

紅麴膠囊之藥動性質及藥物交互作用研究

計畫類別：個別型

計畫編號：NSC 99-3114-B-002-001-

執行期間：99年09月01日至100年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院藥學系暨研究所

計畫主持人：林君榮

共同主持人：楊智欽

計畫參與人員：陳宏彥；王上達；陳佳壕

2011年09月13日

目 錄

	頁 碼
封面	
目錄	
一、中、英文摘要及關鍵詞 (keywords)	(3)
二、前言	(6)
三、研究目的	(7)
四、方法與研究成果	(8)
五、參考資料	(17)
六、自評表	(18)

共 (18) 頁

一、摘要及關鍵詞 (keywords)

中文摘要

紅麴 (red yeast rice)主要是經由 *Monascus purpureus* Went yeast 在米上發酵而得之產品。近年來的研究指出紅麴含有具有降血脂的效果，目前已知紅麴的降血脂功能與其含有 Monacolin K (lovastatin)有關。Lovastatin 是 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) 的抑制劑，其在人體內主要會經由 CYP3A4 進行代謝，且會與 P-gp 與 OATP1B1 等轉運蛋白有作用關係。由於使用紅麴製劑有普遍化的趨勢，且近年來陸續有報告指出服用紅麴製劑後會發生肌肉毒性與肝臟毒性等副作用。其所引發之副作用以及與西藥併用後所可能發生之藥物作用關係是重要且有待釐清的主題。紅麴製劑由於生產方式不同，造成其成份組成也不同，因此不同紅麴製劑中的成份可能會有不同程度的影響 lovastatin 之藥物動力學方面性質，本計畫也將針對此議題進行詳細的研究。

本計畫首先針對目前 6 家具有藥字或保健食品字號的國內外市售紅麴製劑(包含壽美降脂一號紅麴膠囊、北大維信血脂康紅麴膠囊、如新 cholestin 紅麴膠囊、味全天然紅麴膠囊、台糖紅麴膠囊以及生達微庫醇紅麴膠囊)進行 lovastatin 含量檢測。檢測結果發現生達的紅麴製劑其 lovastatin 之含量明顯高於其外包裝上標示(約 59.4%)，然而在如新的紅麴製劑其 lovastatin 之含量則明顯低於其外包裝上標示(約 60.1%)，而另外 4 家紅麴製劑所測得之 lovastatin 含量則與外包裝上標示相近。

隨後我們利用人類肝臟微粒體(liver microsomes)來探討市售紅麴製劑對於各肝臟主要代謝酵素(CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 與 CYP1A2)的影響，我們分別給予含有相同濃度來自各紅麴市售品萃取液與標準品之 Lovastatin，藉由 LC-MS/MS 測定各紅麴萃取液對於各肝臟主要代謝酵素 marker substrate 的代謝影響，計算出抑制 50% marker substrate 代謝之濃度值 (IC₅₀)，經由比較 IC₅₀ 值的大小來判斷對於各肝臟主要代謝酵素的影響程度。我們發現各紅麴製劑萃取液於各肝臟主要代謝酵素幾乎都有抑制效果，而且抑制程度皆大於 lovastatin 標準品，其中壽美降脂一號紅麴膠囊與血脂康對於各 CYP3A4 抑制的效果為在所測的紅麴產品中最強。這也顯示紅麴膠囊中具有某些成分會扮演抑制肝臟代謝酵素的角色。

接著我們以 MDCK-MDR1 細胞來探討市售紅麴製劑對於 P-glycoprotein (P-gp)的影響，我們分別給予含有相同濃度來自各紅麴市售品萃取液與標準品之 Lovastatin，藉由測定 ³H-digoxin 留

在 MDCK-MDR1 細胞內的含量，來評估各紅麴萃取液對於 P-gp 的影響。與標準品之 Lovastatin 相比，壽美降脂一號、血脂康與如新紅麴製劑則具有顯著的抑制 P-gp 的效果，這也顯示出這些紅麴膠囊中具有某些成分會扮演抑制 P-gp 的角色，而其餘三個紅麴製劑萃取液之抑制 P-gp 效果則與標準品之 Lovastatin 相比並無顯著差異。在 Caco-2 細胞中，壽美降脂一號、血脂康與如新紅麴製劑中的 lovastatin 顯現出具有顯著較高的穿透〈apical-to-basolateral〉及細胞攝取量。

由於壽美降脂一號紅麴膠囊在體外試驗結果中發現具有明顯抑制 CYP 代謝酵素與 P-gp 的作用，因此我們也挑選此產品來對於其主要療效成分 Lovastatin 與其活性代謝物 Lovastatin acid 在人體內的藥物動力學性質是否也有明顯的影響來進行更進一步的探討。於臨床試驗結果發現，單劑量投與 1、2 與 4 顆壽美降脂一號紅麴膠囊，其體內 Lovastatin 與 Lovastatin acid 會呈現線性藥物動力學。另一方面，在多劑量 1 天 2 次餐後口服 1 顆壽美降脂一號紅麴膠囊後，Lovastatin 與 Lovastatin acid 也不會明顯蓄積於體內。同時在本臨床試驗執行上，也並無任何藥物不良反應發生，這也顯示雖然壽美降脂一號紅麴膠囊中具有某些成分會扮演抑制 CYP 代謝酵素與 P-gp 的角色，但在一般使用劑量下並不會對於 Lovastatin 與 Lovastatin acid 之藥物動力學性質與紅麴膠囊之安全性產生嚴重影響。在藥物交互作用方面，壽美降脂一號紅麴膠囊與 gemfibrozil 併用後，gemfibrol 明顯增加健康受試者血中 lovastatin acid 的濃度及 AUC，但是對於血中 lovastatin 的濃度則無顯著影響。然而，我們監測所有受試者在服藥前後的血中肌胺酸激酶(creatine kinase, CK) 與 coenzyme Q10 濃度並無顯著的差異，而且所有受試者也無任何不良反應。這也表示雖然 gemfibrozil 會明顯增加健康受試者血中 lovastatin acid 的濃度及 AUC，但於一般使用劑量下(1 顆紅麴膠囊)還不至於會發生與 lovastatin 相關的嚴重副作用。

關鍵詞：紅麴、lovastatin、CYP enzymes、P-glycoprotein

Abstract

Red yeast rice (RYR) is a fermented product that has been widely used to enhance the color and flavor of food, as well as a traditional Chinese medicine for digestive and vascular functions. Recent studies have demonstrated that RYR can be used to reduce cholesterol through the active component, monacolin K (lovastatin). Lovastatin is an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) and is mainly metabolized by CYP3A4. Lovastatin also interacts with P-glycoprotein. Yet, the components, including lovastatin, of RYR may differ among products due to different sources of ingredients and manufacturing processes. Given that RYR has been associated with several adverse reactions, including rhabdomyolysis and hepatotoxicity, the objective of the present study is to investigate potential interactions between RYR and drugs that are concomitantly used.

