

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-514340  
(P2014-514340A)

(43) 公表日 平成26年6月19日(2014.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 36/06 (2006.01)	A 61 K 35/70	4 B 018
A61K 36/899 (2006.01)	A 61 K 35/78	4 C 076
A61K 31/201 (2006.01)	A 61 K 31/201	4 C 087
A61K 31/205 (2006.01)	A 61 K 31/205	4 C 088
A61K 31/05 (2006.01)	A 61 K 31/05	4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-508740 (P2014-508740)	(71) 出願人	591043248 シグマータウ・インドゥストリエ・ファル マチエウチケ・リウニテ・ソシエタ・ペル ・アチオニ S I G M A - T A U I N D U S T R I E F A R M A C E U T I C H E R I U N I T E S O C I E T A P E R A Z I O N I イタリアOO144ローマ、ピアレ・シャ ケスペアレ47番
(86) (22) 出願日	平成24年4月24日 (2012.4.24)	(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月26日 (2013.12.26)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葵
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/057428		
(87) 國際公開番号	W02012/150146		
(87) 國際公開日	平成24年11月8日 (2012.11.8)		
(31) 優先権主張番号	11164526.3		
(32) 優先日	平成23年5月3日 (2011.5.3)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂質代謝障害の治療に有用な組成物

## (57) 【要約】

本発明は、下記の有効成分：(a) ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物、(b) 少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸、(c) L-カルニチンまたはその塩；下記の有効成分のうち1以上、すなわち、(d) 少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e) レスペラトロールまたはレスベラトロールを含有する天然抽出物；(f) 補酵素Q10；および(g) 少なくとも1種類のビタミン、のうち1以上を含む脂質代謝障害の治療に有用な組成物に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

有効成分として、(a)ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸；(c)L-カルニチンまたはその塩；ならびに下記の有効成分のうち1以上、すなわち、(d)少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e)レスベラトロールまたはレスベラトロールを含有する天然抽出物；(f)補酵素Q10；および(g)少なくとも1種類のビタミンを含む組成物。

**【請求項 2】**

有効成分として(a)ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸；(c)L-カルニチンまたはその塩；(d)少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e)レスベラトロールまたはレスベラトロールを含有する天然抽出物；(f)補酵素Q10；および所望により(g)少なくとも1種類のビタミンを含む、請求項1に記載の組成物。 10

**【請求項 3】**

有効成分として(a)1mg～3000mgの用量の、ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物(好ましい用量は10mg～2000mgであり、最も好ましい用量は200mgである)；(b)1mg～2000mgの用量の少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸(好ましい用量は10mg～1000mgであり、最も好ましい用量は600mgである)；(c)分子内塩として1mg～3000mgの用量のL-カルニチンまたはその塩(好ましい用量は10mg～1000mgであり、最も好ましい用量は100mgである)；(d)0.1mg～1000mgの用量の少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(e)0.1mg～1000mgの用量のレスベラトロールまたはレスベラトロールを含有する天然抽出物(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(f)0.1mg～1000mgの用量の補酵素Q10(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(g)0.03mg～300mgの用量のビタミンB6(好ましい用量は0.3mg～30mgであり、最も好ましい用量は3mgである)；および(h)0.025μg～250μgの用量のビタミンB12(好ましい用量は0.25μg～25μgであり、最も好ましい用量は2.5μgである)を含む、請求項1に記載の組成物。 20

**【請求項 4】**

有効成分として(a)3mgのモナコリンKを含む、200mgの用量の、ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)120mgのDHAおよび165mgのEPAを含む、600mgの用量の魚油；(c)100mgのL-カルニチン分子内塩に相当する、147mgの用量のL-カルニチン酒石酸塩；(d)10mgの用量のポリコサノールを含む、サトウキビの抽出物；(e)10mgの用量のレスベラトロール；(f)10mgの用量の補酵素Q10；(g)3mgの用量のビタミンB6；ならびに(h)2.5μgの用量のビタミンB12を含む、請求項1に記載の組成物。 30

**【請求項 5】**

抗コレステロール血症薬および抗トリグリセリド血症薬として使用するため、ならびにHDLコレステロールを増加させるための、請求項1に記載の組成物。 40

**【請求項 6】**

脂質代謝異常およびその合併症の予防または治療に使用するための、請求項1に記載の組成物であって、前記合併症は心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および/または血栓塞栓性疾患からなる群から選択される、組成物。

**【請求項 7】**

薬剤として使用するための、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 8】**

栄養補助食品として使用するための、請求項1に記載の組成物。 50

**【請求項 9】**

その他のビタミン、補酵素、無機物質および抗酸化剤または脂質障害の治療に有用な有効成分をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 10】**

少なくとも 1 種類の薬学上許容されるビヒクリおよび / または賦形剤をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 11】**

液体、半液体または固体形態；サシェ剤、丸剤、バイアル、軟膏剤、ゲル剤、またはリポソームとして経口投与可能な、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 12】**

塩化物、臭化物、オロト酸塩、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、酸性クエン酸塩、クエン酸マグネシウム、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩および酸性フマル酸塩、フマル酸マグネシウム、乳酸塩、マレイン酸塩および酸性マレイン酸塩、シュウ酸塩、酸性シュウ酸塩、パモ酸塩、酸性パモ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、グルコースリン酸、酒石酸塩および酸性酒石酸塩、グリセロリン酸塩、ムチン酸塩、酒石酸マグネシウム、2 - アミノ - エタンスルホン酸塩、2 - アミノ - エタンスルホン酸マグネシウム、メタンスルホン酸塩、コリン酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の L - カルニチンの塩。

