

(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.

A23L 33/17 (2016.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)

F 1

A 23 L 33/17
A 61 K 45/00
A 61 P 21/00
A 61 K 47/30
A 61 K 47/02

テーマコード(参考)

4 B 0 1 8
4 B 1 1 7
4 C 0 7 6
4 C 0 8 4
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) 國際出願番号 PCT/US2016/067238
(87) 國際公開番号 WO2017/106687
(87) 國際公開日 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
7401-1613、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 崇
(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、およびクレアチニンを含む。タンパク質増強組成物は、筋肉においてTNF- α 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

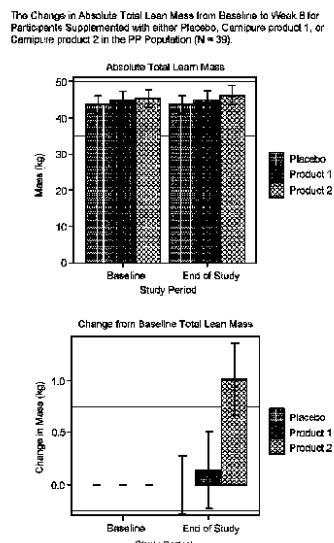


FIG. 1

【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さ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、クレアチニ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ニンを含む、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】

クレアチニンが、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 1 8】

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 1 9】

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 2 0】

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。 10

【請求項 2 1】

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 2 2】

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 2 1 に記載の組成物。 20

【請求項 2 3】

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 2 4】

高分子結合剤および安定剤パッケージと組み合わさ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。 30

【請求項 2 5】

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 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

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、アラビノガラクタン、ゼラチン、多糖、またはこれらの混合物を含む、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 2 7】

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 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

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 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

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 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、アラビノガラクタン、ゼラチン、またはこれらの混合物を含み、酸化物粒子が、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、酸化物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ニンをさらに含む、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 2015 年 12 月 31 日出願の米国仮特許出願第 62 / 273,880 号および 2015 年 12 月 18 日出願の米国仮特許出願第 62 / 269,573 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。

【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、

40

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、生合成されることはなく、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じし、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経路に関するタンパク質は、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。

20

【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、腫瘍壞死因子（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つながる。

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、クレアチニン、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

お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しうる、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。代わりの実施形態では、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さ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さ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、-ヒドロキシ-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。好みの実施形態では、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、クレアチニン、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、クレアチニンは、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、クレアチニンは、クレアチニン-水和物、およびマグネシウムキレートクレアチニンや他の金属キレートクレアチニンなどのキレートクレアチニンを含みうる。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。

10

20

30

40

【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(hydrosopic)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なることができる。

【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。

50

【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、医薬組成物を覆つ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

50

: 1 の重量比で組み合わされる場合がある。

【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。 10

【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。 20

【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。 30

【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。 40

【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、バレリルL-カルニチン、イソバレリル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]本考覧が、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。

10

[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、クレアチニンを含みうる。

20

【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、思ひがけなく発見した。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、クレアチニン、またはロイシンおよびクレアチニ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変化も示すことなく、定期的に投与することができる。

30

【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。

40

【0038】

[0042]アミノ酸誘導体は、L-カルニチンなどの適切ない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。

50

【0039】

[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10質量%より高い、たとえば、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

【0040】

[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-L-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みうる。20

【0041】

[0045]一実施形態では、ロイシンは、アミノ酸成分中に、約10質量%より高い、たとえば、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%未満の濃度で存在する場合がある。30

【0042】

[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、クレアチジ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。クレアチジンは、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。クレアチジンは、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。クレアチジンは、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

【0043】

[0047]一実施形態では、組成物は、クレアチジ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、クレアチジンリン酸、クレアチジン-水和物、クレアチジンエチルエステル、マグネシウムクレアチジンキレート、クレアチジン-HCL、クレアチジン-MG-錯体(酢酸塩)、ホスホクレアチジン-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8,546,369号に記載されているとおりのクレアチジ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WO2014/097335に記載されているとおりの(Boc)2-クレアチジンおよ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、筋肉収縮性を調節しうる。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、ビオチン、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しうる。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有する。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

有機酸の重量比は、約1：2でよい。

【0050】

[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。

【0051】

[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5～10,000ミリグラム、たとえば、1日約5～約5,000ミリグラム、たとえば、1日約50ミリグラム～約3,000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100ミリグラムより多い、たとえば、1日約250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750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25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、または体重1キログラムあたり1日約35ミリグラムより多い場合がある。

【0052】

[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5～10,000ミリグラム、たとえば、1日約5～約5,000ミリグラム、たとえば、1日約50ミリグラム～約3,000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100ミリグラムより多い、たとえば、1日約250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750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24ミリグラムより多い、体重1キログラムあたり1日約28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30ミリグラムより多い場合がある。

【0053】

[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5～15,000ミリグラム、たとえば、1日約5～約10,000ミリグラム、たとえば、1日約50ミリグラム～約5,000ミリグラムの投与量で投与す

10

20

30

40

50

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。

10

【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30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35ミリグラム～体重1キログラムあたり1日約2,500ミリグラムである場合がある。

20

【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。

30

【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。

40

【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

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／またはクレアチニ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／またはクレアチニ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

【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。

30

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ます。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ます。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ます。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ます。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】

[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。30

【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- α をモニターして明らかにすることができます。TNF- α は、タンパク質分解に関する炎症マーカーである。TNF- α 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- α 値は、活動期間の前および後に求め、記録することができます。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- α 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- α 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しうる。

[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、蠍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 デンブ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。

10

20

30

40

50

【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しうる成分と組み合わせてよい。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しうる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された後、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、アラビノガラクタン、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-CAP100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、アラビノガラクタンを含みうる。アラビノガラクタンは、高分子結合剤としての働きをしうるだけでなく、他の利益ももたらし可溶性多糖である。たとえば、アラビノガラクタンは、状況によっては、適応免疫応答を増強する場合がある。アラビノガラクタンについては、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タ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タンは、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タンは、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タン主鎖を有する。アラビノガラクタンは、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 (d50、ISO試験13320に従うレーザー回折 (laser defraction)) 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。

【 0 0 8 0 】

[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

【 0 0 8 1 】

[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

【 0 0 8 2 】

[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、水素添加バ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、バームステアリンと組み合わされた水素添加バーム油を含みうる。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、バームステアリンは、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、水素添加バーム油とバ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、水素添加バーム油とバームステアリンは、約 4 : 1 の重量比で存在する。

30

【 0 0 8 3 】

[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 】

【 0 0 8 4 】

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。

【 0 0 8 5 】

[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。

【 0 0 8 6 】

【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21kg/m²～33kg/m²

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

【0087】

【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

腎または肝機能障害または疾患有する対象

胃腸、肺、または内分泌系の重い疾患有する対象

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有する対象

不安定な甲状腺疾患有する対象

免疫無防備状態(HIV陽性、抗拒反応の投薬中、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

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ざ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。

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敏感性のある対象

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

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、他のいざれかの医学的または心理学的状態を有する対象

10

20

30

40

50

【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

	活性成分	他の原材料
サンプル1	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
		スクラロース
サンプル2	活性成分 L-カルニチン(1500 mg) L-ロイシン(2000 mg) クレアチニー水和物(3000 mg) ビタミンD3(400IU)	他の原材料 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 スクラロース
		酒石酸
		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
プラセボ		ミックスベリーフレーバー
		スクラロース

【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変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ドント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ドント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。

【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、

10

20

30

40

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(+1.01kg、P=0.013)、サンプル1(-0.03kg、P=0.915)またはプラセボ(0.0kg、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(-0.137kg)を示し、サンプル2は、腕質量の軽微な増加(+0.135kg)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(+0.35kg、P=0.005)も示したことが証明され、これは、プラセボ群(-0.03kg、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(+0.17kg、P=0.256)を示した。

10

【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(+0.48kg、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(-0.10kg、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(+0.03kg、P=0.837)。

20

【0097】

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

△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。^a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≤0.05が、統計的に有意である。