Six RYR products (LipoCol Forte, Xuezhikang, Cholestin, WeiChuan, TSC and SCPC O'choli) that have been approved by Food and Drug Administration, Department of Health of Taiwan or U.S. Food and Drug Administration were included for investigation. The percentage of lovastatin in each RYR product was firstly determined. Inhibitory potencies of RYR extract with metabolic enzymes and P-glycoprotein were then measured. Clinical pharmacokinetic studies of RYR products, including single dose-escalation, multiple dosing and drug-drug interaction were performed. The results showed that the percentage of lovastatin in LipoCol Forte, XueZhiKang, WeiChuan and TSC were consistent with the labelings. However, lovastatin contents in Cholestin and in SCPC O'choli were significantly lower and higher than the labelings, respectively. RYR Extracts and lovastatin standard inhibited ^3H -digoxin uptake in MDCK-MDR1 cells. Most RYR extracts exhibited similar inhibitory effects as lovastatin standard at equivalent molarity, whereas LipoCol Forte, XueZhiKang, and Cholestin showed higher inhibitory activities than others. The lovastatin in LipoCol Forte, XueZhiKang, and Cholestin extracts showed significant higher apical-to-basolateral flux and cellular accumulation than others in Caco-2 cells. For metabolic assay, lovastatin standard and RYR extracts inhibited the metabolism of testosterone (a CYP3A4 substrate), S-mephenytoin (a CYP2C19 substrate), bupropion (a CYP2B6 substrate), tolbutamide (a CYP2C9 substrate), dextromethorphan (a CYP2D6 substrate) and phenacetin (a CYP1A2 substrate) in human liver microsomes. However, RYR extracts had higher inhibitory potency than that of lovastatin at equivalent molarity. LipoCol Forte and XueZhiKang showed that highest potencies on CYP3A4 inhibition. In clinical pharmacokinetic studies, the dose-escalation study showed linear pharmacokinetic properties following single oral one, two and four capsules of LipoColForte in healthy volunteers. No accumulation was observed following multiple dosing. Concomitant use of gemfibrozil significantly increased plasma concentration and AUC of lovastatin acid without changing the concentrations and pharmacokinetic parameters of lovastatin. The concentrations of creatine kinase and coenzyme Q10 were not significantly changed after coadministration of gemfibrozil.

Keywords: red yeast rice, lovastatin, CYP enzymes, P-glycoprotein

二、前言

紅麴〈red yeast rice〉是經由 *Monascus* 類酵母菌〈主要為 *Monascus purpureus* Went yeast〉在米上發酵而得之產品。紅麴除了用於增加食物的風味以外，在明朝李時珍所著的本草綱目中也記載紅麴具有活血的功效。近年來的研究指出紅麴含有具有降血脂的效果〈Wang et al., 1997; Li et al., 1998; Herber et al., 1999; Journoud and Jones 2004〉。目前已知紅麴的降血脂功能與其含有 lovastatin 有關。Lovastatin 是 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase 〈HMG-CoA〉的抑制劑。Lovastatin 在口服後之生體可用率〈bioavailability〉只有大約 5%，超過 80% 的口服劑量經由糞便排出，口服吸收及可用率皆不好。大約 10% 的口服劑量經由尿液排出〈Henwood and Heel 1988〉。Lovastatin 主要經過 CYP3A 代謝〈Wang et al., 1991; Jacobsen et al., 1999〉。由文獻得知 lovastatin 會抑制 P-gp 的活性，並且可能為 P-gp 的受質〈Dimitroulakos and Yeager 1996; Wang et al., 2001; Chen et al., 2005〉。除此之外，OATP1B1 也與 statin 類藥物的藥動性質有關〈Neuvonen et al. 2008〉。

雖然 statins 類藥物〈含 lovastatin〉在降血脂上的效果顯著，根據我國藥物不良反應通報系統案件統計，在 2005-2008 年期間，疑似因服用 statins 類藥物所引起之不良反應案例，通報個案總計有 434 例，其中造成死亡或危及生命的有 7 例，導致病人住院或延長病人住院時間的有 63 例，造成永久行殘廢或需作處置以防永久傷害的有 103 例。不良反應的臨床症狀主要包括肌肉毒性〈55.8%〉、肝臟毒性〈14.5%〉以及皮膚過敏〈9.9%〉等〈王嘉珍與李炳鈺 2009〉。類似於服用 statins 類藥物所引發的副作用，近年來陸續有報告指出服用紅麴製劑後也有可能發生肌肉毒性與肝臟毒性等副作用〈Lapi et al., 2008; Qaseem et al., 2008〉。然而目前國內外市面上販售的紅麴製劑眾多，使用紅麴製劑也有普遍化的趨勢。以台灣為例，除了壽美降脂一號〈LipoCol Forte〉以中藥新藥方式上市外，大多以健康食品方式販售。在這些產品當中，除了壽美降脂一號曾進行人體試驗以外，健康食品中也只有部份曾進行過動物試驗評估，且各產品所含 lovastatin 〈或 monacolin K〉量不一。有鑑於服用紅麴製劑後所可能產生的副作用以及所可能引發的藥物作用關係，有必要針對這些產品的性質進行釐清，以維護國人健康。

