

(案)

特定保健用食品評価書

キシリトール オーラテクトガム

<クリアミント>

<スペアミント>

2014年10月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序等	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 小核試験	5
(4) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(5) 90 日間反復混餌投与試験 (ラット)	5
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 歯肉に炎症を有する人)	6
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者及び歯肉炎罹患者)	7
4. その他	7
III. 食品健康影響評価	8
<別紙: 検査値等略称>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

2012年 1月20日 内閣総理大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（消食表第7号）、関係書類の接受
2012年 1月26日 第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 2月21日 第84回新開発食品専門調査会
2012年 7月10日 第85回新開発食品専門調査会
2013年 1月30日 第88回新開発食品専門調査会
2014年 7月30日 第99回新開発食品専門調査会
2014年 10月14日 第533回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

(2012年9月30日まで)	(2013年9月30日まで)	(2013年10月1日から)
山添 康（座長）※1	清水 誠（座長）	清水 誠（座長）
清水 誠（座長代理）	尾崎 博（座長代理）	尾崎 博（座長代理）
石見佳子 酒々井眞澄	石見佳子 平井みどり	石見佳子 酒々井眞澄
梅垣敬三 本間正充	梅垣敬三 本間正充	磯 博康 林 道夫
漆谷徹郎 松井輝明	漆谷徹郎 松井輝明	梅垣敬三 平井みどり
奥田裕計 山崎 壮	奥田裕計 山崎 壮	漆谷徹郎 本間正充
尾崎 博 山本精一郎	小堀真珠子 山本精一郎	奥田裕計 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子	酒々井眞澄 脇 昌子	小堀真珠子 脇 昌子
		佐藤恭子

※1：2012年6月30日まで

要 約

ユーカリ抽出物を関与成分とし、「歯垢の生成を抑え、歯ぐきを健康にする」旨を特定の保健の用途とするチューインガムである「キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>」及び「キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 10 粒中に含まれる関与成分は、ユーカリ抽出物(マクロカルパール C として) 0.48 mg である。

本食品の評価には、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験、単回強制経口投与試験及び 90 日間反復混餌投与試験並びにヒト試験(健常者及び保健の用途を踏まえた被験者を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験)を用いた。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>」及び「キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>
キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>
(申請者：株式会社ロツテ)
- (2) 食 品 の 種 類：チューインガム
- (3) 関 与 成 分：ユーカリ抽出物（マクロカルパール C として）0.48 mg¹
- (4) 一日摂取目安量：10 粒（1 回に 2 粒を 5 分噛み、一日 5 回）
- (5) 特定の保健の用途：歯垢の生成を抑え、歯ぐきを健康にする
- (6) そ の 他：キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>とキシリトール オーラテクトガム<スペアミント>は、味等が異なるシリーズ品である。

2. 関与成分

本食品の関与成分であるユーカリ抽出物は、ユーカリの葉（グロブラス種：*Eucalyptus globulus*）に含まれるものである。本食品には、精油及び水溶性成分を除去したユーカリの葉から含水エタノール抽出して得られたユーカリ抽出物にアラビアガムを加え、濃縮後、噴霧乾燥したユーカリ抽出物製剤²が用いられている。

3. 作用機序等

本食品の関与成分であるユーカリ抽出物中のマクロカルパール C は、う蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制、う蝕原性細菌の定着や歯垢形成に関わる付着性不溶性グルカンの形成抑制、歯周病原性細菌が産生し歯周病の発症に関わるタンパク分解酵素の活性阻害等の作用を有するとされている。

なお、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物の、う蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制作用は静菌的であるとされている。

以上の複合的な作用により、本食品の関与成分であるユーカリ抽出物は、歯垢の形成抑制等をもたらすとされている（参照 1～5）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

ユーカリ葉からの抽出物（本食品の関与成分の製造方法とは異なる抽出物も含めて）は、ハーブエキスとしてキャンディやのど飴に用いられている。また、ユーカリ葉は、国内においては平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号 厚生労働省医薬局長通知中の「医薬品的効果効能を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」に掲載されており（参照 6）、国内外で茶等として摂取されている。

¹ 10 粒当たり

² 本食品の一日摂取目安量には、ユーカリ抽出物製剤が 60 mg 配合されている。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

