



**QUERCEFIT™**

ケルセフィット™

Quercetin, *made better.*

より良い、ケルセチン

 **indena®**

SCIENCE IS OUR NATURE





# 目次

## 4

フラボノイド：  
健康を守る天然の宝物

---

## 7

ケルセチン、フラボノイドの  
女王

---

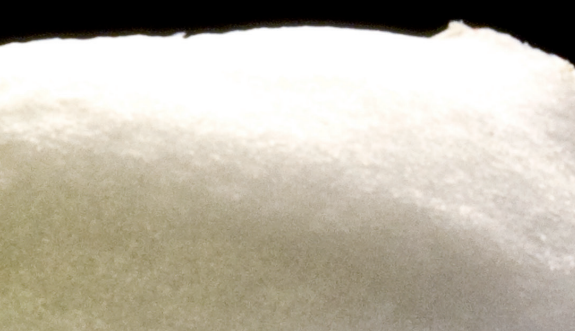
## 9

ケルセフィット™：  
最も生体利用率の高いケルセチン

---

## 11

主な用途





# 1.

## フラボノイド： 健康を守る 天然の宝物<sup>1</sup>

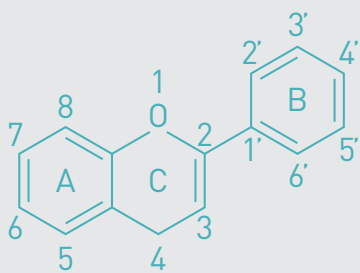
フラボノイドは重要な天然物の分類の一つであり、ポリフェノール構造を持つ植物の二次代謝物群です。フラボノイドは果物、野菜、穀物、樹皮、根、茎、花などに含まれ、すべてが健康に有益な効果を持つことがよく知られています。また、果物、野菜、茶、ココア、ワインなどの植物由来の食品や飲料にも豊富に含まれるため、食物フラボノイドと呼ばれています。

<sup>1</sup> A. N.Panche, A. D.Diwan, S. R.Chandra, Flavonoids: an overview, Journal of Nutritional Science.2016; 5: e47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465813/>.

フラボノイドは植物において、  
抗酸化物質、抗菌、光受容体、  
視覚的誘因、被食忌避物質として  
機能し、光遮蔽効果もあります。



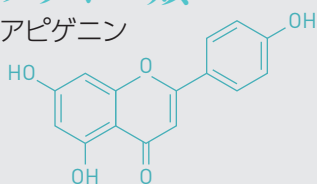
# 基本構造



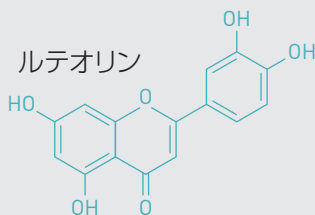
フラボノイドの基本構造とその分類  
 (著者A. N.Panche, A. D.Diwan, S. R.Chandra, Flavonoids: an overview, Journal of Nutritional Science.2016; 5: e47)

