(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7370960号
(P7370960)

(45)発行日　令和5年10月30日(2023.10.30)

(24)登録日　令和5年10月20日(2023.10.20)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/198 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/198
Ａ６１Ｋ　31/205 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/205
Ａ６１Ｋ　31/197 (2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/197
Ａ６１Ｋ　38/06　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/06
Ａ６１Ｋ　38/05　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	38/05

ＦＩ

請求項の数　14　（全49頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-507989(P2020-507989)
(86)(22)出願日　平成30年8月14日(2018.8.14)
(65)公表番号　特表2020-530843(P2020-530843A)
(43)公表日　令和2年10月29日(2020.10.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/046659
(87)国際公開番号　WO2019/036442
(87)国際公開日　平成31年2月21日(2019.2.21)
審査請求日　令和3年8月13日(2021.8.13)
(31)優先権主張番号　62/697,690
(32)優先日　平成30年7月13日(2018.7.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/614,198
(32)優先日　平成30年1月5日(2018.1.5)
最終頁に続く

(73)特許権者　516077688
アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド
Ａｘｃｅｌｌａ Ｈｅａｌｔｈ Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100153693
弁理士　岩田 耕一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　神経細胞損傷の治療のためのアミノ酸組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ｉ）Ｌ－ロイシン又はその塩、

ｉｉ）Ｌ－イソロイシン又はその塩、

ｉｉｉ）Ｌ－バリン又はその塩、

ｉｖ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）又はその塩、及び

ｖ）アセチル－Ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）又はその塩

を含む、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を有する対象における神経機能又は認知機能の改善に使用するための組成物であって、

チロシンが前記組成物中に存在せず、かつ

ｉ）～ｖ）の総重量％が、前記組成物（乾燥形態における）中の他のタンパク質成分又は非タンパク質成分の総重量％を超えている、

前記組成物。

【請求項２】

ｖｉ）クレアチン又はその塩をさらに含む、

請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

２０アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、ホエータンパク質）を含まないか、又は２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、前記ペプチドは、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％未満で

存在する、及び／又は、
１９以下の遊離アミノ酸実体又はその塩の組み合わせを含む、
請求項１又は２に記載の組成物。
【請求項４】
（ｉ）前記ＮＡＣ又はその塩の重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも３重量％である、
（ｉｉ）前記ＡＬＣＡＲ又はその塩の重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも１重量％である、
（ｉｉｉ）前記組成物は、前記Ｌ－ロイシンアミノ酸又はその塩、前記Ｌ－イソロイシンアミノ酸又はその塩、前記Ｌ－バリンアミノ酸又はその塩、前記ＮＡＣ又はその塩、及び前記ＡＬＣＡＲ又はその塩を含み、かつ、前記Ｌ－ロイシンアミノ酸又はその塩：前記Ｌ－イソロイシンアミノ酸又はその塩：前記Ｌ－バリンアミノ酸又はその塩：前記ＮＡＣ又はその塩：前記ＡＬＣＡＲ又はその塩の重量比が、１０：１０：１０：３：１．２であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、及び／若しくは、
（ｉｖ）前記組成物は、前記Ｌ－ロイシンアミノ酸又はその塩、前記Ｌ－イソロイシンアミノ酸又はその塩、前記Ｌ－バリンアミノ酸又はその塩、前記ＮＡＣ又はその塩、前記ＡＬＣＡＲ又はその塩、及び前記クレアチン又はその塩を含み、かつ、前記Ｌ－ロイシンアミノ酸又はその塩：前記Ｌ－イソロイシンアミノ酸又はその塩：前記Ｌ－バリンアミノ酸又はその塩：前記ＮＡＣ又はその塩：前記ＡＬＣＡＲ又はその塩：前記クレアチン又はその塩の重量比が、１０：１０：１０：３：１．２：２０であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、
請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項５】
ａ）ＴＣＡサイクル補充反応又はＡＴＰ産生を増加させること、ｂ）ミトコンドリアをカルシウム流入から保護すること、ｃ）フリーラジカル又は反応性酸化種（ＲＯＳ）を減少させること、ｄ）例えば、異常な小膠細胞又は星状細胞の一方又は両方の活性化からの炎症誘発性サイトカインを減少させること、ｅ）炎症誘発性シグナル（例えば、Ｍ１小膠細胞表現型からＭ２小膠細胞表現型への）に対する小膠細胞の応答を減少させること、ｆ）神経シグナル伝達（例えば、海馬シグナル伝達）を増加させること、ｇ）炎症（例えば、脳組織の炎症）を減少させること、ｈ）イオン流束を増加させること、ｉ）ミトコンドリア機能を増加させること、又はｊ）シナプスの機能不全を減少させることの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てが可能である、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物は、
Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩、及びＡＬＣＡＲ又はその塩、並びに１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤からなる、あるいは、
Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩、ＡＬＣＡＲ又はその塩、及びクレアチン又はその塩、並びに１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤からなる、
請求項１～５のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項７】
薬学的に許容可能な担体と共に調合される、又は、食餌組成物として調合される、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項８】
α－リポ酸が存在しない、請求項１～７のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項９】
前記組成物は、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン、ＮＡＣ、及びＡＬＣＡＲ－ＨＣｌ、並びに１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤からなる、請求項１～８のい

ずれか一項に記載の組成物。
【請求項１０】
ｉ）Ｌ－ロイシン又はその塩、
ｉｉ）Ｌ－イソロイシン又はその塩、
ｉｉｉ）Ｌ－バリン又はその塩、
ｉｖ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）又はその塩、
ｖ）ａ）アセチル－Ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）又はその塩、又は、ｂ）ＡＬＣＡＲ又はその塩及びクレアチン又はその塩、並びに
１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤
からなる、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を有する対象における神経機能又は認知機能の改善に使用するための組成物。
【請求項１１】
対象における、認知障害、目眩、難聴、頭痛（例えば、頻繁な頭痛）、意識喪失、記憶喪失、錯乱、睡眠障害、悪心、低下したバランス、疲労、傾眠状態、かすみ目、耳鳴り、光感受性、音感受性、低下した集中力、気分のむら及び増加した不安からなる群から選択される外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の症状を改善する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記対象は、ＴＢＩを有すると診断されている、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項１３】
前記ＴＢＩは、軽度のＴＢＩである、請求項１２に記載の組成物。
【請求項１４】
前記対象は、スポーツ関連頭部外傷を負っている、請求項１～１３のいずれか一項に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、それらの全体が参照により本明細書に援用される、２０１７年８月１４日に出願された米国特許出願第６２／５４５，３６４号明細書、２０１８年１月５日に出願された米国特許出願第６２／６１４，１９８号明細書及び２０１８年７月１３日に出願された米国特許出願第６２／６９７，６９０号明細書に対する優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
外傷性脳損傷（ＴＢＩ）は、米国における児童及び若年成人の死亡及び障害の主な原因である。毎年、推定３００万人の米国人がＴＢＩを被っている。外傷性脳損傷（ＴＢＩ）は、急性の外力に起因する脳の正常な機能の破壊によって特徴付けられる。ＴＢＩは、軽度で長期障害を引き起こさないこともあるが、ＴＢＩは、世界中の障害及びさらに死亡の主原因でもある。ＴＢＩの発生率にもかかわらず、現在の治療は、さらなる損傷を予防することなく患者を安定させることに重点を置き、外傷によって引き起こされる神経細胞損傷に対処していない。
【０００３】
米国では、毎年ほぼ８０万人が脳卒中になり、４人に３人は、初回脳卒中である。脳卒中は、米国における５番目に多い死因であり、年間ほぼ１３万人が死亡しており、長期障害の主な原因である。虚血性脳卒中は、血餅又は塊が血管を塞いで脳の一部への血流を遮断した場合に発生する。脳卒中のおよそ８７％は、虚血性に分類される。現在の脳卒中の治療法としては、脳卒中発生後の有効性の限られたウィンドウ、副作用（例えば、脳内出血のリスク）及び禁忌（例えば、抗凝固剤の使用又は管理不良の高血圧）を有する静脈内血栓溶解剤が挙げられる。

【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
したがって、ＴＢＩ及び脳卒中などの神経細胞損傷を治療するための薬剤に対する必要性が依然としてある。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本明細書では、例えば、神経細胞損傷を有する対象など、神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するのに有用なアミノ酸実体を含む組成物（活性部分）が提供される。組成物は、それを必要とする対象（例えば、ヒト）における神経細胞損傷（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中）を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）方法で使用され得る。方法は、例えば、対象が組成物の投与後に１つ又は複数の症状の改善を示すように、組成物の投与後の神経細胞損傷の１つ又は複数の症状の改善について対象をモニターすることをさらに含み得る。
【０００６】
一態様では、本発明は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及びｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる組成物（活性部分）であって、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、組成物（活性部分）を特徴とする。
【０００７】
いくつかの実施形態では、グルタミンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０００８】
いくつかの実施形態では、組成物は、（ｄ）クレアチン実体をさらに含む。いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、表１から選択される。いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、クレアチン又はその塩或いはクレアチンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である。
【０００９】
別の態様では、本発明は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及びｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる組成物であって、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、組成物を特徴とする。
【００１０】
別の態様では、本発明は、ａ）ロイシン、イソロイシン及びバリン、ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）、及びｃ）アセチル－Ｌ－カルニチン及び／又はクレアチンを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる組成物を特徴とする。
【００１１】
いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。
【００１２】
いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）（例えば、（ａ）～（ｃ）の３つ、４つ又は

５つのアミノ酸実体）の総重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中の他のタンパク質成分（例えば、ホエータンパク質）又は非タンパク質成分（又は両方）の総重量％を超え、例えば、（ａ）～（ｃ）の総重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも５０重量％、７５重量％又は９０重量％である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、組成物中で遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方であり、例えば、組成物（例えば、乾燥形態における）の総重量の少なくとも３５重量％、４０重量％、４２重量％、４５重量％、５０重量％、７５重量％、８０重量％、９０重量％又はそれを超えるものは、組成物中の遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方における、（ａ）～（ｃ）の３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、組成物は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、ホエータンパク質）を含まないか、又は２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、ペプチドは、１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在するか、若しくは組成物（例えば、乾燥形態における）のタンパク質成分若しくは全成分の総重量より少ない。

【００１５】

いくつかの実施形態では、組成物は、１９以下、１８以下、１５以下、１２以下又は１０以下のアミノ酸実体の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、組み合わせは、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも４２重量％、７５重量％又は９０重量％を含む。

【００１６】

いくつかの実施形態では、ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つ）、ＮＡＣ実体及びＡＬＣＡＲ実体の組み合わせ（例えば、ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩）の組み合わせの重量％は、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも２０重量％であり、例えば、ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、ＮＡＣ実体及びＡＬＣＡＲ実体の組み合わせの重量％は、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも３０重量％、４０重量％、５０重量％、６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％又はそれを超える。

【００１７】

いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体の重量％は、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも３重量％であり、例えば、ＮＡＣ実体の重量％は、組成物中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも４重量％、５重量％、６重量％、７重量％又は８重量％である。任意選択的に、ＮＡＣは、乾燥形態の組成物中のタンパク質成分又は総成分の総重量の２５重量％以下である。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体（例えば、ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩）の重量％は、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも１重量％であり、例えば、ＡＬＣＡＲ実体の重量％は、組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも２重量％、３重量％又は４重量％である。任意選択的に、ＡＬＣＡＲは、乾燥形態の組成物中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％以下である。

【００１９】

いくつかの実施形態では、３つ全てのＢＣＡＡ実体、ＮＡＣ実体及びＡＬＣＡＲ実体を含む組成物の場合、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：：１０＋／－１５％３＋／－１５％：１．２＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、３つ全てのＢＣＡＡ実体、ＮＡＣ実体、ＡＬＣＡＲ実体及びクレアチン実体を含む組成物の場合、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：：１０＋／－１５％３＋／－１５％：１．２＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、ａ）ＴＣＡサイクル補充反応又はＡＴＰ産生を増加させること、ｂ）ミトコンドリアをカルシウム流入から保護すること、ｃ）フリーラジカル又は反応性酸化種（ＲＯＳ）を減少させること、ｄ）例えば、異常な小膠細胞又は星状細胞の一方又は両方の活性化からの炎症誘発性サイトカインを減少させること、ｅ）炎症誘発性シグナル（例えば、Ｍ１小膠細胞表現型からＭ２小膠細胞表現型への）に対する小膠細胞の応答を減少させること、ｆ）神経シグナル伝達（例えば、海馬シグナル伝達）を増加させること、ｇ）炎症（例えば、脳組織の炎症）を減少させること、ｈ）イオン流束を増加させること、ｉ）ミトコンドリア機能を増加させること、又はｊ）シナプスの機能不全を減少させることの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てが可能である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、表１から選択される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、ａ）ｉ）Ｌ－ロイシン又はその塩、ｉｉ）Ｌ－ロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、又はｉｉｉ）β－ヒドロキシ－β－酪酸メチル（ＨＭＢ）又はその塩から選択される、ロイシンアミノ酸実体、ｂ）ＮＡＣ又はその塩或いはＮＡＣを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、ＮＡＣ実体、及びｃ）ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、ＡＬＣＡＲ実体を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。

【００２４】

任意選択的に、イソロイシンアミノ酸実体を含有する前述の活性部分組成物のいずれにおいても、イソロイシンアミノ酸実体は、Ｌ－イソロイシン又はその塩或いはＬ－イソロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である。任意選択的に、バリンアミノ酸実体を含有する前述の活性部分組成物のいずれにおいても、バリンアミノ酸実体は、Ｌ－バリン又はその塩或いはＬ－バリンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、組成物は、Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩及びＡＬＣＡＲ又はその塩（例えば、ＡＬＣＡＲ　ＨＣｌ）を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。いくつかの実施形態では、組成物は、Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩、ＡＬＣＡＲ又はその塩（例えば、ＡＬＣＡＲ　ＨＣｌ）及びクレアチン又はその塩を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。

【００２６】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、薬学的に許容可能な担体と共に調合される。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、食餌組成物として調合される。いくつかの実施形態では、食餌組成物は、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される。

【００２７】

別の態様では、本発明は、神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する方法であって、本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかの組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって対象の神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するステップを含む方法を特徴とする。

【００２８】

別の態様では、本発明は、しびれ、低下したバランス、記憶喪失、顔面脱力、眼瞼下垂、麻痺（例えば、片麻痺）、低下した知覚性感覚、低下した反射、舌脱力、不随意眼球運動、視野欠損、失語症、増加した錯乱、眩暈症、低下した発話能力（例えば、失行症）、低下した歩行能力又は低下した運動協調性の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される脳卒中の症状を改善する方法であって、ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及びｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって症状の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するステップであって、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法を特徴とする。

【００２９】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、６時間～２４時間の治療期間後に症状の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６又はそれを超えるもの（例えば、全て）の改善をもたらす。

【００３０】

別の態様では、本発明は、認知障害、目眩、難聴、頭痛（例えば、頻繁な頭痛）、意識喪失、記憶喪失、錯乱、睡眠障害、悪心、低下したバランス、疲労、傾眠状態、かすみ目、耳鳴り、光感受性、音感受性、低下した集中力、気分のむら又は増加した不安の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の症状を改善する方法であって、ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及びｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって症状の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するステップであって、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法を特徴とする。