ユーカリ抽出物製剤について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、5,000 µg/plate を最高用量として復帰突然変異試験が実施されており、代謝活性化系 (S9mix) の有無にかかわらず、結果は全て陰性であった (参照 7)。

(2) 染色体異常試験

ユーカリ抽出物製剤について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU) を用い、短時間処理法では 313 µg/mL (-S9mix) 又は 625 µg/mL (+S9mix)、連続処理法では 625 µg/mL (24 時間処理) 又は 156 µg/mL (48 時間処理) を最高用量として、染色体異常試験が実施された。

その結果、短時間処理 (-S9mix) 及び連続処理では全て陰性であったが、短時間処理 (+S9mix) において染色体構造異常を持つ細胞の出現頻度が、625 µg/mL において 9.0%であったことから擬陽性と判断された。また、確認試験において、陽性反応が観察されたが、全て被験物質が析出する条件下で観察された (参照 8)。

食品安全委員会新開発食品専門調査会としては、染色体異常試験における代謝活性化系での陽性反応は極めて弱く、また、全て被験物質が析出する条件下で観察されていることから、真の染色体異常誘発性との関連は低いと判断した。

(3) 小核試験

SD ラット (一群雄 6 匹) にユーカリ抽出物製剤 2,000 mg/kg 体重を最高用量として強制経口投与し、48 時間後に小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった (参照 9)。

(4) 単回強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (ユーカリ抽出物製剤 : 0、1,000、2,000 mg/kg 体重) による単回投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、剖検所見に異常は認められなかった。被験物質投与 6 時間後に下痢 (1,000 mg ; 雄 3 例、雌 2 例、2,000 mg ; 雄 5 例、雌 4 例) が散見されたが翌日消失し、その後の異常は認められなかった。また、体重は投与翌日に被験物質投与群で増加抑制が認められたが、その後は順調な推移を示した (参照 10)。

(5) 90 日間反復混餌投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (ユーカリ抽出物製剤 : 0 (対照)、0.5、1、2%³) による 90 日間反復投与試験が実施された。

その結果、いずれの群においても、死亡例はなく、一般状態、眼科学的検査、尿

³ 2%は雄 : 1,200 mg/kg 体重/日、雌 : 1,400 mg/kg 体重/日に相当する。

検査及び剖検ではユーカリ抽出物製剤投与の影響は認められなかった。1%群の雄で、対照群と比較して有意な変化として、PT 及び APTT の延長並びに α_2 -グロブリン分画比率の高値が認められ、肝細胞肥大（軽微 1 例）及び膀胱のびまん性過形成（軽微 3 例）が認められた。1%群の雌で、対照群と比較して有意な変化として、赤血球数、Hb 及び Ht の低値並びに UIBC 及び α_2 -グロブリン分画比率の高値が認められ、肝細胞肥大（軽微 1 例）が認められた。また、2%群の雄で、体重の増加抑制や、対照群と比較して有意な変化として、赤血球数、Hb 及び Ht の低値、MCV、MCH 及び網赤血球率の高値、PT 及び APTT の延長、ALT の高値並びに TG 及び血中グルコースの低値が認められ、脾臓の髄外造血亢進（軽度 3 例、軽微 6 例）、肝細胞肥大（軽微 5 例）、膀胱のびまん性過形成（軽微 4 例）及び甲状腺の濾胞上皮細胞肥大（軽微 1 例）が認められた。2%群の雌で、体重の増加抑制や、対照群と比較して有意な変化として、赤血球数、Hb 及び Ht の低値、APTT の延長、総ビリルビン、血中グルコース及び血清鉄の低値、総コレステロール、UIBC 及び γ -GTP の高値、 γ -グロブリン分画比率の低値並びに α_2 -グロブリン分画比率の高値が認められ、肝細胞肥大（軽度 1 例、軽微 5 例）が認められた（参照 11）。1%及び 2%群の雄で認められた膀胱の軽微なびまん性過形成については、ユーカリ抽出物製剤の投与によって尿中に何らかの刺激性物質が生じ、その傷害性が軽微であるために炎症や出血を伴わない上皮表層のみの傷害に止まり、上皮のびまん性過形成に至ったものと推察されている。

以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに 0.5%（雄で 310 mg/kg 体重/日、雌で 350 mg/kg 体重/日）としている。

