

独自のCO<sub>2</sub>

ノコギリヤシ果実抽出物

特に良性前立腺肥大に伴う諸症状  
の改善用として開発

臨床および薬理データによる  
有効性の裏付け

副作用を伴わない安全な製品

# サバールセレクト

尿道周囲の前立腺組織の非悪性肥大である**良性前立腺肥大(BPH)**は最終的に尿道口を収縮し、切迫感、頻尿、夜間頻尿、膀胱の排出障害、尿の流れの勢いの弱さといった**関連下部尿路症状(LUTS)**を誘発する。事実、今日、泌尿器科医は、良性前立腺肥大に伴う下部尿路症状の治療をこの疾患治療の主眼と考えている。何故ならこれらの症状の多くは前立腺肥大が原因で起こるものではないからである。治療しなければ、良性前立腺肥大の男性では急性尿閉、腎不全、尿路感染症、膀胱結石といった重篤な併発症が起こる可能性がある。

良性前立腺肥大の正確な病因は、分かっていない。しかし、この病状と前立腺の胚形態形成が類似していることから、良性前立腺肥大が成人期における胚誘導過程の「再覚醒」に起因するものではないかという仮説が引き出されてきている。組織学的には、区別をつく良性前立腺肥大が31才～40才の男性の約8%にみられ、

この有病率は加齢とともに上昇し、90才代では**約90%**に達しており、この病状が何十年にも及ぶ慢性疾患であることが分かる。<sup>1</sup>

一般的に良性前立腺肥大と呼ばれている疾患に対する治療の主たる目標はこうした病状に伴う泌尿器症状の軽減と、外科手術を遅らせることにある。

良性前立腺肥大に伴う泌尿器症状の評価は、主としてVahlensieck、AUASI、I-PSSの3つの類似したスコアで測定される。これらすべての方法は、番号付けされたスコアに伴う限定された数の質問をベースとしている。即ち、総ス



コアは、「軽度」、「中等度」、「重度」の尿重症度と関連する良性前立腺肥大の評価指標となる。極めて肥大した前立腺に伴う重症症状は、外科手術を必要とする場合がある。これと同じ軽度～中等度の尿症状が感染症やその他の前立腺ガンを含む重症症状が原因で起こることもある。従って、常に自己治療を行う前に医療従事者に診てもらうことが大切である。

ノコギリヤシ果実抽出物は軽度の**良性前立腺肥大**に伴う**症状の改善**を適応症としており、特に、治療を開始する前に症状について考慮する必要がある。良性前立腺肥大用の多くの薬剤にあって、今日、植物由来の有効成分が非常に顕著な役割を果たしている。<sup>2,3</sup>

## 臨床使用

良性前立腺肥大治療の目標は**頻尿障害の改善**、頻尿の減少および残尿量の減少である。

良性前立腺肥大に伴う泌尿器症状の緩和におけるサバルセレクトの臨床効果は軽度～中等度の良性前立腺肥大の患者で実施された幾つかの臨床試験で裏付けられているが、<sup>3-10</sup> しかし重症の良性前立腺肥大症状の症例ではその効果は明らかとなっていない。<sup>11</sup>

サバルセレクトが全身的なホルモン値の変化を誘発するこ

となく、特に前立腺組織においてその作用を発揮していることは既に明らかにされている。<sup>12</sup> また、サバルセレクトの臨床効果と忍容性は 2000 名の軽度～中等度の良性前立腺肥大の男性で評価が行われている。<sup>3</sup> その結果、160 mg を 1 日 2 回、12 週間投与したところ残尿量の顕著な低下 (-46%) が得られ、対象患者の半数が投与終了時に正常値に達した。

