

(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2014-512372

(P2014-512372A)

(43) 公表日 平成26年5月22日(2014.5.22)

(51) Int.Cl.

A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 21/06 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/19
A 61 K 31/197
A 61 K 31/202
A 61 P 3/02
A 61 P 21/06

テーマコード (参考)

4 B 018
4 C 076
4 C 084
4 C 086
4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2014-505605 (P2014-505605)

(86) (22) 出願日

平成24年4月18日 (2012. 4. 18)

(85) 翻訳文提出日

平成25年12月3日 (2013. 12. 3)

(86) 国際出願番号

PCT/EP2012/057094

(87) 国際公開番号

W02012/143404

(87) 国際公開日

平成24年10月26日 (2012. 10. 26)

(31) 優先権主張番号

61/476, 345

(32) 優先日

平成23年4月18日 (2011. 4. 18)

(33) 優先権主張国

米国 (US)

(71) 出願人 599132904

ネステク ソシエテ アノニム
スイス国, ブベイ, アブニュー ネスレ
55

(74) 代理人 100088155

弁理士 長谷川 芳樹

(74) 代理人 100114270

弁理士 黒川 朋也

(74) 代理人 100128381

弁理士 清水 義憲

(74) 代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74) 代理人 100140453

弁理士 戸津 洋介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 α -HICA 及びエイコサペンタエン酸を含有する栄養組成物

(57) 【要約】

筋タンパク質の異化作用を最小化しつつ筋タンパク質合成を最大化するための栄養組成物、及び該栄養組成物を使用する方法が提供される。この方法において、栄養組成物は除脂肪体重の維持を提供し得、これは、特にサルコペニア及び虚弱のリスクのある高齢者において、自立性及び機能性の喪失を回避するのに有用であるだけでなく、クオリティオブライフを改善するのに有用である。栄養組成物は - ヒドロキシイソカプロン酸及びエイコサペンタエン酸を含む。栄養組成物は、他の機能性成分（例えば、これらに限定されないが、乳清タンパク質（乳清タンパク質ミセルを包含する）、プレバイオティック纖維、シトルリン、 - ケトグルタル酸、L - カルニチン、ヌクレオチド、アミノ酸）を含んでよい。それを必要とする個体にそのような栄養製品を投与する方法も提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量のエイコサペンタエン酸とを含む栄養組成物。

【請求項 2】

- ヒドロキシイソカプロン酸が約 2 g ~ 約 10 g の量で存在する、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 3】

1 日当たり約 0 . 15 g ~ 約 10 g 、好ましくは 1 日当たり約 2 g ~ 約 10 g 、より好ましくは 1 日当たり約 0 . 5 g ~ 約 5 g の - ヒドロキシイソカプロン酸を個体に供給する、請求項 1 に記載の栄養組成物。 10

【請求項 4】

- ヒドロキシイソカプロン酸が約 1 . 5 g の量で存在する、請求項 1 に記載の栄養組成物。

【請求項 5】

エイコサペンタエン酸が約 250 mg ~ 約 1 . 5 g の量で存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 6】

1 日当たり約 0 . 25 g ~ 約 5 g 、好ましくは 1 日当たり約 250 mg ~ 約 3 g のエイコサペンタエン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の栄養組成物。 20

【請求項 7】

1 日当たり約 250 mg ~ 約 1 . 5 g のエイコサペンタエン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 8】

- 3 脂肪酸の供給源をさらに含み、 - 3 脂肪酸の供給源は、魚油、オキアミ、 - 3 脂肪酸を含有する植物性供給源、亜麻仁、クルミ、藻類、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 9】

- 3 脂肪酸は、 - リノレン酸 (A L A) 、ドコサヘキサエン酸 (D H A) 、ステアリドン酸 (S D A) 、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 8 に記載の栄養組成物。 30

【請求項 10】

- 3 脂肪酸は、 1 日当たり約 0 . 25 g ~ 5 . 0 g 、好ましくは 1 日当たり約 1 . 0 g ~ 3 . 0 g の量で供給される、請求項 8 又は 9 に記載の栄養組成物。

【請求項 11】

デオキシリボ核酸 (D N A) のサブユニット、リボ核酸 (R N A) のサブユニット、 D N A 及び R N A のポリマー形態、酵母 R N A 、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも 1 種のヌクレオチドをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の栄養組成物。 40

【請求項 12】

少なくとも 1 種のヌクレオチドは外因性ヌクレオチドである、請求項 11 に記載の栄養組成物。

【請求項 13】

ヌクレオチドは 1 日当たり約 0 . 5 g ~ 3 g の量で供給される、請求項 11 又は 12 に記載の栄養組成物。

【請求項 14】

フラバノイド、関連フェノール化合物、ポリフェノール化合物、テルペノイド、アルカロイド、含硫黄化合物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される植物栄養素をさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の栄養組成物。 50

【請求項 15】

植物栄養素は、カロテノイド、植物ステロール、ケルセチン、クルクミン、リモニン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1に記載の栄養組成物。

【請求項 16】

タンパク質源をさらに含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 17】

タンパク質源は少なくとも10gの高品質タンパク質を栄養組成物に供給する、請求項16に記載の栄養組成物。

【請求項 18】

タンパク質源は1日当たり少なくとも10gの高品質タンパク質を個体に供給する、請求項16に記載の栄養組成物。 10

【請求項 19】

タンパク質源は、乳製品ベースのタンパク質、植物ベースのタンパク質、動物ベースのタンパク質、人工タンパク質、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項16～18のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 20】

乳製品ベースのタンパク質は、カゼイン、ミセルカゼイン、カゼイン塩、カゼイン加水分解物、乳清、乳清加水分解物、乳清濃縮物、乳清单離物、乳清タンパク質ミセル、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質单離物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項19に記載の栄養組成物。 20

【請求項 21】

植物ベースのタンパク質は、大豆タンパク質、エンドウタンパク質、キャノーラタンパク質、小麦タンパク質及び分画小麦タンパク質、トウモロコシタンパク質、ゼインタンパク質、米タンパク質、オート麦タンパク質、ジャガイモタンパク質、ピーナッツタンパク質、グリーンピース粉末、サヤインゲン粉末、スピルリナ、野菜由来のタンパク質、マメ、ソバ、レンズマメ、豆類、単細胞タンパク質、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項19に記載の栄養組成物。

【請求項 22】

アカシアガム、-グルカン、アラビノガラクトン、-グルカン、デキストラン、フルクトオリゴ糖、フコシルラクトース、ガラクトオリゴ糖、ガラクトマンナン、ゲンチオリゴ糖、グルコオリゴ糖、グアーガム、イヌリン、イソマルトオリゴ糖、ラクトネオテトラオース、ラクトスクロース、ラクチュロース、レバン、マルトデキストリン、ミルクオリゴ糖、部分的に加水分解されたグアーガム、ペクチンオリゴ糖、難消化性デンプン、老化デンプン、シアロオリゴ糖、シアリルラクトース、大豆オリゴ糖、糖アルコール、キシロオリゴ糖、それらの加水分解物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるプレバイオティクスをさらに含む、請求項1～21のいずれか一項に記載の栄養組成物。 30

【請求項 23】

アエロコッカス属、アスペルギルス属、バクテロイデス属、ビフィドバクテリウム属、カンジダ属、クロストリジウム属、デバリオマイセス属、エンテロコッカス属、フソバクテリウム属、ラクトバチルス属、ラクトコッカス属、ロイコノストック属、メリソコッカス属、ミクロコッカス属、ムコール属、オエノコッカス属、ペディオコッカス属、ペニシリウム属、ペプトストレポコッカス属、ピキア属、プロピオニバクテリウム属、シュードカテヌラータム属、リゾプス属、サッカロマイセス属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、トルロプシス属、ワイセラ属、非複製性微生物、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるプロバイオティクスをさらに含む、請求項1～22のいずれか一項に記載の栄養組成物。 40

【請求項 24】

アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシセリン、ヒドロキシチロシン、ヒドロキシリジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオ

ニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸をさらに含む、請求項1～23のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項25】

アミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、バリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される分岐鎖アミノ酸である、請求項24に記載の栄養組成物。

【請求項26】

アスタキサンチン、カロテノイド、補酵素Q10(CoQ10)、フラボノイド、グルタチオン、ゴジ(クコ)、ヘスペリジン、ラクトウルフベリー、リグナン、ルテイン、リコ펜、ポリフェノール、セレン、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ゼアキサンチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される抗酸化剤をさらに含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の栄養組成物。10

【請求項27】

ビタミンA、ビタミンB1(チアミン)、ビタミンB2(リボフラビン)、ビタミンB3(ナイアシン又はナイアシンアミド)、ビタミンB5(パンテン酸)、ビタミンB6(ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミン、又は塩酸ピリドキシン)、ビタミンB7(ビオチン)、ビタミンB9(葉酸)、ビタミンB12(種々のコバラミン；ビタミンサプリメントでは一般にシアノコバラミン)、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、K1及びK2(すなわち、MK-4、MK-7)、葉酸、ビオチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるビタミンをさらに含む、請求項1～26のいずれか一項に記載の栄養組成物。20

【請求項28】

ホウ素、カルシウム、クロム、銅、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、リン、カリウム、セレン、ケイ素、スズ、バナジウム、亜鉛、及びそれらの組み合わせからなる群から選択されるミネラルをさらに含む、請求項1～27のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項29】

-ケトグルタル酸、L-カルニチン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物をさらに含む、請求項1～28のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項30】

錠剤、カプセル、液体、チュアブル錠、ソフトゲル、サシェ、粉末、シロップ、液体懸濁物、エマルジョン、溶液、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される形態である、請求項1～29のいずれか一項に記載の栄養組成物。30

【請求項31】

経口栄養補助食品又は経管栄養である、請求項1～30のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項32】

完全栄養又は不完全栄養の供給源である、請求項1～31のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項33】

i) それを必要とする個体における筋タンパク質合成の刺激、又は
 ii) それを必要とする個体における筋タンパク質の異化作用の最小化、又は
 iii) それを必要とする個体における除脂肪体重の維持、又は
 iv) それを必要とする個体における、負荷軽減により誘導される骨量減少の低減、又は

v) それを必要とする個体における骨格筋萎縮の軽減、又は
 vi) それを必要とする個体における高尿毒症性負荷の緩和
 に使用するための栄養組成物であって、

有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸及びエイコサペンタエン酸を含む栄養組成物。

【請求項34】

10

20

30

40

50

個体は、高齢者、医学的状態を有する人、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項33に記載の栄養組成物。

【請求項35】

高齢者は、サルコペニア、虚弱による障害のリスクがある人を含む、請求項33に記載の栄養組成物。

【請求項36】

1日当たり約0.15g～約10g、好ましくは1日当たり約2g～約10g、より好ましくは1日当たり約0.5g～約5gの-ヒドロキシイソカプロン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項33～35のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項37】

1日当たり約150mg～約2.5g、好ましくは1日当たり約1.5gの-ヒドロキシイソカプロン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項33～35のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項38】

