

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-537987

(P2018-537987A)

(43) 公表日 平成30年12月27日 (2018. 12. 27)

| (51) Int. Cl.                       | F I           | テーマコード (参考) |
|-------------------------------------|---------------|-------------|
| <b>A 2 3 L 33/17 (2016. 01)</b>     | A 2 3 L 33/17 | 4 B 0 1 8   |
| <b>A 6 1 K 45/00 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 45/00 | 4 B 1 1 7   |
| <b>A 6 1 P 21/00 (2006. 01)</b>     | A 6 1 P 21/00 | 4 C 0 7 6   |
| <b>A 6 1 K 47/30 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 47/30 | 4 C 0 8 4   |
| <b>A 6 1 K 47/02 (2006. 01)</b>     | A 6 1 K 47/02 | 4 C 2 0 6   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く |               |             |

(21) 出願番号 特願2018-532036 (P2018-532036)  
 (86) (22) 出願日 平成28年12月16日 (2016. 12. 16)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年8月17日 (2018. 8. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/067238  
 (87) 国際公開番号 W02017/106687  
 (87) 国際公開日 平成29年6月22日 (2017. 6. 22)  
 (31) 優先権主張番号 62/269, 573  
 (32) 優先日 平成27年12月18日 (2015. 12. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/273, 880  
 (32) 優先日 平成27年12月31日 (2015. 12. 31)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 592233462  
 ロンザ インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州 O  
 7 4 0 1 - 1 6 1 3、アレンデール、ボロ  
 ライン・ロード 90  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74) 代理人 100106208  
 弁理士 宮前 徹  
 (74) 代理人 100120112  
 弁理士 中西 基晴  
 (74) 代理人 100106080  
 弁理士 山口 晶子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳動物において筋タンパク質合成および／または機能強度を増大させる方法および組成物ならびに組成物を製造する方法

## (57) 【要約】

哺乳動物において筋タンパク質合成を増進し、かつ／または筋タンパク質分解を低減することにより筋肉量および機能を保つのに適する方法および組成物が開示される。一実施形態では、哺乳動物に、必須アミノ酸、アミノ酸誘導体、および含窒素有機酸のうちの少なくとも2種を含むタンパク質増強組成物が投与される。特定の一実施形態では、タンパク質増強組成物は、ロイシン、L-カルニチン、およびクレアチンを含む。タンパク質増強組成物は、筋肉においてTNF- $\alpha$ を減少させ、mTOR発現を増加させうる。医薬組成物およびその製造方法も開示される。

【選択図】 図 1

The Change in Absolute Total Lean Mass from Baseline to Week 8 for Participants Supplemented with either Placebo, Camipure product 1, or Camipure product 2 in the PP Population (N = 39).

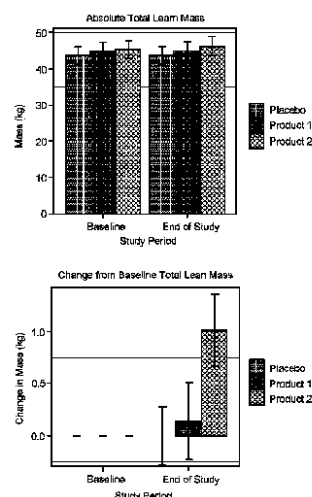


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

哺乳動物において筋タンパク質合成を増進する、かつ／または筋タンパク質分解を低減することにより筋肉量および機能を保つ方法であって、哺乳動物に、有効量のタンパク質増強組成物を投与するステップを含み、前記タンパク質増強組成物は、アミノ酸成分、含窒素有機酸もしくはその誘導体、またはアミノ酸成分および含窒素有機酸もしくはその誘導体の両方と組み合わせられたアミノ酸誘導体を含み、アミノ酸誘導体は、カルニチンまたはその誘導体を含む、方法。

**【請求項 2】**

タンパク質増強組成物が、必須アミノ酸を含むアミノ酸成分を含有する、請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 3】**

アミノ酸成分がロイシンを含む、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

アミノ酸誘導体が L - カルニチンを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

タンパク質増強組成物が、クレアチンを含む含窒素有機酸を含有する、前記請求項のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

含窒素有機酸がマグネシウムキレートクレアチンを含む、請求項 5 に記載の方法。 20

**【請求項 7】**

タンパク質増強組成物がマグネシウムまたはその塩をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

タンパク質増強組成物がビタミン D をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

タンパク質増強組成物が食品または飲料に含有される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

タンパク質増強組成物が、少なくとも 1 ～ 3 日毎に投与される、または少なくとも 50 日間連続して投与される、または 1 日に 1 ～ 4 回投与される、請求項 1 に記載の方法。 30

**【請求項 11】**

L - カルニチンが、1 用量あたり 50 ミリグラム ～ 5,000 ミリグラムの量で哺乳動物に投与される、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 12】**

ロイシンが、1 用量あたり 50 ミリグラム ～ 5,000 ミリグラムの量で哺乳動物に投与される、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 13】**

哺乳動物がヒトである、または哺乳動物が非活動的である、または哺乳動物が身体活動的である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

L - カルニチンが、1 用量あたり 100 ミリグラム ～ 3,000 ミリグラムの量で哺乳動物に投与される、請求項 4 に記載の方法。 40

**【請求項 15】**

ロイシンが、1 用量あたり 100 ミリグラム ～ 4,000 ミリグラムの量で哺乳動物に投与される、請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 16】**

クレアチンが、1 用量あたり 0 ミリグラム ～ 20,000 ミリグラムの量で哺乳動物に投与される、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 17】**

タンパク質増強組成物が、哺乳動物において除脂肪筋肉量を増加させるのに十分な量で 50

哺乳動物に投与される、またはタンパク質増強組成物が、サルコペニアを治療もしくは予防するのに十分な量で哺乳動物に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

タンパク質増強組成物が、筋肉中の T N F - の量を減少させるのに十分な量で哺乳動物に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

タンパク質増強組成物が、筋肉中の m T O R 発現を増加させるのに十分な量で哺乳動物に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 20】

m T O R 発現が、タンパク質増強組成物を受け取らなかった同じ哺乳動物に比べて、活動後に 40 % より大きく増加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

タンパク質増強組成物を含む、筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させるための組成物であって、前記タンパク質増強組成物は、アミノ酸成分と、アミノ酸誘導体と、クレアチンを含む含窒素有機酸とを含み、アミノ酸成分は、ロイシンを含み、アミノ酸誘導体は、L - カルニチンを含む、組成物。

【請求項 22】

L - カルニチンが、1 用量あたり 30 ミリグラム ~ 5 , 000 ミリグラムの量でタンパク質増強組成物中に存在し、ロイシンが、1 用量あたり 30 ミリグラム ~ 5 , 000 ミリグラムの量でタンパク質増強組成物中に存在し、クレアチンが、1 用量あたり 50 ミリグラム ~ 20 , 000 ミリグラムの量でタンパク質増強組成物中に存在する、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

タンパク質増強組成物を含む、筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させるための組成物であって、前記タンパク質増強組成物は、クレアチンを含む有機酸とアミノ酸構成要素とを含み、アミノ酸構成要素は、

( A ) アミノ酸構成要素の 40 質量 % より多い量で存在するロイシンと、

( B ) アミノ酸構成要素の 15 質量 % より多い量で存在する L - カルニチンとを含む、組成物。

【請求項 24】

高分子結合剤および安定剤パッケージと組み合わせられたタンパク質増強組成物を含む医薬組成物であって、安定剤パッケージは、酸化物粒子とカルボン酸の塩とを含む、医薬組成物。

【請求項 25】

酸化物粒子がシリカを含み、カルボン酸の塩が脂肪酸の塩を含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

脂肪酸の塩が、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、またはこれらの混合物を含み、高分子結合剤が、デンプン、アラビアゴム、マルトデキストリン、アラビノガラクトン、ゼラチン、多糖、またはこれらの混合物を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

カルボン酸の塩が、脂肪酸の塩を含み、脂肪酸は、炭素鎖長が約 6 個の炭素原子 ~ 約 40 個の炭素原子、たとえば、約 12 個の炭素原子 ~ 約 28 個の炭素原子である、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

タンパク質増強組成物が、カルニチン、アミノ酸、および有機酸を含む、請求項 24 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

脂肪を含むコーティング材料をさらに含み、コーティング材料は、水素添加パーム油を

10

20

30

40

50

含み、コーティング材料は、パームステアリンをさらに含む、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

高分子結合剤が、デンプン、アラビアゴム、マルトデキストリン、アラビノガラクトン、ゼラチン、またはこれらの混合物を含み、酸化粒子が、シリカを含み、カルボン酸の塩が、ステアリン酸塩を含み、医薬組成物が、脂肪を含むコーティング材料をさらに含有し、シリカは、組成物中に約 0 . 1 % ~ 約 1 . 5 % の量で存在し、ステアリン酸塩は、組成物中に約 0 . 5 重量 % ~ 約 5 重量 % の量で存在し、コーティング材料は、組成物中に約 5 重量 % ~ 約 4 0 重量 % の量で存在し、タンパク質増強組成物が、カルニチンを含む、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 3 1】

タンパク質増強組成物を、噴霧乾燥法において高分子結合剤と組み合わせるステップと、  
ポリマー増強組成物および高分子結合剤を安定剤パッケージと組み合わせるステップであって、安定剤パッケージは、酸化粒子およびカルボン酸の塩を含み、安定剤パッケージは、乾燥混合物を含む、ステップと、  
場合により、タンパク質増強組成物と、高分子結合剤と、安定剤パッケージとが組み合わせられた後、コーティング材料を適用するステップと  
を含む、医薬組成物を製造する方法。

20

【請求項 3 2】

タンパク質増強組成物がカルニチンを含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

タンパク質増強組成物が、ロイシンなどのアミノ酸をさらに含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

タンパク質増強組成物がクレアチンをさらに含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

医薬組成物が粒状物を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

医薬組成物を錠剤に形づくるステップをさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[0001]本出願は、どちらも参照により本明細書に組み込まれる 2 0 1 5 年 1 2 月 3 1 日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 2 7 3 , 8 8 0 号および 2 0 1 5 年 1 2 月 1 8 日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 2 6 9 , 5 7 3 号に基づいており、これらに関する優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

[0002]多くの哺乳動物は、中期から後期成体期に入ると、機能衰退を経験することがある。機能衰退は、摂食や歩行などの基本的な機能活動を行う能力の衰えに関係する。運動機能の障害は、ひいては、自立性の喪失および生活の質の低下につながりかねない。

40

【0 0 0 3】

[0003]非活動的および身体活動的な両方の哺乳動物における機能衰退の主要な一因は、筋肉量、強度、および機能の漸進的な低下を特徴とする加齢に関連した状態である、サルコペニアである。サルコペニアになると、身体は、筋タンパク質合成から筋分解への全体的な移行を経験する。

【0 0 0 4】

[0004]タンパク質原性アミノ酸分子は、必須アミノ酸および非必須アミノ酸として類別することができる。身体において合成することができる非必須アミノ酸には、アラニン、

50

アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、システイン、グルタミン、チロシン、グリシン、プロリン、およびセリンが含まれる。ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンなどの必須アミノ酸は、生合成されることがなく、代わりに、食物から、または補給によって摂取しなければならない。筋タンパク質合成において、必須アミノ酸の利用能が律速である。したがって、必須アミノ酸の補給によって、タンパク質合成を増強することができる。筋タンパク質合成は、哺乳類ラバマイシン標的タンパク質 (mTOR) 経路によって活性化される。mTOR 経路は、アミノ酸およびインスリン様成長因子 (IGF-1) などの成長因子の変化を感知し、これに反応する。詳細には、mTOR 複合体は、リボソームタンパク質 S6 を次にリン酸化するリボソームタンパク質 S6K と、基質 eIF4B および 4EBP1 をリン酸化し、その結果として、mRNA 翻訳およびタンパク質合成を促進する。mTOR 経路に關与するタンパク質は、タンパク質合成のバイオマーカーとなりうる。

10

#### 【0005】

[0005] また NF (p65 / p50) 炎症促進性シグナル伝達経路は、筋機能の調節との関連が示唆されている。NF タンパク質レベルは、筋萎縮では強力に上向調節され、NF (p65 / p50) 経路の阻害によって、筋分解を防ぐことができる。

#### 【0006】

[0006] ユビキチン - プロテアソーム系 (UPS) は、筋分解を促進して、筋タンパク質をペプチド、次いで遊離アミノ酸へと分解しうる。UPS 経路において、ターゲット筋タンパク質は、分解シグナルでタグ付けされ、次いで、26S プロテアソームによって、ペプチドに分解される。UPS 経路は、2種の E3 ユビキチン - タンパク質リガーゼであるアトロギン1 および MuRF-1 によって、また炎症促進性シグナルを生じる、インターロイキン (IL) - 6、IL - 8、腫瘍壊死因子 (TNF) - などのサイトカインによって仲介される場合がある。こうした因子は、筋タンパク質分解のバイオマーカーとなりうる。タンパク質分解および機能衰退は、サルコペニアの哺乳動物、および非活動的な生活様式の老齢哺乳動物において増幅されることがある。筋タンパク質増強には、新たなタンパク質合成とタンパク質分解の防止の両方が必要である。身体活動は、軽度または中程度の量でも、筋肥大および機能の増進をもたらしうるが、筋肉を使わなければ、タンパク質合成の減少および筋肉分解の増加につながる。加えて、老齢成体では mTOR 活性化が遅れる結果、タンパク質合成が減少する場合もある。さらに、無活動の期間が長くなると、アミノ酸補給に対するタンパク質合成応答が低下する場合もある。サルコペニアに関連した機能衰退は、筋肉減少および機能低下が身体活動の妨げとなりうるため、自己強化型ループである。今度は、身体活動の減少が、さらなる筋肉減少および機能低下へとつながる。

20

30

#### 【0007】

[0007] かつては、筋肉量および強度を増すために、ロイシンおよびクレアチニンが哺乳動物に投与されていた。詳細には、筋タンパク質合成を増進するために高齢哺乳動物に投与されるサプリメントの多くは、複雑で高価なアミノ酸混合物を含む。たとえば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7,790,688 号は、必須アミノ酸、クレアチン、および低グリセミック炭水化物の複雑な配合物を含有する組成物を開示している。さらに、高齢者における筋タンパク質合成の刺激には、20 グラム以上の必須アミノ酸の摂取が必要であることが、当業界ではよく知られている。しかし、タンパク質摂取量が増加すると、一部の個体では、尿素産生が増加する場合がある。

40

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

[0008] したがって、哺乳動物において、筋タンパク質合成、除脂肪量、機能強度、および / または全般的な生活の質を、他の身体機能に対するいかなる実質的な有害作用も示すことなく増大させることができるサプリメントが求められている。また、高齢哺乳動物お

50

よびサルコペニアの哺乳動物において筋肉量および／または機能強度を向上させて、身体活動の増加をもたらす、より単純でそれほど高価でないサプリメントも求められている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

[0009]本開示は、一般に、哺乳動物においてタンパク質合成および／または機能強度を増大させる方法および組成物を対象とする。本開示はまた、非活動的および身体活動的な哺乳動物において筋消耗またはサルコペニアを減速または遅延させる方法および組成物も対象とする。

【0010】

[0010]本開示によれば、本方法は、哺乳動物に有効量のタンパク質増強組成物を投与するステップを含む。特に有利なのは、タンパク質増強組成物によって、哺乳動物における、筋タンパク質合成、除脂肪量、機能強度、身体活動、および／または全般的な生活の質が、他の身体機能に対するいかなる実質的な有害作用も示されることなく増大しうることである。

【0011】

[0011]タンパク質増強組成物は、サプリメント、食品、または飲料を含みうる。たとえば、タンパク質増強組成物は、ミルクセーキ飲料、ジュース、シリアルバー、グミ型ビタミン剤を含めたビタミン剤、粉末、食物に混ぜることができ、またはサプリメントの形態にすることもできる。

【0012】

[0012]一実施形態では、タンパク質増強組成物は、その予想寿命の50%より高齢である哺乳動物に投与される場合がある。代替の実施形態では、タンパク質増強組成物は、その予想寿命の50%より低年齢である哺乳動物に投与される場合がある。哺乳動物は、定期的に身体活動に関係している場合もある。別の実施形態では、哺乳動物は、主にまたは専ら非活動的な行動に関係している場合もある。特定の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【0013】

[0013]一実施形態では、タンパク質増強組成物は、いずれかの必須アミノ酸成分、アミノ酸誘導体、および／またはクレアチンなどの含窒素有機酸のうちの少なくとも2種を含む場合がある。必須アミノ酸成分は、ロイシンならびにその誘導体および／または塩を含みうる。アミノ酸誘導体は、カルニチンならびにその誘導体および／または塩を含みうる。一実施形態では、タンパク質増強組成物は、アミノ酸成分と組み合わせられたアミノ酸誘導体を含む。代替実施形態では、タンパク質増強組成物は、含窒素有機酸と組み合わせられたアミノ酸誘導体を含む場合がある。さらに別の実施形態では、タンパク質増強組成物は、アミノ酸誘導体、アミノ酸成分、および含窒素有機酸からなる混合物を含む場合がある。

【0014】

[0014]一実施形態では、アミノ酸誘導体は、L-カルニチンを含む。特定の実施形態では、アミノ酸誘導体は、L-カルニチンL-酒石酸塩を含む。さらなる実施形態では、タンパク質増強組成物は、含窒素有機酸ならびにその誘導体および／または塩を含有する場合がある。一実施形態では、タンパク質増強組成物は、クレアチンならびにその誘導体および／または塩を含む場合がある。

【0015】

[0015]一実施形態では、ロイシン、ならびにその塩、代謝産物、および／または誘導体が、アミノ酸成分中に、約5質量%より高い濃度で存在する場合がある。一実施形態では、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メチル酪酸(HMB)などの、ロイシンの代謝産物が、アミノ酸成分中に存在する場合がある。一実施形態では、ロイシンは、約10質量%~90質量%、たとえば、約20質量%~80質量%、たとえば、約30質量%~70質量%の濃度で存在する。好ましい実施形態では、ロイシンは、約35~65質量%の濃度で存在する。

10

20

30

40

50

## 【0016】

[0016]一実施形態では、L-カルニチンが、アミノ酸成分中に、約5質量%より高い濃度で存在する場合がある。L-カルニチンは、実質的に純粋な結晶質形態で、またはL-カルニチンの塩、代謝産物、および/もしくは脂質および非脂質誘導体として存在する場合がある。一実施形態では、L-カルニチンは、約10質量%~90質量%、たとえば、約20質量%~80質量%、たとえば、約25質量%~75質量%、たとえば、約30質量%~60質量%の濃度で存在する。好ましい実施形態では、L-カルニチンは、約40質量%~70質量%の濃度で存在する。

## 【0017】

[0017]一実施形態では、クレアチン、ならびにその塩、代謝産物、および/または誘導体は、サプリメント組成物中に、約0.5質量%より高い、たとえば、約1質量%より高い、たとえば、約5質量%より高い、たとえば、約10質量%より高い、たとえば、約20質量%より高い、たとえば、約40質量%より高い、たとえば、約60質量%より高い、たとえば、約80質量%より高い、たとえば、約90質量%より高い、たとえば、約99質量%より高い濃度で存在する場合がある。好ましい実施形態では、クレアチンは、組成物中に約30質量%~約45質量%の濃度で存在する。一実施形態では、クレアチンは、クレアチン-水和物、およびマグネシウムキレートクレアチンや他の金属キレートクレアチンなどのキレートクレアチンを含みうる。タンパク質増強組成物は、哺乳動物に、定期的に、または時折投与することができる。たとえば、タンパク質増強組成物は、哺乳動物に、少なくとも1~3日毎、たとえば毎日投与することができる。一実施形態では、1日あたりの分を、1食~数食に分けて取ってもよい。各用量は、約5ミリグラム~約30,000ミリグラム、たとえば、約5ミリグラム~約20,000ミリグラム、たとえば、約50ミリグラム~約10,000ミリグラムでよい。各用量は、体重1キログラムあたり1日約1ミリグラム~1キログラムあたり1日約10,000ミリグラム、たとえば、1キログラムあたり1日約5ミリグラム~1キログラムあたり1日約5,000ミリグラムとなりうる。タンパク質増強組成物は、経口投与することができ、食物組成物と組み合わせることができる。

## 【0018】

[0018]一実施形態では、本開示の医薬組成物は、種々の性質を改善するために、種々の添加剤および原材料と組み合わせられる。たとえば、本開示のタンパク質増強組成物は、組成物の吸湿性(hygroscopic)の性質を低減するための安定剤パッケージと組み合わせられる場合がある。安定剤パッケージによって、特に組成物が粒状組成物を含むとき、組成物をより取り扱いやすく、かつ/またはより注ぎやすくすることもできる。

## 【0019】

[0019]一実施形態では、たとえば、本開示は、高分子結合剤および安定剤パッケージと組み合わせられたタンパク質増強組成物を含む医薬組成物を対象とする。安定剤パッケージは、カルボン酸の塩と組み合わせられた、シリカなどの酸化物粒子を含むものでよい。カルボン酸の塩は、炭素鎖長が約6個の炭素原子~約40個の炭素原子、たとえば、約12個の炭素原子~約28個の炭素原子である脂肪酸などの脂肪酸の塩を含むものでよい。一実施形態では、カルボン酸の塩は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、これらの混合物などのステアリン酸塩を含む。一方、高分子結合剤は、多糖および/または皮膜形成ポリマーを含む場合がある。高分子結合剤は、たとえば、加工デンプンなどのデンプン、マルトデキストリン、アラビアゴム、アラビノガラクトン、ゼラチン、またはこれらの混合物を含む場合がある。

## 【0020】

[0020]一実施形態では、医薬組成物は、コーティング材料をさらに含有する場合がある。コーティング材料は、脂肪を含むものでよい。コーティング材料は、医薬組成物を覆って連続または不連続コーティングを形成する場合がある。一実施形態では、コーティング材料は、パームステアリンと組み合わせられた水素添加パーム油を含む。たとえば、水素添加パーム油とパームステアリンは、約10:1~約1:1、たとえば、約5:1~約3

10

20

30

40

50

: 1の重量比で組み合わせられる場合がある。

【0021】

[0021]本開示はまた、タンパク質増強組成物を含有する医薬組成物を製造する方法を対象とする。本方法は、タンパク質増強組成物を高分子結合剤および安定剤パッケージと組み合わせるステップを含む。一実施形態では、たとえば、タンパク質増強組成物は、最初に、噴霧乾燥法によって高分子結合剤と組み合わせられ、次いで、乾燥混合物（すなわち、粉末または粒状材料）を含みうる安定剤パッケージと組み合わせられる。本方法は、タンパク質増強組成物、高分子結合剤、および安定剤パッケージを含有する混合物に、コーティング材料を場合により適用するステップをさらに含む場合もある。コーティング材料は、水素添加油などの脂肪を含むものでよい。

10

【0022】

[0022]一実施形態では、医薬組成物は、約0.01重量%～約1.5重量%の量のシリカ粒子などの酸化物粒子、約0.5重量%～約5重量%の量のカルボン酸の塩、および約8重量%～約40重量%の量の高分子結合剤を含有する。存在するとき、コーティング材料は、ポリマー組成物中に、約5重量%～約35重量%の量で含有される場合がある。

【0023】

[0023]本開示の他の特色および態様について、以下でより詳細に考察する。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への絶対総除脂肪量の変化を示す。

20

【図2】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への腕除脂肪量の変化を示す。

【図3】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への脚除脂肪量の変化を示す。

【図4】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への総非体幹除脂肪量の変化を示す。

30

【図5】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への絶対平均脚強度の変化を示す。

【図6】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-mTORについてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図7】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-mTORの変化を示す。

40

【図8】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総mTORについてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図9】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総mTORの変化を示す。

【図10】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-S6Kについてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図11】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれか

50



を補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-S6Kの変化を示す。

【図12】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総S6Kについてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図13】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総S6Kの変化を示す。

【図14】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-4EBP1についてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図15】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-4EBP1の変化を示す。

【図16】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総4EBP1についてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図17】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総4EBP1の変化を示す。

【図18】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-P65についてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図19】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-P65の変化を示す。

【図20】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総P65についてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図21】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総P65の変化を示す。

【図22】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総P50についてのタンパク質1μgあたりのAUCを示す。

【図23】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後への総P50の変化を示す。

【図24】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目への典型的な免疫プロットを示す。

【図25】PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから8週目への絶対複合スコアの変化を示す。

【0025】

[0024] 本開示の完全かつ実施可能な開示を、本明細書の残りの部分において、添付の図面への参照を含めて、より詳細に記載する。

[0025] 図面は、以下に記載する実施例において得られた結果のグラフ表示である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

10

20

30

40

50

## 定義

[0026]用語「MET」または「代謝当量」とは、活動時のエネルギー消費速度の、安静時のエネルギー消費速度に対する比を意味する。安静時の身体は、1METのエネルギー消費速度を有する。身体が2METの活動を行っている場合、身体は、安静時の身体が使用するエネルギーの2倍を消費している。用語「身体活動」とは、エネルギー消費速度が3MET以上である身体動作を意味する。「身体活動」の非限定的な例としては、自転車こぎ、性行為、出産、ジョギング、約4.83k/h(3mph)以上の速さでの歩行、徒手体操、縄跳び、ランニング、短距離走、またはこれらのいずれかの組合せが挙げられる。

## 【0027】

[0027]一実施形態では、「身体活動」は、体重減少、食事制限、加齢、妊娠、授乳など、哺乳動物における負のエネルギーバランスを意味する場合がある。

[0028]用語「身体活動的」とは、エネルギー消費速度が3MET以上である身体動作に定期的に関係することを意味する。

## 【0028】

[0029]一実施形態では、「身体活動的」は、哺乳動物が行う身体活動の量、強度、および種類についての医学的に推奨される基準を定期的に満たすことを意味する場合がある。

[0030]用語「非活動的」または「非活動的活動」とは、エネルギー消費速度が3MET未満である身体動作に主にまたは専ら関係することを意味する。「非活動的」活動の非限定的な例としては、睡眠、静止、着座もしくはリクライニング、テレビ鑑賞、執筆、デスクワーク、コンピューターの使用、タイピング、約4.83k/h(3mph)未満の速さでの歩行、またはこれらのいずれかの組合せが挙げられる。

