

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-501621  
(P2001-501621A)

(43) 公表日 平成13年2月6日 (2001.2.6)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース* (参考)
A 6 1 K 35/72		A 6 1 K 35/72	
	9/08		9/08
	9/10		9/10
	9/20		9/20
	9/48		9/48

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-516787  
 (86) (22) 出願日 平成9年9月29日 (1997.9.29)  
 (85) 翻訳文提出日 平成11年3月30日 (1999.3.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US 97/17574  
 (87) 国際公開番号 WO 98/14177  
 (87) 国際公開日 平成10年4月9日 (1998.4.9)  
 (31) 優先権主張番号 08/720, 548  
 (32) 優先日 平成8年9月30日 (1996.9.30)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 ファーマネックス インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 93065-1939 カリフォルニア州, シミ ヴァレー, コ克蘭 ストリート 625  
 (71) 出願人 北京大学  
 中華人民共和国 100871 北京  
 (72) 発明者 ツァン, マオ, エル.  
 中華人民共和国 100871 北京, 北京大学  
 (72) 発明者 ポン, チー, エックス.  
 中華人民共和国 100871 北京, 北京大学  
 (74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 紅色酵母発酵産物を使用する方法および組成物

(57) 【要約】

自然食サプリメント、および/または高脂血症とその関連疾患および症状、例えば、心血管障害、脳血管障害、糖尿病、高血圧、肥満、無力性呼吸、慢性頭痛、胸痛および胸の締めつけ感、四肢の腫張および膨張、食欲不振および過剰喀痰を治療または予防するための医薬として使用できる、紅色酵母発酵産物を含有する組成物および方法を開示する。前記組成物および方法はヒトの血清コレステロール濃度と血清トリグリセリド濃度を低下させるのに有効で、心血管の健康状態を維持するために使用できる。本発明はまた、所望の生物学的活性を有する発酵産物を産生するモナスカス (Monascus) 株を包含する。

**【特許請求の範囲】**

- 1．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、心血管障害の治療または予防方法。
- 2．前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(Monascus)種の発酵から産生される、請求項1に記載の方法。
- 3．前記心血管障害が心筋梗塞、冠状動脈心疾患、高血圧、低血圧、アテローム性動脈硬化症および動脈硬化症よりなる群から選択される、請求項1に記載の方法。
- 4．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、ヒトにおける卒中、脳血栓、または卒中による記憶喪失の治療または予防方法。
- 5．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、ヒトにおける脂肪肝状態の治療または予防方法。
- 6．前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(Monascus)種の発酵から産生される、請求項4または5に記載の方法。
- 7．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、心血管の健康状態の改善または維持方法。
- 8．前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(Monascus)種の発酵から産生される、請求項7に記載の方法。
- 9．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、ヒトの糖尿病の治療または予防方法。
- 10．前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(Monascus)種の発酵から産生される、請求項9に記載の方法。
- 11．有効量の紅色酵母発酵産物をヒトに投与することを含んでなる、ヒトの肥満の治療または予防方法。
- 12．前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(Monascus)種の発酵から産生される、請求項11に記載の方法。
- 13．有効量の紅色酵母発酵産物を投与することを含んでなる、ヒトにおける血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度を正常濃度へと低下させる方法。

14. 前記投与が1日1回または2回、前記障害を治療または予防するのに十分な期間にわたりおこなう、請求項1、4、5、7、9または11に記載の方法。
15. 前記紅色酵母発酵産物が*Monascus purpureus* Went、*Monascus ruber* van Tieghem、*Monascus Fuliginosus* Sato、*Monascus Pilosus* Sato、および*Monascus albidus* Satoの混合株の発酵から産生される、請求項1、4、5、7、9または11に記載の方法。
16. 前記紅色酵母発酵産物が*Monascus purpureus* Went株の発酵から産生される、請求項1、4、5、7、9または11に記載の方法。
17. 前記有効量が1日あたり約1～約4グラムである、請求項1、4、5、7、9または11に記載の方法。
18. 有効量の紅色酵母産物を含有する、ヒトに経口または非経口投与するのに適した医薬または栄養組成物。
19. カプセル剤、錠剤またはカシェ剤として経口投与するのに適している、請求項18に記載の組成物。
20. 懸濁剤、溶液剤または他の適当な液体デリバリー・システムとして経口または非経口投与するのに適している、請求項18に記載の組成物。
21. 賦形剤または担体をさらに含有する、請求項18に記載の組成物。
22. 少なくとも1種のビタミンサプリメントおよび香味増進剤をさらに含有する、請求項18に記載の組成物。
23. 約600mgの紅色酵母発酵産物を含有する医薬品。
24. 前記紅色酵母発酵産物が少なくとも1種のモナスカス(*Monascus*)種の発酵から産生される、請求項18または23に記載の組成物。
25. 前記紅色酵母発酵産物が*Monascus purpureus* Wentと少なくとも1種の他のモナスカス(*Monascus*)株との混合株の発酵から産生される、請求項18または23に記載の組成物。
26. 前記紅色酵母発酵産物が*Monascus purpureus* Went M4027、M4028またはM4184株の発酵から産生される、請求項18または23に記載の組成物。
27. (a)*Monascus purpureus* Wentのうちの少なくとも1種およびもち米以外の米を発酵させ、(b)得られた発酵ブロスを取り出し、そして(c)この産物を加

熱滅菌する、ことを含んでなるヒトへの経口送達に適した紅色酵母発酵産物。

## 【発明の詳細な説明】

### 紅色酵母発酵産物を使用する方法および組成物

#### 1. 技術分野

本発明は栄養サプリメント(dietary supplements)および/または治療薬として使用することができる、紅色酵母発酵産物を含む組成物に関する。例えば、この組成物は哺乳類の血清コレステロールおよびトリグリセリドを低下させるために使用することができる。さらに、本発明は紅色酵母発酵産物を使用する、心血管疾患およびその他の疾病の治療方法に関する。その上、本発明はここで所望される生物学的活性を有する発酵産物を産生する特定のモナスカス(Monascus)株に関する。

#### 2. 背景

##### 2.1 紅色酵母およびその使用

一般的に、(中国語でHung-ch'uまたはHongguとして知られている)紅色酵母は中国において数百年間、米酒(rice wine)の製造において、そして食品の保存剤として知られ、また使用されてきた。その上、紅色酵母は古来の中国の医薬またはある種の古来の漢方薬の成分として数百年間知られてきた。しかし、紅色酵母は保存剤および着色剤としての食品における使用、ならびに染色工業における使用について、最もよく知られている。

紅色酵母は数種のモナスカス(Monascus)菌の混合菌、特にMonascus purpureusである。(Went, 1895, Ann. Sci. Nat Bot Ser, 8:1:1; Young, 1930, Trans Wisc Acad Sci Art Lett, 25:227-244)。この菌の属、モナスカス(Monascus)はvan Tieghemによって1884年に最初に記載された(van Tieghem, 1884, Bull Soc Bot France, 31:226)。この菌は穀物、澱粉および牧草の汚染菌として西側世界に初めて知られた。

明王朝時代(1368-1644)に出版された古来の中国薬局方、Pen Ts'ao Kang Mu中に、紅色酵母の医薬としての適用の詳細な記載がある。現在もなお出版されている、このPen Ts'ao Kang Mu中に、紅色酵母は消化不良および下痢の治療に穏やかで毒性がなく、そして有用であると記載されている。また、紅色酵母は血液

の循環を改善し、そして脾臓および胃の健康を促進するために有用であることも記載されている。さらに、この古来の研究書には、消化不良、下痢、ならびに心臓および腹部の痛みなどの栄養治療のための紅色酵母を使用したいいくつかの「処方」も提供されている。

1911年に出版されたPen Ts'ao Kang Muの英語抄訳中に、紅色酵母は発酵のために有用であり、そして女性の産後障害および小児の消化不良症状の治療において医薬として価値があることが記載されている (Stuart, M.D., 「Chinese Materia Medica-Vegetable Kingdom」, p.233-234, Southern Materials Center, Inc., Taipei, Republic of Chinaによって1979年に再発行)。Pen Ts'ao Kang Muに記載されている紅色酵母はその後Monascus purpureus Wentとして知られている菌種であることが認定された (Read, B.E., 1936, Chinese Medical Plants from the Pen Ts'ao Kang Mu, 3版、Peking National History Bulletin発行; Klein, G., 1932, Handbuch der Pflanzenanalyse II, p.1422-1423, Wien Verlag von Julius Springer)。

