

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7266581号

(P7266581)

(45)発行日 令和5年4月28日(2023.4.28)

(24)登録日 令和5年4月20日(2023.4.20)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4172(2006.01)	A 6 1 K	31/4172
A 6 1 K	31/198(2006.01)	A 6 1 K	31/198
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00

請求項の数 25 (全70頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-508047(P2020-508047)

(86)(22)出願日 平成30年8月14日(2018.8.14)

(65)公表番号 特表2020-530845(P2020-530845 A)

(43)公表日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/046705

(87)国際公開番号 WO2019/036471

(87)国際公開日 平成31年2月21日(2019.2.21)

審査請求日 令和3年8月12日(2021.8.12)

(31)優先権主張番号 62/545,362

(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 62/697,772

(32)優先日 平成30年7月13日(2018.7.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 516077688

アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド

A x c e l l a H e a l t h I n c .

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

(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】 肝疾患の治療のためのアミノ酸組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象において肝機能を改善する方法又は肝疾患若しくは障害を治療、逆転、低減、改善若しくは予防する方法での使用のための組成物であって、

(a) L-ロイシン若しくはその塩、

(b) L-イソロイシン若しくはその塩、

(c) L-バリン若しくはその塩、

(d) L-オルニチン若しくはその塩、

(e) L-アスパラギン酸若しくはその塩、

(f) L-ヒスチジン若しくはその塩、

(g) L-リジン若しくはその塩、及び

(h) L-スレオニン若しくはその塩

を含む組成物であって、

i) (a) ~ (h) の総重量 (w t .) % は、乾燥重量基準で前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%を超え、かつ

i i) フェニルアラニン、メチオニン又はトリプトファンの2つ又は3つは前記組成物には存在しない、

組成物。

【請求項2】

(i) (a) ~ (h) の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つは、20アミノ

酸残基を超える長さのペプチドとして提供されないか、

(i i) 前記組成物は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドを含まないか、又は20アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、前記ペプチドは、乾燥形態における前記組成物中にアミノ酸実体の総重量の10重量%未満で存在するか、

(i i i) (a) ~ (h) の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つは、乾燥形態における前記組成物中で遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方であるか、又は

(i v) 乾燥形態における前記組成物の総重量の少なくとも35重量%は、遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方における、(a) ~ (h) の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つである、

請求項1に記載の組成物。

10

【請求項3】

i) 前記L-ロイシン若しくはその塩、前記L-イソロイシン若しくはその塩及び前記L-バリン若しくはその塩の重量%は、乾燥形態における前記組成物中のアミノ酸の総重量の少なくとも37重量%であるか、

i i) 前記L-オルニチン若しくはその塩及び前記L-アスパラギン酸若しくはその塩の重量%は、乾燥形態における前記組成物中のアミノ酸の総重量の少なくとも25重量%であるか、

i i i) 前記L-ヒスチジン若しくはその塩、前記L-リジン若しくはその塩及び前記L-スレオニン若しくはその塩の重量%は、乾燥形態における前記組成物中のアミノ酸の総重量の少なくとも16重量%であるか、又は

20

i v) 前記L-ロイシン若しくはその塩、前記L-イソロイシン若しくはその塩及び前記L-バリン若しくはその塩：前記L-オルニチン若しくはその塩及び前記L-アスパラギン酸若しくはその塩：前記L-ヒスチジン若しくはその塩、前記L-リジン若しくはその塩及び前記L-スレオニン若しくはその塩の重量比は、 $20 + / - 15\% : 15 + / - 15\% : 9 + / - 15\%$ であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、

請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記肝疾患若しくは障害が高アンモニア血症又は筋肉消耗のうちの一方又は両方を含む、請求項1に記載の組成物。

30

【請求項5】

前記L-ロイシン若しくはその塩：前記L-イソロイシン若しくはその塩：前記L-バリン若しくはその塩：前記L-オルニチン若しくはその塩：前記L-アスパラギン酸若しくはその塩：前記L-ヒスチジン若しくはその塩：前記L-スレオニン若しくはその塩：前記L-リジン若しくはその塩の重量比は、 $8 + / - 20\% : 4 + / - 20\% : 8 + / - 20\% : 7.5 + / - 20\% : 7.5 + / - 20\% : 3 + / - 20\% : 3 + / - 20\% : 3 + / - 20\%$ であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、請求項1に記載の組成物。

【請求項6】

(a) 薬学的に許容可能な担体と共に調合される、又は

40

(b) 食餌組成物として調合される、

請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

請求項1に記載の組成物であって、

(a) 前記L-ロイシン若しくはその塩、前記L-イソロイシン若しくはその塩及び前記L-バリン若しくはその塩の重量%が、前記L-オルニチン若しくはその塩の重量%よりも大きい、又は

(b) 前記L-ロイシン若しくはその塩、前記L-イソロイシン若しくはその塩、前記L-バリン若しくはその塩及び前記L-オルニチン若しくはその塩の重量%が、前記L-ヒスチジン若しくはその塩、前記L-リジン若しくはその塩及び前記L-スレオニン若しく

50

はその塩の重量%よりも大きい、
組成物。

【請求項 8】

- (a) メチオニンが前記組成物にないか、
- (b) トリプトファンが前記組成物にないか、
- (c) メチオニンとトリプトファンとが前記組成物にないか、又は
- (d) メチオニンとフェニルアラニンとトリプトファンとが前記組成物にない、

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

対象において肝機能を改善する方法又は肝疾患若しくは障害を治療、逆転、低減、改善若しくは予防する方法での使用のための組成物であって、

- (a) L-ロイシン若しくはその塩、
- (b) L-イソロイシン若しくはその塩、
- (c) L-バリン若しくはその塩、
- (d) L-オルニチン若しくはその塩、
- (e) L-アスパラギン酸若しくはその塩、
- (f) L-ヒスチジン若しくはその塩、
- (g) L-リジン若しくはその塩、
- (h) L-スレオニン若しくはその塩

を含む組成物であって、ここで、

i) (a) ~ (h) の総重量%は、乾燥重量基準で、前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%よりも大きく、

i i) フェニルアラニン、チロシン又はグルタミンの 2 つ以上は、前記組成物に存在しないか、又は存在する場合、乾燥重量基準で、前記組成物の総重量の 1 重量%未満で存在し、かつ

i i i) 前記 L-ロイシン若しくはその塩、前記 L-イソロイシン若しくはその塩及び前記 L-バリン若しくはその塩：前記 L-オルニチン若しくはその塩及び前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩：前記 L-ヒスチジン若しくはその塩、前記 L-リジン若しくはその塩及び前記 L-スレオニン若しくはその塩の重量比は、20 + / - 15 % : 15 + / - 15 % : 9 + / - 15 % であり、前記比は遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、

組成物。

【請求項 10】

対象において肝機能を改善する方法又は肝疾患若しくは障害を治療、逆転、低減、改善若しくは予防する方法での使用のための組成物であって、

- (a) L-ロイシン若しくはその塩、
- (b) L-イソロイシン若しくはその塩、
- (c) L-バリン若しくはその塩、
- (d) L-オルニチン若しくはその塩、
- (e) L-ヒスチジン若しくはその塩、
- (f) L-リジン若しくはその塩、
- (g) L-スレオニン若しくはその塩、及び
- (h) L-アスパラギン酸若しくはその塩

を含み、ここで、

(i) (a) ~ (h) の総重量%が、乾燥重量基準で、前記組成物中の非タンパク質成分または他のタンパク質成分の総重量%よりも大きい、

(j) グルタミンが、存在する場合に、乾燥重量基準で、前記組成物の総重量の 1 重量%未満で存在する、かつ

(k) 前記 L-ロイシン若しくはその塩：前記 L-イソロイシン若しくはその塩：前記 L-バリン若しくはその塩：前記 L-オルニチン若しくはその塩：前記 L-アスパラギン酸

10

20

30

40

50

若しくはその塩：前記 L-ヒスチジン若しくはその塩：前記 L-スレオニン若しくはその塩：前記 L-リジン若しくはその塩の重量比が、

8 + / - 20 % : 4 + / - 20 % : 8 + / - 20 % : 7.5 + / - 20 % : 7.5 + / - 20 % : 3 + / - 20 % : 3 + / - 20 % : 3 + / - 20 % であり、

前記比は遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、

組成物。

【請求項 11】

前記 L-オルニチン若しくはその塩が、L-オルニチン、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA)、又はオルニチン HCl から選択される、

請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 12】

前記 L-オルニチン若しくはその塩と前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩とが、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA) として提供されている、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記 L-オルニチン若しくはその塩が、L-オルニチン、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA)、又はオルニチン HCl から選択される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記 L-オルニチン若しくはその塩と前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩とが、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA) として提供されている、請求項 13 に記載の組成物。

20

【請求項 15】

(a) 前記 L-オルニチン若しくはその塩が、L-オルニチン、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA)、又はオルニチン HCl から選択されるか、又は

(b) 前記 L-オルニチン若しくはその塩と前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩とが、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA) として提供されている、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 16】

高アンモニア血症又は筋肉消耗のうちの一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を対象において治療するための医薬組成物であって、前記組成物が、

30

(a) L-ロイシン若しくはその塩、

(b) L-イソロイシン若しくはその塩、

(c) L-バリン若しくはその塩、

(d) L-オルニチン若しくはその塩、

(e) アスパラギン酸若しくはその塩、

(f) L-ヒスチジン若しくはその塩、

(g) L-リジン若しくはその塩、及び

(h) L-スレオニン若しくはその塩

を含み、ここで、

(i) (a) ~ (h) の総重量%が、乾燥重量基準で、前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%よりも大きい、

40

(j) グルタミンが、存在する場合に、乾燥重量基準で、前記組成物の総重量の 1 重量%未満で存在する、かつ

(k) フェニルアラニン、メチオニン及びトリプトファンの 1 つ、2 つ又は 3 つが前記組成物に存在しない、

医薬組成物。

【請求項 17】

(a) 前記対象が肝硬変を有する、

(b) 前記対象が肝硬変性サルコペニアを有する、

(c) 前記対象が肝性脳症を有する、

50

(d) 前記対象が肝機能不全を有する、又は

(e) 前記対象が末期肝疾患を有する、

請求項 1、9、10 又は 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

(a) 前記組成物が夕食から 1 時間以内に投与されるか、又は

(b) 前記組成物が夜遅く若しくは就寝前に少なくとも 1 回投与される、

請求項 1、9、10 又は 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

請求項 16 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 L-オルニチン若しくはその塩が、L-オルニチン、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA)、又はオルニチン HCl から選択されるか、

(b) チロシンが前記組成物には存在しないか、

(c) チロシンが乾燥重量基準で前記組成物の総重量の 1 重量%未満で存在するか、

(d) 前記組成物が、20 アミノ酸残基を超える長さのペプチドを含まないか、又は 20 アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、前記 20 アミノ酸残基を超える長さのペプチドは、乾燥重量基準で前記組成物中にアミノ酸実体の総重量の 10 重量%未満で存在するか、

(e) 乾燥重量基準で前記組成物の総重量の少なくとも 35 重量%が、遊離アミノ酸形態若しくはアミノ酸塩形態のうち的一方若しくは両方である、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ若しくは 8 つの (a) ~ (h) であるか、

(f) 前記 L-ロイシン若しくはその塩、前記 L-イソロイシン若しくはその塩及び前記 L-バリン若しくはその塩の重量%が、前記 L-オルニチン若しくはその塩の重量%よりも大きいか、

(g) 前記 L-ロイシン若しくはその塩、前記 L-イソロイシン若しくはその塩、前記 L-バリン若しくはその塩及び前記 L-オルニチン若しくはその塩の重量%が、前記 L-ヒスチジン若しくはその塩、前記 L-リジン若しくはその塩及び前記 L-スレオニン若しくはその塩の重量%よりも大きいか、

(h) メチオニンが前記組成物に含まれないか、

(i) トリプトファンが前記組成物に含まれないか、

(j) フェニルアラニンが前記組成物に含まれないか、又は

(k) メチオニン、フェニルアラニン及びトリプトファンが前記組成物に含まれない、医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の医薬組成物であって、

前記 L-ロイシン若しくはその塩：前記 L-イソロイシン若しくはその塩：前記 L-バリン若しくはその塩：前記 L-オルニチン若しくはその塩：前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩：前記 L-ヒスチジン若しくはその塩：前記 L-スレオニン若しくはその塩：前記 L-リジン若しくはその塩の重量比が、

8 + / - 20 % : 4 + / - 20 % : 8 + / - 20 % : 7 . 5 + / - 20 % : 7 . 5 + / - 20 % : 3 + / - 20 % : 3 + / - 20 % : 3 + / - 20 % であり、

前記比は遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、

医薬組成物。

【請求項 21】

1 つ以上の薬学的に許容可能な担体と調合された、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

高アンモニア血症又は筋肉消耗のうち的一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を対象において治療するための医薬組成物であって、前記組成物が、

(a) L-ロイシン若しくはその塩、

(b) L-イソロイシン若しくはその塩、

(c) L-バリン若しくはその塩、

10

20

30

40

50

- (d) L-オルニチン若しくはその塩、
- (e) L-アスパラギン酸若しくはその塩、
- (f) L-ヒスチジン若しくはその塩、
- (g) L-リジン若しくはその塩、及び
- (h) L-スレオニン若しくはその塩

を含み、ここで、

(i) (a) ~ (h) の総重量%が、乾燥重量基準で、前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%よりも大きい、かつ

(ii) 前記 L-ロイシン若しくはその塩：前記 L-イソロイシン若しくはその塩：前記 L-バリン若しくはその塩：前記 L-オルニチン若しくはその塩：前記 L-アスパラギン酸若しくはその塩：前記 L-ヒスチジン若しくはその塩：前記 L-スレオニン若しくはその塩：前記 L-リジン若しくはその塩の重量比が、8 + / - 20% : 4 + / - 20% : 8 + / - 20% : 7.5 + / - 20% : 7.5 + / - 20% : 3 + / - 20% : 3 + / - 20% : 3 + / - 20% であり、

前記比は遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、

医薬組成物。

【請求項 23】

高アンモニア血症又は筋肉消耗のうちの一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を対象において治療するための医薬組成物であって、前記組成物が、

- (a) L-ロイシン又はその塩、
- (b) L-イソロイシン若しくはその塩、
- (c) L-バリン若しくはその塩、
- (d) L-オルニチン若しくはその塩、
- (e) L-ヒスチジン若しくはその塩、
- (f) L-リジン若しくはその塩、
- (g) L-スレオニン若しくはその塩、及び
- (h) L-アスパラギン酸若しくはその塩、

を含み、ここで、

(i) (a) ~ (h) の総重量%が、乾燥重量基準で、前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%よりも大きい、かつ

(ii) フェニルアラニン、メチオニン及びトリプトファンの1つ、2つ又は3つが、前記組成物には存在しない、

医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 23 に記載の医薬組成物であって、

(a) 前記 L-オルニチン若しくはその塩が、L-オルニチン、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA)、又はオルニチンHCl から選択されるか、

(b) 前記 (d) の L-オルニチン若しくはその塩及び前記 (h) の L-アスパラギン酸若しくはその塩が、L-オルニチン L-アスパラギン酸 (LOLA) で提供されているか、又は

(c) メチオニン、フェニルアラニン及びトリプトファンが、前記組成物には存在しない、

医薬組成物。

【請求項 25】

チロシン及びグルタミンのうちの1つ若しくは2つが、含まれない、又は存在する場合に乾燥重量基準で前記組成物中の総重量の1重量%未満で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願

本出願は、それらの全体が参照により本明細書に援用される、2017年8月14日に
出願された米国特許出願第62/545,362号明細書、2018年1月5日に
出願された米国特許出願第62/614,214号明細書及び2018年7月13日に
出願された米国特許出願第62/697,772号明細書に対する優先権を主張する。

【背景技術】

【0002】

米国では、推定万60万人が肝硬変に罹患しており、これらの患者の1万4千人が末期
疾患であり、肝臓移植を待っている。研究によると、肝硬変患者の最大40～60%は、
随伴性筋肉消耗を有することが示唆された。結果として生じる虚弱は、末期肝疾患（E S
L D）患者の機能低下、肝硬変関連合併症、入院及び死亡の重大な原因である。肝移植は
、E S L Dの絶対的治療法であるが、肝疾患の重症度とは無関係に、体力低下は、移植の
待機リストからの削除のリスク増加に関連する。

【0003】

肝硬変患者の推定40～50%が肝硬変性サルコペニアを示す。肝硬変性サルコペニア
は、肝硬変の頻繁な合併症であり、患者の生存及び生活の質に悪影響を及ぼす。肝硬変性
サルコペニアは、肝硬変における尿素サイクルの機能不全による高アンモニア血症に起因
する全身性疾患であり、筋肉は、アンモニアを解毒するが、筋肉量が犠牲になる。サルコ
ペニアは、生存率を低下させ、移植を受ける機会を減少させ、肝硬変患者の肝硬変関連合
併症のリスクを高める。

【0004】

E S L D又は肝硬変性サルコペニアを有する患者などの肝硬変患者の現在の標準的治療
としては、運動量の増加及び食餌介入などの生活習慣の変更が挙げられる。現在、承認さ
れた薬理学的介入はない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

肝硬変、肝硬変性サルコペニア、E S L D、肝機能不全又は肝性脳症などの高アンモニ
ア血症又は筋肉消耗を伴う肝疾患及び障害を治療するための、例えば食餌組成物及び治療
薬などの薬剤に対する必要性が依然としてある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書では、例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又
は障害を有する対象などの対象における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能
の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するのに有用なアミノ
酸実体を含む組成物（例えば、活性部分）が提供される。組成物は、それを必要とする対
象（例えば、ヒト）における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患
又は障害（例えば、肝硬変、例えば肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患（E S L D）、肝
機能不全又は肝性脳症）を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）方法で使
用され得る。

【0007】

一態様では、本発明は、

- a) ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体から選択さ
れる分枝鎖アミノ酸（B C A A）実体又は2つ若しくは3つのB C A A実体の組み合わせ、
- b) オルニチンアミノ酸実体、アスパラギン酸アミノ酸実体から選択される尿素サイクル
アミノ酸（U C A A）実体又は2つのU C A A実体の組み合わせ、及び
- c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体若しくはスレオニンアミノ酸実体から
選択される必須アミノ酸（E A A）実体又は2つ若しくは3つのE A A実体の組み合わせ
を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる組成物であって、

（a）～（c）の少なくとも1つのアミノ酸実体（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6

10

20

30

40

50

つ、7つ又は8つのアミノ酸実体)は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、組成物を特徴とする。

【0008】

いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体は、L-オルニチン、オルニチン α -ケトグルタル酸、オルニチンHCl、シトルリン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0009】

いくつかの実施形態では、フェニルアラニン、チロシン及びグルタミンの1つ、2つ又は全ては、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物(乾燥形態における)の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

10

【0010】

いくつかの実施形態では、(a)~(c)(例えば、(a)~(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体)の総重量%は、乾燥重量基準で組成物中の他のタンパク質成分(例えば、ホエータンパク質)又は非タンパク質成分(又は両方)の総重量%を超え、例えば、(a)~(c)の総重量%は、組成物(乾燥形態における)中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも50重量%、75重量%又は90重量%である。

【0011】

いくつかの実施形態では、(a)~(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体は、組成物中で遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方であり、例えば、組成物(乾燥形態における)の総重量の少なくとも35重量%、40重量%、42重量%、45重量%、50重量%、75重量%、80重量%、90重量%又はそれを超えるものは、組成物中の遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方における、(a)~(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体である。

20

【0012】

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

30

【0013】

いくつかの実施形態では、フェニルアラニン、チロシン及びグルタミンの1つ、2つ又はそれを超えるもの(例えば、全て)は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物(乾燥形態における)の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、フェニルアラニン、チロシン又はグルタミンの1つ、2つ又はそれを超えるもの(例えば、全て)は、存在する場合、遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸の一方又は両方で存在する。

【0014】

いくつかの実施形態では、BCAA実体の重量%は、組成物(乾燥形態における)中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも37重量%、38重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%又はそれを超えるものである。

40

【0015】

いくつかの実施形態では、UCAA実体の重量%は、組成物(乾燥形態における)中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%又はそれを超えるものである。

【0016】

いくつかの実施形態では、EAA実体の重量%は、組成物(乾燥形態における)中のア

50

ミノ酸実体又は全成分の総重量の少なくとも16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%又はそれを超えるものである。

【0017】

いくつかの実施形態では、組成物は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、ホエータンパク質）を含まないか、又は20アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、ペプチドは、10重量（wt.）%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在するか、若しくは組成物（乾燥形態における）のアミノ酸実体若しくは全成分の総重量より少ない。

【0018】

いくつかの実施形態では、組成物は、以下の特徴：

d) BCAA実体の3つの組み合わせの重量%がUCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えば3つのBCAA実体の組み合わせの重量%がUCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも5%超え、例えば3つのBCAA実体の組み合わせの重量%がUCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも10%、15%、20%又はそれを上回って超えること、

e) BCAA実体の3つの組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えばBCAA実体の3つの組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも30%超え、例えばBCAA実体の3つの組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも40%、50%若しくは55%又はそれを上回って超えること、

f) UCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えばUCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせ重量%を少なくとも25%超え、例えばUCAA実体又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%が(c)のEAA実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせ重量%を少なくとも30%、35%、40%又はそれを上回って超えることの1つ、2つ又は3つ、又は

g) (d)～(f)の2つ又は3つの組み合わせを有する。

【0019】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のBCAA実体：1つ又は複数のUCAA実体：(c)の1つ又は複数のEAA実体の重量比は、20+/-15%：15+/-15%：9+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0020】

