、本発明の総合栄養輸液剤を得た。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液DのpHはそれぞれ約4.5、6.5、6.0及び5.6であった。なお溶液A～Dを混合した組成のpHは5.4であった。

[0032]（比較例1）

実施例1と同様にして、表1に示した組成の溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを調製した。溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に、それぞれ500mL、300mL、3mL及び3mL充填し

、空間部を窒素置換後、密封した。常法に従い高圧蒸気滅菌を行った後、製剤を脱酸素剤（エージレス、三菱ガス化学(株)製）と共にガス非透過性フィルムからなる外包装材に封入し、比較例 1 の総合栄養輸液剤を得た。溶液 A、溶液 B、溶液 C 及び溶液 D の pH はそれぞれ約 4.5、6.5、6.0 及び 5.6 であった。

[0033] （試験例 1）

上記実施例 1 及び比較例 1 で調製した総合栄養輸液剤を 40°C75%RH に 1 箇月間保存した後の微量元素の含量を測定した。結果を表 2 に示す。なお、含量は組成に対する百分率で示した。

[0034] 表 2 の結果より、実施例 1 は比較例 1 に比較して 40°C75%RH に 1 箇月間保存後においても微量元素の含量低下が小さく、長期間安定であることが明らかとなった。

[0035] また、実施例 1 及び比較例 1 で調製した総合栄養輸液剤を 40°C75%RH に 1 箇月間保存した後のビタミン類の含量を測定した。結果を表 3 に示す。なお、含量は組成に対する百分率で示した。

[0036] 表 3 の結果より、実施例 1 は 40°C75%RH に 1 箇月間保存後においてもビタミン類の含量低下が小さく、本発明の総合栄養輸液剤はビタミン類が長期間安定であることが明らかとなった。又、実施例 1 と比較例 1 の比較から、溶液 C に含有されるビタミン類（A, D3, E, K1, C, 葉酸、ビオチン）は、溶液 C がヨウ素を含んでいても、含まない場合と同様に安定であることが明らかとなった。（なお、溶液 A、B の組成は、実施例 1 と比較例 1 で同じであり、それらに含有されるビタミンの安定性には両者で差が無い。）

[0037] （試験例 2）

実施例 3 で調製した総合栄養輸液剤を 40°C75%RH に 1 箇月間保存した後のビタミン類の含量を測定した。結果を表 4 に示す。なお、含量は組成に対する百分率で示した。ニコチン酸アミドが A 溶液でなく B 溶液に含有されている点などで実施例 3 は実施例 1 と異なるが、実施例 3 においても実施例 1 と同様に、溶液 A、B、及び C に含有されるビタミン類が長期間安定であった。

。

[0038] なお実施例 1 乃至 3 中の溶液 C 中のヨウ素は、例えば UV 検出器を使用した HPLC 法を使用して、薬液の濃縮を行わずに容易に濃度を測定することができる

。

産業上の利用可能性

[0039] 本発明は、還元糖、アミノ酸、電解質、ビタミン及び微量元素を含有し、ビタミン類及び微量元素が長期に安定な総合栄養輸液剤を提供することができる。

[0040]

[表1]