【００３１】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、６時間～２４時間の治療期間後に症状の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８又はそれを超えるもの（例えば、全て）の改善をもたらす。

【００３２】

別の態様では、本発明は、神経細胞損傷を治療又は予防する方法であって、本明細書で開示される態様及び実施形態のいずれかの組成物の有効量を、それを必要とする対象に投

与し、それによって神経細胞損傷を治療又は予防するステップを含む方法を特徴とする。
【００３３】
いくつかの実施形態では、対象は、例えば、軽度のＴＢＩ（脳震盪）などのＴＢＩのリスクがあるか又はＴＢＩを有する。
【００３４】
いくつかの実施形態では、対象は、例えば、急性虚血性脳卒中又は一過性虚血性発作のような虚血性脳卒中などの脳卒中のリスクがあるか又は脳卒中を有する。
【００３５】
いくつかの実施形態では、組成物は、経口投与される。
【図面の簡単な説明】
【００３６】
【図１】ＴＢＩのラットモデルにおける損傷後のビームバランスに対する、アミノ酸組成物による処置の効果を示すグラフである。データは、平均値±標準誤差として表示される。ｎ＝１５／群。
【図２】ビヒクルを投与された偽手術対照及びＴＢＩラットモデルのＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）歩行分析を示すグラフである。クラウドプロットは、二次元空間に投影された多変量ｎ次元特徴の識別を描写する。ＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）は、偽手術対照（ａ）とビヒクル処置ＴＢＩ動物（ｂ）との間の有意な（ｐ＜０．０５）７５％の識別を検出する。
【図３】ＴＢＩのラットモデルにおける、活性部分組成物による処置の効果のＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）歩行分析を示すグラフである。「ａ」及び「ｂ」のクラウド間の分離は、それぞれビヒクル処置された偽手術対照及びＴＢＩの識別を示す。「ｃ」クラウドは、偽手術対照への回復を示す。
【図４】外傷性脳損傷（ＴＢＩ）を有する対象にアミノ酸組成物を投与することの効果の臨床試験の設計を示す概略図である。矢印は、神経認知評価、血清バイオマーカーのサンプリング、アミノ酸レベル及び代謝産物レベル並びにアミノ酸組成物の薬物動態プロファイリングを実施するための時点を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３７】
本明細書では、部分的には、アミノ酸実体を含む組成物（活性部分）と、薬学的に許容可能な調合物中で組成物の有効量を投与することにより、神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する方法とが記載される。組成物は、それを必要とする対象（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中を負っているヒト）における神経細胞損傷（例えば、ｍＴＢＩ又は脳卒中などの外傷性脳損傷（ＴＢＩ））を治療又は予防するために投与され得る。
【００３８】
本発明は、本明細書に例示されるアミノ酸実体の設計された組み合わせが、ＴＢＩ又は脳卒中などによる脳損傷からのより迅速な回復を提供したという発見に部分的に基づいている。脳損傷をシミュレートするために処置されたラットは、プラセボよりも本発明の組成物を投与した場合にバランスビームを進むことができ、より迅速に歩行を回復できた。
【００３９】
ＴＢＩは、血管起源の神経学的欠損及び中枢神経系（ＣＮＳ）損傷によって特徴付けられる。ＴＢＩの異常な神経シグナル伝達は、細胞エネルギー危機、酸化的ストレス、細胞死又は神経炎症の１つ、２つ、３つ又は４つをもたらし得る。脳卒中（例えば、虚血性脳卒中）及びＴＢＩは、血液脳関門（ＢＢＢ）破壊、ＡＴＰ枯渇若しくはイオン不均衡の一方若しくは両方、免疫細胞浸潤、神経炎症、異常なグルタミン酸放出、灌流若しくは代謝調節異常の一方若しくは両方、興奮毒性、ミトコンドリア損傷、ＲＯＳ産生、プロテアーゼ活性化、細胞損傷又は細胞死の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１又はそれを超えるものをはじめとするが、これに限定されるものではない、神経細胞損傷をもたらす共通の機序を共有する。
【００４０】

本明細書で開示される組成物中のアミノ酸実体及びアミノ酸実体相対量は、例えば、多くの生体、細胞及び分子プロセスの複雑な調整を必要とする、例えばＴＢＩ又は脳卒中などの神経細胞損傷の複雑な病態生理を改善又は治療するように設計されている。いくつかの実施形態では、理論に拘束されることなく、本明細書に開示される組成物は、以下の１つ、２つ、３つ又は４つによって神経機能を改善する：ＴＣＡサイクルを改善してＡＴＰ産生を高め、Ca^{2+}蓄積に起因するミトコンドリア機能不全を防止し、Ca^{2+}蓄積に起因するミトコンドリア機能不全を低減するか、又は例えば補集フリーラジカルの１つ、２つ若しくは３つによって神経炎症を低減するか、ＲＯＳを補集するか若しくは炎症誘発性サイトカインを低減する。

【００４１】

定義

特許請求の範囲及び本明細書で使用される用語は、特に明記しない限り、以下に示すように定義される。

【００４２】

本明細書及び添付の特許請求範囲の用法では、文脈上例外が明記されていない限り、単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その」は、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。

【００４３】

本明細書の用法では、「アミノ酸実体」という用語は、遊離形態又は塩形態の一方又は両方であるアミノ酸、ペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチド、オリゴペプチド又はポリペプチド）のアミノ酸残基、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体又はアミノ酸の代謝産物を指す。

【００４４】

本明細書の用法では、「ＸＸＸアミノ酸実体」という用語は、遊離ＸＸＸ又は塩形態のＸＸＸを含む遊離アミノ酸の場合、アミノ酸実体を指し、ペプチドの場合、ＸＸＸ残基を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、誘導体の場合、ＸＸＸの誘導体を指し、前駆体の場合、ＸＸＸの前駆体を指し、代謝産物の場合、ＸＸＸ代謝産物（表１）を指す。

【００４５】

【表１】

表 1.本明細書に記載の組成物のアミノ酸、前駆体、代謝産物、及び誘導体を含むアミノ酸実体。

	例示的アミノ酸	前駆体	代謝産物	誘導体
ロイシン	L-ロイシン	オキソ-ロイシン (α-ケトイソカプロン酸 (KIC))	HMB (β-ヒドロキシ -β-酪酸メチル); オキソ-ロイシン; イソバレリル-CoA	N-アセチル-ロイシン
イソロイシン	L-イソロイシン	2-オキソ-3-メチル-吉草酸 (α-ケト-β-メチル吉草酸 (KMV)); スレオニン	2-オキソ-3-メチル-吉草酸; メチルブチリル -CoA	N-アセチル-イソロイシン
バリン	L-バリン	2-オキソ-吉草酸 (α-ケトイソ吉草酸 (KIV))、	イソブチル-CoA	N-アセチル-バリン
NAC	N-アセチルシステイン	セリン; アセチルセリン; シスタチオニン;	グルタチオン; シスタチオニン; ホモシステイン; メチオニン	L-システイン; シスチン; システアミン
ALCAR	アセチル-L-カルニチン	リジン、 トリメチルリジン、 トリメチル-3-OH-リジン	カルニチン、 O-アシル-カルニチン、 アシル- CoA	クエン酸塩，コハク酸塩、 C3-カルニチン、 C5-カルニチン、C4-ジカルボキシルカルニチン、 C6-カルニチン、C8-カルニチン、C12:1 アシルカルニチン、C14 アシルカルニチン、C14:1 アシルカルニチン、C16 アシルカルニチン、C18:2 アシルカルニチン、C18:1 アシルカルニチン、C18 アシルカルニチン
クレアチン	クレアチン	グアニジノ酢酸、 L-グリシン; L-アルギニン	クレアチニン、 ホスホクレアチン	

【００４６】

例えば、ＸＸＸがロイシン（Ｌ）の場合、ロイシンアミノ酸実体は、遊離Ｌ又は塩形態のＬ、Ｌ残基、Ｌ誘導体、Ｌ前駆体又はＬの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、ＸＸＸがイソロイシン（Ｉ）である場合、イソロイシンアミノ酸実体は、遊離Ｉ又は塩形態のＩ、Ｉ残基、Ｉ誘導体、Ｉ前駆体又はＩの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、ＸＸＸがバリン（Ｖ）である場合、バリンアミノ酸実体は、遊離Ｖ又は塩形態のＶ、Ｖ残基、Ｖ誘導体、Ｖ前駆体又はＶの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、ＸＸＸがＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）である場合、ＮＡＣ実体は、遊離ＮＡＣ又は塩形態のＮＡＣ、ＮＡＣ残基、ＮＡＣ誘導体、ＮＡＣ前駆体又はＮＡＣの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、ＸＸＸがアセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）である場合、ＡＬＣＡＲ実体は、遊離ＡＬＣＡＲ又は塩形態のＡＬＣＡＲ、ＡＬＣＡＲ残基、ＡＬＣＡＲ誘導体、ＡＬＣＡＲ前駆体又はＡＬＣＡＲの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、ＸＸＸがクレアチン（ＣＲ）である場合、ＣＲアミノ酸実体は、遊離ＣＲ又は塩形態のＣＲ、ＣＲ残基、ＣＲ誘導体、ＣＲ前駆体又はＣＲの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指す。

【００４７】

「約」及び「およそ」は、一般に、測定の性質又は精度を考慮して、測定された量の許

容可能な誤差の程度を意味するものする。例示的な誤差の程度は、所与の値又は値の範囲の１５パーセント（％）以内、典型的には１０％以内、より典型的には５％以内である。

【００４８】

「アミノ酸」は、アミノ基（－ＮＨ$_2$）、カルボン酸基（－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ）及び中心炭素原子を介して結合した側鎖を有する有機化合物を指し、必須及び非必須アミノ酸並びに天然及び非天然アミノ酸を含む。別段の指示がない限り、本明細書で言及されるアミノ酸は、アミノ酸のＬ異性体である。

【００４９】

本明細書の用法では、「活性部分」という用語は、集合的に、例えば神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するなど、本明細書に記載の生理学的効果を有する能力を有する、４つ以上のアミノ酸実体の組み合わせを意味する。例えば、活性部分は、神経細胞損傷を治療又は予防し得る。本発明の活性部分は、他の生物学的に活性な成分を含有し得る。いくつかの例では、活性部分は、以下に詳細に記載されるように、４つ以上のアミノ酸実体の定義された組み合わせを含む。他の実施形態では、活性部分は、以下に詳細に記載されるように、４つ以上のアミノ酸実体の定義された組み合わせからなる。

【００５０】

例えば、活性部分などの個々のアミノ酸実体は、重量（例えば、グラム単位）、アミノ酸実体相互の重量比、モル量、組成物の重量パーセント、組成物のモルパーセント量、カロリー含有量、組成物へのカロリー寄与率などとして提示され得る様々な量又は比率で組成物中に存在する。一般に、本開示は、剤形中のアミノ酸実体のグラム数、組成物の重量と比較したアミノ酸実体の重量％、すなわち組成物中に存在する全てのアミノ酸実体及びあらゆる他の生物学的活性成分の重量又は比率を提供する。いくつかの実施形態では、例えば、活性部分などの組成物は、薬学的に許容可能な調製物（例えば、医薬品）として提供される。

【００５１】

「有効量」という用語は、本明細書の用法では、治療される症状及び／又は病状を有意且つプラス方向に修正する（例えば、プラス方向の臨床的奏効を提供する）のに十分であるアミノ酸又は医薬組成物の量を意味する。医薬組成物で使用する活性成分の有効量は、治療される特定の病状、病状の重症度、治療持続期間、併用療法の性質、用いられる特定の活性成分、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤及び／又は担体並びに同様の因子により、主治医の知識と専門知識によって変動する。

【００５２】

アミノ酸実体の「均等量」は、生理学的に、アミノ酸実体の対応する遊離アミノ酸の量と同一の活性をもたらす量である。

【００５３】

本明細書に記載の「医薬組成物」は、少なくとも１つの「活性部分」及び薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療薬として使用される。医薬品規格（ＧＭＰ；医薬品等級成分）を満たす必要のない他の組成物は、栄養補給食品、医療食品又は補給剤として使用され得、これらは、「消費者健康組成物」と称される。

【００５４】

「薬学的に許容可能な」という用語は、本明細書の用法では、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応又は他の問題若しくは合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、妥当な利点／リスク比に見合ったアミノ酸、材料、賦形剤、組成物及び／又は剤形を指す。特定の実施形態では、「薬学的に許容可能な」とは、検出可能な内毒素がないか、又は内毒素のレベルが医薬品で許容可能なレベル未満であることを意味する。

【００５５】

特定の実施形態では、「薬学的に許容可能な」とは、１つ又は複数の製品品質パラメータが医学、医薬組成物、治療又は他の治療薬に関する許容可能な範囲内であることを確実

にするために、製薬産業又は製薬産業を規制する関係機関又は事業体（例えば、政府、又は貿易関係機関、又は事業体）によって使用される基準を意味する。製品品質パラメータは、組成、組成均一性、用量、用量均一性、混入物又は不純物の存在、不在及び／又はレベル並びに無菌性のレベル（例えば、微生物の存在、不在及び／又はレベル）をはじめとするが、これに限定されるものではない、製薬産業又は例えば政府機関、貿易機関若しくは組織などの関係機関若しくは事業体によって規制される任意のパラメータであり得る。例示的な政府規制機関としては、連邦医薬品局（ＦＤＡ）、欧州医薬品庁（ＥＭＡ）、スイスメディック、中国食品医薬品局（ＣＦＤＡ）又は日本の医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）が挙げられる。

【００５６】

「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、医薬製剤中の活性成分以外の生理学的適合性成分を指す。薬学的に許容可能な賦形剤は、緩衝液、甘味料、分散促進剤、香味剤、苦味マスキング剤、天然着色料、人工的着色料、安定薬、溶媒又は保存料を含み得るが、これに限定されるものではない。特定の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、クエン酸又はレシチンの一方又は両方を含む。

【００５７】

「タンパク質成分」という用語は、本明細書の用法では、ペプチド（例えば、ポリペプチド又はオリゴペプチド）、その断片、分解ペプチド、アミノ酸実体又は遊離アミノ酸を指す。タンパク質成分としては、遊離形態又は塩形態のアミノ酸、アミノ酸のジペプチド、アミノ酸のトリペプチド、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体又はアミノ酸の代謝物が挙げられる。例示的なタンパク質成分としては、ホエータンパク質、卵白タンパク質、大豆タンパク質、カゼイン、麻タンパク質、エンドウ豆タンパク質、玄米タンパク質若しくはその断片又は分解ペプチドの１つ又は複数が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【００５８】