紅色酵母の製造は明王朝時代の別の出版物である、A.D.1637年に発行されたSung Ying-HsingによるT'ien Kung K'ai Wu中に教示されている (この古書の英訳本である、E-tu Zen SunおよびShiou-Chuan Sun訳「T'ien Kung K'ai Wu - 17世紀の中国技術」、The Pennsylvania State University Press 1966の291-294ページ参照)。ここでは紅色酵母が魚または肉の色および味を保存するために有用であると記載されている。製造工程では、出発材料として紅酒もろみ(red wine mash)および調理したもち米以外の米(non-glutinous rice)を使用している。調理米の表面で菌を増殖させることによって紅色酵母を製造する方法もVodermanによって記録されている (1894, Analecta ob Cromatologisch Gebied, II, Geneesh. Fydschrift voor Ned. Indie, 35, No.5)。

現代において、やはりモナスカス (Monascus) 種の発酵産物である紅色酵母はアジアおよび北アメリカのアジア社会において伝統的な中国医薬、酒の製造、および食品の着色に今でも使用されている。モナスコルビン(monascorubin)およびモナシン(monascin)などのMonascus purpureusの赤色および黄色色素が精製され、広く研究された (Fieldingら、1961, J Chem Soc, 4579-4589)。Monascus pu

rpureusの培養条件およびその着色に及ぼす影響もまた研究された（Broderら、1980, J Food Sci, 45:567-469）。Monascus purpureus抽出物中に、特にBacillus種に対する抗細菌活性もまた検出された（Wong, 1977, Plant Physiol, 60:578-581）。

しかし、本発明前には、全般的な、そして特にある種の紅色酵母の極めて広い範囲の医薬および栄養効果は完全には研究または認識されていなかった。

## 2.2 高脂質血症と食品の干渉

脂質およびリポタンパク質は吸収、代謝および分配のために器官間で脂肪由来の代謝物を輸送する際に、必須の役割を演じる（Feligら、1975, N Eng J Med, 293:1078-1084）。食物によってもたらされるコレステロールを含む脂質の血液内の上昇傾向は極めて普通のことである。米国の人口のかなりの割合で、遺伝的な素質と運動不足をともなう高脂肪、高カロリー食との相互作用が、心臓疾患、高血圧、高トリグリセリド血症および糖尿病をもたらし得る。

高血清コレステロールは冠動脈疾患の主要な危険因子である。コレステロールはアテローム硬化型プラークの主要成分である。特に低下HDLコレステロール濃度の下での高トリグリセリド血症を含むその他の脂質異常症は心血管疾患の危険につながる事が認識された。上昇したトリグリセリド濃度と低下したHDL濃度の間には相互的な関係がある。

循環系中のコレステロール濃度はapoB-100粒子の産生とこれの循環系からの除去とのバランスの結果である。コレステロールはアセチルCoAから20を超える一連の酵素反応を介して合成される。この生合成経路はHMG-CoAからメバロン酸への還元を触媒するHMG-CoAレダクターゼ（ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A還元酵素）の活性によって主として調節される。循環するコレステロールの大部分は肝臓中で内因的に合成されるものであって、食物のコレステロールに由来するものではないので、高コレステロール血症の治療のための薬剤として、コレステロールの生合成に関与する酵素の阻害剤が探索された（Grundy 1988, New Eng J Med, 319:24-33）。

あるクラスの化合物は、コレステロール生合成経路の鍵となる酵素、HMG-CoA

レダクターゼについて、天然の基質であるHMG-CoA（ヒドロキシメチルグルタリル補酵素A）と競合することによって、コレステロールの生合成を阻害する。最初に発見されたこうしたコレステロール低下化合物はAkira Endoによって*Penicillium citrinum*の培養物から単離されたコンパクトン(compactin)である（Endoら、1975, *J Antibiotics*, 29:1346-1348、米国特許第3,983,140号、第4,049,495号、第4,137,322号も参照されたい）。この化合物のコレステロール低下活性はいくつかの動物種において証明された（Tsujiら、1979, *Atherosclerosis*, 32:307-313）。その後、コンパクトンに構造的に関連するコレステロール低下化合物が*Monascus ruber*の発酵産物中にEndoによって（この活性化化合物はモナコリン（monacolin）Kと命名された；Endo, 1979, *J Antibiotics*, 32:852-854；Endo, 1980, *J Antibiotics*, 33:334-336；ドイツ特許DE第3051175号、第3051099号および第3006216号；英国特許GB第2046737号および第2055100号も参照されたい）、そして*Aspergillus terreus*の培養物から別のグループによって、別々に発見された。この活性化化合物もメビノリン(mevinolin)、ロバスタチン(lovastatin)またはMevacor<sup>R</sup>と命名され（Tobertら、1982, *J Clin Invest* 69:913-919）、米国では1987年から処方薬として入手可能になっている。この活性化化合物の効能および長期の副作用が検討された（Tobert, *Am J Cardiol*, 62:28J-34J）。単離された活性化化合物、その誘導体および*Aspergillus*からの製造方法が報告されている；米国特許第4,231,938号、第4,342,767号、第4,294,926号、第4,319,039号、第4,294,926号、第4,294,846号および第4,420,491号を参照されたい。

モナコリンKまたはメビノリンは高コレステロール血症の治療に使用されて成功しているが、この化合物はトリグリセリドの血清濃度については影響がほとんどないかまたはわずかである。高トリグリセリド血症、特にIV型およびV型高脂質血症を治療するために使用されてきたその他の脂質調節剤として、ニコチン酸（例えばナイアシン）およびフィブリン酸誘導体（例えばゲムフィブロジル(gemfibrozil)およびクロフィブレート(clofibrate)）が含まれる。しかし、これらの薬剤の使用はその副作用のために制限がある。例えば、高用量のナイアシンは胃過敏症、高尿酸血症、高血糖症、かゆみの原因となることがあり、そしてゲム

フィブロジルは悪性の胆嚢症および腹痛をもたらすことがある。さらに、モナコリンKをゲムフィブロジル、クロフィブレートまたはナイアシンと併用すると、腎

不全の原因となり得る筋肉炎および横紋筋炎の危険が増大する。こうした併用はこの危険を是認する特別の状況において注意深い監視のもとでのみ使用される（Merck Manual, 1922, 16版、p.1044-1046）。高濃度の血清トリグリセリドは各種の疾病症状の危険因子であり、医学的な合併症をもたらす得ることが知られている。したがって、コレステロールおよびトリグリセリドの両方の血清濃度の減少を達成する組成物の開発が求められている。

望ましい体重を達成する、規則的な運動および健康的な栄養摂取は血液脂質の上昇に関連する心臓疾患などの一般的な慢性疾患の発生を予防または減少させることができる（1991, Pi-Sunyer, Am J Clin Nutr, 53:1595S-1603S）。最適な健康を維持し、さらに疾病または望ましくない症状の進行を抑え、かつ回復させるための食物の役割は、多くの研究および公衆の関心課題であった。混合型高脂質血症の治療における使用のために有効な栄養サプリメントの開発は食物のみで得られる結果を改善することによって、米国人の健康にとって顕著な利益となるであろう。

### 3. 発明の要約

本発明はヒトの血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度の両方を低下させるための栄養サプリメントまたは治療薬として使用することができる、1以上のモナスカス（*Monascus*）種の発酵産物に関する。本発明は、その一部として、紅色酵母、すなわちモナスカス（*Monascus*）のある特定の菌株または混合菌の発酵産物が哺乳類、特にヒトの血清コレステロール濃度ばかりでなく血清トリグリセリド濃度をも低下させるのに有効であるという、驚くべき発見に基づいている。モナコリンKまたはメビノリンは血清トリグリセリド濃度を低下させるのにあまり有効ではないことが知られているので、紅色酵母産物の有益な効果は発酵物の別の成分に関係があるにちがいない。

本発明の各種の態様において、限定するわけではないが、心血管疾患、糖尿病

、脂肪肝状態、卒中、脳血栓症、低血圧症、高血圧症および肥満を含む、各種の疾患を治療または予防するため、そしてコレステロールおよびトリグリセリドなどの脂質の循環濃度をモジュレートするために、天然の栄養サプリメントまたは医薬として、紅色酵母を使用することができる。その上、本発明は治療上有効な量

の紅色酵母の発酵産物をヒトに投与することを含む、これらのヒトの疾病を治療または予防する方法をも包含する。また、本発明は有効な量の紅色酵母の発酵産物をヒトに投与することを含む、ヒトの心血管の健康を改善または維持する方法をも包含する。さらに、本発明は治療上有効な量の紅色酵母の発酵産物をヒトに投与することを含む、ヒトの血清コレステロールおよび血清トリグリセリド濃度を正常濃度まで減少させる方法を包含する。また、心血管系の疾病に関連する各種の不快感または症状を治療または予防するために、紅色酵母を使用することもできる。