表1. サバルセレクト、良性前立腺肥大(BPH)患者で実施された治験

参照番号	患者数	BPH重症度	投与期間	尿量動態パラメータと臨床症状(ベースラインとの差異%)	プラセボとの比較	忍容性
3	2000	軽度・中等度	3～6ヵ月	残尿(-46) 症例の約60%で排尿障害、夜間頻尿	データなし	非常に良好
4	40	軽度・中等度	90日	残尿(-59) 日中、夜間の尿意頻数(-42, -67)	統計的に有意	最高
5	238	中等度	3ヶ月	尿量、日中、夜間の頻尿(-51)、夜間頻尿(-67)、切迫感(57)、排尿障害(-44)、	統計的に有意	非常に良好
6	505	軽度・中等度	3ヶ月	国際前立腺症状スコア(I-PSS)(-35)、生活の質スコア(QOL)、尿流率、残尿量、前立腺サイズ、残尿(-20)、最大及び平均流率(+25, +27)、前立腺体積(-11)	データなし	非常に良好
7	356	軽度・中等度	3ヶ月	I-PSS, QOL, toucher rectal score	データなし	非常に良好
8	132	軽度・中等度	1年	生活の質スコアの85%での最大及び平均流率(+22, +17)、残尿(-12)、I-PSS (-60)	2剤型間で有意差なし(160対320mg/日)	非常に良好
9	578	軽度・中等度	3ヶ月	夜間頻尿症例の59%での残尿(-48)、流率(+52)	データなし	良好～非常に良好
10	1334	軽度・中等度	3ヶ月	夜間頻尿症例の38%での残尿(-50)、頻尿(-37)、(-54)、	データなし	非常に良好
11	225	中等度・重度	1年	米国泌尿器科学会症状指標(AUASI)(-0.68)、尿流率(+0.42mL/分)	対プラセボで有意差なし	非常に良好

夜間頻尿(夜間に排尿のために起きねばならない)は症例の約60%で減少し、排尿障害(「排尿時の痛み」または「排尿困難)は患者の62.5%まで緩和をみた。同様の成績が320 mg を 6 ヶ月間投与された別の治療群でも得られている。また同剤は忍容性に優れ、慢性使用に安全であることが明らかとなっている。

238 名の良性前立腺肥大患者で実施された多施設プラセボ対照二重盲験でのサバルセレクト(160 mg、1日2回)は、プラセボ群との比較で総症状スコア(日中および夜間の頻尿、排尿障害、切迫感、ためらい感)、生活の質スコアおよび尿量を有意に改善した。同剤は忍容性に優れ、胃腸を主とする副作用は、実薬患者の2.5%、プラセボ患者の3～

7%で認められた。

また、同果実抽出物は、それぞれ505名と356名の良性前立腺肥大患者で実施された2件の3ヶ月間の非盲験試験<sup>6,7</sup>において良性前立腺肥大に伴う尿症状に対して安全で有効な治療薬であることが明らかとなっている。

2種の経口剤間の治療同等性試験(160 mg、1日2回と320 mg、1日1回、1年間)が132名の患者で実施されている。<sup>8</sup> その結果、両剤型とも国際前立腺症状スコア(I-PSS)で評価された臨床症状、生活の質スコア、前立腺体積および尿流動態パラメータの有意な改善を示した。<sup>9,10</sup> 多数の良性前立腺肥大患者を対象とした治験では泌尿器障害の軽減におけるサバルセレクトの有効性が確認され、改

善域も同等であった。フィナステリドとは異なり、同果実抽出物は血清前立腺特異性抗原濃度を変化させず、投与を受けたすべての患者では性機能の変化は殆んどみられなかった。3000名を超える男性が関与した21の治験について示したコクラン共同計画発行のメタ分析では、ノコギリヤシは良性前立腺肥大に伴う軽度～中等度の症状の患者において尿症状と流量測定で改善をもたらすと結論付けている。<sup>13</sup> ノコギリヤシはプラセボとの比較において、また処方薬フィ

ナステリドとの比較においてベネフィット(有益性)を示しており、投与に伴う有害事象も有意に少ない。**サバルセレクト**はプラセボと同様に安全であり、更に強力な薬物療法を必要とする以前において、また、根底にある原因としての更に重篤な疾病が排除された後において**軽度症状に対して合理的な第一線の治療薬**となりうる。

