

2024年4月7日

備前化成株式会社

# ヒトのS-アリルシステイン含有ニンニクサプリメント過剰摂取時の安全性 —非盲検試験—

アリウム属の植物は、歴史的に薬効や健康機能性成分が存在することが知られており、その中でもニンク (*Allium sativum* L.) は、健康機能性だけでなくパワーの源として古代の時代から食されてきた。その機能成分としてアリイン、アリシン及びS-アリルシステイン (SAC) 等の多くの含硫化合物が知られている<sup>1)</sup>。それらの中で最も研究されている成分の一つがSACであり、抗ガン、抗酸化、抗炎症、血流改善、神経保護等の作用が報告されている<sup>1-5)</sup>。また、動物における体内動態試験において非常に高い消化管吸収が報告されており<sup>6)</sup>、ヒトでも高い吸収性が期待されている。近年では、SACの疲労軽減に関するヒト試験が行われ<sup>7-9)</sup>、精神的疲労感の軽減、身体的疲労感の軽減及び睡眠の質の改善を表示した食品が機能性表示食品として消費者庁に受理され多くの商品が販売されるようになってきた。SACの機能性が報告されている摂取量は、1日に2 mg以下である。そこで、本研究では、通常摂取量(2 mg/日)の5倍量を4週間過剰摂取することによる健康者への影響を検証することを目的として試験を行った。検査は、摂取前及び摂取4週間後に血液検査及び尿検査を実施し安全性を評価した。

## I 対象と方法

### 1. 研究デザイン

本研究は、非盲検試験で実施した。試験実施計画は、株式会社ユーザーライフサイエンス（福岡県飯塚市仁保）の倫理委員会にて2023年3月23日に承認を得た（承認番号202302）。また、ヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ修正）、ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省告示第1号）を遵守して実施した。試験参加者の募集は、株式会社ユーザーライフサイエンスが運営するモニター募集サイト（<https://userlife.science/registration/>）で行い、試験参加を希望する者に本試験の目的や内容等について十分に説明を行い、被験者が内容を十分に理解し、納得したことを確認した上でインフォームドコンセントを書面にて取得した。検査は、九州大学病院キャンパス コラボステーションII 711号室（福岡市東区馬出3-1-1）で実施した。

## 2. 試験参加者

本研究は、20歳以上の健常な日本人男女を対象とした。さらに、試験参加に当り次の条件を除外基準とした。(a) 過去4週間以内に、習慣的に摂取している健康食品を変更、又は新たに使用開始した者、(b) 夜勤および昼夜交代制勤務の者、(c) 同意取得時に、疾病の治療や予防のために医療機関等で処置（ホルモン補充療法、薬物療法、運動療法、食事療法等、その他）を受けている者、もしくは治療が必要な状態と判断される者、(d) 糖代謝、脂質代謝、肝機能、腎機能、心臓、循環器、呼吸器、内分泌系、免疫系、神経系の重篤な疾患、あるいは精神疾患の既往歴を有する者、(e) アルコールおよび薬物依存の既往歴を有する者、(f) 食品に対してアレルギー発症の恐れを有する者、(g) 妊娠、授乳中の者、あるいは試験参加中に妊娠を希望する者、(h) 過去4週間以内に他のヒト試験（食品、医薬品、医薬部外品、医療機器等を用いたヒトを対象とする試験）に参加している者、あるいは本試験の実施予定期間中に他のヒト試験に参加する予定がある者、(i) 試験責任者が試験参加に不相当と判断する者。本試験は、男性7名、女性8名の計15名を対象として実施した。

## 3. 試験食品

試験食品は、備前化成株式会社が作製した錠剤型のニンニクサプリメントを使用した。10 mg/g の SAC を含有するニンニクエキス粉末を1粒に200 mg 含有するに賦形剤に配合し、打錠機を用いて1 ton/cm<sup>2</sup>で錠剤化した（表1）。得られた錠剤には、1粒あたりに2 mg の SAC が含有する。試験参加者には、朝食後に5粒、水またはぬるま湯で経口摂取して頂いた（1日5粒、SAC量として10 mg）。介入期間は4週間とした。また、試験参加者には、飲用記録として飲用したサプリメントの数を毎日記入させ4週間後に回収した。

