

# コエンザイム Q<sub>10</sub> 含有機能性食品

## ～商品設計と品質～

日清ファルマ株式会社 総合研究所

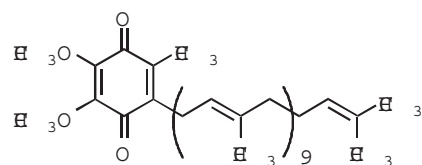
峯村 剛 辻 政弘

### はじめに

最近、コエンザイム Q<sub>10</sub> (以下 CoQ<sub>10</sub> と略記) (図1) を雑誌、新聞及びテレビなどで目にする機会が増え、その機能性が注目され健康食品素材として期待されていることが窺える<sup>1-5)</sup>。CoQ<sub>10</sub> は、日本において 1974 年に代謝性強心剤の医療用医薬品として承認・販売された。以後、OTC も含めて医薬品として扱われてきた。一方、海外 (主に欧米) ではここ 10 年あまり、有効性・安全性の高い健康食品素材として需要が伸びてきた (一部の国では医薬品)。そして日本においても、2001 年 3 月 27 日厚生労働省医薬局長通知「医薬品の範囲に関する基準の改正について」(医薬発第 243 号) にて、コエンザイム Q<sub>10</sub> が「医薬品的効果効能を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質 (原材料)」リストに収載され、2001 年 6 月 28 日厚生労働省医薬局食品保健部基準課長通知で「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質 (原材料) の取り扱いについて」(食基発第 20 号) にて、食品として扱ってもよいという規制緩和がなされた。

国内でもこの食品素材が持つ、多様な機能性に注目が集まり、CoQ<sub>10</sub> を含有した一般食品 (いわゆる健康食品) が数多く商品化されつつある (以下 CoQ<sub>10</sub> 含有食品を、機能性食品として説明する)。CoQ<sub>10</sub> の様々な機能・効果に関しては、多くの医学的エビデンスが得られており、現在も盛んに研究が進められている。商品開発にあたっては、どのような機能性食品でもそうであると思うが、CoQ<sub>10</sub> の場合も、物性や機能を考慮しながら、その効果を最大限に活用できる商品開発を行う必要がある。CoQ<sub>10</sub> を配合した機能性食品開発にあたっての、製剤学的な見地から得られた技術的側面について述べる。

図1 CoQ<sub>10</sub> の構造式



C<sub>59</sub>H<sub>90</sub>O<sub>4</sub> : 863.34

## CoQ10 の特性と製剤化

CoQ10 は日清製粉(株)グループ（現在の日清ファルマ(株)）において研究が進められ、心臓疾患用医薬品をターゲットにエーザイ(株)と共同開発を行い<sup>6)</sup>、1974 年に厚生省（当時）より新薬としての承認を受け、現在まで医療に貢献している<sup>3)</sup>。現在 CoQ10 は、医薬品としての一般名ユビデカレノンとして日本薬局方に収載されており、技術情報が JPTI2001 に収載されている。また、ユビデカレノン錠、ユビデカレノンカプセル、ユビデカレノン顆粒なども日本薬局方外医薬品規格に収載されており、共に規格及び試験方法などが定められている。

CoQ10 は、融点が約 48℃、黄色～だいたい色の結晶性の粉末である。脂溶性物質であり、水にはほとんど溶けない。また、光によって徐々に分解する。これらのことから、医薬品としては錠剤、顆粒剤又はカプセル剤などの経口投与製剤として製剤化されている。経口投与された CoQ10 は、胆汁酸によって乳化され、腸管からリンパ管を経て肝臓に運ばれ、体内に吸収される。また、CoQ10 は脂溶性であるため食後に服用したほうが吸収されやすい。したがって、医薬品製剤では吸収性、安定性、安全性などの面から製剤化検討が行われ、優れた製剤が医療に提供されている。エーザイ(株)は「ノイキノン」の商品名で発売し、当社も 1979 年に医療用医薬品として軟カプセル剤である「デカソフト」を発売したが、その後多くの製薬メーカーからも発売された。