	成分	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1
溶液A	ブドウ糖	125.0g	175.0g	125.0g	125.0g
	塩化ナトリウム	1.402g	1.402g	1.402g	1.402g
	塩化カリウム	0.417g	0.417g	0.417g	0.417g
	塩化カルシウム	0.470g	0.470g	0.470g	0.470g
	塩化マグネシウム	0.407g	0.407g	0.407g	0.407g
	グリセリン酸カリウム液 (50%)	3.574g	3.574g	—	3.574g
	リン酸二カリウム	—	—	1.254g	—
	L-乳酸ナトリウム (50%)	3.586g	3.586g	3.586g	3.586g
	塩酸チアミン(B1)	3.80mg	3.8mg	3.8mg	3.80mg
	塩酸ピリドキシン(B6)	3.60mg	3.60mg	2.50mg	3.60mg
	ニコチン酸アミド	20.00mg	20.00mg	—	20.00mg
	シアノコバラミン(B12)	2.5 μ g	2.5 μ g	5 μ g	2.5 μ g
	全量	500 mL	600 mL	500 mL	500 mL
溶液B	L-アルギニン	3.150g	3.150g	3.150g	3.150g
	L-チロシン	0.150g	0.150g	0.150g	0.150g
	L-イソロイシン	2.400g	2.400g	2.400g	2.400g
	L-ロイシン	4.200g	4.200g	4.200g	4.200g
	L-メチオニン	1.170g	1.170g	1.170g	1.170g
	L-バリン	2.400g	2.400g	2.400g	2.400g
	酢酸L-リジン	4.440g	4.440g	4.440g	4.440g
	L-トレオニン	1.710g	1.710g	1.710g	1.710g
	L-アラニン	2.400g	2.400g	2.400g	2.400g
	L-アスパラギン酸	0.300g	0.300g	0.300g	0.300g
	L-グルタミン酸	0.300g	0.300g	0.300g	0.300g
	L-プロリン	1.500g	1.500g	1.500g	1.500g
	L-セリン	0.900g	0.900g	0.900g	0.900g
	グリシン	1.770g	1.770g	1.770g	1.770g
	L-フェニルアラニン	2.100g	2.100g	2.100g	2.100g
	L-ヒスチジン	1.500g	1.500g	1.500g	1.500g
	L-トリプトファン	0.600g	0.600g	0.600g	0.600g
	アセチルシステイン	0.404g	0.404g	0.404g	0.404g
	亜硫酸水素ナトリウム	0.015g	0.015g	0.030g	0.015g
	リン酸リボフラビンナトリウム(B2)	2.30mg	2.30mg	2.50mg	2.30mg
	パンテノール	7.00mg	7.00mg	7.50mg	7.00mg
	ニコチン酸アミド	—	—	20.00mg	—
	全量	300 mL	300 mL	300 mL	300 mL

表 1 の続き

	成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1
溶液 C	パルミチン酸チタール(A)	1650IU	1650IU	2000IU	1650IU
	コカルシフェール (D3)	2.5 μ g	2.5 μ g	5 μ g	2.5 μ g
	酢酸トコフェロール(E)	5.0mg	5.0mg	7.5mg	5.0mg
	フィトナジオン	1.0mg	1.0mg	1.0mg	1.0mg
	アスコルビン酸	50.0mg	50.0mg	100.0mg	50.0mg
	葉酸	0.2mg	0.2mg	0.2mg	0.2mg
	ビオチン(H)	30 μ g	30 μ g	50 μ g	30 μ g
	ポリソルベート 80	40mg	40mg	40mg	40mg
	ポリソルベート 20	20mg	20mg	20mg	20mg
	ソルビトール	0.288g	0.288g	0.288g	0.288g
	ヨウ化カリウム	0.083mg	0.083mg	0.083mg	—
	全量	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL
溶液 D	塩化第二鉄	4.730mg	4.730mg	4.730mg	4.730mg
	塩化マンガン	0.09895mg	0.09895mg	0.09895mg	0.09895mg
	硫酸亜鉛	14.38mg	14.38mg	14.38mg	14.38mg
	硫酸銅	0.624mg	0.624mg	0.624mg	0.624mg
	ヨウ化カリウム	—	—	—	0.083mg
	コトロイチン硫酸トリウム	4.887mg	4.887mg	4.887mg	4.887mg
	全量	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL

[0041] [表2]

微量元素の安定性

成分	実施例 1		比較例 1	
	保存開始時	40°C75%RH 1 箇月	保存開始時	40°C75%RH 1 箇月
塩化第二鉄	103.5	102.6	101.0	103.1
塩化マンガン	100.8	101.2	99.2	99.7
硫酸亜鉛	100.3	99.0	99.0	99.5
硫酸銅	100.4	100.0	99.4	98.2
ヨウ化カリウム	106.5	106.2	99.3	82.0

[0042]

[表3]