## 薬物動態

12名の健常被験者で実施された2種の経口剤間での生物学的同等性試験で得られた薬物動態パラメータは、ノコギリヤシ果実抽出物(320mgカプセルまたは160mgカプセル)がすばやく吸収され、そのピーク時間は1.50～1.58時間、ピーク血漿濃度は2.5～2.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>14</sup>であることを示している。AUC値は7.99～8.42 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

ノコギリヤシ果実抽出物に含まれる主な化学成分の一部の組織内分布を [<sup>14</sup>C]- 標識オレイン酸およびラウリン酸または $\beta$ -シトステロールを添加した当該抽出物自体を投与後のラットを用いて調べた。全身オートラジオグラフィ検査では放射能吸収の最高値は [<sup>14</sup>C]- 標識オレイン酸を添加した当該抽出物を投与されたラットの**前立腺組織**で認められている。<sup>15</sup>

## セレノアレペンス

*Serenoa repens* (Bartr.)J.K.Small (ノコギリヤシとも呼ばれる)は、北米原産の低木のヤシであり、北米では、ノコギリヤシは、サウスカロライナ州、ルイジアナ州、ジョージア州、フロリダ州の<sup>16</sup> 海岸地の松林や砂丘に自生しており、また火災から身を守るにも非常に適しているとも報告されている。<sup>17,18,19</sup>

この一部乾燥している**熟した果実**は、膀胱障害、尿道障害および前立腺障害の治療に役立つ薬剤を製造するアメリカ

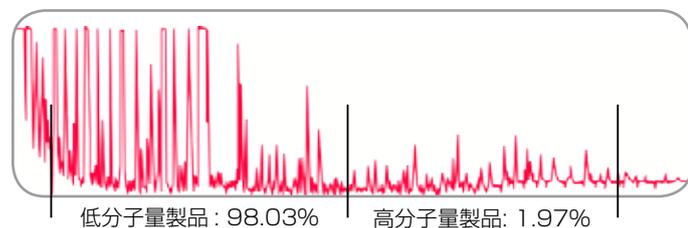
の伝統的な医学で使われていた。<sup>20</sup> 最近、本薬剤のすべてについての解説が「特定薬用植物に関する世界保健機関モノグラフ、第II巻(2002年)」、「ESCOP公定書モノグラフ、第二版(2003年)」および「栄養補助食品事典 Encyclopedia of Dietary Supplements(2005年)」で紹介されている。更に、インデナで使用のノコギリヤシ果実は**ヨーロッパ薬局方5.0版に準拠している**。

## 化学的プロフィール

脂溶性の抽出物を調製するには幾つかの方法が考えられるが、しかし、エタノール、ノルマルヘキサン抽出物質およびCO<sub>2</sub>を溶媒として用いる方法が最も一般的である。インデナは特異的で、**再現性のある植物化学的特性**を有する**高度に標準化された抽出物**を調製するCO<sub>2</sub>の抽出方法

に重点を置いている。圧力や温度といった操作条件が極めて重要であるということが、例えば、思春期前の去勢ラットにサバルセレクトと別のCO<sub>2</sub>抽出物(35 $^{\circ}\text{C}$  /250バール)を投与することで実証できる<sup>21</sup>(表2)。

セレノアレペンス L . CO<sub>2</sub> 抽出物  
(35 $^{\circ}\text{C}$  /250バール)



セレノアレペンス L . (サバルセレクト)  
CO<sub>2</sub> 抽出物 (45 $^{\circ}\text{C}$  /220バール)