## 【0029】

[0031]一実施形態では、「非活動的」とは、哺乳動物が行う身体活動の量、強度、および種類についての医学的に推奨される基準を定期的に満たしていないことを意味する場合がある。

## 【0030】

[0032]用語「L-カルニチン」は、L-カルニチンならびにその誘導体および/または塩を含みうる。L-カルニチンには、実質的に純粋な結晶質のL-カルニチン、そのいずれかの脂肪酸誘導体、アセチルL-カルニチン、パレリルL-カルニチン、イソパレリルL-カルニチン、ベンジルL-カルニチン、L-ロイシルL-カルニチン、L-バリルL-カルニチン、他のL-アミノアシルカルニチン、L-アミノアシルL-カルニチンの塩、L-カルニチンHCL、L-カルニチンL-酒石酸塩、L-カルニチンフマル酸塩、プロピオニルL-カルニチン、L-カルニチンリン酸塩、アセチルL-カルニチンL-アスパラギン酸塩、アセチルL-カルニチンクエン酸塩、アセチルL-カルニチンマレイン酸塩、アセチルL-カルニチンリン酸塩、アセチルL-カルニチンフマル酸塩、プロピオニルL-カルニチンオロト酸塩、アセチルL-カルニチンオロト酸塩、ブチリルL-カルニチンオロト酸塩、プロピオニルL-カルニチンフマル酸塩、L-カルニチンシュウ酸塩、L-カルニチン硫酸塩、GPLCグリシンプロピオニルL-カルニチンなどを始めとする、L-カルニチン塩基またはその誘導体および/もしくは塩を含めることができる。

## 【0031】

[0033]用語「哺乳動物」は、骨格筋分解または合成を経験しうるいずれの哺乳動物も含み、ヒト、イヌ、ウマ、ネコ、ウシ、ヒツジ、またはブタ哺乳動物が含まれる。

[0034]「有効量」とは、特定の状態もしくは障害または状態もしくは障害の特定の症状に対する応答を促進、改善、刺激、または助長する、化合物の量を意味する。

## 【0032】

[0035]用語「サプリメント」とは、哺乳動物の通常の食事に加えられる製品を意味するが、哺乳動物の通常の食物または飲料組成物と組み合わせられる場合もある。サプリメントは、固体、液体、ゲル、カプセル、または粉末に限定されない、いずれの形態でもよい。サプリメントは、食品、飲料、ペットフード、軽食、またはおやつを含みうる食物組成

10

20

30

40

50

物と同時に、またはその成分として投与される場合もある。一実施形態では、飲料は、スポーツ飲料 (activity drink) である場合がある。

【0033】

[0036]用語「機能強度」とは、日常生活活動を完全かつ安全になしうる個体の能力を意味する。一実施形態では、機能強度を、エネルギー、筋力、敏捷性、柔軟性、平衡性、および傷害抵抗性と関連付ける場合がある。

【0034】

[発明を実施するための形態]

[0037]本考察が、例としての実施形態の記述にすぎず、本開示のより広い態様を限定するものではないことは、当業者に理解される。

[0038]本開示は、哺乳動物において筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させる方法および組成物を対象とする。以下で説明するとおり、本開示は、一般に、哺乳動物に有効量で投与したとき、筋タンパク質合成および/もしくは機能強度を増大させ、かつ/またはタンパク質分解を低減することにより、筋肉量および機能を保持または増大させるタンパク質増強組成物を対象とする。本開示はさらに、筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させるタンパク質増強組成物を、哺乳動物に有効量投与することを一般に対象とする。

【0035】

[0039]一実施形態では、タンパク質増強組成物は、少なくとも1種の他の成分と組み合わせられたアミノ酸誘導体を含む。たとえば、アミノ酸誘導体は、アミノ酸、有機酸、またはアミノ酸および有機酸の両方と組み合わせられる場合がある。アミノ酸誘導体は、L-カルニチンなどのカルニチンを含みうる。アミノ酸は、必須アミノ酸を含みうる。一実施形態では、アミノ酸は、ロイシンを含みうる。タンパク質増強組成物は、含窒素有機酸などの有機酸をさらに含む場合がある。有機酸は、クレアチンを含みうる。

【0036】

[0040]本開示の発明者らは、本明細書で開示するタンパク質増強組成物の成分が、相乗的に作用し合って、筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させることを、思いがけなく発見した。驚いたことに、L-カルニチンを含有するタンパク質増強組成物をロイシン、クレアチン、またはロイシンおよびクレアチンの両方と組み合わせたものを哺乳動物に投与することで、筋タンパク質合成および/または機能強度を増大させ、しかも筋分解を防ぎ、炎症を軽減し、上半身および下半身の強度を改善できることが発見された。一実施形態では、タンパク質増強組成物は、ビタミンD3も含有する場合がある。特に有利なのは、上記結果が、先行組成物において必要となる高投与量のアミノ酸を投与せずに、実現できることである。加えて、本開示のタンパク質増強組成物は、顕著な副作用を生じない。たとえば、タンパク質増強組成物は、腎機能の臨床上重要ないかなる変化も示すことなく、定期的に投与することができる。

【0037】

[0041]本開示のタンパク質増強組成物は、丸剤、錠剤、またはカプセルの形態の栄養サプリメントにすることができる。別法として、タンパク質増強組成物は、食物または飲料に混ぜてもよい。たとえば、タンパク質増強組成物は、ミルクセーキ飲料、ジュース、シリアルバー、グミ型ビタミン剤などのビタミン剤、または粉末に混ぜられる場合がある。粉末は、摂取に適するいずれかの液体と混合してよい。

【0038】

[0042]アミノ酸誘導体は、L-カルニチンなどの適切ないずれかのカルニチンならびにそのいずれかの誘導体および/または塩である場合がある。L-カルニチンは、リシンとメチオニンから生合成されうる第四級アミンである。L-カルニチンは、長鎖脂肪酸のベータ酸化を、長鎖脂肪酸のミトコンドリア膜を超えての移動を容易にすることによって促進することが知られている。L-カルニチンは、実質的に純粋な結晶質形態で、またはL-カルニチンの塩、代謝産物、および/もしくは脂質および非脂質誘導体として存在する場合がある。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 9 】

[0043]一実施形態では、L - カルニチンは、組成物中に、約 5 質量 % より高い、たとえば、約 1 0 質量 % より高い、たとえば、約 1 5 質量 % より高い、たとえば、約 2 0 質量 % より高い、たとえば、約 2 5 質量 % より高い、たとえば、約 3 0 質量 % より高い、たとえば、約 3 5 質量 % より高い、たとえば、約 4 0 質量 % より高い、たとえば、約 4 5 質量 % より高い、たとえば、約 5 0 質量 % より高い、たとえば、約 5 5 質量 % より高い、たとえば、約 6 0 質量 % より高い、たとえば、約 6 5 質量 % より高い、たとえば、約 7 0 質量 % より高い、たとえば、約 7 5 質量 % より高い濃度で存在する場合がある。一般に、L - カルニチンは、組成物中に、約 7 5 質量 % 未満、たとえば、約 7 0 質量 % 未満、たとえば、約 6 5 質量 % 未満、たとえば、約 6 0 質量 % 未満、たとえば、約 5 5 質量 % 未満、たとえば、約 5 0 質量 % 未満、たとえば、約 4 5 質量 % 未満、たとえば、約 4 0 質量 % 未満、たとえば、約 3 5 質量 % 未満、たとえば、約 3 0 質量 % 未満、たとえば、約 2 5 質量 % 未満、たとえば、約 2 0 質量 % 未満、たとえば、約 1 5 質量 % 未満、たとえば、約 1 0 質量 % 未満の濃度で存在する場合がある。

10

## 【 0 0 4 0 】

[0044]上で述べたとおり、組成物は、アミノ酸誘導体と組み合わされたアミノ酸を含む場合がある。アミノ酸は、ロイシン、ならびにそのいずれかの誘導体、代謝産物、および / または塩である場合がある。ロイシンは、分岐鎖 - アミノ酸である。ロイシンは、翻訳の際に真核生物翻訳開始因子と会合することにより、タンパク質合成を刺激することが知られている。一実施形態では、アミノ酸は、HMBなどの、ロイシンの代謝産物を含む。

20

## 【 0 0 4 1 】

[0045]一実施形態では、ロイシンは、アミノ酸成分中に、約 1 0 質量 % より高い、たとえば、約 1 5 質量 % より高い、たとえば、約 2 0 質量 % より高い、たとえば、約 2 5 質量 % より高い、たとえば、約 3 0 質量 % より高い、たとえば、約 3 5 質量 % より高い、たとえば、約 4 0 質量 % より高い、たとえば、約 4 5 質量 % より高い、たとえば、約 5 0 質量 % より高い、たとえば、約 5 5 質量 % より高い、たとえば、約 6 0 質量 % より高い、たとえば、約 6 5 質量 % より高い、たとえば、約 7 0 質量 % より高い、たとえば、約 7 5 質量 % より高い濃度で存在する場合がある。一般に、ロイシンは、アミノ酸成分中に、約 7 5 質量 % 未満、たとえば、約 7 0 質量 % 未満、たとえば、約 6 5 質量 % 未満、たとえば、約 6 0 質量 % 未満、たとえば、約 5 5 質量 % 未満、たとえば、約 5 0 質量 % 未満、たとえば、約 4 5 質量 % 未満、たとえば、約 4 0 質量 % 未満、たとえば、約 3 5 質量 % 未満、たとえば、約 3 0 質量 % 未満、たとえば、約 2 5 質量 % 未満、たとえば、約 2 0 質量 % 未満、たとえば、約 1 5 質量 % 未満の濃度で存在する場合がある。

30

## 【 0 0 4 2 】

[0046]上述のとおり、タンパク質増強組成物は、アミノ酸誘導体を、アミノ酸もしくは有機酸のいずれかと組み合わされた状態で含む場合もあり、またはアミノ酸誘導体を、アミノ酸もしくは有機酸の両方と組み合わされた状態で含む場合もある。有機酸は、クレアチンならびにその誘導体および / または塩である場合がある。クレアチンは、グリシンとアルギニンから生合成されうる含窒素有機酸である。クレアチンは、ATPの生成を増加させ、リン酸化された形で、骨格筋におけるエネルギー貯蔵の働きをする。クレアチンは、高強度およびレジスタンス運動に対する生理的応答を改善しうる。

40

## 【 0 0 4 3 】

[0047]一実施形態では、組成物は、クレアチンならびにその誘導体および類似体および / または塩を含む場合がある。一実施形態では、組成物は、クレアチンリン酸、クレアチン一水和物、クレアチンエチルエステル、マグネシウムクレアチンキレート、クレアチンHCL、クレアチン - MG - 錯体（酢酸塩）、ホスホクレアチン - Mg - 錯体（酢酸塩）、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 8 , 5 4 6 , 3 6 9 号に記載されているとおりのクレアチン糖アミドおよびその塩、参照により本明細書に組み込まれるPCT公開WO 2 0 1 4 / 0 9 7 3 3 5に記載されているとおりの(Boc)2 - クレアチンおよ

50

びその誘導体、クレアチンの他の誘導体および塩、ならびにこれらのいずれかの組合せを含む場合がある。

【0044】

[0048]一実施形態では、クレアチンは、アミノ酸成分中に、約15質量%より高い、たとえば、約20質量%より高い、たとえば、約25質量%より高い、たとえば、約30質量%より高い、たとえば、約35質量%より高い、たとえば、約40質量%より高い、たとえば、約45質量%より高い、たとえば、約50質量%より高い、たとえば、約55質量%より高い、たとえば、約60質量%より高い、たとえば、約65質量%より高い、たとえば、約70質量%より高い、たとえば、約75質量%より高い、たとえば、約80質量%より高い濃度で存在する場合がある。一般に、クレアチンは、アミノ酸成分中に、約80質量%未満、たとえば、約75質量%未満、たとえば、約70質量%未満、たとえば、約65質量%未満、たとえば、約60質量%未満、たとえば、約55質量%未満、たとえば、約50質量%未満、たとえば、約45質量%未満、たとえば、約40質量%未満、たとえば、約35質量%未満、たとえば、約30質量%未満、たとえば、約25質量%未満、たとえば、約20質量%未満、たとえば、約15質量%未満、たとえば、約10質量%未満の濃度で存在する場合がある。

10

【0045】

[0049]一実施形態では、組成物は、1種または複数のビタミンを含む場合がある。特定の一実施形態では、組成物は、ビタミンD3を含む場合がある。ビタミンDは、筋肉収縮性を調節する。他のビタミンとしては、限定はしないが、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB6、ビタミンB9、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンK、リボフラビン、ナイアシン、葉酸、ピリドキシン、チアミン、パントテン酸、ピオチン、およびこれらのいずれかの組合せを挙げることができる。組成物は、他の無機質、ハーブ、植物、および必須脂肪酸をさらに含む場合がある。一実施形態では、タンパク質増強組成物は、マグネシウムおよび/またはその塩を含む場合がある。

20

【0046】

[0050]一実施形態では、1種または複数のビタミンは、組成物中に、1用量あたり約1~約5,000IU、たとえば、1用量あたり約10~約2,500IU、たとえば、1用量あたり約50~約1,500IU、たとえば、1用量あたり約100IU~約1,000IU、たとえば、1用量あたり約250IU~約750IU、たとえば、1用量あたり約300IU~約600IUの量で存在する場合がある。

30

【0047】

[0051]一実施形態では、アミノ酸、アミノ酸誘導体、および/または有機酸、ならびにこれらの誘導体および/または塩は、組成中に遊離型の有機化合物として含まれる場合がある。別法として、成分は、組成物中に、無処置タンパク質および/または他の巨大分子として含まれる場合もある。別の実施形態では、アミノ酸、アミノ酸誘導体、および/または有機酸、ならびにこれらの誘導体および/または塩は、組成物中に、遊離型の有機化合物と無処置タンパク質および/または他の巨大分子の組合せとして含まれる場合がある。

40

【0048】

[0052]種々の成分は、特定の用途および所望の結果に応じて、タンパク質増強組成物中に様々な比で存在する。たとえば、アミノ酸誘導体とアミノ酸の重量比は、一般に、約1:10~約10:1、たとえば、約1:3~約3:1でよい。一実施形態では、アミノ酸誘導体とアミノ酸の重量比は、約1:1~約1:2である場合がある。

【0049】

[0053]一方、アミノ酸誘導体と有機酸の重量比は、一般に、約1:10~約5:1、たとえば、約1:1~約1:5、たとえば、約1:1~約1:3でよい。特定の一実施形態では、タンパク質増強組成物は、アミノ酸および有機酸と組み合わせられたアミノ酸誘導体を含む。アミノ酸誘導体とアミノ酸の重量比は、約3:4でよく、アミノ誘導体と

50

有機酸の重量比は、約 1 : 2 でよい。

【 0 0 5 0 】

[0054] 本開示はまた、本明細書で開示するタンパク質増強組成物の投与方法を対象とする。ロイシンおよびクレアチンと組み合わせられた状態の L - カルニチンは、哺乳動物においてタンパク質合成および / または機能強度を増大させることが発見された。筋タンパク質合成および / または機能強度を増大させるために、本開示は、哺乳動物に有効量のタンパク質増強組成物を投与する方法を対象とする。上記の利点および利益は、いかなる有害な結果もなしに実現することができる。加えて、一実施形態では、哺乳動物は、腎機能の臨床上重要な違いを経験することもない。

【 0 0 5 1 】

[0055] 一実施形態では、アミノ酸成分を含有するタンパク質増強組成物が哺乳動物に有効量投与される。アミノ酸成分は、ロイシンを含みうる。ロイシンは、1 日約 5 ~ 1 0 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 ~ 約 5 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 0 ミリグラム ~ 約 3 , 0 0 0 ミリグラムの投与量で投与することができる。投与量は、たとえば、1 日約 1 0 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 2 5 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 5 0 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 7 5 0 ミリグラムより多い場合がある。身体質量を基準にすると、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 , 0 0 0 ミリグラムとなりうる。たとえば、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 7 5 0 ミリグラムである場合がある。特定の一実施形態では、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 0 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 0 0 ミリグラムである場合がある。特定の別の実施形態では、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 0 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 5 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 2 0 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 2 5 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 3 0 ミリグラムより多い、または体重 1 キログラムあたり 1 日約 3 5 ミリグラムより多い場合がある。

【 0 0 5 2 】

[0056] 哺乳動物に、有効量のアミノ酸誘導体も投与することができる。アミノ酸誘導体は、L - カルニチンを含みうる。L - カルニチンは、1 日約 5 ~ 1 0 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 ~ 約 5 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 0 ミリグラム ~ 約 3 , 0 0 0 ミリグラムの投与量で投与することができる。投与量は、たとえば、1 日約 1 0 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 2 5 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 5 0 0 ミリグラムより多い、たとえば、1 日約 7 5 0 ミリグラムより多い場合がある。身体質量を基準にすると、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 , 0 0 0 ミリグラムとなりうる。たとえば、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 7 5 0 ミリグラムである場合がある。特定の一実施形態では、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 0 ミリグラム ~ 体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 0 0 ミリグラムである場合がある。特定の別の実施形態では、投与量は、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 5 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 0 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 1 5 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 2 0 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 2 4 ミリグラムより多い、体重 1 キログラムあたり 1 日約 2 8 ミリグラムより多い、または体重 1 キログラムあたり 1 日約 3 0 ミリグラムより多い場合がある。

【 0 0 5 3 】

[0057] 一実施形態では、有機酸ならびにその誘導体および / または塩を含有するタンパク質増強組成物が哺乳動物に有効量投与される。有機酸は、クレアチンを含みうる。クレアチンは、1 日約 5 ~ 1 5 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 ~ 約 1 0 , 0 0 0 ミリグラム、たとえば、1 日約 5 0 ミリグラム ~ 約 5 , 0 0 0 ミリグラムの投与量で投与す

10

20

30

40

50

ることができる。投与量は、たとえば、1日約100ミリグラムより多い、たとえば、1日約500ミリグラムより多い、たとえば、1日約1,000ミリグラムより多い、たとえば、1日約1,250ミリグラムより多い場合がある。身体質量を基準にすると、投与量は、体重1キログラムあたり1日約1ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約1,000ミリグラムとなりうる。たとえば、投与量は、体重1キログラムあたり1日約5ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約750ミリグラムである場合がある。特定の一実施形態では、投与量は、体重1キログラムあたり1日約10ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約500ミリグラムである場合がある。特定の別の実施形態では、投与量は、体重1キログラムあたり1日約1ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約5ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約10ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約15ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約20ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約30ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約40ミリグラムより多い、または体重1キログラムあたり1日約50ミリグラムより多い場合がある。

#### 【0054】

[0058]タンパク質増強組成物は、1週間に少なくとも2～4回など、定期的に投与することができる。たとえば、タンパク質増強組成物は、哺乳動物に、少なくとも1～3日毎に投与することができる。さらに、タンパク質増強組成物は、1日1回より多く投与することができる。たとえば、タンパク質増強組成物は、1日1～4回哺乳動物に投与される場合がある。特定の一実施形態では、タンパク質増強組成物は、毎日投与される。投与量は、1日約5～30,000ミリグラム、たとえば、1日約5～約20,000ミリグラム、たとえば、1日約10ミリグラム～約10,000ミリグラム、たとえば、1日約20ミリグラム～約5,000ミリグラム、たとえば、1日約50ミリグラム～約2,500ミリグラムである場合がある。身体質量を基準にすると、投与量は、体重1キログラムあたり1日約1ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約10,000ミリグラムとなりうる。たとえば、投与量は、体重1キログラムあたり1日約5ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約7,500ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約10ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約5,000ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約15ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約2,500ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約20ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約1,000ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約25ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約750ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約30ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約500ミリグラム、たとえば、体重1キログラムあたり1日約35ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約250ミリグラムである場合がある。

#### 【0055】

[0059]タンパク質増強組成物は、適切ないずれかの投与経路を使用して、適切ないずれかの形態で哺乳動物に投与することができる。たとえば、組成物は、単独で、食物組成物と組み合わせて、または食物組成物の一部として経口的に投与することができる。組成物は、食事サプリメントの一部または栄養補助組成物である場合もある。

#### 【0056】

[0060]タンパク質増強組成物は、固体、液体、懸濁液、または気体として経口的に投与することができる。組成物は、頬側または舌下投与によって投与してもよい。一実施形態では、タンパク質増強組成物は、カプセル、錠剤、カプレット、丸剤、トローチ剤、滴剤、ロゼンジ、粉末、顆粒、シロップ、茶、飲料、薄膜、種子、ペースト、ハーブ、植物などとして投与される場合がある。

#### 【0057】

[0061]サプリメント用量は、経口的に投与されることに加えて、鼻腔内、静脈内、筋肉内、胃内などを含めた他の経路を使用して投与することもできる。

[0062]タンパク質増強組成物が食物または飲料組成物と組み合わせられるとき、食物ま

10

20

30

40

50

たは飲料組成物は、哺乳動物による摂取に適するいかなる組成物も含みうる。このような組成物には、哺乳動物に必要な栄養必要量を供給することを目的とした完全な食物もしくは飲料、またはおやつや軽食などの食物サプリメントが含まれる。食物組成物は、ペレット、飲料、バー、缶入りの加工調理済み食品、ミルクセーキ飲料、ジュース、乳製品、または他のいずれかの機能性食物組成物を含みうる。食物組成物は、丸剤、軟質ゲル、フィギュアグミ (gummy figurine)、ウエハースなど、いかなる形態のサプリメントも含みうる。

【0058】

[0063]哺乳動物によって、タンパク質増強組成物に加えて摂取される食物組成物は、L-カルニチン、ロイシン、および/またはクレアチンも豊富である場合がある。本開示のタンパク質増強組成物は、たとえば、標準の食事に含まれる通常の量および/または身体によって産生される量に加えて、付加的なL-カルニチン、ロイシン、および/またはクレアチンを提供することを目的とする。

10

【0059】

[0064]本開示に従って治療される哺乳動物は、適切ないかなる哺乳動物も含みうる。たとえば、哺乳動物は、ヒトまたはイヌである場合がある。タンパク質増強組成物は、哺乳動物における分娩から成体期までなど、いかなる年齢の哺乳動物に食べさせてもよい。種々の実施形態において、哺乳動物は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマ、ブタ、ヒツジ、または雌ウシである場合がある。多くの実施形態では、哺乳動物は、早期から後期成体期にある場合がある。たとえば、活動期の哺乳動物は、その予想寿命の少なくとも10%、たとえば、少なくとも15%、たとえば、少なくとも20%、たとえば、少なくとも25%、たとえば、少なくとも30%、たとえば、少なくとも35%、たとえば、少なくとも40%、たとえば、少なくとも45%、たとえば、少なくとも50%、たとえば、少なくとも55%、たとえば、少なくとも60%、たとえば、少なくとも65%、たとえば、少なくとも70%、たとえば、少なくとも75%、たとえば、少なくとも85%、たとえば、少なくとも90%、たとえば、少なくとも95%である年齢である場合がある。哺乳動物は、その予想寿命の約95%未満、たとえば、約90%未満、たとえば、約85%未満、たとえば、約80%未満、たとえば、約75%未満、たとえば、約70%未満、たとえば、約65%未満、たとえば、約60%未満、たとえば、約55%未満、たとえば、約50%未満、たとえば、約45%未満、たとえば、約40%未満、たとえば、約35%未満、たとえば、約30%未満、たとえば、約25%未満、たとえば、約20%未満、たとえば、約15%未満、たとえば、約10%未満となるような年齢である場合がある。寿命の決定は、保健統計表、計算などに基づく場合がある。

20

30

【0060】

[0065]タンパク質増強組成物は、哺乳動物が行う身体活動の頻度、強度、または種類にかかわらず、本開示に従って哺乳動物に投与してよい。哺乳動物は、種々のMET値の身体活動に関係している場合がある。一実施形態では、哺乳動物は、軽度から強度の身体活動に定期的に関係している場合がある。軽度の身体活動は、約3MET~約6METのMETを有するものでよい。中程度の身体活動は、約6MET~約10METのMETを有するものでよい。強度の身体活動は、約10MET以上のMETを有するものでよい。別の実施形態では、哺乳動物は、たまにしか身体活動に関係していない場合もある。さらに別の実施形態では、哺乳動物は、非活動的な生活様式を送っている場合もあり、哺乳動物は、滅多にまたは少しも身体活動に関係していないことがある。非活動的な生活様式では、哺乳動物は、主にまたは専ら非活動的な活動に関係している場合がある。

40

【0061】

[0066]タンパク質増強組成物は、身体活動の期間前、期間中、または期間後に哺乳動物に投与される場合がある。別法として、組成物は、非活動的な活動の期間前、期間中、または期間後に哺乳動物に投与される場合もある。たとえば、組成物は、長期の床上安静期間中または他の長期の無活動期間中に哺乳動物に投与される場合がある。

【0062】

50



[0067]タンパク質増強組成物は、哺乳動物が身体活動に関係する必要なく、筋タンパク質合成を増進し、機能強度を増大させ、または筋タンパク質合成と機能強度の両方を増大させるのに十分な量で投与される。

【0063】

[0068]筋タンパク質合成は、一実施形態では、骨格筋中のバイオマーカー、すなわち、mTOR発現およびリン酸化ならびに経路におけるその関連した上流および下流タンパク質をモニターして明らかにすることができる。詳細には、mTOR発現は、活動期間の前および後に求め、記録することができる。本開示に従って治療された哺乳動物では、期間の前と後のmTOR発現が、10%より大きく、たとえば、20%より大きく、たとえば、40%より大きく、たとえば、60%より大きく、たとえば、80%より大きく、たとえば、100%より大きく、たとえば、150%より大きく、たとえば、200%より大きく変化する場合がある。

10

【0064】

[0069]一実施形態では、本開示に従って治療された哺乳動物は、活動期間後の総mTOR値が、タンパク質増強組成物を投与されていない同じ哺乳動物に比べて、少なくとも10%、たとえば、少なくとも20%、たとえば、少なくとも30%、たとえば、少なくとも40%、たとえば、少なくとも50%、たとえば、少なくとも60%、たとえば、少なくとも100%高くなりうる。

