

明 細 書

発明の名称：経腸栄養製剤

技術分野

[0001] 本発明は経腸栄養製剤、及びその使用に関する。

背景技術

[0002] リフィーディング症候群（refeeding syndrome）とは、慢性的な栄養不良状態が続いている対象者に積極的な栄養補給を行うことにより発症する一連の代謝合併症の総称である（非特許文献1、2）。すなわち、低栄養状態にある対象者に、突然に栄養療法を始めることにより発症するとされる。特に救急で医療機関へと搬送される低栄養状態にある対象者は、リフィーディング症候群を発症しやすく、栄養補給に難渋することが多いとされる。

[0003] リフィーディング症候群の具体的な症状としては、例えば、低リン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症及びビタミンB₁欠乏症等が挙げられる。

先行技術文献

非特許文献

- [0004] 非特許文献1：Hisham Mehannaら他3名，「Refeeding syndrome - awareness, prevention and management」，2009年，Head & Neck Oncology，1:4
非特許文献2：Stanga Zら他6名，「Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment.」，2008年，Eur J Clin Nutr.，62(6):687-94

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、低栄養状態にある対象者において、リフィーディング症候群を予防又は抑制しながら栄養補給を行う手段が、現状では限られていることに着目した。本発明は、そのような栄養補給を行う新しい方法、及びその方法において使用しうる経腸栄養製剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決すべく、鋭意検討を行ったところ、(a) 乳由来のタンパク質を含まず、タンパク質とアミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、脂質のカロリー比率が40%以上である経腸栄養剤、または、(b) 乳由来のタンパク質を含まず、タンパク質とアミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、脂質のカロリー比率が15%以上である経腸栄養剤、を用いることにより、低栄養状態にある対象者において、リフィーディング症候群を予防又は抑制しながら栄養補給を行うことができることを見出した。本発明はかかる知見に基づいてさらに検討を加えることにより完成したものであり、以下の態様を含む。

[0007] 項1.

タンパク質及び脂質、並びに必要に応じてアミノ酸を含む経腸栄養剤であって、

前記タンパク質の90重量%以上が乳由来タンパク質ではなく、

(a) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、かつ、脂質のカロリー比率が40%以上、または、

(b) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、かつ、脂質のカロリー比率が15%以上である、
経腸栄養剤。

項2.

前記タンパク質の90重量%以上のタンパク質源が、植物由来タンパク質及び／又はコラーゲンである、項1に記載の経腸栄養剤。

項3.

タンパク質及び／又はアミノ酸を、総量で100kcal当たり3.5gより多く含む、項1又は2に記載の経腸栄養剤。

項4.

さらに、糖質を含む、項1～3のいずれか1項に記載の経腸栄養剤。

項5.

リフィーディング症候群を予防又は抑制するために用いられる、項1～4のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。

項6.

低リン血症を予防又は抑制するために用いられる、項1～5のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。

項7.

低栄養状態の対象者に投与するために用いられる、項1～6のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。

項8.

経腸栄養製剤を用いて低栄養状態の対象者へ栄養補給する方法であって、前期経腸栄養製剤が、

タンパク質及び脂質、並びに必要なに応じてアミノ酸を含み、

前記タンパク質の90重量%以上が乳由来タンパク質ではなく、

(a) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、かつ、脂質のカロリー比率が40%以上、または、

(b) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、かつ、脂質のカロリー比率が15%以上である、

方法。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、低栄養状態にある対象者においてリフィーディング症候群の症状を予防又は抑制しながら栄養補給を行うことができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]比較例1及び2の流動食を再栄養時に投与した際の血漿無機リン濃度を示すグラフである。データは各群の平均値±標準偏差 (n=12/群) で示した。異符号は有意差があることを意味する (p<0.05、Fisherの最小有意差法)。
[図2]比較例3及び実施例1～3の流動食を再栄養時に投与した際の血漿無機リン濃度を示すグラフである。データは各群の平均値±標準偏差 (n=12/群、ただし比較例3と実施例3はn=11/群) で示した。異符号は有意差があること

を意味する ($p < 0.05$ 、Holmの多重比較)。

[図3]比較例4及び5、並びに、実施例4の流動食を再栄養時に投与した際の血漿無機リン濃度を示すグラフである。データは各群の平均値±標準偏差 ($n = 10$ /群、ただし実施例4は $n = 9$ /群、比較例4通常飼料は $n = 8$ 群)と各個体の値をドットプロットで示した。異符号は有意差があることを意味する ($p < 0.05$ 、Fisherの最小有意差法)。

[図4]比較例6、並びに、実施例5及び6の流動食を再栄養時に投与した際の血漿無機リン濃度を示すグラフである。データは各群の平均値±標準偏差 ($n = 8$ /群、ただし比較例6は $n = 7$ /群)と各個体の値をドットプロットで示した。異符号は有意差があることを意味する ($p < 0.05$ 、Fisherの最小有意差法)。

発明を実施するための形態

[0010] 1. 本発明の経腸栄養製剤

本発明の経腸栄養製剤は、タンパク質及び脂質、並びに必要に応じてアミノ酸を含み、前記タンパク質の90重量%以上が乳由来タンパク質ではない。

[0011] 前記、乳由来タンパク質としては、ホエイプロテイン、カゼインが挙げられる。本発明の経腸栄養製剤は、なお、本発明において、「ホエイプロテイン」は、ホエイプロテインを加水分解したホエイペプチドを含む。

[0012] また、本発明の経腸栄養製剤は、タンパク質源のうち、95重量%以上が乳由来タンパク質ではないことが好ましく、98重量%以上が乳由来タンパク質ではないことがより好ましく、99重量%以上が乳由来タンパク質ではないことがさらに好ましく、99.9重量%以上が乳由来タンパク質ではないことがもっとも好ましい。本発明の経腸栄養製剤は、タンパク質源の90重量%以上が、植物由来タンパク質及び／又はコラーゲンであることが好ましい。本発明の組成物は、より好ましくはタンパク質の95重量%以上のタンパク質源が、さらに好ましくは98重量%以上のタンパク質源が、さらに好ましくは99重量%以上のタンパク質源が、最も好ましくは99.9重量%以上のタンパク質源が、植物由来タンパク質及び／又はコラーゲンで

ある。

[0013] 上記において、植物由来タンパク質の由来としては、大豆、小麦、えんどう豆、米等が挙げられるが、好ましくは、大豆由来タンパク質である。なお、本発明において、「植物由来タンパク質」は、植物由来タンパク質を加水分解した植物由来ペプチドを含む。

