

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-502183

(P2020-502183A)

(43) 公表日 令和2年1月23日 (2020.1.23)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/198 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/198	4 B 0 1 8
<b>A 6 1 K 31/4172 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4172	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/417 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/417	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/7024 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7024	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 38/05 (2006.01)</b>	A 6 1 K 38/05	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 128 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-532941 (P2019-532941)  
 (86) (22) 出願日 平成29年12月19日 (2017.12.19)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月5日 (2019.8.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/067368  
 (87) 国際公開番号 W02018/118957  
 (87) 国際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)  
 (31) 優先権主張番号 62/443, 205  
 (32) 優先日 平成29年1月6日 (2017.1.6)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/576, 321  
 (32) 優先日 平成29年10月24日 (2017.10.24)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

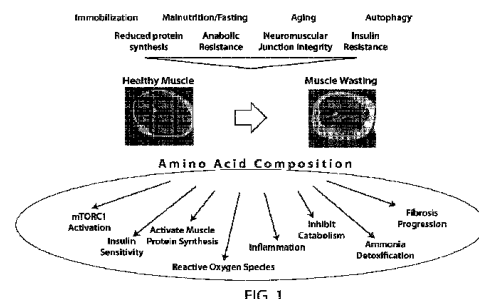
(71) 出願人 516077688  
 アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド  
 Axcella Health Inc.  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O  
 2139, ケンブリッジ, 3階, 840  
 メモリアル ドライブ  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100093676  
 弁理士 小林 純子  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100153693  
 弁理士 岩田 耕一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ酸組成物ならびに筋肉疾患および障害の治療方法

## (57) 【要約】

本開示は、アミノ酸実体を含む組成物を提供する。本開示はまた、有効量の組成物をそれが必要な被験者に投与するステップを含む、筋肉機能の増強方法も提供する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

a) ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、およびグルタミン (Q) - アミノ酸実体；

b) N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC；ならびに

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せを含み；

ここで、以下：

d) 少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず；ここで：

(i) (a) の前記アミノ酸実体は、表 2 から選択され；

(ii) 前記 R - アミノ酸実体および前記 Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記 L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする組成物。

## 【請求項 2】

(a) ~ (c) の前記アミノ酸実体の少なくとも 3 つまたは 4 つが、長さ 20 アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されない、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 3】

メチオニン (M)、トリプトファン (W)、バリン (V)、もしくはシステイン (C) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくはそれ以上 (例えば、全て) が存在しないか、または存在する場合には、10 重量 (wt. %) 未満で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

## 【請求項 4】

(a) ~ (c) の総 wt. % が、前記組成物中の他のあらゆるアミノ酸実体の総 wt. % よりも大きい、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

## 【請求項 5】

f) 前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の wt. % は、前記 Q - アミノ酸実体の wt. % よりも高く；

g) 前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の wt. % は、前記 L - アミノ酸実体の wt. % よりも高く；

h) 前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の wt. % は、前記 L - アミノ酸実体の wt. % よりも高く；

i) 前記組成物中の R - アミノ酸実体の wt. % は、前記 EAA、または前記 EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % よりも高く；

j) 前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の wt. % は、前記 EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % よりも高く；

k) 前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体の wt. % は、前記 EAA、または前記 EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % よりも高く；または

l) (f) ~ (k) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 6】

前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の wt. % が、前記 Q - アミノ酸実体の wt. % より少なくとも 2 % 高く、例えば、前記 Q - アミノ酸実体の wt. % は、前記 R - アミノ酸実体の wt. % より少なくとも 3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、または 10 % 高い、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 7】

前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の wt. % が、前記 L - アミノ酸実体の wt. % より少なくとも 10 % 高く、例えば、前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の wt. % は、前記 L - アミノ酸実体の wt. % より少なくとも 12 %、15 %、20 %、22 %、または 25 % 高い、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 8】

10

20

30

40

50

前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の w t . % が、前記 L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 10 % 高く、例えば、前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の w t . % は、前記 L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 15 %、20 %、25 %、または 30 % 高い、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の w t . % が、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 25 % 高く、例えば、前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体塩の w t . % は、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 20 %、30 %、40 %、または 50 % 高い、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 10】

前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の w t . % が、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 25 % 高く、例えば、前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の w t . % は、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 20 %、30 %、40 %、または 50 % 高い、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体の w t . % が、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 10 % 高く、例えば、前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の w t . % は、前記 E A A または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 12 %、15 %、20 %、22 %、または 25 % 高い、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

20

【請求項 12】

m) 前記 L - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

n) 前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

o) 前記 Q - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 2、または少なくとも 3 : 4 で、かつ 11 : 12 以下であり、例えば、前記 Q - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、約 8 : 9 であり；

30

p) 前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 L - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

q) 前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 Q - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 1 : 2 であり；

40

r) 前記 E A A と前記 R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 2 : 3 以下であり、例えば、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 R - アミノ酸実体の比は、約 4 : 9 であり；あるいは

s) (m) ~ (r) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

イソロイシン (I) - アミノ酸実体とバリン (V) - アミノ酸実体の一方または両方、例えば、I - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の両方が存在する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

50

t) 前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体の w t . % は、前記 I - アミノ酸実体と前記 V - アミノ酸実体の組合せの w t . % 以上であり；

u) 前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せの w t . % は、前記 Q - アミノ酸実体の w t . % 以上であり；

v) 前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せの w t . % は、前記 R - アミノ酸実体の w t . % 未満であり；

w) 前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の w t . % は、前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せの w t . % より高く；

x) 前記組成物中、前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の w t . % は、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；

y) 前記組成物中、前記 I - アミノ酸実体と前記 L - アミノ酸実体または前記 V - アミノ酸実体との組合せの w t . % は、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；

a a) 前記組成物中、前記 V - アミノ酸実体の w t . % は、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；あるいは

y) ( t ) ~ ( x ) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、もしくは 8 つの組合せである、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

z) 前記 R - アミノ酸実体、前記 Q - アミノ酸実体、および前記 N A C またはその塩の w t . % は、前記組成物の少なくとも 3 0 %、または前記組成物の少なくとも 4 0 % であるが、前記組成物の 7 0 % 以下であり；

a a) 前記 N A C またはその塩の w t . % は、前記組成物の少なくとも 1 %、または少なくとも 2 % であるが、1 0 % 以下であり；

b b) 前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せの w t . % は、前記組成物の少なくとも 2 0 %、または少なくとも 2 5 % であるが、6 0 % 以下であり；

c c) 前記 R - アミノ酸実体、前記 Q - アミノ酸実体、および前記 N A C またはその塩の w t . % は、前記組成物の少なくとも 4 0 %、または少なくとも 5 0 % であるが、8 0 % 以下であり；

d d) 前記組成物中の前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % は、少なくとも 5 %、または少なくとも 1 0 % であるが、2 5 % 以下であり、例えば、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % は、約 1 2 % または約 1 4 % であり；あるいは

e e) ( z ) ~ ( d d ) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せである、請求項 1 3 または 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

f f) 前記 L - アミノ酸実体と前記 I - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

g g) 前記 L - アミノ酸実体と前記 V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L : V の比は、約 2 : 1 であり；

h h) 前記 L - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 3 : 4 未満であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

i i) 前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、1 : 4 超、3 : 8 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 3 : 4 であり；

10

20

30

40

50

j j) 前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 L - アミノ酸の比は、1 : 4 超、3 : 8 超、かつ 3 : 4 未満、または 5 : 6 未満であり、例えば、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと前記 L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；あるいは

k k) ( f f ) ~ ( j j ) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せである、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

l l) 前記 I - アミノ酸実体と前記 V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 5 : 1、または少なくとも 7 5 : 1 で、かつ 1 : 5 以下または 2 : 1 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 1 であり；

10

m m) 前記 I - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 6、または少なくとも 7 5 : 3 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 . 5 : 3 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 3 であり；

n n) 前記 I - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 3 : 8 であり；

o o) 前記 I - アミノ酸と前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、前記 I - アミノ酸実体と前記 E A A、または前記 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

20

p p) ( l l ) ~ ( o o ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

q q) 前記 L - アミノ酸実体と前記 V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 3 : 1 以下または 4 : 1 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 V - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

r r) 前記 L - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、3 : 6 超で、かつ 3 : 4 未満であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

s s) 前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、1 : 4 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 3 : 4 であり；

30

t t) 前記 I - アミノ酸実体と、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、前記 I - アミノ酸実体と、前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

u u) ( q q ) ~ ( t t ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、請求項 1 3 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

v v) 前記 V - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体と前記 Q - アミノ酸実体の比は、約 3 : 8 であり；

40

w w) 前記 V - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 9、または少なくとも 2 : 9 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、前記 V - アミノ酸実体と前記 R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 であり；

x x) 前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せと、前記 R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C またはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 7 : 9 以下、または 8 : 9 以下であり、例えば、前記比は、約 6 : 9 であり；

y y) 前記 E A A、または前記 E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと、前記 L

50

- アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、および前記 V - アミノ酸実体の組合せの比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 2 : 3 以下、または 3 : 4 以下であり、例えば、前記比は、約 1 : 3 であり；あるいは

z z ) ( v v ) ~ ( y y ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、請求項 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 20】

a a a ) 前記組成物中の前記 L - アミノ酸実体の w t . % は、前記 N A C またはその塩の w t . % より高く；

b b b ) 前記組成物中の前記 R - アミノ酸実体の w t . % は、前記 N A C またはその塩の w t . % より高く；

c c c ) 前記組成物中の前記 Q - アミノ酸実体の w t . % は、前記 N A C またはその塩の w t . % より高く；あるいは

d d d ) ( a a a ) ~ ( c c c ) の 2 つもしくは 3 つの組合せである、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 21】

( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは遊離アミノ酸であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つが遊離アミノ酸であり、例えば、前記組成物の総 w t . % の少なくとも 50 w t . % が、遊離形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物の総 w t . % の少なくとも 50 w t . % が、遊離形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは塩形態であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つが塩形態であり、例えば、前記組成物の総 w t . % の少なくとも 10 w t . % が、塩形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物の総 w t . % の少なくとも 10 w t . % が、塩形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記組成物が、以下：

a ) m T O R C 1 の活性化；

b ) タンパク質合成の活性化、またはタンパク質異化の阻害；

c ) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大；

d ) 炎症の軽減；

e ) 筋形成の改善、例えば、増大；または

f ) 筋管成長の改善、例えば、増大

の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または全てが可能である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 L - アミノ酸実体、前記 R - アミノ酸実体、前記 Q - アミノ酸実体、および前記 N A C またはその塩の w t . 比が、約 1 ~ 3 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 であり、例えば、前記 L - アミノ酸実体、前記 I - アミノ酸実体、前記 V - アミノ酸実体、前記 R - アミノ酸実体、前記 Q - アミノ酸実体、前記 N A C またはその塩、L - ヒスチジンまたはその塩、L - リシンまたはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、および L - トレオニンまたはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 1 . 0 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 0 . 7 である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

前記組成物が、約 0.5 g ~ 約 1.5 g の前記 L - アミノ酸実体、約 0.25 g ~ 約 1.0 g の前記 I - アミノ酸実体、約 0.25 g ~ 約 1.0 g の前記 V - アミノ酸実体、約 0.5 g ~ 約 2.5 g の前記 R - アミノ酸実体、約 0.5 g ~ 約 2.0 g の前記 Q - アミノ酸実体、約 0.1 g ~ 約 5 g の前記 NAC またはその塩、約 0.05 g ~ 約 3 g の前記 L - ヒスチジンまたはその塩、約 0.05 ~ 約 6 g の前記 L - リシンまたはその塩、約 0.04 ~ 約 2 g の前記 L - フェニルアラニンまたはその塩、および約 0.08 ~ 約 4 g の前記 L - トレオニンまたはその塩；例えば、約 1 g の前記 L - アミノ酸実体、約 0.5 g の前記 I - アミノ酸実体、約 0.5 g の前記 V - アミノ酸実体、約 1.5 g もしくは 1.81 の前記 R - アミノ酸実体、約 1.33 g の前記 Q - アミノ酸実体、約 0.15 g もしくは約 0.3 g の前記 NAC またはその塩、約 0.08 g の前記 L - ヒスチジンまたはその塩、約 0.35 g の前記 L - リシンまたはその塩、約 0.08 g の前記 L - フェニルアラニンまたはその塩、ならびに約 0.17 g の前記 L - トレオニンまたはその塩を含む、請求項 13 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 28】

アミノ酸実体の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つが、ジペプチドまたはトリペプチドとして、例えば、前記組成物の少なくとも 10 wt. % の量で提供される、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 29】

前記ジペプチドが、アミノ酸実体 (a) ~ (c) のいずれかのホモジペプチドまたはヘテロジペプチドであり、例えば、(a) ~ (c) の 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのアミノ酸実体が、ホモジペプチドまたはヘテロジペプチドである、請求項 28 に記載の組成物。

20

【請求項 30】

前記トリペプチドが、アミノ酸実体 (a) ~ (c) のいずれかのホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドであり、例えば、(a) ~ (c) の 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つのアミノ酸実体が、ホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドである、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記 L - アミノ酸実体が、L - ロイシン、- ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB)、オキシロイシン、イソパレリル - CoA、D - ロイシン、および n - アセチル - ロイシン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の組成物。

30

【請求項 32】

前記 R - アミノ酸実体が、L - アルギニン、オルニチン、アルギニノコハク酸塩、シトルリン、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アグマチン、クレアチン、D - アルギニン、および N - アセチル - フェニルアラニン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記 Q - アミノ酸実体が、L - グルタミン、グルタミン酸塩、カルバモイル - P、グルタミン酸塩、D - グルタミン、および n - アセチルグルタミン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の組成物。

40

【請求項 34】

前記 NAC アミノ酸実体が、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、D - システイン、L - システイン、システアミン、およびシスチン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 35】

前記 H - アミノ酸実体が、L - ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナール、リボース - 5 - リン酸、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸塩、D - ヒスチジン、および N - アセチル - ヒスチジン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 ~

50

34のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項36】

前記K-アミノ酸実体が、L-リシン、ジアミノピメリン酸塩、アスパラギン酸塩、トリメチルリシン、カルニチン、サッカロピン、D-リシン、およびN-アセチル-リシン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項1～35のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項37】

前記F-アミノ酸実体が、L-フェニルアラニン、フェニルピルビン酸塩、チロシン、D-フェニルアラニン、およびN-アセチル-フェニルアラニン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項1～36のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項38】

前記T-アミノ酸実体が、L-トレオニン、ホモセリン、O-ホスホホモセリン、オキソ酪酸塩、D-トレオニン、およびN-アセチル-トレオニン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項1～37のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項39】

a) L-アミノ酸実体、R-アミノ酸実体、およびQ-アミノ酸実体；  
b) 例えば、NAC実体、例えば、NAC；  
c) H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、およびT-アミノ酸実体から選択されるEAA実体、または2つ、3つ、もしくは4つの組合せ；  
d) 1種もしくは複数種の薬学的に許容される賦形剤

20

を含み；

ここで、以下：

e) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで：

(i) (a)の前記アミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R-アミノ酸実体および前記Q-アミノ酸実体の一方または両方が、前記L-アミノ酸実体より高い量(wt.%)で存在することを条件とする、医薬組成物。

【請求項40】

固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、筋形成または筋管成長の低下、アナブレロシス、またはエネルギー欠損から選択される1つまたは複数の症状を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、以下：

30

a) ロイシン(L)-アミノ酸実体、アルギニン(R)-アミノ酸実体、およびグルタミン(Q)-アミノ酸実体；

b) N-アセチルシステイン(NAC)実体、例えば、NAC；ならびに

c) ヒスチジン(H)-アミノ酸実体、リシン(K)-アミノ酸実体、フェニルアラニン(F)-アミノ酸実体、およびトレオニン(T)-アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸(EAA)実体、または前記EAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せ；

を含み；

ここで、以下：

40

d) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで：

(i) (a)の前記アミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R-アミノ酸実体および前記Q-アミノ酸実体の一方または両方が、前記L-アミノ酸実体より高い量(wt.%)で存在することを条件とする

組成物を有効量で投与するステップを含む、方法。

【請求項41】

筋肉機能を改善する方法であって、それを必要とする被験者に、以下：

a) ロイシン(L)-アミノ酸実体、アルギニン(R)-アミノ酸実体、およびグルタミン(Q)-アミノ酸実体；

50



b) N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC ; ならびに

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体、または前記 EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ ;  
を含み ;

ここで、以下 :

d) 少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで :

(i) (a) の前記アミノ酸実体は、表 2 から選択され ; かつ

(ii) 前記 R - アミノ酸実体および前記 Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記 L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする  
組成物を有効量で投与するステップを含む、方法。

【請求項 42】

前記被験者が、希少な筋肉疾患、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、ミオペニア、筋力低下、知覚される筋力低下、ICU 誘発性筋力低下、熱傷関連ミオパチー、神経筋障害、人工呼吸器誘発性横隔膜ジストロフィー、低ナトリウム血症、低カリウム血症、カルシウム欠乏症、高カルシウム血症、筋肉萎縮性側索硬化症、および骨脆弱性疾患からなる群から選択される疾患または障害を有する、請求項 40 または 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記被験者が、加齢、損傷、筋肉萎縮、感染症、疾患、発作、または骨折もしくはその他の外傷による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている、請求項 40 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記被験者が、前記組成物の投与前に、回旋筋腱板手術、膝手術、股関節手術、関節置換術、損傷修復術を受けたことがあるか、またはギブス包帯を装着したことがある、請求項 40 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

a) L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、および Q - アミノ酸実体 ;

b) NAC 実体、例えば、NAC ; ならびに

c) H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体から選択される EAA 実体、または 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ ;  
を含み ;

ここで、以下 :

d) 少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドではないことを条件とする

食品組成物。

【請求項 46】

前記食品組成物が、医療食、機能食品、またはサプリメントから選択される、請求項 45 に記載の食品組成物。

【請求項 47】

被験者にアミノ酸実体を供給する方法であって、前記被験者に、以下 :

a) ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、およびグルタミン (Q) - アミノ酸実体 ;

b) N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC ; ならびに

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体、または前記 EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ  
を含み ;

ここで、以下 :

10

20

30

40

50

d) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで：

(i) (a) の前記アミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R - アミノ酸実体および前記Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする組成物を有効量で投与するステップを含む方法。

【請求項48】

組成物を製造または調製する方法であって、以下：

a) L - アミノ酸実体、

b) R - アミノ酸実体、

c) Q - アミノ酸実体；

d) NAC実体、例えば、NAC；ならびに

e) H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体から選択されるEAA実体、または2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含み；

ここで、以下：

f) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドではなく、ここで：

(i) (a) のアミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R - アミノ酸実体および前記Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする組成物を形成するステップを含む方法。

【請求項49】

a) ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、およびグルタミン (Q) - アミノ酸実体；

b) N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC；ならびに

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体、または前記EAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含み；

ここで、以下：

d) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで：

(i) (a) の前記アミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R - アミノ酸実体および前記Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする組成物であって、筋肉機能の改善における使用を目的とする組成物。

【請求項50】

a) ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、およびグルタミン (Q) - アミノ酸実体；

b) N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC；ならびに

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体、または前記EAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含み；

ここで、以下：

d) 少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、ここで：

(i) (a) の前記アミノ酸実体は、表2から選択され；かつ

(ii) 前記R - アミノ酸実体および前記Q - アミノ酸実体の一方または両方が、前記

10

20

30

40

50

L - アミノ酸実体より高い量 (w t . % ) で存在することを条件とする

組成物であって、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法における使用を目的とする組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年12月19日に提出された米国仮特許出願第62/436,073号、2017年1月6日に提出された米国仮特許出願第62/443,205号、2017年4月28日に提出された米国仮特許出願第62/491,776号、2017年8月14日に提出された米国仮特許出願第62/545,358号、および2017年10月24日に提出された米国仮特許出願第62/576,321号の優先権を主張するものであり、これらの内容は、全体が参照により本明細書に援用される。

10

【背景技術】

【0002】

筋肉量の減少または退行性低下に関連するいくつかの疾患および障害が存在する。筋肉萎縮は、癌、AIDS、腎不全、肝疾患、およびうつ血性心不全など、いくつかの重篤な疾患に関連する。さらに、固定または加齢による筋肉の不使用も、筋肉萎縮を引き起こす。

20

【0003】

サルコペニアは、加齢による骨格筋量（典型的に、25歳以降毎年0.5~1%の減少）、質、および強度の退行性低下を特徴とする疾患である。サルコペニアは、虚弱症候群の一要素である。虚弱は、高齢者における健康および機能の急激な低下の高いリスクをもたらす一般的な老年症候群である。虚弱に寄与する要素として、サルコペニア、骨粗鬆症、および筋力低下を挙げることができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、例えば、筋肉に関連する疾患および障害を治療する目的で、筋肉機能を増強するための治療薬の開発が求められる。

30

【課題を解決するための手段】

【0005】

本明細書には、少なくとも部分的に、少なくとも4つの異なるアミノ酸実体を含む組成物が開示される。一部の実施形態では、組成物は、以下に挙げる1つ、2つ、3つ、または全てが可能である：

- a) mTORC1の活性化；
- b) タンパク質合成の活性化、および/またはタンパク質異化の阻害；
- c) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大；
- d) 炎症の軽減；あるいは
- e) 筋形成もしくは筋管成長の増大または改善。

40

【0006】

一部の実施形態では、タンパク質合成は、筋タンパク質合成である。一部の実施形態では、タンパク質異化は、筋タンパク質異化である。

【0007】

一部の実施形態では、組成物は、以下：mTORC1活性化；インスリン感受性の改善；筋タンパク質合成の活性化；活性酸素種（ROS）のスキャベンジング；炎症の低減；異化の阻害；アンモニア無毒化；および線維症進行の低減の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）から選択される1つもしくは複数の代謝症状を改善することができる。

【0008】

50

組成物を用いて、被験者の筋肉機能を改善または増強することができる。従って、組成物を用いて、筋肉機能および様々な筋肉障害、疾患、もしくはそれらの症状を治療（例えば、阻害、軽減、改善、もしくは予防）するための方法が本明細書で開示され、これは、投薬レジメンを含む。

【0009】

一部の実施形態では、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、サルコペニア、筋肉低下、減退、萎縮、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

【0010】

一部の実施形態では、組成物は、ロイシン（L）-アミノ酸実体、アルギニン（R）-アミノ酸実体、グルタミン（Q）-アミノ酸実体；および抗酸化剤または活性酸素種（ROS）スカベンジャー（例えば、N-アセチルシステイン（NAC）実体、例えば、NAC）を含む。一部の実施形態では、組成物中の少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されない。

【0011】

一部の実施形態では、組成物は、さらに1つまたは複数の必須アミノ酸（EAA）実体を含む。一部の実施形態では、EAA-実体は、ヒスチジン（H）-アミノ酸実体、リシン（K）-アミノ酸実体、フェニルアラニン（F）-アミノ酸実体、およびトレオニン（T）-アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される。

【0012】

別の態様では、組成物は、a)ロイシン（L）-アミノ酸実体、アルギニン（R）-アミノ酸実体、およびグルタミン（Q）-アミノ酸実体；ならびにb)抗酸化剤または活性酸素種（ROS）スカベンジャー、例えば、N-アセチルシステイン（NAC）実体、例えば、NAC；さらに、任意選択で、c)ヒスチジン（H）-アミノ酸実体、リシン（K）-アミノ酸実体、フェニルアラニン（F）-アミノ酸実体、およびトレオニン（T）-アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸（EAA）実体またはEAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含み；但し、ここで、d)少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、さらに、任意選択で、(i)(a)のアミノ酸実体は、表2から選択され；(ii)R-アミノ酸実体およびQ-アミノ酸実体の一方または両方が、L-アミノ酸実体より高い量（wt.%）で存在することを条件とする。

【0013】

本組成物はまた、食品組成物、例えば、医療食、機能食品、またはサプリメントとして使用することもできる。

【0014】

別の態様では、本発明は、遊離アミノ酸を含む組成物を特徴とし、ここで、アミノ酸は、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン；ロイシン、イソロイシン、およびバリンの1つ、2つ、または全部から選択される分岐鎖アミノ酸；ならびにヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンの1つ、2つ、3つ、または全部から選択される必須アミノ酸を含む。

【0015】

一部の実施形態では、分岐アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、およびバリンである。一部の実施形態では、必須アミノ酸は、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンである。

【0016】

一部の実施形態では、組成物は、約4:7~約1:2の分岐鎖アミノ酸：総アミノ酸の比を含む。

【0017】

一部の実施形態では、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N

10

20

30

40

50

- アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンの重量 (w t .) 比は、約 2 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 : 3 . 0 : 2 . 6 6 : 0 . 3 : 0 . 1 6 : 0 . 7 : 0 . 1 6 : 0 . 3 4 である。

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総 w t . は、約 4 g ~ 約 8 0 g である。いくつかの実施形態では、存在するアミノ酸の総 w t . は、約 6 g、約 1 8 g、約 2 4 g、または約 7 2 g である。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 1 g のロイシン、少なくとも 0 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 0 . 5 g のバリン、少なくとも 1 . 5 g のアルギニン、少なくとも 1 . 3 3 g のグルタミン、少なくとも 0 . 1 5 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 0 8 g のヒスチジン、少なくとも 0 . 3 5 g のリシン、少なくとも 0 . 0 8 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 1 7 g のトレオニンを含む。

10

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも 3 g のロイシン、少なくとも 1 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 1 . 5 g のバリン、少なくとも 4 . 5 g のアルギニン、少なくとも 3 . 9 9 g のグルタミン、少なくとも 0 . 4 5 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 2 4 g のヒスチジン、少なくとも 1 . 0 5 g のリシン、少なくとも 0 . 2 4 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 5 1 g のトレオニンを含む。

20

【 0 0 2 1 】

一部の実施形態では、アミノ酸は、約 1 0 w t % ~ 約 2 0 w t % のロイシン、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % のイソロイシン、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % のバリン、約 2 0 w t % ~ 約 4 0 w t % のアルギニン、約 1 5 w t % ~ 約 3 5 w t % のグルタミン、約 1 w t % ~ 約 1 0 w t % の N - アセチルシステイン、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % のヒスチジン、約 3 w t % ~ 約 8 w t % のリシン、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % のフェニルアラニン、および約 1 w t % ~ 約 8 w t % のトレオニンを含む。

【 0 0 2 2 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかにおいて、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 であり；例えば、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、N A C またはその塩、L - ヒスチジンまたはその塩、L - リシンまたはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、および L - トレオニンまたはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 1 . 0 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 0 . 7 である。一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 0 . 5 ~ 3 : 0 . 5 ~ 4 : 1 ~ 4 : 0 . 1 ~ 2 . 5 であり；例えば、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 : 1 . 5 : 2 : 0 . 1 5 または約 1 : 1 . 5 : 2 : 0 . 3 である。このパラグラフで前述した実施形態のいずれかにおいて、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 : 0 . 7 5 : 2 : 0 . 1 5 または約 1 : 0 . 7 5 : 2 : 0 . 3 である。

30

40

【 0 0 2 3 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかにおいて、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 : 0 . 5 : 0 . 5 : 1 . 5 : 2 : 0 . 1 5 または約 1 : 0 . 5 : 0 . 5 : 1 . 5 : 2 : 0 . 3 である。

【 0 0 2 4 】

一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 + / - 1 5 % : 1 . 5 + / - 1 5 %

50

: 2 + / - 15 % : 0 . 15 + / - 15 % または約 1 + / - 15 % : 1 . 5 + / - 15 % : 2 + / - 15 % : 0 . 3 + / - 15 % である。このパラグラフで前述した実施形態のいずれかにおいて、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および NAC またはその塩の wt . 比は、約 1 + / - 15 % : 0 . 75 + / - 15 % : 2 + / - 15 % : 0 . 15 + / - 15 % または約 1 + / - 15 % : 0 . 75 + / - 15 % : 2 + / - 15 % : 0 . 3 + / - 15 % である。

【0025】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかにおいて、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および NAC またはその塩の wt . 比は、約 1 + / - 15 % : 0 . 5 + / - 15 % : 0 . 5 + / - 15 % : 1 . 5 + / - 15 % : 2 + / - 15 % : 0 . 15 + / - 15 % または約 1 + / - 15 % : 0 . 5 + / - 15 % : 0 . 5 + / - 15 % : 1 . 5 + / - 15 % : 2 + / - 15 % : 0 . 3 + / - 15 % である。

10

【0026】

一部の実施形態では、組成物は、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【0027】

一部の実施形態では、アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンから構成される。

20

【0028】

さらに、被験者における固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性（例えば、神経筋接合部完全性）、インスリン抵抗性、またはエネルギー欠損の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）から選択される生理学的症状を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む方法が提供される。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。

【0029】

一部の実施形態では、被験者は、サルコペニアを有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉減退を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮を有する。一部の実施形態では、被験者は、悪液質を有する。一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、筋ジストロフィーを有する。一部の実施形態では、被験者は、ミオペニアを有する。いくつかの実施形態では、組成物は、被験者の人工呼吸器誘発性横隔膜萎縮または人工呼吸器誘発性横隔膜障害を改善することができる。

30

【0030】

本発明の別の態様は、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性（例えば、神経筋接合部完全性）、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、アナブレロシス、またはエネルギー欠損の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）から選択される生理学的症状を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む方法の特徴とする。

40

【0031】

一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。

【0032】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

【0033】

本発明の別の態様は、筋肉機能を増強する方法であって、それを必要とする被験者に、前述の態様または実施形態のいずれかの組成物を有効量で投与するステップを含む方法を

50

特徴とする。

【0034】

一部の実施形態では、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている。

【0035】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有するか、または有すると特定されている。

【0036】

一部の実施形態では、組成物の投与は、被験者の1つまたは複数の代謝症状の改善をもたらす。一部の実施形態では、1つまたは複数の代謝症状の改善は、以下：mTORC1活性化；インスリン感受性の改善；筋タンパク質合成の活性化；活性酸素種（ROS）のスカベンジング；炎症の低減；異化の阻害；アンモニア無毒化；および線維症進行の低減から選択される。

10

【0037】

一部の実施形態では、組成物の投与は、被験者の筋肉萎縮を軽減する。

【0038】

一部の実施形態では、組成物の投与は、筋肉組織の同化および異化をもたらす。

【0039】

一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。

20

【0040】

本発明の別の態様は、前述の態様または実施形態のいずれかの組成物を含む食品組成物を特徴とし、例えば、ここで、食品組成物は、医療食、機能食品、または栄養補助食品から選択される。

【0041】

本発明の別の態様は、食品組成物としての使用を目的とする前述の態様または実施形態のいずれかの組成物を特徴とし、例えば、ここで、食品組成物は、医療食、機能食品、または栄養補助食品から選択される。