## フラボン類

アピゲニン

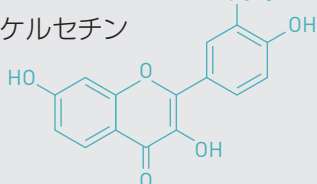


ルテオリン

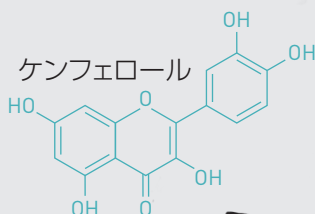


## フラボノール類

ケルセチン

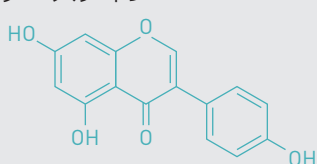


ケンフェロール

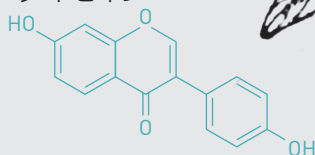


## イソフラボン類

ゲニステイン

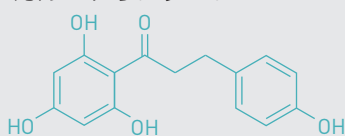


ダイゼイン

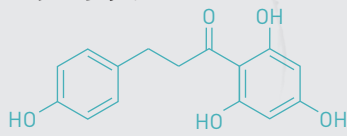


## カルコン類

カルコナリンゲニン

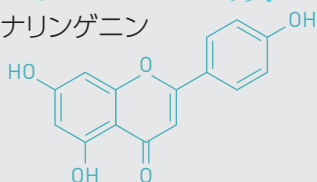


フロレチン

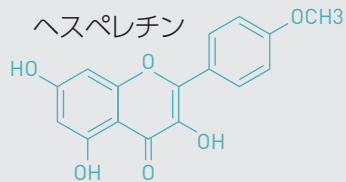


## フラボノール類

ナリンゲニン

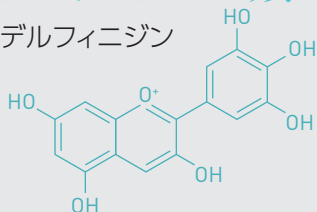


ヘスペレチン

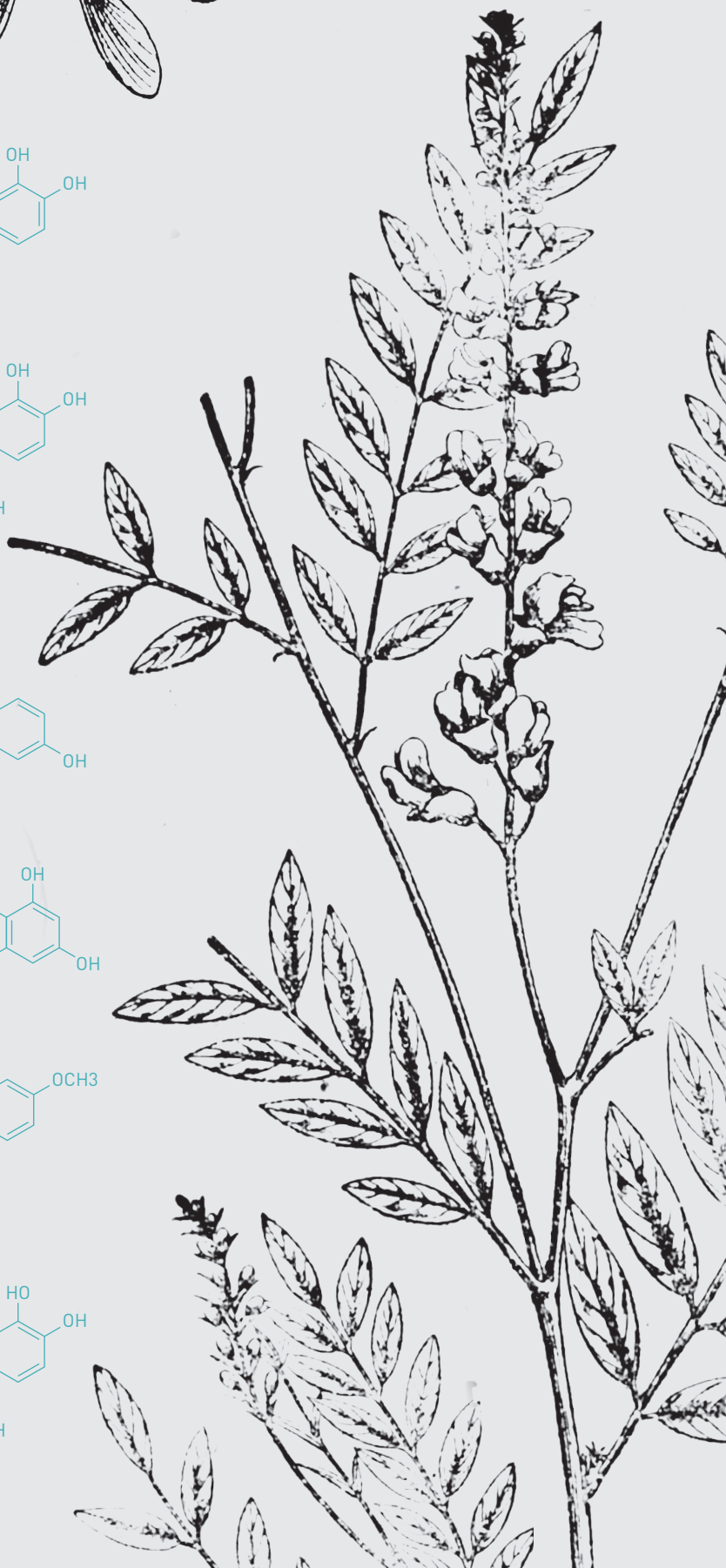
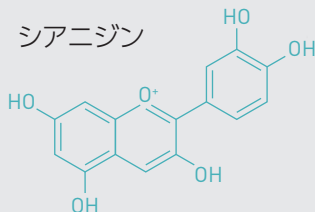