[0014] なお、本発明において、「コラーゲン」は、コラーゲンを加水分解したコラーゲンペプチドを含む。

[0015] 本発明の経腸栄養製剤は、タンパク質に加えて、必要に応じて、アミノ酸を含んでいてもよい。

前記の「アミノ酸を含んでいてもよい」とは、タンパク質にアミノ酸を添加することを意味する。また、本明細書において「タンパク質源」という用語を用いる場合、タンパク質源には、タンパク質由来のアミノ酸は含むが、添加したアミノ酸は含まない。

[0016] 本発明の経腸栄養製剤は、十分に栄養補給を行うために、タンパク質及び／又はアミノ酸を、総量で、100 kcalあたり、3.5 gより多く含むことが好ましく、4.0 g以上含むことがより好ましく、5.0 g以上多く含むことがさらに好ましい。また、タンパク質及び／又はアミノ酸を、総量で、8.0 g以下含むことが好ましく、7.5 g以下含むことがより好ましく、7.0 g以下含むことがさらに好ましい。100 kcalあたりの、タンパク質及び／又はアミノ酸の総量としては、3.5 gより多く8.0 g以下、3.5 gより多く7.5 g以下、3.5 gより多く7.0 g以下、4.0～8.0 g、4.0～7.5 g、4.0～7.0 g、5.0～8.0 g、5.0～7.5 g、5.0～7.0 gのいずれかであることが好ましい。

[0017] 本発明の経腸栄養製剤に占める、タンパク質及び／又はアミノ酸のカロリー比率の範囲としては、14より大きく32%以下、14より大きく30%以下、14より大きく28%以下、16～32%、16～30%、16～28%、20～32%、20～30%、20～28%、のいずれかであることが好ましい。

[0018] 本発明の経腸栄養剤は、タンパク質に加えて、脂質を含む。

[0019] 本発明の経腸栄養剤における、脂質のカロリー比率及びタンパク質とアミノ酸との混合物とのアミノ酸スコアとしては、リフィーディング症候群を予防又は抑制するという観点から、以下の（a）又は（b）を挙げることができる。

（a）前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、かつ、脂質のカロリー比率が40%以上

（b）前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、かつ、脂質のカロリー比率が15%以上

[0020] 本明細書において、「アミノ酸スコア」とは、1985年にFAO/WHO/UNUが提案し、2007年に改訂された3-10歳児の必須アミノ酸に関する評点パターン（表1）（日本食品標準成分表2015年版（七訂））を使用して、以下の通り算出される。

[0021] [表1]

必須アミノ酸	評点パターン (mg/g タンパク質)
リジン	4.8
ヒスチジン	1.6
芳香族アミノ酸合計	4.1
ロイシン	6.1
イソロイシン	3.1
含硫アミノ酸合計	2.4
バリン	4.0
スレオニン	2.5
トリプトファン	6.6

[0022] （1）表1に記載の必須アミノ酸それぞれについて、経腸栄養剤中のタンパク質に占める必須アミノ酸量（mg/g タンパク質）を求める。

（2）（1）で求めた、経腸栄養剤中のタンパク質に占める必須アミノ酸量を、表1に記載のアミノ酸評点パターンで除した後100倍する。

（3）最小値をアミノ酸スコアとする。なお、最小値が100を上回る場合のアミノ酸スコアは100と表わす。最小値を示すアミノ酸は「第1制限アミノ酸」と呼ぶ。

アミノ酸スコア＝（経腸栄養製剤中のタンパク質中の第1制限アミノ酸含量（mg／g））／（アミノ酸評点パターンの当該アミノ酸量（mg／g））×100

[0023] 本発明の経腸栄養製剤において、脂質、タンパク質、及び糖質のカロリー比率は、以下の式で求めることができる。

脂質(%)＝脂質(g)×9(kcal/g)/経腸栄養剤全体のエネルギー量(kcal)×100

タンパク質(%)＝タンパク質(g)×4(kcal/g)/経腸栄養剤全体のエネルギー量(kcal)×100

糖質(%)＝100－タンパク質(%)－脂質(%)

[0024] 本発明の経腸栄養製剤において、脂質のカロリー比率及びタンパク質とアミノ酸との混合物とのアミノ酸スコアが、前記(a)の場合、脂質のカロリー比率は、40%以上が好ましく、45%以上がより好ましく、48%以上が最も好ましい。また、前記カロリー比率は、70%以下が好ましく、65%以下がより好ましく、60%以下が最も好ましい。脂質のカロリー比率の範囲としては、40～70%、45～70%、48～70%、40～65%、45～65%、48～65%、40～60%、45～60%、48～60%の、いずれかであることが好ましい。

[0025] 本発明の経腸栄養製剤において、脂質のカロリー比率及びタンパク質とアミノ酸との混合物とのアミノ酸スコアが、前記(b)の場合、脂質のカロリー比率は、15%以上が好ましく、20%以上がより好ましく、25%以上が最も好ましい。また、前記カロリー比率は、70%以下が好ましく、65%以下がより好ましく、60%以下が最も好ましい。脂質のカロリー比率の範囲としては、15～70%、20～70%、25～70%、15～65%、20～65%、25～65%、15～60%、20～60%、25～60%の、いずれかであることが好ましい。

[0026] 本発明の経腸栄養製剤において、脂質のカロリー比率及びタンパク質とアミノ酸との混合物とのアミノ酸スコアが、前記(b)の場合、前記アミノ酸

スコアは、100未満が好ましく、98以下がより好ましく、95以下が最も好ましい。また、前記アミノ酸スコアは、1以上であることが好ましい。前記アミノ酸スコアの範囲としては、1から100未満、1～98、1～95のいずれかであることが好ましい。

[0027] 本発明の経腸栄養剤の脂質の種類については特に制限されないが、例えば、米油、ヤシ油、大豆油、コーン油、菜種油、パーム油、サフラワー油、ヒマワリ油、大豆油、オリーブ油、綿実油、落花生油、カカオ脂等の植物油；魚油、牛脂、豚脂等の動物油；脂肪酸、中鎖脂肪酸（炭素数6～12程度）トリグリセリド、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸等が挙げられる。これらの脂質は、1種単独で使用してもよく、2種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0028] 本発明の経腸栄養剤において、液状にした場合には、脂質は乳化された状態で含まれていることが好ましい。本発明の経腸栄養剤に脂質を含有させて乳化状態にする場合、その乳化形態については、特に制限されず、水中油型又は油中水型のいずれであってもよいが、好ましくは水中油型が挙げられる。また、本発明の経腸栄養剤を固形状で提供する場合であれば、油脂は固形状油脂を使用することが望ましい。

[0029] 本発明の経腸栄養剤は、糖質を含んでいてもよい。

[0030] 本発明において、糖質とは、消化酵素で分解されてエネルギー源として使用される炭水化物である。本発明で使用される糖質は、その種類については特に制限されないが、例えば、グルコース、ガラクトース、果糖、キシロース等の単糖類；ショ糖、乳糖、麦芽糖等の二糖類；ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、大豆オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖等のオリゴ糖；デキストリン、マルトデキストリン、澱粉等の多糖類等が挙げられる。これらの糖質は、1種単独であってもよく、2種以上の組み合わせであってもよい。