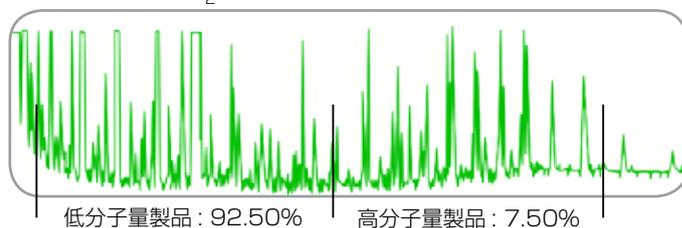


表2. 思春期前の去勢ラットにおける経口投与(10日間)の超臨界CO<sub>2</sub>ノコギリヤシ果実抽出物の作用

物質	用量(mg/日)	体重 (g)		前立腺重量(mg)
		開始時	終了時	
正常対照(オリーブ油)	-	58.1±2.6	91.1±3.2	20.6±2.4
去勢対照(オリーブ油)	-	56.2±1.8	87.2±2.2	3.0±1.2 *
プロピオン酸テストステロン-15ug/日、皮下(オリーブ油)	-	62.3±3.1	95.2±2.5	17.4±1.8
プロピオン酸テストステロン-15ug/日、皮下(オリーブ油) + 35C/250パールCO <sub>2</sub> エキス	300	65.1±2.7	92.3±2.5	11.7±1.3*
プロピオン酸テストステロン-15ug/日、皮下(オリーブ油) + 45C/220パールCO <sub>2</sub> エキス	150	63.1±2.7	94.2±2.5	11.9±1.6 *
プロピオン酸テストステロン-15ug/日、皮下(オリーブ油) + 300 サバルセレクト®	300	64.1±1.7	93.6±2.4	6.5±1.2 **
プロピオン酸テストステロン-15ug/日、皮下(オリーブ油) + 50C/280パールCO <sub>2</sub> エキス	300	66.2±2.2	94.1±2.5	11.1±1.1*

値は平均±SE, n=15, \*p<0.01対正常対照、•p<0.05、\*\*p<0.01対プロピオン酸テストステロン、ダンカンテスト

表3. サバルセレクトの化学組成

脂肪酸	含量(%)	脂肪アルコール類とステロール類	含量(%)
<b>総脂肪酸</b>	<b>93.5</b>	<b>脂肪アルコール類</b>	<b>0.200</b>
飽和	59.8	ヘキサコサノール	0.017
カブロン酸	1.5	オクタコサノール	0.146
カプリル酸	2.3	テトラコサノール	0.004
カプリン酸	2.5	トリアコンタノール	0.033
ラウリン酸	30.2		
ミリスチン酸	12.0	<b>ステロール類</b>	<b>0.32</b>
パルミチン酸	9.5	カンベステロール	0.07
ステアリン酸	1.8	スチグマステロール	0.03
<b>不飽和</b>	<b>33.7</b>	β-シトステロール	0.22
オレイン酸	28.5		
リノール酸	4.6		
リノレン酸	0.6		

表3は**認証済みガス液体クロマトグラフィー法**により解明されたサバルセレクトの化学組成と脂肪酸、アルコール類

およびステロール類のパーセンテージを示している。**標準化された抽出物は厳しいGMP規範**の下で製造されている。

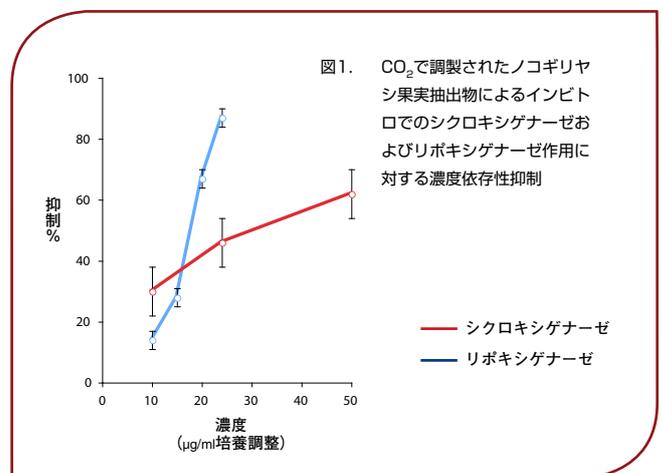
## 薬理

軽度～中等度の良性前立腺肥大において、アンドロゲン刺激を減らす目的で**5α-リダクターゼ**が臨床で用いられている。インビトロ研究で、ノコギリヤシ果実抽出物はこの酵素<sup>22</sup>の活性と特異受容体とのアンドロゲン結合を抑制することが明らかとなっている。<sup>23</sup>