10

**【請求項 13】**

トリアコンタノール、ヘキサコサノール、ヘキサコンタノール、エココンタノール、テトラコサノール、ドトリアコンタノール、およびテトラコンタノールからなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリコサノール。

20

**【請求項 14】**

コムギ胚芽、コメ胚芽、サトウキビ、またはイチョウ葉からなる群から選択される天然物からの抽出物の形態の、請求項 1 に記載のポリコサノール。

**【請求項 15】**

脂質代謝異常およびその合併症を予防または治療する方法であって、前記合併症は、心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および / または血栓塞栓性疾患からなる群から選択され、それを必要とする患者に好適な量の請求項 1 に記載の組成物を投与することを含む、方法。

30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、脂質代謝障害およびそれらの合併症の予防および / または治療に有用な医薬または栄養補助食品の調製における、医療用および栄養用の有効成分の組合せおよびこの組合せを含有する組成物に関する。

**【0002】**

特に、本発明は、有効成分として (a) ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物； (b) 少なくとも 1 種類のオメガ - 3 脂肪酸； (c) L - カルニチンまたはその塩；下記の有効成分のうち 1 以上、すなわち、(d) 少なくとも 1 種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物； (e) レスペラトロールまたはレスベラトロールを含有する天然抽出物； (f) 補酵素 Q 10；および (g) 少なくとも 1 種類のビタミンを含む組成物に関する。

40

**【背景技術】****【0003】**

異常な脂質代謝に関連する心血管疾患は、工業国に非常に多い。イタリアでは、例えば、このような心血管疾患は全死亡率の 40 % 超を占める(Capocaccia R., Farchi G., Prati S. et al.: La mortalita in Italia nell'anno 1989. Rapporto ISTISAN 1992/22)。本発明者らのコレステロールと冠動脈心疾患の間の関係に関する知見は、ここ数年行われた疫学的研究によるものである。これらの研究において到達した結論は、重篤な冠動脈ア

50

テローム性動脈硬化性疾患および冠動脈心疾患の発症は血清コレステロールレベルと密接に相關していることを示す(McGILL H.C. Jr. et al.: The International Atherosclerosis Project. Lab. Invest. 18: 463-653, 1968; Keys A.: Seven Countries: Death and Coronary Heart Disease. Harvard University Press, Cambridge, 1980)。

## 【0004】

適切な食事による食習慣の矯正は、常に、高脂血症の症例において採られる第一処置である。しかしながら、厳しい食事訓練に耐えられない場合が多いためや高コレステロール血症の重篤性または遺伝子型的耐性のために、満足のいく結果がいつも得られるわけではない。

## 【0005】

これらの患者において所望の結果、すなわち、トリグリセリドおよびコレステロールの血液レベルの正常化を達成するためには、薬理学的治療に頼らなければならない。資質低下薬、とりわけコレステロールを低下させるものと主としてトリグリセリドを低下させるものの2つのカテゴリーに入る。

## 【0006】

前者の薬物群にはスタチン、プロブコールおよびレジンが含まれ、後者の群にはフィブラーート、ニコチン酸およびオメガ-3系統に属する脂肪酸が含まれる。

## 【0007】

スタチン(ロバスタチン、シンバスタチン、プロバスタチン、フルバスタチンなど)は、ヒドロキシ-メチル-グルタリル-補酵素A(HMG-CoA)レダクターゼの阻害剤である。この酵素を阻害することにより、それらのスタチンはコレステロールの肝合成を低下させる(Lancet 1994; 334: 1383-1389)。細胞内コレステロールの低下を補償するために、肝細胞はLDLおよびVLDLリポタンパク質に対するいくつかの受容体を產生し、従って、前記リポタンパク質は血流から除去される。

## 【0008】

スタチンは、他の抗コレステロール血症薬よりも耐用性の高い薬物であるが、欠点がないわけではなく、これらの薬物によって引き起こされる最も多い副作用は、消化管障害、皮膚発疹および頭痛である。

## 【0009】

スタチンは冠動脈心疾患による死者数の減少をもたらすが、処置された患者において、腫瘍または外傷などの他の事象により引き起こされる死亡の増加が見られたことが報告されている(Davey-Smith G., Song F., Sheldon T.A.: Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level at risk. BMJ, 1993; 306: 1367-1373; Ravnshov U.: Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. BMJ 1992; 305: 15-19)。動物およびヒト被験体における実験の結果は、コレステロールレベルを低下させるために、スタチンによる薬理学的処置は冠動脈疾患のリスクの高い患者に対してだけ短期間施すべきであることを示唆した(JAMA, 1996; 275: 55-60)。

## 【0010】

紅麹は、コメで増殖する酵母ベニコウジカビ(*Monascus purpureus*)の産物であり、いくつかのアジア諸国では主食として用いられている。紅麹は、コレステロール合成を阻害することが知られている物質である、ひとまとめにモナコリンとして知られる数種の化合物を含む。これらのうち、「モナコリンK」は、HMG-CoAレダクターゼの強力な阻害剤である。

## 【0011】

American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 69, No. 2, 231-236, February 1999には、紅麹添加のコレステロール低下効果が記載されている。

## 【0012】

オメガ-3脂肪酸は、それらのトリグリセリド低下効果および高密度リポタンパク質(HDL)レベルの上昇における効果が知られている。

10

20

30

40

50

## 【0013】

BMJ. 2006 April 1; 332(7544): 752-760には、心血管疾患を治療するためのオメガ3脂肪酸の使用が記載されている。

## 【0014】

ポリコサノールは、長鎖脂肪族アルコールである。ポリコサノールの例としては、トリアコンタノール、ヘキサコサノール、ヘキサコンタノール、エココンタノール、テトラコサノール、ドトリアコンタノール、およびテトラコンタノールがある。ポリコサノールは、それ自体で、または例えば、コムギまたはコメ胚芽、サトウキビの蟠状表皮、またはイチョウ(*Ginkgo biloba*)葉などの、それを含む天然物からの抽出物の形態で存在し得る。ポリコサノールは、医療および栄養分野で広く用いられている。

