(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7114458号
(P7114458)

(45)発行日　令和4年8月8日(2022.8.8)

(24)登録日　令和4年7月29日(2022.7.29)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　31/19　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/19
Ａ６１Ｐ　19/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	19/00
Ａ６１Ｐ　19/02　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	19/02
Ａ６１Ｐ　19/04　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	19/04
Ａ６１Ｐ　41/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	41/00

ＦＩ

請求項の数　19　（全17頁）

(21)出願番号　特願2018-513856(P2018-513856)
(86)(22)出願日　平成28年9月16日(2016.9.16)
(65)公表番号　特表2018-531228(P2018-531228A)
(43)公表日　平成30年10月25日(2018.10.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/052146
(87)国際公開番号　WO2017/049093
(87)国際公開日　平成29年3月23日(2017.3.23)
審査請求日　令和1年8月15日(2019.8.15)
(31)優先権主張番号　62/219,208
(32)優先日　平成27年9月16日(2015.9.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査

(73)特許権者　512157966
メタボリック・テクノロジーズ，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国アイオワ州５００１０，エームズ，サウス・ループ・ドライブ　２７１１，スイート　４４００
(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　100157923
弁理士　鶴喰 寿孝
(72)発明者　ベイアー，ショーン
アメリカ合衆国アイオワ州５０２２６，ポルク・シティ，ノースウエスト・ナイ

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　軟組織外傷からの回復を増強するためのβ－ヒドロキシ－β－メチルブチレート（ＨＭＢ）の組成物および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

＿β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、ヒトにおいて急性軟組織損傷からの回復を増強するための組成物であって、

該ＨＭＢは、体重のキログラム当たり０．００１から０．２グラムで投与され、

＿該ＨＭＢは、その遊離酸形、その塩、そのエステル、またはそのラクトンをさらに含んでなり、そして

軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、

前記組成物。

【請求項２】

軟組織損傷からの回復が、その組成物を投与しなかったヒトにおける軟組織損傷からの回復と比較して改善される、請求項１に記載の組成物。

【請求項３】

塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、クロム塩およびカルシウム塩からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。

【請求項４】

０．５ｇ～３０ｇの量で投与される、請求項１に記載の組成物。

【請求項５】

＿β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、ヒトにおいて急性軟組織損傷からの回復時間を短縮するための組成物であって、

該ＨＭＢは、体重のキログラム当たり０．００１から０．２グラムで投与され、
該ＨＭＢは、その遊離酸形、その塩、そのエステル、またはそのラクトンをさらに含んでなり、そして
軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、
前記組成物。
【請求項６】
組成物を投与したヒトについて、その組成物を投与しなかったヒトにおける回復時間と比較して回復時間がより短い、請求項５に記載の組成物。
【請求項７】
塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、クロム塩およびカルシウム塩からなる群から選択される、請求項５に記載の組成物。
【請求項８】
０．５グラム～３０グラムの量で投与される、請求項５に記載の組成物。
【請求項９】
軟組織損傷の後に数日、数週または数か月の期間、投与される、請求項５に記載の組成物。
【請求項１０】
β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、ヒトにおいて急性軟組織損傷からの治癒を改善するための組成物であって、
該ＨＭＢは、体重のキログラム当たり０．００１から０．２グラムで投与され、そして
軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、前記組成物。
【請求項１１】
組成物を投与したヒトについて、その組成物を投与しなかったヒトにおける軟組織治癒と比較して軟組織治癒が改善される、請求項１０に記載の組成物。
【請求項１２】
急性損傷は、外科処置、アキレス腱の破断または断裂、前十字靭帯の破断または断裂、内側側副靭帯の破断または断裂、肘靭帯断裂、腱断裂、捻挫、挫傷、回旋腱板断裂、および肩の傷害からなる群より選ばれる、請求項１に記載の組成物。
【請求項１３】
増強された回復は、軟組織の治癒、再生、または修復をさらに含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項１４】
β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、外科処置の前、外科処置中、または外科処置後のヒトにおいて、外科処置からの回復時間を短縮するための組成物であって、
該ＨＭＢは、体重のキログラム当たり０．００１から０．２グラムで投与され、
外科処置は、軟組織の切断または処置を伴う外科処置であり、　外科処置の種類は、整形外科処置、肩の外科処置、肘の外科処置、手の外科処置、股関節外科処置、膝の外科処置、足首の外科処置、または脊椎外科処置であり、そして
軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、
前記組成物。
【請求項１５】
０．５から３０グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、外科患者において回復を増強するための組成物であって、
該患者への組成物の投与は、外科処置の前、外科処置中、または外科処置後であり、
外科処置は、軟組織の切断または処置を伴う外科処置であり、　外科処置の種類は、整形外科処置、肩の外科処置、肘の外科処置、手の外科処置、股関節外科処置、膝の外科処置、足首の外科処置、または脊椎外科処置であり、そして
軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、
前記組成物。
【請求項１６】

増強された回復は、改善された軟組織の治癒、再生、または修復をさらに含む、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１７】
外科処置からの回復が、その組成物を投与しなかった患者における外科処置からの回復と比較して改善される、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１８】
ＨＭＢは、その遊離酸形、その塩、そのエステル、またはそのラクトンをさらに含んでなる、請求項１５に記載の組成物。
【請求項１９】
０．５から３０グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む、ヒトにおいて急性損傷を受けた軟組織の修復または再生を促進するための組成物であって、
軟組織は腱および靭帯からなる群より選ばれる、前記組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、United States Provisional Patent Application No. 62/219,208, 2015年9月16日出願に基づく優先権を主張し、その出願を本明細書に援用する。
本発明は、β－ヒドロキシ－β－メチルブチレート（ＨＭＢ）を含む組成物、ならびに軟組織外傷からの軟組織治癒を増強し、および／または回復時間を短縮するためにＨＭＢを使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
筋肉、腱および靭帯に対する傷害を含めた軟組織外傷からの動物の回復には一般に著しい時間と経費がかかる。急性軟組織傷害はスポーツもしくは身体活動中に、または単純な日常活動中に起きる可能性がある。急性軟組織外傷には、軟組織傷害の修復に関係する外科処置中に起きる外傷、あるいは何らかの傷害に関係があるのではなく何らかの外科処置の一部として軟組織を切断および／または処置した結果として起きる外傷も含まれる。非急性組織傷害、たとえば捻挫も、しばしばリハビリテーションおよび回復に長期間を必要とする。医療専門家の適切な監督があってすら、軟組織の治癒は長期間かかる可能性がある。これらの傷害は、通常活動への復帰の遅れおよび長期間の衰弱をもたらす可能性がある。
【０００３】
外傷、外科処置および転倒から受ける軟組織損傷は、高齢者においては罹病率および死亡率の増大と関連する。軟組織傷害からの回復にはしばしば運動および理学療法が含まれ、回復には６か月またはそれ以上すらかかる可能性がある。長期間の処置には経費および時間がかかる。軟組織外傷後の回復時間を短縮し、軟組織治癒を増強し、回復を増強するためには、栄養補給の必要がある。
【０００４】
ウマ、イヌおよびネコなどの動物はしばしば軟組織外傷が持続する。限定ではない例として、イヌが外科的修復の必要がある軟組織傷害をもつことはきわめて一般的である。十字靭帯(cruciate ligament)外科処置、たとえばＴＰＬＯ(tibial-plateau-leveling osteotomy、脛骨高平部水平化骨切り術)またはＴＴＡ(Tibial Tuberosity Advancement、脛骨粗面前方転移術)の外科処置、股関節置換、および椎間板ヘルニア外科処置が動物に一般的に行なわれる。これらの傷害および／または外科処置からの回復はペットおよび飼い主の双方にとって難題である。一般に外科処置後の数週間または数か月間、飼い主はペットを歩行中および階段を上がる際に介助しなければならない。よって、飼い主がペットを介助しなければならない時間を数日または数週間短縮する栄養補助剤(nutritional supplement)に対するニーズがある。
【０００５】
アルファ－ケトイソカプロエート(Alpha-ketoisocaproate)（ＫＩＣ）は、ロイシンの