【0042】

一部の実施形態では、組成物は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定された被験者の治療での使用を目的とする。

30

【0043】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有するか、または有すると特定されている。

【0044】

一実施形態は、本明細書に記載の組成物を含む栄養補助食品、食品配合物、機能食品、医療食、食品、または飲料を提供する。別の実施形態は、本明細書に開示される疾患または障害のいずれかの管理での使用を目的とする、本明細書に記載の組成物を含む栄養補助食品、食品配合物、機能食品、医療食、食品、または飲料を提供する。

40

【0045】

一実施形態は、筋肉の健康、筋肉機能、筋肉機能性能、もしくは筋力を維持または改善する方法であって、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与するステップを含む方法を提供する。別の実施形態は、筋肉萎縮に罹患している被験者に栄養サポートまたは補給をもたらす方法であって、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与するステップを含む方法を提供する。また別の実施形態は、筋肉萎縮の管理を補助する栄養サポートまたは補給を被験者にもたらす方法であって、それを必要とする被験者に、有効量の本明細書に記載の組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0046】

本発明のさらに別の特徴および実施形態は、以下に挙げる1つまたは複数を含む：

50

本発明の別の態様は、下記を含む組成物を特徴とする：

a) L - ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩、または L - ロイシンもしくはその塩と HMB もしくはその塩の組合せから選択される L - アミノ酸実体；

b) L - アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩、または L - アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩の 2 つもしくは 3 つの組合せから選択される R - アミノ酸実体；および

c) L - グルタミンまたはその塩；

d) N - アセチルシステイン (NAC) またはその塩；ならびに

10

e) L - ヒスチジンもしくはその塩、L - リシンもしくはその塩、L - フェニルアラニンもしくはその塩、または L -トレオニンもしくはその塩から選択される EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ロイシンは、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0047】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アルギニンは、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

20

【0048】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - グルタミンは、L - グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0049】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、NAC は、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、または NAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0050】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ヒスチジンは、L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

30

【0051】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - リシンは、L - リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0052】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - フェニルアラニンは、L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

40

【0053】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L -トレオニンは、L -トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L -トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0054】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、メチオニン (M)、トリプトファン (W)、バリン (V)、もしくはシステイン (C) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つが存在しないか、または存在する場合には、組成物の 10 % 未満の重量パーセンテージ (wt. %) で存在する。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、(a) ~ (e) の総 wt. % は、組成物中の他のあらゆるア

50



ミノ酸実体の総 w t . % よりも大きい。

【 0 0 5 5 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) ~ ( e ) の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つは、例えば、組成物の少なくとも 1 0 w t . % の量で、ジペプチドまたはトリペプチドとして提供される。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、ジペプチドは、( a ) ~ ( e ) におけるアミノ酸のいずれかのホモジペプチドまたはヘテロジペプチドであり、例えば、( a ) ~ ( e ) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つは、ホモジペプチドまたはヘテロジペプチドである。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、トリペプチドは、( a ) ~ ( e ) のいずれかのホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドであり、例えば、( a ) ~ ( e ) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つは、ホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドである。

10

【 0 0 5 6 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) は、L - アミノ酸実体またはその塩（例えば、L - ロイシンジペプチドまたはその塩）である。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) は、ホモジペプチドである。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) は、ヘテロジペプチド、例えば、A l a - L e u である。

【 0 0 5 7 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( b ) は、L - アルギニンジペプチドまたはその塩である。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( b ) は、ホモジペプチドである。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( b ) は、ヘテロジペプチド、例えば、A l a - A r g である。

20

【 0 0 5 8 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( c ) は、L - グルタミンジペプチドまたはその塩である。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( c ) は、ホモジペプチド、例えば、G l n - G l n である。一部の実施形態では、( c ) は、ヘテロジペプチド、例えば、A l a - G l n である。

30

【 0 0 5 9 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、

f ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - グルタミンまたはその塩の w t . % よりも高く；

g ) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % よりも高く；

h ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % よりも高く；

i ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；

40

j ) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；

k ) 組成物中の L - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；

l ) ( f ) ~ ( k ) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せ。

【 0 0 6 0 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - グルタミンまたはその塩の w t . % より少なくとも 2 % 高く、例えば、L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、R - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、または 1 0 % 高い。

50

## 【0061】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 10 % 高く、例えば、L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 12 %、15 %、20 %、22 %、または 25 % 高い。

## 【0062】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 10 % 高く、例えば、R - アミノ酸実体の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 15 %、20 %、または 25 % 高い。

10

## 【0063】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 25 % 高く、例えば、組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 20 %、30 %、40 %、または 50 % 高い。

## 【0064】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 25 % 高く、例えば、組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 20 %、30 %、40 %、または 50 % 高い。

20

## 【0065】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物中の L - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 10 % 高く、例えば、組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 12 %、15 %、20 %、22 %、または 25 % 以上高い。

## 【0066】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、

30

m) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

n) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 2 : 3 であり；

o) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 2、または少なくとも 3 : 4 で、かつ 11 : 12 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 8 : 9 であり；

p) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

40

q) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - グルタミンまたはその塩の比は、約 1 : 2 であり；

r) E A A と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 2 : 3 以下であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと R - アミノ酸実体の比は、約 4 : 9 であり；あるいは

50

s) (m) ~ (r) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せ。

【0067】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、イソロイシン (I) - アミノ酸実体およびパリン (V) - アミノ酸実体の一方または両方をさらに含み、例えば、I - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の両方が存在する。

【0068】

いくつかの実施形態では：

t) 組成物中、L - アミノ酸実体の wt. % は、I - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の組合せの wt. % 以上であり；

u) 組成物中、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの wt. % は、L - グルタミンまたはその塩の wt. % 以上であり；

v) 組成物中、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの wt. % は、R - アミノ酸実体の wt. % 未満であり；

w) 組成物中、R - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の組合せの wt. % は、組成物中の L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの wt. % より高く；

x) 組成物中、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の wt. % は、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；

y) 組成物中、I - アミノ酸実体と L - アミノ酸実体または V - アミノ酸実体との組合せの wt. % は、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；

z) 組成物中、V - アミノ酸実体の wt. % は、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより高く；

aa) (t) ~ (z) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、もしくは 7 つの組合せ。

【0069】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では：

bb) R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および NAC またはその塩の wt. % は、組成物の少なくとも 30 %、または組成物の少なくとも 40 % であるが、組成物の 70 % 以下であり；

cc) NAC またはその塩の wt. % は、組成物の少なくとも 1 %、または少なくとも 2 % であるが、10 % 以下であり；

dd) L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの wt. % は、組成物の少なくとも 20 %、または少なくとも 25 % であるが、60 % 以下であり；

ee) R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および NAC またはその塩の wt. % は、組成物の少なくとも 40 %、または少なくとも 50 % であるが、80 % 以下であり；

ff) 組成物中、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % は、少なくとも 5 %、または少なくとも 10 % であるが、25 % 以下であり、例えば、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % は、約 12 % または約 14 % であり；あるいは

gg) (bb) ~ (ff) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せ。

【0070】

いくつかの実施形態では：

hh) L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

ii) L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L : V の比は、約 2 : 1 であり；

jj) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 3 :

4 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；  
 k k ) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、1 : 4 超、3 : 8 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 4 であり；

l l ) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸の比は、1 : 4 超、3 : 8 超、かつ 3 : 4 未満、または 5 : 6 未満であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；あるいは

m m ) ( h h ) ~ ( l l ) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せ。

#### 【 0 0 7 1 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では：

n n ) I - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 5 : 1、または少なくとも 7 5 : 1 で、かつ 1 : 5 以下または 2 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 1 であり；

o o ) I - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 6、または少なくとも 7 5 : 3 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 : 5 : 3 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 3 であり；

p p ) I - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 8 であり；

q q ) I - アミノ酸実体と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、I - アミノ酸実体と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

r r ) ( n n ) ~ ( q q ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ。

#### 【 0 0 7 2 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では：

s s ) L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 3 : 1 以下または 4 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

t t ) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、3 : 6 超で、かつ 3 : 4 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

u u ) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、1 : 4 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 4 であり；

v v ) I - アミノ酸と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、I - アミノ酸実体と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

w w ) ( s s ) ~ ( v v ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ。

#### 【 0 0 7 3 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では：

x x ) V - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 8 であり；

y y ) V - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 9、または少なくとも 2 : 9 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、V - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 であり；

z z ) L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せと、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の比は、少な

10

20

30

40

50

くとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 7 : 9 以下、または 8 : 9 以下であり、例えば、この比は、約 6 : 9 であり；

a a a) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 2 : 3 以下、または 3 : 4 以下であり、例えば、この比は、約 1 : 3 であり；あるいは

b b b) ( x x ) ~ ( a a a ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せ。

【 0 0 7 4 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では：

c c c) 組成物中の L - アミノ酸実体の w t . % は、N A C またはその塩の w t . % より高く；

d d d) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、N A C またはその塩の w t . % より高く；

e e e) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、N A C またはその塩の w t . % より高く；あるいは

f f f) ( c c c ) ~ ( e e e ) の 2 つ、もしくは 3 つの組合せ。

【 0 0 7 5 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは遊離アミノ酸であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つが遊離アミノ酸であり、例えば、組成物の総 w t . % の少なくとも 5 0 w t . % が、遊離形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である。

【 0 0 7 6 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは塩形態であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 1 つ、2 つ、3 つ、もしくは 4 つが、塩形態であり、例えば、組成物の総 w t . % の少なくとも 1 0 w t . % が、塩形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である。

【 0 0 7 7 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、以下に挙げる 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全てが可能である：

a) m T O R C 1 の活性化；

b) タンパク質合成の活性化、および / またはタンパク質異化の阻害；

c) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大；

d) 炎症の軽減；または

e) 筋形成の改善または増大。

【 0 0 7 8 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 であり；例えば、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、N A C またはその塩、L - ヒスチジンまたはその塩、L - リシンまたはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、および L - トレオニンまたはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 1 . 0 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 0 . 7 である。

【 0 0 7 9 】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 0 . 5 ~ 3 : 0 . 5 ~ 4 : 1 ~ 4 : 0 . 1 ~ 2 . 5 であり、例えば、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比は、約 1 : 1 . 5 : 2 : 0 . 1 5 または約 1 : 1 . 5 : 2 : 0 . 3 である。このパラグラフで前述した実施形態のいずれかの一部の実施形態では、L - アミノ酸実体

、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、およびNACまたはその塩のwt.比は、約1 : 0.75 : 2 : 0.15または約1 : 0.75 : 2 : 0.3である。

【0080】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、およびNACまたはその塩のwt.比は、約1 : 0.5 : 0.5 : 1.5 : 2 : 0.15または約1 : 0.5 : 0.5 : 1.5 : 2 : 0.3である。

【0081】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、およびNACまたはその塩のwt.比は、約1 + / - 15% : 0.5 + / - 15% : 0.5 + / - 15% : 1.5 + / - 15% : 2 + / - 15% : 0.15 + / - 15%または約1 + / - 15% : 0.5 + / - 15% : 0.5 + / - 15% : 1.5 + / - 15% : 2 + / - 15% : 0.3 + / - 15%である。

【0082】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、約0.5g ~ 約10gのL - アミノ酸実体、約0.25g ~ 約5gのI - アミノ酸実体、約0.25g ~ 約5gのV - アミノ酸実体、約0.5g ~ 約20gのR - アミノ酸実体、約1g ~ 約20gのL - グルタミンまたはその塩、および約0.1g ~ 約5gのNACまたはその塩を含み、例えば、組成物は、約1gのL - アミノ酸実体、約0.5gのI - アミノ酸実体、約0.5gのV - アミノ酸実体、約1.5gのR - アミノ酸実体、約2gのL - グルタミンまたはその塩、および約0.15gもしくは0.3gのNACまたはその塩を含む。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかでは、組成物は、約0.15gのNACを含む。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかでは、組成物は、約0.3gのNACを含む。

【0083】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、約1gのL - アミノ酸実体、約0.5gのI - アミノ酸実体、約0.5gのV - アミノ酸実体、約0.75gのR - アミノ酸実体、約2gのL - グルタミンまたはその塩、および約0.15gもしくは0.3gのNACまたはその塩を含む。実施形態では、組成物は、約0.15gのNACを含む。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかでは、組成物は、約0.3gのNACを含む。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかでは、組成物は、約4gのL - アミノ酸実体、約2gのI - アミノ酸実体、約1gのV - アミノ酸実体、約3gのR - アミノ酸実体、約4gのL - グルタミンまたはその塩、および約0.9gのNACまたはその塩を含む。

【0084】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、約0.5g ~ 約15gのL - アミノ酸実体、約0.25g ~ 約10gのI - アミノ酸実体、約0.25g ~ 約10gのV - アミノ酸実体、約0.5g ~ 約25gのR - アミノ酸実体、約0.5g ~ 約20gのL - グルタミンまたはその塩、約0.1g ~ 約5gのNACまたはその塩、約0.05g ~ 約3gのL - ヒスチジンまたはその塩、約0.05g ~ 約6gのL - リシンまたはその塩、約0.04g ~ 約2gのL - フェニルアラニンまたはその塩、および約0.08g ~ 約4gのL - トレオニンまたはその塩；例えば、約1gのL - アミノ酸実体、約0.5gのI - アミノ酸実体、約0.5gのV - アミノ酸実体、約1.5gもしくは1.81のR - アミノ酸実体、約1.33gのL - グルタミンまたはその塩、約0.15gもしくは約0.3gのNACまたはその塩、約0.08gのL - ヒスチジンまたはその塩、約0.35gのL - リシンまたはその塩、約0.08gのL - フェニルアラニンまたはその塩、ならびに約0.17gのL - トレオニンまたはその塩を含む。

【0085】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態において：

10

20

30

40

50

- a) L - ロイシンまたはその塩；
- b) L - イソロイシンまたはその塩；
- c) L - バリンまたはその塩；
- d) L - アルギニンまたはその塩；
- e) L - グルタミンまたはその塩；
- f) N A C またはその塩；および

g) L - ヒスチジンまたはその塩、L - リシンまたはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、および L - トレオニンまたはその塩。

【0086】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ロイシンは、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

10

【0087】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - イソロイシンは、L - イソロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - イソロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0088】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - バリンは、L - バリン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - バリン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

20

【0089】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アルギニンは、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0090】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - グルタミンは、L - グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0091】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、N A C は、N A C、もしくはその塩を含むジペプチド、または N A C、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

30

【0092】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、組成物は、4 ~ 20 の異なるアミノ酸実体の組合せ、例えば、5 ~ 15 の異なるアミノ酸実体の組合せを含む。

【0093】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、少なくとも2つ、3つ、4つ、もしくはそれ以上のアミノ酸実体は、長さが4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、もしくは20アミノ酸残基を超えるペプチド中に含まれない。

40

【0094】

本発明の別の態様は、筋肉機能を改善する方法を特徴とし、ここで、この方法は、それを必要とする被験者に、以下：

- a) L - ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩から選択される L - アミノ酸実体；
- b) L - アルギニンもしくはその塩、オルチニンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩から選択される R - アミノ酸実体；および
- c) L - グルタミンもしくはその塩；
- d) N - アセチルシステイン (NAC) もしくはその塩；ならびに

50

e) L - ヒスチジンもしくはその塩、L - リシンもしくはその塩、L - フェニルアラニンもしくはその塩、またはL - トレオニンもしくはその塩から選択されるE A A、またはE A Aの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含む組成物を有効量で投与するステップを含む。

【0095】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ロイシンは、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0096】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アルギニンは、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0097】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - グルタミンは、L - グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0098】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、N A Cは、N A C、もしくはその塩を含むジペプチド、またはN A C、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0099】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ヒスチジンは、L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - リシンは、L - リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0100】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - フェニルアラニンは、L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。一部の実施形態では、L - トレオニンは、L - トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0101】

本発明の別の態様は、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、アナプレロシス、またはエネルギー欠損から選択される1つもしくは複数の症状を治療する方法を特徴とし、この方法は、それを必要とする被験者に、以下：

a) L - ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩から選択されるL - アミノ酸実体；

b) L - アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩から選択されるR - アミノ酸実体；および

c) L - グルタミンまたはその塩；

d) N - アセチルシステイン (NAC) またはその塩；ならびに

e) L - ヒスチジンもしくはその塩、L - リシンもしくはその塩、L - フェニルアラニンもしくはその塩、またはL - トレオニンもしくはその塩から選択されるE A A、またはE A Aの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含む組成物を有効量で投与するステップを含む。

【0102】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ロイシン

10

20

30

40

50



は、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0103】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アルギニンは、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0104】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - グルタミンは、L - グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

10

【0105】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、NACは、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0106】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ヒスチジンは、L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0107】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - リシンは、L - リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

20

【0108】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - フェニルアラニンは、L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0109】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - トレオニンは、L - トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

30

【0110】

本発明の別の態様は、筋形成を改善または増加する方法を特徴とし、ここで、この方法は、それを必要とする被験者に、以下：

a) L - ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩から選択されるL - アミノ酸実体；

b) L - アルギニンもしくはその塩、オルチニンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩から選択されるR - アミノ酸実体；および

c) L - グルタミンもしくはその塩；

d) N - アセチルシステイン (NAC) もしくはその塩；ならびに

e) L - ヒスチジンもしくはその塩、L - リシンもしくはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、またはL - トレオニンもしくはその塩から選択されるEAA、またはEAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せ

40

を含む組成物を有効量で投与するステップを含む。

【0111】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - ロイシンは、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0112】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L - アルギニンは、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - アルギニン、もし

50

くはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0113】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L-グルタミンは、L-グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0114】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、NACは、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0115】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L-ヒスチジンは、L-ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0116】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L-リシンは、L-リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0117】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L-フェニルアラニンは、L-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0118】

本明細書に開示する組成物または方法のいずれかの一部の実施形態では、L-トレオニンは、L-トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される。

【0119】

例えば、本明細書に記載する方法のいずれかの一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、ミオペニア、筋力低下、知覚される筋力低下、ICU誘発性ミオパチー、熱傷関連ミオパチー、神経筋障害、人工呼吸器誘発性横隔膜ジストロフィー、人工呼吸器誘発性横隔膜障害、低ナトリウム血症、低カリウム血症、カルシウム欠乏症、高カルシウム血症、筋肉萎縮性側索硬化症、および骨脆弱性疾患からなる群から選択される疾患または障害を有する。

【0120】

例えば、本明細書に記載する方法のいずれかの一部の実施形態では、被験者は、加齢、損傷、筋肉萎縮、感染症、疾患、発作、または骨折もしくはその他の外傷による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている。

【0121】

例えば、本明細書に記載する方法のいずれかの一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、回旋筋腱板手術、膝手術、股関節手術、関節置換術、損傷修復術を受けたことがあるか、またはギプス包帯を装着したことがある。

【0122】

例えば、本明細書に記載する方法のいずれかの一部の実施形態では、被験者は、組成物、例えば、本明細書に記載するいずれかの組成物で治療を受ける。

【図面の簡単な説明】

【0123】

【図1】本明細書に記載のアミノ酸実体を含む組成物の投与前の、筋肉萎縮を有する患者など、筋肉増強を必要とする患者の症状（上）と、組成物の投与後の筋肉増強を必要とする患者における改善（下）を描く。

【図2A - 2B】固定を受ける前および後に、アミノ酸組成物またはプラセボを投与した

10

20

30

40

50

被験者の脚の除脂肪量 (kg) を示すグラフである。データは、平均値 + / - S . E . M . を表す。

【図 3 A - 3 B】固定を受ける前および後に、アミノ酸組成物またはプラセボを投与した被験者の脚の筋力評価による最大トルクを示すグラフである。データは、平均値 + / - S . E . M . を表す。

【発明を実施するための形態】

【0124】

本発明は、少なくとも部分的に、少なくとも4種の異なるアミノ酸実体を含む方法および組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物は、以下に挙げる1つ、2つ、3つ、または全てが可能である：

- a) mTORC1の活性化；
- b) タンパク質合成の活性化、および/またはタンパク質異化の阻害；
- c) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大；
- d) 炎症の軽減；あるいは
- e) 筋形成もしくは筋管成長の改善、例えば、増大。

【0125】

一部の実施形態では、組成物中の少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されない。

【0126】

一部の実施形態では、組成物は、ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、グルタミン (Q) - アミノ酸実体；および抗酸化剤または活性酸素種 (ROS) スカベンジャー (例えば、N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC) を含む。一部の実施形態では、組成物中の少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドではない。

【0127】

一部の実施形態では、組成物は、さらに1つまたは複数の必須アミノ酸 (EAA) 実体を含む。一部の実施形態では、EAA - 実体は、ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、またはそれ以上 (例えば、全部) から選択される。

【0128】

一部の実施形態では、組成物は、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、神経筋接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア合成の低下、アナプレロシス、筋形成、またはエネルギー欠損の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、もしくはそれ以上 (例えば、全部) から選択される1つもしくはそれ以上の生理学的症状を改善することができる。

【0129】

組成物は、筋肉機能を改善する、または筋肉疾患もしくは障害を治療 (例えば、逆転、軽減、改善、もしくは予防) する、いずれか一方または両方に有益な効果をもたらすために、被験者に投与することができる。一部の実施形態では、組成物は、加齢、損傷、萎縮、感染、もしくは疾患による筋肉機能の低下を有するか、または有すると同定された被験者を治療 (例えば、逆転、軽減、改善、もしくは予防) するために、投与することができる。一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者、例えば、ヒトの筋力、体力、または持久力の1つ、2つ、もしくはそれ以上に改善がもたらされる。一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者、例えば、ヒトの筋断面積、線維質、および除脂肪筋量の1つ、2つ、もしくはそれ以上に改善、例えば、増加がもたらされる。

【0130】

一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、サルコペニア、筋肉低下、減退、萎縮、悪液質、ステロイド性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。一部の実施形態では、被験者は、骨折またはそ

10

20

30

40

50

の他の外傷を有する。一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、スタチン誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、ステロイド誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、免疫抑制剤誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、化学療法薬誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、アルコール誘発性ミオパチーを有する。

【0131】

一部の実施形態では、被験者は、損傷後の固定または筋肉非活動の一方または両方に関する筋肉減少を呈示する。一部の実施形態では、被験者は、手術、例えば、回旋筋腱板手術、膝手術、もしくは股関節手術から回復したか、またはそれから回復中であるか、もしくは関節置換術を受けたことがあるか、または組成物の投与前にギブス包帯を装着したことがある。一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、股関節骨折関連ミオペニアを有したことがあるか、またはそれから回復中である。一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、関節置換術を受けたことがあるか、またはそれから回復中である。一部の実施形態では、被験者は、損傷修復手術を受けたことがあるか、またはそれから回復中である。

10

【0132】

一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、人工呼吸器誘発性横隔膜ジストロフィーもしくは人工呼吸器誘発性横隔膜障害を有するか、またはそれから回復中である。一部の実施形態では、被験者は、ICU誘発性または熱傷関連ミオパチーを有する。

20

【0133】

一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、疾患関連悪液質、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、うっ血性心不全(CHF)、慢性腎疾患(CKD)、および癌から選択される疾患関連悪液質を有する。

【0134】

一部の実施形態では、被験者は、知覚される筋力低下、例えば、慢性疲労症候群を有する。一部の実施形態では、被験者は、癌関連筋力低下を有する。一部の実施形態では、被験者は、神経筋障害、例えば、重症筋無力症またはランバート・イートン筋無力症候群を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋ジストロフィー、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、または筋強直性ジストロフィーを有する。一部の実施形態では、被験者は、炎症性ミオパチー、例えば、多発性筋炎または皮膚筋炎を有する。

30

【0135】

一部の実施形態では、被験者は、低ナトリウムレベル(例えば、低ナトリウム血症)、低カリウムレベル(例えば、低カリウム血症)、またはカルシウム欠乏症もしくは比較的高いカルシウムレベル(例えば、高カルシウム血症)の1つ、2つ、またはそれ以上(例えば、全部)を有する。

【0136】

一部の実施形態では、被験者は、神経損傷、例えば、神経痛または末梢神経障害に関連する筋力低下を有する。一部の実施形態では、被験者は、骨脆弱性疾患、例えば、骨軟化症、骨形成不全症、くる病、または低フォスファターゼ症を有する。

40

【0137】

一部の実施形態では、被験者は、発作または一過性脳虚血発作を経験したことがある。一部の実施形態では、被験者は、自己免疫疾患、例えば、グレーブス病を有する。

【0138】

一部の実施形態では、被験者は、甲状腺機能低下症を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮性側索硬化症(ALS)を有する。

【0139】

さらに、被験者における固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性(例えば、神経筋接合部完全性)、インスリン抵抗

50

性、ミトコンドリア生合成の低下、エネルギー欠損、またはアナブレロシスの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、記載のアミノ酸組成物を含む医薬組成物を有効量で投与するステップを含む方法も提供される。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、サルコペニア、筋肉低下、減退、萎縮、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。一部の実施形態では、被験者は、骨折またはその他の外傷を有する。一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、スタチン誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、ステロイド誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、免疫抑制剤誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、化学療法薬誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、アルコール誘発性ミオパチーを有する。

10

#### 【0140】

被験者は、L-アミノ酸実体、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体；および抗酸化剤またはROSスカベンジャー、例えば、N-NAC実体、例えば、NACを含む組成物の投与後、筋肉機能に改善を呈示し得る。一部の実施形態では、組成物は、1つまたは複数のEAA実体、例えば、H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、およびT-アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）をさらに含む。例えば、組成物は、例えば、1日合計約4g～1日合計約80g（例えば、1日合計約18g、1日48g、1日68gまたは1日合計約72g）の用量で、例えば、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、またはそれ以上の治療期間にわたって、被験者に投与してよい。

20

#### 【0141】

組成物による治療は、例えば、以下：mTORC1活性化；インスリン感受性の改善；筋タンパク質合成の活性化；活性酸素種（ROS）のスカベンジング；炎症（例えば、筋肉炎症）の低減；異化の阻害；アンモニア無毒化；または線維症進行の低減の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）によって、被験者における筋肉機能の改善をもたらし得る。

#### 【0142】

筋肉機能の改善は、最大等尺性膝強度試験（例えば、筋力の変化を決定するために）、磁気共鳴イメージング（MRI、例えば、総筋量、例えば、大腿筋量を決定するために）、筋肉生検（例えば、筋肉繊維質を決定するために）、二重エネルギーX線吸収測定法（DEXA）スキャン（例えば、除脂肪量および脂肪不含量などの体組成を決定するために）、ならびに電気インピーダンスミオグラフィー（EIM）（例えば、筋組織の抵抗および容量特性ならびに非活動性萎縮に対する感受性などの筋肉健康を決定するために）の1つ、2つ、3つ、4つ、もしくは全部から選択される測定法を実施することによって評価することができる。

30

#### 【0143】

一部の実施形態では、組成物は、被験者の筋肉機能を改善する上での薬剤としての使用を目的とする。一部の実施形態では、組成物は、被験者の筋肉疾患または障害を治療するための薬剤としての使用を目的とする。

40

#### 【0144】

一部の実施形態では、組成物は、被験者の筋肉機能を改善するための薬剤の製造における使用を目的とする。一部の実施形態では、アミノ酸実体を含む組成物は、被験者の筋肉疾患または障害を治療するための薬剤の製造における使用を目的とする。

#### 【0145】

加えて、組成物は、食品としても有用である。

#### 【0146】

一実施形態は、本明細書に記載の組成物を含む栄養補助食品、食品配合物、機能性食品

50

、医療食、食品、または飲料を提供する。別の実施形態は、本明細書に記載する疾患もしくは障害のいずれかの管理での使用を目的とする、本明細書に記載の組成物を含む栄養補助食品、食品配合物、機能性食品、医療食、食品、または飲料を提供する。

【0147】

一実施形態は、筋肉の健康、筋肉機能、筋肉機能性能、もしくは筋力を維持または改善する方法であって、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与するステップを含む方法を提供する。別の実施形態は、筋肉萎縮に罹患している被験者に、栄養サポートまたは補給をもたらす方法であって、有効量の本明細書に記載の組成物を被験者に投与するステップを含む方法を提供する。さらに別の実施形態は、筋肉萎縮の管理を補助する栄養サポートまたは補給を被験者にもたらす方法であって、それを必要とする被験者に有効量の

10

【0148】

定義

特許請求の範囲および本明細書において使用される用語は、特に規定されない限り、以下に記載されるとおりに定義される。

【0149】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される際、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上特に明記されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されなければならない。

【0150】

本明細書において使用される際、「アミノ酸実体」という用語は、遊離形態もしくは塩形態の一方もしくは両方のアミノ酸、ペプチド（例えば、ジペプチド、オリゴペプチド、もしくはポリペプチド）のアミノ酸残基、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体、またはアミノ酸の代謝産物を指す。

20

【0151】

本明細書において使用される際、「XXXアミノ酸実体」という用語は、遊離アミノ酸が、遊離XXXもしくは塩形態のXXXを含む場合、アミノ酸実体を指し；ペプチドである場合、XXX残基を含むペプチドを指し；誘導体である場合、XXXの誘導体を指し；前駆体である場合、XXXの前駆体を指し；代謝産物である場合、XXX代謝産物を指す。例えば、XXXがロイシン（L）である場合、L-アミノ酸実体は、遊離Lもしくは塩形態のL、L残基を含むペプチド、L誘導体、L前駆体、またはLの代謝産物を指し；XXXが、アルギニン（R）である場合、R-アミノ酸実体は、遊離Rもしくは塩形態のR、R残基を含むペプチド、R誘導体、R前駆体、またはRの代謝産物を指し；XXXがグルタミン（Q）である場合、Q-アミノ酸実体は、遊離Qもしくは塩形態のQ、Q残基を含むペプチド、Q誘導体、Q前駆体、またはQの代謝産物を指し；XXXが、N-アセチルシステイン（NAC）である場合、NAC-アミノ酸実体は、遊離NACもしくは塩形態のNAC、NAC残基を含むペプチド、NAC誘導体、NAC前駆体、またはNACの代謝産物を指し；XXXがヒスチジン（H）である場合、H-アミノ酸実体は、遊離Hもしくは塩形態のH、H残基を含むペプチド、H誘導体、H前駆体、またはHの代謝産物を指し；XXXが、リシン（K）である場合、K-アミノ酸実体は、遊離Kもしくは塩形態のK、K残基を含むペプチド、K誘導体、K前駆体、またはKの代謝産物を指し；XXXが、フェニルアラニン（F）である場合、F-アミノ酸実体は、遊離Fもしくは塩形態のF、F残基を含むペプチド、F誘導体、F前駆体、またはFの代謝産物を指し；あるいは、XXXが、トレオニン（T）である場合、T-アミノ酸実体は、遊離Tもしくは塩形態のT、T残基を含むペプチド、T誘導体、T前駆体、またはTの代謝産物を指す。