「非タンパク質成分」という用語は、本明細書の用法では、組成物のタンパク質成分以外のあらゆる成分を指す。例示的な非タンパク質成分は、糖類（例えば、単糖（例えば、デキストロース、グルコース又はフルクトース）、二糖、オリゴ糖又は多糖）、脂質（例えば、硫黄含有脂質（例えば、α－リポ酸）、長鎖トリグリセリド、オメガ３脂肪酸（例えば、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＳＴＡ、ＤＰＡ又はＡＬＡ）、オメガ６脂肪酸（ＧＬＡ、ＤＧＬＡ又はＬＡ）、中鎖トリグリセリド又は中鎖脂肪酸）、ビタミン（例えば、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビオチン又はパントテン酸）、ミネラル（亜鉛、セレン、鉄、銅、葉酸、亜リン酸、カリウム、マンガン、クロム、カルシウム又はマグネシウム）又はステロール（例えば、コレステロール）を含み得るが、これに限定されるものではない。

【００５９】

組成物、調合物又は製品は、有益の臨床効果を提供する場合、「治療的」である。疾患の進行を緩和すること及び／又は疾患の１つ若しくは複数の症状を緩和することによって有益な臨床効果が示され得る。

【００６０】

「単位用量」又は「単位投与量」は、使用目的で販売される形態の医薬品又は医薬品群を構成し、特定の形状（例えば、カプセルシェル）で特定の用量に配分された（例えば、複数のスティックパックにおいて）活性及び不活性成分（賦形剤）の特定の混合物を含む。

【００６１】

本明細書の用法では、肝疾患若しくは障害又は筋肉消耗を「治療する」、「治療すること」又はその「治療」という用語は、神経細胞損傷を改善する（例えば、神経細胞損傷、その少なくとも１つの臨床症状の発達を遅延、阻止若しくは低減する）こと、患者が認識できなくてもよいものを含めた少なくとも１つの身体的パラメータを緩和若しくは改善すること、及び／又は神経細胞損傷の発症、若しくは、発達若しくは進行を予防するか若しくは遅延させることを指す。

【００６２】
アミノ酸実体を含む組成物
本明細書に記載の本発明の組成物（例えば、活性部分）は、例えば、表１に示されるアミノ酸実体などのアミノ酸実体を含む。
【００６３】
いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体は、表１から選択され、例えば、Ｌ－アミノ酸実体は、Ｌ－ロイシン、β－ヒドロキシ－β－酪酸メチル（ＨＭＢ）、オキソロイシン（α－ケトイソカプロン酸（ＫＩＣ））、イソバレリル－ＣｏＡ、ｎ－アセチルロイシン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６４】
いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、表１から選択され、例えば、ＮＡＣ実体は、ＮＡＣ、セリン、アセチルセリン、シスタチオニン、グルタチオン、ホモシステイン、メチオニン、Ｌ－システイン、システアミン、シスチン又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、ＮＡＣ、アセチルセリン、シスタチオニン、グルタチオン、ホモシステイン、システアミン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６５】
いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、表１から選択され、例えば、ＡＬＣＡＲ実体は、ＡＬＣＡＲ、Ｌ－リジン、トリメチルリジン、トリメチル－３－ＯＨ－リジン、Ｌ－カルニチン、Ｏ－アシル－カルニチン、アセチル－ＣｏＡ、クエン酸、コハク酸、Ｃ３－カルニチン、Ｃ５－カルニチン、Ｃ４－ジカルボキシルカルニチン、Ｃ６－カルニチン、Ｃ８－カルニチン、Ｃ１２：１アシルカルニチン、Ｃ１４アシルカルニチン、Ｃ１４：１アシルカルニチン、Ｃ１６アシルカルニチン、Ｃ１８：２アシルカルニチン、Ｃ１８：１アシルカルニチン、Ｃ１８アシルカルニチン又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、ＡＬＣＡＲ、トリメチルリジン、トリメチル－３－ＯＨ－リジン、Ｏ－アシル－カルニチン、アセチル－ＣｏＡ、クエン酸、コハク酸、Ｃ３－カルニチン、Ｃ５－カルニチン、Ｃ４－ジカルボキシルカルニチン、Ｃ６－カルニチン、Ｃ８－カルニチン、Ｃ１２：１アシルカルニチン、Ｃ１４アシルカルニチン、Ｃ１４：１アシルカルニチン、Ｃ１６アシルカルニチン、Ｃ１８：２アシルカルニチン、Ｃ１８：１アシルカルニチン、Ｃ１８アシルカルニチン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６６】
いくつかの実施形態では、イソロイシンアミノ酸実体は、表１から選択され、例えば、Ｉ－アミノ酸実体は、Ｌ－イソロイシン、２－オキソ－３－メチル－吉草酸（α－ケト－β－メチル吉草酸（ＫＭＶ））、スレオニン、２－オキソ－３－メチル－吉草酸、メチルブチル－ＣｏＡ、Ｎ－アセチル－イソロイシン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６７】
いくつかの実施形態では、バリンアミノ酸実体は、表１から選択され、例えば、Ｖ－アミノ酸実体は、Ｌ－バリン、２－オキソ－吉草酸２－オキソ－吉草酸（α－ケトイソ吉草酸（ＫＩＶ））、イソブチル－ＣｏＡ、Ｎ－アセチル－バリン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６８】
いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、表１から選択され、例えば、クレアチン実体は、クレアチン、グアニジノ酢酸、グリシン、Ｌ－アルギニン、クレアチニン、ホスホクレアチン又はそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、クレアチン、グアニジノ酢酸、クレアチニン、ホスホクレアチン又はそれらの組み合わせから選択される。
【００６９】
いくつかの実施形態では、組成物は、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体及びＮＡＣ実体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、Ａ

ＬＣＡＲ実体又はクレアチン実体の一方又は両方をさらに含む。
【００７０】
いくつかの実施形態では、組成物は、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、
ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び
ｃ）クレアチン実体
を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。
【００７１】
いくつかの実施形態では、この成物は、（ｄ）ＡＬＣＡＲ実体をさらに含む。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、表１から選択される。
【００７２】
いくつかの実施形態では、組成物は、ａ）ｉ）Ｌ－ロイシン又はその塩、ｉｉ）Ｌ－ロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、又はｉｉｉ）β－ヒドロキシ－β－酪酸メチル（ＨＭＢ）又はその塩から選択される、ロイシンアミノ酸実体、ｂ）Ｌ－イソロイシン又はその塩或いはＬ－イソロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、イソロイシンアミノ酸実体、ｃ）Ｌ－バリン又はその塩或いはＬ－バリンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、バリンアミノ酸実体、ｄ）ＮＡＣ又はその塩或いはＮＡＣを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、ＮＡＣ実体、及びｅ）ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、ＡＬＣＡＲ実体を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。
【００７３】
いくつかの実施形態では、組成物は、Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩及びクレアチン又はその塩を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。
【００７４】
いくつかの実施形態では、（ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、（ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つは、塩アミノ酸形態である。
【００７５】
いくつかの実施形態では、ＮＡＣは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、ＮＡＣは、塩アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲは、塩アミノ酸形態（例えば、ＡＬＣＡＲ　ＨＣｌ）である。いくつかの実施形態では、クレアチンは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、クレアチンは、塩アミノ酸形態である。
【００７６】
いくつかの実施形態では、組成物（例えば、乾燥形態における）の総重量の少なくとも３５重量％、４０重量％、４２重量％、４５重量％、５０重量％、５５重量％、６０重量％又はそれを超えるものは、遊離アミノ酸形態の（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体である。
【００７７】
いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体は、組成物中で遊離アミノ酸形態であり、例えば、タンパク質成分又は全成分の総重

量の少なくとも４２重量％、７５重量％又は９０重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中で遊離アミノ酸形態の（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体は、組成物中で塩形態であり、例えば、タンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも０．０１重量％、０．１重量％、０．５重量％、１重量％、５重量％又は１０重量％又はそれを超えるものは、組成物（例えば、乾燥形態における）中で塩形態の（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体は、例えば、組成物のタンパク質成分又は全成分の少なくとも０．０１重量％、０．１重量％、０．５重量％、１重量％、５重量％又は１０重量％又はそれを超える量でジペプチド又はトリペプチドの一部として提供される。

【００８０】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つは、ジペプチド（例えば、ホモジペプチド若しくはヘテロジペプチド）又はその塩の一部として提供される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体は、Ａｌａ－Ｌｅｕである。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つは、トリペプチド（例えば、ホモトリペプチド若しくはヘテロトリペプチド）又はその塩の一部として提供される。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体、ＡＬＣＡＲ実体又はクレアチン実体の１つ、２つ又は３つは、ジペプチド（例えば、ヘテロジペプチド）又はその塩の一部として提供される。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体、ＡＬＣＡＲ実体又はクレアチン実体の１つ、２つ又は３つは、トリペプチド（例えば、ヘテロトリペプチド）又はその塩の一部として提供される。

【００８１】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、例えば、参照組成物（例えば、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン及びＬ－バリン、ＮＡＣ、クレアチン又はＡＬＣＡＲを含むアミノ酸組成物）と比較して、例えば実施例１に記載されるように、例えばＥＬＩＳＡなどの例えば抗体ベースの検出アッセイを使用して、例えば小膠細胞におけるＩＬ－６のアッセイを使用して検出されるように、炎症（例えば、神経炎症）を少なくとも２０％、３０％又は３５％減少させることができるか又は減少させる。

【００８２】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、例えば、参照組成物（例えば、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン及びＮＡＣ、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン及びＬ－バリン、ＮＡＣ、クレアチン又はＡＬＣＡＲを含むアミノ酸組成物）と比較して、例えば実施例１に記載されるように、例えばＥＬＩＳＡなどの例えば抗体ベースの検出アッセイを使用して、例えば小膠細胞におけるＴＮＦαのアッセイを使用して検出されるように、炎症（例えば、神経炎症）を少なくとも１０％、２５％、３０％、４０％又は５０％減少させることができるか又は減少させる。

【００８３】

本開示は、アミノ酸がロイシン、イソロイシン、バリン及びＮ－アセチルシステインを含む遊離アミノ酸を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、ロイシン、イソロイシン及びバリンは、約１：１：１又は約１５：６：１８の重量比で組成物中に存在する。特定の実施形態では、ロイシン、イソロイシン、バリン及びＮ－アセチルシステインは

、約１５：６：１８：６又は約１５：６：１８：８の重量比で存在する。

【００８４】

いくつかの実施形態では、組成物は、クレアチン又はＬ－カルニチンをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、クレアチン及びＬ－カルニチンをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｌ－カルニチンは、アセチルＬ－カルニチンである。

【００８５】

一実施形態では、組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、Ｎ－アセチルシステイン、Ｌ－カルニチンと、１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とからなる。一実施形態では、組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、Ｎ－アセチルシステイン、クレアチンと、１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とからなる。一実施形態では、組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、Ｎ－アセチルシステイン、クレアチン、Ｌ－カルニチンと、１つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とからなる。

【００８６】

いくつかの実施形態では、組成物は、Ｌ－アルギニン、Ｌ－グルタミン、グリシン又はＬ－セリンの１つ、２つ、３つ又は４つをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、ｒｏｎｏｐｔｅｒｉｎ（ＶＡＳ２０３）などの誘導性酸化窒素シンターゼ（ｉＮＯＳ）阻害剤をさらに含む。

【００８７】

ｉ．量

例示的組成物（例えば、活性部分）は、１．６７ｇのロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇのイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇのバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．５ｇのＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体及び０．２１ｇのＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体を含み得る（例えば、表２のｇ／スティックパックを参照されたい）。

【００８８】

【表２】

表2. アミノ酸(例えば、活性部分)を含んでなる例示的組成物。

アミノ酸	スティックパック (g)	用量 (g)	1 日用量 (g)	重量比	重量%
L-ロイシン	1.67	5	10	10	29.1 (29.2)
L-イソロイシン	1.67	5	10	10	29.1 (29.2)
L-バリン	1.67	5	10	10	29.1 (29.2)
N-アセチルシステイン	0.5	1.5	3	3	8.7 (8.8)
アセチル-l-カルニチン HCl*	0.24 (0.21 ALCAR)	0.7 (0.6 ALCAR)	1.4 (1.2 ALCAR)	1.4 (1.2 ALCAR)	4.1 (3.5 ALCAR)
総アミノ酸	5.74	17.2	34.4		

*アセチル-l-カルニチンHClの量 (g単位)は塩形態で示され、括弧内にアセチル-l-カルニチンの遊離形態量が示される。

【００８９】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．６７ｇ＋／－２０％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－２０％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－２０％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．５ｇ＋／－２０％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体及び０．２１ｇ＋／－２０％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体を含む。

【００９０】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．６７ｇ＋／－１５％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－１５％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－１５％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．５ｇ＋／－１５％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体及び０．２１ｇ＋／－１５％のＡＬ

ＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体を含む。

【００９１】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．６７ｇ＋／－１０％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－１０％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－１０％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．５ｇ＋／－１０％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体及び０．２１ｇ＋／－１０％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体を含む。

【００９２】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．６７ｇ＋／－５％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－５％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．６７ｇ＋／－５％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．５ｇ＋／－５％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体及び０．２１ｇ＋／－１５％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体を含む。

【００９３】

例示的組成物（例えば、活性部分）は、１．２５ｇのロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇのイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇのバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．３８ｇのＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体、０．１５ｇのＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体及び２．５ｇのクレアチン又は均等量のクレアチン実体を含み得る（例えば、表３のｇ／スティックパックを参照されたい）。

【００９４】

【表３】

表3. アミノ酸(例えば、活性部分)を含んでなる例示的組成物。

アミノ酸	スティックパック (g)	用量 (g)	1 日用量 (g)	重量比	重量 %
L-ロイシン	1.25	5	10	10	18.4 (18.5)
L-イソロイシン	1.25	5	10	10	18.4 (18.5)
L-バリン	1.25	5	10	10	18.4 (18.5)
N-アセチルシステイン	0.38	1.5	3	3	5.5 (5.5)
アセチル-l-カルニチン HCl*	0.18 (0.15 ALCAR)	0.7 (0.6 ALCAR)	1.4 (1.2 ALCAR)	1.4 (1.2 ALCAR)	2.6 (2.2 ALCAR)
クレアチン	2.5	10	20	20	36.8 (36.9)
総アミノ酸	6.80	27.2	54.4		100

*アセチル-l-カルニチンHClの量 (g単位)は塩形態で示され、括弧内にアセチル-l-カルニチンの遊離形態量が示される。

【００９５】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．２５ｇ＋／－２０％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－２０％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－２０％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．３８ｇ＋／－２０％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体、０．１５ｇ＋／－２０％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体及び２．５ｇ＋／－２０％のクレアチン又は均等量のクレアチン実体を含む。

【００９６】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．２５ｇ＋／－１５％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－１５％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－１５％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０

．３８ｇ＋／－１５％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体、０．１５ｇ＋／－１５％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体及び２．５ｇ＋／－１５％のクレアチン又は均等量のクレアチン実体を含む。

【００９７】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．２５ｇ＋／－１０％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－１０％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－１０％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．３８ｇ＋／－１０％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体、０．１５ｇ＋／－１０％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体及び２．５ｇ＋／－１０％のクレアチン又は均等量のクレアチン実体を含む。

