

# コエンザイムQ<sub>10</sub>含有製品と品質

峯村 剛<sup>1)</sup>、伊東奈津江<sup>2)</sup>、安原さと子<sup>3)</sup>、辻 政弘<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>みねむら つよし   <sup>2)</sup>いとう なつえ

<sup>3)</sup>やすはら さとこ   <sup>4)</sup>つじ まさひろ (日清ファルマ株式会社 総合研究所)

## 序論

コエンザイムQ<sub>10</sub> (以下CoQ<sub>10</sub>と略記)(図1)は、日清製粉(株)グループ(現在の日清ファルマ(株))で1960年代より製法研究が進められ、世界に先駆けてCoQ<sub>10</sub>の生産技術確立に結びつけた。CoQ<sub>10</sub>は、食品として規制緩和されて4年が経過し、多くのCoQ<sub>10</sub>含有製品が市場に出されている。また、昨年、一般名ユビデカレノンが化粧品原料としても認可され使用されるようになり、その機能性の真価が問われる時となってきた。現在CoQ<sub>10</sub>は、化粧品原料や機能性健康食品素材として認知されるようになり注目、期待されている<sup>1-5)</sup>。

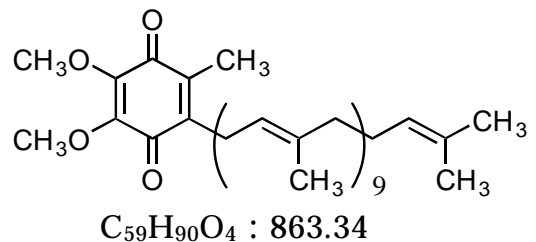


図1 CoQ<sub>10</sub>の構造式

今後のCoQ<sub>10</sub>含有製品の市場拡大と多様化を考えると、CoQ<sub>10</sub>含有製品の品質を今まで以上に管理しなければならないと考える。品質の良い製品を市場に提供することにより、消費者に認知されていくのではないかと推察する。即ち、品質管理が原料から製品の製造工程、流通段階まで全ての段階で行われ、その品質が賞味期限内において確保され、CoQ<sub>10</sub>の機能が確実に得られる製品を提供することが重要である。いわゆる製品の品質としてCoQ<sub>10</sub>の安定性、吸収性及び、崩壊性など十分検討を行う必要があるが、更に、CoQ<sub>10</sub>の物理化学的性質も考慮した製品化設計と包装設計なども必要となる。

CoQ<sub>10</sub>は、心臓疾患用医薬品をターゲットにエーザイ(株)と共同開発が行われ<sup>6)</sup>、1974年に厚生省(当時)より新薬として承認を受け、現在まで医療に貢献している<sup>3)</sup>。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。医薬品としての承認を受ける際に必要となる有効性・安全性などのデータ作成には、日清ファルマの

CoQ<sub>10</sub>が使用され医療現場での長年の実績と信頼を有している。

健康食品素材として食品に用いる場合も品質の良い製品を市場に提供することにより、CoQ<sub>10</sub>含有製品の信頼と今後の期待が認知されるものと考えている。

## CoQ<sub>10</sub>の歴史

1950年代にCraneらのグループは、ミトコンドリア呼吸鎖の電子伝達系の研究時に、補酵素作用を示すキノン化合物を牛の心臓から単離した。この化合物の構造決定と全合成をFolkersらは1958年に行い、コエンザイムQと命名した<sup>7)</sup>。また、Mortonらのグループは、1940年代からビタミンEの研究時に紫外部の275nmに吸収極大をもつ化合物を見つけ、また、1950年代にはビタミンA欠乏飼料で飼育した豚の肝臓に増加することも突きとめた。さらに、動植物体内の多くの部位に存在するキノン化合物と判明し、ユビキナス(普遍的)なキノンの意味からユビキノンを命名した<sup>8)</sup>。彼らは、ユビキノンをコエンザイムQは同一物質群であることを解明し、CoQ<sub>10</sub>の全合成も上記の両グループで別々に行われ、CoQ<sub>10</sub>の構造も確定した<sup>9-10)</sup>。その後も世界中で研究が進められ、1976年にはFolkersらの働きによりCoQ<sub>10</sub>に関する国際シンポジウムが日本で開催され、これ以後は隔年でシンポジウムが開催されている。

医薬品としてのCoQ<sub>10</sub>は、一般名ユビデカレノンとして日本薬局方に収載され、技術情報がJPTI2001や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。CoQ<sub>10</sub>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。医薬品としては錠剤、顆粒剤また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が、経口投与されたCoQ<sub>10</sub>は、胆汁酸によって乳化され、腸管からリンパ管などを経て肝臓に運ばれ、体内に吸収される。また、CoQ<sub>10</sub>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。

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<sup>11)</sup>。このようにCoQ<sub>10</sub>は医療現場での長年の実績と信頼を有しており、安全性データなども豊富であり、重篤な副作用は報告されていない<sup>12-14)</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1990年頃より、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もつ、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。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。

## CoQ<sub>10</sub>の特性と製品の品質

CoQ<sub>10</sub>は、先に述べたように吸収性が低いこと、また、光によって徐々に分解することなどが知られている。更に他成分と配合することにより配合禁忌も考えられる。筆者らは、食品として認められたCoQ<sub>10</sub>含有製品の品質向上のためと、この素材がもつ機能を更に生かすためには医薬品並みの設計と品質が要求されるべきと考え、CoQ<sub>10</sub>の吸収性や安定性及び、光安定性に関して検討し、この素材の機能を最大限発揮できるCoQ<sub>10</sub>含有製品の開発を行っている。現在、市場にはソフトカプセル形態の製品が多く見られるが、タブレット、ハードカプセル、顆粒及び、飲料などの形態でも商品化されている。CoQ<sub>10</sub>含有製品は、CoQ<sub>10</sub>の吸収性と安定性が最重要品質項目と考え、これらが十分検討された製品を開発し市場に供給すべきと考える。品質の良い製品を市場に提供することにより、CoQ<sub>10</sub>含有製品の信頼と今後の期待がさらに高まると考えている。

