

世界シェアNo. 1  
**マリアアザミ**

～ 肝機能強化素材 ～

**Nature & Science**

Your natural health & well-being partner





# 目次

## マリアアザミ(ミルクシスル)とは

- 1)原料
- 2)製品
- 3)肝機能に対するマリアアザミの効果
- 4)安全性データ
- 5)安定性データ
- 6)最終製品例 (LEGALON&その他)
- 7)サマリー
- 8)参考文献

## 1)原料

### 1. 原料植物・マリアアザミとは

- A) 和名： マリアアザミ  
学名： *Silybum marianum* L.  
英名： Milk thistle(ミルクシスル)  
と呼ばれ、キク科オオアザミ属の2年草。
- B) 地中海沿岸、または中央ヨーロッパや南オーストラリアといった暖かく乾燥した地域に原生。
- C) 体長は約80-150cm、葉に白いまだら模様があり、ミルクがこぼれたように見え、このミルクを聖母マリアに例えたことが名前の由来。
- D) 種子にはシリマリン (Silymarin) と呼ばれるフラボノリグナン類 (flavonolignans) を多く含有。



# 1)原料

## 2. 欧州では2000年以上前から使われている伝統医薬

- A) 欧州では2000年以上前から使われている伝統ハーブ薬。
- B) 種子は肝細胞の修復を助けるとされ、脂肪肝、肝硬変、慢性肝炎、アルコール性肝炎といった肝機能障害に有用であり、ドイツ・Madaus社の「レガロン」は初の医薬品(EP)としてすでに30年以上、肝炎や肝硬変治療に使われています。
- C) グルタチオンの生成促進効果もあり、欧州に見られる致死率の高い毒キノコ・タマゴテングタケ(Amanita Phalloides)等の予防や治療薬にも使用されていたり、肝臓のタンパク合成刺激、フリーラジカル、ロイコトリエン、プロスタグランジン等を抑制する強い抗酸化機能もがあるとされています。

## 3. Euromed社は世界最大の原料調達力

- A) 全世界の種子収穫量は年間約5,000トン。
- B) Euromed社は、年間2,100トンもの種子を使用。



# 1)原料

## 4. Euromed社は種子から抽出までの一貫管理体制

- A) 専属農家と契約し、100%、Euromed社の為だけの栽培体制を確立。
- B) 高品質の種子収穫の為、育成する種子そのものもEuromed社が自ら厳選し、合格した種子だけを契約農家に提供。
- C) 厳選種子の指標
  - シリマリン含量(HPLC)
  - Isomers, Silibinin, Silidianin, Silicristin含量
  - Isosilibinin含量
  - TLCによる同定



# 1)原料

## 4. Euromed社は種子から抽出までの一貫管理体制

- D) 種植前に農薬と重金属を分析
- E) 契約農家とアグリーメントを結び、施設と使用機械を監査
- F) 契約農家は、Euromed社の専門チームの意見を全面的に受け入れGAP(農業生産工程管理)を実施し、Euromed社に情報を提出



# 2)製品

## 1. 世界シェアNo.1 — Euromed社

- A) 欧州のシェアは7割（主に医薬用）
- B) 米国のシェアは2.5割（主に健康食品）
- C) 世界の生産量は約150トン、その内、Euromed社は約60トンを生産。
- D) ドイツの老舗ハーブ医薬会社、Madaus社がシリマリン製剤を世界で初めて商品化をするため、そのエキス製造の為に1971年に設立されたのがEuromed社。その製剤は、Legalonと呼ばれ、すでに40年の歴史があり、シリマリン製剤では世界最大の商品。
- E) アメリカ向けにも20年前より供給中。

## 2. 製法

エタノール抽出

## 2) 製品

### 3. 規格値（ヨーロッパ薬局方に準拠）

シリマリン（Silimarinとして）80%以上（UV-vis）

無水物質のSilibinin 50-60%（HPLC）

Silidianin + Silichristin 20-45%（HPLC）

Silibinin A + Silibinin B 40 -65%（HPLC）

Isosilibinin A + Isosilibinin B 10 - 20%（HPLC）

外観 微粒パウダー、ライトブラウン、特徴的なにおい

乾燥減量 5%以下

残留溶媒 エタノール0.5%以下

### 4. 表示名称

マリアアザミエキス、マリアアザミエキス（シリマリン含有）、

全成分：マリアアザミ種子100%

## 3) 肝機能に対する効能

### 1. 肝臓の機能

体内最大の臓器で500以上の機能を持つといわれている。

#### A) 代謝

- 糖質、タンパク質、脂質（リン脂質、コレステロール、中性脂肪）を酵素の力で化学反応を起こし、体内で利用可能な姿に変換。

#### B) 解毒

- 血液中に入り込んだ有害な物質を分解し、無害な物質に変換、尿となって体外へ。アンモニアを尿素に分解し無害化。また、アルコール分解。

#### C) 胆汁の生成

- 胆汁酸と色素を含み、脂肪を乳化して消化酵素の働きを助ける。更に脂肪の分解産物に作用し小腸から吸収されやすく変化させる。

#### D) 体液の恒常性

#### E) 造血機能

#### F) 体温の維持・調節



### 3) 肝機能に対する効能

#### 2. 肝臓は沈黙の臓器

- 部位による機能の分化が少なく、一部に損傷があっても再生能力が強いため症状に現れにくい。自覚症状が出る頃には非常に悪化していることもあり、「沈黙の臓器」などと呼ばれる。

#### 3. 肝臓病の症状

- けだるさ、疲れ、食欲不振、吐き気、発熱、飲酒量の減少、月経異常、皮膚のかゆみ、便の白色化、尿が茶色化、黄疸

### 3) 肝機能に対する効能

#### 4 肝臓の主な病気

##### A) 脂肪肝

生活習慣病の一つ。肝細胞に中性脂肪が30%以上溜まった状態(通常は3-5%)。果物や砂糖、ご飯、パン、麺類などの糖質の摂り過ぎが原因。この状態が続くと、肝細胞が線維化する「非アルコール性脂肪肝炎(NASH)」を発症。

##### B) 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)

未飲酒でアルコール性肝障害と同様の症状を呈す。肥満、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、急激な体重の増減等がきっかけで脂肪肝になり、その後肝炎へ。推定200~300万人の患者がいると言われている。

##### C) 肝硬変

肝炎が起きた後、壊死した肝細胞を修復しようと肝細胞の再生を行うが、肝炎が慢性化すると、細胞の再生が不完全になり、壊死した肝細胞が繊維のように固くなる「線維化」を起こし、表面に「再生結節」と呼ばれるコブ状の塊が発生。固くなり肝臓自体が1000g以下に小さくなり、肝機能が低下。(成人の通常サイズは1200g)肝臓癌を発症しやすくなる。

### 3)肝機能に対する効能

#### 4. 肝臓の主な病気

D) 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis:PBC)

特に女性肝臓の中の小さな胆管が炎症により破壊され、胆汁(脂肪の消化を担う)が肝臓内に停滞。この胆汁により肝細胞が破壊され線維化し肝硬変に進行。患者の男女比は1:7で中年以降の女性に多い病気(推定5~6万人)。

E) 肝炎(ウイルス性、アルコール性、自己免疫性)

ウイルス性肝炎

日本人の年間3万5000人以上が肝臓がんで亡くなっているが、その90%がウイルス性肝炎からの進行によるもの。肝細胞に取り付いたウイルスが直接肝細胞を攻撃するのではなく、ウイルスを排除しようとした免疫細胞が、ウイルスごと肝臓を攻撃、壊死させることで進行。慢性化することで肝硬変、肝臓癌へとつながる。

アルコール性肝障害

慢性的なお酒の飲み過ぎが原因。アルコール分解時に発生するアセトアルデヒドの影響で肝細胞が炎症を起こし、肝炎に。さらに肝細胞の再生速度以上に早く肝細胞が壊死して線維化し、アルコール性肝硬変に進行。