3. ヒト試験

(1) 12 週間連続摂取試験（対象者：歯肉に炎症を有する人）

歯肉に炎症がみられ、歯周ポケットが 6 mm 未満である成人男女 96 名を対象に、本食品、関与成分 1.5 倍含有食品又は対照食を一日 10 粒（2 粒 5 分間程度噛むことを 5 回）、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、口腔内検査において歯、歯肉、口腔粘膜及び舌に対する副次的な作用は認められず、血液検査、尿検査、体重、血圧等の測定値においても臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、本食品群ではお腹の緩み（7 例）、腹痛、グル音（各 4 例）、お腹の張り（3 例）、下痢、おなら（各 2 例）等が、1.5 倍群ではお腹の緩み（4 例）、グル音、腹痛、おなら（各 2 例）等が、対照食群ではお腹の緩み（4 例）、お腹の張り、グル音、おなら（各 3 例）等が認められた。報告された事象には、摂取終了まで継続し摂取終了後に軽快が認められている事例もあるが、これらの事象の発生とユーカリ抽出物製剤との用量依存的な関係が認められないことから、ユーカリ抽出物製剤に起因するものではなく、いずれのガムにも配合さ

れている糖アルコール⁴の関与や、ガム咀嚼時の唾液及び空気の飲み込みによる腸内空気の増加等によるものと考察されている（参照 12）。

（2）4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：健常者及び歯肉炎罹患者）

健常者及び歯肉炎罹患者の成人男女 68 名を対象に、本食品又は対照食を一日 30 粒〔1 回 6 粒（2 粒 5 分間程度噛むことを 3 回）、一日 5 回〕、4 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、口腔内検査において歯、歯肉、口腔粘膜及び舌に対する副次的な作用は認められず、血液検査、尿検査、体重、血圧等の測定値においても臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、本食品群ではおなら（16 例）、お腹の緩み（12 例）、グル音（10 例）、お腹の張り（9 例）、下痢、便秘（各 2 例）等が、対照食群ではおなら（12 例）、お腹の緩み（11 例）、グル音（8 例）、お腹の張り（5 例）、下痢（4 例）等が認められた。報告された事象は、摂取終了まで継続し摂取終了後に軽快が認められた事例もあるが、本食品群及び対照食群のいずれの群でも同様に発生していることから、ユーカリ抽出物製剤に起因するものではなく、いずれのガムにも配合されている糖アルコール⁵の関与や、ガム咀嚼時の唾液及び空気の飲み込みによる腸内空気の増加等によるものと考察されている（参照 13）。

4. その他

・糖アルコール摂取における緩下作用について

本食品は糖アルコールであるキシリトール及びマルチトールが配合されており、これらは一度に大量摂取した場合に下痢を誘発することが知られている。本食品の一日摂取目安量 10 粒中に配合されている糖アルコール量は、緩下作用における無作用量（キシリトール：0.3 g/kg 体重、マルチトール：0.3 g/kg 体重）（参照 14、15）以下であること、一日の摂取目安量である 10 粒は複数回に分けて摂取されること及び申請者が製造する既許可の特定保健用食品の一日摂取目安量に含まれる糖アルコール量より少ない含有量であることから、申請者は、本食品を摂取しても緩下作用については問題ないと推察している。

なお、本食品の連続摂取試験及び連続過剰摂取試験において、個人の身体状況によると思われる腹部症状が認められたことから、申請者は、これらを考慮し、本食品を摂取する上での注意として、一度に多量に摂取すると、体質によりお腹がゆるくなる場合がある旨の表示を行うとしている。

・本食品の継続摂取における口腔内細菌叢への影響について

本食品の関与成分であるユーカリ抽出物中のマクロカルパール C は、う蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制作用を有するとされていることから、本食品を

⁴ 試験食は一日摂取量 10 粒当たり糖アルコールを 11.8 g（キシリトール 6.7 g、マルチトール 5.1 g）含む。

⁵ 試験食は一日摂取量 30 粒当たり糖アルコールを 35.3 g（キシリトール 20.0 g、マルチトール 15.3 g）含む。

継続摂取した場合に耐性菌の発生や菌交代症の発症等を含めた口腔内細菌叢への影響が懸念される。本食品の関与成分であるユーカリ抽出物のう蝕原性細菌及び歯周病原性細菌に対する生育抑制作用は静菌的であること、また、本食品のヒト試験（連続摂取試験及び連続過剰摂取試験）において口腔内所見及び問診に異常は認められなかったことから（参照 5、12、13）、申請者は、本食品を継続摂取しても耐性菌の発生あるいは菌交代症を起こす可能性は極めて低いと考えている。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>」及び「キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>」の食品健康影響評価を実施した。

