

原 著

キンミズヒキ抽出物含有食品の過剰摂取時の安全性の検討

— 単群オープン試験 —

清 水 良 樹¹
石 井 有 理¹
萩 原 正 示²
寺 本 祐 之¹

要 旨

目的：本研究は、キンミズヒキ (*Agrimonia pilosa* Ledeb.) 抽出物含有食品の過剰摂取の安全性を評価することを目的とした。

方法：オープンラベル単群試験が、20歳から64歳までの健康な日本人男女20例を対象に実施された。被験者は、キンミズヒキ抽出物50mg（キンミズヒキ由来アグリモールとして0.25mg）を1カプセルあたりに含む研究食品を、1日5カプセル（1日摂取目安量の5倍）4週間連続で摂取した。キンミズヒキ抽出物の安全性は、有害事象、身体測定、および臨床検査（血液および尿検査）によって評価された。

結果：20例の被験者（男性10例、女性10例）が試験に登録された。研究期間中、20例中6例の被験者に11件の有害事象が発生したが、いずれも研究食品とは関係がなかった。また、いくつかの身体測定および臨床検査において有意な変化がみられたが、すべての変化は基準範囲内であり、実施医師責任者によって臨床的な問題はないと判断された。

結論：これらの結果は、本研究条件下における、キンミズヒキ抽出物（キンミズヒキ由来アグリモール類含有）含有食品の1日摂取目安量（50mg）の5倍量（250mg）の4週間連続摂取時の安全性に問題はないことを示している。（Clinical trial registration : UMIN000052312）

1：株式会社ファンケル 総合研究所 2：社会福祉法人新栄会 滝野川病院

責任著者連絡先：株式会社ファンケル 総合研究所 清水良樹

〒244-0806 神奈川県横浜市戸塚区上品濃12-13

Tel : 045-820-3755 Fax : 045-820-3526 E-mail : shimizu_yoshiki@fancl.co.jp

はじめに

キンミズヒキ (*Agrimonia pilosa* Ledeb.) はバラ科キンミズヒキ属の多年草である。その葉は日本や中国でお茶として飲用されたり、炒め物やスープとして食されてきた¹⁾²⁾。また、キンミズヒキは龍牙草、仙鶴草などとも呼ばれ、生薬として収斂、止血、消炎剤として用いられてきた。

キンミズヒキにはフラボノイド、タンニン、プロアントシアニジン、トリテルペン、カテキンなどの化合物のほか、フロログルシノール骨格を持つアグリモール類が含まれている^{3)~5)}。キンミズヒキ抽出物は抗酸化作用、抗炎症作用、抗がん作用、認知機能改善作用、肝保護作用、抗ウイルス作用などが報告されている^{6)~11)}。また、近年、加齢性疾患の発症原因の1つとして注目されている老化細胞の除去作用についてもモデルマウスを用いた先行研究で報告されており、その活性本体としてアグリモール類が同定されている¹²⁾。ヒトでは、キンミズヒキ由来アグリモール類の12週間連続摂取による疲労の軽減および活気・活力の向上効果が確認されている (UMIN000051493)。

今後、キンミズヒキ抽出物が食品原料として広く利用されることを考慮し、我々は安全性の担保という観点からいくつかの試験を実施している。1つは坪川らの報告における1日あたりの摂取量に相当するキンミズヒキ抽出物を12週間連続摂取した試験であり、もう1つはキンミズヒキ抽出物50mg (キンミズヒキ由来アグリモール類として0.2mg) およびその3倍、5倍量を単回摂取した試験 (UMIN000048998) である¹³⁾。いずれの試験においても、安全性に問題は認められなかった。しかし、サプリメント形態での食品の提供は一般の食品と比較し過剰摂取のリスクがあるため、特定保健用食品や機能性表示食品においては、1日摂取目安量の5倍量を4週間連続摂取した際の安全性の検討が望まれる。

そこで、本研究では、キンミズヒキ抽出物50mg (キンミズヒキ由来アグリモール類として0.25mg) を1日摂取目安量とし、その5倍量を4週間連続摂取した際の安全性を検討することとした。

I 対象と方法

1. 研究実施体制

本研究は、研究に関連しない第三者で構成されるメディカルステーションクリニック倫理審査委員会 (IRB番号20000022) で審査および承認〔承認日2023年9月14日、審査番号230914-1、研究責任者 松岡小百合 (2023年9月30日まで)、寺本祐之 (2023年10月1日以降)〕された後、実施した。研究の実施はヘルシンキ宣言 (2013年10月改訂) の精神に則り、常に被験者の人権保護に配慮し、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針〔文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第一号、2021年3月23日 (2023年3月27日一部改正)〕および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス〔文部科学省・厚生労働省・経済産業省、2021年4月16日 (2023年4月17日一部改訂)〕に従って実施した。ボランティアバンクを通じて研究への参加を希望する対象者を募集した。対象者には研究実施の前に、説明文書を配布し、実施医師責任者から研究の趣旨および内容を十分説明し、自由意思に基づく同意を文書にて取得して、同意が得られた者のみを被験者として実施した。

本研究は社会福祉法人新栄会 滝野川病院が被験者管理、研究実施体制を整備した。実施医師責任者 (荻原正示) が研究に関わる業務の統括を行い、被験者への指示、説明、同意の取得、問診および有害事象の確認・判定、検査実施体制の管理、症例報告書の作成を行った。また、有害事象について、必要に応じて処置を行った。本研究は、2023年9月か

ら2024年4月に実施された。

なお、研究の実施に先立ち大学病院医療情報ネットワーク研究センターの運営するUMIN-CTRへ研究内容の登録を行った (UMIN ID: UMIN000052312)。

