

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6263707号  
(P6263707)

(45) 発行日 平成30年1月24日 (2018. 1. 24)

(24) 登録日 平成30年1月5日 (2018. 1. 5)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/216 (2006. 01)

A 6 1 K 31/216

A 6 1 P 3/06 (2006. 01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 1 外国語出願 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2014-95457 (P2014-95457)  
 (22) 出願日 平成26年5月2日 (2014. 5. 2)  
 (65) 公開番号 特開2015-209424 (P2015-209424A)  
 (43) 公開日 平成27年11月24日 (2015. 11. 24)  
 審査請求日 平成28年4月13日 (2016. 4. 13)  
 (31) 優先権主張番号 14/259, 404  
 (32) 優先日 平成26年4月23日 (2014. 4. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 501394435  
 サミ ラブズ リミテッド  
 インド 560058 バンガロール ピ  
 ーニャ インダストリアル エリア セカ  
 ンド フェイズ ファースト メイン 1  
 9/1 アンド 19/2  
 (74) 代理人 100094569  
 弁理士 田中 伸一郎  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤  
 (74) 代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高コレステロール血症の治療方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カレピン A を含有することを特徴とする、哺乳類の血液中の、(i) 低密度リポタンパク質 (LDL) および超低密度リポタンパク質 (VLDL) の濃度を低減させ、かつ、(ii) 高密度リポタンパク質 (HDL) の濃度を上昇させるための経口投与用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般に、高コレステロール血症の治療管理方法に関する。さらに詳細には、本発明は、対象哺乳類の高コレステロール血症の、治療上有効量のカレピン A を使用しての管理に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

従来技術の説明

高コレステロール血症は、血液中の極めて高濃度のコレステロールに特徴を有する症状である。高コレステロール血症の一般的な医学的原因としては、下記がある：

1. 癌、肝細胞性；
2. 高トリグリセリド血症；

10

20

3. 家族性高コレステロール血症；
4. 冠動脈疾患；
5. 糖尿病；
6. 腎炎症候群；
7. ジーヴ症候群；
8. 拒食症；
9. 運動不足；
10. 肥満；および、
11. 飽和脂肪に富む食事。

#### 【0003】

人体は、細胞膜の構築、ホルモンの生成および脂肪消化性化合物の産生のような多種多様な機能のためにはコレステロールを必要としているものの、過剰のコレステロールは、心臓疾患を発症する人の危険性を増大させる。高コレステロール血症を示す人々は、血中の過剰のコレステロールが血管壁内、特に、心臓に血液を供給する動脈(冠動脈)内に沈着する形態の“アテローム硬化性心疾患”または“冠動脈疾患”と称する心疾患を発症する高い危険性を有する。コレステロールの異常な蓄積は、動脈壁を狭くし且つ硬化させる凝集塊(プラーク)を形成する。凝集塊は、大きくなるにつれ、動脈を閉塞し、心臓への血流を制限する。冠動脈内でのプラークの蓄積は、狭心症と称する胸痛病態の原因となり、心発作を示す人の危険性を大きく増大させる。一般に、コレステロール代謝の最適化は、健康な生活にとって必要である。コレステロールは、血流により、リポタンパク質と称する小パッケージ内に移動する。2種類のリポタンパク質、即ち、低密度リポタンパク質(LDL)および高密度リポタンパク質(HDL)が、コレステロールを身体全体に亘って搬送する。健康レベルの両タイプのリポタンパク質を保持することが重要である。LDLコレステロールは、“悪玉”コレステロールとも称する。高LDL濃度は、動脈内でのコレステロールの蓄積をもたらす。HDLコレステロールは、“善玉”コレステロールとも称する。このことは、HDLコレステロールがコレステロールを身体の他の部分から肝臓に逆送することによる。肝臓は、その場合、コレステロールを身体から排除する。高コレステロール血症に関する有効な治療管理方法は、LDLコレステロールを減じ、HDLコレステロールの濃度を上げて、過剰のコレステロールを身体から効率的に除去し得るようにすることを目的としている。

