(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7418896号
(P7418896)

(45)発行日　令和6年1月22日(2024.1.22)

(24)登録日　令和6年1月12日(2024.1.12)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　38/05　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	38/05	
Ａ６１Ｋ　31/198 (2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/198	
Ａ６１Ｐ　21/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
Ｃ０７Ｋ　5/06　(2006.01)	Ｃ０７Ｋ	5/06	

ＦＩ

請求項の数　20　（全22頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-506376(P2021-506376)
(86)(22)出願日　平成31年4月18日(2019.4.18)
(65)公表番号　特表2021-522326(P2021-522326A)
(43)公表日　令和3年8月30日(2021.8.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/028164
(87)国際公開番号　WO2019/204633
(87)国際公開日　令和1年10月24日(2019.10.24)
審査請求日　令和4年2月1日(2022.2.1)
(31)優先権主張番号　62/659,474
(32)優先日　平成30年4月18日(2018.4.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　520407459
インジニアス イングリーディエンツ，エルピー
アメリカ合衆国テキサス州７５０５６，ルイスビル，キング・アーサー・ブールバード ２５６０，スウィート １２４－７４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100157923
弁理士　鶴喰 寿孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　筋成長および筋機能を促進するための組成物およびその使用法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

筋タンパク質合成を増加させるための組成物であって：

ａ．ジロイシン；および

ｂ．ロイシン

を含み、

ジロイシンは、ジロイシンおよびロイシンの合計重量の少なくとも５０％（ｗ／ｗ）の量で存在する、前記組成物。

【請求項２】

ジロイシンが９０％で（ｗ／ｗ）存在する、請求項１の組成物。

【請求項３】

ジロイシンが８０％で（ｗ／ｗ）存在する、請求項２の組成物。

【請求項４】

ジロイシンが７０％で（ｗ／ｗ）存在する、請求項３の組成物。

【請求項５】

ジロイシンが６０％で（ｗ／ｗ）存在する、請求項４の組成物。

【請求項６】

薬学的キャリアーをさらに含む、請求項５の組成物。

【請求項７】

被験体において筋萎縮を治療するか、筋萎縮のリスクがある被験体において筋萎縮を予

防するための方法に用いる組成物であって、
該組成物は、ａ．ジロイシンおよびｂ．ロイシンを含み、ジロイシンは、ジロイシンおよびロイシンの合計重量の少なくとも５０％（ｗ／ｗ）の量で存在し、そして
該方法は、被験体に該組成物の有効量を投与する工程を含む、
前記組成物。
【請求項８】
ジロイシンが９０％（ｗ／ｗ）で存在する、請求項７の組成物。
【請求項９】
ジロイシンが７０％（ｗ／ｗ）で存在する、請求項８の組成物。
【請求項１０】
ジロイシンが６０％（ｗ／ｗ）で存在する、請求項９の組成物。
【請求項１１】
被験体への組成物の投与が、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、ロイシンの血漿レベルを相乗的に増加させる、請求項７の組成物。
【請求項１２】
被験体がサルコペニアを有する、請求項７の組成物。
【請求項１３】
組成物を療法的に有効な量で投与する、請求項１２の組成物。
【請求項１４】
被験体において、筋タンパク質合成を増加させるための方法に用いる組成物を製造するための、ロイシンおよびジロイシンの使用であって、該組成物は、ロイシンおよびジロイシンを含み、ジロイシンは、ジロイシンおよびロイシンの合計重量の少なくとも５０％（ｗ／ｗ）の量で存在し、該方法は、被験体に該組成物の有効量を投与する工程を含み、被験体への該組成物の投与は、被験体における筋タンパク質合成を増加させる、前記使用。
【請求項１５】
組成物は、トリロイシン、およびＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒ、Ｒはアミノ酸またはアミノ酸誘導体である、ならびにその薬学的に許容されうる塩、より選択される少なくとも１つのペプチドをさらに含む、請求項１４の使用。
【請求項１６】
ジロイシンが９０％（ｗ／ｗ）で存在する、請求項１５の使用。
【請求項１７】
ジロイシンが７０％（ｗ／ｗ）で存在する、請求項１６の使用。
【請求項１８】
投与する組成物の量が少なくとも２００ｍｇである、請求項１７の使用。
【請求項１９】
被験体への組成物の投与が、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、ロイシンの血漿レベルを相乗的に増加させる、請求項１５の使用。
【請求項２０】
被験体への組成物の投与が、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、筋量および／または筋強度を相乗的に増加させる、請求項１５の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願に関するクロスリファレンス
［００１］本出願は、３５ Ｕ．Ｓ．Ｃ． §１１９（ｅ）のもとにその全体が本明細書に援用される、２０１８年４月１８日に出願され、そして“ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ ＡＮＤ ＭＥＴＨＯＤＳ ＯＦ ＵＳＥ ＴＨＥＲＥＯＦ ＴＯ ＰＲＯＭＯＴＥ ＭＵＳＣＬＥ ＧＲＯＷＴＨ”と題される、米国仮出願第６２／６５９，４７４号に対して優先権を主張する。
【背景技術】

【０００２】
［００２］筋機能の増加は、プロのアスリートからフィットネス愛好家までの、重要な目的である。さらに、筋機能の保持は、健康な加齢に非常に重要である。本開示は、被験体の筋量を増加させるための、または被験体の筋萎縮を防止するための、組成物およびこうした組成物の使用法に関する。本開示はさらに、哺乳動物のタンパク質濃度または筋量を増進させるための組成物およびこうした組成物の使用法、ならびに哺乳動物において、タンパク質濃度または筋量を増進させるための方法に関する。さらに、本開示は、被験体の筋量を増加させるための、または被験体の筋萎縮を防止するための、組成物およびこうした組成物の使用法に関する。筋萎縮防止組成物は、筋量低下を防止し、そして筋量を増加させる際に顕著に有効であり、そしてしたがって、多様な筋疾患、例えばサルコペニアおよび廃用性筋萎縮を防止し、そして治療する際に有用である。

【発明の概要】
【０００３】
［００３］本明細書に記載するのは、筋量、筋機能を増加させ、そして／または筋萎縮を防止するための組成物である。特定の側面において、組成物は、ジロイシン、ロイシン、およびその薬学的に許容されうるキャリアーを含む。さらなる側面において、ジロイシンは、約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約２０％～８０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約４０％～６０％（ｗ／ｗ）存在する。さらにさらなる側面において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）から存在する。

【０００４】
［００４］筋量または強度デバイスを増加させ、そして／筋萎縮を減少させるかまたは治療するための組成物および方法に関する多様な態様を本明細書に記載する。特定の側面において：ジロイシン、トリロイシン、およびＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒ、式中、Ｒはアミノ酸またはアミノ酸誘導体である、ならびにその薬学的に許容されうる塩より選択される少なくとも１つのアミノ酸またはペプチドを含む組成物の有効量を被験体に投与することによって、被験体における筋量および／または筋強度を増加させるための方法を開示する。特定の側面において、化合物はジロイシンである。特定の側面において、少なくとも１つのアミノ酸またはペプチドは、ロイシンおよびジロイシンを含む。さらなる側面において、ジロイシンは、約１０％～約９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約３０％～約７０％（ｗ／ｗ）存在する。さらにさらなる側面において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【０００５】
［００５］さらなる側面において、組成物は酢酸ジロイシン塩である。特定の側面において、組成物はＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒであり、そしてＲは分枝鎖アミノ酸である。さらなる側面において、Ｒは必須アミノ酸である。さらにさらなる側面において、Ｒは：アルギニン、システイン、グルタミン、グリシン、プロリン、およびチロシンからなる群より選択される条件付き必須アミノ酸である。例示的な態様において、Ｒはチロシンである。特定の代替態様にしたがって、Ｒは：アラニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、セリン、セレノシステインおよびピロールリジンからなる群より選択される非必須アミノ酸である。さらなる代替態様において、Ｒは：クレアチン、カルニチン、クレアチノール、ベーターアラニン、タウリン、およびベーターヒドロキシ・ベーターメチルブチレートからなるリストより選択されるアミノ酸誘導体である。

【０００６】
［００６］多様な態様において、被験体への組成物の投与は、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、ロイシンの血漿レベルを相乗的に増加させる。特定の側面において、被験体への組成物の投与は、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、筋量および／または筋強度を相乗的に増加させる。