いくつかの実施形態では、(a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体は、表1から選択される。

【0021】

いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、a) ロイシンアミノ酸実体であって、i) L-ロイシン又はその塩、ii) L-ロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、又はiii) β-ヒドロキシ-β-酪酸メチル(HMB)又はその塩から選択されるロイシンアミノ酸実体、b) i) オルニチンアミノ酸実体であって、L-オルニチン又はその塩或いはL-オルニチンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩から選択されるオルニチンアミノ酸実体、又はii) アスパラギン酸アミノ酸実体であって、L-アスパラギン酸又はその塩或いはL-アスパラギン酸を含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩から選択されるアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方、及びc) EAA実体であって、i) L-ヒスチジン又はその塩、ii) L-ヒスチジンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、iii) L-リジン又はその塩、iv) L-リジンを

10

20

30

40

50

含むジペプチド又はその塩又はトリペプチド又はその塩、v) L-スレオニン又はその塩、又はvi) L-スレオニンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩から選択されるEAA実体を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。いくつかの実施形態では、組成物は、イソロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方をさらに含み、イソロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。

【0022】

いくつかの実施形態では、イソロイシニアミノ酸実体は、L-イソロイシン又はその塩或いはL-イソロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である。いくつかの実施形態では、バリンアミノ酸実体は、L-バリン又はその塩或いはL-バリンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である。

10

【0023】

いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体：イソロイシニアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：オルニチニアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：ヒスチジニアミノ酸実体：スレオニンアミノ酸実体：リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-20\%:4+/-20\%:8+/-20\%:7.5+/-20\%:7.5+/-20\%:3+/-20\%:3+/-20\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0024】

いくつかの実施形態では、組成物は、L-ロイシン又はその塩、L-イソロイシン又はその塩、L-バリン又はその塩、L-オルニチン又はその塩、L-アスパラギン酸又はその塩、L-ヒスチジン又はその塩、L-スレオニン又はその塩及びL-リジン又はその塩（例えば、L-リジンアセテート）を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。

20

【0025】

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

【0026】

別の態様では、本発明は、肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善する方法であって、本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかの組成物（例えば、活性部分）の有効量を、肝硬変を有する対象に投与し、それによって肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するステップを含む方法の特徴とする。

30

【0027】

本発明の別の態様は、高アンモニア血症、腹水又は腹水関連合併症、静脈瘤出血、感染症、肝性脳症、アンモニア毒性、肝機能不全、減少した尿素合成、肝組織の炎症、線維症、肝硬変、筋肉消耗、筋肉異化、筋萎縮、低アルブミン血症、栄養失調、虚弱又は凝固障害の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される症状を改善又は治療する方法であって、本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかの組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって対象における症状を改善又は治療するステップを含む方法の特徴とする。

40

【0028】

別の態様では、本発明は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方によって特徴付けられる肝疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかの組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって対象における肝疾患又は障害又は筋肉消耗を治療するステップ

50

を含む方法を特徴とする。

【0029】

いくつかの実施形態では、対象は、肝硬変を有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝硬変性サルコペニアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝機能不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は、末期肝疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝性脳症を有する。

【0030】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、a) B C A Aの増加したレベル、b) 芳香族アミノ酸 (A A A) の低下したレベル、c) アンモニアの低下したレベル、d) タンパク質の増加したレベル、例えば増加したタンパク質合成、e) m T O R C 1の増加した活性化、f) ミオスタチンの低下したレベル、g) クレアチニンの低下したレベル、h) アルブミンの増加したレベル、i) ビリルビンの低下したレベル、j) 増加したフィッシャー比 (例えば、A A Aのレベルに対するB C A Aの増加したレベル)、又はk) フェニルアラニンのレベルに対するバリンの増加したレベルの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10又はそれを超えるもの (例えば、全て) をもたらす。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】本発明の組成物が、欠陥のある尿素サイクル、筋肉消耗、血漿アミノ酸不均衡又は腸内アンモニア産生の1つ、2つ、3つ又は4つを改善することにより、肝硬変などの肝疾患及び障害におけるアンモニア誘発性筋肉消耗の無秩序な多因子カスケードをどのように再プログラムし得るかを示す概略図である。

【図2】肝機能不全を有する対象へのアミノ酸組成物の投与を特徴とする、臨床試験の設計を示す概略図である。矢印は、対照群を備えた、2つの異なる用量 (14.7 gのT I D及び4.9 gのT I D) のアミノ酸組成物 (1期間当たり15日間の投与) のクロスオーバー設計を示す。各期間の1日目、8日目及び15日目に、構造 (体重及び身体組成) 及び機能 (握力、椅子立ち上がり及びバランス評価) のP K及び生理学的評価が判定された。

【図3 A】図3：3 A～3 Bは、臨床試験の期間1及び期間2の1日目、8日目及び15日目における対象のフィッシャー比 (F R) 及びバリン：フェニルアラニン比 (V P R) を示す一連のグラフである。測定値は、平均値+/-平均値の標準誤差 (S E M) である。対照群に対する14.7 gのT I Dアミノ酸組成物の対象数は、9人であった。4.9 gのT I Dアミノ酸組成物群に対する対照の対象数は、7人であった。

【図3 B】 (上記の通り。)

【図4 A】図4：4 A～4 Bは、臨床試験の期間1の15日目にアミノ酸組成物の14.7 gのT I Dを投与された対象におけるアンモニアのレベルとF R及びV P Rとの間の負相関を示す一連のグラフである。

【図4 B】 (上記の通り。)

【図5 A】図5：5 A～5 Bは、臨床試験の期間1 (P 1) 及び期間2 (2) の15日目対1日目における対象の乾燥除脂肪体重及び肝虚弱指数 (L F I) の%変化を示す一連のグラフである。Aは、アミノ酸組成物群を表し、Cは、対照群を表す。測定値は、平均値+/-S E Mである。対照群に対する14.7 gのT I Dアミノ酸組成物の対象数は、9人であった。4.9 gのT I Dアミノ酸組成物群に対する対照の対象数は、7人であった。Sは、アミノ酸組成物を中止すると、除脂肪体重又は肝虚弱指数の改善が失われるように見えることを示す。+は、対照群と比較して80%のL F Iの相対的改善を示す。

【図5 B】 (上記の通り。)

【発明を実施するための形態】

【0032】

本明細書では、部分的には、アミノ酸実体を含む組成物 (例えば、活性部分) と、組成物の有効量を投与することにより、肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又は4つを改善する方法とが記載される。組成物は、それを必要とする対

象における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療又は予防するために投与され得る。

【0033】

サルコペニアは、肝硬変の重大な合併症であり、末期肝疾患患者の全体的な死亡率に関連する。筋肉量の減少は、腹水、感染症、肝性脳症などの肝硬変の他の合併症の重大なリスク因子であるという事実にもかかわらず、肝硬変におけるサルコペニアの改善を目的とした利用できる治療法は、限定的である。肝臓は、アミノ酸恒常性にとって重要な組織であることから、肝硬変を有する患者ではアミノ酸プロファイルが攪乱され、筋肉消耗及び肝硬変関連合併症がさらに悪化する。本明細書で開示される組成物中のアミノ酸実体及びアミノ酸実体相対量は、例えば、多くの生物学的、細胞的及び分子的プロセスの調整を必要とする対象における肝機能、高アンモニア血症、筋肉機能、筋肉量を改善し、肝機能不全に関連する合併症（例えば、腹水、感染症又は肝性脳症）を緩和するために最適化されている。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、例えば、肝硬変などの肝疾患又は障害を有する対象のアミノ酸プロファイルを改善することにより、筋肉同化作用を刺激する一方、筋肉又は血液の一方又は両方のアンモニア解毒を改善する。

【0034】

いかなる理論によって制限されることもなく、本発明の組成物は、肝硬変などの肝疾患及び障害におけるアンモニア誘発性筋肉消耗の無秩序な多因子カスケードを再プログラムして、1) 欠陥のある尿素サイクル（例えば、肝不全をもたらす）、2) BCAA異化作用の増加又はmTORC1シグナル伝達の調節不全の一方又は両方の結果としての筋肉消耗、3) アミノ酸不均衡（例えば、血漿中のフェニルアラニン及びチロシンの濃縮を伴うバリン、イソロイシン及びイソロイシンの枯渇）、及び4) 腸内アンモニア産生（例えば、グルタミンのアミノ基転移の増加の結果として）（図1を参照されたい）の1つ又は複数を改善し得ることが理解される。同様に、本発明の組成物の投与は、対象におけるフィッシャー比（例えば、BCAAのレベルとAAAのレベルとの比）の増加の1つ、2つ、3つ又は全てをもたらす得、バリン対フェニルアラニン比を増加させ、より低脂肪の表現型に向けて身体組成を改善し、筋肉タンパク質合成に向けたアミノ酸の利用を改善する。

【0035】

いくつかの実施形態では、フィッシャー比（例えば、BCAAのレベルとAAAのレベルとの比）を用いて対象における血漿アミノ酸不均衡を判定し、例えば対象における肝臓代謝又は肝機能不全重症度の一方又は両方が評価される。以下に詳細に記載される実施例1において、本発明の組成物は、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象のフィッシャー比を改善した。

【0036】

バリンのレベルのフェニルアラニンのレベルに対する増加（例えば、バリンとフェニルアラニンとの比）は、対象におけるタンパク質合成の増加又はアンモニアのレベルの低下の一方又は両方の指標となり得る。以下に詳細に記載される実施例1において、本発明の組成物は、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象のバリンとフェニルアラニンとの比を改善した。

【0037】

特定の実施形態では、対象のアンモニアのレベルは、対象のフィッシャー比又はバリンとフェニルアラニンとの比の一方又は両方に負の相関がある。対象のアンモニアのレベルと、フィッシャー比又はバリンとフェニルアラニンとの比の間の負の相関は、筋肉タンパク質合成中のアンモニア消費の指標となり得る。

【0038】

定義

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

【0039】

本明細書及び添付の特許請求範囲の用法では、文脈上例外が明記されていない限り、単

数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その」は、複数の指示対象を含むことに留意すべきである。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

10

20

30

40

50

【表 1】

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

	例示的 アミノ酸	前駆体	代謝産物	誘導体	塩
ロイシン	L-ロイシン	オキソ-ロイシン (α - ケトイソカプロン酸 (KIC))	HMB (β -ヒドロキシ- β -酪酸メチル); オキソ-ロイシン; イソバレル- CoA	N-アセチル- ロイシン;	
イソロイシン	L-イソロイシン	2-オキソ-3- メチル-吉草酸 (α -ケト- β - メチル吉草酸 (KMV)); スレオニン	2-オキソ-3-メチル- 吉草酸; メチルブチリル - CoA	N-アセチル- イソロイシン	
バリン	L-バリン	2-オキソ- 吉草酸 (α - ケトイソ吉草酸 (KIV))	イソブチル- CoA	N-アセチル- バリン	
オルニチン	L-オルニチン	L-アルギニン、 グリシン	シトルリン		オルニチン α -ケトグルタル酸、 オルニチン HCl
アスパラギン酸	L-アスパラギン酸	フマル酸	アデニロコハク酸		
ヒスチジン	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	N-アセチル- ヒスチジン	
リジン	L-リジン	ジアミノピメリン酸; アスパラギン酸	トリメチルヒスチジン アミノ酸実体; カルニチン; サッカロビン	N-アセチル リジン	L-リジンアセテート
スレオニン	L-スレオニン	ホモセリン; O- ホスフォホモセリン	オキソ酪酸	N-アセチル- スレオニン	

【0043】

例えば、XXXがロイシン（L）である場合、ロイシニアミノ酸実体は、遊離L又は塩形態のL、L残基、L誘導体、L前駆体又はLの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがイソロイシン（I）である場合、イソロイシニアミノ酸実体は、遊離I又は塩形態のI、I残基、I誘導体、I前駆体又はIの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがバリン（V）である場合、バリンアミノ酸実体は、遊離V又は塩形態のV、V残基、V誘導体、V前駆体又はVの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがオルニチン（Orn）である場合、オルニチニアミノ酸実体は、遊離Orn又は塩形態のOrn、Orn残基、Orn誘導体、Orn前駆体又はOrnの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがアスパラギン酸（D）である場合、アスパラギン酸アミノ酸実体は、遊離D又は塩形態のD、D残基、D誘導

体、D前駆体又はDの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがヒスチジン（H）である場合、ヒスチジンアミノ酸実体は、遊離H又は塩形態のH、H残基、H誘導体、H前駆体又はHの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがリジン（K）である場合、リジンアミノ酸実体は、遊離K又は塩形態のK、K残基、K誘導体、K前駆体又はKの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指し、XXXがレオニン（T）である場合、スレオニンアミノ酸実体は、遊離T又は塩形態のT、T残基、T誘導体、T前駆体又はTの代謝産物を含むペプチド（例えば、ジペプチド又はトリペプチド）を指す。

【0044】

「約」及び「およそ」は、一般に、測定の性質又は精度を考慮して、測定された量の許容可能な誤差の程度を意味するものとする。例示的な誤差の程度は、所与の値又は値の範囲の15パーセント（%）以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。

【0045】

「アミノ酸」は、アミノ基（ $-NH_2$ ）、カルボン酸基（ $-C(=O)OH$ ）及び中心炭素原子を介して結合した側鎖を有する有機化合物を指し、必須及び非必須アミノ酸並びに天然及び非天然アミノ酸を含む。別段の指示がない限り、本明細書で言及されるアミノ酸は、アミノ酸のL異性体である。

【0046】

本明細書の用法では、「活性部分」という用語は、集合的に、例えば肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するなど、本明細書に記載の生理学的効果を有する能力を有する、4つ以上のアミノ酸実体の組み合わせを意味する。例えば、活性部分は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療し得る。本発明の活性部分は、他の生物学的に活性な成分を含有し得る。いくつかの例では、活性部分は、以下に詳細に記載されるように、3つ以上のアミノ酸実体の定義された組み合わせを含む。他の実施形態では、活性部分は、以下に詳細に記載されるように、3つ以上のアミノ酸実体の定義された組み合わせからなる。

【0047】

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

【0048】

「有効量」という用語は、本明細書の用法では、治療される症状を軽減し、且つ／又は病状を改善する（例えば、望ましい臨床的奏効を提供する）のに十分である、本発明の組成物、特に本発明の薬剤組成物中の本発明の活性物質の量を意味する。組成物で使用する活性成分の有効量は、治療される特定の病状、病状の重症度、治療持続期間、併用療法の性質、用いられる特定の活性成分、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤及び／又は担体並びに同様の因子により、主治医の知識と専門知識によって変動する。

【0049】

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

【0050】

本明細書に記載の「医薬組成物」は、少なくとも1つの「活性部分」及び薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療薬として使用される。医薬品規格（GMP；医薬品等級成分）を満たす必要のない他の組成物は、栄

10

20

30

40

50

養補給食品、医療食品又は補給剤として使用され得、これらは、「消費者健康組成物」と称される。

【0051】

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

【0052】

特定の実施形態では、「薬学的に許容可能な」とは、1つ又は複数の製品品質パラメータが医学、医薬組成物、治療又は他の治療薬に関する許容可能な範囲内であることを確実にするために、製薬産業又は製薬産業を規制する関係機関又は事業体（例えば、政府、又は貿易関係機関、又は事業体）によって使用される基準を意味する。製品品質パラメータは、組成、組成均一性、用量、用量均一性、混入物又は不純物の存在、不在及び／又はレベル並びに無菌性のレベル（例えば、微生物の存在、不在及び／又はレベル）をはじめとするが、これに限定されるものではない、製薬産業又は例えば政府機関、貿易機関若しくは組織などの関係機関若しくは事業体によって規制される任意のパラメータであり得る。例示的な政府規制機関としては、連邦医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、スイスメディック、中国食品医薬品局（CFDA）又は日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）が挙げられる。

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

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

【0056】

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

10

20

30

40

50

所望の臨床効果が示され得る。

【0057】

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

【0058】

本明細書の用法では、肝疾患又は障害又は筋肉消耗を「治療する」、「治療すること」又はその「治療」という用語は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を改善する（例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方若しくは両方又はその臨床症状の少なくとも1つを伴う肝疾患又は障害の発症を遅延、阻止又は減少させる）こと、患者が認識できなくてもよいものを含めた少なくとも1つの身体的パラメータを緩和又は改善すること、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害の発症、又は発達、又は進行を予防するか又は遅延させることを指す。

【0059】

アミノ酸実体を含む組成物

本明細書に記載の本発明の組成物（例えば、活性部分）は、例えば、表1に示されるアミノ酸実体などのアミノ酸実体を含む。

【0060】

特定の実施形態では、ロイシニアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、ロイシニアミノ酸実体は、L-ロイシン、 β -ヒドロキシ- β -酪酸メチル（HMB）、オキシロイシン（ α -ケトイソカプロン酸（KIC））、イソバレリル-CoA、n-アセチルロイシン又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、ロイシニアミノ酸実体は、L-ロイシン、オキシロイシン（KIC）、イソバレリル-CoA、n-アセチルロイシン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0061】

特定の実施形態では、イソロイシニアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、イソロイシニアミノ酸実体は、L-イソロイシン、2-オキソ-3-メチル-吉草酸（ α -ケト- β -メチル吉草酸（KMV））、スレオニン、メチルブチリル-CoA、D-イソロイシン、N-アセチル-イソロイシン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0062】

特定の実施形態では、バリンアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、バリンアミノ酸実体は、L-バリン、2-オキソ-吉草酸（ α -ケトイソ吉草酸（KIV））、イソブチリル-CoA、N-アセチル-バリン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0063】

特定の実施形態では、オルニチンアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、オルニチンアミノ酸実体は、L-オルニチン、オルニチン α -ケトグルタル酸、オルニチンHCl、L-アルギニン、グリシン、シトルリン又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、オルニチンアミノ酸実体は、L-オルニチン、オルニチン α -ケトグルタル酸、オルニチンHCl、シトルリン又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、オルニチンアミノ酸実体は、L-オルニチン、オルニチンHCl、シトルリン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0064】

特定の実施形態では、アスパラギン酸アミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体は、L-アスパラギン酸、フマル酸、アデニロコハク酸又はそれらの組み合わせから選択される。

【0065】

特定の実施形態では、ヒスチジニアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、ヒスチジニアミノ酸実体は、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、ウロカニン酸及びN-アセチル-ヒスチジン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0066】

特定の実施形態では、リジンアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、リジンアミノ酸実体は、L-リジン、ジアミノピメリン酸、アスパラギン酸、トリメチルヒスチジンアミノ酸実体、カルニチン、サッカロピン、N-アセチルリジン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0067】

特定の実施形態では、スレオニンアミノ酸実体は、表1から選択され、例えば、スレオニンアミノ酸実体は、L-スレオニン、ホモセリン、O-ホスホホモセリン、オキソ酪酸、N-アセチルスレオニン又はそれらの組み合わせから選択される。

【0068】

いくつかの実施形態では、(a) ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、(a) ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つは、塩アミノ酸形態である。

【0069】

いくつかの実施形態では、(b) オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方は、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、(b) オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方は、塩アミノ酸形態である（例えば、L-オルニチン又はその塩及びL-アスパラギン酸又はその塩は、塩（LOLA）として組み合わされて存在する）。

【0070】

いくつかの実施形態では、(c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つは、遊離アミノ酸形態である。いくつかの実施形態では、(c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つは、塩アミノ酸形態である（例えば、L-リジン又はその塩は、L-リジンアセテートとして存在する）。

【0071】

いくつかの実施形態では、組成物（乾燥形態における）の総重量の少なくとも35重量%、40重量%、42重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、70重量%、80重量%又はそれを超えるものは、遊離アミノ酸形態の(a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体である。いくつかの実施形態では、組成物（乾燥形態における）の総重量の少なくとも15重量%、20重量%、25重量%、35重量%、40重量%又はそれを超えるものは、塩形態の(a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体である。

【0072】

いくつかの実施形態では、(a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体は、例えば、組成物のアミノ酸実体又は全成分の少なくとも0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、5重量%若しくは10重量%又はそれを超える量でジペプチド又はトリペプチドの一部として提供される。

【0073】

いくつかの実施形態では、組成物は、L-アラニン、L-アルギニン、L-トリプトファン、カルニチン、酢酸ナトリウム又はそれらの組み合わせをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、亜鉛などのミネラルをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE又はそれらの組み合わせの1つ、2つ又は3つなどのビタミンをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、フェニル酢酸塩、アセチル-L-カルニチン、シトルリン、安息香酸ナトリウム、ナトリウムフェニル酪酸又はそれらの組み合わせなどのアンモニアスカベンジャーをさらに含む。

【0074】

いくつかの実施形態では、組成物は、N-アセチルシステイン（NAC）などの硫黄A

10

20

30

40

50

A (SAA) を含み得る。一実施形態では、SAA (例えば、NAC) は、抗酸化活性を有する。一実施形態では、SAA (例えば、NAC) は、本明細書に記載の組成物を投与された対象における活性酸素種 (ROS) の減少又はグルタチオン (GSH) の増加をもたらす。