1日当たり約0.25g～約5g、好ましくは1日当たり約250mg～約3gのエイコサペンタエン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項33～37のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項39】

1日当たり約250mg～約1.5gのエイコサペンタエン酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項33～37のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項40】

シトルリンをさらに含む、請求項1～39のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項41】

1日当たり約1g～約15g、好ましくは1日当たり約2g～約15g、より好ましくは1日当たり約2g～約7g、さらに好ましくは1日当たり約2g～約5gのシトルリンを個体に供給するように個体に投与される、請求項40に記載の栄養組成物。

【請求項42】

1日当たり約2g～約15g、好ましくは1日当たり約4g～約7gのシトルリンを個体に供給するように個体に投与される、請求項40に記載の栄養組成物。

【請求項43】

オルニチン-ケトグルタル酸、アルギニン-ケトグルタル酸、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される形態の-ケトグルタル酸をさらに含む、請求項1～42のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項44】

1日当たり約2g～約20gの-ケトグルタル酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項43に記載の栄養組成物。

【請求項45】

1日当たり約10g～約30gの-ケトグルタル酸を個体に供給するように個体に投与される、請求項43に記載の栄養組成物。

【請求項46】

-3脂肪酸の供給源をさらに含み、-3脂肪酸の供給源は、魚油、オキアミ、-3脂肪酸を含有する植物性供給源、亜麻仁、クルミ、藻類、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項1～45のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項47】

-3脂肪酸は、-リノレン酸(ALA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、ステアリドン酸(SDA)、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項46に記載の栄養組成物。

【請求項48】

-3脂肪酸は、1日当たり約0.25g～5.0g、好ましくは1日当たり約1.0g～3.0gの量で供給される、請求項46又は47に記載の栄養組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 9】

デオキシリボ核酸（D N A）のサブユニット、リボ核酸（R N A）のサブユニット、D N A及びR N Aのポリマー形態、酵母R N A、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種のヌクレオチドをさらに含む、請求項1～48のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【請求項 5 0】

少なくとも1種のヌクレオチドは外因性ヌクレオチドである、請求項49に記載の栄養組成物。

【請求項 5 1】

ロイシン、イソロイシン、バリン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の分岐鎖アミノ酸をさらに含む、請求項1～50のいずれか一項に記載の栄養組成物。 10

【請求項 5 2】

L-カルニチンをさらに含む、請求項1～51のいずれか一項に記載の栄養組成物。

【発明の詳細な説明】**【背景】****【0001】**

[0001]本開示は、概して健康及び栄養に関する。より具体的には、本開示は、-ヒドロキシイソカプロン酸を含有する栄養組成物、及びその使用方法に関する。

【0002】

[0002]現在、多くのタイプの栄養組成物が市販されている。栄養組成物は、その特定の成分に基づいて、ある特定の消費者タイプ（例えば、若年者、高齢者、運動選手）を対象とすることができます。例えば、高齢者及びある特定の疾病を有する個体は、筋タンパク質合成の低下（例えばサルコペニア）、摂取量の減少、又は疾病若しくは炎症の存在による要求量の増加に少なくとも部分的に起因する除脂肪体重の低下をしばしば経験する可能性がある。除脂肪体重の低下は、代謝安定性（グルコース耐性、インスリン感受性）、自立性、機能性及びクオリティオブライフの喪失、並びに認知能力の低下をもたらす可能性がある。そのため、そのような個体は、筋組織の同化作用の最大化及び異化作用の最小化を目指す食餌の投与によって大きな利益を受けるであろう。食餌はまた、異なる生理学的利益をもたらす異なるタイプの機能性化合物を栄養組成物に組み合わせることによって、個体にさらなる利益を提供することもできる。 30

【0003】

[0003]すなわち、栄養的支援の目的の1つは、筋肉のパフォーマンスの改善、及び/又は除脂肪体重及び筋肉強度/筋力の維持を必要とする個体に、それに関して生理学的利益をもたらす栄養組成物を提供することである。

【概要】**【0004】**

[0004]本開示は、-ヒドロキシイソカプロン酸及びエイコサペンタエン酸（E P A）を含有する栄養組成物、並びに栄養組成物の使用方法を対象とする。一実施形態において、栄養組成物は、有効量の-ヒドロキシイソカプロン酸及びエイコサペンタエン酸を含む。 40

【0005】

[0005]一実施形態において、-ヒドロキシイソカプロン酸は、約0.15～約10g、好ましくは約2g～約10gの量で存在する。-ヒドロキシイソカプロン酸はまた、約0.5g～約5g、より好ましくは約2g～5g、最も好ましくは約1.5gの量で存在してもよい。

【0006】

[0006]一実施形態において、栄養組成物は-3脂肪酸の供給源を含み、-3脂肪酸の供給源は、魚油、オキアミ、-3脂肪酸を含有する植物性供給源、亜麻仁、キャノーラ油、クルミ、藻類、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。-3脂肪酸

10

20

30

40

50

は、 α -リノレン酸(ALA)、ステアリドン酸(SDA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0007】

[0007]一実施形態において、栄養組成物は、デオキシリボ核酸(DNA)のサブユニット、リボ核酸(RNA)のサブユニット、DNA及びRNAのポリマー形態、酵母RNA、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種のヌクレオチドを含む。少なくとも1種のヌクレオチドは外因性ヌクレオチドであってもよい。ヌクレオチドは1日当たり約0.5g~3gの量で供給され得る。

【0008】

[0008]一実施形態において、栄養組成物は、フラバノイド、関連フェノール化合物、ポリフェノール化合物、テルペノイド、アルカロイド、含硫黄化合物又はそれらの組み合わせからなる群から選択される植物栄養素を含む。植物栄養素は、カロテノイド、植物ステロール、ケルセチン、クルクミン、リモニン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。

【0009】

[0009]一実施形態において、栄養組成物はタンパク質源を含む。タンパク質源は栄養組成物に、少なくとも10gの高品質タンパク質を供給することができ、又は1日当たり少なくとも10gの量のタンパク質を供給し得る。タンパク質源は、乳製品ベースのタンパク質、植物ベースのタンパク質、動物ベースのタンパク質、人工タンパク質、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。乳製品ベースのタンパク質は、カゼイン、ミセルカゼイン、カゼイン塩、カゼイン加水分解物、乳清、乳清加水分解物、乳清濃縮物、乳清单離物、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質単離物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。植物ベースのタンパク質は、大豆タンパク質、エンドウタンパク質、キャノーラタンパク質、小麦タンパク質及び分画小麦タンパク質、トウモロコシタンパク質、ゼインタンパク質、米タンパク質、オート麦タンパク質、ジャガイモタンパク質、ピーナッツタンパク質、グリーンピース粉末、サヤインゲン粉末、スピルリナ、野菜由来のタンパク質、マメ、ソバ、レンズマメ、豆類、単細胞タンパク質、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0010】

[0010]一実施形態において、栄養組成物は、アカシアガム、 β -グルカン、アラビノガラクトタン、 β -グルカン、デキストラン、フルクトオリゴ糖、フコシルラクトース、ガラクトオリゴ糖、ガラクトマンナン、ゲンチオオリゴ糖、グルコオリゴ糖、グアーガム、イヌリン、イソマルトオリゴ糖、ラクトネオテトラオース、ラクトスクロース、ラクチュロース、レパン、マルトデキストリン、ミルクオリゴ糖、部分的に加水分解されたグアーガム、ペクチンオリゴ糖、難消化性デンプン、老化デンプン、シアロオリゴ糖、シアリルラクトース、大豆オリゴ糖、糖アルコール、キシロオリゴ糖、それらの加水分解物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択されるプレバイオティクスを含む。

【0011】

[0011]一実施形態において、栄養組成物は、アエロコッカス属(*Aerococcus*)、アスペルギルス属(*Aspergillus*)、バクテロイデス属(*Bacteroides*)、ビフィドバクテリウム属(*Bifidobacterium*)、カンジダ属(*Candida*)、クロストリジウム属(*Clostridium*)、デバリオマイセス属(*Debaromyces*)、エンテロコッカス属(*Enterococcus*)、フソバクテリウム属(*Fusobacterium*)、ラクトバチルス属(*Lactobacillus*)、ラクトコッカス属(*Lactococcus*)、ロイコノストック属(*Leuconostoc*)、メリソコッカス属(*Melissococcus*)、ミクロコッカス属(*Micrococcus*)、ムコール属(*Mucor*)、オエノコッカス属(*Oenococcus*)、ペディオコッカス属(*Pediococcus*)、ペニシリウム属(*Penicillium*)、ペプトストレポコッカス属(*Peptostre*

10

20

30

40

50

po coccus)、ピキア属(*Pichia*)、プロピオニバクテリウム属(*Propionibacterium*)、シュードカテヌラータム属(*Pseudocatenulatum*)、リゾpus属(*Rhizopus*)、サッカロマイセス属(*Saccharomyces*)、スタフィロコッカス属(*Staphylococcus*)、ストレプトコッカス属(*Streptococcus*)、トルロプシス属(*Torulopsis*)、ワイセラ属(*Weissella*)、非複製性微生物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される、プロバイオティクスを含む。

【0012】

[0012]一実施形態において、栄養組成物は、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシセリン、ヒドロキシチロシン、ヒドロキシリジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、オルニチン、トリプトファン、チロシン、バリン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸を含む。一実施形態において、アミノ酸はシトルリンである。一実施形態において、アミノ酸は、イソロイシン、ロイシン、バリン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される分岐鎖アミノ酸である。

10

【0013】

[0013]一実施形態において、栄養組成物は、アスタキサンチン、カロテノイド、補酵素Q10(CoQ10)、フラボノイド、グルタチオン、ゴジ(クコ)、ヘスペリジン、ラクトウルフベリー、リグナン、ルtein、リコ펜、ポリフェノール、セレン、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ゼアキサンチン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される抗酸化剤を含む。

20

【0014】

[0014]一実施形態において、栄養組成物は、ビタミンA、ビタミンB1(チアミン)、ビタミンB2(リボフラビン)、ビタミンB3(ナイアシン又はナイアシンアミド)、ビタミンB5(パントテン酸)、ビタミンB6(ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミン、又は塩酸ピリドキシン)、ビタミンB7(ビオチン)、ビタミンB9(葉酸)、ビタミンB12(種々のコバラミン;ビタミンサプリメントでは一般にシアノコバラミン)、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、K1及びK2(すなわち、MK-4、MK-7)、葉酸、ビオチン、コリン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択されるビタミンを含む。

30

【0015】

[0015]一実施形態において、栄養組成物は、ホウ素、カルシウム、クロム、銅、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、リン、カリウム、セレン、ケイ素、スズ、バナジウム、亜鉛、又はそれらの組み合わせからなる群から選択されるミネラルを含む。

【0016】

[0016]一実施形態において、栄養組成物は、-ケトグルタル酸、L-カルニチン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物を含む。