### 3)肝機能に対する効能

#### 4. 肝臓の主な病気

F) 肝癌

日本の発生原因は多くがウイルス性肝炎と言われており、C型肝炎(72%)、B型肝炎(17%)、NASH、アルコール性肝炎からの発症は少ない。

G) 薬剤性肝障害など

薬剤性肝障害

薬の効力が強力すぎるため、肝細胞が破壊され、炎症を起こす。また、アレルギー性のももあり、薬の成分にアレルギー反応を起こすことで発症。アレルギー物質を異物と判断し、免疫機能が幹細胞ごと攻撃し、幹細胞が壊死し炎症をおこす。



### 3) 肝機能に対する効能

#### 5. マリアアザミの作用メカニズム

##### A) 再生能力活性効果

シリビニンが肝細胞のRNAポリメラーゼ I を刺激することでリボゾーム(細胞質内に存在し、タンパク質合成の場となる小粒子)の数が増殖。タンパク質合成を促進。<sup>1</sup>

##### B) 保護膜効果

シリビニンが結合部位をブロック。毒性をもつ異物の吸収を阻害。<sup>2</sup>

##### C) 抗酸化作用

シリビニンのフェノール構造により抗酸化力を発揮。細胞膜にダメージを引き起こす脂質の過酸化を阻害。<sup>3,4</sup>

※ シリビニンは経口吸収性が早い

1.3時間後には最大血漿中濃度に達することを確認。(半減期は約6時間後)<sup>5</sup>

in-vitro試験でシリビニンは90-95%の割合で血漿タンパク質に結合することを確認。<sup>6</sup>

シリビニンの腎臓除去は低く、経口後24時間で尿に排出されるのは1-2.1%。<sup>5</sup>

### 4) 肝機能に対する効能

#### 6. Euromed製マリアアザミの肝機能に関する臨床効果

題名	文献誌	著者	Year	概要
A multicenter, Randomized, Double Masked, Placebo Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Orally Administered Silymarin (Legalon) in Non-Cirrhotic Patients with non-alcoholic Steat hepatitis Madaus社の医薬品Legalonを使用した、NIH(国際衛生研究所)による、非硬変性かつ非アルコール性脂肪性肝炎患者多機関、無作為、対照、プラセボ比較による安全性と機能性評価。	NIHによる解析	Michael W. Fried, M.D., Rajender Reddy, M.D., Nezam Afdhal, M.d., Victor Navarro, M.D., Steven H. Belle, Ph.D.	2007	48週間、医薬品Legalon(Euromed社のマリアアザミエキスを使用)を使用し非アルコール性非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を患った非糖尿病、また2型糖尿病の患者を対象にフェーズ2の試験を実施(48週)。NASH Activity Score(NAS)、肝臓の酵素、HOMA <sub>r</sub> (インスリン抵抗性指数)において改善を確認。(In Vivo)
Long Term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients 硬変性糖尿病患者に、12ヶ月間、抗酸化薬であるシリマリンを使用した際の高インスリン血症、外因性インスリン、マロンジアルデヒド数値における効果	Journal of Hepatology	Mario Velussi, Anna Maria Cernigoi, Areilla De Monte, Francesco Dapas, Cristina Caffau and Mario Zilli	1997	60人、12ヶ月間、シリマリン投与群において、空腹時血糖値、平均日中血糖値、糖尿値、HbA1c値が4ヶ月後には改善したことを確認。また空腹時インスリン値と平均外因性インスリンの必要性が顕著に減少。さらにマロンジアルデヒドの数値にも減少が見られた。このことから細胞膜の脂質過酸化の減少、インスリン抵抗性、内因性のインスリンの過剰生産を減少させることを確認。
Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver 肝硬変患者へのシリマリンの投与による無作為対照試験	Journal of Hepatology. 1989; 9:105-113 Elsevier	P. Ferenci, B. Dragosics, H. Dittrich, H. Frank, L. Benda, H. Lochs, S. Meryn, W. Base and B. Schneider	1989	170人、平均41ヶ月間、シリマリン投与においてアルコール性肝硬変患者とChild A(肝硬変のステージ分類)患者への有効性を確認。また、副作用がないことを確認。

## 4) 肝機能に対する効能

### 6. Euromed製マリアアザミの肝機能に関する臨床効果

題名	文献誌	著者	Year
SILYMARIN REDUCES HYPERINSULINEMIA MALONDIALDEHYDE LEVELS, AND DAILY INSULIN NEED IN CIRRHOTIC DIABETIC PATIENTS インスリン投与が必要な硬変性糖尿病患者へのシリマリンによる高インスリン血症、マロンジアルデヒド値の減少	CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH VOL. 53, NO. %. MAY 1993	M. VELUSSI, A.M. CERNIGOI, L. VIEZZOLI, F. DAPAS, C. CAFFAU, AND M. ZILLI	1993
Effect of Silibinin on biliary lipid composition Experimental and clinical study 胆汁脂質成分へのシリビニンの影響に関する臨床試験	Journal of Hepatology, 1991; 12: 290-295	G. Nassuato, R.M. Iemmoto, M. Strazzabosco, F. Lirussi, R. Deana, M.A. Francesconi, M. Muraca, D. Passera, A. Fragasso, R. Orlando, G. Csomos and L. Okolicsanyi	1991
Effect of Silymarin on Chemical, Functional, and Morphological Alterations of the Liver, A Double-Blind Controlled Study シリマリンの効能による肝臓への化学的、機能的形態変化。ダブルブラインド対照試験	Scand J Gastroenterol 1982, 17, 517-521	H.A. SALMI & S. SARNA	1982
A life-or-death situation: Family poisoned by mushrooms first to receive experimental treatment 毒キノコ摂取による生死を分ける状況での実験に基づいた対処方法	January 14, 2007	JONDI GUMZ, SENTINEL STAFF WRITER	2007
Alcohol Related Liver Diseases - Use of Legalon for Therapy Legalonを用いた、アルコール性肝障害への治療	Ppharmedicum 2(3), 22-27, 1994	Dr. Elke Leng-Peschlow	1994

## 5) 安定性

### 7. Euromed製マリアアザミの安定性

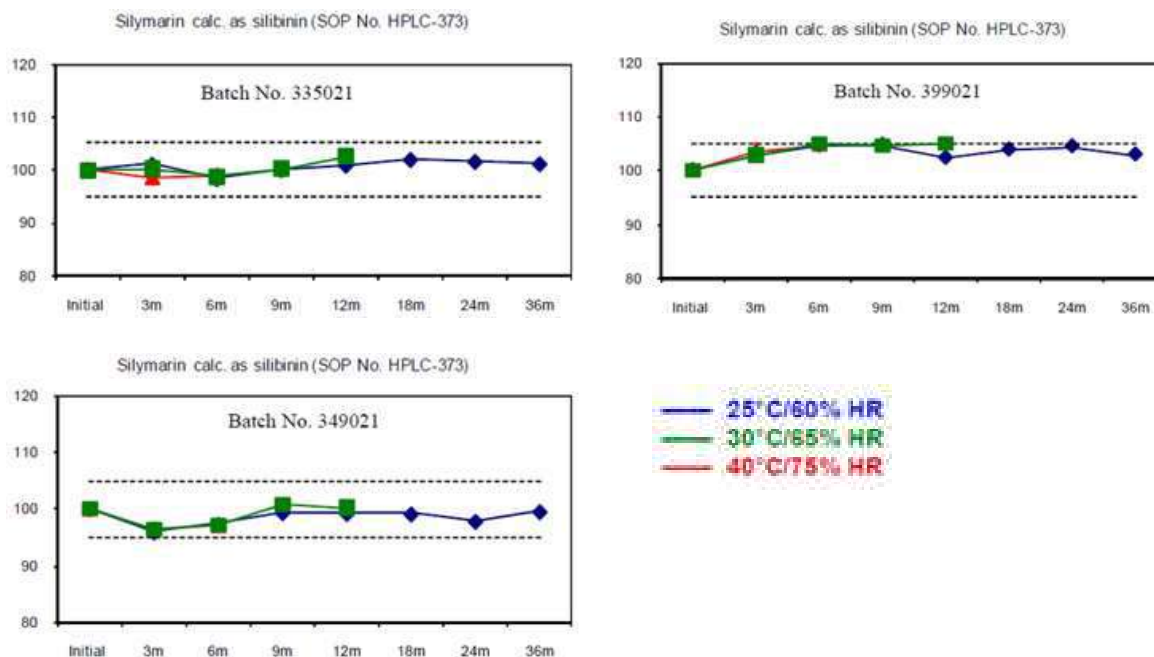
目的： 製品の安定性の確認

方法： マリアアザミ抽出物を使用し、右記項目を長期間試験（25℃±2℃、60%RH±5%、36ヶ月）、中期間試験（30℃±2℃、65%RH±5%、12ヶ月）加速試験（40℃±2℃、75%RH±5%、6ヶ月）にて確認。