第１の主要な活性代謝産物である。ＫＩＣ代謝の少量生成物がβ－ヒドロキシ－β－メチルブチレート（ＨＭＢ）である。ＨＭＢは多様な用途に関して有用であることが見出されている。具体的には、U.S. Patent No. 5,360,613 (Nissen)に、ＨＭＢが総コレステロールおよび低密度リポタンパク質コレステロールの血中レベルを低減するのに有用であると記載されている。U.S. Patent No. 5,348,979 (Nissen et al.)には、ＨＭＢがヒトにおいて窒素保持を促進するのに有用であると記載されている。U.S. Patent No. 5,028,440 (Nissen)は、動物において除脂肪組織の発達を増大させるためのＨＭＢの有用性について考察している。同様にU.S. Patent No. 4,992,470 (Nissen)には、ＨＭＢが哺乳類の免疫応答を増強させるのに有効であると記載されている。U.S. Patent No. 6,031,000 (Nissen et al.)には、疾患関連の衰弱を治療するためのＨＭＢおよび少なくとも１種類のアミノ酸の使用が記載されている。ＨＭＢは、グルタミンおよびアルギニンとの組合わせで創傷コラーゲン蓄積を増加させ、皮膚創傷修復を改善することが見出された。

【０００６】

タンパク質分解を抑制するためのＨＭＢの使用は、ロイシンがタンパク質節約特性(protein-sparing characteristics)をもつという所見に由来する。必須アミノ酸であるロイシンは、タンパク質合成のために使われるか、あるいはアミノ基転移してα－ケト酸（α－ケトイソカプロエート，ＫＩＣ）になる可能性がある。一経路において、ＫＩＣは酸化されてＨＭＢになる可能性があり、これはロイシン酸化のおおよそ５％を占める。ＨＭＢは筋肉の量および強度の増強においてロイシンに勝る。ＨＭＢの最適効果は、ＨＭＢのカルシウム塩として投与した場合に３．０グラム／日、または０．０３８ｇ／ｋｇ体重／日で達成でき、一方、ロイシンの場合は３０．０グラム／日以上が必要である。

【０００７】

ＨＭＢは、産生または摂取されると２つの結末をもつと思われる。第１の結末は尿中における単純な排出である。ＨＭＢが供給された後、尿濃度が上昇し、その結果、おおよそ２０～５０％のＨＭＢが尿中へ失われる。もうひとつの結末は、ＨＭＢからＨＭＢ－ＣｏＡへの活性化に関係する。ＨＭＢ－ＣｏＡに変換されると、さらなる代謝、すなわちＨＭＢ－ＣｏＡからＭＣ－ＣｏＡへの脱水またはＨＭＢ－ＣｏＡからＨＭＧ－ＣｏＡへの直接変換のいずれかが起きる可能性があり、それにより細胞内コレステロール合成のための基質が提供される。幾つかの研究により、ＨＭＢがコレステロール合成経路に取り込まれ、損傷を受けた細胞膜の再生に使われる新たな細胞膜の供給源となる可能性があることが示された。ヒトの研究は、血漿ＣＰＫ(creatine phosphokinase)（クレアチンホスホキナーゼ）上昇により測定される、激しい運動に伴う筋損傷が最初の４８時間以内のＨＭＢ補給で軽減することを示した。ＨＭＢの保護効果は、毎日の連続使用で最大３週間持続する。多数の研究により、ＨＭＢの有効量はＣａＨＭＢ（ＨＭＢカルシウム）として３．０グラム／日（約３８ｍｇ／ｋｇ体重／日）であることが示された。この用量で、レジスタンストレーニング(resistance training)に伴う筋肉の量および強度の増加が増大し、一方で激しい運動(strenuous exercise)に伴う筋損傷が最小限に抑えられる。ＨＭＢは安全性について試験され、健康な青少年または高齢者において副作用を示さなかった。Ｌ－アルギニンおよびＬ－グルタミンと組み合わせたＨＭＢも、エイズおよび癌の患者に補給した際、安全であることが示された。

【０００８】

最近、ＨＭＢの新たな送達形態であるＨＭＢ遊離酸が開発された。この新たな送達形態はＣａＨＭＢより速やかに吸収され、より大きな組織クリアランスをもつことが示された。この新たな送達形態はU.S. Patent Publication Serial No. 20120053240に記載されており、それの全体を本明細書に援用する。

【０００９】

ＨＭＢ補給は長期間の不活動、たとえば入院中の筋損失を阻止または軽減できることも知られているが、軟組織外傷（急性傷害、たとえば軟組織の断裂もしくは破断もしくは外科処置によるもの、または非急性の軟組織損傷のいずれであっても）を伴う哺乳類へのＨＭＢ投与が軟組織外傷のより速やかな修復および／または回復ならびに傷害または外科処