## CoQ<sub>10</sub>の吸収性

CoQ<sub>10</sub>は脂溶性であるが、我々が摂取する動植物油脂（LCT）は、胃において脂肪乳を形成し、少しずつ十二指腸に移行する。腸に移行したLCTは膵リパーゼにより加水分解を受け、その後胆汁酸が作用し非常に小さいミセルを形成し、絨毛を通じて腸粘膜細胞に吸収される。その後トリグリセリドに再合成されカイロミクロンが形成されリンパ系に転送され、その後血液に入ると考えられ、複雑な消化吸収経路をもつ。中鎖脂肪酸トリグリセリド（MCT）はLCTとは異なり極めて単純である。膵リパーゼによってLCTよりも簡単に加水分解され、絨毛を経て腸粘膜に吸収される。このように油脂でも消化吸収が異なることが報告されている<sup>15)</sup>。

脂溶性であるCoQ<sub>10</sub>は、腸管で胆汁酸などにより乳化しミセル化されリンパ管を経て吸収され、肝臓でリポ蛋白に結合して細胞に運ばれる。CoQ<sub>10</sub>の吸収は腸管でミセル化されることが吸収改善の大きなポイントと考えられる。よってCoQ<sub>10</sub>の吸収は低いと考えられ、胆汁酸によって乳化されて吸収されるので空腹時にはほとんど吸収されない。従って生体内利用率（吸収性）を改善するために現在まで多くの研究が行われ、医薬品としての製剤的改良なども行われている。一般的に薬物の吸収は薬物の投与前後に摂取される食事や、更には製剤中の添加

物によって影響される場合が多く、これらの摂取物と薬物との物理化学的相互作用や、摂取物の消化管の生理状態に影響を与えることも考えられるので十分注意、考察する必要がある。特に油に溶けた状態で投与されると、薬物は油から水溶液中へ分配し、水溶液から粘膜へと吸収されるものと考えられる。そのため親油性が高いために油から水溶液に分配しにくい薬物は吸収が遅くなる。例えば合成ホルモン剤ethynylestradiolは、水性懸濁液として投与した方が、ごま油溶液として投与したときよりも吸収速度が大きいことが確認されている。従って脂溶性であるCoQ<sub>10</sub>も、この点を考慮し水溶化技術を利用した製品化を検討する必要があった<sup>16)</sup>。医薬品での文献によれば、ラット(W, オス)に界面活性剤により可溶化した<sup>3</sup>H - ubidecarenone 0.6mg / kgを経口投与したときの血中放射能濃度は、投与1時間後に未変化体換算として約60ng / mLの最高値を示した<sup>17)</sup>。また、経口投与におけるubidecarenoneの吸収は主としてリンパ系を介して行われる<sup>18)</sup>。また、CoQ<sub>10</sub>製剤の投与剤形の違いによる人血漿CoQ<sub>10</sub>値に及ぼす影響について、経口摂取されたCoQ<sub>10</sub>は消化管内で胆汁酸塩などにより乳化され、小腸壁より吸収されてカイロミクロンに取り込まれリンパ系などを経て、全身循環に入る<sup>19)</sup>。

一般論として、脂肪の吸収に関し、脂肪を精乳化し粒子径を0.1~0.2 μmと静注用脂肪乳剤レベルまで微細とすることにより、消化管からの吸収が迅速となり消化吸收上有意義であることが判明したとの報告がある<sup>20)</sup>。更に、難水溶性薬物の製剤化には物理化学的性質の改善、特に溶解性の改善が強く望まれる。難水溶性薬物の溶解性改善には結晶多形、溶媒和物の利用、非晶質化、混合粉碎による微細化、表面改質による濡れ性改善、シクロデキストリンによる包接化、易溶性の塩形成など種々検討されている。難水溶性薬物の吸収性改善に関し、一般的に粒子径を小さくすることが行われており、見かけ溶解速度は、Noyes - Whitneyの式によれば表面積に比例する。細かいほうが、表面積が大きく、溶解速度も速い。表面積は粒子径が小さくなればなるほど増大するので、見かけ溶解速度は粒子径によって大きく変わる。表面積が6倍になると吸収は2.5倍になるといわれているが、老人や病人などのように胆汁やリパーゼの分泌が少なくかつ、胃及び腸の攪拌機能が弱くても、吸収を向上させるためには消化管中において微粒子とすることが必要である<sup>21)</sup>。

近年、難水溶性薬物の粒子径をナノメートル領域の粒子にまで微粒子化することにより、製剤の機能向上を狙ったナノ粒子化が注目されている。ナノメートルサイズの粒子はマイクロメートルサイズの粒子に比べてより消化管粘膜深部に侵入すると報告されている。難水溶性薬物はナノ粒子化することによって薬物粒子自身の溶解性が著しく向上するだけでなく、これら薬物を界面活性剤や高分子などの皮膜で被覆した微粒子キャリアに封入することによっても消化管の粘膜

層に深く侵入でき、その部分で薬物を放出するので、吸収されにくい薬物の吸収改善が期待できると考えられる<sup>2,2)</sup>。

## CoQ<sub>10</sub>含有ソフトカプセル製品の品質

CoQ<sub>10</sub>含有製品には、ソフトカプセルの形状が多く用いられている。ソフトカプセルの剤形で製品化を行う場合、経時的に起きる皮膜の崩壊遅延や光に対する安定化及び、内容物の分散性などに注意しながら製品化検討を行う必要がある。

ソフトカプセルの基材として主にゼラチンが用いられ、その他にはデンプンやプルランなどの植物性素材を用いられる場合もある。ゼラチンは、動物の骨、皮の構成成分であるコラーゲンから抽出、精製したたんぱく質で、最大の特徴は可逆的にゾル・ゲル変化することである。各分子は約 10 万の分子量を持ったポリペプチド鎖が 3 本集まり、ヘリックス構造をとっている。ゼラチンはたんぱく質が 85%以上で、アミノ酸組成はコラーゲンの組成とほぼ同じといわれている。アミノ酸組成としてグリシンが多く含まれその他、プロリン、アラニン、バリン、アスパラギン酸及びアルギニンなど水酸基、酸性基及び塩基性基を持つアミノ酸を多く含んでいる。ゼラチンは過度な加熱や紫外線、線の照射などによって水に対し不溶性となる。ゼラチン分子を重合させるような架橋剤などでも水への溶解性は低下するので、重合反応を起こさない添加剤を選定することも重要な品質確保につながる<sup>2,3)</sup>。