本食品の関与成分であるユーカリ抽出物は、ユーカリの葉（グローブラス種：*Eucalyptus globulus*）に含まれるものである。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験の結果、ユーカリ抽出物製剤の無毒性量は雄で 310 mg/kg 体重/日、雌で 350 mg/kg 体重/日とされた。本食品の一日摂取目安量にはユーカリ抽出物製剤が 60 mg 配合されており、日本人の平均体重を 55.1 kg とすると、その摂取量は約 1.1 mg/kg 体重/日であることから、ヒトにおいて、適切に摂取される限り、安全性の懸念はないと考えられた。

ヒト試験（健常者及び保健の用途を踏まえた被験者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）の結果、問題は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>」及び「キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

<別紙：検査値等略称>

ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -グルタミルトランスフェラーゼ)
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
PT	プロトロンビン時間
TG	トリアシルグリセロール (トリグリセリド)
UIBC	不飽和鉄結合能

<参照>

1. 大澤謙二, 佐伯貴央, 安田英之, 森田博史, 竹谷孝一, 糸川秀治: ユーカリノキ (*Eucalyptus globulus*) の齧蝕原因菌に対する抗菌活性及びグルコシルトランスフェラーゼ阻害効果 *Natural Medicines*. 1998; 52(1): 32-37
2. Osawa K, Yasuda H, Morita H, Takeya K and Itokawa H: Macrocarpals H, I, and J from the Leaves of *Eucalyptus globulus*. *J Nat Prod*. 1996; 59(9): 823-827
3. 斉藤誠充ヴィクトル, 永田英樹, 前田和彦, 久保庭雅恵, 大澤謙二, 志村進, 他: ユーカリ葉抽出物の歯周病原性細菌に対する抗菌活性 *口腔衛生会誌* 2003; 53(5): 585-591
4. Nagata H, Inagaki Y, Yamamoto Y, Maeda K, Kataoka K, Osawa K, et al.: Inhibitory effects of macrocarpals on the biological activity of *Porphyromonas gingivalis* and other periodontopathic bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 2006; 21(3): 159-163
5. ユーカリの各種抽出物の口腔内細菌に対する最小発育阻止濃度及び最少殺菌濃度 2014 (社内報告書)
6. 平成 13 年 3 月 27 日付医薬発第 243 号 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」 1-3, 19-30
7. ユーカリ抽出物の細菌を用いる復帰突然変異試験 2006 (試験報告書)
8. ユーカリ抽出物のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 2006 (試験報告書)
9. ユーカリ抽出物のラット末梢血を用いた小核試験 2006 (試験報告書)
10. ユーカリ抽出物のラットを用いた単回経口投与毒性試験 2006 (試験報告書)
11. ユーカリ抽出物のラットを用いた 90 日間反復混餌投与毒性試験 2007 (試験報告書)
12. 前田裕一, 大澤謙二, 永田英樹, 東尾千絵, 辰巳朋子, 木戸口公一, 他: ユーカリ抽出物配合チューインガム摂取における安全性(第 1 報)長期摂取による検討 消化と吸収 2007; 30(2): 46-54
13. 前田裕一, 大澤謙二, 永田英樹, 東尾千絵, 辰巳朋子, 木戸口公一, 他: ユーカリ抽出物配合チューインガム摂取における安全性(第 2 報)過剰摂取による検討 消化と吸収 2008; 31(1): 98-110
14. 小泉直子, 二宮ルリ子, 藤井正美: キシリトールの下痢発現に対するヒト最大無作用量の推定 *日本食品化学学会誌* 1998; 5(2): 218-225
15. Koizumi N, Fujii M, Ninomiya R, Inoue Y, Kagawa T and Tsukamoto T: Studies on transitory laxative effects of sorbitol and maltitol I: Estimation of 50% effective dose and maximum non-effective dose. *Chemosphere*. 1983; 12(1): 45-53