



熟成にんにくエキス含有食品摂取による 安全性に関する研究

長田裕子¹⁾²⁾／松井 颯¹⁾²⁾／上平帆香¹⁾／橋口健司¹⁾／
山崎京子¹⁾／高重洋治¹⁾／山下俊一²⁾³⁾／西塔正孝²⁾⁴⁾

抄録

目的：熟成にんにくエキス含有食品の安全性について評価した。

方法：長期安全性試験では、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を健康な24名の成人ボランティアに対して行った（男性16名、女性8名）。被験者は試験食またはプラセボを12週間摂取した。過剰安全性試験では、単群オープン試験を健康な10名の成人ボランティアに対して行った（男性7名、女性3名）。被験者は長期安全性試験の3倍量の試験食を4週間摂取した。安全性試験では、血液検査、尿検査を行った。食後血糖値試験では、ランダム化単盲検クロスオーバー試験を健康な17名の成人ボランティアに対して行った（男性3名、女性14名）。被験者は、基準食とした糖質50g相当の食パンのみ、食パンと各試験食（エキス1倍、エキス1倍含有食品、エキス2倍、エキス2倍含有食品）を摂取した後の血糖値を測定した。

結果：長期安全性試験、過剰安全性試験でみられた有害事象は、供試食品の摂取中に回復した。血液検査、尿検査において有意差がみられた項目はあったが、すべて一時的で基準値内の変化であった。なお、長期安全性試験における有害事象の発現率は試験群とプラセボ群で有意な差はなかった。食パンとエキス、エキス含有食品の食後血糖値の変化およびIAUCには差がなかった。

結論：長期安全性試験、過剰安全性試験、食後血糖値試験の結果、健康な成人に対して本熟成にんにくエキス含有食品の安全性には問題がないことが示された。

キーワード：熟成にんにくエキス、安全性、食後血糖値

はじめに

当社が新しく開発した熟成にんにくエキスは、ニンニクから水抽出した成分を加熱・熟成し濃縮する方法で製造される¹⁾。ニンニクには各種酵素が含まれ、特にアリイナーゼは、アリインなどの含硫アミノ酸、S-アルニケル-L-システインスルホキシド類と速やかに反応し、アリシンなどのチオスルフィネート類を生じる²⁾。これらチオスルフィネート類

は不安定であり、ジアリルジスルフィドなどへ自己分解するほか、温度、溶媒などの諸条件により多様な化合物に変化する。ニンニクを熟成させた物としては高温高湿度下でニンニクを丸ごと熟成させた黒にんにくや常温エタノール抽出で長時間熟成させた熟成にんにくエキスなどが販売されているが、これらに含まれる水への不溶性成分やエタノールへの溶解性成分は本エキスには含まれず、加熱の条件も異なるため異なる成分組成となる。一方、ニンニクを熟成することで含有量が増加する成分としてS-アリルシステイン（SAC）がある。SACはニンニクの生理活性物質として生体内でもその薬理作用を果たしていることが科学的根拠をもって証明されるとされる含硫アミノ酸であり²⁾、熟成にんにくに

1) 株式会社桃屋

2) 女子栄養大学栄養科学研究所

3) 女子栄養大学保健センター

4) 女子栄養大学食品生産科学研究室

における特徴的な成分である。本エキスにおいても熟成により SAC が生ニンニクの約 80 倍に増加しており、SAC による抗酸化作用を作用機序として、本熟成にんにくエキスを含む食品に疲労感の軽減、睡眠の質の向上、抗酸化活性の向上、末梢血流改善、末梢体温上昇があることが報告されている^{3)~6)}。

安全性については、雌雄ラットを用いた急性毒性試験において異常がみられず、復帰突然変異試験においても遺伝子突然変異誘発性は陰性と評価されている³⁾。また、ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を 3 回行い、本エキスを SAC 1.0 mg 相当量分 4 週間摂取した試験³⁾と、SAC 1.4 mg 相当量分を 8 週間摂取した試験⁴⁾および 12 週間摂取した試験 (未公表) において、血液、尿、排便、体調に問題はなかったことが報告されている。さらに SAC 4.2 mg 相当量のエキスを 4 週間摂取した単群試験 (未公表) においても安全性が示されている。上述の本エキスの機能性については、主に SAC 1.4 mg 相当分のエキスを摂取するヒト試験を行っているが、本エキスの摂取量を増量させた場合の機能性に関する研究を進めている。そこで本研究では SAC 2.8 mg 相当分のエキスを摂取した際の安全性について、12 週間の長期摂取により評価した。またその 3 倍量である 8.4 mg 相当分のエキスを摂取した際の過剰摂取試験も実施した。

本熟成にんにくエキスの製造方法は、水抽出後、常圧下で加熱熟成を行い、その後濃縮を行うものであり、エキス 1 g にはニンニク 1.5 片分 (約 8 g) の水溶性成分が含まれる。水抽出を行うため脂溶性成分はほとんど含まれず、ニンニク中で 0.5 ~ 1.3 mg/g 含まれるジアリルジスルフィド、0.4 ~ 1.0 mg/g 含まれるジアリルトリスルフィドなど²⁾、ニンニクの特徴的な成分であるスルフィド類は非検出であった³⁾。ニンニクの摂取による胃腸粘膜障害や貧血の原因物質のひとつであるアリシンについては、本研究の過剰摂取試験において摂取する SAC 8.4 mg 相当のエキスを摂取する場合 0.095 mg 含まれるが³⁾、これはニンニク 0.3 ~ 0.6 片分にしか相当しない²⁾。なお、SAC については必須アミノ酸と同程度の安全性があると確認されている⁷⁾。一方、ニンニクに含まれる糖質の大部分はフルクタンであるが、熟成により分解されフルクトースが生成されるため、ニンニクと熟成させたニンニクでは糖

組成が異なる。

Hou らが行ったニンニクの血糖値に関するメタアナリシスでは、空腹時血糖を低下させる有意差が示されているが、食後血糖値については研究が 1 例しかなく判断できなかったと報告されている⁸⁾。熟成させたニンニクの血糖値への作用に関しては、糖尿病ラットへ熟成にんにくを経口投与した場合、空腹時血糖は対照群と差がなかったという報告がある⁹⁾。上述の本熟成にんにくエキスの機能性に関する摂取試験の試験食には、エキスを食べやすくする目的で糖質の多い黒蜜、砂糖を使用している。本熟成にんにくエキスおよび摂取試験での試験食に関する血糖値についての知見がなかったため、長期安全性試験、過剰安全性試験にて空腹時血糖を測定項目とするとともに、食後血糖値試験も実施し血糖値に対する安全性を評価した。なお、食後血糖値の評価は、長期・過剰安全性試験と同じ試験食とともに、これに含まれる SAC 2.8 mg 相当量のエキス単体、SAC 1.4 mg 相当量のエキス含有食品 (既報^{4)~6)} の試験食と同じもの)、これに含まれるエキス単体 (SAC 1.4 mg) について行い、用量依存的な変化があるか、およびエキスとともに配合される黒蜜や砂糖による影響はあるかを調べることにした。