本発明にしたがって、紅色酵母を各種の剤形および製剤に製造することができる。伝統的な発酵方法に基づく紅色酵母の製造方法もまた開示している。

#### 4. 発明の詳細な説明

一態様において、本発明は1以上のモナスカス(Monascus)種の発酵産物を含む組成物に関する。これらの組成物は哺乳類、特にヒトの血清コレステロールおよび血清トリグリセリドの両方の濃度を減少させるのに有用である。その上、この組成物は、血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度に影響を及ぼす内因性(加齢)または外因性(ストレス)因子に関わらず、血清コレステロールおよびトリグリセリドの両方の濃度を健康的な濃度に維持するためにモジュレートするのに有用である。

本発明の組成物および方法は、一部分として、モナスカス(Monascus)種の発酵物がコレステロール低下特性を、そして予想外に、血清トリグリセリド濃度をも低下させる能力を示すという発見に基づいている。モナコリンKは血清トリグリセリド濃度を低下させるのにあまり有効ではないことが知られているので、紅色酵母産物の有益な効果は発酵物の別の成分に関係があるにちがいない。紅色酵母

産物の血清トリグリセリド濃度を低下させる能力はコレステロール低下化合物処方剤の使用に独特な、天然の代替剤を提供する。

本明細書で使用する用語「紅色酵母菌」または「モナスカス(Monascus)」は発酵前の生物体を称し、一方、用語「紅色酵母」、「紅色酵母産物」、「紅色酵母抽出物」などは1以上のモナスカス(Monascus)の発酵の結果である産物を称する。さらに、これらの後者の用語には、以下に記載する伝統的な、および改良さ

れた紅色酵母産物も含まれる。さらに特定すると、本明細書の「紅色酵母産物」は、モナスカス(Monascus)菌の1種または混合菌の発酵産物、例えば発酵物を称する。

さらに、紅色酵母産物は1以上の次のモナスカス(Monascus)菌の発酵産物である: *Monascus albidus*, *Monascus anka*, *Monascus araneous*, *Monascus aurantiacus*, *Monascus bakeri* Dangerd, *Monascus fuliginosus*, *Monascus kaoliang*, *Monascus major*, *Monascus paxii*, *Monascus pilosus*, *Monascus pubigerus*, *Monascus purpureus*, *Monascus ruber*, *Monascus rubiginosus*, *Monascus rubropunctatus*, および *Monascus serorubescens*。

本発明の好ましい1態様において、紅色酵母は、主として *Monascus purpureus* Went を含み、少数割合の他のモナスカス(Monascus)種、例えば好ましくは *Monascus ruber van Tieghem*, *Monascus Fuliginosus Sato*, *Monascus Pilosus Sato* および *Monascus albidus Sato*、を含む、モナスカス(Monascus)菌の混合菌の発酵産物である。さらに好ましい様相において、紅色酵母は1以上の次のモナスカス(Monascus)菌株の発酵産物である: *Monascus purpureus* Went ATCC 30141, AS3.562, AS3.991, AS3.4446[ATCC 16365], AS3.4642[NRRL 2897], AS3.4643[NRRL 96], AS3.4644, AS3.4645, AS3.4651, *Monascus ruber van Tieghem* AS 3.549, IFFI 05007, IFFI 05008, IFFI 05010, IFFI 05011, および *Monascus anka* IFFI 05038 (引用番号はChina Catalogue of Cultures, 1992, China Committee for Culture Collection of Microorganism, China Machine Press, Beijing 1992 のものである); ならびに *Monascus purpureus* Went 変異株 M4027, 4028 および M4184。

本明細書で使用する用語「伝統的な紅色酵母」は、紅色酵母を製造するために伝統的に使用されてきたモナスカス (Monascus) 菌の混合菌を使用した発酵の結果としての紅色酵母産物を称する。本発明において、「改良された紅色酵母」は、改良された生物学的または栄養学的特性、例えば伝統的紅色酵母よりも高いコレステロール低下およびトリグリセリド低下活性を有する発酵物を産生する、モナスカス (Monascus) 種の1以上の天然または変異株を使用した発酵によって製造される。一般的に、本発明の紅色酵母産物はわずかに苦いが穏やかで良好な味を有

する赤紫色の粉末である。同様に、紅色酵母産物は良好な香気を有する。色および/または香気は発酵工程、使用する菌株、および加工段階によって変化することがある。

本発明にしたがって、伝統的な発酵方法によるかまたは伝統的方法の改変によって、伝統的なまたは改良された紅色酵母を調製することができる。最も早く報告された方法 (Sung, 1637, T'ien Kung K'ai Wu; p. 291-294, Sunらによる英訳版、The Pennsylvania State Press 1966) によると、紅色酵母は、紅酒もろみ、たで草 (Polygonum) の天然ジュースおよびみょうばん水を使用した、洗浄および調理したもち米以外の米の発酵によって調製することができる。米は非常に清潔な条件下で、竹製皿上で7日間、戸外で発酵させる。米は白色から黒色、黒色から茶色、茶色から赤色、そして赤色から黄色へと変化し、その時に紅色酵母として収穫する。別の伝統的な方法によると、竹製のマットを敷き、しっかりと覆いをした地中の穴の中でもち米以外の米を発酵させることができる。発酵は地下で1年以上、4年まで実施される。

本発明に関しては、中でも発酵時間を短縮するような、温度、pH、圧力およびその他の発酵パラメーターをより正確に制御するため、近代的な発酵技術および装置の使用によって、伝統的な方法が改良された。限定するわけではないが、例を示すと、本発明の改良された紅色酵母を以下のように調製することができる：いんげん豆ジュース2%、砂糖4%、酵母0.5%を含有する培地を米に添加し (100gについて40~80ml)、熱殺菌し、一方pHをpH3~8に維持する。紅色酵母

菌 *Monascus purpureus* Went M4184株を添加し、15~35 で9日間培養する。発酵工程の末期において、発酵ブロスを出して廃棄し、一方固体の残渣を（例えば高圧蒸気によって）熱殺菌し、乾燥して砕いて粉末にする。この粉末を本発明で提供される各種の組成物および製剤に直接使用することができる。

場合によっては、この乾燥して粉砕した紅色酵母粉末をさらに加工することができる。例えば、限定するわけではないが、澱粉および/またはアガーを除去するためにエタノール（75%）などの有機溶媒で抽出する。蒸発乾固の後、この抽出物を本発明で提供される各種の組成物および製剤に使用することができる。しかし、本発明では、産物の特定の成分の単離または精製は必要ではなく、また意

図してもいない。

本発明の各種の態様において、健康を維持するため、または限定するわけではないが、心血管疾患、糖尿病、卒中、高血圧症および肥満を含む、各種の疾患を治療若しくは予防するため、そしてコレステロールおよびトリグリセリドなどの脂質およびリポタンパク質の循環濃度をモジュレートするために、天然の栄養サプリメントまたは医薬として、紅色酵母を使用することができる。紅色酵母は、これら上記の疾患に関連し、また加齢ならびにその他の内因性および外因性因子による心血管の不健康に係る各種の症状を治療および予防するためにも使用することができる。

ここで使用する心血管疾患の例としては、限定するわけではないが、心筋梗塞、冠動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症が含まれる。本発明には卒中、卒中による記憶喪失および脳血栓症などの脳血管疾患の治療または予防が含まれる。

本発明は、高脂血症、心血管疾患、脳血管疾患、高血圧症、低血圧症、糖尿病、脂肪肝状態もしくは肥満、またはこれらの合併症の治療または予防のための、治療上有効な量、例えば2~4g/日、のヒトに有用な紅色酵母産物を含む組成物をも包含する。

本発明はさらに、脂質およびリポタンパク質濃度を健康な正常濃度の範囲内に維持するための、治療上有効な量の、治療を必要とするヒトの血清脂質およびリ

ポタンパク質濃度をモジュレートするのに有用な紅色酵母産物を含む組成物をも包含する。本発明の1態様において、組成物は高トリグリセリド血症の治療または予防に使用するのに適合する。好ましい態様において、こうした組成物をヒトの血清コレステロールおよび血清トリグリセリド濃度を減少させるために使用する。

本発明はさらに以下の症状の任意の1つの治療に有用な、治療上有効な量の改良された紅色酵母産物を含む組成物を包含する：息切れ、無力性呼吸、嗜眠、めまい感、慢性頭痛、胸痛および胸の締めつけ感、心臓痛、食欲喪失、四肢の腫張、圧迫感および膨満、ならびに過剰の喀痰。