10

## 【0015】

Nutr Rev. 2003 Nov; 61(11):376-83には、心血管疾患の治療のためのポリコサノールの使用が記載されている。

## 【0016】

レスベラトロール(トランス-3,4',5,-トリヒドロキシスチルベン)は、ブドウおよびその他を含む多くの植物種に見られるポリフェノール分子である。

20

## 【0017】

Free Radic Res. 2000 Jul; 33(1):105-14には、脂質過酸化の阻害のためのレスベラトロールの使用が記載されている。

## 【0018】

補酵素Q10は、今や、ヒトでのその使用は非常によく知られているので特に説明する必要はなく、この物質は市販されている。当分野の熟練者ならば本出願者により出願された特許文献を参照することができ、そこにこの物質は詳しく記載されている。

30

## 【0019】

ビタミンB<sub>6</sub>は水溶性ビタミンであり、医療および栄養分野で広く用いられているビタミンB複合体群の一部である。ビタミンにはいくつかの形態が知られているが、ピリドキサールリン酸(PLP)が活性型であり、アミノ基転移、脱アミノ化、および脱炭酸を含むアミノ酸代謝の多くの反応の補因子である。PLPはまた、グリコーゲンからのグルコースの遊離を支配する酵素反応に必要である。

## 【0020】

ビタミンB<sub>12</sub>は、コバラミンとも呼ばれ、脳および神経系の正常な機能に、また血液の形成に重要な役割を持つ水溶性ビタミンである。それは8つのビタミンBの1つである。ビタミンB<sub>12</sub>は、通常、人体の全ての細胞の代謝に関与し、特に、DNAの合成および調節に作用するだけでなく、脂肪酸の合成およびエネルギー生産にも作用する。ビタミンB<sub>12</sub>は、最大かつ構造上最も複雑なビタミンであるので、細菌発酵合成によってのみ工業生産が可能である。

30

## 【0021】

ビタミンB<sub>12</sub>もまた、医療および栄養分野で広く用いられている。

## 【0022】

L-カルニチンは、アミノ酸リシンおよびメチオニンから生合成される第四級アンモニウム化合物である。生細胞では、L-カルニチンは、代謝エネルギーの生成のための脂質(脂肪)分解の際の、サイトゾルからミトコンドリアへの脂肪酸の輸送に必要である。

40

## 【0023】

米国特許第4255449号には、L-カルニチンは、HDLコレステロールの増加のため、および高コレステロールレベルを好む疾患の治療のために有用であることが報告されている。

## 【0024】

WO 04091602 9には、L-カルニチンは心血管疾患の治療に有用であることが報告されている。

50

## 【0025】

本発明の化合物は高トリグリセリド血症および高コレステロール血症ならびに関連の病態の予防および/または治療に有用であることが示されている、入手可能な他の刊行物があるが、それらの中に、本発明の組成物によって示される、予期されない相乗作用について記載または示唆するものはない。

**【発明の概要】**

**【発明が解決しようとする課題】**

**【0026】**

今般、予期されないことに、有効成分として(a)ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸；(c)L-カルニチンまたはその塩；下記の有効成分のうち1以上、すなわち、(d)少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e)レスペラトロールまたはレスペラトロールを含有する天然抽出物；(f)補酵素Q10；および(g)少なくとも1種類のビタミンを含む組成物の強調使用(この用語は本明細書の下記で厳密に定義する)が、前記有効成分の個々の独立した投与またはそれらの最小組合せに比べて、抗コレステロール血症および抗トリグリセリド血症作用に対する効果の増強を達成可能とすることが判明した。

10

**【0027】**

よって、本発明の1つの目的は、有効成分として(a)ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸；(c)L-カルニチンまたはその塩；下記の有効成分のうち1以上、すなわち、(d)少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e)レスペラトロールまたはレスペラトロールを含有する天然抽出物；(f)補酵素Q10；および(g)少なくとも1種類のビタミンを含む相乗作用組合せ組成物である。

20

**【0028】**

本発明のさらなる目的は、有効成分として(a)ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b)少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸；(c)L-カルニチンまたはその塩；(d)少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物；(e)レスペラトロールまたはレスペラトロールを含有する天然抽出物；(f)補酵素Q10；および所望により(g)少なくとも1種類のビタミンを含む相乗作用組成物である。

30

**【0029】**

本発明のさらなる目的は、有効成分として(a)1mg～3000mgの用量の、ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物(好ましい用量は10mg～2000mgであり、最も好ましい用量は200mgである)；(b)1mg～2000mgの用量の少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸(好ましい用量は10mg～1000mgであり、最も好ましい用量は600mgである)；(c)分子内塩として1mg～3000mgの用量のL-カルニチンまたはその塩(好ましい用量は10mg～1000mgであり、最も好ましい用量は100mgである)；(d)0.1mg～1000mgの用量の少なくとも1種類のポリコサノールまたはポリコサノールを含有する天然抽出物(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(e)0.1mg～1000mgの用量のレスペラトロールまたはレスペラトロールを含有する天然抽出物(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(f)0.1mg～1000mgの用量の補酵素Q10(好ましい用量は1mg～100mgであり、最も好ましい用量は10mgである)；(g)0.03mg～300mgの用量のビタミンB6(好ましい用量は0.3mg～30mgであり、最も好ましい用量は3mgである)；および(h)0.025μg～250μgの用量のビタミンB12(好ましい用量は0.25μg～25μgであり、最も好ましい用量は2.5μgである)を含む相乗作用組成物である。