40

【0017】

[0017]一実施形態において、栄養組成物は、錠剤、カプセル、液体、チュアブル錠、ソフトゲル、サシェ(sachet)、粉末、シロップ、液体懸濁物、エマルジョン、溶液、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される形態である。一実施形態において、栄養組成物は粉末の形態である。

【0018】

[0018]一実施形態において、栄養組成物は、経口栄養補助食品、経管栄養、又はそれらの組み合わせである。

【0019】

[0019]一実施形態において、栄養組成物は完全栄養の供給源である。別の実施形態において、栄養組成物は不完全栄養の供給源である。

50

【0020】

[0020]さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において、筋タンパク質合成を刺激する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

【0021】

[0021]さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において、筋タンパク質の異化作用を最小化する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

【0022】

[0022]別の実施形態では、それを必要とする個体において、除脂肪体重を維持する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

10

【0023】

[0023]さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において、負荷軽減により誘導される骨量減少を低減する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

【0024】

[0024]さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において、骨格筋萎縮を軽減する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

20

【0025】

[0025]別の実施形態では、それを必要とする個体において、高尿毒症性負荷を緩和する方法が提供される。この方法は、有効量の - ヒドロキシイソカプロン酸と有効量の E P A とを含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。

【0026】

[0026]一実施形態において、個体は、高齢者、医学的状態を有する人、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0027】

[0027]一実施形態において、栄養組成物は、1日当たり約 0 . 15 g ~ 約 10 g、好ましくは1日当たり約 2 g ~ 約 10 g、より好ましくは1日当たり約 150 mg ~ 約 2 . 5 g の - ヒドロキシイソカプロン酸を個体に供給するように個体に投与される。栄養組成物はまた、1日当たり約 0 . 5 g ~ 約 5 g、より好ましくは約 2 g ~ 5 g、又は好ましくは1日当たり約 1 . 5 g を個体に供給するように個体に投与されてもよい。

30

【0028】

[0028]一実施形態において、栄養組成物はシトルリンをさらに含む。栄養組成物は、1日当たり約 1 g ~ 約 15 g、好ましくは1日当たり約 2 g ~ 約 15 g、より好ましくは約 2 g ~ 約 7 g、さらに好ましくは1日当たり約 2 g ~ 約 5 g のシトルリンを個体に供給するように個体に投与され得る。栄養組成物は、1日当たり約 4 g ~ 約 7 g のシトルリンを個体に供給するように個体に投与されてもよい。

40

【0029】

[0029]一実施形態において、栄養組成物は、 - ケトグルタル酸を、オルニチン - ケトグルタル酸、アルギニン - ケトグルタル酸、ケトイソカプロン酸(K I C)、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される形態でさらに含む。栄養組成物は、1日当たり約 2 g ~ 約 20 g の - ケトグルタル酸を個体に供給するように個体に投与されてもよい。栄養組成物はまた、1日当たり約 10 g ~ 約 30 g の - ケトグルタル酸を個体に供給するように個体に投与されてもよい。

【0030】

[0030]一実施形態において、栄養組成物はエイコサペンタエン酸を含む。栄養組成物は、1日当たり約 0 . 25 g ~ 約 5 g、好ましくは1日当たり約 250 mg ~ 約 3 g、より好ましくは1日当たり約 250 mg ~ 1 . 5 g のエイコサペンタエン酸を個体に供給する

50

ように個体に投与されてもよい。

【0031】

[0031]一実施形態において、栄養組成物は、デオキシリボ核酸（DNA）のサブユニット、リボ核酸（RNA）のサブユニット、DNA及びRNAのポリマー形態、酵母RNA、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種のヌクレオチドをさらに含む。少なくとも1種のヌクレオチドは外因性ヌクレオチドであってもよい。

【0032】

[0032]一実施形態において、栄養組成物は、ロイシン、イソロイシン、バリン、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される少なくとも1種の分岐鎖アミノ酸をさらに含む。

10

【0033】

[0033]一実施形態において、栄養組成物はL-カルニチンをさらに含む。

【0034】

[0034]本開示の利点は、栄養組成物の改善を実現することである。

【0035】

[0035]本開示の別の利点は、骨格筋タンパク質合成を最大化する栄養組成物を提供することである。

【0036】

[0036]本開示の別の利点は、骨格筋タンパク質の異化作用を最小化する栄養組成物を提供することである。

20

【0037】

[0037]本開示のさらに別の利点は、除脂肪体重を維持する栄養組成物を提供することである。

【0038】

[0038]本開示のさらに別の利点は、身体活動からの回復を改善するのに有用な栄養組成物を提供することである。

【0039】

[0039]本開示の別の利点は、医療費を削減するのに有用な栄養組成物を提供することである。

【0040】

[0040]本開示のさらに別の利点は、負荷軽減により誘導される骨量減少を低減するのに有用な栄養組成物を提供することである。

30

【0041】

[0041]本開示のさらに別の利点は、それを必要とする個体において、骨格筋萎縮を軽減するのに有用な栄養組成物を提供することである。

【0042】

[0042]本開示の別の利点は、高尿毒症性負荷を緩和するのに有用な栄養組成物を提供することである。

【0043】

[0043]さらなる特徴及び利点は本明細書で説明されるが、それらは以下の詳細な説明から明らかとなる。

40

【詳細な説明】

【0044】

[0044]本明細書において、「約」は、ある数値範囲内の数を指す。また、本明細書のすべての数値範囲は、該範囲内のすべての整数、自然数又は分数を包含する。

【0045】

[0045]本明細書において、-ヒドロキシイソカプロン酸という語は、-ヒドロキシイソカプロン酸のアナログ（例えばケト-イソカプロン酸（KIC））を包含する。

【0046】

[0046]本明細書において、「アミノ酸」という語は1種又は複数種のアミノ酸を包含す

50

る。アミノ酸は、例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシセリン、ヒドロキシチロシン、ヒドロキシリジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、オルニチン、又はそれらの組み合わせであり得る。

【0047】

[0047]本明細書において、「動物」としては、これに限定されるわけではないが、哺乳動物が挙げられる。哺乳動物としては、これらに限定されるわけではないが、齧歯類、水生哺乳動物、家庭用動物（イヌ、ネコ等）、家畜（ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ等）及びヒトが挙げられる。「動物」又は「哺乳動物」という語が使用される場合、該一節の文脈により示される又は示されることが意図された効果を実現することが可能な任意の動物に適用されることが想定されている。10

【0048】

[0048]本明細書において、「抗酸化剤」という語は、酸化又は活性酸素種（ROS）及び他のラジカル及び非ラジカル種によって促進される反応を阻害する、-カロテン（ビタミンA前駆体）、ビタミンC、ビタミンE、セレン等の種々の物質のうちの任意の1種又は複数種を包含する。さらに、抗酸化剤は、他の分子の酸化を遅延又は抑制する可能な分子である。抗酸化剤としては、例えば、アスタキサンチン、カロテノイド、補酵素Q10（CoQ10）、フラボノイド、グルタチオン、ゴジ（クコ）、ヘスペリジン、ラクトウルフベリー、リグナン、ルテイン、リコ펜、ポリフェノール、セレン、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ゼアキサンチン、又はこれらの組み合わせが挙げられる。20

【0049】

[0049]本明細書において、「完全栄養」は、投与される動物にとって唯一の栄養供給源となるのに十分な多量栄養素（タンパク質、脂肪、炭水化物）及び微量栄養素を十分な種類及びレベルで含有する栄養製品及び組成物を包含する。患者は、そのような完全栄養組成物から自己の栄養必要量の100%を摂取できる。

【0050】

[0050]本明細書において、「有効量」は、欠乏を抑制し、個体の疾患又は医学的状態を治療し、あるいはより一般的には、症状を軽減し、疾患の進行を制御し、又は個体に栄養学的、生理学的若しくは医学的利益を与える量である。治療は、患者又は医者に関連するものであり得る。30

【0051】

[0051]本明細書において、「個体」及び「患者」という語は、多くの場合ヒトを意味するものとして使用されるが、ヒトに限定されるものではない。すなわち、「個体」及び「患者」は、治療から利益を受け得る医学的状態を有するか又はその危険性のある任意の動物、哺乳類又はヒトを意味する。

【0052】

[0052]本明細書において、-3脂肪酸の供給源としては、例えば、魚油、オキアミ、-3脂肪酸の植物性供給源、亜麻仁、キャノーラ油、クルミ、及び藻類が挙げられる。-3脂肪酸としては、例えば、-リノレン酸（ALA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、ステアリドン酸（SDA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、又はこれらの組み合わせが挙げられる。40

【0053】

[0053]本明細書において、「食品グレード微生物」とは、食品用途に使用され、一般に安全とみなされている微生物を意味する。

【0054】

[0054]本明細書において、「不完全栄養」は、投与される動物にとって唯一の栄養源となるのに十分な多量栄養素（タンパク質、脂肪、炭水化物）又は微量栄養素を十分なレベ50

ルで含有していない栄養製品又は組成物を包含する。部分的又は不完全栄養組成物は栄養補助食品として使用できる。

【0055】

[0055]本明細書において、「長期投与」は、好ましくは6週間を超える継続投与である。「短期投与」は、6週間未満の継続投与である。

【0056】

[0056]本明細書において、「哺乳動物」、「哺乳類」としては、これらに限定されるわけではないが、齧歯類、水生哺乳動物、家庭用動物（イヌ、ネコ等）、家畜（ヒツジ、ブタ、ウシ、ウマ等）及びヒトが挙げられる。「哺乳動物」、「哺乳類」という語が使用される場合、該動物によって示される又は示されることが意図された効果を実現することが可能な任意の動物に適用されることが想定されている。10

【0057】

[0057]「微生物」という語は、細菌、酵母及び／又は真菌、微生物を含む細胞増殖培地、又は微生物が培養された細胞増殖培地を包含する。

【0058】

[0058]本明細書において、「ミネラル」という語は、ホウ素、カルシウム、クロム、銅、ヨウ素、鉄、マグネシウム、マンガン、モリブデン、ニッケル、リン、カリウム、セレン、ケイ素、スズ、バナジウム、亜鉛、又はそれらの組み合わせを包含する。

【0059】

[0059]本明細書において、「非複製性」微生物とは、古典的平板培養法によって検出可能な生存細胞及び／又はコロニー形成単位が存在しないことを意味する。そのような古典的平板培養法は、微生物学の書物：James Monroe Jay et al., Modern food microbiology, 7th edition, Springer Science, New York, N.Y., p. 790 (2005) にまとめられている。典型的には、生存細胞の欠如は、種々の濃度の細菌調製物（「非複製」サンプル）を接種して適切な条件下で（好気的及び／又は嫌気的環境で少なくとも24時間）インキュベートした後、寒天プレート上で目視可能なコロニーがないか、又は液体増殖培地における混濁度の増加がないことによって示すことができる。例えば、ビフィズス菌（例えば、ビフィドバクテリウム・ロンゴム（*Bifidobacterium longum*）、ビフィドバクテリウム・ラクティス（*Bifidobacterium lactis*）及びビフィドバクテリウム・ブレベ（*Bifidobacterium breve*））又は乳酸桿菌（例えば、ラクトバチルス・パラカゼイ（*Lactobacillus paracasei*）、ラクトバチルス・ラムノサス（*Lactobacillus rhamnosus*））は、熱処理、特に低温／長時間の熱処理により非複製性とすることができます。2030