置からの回復の増強をもたらすことは、本発明以前には知られていなかった。
【００１０】
本発明は、軟組織外傷からの回復増強をもたらすＨＭＢの組成物およびＨＭＢの使用方法を含む。回復増強には、外科処置から生じる軟組織外傷を含めた外傷または傷害の後の軟組織治癒の増強を含めることができる。回復増強には、予想より速やかな回復も含まれる。本発明は、外科処置から生じる軟組織外傷を含めた軟組織外傷または傷害の後の軟組織の修復および再生をもたらすＨＭＢの組成物およびＨＭＢの使用方法を含む。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００１１】
【文献】U.S. Patent No. 5,360,613
U.S. Patent No. 5,348,979
U.S. Patent No. 5,028,440
U.S. Patent No. 4,992,470
U.S. Patent No. 6,031,000
U.S. Patent Publication Serial No. 20120053240
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
本発明の一目的は、軟組織外傷を受けた後の回復時間を短縮するのに使用するための組成物を提供することである。
本発明のさらなる目的は、軟組織外傷を受けた後の回復を増強するのに使用するための組成物を提供することである。
【００１３】
本発明の他の目的は、軟組織傷害後の軟組織治癒を増強するための組成物を提供することである。
本発明のさらに他の目的は、軟組織傷害後の軟組織の修復および再生に使用するための組成物を提供することである。
【００１４】
本発明の他の目的は、軟組織外傷を受けた後の回復時間を短縮するのに使用するための組成物を投与する方法を提供することである。
本発明のさらに他の目的は、軟組織外傷を受けた後の回復を増強するのに使用するための組成物を投与する方法を提供することである。
【００１５】
本発明の他の目的は、軟組織傷害後の軟組織治癒を増強するのに使用するための組成物を投与する方法を提供することである。
本発明のさらに他の目的は、軟組織傷害後の軟組織治癒の修復および再生に使用するための組成物を投与する方法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１６】
本発明のこれらおよび他の目的は、以下の詳細な記載、図面、および特許請求の範囲を参照すると当業者に明らかになるであろう。
本発明は、これまで遭遇してきた困難を克服することを意図する。そのために、ＨＭＢを含む組成物を提供する。この組成物をその必要がある対象に投与する。すべての方法が、動物にＨＭＢを投与することを含む。本発明に含まれる対象には、ヒトおよび非ヒト哺乳類が含まれる。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１】図１は、女性対象についての初回および最終回ＫＯＯＳ質問票スコアを示すグラフである。

【図２】図２は、男性対象についての初回および最終回ＫＯＯＳ質問票スコアを示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
意外にもＨＭＢが軟組織外傷からの回復を増強することが予想外に見出された；それには軟組織外傷後の回復時間の短縮および軟組織の治癒の増強が含まれるが、これらに限定されない。ＨＭＢ補給は軟組織を修復および再生し、その結果、軟組織外傷からの回復を増強する。本発明は、軟組織外傷後の回復の増強、軟組織外傷後の回復時間の短縮、ならびに軟組織外傷後の軟組織治癒の増強および／または改善をもたらすＨＭＢの組成物およびＨＭＢの使用方法を含む。一態様において、軟組織外傷を伴う動物へのＨＭＢの投与は外傷からの実質的回復のための理学療法の時間を予想より短縮し、あるいは理学療法の必要性が除かれる可能性がある。
【００１９】
ＨＭＢは長期間の不活動、たとえば外科処置後の床上安静に伴う筋衰弱を軽減または反転することが知られている。ＨＭＢが創傷コラーゲン蓄積および皮膚修復を補助できることも知られている。しかし、軟組織傷害後の回復時間の短縮によるものを含めて軟組織外傷後の回復をＨＭＢが増強できることは、本発明以前には知られていなかった。
【００２０】
この組成物は、乳児、小児およびティーンズから高齢者まで、およびその間のあらゆる年齢を含めて、軟組織外傷後の回復増強を求めるすべての年齢グループに使用できる。この組成物は、ヒト、ならびに非ヒト哺乳類、たとえばウマ、ならびに愛玩動物、たとえばイヌおよびネコに、同様に使用できる。哺乳類、動物、対象および患者は本発明において互換性をもって用いられる。
【００２１】
一態様において、軟組織外傷を受けた後の哺乳類にＨＭＢを投与する。軟組織外傷には、筋肉の断裂もしくは破断などの急性外傷、または軟組織の切断もしくは処置を伴う何らかの外科処置の結果として起きる急性外傷が含まれる。急性外傷にはアキレス腱の破断または断裂、前十字靭帯(anterior cruciate ligament)の破断または断裂、内側側副靭帯(medial collateral ligament)の破断または断裂、肘靭帯断裂、腱断裂、捻挫、挫傷、回旋腱板(rotator cuff)断裂、および肩の傷害が含まれるが、これらに限定されない。急性外傷には、整形外科処置、軟組織修復外科処置、心臓外科処置、婦人科外科処置、形成外科処置、肥満症外科処置、肩の外科処置、肘の外科処置、手の外科処置、股関節外科処置、膝の外科処置、足首の外科処置、および脊椎外科処置を含めて、軟組織を切断または処置する何らかの外科処置から受ける急性外傷も含まれる。
【００２２】
本発明の一態様において、哺乳類に何らかの非急性軟組織外傷が持続した後にＨＭＢを投与する。非急性軟組織外傷には腱炎、滑液包炎、手根管症候群、および足底筋膜炎が含まれるが、これらに限定されない。
【００２３】
哺乳類に軟組織傷害が持続した後にＨＭＢを投与する。限定ではない例として、外科処置が行なわれる時間付近から動物にＨＭＢを投与する。ＨＭＢ投与は、哺乳類が外科処置から実質的に回復するまで、あるいは医療専門家が解放するまで継続される。医療専門家には医師、獣医、理学療法士、医師助手および看護専門士（nurse practitioner）が含まれるが、これらに限定されない。
【００２４】
外科処置に無関係な軟組織外傷の場合、外傷を受けた後のいずれかの時点でＨＭＢを開始し、その哺乳類が実質的に完全に回復するまで、あるいは医療専門家が解放するまで継続する。
【００２５】
本発明には、哺乳類がその後の外科的修復を必要とする軟組織傷害を受けている例も含

まれる。本発明には、最初の軟組織傷害の後にＨＭＢを投与し、その後の外科的修復の後に外科処置から回復する期間中、継続する例が含まれる。それには、外科処置後にのみＨＭＢを投与し、軟組織傷害が起きた時点と外科処置が行なわれる時点との間の期間には投与しない例も含まれる。

【００２６】

本発明は、術前および術後または処置前および処置後の期間（“周術期”）に個体に施すことができる。一態様において、手術または処置の前に組成物を投与し、手術または処置後の一定期間中、投与を継続する。周術期には、外科処置が行なわれた後の数日間、数週間または数か月間を含めることができる。

【００２７】

軟組織傷害後の回復増強には、回復時間の短縮が含まれる。本明細書に記載する様式でＨＭＢを投与した結果として回復時間が短縮され、その際、回復時間の短縮には、実質的に完全な回復または医療専門家からの解放に達するまでの日数がＨＭＢを摂取しなかった哺乳類の回復時間より短いことが含まれる。