【0075】

いくつかの実施形態では、組成物は、ロイシニアミノ酸実体、イソロイシニアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、オルニチンアミノ酸実体、アスパラギン酸アミノ酸実体、ヒスチジンアミノ酸実体、スレオニンアミノ酸実体及びリジンアミノ酸実体を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる。

【0076】

いくつかの実施形態では、組成物 (例えば、活性部分) は、a) ロイシニアミノ酸実体、b) オルニチンアミノ酸実体、及び c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、(a) ~ (c) の少なくとも1つのアミノ酸実体 (例えば、2つ、3つ、4つ又は5つのアミノ酸実体) は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。

【0077】

いくつかの実施形態では、組成物 (例えば、活性部分) は、a) ロイシニアミノ酸実体及びバリンアミノ酸実体、b) オルニチンアミノ酸実体、並びに c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、(a) ~ (c) の少なくとも1つのアミノ酸実体 (例えば、2つ、3つ、4つ又は5つのアミノ酸実体) は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。いくつかの実施形態では、組成物は、イソロイシニアミノ酸実体をさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物は、アスパラギン酸アミノ酸実体をさらに含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、組成物 (例えば、活性部分) は、a) ロイシニアミノ酸実体、イソロイシニアミノ酸実体及びバリンアミノ酸実体、b) オルニチンアミノ酸実体、並びに c) ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体から選択される必須アミノ酸 (EAA) 実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になり、(a) ~ (c) の少なくとも1つのアミノ酸実体 (例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ又は7つのアミノ酸実体) は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない。いくつかの実施形態では、組成物は、アスパラギン酸アミノ酸実体をさらに含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体、イソロイシニアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、オルニチンアミノ酸実体、アスパラギン酸アミノ酸実体、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つは、ジペプチド (例えば、ホモジペプチド又はヘテロジペプチド) 又はその塩の一部として提供される。いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体は、Ala-Leuである。いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体、イソロイシニアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、オルニチンアミノ酸実体、アスパラギン酸アミノ酸実体、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つは、トリペプチド (例えば、ホモトリペプチド又はヘテロトリペプチド) 又はその塩の一部として提供される。

【0080】

いくつかの実施形態では、組成物は、a) 分枝鎖アミノ酸 (BCAA) のレベルを上げること、b) 芳香族アミノ酸 (AAA) のレベルを下げること、c) アンモニアのレベルを下げること、d) タンパク質のレベルを上げること、例えばタンパク質合成を増加させ

10

20

30

40

50

ること、e) mT O R C 1の活性化を増加させること、f) ミオスタチンのレベルを下げる
こと、g) クレアチニンのレベルを下げること、h) アルブミンのレベルを上げること
、i) ビリルビンのレベルを下げること、j) フィッシャー比を復元する（例えば、A A
Aのレベルに対するB C A Aのレベルを上げる）こと、又はk) フェニルアラニンのレベ
ルに対するバリンのレベルを上げることの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、
8つ、9つ又は全て（例えば、より多く）が可能である。

【0081】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、実施例9に記載されるようなE L I S A
などの例えば抗体ベースの検出アッセイを使用して、例えばH e p G 2肝細胞がん細胞に
おいて、例えばアルブミンのアッセイを使用して検出されるように、例えば参照組成物（
例えば、Lーロイシン単独、LーオルニチンとLーアスパラギン酸との組み合わせ、Lー
ヒスチジンと、Lーリジンと、Lスレオニンとの組み合わせ、Lーオルニチンと、Lーア
スパラギン酸と、Lーヒスチジンと、Lーリジンと、Lースレオニンとの組み合わせ又は
Lーロイシンと、Lーイソロイシンと、Lーバリンとの組み合わせを含むアミノ酸組成物
）と比較して少なくとも50%、60%又は70%だけアルブミン産生を増加させること
ができるか又は増加させる。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、実施例10に記載されるような、例えば
M Y O S C R E E N（商標）プラットフォームを使用して、例えば筋管において、T N F
αのアッセイを使用して検出されるように、例えば参照組成物（例えば、Lーヒスチジン
と、Lーリジンと、Lースレオニンとの組み合わせ、Lーロイシンと、Lーイソロイシン
と、Lーバリンと、Lーヒスチジンと、Lーリジンと、Lースレオニンと、Lーフェニル
アラニンと、Lーメチオニンと、Lートリプトファンとの組み合わせ、Lーオルニチンと
、Lーアスパラギン酸と、Lーヒスチジンと、Lーリジンと、Lースレオニンとの組み合
わせ、Lーオルニチンと、Lーアスパラギン酸と、Lーロイシンと、Lーイソロイシンと
、Lーバリンと、Lーヒスチジンと、Lーリジンと、Lースレオニンと、Lーフェニルア
ラニンと、Lーメチオニンと、Lートリプトファンとの組み合わせ又はLーアスパラギン
酸と、Lーロイシンと、Lーイソロイシンと、Lーバリンと、Lーヒスチジンと、Lーリ
ジンと、Lースレオニンと、Lーフェニルアラニンと、Lーメチオニンと、Lートリプト
ファンとの組み合わせを含むアミノ酸組成物）と比較して萎縮を少なくとも10%、25
%、30%、40%、50%又は60%減少させることができるか又は減少させる。

20

30

【0083】

i. 量

例示的組成物（例えば、活性部分）は、0.89gのロイシン又は均等量のロイシニア
ミノ酸実体、0.44gのイソロイシン又は均等量のイソロイシニアミノ酸実体、0.8
9gのバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33gのリジン又は均等量のリジン
アミノ酸実体、0.33gのヒスチジン又は均等量のヒスチジニアミノ酸実体、0.33
gのスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体、0.83gのオルニチン又は均等
量のオルニチニアミノ酸実体及び0.83gのアスパラギン酸又は均等量のアスパラギン
酸アミノ酸実体（例えば、表2の小包装（g）を参照されたい）を含み得る。

40

【0084】

【表 2】

表2. アミノ酸(例えば、活性部分)を含んでなる例示的組成物。

アミノ酸	小包装 (g)	用量 (g) (TID)	毎日の合計 (g)	重量比	重量% (L-リジン中に 酢酸を含まない)	重量% (L-リジン中に 酢酸を含む)
L-ロイシン	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-イソロイシン	0.44	1.33	4	4	9.1	8.8
L-バリン	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-リジン (L-リジンアセテート)	0.33 (塩形態 では 0.47)	1 (塩形態 では 1.41)	3 (塩形態 では 4.2)	3 (塩形態 では 4.2)	6.8	9.4
L-ヒスチジン	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-スレオニン	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-オルニチン	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	33.2
L-アスパラギン酸	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	17.7
総アミノ酸	4.9 (L-リジン アセテートでは 5)	14.7 (L-リジン アセテートでは 15.1)	44 (L-リジン アセテートでは 45.2)		100	100
総 BCAA	2.23	6.67	20	20	45.5	44.2
総 EAA	1	3	9	9	20.4	22.6
総 UCAA	1.66	5	15	15	34.2	50.9
総 UCAA + BCAA	3.88	11.67	35	35	79.7	95.1

10

【0085】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 20% のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 20% のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 20% のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20% のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20% のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20% のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体、0.83 g + / - 20% のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 20% のアスパラギン酸又は均等量のアスパラギン酸アミノ酸実体を含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 15% のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 15% のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 15% のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15% のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15% のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15% のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体、0.83 g + / - 15% のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 15% アスパラギン酸又は均等量のアスパラギン酸アミノ酸実体を含む。

30

【0087】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 10% のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 10% のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 10% のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g + / - 10% のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 10% のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 10% のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体、0.83 g + / - 10% のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 10% アスパラギン酸又は均等量のアスパラギン酸アミノ酸実体を含む。

40

【0088】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 5% のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 5% のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 5% のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33

50

g + / - 5 % のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 5 % のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 5 % のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体、0.83 g + / - 5 % のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 5 % アスパラギン酸又は均等量のアスパラギン酸アミノ酸実体を含む。

【0089】

例示的組成物（例えば、活性部分）は、0.89 g のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体及び0.83 g のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体（例えば、表3の小包装（g）を参照されたい）を含み得る。

【0090】

【表3】

表3. アミノ酸(例えば、活性部分)を含んでなる例示的組成物。

アミノ酸	小包装 (g)	用量 (g) (TID)	毎日の合計 (g)	重量比	重量%
L-ロイシン	0.89	2.67	8	8	21.3
L-イソロイシン	0.44	1.33	4	4	10.5
L-バリン	0.89	2.67	8	8	21.3
L-リジン L-リジンアセテート	0.33 (塩形態 では 0.47)	1 (塩形態 では 1.41)	3 (塩形態 では 4.2)	3 (塩形態 では 4.2)	11.2
L-ヒスチジン	0.33	1	3	3	7.9
L-スレオニン	0.33	1	3	3	7.9
L-オルニチン	0.83	2.5	7.5	7.5	19.9
総アミノ酸	4.0 (L-リジン アセテートでは 4.2)	12.2 (L-リジン アセテートでは 12.6)	36.5 (L-リジン アセテートでは 37.7)		100
総 BCAA	2.23	6.67	20		
総 EAA	1	3	9		

【0091】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 20 % のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 20 % のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 20 % のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20 % のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20 % のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 20 % のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 20 % のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体を含む。

【0092】

いくつかの実施形態では、組成物は、0.89 g + / - 15 % のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、0.44 g + / - 15 % のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、0.89 g + / - 15 % のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15 % のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15 % のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、0.33 g + / - 15 % のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体及び0.83 g + / - 15 % のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体を含む。

【0093】

いくつかの実施形態では、組成物は、 $0.89\text{ g} + / - 10\%$ のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、 $0.44\text{ g} + / - 10\%$ のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、 $0.89\text{ g} + / - 10\%$ のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 10\%$ のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 10\%$ のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 10\%$ のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体及び $0.83\text{ g} + / - 10\%$ のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体を含む。

【0094】

いくつかの実施形態では、組成物は、 $0.89\text{ g} + / - 5\%$ のロイシン又は均等量のロイシンアミノ酸実体、 $0.44\text{ g} + / - 5\%$ のイソロイシン又は均等量のイソロイシンアミノ酸実体、 $0.89\text{ g} + / - 5\%$ のバリン又は均等量のバリンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 5\%$ のリジン又は均等量のリジンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 5\%$ のヒスチジン又は均等量のヒスチジンアミノ酸実体、 $0.33\text{ g} + / - 5\%$ のスレオニン又は均等量のスレオニンアミノ酸実体及び $0.83\text{ g} + / - 5\%$ のオルニチン又は均等量のオルニチンアミノ酸実体を含む。

【0095】

アミノ酸組成物J-1は、その定義されたアミノ酸成分としてロイシン、イソロイシン、バリン、N-アセチルシステイン、ヒスチジン、リジン及びスレオニンを含む。アミノ酸組成物J-1は、アミノ酸チロシン、フェニルアラニン及びグルタミンを含まない。アミノ酸組成物J-1中のこれらのアミノ酸成分の例示的な実施形態は、表4に示される（小包装又は単位投与量当たりのグラム数、1日当たりのグラム数及び重量比）。

【0096】

【表4】

表4. 組成物J-1のアミノ酸成分。

アミノ酸	重量比	g/日	g/小包装	昼間の用量 (2回/日)	夜遅くの用量 (1回/日)
ロイシン	4	12	2.0	4	4
イソロイシン	2	6	1.0	2	2
バリン	4	12	2.0	4	4
N-アセチルシステイン	1	3	0.5	1	1
ヒスチジン	1	3	0.5	1	1
リジン	1	3	0.5	1	1
スレオニン	1	3	0.5	1	1
総アミノ酸	--	42 g	7 g	14 g	14 g
総BCAA	--	(30 g)	(5 g)	(8 g)	(8 g)
炭水化物 サプリメント (夜間投与用)	--	--	--	n/a	($\geq 200\text{ kcal}$)

【0097】

例示的なアミノ酸組成物中のこれらのアミノ酸成分の例示的な実施形態は、表5に示される（単位投与量当たりグラム数、1日当たりグラム数及び重量比）。

【0098】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5. 例示的組成物のアミノ酸成分。

アミノ酸	重量比	g/日	昼間の用量 (2回/日)	夜遅くの用量 (1回/日)
ロイシン	2.6	8	約2.6	約2.6
イソロイシン	1.3	4	約1.3	約1.3
バリン	2.6	8	約2.6	約2.6
ヒスチジン	1	3	1	1
リジン	1	3	1	1
スレオニン	1	3	1	1
総アミノ酸	--	29 g	10 g	10 g
総BCAA	--	(20 g)	6.7	6.7
炭水化物 サプリメント (夜間投与用)	--	--	n/a	(≥200 kcal)

10

20

【0099】

i i . 比

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のBCAA実体：1つ又は複数のUCA実体：(c)の1つ又は複数のEAA実体の重量比は、約20+/-20%：15+/-20%：9+/-20%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のBCAA実体：1つ又は複数のUCA実体：(c)の1つ又は複数のEAA実体の重量比は、約20+/-15%：15+/-15%：9+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のBCAA実体：1つ又は複数のUCA実体：(c)の1つ又は複数のEAA実体の重量比は、約10+/-20%：15+/-10%：9+/-10%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、1つ又は複数のBCAA実体：1つ又は複数のUCA実体：(c)の1つ又は複数のEAA実体の重量比は、約20+/-15%：5+/-5%：9+/-5%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

30

【0100】

いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体：オルニチニアミノ酸実体：(c)のEAAの重量比は、約8+/-20%：7.5+/-20%：3+/-20%又は約8+/-20%：7.5+/-20%：4.2+/-20%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体：オルニチニアミノ酸実体：(c)のEAAの重量比は、約8+/-15%：7.5+/-15%：3+/-15%又は約8+/-15%：7.5+/-15%：4.2+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体：オルニチニアミノ酸実体：(c)のEAAの重量比は、約8+/-10%：7.5+/-10%：3+/-10%又は約8+/-10%：7.5+/-10%：4.2+/-10%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体：オルニチニアミノ酸実体：(c)のEAAの重量比は、約8+/-5%：7.5+/-5%：3+/-5%又は約8+/-5%：7.5+/-5%：4.2+/-5%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

40

50

【0101】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：（c）のEAAの重量比は、約 $8+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $3+/-20\%$ 又は約 $8+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $4.2+/-20\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：（c）のEAAの重量比は、約 $8+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $3+/-15\%$ 又は約 $8+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $4.2+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：（c）のEAAの重量比は、約 $8+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $3+/-10\%$ 又は約 $8+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $4.2+/-10\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：（c）のEAAの重量比は、約 $8+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $3+/-5\%$ 又は $8+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $4.2+/-5\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0102】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：ヒスチジンアミノ酸実体：スレオニンアミノ酸実体：リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-20\%$ ： $4+/-20\%$ ： $8+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $7.5+/-20\%$ ： $3+/-20\%$ ： $3+/-20\%$ ： $3+/-20\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：ヒスチジンアミノ酸実体：スレオニンアミノ酸実体：リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-15\%$ ： $4+/-15\%$ ： $8+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $7.5+/-15\%$ ： $3+/-15\%$ ： $3+/-15\%$ ： $3+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：ヒスチジンアミノ酸実体：スレオニンアミノ酸実体：リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-10\%$ ： $4+/-10\%$ ： $8+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $7.5+/-10\%$ ： $3+/-10\%$ ： $3+/-10\%$ ： $3+/-10\%$ である。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体：イソロイシンアミノ酸実体：バリンアミノ酸実体：オルニチンアミノ酸実体：アスパラギン酸アミノ酸実体：ヒスチジンアミノ酸実体：スレオニンアミノ酸実体：リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-5\%$ ： $4+/-5\%$ ： $8+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $7.5+/-5\%$ ： $3+/-5\%$ ： $3+/-5\%$ ： $3+/-5\%$ である。

【0103】

いくつかの実施形態では、

（i）1つ又は複数のEAA実体（例えば、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）と、

（ii）1つ又は複数のUCA実体（例えば、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方）と組み合わせられた1つ又は複数のBCAA実体（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）と

の重量比は、少なくとも $1:4+/-15\%$ 又は少なくとも $1:3+/-15\%$ 且つ $3:4+/-15\%$ 以下であり、例えば、1つ又は複数のEAA実体と、1つ又は複数のBCAA実体と組み合わせられた1つ又は複数のUCA実体との重量比は、 $1:2+/-15\%$

%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0104】

いくつかの実施形態では、

(i) ヒスチジンアミノ酸実体と、リジンアミノ酸実体と、スレオニンアミノ酸実体との組み合わせと、

(ii) ロイシンアミノ酸実体と、イソロイシンアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせと

との重量比は、少なくとも $1:4+/-15\%$ 又は少なくとも $1:3+/-15\%$ 且つ $3:4+/-15\%$ 以下であり、例えば、ヒスチジンアミノ酸実体と、リジンアミノ酸実体と、スレオニンアミノ酸実体との組み合わせと、ロイシンアミノ酸実体と、イソロイシンアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせとの重量比は、 $1:2+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

10

【0105】

いくつかの実施形態では、UCAA又は2つのUCAA実体の組み合わせと、3つのBCAA実体の組み合わせとの重量比は、少なくとも $5:20+/-15\%$ 又は少なくとも $10:20+/-15\%$ 且つ $18:20+/-15\%$ 以下であり、例えば、2つのUCAA実体の組み合わせと、3つのBCAA実体の組み合わせとの重量比は、 $15:20+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0106】

いくつかの実施形態では、3つのEAA実体の組み合わせと、3つのBCAA実体の組み合わせとの重量比は、少なくとも $5:20+/-15\%$ 又は少なくとも $7:20+/-15\%$ 且つ $15:20+/-15\%$ 以下であり、例えば、3つのEAA実体の組み合わせと、3つのBCAA実体の組み合わせとの重量比は、 $9:20+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

20

【0107】

いくつかの実施形態では、3つのEAA実体の組み合わせと、3つのUCAA実体の組み合わせとの重量比は、少なくとも $4:15+/-15\%$ 又は少なくとも $6:15+/-15\%$ 且つ $13:15+/-15\%$ 以下であり、例えば、3つのEAA実体の組み合わせと、3つのUCAA実体の組み合わせとの重量比は、 $9:15+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

30

【0108】

いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体とロイシンアミノ酸実体との重量比は、少なくとも $3:4+/-15\%$ 又は少なくとも $17:20+/-15\%$ 且つ $5:4+/-15\%$ 以下であり、例えば、オルニチンアミノ酸実体とロイシンアミノ酸実体との重量比は、 $15:16+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0109】

いくつかの実施形態では、(c)のEAA実体とロイシンアミノ酸実体との重量比は、少なくとも $1:8+/-15\%$ 又は少なくとも $1:4+/-15\%$ 且つ $3:4+/-15\%$ 以下であり、例えば、(c)のEAA実体とロイシンアミノ酸実体との重量比は、 $3:8+/-15\%$ 又は $21:40+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、(c)のEAA実体とオルニチンアミノ酸実体との重量比は、少なくとも $2:15+/-15\%$ 又は少なくとも $4:15+/-15\%$ 且つ $2:3+/-15\%$ 以下であり、例えば、(c)のEAA実体とオルニチンアミノ酸実体との重量比は、 $2:5+/-15\%$ 又は $14:25+/-15\%$ であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0111】

50

いくつかの実施形態では、(c)のEAA実体と、ロイシニアミノ酸実体及びオルニチンアミノ酸実体の組み合わせとの重量比は、少なくとも2:31+/-15%又は少なくとも4:31+/-15%且つ12:31+/-15%以下であり、例えば、(c)のEAA実体と、ロイシニアミノ酸実体及びオルニチンアミノ酸実体の組み合わせとの重量比は、6:31+/-15%又は42:155+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0112】

いくつかの実施形態では、アスパラギン酸アミノ酸実体とロイシニアミノ酸実体との重量比は、少なくとも3:4+/-15%又は少なくとも17:20+/-15%且つ5:4+/-15%以下であり、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体とロイシニアミノ酸実体との重量比は、15:16+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

10

【0113】

いくつかの実施形態では、(c)のEAAとアスパラギン酸アミノ酸実体との重量比は、少なくとも2:15+/-15%又は少なくとも4:15+/-15%且つ4:5+/-15%以下であり、例えば、(c)のEAAとアスパラギン酸アミノ酸実体との重量比は、2:5+/-15%又は14:25+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0114】

いくつかの実施形態では、(c)のEAAの2つ又は3つの組み合わせと、ロイシニアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせとの重量比は、少なくとも4:31+/-15%又は6:31+/-15%且つ24:31+/-15%以下であり、例えば、(c)のEAAの2つ又は3つの組み合わせと、ロイシニアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせとの重量比は、12:31+/-15%、72:155+/-15%又は102:155+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

20

【0115】

いくつかの実施形態では、アスパラギン酸アミノ酸実体とオルニチンアミノ酸実体との重量比は、少なくとも3:4+/-15%又は少なくとも4:5+/-15%且つ2:1+/-15%以下であり、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体とロイシニアミノ酸実体との重量比は、1:1+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