アミノ酸、ペプチドやたんぱく質と糖が反応してメラノイジンと呼ばれる褐色の物質が生成する。この反応はメイラード反応といわれている。食品は、加工、貯蔵などによって褐色に着色することが多い。酵素が関与しない褐変は、非酵素的褐変と言われており、カルボニル化合物やアミノ化合物の種類、反応温度、金属、酸素の有無、水分活性などの因子の影響を受ける。非酵素的褐変は室温でも起きるといわれている。これは生体内でも起きることが推測され、反応温度が 10 上昇すれば 3~5 倍反応速度が速くなるといわれており、含有する水分の影響も受けやすくさらには、鉄や銅イオンの存在は褐変を促進させる<sup>2,4)</sup>。その他にソフトカプセルの保存温度が高くアルデヒド基が存在する場合、ゼラチンのアミノ酸が架橋されやすくなり、カプセル皮膜の崩壊遅延を助長する報告もある<sup>2,5-2,7)</sup>。

CoQ<sub>10</sub>含有ソフトカプセル剤でも皮膜基材はゼラチンを用いている場合が多い。このゼラチンのアミノ酸とゼラチン皮膜に添加する添加物、例えば、カラメルや天然色素などを用いた場合、非酵素的褐変いわゆるメイラード反応を起こす場合がある。特に添加物のカラメルは砂糖を原料としている場合が多いが、カラメルを製する段階で還元糖が多く混在している。したがってカラメルを用いゼラチン皮膜に着色し、遮光などの目的として多量添加した場合、還元糖とアミノ酸が室

温でもメイラード反応を起こし、ゼラチンのアミノ酸が架橋され溶けにくくなり、結果として、カプセル皮膜の不溶化が進む場合がある。特に保存温度が高かったりすると、先ほども述べたが反応速度が速くなり、溶解性が低下することが予想される。カプセル皮膜にカラメルを添加した場合、カラメル無添加のゼラチン皮膜に比して経時的に皮膜の崩壊性や溶解性が低下し、カプセルに内包された主成分が放出され難くなるという問題が提起されている。これらを解決するための技術として、アミノ化合物を皮膜に配合し、皮膜崩壊遅延を改善する方法があるが<sup>28)</sup>、完全な対策とはなっていない。市販のCoQ<sub>10</sub>含有ソフトカプセルの皮膜配合を確認すると、カラメルを着色剤に使用している例をよく目にするが、非酵素的褐変は、室温でも起きることが推察されているので崩壊性などの品質については十分検討し確認しておくことが重要と考える。

当社は、このカプセル皮膜の崩壊遅延を危惧し、カプセル開発当初から植物色素を用いるように検討し、その結果、40～75%RHで4ヵ月以上保存してもカプセルの崩壊性に問題ないことを確認し、更に、光安定性試験でも内容物が光に対し安定であることを確認している。カラメルや天然色素など全てが問題ということだけでなく、メイラード反応の起き難い素材（原料）を選定するのが基本となる。

ソフトカプセルの品質確保を維持するために、研究開発を進めながら課題を克服し、ソフトカプセルの皮膜崩壊性が経時的に遅延することなく安定であり、また、CoQ<sub>10</sub>の光安定性にも優れ、さらには生体吸収性の良いCoQ<sub>10</sub>含有ソフトカプセルを開発した。

これらCoQ<sub>10</sub>の安定化向上技術や皮膜崩壊性改善技術に関し特許出願を行っているが、特許の一部はすでに公告となっている。CoQ<sub>10</sub>の光安定性向上技術として、特許第3549522号及び、特許第3669629号で登録されている。これはカプセル皮膜に被覆されているCoQ<sub>10</sub>の光安定性が一層高く、且つ経済的に効率良く製造することが可能なCoQ<sub>10</sub>含有カプセル組成物であり、カプセル皮膜に天然色素である植物色素と共にカラメル色素を併用し添加するとCoQ<sub>10</sub>の光安定性が優れている。また、カプセル皮膜の崩壊性も加速条件に配置しても経時的に遅延することなく安定であり、品質の良い製品が得られる。更に、光安定性向上と皮膜崩壊性改善のため乳清カルシウムと天然色素とを配合し、安定性を高めた製法も提案している。

ソフトカプセル剤でのCoQ<sub>10</sub>吸収向上技術に関しては、特許第3549019号で登録され、この製法は、微粒子化製法と呼んでいる。この製法は加熱溶解したCoQ<sub>10</sub>を加熱した食用油に加えるか、またはCoQ<sub>10</sub>を食用油に加えた後加熱溶解し、得られたCoQ<sub>10</sub>と食用油との混合物を冷却して、その中にCoQ<sub>10</sub>を結晶として析出させる方法である。

この配合で用いる食用油とは、大豆油、サフラワー油、小麦胚芽油、DHA油、

EPA油、オリーブ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、炭素数4~22脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセリド、ラード、牛脂、マーガリン及び、シソ油などの動植物油脂などである。この方法で得られた組成物は、融点が体温以下という特徴があり確実に体内で溶けることを示唆しているため、生体内への吸収性が良い。また、取り扱いが容易なためソフトカプセル剤のみならず、パン、パスタ、うどん、ドレッシングやヨーグルトなどあらゆる一般食品に用いられることが可能な組成物である。

## CoQ<sub>10</sub>含有製品の品質

CoQ<sub>10</sub>のソフトカプセル剤の技術として、特公昭 63 - 39566「補酵素Q<sub>10</sub>含有組成物およびその製法」にて、補酵素Q<sub>10</sub>を中性油、界面活性剤および界面活性剤に溶解することにより、製造時や保存時においても補酵素Q<sub>10</sub>の結晶の析出が起きない製法を提案している。中性油は大豆油、とうもろこし油及び、小麦胚芽油などの植物性油、魚肝油などの動物性油であり、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの組み合わせと、さらには、非イオン系界面活性剤などを組み合わせ、結晶析出しない配合や製法を提供している。また、自己乳化型軟カプセルの製造法についても特公平 6 - 65645 で技術を提供している。

当社はこのように以前から医薬品のソフトカプセル剤の研究開発を行ってきたが、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、安定性と安全性が高く、吸収性も良いソフトカプセルをサプリメントの製品として設計した。