#### 【発明の概要】

#### 【0004】

従って、本発明の本質的な目的は、哺乳類の高コレステロール血症を、治療上有効量のカレピンAを使用して治療管理する方法を開示することである。

本発明は、上記本質的な目的を満たし、関連する利点を提供する。

#### 【0005】

##### 発明の要約

哺乳類の高コレステロール血症の治療管理方法を開示する。さらに詳細には、本発明は、哺乳類の血流中の高濃度の循環コレステロール(高コレステロール血症)を低減させる方法に関し、この方法は、治療上有効量のカレピンAを上記哺乳類に投与する処置を含むことを特徴とする。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0006】

##### 最も好ましい実施態様の説明

最も好ましい実施態様においては、本発明は、下記に関する：

1. 哺乳類血液中的高濃度の循環コレステロール(高コレステロール血症)を低減させる方法であって、治療上有効量のカレピンAを上記哺乳類に経口投与して血液中的の総コレステロール濃度を低減させる効果を達成する処置を含むことを特徴とする上記方法。

2. 哺乳類の高コレステロール血症を治療する方法であって、治療上有効量のカレピンAを経口投与して、上記哺乳類の血液中的の、(i) 低密度リポタンパク質(LDL)および超低密

10

20

30

40

50

度リポタンパク質(VLDL)の濃度を低減させ、かつ、(ii) 高密度リポタンパク質(HDL)の濃度を上昇させる効果をもたらす処置を含むことを特徴とする上記方法。

【0007】

3. 哺乳類の高濃度の血清トリグリセリドを低減させる方法であって、治療上有効量のカレピンAをそのような低減を必要とする哺乳類に経口投与することを含むことを特徴とする上記方法。

4. 哺乳類のアテローム性動脈硬化症の発症の予防、遅延および/または進行の遅延を支援する方法であって、治療上有効量のカレピンAを上記哺乳類に経口投与して、血液中の、(i) 低密度リポタンパク質(LDL)および超低密度リポタンパク質(VLDL)の濃度低減および(ii) 高密度リポタンパク質(HDL)の濃度上昇を達成する処置を含むことを特徴とする上記方法。

10

【0008】

5. 哺乳類の高トリグリセリド血症誘発性の脂肪肝および/または膵炎の発症の予防、遅延および/または進行の遅延を支援する方法であって、治療上有効量のカレピンAを上記哺乳類に経口投与して、血清トリグリセリド濃度を低減する効果をもたらす処置を含むことを特徴とする上記方法。

6. 総血液コレステロールの量を低下させる効果を、哺乳類において、治療上有効量のカレピンAの経口投与によって達成する、哺乳類の高コレステロール血症を治療するのに使用するためのカレピンA。

【0009】

20

7. 哺乳類の血液中の、(i) 低密度リポタンパク質(LDL)および超低密度リポタンパク質(VLDL)の濃度を低減させ、かつ、(ii) 高密度リポタンパク質(HDL)の濃度を上昇させる効果を治療上有効量のカレピンAの経口投与によって達成する、哺乳類の高コレステロール血症を治療するのに使用するためのカレピンA。

8. 哺乳類の血清トリグリセリドの濃度を低下させる効果を治療上有効量のカレピンAの経口投与によって達成する、哺乳類の血清高トリグリセリド血症を治療するのに使用するためのカレピンA。

【0010】

9. 総血液コレステロールの量値を低下させる効果を、哺乳類において、治療上有効量のカレピンAを経口投与することによって達成する、哺乳類の高コレステロール血症を治療する治療方法におけるカレピンAの使用。

30

10. 哺乳類の血液中の、(i) 低密度リポタンパク質(LDL)および超低密度リポタンパク質(VLDL)の濃度を低減させ、かつ、(ii) 高密度リポタンパク質(HDL)の濃度を上昇させる効果を治療上有効量のカレピンAを経口投与することによって達成する、哺乳類の高コレステロール血症を治療する治療方法におけるカレピンAの使用。