30

【0116】

いくつかの実施形態では、イソロイシニアミノ酸実体と、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体的一方又は両方との重量比は、少なくとも2:3+/-15%又は少なくとも4:7+/-15%且つ4:5+/-15%以下であり、例えば、イソロイシニアミノ酸実体と、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体的一方又は両方との比は、1:2+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0117】

いくつかの実施形態では、イソロイシニアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体的一方又は両方との重量比は、少なくとも1:3+/-15%又は少なくとも3:8+/-15%且つ3:5+/-15%以下であり、例えば、ロイシニアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体的一方又は両方との比は、8:15+/-15%であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

40

【0118】

いくつかの実施形態では、イソロイシニアミノ酸実体と、(c)のEAAの2つ又は3つの組み合わせとの重量比は、少なくとも1:5+/-15%又は少なくとも1:4+/-15%且つ3:4+/-15%以下であり、例えば、イソロイシニアミノ酸実体と、(c)のEAAの2つ又は3つの組み合わせとの重量比は、約2:3若しくは約5:9又は

50

20 : 51 + / - 15 % であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0119】

いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体とバリンアミノ酸実体との重量比は、少なくとも 3 : 4 + / - 15 % 又は少なくとも 17 : 20 + / - 15 % 且つ 5 : 4 + / - 15 % 以下であり、例えば、オルニチンアミノ酸実体とバリンアミノ酸実体との重量比は、15 : 16 + / - 15 % であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0120】

いくつかの実施形態では、BCAAと総アミノ酸実体との重量比は、少なくとも 1 : 4 + / - 15 % 又は少なくとも 1 : 3 + / - 15 % 且つ 2 : 5 + / - 15 % 以下であり、例えば、オルニチンアミノ酸実体とバリンアミノ酸実体との重量比は、20 : 44 + / - 15 % であり、比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される。

【0121】

i i i . アミノ酸実体の関係性

いくつかの実施形態では、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えば、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも5%超え、例えば、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも10%、15%、20%、25%又は30%超える。

【0122】

いくつかの実施形態では、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)のEAA実体の1つ、2つの組み合わせ又は3つの組み合わせの重量%を超え、例えば、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)の1つ、2つのEAA実体の組み合わせ又は3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも50%超え、例えば、1つ、2つのBCAA実体の組み合わせ又は3つのBCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)の1つ、2つのEAA実体の組み合わせ又は3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも60%、70%、80%、90%又は100%超える。

【0123】

いくつかの実施形態では、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)の1つ、2つのEAA実体の組み合わせ又は3つのEAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えば、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)の1つ、2つのEAA実体の組み合わせ又は3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも25%超え、例えば、1つ又は2つのUCAA実体の組み合わせの重量%は、(c)の1つ、2つのEAA実体の組み合わせ又は3つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも30%、45%、50%、55%又は60%超える。

【0124】

いくつかの実施形態では、

(i) 1つ又は複数のUCAA実体（例えば、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方）と組み合わせられた1つ又は複数のBCAA実体（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）の重量%は、

(ii) 1つ又は複数のEAA実体（例えば、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）の重量%

を超え、例えば、1つ又は複数のUCAA実体と組み合わせられた1つ又は複数のBCAA実体の重量%は、1つ又は複数のEAA実体の重量%を少なくとも50%超え、例えば、1つ又は複数のUCAA実体と組み合わせられた1つ又は複数のBCAA実体の重量%は、

1つ又は複数のEAA実体の重量%を少なくとも60%、70%、80%又は90%超える。

【0125】

いくつかの実施形態では、

(i) ロイシニアミノ酸実体と、イソロイシニアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせの重量%は、

(ii) ヒスチジニアミノ酸実体と、リジンアミノ酸実体と、スレオニンアミノ酸実体との組み合わせの重量%

を超え、例えば、

(i) ロイシニアミノ酸実体と、イソロイシニアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせの重量%は、

(ii) ヒスチジニアミノ酸実体と、リジンアミノ酸実体と、スレオニンアミノ酸実体との組み合わせの重量%

を少なくとも50%超え、例えば、

(i) ロイシニアミノ酸実体と、イソロイシニアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせの重量%は、

(ii) ヒスチジニアミノ酸実体と、リジンアミノ酸実体と、スレオニンアミノ酸実体との組み合わせの重量%

を少なくとも60%、70%、80%又は90%超える。

【0126】

いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%を超え、例えば、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%を少なくとも2%超え、例えば、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%を少なくとも3%、4%、5%又は6%超える。

【0127】

いくつかの実施形態では、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えば、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも10%超え、例えば、ロイシニアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも12%、15%、20%、22%又は25%超える。

【0128】

いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を超え、例えば、オルニチンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも4%超え、例えば、オルニチンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c)のEAA実体又は2つのEAA実体の組み合わせの重量%を少なくとも5%、10%、15%、20%又は25%超える。

【0129】

いくつかの実施形態では、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシニアミノ酸実体を超え、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシニアミノ酸実体の重量%を少なくとも65%超え、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシニアミノ酸実体の重量%を少なくとも70%、75%、80%又は85%超える。

【0130】

いくつかの実施形態では、(a) 及び (b) のロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体及びオルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 実体又は2つ若しくは3つの E A A 実体の組み合わせの重量%を超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体及びオルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 実体又は2つ若しくは3つの E A A 実体の組み合わせの重量%を少なくとも20%超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体及びオルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 実体又は2つ若しくは3つの E A A 実体の組み合わせの重量%を少なくとも25%、30%、35%、40%又は50%超える。

10

【0131】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%を超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の重量%を少なくとも2%超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の重量%を少なくとも3%、4%、5%又は6%超え、いくつかの実施形態では、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c) の1つ又は2つの E A A 実体の重量%を超え、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c) の1つ又は2つの E A A 実体の重量%を少なくとも15%超え、例えば、アスパラギン酸アミノ酸実体又はオルニチンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、(c) の1つ又は2つの E A A 実体の重量%を少なくとも20%、25%、30%又は35%超える。

20

【0132】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 又は2つ若しくは3つの E A A 組み合わせの重量%を超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 又は2つ若しくは3つの E A A 組み合わせの重量%を少なくとも20%超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、(c) の E A A 又は2つ若しくは3つの E A A 組み合わせの重量%を少なくとも25%、30%、35%、40%又は50%超える。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体と、イソロイシンアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体との組み合わせの重量%は、組成物の少なくとも20%、少なくとも30%又は少なくとも40%であるが、組成物の70%以下である。いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせの重量%は、組成物の少なくとも15%、少なくとも25%又は少なくとも35%であるが、組成物の60%以下である。

40

【0134】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシンアミノ酸実体を超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシンアミノ酸実体の重量%を少なくとも25%超え、例えば、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方の重量%は、イソロイシンアミノ酸実体の重量%を少なくとも30%、35%、40%又は45%超える。いくつかの実施形態では、組成物中のロイシンアミノ酸実体の重量%は、バリンアミノ酸実体の重量%に等しい。

【0135】

いくつかの実施形態では、(c) の2つ又は3つの E A A 組み合わせの重量%は、イソ

50

ロイシンアミノ酸実体を超え、例えば、(c)の2つ又は3つのEAA組み合わせの重量%は、イソロイシンアミノ酸実体の重量%を少なくとも25%超え、例えば、(c)の2つ又は3つのEAA組み合わせの重量%は、イソロイシンアミノ酸実体の重量%を少なくとも30%、35%、45%又は50%超える。

【0136】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のUCA A実体（例えば、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方）と組み合わせられた1つ又は複数のBCAA実体（例えば、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）は、例えば、アミノ酸実体の総重量の少なくとも50%+/-15%~66%+/-15%など、少なくとも50%+/-15%の量で存在する。

10

【0137】

いくつかの実施形態では、1つ又は複数のEAA実体（例えば、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体又はスレオニンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つ）は、例えば、最大でアミノ酸実体の総重量の20%+/-15%~33%+/-15%など、最大で20%+/-15%の量で存在する。

【0138】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体と、イソロイシンアミノ酸実体と、バリンアミノ酸実体と、オルニチンアミノ酸実体と、アスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせは、例えば、アミノ酸実体の総重量の少なくとも50%+/-15%~66%+/-15%など、少なくとも50%+/-15%の量で存在する。

20

【0139】

いくつかの実施形態では、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体及びスレオニンアミノ酸実体は、例えば、最大でアミノ酸実体の総重量の20%+/-15%~33%+/-15%など、最大で20%+/-15%の量で存在する。

【0140】

いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方は、例えば、アミノ酸実体の総重量の18.2%+/-15%など、10%+/-15%~30%+/-15%で存在する。いくつかの実施形態では、バリンアミノ酸実体は、例えば、アミノ酸実体の総重量の18.2%+/-15%など、12%+/-15%~30%+/-15%で存在する。いくつかの実施形態では、ロイシンアミノ酸実体は、例えば、アミノ酸実体の総重量の18.2%+/-15%など、10%+/-15%~25%+/-15%で存在する。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、イソロイシンアミノ酸実体は、例えば、アミノ酸実体の総重量の9.1%+/-15%など、5%+/-15%~20%+/-15%で存在する。いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方は、それぞれ例えば17.1%+/-15%（例えば、オルニチンアミノ酸実体及びアスパラギン酸アミノ酸実体の組み合わせは、アミノ酸実体の総重量の17.1%+/-15%で存在する）など、アミノ酸実体の総重量の10%+/-15%~30%+/-15%で存在する。いくつかの実施形態では、ヒスチジンアミノ酸実体、スレオニンアミノ酸実体又はリジンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つは、それぞれ例えばアミノ酸実体の総重量の6.8%+/-15%など、2%+/-15%~15%+/-15%で存在する。

40

【0142】

iv. 組成から除外又は制限される分子

いくつかの実施形態では、組成物は、卵白タンパク質、大豆タンパク質、乳タンパク質、カゼイン、カゼイネート、麻タンパク質、エンドウ豆タンパク質、小麦タンパク質、オート麦タンパク質、スピルリナ、マイクロタンパク質、レンズマメタンパク質、キノアタンパク質、レンズマメタンパク質、牛肉タンパク質又は玄米タンパク質の1つ、2つ、3

50

つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15又はそれを超えるもの（例えば全て）から選択又は誘導される、20アミノ酸残基を超える長さのペプチド（例えば、タンパク質補給剤）を含まないか、又はペプチドが存在する場合、ペプチドは、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の10重量（wt.）%、5重量%、1重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%未満で存在する。

【0143】

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

10

【0144】

いくつかの実施形態では、ジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩は、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の総重量の10重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0145】

いくつかの実施形態では、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分の合計グラム数の少なくとも50%、60%、70%又はそれを超えるものは、（a）~（c）の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）に由来する。

20

【0146】

いくつかの実施形態では、組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体又は全成分からのカロリーの少なくとも50%、60%、70%又はそれを超えるものは、（a）~（c）のアミノ酸実体の3つ、4つ、5つ、6つ、又は7つ、又は8つに由来する。

【0147】

いくつかの実施形態では、EAA実体の1つ、2つ又は3つは、芳香族アミノ酸（AAA）でないか、又はAAAが組成物中に存在する場合、AAAは、例えば、組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、AAAは、フェニルアラニン又はチロシン的一方又は両方である。いくつかの実施形態では、フェニルアラニンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、チロシンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

30

【0148】

いくつかの実施形態では、グルタミンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

40

【0149】

いくつかの実施形態では、メチオニンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、プロリンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、

50

トリプトファンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、メチオニン、プロリン又はトリプトファンの1つ、2つ又は3つは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0150】

いくつかの実施形態では、アルギニンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、グリシンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。いくつかの実施形態では、アルギニン及びグリシンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0151】

いくつかの実施形態では、炭水化物（例えば、デキストロース、マルトデキストロース、スクロース、デキストリン、フルクトース、ガラクトース、グルコース、グリコーゲン、高果糖コーンシロップ、蜂蜜、イノシトール、転化糖、乳糖、左旋糖、マルトース、糖蜜、サトウキビ又はキシロースの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17又は18）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0152】

いくつかの実施形態では、ビタミン（例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC又はビタミンDの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ又は7つ）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0153】

いくつかの実施形態では、硝酸塩又は亜硝酸塩の一方又は両方は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0154】

いくつかの実施形態では、4-ヒドロキシイソロイシンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0155】

いくつかの実施形態では、プロバイオティック（例えば、バチルス属（*Bacillus*）プロバイオティック）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0

10

20

30

40

50

・ 1 重量%、0.05 重量%、0.01 重量%、0.001 重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0156】

いくつかの実施形態では、フェニル酢酸は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0157】

いくつかの実施形態では、アセチル-L-カルニチンは、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0158】

いくつかの実施形態では、ゼラチン（例えば、ゼラチンカプセル）は、組成物中に存在しないか、又は存在する場合、例えば組成物（乾燥形態における）の総重量の10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%又はそれより少ないものの未満で存在する。

【0159】

治療方法

本開示は、肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善する方法であって、本明細書で開示される組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。組成物は、対象（例えば、ヒト）における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するために、本明細書に記載の投薬計画に従って投与され得る。

【0160】

本開示は、高アンモニア血症又は筋肉消耗（例えば、肝硬変、例えば、肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患、肝機能不全、肝性脳症又はそれらの組み合わせ）の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、本明細書で開示される組成物（例えば、活性部分）の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法を提供する。組成物は、対象（例えば、ヒト）における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療するために、本明細書に記載の投薬計画に従って投与され得る。

【0161】

いくつかの実施形態では、対象は、高アンモニア血症又は筋肉消耗（例えば、肝硬変、例えば肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患、肝機能不全、肝性脳症又はそれらの組み合わせ）の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有すると診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有すると診断されていない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の組成物による前治療を受けていない（例えば、ナীবプ対象）。

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）は、対象（例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有する対象）における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善する薬剤として使用するためのものである。いくつかの実施形態では、組成物は、対象における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）薬剤として使用するためのものである。

【0163】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）は、対象（例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有する対象）における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するための薬剤の製造において使用するものである。いくつかの実施形態では、組成物（例えば、活性部分）は、対象における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療する（例えば、逆転、低減、改善又は予防する）薬剤の製造において使用するものである。

【0164】

本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、筋肉消耗を有する。本明細書で開示される態様又は実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、対象は、高アンモニア血症を有する。

10

【0165】

本明細書に記載の組成物（例えば、活性部分）で治療され得る対象としては、肝硬変を有する対象が挙げられる。いくつかの実施形態では、肝硬変を有する対象は、肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患、肝機能不全、肝性脳症又はそれらの組み合わせを有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝硬変性サルコペニアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、末期肝疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝機能不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝性脳症を有する。

【0166】

いくつかの実施形態では、対象は、アンモニアのレベルの増加（例えば、高アンモニア血症）、分岐鎖アミノ酸（BCAA）のレベルの低下、芳香族AA（AAA）のレベルの増加、異化亢進、タンパク質合成の減少（例えば、筋肉又は肝臓組織の一方又は両方における分合成率（FSR）などの低下）、活性酸素種（ROS）の増加、同化作用の減少又はオートファジーの増加（例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して）の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される代謝症状を有する。いくつかの実施形態では、アンモニア、BCAA又はAAの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）のレベルは、対象からの血漿サンプル中で測定される。いくつかの実施形態では、例えば、本明細書に記載の組成物（例えば、炭水化物補給剤を含む組成物）による治療前の一晚の絶食は、対象における異化作用を悪化させる。いくつかの実施形態では、この方法は、代謝症状の改善について対象をモニターすることをさらに含む。

20

30

【0167】

いくつかの実施形態では、L-バリン、L-ロイシン又はL-イソロイシンの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）の（例えば、血漿サンプル中の）レベルは、例えば、本明細書に記載の組成物による治療前に対象において低下する（例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して）。一実施形態では、L-バリンのレベルは、本明細書に記載の組成物による治療前に対象の筋肉組織において低下する。一実施形態では、L-バリンのレベルは、対象における死亡率に関連する。一実施形態では、L-ロイシンは、対象におけるアンモニア（例えば、筋肉アンモニア）解毒のために酸化される。

【0168】

40

いくつかの実施形態では、L-ヒスチジン、L-リジン又はL-スレオニンの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）の（例えば、血漿サンプル中の）レベルは、例えば、本明細書に記載の組成物による治療前に対象において低下する（例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して）。いくつかの実施形態では、L-ヒスチジン、L-リジン又はL-スレオニンの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）のレベルの低下は、対象におけるタンパク質（例えば、肝臓タンパク質又は筋肉タンパク質の一方又は両方の）合成の減少をもたらす。

【0169】

いくつかの実施形態では、例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン又はグルタミンの1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）の（例えば、血漿

50

サンプル中の) レベルは、本明細書に記載の組成物による治療前に対象において増加する(例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して)。いくつかの実施形態では、チロシン又はフェニルアラニン的一方又は両方のレベルは、対象の死亡率の指標となる。いくつかの実施形態では、対象における筋肉アンモニア解毒又はアンモニア生成的一方又は両方の結果として、グルタミンのレベルが増加する。

【0170】

いくつかの実施形態では、対象は、筋萎縮、筋線維面積の減少、呼吸交換の減少、エネルギー不足、骨格筋量の減少、生活の質の低下、入院頻度の増加、肝移植の成功の減少又は生存率の低下の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ又はそれを超えるもの(例えば、全て)から選択される身体症状を有する。いくつかの実施形態では、この方法は、身体症状の改善について対象をモニターすることをさらに含む。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、機能測定値は、対象において減少する(例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して)。いくつかの実施形態では、握力評価測定値、椅子立ち上がり評価測定値又はバランス評価測定値の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの(例えば、全て)が対象において減少する。いくつかの実施形態では、対象は、Childs-Pughスコアが増加する(例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して)。いくつかの実施形態では、方法は、機能測定値又はChilds-Pughスコア的一方又は両方の改善について対象をモニターすることをさらに含む。

【0172】

いくつかの実施形態では、方法は、高アンモニア血症、腹水又は腹水関連合併症、静脈瘤出血、感染症、肝性脳症、アンモニア毒性、肝機能不全、低下した尿素合成、肝組織の炎症、線維症、肝硬変、筋肉消耗、筋肉異化、筋萎縮、低アルブミン血症、異化亢進、栄養失調、虚弱又は凝固障害の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18又はそれを超えるもの(例えば、全て)から選択される症状の改善について対象をモニターすることをさらに含む。

20

【0173】

対象における改善

いくつかの実施形態では、対象は、組成物の投与後、血漿アミノ酸プロファイルの回復(例えば、BCAAの増加したレベル及びAAAの低下したレベル)を示す。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象などの対象においてフィッシャー比(FR)(例えば、BCAAのレベルとAAAのレベルとの比)を増加させることができる。特定の実施形態では、対象のFRは、組成物の投与前に $4+/-20\%$ 未満である。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば $4.5+/-20\%$ 又は $5+/-20\%$ など、 $4+/-20\%$ を超える比への対象のフィッシャー比の増加をもたらす。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば少なくとも 20% 、 30% 、 40% 又はそれを超えるものなど、対象のFRの少なくとも 10% の増加をもたらす。

30

【0174】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象である対象においてバリン対フェニルアラニン比(VPR)を増加させることができる。特定の実施形態では、対象のVPRは、組成物の投与前に $4+/-20\%$ 未満である。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば $4.5+/-20\%$ 、 $5+/-20\%$ 、 $5.5+/-20\%$ 又は $6+/-20\%$ など、 $4+/-20\%$ を超える比への対象のVPR比の増加をもたらす。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば少なくとも 30% 、 40% 、 50% 又はそれを超えるものなど、対象のVPRの少なくとも 20% の増

40

50

加をもたらす。

【0175】

組成物の投与は、対象の身体組成の改善をもたらし得、例えば対象の身体組成をより痩せ型の表現型に変化させる（例えば、対照対象と比較して）。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象などの対象において除脂肪体重を増加させることができる。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば少なくとも1.25%、1.5%、1.75%又はそれを超えるものなど、対象の除脂肪体重の少なくとも1%の増加をもたらす。

【0176】

組成物の投与は、対象の肝虚弱指数（LFI）の改善をもたらし得る。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、軽度～中程度の肝機能不全を有するヒト対象などの対象において対象のLFIを低下させることができる。特定の実施形態では、例えば、8日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例1に記載されるように、例えば対照対象と比較して、例えば少なくとも60%、70%、80%又はそれを超えるものなど、対象のLFIの少なくとも50%の減少をもたらす。

【0177】

組成物の投与は、対象（例えば、肝硬変を有する対象）のイソロイシン濃度の改善（例えば、増加）をもたらし得る。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象の（例えば、血漿サンプル中の）イソロイシン濃度を増加させることができる。特定の実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例2に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば組成物の投与前と比較して、例えば少なくとも20%、25%、30%又はそれを超えるものなど、対象のイソロイシン濃度（例えば、血漿サンプル中）の少なくとも15%の増加をもたらす。

【0178】

組成物の投与は、対象（例えば、肝硬変を有する対象）のロイシン濃度の改善（例えば、増加）をもたらし得る。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、肝硬変のある対象などの対象の（例えば、血漿サンプル中の）ロイシン濃度を増加させることができる。特定の実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例2に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば組成物の投与前と比較して、例えば少なくとも15%、20%、25%又はそれを超えるものなど、対象の（例えば、血漿サンプル中の）ロイシン濃度の少なくとも10%の増加をもたらす。