紅麴降血脂的主成份為 lovastatin，然而目前文獻中關於服用紅麴製劑後評估 lovastatin 之藥物動力學、藥物作用關係以及副作用的報告相當缺乏。根據 Li 等人在 2005 年所發表之藥物動力學數據，在建康受試者口服 2400 mg 紅麴製劑〈相當於 20 mg lovastatin〉後，血中 lovastatin 的

C_{max} 與 AUC 是口服 20 mg lovastatin 後的十分之一到二十分之一。相反的，以我國的中藥新藥壽美降脂一號〈LipoCol Forte〉為例，初步研究結果顯示健康人在服用壽美降脂一號 2400 mg〈含約 20 mg lovastatin〉後，其血中 lovastatin 的濃度比服用相同劑量的 lovastatin〈Mevacor〉後所得濃度明顯高出許多〈unpublised data〉。顯示人體服用不同紅麴製劑後，其血中濃度有可能差異極大。由文獻中得知紅麴中除了含有 lovastatin 與 monacolin 類化合物以外，也包含 sterols、fatty acids、saccharides、tannins、polyketides 與 isoflavone 等成份〈Wang et al., 1997; Li et al., 1998; Wu et al., 2003〉，由此推論，紅麴製劑由於生產方式不同，可能造成其成份組成不同，因而造成 lovastatin 進入體內到達血中的濃度不一。血中藥物的濃度受到許多因素影響，包括吸收、分佈、代謝以及排泄。紅麴製劑中的成份有可能因為影響這些因素而影響血中 lovastatin 的濃度。由於 lovastatin 之口服吸收及可用率皆低，因此在這些因素中，吸收及代謝為可能而值得探討的對象。除此之外，紅麴製劑中的成份〈含 lovastatin 及其他成份〉也有可能影響其他併用西藥之動力學性質，而且可能與其體內投予數量及次數有關，並因而在藥物作用關係上扮演重要的角色。

三、 研究目的

本研究之主要目的在於探討紅麴膠囊之藥物動力學性質與藥物作用關係研究，將分別以體外試驗以及體內臨床試驗進行。在體外試驗方面，將選擇國內外市售紅麴製劑中藥及具衛生署健食字或健食規字之健康食品，進行其 lovastatin 之含量確定及其在人類肝臟 microsomes 抑制 CYP450 酵素代謝以及與 P-gp 之作用關係以評估這些紅麴製劑副成份對 lovastatin 代謝與 P-gp efflux 之影響。並測試這些不同紅麴製劑中所含 lovastatin 進入人類 Caco-2 腸細胞之程度以評估其副成份影響 lovastatin 吸收的情形。在體內藥動試驗方面，以健康人為試驗對象，探討紅麴中藥製劑在單劑量〈含 dose-escalation〉及多劑量下之藥動性質以評估紅麴中藥中副成份在不同劑量與給藥次數下對 lovastatin 藥動性質之影響。並以體外藥物作用關係所得結果為基礎，選擇最具影響之併用藥進行紅麴中藥製劑與西藥在健康人體內之藥物動力學試驗。本試驗結果將有助於釐清 lovastatin 在紅麴中藥之藥動性質以及目前國內市售各種紅麴製劑之藥動性質與西藥可能發生的藥物作用關係，並可作為制定相關規定之參考以確保國人使用紅麴製劑及併用藥之安全。

四、方法與研究成果

本計畫首先針對目前 6 家具有藥字或保健食品字號的國內外市售紅麴製劑(包含壽美降脂一號紅麴膠囊、北大維信血脂康紅麴膠囊、如新 cholestin 紅麴膠囊、味全天然紅麴膠囊、台糖紅麴膠囊以及生達微庫醇紅麴膠囊)進行 lovastatin 含量檢測。如 Table 1 所示，我們發現生達的紅麴製劑其 lovastatin 之含量明顯高於其外包裝上標示(約 59.4%)，然而在如新的紅麴製劑其 lovastatin 之含量則明顯低於其外包裝上標示(約 61.9%)，而另外 4 家紅麴製劑所測得之 lovastatin 含量則與外包裝上標示相近。

隨後我們利用人類肝臟微粒體(liver microsomes)來探討市售紅麴製劑對於各肝臟主要代謝酵素(CYP3A4, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 與 CYP1A2)的影響。如 Table 2 所示，我們先用各肝臟主要代謝酵素抑制劑(包括 ketoconazole-CYP3A4、ticlopidine-CYP2C19 與 2B6、sulfaphenazole-CYP2C9、quinidine-CYP2D6 以及 furafylline-CYP1A2)作為 positive control 來確認各肝臟主要代謝酵素代謝各 marker substrate (包括 testosterone-CYP3A4、mephenytoin-CYP2C19、bupropion-CYP2B6、tolbutamide-CYP2C9、dextromethorphan-CYP2D6 以及 phenacetin-CYP1A2)之功能。藉由 LC-MS/MS 測定各肝臟主要代謝酵素抑制劑對於各 marker substrate 的抑制效果，計算出抑制 50% marker substrate 代謝之濃度值(IC₅₀)，經由與文獻上的比較，可以確認我們的系統中各肝臟主要代謝酵素確實具有功能。接著我們再分別給予含有相同濃度來自各紅麴市售品萃取液與標準品之 Lovastatin 對於各肝臟主要代謝酵素影響進行研究，同樣利用 LC-MS/MS 測定各紅麴萃取液與標準品之 Lovastatin 對於各 marker substrate 的抑制效果，計算出各紅麴萃取液對於各肝臟主要代謝酵素之 IC₅₀，經由比較 IC₅₀ 值的大小來判斷對於各肝臟主要代謝酵素的影響程度。如 Table 2 所示，我們發現各紅麴製劑萃取液於各肝臟主要代謝酵素幾乎都有抑制效果，而且抑制程度皆大於 lovastatin 標準品，其中又以壽美降脂一號與血脂康紅麴膠囊對於 CYP3A4 的抑制效果最強。這也顯示紅麴膠囊中具有某些成分會扮演抑制肝臟代謝酶的角色。