30

40

【0152】

「約」および「およそ」は、一般に、測定の性質または精度を所与として、測定される量に対する誤差の許容される程度を意味するものである。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント（%）以内、典型的に、10%以内、より典型的に、5%以内である。

50

## 【 0 1 5 3 】

「アミノ酸」は、アミノ基（ $-NH_2$ ）、カルボン酸基（ $-C(=O)OH$ ）、および中心の炭素原子を介して結合された側鎖を有する有機化合物を指し、必須および非アミノ酸、ならびに天然および非天然アミノ酸を含む。

## 【 0 1 5 4 】

以下に示されるタンパク質構成アミノ酸は、それらの正式名称に加えて、三文字および一文字略語によって知られている。所与のアミノ酸では、これらの略語は、本明細書において同義的に使用される。例えば、Leu、Lまたはロイシンは全て、アミノ酸ロイシンを指し；Ile、Iまたはイソロイシンは全て、アミノ酸イソロイシンを指し；Val、Vまたはバリンは全て、アミノ酸バリンを指し；Arg、Rまたはアルギニンは全て、アミノ酸アルギニンを指し；Gln、Qまたはグルタミンは全て、アミノ酸グルタミンを指す。同様に、非天然アミノ酸誘導体N - アセチルシステインは、「NAC」または「N - アセチルシステイン」によって同義的に言及され得る。アミノ酸は、D - またはL - 異性体として存在し得る。特に示されない限り、本明細書において言及されるアミノ酸は、アミノ酸のL - 異性体である。

## 【 0 1 5 5 】

## 【表 1】

表 1. アミノ酸の名称および略語

アミノ酸	三文字	一文字
アラニン	Ala	A
アルギニン	Arg	R
アスパラギン	Asn	N
アスパラギン 酸	Asp	D
システイン	Cys	C
グルタミン酸	Glu	E
グルタミン	Gln	Q
グリシン	Gly	G
ヒスチジン	His	H
イソロイシン	Ile	I
ロイシン	Leu	L
リシン	Lys	K
メチオニン	Met	M
フェニルアラニ ン	Phe	F
プロリン	Pro	P
セリン	Ser	S
トレオニン	Thr	T
トリプトファン	Trp	W
チロシン	Tyr	Y
バリン	Val	V

10

20

30

40

## 【0156】

「分岐鎖アミノ酸」は、ロイシン、イソロイシン、およびバリンから選択されるアミノ酸である。

## 【0157】

本明細書において使用される際の「有効量」という用語は、治療される症状および／または病態を有意にかつプラスに調節する（例えば、プラスの臨床反応をもたらす）のに十分な、アミノ酸、または医薬組成物の量を意味する。医薬組成物において使用するための有効成分の有効量は、担当医の知識および専門知識により、治療される具体的な病態、病態の重症度、治療期間、併用療法の性質、用いられる具体的な有効成分、用いられる具体的な薬学的に許容できる賦形剤および／または担体、および類似の要因により変化するで

50



あろう。

【0158】

本明細書に記載される「医薬組成物」は、少なくとも1つのアミノ酸および薬学的に許容できる担体または賦形剤を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、治療薬、栄養補給食品、医療食、または栄養補助食品として使用される。

【0159】

本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、妥当なリスク・ベネフィット比に見合っており、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒトおよび動物の組織と接触した状態で使用するのに好適なアミノ酸、材料、賦形剤、組成物および/または剤形を指す。

10

【0160】

組成物、製剤または生成物は、それが有益な臨床効果を提供する場合「治療薬」である。有益な臨床効果は、疾患の進行を低下させ、および/または疾患の1つまたは複数の症状を軽減することによって示され得る。

【0161】

本明細書において使用される際の「単位用量」または「単位投与量」は、利便性、安全性、または監視のために、個々のパケットまたは容器中に調製された医薬品の量または用量を意味する。「単位用量」または「単位投与量」は、特定の構造（例えばカプセル殻など）中で、および特定の用量に分配されて、有効成分および非有効成分（賦形剤）の特定の混合物を含む、使用のために市販される形態における1つまたは複数の製剤を含む。

20

【0162】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、一実施形態では、例えば、筋肉機能の低下（例えば、健常な被験者と比較して）、筋肉疾患、または筋肉障害を改善する（すなわち、疾患もしくは障害またはそれらの臨床症状の少なくとも1つの発生を遅らせる、もしくは停止する、もしくは軽減すること）を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、患者が認識できない可能性があるものを含め、少なくとも1つの物理的パラメータを緩和または改善することを指す。また別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、筋肉機能の低下（例えば、健常な被験者と比較して）、筋肉疾患、または筋肉障害の症状を物理的に（例えば、認識可能な症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）のいずれか、または両方で、調節することを指す。さらに別の実施形態では、「治療する」、「治療すること」、または「治療」は、筋肉機能の低下（例えば、健常な被験者と比較して）、筋肉疾患、または筋肉障害の開始もしくは発生もしくは進行を予防するか、または遅延させることを指す。

30

【0163】

組成物中のアミノ酸重量パーセントおよびアミノ酸比率の決定

アミノ酸の組成物または混合物中の、1つまたは複数の特定のアミノ酸の重量比は、組成物または混合物中に存在するアミノ酸の総重量と比較した、組成物または混合物中の1つまたは複数の特定のアミノ酸の重量の比率である。この値は、組成物または混合物中の1つまたは複数の特定のアミノ酸の重量を、組成物または混合物中に存在する全てのアミノ酸の重量で除算することによって計算される。

40

【0164】

アミノ酸実体を含む組成物

本開示は、アミノ酸実体を含む組成物、例えば、医薬組成物を提供する。これらの医薬組成物は、遊離形態もしくは塩形態の一方もしくは両方のアミノ酸、ペプチド（例えば、ジペプチド、オリゴペプチド、もしくはポリペプチド）のアミノ酸残基、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体、またはアミノ酸の代謝産物を含むアミノ酸実体で構成される。例えば、組成物は、ロイシン（L）-アミノ酸実体、アルギニン（R）-アミノ酸実体、グルタミン（Q）-アミノ酸実体；および酸化防止剤または活性酸素種（ROS）スカベンジャー、例えば、N-アセチルシステイン（NAC）実体、例えば、NACを含み得る（

50

表 2 )。特に、少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドではない。

【 0 1 6 5 】

【表 2】

表 2. アミノ酸実体は、本明細書に記載する組成物のアミノ酸、前駆体、代謝産物、および誘導体を含む。

	例示的な アミノ酸	前駆体	代謝産物	誘導体
L	L-ロイシン	オキソ-ロイシン	HMB ( $\beta$ - ヒドロキシ- $\beta$ - メチル酪酸塩); オキソ-ロイシン; イソバレル- CoA	D-ロイシン; N- アセチル-ロイシン
I	L-イソロイシン	2-オキソ-3-メチル- 吉草酸塩; トレオニン	2-オキソ-3-メチル- 吉草酸塩; メチル ブチリル-CoA	D-イソロイシン; N- アセチル-イソロイシン
V	L-バリン	2-オキソ-吉草酸塩	イソブチル-CoA; 3-HIB-CoA; 3- HIB	D-バリン; N-アセチル- バリン
R	L-アルギニン	アルギニノコハク酸塩; シトルリン; アスパラギン 酸塩; グルタミン酸塩	オルニチン; シトルリン; アグマチン; クレアチン	D-アルギニン; N- アセチル-アルギニン;
Q	L-グルタミン	グルタミン酸塩	カルバモイル-P; グルタミン酸塩	D-グルタミン; N- アセチル-グルタミン;
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	D-システイン; L-システイン; シスチン; システアミン
H	L-ヒスチジン	ヒスチジノール; ヒスチジナール; リボース-5-リン酸	カルノシン; ヒスタミン; ウロカニン酸	D-ヒスチジン; N-アセチル- ヒスチジン
K	L-リシン	ジアミノピメリン酸塩; アスパラギン酸塩	トリメチルリシン; カルニチン; サッカロピン	D-リシン; N-アセチル- リシン
F	L-フェニルアラニン	フェニルピルビン酸塩	チロシン	D-フェニルアラニン; N- アセチル-フェニルアラニン
T	L-トレオニン	ホモセリン; O- ホスホホモセリン	オキソ酪酸塩	D-トレオニン; N-アセチル- トレオニン

10

20

30

40

一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体；およびROSスカベンジャー、例えば、N - NAC実体、例えば、NACの総重量は、組成物中の他のアミノ酸実体の総重量より多くてもよい。いくつかの実施形態では、メチオニン(M)、トリプトファン(W)、またはパリン(V)のうちの2つ、3つ、またはそれ以上(例えば、全て)が、アミノ酸実体組成物に存在しなくてもよく、または存在する場合、2重量(wt. )%未満で存在する。

【0167】

一部の実施形態では、R - アミノ酸実体およびQ - アミノ酸実体の一方または両方が、L - アミノ酸実体より多い量(重量%)で存在する。R - アミノ酸実体は、例えば、L - アミノ酸実体より少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、少なくとも5重量%、少なくとも6重量%、少なくとも7重量%、または少なくとも8重量%多い量で存在し得る。Q - アミノ酸実体は、例えば、L - アミノ酸実体より少なくとも2重量%、少なくとも3重量%、少なくとも4重量%、または少なくとも5重量%多い量で存在し得る。

10

【0168】

一部の実施形態では、組成物は、更なる分岐鎖アミノ酸(BCAA)実体、例えば、イソロイシン(I)アミノ酸実体およびパリン(V) - アミノ酸実体の一方または両方をさらに含む。一部の実施形態では、I - アミノ酸実体およびV - アミノ酸実体の両方が存在する。いくつかの実施形態では、L - 実体は、I - アミノ酸実体およびV - アミノ酸実体の一方または両方よりも高い量(%重量)で存在する(例えば、L - 実体は、I - アミノ酸実体およびV - アミノ酸実体の一方または両方より少なくとも10wt. %、少なくとも15wt. %、少なくとも20wt. %、少なくとも25wt. %、少なくとも30wt. %、少なくとも35wt. %、少なくとも40wt. %、少なくとも45wt. %、または少なくとも50wt. %高い量で存在する)。

20

【0169】

一部の実施形態では、組成物は、1種もしくは複数種の必須アミノ酸(EAA)実体をさらに含む。いくつかの実施形態では、EAA - 実体は、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される。

30

【0170】

一実施形態では、H - アミノ酸実体が存在する。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも0.5wt. %、少なくとも0.6wt. %、少なくとも0.7wt. %、少なくとも0.8wt. %、少なくとも0.9wt. %、少なくとも1.0wt. %、少なくとも1.1wt. %、少なくとも1.2wt. %、少なくとも1.3wt. %または少なくとも1.4wt. %の量で存在する。

30

【0171】

一実施形態では、K - アミノ酸実体が存在する。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも2wt. %、少なくとも3wt. %、少なくとも4wt. %、少なくとも5wt. %、または少なくとも6wt. %の量で存在する。

40

【0172】

一実施形態では、F - アミノ酸実体が存在する。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも0.5wt. %、少なくとも0.6wt. %、少なくとも0.7wt. %、少なくとも0.8wt. %、少なくとも0.9wt. %、少なくとも1.0wt. %、少なくとも1.1wt. %、少なくとも1.2wt. %、少なくとも1.3wt. %または少なくとも1.4wt. %の量で存在する。

【0173】

一実施形態では、T - アミノ酸実体が存在する。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも0.5wt. %、少なくとも1wt. %、少なくとも1.5wt. %、少なくとも2wt. %、少なくとも2.5wt. %、または少なくとも3wt. %、の量で存在する。

50

## 【 0 1 7 4 】

いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体が組成物中に存在する。

## 【 0 1 7 5 】

一部の実施形態では、L - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体は、L - ロイシン、 $\beta$  - ヒドロキシ -  $\beta$  - メチル酪酸 (HMB)、オキソ - ロイシン、イソバレリル - CoA、D - ロイシン、および n - アセチルロイシンからなる群から選択される。一実施形態では、L - アミノ酸実体は、L - ロイシンである。別の実施形態では、L - アミノ酸実体は、HMB である。

10

## 【 0 1 7 6 】

一部の実施形態では、R - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R - アミノ酸実体は、L - アルギニン、D - アルギニン、オルニチン、アルギニノコハク酸、シトルリン、アスパルテート、グルタメート、アグマチン、および N - アセチル - アルギニンからなる群から選択される。一実施形態では、R - アミノ酸実体は、L - アルギニンである。一実施形態では、R - アミノ酸実体は、クレアチンである。別の実施形態では、R - アミノ酸実体は、オルニチンである。

## 【 0 1 7 7 】

一部の実施形態では、Q - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Q - アミノ酸実体は、L - グルタミン、グルタメート、カルバモイル - P、グルタメート、D - グルタミン、および n - アセチルグルタミンからなる群から選択される。一実施形態では、Q - アミノ酸実体は、L - グルタミンである。

20

## 【 0 1 7 8 】

一部の実施形態では、NAC - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、NAC - アミノ酸実体は、NAC、セリン、アセチルセリン、シスタチオニン、シスタチオニン、ホモシステイン、メチオニン、グルタチオン、D - システイン、および L - システインからなる群から選択される。一実施形態では、NAC 実体は、NAC である。一実施形態では、NAC 実体は、グルタチオンである。

30

## 【 0 1 7 9 】

一部の実施形態では、I - アミノ酸実体は、塩、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、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、トレオニン、2 - オキソ - 3 - メチル - 吉草酸、メチルブチリル - CoA、D - イソロイシン、および N - アセチル - イソロイシンからなる群から選択される。一実施形態では、I - アミノ酸実体は、L - イソロイシンである。

## 【 0 1 8 0 】

一部の実施形態では、V - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、V - アミノ酸実体は、L - バリン、2 - オキソ - 吉草酸、イソブチリル - CoA、3 - HIB - CoA、3 - HIB、D - バリン、および N - アセチル - バリンからなる群から選択される。一実施形態では、I - アミノ酸実体は、L - バリンである。

40

## 【 0 1 8 1 】

一部の実施形態では、H - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、L - ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナール、リボース - 5 - リン酸、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸塩、D - ヒスチジン、および N - アセチル - ヒスチジンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、アミノ酸、例えば、L - ヒスチジンである。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、前駆体、例えば、ヒスチジノー

50

ル、ヒスチジナル、またはリボース - 5 - リン酸である。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、代謝産物、例えば、カルノシン、ヒスタミン、またはウロカニン酸塩である。いくつかの実施形態では、H - アミノ酸実体は、誘導体、例えば、D - ヒスチジンまたはN - アセチル - ヒスチジンである。

【0182】

一部の実施形態では、K - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、L - リシン、ジアミノピメリン酸塩、アスパラギン酸塩、トリメチルリシン、カルニチン、サッカロピン、D - リシン、およびN - アセチル - リシンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、アミノ酸、例えば、L - リシンである。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、前駆体、例えば、ジアミノピメリン酸塩またはアスパラギン酸塩である。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、代謝産物、例えば、トリメチルリシン、カルニチン、またはサッカロピンである。いくつかの実施形態では、K - アミノ酸実体は、誘導体、例えば、D - リシンまたはN - アセチル - リシンである。

10

【0183】

一部の実施形態では、F - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、L - フェニルアラニン、フェニルピルビン酸塩、チロシン、D - フェニルアラニン、およびN - アセチル - フェニルアラニンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、アミノ酸、例えば、L - フェニルアラニンである。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、前駆体、例えば、フェニルピルビン酸塩である。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、代謝産物、例えば、チロシンである。いくつかの実施形態では、F - アミノ酸実体は、誘導体、例えば、D - フェニルアラニン、およびN - アセチル - フェニルアラニンである。

20

【0184】

一部の実施形態では、T - アミノ酸実体は、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、L - トレオニン、ホモセリン、O - ホスホホモセリン、オキソ酪酸塩、D - トレオニン、およびN - アセチル - トレオニンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、アミノ酸、例えば、L - トレオニンである。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、前駆体、例えば、ホモセリンまたはO - ホスホホモセリンである。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、代謝産物、例えば、オキソ酪酸塩である。いくつかの実施形態では、T - アミノ酸実体は、誘導体、例えば、D - トレオニンまたはN - アセチル - トレオニンである。

30

【0185】

一部の実施形態では、アミノ酸実体の誘導体は、アミノ酸エステル（例えば、アミノ酸実体のアルキルエステル、例えば、エチルエステルもしくはメチルエステル）またはケト酸を含む。

【0186】

一部の実施形態では、組成物は、L - ロイシンまたはロイシン代謝産物（例えば、HMB）、L - アルギニンまたはL - アルギニン代謝産物（例えば、クレアチンまたはオルニチン）、L - グルタミン、およびNACまたはNAC代謝産物、例えば、グルタチオンを含む。一実施形態では、組成物は、L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、およびNACを含む。一実施形態では、組成物は、HMB、クレアチン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む。一実施形態では、組成物は、HMB、オルニチン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む。一実施形態では、組成物は、HMB、L - アルギニン、L - グルタミン、およびNACを含む。一実施形態では、組成物は、L - ロイシン、クレアチン、L - グルタミン、およびNACを含む。一実施形態では、組成物は、L - ロイシン、オルニチン、L - グルタミン、およびNACを含む。一実施形態では、組成物は、L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む。一部の

40

50

実施形態では、組成物は、さらに、1つまたは複数のE A A実体を含む。いくつかの実施形態では、E A A実体は、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体およびT - アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される。

#### 【0187】

一部の実施形態では、N A C実体は、システインよりも安定している。いくつかの実施形態では、N A C実体は、システインを含まない。一部の実施形態では、N A C実体は、グルタチオン(G S H)の形成を促進する。

#### 【0188】

一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびN A C - アミノ酸実体の重量(w t.)比は、約1 ~ 3 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0.1 ~ 2.5である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびN A C - アミノ酸実体のw t.比は、約2 : 3 : 2.66 : 0.3である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびN A C - アミノ酸実体のw t.比は、約2 : 3 : 2.66 : 0.6である。

10

#### 【0189】

一部の実施形態では、組成物は、約4 : 7 ~ 約1 : 2の分岐鎖アミノ酸 : 総アミノ酸の比を含む。

#### 【0190】

一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、N A C - アミノ酸実体、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体のw t.比は、約1 ~ 3 : 0.5 ~ 1.5 : 0.5 ~ 1.5 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0.1 ~ 0.5 : 0.1 ~ 0.5 : 0.2 ~ 1.0 : 0.1 ~ 0.5 : 0.2 ~ 0.7である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、N A C - アミノ酸実体、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体のw t.比は、約2.0 : 1.0 : 1.0 : 3.0 : 2.66 : 0.3 : 0.16 : 0.7 : 0.16 : 0.34である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、N A C - アミノ酸実体、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体のw t.比は、約2.0 : 1.0 : 1.0 : 3.0 : 2.66 : 0.3 : 0.16 : 0.7 : 0.16 : 0.68である。

20

30

#### 【0191】

一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総w t.は、約4 g ~ 約80 gである。いくつかの実施形態では、存在するアミノ酸の総w t.は、約6 g、約18 g、約24 g、約48 g、約68 g、または約72 gである。

#### 【0192】

一部の実施形態では、組成物は、少なくとも1 gのL - アミノ酸実体、少なくとも0.5 gのI - アミノ酸実体、少なくとも0.5 gのV - アミノ酸実体、少なくとも1.5 gのR - アミノ酸実体、少なくとも1.33 gのQ - アミノ酸実体、少なくとも0.15 gのN A C - アミノ酸実体、少なくとも0.08 gのH - アミノ酸実体、少なくとも0.35 gのK - アミノ酸実体、少なくとも0.08 gのF - アミノ酸実体、および少なくとも0.17 gのT - アミノ酸実体を含む。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも1 gのL - アミノ酸実体、少なくとも0.5 gのI - アミノ酸実体、少なくとも0.5 gのV - アミノ酸実体、少なくとも1.5 gのR - アミノ酸実体、少なくとも1.33 gのQ - アミノ酸実体、少なくとも0.3 gのN A C - アミノ酸実体、少なくとも0.08 gのH - アミノ酸実体、少なくとも0.35 gのK - アミノ酸実体、少なくとも0.08 gのF - アミノ酸実体、および少なくとも0.17 gのT - アミノ酸実体を含む。

40

#### 【0193】

一部の実施形態では、組成物は、少なくとも3 gのL - アミノ酸実体、少なくとも1.5 gのI - アミノ酸実体、少なくとも1.5 gのV - アミノ酸実体、少なくとも4.5 g

50

の R - アミノ酸実体、少なくとも 3 . 9 9 g の Q - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 4 5 g の N A C - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 2 4 g の H - アミノ酸実体、少なくとも 1 . 0 5 g の K - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 2 4 g の F - アミノ酸実体、および少なくとも 0 . 5 1 g の T - アミノ酸実体を含む。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも 3 g の L - アミノ酸実体、少なくとも 1 . 5 g の I - アミノ酸実体、少なくとも 1 . 5 g の V - アミノ酸実体、少なくとも 4 . 5 g の R - アミノ酸実体、少なくとも 3 . 9 9 g の Q - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 9 g の N A C - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 2 4 g の H - アミノ酸実体、少なくとも 1 . 0 5 g の K - アミノ酸実体、少なくとも 0 . 2 4 g の F - アミノ酸実体、および少なくとも 0 . 5 1 g の T - アミノ酸実体を含む。

【 0 1 9 4 】

一部の実施形態では、アミノ酸は、約 1 0 w t % ~ 約 2 0 w t % の L - アミノ酸実体、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % の I - アミノ酸実体、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % の V - アミノ酸実体、約 2 0 w t % ~ 約 4 0 w t % の R - アミノ酸実体、約 1 5 w t % ~ 約 3 5 w t % の Q - アミノ酸実体、約 1 w t % ~ 約 1 0 w t % の N A C - アミノ酸実体、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % の H - アミノ酸実体、約 3 w t % ~ 約 8 w t % の K - アミノ酸実体、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % のフェニルアラニン、約 1 w t % ~ 約 8 w t % のトレオニンを含む。

【 0 1 9 5 】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つのアミノ酸実体が、遊離アミノ酸であり、例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、またはそれ以上（例えば、全て）のアミノ酸実体が、遊離アミノ酸である。一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C - アミノ酸実体は、遊離アミノ酸実体である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C - アミノ酸実体は、遊離アミノ酸である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、N A C - アミノ酸実体、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体は、遊離アミノ酸である。

【 0 1 9 6 】

一部の実施形態において、少なくとも 1 つのアミノ酸実体が、塩形態であり、例えば、アミノ酸実体のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、またはそれ以上（例えば、全て）が、塩形態である。一部の実施形態では、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C - アミノ酸実体は、塩形態である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C - アミノ酸実体は、塩形態である。いくつかの実施形態では、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、N A C - アミノ酸実体、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体は、塩形態である。

【 0 1 9 7 】

一部の実施形態において、組成物は、2 ~ 2 0 の異なるアミノ酸実体、例えば、5 ~ 1 5 の異なるアミノ酸実体の組合せを含む。

【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、組成物は、セリン、グリシン、グルタミン、H M B、アルギニン、L - ロイシン、シトルリン、グルタミン、オルニチン、L - シス테인、シスチン、またはグルタチオンのうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0 個、またはそれ以上（例えば、全て）またはそれ以上をさらに含む。

【 0 1 9 9 】

一部の実施形態では、組成物は、さらに、E A A 実体（例えば、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体の 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つから選択される E A A 実体）および E A A のタンパク質源を含む。

10

20

30

40

50



## 【0200】

他の実施形態では、組成物は、EAA実体（例えば、H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、およびT-アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択されるEAA実体）の代わりに、EAAのタンパク質源をさらに含む。一部の実施形態では、組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンを含む。

## 【0201】

一部の実施形態では、組成物は、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン；ロイシン、イソロイシン、およびバリンの1つ、2つ、または全部から選択されるBCAA；ならびにヒスチジン、リシン、およびトレオニンの1つ、2つ、または全部から選択される必須アミノ酸EAAを含む。

10

## 【0202】

一部の実施形態では、BCAAは、ロイシンである。

## 【0203】

一部の実施形態では、BCAAは、イソロイシンである。

## 【0204】

一部の実施形態では、BCAAは、バリンである。

## 【0205】

一部の実施形態では、BCAAは、ロイシンおよびイソロイシンである。

## 【0206】

一部の実施形態では、BCAAは、ロイシンおよびバリンである。

20

## 【0207】

一部の実施形態では、BCAAは、イソロイシンおよびバリンである。

## 【0208】

一部の実施形態では、BCAAは、ロイシン、イソロイシン、およびバリンである。

## 【0209】

一部の実施形態では、EAAは、ヒスチジンである。

## 【0210】

一部の実施形態では、EAAは、リシンである。

## 【0211】

一部の実施形態では、EAAは、トレオニンである。

30

## 【0212】

一部の実施形態では、EAAは、ヒスチジンおよびリシンである。

## 【0213】

一部の実施形態では、EAAは、リシンおよびトレオニンである。

## 【0214】

一部の実施形態では、EAAは、ヒスチジン、リシン、およびトレオニンである。

## 【0215】

本開示の一態様は、遊離アミノ酸と、1種もしくは複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物を提供し、ここで、アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンを含む。

40

## 【0216】

本開示の一態様は、遊離アミノ酸と、1種もしくは複数種の薬学的に許容される賦形剤とを含む組成物を提供し、ここで、アミノ酸は、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンから構成される。

## 【0217】

一部の実施形態では、組成物は、約4:7~約1:2の分岐鎖アミノ酸：総アミノ酸の比を含む。一部の実施形態では、組成物は、約4:7の分岐鎖アミノ酸：総アミノ酸の比

50

を含む。一部の実施形態では、組成物は、約 1 : 2 の分岐鎖アミノ酸 : 総アミノ酸の比を含む。

【0218】

一部の実施形態では、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンは、約 2 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 : 3 . 0 : 2 . 66 : 0 . 3 : 0 . 16 : 0 . 7 : 0 . 16 : 0 . 34 の重量比で存在する。

【0219】

一部の実施形態では、アルギニンは、アルギニン HCl を含む。一部の実施形態では、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン HCl、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンは、約 2 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 : 3 . 62 : 2 . 66 : 0 . 3 : 0 . 16 : 0 . 7 : 0 . 16 : 0 . 34 の重量比で存在する。

10

【0220】

一部の実施形態では、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンは、約 2 : 1 : 1 : 3 : 4 : 0 . 5 : 0 . 16 : 0 . 5 : 0 . 16 : 0 . 34 の重量比で存在する。

【0221】

一部の実施形態では、アミノ酸 : ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンは、約 2 : 1 : 1 : 3 : 2 . 67 : 0 . 3 : 0 . 17 : 0 . 5 : 0 . 17 : 0 . 34 の重量比で存在する。

20

【0222】

一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総重量は、約 4 g ~ 約 80 g である。一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総重量は、約 4 g ~ 約 15 g (例えば、約 6 g) である。一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総重量は、約 15 g ~ 約 20 g (例えば、約 18 g) である。一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総重量は、約 20 g ~ 約 40 g (例えば、約 24 g) である。一部の実施形態では、存在するアミノ酸の総重量は、約 40 g ~ 約 80 g (例えば、約 72 g) である。

30

【0223】

一部の実施形態では、組成物は、少なくとも 1 g のロイシン、少なくとも 0 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 0 . 5 g のバリン、少なくとも 1 . 5 g のアルギニン、少なくとも 1 . 33 g のグルタミン、少なくとも 0 . 15 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 08 g のヒスチジン、少なくとも 0 . 35 g のリシン、少なくとも 0 . 08 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 17 g のトレオニンを含む。

【0224】

一部の実施形態では、組成物は、約 1 g のロイシン、約 0 . 5 g のイソロイシン、約 0 . 5 g のバリン、約 1 . 5 g のアルギニン、約 1 . 33 g のグルタミン、約 0 . 15 g の N - アセチルシステイン、約 0 . 08 g のヒスチジン、約 0 . 35 g のリシン、約 0 . 08 g のフェニルアラニン、および約 0 . 17 g のトレオニンを含む。

40

【0225】

一部の実施形態では、組成物は、少なくとも 3 g のロイシン、少なくとも 1 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 1 . 5 g のバリン、少なくとも 4 . 5 g のアルギニン、少なくとも 3 . 99 g のグルタミン、少なくとも 0 . 45 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 24 g のヒスチジン、少なくとも 1 . 05 g のリシン、少なくとも 0 . 24 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 51 g のトレオニンを含む。一部の実施形態では、組成物は、約 3 g のロイシン、約 1 . 5 g のイソロイシン、約 1 . 5 g のバリン、約 4 . 5 g のアルギニン、約 3 . 99 g のグルタミン、約 0 . 45 g の N - アセチルシステイン、約 0 . 24 g のヒスチジン、約 1 . 05 g のリシン、約 0 . 24 g のフェニルアラニ

50

ン、および約 0.51 g のトレオニンを含む。

【0226】

一部の実施形態では、組成物は、約 4.0 g のロイシン、約 2.0 g のイソロイシン、約 2.0 g のバリン、約 6.0 g のアルギニン（または約 7.2 g のアルギニン HCl）、約 5.33 g のグルタミン、約 0.6 g の N - アセチルシステイン、約 0.32 g のヒスチジン、約 1.4 g のリシン、約 0.32 g のフェニルアラニンおよび約 0.68 g のトレオニンを含む。

【0227】

一部の実施形態では、組成物は、約 10 wt % ~ 約 20 wt % のロイシン、約 5 wt % ~ 約 15 wt % のイソロイシン、約 5 wt % ~ 約 15 wt % のバリン、約 20 wt % ~ 約 40 wt % のアルギニン、約 15 wt % ~ 約 35 wt % のグルタミン、約 1 wt % ~ 約 10 wt % の N - アセチルシステイン、約 0.5 wt % ~ 約 5 wt % のヒスチジン、約 3 wt % ~ 約 8 wt % のリシン、約 0.5 wt % ~ 約 5 wt % のフェニルアラニン、約 1 wt % ~ 約 8 wt % のトレオニンを含む。

【0228】

例示的アミノ酸組成物は、その規定アミノ酸成分として、2.0 : 1.0 : 1.0 : 3.62 : 2.66 : 0.3 : 0.16 : 0.7 : 0.16 : 0.34 の wt. 比で、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン HCl、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンを含む（表 3）。アミノ酸組成物は、その規定アミノ酸成分として、2.0 : 1.0 : 1.0 : 3.0 : 2.66 : 0.3 : 0.16 : 0.7 : 0.16 : 0.34 の wt. 比で、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンを含む。