【0179】

組成物の投与は、対象（例えば、肝硬変を有する対象）のバリン濃度の改善（例えば、増加）をもたらし得る。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象の（例えば、血漿サンプル中の）バリン濃度を増加させることができる。特定の実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例2に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば組成物の投与前と比較して、例えば少なくとも5%、7%、10%又はそれを超えるものなど、対象の（例えば、血漿サンプル中の）バリン濃度の少なくとも3%の増加をもたらす。

【0180】

組成物の投与は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象におけるアミノ酸代謝の改善をもたらし得る。いくつかの実施形態では、オルニチンアミノ酸実体又はアスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方を含む組成物の投与は、実施例3に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば肝硬変を有する対象などの対象におけるロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の1つ、2つ又は3つの改善された（例えば、維持された）濃度をもたらす。

【0181】

組成物の投与は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象におけるチロシンのレベルの

10

20

30

40

50

低下をもたらし得る。いくつかの実施形態では、チロシンのレベルの増加（例えば、肝硬変のない健常対象と比較して）は、対象における疾患重症度又は死亡率の一方又は両方の徴候である。いくつかの実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例4に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えばタンパク質合成の増加の結果として、例えば肝硬変を有する対象などの対象においてチロシンのレベルの低下をもたらす。

【0182】

組成物の投与は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象におけるフィッシャー比（例えば、ロイシン、バリン及びイソロイシンとチロシン及びフェニルアラニンとの比）の増加をもたらし得る。いくつかの実施形態では、チロシン又はフェニルアラニンの一方又は両方のレベルの増加（例えば、肝硬変のない健常対象と比較して）は、対象における死亡率の徴候である。いくつかの実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、実施例5に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば肝硬変を有する対象などの対象において、L-ロイシンと、L-イソロイシンと、L-バリンとの組み合わせ、L-ロイシンと、L-イソロイシンと、L-バリンと、L-ヒスチジンと、L-リジンと、L-スレオニンとの組み合わせ又はL-オルニチンとL-アスパラギン酸との組み合わせを含む組成物を投与された対象と比較して、例えば少なくとも10%+/-15、少なくとも20%+/-15又は少なくとも22%+/-15など、少なくとも5%+/-15のフィッシャー比の増加をもたらす。

【0183】

例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、例えば、肝硬変を有する対象などの対象におけるアスパラギン酸又はグルタミン酸の一方又は両方の改善されたレベル（例えば、レベルの低下又は維持）をもたらし得る。いくつかの実施形態では、アスパラギン酸又はグルタミン酸の一方又は両方のレベルの増加（例えば、肝硬変のない健常対象と比較して）は、対象におけるアミノ酸代謝の低下又はアミノ酸恒常性の低下の一方又は両方の徴候である。いくつかの実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、例えば、実施例6に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば肝硬変を有する対象などの対象におけるアスパラギン酸のレベルの維持をもたらす。いくつかの実施形態では、例えば、20日間の期間にわたる組成物の投与は、例えば、実施例6に記載されるように、例えば胆管ライゲーションモデルにおいて、例えば肝硬変を有する対象などの対象におけるグルタミン酸のレベルの低下をもたらす。

【0184】

いくつかの実施形態では、BCAA（例えば、ロイシン、バリン又はイソロイシンの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て））を含む組成物の投与は、対象におけるタンパク質合成の刺激、アンモニアの解毒（例えば、筋肉組織中の）又はフィッシャー比の回復の1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）をもたらす。いくつかの実施形態では、EAA（例えば、ヒスチジン、リジン及びスレオニンの1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て））を含む組成物の対象への投与は、対象における（例えば、筋肉又は肝臓組織の一方又は両方における）タンパク質合成の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、UCAA（例えば、オルニチン及びアスパラギン酸の1つ又は2つ）を含む組成物の対象への投与は、対象におけるアンモニアの低下又は尿素サイクルの刺激の一方又は両方をもたらす。

【0185】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、対象における、高アンモニア血症、腹水又は腹水関連合併症、静脈瘤出血、感染症、肝性脳症、アンモニア毒性、肝機能不全、低下した尿素合成、肝組織の炎症、線維症、肝硬変、筋肉消耗、筋肉異化、筋萎縮、低アルブミン血症、異化亢進、栄養失調、虚弱又は凝固障害の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18又はそれを超えるもの（例えば、全て）から選択される症状の改善をもたらす。

【0186】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、筋肉依存性アンモニア解毒又はタンパク質合成の一方又は両方を促進し、対象におけるアンモニアのレベルの低下又は筋肉量の増加の一方又は両方をもたらす。

【0187】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、アンモニアのレベル（例えば、高アンモニア血症）の低下、分枝鎖アミノ酸（BCAA）のレベルの増加、芳香族AA（AAA）のレベルの低下、異化亢進の低下又はオートファジーの低下（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を示す対象をもたらす。

【0188】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、筋萎縮の低下、筋線維面積の増加、呼吸交換の増加、エネルギーの増加、骨格筋量の増加、生活の質の向上、入院頻度の低下、肝移植の成功の増加又は生存率の向上（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を示す対象をもたらす。

【0189】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、例えば、対象の身体組成をより痩せ型の表現型に変化させるなど（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）、対象の体重又は身体組成の一方又は両方の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、握力評価測定値、椅子立ち上がり評価測定値又はバランス評価測定値の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば全て）の増加（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）を示す対象をもたらす。いくつかの実施形態では、組成物の投与は、Childs-Pughスコアの低下（例えば、組成物の投与前の対象と比較して）を示す対象をもたらす。

【0190】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、アンモニアのレベル（例えば、高アンモニア血症）の低下、BCAAのレベルの増加、AAAのレベルの低下、異化作用の低下、タンパク質合成の増加（例えば、筋肉又は肝臓組織の一方又は両方におけるFSRの増加）、ROSの低下、異化の低下、同化の増加又はオートファジーの低下（例えば、肝疾患又は障害のない健常対象と比較して）の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を示す対象をもたらす。

【0191】

投薬計画

例えば、肝疾患又は障害又は筋肉消耗の一方又は両方を有する対象などの対象における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善するために、本明細書に記載の投薬計画に従って組成物（例えば、活性部分）が投与され得る。いくつかの実施形態では、EAA（例えば、ヒスチジン、ヒスチジニアミノ酸実体及びスレオニンの1つ、2つ又は3つ）は、対象のAAA（例えば、チロシン又はフェニルアラニンの一方又は両方）のレベルで化学量論を達成するための用量で組成物に含まれる。いくつかの実施形態では、組成物の投与（例えば、1日当たりのグラム単位）は、対象における筋肉タンパク質への遊離アミノ酸の取り込み又は同化作用の増加の一方又は両方をもたらす。

【0192】

組成物は、例えば、毎日10g+/-20%g、毎日75g+/-20%gなどの毎日5g+/-20%g～毎日100g+/-20%g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週間又はより長い治療期間にわたり対象に投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、毎日10g+/-20%g、毎日15g+/-20%g、毎日20g+/-20%g、毎日25g+/-20%g、毎日30g+/-20%g、毎日35g+/-20%g、毎日40g+/-20%g、毎日41g+/-20%g、毎日42g+/-20%g、毎日43g+/-20%g、毎日44g+/-20%g、毎日45g+/-20%gなどの用量で例えば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週間又はより長い治療期間にわたり対象に投与され得る。

10

20

30

40

50

0%g、毎日46+/-20%g、毎日47+/-20%g、毎日48+/-20%g、毎日49+/-20%g、毎日50+/-20%g、毎日55+/-20%g又は毎日60+/-20%gの用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、毎日44+/-20%gの用量で投与される。

【0193】

いくつかの実施形態では、組成物は、食事と共に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、食事前又は後などの食間に投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、日中に少なくとも1回及び夜遅く又は就寝前に少なくとも1回投与される。

【0194】

いくつかの実施形態では、組成物は、単回又は複数回投薬計画のいずれかで対象（例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有する対象）に提供され得る。いくつかの実施形態では、用量は、例えば、毎日2回、毎日3回、毎日4回、毎日5回、毎日6回、毎日7回又はそれを超えて投与され得る。いくつかの実施形態において、組成物は、例えば、例えば31日間、40日間、50日間、60日間、3ヶ月間、6ヶ月間、9ヶ月間、1年間、2年間又は3年間など、30日間を超えて慢性的に投与され得る。

【0195】

いくつかの実施形態では、組成物は、患者が起きている間、1時間毎、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、10時間毎、11時間毎、12時間毎、13時間毎、14時間又は16時間毎に投与される。一実施形態では、組成物の1用量は、夜遅く投与される。

【0196】

いくつかの実施形態では、組成物は、3本のスティックパックを構成し、例えば、各スティックパックは、本明細書に記載の組成物に含まれる各アミノ酸実体の分量の33.3%+/-20%を含む。特定の実施形態では、3本のスティックパックが毎日3回投与される。

【0197】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、毎日1回、毎日2回、毎日3回、毎日4回、毎日5回又は毎日6回（例えば、毎日3回）、総アミノ酸実体の2g+/-20%~60g+/-20%の用量で投与される。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、毎日1回、毎日2回又は毎日3回（例えば、毎日3回）、総アミノ酸実体の2g+/-20%~10g+/-20%、10g+/-20%~40g+/-20%又は40g+/-20%~60g+/-20%の用量で投与される。特定の実施形態では、組成物は、例えば、毎日3回、総アミノ酸実体の10g+/-20%、15g+/-20%、20g+/-20%、25g+/-20%、30g+/-20%、35g+/-20%又は40g+/-20%（例えば、15g+/-20%）など、毎日2回、総アミノ酸実体の10g+/-20%~40g+/-20%の用量で投与される。

【0198】

いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、夜、夜遅く又は就寝前に投与される場合、炭水化物補給剤と共に対象に投与され得る（表6）。いくつかの実施形態では、組成物は、夜遅く又は就寝前に投与される場合、夜間投与のために少なくとも50kcal、少なくとも100kcal又は少なくとも200kcalの炭水化物補給剤をさらに含む。いくつかの実施形態では、炭水化物補給剤は、組成物と共に夜遅く30g+/-20%~90g+/-20%（例えば、55g+/-20%）の用量で投与される。いくつかの実施形態では、炭水化物補給剤は、多糖類（例えば、マルトデキストリン（例えば、50+/-20%gのマルトデキストリン））及び発酵性繊維又はプレバイオティクス（例えば、β-グルカン（例えば、2.5+/-20%gのβ-グルカンの一方又は両方）又は難消化性デンプン（例えば、2.5+/-20%gの難消化性デンプン））を含み得る。いくつかの実施形態では、炭水化物補給剤は、粉末形態又は液体形態で提供され、対象への（例えば、夜間の）投与のために組成物と共に混合され得る。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

炭水化物補給剤と合わせた組成物の投与は、対象における一晩の同化代謝を支援する。

【0199】

【表6】

表6. 組成物と共に投与するための例示的な炭水化物補給剤。

成分	グラム	推定 kcal/g	推定 kcal	組成物中の例示的機能
マルトデキストリン	50	4	200	グルコース及びカロリー含有量の主な供給源としての多糖類。
β-グルカン	2.5	4	10	グルコースの(マルトデキストリンからの)吸収を減速する発酵性繊維/プレバイオティクス、追加的のカロリー含有量を提供し、腸内微生物叢の回復変化を促進する。
難消化性デンプン	2.5	2	5	グルコースの(マルトデキストリンからの)吸収を減速する発酵性繊維/プレバイオティクス、追加的のカロリー含有量を提供し、腸内微生物叢の回復変化を促進する。
総炭水化物/日	55			
推定カロリー/日			215	

10

【0200】

活性部分及び医薬組成物の製造

本開示は、前述の本発明の組成物（例えば、活性部分）を製造又は作製する方法を特徴とする。組成物を作製するために使用されるアミノ酸実体は、分散及び／又は可溶化を促進するために凝集化及び／又はインスタント化され得る。

【0201】

組成物は、以下の供給元又は他の供給元からのアミノ酸実体を使用して作製され得る。例えば、FUSIE-BCAA（商標）インスタント化配合物（2：1：1の重量比のL-ロイシン、L-イソロイシン及びL-バリン）、インスタント化L-ロイシン及び他の酸は、味の素株式会社から入手され得る。医薬品等級アミノ酸実体原料は、医薬品アミノ酸実体製品の製造で使用され得る。食品（又は補給剤）等級のアミノ酸実体原料は、食餌アミノ酸実体製品の製造で使用され得る。

30

【0202】

本開示の組成物を製造するために、以下の一般的なステップが使用され得る：出発原料（個々のアミノ酸実体及び賦形剤）は、混和装置内で混合され得、配合物均一性及びアミノ酸実体含有量を検証するステップと、配合粉末をスティックパック又は他の単位用量剤形に充填するステップとがそれに続く。スティックパック又は他の単位投与量形態の内容物は、経口投与のための使用時に水に分散され得る。

【0203】

医薬品等級のアミノ酸実体及び／又は賦形剤などの原料を組成物に合わせる場合、組成物中に汚染物質が存在することもある。組成物が汚染物質を実質的に含まない（例えば、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.1、0.01又は0.001%（w/w）未満を含む）場合、組成物は、汚染レベルの基準を満たす。いくつかの実施形態では、本明細書の方法に記載の組成物は、汚染物質を含まない。汚染物質には、組成物中に意図的に存在しないあらゆる物質が含まれ（例えば、経口投与成分などの医薬品等級のアミノ酸実体及び賦形剤は、意図的に存在し得る）か、又は組成物の製品品質パラメータに悪影響（例えば、対象における副作用、効力の低下、安定性／貯蔵寿命の減少、変色、臭気、味の悪さ、食感／口当たりの悪さ又は組成物の成分の分離の増加）を与えるあらゆる物質が含まれる。いくつかの実施形態では、汚染物質として、微生物、内毒素、金属又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば、組成物の各部分の金属、レシチン、コリン、エンドトキシン、微生物又は他の汚染物質（例えば、原材料から

40

50

の汚染物質)による汚染のレベルは、食品で許容されるレベルを下回る。

【0204】

賦形剤

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

【0205】

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

10

【0206】

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

【0207】

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

20

【0208】

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

【0209】

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

30

【0210】

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

40

【0211】

いくつかの実施形態では、賦形剤は、香味剤を含む。香味剤は、合成香油及び香味料、天然油、植物、葉、花及び果実からの抽出物及びそれらの組み合わせから選択され得る。いくつかの実施形態では、香味剤は、シナモン油、ウインターグリーン油、ペパーミント油、クローブ油、乾草油、アニス油、ユーカリノキ、バニラ、レモン油、オレンジ油、ブドウ及びグレープフルーツ油などの柑橘油及びリンゴ、モモ、ナシ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、セイヨウスモモ、パイナップル及びアプリコットなどのフルーツエッセンスから選択される。

50

【0212】

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

10

【0213】

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

【0214】

特定の賦形剤は、クエン酸、レシチン、（例えば、Alcolec F100）、甘味料（例えば、スクラロース、スクラロース微粉化NF、アセスルファムカリウム（例えば、Ace-K））、分散促進剤（例えば、キサントガム（例えば、Ticaxan Rapid-3））、香味剤（例えば、バニラカスタード#4306、天然オレンジWONF#1326、ライム865.0032U及びレモン862.2169U）、苦味マスキング剤（例えば、936.2160U）並びに天然又は人工着色料（例えば、FD & Cイエロー6号）の1つ又は複数を含み得る。各スティックパックの例示的な成分内容は、表7に示される。

20

【0215】

30

40

50

【表 7】

表7. 各スティックパックの成分内容。

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

【0216】

別の実施形態では、賦形剤は、クエン酸、甘味料（例えば、スクラロース）、キサントガム、アロマ剤（例えば、バニラカスタード # 4036）、香味剤（例えば、天然オレンジWONF # 1362）及び着色剤（例えば、FD & Cイエロー6号）に限定され、例えば、賦形剤は、特にレシチンを除外する（表8）。

【0217】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. 各スティックパックの例示的内容。

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

10

【0218】

食餌組成物

アミノ酸実体を含む組成物（例えば、活性部分）は、例えば、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される食餌組成物として調合され使用され得る。このような実施形態では、原材料及び最終製品は、食品の基準を満たさなければならない。

20

【0219】

本明細書で開示される態様及び実施形態のいずれかの組成物は、例えば、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される食餌組成物として使用するためのものであり得る。いくつかの実施形態では、食餌組成物は、組成物を対象に投与するステップを含む方法で使用するものである。組成物は、対象における肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能の1つ、2つ、3つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善する目的のため、食餌組成物中で使用され得る。

【0220】

いくつかの実施形態では、食餌組成物は、医療食品、機能性食品又は補給剤から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の組成物を含む栄養補給剤、食餌調合物、機能性食品、医療食品、食品又は飲料の形態である。いくつかの実施形態では、栄養補給剤、食餌調合物、機能性食品、医療食品、食品又は飲料は、対象における高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害（例えば、肝硬変、例えば、肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患、肝機能不全、肝性脳症又はそれらの組み合わせ）の管理で使用するための、本明細書に記載の組成物を含む。

30

【0221】

本開示は、高アンモニア血症、腹水又は腹水関連合併症、静脈瘤出血、感染症、肝性脳症、アンモニア毒性、肝機能不全、低下した尿素合成、肝組織の炎症、線維症、肝硬変、筋肉消耗、筋肉異化、筋萎縮、低アルブミン血症、異化亢進、栄養失調、虚弱又は凝固障害の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11、12、13、14、15、16、17、18又はそれを超えるもの（例えば、全て）を改善する方法であって、本明細書に記載の食餌組成物の有効量を対象に投与するステップを含む方法の特徴とする。

40

【0222】

本開示は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を有する対象に栄養サポート又は栄養補給を提供する方法であって、本明細書に記載の組成物の有効量を対象に投与するステップを含む方法の特徴とする。

【0223】

本開示は、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害の管理を促進する栄養サポート又は栄養補給を提供する方法であって、本明細書に記載の組成物

50

の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法の特徴とする。

【0224】

いくつかの実施形態では、対象は、肝硬変を有する。

【0225】

いくつかの実施形態では、対象は、肝硬変性サルコペニアを有する。いくつかの実施形態では、対象は、肝機能不全を有する。いくつかの実施形態では、対象は、末期肝疾患を有する。いくつかの実施形態では、対象は、脳症を有する。

【0226】

組成物は、対象（例えば、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害のない対象）の食餌管理の方法で使用され得る。いくつかの実施形態では、対象には、高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害がない。

【0227】

バイオマーカー

本明細書で開示される方法のいずれも、アミノ酸実体を含む組成物を、例えば高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害（例えば、肝硬変、例えば、肝硬変性サルコペニア、末期肝疾患、肝機能不全、肝性脳症又はそれらの組み合わせ）を有する対象などの対象に投与することの有効性を評価又はモニターするステップを含み得る。

【0228】

いくつかの実施形態では、対象の治療における組成物の有効性の値は、以下の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11又はそれを超えるもの（例えば、全て）の測定値を含む：a) BCAAとAAAとの比（例えば、フィッシャー比）、b) アンモニアのレベル、c) フェニルアラニンのレベルに対するバリンのレベル、d) アルブミン（例えば、食事誘発アルブミン）のレベル、e) ミオスタチンのレベル、f) mTORのレベル又は活性、g) クレアチニンのレベル、h) ビリルビンのレベル、i) 尿3-メチルヒスチジンのレベル、j) AMPKのレベル、k) Gcn2のレベル、又はl) タンパク質合成のレベル。

【0229】

本明細書で開示される方法のいずれかのいくつかの実施形態では、a) ~ l) の1つ又は複数の測定値は、対象から取得されたサンプルから得られる。いくつかの実施形態では、サンプルは、血液サンプル（例えば、血漿サンプル）、肝臓サンプル又は筋肉サンプルから選択される。

【0230】

いくつかの実施形態では、対象は、定義されたアミノ酸成分を含む組成物を受ける前、受ける間又は受けた後に評価される。

【0231】

いくつかの実施形態では、BCAA及びAAAのレベルは、フィッシャー比を使用して判定される。

【0232】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、以下の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11又はそれを超えるもの（例えば、全て）をもたらす：a) AAAに対するBCAAの増加したレベル（例えば、増加したフィッシャー比）、b) アンモニアの低下したレベル、c) フェニルアラニンのレベルに対するバリンの増加したレベル、d) アルブミン（例えば、食事誘発アルブミン）の増加したレベル、e) ミオスタチンの低下したレベル、f) mTORのレベル又は活性の増加、g) クレアチニンの低下したレベル、h) ビリルビンの低下したレベル、i) 尿3-メチルヒスチジンの低下したレベル、j) AMPKの低下したレベル、k) Gcn2の低下したレベル、又はl) タンパク質合成の増加したレベル。

【0233】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、例えば、対象からの血液、血漿又は血清サ

10

20

30

40

50

ンプルなど、対象の血液、血漿又は血清の1つ、2つ又はそれを超えるもの（例えば、全て）におけるアミノ酸実体（例えば、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-ヒスチジン、L-リジン又はL-スレオニンの1つ、2つ、3つ、4つ、5つ又は6つ）の増加をもたらす。

【0234】

いくつかの実施形態では、組成物の投与は、24時間の治療期間後（例えば、48時間又は72時間後）、a)～l)の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つ、10、11又はそれを超えるもの（例えば、全て）における改善をもたらす。

