

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

本資料の作成日：2015年12月21日

商品名：コエンザイム^{キューテン}Q10 ディレクト

安全性評価シート

食経験の評価

<p>①喫食実績による食経験の評価</p>	<p>(喫食実績が「あり」の場合：実績に基づく安全性の評価を記載)</p> <p>弊社で既に2013年2月より全国で販売している当該製品と同一処方の製品「コエンザイム Q10 (還元型)」(1日摂取目安量：110mg)は、累計45万袋以上の販売実績があるが、これまでに摂取が起因となるような健康被害は発生していない。</p> <p>以上のような状況から、「コエンザイム Q10 (還元型)」は、十分な食経験があり、健康な成人男女を対象として、1日摂取目安量を守って適切に使用すれば、安全性に問題はないと判断している。</p> <p>本品の安全性については上記の評価に加え、原料メーカー子会社の類似する食品の販売実績も喫食経験の評価に使えると判断し、以下に詳細を記載した。</p> <p>※ここで「類似する食品」とは、①当該製品と同等量の還元型コエンザイム Q10を含む食品で、②当該製品と消化・吸収過程に大きな違いがなく、③食品中の成分による影響や加工工程による影響等により還元型コエンザイム Q10 が変質していない食品のことを指す。</p> <p>類似する食品の一例： 「還元型コエンザイム Q10」(販売者：ユアヘルスケア株式会社)</p> <p>喫食実績の評価</p> <ul style="list-style-type: none">・ 摂取集団 (16歳～102歳 平均60歳 男性4割 女性6割)・ 摂取形状 (ソフトカプセル)・ 摂取方法 (水などと一緒に食後に摂取)・ 日常的な摂取頻度 (1日1カプセル)・ 日常的な摂取量 (機能性関与成分：100mg/日)・ 機能性関与成分の含有量 (100mg/カプセル)・ 販売期間 (2010年2月～現在)・ これまでの販売量 1,200万食 30食入りボトル 40万本(2015年1月現在)・ 健康被害情報 重篤な有害事象に関する報告はなく、軽微な有害事象についても機能性関与成分と因果関係ありと判断された事例なし
-----------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>上記製品は 1 日摂取推奨量が 100mg と、本品（110mg）よりわずかに少ないが、長期間の販売実績があり、かつこれまでに健康被害情報が寄せられていないことから、喫食経験による評価をサポートできるものと判断した。</p> <p>以上から、還元型コエンザイム Q10 を含む類似食品の食経験も十分にあり、安全性は高いと判断した。</p> <p>さらに、還元型コエンザイム Q10 の安全性試験に関する評価（④及び⑤）も行った。その中で、⑤ 1 次情報において、用量を考慮した長期摂取での安全性を確認している。</p>	
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>② 2 次情報</p>	<p>（データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること）</p> <hr/> <p>（データベース名）</p>
	<p>③ 1 次情報</p>	<p>（1 次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること）</p> <hr/> <p>（参考文献一覧）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2. 3. <hr/> <p>（その他）</p>

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	<p>④ 2 次情報</p>	<p>（データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること）</p> <p>還元型コエンザイム Q10 の安全性に関して、下記に示すデータベースより情報を収集し、評価を行った。</p> <p>コエンザイム Q10（以下、CoQ10）は、酸化型（酸化型 CoQ10、ユビキノン、ubiquinone）と還元型（還元型 CoQ10、ユビキノール、ubiquinol）が存在することが知られている。酸化型 CoQ10 は食品やサプリメントとして摂取</p>
------------------------	----------------	---