2. 対象者

同意を取得した被験者候補に、事前検査として、喫煙習慣や飲酒習慣、食習慣などの背景を聞き取る生活習慣アンケート、検査日前3日間の食事内容の記録 (食事記録)、体調確認、身長・体重測定、理学検査 (血圧・脈拍測定)、空腹時臨床検査 [血液学的検査 [白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)], 血液生化学検査 [総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、アルブミン-グロブリン比 (A/G比)、総ビリルビン (TB)、直接ビリルビン (D-B)、間接ビリルビン (I-B)、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、LD、 γ -GT (γ -GTP)、総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、LDL-コレステロール (LDL-C)、尿素窒素 (UN)、クレアチニン (Cr)、尿酸 (UA)、血清鉄 (Fe)、総鉄結合能 (TIBC)、不飽和鉄結合能 (UIBC)、Na、K、CL、血糖 (GLU)、HbA1c]], 尿検査 [蛋白 (定性)、糖 (定性)、潜血反応 (定性)] を実施した。

事前検査の結果から、以下の選択基準に該当し、除外基準に該当しない被験者20例を選択した。なお、被験者の選択は各年代、性別が均等になるように配慮して行った。

選択基準：①同意取得時の年齢20歳以上65歳未満の日本人男女、②研究の目的、および内容について十分に理解したうえで、自らの意思により研究への参加に同意する者。

除外基準：①臨床検査値や心肺機能に異常がみられたことがあり、研究参加に問題があると判断された者、②研究に関連してアレ

ギー発症のおそれがある者、③常時投薬が必要な疾患がある者 (外用・内服問わず)、治療中の疾患のある者 (ドライアイ・う蝕治療を除く)、投薬治療を必要とした重篤な疾患既往歴のある者、④事前検査の身体測定値、理学検査値および臨床検査値に、基準範囲から著しく外れた値がみられる者、⑤本研究開始時に他の臨床研究や治験、ヒト試験に参加している者、⑥研究期間中に妊娠、授乳の予定がある者、⑦生活習慣アンケートの回答から、研究対象者 (被験者) として不適当と判断された者、⑧事前検査の結果から、研究対象者 (被験者) として不適当と判断された者、⑨その他、実施医師責任者が研究対象者 (被験者) として不適当と判断した者。

3. 研究食品

1日摂取目安量としてキンミズヒキ抽出物50mg [キンミズヒキ由来アグリモール類として0.25mg (実測値)] を含有するハードカプセルを研究食品とした。これまでの研究で関与成分の1日摂取目安量の12週間の長期摂取および5倍量までの単回摂取時の忍容性は認められていることから、本研究での1日摂取量は1日摂取目安量の5倍量の5カプセル、キンミズヒキ抽出物250mg (キンミズヒキ由来アグリモール類として1.25mg) とした。被験者に1日1回研究食品5カプセルを水またはぬるま湯とともに食後に摂取させた。なお、朝食や昼食後などの摂取のタイミングは指定しなかった。1日摂取量5カプセルを超える摂取は禁止した。

4. 被験者数の設定根拠

食品の安全性を検討する際は、幅広い年齢層、性別での実施、検討が望ましいため、20歳から60歳代の各世代の男女がなるべく均等に組入れられるよう20例とした。

5. 研究方法

本研究は単群オープン試験とした。

すなわち、事前検査で選択された被験者20例に対し、研究食品を配布し、指定日から摂

取を開始させた。研究食品の摂取期間は4週間とした。被験者には、研究食品の摂取状況、体調の変化、医薬品の服薬状況、飲酒状況などを日誌に記録させた。

各被験者に研究食品の摂取2週（2週目）、摂取4週（4週目）および後観察2週（後観察2週目）に来院させ検査を実施した。各検査日に、体重測定、理学検査、空腹時臨床検査〔血液学的検査（WBC, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, PLT）、血液生化学検査〔TP, Alb, A/G比, TB, D-B, I-B, ALP, AST（GOT）、ALT（GPT）、LD, γ -GTP, TC, TG, HDL-C, LDL-C, UN, Cr, UA, Fe, TIBC, UIBC, Na, K, CL, GLU, HbA1c〕〕、尿検査〔蛋白（定性）、糖（定性）、潜血反応（定性）〕、問診を実施し、来院日前3日間の食事内容を記録させた。また、臨床検査は株式会社LSIメディエンスにて定法にて測定された。

6. 評価項目

評価項目は有害事象、身体測定値（体重、BMI）、理学検査値（血圧、脈拍数）、臨床検査値とした。

各測定値および検査値は被験者別の変動と平均値を確認した。

被験者の自覚症状、他覚所見としての有害事象は、実施医師責任者が判断した。被験者個々の検査値の異常変動については、実施医療機関で定める基準値あるいは基準範囲をもとにして、日本化学療法学会が定める異常変動の判定基準、有害事象共通用語基準^v5.0日本語訳JCOG版（CTCAE v5.0-JCOG）および日本人間ドック学会（現・日本人間ドック・予防医療学会）判定区分表（2023年4月1日改定）を参考として、実施医師責任者が有害事象の判断・研究食品との関連性の判定を行った¹⁴⁾。

7. 解析対象者

研究食品を摂取した全被験者を有害事象の評価対象に、所定の研究スケジュールや研究内容をすべて終了した被験者を身体測定（体重、BMI）、理学検査（血圧、脈拍数）、臨床

検査の評価対象とした。

8. 統計解析

各測定値・検査値は摂取前（事前検査）からの変化をパラメトリック変数については、摂取前と摂取4週目の差について正規性の検定を行い、正規性を確認できたものは1標本t検定で検討した。また、正規性を確認できなかった項目や尿検査についてはWilcoxonの符号付順位和検定で検討した。

統計処理ソフトはSPSS Statistics 29（IBM株式会社）、JMP[®]（SAS Institute Japan株式会社）、Microsoft Excel（Microsoft Corporation）を用いた。