40

**【0030】**

本発明のさらなる目的は、有効成分として(a)3mgのモナコリンKを含む200m

50

g の用量の、ベニコウジカビで発酵させたコメの抽出物；(b) 120 mg の D H A および 165 mg の E P A を含む 600 mg の用量の魚油；(c) 100 mg の L - カルニチン分子内塩に相当する 147 mg の用量の L - カルニチン酒石酸塩；(d) 10 mg の用量のポリコサノールを含むサトウキビの抽出物；(e) 10 mg の用量のレスペラトロール；(f) 10 mg の用量の補酵素 Q 10；(g) 3 mg の用量のビタミン B 6；および (h) 2.5 μg の用量のビタミン B 12 を含む相乗作用組成物である。

#### 【0031】

本発明のさらなる目的は、抗コレステロール血症薬および抗トリグリセリド血症薬として使用するため、ならびに H D L コレステロールを増加させるための上述の組成物である。  
10

#### 【0032】

本発明のさらなる目的は、脂質代謝異常およびその合併症の予防または治療のために使用するための上述の組成物であり、前記合併症は心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および／または血栓塞栓性疾患からなる群から選択される。

#### 【0033】

本発明のさらなる目的は、脂質代謝異常およびその合併症の予防または治療用薬剤を調製するための上述の組成物であり、前記合併症は心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および／または血栓塞栓性疾患からなる群から選択される。  
20

#### 【0034】

本発明のさらなる目的は、脂質代謝異常およびその合併症の予防または治療用の栄養補助食品を調製するための上述の組成物であり、前記合併症は心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および／または血栓塞栓性疾患からなる群から選択される。  
20

#### 【0035】

本発明のさらなる目的は、H D L コレステロールを増加させるため、ならびに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の方法であり、その方法はそれを必要とする患者に好適な量の上記組成物を投与することを含む。  
30

#### 【0036】

本発明のさらなる目的は、脂質代謝異常およびその合併症を予防または治療する方法であり、前記合併症は心血管疾患、アテローム性動脈硬化性疾患および／または血栓塞栓性疾患からなる群から選択され、その方法はそれを必要とする患者に好適な量の上記組成物を投与することを含む。  
30

#### 【0037】

本発明の組成物は、その他のビタミン、補酵素、無機物質および抗酸化剤；または脂質代謝異常の治療に有用なさらなる有効成分をさらに含んでよい。

#### 【0038】

L - カルニチンの塩によって意味するものは、L - カルニチンの、有害作用または副作用を生じない酸との任意の塩である。

#### 【0039】

このような塩の限定されない例は、塩化物、臭化物、オロト酸塩、アスパラギン酸塩、酸性アスパラギン酸塩、酸性クエン酸塩、クエン酸マグネシウム、リン酸塩、酸性リン酸塩、フマル酸塩および酸性フマル酸塩、フマル酸マグネシウム、乳酸塩、マレイン酸塩および酸性マレイン酸塩、シュウ酸塩、酸性シュウ酸塩、パモ酸塩、酸性パモ酸塩、硫酸塩、酸性硫酸塩、グルコースリン酸、酒石酸塩および酸性酒石酸塩、グリセロリン酸塩、ムチン酸塩、酒石酸マグネシウム、2 - アミノ - エタンスルホン酸塩、2 - アミノ - エタンスルホン酸マグネシウム、メタンスルホン酸塩、コリン酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩である。  
40

#### 【0040】

F D A に承認された薬学上許容される塩のリストは、刊行物 Int. J. of Pharm. 33 (1986), 201-217 に示されている。

#### 【発明を実施するための形態】

## 【0041】

## 発明の詳細な説明

本発明に従って用いられるベニコウジカビは、銘柄1.5%モナコリンKの、酵母（ベニコウジカビ）で発酵された赤米(*Oryza sativa*)の抽出物である。

## 【0042】

本発明に従うオメガ-3脂肪酸は、エステル化または塩化されている可能性がある。これらの脂肪酸は、合成により、または好ましくは魚油から得ることができる。その場合、それらの特徴に応じてオメガ-3脂肪酸の種々の混合物を使用することができる。好ましくは、オメガ-3脂肪酸は長鎖型である（炭素原子20~22個）。最も好ましいものは、5,8,11,14,17-エイコサペンタン酸（EPA）およびシス0,13,16,19-ドコサヘキサン酸（DHA）である。これらのオメガ-3脂肪酸は、それぞれアルコールまたは塩基でエステル化または塩化して薬学上許容される誘導体とされている可能性がある。オメガ-3脂肪酸またはそれらのエステルまたは塩は単独でまたは混合物として、市場で調達することができるか、または既知の方法で調製することができる。これらの混合物は、本発明に従う組合せに関して特に配合することができる。

10

## 【0043】

本発明に従うポリコサノールは、長鎖脂肪族アルコールである。ポリコサノールの例としては、トリアコンタノール、ヘキサコサノール、ヘキサコンタノール、エココンタノール、テトラコサノール、ドトリアコンタノール、およびテトラコンタノールがある。ポリコサノールは、それ自体で、または例えば、コムギまたはコメ胚芽、サトウキビの蟻状表皮、またはイチョウ(*Ginkgo biloba*)葉などの、それを含む天然物からの抽出物の形態で存在し得る。

20

## 【0044】

本発明に従うレスベラトロールは、ブドウおよびその他を含む多くの植物種に見られるポリフェノール分子である。フラボノイド、フラボノール、カテキン、およびスチルベンを含むポリフェノールは、ヒトの食事の植物素材に存在し、それらは抗酸化剤として働き、細菌、真菌、および紫外線による損傷から植物を保護する。レスベラトロールはワイン中に存在することから、それが、フランス人は他集団よりの高脂肪の食事を摂っていたとしても、フランス集団は心血管疾患の罹患率が有意に低いという疫学的現象である「フレンチパラドックス」の理由であり得る。