	<p>した場合、生体で直ぐに還元型 CoQ10 に還元されること、生体で存在する一般的な CoQ10 の形態は還元型 CoQ10 であることから、酸化型 CoQ10 の安全性情報についても還元型 CoQ10 の安全性を示すものとして利用できると考える。</p> <p>(1) 参考資料①において、豪州の医薬品管理局（TGA）は還元型 CoQ10 の推奨最大 1 日用量は 300mg であると通知している。また、参考資料②によると、還元型 CoQ10 の最大 1 日摂取量 300mg/日までの安全性に関する NDI（New Dietary Ingredient）としての申請が米国食品医薬品局（FDA： Food and Drug Administration）に受理されている。</p> <p>(2) 参考資料③、④によると、未成年者、妊婦に対する安全性の検討は限定的であり、また授乳婦に対して信頼のおける情報はまだないことから、未成年者、妊産婦、授乳婦の使用は避けるべきとされている。しかし、これらはいずれも機能性表示食品の対象者ではないことから、本品の対象者における安全性に関しては問題ないと判断した。</p> <p>【既存情報の機能性関与成分と届出をしようとする機能性関与成分との間の同等性の考察】</p> <p>本品の機能性関与成分である還元型コエンザイム Q10 は株式会社カネカが供給している原料（KANEKA QH）である。還元型コエンザイム Q10 は日本国内のみならず、海外への供給もほぼ株式会社カネカが行っており、別紙様式（Ⅱ）-1 の次項⑤1 次情報で上げた参考文献の還元型コエンザイム Q10 を使用した 4 報の内、# 1 と 5 の文献、及び別紙様式（Ⅴ）-7 の採用文献（5 報）の内、# 1、3、4、5 の文献には株式会社カネカの還元型コエンザイム Q10 を使用したことが明記されていることから、本品に使用している機能性関与成分である還元型コエンザイム Q10 と同じである。</p> <p>また、本品の還元型コエンザイム Q10 は十分に食経験のある還元型コエンザイム Q10 である。還元型コエンザイム Q10 について豪州医薬品管理局（TGA）の通知では 1 日の推奨最大用量は 300mg であり、及び米国食品医薬品局（FDA）の安全性に関する 新規食品成分（NDI）として還元型コエン</p>
--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	<p>ザイム Q10 (KANEKAQH) の最大 1 日摂取量が 300mg/day ま で安全であるとする申請が受理された。その内容からヒト試 験において有害な事象は認めておらず、安全性に問題がない ことが確認された。したがって、機能性関与成分である上記 の還元型コエンザイム Q10 の試験結果を本品に外挿でき、 本品はこれらと同じ規格の還元型コエンザイム Q10 をソフ トカプセルに充填したものであるので製品として安全性上の 懸念はないと考えられる。</p> <p>(参考資料)</p> <p>①Therapeutic Goods (Listing) Notice 2015 (No.1) (Listing notice for preparation that contain ‘ubiquinol-10’ as a therapeutically active ingredient (豪 州 医 薬 品 管 理 局 (Therapeutic Goods Administration, TGA))) (https://www.comlaw.gov.au/Details/F2015L00119)</p> <p>②Cover Page, Letter from CFSAN to CANTOX U.S. Inc., Letter from CANTOX U.S. Inc. to CFSAN (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/95s-0316-rpt0283-toc.htm)</p> <p>③「健康食品」の素材情報データベース (コエンザイム Q10) (独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」の 安全性・有効性情報)</p> <p>④ COENZYME Q-10 (NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATEBASE (2013))</p> <hr/> <p>(データベース名)</p> <p>公的機関データベース :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 豪州 医薬品管理局 (TGA) HP (https://www.comlaw.gov.au/Details/F2015L00119) ・ 米国食品医薬品局 (FDA) HP (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/95s0316/95s-0316-rpt0283-toc.htm) ・ 独立行政法人 国立健康・栄養研究所「健康食品」の 安全性・有効性情報 <p>民間データベース :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NATURAL MEDICINES COMPREHENSIVE DATEBASE (2013)
--	---