各測定値・検査値は、平均値±標準偏差または中央値（四分位範囲）で表記し、有意水準は両側5%とした。なお、多項目および多時点での検定について多重性の補正はしなかった。

II 結果

1. 被験者背景

同意を取得した被験者候補50例に対して、事前検査を実施し、20例を選択し、研究食品摂取を開始させた。中止・脱落となった被験者はおらず、20例すべてが所定の研究スケジュールを完遂した。解析対象除外となる被験者はなく、すべての被験者が安全性の評価対象となった。

研究に組入れられた被験者の背景情報をTable 1に示す。

研究食品の摂取率は1例が96.4%であった以外は100%であり、平均摂取率は99.8%であった。

2. 有害事象

研究期間中に確認された有害事象の一覧をTable 2、実施医師責任者による有害事象の判定結果をTable 3に示す。

有害事象は研究期間全体で20例中6例（30.0%）に11件〔感冒症状6件（ID 566018、

Table 1 被験者背景

項目	単位	全例	男性	女性
人数	例	20	10	10
年齢	歳	45.8 ± 13.5	45.4 ± 13.3	46.2 ± 14.4
身長	cm	165.49 ± 9.08	171.68 ± 4.96	159.30 ± 8.01
体重	kg	58.25 ± 11.45	64.91 ± 10.40	51.59 ± 8.36
BMI	kg/m ²	21.09 ± 2.47	21.95 ± 2.73	20.23 ± 1.94
収縮期血圧	mmHg	116.3 ± 13.8	124.2 ± 13.7	108.4 ± 8.7
拡張期血圧	mmHg	75.0 ± 9.0	76.2 ± 9.6	73.7 ± 8.7
脈拍数	回/分	68.6 ± 11.8	71.0 ± 10.6	66.1 ± 13.0

平均値 ± 標準偏差

全体および性別ごとの事前検査時の年齢、計測値などの結果を示す。

Table 2 有害事象一覧

発現した有害事象	件数
感冒症状	6
頭痛	2
倦怠感	1
肌のかゆみ	(1)
口内炎	1

カッコ内は摂取前に発現した有害事象

いずれの有害事象も研究期間中に消失が確認された。

566023の感冒症状は同一の症状と判断され、それぞれ1件として判定)、頭痛2件、倦怠感1件、肌のかゆみ1件(摂取前の有害事象)、口内炎1件]が発現した(研究食品摂取後の有害事象は10件)。

これらの有害事象は、いずれも軽度であり、研究期間中に症状は消失し、研究食品との関連性は「なし」と実施医師責任者によって判定された。

個別の被験者の身体測定値・臨床検査値の変動においては、基準範囲を外れた項目が散

見されたが、臨床的に許容範囲と実施医師責任者により判断され、有害事象に該当するものはなかった。なお、尿検査の尿蛋白で摂取2週目に(+)となった被験者が2例いたものの、摂取期間中に(±)に転じたことなどから、実施医師責任者により、臨床的に許容範囲と判断され、有害事象と判断されなかった。

よって、本研究条件下で研究食品の副次作用は認められなかった。

3. 測定値および検査値

各検査時点の身体測定値および理学検査値の平均値の推移をTable 4に、血液学的検査、血液生化学検査の平均値の推移と尿検査(定性)の推移をそれぞれTable 5とTable 6に示した。事前検査時と比べて摂取後の各検査時点で有意な変化がみられた項目(全体:収縮期血圧、脈拍数、TP、Alb、TB、I-B、HDL-C、Na、CL、HbA1c、男性:収縮期血圧、TP、Alb、γ-GT、HDL-C、CL、女性:収縮期血圧、脈拍数、UIBC、HbA1c)はいずれも基準範囲内の軽微な変動であり、実施医師責任者により臨床的に問題はないと判断された。

Table 3 有害事象の実施医師責任者の判定内容

ID	性別	年齢 (歳)	診断名または 症状	発現日 (摂取日数)	消失日 (摂取日数)	病院での 処置	医師のコメント、処置内容
566003	男	61	肌のかゆみ	10月10日 (摂取前)	10月10日 (摂取前)	無	研究食品摂取前の症状であり、研究食品との関連性は「なし」とした。 10/10：ムヒ®使用
			頭痛	11月17日 (摂取11日目)	11月18日 (摂取12日目)	無	気圧の低下が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。
			口内炎	12月3日 (摂取27日目)	12月5日 (摂取終了後1日目)	無	疲れが原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。
566008	男	29	感冒症状 (熱・鼻水・咳)	11月21日 (摂取15日目)	11月22日 (摂取16日目)	無	研究食品摂取15日目のみの症状であり、その後は速やかに改善していることから、研究食品との関連性は「なし」とした。
			感冒症状 (熱)	12月5日 (摂取29日目)	12月7日 (摂取31日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。
566018	女	39	感冒症状 (頭痛・咽頭痛・ 咳・発熱・ 倦怠感)	11月20日 (摂取14日目)	11月22日 (摂取16日目)	無	子供の風邪がうつったことが原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 11/20-11/21：ロキソプロフェンNa服用
			感冒症状 (咳・痰・鼻水・ 倦怠感・寒気)	11月22日 (摂取16日目)	12月5日 (摂取29日目)	有	子供の風邪がうつったことが原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 12/2：病院受診 11/22-11/23：ロキソプロフェンNa服用 12/2-12/3：キプレス®服用 12/2-12/4：レボフロキサシジン錠・アストミン®錠・アンプロキソール服用
566023	女	25	感冒症状 (咳)	11月13日 (摂取7日目)	11月14日 (摂取8日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。
			感冒症状 (咳・痰・熱)	11月14日 (摂取8日目)	11月15日 (摂取9日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 11/14：ロキソニン®S服用
			感冒症状 (咳・熱)	11月15日 (摂取9日目)	11月16日 (摂取10日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 11/15：ロキソニンS服用