[0031] 本発明の経腸栄養剤における糖質の量は、例えば4～20g／100kcalとすることができ、好ましくは6～15g／100kcalである。

[0032] 本発明の経腸栄養剤は、必要に応じて、以下の成分を適量含んでもよい。

[0033] 食物繊維

食物繊維としては、その種類については特に制限されないが、例えば、ペクチン、アルギン酸、アルギン酸の塩（ナトリウム塩等）、ジェランガム、カラギーナン、ガティガム、アラビアガム、カラヤガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、レジスタントスターチ、コンニャクマンナン、グルコマンナン、 β グルカン、難消化性デキストリン、ポリデキストロース、イヌリン、難消化性オリゴ糖、アガロース、フコイダン、ポルフィラン、ラミナラン、グアガム等が挙げられる。

[0034] 本発明の経腸栄養剤における食物繊維の量は、例えば0.5～2.0g/100kcalとすることができ、好ましくは0.6～1.6g/100kcalである。

[0035] ビタミン

本発明の経腸栄養剤には、ビタミンとして水溶性ビタミン及び／又は脂溶性ビタミンを含んでもよい。

[0036] 本発明の経腸栄養剤に配合される水溶性ビタミンとしては、ビタミンB群、ビタミンCが挙げられる。ビタミンB群としては、ビタミンB₁（チアミン）、ビタミンB₂（リボフラビン）、ビタミンB₃（ナイアシン）、ビタミンB₅（パントテン酸）、ビタミンB₆、ビタミンB₇（ビオチン）、ビタミンB₉（葉酸）、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）等が挙げられる。また、脂溶性ビタミンとしては、ビタミンA、ビタミンD（特にコレカルシフェロール）、ビタミンE、ビタミンK等が挙げられる。

[0037] 本発明の経腸栄養剤におけるビタミンCの量は、例えば20～160mg/100kcalとすることができ、好ましくは30～140mg/100kcal、より好ましくは40～120mg/100kcalである。

[0038] ビタミンB₁としては、チアミン、チアミン塩酸塩等を使用することができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンB₁の量は、チアミンとして、例

えば0.1～10.0mg/100kcalとすることができ、好ましくは0.2～7.0mg/100kcalである。

[0039] 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ナトリウム、フラビンモノヌクレオチド等を使用することができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンB₂の量は、リボフラビンとして、例えば0.1～0.6mg/100kcalとすることができ、好ましくは0.2～0.5mg/100kcalである。

[0040] ビタミンB₆としては、ピリドキシン、ピリドキシン塩酸塩等のピリドキシンの塩等を使用することができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンB₆の量は、ピリドキシンとして、例えば0.1～1.0mg/100kcalとすることができ、好ましくは0.2～0.8mg/100kcalである。

[0041] 本発明の経腸栄養剤における葉酸の量は、例えば10～120μg/100kcalとすることができ、好ましくは20～100μg/100kcalである。

[0042] ビタミンB₁₂としては、シアノコバラミン、酢酸ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミン等を使用することができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンB₁₂の量は、例えば0.1～1.2μg/100kcalとすることができ、好ましくは0.2～1.0μg/100kcalである。

[0043] ナイアシンとしては、例えばニコチン酸アミドを好ましく用いることができる。本発明の経腸栄養剤におけるナイアシンの量は、例えば1.0～12mgNE/100kcalとすることができ、好ましくは2.0～10mgNE/100kcalである。

[0044] パントテン酸としては、パンテノールを好ましく用いることができる。本発明の経腸栄養剤におけるパンテノールの量は、例えば0.1～8.0mg/100kcalとすることができ、好ましくは0.5～4.0mg/100kcalである。

[0045] 本発明の経腸栄養剤におけるビオチンの量は、あたり、例えば1.0～

15 μg / 100 kcalとすることができ、好ましくは2.0 ~ 12 μg / 100 kcalである。

[0046] ビタミンAとしては、レチノールパルミチン酸エステルを好ましく用いることができる。また、これを油に溶解させたビタミンA油を使用することもできる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンAの量は、例えば20 ~ 200 $\mu\text{g RE}$ / 100 kcalとすることができ、好ましくは40 ~ 120 $\mu\text{g RE}$ / 100 kcalである。

[0047] ビタミンDとしては、コレカルシフェロール（ビタミンD₃）を好ましく用いることができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンDの量は、例えば0.1 ~ 8.0 μg / 100 kcalとすることができ、好ましくは0.5 ~ 4.0 μg / 100 kcalである。

[0048] ビタミンEとしては、トコフェロール酢酸エステルを好ましく用いることができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンEの量は、例えば1.0 ~ 12 mg / 100 kcalとすることができ、好ましくは2.0 ~ 10 mg / 100 kcalである。

[0049] ビタミンKとしては、フィトナジオン（ビタミンK₁）を好ましく用いることができる。本発明の経腸栄養剤におけるビタミンKの量は、例えば1.0 ~ 30 μg / 100 kcalとすることができ、好ましくは5.0 ~ 20 μg / 100 kcalである。

[0050] ミネラル（灰分）

本発明の経腸栄養剤にはミネラルを配合することができる。ミネラルとしては、通常の経腸栄養剤に用いられるものを適宜選択できる。具体的には、例えば、ナトリウム、塩素、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム及びモリブデン等が挙げられる。本発明の経腸栄養剤にはこれらのうち複数種を配合することができる。

[0051] 本発明の経腸栄養剤におけるナトリウムの量は、例えば10 ~ 600 mg / 100 kcalとすることができ、好ましくは50 ~ 400 mgである。