【０００７】

［００７］本明細書にさらに開示するのは：ジロイシン、トリロイシン、およびＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒ、式中、Ｒはアミノ酸またはアミノ酸誘導体である、より選択される少なくとも１つのアミノ酸またはペプチドを含む組成物の有効量を被験体に投与する工程を含む、被験体において筋萎縮を防止するかまたは治療するための方法である。特定の側面において、組成物は、ロイシンおよびジロイシンを含む。特定の側面において、方法を用いて、サルコペニアの結果である筋委縮を治療するかまたは防止する。さらなる側面において、筋委縮は悪液質の結果である。さらにさらなる側面において、筋委縮は筋固定の結果である。

【０００８】

［００８］いくつかの側面において、ジロイシンは、約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【０００９】

［００９］多様な側面において、被験体への組成物の投与は、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、ロイシンの血漿レベルを相乗的に増加させる。特定の側面において、組成物を療法的有効量で投与する。

【００１０】

［０１０］被験体において、認知を改善するかまたは記憶／認知の加齢性喪失を防止する方法であって：ジロイシン、トリロイシン、およびＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒ、式中、Ｒはアミノ酸またはアミノ酸誘導体である、を含むリストより選択される化合物を含む組成物の療法的または予防的有効量を被験体に投与する工程を含む、前記方法を本明細書にさらに開示する。特定の側面において、組成物の投与はＢＤＮＦレベルを増進させる。さらなる側面において、組成物の投与はＮＧＦを増進させる。さらにさらなる側面において、組成物を、神経を保護する量で投与する。

【００１１】

［０１１］ジロイシン、ロイシン、およびその薬学的に許容されうるキャリアーを含む、状態の治療のための組成物を本明細書にさらに開示する。特定の側面において、状態は、肥満、免疫系機能関連障害、インスリン分泌関連障害、糖尿病、病原性関連状態、心臓血管障害、心障害、変性性疾患、サルコペニア、眼疾患、線維性疾患、加齢性障害、皮膚水分補給およびコラーゲン合成の改善、肝臓疾患、クローン病の少なくとも１つである。

【００１２】

［０１２］多数の態様を開示するが、開示する装置、系および方法の例示的な態様を示し、そして記載する以下の詳細な説明から、当業者には、開示のさらに他の態様が明らかになるであろう。理解されるであろうように、開示する装置、系および方法は、すべて本開示の精神および範囲から逸脱することなく、多様な明らかな側面において、修飾が可能である。したがって、図および詳細な説明は、本質的に例示的であり、そして制限性ではないとみなされるべきである。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】［０１３］図１は、特定の態様にしたがった、ロイシンプロセシング経路の模式図である。

【図２】［０１４］図２は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿ロイシン濃度を示す。

【図３】［０１５］図３は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿イソロイシン濃度を示す。

【図４】［０１６］図４は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿バリン濃度を示す。

【図５】［０１７］図５は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の総血漿ＢＣＡＡ濃度を示す。

【図６】［０１８］図６は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿ス

レオニン濃度を示す。
【図７】［０１９］図７は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿メチオニン濃度を示す。
【図８】［０２０］図８は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿トリプトファン濃度を示す。
【図９】［０２１］図９は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿フェニルアラニン濃度を示す。
【図１０】［０２２］図１０は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の血漿リジン濃度を示す。
【図１１】［０２３］図１１は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の総血漿必須アミノ酸（ＥＡＡ）を示す。
【図１２】［０２４］図１２は、１つの例に関する実験プロトコルの模式図を示す。
【図１３】［０２５］図１３は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後のロイシンＴｍａｘを示す。
【図１４】［０２６］図１４は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後のロイシンＡＵＣを示す。
【図１５】［０２７］図１５は、１つの例に関する実験プロトコルの模式図を示す。
【図１６】［０２８］図１６は、特定の態様にしたがった、開示する組成物の投与後の筋生検由来の例示的な血漿筋タンパク質合成データを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
［０２９］本化合物、組成物、物品、系、デバイス、および／または方法を開示し、そして記載する前に、これらは、別に明記しない限り、特定の合成法に、または別に明記しない限り、特定の試薬に限定されないと理解されるものとし、これはこうしたものが、もちろん、多様でありうるためである。本明細書に用いる命名法が、特定の側面を記載する目的のためのみであり、そして限定することを意図されないこともまた理解されるものとする。本明細書記載のものと類似のまたは同等のいかなる方法および材料も本発明の実施または試験において用いられうるが、例となる方法および材料をここで記載する。
【００１５】
［０３０］本明細書において、用語「被験体」は、投与のターゲット、例えば被験体を指す。したがって、本明細書に開示する方法の被験体は、脊椎動物、例えば哺乳動物、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類であってもよい。あるいは、本明細書に開示する方法の被験体は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモットまたは齧歯類であってもよい。該用語は特定の年齢または性別を示さない。したがって、男性または女性のいずれであっても、成体および新生被験体、ならびに胎児も含まれると意図される。１つの側面において、被験体は哺乳動物である。患者は、疾患または障害に罹患した被験体を指す。用語「患者」には、ヒトおよび獣医学的被験体が含まれる。開示する方法のいくつかの側面において、被験体は、投与工程の前に、１つまたはそれより多い筋障害の治療の必要があると診断されている。開示する方法のいくつかの側面において、被験体は、投与工程の前に、筋量を増加させる必要があると診断されている。開示する方法のいくつかの側面において、被験体は、投与工程の前に、筋量を増加させる必要があると診断されている。
【００１６】
［０３１］本明細書において、用語「治療」は、疾患、病理学的状態、または障害を治癒させるか、軽減するか、安定化させるか、または防止する意図での、患者の医学的管理を指す。この用語には、能動的治療、すなわち、疾患、病理学的状態、または障害の改善に対して特に向けられる治療が含まれ、そしてまた原因治療、すなわち、関連する疾患、病理学的状態、または障害の原因の除去に対して向けられる治療も含まれる。さらに、この用語には、緩和的治療、すなわち、疾患、病理学的状態、または障害の治癒よりも症状の軽減のために設計される治療；防止的治療、すなわち関連する疾患、病理学的状態、ま

たは障害の発展を最小限にするかあるいは部分的にまたは完全に阻害するよう向けられる治療；および支持的治療、すなわち関連する疾患、病理学的状態、または障害の改善に対して向けられる別の特定の療法を補助するために使用される治療が含まれる。多様な側面において、該用語は、哺乳動物（例えばヒト）を含む被験体の任意の治療を含み、そしてこれには：（ｉ）疾患に対する素因がありうるが、該疾患を有するといまだ診断されていない被験体において、疾患が生じることを防止する；（ｉｉ）疾患を阻害する、すなわちその発展を抑止する；または（ｉｉｉ）疾患を緩和する、すなわち疾患の後退を引き起こすことが含まれる。１つの側面において、被験体は哺乳動物、例えば霊長類であり、そしてさらなる側面において、被験体はヒトである。用語「被験体」にはまた、家庭（ｄｏｍｅｓｔｉｃａｔｅｄ）動物（例えばネコ、イヌ等）、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等）、および実験動物（例えばマウス、ウサギ、ラット、モルモット、ショウジョウバエ等）も含まれる。

【００１７】

［０３２］本明細書において、用語「防止する」または「防止すること」は、何かが起こることを、特に事前の行動によって、不可能にするか、回避するか、未然に防ぐか、避けるか、停止するか、または妨害することを指す。本明細書において、減少する、阻害するまたは防止するを用いる場合、特に別に示さない限り、他の２つの単語の使用もまた明確に開示されると理解される。

【００１８】

［０３３］本明細書において、用語「診断される」は、当業者、例えば医師による身体検査に供され、そして本明細書に開示する化合物、組成物、または方法によって診断されるかまたは治療されることが可能な状態を有することが見出されていることを意味する。例えば、「筋萎縮障害と診断されている」は、当業者、例えば医師による身体検査に供され、そして筋量を増加させうる化合物または組成物によって診断されるかまたは治療されることが可能な状態を有することが見出されていることを意味する。さらなる例として、「筋量を増加させる必要があると診断されている」は、当業者、例えば医師による身体検査に供され、そして筋萎縮によって特徴づけられる状態または筋量増加が被験体にとって有益であろう他の疾患を有することが見出されていることを指す。こうした診断は、本明細書に論じるような障害、例えば筋萎縮等に関するものであってもよい。