このように CoQ10 は医療現場での長年の実績と信頼を有しており、この素材を用いて機能性食品を商品化する場合にも、安全性、吸収性、安定性、製剤物性などの要因に十分留意し、それらが確認されたものを市場に供給する必要がある。

## 商品設計

CoQ10 の機能は多彩であるが、主な機能としては、エネルギー産生賦活と抗酸化作用の 2 つが挙げられる<sup>7~8)</sup>。CoQ10 を含有した機能性食品を商品化する場合、CoQ10 単独配合のケースもあるが、ビタミン E を始めとしたビタミン群、アミノ酸類、DHA、EPA 又はポリフェノールなど、他の素材を配合した商品開発が多くなると考えられる。この場合、CoQ10 の生物学的性質、物理化学的性質等のデータを基に、添加物の選定、製造工程、製剤特性及び包装仕様などを考慮した設計が必要になる。機能性食品としての設計を前提に考えると、食品の機能、いわゆる一次機能、二次機能、三次機能考慮した設計が必要となる。当社では CoQ10 を含有した機能性食品を開発・商品化し発売しているが、その情報および技術を基に、商品設計の考え方、今後の課題などを説明したい。

当社は長年に渡って、素材（医薬品としては原薬）および医療用医薬品である軟カプセル剤を製造販売してきた。素材から末端製品までの実績を有することから、吸収改善、安定化向上などの知見が蓄積されている。更に機能性食品として平成 13 年秋に 1 カプセル中に CoQ10 を 30mg 含有する「コーキューリブロン」（ソフトカプセル：以下、コーキューリブロンカプセル）を発売した。そして昨年末には CoQ10 の用途を広げるべく、食事と共に摂取しなくても何時でも CoQ10 の吸収性が得られることが可能であり、そのまま飲料や錠剤など各種食品に添加することができる「CoQ10 水溶化液 10S」と「CoQ10 水溶化粉末 5%」も発売した。これらの開発にあたっては、安定性試験、および人での吸収性試験などを行い、品質、吸収性を確認したうえで発売した。また、実際の末端商品を想定した配合で試作を行い、その安定性試験も実施している。これらに関する技術については、いずれも特許を出願している。

当社のコーキューリブロンカプセルは医薬品製剤で培った技術を活かし、安定性が良く、吸収性も良いソフトカプセルとして設計した。なお、ソフトカプセルに関する情報として、CoQ10 をオイルに溶解しカプセルにした処方が最も高いバイオアベイラビリティを示したとの文献があることに触れておく<sup>9)</sup>。

ここで、コーキューリブロンカプセルの安定性試験を行った結果について述べる。コーキューリブロンカプセルは、その内溶液を CoQ10 と油性基剤を特殊な製法により製し、1 カプセル内容重量が 300mg で CoQ10 を 30mg 含有するソフトカプセルである。皮膜には植物色素などの天然色素を用い、光安定性を高めた設計である。CoQ10 の残存率を図 2 に示す。

#### CoQ10 分析条件

定量法；日本薬局方 ユビデカレノン記載の操作法に準じて行った。

操作条件（HPLC）

カラム；内径約 5mm、長さ約 15cm のステンレス管に 5 $\mu$ m の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相；メタノール／エタノール（99.5）混液（80：20）