(表つづく)

(表のつづき)

ID	性別	年齢 (歳)	診断名または 症状	発現日 (摂取日数)	消失日 (摂取日数)	病院での 処置	医師のコメント、処置内容
566033	女	64	感冒症状 (頭痛)	11月19日 (摂取13日目)	11月19日 (摂取13日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 11/19：パファリンA服用
566067	女	37	倦怠感	11月9日 (摂取3日目)	11月10日 (摂取4日目)	無	月経が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。
			感冒症状 (頭痛)	11月14日 (摂取8日目)	11月15日 (摂取9日目)	無	寒暖差が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。 11/14：新感冒薬エースS錠服用
			頭痛	11月20日 (摂取14日目)	11月20日 (摂取14日目)	無	眼精疲労が原因と自己申告あり。研究食品以外の原因が特定できるため、研究食品との関連性は「なし」とした。

ID 566018 および 566023 の感冒症状はそれぞれ1件の感冒症状として実施医師責任者に判断された。

いずれの有害事象も程度はすべて軽度、重篤度はすべて非重篤、転帰は回復・消失、本研究の継続性はすべて継続であったため、記載を省略した。

Table 4 計測値の推移

項目	単位		検査時点			
			摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
体重	kg	全体 (N=20)	58.25±11.45	58.39±11.33	58.52±11.26	58.52±11.60
		男性 (N=10)	64.91±10.40	64.88±9.98	64.96±9.83	65.32±10.12
		女性 (N=10)	51.59±8.36	51.90±8.82	52.07±8.86	51.72±8.89
BMI	kg/m ²	全体 (N=20)	21.09±2.47	21.14±2.43	21.18±2.37	21.18±2.51
		男性 (N=10)	21.95±2.73	21.94±2.62	21.97±2.53	22.08±2.60
		女性 (N=10)	20.23±1.94	20.34±2.04	20.40±2.03	20.27±2.15
収縮期血圧	mmHg	全体 (N=20)	116.3±13.8	112.9±14.4	109.1±13.8**	109.4±14.1**
		男性 (N=10)	124.2±13.7	120.8±14.1	115.2±15.0*	116.6±14.0**
		女性 (N=10)	108.4±8.7	104.9±9.9	102.9±9.7*	102.1±10.4*
拡張期血圧	mmHg	全体 (N=20)	75.0±9.0	73.6±7.4	72.2±7.5	73.3±7.8
		男性 (N=10)	76.2±9.6	73.7±6.5	72.8±8.9	74.9±8.2
		女性 (N=10)	73.7±8.7	73.5±8.6	71.5±6.3	71.7±7.5
脈拍数	回/分	全体 (N=20)	68.6±11.8	72.7±10.2*	71.8±11.9	69.9±9.2
		男性 (N=10)	71.0±10.6	74.0±9.1	74.7±13.6	70.1±10.8
		女性 (N=10)	66.1±13.0	71.3±11.5*	68.8±9.8	69.6±7.8

平均値±標準偏差

* : p<0.05, ** : p<0.001 (1標本t検定)

全体の収縮期血圧と脈拍数、男性の収縮期血圧、女性の収縮期血圧と脈拍数で摂取前から有意な変動がみられた。

Ⅲ 考 察

本研究では20歳以上65歳未満の健常成人男女20例(男性10例、女性10例)を対象に、キンミズヒキ抽出物含有食品を1日摂取目安量(1カプセル)の5倍量(5カプセル)を4週間連続摂取させ、安全性を検討した。

その結果、研究食品摂取後の有害事象は20例中6例(30.0%)に10件発現し、感冒症状が6件、頭痛が2件、倦怠感、口内炎が1件ずつであった。いずれも研究食品以外の原因が明確であるため、実施医師責任者は研究食品との関連性はなく、臨床上問題となるものではないと判断した。

身体測定値、理学検査値、臨床検査値は、一部の項目で有意な変動が認められたが、いずれも基準範囲内の軽微な変動であり、実施医師責任者は研究食品との関連性はなく、臨床上問題となるものではないと判断した。

以上より、本研究条件下において、キンミズヒキ抽出物の1日摂取目安量の5倍量〔キンミズヒキ抽出物250mg(キンミズヒキ由来アグリモール類として1.25mg)〕を4週間連続摂取した際の安全性に問題はないと実施医師責任者により判断された。

すでに実施済みのキンミズヒキ抽出物含有食品の1日摂取目安量の12週間摂取試験や、1日摂取目安量の5倍量の単回摂取試験の結果 [p.157 (1101)につづく]