対象と方法

1 倫理と試験登録

本研究は大学病院医療情報ネットワークの臨床研究に登録した (長期安全性試験 : UMIN000046973, 過剰安全性試験 : UMIN000046972, 食後血糖値安全性試験 : UMIN000049868)。研究開始にあたり、女子栄養大学研究倫理審査委員会で審議され、承認された (長期安全性試験・過剰安全性試験—承認日 : 2022 年 3 月 16 日, 承認番号 : 第 390 号, 食後血糖値安全性試験—承認日 : 2023 年 1 月 18 日, 承認番号 : 第 445 号)。また、試験はヘルシンキ宣言を遵守し、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って行った。試験への参加に際し、被験者には試験に関する説明を行い文書による同意を得た。

2 対象

被験者は本試験の主旨を理解し、同意の得られた 18 歳以上 75 歳未満の健康状態の良好な成人男女を対象とした。除外基準は、① 試験関連食品にアレ

ルギーを有する者, ② 過度なアルコール常習者ならびに食生活が極度に不規則な者, ③ 試験に影響を及ぼす可能性のある医薬品, 医薬部外品, サプリメント, 健康食品等を常用している者, ④ 授乳中または妊娠中あるいは試験期間中妊娠を希望する者, ⑤ その他, 試験責任医師あるいは試験実施責任者が不適格であると判断した者, とした。

3 供試食品

長期安全性試験の試験食は SAC 2.8 mg 相当の熟成にんにくエキス, 他に黒蜜, 砂糖, 黒酢を配合した食品 5 g とした。プラセボは試験食の配合から熟成にんにくエキスを除き, 食味が類似するように黒蜜, 砂糖, 黒酢の配合を調整した食品 5 g とした。熟成にんにくエキスは, ニンニクに水を加え, 常圧下 100°C で数日間加熱し, 固形物をろ過後濃縮することで製造した¹⁾。表 1 に供試食品の栄養成分を示した。SAC は既報¹⁰⁾ に従って分析し, 試験食の栄養成分は (一財) 日本食品分析センターに分析を委託した。プラセボについては各原料の栄養成分値から算出した。

過剰安全性試験の試験食は長期安全性試験における試験食の 3 倍量として 1 日あたり 15 g を摂取した。

食後血糖値試験では, 長期安全性試験における試験食 (糖質量 3.29 g), これに含まれる SAC 2.8 mg 相当の熟成にんにくエキス (糖質量 0.74 g), 既報で用いた SAC 1.4 mg 相当の熟成にんにくエキスを含む試験食 [本試験と同様に黒蜜, 砂糖, 黒酢を配合したもの (糖質量 3.39 g)], これに含まれる SAC 1.4 mg 相当の熟成にんにくエキス (糖質量 0.37 g) の 4 種を用いた。基準食は食パン (糖質量 50 g), 水 200 mL とし, エキスおよびエキス含有食品を摂取する際は負荷食品である食パンの量を調整し, 合計糖質 50 g となるようにした。

4 試験デザイン

(1) 長期安全性試験

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験にて実施した。摂取期間は 2022 年 6 月 1 日～8 月 24 日の 12 週間とした。試験開始 2 カ月前から被験者募集を行い, 試験参加への同意が得られた際に事前測定を行った。試験に関与しない割付け責任者が 2 群に割付けを行い, 割付け責任者が割付け表を封緘し, 割付け表開封時まで密封保管した。これ

表 1 供試食品の成分組成 (1 食 5 g 当たり)

	プラセボ	試験食
エネルギー (kcal)	14.2	14.1
たんぱく質 (g)	0.0	0.2
脂質 (g)	0.0	0.0
炭水化物 (g)	3.5	3.3
食塩相当量 (g)	0.0039	0.0034
S-アリルシステイン (mg)	0.0	2.8

により被験者, 試験実施者, 解析担当者, 試験実施に関与した者の盲検化を行った。なお, 被験者は乱数表 (JIS 9031:2012) をもとに割り当てた 3 桁の番号コードで管理した。測定日は摂取 0, 4, 8, 12 週間後とし, 測定の前日 21 時以降は水以外の飲食を禁止し, 被験者自身が起床後最初の尿を採取した。測定会場では 8～11 時の間に採血を行った。試験期間中は体調についての日誌を毎日記録し, これまでの生活, 特に睡眠, 運動・労働, 食事を大きく変えることを禁止した。

(2) 過剰安全性試験

単群オープン試験にて実施した。摂取期間は 2022 年 6 月 1 日～7 月 7 日の 4 週間とした。試験開始 2 カ月前から被験者募集を行った。被験者は乱数表 (JIS 9031:2012) を基に割り当てた 3 桁の番号コードで管理した。測定日は摂取 0, 2, 4 週間後とし, 測定の前日 21 時以降は水以外の飲食を禁止し, 被験者自身が起床後最初の尿を採取した。測定会場では 8～11 時の間に採血を行った。試験期間中は体調に関する日誌を毎日記録し, これまでの生活, 特に睡眠, 運動・労働, 食事を大きく変えることを禁止した。

(3) 食後血糖値試験

ランダム化単盲検クロスオーバー試験にて実施した。試験は 2023 年 1 月 21 日～3 月 27 日に実施した。被験者は乱数表 (JIS 9031:2012) を基に割り当てた 3 桁の番号コードで管理した。試験期間中は熟成にんにくエキス含有食品の摂取を禁止し, 測定日の前日 21 時以降は水以外の飲食を禁止した。被験者はまず 75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) を行い, 糖尿病の可能性がないかを評価した。次に基準食として糖質 50 g 相当の食パンと水 200 mL 摂取時の食後血糖値試験を行い, この時の血糖値上昇曲線下面積 (IAUC) を基に, 図 1 のように試験