【0229】

【表 3】

表 3. 組成物の例示的なアミノ酸成分

アミノ酸	重量比	g / パッケージ	g/用量1	用量1の 1日総g	g/用量2	用量2の 1日総g
ロイシン	2.0	1.0	1.0	3	4	12
イソロイシン	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
バリン	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
アルギニン HCl	3.62	1.81	1.81	5.43	7.24	21.72
グルタミン	2.66	1.33	1.33	3.99	5.32	15.96
N-アセチルシステイン	0.3	0.15	0.15	0.45	0.6	1.8
ヒスチジン	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96
リシン	0.7	0.35	0.35	1.05	1.4	4.2
フェニルアラニン	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96
トレオニン	0.34	0.17	0.17	0.51	0.68	2.04
総アミノ酸		約 6 g	約 6 g	約 18 g	約 24 g	約 72 g

【0230】

組成物は、約 6 g の総アミノ酸を含むパッケージとして投与される。

【0231】

一部の実施形態では、組成物は、約 6 g の総アミノ酸の用量で 1 日 3 回投与される。一部の実施形態では、被験者（例えば、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている）の筋肉機能を例えば増強するために、1 日約 18 g、約 22、約 24 g、約 68 g または約 72 g の総アミノ酸が投与される。一部の実施形態では、それを必要とする被験者における固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性（例えば、神経筋接合部完全性）、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、アナプレロシス、またはエネルギー欠損の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）を治療するために、1 日約 18 g、約 22、約 24 g、約 68 g または約 72 g の総アミノ酸が投与される。

10

【0232】

一部の実施形態では、組成物は、約 24 g の総アミノ酸の用量で 1 日 3 回投与される。一部の実施形態では、組成物は、1 日約 48 g の総アミノ酸が投与される。一部の実施形態では、組成物は、1 日約 68 g の総アミノ酸が投与される。一部の実施形態では、被験者（例えば、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている）の筋肉機能を増強するために、1 日約 72 g の総アミノ酸が投与される。一部の実施形態では、それを必要とする被験者における固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性（例えば、神経筋接合部完全性）、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、アナプレロシス、またはエネルギー欠損の例えば 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）を治療するために、1 日約 68 または約 72 g の総アミノ酸が投与される。

20

【0233】

本開示は、少なくとも 4 種の異なるアミノ酸実体を含む組成物も提供し、ここで、組成物は、以下：

- a) mTORC1 の活性化；
- b) タンパク質合成の活性化、および / またはタンパク質異化の阻害；
- c) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大；あるいは
- d) 炎症の軽減

30

の 1 つ、2 つ、3 つ、または全部が可能であるが；

但し、少なくとも 1 種のアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるポリペプチドではないことを条件とする。

【0234】

本開示は、少なくとも 4 種の異なるアミノ酸実体を含む組成物も提供し、ここで、前記組成物は、被験者に投与されると、以下：

- a) mTORC1 の活性化；
- b) タンパク質合成の活性化、および / またはタンパク質異化の阻害；
- c) インスリン感受性または耐糖能の改善；あるいは
- d) 炎症の軽減

40

の 1 つ、2 つ、3 つ、または全部をもたらすが；

但し、少なくとも 1 種のアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるポリペプチドではないことを条件とする。

【0235】

一部の実施形態では、タンパク質合成は、筋タンパク質合成である。一部の実施形態では、タンパク質異化は、筋タンパク質異化である。

【0236】

一部の実施形態では、mTORC1 を活性化する組成物は、1 種または複数種の分岐鎖アミノ酸（BCAA）、1 種または複数種の条件付き必須アミノ酸（CEAA）、1 種ま

50

たは複数種の必須アミノ酸（E A A）、および抗酸化剤もしくは活性酸素種（R O S）スカベンジャーを含む。

【0237】

一部の実施形態では、タンパク質合成を活性化するか、またはタンパク質異化を阻害する少なくとも1種のアミノ酸実体は、1種または複数種のB C A A、1種または複数種のC E A A、1種または複数種のE A A、および抗酸化剤もしくはR O Sスカベンジャーを含む。

【0238】

一部の実施形態では、インスリン感受性または耐糖能を改善する少なくとも1種のアミノ酸実体は、1種または複数種のB C A A、1種または複数種のC E A A、1種または複数種のE A A、および抗酸化剤もしくはR O Sスカベンジャーを含む。

10

【0239】

一部の実施形態では、炎症を軽減する少なくとも1種のアミノ酸実体は、1種または複数種のB C A A、1種または複数種のC E A A、1種または複数種のE A A、および抗酸化剤もしくはR O Sスカベンジャーを含む。

【0240】

一部の実施形態では、B C A Aは、L - アミノ酸実体を含む。

【0241】

一部の実施形態では、B C A Aは、L - アミノ酸実体およびI - アミノ酸実体を含む。

【0242】

一部の実施形態では、B C A Aは、L - アミノ酸実体およびV - アミノ酸実体を含む。

20

【0243】

一部の実施形態では、B C A Aは、L - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、およびI - アミノ酸実体を含む。

【0244】

一部の実施形態では、C E A Aは、R - アミノ酸実体を含む。

【0245】

一部の実施形態では、C E A Aは、Q - アミノ酸実体を含む。

【0246】

一部の実施形態では、C E A Aは、R - アミノ酸実体およびQ - アミノ酸実体を含む。

30

【0247】

一部の実施形態では、抗酸化剤またはR O Sスカベンジャーは、N A C実体、例えば、N A Cを含む。

【0248】

一部の実施形態では、E A A実体は、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される。

【0249】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例1に記載される通り、m T O R C 1基質リン酸化、例えば、P - r p A 6リン酸化を測定するアッセイ、例えば、E L I S Aおよび/または細胞キナーゼアッセイを用いて検出されるとき、例えば、標準対照組成物（例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含むアミノ酸組成物；L - アルギニン、L - グルタミン、およびN A Cを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン；またはN A C）と比較して、m T O R C 1を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%活性化することができる。

40

【0250】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例1に記載される通り、m T O R C 1基質リン酸化、例えば、P - r p S 6リン酸化を測定するアッセイ、例えば、E L I S Aおよび/または細胞キナーゼアッセイを用いて検出されるとき、例えば、標準対照組成物（

50

例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含むアミノ酸組成物；L - アルギニン、L - グルタミン、およびNACを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン；またはNAC)と比較して、mTORC1基質を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%リン酸化すること(例えば、P - r p S 6リン酸化)ができる。

#### 【0251】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例2に記載される通り、筋芽細胞、例えば、C2C12細胞の計数、例えば、核染色、例えば、ヘキスト(Hoechst)染色により検出したとき、例えば、標準対照組成物(例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびNACを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン、およびNAC；L - グルタミン；NAC；またはL - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、およびL - トレオニンを含むアミノ酸組成物)と比較して、筋形成を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%増大することができる。

#### 【0252】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例2に記載される通り、筋芽細胞、例えば、C2C12細胞の計数、例えば、核染色、例えば、ヘキスト(Hoechst)染色により検出したとき、例えば、標準対照組成物(例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびNACを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン、およびNAC；L - グルタミン；NAC；またはL - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、およびL - トレオニンを含むアミノ酸組成物)と比較して、筋芽細胞数を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%増加することができる。

#### 【0253】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例3に記載される通り、例えば、C2C12細胞中のMyoDおよび/またはミオゲニン(Myogenin)の増加を検出することにより、例えば、免疫組織化学を用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物(例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびNACを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン、およびNAC；L - グルタミン；NAC；またはL - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、およびL - トレオニンを含むアミノ酸組成物)と比較して、筋管成長を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%増大することができる。

#### 【0254】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、実施例3に記載される通り、例えば、C2C12細胞中のMyoDおよび/またはミオゲニン(Myogenin)の増加の検出により検出したとき、例えば、免疫組織化学を用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物(例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびL - グルタミンを含む

アミノ酸組成物；L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、およびNACを含むアミノ酸組成物；L - グルタミン、およびNAC；L - グルタミン；NAC；またはL - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、およびL - トレオニンを含むアミノ酸組成物）と比較して、MyoDおよび/またはミオゲニン（Myogenin）を少なくとも20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%増加することができる。

#### 【0255】

一部の実施形態では、組成物は、培養した筋管またはげっ歯類のいずれかにおいてタンパク質の合成比速度（FSR）を測定するアッセイを用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物と比較して、少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%タンパク質合成を活性化する、かつ/またはタンパク質異化を阻害することができる。

10

#### 【0256】

一部の実施形態では、組成物は、プロテアソーム活性、例えば、筋肉組織中のプロテアソーム活性、例えば、骨格筋組織中のプロテアソーム活性を測定するアッセイを用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物と比較して、タンパク質異化を少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%阻害することができる。

20

#### 【0257】

一部の実施形態では、組成物は、培養した筋管またはげっ歯類のいずれかにおいてインスリン刺激グルコース処理またはグルコース誘発性インスリン分泌を測定するアッセイを用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物と比較して、インスリン感受性または耐糖能を少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%改善することができる。

#### 【0258】

一部の実施形態では、組成物は、細胞中またはインビボのいずれかでサイトカインもしくはコラーゲン生成を測定するアッセイを用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物と比較して、炎症を少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、もしくは99%軽減することができる。

30

#### 【0259】

一部の実施形態において、対照組成物は、単一のアミノ酸実体、例えば、遊離アミノ酸としてそれぞれ別々にアッセイされる、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、またはNAC - アミノ酸実体、またはアミノ酸実体の組合せ（例えば、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、およびV - アミノ酸実体；R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびNAC - アミノ酸実体；L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、およびQ - アミノ酸実体）を含む。いくつかの実施形態では、対照組成物は、ビヒクル（例えば、PBSまたは生理食塩水）を含む。

40

#### 【0260】

アミノ酸組成物の製造

組成物を作製するのに使用されるアミノ酸は、分散および/または可溶化を補助するために、凝集され、および/またはインスタント化され得る（instantized）。

#### 【0261】

本開示のアミノ酸組成物は、以下の供給源からのアミノ酸およびアミノ酸誘導体を用いて作製され得るか、または他の供給源が使用され得る：例えば、FUSI - BCAA（商標）インスタント化ブレンド（Instantized Blend）（2：1：1の重

50

量比でL - ロイシン、L - イソロイシンおよびL - バリン)、F U S I L (商標) インスタント化L - ロイシン、L - アルギニンH C L、L - グルタミンおよび他のアミノ酸が、味の素株式会社 ( A j i n o m o t o C o . , I n c ) から入手可能であり; N - アセチル - システインが、S p e c t r u m C h e m i c a l から入手可能である。

#### 【0262】

本開示のアミノ酸組成物を製造するために、以下の一般的な工程が使用され得る: 出発材料 (個々のアミノ酸および賦形剤) が、混合ユニット中で混合され、続いて、混合均一性およびアミノ酸含量が確認され、混合された粉末がスティックパックまたは他の単位剤形へと充填され得る。スティックパックまたは他の単位剤形の内容物は、経口投与のために使用時に水中に分散され得る。

10

#### 【0263】

##### 製剤

本開示の医薬組成物は、経口使用のため (例えば、錠剤、トローチ剤、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、水性もしくは油性懸濁液、乳剤、分散性粉末もしくは顆粒剤、シロップもしくはエリキシル剤、医療食製品、栄養補給食品として)、局所使用のため (例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液として)、吸入による投与のため (例えば、微粉化粉末として) 非経口投与のため (例えば、静脈内、皮下、筋肉内投与用の滅菌水性もしくは油性溶液として、または直腸投与用の坐薬として) または経腸投与のため (例えば、経管栄養法による) に好適な形態であり得る。

20

#### 【0264】

##### 賦形剤

本開示のアミノ酸組成物は、1つまたは複数の賦形剤とともに配合または製剤化され得る。好適な賦形剤の非限定的な例としては、味物質、香料、緩衝剤、保存料、安定剤、結合剤、圧密剤 ( c o m p a c t i o n a g e n t )、潤滑剤、分散促進剤、崩壊剤、香味料、甘味料、および着色剤が挙げられる。

#### 【0265】

一部の実施形態では、賦形剤は、緩衝剤を含む。好適な緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、および重炭酸カルシウムが挙げられる。

#### 【0266】

一部の実施形態では、賦形剤は、保存料を含む。好適な保存料の非限定的な例としては、酸化防止剤、例えば - トコフェロールおよびアスコルベート、ならびに抗菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、およびフェノールが挙げられる。

30

#### 【0267】

一部の実施形態では、組成物は、賦形剤として結合剤を含む。好適な結合剤の非限定的な例としては、でんぷん、アルファでんぷん、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキシアゾリドン ( p o l y v i n y l o x o a z o l i d o n e )、ポリビニルアルコール、C 1 2 ~ C 1 8 脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、サッカリド、オリゴ糖、およびそれらの組合せが挙げられる。

40

#### 【0268】

一部の実施形態では、組成物は、賦形剤として潤滑剤を含む。好適な潤滑剤の非限定的な例としては、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、硬化植物油、ステロテックス ( s t e r o t e x )、モノステアリン酸ポリオキシエチレン、タルク、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、および軽油が挙げられる。

#### 【0269】

一部の実施形態では、組成物は、賦形剤として分散促進剤を含む。好適な分散剤の非限定的な例としては、でんぷん、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

50



ウム、イソアモルファスシリケート ( i s o a m o r p h o u s s i l i c a t e ) 、および高HLB乳化剤界面活性剤としての微結晶性セルローズが挙げられる。

【0270】

一部の実施形態では、組成物は、賦形剤として崩壊剤を含む。一部の実施形態では、崩壊剤は、非発泡性崩壊剤である。好適な非発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、でんぷん（トウモロコシでんぷん、ジャガイモデンプン、それらのアルファ化および加工でんぷんなど）、甘味料、例えばベントナイトなどの粘土、微結晶性セルローズ、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、ガム（寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、およびトラガカントなど）が挙げられる。一部の実施形態では、崩壊剤は、発泡性崩壊剤である。好適な発泡性崩壊剤の非限定的な例としては、クエン酸と組み合わせられた炭酸水素ナトリウム、および酒石酸と組み合わせられた炭酸水素ナトリウムが挙げられる。

10

【0271】

一部の実施形態では、賦形剤は、香味料を含む。香味料は、合成香味油および香味芳香族化合物；天然油；植物、葉、花、および果実からの抽出物；ならびにそれらの組合せから選択され得る。一部の実施形態では、香味料は、ケイ皮油；ウインターグリーン油；ペパーミント油；クローバー油；干し草油 ( h a y o i l ) ；アニス油；ユーカリ；バニラ；レモン油、オレンジ油、ブドウおよびグレープフルーツ油などの柑橘類油；ならびにリンゴ、モモ、セイヨウナシ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、およびアンズを含む果実エキスから選択される。

20

【0272】

一部の実施形態では、賦形剤は、甘味料を含む。好適な甘味料の非限定的な例としては、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、およびそれらの混合物（担体として使用されない場合）；サッカリンおよびナトリウム塩などのその様々な塩；アスパルテムなどのジペプチド甘味料；ジヒドロカルボン化合物、グリチルリチン；ステビア ( S t e v i a R e b a u d i a n a ) （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；およびソルビトール、マンニトール、キシリトールなどの糖アルコールが挙げられる。水素化でんぷん加水分解物および合成甘味料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、カリウム塩（アセスルファム - K）、ならびにそのナトリウム塩およびカルシウム塩も考えられる。

30

【0273】

一部の実施形態では、組成物は、着色剤を含む。好適な着色剤の非限定的な例としては、食品、医薬品、および化粧品用着色剤 ( F D & C ) 、医薬品および化粧品用着色剤 ( D & C ) 、ならびに外用医薬品および化粧品用着色剤 ( E x t . D & C ) が挙げられる。着色剤は、染料またはそれらの対応するレーキとして使用され得る。

【0274】

特定の賦形剤は、クエン酸、レシチン、（例えばA l c o l e c F 1 0 0）、甘味料（例えばスクラロース、微粉化スクラロースNF、アセスルファムカリウム（例えばA c e - K））、分散促進剤（例えばキサンタンガム（例えばT i c a x a n R a p i d - 3））、香味料（例えばバニラカスタード# 4 3 0 6、N a t O r a n g e W O N F # 1 3 2 6、ライム8 6 5 . 0 0 3 2 U、およびレモン8 6 2 . 2 1 6 9 U）、苦味マスキング剤（例えば9 3 6 . 2 1 6 0 U）、および天然または人工着色料（例えばF D & C Y e l l o w 6）のうちの1つまたは複数を含み得る。

40

【0275】

治療の方法

本明細書に記載の組成物は、例えば、筋肉疾患または障害を有する患者において、筋肉機能を改善、例えば、増強するために、投与することができる。本開示はまた、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、神経筋接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成低下、アナブレロシス、またはエネルギー欠損の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、もしくはそれ以

50

上（例えば、全部）から選択される生理学的症状を治療する方法も提供される。本方法は、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

【0276】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉疾患または障害を有する。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、ジストロフィーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、筋強直性ジストロフィーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、DM1である。

10

【0277】

一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、薬剤性ミオパチーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、スタチン誘発性ミオパチーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、ステロイド誘発性ミオパチーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、免疫抑制剤誘発性ミオパチーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、化学療法薬誘発性ミオパチーである。一部の実施形態では、筋肉疾患または障害は、アルコール誘発性ミオパチーである。

【0278】

一部の実施形態では、被験者は、骨折または他の外傷を有する。一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、スタチン誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、ステロイド誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、免疫抑制剤誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、化学療法薬誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、アルコール誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、本方法は、固定を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

20

【0279】

一部の実施形態では、本方法は、栄養失調を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

30

【0280】

一部の実施形態では、本方法は、空腹を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

【0281】

一部の実施形態では、本方法は、加齢を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

40

【0282】

一部の実施形態では、本方法は、オートファジーを治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

50

## 【0283】

一部の実施形態では、本方法は、タンパク質合成の低下を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

## 【0284】

一部の実施形態では、本方法は、同化抵抗性を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

10

## 【0285】

一部の実施形態では、本方法は、接合部完全性（例えば、神経筋接合部完全性）を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

## 【0286】

一部の実施形態では、本方法は、インスリン抵抗性を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

20

## 【0287】

一部の実施形態では、本方法は、ミトコンドリア生合成の低下を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

30

## 【0288】

一部の実施形態では、本方法は、アナブレロシスを治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

## 【0289】

一部の実施形態では、本方法は、エネルギー欠損を治療するために、それを必要とする被験者に、有効量の組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。

40

## 【0290】

本発明は、筋肉機能を増強する方法であって、それを必要とする被験者に、規定アミノ酸成分を含む組成物を有効量で投与するステップを含む方法も提供する。一部の実施形態では、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能の低下を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、組成物は、被験者の筋肉萎縮を軽減する。

## 【0291】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下、減退、萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤

50

性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0292】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉低下を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0293】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉減退を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0294】

一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0295】

一部の実施形態では、被験者は、悪液質を有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0296】

一部の実施形態では、被験者は、サルコペニアを有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0297】

一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0298】

一部の実施形態では、被験者は、筋ジストロフィーを有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0299】

一部の実施形態では、被験者は、ミオペニアを有するか、または有すると特定されている。一部の実施形態では、被験者は、ヒトである。一部の実施形態では、被験者は、規定アミノ酸成分を含む組成物による治療を過去に受けていない（例えば、ナীবブな被験者）。

【0300】

一部の実施形態では、被験者は、筋力低下、例えば、骨格筋、心筋、または平滑筋の1つ、2つ、3つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）の筋力低下を有する。いくつかの実施形態では、被験者は、頸筋、胴体の筋肉、腕の筋肉、肩の筋肉、手の筋肉、脚筋、または足筋の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）に筋力低下を有する。

【0301】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、手術、例えば、回旋筋腱板手術、膝手術、もしくは股関節手術を受けたことがあるか、またはギプス包帯を装着したことがある。一実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、回旋筋腱板手術を受けたことがある。一実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、膝手術を受けたことがある。一実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、股関節手術を受けたことがある。一実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、ギプス包帯を装着したことがある。

【0302】

一部の実施形態では、被験者は、筋力低下、例えば、慢性疲労症候群を知覚している。

【0303】

一部の実施形態では、被験者は、癌関連筋力低下を有する。

10

【0304】

一部の実施形態では、被験者は、神経筋障害、例えば、重症筋無力症またはランバート・イートン筋無力症候群を有する。

【0305】

一部の実施形態では、被験者は、筋ジストロフィー、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、または筋強直性ジストロフィーを有する。一部の実施形態では、被験者は、炎症性ミオパチー、例えば、多発性筋炎または皮膚筋炎を有する。

【0306】

一部の実施形態では、被験者は、低ナトリウムレベル（例えば、低ナトリウム血症）、低カリウムレベル（例えば、低カリウム血症）、またはカルシウム欠乏症もしくは比較的高いカルシウムレベル（例えば、高カルシウム血症）の1つ、2つ、またはそれ以上（例えば、全部）を有する。

20

【0307】

一部の実施形態では、被験者は、神経損傷、例えば、神経痛または末梢神経障害に関連する筋力低下を有する。一部の実施形態では、被験者は、骨脆弱性疾患、例えば、骨軟化症、概要骨形成不全症、くる病、または低フォスファターゼ症を有する。

【0308】

一部の実施形態では、被験者は、発作または一過性脳虚血発作を経験したことがある。一部の実施形態では、被験者は、自己免疫疾患、例えば、グレーブス病を有する。

30

【0309】

一部の実施形態では、被験者は、甲状腺機能低下症を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮性側索硬化症（ALS）を有する。一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者の1つまたは複数の代謝症状の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の代謝症状は、以下：mTORC1活性化；インスリン感受性の改善；筋タンパク質合成の活性化；活性酸素種（ROS）のスキャベンジング；炎症の低減；異化の阻害；アンモニア無毒化；および線維症進行の低減から選択される。

【0310】

一部の実施形態では、組成物は、筋肉萎縮を軽減する。

【0311】

一部の実施形態では、組成物によって、被験者における筋肉組織の同化および異化が起こる。

40

【0312】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者のmTORC1活性化が起こる。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0313】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者のインスリン感受性の改善がもたらされる。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0314】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者の筋タンパク質活性化がもたらさ

50

れる。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0315】

一部の実施形態では、組成物の投与により、被験者において活性酸素種（ROS）のスカベンジングが起こる。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0316】

一部の実施形態では、組成物の投与により、被験者の炎症が低減する。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0317】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者における異化が阻害される。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

10

【0318】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者においてアンモニア無毒化が起こる。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0319】

一部の実施形態では、組成物の投与によって、被験者の線維症進行が低減する。一部の実施形態では、組成物はまた、筋肉萎縮も軽減する。

【0320】

一部の実施形態では、組成物は、被験者における損傷後の固定または筋肉非活動の一方もしくは両方に関連する筋肉減少または筋肉機能の一方もしくは両方の改善をもたらす。一部の実施形態では、被験者は、組成物の投与前に、手術、例えば、回旋筋腱板手術、膝手術、もしくは股関節手術を受けたことがあるか、またはギブス包帯を装着したことがある。一部の実施形態では、被験者は、股関節骨折関連ミオペニアを有したことがある。一部の実施形態では、被験者は、関節置換術を受けたことがある。一部の実施形態では、被験者は、損傷修復術を受けたことがある。

20

【0321】

一部の実施形態では、被験者は、人工呼吸器誘発性横隔膜ジストロフィーまたは人工呼吸器誘発性横隔膜障害を有する。一部の実施形態では、被験者は、ICU誘発性筋力低下または熱傷関連ミオパチーを有したことがある。

【0322】

一部の実施形態では、被験者は、疾患関連悪液質、例えば、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、うつ血性心不全（CHF）、慢性腎疾患（CKD）、および癌から選択される疾患関連悪液質を有する。

30

【0323】

一部の実施形態では、組成物は、第2の薬剤と一緒に投与される。

【0324】

本開示はまた、筋肉萎縮を軽減する方法であって、本明細書に記載の組成物を有効量で、それを必要とする被験者に投与するステップを含む方法も提供する。

【0325】

本開示はまた、薬剤としての使用を目的とする本明細書に記載の組成物も提供する。

【0326】

本開示はまた、筋肉機能の増強における薬剤としての使用を目的とする、本明細書に記載の組成物を提供する。

40

【0327】

本開示は、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、神経筋接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成低下、およびアナプレロシスから選択される群から選択される1つまたは複数の症状を治療するための薬剤としての使用を目的とする、本明細書に記載の組成物を提供する。

【0328】

本開示は、筋肉機能の増強のための薬剤の製造での使用を目的とする、本明細書に記載の組成物を提供する。本開示はまた、固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タ

50

ンパク質合成の低下、同化抵抗性、神経筋接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、およびアナプレロシスからなる群から選択される1つまたは複数の症状を治療するための薬剤の製造のための組成物の使用を提供する。

#### 【0329】

##### 投与レジメン

組成物は、例えば、被験者（例えば、筋肉萎縮を有するヒトなどのヒト）の筋肉機能を増強するために、本明細書に記載の投与レジメンに従って投与することができる。組成物は、被験者（例えば、ヒト）の障害、例えば、筋肉疾患を治療（例えば、阻害、軽減、改善、または予防）するために、本明細書に記載の投与レジメンに従って投与することができる。一部の実施形態では、被験者は、希少な筋肉疾患を有する。一部の実施形態では、被験者は、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する。一部の実施形態では、被験者は、骨折またはその他の外傷を有する。一部の実施形態では、被験者は、薬剤性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、スタチン性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、ステロイド誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、免疫抑制剤誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、化学療法薬誘発性ミオパチーを有する。一部の実施形態では、被験者は、アルコール誘発性ミオパチーを有する。

10

#### 【0330】

一部の実施形態では、組成物は、患者の筋肉機能を増強する、および/または筋肉疾患もしくは障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、単回または複数回投与レジメンのいずれかで患者に提供することができる。一部の実施形態では、用量は、例えば、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、1日6回、1日7回、またはそれ以上で投与することができる。一部の実施形態では、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、または2週間にわたって投与される。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも10週間、11週間、12週間、13週間、14週間、15週間、16週間、17週間、18週間、19週間、20週間にわたって、またはそれより長く投与される。一部の実施形態では、組成物は、長期間、例えば、30日間超、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、または3年間）投与することができる。

20

30

#### 【0331】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）、約4gおよび約80gの総アミノ酸の用量で投与される。一部の実施形態では、組成物は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）、約5g～約15g、約10g～約20g、約20g～約40g、または約30g～約50gの総アミノ酸の用量で投与される。

#### 【0332】

一部の実施形態では、組成物は、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）、約5g～約15g（例えば、約6gの総アミノ酸）の用量で投与される。一実施形態では、被験者の筋肉機能を増強するために、約18gの総アミノ酸を投与する（例えば、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている）。

40

#### 【0333】

一部の実施形態では、組成物は、約5g～約15g（例えば、約6gの総アミノ酸）の用量で、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）投与する。一実施形態では、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約18gの総アミノ酸を投与す

50

る。一実施形態では、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約23gの総アミノ酸を投与する。一実施形態では、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約48gの総アミノ酸を投与する。一実施形態では、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約68gの総アミノ酸を投与する。一実施形態では、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約72gの総アミノ酸を投与する。

10

**【0334】**

一実施形態では、組成物は、約15g～約40g（例えば、約24gの総アミノ酸）の用量で、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）投与する。従って、被験者（例えば、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている）の筋肉機能を増強するために、1日約68gまたは約72gの総アミノ酸を投与する。

**【0335】**

一実施形態では、組成物は、約15g～約40g（例えば、約24gの総アミノ酸）の用量で、例えば、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日5回、または1日6回（例えば、1日3回）投与する。従って、被験者の筋肉疾患または障害（例えば、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニア）を治療するために、1日約68gまたは約72gの総アミノ酸を投与する。

20

**【0336】**

一実施形態では、被験者（例えば、被験者は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている）の筋肉機能を増強するために、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、または10時間毎に、組成物を投与する。

30

**【0337】**

一実施形態では、食事（例えば、朝食、昼食、または夕食の1つ、2つ、またはそれ以上（例えば、全部））の前に組成物を投与する。一実施形態では、食事（例えば、朝食、昼食、または夕食の1つ、2つ、またはそれ以上（例えば、全部））と同時に組成物を投与する。一実施形態では、食事（例えば、朝食、昼食、または夕食の1つ、2つ、またはそれ以上（例えば、全部））の後に組成物を投与する。

**【0338】**

食品組成物

アミノ酸実体を含む組成物は、例えば、医療食、機能性食品、または栄養補助食品から選択される食品組成物であり得る。

40

**【0339】**

アミノ酸実体を含む組成物は、例えば、医療食、機能性食品、または栄養補助食品から選択される食品組成物として使用するためのものであり得る。一実施形態では、食品組成物は、この組成物を対象に投与することを含む方法に使用するためのものである。

**【0340】**

一実施形態では、組成物は、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている被験者の治療での使用を目的とする。

**【0341】**

一実施形態では、組成物は、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、ステロイド性ミオパチー、または筋ジストロフィーを有するか、または有すると特定

50



されている。

【0342】

一部の実施形態では、対象は、2型糖尿病または比較的高いBMIの一方または両方を有する。

【0343】

一部の実施形態では、組成物は、対象の体重減少を促進する。

【0344】

一部の実施形態では、食品組成物の投与は、対象における1つまたは複数の代謝症状の改善をもたらす、例えば、1つまたは複数の代謝症状は、以下：遊離脂肪酸および脂質代謝の増加、ミトコンドリア機能の改善、白色脂肪組織(WAT)の褐色化、活性酸素種(ROS)の減少、グルタチオン(GSH)のレベルの増加、肝の炎症の減少、肝細胞風船様腫大の減少、腸バリア機能の改善、インスリン分泌の増加、または耐糖能から選択される。いくつかの実施形態では、組成物の投与が、24時間にわたる治療期間の後、1つまたは複数の代謝症状の改善をもたらす。

【0345】

アミノ酸を対象に提供する方法

本開示は、アミノ酸実体を対象に提供する方法であって、有効量の本明細書に記載される組成物、例えば、ロイシン(L)-アミノ酸実体、アルギニン(R)-アミノ酸実体、グルタミン(Q)-アミノ酸実体；および酸化防止剤または活性酸素種(ROS)スカベンジャー、例えば、N-アセチルシステイン(NAC)実体、例えば、NACを含む組成物を対象に投与することを含む方法の特徴とする。一部の実施形態では、少なくとも1つのアミノ酸実体は、長さが20アミノ酸残基を超えるペプチドではない。一部の実施形態では、組成物は、1つまたは複数のEAA実体、例えば、H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、およびT-アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、またはそれ以上(例えば、全部)をさらに含む。