本明細書で使用する語句、「治療上有効な量」とは、疾患の治療若しくは予防上、または血清の脂質およびリポタンパク質濃度に治療上の利益を提供するのに十分な量を意味する。

#### 4.1 治療の方法

本発明は、各種の疾患、障害および症状に苦しむヒトを治療するための方法を提供する。ヒトの疾患の治療に加えて、こうした疾患、障害または症状にかかりやすいヒトの予防のためにも、本発明の方法を使用することができる。

1態様において、本発明は、治療上有効な量の紅色酵母産物、またはこの産物を含有する組成物をヒトに投与することを含む、ヒトの高脂血症、心血管疾患、脳血管疾患、(遺伝性または非遺伝性)高血圧症、低血圧症、狭心症、卒中、糖尿病、脂肪肝状態、若しくは肥満、またはこれらの合併症の治療方法を包含する。

別の態様において、本発明は、有効な量の本発明の紅色酵母産物を投与することを含む、高脂血症、心血管疾患、脳血管疾患、高血圧症、低血圧症、狭心症、卒中、糖尿病、脂肪肝沈着などの脂肪肝状態、肥満、またはこれらの合併症の予防方法を包含する。好ましい態様において、ヒトの高トリグリセリド血症とこれに関連する疾患、例えば、高尿酸血症、膵炎および糖尿病などを治療または予防するために、本発明の方法を使用する。本明細書で使用する心血管疾患の例としては、心筋梗塞、冠動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症が含ま

れ、脳血管疾患または症状としては卒中、脳血栓または卒中に起因する記憶喪失が含まれる。

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明の紅色酵母産物またはこの産物を含有する組成物をヒトに投与することを含む、脂質およびリポタンパク質濃度を健康な正常濃度範囲内に低下させる必要があるヒトの、血清脂質およびリポタンパク質濃度を調節する方法をも提供する。好ましい態様において、ヒトの血清コレステロールおよび血清トリグリセリド濃度を減少させるために、本発明の方法を使用する。本発明の方法は老年患者および閉経後の女性の治療に関して特に有用である。

本発明はさらに、治療上有効な量の本発明の紅色酵母産物またはこの産物を含有する組成物をヒトに投与することを含む、息切れ、無力性呼吸、嗜眠、めまい、慢性頭痛、食欲喪失、四肢の腫大、圧迫感および膨満、腹部膨満ならびに過剰の

喀痰、またはこれらの合併症に苦しむヒトの治療方法を提供する。

疾患の治療または予防、ならびに血清脂質およびリポタンパク質濃度の管理において、伝統的な紅色酵母または改良された紅色酵母の予防用または治療用の用量は治療すべき症状および治療すべき症状の重篤度によって変化しうる。用量、およびおそらく投与頻度もまた各患者の年令、体重および応答度にしたがって変化する。ここに記載した症状については、一般的に紅色酵母の一日の合計用量範囲は、経口的に1回または分割用量で投与して、約0.1gから約5gである。例えば、好ましい一日の経口用量範囲は約0.3gから約4gとすべきであるが、最も好ましくは一日の経口用量範囲は約1.2gから約2.5gとすべきである。好ましい用量を獲得するため、例えば、それぞれ紅色酵母0.6gを含有するカプセル2錠を1日2回摂取させる。1コースの治療を最低4週間とすべきである。当業者には明らかであるように、場合によってはこれらの範囲外の用量を使用する必要もある。さらに、栄養学者、栄養士、臨床医または治療医師はどのようにかつ何時治療を中断、調整または終了するかを各患者の応答に応じて認知することに注意すべきである。

本発明は伝統的な紅色酵母の新規な使用、および新規な紅色酵母産物、ならびにこれらの産物を使用する新規な方法を包含することに留意されたい。

#### 4.1.1 栄養サプリメントとしての使用

上記のように、本発明は栄養サプリメントとして伝統的な、新規または改良された紅色酵母産物を使用する組成物および方法を包含する。これに関連して、紅色酵母産物は個体に、例えば加齢による内因性の悪化、ならびにストレス、運動不足および栄養不良などの外因性因子があっても、正常および健康的な血清コレステロールおよびトリグリセリド濃度を維持するための手段を提供する。この栄養サプリメントは上で述べた疾患の予防、または罹患の可能性を減少させるための手段を提供する。最後に、この栄養サプリメントを体重増加および肥満を予防するために使用することができる。最後に、この紅色酵母を含有する栄養サプリメントは高年者および閉経後の女性のために特に有用である。この栄養サプリメントは少なくとも4週間毎日摂取すべきであり、また毎日を基本として永久的に使用することができる。一日の用量は一日について約0.1gから約5.0g；好ま

しくは約1から約4g；そして最も好ましくは約1.2から約2.4gである。

#### 4.2 製剤

本発明の医薬および栄養組成物は活性成分として紅色酵母産物またはその抽出物を含み、また医薬上許容される担体または賦形剤、および場合によってはその他の成分を含有させてもよい。

本発明の栄養または医薬組成物中に配合することができるその他の成分として、限定するわけではないが、ビタミン、アミノ酸、金属塩および香味強化剤が含まれる。経口投与の場合は、治療上有効な量の紅色酵母が普通の食事に摂取されるように、紅色酵母を含む組成物を食品に直接添加してもよい。紅色酵母を自然食品または加工食品に添加または配合するためには、当業者に既知のどんな方法を使用してもよい。

経口投与に適した本発明の組成物を、粉末若しくは顆粒、または水性溶液若しくは非水性溶液中の溶液若しくは懸濁液、水中油型エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして、既定量の紅色酵母産物をそれぞれ含有する、カプセル

剤、カシェ剤または錠剤などの分包単位として提供することもできる。一般的に、組成物は、活性成分を液体担体若しくは微細な固体担体、またはこれらの両方と均一かつ十分に混合し、その後、必要ならば生成物を所望の形態に成形することによって、調製される。

本発明の組成物に、結合剤（例えばあらかじめゲル化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；結合剤または充填剤（例えばラクトース、ペントザン、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えばジャガイモデンプンまたはナトリウムデンプングリコレート）；または湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）をその外に含ませてもよい。錠剤またはカプセル剤を当分野で周知の方法によってコーティングしてもよい。

経口投与用の液体製剤は例えば溶液、シロップ若しくは懸濁液の形態とするか、または使用前に水または好適な媒体によって再調製するための乾燥製品として提供することができる。こうした液体製剤は、懸濁化剤（例えばソルビトールシ

ロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂）；乳化剤（例えばレシチンまたはアラビアゴム）；非水性媒体（例えばアーモンド油、油状エステル、エチルアルコールまたは分別した植物油）；および保存剤（例えばメチル若しくはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）などの製薬上許容される添加剤を使用して通常の方法で調製することができる。緩衝剤塩類、香味剤、着色剤および甘味剤を適宜含有させて、製剤を食品に模倣して製造することもできる。

有効用量の紅色酵母産物を患者に提供するため、どんな剤形でも使用することができる。剤形として、錠剤、カプセル剤、分散剤、懸濁剤、溶液剤、などが含まれる。投与が容易なため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口単位剤形であり、この場合、上記のような固体の医薬担体を使用される。上記の普通の剤形の他に、本発明の化合物を制御された放出手段で投与することもできる。しかし、最も好ましい経口固体製剤はカプセル剤である。

例えば、錠剤は、場合によっては1以上の副成分とともに圧縮または成形によって調製することができる。圧縮錠剤は、好適な機械の中で、場合によっては結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤と混合した、粉末または顆粒などの自由流動性形態の紅色酵母を圧縮することによって調製することができる。最も好ましくは、組成物は粉末形態の紅色酵母0.3gを含有するカプセル剤である。

紅色酵母の効力および安全性を研究するために実施したヒトの臨床試験について詳細に記載する、以下の実施例を引用して、本発明をさらに明確にする。当業者にとって、物質および方法の両方に対して、本発明の範囲内に入る多くの改変を実施することができることは明らかであろう。

## 5 . 薬理学及び毒物学

本発明の紅色酵母の薬理学及び毒物学的研究を実験的動物モデルにおいて行った。紅色酵母は、内因性高脂血症ウサギの血清総コレステロール(TC)を劇的に減少させ、外因性高脂血症ウサギの血清TC及び総トリグリセリド(TG)を顕著に減少させ、高脂血症ウサギにおける肝臓の動脈硬化プラーク及び脂質沈着の形成を阻害し、高脂血症ウズラの血清TC及びTGを減少させた。