【００１９】

［０３４］本明細書において、句「障害の治療が必要と同定される」等は、障害の治療の必要性に基づく被験体の選択を指す。例えば、被験体は、当業者による以前の診断に基づいて、障害（例えば筋萎縮に関連する障害）の治療の必要を有すると同定され、そしてその後、障害の治療に供されてもよい。同定は、１つの側面において、診断を行った人物とは異なる人物によって行われてもよいことが意図される。さらなる側面において、投与は、続いて投与を行う人物によって行われてもよいこともまた意図される。

【００２０】

［０３５］本明細書において、用語「投与すること」および「投与」は、被験体に薬学的調製物を提供する任意の方法を指す。こうした方法は、当業者に周知であり、そしてこれには、限定されるわけではないが、経口投与、経皮投与、吸入による投与、鼻投与、局所投与、膣内投与、眼投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、頬側投与、ならびに注射可能、例えば静脈内投与、動脈内投与、筋内投与、および皮下投与を含む非経口投与が含まれる。投与は連続であってもまたは断続性であってもよい。多様な側面において、調製物を療法的に投与してもよく；すなわち現存する疾患または状態を治療するために投与してもよい。さらなる多様な側面において、調製物を予防的に投与してもよく；すなわち、疾患または状態の防止のために投与してもよい。

【００２１】

［０３６］作用機構のいかなる特定の理論に束縛されることも望ましくないが、生物内のロイシンレベルは、どのくらい多くの食物が利用可能であるか、どのくらい多くのインスリンが必要とされようとしているか、そして新規筋量が作製されうるかどうかを含めて

、生物の生理学的状態の指標である。例えば、ロイシンはヒトにおいてタンパク質分解を減少させることから、ロイシンがヒトにおけるタンパク質代謝の制御因子であることが示唆される。さらに、ロイシンはＡｋｔおよびタンパク質合成を刺激し、ＡＴＰ要求増加を生じる。エネルギー要求におけるこれらの増加は、ＡＭＰＫ、ＰＰＡＲβ／δ、およびＰＧＣ－１αを含む代謝制御因子の活性および細胞発現レベルを刺激し、酸化性代謝、ミトコンドリア生合成、およびＧＬＵＴ４含量の同時増加を導く。ＧＬＵＴ４含量上昇は、次に、グルコース取り込み増加を促進して、エネルギー必要性上昇を補助する。エネルギー取り込み増大は、同時に基質酸化および貯蔵を促進し（部分的にＰＰＡＲγ増加を通じて）、細胞脂質含量増加を導く。

【００２２】

［０３７］図１にみられるように、セストリン２は、ロイシン仲介性エネルギー感知および代謝制御プロセスの中心である。セストリン２は、ロイシンの細胞および全身濃度を、生物代謝および成長の制御に結び付ける。したがって、ロイシンがセストリン２に結合すると、これは、セストリンを、ｍＴＯＲＣ１制御因子ＧＡＴＯＲ２を含む複合体から放出させ、該分子は放出されるとｍＴＯＲＣ１複合体を活性化する。したがって、このロイシンおよびｍＴＯＲＣ仲介性プロセスの活性の調節は、広範囲の状態および疾患の治療のための新規戦略を提供しうることがよく認識される。

【００２３】

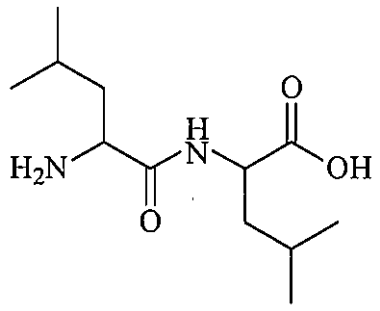
［０３８］本明細書に開示する組成物は、生物においてロイシン濃度に影響を及ぼすことが可能であり、そしてそれによって影響を及ぼすｍＴＯＲＣ活性は、広範囲の療法的有用性を有すると予期される。多様な態様において、実質的にｉｎ　ｖｉｖｏでロイシン濃度の制御を改変可能であり、そして広範囲の療法的利益を有しうる、ロイシンおよびジペプチド、ジロイシンの組み合わせからなる組成物を本明細書に開示する。多様な側面において、本明細書記載の化合物の利点には、筋成長を増加させる能力が含まれうる。多様な他の側面において、筋ホメオスタシスを補助し、サルコペニアを防止し、そして／または治療し、そして満腹に影響を及ぼすために、開示する組成物を用いてもよい。

【００２４】

［０３９］筋成長を促進し、そして／または筋萎縮を防止するかまたは治療するための組成物および方法を本明細書に開示する。特定の側面において、開示する方法は、組成物が化合物、ジロイシンを含む、被験体に組成物を投与する工程を含む。ジロイシンは、２つのＬ－ロイシンで構成されるジペプチドを指す。特定の側面において、ジロイシンは、構造：

【００２５】

【化１】



【００２６】

を有してもよい。ジロイシンはまた、Ｌ－ロイシル－Ｌ－ロイシンまたはＬｅｕ－Ｌｅｕと称されてもよく、そして番号ＣＡＳ＃３３０３－３１－９を有する。

［０４０］特定の側面において、開示するのは、ジロイシン、ロイシン、およびその薬学的に許容されうるキャリアーを含む筋量を増加させるための組成物である。多様な側面において、ジロイシンは、約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約２０％～８０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイ

シンは、約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる側面において、ジロイシンは、約４０％～６０％（ｗ／ｗ）存在する。さらにさらなる側面において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【００２７】

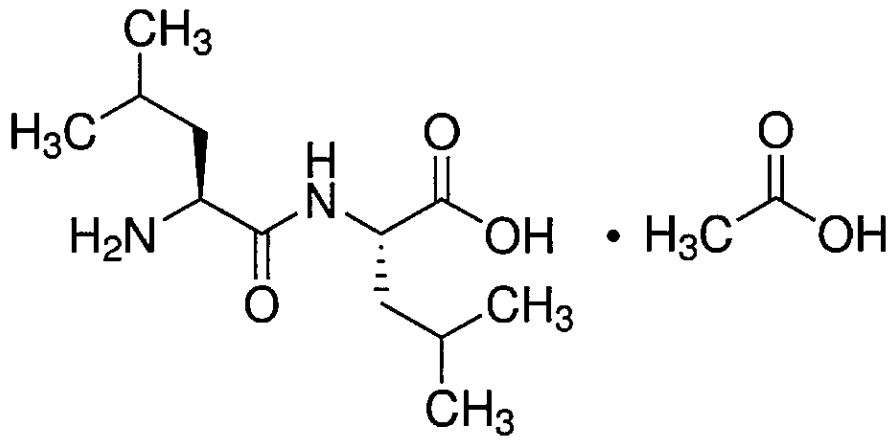
［０４１］代替態様において、ジロイシンは約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約９０％～１０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約２０％～８０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約８０％～２０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約７０％～３０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約４０％～６０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約６０％～４０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【００２８】

［０４２］特定の側面において、開示する方法は、ジロイシン塩を含む組成物を投与する工程を含む。例示的な態様において、組成物は、構造：

【００２９】

【化２】



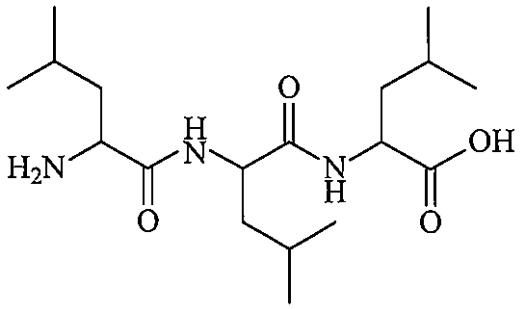
【００３０】

を有してもよい、酢酸ジロイシン塩である。

［０４３］特定の側面において、開示する方法は、組成物がトリロイシンを含む、被験体に組成物を投与する工程を含む。トリロイシンは、３つのＬ－ロイシンを含むトリペプチドを意味する。特定の側面において、トリロイシンは、構造：