## アントシアニン類

デルフィニジン



シアニジン



多くの研究から、フラボノイドが抗アレルギー作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの生理活性を示すことが示唆されています。しかし、最も関心が寄せられているのはフラボノイドの抗酸化活性です。フラボノイドはフリーラジカルの生成を減らし、フリーラジカルを捕捉する作用があるためです。

<sup>2</sup> Havsteen B (2002) The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 96, 67–202.

<sup>3</sup> Dewick PM (2001) The shikimate pathway: aromatic amino acids and phenylpropanoids In *Medicinal Natural Products: a Biosynthetic Approach*, 2nd ed., pp. 137–186 [Dewick PM, editor]. Chichester: John Wiley.

このように、フラボノイドは重要な細胞内の酵素機能を調節する機能に加えて、抗酸化性、抗炎症性、抗変異原性、抗発がん性も有することから、人の健康に広く役立つ明確な効果をもたらします。

野菜はフラボノイドを成長に用いたり、植物斑に対する防御に用いたりします。<sup>2</sup>フラボノイドは、植物界に広く分布し、高等植物における最も特徴的な化合物群の1つである低分子量フェノール化合物群に属しています。大部分の被子植物群では、様々なフラボノイドが花の色素として容易に判別できます。しかしフラボノイドは花だけではなく、植物のあらゆる部位に含まれています。<sup>3</sup>

フラボノイドには、カルコン、フラボン、フラボノール、イソフラボンなど、いくつかのサブグループがあります。これらのサブグループには固有の主要な供給ソースがあります。例えば、食物からのフラボノールおよびフラボンの重要な供給ソースはタマネギやお茶です。



現在、果物、ハーブ、野菜、薬用植物の豊かな色素をもたらすフラボノイドが6,000種類も知られています。



## 2.

# ケルセチン、 フラボノイドの女王<sup>4</sup>

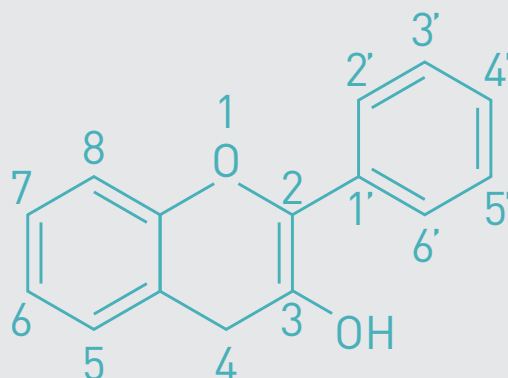
ケルセチンは、フラボノイド化合物の6分類のサブクラスの1つであるフラボノールに分類されています。欧米人では、フラボノールの推定1日摂取量は20~50 mg/日の範囲です。このうち、約13.82 mg/日はケルセチン型フラボノールの形で摂取されています。<sup>5</sup>

フェノール性水酸基と糖がフラボノール骨格に結合する位置によって、多様な食物フラボノールがつくられます。ケルセチンを含めすべてのフラボノールは、共通して3-ヒドロキシフラボン骨格を持っています。フラボノールがケンフェノール型やミリセチン型ではなくケルセチン型であるかどうかの判断は、例えば、フェノール性水酸基が結合している位置に基づきます。

<sup>4</sup> Gregory S. Kelly, ND, Quercetin, *Alternative Medicine Review*, Volume 16, Number 2, 2011.

<sup>5</sup> Cao J, Zhang Y, Chen W, Zhao X. The relationship between fasting plasma concentrations of selected flavonoids and their ordinary dietary intake. *Br J Nutr* 2010;103:249-255.

