

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6889812号
(P6889812)

(45) 発行日 令和3年6月18日 (2021.6.18)

(24) 登録日 令和3年5月25日 (2021.5.25)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48 N
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
GO 1 N 33/02 (2006.01)	GO 1 N 33/02

請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2020-558452 (P2020-558452)	(73) 特許権者	520401745
(86) (22) 出願日	令和1年11月22日 (2019.11.22)		浙江▲華▼康葯▲業▼股▲フン▼有限公司
(65) 公表番号	特表2021-514067 (P2021-514067A)		ZHEJIANG HUAKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(43) 公表日	令和3年6月3日 (2021.6.3)		中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼
(86) 国際出願番号	PCT/CN2019/120304		工路18号
(87) 国際公開番号	W02020/103941	(74) 代理人	110000729
(87) 国際公開日	令和2年5月28日 (2020.5.28)		特許業務法人 ユニアス国際特許事務所
審査請求日	令和2年10月15日 (2020.10.15)	(72) 発明者	左 ▲齊▼▲樂▼
(31) 優先権主張番号	201811422592.0		中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼
(32) 優先日	平成30年11月23日 (2018.11.23)		工路18号
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法であって、

200 g のラットを実験動物対象として、各群にそれぞれ10匹の番号付きのラットがあるように、6つの実験群と1つの対照群に分け、6つの実験群のラットに、異なる用量のキシリトールを毎日胃内投与し、各群内の10匹のラットの胃内投与量が同じであり、対照群の10匹のラットに、同じ用量の蔗糖または生理食塩水を毎日胃内投与し、すべての実験用ラットに、十分な飲用水および通常の飼料を毎日供給し、各群のラットの肛門で排泄物があるかどうかを毎晩観察し、排泄物があると該ラットが下痢をしたことを示し、下痢が発生したラットの数と番号を統計するステップ1と、

ステップ1を14日間継続するステップ2と、

最終日(14日目)のラットの下痢の状況に基づいて、各群のラットの腸切片図およびジアミンオキシダーゼ含有量の結果と組み合わせて、該群内のすべてのラットが下痢をしない最大用量群からキシリトールに対する該群ラットの最大許容量Nを得るステップ3と、

実験動物と人の薬物用量の換算式である70 kgの人体の用量 $R = 200 \text{ g}$ のラットの最大許容量 $N \times K$ (ここで、Kは、70 kgの人と200 gのラットの間の換算係数であり、56.0であり、キシリトールに対するラットの最大許容量Nと該キシリトールに対する人体の許容量Rの単位は両方ともに g/dである) により、キシリトールに対する200 gのラットの最大許容量Nを変換して該キシリトールに対する人体の許容量Rを得る

ステップ４と、または、

ステップ１のキシリトールをＬ－アラビノースで置き換え、前記ステップ１～ステップ４を繰り返して、Ｌ－アラビノースに対する７０ｋｇの人体の許容量を得るか、または、

ステップ１のキシリトールをソルビトールで置き換え、ステップ１～ステップ４を繰り返して、ソルビトールに対する７０ｋｇの人体の許容量を得るステップ５とを含む、

ことを特徴とする糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、糖アルコール応用の技術分野に属し、特に糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

糖アルコールが人体に非常にやさしいことが知られているが、過剰に摂取すると人体に一定の悪影響を及ぼし、たとえば、毎日糖アルコールを過剰に摂取すると下痢等の状況を引き起こす。糖アルコールが胃酵素によって分解されず、腸に直接入るので、小腸で分子構造が糖と異なるため、吸収時間がグルコースよりも遅く、短期間で大量に摂取すると腸音や下痢等の状況を引き起こし、また、いくつかの企業によれば、キシリトールの１日摂取量は５０ｇ以下、麦芽糖アルコールの場合は１００ｇ以下、Ｌ－アラビノースの場合は１２０ｇ以下、ソルビトールの場合は５０ｇ以下であることが好ましく、しかしながら、それを証明するための関連実験方法や実験データがなく、用量についての規定も広すぎ、製品への糖アルコールの添加量に対して有意な指導意義がない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

本発明が解決しようとする技術的課題は、動物実験の方式で糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の正確な範囲を得る、糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００４】