【００３１】

【化３】



【００３２】

を有する。

［０４４］トリロイシンはまた、トリロイシン：ＬＥＵ－ＬＥＵ－ＬＥＵ；Ｈ－ＬＥＵ－ＬＥＵ－ＬＥＵ－ＯＨ；Ｌ－ロイシルロイシルロイシン；ロイシル－ロイシル－ロイシ

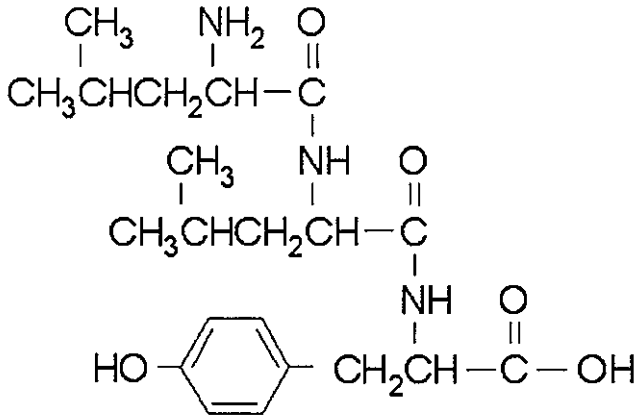
ン；Ｌｅｕ－ｌｅｕ－ロイクリスタリン（ｌｅｕｃｒｙｓｔａｌｌｉｎｅ）；Ｌ－ロイシル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－ロイシン；Ｌ－ロイシル－Ｌ－ロイシル－Ｌ－ロイシン；Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－Ｌｅｕ－ＯＨ≧Ｓ）－２（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペンタンアミド）－４－メチルペンタンアミド）－４－メチルペンタン酸とも称されうる。

【００３３】

［０４５］さらなる側面において、開示する方法は、組成物が２つのＬ－ロイシン単位および１つのアミノ酸またはアミノ酸誘導体を含むトリペプチドを含む、被験体に組成物を投与する工程を含む。特定の態様にしたがって、アミノ酸は、限定されるわけではないが、イソロイシン、ロイシン、およびバリンを含む、分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）群より選択される。さらなる態様において、アミノ酸は、限定されるわけではないが、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、およびバリンを含む必須アミノ酸群より選択される。さらにさらなる態様において、アミノ酸は、限定されるわけではないが、アルギニン、システイン、グルタミン、グリシン、プロリン、およびチロシンを含む条件付き必須アミノ酸群より選択される。特定の態様にしたがって、条件付き必須アミノ酸はチロシンである。例示的な態様において、組成物は、構造：

【００３４】

【化４】



【００３５】

を有するジロイシン・チロシンを含む。

［０４６］さらにさらなる態様において、アミノ酸は、限定されるわけではないが、アラニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、セリン、セレノシステインおよびピロールリジン（ｐｙｒｒｏｌｓｉｎｅ）を含む非必須アミノ酸群より選択される。さらにさらなる態様において、アミノ酸誘導体は、クレアチン、カルニチン、クレアチノール、ベーターアラニン、タウリン、およびベーターヒドロキシ・ベーターメチルブチレートの群より選択される。

【００３６】

［０４７］特定の側面において、開示するのは、被験体において、筋量および／または筋強度を増加させるための方法であって：ジロイシン、トリロイシン、およびＬｅｕ－Ｌｅｕ－Ｒ、式中、Ｒ－はアミノ酸またはアミノ酸誘導体である、ならびにその薬学的に許容されうる塩より選択される少なくとも１つのアミノ酸またはペプチドを含む組成物の有効量を被験体に投与する工程を含む、前記方法である。多様な側面において、少なくとも１つのアミノ酸またはペプチドは、ロイシンおよびジロイシンおよび／またはその薬学的に許容されうる塩を含む。

【００３７】

［０４８］特定の態様において、ジロイシンは、約１０％（ｗ／ｗ）～約９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは、約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在

する。さらなる態様において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）存在する。
【００３８】
［０４９］多様な代替態様において、ジロイシンは約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約９０％～１０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約７０％～３０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在する。
【００３９】
［０５０］これらのおよび他の態様において、被験体への組成物の投与は、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、ロイシンの血漿レベルを相乗的に増加させる。さらに、被験体への組成物の投与は、ジロイシンを含まずにロイシンを含む組成物の投与に比較して、筋量および／または筋強度を相乗的に増加させる。
【００４０】
［０５１］多様な側面において、組成物は、少なくとも約９５％のジロイシン；および約０．１％～５％の間のトリロイシン、およびその薬学的に許容されうる塩を含む。さらなる側面において、トリロイシンは約０．１％～３％の間の量で存在し、そして組成物は約０．１％～２％のテトラロイシンをさらに含む。さらにさらなる側面において、トリロイシンは約０．４％の量で存在し、そしてテトラロイシンは約０．２％の量で存在する。
【００４１】
［０５２］特定の代替態様にしたがって、組成物は、少なくとも約９５％のジロイシン；および約０．１％～５％の間のテトラロイシン、およびその薬学的に許容されうる塩を含む。
【００４２】
［０５３］前述の態様の特定の側面において、組成物はロイシンを実質的に含まない。
［０５４］特定のさらなる側面にしたがって、被験体において筋量および／または筋強度を増加させるための方法であって、少なくとも約９５％のジロイシン；および約０．１％～５％の間のロイシン、ならびにその薬学的に許容されうる塩を含む組成物の有効量を、被験体に投与する工程を含む、前記方法を開示する。これらの態様の例示的な側面にしたがって。
【００４３】
［０５５］特定の側面において、開示する方法にしたがって投与される組成物は、細菌発酵を通じて産生される。これらの態様にしたがって、アミノ酸を直接連結するジ／トリ／テトラペプチド形成酵素を利用した後、抽出プロセスを利用する、発酵技術を使用する。
【００４４】
［０５６］特定の側面において、本明細書に開示する１つまたはそれより多い組成物の有効量の投与を通じて、筋成長を促進する方法を本明細書に開示する。特定の側面にしたがって、開示する組成物の有効量の投与は、送達および／または輸送の改善を通じて、血漿ロイシンのより高いレベルを生じる。特定のさらなる側面において、開示する組成物の有効量の投与は、被験体において、グラムあたりより高いレベルの筋タンパク質合成を生じる。さらにさらなる側面において、開示する組成物の有効量の投与は、血漿へのより迅速な輸送、および被験体におけるより迅速でそして最適なＭＰＳ（筋タンパク質合成）を生じる。さらにさらなる側面において、開示する組成物の有効量の投与は、被験体において筋癒着改善を生じる。
【００４５】
［０５７］特定の態様にしたがって、本明細書に開示する組成物を、強度トレーニングレジメンと組み合わせて投与してもよい。当業者によって認識されるであろうように、開示する組成物の有効量の投与は、被験体において、強度改善および運動成績／エネルギー生成（ｅｒｇｏｇｅｎｅｓｉｓ）改善を生じる。
【００４６】
［０５８］１つの側面において、開示する化合物は筋委縮を阻害する。さらなる側面に

おいて、開示する化合物は筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は筋肥大を誘導する。さらにさらなる側面において、開示する化合物は筋委縮を阻害し、そして筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、筋委縮を阻害し、そして筋肥大を誘導する。さらなる側面において、筋委縮の阻害は被験体におけるものである。さらにさらなる側面において、筋量の増加は被験体におけるものである。さらにさらなる側面において、被験体は哺乳動物である。さらにさらなる側面において、哺乳動物はヒトである。

【００４７】

［０５９］特定の側面において、開示する組成物の投与は、加齢性筋委縮またはサルコペニアを防止するかまたは治療する際に有効である。さらなる側面において、開示する組成物の投与は、骨折骨のギプス固定とともに頻繁に起こるような、筋固定と関連する筋萎縮を防止するかまたは治療する際に有効である。さらなる側面において、開示する組成物の投与は、悪液質としてもまた知られる、疾患、例えば癌と関連する筋萎縮を防止するかまたは治療する際に有効である。

【００４８】

［０６０］被験体において、筋委縮を防止するかまたは治療するための方法であって、開示する組成物の有効量を被験体に投与する工程を含む、前記方法を本明細書に開示する。特定の側面において、組成物は、ロイシンおよびジロイシンを含む。

【００４９】

［０６１］多様な態様において、ジロイシンは、約１０％（ｗ／ｗ）～約９０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは、約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは、約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【００５０】