結果： 外観、匂い、HPLC, TLCの同定、水分量、シリマリン含量（UV-vis, HPLC）微生物の項目に関して確認。著しい変化は起こらず、3年間の安定性を確認。

## 5) 安定性

シリマリン(シリビニンとして)を測定



## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### LEGALON(レガロン) - Madaus社(ドイツ)

肝臓病の治療薬としてヨーロッパで古くからよく知られてるマリアアザミ(シリマリン)を使用した医薬品。Euromed社が提供。ヨーロッパを始め、アジア(韓国、中国、台湾、タイ等)を合わせた、計58カ国にて販売。

肝機能改善薬、肝炎やアルコールによるダメージから回復し、肝臓の繊維症を防ぐ効果。

価格: 40 euro (140mg x 40カプセル)

2007年には、LEGALONの知名度により、米NIHからEuromed社のマリアアザミを使用した代替医療の共同研究オファーあり。



## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®: 臨床データ(概要)

効能	パラメーター	参照
肝硬変における生存期間延長	生存期間	Ferenci et al. (1989)
肝臓細胞の線維化減少	プロコラーゲンⅢペプチド	Feher et al. (1989); Schuppan et al. (1989)
肝臓細胞の炎症と壊死の減少	トランスアミナーゼ (AST/ALT)	Fintelmann & Albert (1980); Di Mario (1981); Salmi & Sarna (1982), Feher et al. (1989)
過酸化脂質量の減少	マロンジアルデヒド	Müzes et al. (1990)
生理学上の抗酸化力改善	グルタチオン、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)	Müzes et al. (1990)
肝機能改善	ビリルビン、BSP(肝臓での解毒作用を確認するための色素)保持、グルコース代謝	Di Mario (1981); Salmi & Sarna (1982), Feher et al. (1989), Velussi et al. (1997)
肝臓組織損傷の減少	組織学	Kiesewetter et al. (1977); Salmi & Sarna (1982); Feher et al. (1989)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®: 臨床データにおける用語説明

#### AST(GOT)とALT(GPT):

共に肝臓に含まれる酵素で、肝細胞が壊れたり、細胞膜の透過性が増すことで血液中に酵素が流れ出し、数値が上昇。ALT(GPT: グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)のほとんどは肝臓に存在するのに対し、AST(GOT: グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)は肝臓だけでなく、腎臓や赤血球、心臓や手足の筋肉などにも存在。

#### γ-GTP

γ-GTP(ガンマ・グルタミルトランスぺプチダーゼ)は肝臓、腎臓、すい臓、ひ臓、小腸などに含まれている解毒作用に関係している酵素で、アルコールに敏感に反応。肝臓や胆管の細胞が死んだときに血液中に流れ出すため、肝臓や胆管の細胞がどれくらい壊れたかを示す一つの指標となる。

#### ビリルビン

古くなった赤血球が破壊されるときに生成される黄色い色素。血液で肝臓に運ばれ、胆汁中に捨てられる。肝障害により血液中に漏れ出し数値が上昇。

#### マロンジアルデヒド

脂質過酸化分解生成物の一種で脂質過酸化の主要なマーカー

#### プロトロンビン

血液凝固因子のひとつ。肝臓でつくられているため、肝機能が低下すると血液中の凝固因子が減って血液が固まりにくくなる。

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®: 臨床データにおける用語説明

#### 中性脂肪(トリグリセリド)

食物として取る脂肪の大部分が中性脂肪(トリグリセリド)です。エネルギー源として使われ、余分なものは肝臓や脂肪組織に蓄えられます。脂質・糖質・アルコール等の取り過ぎや肝臓病・糖尿病で高値になります。過剰のTGは肝臓に蓄積され脂肪肝の原因となる。さらに慢性的になると肝細胞に繊維化が起こり肝硬変へと進行します。TG値はカロリー摂取によるものと、肝臓での合成によるものとに分けられるため、栄養状態、小腸での吸収能、肝臓での合成能の指標となります。

#### プロコラーゲンⅢ型ペプチド

コラーゲンが生成される際、プロコラーゲンから遊離するペプチド。肝炎から肝硬変への進展時に、肝臓の線維化を示す指標。基準値0.3~0.8

#### 血糖値とインスリン

肝臓はインスリンの力で、ブドウ糖をグリコーゲンというかたまりにし、肝臓に貯蓄。インスリンは肝臓で役目を果たすと、今度は全身の血液に入り、筋肉や脂肪組織に働きかけて、ブドウ糖の利用と蓄積を促進。食事後、一時的に増加したブドウ糖量はインスリンにより調節され低下。

体内でインスリンをうまく作り出すことのできない1型糖尿病の方は、自分で血糖値を測定し、外からインスリンを注入し(外因性インスリン)、血糖値をコントロールする。

#### Cペプチド量

インスリンが分解される際に発生。インスリンの分泌量を把握可能

#### MCV(平均赤血球容積)

赤血球1個の大きさを判断するための指標。アルコール多飲酒が要因のアセトアルデヒドによる赤血球への毒性、また、赤血球を造る、葉酸、ビタミンB12の欠乏が原因で上昇。

#### ALP(アルカルホスファターゼ)

アルカリ性の条件下でリン酸化合物を分解する酵素。肝臓や骨などに多く含まれ、異常により血液中で上昇。

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(1)アルコール性肝臓疾患におけるAST/ALT(トランスアミナーゼ)の減少

試験デザイン: ダブルブラインド、無作為、プラセボコントロール

被験者: 29人 - アルコール性肝臓疾患患者  
(10人:脂肪肝、10人:慢性肝炎、9人:肝硬変)

期間: 2ヶ月間

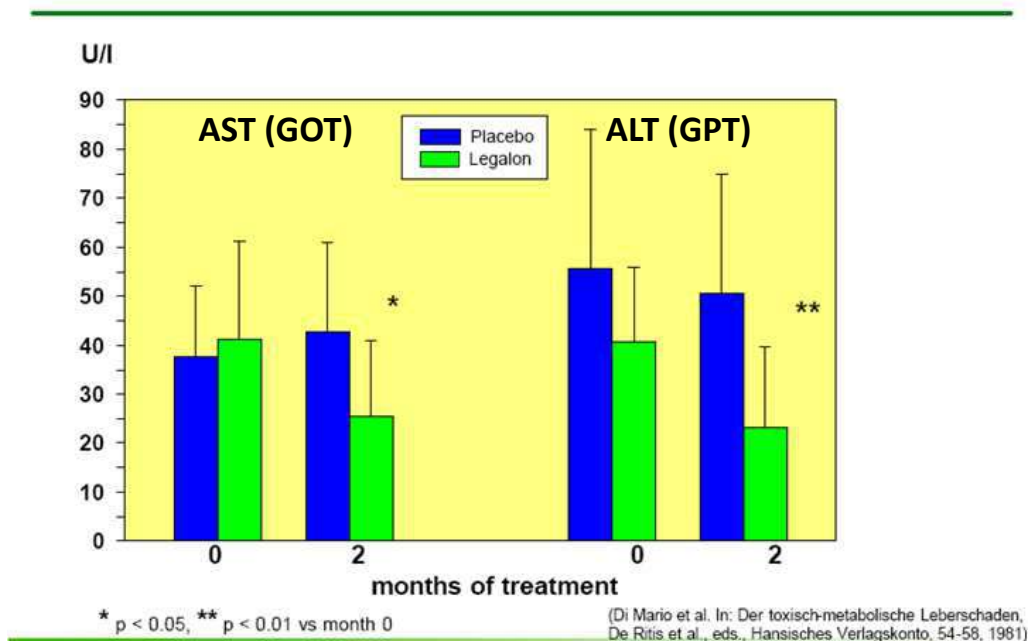
投与量: Legalon: 140mg/1日3回 (n=15)、プラセボ: 1日3回 (n=14)