30

## 【0045】

本発明のベニコウジカビ、オメガ-3脂肪酸、ポリコサノール、レスベラトロール、補酵素Q10、ビタミンB6、ビタミンB12およびL-カルニチンは、「協調方式」で投与することができる。上述の化合物の「協調方式」により意味されるものは、偏り無く、併用投与、すなわち、ベニコウジカビならびに少なくとも1種類のオメガ-3脂肪酸、少なくとも1種類のポリコサノール、レスベラトロール、補酵素Q10、ビタミンB6、ビタミンB12およびL-カルニチンの実質的に同時または逐次補充か、または上述の有効成分を組み合わせて、および所望により薬学上許容される1以上の賦形剤もしくは希釈剤をさらに含む混合物として含む組成物の投与のいずれかである。

40

## 【0046】

本発明の組成物は、任意の好適な形態で経口投与される。投与形態の例は、サシェ剤、丸剤、バイアル、軟膏、ゲルまたはリポソームとしての、液体、半液体または固体形態である。

## 【0047】

本発明のベニコウジカビ、オメガ-3脂肪酸、ポリコサノール、レスベラトロール、補酵素Q10、ビタミンB6、ビタミンB12およびL-カルニチンは、市場で容易に入手可能な既知の化合物である。

## 【0048】

本発明の組成物は、医療分野の技師によく知られており、すでに使用されている有効成分から構成される。前記有効成分は、当技術分野で公知の抗脂血症薬（スタチン、プロブ

50

コール、レジンおよびフィブラーート)の副作用を受けない。

【0049】

従って、これらはすでに長らく市場にあり、ヒト投与に好適な等級のものであるので、それらの調達は極めて容易である。

【0050】

いずれの化合物についても、治療上有効な用量は、まず、細胞培養アッセイかまたは動物モデル、通常にはマウスもしくはラットのいずれかで評価することができる。

【0051】

動物モデルはまた、適当な濃度範囲および投与経路を評価するために用いてよい。次に、このような情報を用いてヒトにおいて有用な用量および投与経路を決定することができる。

10

【0052】

ヒト被験体に対する厳密な有効用量は、病態の重篤度、被験体の健康状態、被験体の年齢、体重、および体重、食事、投与時間および頻度、薬物の組合せ、反応感受、および両方に対する耐性/応答によって異なる。

【0053】

このことは、本明細書の下記に示される相乗作用の考慮に加えて、個々の成分の用量および比率が当業者により、通常の前臨床試験臨床試験を用いて、または栄養製品の配合に関する通常の考慮を用いて決定できることを意味する。

20

【0054】

本発明により包含される組成物は全く従来のものであり、製薬工業で一般に実施されている方法を用いて得られる。本発明の組成物は、有効成分とともに、少なくとも1種類の薬学上許容されるビヒクルまたは賦形剤を含有する。特に有用なのは、例えば、可溶化剤、分散剤、沈殿防止剤および乳化剤などの調剤補助剤であり得る。一般的な参考文献は、Remington's Pharmaceutical Sciences Handbookの最新版である。

【0055】

以下の限定されない例で本発明をさらに説明する。

【0056】

実施例1

d b / d b マウスにおける血清脂質低下活性

30

約25日間、高コレステロール食(DP/104、Altromin-Rieper)とした雄CD1マウスを使用した。高コレステロール食の開始前に7日間の順化期間を設けた。

【0057】

マウスは、ステンレス鋼カバーフィードと滅菌済みの無塵トウモロコシ穂軸床材を備えたケージ内で飼育した。動物は明暗周期下、温度および湿度を一定に維持して飼育した。動物室のパラメーターは次のように評価される: 温度 $22 \pm 2$ 、相対湿度 $55 \pm 10\%$ 、1時間当たりのフィルター通過空気の換気約15~20回および人工光の12時間日周期(午前7時、午後7時)。環境条件をモニタリングした。

40

【0058】

マウスを群に分け(1群10個体)、以下に示す用量の本発明の化合物またはそれらの組合せで1日2回、経口処置(1mL)を行った。

- ・モナコリンK 2mg/kg(水に溶解)
- ・魚油 200mg/kg(エタノールに溶解)
- ・ヘキサコサノール 25mg/kg(エタノールに溶解)
- ・レスベラトロール 5mg/kg(エタノールに溶解)
- ・補酵素Q10 50mg/kg(水に溶解)
- ・ビタミンB6 0.3mg/kg(水に溶解)
- ・ビタミンB12 0.25mg/kg(水に溶解)
- ・L-カルニチン 20mg/kg(水に溶解)

50

**【 0 0 5 9 】**

処置の開始時に動物の体重を確認し、動物の水および餌の消費のモニタリングを計画した。

**【 0 0 6 0 】**

18日目に、血漿コレステロール、トリグリセリドおよびHDLコレステロールを評価した。

**【 0 0 6 1 】**

最後の処置から7時間30分後に、吸収後条件において（午前9時～午後4時30分絶食）、Jelco 22Gカテーテル（Johnson and Johnson）を用いて尾静脈から血液サンプルを採取した。 10

**【 0 0 6 2 】**

得られた結果を下表1～3に報告する。

**【 0 0 6 3 】**

【表1-1】

17日間1日2回および18日目に1回、本発明の化合物もしくはそれらの組合せ、またはビヒクルで経口処置した高コレステロール食中の雄CD1マウス（各群10個体）の血漿総コレステロールレベル。最後の処置から8時間目に吸収後状態（絶食：午前9:00～午後5:00）で採血。

平均値±S.E.