另外我們以 MDCK-MDR1 細胞來探討市售紅麴製劑對於 P-glycoprotein (P-gp)的影響，如 Figure 1 所示，我們首先進行 P-gp 功能性的確認，在我們加入 500 μ M verapamil 與 25 μ M PSC833 (P-gp inhibitor)，因為 P-gp 的功能受到抑制，所以 P-gp substrate (³H-digoxin)留在 MDCK-MDR1 細胞內的含量比起 control group 大約增加了 8-10 倍，證明 P-gp 確實在我們的系統上具有作用，隨後我們分別給予含有相同濃度(25 μ M)來自各紅麴市售品萃取液與標準品之 Lovastatin，同樣測定 ³H-digoxin 留在 MDCK-MDR1 細胞內的含量，來評估各紅麴萃取液對於 P-gp 的影響。與 control

group 相比，各紅麴製劑萃取液與標準品之 Lovastatin 在都有抑制 P-gp 的效果。但若與標準品之 Lovastatin 相比，壽美降脂一號、血脂康與如新紅麴製劑則具有更強的抑制 P-gp 的效果(^3H -digoxin uptake 比起標準品之 Lovastatin 增加了 1 倍; $p < 0.05$)，也顯示出這些紅麴膠囊中具有某些成分會扮演抑制 P-gp 的角色，而其餘三個紅麴製劑萃取液之抑制 P-gp 效果則與標準品之 Lovastatin 相比則無顯著差異。在 Caco-2 細胞中的試驗發現壽美降脂一號、血脂康與如新紅麴製劑的萃取物所含的 lovastatin 具有較高的細胞穿透度(apical-to-basolateral flux)及細胞累積量 (Figure 2)。

由於壽美降脂一號紅麴膠囊在體外試驗結果中發現具有明顯抑制 CYP 代謝酵素與 P-gp 的作用，因此我們也挑選此產品來對於其主要療效成分 Lovastatin 與其活性代謝物 Lovastatin acid 在人體內的藥物動力學性質是否也有明顯的影響來進行更進一步的探討。初步結果顯示，如 Table 3 與 Figure 3 所示，在 14 位健康受試者餐後口服投與 1~4 顆壽美降脂一號紅麴膠囊後，Lovastatin 之血中濃度大約在投藥後 3-4 小時會達到最高，而其活性代謝物 Lovastatin acid 之血中濃度則大約會在投藥後 4-6 小時會達到最高，隨後 Lovastatin 與 Lovastatin acid 則會被快速的排出體外。另外隨著單劑量投與 1、2 與 4 顆壽美降脂一號紅麴膠囊，其體內 Lovastatin 與 Lovastatin acid 最高血中濃度($C_{\max}$)與血中濃度時間曲線下面積(AUC)也跟著成比例增加，同時在清除率(CL/F)方面也並未隨著劑量增加而有顯著的改變。因此，壽美降脂一號紅麴膠囊在 1~4 顆使用劑量下呈現線性藥物動力學。另一方面，在多劑量 1 天 2 次餐後口服 1 顆壽美降脂一號紅麴膠囊後，Lovastatin 與 Lovastatin acid 之血中濃度大約可於投藥後 3-4 天到達穩定狀態。同時在血中濃度方面，Lovastatin 之血中濃度同樣會在投藥後 3-4 小時會達到最高，而其活性代謝物 Lovastatin acid 之血中濃度也同樣會在投藥後 4-6 小時會達到最高，隨後也同樣的快速的排出體外。藉由比較單劑量與多劑量口服壽美降脂一號紅麴膠囊之藥物動力學參數，可以發現無論在最高血中濃度($C_{\max}$)、血中濃度時間曲線下面積(AUC)或是清除率(CL/F)方面皆無顯著的改變，因此我們可以推論 1 天 2 次餐後口服 1 顆壽美降脂一號紅麴膠囊可快速的被排除到人體外，在人體內並無明顯的蓄積，不會在連續服用後對人體產生嚴重之傷害。這些臨床試驗執行上，並無任何藥物不良反應產生，僅有一位受試者因為在試驗中感冒而自行退出試驗，並無顯著安全性之問題。

於臨床上對於混合型血脂異常病人(同時具有高膽固醇血症與高三酸甘油脂血症)或是使用單一降血脂藥物不足以將血脂肪降到目標濃度時，通常會將 statin 類藥物與 fibrate 類藥物合併使用。而在根據近年來報告指出，同時服用 gemfibrozil (fibrate 類藥物)及 HMG CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥物)，會引起嚴重的肌炎伴隨肌胺酸激酶(creatine kinase, CK)濃度明顯升高及肌球蛋白尿症(橫紋肌溶解)，因此在併用上須極為小心。此交互作用機轉可能與 gemfibrozil glucuronide 結

合物抑制肝臟代謝酵素 CYP2C8 與肝臟轉運蛋白 OATP1B1，進而影響 statin 藥物的肝臟代謝，增加了 statin 在人體內的血中濃度有關。〈Backman et al., 2000; Kyrklund et al., 2001; Kyrklund et al., 2003; Neuvonen et al., 2006; Schneck et al., 2004〉。然而在紅麴製劑中同樣含有 lovastatin，可是在併用紅麴類製劑與 gemfibrozil 之安全性與藥物交互作用上仍未有相關報導。有鑑於此，我們探討降血脂藥（gemfibrozil）併用紅麴膠囊對 lovastatin 與 lovastatin acid 濃度之影響。結果顯示壽美降脂一號紅麴膠囊與 gemfibrozil 併用後，gemfibrozil 明顯增加健康受試者血中 lovastatin acid 的濃度及 AUC(大約 2 倍)，但是對於血中 lovastatin 的濃度則無顯著影響 (Table 4; Figure 4)。此外我們也同時監測所有受試者在服藥前後的血中肌胺酸激酶(creatine kinase, CK)與 coenzyme Q10 濃度。結果顯示，受試者在服藥前後的血中 CK 與 coenzyme Q10 濃度並無顯著的差異(Figure 5)，而且所有受試者也無任何不良反應。這也表示雖然 gemfibrozil 與 1 顆壽美降脂一號紅麴膠囊併用後會明顯增加健康受試者血中 lovastatin acid 的濃度及 AUC，但於一般使用劑量下(1 顆紅麴膠囊)b 並無與 lovastatin 相關的嚴重副作用發生。

Table 1 The contents of monacolin K in different red yeast rice products

Products' names	NWBMC	WPU	Nuskin	WeiChuan	TSC	SCPC
	LipoCol Forte	XueZhiKang	Cholestin	味全	台糖	O'choli
	彥臣生技製藥	北大維信	如新	天然紅麴	紅麴	生達化學製藥
	壽美降脂一號	血脂康膠囊	紅麴清醇			微庫醇
Monacolin K (lovastatin) quantitativd results (mg)	5.35 ± 0.19	2.36 ± 0.21	0.96 ± 0.05	4.56 ± 0.36	7.54 ± 0.12	6.38 ± 0.34
Monacolin K labeled (mg)	5.76	2.5	2.4	4.8	7.5 ± 1.1	4.0
% of error by labeled	-7.07	-5.64	-60.10	-5.04	0.58	59.40

The data were given by content per capsule as mean ± SE from six separate preparations.

