

(案)

特定保健用食品評価書

コタラエキス

2014年5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. 関与成分等	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) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(4) 13 週間反復混餌投与試験① (ラット)	5
(5) 13 週間反復混餌投与試験② (ラット)	6
(6) 52 週間反復混餌投与試験 (ラット)	6
(7) 生殖発生毒性試験 (ラット)	7
3. ヒト試験	7
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が正常高値、境界域及び 糖尿病域の人)	7
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が正常域、境界 域及び糖尿病域の人)	8
4. その他	8
(1) 品質管理について	8
(2) AST 及び ALT の上昇について	8
(3) 同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について	9
III. 食品健康影響評価	9
<別紙: 検査値等略称>	10
<参照>	11

<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
2013年 10月24日 第92回新開発食品専門調査会
2014年 4月16日 第96回新開発食品専門調査会
2014年 5月20日 第514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

※1：2012年6月30日まで
佐藤恭子

要 約

コタラヒムブツ由来チオシクリトールを関与成分とし、「食後の血糖値が気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とする粉末清涼飲料である「コタラエキス」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に含まれるコタラヒムブツ由来チオシクリトールは、ネオコタラノールとして **0.896 mg** である。

本食品の評価では、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、ラットを用いた単回強制経口投与試験、13 週間反復混餌投与試験、52 週間反復混餌投与試験及び生殖発生毒性試験並びにヒト試験（空腹時血糖値が正常域、正常高値、境界域又は糖尿病域のヒト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、「コタラエキス」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。

本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の (2) に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：コタラエキス（申請者：富士産業株式会社）
- (2) 食 品 の 種 類：粉末清涼飲料
- (3) 関 与 成 分：コタラヒムブツ由来チオシクリトール¹
（ネオコタラノールとして）0.896 mg²
- (4) 一日摂取目安量：2包（1包（2g）を一日2回）
- (5) 特定の保健の用途：食後の血糖値が気になる方に適する

2. 関与成分等

本食品の関与成分であるコタラヒムブツ由来チオシクリトールは、デチンムル科サラシア属のツル性植物であるサラシア・レティキュラータ（*Salacia reticulata*、シンハラ語で「コタラヒムブツ」）の幹に含まれるものである。本食品には、幹からの熱水抽出物であるコタラヒムブツエキス末が用いられている。

3. 作用機序等

本食品の関与成分であるコタラヒムブツ由来チオシクリトールは、小腸の α -グルコシダーゼを阻害し食後血糖の上昇を抑制するとされている（参照1）。なお、コタラヒムブツ由来チオシクリトールは、消化試験及び消化試験後の透過試験により、生体内において難消化性かつ難吸収性であることが示唆され、そのほとんどは小腸から吸収されないと考えられるとしている。また、文献により、チオシクリトール類の多くは、代謝によって作用減弱又は不活性化されることが示されており、大腸内で代謝されたとしてもその代謝物が生体に及ぼす影響は小さいと考えられるとしている（参照2）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

コタラヒムブツは、原産地スリランカで日常的にハーブティーやおかゆに使われる食材の一つとして知られており、主に熱水抽出して使用される。また、国内では10年以上前からコタラヒムブツを原料とする食品が販売されている。

コタラヒムブツ配合食品が2004年9月から申請者により販売されているが、これまで重篤な健康被害の報告はないとしている（参照3～6）。

¹ コタラヒムブツの熱水抽出物

² 2包当たり

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

コタラヒムブツエキス散について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000 µg/plate³を最高用量とした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

コタラヒムブツエキス散について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU) を用いて、5,000 µg/mL⁴を最高用量として短時間処理法 (+/-S9mix、6 時間処理) 及び連続処理法 (-S9mix、24 時間処理) で染色体異常試験が実施されており、結果は全て陰性であった (参照 8)。

(3) 単回強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 6 匹) を用いた強制経口投与 (コタラヒムブツエキス散 : 2,000 mg/kg 体重⁵) による単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び剖検所見に異常は認められなかった (参照 9)。

(4) 13 週間反復混餌投与試験① (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌投与 (コタラヒムブツエキス散 : 0、0.02、0.1、0.5%⁶) による 13 週間反復混餌投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、眼科学的検査及び尿検査において異常は認められなかった。一般状態、器官重量及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性が認められないこと、関連する項目に異常が認められないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。0.5%群の雌で投与 6~13 週後に有意な体重増加抑制が認められ、被験物質投与によるグルコースの吸収阻害との関連性が考えられたが、関連する項目に変化が認められないことから、毒性学的意義は小さいとされた。また、剖検において、0.5%群の雌雄で盲腸の拡張が認められたが、盲腸の組織変化は認められておらず、α-グルコシダーゼ阻害によりショ糖の分解が阻害されショ糖が蓄積されることによる腸内細菌叢の変化によるものとしている (参照 10)。

³ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散はコタラヒムブツエキス末を 50%含むため、コタラヒムブツエキス散 5,000 µg/plate はコタラヒムブツエキス末 2,500 µg/plate に相当する。

⁴ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散はコタラヒムブツエキス末を 50%含むため、コタラヒムブツエキス散 5,000 µg/mL はコタラヒムブツエキス末 2,500 µg/mL に相当する。

⁵ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散はコタラヒムブツエキス末を 50%含むため、コタラヒムブツエキス散 2,000 mg/kg 体重はコタラヒムブツエキス末 1,000 mg/kg 体重に相当する。

⁶ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散 0.02、0.1、0.5%は、コタラヒムブツエキス末としてそれぞれ雄 : 7.5、35.5、187.0 mg/kg 体重/日、雌 : 8.0、40.5、200.5 mg/kg 体重/日に相当する。

(5) 13 週間反復混餌投与試験② (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (コタラヒムブツエキス散 : 0、0.4、1.6、5%⁷⁾ による 13 週間反復混餌投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、尿検査に異常は認められなかった。摂餌量、眼科学的検査、血液検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性を認めないこと、背景データ内での推移であること、関連する項目に異常が認められないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。

5%群の雄で体重増加抑制が認められた。1.6%群の雄に軟便が 1 例認められたが投与 3 日以降は回復し、5%群において、雄の全例、雌の 9 例で軟便、雄の 3 例で泥状便が認められたが、投与期間経過とともに発現匹数及び頻度が減少した。これらの事象は、被験物質の α -グルコシダーゼ阻害作用による、炭水化物の消化管吸収の減少や未消化の糖質の腸内細菌による発酵に起因する変化であるとしている。

また、個体別では、0.4%群の雌で 1 例、1.6%群の雌で 3 例、5%群の雌で 2 例に AST 及び ALT の高値が認められたが、いずれも病理組織学的検査においては、異常は認められなかった。1.6%及び 5%群の雌の AST は有意な高値を示した (参照 11、12)。申請者は、AST 及び ALT の上昇の原因について、高用量で反復投与した場合のみに認められるものであり、 α -グルコシダーゼ阻害作用によって持続的にグルコースの吸収が抑制されることによる肝臓における糖新生の亢進が要因と考えられるものの、関与成分以外の成分が関与している可能性も否定できないことから、詳細は不明であるとしている。

以上より、食品安全委員会新開発食品専門調査会としては、本試験におけるコタラヒムブツエキス散の無毒性量は、雌雄ともに AST の有意な上昇が認められなかった 0.4% (雄で 239.7 mg/kg 体重/日、雌で 281.3 mg/kg 体重/日) と判断した。

(6) 52 週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 (コタラヒムブツエキス散 : 0、0.02、0.1、0.5%⁸⁾ による 52 週間反復混餌投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、眼科学的検査及び器官重量に異常は認められなかった。一般状態、摂餌量、血液検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性が認められないこと、関連する項目に異常が認められないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。0.5%群の雌で持続的に有意な体重増加抑制が認められたが、関連する項目に変化が認められないことから、毒性学的意義は乏しいとされた (参照 13)。

⁷ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散 0.4、1.6、5%は、コタラヒムブツエキス末としてそれぞれ雄 : 119.9、482.0、1,562.8 mg/kg 体重/日、雌 : 140.7、577.0、1,780.3 mg/kg 体重/日に相当する。

⁸ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散 0.02、0.1、0.5%は、コタラヒムブツエキス末としてそれぞれ雄 : 4.8、22.5、124.7 mg/kg 体重/日、雌 : 6.2、30.4、164.3 mg/kg 体重/日に相当する。

(7) 生殖発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) を用いた妊娠 0 日～分娩後 20 日まで強制経口投与 (コタラヒムブツエキス散 : 0、300、1,200、3,500 mg/kg 体重/日⁹) による、生殖発生毒性試験が実施された。

その結果、対照群の 1 例が妊娠 22 日に死亡、対照群の 1 例において分娩時に全児の死亡が認められた。

母動物の生殖機能について、3,500 mg/kg 体重/日群の 2 例で分娩後 1 又は 2 日に全哺育児が死亡し、このうち 1 例では分娩後 0 及び 1 日にケージ内児散乱がみられたほか、3,500 mg/kg 体重/日群の 1 例が不妊であったが、被験物質投与とは関連のないものとされた。