【0060】

[0060]本明細書において、「正常な骨成長」とは、幼児期及び青年期の骨がモデリングにより形成されるプロセスのことである。これにより、ある部位での新しい骨の形成と同一骨内の他の部位からの古い骨の除去とが可能となる。このプロセスは、個々の骨がサイズを大きくし、空間中で位置を変えることを可能にする。幼児期は、外部（骨膜）表面上で新しい骨の形成が起こりながら骨の内部で吸収（骨を破壊するプロセス）が起こることによって、骨は成長する。思春期には、形成が外部表面及び内部（骨内膜）表面の両方で起こることができるので、骨はより厚くなる。リモデリングプロセスは生涯にわたって起こり、骨がそのピーク量に達する時（通常20代前半）までに優勢なプロセスとなる。リモデリングでは、骨梁表面又は皮質内部の少量の骨が除去され、同じ部位で置換される。リモデリングプロセスは骨の形状は変えないが、骨の健康にとって不可欠である。モデリング及びリモデリングは、成人骨格の大部分が約10年ごとに置き換えられるように生涯にわたって続く。リモデリングは成人早期までに優勢となるが、その後もモデリングは特に骨の弱体化に応答して起こり得る。40

【0061】

10

20

30

40

50

[0061]本明細書において、「ヌクレオチド」とは、デオキシリボ核酸(DNA)、リボ核酸(RNA)、ポリマーRNA、ポリマーダNA、又はそれらの組み合わせのサブユニットのことである。ヌクレオチドは、窒素塩基、リン酸分子、及び糖分子(DNAではデオキシリボース、及びRNAではリボース)からなる有機化合物である。個々のヌクレオチドモノマー(單一ユニット)が一緒に結合してポリマー又は長鎖を形成する。外因性ヌクレオチドは、具体的には食餌による補給によって提供される。外因性ヌクレオチドは、モノマー形態であり得、例えば、5'-アデノシンーリン酸(5'-AMP)、5'-グアノシンーリン酸(5'-GMP)、5'-シトシンーリン酸(5'-CMP)、5'-ウラシルーリン酸(5'-UMP)、5'-イノシンーリン酸(5'-IMP)、5'-チミンーリン酸(5'-TMP)、又はそれらの組み合わせであり得る。外因性ヌクレオチドは、ポリマー形態、例えばインタクトなRNAであり得る。例えば、酵母RNA等のポリマー形態の複数の供給源が存在し得る。

10

【0062】

[0062]本明細書において、「栄養製品」又は「栄養組成物」は、任意の数の任意選択の追加成分、例えば慣用の食品添加物(合成又は天然のもの)を含む。そのような成分としては、例えば、1種又は複数種の酸味料、追加の増粘剤、緩衝剤若しくはpH調整剤、キレート化剤、着色剤、乳化剤、賦形剤、風味剤、ミネラル、浸透圧剤、薬学的に許容される担体、保存料、安定化剤、糖、甘味料、質感調整剤、及び/又はビタミン剤が挙げられる。任意選択の成分は、任意の適切な量で添加できる。栄養製品又は栄養組成物は、完全栄養の供給源であっても不完全栄養の供給源であってもよい。

20

【0063】

[0063]本明細書において、「患者」という語は、本明細書で定義される治療を受けている又は受けようとしている動物、特に哺乳動物(特にヒト)を包含する。

【0064】

[0064]本明細書において、「植物化学物質」又は「植物栄養素」は、多くの食品に見出される非栄養性化合物である。植物化学物質は、基本的な栄養以外の健康上の有益性を有する機能性食品であり、植物性供給源に由来する健康促進化合物である。天然のものであっても精製したものであってもよい。「植物化学物質」及び「植物栄養素」とは、植物により産生され、1又は複数の健康上の利益を使用者に付与する任意の化学物質を意味する。植物化学物質及び植物栄養素としては、例えば以下のものが挙げられる。

30

【0065】

i) フェノール化合物、例えば：モノフェノール(例えば、アピオール、カルノソール、カルバクロール、ジラピオール、ローズマリノール)；フラボノール(例えば、ケルセチン、ギングロール、ケンフェロール、ミリセチン、ルチン、イソラムネチン)、フラバノン(例えば、ヘスペリジン、ナリンゲニン、シリビン、エリオジクチオール)、フラボン(例えば、アピゲニン、タンゲレチン、ルテオリン)、フラバン-3-オール(例えば、カテキン、(+)-カテキン、(+)-ガロカテキン、(-)-エピカテキン、(-)-エピガロカテキン、(-)-エピガロカテキンガレート(EGCG)、(-)-エピカテキン3-ガレート、テアフラビン、テアフラビン-3-ガレート、テアフラビン-3'-ガレート、テアフラビン-3,3'-ジガレート、テアルビジン)、アントシアニン(フラボナール)及びアントシアニジン(例えば、ペラルゴニジン、ペオニジン、シアニジン、デルフィニジン、マルビジン、ペツニジン)、イソフラボン(植物性エストロゲン)(例えば、ダイドゼイン(フォルモノネチン)、ゲニステイン(ビオカニンA)、グリシテイン)、ジヒドロフラボノール、カルコン、クメスタン(植物性エストロゲン)、及びクメストロールを含むフラボノイド(ポリフェノール)；フェノール酸(エラグ酸、没食子酸、タンニン酸、バニリン、クルクミン)；ヒドロキシケイ皮酸(例えば、カフェ酸、クロロゲン酸、ケイ皮酸、フェルラ酸、クマリン)；リグナン(植物性エストロゲン)、シリマリン、セコイソラリシレシノール、ピノレシノール、及びラリシレシノール；チロソールエステル(例えば、チロソール、ヒドロキシチロソール、オレオカンタール、オレウロペイン)；スチルベノイド(例えば、レスベラトール、プロレスチルベン、ピセア

40

50

タンノール) ; 及びブニカラギン;

i i) テルペン(イソプレノイド)、例えば: カロテン(例えば、-カロテン、-カロテン、-カロテン、-カロテン、リコ펜、ノイロスボレン、フィトフルエン、フィトエン)、及びキサントフィル(例えば、カンタキサンチン、クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、アスタキサンチン、ルテイン、ルビキサンチン)を含むカロテノイド(テトラテルペノイド); モノテルペン(例えば、リモネン、ペリリルアルコール); サボニン; フィトステロール(例えば、カンペステロール、-シットステロール、-シットステロール、スティグマステロール)、トコフェロール(ビタミンE)、及び-3、6及び9脂肪酸(例えば-リノレン酸)を含む脂質; トリテルペノイド(例えば、オレアノール酸、ウルソール酸、ベツリン酸、モロン酸);

i i i) ベタレイン、例えば: ベタシアニン(例えば、ベタニン、イソベタニン、プロベタニン、ネオベタニン); 及びベタキサンチン(非グリコシド型)(例えば、インディカキサンチン、バルガキサンチン);

i v) 有機スルフィド、例えば: ジチオールチオン(イソチオシアネート)(例えばスルフォラファン)、及びチオスルホネート(アリウム化合物)(例えば、アリルメチルトリスルフィド、ジアリルスルフィド)、インドール、グルコシノレート(例えば、インドール-3-カルビノール、スルフォラファン、3,3'-ジインドリルメタン、シニグリン、アリシン、アリイン、アリルイソチオシアネート、ピペリン、syn-プロパンチアル-S-オキシド);

v) タンパク質阻害剤、例えばプロテアーゼ阻害剤;

v i) 他の有機酸、例えば: シュウ酸、フィチン酸(イノシトールヘキサホスフェート)、酒石酸、及びアナカルジン酸; 又は

v i i) それらの組み合わせ。

【0066】

[0072]本明細書において、“a”、“an”及び“the”は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合でない限り複数の指示対象を包含する。例えば、「ポリペプチド」(“a polypeptide”)の指示対象は2種以上のポリペプチドの混合物を包含する。

【0067】

[0073]本明細書において、「プレバイオティクス」は、腸内で選択的に有益細菌の成長を促進するか、又は病原細菌の成長若しくは粘膜付着を阻害する食品物質である。それらは、摂取者の胃及び/又は腸上部で不活性化されず、又は胃腸管で吸収されないが、胃腸の細菌叢及び/又はプロバイオティクスによって発酵される。プレバイオティクスは、例えば、Glenn R. Gibson and Marcel B. Roberfroid, Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics, J. Nutr. 1995 125: 1401-1412において定義されている。プレバイオティクスとしては、例えば、アカシアガム、-グルカン、アラビノガラクタン、-グルカン、デキストラン、フルクトオリゴ糖、フコシルラクトース、ガラクトオリゴ糖、ガラクトマンナン、ゲンチオオリゴ糖、グルコオリゴ糖、ゲアガム、イヌリン、イソマルトオリゴ糖、ラクトネオテトラオース、ラクトスクロース、ラクチュロース、レバン、マルトデキストリン、ミルクオリゴ糖、部分的に加水分解されたゲアーガム、ペクチンオリゴ糖、難消化性デンプン、老化デンプン、シアロオリゴ糖、シアリルラクトース、大豆オリゴ糖、糖アルコール、キシロオリゴ糖、若しくはそれらの加水分解物、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【0068】

[0074]本明細書において、プロバイオティック微生物(以下「プロバイオティクス」)は、十分な量で投与された場合に宿主に健康上の利益を与えるような、より詳細には、腸内微生物のバランスを改善することによって宿主に有益な影響を及ぼし、宿主の健康又は福祉に効果をもたらすような、食品グレードの微生物(半生存(semi-viable)

10

20

30

40

50

) 又は弱毒化したものを含む生存微生物、及び / 又は非複製性微生物) 、代謝物、微生物細胞調製物、又は微生物細胞の構成要素である。Salminen S, Ouwehand A. Benno Y. et al., *Probiotics: how should they be defined?*, Trends Food Sci. Technol. 1999; 10, 107-10 を参照されたい。一般に、これらの微生物は、胃腸管内の病原細菌の増殖及び / 又は代謝を抑制するか又はこれらに影響を及ぼすと考えられている。プロバイオティクスは宿主の免疫機能も活性化させ得る。このため、プロバイオティクスを食品に含ませる多くの種々のアプローチがなされてきた。プロバイオティクスとしては、例えば、アエロコッカス、アスペルギルス、バクテロイデス、ビフィドバクテリウム、カンジダ、クロストリジウム、デバリオマイセス、エンテロコッカス、フソバクテリウム、ラクトバチルス、ラクトコッカス、ロイコノストック、メリソコッカス、ミクロコッカス、ムコール、オエノコッカス、ペディオコッカス、ペニシリウム、ペプトストレポコッカス、ピキア、プロピオニバクテリウム、シュードカテヌラータム、リゾプス、サッカロマイセス、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、トルロブシス、ワイセラ、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0069】