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、CoQ<sub>10</sub>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CoQ<sub>10</sub>を30mg含有するソフトカプセルである。皮膚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。CoQ<sub>10</sub>の残存率を図2に示す。

### CoQ<sub>10</sub>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)

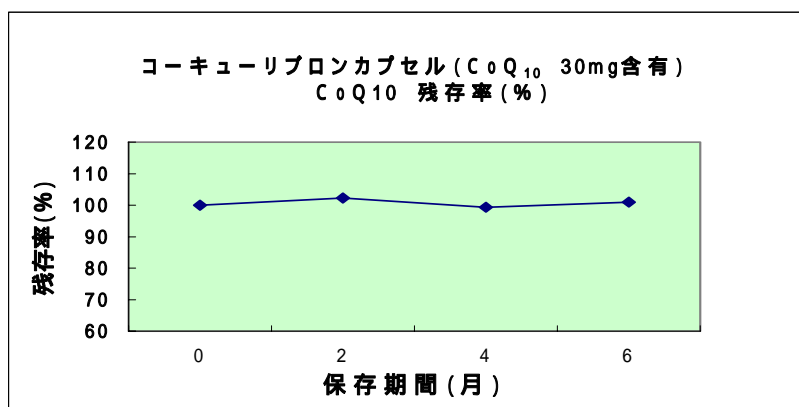


図2 【保存条件；ガラス瓶包装 40 保存】

コーキューリブロンカプセルにおいては、40℃にて6ヵ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、融点は体温より低く、経時的な皮膜の不溶化も認められず、確実に20分以内に崩壊した。また、カプセルの光安定性も問題なかった。これらのことは、カプセルを経口で摂取しても消化管内で確実に崩壊し、カプセル内容液が放出・分散され吸収されることを示唆している。

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

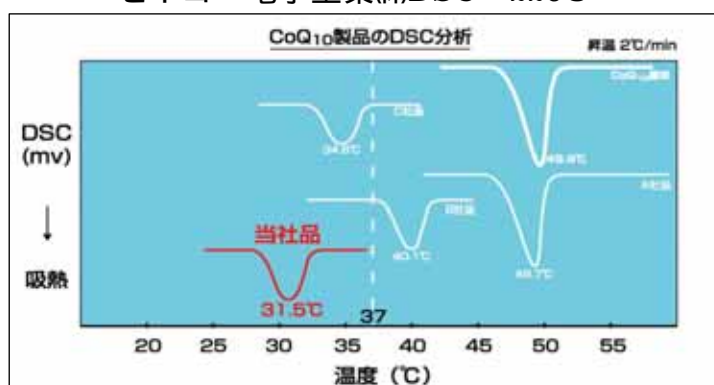


図3

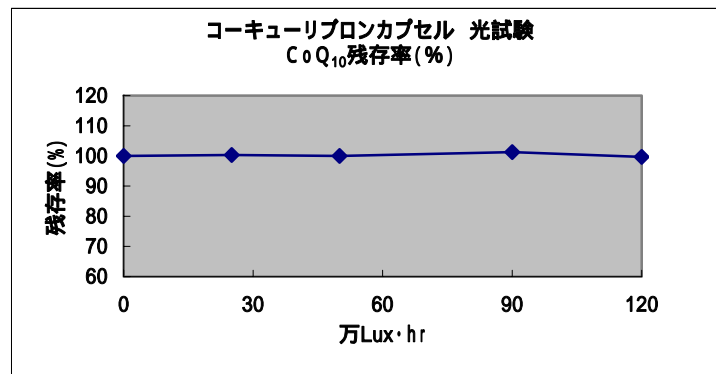


図4 【試験条件；透明ポリ袋包装】  
ナガノ科学製 光試験器 LT-120 型（白色蛍光ランプ）

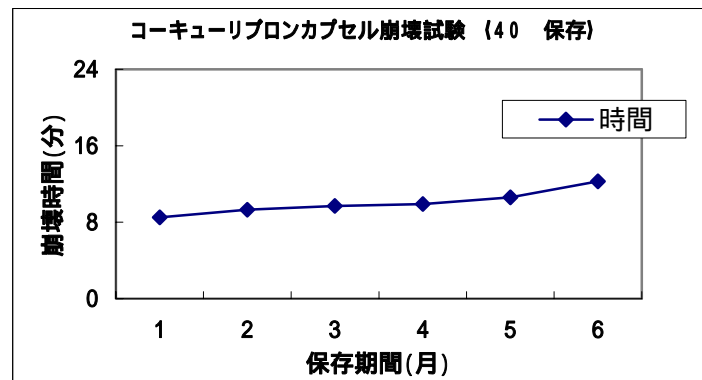


図5 【保存条件；ガラス瓶包装 40 保存】  
試験方法；日本薬局方 崩壊試験法

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。

## ソフトカプセル皮膜配合設計

CoQ<sub>10</sub>含有製品を試作し、皮膜崩壊性の確認を行った。今回は、内容は同一のものを用い、皮膜配合も基本は同じとし、着色剤はカラメル色素など天然色素を用い着色剤の種類を変えた試作品を4種類試作した。添加量は、ほぼ同程度の色調になるようにして添加量を確定した。短期間で皮膜の崩壊性を判断するために、50（ガラス瓶包装）に保存し3週間まで日局崩壊試験法に準じて試験を行った。その結果を図6に示す。

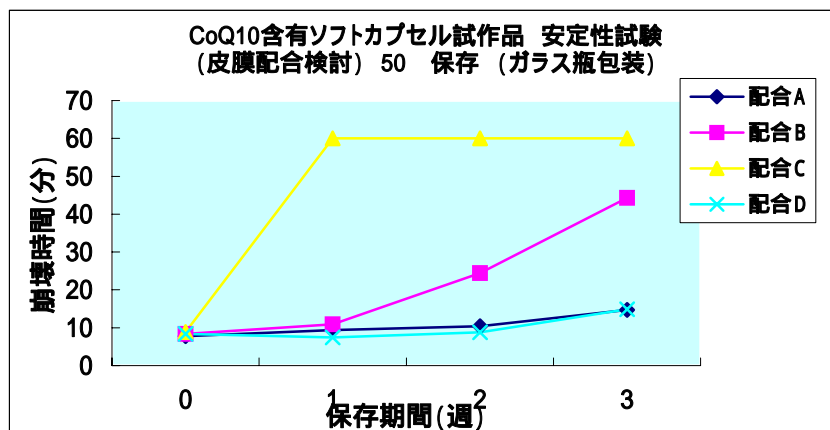


図6 【保存条件；ガラス瓶包装 50 保存】  
試験方法；日本薬局方 崩壊試験法

この結果、着色剤の種類変更により崩壊遅延が確認される場合もあり、また、崩壊遅延を起こさない崩壊性の良い場合もあり添加物の原料選定を十分行う必要があることが推察される。いわゆる温度の影響や、ゼラチンのアミノ酸との架橋などを考慮し、品質低下防止を考慮した製品設計が必要となる。