右図はフラボノール骨格で、**ヒドロキシル基**および**グリコシル基**が結合できる位置を数字で示しています。



国際純正・応用化学連合(IUPAC)命名法では、ケルセチンは、3,3',4',5,7 - ペンタヒドロキシフラバノンです。

これは、ケルセチンが3, 5, 7, 3', 4' 位に結合する水酸基を持っていることを表しています。

定義によれば、ケルセチンは糖が結合していないアグリコンとなっています。明るいレモン色で、冷水にはまったく溶けず、温水にもほとんど溶けませんが、アルコールと脂質には非常によく溶けます。

ケルセチン型フラボノール(主にケルセチングリコシド)は最も豊富に存在するフラボノイド分子であり、植物界に広く分布しています。リンゴ、ベリー類、アブラナ科の野菜(キャベツやブロッコリー)、ケッパー、ブドウ、タマネギ、エシャロット、茶、トマト、および多くの種子、ナッツ類、花、樹皮、葉などさまざまな食品に含まれています。

食品中のケルセチン量には栽培条件が多大な影響を及ぼすと考えられ、有機栽培されたトマトはケルセチンアグリコンの含有量が、通常栽培されたトマトよりも大幅に高いことを示すエビデンスがあります。<sup>6</sup>

科学論文で示唆されているとおり、ケルセチンは抗酸化性、抗加齢性、抗凝集性、血管拡張性があります。<sup>7-9</sup> 科学文献では、疲労またはストレス条件下での健康状態の維持に寄与することが強調されています。<sup>10-11</sup>

<sup>6</sup> Mitchell AE, Hong YJ, Koh E, et al. Ten-year comparison of the influence of organic and conventional crop management practices on the content of flavonoids in tomatoes. *J Agric Food Chem* 2007;55:6154-6159.

<sup>7</sup> Chondrogianni N, Kapeta S, Chinou I, Vassilatou K, Papassideri I, Gonos ES. (2010) Anti-ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Exp Gerontol*.45(10):763-71.

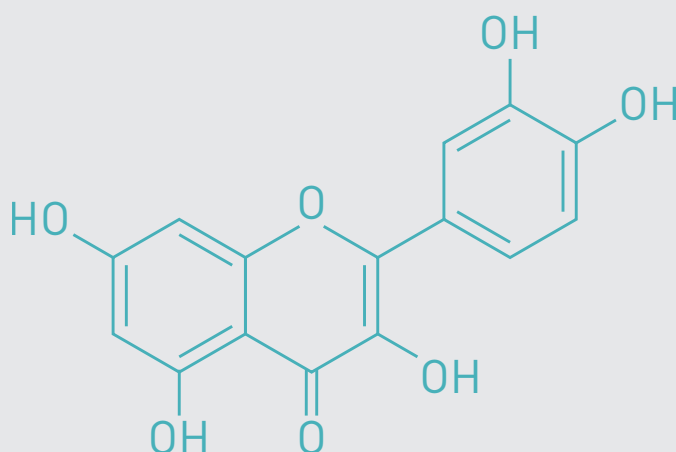
<sup>8</sup> Chopra M, Fitzsimons PE, Strain JJ, Thurnham DI, Howard AN. (2000) Nonalcoholic red wine extract and quercetin inhibit LDL oxidation without affecting plasma antioxidant vitamin and carotenoid concentrations. *Clin Chem*.46(8 Pt 1):1162-70.

<sup>9</sup> Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, Mäenpää J, Perttunen K, Kenraali J, et al. (2000) Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*.56(8):545-53.

<sup>10</sup> Wang W, Sun C, Mao L, Ma P, Liu F, Yang J, et al. (2016) The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: a review. *Trends Food Sci Technol*.56:21-38.

<sup>11</sup> D'Andrea G. (2015) Quercetin: a flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*.106:256-71.

## ケルセチンの化学構造式





# 3.

## ケルセフィット™: 最も生体利用率の高い ケルセチン

多くの植物抽出物や天然化合物と同様に、ケルセチンは健康状態の維持にきわめて有効である一方で、水に溶けにくい性質を持っています。そのため、生体内での吸収が悪く、その効果が十分に得られません。天然原料が良好な生体内吸収性を持つためには、消化液に溶解する「親水性」と、細胞の脂質生体膜を通過する「親油性」のバランスが取れていなければなりません。この課題に対処するため、インデナ社は長年にわたり「バイオミメティクス・アプローチ」を採用してきました。

# QUERCEFIT™

**バイオミメティクスとは、人類が抱える様々な問題を解決するため、自然と自然現象を研究し、基礎となるメカニズムを理解し、自然から着想を得て、そのデザイン、機能およびプロセスを模倣することにより、科学、工学、および医療に有益となる新しい技術やものづくりに活用しようという概念です。**