本発明は以下のように実現され、糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法を提供し、

２００ｇのラットを実験動物対象として、各群にそれぞれ１０匹の番号付きのラットがあるように、６つの実験群と１つの対照群に分け、６つの実験群のラットに、異なる用量のキシリトールを毎日胃内投与し、各群内の１０匹のラットの胃内投与量が同じであり、対照群の１０匹のラットに、同じ用量の蔗糖または生理食塩水を毎日胃内投与し、すべての実験用ラットに、十分な飲用水および通常の飼料を毎日供給し、各群のラットの肛門で排泄物があるかどうかを每晚観察し、排泄物があると該ラットが下痢をしたことを示し、下痢が発生したラットの数と番号を統計するステップ１と、

ステップ１を１４日間継続するステップ２と、

最終日（１４日目）のラットの下痢の状況に基づいて各群のラットの腸切片図およびジアミンオキシダーゼ含有量の結果と組み合わせ、該群内のすべてのラットが下痢をしない最大用量群からキシリトールに対する該群ラットの最大許容量 N を得るステップ３と、

実験動物と人の薬物用量の換算式である「７０ｋｇの人体の用量 $R = 200$ ｇのラットの最大許容量 $N \times K$ 」（ここで、 K は、７０ｋｇの人と２００ｇのラットの間の換算係数であり、５６．０であり、キシリトールに対するラットの最大許容量 N と該キシリトールに対する人体の許容量 R の単位は両方ともに g/d である）により、キシリトールに対する２００ｇのラットの最大許容量 N を変換して該キシリトールに対する人体の許容量 R を得るステップ４と、または、

ステップ１のキシリトールをＬ－アラビノースで置き換え、上記ステップ１～ステップ

10

20

30

40

50

4を繰り返して、L-アラビノースに対する70kgの人体の許容量を得るか、または、ステップ1のキシリトールをソルビトールで置き換え、ステップ1～ステップ4を繰り返して、ソルビトールに対する70kgの人体の許容量を得るステップ5とを含む。

【発明の効果】

【0005】

従来技術に比べて、本発明の糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法は、最も一般的なキシリトール、L-アラビノース、ソルビトールを実験材料として使用し、動物実験における200gのWistarラットを実験対象とし、動物実験における人と動物の薬物用量の換算と組み合わせ、糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法を確認し、それにより、糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の正確な範囲を得ることができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】本発明に係るラットでキシリトール許容量実験を行うときの各実験群のラットの下痢の状況の統計図である。

【図2】本発明に係るラットでキシリトール許容量実験を行うときの最終日の各実験群のラットの下痢の状況の比較図である。

【図3】本発明に係るラットでL-アラビノース許容量実験を行うときの各実験群のラットの下痢の状況の統計図である。

【図4】本発明に係るラットでL-アラビノース許容量実験を行うときの最終日の各実験群のラットの下痢の状況の比較図である。

20

【図5】本発明に係るラットでソルビトール許容量実験を行うときの各実験群のラットの下痢の状況の統計図である。

【図6】本発明に係るラットでソルビトール許容量実験を行うときの最終日の各実験群のラットの下痢の状況の比較図である。

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明が解決しようとする技術的課題、技術案および有益な効果をより明瞭にするために、以下、図面および実施例を参照しながら本発明をより詳細に説明する。ここで記述された特定の実施例は本発明を解釈するためのものに過ぎず、本発明を限定するものではないことを理解すべきである。

30

【0008】

本発明に係る糖アルコールおよび機能性糖に対する人体の許容量の算出方法の好ましい実施例は、以下のステップを含む。

【0009】

ステップ1：200gのラットを実験動物対象として、各群にそれぞれ10匹の番号付きのラットがあるように、6つの実験群と1つの対照群に分け、6つの実験群のラットに、異なる用量のキシリトールを毎日胃内投与し、それぞれ用量(1)実験群、用量(2)実験群、用量(3)実験群、用量(4)実験群、用量(5)実験群および用量(6)実験群とし、各群内の10匹のラットの胃内投与量が同じであり、対照群の10匹のラットに、同じ用量の蔗糖または生理食塩水を毎日胃内投与し、すべての実験用ラットに、十分な飲用水および通常の飼料を毎日供給し、各群のラットの肛門で排泄物があるかどうかを毎晩観察し、排泄物があると該ラットが下痢をしたことを示し、下痢が発生したラットの数と番号を統計する。