【００９８】

いくつかの実施形態では、組成物は、１．２５ｇ＋／－５％のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－５％のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、１．２５ｇ＋／－５％のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、０．３８ｇ＋／－５％のＮＡＣ又は均等量のＮＡＣ実体、０．１５ｇ＋／－５％のＡＬＣＡＲ又は均等量のＡＬＣＡＲ実体及び２．５ｇ＋／－５％のクレアチン又は均等量のクレアチン実体を含む。

【００９９】

ｉｉ．比

いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－２０％：３＋／－２０％：１．２＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－１５％：３＋／－１５％：１．２＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－１０％：３＋／－１０％：１．２＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－５％：３＋／－５％：１．２＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－２０％：３＋／－２０％：２０＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：３＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１０％：３＋／－１０％：２０＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、１つ又は複数のＢＣＡＡ実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－５％：３＋／－５％：２０＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１０＋／－１０％：１

０＋／－１０％：１０＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１５＋／－２０％：６＋／－２０％：１８＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１５＋／－１５％：６＋／－１５％：１８＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１５＋／－１０％：６＋／－１０％：１８＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体の重量比は、１５＋／－５％：６＋／－５％：１８＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：３＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：３＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：３＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：４＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：４＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：４＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：４＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－２０％：６＋／－２０％：１８＋／－２０％：６＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－１５％：６＋／－１５％：１８＋

／－１５％：６＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－１０％：６＋／－１０％：１８＋／－１０％：６＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－５％：６＋／－５％：１８＋／－５％：６＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－２０％：６＋／－２０％：１８＋／－２０％：８＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－１５％：６＋／－１５％：１８＋／－１５％：８＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－１０％：６＋／－１０％：１８＋／－１０％：８＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体の重量比は、１５＋／－５％：６＋／－５％：１８＋／－５％：８＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：３＋／－２０％：１．２＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％：１．２＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：３＋／－１０％：１．２＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：３＋／－５％：１．２＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：３＋／－２０％：２０＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：３＋／－１０％：２０＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：クレアチン実体

の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：３＋／－５％：２０＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：３＋／－２０％：１．２＋／－２０％：２０＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％：１．２＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：３＋／－１０％：１．２＋／－１０％：２０＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：３＋／－５％：１．２＋／－５％：２０＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：１０＋／－２０％：４＋／－２０％：１．２＋／－２０％：２０＋／－２０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：４＋／－１５％：１．２＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：１０＋／－１０％：４＋／－１０％：１．２＋／－１０％：２０＋／－１０％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ実体：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－５％：１０＋／－５％：１０＋／－５％：４＋／－５％：１．２＋／－５％：２０＋／－５％であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【０１１１】

ｉｉｉ．アミノ酸実体の関係性

いくつかの実施形態では、ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つ）の重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも５０重量％であり、例えば、ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせの重量％は、例えば、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも５５重量％、６０重量％、６５重量％、７０重量％、７５重量％、８０重量％、８５重量％又はそれを超えるが、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の９５重量％以下である。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実

体の１つ、２つ又は３つ）、ＮＡＣ実体及びクレアチン実体の組み合わせの重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９５重量％又はそれを超える。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の１つ、２つ又は３つ）の重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＡＬＣＡＲ実体又はＮＡＣ実体の一方又は両方の重量％を超え、例えば、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせの重量％は、ＡＬＣＡＲ実体又はＮＡＣ実体の一方又は両方の重量％を少なくとも４０％超え、例えば、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせの重量％は、ＡＬＣＡＲ実体又はＮＡＣ実体の一方又は両方の重量％を少なくとも５０％、６０％又は７０％超える。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体又はイソロイシンアミノ酸実体の一方又は両方の重量％は、組成物中のバリンアミノ酸実体の重量％に等しい。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＮＡＣ実体の重量％は、ＡＬＣＡＲ実体の重量％を超え、例えば、組成物（例えば、乾燥形態における）中のＮＡＣ実体の重量％は、ＡＬＣＡＲ実体の重量％を少なくとも２５％超え、例えば、ＮＡＣ実体の重量％は、ＡＬＣＡＲ実体の重量％を少なくとも３５％、４０％又は５０％超える。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体及びＡＬＣＡＲ実体の組み合わせの重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも５重量％であり、例えば、ＮＡＣ実体及びＡＬＣＡＲ実体の組み合わせの重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも６重量％、７重量％、８重量％、９重量％、１０重量％、１２重量％又はそれを超えるが、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の３０重量％以下である。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、組成物（例えば、乾燥形態における）中の任意の他のアミノ酸実体又は非タンパク質成分よりも高い重量％で存在する。いくつかの実施形態では、クレアチン実体の重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも１５重量％であり、例えば、クレアチン実体の重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも２０重量％、２５重量％、３０重量％、３５重量％又はそれを超えるが、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の６０重量％以下である。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、ＣＲ又はその塩或いはＣＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩は、組成物（乾燥形態における）中の任意の他のアミノ酸実体又は非タンパク質成分よりも高い重量％で存在する。いくつかの実施形態では、ＣＲ又はその塩或いはＣＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩の重量％は、組成物中（例えば、乾燥形態における）のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも１５重量％であり、例えば、ＣＲ又はその塩或いはＣＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩の重量％は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも２０重量％、２５重量％、３０重量％、３５重量％又はそれを超えるが、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の６０重量％以下である。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、ＣＲは、組成物（乾燥形態における）中の任意の他のアミノ酸実体又は非タンパク質成分よりも高い重量％で存在する。いくつかの実施形態では、ＣＲの重量％は、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも１５重量％であり、例えば、ＣＲの重量％は、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも２０重量％、２５重量％、３０重量％、３５重量％又はそれを超えるが、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の６０重量％以下である。

【０１２０】

ｉｖ．組成から除外又は制限される分子

いくつかの実施形態では、組成物は、卵白タンパク質、乳タンパク質、大豆タンパク質、カゼイン、カゼイネート、麻タンパク質、エンドウ豆タンパク質、小麦タンパク質、オート麦タンパク質、スピルリナ、マイクロタンパク質、レンズマメタンパク質、キノアタンパク質、レンズマメタンパク質、牛肉タンパク質又は玄米タンパク質の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５又はそれを超えるもの（例えば全て）から選択又は誘導される、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、タンパク質補給剤）を含まないか、又はペプチドが存在する場合、ペプチドは、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の１０重量（ｗｔ．）％、５重量％、１重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％未満で存在する。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、３～１９、３～１８、３～１７、３～１６、３～１５又は３～１０の異なるアミノ酸実体の組み合わせを含み、例えば、組み合わせは、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量％の少なくとも４２重量％、７５重量％又は９０重量％を含む。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩は、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の１０重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総グラム数は、少なくとも５０％、６０％、７０％又はそれを超えるものは、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体に由来する。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分からのカロリーの少なくとも５０％、６０％、７０％又はそれを超えるものは、（ａ）～（ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ若しくは５つのアミノ酸実体又は（ａ）～（ｄ）１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくは６つのアミノ酸実体に由来する。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、リジンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、トリメチルリジンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、カルニチンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２４】
いくつかの実施形態では、クレアチン実体は、Ｌ－アルギニン又はグリシンの一方又は両方を含まない。いくつかの実施形態では、アルギニンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、グリシンは、存在しないか、又は存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２５】
いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、リジン、トリメチルリジン又はカルニチンの１つ、２つ又は３つを含まない。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、リジンを含まないか、又はリジンが存在する場合、リジンは、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、カルニチンを含まないか、又はカルニチンが存在する場合、カルニチンは、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、ＡＬＣＡＲ実体は、トリメチルリジンを含まないか、又はトリメチルリジンが存在する場合、トリメチルリジンは、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２６】
いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、システイン、メチオニン、セリン又はシスチンの１つ、２つ、３つ又は４つを含まない。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、システインを含まないか、又はシステインが存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、メチオニンを含まないか、又はメチオニンが存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、セリンを含まないか、又はセリンが存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、ＮＡＣ実体は、シスチンを含まないか、又はシスチンが存在する場合、組成物（例えば、乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％、５重量％、４重量％、３重量％、２重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２７】
いくつかの実施形態では、炭水化物（例えば、デキストロース、マルトデキストロース、スクロース、デキストリン、デキストラン、オリゴ糖、多糖類、アミロペクチン、イヌ

リン、フルクトース、ガラクトース、グルコース、グリコーゲン、高果糖コーンシロップ、蜂蜜、イノシトール、転化糖、乳糖、左旋糖、マルトース、糖蜜、サトウキビ、キシロース、リボース、Ｎｕｔｒｉｏｓｅ、イソマルツロース又はキャンディの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６又は２７）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、ビタミン（例えば、ビタミンＢ１、ビタミンＢ２、ビタミンＢ３、ビタミンＢ５、ビタミンＢ６、ビタミンＢ７、ビタミンＢ９、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ又はビタミンＤの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ又は７つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、硝酸塩又は亜硝酸塩の一方又は両方は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、オルニチンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、モリブデンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ゼラチン（例えば、ゼラチンカプセル）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。いくつかの実施形態では、安定同位体（例えば、同位体標識Ｃ、Ｈ、Ｏ又はＮの１つ、２つ、３つ又は４つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、プロバイオティック（例えば、バチルス属（Ｂａｃｉｌｌｕｓ）プロバイオティック）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、プロテアーゼ（例えば、パパイン又はブロメラインの一方又は両方）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１３５】
いくつかの実施形態では、α－リポ酸（ＡＬＡ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１３６】
いくつかの実施形態では、インスリン模倣化合物（例えば、シナモン、バナジウム（例えば、ビス（ピコリネート）オキソバナジウム又はビス（グリシネート）オキソバナジウム）、バナバ植物抽出物又はコロゾール酸の１つ、２つ、３つ又は４つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１３７】
いくつかの実施形態では、抗細菌剤（例えば、アラニン、γ－アミノ酪酸、γ－アミノレブリン酸又はγ－アミノ吉草酸の１つ、２つ、３つ又は４つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１３８】
いくつかの実施形態では、ポリマー（例えば、シアノアクリレートポリマー）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１３９】
いくつかの実施形態では、ニコチンアミドリボシドは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１４０】
いくつかの実施形態では、キノン（例えば、ピロロキノリンキノン）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１４１】
いくつかの実施形態では、ホスファチジルセリン又はホスファチジルコリンの一方又は両方は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１４２】
いくつかの実施形態では、タウリンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１４３】
いくつかの実施形態では、ケルセチン、アスタキサンチン、没食子酸エピガロカテキン、メラトニン、イチョウエキス又はクルクミンの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又は６つは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。
【０１４４】

いくつかの実施形態では、２，４－ジスルホニルα－フェニル三級ブチルニトロンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、Ｓ－（Ｎ、Ｎ－ジエチルカルバモイル）グルタチオン（カルバマチオン）、エブセレン、グルタチオンモノエチルエステル又はＳｚｅｔｏ－Ｓｃｈｉｌｌｅｒペプチドの１つ、２つ、３つ又は４つは、組成物に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、α－トコフェロール又はＳ－アデノシルメチオニン（ＳＡＭ）の一方又は両方は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、メチオニン又はチロシンの１つ、２つ、３つ、４つ又は５つは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。理論によって制限されることを望まないが、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、メチオニン又はチロシンの１つ、２つ、３つ、４つ又は５つは、血液脳関門におけるＢＣＡＡ（ロイシン、イソロイシン又はバリンの１つ、２つ又は３つ）の輸送と干渉及び／又は競合し得る。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、アルカロイド（例えば、フペルジンＡ又はビンポセチンの一方又は両方）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、脂肪酸（例えば、オメガ３脂肪酸（例えば、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＳＴＡ、ＤＰＡ又はＡＬＡの１つ、２つ、３つ、４つ又は５つ）、オメガ６脂肪酸（例えば、ＧＬＡ、ＤＧＬＡ又はＬＡの１つ、２つ又は３つ）、中鎖トリグリセリド又は中鎖脂肪酸の１つ、２つ、３つ又は４つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の１０重量％、５重量％、１重量％、０．５重量％、０．１重量％、０．０５重量％、０．０１重量％、０．００１重量％又はそれより少ないもの未満で存在する。

【０１５０】

治療方法

本開示は、神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する方法であって、本明細書で開示される組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。組成物は、対象（例えば、ヒト）における神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するために、本明細書に記載の投薬計画に従って投与され得る。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、対象には、アルツハイマー病がない。いくつかの実施形態では、対象には、軽度認知機能障害（ＭＣＩ）がない。

【０１５２】
本開示は、神経細胞損傷（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中）を治療又は予防する方法であって、本明細書で開示される組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。組成物は、対象（例えば、ヒト）における神経細胞損傷を治療するために、本明細書に記載の投与計画に従って投与され得る。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）は、対象（例えば、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）における神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する薬剤として使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、対象における神経細胞損傷を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）薬剤として使用するためのものである。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）は、対象（例えば、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）における神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する薬剤の製造において使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、対象における神経細胞損傷を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）ための薬剤の製造において使用するためのものである。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象は、本明細書に記載の組成物による前治療を受けていない（例えば、ナイーブ対象）。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、ｍＴＢＩなどのＴＢＩと診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、例えば、虚血性脳卒中などの脳卒中と診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、対象は、ＴＢＩのリスクがあるか又はＴＢＩを有する。いくつかの実施形態では、対象は、軽度のＴＢＩのリスクがあるか又は軽度のＴＢＩを有する。いくつかの実施形態では、対象は、慢性外傷性脳症のリスクがあるか又は慢性外傷性脳症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連損傷のリスクがあるか又はスポーツ関連損傷を有する。いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連事件又は軽度の鈍的外傷の一方又は両方によって引き起こされるｍＴＢＩのリスクがあるか又はｍＴＢＩを有する。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中のリスクがあるか又は脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、虚血性脳卒中のリスクがあるか又は虚血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、急性虚血性脳卒中のリスクがあるか又は急性虚血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、出血性脳卒中のリスクがあるか又は出血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳内出血若しくはクモ膜下出血のリスクがあるか又は脳内出血若しくはクモ膜下出血を有する。いくつかの実施形態では、対象は、急性中大脳動脈（ＭＣＡ）虚血性脳卒中に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、一過性虚血性発作を有する。一過性虚血事象は、急性梗塞（例えば、組織死）を伴わない、（例えば、脳内、脊髄内又は網膜内の）血流の喪失によって引き起こされる神経機能不全の一過性（例、短命）エピソードを一般に指す。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、対象は、初回脳卒中を有する（例えば、対象には以前の脳卒中の病歴がない）。いくつかの実施形態では、対象は、以前の脳卒中を有した（例えば、対象は、１、２、３、４回又はそれを超える以前の脳卒中事象を有した）。いくつかの実施形態では、対象は、組成物の投与前に例えば神経細胞損傷の身体的、精神的健康、神経細胞又は生理学的症状などの神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の症状を示す。
【０１５９】