「バイオミメティクス(biomimetics)」という用語は、「生物模倣」とも呼ばれ、ギリシャ語の「bios(生命)」と「mimesis(模倣)」を語源としていますが、その中身はこの2つの言葉の単純な組み合わせではありません。具体的には、バイオミメティクスは人の健康状態を維持改善するために、自然を活用し模倣する創造的な技術です。バイオミメティクスにおいて自然というものは、技術的産物およびプロセス革新の適切性、持続性、および形式、戦略、倫理上の正しさを判断するための基準となるものです。中心となる考え方は、私たちが抱えている問題の多くを、自然が必然的にすでに解決しているということにあります。

# phytosome™

THE BIOMIMETIC DELIVERY SYSTEM

インデナのNATURE AS MEASURE™(尺度や基準としての自然)という概念は、文献におけるバイオミメティクスの概念とその哲学的起源を表しています。インデナ社では、天然成分の特性を十分に尊重しながら、その成分の生体内吸収性を最大に高めるバイオミメティクス的なアプローチのバイオニアとして、「フィットソーム®」送達システムを開発しました。

インデナ社は、選択された植物の生体への吸収を最大限に高めるような最も革新的な製品や技術を開発しました。「フィットソーム®」は、インデナ社の100%食品グレードのバイオメティクス送達システムで、製品およびプロセスに関する幅広い経験と深い知識の結果です。

フィットソーム®は、自然から革新的で純粋なインスピレーションを得て、Nature as Measure™のバイオメティクスの原理に従った天然産物固有のカオスを維持しつつ、新しい化学物質、医薬用添加物や成分の化学構造の修正を用いることなく、長期的な忍容性と安全性の維持を可能にした技術です。インデナ社のR&Dのバリューチェーン(価値連鎖)の継続的な進化とイノベーションにより、すべてのフィットソーム®は選ばれた植物エキスの生体内吸収を最大に高めるようそれぞれデザインされています。

フィットソーム®は、経口バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)が低い化合物の固体ディスパーション(分散体)を得るための自然なアプローチであり、液体への親和性の向上、凝集の抑制、および有効成分の物理的状態の変化(結晶状態の変化、または部分的もしくは完全な非晶質安定形態の生成など)を最適化することにより、植物の有効成分の消化液への溶解と生体内吸収を促進します。

## ケルセフィット™:規格

ケルセフィット™はインデナ社独自のケルセチンのフィットソーム®製剤です。天然の植物エンジュ(学名: *Sophora japonica L.*)の花のつぼみを原料としており、市場で最もバイオアベイラビリティが高いケルセチンです。

HPLCによるケルセチン含有量は34%~42%

推奨用量: 250 mgを1日1回または2回

健康食品用の黄色粉末

世界の主な市場の食品規制に準拠 (US、EU、日本、BELFRIT [ベルギー、フランス、イタリア])

抗血小板薬、抗凝固薬または糖尿病薬を服用中の患者における高忍容性

# 4. 主な用途

最新の研究により、ケルセフィット™の  
バイオアベイラビリティ、スポーツおよび  
不快感における効果、高忍容性などに  
関する確かな結果が示されています。

<sup>12</sup> Riva A. et al. Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Oct 16. doi: 10.1007/s13318-018-0517-3.

ヒトを対象とした5件の研究では、ケルセチン含有量を36.0%～42.0%に標準化したケルセフィット™に焦点を当てています。

インデナ社のケルセチン製剤と、製剤化されていないケルセチンを比較した既発表のヒト薬物動態研究によれば、ケルセフィット™はバイオアベイラビリティが最大20倍高く、より低用量で投与可能であり、天然成分の特性を保持していることが示されました。<sup>12</sup>

年齢18～50歳の健康な男女被験者12名に、ケルセチン(500 mg)および2種類の用量のケルセフィット™(250および500 mg)を経口投与しました。投与後12回(0～24時間)にわたり薬物動態サンプルを採取し、血漿中のケルセチン濃度をHPLC/MS/MSで測定しました。