表1. 試験食品の含有成分

形状	錠剤
基本組成	ニンニクエキス粉末、結晶セルロース、マルチトール
内容量	重量:350 mg/粒
機能性関与成分	SAC 2 mg/粒
1日の摂取量	5粒 (10 mg/日)

## 4. 評価項目

摂取前及び摂取4週間後において、血液検査、尿検査を実施し摂取前後の比較を行った。

### 1) 血液検査

血液検査は静脈血を採取した。血液学検査では、白血球数（WBC）、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン濃度（HGB）、ヘマトクリット値（HCT）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数（PLT）、リンパ球比率（LYM）、顆粒球比

率 (MXD), 好中球比率 (NEUT), リンパ球数, 顆粒球数, 好中球数, 赤血球分布幅「SD 法」(RDW-SD), 赤血球分布幅「CV 法」(RDW-CV), 血小板分布幅 (PDW), 平均血小板容積 (MPV), 大型血小板比率 (P-LCR) を測定した。検査の機器には, 血液学的検査には多項目自動血球計数装置 pocH-80i (シスメックス株式会社)を用いた。血液生化学的検査では, ナトリウム (Na), カリウム (K), クロール (Cl), アルブミン (ALB), 総蛋白 (TP),  $\gamma$ -グルタミールトランスペプチターゼ (GGT), アルカリホスファターゼ (ALP), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), 尿素窒素 (UN), HDL コレステロール (HDL), 総コレステロール (TC), 中性脂肪 (TG), 尿酸 (UA), グルコース (GLU), クレアチニン (CRE2), HbA1c を測定した。検査の機器には, 乾式臨床化学分析装置 SPOTCHEM D-Concept D-02(アークレイ株式会社)を使用し, 血糖値の測定にはグリコヘモグロビン分析装置 A1c iGear K(株式会社サカエ)を使用した。

## 2) 尿検査

尿検査では, 尿糖 (GLU), 尿蛋白 (PRO), ビリルビン (BIL), ウロビリノーゲン (URO), pH, 比重 (S.G.), 尿潜血 (BLD), ケトン体 (KET), 亜硝酸塩 (NIT), 白血球 (LEU) を測定した。測定機器は, 小型尿分析装置 PU-4010(アークレイ株式会社)を使用した。

## 5. 統計学的事項

各測定項目に関して平均値および標準誤差を算出, 統計解析には Microsoft Excel for Mac を用いた。血液検査において Paired t-test を用いて摂取前と摂取 4 週間後で前後比較を行なった。尿検査カテゴリーカルデータには摂取前と摂取 4 週間後で  $\chi^2$  検定を行った。有意水準は両側検定で 5%とし, 5%未満を有意差あり, 10%未満を有意傾向ありと判断した。

# II 結果

## 1. 解析対象者

本試験に組み入れた 15 名 (男性 7 名, 女性 8 名, 平均年齢  $36.4 \pm 15.8$  歳) 全員を解析対象とした。機器のエラーなどにより得られなかった測定値に関しては欠損値として扱い, 代替値は用いなかった。血液検査のみスケジュールの都合上, 検査日に参加できなかった 1 名を除外して解析を行なった。なお, 摂取日数を用いて算出した摂取率は 99.3%であった。