いくつかの実施形態では、対象は、認知障害、目眩、難聴、頭痛（例えば、頻繁な頭痛）、意識喪失、記憶喪失、錯乱、睡眠障害、悪心、低下したバランス、疲労、傾眠状態、かすみ目、耳鳴り、光感受性、音感受性、低下した集中力、気分のむら又は増加した不安（例えば、ＴＢＩのない健常対象と比較して）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択されるＴＢＩの精神的健康又は身体症状を示す。

【０１６０】

いくつかの実施形態では、対象は、しびれ、低下したバランス、記憶喪失、顔面脱力、眼瞼下垂、麻痺（例えば、片麻痺）、低下した知覚性感覚、低下した反射、舌脱力、不随意眼球運動、視野欠損、失語症、増加した錯乱、眩暈症、低下した発話能力（例えば、失行症）、低下した歩行能力又は低下した運動協調性（例えば、脳卒中のない健常対象と比較して）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される脳卒中（例えば、虚血性脳卒中）の精神又は身体症状を示す。

【０１６１】

いくつかの実施形態では、対象は、血栓活性化、脳低灌流、低酸素症、嫌気性解糖、ＡＴＰ枯渇、Ｎａ／Ｋ　ＡＴＰアーゼの機能不全若しくは脱分極の一方若しくは両方、興奮毒性、ＮＭＤＡ－ＡＭＰＡ受容体活性化、ミトコンドリア損傷、アポトーシス、カルシウム流入の増加、フリーラジカルの増加又は酸化的ストレスの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される脳卒中の生理学的症状を示す。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、方法は、組成物の投与前に、例えば神経細胞損傷の身体的、精神的健康、神経細胞又は生理学的症状など、本明細書に記載の神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の１つ又は複数の症状の改善について対象をモニターするステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投与計画における）は、本明細書に記載の神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の１つ又は複数の症状の改善をもたらす。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、認知障害、目眩、難聴、頭痛（例えば、頻繁な頭痛）、意識喪失、記憶喪失、錯乱、睡眠障害、悪心、低下したバランス、疲労、傾眠状態、かすみ目、耳鳴り、光感受性、音感受性、低下した集中力、気分のむら又は増加した不安（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択されるＴＢＩの精神的健康又は身体症状に改善をもたらす。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、しびれ、低下したバランス、記憶喪失、顔面脱力、眼瞼下垂、麻痺（例えば、片麻痺）、低下した知覚性感覚、低下した反射、舌脱力、不随意眼球運動、視野欠損、失語症、増加した錯乱、眩暈症、低下した発話能力（例えば、失行症）、低下した歩行能力又は低下した運動協調性（例えば、脳卒中のない健常対象と比較して）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される脳卒中（例えば、虚血性脳卒中）の精神的健康又は身体症状に改善をもたらす。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、運動麻痺（例えば、片側性運動麻痺、例えば片側性顔面下垂）、しびれ（例えば、片側性しびれ）、完全麻痺（例えば、片側性完全麻痺）、複視、一過性黒内障、眩暈症、低下したバランス、失明、頭痛又は発語困難の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７

つ、８つ、９つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される一過性虚血性発作の精神的健康又は身体症状に改善をもたらす。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、血栓活性化、脳低灌流、低酸素症、嫌気性解糖、ＡＴＰ枯渇、Ｎａ／Ｋ　ＡＴＰアーゼの機能不全若しくは脱分極の一方若しくは両方、興奮毒性、ＮＭＤＡ－ＡＭＰＡ受容体活性化、ミトコンドリア損傷、アポトーシス、カルシウム流入の増加、フリーラジカルの増加又は酸化的ストレスの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される脳卒中の生理学的症状に改善をもたらす。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかの組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって（ａ）～（ｊ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てを改善するステップを含む、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象への組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、ａ）ＴＣＡサイクル補充反応又はＡＴＰ産生の増加、ｂ）ミトコンドリアのカルシウム流入の減少、ｃ）フリーラジカル又は反応性酸化種（ＲＯＳ）の減少、ｄ）例えば、異常な小膠細胞又は星状細胞の一方又は両方の活性化からの炎症誘発性サイトカインの減少、ｅ）炎症誘発性シグナル（例えば、Ｍ１小膠細胞表現型からＭ２小膠細胞表現型への）に対する小膠細胞の応答の減少、ｆ）神経シグナル伝達（例えば、海馬シグナル伝達）の増加、ｇ）炎症（例えば、脳組織の炎症）の減少、ｈ）イオン流束の増加、ｉ）ミトコンドリア機能の増加、又はｊ）シナプス機能不全の減少の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てをもたらす。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物の投与は、ＴＢＩ（例えば、軽度のＴＢＩ若しくは重症型のＴＢＩ）又は脳卒中を有する対象における回復の増強をもたらす。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、ＴＢＩ（例えば、軽度のＴＢＩ若しくは重症型のＴＢＩ）又は脳卒中を有する対象の生存率の改善をもたらす。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物の投与は、例えば、炎症を減少させることにより、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の症状を改善する。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、ＧＳＨ合成又はＯＳ補集の一方又は両方を増加させ、それによってＴＢＩを有する患者における炎症を減少させる。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）の投与は、例えば、スポーツ関連活動中又はその後の対象における神経保護効果を有する。

【０１７１】

いくつかの実施形態では、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の発症時刻は、例えば、本明細書に記載の神経細胞損傷の１つ又は複数の症状に関する質問により、医療専門家によって判定される。いくつかの実施形態では、脳イメージング（例えば、ＭＲＩ）を使用して、対象の神経損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の発症時刻又は持続時間の一方又は両方が判定される。いくつかの実施形態では、組成物は、神経細胞損傷後、例えば神経細胞損傷の発症時刻の３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、８時間、１２時間、１６時間、１８時間、２０時間、２４時間、４８時間又は７２時間以内に投与される。

【０１７２】

本明細書に記載の組成物は、頭部外傷（例えば、脳震盪）前又は後に対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、頭部外傷前、例えば頭部外傷（例えば、脳震盪）の３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、８時間、１２時間、１

６時間、１８時間、２０時間、２４時間、４８時間又は７２時間前に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、頭部外傷後、例えば頭部外傷（例えば、脳震盪）後の３０分、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、８時間、１２時間、１６時間、１８時間、２０時間、２４時間、４８時間又は７２時間以内に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、頭部外傷（例えば、脳震盪）前及び後の両方で投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ＢＣＡＡのレベル（例えば、血漿中のレベル）は、本明細書に記載の組成物による治療前に、例えば神経損傷のない健常対象と比較して、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象において低下する。いくつかの実施形態では、バリン、ロイシン又はイソロイシンの１つ、２つ又は３つのレベル（例えば、血漿レベル）は、組成物による治療前に、神経細胞損傷を有する対象において低下する。一実施形態では、バリンのレベルは、組成物による治療前に、神経細胞損傷を有する対象において低下し、例えば、バリンのレベルの低下は、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ）を有する対象の死亡率に関連する。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物の投与は、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ、例えばｍＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象におけるアミノ酸のプロファイルを均衡させ得る。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、例えば、組成物で治療する前の対象と比較して、神経細胞損傷を有する対象におけるバリン、ロイシン又はイソロイシンの１つ、２つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）のレベル（例えば、血漿レベル）を増加させる。一実施形態では、組成物の投与は、例えば、組成物で治療する前の対象と比較して、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ）を有する対象におけるバリンのレベル（例えば、血漿レベル）を増加させる。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、方法は、例えば、本明細書に記載の組成物の投与前又は後、神経細胞損傷を有する対象のＳｅｌｆ－Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ（ＳＡＣ）、Ｓｐｏｒｔ Ｃｏｎｃｕｓｓｉｏｎ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｔｏｏｌ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（ＳＣＡＴ５）アセスメント、Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ（ＤＲＳ）又はＢａｌａｎｃｅ Ｅｒｒｏｒ Ｓｃｏｒｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＢＥＳＳ）アセスメントの１つ、２つ、３つ又は４つを実施するステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、対象のＳＡＣ、ＳＣＡＴ５、ＤＲＳ又はＢＥＳＳスコアの１つ、２つ、３つ又は４つの改善をもたらす。

【０１７６】

いくつかの実施形態では、方法は、Ｄｉｓａｂｉｌｉｔｙ Ｒａｔｉｎｇ Ｓｃａｌｅ（ＤＲＳ）を実施して、ＴＢＩを有する対象における改善を評価するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸実体を含む組成物の投与は、患者のＤＲＳスコアの低下をもたらす。ＤＲＳは、その全体が本明細書に参照により援用されるＮｅｅｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒａｉｎ Ｉｎｊ．２０００ Ａｕｇ；１４（８）：７１９－２４で説明されている。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、方法は、Ｓｅｌｆ－Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｇｎｉｔｉｏｎ（ＳＡＣ）を実施して、ＴＢＩを有する対象における改善を評価するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸実体を含む組成物の投与は、患者のＳＡＣスコアの増加をもたらす。ＳＡＣは、その全体が本明細書に参照により援用されるＮｅｅｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒａｉｎ Ｉｎｊ．２０００ Ａｕｇ；１４（８）：７１９－２４で説明されている。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、方法は、Ｂａｌａｎｃｅ Ｅｒｒｏｒ Ｓｃｏｒｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＢＥＳＳ）を実施して、ＴＢＩを有する対象における改善を評価するステップをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸実体を含む組成物の投与は、患者

のＢＥＳＳスコアの低下をもたらす。ＢＥＳＳは、その全体が本明細書に参照により援用されるＢｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｓｐｏｒｔｓ Ｈｅａｌｔｈ．２０１１ Ｍａｙ；３（３）：２８７－２９５で説明されている。

【０１７９】

投薬計画

組成物（例えば、活性部分）は、例えば、それを必要とする対象（例えば、ヒト）における神経細胞損傷（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中）を治療又は予防するなど、対象における神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するために、本明細書に記載の投薬計画に従って投与され得る。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、組成物は、単回又は複数回投薬計画のいずれかにおいて、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象に提供され得る。いくつかの実施形態では、用量は、毎日２回、毎日３回、毎日４回、毎日５回、毎日６回、毎日７回又はそれを超えて投与される。特定の実施形態では、組成物は、毎日１、２又は３回投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間又は２週間にわたり投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、慢性的に投与される（例えば、３１日間、４０日間、５０日間、６０日間、３ヶ月間、６ヶ月間、９ヶ月間、１年間、２年間又は３年間など、３０日間を超えて）。

【０１８１】

組成物は、対象（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中などの神経細胞損傷を有する対象）における神経機能又は認知機能の一方又は両方に対して、２時間毎、３時間毎、４時間毎、５時間毎、６時間毎、７時間毎、８時間毎、９時間毎又は１０時間毎に投与され得る。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、組成物は、食事（例えば、朝食、昼食又は夕食）前に投与される。他の実施形態では、組成物は、食事（例えば、朝食、昼食又は夕食）と並行して投与される。他の実施形態では、組成物は、食事（例えば、朝食、昼食又は夕食）後に投与される。特定の実施形態では、組成物は、朝食及び夕食後に投与される。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、組成物は、３本のスティックパックを構成し、例えば、各スティックパックは、本明細書に記載の組成物に含まれる各アミノ酸実体の分量の３３．３％＋／－１５％を含む。特定の実施形態では、３本のスティックパックが毎日２回投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、組成物は、４本のスティックパックを構成し、例えば、各スティックパックは、本明細書に記載の組成物に含まれる各アミノ酸実体の分量の２５％＋／－１５％を含む。特定の実施形態では、４本のスティックパックが毎日２回投与される。

【０１８５】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、１日当たり１用量、１日当たり２用量、１日当たり３用量、１日当たり４用量、１日当たり５用量、１日当たり６用量、１日当たり７用量、１日当たり８用量、１日当たり９用量又は１日当たり１０用量（例えば、１日当たり１用量又は２用量）において、毎日１５ｇ＋／－２０％～１００ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体など、毎日、５グラム（ｇ）＋／－２０％～１５０ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、組成物は、毎日、１５ｇ＋／－２０％～１００ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、毎日、２０ｇ＋／－２０％、２５ｇ＋／－２０％、３０ｇ＋／－２０％、３３ｇ＋／－２０％、３４ｇ＋／－２０％、３５ｇ＋／－２０％、４０ｇ＋／－２０％、４５ｇ＋／－２０％、５０ｇ＋／－２０％、５３ｇ＋／－２０％、５４ｇ＋／－２０％、５５ｇ＋／－２０％、６０ｇ＋／－２０％、６５ｇ＋／－２０％、７０ｇ＋／－２０％、７５ｇ＋／－２０％、８

０ｇ＋／－２０％又は８５ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。
【０１８７】
いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、毎日１回、２回、毎日３回、毎日４回、毎日５回又は毎日６回（例えば、毎日２回）、総アミノ酸実体の２ｇ＋／－２０％～６０ｇ＋／－２０％の用量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、毎日１回、毎日２回又は毎日３回（例えば、１日当たり２回）、２ｇ＋／－１０％～１０ｇ＋／－２０％、１０ｇ＋／－２０％～２０ｇ＋／－２０％、２０ｇ＋／－２０％～４０ｇ＋／－２０％又は４０ｇ＋／－２０％～６０ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、例えば、毎日２回、１７ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体など、毎日２回、１０ｇ＋／－２０％～２０ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、例えば、毎日２回、２７ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体など、毎日２回、２０ｇ＋／－２０％～４０ｇ＋／－２０％の総アミノ酸実体の用量で投与される。
【０１８８】
いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、毎日２回、１０ｇ＋／－２０％、１５ｇ＋／－２０％、１６＋／－２０％、１７＋／－２０％、１８＋／－２０％、１９＋／－２０％、２０ｇ＋／－２０％、２１ｇ＋／－２０％、２２ｇ＋／－２０％、２３ｇ＋／－２０％、２４ｇ＋／－２０％、２５ｇ＋／－２０％、２６ｇ＋／－２０％、２７ｇ＋／－２０％、２８ｇ＋／－２０％、２９ｇ＋／－２０％、３０ｇ＋／－２０％、３５ｇ＋／－２０％、４０ｇ＋／－２０％、４５ｇ＋／－２０％又は５０ｇ＋／－２０％の用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、毎日２回、１７ｇ＋／－２０％の用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、毎日２回、２７ｇ＋／－２０％の用量で投与される。
【０１８９】
活性部分及び医薬組成物の製造
本開示は、前述の本発明の組成物（例えば、活性部分）を製造又は作製する方法を特徴とする。組成物を作製するために使用されるアミノ酸実体は、分散及び／又は可溶化を促進するために凝集化及び／又はインスタント化され得る。
【０１９０】
組成物は、以下の供給元又は他の供給元からのアミノ酸実体を使用して作製され得る。例えば、ＦＵＳＩ－ＢＣＡＡ（商標）インスタント化配合物（２：１：１の重量比のＬ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン及びＬ－バリン）、インスタント化Ｌ－ロイシン及び他の酸は、味の素株式会社から入手され得る。医薬品等級アミノ酸実体原料は、医薬品アミノ酸実体製品の製造で使用され得る。食品（又は補給剤）等級のアミノ酸実体原料は、食餌アミノ酸実体製品の製造で使用され得る。
【０１９１】
本開示の組成物を製造するために、以下の一般的なステップが使用され得る：出発原料（個々のアミノ酸実体及び賦形剤）は、混和装置内で混合され得、配合物均一性及びアミノ酸実体含有量を検証するステップと、配合粉末をスティックパック又は他の単位用量剤形に充填するステップとがそれに続く。スティックパック又は他の単位投与量形態の内容物は、経口投与のための使用時に水に分散され得る。
【０１９２】
本発明の栄養補助食品及び医療栄養組成物は、経口投与に適した形態である。
【０１９３】
医薬品等級のアミノ酸実体及び／又は賦形剤などの原料を組成物に合わせる場合、組成物中に汚染物質が存在することもある。組成物が汚染物質を実質的に含まない（例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１、０．１、０．０１又は０．００１％（ｗ／ｗ）未満を含む）場合、組成物は、汚染レベルの基準を満たす。いくつかの実施形態では、本明細書の方法に記載の組成物は、汚染物質を含まない。汚染物質には、組成物中に意図的に存在しないあらゆる物質が含まれ（例えば、経口投与成分などの医薬品等級のアミノ酸実体及び賦形剤は、意図的に存在し得る）か、又は組成物の製品品質パラメータに悪