Table 2. Inhibitory potencies of RYR extracts on CYP450 activities in human liver microsomes

	NWBMC			Nuskin	WeiChuan	SCPC		
	Lovastatin	LipoCol Forte	Xuezhikang	Cholestin	味全	TSC	O'choli	Postive
	standard	彥臣生技製藥	血脂康	如新	天然紅麴	台糖紅麴	生達化學製藥	control
		壽美降脂一號		紅麴清醇			微庫醇	
IC50 to CYP 3A4 (μM)	14.04 ± 1.21	3.13 ± 0.18	1.72 ± 0.13	8.26 ± 0.44	8.51 ± 1.25	10.25 ± 0.68	16.20 ± 0.55	0.062 ± 0.002
IC50 to CYP 2C19 (μM)	9.85 ± 1.20	1.52 ± 0.48	2.67 ± 0.82	1.62 ± 0.09	2.22 ± 0.25	6.23 ± 0.63	4.43 ± 0.44	2.49 ± 1.01
IC50 to CYP 2B6 (μM)	14.96 ± 1.11	2.49 ± 0.40	3.48 ± 0.38	5.45 ± 0.53	4.43 ± 0.60	6.21 ± 0.40	4.44 ± 0.47	0.48 ± 0.07
IC50 to CYP 2C9 (μM)	16.87 ± 3.25	1.85 ± 0.17	2.49 ± 0.10	3.93 ± 0.35	3.81 ± 0.30	5.55 ± 0.08	7.58 ± 0.51	0.152 ± 0.001
IC50 to CYP 2D6 (μM)	> 50 μM	3.97 ± 1.33	5.52 ± 0.98	7.26 ± 4.71	2.39 ± 0.42	15.20 ± 2.87	6.19 ± 3.76	0.44 ± 0.19
IC50 to CYP 1A2 (μM)	> 100 μM	5.21 ± 0.15	2.45 ± 0.32	7.26 ± 0.39	24.54 ± 3.33	18.37 ± 9.40	11.21 ± 3.64	3.11 ± 0.36

The data were given as mean ± SE from three to four separate preparations.

Table 3. Pharmacokinetic parameters of lovastatin and lovastatin acid in healthy subjects after administration of single dose of one to four 600 mg LipoCol Forte capsules and multiple doses of one 600 mg LipoCol Forte capsule twice daily for 5 days under fed state. The data were given as mean $\pm$ SD of 14 healthy volunteers.

	Single dose	Single dose	Single dose	Multiple doses
	One capsule	Two capsules	Four capsules	One capsule
Lovastatin				
AUC _{0-t} (ng*hour/mL)	6.74 (3.27)	13.38 (6.07)	24.95 (14.25)	5.22 (2.60)
AUC _{0-∞} (ng*hour/mL)	7.47 (3.44)	14.36 (6.30)	26.78 (15.36)	5.71 (2.68)
C _{max} (ng/mL)	1.611 (0.797)	3.362 (1.809)	5.695 (3.424)	1.407 (0.691)
AUC _{0-t} / Dose	1.183 (0.574)	1.174 (0.532)	1.094 (0.625)	0.915 (0.456)
AUC _{0-∞} / Dose	1.310 (0.603)	1.260 (0.552)	1.174 (0.674)	1.002 (0.470)
C _{max} / Dose	0.283 (0.140)	0.295 (0.159)	0.250 (0.150)	0.247 (0.121)
T _{max} (hour)	3.46 (1.28)	3.29 (1.35)	3.25 (0.78)	3.39 (1.38)
MRT (hour)	5.55 (1.98)	5.27 (1.42)	5.51 (1.11)	4.81 (1.24)
T _{1/2} (hour)	2.36 (0.66)	2.36 (0.68)	2.42 (0.45)	1.93 (0.43)
CL/F (L/hour)	941.7 (453.5)	994.5 (548.8)	1128.8 (624.4)	1339.5 (763.3)
V _d /F (L)	3078.4 (1327.7)	3380.7 (2049.5)	3862.9 (1956.5)	3569.5 (1801.1)
Lovastatin acid				
AUC _{0-t} (ng*hour/mL)	33.0 (13.1)	79.1 (27.6)	158.3 (60.2)	32.4 (9.7)
AUC _{0-∞} (ng*hour/mL)	38.3 (16.2)	85.4 (27.8)	169.1 (62.9)	33.7 (9.7)
C _{max} (ng/mL)	7.782 (4.116)	17.800 (9.209)	36.240 (17.117)	8.037 (3.239)
AUC _{0-t} / Dose	5.749 (2.304)	6.940 (2.417)	6.943 (2.640)	5.689 (1.698)
AUC _{0-∞} / Dose	6.722 (2.847)	7.495 (2.437)	7.417 (2.758)	5.915 (1.698)
C _{max} / Dose	1.365 (0.722)	1.561 (0.808)	1.589 (0.751)	1.410 (0.568)
T _{max} (hour)	5.07 (1.59)	5.14 (1.70)	5.00 (1.52)	4.36 (0.93)
MRT (hour)	7.15 (3.30)	6.43 (1.77)	6.39 (1.43)	5.59 (1.15)
T _{1/2} (hour)	2.57 (1.74)	2.07 (0.68)	2.04 (0.68)	1.92 (0.34)

Table 4. Pharmacokinetic parameters of lovastatin and lovastatin acid in healthy subjects after administration of single dose of 600 mg LipoCol Forte capsule and after a 3-day treatment with 600 mg gemfibrozil twice daily under fed state. The data were given as mean $\pm$ SD of 10 healthy volunteers.