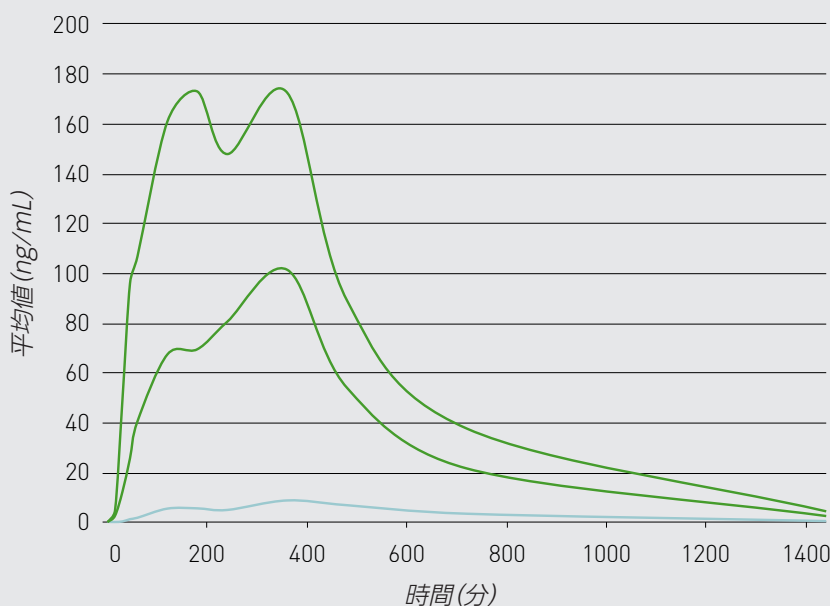
ケルセチンのAUC(血中濃度)の改善

ケルセフィット™ 500 mg 20x

ケルセフィット™ 250 mg 10x

ケルセチン500 mg 1x

Riva, A., Ronchi, M., Petrangolini, G. et al. «Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin». Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2018). <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>





# スポーツパフォーマンス／疲労回復

ケルセフィット™群ではAUCおよび $T_{max}$ のいずれについても経口吸収量が向上したことが示され、高用量(500mg)摂取群での最高濃度は $223.10 \pm 16.32$  ng/mLであり、また非製剤化ケルセチン群( $10.93 \pm 2.22$  ng/mL,  $p < 0.0001$ )および低用量(250mg)摂取群( $126.35 \pm 14.79$  ng/mL,  $p < 0.005$ )と比較して有意に改善されたことから、ケルセフィット™の吸収特性が用量依存的事であることも示唆されました。

最も重要なことは、ケルセチンが豊富な野菜や果物(タマネギやリンゴ)を食べるのと同様に、ケルセフィット™の摂取は、最適化されたケルセチン血漿レベルを達成することを可能にすることです。

さらに、トライアスロンの「スプリント」ディスタンス(約100分間で水泳750 m+自転車20 km+ランニング5 km)を行った健康なアマチュアアスリートを対象としたヒトの比較対照試験において、ケルセチン250 mg(1日2回)の有効性が認められました。<sup>13</sup>

ケルセフィット™は、トライアスロンレースのタイムと疲労回復時間を統計学的に有意に改善し( $p < 0.05$ )、筋肉の不快感およびトレーニング後の痙攣などのストレスを最小にしました。

酸化ストレスも統計学的に有意に低下しました(対照群との比較で $p < 0.05$ )。

望ましくない作用は認められず、反復補給に対する優れた忍容性が示されました。

この臨床研究の結果から、ケルセフィット™の経口補給によって、スポーツのパフォーマンスおよび身体の疲労回復が大きく改善されることが示唆されています。

<sup>13</sup> Riva A. et al. Quercetin Phytosome® in triathlon athletes: a pilot registry study *Minerva Medica* 2018 August;109(4):285-9.

<sup>14</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?lingua=italiano&id=158&area=Malattie\\_del\\_sistema\\_immunitario](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=158&area=Malattie_del_sistema_immunitario)

## 知っていますか？

アレルギーは最も一般的な免疫性疾患であり、例えば吸気による異物(花粉、カビ、家庭や職場のホコリ)、食品、医薬品、刺す昆虫の毒の成分などの外部環境に存在する物質に対する炎症反応を特徴とします。これらの物質は、アレルギーを引き起こすという共通の特性により「アレルゲン」と呼ばれています。

アレルギー性炎症疾患は、人のQOL(生活の質)および関連する健康コストに重大な影響を及ぼします。イタリアで最近実施された疫学的研究では、年齢18~44歳の人口の25%がアレルギー性鼻炎、5%が喘息に苦しんでいることが示されています。<sup>14</sup>