## CoQ<sub>10</sub>の水溶化製品

水溶化技術に関しては以前にも報告をしたが、その一部を再度説明したい。当社は長年に渡って、素材から消費者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ので、その技術を活用した。CoQ<sub>10</sub>の水溶化に関しては、そのものの生物学的性質、物理化学的性質等のデータを基に、添加物の選定、製造工程などを考慮した検討を行った。そしてCoQ<sub>10</sub>の用途を広げるべく、高脂肪の食事と共に摂取しなくてもいつでもCoQ<sub>10</sub>の吸収性が得られることが可能であり、運動前の食事制限時や、高齢者で食事が少ない方などがいつ飲んでも吸収性が得られる水溶化製品を開発した。

そのまま飲料、チュアブルなどの錠剤や各種食品に添加することができる「Aqua Q<sub>10</sub> L10」と「Aqua Q<sub>10</sub> P5」を開発した。これらはナノ粒子設計であり、「Aqua Q<sub>10</sub> L10」の平均粒子径は約 50nmであり、「Aqua Q<sub>10</sub> P5」の平均粒子径は約 0.8 μmと非常に細かい粒度分布である。これらの開発にあたっては、安定性試験、ヒトでの吸収性試験、食品としての味などの確認を十分に検討を行い、それらを確認した上で発売を行った。また、実際の消費者製品を想定した配合で試作を行い、その安定性試験や官能検査も実施し情報を提供している。今回は、このCoQ<sub>10</sub>水溶化素材の概略を述べる。

最初に「Aqua Q<sub>10</sub> L10」の安定性試験結果を図7に示す。また、「Aqua Q<sub>10</sub> L10」の水分散時の粒度分布を図8に示し、ヒトでの吸収性を確認した結果を図

9 に示す。

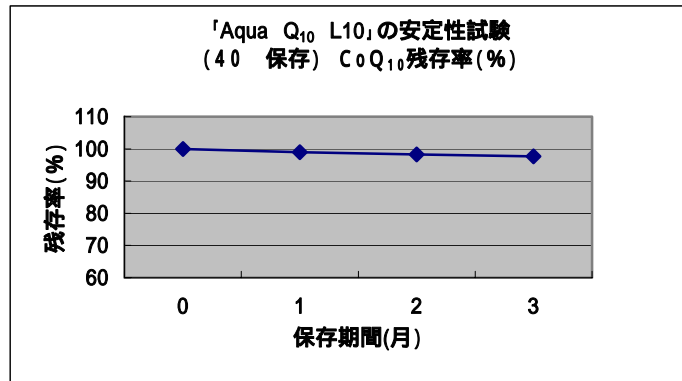


図7 「Aqua Q10 L10」の安定性試験

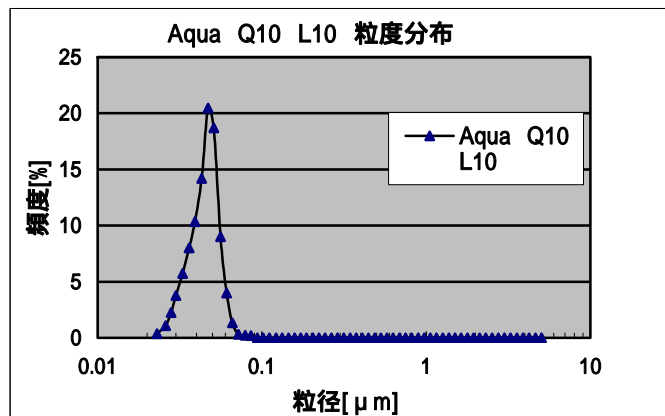


図8 「Aqua Q10 L10」の粒度分布 (水分散時)

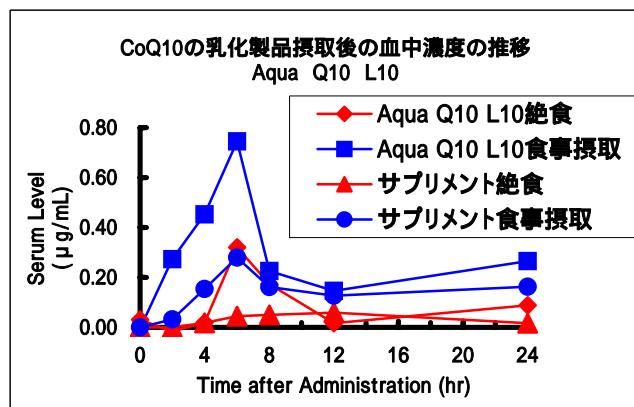


図9 成人男子 (CoQ10 60mg単回経口投与後の血漿中濃度変化)

この結果から、安定性に影響しない添加物を選定したため、40 保存での安定性試験では、含量の大幅な低下は認められなかった。また、飲料に使用することを考慮し、pH3.5 付近、塩類及び熱などの影響を確認するため、耐酸性試験、耐

塩性試験、耐熱性試験（表 1）を行い問題ないことを確認した。ヒトを用いた吸収性試験では、成人男子にCoQ<sub>10</sub> 60mgを単回経口投与後の血漿中濃度変化の推移を確認し、CoQ<sub>10</sub>の吸収性を確認した結果、通常の錠剤などのサプリメントを食事と共に摂取した場合と比較しても、空腹時でも優れた吸収性が得られた。