ビタミンの安定性

成分	実施例1		比較例1	
	保存開始時	40°C75%RH 1箇月	保存開始時	40°C75%RH 1箇月
塩酸チアミン (B1)	104.9	101.3	—	—
塩酸ピリドキシン (B6)	98.1	98.5	—	—
ニコチン酸アミド	99.4	100.4	—	—
シアノコバラミン (B12)	100.0	94.9	—	—
リン酸ホフリンナトリウム (B2)	129.7	129.6	—	—
パンテノール	98.7	98.2	—	—
パルミチン酸レチナール (A)	111.1	106.5	117.7	120.4
コレカルシフェロール (D3)	127.1	134.3	119.1	120.5
酢酸トコフェロール (E)	104.1	104.7	121.7	121.1
フィトナジオン (K1)	111.9	111.4	109.1	112.6
アスコルビン酸 (C)	107.1	106.4	108.1	108.4
葉酸	98.6	97.1	97.3	95.1
ビオチン	98.9	98.6	92.0	91.7

[0043] [表4]

ビタミンの安定性 (実施例3)

成分	実施例3	
	保存開始時	40°C75%RH 1箇月
塩酸チアミン (B1)	105.4	100.6
塩酸ピリドキシン (B6)	98.3	99.2
ニコチン酸アミド	102.7	99.8
シアノコバラミン (B12)	100.1	90.1
リン酸リボフラビンナトリウム (B2)	110.1	108.7
パンテノール	104.2	103.8
パルミチン酸レチナール (A)	113.0	111.9
コレカルシフェロール (D3)	103.0	106.6
酢酸トコフェロール (E)	98.5	100.7
フィトナジオン (K1)	113.8	115.4
アスコルビン酸 (C)	110.2	109.4
葉酸	99.3	96.6
ビオチン (H)	100.4	99.1

請求の範囲

- [請求項1] 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に收容し、溶液Aが還元糖及びビタミンB1類を含有し、溶液Bがアミノ酸を含有し、溶液CがビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKより選ばれる少なくとも1種類以上の脂溶性ビタミン及びヨウ素を含有し、溶液Dが銅を含有することを特徴とする総合栄養輸液剤。
- [請求項2] 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを連通可能な隔壁で隔てられた4室容器の各室に收容し、溶液Aが還元糖及びビタミンB1類を含有し、溶液Bがアミノ酸を含有し、溶液CがビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKより選ばれる少なくとも1種類以上の脂溶性ビタミン及びヨウ素を含有し、溶液Dが鉄及び銅を含有し、更に溶液A及び／又は溶液B及び／又は溶液C及び／又は溶液Dが電解質を含有し、加熱滅菌処理されたことを特徴とする総合栄養輸液剤。
- [請求項3] 溶液Cが、更にビタミンCを含有し且つビタミンB2を含有しない、請求項1又は2に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項4] 溶液Cが、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンC、ビオチン、及び葉酸を含有し、かつ、ビタミンB2を含有しない、請求項1又は2に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項5] 溶液C中のヨウ素の濃度が0.10 mmol/L～0.25mmol/Lである請求項1～4のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項6] 溶液Aが、更にリンとしてリン酸二カリウムを含む電解質を含有し、かつ、クエン酸を含有する請求項1～5のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項7] 溶液Aが、更にビタミンB6、ビタミンB12及びニコチン酸類を含有し、溶液Bが更にビタミンB2及びパントテン酸類を含有し、溶液Cが、更にビタミンC、ビタミンH及び葉酸を含有する請求項1～6のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。

- [請求項8] 溶液Aが更にビタミンB6及びビタミンB12を含有し、溶液Bが更にビタミンB2、パントテン酸類及びニコチン酸類を含有し、溶液Cが更にビタミンC、ビタミンH及び葉酸を含有する、請求項1～6のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項9] 溶液Dが、更にマンガン及び亜鉛を含有する請求項1～8のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項10] 電解質がナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、クロル、リンより選ばれる少なくとも1種類以上である請求項1～9のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項11] ビタミンB1類がチアミン、チアミンジスルフィド、フルスルチアミン、ベンフォチアミン及びこれらの塩より選ばれる少なくとも1種類以上である請求項1～10のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項12] 溶液AのpHが3～6、溶液B、溶液C及び溶液DのpHが5～8であり、溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを混合した溶液のpHが4.5～7.5である請求項1～11のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項13] 溶液A、溶液B、溶液C及び溶液Dを混合した時の成分組成において、アミノ酸濃度が25g/L～55g/Lである請求項1～12のいずれか1項に記載の総合栄養輸液剤。
- [請求項14] 非蛋白カロリーと投与窒素量の比が90～160である請求項13に記載の総合栄養輸液剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067994