## 2. 血液検査

表 2, 3 に血液検査の結果をまとめた。いくつかの項目で摂取前と摂取 4 週間後に有意な差がみられたものの, その全てが基準値の範囲内での変動であった。

### 3. 尿検査

表4に尿検査の結果をまとめた。URO（ウロビリノーゲン）およびBLD（尿潜血）において摂取前と摂取4週間後に有意な変動がみられた。

### 4. その他の事象

被験者より有害事象の報告はなかった。

表2 血液学検査（摂取前，摂取4週間後）

検査項目	単位	基準値	摂取前		摂取4週間後	
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
WBC	$\times 10^2/\mu\text{L}$	33-84	58.57	5.38	59.29	3.83
RBC	$\times 10^4/\mu\text{L}$	男性: 435-555 女性: 386-492	382.07	20.00	406.21	15.64
HGB	g/dL	男性: 13.7-16.8 女性: 11.6-14.8	15.04	0.53	14.36	0.42
HCT	%	男性: 40-52 女性: 34-45	32.66	1.64	34.80	1.32
MCV	fL	83.6-98.2	85.63	1.08	85.76	0.95
MCH	pg	27.5-33.2	40.59	2.48	36.04	1.86
MCHC	g/dL	30-36	48.08	3.47	42.14	2.28
PLT	$\times 10^4/\mu\text{L}$	15.8-34.8	18.53	1.72	19.07	0.86
LYM	%	男性: 26.8-43.8 女性: 24.5-38.9	36.58	2.05	34.81	1.67
MXD	%	-	9.56	0.56	11.74**	0.78
NEUT	%	男性: 45.2-68.8 女性: 49.7-72.7	53.86	2.00	53.44	1.73
リンパ球数	$\times 10^2/\mu\text{L}$	10-	20.93	1.85	20.57	1.60
顆粒球数	$\times 10^2/\mu\text{L}$	-	5.50	0.49	6.78**	0.43
好中球数	$\times 10^2/\mu\text{L}$	20-	32.14	3.72	31.93	2.54
RDW-SD	fL	37.2-47.8	39.96	0.34	40.12	0.41
RDW-CV	%	11.5-13.8	12.83	0.14	12.87	0.17
PDW	fL	9.8-16.2	12.37	0.65	10.28	0.54
MPV	fL	8.9-12.6	11.36	0.32	9.99	0.37
P-LCR	%	18.9-46.7	34.44	3.10	24.24**	2.91

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表 3. 血液生化学的検査（摂取前, 摂取 4 週間後）

検査項目	単位	基準値	摂取前		摂取4週間後	
			平均値	標準誤差	平均値	標準誤差
Na	mmol/L	135-147	140.14	0.69	140.79	0.42
K	mmol/L	4.8-5.2	4.39	0.07	4.05**	0.08
Cl	mmol/L	98-108	106.14	0.82	103.78*	0.41
ALB	g/dL	4.0-5.2	4.75	0.13	4.56	0.17
TP	g/dL	6.5-8.0	6.82	0.11	6.86	0.20
GGT	IU/L	男性: 70以下 女性: 40以下	30.93	3.92	32.50	5.35
ALP	IU/L	38-338	86.57	6.68	84.21	7.20
AST	IU/L	8-38	19.92	0.94	26.71	8.55
ALT	IU/L	男性: 10-42 女性: 7-23	17.36	1.89	23.00	3.94
UN	mg/dL	8-20	14.07	1.14	14.57	1.10
HDL	mg/dL	男性: 38-90 女性: 48-103	58.21	4.26	61.64	4.46
TC	mg/dL	142-248	203.50	8.99	199.71	6.62
TG	mg/dL	男性: 40-134 女性: 30-117	113.71	17.78	91.43	8.73
UA	mg/dL	男性: 3.7-7.8 女性: 2.6-5.5	5.32	0.23	5.44	0.34
GLU	mg/dL	80-112	95.57	3.54	103.78**	3.66
CRE2	mg/dL	男性: 0.65-1.07 女性: 0.46-0.79	0.62	0.03	0.58	0.03
HbA1c	%	4.6-6.2	5.66	0.18	5.52	0.13

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表 4. 尿検査（摂取前，摂取 4 週間後）

項目	基準値	摂取前						摂取4週間後						p値 (X <sup>2</sup> 検定)
		-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
GLU	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		13	2	0	0	0	12	2	0	1	0		0.595	
PRO	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		11	2	1	1	0	6	6	3	0	0		0.140	
BIL	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		15	0	0	0	0	15	0	0	0	0		1.000	
URO	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		0	0	6	9	0	6	0	1	6	2		0.007**	
pH	4.8-7.5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	5.5	6	6.5	7	7.5	8	
		1	9	4	1	0	0	2	7	4	1	1	0	0.812
S.G.	1.01-1.03	<1.005	1.01	1.015	1.2	1.025	>1.03	<1.005	1.01	1.015	1.2	1.025	>1.03	
		0	0	0	2	2	11	0	1	0	0	4	10	0.294
BLG	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		1	9	4	0	1		10	3	1	0	1		0.007**
KET	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		15	0	0	0	0		14	1	0	0	0		0.309
NIT	-, ±	-	±	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+			
		15	0	0	0	0		15	0	0	0	0		1.000
LEU (Leu/uL)		-	25	75	250	500	-	25	75	250	500			
		1	4	6	4	0		4	2	8	0	1		1.101