[0075] 本明細書において、「タンパク質」、「ペプチド」、「オリゴペプチド」又は「ポリペプチド」という語は、単一のアミノ酸(モノマー)、ペプチド結合で連結された2つ以上のアミノ酸(ジペプチド、トリペプチド又はポリペプチド)、コラーゲン、それらの前駆体、ホモログ、アナログ、ミメティック、塩、プロドラッグ、代謝物、断片、又はそれらの組み合わせを含む任意の組成物を意味する。特に断らない限り、上記用語のいずれも交換可能に使用される。ポリペプチド(又はペプチド又はタンパク質又はオリゴペプチド)は、多くの場合、一般に天然アミノ酸と呼ばれる20種のアミノ酸以外のアミノ酸を含有し、末端アミノ酸を含む多くのアミノ酸が天然のプロセス(例えば、グリコシル化、他の翻訳後修飾)又は当技術分野で周知の化学修飾技術によって所与のポリペプチド中で修飾されてもよいことは理解されるであろう。本発明のポリペプチドに存在し得る公知の修飾としては、これらに限定されるわけではないが、アセチル化、アシリル化、ADP-リボシル化、アミド化、フラバノイド又はヘム部分の共有結合、ポリヌクレオチド又はポリヌクレオチド誘導体の共有結合、脂質又は脂質誘導体の共有結合、ホスファチジルイノシトールの共有結合、架橋、環化、ジスルフィド結合の形成、脱メチル化、共有結合性架橋の形成、シスチンの形成、ピログルタミン酸の形成、ホルミル化、-カルボキシル化、糖化、グリコシル化、グリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)膜アンカー形成、ヒドロキシル化、ヨウ素化、メチル化、ミリストイル化、酸化、タンパク質分解プロセシング、リン酸化、ブレニル化、ラセミ化、セレノイル化、硫酸化、ポリペプチドへのアミノ酸のトランスファーRNA媒介性付加(例えばアルギニル化)、及びユビキチン化が挙げられる。「タンパク質」という語は、ペプチドの交互繰り返しからなる線状又は非線状ポリペプチドを指す「人工タンパク質」も包含する。

20

30

【0070】

[0076] タンパク質としては、例えば、乳製品ベースのタンパク質、植物ベースのタンパク質、動物ベースのタンパク質及び人工タンパク質が挙げられる。乳製品ベースのタンパク質は、カゼイン、ミセルカゼイン、カゼイン塩、カゼイン加水分解物、乳清、乳清加水分解物、乳清濃縮物、乳清单離物、乳タンパク質濃縮物、乳タンパク質单離物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され得る。植物ベースのタンパク質としては、例えば、大豆タンパク質(例えば、濃縮物及び单離物を含むすべての形態)、エンドウタンパク質(例えば、濃縮物及び单離物を含むすべての形態)、キャノーラタンパク質(例えば、濃縮物及び单離物を含むすべての形態)、他の植物性タンパク質(商業的には、小麦タンパク質、分画小麦タンパク質、トウモロコシ、ゼインを含むその画分、米、オート麦、ジャガイモ、ピーナッツ、並びにマメ、ソバ、レンズマメ、豆類に由来する任意のタンパク質)、单細胞タンパク質、又はそれらの組み合わせが挙げられる。動物ベースのタンパク質は、牛肉、鶏肉、魚、子羊、海産物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択され

40

50

得る。

【0071】

[0077]本出願に含まれる用量範囲はすべて、該範囲内に含まれるすべての数（自然数又は分数）を包含する。

【0072】

[0078]本明細書において、「シンバイオティクス」とは、プレバイオティクスとプロバイオティクスの両方を含み、それらが一緒にになって腸の細菌叢を改善するように作用する補助剤である。

【0073】

[0079]本明細書において、「治療」、「治療する」及び「緩和する」という語は、（標的とする病理学的状態若しくは障害を阻止する及び／又はその発症を遅延させる）予防的又は阻止的治療、並びに根治的、治癒的又は疾患修飾的治療の両方に関連する。例えば、診断された病理学的状態又は障害を根治させる、その進行を遅延させる、その症状を軽減する、及び／又はその進行を停止させる治療的措置が挙げられ、また、疾患に罹患するリスクがあるか又は疾患に罹患していることが疑われる患者、並びに病気であるか又は疾患若しくは医学的状態を患っていると診断されている患者の治療が挙げられる。該用語は、対象を完全に回復させるまで治療することを必ずしも意味しない。また、「治療」及び「治療する」という語は、疾患を患っていないが非健康的な状態（例えば、窒素不均衡、筋肉喪失）を発現しやすい個体における健康の維持及び／又は促進も指す。「治療」、「治療する」及び「緩和する」という語は、少なくとも1つの基礎的な予防又は治療措置の強化又は増強を包含する。また、「治療」、「治療する」及び「緩和する」という語は、疾患若しくは状態の食餌による管理、又は疾患若しくは状態の予防若しくは阻止のための食餌管理を包含する。

10

20

30

40

【0074】

[0080]本明細書において、「経管栄養」は、好ましくは、経口投与によらず、経鼻胃管、経口胃管、胃管、空腸瘻管（J-管）、経皮内視鏡的胃瘻造設（PEG）、ポート（例えば、胃、空腸へのアクセスを提供する胸壁ポート及びその他の適切なアクセスポート）を含む経路（これらに限定されない）により動物の消化器系に投与される完全又は不完全栄養製品又は組成物である。

【0075】

[0081]本明細書において、「ビタミン」という語は、身体の健全な成長及び活動のために微量で不可欠であり、植物性及び動物性食品から自然に得られるか又は合成的に製造される、任意の種々の脂溶性又は水溶性の有機物質（非限定的な例としては、ビタミンA、ビタミンB1（チアミン）、ビタミンB2（リボフラビン）、ビタミンB3（ナイアシン、ナイアシンアミド）、ビタミンB5（パントテン酸）、ビタミンB6（ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミン、塩酸ピリドキシン）、ビタミンB7（ビオチン）、ビタミンB9（葉酸）、ビタミンB12（種々のコバラミン；ビタミンサプリメントでは一般にシアノコバラミン）、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、K1及びK2（すなわち、MK-4、MK-7）、葉酸、ビオチン）、プロビタミン、誘導体、アナログを包含する。

【0076】

[0082]本開示は、患者（例えば、高齢者、疾病を有する人）の除脂肪体重ができるだけ良好に維持されるように、筋タンパク質の異化作用を最小化しつつ筋タンパク質合成を最大化する、栄養と食品成分との組み合わせを含有する栄養組成物に関する。

【0077】

[0083]本開示の栄養組成物は、筋組織の同化作用が最大化され、かつ異化作用が最小化されるように、-ヒドロキシカプロン酸（HICA）を他の化合物との組み合わせで含む。出願人は、-HICAとの種々の組み合わせが、より良い風味プロファイル（コンプライアンスの改善、ひいては効果の改善）、及び相補的な代謝面での利益のために、優れた利益をもたらすことを見出した。例えば、-HICAは、タンパク質合成に直接関

50

係する同化面での利益を有するロイシン代謝物であり、シトルリン等の他の化合物は同化過程に補助的な利益をもたらす。

【0078】

[0084]骨格筋タンパク質合成の翻訳調節は、開始、伸長及び終結における制御点を含む。40SリボソームサブユニットへのメッセンジャーRNA(mRNA)の結合を伴う翻訳開始ステップの他に、40SリボソームサブユニットへのイニシエーターメチオニルtRNA(met-tRNA_i)の結合による43S転写開始前複合体の形成を調節することを通じて制御が起こり得る。このステップにおいて、eIF2-GTP-met-tRNA_i複合体は40Sリボソームサブユニットに結合して三成分複合体を形成する。次いで、eIF2に結合しているグアノシン三リン酸(GTP)が加水分解を受けてグアノシン二リン酸(GDP)になり、40SリボソームサブユニットからeIF2-GDP複合体が放たれる。その後、eIF2は、後に続く一連の開始に関与し、かつ新たな三成分複合体を形成するために、GDPをGTPに交換しなければならない。第2の翻訳開始因子であるeIF2Bは、eIF2上のグアニンヌクレオチド交換を媒介し、さらに、eIF2B活性の阻害により、三成分複合体形成に利用可能なeIF2-GTPの量が低下する。一部では、eIF2Bの活性はeIF2のサブユニットのリン酸化によって制御される。このeIF2は、サブユニット上でリン酸化されるとeIF2Bの競合的阻害体になる。さらに、-HICAは、eIF2B活性向上及び三成分複合体形成を介した翻訳効率上昇を通じて、全タンパク質合成に対する急性の効果を媒介する。

10

20

30

40

50

【0079】

[0085]本開示の栄養組成物は、1回で又はより少ない用量に分けて数回で個体又は患者に提供され得る。しかし、本開示の栄養組成物は、1日当たり約0.15g～約10g、好ましくは1日当たり約2g～約10g、より好ましくは1日当たり約150mg～約2.5gの-HICAが個体に提供されるべきである。一実施形態では、1日当たり約0.5g～約5g、より好ましくは約2g～約5g、さらに好ましくは1日当たり1.5gの-HICAが個体に提供される。

【0080】

[0087]一実施形態において、本開示の栄養組成物は-HICA及びシトルリンを含む。シトルリンは、スイカ(シトルラス・ラナトウス(Citrullus lanatus))中でのみ相当な栄養量で見出される非タンパク質性アミノ酸である。シトルリンの摂取はポリアミンの形成をもたらし得る。アグマチン、トレシン、スペルミジン、スペルミン等のポリアミンは、タンパク質キナーゼC(PKC)、細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)及びトランスフォーミング増殖因子1(TGF-1)の上方制御を含む種々の生理的かつ生化学的現象に関係していることが報告されている。

【0081】

[0088]シトルリンの代謝的運命はアルギニンへの転化である。実際、シトルリンは血清アルギニンの上昇に非常に有効であり、アルギニンは生体における一酸化窒素(NO)源である。NOは、血管の弛緩、及び生体中の組織への血流の送達にとって重要である。血流の改善に伴い、血液中の栄養及び他の化合物はより効率的に骨格筋組織に送達され得る。さらに、NOは同化シグナルであり、さらにタンパク質合成の刺激及び上述のポリアミン等の増殖因子の放出の促進剤もある。NOはまた、インスリン及びIGF-1を放出して、同化基質の取り込み及び該基質の生体利用率の向上をもたらす。

【0082】

[0089]Guadagni及びBioloは、アルギニン及びグルタミンのレベルを維持するために、炎症を有する個体(例えば、高齢者、疾病を有する個体)において追加タンパク質が必要となることがあることを示している。Guadagni and Biolo, Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein, Volume 12, Issue 6, p. 617-622 (2009)を参照されたい。シトルリンは、アルギニンレベルを維持する役割を果たし得る。さらに、小腸内のグルタミン