【0065】

[0070]タンパク質合成は、アンドロゲン、アンドロゲン受容体、インスリン、IGF-1、IGF-1受容体、およびいずれかの既知のタンパク質合成刺激因子によってモニターすることができる。

20

【0066】

[0071]タンパク質増強組成物は、筋タンパク質合成の増進に加えて、機能強度を増大させることもできる。特に、タンパク質増強組成物は、除脂肪筋肉量ならびに上半身および下半身強度を増大させることができる。機能強度は、強度と筋肉寸法の複合エンドポイントによって測定することができる。複合エンドポイントは、筋肉量(kg)、筋力計による上肢強度(kg)、筋力計による下肢強度(kg)、および6分間歩行試験(メートル)についての値の積としてよい。活動期間の前後に比較測定を行うことができる。

【0067】

30

[0072]一実施形態では、本開示に従って治療された哺乳動物は、ある特定の期間後の複合エンドポイントが、L-カルニチンサプリメントを投与されていない同じ哺乳動物に比べて、少なくとも10%、たとえば、少なくとも25%、たとえば、少なくとも50%、たとえば、少なくとも75%、たとえば、少なくとも100%高くなりうる。

【0068】

[0073]本開示のタンパク質増強組成物は、炎症も軽減しうる。一実施形態では、炎症は、骨格筋中のバイオマーカー、すなわちTNF- $\alpha$ をモニターして明らかにすることができる。TNF- $\alpha$ は、タンパク質分解に関与する炎症マーカーである。TNF- $\alpha$ 値の低下は、タンパク質分解および筋消耗の低減を示唆しうる。TNF- $\alpha$ 値は、活動期間の前および後に求め、記録することができる。本開示に従って治療された哺乳動物では、期間の前と後のTNF- $\alpha$ 値が、0.5%より大きく、たとえば、1%より大きく、たとえば、5%より大きく、たとえば、10%より大きく、たとえば、20%より大きく、たとえば、40%より大きく、たとえば、60%より大きく、たとえば、80%より大きく、たとえば、100%より大きく、たとえば、150%より大きく、たとえば、200%より大きく変化する場合がある。

40

【0069】

[0074]一実施形態では、本開示に従って治療された哺乳動物は、活動期間後の総TNF- $\alpha$ 値が、タンパク質増強組成物を投与されていない同じ哺乳動物に比べて、少なくとも0.5%、たとえば、少なくとも1%、たとえば、少なくとも5%、たとえば、少なくとも10%、たとえば、少なくとも20%、たとえば、少なくとも30%、たとえば、少な

50

くとも40%、たとえば、少なくとも50%、たとえば、少なくとも60%、たとえば、少なくとも100%低くなりうる。

【0070】

[0075]炎症の軽減は、タンパク質分解の低減をもたらす。

[0076]一実施形態では、本開示の組成物は、限定はしないが、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、プロリン、セリン、チロシン、ヒスチジン、イソロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、およびこれらのいずれかの組合せを含めた他のアミノ酸を含有してもよい。

【0071】

[0077]本開示のタンパク質増強組成物は、1種または複数の賦形剤をさらに含んでもよい。非限定的な典型的な賦形剤としては、ステアリン酸マグネシウムなどの付着防止剤(antiadherent)；糖、糖アルコール、ゼラチン、合成ポリマーなどの結合剤；セルロースエーテル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、セラック、トウモロコシタンパク質ゼイン、ゼラチン、脂肪酸、蝋などのコーティング剤；酸化チタンやアゾ色素などの着色剤；加工デンプン、デンプングリコール酸ナトリウムや、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムを始めとする架橋ポリマーなどの崩壊剤；マルトデキストリンなどの充填剤；ハッカ、カンゾウ、アニス、バニラや、モモ、バナナ、ブドウ、イチゴ、ブルーベリー、ラズベリー、およびミックスベリーを始めとする果物フレーバーなどの着香剤；ヒュームドシリカ、タルク、炭酸マグネシウムなどの流動促進剤；タルク、シリカや、植物ステアリン、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸を始めとする脂肪などの滑沢剤；抗酸化物質、ビタミン、レチニルパルミテート、セレン、アミノ酸のシステインおよびメチオニン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、パラベンなどの保存剤；溶媒；スクロースやスクラロースなどの甘味剤；ならびにワセリンや鉱油などの媒体が挙げられる。

【0072】

[0078]一実施形態では、本開示のタンパク質増強組成物は、種々の添加剤、および組成物の1つまたは複数の性質を改善する成分と組み合わせる。たとえば、一実施形態では、添加剤組成物を、組成物の少なくとも1つの性質を安定化する働きをいう安定剤パッケージと組み合わせることができる。特定の一実施形態では、たとえば、安定剤パッケージを、組成物の吸湿性の性質を低減する、および/または組成物が水分を吸収するのを防ぐのに十分な量で、組成物に加えることができる。安定剤パッケージは、組成物の取扱適性を改善するために、タンパク質増強組成物と組み合わせられる場合もある。たとえば、安定剤パッケージは、組成物が、特に粒状の形態であるとき、より良好な流動性を備えるのを可能にする場合がある。

【0073】

[0079]一実施形態では、タンパク質増強組成物は、安定剤パッケージと併せて、高分子結合剤と組み合わせられる場合がある。加えて、組成物が高分子結合剤および安定剤パッケージと組み合わせられた後、コーティング材料が、組成物に適用される場合もある。コーティング材料は、たとえば、少なくとも1種の脂肪を含有するものでよい。本開示によれば、上記成分は、本開示のタンパク質増強組成物に加えて、適切ないずれかの医薬組成物にも加えることができる。たとえば、カルニチンまたはアミノ酸を含有するいずれかの医薬組成物に、上記成分を加えてよい。

【0074】

[0080]高分子結合剤および安定剤パッケージは、安定剤パッケージが製品中に均一に組み込まれるような形で、タンパク質増強組成物と組み合わせることができる。一実施形態では、たとえば、本開示のタンパク質増強組成物は、たとえば噴霧乾燥法によって、高分子結合剤と最初に組み合わせられ、次いで、安定剤パッケージと組み合わせられる。高分子結合剤は、薬学的に許容される適切ないずれかのポリマー、たとえば、皮膜形成ポリマーおよび/または多糖を含むものでよい。本開示に従って使用することができる高分子

結合剤の詳細な例としては、デンプン、マルトデキストリン、アラビアゴム、アラビノガラクトン、ゼラチン、およびこれらの混合物が挙げられる。一実施形態では、高分子結合剤は、少なくとも約 5 重量%、たとえば、少なくとも約 8 重量%、たとえば、少なくとも約 10 重量%、たとえば、少なくとも約 15 重量%の量で医薬組成物に加えられる。1 種または複数の高分子結合剤は、組成物中に、約 50 重量%未満の量で、たとえば、約 45 重量%未満の量で、たとえば、約 40 重量%未満の量で、たとえば、約 35 重量%未満の量で、たとえば、約 30 重量%未満の量で存在する。

【0075】

[0081] 一実施形態では、高分子結合剤は、加工デンプンなどのデンプンを含みうる。デンプンは、たとえば、トウモロコシまたはモチトウモロコシ由来でよい。一実施形態では、デンプンは、National Starch and Chemical Company によって販売されている HI-CAP 100 デンプンを含むものでよい。

10

【0076】

[0082] 代替実施形態では、高分子結合剤は、アラビノガラクトンを含みうる。アラビノガラクトンは、高分子結合剤としての働きをしうだけでなく、他の利益ももたらしうる可溶性多糖である。たとえば、アラビノガラクトンは、状況によっては、適応免疫応答を増強する場合がある。アラビノガラクトンについては、たとえば、参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 8,784,844 号に記載されている。

【0077】

[0083] 一実施形態では、カラマツアラビノガラクトンを高分子結合剤として使用する場合がある。カラマツアラビノガラクトンは、およそ 6:1 の比のガラクトース単位とアラビノース単位で構成されている、高度に分岐した多糖である。カラマツアラビノガラクトンは、大木から抽出される。この多糖は、ガラクトースおよびアラビノースの側鎖をもつガラクトン主鎖を有する。アラビノガラクトンは、Lonza Ltd. から市販品として入手可能である。

20

【0078】

[0084] 高分子結合剤を、たとえば噴霧乾燥法によってタンパク質増強組成物と組み合わせたなら、得られる混合物を、次いで安定剤パッケージと組み合わせることができる。一実施形態では、安定剤パッケージは、カルボン酸の塩と組み合わせられた酸化物粒子を含む。特定の一実施形態では、安定剤パッケージは、タンパク質増強組成物および高分子結合剤と組み合わせられる、粉末または粒状物などの乾燥物を含みうる。酸化物粒子とカルボン酸の塩の組合せは、タンパク質増強組成物と組み合わせたとき、非常に多くの利点および利益をもたらすことがわかった。たとえば、安定剤パッケージは、タンパク質増強組成物を安定させ、組成物の吸湿性を低くすることがわかった。また、組成物は、より取り扱いやすくなり、粒状の形態である場合、易流動性の生成物をもたらす。

30

【0079】

[0085] 医薬組成物に加えることができる酸化物粒子は、シリカを含みうる。たとえば、酸化物粒子は、沈降シリカ粒子を含みうる。シリカ粒子は、約 55 ミクロン未満、たとえば、約 40 ミクロン未満、たとえば、約 30 ミクロン未満、たとえば、約 25 ミクロン未満、たとえば、約 20 ミクロン未満、たとえば、約 15 ミクロン未満、たとえば、約 12 ミクロン未満、たとえば、約 10 ミクロン未満、たとえば、約 8 ミクロン未満、たとえば、約 6 ミクロン未満、たとえば、約 4 ミクロン未満、たとえば、約 2 ミクロン未満、たとえば、約 1 ミクロン未満の粒径 ( $d_{50}$ 、ISO 試験 13320 に従うレーザー回折 (laser diffraction)) を有する場合がある。粒径は、通常、約 0.5 ミクロンより大きい、たとえば、約 1 ミクロンより大きい。粒子は、約  $120 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい、たとえば、約  $130 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい、たとえば、約  $150 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい、たとえば、約  $170 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい、たとえば、約  $200 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい、たとえば、約  $220 \text{ m}^2/\text{g}$  より大きい比表面積 (ISO 試験 9277) を有する場合がある。比表面積は、一般に、約  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  未満である。シリカ粒子などの酸化物粒子は、医薬組成物中に、約 0.01 重量%より多い量で、たとえば、約 0.05 重量%より

40

50

多い量で、たとえば、約 0.1 重量%より多い量で存在してよい。酸化物粒子は、一般に、5 重量%未満の量で、たとえば、約 2 重量%未満の量で、たとえば、約 1.5 重量%未満の量で、たとえば、0.5 重量%未満の量で存在する。

【0080】

【0086】安定剤パッケージは、酸化物粒子に加えて、カルボン酸の塩も含む場合がある。カルボン酸の塩は、脂肪酸の塩を含みうる。脂肪酸は、たとえば、約 6 個の炭素原子～約 40 個の炭素原子、たとえば、約 12 個の炭素原子～約 28 個の炭素原子という炭素鎖長を有する場合がある。一実施形態では、カルボン酸の塩は、ステアリン酸塩を含みうる。使用することができるステアリン酸塩として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、これらの混合物などが挙げられる。一実施形態では、カルボン酸の塩は、親水性基と疎水性基の両方を含む場合がある。カルボン酸の塩は、医薬組成物中に、約 0.5 重量%より多い量で、たとえば、約 1 重量%より多い量で、たとえば、約 1.5 重量%より多い量で存在する場合がある。カルボン酸の塩は、一般に、約 5 重量%未満の量で、たとえば、約 4 重量%未満の量で、たとえば、約 3 重量%未満の量で存在する。

10

【0081】

【0087】組成物は、高分子結合剤および安定剤パッケージに加えて、他の種々の成分および原材料を含む場合もある。一実施形態では、たとえば、組成物は、クエン酸エステル、たとえば、脂肪酸のモノおよび/またはジグリセリドのクエン酸エステルを含有する場合がある。組成物は、レシチン、たとえば、ナタネ、ヒマワリなどから得られるレシチンを含有する場合もある。上記成分は、約 2 重量%未満、たとえば、約 1.5 重量%未満、たとえば、約 1 重量%未満などの、比較的少量で組成物中に存在してよい。上記成分は、一般に、約 0.05 重量%より多い量で、たとえば、約 0.1 重量%より多い量で存在する。

20

【0082】

【0088】上記成分と一緒に組み合わせて医薬組成物としたなら、組成物を、場合によりコーティング材料と組み合わせてもよい。一実施形態では、たとえば、医薬組成物は、脂肪を含有するコーティング材料が適用されている粒状組成物を含みうる。コーティング材料は、たとえば、水素添加パーム油などの水素添加油を含みうる。特定の一実施形態では、コーティング材料は、パームステアリンと組み合わされた水素添加パーム油を含みうる。一実施形態では、水素添加油は、医薬組成物中に、約 5 重量%～約 35 重量%の量で存在する場合がある。一方、パームステアリンは、医薬組成物中に、約 2 重量%～約 10 重量%の量で存在する場合がある。共に存在するとき、水素添加パーム油とパームステアリンの重量比は、約 10:1～約 1:1、たとえば、約 6:1～約 2:1 である場合がある。一実施形態では、水素添加パーム油とパームステアリンは、約 4:1 の重量比で存在する。

30

【0083】

【0089】本開示は、以下の実施例を参照することでより深く理解することができる。

【実施例】

【0084】

40

実施例 1

【0090】無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施して、本開示に従って製剤した 2 種のタンパク質増強組成物が、健康な老齢成人における筋タンパク質合成、機能強度、除脂肪体重、および全般的な生活の質に与える効果を評価した。

【0085】

【0091】試験は、サンプルサイズを 42 人の健康な老齢成人として、各試験群に二重盲検方式で 14 人の対象を 1:1:1 の比で無作為化して実施した。各対象は、表 1 および 2 に示す採用および除外基準に従って選択した。

【0086】

## 【表 1】

**表 1. 試験対象の採用基準**

年齢が 55～70 才である健康な男性または女性成人

BMI が  $21\text{kg/m}^2 \sim 33\text{kg/m}^2$

認定調査者によって、病歴、身体検査、心電図、および検査成績に基づき判定される、運動テストを安全にこなすことができるような良好な体調の対象

非活動的であり、現在は定期的ないかなる運動にも従事していない対象

現在の活動レベルおよび現在の食習慣を試験期間にかけて維持することに同意している対象

試験に参加することを、自由意志によって、書面で、インフォームドコンセントを示している対象

10

【 0 0 8 7 】

## 【表 2】

表 2. 試験対象の除外基準

|   |    |
|---|----|
| 喫煙者である、またはスクリーニングの過去 1 年以内に喫煙者であった対象  |    |
| 妊娠または授乳中である対象   |    |
| 無作為化から 3 か月以内に 4.5kg(およそ 10 重量ポンド)を超える体重減少または増加のあった対象   |    |
| 活動性心疾患と診断されている対象  |    |
| 高血圧がコントロールされていない( $\geq 140\text{mmHg}$ )対象   | 10 |
| 腎または肝機能障害または疾患を有する対象  |    |
| 胃腸、肺、または内分泌系の重い疾患を有する対象   |    |
| 発作の病歴を有する対象   |    |
| I 型および II 型糖尿病を有する対象  |    |
| (基底細胞癌を除く)活動性がんを有する対象   |    |
| パーキンソン病および双極性障害を始めとする神経または重大な精神疾患を有する対象   |    |
| 不安定な甲状腺疾患を有する対象   |    |
| 免疫無防備状態(HIV 陽性、拒絶反応の投薬中、リウマチ様関節炎)である対象  |    |
| 以前の外科手術による金属の固定プレートまたはスクリューを有する対象   | 20 |
| ワルファリン(Coumadin)やダビガトラン(Pradaxa)などの経口抗凝血薬(抗血栓薬)またはクロピドグレル(Plavix)などの抗血小板薬を服用している対象  |    |
| アスピリンなどの NSAID 投薬を定期的に受けている対象は、微細針筋生検手順の前に少なくとも 1 週間休止しなければならない   |    |
| 麻酔薬に対して既知のアレルギーを有する対象   |    |
| 試験中に肉体強度テストに耐える能力の妨げとなるいずれかの医学的状態を現在経験している対象  |    |
| 現在 NHP を服用している対象は、ベースラインの前に少なくとも 1 か月間、その現在の投薬計画を使用していなければならず、試験の間終始、その現在の投薬計画を維持しなければならず、試験の間終始、新たな NHP の服用を始めてはならない。対象が、試験を開始する前に NHP の服用を休止することを望む場合、対象は、無作為化の少なくとも 1 週間前にそうしなければならない。 | 30 |
| 違法薬物を使用している、または過去 6 か月以内にアルコールまたは薬物乱用の経歴を有する対象  |    |
| 現在標準的なアルコール飲料を 1 日 2 杯より多く消費している対象  |    |
| 無作為化の前の 30 日以内に臨床調査試験に参加したことのある対象   |    |
| 調査製品原材料にアレルギーまたは感受性のある対象  |    |
| 認知障害がある、かつ/またはインフォームドコンセントを示すことができない対象  | 40 |
| 異常な検査成績、あるいは認定調査者の見解において、対象が試験もしくはその測定を完遂する能力に有害な影響を及ぼしうる、または対象に重大なリスクを与えかねない、他のいずれかの医学的または心理学的状態を有する対象   |    |

## 【0088】

[0092] 3 種の栄養サプリメントの組成を表 3 に示す。対象には、対象がサンプル 1、サンプル 2、またはプラセボ群のいずれに属するのかに基づき、3 種のサプリメントの 1 種を与えた。サンプル 1 群には、示された組成物を 1 日に 4 グラム与えた。サンプル 2 群には、示された組成物を 1 日に 8 グラム与えた。プラセボ群には、示された組成物を 1 日に 3 グラム与えた。対象には、示された組成物の小袋の中身をボトル 1 本のオレンジジュース

スに空け、1分間激しく振盪し、次いで、ボトル全量を飲むように説明した。サンプル1およびサンプル2の各小袋は、2.2gのL-カルニチン酒石酸塩を含有した。対象には、無作為化の翌日(1日目)に製品の摂取を開始するように説明した。対象は、8週間製品を摂取し続けた。

【0089】

[0093]対象には、試験の間終始、自身の現在の身体活動レベルおよび食習慣を維持するように求めた。

【0090】

【表3】

| 表3. L-カルニチンおよびプラセボサプリメント組成 |                    |              |
|----------------------------|--------------------|--------------|
| サンプル1                      | 活性成分               | 他の原材料        |
|                            | L-カルニチン(1500 mg)   | マルトデキストリン    |
|                            |                    | スクロース        |
|                            |                    | コロイド状二酸化ケイ素  |
|                            |                    | ミックスベリーフレーバー |
| サンプル2                      | L-カルニチン(1500 mg)   | スクラロース       |
|                            |                    | スクロース        |
|                            |                    | コロイド状二酸化ケイ素  |
|                            |                    | ミックスベリーフレーバー |
|                            | クレアチン-水和物(3000 mg) | スクラロース       |
| プラセボ                       | L-カルニチン(1500 mg)   | スクロース        |
|                            |                    | スクロース        |
|                            |                    | コロイド状二酸化ケイ素  |
|                            |                    | ミックスベリーフレーバー |
|                            | ビタミン D3(400IU)     | スクラロース       |

10

20

30

【0091】

[0094]試験の0日目、29 ± 3日目、および57 ± 3日目に、評価を行った。29日目に、対象と電話で連絡を取って、有害事象および併用薬物療法の变化をモニターすることに加えて、試験投薬計画の遵守を促した。

【0092】

[0095]治療またはプラセボ用量の少なくとも80%を摂取し、いかなる大きなプロトコル違反もなく、主要変数の測定と関係のあるすべての試験訪問および手順を完遂したすべての参加者からなるプロトコル群集団についてデータを分析した。3人の対象が、プロトコル違反のためにもとの42人の対象集団から除外されたため、プロトコル群集団には、39人の対象が含まれた。統計分析については、8週間の補給にかけての群内変化、強度テスト前後変化を、対応のあるスチューデントt検定またはノンパラメトリックなウィルコクソン符号順位検定によって、有意性があるか検定した。8週間の変化の群間差は、対応のないスチューデントt検定またはノンパラメトリックなマン-ホイットニーU検定によって、有意性があるか検定した。以下の表において、種々の上付き文字の付いた治療群は、有意差がある。確率値P 0.05が、統計的に有意である。

40

【0093】

[0096]0日目および57 ± 3日目に、二重エネルギーX線吸収計(DXA)によって、

50

各参加者について総除脂肪量を測定した。図 1 および表 4 に示すとおり、総除脂肪量は、サンプル 2 群において有意に増加したが ( $+1.01 \text{ kg}$ 、 $P = 0.013$ )、サンプル 1 ( $-0.03 \text{ kg}$ 、 $P = 0.915$ ) またはプラセボ ( $0.0 \text{ kg}$ 、 $P = 0.986$ ) 群では増加しなかった。

【0094】

[0097] 図 2 において明らかになるとおり、腕除脂肪量は、8 週間の終わりまでに、サンプル 1 と 2 とで有意差が生じ ( $P = 0.012$ )、サンプル 1 は、腕質量のわずかな減少 ( $-0.137 \text{ kg}$ ) を示し、サンプル 2 は、腕質量の軽微な増加 ( $+0.135 \text{ kg}$ ) を示した。

【0095】

[0098] 図 3 では、サンプル 2 を補給された参加者が、脚筋肉量の増大 ( $+0.35 \text{ kg}$ 、 $P = 0.005$ ) も示したことが証明され、これは、プラセボ群 ( $-0.03 \text{ kg}$ 、 $P = 0.811$ ) では反映されなかった。加えて、サンプル 1 の対象は、少なく有意でない脚除脂肪量の増加 ( $+0.17 \text{ kg}$ 、 $P = 0.256$ ) を示した。

【0096】

[0099] 図 4 に示すとおり、総非体幹除脂肪量は、サンプル 2 群において、試験終盤までに有意に増加した ( $+0.48 \text{ kg}$ 、 $P = 0.006$ )。この変化は、総非体幹除脂肪量を失う傾向のあったプラセボ群 ( $-0.10 \text{ kg}$ 、 $P = 0.560$ ) より有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。サンプル 1 群は、試験の継続期間中、その総非体幹除脂肪量を維持した ( $+0.03 \text{ kg}$ 、 $P = 0.837$ )。

【0097】

10

20



【表 4】

表 4: PP 集団におけるすべての参加者(N=39)についてのベースラインおよび試験終盤における

## DXA 除脂肪量

|                           | プラセボ   | サンプル 1   | サンプル 2   | 群間 P 値          |                                  |                                  |                                   |
|---------------------------|--|--|--|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                           | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>‡</sup>          | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>‡</sup>          | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>‡</sup>        | 全体 <sup>Δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 1 <sup>δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>δ</sup> | サンプル 1<br>対サンプル<br>2 <sup>δ</sup> |
| 総除脂肪量(kg)                 |  |  |  |                 |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 43.7 ± 9.1 (14)<br>40.8 (30.4 – 60.1)                    | 44.8 ± 8.8 (11)<br>40.5 (33 – 60.1)                      | 45.2 ± 8.6 (14)<br>42.2 (34.9 – 65.2)                  | -               | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 43.7 ± 9.2 (14)<br>40.8 (29.7 – 60.6)                    | 45.0 ± 8.9 (11)<br>40.9 (33.5 – 61.6)                    | 46.2 ± 9.7 (14)<br>43 (35 – 68.6)                      | -               | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.00 ± 1.04 (14)<br>0.23 (-2.11 – 1.36)<br>p = 0.986    | 0.14 ± 1.22 (11)<br>0.48 (-1.61 – 1.6)<br>p = 0.716      | 1.01 ± 1.30 (14)<br>0.98 (-1.37 – 3.41)<br>p = 0.013   | 0.074           | 0.978                            | 0.088                            | <b>0.169</b>                      |
| 腕除脂肪量(kg)                 |  |  |  |                 |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 4.91 ± 1.47 (14)<br>4.8 (3.29 – 7.69)                    | 5.11 ± 1.72 (11)<br>4.11 (3.21 – 7.42)                   | 4.93 ± 1.43 (14)<br>4.4 (3.5 – 7.9)                    | -               | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 4.84 ± 1.40 (14)<br>4.37 (3.06 – 7.22)                   | 4.99 ± 1.68 (11)<br>4.09 (3.12 – 7.3)                    | 5.07 ± 1.52 (14)<br>4.66 (3.39 – 7.98)                 | -               | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.071 ± 0.276 (14)<br>0.015 (-0.55 – 0.42)<br>p = 0.351 | -0.123 ± 0.088 (11)<br>-0.12 (-0.3 – -0.02)<br>p < 0.001 | 0.135 ± 0.252 (14)<br>0.15 (-0.45 – 0.48)<br>p = 0.067 | <b>0.019</b>    | 0.863                            | 0.061                            | <b>0.026</b>                      |
| 脚除脂肪量(kg)                 |  |  |  |                 |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 14.59 ± 3.13 (14)<br>13.98 (10.92 – 20.34)               | 14.30 ± 2.88 (11)<br>13.07 (10.91 – 19.02)               | 14.41 ± 3.06 (14)<br>13.87 (11.29 – 20.98)             | -               | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 14.6 ± 3.2 (14)<br>13.6 (10.2 – 20.1)                    | 14.6 ± 3.0 (11)<br>13.1 (11.7 – 20.1)                    | 14.8 ± 3.2 (14)<br>14.1 (11.1 – 21.6)                  | -               | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.03 ± 0.46 (14)<br>-0.05 (-0.73 – 0.7)<br>p = 0.811    | 0.29 ± 0.50 (11)<br>0.16 (-0.49 – 1.05)<br>p = 0.086     | 0.35 ± 0.39 (14)<br>0.38 (-0.35 – 0.99)<br>p = 0.005   | 0.069           | 0.185                            | 0.076                            | 0.947                             |
| 総非体幹除脂肪量(kg)              |  |  |  |                 |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 19.5 ± 4.5 (14)<br>18.4 (14.2 – 27.7)                    | 19.4 ± 4.5 (11)<br>16.8 (14.2 – 26.4)                    | 19.3 ± 4.4 (14)<br>17.9 (14.8 – 28.9)                  | -               | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 19.4 ± 4.6 (14)<br>17.9 (13.3 – 27)                      | 19.6 ± 4.6 (11)<br>16.8 (14.8 – 27.4)                    | 19.8 ± 4.7 (14)<br>18.4 (14.5 – 29.5)                  | -               | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.10 ± 0.64 (14)<br>0.02 (-1.2 – 1.12)<br>p = 0.560     | 0.16 ± 0.51 (11)<br>0.14 (-0.67 – 0.93)<br>p = 0.315     | 0.48 ± 0.56 (14)<br>0.54 (-0.48 – 1.22)<br>p = 0.006   | <b>0.037</b>    | 0.499                            | <b>0.029</b>                     | 0.360                             |
| 体幹除脂肪量(kg)                |  |  |  |                 |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 23.2 ± 10.8 (14)<br>20.1 (13.9 – 58)                     | 23.9 ± 6.4 (11)<br>23.2 (16.4 – 39.3)                    | 27.6 ± 11.0 (14)<br>23.6 (17.5 – 57.4)                 | -               | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 22.4 ± 6.2 (14)<br>20.2 (14 – 37.9)                      | 22.1 ± 4.0 (11)<br>22.2 (16.1 – 29.9)                    | 23.0 ± 4.1 (14)<br>22.5 (17.7 – 31.9)                  | -               | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.8 ± 10.1 (14)<br>0.1 (-30.9 – 19.3)<br>p = 0.973*     | -1.7 ± 5.1 (11)<br>-0.4 (-17.1 – 0.6)<br>p = 0.271*      | -4.6 ± 9.9 (14)<br>-0.2 (-28.4 – 1.7)<br>p = 0.101*    | 0.943*          | 0.969*                           | 0.942*                           | 0.997*                            |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、kg:キログラム