カラム温度；35℃付近の一定温度

検出器；紫外吸光光度計（測定波長：275nm）

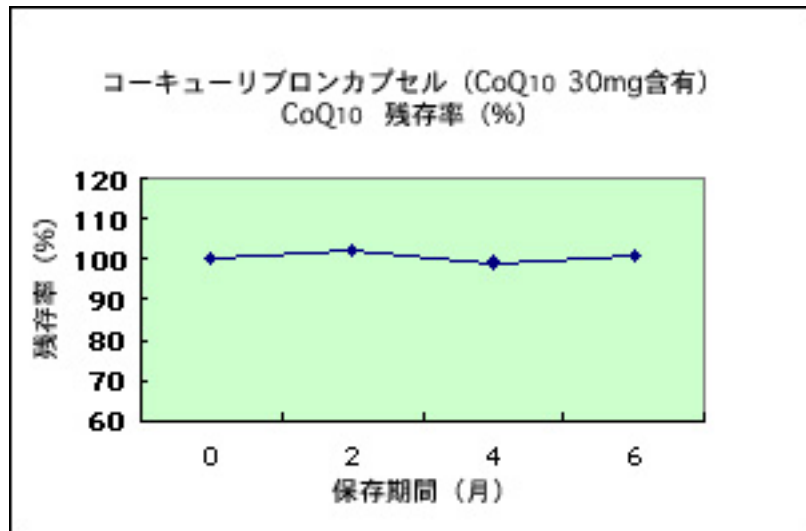


図 2

【保存条件；ガラス瓶包装 40℃保存】

コーキューリブロンカプセルにおいては、40℃にて 6 ヶ月保存しても主成分である CoQ<sub>10</sub> の含量の低下は認められなかった。このカプセルの特徴は、1) CoQ<sub>10</sub> の保存安定性が良いこと、2) 内容液も特殊な配合及び製法により内容物結晶の融点は約 26℃、融点ピークは約 32℃であり、確実に体内で内容液が分散溶解し、胆汁酸で乳化され吸収されやすい配合であることである。内容物結晶の融点測定結果を図 3 に示す。また、光安定性試験の結果を図 4 に示す。さらに、カプセルの重要な物性試験項目の一つである崩壊試験（日本薬局方崩壊試験法）を、経時的に追った結果を図 5 に示す。その結果、経時的な皮膜の不溶化は認められず、確実に 20 分以内に崩壊した。カプセルを経口で摂取しても消化管内で確実に崩壊し、カプセルの内容液が放出分散され吸収されることを示唆している。