。

[0052] 本発明の経腸栄養製剤における塩素の量は、例えば10～600mg／100kcalとすることができ、好ましくは50～400mgである。

[0053] 本発明の経腸栄養製剤におけるカリウムの量は、例えば10～600mg／100kcalとすることができ、好ましくは50～400mgである。

[0054] 本発明の経腸栄養製剤におけるカルシウムの量は、例えば10～400mg／100kcalとすることができ、好ましくは20～200mgである。

。

[0055] 本発明の経腸栄養製剤におけるマグネシウムの量は、例えば5.0～200mg／100kcalとすることができ、好ましくは10～100mgである。

[0056] 本発明の経腸栄養製剤におけるリンの量は、例えば10～400mg／100kcalとすることができ、好ましくは20～200mgである。

[0057] 本発明の経腸栄養製剤における鉄の量は、例えば0.1～4.0mg／100kcalとすることができ、好ましくは0.2～2.0mgである。

[0058] 本発明の経腸栄養製剤における亜鉛の量は、例えば0.1～6.0mg／100kcalとすることができ、好ましくは0.2～4.0mgである。

[0059] 本発明の経腸栄養製剤における銅の量は、例えば0.01～2.0mg／100kcalとすることができ、好ましくは0.02～1.0mgである。

。

[0060] 本発明の経腸栄養製剤におけるマンガンの量は、例えば0.1～2.0mg／100kcalとすることができ、好ましくは0.2～1.0mgである。

[0061] 本発明の経腸栄養製剤におけるヨウ素の量は、例えば1.0～60μg／100kcalとすることができ、好ましくは5.0～40μgである。

[0062] 本発明の経腸栄養製剤におけるセレンの量は、例えば0.5～20μg／100kcalとすることができ、好ましくは1.0～10μgである。

[0063] 本発明の経腸栄養製剤におけるクロムの量は、例えば0.5～20μg／

100 kcalとすることができ、好ましくは1.0～10 μ gである。

[0064] 本発明の経腸栄養製剤におけるモリブデンの量は、例えば0.5～20 μ g/100 kcalとすることができ、好ましくは1.0～10 μ gである。

[0065] その他の成分、剤形

本発明の経腸栄養製剤における水分の量は、例えば30～150 g/100 kcalとすることができ、好ましくは40～120 g/100 kcalである。

[0066] 本発明の経腸栄養製剤は、カロリー濃度が、例えば60～170 kcal/100 mLとすることができ、好ましくは70～150 kcal/100 mL、より好ましくは80～130 kcal/100 mL、最も好ましくは、90～120 kcal/100 mLである。

[0067] 本発明の経腸栄養製剤は、液状の形態で提供されてもよく、また、粉末状、顆粒状等の固形状の形態で提供されてもよいが、摂取し易いという点で液状の流動食で提供されることが好ましい。

[0068] 2. 本発明の経腸栄養製剤の製造方法

本発明の経腸栄養製剤は、その形態に応じた製法で調製される。例えば、本発明の経腸栄養製剤が液状の場合であれば、水に、前述する脂質、炭水化物、タンパク質、及び必要に応じて配合される他の成分を所定量添加、混合することにより製造することができる。また、本発明の経腸栄養製剤を乳化状態にする場合であれば、これら混合物に水を混ぜホモジナイザーで乳化を行えばよい。

[0069] また、本発明の経腸栄養製剤を液状で提供する場合であれば、アルミパウチやソフトバッグ等の容器に充填する前又は後に、加熱殺菌処理に供しておくことが望ましい。このように加熱殺菌処理に供することにより、保存安定性を高めることができる。加熱殺菌処理の温度条件としては、特に制限されないが、例えば、110～150℃、好ましくは120～145℃が挙げられる。加熱殺菌処理の具体例としては、加圧加熱殺菌、超高温瞬間殺菌（U

H T)、高温短時間殺菌(H T S T)を挙げることができる。

[0070] また、本発明の経腸栄養製剤を固形状で提供する場合であれば、前述する脂質、炭水化物、タンパク質、及び必要に応じて配合される他の成分を所定量添加、混合することにより製造することができる。また、水に、前記各成分を所定量添加、混合した後に、噴霧乾燥、凍結乾燥、流動層乾燥、真空減圧乾燥等によって粉末状又は顆粒状に調製してもよく、また、動層造粒法、流動層多機能型造粒法、噴霧乾燥造粒法、転動造粒法、攪拌造粒法等に供して顆粒状に調製してもよい。

[0071] 3. 本発明の経腸栄養製剤の使用

本発明の経腸栄養製剤は、

(a) 乳由来のタンパク質を含まず、タンパク質とアミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、脂質のカロリー比率が40%以上である、または、

(b) 乳由来のタンパク質を含まず、タンパク質とアミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、脂質のカロリー比率が15%以上である、

ことにより、低栄養状態の対象者に投与することにより、リフィーディング症候群(refeeding syndrome)を予防又は抑制することができる。

[0072] リフィーディング症候群とは、低栄養状態の対象者に積極的な栄養補給を行うことにより発症する一連の代謝合併症の総称である。リフィーディング症候群の具体的な症状としては、例えば、低リン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症及びビタミンB₁欠乏症等が挙げられる。本発明の組成物の摂取又は投与により、特に、低リン血症を予防又は抑制することができる。

[0073] 本発明の経腸栄養製剤は、リフィーディング症候群を発症する可能性がある、低栄養状態の対象者に対して好ましく用いられる。

[0074] このような対象者としては、例えば、NICEガイドラインに定められている、次の(a)～(d)の基準が1つ以上該当する対象者：

(a) BMIが16kg/m²未満

(b) 過去3～6ヵ月で15%以上の意図しない体重減少
(c) 10日間以上の絶食
(d) 再摂食前の低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症
又は、次の(e)～(h)の基準が2つ以上該当する対象者、
(e) BMIが 18.5 kg/m^2 未満
(f) 過去3～6ヵ月で10%以上の意図しない体重減少
(g) 5日間以上の絶食
(h) アルコール依存の既往、又は、インスリン、化学療法制酸薬、若しくは利尿剤の薬剤の使用歴がある
を挙げることができる。

[0075] また、低栄養の対象者は、タンパク質と熱量の双方が不足しているマラスム型、タンパク質の不足が熱量の不足よりも重篤なクワシオルコル型、及び、両者の中間型である、マラスムスクワシオルコル型に分類することができる。本発明の経腸栄養製剤は、特に、マラスムスクワシオルコル型の低栄養の対象者、及び、クワシオルコル型の低栄養の対象者に投与することにより、リフィーディング症候群を効果的に予防又は抑制することができる。

[0076] 本発明の経腸栄養製剤は、例えば、一日当たり、好ましくは $100 \sim 200 \text{ kcal}$ 、より好ましくは $200 \sim 1600 \text{ kcal}$ を投与することができる。特に、リフィーディング症候群を予防又は抑制するためには、 10 kcal/kg/day で開始し、4～7日かけて徐々に増量することが好ましい。また、BMIが 14 kg/m^2 未満の極度の低栄養の対象者の場合に対しては、 5 kcal/kg/day で開始することが好ましい。これにより、リフィーディング症候群を予防又は抑制しながら低栄養状態の対象者への栄養補給を行うことができる。このように、本発明の経腸栄養製剤を使用することにより、リフィーディング症候群を予防又は抑制することができる。

[0077] 本発明の経腸栄養製剤の摂取又は投与方法については、液状の形態で摂取又は投与される限り、いかなる方法であってもよい。例えば、非嚥下障害者

に対して使用する場合であれば、経口摂取が挙げられ、また嚥下障害者に対して使用する場合であれば、胃瘻チューブ（カテーテル）や経鼻チューブ（カテーテル）等を介した経管投与が挙げられる。