【0098】

[00100] 0日目および57±3日に、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(+1.0kg、P=0.029)。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 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 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クーは、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				
			平均土SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均土SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均土SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	全体 [△]	プラセボ 対サンプル 1 ^δ
平均右手(kg)							
ベースライン (0週目)	28.3 ± 10.3 (14) 27.5 (4.5–45.6)	26.5 ± 10.3 (11) 26.3 (11.2–45.9)	24.0 ± 9.9 (14) 26 (7.6–40.8)	-	-	-	-
訪問 3 (8週目)	28.6 ± 11.6 (14) 25.2 (3.9–49.8)	24.9 ± 10.7 (11) 23.3 (10.3–42.3)	25.6 ± 9.4 (14) 25.7 (10–41.1)	-	-	-	-
ベースライン から 8 週目へ の変化	0.3 ± 4.9 (14) -0.7 (-4.8–14.2) p = 0.819	-1.5 ± 4.2 (11) 0.3 (-11.6–4.2) p = 0.257	1.7 ± 6.3 (14) 0.3 (-6.8–19.5) p = 0.345	0.383	0.619	0.884	0.358
平均左手(kg)							
ベースライン (0週目)	27.1 ± 11.2 (14) 26.8 (4.7–48.2)	26.2 ± 12.1 (11) 24.8 (9.4–52.1)	23.8 ± 10.6 (14) 25.3 (8.3–41.5)	-	-	-	-
訪問 3 (8週目)	27.3 ± 10.2 (14) 26.2 (5.1–42)	25.8 ± 12.1 (11) 26.1 (9.8–50.9)	26.2 ± 9.6 (14) 25.3 (10.1–40.8)	-	-	-	-
ベースライン から 8 週目へ の変化	0.2 ± 4.3 (14) 1.1 (-7.6–7.7) p = 0.869	-0.3 ± 4.1 (11) -0.6 (-10.6–4.1) p = 0.791	2.3 ± 4.9 (14) 1.9 (-3.3–16.2) p = 0.095	0.363	0.921	0.552	0.366
平均腕(kg)							
ベースライン (0週目)	27.7 ± 10.7 (14) 27.1 (4.6–46.9)	26.3 ± 11.2 (11) 25.7 (10.3–49)	23.9 ± 10.1 (14) 26.1 (7.9–41.1)	-	-	-	-
訪問 3 (8週目)	27.9 ± 10.8 (14) 25.3 (4.5–45.9)	25.4 ± 11.3 (11) 24.1 (10–46.6)	25.9 ± 9.3 (14) 25.6 (10–39.9)	-	-	-	-
ベースライン から 8 週目へ の変化	0.2 ± 4.2 (14) 0 (-5.5–10) p = 0.828	-0.9 ± 4.0 (11) -0.1 (-11.1–4.2) p = 0.455	2.0 ± 5.3 (14) 0.9 (-3.8–17.8) p = 0.186	0.354	0.744	0.725	0.322
平均脚(kg)							
ベースライン (0週目)	13.5 ± 6.4 (14) 12.4 (4.5–24.5)	15.7 ± 5.1 (11) 16.8 (6.9–23.6)	12.3 ± 7.2 (14) 10.5 (4.5–24.6)	-	-	-	-
訪問 3 (8週目)	10.7 ± 3.6 (14) 9.9 (6.5–19.3)	15.7 ± 5.1 (11) 15.1 (9.4–26.6)	13.4 ± 6.2 (14) 13.1 (6–23.3)	-	-	-	-
ベースライン から 8 週目へ の変化	-2.8 ± 4.8 (14) ^a -2 (-14.8–2.4) p = 0.061 [†]	0.0 ± 4.5 (11) ^b 1.1 (-8.6–5.2) p = 0.952 [†]	1.0 ± 2.0 (14) ^b 1.2 (-3.8–4.5) p = 0.029 [†]	0.006 [†]	0.016 [†]	0.014 [†]	0.988 [†]

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、kg:キログラム

△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。† 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。

10

20

30

40

50

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

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

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。 † 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 ≤ 0.05 が、統計的に有意である。

10

20

【0103】

30

[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 . 0 7 3)。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。

【0104】

【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 ^a			
			平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内P値 ^b	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内P値 ^b	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内P値 ^b	全体 ^c
						プラセボ 対サンプル1 ^d
身体機能						
ベースライン (0週目)	88.6 ± 16.2 (14) 97.5 (50–100)	86.4 ± 15.2 (11) 95 (60–100)	81.1 ± 19.0 (14) 90 (35–100)	-	-	-
訪問3 (8週目)	88.6 ± 14.6 (14) 97.5 (65–100)	85.9 ± 12.0 (11) 85 (60–100)	80.7 ± 13.4 (14) 82.5 (50–100)	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	0.0 ± 8.3 (14) 0 (-15–20) p = 1.000	-0.5 ± 7.2 (11) 0 (-15–15) p = 0.890	-0.4 ± 14.9 (14) -2.5 (-25–35) p = 0.720	0.713	0.78	0.21
役割機能/身体的						
ベースライン (0週目)	90.2 ± 19.7 (14) 100 (50–100)	97.7 ± 5.1 (11) 100 (87.5–100)	90.2 ± 17.1 (14) 100 (50–100)	-	-	-
訪問3 (8週目)	93.8 ± 12.7 (14) 100 (62.5–100)	95.5 ± 11.6 (11) 100 (62.5–100)	92.9 ± 16.0 (14) 100 (50–100)	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	3.6 ± 19.9 (14) 0 (-25–50) p = 0.588	-2.3 ± 7.5 (11) 0 (-25–0) p = 1.000	2.7 ± 25.6 (14) 0 (-50–50) p = 0.833	0.596	0.99	1.00
役割機能/感情的						
ベースライン (0週目)	96.4 ± 13.4 (14) 100 (50–100)	100.0 ± 0.0 (11) 100 (100–100)	97.6 ± 6.1 (14) 100 (83.3–100)	-	-	-
訪問3 (8週目)	100.0 ± 0.0 (14) 100 (100–100)	93.9 ± 13.5 (11) 100 (66.7–100)	95.2 ± 12.1 (14) 100 (66.7–100)	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	3.6 ± 13.4 (14) 0 (0–50) p = 1.000	-6.1 ± 13.5 (11) 0 (-33.3–0) p = 0.346	-2.4 ± 14.4 (14) 0 (-33.3–16.7) p = 0.577	0.319	0.72	0.79
エネルギー/疲労						
ベースライン (0週目)	68.9 ± 21.0 (14) 72.5 (25–90)	68.2 ± 17.4 (11) 70 (35–90)	58.2 ± 20.1 (14) 60 (10–80)	-	-	-
訪問3 (8週目)	68.6 ± 16.5 (14) 65 (35–100)	77.3 ± 11.7 (11) 80 (60–100)	57.5 ± 19.3 (14) 60 (20–85)	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	-0.4 ± 19.6 (14) ^{a,b} 0 (-40–45) p = 0.780	9.1 ± 10.0 (11) ^b 10 (-5–25) p = 0.025	-0.7 ± 15.8 (14) ^a 0 (-45–15) p = 0.691	0.135	0.419	0.341
感情的な幸福						
ベースライン (0週目)	84.9 ± 15.2 (14) 88 (40–100)	86.5 ± 7.4 (11) 88 (76–100)	76.3 ± 14.2 (14) 82 (48–96)	-	-	-
訪問3 (8週目)	84.3 ± 12.8 (14) 86 (52–100)	87.3 ± 12.2 (11) 92 (60–100)	81.1 ± 10.2 (14) 84 (60–92)	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	-0.6 ± 13.8 (14) 0 (-32–36) p = 0.670	0.7 ± 10.1 (11) 4 (-24–12) p = 0.509	4.9 ± 12.8 (14) 4 (-12–28) p = 0.261	0.432	0.70	0.54
10 20 30 40						

【0 1 0 5】

50

【表7-2】

社会機能							
ベースライン (0週目)	51.8 ± 4.5 (14) 50 (50–62.5)	50.0 ± 5.6 (11) 50 (37.5–62.5)	48.2 ± 8.3 (14) 50 (25–62.5)	-	-	-	-
訪問3 (8週目)	50.0 ± 0.0 (14) 50 (50–50)	52.3 ± 9.4 (11) 50 (37.5–75)	56.2 ± 19.5 (14) 50 (25–100)	-	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	-1.8 ± 4.5 (14) 0 (-12.5–0) p = 0.346	2.3 ± 10.9 (11) 0 (-12.5–25) p = 0.572	8.0 ± 20.0 (14) 0 (-12.5–50) p = 0.202	0.368	0.93	0.78	0.96
疼痛							
ベースライン (0週目)	84.1 ± 18.3 (14) 90 (45–100)	83.4 ± 12.3 (11) 80 (57.5–100)	77.7 ± 15.1 (14) 78.8 (42.5–100)	-	-	-	-
訪問3 (8週目)	84.8 ± 14.6 (14) 90 (67.5–100)	83.0 ± 15.4 (11) 90 (57.5–100)	78.0 ± 20.6 (14) 85 (35–100)	-	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	0.7 ± 11.0 (14) 0 (-12.5–22.5) p = 1.000	-0.5 ± 13.0 (11) 0 (-22.5–12.5) p = 1.000	0.4 ± 23.3 (14) -5 (-32.5–57.5) p = 0.944	0.900	0.90	0.66	0.92
全般的な健康							
ベースライン (0週目)	85.4 ± 14.3 (14) 90 (55–100)	85.9 ± 14.3 (11) 90 (50–100)	75.7 ± 16.9 (14) 82.5 (40–95)	-	-	-	-
訪問3 (8週目)	83.2 ± 12.3 (14) 80 (60–100)	86.0 ± 8.2 (11) 85 (70–100)	77.5 ± 13.7 (14) 80 (55–100)	-	-	-	-
ベースライン から8週目へ の変化	-2.1 ± 11.4 (14) 0 (-30–10) p = 0.892	0.1 ± 12.2 (11) 0 (-15–31.2) p = 0.733	1.8 ± 11.9 (14) -2.5 (-15–30) 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≤0.05が、統計的に有意である。

10

20

30

40

50

【0106】

[00103] mRNA 分析については、0日目および 57 ± 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、TNFrSF1A、TNFrSF1B）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 57 ± 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。