図 3 DSC のデータ（別紙参照）示差走査熱量計 セイコー電子工業(株)DSC-220U

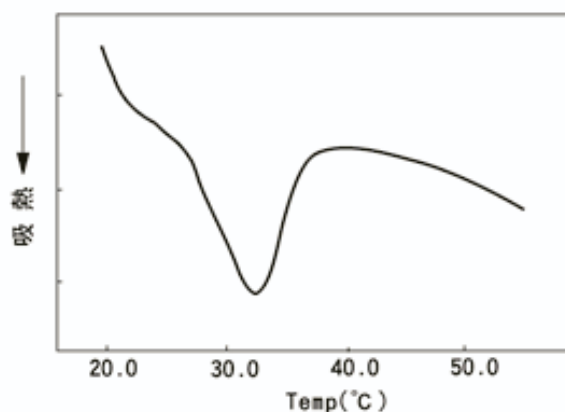


図 3

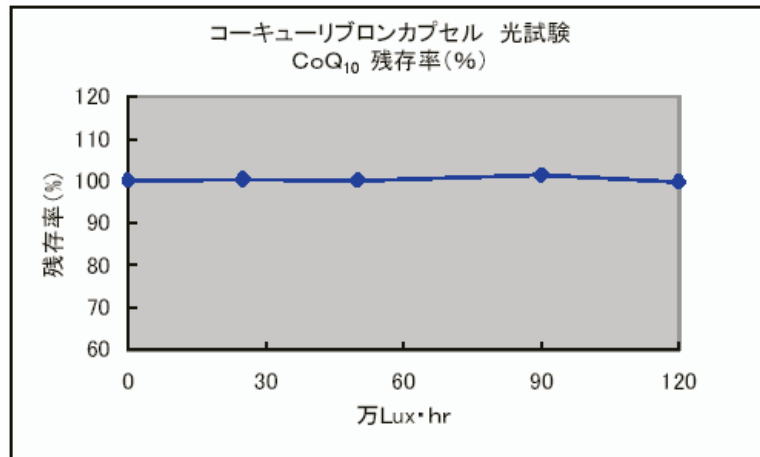


図 4

【試験条件；透明ポリ袋包装】

ナガノ科学製 光試験器 LT-120 型（白色蛍光ランプ）

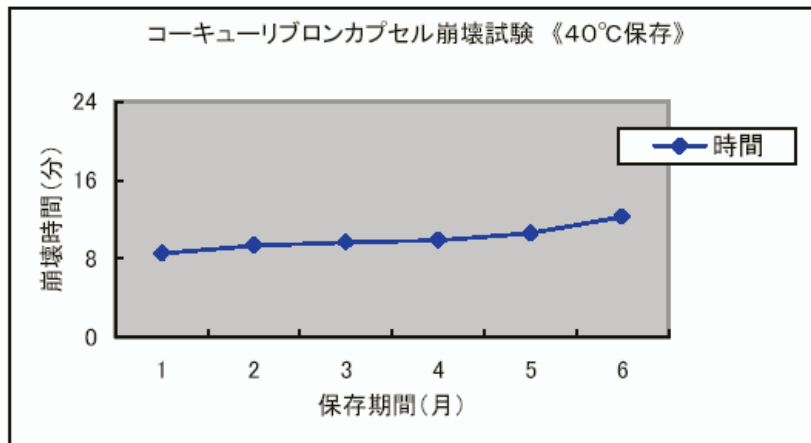


図 5

【保存条件；ガラス瓶包装 40°C保存】

試験方法；日本薬局方 崩壊試験法

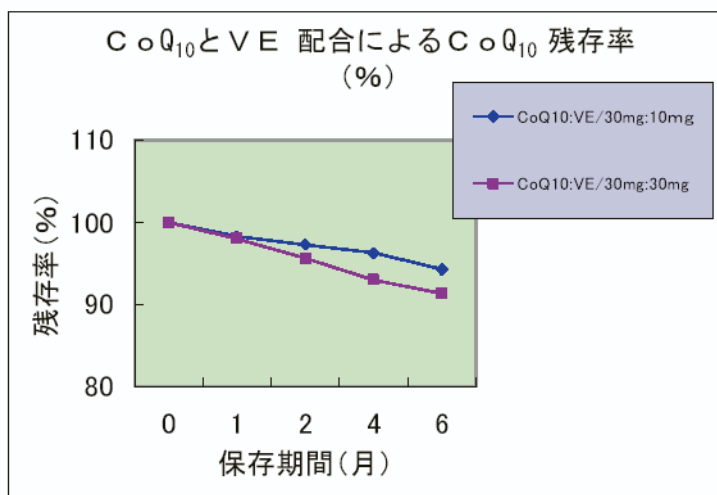
このようにコーキューリブロンカプセルは安定性試験の結果から、成分の化学的な安定性、カプセルとしての重要な崩壊性などに問題ないことが確認された高品質の製品である。

機能性食品を開発するにあたり、成分の安定性だけでなく、重要な物性値や食品の機能など十分検討する必要がある。

## CoQ10 と他の健康食品素材との相互作用

CoQ10 を単独で用いるより、最近では他の健康食品素材を配合した機能性食品を設計し、商品化することが多く見受けられる。その場合、CoQ10 と他の素材との化学的な相互作用に十分に配慮する必要がある。今回、CoQ10 にビタミン E を配合した場合の CoQ10 の安定性を確認した。1 カプセル当たりの内容量を 300mg、CoQ10・30mg を基本とし、ビタミン E をそれぞれ 10mg、30mg 配合したソフトカプセルを調製した。その結果を図 6 に示す。なお、分析条件は前述のものと同様である。