【００２８】

ＨＭＢ

β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸、またはβ－ヒドロキシ－イソ吉草酸は、それの遊離酸形で（ＣＨ３）２（ＯＨ）ＣＣＨ２ＣＯＯＨとして表わすことができる。用語“ＨＭＢ”は、上記の化学式をもつ化合物（それの遊離酸形および塩形の両方）、およびその誘導体を表わす。誘導体には代謝産物、エステルおよびラクトンが含まれる。いかなる形態のＨＭＢも本発明に関して使用できるが、好ましくはＨＭＢは遊離酸、塩、エステル、およびラクトンからなる群から選択される。ＨＭＢエステルには、メチルおよびエチルエステルが含まれる。ＨＭＢラクトンには、イソバレリルラクトンが含まれる。ＨＭＢ塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、クロム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルカリ金属塩、およびアルカリ土類金属塩が含まれる。

【００２９】

ＨＭＢおよびそれの誘導体を製造する方法は当技術分野で周知である。たとえば、ＨＭＢはジアセトンアルコールの酸化により合成できる。適切な１方法がCoffman et al., J. Am. Chem. Soc. 80: 2882-2887 (1958)により記載されている。そこに記載されるように、ＨＭＢはジアセトンアルコールのアルカリ次亜塩素酸ナトリウム酸化により合成される。生成物は遊離酸形で回収され、それを塩に変換することができる。たとえば、Coffman et al. (1958)のものと類似の方法により、ＨＭＢをそれのカルシウム塩として製造でき、その際、ＨＭＢの遊離酸を水酸化カルシウムで中和し、エタノール水溶液から結晶化により回収する。カルシウム塩および遊離酸形のＨＭＢがＭｅｔａｂｏｌｉｃ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（アイオワ州エイムズ）から販売されている。

【００３０】

β-ヒドロキシ-β-メチル酪酸（ＨＭＢ）カルシウムの補給

多数の研究により、ＣａＨＭＢ補給は、レジスタンス運動(resistance-exercise)トレーニングとの併用で筋肉の量および強度の増加を改善し、癌およびエイズなどの状態における筋肉量の減少を減弱させることが示された。NissenおよびSharpはレジスタンストレーニングと併用したサプリメントのメタ解析を実施し、ＨＭＢがレジスタンストレーニングで強度および除脂肪量(lean mass)の有意の増大を示した臨床試験のわずか２つのサプリメントのうちの１つであることを見出した。試験は、３８ｍｇのＣａＨＭＢ／ｋｇ体重が平均的な哺乳類に有効な投与量であると思われることを示した。

【００３１】

強度および筋肉量の増加に加えて、ＣａＨＭＢ補給は筋損傷および筋タンパク質分解の指数も低下させる。ヒトの試験は、血漿ＣＰＫ（クレアチンホスホキナーゼ）増大により測定して、激しい運動の後の筋損傷がＨＭＢ補給で低減することを示した。ＨＭＢの保護効果は、毎日の継続使用で少なくとも３週間はみられることが示された。分離したラット筋肉におけるインビトロ試験は、ＨＭＢが特にストレス期間中の筋タンパク質分解の有効

な阻害剤であることを示す。これらの所見はヒトにおいて確認された；たとえば、ＨＭＢはレジスタンストレーニングを行なっている対象における筋タンパク質分解を阻止する。

【００３２】

ＨＭＢがタンパク質分解を低減しかつタンパク質合成を増大させる分子機構がレポートされた。Eleyらは、ＨＭＢがｍＴＯＲリン酸化によりタンパク質合成を刺激することを示すインビトロ試験を実施した。他の試験は、タンパク質分解誘導因子(proteolysis inducing factor)（ＰＩＦ）、リポ多糖（ＬＰＳ）、およびアンギオテンシンＩＩによって筋タンパク質異化を刺激した際、ＨＭＢがユビキチン－プロテオソームタンパク質分解経路の誘導を減弱させることによってタンパク質分解を低減することを示した。さらに他の試験は、ＨＭＢがカスパーゼ－３および－８プロテアーゼの活性化も減弱させることを立証した。これらの試験を合わせると、ＨＭＢ補給はタンパク質分解の低減とタンパク質合成の増大との組合わせによって除脂肪量の増大および付随する強度増加をもたらすことが指摘される。

【００３３】

ＨＭＢ遊離酸形

大部分の場合、臨床試験に用いられたエルゴジェニックエイド（強壮剤）(ergogenic aid)として市販されているＨＭＢは、カルシウム塩形のものであった。最近の進歩によりＨＭＢを栄養補助剤として使用するために遊離酸形として製造できるようになった。最近、新たな遊離酸形のＨＭＢが開発され、それはＣａＨＭＢより速やかに吸収されて、より急速に、より高いピーク血清ＨＭＢレベルをもたらし、かつ血清から組織への改善されたクリアランスをもたらすことが示された。

【００３４】

したがって、特に激しい運動の直前に投与する場合、ＨＭＢ遊離酸はカルシウム塩形より有効なＨＭＢ投与方法である可能性がある。急激なひと運動の３０分前に開始したＨＭＢ遊離酸は、筋損傷の減弱化および炎症性応答の軽減においてＣａＨＭＢより有効であった。しかし、本発明がいかなる形態のＨＭＢをも包含することは当業者に認識されるであろう。

【００３５】

ＨＭＢ自体はいかなる形態で存在することもできる；たとえば、ＣａＨＭＢは一般にいかなる送達剤形中にも取り込ませることができる粉末であり、一方、ＨＭＢ酸は一般にいかなる送達剤形中にも取り込ませることができる液体またはゲルである。

【００３６】

いずれの形態のＨＭＢも、約０．５グラムのＨＭＢ～約３０グラムのＨＭＢの一般的投与範囲になる様式で送達および／または投与形態に取り込ませることができる。ＨＭＢは、体重キログラム当たり０．００１～０．２グラムのＨＭＢの投与量範囲で存在することもできる。ＨＭＢは１日当たり多数回の投与または１回投与で動物に投与することができる。

【００３７】

送達剤形の限定ではない例には、ピル、錠剤、カプセル剤、ゲルカプセル剤(gelcap)、液剤、飲料、固形剤およびゲル剤が含まれる。本発明の組成物を投与するために使用できる経口配合物の限定ではない例には、栄養補給配合物(nutritional formulation)、医療食、医療用飲料、スポーツ活動サプリメント(sports performance supplement)、食物、または食品添加物が含まれる。

【００３８】

前記組成物を食用形態で経口投与する場合、組成物は好ましくは栄養補助食品(dietary supplement)、食品または医薬(pharmaceutical medium)の形態、より好ましくは栄養補助食品または食品の形態である。前記組成物を含むいずれか適切な栄養補助食品または食品を本発明に関して使用できる。組成物が形態（たとえば、栄養補助食品、食品または医薬）に関係なくアミノ酸、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂肪、糖類、ビタミン（ビタミンＤを含むが、それに限定されない）、無機質および／または微量元素を含有でき