11. 哺乳類の血清トリグリセリドの濃度を低下させる効果を治療上有効量のカレピンAを経口投与することによって達成する、哺乳類の血清高トリグリセリド血症を治療する治療方法におけるカレピンAの使用。

【0011】

本明細書において明記しているような上記好ましい実施態様の詳細な説明を、以下に示す具体的な実施例によってさらに実証する。

40

【実施例1】

【0012】

カレピンAの急性経口毒性

下記の表1は、カレピンAの急性経口毒性に関して試験したパラメーターをリストしている。

結果：

死亡は、マウスにおける経口2000mg/kgまでにおいて、観察2週間までは観察されなかった。

【0013】

50

表I

カレピンAの急性経口毒性に関する試験パラメーター	
一般行動	皮膚
攻撃＝無 恐れ＝無 受動性＝無 全面移動＝正常 全面自発運動＝正常	青白化＝無 充血＝無 チアノーゼ＝無
中枢神経系	一般的パラメーター
興奮＝無 運動活動＝無 震え＝無 間代性けいれん＝無 強直性けいれん＝無	筋脱力＝無 流涎＝無 立毛＝無 下痢＝無
呼吸器系	反射
呼吸数＝正常 呼吸深さ＝正常	角膜＝影響無し 耳介(pinnal)＝影響なし
自立神経系	給餌および給水(摂取および排泄)
運動活動＝正常 アテキシア(Atexia)＝無 呼吸数＝正常 下痢	糞中排泄＝正常 尿排泄＝正常

10

20

## 【 0 0 1 4 】

高コレステロール血症および高脂血症の治療におけるカレピンAの効果を実証するための動物試験

## 試験体系詳細

1. 動物種：マウス
2. 系統：C57
3. 由来：自家
4. 体重範囲：
  5. 雄：22.1～25.8g
  6. 雌：20.3～23.9g
7. 処置時の週齢：8～10週
8. 群数：5群（1群の対照、1群の高脂肪給餌対照および3群の処置群）
9. 動物数/群：各群は、10匹の動物からなる（5匹の雄＋5匹の雌）。使用した雌動物は、未経産で且つ妊娠していなかった。
10. 動物総数：50匹
11. 識別：ケージカードおよび動物個々の耳切込み法
12. 試験条件：高コレステロール血症および高脂血症における危険因子としての肥満

30

40

## 【 0 0 1 5 】

## 試験性能

## A. 飼育

- a. 条件：動物を、適切な新鮮空気の供給（1時間当たり12～15回の空気交換）、室温22±3℃、相対湿度30～70%によって空調し、12時間明および12時間暗サイクルによる標準の試験条件下に収容した。温度および相対湿度は、1日1回記録した。

- b. ハウジング：個々の動物を、ペレット飼料とステンレススチール飲用チューブ（sip per tube）によって固定された飲水ボトル内の飲用水とを保持する設備を有するステンレススチールメッシュ上部グリルを有する標準のポリプロピレンケージ（サイズ：L290×B140×H140mm）内に収容した。清浄な滅菌粉殻を寝場所材料として与えた。

50

## 【 0 0 1 6 】

c. 順化：動物を試験条件に5日間順化させ、臨床兆候について毎日観察した。

d. 給餌：動物に、順化期間全体に亘って、マハーラーシュトラ州サングリのPranav Agro Industries Limited社により製造されたAMRUT実験動物飼料を自由に給餌した。Indus Marketing社(インド国アンドラプラデシュ州ハイデラーバード)から調達したResearch Diet社(米国)が製造したOpen Source Diet D12450B飼料(10kcal%の脂肪を含む)およびOpen Source Diet D12492高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)を、肥満誘発および主試験において使用した。

e. 給水：清浄飲用水を順化および肥満誘発期間の全体に亘って自由に与えた。逆浸透装置に通した深堀井戸水を、ステンレススチール飲用チューブを有するプラスチック飲水ボトル内に供給した。