【0346】

本開示はまた、対象における1つ、2つ、3つ、またはそれ以上(例えば、全て)のアミノ酸実体を増加させる方法であって、有効量の本明細書に記載される組成物を対象に投与することを含む方法の特徴とする。一部の実施形態では、組成物の投与が、対象の血液、血漿、または血清の1つ、2つ、3つ、またはそれ以上(例えば、全て)、例えば、対象からの血液、血漿、または血清試料中のアミノ酸実体の増加をもたらす。

【0347】

バイオマーカー

本明細書に開示される方法のいずれかは、本明細書に記載の組成物を被験者に投与する有効性を評価またはモニターするステップを含み得る。一部の実施形態では、被験者は、筋肉機能の増強を必要とする(例えば、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニアを有する被験者)。

【0348】

一部の実施形態では、被験者を治療する上での組成物に対する有効性の値は、以下：

- a) ミオスタチン；
- b) ミオグロビン；
- c) コルチゾール-AM；
- d) C-反応性タンパク質；
- e) インスリン；
- f) サイトカイン(例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、もしくはそれ以上(例えば、IL-1A、RBM、IL-1RA、IL-1RI、IL-1RII、IL-12、IL-18、もしくはMCP-1の全て)；
- g) GDF-11；
- h) P3NP；
- i) IGF-1；

10

20

30

40

50

- j) I G F B P 1 ;
- k) I G F B P 3 ;
- l) F G F 2 1 ;
- m) D H E A S ;
- n) m T O R C 1 ;
- o) G c n 2 ; または

p) A M P 活性化タンパク質キナーゼ ( A M P K )

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、もしくはそれ以上 (例えば、全部) のレベルの尺度を含む。

#### 【0349】

本明細書に開示する方法のいずれかの一部の実施形態では、a) ~ p) の 1 つまたは複数の尺度は、被験者、例えば、筋肉機能の増強を必要とする被験者 (例えば、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、もしくはミオペニアを有する被験者) から得たサンプルから取得される。一部の実施形態では、サンプルは、血液サンプル (例えば、血漿サンプル) または筋肉サンプルから選択される。

#### 【0350】

一部の実施形態では、組成物を受ける前、受けている間またはその後に、被験者を評価する。

#### 【0351】

一部の実施形態では、組成物の投与 (例えば、約 4 g ~ 約 80 g の総アミノ酸の用量で、例えば、約 6 g、約 12 g、約 18 g、または約 24 g を 1 日 3 回) は、以下：

- a) ミオスタチン；
- b) ミオグロビン；
- c) コルチゾール - A M ；
- d) C - 反応性タンパク質；
- e) インスリン；

f) サイトカイン (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、もしくはそれ以上 (例えば、I L - 1 A R B M、I L - 1 R A、I L - 1 R I、I L - 1 R I I、I L - 1 2、I L - 1 8、もしくは M C P - 1 の全て)；

- g) G D F - 1 1 ；
- h) P 3 N P ；
- i) I G F - 1 ；
- j) I G F B P 1 ；
- k) I G F B P 3 ；
- l) F G F 2 1 ；
- m) D H E A S ；
- n) m T O R C 1 ；
- o) G c n 2 ； または

p) A M P 活性化タンパク質キナーゼ ( A M P K )

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、もしくはそれ以上 (例えば、全部) の改善をもたらす。

#### 【0352】

一部の実施形態では、被験者への組成物の投与は、被験者におけるミオグロビン、ミオスタチン、G D F - 1 1、コルチゾール - A M、C - 反応性タンパク質、インスリン、またはサイトカイン (例えば、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、もしくはそれ以上 (例えば、I L - 1 A R B M、I L - 1 R A、I L - 1 R I、I L - 1 R I I、I L - 1 2、I L - 1 8、もしくは M C P - 1 の全て) の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、もしくはそれ以上 (例えば、全部) のレベルの低下をもたらす (表 4)。一部の実施形態では、被験者への組成物の投与は、被験者における P 3 N P、I G F - 1、I G F B P 1、I G F B P 3、F G F - 2 1、D H E A S、または m T O R C 1 の 1 つ、2 つ、3

10

20

30

40

50

つ、4つ、5つ、6つ、もしくはそれ以上（例えば、全部）のレベルの低下をもたらす（表4）。

【0353】

【表4】

表4. 筋肉生物学に関する組成物の作用を決定するためのバイオマーカ

バイオマーカ	カテゴリー	予想される組成物に対する応答の変化	筋合成および/または破壊に対するバイオマーカ変化に関する追加情報
ミオグロビン	筋肉生物学	低下	低下は、筋破壊およびオートファジーの低下を示唆する
ミオスタチン, GDF-11	筋肉生物学	低下	ミオスタチンは、筋合成を阻害する働きをする-レベルの低下は、同化の増大を示す 筋肉生物学に対する変化についての情報をさらに与える GDF-11 レベルの変化
P3NP	筋肉生物学	上昇	P3NP は、筋肉内でコラーゲン合成中に放出される循環 P3NP の増加は、筋肉成長、筋肉修復および線維症を示す
コルチゾール-AM	内分泌	低下	刺激因子/増強因子または阻害因子として、タンパク質合成の調節に関与する内分泌分子
C-反応性タンパク質	内分泌	低下	
IGF-1, IGFBP1, IGFBP3, FGF21, DHEAS	内分泌	上昇	増強因子レベルの上昇および阻害因子レベルの低下は、基本的な同化作用を支持する
インスリン	内分泌 (耐糖能)	低下	低下は、インスリン抵抗性の緩和、ならびにグルコース処理および同化感受性の増大を示す
IL1ARBM, IL1RA, IL1RI, IL1RII, IL-12, IL-18, MCP-1, サイトカイン	炎症	低下	筋肉消耗の増大は、強度の炎症反応に関連するこれらの炎症バイオマーカのレベル低下は、炎症の軽減を示す これらのバイオマーカの全体的プロファイルは、さらに、組成物に対するインターロイキン応答についての力学的評価も提供することができる

10

20

30

40

【0354】

一部の実施形態では、組成物（例えば、1日3回、約4gおよび約80gの総アミノ酸、例えば、約6g、約12g、約18g、または約24gの用量で）の投与が、約24時間、約72時間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、または12週間の治療期間の後、a)～f)のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、またはそれ以上（例えば、全て）の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、組成物の投与が、約2週間の治療期間の後、a)～r)のうちの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10個、11個、12個、13個、14個、15個、またはそれ以上（例えば、全て）の改善をもたらす。

【0355】

番号付けされた実施形態

以下に番号付けした実施形態に関して本発明をさらに説明する。

【0356】

50

1. 以下:

a) ロイシン (L) - アミノ酸実体、アルギニン (R) - アミノ酸実体、およびグルタミン (Q) - アミノ酸実体; ならびに

b) 抗酸化剤または活性酸素種 (ROS) スカベンジャー、例えば、N - アセチルシステイン (NAC) 実体、例えば、NAC; さらに、任意選択で

c) ヒスチジン (H) - アミノ酸実体、リシン (K) - アミノ酸実体、フェニルアラニン (F) - アミノ酸実体、およびトレオニン (T) - アミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せを含み;

ここで、以下:

d) 少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されず、さらに、任意選択で、

(i) (a) のアミノ酸実体は、表 2 から選択され;

(ii) R - アミノ酸実体および Q - アミノ酸実体の一方または両方が、L - アミノ酸実体より高い量 (wt. %) で存在することを条件とする組成物。

【0357】

2. 組成物が、アミノ酸および 3 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0358】

3. 組成物が、アミノ酸前駆体および 3 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0359】

4. 組成物が、アミノ酸代謝産物および 3 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0360】

5. 組成物が、アミノ酸誘導体および 3 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0361】

6. 組成物が、2 つのアミノ酸および 2 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0362】

7. 組成物が、2 つのアミノ酸前駆体および 2 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0363】

8. 組成物が、2 つのアミノ酸代謝産物および 2 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0364】

9. 組成物が、2 つのアミノ酸誘導体および 2 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0365】

10. 組成物が、3 つのアミノ酸および 1 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0366】

11. 組成物が、3 つのアミノ酸前駆体および 1 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0367】

12. 組成物が、3 つのアミノ酸代謝産物および 1 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

【0368】

13. 組成物が、3 つのアミノ酸誘導体および 1 つのアミノ酸実体を含む、実施形態 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

## 【 0 3 6 9 】

14．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、およびQ - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または2に記載の組成物。

## 【 0 3 7 0 】

15．組成物が、L - ロイシン、R - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または380のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 7 1 】

16．組成物が、L - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または381のいずれか1つに記載の組成物。

10

## 【 0 3 7 2 】

17．組成物が、L - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または382のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 7 3 】

18．組成物が、L - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または383のいずれか1つに記載の組成物。

20

## 【 0 3 7 4 】

19．組成物が、L - ロイシン、L - グルタメート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または384のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 7 5 】

20．組成物が、L - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または385のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 7 6 】

21．組成物が、L - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または386のいずれか1つに記載の組成物。

30

## 【 0 3 7 7 】

22．組成物が、L - ロイシン、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または387のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 7 8 】

23．組成物が、L - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または388のいずれか1つに記載の組成物。

40

## 【 0 3 7 9 】

24．組成物が、L - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または389のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 8 0 】

25．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または428のいずれか1つに記載の組成物。

## 【 0 3 8 1 】

26．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤

50

または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、2、14、または 429 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0382】

27．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、2、14、または 430 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0383】

28．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、2、14、または 431 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

【0384】

29．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、2、14、または 432 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0385】

30．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C を含む、実施形態 1、2、14、または 445 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0386】

31．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、2、14、または 446 のいずれか 1 つに記載の組成物。

20

【0387】

32．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、2、14、または 447 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0388】

33．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、2、14、または 448 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0389】

34．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、2、14、または 449 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0390】

35．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、2、14、または 450 のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【0391】

36．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオンを含む、実施形態 1、2、14、または 451 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0392】

37．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、2、14、または 452 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0393】

38．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、2、14、または 453 のいずれか 1 つに記載の組成物。

40

【0394】

39．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、2、14、または 454 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0395】

40．組成物が、L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、2、14、380、または 428 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0396】

41．組成物が、L - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止

50

剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、381、または429のいずれか1つに記載の組成物。

【0397】

42．組成物が、L-ロイシン、シトルリン、D-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、382、または431のいずれか1つに記載の組成物。

【0398】

43．組成物が、L-ロイシン、アスパルテート、N-アセチル-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、14、または383のいずれか1つに記載の組成物。

10

【0399】

44．組成物が、L-ロイシン、L-アルギニン、Q-アミノ酸実体、およびNACを含む、実施形態1、2、14、380、または445のいずれか1つに記載の組成物。

【0400】

45．組成物が、L-ロイシン、アルギニノコハク酸、Q-アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態1、2、14、381、または446のいずれか1つに記載の組成物。

【0401】

46．組成物が、L-ロイシン、シトルリン、Q-アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態1、2、14、382、または447のいずれか1つに記載の組成物。

20

【0402】

47．組成物が、L-ロイシン、アスパルテート、Q-アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態1、2、14、383、または448のいずれか1つに記載の組成物。

【0403】

48．組成物が、L-ロイシン、グルタメート、Q-アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態1、2、14、384、または449のいずれか1つに記載の組成物。

【0404】

49．組成物が、L-ロイシン、オルニチン、Q-アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態1、2、14、385、または450のいずれか1つに記載の組成物。

30

【0405】

50．組成物が、L-ロイシン、アグマチン、Q-アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態1、2、14、386、または451のいずれか1つに記載の組成物。

【0406】

51．組成物が、L-ロイシン、クレアチン、Q-アミノ酸実体、およびD-システインを含む、実施形態1、2、14、387、または452のいずれか1つに記載の組成物。

40

【0407】

52．組成物が、L-ロイシン、D-アルギニン、Q-アミノ酸実体、およびL-システインを含む、実施形態1、2、14、388、または453のいずれか1つに記載の組成物。

【0408】

53．組成物が、L-ロイシン、N-アセチル-アルギニン、Q-アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態1、2、14、389、または454のいずれか1つに記載の組成物。

【0409】

54．組成物が、L-ロイシン、R-アミノ酸実体、L-グルタミン、およびNACを

50

含む、実施形態 1、2、14、428、または 445 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0410】

55．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、2、14、429、または 446 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0411】

56．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、2、14、430、または 447 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0412】

57．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、2、14、432、または 448 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

【0413】

58．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、2、14、433、または 449 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0414】

59．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、2、14、または 450 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0415】

60．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、2、14、または 451 のいずれか 1 つに記載の組成物。

20

【0416】

61．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、2、14、または 452 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0417】

62．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、2、14、または 453 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0418】

63．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、2、14、または 454 のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【0419】

64．組成物が、L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、2、14、380、または 445 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0420】

65．組成物が、L - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、2、14、381、または 446 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0421】

66．組成物が、L - ロイシン、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、2、14、382、または 447 のいずれか 1 つに記載の組成物。

40

【0422】

67．組成物が、L - ロイシン、アスパルテート、D - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、2、14、383、または 448 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0423】

68．組成物が、L - ロイシン、グルタメート、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、2、14、384、または 449 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0424】

50



69．組成物が、L - ロイシン、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、2、14、385、または 450 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0425】

70．組成物が、L - ロイシン、アグマチン、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、2、14、386、または 451 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0426】

71．組成物が、L - ロイシン、クレアチン、D - グルタミンおよび D - システインを含む、実施形態 1、2、14、387、または 452 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0427】

72．組成物が、L - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、2、14、388、または 453 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

【0428】

73．組成物が、L - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、2、14、389、または 454 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0429】

74．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 3 に記載の組成物。

20

【0430】

75．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、および Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0431】

76．組成物が、オキソ - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0432】

77．組成物が、オキソ - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

30

【0433】

78．組成物が、オキソ - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0434】

79．組成物が、オキソ - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

40

【0435】

80．組成物が、オキソ - ロイシン、グルタメート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0436】

81．組成物が、オキソ - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0437】

82．組成物が、オキソ - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止

50

剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４３８】

８３．組成物が、オキソ・ロイシン、クレアチン、Ｑ・アミノ酸実体、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４３９】

８４．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｄ・アルギニン、Ｑ・アミノ酸実体、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

10

【０４４０】

８５．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｎ・アセチル・アルギニン、Ｑ・アミノ酸実体、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４１】

８６．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｌ・グルタミン、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４２】

８７．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

20

【０４４３】

８８．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、カルバモイル・Ｐ、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４４】

８９．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｄ・グルタミン、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

30

【０４４５】

９０．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｎ・アセチル・グルタミン、および酸化防止剤またはＲＯＳスカベンジャー、例えば、ＮＡＣ実体を含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４６】

９１．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｑ・アミノ酸実体、およびＮＡＣを含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４７】

９２．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｑ・アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

40

【０４４８】

９３．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｑ・アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４４９】

９４．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｑ・アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４５０】

９５．組成物が、オキソ・ロイシン、Ｒ・アミノ酸実体、Ｑ・アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態１、３、または７４に記載の組成物。

【０４５１】

50

96．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0452】

97．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0453】

98．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0454】

99．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0455】

100．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0456】

101．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および シスチンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0457】

102．組成物が、オキソ - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0458】

103．組成物が、オキソ - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0459】

104．組成物が、オキソ - ロイシン、シトルリン、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0460】

105．組成物が、オキソ - ロイシン、アスパルテート、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0461】

106．組成物が、オキソ - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および NAC を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0462】

107．組成物が、オキソ - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0463】

108．組成物が、オキソ - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0464】

109．組成物が、オキソ - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0465】

110．組成物が、オキソ - ロイシン、グルタメート、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0466】

111．組成物が、オキソ - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、およびホモシ

10

20

30

40

50

ステインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0467】

112．組成物が、オキソ - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0468】

113．組成物が、オキソ - ロイシン、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0469】

114．組成物が、オキソ - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

10

【0470】

115．組成物が、オキソ - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0471】

116．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0472】

117．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0473】

20

118．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0474】

119．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0475】

120．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0476】

121．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

30

【0477】

122．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0478】

123．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0479】

124．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

40

【0480】

125．組成物が、オキソ - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0481】

126．組成物が、オキソ - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0482】

127．組成物が、オキソ - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0483】

50

128．組成物が、オキソ - ロイシン、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0484】

129．組成物が、オキソ - ロイシン、アスパルテート、D - グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0485】

130．組成物が、オキソ - ロイシン、N - アセチル - グルタミン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0486】

131．組成物が、オキソ - ロイシン、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

10

【0487】

132．組成物が、オキソ - ロイシン、アグマチン、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0488】

133．組成物が、オキソ - ロイシン、クレアチン、D - グルタミンおよび D - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0489】

134．組成物が、オキソ - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

20

【0490】

135．組成物が、オキソ - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、3、または 74 に記載の組成物。

【0491】

136．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 4 に記載の組成物。

【0492】

137．組成物が、HMB、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

30

【0493】

138．組成物が、HMB、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0494】

139．組成物が、HMB、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

40

【0495】

140．組成物が、HMB、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0496】

141．組成物が、HMB、グルタメート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0497】

142．組成物が、HMB、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 136 に記

50

載の組成物。

【0498】

143．組成物が、HMB、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0499】

144．組成物が、HMB、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0500】

145．組成物が、HMB、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0501】

146．組成物が、HMB、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0502】

147．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0503】

148．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0504】

149．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0505】

150．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0506】

151．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0507】

152．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびNACを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0508】

153．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0509】

154．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0510】

155．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0511】

10

20

30

40

50

156. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0512】

157. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0513】

158. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0514】

159. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびD-システインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

10

【0515】

160. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびL-システインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0516】

161. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびシステインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0517】

162. 組成物が、HMB、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

20

【0518】

163. 組成物が、HMB、L-アルギニン、L-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0519】

164. 組成物が、HMB、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0520】

165. 組成物が、HMB、シトルリン、D-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

30

【0521】

166. 組成物が、HMB、アスパルテート、N-アセチル-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0522】

167. 組成物が、HMB、L-アルギニン、Q-アミノ酸実体、およびNACを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0523】

168. 組成物が、HMB、アルギニノコハク酸、Q-アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

40

【0524】

169. 組成物が、HMB、シトルリン、Q-アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0525】

170. 組成物が、HMB、アスパルテート、Q-アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0526】

171. 組成物が、HMB、グルタメート、Q-アミノ酸実体、およびグルタチオンを

50

含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0527】

172．組成物が、HMB、オルニチン、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0528】

173．組成物が、HMB、アグマチン、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0529】

174．組成物が、HMB、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

10

【0530】

175．組成物が、HMB、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0531】

176．組成物が、HMB、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0532】

177．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0533】

178．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

20

【0534】

179．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0535】

180．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0536】

181．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

30

【0537】

182．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0538】

183．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0539】

184．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

40

【0540】

185．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0541】

186．組成物が、HMB、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0542】

187．組成物が、HMB、L - アルギニン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、4、または 136 に記載の組成物。

【0543】

50



188．組成物が、HMB、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0544】

189．組成物が、HMB、シトルリン、カルバモイル-P、およびアセチルセリンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0545】

190．組成物が、HMB、アスパルテート、D-グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0546】

191．組成物が、HMB、N-アセチル-グルタミン、L-グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

10

【0547】

192．組成物が、HMB、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0548】

193．組成物が、HMB、アグマチン、カルバモイル-P、およびメチオニンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0549】

194．組成物が、HMB、クレアチン、D-グルタミンおよびD-システインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

20

【0550】

195．組成物が、HMB、D-アルギニン、Q-アミノ酸実体、およびL-システインを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0551】

196．組成物が、HMB、N-アセチル-アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態1、4、または136に記載の組成物。

【0552】

197．組成物が、イソバレリル-CoA、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または4に記載の組成物。

30

【0553】

198．組成物が、イソバレリル-CoA、L-アルギニン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または197に記載の組成物。

【0554】

199．組成物が、イソバレリル-CoA、アルギニノコハク酸、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または197に記載の組成物。

【0555】

200．組成物が、イソバレリル-CoA、シトルリン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または197に記載の組成物。

40

【0556】

201．組成物が、イソバレリル-CoA、アスパルテート、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または197に記載の組成物。

【0557】

202．組成物が、イソバレリル-CoA、グルタメート、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または197に記載の組成物。

50

## 【 0 5 5 8 】

2 0 3 . 組成物が、イソバレリル - C o A、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 5 9 】

2 0 4 . 組成物が、イソバレリル - C o A、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 0 】

2 0 5 . 組成物が、イソバレリル - C o A、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

10

## 【 0 5 6 1 】

2 0 6 . 組成物が、イソバレリル - C o A、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 2 】

2 0 7 . 組成物が、イソバレリル - C o A、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

20

## 【 0 5 6 3 】

2 0 8 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 4 】

2 0 9 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 5 】

2 1 0 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

30

## 【 0 5 6 6 】

2 1 1 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 7 】

2 1 2 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

40

## 【 0 5 6 8 】

2 1 3 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および N A C を含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 6 9 】

2 1 4 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 7 0 】

2 1 5 . 組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、または 1 9 7 に記載の組成物。

## 【 0 5 7 1 】

50

216．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0572】

217．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0573】

218．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0574】

219．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0575】

220．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0576】

221．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0577】

222．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシステインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0578】

223．組成物が、イソバレリル - C o A、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0579】

224．組成物が、イソバレリル - C o A、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0580】

225．組成物が、イソバレリル - C o A、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0581】

226．組成物が、イソバレリル - C o A、シトルリン、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0582】

227．組成物が、イソバレリル - C o A、アスパルテート、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0583】

228．組成物が、イソバレリル - C o A、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および NAC を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0584】

229．組成物が、イソバレリル - C o A、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0585】

230．組成物が、イソバレリル - C o A、シトルリン、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0586】

231．組成物が、イソバレリル - C o A、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、およ

10

20

30

40

50

びシスタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0587】

232．組成物が、イソバレリル - CoA、グルタメート、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0588】

233．組成物が、イソバレリル - CoA、オルニチン、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0589】

234．組成物が、イソバレリル - CoA、アグマチン、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

10

【0590】

235．組成物が、イソバレリル - CoA、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0591】

236．組成物が、イソバレリル - CoA、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0592】

237．組成物が、イソバレリル - CoA、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0593】

238．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

20

【0594】

239．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0595】

240．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0596】

241．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

30

【0597】

242．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0598】

243．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0599】

244．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

40

【0600】

245．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0601】

246．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0602】

247．組成物が、イソバレリル - CoA、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0603】

50

248．組成物が、イソバレリル - C o A、L - アルギニン、L - グルタミン、および N A C を含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0604】

249．組成物が、イソバレリル - C o A、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0605】

250．組成物が、イソバレリル - C o A、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0606】

251．組成物が、イソバレリル - C o A、アスパルテート、D - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

10

【0607】

252．組成物が、イソバレリル - C o A、N - アセチル - グルタミン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0608】

253．組成物が、イソバレリル - C o A、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0609】

254．組成物が、イソバレリル - C o A、アグマチン、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

20

【0610】

255．組成物が、イソバレリル - C o A、クレアチン、D - グルタミンおよび D - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0611】

256．組成物が、イソバレリル - C o A、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0612】

257．組成物が、イソバレリル - C o A、N - アセチル - アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、4、または 197 に記載の組成物。

【0613】

30

258．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0614】

259．組成物が、D - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0615】

260．組成物が、D - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

40

【0616】

261．組成物が、D - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0617】

262．組成物が、D - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または R O S スカベンジャー、例えば、N A C 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0618】

50

263．組成物が、D - ロイシン、グルタメート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0619】

264．組成物が、D - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0620】

265．組成物が、D - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

10

【0621】

266．組成物が、D - ロイシン、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0622】

267．組成物が、D - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0623】

268．組成物が、D - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

20

【0624】

269．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0625】

270．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

30

【0626】

271．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0627】

272．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0628】

273．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

40

【0629】

274．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびNACを含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0630】

275．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態1、5、または258に記載の組成物。

【0631】

50

276．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0632】

277．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0633】

278．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0634】

279．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

10

【0635】

280．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0636】

281．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0637】

282．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

20

【0638】

283．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシステインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0639】

284．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0640】

285．組成物が、D - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

30

【0641】

286．組成物が、D - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0642】

287．組成物が、D - ロイシン、シトルリン、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0643】

288．組成物が、D - ロイシン、アスパルテート、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

40

【0644】

289．組成物が、D - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0645】

290．組成物が、D - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0646】

291．組成物が、D - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセ

50

リンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0647】

292．組成物が、D - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0648】

293．組成物が、D - ロイシン、グルタメート、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0649】

294．組成物が、D - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

10

【0650】

295．組成物が、D - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0651】

296．組成物が、D - ロイシン、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0652】

297．組成物が、D - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0653】

20

298．組成物が、D - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0654】

299．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0655】

300．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0656】

301．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

30

【0657】

302．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0658】

303．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0659】

304．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

40

【0660】

305．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0661】

306．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0662】

307．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0663】

50



308．組成物が、D - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0664】

309．組成物が、D - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0665】

310．組成物が、D - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0666】

311．組成物が、D - ロイシン、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

10

【0667】

312．組成物が、D - ロイシン、アスパルテート、D - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0668】

313．組成物が、D - ロイシン、N - アセチル - グルタミン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0669】

314．組成物が、D - ロイシン、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

20

【0670】

315．組成物が、D - ロイシン、アグマチン、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0671】

316．組成物が、D - ロイシン、クレアチン、D - グルタミンおよび D - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0672】

317．組成物が、D - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0673】

30

318．組成物が、D - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 258 に記載の組成物。

【0674】

319．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0675】

320．組成物が、N - アセチル - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

40

【0676】

321．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0677】

322．組成物が、N - アセチル - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0678】

323．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、お

50

よび酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0679】

324．組成物が、N-アセチル-ロイシン、グルタメート、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0680】

325．組成物が、N-アセチル-ロイシン、オルニチン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

10

【0681】

326．組成物が、N-アセチル-ロイシン、アグマチン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0682】

327．組成物が、N-アセチル-ロイシン、クレアチン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0683】

328．組成物が、N-アセチル-ロイシン、D-アルギニン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

20

【0684】

329．組成物が、N-アセチル-ロイシン、N-アセチル-アルギニン、Q-アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0685】

330．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、L-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

30

【0686】

331．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0687】

332．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、カルバモイル-P、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0688】

333．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、D-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

40

【0689】

334．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、N-アセチル-グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0690】

335．組成物が、N-アセチル-ロイシン、R-アミノ酸実体、Q-アミノ酸実体、およびNACを含む、実施形態1、5、または319に記載の組成物。

【0691】

50

336. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0692】

337. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0693】

338. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0694】

339. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

10

【0695】

340. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0696】

341. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0697】

342. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

20

【0698】

343. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0699】

344. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシステインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0700】

345. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0701】

346. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

30

【0702】

347. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0703】

348. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、シトルリン、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

40

【0704】

349. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、アスパルテート、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0705】

350. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0706】

351. 組成物が、N - アセチル - ロイシン、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体

50

、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0707】

352．組成物が、N - アセチル - ロイシン、シトルリン、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0708】

353．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0709】

354．組成物が、N - アセチル - ロイシン、グルタメート、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

10

【0710】

355．組成物が、N - アセチル - ロイシン、オルニチン、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0711】

356．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アグマチン、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0712】

357．組成物が、N - アセチル - ロイシン、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

20

【0713】

358．組成物が、N - アセチル - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0714】

359．組成物が、N - アセチル - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0715】

360．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0716】

361．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

30

【0717】

362．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0718】

363．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0719】

364．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

40

【0720】

365．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0721】

366．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0722】

367．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0723】

50

368．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0724】

369．組成物が、N - アセチル - ロイシン、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0725】

370．組成物が、N - アセチル - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0726】

371．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

10

【0727】

372．組成物が、N - アセチル - ロイシン、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0728】

373．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アスパルテート、D - グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0729】

374．組成物が、N - アセチル - ロイシン、N - アセチル - グルタミン、L - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

20

【0730】

375．組成物が、N - アセチル - ロイシン、オルニチン、グルタメート、およびホモシステインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0731】

376．組成物が、N - アセチル - ロイシン、アグマチン、カルバモイル - P、およびメチオニンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0732】

377．組成物が、N - アセチル - ロイシン、クレアチン、D - グルタミンおよび D - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0733】

30

378．組成物が、N - アセチル - ロイシン、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0734】

379．組成物が、N - アセチル - ロイシン、N - アセチル - アルギニン、アルギニノコハク酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 319 に記載の組成物。

【0735】

380．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 2 に記載の組成物。

【0736】

40

381．組成物が、L - アミノ酸実体、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 2 に記載の組成物。

【0737】

382．組成物が、L - アミノ酸実体、シトルリン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 4 に記載の組成物。

【0738】

383．組成物が、L - アミノ酸実体、アスパルテート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 3

50

に記載の組成物。

【0739】

384．組成物が、L - アミノ酸実体、グルタメート、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または3に記載の組成物。

【0740】

385．組成物が、L - アミノ酸実体、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または4に記載の組成物。

【0741】

386．組成物が、L - アミノ酸実体、アグマチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または4に記載の組成物。

【0742】

387．組成物が、L - アミノ酸実体、クレアチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または4に記載の組成物。

【0743】

388．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または5

10

20

【0744】

389．組成物が、L - アミノ酸実体、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または5に記載の組成物。

【0745】

390．組成物が、L - ロイシン、グルタメート、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、3、または384に記載の組成物。

【0746】

391．組成物が、L - ロイシン、オルニチン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または385に記載の組成物。

30

【0747】

392．組成物が、L - アミノ酸実体、アグマチン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または386に記載の組成物。

【0748】

393．組成物が、L - アミノ酸実体、クレアチン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または387に記載の組成物。

40

【0749】

394．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または388に記載の組成物。

【0750】

395．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、N - アセチル - アルギニン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または389に記載の組成物。

【0751】

50

396．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1または380に記載の組成物。

【0752】

397．組成物が、L - アミノ酸実体、アルギニノコハク酸、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、2、または381のいずれか1つに記載の組成物。

【0753】

398．組成物が、L - アミノ酸実体、シトルリン、カルバモイル - P、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、3、4、または382に記載の組成物。

10

【0754】

399．組成物が、L - アミノ酸実体、アスパルテート、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、3、または383に記載の組成物。

【0755】

400．組成物が、L - アミノ酸実体、グルタメート、D - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、3、または384に記載の組成物。

【0756】

401．組成物が、L - アミノ酸実体、オルニチン、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または385に記載の組成物。

20

【0757】

402．組成物が、L - アミノ酸実体、アグマチン、L - グルタミン、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または386に記載の組成物。

【0758】

403．組成物が、L - アミノ酸実体、クレアチン、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、4、または387に記載の組成物。

30

【0759】

404．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、カルバモイル - P、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または388に記載の組成物。