Table 5 血液検査の推移

項目	単位	基準値	群	検査時点			
				摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
WBC	/ μ L	3300-9000	全体 (N = 20)	5480.0 \pm 1224.6	5135.0 \pm 1087.9	5015.0 \pm 1046.9	5405.0 \pm 1282.1
			男性 (N = 10)	5610.0 \pm 1703.2	5110.0 \pm 1447.9	4960.0 \pm 854.0	5520.0 \pm 1367.7
			女性 (N = 10)	5350.0 \pm 476.7	5160.0 \pm 632.8	5070.0 \pm 1256.1	5290.0 \pm 1253.0
RBC	$\times 10^4$ / μ L	M : 430-570 F : 380-500	全体 (N = 20)	473.8 \pm 34.6	469.2 \pm 41.8	471.5 \pm 45.4	468.1 \pm 40.7
			男性 (N = 10)	485.5 \pm 39.0	485.7 \pm 47.1	487.1 \pm 55.7	476.7 \pm 51.6
			女性 (N = 10)	462.1 \pm 26.3	452.7 \pm 29.5	455.8 \pm 26.6	459.4 \pm 25.7
Hb	g/dL	M : 13.5-17.5 F : 11.5-15.0	全体 (N = 20)	14.29 \pm 1.01	14.12 \pm 1.24	14.17 \pm 1.30	14.06 \pm 1.08
			男性 (N = 10)	14.92 \pm 0.96	14.89 \pm 1.16	14.92 \pm 1.27	14.63 \pm 1.12
			女性 (N = 10)	13.66 \pm 0.58	13.35 \pm 0.75	13.41 \pm 0.85	13.49 \pm 0.69
Ht	%	M : 39.7-52.4 F : 34.8-45.0	全体 (N = 20)	44.71 \pm 3.04	44.19 \pm 3.73	44.23 \pm 3.83	44.26 \pm 3.36
			男性 (N = 10)	46.68 \pm 2.63	46.50 \pm 3.33	46.54 \pm 3.70	45.90 \pm 3.52
			女性 (N = 10)	42.74 \pm 1.98	41.88 \pm 2.55	41.92 \pm 2.32	42.62 \pm 2.35
PLT	$\times 10^4$ / μ L	14.0-34.0	全体 (N = 20)	24.80 (22.1-29.6)	25.25 (20.9-29.3)	25.40 (23.3-32.1)	26.15 (23.5-29.0)
			男性 (N = 10)	25.35 (21.6-28.7)	24.45 (22.1-29.7)	25.40 (22.6-32.7)	27.00 (22.5-30.7)
			女性 (N = 10)	24.80 (21.6-30.3)	26.10 (18.7-28.8)	26.30 (22.6-31.2)	25.90 (23.2-28.7)
MCV	fL	85-102	全体 (N = 20)	94.5 \pm 4.6	94.4 \pm 4.6	94.0 \pm 4.7	94.7 \pm 4.7
			男性 (N = 10)	96.5 \pm 5.6	96.2 \pm 5.4	96.0 \pm 5.8	96.6 \pm 5.3
			女性 (N = 10)	92.4 \pm 2.3	92.6 \pm 2.9	92.0 \pm 2.2	92.8 \pm 3.1
MCH	pg	28.0-34.0	全体 (N = 20)	30.21 \pm 1.55	30.13 \pm 1.52	30.11 \pm 1.67	30.11 \pm 1.62
			男性 (N = 10)	30.82 \pm 1.83	30.75 \pm 1.79	30.78 \pm 2.00	30.83 \pm 1.87
			女性 (N = 10)	29.60 \pm 0.97	29.51 \pm 0.92	29.44 \pm 0.96	29.39 \pm 0.96

(表つづく)

(Table 5 血液検査の推移のつづき)

項目	単位	基準値	群	検査時点			
				摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
MCHC	%	30.2-35.1	全体 (N=20)	31.96±0.54	31.95±0.63	32.01±0.56	31.78±0.66
			男性 (N=10)	31.95±0.56	32.01±0.73	32.04±0.59	31.87±0.66
			女性 (N=10)	31.96±0.55	31.88±0.53	31.98±0.56	31.68±0.68
TP	g/dL	6.7-8.3	全体 (N=20)	7.35±0.40	7.27±0.36	7.19±0.33*	7.27±0.31
			男性 (N=10)	7.44±0.51	7.36±0.39	7.23±0.34*	7.26±0.34
			女性 (N=10)	7.26±0.24	7.17±0.32	7.15±0.32	7.27±0.29
Alb	g/dL	3.8-5.2	全体 (N=20)	4.56±0.30	4.54±0.31	4.46±0.23*	4.53±0.26
			男性 (N=10)	4.64±0.28	4.65±0.33	4.46±0.23**	4.55±0.24
			女性 (N=10)	4.48±0.31	4.42±0.27	4.45±0.24	4.51±0.29
A/G比	-	1.1-2.0	全体 (N=20)	1.60 (1.5-1.9)	1.70 (1.6-1.8)	1.60 (1.5-1.7)	1.70 (1.5-1.8)
			男性 (N=10)	1.70 (1.5-1.9)	1.70 (1.6-1.8)	1.60 (1.5-1.7)	1.70 (1.6-1.8)
			女性 (N=10)	1.60 (1.5-1.9)	1.65 (1.4-1.8)	1.65 (1.5-1.8)	1.65 (1.5-1.8)
TB	mg/dL	0.2-1.2	全体 (N=20)	0.70 (0.6-0.9)	0.80 (0.7-1.0)	0.70 (0.6-0.9)	0.80 (0.7-0.9)*
			男性 (N=10)	0.70 (0.6-0.8)	0.80 (0.8-1.0)	0.65 (0.6-0.8)	0.80 (0.7-0.9)
			女性 (N=10)	0.75 (0.6-0.9)	0.70 (0.7-1.4)	0.80 (0.7-1.1)	0.80 (0.7-1.0)
D-Bil	mg/dL	0.0-0.2	全体 (N=20)	0.10 (0.1-0.1)	0.10 (0.1-0.2)	0.10 (0.1-0.2)	0.10 (0.1-0.1)
			男性 (N=10)	0.10 (0.1-0.1)	0.10 (0.1-0.2)	0.10 (0.1-0.1)	0.10 (0.1-0.1)
			女性 (N=10)	0.10 (0.1-0.1)	0.10 (0.1-0.2)	0.10 (0.1-0.2)	0.10 (0.1-0.1)
I-B	mg/dL	0.2-1.0	全体 (N=20)	0.60 (0.5-0.7)	0.70 (0.6-0.9)	0.60 (0.5-0.8)	0.70 (0.6-0.8)*
			男性 (N=10)	0.60 (0.5-0.7)	0.70 (0.6-0.8)	0.55 (0.5-0.7)	0.65 (0.6-0.8)
			女性 (N=10)	0.65 (0.5-0.9)	0.65 (0.6-1.2)	0.65 (0.6-1.0)	0.75 (0.6-0.9)