	LipoCol Forte	LipoCol Forte with gemfibrozil	LipoCol Forte	LipoCol Forte with gemfibrozil
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
	Lovastatin		Lovastatin acid	
AUC _{0-t} (ng*hour/mL)	4.92 (3.30)	4.38 (2.32)	37.3 (16.0)	74.6 (28.2)
AUC _{0-∞} (ng*hour/mL)	5.43 (3.56)	5.19 (2.25)	39.8 (17.7)	79.2 (28.2)
C _{max} (ng/mL)	1.256 (0.895)	1.315 (0.817)	7.804 (3.223)	16.336 (7.365)
T _{max} (hour)	3.45 (1.19)	3.10 (1.56)	4.55 (1.34)	3.85 (1.33)
MRT (hour)	4.82 (1.47)	5.78 (2.09)	6.20 (1.20)	5.84 (1.69)
T _{1/2} (hour)	1.81 (0.58)	2.72 (1.05)	1.89 (0.44)	1.91 (0.60)
CL/F (L/hour)	1636.3 (1367.3)	1344.8 (708.8)		
V _d /F (L)	3709.7 (2618.0)	4924.6 (2174.1)		

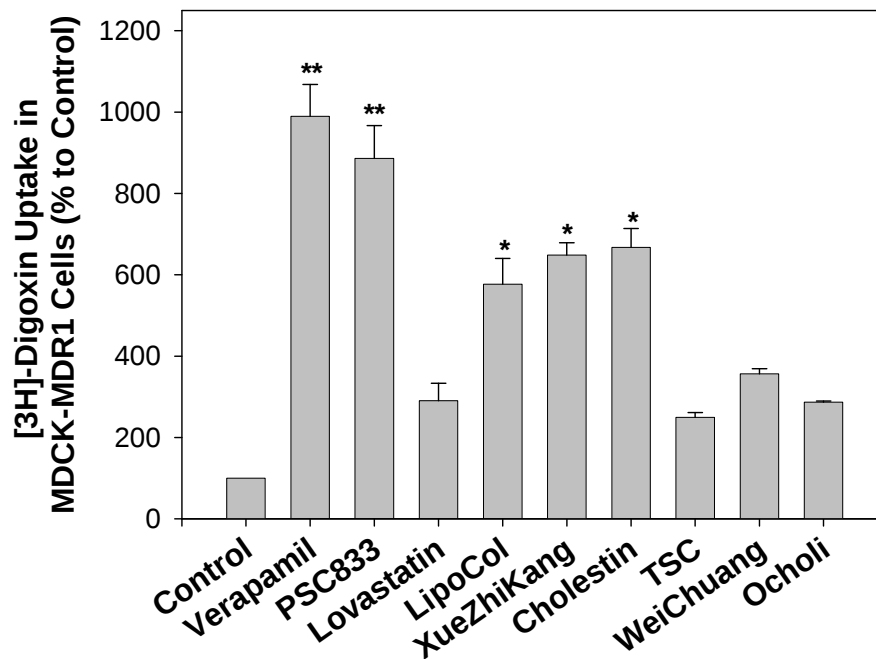


Figure 1 Effects of RYR product on ^3H -digoxin uptake in MDCK-MDR1 cells. (The data were given as mean $\pm$ SE from three to six separate preparations. * represents significant statistical different compared to lovastatin group ($p < 0.05$); ** represents significant statistical different compared to lovastatin group ($p < 0.005$).)

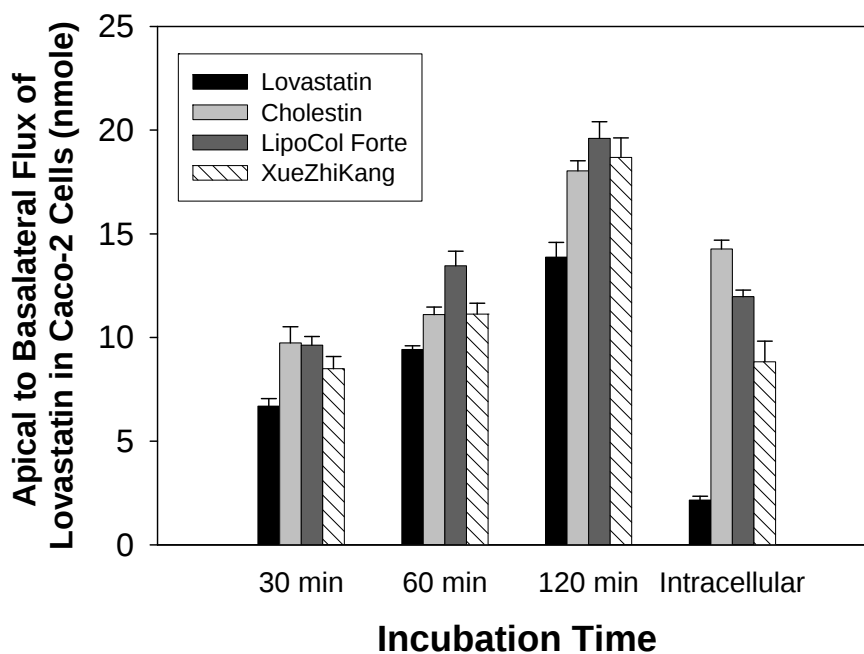


Figure 2 Apical-to-basolateral flux and cellular accumulation of lovastatin in RYR product in Caco-2 cells. The data were given as mean $\pm$ SE. * represents significant statistical different compared to lovastatin group ($p < 0.05$).