ΔANCOVA を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。正規性を得るのに対数変換が必要となった。種々の上付き文字の付いた治療群は、有意差がある。確率値  $P \leq 0.05$  が、統計的に有意である。

## 【0098】

[00100] 0 日目および 5 7 ± 3 日目に、平均脚筋力測定によって、各参加者について下腿強度を評価した。図 5 および表 5 に示すとおり、下腿強度は、サンプル 2 群において有意に増大した (+ 1 . 0 k g 、 P = 0 . 0 2 9 ) 。脚筋力測定におけるこの増大は、脚筋

10

20

30

40

50

肉量（D X A スキャン）の上昇と一致しており、試験の終わりまでに平均脚強度の低下（ $-2.8 \text{ kg}$ 、 $P = 0.061$ ）を示したプラセボ群との間で有意差があった（ $P = 0.012$ ）。サンプル 1 は、プラセボ群（ $P = 0.023$ ）との間で有意差があり、試験継続期間にかけて、その平均脚強度を維持した（ $-0.4 \text{ kg}$ 、 $P = 0.764$ ）。平均左手および右手ならびに平均腕強度を含めた上半身強度マーカーは、いずれの治療群についても有意に変化しなかった。

【0099】

【表 5】

表 5: PP 集団におけるすべての参加者(N=39)についてのベースラインおよび試験終盤における筋力測定結果

|                           | プラセボ   | サンプル 1  | サンプル 2  | 群間 P 値             |                                  |                                  |                                    |
|---------------------------|--|---|---|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
|                           | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値   | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値  | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値  | 全体 <sup>Δ</sup>    | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 1 <sup>δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>δ</sup> | サンプル 1<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>δ</sup> |
| 平均右手(kg)                  |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                    |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 28.3 ± 10.3 (14)<br>27.5 (4.5 – 45.6)                                      | 26.5 ± 10.3 (11)<br>26.3 (11.2 – 45.9)                                    | 24.0 ± 9.9 (14)<br>26 (7.6 – 40.8)  | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 28.6 ± 11.6 (14)<br>25.2 (3.9 – 49.8)                                      | 24.9 ± 10.7 (11)<br>23.3 (10.3 – 42.3)                                    | 25.6 ± 9.4 (14)<br>25.7 (10 – 41.1)                                       | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.3 ± 4.9 (14)<br>-0.7 (-4.8 – 14.2)<br>p = 0.819                          | -1.5 ± 4.2 (11)<br>0.3 (-11.6 – 4.2)<br>p = 0.257                         | 1.7 ± 6.3 (14)<br>0.3 (-6.8 – 19.5)<br>p = 0.345                          | 0.383              | 0.619                            | 0.884                            | 0.358                              |
| 平均左手(kg)                  |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                    |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 27.1 ± 11.2 (14)<br>26.8 (4.7 – 48.2)                                      | 26.2 ± 12.1 (11)<br>24.8 (9.4 – 52.1)                                     | 23.8 ± 10.6 (14)<br>25.3 (8.3 – 41.5)                                     | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 27.3 ± 10.2 (14)<br>26.2 (5.1 – 42)  | 25.8 ± 12.1 (11)<br>26.1 (9.8 – 50.9)                                     | 26.2 ± 9.6 (14)<br>25.3 (10.1 – 40.8)                                     | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.2 ± 4.3 (14)<br>1.1 (-7.6 – 7.7)<br>p = 0.869                            | -0.3 ± 4.1 (11)<br>-0.6 (-10.6 – 4.1)<br>p = 0.791                        | 2.3 ± 4.9 (14)<br>1.9 (-3.3 – 16.2)<br>p = 0.095                          | 0.363              | 0.921                            | 0.552                            | 0.366                              |
| 平均腕(kg)                   |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                    |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 27.7 ± 10.7 (14)<br>27.1 (4.6 – 46.9)                                      | 26.3 ± 11.2 (11)<br>25.7 (10.3 – 49)                                      | 23.9 ± 10.1 (14)<br>26.1 (7.9 – 41.1)                                     | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 27.9 ± 10.8 (14)<br>25.3 (4.5 – 45.9)                                      | 25.4 ± 11.3 (11)<br>24.1 (10 – 46.6)                                      | 25.9 ± 9.3 (14)<br>25.6 (10 – 39.9)                                       | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.2 ± 4.2 (14)<br>0 (-5.5 – 10)<br>p = 0.828                               | -0.9 ± 4.0 (11)<br>-0.1 (-11.1 – 4.2)<br>p = 0.455                        | 2.0 ± 5.3 (14)<br>0.9 (-3.8 – 17.8)<br>p = 0.186                          | 0.354              | 0.744                            | 0.725                            | 0.322                              |
| 平均脚(kg)                   |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                    |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 13.5 ± 6.4 (14)<br>12.4 (4.5 – 24.5)                                       | 15.7 ± 5.1 (11)<br>16.8 (6.9 – 23.6)                                      | 12.3 ± 7.2 (14)<br>10.5 (4.5 – 24.6)                                      | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 10.7 ± 3.6 (14)<br>9.9 (6.5 – 19.3)  | 15.7 ± 5.1 (11)<br>15.1 (9.4 – 26.6)                                      | 13.4 ± 6.2 (14)<br>13.1 (6 – 23.3)  | -                  | -                                | -                                | -                                  |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -2.8 ± 4.8 (14) <sup>a</sup><br>-2 (-14.8 – 2.4)<br>p = 0.061 <sup>†</sup> | 0.0 ± 4.5 (11) <sup>b</sup><br>1.1 (-8.6 – 5.2)<br>p = 0.952 <sup>†</sup> | 1.0 ± 2.0 (14) <sup>b</sup><br>1.2 (-3.8 – 4.5)<br>p = 0.029 <sup>†</sup> | 0.006 <sup>†</sup> | 0.016 <sup>†</sup>               | 0.014 <sup>†</sup>               | 0.988 <sup>†</sup>                 |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、kg:キログラム

ΔANCOVA を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。† 正規性を得るのに平方根変換が必要となった。種々の上付き文字の付いた治療群は、有意差がある。確率値 P ≤ 0.05 が、統計的に有意である。

## 【 0 1 0 0 】

[00101]参加者は、0 日目および 5 7 ± 3 日目に、6 分間歩行試験を完遂した。表 6 は、プラセボを摂取する参加者において、試験の終わりに、その歩行後息切れスコアがベースラインに比べて有意に低下した (-0.43、P < 0.05) ことを示している。すべての治療群において、合計歩行メートル数、歩行前息切れスコア、および歩行前 / 後疲労スコアに顕著な変化はなかった。

【 0 1 0 1 】

【 表 6 - 1 】

表 6: PP 集団におけるすべての参加者(N=39)についてのベースラインおよび試験終盤における 6

## 分間歩行試験

|                           | プラセボ   | サンプル 1  | サンプル 2  | 群間 P 値             |                                  |                                  |                                |
|---------------------------|--|---|---|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                           | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                             | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                            | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                          | 全体 <sup>Δ</sup>    | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 1 <sup>δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>δ</sup> | サンプル 1<br>対サンプル 2 <sup>δ</sup> |
| 6 分間の歩行メートル数(m)           |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 526 ± 80 (14)<br>542 (336 – 633)                               | 458 ± 127 (11)<br>442 (239 – 695)                             | 432 ± 109 (14)<br>460 (220 – 540)                           | -                  | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 530 ± 100 (14)<br>560 (220 – 627)                              | 444 ± 119 (11)<br>497 (220 – 560)                             | 462 ± 113 (14)<br>490 (238 – 600)                           | -                  | -                                | -                                | -                              |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 3 ± 69 (14)<br>-3 (-116 – 140)<br>p = 0.704 <sup>†</sup>       | -14 ± 107 (11)<br>-8 (-222 – 135)<br>p = 0.617 <sup>†</sup>   | 30 ± 70 (14)<br>27 (-120 – 138)<br>p = 0.126 <sup>†</sup>   | 0.310 <sup>†</sup> | 0.326 <sup>†</sup>               | 0.961 <sup>†</sup>               | 0.449 <sup>†</sup>             |
| 歩行前息切れスコア                 |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 0.00 ± 0.00 (14)<br>0 (0 – 0)                                  | 0.09 ± 0.30 (11)<br>0 (0 – 1)                                 | 0.21 ± 0.80 (14)<br>0 (0 – 3)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.000 ± 0.000 (14)<br>0 (0 – 0)                                | 0.045 ± 0.151 (11)<br>0 (0 – 0.5)                             | 0.036 ± 0.134 (14)<br>0 (0 – 0.5)                           | -                  | -                                | -                                | -                              |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.00 ± 0.00 (14)<br>0 (0 – 0)<br>p = 1.000 <sup>†</sup>        | -0.05 ± 0.15 (11)<br>0 (-0.5 – 0)<br>p = 1.000 <sup>†</sup>   | -0.18 ± 0.67 (14)<br>0 (-2.5 – 0)<br>p = 1.000 <sup>†</sup> | 0.555 <sup>‡</sup> | 0.93 <sup>‡</sup>                | 0.94 <sup>‡</sup>                | 1.00 <sup>‡</sup>              |
| 歩行後息切れスコア                 |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 1.04 ± 0.91 (14)<br>1 (0 – 3)                                  | 0.55 ± 0.79 (11)<br>0 (0 – 2)                                 | 1.07 ± 2.16 (14)<br>0 (0 – 7)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.61 ± 0.56 (14)<br>0.5 (0 – 2)                                | 0.41 ± 0.58 (11)<br>0.5 (0 – 2)                               | 1.00 ± 1.79 (14)<br>0 (0 – 5)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.43 ± 0.70 (14)<br>-0.5 (-2 – 0.5)<br>p = 0.044 <sup>†</sup> | -0.14 ± 0.64 (11)<br>0 (-1.5 – 0.5)<br>p = 0.590 <sup>†</sup> | -0.07 ± 0.87 (14)<br>0 (-2 – 2)<br>p = 0.730 <sup>†</sup>   | 0.347 <sup>‡</sup> | 0.45 <sup>‡</sup>                | 0.46 <sup>‡</sup>                | 1.00 <sup>‡</sup>              |
| 歩行後の息切れスコアの変化             |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 1.04 ± 0.91 (14)<br>1 (0 – 3)                                  | 0.45 ± 0.65 (11)<br>0 (0 – 2)                                 | 0.86 ± 1.60 (14)<br>0 (0 – 5)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.61 ± 0.56 (14)<br>0.5 (0 – 2)                                | 0.36 ± 0.45 (11)<br>0.5 (0 – 1.5)                             | 0.96 ± 1.70 (14)<br>0 (0 – 5)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.43 ± 0.70 (14)<br>-0.5 (-2 – 0.5)<br>p = 0.044 <sup>†</sup> | -0.09 ± 0.66 (11)<br>0 (-1.5 – 0.5)<br>p = 0.792 <sup>†</sup> | 0.11 ± 0.68 (14)<br>0 (-1 – 2)<br>p = 0.792 <sup>†</sup>    | 0.155 <sup>‡</sup> | 0.33 <sup>‡</sup>                | 0.20 <sup>‡</sup>                | 0.98 <sup>‡</sup>              |
| 歩行前疲労スコア                  |  |   |   |                    |                                  |                                  |                                |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 0.54 ± 0.93 (14)<br>0 (0 – 3)                                  | 0.50 ± 1.02 (11)<br>0 (0 – 3)                                 | 0.21 ± 0.54 (14)<br>0 (0 – 2)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.39 ± 0.92 (14)<br>0 (0 – 3)                                  | 0.18 ± 0.60 (11)<br>0 (0 – 2)                                 | 0.25 ± 0.80 (14)<br>0 (0 – 3)                               | -                  | -                                | -                                | -                              |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.14 ± 0.57 (14)<br>0 (-1 – 1)<br>p = 0.387 <sup>†</sup>      | -0.32 ± 1.27 (11)<br>0 (-3 – 2)<br>p = 0.461 <sup>†</sup>     | 0.04 ± 0.95 (14)<br>0 (-1.5 – 3)<br>p = 0.854 <sup>†</sup>  | 0.929 <sup>‡</sup> | 0.98 <sup>‡</sup>                | 0.99 <sup>‡</sup>                | 0.94 <sup>‡</sup>              |

【 0 1 0 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

| 歩行後疲労スコア                  |   |   |  |                    |                   |                   |                   |
|---------------------------|---|---|--|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ベースライン<br>(0 週目)          | 0.82 ± 0.91 (14)<br>0.5 (0-3)                                 | 0.82 ± 1.03 (11)<br>0.5 (0-3)                             | 0.64 ± 1.36 (14)<br>0 (0-5)                              | -                  | -                 | -                 | -                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.61 ± 0.86 (14)<br>0.5 (0-3)                                 | 0.45 ± 0.88 (11)<br>0 (0-3)                               | 0.93 ± 1.25 (14)<br>0.25 (0-3)                           | -                  | -                 | -                 | -                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.21 ± 0.64 (14)<br>-0.25 (-1.5-1)<br>p = 0.266 <sup>‡</sup> | -0.36 ± 1.38 (11)<br>0 (-3-2.5)<br>p = 0.348 <sup>‡</sup> | 0.29 ± 1.17 (14)<br>0 (-2-3)<br>p = 0.394 <sup>‡</sup>   | 0.254 <sup>‡</sup> | 0.98 <sup>‡</sup> | 0.38 <sup>‡</sup> | 0.33 <sup>‡</sup> |
| 歩行後の疲労スコアの変化              |   |   |  |                    |                   |                   |                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 0.29 ± 0.64 (14)<br>0.25 (-1-2)                               | 0.32 ± 0.64 (11)<br>0 (-0.5-2)                            | 0.43 ± 1.33 (14)<br>0 (0-5)                              | -                  | -                 | -                 | -                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 0.21 ± 0.26 (14)<br>0 (0-0.5)                                 | 0.27 ± 0.34 (11)<br>0 (0-1)                               | 0.68 ± 1.05 (14)<br>0 (0-3)                              | -                  | -                 | -                 | -                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.07 ± 0.68 (14)<br>0 (-1.5-1.5)<br>p = 0.660 <sup>‡</sup>   | -0.05 ± 0.65 (11)<br>0 (-1.5-1)<br>p = 1.000 <sup>‡</sup> | 0.25 ± 1.03 (14)<br>0 (-2-2.5)<br>p = 0.341 <sup>‡</sup> | 0.437 <sup>‡</sup> | 0.92 <sup>‡</sup> | 0.47 <sup>‡</sup> | 0.75 <sup>‡</sup> |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大

ΔANCOVA を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。† 正規性を得るのに平方根変換が必要となった。□クラスカル・ワリスの検定を使用して群間比較を行った。‡ 符号順位検定を使用して群内比較を行った。確率値  $P \leq 0.05$  が、統計的に有意である。

## 【 0 1 0 3 】

[00102] 0 日目および 5.7 ± 3 日目に、RAND SF - 36 調査票に対する参加者の回答によって、表 7 に示す生活の質を明らかにした。SF - 36 調査票は、RANDにおいて、Medical Outcomes Studyの一環として開発された。サンプル 1 群は、試験終盤までに、そのエネルギー / 疲労比が、ベースラインに比べて増大する傾向を示した (+6.1、 $P = 0.073$ )。身体機能、役割機能 (身体的または感情的)、感情的な幸福、社会機能、疼痛、および全般的な健康を含む他のすべての生活の質尺度は、いかなる介入によっても有意に変化しなかった。

## 【 0 1 0 4 】

10

20

30

【表 7 - 1】

表 7: PP 集団におけるすべての参加者(N=39)についてのベースラインおよび試験終盤における  
SF-36 調査票結果

|                           | プラセボ   | サンプル 1  | サンプル 2   | P 値 <sup>a</sup> |                                  |                                  |                                   |
|---------------------------|--|---|--|------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|                           | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>b</sup>              | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>b</sup>           | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値 <sup>b</sup>            | 全体 <sup>a</sup>  | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 1 <sup>d</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>d</sup> | サンプル 1<br>対サンプル<br>2 <sup>d</sup> |
| <b>身体機能</b>               |  |   |  |                  |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 88.6 ± 16.2 (14)<br>97.5 (50 – 100)                          | 86.4 ± 15.2 (11)<br>95 (60 – 100)                         | 81.1 ± 19.0 (14)<br>90 (35 – 100)                          | -                | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 88.6 ± 14.6 (14)<br>97.5 (65 – 100)                          | 85.9 ± 12.0 (11)<br>85 (60 – 100)                         | 80.7 ± 13.4 (14)<br>82.5 (50 – 100)                        | -                | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.0 ± 8.3 (14)<br>0 (-15 – 20)<br>p = 1.000                  | -0.5 ± 7.2 (11)<br>0 (-15 – 15)<br>p = 0.890              | -0.4 ± 14.9 (14)<br>-2.5 (-25 – 35)<br>p = 0.720           | 0.713            | 0.78                             | 0.21                             | 0.63                              |
| <b>役割機能/身体的</b>           |  |   |  |                  |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 90.2 ± 19.7 (14)<br>100 (50 – 100)                           | 97.7 ± 5.1 (11)<br>100 (87.5 – 100)                       | 90.2 ± 17.1 (14)<br>100 (50 – 100)                         | -                | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 93.8 ± 12.7 (14)<br>100 (62.5 – 100)                         | 95.5 ± 11.6 (11)<br>100 (62.5 – 100)                      | 92.9 ± 16.0 (14)<br>100 (50 – 100)                         | -                | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 3.6 ± 19.9 (14)<br>0 (-25 – 50)<br>p = 0.588                 | -2.3 ± 7.5 (11)<br>0 (-25 – 0)<br>p = 1.000               | 2.7 ± 25.6 (14)<br>0 (-50 – 50)<br>p = 0.833               | 0.596            | 0.99                             | 1.00                             | 0.98                              |
| <b>役割機能/感情的</b>           |  |   |  |                  |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 96.4 ± 13.4 (14)<br>100 (50 – 100)                           | 100.0 ± 0.0 (11)<br>100 (100 – 100)                       | 97.6 ± 6.1 (14)<br>100 (83.3 – 100)                        | -                | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 100.0 ± 0.0 (14)<br>100 (100 – 100)                          | 93.9 ± 13.5 (11)<br>100 (66.7 – 100)                      | 95.2 ± 12.1 (14)<br>100 (66.7 – 100)                       | -                | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 3.6 ± 13.4 (14)<br>0 (0 – 50)<br>p = 1.000                   | -6.1 ± 13.5 (11)<br>0 (-33.3 – 0)<br>p = 0.346            | -2.4 ± 14.4 (14)<br>0 (-33.3 – 16.7)<br>p = 0.577          | 0.319            | 0.72                             | 0.79                             | 0.99                              |
| <b>エネルギー/疲労</b>           |  |   |  |                  |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 68.9 ± 21.0 (14)<br>72.5 (25 – 90)                           | 68.2 ± 17.4 (11)<br>70 (35 – 90)                          | 58.2 ± 20.1 (14)<br>60 (10 – 80)                           | -                | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 68.6 ± 16.5 (14)<br>65 (35 – 100)                            | 77.3 ± 11.7 (11)<br>80 (60 – 100)                         | 57.5 ± 19.3 (14)<br>60 (20 – 85)                           | -                | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.4 ± 19.6 (14) <sup>a,b</sup><br>0 (-40 – 45)<br>p = 0.780 | 9.1 ± 10.0 (11) <sup>b</sup><br>10 (-5 – 25)<br>p = 0.025 | -0.7 ± 15.8 (14) <sup>a</sup><br>0 (-45 – 15)<br>p = 0.691 | 0.135            | 0.419                            | 0.341                            | <b>0.027</b>                      |
| <b>感情的な幸福</b>             |  |   |  |                  |                                  |                                  |                                   |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 84.9 ± 15.2 (14)<br>88 (40 – 100)                            | 86.5 ± 7.4 (11)<br>88 (76 – 100)                          | 76.3 ± 14.2 (14)<br>82 (48 – 96)                           | -                | -                                | -                                | -                                 |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 84.3 ± 12.8 (14)<br>86 (52 – 100)                            | 87.3 ± 12.2 (11)<br>92 (60 – 100)                         | 81.1 ± 10.2 (14)<br>84 (60 – 92)                           | -                | -                                | -                                | -                                 |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -0.6 ± 13.8 (14)<br>0 (-32 – 36)<br>p = 0.670                | 0.7 ± 10.1 (11)<br>4 (-24 – 12)<br>p = 0.509              | 4.9 ± 12.8 (14)<br>4 (-12 – 28)<br>p = 0.261               | 0.432            | 0.70                             | 0.54                             | 0.17                              |



【表 7 - 2】

| 社会機能                      |  |   |   |       |      |      |      |
|---------------------------|--|---|---|-------|------|------|------|
| ベースライン<br>(0 週目)          | 51.8±4.5 (14)<br>50 (50-62.5)              | 50.0±5.6 (11)<br>50 (37.5-62.5)             | 48.2±8.3 (14)<br>50 (25-62.5)               | -     | -    | -    | -    |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 50.0±0.0 (14)<br>50 (50-50)                | 52.3±9.4 (11)<br>50 (37.5-75)               | 56.2±19.5 (14)<br>50 (25-100)               | -     | -    | -    | -    |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -1.8±4.5 (14)<br>0 (-12.5-0)<br>p=0.346    | 2.3±10.9 (11)<br>0 (-12.5-25)<br>p=0.572    | 8.0±20.0 (14)<br>0 (-12.5-50)<br>p=0.202    | 0.368 | 0.93 | 0.78 | 0.96 |
| 疼痛                        |  |   |   |       |      |      |      |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 84.1±18.3 (14)<br>90 (45-100)              | 83.4±12.3 (11)<br>80 (57.5-100)             | 77.7±15.1 (14)<br>78.8 (42.5-100)           | -     | -    | -    | -    |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 84.8±14.6 (14)<br>90 (67.5-100)            | 83.0±15.4 (11)<br>90 (57.5-100)             | 78.0±20.6 (14)<br>85 (35-100)               | -     | -    | -    | -    |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | 0.7±11.0 (14)<br>0 (-12.5-22.5)<br>p=1.000 | -0.5±13.0 (11)<br>0 (-22.5-12.5)<br>p=1.000 | 0.4±23.3 (14)<br>-5 (-32.5-57.5)<br>p=0.944 | 0.900 | 0.90 | 0.66 | 0.92 |
| 全般的な健康                    |  |   |   |       |      |      |      |
| ベースライン<br>(0 週目)          | 85.4±14.3 (14)<br>90 (55-100)              | 85.9±14.3 (11)<br>90 (50-100)               | 75.7±16.9 (14)<br>82.5 (40-95)              | -     | -    | -    | -    |
| 訪問 3<br>(8 週目)            | 83.2±12.3 (14)<br>80 (60-100)              | 86.0±8.2 (11)<br>85 (70-100)                | 77.5±13.7 (14)<br>80 (55-100)               | -     | -    | -    | -    |
| ベースライン<br>から 8 週目へ<br>の変化 | -2.1±11.4 (14)<br>0 (-30-10)<br>p=0.892    | 0.1±12.2 (11)<br>0 (-15-31.2)<br>p=0.733    | 1.8±11.9 (14)<br>-2.5 (-15-30)<br>p=0.662   | 0.930 | 0.78 | 0.59 | 0.25 |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大

□クラスカル・ワリスの検定を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。‡対応のあるスチューデントt検定を使用して群内比較を行った。確率値  $P \leq 0.05$  が、統計的に有意である。

## 【0106】

【00103】mRNA 分析については、0 日目および 5.7 ± 3 日目に、参加者 (n = 38) から筋生検材料を採取して、ユビキチン - プロテアソーム経路、成長因子 / タンパク質シグナル伝達、および炎症促進性シグナル伝達経路内の mRNA 発現レベルに対するサンプル 1 および 2 またはプラセボの効果を評価した。ベースライン時および試験終盤に収集された筋組織から mRNA を単離した。mRNA から、RT-PCR 技術を使用して cDNA を合成し、分析した。同化 / タンパク質合成シグナル伝達遺伝子 (アンドロゲン受容体、インスリン受容体、IGF-1 および IGF-1 受容体)、異化 / タンパク質分解シグナル伝達遺伝子 (アトロギン 1 および MuRF1)、およびサイトカイン / サイトカイン受容体 (IL-6、IL-6 受容体、TNF、TNF $\alpha$ 、TNF $\beta$ ) 遺伝子を、内因性対照としての GAPDH と共に検定した。収集された筋生検材料についての mRNA 発現は、サンプルが、同化と異化両方の経路に影響を及ぼすことを示唆している。