実施例

[0078] 以下、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例等に限定されるものではない。

[0079] ＜試験１＞脂質のカロリー比率及びアミノ酸スコアの異なるタンパク質を配合した経腸栄養製剤と低リン血症との関係

ウィスター系雄性ラット（購入時７週令、日本チャールス・リバー株式会社）を馴化させた後、２．５％のタンパク質を配合した精製飼料（以下「低タンパク質飼料」という。）を３週間以上摂取させた群、及び２０％のタンパク質を配合した精製飼料（以下「通常飼料」という。）を３週間以上摂取させた群を準備した。各ラットには水道水を自由に摂取させた。各飼料の組成を表２に示す。

[0080] [表２]

原料名	単位	通常飼料	低タンパク質飼料
カゼイン	% (w/w)	20	2.5
L-メチオニン		0.32	0.04
β-コーンスターチ		33.45	34.15
α-コーンスターチ		10	22
スクロース		21.73	26.81
コーン油		5	5
セルロースパウダーp		5	5
AIN-93G ミネラル混合		3.5	3.5
AIN-93 ビタミン混合		1	1
合計		100	100

[0081] 各ラットに、経腸栄養製剤を投与するルートである胃瘻を造設した。手術の前日午後５時より一夜絶食した後、イソフルレン麻酔下に腹部正中切開し、胃部を露出させ、幽門側の１箇所栄養チューブ挿入用の瘻孔を空け、栄養チューブを挿入した後に縫合糸で固定した。栄養チューブの他端は皮下を

經由し、背部に導出しハーネスを介して投与液シリンジに接続した。

[0082] 胃瘻を造設した各ラットを代謝ケージ内で飼育した。術後は抗生物質（ア
ンピシリン）を $5\text{ mg} / 100\text{ }\mu\text{L} / \text{rat}$ の用量で筋肉内に注射した。

[0083] 各ラットに、表3に記載の経腸栄養製剤（実施例1～3、比較例1～3）
を用いて再栄養した。

[0084] [表3]

	タンパク質			脂質	糖質
	種類	アミノ酸	カロリー	カロリー	カロリー
		スコア	比率(%)	比率(%)	比率(%)
比較例1	ホエイペプチド	100	24	25	51
比較例2	ホエイペプチド	100	24	50	26
比較例3	コラーゲン+アミノ酸	100	24	25	51
実施例1	コラーゲン	1	24	25	51
実施例2	コラーゲン	1	24	50	26
実施例3	コラーゲン+アミノ酸	100	24	50	26

[0085] 表3に記載の経腸栄養製剤は、熱量が $100\text{ kcal} / 100\text{ mL}$ となるよ
うに調製した。

[0086] 比較例1及び2の経腸栄養製剤は、タンパク質としてホエイペプチド（Arl
a Foods Ingredients社製）を、比較例3及び実施例1～3の経腸栄養製剤は
、コラーゲンペプチド（ニッピ社製）を、それぞれ配合した。なお、実施例
1及び2の経腸栄養製剤は、コラーゲンペプチドのみをタンパク質源とし、
比較例3及び実施例3の経腸栄養製剤は、2007年に国際機関（FAO/WHO/U
NU）が定めた、3歳から10歳の評点パターンを参照して、アミノ酸スコア
が100となるように、アミノ酸を添加した（表10）。各経腸栄養製剤に
は、タンパク質及びアミノ酸を、それぞれ、 $6\text{ g} / 100\text{ kcal}$ （カロリ
ー比率24%）となるように配合した。

[0087] 各経腸栄養製剤には、脂質として、植物油と中鎖脂肪酸トリグリセリドを
1：1の比率で配合した。また、糖質として、マルトデキストリンを用いた
。

[0088] 各経腸栄養製剤の脂質及び糖質のカロリー比率は、比較例1及び3並びに
実施例1では、それぞれ25%（ $2.8\text{ g} / 100\text{ kcal}$ ）、51%（12

． 8 g / 1 0 0 k c a l) とし、比較例2並びに実施例2及び3では、それぞれ 5 0 % (2 . 8 g / 1 0 0 k c a l) 、 2 6 % (6 . 5 g / 1 0 0 k c a l) とした。

[0089] 表4に示すミネラル及びビタミンを、比較例1の経腸栄養製剤に配合した。比較例2及び3、並びに実施例1～3の経腸栄養製剤にも、表4に示すミネラル及びビタミンを配合したが、リン及びカルシウムについては、経腸栄養製剤中のリン及びカルシウム濃度が、タンパク質等から由来するリン及びカルシウム濃度も含めて比較例1と同じ量となるように、調整して配合した。

[0090] [表4]

成分		単位	含量 (/100kcal)
ミネラル 等	ナトリウム	mg	61.4
	カリウム	mg	188
	マグネシウム	mg	26.9
	カルシウム	mg	112
	リン	mg	57.3
	クロム	mg	2.57
	モリブデン	mg	4.75
	マンガン	mg	0.336
	鉄	mg	0.633
	銅	mg	0.0829
	亜鉛	mg	1.45
	セレン	mg	6.38
	ヨウ素	mg	13.75
ビタミン	ビタミン B1	mg	0.225
	ビタミン B2	mg	0.2375
	ナイアシン	mgNE	2.25
	ビタミン B6	mg	0.3
	葉酸	mg	30
	ビタミン B12	mg	0.3
	ビオチン	μgRE	4.25
	パントテン酸	mg	1.25
	ビタミン C	mg	52.5
	ビタミン A	mg	67.5
	ビタミン E	mg	2.375
	ビタミン D	mg	1.25
	ビタミン K	mg	6.25