10

## 【 0 0 1 7 】

B. グルーピング

動物のグルーピングは、順化の最終日に、体重ランダム化および層別化法によって実施した。動物のグルーピングは、使用する動物の体重変動が各群の平均体重の $\pm 20\%$ を越えないように実施した。

C. 試験デザイン：

動物を、5群、即ち、各々10匹(5匹の雄および5匹の雌)からなる群1、2、3、4および5に分割した。群の詳細、投与量および群毎の動物の数/性別は、下記の表IIに示している：

## 【 0 0 1 8 】

20

表II

群	処置	投与量 (mg/kg体重)	動物数		動物番号	
			雄	雌	雄	雌
G1	対照(10kcal%の脂肪を含む)	-	5	5	1~5	26~30
G2	高脂肪飼料対照(60kcal%の脂肪を含む)	-	5	5	6~10	31~35
G3	カレピンA 5mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	5	5	5	11~15	36~40
G4	カレピンA 10mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	10	5	5	16~20	41~45
G5	カレピンA 20mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	20	5	5	21~25	46~50
合計			25	25	-	-
動物総数			50			

30

## 【 0 0 1 9 】

D. 動物の処置

a. 投与容量：試験期間全体に亘って、全動物に対して投与容量/動物 = 10ml/kg体重。

b. 肥満誘発：G1対照群動物は、10kcal%の脂肪を含有する標準の対照給餌飼料D12450Bを給餌し、G2～G5群動物は、肥満誘発中および主試験中に、60kcal%の脂肪を含有する高脂肪給餌飼料D12492を給餌した。肥満誘発は、肥満が高コレステロール血症に対する重大な危険因子であるという科学的論拠を考慮して実施した。

40

## 【 0 0 2 0 】

c. 主試験：主試験は、肥満誘発後に開始した。3投与量のカレピンAを、動物に、29日目から28日間連続して毎日投与した。飼料の給餌は、主試験においては、肥満誘発において実施したのと同様な方法で続行した。G1対照およびG2高脂肪給餌対照群動物には0.5% CMC (カルボキシメチルセルロース)を投与し、一方、他の群の動物は、試験期間の29日目から56日目まで試験品目を受けた。上記投与容量の投与は、個々の動物の週間体重に応じて維持した。

d. 試験期間：試験の合計期間は、61日間であった (5日間の順化期間 + 28日間の肥満誘

50

発 + 28日間の主試験)。

#### 【 0 0 2 1 】

##### 統計分析および報告書作成

本試験から得られた原データをコンピュータ統計処理に供した。データのコンピュータプリントアウト(付属書の形の)を、元の原データによって検証した。検証後、データを、体重、血液学および臨床化学パラメーター、臓器重量についてのデータに対するダネット事後検定による一元ANOVA(分散分析)に、GraphPad Prismバージョン5.01、GraphPadソフトウェアを使用して供した。全ての分析および比較を、下記で説明しているような報告全体に亘って、a) G1をG3、G4、G5およびG6と比較した場合およびb) G2をG3、G4、G5およびG6と比較した場合の上付き文字による表示によって示した95%信頼レベル( $P < 0.05$ )において評価した：\*は、どのような場合も当てはまる統計的有意性( $P < 0.05$ )である。

データは、以下を比較することによって、一元ANOVA統計分析に供した：

以下に示すような、G1群{対照群(10kcal%の脂肪を含む)}対G3群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}およびG5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}：

#### 【 0 0 2 2 】

G1群 対照群 (10kcal%の脂肪を含む)	G3群 カレピンA 5mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪粗含む)
	G4群 カレピンA 10mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)
	G5群 カレピンA 20mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)