## 【0107】

【00104】成長因子 / タンパク質シグナル伝達遺伝子については、表 8 から、有意な群間差は認められなかったが、しかし、両方のカルニチン群について、こうした遺伝子の転写がプラセボに比べて多くなる傾向があったことが明らかになる。

## 【0108】

【00105】表 8 についての対象数 (N = 38) は、0 日目および 5.7 ± 3 日目に採取された対象の筋生検材料からの mRNA の処理および単離に反映される。この分析には、(要求されたマーカーの相対的变化を見るために) ベースラインと試験終盤の筋肉サンプルが必要であり、対象の一部は、分子分析を進めるのに必要となる量の mRNA を得るのに十

分な骨格筋を有していなかった。

【 0 1 0 9 】

【 表 8 - 1 】

表 8: PP 集団におけるすべての参加者(N=38)についての遺伝子転写(mRNA)の量のベースラインから試験終盤への相対的变化

|   | プラセボ  | サンプル 1  | サンプル 2   | P 値 <sup>a</sup> |                                 |                                  |                                   |
|---|---|---|--|------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
|   | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                          | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                          | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                   | 全体 <sup>a</sup>  | プラセボ<br>対サンプル<br>1 <sup>b</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>b</sup> | サンプル 1<br>対サンプル<br>2 <sup>b</sup> |
| <b>アンドロゲン受容体</b>  |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 0.93 ± 0.43 (14)<br>0.82 (0.47 - 1.67)<br>p = 0.192*        | 0.94 ± 0.37 (11)<br>1.01 (0.24 - 1.41)<br>p = 0.335*        | 1.10 ± 0.42 (13)<br>1.08 (0.61 - 2.26)<br>p = 0.703* | 0.421*           | 0.529*                          | 0.999*                           | 0.459*                            |
| <b>アトロギン 1</b>  |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 0.98 ± 0.44 (14)<br>0.94 (0.38 - 1.68)<br>p = 0.375*        | 1.51 ± 0.61 (11)<br>1.25 (0.97 - 2.68)<br>p = <b>0.013*</b> | 1.25 ± 0.46 (13)<br>1.1 (0.57 - 2.17)<br>p = 0.142*  | <b>0.030*</b>    | 0.545*                          | <b>0.025*</b>                    | 0.205*                            |
| <b>インスリン様成長因子 1</b>   |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 0.52 ± 0.28 (14)<br>0.52 (0.14 - 1.23)<br>p < <b>0.001*</b> | 0.74 ± 0.53 (11)<br>0.62 (0.04 - 1.52)<br>p = 0.070*        | 1.04 ± 0.72 (13)<br>0.86 (0.19 - 2.82)<br>p = 0.404* | 0.122*           | 0.223*                          | 0.990*                           | 0.143*                            |
| <b>インスリン様成長因子 1 受容体</b>   |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 1.05 ± 0.65 (14)<br>0.99 (0.29 - 2.99)<br>p = 0.515*        | 1.37 ± 1.21 (11)<br>1.21 (0.11 - 4.51)<br>p = 0.817*        | 1.41 ± 0.86 (13)<br>1.13 (0.3 - 3.03)<br>p = 0.422*  | 0.647*           | 0.745*                          | 0.996*                           | 0.663*                            |
| <b>IL-6</b>   |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 0.56 ± 0.37 (14)<br>0.57 (0.05 - 1.3)<br>p = <b>0.005*</b>  | 1.64 ± 2.09 (11)<br>0.77 (0.03 - 7.08)<br>p = 0.460*        | 1.06 ± 0.69 (13)<br>0.8 (0.22 - 2.47)<br>p = 0.473*  | 0.194*           | 0.870*                          | 0.453*                           | 0.183*                            |
| <b>IL-6 受容体</b>   |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 1.06 ± 1.07 (14)<br>0.74 (0.27 - 4.28)<br>p = 0.249*        | 1.29 ± 0.88 (11)<br>1.17 (0.31 - 3.3)<br>p = 0.885*         | 1.28 ± 0.68 (13)<br>1.2 (0.39 - 2.84)<br>p = 0.455*  | 0.371*           | 0.949*                          | 0.584*                           | 0.368*                            |
| <b>インスリン受容体</b>   |   |   |  |                  |                                 |                                  |                                   |
| (GAPDH に対して<br>正規化した)遺伝<br>子転写の相対的<br>な量の変化<br>ベースラインを<br>試験終盤と比較 | 0.97 ± 0.58 (14)<br>1.02 (0.1 - 2.29)<br>p = 0.235*         | 1.26 ± 1.36 (11)<br>0.91 (0.22 - 4.96)<br>p = 0.556*        | 1.18 ± 0.83 (13)<br>0.92 (0.09 - 3.49)<br>p = 0.744* | 0.813*           | 0.966*                          | 0.933*                           | 0.799*                            |

10

20

30

40

【 0 1 1 0 】



【表 8 - 2】

| MuRF1   |  |  |  |        |        |        |        |
|---|--|--|--|--------|--------|--------|--------|
| (GAPDH に対して正規化した)遺伝子転写の相対的な量の変化<br>ベースラインを試験終盤と比較 | 1.23 ± 0.76 (14)<br>1.02 (0.48–3.24)<br>p = 0.679* | 2.00 ± 1.27 (11)<br>1.8 (0.9–5.44)<br>p = 0.005*   | 1.40 ± 1.10 (13)<br>1.2 (0.37–4.68)<br>p = 0.503*  | 0.092* | 0.178* | 0.100* | 0.957* |
| TNF-α   |  |  |  |        |        |        |        |
| (GAPDH に対して正規化した)遺伝子転写の相対的な量の変化<br>ベースラインを試験終盤と比較 | 0.43 ± 0.37 (14)<br>0.32 (0.02–1.28)<br>p = 0.001* | 0.76 ± 1.13 (11)<br>0.48 (0.02–3.99)<br>p = 0.033* | 1.13 ± 1.17 (13)<br>0.57 (0.28–4.44)<br>p = 0.320* | 0.054* | 0.188* | 0.873* | 0.053* |
| TNF 受容体スーパーファミリー1A                                |  |  |  |        |        |        |        |
| (GAPDH に対して正規化した)遺伝子転写の相対的な量の変化<br>ベースラインを試験終盤と比較 | 0.61 ± 0.31 (14)<br>0.57 (0.17–1.15)<br>p = 0.001* | 0.83 ± 0.54 (11)<br>0.74 (0.18–1.91)<br>p = 0.097* | 1.00 ± 0.61 (13)<br>0.86 (0.35–2.67)<br>p = 0.385* | 0.145* | 0.501* | 0.722* | 0.124* |
| TNF 受容体スーパーファミリー1B                                |  |  |  |        |        |        |        |
| (GAPDH に対して正規化した)遺伝子転写の相対的な量の変化<br>ベースラインを試験終盤と比較 | 0.67 ± 0.38 (14)<br>0.58 (0.18–1.44)<br>p = 0.004* | 0.75 ± 0.58 (11)<br>0.58 (0.09–1.92)<br>p = 0.056* | 1.04 ± 0.70 (13)<br>0.93 (0.21–3.1)<br>p = 0.432*  | 0.217* | 0.237* | 0.936* | 0.353* |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大

△ANCOVA を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。確率値 P ≤ 0.05 が、統計的に有意である。

## 【 0 1 1 1 】

[00106]参加者 (n = 33) から 0 日目および 5.7 ± 3 日目に採取した筋生検材料を使用して、mTOR / S6K / 4EBP1 タンパク質合成および NF-κB (p65 / p50) 炎症促進性シグナル伝達経路のタンパク質発現 / 活性に対するサンプル 1 および 2 またはプラセボの効果を評価した。ベースライン時および試験終盤において、運動前および後の生検材料を収集したときに集められた筋組織から、タンパク質を単離した。運動後筋生検材料は、運動前生検からおよそ 1 時間後に取得されたものである。等濃度 (40 μg) のタンパク質を 8 ~ 12 % の SDS-PAGE ゲル上で分離し、次いでこれをニトロセルロース膜に転写し、目的の各タンパク質に特異的な抗体で免疫標識して、ウェスタンブロッティングを行った。こうした抗体の検出を、増強化学発光 (ECL) を使用して行った。

## 【 0 1 1 2 】

[00107]表 9 に示されるとおり、サンプル 1 およびサンプル 2 を摂取する参加者の、0 週目 (ベースライン) から 8 週目 (試験終盤) への運動前の筋タンパク質レベルの変化は、顕著であった。表 9 では、作業間の変動性を最小限に抑えるために、タンパク質のマイクログラム数を基準として曲線下面積を標準化した。

## 【 0 1 1 3 】

[00108]図 6 ~ 9 に、各治療群におけるベースラインから 8 週目への mTOR 発現の変化を示す。表 9 および図 9 において認められるとおり、サンプル 2 に対する参加者は、8 週目の運動前において、総 mTOR 発現が、ベースライン mTOR レベルに比べて有意に群内で 81 % 増加した (p = 0.017)。

## 【 0 1 1 4 】

[00109]図 14 ~ 17 には、各治療群におけるベースラインから 8 週目へのホスホ-4EBP1 および総 4EBP1 の変化を示す。表 9 および図 15 に示されるとおり、サンプ

ル 2 は、8 週目の運動前において、4 E B P - 1 タンパク質のリン酸化が、0 週目に比べて 24 % 減少する傾向 ( $p = 0.057$ ) があった。

【0115】

[00110] 図 18 ~ 21 には、各治療群におけるベースラインから 8 週目へのホスホ - P 65 および総 P 65 の変化を示す。表 9 および図 22 において認められるとおり、サンプル 1 群は、0 週目を 8 週目の運動前と比べたとき、NF - 複合体の p 65 リン酸化について 38 % という有意な群間減少 ( $p = 0.021$ ) を示した。図 21 に示されるとおり、0 週目を 8 週目の運動前と比べたとき、サンプル 1 群では、プラセボ群に比べて、総 p 65 発現量が有意に減少している傾向があった ( $P = 0.087$ )。

【0116】

[00111] 表 9 および図 6 に示されるとおり、サンプル 1 およびサンプル 2 を摂取する参加者の、0 週目 (ベースライン) から 8 週目 (試験終盤) への運動後の筋タンパク質レベルの群内変化も、有意であった。図 6 ~ 9 に示されるとおり、m T O R のリン酸化は、サンプル 1 群では有意に 41 % 増加し ( $p = 0.015$ )、サンプル 2 群では 35 % 減少した ( $p = 0.051$ )。しかし、図 9 が示すとおり、総 m T O R 発現は、サンプル 2 群において 56 % 増加しており ( $p = 0.058$ )、これはぎりぎり (borderline) 有意であり、8 週目の運動後に、この群についてそのリン酸化がベースラインに対して減少したのを相殺しうる。図 7 において認められるとおり、群間では、ホスホ - m T O R の 0 週目から 8 週目の運動後への変化を比較したとき、サンプル 1 群とサンプル 2 群との間で有意差が存在した ( $P = 0.016$ )。

【0117】

[00112] 図 10 ~ 13 には、各治療群におけるベースラインから 8 週目へのホスホ - S 6 K および総 S 6 K の変化を示す。図 11 において認められるとおり、S 6 K リン酸化は、0 週目から 8 週目の運動後を比較したとき、サンプル 1 群において有意に 36 % 減少した ( $p = 0.019$ )。一方、図 13 に示されるとおり、総 S 6 K タンパク質発現は、0 週目から 8 週目の運動後を比較したとき、サンプル 1 群において有意に 101 % 増加し ( $p = 0.038$ )、サンプル 2 群においても有意な 47 % の増加へと向かった ( $p = 0.098$ )。

【0118】

[00113] 図 14 および 15 に示されるとおり、4 E B P - 1 のリン酸化は、0 週目から 8 週目の運動後の群内変化を比較したとき、サンプル 1 群およびサンプル 2 群において、それぞれ、有意に 56 % ( $p = 0.04$ ) および 38 % ( $p = 0.019$ ) 減少した。

【0119】

[00114] 図 19 に示されるとおり、NF - の p 65 サブユニットのリン酸化は、8 週目の運動後に、サンプル 1 群において、ベースラインに比べて有意に、56 % 減少した ( $p = 0.017$ )。

【0120】

[00115] 図 22 および 23 には、各治療群におけるベースラインから 8 週目への総 P 50 の変化を示す。図 25 および 26 において認められるとおり、治療群のいずれにおいても、ベースラインから 8 週目への総 p 50 発現に、有意な変化はなかった。

【0121】

[00116] 図 24 には、各治療群について、表示された各タンパク質についての代表的な免疫プロットを示す (ベースライン時対試験終盤である 8 週の時点)。G A P D H を内部負荷対照として使用した。図 14 において、T = 総、P = ホスホ抗体である。

【0122】

[00117] 表 9 についての対象数 ( $N = 33$ ) は、対象の筋生検材料からのタンパク質の処理および単離に反映される。この分析には、(要求されたマーカーの相対的变化を見るために) ベースラインと試験終盤の筋肉サンプルが必要であり、対象の一部は、分子分析を進めるのに必要となる量のタンパク質を得るのに十分な骨格筋を有していなかった。

【0123】

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9. PP 集団におけるすべての参加者(N=33)についての 0 週目と 8 週目運動前および後のタンパク質の量

|  | プラセボ  | Carnipure<br>製品 1                            | Carnipure<br>製品 2                             | P 値 <sup>a</sup> |                                   |                                   |                                   |
|--|---|--|---|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|  | 平均±SD(n)                                      | 平均±SD(n)                                     | 平均±SD(n)                                      |                  | プラセボ                              | プラセボ                              | Carnipure 製品 1                    |
|  | 中央値(Min-<br>Max)                              | 中央値(Min-<br>Max)                             | 中央値(Min-<br>Max)                              | 全体 <sup>Δ</sup>  | 対 Carnipure 製<br>品 1 <sup>ε</sup> | 対 Carnipure 製<br>品 2 <sup>ε</sup> | 対 Carnipure 製<br>品 2 <sup>ε</sup> |
|  | 群内 P 値  | 群内 P 値                                       | 群内 P 値  |                  |                                   |                                   |                                   |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりのホスホ-mTOR の AUC(×10 <sup>3</sup> ) |   |  |   |                  |                                   |                                   |                                   |
| 0 週目ベースライ<br>ン運動前                                    | 8.5±4.4 (10)<br>6.8 (2.4-15.9)                | 6.8±4.5 (11)<br>4.5 (2.3-17)                 | 7.6±3.4 (12)<br>6.9 (2.4-15)                  | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動前  | 8.5±3.9 (10)<br>8 (2.8-13.3)                  | 7.9±5.4 (11)<br>5.9 (2.6-19)                 | 8.7±4.2 (12)<br>9.5 (2.7-14.7)                | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動後  | 7.0±4.8 (10)<br>5.8 (1.5-15.7)                | 9.6±4.6 (11)<br>9.7 (2.4-16)                 | 5.1±2.1 (11)<br>4.4 (2-8.8)                   | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 0 週目から 8 週目<br>運動前への変化                               | 0.0±5.5 (10)<br>0.7 (-10.5-7)<br>p=0.938*     | 1.1±5.7 (11)<br>1.5 (-13-9.6)<br>p=0.442*    | 1.1±4.7 (12)<br>0.4 (-8.3-8.8)<br>p=0.556*    | 0.978*           | 1.000*                            | 0.985*                            | 0.980*                            |
| 0 週目から 8 週目<br>運動後への変化                               | -1.5±3.4 (10)<br>-0.9 (-9.5-3.1)<br>p=0.255*  | 2.8±3.3 (11)<br>2.3 (-2.5-7.2)<br>p=0.015*   | -2.7±3.5 (11)<br>-2 (-8.5-2.1)<br>p=0.051*    | 0.016*           | 0.078*                            | 0.800*                            | 0.016*                            |
| 8 週目運動前から<br>運動後への変化                                 | -1.5±5.6 (10)<br>-2.8 (-9.8-9.8)<br>p=0.245*  | 1.7±5.5 (11)<br>2.8 (-11.1-10.5)<br>p=0.237* | -3.4±5.3 (11)<br>-1.2 (-11.8-3.9)<br>p=0.105* | 0.067*           | 0.246*                            | 0.776*                            | 0.061*                            |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりの総 mTOR の AUC(×10 <sup>3</sup> )   |   |  |   |                  |                                   |                                   |                                   |
| 0 週目ベースライ<br>ン運動前                                    | 5.6±4.7 (10)<br>5.1 (0.2-13.5)                | 6.0±5.3 (11)<br>5.9 (0.5-17.9)               | 4.3±4.7 (12)<br>2.8 (0.7-17.7)                | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動前  | 5.0±5.2 (10)<br>3.3 (0.1-15.9)                | 7.5±7.0 (11)<br>6 (0.3-18.5)                 | 7.8±7.2 (12)<br>4.7 (1.4-26.1)                | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動後  | 6.7±4.4 (10)<br>5.7 (1.4-15.7)                | 7.4±6.4 (11)<br>5.6 (1-18.7)                 | 7.0±5.5 (11)<br>4.2 (1.1-18.3)                | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 0 週目から 8 週目<br>運動前への変化                               | -0.7±4.7 (10)<br>-0.3 (-10.7-6.7)<br>p=0.590* | 1.5±5.5 (11)<br>0.5 (-8.5-9.8)<br>p=0.795*   | 3.5±4.3 (12)<br>2.7 (-0.8-10.9)<br>p=0.017*   | 0.122*           | 0.758*                            | 0.112*                            | 0.364*                            |
| 0 週目から 8 週目<br>運動後への変化                               | 1.0±3.6 (10)<br>0.8 (-6.6-6.5)<br>p=0.121*    | 1.5±5.8 (11)<br>0.8 (-6.7-13.7)<br>p=0.487*  | 2.4±5.6 (11)<br>2.1 (-9-10.6)<br>p=0.058*     | 0.858*           | 0.864*                            | 0.994*                            | 0.905*                            |
| 8 週目運動前から<br>運動後への変化                                 | 1.7±4.2 (10)<br>1.3 (-7.5-7.1)<br>p=0.057*    | -0.0±7.0 (11)<br>1.1 (-16.5-10)<br>p=0.650*  | -1.3±7.5 (11)<br>-0.3 (-17.3-8)<br>p=0.637*   | 0.591*           | 0.721*                            | 0.587*                            | 0.967*                            |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりのホスホ-S6K の AUC(×10 <sup>3</sup> )  |   |  |   |                  |                                   |                                   |                                   |
| 0 週目ベースライ<br>ン運動前                                    | 8.3±4.1 (10)<br>8 (1.7-14.3)                  | 10.8±3.4 (11)<br>9.7 (8.1-18)                | 8.4±4.3 (12)<br>8 (1.6-17.4)                  | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動前  | 8.2±4.5 (10)<br>8.2 (2.8-15.9)                | 11.4±3.6 (11)<br>11.7 (4.8-15.2)             | 11.2±8.9 (12)<br>8.4 (3.9-35.2)               | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 8 週目運動後  | 9.4±9.4 (10)<br>7.1 (1.1-34.3)                | 6.9±1.8 (11)<br>7.2 (4.9-10.6)               | 7.3±4.6 (11)<br>6 (2-17.8)                    | -                | -                                 | -                                 | -                                 |
| 0 週目から 8 週目<br>運動前への変化                               | -0.1±4.0 (10)<br>1.4 (-6.2-5.3)<br>p=0.959*   | 0.5±4.5 (11)<br>0.2 (-9-6.5)<br>p=0.816*     | 2.7±7.5 (12)<br>1.8 (-5.3-24.6)<br>p=0.159*   | 0.449*           | 0.546*                            | 0.482*                            | 0.999*                            |
| 0 週目から 8 週目<br>運動後への変化                               | 1.1±11.1 (10)<br>-0.3 (-8-30.8)<br>p=0.774*   | -3.9±4.0 (11)<br>-2.4 (-13-0.9)<br>p=0.005*  | -0.8±3.4 (11)<br>0.4 (-9.4-4)<br>p=0.384*     | 0.864*           | 0.852*                            | 0.972*                            | 0.943*                            |
| 8 週目運動前から<br>運動後への変化                                 | 1.1±10.5 (10)<br>-2.8 (-7.9-28.9)<br>p=0.812* | -4.4±4.8 (11)<br>-3.8 (-9.9-5.8)<br>p=0.019* | -4.0±7.8 (11)<br>-3.1 (-25.6-3.4)<br>p=0.046* | 0.870*           | 0.946*                            | 0.858*                            | 0.977*                            |

【表 9 - 2】

| タンパク質 1 マイクログラムあたりの総 S6K の AUC( $\times 10^4$ )     |  |   |   |        |        |        |        |    |
|---|--|---|---|--------|--------|--------|--------|----|
| 0 週目ベースライン運動前                                       | 18.6 ± 14.0 (10)<br>16.1 (4.7–44)                  | 17.7 ± 12.5 (11)<br>17.3 (0.4–41.9)                 | 19.2 ± 9.0 (12)<br>18.9 (7.5–31.7)                  | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 26.6 ± 14.7 (10)<br>24.1 (1.3–57.6)                | 20.3 ± 12.2 (11)<br>23 (2–43)                       | 19.5 ± 7.3 (12)<br>20.4 (8.1–29.8)                  | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 28.3 ± 28.0 (10)<br>20.3 (6.4–102.4)               | 35.6 ± 37.1 (11)<br>18.2 (6.1–122.5)                | 28.3 ± 17.5 (11)<br>28.2 (6.8–57)                   | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                  | 8.0 ± 13.8 (10)<br>10.8 (-17.8–26.9)<br>p = 0.373* | 2.6 ± 13.9 (11)<br>1.6 (-25.4–20.5)<br>p = 0.310*   | 0.2 ± 13.0 (12)<br>-0.1 (-23.5–20.1)<br>p = 0.833*  | 0.825* | 0.841* | 0.861* | 0.998* | 10 |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                  | 9.8 ± 29.5 (10)<br>1.3 (-24.1–83.4)<br>p = 0.180*  | 17.9 ± 34.5 (11)<br>7 (-11.3–104.8)<br>p = 0.038*   | 9.1 ± 13.3 (11)<br>4.3 (-11.7–31.5)<br>p = 0.098*   | 0.665* | 0.692* | 0.996* | 0.739* |    |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                    | 2 ± 37 (10)<br>-11 (-27–101)<br>p = 0.965*         | 15 ± 37 (11)<br>4 (-30–99)<br>p = 0.162*            | 10 ± 16 (11)<br>1 (-12–35)<br>p = 0.218*            | 0.919* | 0.920* | 0.946* | 0.997* |    |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりのホスホ-4EBP1 の AUC( $\times 10^4$ ) |  |   |   |        |        |        |        |    |
| 0 週目ベースライン運動前                                       | 23.1 ± 14.6 (10)<br>21.8 (2–41.2)                  | 27.5 ± 20.6 (11)<br>28.4 (4.3–64)                   | 22.9 ± 12.6 (12)<br>23.3 (6.8–52.4)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 14.6 ± 11.1 (10)<br>12.5 (3.9–34)                  | 21.0 ± 21.8 (11)<br>12.8 (0.4–62)                   | 17.5 ± 14.6 (12)<br>13.2 (2–46)                     | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 16.2 ± 10.5 (10)<br>17.3 (3.4–31.1)                | 12.2 ± 6.5 (11)<br>9.7 (4.8–22.9)                   | 13.9 ± 11.9 (11)<br>10.9 (1.8–33.9)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                  | -8.5 ± 15.4 (10)<br>-1.3 (-34.8–6)<br>p = 0.276*   | -6.5 ± 12.7 (11)<br>-2 (-29.8–14.3)<br>p = 0.153*   | -5.5 ± 16.6 (12)<br>-4.8 (-39–21.5)<br>p = 0.057*   | 0.924* | 0.918* | 0.985* | 0.968* | 20 |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                  | -6.9 ± 14.2 (10)<br>-8 (-35.2–11.7)<br>p = 0.316*  | -15.3 ± 19.8 (11)<br>-5.5 (-56.1–4.3)<br>p = 0.040* | -8.8 ± 11.1 (11)<br>-4.9 (-25–4.2)<br>p = 0.019*    | 0.583* | 0.802* | 0.556* | 0.908* |    |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                    | 1.6 ± 15.0 (10)<br>2.5 (-28–24.7)<br>p = 0.816*    | -8.8 ± 23.6 (11)<br>-0.7 (-54.1–17.9)<br>p = 0.898* | -0.9 ± 15.9 (11)<br>-0.1 (-26.2–25.2)<br>p = 0.865* | 0.765* | 0.915* | 0.745* | 0.938* |    |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりの総 4EBP1 の AUC( $\times 10^4$ )   |  |   |   |        |        |        |        |    |
| 0 週目ベースライン運動前                                       | 10.1 ± 5.2 (10)<br>8.3 (4.8–19.9)                  | 20.0 ± 10.6 (11)<br>18.2 (3.5–38.8)                 | 20.8 ± 11.4 (12)<br>18.7 (3.9–47.1)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 21.1 ± 32.3 (10)<br>10.3 (1.8–110.6)               | 16.4 ± 13.5 (11)<br>12.4 (5.7–42.9)                 | 13.8 ± 7.0 (12)<br>14.7 (0.8–28.2)                  | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 14.6 ± 11.0 (10)<br>11.7 (1.1–34.3)                | 17.8 ± 7.3 (11)<br>17.9 (3.8–27.9)                  | 16.1 ± 13.6 (11)<br>12.8 (3.3–51.4)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                  | 11.0 ± 33.1 (10)<br>1.9 (-4.8–104.7)<br>p = 0.619* | -3.6 ± 10.9 (11)<br>-4.3 (-19.7–17.6)<br>p = 0.170* | -7.0 ± 14.3 (12)<br>-2.6 (-38.8–10.2)<br>p = 0.151* | 0.827* | 0.967* | 0.821* | 0.916* | 30 |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                  | 4.5 ± 8.9 (10)<br>2.6 (-7.4–21.3)<br>p = 0.819*    | -2.2 ± 12.6 (11)<br>-3 (-23.6–17.3)<br>p = 0.817*   | -5.0 ± 11.4 (11)<br>-3.2 (-27.1–15.7)<br>p = 0.114* | 0.713* | 0.873* | 0.972* | 0.698* |    |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                    | -6.5 ± 31.4 (10)<br>3.6 (-92.7–19.6)<br>p = 0.725* | 1.4 ± 16.5 (11)<br>5 (-30–20.5)<br>p = 0.497*       | 3.6 ± 15.5 (11)<br>0.5 (-10.9–43.1)<br>p = 0.607*   | 0.461* | 0.428* | 0.773* | 0.828* | 40 |