のシトルリンへの転化が、外部供給されるシトルリンからのフィードバックシグナルによって低下するので、シトルリンはグルタミンレベルを維持する一助となり得る。これにより、筋肉の異化作用が生体機能のためにアルギニン及びグルタミンを供給する必要性が低下する。

【0083】

[0090] - H I C A 及びシトルリンを組み合わせると、運動量及び / 又は身体的治療量を制限された高齢者における除脂肪体重の維持を相乘的に改善することがさらに可能になる。シトルリンは、栄養不良の老化動物において同化効果を有することが示されている。高齢者集団中における同化シグナルは、通常、下方制御される。 - H I C A とシトルリンの両方を添加するとこのシグナルが増強される。身体活動からのこの回復改善により、疾病又は心的外傷による強制的な不活性化からの回復促進が可能になる。身体的治療セッション数の減少、完全に自立した生活へのより速やかな復帰、及び仕事への復帰に基づいて、看護コストの削減も実現され得る。

10

【0084】

[0091]前述の通り、本開示の栄養組成物は、1回で又はより少ない用量に分けて数回で個体又は患者に提供され得る。しかし、本開示の栄養組成物は、1日当たり約1g～約15g、好ましくは1日当たり約2g～約15g、より好ましくは約2g～約7g、さらによろしくは1日当たり約2g～約5gのシトルリンが個体に提供されるべきである。一実施形態において、個体には1日当たり約4g～約7gのシトルリンが提供される。

20

【0085】

[0092]本開示の栄養組成物はまた、 - H I C A と、グルタミンの前駆体である - ケトグルタル酸 (AKG) と、の相乗的組み合わせを含んでもよい。子ブタにリポ多糖 (LPS) 投与によりストレスを与えた子ブタモデルでは、AKGは、腸の哺乳動物のラバマイシン標的 (mTOR) のリン酸化を増加させて、タンパク質合成及び抗炎症応答を増大させる。また、AKGは絨毛の高さを増やして腺窩の深さを減らし、それ故、吸収力を増大させる（アミノ酸吸収の増大をもたらす）可能性を有する。出願人は、 - H I C A 及びAKGを含む栄養組成物のそのような潜在的利益（例えば、酸化損傷、吸収）は栄養送達の改善をもたらし、特に炎症状態においてさらなる同化作用をもたらし得ることを見出した。

30

【0086】

[0093]前述の通り、本開示の栄養組成物は、1回で又はより少ない用量に分けて数回で個体又は患者に提供され得る。しかし、本開示の栄養組成物は、1日当たり約2g～約20g、又は1日当たり約10g～約30gのAKGが個体に提供されるべきである。AKGは、オルニチンAKG、アルギニンAKG、又はそれらの組み合わせの形態をとってもよい。

【0087】

[0094]外因性ヌクレオチドの添加は、次の2つの機構によりAKGをより有効にすることができる。すなわち：(i) 腸管内でヌクレオチドを作るためのグルタミンの使用を減少させることによってAKGレベルを維持する；(ii) ヌクレオチドを用いた以前の研究で示されているように、絨毛の高さの維持を強化する。ヌクレオチドによりもたらされる腸の健康は、栄養失調、又は単に加齢に伴う一般的な同化作用の低下のために、高齢者においてとりわけ重要である。

40

【0088】

[0095]分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は不可欠アミノ酸であることが知られている。BCAAは他の不可欠アミノ酸と一緒にになって筋タンパク質合成を可能にするため、外部から供給されなければならない。BCAA、とりわけロイシンは、筋タンパク質合成を刺激するためのシグナル伝達分子としても働く。これは、2つの機構によるものであり得る。第1の機構はインスリン放出の刺激である（ロイシンは強力な分泌促進物質である）。第2の機構はより直接的である（ロイシンは、筋タンパク質合成を開始する真核生物の誘導因子を刺激できる）。

50

【0089】

[0096] いずれの製剤においても、3種のBCAA（すなわち、ロイシン、イソロイシン及びバリン）のすべてが提供されることが重要である。その理由は、1種のBCAAが大きく増加すると、他の2種のBCAAが相対的に欠乏する可能性があるからである。BCAAは望ましくない官能プロファイルを示すことが知られているので、-HICA等のアナログ、又は乳清タンパク質ミセル等のデザイナー（高品質）タンパク質の添加は、患者のコンプライアンス、ひいては臨床転帰を改善してより良好なクオリティオブライフ及び医療経済的利益を実現しつつ、BCAAの利益をもたらす有効な方法である。さらに、ラクトウルフェリー等の免疫調節剤との組み合わせは、グレードの低い炎症、同化作用の抑制、及び免疫老化のある患者（例えば、高齢者、疾病を有する人）に相乗的な有益性をもたらすことができる。

【0090】

[0097] 別の実施形態において、本開示の栄養組成物は -HICA 及び -3 脂肪酸を含み得る。-3 脂肪酸としては、例えば、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA)、及び -リノレン酸 (ALA) が挙げられる。-3 ポリ不飽和脂肪酸である EPA は、核内因子 - (NF -) の活性化を最小化することによって、共通の細胞のシグナル伝達経路を通じて、癌悪液質及び敗血症における骨格筋萎縮を軽減させ、負荷軽減により誘導される骨量減少を低減させることができている。出願人は、-HICA 及び EPA を有する栄養組成物が、NFk の標的阻害を通じて、除脂肪体重の喪失及び骨のミネラル密度の弱体化の両方により筋骨格の健康に相乗的に影響を及ぼすことを見出した。さらに、-HICA 及び EPA は、異化作用、非活動又は老化状態下で、それぞれ、(mTOR 経路により媒介される) 骨格筋タンパク質合成を増強し、(ユビキチン - プロテアソーム経路により媒介される) 内因性の筋タンパク質分解を低下させることができる。栄養療法は除脂肪体重の維持をもたらし、そのことは、骨に緊張性負荷をもたらし、骨代謝回転に必要な骨形成刺激として作用し、骨折リスクを最小化する。

【0091】

[0098] 除脂肪体重の維持の改善は、代謝ホメオスタシス及び機能的運動性を維持するのに有用である。さらに、骨量密度の維持は骨折リスクを低減させ、ひいてはクオリティオブライフ及び医療費の節約を改善する。

【0092】

[0099] 本開示の栄養組成物は、1回で又はより少ない用量に分けて数回で個体又は患者に提供され得る。しかし、本開示の栄養組成物は、約 0.25 g ~ 約 5 g、より好ましくは約 250 mg ~ 約 3 g、さらに好ましくは1日当たり約 250 mg ~ 約 1.5 g の EPA が個体に提供されるべきである。一実施形態において、個体には1日当たり約 750 mg の EPA が提供される。

【0093】

[0100] -HICA 及び EPA を有する栄養組成物の送達及び生体利用率は、(i) パッケージング（例えば、UV 障壁及び / 又は O₂ 捕捉用内部層の提供）、(ii) 製造（無菌製造の提供、「ヘッドスペース」の低減、及び熱暴露の低減）、及び (iii) -HICA と EPA の両方を含有する脂質エマルジョンの封入（例えば、製造中及び初期消化中における組成物保護）によって改善できる。さらに、EPA の植物性供給源は、官能特性が改善された長鎖ポリ不飽和脂肪酸 (LC-PUFA) の持続可能な供給源を提供できる。

【0094】

[0101] 本開示の栄養組成物は、筋肉消耗を防ぐのに有効な量の -HICA を提供し得る。筋肉消耗は、慢性腎臓病を有する個体において一般に認められる。しかし、出願人は、-HICA の腎臓病患者セグメントへの適用がいくつかの利益を有することを見出した。例えば、-HICA を有する栄養組成物を腎臓病患者セグメントに投与すると、慢性腎不全とりわけ尿毒症を示す患者において、窒素又はタンパク質の節約効果がもたら

10

20

30

40

50

され、窒素均衡が改善され得る。分岐鎖 - ケト酸、及び - HICA は、尿毒症患者の高い窒素環境からアミン基を取り上げ、その結果全体的な窒素負荷を軽減させることができる。この置換はまた、患者による総タンパク質摂取量を部分的に低減させ、これにより、尿毒症患者における窒素負荷のさらなる増加を低下させ、これらの両方が、尿素レベルの上昇に伴う毒性を緩和する。 - HICA 及び / 又は他のケト酸での置換を通じてタンパク質必要量の一部を提供することによって、筋タンパク質を支えることが可能な患者の総タンパク質摂取量が改善され得る。

【0095】

[00102]さらに、 - HICA は、その前駆体のロイシンのように、この患者集団にとって有益な筋タンパク質合成の刺激及び / 又は筋タンパク質破壊の制限をなし得る。米国特許第 4 7 5 2 6 1 9 号は、20 ~ 30 g / 日の混合タンパク質食餌並びにビタミン及びミネラル補助食品と併せた上記製品の使用を支持している。10

【0096】

[00103]出願人はまた、驚くべきことに、慢性腎臓患者、とりわけ尿毒症の罹患患者において、 - HICA と L - カルニチンとを組み合わせて有する本開示の栄養組成物が相乗効果を示すことを見出した。L - カルニチンは、肝臓及び腎臓においてアミノ酸のリジン及びメチオニンから生合成された第四級アンモニウム化合物である。L - カルニチンは、タンパク質の生合成低下、タンパク質の摂取低下、及び透析患者における透析によるタンパク質喪失によって腎臓疾患で不足することが見出されている。腎臓病患者における L - カルニチン補助の利益は、例えば、エリスロポエチン耐性貧血、筋症状、心臓のパフォーマンス及び機能的能力の改善（これらの利益は筋機能を支えることができる。）を含む。 - HICA 及び L - カルニチンの組み合わせは、エネルギー產生性酸化のための長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの輸送体としてのその主要な機能によって、不足生成物の L - カルニチン（筋機能を少なくとも一部支えることができる。）を供給しつつ尿毒症性負荷をある程度緩和する、という 2 つの利益を提供する。20

【0097】

[00104]高齢者、並びに不十分な筋同化作用及び過度の筋異化作用を有する人にとって、既存の栄養支持手段は有効性が欠如している。さらに、高齢の個体では、自立性、機能性及びクオリティオブライフの喪失につながる、深刻な除脂肪体重喪失が存在する。さらに、高齢患者における認知能力の退行が存在し、これらの罹患率に関係する医療費は高い。除脂肪体重の喪失に対する従来の対応は、患者のタンパク質レベルを向上させることであった。30

【0098】

[00105]出願人は、追加的な有益成分の使用により、除脂肪体重の維持のための投与タンパク質のより効率的な使用が可能となることを見出した。すなわち、本開示の栄養組成物は、筋肉異化作用を低減させ、同時に筋肉の同化作用を増大させることによって筋肉喪失のリスク（例えば、サルコペニア、悪液質、不動化）のある高齢の個体又は患者における除脂肪体重の維持を改善する。同化作用を増大かつ異化作用を低減させるという利益をもたらす成分は、経口補助食品と、経口又は経管栄養投与のいずれかによる完全栄養補給に適した完全栄養補給製品の両方に配合することができる。本開示の栄養組成物はまた、使用時に溶解するための粉末としてまとめてパッケージにすることもできる。40