#### スチューデントt検定

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
1	対照 (高コレステロール食)	366.8±17.3	-	-	-
2	標準食 (ビヒクル)	143.4±16.1	-60	0.001	対照
3	モナコリンK 2 mg/kg	289.7±21.0	-21	0.05	対照
4	魚油 200 mg/kg	337.4±23.4	-8	NS	対照
5	ヘキサコサノール 25 mg/kg	307.2±23.9	-16	NS	対照
6	レスベラトロール 5 mg/kg	352.1±19.1	-4	NS	対照
7	補酵素Q10 50 mg/kg	355.8±25.2	-3	NS	対照
8	ビタミンB6 0.3 mg/kg	348.5±18.5	-5	NS	対照
9	ビタミンB12 0.25 mg/kg	352.1±20.2	-4	NS	対照
10	L-カルニチン 20 mg/kg	322.8±21.1	-12	NS	対照

【表1-2】

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
11	モナコリンK 魚油	278.7 ± 26.7	-24	0.05	対照
12	モナコリンK ヘキサコサノール	264.1 ± 22.3	-28	0.01	対照
13	モナコリンK レスベラトロール	282.4 ± 24.6	-23	0.05	対照
14	モナコリンK L-カルニチン	286.1 ± 23.1	-22	0.05	対照
15	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール	263.1 ± 24.7	-28	0.01	対照
16	モナコリンK 魚油 レスベラトロール	278.7 ± 25.8	-24	0.05	対照
17	モナコリンK 魚油 L-カルニチン	275.3 ± 27.6	-25	0.05	対照
18	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	278.8 ± 26.9	-24	0.05	対照
19	魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	275.0 ± 26.7	-25	0.01	対照
20	魚油 レスベラトロール L-カルニチン	333.7 ± 24.8	-9	NS	対照

10

20

30

【表1-3】

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
21	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	253.4 ± 24.3	-31	0.01	対照
22	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	256.7 ± 24.8	-30	0.01	対照
23	モナコリンK 魚油 レスベラトロール L-カルニチン	268.7 ± 26.6	-24	0.05	対照
24	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	282.0 ± 26.0	-23	0.05	対照
25	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	256.8 ± 27.1	-30	0.01	対照
26	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	176.0 ± 33.6	-52	0.001	対照

10

20

30

40

【表1-4】

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
27	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	190.7 ± 30.3	-48	0.001	対照
28	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	242.1 ± 31.1	-34	0.01	対照
29	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	276.1 ± 26.6	-25	0.01	対照
30	モナコリンK 魚油 レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	220.0 ± 28.6	-40	0.001	対照

【表1-5】

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
31	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	$183.4 \pm 29.5$	-50	0.001	対照
			-30	0.05	15
			-34	0.05	16
			-33	0.05	17
			-34	0.05	18
			-33	0.05	19
			-45	0.05	20
32	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール 補酵素Q10 L-カルニチン	$220.3 \pm 29.4$	-40	0.001	対照
33	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	$242.0 \pm 33.7$	-34	0.01	対照
34	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	$223.7 \pm 34.5$	-39	0.001	対照
35	モナコリンK 魚油 レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	$234.7 \pm 35.7$	-36	0.01	対照

10

20

30

40

【表1-6】

群	処置	総コレステロール (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
36	モナコリンK	$94.3 \pm 6.2$	-74	0.001	対照
	魚油		-63	0.001	15
	ヘキサコサノール		-63	0.001	21
	レスベラトロール		-63	0.001	22
	補酵素Q10		-63	0.001	25
	ビタミンB6		-46	0.05	26
	ビタミンB12		-51	0.01	27
	L-カルニチン		-61	0.001	28
			-48	0.05	31

【0064】

【表2-1】

17日間1日2回および18日目に1回、本発明の化合物もしくはそれらの組合せ、またはビヒクルで経口処置した高コレステロール食中の雄CD1マウス(各群10個体)の血漿総トリグリセリドレベル。最後の処置から8時間目に吸収後状態(絶食:午前9:00~午後5:00)で採血。

平均値±S.E.

#### スチューデントt検定

群	処置	トリグリセリド (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
1	対照 (高コレステロール食)	202.5 ± 19.7	-	-	-
2	標準食 (ビヒクル)	35.5 ± 6.3	-82	0.001	対照
3	モナコリンK 2 mg/kg	186.3 ± 20.8	-8	NS	対照
4	魚油 200 mg/kg	182.2 ± 20.7	-10	NS	対照
5	ヘキサコサノール 25 mg/kg	172.1 ± 12.3	-15	NS	対照
6	レスベラトロール 5 mg/kg	157.9 ± 12.4	-22	0.05	対照
7	補酵素Q10 50 mg/kg	196.4 ± 22.1	-3	NS	対照
8	ビタミンB6 0.3 mg/kg	194.3 ± 16.7	-4	NS	対照
9	ビタミンB12 0.25 mg/kg	194.5 ± 17.4	-4	NS	対照
10	L-カルニチン 20 mg/kg	192.3 ± 16.4	-5	NS	対照