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

<p>⑤ 1次情報 （各項目は1 次情報「あり」 の場合に詳細 を記載）</p>	<p>（調査時期） 2015年8月26～27日</p> <p>（検索条件） 検索データベース：Pubmed ①本品で使用する原料と同じ(株)カネカ製のCoQ10（酸化型CoQ10・還元型CoQ10）に関する文献を検索した 検索式：(((coenzyme q10) OR ubiquinol) OR ubiquinone) AND kaneka ②機能性関与成分である還元型CoQ10を用い日本人を対象とした文献を検索した 検索式：((reduced coenzyme q10) OR ubiquinol) AND japanese</p> <p>（検索した件数） 合計45件（①：16件、②：29件）</p> <p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由） 最終的に評価に用いた件数：8報 （採用理由） 検索した結果より5報を採用した（参考文献1～5）。成人の健常者又は薬物治療を受けていない者を対象に、還元型CoQ10、酸化型CoQ10を本品（30日分）と同等かそれ以上の摂取量と期間で摂取させた査読付き論文であることを採用理由とした。 また、本品の機能性関与成分である還元型CoQ10を摂取させた臨床試験（RCT：Randomized Controlled Trial）で、試験群の被験者数が100名以上の査読論文1報と、レビュー1報を追加した（参考文献6,7）。さらにCoQ10の安全性に関する情報として、食品安全委員会による、「健康食品等の安全性情報に関する調査報告書」（内閣府食品安全委員会事務局平成23年度食品安全確保総合調査）を追加した（参考文献8）。 （除外理由） 採用理由以外のものを除外した。</p> <p>（安全性の評価） これまでにCoQ10に関する多くの臨床試験が行われてきたが、これらの情報から本品の安全性に係ると考えられる論文7報と、食品安全委員会による「健康食品</p>
--	---

等の安全性情報に関する調査報告書」を抽出し、内容について評価した。

その結果、参考文献(1)～(8)すべてで還元型 CoQ10 又は酸化型 CoQ10 の摂取による臨床的に問題となる有害事象の報告はなかった。また、CoQ10 に特異的であると判断される有害事象の発生もなく、報告された軽度の有害事象についても CoQ10 に起因すると特定されたものはなかった。

用量を考慮した還元型 CoQ10 の長期摂取での安全性については、参考文献(2)において、還元型 CoQ10 300mg/日を 96 週間摂取したとき、安全であることが確認されている。また、参考文献(6)において、還元型 CoQ10 を 200mg/日で 26 週間摂取したとき、有害事象は確認されなかった。以上より、本品を上回る用量において、長期間での安全性が確認されている為、本品を長期間摂取することに問題はないと評価できる。

加えて、参考文献(1)及び(3)において、CoQ10 を 4 週間摂取した後、2 週間で摂取前と同じ血中レベルに戻ることが確認されており、また、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会の「食品安全委員会に対して当協会が提出したパブリックコメント」(参考資料)においてもヒト及び動物での試験結果がレビューされ、CoQ10 の摂取により内因性 CoQ10 の産生に影響がないことが推察されている。

以上より、本品の 1 日摂取目安量と同等量以上の酸化型・還元型 CoQ10 (90～3,000mg/日) を摂取させた試験全てで、臨床上問題となる有害事象はなかったこと、長期 (26～96 週間) での還元型 CoQ10 の摂取 (200～300mg/日) においても安全性が確認されたこと、内因性 CoQ10 産生に影響しないと判断できることなどから、本品の 1 日摂取目安量 (110mg) を長期的に摂取しても安全であると評価できる。

今後、CoQ10 の安全性に関して、文献の収集・評価を継続していく。

以下に各参考文献の要旨を報告する。

参考文献(1)