急性毒性試験においては、LD<sub>50</sub> 値は測定できない。紅色酵母の最大許容投与量はマウスにおいて16g/kgを上回るものであり、これは臨床試験において使用された投与量の533倍である。さらに、別の実験においては、ラットに連続して4カ月にわたって紅色酵母を強制給餌したが、死亡したラットはおらず、この医薬を原因とする毒物症状を示したラットはいなかった。血液学的指標、主要臓器指標、血液生物学的指標、通常の尿検査、及び病理学的試験においては実験群及び対照群の間で違いは見られなかった。

## 6 . 実施例

以下の項は、中国において行われた2種類のヒト臨床試験の方法及び結果を示すものである。この試験は、ヒトにおける循環血清脂質及びリポタンパク質レベルの調節、伝統的中国漢方による症状の緩解、及び紅色酵母生成物の安全性の確立における紅色酵母生成物の効能を判定することを目的とする。

## 6.1 臨床試験Ⅰ

このランダムなヒト臨床試験においては、脾臓の機能低下及び障害を罹患していると診断され、伝統的な漢方による去痰薬を過剰に投与されている、高脂血症を有する446人の患者を2つの処置群に分けた。324人の患者を含む1つの群にはXuezhikangカプセルを投与し、122人の患者を含む他方の対照群にはJiaogulan錠を投与した。

Xuezhikangカプセルは0.3gの紅色酵母産物を含む。Jiaogulan錠は伝統的な薬草漢方薬に基づいた脂質調節薬である(*Gynostemma pentaphyllum*)。

### 6.1.1 方法

#### 6.1.1.1 患者選択の基準

原発性高脂血症を有する全ての患者について、試験の開始の2~4週間前において血清脂質調節剤の使用を停止し、食事についてアドバイスを与えた。血清サンプルを採取し、実験室試験を行った。以下の基準、すなわち総血清コレステロール(TC) $>230\text{mg/dl}$  ( $5.95\text{mmol/L}$ )及びトリグリセリド(TG) $>200\text{mg/dl}$  ( $>2.26\text{mmol/L/L}$ )に合致する患者のみを試験に使用した。高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)についても、男性 $<40\text{mg/dl}$  ( $1.04\text{mmol/L}$ )、女性 $<45\text{mg/dl}$  ( $1.16\text{mmol/L}$ )を基準として考慮した。患者はいずれも脾臓の機能に欠陥を有し、伝統的な漢方による去痰薬を過剰に投与されていたものである。また、患者は以下の症状、すなわち四肢衰弱、無力性呼吸、胸部疼痛及び圧迫感、食欲喪失、胃部の膨満及び膨隆、舌の白斑あるいは紫斑、舌の粘性の白色白苔あるいは粘性の粘液性白苔、緊縮性の不安定な脈拍あるいは躊躇性の弱い脈拍の症状も有していた。

以下の疾患または障害、すなわち心筋梗塞、脳血管疾患、過去半年間における重篤な外傷もしくは大きな手術、腎炎症候群、甲状腺機能低下、急性及び/または慢性肝胆道系疾患、糖尿病、痛風、全身性アレルギー反応、及び精神病を有する患者は試験から除いた。

試験に使用した患者の総数は446名であった。処置群は188名の男性と126名の女性を含んでいた。男性対女性の比は1.38:1であり、平均年齢は $56.0 \pm 9$ 歳であった。対照群は73名の男性と45名の女性患者を含んでいた。男性対女性の比は1.

49:1であり、平均年齢は $56.4 \pm 9.1$ 歳であった。

#### 6.1.1.2 処置プロトコル

処置群には、1日2回、2個のXuezhikangカプセルを8週間にわたって経口投与した。対照群には、1日2回、3個のJiaogulan錠を8週間にわたって経口投与した。全ての患者はそれまでと同じ生活様式及び習慣に維持した。

試験開始後4週間、及び8週間において以下の検査、すなわち体重、血圧、心臓律動、心電図、及び通常の理学検査を行った。以下のパラメーター、すなわち血液尿素窒素(BLTN)、クレアチニン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT、ALT)、血清グルコース、及びクレアチニンキナーゼ(CK)を実験室試験によりモニターした。

血清脂質及びリポタンパク質レベルを測定するため、12時間絶食し、最後の食事においてアルコール性飲料あるいは高脂肪含量の食品を摂取しないようにいわれた患者から静脈血サンプルを採取した。患者から得た血清は直ちに分離し、分析用に $-20^{\circ}\text{C}$ で保存した。TC、TG及びHDL-Cを試験し、LDL-C値は式： $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/2.2)$ に従って計算した。

#### 6.1.1.3 効能

効能は、中国保健省から発行されている"Clinical trial management:hyperlipidemia treatment using new Chinese material medica"に記載されている以下の基準により評価した。

1. 治癒:全ての症状が消失するか、あるいは全症状スコアの減少が90%を越え、全ての実験室試験パラメーターが正常に戻る。
2. 有効:症状が有意に緩和され、すなわち症状スコアが70~89%減少する。血清脂質及びリポタンパク質は正常にはならないが、以下の点、1) TCの減少 20%、2) TGの減少 40%、3)  $(\text{TC} - \text{HDL-C})/\text{HDL-C}$ の減少 20%、4) HDL-Cの $>10\text{mg/dl}$ の増加、のいずれか一つにおいて改善されている。
3. 改善:症状が緩和され、すなわち症状スコアが30~69%減少する。血清脂質及びリポタンパク質レベルは正常ではないが、以下の点、1) TCが10~20%減少、2) TGの減少が 20%、但し $<40\%$ 、3)  $(\text{TC} - \text{HDL-C})/\text{HDL-C}$ の減少が 10%、但し $<$

20%、4) HDL-Cの増加が $> 4 \text{ mg/dl}$  ( $0.14 \text{ mmol/L}$ )、但し $< 10 \text{ mg/dl}$ 、のいずれか一つにおいて改善されている。

4. 無効: 症状スコアが30%未満しか減少せず、実験室試験パラメーターは有効性の基準に合致しない。

全てのデータについて統計的分析を行った。データ測定においてはスチューデントt-検定を使用し、計数データについては<sup>2</sup>検定を使用し、階層データについてはRiditアッセイを使用し、百分順位分析においてはUチャートを使用した。

表1: 効能の比較

	症例数	治癒		有効		改善		無効		有効合計		改善	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
処置群	324	169	52.2	89	27.5	44	13.5	22	6.8	258	79.7	302	93.2
対照群	122	13	10.7	25	20.5	24	19.7	60	49.2	38	31.1	62	50.8

Ridit分析:  $u = 10.04$ ,  $p < 0.001$

表2: 処置後の血清脂質及びリポタンパク質レベルの比較

パラメーター	群	症例数	平均±S ベースライン mg/dl	4週間後の差 mg/dlにおける差	%変化	8週間後の差 mg/dlにおける差	%変化
TC	処置	251	273.5±31.3	-47.4	-17.3**	-62.8	-23**
	対照	94	268.2±25.4	-13.2	-4.9**	-18.9	-7**
TG	処置	183	296.0±75.5	-66.3	-22.4**	-108	-36.5**
	対照	72	289±71.7	-27.5	-9.5*	-42.3	-14.6**
HDL-C	処置	121	35.9±4.4	4.2	11.8**	7	19.6**
	対照	55	35.1±4.0	1.8	5*	3	8.6**
LDL-C	処置	324	162.2±52.4	-36.5	-22.5**	-46.3	-28.5**
	対照	122	157.3±49.2	-9	-5.7**	-12.6	-8**
TC - HDL-C/ HDL-C	処置	324	4.69±1.44	-1.3	-27.7**	01.6	-34.2**
	対照	122	4.79±1.71	-0.39	-8.1**	-0.52	-10.9**

注: (+)は増加を示し、(-)は減少を示す。

ベースラインに対して、\*: p, 0.01, \*\*: p<0.001

対照に対して、+: p<0.05; ++: p<0.01, +++: p<0.001

### 6.1.2 結果

表1は全体的な効能の比較を示し、処置群のスコアは対照群のものに比べてずっと高かった( $X^2=9.7$ ,  $p<0.001$ )。

伝統的な中国漢方により症状が消失したと報告された、処置群における患者のパーセンテージは、対照群におけるものよりもずっと高かった( $p < 0.05-0.001$ )。これらの症状は、舌の状態(舌上の白斑あるいは紫斑、粘性の粘液性白苔)、脈拍(緊縮性の不安定な脈拍あるいは躊躇性の弱い脈拍)、胸部の圧迫感、食欲喪失、腹部膨満及び膨隆である。