5α-リダクターゼ活性に対する抑制が確認されているが、<sup>24,25</sup> 他方、前立腺受容体とのDHT(ジヒドロテストステロン)結合阻害については、依然として異論もある。<sup>3,24</sup>

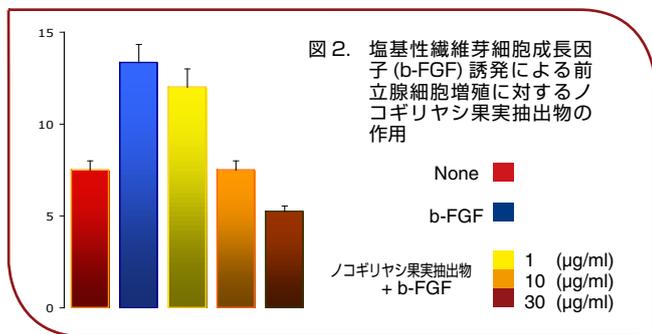
5α-リダクターゼ活性とアラキドン酸代謝酵素双方に対するノコギリヤシが示す抑制作用は当該抽出物の酸性脂溶性画分に局在しているように思われる。<sup>26,27</sup>

ノコギリヤシ果実抽出物はシクロキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼ活性に対する用量依存的抑制を通じて**炎症性代謝物**の合成に影響を及ぼしうる(IC<sub>50</sub>値: 28 および



18μg/mL、図1)。<sup>26</sup> 更に、当該抽出物(5μg/mL)によりカルシウムイオノフォア A23187 で刺激されたヒト多核白血球による走化性ロイコトリエンの産生を抑制できる。<sup>28</sup>

塩基性繊維芽細胞成長因子誘発によるヒト前立腺細胞培養の増殖抑制についても当該抽出物とその成分の一部（不飽和脂肪酸、ヘキサコサノールおよび不ケン化画分、図 2）で報告されている。<sup>29</sup>



サバルセレクト投与は、一つにはインスリン様成長因子 I シグナル伝達経路の特異成分を抑制することで、また、JunN 末端キナーゼ賦活化を誘発し、かくして、前立腺上皮組織に対する増殖抑制並びにアポトーシス促進効果を仲介する

ことで良性前立腺肥大の症状を軽減するのに有効であろう。<sup>30</sup>

また、ノコギリヤシ果実抽出物の有する鎮痙および平滑筋弛緩作用についての記述がある。<sup>31,32</sup>

これらの作用はナトリウム・カルシウム交換体の賦活化、おそらく環状アデノシンリン酸仲介の細胞内カルシウム動員に対する干渉および  $\alpha$ -アドレナリン受容体拮抗作用によるものと思われる。

マウスとラットを用いた 2 つの実験ではノコギリヤシ果実抽出物が末梢抗アンドロゲン作用、抗炎症作用並びに抗浮腫特性を有していることが確認されている。<sup>23,33,34</sup>

また、ヒト良性前立腺肥大組織を胸腺欠損ヌードマウスに移植したモデルでは、ノコギリヤシ果実抽出物は組織増殖を有意に抑制した。<sup>35</sup> サバルセレクトが過活動ラット膀胱において膀胱能を向上させ、またその結果として排尿間隔を広げることで排尿（尿流動態）症状を軽減することができたことも明らかとなっている。このデータは下部尿路症状の治療においてサバルセレクトで認められた臨床効果を裏付けている。<sup>36</sup>

## 毒性<sup>37</sup>

- マウス、ラット、イヌにおける急性毒性
- SD ラットにおける各種投与量での 13 週、26 週経口毒性
- ビーグル犬における各種投与量での 13 週、26 週経口毒性
- 遺伝毒性評価
- ラットおよびウサギにおける催奇形性試験
- ラットにおける受精試験
- ラットにおける周産期および出生後の毒性試験