【0760】

405．組成物が、L - アミノ酸実体、N - アセチル - アルギニン、グルタメート、および酸化防止剤またはROSスカベンジャー、例えば、NAC実体を含む、実施形態1、5、または389に記載の組成物。

【0761】

406．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、L - グルタミン、およびNACを含む、実施形態1、380、または445に記載の組成物。

40

【0762】

407．組成物が、L - アミノ酸実体、アルギニノコハク酸、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態1、2、381、または446のいずれか1つに記載の組成物。

【0763】

408．組成物が、L - アミノ酸実体、シトルリン、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態1、3、4、382、または447に記載の組成物。

【0764】

409．組成物が、L - アミノ酸実体、アスパルテート、グルタメート、およびシスタ

50

チオニンを含む、実施形態 1、3、383、または 448 に記載の組成物。

【0765】

410．組成物が、L - アミノ酸実体、グルタメート、D - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、3、384、または 449 に記載の組成物。

【0766】

411．組成物が、L - アミノ酸実体、オルニチン、N - アセチル - グルタミン、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、4、385、または 448 に記載の組成物。

【0767】

412．組成物が、L - アミノ酸実体、アグマチン、L - グルタミン、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、386、または 450 に記載の組成物。

10

【0768】

413．組成物が、L - アミノ酸実体、クレアチン、グルタメート、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、387、または 451 に記載の組成物。

【0769】

414．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、カルバモイル - P、および D - システインを含む、実施形態 1、5、388、または 454 に記載の組成物。

【0770】

415．組成物が、L - アミノ酸実体、N - アセチル - アルギニン、グルタメート、および L - システインを含む、実施形態 1、5、389、または 453 に記載の組成物。

【0771】

416．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、L - グルタミン、およびシスチンを含む、実施形態 1、380、または 454 に記載の組成物。

20

【0772】

417．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、Q - アミノ酸、および NAC を含む、実施形態 1、6、または 445 に記載の組成物。

【0773】

418．組成物が、L - アミノ酸実体、アルギニノコハク酸、Q - アミノ酸、およびセリンを含む、実施形態 1、2、または 446 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0774】

419．組成物が、L - アミノ酸実体、シトルリン、Q - アミノ酸、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、3、または 447 に記載の組成物。

30

【0775】

420．組成物が、L - アミノ酸実体、アスパルテート、Q - アミノ酸、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、4、または 448 に記載の組成物。

【0776】

421．組成物が、L - アミノ酸実体、グルタメート、Q - アミノ酸、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、3、または 449 に記載の組成物。

【0777】

422．組成物が、L - アミノ酸実体、オルニチン、Q - アミノ酸、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1、4、または 448 に記載の組成物。

40

【0778】

423．組成物が、L - アミノ酸実体、アグマチン、Q - アミノ酸、およびホモシステインを含む、実施形態 1、4、または 450 に記載の組成物。

【0779】

424．組成物が、L - アミノ酸実体、クレアチン、Q - アミノ酸、およびメチオニンを含む、実施形態 1、4、または 451 に記載の組成物。

【0780】

425．組成物が、L - アミノ酸実体、D - アルギニン、Q - アミノ酸、および D - システインを含む、実施形態 1、5、または 452 に記載の組成物。

【0781】

50



426．組成物が、L - アミノ酸実体、N - アセチル - アルギニン、Q - アミノ酸、および L - シスチンを含む、実施形態 1、5、または 453 に記載の組成物。

【0782】

427．組成物が、L - アミノ酸実体、L - アルギニン、Q - アミノ酸、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、または 454 に記載の組成物。

【0783】

428．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 2 に記載の組成物。

【0784】

429．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、グルタメート、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、3、または 4 に記載の組成物。

【0785】

430．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 4 に記載の組成物。

【0786】

431．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0787】

432．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0788】

433．組成物が、L - ロイシン、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、5、または 431 に記載の組成物。

【0789】

434．組成物が、L - ロイシン、L - アルギニン、カルバモイル - P、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1、4 または 430 に記載の組成物。

【0790】

435．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1、2、428、または 445 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0791】

436．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびセリンを含む、実施形態 1、3、4、429、または 446 に記載の組成物。

【0792】

437．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1、4、430、または 447 に記載の組成物。

【0793】

438．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、およびシスタチオンを含む、実施形態 1、5、431、または 448 に記載の組成物。

【0794】

439．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびグルタチオンを含む、実施形態 1、5、432、または 449 に記載の組成物。

【0795】

440．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミン、およびホ

10

20

30

40

50

モシステインを含む、実施形態 1、2、428、または 450 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0796】

441．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、グルタメート、およびメチオニンを含む、実施形態 1、3、4、429、または 451 に記載の組成物。

【0797】

442．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、カルバモイル - P、および D - システインを含む、実施形態 1、4、430、または 452 に記載の組成物。

【0798】

443．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、D - グルタミン、および L - システインを含む、実施形態 1、5、431、または 453 に記載の組成物。 10

【0799】

444．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、N - アセチル - グルタミン、およびシスチンを含む、実施形態 1、5、432、または 454 に記載の組成物。

【0800】

445．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および NAC を含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0801】

446．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびセリンを含む、実施形態 1 または 3 に記載の組成物。 20

【0802】

447．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびアセチルセリンを含む、実施形態 1 または 3 に記載の組成物。

【0803】

448．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスタチオニンを含む、実施形態 1 または 3 に記載の組成物。

【0804】

449．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびグルタチオンを含む、実施形態 1 または 4 に記載の組成物。

【0805】

450．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびホモシステインを含む、実施形態 1 または 4 に記載の組成物。 30

【0806】

451．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびメチオニンを含む、実施形態 1 または 4 に記載の組成物。

【0807】

452．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および D - システインを含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0808】

453．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、および L - システインを含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。 40

【0809】

454．組成物が、L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、Q - アミノ酸実体、およびシスチンを含む、実施形態 1 または 5 に記載の組成物。

【0810】

455．組成物が、L - アミノ酸、オルニチン、Q - アミノ酸実体、および酸化防止剤または ROS スカベンジャー、例えば、NAC 実体を含む、実施形態 1 または 2 に記載の組成物。

【0811】

456．組成物が、L - ロイシン、オルニチン、L - グルタミン、および NAC を含む 50

、実施形態 1 または 4 5 5 に記載の組成物。

【0812】

4 5 7 . 組成物が、HMB、オルニチン、L - グルタミン、および NAC を含む、実施形態 1 または 4 5 5 に記載の組成物。

【0813】

4 5 8 . 組成物が、L - ロイシンまたはロイシン代謝産物（例えば、HMB）、L - アルギニンまたは L - アルギニン代謝産物（例えば、クレアチン）、L - グルタミン、および NAC または NAC 代謝産物、例えば、グルタチオンを含む、上記の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0814】

4 5 9 . 組成物が、L - ロイシンまたはロイシン代謝産物（例えば、HMB）、L - アルギニンまたは L - アルギニン代謝産物（例えば、クレアチン）、L - グルタミン、および NAC または NAC 代謝産物、例えば、グルタチオンを含む、上記の実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0815】

4 6 0 . イソロイシン（I） - アミノ酸実体をさらに含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0816】

4 6 1 . I - アミノ酸実体が、アミノ酸である、実施形態 4 6 0 に記載の組成物。

【0817】

4 6 2 . アミノ酸実体が、L - イソロイシンである、実施形態 4 6 0 または 4 6 1 に記載の組成物。

【0818】

4 6 3 . I - アミノ酸実体が、アミノ酸前駆体である、実施形態 4 6 0 に記載の組成物。

【0819】

4 6 4 . I - アミノ酸実体が、2 - オキソ - 3 - メチル - 吉草酸である、実施形態 4 6 0 または 4 6 3 に記載の組成物。

【0820】

4 6 5 . I - アミノ酸実体が、トレオニンである、実施形態 4 6 0 または 4 6 3 に記載の組成物。

【0821】

4 6 6 . I - アミノ酸実体が、アミノ酸代謝産物である、実施形態 4 6 0 に記載の組成物。

【0822】

4 6 7 . I - アミノ酸実体が、2 - オキソ - 3 - メチル - 吉草酸である、実施形態 4 6 0 または 4 6 6 に記載の組成物。

【0823】

4 6 8 . I - アミノ酸実体が、メチルブチリル - CoA である、実施形態 4 6 0 または 4 6 6 に記載の組成物。

【0824】

4 6 9 . I - アミノ酸実体が、アミノ酸誘導体である、実施形態 4 6 0 に記載の組成物。

【0825】

4 7 0 . I - アミノ酸実体が、D - イソロイシンである、実施形態 4 6 0 または 4 6 9 に記載の組成物。

【0826】

4 7 1 . I - アミノ酸実体が、N - アセチル - イソロイシンである、実施形態 4 6 0 または 4 6 9 に記載の組成物。

【0827】

10

20

30

40

50

472. バリン(V) - アミノ酸実体をさらに含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0828】

473. V - アミノ酸実体が、アミノ酸である、実施形態472に記載の組成物。

【0829】

474. V - アミノ酸実体が、L - バリンである、実施形態472または473に記載の組成物。

【0830】

475. V - アミノ酸実体が、アミノ酸前駆体である、実施形態472に記載の組成物。

10

【0831】

476. V - アミノ酸実体が、2 - オキソ - 吉草酸である、実施形態472または475に記載の組成物。

【0832】

477. V - アミノ酸実体が、アミノ酸代謝産物である、実施形態472に記載の組成物。

【0833】

478. V - アミノ酸実体が、イソブチリル - CoAである、実施形態472または477に記載の組成物。

【0834】

20

479. V - アミノ酸実体が、3 - HIB - CoAである、実施形態472または477に記載の組成物。

【0835】

480. V - アミノ酸実体が、3 - HIBである、実施形態472または477に記載の組成物。

【0836】

481. V - アミノ酸実体が、アミノ酸誘導体である、実施形態472に記載の組成物。

【0837】

482. V - アミノ酸実体が、D - バリンである、実施形態472または481に記載の組成物。

30

【0838】

483. V - アミノ酸実体が、N - アセチル - バリンである、実施形態472または481に記載の組成物。

【0839】

484. 組成物が、さらに1つまたは複数の必須アミノ酸を含む、先行する実施形態のいずれか1つに記載の組成物。

【0840】

485. EAA - 実体が、H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、およびT - アミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される、実施形態484に記載の組成物。

40

【0841】

486. H - アミノ酸実体が存在し、例えば、H - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも0.5wt. %、少なくとも0.6wt. %、少なくとも0.7wt. %、少なくとも0.8wt. %、少なくとも0.9wt. %、少なくとも1.0wt. %、少なくとも1.1wt. %、少なくとも1.2wt. %、少なくとも1.3wt. %または少なくとも1.4wt. %の量で存在する、実施形態485に記載の組成物。

【0842】

487. H - アミノ酸実体が、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される、実施形態486に記載の組成物。

50

## 【0843】

488. H - アミノ酸実体が、L - ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナール、リボース - 5 - リン酸、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸塩、D - ヒスチジン、および N - アセチル - ヒスチジンからなる群から選択される、実施形態 486 または 487 に記載の組成物。

## 【0844】

489. K - アミノ酸実体が存在し、例えば、K - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも 2 wt. %、少なくとも 3 wt. %、少なくとも 4 wt. %、少なくとも 5 wt. %、または少なくとも 6 wt. % の量で存在する、実施形態 485 ~ 488 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

## 【0845】

490. K - アミノ酸実体が、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される、実施形態 489 に記載の組成物。

## 【0846】

491. K - アミノ酸実体が、L - リシン、ジアミノピメリン酸塩、アスパラギン酸塩、トリメチルリシン、カルニチン、サッカロピン、D - リシン、および N - アセチル - リシンからなる群から選択される、実施形態 488 または 489 に記載の組成物。

## 【0847】

492. F - アミノ酸実体が存在し、例えば、F - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも 0.5 wt. %、少なくとも 0.6 wt. %、少なくとも 0.7 wt. %、少なくとも 0.8 wt. %、少なくとも 0.9 wt. %、少なくとも 1.0 wt. %、少なくとも 1.1 wt. %、少なくとも 1.2 wt. %、少なくとも 1.3 wt. % または少なくとも 1.4 wt. % の量で存在する、実施形態 485 ~ 491 のいずれか 1 つに記載の組成物。

20

## 【0848】

493. F - アミノ酸実体が、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される、実施形態 492 に記載の組成物。

## 【0849】

494. F - アミノ酸実体が、L - フェニルアラニン、フェニルビルビン酸塩、チロシン、D - フェニルアラニン、および N - アセチル - フェニルアラニンからなる群から選択される、実施形態 492 または 493 に記載の組成物。

30

## 【0850】

495. T - アミノ酸実体が存在し、例えば、T - アミノ酸実体は、組成物の少なくとも 0.5 wt. %、少なくとも 1 wt. %、少なくとも 1.5 wt. %、少なくとも 2 wt. %、少なくとも 2.5 %、または少なくとも 3 wt. % の量で存在する、実施形態 485 ~ 494 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【0851】

496. T - アミノ酸実体が、前駆体、代謝産物、および誘導体からなる群から選択される、実施形態 495 に記載の組成物。

## 【0852】

497. T - アミノ酸実体が、L -トレオニン、ホモセリン、O - ホスホホモセリン、オキソ酪酸塩、D -トレオニン、および N - アセチル -トレオニンからなる群から選択される、実施形態 495 または 496 に記載の組成物。

40

## 【0853】

498. H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体が、組成物中に存在する、実施形態 485 ~ 497 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【0854】

499. 組成物が、さらに、EAA 実体を含む、実施形態 1 ~ 483 のいずれか 1 つに記載の組成物。

50

## 【0855】

500．EAA実体が、H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、T-アミノ酸実体およびEAAのタンパク質源の1つ、2つ、3つ、または4つから選択される、実施形態499に記載の組成物。

## 【0856】

501．EAA実体が、EAA実体は、H-アミノ酸実体、K-アミノ酸実体、F-アミノ酸実体、およびT-アミノ酸実体を含む、実施形態499または500に記載の組成物。

## 【0857】

502．組成物が、EAA実体の代わりに、EAAのタンパク質源をさらに含む、実施形態1～483のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0858】

503．組成物が、EAAのタンパク質源を含まない、実施形態1～483のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0859】

504．以下：

a) L-ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩、またはL-ロイシンもしくはその塩とHMBおよび/もしくはその塩の組合せから選択されるL-アミノ酸実体；

b) L-アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩、またはL-アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩の2つもしくは3つの組合せから選択されるR-アミノ酸実体；および

c) L-グルタミンまたはその塩；

d) N-アセチルシステイン (NAC) またはその塩；ならびに

e) L-ヒスチジンもしくはその塩、L-リシンもしくはその塩、L-フェニルアラニンもしくはその塩、またはL-トレオニンもしくはその塩から選択されるEAA、またはEAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せを含む組成物。

## 【0860】

505．L-ロイシンが、L-ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態1～73または504のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0861】

506．L-アルギニンが、L-アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態1～73、504、または505のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0862】

507．L-グルタミンが、L-グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態1～13、25、29、40、54、58、62、64、68、86、102、116、120、124、126、130、147、163、177、181、185、187、191、208、224、238、242、または504～506のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0863】

508．NACが、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態504～507のいずれか1つに記載の組成物。

## 【0864】

509．L-ヒスチジンが、L-ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、また

10

20

30

40

50

は L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0865】

510. L - リシンが、L - リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0866】

511. L - フェニルアラニンが、L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

【0867】

512. L - トレオニンが、L - トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L - トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0868】

513. (a) ~ (d) のアミノ酸実体の少なくとも 3 つまたは 4 つが、長さ 20 アミノ酸残基を超えるペプチドとして提供されない、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0869】

514. メチオニン (M)、トリプトファン (W)、バリン (V)、またはシステイン (C) のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つが存在しないか、または存在する場合、組成物の 10 重量 (wt. ) % 未満で存在する、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

20

【0870】

515. (a) ~ (e) の総重量 % が、組成物中のいずれかの他のアミノ酸実体の総重量 % を超える、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0871】

516. (a) ~ (e) のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、または 5 つが、例えば、組成物の少なくとも 10 重量 % の量で、ジペプチドまたはトリペプチドとして提供される、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【0872】

517. ジペプチドが、(a) ~ (e) のいずれかのホモジペプチドまたはヘテロジペプチドであり、例えば、(a) ~ (e) のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つが、ホモジペプチドまたはヘテロジペプチドである、実施形態 516 に記載の組成物。

【0873】

518. トリペプチドが、(a) ~ (e) のいずれかのホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドであり、例えば、(a) ~ (e) のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、または 4 つが、ホモトリペプチドまたはヘテロトリペプチドである、実施形態 516 に記載の組成物。

【0874】

519. (a) が、L - アミノ酸実体ジペプチドまたはその塩 (例えば、L - ロイシンジペプチドまたはその塩) である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

40

【0875】

520. (a) が、ホモジペプチドまたはヘテロジペプチド、例えば、Ala - Leu である、実施形態 519 に記載の組成物。

【0876】

521. (b) が、L - アルギニンジペプチドまたはその塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0877】

522. (b) が、ホモジペプチドまたはヘテロジペプチド、例えば、Ala - Arg である、実施形態 521 に記載の組成物。

50

## 【 0 8 7 8 】

5 2 3 . ( c ) が、L - グルタミンジペプチドまたはその塩である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【 0 8 7 9 】

5 2 4 . ( c ) が、ホモジペプチド、例えば、G l n - G l n であるか、または ( c ) が、ヘテロジペプチド、例えば、A l a - G l n である、実施形態 5 2 3 に記載の組成物。

## 【 0 8 8 0 】

5 2 5 . 以下：

f ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - グルタミンまたはその塩の w t . % よりも高く； 10

g ) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % よりも高く；

h ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、L - アミノ酸実体の w t . % よりも高く；

i ) 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；

j ) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；

k ) 組成物中の L - アミノ酸実体の w t . % は、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % よりも高く；または 20

l ) ( f ) ~ ( k ) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【 0 8 8 1 】

5 2 6 . 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % が、L - グルタミンまたはその塩の w t . % より少なくとも 2 % 高く、例えば、L - グルタミンまたはその塩の w t . % は、R - アミノ酸実体の w t . % より少なくとも 3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 %、または 1 0 % 高い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【 0 8 8 2 】

5 2 7 . 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の重量 % が、L - アミノ酸実体の重量 % より少なくとも 1 0 % 多く、例えば、組成物中の L - グルタミンまたはその塩の重量 % が、L - アミノ酸実体の重量 % より少なくとも 1 2 %、1 5 %、2 0 %、2 2 %、または 2 5 % 多い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。 30

## 【 0 8 8 3 】

5 2 8 . 組成物中の R - アミノ酸実体の重量 % が、L - アミノ酸実体の重量 % より少なくとも 1 0 % 多く、例えば、組成物中の R - アミノ酸実体の重量 % が、L - アミノ酸実体の重量 % より少なくとも 1 5 %、2 0 %、2 5 %、または 3 0 % 多い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【 0 8 8 4 】

5 2 9 . 組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % が、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 2 5 % 高く、例えば、組成物中の R - アミノ酸実体の w t . % は、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 2 0 %、3 0 %、4 0 %、または 5 0 % 高い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。 40

## 【 0 8 8 5 】

5 3 0 . 組成物中の L - グルタミンもしくはその塩の w t . % が、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 2 5 % 高く、例えば、組成物中の L - グルタミンもしくはその塩の w t . % は、E A A または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % より少なくとも 2 0 %、3 0 %、4 0 %、または 5 0 % 以上高い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。 50



## 【0886】

531. 組成物中の L - アミノ酸実体の wt. % が、EAA または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % より少なくとも 10 % 高く、例えば、組成物中の L - グルタミンもしくはその塩の wt. % は、EAA または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの wt. % より少なくとも 12 %、15 %、20 %、22 %、または 25 % 高い、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【0887】

532. 以下：

m) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

n) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 2 : 3 であり；

o) L - グルタミンまたはその塩と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 2、または少なくとも 3 : 4 で、かつ 11 : 12 以下であり、例えば、グルタミンまたはその塩と R - アミノ酸実体の比は、約 8 : 9 であり；

p) EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

q) EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 2 : 5 で、かつ 3 : 4 以下であり、例えば、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - グルタミンまたはその塩の比は、約 1 : 2 であり；

r) EAA と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 2 : 3 以下であり、例えば、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと R - アミノ酸実体の比は、約 4 : 9 であり；あるいは

s) (m) ~ (r) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、もしくは 6 つの組合せである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【0888】

533. イソロイシン (I) - アミノ酸実体およびバリン (V) - アミノ酸実体の一方または両方をさらに含み、例えば、I - アミノ酸実体および V - アミノ酸実体の両方が存在する、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【0889】

534.

t) 組成物中の L - アミノ酸実体の重量 % が、I - アミノ酸実体および V - アミノ酸実体を組み合わせた重量 % 以上であり；

u) 組成物中の L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体を組み合わせた重量 % が、L - グルタミンまたはその塩の重量 % 以上であり；

v) 組成物中の L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体を組み合わせた重量 % が、R - アミノ酸実体の重量 % 未満であり；

w) 組成物中の R - アミノ酸実体および L - グルタミンまたはその塩の重量 % が、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体を組み合わせた重量 % より多く；

x) 組成物中、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの wt. % は、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより大きく；

y) 組成物中、I - アミノ酸実体と L - アミノ酸実体または V - アミノ酸実体との組合せの wt. % は、EAA、または EAA の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより大きく

;

a a) 組成物中、V - アミノ酸実体の w t . % は、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せより大きく；あるいは

y) ( t ) ~ ( x ) の 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、もしくは 8 つの組合せである、実施形態 5 3 3 に記載の組成物。

## 【 0 8 9 0 】

5 3 5 .

z) R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の重量 % が、組成物の少なくとも 3 0 %、または組成物の少なくとも 4 0 % であるが、組成物の 7 0 % 以下であり；

a a) N A C またはその塩の重量 % が、組成物の少なくとも 1 %、または少なくとも 2 % であるが、1 0 % 以下であり；

b b) L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体を組み合わせた重量 % が、組成物の少なくとも 2 0 %、または少なくとも 2 5 % であるが、6 0 % 以下であり；

c c) R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の重量 % が、組成物の少なくとも 4 0 %、または少なくとも 5 0 % であるが、8 0 % 以下であり；

d d) 組成物中、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % は、少なくとも 5 %、または少なくとも 1 0 % であるが、2 5 % 以下であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの w t . % は、約 1 2 % または約 1 4 % であり；あるいは

e e) ( z ) ~ ( d d ) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せである、実施形態 5 3 3 または 5 3 4 に記載の組成物。

## 【 0 8 9 1 】

5 3 6 . 以下：

f f) L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

g g) L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 5 : 2 以下または 3 : 1 以下であり、例えば、L : V の比は、約 2 : 1 であり；

h h) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 3 : 4 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

i i) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、1 : 4 超、3 : 8 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 4 であり；

j j) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸の比は、1 : 4 超、3 : 8 超、かつ 3 : 4 未満、または 5 : 6 未満であり、例えば、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと L - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；あるいは

k k) ( f f ) ~ ( j j ) の 2 つ、3 つ、4 つ、もしくは 5 つの組合せである、実施形態 5 3 3 ~ 5 3 5 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【 0 8 9 2 】

5 3 7 . 以下：

l l) I - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 5 : 1、または少なくとも 7 5 : 1 で、かつ 1 : 5 以下または 2 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 1 であり；

m m) I - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 6、または少なくとも 7 5 : 3 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 . 5 : 3 以下であり、例えば、L - アミノ酸

10

20

30

40

50

実体と I - アミノ酸実体の比は、約 1 : 3 であり；

n n) I - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 8 であり；

o o) I - アミノ酸と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、I - アミノ酸実体と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

p p) ( l l ) ~ ( o o ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、実施形態 5 3 3 ~ 5 3 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

# 【 0 8 9 3 】

5 3 8 . 以下：

q q) L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、少なくとも 3 : 2、または少なくとも 7 : 4 で、かつ 3 : 1 以下または 4 : 1 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と V - アミノ酸実体の比は、約 2 : 1 であり；

r r) L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 超、3 : 6 超で、かつ 3 : 4 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、約 2 : 3 であり；

s s) L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、1 : 4 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 4 であり；

20

t t) I - アミノ酸実体と、E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、1 : 3 超、1 : 2 超で、かつ 5 : 6 未満、または 6 : 7 未満であり、例えば、I - アミノ酸実体と E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せの比は、約 3 : 4 であり；あるいは

u u) ( q q ) ~ ( t t ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、実施形態 5 3 3 ~ 5 3 7 のいずれか 1 つに記載の組成物。

# 【 0 8 9 4 】

5 3 9 . 以下：

v v) V - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、少なくとも 1 : 8、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 3 : 4 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、L - アミノ酸実体と L - グルタミンまたはその塩の比は、約 3 : 8 であり；

30

w w) V - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、少なくとも 1 : 9、または少なくとも 2 : 9 で、かつ 2 : 3 以下、または 1 : 2 以下であり、例えば、V - アミノ酸実体と R - アミノ酸実体の比は、1 : 3 であり；

x x) L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せと、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の比は、少なくとも 1 : 4、または少なくとも 1 : 3 で、かつ 7 : 9 以下、または 8 : 9 以下であり、例えば、この比は、約 6 : 9 であり；

y y) E A A、または E A A の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せと、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、および V - アミノ酸実体の組合せの比は、少なくとも 1 : 5、または少なくとも 1 : 4 で、かつ 2 : 3 以下、または 3 : 4 以下であり、例えば、この比は、約 1 : 3 であり；あるいは

40

z z) ( v v ) ~ ( y y ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せである、実施形態 5 3 3 ~ 5 3 8 のいずれか 1 つに記載の組成物。

# 【 0 8 9 5 】

5 4 0 .

a a a) 組成物中の L - アミノ酸実体の重量 % が、N A C またはその塩の重量 % より多く；

b b b) 組成物中の R - アミノ酸実体の重量 % が、N A C またはその塩の重量 % より多く；

50

c c c) 組成物中の L - グルタミンまたはその塩の重量 % が、N A C またはその塩の重量 % より多く ; または

d d d) ( a a a ) ~ ( c c c ) のうちの 2 つまたは 3 つの組合せである、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 8 9 6 】

5 4 1 . ( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは遊離アミノ酸であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つが遊離アミノ酸である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 8 9 7 】

5 4 2 . 組成物の総 w t . % の少なくとも 5 0 w t . % が、遊離形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、実施形態 5 4 1 に記載の組成物。

【 0 8 9 8 】

5 4 3 . ( a ) ~ ( d ) の少なくとも 1 つは塩形態であり、例えば、( a ) ~ ( d ) の 2 つ、3 つ、もしくは 4 つが塩形態である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 8 9 9 】

5 4 4 . 組成物の総 w t . % の少なくとも 1 0 w t . % が、塩形態の 1 つまたは複数のアミノ酸実体である、実施形態 5 4 1 に記載の組成物。

【 0 9 0 0 】

5 4 5 . 組成物が、以下 :

- a ) m T O R C 1 の活性化 ;
- b ) タンパク質合成の活性化、および / またはタンパク質異化の阻害 ;
- c ) インスリン感受性または耐糖能の改善、例えば、増大 ;
- d ) 炎症の軽減 ; または
- e ) 筋形成の増大または改善

の 1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは全部が可能である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 0 1 】

5 4 6 . L - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、および N A C またはその塩の w t . 比が、約 1 ~ 3 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 であり、例えば、L - アミノ酸実体、I - アミノ酸実体、V - アミノ酸実体、R - アミノ酸実体、L - グルタミンまたはその塩、N A C またはその塩、L - ヒスチジンまたはその塩、L - リシンまたはその塩、L - フェニルアラニンまたはその塩、および L - トレオニンまたはその塩の w t . 比は、約 1 ~ 3 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 0 . 5 ~ 1 . 5 : 2 ~ 4 : 2 ~ 4 : 0 . 1 ~ 1 . 5 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 1 . 0 : 0 . 1 ~ 0 . 5 : 0 . 2 ~ 0 . 7 である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 0 2 】

5 4 7 . 組成物が、約 0 . 5 g ~ 約 1 5 g の L - アミノ酸実体、約 0 . 2 5 g ~ 約 1 0 g の I - アミノ酸実体、約 0 . 2 5 g ~ 約 1 0 g の V - アミノ酸実体、約 0 . 5 g ~ 約 2 5 g の R - アミノ酸実体、約 0 . 5 g ~ 約 2 0 g の L - グルタミンまたはその塩、約 0 . 1 g ~ 約 5 g の N A C またはその塩、約 0 . 0 5 g ~ 約 3 g の L - ヒスチジンまたはその塩、約 0 . 0 5 ~ 約 6 g の L - リシンまたはその塩、約 0 . 0 4 ~ 約 2 g の L - フェニルアラニンまたはその塩、および約 0 . 0 8 ~ 約 4 g の L - トレオニンまたはその塩 ; 例えば、約 1 g の L - アミノ酸実体、約 0 . 5 g の I - アミノ酸実体、約 0 . 5 g の V - アミノ酸実体、約 1 . 5 g もしくは 1 . 8 1 の R - アミノ酸実体、約 1 . 3 3 g の L - グルタミンまたはその塩、約 0 . 1 5 g もしくは約 0 . 3 g の N A C またはその塩、約 0 . 0 8 g の L - ヒスチジンまたはその塩、約 0 . 3 5 g の L - リシンまたはその塩、約 0 . 0 8 g の L - フェニルアラニンまたはその塩、ならびに約 0 . 1 7 g の L - トレオニンまたはその塩を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 0 3 】

10

20

30

40

50

548. 筋肉機能を改善する方法であって、この方法が、先行する実施形態のいずれか1つに記載の組成物を投与するステップを含む方法。

【0904】

549. L - ロイシンが、L - ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548に記載の方法。

【0905】

550. L - アルギニンが、L - アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548または549に記載の方法。

【0906】

551. L - グルタミンが、L - グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 550のいずれか1つに記載の方法。

【0907】

552. NACが、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 551のいずれか1つに記載の方法。

【0908】

553. L - ヒスチジンが、L - ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 552のいずれか1つに記載の方法。

【0909】

554. L - リシンが、L - リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 553のいずれか1つに記載の方法。

【0910】

555. L - フェニルアラニンが、L - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 554のいずれか1つに記載の方法。

【0911】

556. L - トレオニンが、L - トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL - トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態548 ~ 555のいずれか1つに記載の方法。