アレルギー性疾患はヨーロッパで増加しつつあり、地球規模の気候変動の影響もあって、特定の季節や環境に限定されなくなっています。

ヨーロッパおよび世界で最も一般的なアレルギーの種類は呼吸器アレルギーです。呼吸器アレルギーは、涙、くしゃみ、時に咳および喘息症状を主な特徴としています。呼吸機能に影響を及ぼす症状は、大きく息を吸った後に力いっぱい息を吐き出す速度(強さ)であるピークフロー(PEF)の検査により客観的に測定できます。

アレルギーの症状を緩和したり、アレルギーの不快感を軽減する医療用医薬品や市販薬やサプリメントが市販されています。



ヨーロッパの人口の約60%がアレルギー性鼻炎に罹患しています。

これらの患者の15%~20%は重度の鼻炎に苦しんでいます。



ヨーロッパの人口の5%~12%がアレルギー性喘息に罹患していると推定されています。<sup>15</sup>

## 国際喘息センターの医療機関



○ EOI(喘息監視を表明した)医療機関 ● 登録医療機関

2016年3月

<sup>15</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp)

# アレルギーによる不快感

インデナ社のフィットソーム®送達システムで製剤化したケルセチンの優れたバイオアベイラビリティによって、最近、敏感または不寛容な被験者による2件のヒト臨床試験で良好な健康状態の維持が証明され、ケルセフィット™の非常に興味深い結果が認められました。<sup>16,17</sup>

アレルギーの季節における不快感への補助療法に関するヒトを対象とした最近の臨床試験において、アレルギーシーズンに不快感を経験している健康な被験者を対象に、標準療法(SM)とケルセフィット™の摂取を併用した標準療法(SM)の効果を比較しました。<sup>16</sup>

被験者はケルセフィット™を1日1錠または2錠を30日間服用し、健康状態および季節性不快感を、GINA(Global Initiative for Asthma)の喘息診断/治療ガイドラインの分類に従って評価し、補助的治療の必要性も検討しました。

ケルセフィット™は、上記の被験者において、間欠的な喘息症状の頻度が、日中(最大50%低下)および夜間(最大70%低下)で改善し、呼吸機能(PEF:ピークフロー)も有意な改善を示しました。

ケルセフィット™の補助的投与が、標準治療との相乗効果で症状を改善すると同時に、他の不快な状態を改善し、酸化ストレスを低減させ、極めて良好な安全性プロファイルも示しました。

2つ目のヒト臨床試験では皮膚の局所的な不快感に焦点を当て、ケルセフィット™を3日間だけ摂取し、その後ヒスタミン注射によって局所的に皮膚に刺激を与えました。

対照群と比較して、ケルセフィット™を投与した健康な被験者群のみが、主な皮膚の局所的反応(皮膚の腫れや発赤)と毛細血管の透過性を減少させ、統計学的に有意な用量依存的な改善を示しました。<sup>17</sup>

最近のこれらのヒト臨床試験は、アレルギー時代と個々の不耐性に関連する一般的な不快感を制御することで、ケルセフィット™の潜在的で有益な効果を示しています。

最後に、ケルセフィット™の安全性をさらに強固にするための予備的なヒト臨床試験が実施され、可能性のある有害作用を予防するため、この補完的かつ自然を利用したケルセフィット™と一般的な医療用医薬品との相互作用を検討しました。<sup>18</sup>

この予備的な臨床試験の結果から、ケルセフィット™は、最も一般的な抗血小板薬(アセチルサリチル酸、チクロピジンまたはクロピドグレル、投与後10日)の活性を変化させず、ワルファリンまたはダビガトランを投与されたそれぞれの患者において投与20日後に影響を及ぼさず、メトホルミンを服用中の糖尿病患者の代謝コントロールにも影響しないことが示唆されています。<sup>19</sup>

<sup>16</sup> Cesarone, M. R., et al. *Minerva medica* (2019)

<sup>17</sup> Manuscript submitted

<sup>18</sup> Riva A, Corti A, Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Vinciguerra G, Feragalli B, Zuccarini M, Eggenhoffner R, Giacomelli L.(2019) Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, diabetic therapy and a novel delivery form of quercetin. *Minerva Cardioangiol.*67(1):79-83.

<sup>19</sup> Riva A et al, Interaction study between antiplatelet agents, anticoagulants, diabetic therapy and a novel delivery form of quercetin. *Minerva Cardioangiol.*2018 Sep 13. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04795-3.