【実施例】

【0235】

以下の実施例は、本発明の理解を促進するために記載されているが、決してその範囲を限定することを意図されず、そのように解釈されるべきではない。

【0236】

実施例1：アミノ酸組成物による肝機能不全対象の治療。

本明細書に記載される研究は、軽度～中程度の肝機能不全を有する対象へのアミノ酸を含む組成物の投与を特徴とする。このプレIND及びIRB承認の研究の目標は、アミノ酸代謝、肝機能／健康状態及びアンモニア解毒の様々なマーカーを投与の7日及び14日後に検討することにより、アミノ酸組成物の安全性及び耐容性並びにヒトの生理学の構造及び機能に対するその影響を判定することである。組成物は、1日当たり3回3本のスティックパックで投与するための1スティック小包装当たり約0.8889gのL-ロイシン、約0.4444gのL-イソロイシン、約0.8889gのL-バリン、約0.4703gのL-リジンアセテート（又は約0.3333gのL-リジン）、約0.3333gのL-ヒスチジン、約0.3333gのL-スレオニン及び約1.6667gのL-オルニチンL-アスパラギン酸を含んだ（例えば、1日当たり合計約44.1g又は1日当たり3回約14.7g）。1スティックパック当たりの組成物中のアミノ酸の総量（グラム単位）を表9に示す。

【0237】

【表9】

表9. 個々のスティックパック当たりのグラム(g)単位のアミノ酸組成物の成分。

アミノ酸実体	合計量 (g)
L-ロイシン	0.8889 g
L-イソロイシン	0.4444 g
L-バリン	0.8889 g
L-リジンアセテート	0.4703 g (0.3333 gのL-リジン)
L-ヒスチジン	0.3333 g
L-スレオニン	0.3333 g
L-オルニチン L-アスパラギン酸	1.6667 g

【0238】

この研究では、対象に14日間にわたり毎日3回アミノ酸組成物を投与した。アミノ酸は、8オンスの水に溶解された粉末形態で提供した。参加者に14日間の研究期間にわたりアミノ酸組成物を投与した。

【0239】

本明細書に記載される研究は、パート1及び2を含んだ（図2）。パート1の目的は、軽度～中程度の肝機能不全の対象が、例えば、内因性アミノ酸のレベルに関して標準的なタンパク質食事にどのように応答するかを判定することであった。意図された安全性評価の一部として、このタンパク質食事に応答する血漿アンモニアのレベルを評価した。一晩絶食した後、対象の生命徴候、体重／組成、握力、椅子立ち上がり及びバランス評価を測

定し、35 gのタンパク質を含有する標準化プロテインシェーク投与前のベースライン採血がそれに続いた。タンパク質食事後5時間にわたり、規定の時点で血液サンプルを採取し、アンモニア及び血漿アミノ酸を測定した。

【0240】

パート2は、対照として自然経過を使用した、2つの異なる量のアミノ酸組成物の2期間のクロスオーバー設計（1期間当たり15日間の投与）に注目した。パート2中、2つの異なる量のアミノ酸組成物を対象に毎日3回投与した（それぞれ14日間にわたり、期間1では14.7 g T I D、期間2では4.9 T I D）（図2）。各投与は、（摂取前に少なくとも30秒間混合又は振盪することによって）8オンスの水に混合された、アミノ酸組成物の3本のスティックパックで構成され、1日当たり3回、朝食の約1時間後、昼食の約1時間後及び夕食の約1時間後に経口投与した。期間2では、各投与は、（摂取前に少なくとも30秒間混合又は振盪することにより）4オンスの水に混合された、アミノ酸組成物の1本のスティックパックで構成され、1日当たり3回、朝食の約1時間後、昼食の約1時間後及び夕食の約1時間後に経口投与した。

【0241】

期間1では、パート1の対象を2群に分割した。1つの群は、14.7 gのアミノ酸組成物を標準化就寝時スナック（1つのL A R A B A R（登録商標））に加えて、14日間にわたりT I Dで投与された。第2の群は、アミノ酸組成物なしで14日間にわたり標準化就寝時スナックを受けた。最大14日間の休薬期間後、期間1で14.7 gのアミノ酸組成物をT I Dで受けた対象は、期間2では標準就寝時スナックのみを受け、期間1で就寝時スナックのみを受けた対象は、期間2では4.9 gのアミノ酸組成物を標準化就寝時スナックに加えてT I Dで受けた。体重／組成、握力、血漿アミノ酸のレベル、血清総タンパク質、アルブミン、総α-アミノ窒素及び尿素素及びα-アミノ窒素を判定した。

【0242】

この研究の一次評価測定値は、安全性及び耐容性であった。二次評価測定値は、アミノ酸代謝と肝機能とに関係するバイオマーカーを通じて、ヒト生理機能に対する影響を調べることであった。評価は、研究のベースライン（1日目）、8日目及び15日目に実施した。血漿中のアミノ酸のレベル及び血清中のアンモニアのレベルは、臨床検査室で標準的な分析法を用いて測定した。

【0243】

乾燥除脂肪体重は、1日目及び15日目に判定した。乾燥除脂肪体重をはじめとする身体組成は、細胞内及び細胞外の体水分、除脂肪、脂肪及び筋肉量を測定する、In Body 770システムを使用して測定した。

【0244】

肝虚弱指数の構成要素（握力、椅子立ち上がり、バランス）は、1日目及び15日目に測定した。較正された握力計（Jamar）を使用して、完全な握力強度を測定した。対象は、利き手を用いて握力計を圧搾してから緩め、試験を3回繰り返した。椅子立ち上がりの評価では、対象が腕を使わずに5回、椅子に座って立ち上がるのにかかった時間を測定した。各姿勢で10秒間、3つの姿勢でバランスを試験した。各姿勢について、対象の足が正しいポーズになったときにストップウォッチを開始し、対象は、サポートを手放した。

【0245】

結果

期間1で14.7 gのアミノ酸組成T I Dを投与された対象は、8日目までにフィッシャー比（F R）及びバリン：フェニルアラニン比（V P R）の堅調な40～50%の増加を示し、これらのレベルは、対照群と比較して15日目に維持された（図3 A～3 B）。アミノ酸組成物を14日間休薬すると、フィッシャー比及びV P R比のレベルは、ベースラインに戻った。休薬期間に続いて、期間2では、14.7 gのアミノ酸組成物を投与された期間1の同一対象を対照群に移したとき、フィッシャー比及びV P R比の増加は観察されなかった。期間1で対照群にいた対象は、期間2で4.9 gのアミノ酸組成物T I D

に移したとき、より高用量のアミノ酸組成物群と比較して、フィッシャー比又はバリン：フェニルアラニン比で最小～皆無の増加を示した。14.7 gのアミノ酸組成物の投与群では、15日目にアンモニアとFR又はVPRとの間に強力な負相関があり、これは、筋肉タンパク質合成中のアンモニア消費を示唆した（図4A及び4B）。

【0246】

期間1で14.7 gのアミノ酸組成物をTID投与された対象は、対照群と比較して、15日目に乾燥除脂肪体重の2%の堅調な変化及び肝虚弱指数（LFI）の80%の相対的改善を示した（図5A～5B）。休薬期間に続いて、期間2では、14.7 gのアミノ酸組成物を投与された期間1の同一対象を対照群に移したとき、乾燥除脂肪体重の増加及びLFIの減少は観察されなかった。したがって、除脂肪体重及びLFIの改善は、アミノ酸組成物の投与を中止すると失われるようであった。期間1で対照群にいた対象は、期間2で4.9 gのアミノ酸組成物TIDに移したとき、より高用量のアミノ酸組成物群と比較して、最小～皆無の乾燥除脂肪体重の増加及び最小～皆無のLFIの減少を示した。

10

【0247】

総合して、これらの知見は、これらのパラメータに対するアミノ酸組成物の堅固な薬理効果を実証し、アミノ酸組成物が好ましい安全性及び耐容性プロファイルを有し、アミノ酸代謝、肝機能／健康状態の改善及びアンモニア解毒の改善に関連する人体の構造及び機能のバイオマーカーに影響を及ぼすことを示唆する。

【0248】

実施例2：ODLIVHKTは基底BCAA濃度を改善する。

20

ODLIVHKT又は比較成分で処置された動物において、分岐鎖アミノ酸の基底血漿濃度を処置の1日目及び20日目に測定する。

【0249】

理論的根拠：分岐鎖アミノ酸は、肝硬変を有する患者の血漿中で枯渇し、低レベルは、末期肝疾患の生存率と相関する。筋肉内アンモニア解毒のためのグルタミン酸への異化は、肝不全に起因する窒素処理の失敗の帰結であることから、BCAA枯渇が発生する。分岐鎖アミノ酸は、低アルブミン血症の肝硬変の個人のアルブミンを改善するが、肝硬変の病態生理学の他の側面では有効でなかった。バリンのレベルは、肝硬変の死亡率と最も高度に相関した（Kinny-Koster 2015）。

【0250】

30

方法：8週齢のSprague-Dawleyラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（BDL）を実施する。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示し、ODLIVHKTによる処置又は構成物処置群（処置群については、表10を参照されたい）を20日間にわたるBID経口投与によって開始した。研究の1日目及び20日目に、動物に一晩自由給餌し、アミノ酸組成物の投与の1時間前に食物を除去し、その時点で血液を採取した。アミノ酸濃度は、急速冷凍ヘパリン化血漿サンプルから測定した。

【0251】

【表10】

40

表10 実施例2～5のBDL処置群	
群	アミノ酸組成物
1	ビヒクル
2	LIV
3	LIVHKT
4	OD
5	ODLIVHKT

【0252】

結果：ODLIVHKT処置は、1日目と比較して20日目に基底BCAAのレベルの

50

増加をもたらした一方、他の治療群では悪化を引き起こすか又は無変化であった（表 1 1）。ビヒクルで処置した動物は、1日目と比較して20日目でロイシン、イソロイシン及びバリンの基底レベルのかなりの低下を示した（全て p 値 < 0.1 ）。L I V及びL I V H K Tで処置された動物の処置期間にわたり、イソロイシンのレベルは、有意に悪化し、O D処置動物は、わずかな改善を示し、O D L I V H K T処置動物は、イソロイシン濃度の最大の増加を示した。ロイシンのレベルは、L I V及びL I V H K T処置動物の1日目と比較して20日目に有意に減少した。O D処置動物は、ロイシン濃度の変化を示さなかったが、O D L I V H K T動物は、有意性への傾向がある基底レベルの増加を示した。バリンのレベルは、1日目と比較して20日目にL I V及びL I V H K T処置動物で有意に減少し、O D処置動物では減少するが、有意ではない。O D L I V H K Tは、1日目と比較して20日目に基底バリン濃度の増加を示す唯一の処置群である。

【0 2 5 3】

【表 1 1】

表11 BDLラットにおける基底BCAA濃度						
化合物	処置群	日	平均血漿濃度 (μ M)	血漿濃度標準偏差	n	p 値 1 日目対 20 日目の t 検定
イソロイシン	1. ビヒクル	1	65.12	14.80	5	0.078
		20	49.68	13.38	8	
	2. LIV	1	85.97	9.31	5	0.034
		20	65.50	17.25	8	
	3. LIVHKT	1	98.77	13.74	5	0.001
		20	53.95	20.10	8	
	4. OD	1	74.85	22.15	5	0.382
		20	90.12	31.01	6	
	5. ODLIVHKT	1	58.37	20.51	5	0.075
		20	86.98	23.66	5	
ロイシン	1. ビヒクル	1	99.54	24.57	5	0.094
		20	77.96	18.04	8	
	2. LIV	1	131.25	14.27	5	0.007
		20	93.00	23.32	8	
	3. LIVHKT	1	160.03	24.84	5	0.000
		20	73.12	25.07	8	
	4. OD	1	137.67	42.96	5	0.955
		20	136.06	48.51	6	
	5. ODLIVHKT	1	98.72	36.55	5	0.178
		20	134.39	39.79	5	
バリン	1. ビヒクル	1	138.78	34.07	5	0.071
		20	108.41	21.31	8	
	2. LIV	1	193.96	26.31	5	0.001
		20	122.29	30.19	8	
	3. LIVHKT	1	220.26	44.40	5	0.000
		20	101.74	35.82	8	
	4. OD	1	181.82	47.43	5	0.581
		20	162.77	60.22	6	
	5. ODLIVHKT	1	147.57	51.29	5	0.579
		20	166.33	51.28	5	

10

20

30

40

50

【0254】

実施例3：アミノ酸組成物は、投与されたアミノ酸の薬物動態特性に影響を及ぼし、治療の延長は、アミノ酸代謝の改善をもたらす。

ODLIVHK T又は構成成分の薬物動態特性（最大濃度、C M A X）を1日目及び20日目に測定した。

【0255】

関連性：アミノ酸の異化作用とタンパク質合成とのバランスは、肝硬変の個人において崩れる（M u l l e r e t a l . , 1999 ; T e s s a r i e t a l . , 2003）。同化刺激に対する応答は、健康な動物と比較して減少したが、投与されたアミノ酸の関連に基づいて特定のアミノ酸の代謝がどのように影響されるかは、知られておらず、理解されてもいない（T s i e n e t a l . , 2015）。L I V及びL I V H K Tは、B C A A基底レベルの悪化を防ぐことができなかったが、O D L I V H K T処置は、処置に応じてレベルを増加できたが（実施例2）、B C A A代謝がL I V含有組成物によってどのように影響されるかは不明である。

【0256】

方法：8週齢のS p r a g u e - D a w l e yラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（B D L）を実施した。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示し、O D L I V H K Tによる処置又は構成物処置群（処置群については、表10を参照されたい）を20日間にわたるB I D経口投与によって開始した。研究の1日目及び20日目に、動物に一晩自由給餌し、アミノ酸組成物の投与の1時間前に食物を除去し、その時点で血液を採取した。アミノ酸組成物の投与前並びに投与の0.25、0.5、1、2、3及び4時間後に再度血液を採取した。L C - M Sベースの方法論を使用して、急速冷凍ヘパリン化血漿サンプルから基底アミノ酸濃度を評価した。4時間の時間経過にわたり、L I Vの最大濃度を測定する。

【0257】

結果：アミノ酸投与に応答したL I Vの最大濃度は、ビヒクル、L I V及びL I V H K T処置動物の1日目と比較して20日目に低下した。O D投与は、1日目と比較して20日目にL I V C M A Xを維持するか又は低下を防止した。O D L I V H Tは、20日目にC M A Xの増加を引き起こし、アミノ酸投与に対する応答を改善する唯一の処置群である。重要なことに、観察された最も高いC M A Xは、O D L I V H K T処群の20日目であった（表12）。

【0258】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表12 アミノ酸処置群のユニークな薬物動態特性						
化合物	処置群	日	平均 C-Max (μM)	C-Max 標準偏差	n	p 値 1 日目対 20 日目の t 検定
イソロイシン	1. ビヒクル	1	99.70	11.52	5	0.000
		20	55.76	13.70	8	
	2. LIV	1	284.45	42.98	5	0.184
		20	258.18	24.58	8	
	3. LIVHKT	1	286.66	72.20	5	0.016
		20	181.50	60.48	8	
	4. OD	1	88.80	10.30	5	0.398
		20	99.84	25.97	6	
	5. ODLIVHKT	1	225.44	99.65	5	0.303
		20	293.59	96.13	5	
ロイシン	1. ビヒクル	1	152.63	24.08	5	0.000
		20	86.76	20.28	8	
	2. LIV	1	537.18	101.58	5	0.481
		20	507.49	46.15	8	
	3. LIVHKT	1	564.11	125.12	5	0.014
		20	350.64	129.95	8	
	4. OD	1	157.80	20.80	5	0.976
		20	158.43	39.83	6	
	5. ODLIVHKT	1	404.56	29.24	5	0.086
		20	581.00	199.12	5	
バリン	1. ビヒクル	1	209.37	43.03	5	0.001
		20	122.16	31.07	8	
	2. LIV	1	862.61	120.90	5	0.526
		20	811.23	146.20	8	
	3. LIVHKT	1	899.55	191.25	5	0.036
		20	599.15	235.63	8	
	4. OD	1	200.05	22.97	5	0.716
		20	190.96	49.62	6	
	5. ODLIVHKT	1	668.28	61.14	5	0.059
		20	892.89	220.51	5	

【0 2 5 9】

実施例 4：アミノ酸組成物は、肝硬変動物の基底 AA プロファイルに対する疾患重症度の影響及び肝硬変に関連する血漿アミノ酸の濃度並びに肝硬変の死亡率に関連するチロシン曝露を減少させる。

ODLIVHKT による処置又は構成物処置群に応じて、肝機能の低下及び肝疾患の死亡率に関連するチロシンの除去を測定した。

【0 2 6 0】

関連性：末期肝疾患を有する患者は、肝硬変における疾患重症度及び生存率と相関する血漿アミノ酸濃度を有する (Kinny-Koster et al., 2016)。芳香族アミノ酸は、肝疾患患者で上昇しており、全体的な死亡率と相関し、肝性脳症を促進すると予測される (Soeters and Fischer et al., 1976)。

肝疾患ではチロシン耐性が妨害され、患者は、チロシン摂取により空腹時レベルに戻るのにより長時間かかる（Levine and Conn, 1969）。

【0261】

方法：8週齢のSprague-Dawleyラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（BDL）を実施した。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示し、ODLIVHKTによる処置又は構成物処置群（処置群については、表10を参照されたい）を20日間にわたるBID経口投与によって開始した。研究の1日目及び20日目に、動物に一晩自由給餌し、アミノ酸組成物の投与の1時間前に食物を除去し、その時点で血液を採取した。アミノ酸組成物の投与前並びに投与の0.25、0.5、1、2、3及び4時間後に再度血液を採取した。LC-MSベースの方法論を使用して、急速冷凍ヘパリン化血漿サンプルから基底アミノ酸濃度を評価した。アミノ酸の総曝露量は、各時点からベースライン濃度を減じ、次に4時間の時間経過中のアミノ酸濃度の曲線下面積（AUC）を計算することによって測定した。

【0262】

結果：時間経過にわたり計算されたAUC値によって示されるように、内因性チロシンのレベルは、アミノ酸処置によって減少した（表13）。1日目に、全てのアミノ酸組成物は、チロシン曝露をいくらか均等なレベルで低下させ、LIVHKTは、最大の効果を有し、ビヒクル投与は、効果が皆無であった。1日目におけるLIVHKT処置動物のチロシンの最も高い除去は、LIV組成物と比較したタンパク質合成の利用の増加と一致し、他の必須アミノ酸の添加が不必要であり得ることを示唆する。興味深いことに、20日間の処置期間中にアミノ酸がチロシン曝露を減少させる能力が低下し、これは、疾患進行と肝機能の悪化と一致した。しかし、ODLIVH処置群は、1日目と比較して改善を示した唯一の群であり、換言すれば、ODLIVHKT投与によるチロシン曝露の減少に対する効果は、1日目と比較して20日目に良好であり、処置期間がアミノ酸の処理と代謝の改善を有したことを示した。これは、LIV、LIVHKT及びODと対照的であり、これらの全ては、1日目と比較して20日目にチロシンの処理を悪化させた。さらに、ODLIVHKTは、ビヒクル処置群と比較した場合、有意性に向かう傾向がある一方、他の処置群では相違は見られなかった。

【0263】

【表13】

表13 アミノ酸投与によるチロシン曝露					
処置群	日	AUC 平均	AUC 標準偏差	n	p 値 二元配置分散分析 ビヒクルと比較した 20 日目
1.ビヒクル	1	55.01	164.2	5	-
	20	-48.25	44.5	8	-
2.LIV	1	-247.32	125.3	5	0.9828
	20	-73.03	74.9	8	
3.LIVHKT	1	-404.55	118.1	5	0.999
	20	-59.33	133.4	7	
4.OD	1	-191.11	150.9	5	0.9238
	20	-89.43	116.0	6	
5.ODLIVHKT	1	-80.24	170.4	5	0.1353
	20	-192.03	125.0	5	

【0264】

実施例 5：アミノ酸組成物は、肝硬変におけるフィッシャー比を改善する。

L I VとF Yとの比であるフィッシャー比は、O D L I V H K T又は構成物処置群による処置に応じて測定する（表 1 0）。

【 0 2 6 5 】

関連性：肝硬変を有する患者は、肝不全に起因するアミノ酸代謝の妨害及び攪乱のため、変化した血漿アミノ酸プロファイルを有する。B C A A L、I 及び V は、肝硬変において非常に枯渇し、死亡率を予測する。他方では、芳香族アミノ酸 F 及び Y は、肝疾患患者肝において豊富であり、死亡率も予測する。低いフィッシャー比は、肝疾患患者の生存率の低下と強力に相関する

【 0 2 6 6 】

方法：8週齢の S p r a g u e - D a w l e y ラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（B D L）を実施した。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示し、O D L I V H K T による処置又は構成物処置群（処置群については、表 1 0 を参照されたい）を 2 0 日間にわたる B I D 経口投与によって開始した。研究の 1 日目及び 2 0 日目に、動物に一晚自由給餌し、アミノ酸組成物の投与の 1 時間前に食物を除去し、その時点で血液を採取した。アミノ酸濃度は、急速冷凍ヘパリン化血漿サンプルから測定した。