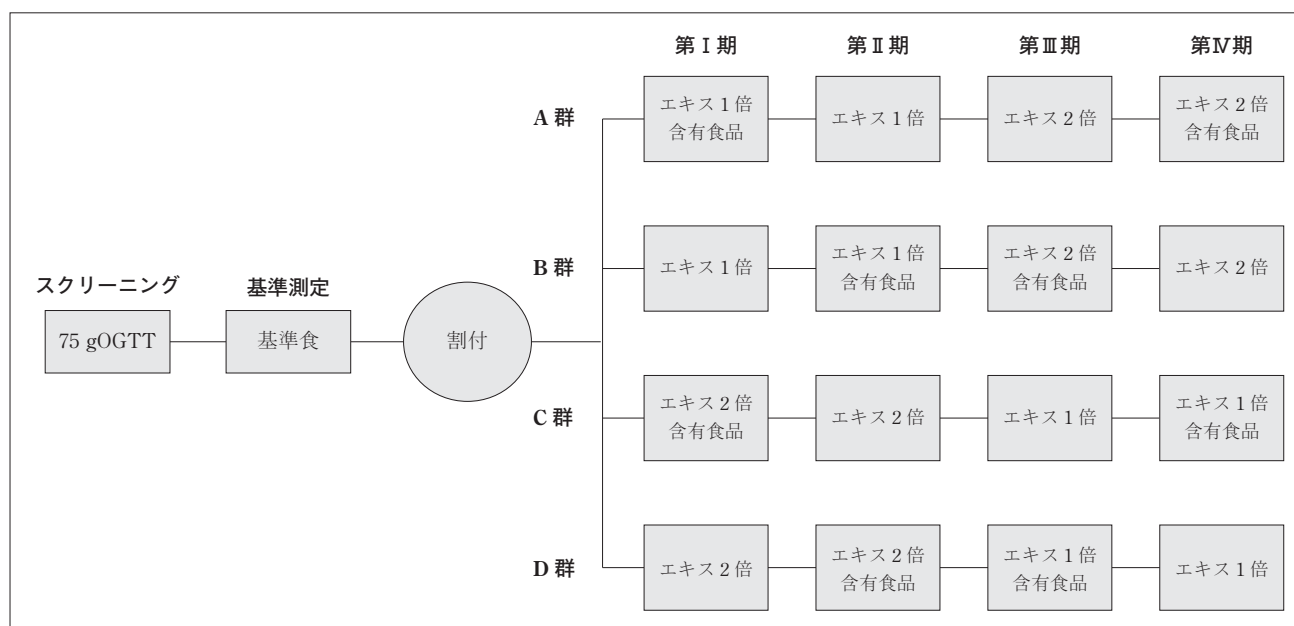


図1 食後血糖値試験の試験スケジュール

食4種を摂取する順番が異なる4群を設定し、群分けをした。各試験食の食後血糖値測定は単回摂取後に各1回ずつ行い、washout期間は1週間とした。測定は9時に開始し、測定日に試験食4種を摂取する際は、先に試験食を摂取後、試験食とあわせて糖質50g相当になるように調整した食パンと水200mLを摂取した。食パンを摂取する際は一口につき30回以上噛み、水を飲みながら10分かけてゆっくり摂取するように指導した。血糖値測定は日本 Glycemic Index 研究会の方法に従い¹¹⁾、摂取0, 15, 30, 45, 60, 90, 120分後に測定をした。

5 検査項目

長期安全性試験、過剰安全性試験では、血液検査として、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GT、LD、ALP、コリンエステラーゼ、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、総コレステロール、血糖、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、クロール、カリウム、カルシウム、無機リンを測定した。尿検査はpH、比重、定性検査(タンパク、糖、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血反応)とした。血液および尿の測定は(株)SRLに委託した。その他供試食品の摂取の有無と体調不良について毎日記録させた。

食後血糖値試験では、血糖値を測定しIAUCを算

出した。血糖値はメディセーフTM ファインタッチTM ディスポ(テルモ(株))を用いて穿刺を行い、小型血糖測定器グルテストアクア(株三和化学研究所)および血糖測定器専用センサーであるグルテストブルーセンサー(株三和化学研究所)を使用して測定を行った。OGTTにはトレーラン[®]G液75g(エイワイファーマ(株))を用いた。

6 統計解析

3試験ともIntent-to-Treat (ITT) 解析を行った。供試食品の摂取率が75%未満の者の人数は把握することとした。尿の定性検査については、結果の(-), (±), (+), (H), (HH)をそれぞれ-1, 0, 1, 2, 3と数字換算し、中央値(第1四分位点-第3四分位点)で示し、その他の項目は平均値±標準誤差で示した。統計解析にはIBM SPSS Statistics 29を使用した。IAUCを除いたすべての項目について、摂取開始時点からの変化を算出し、検定を行った。なお、多項目での検定について多時点・多重性の補正はしなかった。すべての検定は両側検定で行い、有意水準は5%とした。

長期安全性試験における尿の定性検査の結果は、Friedman's χ^2 -testを行い、有意差があった場合、摂取前との比較はWilcoxon t-testで行い、Bonferroni法にて補正した。群間の検定はMann-Whitney U-testにて行った。その他の項目については、Two-way repeated measures ANOVAを行い、

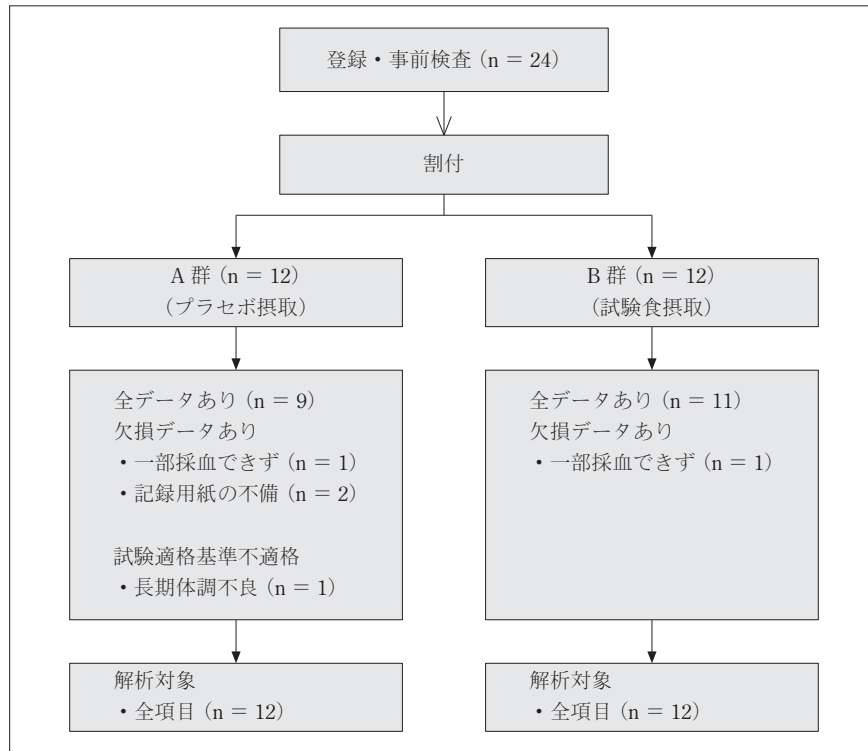


図 2 長期安全性試験の被験者の登録から解析までの経過

有意差があった場合、摂取前との比較は paired t-test で行い Bonferroni 法にて補正した。群間の検定は unpaired t-test にて行った。