【 0 1 2 5 】

【表 9 - 3】

| タンパク質 1 マイクログラムあたりのホスホ-p65 の AUC( $\times 10^3$ ) |   |   |  |        |        |        |        |    |
|---|---|---|--|--------|--------|--------|--------|----|
| 0 週目ベースライン運動前                                     | 9.0 $\pm$ 10.1 (10)<br>5.4 (2.1-30.9)                 | 19.4 $\pm$ 15.2 (11)<br>16.1 (4.3-54.4)               | 10.9 $\pm$ 10.2 (12)<br>10.3 (2-40.3)                | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 10.0 $\pm$ 8.9 (10)<br>5.3 (1-23.8)                   | 12.1 $\pm$ 8.2 (11)<br>9.3 (4.6-26.5)                 | 11.1 $\pm$ 10.2 (12)<br>7.9 (1.6-32.2)               | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 7.4 $\pm$ 7.0 (10)<br>8.1 (0.4-20.6)                  | 8.6 $\pm$ 4.3 (11)<br>9.5 (1.2-18.6)                  | 7.4 $\pm$ 4.1 (11)<br>6.6 (1.2-15.4)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                | 1.0 $\pm$ 6.8 (10)<br>-0.5 (-10.6-15)<br>p=0.837*     | -7.4 $\pm$ 12.0 (11)<br>-4 (-37-9.8)<br>p=0.021*      | 0.2 $\pm$ 6.6 (12)<br>-0.6 (-8.1-16.8)<br>p=0.705*   | 0.488* | 0.508* | 0.973* | 0.574* |    |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                | -1.7 $\pm$ 10.5 (10)<br>-1.6 (-22.8-18.5)<br>p=0.272* | -10.8 $\pm$ 15.2 (11)<br>-6.6 (-48.9-5.3)<br>p=0.017* | -3.3 $\pm$ 10.9 (11)<br>0.5 (-33.7-6.2)<br>p=0.444*  | 0.522* | 0.737* | 0.497* | 0.946* | 10 |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                  | -2.6 $\pm$ 9.5 (10)<br>-4.8 (-12.3-19.3)<br>p=0.303*  | -3.5 $\pm$ 9.0 (11)<br>1.5 (-19.8-5.4)<br>p=0.275*    | -3.2 $\pm$ 11.3 (11)<br>-0.1 (-25.6-8.1)<br>p=0.701* | 0.302* | 0.330* | 0.407* | 0.982* |    |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりの総 p65 の AUC( $\times 10^3$ )   |   |   |  |        |        |        |        |    |
| 0 週目ベースライン運動前                                     | 13.8 $\pm$ 11.8 (10)<br>9.2 (1.7-31)                  | 6.8 $\pm$ 5.6 (11)<br>3.5 (1.4-18.2)                  | 11.4 $\pm$ 8.2 (12)<br>10.3 (1-26.1)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 14.2 $\pm$ 9.2 (10)<br>13.2 (2.6-26.5)                | 6.0 $\pm$ 4.6 (11)<br>5 (1.5-16.7)                    | 9.0 $\pm$ 5.4 (12)<br>7.7 (1.5-21.1)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 11.1 $\pm$ 8.1 (10)<br>8.3 (3.1-27.5)                 | 8.6 $\pm$ 7.1 (11)<br>6 (1.3-21.1)                    | 8.8 $\pm$ 6.8 (11)<br>5.8 (2.9-26.6)                 | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                | 0.4 $\pm$ 9.1 (10)<br>1.5 (-14.7-17.6)<br>p=0.245*    | -0.8 $\pm$ 5.9 (11)<br>0.1 (-11.4-9.1)<br>p=0.775*    | -2.4 $\pm$ 8.4 (12)<br>-0.5 (-19.7-6)<br>p=0.787*    | 0.103* | 0.087* | 0.372* | 0.617* | 20 |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                | -2.7 $\pm$ 13.5 (10)<br>-1.9 (-25.2-19.3)<br>p=0.952* | 1.8 $\pm$ 7.1 (11)<br>2.7 (-6-19.7)<br>p=0.565*       | -3.5 $\pm$ 9.1 (11)<br>-2.2 (-20.9-10.4)<br>p=0.367* | 0.671* | 0.667* | 0.796* | 0.969* |    |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                  | -3.1 $\pm$ 9.4 (10)<br>-3.3 (-18.7-9.5)<br>p=0.323    | 2.6 $\pm$ 9.4 (11)<br>1 (-9.6-19.6)<br>p=0.379        | -0.9 $\pm$ 10.5 (11)<br>-2.6 (-15.3-23.3)<br>p=0.787 | 0.509* | 0.478* | 0.773* | 0.821* |    |
| タンパク質 1 マイクログラムあたりの総 p50 の AUC( $\times 10^3$ )   |   |   |  |        |        |        |        |    |
| 0 週目ベースライン運動前                                     | 15.7 $\pm$ 6.0 (10)<br>16.8 (7.7-21.9)                | 13.9 $\pm$ 9.2 (11)<br>9.5 (5.7-33.6)                 | 11.6 $\pm$ 6.3 (12)<br>8.5 (3.3-21.6)                | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動前   | 18.2 $\pm$ 6.5 (10)<br>19.1 (7.8-27.7)                | 13.8 $\pm$ 8.0 (11)<br>14.3 (6-34.7)                  | 12.8 $\pm$ 5.3 (12)<br>11.7 (4.4-21.6)               | -      | -      | -      | -      | -  |
| 8 週目運動後   | 21.6 $\pm$ 14.1 (10)<br>21.6 (3.2-48.4)               | 10.6 $\pm$ 6.7 (11)<br>9.1 (3.2-21.6)                 | 17.4 $\pm$ 12.6 (11)<br>15.5 (4.5-41.1)              | -      | -      | -      | -      | -  |
| 0 週目から 8 週目運動前への変化                                | 2.5 $\pm$ 6.0 (10)<br>1.8 (-9-12)<br>p=0.237*         | -0.0 $\pm$ 4.4 (11)<br>0.5 (-7.1-9.6)<br>p=0.599*     | 1.2 $\pm$ 5.1 (12)<br>0.4 (-7.6-9.6)<br>p=0.352*     | 0.380* | 0.397* | 0.487* | 0.986* | 30 |
| 0 週目から 8 週目運動後への変化                                | 5.8 $\pm$ 15.2 (10)<br>1.7 (-12.9-37.7)<br>p=0.683*   | -3.2 $\pm$ 10.3 (11)<br>-0.3 (-27.7-6.7)<br>p=0.294*  | 5.4 $\pm$ 11.7 (11)<br>1.2 (-10-33)<br>p=0.248*      | 0.209* | 0.243* | 0.967* | 0.331* |    |
| 8 週目運動前から運動後への変化                                  | 3.3 $\pm$ 15.6 (10)<br>2.1 (-14.5-37)<br>p=0.912*     | -3.2 $\pm$ 11.2 (11)<br>0.9 (-28.8-7.1)<br>p=0.240*   | 4.2 $\pm$ 13.4 (11)<br>4.6 (-11.5-33.3)<br>p=0.727*  | 0.174* | 0.165* | 0.778* | 0.419* | 40 |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、AUC:曲線下面積

$\Delta$ ANCOVA を使用して群間比較を行った。 $\delta$ チューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。\*正規性を得るのに対数変換が必要となった。確率値  $P \leq 0.05$  が、統計的に有意である。

## 【 0 1 2 6 】

[00118] 0 日目および 5 7  $\pm$  3 日目より前に、各参加者について人体計測を行い、バイタルサインを調べた。表 10 において認められるとおり、無作為化後のすべての時点について、収縮期および拡張期血圧、ならびに心拍数、体重、および BMI に、有意な群間差は存在しなかった。群内では、サンプル 1 群についての拡張期血圧、ならびにサンプル 2

群の平均心拍数において、ベースラインに比べて有意な変化が存在した。すべての血圧および心拍数値は、許容される臨床的範囲内であった。

【 0 1 2 7 】

【 表 1 0 】

表 10: ベースラインおよび 8 週目における試験に登録されたすべての参加者(N=42)についてのバイタルサイン

|                          | プラセボ<br>平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値               | サンプル 1<br>平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値              | サンプル 2<br>平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値           | P 値 <sup>Δ</sup>   |
|--------------------------|--|---|--|--------------------|
| 平均収縮期血圧(mmHg)            |  |   |  |                    |
| ベースライン<br>(0 週目)         | 112.2±9.5 (14)<br>112.7 (97.3–131.3)                     | 119.1±10.3 (14)<br>117.5 (104.7–141.7)                    | 115.7±12.9 (14)<br>115.7 (96–138.3)                    | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)           | 112.0±11.1 (13)<br>112.7 (94–134.3)                      | 121.2±11.1 (14)<br>121.3 (101.3–140)                      | 118.3±12.9 (14)<br>118.7 (94–142)                      | -                  |
| ベースラインから 8 週<br>目への変化    | 0.4±11.0 (13)<br>0.3 (-18.7–20)<br>p=0.902               | 2.1±8.5 (14)<br>2.7 (-14–21)<br>p=0.373                   | 2.6±12.3 (14)<br>1.7 (-18–20)<br>p=0.435               | 0.447              |
| 平均拡張期血圧(mmHg)            |  |   |  |                    |
| ベースライン<br>(0 週目)         | 69.2±6.9 (14)<br>70.2 (54.7–78.7)                        | 70.0±7.0 (14)<br>70.8 (60.7–84.7)                         | 71.9±9.1 (14)<br>73.3 (52.3–85.7)                      | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)           | 69.3±6.1 (13)<br>69.3 (60–80)                            | 74.1±6.3 (14)<br>73.5 (62.7–88)                           | 74.9±11.9 (14)<br>75.5 (55.3–96.7)                     | -                  |
| ベースラインから 8 週<br>目への変化    | 0.1±7.4 (13)<br>-0.3 (-10.7–19.3)<br>p=0.952             | 4.1±6.0 (14)<br>5.8 (-11.3–11.3)<br>p=0.024               | 3.0±7.6 (14)<br>3.5 (-9.7–16.7)<br>p=0.162             | 0.223              |
| 平均心拍数(BPM)               |  |   |  |                    |
| ベースライン<br>(0 週目)         | 73.6±12.6 (14)<br>69.8 (52–103.3)                        | 71.6±7.3 (14)<br>72 (56.3–83.3)                           | 71.7±6.9 (14)<br>72.5 (54.7–81.3)                      | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)           | 68.1±7.2 (13)<br>69.3 (53.3–81.3)                        | 69.9±7.1 (14)<br>69.2 (56–85)                             | 66.6±5.2 (14)<br>66.7 (58.7–74.7)                      | -                  |
| ベースラインから 8 週<br>目への変化    | -3.2±10.6 (13)<br>-3.3 (-20.7–13.3)<br>p=0.297           | -1.7±8.4 (14)<br>-1.3 (-16–13.3)<br>p=0.464               | -5.1±7.6 (14)<br>-4.7 (-22.7–8)<br>p=0.024             | 0.391              |
| 体重(kg)                   |  |   |  |                    |
| ベースライン<br>(0 週目)         | 72.1±8.3 (14)<br>71.2 (60.5–86.2)                        | 74.8±13.4 (14)<br>75.3 (55.8–98.2)                        | 76.5±14.2 (14)<br>72.8 (56–102)                        | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)           | 73.1±8.0 (13)<br>73 (61.5–88)                            | 75.3±13.4 (14)<br>75 (57–97.9)                            | 77.0±14.1 (14)<br>74.5 (56.5–102.3)                    | -                  |
| ベースラインから 8 週<br>目への変化    | 0.23±0.82 (13)<br>0.2 (-1.5–1.8)<br>p=0.294 <sup>‡</sup> | 0.46±1.89 (14)<br>0.65 (-3.2–4.6)<br>p=0.330 <sup>‡</sup> | 0.48±1.23 (14)<br>0.5 (-2.2–3)<br>p=0.116 <sup>‡</sup> | 0.678 <sup>‡</sup> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |  |   |  |                    |
| ベースライン<br>(0 週目)         | 26.00±1.83 (14)<br>25.16 (23.49–30.18)                   | 26.54±3.03 (14)<br>26.78 (21.8–31.56)                     | 27.60±3.05 (14)<br>27.31 (22.58–32.48)                 | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)           | 26.22±2.00 (13)<br>25.6 (23.67–30.81)                    | 26.70±2.96 (14)<br>26.89 (22.27–31.46)                    | 27.77±2.89 (14)<br>27.69 (22.66–32.58)                 | -                  |
| ベースラインから 8 週<br>目への変化    | 0.10±0.28 (13)<br>0.07 (-0.45–0.63)<br>p=0.239           | 0.16±0.66 (14)<br>0.24 (-1.17–1.51)<br>p=0.372            | 0.17±0.47 (14)<br>0.18 (-0.88–1.13)<br>p=0.195         | 0.820              |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、mmHg:水銀ミリメートル、BPM:毎分脈拍

ΔANCOVA を使用して群間比較を行った。□クラスカル・ワリスの検定を使用して群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。‡ 符号順位検定を使用して群内比較を行った。確率値 P≤0.05 が、統計的に有意である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 2 8 】

[00119] 0日目および57 ± 3日目の前に各参加者について血液サンプルを採取して、血液学および臨床化学パラメーターを測定した。表11から、参加者についての血液学および臨床化学パラメーターには、クレアチニン ( $P = 0.027$ )、推定糸球体濾過率 ( $\text{glomerular filtration rate}$ ) ( $P = 0.029$ )、およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ ( $P = 0.034$ ) 濃度を例外として、有意な群間変化がなかったことが明らかである。しかし、こうしたマーカーは、確立されているその臨床的基準範囲内にとどまった。

## 【 0 1 2 9 】

[00120] スクリーニングから試験終盤 (8週目) への有意な群内変化を示した安全性パラメーターは、5つであった。サンプル1における対象について、白血球数 ( $P = 0.021$ )、リンパ球数 ( $P = 0.022$ )、およびアスパラギン酸トランスアミナーゼレベル ( $P = 0.033$ ) が増大し、この群についての塩化物レベルが有意に低下した ( $P = 0.013$ )。クレアチニン濃度 ( $P = 0.05$ ) は、サンプル2群について有意に増大した。サンプル2群内の対象については、推定糸球体濾過率 ( $P = 0.069$ ) が有意に変化しなかった。全般に、この集団については、すべての血液学および臨床パラメーターが、許容される臨床的範囲内であった。

## 【 0 1 3 0 】



【表 11 - 1】

表 11: スクリーニング時および 8 週目における登録されたすべての参加者(N=42)についての血液学および臨床化学パラメーター

|                            | プラセボ   | サンプル 1  | サンプル 2  | P 値 <sup>Δ</sup>   |
|----------------------------|--|---|---|--------------------|
|                            | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                                     | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                                      | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                                  |                    |
|                            | ヘモグロビン濃度(g/L)  |   |   |                    |
| スクリーニング                    | 138.4 ± 7.9 (14)<br>137.5 (128 – 156)                                  | 144.0 ± 10.0 (14)<br>143.5 (131 – 159)                                  | 140.3 ± 12.6 (14)<br>136 (124 – 167)                                | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 138.6 ± 6.5 (14)<br>138 (128 – 151)                                    | 141.6 ± 9.3 (13)<br>140 (124 – 154)                                     | 137.9 ± 12.2 (14)<br>138 (116 – 159)                                | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 0.3 ± 7.6 (14)<br>1.5 (-15 – 11)<br>p = 0.834 <sup>‡</sup>             | -1.2 ± 6.5 (13)<br>1 (-14 – 12)<br>p = 0.505 <sup>‡</sup>               | -2.4 ± 7.1 (14)<br>0 (-18 – 7)<br>p = 0.307 <sup>‡</sup>            | 0.559 <sup>‡</sup> |
| ヘマトクリット(L/L)               |  |   |   |                    |
| スクリーニング                    | 0.4021 ± 0.0236 (14)<br>0.4 (0.37 – 0.45)                              | 0.4229 ± 0.0246 (14)<br>0.43 (0.39 – 0.46)                              | 0.4093 ± 0.0300 (14)<br>0.4 (0.37 – 0.47)                           | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 0.4064 ± 0.0178 (14)<br>0.41 (0.38 – 0.44)                             | 0.4162 ± 0.0260 (13)<br>0.41 (0.37 – 0.46)                              | 0.4036 ± 0.0310 (14)<br>0.405 (0.34 – 0.45)                         | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 0.0043 ± 0.0217 (14)<br>0.005 (-0.04 – 0.04)<br>p = 0.420 <sup>‡</sup> | -0.0046 ± 0.0176 (13)<br>-0.01 (-0.04 – 0.03)<br>p = 0.337 <sup>‡</sup> | -0.0057 ± 0.0187 (14)<br>0 (-0.05 – 0.02)<br>p = 0.262 <sup>‡</sup> | 0.374 <sup>‡</sup> |
| 白血球数(×E9/L)                |  |   |   |                    |
| スクリーニング                    | 5.91 ± 1.16 (14)<br>5.65 (4.6 – 7.9)                                   | 5.88 ± 1.88 (14)<br>5.3 (3.8 – 9.3)                                     | 6.25 ± 1.86 (14)<br>6 (3.8 – 10.8)                                  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 5.64 ± 1.32 (14)<br>5.6 (3.7 – 8.7)                                    | 6.59 ± 1.75 (13)<br>6.4 (4.3 – 10.5)                                    | 6.17 ± 1.91 (14)<br>6.15 (3.9 – 11)                                 | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.28 ± 1.10 (14)<br>-0.3 (-2.2 – 1.3)<br>p = 0.441 <sup>‡</sup>       | 0.68 ± 0.83 (13)<br>0.5 (-0.4 – 2.3)<br>p = 0.021 <sup>‡</sup>          | -0.08 ± 0.87 (14)<br>0 (-1.4 – 1.2)<br>p = 0.753 <sup>‡</sup>       | 0.054 <sup>‡</sup> |
| 赤血球数(×E12/L)               |  |   |   |                    |
| スクリーニング                    | 4.48 ± 0.26 (14)<br>4.47 (3.94 – 5.04)                                 | 4.72 ± 0.40 (14)<br>4.7 (4.01 – 5.34)                                   | 4.55 ± 0.35 (14)<br>4.49 (4.08 – 5.12)                              | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 4.58 ± 0.22 (14)<br>4.56 (4.23 – 4.95)                                 | 4.66 ± 0.44 (13)<br>4.61 (3.96 – 5.4)                                   | 4.44 ± 0.34 (14)<br>4.42 (3.87 – 5.01)                              | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 0.09 ± 0.35 (14)<br>0.03 (-0.41 – 0.93)<br>p = 0.329 <sup>*</sup>      | -0.07 ± 0.21 (13)<br>-0.05 (-0.48 – 0.31)<br>p = 0.244 <sup>*</sup>     | -0.11 ± 0.30 (14)<br>-0.07 (-0.97 – 0.21)<br>p = 0.212 <sup>*</sup> | 0.222 <sup>*</sup> |
| 平均赤血球容積(fL)                |  |   |   |                    |
| スクリーニング                    | 89.9 ± 3.0 (14)<br>89 (85.1 – 96.3)                                    | 89.7 ± 4.6 (14)<br>88.2 (83.3 – 100.2)                                  | 89.9 ± 3.5 (14)<br>90.8 (81.2 – 93.6)                               | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 88.6 ± 3.7 (14)<br>89 (80.5 – 96.3)                                    | 89.2 ± 3.0 (13)<br>89 (84.6 – 93.8)                                     | 90.8 ± 3.0 (14)<br>91.2 (84.4 – 95.3)                               | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -1.28 ± 3.55 (14)<br>-0.15 (-12.6 – 1.4)<br>p = 0.221 <sup>‡</sup>     | 0.40 ± 1.16 (13)<br>0.8 (-3 – 1.5)<br>p = 0.077 <sup>‡</sup>            | 0.86 ± 2.21 (14)<br>0.4 (-1.9 – 7.2)<br>p = 0.116 <sup>‡</sup>      | 0.091 <sup>‡</sup> |



【表 1 1 - 2】

| 平均赤血球ヘモグロビン(pg)            |   |  |  |                    |
|----------------------------|---|--|--|--------------------|
| スクリーニング                    | 30.89 ± 1.08 (14)<br>30.9 (28.9 – 33)                             | 30.61 ± 1.75 (14)<br>30.15 (28.3 – 35.2)                       | 30.86 ± 1.40 (14)<br>31.15 (27.7 – 33.3)                         | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 30.32 ± 1.40 (14)<br>30.35 (27.3 – 33.2)                          | 30.45 ± 1.10 (13)<br>30.4 (28.5 – 32.1)                        | 31.04 ± 1.25 (14)<br>31.35 (28.7 – 33.6)                         | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.56 ± 1.42 (14)<br>-0.15 (-5.2 – 0.4)<br>p = 0.162*             | 0.19 ± 0.36 (13)<br>0.2 (-0.6 – 0.8)<br>p = 0.070*             | 0.19 ± 0.74 (14)<br>0.1 (-0.5 – 2.3)<br>p = 0.371*               | 0.093*             |
| 平均赤血球ヘモグロビン濃度(g/L)         |   |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 343.6 ± 5.6 (14)<br>342.5 (336 – 356)                             | 341.1 ± 5.6 (14)<br>340 (331 – 351)                            | 342.9 ± 6.7 (14)<br>342.5 (333 – 356)                            | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 342.2 ± 5.5 (14)<br>341 (333 – 353)                               | 341.2 ± 5.4 (13)<br>341 (331 – 349)                            | 342.1 ± 6.0 (14)<br>340 (335 – 353)                              | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -1.4 ± 6.2 (14)<br>-3 (-11 – 11)<br>p = 0.362 <sup>‡</sup>        | 0.9 ± 3.9 (13)<br>1 (-7 – 9)<br>p = 0.331 <sup>‡</sup>         | -0.9 ± 5.1 (14)<br>-1.5 (-9 – 6)<br>p = 0.599 <sup>‡</sup>       | 0.449 <sup>‡</sup> |
| 赤血球分布幅(%)                  |   |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 13.61 ± 0.40 (14)<br>13.45 (13.1 – 14.4)                          | 13.91 ± 0.47 (14)<br>13.9 (12.8 – 14.5)                        | 13.58 ± 0.51 (14)<br>13.55 (12.8 – 14.4)                         | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 13.56 ± 0.34 (14)<br>13.6 (13 – 14.3)                             | 13.83 ± 0.48 (13)<br>13.7 (13.1 – 14.7)                        | 13.61 ± 0.56 (14)<br>13.75 (12.3 – 14.4)                         | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.06 ± 0.30 (14)<br>-0.05 (-0.9 – 0.4)<br>p = 0.778*             | -0.10 ± 0.43 (13)<br>0 (-1.2 – 0.6)<br>p = 0.123*              | 0.03 ± 0.41 (14)<br>0.15 (-0.9 – 0.6)<br>p = 0.685*              | 0.838              |
| 血小板数(×E9/L)                |   |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 239 ± 34 (14)<br>246 (186 – 305)                                  | 265 ± 63 (14)<br>254 (190 – 424)                               | 271 ± 65 (14)<br>268 (145 – 371)                                 | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 235 ± 29 (14)<br>238 (190 – 273)                                  | 275 ± 68 (13)<br>266 (171 – 430)                               | 258 ± 63 (14)<br>262 (140 – 362)                                 | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -4.6 ± 20.9 (14)<br>3 (-36 – 42)<br>p = 0.615 <sup>‡</sup>        | 5.4 ± 15.4 (13)<br>5 (-19 – 33)<br>p = 0.289 <sup>‡</sup>      | -13.0 ± 28.3 (14)<br>-5 (-67 – 41)<br>p = 0.090 <sup>‡</sup>     | 0.118 <sup>‡</sup> |
| 好中球数(×E9/L)                |   |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 3.41 ± 0.64 (14)<br>3.3 (2.4 – 4.5)                               | 3.17 ± 1.36 (14)<br>2.95 (1.6 – 6.4)                           | 3.59 ± 1.21 (14)<br>3.25 (2 – 6.4)                               | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 3.15 ± 0.77 (14)<br>3.15 (1.6 – 4.8)                              | 3.63 ± 1.32 (13)<br>3.7 (1.5 – 6)                              | 3.34 ± 1.35 (14)<br>3.15 (1.6 – 6.8)                             | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.26 ± 0.72 (14)<br>-0.55 (-1.1 – 1.1)<br>p = 0.184 <sup>‡</sup> | 0.44 ± 0.89 (13)<br>0.2 (-0.8 – 1.9)<br>p = 0.146 <sup>‡</sup> | -0.25 ± 0.89 (14)<br>-0.2 (-2.4 – 1)<br>p = 0.421 <sup>‡</sup>   | 0.104 <sup>‡</sup> |
| リンパ球数(×E9/L)               |   |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 1.84 ± 0.58 (14)<br>1.95 (0.8 – 2.9)                              | 1.91 ± 0.59 (14)<br>1.7 (1.3 – 3)                              | 1.96 ± 0.76 (14)<br>2 (0.6 – 3.5)                                | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 1.84 ± 0.56 (14)<br>1.75 (0.9 – 3)                                | 2.13 ± 0.65 (13)<br>2 (1.2 – 3.3)                              | 2.03 ± 0.97 (14)<br>1.8 (0.6 – 4.1)                              | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.00 ± 0.53 (14)<br>0.05 (-1.1 – 0.9)<br>p = 0.944 <sup>‡</sup>  | 0.18 ± 0.23 (13)<br>0.2 (-0.3 – 0.5)<br>p = 0.022 <sup>‡</sup> | 0.07 ± 0.95 (14)<br>-0.05 (-0.8 – 3.1)<br>p = 0.555 <sup>‡</sup> | 0.208 <sup>‡</sup> |