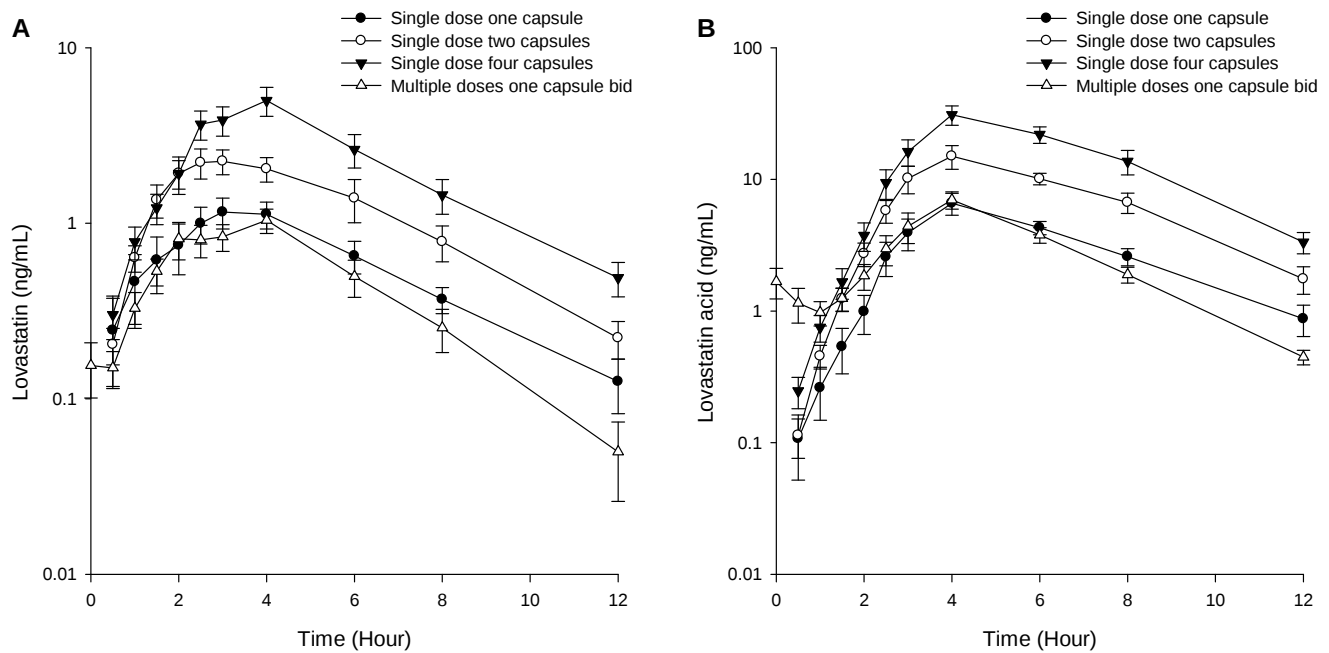


Figure 3 Plasma concentrations of lovastatin (A) and lovastatin acid (B) in 14 healthy subjects after single administration of one to four LipoCol Forte capsules and multiple administrations of one LipoCol Forte capsule twice daily under fed state. The data were given as mean $\pm$ SE.

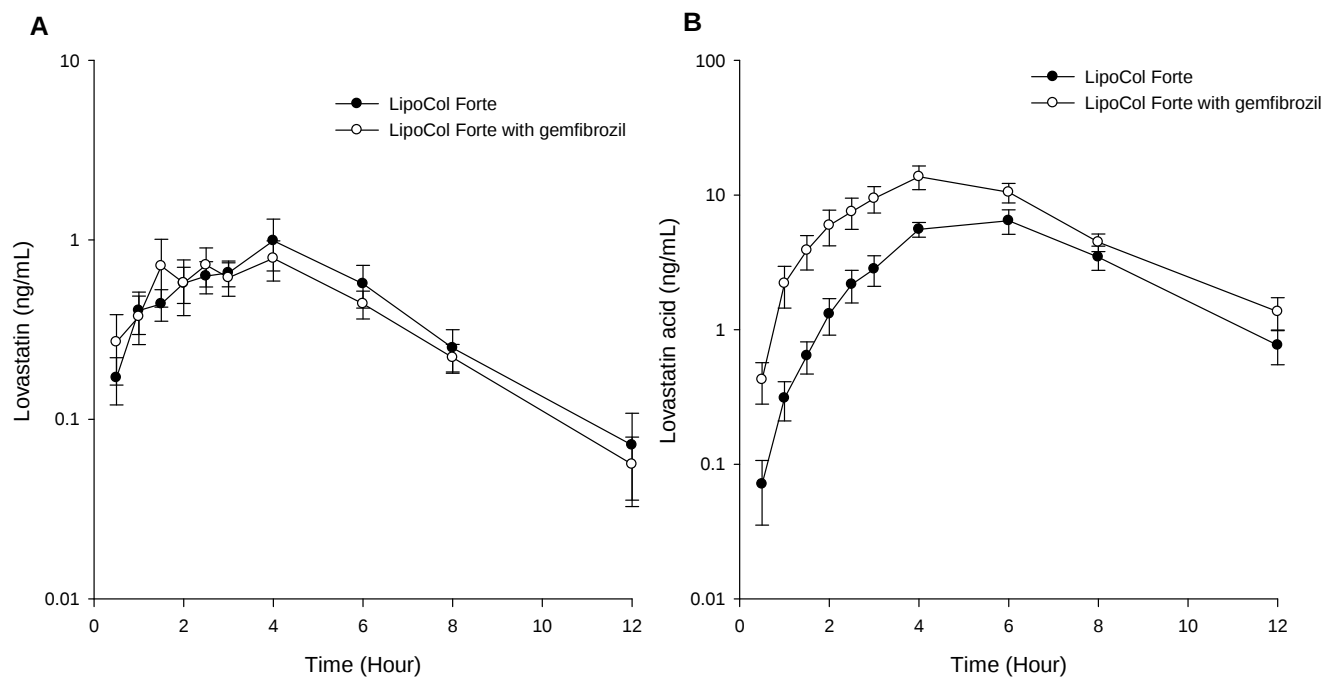


Figure 4 Plasma concentrations of lovastatin (A) and lovastatin acid (B) in 10 healthy subjects after single administration of one LipoCol Forte capsule with or without coadministration of gemfibrozil. The data were given as mean $\pm$ SE.