表 1 液性状試験

液性状試験	耐酸性試験	耐塩性試験	耐熱性試験
10S添加 (CoQ <sub>10</sub> 30mg / 100mL)	異常なし	異常なし	異常なし

\* 耐酸性試験 ・ ・ pH 約 3.3

\* 耐塩性試験 ・ ・ NaCl 液 pH 約 6.8

\* 耐熱性試験 ・ ・ 水溶液状態 90 30 分加熱

この条件で 90 30 分を行い、24 時間後の状態を確認

次に「Aqua Q<sub>10</sub> P5」の製法については、特許第 3549197 号として登録されており、安定性が良くさらに、水への分散性が良く吸収性も良いことが特徴である。

「Aqua Q<sub>10</sub> P5」はCoQ<sub>10</sub>を 5%含有する水溶化粉末で、様々なサプリメントにそのまま添加しても良く、その他のヨーグルト、ふりかけ及びマヨネーズなどの食品にも用いられる。この商品も「Aqua Q<sub>10</sub> L10」と同じように、食品に用いる安全な素材を基本に配合を決め、高度な技術、木目細かい製造技術、衛生・品質管理による製造工程で製造しており、極めて品質の良い製品と言える。この粉末の安定性試験結果を図 10 に示し、水分散時の粒度分布を図 11 に示し、粉末の電子顕微鏡写真を図 12 に示す。

また、「Aqua Q<sub>10</sub> P5」を用いて成人男子にてCoQ<sub>10</sub> 60mgを単回経口投与後の血漿中濃度変化の推移を確認し、CoQ<sub>10</sub>の吸収性を確認した結果、空腹時に摂取した場合、通常の錠剤などのサプリメントを食事とともに摂取した場合と比較しても、空腹時でも優れた吸収性が得られた。

ヒトでの吸収性を確認した結果を図 13 に示す。

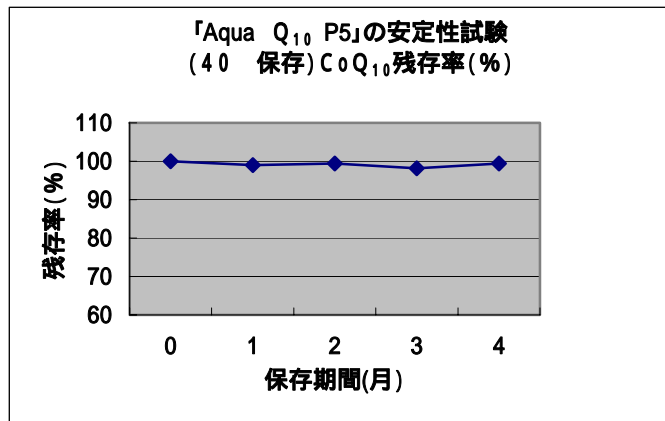


図 10 「Aqua Q10 P5」の安定性試験

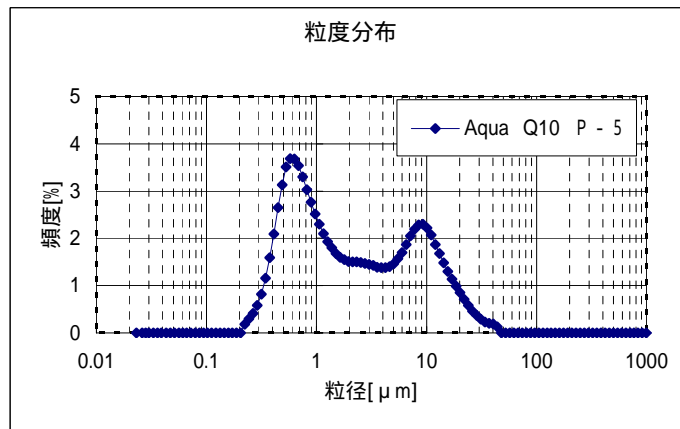


図 11 「Aqua Q10 P5」の粒度分布

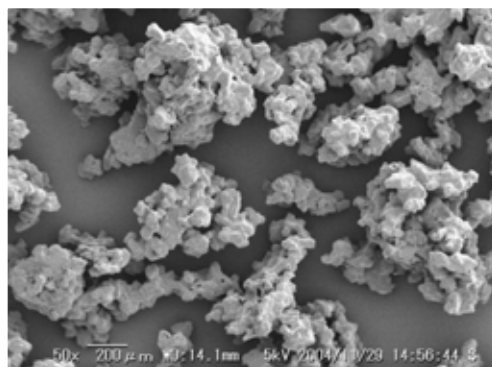


図 12 「Aqua Q10 P5」の電子顕微鏡写真

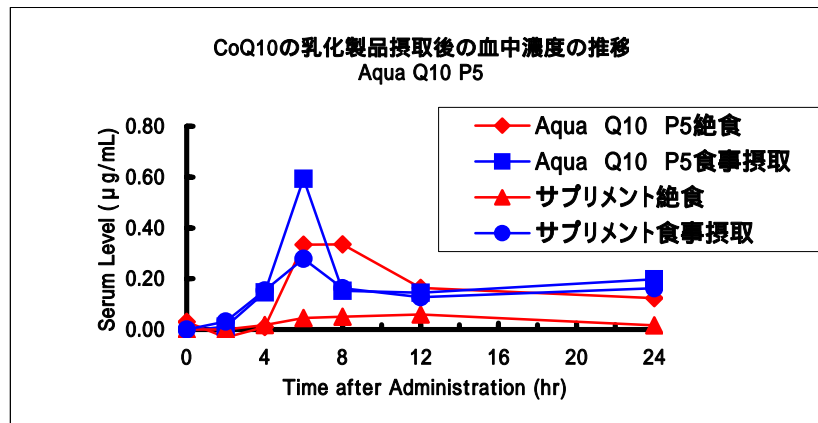


図 13 成人男子( CoQ<sub>10</sub> 60mg単回経口投与後の血漿中濃度変化)

この結果から、「Aqua Q<sub>10</sub> P5」の安定性に関しては安定性に影響がない添加物を選定したため、40 保存で確認したが含量の大幅な低下は認められず、また、経時的な水分散時の平均粒子径の変化、いわゆる粉体の水への分散性は変化も確認したが変化は少なかった。

また、基剤としてアラビアゴムを用いているが、これは天然の水溶性ガムであり、分子量 20～50 万で、ポリペプチドと多糖類部分のアラビノガラクトンが結合した構造をとっており、多糖類部分は複合多糖で塩類や塩基性のアミノ酸なども含まれている<sup>29)</sup>。このためCoQ<sub>10</sub>の安定性に影響があり、これを解決するために有機酸を添加することにより安定性を高めることができた。