血清脂質及びリポタンパク質レベルについては、処置群における総血清コレステロール及び総トリグリセリドレベルの治癒または減少についての効能のスコアは対照群のものより高かった。また処置群におけるHDL-Cの正常化または増加、アテローム性動脈硬化指数の減少についてのレベル及びスコアも対照のものよりもずっとよかった( $P < 0.001$ )。

表2は、Xuezhikang処置及び対照群の両方が、TC、TG、 $(TC - HDL-C)/HDL-C$ 、HDL-C血清レベルの顕著な望ましい変化を与えたことを示している。Xuezhikangの有効性はJiaogulanのものよりも優れていることが判った。

血清におけるTC及びTGのベースラインが高いほど、Xuezhikangの使用後のTC及びTGの減少における有効性が高くなることも判った。HDL-Cレベルについては、より低い開始ベースラインを有していた患者において処置後により高い増加が見られた。

表3: 種々の異常なレベルの血清脂質及びリポタンパク質を有する患者に対するXuezhikangカプセルの効果

	TC (mg/g)			TG (mg/g)			HDL-C (mg/dl)		
	<230	230-300	>300	<230	230-300	>300	>45	35-45	<35
パラメーター									
症例数	73	206	45	141	112	71	161	114	49
平均ベースライン (平均)	187.8	261.8	327.1	134.3	247.6	327.3	56.4	40.1	5.4
差(4週)	↓20.5	↓42.5	↓69.8	↑2.7	↓51.4	↓89.8	↑1.3	↑4	↑5.4
%変化	↓10.9	↓16.2	↓21.3	↑2	↓20.8	↓24.1	↑2.3	↑10	↑17
差(8週)	↓30.6	↓57.9	↓86.1	↓15.9	↓81.4	↓149.9	↑2.1	↑6.3	↑7.2
%変化	↓16.3	↓22.1	↓26.3	↓11.8	↓32.9	↓40.2	↑3.7	↑15.7	↑22.8
比較	**	**	**	**	**	**	*	*	*

(↑)は値が増加したことを示す。

(↓)は値が減少したことを示す。

ベースラインに対して、\* P&lt;0.01; \*\* P&lt;0.001

表4: apoA-I及びapoBに対するXuezhikangカプセルの効果(平均±S)

群	症例数	期間	apoA-I	apoB	apoA-I/apoB
処置群	88	ベースライン	1.22±0.19	1.2±0.19	1.05±0.25
		4週	1.32±0.13 (4) ↑8.2%	1.09±0.21 (3) ↓9.2%	1.25±0.27 (5) ↑19%
		8週	1.28±0.13 ↑4.9%	0.99±0.18 (3) ↓18%	1.33±0.30 (3) ↑26.7%
		ベースライン	1.19±0.16	1.21±0.15	1.00±0.18
比較群	30	4週	1.26±0.11 (1) ↑5.9%	1.15±0.17 (1) ↓5%	1.11±0.14 (2) ↑11.0%
		8週	1.26±0.09 (1) ↑5.9%	1.03±0.15 (3) ↓14.9%	1.24±0.21 (3) ↑24.0%

ベースラインに対して(1) P<0.05; (2) P<0.01; (3) P<0.001  
対照に対して(4) P<0.05; (5) P<0.05

アポリポタンパク質A-I(apoA-I)及びアポリポタンパク質B(apoB)に対するXuezhikangの効果に関しては、apoA-Iの血清レベルは治療後両群において上昇した。統計的な結果によれば、4週間の処置後においてapoA-Iのレベルに有意な差が示

されている。apoBレベルは両群においていくらか低下したが、これらの減少は統計的には有意ではなかった。処置群はアポリポタンパク質B及びapoA-I/apoBにおいて対照に対してより優れた改善を示した。

レオロジーに関しては、処置後両群において血液沈降及びK-値に有意な変化が見られた( $P = 0.05-0.01$ )。しかし、処置群は対照群よりもよい結果を示した( $P < 0.05-0.01$ )。

446名の全ての患者について、治療前及び治療後に以下の実験室試験、すなわち血液尿素窒素(BUN)、クレアチニン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT、ALT)、血清グルコース、クレアチニンキナーゼ(CK)、及び通常の血液及び尿検査を行った。試験の終了時において臨床的に有意な変化は見られなかった。

いくらかの患者が胃に灼熱感(6名の患者、1.8%)、胃における実際の満腹感(3名の患者、0.9%)を発症し、眩暈感を感じた(1名の患者、0.3%)。この全員が試験を終え、全ての症状は治療することなく自然に回復した。2名の患者がXuezhikangを摂取後に胃炎を発症し、試験を離脱しなければならなかった。これらの結果全体より、Xuezhikangが安全な医薬であることが示されている。

### 6.1.3 考察

この試験においては、伝統的な中国漢方で知られている脂質調節剤を陽性対照として使用した。2つの群の間においては、年齢、性別、疾患の経過、血清脂質及びリポタンパク質レベル等のベースラインパラメーターにおいて相違は見られなかった( $P > 0.05$ )。Xuezhikang処置群における効能スコアは対照群におけるものよりもずっと高かった( $P < 0.001$ )。Xuezhikang処置群においてベースラインを比較すると、高密度リポタンパク質コレステロールの血清レベルは19.6%上昇し、総コレステロール、総トリグリセリド、低密度リポタンパク質コレステロール、及びアテローム性動脈硬化指数は、それぞれ23%、36.5%、28.5%及び34.2%減少した。脂質及びリポタンパク質血清レベルの異常がより高くなると、Xuezhikang治療により得られる脂質及びリポタンパク質レベルの調節がより劇的なものとなることも観察された。また、Xuezhikangはアポリポタンパク質Bレベル、血液沈降

、及び血液沈降K-値を減少させることもできる。

全体として上記の結果は、紅色酵母が血清脂質及びリポタンパク質レベルの調節において安全で効果的な薬剤であることを示している。紅色酵母は高脂血症及び/または甲状腺無形成により発症する冠状動脈疾患及び脳血管疾患の治療剤としても使用することができ、これは紅色酵母が血漿TC、TG、アテローム性動脈硬化指数を有意に低下させたばかりでなく、血漿アポリポタンパク質A-Iレベルを顕著に上昇させたからである。

## 6.2 臨床試験II

この臨床試験においては、高脂血症を有する84名の患者、及び56名のアテローム性動脈硬化症とも診断された患者を、Xuezhikangカプセルで処置された群とJi aogulan錠で処置された対照群の2つの処置群に分けた。

### 6.2.1 方法

#### 6.2.1.1 患者選択の基準

全ての患者は、中国保健省から発行されている"Clinical trial management: hyperlipidemia treatment using new Chinese material medica"に記載されている基準に従って高脂血症と診断されたものであった。2~4週間食事のアドバイスをした後、脂質及びリポタンパク質の異常を有する患者について試験の前に2週間で2回採血した。以下の基準、すなわち総血清コレステロール(TC)>230mg/dl (5.95mmol/L)及びトリグリセリド(TG)>200mg/dl (>2.26mmol/L)に合致する患者のみを試験に使用した。高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)についても、男性<40mg/dl (1.04mmol/L)、女性<45mg/dl (1.16mmol/L)を基準として考慮した。

脾臓の機能の不全のために生じた痰滞留を有する患者も選択した。症状は、四肢緊張、無力性呼吸、胸部疼痛及び圧迫感、食欲喪失、胃部の膨満あるいは膨隆、

舌の白斑あるいは紫斑、舌の粘性の白色白苔あるいは粘性の粘液性白苔、緊縮性の不安定な脈拍あるいは躊躇性の弱い脈拍を含んでいた。

#### 6.2.1.2 臨床症状のスコア

伝統的中国漢方により認められた症状の重篤度を以下のようにスコア化した。

#### 無力性呼吸

- |   |    |       |                     |
|---|----|-------|---------------------|
| 0 | なし | (-)   | 無力性呼吸なし             |
| 2 | 軽度 | (+)   | 身体的活動時に無力性呼吸を有する    |
| 3 | 中度 | (++)  | 身体的活動時に中度の無力性呼吸を有する |
| 4 | 重度 | (+++) | 休息時に無力性呼吸を有する       |

#### 四肢緊張

- |   |    |       |                   |
|---|----|-------|-------------------|
| 0 | なし | (-)   | 四肢緊張なし            |
| 2 | 軽度 | (+)   | ときとして四肢緊張を有する     |
| 3 | 中度 | (++)  | かなり頻繁に中度の四肢緊張を有する |
| 4 | 重度 | (+++) | 重度の四肢緊張を有する       |