結果: Legalon投与群ではAST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、プロトロンビンが有意に減少。また、自覚症状(上部腹腔内圧、疲労、食欲不振、吐き気)が有意に減少。プラセボ投与群では効果は得られなかった。

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(1)アルコール性肝臓疾患におけるAST/ALT(トランスアミナーゼ)の減少

### Legalon® Reduces Transaminases in Patients with Alcohol-induced Liver Disease



## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(2)アルコール性肝硬変患者におけるAST/ALT(トランスアミナーゼ)の減少

試験デザイン: ダブルブラインド、無作為、プラセボコントロール

被験者: 36人 - アルコール性肝硬変患者  
(慢性アルコール消費: 8 ± 7γ)

期間: 6ヶ月間

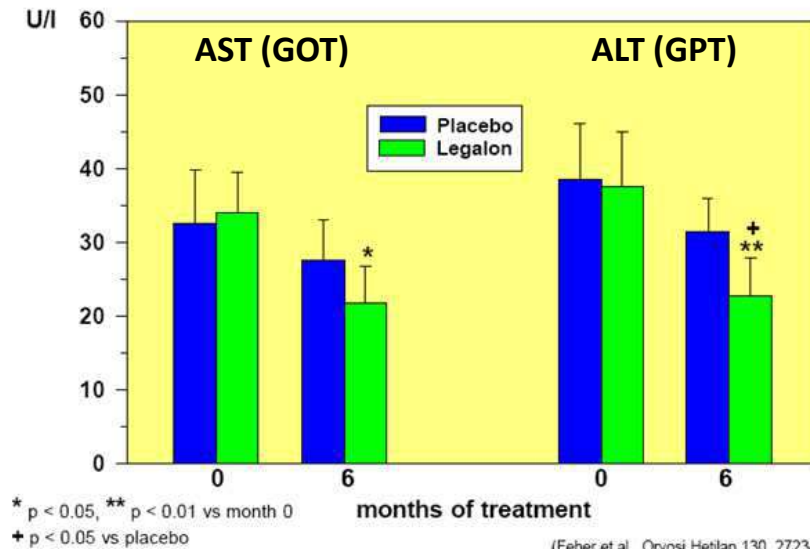
投与量: Legalon: 140mg/1日3回 (n=17)、プラセボ: 1日3回 (n=19)

結果: Legalon投与群ではAST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GT、ビリルビン、トリグリセリド、プロコラーゲンⅢ型ペプチドがプラセボ投与群と比べ、有意に減少。

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(2)アルコール性肝硬変患者におけるAST/ALT(トランスアミナーゼ)の減少

### Legalon® Reduces Transaminases in Patients with Alcohol-induced Liver Cirrhosis



(Feher et al., Orvosi Hetilap 130, 2723-2727, 1989)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(2)アルコール性肝硬変・糖尿病患者における改善

試験デザイン: コントロール、オープン

被験者: 60人 - インスリン抵抗性のため 外因性インスリン治療を受けている糖尿病の肝硬変患者

期間: 12ヶ月間

投与量: Legalon: 600mg/日+通常の治療 (n=30)、  
コントロール: 通常の治療のみ (n=30)

結果: Legalon投与群では3ヶ月後時点から下記項目において有意に減少がみられた。  
- 空腹時、平均血糖値  
- 空腹時インスリン量、平均外因性インスリン(インスリン注射)必要量、  
- 基底部のグルカゴン刺激によるC-ペプチド量  
- 毎日の糖尿値  
- 血中マロンジアルデヒド(MDA)値

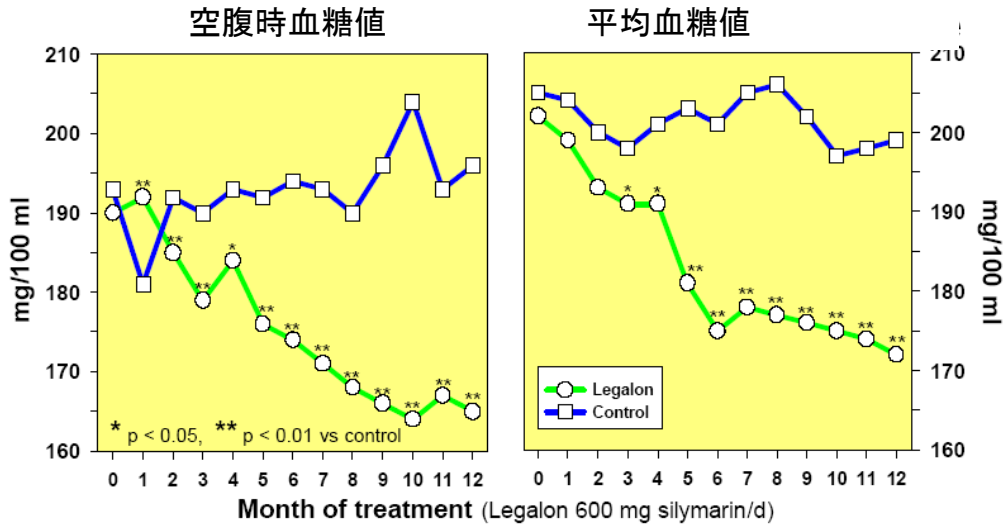
結論: シリマリンが細胞膜を整えることによりインスリン感受性と糖代謝が改善され、脂質の過酸化を減少させた。



## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(3)アルコール性肝硬変・糖尿病患者における改善(糖代謝)

### Legalon® Improves Glucose Metabolism in Diabetics with Alcoholic Cirrhosis

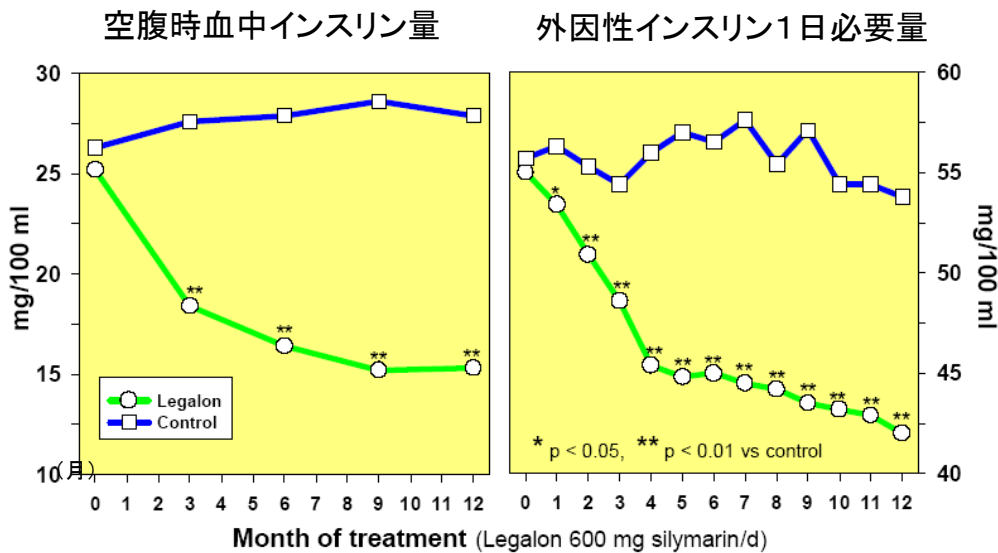


(Velussi et al., J. Hepatol. 26, 871-879, 1997)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:(3)アルコール性肝硬変・糖尿病患者における改善  
(外因性インスリン必要量の減少)

### Legalon® Reduces Insulin Need in Diabetics with Alcoholic Cirrhosis



(Velussi et al., J. Hepatol. 26, 871-879, 1997)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(4)肝硬変患者における生存率上昇