【表 1 1 - 3】

| 単球数(×E9/L)                         |  |   |  |                    |
|------------------------------------|--|---|--|--------------------|
| スクリーニング                            | 0.457 ± 0.165 (14)<br>0.4 (0.3–0.9)                                      | 0.564 ± 0.165 (14)<br>0.55 (0.3–0.9)                                    | 0.514 ± 0.141 (14)<br>0.5 (0.3–0.7)                                      | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 0.450 ± 0.170 (14)<br>0.4 (0.3–0.8)                                      | 0.600 ± 0.153 (13)<br>0.6 (0.4–1)                                       | 0.564 ± 0.128 (14)<br>0.55 (0.3–0.7)                                     | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | -0.007 ± 0.138 (14)<br>0 (-0.3–0.2)<br>p = 0.928 <sup>‡</sup>            | 0.031 ± 0.111 (13)<br>0 (-0.1–0.3)<br>p = 0.518 <sup>‡</sup>            | 0.050 ± 0.151 (14)<br>0 (-0.2–0.4)<br>p = 0.276 <sup>‡</sup>             | 0.732 <sup>‡</sup> |
| 好酸球数(×E9/L)                        |  |   |  |                    |
| スクリーニング                            | 0.164 ± 0.101 (14)<br>0.15 (0–0.4)                                       | 0.186 ± 0.196 (14)<br>0.1 (0.1–0.8)                                     | 0.171 ± 0.114 (14)<br>0.1 (0.1–0.5)                                      | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 0.164 ± 0.108 (14)<br>0.1 (0–0.4)  | 0.169 ± 0.063 (13)<br>0.2 (0.1–0.3)                                     | 0.186 ± 0.146 (14)<br>0.15 (0–0.6)                                       | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | -0.000 ± 0.068 (14)<br>0 (-0.1–0.1)<br>p = 0.824 <sup>‡</sup>            | -0.000 ± 0.191 (13)<br>0 (-0.6–0.2)<br>p = 0.388 <sup>‡</sup>           | 0.014 ± 0.077 (14)<br>0 (-0.1–0.1)<br>p = 0.774 <sup>‡</sup>             | 0.405 <sup>‡</sup> |
| 好塩基球数(×E9/L)                       |  |   |  |                    |
| スクリーニング                            | 0.007 ± 0.027 (14)<br>0 (0–0.1)  | 0.036 ± 0.050 (14)<br>0 (0–0.1)   | 0.036 ± 0.050 (14)<br>0 (0–0.1)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 0.007 ± 0.027 (14)<br>0 (0–0.1)  | 0.038 ± 0.051 (13)<br>0 (0–0.1)   | 0.036 ± 0.063 (14)<br>0 (0–0.2)  | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | 0.000 ± 0.000 (14)<br>0 (0–0)<br>p = 1.000 <sup>‡</sup>                  | 0.008 ± 0.028 (13)<br>0 (0–0.1)<br>p = 1.000 <sup>‡</sup>               | 0.000 ± 0.078 (14)<br>0 (-0.1–0.2)<br>p = 1.000 <sup>‡</sup>             | 0.626 <sup>‡</sup> |
| 空腹時グルコース濃度(mmol/L)                 |  |   |  |                    |
| スクリーニング                            | 5.50 ± 0.33 (14)<br>5.45 (5–6.1)   | 5.20 ± 0.44 (14)<br>5.15 (4.6–6)  | 5.33 ± 0.53 (14)<br>5.2 (4.6–6.2)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 5.37 ± 0.56 (14)<br>5.3 (4.6–6.9)  | 5.28 ± 0.70 (14)<br>5.1 (4.3–7.1)                                       | 5.06 ± 0.76 (14)<br>5.05 (2.7–5.8)                                       | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | -0.13 ± 0.47 (14)<br>-0.1 (-1.2–0.8)<br>p = 0.344 <sup>‡</sup>           | 0.08 ± 0.68 (14)<br>0 (-0.8–1.9)<br>p = 0.969 <sup>‡</sup>              | -0.27 ± 0.79 (14)<br>-0.15 (-2.5–0.6)<br>p = 0.209 <sup>‡</sup>          | 0.762 <sup>‡</sup> |
| クレアチニン濃度(μmol/L)                   |  |   |  |                    |
| スクリーニング                            | 71.7 ± 13.8 (14)<br>74 (49–90)   | 72.3 ± 11.1 (14)<br>73 (53–88)  | 63.8 ± 7.8 (14)<br>64.5 (49–77)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 73.1 ± 13.1 (14)<br>72.5 (53–92)   | 71.6 ± 11.4 (14)<br>69 (53–95)  | 70.7 ± 17.8 (14)<br>70.5 (33–105)  | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | 1.4 ± 7.7 (14) <sup>a,b</sup><br>1.5 (-21–12)<br>p = 0.161 <sup>‡</sup>  | -0.7 ± 7.4 (14) <sup>a</sup><br>-0.5 (-17–15)<br>p = 0.623 <sup>‡</sup> | 6.9 ± 15.5 (14) <sup>b</sup><br>5 (-34–34)<br>p = 0.050 <sup>‡</sup>     | 0.027 <sup>‡</sup> |
| 推定糸球体濾過率(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) |  |   |  |                    |
| スクリーニング                            | 84.1 ± 17.9 (14)<br>81 (59–113)  | 81.0 ± 10.4 (14)<br>80.5 (64–103)                                       | 91.5 ± 15.8 (14)<br>87.5 (69–119)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)                     | 81.4 ± 15.4 (14)<br>84.5 (54–102)  | 83.6 ± 11.1 (14)<br>78.5 (67–105)                                       | 83.8 ± 15.7 (14)<br>81 (62–121)  | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化         | -2.8 ± 15.0 (14) <sup>a,b</sup><br>-3 (-30–34)<br>p = 0.345 <sup>‡</sup> | 2.6 ± 11.0 (14) <sup>b</sup><br>4 (-26–24)<br>p = 0.147 <sup>‡</sup>    | -7.7 ± 18.9 (14) <sup>a</sup><br>-9.5 (-38–43)<br>p = 0.069 <sup>‡</sup> | 0.029 <sup>‡</sup> |

【表 1 1 - 4】

| ナトリウム濃度(mmol/L)            |  |  |  |                    |
|----------------------------|--|--|--|--------------------|
| スクリーニング                    | 144.36 ± 2.37 (14)<br>144 (141 - 148)                                  | 144.57 ± 2.50 (14)<br>145 (141 - 150)                                  | 142.79 ± 2.49 (14)<br>143.5 (138 - 146)                                | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 145.36 ± 2.17 (14)<br>145 (142 - 150)                                  | 144.64 ± 3.18 (14)<br>145 (140 - 152)                                  | 142.86 ± 2.28 (14)<br>143 (140 - 148)                                  | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 1.00 ± 2.60 (14)<br>1.5 (-2 - 5)<br>p = 0.163 <sup>‡</sup>             | 0.07 ± 3.00 (14)<br>-1 (-3 - 7)<br>p = 0.944 <sup>‡</sup>              | 0.07 ± 3.38 (14)<br>0 (-5 - 9)<br>p = 0.918 <sup>‡</sup>               | 0.549 <sup>‡</sup> |
| カリウム濃度(mmol/L)             |  |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 5.10 ± 0.47 (14)<br>5.15 (4 - 5.7)                                     | 5.11 ± 0.29 (14)<br>5.1 (4.8 - 5.6)                                    | 4.85 ± 0.46 (14)<br>4.9 (3.8 - 5.7)                                    | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 5.04 ± 0.59 (14)<br>5 (4 - 6.4)  | 5.04 ± 0.38 (14)<br>5 (4.5 - 5.6)                                      | 4.75 ± 0.57 (13)<br>4.8 (3.6 - 5.9)                                    | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.06 ± 0.67 (14)<br>-0.05 (-1.3 - 1)<br>p = 0.861 <sup>‡</sup>        | -0.08 ± 0.46 (14)<br>-0.1 (-1 - 0.6)<br>p = 0.637 <sup>‡</sup>         | -0.08 ± 0.49 (13)<br>-0.1 (-1.1 - 0.6)<br>p = 0.806 <sup>‡</sup>       | 0.599              |
| 塩化物濃度(mmol/L)              |  |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 107.64 ± 1.86 (14)<br>107 (105 - 112)                                  | 108.29 ± 1.77 (14)<br>109 (105 - 111)                                  | 105.50 ± 1.91 (14)<br>105.5 (103 - 108)                                | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 106.86 ± 2.35 (14)<br>106 (103 - 110)                                  | 106.50 ± 2.59 (14)<br>106 (101 - 110)                                  | 105.00 ± 2.04 (14)<br>106 (102 - 108)                                  | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.79 ± 1.85 (14)<br>-1 (-3 - 3)<br>p = 0.152 <sup>‡</sup>             | -1.79 ± 2.04 (14)<br>-2 (-5 - 2)<br>p = 0.013 <sup>‡</sup>             | -0.50 ± 2.24 (14)<br>-1 (-5 - 4)<br>p = 0.393 <sup>‡</sup>             | 0.241 <sup>‡</sup> |
| 総ビリルビン(μmol/L)             |  |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 9.4 ± 2.7 (14)<br>9 (6 - 15)   | 10.2 ± 3.0 (14)<br>9.5 (7 - 19)  | 10.9 ± 3.5 (14)<br>11 (6 - 18)   | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 10.4 ± 4.3 (14)<br>9 (5 - 23)  | 8.8 ± 2.4 (14)<br>8 (7 - 15)   | 11.4 ± 3.3 (14)<br>11.5 (7 - 18)                                       | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 1.0 ± 4.1 (14)<br>0.5 (-3 - 14)<br>p = 0.671 <sup>‡</sup>              | -1.4 ± 3.8 (14)<br>-0.5 (-12 - 4)<br>p = 0.219 <sup>‡</sup>            | 0.5 ± 3.2 (14)<br>1 (-3 - 7)<br>p = 0.776 <sup>‡</sup>                 | 0.315 <sup>‡</sup> |
| アスパラギン酸トランスアミナーゼ(U/L)      |  |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 24.3 ± 4.5 (14)<br>24 (16 - 34)  | 23.0 ± 3.6 (14)<br>22 (18 - 29)  | 26.1 ± 5.5 (14)<br>27 (17 - 33)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 24.3 ± 3.8 (14)<br>24 (18 - 31)  | 27.1 ± 7.4 (14)<br>25 (20 - 48)  | 26.5 ± 10.1 (13)<br>24 (17 - 57)                                       | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | 0.0 ± 4.1 (14) <sup>a</sup><br>0.5 (-11 - 6)<br>p = 0.506 <sup>‡</sup> | 4.1 ± 6.7 (14) <sup>b</sup><br>2.5 (-4 - 23)<br>p = 0.033 <sup>‡</sup> | 0.9 ± 11.2 (13) <sup>a</sup><br>-1 (-9 - 36)<br>p = 0.503 <sup>‡</sup> | 0.034 <sup>‡</sup> |
| アラントイントランスアミナーゼ(U/L)       |  |  |  |                    |
| スクリーニング                    | 24.9 ± 9.8 (14)<br>22.5 (12 - 47)                                      | 23.1 ± 5.9 (14)<br>22 (15 - 35)  | 25.5 ± 7.7 (14)<br>26 (13 - 38)  | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 24.3 ± 5.6 (14)<br>25 (15 - 35)  | 25.9 ± 7.3 (14)<br>24.5 (14 - 41)                                      | 25.0 ± 12.2 (14)<br>22 (14 - 63)                                       | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.6 ± 7.0 (14)<br>1 (-17 - 6)<br>p = 0.753 <sup>‡</sup>               | 2.9 ± 6.2 (14)<br>4 (-7 - 15)<br>p = 0.150 <sup>‡</sup>                | -0.5 ± 14.0 (14)<br>-1.5 (-17 - 43)<br>p = 0.223 <sup>‡</sup>          | 0.566 <sup>*</sup> |

10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

| ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ(U/L)    |   |   |   |                    |
|----------------------------|---|---|---|--------------------|
| スクリーニング                    | 24.3 ± 12.9 (14)<br>19.5 (10-48)                          | 19.2 ± 10.2 (14)<br>16 (9-50)                           | 23.5 ± 14.0 (14)<br>19 (9-61)                             | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)             | 23.6 ± 10.0 (14)<br>20.5 (9-44)                           | 20.8 ± 15.9 (14)<br>14 (10-69)                          | 21.7 ± 14.5 (14)<br>18 (9-58)                             | -                  |
| スクリーニング<br>から 8 週目への<br>変化 | -0.7 ± 12.9 (14)<br>-2 (-38-16)<br>p = 0.801 <sup>‡</sup> | 1.6 ± 6.4 (14)<br>0.5 (-5-19)<br>p = 0.779 <sup>‡</sup> | -1.8 ± 4.6 (14)<br>-2.5 (-7-11)<br>p = 0.074 <sup>‡</sup> | 0.281 <sup>‡</sup> |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、g:グラム、L:リットル、fl:フェムトリットル、pg:ピコグラム、mmol:ミリモル、 $\mu$ mol:マイクロモル、mL:ミリリットル、min:分、m:メートル、U:単位、 $\mu$ g:マイクログラム、nmol:ナノモル  
 $\Delta$ ANCOVA を使用して群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。\*正規性を得るのに対数変換が必要となった。□クラスカル・ワリスの検定を使用して群間比較を行った。‡ウィルコクソン符号順位検定を使用して群内比較を行った。種々の上付き文字の付いた治療群は、有意差がある。確率値  $P \leq 0.05$  が、統計的に有意である。

10

【0 1 3 5】

[00121]服薬遵守、治療群、およびこれらの相互作用を共分散として、クレアチニン濃度についてモデルを実施した。表 1 2 から、服薬遵守がクレアチニン濃度に関係しなかったことが明らかになる。

【0 1 3 6】

20

【表 1 2】

表 12: スクリーニング時および 8 週目における PP 参加者(N=39)についての服薬遵守に応じた臨

床的クレアチニンパラメーター

| クレアチニン濃度( $\mu$ mol/L) |   |  |  |                    |
|------------------------|---|--|--|--------------------|
| スクリーニング                | 71.7 ± 13.8 (14)<br>74 (49-90)  | 69.5 ± 10.3 (11)<br>70 (53-84)                                     | 63.8 ± 7.8 (14)<br>64.5 (49-77)                                      | -                  |
| 訪問 3<br>(8 週目)         | 73.1 ± 13.1 (14)<br>72.5 (53-92)  | 69.5 ± 7.6 (11)<br>68 (53-81)                                      | 70.7 ± 17.8 (14)<br>70.5 (33-105)                                    | -                  |
| スクリーニングから 8 週目<br>への変化 | 1.4 ± 7.7 (14) <sup>a,b</sup><br>1.5 (-21-12)<br>p = 0.161 <sup>‡</sup> | 0.0 ± 6.1 (11) <sup>a</sup><br>0 (-7-15)<br>p = 0.572 <sup>‡</sup> | 6.9 ± 15.5 (14) <sup>b</sup><br>5 (-34-34)<br>p = 0.050 <sup>‡</sup> | 0.030 <sup>‡</sup> |

30

【0 1 3 7】

[00122]主要エンドポイントは、プラセボを投与された対象と比べた、サンプル 2 を投与された対象の、(DXA スキャンによって評価される)除脂肪体重と、(6 分間歩行試験、下半身筋力測定、および上半身筋力測定によって評価される)筋肉機能強度の、ベースラインから 8 週目への変化という複合エンドポイントとした。複合エンドポイントは、各成分スコアの結果を掛け合わせて(除脂肪筋肉量  $kg \times$  歩行したメートル  $\times$  下半身抵抗  $kg \times$  上半身抵抗  $kg$ )、(任意の単位で示される)複合スコアを得ることにより算出した。ベースラインと 8 週目の複合スコアの変化パーセントを得て、サンプル 2 とプラセボを比較した。

40

【0 1 3 8】

## 【表 13】

表 13. PP 集団におけるすべての参加者(N=39)についてのベースライン時および試験終盤における複合エンドポイントの絶対および百分率変化

|                              | プラセボ  | サンプル 1  | サンプル 2  | 群間 P 値          |                                  |                                  |                                |
|------------------------------|---|---|---|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
|                              | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値  | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値  | 平均±SD(n)<br>中央値(Min-Max)<br>群内 P 値                                  | 全体 <sup>Δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 1 <sup>δ</sup> | プラセボ<br>対サンプ<br>ル 2 <sup>δ</sup> | サンプル 1<br>対サンプル 2 <sup>δ</sup> |
| 複合エンドポイント(×10 <sup>3</sup> ) |   |   |   |                 |                                  |                                  |                                |
| ベースラ<br>イン<br>(0 週目)         | 11,032 ± 11,501<br>(14)<br>7,870 (559 –<br>39,977)                            | 10,921 ± 11,142<br>(11)<br>5,997 (1,269 –<br>37,560)                          | 6,313 ± 5,485 (14)<br>4,466 (677 –<br>19,276)                       | -               | -                                | -                                | -                              |
| 訪問 3<br>(8 週目)               | 7,611 ± 4,893 (14)<br>6,334 (360 –<br>16,803)                                 | 10,620 ± 11,893<br>(11)<br>6,734 (1,404 –<br>42,706)                          | 8,367 ± 7,025 (14)<br>6,475 (1,135 –<br>26,858)                     | -               | -                                | -                                | -                              |
| ベースラ<br>インから 8<br>週目への<br>変化 | -3,421 ± 8,073 (14) <sup>a</sup><br>-1,231 (-26,672 –<br>4,814)<br>p = 0.232* | -301 ± 3,467<br>(11) <sup>a,b</sup><br>-374 (-8,681 –<br>5,146)<br>p = 0.534* | 2,054 ± 2,359 (14) <sup>b</sup><br>858 (-406 – 7,582)<br>p = 0.008* | 0.022*          | 0.826*                           | 0.021*                           | 0.113*                         |

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、BMI:体型指数、kg:キログラム、m:メートル、cm:センチメートル

ΔANCOVA を使用して群間比較を行った。δチューキー手順を使用してペアでの群間比較を行った。対応のあるスチューデント t 検定を使用して群内比較を行った。\*正規性を得るのに対数変換が必要となった。□クラスカル・ワリスの検定を使用して群間比較を行った。\*符号順位検定を使用して群内比較を行った。種々の上付き文字の付いた治療群は、有意差がある。確率値 P ≤ 0.05 が、統計的に有意である。

## 【0139】

[00123] 図 2 5 および表 1 1 において明らかにされたとおり、サンプル 2 を摂取する参加者 (n = 42、ITT 集団) についての主要複合エンドポイント [MM (kg) × US (kg) × LS (kg) × 6W (m)] に、有意な絶対的变化 (P = 0.008) が存在した。この絶対的变化は、プラセボ群 (P = 0.016) に比べて有意であり、サンプル 1 群と比べても、有意性に近づいた (P = 0.077)。特に、百分率として示したとき、サンプル 2 群についての複合エンドポイントの絶対的变化は、プラセボに対して 63.5 パーセントポイントの増加に相当する。

## 【0140】

## 実施例 2

[00124] 上述のとおり、一実施形態では、本開示のタンパク質増強組成物は、組成物の 1 つまたは複数の性質を改善するために、安定剤パッケージと組み合わせることができる。以下の例は、例示的な製剤を示し、本発明を限定するものではない。実際に、安定剤パッケージ、および安定剤パッケージを組成物に組み込む方法は、適切でないかなる医薬組成物においても使用することができ、本開示のタンパク質増強組成物だけに限定されないことがある。

## 【0141】

[00125] 一実施形態では、以下の成分を最初に混ぜ合わせることができる。成分は、高分子結合剤と組み合わせられた本開示に従うタンパク質増強組成物を含む。サンプル番号 1 では、高分子結合剤は、加工デンプンである。サンプル番号 2 では、高分子結合剤は、カラマツアラビノガラクトンである。以下の成分を噴霧乾燥して顆粒にして、粒状物とすることができる。たとえば、噴霧圧力を約 2 バールとし、噴霧速度を毎分約 10 ~ 約 20 グラムとすることができる。

## 【0142】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

|                   | サンプル番号 1 |          |        |         | サンプル番号 2 |        |      |         |
|-------------------|----------|----------|--------|---------|----------|--------|------|---------|
|                   | 量        | アッセイ     | (乾燥)   | (水分を含む) | 量        | アッセイ   | (乾燥) | (水分を含む) |
|                   | g        | %        | g      | %       | g        | %      | g    | %       |
| 水                 | 1900     | 0.0%     | 5      | 0.50%   | 1700     | 0.0%   | 5    | 0.50%   |
| L-カルニチン           | 185      | 99.9%    | 185    | 18.46%  | 185      | 99.9%  | 185  | 18.46%  |
| クレアチン-水和物         | 420      | 87.9%    | 369    | 36.92%  | 420      | 87.9%  | 369  | 36.92%  |
| L-ロイシン            | 246      | 100.0%   | 246    | 24.62%  | 246      | 100.0% | 246  | 24.62%  |
| ピタミン D3           | 0.10     | 100.0%   | 0      | 0.01%   | 0.10     | 100.0% | 0    | 0.01%   |
| ステアリン酸ナトリウム/クエン酸  |          |          |        |         |          |        |      |         |
| エステル/ナタネレシチン      | 10       | 100.0%   | 10     | 1.00%   | 20       | 100.0% | 20   | 2.00%   |
| 加工デンプン            | 195      | 95.0%    | 185    | 18.50%  | 0        | 95.0%  | 0    | 0.00%   |
| カラマツアラビノガラクトン     | 0        | 94.7%    | 0      | 0.00%   | 195      | 94.7%  | 185  | 18.50%  |
|                   | 0        | 100.0%   | 0      | 0.00%   | 0        | 100.0% | 0    | 0.00%   |
| 単離された製品[g]        | 560.00   | 1'400.00 | 800    |         | 2'000.00 |        |      |         |
| 性質(粒質物、凝集物)       | 粒質物      | 粒質物      | 粒質物    |         | 粒質物      |        |      |         |
| 粒径 d10 [μm]       | 204.59   | 235.73   | 136.86 |         | 235.96   |        |      |         |
| 粒径 d50 [μm]       | 300.39   | 331.22   | 226.10 |         | 262.65   |        |      |         |
| 粒径 d90 [μm]       | 450.04   | 472.33   | 411.51 |         | 363.10   |        |      |         |
| かさ密度[kg/L]        | 0.56     | 0.52     | 0.58   |         | 0.68     |        |      |         |
| 水分[%](100°C/25 分) | 2.30     | 2.18     | 4.28   |         | 3.90     |        |      |         |
| 水分[%](KFT)        | 0.93     | 0.86     | 1.88   |         | 2.55     |        |      |         |

【0 1 4 3】

【00126】上記粒状物が製造された後、粒状物を安定剤パッケージと混合することができる。安定剤パッケージは、ステアリン酸カルシウムとシリカの乾燥混合物を含むものでよい。ステアリン酸カルシウムは、約 2 . 5 重量 % の量で加えることができ、シリカは、約 0 . 2 重量 % の量で加えることができる。安定剤パッケージは、乾燥混合物であるため、

10

20

30

40

50



粒状混合物を含む医薬組成物が製造される。ステアリン酸塩およびシリカは、粒状粒子を安定化する働きをする。

【0144】

[00127] 粒状混合物には、脂肪コーティング材料を適用することができる。脂肪コーティング材料は、水素添加パーム油とパームステアリンの組合せを含むものでよい。一実施形態では、水素添加パーム油は、結果として得られる医薬組成物に対して16重量%の量で加えられ、パームステアリンは、4重量%の量で加えられる。代替実施形態では、水素添加パーム油は、医薬組成物に対して24重量%の量で加えられ、パームステアリンは、6重量%の量で加えられる。

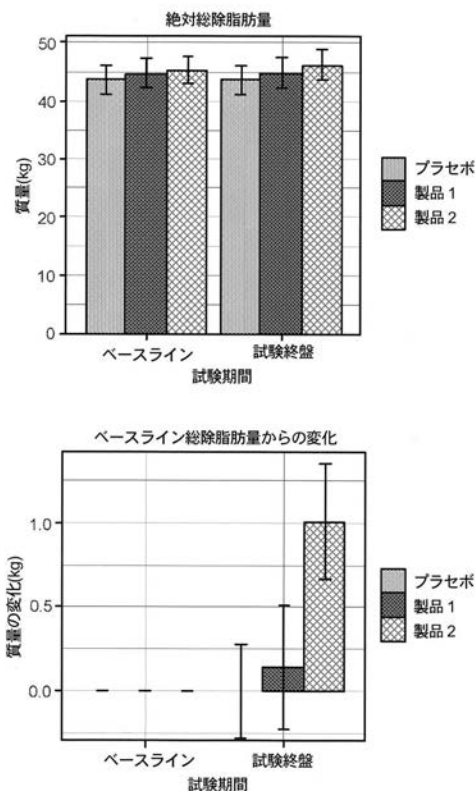
【0145】

[00128] 本発明に対するこれらおよび他の変更形態および変形形態は、添付の特許請求の範囲においてより詳細に述べる本発明の真意および範囲から逸脱することなく、当業者が実施してよい。加えて、種々の実施形態の態様は、全体または一部のどちらにおいても交換がなされてよいと理解すべきである。さらに、当業者であれば、前述の記述が、単に例としてのものであり、本発明を限定するものではないため、そうした添付の特許請求の範囲においてさらに記載されることも認めるところとなる。