影響（例えば、対象における副作用、効力の低下、安定性／貯蔵寿命の減少、変色、臭気、味の悪さ、食感／口当たりの悪さ又は組成物の成分の分離の増加）を与えるあらゆる物質が含まれる。いくつかの実施形態では、汚染物質として、微生物、内毒素、金属又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば、組成物の各部分の金属、レシチン、コリン、エンドトキシン、微生物又は他の汚染物質（例えば、原材料からの汚染物質）による汚染のレベルは、食品で許容されるレベルを下回る。

【０１９４】

賦形剤

本開示のアミノ酸組成物は、１つ又は複数の賦形剤と共に配合又は調合され得る。適切な賦形剤の非限定的例としては、味物質、付香成分、緩衝剤、保存料、安定剤、結合剤、圧縮剤、潤滑剤、分散促進剤、崩壊剤、香味料、甘味料及び着色剤が挙げられる。

【０１９５】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、緩衝剤を含む。適切な緩衝剤の非限定的例としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、炭酸カルシウム及び炭酸水素カルシウムが挙げられる。

【０１９６】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、保存料を含む。適切な保存料の非限定的例としては、α－トコフェロール及びアスコルビン酸などの抗酸化剤と、パラベン、クロロブタノール及びフェノールなどの抗菌剤とが挙げられる。

【０１９７】

いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として結合剤を含む。適切な結合剤の非限定的例としては、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキサゾリジン、ポリビニルアルコール、Ｃ１２～Ｃ１８脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１９８】

いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として潤滑剤を含む。適切な潤滑剤の非限定的例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、水素化植物油、ｓｔｅｒｏｔｅｘ、ポリオキシエチレンモノステアレート、滑石、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム及び軽鉱油が挙げられる。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として分散促進剤を含む。適切な分散剤の非限定的例としては、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーガム、カオリン、キサンタンガム、ベントナイト、精製木材セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、イソ非晶質ケイ酸塩及び高ＨＬＢ乳化剤界面活性剤としての微結晶セルロースが挙げられる。

【０２００】

いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、非発泡性崩壊剤である。適切な非発泡性崩壊剤の非限定的例としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン及びそれらのアルファ化及び修飾デンプンなどのデンプン、甘味料、ベントナイトなどの粘土、微結晶セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペシチン、トラガカントなどのガムが挙げられる。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、発泡性崩壊剤である。適切な発泡性崩壊剤の非限定的例としては、クエン酸と組み合わされた炭酸水素ナトリウム及び酒石酸と組み合わされた炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、香味剤を含む。香味剤は、合成香油及び香味料、天然油、植物、葉、花及び果実からの抽出物及びそれらの組み合わせから選択され得る。

いくつかの実施形態では、香味剤は、シナモン油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、クローブ油、乾草油、アニス油、ユーカリノキ、バニラ、レモン油、オレンジ油、ブドウ及びグレープフルーツ油などの柑橘油及びリンゴ、モモ、ナシ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、セイヨウスモモ、パイナップル及びアプリコットなどのフルーツエッセンスから選択される。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、甘味料を含む。適切な甘味料の非限定的例としては、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、フルクトース及びそれらの混合物（担体として使用されない場合）、サッカリン及びナトリウム塩などのその様々な塩、アスパルテームなどのジペプチド甘味料、ジヒドロカルコン化合物、グリシルリジン、アマハステビア（Ｓｔｅｖｉａ　Ｒｅｂａｕｄｉａｎａ）（ステビオシド）、スクラロースなどのスクロースのクロロ誘導体及びソルビトール、マンニトール、キシリトールなどの糖アルコールなどが挙げられる。水素化デンプン加水分解物及び合成甘味料３，６－ジヒドロ－６－メチル－１，２，３－オキサチアジン－４－オン－２，２－ジオキシド、特にそのカリウム塩（アセスルファム－Ｋ）、ナトリウム塩及びカルシウム塩も想定される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、組成物は、着色剤を含む。適切な着色剤の非限定的例としては、食品、薬品及び化粧品用色素（ＦＤ＆Ｃ）、薬品及び化粧品用色素（Ｄ＆Ｃ）並びに外用薬品及び化粧品用色素（Ｅｘｔ．Ｄ＆Ｃ）が挙げられる。着色剤は、染料又はそれらの対応するレーキとして使用され得る。

【０２０４】

特定の賦形剤は、クエン酸、レシチン、（例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　Ｆ１００）、甘味料（例えば、スクラロース、スクラロース微粉化ＮＦ、アセスルファムカリウム（例えば、Ａｃｅ－Ｋ））、分散促進剤（例えば、キサンタンガム（例えば、Ｔｉｃａｘａｎ　Ｒａｐｉｄ－３））、香味剤（例えば、バニラカスタード＃４３０６、天然オレンジＷＯＮＦ＃１３２６、ライム８６５．００３２Ｕ及びレモン８６２．２１６９Ｕ）、苦味マスキング剤（例えば、９３６．２１６０Ｕ）並びに天然又は人工着色料（例えば、ＦＤ＆Ｃイエロー６号）の１つ又は複数を含み得る。各スティックパックの例示的な成分内容は、表４に示される。

【０２０５】

【表４】

表4. 各スティックパックの成分内容。

成分	等級	機能	供給元; コメント
アミノ酸	USP	活性医薬品成分 (API)	様々な供給元; 非インスタント化形態 (MFGスケール)
クエン酸	USP	pH、フレーバー	Spectrum Chems; f(体積) ≤ 1.0% w/v
アセスルファムK	NF	甘さ (迅速な開始)	Spectrum Chems; Target 1 甘味料
スクラロース	NF	甘さ (緩慢な開始)	Spectrum Chems; WHO ADI ≤ 15 mg/kg
レシチン (Alecolec F100)	FCC	湿潤剤	American Lecithin Company
キサンタンガム	FCC	安定薬/増粘剤	TIC Gums; f(体積) ≤ 0.5% w/v
バニラカスタード (人工)	GRAS	味/香り	David Michael; 硫黄マスキング
オレンジ (天然及びWONF)	GRAS	1° フレーバー	David Michael; 低pHに適合する柑橘類プロファイル
ライム (天然及びWONF)	GRAS	2° フレーバー	FONA; 単一フレーバー供給業者
レモン (天然及び人工)	GRAS	2° フレーバー	FONA; 単一フレーバー供給業者
味覚修飾剤	GRAS	苦味マスキング	FONA; 少量で有用
FD&Cイエロー6号	USP	着色	Sensient; 一致するフレーバープロファイル

【０２０６】

別の実施形態では、賦形剤は、クエン酸、甘味料（例えば、スクラロース）、キサンタンガム、アロマ剤（例えば、バニラカスタード＃４０３６）、香味剤（例えば、天然オレンジＷＯＮＦ＃１３６２）及び着色剤（例えば、ＦＤ＆Ｃイエロー６号）に限定され、例えば、賦形剤は、特にレシチンを除外する（表５）。

【０２０７】

【表５】

表 5. 各スティックパックの例示的含有量。

成分	等級	機能
アミノ酸	USP	活性医薬品成分 (API)
クエン酸	USP	pH、フレーバー
スクラロース	NF	甘さ (緩慢な開始)
キサンタンガム	FCC	安定薬/増粘剤
バニラカスタード (人工)	GRAS	香料
オレンジ (天然+WONF)	GRAS	1° フレーバー
FD&Cイエロー6号	USP	着色

【０２０８】
食餌組成物
アミノ酸実体を含む組成物（例えば、活性部分）は、例えば、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される食餌組成物として調合され使用され得る。このような実施形態では、原材料及び最終製品は、食品の基準を満たさなければならない。
【０２０９】
本明細書で開示される態様及び実施形態のいずれかの組成物は、例えば、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される食餌組成物として使用するためのものであり得る。いくつかの実施形態では、食餌組成物は、組成物を対象に投与するステップを含む方法で使用するためのものである。組成物は、対象における神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する目的のため、食餌組成物中で使用され得る。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、食餌組成物は、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の組成物を含む栄養補給剤、食餌調合物、機能性食品、医療食品、食品又は飲料の形態である。いくつかの実施形態では、栄養補給剤、食餌調合物、機能性食品、医療食品、食品又は飲料は、対象における神経細胞損傷（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中）の管理で使用するための本明細書に記載の組成物を含む。
【０２１１】
本開示は、ａ）ＴＣＡサイクル補充反応又はＡＴＰ産生の減少、ｂ）ミトコンドリアのカルシウム流入の増加、ｃ）フリーラジカル又は反応性酸化種（ＲＯＳ）の増加、ｄ）例えば、異常な小膠細胞又は星状細胞の一方又は両方の活性化からの炎症誘発性サイトカインの増加、ｅ）炎症誘発性シグナル（例えば、Ｍ１小膠細胞表現型からＭ２小膠細胞表現型への）に対する小膠細胞の応答の増加、ｆ）神経シグナル伝達（例えば、海馬シグナル伝達）の減少、ｇ）炎症（例えば、脳組織の炎症）の増加、ｈ）イオン流束の減少、ｉ）ミトコンドリア機能の低下、又はｊ）シナプス機能不全の減少の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てを改善する方法であって、本明細書に記載の組成物（例えば、食餌組成物）の有効量を対象に投与するステップを含む方法を特徴とする。
【０２１２】
本開示は、経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象に栄養のサポート又は補給を提供する方法であって、本明細書に記載の組成物（例えば、食餌組成物）の有効量を対象に投与するステップを含む方法を特徴とする。
【０２１３】
本開示は、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）の管理を促進する栄養のサポート又は補給を提供する方法であって、本明細書に記載の組成物（例えば、食餌組成物）の

有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を特徴とする。
【０２１４】
いくつかの実施形態では、対象は、ＴＢＩのリスクがあるか又はＴＢＩを有する。いくつかの実施形態では、対象は、軽度のＴＢＩのリスクがあるか又は軽度のＴＢＩを有する。いくつかの実施形態では、対象は、慢性外傷性脳症のリスクがあるか又は慢性外傷性脳症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連損傷のリスクがあるか又はスポーツ関連損傷を有する。いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連事件又は軽度の鈍的外傷の一方又は両方によって引き起こされるｍＴＢＩのリスクがあるか又はｍＴＢＩを有する。
【０２１５】
いくつかの実施形態では、対象は、脳卒中のリスクがあるか又は脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、虚血性脳卒中のリスクがあるか又は虚血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、急性虚血性脳卒中のリスクがあるか又は急性虚血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、出血性脳卒中のリスクがあるか又は出血性脳卒中を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳内出血若しくはクモ膜下出血のリスクがあるか又は脳内出血若しくはクモ膜下出血を有する。いくつかの実施形態では、対象は、急性中大脳動脈（ＭＣＡ）虚血性脳卒中に罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、初回脳卒中を有する（例えば、対象には以前の脳卒中の病歴がない）。いくつかの実施形態では、対象は、以前の脳卒中を有した（例えば、対象は、１、２、３、４回又はそれを超える以前の脳卒中事象を有した）。
【０２１６】
組成物は、対象（例えば、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中））のない対象の食餌管理の方法で使用され得る。いくつかの実施形態では、対象には、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）がない。
【０２１７】
いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連損傷のリスクがあるか又はスポーツ関連損傷を有する。
【０２１８】
バイオマーカー
本明細書で開示される方法のいずれも、本明細書に記載される本発明の組成物（例えば、活性部分）を、神経細胞損傷（例えば、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中）を有する対象に投与する有効性を評価又はモニターすることを含み得る。方法は、値が治療の有効性を示すように、組成物に対する有効性の値を得ることを含む。
【０２１９】
いくつかの実施形態では、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象の治療における組成物の有効性の値は、ａ）グルタチオン（ＧＳＨ）のレベル、ｂ）ニューロフィラメントライト（ＮＦ－Ｌ）のレベル、ｃ）リン酸化タウ（ｐ－タウ）のレベル、ｄ）総タウのレベル、ｅ）ユビキチンＣ末端ヒドロラーゼ１（ＵＣＨＬ－１）のレベル、又はｆ）グリア線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）のレベルの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）の測定値を含む。
【０２２０】
本明細書で開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、ａ）～ｆ）の１つ又は複数の測定値は、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象から取得されたサンプルから得られる。いくつかの実施形態では、サンプルは、血液サンプル（例えば、血漿サンプル）又は組織サンプル（例えば、脳組織サンプル）から選択される。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、ａ）～ｆ）の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）のレベルは、神経細胞損傷（例えば、ＴＢＩ又は脳卒中）を有する対象からの血液サンプル（例えば、血漿サンプル）で評価される。いくつかの実施形態では、対象は、スポーツ関連損傷を有する。