【0109】

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

【0110】

10

20

30

40

【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 ベースラインを試験終盤と比較	1.23 ± 0.76 (14) 1.02 (0.48–3.24) p = 0.679*	2.00 ± 1.27 (11) 1.8 (0.9–5.44) p = 0.005*	1.40 ± 1.10 (13) 1.2 (0.37–4.68) 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 ベースラインを試験終盤と比較	0.43 ± 0.37 (14) 0.32 (0.02–1.28) p = 0.001*	0.76 ± 1.13 (11) 0.48 (0.02–3.99) p = 0.033*	1.13 ± 1.17 (13) 0.57 (0.28–4.44) 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 ベースラインを試験終盤と比較	0.61 ± 0.31 (14) 0.57 (0.17–1.15) p = 0.001*	0.83 ± 0.54 (11) 0.74 (0.18–1.91) p = 0.097*	1.00 ± 0.61 (13) 0.86 (0.35–2.67) 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 ベースラインを試験終盤と比較	0.67 ± 0.38 (14) 0.58 (0.18–1.44) p = 0.004*	0.75 ± 0.58 (11) 0.58 (0.09–1.92) p = 0.056*	1.04 ± 0.70 (13) 0.93 (0.21–3.1) 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ドント 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ドント 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。

【0111】

[00106] 参加者 (n = 33) から 0 日目および 57 ± 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 (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、ウエスタンプロットティングを行った。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。

【0112】

[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。

【0113】

[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)。

【0114】

[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

10

20

30

40

50

ル2は、8週目の運動前において、4EBP-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-P65および総P65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- κ B複合体のp65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p65発現量が有意に減少している傾向があった($P = 0.087$)。

10

【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、mTOR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mTOR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-mTOR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($P = 0.016$)。

20

【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-S6Kおよび総S6Kの変化を示す。図11において認められるとおり、S6K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S6K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($p = 0.098$)。

30

【0118】

[00113]図14および15に示されるとおり、4EBP-1のリン酸化は、0週目から8週日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- κ Bのp65サブユニットのリン酸化は、8週日の運動後に、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P50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p50発現に、有意な変化はなかった。

40

【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)。GAPDH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】

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

【0 1 2 4】

【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) 16.1 (4.7–44)	17.7 ± 12.5 (11) 17.3 (0.4–41.9)	19.2 ± 9.0 (12) 18.9 (7.5–31.7)	-	-	-	-
8週目運動前	26.6 ± 14.7 (10) 24.1 (1.3–57.6)	20.3 ± 12.2 (11) 23 (2–43)	19.5 ± 7.3 (12) 20.4 (8.1–29.8)	-	-	-	-
8週目運動後	28.3 ± 28.0 (10) 20.3 (6.4– 102.4)	35.6 ± 37.1 (11) 18.2 (6.1–122.5)	28.3 ± 17.5 (11) 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) 10.8 (-17.8– 26.9) <i>p</i> = 0.373*	2.6 ± 13.9 (11) 1.6 (-25.4–20.5) <i>p</i> = 0.310*	0.2 ± 13.0 (12) -0.1 (-23.5–20.1) <i>p</i> = 0.833*	0.825*	0.841*	0.861*	0.998*
0週目から8週目 運動後への変化	9.8 ± 29.5 (10) 1.3 (-24.1–83.4) <i>p</i> = 0.180*	17.9 ± 34.5 (11) 7 (-11.3–104.8) <i>p</i> = 0.038*	9.1 ± 13.3 (11) 4.3 (-11.7–31.5) <i>p</i> = 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) -11 (-27–101) <i>p</i> = 0.965*	15 ± 37 (11) 4 (-30–99) <i>p</i> = 0.162*	10 ± 16 (11) 1 (-12–35) <i>p</i> = 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) 21.8 (2–41.2)	27.5 ± 20.6 (11) 28.4 (4.3–64)	22.9 ± 12.6 (12) 23.3 (6.8–52.4)	-	-	-	-
8週目運動前	14.6 ± 11.1 (10) 12.5 (3.9–34)	21.0 ± 21.8 (11) 12.8 (0.4–62)	17.5 ± 14.6 (12) 13.2 (2–46)	-	-	-	-
8週目運動後	16.2 ± 10.5 (10) 17.3 (3.4–31.1)	12.2 ± 6.5 (11) 9.7 (4.8–22.9)	13.9 ± 11.9 (11) 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) -1.3 (-34.8–6) <i>p</i> = 0.276*	-6.5 ± 12.7 (11) -2 (-29.8–14.3) <i>p</i> = 0.153*	-5.5 ± 16.6 (12) -4.8 (-39–21.5) <i>p</i> = 0.057*	0.924*	0.918*	0.985*	0.968*
0週目から8週目 運動後への変化	-6.9 ± 14.2 (10) -8 (-35.2–11.7) <i>p</i> = 0.316*	-15.3 ± 19.8 (11) -5.5 (-56.1–4.3) <i>p</i> = 0.040*	-8.8 ± 11.1 (11) -4.9 (-25–4.2) <i>p</i> = 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) 2.5 (-28–24.7) <i>p</i> = 0.816*	-8.8 ± 23.6 (11) -0.7 (-54.1–17.9) <i>p</i> = 0.898*	-0.9 ± 15.9 (11) -0.1 (-26.2–25.2) <i>p</i> = 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) 8.3 (4.8–19.9)	20.0 ± 10.6 (11) 18.2 (3.5–38.8)	20.8 ± 11.4 (12) 18.7 (3.9–47.1)	-	-	-	-
8週目運動前	21.1 ± 32.3 (10) 10.3 (1.8– 110.6)	16.4 ± 13.5 (11) 12.4 (5.7–42.9)	13.8 ± 7.0 (12) 14.7 (0.8–28.2)	-	-	-	-
8週目運動後	14.6 ± 11.0 (10) 11.7 (1.1–34.3)	17.8 ± 7.3 (11) 17.9 (3.8–27.9)	16.1 ± 13.6 (11) 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) 1.9 (-4.8–104.7) <i>p</i> = 0.619*	-3.6 ± 10.9 (11) -4.3 (-19.7–17.6) <i>p</i> = 0.170*	-7.0 ± 14.3 (12) -2.6 (-38.8–10.2) <i>p</i> = 0.151*	0.827*	0.967*	0.821*	0.916*
0週目から8週目 運動後への変化	4.5 ± 8.9 (10) 2.6 (-7.4–21.3) <i>p</i> = 0.819*	-2.2 ± 12.6 (11) -3 (-23.6–17.3) <i>p</i> = 0.817*	-5.0 ± 11.4 (11) -3.2 (-27.1–15.7) <i>p</i> = 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) 3.6 (-92.7–19.6) <i>p</i> = 0.725*	1.4 ± 16.5 (11) 5 (-30–20.5) <i>p</i> = 0.497*	3.6 ± 15.5 (11) 0.5 (-10.9–43.1) <i>p</i> = 0.607*	0.461*	0.428*	0.773*	0.828*