生体内吸収性に関しては「Aqua Q<sub>10</sub> L10」は、可溶化された乳化液の粒子径がナノオーダーであるため消化管粘膜に相溶しやすく、すぐに胆汁酸などでミセル化し吸収されると考えられる。「Aqua Q<sub>10</sub> P5」は、水への溶解性が高い粉末を主な基剤として用いているため、水への分散・溶解が良く、胆汁酸などでミセル化され消化管粘膜に相溶しやすいためすぐに吸収されると考えられる。これらは食品原料として安全な原料を用いて製品化することができた。

これらCoQ<sub>10</sub>水溶化技術に関して 2004 年 3 月に、財団法人大河内記念会が主宰する大河内記念生産賞を、「コエンザイムQ10 の工業生産とバイオアベイラビリティ向上技術の開発」の題目で受賞した。

最近、新技術を生かしたタブレットタイプの「Q10 Life」、飲料タイプの「Q10 ゼリー」及びハードカプセルタイプの「水溶化 Q10 ハードカプセル」の 3 品を新製品開発した。これら製品の品質特性は、開発時に十分検討しており、今回はその中の 1 製品である「Q10 Life」の品質特性を図 14～16 に示す。

「Q10 Life」はタブレットタイプの製品である。1 タブレット中にCoQ<sub>10</sub>を

30mg含有したタブレットを製し、成分の安定性試験と崩壊試験などを行い品質特性の評価を行った。

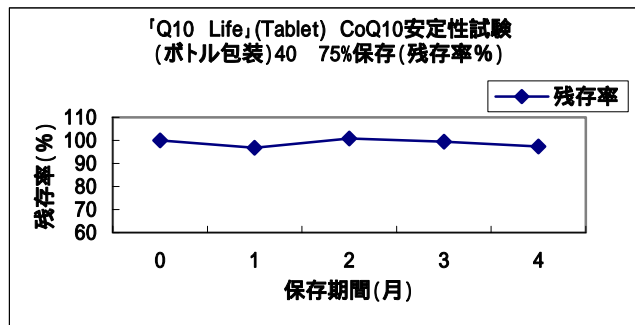


図 14 「Q10 Life」(Tablet) 安定性試験

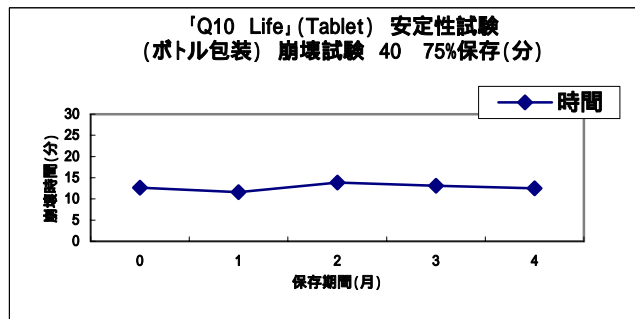


図 15 「Q10 Life」(Tablet) 崩壊試験

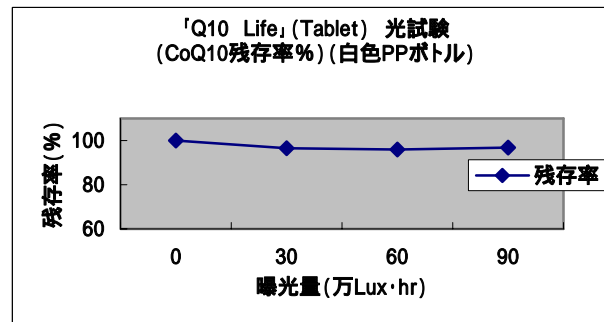


図 16 「Q10 Life」(Tablet) 光試験

「Q10 life」の安定性試験で、含量の安定性は確保され、また、崩壊試験も 40 75%に保存しても経時的に崩壊遅延の現象は確認されなかった。製品の製造法などについては特許出願を行っている。これらの安定性試験などの結果から、非常に品質の良い製品であることが確認された。

## 水溶化CoQ<sub>10</sub>の特徴

CoQ<sub>10</sub>は、脂溶性であるため食事と共に摂取しないとCoQ<sub>10</sub>は吸収されない。

しかし、水溶化CoQ<sub>10</sub>は、いつ飲んでも吸収が確実に得られる新しい食品を提供することが可能である。高脂肪食と一緒に摂取しなくても吸収が良いため、食事の量が少ない方、低脂肪の食事をとられている方、カロリーコントロールをされている方、運動前などに食事をコントロールされている方、仕事などで忙しい方及び、高齢者や高齢者で食事を制限されている方などに最適な素材であるとも言える。CoQ<sub>10</sub>の吸収性を判断していくには、生体内への吸収の速さよりもトータルの吸収量が重要なポイントと考えられ、この点においても水溶化CoQ<sub>10</sub>は優れている。

「エネルギー産生の促進」「強力な抗酸化作用」の二大作用を十分発揮するために、水溶化CoQ<sub>10</sub>を応用した新しい機能性食品の開発が期待される。

## 今後の製品設計

エネルギー産生系の関連素材であるL-カルニチン、 $\alpha$ -リポ酸及び、クレアチンなどとCoQ<sub>10</sub>を組み合わせた製品も多く提案され、水溶化CoQ<sub>10</sub>との組み合わせも考えられる。このようなことから多くの食品に素材として添加することが可能となり、新しい機能性食品への展開が期待される。特に水溶化CoQ<sub>10</sub>素材を用いた消費者製品は、生体内への吸収性が良いことから、今まで食事と共にCoQ<sub>10</sub>を摂取しなければ吸収性が低かったが、この水溶化素材を用いることにより、いつ飲んでも吸収が確実に得られる新しい食品を提供することが可能であり、今後の高齢化社会を迎えるなかで新しい機能性を有する健康食品の開発ができることが期待される。高脂肪食と一緒に摂取しなくても吸収が良く、食事の量や運動前など時間に関係なく摂取可能である。