ることは、当業者には理解されるであろう。
【００３９】
組成物を栄養補助食品または食品として調製するために、組成物は普通は組成物が栄養補助食品または食品中に実質的に均一に分布するように混和または混合されるであろう。あるいは、組成物を液体、たとえば水に溶解することができる。
【００４０】
栄養補助食品の組成物は、粉末、ゲル、液体であってもよく、あるいは打錠またはカプセル封入されてもよい。
組成物を含むいずれか適切な医薬を本発明に関して使用できるが、組成物を適切な医薬用キャリヤー、たとえばデキストロースまたはスクロースと混和することができる。
【００４１】
さらに、医薬組成物をいずれか適切な様式で静脈内投与することができる。静脈内注入により投与するためには、組成物は好ましくは水溶性、無毒性の形態である。静脈内投与は、特に静脈内（ＩＶ）療法を受けている入院患者に適切である。たとえば、患者に投与されるＩＶ溶液（たとえば、生理食塩水またはグルコース溶液）に組成物を溶解することができる。アミノ酸、ペプチド、タンパク質および／または脂質を含有してもよい栄養補給ＩＶ溶液に組成物を添加することもできる。静脈内投与する組成物の量は、経口投与に用いるレベルと同様であってもよい。
【００４２】
組成物を投与する頻度を計算する方法は当技術分野で周知であり、本発明に関していずれか適切な投与頻度（たとえば、１日当たり６ｇを１回、または１日当たり３ｇを２回）を、いずれか適切な期間にわたって採用できる（たとえば、１回量を５分間にわたって、または１時間にわたって投与でき、あるいは多数回量を長期間にわたって投与できる）。ＨＭＢは長期間、たとえば数週間、数か月間または数年間にわたって投与できる。
【００４３】
いずれか適切な用量のＨＭＢを本発明に関して使用できる。適量を計算する方法は当技術分野で周知である。
一般に、軟組織の傷害または外傷からの回復を増強または改善するのに十分なレベルの量のＨＭＢを供給する。
【実施例】
【００４４】
以下の実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。本明細書中で一般的に記載し、実施例中に説明するように、本発明の組成物を多様な配合物および剤形で調製できることは容易に理解されるであろう。よって、以下の現在好ましい本発明の方法、配合物および組成物のより詳細な記載は、特許請求の範囲の本発明の範囲を限定するためのものではなく、現在好ましい本発明の態様の代表例にすぎない。
【００４５】
症例研究１
健康な３９歳の男性が左足の破断アキレス腱修復のために来院した。アキレス腱の破断は外科処置の３日前に起きた。修復を行なう外科医はその外科処置の時点でおおよそ１５年の経験があった。
【００４６】
外科処置の後、Ｎｕｃｙｎｔａ（５０ｍｇ錠，４～６時間毎に１～２錠）およびヒドロコドン／アセトアミノフェン（錠剤当たり５ｍｇ／５００ｍｇ，４～６時間毎に１～２錠）を３日間摂取した。この疼痛寛解計画はこのタイプの外科処置に一般的である。
【００４７】
ＨＭＢを外科処置当日から外科処置後おおよそ４か月間、摂取した。１日当たり３グラムのＨＭＢカルシウムを普通食と共に摂取した。
外科処置の直後、足をギプス固定し、松葉杖が必要であった。おおよそ１４日後に足を再ギプス固定した。再ギプス固定の時点で、医師は動作(motion)の強度および範囲が平均

を上回っていることに注目した。２回目のギプスをおおよそ１４日後（外科処置の４週後）に取り除き、動作の強度および範囲は依然として医師のスケジュールを越えていた。ギプスを取り除いた後、足の保護と動作範囲の制限のために、かかとの下に“ウェッジ(wedge)”を付けたＢｌｅｄｓｏｅブーツを用いた。杖が必要であった。おおよそ１か月後の経過観察アポイントメント時点で、回復は依然としてスケジュールより進んでおり、動作範囲が改善されていた。この時点ではウェッジ取付けの必要がなく、室外での活動には杖が必要であった。おおよそ１か月後の経過観察来院の時点でブーツは室外での活動中にのみ必要であり、２～３週後からは痛みや脱力感を感じなければ患者は普通の身体活動を再開できた。

【００４８】

２回目の経過観察来院のおおよそ６週間後に被験者はすべての活動について制限がなくなった；それは外科処置のおおよそ４か月後であった。さらなる診察または治療は必要なかった。この症例では、最終診察までに身体能力が完全に回復したので、治療は処方されなかった。患者は外科処置のおおよそ３．５か月後に、歩行、力仕事(lifting weights)および普通の日常活動を含めて、普通の身体活動に戻った。外科医は、それまでの自身の診察ではその患者の回復が最速の回復であったとコメントした；その患者は破断アキレス腱修復の最速回復について新記録を出した。

【００４９】

この症例研究の患者の回復を下記の一般的な回復と比較する。一般的な破断アキレス腱修復については、外科処置後に患者は同様にギプス、歩行用ブーツまたはこれらに類する器具を６～１２週間着用するであろう。まず、腱の治癒に伴って足を下向きに保つようにギプスまたはブーツを配置する。次いで、足を中立位置（上または下に向けるのではなく）にするようにギプスまたはブーツを徐々に調整する。多くの医療専門家は、ギプスまたはブーツをはずす前に、動くことおよび荷重負荷運動を早期に開始することを推奨している。総回復時間は一般に６か月である。

【００５０】

<u>症例研究２～３</u>

参加者

ＡＣＬリハビリテーションに際してのＨＭＢの有効性を試験するために、アイオワ州立大学(Iowa State University)でパイロットデータを収集した。参加者は、Theilen Student Health Center（アイオワ州エイムズ）から、１８～４９歳の健康な個体であり、過去４か月間に膝蓋骨(patella)または半腱様筋(semitendinosus)移植片を用いたＡＣＬ再建手術を受け、かつ定期的に理学療法に参加していれば、動員された。多重または両側の靭帯断裂、理学療法の定期的な関与を妨げるかまたは筋萎縮作用のある他の健康状態があるか、あるいはＮＣＡＡ学生アスリート(NCAA student athlete)であれば、それらの対象を除外した。医療提供者からの許可を得た後、３人の参加者が初回来院中のベースライン測定のために訪れ、最終測定のために我々の研究室に戻る前の８週間のＨＭＢまたはプラセボ補給にランダムに配属された。１人の患者は時間的制約のため研究から離脱したので、１人の男性および１人の女性からデータを収集した。

【００５１】

サプリメント補給

両方の参加者を８週間のＨＭＢ補給にランダムに配属した。サプリメントはＭｅｔａｂｏｌｉｃ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（米国アイオワ州エイムズ）により提供され、同一のサイズ、色および外観のカプセル剤の形態で配布された。ＨＭＢカプセル剤はそれぞれ０．５ｇのＨＭＢを含有していた。この介入全体を通して、参加者は午前中に朝食と共に３個および午後に夕食と共に３個、１日合計３ｇのサプリメントを使用することが予定されている。参加者は、サプリメント補給し損なえばコンプライアンスを測定するためにアドヒアランス・ログ(adherence log)に記録した。