試験デザイン: ダブルブラインド、無作為、プラセボコントロール

被験者: 170人 - 糖尿病を患う肝硬変患者  
(ステージ: Child A:n=89、Child B:n= 69、Child C:n=12)  
(原因: アルコール性肝硬変: n=91, 非アルコール性肝硬変: n=79)

期間: 2年間(41ヶ月間)

投与量: Legalon: 140mg/1日3回 (n=87)、プラセボ: 1日3回 (n=83)

結果: 生存率(2年)Legalon投与群: 82±4%、プラセボ68±5%  
生存率(4年)Legalon投与群: 58±9%、プラセボ39±9%、(p=0.036)

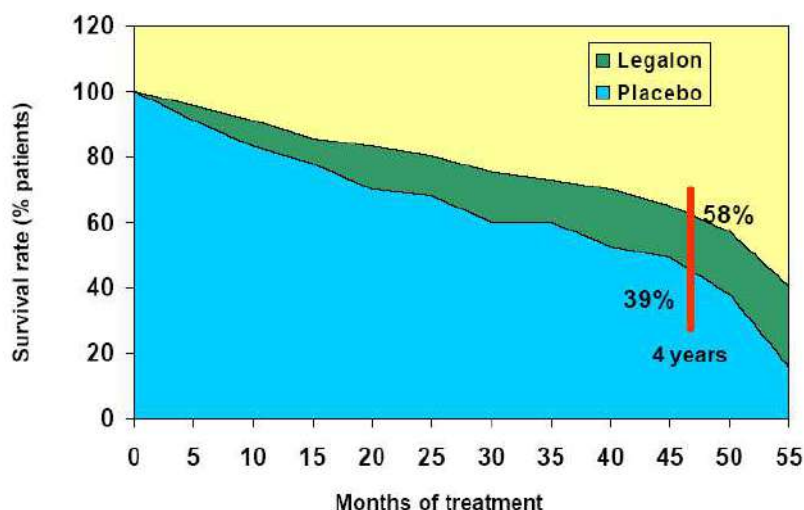
アルコール性肝硬変患者(p<0.01)とChild A(p<0.03)にてLegalon投与の効果が最も確認された。

文献: Ferenci et al., J. Hepatol. 9, 105-113,1989

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(4)肝硬変患者における生存率上昇

#### Legalon®: Increase of Survival Rate in Patients with Liver Cirrhosis



(Ferenci et al., J. Hepatol. 9, 105-113, 1989)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(5)アルコール性肝硬変患者における死亡率減少

試験デザイン: ダブルブラインド、無作為、プラセボコントロール

被験者: 200人 - アルコール性肝硬変患者  
(ステージ: Child A:n=63、Child B:n= 115、Child C:n=14)

期間: 2年間(125人が完了)

投与量: Legalon: 150mg/1日3回 (n=57)、プラセボ: 1日3回 (n=68)

結果: 死亡率(2年)  
総死亡率: Legalon投与群: 15.6%、プラセボ投与群、15.7%  
肝臓に関わる死亡率: Legalon投与群: 9.4%、プラセボ投与群、14.6%

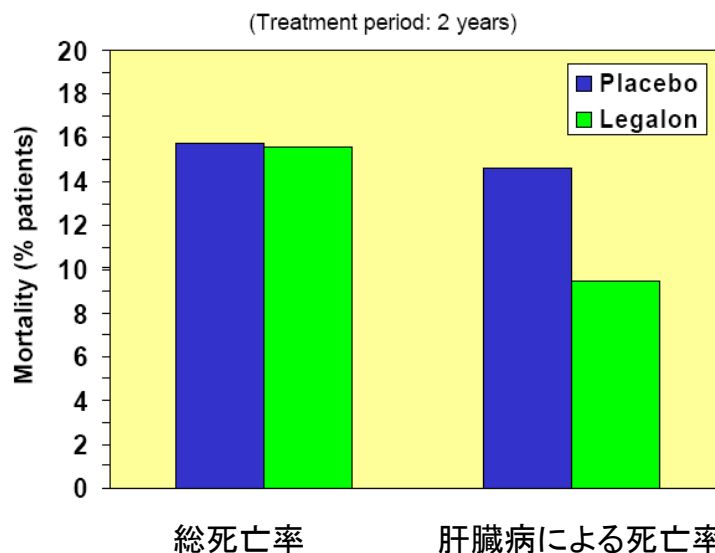
※ Legalon投与群においては合併症(脳障害、上部消化管出血)発生は少ない傾向であった。

文献: Parés et al., J. Hepatol. 28, 615-621, 1998

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(5)アルコール性肝硬変患者における死亡率減少

#### Legalon®: Decrease of Liver-Related Mortality in Patients with Alcohol-Induced Liver Cirrhosis



(Parés et al., J. Hepatol. 28, 615-621, 1998)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(6)精神安定剤服用による肝臓ダメージの改善

試験デザイン: オープン、コントロール

被験者: 37人(大方が総合失調症患者) – 総合失調症治療薬であるクロルプロマジンの単独療法、またはクロルプロマジンとベンゾジアゼピン(精神安定剤)の併用による慢性的な肝臓病患者

期間: 6ヶ月間(期間中、精神安定剤も継続投与)

投与量: Legalon: 70mg/1日3回 (n=19)、コントロール: 従来の治療 (n=18)

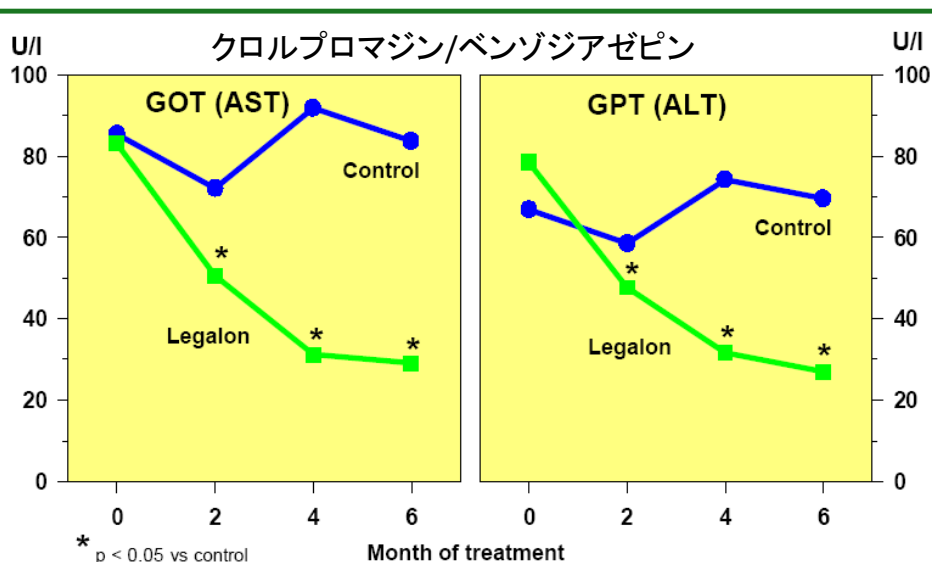
結果: Legalon投与群では2 – 6ヶ月でAST (GOT)、ALT (GPT)、ビリルビン、プロトロンビンの数値が正常化(p<0.05)。コントロール群では有意な改善は見られなかった。

文献: Saba, P. et al., Gaz. Med. Ital. 4, 236-251, 1976

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(6)精神安定剤服用による肝臓ダメージの改善

#### Legalon® Improves Liver Damage by Psycholeptic Drugs



(Saba et al., Gaz. Med. Ital. 135, 236-251, 1976)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(7)精神安定剤服用患者における過酸化脂質抑制

試験デザイン: ダブルブラインド、プラセボコントロール、パラレルグループ

被験者: 60人 - フェノチアジン(総合失調症治療薬)もしくは、ブチロフェノン(総合失調症治療薬)、もしくはその両方を少なくとも5年間使用し、ALT (GPT)もしくはAST (GOT) が少なくとも二度通常の数値を示した40 - 60歳の女性。