40

【0010】

ステップ2：ステップ1を14日間継続する。

【0011】

ステップ3：最終日(14日目)のラットの下痢の状況に基づいて、各群のラットの腸切片図およびジアミンオキシダーゼ含有量の結果と組み合わせ、該群内のすべてのラットが下痢をしない最大用量群から該群ラットのキシリトールに対する最大許容量Nを得る

50

。

【0012】

ラットの腸切片およびジアミンオキシダーゼの結果から、観察して発見された下痢ラットでは、正常の許容量を超えることによりラットの腸胃に損傷が確実に発生したことが認められるため、最終日（14日目）に下痢の状況が存在するラットの腸切片図およびジアミンオキシダーゼ含有量は、対照群および下痢の状況が存在しないラットとは有意差があり、従って、最終日に該群内のすべてのラットに下痢の状況が存在しない最大用量群を最大許容量とすることができる。

【0013】

ステップ4：次に、実験動物と人の薬物用量の換算式である70kgの人体の用量 $R = 200\text{ g}$ のラットの最大許容量 $N \times K$ （ここで、 K は、70kgの人と200gのラットの間の換算係数であり、56.0であり、キシリトールに対するラットの最大許容量 N と該キシリトールに対する人体の許容量 R の単位は両方ともに g/d である）により、キシリトールに対する200gのラットの最大許容量 N を変換して該キシリトールに対する人体の許容量 R を得る。または、

10

ステップ5：ステップ1のキシリトールをL-アラビノースで置き換え、前記ステップ1～ステップ4を繰り返して、L-アラビノースに対する70kgの人体の許容量を得る。または、

ステップ1のキシリトールをソルビトールで置き換え、ステップ1～ステップ4を繰り返して、ソルビトールに対する70kgの人体の許容量を得る。

20

【0014】

具体的に実施する際に、まず、従来のデータに記載の特定の糖アルコールまたは機能性糖に対する人体の最大許容量を基準値とし、キシリトールを例とすると、従来の企業声明によれば、人体のキシリトールの1日摂取量が50g以下であることが好ましいため、50gをキシリトールの基準値として設定し、これを基準として上下変動したものを実験範囲の推定値とし、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算して、200gのラットのキシリトールの1日実験用量を得て、次に、該1日実験用量に基づきグループ分けをして実験し、実験結果を毎日統計した。実験を14日間継続した。実験結果および検証結果を統合的に検討し、キシリトールに対する200gのラットの最大許容量 N を得た。その後、該最大許容量 N に基づいて、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算して最適なキシリトールに対する人体の最大許容量 R を得た。

30

【0015】

同様に、L-アラビノースに対する人体の最大許容量およびソルビトールに対する人体の最大許容量を得ることができる。

【0016】

具体的には、50gをキシリトールの基準値として設定し、該基準値に基づいて、キシリトールに対する人体の実験範囲の推定値について、それぞれ20g/d、30g/d、40g/d、50g/d、60g/d、70g/dで、計6つの群を設置した。実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、キシリトールに対する200gのラットの1日実験用量は、対応してそれぞれ0.36g/d、0.54g/d、0.71g/d、0.89g/d、1.07g/d、1.25g/dという計6つの群であり、それぞれ実験を行った。

40

【0017】

同様に、L-アラビノースに対する人体の推定値について、それぞれ70g/d、80g/d、90g/d、100g/d、110g/d、120g/dという計6つの群を実験範囲とし、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、L-アラビノースに対する200gのラットの1日実験用量は、対応してそれぞれ1.25g/d、1.43g/d、1.61g/d、1.79g/d、1.96g/d、2.14g/dという計6つの群であり、それぞれ実験を行った。