10

20

30

【表2-2】

群	処置	トリグリセリド (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
11	モナコリンK 魚油	172.3 ± 15.4	-15	NS	対照
12	モナコリンK ヘキサコサノール	158.0 ± 12.5	-22	0.05	対照
13	モナコリンK レスベラトロール	143.8 ± 11.2	-29	0.01	対照
14	モナコリンK L-カルニチン	178.3 ± 13.4	-12	NS	対照
15	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール	135.7 ± 13.9	-33	0.01	対照
16	モナコリンK 魚油 レスベラトロール	135.1 ± 14.2	-33	0.01	対照
17	モナコリンK 魚油 L-カルニチン	149.9 ± 12.1	-26	0.05	対照
18	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	131.6 ± 11.7	-35	0.01	対照
19	魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	141.8 ± 16.7	-30	0.01	対照
20	魚油 レスベラトロール L-カルニチン	135.6 ± 13.3	-33	0.01	対照

10

20

30

【表2-3】

群	処置	トリグリセリド (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	ステューデントのt検定	
				P<	比較対象
21	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	146.8 ± 15.9	-27	0.01	対照
22	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	137.8 ± 14.4	-32	0.01	対照
23	モナコリンK 魚油 レスベラトロール L-カルニチン	125.6 ± 11.6	-38	0.01	対照
24	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	131.6 ± 14.5	-35	0.01	対照
25	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	137.7 ± 14.8	-32	0.01	対照
26	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	83.0 ± 15.0	-59	0.001	対照

10

20

30

【表2-4】

群	処置	トリグリセリド (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	ステューデントのt検定	
				P<	比較対象
27	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	81.0 ± 17.1	-60	0.001	対照
28	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	117.5 ± 13.6	-42	0.001	対照
29	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	121.5 ± 12.0	-40	0.001	対照
30	モナコリンK 魚油 レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	107.3 ± 13.2	-47	0.001	対照
31	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	85.3 ± 19.2	-58	0.001	対照
			-37	0.05	15
			-37	0.05	16
			-43	0.01	17
			-35	0.05	18
			-40	0.05	19
			-37	0.05	20

10

20

30

40

【表2-5】

群	処置	トリグリセリド (mg/dL) 平均値±S.E.	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
32	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール 補酵素Q10 L-カルニチン	81.0 ± 21.1	-60	0.001	対照
33	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	91.1 ± 23.0	-55	0.001	対照
34	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	113.4 ± 15.3	-44	0.001	対照
35	モナコリンK 魚油 レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	111.4 ± 15.7	-45	0.001	対照
36	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	15.2 ± 10.2	-92	0.001	対照
			-89	0.001	15
			-89	0.001	21
			-89	0.001	22
			-89	0.001	25
			-82	0.01	26
			-81	0.01	27
			-87	0.001	28
			-82	0.01	31

10

20

30

40

【0065】

【表3-1】

17日間1日2回および18日目に1回、本発明の化合物もしくはそれらの組合せ、またはビヒクルで経口処置した高コレステロール食中の雄CD1マウス（各群10個体）の血漿HDL-コレステロールレベル。最後の処置から8時間目に吸収後状態（絶食：午前9:00～午後5:00）で採血。

平均値±S.E.

#### スチューデントt検定

群	処置	HDL-コレステロール (mg/dL)	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
1	対照 (高コレステロール食)	23.0±2.3	-	-	-
2	標準食 (ビヒクル)	30.6±2.4	+33	0.05	対照
3	モナコリンK 2 mg/kg	25.3±2.1	+10	NS	対照
4	魚油 200 mg/kg	27.6±1.8	+20	NS	対照
5	ヘキサコサノール 25 mg/kg	26.4±2.0	+15	NS	対照
6	レスベラトロール 5 mg/kg	23.7±1.9	+3	NS	対照
7	補酵素Q10 50 mg/kg	23.9±2.2	+4	NS	対照
8	ビタミンB6 0.3 mg/kg	24.1±2.5	+5	NS	対照
9	ビタミンB12 0.25 mg/kg	24.3±2.3	+5	NS	対照
10	L-カルニチン 20 mg/kg	27.8±2.1	+21	NS	対照

【表3-2】

群	処置	HDL-コレステロール (mg/dL)	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
11	モナコリンK 魚油	29.2 ± 2.6	+27	NS	対照
12	モナコリンK ヘキサコサノール	28.3 ± 2.4	+23	NS	対照
13	モナコリンK レスベラトロール	25.8 ± 2.1	+12	NS	対照
14	モナコリンK L-カルニチン	29.4 ± 2.5	+27	NS	対照
15	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール	30.6 ± 2.6	+33	0.05	対照
16	モナコリンK 魚油 レスベラトロール	30.8 ± 2.8	+34	0.05	対照
17	モナコリンK 魚油 L-カルニチン	34.5 ± 3.2	+50	0.01	対照
18	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	30.6 ± 2.7	+33	0.05	対照
19	魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	32.6 ± 3.2	+42	0.05	対照
20	魚油 レスベラトロール L-カルニチン	32.4 ± 3.4	+41	0.05	対照

10

20

30

【表3-3】

群	処置	HDL-コレステロール (mg/dL)	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
21	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール	32.9±3.1	+43	0.05	対照
22	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール L-カルニチン	34.0±2.9	+47	0.01	対照
23	モナコリンK 魚油 レスベラトロール L-カルニチン	34.5±3.3	+50	0.01	対照
24	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	34.7±3.4	+51	0.01	対照
25	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール L-カルニチン	33.4±3.5	+45	0.05	対照
26	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	34.3±3.2	+49	0.05	対照

10

20

30

【表3-4】

群	処置	HDL-コレステロール (mg/dL)	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
27	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	34.1±3.0	+48	0.01	対照
28	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	33.6±3.2	+46	0.01	対照
29	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	33.8±3.1	+47	0.05	対照
30	モナコリンK 魚油 レスベラトロール ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	33.5±3.3	+45	0.05	対照
31	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	33.5±3.2	+45	0.05	対照