過剰安全性試験における尿の定性検査の結果は、Friedman's χ^2 -test を行い、有意差があった場合、摂取前との比較は Wilcoxon t-test で行い Bonferroni 法にて補正した。その他の項目については、Repeated measures ANOVA を行い、有意差があった場合、摂取前との比較は paired t-test で行い、Bonferroni 法にて補正した。

食後血糖値試験はクロスオーバー試験であることから、クロスオーバーデザインの妥当性について検証するために、IAUC を用いて持ち越し効果および時期効果の検定を行った。持ち越し効果は、第 I ~ IV 期の IAUC について和を求め、One-way ANOVA により検定を行った。時期効果は第 I ~ IV 期の各試行間と試験食間に差がないかを Two-way ANOVA により検定した。介入効果の解析は、基準食のみも含めた 5 群について Two-way repeated measures ANOVA を行い、有意差があった場合、摂取前との比較および群間の検定を paired t-test で行い、Bonferroni 法で補正した。

結 果

1 被験者背景

長期安全性試験について図 2 に試験対象者の組み入れから解析に至る流れを示した。試験参加に同意した 27 ~ 59 歳の 24 名 (男性 16 名, 女性 8 名) に事前検査を実施し、割付けを行った (プラセボ群 12 名, 試験群 12 名)。供試食品の摂取率が 75% 未満の者はいなかった。被験者には血液データの欠損があった者 2 名, 日誌の不備によりデータの信頼性のない者 2 名, COVID-19 による長期体調不良のあった者 1 名が含まれた。プラセボ群は男性 8 名, 女性 4 名, 年齢 45.2 ± 3.6 歳, 試験群は男性 8 名, 女性 4 名, 49.0 ± 3.5 歳であった。摂取前の全測定値に関して群間の偏りはなかった (表 2)。

過剰安全性試験では試験参加に同意した 22 ~ 56 歳の 10 名 (男性 7 名, 女性 3 名, 38.5 ± 3.4 歳) が試験に参加した。供試食品の摂取率が 75% 未満の者はいなかったが、摂取 2 週間後の血液および尿の検査ができなかった者 2 名が含まれた。

食後血糖値試験では試験に同意した 21 ~ 59 歳の 17 名 (男性 3 名, 女性 14 名, 28.2 ± 3.2 歳) が試験に参加した。OGTT の結果, 糖尿病域の者は

表 2-1 長期安全性試験における各測定値の変化 (1)

血液	基準値	単位	群	n	撮 取 前		撮 取 前からの差		
					撮 取 前	撮 取 前	撮 取 4 週間後	撮 取 8 週間後	撮 取 12 週間後
白血球数	m : 3900-9800 f : 3500-9100	/ μ L	プラセボ群	12	5508.3 ± 284.6	5508.3 ± 284.6	- 8.3 ± 268.1	433.3 ± 423.4	91.7 ± 245.4
			試験群	12	5416.7 ± 319.3	5416.7 ± 319.3	125.0 ± 120.1	250.0 ± 231.1	250.0 ± 239.8
赤血球数	m : 427-570 f : 376-500	$\times 10^3 / \mu$ L	プラセボ群	12	482.4 ± 13.0	482.4 ± 13.0	2.2 ± 4.8	2.0 ± 5.5	0.6 ± 4.9
			試験群	12	473.9 ± 11.6	473.9 ± 11.6	- 4.0 ± 6.2	- 4.6 ± 5.4	- 4.0 ± 3.7
ヘモグロビン	m : 13.5-17.6 f : 11.3-15.2	g/dL	プラセボ群	12	14.6 ± 0.4	14.6 ± 0.4	- 0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.2	- 0.1 ± 0.2
			試験群	12	14.5 ± 0.4	14.5 ± 0.4	0.0 ± 0.2	- 0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1
ヘマトクリット	m : 39.8-51.8 f : 33.4-44.9	%	プラセボ群	12	44.6 ± 1.1	44.6 ± 1.1	0.8 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.2 ± 0.5
			試験群	12	44.4 ± 1.0	44.4 ± 1.0	0.5 ± 0.6	- 0.2 ± 0.5	- 0.4 ± 0.3
血小板数	m : 13.1-36.2 f : 13.0-36.9	$\times 10^3 / \mu$ L	プラセボ群	12	26.1 ± 1.6	26.1 ± 1.6	0.8 ± 0.9	- 0.3 ± 0.7	1.9 ± 1.5
			試験群	12	27.1 ± 1.7	27.1 ± 1.7	- 0.4 ± 0.6	- 1.0 ± 0.6	- 1.5 ± 1.0
総タンパク	6.7-8.3	g/dL	プラセボ群	12	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
			試験群	12	7.2 ± 0.1	7.2 ± 0.1	0.0 ± 0.1	- 0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1 *
アルブミン	3.8-5.2	g/dL	プラセボ群	12	4.5 ± 0.1	4.5 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
			試験群	12	4.5 ± 0.1	4.5 ± 0.1	0.1 ± 0.1	- 0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1
総ビリルビン	0.3-1.2	mg/dL	プラセボ群	12	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	- 0.1 ± 0.1
			試験群	12	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	- 0.1 ± 0.1	- 0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1
AST	10-40	U/L	プラセボ群	12	18.8 ± 1.1	18.8 ± 1.1	- 0.4 ± 1.1	- 0.1 ± 0.8	4.3 ± 3.3
			試験群	12	21.5 ± 1.7	21.5 ± 1.7	0.5 ± 0.7	- 0.2 ± 0.7	1.2 ± 0.8
ALT	5-40	U/L	プラセボ群	12	19.2 ± 1.8	19.2 ± 1.8	- 0.4 ± 2.2	- 0.8 ± 1.5	9.5 ± 8.2
			試験群	12	18.0 ± 2.1	18.0 ± 2.1	1.8 ± 1.0	1.7 ± 0.8	2.3 ± 1.1
γ -GT	m : < 70 f : < 30	U/L	プラセボ群	12	21.3 ± 2.7	21.3 ± 2.7	1.3 ± 1.2	- 0.3 ± 1.0	3.1 ± 2.0
			試験群	12	42.9 ± 11.7	42.9 ± 11.7	2.8 ± 2.4	- 1.6 ± 2.7	- 1.8 ± 4.1
LD	124-222	U/L	プラセボ群	12	165.2 ± 3.7	165.2 ± 3.7	2.9 ± 4.8	0.3 ± 5.3	6.7 ± 4.8
			試験群	12	161.9 ± 4.4	161.9 ± 4.4	2.9 ± 2.3	3.2 ± 5.4	14.7 ± 5.7
ALP	38-113	U/L	プラセボ群	12	66.3 ± 4.1	66.3 ± 4.1	0.5 ± 1.6	1.5 ± 1.8	0.9 ± 1.8
			試験群	12	60.8 ± 2.3	60.8 ± 2.3	- 0.6 ± 1.7	- 0.5 ± 1.3	2.2 ± 0.9
コリンエステラーゼ	m : 242-495 f : 200-459	U/L	プラセボ群	12	328.2 ± 11.9	328.2 ± 11.9	2.0 ± 6.4	2.8 ± 6.4	6.0 ± 6.4
			試験群	12	319.3 ± 16.4	319.3 ± 16.4	3.8 ± 6.4	- 3.1 ± 5.3	6.5 ± 4.7
中性脂肪	50-149	mg/dL	プラセボ群	12	104.8 ± 26.3	104.8 ± 26.3	8.6 ± 19.6	- 5.1 ± 20.0	- 2.5 ± 14.5
			試験群	12	110.3 ± 21.6	110.3 ± 21.6	47.3 ± 33.0	- 1.3 ± 13.5	- 8.8 ± 14.8
HDL-コレステロール	m : 40-86 f : 40-96	mg/dL	プラセボ群	12	68.1 ± 4.9	68.1 ± 4.9	- 0.8 ± 2.2	- 1.5 ± 1.6	- 4.3 ± 2.5
			試験群	12	68.6 ± 4.2	68.6 ± 4.2	- 1.3 ± 1.4	- 4.7 ± 1.5 *	- 2.8 ± 1.8
LDL-コレステロール	70-139	mg/dL	プラセボ群	12	124.2 ± 7.2	124.2 ± 7.2	- 4.8 ± 4.8	- 0.2 ± 5.7	- 0.8 ± 5.3
			試験群	12	125.0 ± 10.7	125.0 ± 10.7	- 8.2 ± 5.0	- 2.2 ± 4.7	- 2.3 ± 5.2
総コレステロール	150-219	mg/dL	プラセボ群	12	215.8 ± 8.9	215.8 ± 8.9	- 4.3 ± 5.6	- 0.6 ± 8.5	- 3.8 ± 7.5
			試験群	12	217.7 ± 11.1	217.7 ± 11.1	- 2.9 ± 6.0	- 5.4 ± 5.5	- 5.6 ± 6.5
血糖	70-109	mg/dL	プラセボ群	12	93.0 ± 4.0	93.0 ± 4.0	1.4 ± 5.5	- 3.5 ± 2.6	- 0.3 ± 3.2
			試験群	12	94.1 ± 2.9	94.1 ± 2.9	- 1.7 ± 1.6	- 0.5 ± 1.2	1.0 ± 1.3
尿素窒素	8.0-22.0	mg/dL	プラセボ群	12	13.9 ± 1.1	13.9 ± 1.1	- 0.7 ± 0.5	- 0.5 ± 0.8	0.2 ± 0.7
			試験群	12	13.9 ± 1.0	13.9 ± 1.0	- 0.8 ± 0.9	- 0.5 ± 0.9	- 1.7 ± 0.7