- [0091] 各経腸栄養製剤には、食物繊維として、100 kcalあたり、0.4 gのガディガム、及び、0.067 gのセルロース製剤を配合した。
- これらの経腸栄養製剤は、配合成分を水に加えてミキサーで混合した後に、高圧ホモジナイザー（LAB-1000, APV社製使用）にて均質化し（50 MPa、2パス）、均質化した経腸栄養製剤（水中油型乳化組成物）をパウチに充填し、加熱殺菌処理（121℃、10分）して調製した。
- [0092] 各ラットは、再栄養前に、経静脈より採血して血漿中の無機リン濃度を臨床化学分析装置（富士ドライケムスライドI P-P、富士フィルムメディカル社製）上で展開される比色法により定量し、その値にバラツキがないように群分けした。再栄養開始までの絶食時間は24時間とし、この絶食期間に胃瘻造設や採血とリン濃度測定、群分けを実施した。群分け後、表3に記載の経腸栄養製剤を、総投与カロリー量が体重1キログラムあたり210 kcalとなるように、シリンジポンプを用いて、造設した胃瘻より16時間かけて持続投与した。投与終了後、イソフルレン麻酔下を開腹して腹部動脈から採血して血漿を分取し、血漿中の無機リン濃度を酵素法（デタミナーL、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ社製）にて測定した。
- [0093] 結果を表5並びに図1及び2に示す。なお、本明細書において、血漿無機リン濃度の値は、平均値±標準偏差を示す。図1について、データは各群の平均値±標準偏差（n=12/群）で示した。比較例1*は、再栄養前に通常飼料を摂取させ比較例1を投与した群を示し、その他の群は再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させて各比較例を投与した。異符号は有意差があることを意味する（ $p<0.05$ 、Fisherの最小有意差法）。図2について、データは各群の平均値±標準偏差（n=12/群、ただし実施例1と実施例3はn=11/群）で示した。異符号は有意差があることを意味する（ $p<0.05$ 、Holmの多重比較）。
- [0094] なお、表5の(1)～(3)は、Fisherの最小有意差法にて検定を実施した。表5(3)の「n. s.」及び表5(1)の「 $p<0.05$ 」は、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、比較例1の経腸栄養製剤を摂取させたラット群と比較して、「有意差なし」及び「 $p<0.05$ で有意差あり」

」を、それぞれ示す。また、表5の(4)～(7)は、Holmの多重比較にて検定を行った。表5中(5)(6)(7)の「 $p < 0.05$ 」は、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、比較例3の経腸栄養製剤を摂取させたラット群と比較して、「 $p < 0.05$ で有意差あり」を示す（ $n = 12$ （ただし、実施例1及び3は $n = 11$ ））。

[0095] [表5]

番号	再栄養前に 投与した飼料	再栄養で投与した 経腸栄養製剤	再栄養後の血漿無機リン濃度 (mg/dL)
①	通常飼料	比較例1	4.4 ± 0.6 ($p < 0.05$)
②	低タンパク質 飼料	比較例1	2.4 ± 0.7
③		比較例2	2.7 ± 0.7 (n.s.)
④		比較例3	2.1 ± 0.4
⑤		実施例1	4.6 ± 0.6 ($p < 0.05$)
⑥		実施例2	4.6 ± 0.8 ($p < 0.05$)
⑦		実施例3	3.0 ± 0.4 ($p < 0.05$)

[0096] 乳由来タンパク質を配合する経腸栄養製剤

再栄養前に通常飼料を摂取させ、再栄養において、タンパク質源にホエイペプチドを配合した経腸栄養製剤（比較例1）を摂取させたラット（表5(1)）に比べて、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、タンパク質源にホエイペプチドを配合した経腸栄養製剤（比較例1）を摂取させたラット（表5(2)）においては、明らかに血漿無機リン濃度が低下して、低リン血症を呈した。

[0097] なお、再栄養において、タンパク質源にホエイペプチドを配合し、脂質のカロリー比率を25%から50%に高めた経腸栄養製剤（比較例2）を摂取させたラット（表5(3)）においても、血漿無機リン濃度が低下し、その程度は変わらなかった。

すなわち、脂質のカロリー比率に関わらず、タンパク質源に乳由来タンパク質を配合する経腸栄養製剤を低栄養状態の対象に投与することにより、低リン血症を呈することがわかった。

[0098] アミノ酸スコアが100未満のタンパク質を配合する経腸栄養製剤

再栄養において、タンパク質源にコラーゲンペプチドを配合し、アミノ酸

を添加して、アミノ酸スコアを100とした経腸栄養製剤（比較例3）を摂取させたラット（表5(4)）においても、血漿無機リン濃度が低下して、低リン血症を呈した。

[0099] これに対し、再栄養において、タンパク質源としてコラーゲンペプチドのみを配合した経腸栄養製剤（実施例1）を摂取させたラット（表5(5)）においては、驚くべきことに、血漿無機リン濃度が有意に高値となり、低リン血症の症状が抑制された。

[0100] なお、再栄養において、脂質のカロリー比率を25%から50%に高めた経腸栄養製剤（実施例2）を摂取させたラット（表5(6)）においても、血漿無機リン濃度が有意に高値となり、低リン血症の症状が抑制された。

[0101] 血漿無機リン濃度が有意に高値であった群は、アミノ酸スコアが100未満である。一方で、血漿無機リン濃度が低下した群は、コラーゲンペプチドにアミノ酸を添加して、アミノ酸スコアを100とした群である。また、比較例1及び2の経腸栄養製剤のタンパク質源であるホエイペプチドもアミノ酸スコアは100である。

[0102] すなわち、アミノ酸スコアが100未満であるタンパク質をタンパク質源とする経腸栄養製剤を低栄養状態の対象に投与することにより、脂質のカロリー比率に関わらず、低リン血症を予防又は抑制することが示唆された。

[0103] 乳由来タンパク質を配合せず、タンパク質のアミノ酸スコアが100であり、かつ、カロリー比率が高い経腸栄養製剤

再栄養において、タンパク質源にコラーゲンペプチド及びアミノ酸を配合し、脂質のカロリー比率を25%から50%に高めた経腸栄養製剤（実施例3）を摂取させたラット（表5(7)）においては、驚くべきことに、アミノ酸スコアが100であるにも関わらず、血漿無機リン濃度が有意に高値となり、低リン血症の症状が抑制された。

[0104] 再栄養において、タンパク質源にコラーゲンペプチド及びアミノ酸を配合し、脂質のカロリー比率が25%である経腸栄養製剤（比較例3、アミノ酸スコアは100）を摂取させたラット（表5(4)）においては、血漿無機リン

濃度が低下したことから、アミノ酸スコアが100のタンパク質源であっても、そのタンパク質が乳由来タンパク質ではなく、脂質のカロリー比率が高ければ（例えば、40%以上であれば）、低リン血症を予防又は抑制することが示唆された。

[0105] ＜試験2＞アミノ酸スコアの異なるタンパク質を配合した経腸栄養剤と低リン血症との関係

試験1と同様に、低タンパク質飼料を3週間以上摂取させた群、及び通常飼料を3週間以上摂取させた群を準備した。

[0106] 各ラットに、表6に記載の経腸栄養剤（比較例4及び5並びに実施例4）を用いて再栄養した。

[0107] [表6]

	タンパク質			脂質	糖質
	種類	アミノ酸スコア	カロリー比率(%)	カロリー比率(%)	カロリー比率(%)
比較例4	ホエイペプチド	100	24	38	38
比較例5	コラーゲン +大豆ペプチド +アミノ酸	100	24	38	38
実施例4	大豆ペプチド	93	24	38	38