【０２２２】
いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の組成物を受ける前、受ける間又は受けた後に評価される。
【０２２３】
いくつかの実施形態では、アミノ酸実体を含む組成物の投与（例えば、本明細書に記載の投薬計画における）は、ａ）ＧＳＨのレベルの増加、ｂ）ＮＦ－Ｌのレベルの低下、ｃ）ｐ－タウのレベルの低下、ｄ）総タウのレベルの低下、ｅ）ＵＣＨＬ－１のレベルの低下、又はｆ）ＧＦＡＰのレベルの低下の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）をもたらす。
【実施例】
【０２２４】
以下の実施例は、本発明の理解を促進するために記載されているが、決してその範囲を限定することを意図されず、そのように解釈されるべきではない。
【０２２５】
実施例１．アミノ酸組成物で処理された小膠細胞のサイトカインレベル。
神経炎症及び小膠細胞の活性化は、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）後の修復及び回復の重要なメディエータである。しかし、最近の臨床データ及び検査データは、ＴＢＩが、場合により長年続く持続性の神経炎症及び小膠細胞活性化を引き起こし得、慢性の神経変性、認知症及び脳症をもたらし得ることを示している。重度のＴＢＩを有する成人のＴＢＩバイオマーカーの前向き研究では、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ８、ＩＬ－１０及び腫瘍壊死因子（ＴＮＦα）の血清レベルが慢性的に増加することが示されている。
【０２２６】
仔マウスを断頭し、頭蓋骨から脳を取り出し、皮質を解剖し、氷上でカルシウム及びマグネシウムを含まないハンクス平衡塩類溶液（ＣＭＦ－ＨＢＳＳ）中に採取した。皮質は、チョップ溶液（ＣＭＦ－ＨＢＳＳ）中で滅菌かみそりの刃で切り刻み、１５ｍｌ滅菌プラスチック管内の２ｍｌの消化液（ＣＭＦ－ＨＢＳＳ中の０．２５％トリプシン）中において水浴中３７℃で２０分間消化した。可能な限り多くの消化液（およそ１ｍｌ）を除去した後、３ｍｌの停止液（ＦＣＳ中の０．０１％ＤＮａｓｅＩ及び０．５％トリプシンインヒビター）を添加して、消化を停止させた。皮質を先端熱加工パスツールピペットで１０～１５回摩砕し、３００ｇで５分間遠心分離した。ペレットは、１匹当たり１ｍｌの栄養培地（ＤＭＥＭ中の１０％ＦＣＳ、１％ペニシリン－ストレプトマイシン、２ｍＭのＬ－グルタミン）に再懸濁した。細胞は、１４ｍｌの栄養培地を含有するポリ－Ｄ－リジンプレコートＴ７５フラスコに播種した（１フラスコ当たり１匹）。培地を３～４日毎に交換し、小膠細胞を採取する前に細胞を３７℃、湿度９５％及び５％ＣＯ２で約１４日間培養した。
【０２２７】
およそ１４日間の培養後、Ｔ７５フラスコを２００ｒｐｍ、３７℃で２時間振盪することによって小膠細胞を収穫した。小膠細胞が剥離したことを確認する目視検査後、小膠細胞を含有する上清を５０ｍｌ管に移し（１本のフラスコからの上清を１本の管に）、３００ｇで１０分間遠心分離した。ペレット化された小膠細胞を２ｍｌの栄養培地に再懸濁した。小膠細胞を未被覆プレート内に1×10^{5}細胞／ウェル（９６ウェルプレート）で播種し、３７℃で２時間インキュベートした。次に、プレートを１００ｒｐｍで５分間揺動し、乏突起膠細胞を剥離させた。乏突起膠細胞を含有する培地を新鮮な培地と交換し、ＬＰＳ処理前に小膠細胞を３７℃で２日間インキュベートした。ＬＰＳ刺激の２４時間前に単一アミノ酸及び組み合わせを投与した。次に、ＬＰＳ刺激の１時間前に、培地を、アミノ酸又は組み合わせを含有する処理培地（ＤＭＥＭ、５％ＦＢＳ、２ｍＭのＬ－グルタミン）に交換した。残りの培養期間中、細胞を処理培地中で維持した。細胞を処理培地に変えてから１時間後、細胞をＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍｌ）で合計１２時間刺激した。ビヒクルであるＬＰＳのみで処理された細胞が対照の役割を果たした。
【０２２８】

ＬＰＳ刺激の１２時間後に細胞上清を収集し、サイトカインＩＬ－６及びＴＮＦαを測定した。

【０２２９】

実験は、全群に対して６回の技術的複製で実施した。

【０２３０】

サイトカイン測定値

ＴＮＦα及びＩＬ－６のレベルは、ＬＰＳ刺激の１２時間後に収集された初代小膠細胞の上清中で測定した。サイトカインは、製造業者の使用説明に従って免疫吸着アッセイ（Ｕ－ＰＬＥＸ Ｃｕｓｔｏｍ Ｍｏｕｓｅ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ，Ｍｅｓｏｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）によって測定し、キットで提供される検量線と比較して評価した。結果は、１ｍｌ当たりのｐｇとして示される。

【０２３１】

結果

表６は、ＬＰＳ刺激で処理されたビヒクルと比較して、ＬＰＳで活性化されてアミノ酸の組み合わせで処理されたマウス小膠細胞のＩＬ－６タンパク質レベルを示す。ＩＬ－６は、Ｌ（Ｌ－ロイシン）、Ｉ（Ｌ－イソロイシン）、Ｖ（Ｌ－バリン）、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）、アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）及びクレアチン（ＣＲ）、ＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲ、ＬＩＶ／ＮＡＣ及びＮＡＣによって減少した。ＬＩＶ／ＮＡＣは、ＩＬ－６に対するＬＩＶ及びＮＡＣの効果を増強する。ＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲ／ＣＲ及びＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲは、ＩＬ－６に対する単一成分の効果を増強する。

【０２３２】

【表６】

表6. LPSで活性化されてアミノ酸の組み合わせで処理されたマウス小膠細胞のIL-6タンパク質レベル。

アミノ酸補給	濃度(X)	IL-6 測定値							
		平均	標準偏差	反復回数	LPSに対するP値	LIVに対するP値	NACに対するP値	CRに対するP値	ALCARに対するP値
LIV/NAC/ALCAR/CR	2.5 mM/1 mM/1 mM/1 mM	37198	10852	6	0.0013	0.0449	0.1075	0.0038	0.0050
LIV/NAC/ALCAR	2.5 mM/1 mM/1 mM	39052	8236	6	0.0009	0.0498	0.1229		0.0041
LIV/NAC	2.5 mM/1 mM	35100	6097	6	0.0002	0.0113	0.0149		
LIV	2.5 mM	52671	12486	6	0.0894				
NAC	1 mM	46749	7574	6	0.0069				
CR	1 mM	56492	6435	6	0.1170				
ALCAR	1 mM	59600	10803	6	0.3688				

【０２３３】

表７は、ＬＰＳ刺激で処理されたビヒクルと比較して、ＬＰＳで活性化されてアミノ酸の組み合わせで処理されたマウス小膠細胞のＴＮＦαタンパク質レベルを示す。ＴＮＦαは、ＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲ／ＣＲ、ＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲ、ＬＩＶ／ＮＡＣ及びＮＡＣによって減少する。ＬＩＶ／ＮＡＣは、ＴＮＦαに対するＬＩＶ及びＮＡＣの効果を増強する。ＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲ／ＣＲ及びＬＩＶ／ＮＡＣ／ＡＬＣＡＲは、ＴＮＦαに対する単一成分の効果を増強する。

【０２３４】
【表７】

表7. LPSで活性化されてアミノ酸の組み合わせで処理されたマウス小膠細胞のTNFαタンパク質レベル。

アミノ酸補給	濃度 (X)	TNFα 測定値							
		平均	標準偏差	反復回数	LPS に対する P 値	LIV に対する P 値	NAC に対する P 値	CR に対する P 値	ALCAR に対する P 値
LIV/NAC/ ALCAR/CR	2.5 mM/1 mM/1 mM/1 mM	8997	1791	6	<0.0001	0.0097	0.0010	<0.0001	<0.0001
LIV/NAC/ ALCAR	2.5 mM/1 mM/1 mM	9992	1031	6	<0.0001	0.0209	0.0016		<0.0001
LIV/NAC	2.5 mM/1 mM	10752	1175	6	<0.0001	0.0607	0.0055		
LIV	2.5 mM	13513	2977	6	0.0089				
NAC	1 mM	14814	2564	6	0.0283				
CR	1 mM	17884	1901	6	0.9903				
LCAR	1 mM	21897	3334	6	0.0226				

【０２３５】
実施例２．ＴＢＩのラットモデルにおけるアミノ酸組成物の有効性の評価。
Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒからの成体オスＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット（２５０～３５０ｇ）を使用した。動物は、マイクロアイソレーターを備えたポリカーボネートラットケージ内に１ケージ当たり２匹収容し、最大７日間順化させた。研究開始前に全てのラットを検査し、取り扱い、秤量して、十分な健康状態及び適合性を確実にした。研究の過程において、１２／１２の明／暗サイクルを維持した。室温は、２０～２３℃に維持し、相対湿度は、約５０％に維持した。研究の期間中、固形飼料及び水を自由摂取させた。動物は、処置群全体に無作為に割り当てた。
【０２３６】
いくつかのＴＢＩ動物モデルのうち、Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｃｏｒｔｉｃａｌ Ｉｍｐａｃｔ（ＣＣＩ）モデルが最も多く使用されており、唯一市販されているものである。他のモデルと比較して、ＣＣＩモデルは、衝撃の時点、速度及び深さなどの全ての機械的要因を制御し得、さらに、それは、再現性が高く、死亡率が低い。ＣＣＩモデルは、脳震盪、挫傷、外傷性軸索損傷、出血及び神経炎症など、ヒトＴＢＩで見られる全ての主要な病理学的特徴を共有する（Ｘｉｏｎｇ Ｙ．ｅｔ ａｌ．，２０１３ Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ）。電子皮質挫傷装置（Ｃｕｓｔｏｍ Ｄｅｓｉｇｎ＆Ｆａｂｒｉｃａｔｉｏｎ，Ｉｎｃ［ＣＤＦ］，Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡ）により、傍矢状皮質への制御された皮質衝撃（ＣＣＩ）を生成した。この装置は、真鍮製先端を備えたインパウンダーにより、脳の露出領域に挫傷を確実に生成する（Ｓｃｈｅｆｆ ｅｔ ａｌ．，１９９７）。ラットをイソフルラン（５％）及びＯ２（３００ｃｍ３／分）で麻酔し、定位固定枠に取り付けた。無菌条件下で頭皮に矢状切開を行い、筋膜を収縮させて頭蓋を露出させた。次に、直径６ｍｍの頭蓋開口ドリルを使用して、矢状縫合のおよそ４ｍｍ側方を中心としてブレグマとラムダの中間にある頭蓋骨を開いた。ＣＣＩ脳損傷は、以下のパラメータで電子的に推進されるコンピューター制御ピストンに付着された直径５ｍｍの丸い真鍮製インパクターによって生成した。速度＝２．５ｍ／ｓ；深度＝３ｍｍ；持続

時間＝１００ｍｓ。ＣＣＩ後、あらゆる皮質表面出血を抑制し、筋膜及び頭皮を縫合した。動物を加温回復チャンバー内で回復させ、適切な術後ケアを行った。

【０２３７】

手術当日である０日目に、手術後３０分以内のＴＢＩ後、動物に即座に投薬した。引き続いて、処置を毎日２回連続して１４日間にわたり経口投与した。投与容積は、１０ｍＬ／ｋｇであった。

【０２３８】

以下の各群で１５匹のラットを使用した。

１．偽手術ビヒクル
２．ＴＢＩビヒクル
３．ＴＢＩアミノ酸組成物１（Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）及びアセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ））低
４．ＴＢＩアミノ酸組成物１、高
５．ＴＢＩアミノ酸組成物２（Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン、ＮＡＣ、ＡＬＣＡＲ及びクレアチン（ＣＲ））低
６．ＴＢＩアミノ酸組成物２、高

【０２３９】

ビームバランス試験は、損傷後における動物の前庭運動反射活性を調べた。動物は、ビーム上でバランスを６０秒間維持するように手術前に訓練した。ラットは、損傷後の最初の１週間中、３、５及び７日目に試験した。各動物は、表面が粗い１．５ｃｍ幅の狭い懸垂ビーム上に穏やかに載せた。６０秒の最大カットオフ時間で、ビーム上に残った時間を測定した。各動物は、１試験日当たり３回の試行を受け、試行を平均してビームバランス時間を得た。動物が落ちた際の負傷を防ぐために、クッション付きのパッドをビームの下に置いた。

【０２４０】

損傷後のビームバランスに対する、アミノ酸組成物によるＴＢＩ処置の効果は、図１に示される。損傷前に、全ての動物は、少なくとも６０秒間ビーム上でバランスを保つことができた。３日目及び５日目に、偽手術動物は、ビヒクル処置対照よりも有意に長くバランスを維持できた。損傷後７日目に、低及び高アミノ酸組成物１処置動物並びに低及び高アミノ酸組成物２処置動物の全ては、ビヒクル処置対照と比較して有意に改善されたバランス時間を示した。

【０２４１】

ＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）プラットフォームは、コンピュータビジョンを使用して、神経学的障害、疼痛及びニューロパチーの齧歯類モデルにおける歩行ジオメトリー及び歩行力学の変化を検出する。このプラットフォームは、完全に自動化されており、歩行ジオメトリー及び歩行力学の両方を捕捉する（立ち位置、揺れ、推進など）。

【０２４２】

ラットは、５分間の試験のために、ＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）プラットフォーム内に置いた。疾患表現型（症状記述子）を定義する収集された特徴の中で最も優勢なものを同定し、格付けした。複雑な生物情報学アルゴリズムを使用して、偽手術ラットとＣＣＩラットの識別確率を計算し、疾患表現型を逆転させる試験化合物の能力を検出した。

【０２４３】

図３及び４は、特徴の図的表現を提供し、試験化合物が、重み付けされた特徴（モデルの定義への貢献度に従って重み付けされる）に対する化合物の効果に基づく、全体的な回復百分率をはじめとする、特徴のそれぞれを正常化する程度を示す。ラットは、損傷後の１０日目に試験した。

【０２４４】

ＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）試験の結果は、図３及び４に示される。１０日目のＮｅｕｒｏＣｕｂｅ試験では、偽手術対照とＴＢＩ＋ビヒクル群との７５％の識別が示された（図２）。アミノ酸組成物での処置により、全ての特徴に対する回復のいくつかの証拠

を検出した（図３）。アミノ酸組成物２の低用量（５０％、ｐ＝０．１４４）及びアミノ酸組成物１の高用量（３７％　ｐ＝０．２４２）により、全ての特徴に対する最も高い回復百分率が観察された。ＮｅｕｒｏＣｕｂｅ（登録商標）は、アミノ酸組成物２の低用量による処置が全ての特徴に対する５０％近くの回復を生じたことを検出した。新規特徴、すなわち偽手術対照への回復方向でない副作用の出現は、全てのアミノ酸組成物処置群で７～１０％に限定された。

【０２４５】

実施例３．アミノ酸組成物によるＴＢＩを有する対象の治療。

本明細書に記載の研究は、ＴＢＩ患者へのアミノ酸を含む組成物の投与を特徴とする。スポーツ関連事件又は頭部への鈍的外傷によって引き起こされた軽度の外傷性脳損傷を有する１８～３５歳（両端を含む）の成人対象にアミノ酸組成物を投与する。組成物は、Ｌ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン、Ｌ－バリン、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）及びアセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）（表８）を含む。対象は、毎日、約１７．１ｇのアミノ酸組成物を１日２回、合計３４．２ｇ受ける。

【０２４６】

【表８】

表 8. TBI を有する対象の治療のためのアミノ酸組成物の例示的な成分及び量。

成分:	乾燥重量 (g) / スティックパック:	乾燥重量 (%) / スティックパック:
L-ロイシン	1.6667	24.17
L-イソロイシン	1.6667	24.17
L-バリン	1.6667	24.17
N-アセチル-システイン	0.5000	7.25
アセチル-L-カルニチンHCL*	0.2359	3.42
賦形剤	1.1957	16.82
活性物質 (HCLを除外した):	5.7000	83.18
合計:	6.8957	100.00