クレアチニン	m : 0.61-1.04 f : 0.47-0.79	mg/dL	プラセボ群 試験群	12	0.80 ± 0.04 0.78 ± 0.05	0.00 ± 0.01 0.00 ± 0.01	0.02 ± 0.02 0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01 0.02 ± 0.01
尿酸	m : 3.7-7.0 f : 2.5-7.0	mg/dL	プラセボ群 試験群	12	5.5 ± 0.4 5.3 ± 0.3	-0.1 ± 0.1 0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2 0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.4 0.1 ± 0.1
ナトリウム	136-147	mEq/L	プラセボ群 試験群	12	139.7 ± 0.5 140.0 ± 0.3	0.0 ± 0.3 -0.1 ± 0.3	0.8 ± 0.5 -0.2 ± 0.4	0.6 ± 0.6 0.3 ± 0.3
クロール	98-109	mEq/L	プラセボ群 試験群	12	103.8 ± 0.4 104.7 ± 0.7	0.1 ± 0.5 0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.6 0.8 ± 0.4	-0.1 ± 0.4 0.0 ± 0.4
カリウム	3.6-5.0	mEq/L	プラセボ群 試験群	12	4.4 ± 0.1 4.4 ± 0.1	0.0 ± 0.1 0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1 0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1 -0.1 ± 0.1
カルシウム	8.5-10.2	mg/dL	プラセボ群 試験群	12	9.3 ± 0.1 9.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1 0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1 0.0 ± 0.1	0.2 ± 0.1 0.2 ± 0.1
無機リン	2.4-4.3	mg/dL	プラセボ群 試験群	12	3.4 ± 0.1 3.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.1 0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0 0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1 0.0 ± 0.1
尿 (定量)								
pH	5.0-7.5	(-)	プラセボ群 試験群	12	6.5 ± 0.2 6.2 ± 0.2	-0.3 ± 0.2 0.1 ± 0.1	-0.4 ± 0.3 -0.3 ± 0.2	-0.7 ± 0.2* -0.3 ± 0.3
比重	1.005-1.030	(-)	プラセボ群 試験群	12	1.022 ± 0.002 1.021 ± 0.002	-0.002 ± 0.001 0.001 ± 0.002	0.001 ± 0.003 0.001 ± 0.003	-0.001 ± 0.002 -0.001 ± 0.002

平均値 ± 標準誤差

m = male, f = female

*P < 0.05 摂取前と比較して有意差あり

表 2-2 長期安全性試験における各測定値の変化 (2)

	基準値	単位	群	n	摂取前	摂取前からの差		
						摂取4週間後	摂取8週間後	摂取12週間後
尿 (定性)								
タンパク	-1	(-)	プラセボ群 試験群	12	-1.0 (-1.0- -1.0) -1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)
糖	-1	(-)	プラセボ群 試験群	12	-1.0 (-1.0- -1.0) -1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)
ウロビリノーゲン	0	(-)	プラセボ群 試験群	12	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)
ビリルビン	-1	(-)	プラセボ群 試験群	12	-1.0 (-1.0- -1.0) -1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)
ケトン体	-1	(-)	プラセボ群 試験群	12	-1.0 (-1.0- -1.0) -1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)
潜血反応	-1	(-)	プラセボ群 試験群	12	-1.0 (-1.0- -1.0) -1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0) 0.0 (0.0-0.0)

中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

表 3-1 過剰安全性試験における各測定値の変化 (1)