[0108] 表6に記載の経腸栄養剤は、熱量が100kcal/100mLとなるように調製した。

[0109] 比較例4の経腸栄養剤は、タンパク質としてホエイペプチド（Arla Foods Ingredients社製）を配合した。比較例5の経腸栄養剤は、タンパク質としてコラーゲンペプチド（ニッピ社製）及び大豆ペプチド（不二製油社製）を配合し、さらに、2007年に国際機関（FAO/WHO/UNU）が定めた、3歳から10歳の評点パターンを参照して、アミノ酸スコアが100となるように、アミノ酸を添加した（表10）。実施例5の経腸栄養剤は、大豆ペプチドを配合した。各経腸栄養剤には、タンパク質及びアミノ酸を、それぞれ、6g/100kcal（カロリー比率24%）となるように配合した。

[0110] 各経腸栄養剤には、脂質として、植物油と中鎖脂肪酸トリグリセリドを1:1の比率で配合した。また、糖質として、マルトデキストリンを用いた

- 。
- [0111] 各経腸栄養剤の脂質及び糖質のカロリー比率は、それぞれ38% (2.8 g / 100 kcal)、38% (12.8 g / 100 kcal) とした。
- [0112] 各経腸栄養剤のミネラル、ビタミン及び食物繊維の配合量に関しては、試験1と同様である。
- [0113] 試験1と同様に群分けした後、表6に記載の経腸栄養剤を、総投与カロリー量が体重1キログラムあたり210 kcalとなるようシリンジポンプを用いて造設した胃瘻より16時間かけて持続投与した。投与終了後、イソフルレン麻酔下に開腹して腹部動脈から採血して血漿を分取し、血漿中の無機リン濃度を酵素法（デタミナーL、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ社製）にて測定した。
- [0114] 結果を表7及び図3に示す。なお、本明細書において、血漿無機リン濃度の値は、平均値±標準偏差を示す。図3について、データは各群の平均値±標準偏差（n=10/群、但し実施例2はn=9、比較例1通常飼料はn=8）と各個体の値をドットプロットで示した。異符号は有意差があることを意味する（ $p < 0.05$ 、Fisherの最小有意差法）。
- [0115] [表7]

番号	再栄養前に投与した飼料	再栄養で投与した経腸栄養剤	再栄養後の血漿無機リン濃度 (mg/dL)
⑧	通常飼料	比較例4	5.3 ± 0.4 ($p < 0.05$)
⑨	低タンパク質飼料	比較例4	3.1 ± 0.6
⑩		比較例5	3.0 ± 0.8 (n.s.)
⑪		実施例4	4.1 ± 0.5 ($p < 0.05$)

- [0116] 再栄養前に通常飼料を摂取させたラット（表7(8)）に比べて、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させた低栄養状態のラット（表7(9)）においては、再栄養において、同じホエイペプチドを配合した経腸栄養剤（比較例4）を投与した場合、明らかに血漿無機リン濃度が低下して（Studentのt検定： $p < 0.05$ ）、低リン血症を呈した。また、再栄養において、タンパク質源としてコラーゲンペプチド及び大豆ペプチドを配合し、アミノ酸スコアが100となるようにアミノ酸を添加した経腸栄養剤（比較例5

）を摂取させたラット（表 7 (10)）においては、表 7 (9)と比較しても、血漿無機リン濃度は変わらず、低リン血症を呈した。

試験 1 では、アミノ酸スコアが 100 のタンパク質源であっても、そのタンパク質が乳由来ではなく、脂質のカロリー比率が高ければ（例えば、40%以上であれば）、低リン血症を予防または抑制することが示唆されたが（表 5 (7)）、脂質のカロリー比率が 38%程度の場合は、低リン血症を呈することがわかった。

[0117] また、再栄養において、タンパク質源に大豆ペプチドを配合した、アミノ酸スコアが 93 である経腸栄養剤（実施例 4）を摂取させたラット（表 7 (11)）においては、血漿無機リン濃度が有意に高値であり、低リン血症を抑制した。

試験 1 では、アミノ酸スコアが 100 未満であるタンパク質をタンパク質源とする経腸栄養剤を低栄養状態の対象に投与することにより、低リン血症を予防又は抑制することが示唆されたが、試験 2 においても、同様の結果を確認することができた。

[0118] なお、試験 2 の検定には、F i s h e r の最小有意差法を用いた。表 7 中の「n. s.」及び「 $p < 0.05$ 」は、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、比較例 4 の経腸腸栄養剤で再栄養したラット群と比較して、「有意差なし」及び「 $p < 0.05$ で有意差あり」を、それぞれ示す（ $n = 10$ （ただし、再栄養前に通常飼料を摂取させた群は $n = 8$ 、実施例 4 の経腸腸栄養剤を摂取させた群は $n = 9$ ））。

[0119] ＜試験 3＞アミノ酸スコアの異なるタンパク質を配合した経腸栄養剤と低リン血症との関係 2

試験 1 と同様に、低タンパク質飼料を 3 週間以上摂取させた群、及び通常飼料を 3 週間以上摂取させた群を準備した。

[0120] 各ラットに、表 8 に記載の経腸腸栄養剤（比較例 6 並びに実施例 5 及び 6）を用いて再栄養した。

[0121]

[表8]

	タンパク質			脂質	糖質
	種類	アミノ酸 スコア	カロリー 比率(%)	カロリー 比率(%)	カロリー 比率(%)
比較例6	ホエイペプチド	100	24	50	26
実施例5	コラーゲン +大豆ペプチド +アミノ酸	100	24	50	26
実施例6	大豆ペプチド	93	24	50	26

[0122] 表8に記載の経腸栄養製剤は、熱量が100kcal/100mLとなるように調製した。

[0123] 比較例6の経腸栄養製剤は、タンパク質としてホエイペプチド（Arla Foods Ingredients社製）を配合した。実施例5の経腸栄養製剤は、タンパク質としてコラーゲンペプチド（ニッピ社製）及び大豆ペプチド（不二製油社製）を配合し、さらに、2007年に国際機関（FAO/WHO/UNU）が定めた、3歳から10歳の評点パターンを参照して、アミノ酸スコアが100となるように、アミノ酸を添加した（表10）。実施例6の経腸栄養製剤は、大豆ペプチドを配合した。各経腸栄養製剤には、タンパク質及びアミノ酸を、それぞれ、6g/100kcal（カロリー比率24%）となるように配合した。

[0124] 各経腸栄養製剤には、脂質として、植物油と中鎖脂肪酸トリグリセリドを1：1の比率で配合した。また、糖質として、マルトデキストリンを用いた。

[0125] 各経腸栄養製剤の脂質及び糖質のカロリー比率は、それぞれ50%（5.6g/100kcal）、26%（6.5g/100kcal）とした。

[0126] 各経腸栄養製剤のミネラル、ビタミン及び食物繊維の配合量に関しては、試験1と同様である。

[0127] 試験1と同様に群分けした後、表8に記載の経腸栄養製剤を、総投与カロリー量が体重1キログラムあたり210kcalとなるようシリンジポンプを用いて造設した胃瘻より16時間かけて持続投与した。投与終了後、イソフルレン麻酔下を開腹して腹部動脈から採血して血漿を分取し、血漿中の無機リン濃度を酵素法（デタミナーL、日立化成ダイアグノスティックス・シ