【０２４７】

この研究は、軽度の外傷性脳損傷（ｍＴＢＩ）を有する成人対象に８日間にわたり投与される組成物の安全性、耐容性及び薬物動態を評価することを主に意図する。アミノ酸組成物の安全性及び耐容性は、有害事象の発生、身体的及び神経学的検査（ＥＥＧ、神経認知検査及びＳＣＡＴ５をはじめとする）、臨床検査、生命徴候測定及び心電図（ＥＣＧ）によって判定する（図４）。血漿アミノ酸レベル及びアミノ酸代謝産物濃度を用いて、組成物の薬物動態特性を判定する。神経炎症に関連する血清バイオマーカー（タウ、ＮＦ－Ｌ、ＵＣＨ－Ｌ１及びＧＦＡＰ）の変化も評価する。

【０２４８】

この１５日間の研究は、単一盲検プラセボ対照２：１（すなわちｎ＝２０のアミノ酸組成物、ｎ＝１０のプラセボ）無作為化設計を利用して、ｍＴＢＩを有する成人対象に１日２回（ＢＩＤ）経口投与される、アミノ酸組成物又はプラセボ（アミノ酸組成物に一致させた賦形剤及び着色）の有効性、安全性及び耐容性を評価する。各用量について、アミノ酸組成物のスティックパック３本をおよそ１２オンスの水に溶解し、朝食後１時間及び夕食後１時間に服用させる。登録のために、対象は、訓練を受けた医療専門家（例えば、ＥＲ／救急医療施設／チーム医師／理学療法士）によって局所性脳震盪プロトコルを用いて判断された、スポーツ関連及び／又は鈍的外傷に起因するｍＴＢＩ（例えば、脳震盪）の

文書化された診断を有する。ｍＴＢＩの診断は、負傷事象の２４時間以内に治験責任医師によって確認される。研究１日目に、対象は、試験製品を最大３回、食事を考慮せずに経口で受け得る（例えば、無作為化後３０分以内、理想的には傷害事象の２４時間以内の初回投与、初回投与から１～３時間以内であるが、ＥＲ／救急医療施設／研究施設から退院する前の２回目の投与及び夕食後１時間又は就寝時に自己投与される３回目の投与）。２～７日目には、１日２回（ＢＩＤ）、朝食後１時間及び夕食後１時間に試験製品を自己経口投与し続ける。対象は、薬物動態評価のために、少なくとも８時間の一晩の絶食後、８日目に研究施設に戻る。

【０２４９】

好ましい実施形態及び様々な代替実施形態を参照して本発明を特に示し、説明したものの、当業者は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細に対する様々な変更形態をなし得ることを理解するであろう。

【０２５０】

本明細書の本文内で引用される全ての参考文献、発行された特許及び特許出願は、あらゆる目的のために、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載の発明を列挙する。

［発明１］

ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、

ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び

ｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩

を含む組成物であって、（ａ）～（ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、組成物。

［発明２］

ｄ）クレアチン実体をさらに含み、任意選択的に、前記クレアチン実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、発明１に記載の組成物。

［発明３］

ａ）ロイシン、イソロイシン及びバリン、

ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）、及び

ｃ）アセチル－Ｌ－カルニチン

を含む組成物。

［発明４］

ａ）～ｃ）の２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、発明１又は２に記載の組成物。

［発明５］

ａ）～ｃ）の総重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中の他のタンパク質成分又は非タンパク質成分の総重量％を超える、発明１～４のいずれか一つに記載の組成物。

［発明６］

ａ）～ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、前記組成物中で遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方である、発明１、２、４又は５のいずれか一つに記載の組成物。

［発明７］

２０アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、ホエータンパク質）を含まないか、又は２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、前記ペプチドは、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量％又はそれより少ないもの未満で存在する、発明１～６のいずれか一つに記載の組成物。

［発明８］

１９以下のアミノ酸実体の組み合わせを含む、発明１～７のいずれか一つに記載の組成

物。
［発明９］
前記ＢＣＡＡ実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、前記ＮＡＣ実体及び前記ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩の組み合わせの重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも２０重量％である、発明１、２又は４～８のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１０］
前記ＮＡＣ実体の重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも３重量％である、発明１、２又は４～９のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１１］
前記ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩の重量％は、前記組成物（乾燥形態における）中のタンパク質成分又は全成分の総重量の少なくとも１重量％である、発明１、２又は４～１０のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１２］
３つ全てのＢＣＡＡ実体、前記ＮＡＣ実体及び前記ＡＬＣＡＲを含み、及び前記ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：前記バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲの重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％：１．２＋／－１５％であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、発明１、２又は４～１１のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１３］
３つ全てのＢＣＡＡ実体、前記ＮＡＣ実体、前記ＡＬＣＡＲ及び前記クレアチン実体を含み、及び前記ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：前記バリンアミノ酸実体：ＮＡＣ実体：ＡＬＣＡＲ：クレアチン実体の重量比は、１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：１０＋／－１５％：３＋／－１５％：１．２＋／－１５％：２０＋／－１５％であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、発明２又は４～１２のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１４］
ａ）ＴＣＡサイクル補充反応又はＡＴＰ産生を増加させること、ｂ）ミトコンドリアをカルシウム流入から保護すること、ｃ）フリーラジカル又は反応性酸化種（ＲＯＳ）を減少させること、ｄ）例えば、異常な小膠細胞又は星状細胞の一方又は両方の活性化からの炎症誘発性サイトカインを減少させること、ｅ）炎症誘発性シグナル（例えば、Ｍ１小膠細胞表現型からＭ２小膠細胞表現型への）に対する小膠細胞の応答を減少させること、ｆ）神経シグナル伝達（例えば、海馬シグナル伝達）を増加させること、ｇ）炎症（例えば、脳組織の炎症）を減少させること、ｈ）イオン流束を増加させること、ｉ）ミトコンドリア機能を増加させること、又はｊ）シナプスの機能不全を減少させることの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は全てが可能である、発明１～１３のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１５］
ａ）～ｃ）の１つ、２つ、３つ、４つ又は５つのアミノ酸実体は、表１から選択される、発明１、２又は４～１４のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１６］
前記組成物中において、
ａ）前記ロイシンアミノ酸実体は、
ｉ）Ｌ－ロイシン又はその塩、
ｉｉ）Ｌ－ロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、又は
ｉｉｉ）β－ヒドロキシ－β－酪酸メチル（ＨＭＢ）又はその塩

から選択され、
ｂ）前記ＮＡＣ実体は、ＮＡＣ又はその塩或いはＮＡＣを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩であり、及び
ｃ）前記ＡＬＣＡＲ実体は、ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、発明１、２又は４～１５のいずれか一つに記載の組成物。
［発明１７］
前記組成物中において、
ｄ）前記イソロイシンアミノ酸実体は、存在する場合、Ｌ－イソロイシン又はその塩或いはＬ－イソロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩であり、及び
ｅ）前記バリンアミノ酸実体は、存在する場合、Ｌ－バリン又はその塩或いはＬ－バリンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、発明１６に記載の組成物。
［発明１８］
クレアチン又はその塩或いはクレアチンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩をさらに含む、発明１６又は１７に記載の組成物。
［発明１９］
Ｌ－ロイシン又はその塩、Ｌ－イソロイシン又はその塩、Ｌ－バリン又はその塩、ＮＡＣ又はその塩及びＡＬＣＡＲ又はその塩を含む、発明１又は４～１８のいずれか一つに記載の組成物。
［発明２０］
クレアチン又はその塩をさらに含む、発明１９に記載の組成物。
［発明２１］
薬学的に許容可能な担体と共に調合される、発明１～２０のいずれか一つに記載の組成物。
［発明２２］
食餌組成物として調合される、発明１～２０のいずれか一つに記載の組成物。
［発明２３］
神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善する方法であって、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、
ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び
ｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体
を含む組成物の有効量を、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）又は脳卒中を有する対象に投与し、それによって前記対象の神経機能又は認知機能の一方又は両方を改善するステップであって、ａ）～ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法。
［発明２４］
欠乏、目眩、難聴、頭痛（例えば、頻繁な頭痛）、意識喪失、記憶喪失、錯乱、睡眠障害、悪心、低下したバランス、疲労、傾眠状態、かすみ目、耳鳴り、光感受性、音感受性、低下した集中力、気分のむら及び増加した不安からなる群から選択される外傷性脳損傷（ＴＢＩ）の症状を改善する方法であって、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、
ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び
ｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体
を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって前記症状を改善

するステップであって、ａ）～ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法。
［発明２５］
しびれ、低下したバランス、記憶喪失、顔面脱力、眼瞼下垂、麻痺（例えば、片麻痺）、低下した知覚性感覚、低下した反射、舌脱力、不随意眼球運動、視野欠損、失語症、増加した錯乱、眩暈症、低下した発話能力（例えば、失行症）、低下した歩行能力及び低下した運動協調性からなる群から選択される脳卒中の症状を改善する方法であって、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、
ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び
ｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体
を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって前記症状を改善するステップであって、ａ）～ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法。
［発明２６］
神経細胞損傷を治療又は予防する方法であって、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択される分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）実体又は２つ若しくは３つのＢＣＡＡ実体の組み合わせ、
ｂ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及び
ｃ）アセチル－ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体
を含む組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって前記神経細胞損傷を治療又は予防するステップであって、ａ）～ｃ）の少なくとも１つのアミノ酸実体は、２０アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、ステップを含む方法。
［発明２７］
前記対象は、ＴＢＩを有すると診断されている、発明２３、２４又は２６のいずれか一つに記載の方法。
［発明２８］
前記ＴＢＩは、軽度のＴＢＩである、発明２７に記載の方法。
［発明２９］
前記対象は、スポーツ関連頭部外傷を負っている、発明２３、２４又は２６～２８のいずれか一つに記載の方法。
［発明３０］
前記対象は、脳卒中のリスクを有するか又は脳卒中を有する、発明２３、２５又は２６のいずれか一つに記載の方法。
［発明３１］
前記脳卒中は、虚血性脳卒中又は一過性脳虚血性発作である、発明３０に記載の方法。
［発明３２］
前記虚血性脳卒中は、急性虚血性脳卒中である、発明３１に記載の方法。
［発明３３］
前記組成物は、クレアチン実体をさらに含む、発明２３～３２のいずれか一つに記載の方法。
［発明３４］
前記ＡＬＣＡＲ実体は、ＡＬＣＡＲ又はその塩或いはＡＬＣＡＲを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、発明２３～３３のいずれか一つに記載の方法。
［発明３５］
前記組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、ＮＡＣ及びアセチル－Ｌ－カルニチンを含む、発明２３～３４のいずれか一つに記載の方法。

［発明３６］

前記組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、ＮＡＣ、アセチル－Ｌ－カルニチン及びクレアチンを含む、発明２３～３５のいずれか一つに記載の方法。

【図面】

【図１】

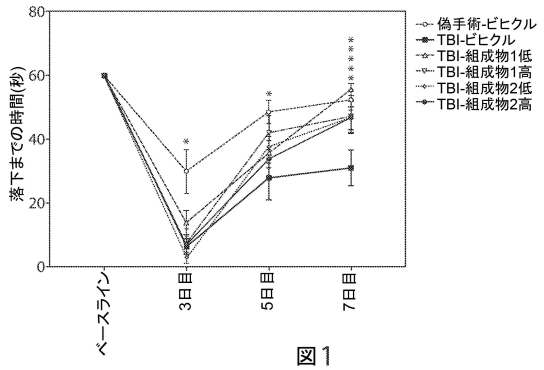


図1

【図２】

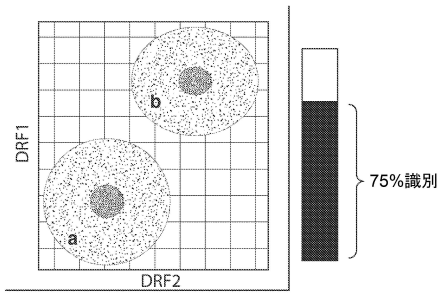


図2

【図３】

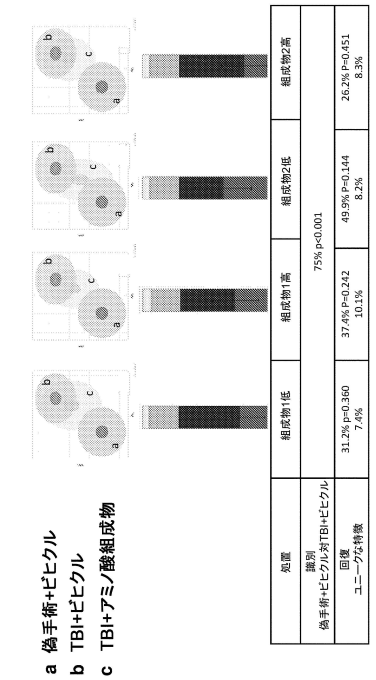


図3

【図４】

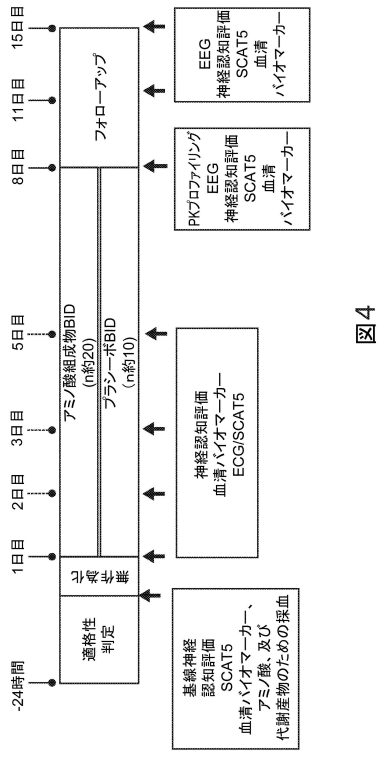


図4

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI	
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/28
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00
A23L 33/175 (2016.01)		A23L	33/175
A23L 33/18 (2016.01)		A23L	33/18

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/545,364
(32)優先日 平成29年8月14日(2017.8.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査
(72)発明者 デ リエンツォ，ジャンルカ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ，アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 アフェヤン，ラフィー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ，アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 キャロル，ショーン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ，アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド内
(72)発明者 ルーセル，マシュー
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ，アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド内
審査官 平井 裕彰
(56)参考文献 国際公開第２０１４／１７２３４１（WO，Ａ１）
Nutr. Clin. Pract.，2012年，Vol.27 No.1，pp.99-113
360 Brain Food，2012年，http://www.360medicine.com/pdf/BrainSustain.pdf
J. Neurosurg. Sci.，2014年，Vol.58，pp.151-160
Nutrition and Traumatic Brain Injury，2011年，pp.108-114，ISBN:978-0-309-21008-9
PLOS ONE，2014年，Vol.9 Iss.4，doi:10.1371/journal.pone.0090617
Neurochem. Res.，2017年05月，Vol.42，pp.1661-1675
Nutrition and Traumatic Brain Injury，2011年，pp.130-139，ISBN:978-0-309-21008-9
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ３１／００～３３／４４
４５／００～４５／０６
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）