［０６２］多様な代替態様において、ジロイシンは約１０％～９０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約９０％～１０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約３０％～７０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約７０％～３０％（ｗ／ｗ）存在する。さらなる態様において、ジロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在し、そしてロイシンは約５０％（ｗ／ｗ）存在する。

【００５１】

［０６３］特定の側面にしたがって、サルコペニアを有する被験体に組成物を投与する。多様な側面において、組成物を療法的有効量で投与する。さらなる側面において、組成物を予防的有効量で投与する（例えば、サルコペニア、悪液質、または固定誘導性萎縮を発展させるリスクがある被験体に）。

【００５２】

［０６４］特定の態様にしたがって、開示する組成物の投与は、認知を改善し、そして／あるいは加齢性記憶喪失または認知低下を防止するかまたは治療する際に有効である。特定の側面において、開示する組成物の投与は、脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、神経増殖因子（ＮＧＦ）のレベルを増加させるか、またはそうでなければ神経保護性である。

【００５３】

［０６５］さらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約２００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約３００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約４００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約５００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約７５０ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約１０００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおい

て、１日あたり、約２０００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約３０００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。さらにさらなる側面において、開示する化合物は、ヒトにおいて、１日あたり、約５０００ｍｇより多量に経口用量で投与された際、筋量を増加させる。

【実施例】

【００５４】

［０６６］以下の実施例は、一般の当業者に、本明細書に請求する化合物、組成物、物品、デバイスおよび／または方法が、どのように作製され、そして評価されるかの完全な開示および説明を提供するように示され、そして本発明の純粋な例示と意図され、そして本発明者らがその発明と見なすものの範囲を限定するとは意図されない。しかし、当業者は、本開示に鑑みて、特定の態様において多くの変化が作製可能であることを認識し、そしてなお、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、同様のまたは類似の結果を得られうることを認識するはずである。

【００５５】

［０６７］体重１８０ポンドで健康な２４歳の被験体に対して、症例研究を行った。該被験体は、試験日前に絶食状態で実験室を訪れた。被験体は、週４日間ウェイトトレーニングする、レジスタンストレーニングされた個体である。第１日、被験体は２つの条件の１つを消費するようにランダム化された。流体混合物（８オンス、水）の消費に続いて、血漿アミノ酸を３０、６０、９０および１２０分後に測定した。７２時間の洗い流しを行った後、同じ処置にしたがって、第２の条件を行った。

【００５６】

［０６８］本研究で用いる投薬量は、２グラムのジロイシン（条件Ｃｅ）または２グラムのロイシン（条件Ｃ４）のいずれかであった。

ロイシン

［０６９］表１．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿ロイシン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００５７】

【表１】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	92.25	198.33	146.70	181.67	158.84
Ce	153.96	392.03	246.77	188.43	197.72

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	92.25	115.0%, 106.09	59.0%, 54.45	96.9%, 89.42	72.2%, 66.59
Ce	153.96	154.6%, 238.07	60.3%, 92.81	22.4%, 34.47	28.4%, 43.76

【００５８】

［０７０］結果：図２に示すように、どちらの条件もすべての調べた時点でベースラインレベルからの増加を示した。摂取前から３０分後までの相対増加は条件ＣｅでＣ４よりも２．２ｘ高かった（２３８．０７対１０６．０９ｎｍｏｌ／ｍｌ）。摂取前から６０分後までの相対増加は条件ＣｅでＣ４よりも１．７ｘ高かった（９２．８１対５４．４５ｎｍｏｌ／ｍｌ）。条件Ｃ４は、ベースラインレベルに比較して、９０分後および１２０分後、条件Ｃｅよりも血漿ロイシン濃度のより高い増加を示し；上昇は、それぞれ、２．６ｘおよび１．５ｘより高かった。３０分後の条件Ｃｅで最高のロイシン濃度が観察され（３９２．０３ｎｍｏｌ／ｌ）、そしてこれは摂取前レベル（２３８．０７ｎｍｏｌ／ｌ）からの最大の相対増加であった。

【００５９】

イソロイシン

［０７１］表２．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿イソロイシン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００６０】
【表２】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	45.75	34.44	33.30	40.37	36.47
Ce	70.84	59.53	56.63	44.17	46.47

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	45.75	-24.7%, -11.31	-27.2%, -12.45	-11.8%, -5.38	-20.3%, -9.29
Ce	70.84	-16.0%, -11.31	-20.1%, -14.21	-37.7%, -26.67	-34.4%, -24.37

【００６１】
［０７２］結果：図３に示すように、どちらの条件も、摂取３０、６０、９０、および１２０分後により低い血漿イソロイシンレベルを示した（－３７．７％～－１１．８％）。
【００６２】
バリン
［０７３］表３．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿バリン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。
【００６３】
【表３】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	230.43	210.39	200.61	225.20	234.78
Ce	373.39	360.08	320.76	293.97	287.86

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	230.43	-8.7%, -20.04	-12.9%, -29.82	-2.3%, -5.23	1.9%, 4.35
Ce	373.39	-3.6%, -13.31	-14.1%, -52.63	-21.3%, -79.42	-22.9%, -85.53

【００６４】
［０７４］結果：図４に示すように、どちらの条件も時間経過に渡って、血漿バリン濃度の減少を示した（－２１．３％～－２．３％）。１２０分後、条件Ｃ４は、摂取前の値よりもわずかに増加した（１．９％、４．３５ｎｍｏｌ／ｌ）。
【００６５】
総ＢＣＡＡ
［０７５］表４．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の総血漿ＢＣＡＡ濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。
【００６６】
【表４】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	368.43	443.16	380.61	447.24	430.08
Ce	598.19	811.64	624.16	526.56	532.05

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	368.43	20.3%, 74.73	3.3%, 12.18	21.4%, 78.81	16.7%, 61.66
Ce	598.19	35.7%, 213.45	4.3%, 25.97	-12.0%, -71.62	-11.1%, -66.14

【００６７】
［０７６］結果：図５は、Ｃ４およびＣｅ条件の摂取後の総血漿ＢＣＡＡ濃度を示す。どちらの条件も、摂取３０および６０分後、より高い総血漿ＢＣＡＡ濃度を示した。血漿ＢＣＡＡの最高上昇は、３０分後の条件Ｃｅで観察され（３５．７％、２１３．４５ｎｍｏｌ／ｌ）；この増加は、条件Ｃ４のものよりも２．９ｘより高かった。前述の結果は、血漿ロイシン濃度において観察された反応を反映する。条件Ｃ４のみが、９０および１２

０分後、摂取前レベルに比較してより高い血漿ＢＣＡＡ濃度を維持した。

【００６８】

スレオニン

［０７７］表５．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿スレオニン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００６９】

【表５】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	87.38	76.42	75.83	91.05	90.94
Ce	107.52	114.61	113.63	104.12	105.44

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	87.38	-12.5%, -10.96	-13.2%, -11.55	4.2%, 3.67	4.1%, 3.56
Ce	107.52	6.6%, 7.09	5.7%, 6.11	-3.2%, -3.4	-1.9%, -2.07

【００７０】

［０７８］結果：図６は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿スレオニン濃度を示す。血漿スレオニン濃度に関して、条件間で、逆の反応が観察された。条件Ｃｅは、摂取前から３０分および６０分後、血漿スレオニン濃度の増加を示し（それぞれ、＋６．６％および＋５．７％）、一方、条件Ｃ４はレベル減少を有した（－１２．５％および－１３．２％）。摂取９０分および１２０分後、条件Ｃ４は、摂取前値に比較してより高い血漿スレオニンレベルを有した（それぞれ、４．２％および４．１％）が、条件Ｃｅはより低いレベルを有した（それぞれ、－３．２％および－１．９％）。

【００７１】

メチオニン

［０７９］表６．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿メチオニン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００７２】

【表６】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	18.77	16.61	15.94	19.30	19.19
Ce	23.07	25.40	24.09	21.34	21.39

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	18.77	-11.5%, -2.16	-15.1%, -2.83	2.8%, 0.53	2.3%, 0.42
Ce	23.07	10.1%, 2.32	4.4%, 1.01	-7.5%, -1.73	-7.3%, -1.68