【００５２】

転帰尺度

ＫＯＯＳ質問票：それぞれの参加者が、全般的な膝機能性を評価するために、膝外傷と変形性関節症転帰スコア(Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)（ＫＯＯＳ）質問票を仕上げた。ＫＯＯＳは、膝の完全性の感覚的な機能差を測定するために用いられる有効かつ信頼性のある手段である(Roos & Lohmander, 2003)。この質問票は下記のことを調べる：痛みのレベル（９項目）；他の症状、たとえば腫脹、動作範囲、または機械的な症状（７項目）；日常生活における機能（１７項目）；スポーツおよびレクリエーションの機能（５項目）；ならびに膝関連の生活の質（４項目）。各項目に関する情報を集計するためにリッカート尺度(Likert scale)を用いた；問題なしを示すゼロ、および極度の問題ありを示す４。次いでこれらの応答を用いて各ドメインについて０から１００までのスコアを決定した；その際、０は極度の膝問題あり、１００は膝問題なしを表わす。この評価により初回検査と最終回検査との感覚的な膝機能の差を判断した。

【００５３】

中大腿周径：標準的な周径測定用メジャーを用いて、サプリメント補給の前と後に両下肢からの中大腿周径(mid-thigh girth)測定値を求めた。中大腿部位は、鼠径ひだ(inguinal crease)と膝蓋骨(patella)縁の近位縁との中間点を用いて決定される。これらの測定値をそれぞれの肢について求め、最近接０．１ｃｍに四捨五入し、平均を記録した。中大腿周径測定は、ＡＣＬ再建外科処置後の下肢のサイズ差を定量する信頼性のある方法である(Soderberg, Ballantyne, & Kestel, 1996)。

【００５４】

除脂肪量：ＩｎＢｏｄｙ　７２０を用いて、罹患している肢と罹患していない肢との筋肉量の差を測定した。最初に、参加者をスタジオメーター(stadiometer)に寄りかかって立たせた状態で身長を最近接０．１ｃｍに四捨五入した。ＩｎＢｏｄｙ　７２０上の目盛を用いて体重を査定し、最近接０．１ｋｇに四捨五入した。インピーダンス測定の前に、性別、年齢、および身長を手動入力した。入力すると、参加者は、評価を開始するための操作マニュアルに指示されているように、素足を秤の金属プレートに乗せ、親指を親指用プレートに乗せて他の指で他方のプレートを掴むことにより取っ手をしっかり掴むように指示された。完了すると、ＩｎＢｏｄｙ　７２０は、各周波数についてのインピーダンス測定値、および５セグメント（左腕、右腕、胴、左足、および右足を含む）すべてについてのＦＦＭの推定値からなるレポートをプリントアウトした。生体電気インピーダンスは、体組成を測定するための信頼性のある有効なツールである(Hurst et al, 2015)。

【００５５】

Ｙバランス機能テスト：Ｙバランステスト(Y balance test)を用いて罹患した肢の機能欠損を査定した。罹患した肢および罹患していない肢の前側、後内側、後外側の測定値を３回求め、平均を記録した。Ｙバランステストは、リハビリテーションに際して機能能力を査定するために一般に用いられる信頼性のある有効なツールである。これまでの調査で、このツールを使用した欠損は、リハビリテーション目標を満たしておらず通常の活動レベルへの復帰が遅れた個体を同定した(Harrison, Bothwell, Wolf, Aryal, & Thipgren, 2015)。

【００５６】

結果

女性の症例研究

１人目の参加者は、スキー中に転倒した後に左ＡＣＬが破断した２２歳の女性であった。この参加者はこの研究に登録される１２週間前に外科処置を受けた。参加者の特徴を下記の表１にまとめる。罹患した足の初回除脂肪量は５．６ｋｇであり、８週間のサプリメント補給後に５．５ｋｇに減少した。罹患していない肢はこの調査全体を通して５．５ｋｇで無変化のままであった。中大腿周径測定値は４７．５ｃｍから４９．２ｃｍまで増大し、罹患していない足に対する罹患した足の欠乏量(deficit)は３．６５％から１．４％に低減した。Ｙバランステストのそれぞれの動きについての罹患した足における平均を表２に示す。罹患していない肢および罹患した肢の両方が初回来院から最終来院までに改善され、罹患していない足に対する罹患した足の欠乏量は前側移動について初回の４．４ｃｍ

から最終回の２ｃｍに低減した。最後に、前と後のＫＯＯＳ質問票からの結果を図１に示す（スコアはパーセントであり、１００％は膝問題が無いことの指標であり、０％は極度の膝問題を示す）。痛み、症状、および日常生活の活動の感覚がすべて増大した（すなわち、改善された）。

【００５７】

表１．参加者の特徴

【００５８】

【表１】

身長 (cm)	151
体重 (kg)	59.2
除脂肪体重 (kg)	37.8
脂肪量 (kg)	21.4
体脂肪率 (%)	36.1

【００５９】

表２．初回と最終回のＹバランステスト結果

【００６０】

【表２】

Yバランステストの方向	初回	最終回
前側 (cm)	46.6	49.3
後-内側 (cm)	80	81
後-外側 (cm)	80.3	83.3

【００６１】

男性の症例研究

２人目の参加者は、バスケットボールの試合中にレイアップから着地した際に左ＡＣＬが破断した２２歳の男性であった。彼は膝を損傷した後１か月以内に半腱様筋腱(semitendinosus tendon)移植片を用いる外科処置を受け、１２週間後にこの研究に登録された。参加者の特徴を表３にまとめる。損傷を受けた肢の除脂肪量は８．４ｋｇから８．６ｋｇまで増加し、損傷を受けていない肢は８．５ｋｇから８．７ｋｇまで増加した。周径測定値も４９．２ｃｍから５０．１ｃｍまでわずかに増大した。Ｙバランステストのスコアを平均し、表４に示す。後内側および後外側移動は類似のままであったが、罹患していない足に対する罹患した足の前側移動についての欠乏量は４ｃｍから１．７ｃｍに低減した。

【００６２】

最後に、前と後のＫＯＯＳ質問票スコアを図２に示す（スコアはパーセントであり、１００％は膝問題が無いことの指標であり、０％は極度の膝問題を示す）。すべての領域の機能感覚が向上し、最大の改善はスポーツ／リクリエーション活動および全般的な生活の質においてであった。