【0912】

557. 固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、アナブレロシス、またはエネルギー欠損から選択される1つもしくは複数の症状を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、以下：

a) L - ロイシンもしくはその塩、または - ヒドロキシ - - メチル酪酸 (HMB) もしくはその塩から選択されるL - アミノ酸実体；

b) L - アルギニンもしくはその塩、オルニチンもしくはその塩、またはクレアチンもしくはその塩から選択されるR - アミノ酸実体；および

c) L - グルタミンまたはその塩；

d) N - アセチルシステイン (NAC) またはその塩；ならびに

e) L - ヒスチジンもしくはその塩、L - リシンもしくはその塩、L - フェニルアラニンもしくはその塩、またはL - トレオニンもしくはその塩から選択されるEAA、またはEAAの2つ、3つ、もしくは4つの組合せ

を含む組成物を有効量で投与するステップを含む方法。

【0913】

10

20

30

40

50

558. L-ロイシンが、L-ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557に記載の方法。

【0914】

559. L-アルギニンが、L-アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557または558に記載の方法。

【0915】

560. L-グルタミンが、L-グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～559のいずれか1つに記載の方法。

【0916】

561. NACが、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～560のいずれか1つに記載の方法。

【0917】

562. L-ヒスチジンが、L-ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～561のいずれか1つに記載の方法。

【0918】

563. L-リシンが、L-リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～562のいずれか1つに記載の方法。

【0919】

564. L-フェニルアラニンが、L-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～563のいずれか1つに記載の方法。

【0920】

565. L-トレオニンが、L-トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態557～564のいずれか1つに記載の方法。

【0921】

566. 筋形成を改善または増大する方法であって、この方法が、それを必要とする被験者に、先行する実施形態のいずれか1つに記載の組成物を有効量で投与するステップを含む方法。

【0922】

567. L-ロイシンが、L-ロイシン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-ロイシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態566に記載の方法。

【0923】

568. L-アルギニンが、L-アルギニン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-アルギニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態566または567に記載の方法。

【0924】

569. L-グルタミンが、L-グルタミン、もしくはその塩を含むジペプチド、またはL-グルタミン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態566～568のいずれか1つに記載の方法。

【0925】

570. NACが、NAC、もしくはその塩を含むジペプチド、またはNAC、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態566～569のいずれか

10

20

30

40

50

1 つに記載の方法。

【0926】

571. L-ヒスチジンが、L-ヒスチジン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L-ヒスチジン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態 566 ~ 570 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0927】

572. L-リシンが、L-リシン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L-リシン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態 566 ~ 571 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0928】

573. L-フェニルアラニンが、L-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L-フェニルアラニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態 566 ~ 572 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0929】

574. L-トレオニンが、L-トレオニン、もしくはその塩を含むジペプチド、または L-トレオニン、もしくはその塩を含むトリペプチドの一部として提供される、実施形態 566 ~ 573 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0930】

575. 被験者が、希少な筋肉疾患、筋肉萎縮、サルコペニア、筋肉低下、筋肉減退、悪液質、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、ミオペニア、筋力低下、知覚される筋力低下、ICU 誘発性筋力低下、熱傷関連ミオパチー、神経筋障害、人工呼吸器誘発性横隔膜ジストロフィー、人工呼吸器誘発性横隔膜障害、低ナトリウム血症、低カリウム血症、カルシウム欠乏症、高カルシウム血症、筋肉萎縮性側索硬化症、および骨脆弱性疾患からなる群から選択される疾患または障害を有する、実施形態 566 ~ 574 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0931】

576. 被験者が、加齢、損傷、筋肉萎縮、感染症、疾患、発作、または骨折もしくはその他の外傷による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている、実施形態 566 ~ 575 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0932】

577. 被験者が、組成物の投与前に、回旋筋腱板手術、膝手術、股関節手術、関節置換術、損傷修復術を受けたことがあるか、またはギプス包帯を装着したことがある、実施形態 566 ~ 576 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0933】

578. 遊離アミノ酸を含む組成物であって、アミノ酸が、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシステイン；ロイシン、イソロイシン、およびバリンの 1 つ、2 つ、または全部から選択される分岐鎖アミノ酸；ならびにヒスチジン、リシン、フェニルアラニンおよびトレオニンの 1 つ、2 つ、3 つ、または全部から選択される必須アミノ酸を含む組成物。

【0934】

579. 分岐鎖アミノ酸が、ロイシン、イソロイシン、およびバリンである、実施形態 578 に記載の組成物。

【0935】

580. 必須アミノ酸が、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンである、実施形態 578 に記載の組成物。

【0936】

581. 組成物が、約 4 : 7 ~ 約 1 : 2 の分岐鎖アミノ酸：総アミノ酸の比を含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0937】

582. ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N-アセチルシ

10

20

30

40

50

ステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンの重量 (w t . ) 比が、約 2 . 0 : 1 . 0 : 1 . 0 : 3 . 0 : 2 . 6 6 : 0 . 3 : 0 . 1 6 : 0 . 7 : 0 . 1 6 : 0 . 3 4 である、実施形態 5 7 8 ~ 5 8 1 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 3 8 】

5 8 3 . 存在するアミノ酸の総 w t . が、約 4 g ~ 約 8 0 g である、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 3 9 】

5 8 4 . 存在するアミノ酸の総 w t . が、約 6 g 、約 1 8 g 、約 2 4 g 、または約 7 2 g である、実施形態 5 8 3 に記載の組成物。

【 0 9 4 0 】

5 8 5 . 組成物が、少なくとも 1 g のロイシン、少なくとも 0 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 0 . 5 g のバリン、少なくとも 1 . 5 g のアルギニン、少なくとも 1 . 3 3 g のグルタミン、少なくとも 0 . 1 5 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 0 8 g のヒスチジン、少なくとも 0 . 3 5 g のリシン、少なくとも 0 . 0 8 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 1 7 g のトレオニンを含む、実施形態 5 7 8 ~ 5 8 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 4 1 】

5 8 6 . 組成物が、少なくとも 3 g のロイシン、少なくとも 1 . 5 g のイソロイシン、少なくとも 1 . 5 g のバリン、少なくとも 4 . 5 g のアルギニン、少なくとも 3 . 9 9 g のグルタミン、少なくとも 0 . 4 5 g の N - アセチルシステイン、少なくとも 0 . 2 4 g のヒスチジン、少なくとも 1 . 0 5 g のリシン、少なくとも 0 . 2 4 g のフェニルアラニン、および少なくとも 0 . 5 1 g のトレオニンを含む、実施形態 5 7 8 ~ 5 8 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 4 2 】

5 8 7 . アミノ酸が、約 1 0 w t % ~ 約 2 0 w t % のロイシン、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % のイソロイシン、約 5 w t % ~ 約 1 5 w t % のバリン、約 2 0 w t % ~ 約 4 0 w t % のアルギニン、約 1 5 w t % ~ 約 3 5 w t % のグルタミン、約 1 w t % ~ 約 1 0 w t % の N - アセチルシステイン、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % のヒスチジン、約 3 w t % ~ 約 8 w t % のリシン、約 0 . 5 w t % ~ 約 5 w t % のフェニルアラニン、および約 1 w t % ~ 約 8 w t % のトレオニンを含む、実施形態 5 7 8 ~ 5 8 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。 5 8 8 . 組成物が、1 種または複数種の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 4 3 】

5 8 9 . アミノ酸が、ロイシン、イソロイシン、バリン、アルギニン、グルタミン、N - アセチルシステイン、ヒスチジン、リシン、フェニルアラニン、およびトレオニンから構成される、実施形態 5 7 8 ~ 5 8 8 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【 0 9 4 4 】

5 9 0 . 固定、栄養失調、空腹、加齢、オートファジー、タンパク質合成の低下、同化抵抗性、神経筋接合部完全性、インスリン抵抗性、ミトコンドリア生合成の低下、およびアナプレロシスからなる群から選択される 1 つまたは複数の症状を治療する方法であって、それを必要とする被験者に、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量で投与するステップを含む方法。

【 0 9 4 5 】

5 9 1 . 被験者が、希少な筋肉疾患を有する、実施形態 5 9 0 に記載の方法。

【 0 9 4 6 】

5 9 2 . 被験者が、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有する、実施形態 5 9 0 または 5 9 1 に記載の方法。

【 0 9 4 7 】

5 9 3 . 筋肉機能を増強する方法であって、それを必要とする被験者に、先行する実施

10

20

30

40

50



形態のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量で投与するステップを含む方法。

【0948】

594．被験者が、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定されている、実施形態 593 に記載の方法。

【0949】

595．被験者が、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、筋ジストロフィー、またはミオペニアを有するか、または有すると特定されている、実施形態 593 または 594 に記載の方法。

【0950】

596．組成物の投与が、被験者の 1 つまたは複数の代謝症状の改善をもたらす、実施形態 590 ~ 595 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0951】

597．1 つまたは複数の代謝症状の改善が、以下：mTORC1 活性化；インスリン感受性の改善；筋タンパク質合成の活性化；活性酸素種（ROS）のスカベンジング；炎症の低減；異化の阻害；アンモニア無毒化；および線維症進行の低減から選択される、実施形態 596 に記載の方法。

【0952】

598．組成物の投与が、被験者の筋肉萎縮を軽減する、実施形態 590 ~ 597 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0953】

599．組成物の投与が、筋肉組織の同化および異化をもたらす、実施形態 590 ~ 598 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0954】

600．被験者が、ヒトである、実施形態 590 ~ 599 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0955】

601．例えば、食品組成物が、医療食、機能性食品、または栄養補助食品から選択される、実施形態 578 ~ 589 のいずれか 1 つに記載の組成物を含む食品組成物。

【0956】

602．例えば、食品組成物が、医療食、機能性食品、または栄養補助食品から選択される、食品組成物として使用するための、実施形態 578 ~ 589 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0957】

603．組成物が、加齢、損傷、萎縮、感染症、または疾患による筋肉機能低下を有するか、または有すると特定された被験者の治療における使用を目的とする、実施形態 602 に記載の使用のための食品組成物。

【0958】

604．被験者が、筋肉低下、筋肉減退、筋肉萎縮、悪液質、サルコペニア、薬剤性ミオパチー、もしくは筋ジストロフィーを有するか、または有すると特定されている、実施形態 603 に記載の使用のための食品組成物。

【0959】

605．実施形態 1 ~ 589 のいずれか 1 つに記載の組成物を含む医薬組成物。

【0960】

606．L - アミノ酸実体が、L - ロイシン、 - ヒドロキシ - - メチル酪酸（HMB）、オキシ - ロイシン、イソバレル - CoA、D - ロイシン、および n - アセチル - ロイシン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 605 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0961】

607．R - アミノ酸実体が、L - アルギニン、オルニチン、アルギニノコハク酸、シトルリン、アスパルテート、グルタメート、アグマチン、クレアチン、D - アルギニン、

10

20

30

40

50

および N - アセチル - アルギニン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 606 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0962】

608 . Q - アミノ酸実体が、L - グルタミン、グルタメート、カルバモイル - P、グルタメート、D - グルタミン、および n - アセチルグルタミン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 607 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0963】

609 . NAC - アミノ酸実体が、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、D - システイン、L - システイン、システアミン、およびシスチン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 608 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0964】

610 . H - アミノ酸実体が、L - ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナル、リボース - 5 - リン酸、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸塩、D - ヒスチジン、および N - アセチル - ヒスチジン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 610 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0965】

611 . K - アミノ酸実体が、L - リシン、ジアミノピメリン酸塩、アスパラギン酸塩、トリメチルリシン、カルニチン、サッカロピン、D - リシン、および N - アセチル - リシン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 610 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0966】

612 . F - アミノ酸実体が、L - フェニルアラニン、フェニルビルビン酸塩、チロシン、D - フェニルアラニン、および N - アセチル - フェニルアラニンからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 611 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0967】

613 . T - アミノ酸実体が、L -トレオニン、ホモセリン、O - ホスホホモセリン、オキソ酪酸塩、D -トレオニン、および N - アセチル -トレオニン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、実施形態 1 ~ 13 または 504 ~ 612 のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0968】

614 . 先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物を含む食品組成物であって、医療食、機能性食品、または栄養補助食品から選択される食品組成物。

【0969】

615 . アミノ酸実体を対象に提供する方法であって、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物を有効量で、対象に投与することを含む方法。

【0970】

617 . 組成物を製造または調製する方法であって、以下：

a) L - アミノ酸実体、

b) R - アミノ酸実体、

c) Q - アミノ酸実体；

d) NAC 実体、例えば、NAC；ならびに

e) H - アミノ酸実体、K - アミノ酸実体、F - アミノ酸実体、および T - アミノ酸実体から選択される EAA 実体、または 2 つ、3 つ、もしくは 4 つの組合せを含み；

ここで、以下：

f) 少なくとも 1 つのアミノ酸実体は、長さが 20 アミノ酸残基を超えるペプチドではなく、ここで：

(i) (a) のアミノ酸実体は、表 2 から選択され；かつ

10

20

30

40

50

( i i ) R - アミノ酸実体および Q - アミノ酸実体の一方または両方が、 L - アミノ酸実体より高い量 ( w t . % ) で存在することを条件とする組成物を形成するステップを含む方法。

【 0 9 7 1 】

6 1 8 . 組成物が、例えば、実施例 1 に記載される通り、 m T O R C 1 基質リン酸化、例えば、 P - r p S 6 リン酸化を測定するアッセイ、例えば、 E L I S A および / または細胞キナーゼアッセイを用いて検出されるとき、例えば、標準対照組成物 ( 例えば、 L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - アルギニン、 L - グルタミン、および N A C を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン ; または N A C ) と比較して、 m T O R C 1 を少なくとも 2 0 % 、 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 もしくは 9 9 % 活性化することができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

10

【 0 9 7 2 】

6 1 9 . 組成物が、例えば、実施例 1 に記載される通り、 m T O R C 1 基質リン酸化、例えば、 P - r p S 6 リン酸化を測定するアッセイ、例えば、 E L I S A および / または細胞キナーゼアッセイを用いて検出されるとき、例えば、標準対照組成物 ( 例えば、 L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - アルギニン、 L - グルタミン、および N A C を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン ; または N A C ) と比較して、 m T O R C 1 基質を少なくとも 2 0 % 、 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 もしくは 9 9 % リン酸化すること ( 例えば、 P - r p S 6 リン酸化 ) ができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

20

【 0 9 7 3 】

6 2 0 . 組成物が、例えば、実施例 2 に記載される通り、筋芽細胞、例えば、 C 2 C 1 2 細胞の計数、例えば、核染色、例えば、ヘキスト ( H o e c h e s t ) 染色により検出したとき、例えば、標準対照組成物 ( 例えば、 L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および N A C を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン、および N A C ; L - グルタミン ; N A C ; または L - ロイシン、 L - アルギニン、 L - グルタミン、 N A C 、 L - ヒスチジン、 L - リシン、 L - フェニルアラニン、および L - トレオニンを含むアミノ酸組成物 ) と比較して、筋形成を少なくとも 2 0 % 、 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 もしくは 9 9 % 増大することができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

30

【 0 9 7 4 】

6 2 1 . 組成物が、例えば、実施例 2 に記載される通り、筋芽細胞、例えば、 C 2 C 1 2 細胞の計数、例えば、核染色、例えば、ヘキスト ( H o e c h e s t ) 染色により検出したとき、例えば、標準対照組成物 ( 例えば、 L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、 L - イソロイシン、 L - バリン、 L - アルギニン、および N A C を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン、および N A C ; L - グルタミン ; N A C ; または L - ロイシン、 L - アルギニン、 L - グルタミン、 N A C 、 L - ヒスチジン、 L - リシン、 L - フェニルアラニン、および L - トレオニンを含むアミノ酸組成物 ) と比較して、筋芽細胞数を少なくとも 2 0 % 、 2 5 % 、 3 0 % 、 3 5 % 、 4 0 % 、 4 5 % 、 5 0 % 、 5 5 % 、 6 0 % 、 6 5 % 、 7 0 % 、 7 5 % 、 8 0 % 、 8 5 % 、 9 0 % 、 9 5 % 、 もしくは 9 9 % 増加することができる、先行する実施形

40

50

態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

【0975】

622. 組成物が、例えば、実施例 3 に記載される通り、例えば、C2C12 細胞中の MyoD および / またはミオゲニン (Myogenin) の増加を検出することにより、例えば、免疫組織化学を用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物 (例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、および NAC を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン、および NAC ; L - グルタミン ; NAC ; または L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、および L - トレオニンを含むアミノ酸組成物) と比較して、筋管成長を少なくとも 20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 増大することができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

10

【0976】

623. 組成物が、例えば、実施例 3 に記載される通り、例えば、C2C12 細胞中の MyoD および / またはミオゲニン (Myogenin) の増加の検出により検出したとき、例えば、免疫組織化学を用いて検出したとき、例えば、標準対照組成物 (例えば、L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、および L - グルタミンを含むアミノ酸組成物 ; L - ロイシン、L - イソロイシン、L - バリン、L - アルギニン、および NAC を含むアミノ酸組成物 ; L - グルタミン、および NAC ; L - グルタミン ; NAC ; または L - ロイシン、L - アルギニン、L - グルタミン、NAC、L - ヒスチジン、L - リシン、L - フェニルアラニン、および L - トレオニンを含むアミノ酸組成物) と比較して、MyoD および / またはミオゲニン (Myogenin) を少なくとも 20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、もしくは 99 % 増加することができる、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物または方法。

20

【0977】

624. 薬剤として使用するための、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

【0978】

625. 本明細書に開示される方法において使用するための、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物。

【0979】

626. 薬剤の製造における、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

【0980】

627. 本明細書に開示される障害または病態のいずれかを治療するための薬剤の製造における、先行する実施形態のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

40

【0981】

上記の実施形態の多くは、従属形式で示されているが、実施形態またはその組合せのいずれも、独立形式であり得ると考えられる。

【実施例】

【0982】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載されるが、その範囲を限定することは決して意図されず、また、限定すると解釈すべきではない。

【0983】

実施例 1. アミノ酸組成物による筋肉細胞中の mTORC1 の活性化

代謝は、mTORC1 シグナル伝達複合体、すなわち、タンパク質合成およびオートフ

50

ァジーなどの細胞プロセスを調節する必須タンパク質キナーゼによって制御される。アミノ酸およびインスリンなどの増殖因子をはじめとするいくつかの異なるシグナルがmTORC1活性を制御することから、筋肉量の維持のためには適切な調節が必要である。mTORC1活性の調節異常は、多くの疾患における筋肉消耗（萎縮）に関連し、逆に、筋肉量の増加（肥大）は、タンパク質合成誘導mTORC1シグナル伝達を必要とする。筋管中でmTORC1シグナル伝達を誘導する様々なアミノ酸の能力は、タンパク質合成の促進に關与するmTORC1の下流の重要な基質である、リン酸化リボソームタンパク質S6（P-rpS6）について - el i s aスクリーンを用いて評価された。

#### 【0984】

この実施例では、アミノ酸を含む組成物と一緒にマウス細胞をインキュベートした後、mTORC1活性化について評価した。マウス細胞のC2C12は、ATCC（CRL-1772, Manassas, VA）から取得した。10%ウシ胎仔血清（Corning）および0.2%Primocin（InvivoGen, San Diego, CA）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco's Modified Eagle Medium）（DMEM, Corning）中に、96-ウェルTC-処理マイクロプレート（Corning, Corning, NY）中ウェル当たり1.0E4細胞で細胞を0日目に接種し、37、5%CO2で48時間インキュベートした。2日目に、培地を、2%ウマ血清（Horse Serum, New Zealand origin, ThermoFisher, Waltham, MA）および0.2%Primocinを補充したDMEM（Corning）に交換した。5日目に、培地を、2%ウマ血清および0.2%Primocinを補充した新鮮なDMEMと取り換えた。

#### 【0985】

7日目に、2%ウマ血清および0.2%Primocinを補充したDMEMを、25mMグルコース、1mMビルビン酸ナトリウムと共に、Human Metabolome Database（HMDB（Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., HMDB: the Human Metabolome Database. Nucleic Acids Res. 2007 Jan; 35 (Database issue): D521-6. 17202168）に公開された値に基づく血液中の0.5x平均生理的濃度に基づいた規定カスタムアミノ酸濃度を含有するアミノ酸フリーDMEM（US Biologicals, Salem, MA）と取り換え、37、5%CO2で2時間インキュベートした。次に、細胞培地を、HMDBに公開された値に基づく血液中の0.5x平均生理的濃度に基づいた規定カスタムアミノ酸濃度、ならびに血漿レベルに対して4つの用量（1x、2x、5xおよび10x；HMDBデータベースの平均アミノ酸濃度により規定される通り）で、表5に列挙する規定アミノ酸組成物の用量曲線を含有するアミノ酸フリーDMEM（US Biologicals, Salem, MA）と取り換えた。N-アセチルシステインを含有する組合せは、0.2mMで添加した。細胞を37、5%CO2で30分間処理した。処理後、細胞を100uLの常温リン酸緩衝食塩水1x、pH7.2（PBS, ThermoFisher）で1x洗浄した。細胞内rpS6リン酸化の検出のために、AlphaScreen SureFire細胞キナーゼアッセイキット（rpS6（rpS235/236）およびAlphaScreenプロテインAキット（PerkinElmer, Waltham, MA）を使用した。

#### 【0986】

10

20

30

40

## 【表 5】

表 5. mTORC1アッセイ対象のアミノ酸組成物

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ
RQNAC
Q
LIVHKFTMW
NAC

10

## 【0987】

20

表 6 は、アミノ酸組成物が、mTORC1 シグナル伝達を活性化する能力を評価する 2 つの独立した実験の結果を示す。データは、非処理細胞と比較し、総タンパク質量に対して正規化した、C2C12 筋管中の細胞内 rpS6 リン酸化の倍率変化として表示する。4 回の技術的反復の平均から算出された 12 回の生物学的反復についての P - rpS6 の平均倍率変化が表示される。統計学的有意性は、非処理に対する各々の組成物用量の一元配置分散分析 (ANOVA) により決定した。組合せ LRQNAC、LIVRQNAC、LIVRQNACHKFT、LIVRHKFTMW は、試験した全ての用量で、mTORC1 の有意な活性化を示した。

## 【0988】

【表 6】

表 6. 表 5に記載の組成物に対するmTORC1活性アッセイ用量応答

LRONac						RONac					
	Avg	SD	n	有意性	Adj pVal		Avg	SD	n	有意性	Adj pVal
非処理	1	0.1898	12	-	-	非処理	1	0.07973	12	-	-
1X	1.262	0.3263	12	ns	0.16	1X	1.046	0.1279	ns	0.8261	0.001
2X	1.358	0.2556	12	*	0.0278	2X	0.8841	0.1355	ns	0.0893	0.0001
5X	1.419	0.3393	12	**	0.0072	5X	0.8741	0.1158	ns	0.0557	0.0004
10X	1.472	0.2873	12	**	0.0021	10X	0.773	0.1373	***	0.0001	0.0001
LIVRONac						LIVRHKFTMW					
	Avg	SD	n	有意性	Adj pVal		Avg	SD	n	有意性	Adj pVal
非処理	1	0.1898	12	-	-	非処理	1	0.06904	12	-	-
1X	1.155	0.1604	12	***	0.0001	1X	1.21	0.1539	12	**	0.0077
2X	1.284	0.2082	12	****	<0.0001	2X	1.293	0.1381	12	***	0.0001
5X	1.264	0.1593	12	****	<0.0001	5X	1.327	0.1486	12	****	<0.0001
10X	1.295	0.2115	12	****	<0.0001	10X	1.398	0.2227	12	****	<0.0001
LIVRONachKET						Nac					
	Avg	SD	n	有意性	Adj pVal		Avg	SD	n	有意性	Adj pVal
非処理	1	0.1898	12	-	-	非処理	0.9801	0.08963	12	-	-
1X	1.418	0.4031	12	**	0.0073	1X	0.9198	0.1187	12	ns	0.7719
2X	1.35	0.3283	12	*	0.0317	2X	0.8626	0.1092	12	ns	0.1961
5X	1.491	0.317	12	**	0.0012	5X	0.8741	0.1672	12	ns	0.279
10X	1.518	0.294	12	***	0.0006	10X	0.9485	0.1574	12	ns	0.9786
LIV						Q					
	Avg	SD	n	有意性	Adj pVal		Avg	SD	n	有意性	Adj pVal
非処理	1	0.07973	12	-	-	非処理	1	0.06904	12	-	-
1X	1.065	0.1027	12	ns	0.5381	1X	1.052	0.07853	12	ns	0.3867
2X	1.06	0.1255	12	ns	0.6145	2X	0.9176	0.07366	12	ns	0.0616
5X	1.092	0.1412	12	ns	0.2154	5X	0.8748	0.07727	12	**	0.0016
10X	1.145	0.1199	12	*	0.0169	10X	0.8139	0.1128	12	****	<0.0001
LIVRO											
	Avg	SD	n	有意性	Adj pVal						
非処理	1	0.07973	12	-	-						
1X	1.04	0.1895	12	ns	0.9603						
2X	1.063	0.1176	12	ns	0.801						
5X	1.156	0.1561	12	ns	0.0777						
10X	1.14	0.1861	12	ns	0.1328						

【0989】

## 実施例 2 . アミノ酸組成物による筋形成の促進

筋形成は、高等真核生物において力変換および荷重負荷を担う最小収縮単位（筋節）を含む骨格筋線維（筋線維）を形成するプロセスである。発生中に、単一有核筋原生細胞は、融合し、分化して、筋肉収縮に必要な細胞骨格複合体の発現を誘導する。筋肉損傷に回答して極めて類似したプロセスが誘導され、その場合、衛星細胞、または骨格筋幹細胞が活性化され、分化して、損傷した筋線維と融合することによって、筋核を付与し、筋肉修復を支持する。C2C12細胞は、マウス筋原生細胞であり、これは、分化すると、融合して、多核筋管（原始筋線維）を形成し、これらは、筋肉特異的遺伝子発現の主要制御因

子、例えば、筋節の重要な構成要素であるミオシン重鎖を発現する。C2C12細胞を筋形成のモデルとして選択し、これらを使用して、特定のアミノ酸組成物が、筋管の形成および筋管特異的マーカー：ミオシン重鎖の発現を促進するか否かを試験した。

#### 【0990】

C2C12マウス筋芽細胞は、ATCC (CRL - 1772) から取得し、10%熱不活性化ウシ胎仔血清 (HI-FBS, Atlanta Biologicals) および0.2% Primocin (InvivoGen) を補充したダルベッコ改変イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (DMEM, Corning) 中に、コラーゲンIでコーティングした96-ウェル光学ポリマーマイクロプレート (ThermoFisher) 中ウェル当たり  $1.0 \times 10^4$  細胞でこれらを0日目に接種し、37、5%CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートした。1日目に、ウェル当たり200  $\mu$ LのAA-フリーおよび無血清DMEM培地 (US Biologicals) で細胞を洗浄した後、6mMグルコース、1mMピルビン酸ナトリウム、および2%透析ウマ血清 (3.5K MWCO) を含む、1xHMDB DMEM (Human Metabolome Database (Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al., HMDB: the Human Metabolome Database. Nucleic Acids Res. 2007 Jan; 35 (Database issue): D521-6.、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる) に公開された値に基づく血液中の平均生理的濃度に基づいた濃度でアミノ酸を含有するAA-フリーDMEM) と取り換えた。HMDB血漿レベルに対して濃度を漸増しながら (1.25x、2.5x、5x、10K)、規定アミノ酸組成物 (表7)、または対照インターベンション10nMラパマイシン、250nMトリン1、および100nMインスリンで、細胞を3回反復して処理し、N-アセチルシステインを含有する組合せは、1mMで添加した。培地を補充しながら37、5%CO<sub>2</sub>で4日間細胞を分化させ、3日目には追加のアミノ酸組成物または対照処理を行った。5日目に、培地を除去し、予め加温した4%パラホルムアルデヒドのPBS溶液中で、室温にて12分間細胞をインキュベートした後、PBSで3x洗浄した。

#### 【0991】

#### 【表7】

表7. 筋合成アッセイ対象のアミノ酸組成物

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ
LIVRNAC
LIVRNACHKFT
Q
LIVRHKFTMW
LIVHKFTMW
LIVRHKFTM
LRQNACHKFT

#### 【0992】

細胞シグナル伝達の一般的免疫蛍光プロトコルに従って、MHC (MF-20, University of Iowa Developmental Hybridoma Studies bank) での免疫染色を実施した。手短には、固定した細胞をプロッ



キングバッファー（５％正常ヤギ血清０．３％トリトンＰＢＳ）中で３０～６０分間インキュベートした後、抗体希釈バッファー（１％ＢＳＡ０．３％トリトンのＰＢＳ溶液）中の一次抗体１：１０００において４℃で一晩インキュベートした。翌日、プレート室温に平衡させ、室温ＰＢＳで５分ずつ３回、次に抗体希釈バッファー中の二次抗体（Ｆａｂ’抗マウスＡｌｅｘａ４８８、１：２０００）で１～２時間かけて洗浄した。細胞を５分ずつ２回洗浄してから、室温にてヘキスト染色（Ｍｏｌ ｐｒｏｂｅｓ １：４０００）中で１０分間インキュベートした後、さらにＰＢＳで５分ずつ２回洗浄した。画像取得および解析のために分子デバイスＨＣＳを使用した。ＧＦＰおよびＵＶチャネル（ＦＩＴＣおよびＤＡＰＩ）の両方で、１０×広視野対物レンズを用いてイメージングを実施し、平均ＦＩＴＣ強度、総合ＦＩＴＣ強度、および核計数を測定するＭｅｔａＥｘｐｒｅｓｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅにおけるカスタムモジュールを用いて、解析を実施した。

10

## 【０９９３】

表８は、非処理に対する倍率変化としての各組成物の用量応答と、対照と比較した各処理群の調節ｐ値を示す。データは、３つの独立した実験の平均値である。組合せ：ＬＲＱＮＡＣ、ＬＩＶＲＱＮＡＣ、ＬＩＶＲＱＮＡＣＨＫＦＴ、およびＬＩＶＲＨＫＦＴＷＭは、２．５×、５×、および１０×で筋管分化（筋形成）に有意な増加を示し、ＬＲＱＮＡＣも、１．２５×で有意な増加を示した。