期間: 3ヶ月間 + Legalon投与を止めた1ヶ月後の測定)

投与量: グループ1: 精神安定剤 + Legalon 400 mg/1日3回  
グループ2: 精神安定剤 + プラセボ/1日3回  
グループ3: Legalon 400 mg/1日3回のみ  
グループ4: プラセボ/1日3回のみ

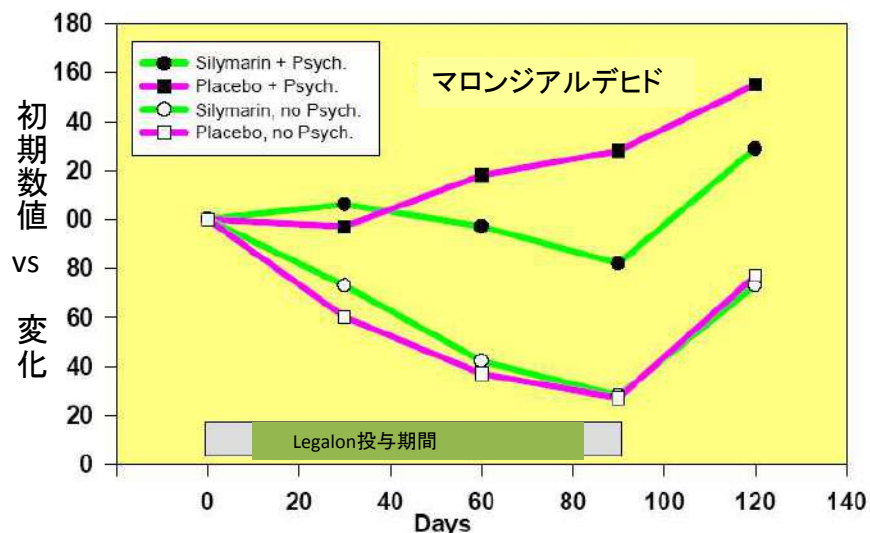
結果: 精神安定剤 + Legalon投与群では血清中のMDA値がプラセボと比較して有意に減少。ALT (GPT)、AST (GPT) でも似た傾向が見られた。  
また精神安定剤の使用を止めた両グループにてMDA値は正常化した。

文献: Palasciano et al., Curr. Ther. Res. 55, 537-545, 1994

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(7)精神安定剤服用患者における過酸化脂質抑制

#### Legalon® Inhibits Lipid Peroxidation in Patients Treated with Psychotropic Drugs



(Palasciano et al., Curr. Ther. Res. 55, 537-545, 1994)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®: (8)就労時の有機溶媒被曝(トルエン/キシレン)による肝臓ダメージの減少

試験デザイン: オープン、コントロール

被験者: 49人 - トルエン、キシレンもしくは両方の蒸気に5 - 20年間曝され、肝臓ダメージをもつ30 - 45歳の男性(アルコール性を含まない)

期間: 1ヶ月間 - 試験期間中も有機溶媒の蒸気に曝された状態は継続  
(キシレン: 115 - 100 mg/m<sup>3</sup>)

投与量: Legalon: 140 mg/1日3回 (n=30)、  
コントロール: 投与なし(N=19, 性別、年齢、喫煙、飲酒が適正)

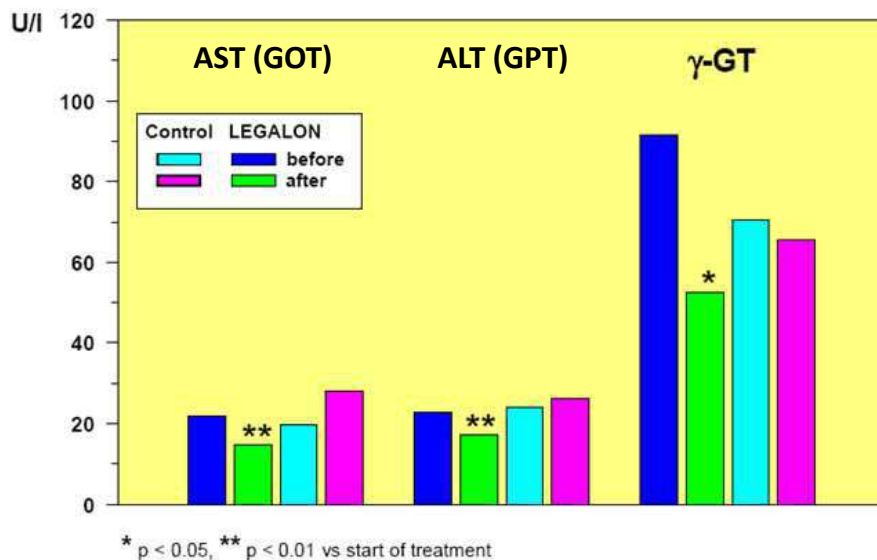
結果: Legalon投与群では下記項目において有意に改善が見られた。  
- AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GT (↓)  
- rel. リンパ球の異常増加(↓)、血小板数(↑)  
- Legalonのその他の効能: 食欲増加、頭痛の消失、肝腫大(肝臓が異常に拡大する病気)の改善(10つ中3つのケースで確認)

文献: Szilárd et al., Acta Med. Hung. 45, 249-256, 1988

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®: (8)就労時の有機溶媒被曝(トルエン/キシレン)による肝臓ダメージの減少

### Legalon® Reduces Liver Damage by Work-Related Exposure to Toluene/Xylene



(Szilárd et al., Acta Med. Hung. 45, 249-256, 1988)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(9)肝臓肥大症状の減少

試験デザイン: オープン(薬物監視研究)

被験者: 2637人 - 様々な病因による肝臓ダメージを患う患者(男性:68%、女性:31%, 平均52歳)。  
脂肪肝:56%, 慢性毒肝炎、もしくは肝硬変:19%、明瞭な診断がない:22%

期間: 2ヶ月間

投与量: Legalon: 210 - 420mg/日 (55%: 210mg、28%: 420mg)

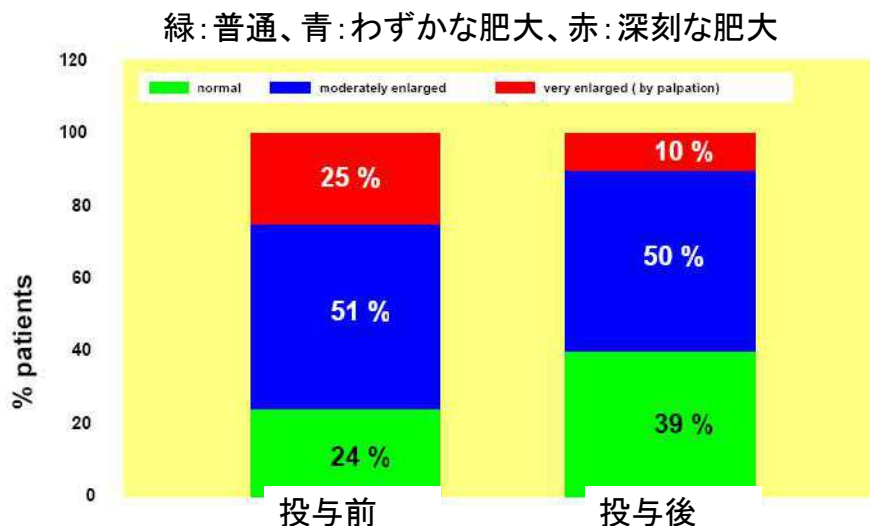
- 結果:
- 50 - 56%で自覚症状が消失、10 - 23%で改善が見られた。
  - わずかな肝臓肥大をもつ27%の被験者において肥大が正常化された。  
また、深刻な肝臓肥大をもつ56%の被験者において肥大が改善された。
  - 試験後には34 - 46%の被験者においてトランスアミナーゼとγ-GTが減少。  
また、50%の被験者において正常の幅に収まった。
  - 0.8%の被験者でのみ副作用(主に下痢のような軽い胃腸症状)が見られた。

文献: Albrecht et al., Z. Klin. Med. 47, 87 -92, 1992

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(9)肝臓肥大症状の減少

#### Legalon®: Reduction of Liver Enlargement



(Albrecht et al., Z. Klin. Med. 47, 87-92, 1992)



## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(10)肝臓酵素量の改善

試験デザイン: オープン(薬物監視研究)

被験者: 975人 - 慢性的な肝臓病患者(男性: 66%、女性: 34%, 平均51歳)。  
原因: アルコール性: 63%, 薬物性: 12%、工業化学品: 3%、不明: 28%  
(脂肪肝: 58%、慢性肝毒: 15%、肝硬変: 22%)

期間: 12週間

投与量: Legalon: 280 - 420mg シリマリン/日

結果:

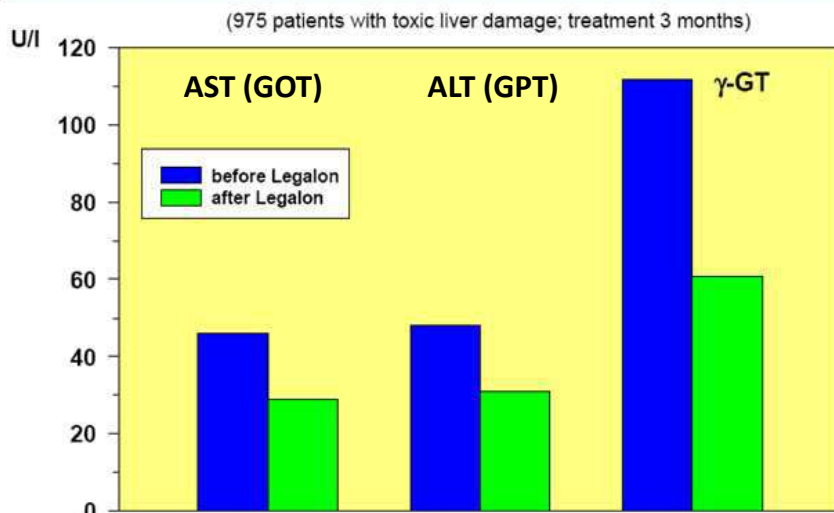
- 試験値 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GT)において36 - 46%まで減少。ビリルビンが正常化。
- 自覚症状の改善もしくは消失を62 - 78%の被験者にて確認
- 包括有用評価: 症状消失もしくは改善は、86%の事例(内科医)であり、患者による判断では82%であった。
- 許容性は96%(内科医)の事例においてexcellent もしくはgoodと評価された。また、被験者の91%においてexcellentもしくはgoodの評価であった。

文献: Grüngreiff et al. Med. Welt 46, 222-227, 1995

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(10)肝臓酵素量の改善

#### Legalon® Improves Liver Enzymes



(Grüngreiff et al., Med. Welt 46, 222-227, 1995)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(11)プロコラーゲンⅢペプチド値の減少(数値が高い被験者対象)

試験デザイン: オープン(薬物監視研究)

被験者: 998人 - 慢性的な肝臓病患者(男性: 65%、女性: 35%、平均55歳)。  
原因: アルコール性: 61%、B型もしくはC型感染: 12%、薬物性: 8%、工業化学品: 2%、不明: 21%  
(脂肪肝: 58%、慢性肝毒: 15%、肝硬変: 22%)

期間: 3ヶ月間

投与量: Legalon: 280 - 420mg シリマリン/日 (50%:420mg/日、38%:280mg/日、9%:140mg/日)

結果:

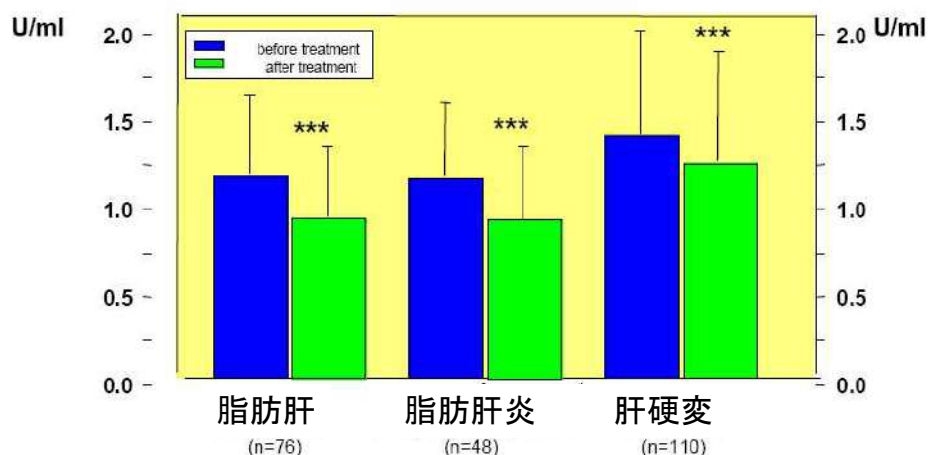
- 自覚症状: 症状スコアが20.1 から13.9に減少(全被験者平均)
- 試験値(AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GT、AP(ALP?)、ビリルビン、MCV)が11-42%の被験者において正常化。
- プロコラーゲンⅢペプチドが35%の被験者にて上昇。  
また47%の脂肪肝患者、41%の肝炎患者、26%の肝硬変患者で正常化を確認。
- 許容性は98%のケースにおいてvery good もしくはgoodと評価された。

文献: Schuppan et al., Z. Allg. Med. 74, 577-584, 1998

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

### Legalon®:(11)プロコラーゲンⅢペプチド値の減少(数値が高い被験者対象)

#### Legalon® Reduces P-III-P Levels in Patients with Initial High Values



\*\*\* p < 0.001 vs before treatment

(Schuppan, Z. Allg. Med. 74, 577-584, 1998)

## 6) 応用製品例 (LEGALON)

Legalon®:安全性と臨床効果のまとめ

### 安全性

薬物監視試験で約5,000人の様々な要因で肝臓損傷をもつ被験者が対象副作用は0.8-1.6%のみ。またその大部分が下痢、満腹感、鼓腸(消化管にガスがたまる)などの胃腸症状であった。

### 臨床効果

- 臨床症状の改善
- 過酸化脂質の減少と抗酸化能の改善
- 肝臓細胞の炎症と壊死の減少
- 肝機能の改善
- 肝臓の線維化の減少
- 肝硬変患者の生存期間延長

## 6) 応用製品例

### 1. 欧州製品例

Silicur... SANDOZ社 (スイス)  
Phytohepar... STEIGERWALD社 (ドイツ)  
Hepatos... HEVERT社  
Silibene... RECORDATI社 (イタリア)

### 2. 米国製品例

Liver Cleanse... GAIA社  
Nutrilite Milk Thistle... AMWAY社  
Liver Essence... PURE ESSENCE社  
Hepasil DTX... USANA社

## 最終製品情報

### Silicur®



マリアアザミ

製造メーカー	Sandoz
コンセプト	
有効成分	マリアアザミエキス (シリマリンとして108.2 mg)
推奨量	タブレット/日
数量	30 カプセル
価格	

## 最終製品情報

### Phytohepar®



マリアアザミ

製造メーカー	Steigerwald
コンセプト	
有効成分 (1カプセル当 たり )	マリアアザミエキス 234.4-296.2 mg (シリビンをとして、シリマリンを200 mg 含有)
推奨量	タブレット/日
容量	30カプセル
価格	約¥5,400.-

## 最終製品情報

# Hepatos



マリアアザミ

製造メーカー	Hevert
コンセプト	
有効成分	マリアアザミエキス 220-260 mg (シリビンとしてシリマリンを100 mg)
推奨量	タブレット/日
数量	100 タブレット
価格	約¥4,700.-