【0099】

[00106]栄養組成物が経口補助食品である一実施形態において、この補助食品は、活性成分に加えて、10 グラム以上の高品質タンパク質（これは、乳清タンパク質ミセルとして供給され得る）、EPA 及び DHA を有する脂質、並びにエネルギー及び嗜好性のための炭水化物を含有する適切な栄養プロファイルを含み得る。ビタミン D 等のビタミン、及びミネラル、及びラクトウルフベリー等の成分、及びスクレオチドが含まれてもよい。

【0100】

[00107]完全栄養補給製品は、生命を支えるのに必要な栄養のすべて、並びに同化作用の向上及び異化作用の低下に必要な活性成分（例えば、 - HICA 及び / 又は L - カル

10

20

30

40

50

ニチン、シトルリン、AKG、EPA等の他の有益成分)を有し得る。

【0101】

[00108]本開示の栄養組成物は、ヒトへの投与、特に胃腸管の任意の部分での投与に適した任意の手段によって投与され得る。経腸投与、経口投与、及び管若しくはカテーテルによる投与のすべてが本開示の範囲に及ぶ。栄養組成物は、例えば、経口、直腸、舌下、口唇下、口腔、局所から選択される手段によって投与され得る。

【0102】

[00109]栄養組成物が経口投与用に製剤化される場合、この組成物は液体の経口栄養補助食品(例えば不完全栄養補給製品)又は完全栄養補給製品であり得る。この方法では、栄養組成物は、例えば、好都合な剤形の錠剤、カプセル、液体、チュアブル錠、ソフトゲル、サシェ、粉末、シロップ、液体懸濁物、エマルジョン及び溶液を含む、任意の公知の形態で投与され得る。ソフトカプセルでは、活性成分は、脂肪油、パラフィン油、ポリエチレングリコール等の適切な液体中に溶解又は懸濁させるのが好ましい。場合により安定化剤を加えてもよい。

10

【0103】

[00110]本開示による適切な栄養組成物の形態としては、例えば、乳児用調製粉乳、溶液、即時消費用組成物(例えば、即時飲用組成物又はインスタント飲料)、液体食品、ソフトドリンク、ジュース、スポーツドリンク、乳飲料、ミルクセーキ、ヨーグルト飲料、スープが挙げられる。さらなる実施形態において、栄養組成物は、濃縮物、粉末又は顆粒(例えば発泡性顆粒)の形態で製造・販売できる。これらは、他の液体(例えば、水、ミルク、フルーツジュース)で希釈されると即時消費用組成物(例えば、即時飲用組成物又はインスタント飲料)となる。

20

【0104】

[00111]栄養組成物は、-3及び/-6脂肪酸の供給源を含んでもよい。-3脂肪酸の供給源としては、例えば、魚油、オキアミ、-3の植物性供給源、亜麻仁、クルミ、及び藻類が挙げられる。-3脂肪酸としては、例えば、-リノレン酸(ALA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)が挙げられる。-6脂肪酸としては、例えば、リノール酸(LA)、アラキドン酸(ARA)が挙げられる。

【0105】

[00112]好ましい実施形態において、-3脂肪酸は、1日当たり約0.25g~5.0g、好ましくは1日当たり約1.0g~3.0gの量で供給される。

30

【0106】

[00113]一実施形態において、栄養組成物は植物化学物質源を含む。植物化学物質は、他の食物の中でも、多くの果物及び野菜中に見出される非栄養性化合物である。一般に3つの主要な群に分類できる何千もの植物化学物質が存在している。第1の群は、フラボノイドであり、関連フェノール化合物及びポリフェノール化合物である。第2の群は、テルペノイド、例えば、カロテノイド及び植物ステロールである。第3の群は、アルカロイド及び含硫黄化合物である。植物化学物質は生体中で活性があり、一般に、抗酸化剤と類似の作用をする。植物化学物質はまた、炎症過程、血栓形成、喘息及び糖尿病において有益な役割を果たすようである。

40

【0107】

[00114]一実施形態において、栄養組成物はタンパク質源を含む。タンパク質源は、これらに限定されないが、動物性タンパク質(例えば、乳タンパク質、食肉タンパク質、卵タンパク質)、植物性タンパク質(例えば、大豆タンパク質、小麦タンパク質、米タンパク質、エンドウタンパク質)又はそれらの組み合わせを含む栄養タンパク質であり得る。一実施形態において、タンパク質は、乳清、ニワトリ、トウモロコシ、カゼイン塩、小麦、亜麻、大豆、イナゴマメ、エンドウ又はそれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0108】

[00115]一実施形態において、植物性タンパク質は、製剤の正味のアルカリプロファイ

50

ルをさらに増強し、かつ多量栄養源の種類を増加させるために含まれる。ある特定の植物性タンパク質（例えばエンドウタンパク質単離物）の栄養プロファイルに基づくと、製剤に含ませ得る植物性タンパク質源の量には限度がある。例えば、エンドウタンパク質のアミノ酸プロファイルは不可欠アミノ酸をすべて含む。エンドウタンパク質はアルギニンに比較的富むが、含硫アミノ酸であるメチオニン及びシステインは限られている。しかし、例えば、エンドウタンパク質単離物は、そのような不足を相殺するための含硫アミノ酸を十分含有する完全タンパク質源（例えば、乳タンパク質、完全野菜タンパク質）と混合することが可能である。キャノーラタンパク質（すなわち、単離物、加水分解物、濃縮物）は、含硫アミノ酸を相当量供給してアミノ酸プロファイルをさらに増強し、必要なタンパク質の患者への送達を可能とするそのような植物性タンパク質の1つである。さらに、動物由来のタンパク質は、一般に植物性タンパク質よりも含硫アミノ酸が豊富である。

10

【0109】

[00116]本開示の栄養組成物は炭水化物源を含んでもよい。スクロース、ラクトース、グルコース、フルクトース、固体コーンシロップ、マルトデキストリン、変性デンプン、アミロースデンプン、タピオカデンプン、トウモロコシデンプン、又はそれらの組み合わせ（これらに限定されない。）を含む任意の適切な炭水化物が栄養組成物中で使用可能である。

【0110】

[00117]栄養組成物は穀物を含んでもよい。穀物は、例えば、異なる供給源から得られる全粒を含むことができる。異なる供給源としては、例えば、セモリナ、トウモロコシ、粗挽き穀物、穀粉及び微粉化穀物（微粉末）が挙げられ、また、穀類又は擬穀類に由来するものであり得る。一実施形態において、穀物は、加水分解された全粒成分である。本明細書において、「加水分解された全粒成分」とは、酵素的に消化された全粒成分であるか、又は少なくとも - アミラーゼの使用により消化された全粒成分のことであり、 - アミラーゼは、活性化状態にあると食物纖維に対して加水分解活性を示さない。加水分解された全粒成分は、プロテアーゼの使用によりさらに消化することができ、このプロテアーゼは、活性化状態にあると食物纖維に対して加水分解活性を示さない。加水分解された全粒成分は、液体、濃縮物、粉末、ジュース、ピューレ又はそれらの組み合わせの形態で供給され得る。

20

【0111】

[00118]栄養組成物は脂肪源を含んでもよい。脂肪源は、任意の適切な脂肪又は脂肪混合物を含むことができる。脂肪源としては、これらに限定されないが、例えば、植物性脂肪（例えば、オリーブオイル、コーンオイル、ひまわり油、高オレイン酸ひまわり、亜麻仁油、なたね油、キャノーラ油、高オレイン酸キャノーラ油、ヘーゼルナッツ油、大豆油、パーム油、ココナッツ油、ブラックカラントシードオイル、ルリヂサ油、レシチン）、動物性脂肪（例えば乳脂）、又はそれらの組み合わせが挙げられる。脂肪源は、上で挙げた脂肪の精製度が低いタイプのもの（例えば、ポリフェノール含有用のオリーブオイル）であってもよい。

30

【0112】

[00119]一実施形態において、栄養組成物は、1種又は複数種のプレバイオティクスをさらに含む。プレバイオティクスとしては、例えば、アカシアガム、 - グルカン、アラビノガラクタン、 - グルカン、デキストラン、フルクトオリゴ糖、フコシルラクトース、ガラクトオリゴ糖、ガラクトマンナン、ゲンチオオリゴ糖、グルコオリゴ糖、グアーガム、イヌリン、イソマルトオリゴ糖、ラクトネオテトラオース、ラクトスクロース、ラクチュロース、レバン、マルトデキストリン、ミルクオリゴ糖、部分的に加水分解されたグアーガム、ペクチンオリゴ糖、難消化性デンプン、老化デンプン、シアロオリゴ糖、シリルラクトース、大豆オリゴ糖、糖アルコール、キシロオリゴ糖、それらの加水分解物、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0113】

[00120]栄養組成物は、1種又は複数種のプロバイオティクスをさらに含んでもよい。

50

プロバイオティクスとしては、例えば、アエロコッカス属、アスペルギルス属、バクテロイデス属、ビフィドバクテリウム属、カンジダ属、クロストリジウム属、デバリオマイセス属、エンテロコッカス属、フソバクテリウム属、ラクトバチルス属、ラクトコッカス属、ロイコノストック属、メリソコッカス属、ミクロコッカス属、ムコール属、オエノコッカス属、ペディオコッカス属、ペニシリウム属、ペプトストレポコッカス属、ピキア属、プロピオニバクテリウム属、シュードカテヌラータム属、リゾプス属、サッカロマイセス属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、トルロブシス属、ワイセラ属、非複製性微生物、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

【0114】

[00121]栄養組成物中には1種又は複数種のアミノ酸が存在してもよい。アミノ酸としては、例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシセリン、ヒドロキシチロシン、ヒドロキシリジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0115】

[00122]好ましい実施形態において、グルタミンは1日当たり約10g～40gの量で提供される。

【0116】

[00123]栄養組成物中には1種又は複数種の抗酸化剤が存在してもよい。抗酸化剤としては、例えば、アスタキサンチン、カロテノイド、補酵素Q10(CoQ10)、フラボノイド、グルタチオン、ゴジ(クコ)、ヘスペリジン、ラクトウルフベリー、リグナン、ルテイン、リコ펜、ポリフェノール、セレン、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ゼアキサンチン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0117】

[00124]栄養組成物はまた、纖維又は異なる種類の纖維の混合物を含む。纖維混合物は、可溶性及び不溶性纖維の混合物を含有してもよい。可溶性纖維は、例えば、フルクトオリゴ糖、アカシアガム、イヌリンを含み得る。不溶性纖維は、例えば、エンドウの外側纖維を含み得る。

【0118】

[00125]本開示の栄養組成物は、不完全栄養又は完全栄養のいずれかの供給源であり得る。栄養組成物は、経口投与又は経管栄養によって投与され得る。栄養組成物が経口投与用に製剤化される場合、この組成物は液体の経口栄養補助食品又は栄養補給製品であり得る。栄養組成物は、短期的又は長期的な経管栄養に使用可能である。