10

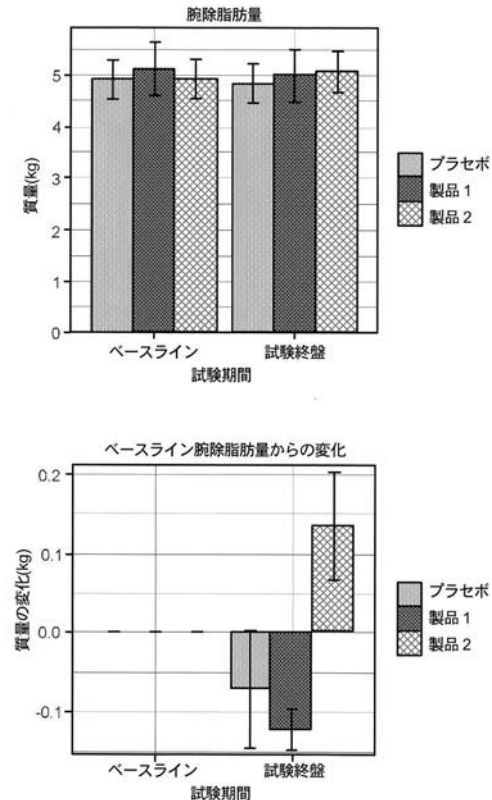
【図1】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への絶対総除脂肪量の変化



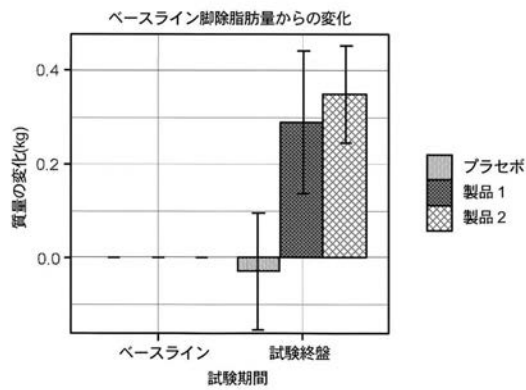
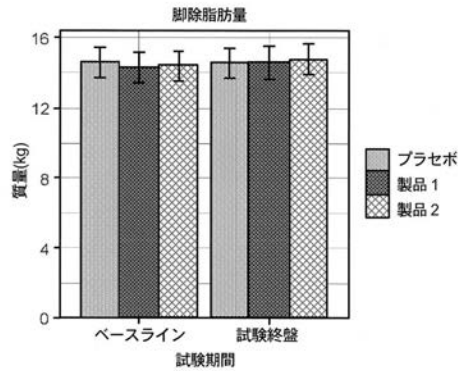
【図2】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への腕除脂肪量の変化



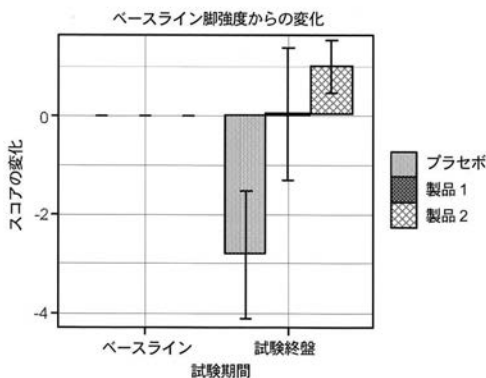
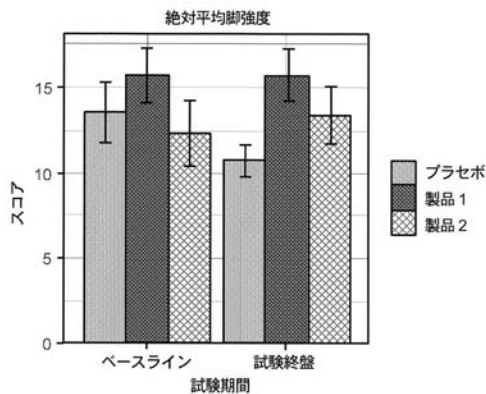
【図 3】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への脚除脂肪量の変化



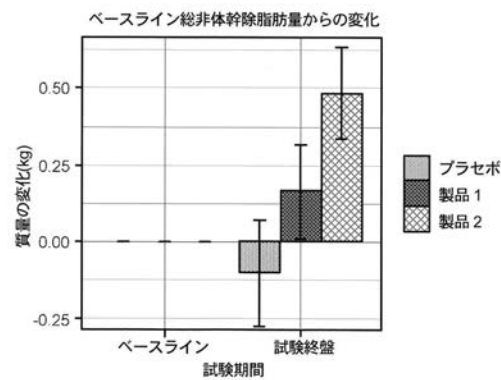
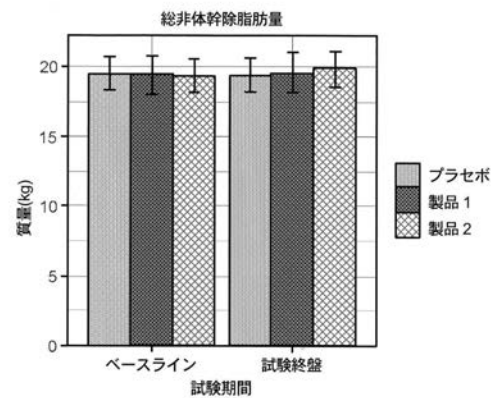
【図 5】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への絶対平均脚強度の変化



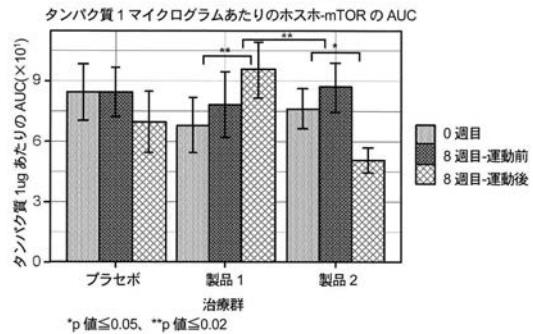
【図 4】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への総非体幹除脂肪量の変化



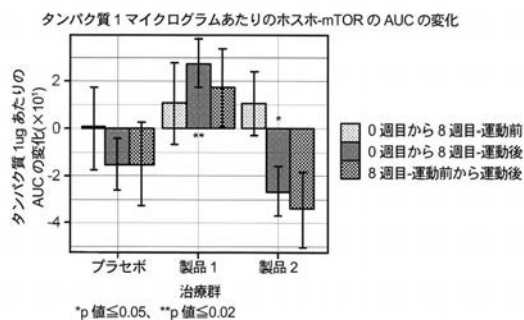
【図 6】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後へのホスホ-mTOR についてのタンパク質 1μg あたりの AUC



【図 7】

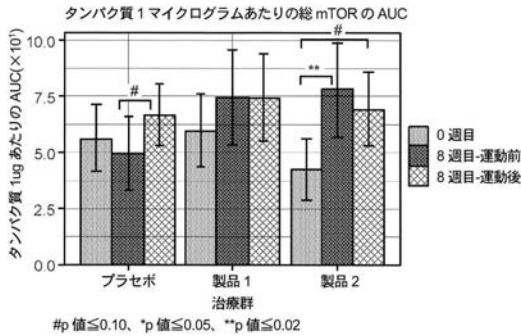
PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後へのホスホ-mTOR の変化





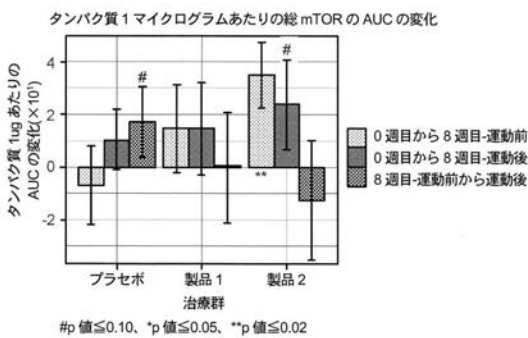
【図 8】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後の総 mTOR についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



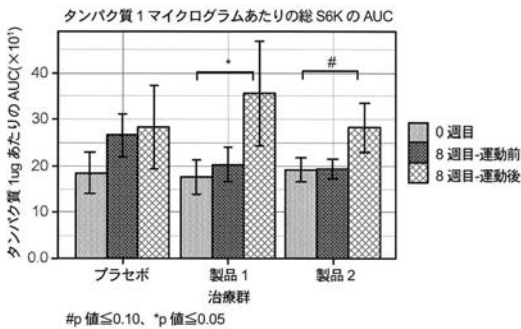
【図 9】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後の総 mTOR の変化



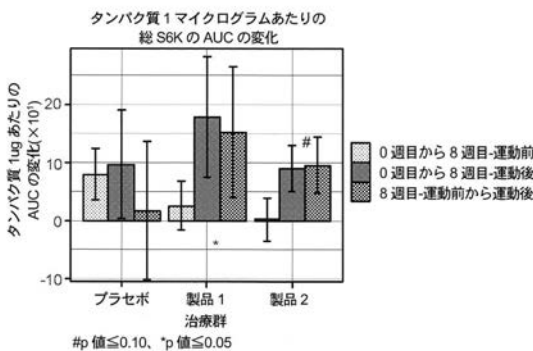
【図 1 2】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後の総 S6K についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



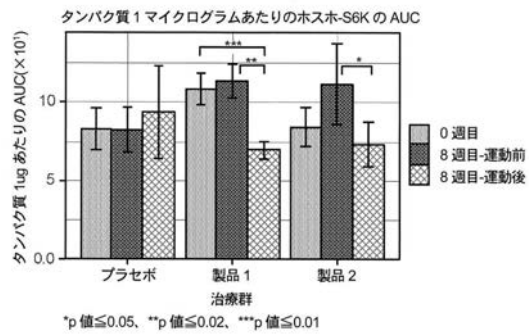
【図 1 3】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後の総 S6K の変化



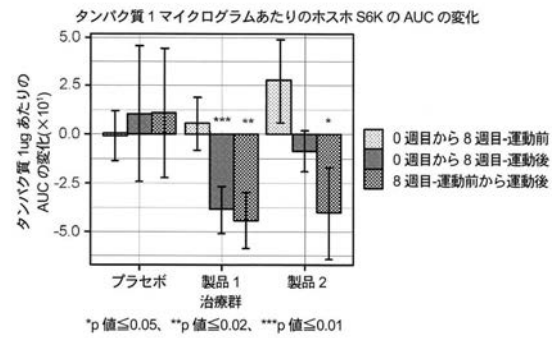
【図 1 0】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後のホスホ-S6K についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



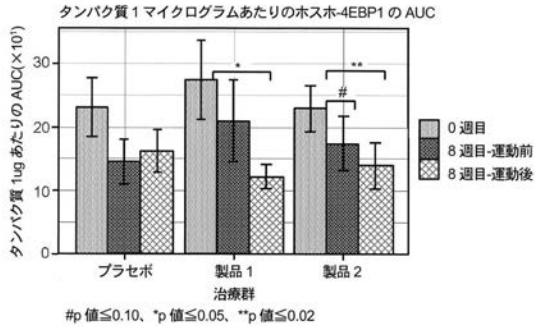
【図 1 1】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後のホスホ-S6K の変化



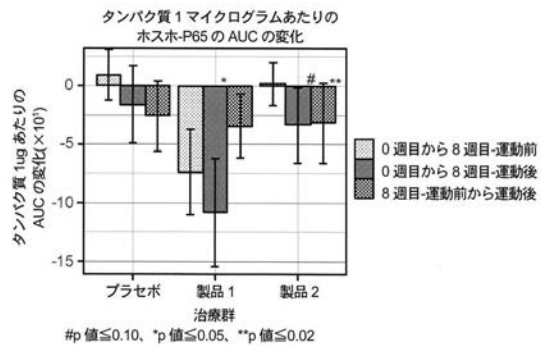
【図 1 4】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後のホスホ-4EBP1 についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



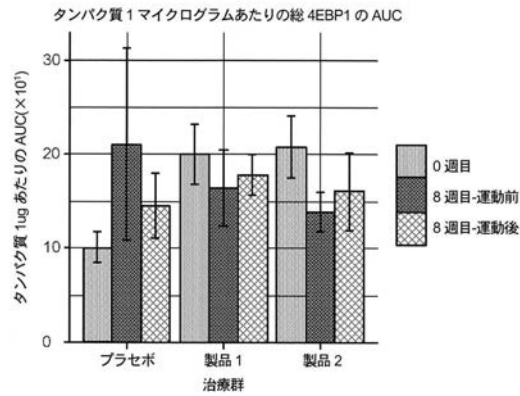
【図 1 5】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後のホスホ-4EBP1 の変化



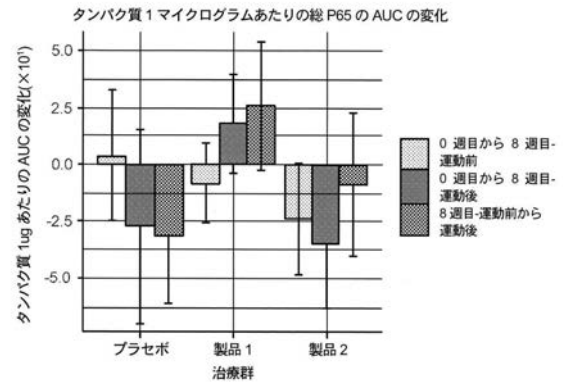
【図 16】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 4EBP1 についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



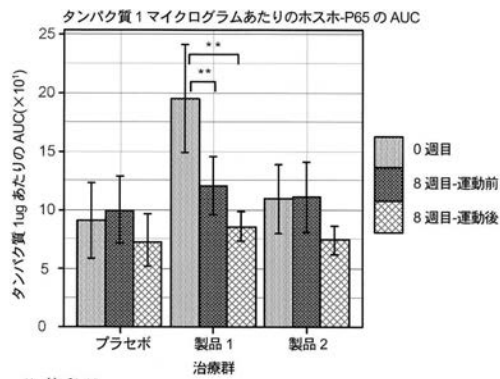
【図 17】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 4EBP1 の変化



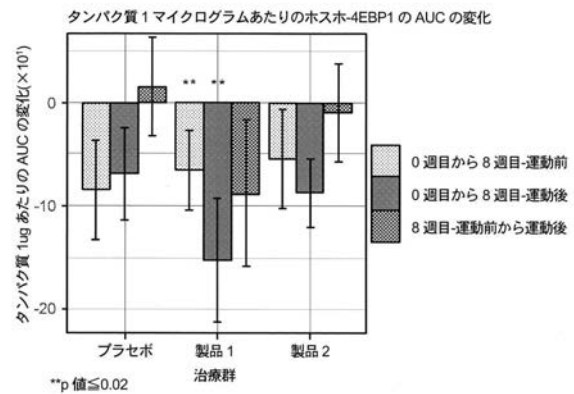
【図 18】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後へのホスホ-P65 についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



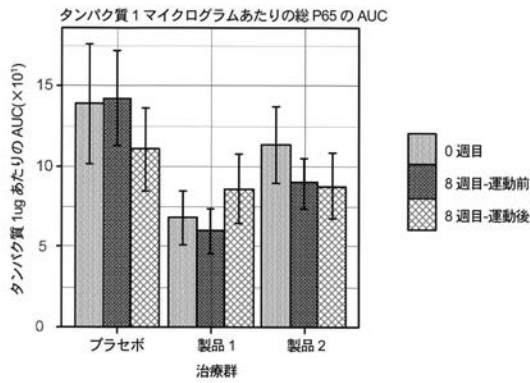
【図 19】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後へのホスホ-P65 の変化



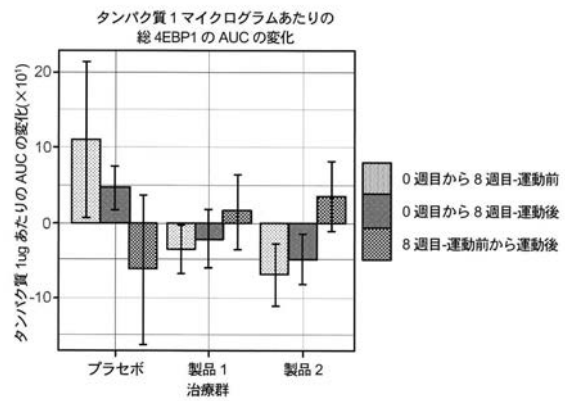
【図 20】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 P65 についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



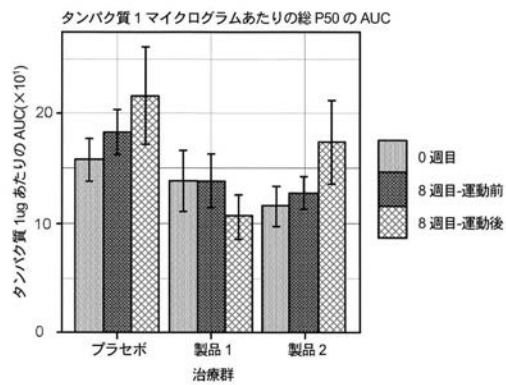
【図 21】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 P65 の変化



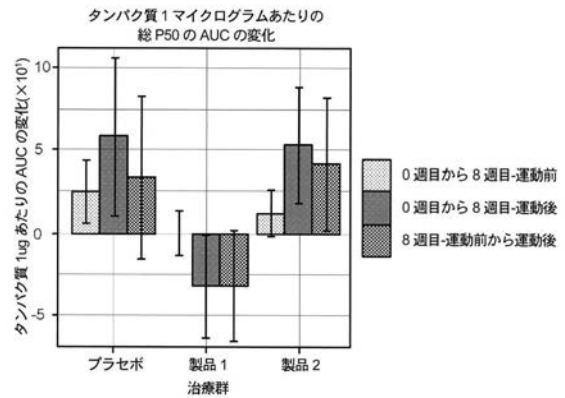
【図 22】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 P50 についてのタンパク質 1 $\mu$ g あたりの AUC



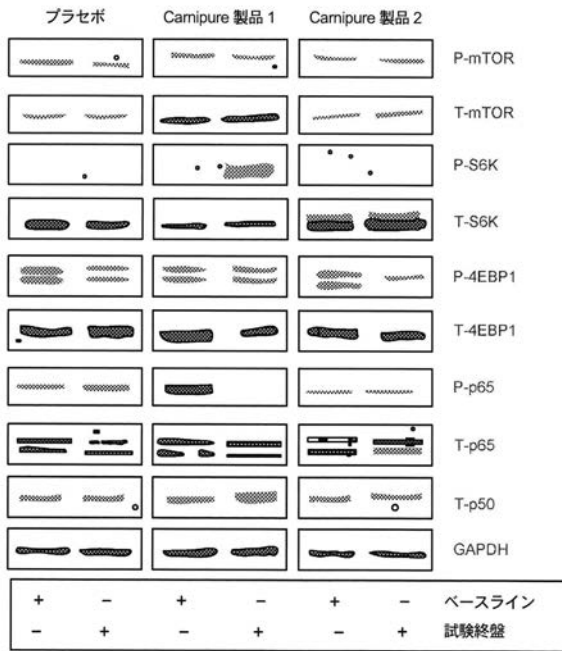
【図 23】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目の運動前および後への総 P50 の変化



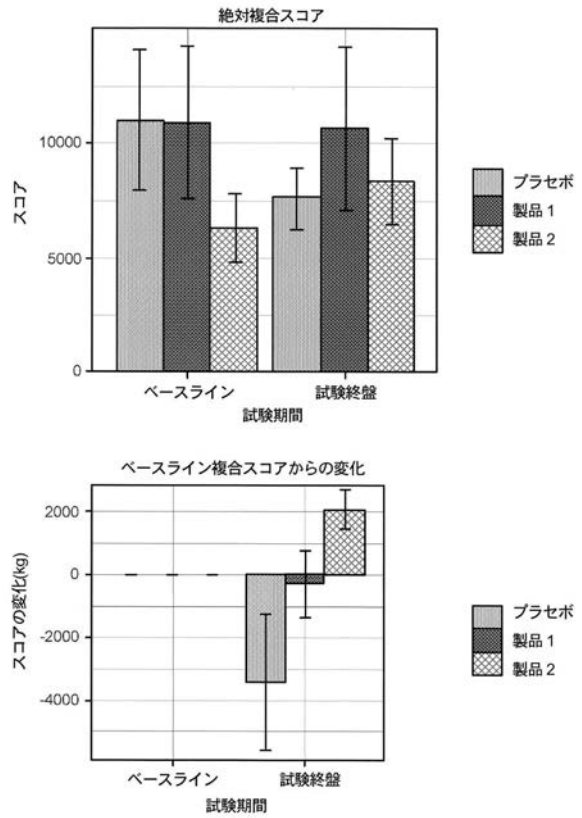
【図 24】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから 8 週目への典型的な免疫プロットを示す。



【図 25】

PP 集団におけるプラセボ、Camipure 製品 1、または Camipure 製品 2 のいずれかを補給された参加者(N=39)についてのベースラインから 8 週目への絶対複合スコアの変化



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/067238

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A23C9/152 A23K20/142 A23K20/174 A23L33/17  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23C A23K A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X         | US 2009/181903 A1 (WOLFE ROBERT [US] ET AL) 16 July 2009 (2009-07-16)<br>paragraph [0002]<br>paragraph [0010] - paragraph [0011]<br>paragraph [0048]   | 21-23                 |
| X         | WO 2008/115563 A1 (UNIV FLORIDA [US]; WHITE LESLEY JOAN [US]; PETTY HOLLY TASHA [US]; MCC) 25 September 2008 (2008-09-25)<br>page 3, paragraph 2 - paragraph 4<br>page 6, paragraph 2<br>page 8, paragraph 2 - paragraph 5; claims 1-21<br>-----<br>-/-- | 21-23                 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2017

Date of mailing of the international search report

17/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Oenhausen, Claudia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/067238

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | <p>W0 2015/094772 A1 (ABBOTT LAB [US])<br/> 25 June 2015 (2015-06-25)<br/> paragraph [0003]<br/> paragraph [0060] - paragraph [0061]<br/> paragraph [0067] - paragraph [0068]<br/> pharma;<br/> paragraph [0066]<br/> paragraph [0047]</p> <p>-----</p>   | 21-36                 |
| X  | <p>US 2008/085343 A1 (PETTY HOLLY T [US] ET AL)<br/> 10 April 2008 (2008-04-10)<br/> paragraph [0036] - paragraph [0038]</p> <p>-----</p>   | 21-23                 |
| T  | <p>CRUZ-JENTOFT ALFONSO J ET AL:<br/> "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People",<br/> AGE AND AGEING, BAILLIERE TINDALL, LONDON, US,<br/> vol. 39, no. 4, 1 July 2010 (2010-07-01),<br/> pages 412-423, XP009167538,<br/> ISSN: 0002-0729, DOI:<br/> 10.1093/AGEING/AFQ034<br/> [retrieved on 2010-04-13]<br/> abstract</p> <p>-----</p> |                       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/067238

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| US 2009181903 A1                          | 16-07-2009          | AU 2008346842 A1<br>CA 2711809 A1<br>EP 2231141 A2<br>JP 2011509293 A<br>US 2009181903 A1<br>US 2010286023 A1<br>WO 2009088738 A2 | 16-07-2009<br>16-07-2009<br>29-09-2010<br>24-03-2011<br>16-07-2009<br>11-11-2010<br>16-07-2009 |
| WO 2008115563 A1                          | 25-09-2008          | US 2008233245 A1<br>WO 2008115563 A1  | 25-09-2008<br>25-09-2008   |
| WO 2015094772 A1                          | 25-06-2015          | CN 106061291 A<br>EP 3091859 A1<br>US 2016361291 A1<br>WO 2015094772 A1   | 26-10-2016<br>16-11-2016<br>15-12-2016<br>25-06-2015   |
| US 2008085343 A1                          | 10-04-2008          | NONE  |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
 PCT/US2016/067238

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **1-20**  
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
2. ☐ Claims Nos.:  
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



International Application No. PCT/ US2016/ 067238

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 1-20

Claims 1-20 on file were not searched as they include at least prophylactically treating sarcopenia by administering a composition for preserving muscle mass and function by increasing muscle protein and/or decreasing muscle protein degradation in mammals (cf claims 1 and 17 in combination). The description, cf paragraph [2]-[3] defines loss of health, independence and life quality due to sarcopenia, which has, as such, an established clinical definition. For claims 1-20 Rule 39.1(iv) PCT (method for treatment of the human or animal body by therapy) applies. Therefore these claims are not searched.

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                     |  | F I                   |          | テーマコード ( 参考 ) |
|---------------------------------|--|-----------------------|----------|---------------|
| <b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>  |  | <b>A 6 1 K 47/12</b>  |          |               |
| <b>A 6 1 K 47/44 (2017.01)</b>  |  | <b>A 6 1 K 47/44</b>  |          |               |
| <b>A 6 1 K 31/197 (2006.01)</b> |  | <b>A 6 1 K 31/197</b> |          |               |
| <b>A 6 1 K 31/198 (2006.01)</b> |  | <b>A 6 1 K 31/198</b> |          |               |
| <b>A 6 1 K 31/20 (2006.01)</b>  |  | <b>A 6 1 K 31/20</b>  |          |               |
| <b>A 2 3 L 2/52 (2006.01)</b>   |  | <b>A 2 3 L 2/00</b>   | <b>F</b> |               |

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

(72)発明者 ベラマイン, アワテフ  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 7 4 0 1、アレンデール、ボロライン・ロード 9 0  
 (72)発明者 ジヴコヴィッチ, イリア  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 7 4 0 1、アレンデール、ボロライン・ロード 9 0  
 (72)発明者 フレイタス, ウラ  
 アメリカ合衆国、ニュージャージー州 0 7 4 0 1、アレンデール、ボロライン・ロード 9 0

F ターム(参考) 4B018 LB08 LB10 MD03 MD18 MD19 MD20 MD23 ME02 MF02  
 4B117 LC04 LK01 LK14 LK15 LK16 LL09  
 4C076 AA44 BB01 CC09 CC22 CC30 DD29Q DD41Q EE01 EE30 EE38  
 EE42 EE53H FF36 GG01 GG09 GG16  
 4C084 AA17 NA03 NA05 ZA941 ZA942  
 4C206 AA01 AA02 DA03 FA51 FA53 FA59 HA32 MA03 MA05 MA55  
 MA61 MA72 NA03 NA05