図 6



【保存条件；ガラス瓶包装 40℃保存】

この安定性試験の結果は、CoQ10 にビタミン E を配合したカプセルの場合に、CoQ10 含量が見かけ上減少することを示している。ビタミン E の抗酸化作用によって、CoQ10 が一部還元型になったためと考えられる。還元型 CoQ10 が混在していることは、他の分析結果からも確認している。分析法として還元型 CoQ10 を酸化型にして測定する方法もあるが、現在のところ完全に酸化型として回収することは出来ていない。

次に CoQ10 にビタミン E、水溶性ビタミンを配合した、飲料とカプセルを調製し、同様な試験にて CoQ10 の安定性を確認した。その結果の一部を図 7、8 に示す。

飲料においては、CoQ10 とビタミン単独での組み合わせ、または複数のビタミンとの組み合わせで確認した。ビタミン E が添加されている飲料は、CoQ10 が見かけ上減少する。この原因は、カプセルで CoQ10 にビタミン E を配合したときと同じ現象と考えられる。また、ビタミン C を配合した場合にもビタミン E と同じ傾向を示す。

また、CoQ10 に水溶性ビタミンを配合したカプセルを用いて安定性を確認した。分析方法として他成分、または基剤の影響を受けないようにするため、この場合には以下に示す HPLC 法により測定を行った。この試験からも、飲料と同じような結果が得られた。現在は各々のビタミンとの相互作用を確認するため、CoQ10 に各々単独のビタミンを配合した場合の安定性を、分析方法をも含めてさらに検討している。

#### CoQ10 分析条件

##### 操作条件 (HPLC)

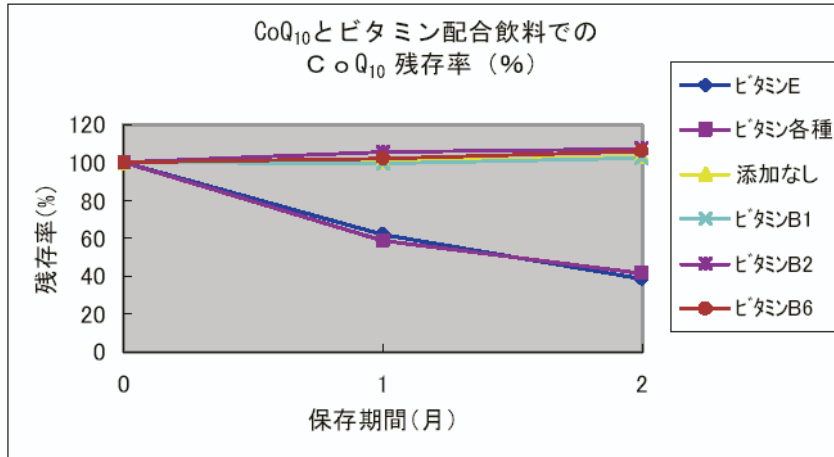
カラム ; 内径約 5mm、長さ約 25cm のステンレス管に 5 $\mu$ m のシリカゲルを充填する。

移動相 ; ヘキサン・THF 混液 (98 : 2)

カラム温度 ; 25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

検出器 ; 紫外吸光光度計 (測定波長 : 275nm)