日本人の健常者 15 名を用い機能性関与成分 150mg 又は 300mg を単回摂取させた時、及び 80 名を用い機能

性関与成分 0, 90, 150, 300mg/日を 4 週間摂取させた時、機能性関与成分に起因する重大な有害事象は発生しなかった。またいずれの検診項目においても臨床上意味のある変化は生じなかった。機能性関与成分単回摂取後の血中還元型 CoQ10 濃度は、経時的に上昇し、摂取後 6 時間で最高となった。機能性関与成分を 4 週間摂取した時の血中還元型 CoQ10 濃度は用量依存的に上昇し、摂取後 2 週間で摂取前と同じレベルに戻った。

参考文献(2)

日本人の軽度パーキンソン病患者（投薬治療を行っていないものを含み、論文中で投薬の有無が確認できるもの）が参加した臨床試験において、機能性関与成分 300mg/日を 16 名（投薬治療を行っている者）が 48 週間、20 名（軽度の症状はあるが、投薬治療を行っていない者）が 96 週間摂取した時、安全であることが確認された。

参考文献(3)

日本人の健常者 88 名に酸化型 CoQ10 を 0, 300, 600, 900mg/日を 4 週間摂取させた時、いずれの群においても重大な副作用は確認されなかった。プラセボ群で 16 名、300mg 摂取群で 12 名、600mg 摂取群で 20 名、900mg 摂取群で 16 名の副作用が報告されたが、共通して冷え・お腹の痛みや軟便のような胃腸に係るものであり、用量依存的なものではなく、摂取成分との因果関係は否定された。摂取終了後 2 週間で血中 CoQ10 濃度は摂取前と同等のレベルに戻った。他の検査を含め、医学的に問題となる事象はなかったことから、機能性関与成分の 900mg/日までの摂取で安全であることが確認された。

参考文献(4)

イラン人男性（突発性 OAT 症候群と判断されるが治療は行っていない者）212 名を対象としたプラセボ対照試験において、酸化型 CoQ10 を 106 名に 300mg/日 26 週間摂取させたところ、酸化型 CoQ10 に特異的な有害事象は確認されなかった。

参考文献(5)

アメリカ人運動愛好家 15 名を対象とした RCT クロスオーバー試験において、還元型 CoQ10 を 300mg/日 4

週間摂取させたところ、CoQ10 特異的な有害事象は確認されなかった。

参考文献(6)

イラン人男性（不妊症と判断されるが治療を行っていない者）228名を対象としたRCT試験において、還元型CoQ10を114名に200mg/日26週間摂取させたところ、有害事象は確認されなかった。

参考文献(7)

本文献は、CoQ10の効果を確認するためのヒト臨床試験（対象者に疾病に罹患した者を含む）の報告例をレビューしたものである。複数のヒト臨床試験において、重大な有害事象の報告はなく、また有害事象として報告されたものは軽度（胃の不調、食欲不振、吐気など）であった。その中には、本品の1日摂取目安量（110mg）を相当量上回る高用量（最高摂取量3,000mg/日を5ヶ月間摂取）においても安全で忍容性があった。またその他の高用量で実施された臨床試験においても、特記すべき有害事象はみられていない。

参考文献(8)

食品安全委員会が開示している「健康食品等の安全性情報に関する調査報告書」（内閣府食品安全委員会事務局平成23年度食品安全確保総合調査）では、CoQ10の安全性について、以下のように評価されている。

「ERNA（欧州栄養評議会（European Responsible Nutrition Alliance））のファクトブックによると、ヒト及び多くの臨床試験において、30年以上使用されているが、サプリメントに関連する重篤な有害作用は報告されていない。ラットにおける52週間強制経口投与慢性毒性試験において、雄ラット及び雌ラットに高用量1,200mg/kg/日のCoQ10を投与した場合であってもその忍容性は良好であり、CoQ10の最大無毒性量（以下、「NOAEL」という）は1,200mg/kg/日であると推定できると結論付けた。これにより、100の安全係数を適用してNOAELから12mg/kg/日のADI（一日摂取許容量（Acceptable Daily Intake））が算出され、体重が60kgの人に対するADIは720mg/人/日となる。