【0018】

50

同様に、ソルビトールに対する人体の推定値について、それぞれ5 g / d、10 g / d、15 g / d、20 g / d、25 g / d、30 g / dという計6つの群を実験範囲とし、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、ソルビトールに対する200 gのラットの1日実験用量は、対応してそれぞれ0.09 g / d、0.18 g / d、0.27 g / d、0.36 g / d、0.45 g / d、0.54 g / dという計6つの群であり、それぞれ実験を行った。

【0019】

対照群の200 gのラットの実験用量は0.5 g / d蔗糖溶液であった。

【0020】

図1～図6は、実験期間中、糖アルコールおよび機能性糖に対する200 gのラットの下痢の状況の統計であり、各種の糖アルコールまたは機能性糖に対しては、実験用ラットは理論的に糖アルコールまたは機能性糖の最大許容量閾値があるため、飼育過程で以下の3つのケースが発生する可能性があり、

(1)、実験期間中に下痢の状況が発生しなかった。

(2)、最初に下痢が発生し、後では下痢の状況がなくなるまで改善した(ラットが耐性を発生した)。

(3)、実験期間中に下痢の状況がずっと存在した。

【0021】

従って、最大許容量は、以上に準じて分けられる。ケース(1)、ケース(2)は許容範囲内であると見なされ、ケース(3)は許容範囲内ではないと見なされ、ケース(2)の最大用量は、該糖アルコールまたは機能性糖の最大許容量と見なされる。

【0022】

図1及び図2に示すように、ラットでキシリトール許容量実験を行う場合、最大糖許容量は用量(3)であり、すなわち、ラットの胃内投与量は0.71 g / dであり、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、キシリトールに対する人体の最大許容量は $0.71 \times 56.0 = 40 \text{ g / d}$ であった。従来から知られるように人体のキシリトール1日摂取量が好ましくは50 g以下であることに対して、本発明の方法により得られるキシリトールに対する人体の最大許容量40 gはより具体的で正確になり、且つ根拠があった。

【0023】

図3及び図4に示すように、ラットでL-アラビノース許容量実験を行う場合、最大糖許容量は用量(3)であり、すなわち、ラットの胃内投与量は1.61 g / dであり、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、キシリトールに対する人体の最大許容量は $1.61 \times 56.0 = 90 \text{ g / d}$ であった。

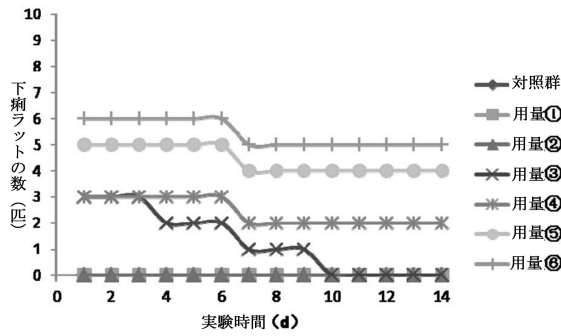
【0024】

図5及び図6に示すように、ラットでソルビトール許容量実験を行う場合、最大糖許容量は用量(4)であり、すなわち、ラットの胃内投与量は0.36 g / dであり、実験動物と人の薬物用量の換算式により換算したところ、キシリトールに対する人体の最大許容量は $0.36 \times 56.0 = 20 \text{ g / d}$ であった。

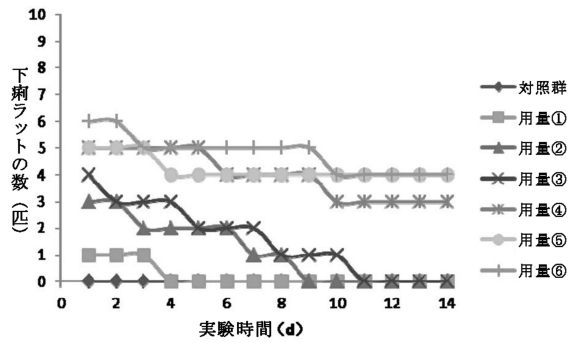
【0025】

以上の内容は本発明の好ましい実施例に過ぎず、本発明を限定するものではなく、本発明の精神と原則を逸脱せずに行われた修正、同等置換および改良等は、いずれも本発明の保護範囲内に含まれるべきである。