ステムズ社製)にて測定した。

[0128] 結果を表9及び図4に示す。なお、本明細書において、血漿無機リン濃度の値は、平均値±標準偏差を示す。図4について、データは各群の平均値±標準偏差 (n=8/群、但し比較例3はn=7) と各個体の値をドットプロットで示した。異符号は有意差があることを意味する ($p < 0.05$ 、Fisherの最小有意差法)。

[0129] [表9]

番号	再栄養前に 投与した飼料	再栄養で投与した 経腸栄養製剤	再栄養後の血漿無機リン濃度 (mg/dL)
(12)	通常飼料	比較例6	6.6 ± 0.5 ($p < 0.05$)
(13)	低タンパク質 飼料	比較例6	5.8 ± 0.4
(14)		実施例5	6.2 ± 0.3 ($p < 0.05$)
(15)		実施例6	6.6 ± 0.8 ($p < 0.05$)

[0130] 再栄養前に通常飼料を摂取させたラット (表9(12)) に比べて、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させた低栄養状態のラット (表9(13)) においては、再栄養において、同じホエイペプチドを配合した経腸栄養製剤 (比較例6) を投与した場合、明らかに血漿無機リン濃度が低下して (Studentのt検定: $p < 0.05$)、低リン血症を呈した。

[0131] また、再栄養において、タンパク質源としてコラーゲンペプチド及び大豆ペプチドを配合し、アミノ酸スコアが100となるようにアミノ酸を添加した経腸栄養製剤 (実施例5) を摂取させたラット (表9(14)) においては、ホエイペプチドをタンパク質源として配合した経腸栄養製剤 (比較例6) を摂取させたラット (表9(13)) と比較しても、血漿無機リン濃度が有意に高く、低リン血症を抑制した。

[0132] 試験1では、アミノ酸スコアが100のタンパク質源であっても、そのタンパク質が乳由来ではなく、脂質のカロリー比率が高ければ (例えば、40%以上であれば)、低リン血症を予防または抑制することが示唆されたが (表5(7))、試験3において、異なるタンパク質源を用いても、同様の結果が得られた。

[0133] また、再栄養において、大豆ペプチドをタンパク質源として配合した経腸

栄養製剤（実施例 6）を摂取させたラット（表 9 (15)）においても、表 9 (13)と比較して、血漿無機リン濃度は有意に高値となり、低リン血症を抑制した。

[0134] 試験 1 では、アミノ酸スコアが 100 未満であるタンパク質をタンパク質源とする経腸栄養製剤を低栄養状態の対象に投与することにより、脂質のカロリー比率に関わらず、低リン血症を予防又は抑制することが示唆されたが、試験 3 においても、同様の結果を確認することができた。

[0135] なお、試験 3 の検定には、F i s h e r の最小有意差法を用いた。表 9 中の「n. s.」及び「 $p < 0.05$ 」は再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、比較例 6 の経腸栄養製剤を摂取させたラット群に比較して、「有意差なし」及び「 $p < 0.05$ で有意差あり」をそれぞれ示す（ $n = 8$ （ただし、再栄養前に低タンパク質飼料を摂取させ、再栄養において、比較例 6 の経腸栄養製剤を摂取させた群は $n = 7$ ））。

[0136]

[表10]

各実施例および比較例で使用したタンパク質源のアミノ酸組成とアミノ酸スコア

アミノ酸 (%)	比較例 1・2・4・6	比較例3・ 実施例3	実施例 1・2	実施例 4・6	比較例5・ 実施例5
Isoleucine	5.7	3.1	1.3	3.9	3.5
Leucine	9.8	6.3	3.1	6.7	6.5
Lysine	12.9	7.4	8.0	10.7	9.5
Methionine	2.1	2.5	0.9	1.1	2.2
Cysteine	1.8	0.0	0.0	1.1	0.4
phenylalanyne	2.5	4.0	2.1	4.5	3.5
Tyrosine	2.3	0.2	0.3	3.4	1.3
Threonine	6.6	2.6	2.0	3.7	2.8
Tryptophan	1.1	0.7	0.0	1.0	0.7
Valine	5.3	4.2	2.8	4.3	4.5
Histidine	1.6	1.7	0.7	2.5	1.8
Arginine	2.2	7.2	8.5	7.5	7.3
Alanine	5.5	8.4	9.9	3.8	6.9
aspartic acid (asparagine + aspartic acid)	10.5	5.0	5.9	11.6	7.0
glutamic acid (glutamine + glutamic acid)	18.1	9.2	10.8	19.8	12.5
Glycine	1.5	22.2	26.1	3.9	16.3
Proline	5.8	12.3	14.4	5.2	9.9
Serine	4.7	2.8	3.3	5.0	3.5
Total	100	100	100	100	100
アミノ酸スコア	100	100	1	93	100

請求の範囲

- [請求項1] タンパク質及び脂質、並びに必要なに応じてアミノ酸を含む経腸栄養製剤であって、
- 前記タンパク質の90重量%以上が乳由来タンパク質ではなく、
- (a) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、かつ、脂質のカロリー比率が40%以上、または、
- (b) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、かつ、脂質のカロリー比率が15%以上である、
- 経腸栄養製剤。
- [請求項2] 前記タンパク質の90重量%以上のタンパク質源が、植物由来タンパク質及び／又はコラーゲンである、請求項1に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項3] タンパク質及び／又はアミノ酸を、総量で100kcal当たり3.5gより多く含む、請求項1又は2に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項4] さらに、糖質を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項5] リフィーディング症候群を予防又は抑制するために用いられる、請求項1～4のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項6] 低リン血症を予防又は抑制するために用いられる、請求項1～5のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項7] 低栄養状態の対象者に投与するために用いられる、請求項1～6のいずれか1項に記載の経腸栄養製剤。
- [請求項8] 経腸栄養製剤を用いて低栄養状態の対象者へ栄養補給する方法であって、前期経腸栄養製剤が、
- タンパク質及び脂質、並びに必要なに応じてアミノ酸を含み、
- 前記タンパク質の90重量%以上が乳由来タンパク質ではなく、
- (a) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100であり、かつ、脂質のカロリー比率が40%以上、または、

(b) 前記タンパク質と前記アミノ酸との混合物のアミノ酸スコアが100未満であり、かつ、脂質のカロリー比率が15%以上である、
方法。