上段：判定指標/下段：人数； \*p<0.05, \*\*p<0.01

### Ⅲ 考 察

本試験は SAC 含有ニンニクサプリメントを過剰摂取することが健常成人の安全性に与える影響を検証することを目的とした。血液検査においていくつかの項目で摂取前と摂取 4 週間後に有意な差がみられたものの、その全てが基準値の範囲内での変動であった。尿検査において、URO（ウロビリノーゲン）および BLD（尿潜血）で摂取前と摂取 4 週間後に有意な変動がみられたが、いずれも臨床学上問題となるような変動ではなかった。

### 結 論

本研究では、1 日に 10 mg の SAC を含有するニンニクサプリメントを 4 週間過剰摂取した結果、特に有害事象はみられず、安全性に問題はないことが認められた。

### 抄 録

**目的** 本研究は、SAC 含有ニンニクサプリメント過剰摂取の安全性を非盲検試験にて評価した。

**方法** 男性 7 名, 女性 8 名の計 15 名を対象とし, 過剰摂取安全性試験を実施した。被験者は SAC 含有ニンニクサプリメントを毎日 5 粒 (SAC 10mg/日), 4 週間摂取した。摂取前, 摂取 4 週間後において, 血液検査, 尿検査を実施し, 摂取前後の比較を行った。

**結果** 血液検査の複数の項目において有意な変動がみられたが, その全てが基準値の範囲内での変動であった。また尿検査において, URO (ウロビリノーゲン) および BLD (尿潜血) で摂取前後に有意な変動がみられたが, いずれも臨床学上問題となるような変動ではなかった。

**結論** SAC 含有ニンニクサプリメントの通常摂取時の 5 倍量に当たる過剰摂取した際の安全性が認められた。

【利益相反】 本試験品は, 備前化成株式会社により提供された。本試験実施は, 備前化成株式会社より株式会社ユーザーライフサイエンスに委託され, 九州大学病院キャンパスにて行われた。

## 文 献

- 1) Nadeem R, Akash V, Rizwan A, Manoj K, Mrunal DB, Deepak C et al. S-Allyl-L-cysteine - A garlic bioactive: Physicochemical nature, mechanism, pharmacokinetics, and health promoting activities. *J Func Foods* 2023; 107: Null.
- 2) Greef D, Barton EM, Sandberg EN, Croley CR, Pumarol J, Wong TL. Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive review. *Semin Cancer Biol* 2021; 73: 219-264.
- 3) Colin-Gonzalez AL, Ali SF, Tunez I, Santamaria A. On the antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties of S-allyl cysteine: An update. *Neurochem Int* 2015; 89: 83-91.
- 4) Takemura S, Ihara H, Nakagawa K, Minamiyama Y. S-allyl cysteine increases blood flow in NO-dependent and -independent manners. *Glycative Stress Res* 2022; 9: 146-157.
- 5) Ito Y, Kosuge Y, Sakikubo T, Horie K, Ishikawa N, Yamashita K et al. Protective effect of S-allyl-L-cysteine, a garlic compound, on amyloid  $\beta$ -protein-induced cell death in nerve growth factor-differentiated PC12 cells. *Neurosci Res* 2003; 46: 119-25.
- 6) Nagase S, Ushijima M, Hatono S, Imai J, Kasuga S, Matsuura H et al. Pharmacokinetics of the garlic compound S-Allylcysteine. *Planta Med* 1994; 60: 214-7.
- 7) Matsunaga N, Nishihara Y, Uryu K, Maru I. Effect of S-allylcysteine enriched garlic extract on mental fatigue -A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, comparative clinical study-. *Jpn Pharmacol Ther* 2021; 49: 2195-203.
- 8) 高柳勝彦, 江口晃一, 大江健一, 卯川裕一, 梶本修身. S-アリルシステインの身体的な疲労感軽減効果—ランダム化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験—. *薬理と治療* 2019; 47: 607-19.
- 9) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 山下俊一, 西塔正孝. 熟成にんにくエキス含有食品摂取による疲労感および睡眠の質に関する研究—ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験—. *薬理と治療* 2019; 47: 527-36.