(表つづき)

(表のつづき)

項目	単位	基準値	群	検査時点			
				摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
ALP	U/L	38-113	全体 (N=20)	67.2 ± 24.7	66.5 ± 23.4	65.6 ± 22.4	67.9 ± 23.1
			男性 (N=10)	76.4 ± 24.3	75.2 ± 23.1	73.8 ± 21.1	77.8 ± 21.2
			女性 (N=10)	57.9 ± 22.6	57.8 ± 21.3	57.4 ± 21.5	58.0 ± 21.4
AST	U/L	10-40	全体 (N=20)	21.7 ± 7.3	23.1 ± 8.2	21.6 ± 7.2	21.5 ± 5.9
			男性 (N=10)	21.8 ± 9.0	24.4 ± 10.3	21.8 ± 6.0	22.4 ± 7.3
			女性 (N=10)	21.5 ± 5.7	21.8 ± 5.7	21.3 ± 8.6	20.5 ± 4.1
ALT	U/L	5-45	全体 (N=20)	15.5 (12-25)	17.0 (12-21)	15.5 (10-28)	17.5 (12-25)
			男性 (N=10)	15.5 (12-34)	18.0 (16-32)	17.5 (13-29)	20.5 (17-29)
			女性 (N=10)	15.5 (12-22)	13.5 (11-19)	14.0 (10-21)	13.5 (11-20)
LD	U/L	124-222	全体 (N=20)	177.5 (161-205)	183.5 (160-221)	172.5 (151-215)	175.5 (159-229)
			男性 (N=10)	184.0 (167-226)	202.0 (161-246)	177.5 (158-229)	183.0 (160-255)
			女性 (N=10)	169.5 (154-204)	177.0 (157-200)	164.0 (143-195)	171.0 (147-192)
γ-GT	U/L	M : 0-80 F : 0-30	全体 (N=20)	21.5 (15-32)	22.0 (17-35)	23.0 (15-32)	22.0 (17-32)
			男性 (N=10)	21.5 (17-35)	23.5 (20-42)*	22.5 (17-36)	22.5 (18-37)
			女性 (N=10)	21.5 (12-30)	20.0 (12-34)	23.0 (11-31)	21.0 (12-32)
TC	mg/dL	120-219	全体 (N=20)	197.6 ± 29.3	198.6 ± 36.2	199.9 ± 30.4	198.1 ± 31.6
			男性 (N=10)	195.5 ± 27.8	200.0 ± 39.2	195.9 ± 26.0	194.7 ± 28.0
			女性 (N=10)	199.6 ± 32.1	197.1 ± 35.0	203.9 ± 35.2	201.5 ± 36.0
TG	mg/dL	30-149	全体 (N=20)	77.5 (59-89)	59.5 (54-102)	67.5 (52-98)	65.5 (49-97)
			男性 (N=10)	82.5 (67-99)	67.0 (54-107)	77.0 (63-110)	71.5 (52-105)
			女性 (N=10)	67.5 (48-97)	57.5 (53-93)	55.0 (45-72)	58.0 (45-94)

(表つづく)

(Table 5 血液検査の推移のつづき)

項目	単位	基準値	群	検査時点			
				摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
HDL-C	mg/dL	M : 40-85 F : 40-95	全体 (N = 20)	72.0 ± 13.9	75.1 ± 17.2	74.9 ± 17.3*	76.0 ± 16.2**
			男性 (N = 10)	65.1 ± 14.0	70.9 ± 19.8*	67.6 ± 17.6	69.2 ± 16.4
			女性 (N = 10)	78.8 ± 10.2	79.2 ± 13.8	82.2 ± 14.3	82.8 ± 13.5
LDL-C	mg/dL	65-139	全体 (N = 20)	106.9 ± 27.9	109.0 ± 29.7	108.7 ± 21.3	106.9 ± 23.2
			男性 (N = 10)	108.7 ± 26.0	113.5 ± 33.0	111.3 ± 17.6	109.4 ± 20.7
			女性 (N = 10)	105.0 ± 31.0	104.5 ± 27.1	106.1 ± 25.1	104.3 ± 26.4
UN	mg/dL	8.0-20.0	全体 (N = 20)	11.72 ± 3.07	11.78 ± 3.33	11.59 ± 2.70	11.59 ± 3.30
			男性 (N = 10)	12.63 ± 3.71	12.29 ± 3.81	12.16 ± 3.14	12.96 ± 3.99
			女性 (N = 10)	10.80 ± 2.07	11.26 ± 2.88	11.01 ± 2.19	10.22 ± 1.70
Cr	mg/dL	M : 0.61-1.04 F : 0.47-0.79	全体 (N = 20)	0.73 ± 0.12	0.73 ± 0.13	0.72 ± 0.11	0.72 ± 0.12
			男性 (N = 10)	0.81 ± 0.08	0.84 ± 0.07	0.81 ± 0.04	0.83 ± 0.05
			女性 (N = 10)	0.64 ± 0.07	0.62 ± 0.07	0.62 ± 0.07	0.62 ± 0.07
Fe	μg/dL	M : 50-200 F : 40-180	全体 (N = 20)	110.5 ± 38.8	111.0 ± 48.8	117.2 ± 43.9	106.9 ± 34.1
			男性 (N = 10)	109.0 ± 40.4	111.4 ± 56.9	105.8 ± 39.6	113.5 ± 38.5
			女性 (N = 10)	112.0 ± 39.4	110.6 ± 42.2	128.5 ± 47.0	100.2 ± 29.4
TIBC	μg/dL	M : 270-425 F : 270-440	全体 (N = 20)	348.3 ± 41.8	344.7 ± 46.2	345.4 ± 45.2	352.8 ± 47.2
			男性 (N = 10)	339.1 ± 43.2	341.7 ± 55.9	333.9 ± 48.3	340.4 ± 58.3
			女性 (N = 10)	357.5 ± 40.4	347.6 ± 37.0	356.9 ± 41.0	365.1 ± 31.1
UIBC	μg/dL	M : 140-330 F : 150-385	全体 (N = 20)	237.8 ± 42.7	233.7 ± 56.5	228.3 ± 60.2	245.9 ± 51.3
			男性 (N = 10)	230.1 ± 49.8	230.3 ± 72.0	228.1 ± 64.8	226.9 ± 59.3
			女性 (N = 10)	245.5 ± 35.0	237.0 ± 39.1	228.4 ± 58.9	264.9 ± 35.0*