30

【0119】

[00126]さらに別の実施形態では、本開示の栄養組成物を投与する方法が提供される。例えば、一実施形態では、それを必要とする個体において筋タンパク質合成を刺激する方法が提供される。別の実施形態では、それを必要とする個体において筋タンパク質の異化作用を最小化する方法が提供される。さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において除脂肪体重を維持する方法が提供される。さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において、負荷軽減により誘導される骨量減少を低減する方法が提供される。さらに別の実施形態では、それを必要とする個体において骨格筋萎縮を軽減する方法が提供される。別の実施形態では、それを必要とする個体において高尿毒症性負荷を緩和する方法が提供される。これらの方法は、有効量の-ヒドロキシソカブロン酸を含む栄養組成物を個体に投与するステップを含む。本開示の栄養組成物はまた、上述の他の活性成分又は不活性成分も含んでもよい。

40

【0120】

[0100]本明細書に記載の好ましい実施形態に対する種々の変更及び修正は当業者には明らかである。そのような変更及び修正は、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、かつ本発明の意図する利益を減少させることなく行うことができる。すなわち、そのよう

50

な変更及び修正は添付の特許請求の範囲に包含されるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/057094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L1/30 A61K31/19 A23L1/305
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)
A23L A61K

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, WPI Data, CHEM ABS Data, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | MERO ET AL.: "effects of alfa-hydroxy-isocaproic acid on body composition, DOMS and performance in athletes", JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF SPROT NUTRITION, vol. 7, 2010, page 1-8, XP002681646, USA ISSN: 1550-2783 the whole document ----- WO 2006/042909 A1 (ELMOMED LTD OY [FI]; HIETALA PENTTI [FI]; KARILA TUOMO [FI]; SEPPAELAE) 27 April 2006 (2006-04-27) page 1, line 1 - line 9 page 3, line 33 - page 5, line 14 page 6, line 19 - page 9, line 16; claims 1,6,8-10; examples 1-2 ----- -/- | 1-52 |
| X | ----- | 1-52 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 August 2012

23/08/2012

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

Fischer, J

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|---|
| International application No PCT/EP2012/057094 |
|---|

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|--|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | GB 1 444 621 A (WALSER M) 4 August 1976 (1976-08-04) page 2, line 5 - line 78 page 3, line 1 - page 6, line 4; claims 1-14; table 1 ----- FR 2 226 994 A1 (WALSER MAC KENZIE [US]) 22 November 1974 (1974-11-22) the whole document ----- WO 90/02547 A1 (KABIVITRUM AB [SE]) 22 March 1990 (1990-03-22) the whole document ----- WO 2009/033250 A1 (MULTI FORMULATIONS LTD [CA]; MOLINO MICHELE [CA]; MACDOUGALL JOSEPH [C] 19 March 2009 (2009-03-19) the whole document ----- CA 2 610 820 A1 (IOVATE T & P INC [CA]) 29 December 2008 (2008-12-29) claims 1-6; example 2 ----- WO 2011/011252 A1 (NESTEC SA [CH]; MILLER KEVIN BURKE [US]; JURK INGO ARNE [CH]; ROUGHEAD) 27 January 2011 (2011-01-27) the whole document ----- EP 1 774 973 A1 (NUTRICIA NV [NL]) 18 April 2007 (2007-04-18) the whole document ----- WO 2010/108016 A2 (HEALTHSPAN SOLUTIONS LLC [US]; FERRANDO ARNOLD A [US]; WOLFE ROBERT R) 23 September 2010 (2010-09-23) the whole document ----- WO 2010/137944 A1 (NUTRICIA NV [NL]; VAN NORREN KLASKE [NL]; FABER JOYCE [NL]; VAN HELVOO) 2 December 2010 (2010-12-02) the whole document ----- WO 2008/018043 A2 (IAMS COMPANY [US]; LEPINE ALLAN JOHN [US]; WATKINS BRUCE ALAN [US]; HA) 14 February 2008 (2008-02-14) the whole document ----- A WO 2011/031602 A1 (NESTEC SA [CH]; BOLSTER DOUGLAD RICHARD [US]; ROUGHEAD ZAMZAM KABIRY []) 17 March 2011 (2011-03-17) the whole document ----- | 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 1-52 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | | | International application No | |
|--|------------------|--|---|--|--|--|
| Information on patent family members | | | | | PCT/EP2012/057094 | |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date | |
| WO 2006042909 | A1 27-04-2006 | AU CA EP US WO | 2005296915 A1 2595212 A1 1811985 A1 2008108698 A1 2006042909 A1 | | 27-04-2006 27-04-2006 01-08-2007 08-05-2008 27-04-2006 | |
| GB 1444621 | A 04-08-1976 | BE GB | 803568 A1 1444621 A | | 03-12-1973 04-08-1976 | |
| FR 2226994 | A1 22-11-1974 | AU BE CA DE FR GB IL JP | 6015373 A 803567 A1 1023664 A1 2335216 A1 2226994 A1 1442154 A 42787 A 49135966 A | | 13-03-1975 03-12-1973 03-01-1978 21-11-1974 22-11-1974 07-07-1976 31-05-1977 27-12-1974 | |
| WO 9002547 | A1 22-03-1990 | AU EP EP JP SE WO | 4220189 A 0363337 A1 0390887 A1 H03501027 A 8803144 A 9002547 A1 | | 02-04-1990 11-04-1990 10-10-1990 07-03-1991 08-03-1990 22-03-1990 | |
| WO 2009033250 | A1 19-03-2009 | AU EP WO | 2007358961 A1 2192898 A1 2009033250 A1 | | 19-03-2009 09-06-2010 19-03-2009 | |
| CA 2610820 | A1 29-12-2008 | NONE | | | | |
| WO 2011011252 | A1 27-01-2011 | AU CA EP SG US WO | 2010274125 A1 2768471 A1 2456448 A1 177664 A1 2012195873 A1 2011011252 A1 | | 16-02-2012 27-01-2011 30-05-2012 28-02-2012 02-08-2012 27-01-2011 | |
| EP 1774973 | A1 18-04-2007 | BR CA CN EP JP US ZA | P10617358 A2 2625819 A1 101325951 A 1774973 A1 2009511576 A 2008275120 A1 200803856 A | | 26-07-2011 19-04-2007 17-12-2008 18-04-2007 19-03-2009 06-11-2008 29-04-2009 | |
| WO 2010108016 | A2 23-09-2010 | US WO | 2012178672 A1 2010108016 A2 | | 12-07-2012 23-09-2010 | |
| WO 2010137944 | A1 02-12-2010 | CN EP US WO WO | 102458390 A 2435039 A2 2012122785 A1 2010137944 A1 2010137979 A2 | | 16-05-2012 04-04-2012 17-05-2012 02-12-2010 02-12-2010 | |
| WO 2008018043 | A2 14-02-2008 | AR AU CA | 062305 A1 2007282912 A1 2660291 A1 | | 29-10-2008 14-02-2008 14-02-2008 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/057094

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| | | CN 101500429 A | 05-08-2009 |
| | | EP 2048970 A2 | 22-04-2009 |
| | | JP 2009545308 A | 24-12-2009 |
| | | US 2008076823 A1 | 27-03-2008 |
| | | WO 2008018043 A2 | 14-02-2008 |
| <hr/> | | | |
| WO 2011031602 A1 17-03-2011 | AU 2010292439 A1 | 12-04-2012 | |
| | AU 2010292440 A1 | 12-04-2012 | |
| | CA 2773940 A1 | 17-03-2011 | |
| | CA 2773957 A1 | 17-03-2011 | |
| | CN 102596190 A | 18-07-2012 | |
| | EP 2477510 A1 | 25-07-2012 | |
| | EP 2477618 A2 | 25-07-2012 | |
| | SG 179064 A1 | 27-04-2012 | |
| | SG 179065 A1 | 27-04-2012 | |
| | WO 2011031601 A2 | 17-03-2011 | |
| | WO 2011031602 A1 | 17-03-2011 | |
| <hr/> | | | |

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 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | |
| A 6 1 K 9/08 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 | |
| A 6 1 K 9/02 (2006.01) | A 6 1 K 9/02 | |
| A 6 1 K 9/16 (2006.01) | A 6 1 K 9/16 | |
| A 6 1 K 9/10 (2006.01) | A 6 1 K 9/10 | |
| A 6 1 K 9/107 (2006.01) | A 6 1 K 9/107 | |
| A 6 1 K 31/7105 (2006.01) | A 6 1 K 31/7105 | |
| A 6 1 K 31/713 (2006.01) | A 6 1 K 31/713 | |
| A 6 1 K 31/352 (2006.01) | A 6 1 K 31/352 | |
| A 6 1 K 31/56 (2006.01) | A 6 1 K 31/56 | |
| A 6 1 K 38/00 (2006.01) | A 6 1 K 37/02 | |
| A 6 1 K 31/205 (2006.01) | A 6 1 K 31/205 | |
| A 6 1 K 31/198 (2006.01) | A 6 1 K 31/198 | |
| A 6 1 P 13/02 (2006.01) | A 6 1 P 13/02 | |
| A 2 3 L 1/30 (2006.01) | A 2 3 L 1/30 | Z |
| A 2 3 L 1/305 (2006.01) | A 2 3 L 1/305 | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

- (72)発明者 グリーンバーグ, ノーマン, アラン
アメリカ合衆国, ミネソタ州, ニュー ホープ, ヘネピン カウンティ, フラッグ アヴェニュー ノース 3516
- (72)発明者 プレイエ, デニス
イス, シーエイチ-1010 ローザンヌ, シュマン デ ラ グランジェット 15
- (72)発明者 ラフヘッド, ザムザム, カビリー (ファリバ)
アメリカ合衆国, ミネソタ州, プリマス, 44番 アヴェニュー ノース 14300
- (72)発明者 ボルスター, ダグ
アメリカ合衆国, イリノイ州, レイク イン ザ ヒルズ, シャーウッド コート 2
- (72)発明者 マーガー, ジェニファー
アメリカ合衆国, ミズーリ州, セント ルイス, ハイランズ ブラザ ドライヴ イースト 1030, アパートメント 411イー

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD09 MD12 ME14
 4C076 AA09 AA17 AA22 AA36 AA53 BB01 CC09 CC21 CC40 FF51
 4C084 AA01 AA02 CA04 CA13 CA17 CA59 MA02 MA17 MA23 MA35
 MA37 MA43 MA52 NA05 ZA811 ZA941 ZC211 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BA08 EA16 EA19 MA03 MA04 MA37 MA43 MA55
 MA57 NA05 ZA81 ZA94 ZC21 ZC75
 4C206 AA01 CB12 CB14 DA02 DA05 FA53 FA59 HA28 MA02 MA03
 MA04 MA37 MA43 MA55 MA57 MA63 MA72 NA05 ZA81 ZA94
 ZC21 ZC75