バイオフィクターとしての基礎研究も盛んに行われており、今後の新しい展開が期待されている<sup>30)</sup>。CoQ<sub>10</sub>を含有するサプリメントの品質上の課題も提起されている<sup>31)</sup>。このような現状であるが、カプセル、タブレット、飲料及び粉末形状のみでなく、あらゆる食品、即ちパン、うどん、パスタ、クッキー、チョコレート、飴、ヨーグルト、ゼリー、マヨネーズなどへの応用展開も進めている。

当社はあらゆる食品で品質の良いCoQ<sub>10</sub>含有機能性食品を開発するための、技術情報提供を今後も推進してゆきたい。今後、CoQ<sub>10</sub>を含有する食品の設計・新製品開発にあたっては、CoQ<sub>10</sub>の効果、機能を十分に発揮する、品質の良い製品を開発し、消費者の皆さんが安心して摂取していただける製品を市場に提供したいと考えている。

## 参考文献

- 1) 2002 年注目の素材CoQ<sub>10</sub> , 食品と開発 , Vol . 37 , NO . 3 , 34 - 35 ( 2002 )
- 2) 山本順寛 , コエンザイムQ<sub>10</sub>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Q<sub>10</sub> , 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Q<sub>10</sub> , ヘルスライフビジネス , 第 271 号( 8 月 1 日 ) , p .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) Wolf DE. ,Hoffman CH. ,Trenner NR. ,Arison BH. ,Shunk CH. ,Linn BO. , McFerson JF. , Folkers K. : Structure Studies on Coenzyme Q group *J.Am.Chem.Soc.* , 80,4752 ( 1958 )
- 8) Morton RA. : Ubiquinone , *Nature* , 182 , pp.1764-1767 ,( 1958)
- 9) Shunk CH. , Linn BO. , Wong EL. , Wittreigh PE. , Robinson PE. , Folkers K. : Coenzyme Q *J.Am.Chem.Soc.* , 80,47523 ( 1958 )
- 10) Ruegg R., Gloor U., Goel RN. Ryser G., Wiss O., Isler O.,: *Helv.Chim.Acta*,42,2616 ( 1959 )
- 11) 峯村剛 , 辻政弘 , コエンザイムQ<sub>10</sub>含有機能性食品 , *New Food Industry* , Vol . 45 , No . 7 , 23 - 28 ( 2003 )
- 12) 千葉胤孝 , 杉山一武 , 久米康雄 , 塩尻博之 , 渡辺武仁 , 尾関美紀枝 , Ubiquione-10 の毒性試験( 第 1 報 )( 第 2 報 ) , *応用薬理* , 6( 4 ) , 769 - 779 , 781 - 786 ( 1972 )
- 13) 野嶽幸雄 , 田村昭蔵 , 豊島 滋 , 藤田晴久 , 鈴木芳和 , 千葉胤孝 , Coenzyme Q<sub>10</sub>のラットおよびマウスの胎仔および新生仔におよぼす影響 , *医薬品研究* , 3 ( 3 ) 306 - 315 ( 1972 )
- 14) 岩淵 勉 , 加藤尚志 , 後藤宣政 , 樋口良雄 , 高岡重博 , 岩城保仁 , 設楽悦朗 , 吉村正治 , 新城之介 , 心不全に対するCoenzyme Q<sub>10</sub>の臨床効果 , *臨床と研究* , 49 , 256 - 260 ( 1972 )
- 15) 伊藤正次 , 中鎖トリグリセライド ( MCT ) の現状 , *油脂* , Vol . 40 . No . 4 , 59-61 ( 1987 )
- 16) 村田敏郎 , 有田隆一 , *生物薬剤学* , 南江堂 , 35 - 42 ( 1975 )
- 17) 藤田孟 , 松浦恒雄 , 高松富雄 , 堤淳三 , 木下健策 , 片山幸一 , 宮尾興平 , 浜村吉三郎 , 貴島静正 , 白土道雄 , 馬場茂雄 , Ubiquione-10 の代謝に関する研究 ( 第 1 報 ) , *応用薬理* , 6 , 695 - 706 ( 1972 )

- 18) Katayama K . And Fujita T . , Studies on lymphatic absorption of 1',2'-3 H-coenzyme Q<sub>10</sub> in rats , *Chem . Pharm . Bull .* , 20 . 2585 - 2592 ( 1972 )
- 19) 金森伸広 , 片岡和三郎 , 西井諭司 , 山路昭 , 紀氏汎恵 , 平岡栄一 , 岡本正志 , 紀氏健雄 , ユビデカレノン製剤の投与剤形の違いによる人血漿ユビキノ値に影響 , *薬剤学* , Vol . 45 , No . 2 ( 1985 )
- 20) 佐原雅基 , 谷村 弘 , 馬庭芳朗ほか , *外科と代謝・栄養* , Vol.28 , 259 - 265 , ( 1994 )
- 21) 特公昭 62 - 30965
- 22) 伊藤弘一 , 学位論文 微粒子形成による難水溶性医薬品の溶解性改善に関する研究 , 千葉大学薬学部 ( 2003 )
- 23) ゼラチン概論 , 新田ゼラチン(株)
- 24) 早瀬文孝 , 渡邊悟 , 吉田勉 , 高橋京子 , 井川憲明 , 馬場修 , 藤森泰 , *食品学総論* , 三共出版(株)95 - 101 ( 2002 )
- 25) 墓田 透 , 安田きく子 , 岡野 博 , *薬剤学* , 41 ( 4 ) , 278 ( 1981 )
- 26) 西尾敏一 , 鈴木銀男 , *高分子加工* , 31 ( 11 ) , 487 ( 1982 )
- 27) 長谷川喜代三 , 藤野吉世 , 遠藤昭子 , 大山江里子 , *家政学研究* , 30 ( 2 ) , 21 ( 1984 )
- 28) 特開昭 63 - 215641
- 29) Goodrum , L . J . et al : *Phytochemistry* , 54 , 99 - 106 ( 2000 )
- 30) *Vitamin(Japan)* , Vol . 75 , No . 5 . 6 , 263 - 290 ( 2001 )
- 31) 岡本正志 , Aikkarach Kettawan , 高橋孝幸 , 紀氏健雄 , コエンザイムQ<sub>10</sub>の生体内変動 , *New Food Industry* , Vol . 45 , No . 7 , 11 - 18 ( 2003 )