#### 【 0 0 2 3 】

以下に示すような、G2群{高脂肪飼料対照(60kcal%の脂肪を含む)}対G3群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}およびG5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}：

G2群 高脂肪飼料対照 (60kcal%の脂肪を含む)	G3群 カレピンA 5mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)
	G4群 カレピンA 10mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)
	G5群 カレピンA 20mg/kg+高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)

#### 【 0 0 2 4 】

##### 結果(表IV、IV(a)、V、V(a))

試験期間の終了時に、血液サンプルを、全ての動物から、血液学用にはエチレンジアミントトラ酢酸カリウム(K<sub>2</sub> EDTA)抗凝固剤を含むチューブ内に、臨床化学用には抗凝固剤なしで採取した。抗凝固剤を含まないチューブに採取した血液サンプルは、3000rpmで10分間遠心分離して血清を得た。血液サンプルは、後眼窩叢穿刺(retro orbital plexus puncture)法により、軽微なエーテル麻酔下に微細毛管チューブの助けによって無痛的に採取した。以下の臨床化学パラメーターを分析した。

以下の臨床化学パラメーター(下記の表III)を、“Erba Mannheim Chem Touchアナライザー”(Transasia Bio Medicals社、インド)を使用して血清サンプルから分析した。

【 0 0 2 5 】

表III

パラメーター	単位
総タンパク質	g/dL
アルブミン	g/dL
グルコース	mg/dL
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	IU/L
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	IU/L
トリグリセリド	mg/dL
総コレステロール	mg/dL
高密度脂リポタンパク質 (HDL)	mg/dL
超低密度リポタンパク質 (VLDL)	mg/dL
低密度リポタンパク質 (LDL)	mg/dL

10

【 0 0 2 6 】

表IV

臨床化学パラメーター (雄動物)								
群	処置	総タン パク質	アルブ ミン	グルコ ース	ALT/ SGPT	AST/ SGOT	トリグ リセリ ド	総コレ ステロ ール
G1 <sup>a</sup>	対照 (10kcal%の脂 肪を含む)	5.05 ±0.59	2.74 ±0.14	144.40 ±11.46	75.67 ±24.15	85.22 ±27.88	81.94 ±12.97	53.32 ±16.84
G2 <sup>b</sup>	高脂肪飼料対 照 (60kcal%の脂 肪を含む)	4.88 ±0.56	2.71 ±0.60	133.35 ±58.39	71.07 ±34.80	117.74 ±35.42	96.85 ±10.60	104.84 ±40.97
G3	カレピンA 5 mg/kg + 高脂肪飼料(60 kcal%の脂肪を 含む)	4.74 ±0.23	2.73 ±0.23	159.30 ±17.02	64.35 ±24.58	86.99 ±35.22	76.53 ±17.11	63.46 ±16.64
G4	カレピンA 10 mg/kg + 高脂肪飼料(60 kcal%の脂肪を 含む)	5.08 ±0.49	2.43 ±0.42	130.49 ±21.28	54.81 ±13.58	89.48 ±35.58	65.15** <sup>b</sup> ±10.43	61.86* <sup>b</sup> ±21.26
G5	カレピンA 20 mg/kg + 高脂肪飼料(60 kcal%の脂肪を 含む)	4.42 ±0.48	2.66 ±0.17	105.89 ±37.17	48.44 ±9.73	90.17 ±25.87	62.35** <sup>b</sup> ±14.20	70.48 ±14.59

20

30

40

n = 5 ; 値は平均 ± 標準偏差である ; P &gt; 0.05

【 0 0 2 7 】

表IV (a)

臨床化学パラメーター (雄動物)				
群	処置	HDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
G1 <sup>a</sup>	対照 (10kcal%の脂肪を含む)	27.19 ± 14.72	10.66 ± 3.37	77.68 ± 8.14
G2 <sup>b</sup>	高脂肪飼料対照 (60kcal%の脂肪を含む)	32.07 ± 14.01	20.97 ± 8.19	100.61 ± 15.44
G3	カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪 を含む)	20.46 ± 15.67	12.69 ± 3.33	85.55 ± 20.87
G4	カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪 を含む)	41.80 ± 21.20	12.37* <sup>b</sup> ± 4.25	97.45 ± 23.49
G5	カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪 を含む)	47.26 ± 29.34	14.10 ± 2.92	94.46 ± 18.38