#### 胸の締めつけ感及び胸痛

- |   |    |       |                          |
|---|----|-------|--------------------------|
| 0 | なし | (-)   | 胸の締めつけ感及び胸痛なし            |
| 2 | 軽度 | (+)   | ときとして胸の締めつけ感及び胸痛を有する     |
| 3 | 中度 | (++)  | かなり頻繁に中度の胸の締めつけ感及び胸痛を有する |
| 4 | 重度 | (+++) | 休息時に重度の胸部緊張及び疼痛を有する      |

#### 食欲不振

- |   |    |       |                |
|---|----|-------|----------------|
| 0 | なし | (-)   | 正常な食欲を有する      |
| 2 | 軽度 | (+)   | 食欲を1/4~1/3喪失する |
| 3 | 中度 | (++)  | 食欲を1/3~1/2喪失する |
| 4 | 重度 | (+++) | 食欲を1/2を越えて喪失する |

#### 腹部膨張及び腫脹

- |   |    |       |                 |
|---|----|-------|-----------------|
| 0 | なし | (-)   | その兆候なし          |
| 2 | 軽度 | (+)   | ときとして兆候を有する     |
| 3 | 中度 | (++)  | かなり頻繁に兆候を有する    |
| 4 | 重度 | (+++) | 重篤な腹部膨張及び腫脹を有する |

#### 舌の様子

- |   |    |     |  |
|---|----|-----|--|
| 0 | 正常 | (-) |  |
|---|----|-----|--|

1 異常 (+)

脈拍の状態

0 正常 (-)

1 異常 (+)

症状の重篤度

軽度 スコア 12

中度 スコア12~20

重度 スコア>20

上記症状に従って伝統的な中国漢方により診断された患者、及び原発性高脂血症を有する患者を試験に使用した。

患者除外の基準は以下の通りである。

- a . 心筋梗塞、脳血管障害、過去半年間における重度の外傷または大きな手術、
- b . 腎炎症候群、甲状腺機能低下症、急性及び/または慢性肝胆汁性疾患、糖尿病、痛風、
- c . 家族性高コレステロール血症(単一遺伝子性高コレステロール血症)、
- d . 例えばフェノチアジン、 $\alpha$ -アドレナリン作用性遮断薬、コルチコステロイド、経口避妊薬等のその他の医薬の投与により発症した続発性高脂血症、
- e . 過去4週以内にその他の脂質調節剤を使用していた患者、及びヘパリンを使用するか又は甲状腺製剤療法(thyroidization)を受けていた患者、
- f . 妊娠中あるいは授乳中の女性、
- g . その他の臓器の疾患を有する患者、及び
- h . ヒラキス(hylaxis)症候群及び精神病。

使用した患者の総数は116名であった。処置群は84名、対照群は32名の患者とした。年齢、性別、及び疾患の経過の分布については2つの群の間に差異はなかった。

#### 6.2.1.3 処置プロトコール

2群においてランダムな一重盲検試験を行った。処置群(84例)には1日2回、2個のXuezhikangカプセル(すなわち、本発明の紅色酵母産物)を投与した。対照群(3

2例)には、1日2回、3個のJiaogulan錠(Chinese material medicaのShanXi工場、ロット番号940730)を投与した。処置の期間は8週間とした。

血清脂質及びリポタンパク質レベルの測定及びその他のスコアリングを治療の前に行うとともに、治療後4週間及び8週間目に行った。治療の前後に安全性試験を行った。最後の食事においてアルコールまたは高脂肪含量の食品を摂取することを禁じた患者から朝食前に静脈血サンプルを採取した。

以下の安全性試験、すなわち血液及び尿素窒素(BUN)、クレアチニン、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT、ALT)、血清グルコース、及びクレアチニンキナーゼ(CK)を行った。総血清コレステロール(TC)、総血清トリグリセリド(TG)及び高密度リポタンパク質コレステロールレベルを測定して効能を調べた。その他の関連する臨床的兆候、例えば体重、高血圧心臓拍動及び律動、及び肝脾触診を記録した。

#### 6.2.1.4 効能

効能は、中国保健省から発行されている"Clinical trial management:hyperlipidemia treatment using new Chinese material medica"に記載されている以下の基準により評価した。

1. 治癒:全ての症状が消失するか、あるいは全症状のスコアの減少が90%を越え、全ての実験室試験パラメーターが正常レベルに達する。

2. 有効:症状が有意に緩和される、すなわち症状スコアが70~89%減少する。血清脂質及びリポタンパク質は正常レベルには達しないが、以下の点、1) TCの減少 20%、2) TGの減少 40%、3) (TC HDL-C)/HDL-Cの減少 20%、4) HDL-Cの増加>10mg/dlのいずれか一つにおいて改善された。

3. 改善:症状が緩和され、すなわち症状スコアが30~69%減少する。血清脂質及びリポタンパク質は正常レベルに達しなかったが、以下の点、1) TCが10~20%減少、2) TGの減少 20%、但し<40%、3) (TC HDL-C)/HDL-Cの減少 10%、但し<2

0%、4) HDL-Cの増加>4mg/dl (0.14mmol/L)のいずれか一つにおいて改善された。

4. 無効能:症状スコアが30%未満しか減少せず、実験室試験パラメーターは有効

の基準を満たさなかった。

全てのデータについて統計的分析を行った。データ測定においてはステューデントt-検定を使用し、計数データについては<sup>2</sup>検定を使用し、階層データについてはRiditアッセイを使用した。

### 6.2.2 結果

表5は2群の全体的な効能スコアの比較を示す。

表5全体的効能

群	総症例数	治癒	有効	改善	無効能
処置	84	39	25	13	7
対照	32	3	6	4	19

Ridit分析:  $u=5.18$ ,  $P<0.01$

比較:  $\chi^2=0.0$   $P>0.05$

処置群における合計効能スコアは対照群におけるものよりもずっと高かった( $\chi^2=22.95$   $P<0.01$ )。

表6は伝統的な中国漢方の基準により定義された効能の比較を示す。

表6 効能の比較

症状	紅色酵母			対照			統計
	試験前	試験後	消失%	試験前	試験後	消失%	
無力性呼吸	35	15	57.1	12	6	50	>0.05
四肢緊張	37	16	56.8	13	7	46.2	>0.05
胸部圧迫感	37	16	56.8	9	5	44.4	*
胸痛	8	1	87.5	2	1	50	*
食欲不振	11	4	63.6	3	2	33.3	*
胃の腫脹及び膨張	31	11	64.5	7	6	14.3	*
青白い舌	54	34	37	17	12	31.3	>0.05
舌の紫斑	9	4	55.6	3	4	0	*
粘性の白色舌苔	21	16	23.8	11	6	45.5	>0.05
粘性の粘液性舌苔	11	8	27.3	5	4	0	
不安定に連続した脈拍	28	22	21.4	13	8	33.3	*
弱く細い脈拍	24	16	33.3	8	3	62.5	*
不安定で弱い脈拍	28	16	42.9	9	8	11.1	*

\* 対照に対して $P<0.05$ 

伝統的な中国漢方によって診断された症状の消失が報告された処置群における患者のパーセンテージは、対照群におけるものよりもずっと高く ( $p<0.05$ )、特に

胸部の疼痛及び圧迫感、食欲不振、胃部の膨張及び腫脹並びに舌上の紫斑の点について高かった。

血清総コレステロールレベルの変化を表7に示す。

表7:血清総コレステロールレベルの変化

群	異常症例数	治癒	減少>20%	減少10~20%	減少<10%
処置	76	53	9	5	9
対照	28	4	0	2	22

Ridit分析:  $u=5.47$ ,  $P>0.05$

効能比:対照に対して  $\chi^2=39.96$   $P<0.001$

処置群における総血清コレステロールレベルの治癒または減少のスコアは対照群のものと比較してより大きいものであった。

血清総トリグリセリドレベルの変化を表8に示す。

表8:血清総トリグリセリドレベルの変化

群	異常症例数	治癒	減少>20%	減少10~20%	減少<10%
処置	35	20	2	5	9
対照	13	6	2	1	4

Ridit分析:  $u=0.53$ ,  $P>0.05$

効能比:対照に対して  $\chi^2=0.007$ ,  $P<0.05$

血清総トリグリセリドレベルの治癒または減少のスコアについて、2群間で有意な差は見られなかった。

高密度リポタンパク質-コレステロールレベルの変化を表9に示す。

表9:HDL-Cレベルの変化

群	異常(>4)症例数	治癒>4	減少>20%	減少10~20%	減少<10%
処置	24	11	1	3	9
対照	10	3	0	1	6

Ridit分析:  $u=1.03$ ,  $P>0.05$

効能比: 対照に対して  $\chi^2=1.15$ ,  $P<0.05$

HDL-Cレベルの正常化または増加についての同様な効能が両群において見られた。

表10はアテローム性動脈硬化症の指数である  $(TC - HDL-C)/HDL-C$  の比率の変化を示す。

表10:  $(TC - HDL-C)/HDL-C$  の変化

群	異常(>4)症例数	治癒>4	減少>20%	減少10~20%	減少<10%
処置	56	44	6	3	3
対照	14	3	1	2	8

Ridit分析:  $u=3.84$ ,  $P>0.01$

効能比: 対照に対して  $\chi^2=23.41$ ,  $P<0.01$

表10のデータは、Xuezhikang処置及び対照群がHDL-C血清レベルを顕著に改善したことを示している。Xuezhikangの効果は対照よりも優れていることが判った。