## 結論

幾つかのプラセボ対照二重盲治験並びに多施設非盲験臨床試験で得られた成績の大半はノコギリヤシ果実抽出物が良性前立腺肥大に伴う泌尿器障害の除去において有効かつ安全な治療法であることを明らかにしている。<sup>36</sup>

当該エキスの組成が複合的なことから、複数の作用機序がその治療的活性の根底にあるように思われる。即ち、

- **5  $\alpha$ -還元酵素活性の阻害** <sup>24-25</sup>
- **シクロキシゲナーゼとリポキシゲナーゼ活性の二重遮断** <sup>26</sup>
- **炎症性細胞による走化性ロイコトリエン産生の抑制** <sup>28</sup>
- **増殖因子に対する前立腺細胞の増殖性反応の減弱化** <sup>29</sup>
- **核エストロゲン受容体に対する阻害作用** <sup>13</sup>
- **$\alpha$ -アドレナリン受容体拮抗特性** <sup>32</sup>
- **プロラクチン作用の妨害** <sup>38</sup>

サバルセレクトは厳しい GMP 規範の下で特殊な CO<sub>2</sub> 抽出工程を経て製造されており、また、認証済みガス液体クロマトグラフィー分析法で証明されている通り、明確な化学的プロフィールを有している。サバルセレクトは安全で、包括毒性で裏付けされており、インビトロ、インビボで大規模に評価されており、また **9 件の臨床試験** が軽度の**良性前立腺肥大に伴う尿症状の緩和**における同剤の有効性を明確に示している。