【 0 2 6 7 】

処置期間にわたり、L I V 及び L I V H K T 処置動物は、フィッシャー比スコアが 2 5 % を超えて悪化した。O D 処置動物は、5 % 悪化した。O D L I V H K T 処置動物は、アミノ酸処置に対するフィッシャー比の改善を示した唯一の群であり、これは、全ての構成物処置が処置期間にわたり悪化したことから、驚くべきである。O D L I V H K T 処置動物は、それらのフィッシャー比に 2 0 % を超える改善を有した（表 1 4 ）。

【 0 2 6 8 】

【表 1 4】

表14 アミノ酸処置によるフィッシャー比					
群	日	フィッシャー比 (平均)	フィッシャー比 (標準偏差)	n	フィッシャー比 %変化
1.ビヒクル	1	1.26	0.12	5	5.2
	20	1.32	0.53	8	
2.LIV	1	1.82	0.82	5	-27.3
	20	1.32	0.55	8	
3.LIVHKT	1	1.61	0.45	5	-29.0
	20	1.14	0.48	8	
4.OD	1	1.78	0.70	5	-5.6
	20	1.68	0.96	6	
5.ODLIVHKT	1	1.50	0.41	5	22.2
	20	1.83	0.84	5	

【 0 2 6 9 】

実施例 6：アミノ酸組成物は、意外にも、急性処置及び長期処置による、投与（アスパラギン酸）及び非投与（グルタミン酸）アミノ酸の両方の非必須アミノ酸（N E A A）代謝に影響を及ぼし、異なる薬力学的特性が示唆される。

N E A A（アスパラギン酸及びグルタミン酸）の血漿濃度は、O D L I V H K T 処置及び構成物比較物質に応じて測定した。

【 0 2 7 0 】

関連性：肝硬変を有する患者は、アミノ酸恒常性が妨害され、アミノ酸摂取に対する応

答が調節不全である。タンパク質の摂取は、異化亢進及び同化抵抗のため、肝硬変におけるアンモニア産生の増加をもたらす。アスパラギン酸は、尿素生産における窒素供与に重要な尿素サイクルのNEAAである。ロイシン、イソロイシン、バリン及びアスパラギン酸に対して生成されるグルタミン酸は、グルタミンを生成する反応における骨格筋のアンモニア受容体である。アスパラギン酸及びグルタミン酸は、異なる必須アミノ酸から形成され、それらの濃度は、肝疾患がある患者の代謝状態を示す。

【0271】

方法：8週齢のSprague-Dawleyラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（BDL）を実施した。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示した。自由給餌された動物を20日間にわたる強制経口投与によりODLIVHK T又は構成物処置群のBIDで処置し、LC-MS技術を使用して、5時間の処置時間にわたり採取した急速冷凍ヘパリン化血漿からNEAAの濃度を測定することにより、1日目及び20日目のPK特性を評価した。CMA Xを実施例3のように計算する。

【0272】

結果：1日目に、ビヒクル処置は、基底濃度と比較してアスパラギン酸のCMA Xに対する効果がなかった（20 μ M、データ未掲載）。LIV及びLIVHK Tは、ビヒクルと比較してアスパラギン酸のレベルの有意な低下をもたらした。ODは、1日目に測定された全群の最高濃度までアスパラギン酸の増加を誘発し、ODLIVHK Tは、均等量のアスパラギン酸が投与されているにもかかわらず、より小さいCMA Xを誘発することから、これは、興味深い。20日目には、アスパラギン酸枯渇を引き起こすLIV又はLIVHK Tの能力は、もはや観察されなかった。OD治療は、1日目と比較してCMA Xの2倍の増加をもたらした。驚くべきことに、ODLIVHK Tは、アスパラギン酸の基底レベルを変化させず、CMA Xに対する効果は、1日目と比較して変化しなかった（表15）。グルタミン酸のレベルは、1日目又は20日目にビヒクル、LIV又はLIVHK Tによって有意な影響を受けなかったが、OD又はODLIVHK Tによる処置は、グルタミン酸CMA Xを有意に誘発した。驚くべきことに、20日間の処置の効果は、1日目と比較してODLIVHK T処置群におけるグルタミン酸CMA Xの低下をもたらしたが、ODのみによる処置は、有意な量のグルタミン酸を誘発し続けた。総合すると、アミノ酸処置によって誘発されるアスパラギン酸及びグルタミン酸のレベルは、アミノ酸代謝及び恒常性がODLIVHK T処置群で大幅に変化したことを示唆する（表15）。

【0273】

10

20

30

40

50

【表 15】

表15 投与及び非投与NEAA構成物の薬物動態						
化合物	処置群	日	平均 C-Max (μ M)	C-Max 標準偏差	n	p 値 1 日目対 20 日目の t 検定
アスパラギン酸	1.ビヒクル	1	24.590	7.43	5	0.026
		20	14.440	6.63	8	
	2.LIV	1	4.029	5.54	5	0.000
		20	25.933	7.06	8	
	3.LIVHKT	1	4.642	4.92	5	0.007
		20	20.406	9.79	8	
	4.OD	1	48.152	21.19	5	0.010
		20	87.580	19.34	6	
	5.ODLIVHKT	1	27.781	30.55	5	0.731
		20	32.869	9.54	5	
グルタミン酸	1.ビヒクル	1	53.635	9.51	5	0.127
		20	32.767	26.83	8	
	2.LIV	1	33.275	15.47	5	0.155
		20	47.667	17.13	8	
	3.LIVHKT	1	42.506	14.03	5	0.408
		20	51.774	21.20	8	
	4.OD	1	127.818	54.15	5	0.945
		20	125.747	43.18	6	
	5.ODLIVHKT	1	120.871	64.99	5	0.158
		20	67.364	41.28	5	

【0274】

実施例7：提供された窒素負荷にかかわらず、肝硬変誘発性高アンモニア血症に対するアミノ酸組成の効果。

他の処置、1日目から20日目（無制限給餌）までの示差的基底レベル及び14日目における安定した基底絶食レベル（絶食時）と比較した、ODLIVHKTで処置された動物の基底アンモニアレベルを測定する。

【0275】

関連性：肝硬変の患者には、高タンパク質の食餌が推奨されるが、タンパク質摂取は、血漿アミノ酸濃度の増加をもたらす（Loza, 2014）。肝硬変及び門脈圧亢進は、筋肉消耗を加速して肝性脳症も誘発する血漿アンモニアの増加をもたらす（Damet al., 2013）。血漿アンモニア濃度を低下させることは、肝硬変関連合併症の治療及び管理における基本的戦略である。

【0276】

方法：8週齢のSprague-Dawleyラットに、胆汁うっ滞誘発性肝硬変の十分確立されたモデルである胆管結紮（BDL）を実施する。胆管結紮の3週間後、動物は、高アンモニア血症になり、血漿アミノ酸プロファイルの攪乱を示し、ODLIVHKTによる処置又は構成物治療群（表10を参照されたい）を20日間にわたる1日2回の経口投与によって開始する。1日目（自由給餌）、14日目（絶食時）及び20日目（自由給餌）に急速冷凍ヘパリン化血漿を採取し、プレートベースのアッセイ（Abcamカタログ番号Ab83360）を使用して、製造業者の指示に従ってアンモニアを測定する。

【0277】

ODLIVHK T処置動物におけるアンモニア濃度を構成物処置と比較して測定する。

【0278】

実施例8：追加的な胆管結紮実験（BDLプロトコル及び測定の一般的な説明）。

胆管結紮ラットを使用して、肝硬変の動物において、アミノ酸恒常性、疾患の病態生理、疾患の組織学及び機能的帰結のマーカーをはじめとするが、これに限定されるものではない、薬物動態及び薬力学的特性に対するアミノ酸組成物の効果をモデル化する。

【0279】

関連性：末期肝疾患は、肝不全に起因する複雑な病態生理をもたらす、これは、全ての臓器にわたる全身的帰結を有する。肝臓は、アミノ酸の恒常性を維持するための重要な臓器であることから、肝不全は、疾患重症度及び死亡率に関連する血漿アミノ酸濃度の深刻な調節異常を有する。体内のタンパク質の最大の貯蔵所として、骨格筋は、重要なアミノ酸源であり、肝硬変を有する患者では深刻な消耗が観察され、骨格筋量は、肝硬変患者の死亡率を予測する。胆管結紮は、高アンモニア血症及び血漿アミノ酸調節異常と共に現れる、胆汁うっ滞誘発性肝疾患の広く認められているモデルである。BDLラットでは、筋肉量及び機能が経時的に悪化する。したがって、BDLラットは、肝不全に起因する複雑な病態生理学を理解し、多システムの効果及び疾患のマーカーに対する様々な介入の帰結を調べるための有用な前臨床モデルである。

【0280】

方法：6週齢のラットを胆管の一部を分離し、結紮し、焼灼する外科的処置に供する。手術の1～2週間後に開始して、動物をアミノ酸組成物の強制経口投与（例えば、表10及び／又は表16のアミノ酸組成物処置）により、1ヶ月間にわたり毎日2回処置する。

【0281】

アミノ酸組成物の薬物動態特性は、処置期間の開始時、中間時及び終了時に給餌状態と絶食状態との両方で評価する。薬物動態分析は、アミノ酸組成物の投与前及び0.25時間、0.5時間、1時間、1.5時間、2時間、3時間及び4時間後、頸静脈からヘパリン管内に血液を採取することによって実施する。血漿アミノ酸濃度は、LC-MS又は均等な方法によって評価する。さらに、血漿をアンモニアのレベル、サイトカイン及びケモカインのレベル（例えば、TNF、IL-6など）、肝臓損傷のマーカー（例えば、ALT、AST）及びタンパク質（例えば、総、アルブミンなど）について分析する。

【0282】

筋肉機能は、処置期間の開始時、中間時、終了時に標準的なメーター及び試験を使用して前肢及び後肢の握力を評価することによって測定する。研究終了時、後肢の筋肉を採取して秤量し、OCT凍結媒体に包埋する。薄い凍結切片を調製し、ヘマトキシリン及びエオシン（H&E）で免疫染色又は染色し、切片内の各筋肉の筋線維の断面積を定量化することによって筋肉量を評価する。

【0283】

肝機能への影響は、研究終了時に肝臓全体を採取してそれを秤量し、特定の肝葉を10%ホルマリン中で一晩固定することにより、それをパラフィン包埋のために調製することによって評価する。H&E染色、線維症の染色（Sirius Red）、炎症及び他の標準的測定及び日常的評価を実施する。

【0284】

アミノ酸の恒常性への影響は、血漿、肝臓及び筋肉の標的代謝産物プロファイリングと非標的メタボロミクスとを使用して評価する。研究の開始時、中間時及び終了時の血漿採取は、疾患の進行を測定するのに役立ち、組織分析を使用して、様々なアミノ酸組成物による処置のさらなる帰結を判定する。

【0285】

実施例9：肝硬変誘発性低アルブミン血症における肝臓アルブミン産生に対するアミノ酸組成物の影響。

肝硬変の個人のプロファイルと一致するアミノ酸から構成される培地をアルブミンの産生に対する効果について試験した。アルブミン産生に対するODLIVHK T、成分及び

10

20

30

40

50

比較組成物の影響を判定した。

【0286】

関連性：肝硬変を有する患者では血漿アミノ酸濃度が乱れ、末期肝疾患の死亡率が予測される (Kinny-Koster et al., 2016)。血漿アルブミンのレベルは、肝疾患重症度の Child's-Pugh スコアにおける重要な指標であり、低アルブミン血症をもたらす栄養失調は、肝硬変の重大な合併症である (Loza, 2014)。BCAA (特に LIVact) は、肝硬変における低アルブミン血症の治療のために米国外で承認されている。

【0287】

方法：HepG2 肝細胞がん細胞株 (ATCC, CRL-10741) の C3A 誘導体クローンを使用して、ODLIVHKT が肝実質細胞アルブミン産生を増加させる能力を評価した。0 日目に、10% ウシ胎仔血清 (Corning) 添加ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM, Corning) 及び 0.2% Primocin (InvivoGen, San Diego, CA) 中で 1 ウェル当たり 2.0×10^4 の細胞を 96 ウェルマイクロプレート (Corning; 3903) 内に播種し、37°C、5% CO₂ で 24 時間インキュベートした。1 日目に、0.1% 熱不活性化ウシ胎仔血清 (HI-FBS, HyClone) 添加アミノ酸非含有 DMEM (US Biologicals, Salem, MA)、100 µg/mL の Primocin (InvivoGen)、肝硬変の個人で観察される割当てと一致する血漿レベルに対して 0.5 倍の濃度で補充されたアミノ酸 (Kakazu et al., 2013) で細胞培地を置換し、5 倍、10 倍、20 倍及び 40 倍の基底培地濃度の規定のアミノ酸組成物の用量曲線を細胞に追加した (表 16 を参照されたい)。細胞を 37°C、5% CO₂ で 48 時間培養して培地を収集し、細胞を PBS で 1 回洗浄し、4% パラホルムアルデヒド中で固定し、PBS で 2 回洗浄し、製造業者の使用説明 (Life Technologies, H3570) に従って核をヘキスト 33342 で染色し、PBS で 2 回洗浄した。R&D Systems のヒト血清アルブミン用 DuoSet ELISA Development System (R&D Systems, DY1455) によって培地アルブミンのレベルを評価し、Molecular Devices Image Express High Content Screening プラットフォーム及びブレインストールされた核カウント分析パイプラインを使用して、核をカウントした。アルブミンのレベルを全核に対して正規化し、1 細胞当たりのアルブミン産生比を導出した。

【0288】

アルブミン産生を ODLIVHKT、構成物及び比較処置細胞において判定した。結果：ODLIVHKT を含む組成物は、生体外の肝硬変誘発低アルブミン血症に関連して有意なアルブミン促進活性を有した。これは、OD 及び HKT が軽度の阻害活性を有した一方、ODHKT がアルブミン産生の強力な阻害剤であったことに関連して驚くべき観察結果である。しかし、一緒に組み合わせると、ODLIVHKT は、LIV の組み合わせのみよりも強力で有意なアルブミン産生活性を有した。

【0289】

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表16 実施例9及び10の処理群	
1. L	
2. LIV	
3. HKT	
4. LIVHKT	
5. LIVHKTFMW	
6. OD	
7. ODLIV	
8. ODHKT	10
9. ODLIVHKT	
10. ODLIVHKTFMW	
11. OLIV	
12. OLIVHKT	
13. DLIVHKT	
注記: I、D、H、K、T は用量で示されるレベルで存在し、L、V は用量で示されるレベルの 2 倍で存在し、O は D と同等のレベルで存在する	

【 0 2 9 0】

10

20

30

40

50

【表 17】

表 17 肝硬変誘発性低アルブミン血症 (実施例 9)						
処理群	用量	アルブミン/核 (平均)	アルブミン/核 (標準偏差)	n	p 値 対照との 比較	アルブミン に対する 効果
L	5X	-0.087	0.532	6	0.704	効果なし
	10X	-0.116	0.259	6	0.320	
	20X	-0.219	0.676	6	0.463	
	40X	0.148	0.519	6	0.516	
LIV	5X	0.265	0.607	6	0.334	促進
	10X	0.244	0.540	6	0.319	
	20X	0.172	0.309	6	0.230	
	40X	0.612	0.249	6	0.002	
HKT	5X	0.182	0.374	6	0.287	阻害
	10X	-0.164	0.424	6	0.388	
	20X	-1.121	0.269	6	0.000	
	40X	有毒				
LIVHKT	5X	0.031	0.628	6	0.907	効果なし
	10X	0.146	0.536	6	0.535	
	20X	0.511	0.691	6	0.130	
	40X	0.389	0.587	6	0.166	
LIVHKTFMW	5X	1.184	0.285	6	0.000	促進
	10X	0.503	0.403	6	0.028	
	20X	0.119	0.325	6	0.409	
	40X	-0.690	0.853	6	0.104	

【0291】

10

20

30

40

50

【表 1 8】

OD	5X	-0.082	0.107	6	0.118	阻害
	10X	-0.279	0.357	6	0.114	
	20X	-0.135	0.406	6	0.451	
	40X	-0.409	0.369	6	0.042	
ODLIV	5X	-0.243	0.316	6	0.118	効果なし
	10X	-0.074	0.310	6	0.583	
	20X	-0.177	0.340	6	0.258	
	40X	有毒				
ODHKT	5X	-0.112	0.411	6	0.535	阻害
	10X	-0.193	0.277	6	0.149	
	20X	-0.621	0.341	6	0.007	
	40X	-1.781	0.803	6	0.003	
ODLIVHKT	5X	0.188	0.470	6	0.372	促進
	10X	0.397	0.347	6	0.038	
	20X	0.368	0.428	6	0.089	
	40X	0.587	0.421	6	0.019	
ODLIVHKTFMW	5X	0.505	0.324	6	0.012	促進 (低 用量) 阻害 (高 用量)
	10X	0.828	0.473	6	0.008	
	20X	0.117	0.312	6	0.400	
	40X	-1.023	0.245	6	0.000	
OLIV	5X	-0.088	0.145	6	0.197	促進
	10X	0.009	0.184	6	0.907	
	20X	0.717	0.515	6	0.019	
	40X	0.607	0.353	6	0.008	

【 0 2 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 19】

OLIVHKT	5X	-0.214	0.317	6	0.160	促進
	10X	0.163	0.282	6	0.216	
	20X	0.283	0.303	6	0.071	
	40X	0.324	0.370	6	0.084	
DLIVHKT	5X	0.115	0.338	6	0.442	促進
	10X	0.333	0.288	6	0.037	
	20X	0.597	0.259	6	0.002	
	40X	0.178	0.322	6	0.235	

【0293】

実施例10：OLIVは、筋芽細胞融合におけるTNF誘導性欠陥を改善する。

関連性：肝硬変及び随伴性筋肉消耗（硬変性サルコペニア、CS）を有する患者は、特に、末期肝疾患に伴う併存症及び合併症の影響を受け易い。肝硬変における筋肉消耗は、多因子性で複雑であるが、炎症、血漿アミノ酸可用性の変化、高アンモニア血症及びミオスタチン発現によって駆動される。TNF α は、ミオスタチン発現を駆動し、タンパク質合成を阻害し、そのいずれも重要な病理学CSである（Qiu et al., 2013）。

【0294】

方法：MYOSCREEN（商標）プラットフォーム（CYTOO, France）を使用して、実験を実施した。簡潔に述べると、MYOSCREEN（商標）は、微細パターン形成及び規定の微小環境に基づく独自仕様の技術であり、実質的な縞模様及び低い形態変動性を伴う高度に成熟した一次ヒト筋管を確立する。健常ヒトドナーの骨格筋に由来する初代細胞を分化させ、ヒト筋肉組織を非常に連想させる筋管（多核合胞体）を形成させる。MYOSCREEN（商標）は、筋管面積、融合指数及び全核をはじめとする、筋肉生理学に関連のある複数の表現型を調べる完全に自動化されたプラットフォームである。

【0295】

0日目に、健常ヒトドナーからの増殖させた一次筋芽細胞を1ウェル当たり10,000個の細胞で37℃において24時間播種した。1日目に、Cytooの使用説明／プロトコルに従い、0.1%ウマ血清を含むDMEMベースで、示されたアミノ酸組み合わせ（表16）を肝硬変培地中に4倍、10倍、20倍及び30倍の濃度で含有するか又は陽性対照としてIGF-1（150 ng/mL）を有する分化培地中で細胞をインキュベートした。重要なことに、処置群は、PBS中で調製され、対照を含む全てのウェルの最終濃度は、10% PBSであった。2日目に、0.1%ウマ血清及び0.5倍アミノ酸を肝硬変の血漿比で（Kakazu et al., 2013）含み、萎縮症誘導剤TNF α （10 ng/mL）を含有するDMEMベースの肝硬変培地に細胞を切り替え、再び1日目及び表16に従って処理した。6日目に、細胞を室温において30分間5%ホルマリンで固定した。トロポニンTに対する一次抗体での免疫染色のために固定細胞を処理して筋管を染色し、核をヘキスト染色した。画像取得は、Operetta High Content Imaging Systemを使用して10倍の倍率で行い、Acapella High Content Imaging System（Perkin Elmer, CYTOO）の独自仕様専用アルゴリズムを使用して分析を実施した。

【0296】

結果：5つのアミノ酸組成物：HKT、LIVHKT FMW、ODHKT、ODLIV HKT FMW、DLIVHKT FMWは、TNFに応答して萎縮を促進した。萎縮促進組

成物は、必須アミノ酸H、K、T、F、M、Wを含有した。重要なことに、HKTの萎縮誘発活性は、最高用量レベルでのみ観察され、この効果は、ODLIVと組み合わせ、この用途の焦点であるODLIVHKT組成物を構成すると改善された。さらに、アミノ酸組成物からMFWを除外するためのより強力な理論的根拠として機能するFMWも存在する場合、EAAの萎縮促進活性は、ODLIVにより維持された。興味深いことに、1つの組成物のみが、TNF α 、OLIVによって誘発された萎縮を有意に減少できた。この観察と一致して、アスパラギン酸（D）が存在する場合（例えば、ODLIVなど）、OLIVを含有する組み合わせは、萎縮アッセイにおける成績が悪い。これらの観察は、高レベルのOLIVが萎縮を低減し、高用量でのHKT活性の萎縮誘発活性を妨げられることを示唆する。これらの観察から、より低いレベルの必須アミノ酸は、より高いレベルのOLIVと組み合わせられて、最大限に効果的な組み合わせを形成すると結論付けられる。