【００７３】

［０８０］結果：図７は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿メチオニン濃度を示す。血漿スレオニン濃度に関して、条件間で、逆の反応が観察された。条件Ｃｅは、摂取前から３０分および６０分後、血漿スレオニン濃度の増加を示し（それぞれ、１０．１％および４．４％）、一方、条件Ｃ４はレベル減少を有した（－１１．５％および－１５．１％）。摂取９０分および１２０分後、条件Ｃ４は、摂取前値に比較してより高い血漿スレオニンレベルを有した（それぞれ、２．８％および２．３％）が、条件Ｃｅはより低いレベルを有した（それぞれ、－７．５％および－７．３％）。

【００７４】

トリプトファン

［０８１］表７．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿トリプトファン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００７５】

【表７】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	45.00	40.12	43.54	46.58	44.81
Ce	64.51	63.69	59.42	57.91	51.29

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	45.00	-10.8%, -4.87	-3.2%, -1.46	3.5%, 1.58	-0.4%, -0.18
Ce	64.51	-1.3%, -0.83	-7.9%, -5.10	-10.2%, -6.60	-20.5%, -13.23

【００７６】

［０８２］結果：図８は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿トリプトファン濃度を示す。どちらの条件も時間経過に渡る血漿トリプトファン濃度の減少を示した（－２０．５％～－０．４％）。９０分後、条件Ｃ４は摂取前値よりわずかに増加した（３．５％、１．５８ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００７７】

フェニルアラニン

［０８３］表８．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿フェニルアラニン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００７８】

【表８】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	48.61	42.44	40.84	46.94	45.40
Ce	59.22	62.78	61.24	53.24	57.33

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	48.61	-12.7%, -6.17	-16.0%, -7.78	-3.5%, -1.68	-6.6%, -3.21
Ce	59.22	6.0%, 3.55	3.4%, 2.02	-10.1%, -5.98	-3.2%, -1.89

【００７９】

［０８４］結果：図９は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿フェニルアラニン濃度を示す。条件Ｃ４は、摂取前値に比較して、調べたすべての時点で、より低い血漿フェニルアラニン濃度を示した（－１６．０％～－３．５％）。しかし、条件Ｃｅは、摂取前値に比較して、３０および６０分後、より高いレベルを有した（それぞれ、６．０％および３．４％）。

【００８０】

リジン

［０８５］表９．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿リジン濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００８１】

【表９】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	121.19	135.48	128.45	134.15	171.18
Ce	134.69	174.66	176.01	109.39	160.37

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	121.19	11.8%, 14.29	6.0%, 7.26	10.7%, 12.97	41.3%, 50.00
Ce	134.69	29.7%, 39.97	30.7%, 41.31	-18.8%, -25.31	19.1%, 25.68

【００８２】

［０８６］結果：図１０は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の血漿リジン濃度を示す。どちらの条件も、摂取３０、６０、および１２０分後、血漿リジン濃度の上昇を示した（６．０％～４１．３％）。摂取３０分および６０分後に観察された増加は、条件Ｃｅにおいて、それぞれ２．８ｘおよび５．７ｘより高かった。摂取１２０分後の増加は条件ＣｅよりもＣ４において１９ｘより高かった。条件Ｃｅは、摂取前値に比較して、血漿リジン濃度において－１８．８％の低下を経験した。

【００８３】

総ＥＡＡ

［０８７］表１０．　Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の総血漿ＥＡＡ濃度（ｎｍｏｌ／ｌ）。

【００８４】

【表１０】

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	689.38	754.23	685.20	785.26	801.61
Ce	987.21	1252.77	1058.54	872.56	927.87

ベースライン値に対するパーセントおよびデルタ変化

	前	３０分後	６０分後	９０分後	１２０分後
C4	689.38	9.4%, 64.86	-0.6%, -4.18	13.9%, 95.88	16.3%, 112.23
Ce	987.21	26.9%, 265.57	7.2%, 71.33	-11.6%, -114.65	-6.0%, -59.34

【００８５】

［０８８］結果：図１１は、Ｃ４およびＣＥ条件の摂取後の総血漿ＥＡＡ濃度を示す。条件Ｃ４は、ベースラインに比較して、摂取３０、６０、および１２０分後の総ＥＡＡ濃度において増加を示した（９．４％～１６．３％）；しかし、６０分後には非常に少ない減少が認められた（－０．６％）。条件Ｃｅは、３０および６０分後に増加を示した（７．２％～２６．９％）。時間試験に渡る総ＥＡＡ濃度の最大の増加は、３０分後の条件Ｃｅにおいて生じた（２６．９％、２６５．５７ｎｍｏｌ／ｌ）；この増加は３０分後、条件Ｃ４よりも４ｘ高かった。最後に、条件Ｃｅは、９０および１２０分後に減少を経験した（それぞれ－１１．６％および－６．０％）。

【００８６】

［０８９］別の例示的研究を男性被験体に対して行った。該被験体は、８時間の絶食後に実験室を訪れた。８時間の絶食後、被験体に、試験前に２日間の標準化食餌計画を提供した。被験体に、休止時心拍、血圧、体重、身長、およびＤＥＸＡを用いた身体測定を行った。さらに、臨床的安全性、アミノ酸保持、および水分補給状態のベースライン評価のため、尿試料を採取した。被験体に、二重盲検方式で、単回用量のロイシン（２グラム用量）、ジロイシン（２グラム用量）またはロイシン（１グラム）＋ジロイシン（１グラム）のいずれかを投与する前に、静脈血試料（１０ｍＬ）を前腕静脈から収集した。続いて、割り当てられた組成物の摂取の３０、６０、９０、１２０および２４０分後、静脈血試料を収集した。血液試料を採取した後、被験体に、２５０ｍＬの冷水を摂取させた。組成

物摂取の２４０分後、第二の尿試料を採取した。図１２に方法論を模式的に示す。

【００８７】

［０９０］すべての血液試料をプロセシングして、アミノ酸濃度の決定を可能にした。０および２４０分に収集した血液試料をまた、包括的代謝パネルおよび血小板差異を含む全血球計算（ＣＢＣ）の決定のためにもプロセシングした。両方の尿試料をプロセシングして、アミノ酸保持、臨床尿分析、および基本的安全性パラメータ（例えばクレアチニン）の決定を可能にした。プロセシングに際して、すべての血液および尿試料を－８０℃で保存した。被験体は先の研究訪問が完了したおよそ３～７日後に戻り、他の治療を受けながら、先に記載するのと同一の試験セッションを完了した。

【００８８】

［０９１］血漿必須アミノ酸（スレオニン、メチオニン、リジン、ヒスチジン、バリン、トリプトファン、ロイシン、フェニルアラニン、イソロイシン）をＬＣ／ＭＳ／ＭＳによって分析し、そして血漿ジロイシンをＧＣ／ＭＳによって分析した。

【００８９】

［０９２］表１１．　ロイシン－ロイシン濃度：ｎｍｏｌ／ｍＬ。アミノ酸濃度：μｍｏｌ／Ｌ、ＢＬＯＤ：試料中のＬｅｕ－Ｌｅｕ濃度は検出レベル以下である。

【００９０】

【表１１】

LIMS 番号	ロイシン－ロイシン	スレオニン	メチオニン	リジン	ヒスチジン	バリン	トリプトファン	ロイシン	フェニルアラニン	イソロイシン
2g ジロイシン										
8009985	BLOD	72.2	20.1	100.7	46.0	213.1	69.7	84.9	35.3	60.3
8009986	BLOD	74.2	17.7	96.5	46.9	212.3	56.7	100.5	30.4	59.5
8009987	BLOD	73.5	17.9	101.7	47.8	216.5	57.8	152.4	30.0	58.8
8009988	**43.1**	66.5	15.2	96.6	44.2	185.5	39.9	151.7	27.5	46.0
8009989	<3.13	49.4	14.1	93.9	45.5	158.2	54.3	106.0	27.0	34.7
2g ロイシン										
8009990	N/A	56.8	16.7	89.7	42.4	198.1	56.1	83.1	29.2	59.8
8009991	N/A	67.2	19.2	100.6	46.1	214.6	61.9	159.3	31.8	64.9
8009992	N/A	64.1	16.6	95.0	42.5	201.7	45.0	279.6	50.2	59.4
8009993	N/A	64.2	15.1	96.4	42.2	180.6	55.7	166.2	23.9	43.2
8009994	N/A	65.0	13.9	95.2	42.3	165.4	76.5	138.9	23.0	38.7
8009995	N/A	52.6	12.5	91.6	40.4	153.7	50.3	110.6	22.4	35.6
8009996	N/A	52.4	14.0	89.6	42.8	152.5	46.3	93.1	25.1	39.0
1g ジロイシン + 1g ロイシン										
8009997	<3.13	75.4	20.7	109.9	48.9	254.0	47.9	99.2	26.9	84.4
8009998	BLOD	84.0	23.5	107.7	47.7	245.8	56.0	94.9	31.3	78.8
8009999	BLOD	87.0	22.1	105.7	48.7	250.6	51.7	114.7	30.7	79.7
8010000	BLOD	78.2	19.4	102.0	45.2	224.4	45.5	173.2	27.4	69.9
8010001	**62.4**	80.4	18.5	108.3	45.3	216.3	44.9	183.2	26.2	61.5
8010002	<3.13	75.2	17.0	102.2	44.3	196.9	46.6	143.9	23.0	50.4
8010003	<3.13	57.8	14.5	100.1	45.1	178.8	49.2	106.3	25.0	44.1