	基準値	単 位	n	撮 取 前	撮取前からの差	
					撮取 2 週間後	撮取 4 週間後
血 液						
白血球数	m : 3900-9800, f : 3500-9100	/ μ L	10	5780.0 \pm 639.6	- 240.0 \pm 406.4	- 680.0 \pm 533.5
赤血球数	m : 427-570, f : 376-500	$\times 10^9 / \mu$ L	10	486.2 \pm 15.4	9.5 \pm 4.9	- 1.0 \pm 7.4
ヘモグロビン	m : 13.5-17.6, f : 11.3-15.2	g/dL	10	14.0 \pm 0.7	0.3 \pm 0.2	- 0.1 \pm 0.3
ヘマトクリット	m : 39.8-51.8, f : 33.4-44.9	%	10	43.3 \pm 1.7	1.3 \pm 0.5	0.3 \pm 0.6
血小板数	m : 13.1-36.2, f : 13.0-36.9	$\times 10^9 / \mu$ L	10	27.7 \pm 2.0	- 0.4 \pm 0.3	- 0.5 \pm 1.3
総タンパク	6.7-8.3	g/dL	10	7.3 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.0 \pm 0.1
アルブミン	3.8-5.2	g/dL	10	4.5 \pm 0.1	0.1 \pm 0.0	0.0 \pm 0.1
総ビリルビン	0.3-1.2	mg/dL	10	0.7 \pm 0.0	- 0.1 \pm 0.0	- 0.1 \pm 0.1
AST	10-40	U/L	10	21.7 \pm 1.8	1.7 \pm 1.7	3.7 \pm 3.1
ALT	5-40	U/L	10	27.2 \pm 3.9	2.3 \pm 3.2	1.8 \pm 2.0
γ -GT	m : < 70, f : < 30	U/L	10	41.8 \pm 9.0	- 0.8 \pm 1.9	3.4 \pm 5.8
LD	124-222	U/L	10	173.4 \pm 10.8	5.7 \pm 2.0	17.2 \pm 10.1
ALP	38-113	U/L	10	77.1 \pm 10.5	2.4 \pm 2.1	4.6 \pm 2.6
コリンエステラーゼ	m : 242-495, f : 200-459	U/L	10	376.8 \pm 29.6	7.8 \pm 5.9	11.5 \pm 10.6
中性脂肪	50-149	mg/dL	10	105.1 \pm 17.1	12.2 \pm 8.2	- 15.7 \pm 7.8
HDL-コレステロール	m : 40-86, f : 40-96	mg/dL	10	60.4 \pm 3.7	2.7 \pm 2.8	1.7 \pm 1.5
LDL-コレステロール	70-139	mg/dL	10	116.1 \pm 11.0	- 5.1 \pm 7.0	- 3.0 \pm 5.2
総コレステロール	150-219	mg/dL	10	199.8 \pm 10.9	- 1.1 \pm 7.4	- 4.5 \pm 6.1
血糖	70-109	mg/dL	10	93.0 \pm 3.2	1.0 \pm 1.6	3.4 \pm 3.2
尿素窒素	8.0-22.0	mg/dL	10	11.9 \pm 0.6	- 0.2 \pm 0.9	0.4 \pm 0.9
クレアチニン	m : 0.61-1.04, f : 0.47-0.79	mg/dL	10	0.74 \pm 0.04	- 0.02 \pm 0.01	- 0.01 \pm 0.01
尿酸	m : 3.7-7.0, f : 2.5-7.0	mg/dL	10	5.8 \pm 0.5	0.1 \pm 0.2	0.2 \pm 0.2
ナトリウム	136-147	mEq/L	10	140.2 \pm 0.6	0.1 \pm 0.2	- 1.3 \pm 0.5*
クロール	98-109	mEq/L	10	104.3 \pm 0.7	0.4 \pm 0.2	0.0 \pm 0.7
カリウム	3.6-5.0	mEq/L	10	4.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	- 0.1 \pm 0.1
カルシウム	8.5-10.2	mg/dL	10	9.3 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1*	0.0 \pm 0.1
無機リン	2.4-4.3	mg/dL	10	3.3 \pm 0.2	0.0 \pm 0.1	0.0 \pm 0.2
尿 (定量)						
pH	5.0-7.5	(-)	10	5.90 \pm 0.16	0.00 \pm 0.17	0.15 \pm 0.24
比重	1.005-1.030	(-)	10	1.020 \pm 0.002	0.001 \pm 0.003	0.002 \pm 0.002

平均値 \pm 標準誤差

m = male, f = female

* $P < 0.05$ 撮取前と比較して有意差あり

表 3-2 過剰安全性試験における各測定値の変化 (2)

尿 (定性)	基準値	単位	n	摂取前	
				摂取前	摂取前からの差
タンパク	-1	(-)	10	-1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0)
糖	-1	(-)	10	-1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0)
ウロビリノーゲン	0	(-)	10	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
ビリルビン	-1	(-)	10	-1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0)
ケトン体	-1	(-)	10	-1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0)
潜血反応	-1	(-)	10	-1.0 (-1.0- -1.0)	0.0 (0.0-0.0)

中央値 (第1四分位点 - 第3四分位点)

表 4 食後血糖値試験による各測定値の変化

	n	IAUC (mg•h/dL)	血糖値 (mg/dL)							
			摂取前	摂取前との差						
				摂取 15分後	摂取 30分後	摂取 45分後	摂取 60分後	摂取 90分後	摂取 120分後	
基準食のみ	17	3810.1 ±525.3	95.2 ±2.2	14.0 ±3.0*	52.8 ±5.4*	49.2 ±6.5*	36.5 ±7.3*	33.9 ±6.6*	15.1 ±3.3*	
エキス1倍	17	3698.9 ±530.3	96.7 ±1.6	12.6 ±3.3*	50.8 ±5.5*	53.4 ±7.2*	41.4 ±8.5*	26.2 ±6.2*	13.7 ±3.5*	
エキス1倍含有食品	17	3895.1 ±430.9	95.3 ±1.6	24.0 ±3.9*	54.6 ±4.0*	51.6 ±6.8*	41.2 ±7.7*	27.0 ±4.7*	13.4 ±3.4*	
エキス2倍	17	3980.2 ±432.3	96.3 ±1.7	15.6 ±3.6*	50.2 ±4.8*	54.8 ±6.0*	45.2 ±6.3*	28.8 ±5.4*	18.8 ±3.2*	
エキス2倍含有食品	17	3842.4 ±444.2	95.5 ±1.6	26.1 ±3.3*	51.0 ±3.9*	48.9 ±6.2*	40.6 ±6.9*	28.1 ±6.0*	12.5 ±3.2*	

平均値±標準誤差

*P<0.05 摂取前と比較して有意差あり

いなかったが、境界域の者が4名いた。各グループへの割付けは、A群4名、B群4名、C群4名、D群5名となった。群分けに用いたIAUC以外の項目についても群間に偏りはなく、糖尿病境界型の被験者も4群に分かれた。欠損データがある者、試験適格基準不適格の者はいなかった。