10

20

30

40

【表3-5】

群	処置	HDL-コレステロール (mg/dL)	低下率%	スチューデントのt検定	
				P<	比較対象
32	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール 補酵素Q10 L-カルニチン	35.4 ± 3.6	+54	0.01	対照
33	魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	33.6 ± 3.2	+46	0.05	対照
34	モナコリンK ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	33.3 ± 3.3	+45	0.05	対照
35	モナコリンK 魚油 レスベラトロール 補酵素Q10 L-カルニチン	34.5 ± 3.1	+50	0.01	対照
36	モナコリンK 魚油 ヘキサコサノール レスベラトロール 補酵素Q10 ビタミンB6 ビタミンB12 L-カルニチン	45.6 ± 4.6	+83	0.001	対照
			+49	0.01	15
			+39	0.05	21
			+34	0.05	22
			+36	0.05	25
			+33	0.05	26
			+34	0.05	27
			+36	0.05	28
			+36	0.05	31

10

20

30

40

## 【0066】

上記に報告した結果は、単一の要素またはそれらの最小組合せに比べて本発明の組合せの予期しない相乗作用を明らかに示す。

## 【0067】

以下に本発明の組成物のいくつかの例を報告する。

## 【0068】

## 組成物1

(a) 赤米抽出物	200 mg
(b) 魚油	600 mg
(c) L-カルニチン酒石酸塩	147 mg

50

( d ) ポリコサノール ( サトウキビ抽出物 )	1 0 m g
( e ) レスベラトロール	1 0 m g
( f ) 補酵素 Q 1 0	1 0 m g
( g ) ビタミン B 6	3 m g
( h ) ビタミン B 1 2	2 . 5 $\mu$ g

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT			
			International application No PCT/EP2012/057428
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K36/062 A61K36/899 A61K31/045 A61K31/05 A61K31/122 A61K31/202 A61K31/205 A61K31/4415 A61K31/714 <b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>			
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <b>A61K A23L</b>			
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>			
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <b>EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data, Sequence Search, WPI Data</b>			
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
A	BECKER DAVID J ET AL: "Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial.", MAYO CLINIC PROCEEDINGS. MAYO CLINIC JUL 2008 LNKD- PUBMED:18613992, vol. 83, no. 7, July 2008 (2008-07), pages 758-764, XP002659882, ISSN: 1942-5546 abstract; table 1 ----- -/-/	1-11,15	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.	
<small>* Special categories of cited documents :</small>			
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>			
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>			
<small>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</small>			
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>			
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>			
<small>"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</small>			
<small>"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</small>			
<small>"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</small>			
<small>"&amp;" document member of the same patent family</small>			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report	
30 May 2012		08/06/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Vandenbogaerde, Ann	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/057428
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VARADY KRISTA A ET AL: "Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease.", NUTRITION REVIEWS NOV 2003 LNKD-PUBMED:14677572, vol. 61, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 376-383, XP002659883, ISSN: 0029-6643 cited in the application abstract page 376, column 2, paragraph 2 -----	13,14
A	HAO H D ET AL: "Mechanisms of cardiovascular protection by resveratrol", JOURNAL OF MEDICINAL FOOD 200409 US LNKD-DOI:10.1089/JMF.2004.7.290, vol. 7, no. 3, September 2004 (2004-09), pages 290-298, XP002659884, ISSN: 1096-620X abstract -----	1-11,15
A	PEPE S ET AL: "Coenzyme Q10 in cardiovascular disease", MITOCHONDRION - THE ROLED OF COENZYME Q IN CELLULAR METABOLISM: CURRENT BIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS 200706 NL LNKD-DOI:10.1016/J.MITO.2007.02.005, vol. 7, no. SUPPL., June 2007 (2007-06), pages S154-S167, XP002659885, ISSN: 1567-7249 abstract -----	1-11,15
X	EP 0 780 124 A1 (SIGMA TAU IND FARMACEUTI [IT] SIGMA TAU HEALTHSCIENCE SPA [IT]) 25 June 1997 (1997-06-25) abstract column 2, line 15 - line 19 -----	12
A		1-11,15
1		

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2012/057428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0780124	A1 25-06-1997	AT 210977 T	15-01-2002
		CA 2191645 A1	22-06-1997
		DE 69618158 D1	31-01-2002
		DE 69618158 T2	18-07-2002
		DK 780124 T3	15-04-2002
		EP 0780124 A1	25-06-1997
		ES 2169197 T3	01-07-2002
		IT RM950835 A1	23-06-1997
		JP 9176005 A	08-07-1997
		PT 780124 E	28-06-2002
		TW 522013 B	01-03-2003
		US 5753703 A	19-05-1998
		ZA 9610769 A	09-07-1997

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/122 (2006.01)	A 6 1 K 31/122	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)	A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	Z
	A 2 3 L 1/30	B

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74) 代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 アレアルド・コヴェレク

イタリア、イ-00165ローマ、ヴィア・アウレリア・アンティカ200番

(72) 発明者 アシュラフ・ヴィルマーニ

イタリア、イ-00040アリッチア、ヴィア・デル・ポメート32/34番

F ターム(参考) 4B018 MD07 MD14 MD23 MD49 ME04 ME14

4C076 AA06 AA09 AA11 AA19 AA36 BB01 CC11 CC40

4C087 AA01 AA02 BC06 MA02 MA16 MA24 MA28 MA34 MA52 NA05

ZA36 ZA45 ZC33

4C088 AB74 AC04 AD18 MA02 MA16 MA24 MA28 MA34 MA52 NA05

ZA36 ZA45 ZC33 ZC75

4C206 AA01 AA02 CA07 CA20 CB27 DA05 FA59 MA03 MA04 MA36

MA44 MA54 MA72 NA05 ZA36 ZA45 ZC33