## 【０９９４】

## 【表 8】

表 8. 表 7に記載のアミノ酸組成物の筋合成用量応答アッセイの結果。非処理筋芽細胞に対して正規化した3回の筋合成実験のまとめを示す

LRQNaC						LIVRNacHKFT					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.122	3	-	-	非処理	1.000	0.140	3	-	-
1.25X	1.264	0.283	3	**	0.0029	1.25X	1.054	0.160	3	ns	0.9457
2.5X	1.449	0.174	3	****	0.0001	2.5X	1.329	0.181	3	***	0.0008
5X	1.472	0.225	3	****	0.0001	5X	1.406	0.278	3	****	0.0001
10X	1.275	0.152	3	**	0.0018	10X	1.260	0.157	3	*	0.0104
LIVRNac						Q					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.122	3	-	-	非処理	1.000	0.146	3	-	-
1.25X	1.136	0.243	3	ns	0.1539	1.25X	1.127	0.066	3	ns	0.1196
2.5X	1.281	0.193	3	****	0.0003	2.5X	1.066	0.130	3	ns	0.6767
5X	1.275	0.095	3	****	0.0004	5X	1.087	0.214	3	ns	0.4175
10X	1.226	0.191	3	**	0.0045	10X	1.041	0.111	3	ns	0.9299
LIVRNacHKFT						LIVRHKFTMW					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.122	3	-	-	非処理	1.000	0.116	3	-	-
1.25X	1.185	0.132	3	**	0.0073	1.25X	0.843	0.136	3	ns	0.1282
2.5X	1.305	0.070	3	****	0.0001	2.5X	1.055	0.241	3	ns	0.906
5X	1.344	0.097	3	****	0.0001	5X	0.991	0.145	3	ns	0.9998
10X	1.187	0.140	3	**	0.0069	10X	1.038	0.193	3	ns	0.9797
LRQNaCHKFT						LIVHKFTMW					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.134	3	-	-	非処理	1.000	0.109	3	-	-
1.25X	1.110	0.219	3	ns	0.6122	1.25X	0.873	0.128	3	ns	0.2377
2.5X	1.578	0.299	3	****	0.0001	2.5X	1.036	0.107	3	ns	0.9777
5X	1.558	0.205	3	****	0.0001	5X	1.006	0.169	3	ns	0.9999
10X	1.478	0.193	3	****	0.0001	10X	1.053	0.231	3	ns	0.8987
LIVRQ						LIVRHKFTM					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.149	3	-	-	非処理	1.000	0.109	3	-	-
1.25X	1.422	0.255	3	****	0.0001	1.25X	1.180	0.166	3	ns	0.0776
2.5X	1.382	0.230	3	****	0.0001	2.5X	1.174	0.274	3	ns	0.0941
5X	1.376	0.178	3	****	0.0001	5X	1.127	0.193	3	ns	0.3202
10X	1.223	0.166	3	*	0.029	10X	1.077	0.145	3	ns	0.7543
LIVRNac						LIV					
	Avg	SD	n	sig	Adi pVal		Avg	SD	n	sig	Adi pVal
非処理	1.000	0.149	3	-	-	非処理	1.000	0.149	3	-	-
1.25X	1.422	0.255	3	ns	0.1409	1.25X	1.259	0.256	3	*	0.0165
2.5X	1.382	0.230	3	****	0.0001	2.5X	1.223	0.165	3	*	0.0485
5X	1.376	0.178	3	****	0.0001	5X	1.252	0.188	3	*	0.0205
10X	1.223	0.166	3	****	0.0001	10X	1.222	0.298	3	ns	0.0503

## 【0995】

## 実施例 3 . アミノ酸組成物による筋管成長の促進

筋管は、MyoDおよびミオゲニン（Myogenin）をはじめとする骨格筋遺伝子発現の主要制御因子を発現する多核伸長細胞である。筋管は、分化筋芽細胞（筋肉前駆細胞）により約1週間かけて形成される。一旦形成されたら、インビトロで筋肉サイズに対する影響を評価するために、筋管のサイズを様々な分子で促進する（例えば、インスリン）か、または阻害する（例えば、ミオスタチン）ことができる。C2C12細胞は、一般に使用されるマウス筋原生細胞であり、これは、分化時に筋管を形成する。C2C12筋管を使用して、特定のアミノ酸組成物が、インビトロで成長を促進することができるかを試験した。

## 【0996】

C2C12マウス筋芽細胞（ATCC CRL-1772）を、10%熱不活性化ウシ胎仔血清（HI-FBS, Atlanta Biologicals）および0.2%Primocin（InvivoGen）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（Dulbecco's Modified Eagle Medium）（DMEM, Corning）中に、コラーゲンIでコーティングした96-ウェル光学ポリマーマイクロプレート（ThermoFisher）中ウェル当たり1.0E4細胞で0日目に接種し、3

7、5%CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートした。1日目に、培地を洗浄し、洗浄培地(2%ウマ血清を補充したDMEM)を細胞に添加し、3日目に新鮮な培地も加えた。6日目に、細胞をアミノ酸フリーDMEMで洗浄した後、0.2%透析FBSおよびHuman Metabolome Database(HMDB)に報告された値に基づき血漿中に存在する0.25x濃度の全アミノ酸を含有する基本増殖用培地で処理した。さらに、血漿レベルに対して4つの用量(1.25x、2.5x、5x、10x)の表9に挙げるアミノ酸組成物、または対照インターベンション:10nMラバマイシン、250nMトリン1、および100nMインスリンで細胞を3回反復して処理し、N-アセチルシステインを含有する組合せは、1mMで添加した。

【0997】

【表9】

10

表9. 筋管成長アッセイ対象のアミノ酸組成物

LRQNAC
LIVRQNAC
LIVRQNACHKFT
LIV
LIVRQ
Q
LIVRHKFTM
LIVHKFTMW
LIVRHKFTMW
LRQNACHKFT
RQNAC
NAC

20

【0998】

8日目に、新鮮な増殖用培地およびAA処理物を再度添加した。10日目に、培地を除去し、予め加温した4%パラホルムアルデヒドのPBS溶液中で細胞を室温にて12分間インキュベートした後、PBS中で3x洗浄した。MHC(MF-20, University of Iowa Developmental Hybridoma Studies bank)による免疫染色を細胞シグナル伝達の一般的免疫蛍光プロトコルに従って実施した。手短には、固定した細胞をブロッキングバッファー(5%正常ヤギ血清0.3%トリトンPBS)中で30~60分間インキュベートした後、抗体希釈バッファー(1%BSA0.3%トリトンのPBS溶液)中一次抗体1:1000で、4にで一晩インキュベートした。翌日、プレートを室温に平衡させ、室温PBSで5分ずつ3回、次に抗体希釈バッファー中の二次抗体(Fab'抗マウスAlexa488、1:2000)で1~2時間かけて洗浄した。細胞を5分ずつ2回洗浄してから、室温にてヘキスト染色(Mol Probes 1:4000)中で10分間インキュベートした後、さらにPBSで5分ずつ2回洗浄した。画像取得および解析のために分子デバイスHCSを使用した。GFPおよびUVチャネル(FITCおよびDAPI)の両方で、10x広視野対物レンズを用いてイメージングを実施し、平均筋管総面積、筋管横幅、核の総計数、融合核の計数、および非融合核の計数を測定するMetaExpress Softwareにおける血管新生モジュールの改変バージョンを用いて、解析を実施した。

【0999】

表10に、筋管によって覆われたウェルの面積について、2.5x処理群の2つの実験全体のデータをまとめる(筋管面積の画像データは、各ウェルの核計数に対して正規化し

30

40

50

、表は、ウェル当たり 6 画像、ならびに実験当たり約 6 ウェル、合計 12 ウェルの平均を表示する)。一貫して、LRQNAC、LIVRQNAC、LIVRQNaCHKFT、LIVHKFTMW、LRQNaCHKFT、および RQNAC は、培養ウェル中で筋管の面積を有意に増加したが、LIV または Q などの他の組成物は、影響がないか、または阻害性であった。

【1000】

## 【表 10】

表 10.表9に記載のアミノ酸組成物の筋管成長用量応答アッセイの結果

LRQNaC						LIVRHKFTM					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	1.000	0.163	12	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	1.342	0.083	5	***	0.0004	1.25X	1.024	0.134	5	ns	0.9871
2.5X	1.314	0.147	5	**	0.001	2.5X	1.003	0.030	6	ns	>0.9999
5X	1.626	0.175	4	****	<0.0001	5X	1.035	0.065	6	ns	0.9342
10X	1.498	0.066	5	****	<0.0001	10X	1.067	0.062	5	ns	0.671
LIVRQNaC						LIVHKFTMW					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	1.000	0.163	12	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	1.324	0.087	6	***	0.0001	1.25X	1.149	0.075	5	ns	0.6107
2.5X	1.444	0.138	6	****	<0.0001	2.5X	0.625	0.492	6	*	0.0162
5X	1.561	0.141	6	****	<0.0001	5X	0.741	0.090	4	ns	0.2217
10X	1.527	0.088	6	****	<0.0001	10X	0.765	0.106	5	ns	0.2326
LIVRQNaCHKET						LIVRHKFTMW					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	1.000	0.163	12	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	1.335	0.273	6	**	0.0024	1.25X	1.102	0.158	6	ns	0.5181
2.5X	1.379	0.201	6	***	0.0007	2.5X	0.997	0.092	6	ns	>0.9999
5X	1.633	0.096	6	****	<0.0001	5X	0.860	0.226	5	ns	0.3045
10X	1.533	0.109	6	****	<0.0001	10X	0.813	0.137	6	ns	0.0811
LRQNaCHKET						Q					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	1.000	0.163	12	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	1.377	0.276	5	**	0.0014	1.25X	1.235	0.176	6	*	0.0375
2.5X	1.471	0.137	6	****	<0.0001	2.5X	1.202	0.254	5	ns	0.1129
5X	1.355	0.152	4	**	0.0054	5X	1.075	0.070	4	ns	0.8644
10X	1.405	0.121	5	***	0.0006	10X	1.077	0.152	6	ns	0.7878
LIVRQ						RQNaC					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	1.000	0.163	12	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	1.210	0.235	4	ns	0.1307	1.25X	1.270	0.128	6	**	0.001
2.5X	1.186	0.069	4	ns	0.2059	2.5X	1.324	0.117	6	***	0.0001
5X	1.127	0.191	4	ns	0.5192	5X	1.293	0.084	6	***	0.0004
10X	1.112	0.169	6	ns	0.5016	10X	1.317	0.107	6	***	0.0001
LIV						NaC					
	Avg	SD	n	sig	Adj pVal		Avg	SD	n	sig	Adj pVal
非処理	0.659	0.145	6	-	-	非処理	1.000	0.163	12	-	-
1.25X	0.963	0.109	6	ns	0.9561	1.25X	1.121	0.085	6	ns	0.223
2.5X	0.882	0.137	6	ns	0.2881	2.5X	1.036	0.074	6	ns	0.9525
5X	0.894	0.099	5	ns	0.4302	5X	1.153	0.158	5	ns	0.1171
10X	0.659	0.145	6	***	0.0001	10X	1.267	0.119	6	**	0.0013

## 【1001】

実施例 1 ~ 3 のまとめ

10

20

30

40

50

全アッセイおよび実験を通して、表 11 にまとめるように、2 x ~ 5 x の用量について、本開示のアミノ酸組成物だけが、非処理対照と比較して活性を有意に誘導することができた。

【1002】

【表 11】

表 11. 2X~5X用量の統計学的に有意なアッセイ結果のまとめ

	筋形成	mTOR	成長
LRQNac	X	X	X
LIVRQNac	x	X	X
LIVRQNacHKFT	X	X	X
LRQNacHKFT	X	NT	X
LIV	X	ns	ns
LIVRQ	X	ns	ns
Q	ns	ns	ns
LIVRHKFTM	ns	NT	ns
LIVHKFTMW	ns	NT	ns
LIVRHKFTMW	ns	X	ns
RQNac	NT	ns	X
Nac	NT	ns	ns
ns-有意ではない			
NT-未試験			

10

20

【1003】

筋肉疾患は、複雑であり、多数のユニークなメカニズムによって駆動される。筋肉減少または損傷からの回復には、多くの生物学的プロセス、細胞プロセス、および分子プロセスの協働が必要となる。本明細書に記載のアミノ酸組成物は、多種多様な筋肉疾患について筋肉成長および機能を促進するように設計される。本出願に開示されるアミノ酸組成物は、mTORC1 依存性細胞同化、筋肉細胞分化、および筋肉成長を促進することができるが、LIV および Q などの組成物は、筋肉の健康を維持するのに必要とされるこれらの重要なプロセスの一部にのみ影響を得た得ることができるが、全てではない。

30

【1004】

実施例 4 . アミノ酸組成物による被験者の固定の治療

本明細書に記載する試験は、片側膝固定を受けている健常な被験者に対するアミノ酸を含む組成物の投与を特徴とする。この試験の目標は、7 日間の片脚固定および固定後 14 日間の回復後の筋肉萎縮に対するアミノ酸組成物の影響を決定することであった。組成物は、1 日 3 回 4 スティックパック（例えば、1 日合計約 68 ~ 72 g、または約 23 ~ 24 g を 1 日 3 回）で投与する場合、1 スティックパック当たり、約 1 g の L - ロイシン、約 0.5 g の L - イソロイシン、約 0.5 g の L - バリン、約 1.5 g の L - アルギニン（または 1.81 g の L - アルギニン HCl）、約 1.33 g の L - グルタミン、約 0.15 g の N - アセチルシステイン、約 0.08 g の L - ヒスチジン、約 0.35 g の L - リシン、約 0.08 g の L - フェニルアラニン、および約 0.17 g の L - トレオニンを含んだ。

40

【1005】

臨床試験では、被験者は、アミノ酸組成物を 28 日にわたって 1 日 3 回服用した。アミノ酸は、8 oz . の水に溶解させる粉末形態で提供した。参加者は、28 日の試験期間中

50

7日(8~15日目)にわたって、片脚固定を受けた。7日にわたる利き足の膝(最大等尺性脚力に基づいて)の片脚固定のために、固定装置を使用し、ニーブレースは、140°の固定屈曲位で装着した(例えば、Bregブレース)。

#### 【1006】

対照被験者は、プラセボを28日にわたって1日3回服用した。プラセボは、投与されるアミノ酸の量と同等量のマルトデキストリン(NFグレード)から構成され、80gの水に溶解させた。参加者は、28日の試験期間中7日(8~15日目)にわたって片脚固定を受けた。

#### 【1007】

本試験の主要評価項目基準は、安全および耐容性であった。加えて、筋肉非活動性萎縮、特に、7日間の片脚固定後の筋肉萎縮に対するアミノ酸製剤の影響を調べた。副次評価項目基準は、膝強度に基づく筋肉機能、筋肉断面積および体積、筋線維質、ならびに除脂肪筋量を含んだ。被験者の除脂肪筋量の変化率(%)は、二重エネルギーX線吸収分析(DEXA)を用いて決定した。BioDexマシン(ニュートン・メートルで計測)を用いて測定される最大トルクの変化率(%)および最大トルクまでの時間(秒で計測)の変化率(%)も評価した。筋線維断面積(CSA)を決定するために、筋肉生検を実施する。筋肉サイズもMRIにより評価する。筋肉の健全性は、電気インピーダンスミオグラフィー(EIM)測定により評価する。評価は、ベースライン(1日目)、固定前(8日目)、固定後(15日目)、および回復(28日目)に実施した。

#### 【1008】

被験者を選択する上での重要な基準は、下記のものを含んだ：1)一般に健康で、非喫煙者；2)インフォームドコンセントを提供する意思があり、それが可能であること；3)20~45歳の男性；ならびに4)25~35kg/m<sup>2</sup>のBMI。除外基準は、下記のものを含んだ：1)喫煙者；2)被験者が、治験責任医の意見で、試験要件を満たす被験者の能力を損ない得る何らかの同時進行の医学的、整形外科的、または精神医学的状态を有すること；3)過去2年にわたって有意な進行のない基底細胞癌、非扁平上皮皮膚癌、前立腺癌、または上皮内癌を除く、過去5年以内の癌の病歴；4)重度の整形外科的、心臓血管、肺、腎臓、肝臓、感染症、免疫障害(継続的な医療を要するもの)、もしくは代謝/内分泌障害(例えば、糖尿病、高コレステロール、空腹時高血糖)または経口タンパク質サプリメント摂取および/もしくは安全性および試験目的の評価を妨げ得る他の疾患；5)悪液質関連の状態(例えば、癌、結核、もしくはヒト免疫不全ウイルス感染および後天性免疫不全症候群)または何らかの遺伝性筋肉疾患もしくは障害；6)試験を妨害し得る現病歴(例えば、長期にわたる重度の下痢、逆流、もしくは嚥下障害)；7)本試験への登録の60日または治験薬の5半減期(どちらか長い方)未満前に治験薬の試験に参加した被験者；8)試験製剤のいずれかの成分に対する過敏性；9)過剰アルコール摂取(>21単位/週)；10)試験製剤中のアミノ酸またはいずれかの成分に対する既知感受性；11)過去の胃腸バイパス手術(例えば、ラップバンド手術)、過敏性腸疾患、または過敏性腸症候群；12)出血性下痢、血小板もしくは血液凝固異常、または抗血小板/抗凝固療法の病歴(予防薬として摂取した1日81mg以下の低用量アスピリンは許容される)；13)凝固障害または深部静脈血栓症の個人もしくは家族病歴；14)スクリーニング前45日以内のコルチコステロイド、テストステロン補充療法(摂取、注射、もしくは経皮)、何らかのアナボリックステロイド、クレアチン、乳清タンパク質サプリメント、カゼイン、または分岐鎖アミノ酸(BCAA)の同時使用；15)MRIスキャンに対する禁忌(例えば、取り外し不可能な強磁性インプラント、ペースメーカー、動脈瘤クリップもしくは他の異物を有する被験者、またはMRIスキャンに対して禁忌を示し得る閉所恐怖症を有する被験者)；16)スクリーニング時に11.5mg/dl未満のヘモグロビン；あるいは17)スクリーニング時に150,000/uL(150×10<sup>9</sup>/L)未満の血小板。

#### 【1009】

この試験からの知見は、片側下肢固定の結果生じる脚の除脂肪量の低下(すなわち、非

10

20

30

40

50

活動性萎縮)が、プラセボを受けた者と比較して、L I V R Q N A C H K F Tアミノ酸組合せを受けた者において軽減されたことを示唆している。片側下肢固定を受けた被験者におけるこれらの結果は、アミノ酸の組合せが、筋力を保存しながら(図3 Aおよび3 B; 表1 6および1 7)、固定された脚の除脂肪量の低下を軽減した(図2 Aおよび2 B; 表1 2および1 3)ことを示唆するものである。プラセボ投与群で固定された脚は、2週間の回復期間中にその除脂肪量を固定後または固定前の状態まで回復しなかった。対照的に、アミノ酸組合せを投与すると、この2週間の回復期間内に、脚の除脂肪量を固定後および固定前の状態に維持および/もしくは改善した(図2 B、回復vs. 固定後、ならびに回復vs. 固定前の列を参照)。プラセボ群の1週間の片側下肢固定後に認められた筋力の低下もアミノ酸組合せによって軽減された(図3 B、固定後vs. 固定前の列を参照)。プラセボまたはL I V R Q N A C H K F Tアミノ酸投与群のいずれにおいても非固定脚は、適切な対照から予想される通り、ニーブレース期間中の対応する固定脚と同じ程度で、その除脂肪量または筋力のいずれも減少していないと思われた。

10

【1 0 1 0】

【表1 2】

表 12. DXAによる固定脚除脂肪量 (kg)

	プラセボ			LIVRQNACHKFT		
	平均	SEM	N	平均	SEM	N
ベースライン (1日目)	10.62	0.59	10	11.27	0.48	10
固定前 (8日目)	10.42	0.56	10	10.97	0.47	10
固定後 (15日目)	10.39	0.51	10	11.5	0.33	9
回復 (28日目)	10.4	0.75	7	11.7	0.41	6

20

【1 0 1 1】

30

【表1 3】

表 13. キーポイントでの固定脚除脂肪量の% 変化

	プラセボ			LIVRQNACHKFT		
	平均	SEM	N	平均	SEM	N
固定後 vs. 固定前	-0.09	1.02	10	1.26	0.62	9
回復 vs. 固定後	-2.79	1.6	7	-0.53	1.02	6
回復 vs. 固定前	-3.92	0.99	7	0.37	0.68	6

40

【1 0 1 2】

プラセボまたはL I V R Q N A C H K F T群のいずれにおいても非固定脚は、適切な対照から予想される通り、ニーブレース期間中の対応する固定脚と同じ程度で、その除脂肪量を減少していないと思われた。さらに、L I V R Q N A C H K F Tアミノ酸投与は、非固定脚と比較して、固定後(すなわち、固定脚)の回復を一層改善すると思われる(表1 4および1 5)：

【1 0 1 3】



## 【表 1 4】

表 14. 非固定脚: プラセボにおける脚除脂肪量の% 変化

	15日目 vs. 8日目	28日目 vs. 15日目	28日目 vs. 8日目
平均	0.44	-1.85	-1.69
SEM	0.86	1.12	0.87

10

## 【1 0 1 4】

## 【表 1 5】

表 15. 非固定脚: LIVRQNACHKFTにおける脚除脂肪量の% 変化

平均	1.13	-1.19	-0.01
SEM	1.17	0.33	0.78

20

## 【1 0 1 5】

## 【表 1 6】

表 16. 筋力評価による固定脚の最大トルク(ニュートン-メートル)

	プラセボ			LIVRQNACHKFT		
	平均	SEM	N	平均	SEM	N
ベースライン (1日目)	253.9	22.59	10	279.9	16.97	9
固定前 (8日目)	235.6	16.97	10	283.6	16.02	9
固定後 (15日目)	226.7	24.1	7	279.6	21.45	7
回復 (28日目)	270.5	37.82	3	314.4	13.83	5

30

## 【1 0 1 6】

## 【表 1 7】

表 17. キーポイントでの固定脚の最大トルクの% 変化

	プラセボ			LIVRQNACHKFT		
	平均	SEM	N	平均	SEM	N
固定後 vs. 固定前	-12.4	7.55	7	-4.5	4.99	7
回復 vs. 固定後	13.1	1.85	3	7.1	6.33	5
回復 vs. 固定前	-0.5	4.12	3	-1.6	3.5	5

40

50

## 【 1 0 1 7 】

本発明は、好ましい実施形態および様々な代替的な実施形態を参照して、具体的に示され、記載されているが、形態および詳細の様々な変更が、本発明の趣旨および範囲を逸脱せずに行われ得ることが、関連技術の当業者によって理解されるであろう。

## 【 1 0 1 8 】

本明細書の本文内に引用される全ての参考文献、発行特許および特許出願は、あらゆる目的のために、全体が参照により本明細書に援用される。

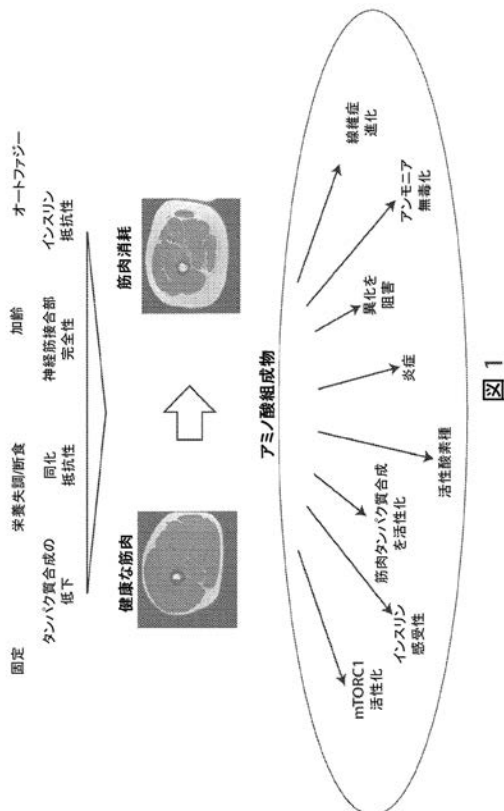
## 【 配列表フリーテキスト 】

## 【 1 0 1 9 】

配列番号 1 ~ 1 1 : 合成ペプチド

10

【 図 1 】



【 図 2 A - 2 B 】

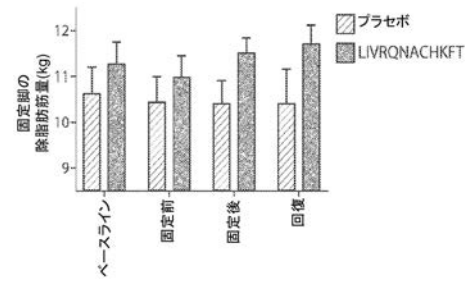


図 2A

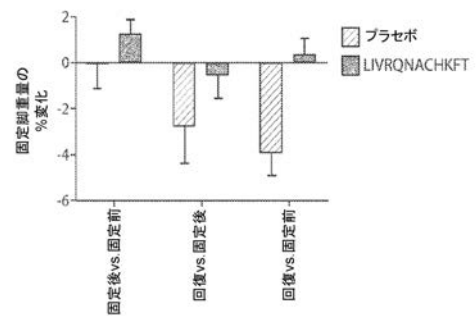


図 2B

## 【図 3 A - 3 B】

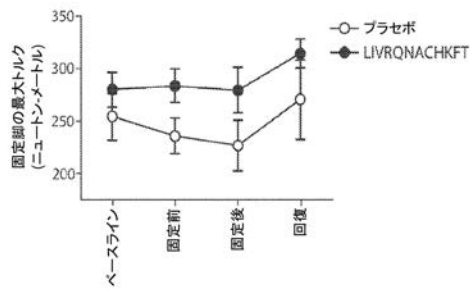


図 3A

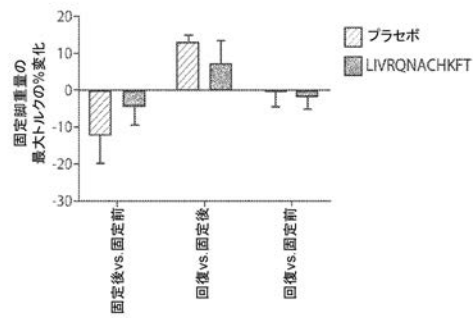


図 3B

## 【配列表】

2020502183000001.app

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/067368

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/198 A23L33/175 A23L33/18 A61P21/06 A61P21/00  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/56402 A2 (MUSCLETECH RES AND DEV INC [CA]) 9 August 2001 (2001-08-09)	1-7, 10, 12, 20-26, 31-34, 37, 39-41, 45-50
Y	examples 1-3	1-50
X	----- CN 101 049 500 A (SULIMAN MEDICAL TECH CO LTD BE [CN]) 10 October 2007 (2007-10-10)	1-22, 25-27, 31-40, 45-48, 50
Y	the whole document ----- -/-	1-50

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2018

Date of mailing of the international search report

18/04/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collura, Alessandra

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/067368

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/286909 A1 (SMITH DANIEL S [US] ET AL) 13 December 2007 (2007-12-13)	1-22, 25-27, 31-40, 45-48,50
Y	claims 15-16, 18, 19, 27, 29, 33 -----	1-50
Y	WO 2013/028547 A1 (MUSCLEPHARM CORP [US]; SERRANO ERIC [US]) 28 February 2013 (2013-02-28) claims 1, 2, 5, 16 -----	1-50
Y	WO 2015/061607 A1 (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST [US]) 30 April 2015 (2015-04-30) claim 1 -----	1-50
Y	US 2006/002913 A1 (GEHLSSEN KURT R [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) claims 1, 2, 6, 10 -----	1-50
Y	DROEGE WULF ET AL: "Role of cysteine and glutathione in HIV infection and cancer cachexia: Therapeutic intervention with N-acetylcysteine", ADVANCES IN PHARMACO, ACADEMIC PRESS, US, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 581-600, XP009092218, ISSN: 1054-3589 the whole document -----	1-50
Y	AVERSA Z ET AL: "beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, DEMETRIOS A. SPANDIDOS ED. & PUB. GR, vol. 38, no. 3, 1 March 2011 (2011-03-01), pages 713-720, XP002740398, ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/IJO.2010.885 [retrieved on 2010-12-23] abstract -----	1-50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/067368

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0156402	A2	09-08-2001	AU 5791701 A 14-08-2001
			CA 2399500 A1 09-08-2001
			CZ 20022927 A3 18-06-2003
			EP 1255454 A2 13-11-2002
			JP 2003521256 A 15-07-2003
			MX PA02007466 A 26-02-2004
			RU 2002122099 A 10-08-2004
			US 2002006907 A1 17-01-2002
			US 2004023889 A1 05-02-2004
			US 2004208942 A1 21-10-2004
			WO 0156402 A2 09-08-2001
-----			
CN 101049500	A	10-10-2007	NONE
-----			
US 2007286909	A1	13-12-2007	US 2007286909 A1 13-12-2007
			US 2011081329 A1 07-04-2011
-----			
WO 2013028547	A1	28-02-2013	AU 2012299126 A1 09-05-2013
			CA 2845829 A1 28-02-2013
			EP 2744356 A1 25-06-2014
			HK 1199378 A1 03-07-2015
			NZ 621442 A 24-06-2016
			US 2014356479 A1 04-12-2014
			WO 2013028547 A1 28-02-2013
-----			
WO 2015061607	A1	30-04-2015	EP 3060231 A1 31-08-2016
			JP 2017501113 A 12-01-2017
			US 2017027897 A1 02-02-2017
			WO 2015061607 A1 30-04-2015
-----			
US 2006002913	A1	05-01-2006	US 2006002913 A1 05-01-2006
			WO 2006009975 A2 26-01-2006
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
A 6 1 K 38/06 (2006.01)		A 6 1 K 38/06		
A 6 1 P 3/00 (2006.01)		A 6 1 P 3/00		
A 6 1 P 3/02 (2006.01)		A 6 1 P 3/02		
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 21/00 (2006.01)		A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)		A 6 1 P 3/12		
A 6 1 P 3/14 (2006.01)		A 6 1 P 3/14		
A 6 1 P 21/02 (2006.01)		A 6 1 P 21/02		
A 6 1 P 19/08 (2006.01)		A 6 1 P 19/08		
A 2 3 L 33/175 (2016.01)		A 2 3 L 33/175	Z N A	

(31)優先権主張番号 62/545,358

(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)

(31)優先権主張番号 62/491,776

(32)優先日 平成29年4月28日(2017.4.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/436,073

(32)優先日 平成28年12月19日(2016.12.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ハミル, マイケル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, 3階, 8 4 0 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 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, 3階, 8 4 0 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 コンブ, ウィリアム

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, 3階, 8 4 0 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

Fターム(参考) 4B018 MD19 MD20 ME14

4C084 AA02 BA02 BA03 BA08 BA14 BA15 BA23 MA02 MA52 NA14

	ZA941	ZA961	ZB111	ZC211	ZC351	ZC411	ZC751			
4C086	AA01	AA02	BC38	EA03	MA02	MA03	MA04	MA10	MA52	NA14
	ZA94	ZA96	ZB11	ZC21	ZC35	ZC41	ZC75			
4C206	AA01	AA02	FA51	FA53	MA02	MA03	MA04	MA10	MA12	MA72
	NA14	ZA94	ZA96	ZB11	ZC21	ZC35	ZC41	ZC75		