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)

A61K9/00-9/72, 31/00-33/44, 47/00-47/48, A61P1/00-43/00

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 1996-2009

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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

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 2006-124287 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 18 May 2006 (18.05.2006), claims 1, 3 to 7; paragraphs [0017], [0020], [0022], [0025] to [0035]; example 1 (Family: none)	1, 2, 4-14 3
Y	JP 2006-117586 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 11 May 2006 (11.05.2006), paragraph [0009] (Family: none)	1-14

☒ 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
02 November, 2009 (02.11.09)

Date of mailing of the international search report
17 November, 2009 (17.11.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067994

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 11-158061 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 15 June 1999 (15.06.1999), entire text; all drawings (particularly, claim 1; paragraph [0043]) (Family: none)	1-14
Y	JP 2003-160501 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 03 June 2003 (03.06.2003), claim 1; paragraph [0025] (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067994

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K33/34(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i,
A61K31/07(2006.01)i, A61K31/122(2006.01)i, A61K31/191(2006.01)i,
A61K31/198(2006.01)i, A61K31/26(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i,
A61K31/375(2006.01)i, A61K31/4188(2006.01)i, A61K31/4415(2006.01)i,
A61K31/455(2006.01)i, A61K31/51(2006.01)i, A61K31/525(2006.01)i,
A61K31/59(2006.01)i, A61K31/7004(2006.01)i, A61K31/714(2006.01)i,
A61K33/00(2006.01)i, A61K33/06(2006.01)i, A61K33/18(2006.01)i,
A61K33/20(2006.01)i, A61K33/30(2006.01)i, A61K33/32(2006.01)i,
A61K33/42(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067994

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions in claims 1, 2 and 4 to 14 are not novel over the invention disclosed in document 1 and, therefore, have no special technical feature.

Document 1 JP 2006-124287 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 18 May 2006 (18.05.2006)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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. A61K9/00-9/72, 31/00-33/44, 47/00-47/48
A61P1/00-43/00

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

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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 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）

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	JP 2006-124287 A（株式会社大塚製薬工場）2006. 05. 18, 請求項 1、3 - 7、【0 0 1 7】、【0 0 2 0】、【0 0 2 2】、 【0 0 2 5】 - 【0 0 3 5】、実施例 1（ファミリーなし）	1, 2, 4-14 3
Y	JP 2006-117586 A（株式会社大塚製薬工場）2006. 05. 11, 【0 0 0 9】（ファミリーなし）	1-14
Y	JP 11-158061 A（株式会社大塚製薬工場）1999. 06. 15, 全文、全図（特に請求項 1、【0 0 4 3】）（ファミリーなし）	1-14

☒ 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

0 2 . 1 1 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 7 . 1 1 . 2 0 0 9

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 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

澤田 浩平

4 C

3 3 3 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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	JP 2003-160501 A (株式会社大塚製薬工場) 2003.06.03, 請求項 1、【0025】 (ファミリーなし)	1-14

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求項1、2、4－14に係る発明は、以下の文献1に記載の発明から進歩性が認められないから、特別な技術的特徴を有しない。

文献1 JP 2006-124287 A（株式会社大塚製薬工場）2006.05.18

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

A61K33/34(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/10(2006.01)i, A61K31/07(2006.01)i,
A61K31/122(2006.01)i, A61K31/191(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i,
A61K31/26(2006.01)i, A61K31/355(2006.01)i, A61K31/375(2006.01)i,
A61K31/4188(2006.01)i, A61K31/4415(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61K31/51(2006.01)i, A61K31/525(2006.01)i, A61K31/59(2006.01)i,
A61K31/7004(2006.01)i, A61K31/714(2006.01)i, A61K33/00(2006.01)i,
A61K33/06(2006.01)i, A61K33/18(2006.01)i, A61K33/20(2006.01)i, A61K33/30(2006.01)i,
A61K33/32(2006.01)i, A61K33/42(2006.01)i, A61P3/02(2006.01)i