【００９１】

［０９３］多様な時点での３つの治療すべてに関する個々のアミノ酸濃度が表１１に見られうる。ジロイシンを含有する２つの治療（２ｇジロイシンおよび１ｇロイシン＋１ｇジロイシン）は血漿ジロイシンレベルに測定可能な増加を生じた。ロイシン（２ｇ）単独とは対照的に、ロイシン（１ｇ）へのジロイシン（１ｇ）の添加は、最大ロイシン濃度に到達するまでの時間を遅延させた。図１３および１４は、ロイシン（２ｇ）またはロイシン（１ｇ）およびジロイシン（１ｇ）の投与後のロイシンＴｍａｘおよびＡＵＣの比較を示す。

【００９２】

［０９４］別の例示的な研究を行って、筋タンパク質合成を測定した。２人の被験体は

、７時間の一晩絶食後、実験室を訪れた。ベースライン血液試料を採取した。次いで、Ｌ－［環状－１３Ｃ６］－フェニルアラニンおよびＬ－［１５Ｎ］－フェニルアラニンのプライミング（２．０μｍｏｌ・ｋｇ－１）、連続注入（０．０５μｍｏｌ・ｋｇ－１・分－１）を１つのカテーテルにおいて開始した。

【００９３】

［０９５］アイソトープ（Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｉｓｏｔｏｐｅｓ　Ｉｎｃ．、マサチューセッツ州アンドーバー）を０．９％生理食塩水中に溶解し、０．２μｍフィルターを通じてろ過し、そして較正シリンジポンプ（Ｈａｒｖａｒｄ　Ａｐｐａｒａｔｕｓ、マサチューセッツ州ホリストン）を用いて注入した。定常状態濃縮を得た後、Ｌ－［１５Ｎ］－フェニルアラニントレーサー注入をｔ＝０で停止した。

【００９４】

［０９６］２ｇロイシンまたは２ｇジロイシンの摂取前および摂取後、筋タンパク質合成決定（Ｌ－［環状－１３Ｃ６］－フェニルアラニン取り込みに基づく）のための注入試験中、反復筋生検試料採取を行った。麻酔（リドカインＨＣｌ　１％）下、手動吸引用にカスタム修飾された５ｍｍ　Ｂｅｒｇｓｔｒｏｅｍ針で、外側広筋の中央領域から生検（～１００ｍｇ湿重量）を得た。実験プロトコルの模式図は図１５に見られうる。

【００９５】

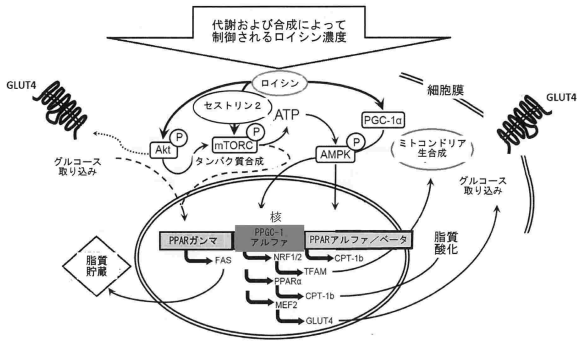
［０９７］図１６は、ロイシンまたはジロイシンのいずれかを投与された被験体における筋生検由来の筋タンパク質合成を示す。ジロイシンを投与された被験体は、ロイシンを投与された被験体よりも、曝露１８０分後、有意に増加した筋線維ＦＳＲを示した。

【００９６】

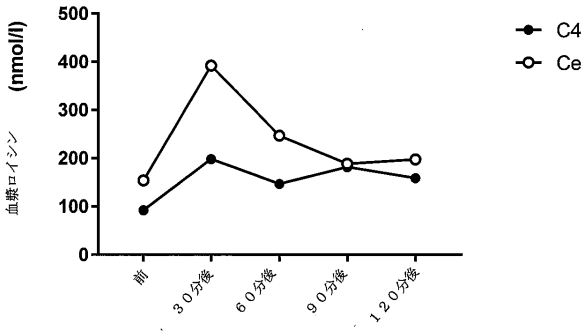
［０９８］本開示は好ましい態様に関して記載されてきているが、当業者は開示する装置、系および方法の精神および範囲から逸脱することなく、形式および詳細に変化を加えてもよいことを認識するであろう。