【００６３】

表３．男性参加者の特徴

【００６４】

【表３】

身長 (cm)	170
体重 (kg)	71.9
除脂肪体重 (kg)	55.3
脂肪量 (kg)	16.6
体脂肪率 (%)	23

【００６５】

表４．初回と最終回のＹバランステスト結果

【００６６】

【表４】

Yバランステストの方向	初回	最終回
前側 (cm)	53.6	64.6
後-内側 (cm)	100	104
後-外側 (cm)	97	104

【００６７】

解析

両方の参加者が、中大腿周径、Ｙバランステストにより査定した機能性、およびＫＯＯＳ質問票により査定した感覚的機能性が増大した。

【００６８】

実験例

１５匹の雌ニュージーランドホワイトウサギ（４３週齢）（Ｃｏｖａｎｃｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｉｎｃ．，インディアナ州グリーンフィールド）を、カルガリー大学(University of Calgary)（カナダ、アルバータ州カルガリー）で実施した８週間の試験に用いた。軟組織外傷を再現するための薬剤としてＢｏｔｏｘを用いた。

【００６９】

これらのウサギを下記の処理グループの１つにランダムに配属した：

（１）対照グループ：生理食塩水を片側注射（ｎ＝５）；

（２）Ｂｏｔｏｘグループ：単回Ｂｏｔｏｘ片側注射（ｎ＝５）；

（３）Ｂｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループ：単回Ｂｏｔｏｘ片側注射＋実験期間全体を通してＣａＨＭＢ飼料補給（ｎ＝５）。ＨＭＢ＝β－ヒドロキシ－β－メチル酪酸のカルシウム塩；

グループ１のウサギを対照として用い、大腿四頭筋にランダムに（右または左）筋肉内生理食塩水注射を施した。注射した生理食塩水の総体積はＢｏｔｏｘの総体積と同じであった。グループ２および３のウサギには単回筋肉内Ｂｏｔｏｘ注射を施し、注射後８週間、データを収集した。

【００７０】

Ｂｏｔｏｘ注射：生理食塩水グループのウサギには０．１７５ｍｌの生理食塩水／ｋｇ体重を注射した。ＢｏｔｏｘおよびＢｏｔｏｘ＋ＨＭＢのグループのウサギにはボツリヌス菌(Clostridium botulinum)Ａ型（ＢＴＸ－Ａ）神経毒素複合体（Ｂｏｔｏｘ（登録商標），Ａｌｌｅｒｇａｎ，Ｉｎｃ．　カナダ、オンタリオ州トロント）を注射した。要約すると、凍結乾燥した毒素（１００Ｕ／バイアル）を０．９％塩化ナトリウムで２０Ｕ／ｍｌの濃度に再構成した。右または左の足をランダムに選択し、３．５Ｕ／ｋｇ体重を大腿四頭筋に注射した。大腿の前区画を触診により分離し、大腿四頭筋を上半分と下半分に目視分割した。次いで各半分をそれぞれ内側、外側および中心セクションに小分割した。ＢＴＸ－Ａ量の１／６を各セクションに注射して、拡散を増大させ、ＢＴＸ－Ａを大腿四

頭筋全体に分布させた（５；６）

食事：グループ１および２のウサギに高繊維食（Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｒａｂｂｉｔ Ｄｉｅｔ ＨＦ ５３２６，ＬａｂＤｉｅｔ，インディアナ州リッチモンド）を与え、一方、グループ３のウサギには同じ基礎食に０．４４％のＣａＨＭＢ（Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．，米国アイオワ州エイムズ）を注文配合したものを与えた。体重および飼料摂取量を週１回記録した。

【００７１】

大腿四頭筋肉量：８週間の給餌期間後、ウサギを心臓投与したＥｕｔｈａｎｙｌ（ＭＴＣ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ，カナダ、オンタリオ州ケンブリッジ）の過剰投与により、と殺した。次いで直ちに大腿四頭筋の湿潤筋肉量を測定した。大腿四頭筋グループを切除し、大腿直筋(rectus femoris)（ＲＦ）、内側広筋(vastus medialis)（ＶＭ）、および外側広筋(vastus lateralis)（ＶＬ）を分離し、市販の秤を用いて０．０１ｇの精度で個別に秤量した。

【００７２】

統計解析

Ｐｒｏｃ ＧＬＭをＳＡＳ（Ｗｉｎｄｏｗｓ ９．４用のＳＡＳ，ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｉｎｃ．，ノースカロライナ州ケアリー）に用いてデータを解析した。このモデルには処理の主効果(main effect)を用いた。実際の筋肉重量については、ウサギの体重を共変量として用いた。レポートした平均値は最小二乗平均値(Least Square mean)であり、平均値の標準誤差を主効果モデルの誤差項(error term)の平均平方(mean square)から計算した。全処理について示したｐ値は主効果モデルからのものであり、一方、個々の平均値は最小二乗平均値予測差を用いて比較された。ｐ値≦０．０５は有意性を示し、一方、０．０５＜ｐ＜０．１０はデータにおける有意性への決定的傾向を示す。

【００７３】

表５．対照、Ｂｏｔｏｘ、およびＢｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループのウサギ[a] からの、注射した側および注射していない反対側についての筋肉量の最小二乗平均値

【００７４】

【表５】

	注射した足					反対側の足				
	対照	Botox	Botox+ HMB	SEM	P	対照	Botox	Botox+ HMB	SEM	P
外側広筋	17.6	7.8	7.8	0.40	0.0001	18.1	18.0	18.9	0.31	0.45
内側広筋	5.2	4.1	4.4	0.18	0.10	5.3	5.0	5.4	0.20	0.19
大腿直筋	9.8	6.9	5.8	0.35	0.002	10.2	10.3	11.1	0.13	0.47
小外側広筋	6.1	6.5	6.9	0.16	0.17	6.1	6.3	6.7	0.16	0.37
総重量, g	38.6	25.3	24.8	0.55	0.0001	39.7	39.6	42.1	0.48	0.10

[a]n = 処理当たり5. HMBをカルシウムβ-ヒドロキシ-β-メチルブチレートとして完全飼料に0.44%で混合して補給した

【００７５】

結果

Ｂｏｔｏｘ注射の結果として、測定したすべての筋肉について筋肉サイズがおおよそ３９％低減した。小外側広筋のみがＢｏｔｏｘ注射による影響を受けなかった。注射した足の内側広筋はＢｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループにおいてＢｏｔｏｘ単独グループより大きく、最小二乗平均値の差のｔ検定はＢｏｔｏｘグループのみが対照グループから有意差がある

ことを示した（ｐ＜０．０５）。さらに、Ｂｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループの注射した足の小外側広筋は対照グループより大きい傾向があった（ｐ＜０．０７）。Ｂｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループの大腿直筋の最小二乗平均値解析は対照グループの大腿直筋重量より大きい傾向があった（ｐ＜０．１０）。Ｂｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループについて反対側の足において測定した筋肉の総重量は、Ｂｏｔｏｘ単独グループにおけるものより大きく（ｐ＜０．０６）、同様に対照グループにおける筋肉の総重量より大きい傾向があった（ｐ＜０．０７）。さらに、Ｂｏｔｏｘ注射によって最も大きく影響を受けた筋肉は、反対側の足においてＢｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループについてＢｏｔｏｘグループより重く（ｐ＜０．０５）、対照グループにおけるものより大きい傾向があった（ｐ＜０．１０）。筋肉重量を体重に対するパーセントとして表わしたものも同じ効果を示した；ＨＭＢを用いた反対側の筋肉が、Ｂｏｔｏｘグループ（ｐ＜０．０７）および対照グループ（ｐ＜０．０４）と対比してより大きい。