## 最終製品情報

# Silibene®



マリアアザミ

製造メーカー	Recordati
コンセプト	
有効成分	マリアアザミエキス 140-200 mg
推奨量	タブレット/日
数量	
価格	

## 最終製品情報

### Liver Cleanse®



マリアアザミ

メーカー	Gaia Herbs
コンセプト	医薬品やアルコールで肝臓に負担をかけた り、就労時の有機溶媒被曝、また環境汚染 地域で生活されている方に
有効成分	マリアアザミ種子エキス、ウコン根抽出物、 エンゴサク(延胡索)、アーティチョーク葉エ キス、タンポポ根エキス、イエロードック根 (ナカバギシギシ)、ゴボウ根エキス、ルイボ スエキス、ブラックラディッシュ根エキス、ゴ マノハグサエキス、リンドウエキス、コロハ 種子エキス、ショウガ根エキス、レッドルート エキス
摂取量	1-2 カプセル/日
数量	60 カプセル
Retail price	\$18.49

## 最終製品情報

### Nutriline Milk Thistle®

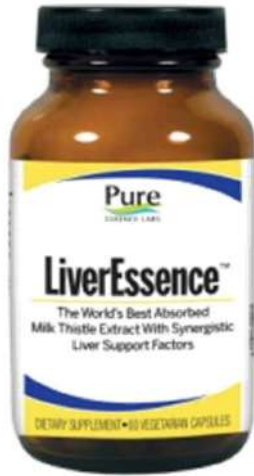


マリアアザミ

メーカー	Nutriline, Amway
コンセプト	医薬品やアルコールで肝臓に負担をかけた り、就労時の有機溶媒被曝、また環境汚染 地域で生活されている方に
有効成分(一 粒あたり)	マリアアザミ抽出物156 mg(シリビンとして 76mg)、タンポポ根抽出物125 mg、 ウコン抽出物75 mg、柑橘系のフラボノイド、 アセロラ濃縮物
摂取量	2 粒/日
数量	60 粒
価格	\$32.00

## 最終製品情報

### Liver Essence®



マリアアザミ

メーカー	Pure Essence
コンセプト	医薬品やアルコールで肝臓に負担をかけた り、就労時の有機溶媒被曝、また環境汚染 地域で生活されている方に
有効成分(一 粒あたり)	N-アセチルシステイン300mg、アーティ チョークエキス(グロロゲン酸2.5%品) 200mg、Silliphos(シリビン33%+リン脂質) 150mg、αリポ酸100mg、Schizandra果実エ キス(2% Schizandrins)100mg、L-ロイシン 40mg
摂取量	2 カプセル/日
数量	30 カプセル
価格	\$16.99

## 最終製品情報

### Hepasil DTX®



マリアアザミ

メーカー	USANA
コンセプト	医薬品やアルコールで肝臓に負担をかけた り、就労時の有機溶媒被曝、また環境汚染 地域で生活されている方に
有効成分(一 粒あたり)	マリアアザミエキス240mg(シリマリン80%品)、緑 茶エキス(カフェイン除去)、Olivol(オリーブ果実抽 出物)、ウコン根エキス、ブロッコリー花エキス、α リポ酸、N-アセチルL-システイン、ベタイン、トリメ チルグリシン
摂取量	3 タブレット/日
数量	84 タブレット
価格	\$33.88



## 7) サマリー

### 1. 世界で初めて有効成分・シリマリンの単離に成功

シリマリンを使用した世界で初めての医薬品Legalon(レガロン)を50年以上も販売してきた実績。また、Legalonは世界で一番のセールスを誇る。Euromed社は高品質なマリアアザミエキスを安定的に供給するためにMadaus社のグループ会社として設立。

### 2. 世界一の原料・生産量・シェア

A) 原料調達量: 収穫量は世界全量で年間、5,000トンと言われており、Euromed社は、その内、年間2,100トンもの種子を使用。

B) 生産量: 抽出物として60トン以上の生産量。

C) シェア:

欧州: 医薬品用として販売(欧州シェア7割)。

米国: 健康食品向けに販売(米シェア2.5割)

## 7) サマリー

### 3. 種子から抽出までの一貫管理体制

種子を契約農家に供給し、100%Euromed社の為だけの栽培体制を確立。使用する施設と機会も監査し、栽培前には土地の農薬、重金属分析も行います。エキス製造に必要な有効成分含量をチェック。

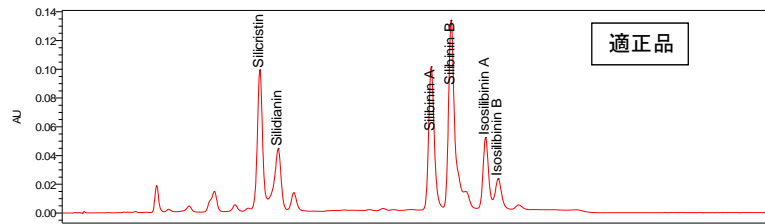
### 4. 米国の国立研究機関・NHIでの臨床試験

Legalonの実績を評価されNIH(米の国立衛生研究所)での臨床試験を2007年に実施。

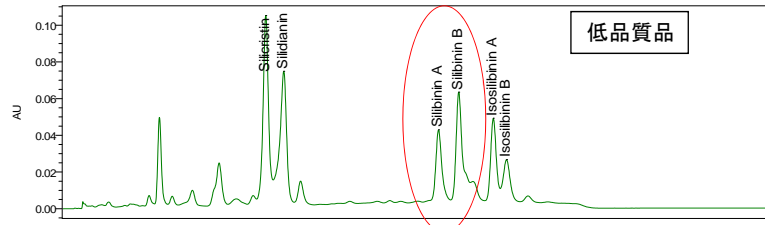
# 7) サマリー

## 5. 有効成分の徹底管理

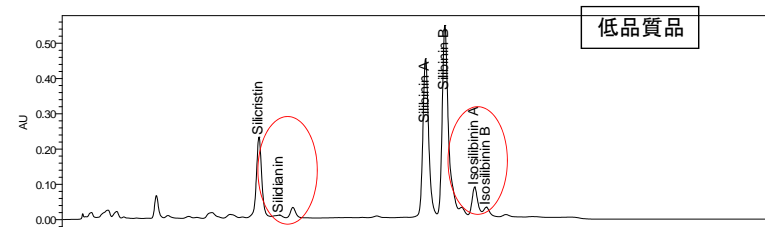
非適切な抽出方法による違い



シリビニンA・Bの含有率が低い



シリクリスチンとシリジアニン、  
イソシリビニンA・Bの含有率が低い



## 8) 参考文献

1. Sonnenbichler J, Zetl I, Biochemical effects of the flavolignan silibinin on RNA, protein and DNA synthesis in rat livers. In: Plant flavonoids in biology and medicine: Biochemical, pharmacological and structure-activity relationship (Symp. Buffalo 1985), Alan R Liss, Inc. p. 319-331(1986)
2. Faulstich H, Jahn W, Wieland T, Silibinin inhibition of amatoxin uptake in perfused rat liver. *Arzneim Forsch* 30, 452-454(1980)
3. Valenzuela A, Guerra R, Differential effects of silybin on the FE<sup>2+</sup> - ADP and t-butyl-hydroperoxide-induced microsomal lipid peroxidation. *Experientia* 42, 139-141 (1986)
4. Feher J, Lang I, Wirkungsmechanismen der sogenannten Leberschutzmittel. *Byer Internist* 4, 3-7 (1988)
5. Lorenz D, Lucker PW, Mennicke WH, Wetzelsberger N, Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile. *Meth Find Exptl Clin Pharmacol* 6,655-661 (1984)
6. Weyhenmeyer R, Mascher H, Birkmayer j, Study on dose-linearity of the pharmacokinetics of silibinin diastereomers using a new stereospecific assay. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 30, 134-138(1992)

# eUROMED



**東洋サイエンス**  
*Making Science, Growing Together*

〒103-0022

東京都中央区日本橋室町4-1-21近三ビルディング2階

Tel:03-5205-1040 Fax:03-5205-1043 担当: 立花

E-mail: [lc\\_imp@toyo-asia.co.jp](mailto:lc_imp@toyo-asia.co.jp) HP: <http://www.toyo-asia.co.jp/>

今回、提供させていただいた弊社製品の資料のお取り扱いに関しては、貴社との信頼関係のもとに提供させていただいたものであり、貴社の知的財産権等へのご利用は、お断り申し上げます。また、提供させていただいた資料中で使用している表現を貴社製品の販売促進用資料等にそのままご利用することは、ご遠慮願います。