【図面】

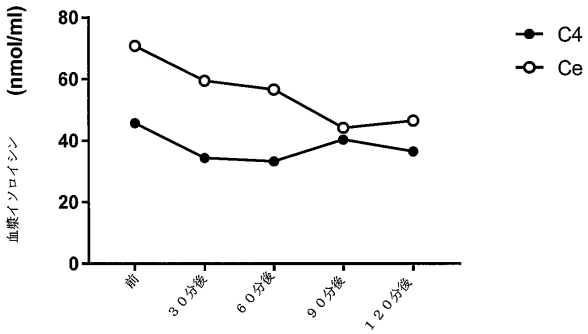
【図１】



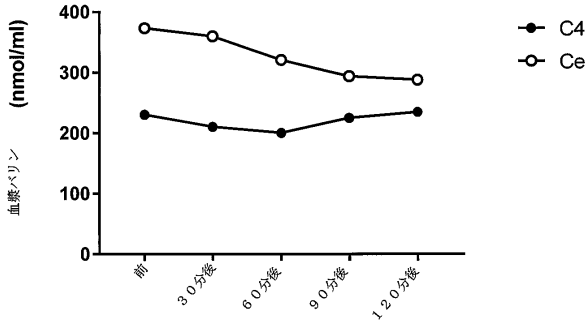
【図２】



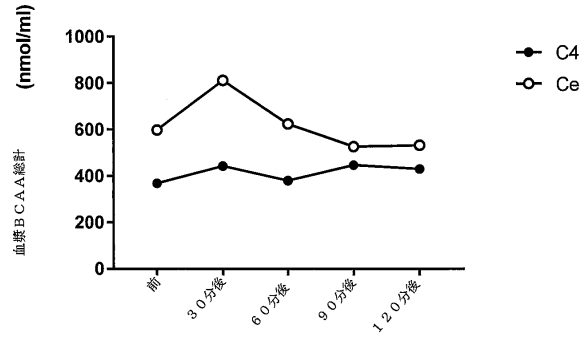
【図３】



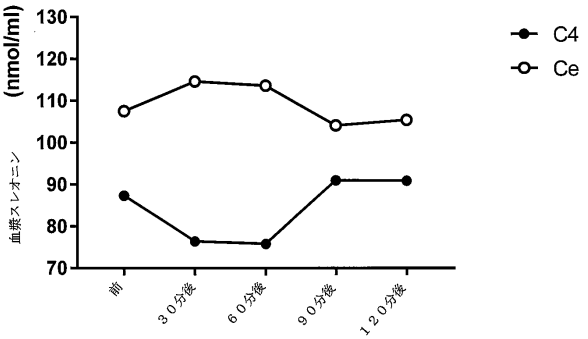
【図４】



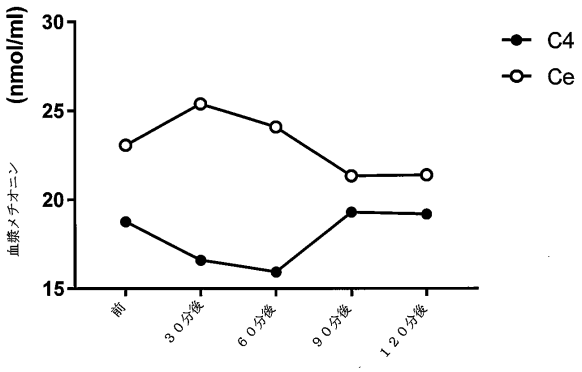
【図５】



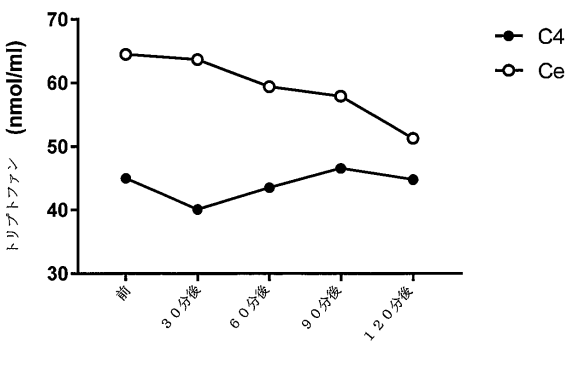
【図６】



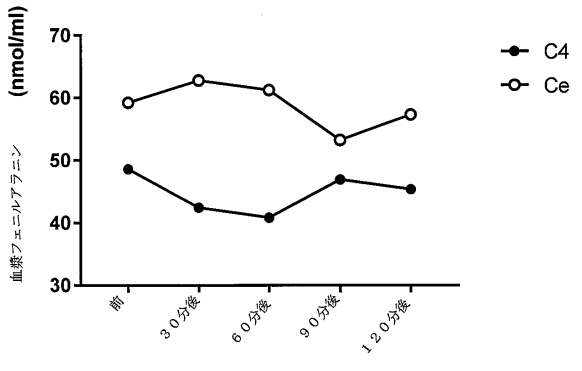
【図７】



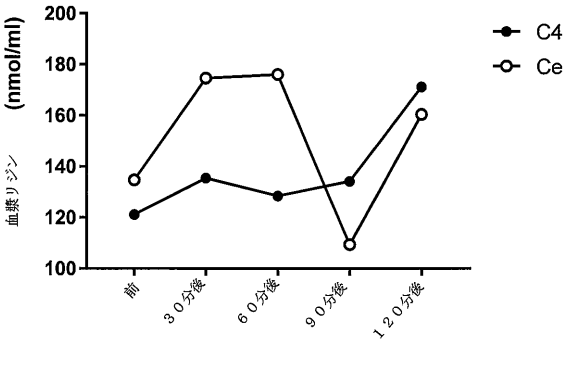
【図８】



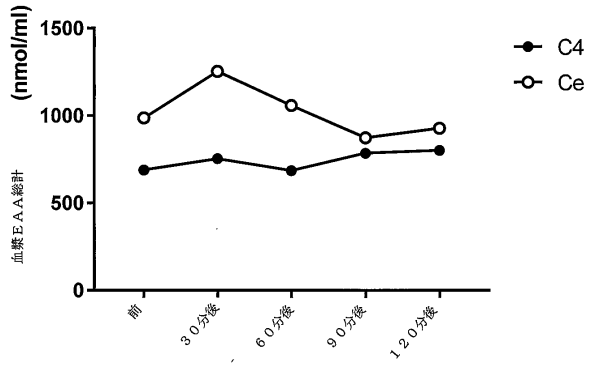
【図９】



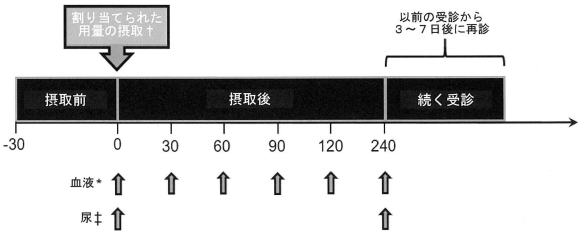
【図１０】



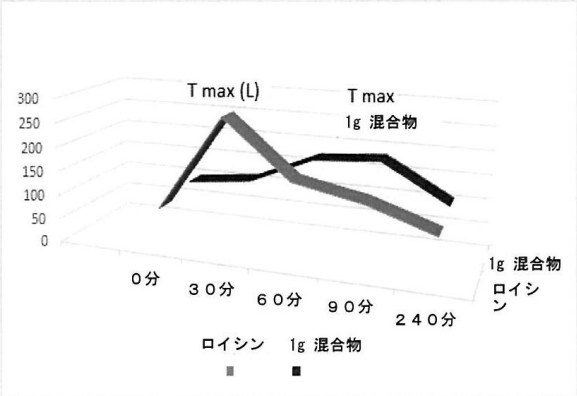
【図１１】



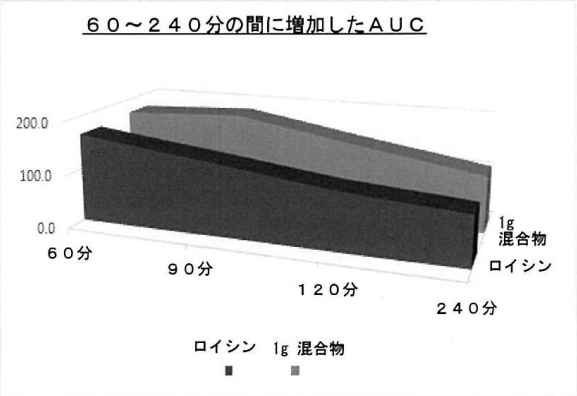
【図１２】



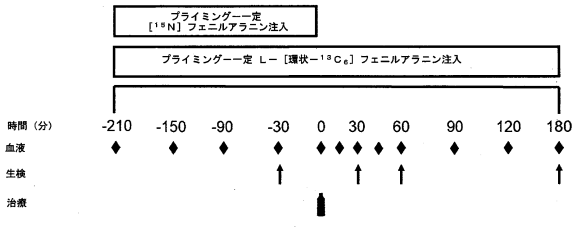
【図１３】



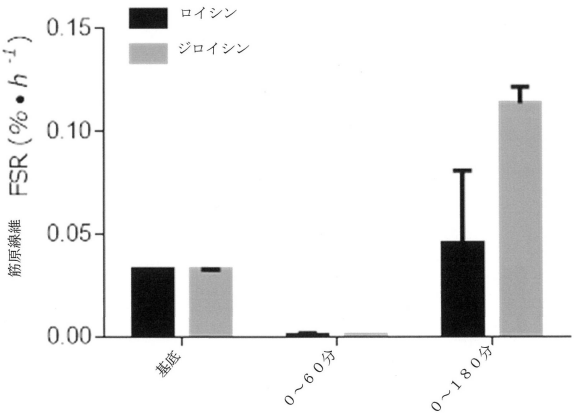
【図１４】



【図１５】



【図１６】



フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｋ　38/06　(2006.01)　　Ａ６１Ｋ　38/06

(72)発明者　パーピュラ，マーティン
アメリカ合衆国テキサス州７８７０４，オースティン，サウス・フィフス・ストリート ３２００，ユニット １
(72)発明者　イェーガー，ラルフ
アメリカ合衆国ウィスコンシン州５３２０２，ミルウォーキー，イースト・ラファイエット・プレース ２１３８
(72)発明者　ウェルズ，ショーン
アメリカ合衆国テキサス州７５０３４，フリスコ，フィドラーズ・グリーン・ロード ２００２５
(72)発明者　リヤオ，カイリン
アメリカ合衆国テキサス州７５０５６，ルイスビル，キング・アーサー・ブールバード ２５６０，スイート １２４－７４
(72)発明者　フリリ，アントン
アメリカ合衆国コネチカット州０６３７８，ストーニントン，ジェリー・ブラウン・ロード ２０６

審査官　濱田 光浩

(56)参考文献　特表２００８－５３４５９９（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２０１５／０１３２４４０（ＵＳ，Ａ１）

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３８／０５
Ａ６１Ｋ　３１／１９８
Ａ６１Ｐ　２１／００
Ｃ０７Ｋ　５／０６
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）