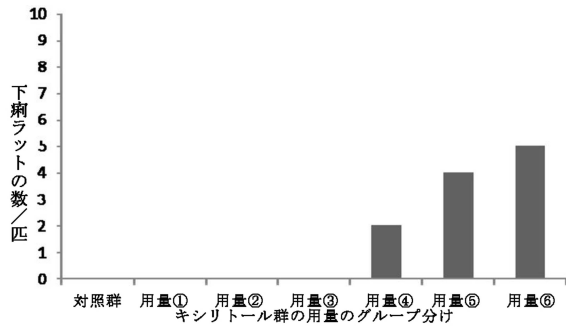
【図 1】



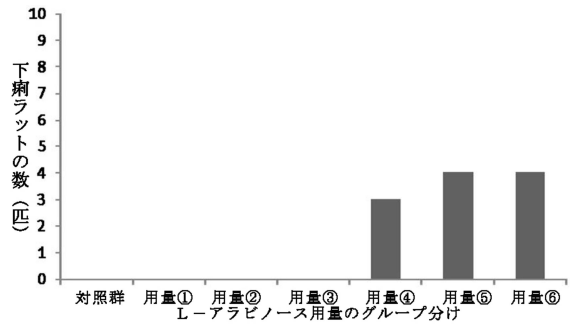
【図 3】



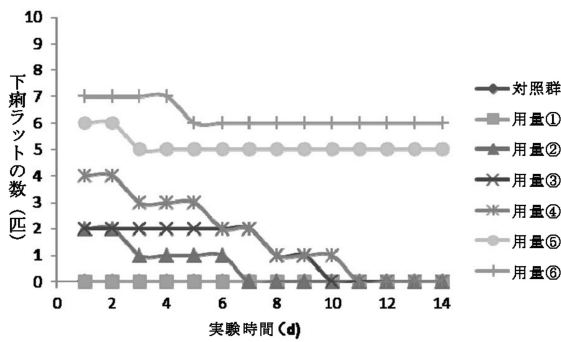
【図 2】



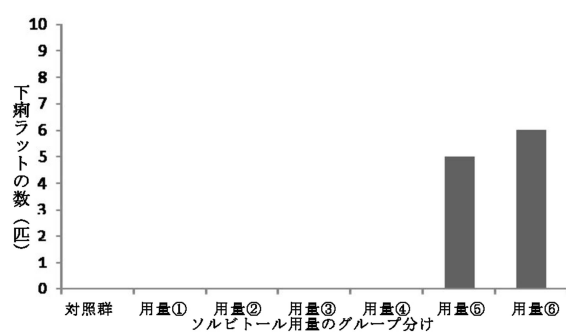
【図 4】



【図 5】



【図 6】



 フロントページの続き

- (72)発明者 ▲韓▼ 菲菲
中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼工路18号
- (72)発明者 朱 ▲シュアン▼
中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼工路18号
- (72)発明者 李 勉
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95054、サンタ クララ、ヘッデン ウェイ 4354
- (72)発明者 ▲張▼ 文▲瑤▼
中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼工路18号
- (72)発明者 石 ▲麗▼▲華▼
中華人民共和国、324302、浙江省衢州市▲開▼化▲縣▼▲華▼埠▲鎮▼▲華▼工路18号

審査官 大瀧 真理

- (56)参考文献 特開2004-049093(JP, A)
特開2008-237162(JP, A)
中国特許出願公開第110619958(CN, A)
中国特許出願公開第101356972(CN, A)
Takashi Uebanso et al., Effects of Consuming Xylitol on Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Mice, *Nutrients*, 2017年, vol.9, no.756, pp.1-12, doi:10.3390/nu9070756
Tsuneyuki OKU et al., Maximum Permissive Dosage of Lactose and Lactitol for Transitory Diarrhea, and Utilizable Capacity for Lactose in Japanese Female Adults, *J Nutr Sci Vitaminol*, 2005年, vol.51, pp.51-57
A. Bar, Safety Assessment of Polyol Sweeteners - Some Aspects of Toxicity, *Food Chemistry*, 1985年, vol.16, pp.231-241

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 33/02 - 33/98
A61K 47/10
JSTPlus/JST7580/JSTChina(JDreamIII)