2 血液検査値、尿検査値および尿定性検査

長期安全性試験における摂取前の値と各測定日における摂取前からの変化値を表2に示した。血液検査については摂取前と比較して、総タンパクは試験群で摂取12週間後に有意に増加し、HDL-コレステロールは試験群で摂取8週間後に有意に減少した。尿のpHはプラセボ群で摂取12週間後に有意に減少した。いずれの項目も群間の有意差はなく、基準値内の軽微な変化であった。

過剰安全性試験における摂取前の値と各測定日における摂取前からの変化値を表3に示した。血液検査については摂取前と比較して、ナトリウムが摂取4週間後に有意に減少し、カルシウムが摂取2週間後に有意に増加したが、基準値内の軽微な変化であった。尿検査については有意な変化はみられなかった。

3 有害事象

長期安全性試験における日誌には重篤な有害事象は認められなかった。原因が特定できない有害事象として、プラセボ群では胃痛1例2件、下痢2例11件、腹痛1例2件、頭痛3例6件、倦怠感1例1件、睡眠不良1例7件、アレルギー様症状1例9件、眩暈1例1件、月経痛1例10件、動悸1例1件の13例50件が報告された。試験群では下痢2例4件、睡眠不良2例4件、痛風発作1例5件、花粉症症状1例15件、膝関節痛1例3件、COVID-19による症状1例12件、感冒様症状1例3件の9例46件が報告された。多くの症状は前観察期間から起きており、すべて軽微で一過性のものであり、いずれも供試食品の摂取期間中に回復した。なお、図2における長期体調不良は上述のCOVID-19によるものであり、摂取12週間後の測定の直前まで罹患していたが、検査項目に特に大きな変化はなかった。有害事象の発現率はプラセボ群の前観察期間6.5%、摂取期間5.0%、試験群の前観察期間1.2%、摂取期間4.6%であり、前観察期間と摂取期間の比較、プラセボ群と試験群の比較に

おいて有意差はなかった。

過剰摂取試験における日誌には重篤な有害事象は認められなかった。原因が特定できない有害事象としては、眼精疲労1例1件が報告されたが、軽微で一過性のものであり、供試食品の摂取期間中に回復した。

長期安全性試験および過剰安全性試験について、総合的に試験責任医師により供試食品とすべての有害事象に関して因果関係は「なし」と判断された。

4 血糖値

供試食品を「基準食のみ」、「エキス1倍」、「エキス1倍含有食品」、「エキス2倍」、「エキス2倍含有食品」と表記した。検定の結果、持ち越し効果および時期効果はみられなかったため、第I~IV期のデータを試験食ごとにあわせて解析を行った(表4)。すべての供試食品について摂取前と比較して摂取15、30、45、60、90、120分後の血糖値は有意に上昇していたが、血糖値やIAUCにおいて供試食品間に有意差はなかった。

考 察

生ニンニクの副作用については胃粘膜障害、貧血などが広く知られている²⁾。動物実験においては、他に成長の遅延、肺障害や肝臓障害、血清蛋白の減少、腸内細菌の減少などが報告されている^{12)~14)}。一方ニンニクは熟成により強い刺激性の成分が減少し、生ニンニクを水性アルコールで長期間抽出・熟成させた熟成にんにく抽出液については、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、変異原性試験などにより、生ニンニクでみられるような重篤な胃粘膜障害や貧血、細胞障害性などの副作用は認められないことが明らかにされている^{15)~17)}。本研究においては長期安全性試験、過剰安全性試験では重篤な有害事象は認められず、原因が特定できない有害事象はみられたが、有害事象の発現率は試験群とプラセボ群、および摂取前と摂取期間中の比較において有意な差はなく、供試食品の摂取中に回復していることから関連性はないと考えた。血液検査、尿検査項目において有意な時間変化がみられた項目はあったが、すべて一時的で基準値内の変化であり、群間での有意な差はみられなかった。また本研究での長期摂取試験、過剰摂取試験、ならびにこれまで行った安全性試験³⁾⁴⁾ および未公表の長期摂取試験および

過剰摂取試験において有意差のある項目が共通することはなかった。以上から本摂取試験の結果、本熟成にんにくエキスの安全性に問題はなく、生ニンニクよりも刺激性が少ないことが明らかとなった。

既報における機能性を評価する摂取試験の熟成にんにくエキス含有食品には、エキスを食べやすくするために糖質を多く含む黒蜜、砂糖が配合されている。熟成にんにくエキス自体もニンニクに多く含まれるイヌリン型フルクタンが熟成により分解されフルクトースやフラクトオリゴ糖となり、ニンニク自体とは炭水化物の組成が異なっている。そこで、摂取する糖質を50gとする食後血糖値試験を行うことで、エキスおよびエキス含有食品と食パンで食後血糖値に差があるかを調べた。その結果、エキスやエキス含有食品と食パンを摂取した場合、食パンのみを摂取した場合での血糖値変化やIAUCには違いがなく、エキスおよびエキス含有食品は食パンと比べ血糖値を上げやすくすることも下げやすくすることもなく、安全であることがわかった。なお、本研究で行った長期安全性試験、過剰安全性試験において、空腹時血糖にも変化はなかった。ニンニクに含まれる有機硫黄化合物はジペプチジルペプチダーゼ(DPP-4)の働きと肝臓の糖新生を阻害することでグルコース恒常性を改善することが示されている¹⁸⁾。ニンニクに含まれる有機硫黄化合物は33種が知られておりSACやアリイン、 γ -グルタミル-S-アリルシステインなどが代表的な成分とされるが¹⁹⁾、加工により含まれる成分は変化する。生ニンニクと茹でたニンニクと熟成にんにくを糖尿病ラットに経口投与した研究では、茹でたニンニクと熟成にんにくでは空腹時血糖が低下せず、生ニンニクのみ空腹時血糖が低下したことが報告されている⁹⁾。本研究においても空腹時血糖、食後血糖値にプラセボや基準食との差がなかったことから、生ニンニクから水抽出後、加熱熟成する過程でなくなる、または含有量が少なくなる成分がニンニクによる血糖値の低下作用に寄与していることが考えられる。今後各加工方法による分量や種類の違いをより詳細に検討して、血糖値を低下させる成分が特定されることが期待される。

本試験では健常な成人男女を被験者とし、被験者群は同一母集団より選抜しており、偏りの存在は非常に低い。被験者にはこれまでの生活を維持させ、

試験食の継続摂取という点のみ介入を行った。本知見の一般化可能性は高いと考える。

ただし、健常な成人男女を対象としたことで、疾病を有する者に対しては知見が得られなかったところに、研究の限界がある。また熟成にんにくは生ニンニクよりも刺激性が低いが、ニンニクに対して過敏である者に対する安全性も確認していない。今後これらの人を対象とした研究を検討したい。