母動物において、3,500 mg/kg 体重/日群で投与初期の妊娠 4 及び 7 日に対照群と比較して摂餌量の有意な低値が認められたが、一過性の僅かな変動であり毒性学的に意義のない変動であると判断された。また、1,200 mg/kg 体重/日群で、妊娠 12～13 日に対照群と比較して摂餌量の有意な低値、妊娠 13～15 日に対照群と比較して体重増加量の有意な低値も認められたが、用量に伴う変動ではなく被験物質投与との関連のない変動とされた。

次世代については、1,200 mg/kg 体重/日以上で出生後の体重増加抑制が認められた。分娩時の出生児の体重には差がみられず、また、離乳時期 (生後 21 日) に近づくとつれ、回復傾向が認められていることから、母動物の授乳との関連性が示唆され、出生児の体重増加抑制は、本被験物質が有する α -グルコシダーゼ阻害作用による糖質吸収抑制に起因した乳汁産生の抑制による可能性が考えられた。なお、4 日生存率、離乳率、発育分化及び初期行動には、被験物質投与の影響は認められなかった。

これらのことから、母動物の生殖機能及び次世代の発生に関するコタラヒムブツエキス散の無毒性量は、いずれも 300 mg/kg 体重/日であると判断された (参照 14)。

3. ヒト試験

(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者 : 空腹時血糖値が正常高値、境界域及び糖尿病域の人)

空腹時血糖値が正常高値、境界域及び糖尿病域の成人男女 62 名を対象に、本食品又は対照食を一日 2 包 (朝夕食時各 1 回)、12 週間摂取させる二重盲検並行群間無作為化比較試験が実施された。

その結果、体重、血圧及び血液検査に異常は認められなかった。尿検査においても本食品摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。

有害事象として、本食品群では、風邪症状 (6 例)、腹部膨満感、放屁、歯痛 (各 2 例)、腹鳴 (1 例) 等が認められた。腹部膨満感、放屁及び腹鳴については、未消化の糖質が腸内細菌で発酵された結果発生した可能性も否定できないが、その症

⁹ 本試験に用いたコタラヒムブツエキス散はコタラヒムブツエキス末を 50%含むため、コタラヒムブツエキス散 3,500 mg/kg 体重/日はコタラヒムブツエキス末 1,750 mg/kg 体重/日に相当する。

状は一過性で、試験期間中に消失していることから、本食品との因果関係は判断できないが、臨床上問題にはならないと医師により判断されている。その他の有害事象については医師により本食品との因果関係はないと判断されている。(参照 15)。

(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者：空腹時血糖値が正常域、境界域及び糖尿病域の人)

空腹時血糖値が正常域、境界域及び糖尿病域の成人男女 56 名を対象に、本食品又は対照食を一日 6 包 (1 回 3 包を一日 2 回)、4 週間摂取させる二重盲検並行群間無作為化比較試験が実施された。

その結果、体重及び血圧に異常は認められなかった。尿検査においても試験食摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。また、空腹時血糖値が境界域及び糖尿病域の人における本食品群の摂取 4 週後の ALP が対照群と比較して有意な低値を示したが、基準値の範囲内であった。その他の血液検査についても、通常起こりうる生理的範囲内での変動であり、本食品との関連性はみられなかった。

有害事象として、本食品群では、吐き気、花粉症の症状、アトピーの症状及び腰痛の症状 (各 1 名) が認められたが、医師によりいずれも本食品との因果関係はないと判断されている (参照 16)。

4. その他

(1) 品質管理について

本食品の原材料であるコタラヒムブツエキス末はサラシア・レティキュラータの野生種 (天然物) から得られるものであり、産地、収穫時期、使用部位等によって含有成分が異なることが考えられる。申請者は、原材料の採取地の選定、製造工程の各段階における規格の設定等により、最終製品の一定の品質を担保している。