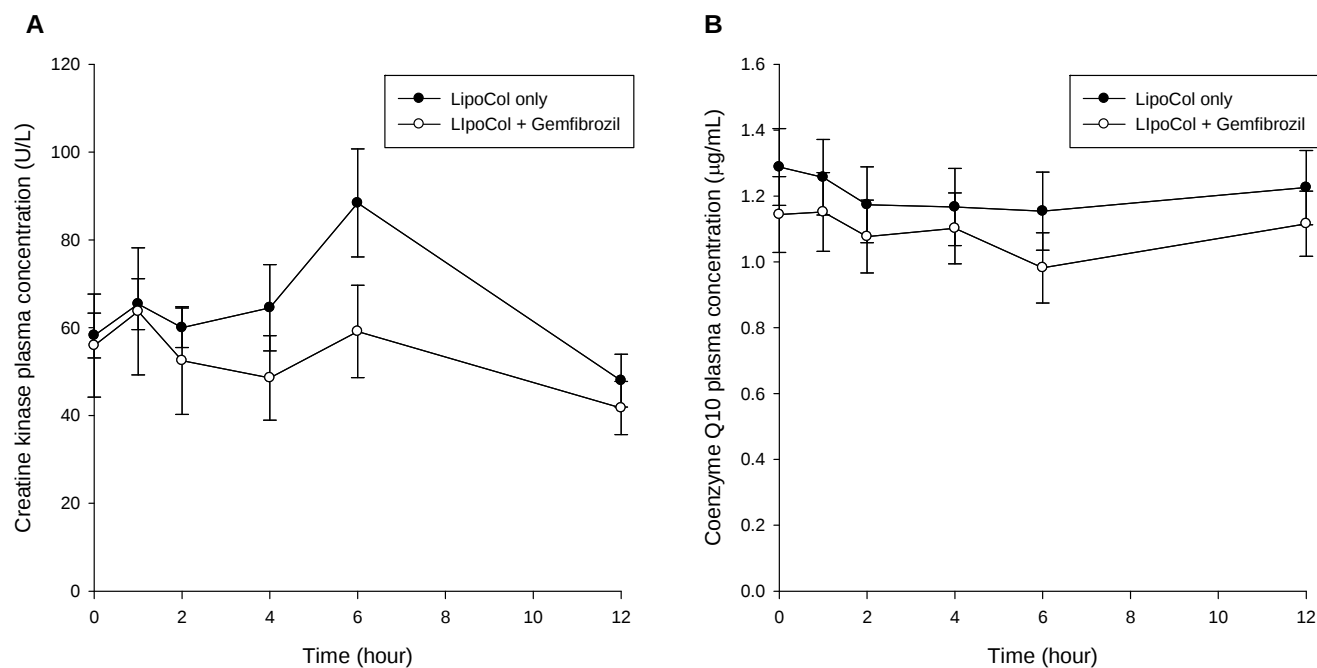


Figure 5 Plasma concentrations of creatine kinase (A) and coenzyme Q10 (B) in healthy subjects after single administration of one LipoCol Forte capsule with or without coadministration of gemfibrozil. The data were given as mean $\pm$ SE.

五、參考資料

1. Chen C, Mireles RJ, Campbell SD et al. Drug Metab Dispos 2005; 33:537-546.
2. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, Wang JS, Neuvonen PJ. Clin Pharmacol Ther 2000; 68:122-9.
3. Dimitroulakos J, Yeager H. Nature Med 1996; 2:326-333.
4. Henwood JM, Heel RC. Drugs 1988; 36:429-454.
5. Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K et al. J Pharmacol Exp Ther 1999; 291:131-139.
6. Journoud M, Jones PJH. Life Sciences 2004; 74:2675-2683.
7. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT et al. Clin Pharmacol Ther 2001; 69:340-345.
8. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Clin Pharmacol Ther 2003; 73:538-544.
9. Lapi F, Gallo E, Bernasconi S et al. Br J Clin Pharmacol 2008; 66:572-574.
10. Li C, Zhu Y, Wang Y et al. Nutr Res 1998; 18:71-81.
11. Li Z, Seeram NP, Lee R et al. J Altern Complement Med 2005; 11:1031-1038.
12. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Clin Pharmacokinet 2008; 47:463-474.
13. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Clin Pharmacol Ther 2006; 80:565-581.
14. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T et al. Clin Pharmacol Ther 1997; 62:311-321.
15. Qaseem A, Orwoll E. Ann Int Med 2008; 149:516-518.
16. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA et al. Clin Pharmacol Ther 2004; 75:455-463.
17. Wang J, Lu Z, Chi J et al. Current Therapeutic Research 1997; 58:964-978.
18. Wang EJ, Casciano CN, Clement RP et al. Pharm Res 2001; 18:800-806.
19. Wang RW, Kari PH, Lu AYH et al. Arch Biochem Biophys 1991; 290:355-361.
20. Wu LC, Chen YC, Ho JA, et al. J Agric Food Chem 2003; 51:4240-4246.
21. 王嘉珍、李炳鈺：Statins 類藥物不良反應通報案例分析。Drug Safety Newsletter 2009; 27:9-16。

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

☒達成目標

☐未達成目標（請說明，以 100 字為限）

☐實驗失敗

☐因故實驗中斷

☐其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文：☐已發表 ☐未發表之文稿 ☒撰寫中 ☐無

專利：☐已獲得 ☐申請中 ☒無

技轉：☐已技轉 ☐洽談中 ☒無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

雖然目前已知紅麴之降血脂成份為 lovastatin，長期以來大部份的紅麴產品卻被當成食品管理。本研究之體外試驗結果顯示不同的紅麴製劑含有不同比例的 lovastatin。在含有相同含量的 lovastatin 之下，紅麴產品無論在抑制代謝酵素或 P-glycoprotein 方面皆強於 lovastatin 的標準品，顯示出其除了 lovastatin 以外，尚有其他成份可能會造成藥物作用關係。體內單劑量遞升及多劑量試驗結果則顯示紅麴製劑在服用後 lovastatin 及其代謝物的濃度仍呈線性並無明顯蓄積現象。本試驗結果，可作為藥物食品管理之參考，對於民眾用藥或使用保健食品或有矯正之效果