(表つづく)

(表のつづき)

項目	単位	基準値	群	検査時点			
				摂取前	2週目	4週目	後観察2週目
UA	mg/dL	M : 3.8-7.0 F : 2.5-7.0	全体 (N = 20)	5.05 (4.3-5.6)	4.80 (4.0-5.2)	4.90 (4.4-5.9)	4.95 (4.1-5.3)
			男性 (N = 10)	5.15 (4.9-5.8)	5.00 (4.6-6.4)	5.35 (4.9-6.2)	5.20 (5.0-5.7)
			女性 (N = 10)	4.45 (4.0-5.5)	4.20 (3.7-5.0)	4.45 (3.9-5.0)	4.20 (4.0-5.0)
Na	mEq/L	137-147	全体 (N = 20)	141.6 ± 1.8	142.3 ± 1.9	142.3 ± 2.0*	141.8 ± 2.2
			男性 (N = 10)	142.3 ± 1.3	143.0 ± 1.9	142.8 ± 1.5	142.5 ± 1.6
			女性 (N = 10)	140.9 ± 2.0	141.5 ± 1.8	141.8 ± 2.3	141.1 ± 2.5
K	mEq/L	3.5-5.0	全体 (N = 20)	4.53 ± 0.42	4.53 ± 0.50	4.51 ± 0.45	4.47 ± 0.44
			男性 (N = 10)	4.50 ± 0.38	4.60 ± 0.57	4.49 ± 0.47	4.53 ± 0.46
			女性 (N = 10)	4.55 ± 0.48	4.46 ± 0.43	4.53 ± 0.45	4.41 ± 0.43
CL	mEq/L	98-108	全体 (N = 20)	103.7 ± 1.4	104.3 ± 1.6	104.8 ± 2.3*	104.4 ± 2.0
			男性 (N = 10)	103.8 ± 1.5	104.6 ± 1.9	105.0 ± 1.7*	104.7 ± 1.9
			女性 (N = 10)	103.5 ± 1.4	104.0 ± 1.3	104.5 ± 2.8	104.0 ± 2.2
GLU	mg/dL	70-109	全体 (N = 20)	86.6 ± 5.7	87.7 ± 8.5	87.3 ± 6.7	88.1 ± 7.1
			男性 (N = 10)	88.0 ± 5.5	87.1 ± 8.9	89.0 ± 6.8	88.8 ± 7.3
			女性 (N = 10)	85.2 ± 5.7	88.2 ± 8.6	85.6 ± 6.5	87.4 ± 7.2
HbA1c	%	4.6-6.2	全体 (N = 20)	5.32 ± 0.25	5.24 ± 0.24**	5.30 ± 0.24	5.26 ± 0.24
			男性 (N = 10)	5.30 ± 0.19	5.22 ± 0.19	5.30 ± 0.20	5.26 ± 0.22
			女性 (N = 10)	5.34 ± 0.31	5.26 ± 0.28*	5.29 ± 0.28	5.26 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差または中央値 (四分位範囲)

* : p < 0.05, ** : p < 0.001 (1標本t検定またはWilcoxonの符号付順位和検定)

全体のTP, Alb, TB, D-B, HDL-C, Na, CLおよびHbA1c, 男性のTP, Alb, γ-GT, HDL-CおよびCL, 女性のUIBCおよびHbA1cで摂取前から有意な変動がみられた。

Table 6 尿検査の推移

測定項目	基準値	判定	検査時点											
			摂取前			2週目			4週目			後観察2週目		
			全体 (N=20)	男性 (N=10)	女性 (N=10)									
蛋白	(-)	(-)	20	10	10	17	8	9	18	8	10	19	9	10
		(±)	0	0	0	1	0	1	2	2	0	0	0	0
		(+)	0	0	0	2	2	0	0	0	0	1	1	0
		(2+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(3+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(-)	20	10	10	20	10	10	20	10	10	20	10	10
糖	(-)	(±)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(2+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(3+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(-)	19	10	9	19	9	10	20	10	10	19	9	10
		(±)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
潜血反応	(-)	(+)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		(2+)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(3+)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		(-)	19	10	9	19	9	10	20	10	10	19	9	10
		(±)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		(+)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Wilcoxonの符号付順位和検定

摂取前から有意な変動がみられた項目はなかった。

と本研究結果を踏まえ、キンミズヒキ抽出物含有食品の安全性は比較的高いと考えられる。一方で、キンミズヒキの原産地や製造方法によって、含有する成分の種類や量が変わることが想定されるため、厳密な製造工程の管理や分析などを通じたキンミズヒキ抽出物含有食品の製造が必要であると考えられる。

本研究では、以下に挙げる研究の限界が存在する。①組入れ被験者数が少例数であったため、発生率の低い（5%未満）副次作用を見落としている可能性がある。②臨床検査の測定項目は通常の安全性を検討するうえでは必要十分であると考えられる一方で、キンミズヒキは止血剤として利用されてきた歴史があるため、プロトロンビン時間やフィブリノーゲンなどの血液凝固系の検査項目を評価する必要があると考えられる。こういった研究の限界を解消するために例数を多くすることや、測定項目を再考したうえでの安全性の検討が必要であると考えられる。

結 論

本研究条件下におけるキンミズヒキ抽出物含有食品（キンミズヒキ由来アグリモール類含有）の過剰摂取時の安全性に問題がないと判断された。

利益相反

著者のうち、清水、石井は株式会社ファンケルの社員、寺本は株式会社ファンケルの役員である。

本研究の費用は株式会社ファンケルが負担した。また、株式会社ファンケルと実施医師責任者である萩原正示には謝金等の金銭の授受はない。

本研究は株式会社ファンケルが株式会社EPメディアイトに業務を委託して実施した。

参 考 文 献

1) Jin T, Chi L, Ma C. *Agrimonia pilosa*: A Phytochemical and Pharmacological Review.