(2) AST 及び ALT の上昇について

ラットを用いた 13 週間反復混餌投与試験② (参照 11、12) において、コタラヒムブツエキス散 1.6%以上の群の雌で AST の有意な上昇が認められ、より低い用量 (0.4%) では AST 及び ALT に有意な変化は認められていない。コタラヒムブツエキス散 1.6%は、本食品の一日当たりの摂取目安量の約 115 倍に相当し、0.4%は約 28 倍に相当する。また、ヒト試験 (12 週間連続摂取試験 (参照 15) 及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (参照 16) では、AST 及び ALT の上昇は認められていない。これらのことより申請者は、ヒトが本食品の一日当たりの摂取目安量を摂取する上では、動物試験で認められた影響の懸念はほとんどないと考えられるとしている。また、申請者は、本食品は湯又は水に溶かして摂取するよう設計されており、過剰には摂取しにくいとしている。

(3) 同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について

本食品と同様の作用機序である α -グルコシダーゼ阻害薬の添付文書において、使用上の注意として、腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすいため、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重に投与することとされている。また、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与することとされている。さらに、動物試験で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められていることから、授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせることとされている（参照 17）。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「コタラエキス」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コタラヒムブツ由来チオシクリトール（ネオコタラノールとして）はコタラヒムブツの幹に含まれるものであり、本食品には、幹からの熱水抽出物であるコタラヒムブツエキス末が用いられている。

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、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 52 週間反復混餌投与試験において、問題となる結果は認められなかった。ラットを用いた 13 週間反復混餌投与試験において、高用量群の雌で AST 及び ALT の有意な上昇が認められた。また、ラットを用いた生殖発生毒性試験の被験物質投与群において、母動物の乳汁産生抑制によると考えられる出生児の体重増加抑制が認められた。

ヒト試験（空腹時血糖値が正常高値、境界域及び糖尿病域の人を対象とした 12 週間連続摂取試験、空腹時血糖値が正常域、境界域及び糖尿病域の人を対象とした 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、「コタラエキス」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。

本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の (2) に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。また、上記動物試験結果及び医薬品である α -グルコシダーゼ阻害薬の使用上の注意を踏まえ、肝機能異常が認められる人、妊娠中・授乳中の女性及び開腹手術又は腸閉塞の既往のある人は本食品の摂取を避けるべきとの議論があった。

<別紙：検査値等略称>

ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

<参照>

1. Oe H and Ozaki S: Hypoglycemic effect of 13-membered ring thiocyclitol, a novel alpha-glucosidase inhibitor from Kothala-himbutu (*Salacia reticulata*). *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72(7): 1962-1964
2. チオシクリトール類の代謝に関する検討—人工胃液および人工腸液を用いた消化試験ならびに Caco-2 細胞を用いた透過試験等— 2012 (社内報告書)
3. コタラヒムブツの食経験に関する現地調査結果 2007 (社内報告書)
4. コタラヒムブツに関する文献調査結果 2007 (社内報告書)
5. コタラヒムブツの日本における流通量および販売実績について 2008 (社内報告書)
6. コタラヒムブツの外国における利用状況について 2008 (社内報告書)
7. Thompson PW and Bowles AJ: Kothala-himbutu Extract Powder: Reverse Mutation Assay “Ames Test” Using *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli*. *Safeparm Laboratories Limited Report.* 2006 (試験報告書)
8. コタラヒムブツエキス末のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 2007 (試験報告書)
9. Mullaney T: Kothala himbutu extract powder: acute oral toxicity in the rat-acute toxic class method. *Safeparm Laboratories Limited Report.* 2006 (試験報告書)
10. コタラヒムブツエキス末のラットにおける 13 週間混餌投与毒性試験 2007 (試験報告書)
11. コタラヒムブツエキス散のラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 2010 (試験報告書)
12. コタラヒムブツエキス散の AST および ALT 値に及ぼす影響と安全摂取量について 2011 (社内報告書)
13. コタラヒムブツエキス散のラットを用いる混餌投与による 52 週間反復投与毒性試験 2010 (試験報告書)
14. コタラヒムブツエキス散のラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与試験—妊娠及び授乳期投与試験— 2012 (試験報告書)
15. 小崎誠, 田村博英, 片岡邦三: コタラヒムブツエキス含有飲料の単回および長期摂取時の空腹時血糖正常高値者、境界型および 2 型糖尿病患者に対する有効性ならびに安全性の検討 *日本病態栄養学会誌* 2008; 11(3): 271-281
16. 小崎誠, 田村博英, 片岡邦三: コタラヒムブツエキス含有飲料過剰摂取時に健常者、境界型および軽症 2 型糖尿病患者に対する安全性 *日本食品科学工学会誌* 2008; 55(10): 481-486
17. 添付文書見本「日本薬局方 ボグリボース錠 ベイスン®錠 0.2・0.3」 2012 年 1 月改訂 (第 13 版)