CoQ10の安全性は、健康成人（n=88）を対象に300、600及び900mgの高用量を4週間補足した二重盲検無

作為化プラセボ対象比較試験において評価され、健康な被験者では 900mg/日までの摂取は十分な忍容性があり、安全であると結論された。

食物からの CoQ10 の平均 1 日摂取量は約 10mg であると推定される。CoQ10 の食事摂取基準 (DRI)、又は推奨栄養所要量 (RDA) は未だ設定されていない。

CoQ10 の臨床試験に関する多数のデータに基づき、栄養評議会 (CRN) の安全性評価法に従ってリスク評価が行われた。この結果から、ヒトにおいて CoQ10 と因果関係のある有害作用は認められなかったために、NOAEL を設定できないことが示唆され、CoQ10 の安全量 (OSL) は 1,200mg/kg/日として識別された。また、豪州の医薬品管理局 (TGA) は CoQ10 の推奨最大 1 日用量は 300mg であると通知している。公益財団法人日本健康・栄養食品協会は、CoQ10 の推奨最大 1 日用量は 300mg であると提案している他、ベルギー省令では、CoQ10 200mg/日のフードサプリメントの使用は安全であるとされている。」と評価されている。

【既存情報の機能性関与成分と届出をしようとする機能性関与成分との間の同等性の考察】

本品の機能性関与成分である還元型コエンザイム Q10 は株式会社カネカが供給している原料である。還元型コエンザイム Q10 は日本国内のみならず、海外への供給もほぼ株式会社カネカが行っており、別紙様式 (V) -7 の採用文献 (5 報) の内、# 1、3、4、5 の文献には株式会社カネカの還元型コエンザイム Q10 を使用したことが明記されており、さらに上記参考文献 # 1 と 5 でも同じ還元型コエンザイム Q10 (KANEKA QH) が使用されていることから、本品に使用している機能性関与成分である還元型コエンザイム Q10 と同じである。

また、本品の還元型コエンザイム Q10 は十分に食経験のある還元型コエンザイム Q10 である。還元型コエンザイム Q10 について豪州医薬品管理局 (TGA) の通知では 1 日の推奨最大用量は 300mg であり、及び米国食品医薬品局 (FDA) の安全性に関する新規食品成分 (NDI) として還元型コエンザイム Q10 (KANEKA QH) の最大 1 日摂取量が 300mg/day まで安全であるとする申請が受理された。その内容からヒト試験におい

て有害な事象は認めておらず、安全性に問題がないことが確認された。したがって、機能性関与成分である上記の還元型コエンザイム Q10 の試験結果を本品に外挿でき、本品は同じ規格の還元型コエンザイム Q10 をソフトカプセルに充填したものであるので製品として安全性上の懸念はないと考えられる。

（参考資料）

公益財団法人 日本健康・栄養食品協会（食品安全委員会に対して当協会が提出したパブリックコメント）

（<http://www.jhnfa.org/topic70.html>、【添付資料】の（別紙））

（参考文献一覧）

1. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QHTM) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers. (K Hosoe et al, Regul Toxicol Pharmacol. 2007;47(1):19-28)
2. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. (A Yoritaka, et al, Parkinsonism Relat Disord. 2015;21(8):911-6)
3. Safety assessment of coenzyme Q10(Kaneka Q10) in healthy subject: A double-blind, randomized, placebocontrolled trial (H Ikematsu, et al, Regul Toxicol Pharmacol. 2006;44(3):212-8)
4. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. (Safarinejad MR, J Urol. 2009;182(1):237-48.)
5. Impact of oral ubiquinol on blood oxidative stress and exercise performance. (Bloomer RJ et al, Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:465020)
6. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. (Safarinejad MR et al, J Urol. 2012;188(2):526-31)
7. Risk of assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone) (J