Evid Based Complement Alternat Med. 2022 ; 2022 : 3742208.

- 2) Qingsheng S, Hanchen Z. In : Hanchen Z ed. *Edible and medicinal plants of China. Botanical part.* Shanghai, China : Shanghai Lexicographical Publishing House ; 2003. p.85-86.
- 3) Wen S, Zhang X, Wu Y, et al. *Agrimonia pilosa* Ledeb. : A review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. *Heliyon.* 2022 ; 8(8) : e09972.
- 4) Pham TA, Shair Mohammad I, Vu VT, et al. Phloroglucinol derivatives from the fruits of *Eucalyptus globulus* and their cytotoxic activities. *Chem Biodivers.* 2018 ; 15(6) : e1800052.
- 5) Tang L, Fu L, Lu C, et al. New cytotoxic phloroglucinol derivatives from *Agrimonia pilosa*. *Fitoterapia.* 2017 ; 118 : 69-72.
- 6) Kim TY, Koh KS, Ju JM, et al. Proteomics analysis of antitumor activity of *Agrimonia pilosa* Ledeb. in human oral squamous cell carcinoma cells. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 ; 44(8) : 3324-3334.
- 7) Liu X, Zhu L, Tan J, et al. Glucosidase inhibitory activity and antioxidant activity of flavonoid compound and triterpenoid compound from *Agrimonia pilosa* Ledeb. *BMC Complement Altern Med.* 2014 ; 14 : 12.
- 8) Miyamoto K, Kishi N, Koshiura R. Antitumor effect of agrimoniin, a tannin of *Agrimonia pilosa* Ledeb., on transplantable rodent tumors. *Jpn J Pharmacol.* 1987 ; 43(2) : 187-195.
- 9) Jang HH, Nam SY, Kim MJ, et al. *Agrimonia pilosa* Ledeb. aqueous extract improves impaired glucose tolerance in high-fat diet-fed rats by decreasing the inflammatory response. *BMC Complement Altern Med.* 2017 ; 17(1) : 442.
- 10) Lee YG, Kang KW, Hong W, et al. Potent

- antiviral activity of *Agrimonia pilosa*, *Galla rhois*, and their components against SARS-CoV-2. *Bioorg Med Chem*. 2021 ; **45** : 116329.
- 11) Liu X, Mo W, Ye J, et al. Regulatory T cells trigger effector T cell DNA damage and senescence caused by metabolic competition. *Nat Commun*. 2018 ; **9**(1) : 249.
- 12) Watanabe T, Yazaki M, Yazaki T, et al. Senotherapeutic effect of *Agrimonia pilosa* Ledeb. in targeting senescent cells in naturally aged mice. *Food Biosci*. 2024 ; **59** : 103903.
- 13) 坪川雅哉, 林田真理子, 清水良樹ほか. 健康な日本人成人を対象としたキンミズヒキ由来アグリモール類摂取によるQOLへの影響—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* 2024 ; **52**(7) : 775-789.
- 14) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会. 抗微生物薬安全性評価基準. 日本化学療法学会雑誌 2010 ; **58**(4) : 484-493.

**Safety Evaluation of Supplement Containing Agrimols Derived
from *Agrimonia pilosa* Ledeb.
— An Open Labeled, Single-arm Study —**

Yoshiki Shimizu¹, Yuri Ishii¹, Shoji Ogihara² and Sachi-yuki Teramoto¹

1 : FANCL Research Institute

2 : Takinogawa Hospital

Corresponding author : Yoshiki Shimizu

FANCL Research Institute, FANCL Corporation

12-13 Kamishinano, Totsuka-ku, Yokohama, Kanagawa 244-0806, Japan

Tel : +81-45-820-3755 Fax : +81-45-820-3526 E-mail : shimizu_yoshiki@fancl.co.jp

Abstract

Objective : This study aimed to assess of safety of excessive intake of supplement containing *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract.

Methods : An open labeled, single arm study was conducted for 20 healthy Japanese men and women aged to 20 to 64 years. Subjects consumed 5 capsules per day (5 times the recommended daily intake) of a food product containing 50 mg *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract (0.25 mg of aglimols derived from *Agrimonia pilosa* Ledeb.) per capsule for 4 consecutive weeks. The safety of *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract was evaluated by adverse events, physical measurements, and clinical laboratory tests (blood and urine tests).

Results : There were 20 study participants, 10 males and 10 females. During the test period, adverse events occurred 11 events in 6 of the 20 subjects, all of which were not related to the study foods. In addition, significant changes were observed in some physical measurements, and clinical laboratory tests, but all of the changes were within the reference range and were not considered clinically problems.

Conclusions : These results indicate that the principle investigational doctor judged that there was no problem with the safety of the five times the recommended daily intake of 250 mg of *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract containing 1.25 mg of agrimols under the conditions of this study when consumed for four consecutive weeks. (Clinical trial registration : UMIN000052312)

Key words : *Agrimonia pilosa* Ledeb. extract, agrimols, safety

(受理日 : 2024年8月16日)