## 引用文献

1. McVary K. T., MD, FACS in "The American Journal of Managed Care" April 2006.
2. Marandola P., Jallous H., Bombardelli E., Morazzoni P., *Fitoterapia* 68, 195 (1997).
3. Breu W., Stadler F., Hagenlocher M., Wagner H., *Z. Phytother.* 13, 107 (1992).
4. Mattei F.M., Capone M., Acconcia A., *Urologia* 55, 547 (1988).
5. Braeckman J., Denis L., de Leval J., Keuppens F., Cornet A., De Bruyne R., De Smedt E., Pacco J., Timmermans L., Van Vliet P., Bruhwyler J., Kaufman L., Derde M.P., *Eur. J. Clin. Res.* 9, 247 (1997).
6. Braeckman J., *Curr. Ther. Res.* 55, 776 (1994).
7. Braeckman J., Bruhwyler J., Brichard B., Géczy J., *Eur. J. Clin. Res.* 9, 47 (1997).
8. Braeckman J., Bruhwyler J., Vandekerchove K., Géczy J., *Phytother. Res.* 11, 558 (1997).
9. Vahlensieck W., Völp A., Kuntze M., Lubos W., *Urologie* 33, 380 (1993).
10. Vahlensieck W., Völp A., Lubos W., Kuntze M., *Fortschr. Med.* 111, 323 (1993).
11. Bent S., Kane C., Shinoara K., Neuhaus J., Hudes E. S., Goldberg H. and Avins A. L., *N. England J. Med.* Vol. 354 No. 6, 557-566 (2006).
12. Camarosa C., Cosci M., Fratta M., *Clinical Therapeutics*, Vol. 10 No. 5 (1988).
13. Wilt T., Ishani A., Mac Donald R., *The Cochrane Library* 2004, Issue 2.
14. De Bernardi di Valserra M., Tripodi A.S., Contos S., Germogli R., *Acta Toxicol. Ther.* 15, 21 (1994).
15. Chevalier G., Benard P., Cousse H., Bengone T., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 22, 73 (1997).
16. Olson D.F., Barnes R.L., in "Seeds of Woody Plants in the United States", C.S. Schopmeyer (Ed.), *Agriculture Handbook No. 450*, Forest Service, U.S. Department of Agriculture, Washington, D.C., 1974, pp 769-770.
17. Magnoliophyta: Alismatidae, Arecidae, Commelinidae (in Part), and Zingiberidae. *Flora of North America North of Mexico; Flora of North America Editorial Committee, Eds.; Oxford University Press: New York and Oxford, Vol. 22 (2000).*
18. Godfrey, R.K. *Trees, Shrubs, and Woody Vines of Northern Florida and Adjacent Georgia and Alabama*; University of Georgia Press: Athens (1988).
19. Bennet, B.C.; Hicklin, J.R. *Uses of saw palmetto (Serenoa repens, Arecaceae) in Florida.* *Econ. Bot.* 52 (4), 381-393 (1998).
20. Duke J.A., "CRC - Handbook of Medicinal Herbs", CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, p. 443 (1991).
21. Cristoni A., Morazzoni P., Bombardelli E., *Fitoterapia* 68, 355 (1997).
22. Sultan C., Terraza A., Devillier C., Carilla E., Briley M., Loire C., Descomps B., *J. Steroid Biochem.* 20, 515 (1984).
23. Stenger A., Tarayre J.P., Carilla E., Delhon A., Charveron M., Morre M., Laressergues H., *Gaz. Méd. de France* 89, 2041 (1982).
24. Hagenlocher M., Romalo G., Schweikert H.U., *Akt. Urol.* 24, 146 (1993).
25. Bayne C.W., Grant E.S., Chapman K., Habib F.K., *J. Urol.* 157, 194 (1997).
26. Breu W., Hagenlocher M., Redl K., Tittel G., Stadler F., Wagner H., *Arzneim. Forsch.* 42, 547, (1992).
27. Niederprüm H.J., Schweikert H.U., Zänker K.S., *Phytomedicine* 1, 127 (1994).
28. Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P., *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 57, 299 (1997).
29. Paubert-Braquet M., Cousse H., Raynaud J.P., Mencia Huerta J.M., Braquet P., *Eur. Urol.* 33, 340 (1998).
30. Teri L., Wadsworth, Julie M., Carroll, Rebecca A., Mallinson, Charles T., Roberts, Jr., Charles E., Roselli, *Endocrinology* 145, 3205-3214, (2004).
31. Gutierrez M., Hidalgo A., Cantabrana B., *Planta Med.* 62, 507 (1996).
32. Odenthal K.P., *Phytother. Res.* 10, S141 (1996).
33. Tarayre J.P., Delhon A., Laressergues H., Stenger A., *Annales pharm. franç.* 41, 559 (1983).
34. Paubert-Braquet M., Richardson F.O., Servent-Saez N., Gordon W.C., Monge M.C., Bazan N.G., Authie D., Braquet P., *Pharmacol. Res.* 34, 171 (1996).
35. Otto U., Wagner B., Becker H., Schröder S., Klosterhalfen H., *Urol. Int.* 48, 167 (1992).
36. Tonomi Oki, Mayumi Suzuki, Yasuhiko Nisioka, Aki Yasuda, Keizo Umegaki And Shizuo Yamada, *The Journal of Urology*. Vol. 173, 1395-1399, April 2005.
37. Indena S.p.A., *Internal Report* 41/05/LRA-00.
38. Di Silverio F., D' Eramo G., Lubrano C., Flammia G.P., Sciarra A., Palma E., Caponera M., Sciarra F., *Eur. Urol.* 21, 309 (1992).

本文書の内容は、我々の得た情報、公表された出版物、文献および一般的な科学データから集められたもので、現時点で我々が提供できる最高の知識ですが、あくまでも参考資料としての利用を目的としております。インデナ社は製品の最終的な使用になんらの責任を負いません。特に各国及び各地域の法律・規制の順守については最終製品のメーカーの責任となります。



## インデナジャパン株式会社

東京都千代田区大手町1丁目8番1号  
KDDI 大手町ビル 21F 〒100-0004  
TEL:03(3243)9924 FAX:03(3243)9925

[www.indena.com](http://www.indena.com)