表11は、血清脂質及びリポタンパク質レベルの調節に対するXuezhikangの効果  $(\bar{X} \pm S)$  を示している。

表11: 血清脂質及びリポタンパク質に対するXuezhikangの調節効果(X±S)

群	期間	症例数	TC (mg/dl)	症例数	TG (mg/dl)	症例数	HDL-C (mg/dl)	症例数	LDL-C (mg/dl)
処置群	ベースライン	76	273.9±34.1	35	304.1±86.8	24	35.3±4.8	84	174.7±48.1
	4週差		253.9±35.9		270.3±121.2*		39.5±9**		141.4±477.6***
			35*** ↓13.87%		33.8 ↓11.11%		4.2# ↑11.9%		33.3## ↓19.1%
	8週差		216.7±33.7		206.5±72***		42.1±7.6***		126.8±39.6***
			57.3*** ↓20.91%		97.6 ↓32.09%		6.8 ↑19.6%		49.9## ↓27.4%
	対照群	ベースライン	28	265.4±25	13	297.1±72.1	10	35.3±3.3	32
4週差			272.6±33.3		304.8±0.141		35.3±3.7		171.6±42.3
			7.2 ↑2.7%		7.7 ↑2.6%		0.02 ↓0.06%		7.3 ↑4.44%
8週差			265±35.8		226.7±88.1*		38.3±7.3		168±45.5
			0.5 ↓0.2%		70.3 ↓23.67%		2.98 ↑8.43%		4.11 ↑2.5%

↑:増加

↓:減少

ベースラインに対して\*\*\* P&lt;0.001; \*\* P&lt;0.01; \* P&lt;0.05

対照に対して## P&lt;0.05; # P&lt;0.05

表11は、XuezhikangはTC、TG、(TC HDL-C)/HDL-C、HDL-C血清レベルを顕著に改善したが、対照群はTGのみを有意に改善したに過ぎないことを示している。Xuezhikang治療のTC、LDL-Cを制御する能力は対照より優れていることが判った。

表12は、血清脂質及びリポタンパク質の種々のベースラインに対するXuezhika  
ng治療の効能を示す。

表12: 血清脂質及びビリポタンパク質の種々のベースラインに対するXuezhikang治療の効能の比較

	TC (mg/g)		TG (mg/g)		HDL-C (mg/dl)	
	<230	230-300 >300	230	230-300 >300	>45	35-45 <35
パラメーター 症例数	8	60	49	20	55	17
平均ベースライン (平均)	192.01	261.8	134.3	247.6	56.4	40.1
平均(4週)	174.14	226.14	134.84	202.64	55.03	43.41
%変化	↓9.31	↓12.621	↓4.05	↓16.2	↓2.68	↓7.49
平均(8週)	156.08	208.21	119.38	169.51	57.58	46.89
%変化	↓18.72	↓19.53	↓15.05	↓29.9	↓1.85	↓16.11
比較		*	**	**	**	**

対照に対して\*\* P&lt;0.01; \* P&lt;0.001

血清中のTC及びTGのベースラインが高い程、Xuezhikangを使用した後により大きい減少が得られる。

### 6.2.3 考察

結果は、治癒のスコア及び効能のスコアが、Xuezhikang処置(紅色酵母処置)群においてはそれぞれ46.4%(38/84)、29.8%(25/84)であり、対照群においては9.4%(3/32)、18.8%(6/32)であることを示している。処置群における合計効能率(72%)は対照群におけるもの(28.2%、 $P<0.001$ )よりもずっと高かった。

TC、LDL-C及び $(TC - HDL-C)/HDL-C$ の改善においては2つの群の間に有意な差があったが、TG及びHDL-Cの調整については、Xuezhikang群がよりよい結果を示したものの差は見られなかった。

以下のパラメーター、すなわち血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)、血液及び尿素窒素(BUN)、クレアチニン、血清グルコース、心電図、及び通常の尿及び血液検査においては、治療の間及び後に臨床的に有意な顕著な変化は見られなかった。クレアチニンキナーゼ(CK)の増加が、処置群において3例(200IU/Lの正常標準に対して252、260、466IU/L)、対照群において1例(256IU/L)報告された。これらの症例においてはいずれも臨床的症状は見られなかった。これらの結果は、本発明の紅色酵母産物が安全で許容可能な脂質調節剤であることを示している。

当業者には、上記開示に従って本発明を改変あるいは変形することが可能であることは明らかであろう。そのような改変は請求の範囲に記載した本発明の概念及び範囲内にあるものであると理解される。

## 【國際調查報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/17574

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>	
IPC(6) : A61K 9/20, 35/00, 35/72 US CL. : 424/93.50, 93.51, 115, 464, 514/824, 909 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>	
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/93.50, 93.51, 115, 464, 514/824, 909	
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) Please See Extra Sheet.	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X ----- Y	US 4,361,515 A (TERAHARA et al) 30 November 1982, column 1, lines 7-15 and 29-31, column 47, lines 56-64, and column 48, lines 4-37.
Y	ZHU. Y. et al. Effects of Xuezhikang on blood lipids and lipoprotein concentrations of rabbits and quails with hyperlipidaemia. Chinese Pharmaceutical Journal. 1995. Vol. 30. No. 11. English translation of abstract only.
	Relevant to claim No. 1-3, 7, 8, 14, 18, 19, 24 ----- 5, 6, 13, 15-17, 20-23, 25, 26  1-3, 5-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.	
* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
'B' earlier document published on or after the international filing date	'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
'L' document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	'A' document member of the same patent family
'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 24 NOVEMBER 1997	Date of mailing of the international search report 19 DEC 1997
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer JANET M. KERR Telephone No. (703) 306-0196

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US97/17574

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KOHAMA. Y. et al. Isolation and identification of hypotensive principles in red-mold rice. Chem. Pharm. Bull. 1987. Vol. 35. No. 6. pages 2484-2489, especially page 2484, introduction, page 2485, Table 1, and page 2488, discussion.	1-3, 5-8, 13-27
Y	KUSHIRO. T. et al. Clinical effects of beni-koji in mild essential hypertension--a multi-center double-blind comparison with placebo. Nippon Jinzo Gakkai Shi, Japanese Journal of Nephrology. December 1996. Vol. 38. No. 12. pages 625-633, English translation of abstract only.	1-3, 5-8, 13-26
Y	GUYTON. Human Physiology and Mechanisms of Disease, 4th Ed., W.B. Saunders Co. 1987. pages 601-603.	1-3, 5-13
Y	KIRSCHMANN. Nutrition Almanac, 2nd Ed., McGraw-Hill Book Co. 1984. pages 121-123 and 201-202.	1-8, 13, 18, 22
Y	JP 6233669 A (YG et al) 23 August 1994, English translation of abstract only.	27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US97/17574
---

**B. FIELDS SEARCHED**

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPIDS, CAPLUS, NAPALERT, GPI WEB CLIENT  
search terms: red yeast, Monascus, monacolin, hypotension, hypertension, fatty liver, thrombosis, stroke,  
hyperlipoproteinemia, cardiovascular, cardiac, xuezhikang, diabetes, obesity, triglyceride, cholesterol, atherosclerosis,  
arterioclerosis, fermentation, mold extract, beni-koji, cerebral, hypertriglycerid?, rice wine, red mold rice, pen chaw  
kang mu, ben-cac-gang-mu, hong-qu, hao-xue-hua-yu

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マコ-ド <sup>4</sup> (参考)
A 6 1 P	1/16	A 6 1 P	1/16
	3/06		3/06
	9/00		9/00
	9/10		9/10
	25/28		25/28
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UZ, VN, YU		
(72) 発明者	チャン, マイケル, エヌ. アメリカ合衆国 18940 ペンシルベニア州, ニュータウン, ウインディー ブッシュ ロード 2970		