結 論

本熟成にんにくエキス含有食品について長期安全性試験、過剰安全性試験、食後血糖値試験を行った結果、健常な成人に対して安全性に問題はないことが明らかとなった。

【資金源】 供試食品の提供および本試験の費用は(株)桃屋の負担にて実施された。

【利益相反】 本論文の著者には(株)桃屋の社員が含まれる。それ以外の個人的利益などの利益相反に関して報告すべき事項はない。

【謝 辞】 本研究にあたりご協力いただいた女子栄養大学食品生産科学研究室卒業研究生の皆様に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) (株)桃屋. 黒ニンニクエキスの製造およびその用途. 特許5968729号, 2016年7月15日.
- 2) 齋藤洋監修: ニンニクの科学. 朝倉書店, 東京, 2000.
- 3) 長田裕子, 中村彩, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝: 熟成にんにくエキス含有食品摂取による抗疲労効果に関する研究—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 **45**: 405-421, 2017.
- 4) 長田裕子, 橋口健司, 山崎京子, 高重洋治, 荒木英爾, 西塔正孝: 熟成にんにくエキス含有食品摂取による冬から春における抗疲労効果に関する研究: 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 **47**: 305-314, 2019.
- 5) 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 **47**: 527-536, 2019.
- 6) 松井颯, 北鴻介, 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睡眠の質向上効果および疲労感軽減効果に関するメカニズムの研究—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 **50**: 673-686, 2022.
- 7) Kodera Y, Suzuki A, Imada O, Kasuga S, Sumioka I, Kanezawa A, Taru N, Fujikawa M, Nagae S, Masamoto K, Maeshige K, Ono K: Physical, chemical, and biological properties of s-allylcysteine, an amino acid derived from garlic. *J Agric Food Chem* **50**: 622-632, 2002. PMID: 11804540
 - 8) Hou LQ, Liu YH, and Zhang YY: Garlic intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* **24**: 575-582, 2015.
 - 9) Sarkaki A, Valipour Chehardacheric S, Farbood Y, Mansouri SM, Naghizadeh B, and Basirian E: Effects of fresh, aged and cooked garlic extracts on short- and long-term memory in diabetic rats. *Avicenna J Phytomed* **3**: 45-55, 2013.
 - 10) Boogers I, Plugge W, Stokkermans YQ, and Duchateau AL: Ultra-performance liquid chromatographic analysis of amino acids in protein hydrolysates using an automated pre-column derivatisation method. *J Chromatogr A* **1189**: 406-409, 2008.
 - 11) 日本 Glycemic Index 研究会, プロトコール (統一手法), <http://www.gikenkyukai.com/protocol.html>
 - 12) 中川静紀, 政本浩二, 住吉博道, 国弘和雄, 不破亨: 生ニンニクおよびニンニク抽出液の経口投与による若令ラットの発育, 諸臓器などへの影響. *J Toxicol Sci* **5**: 91-112, 1980.
 - 13) Shashikanth KN, Basappa SC, and Murthy VS: Effect of feeding raw and boiled garlic (*A. sativum* L.) extracts on the growth, caecal microflora and serum proteins of albino rats. *Nutr Rep Int* **33**: 313-319, 1986.
 - 14) Alnaqeeb MA, Thomson M, Bordia T, and Ali M: Histopathological effects of garlic on liver and lung of rats. *Toxicol Lett* **85**: 157-164, 1996.
 - 15) 中川静紀, 政本浩二, 住吉博道, 原田浩: ニンニク抽出液の急性毒性試験. *J Toxicol Sci* **9**: 57-60, 1984.
 - 16) 住吉博道, 兼澤敦, 政本浩二, 原田浩, 中上智, 横田敦子, 西川翠, 中川静紀: ニンニク抽出液のラットにおける6ヶ月慢性毒性試験. *J Toxicol Sci* **9**: 77-86, 1984.
 - 17) 吉田進, 平尾勇造, 中川静紀: ニンニクの変異原性試験および細胞毒性試験. *J Toxicol Sci* **9**: 77-86, 1984.
 - 18) Chen K, Nakasone Y, Yi S, Ibrahim HR, Sakao K, Hossain MA, and Hou DX: Natural Garlic Organosulfur Compounds Prevent Metabolic Disorder of Lipid and Glucose by Increasing Gut Commensal Bacteroides acidifaciens. *J Agric Food Chem* **70**: 5829-5837, 2022.
 - 19) Mahi FE, Hasib A, Abdelali B, Boussadda L, and Abidi O: Phytochemical compounds and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Moroccan journal of public health* **3**: 46-64, 2021.

Studies on the Safety of Food Containing Aged Garlic Extract

Yuko NAGATA^{1,2)}/Hayate MATSUI^{1,2)}/Honoka UEHIRA¹⁾/
Kenji HASHIGUCHI¹⁾/Kyoko YAMASAKI¹⁾/Hiroharu TAKASHIGE¹⁾/
Toshikazu YAMASHITA^{2,3)}/Masataka SAITO^{2,4)}

1) Momoya Co., Ltd.

2) Institute of Nutrition Sciences, Kagawa Nutrition University

3) Health Service Center, Kagawa Nutrition University

4) Laboratory of Food Science and Technology, Kagawa Nutrition University

Abstract

Objectives: The safety of foods containing aged garlic extract was evaluated.

Methods: A long-term, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, safety study was conducted with 24 healthy adult volunteers (16 males and 8 females). Subjects consumed the test diet or placebo for 12 weeks. An excess, single-arm, open, safety study was conducted with 10 healthy adult volunteers (7 males and 3 females). Subjects consumed three times the amount of test food in the long-term safety study for four weeks. Blood and urine tests were performed in both safety studies. For the postprandial blood glucose test, a randomized, single-blind, crossover study was conducted on 17 healthy adult volunteers (3 males and 14 females). Subjects measured their blood glucose levels five times in total: after consuming only bread equivalent to 50 g of carbohydrate, and four types of foods containing aged garlic extract along with bread.

Results: Adverse events observed in the long-term and excess safety studies were recovered during consumption of the test samples. There were some significant differences in blood and urine tests, but all changes were temporary and within the reference values. The incidence of adverse events in the long-term safety study did not significantly differ between the study and placebo groups. There were no differences in postprandial blood glucose changes or IAUCs between the bread and extract or extract-containing foods.

Conclusions: Results of long-term safety tests, excess safety tests, and postprandial blood glucose tests indicated that there were no problems with the safety of foods containing aged garlic extract.

Key Words: Aged garlic extract, Safety, Postprandial blood glucose