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

		<p>N. Hathcock, et al, Regulatory Toxicology and Pharmacology 45(2006)282-288)</p> <p>8. 健康食品等の安全性情報に関する調査報告書（内閣府食品安全委員会事務局 平成 23 年度食品安全確保総合調査）（食品安全委員会「食品安全総合情報システム」）</p> <p>（その他）</p>
安全性試験の実施による評価	⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験	
	⑦ 臨床試験（ヒト試験）	

（安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。）

機能性関与成分の相互作用に関する評価

⑧ 医薬品との相互作用に関する評価	<p>（相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）</p> <p>●消化管における吸収に関する相互作用</p> <p>出典 1</p> <p>ケノデオキシコール酸またはフェロジピンを服用させた被験者に、脂質を含む食事の後、CoQ10 を投与すると、ケノデオキシコール酸投与群にのみ血中 CoQ10 濃度が上昇したとある。CoQ10 の医薬品への影響を述べるものではなく、CoQ10 は血中濃度が上昇しても許容性が高い成分であるため、具体的な医薬品名をもって、注意表示をする必要性はないと判断した。</p> <p>●血糖降下作用のある薬剤との相互作用</p> <p>出典 1</p> <p>2型糖尿病患者の二重盲検 RCT において CoQ10 投与群において HbA1c が低下したとある。血糖降下薬との併用した場合の相加的な効果を想定し血糖値をモニターするとある。この研究では長期的な血糖コントロールを改善すると述べられ、低血糖発作を懸念するものではない。（出典 3 にも同様記載がある）</p>
-------------------	--

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

●ワルファリンとの相互作用

出典 1

ワルファリンと CoQ10 を併用した例で、INR が低下し、ワルファリンの効果の減弱が現れたとの報告がある。医薬品ワルファリン製剤の添付文書及び、ユビデカレノン製剤の添付文書中には、相互作用に関する注意は挙がっていない。本来、ワルファリンのような治療域の狭いハイ リスク医薬品と健康食品の併用は注意深く行われるものである。製品の表示には、医療機関での加療中の者に関する注意を記載し、看過なく医師の観察のもとに利用する配慮を行っている。尚、出典 2、出典 3 に同類の記載がある。

●スタチン系薬剤（コレステロール生合成阻害薬）との相互作用

出典 1

スタチン系薬剤服用により、メバロン酸の合成が阻害され、CoQ10 の生合成が低下する可能性が示唆されている。そのため、筋肉や血液中の CoQ10 濃度が低下すると言われている。スタチン系薬剤服用中に CoQ10 を摂取することで、血液中の CoQ10 濃度の低下を抑制したとの報告があり、スタチン系薬剤による筋障害の副作用を減弱することが期待される。

これは有益性のある併用とされ、製品包装に注意喚起する類の相互作用ではないと判断した。（同類の記載が出典 3 にある）

●降圧剤との相互作用

出典 1、出典 2 に理論的相互作用として以下の記載がある。

降圧剤との併用により、血圧降下作用に相加的に働く可能性がある
と記述されている。

医療用ユビデカレノン製剤の添付文書、インタビューフォームに降圧剤との相互作用の記載がないことも参照し、具体的な注意表示をする必要性はないと判断した。

●化学療法剤・放射線療法との相互作用

出典 2 には以下の相互作用が記述されている。

化学療法剤・放射線療法と CoQ10 の併用により、化学療法剤の副作用減弱と共に化学療法剤・放射線療法の効果減弱の両方の可能性を言及している。出典 3 に同様の記載がある。

上記はいずれも、酸化型 CoQ10 を用いた研究であろうが、生体内での基本的機能は還元型も同様であるためこれらを参照した。

別紙様式（Ⅱ）-1【添付ファイル用】

	結論として医薬品全般との併用は、医師の観察下で使用する限りは、使用の可否は担当医師の判断に基づくものであり、必ずしも使用を禁ずるに至らないと考える。
⑨ 機能性関与成分同士の相互作用 （複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載）	（相互作用が「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）