【００７６】

Ｂｏｔｏｘ注射したウサギにおいて、ＨＭＢの補給は筋肉量の保存を補助した。ＨＭＢは、Ｂｏｔｏｘグループおよび対照グループと比較して、Ｂｏｔｏｘ＋ＨＭＢグループにおいて反対側の足における筋肥大を大幅に増強した。よって、ＨＭＢはボツリヌス毒素の重大な性質にもかかわらず筋肉の保存および肥大を実際に補助した。この所見を症例研究と合わせると、ＨＭＢが軟組織外傷からの回復を増強し、軟組織の治癒を補助することが立証された。

【００７７】

以上の記載および図面は本発明の具体的態様を含む。以上の態様および本明細書に記載する方法は、当業者の能力、経験および好みに基づいて変更できる。本方法の工程を特定の順序で単に列記したものは、本方法の工程の順序に対する何らかの制限となるものではない。以上の記載および図面は本発明を説明および図示するにすぎず、特許請求の範囲でそのように限定しない限り、本発明はそれらに限定されない。開示内容を見た当業者は本発明の範囲から逸脱することなく本発明の改変および変更を行なうことができるであろう。

［１］　体重のキログラム当たり約０．００１から０．２グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む組成物を、その必要がある動物に投与することを含む、軟組織外傷からの回復を増強する方法。

［２］　軟組織外傷からの回復が、その組成物を投与しなかった動物における軟組織外傷からの回復と比較して改善される、［１］に記載の方法。

［３］　軟組織外傷が外科的なものである、［１］に記載の方法。

［４］　外科処置後に数日、数週または数か月の期間、組成物を投与する、［３］に記載の方法。

［５］　軟組織外傷が急性のものである、［１］に記載の方法。

［６］　軟組織外傷が非急性のものである、［１］に記載の方法。

［７］　ＨＭＢが、それの遊離酸形、それの塩、それのエステル、およびそれのラクトンからなる群から選択される、［１］に記載の方法。

［８］　塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、クロム塩およびカルシウム塩からなる群から選択される、［７］に記載の方法。

［９］　周術期に組成物を投与する、［１］に記載の方法。

［１０］　組成物を０．５ｇ～３０ｇの量で投与する、［１］に記載の方法。

［１１］　体重のキログラム当たり約０．００１から０．２グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む組成物を、その必要がある動物に投与することを含む、軟組織外傷からの回復時間を短縮する方法。

［１２］　組成物を投与した動物について、その組成物を投与しなかった動物における軟組織外傷からの回復時間と比較して回復時間がより短い、［１１］に記載の方法。

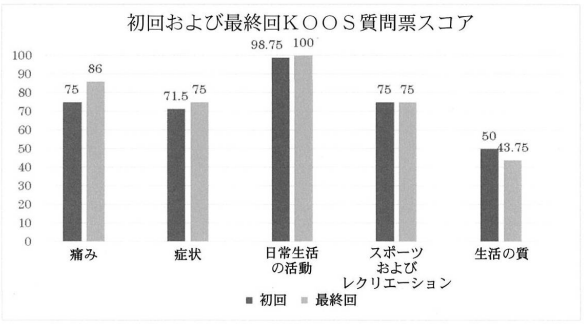
［１３］　軟組織外傷が外科的なものである、［１１］に記載の方法。

［１４］　外科処置後に数日、数週または数か月の期間、組成物を投与する、［１３］に記載の方法。

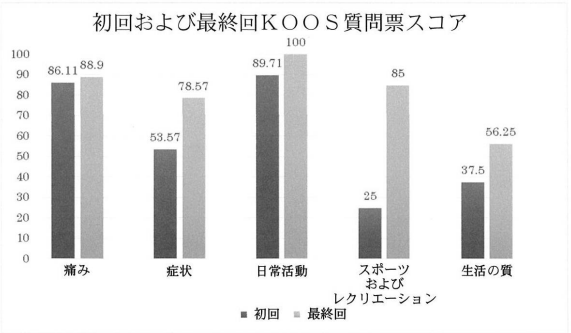
［１５］　軟組織外傷が急性のものである、［１１］に記載の方法。
［１６］　軟組織外傷が非急性のものである、［１］に記載の方法。
［１７］　ＨＭＢが、それの遊離酸形、それの塩、それのエステル、およびそれのラクトンからなる群から選択される、［１１］に記載の方法。
［１８］　塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、クロム塩およびカルシウム塩からなる群から選択される、［１７］に記載の方法。
［１９］　周術期に組成物を投与する、［１１］に記載の方法。
［２０］　組成物を０．５グラム～３０グラムの量で投与する、［１１］に記載の方法。
［２１］　軟組織外傷の後に数日、数週または数か月の期間、組成物を投与する、［１１］に記載の方法。
［２２］　体重のキログラム当たり約０．００１から０．２グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む組成物を、その必要がある動物に投与することを含む、軟組織外傷からの治癒の改善。
［２３］　組成物を投与した動物について、その組成物を投与しなかった動物における軟組織治癒と比較して軟組織治癒が改善される、［２２］に記載の方法。
［２４］　体重のキログラム当たり約０．００１から０．２グラムまでのβ－ヒドロキシ－β－メチル酪酸（ＨＭＢ）を含む組成物を、その必要がある動物に投与することを含む、軟組織外傷の修復の補助。
［２５］　組成物を投与した動物について、その組成物を投与しなかった動物における軟組織外傷の修復と比較して軟組織外傷の修復が改善される、［２４］に記載の方法。

【図面】

【図１】



【図２】



フロントページの続き

ンティサード・アベニュー ３２６５
(72)発明者 アブムラド，ナジ
アメリカ合衆国テネシー州３７２２０，ナッシュヴィル，トラベラーズ・コート ９３３
(72)発明者 ハリス，エミリー
アメリカ合衆国アイオワ州５０３１０，デモイン，ソーヤーズ・ドライブ ５０２３

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 特表２０１３－５１５００９（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００６／０６２４２４（WO，Ａ１）
WILSON, J.M. et al.，British Journal of Nutrition，2013年，Vol.110, No.3，pp.538-544.
WILLIAMS, J.Z. et al.，Annals of Surgery，2002年，Vol.236, No.3，pp.369-375.

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／１９
Ａ６１Ｐ １９／００
Ａ６１Ｐ １９／０２
Ａ６１Ｐ １９／０４
Ａ６１Ｐ ４１／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）