図 7



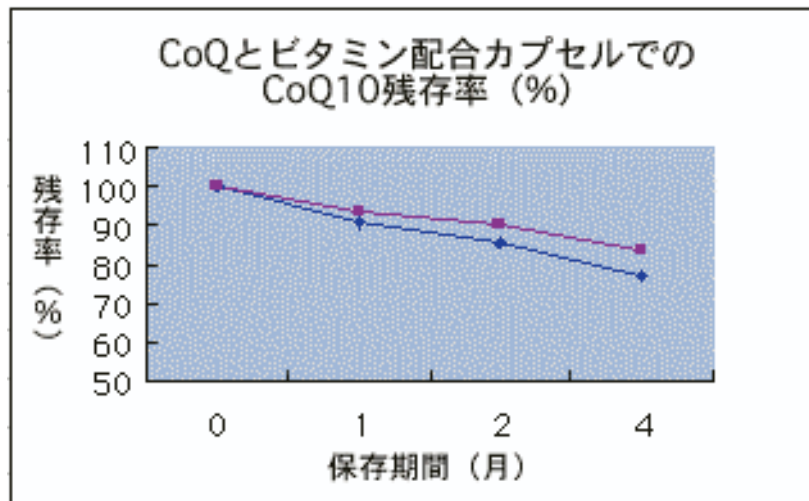
【保存条件；茶ガラス瓶包装 40℃保存】

【配合】添加なしは、CoQ<sub>10</sub>のみ配合

ビタミンE、B1、B2、B6は、単独で配合

ビタミン各種は、E、B1、B2、B6、B12、  
ニコチン酸アミドを配合

図 8



【保存条件；ガラス瓶包装 40℃保存】

【配合】—■—CoQ<sub>10</sub>・30mg、VE、B2、B6、B12、葉酸、ニコチン酸アミド、パントテン酸  
Ca 配合

—◆—CoQ<sub>10</sub>・30mg、VE、B1、B2、B6、B12、葉酸、ニコチン酸  
アミド、β-カロチン、パントテン酸 Ca 配合

このように CoQ10 に他の成分・素材を配合した場合には、相互作用が認められることがある。また塩基性成分（例えば二塩基性アミノ酸）の存在により、異性体であるユビクロメノールが生成することが知られている。この生成抑制方法や安定性向上、吸収率向上などの技術についても検討を行っている。

## さいごに

CoQ10 は機能性素材として販売されて日は浅いが、多くの新製品が市場を賑わしつつある。今後、CoQ10 にビタミンなどを始めとした、多くの他成分を同時に配合した商品が開発されてくるものと思われる。その場合には、他成分の影響をうけて経時的に CoQ10 が還元型 CoQ10 に変化するケースも考えられ、十分な品質の確認が必要であり、分析方法に関しても多くの角度から検討が望まれる。

先にも述べたが、CoQ10 は医療での長年の実績と信頼を有する素材である。商品化する場合には、医薬として培った CoQ10 の生物学的性質、物理化学的性質等のデータを基に、添加物の選定、製造工程、製剤特性及び包装仕様などを考慮した設計が必要になる。当社も品質の良い CoQ10 含有機能性食品を開発するための、技術情報提供は推進してゆきたい。本稿がその一助になれば幸いである。

今後、機能性食品の設計・新製品開発にあたっては、CoQ10 の効果、機能を十分に発揮する、品質の良い製品を開発し、消費者が安心して摂取していただけるような製品を市場に提供したい。

#### 参考文献

- 1) 2002年注目の素材 CoQ10, 食品と開発, Vol. 37, NO. 3, 34-35 (2002)
- 2) 山本順寛, コエンザイム Q10 への期待, New Food Industry, Vol. 44, NO. 3, 1-6 (2002)
- 3) 府川秀明, 辻政弘, コエンザイム Q10, 日本農芸化学会誌, 76, 58-59 (2002)
- 4) 府川秀明, 越智宏倫, 天然活性物質をベースに健康長寿へ貢献, Food Style21, Vol. 5, No. 12, 1-9 (2001)
- 5) コエンザイム Q10, ヘルスライフビジネス, 第 271 号 (8 月 1 日), pp. 8 (2001)
- 6) Fukawa, H., In Folkers, K., Yamamura, Y. eds, Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q, Vol. 3, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, pp.19-30 (1981)
- 7) 器疾患系素材の最新動向, Food Style21, Vol. 5, No. 11, 81-84 (2001)
- 8) Fiorella, P. L., Bargossi, A. M., Grssi, G. et al., : Metabolic effects of coenzyme Q10 treatment in high level athletes, in biomedical and Clinical Aspects of Coenzme Q, Vol6, Folkers k. et al, Eds., Elsevier, Amsterdam, 513-520 (1991)
- 9) Tomono Y et al. Pharmacokinetic study of deuterium-labelled coenzyme Q10 in man. Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 24. 536-541 (1986)