10

n = 5 ; 値は平均 ± 標準偏差である ; P &gt; 0.05

20

【 0 0 2 8 】

表V



臨床化学パラメーター (雌動物)								
群	処置	総タンパク質	アルブミン	グルコース	ALT/SGPT	AST/SGOT	トリグリセリド	総コレステロール
G1 <sup>a</sup>	対照 (10kcal%の脂肪を含む)	4.81 ±0.20	2.90 ±0.26	107.03 ±38.92	68.60 ±14.86	77.79 ±27.59	60.79 ±7.33	65.18 ±15.95
G2 <sup>b</sup>	高脂肪飼料対照 (60kcal%の脂肪を含む)	4.70 ±0.34	2.90 ±0.18	123.04 ±19.04	38.05 ±10.32	99.71 ±34.93	63.70 ±11.62	64.56 ±23.24
G3	カレピンA 5 mg/kg + 高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	5.37 ±0.80	2.82 ±0.19	134.52 ±26.85	41.73 ±5.39	80.51 ±32.35	60.15 ±10.25	75.71 ±13.90
G4	カレピンA 10 mg/kg + 高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	4.91 ±0.20	2.80 ±0.38	112.34 ±11.35	63.29 ±32.86	79.89 ±50.05	59.70 ±4.33	47.54 ±14.21
G5	カレピンA 20 mg/kg + 高脂肪飼料 (60kcal%の脂肪を含む)	4.88 ±0.27	2.35 <sup>a,*</sup> , <sup>b</sup> ±0.45	93.58 ±11.49	55.51 ±16.94	79.91 ±36.82	52.88 ±4.56	69.14 ±21.88

n = 5 ; 値は平均 ± 標準偏差である ; P > 0.05

【 0 0 2 9 】

表V (a)

10

20

30

臨床化学パラメーター (雄動物)				
群	処置	HDL (mg/dl)	VLDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)
G1 <sup>a</sup>	対照 (10kcal%の脂肪を含む)	68.11 ± 37.46	13.04 ± 3.19	59.19 ± 9.99
G2 <sup>b</sup>	高脂肪飼料対照 (60kcal%の脂肪を含む)	64.97 ± 36.66	12.91 ± 4.65	90.30 ± 24.98
G3	カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)	81.59 ± 51.69	15.14 ± 2.78	78.68 ± 17.68
G4	カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)	66.85 ± 39.10	9.51 ± 2.84	61.20* <sup>b</sup> ± 12.22
G5	カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)	66.67 ± 44.62	13.83 ± 4.38	52.31** <sup>b</sup> ± 11.11

10

n = 5 ; 値は平均 ± 標準偏差である ; P > 0.05

20

【 0 0 3 0 】

結果の解釈

G1対G3、G4、G5およびG6間の臨床化学パラメーター統計分析比較

アルブミン

雌動物においては、G1群{対照群(10kcal%の脂肪含む)}と比較したG5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均アルブミン値において統計的に有意の低下があった。これらの変化は、投与量依存性応答がないので、偶然とみなし得る。

【 0 0 3 1 】

G2対G3、G4、G5およびG6間の臨床化学パラメーター統計分析比較

トリグリセリド

雄動物においては、G2群{高脂肪対照(60kcal%の脂肪を含む)}と比較したG3群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均トリグリセリド値において低下があった。平均トリグリセリド値変化におけるこの低下は、試験品目カレピンAの作用に基づき得ていた。