【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($\times 10^4$)							
0週目ベースライ ン運動前	9.0 ± 10.1 (10) 5.4 (2.1–30.9)	19.4 ± 15.2 (11) 16.1 (4.3–54.4)	10.9 ± 10.2 (12) 10.3 (2–40.3)	-	-	-	-
8週目運動前	10.0 ± 8.9 (10) 5.3 (1–23.8)	12.1 ± 8.2 (11) 9.3 (4.6–26.5)	11.1 ± 10.2 (12) 7.9 (1.6–32.2)	-	-	-	-
8週目運動後	7.4 ± 7.0 (10) 8.1 (0.4–20.6)	8.6 ± 4.3 (11) 9.5 (1.2–18.6)	7.4 ± 4.1 (11) 6.6 (1.2–15.4)	-	-	-	-
0週目から8週目 運動前への変化	1.0 ± 6.8 (10) -0.5 (-10.6–15) p = 0.837*	-7.4 ± 12.0 (11) -4 (-37–9.8)	0.2 ± 6.6 (12) -0.6 (-8.1–16.8)	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 ± 10.5 (10) -1.6 (-22.8– 18.5) p = 0.272*	-10.8 ± 15.2 (11) -6.6 (-48.9–5.3)	-3.3 ± 10.9 (11) 0.5 (-33.7–6.2)	0.522*	0.737*	0.497*	0.946*
8週目運動前から 運動後への変化	-2.6 ± 9.5 (10) -4.8 (-12.3– 19.3) p = 0.303*	-3.5 ± 9.0 (11) 1.5 (-19.8–5.4)	-3.2 ± 11.3 (11) -0.1 (-25.6–8.1)	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($\times 10^4$)							
0週目ベースライ ン運動前	13.8 ± 11.8 (10) 9.2 (1.7–31)	6.8 ± 5.6 (11) 3.5 (1.4–18.2)	11.4 ± 8.2 (12) 10.3 (1–26.1)	-	-	-	-
8週目運動前	14.2 ± 9.2 (10) 13.2 (2.6–26.5)	6.0 ± 4.6 (11) 5 (1.5–16.7)	9.0 ± 5.4 (12) 7.7 (1.5–21.1)	-	-	-	-
8週目運動後	11.1 ± 8.1 (10) 8.3 (3.1–27.5)	8.6 ± 7.1 (11) 6 (1.3–21.1)	8.8 ± 6.8 (11) 5.8 (2.9–26.6)	-	-	-	-
0週目から8週目 運動前への変化	0.4 ± 9.1 (10) 1.5 (-14.7–17.6) p = 0.245*	-0.8 ± 5.9 (11) 0.1 (-11.4–9.1)	-2.4 ± 8.4 (12) -0.5 (-19.7–6)	0.103*	0.087*	0.372*	0.617*
0週目から8週目 運動後への変化	-2.7 ± 13.5 (10) -1.9 (-25.2– 19.3) p = 0.952*	1.8 ± 7.1 (11) 2.7 (-6–19.7)	-3.5 ± 9.1 (11) -2.2 (-20.9–10.4)	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 ± 9.4 (10) -3.3 (-18.7–9.5)	2.6 ± 9.4 (11) 1 (-9.6–19.6)	-0.9 ± 10.5 (11) -2.6 (-15.3–23.3)	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($\times 10^4$)							
0週目ベースライ ン運動前	15.7 ± 6.0 (10) 16.8 (7.7–21.9)	13.9 ± 9.2 (11) 9.5 (5.7–33.6)	11.6 ± 6.3 (12) 8.5 (3.3–21.6)	-	-	-	-
8週目運動前	18.2 ± 6.5 (10) 19.1 (7.8–27.7)	13.8 ± 8.0 (11) 14.3 (6–34.7)	12.8 ± 5.3 (12) 11.7 (4.4–21.6)	-	-	-	-
8週目運動後	21.6 ± 14.1 (10) 21.6 (3.2–48.4)	10.6 ± 6.7 (11) 9.1 (3.2–21.6)	17.4 ± 12.6 (11) 15.5 (4.5–41.1)	-	-	-	-
0週目から8週目 運動前への変化	2.5 ± 6.0 (10) 1.8 (-9–12)	-0.0 ± 4.4 (11) 0.5 (-7.1–9.6)	1.2 ± 5.1 (12) 0.4 (-7.6–9.6)	0.380*	0.397*	0.487*	0.986*
0週目から8週目 運動後への変化	5.8 ± 15.2 (10) 1.7 (-12.9–37.7)	-3.2 ± 10.3 (11) -0.3 (-27.7–6.7)	5.4 ± 11.7 (11) 1.2 (-10–33)	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 ± 15.6 (10) 2.1 (-14.5–37)	-3.2 ± 11.2 (11) 0.9 (-28.8–7.1)	4.2 ± 13.4 (11) 4.6 (-11.5–33.3)	0.174*	0.165*	0.778*	0.419*

N:数、SD:標準偏差、Min:最小、Max:最大、AUC:曲線下面積

△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。^{*}正規性を得るのに対数変換が必要となった。確率値 P ≤ 0.05 が、統計的に有意である。

【0126】

[00118] 0日目および57 ± 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

10

20

30

40

50

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 10】

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	サンプル 1	サンプル 2	P 値 [△]
	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	
平均収縮期血圧(mmHg)				
ベースライン (0 週目)	112.2 ± 9.5 (14) 112.7 (97.3 – 131.3)	119.1 ± 10.3 (14) 117.5 (104.7 – 141.7)	115.7 ± 12.9 (14) 115.7 (96 – 138.3)	-
訪問 3 (8 週目)	112.0 ± 11.1 (13) 112.7 (94 – 134.3)	121.2 ± 11.1 (14) 121.3 (101.3 – 140)	118.3 ± 12.9 (14) 118.7 (94 – 142)	-
ベースラインから 8 週 目への変化	0.4 ± 11.0 (13) 0.3 (-18.7 – 20) p = 0.902	2.1 ± 8.5 (14) 2.7 (-14 – 21) p = 0.373	2.6 ± 12.3 (14) 1.7 (-18 – 20) p = 0.435	0.447
平均拡張期血圧(mmHg)				
ベースライン (0 週目)	69.2 ± 6.9 (14) 70.2 (54.7 – 78.7)	70.0 ± 7.0 (14) 70.8 (60.7 – 84.7)	71.9 ± 9.1 (14) 73.3 (52.3 – 85.7)	-
訪問 3 (8 週目)	69.3 ± 6.1 (13) 69.3 (60 – 80)	74.1 ± 6.3 (14) 73.5 (62.7 – 88)	74.9 ± 11.9 (14) 75.5 (55.3 – 96.7)	-
ベースラインから 8 週 目への変化	0.1 ± 7.4 (13) -0.3 (-10.7 – 19.3) p = 0.952	4.1 ± 6.0 (14) 5.8 (-11.3 – 11.3) p = 0.024	3.0 ± 7.6 (14) 3.5 (-9.7 – 16.7) p = 0.162	0.223
平均心拍数(BPM)				
ベースライン (0 週目)	73.6 ± 12.6 (14) 69.8 (52 – 103.3)	71.6 ± 7.3 (14) 72 (56.3 – 83.3)	71.7 ± 6.9 (14) 72.5 (54.7 – 81.3)	-
訪問 3 (8 週目)	68.1 ± 7.2 (13) 69.3 (53.3 – 81.3)	69.9 ± 7.1 (14) 69.2 (56 – 85)	66.6 ± 5.2 (14) 66.7 (58.7 – 74.7)	-
ベースラインから 8 週 目への変化	-3.2 ± 10.6 (13) -3.3 (-20.7 – 13.3) p = 0.297	-1.7 ± 8.4 (14) -1.3 (-16 – 13.3) p = 0.464	-5.1 ± 7.6 (14) -4.7 (-22.7 – 8) p = 0.024	0.391
体重(kg)				
ベースライン (0 週目)	72.1 ± 8.3 (14) 71.2 (60.5 – 86.2)	74.8 ± 13.4 (14) 75.3 (55.8 – 98.2)	76.5 ± 14.2 (14) 72.8 (56 – 102)	-
訪問 3 (8 週目)	73.1 ± 8.0 (13) 73 (61.5 – 88)	75.3 ± 13.4 (14) 75 (57 – 97.9)	77.0 ± 14.1 (14) 74.5 (56.5 – 102.3)	-
ベースラインから 8 週 目への変化	0.23 ± 0.82 (13) 0.2 (-1.5 – 1.8) p = 0.294 [‡]	0.46 ± 1.89 (14) 0.65 (-3.2 – 4.6) p = 0.330 [†]	0.48 ± 1.23 (14) 0.5 (-2.2 – 3) p = 0.116 [‡]	0.678 [‡]
BMI (kg/m²)				
ベースライン (0 週目)	26.00 ± 1.83 (14) 25.16 (23.49 – 30.18)	26.54 ± 3.03 (14) 26.78 (21.8 – 31.56)	27.60 ± 3.05 (14) 27.31 (22.58 – 32.48)	-
訪問 3 (8 週目)	26.22 ± 2.00 (13) 25.6 (23.67 – 30.81)	26.70 ± 2.96 (14) 26.89 (22.27 – 31.46)	27.77 ± 2.89 (14) 27.69 (22.66 – 32.58)	-
ベースラインから 8 週 目への変化	0.10 ± 0.28 (13) 0.07 (-0.45 – 0.63) p = 0.239	0.16 ± 0.66 (14) 0.24 (-1.17 – 1.51) p = 0.372	0.17 ± 0.47 (14) 0.18 (-0.88 – 1.13) 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

△ANCOVA 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 5 7 ± 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 1 1 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 ($P = 0 . 0 2 7$)、推定糸球体濾過率 (glomerular filtration rate) ($P = 0 . 0 2 9$)、およびアスパラギン酸トランスアミナーゼ ($P = 0 . 0 3 4$) 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 ($P = 0 . 0 2 1$)、リンパ球数 ($P = 0 . 0 2 2$)、およびアスパラギン酸トランスアミナーゼレベル ($P = 0 . 0 3 3$) 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 ($P = 0 . 0 1 3$)。クレアチニン濃度 ($P = 0 . 0 5$) 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 ($P = 0 . 0 6 9$) 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 [△]
	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 群内 P 値	平均±SD(n) 中央値(Min-Max) 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) 137.5 (128 – 156)	144.0 ± 10.0 (14) 143.5 (131 – 159)	140.3 ± 12.6 (14) 136 (124 – 167)	-
訪問 3 (8 週目)	138.6 ± 6.5 (14) 138 (128 – 151)	141.6 ± 9.3 (13) 140 (124 – 154)	137.9 ± 12.2 (14) 138 (116 – 159)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	0.3 ± 7.6 (14) 1.5 (-15 – 11) p = 0.834 [‡]	-1.2 ± 6.5 (13) 1 (-14 – 12) p = 0.505 [‡]	-2.4 ± 7.1 (14) 0 (-18 – 7) p = 0.307 [‡]	0.559 [¤]
ヘマトクリット(L/L)				
スクリーニング	0.4021 ± 0.0236 (14) 0.4 (0.37 – 0.45)	0.4229 ± 0.0246 (14) 0.43 (0.39 – 0.46)	0.4093 ± 0.0300 (14) 0.4 (0.37 – 0.47)	-
訪問 3 (8 週目)	0.4064 ± 0.0178 (14) 0.41 (0.38 – 0.44)	0.4162 ± 0.0260 (13) 0.41 (0.37 – 0.46)	0.4036 ± 0.0310 (14) 0.405 (0.34 – 0.45)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	0.0043 ± 0.0217 (14) 0.005 (-0.04 – 0.04) p = 0.420 [‡]	-0.0046 ± 0.0176 (13) -0.01 (-0.04 – 0.03) p = 0.337 [‡]	-0.0057 ± 0.0187 (14) 0 (-0.05 – 0.02) p = 0.262 [‡]	0.374 [¤]
白血球数(×E9/L)				
スクリーニング	5.91 ± 1.16 (14) 5.65 (4.6 – 7.9)	5.88 ± 1.88 (14) 5.3 (3.8 – 9.3)	6.25 ± 1.86 (14) 6 (3.8 – 10.8)	-
訪問 3 (8 週目)	5.64 ± 1.32 (14) 5.6 (3.7 – 8.7)	6.59 ± 1.75 (13) 6.4 (4.3 – 10.5)	6.17 ± 1.91 (14) 6.15 (3.9 – 11)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-0.28 ± 1.10 (14) -0.3 (-2.2 – 1.3) p = 0.441 [‡]	0.68 ± 0.83 (13) 0.5 (-0.4 – 2.3) p = 0.021 [‡]	-0.08 ± 0.87 (14) 0 (-1.4 – 1.2) p = 0.753 [‡]	0.054 [¤]
赤血球数(×E12/L)				
スクリーニング	4.48 ± 0.26 (14) 4.47 (3.94 – 5.04)	4.72 ± 0.40 (14) 4.7 (4.01 – 5.34)	4.55 ± 0.35 (14) 4.49 (4.08 – 5.12)	-
訪問 3 (8 週目)	4.58 ± 0.22 (14) 4.56 (4.23 – 4.95)	4.66 ± 0.44 (13) 4.61 (3.96 – 5.4)	4.44 ± 0.34 (14) 4.42 (3.87 – 5.01)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	0.09 ± 0.35 (14) 0.03 (-0.41 – 0.93) p = 0.329*	-0.07 ± 0.21 (13) -0.05 (-0.48 – 0.31) p = 0.244*	-0.11 ± 0.30 (14) -0.07 (-0.97 – 0.21) p = 0.212*	0.222*
平均赤血球容積(fL)				
スクリーニング	89.9 ± 3.0 (14) 89 (85.1 – 96.3)	89.7 ± 4.6 (14) 88.2 (83.3 – 100.2)	89.9 ± 3.5 (14) 90.8 (81.2 – 93.6)	-
訪問 3 (8 週目)	88.6 ± 3.7 (14) 89 (80.5 – 96.3)	89.2 ± 3.0 (13) 89 (84.6 – 93.8)	90.8 ± 3.0 (14) 91.2 (84.4 – 95.3)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-1.28 ± 3.55 (14) -0.15 (-12.6 – 1.4) p = 0.221 [‡]	0.40 ± 1.16 (13) 0.8 (-3 – 1.5) p = 0.077 [‡]	0.86 ± 2.21 (14) 0.4 (-1.9 – 7.2) p = 0.116 [‡]	0.091 [¤]

【0 1 3 1】

【表11-2】

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

10

20

30

40

【0132】

【表11-3】

単球数(×E9/L)				
スクリーニング	0.457 ± 0.165 (14) 0.4 (0.3 – 0.9)	0.564 ± 0.165 (14) 0.55 (0.3 – 0.9)	0.514 ± 0.141 (14) 0.5 (0.3 – 0.7)	-
訪問3 (8週目)	0.450 ± 0.170 (14) 0.4 (0.3 – 0.8)	0.600 ± 0.153 (13) 0.6 (0.4 – 1)	0.564 ± 0.128 (14) 0.55 (0.3 – 0.7)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-0.007 ± 0.138 (14) 0 (-0.3 – 0.2) p = 0.928‡	0.031 ± 0.111 (13) 0 (-0.1 – 0.3) p = 0.518‡	0.050 ± 0.151 (14) 0 (-0.2 – 0.4) p = 0.276‡	0.732¤
好酸球数(×E9/L)				
スクリーニング	0.164 ± 0.101 (14) 0.15 (0 – 0.4)	0.186 ± 0.196 (14) 0.1 (0.1 – 0.8)	0.171 ± 0.114 (14) 0.1 (0.1 – 0.5)	-
訪問3 (8週目)	0.164 ± 0.108 (14) 0.1 (0 – 0.4)	0.169 ± 0.063 (13) 0.2 (0.1 – 0.3)	0.186 ± 0.146 (14) 0.15 (0 – 0.6)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-0.000 ± 0.068 (14) 0 (-0.1 – 0.1) p = 0.824‡	-0.000 ± 0.191 (13) 0 (-0.6 – 0.2) p = 0.388‡	0.014 ± 0.077 (14) 0 (-0.1 – 0.1) p = 0.774‡	0.405¤
好塩基球数(×E9/L)				
スクリーニング	0.007 ± 0.027 (14) 0 (0 – 0.1)	0.036 ± 0.050 (14) 0 (0 – 0.1)	0.036 ± 0.050 (14) 0 (0 – 0.1)	-
訪問3 (8週目)	0.007 ± 0.027 (14) 0 (0 – 0.1)	0.038 ± 0.051 (13) 0 (0 – 0.1)	0.036 ± 0.063 (14) 0 (0 – 0.2)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	0.000 ± 0.000 (14) 0 (0 – 0) p = 1.000‡	0.008 ± 0.028 (13) 0 (0 – 0.1) p = 1.000‡	0.000 ± 0.078 (14) 0 (-0.1 – 0.2) p = 1.000‡	0.626¤
空腹時グルコース濃度(mmol/L)				
スクリーニング	5.50 ± 0.33 (14) 5.45 (5 – 6.1)	5.20 ± 0.44 (14) 5.15 (4.6 – 6)	5.33 ± 0.53 (14) 5.2 (4.6 – 6.2)	-
訪問3 (8週目)	5.37 ± 0.56 (14) 5.3 (4.6 – 6.9)	5.28 ± 0.70 (14) 5.1 (4.3 – 7.1)	5.06 ± 0.76 (14) 5.05 (2.7 – 5.8)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-0.13 ± 0.47 (14) -0.1 (-1.2 – 0.8) p = 0.344‡	0.08 ± 0.68 (14) 0 (-0.8 – 1.9) p = 0.969‡	-0.27 ± 0.79 (14) -0.15 (-2.5 – 0.6) p = 0.209‡	0.762¤
クレアチニン濃度(μmol/L)				
スクリーニング	71.7 ± 13.8 (14) 74 (49 – 90)	72.3 ± 11.1 (14) 73 (53 – 88)	63.8 ± 7.8 (14) 64.5 (49 – 77)	-
訪問3 (8週目)	73.1 ± 13.1 (14) 72.5 (53 – 92)	71.6 ± 11.4 (14) 69 (53 – 95)	70.7 ± 17.8 (14) 70.5 (33 – 105)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	1.4 ± 7.7 (14)ª,b 1.5 (-21 – 12) p = 0.161‡	-0.7 ± 7.4 (14)ª -0.5 (-17 – 15) p = 0.623‡	6.9 ± 15.5 (14)ª 5 (-34 – 34) p = 0.050‡	0.027¤
推定糸球体濾過率(mL/分/1.73m²)				
スクリーニング	84.1 ± 17.9 (14) 81 (59 – 113)	81.0 ± 10.4 (14) 80.5 (64 – 103)	91.5 ± 15.8 (14) 87.5 (69 – 119)	-
訪問3 (8週目)	81.4 ± 15.4 (14) 84.5 (54 – 102)	83.6 ± 11.1 (14) 78.5 (67 – 105)	83.8 ± 15.7 (14) 81 (62 – 121)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-2.8 ± 15.0 (14)ª,b -3 (-30 – 34) p = 0.345‡	2.6 ± 11.0 (14)ª 4 (-26 – 24) p = 0.147‡	-7.7 ± 18.9 (14)ª -9.5 (-38 – 43) p = 0.069‡	0.029¤

【0133】

10

20

30

40

【表11-4】

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

【0134】

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) 19.5 (10-48)	19.2 ± 10.2 (14) 16 (9-50)	23.5 ± 14.0 (14) 19 (9-61)	-
訪問 3 (8週目)	23.6 ± 10.0 (14) 20.5 (9-44)	20.8 ± 15.9 (14) 14 (10-69)	21.7 ± 14.5 (14) 18 (9-58)	-
スクリーニング から 8 週目への 変化	-0.7 ± 12.9 (14) -2 (-38-16) p = 0.801 [‡]	1.6 ± 6.4 (14) 0.5 (-5-19) p = 0.779 [‡]	-1.8 ± 4.6 (14) -2.5 (-7-11) p = 0.074 [‡]	0.281 [‡]

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、μmol:マイクロモル、ml:ミリリットル、min:分、m:メートル、U:単位、μg:マイクログラム、nmol:ナノモル

△ANCOVA を使用して群間比較を行った。対応のあるスチュードント 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≤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つたことが明らかになる。

20

【0 1 3 6】

【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(μmol/L)				
スクリーニング	71.7 ± 13.8 (14) 74 (49-90)	69.5 ± 10.3 (11) 70 (53-84)	63.8 ± 7.8 (14) 64.5 (49-77)	-
訪問 3 (8週目)	73.1 ± 13.1 (14) 72.5 (53-92)	69.5 ± 7.6 (11) 68 (53-81)	70.7 ± 17.8 (14) 70.5 (33-105)	-
スクリーニングから 8 週目 への変化	1.4 ± 7.7 (14) ^{a,b} 1.5 (-21-12) p = 0.161 [‡]	0.0 ± 6.1 (11) ^a 0 (-7-15) p = 0.572 [‡]	6.9 ± 15.5 (14) ^b 5 (-34-34) p = 0.050 [‡]	0.030 [‡]

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 × 歩行したメートル × 下半身抵抗 kg × 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)	平均±SD(n)	平均±SD(n)	全体 [△]
			中央値(Min-Max)	中央値(Min-Max)	中央値(Min-Max)	プラセボ 対サンプル1 ^δ
群内 P 値	群内 P 値	群内 P 値	群内 P 値	群内 P 値	群内 P 値	群内 P 値
複合エンドポイント($\times 10^3$)						
ベースライン (0週目)	11,032 ± 11,501 (14) 7,870 (559 – 39,977)	10,921 ± 11,142 (11) 5,997 (1,269 – 37,560)	6,313 ± 5,485 (14) 4,466 (677 – 19,276)	-	-	-
訪問3 (8週目)	7,611 ± 4,893 (14) 6,334 (360 – 16,803)	10,620 ± 11,893 (11) 6,734 (1,404 – 42,706)	8,367 ± 7,025 (14) 6,475 (1,135 – 26,858)	-	-	-
ベースラインから8週目への変化	-3,421 ± 8,073 (14) ^a -1,231 (-26,672 – 4,814) $p = 0.232^*$	-301 ± 3,467 (11) ^{a,b} -374 (-8,681 – 5,146) $p = 0.534^*$	2,054 ± 2,359 (14) ^b 858 (-406 – 7,582) $p = 0.008^*$	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

△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。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。

10

20

30

40

【0139】

[00123] 図25および表11において明らかにされるとおり、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】

50

【表14】

サンプル番号1				サンプル番号2				
量 g	アッセイ %	製品 g	(乾燥) (水分を含む) %	量 g	アッセイ %	製品 g	(乾燥) (水分を含む) %	
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%
クレアチシン-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%
ビタミン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/ケエン酸 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、凝聚物.)	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				

【0143】

[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、

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。

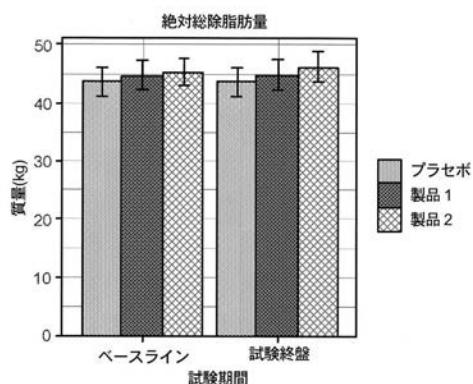
【0145】

[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

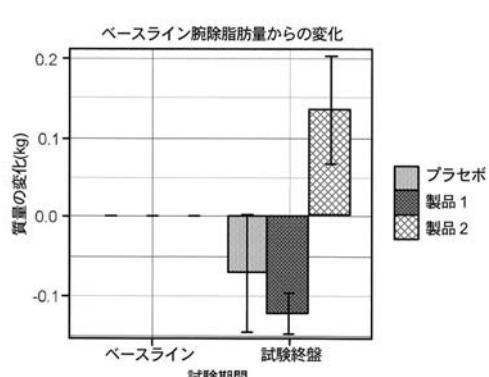
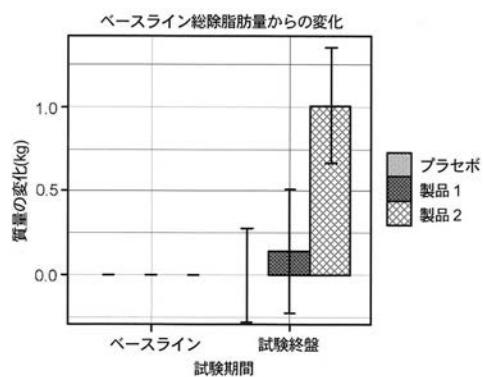
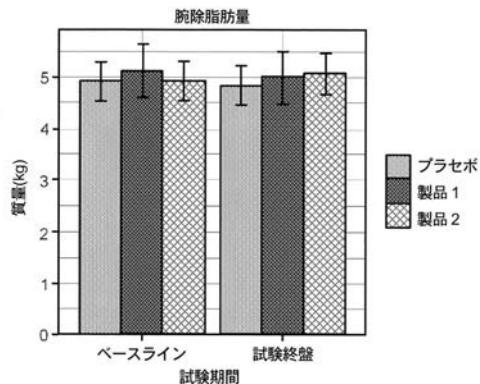
【図1】

PP集団におけるプラセボ、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



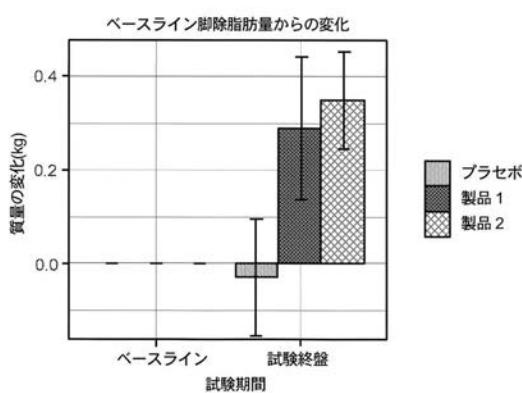
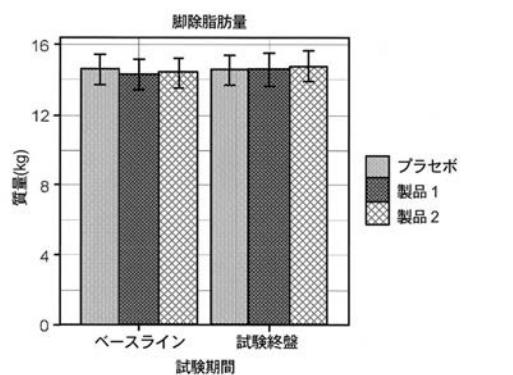
【図2】

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



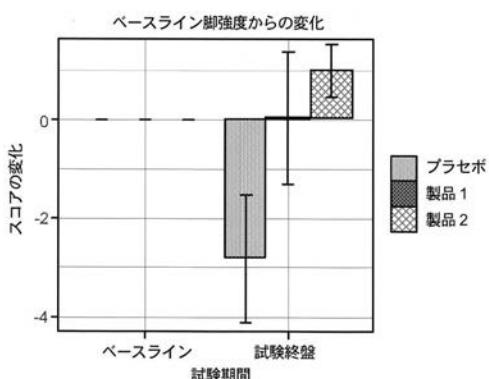
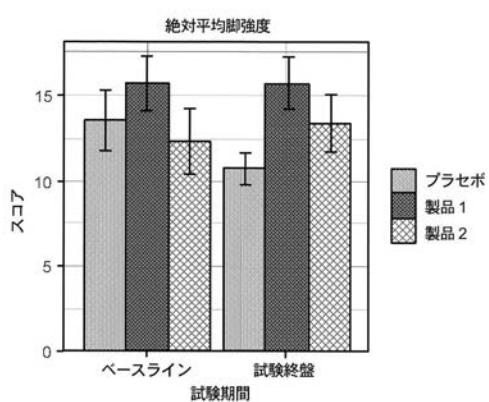
【図3】

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



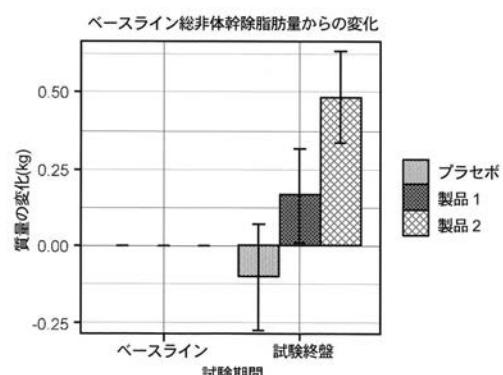
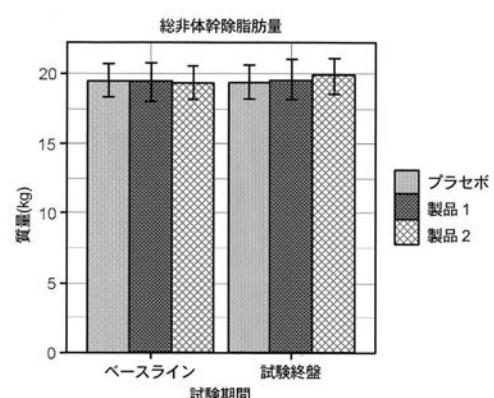
【図5】

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



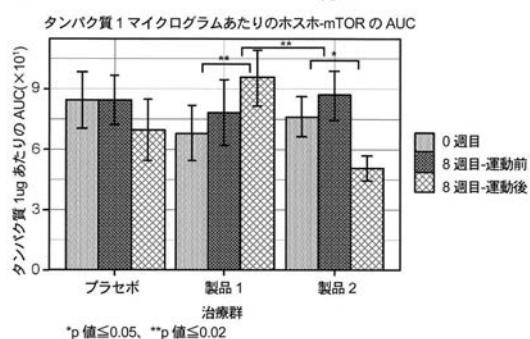
【図4】

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



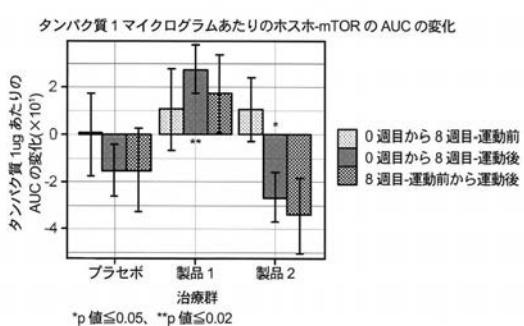
【図6】

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



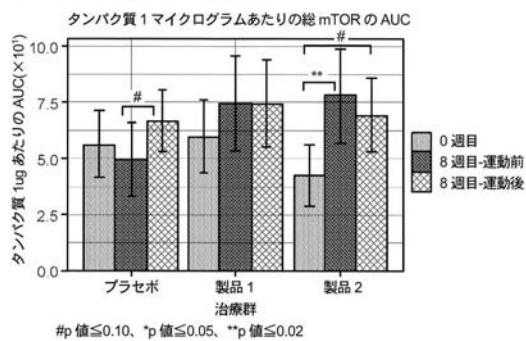
【図7】

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



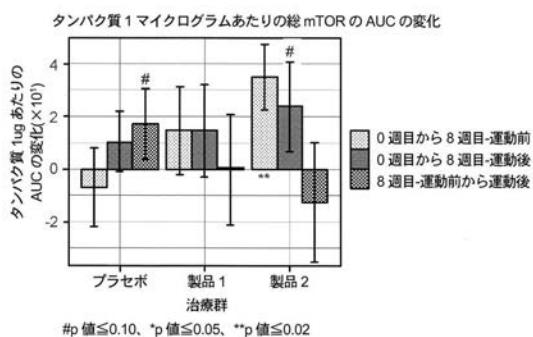
【図8】

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



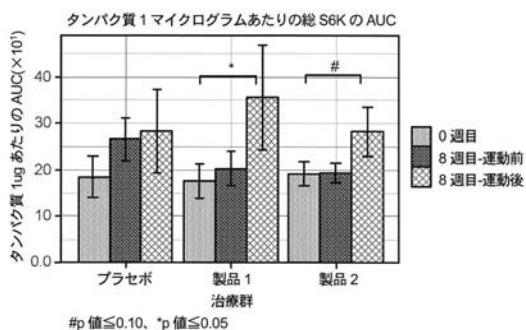
【図9】

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



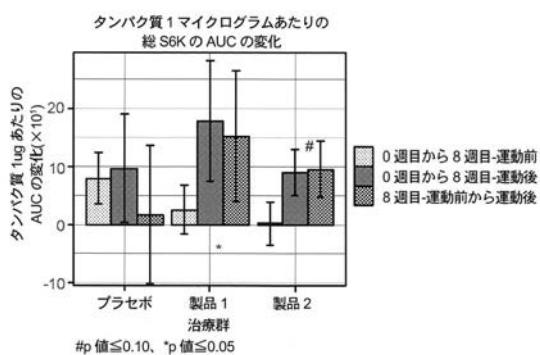
【図12】

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



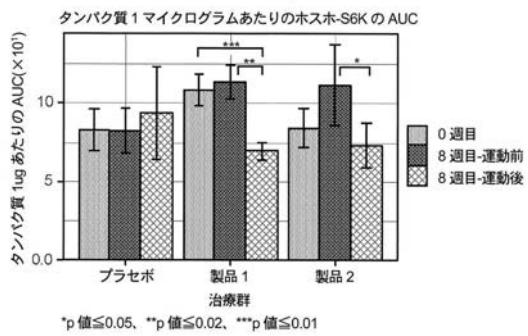
【図13】

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



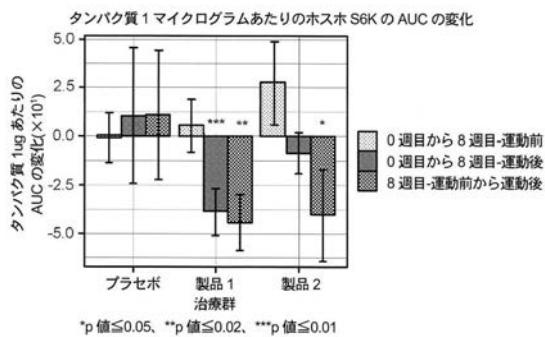
【図10】

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



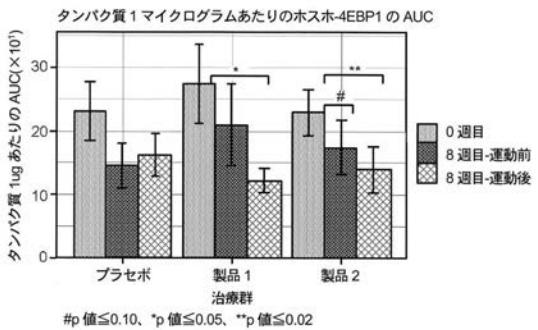
【図11】

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



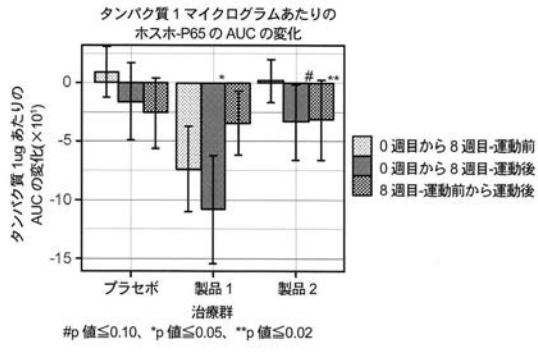
【図14】

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



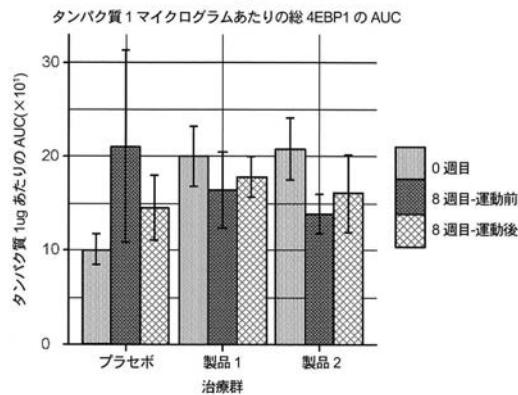
【図15】

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



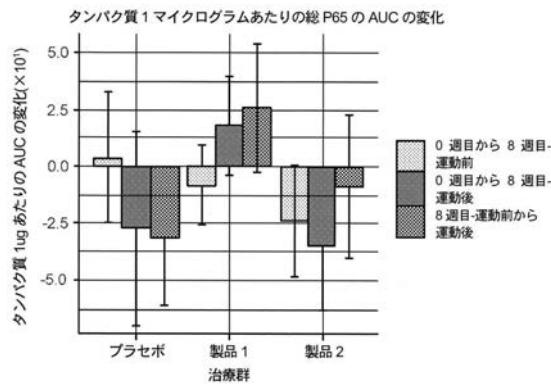
【図16】

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



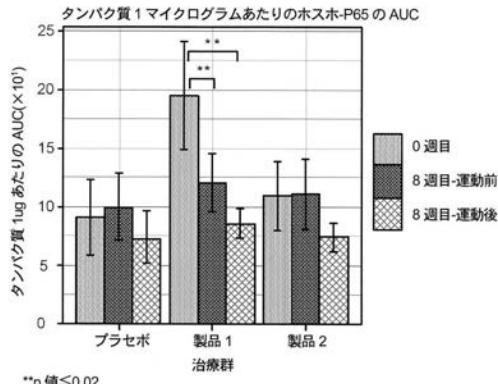
【図17】

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



【図18】

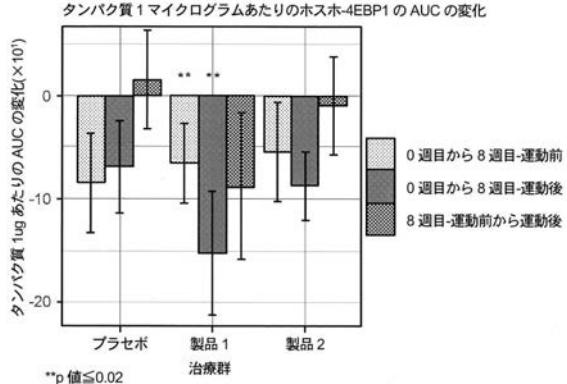
PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-P65についてのタンパク質1μgあたりのAUC



**p 値≤0.02

【図19】

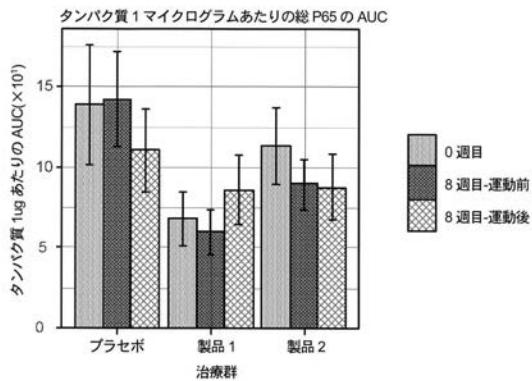
PP集団におけるプラセボ、Carnipure製品1、またはCarnipure製品2のいずれかを補給された参加者(N=33)についてのベースラインから8週目の運動前および後へのホスホ-P65の変化



**p 値≤0.02

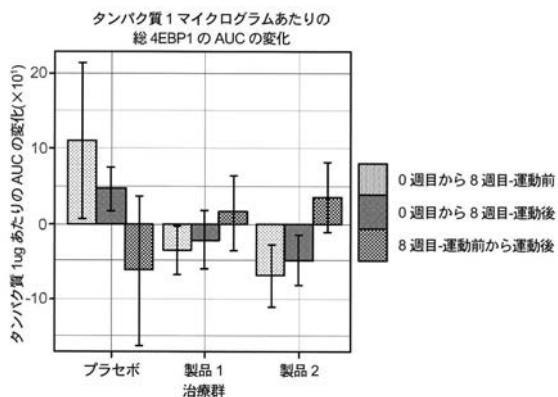
【図20】

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



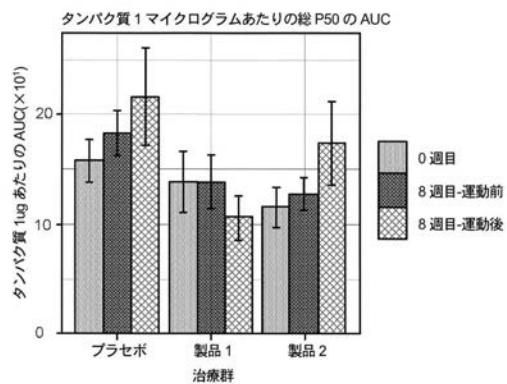
【図21】

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



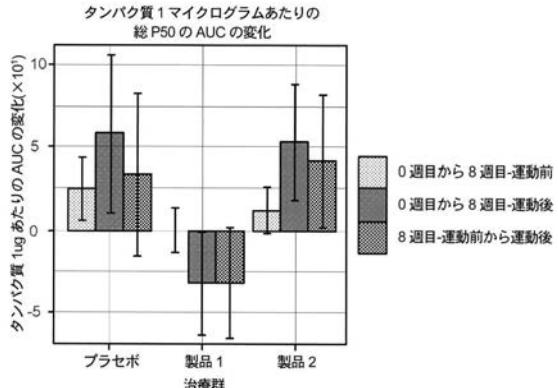
【図22】

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



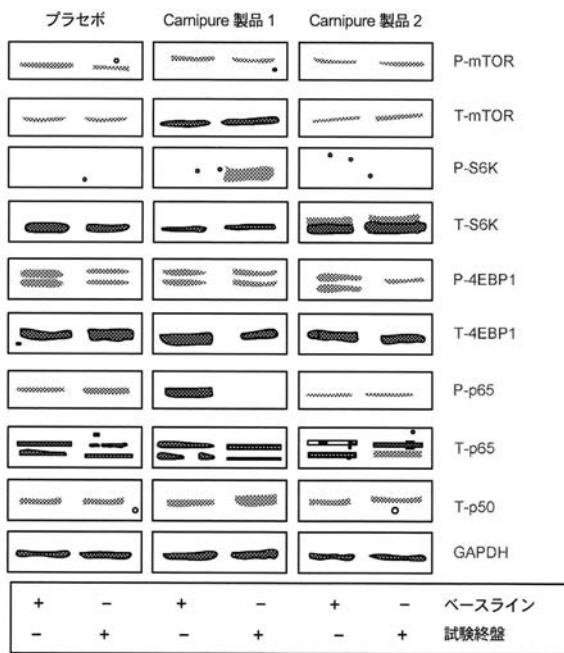
【図23】

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



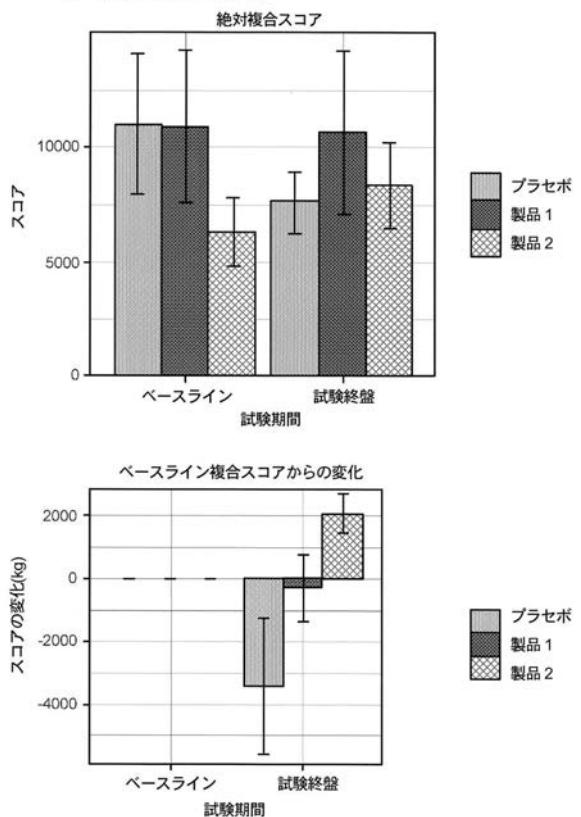
【図24】

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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2009/181903 A1 (WOLFE ROBERT [US] ET AL) 16 July 2009 (2009-07-16) paragraph [0002] paragraph [0010] - paragraph [0011] paragraph [0048] ----- -----</td> <td style="padding: 2px;">21-23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2008/115563 A1 (UNIV FLORIDA [US]; WHITE LESLEY JOAN [US]; PETTY HOLLY TASHA [US]; MCC) 25 September 2008 (2008-09-25) page 3, paragraph 2 - paragraph 4 page 6, paragraph 2 page 8, paragraph 2 - paragraph 5; claims 1-21 ----- ----- -/-</td> <td style="padding: 2px;">21-23</td> </tr> </tbody> </table>			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) paragraph [0002] paragraph [0010] - paragraph [0011] 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) page 3, paragraph 2 - paragraph 4 page 6, paragraph 2 page 8, paragraph 2 - paragraph 5; claims 1-21 ----- ----- -/-	21-23
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) paragraph [0002] paragraph [0010] - paragraph [0011] 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) page 3, paragraph 2 - paragraph 4 page 6, paragraph 2 page 8, paragraph 2 - paragraph 5; claims 1-21 ----- ----- -/-	21-23									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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											
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.O. 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	WO 2015/094772 A1 (ABBOTT LAB [US]) 25 June 2015 (2015-06-25) paragraph [0003] paragraph [0060] - paragraph [0061] paragraph [0067] - paragraph [0068] pharma; paragraph [0066] paragraph [0047] -----	21-36
X	US 2008/085343 A1 (PETTY HOLLY T [US] ET AL) 10 April 2008 (2008-04-10) paragraph [0036] - paragraph [0038] -----	21-23
T	CRUZ-JENTOFF ALFONSO J ET AL: "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People", AGE AND AGEING, BAILLIERE TINDALL, LONDON, US, vol. 39, no. 4, 1 July 2010 (2010-07-01), pages 412-423, XP009167538, ISSN: 0002-0729, DOI: 10.1093/AGEING/AFQ034 [retrieved on 2010-04-13] abstract -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/067238

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 2009181903	A1 16-07-2009	AU CA EP JP US US WO	2008346842 A1 2711809 A1 2231141 A2 2011509293 A 2009181903 A1 2010286023 A1 2009088738 A2		16-07-2009 16-07-2009 29-09-2010 24-03-2011 16-07-2009 11-11-2010 16-07-2009
WO 2008115563	A1 25-09-2008	US WO	2008233245 A1 2008115563 A1		25-09-2008 25-09-2008
WO 2015094772	A1 25-06-2015	CN EP US WO	106061291 A 3091859 A1 2016361291 A1 2015094772 A1		26-10-2016 16-11-2016 15-12-2016 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)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198	
A 6 1 K 31/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/20	
A 2 3 L 2/52 (2006.01)	A 2 3 L 2/00	F

(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,R0,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 07401、アレンデール、ボロライン・ロード 90

(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 07401、アレンデール、ボロライン・ロード 90

(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 07401、アレンデール、ボロライン・ロード 90

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