【0297】

【表20】

表18 TNF誘発性筋管萎縮症 (実施例10)									
処理群	用量	N	融合指数			筋管面積			萎縮に対する効果
			平均	標準偏差	p 値 対照との比較	平均	標準偏差	p 値 対照との比較	
L	30X	3	0.092	0.004	ns	4579.231	34.450	ns	効果なし
	20X	3	0.091	0.010	ns	4679.729	607.356	ns	
	10x	3	0.094	0.004	ns	4480.850	247.066	ns	
	5X	3	0.087	0.008	ns	4499.140	82.537	ns	
LIV	30X	3	0.089	0.002	ns	4575.922	200.106	ns	効果なし
	20X	3	0.090	0.009	ns	4236.517	638.328	ns	
	10x	3	0.098	0.009	ns	4606.486	138.861	ns	
	4X	3	0.070	0.005	ns	4185.897	389.395	ns	
HKT	30X	3	0.055	0.004	**	3263.231	252.763	ns	促進
	20X	3	0.069	0.015	ns	3522.930	639.455	ns	
	10x	3	0.069	0.014	ns	3916.858	476.721	ns	
	4X	3	0.064	0.011	ns	3883.118	606.967	ns	

【0298】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

LIVHKT	30X	3	0.057	0.004	ns	3444.098	674.328	ns	効果なし
	20X	3	0.067	0.002	ns	3805.351	130.059	ns	
	10x	3	0.067	0.008	ns	3468.788	274.967	ns	
	4X	3	0.074	0.008	ns	3660.795	536.539	ns	
LIVHKTFMW	30X	3	0.060	0.008	***	3925.155	271.955	ns	促進
	20X	3	0.069	0.005	*	3478.838	493.485	ns	
	10x	3	0.075	0.005	ns	4348.045	558.006	ns	
	4X	3	0.075	0.001	ns	4192.110	127.880	ns	
OD	30X	3	0.075	0.006	ns	4051.888	226.568	ns	効果なし
	20X	3	0.080	0.001	ns	4431.503	920.363	ns	
	10x	3	0.080	0.011	ns	3820.013	523.558	ns	
	4X	3	0.077	0.007	ns	3920.680	249.408	ns	
ODLIV	30X	3	0.084	0.010	ns	4282.417	76.449	ns	効果なし
	20X	3	0.085	0.013	ns	4191.100	762.571	ns	
	10x	3	0.079	0.019	ns	3709.459	928.450	ns	
	4X	3	0.085	0.005	ns	3722.999	374.231	ns	
ODHKT	30X	3	0.061	0.004	*	3684.651	450.573	ns	促進
	20X	3	0.060	0.002	*	3507.377	138.827	ns	
	10x	3	0.055	0.007	**	3101.190	413.936	*	
	4X	3	0.065	0.006	ns	3653.910	262.316	ns	
ODLIVHKT	30X	3	0.063	0.011	ns	3631.053	334.554	ns	効果なし
	20X	3	0.072	0.003	ns	3742.228	188.088	ns	
	10x	3	0.075	0.004	ns	3702.738	123.149	ns	
	4X	3	0.083	0.008	ns	3880.888	120.571	ns	

10

20

【0 2 9 9】

【表 2 2】

ODLIVHKTFMW	30X	3	0.054	0.008	**	3241.510	208.275	**	促進
	20X	3	0.066	0.004	ns	3753.753	195.129	ns	
	10x	3	0.069	0.004	ns	3559.084	312.937	ns	
	4X	3	0.063	0.003	ns	3632.304	202.403	ns	
OLIV	30X	3	0.090	0.011	ns	4475.513	300.512	ns	低下
	20X	3	0.100	0.020	*	3971.022	107.047	ns	
	10x	3	0.096	0.010	*	4169.086	495.358	ns	
	4X	3	0.074	0.005	ns	3714.271	521.271	ns	
OLIVHKT	30X	3	0.066	0.008	ns	3313.880	22.068	ns	効果なし
	20X	3	0.080	0.010	ns	3686.219	166.702	ns	
	10x	3	0.066	0.009	ns	3518.345	123.865	ns	
	4X	3	0.069	0.004	ns	3492.752	253.222	ns	
DLIVHKT	30X	3	0.067	0.002	**	3473.320	349.476	**	促進
	20X	3	0.060	0.010	ns	3181.747	231.378	ns	
	10x	3	0.070	0.002	ns	3641.507	831.654	ns	
	4X	3	0.075	0.005	ns	3631.062	116.719	ns	
対照条件と比較した一方向 Anova によって生成された p 値									
* p< .05									
** p< .01									
*** p<.001									

30

40

【0 3 0 0】

概要

アミノ酸の薬物動態プロファイルと組み合わせた生体外モデルシステム（肝実質細胞及び筋管）の結果は、組み合わせを設計する際、用量、潜在的な相互作用及び標的組織を考

50

慮することの重要性を強調した。

【0301】

オルニチン及びアスパラギン酸の場合、オルニチンは、肝臓（実施例2～6及び9）及び筋肉モデルシステム（実施例10）の両方で有益である一方、アスパラギン酸は、肝臓モデル（実施例2～6及び9）でのみ有益である。これに関連して、末梢組織へのD曝露を最小化する、ODLIVHK Tの驚くべきPKプロファイルは、関連性が高い。BDLラット及び健常ラット並びに軽度の肝機能不全を有するヒトからの薬物動態（PK）の結果は、組成物ODLIVHK TがDの全体的な末梢曝露を減少させる一方、Oの曝露を維持することを示す。ODLIVHK Tは、経口投与によって投与されるため、ここでは、門脈循環は、高レベルのDを含有して肝臓への所望の曝露を達成する一方、筋肉組織への曝露を制限するはずであることが予測される。ODのみの均等用量の投与は、血漿Dのおよそ4倍の増加をもたらす一方、組成物ODLIVHK Tの一部としての均等用量は、2倍未満の増加をもたらす。

10

【0302】

HKTの場合、高用量のHKTを含有する組成物は、筋管萎縮と肝アルブミン産生アッセイとの両方で成績が悪かった。高用量のODLIVと組み合わせると、HKTの悪影響が減少する。必須アミノ酸HKTは、ODLIVHK Tの望ましいPD応答であるタンパク質合成を支援するのに必要であることから、有効性を達成して悪影響を最小化するために、これらのアミノ酸は、ODLIVよりも低い比率で投与すべきである。

【0303】

したがって、ODLIVは、HKTよりも多量に組成物に含まれるべきである。換言すれば、HKTは、ODLIVよりも低い比率で投与されるべきである。組成物は、H、K及び／又はTよりも多くのODLIVを含むべきである。例えば、組成物は、約2：1のODLIV：HKT又は少なくとも50～66%のODLIV及び最大で20～33%のHKTを含み得る。

20

【0304】

本出願は、例えば以下の発明を提供する。

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

30

b) L-オルニチン、オルニチン α -ケトグルタル酸、オルニチンHCl、シトルリン若しくはそれらの組み合わせから選択されるオルニチンアミノ酸実体、アスパラギン酸アミノ酸実体から選択される尿素サイクルアミノ酸（UCAA）実体又は2つのUCAA実体の組み合わせ、及び

c) ヒスチジニアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体若しくはスレオニンアミノ酸実体から選択される必須アミノ酸（EAA）実体又は2つ若しくは3つのEAA実体の組み合わせを含む組成物であって、

i) （a）～（c）の少なくとも1つのアミノ酸実体は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されず、

ii) （a）～（c）の総重量（wt.）%は、乾燥重量基準で前記組成物中の非タンパク質成分又は他のタンパク質成分の総重量%を超え、及び

40

iii) フェニルアラニン、チロシン又はグルタミンの2つ以上（例えば、全て）は、前記組成物中に存在しないか、又は存在する場合、乾燥重量基準で前記組成物の総重量の1重量%未満で存在する、組成物。

[2] （a）～（c）の2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体は、20アミノ酸残基を超える長さのペプチドとして提供されない、[1]に記載の組成物。[3] 20アミノ酸残基を超える長さのペプチドを含まないか、又は20アミノ酸残基を超える長さのペプチドが存在する場合、前記ペプチドは、前記組成物（乾燥形態における）中にアミノ酸実体の総重量の10重量%未満で存在する、[1]又は[2]に記載の組成物。

[4] （a）～（c）の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体は、前記組

50

成物（乾燥形態における）中で遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方である、[1]～[3]のいずれか一項に記載の組成物。

[5] 前記組成物（乾燥形態における）の総重量の少なくとも35重量%は、遊離アミノ酸形態又は塩アミノ酸形態の一方又は両方における、(a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ、7つ又は8つのアミノ酸実体である、[4]に記載の組成物。

[6] i) 前記BCAA実体の重量%は、前記組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体の総重量の少なくとも37重量%であるか、

ii) 前記UCAA実体の重量%は、前記組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体の総重量の少なくとも25重量%であるか、又は

iii) 前記EAA実体の重量%は、前記組成物（乾燥形態における）中のアミノ酸実体の総重量の少なくとも16重量%である、[1]～[5]のいずれか一項に記載の組成物。

[7] 前記1つ又は複数のBCAA実体：前記1つ又は複数のUCAA実体：前記1つ又は複数のEAA実体の重量比は、 $20+/-15\%:15+/-15\%:9+/-15\%$ であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、[1]～[6]のいずれか一項に記載の組成物。

[8] (a)～(c)の3つ、4つ、5つ、6つ又は7つのアミノ酸実体は、表1から選択される、[1]～[7]のいずれか一項に記載の組成物。

[9] a) i) L-ロイシン又はその塩、

ii) L-ロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、又は

iii) β -ヒドロキシ- β -酪酸メチル(HMB)又はその塩から選択される、前記ロイシンアミノ酸実体、

b) i) L-オルニチン又はその塩或いはL-オルニチンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、前記オルニチンアミノ酸実体、又は

ii) L-アスパラギン酸又はその塩或いはL-アスパラギン酸を含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、前記アスパラギン酸アミノ酸実体の一方又は両方、及び

c) i) L-ヒスチジン又はその塩、

ii) L-ヒスチジンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、

iii) L-リジン又はその塩、

iv) L-リジンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩、v) L-スレオニン又はその塩、又は

vi) L-スレオニンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩から選択される、前記EAA実体を含む、[1]～[8]のいずれか一項に記載の組成物。

[10] イソロイシンアミノ酸実体又はバリンアミノ酸実体の一方又は両方をさらに含む、[9]に記載の組成物。

[11] 前記イソロイシンアミノ酸実体は、L-イソロイシン又はその塩或いはL-イソロイシンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、[10]に記載の組成物。

[12] 前記バリンアミノ酸実体は、L-バリン又はその塩或いはL-バリンを含むジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩である、[10]に記載の組成物。[13] 前記ロイシンアミノ酸実体：前記イソロイシンアミノ酸実体：前記バリンアミノ酸実体：前記オルニチンアミノ酸実体：前記アスパラギン酸アミノ酸実体：前記ヒスチジンアミノ酸実体：前記スレオニンアミノ酸実体：前記リジンアミノ酸実体の重量比は、 $8+/-20\%:4+/-20\%:8+/-20\%:7.5+/-20\%::7.5+/-20\%:3+/-20\%:3+/-20\%:3+/-20\%$ であり、前記比は、遊離形態の各アミノ酸の均等量に基づいて判定される、[11]又は[12]に記載の組成物。

[14] L-ロイシン又はその塩、L-イソロイシン又はその塩、L-バリン又はその塩、L-オルニチン又はその塩、L-アスパラギン酸又はその塩、L-ヒスチジン又はその塩

10

20

30

40

50

、L-スレオニン又はその塩及びL-リジン又はその塩を含む、[1]～[13]のいずれか一項に記載の組成物。

[15] 薬学的に許容可能な担体と共に調合される、[1]～[14]のいずれか一項に記載の組成物。

[16] 食餌組成物として調合される、[1]～[14]のいずれか一項に記載の組成物。

[17] 肝機能、高アンモニア血症、筋肉量又は筋肉機能を改善する方法であって、[1]～[16]のいずれか一項に記載の組成物の有効量を、肝硬変を有する対象に投与するステップを含む方法。

[18] 高アンモニア血症、腹水又は腹水関連合併症、静脈瘤出血、感染症、肝性脳症、アンモニア毒性、肝機能不全、減少した尿素合成、肝組織の炎症、線維症、肝硬変、筋肉消耗、筋肉異化、筋肉萎縮、低アルブミン血症、栄養失調、虚弱及び凝固障害からなる群から選択される症状を改善又は治療する方法であって、[1]～[16]のいずれか一項に記載の組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与し、それによって前記対象における前記症状を改善又は治療するステップを含む方法。

[19] 高アンモニア血症又は筋肉消耗の一方又は両方を伴う肝疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、[1]～[16]のいずれか一項に記載の組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法。

[20] 前記対象は、肝硬変を有する、[18]又は[19]に記載の方法。

[21] 前記対象は、肝硬変性サルコペニア、肝機能不全、末期肝疾患、肝性脳症又はそれらの組み合わせを有する、[17]～[20]のいずれか一項に記載の方法。

[22] 前記組成物の投与は、a) BCAAの増加したレベル、b) 芳香族アミノ酸(AAA)の低下したレベル、c) アンモニアの低下したレベル、d) タンパク質の増加したレベル、例えば増加したタンパク質合成、e) mTORC1の増加した活性化、f) ミオスタチンの低下したレベル、g) クレアチニンの低下したレベル、h) アルブミンの増加したレベル、i) ビリルビンの低下したレベル、j) 増加したフィッシャー比(例えば、AAAのレベルに対するBCAAの増加したレベル)、又はk) フェニルアラニンのレベルに対するバリンの増加したレベルの少なくとも1つをもたらす、[17]～[21]のいずれか一項に記載の方法。

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

【0305】

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

10

20

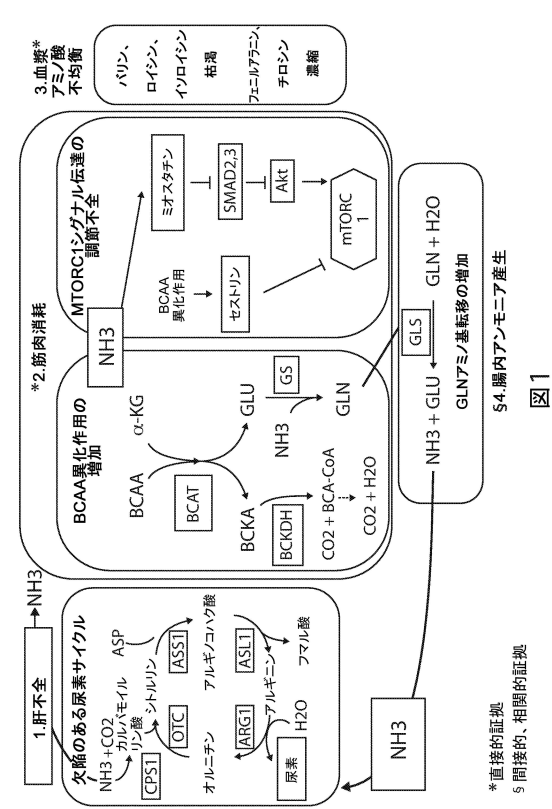
30

40

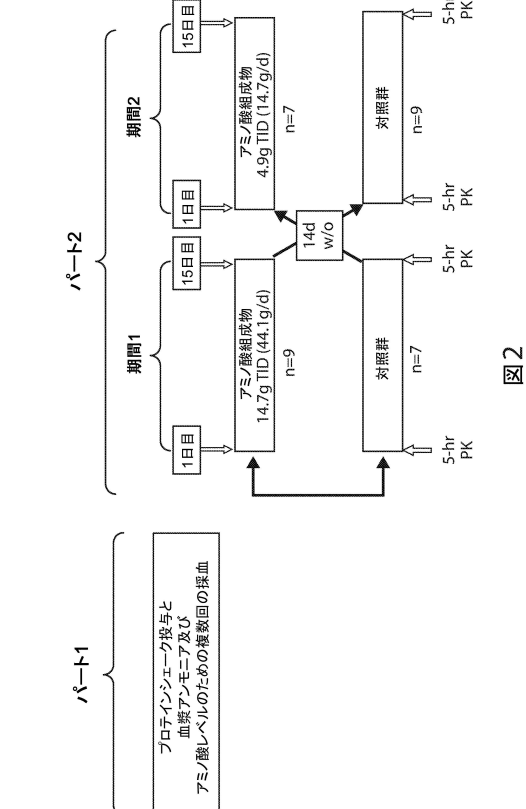
50

【図面】

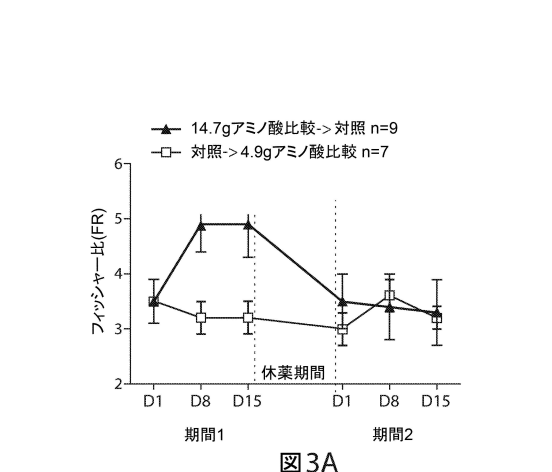
【図 1】



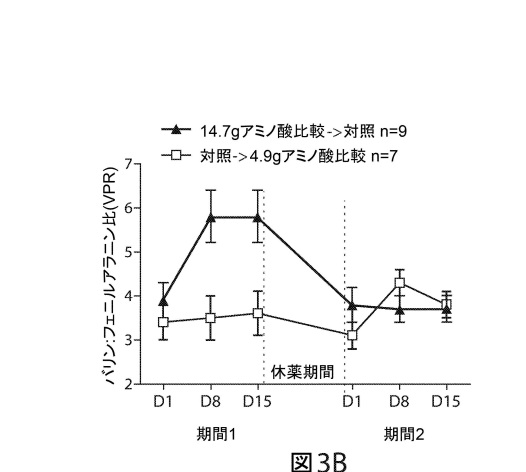
【図 2】



【図 3 A】



【図 3 B】



10

20

30

40

50

【図 4 A】

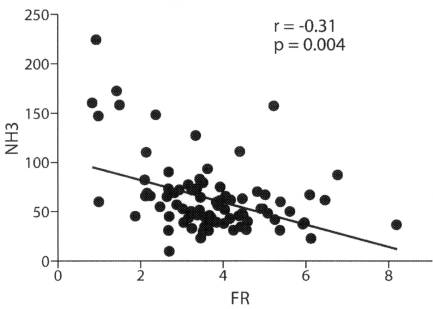


Fig. 4A

【図 4 B】

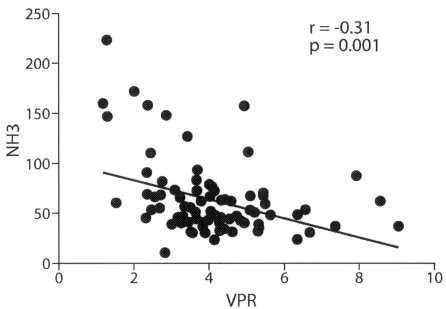


Fig. 4B

10

【図 5 A】

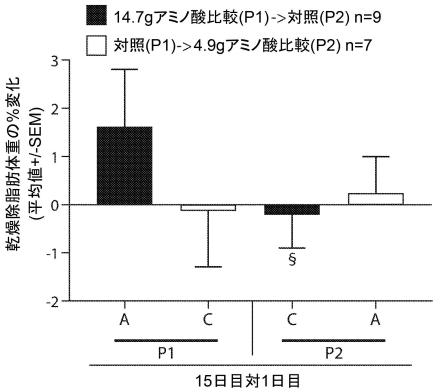


図 5A

【図 5 B】

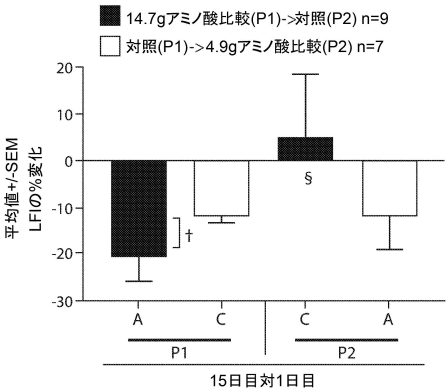


図 5B

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

A 2 3 L 33/175 (2016.01)

A 2 3 L 33/175

A 2 3 L 33/18 (2016.01)

A 2 3 L 33/18

Z N A

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/614,214

(32)優先日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

前置審査

(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

(72)発明者 キャロル, ショーン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 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 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

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 特開 2 0 1 5 - 1 2 0 7 1 5 (J P , A)

欧州特許出願公開第 0 1 3 7 4 8 6 3 (E P , A 1)

中国特許出願公開第 1 0 6 6 3 2 6 0 5 (C N , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K

A 2 3 L

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)