30

【 0 0 3 2 】

総コレステロール

雄動物においては、G2群{高脂肪対照(60kcal%の脂肪を含む)}と比較したG3群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均総コレステロール値において低下があった。平均総コレステロール値変化におけるこの低下は、試験品目カレピンAの作用に基づき得ていた。

40

【 0 0 3 3 】

アルブミン

雌動物においては、G2群{高脂肪対照(60kcal%の脂肪含む)}と比較したG5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均アルブミン値において統計的に有意の低下があった。これらの変化は、投与量依存性応答がないので、偶然とみなし得る。

【 0 0 3 4 】

低密度リボタンパク質

雄および雌動物においては、G2群{高脂肪対照群(60kcal%の脂肪を含む)}と比較したG3

50

群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均低密度リポタンパク質値において低下があった。平均低密度リポタンパク質値変化におけるこの低下は、試験品目カレピンAの作用に基づき得ていた。

【0035】

高密度リポタンパク質

雄および雌動物においては、G2群{高脂肪対照(60kcal%の脂肪を含む)}と比較したG4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均高密度リポタンパク質値において上昇があった。平均低密度リポタンパク質値変化におけるこの上昇は、試験品目カレピンAの作用に基づき得ていた。

10

【0036】

超低密度リポタンパク質

雄および雌動物においては、G2群{高脂肪対照(60kcal%の脂肪を含む)}と比較したG3群{カレピンA 5mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G4群{カレピンA 10mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}、G5群{カレピンA 20mg/kg + 高脂肪飼料(60kcal%の脂肪を含む)}の平均超低密度リポタンパク質値において低下があった。平均超低密度リポタンパク質値変化におけるこの低下は、試験品目カレピンAの作用に基づき得ていた。

【0037】

結論：

20

5、10および20mg/kg体重の有効濃度投与量におけるカレピンAは、(i) 高コレステロール血症哺乳類の血中LDLおよびVLDL濃度を減じ、(ii) 高コレステロール血症哺乳類の血中HDL濃度を上昇させ、そして、(iii) 高脂血症哺乳類の血中血清トリグリセリド濃度を低下させていた。

【0038】

本発明を好ましい実施態様に関連して説明してきたけれども、当業者であれば、明らかに、本発明はそのような実施態様に限定されないことを理解すべきである。むしろ、本発明の範囲は、特許請求の範囲に関連してのみ解釈すべきである。

【0039】

カレピンAは、ある種のウコン(Curcuma)種において、2つの異性体形のデメトキシ - カレピンAおよび単一異性体のビス - デメトキシカレピンAと一緒に自然産生する。カレピンAのこれら3種のアナログは、微量で産生する。しかしながら、これらのアナログは、カレピンAの多くの性質を共有し、多くの場合上記試験系に応じる。従って、カレピンAの使用についての要求(claim)は、これらの天然物および合成アナログ類にも極めて良好に及んでいる。

30

## フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 ムハンメド マジード

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08520-5321 イースト ウィンザー レイク  
ドライブ 20 サビンサ コーポレーション内

(72)発明者 カリアナム ナガブシャナム

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08520-5321 イースト ウィンザー レイク  
ドライブ 20 サビンサ コーポレーション内

(72)発明者 アンジュ マジード

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08520-5321 イースト ウィンザー レイク  
ドライブ 20 サビンサ コーポレーション内

(72)発明者 サラン バニ

インド 560058 バンガロール ピーニャ インダストリアル エリア セカンド フェイ  
ズ ファースト メイン 19/1 アンド 19/2 サミ ラブズ リミテッド内

(72)発明者 アンジャリ パンデー

インド 560058 バンガロール ピーニャ インダストリアル エリア セカンド フェイ  
ズ ファースト メイン 19/1 アンド 19/2 サミ ラブズ リミテッド内

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2013/109241(WO, A1)

特開2011-063543(JP, A)

特開2005-232059(JP, A)

特開2010-018522(JP, A)

特開2008-266311(JP, A)

特開2006-045210(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/216

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDreamIII)