

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 43 回会合議事録

1 . 日時 平成 19 年 2 月 26 日 (月) 14:00 ~ 14:40

2 . 場所 食品安全委員会大会議室

3 . 議事

(1) アガリクスを含む製品に係る安全性について (回答)

(2) その他

4 . 出席者

(専門委員)

池上座長代理、井上専門委員、及川専門委員、菅野専門委員、北本専門委員、

篠原専門委員、長尾専門委員、山崎専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、吉富課長補佐

5 . 配布資料

資料 1 食品健康影響評価に係る追加試験の実施及び資料の提出について(回答)

参考資料 1 食品健康影響評価に係る追加試験の実施及び資料の提出について(依頼)

6 . 議事内容

池上座長代理 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 43 回「新開発食品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、本来なら上野川先生が座長を務められるところですが、急に体調を崩されたので、私、池上が座長を務めてさせていただきます。不慣れですので、どうぞよろしく

お願いいたします。

本日は、9名の委員の先生方に御出席をいただいております。

磯専門委員、松井専門委員、山添専門委員、脇専門委員は所用により御欠席です。

及川専門委員については、遅れて御出席という御連絡をいただいております。

食品安全委員会の方からは、見上委員長も遅れて御出席ということです。小泉委員長代理、長尾委員、野村委員。今まだお見えではありませんけれども、本間委員にも後ほど御出席をいただくこととなりますので、審議の状況によっては御発言をいただくこともあるかと思っておりますので、御了承いただきますようお願いいたします。

なお、第43回は公開で議論を行います。

第43回調査会の議題ですが、昨年4月19日に開催されました、新開発食品専門調査会ワーキンググループで審議されました、アガリクスを含む製品の安全性について、各先生方から出ました意見について、厚生労働省に対し、追加試験の実施を含む指摘事項を出したところです。

これに対しまして、昨年12月20日付けで厚生労働省の方から回答書の提出がありましたので、本日はその回答内容の報告をいただくことになっております。

それでは、議事に入ります前に事務局から配付資料の確認をお願いしたいと思います。事務局、よろしくようお願いいたします。

中山評価調整官 それでは、配付資料について確認させていただきます。

議事次第が1枚紙でございまして、座席表、専門委員の名簿がございまして。

資料1「食品健康影響評価に係る追加試験の実施及び資料の提出について（回答）」がございまして。

参考資料1「食品健康影響評価に係る追加試験の実施及び資料の提出について（依頼）」が1枚紙でございまして。

なお、その他の参考資料につきましては、紙ファイルにとじまして、先生方の机の上に置かせていただいております。本ファイルにつきましては、調査会終了後に回収させていただきます、次回また配付させていただきます。乱丁、落丁等がございましたら、事務局までお知らせください。

以上でございます。

池上座長代理 先生方、資料はきちんとございましてか。

それでは、昨年4月19日に開催されました、新開発食品専門調査会ワーキンググループで審議されました、アガリクスを含む製品の安全性に関しまして、各先生方から出ました

指摘事項につきまして、今般、厚生労働省の方から回答が提出されておりますので、その経緯につきまして、まず事務局から御説明をいただき、その後、詳細な内容につきましては国立医薬品食品衛生研究所の菅野部長の方から御説明をお願いしたいと思います。

それでは、まず事務局の方からよろしく申し上げます。

中山評価調整官 それでは、まず経緯につきまして、簡単に御説明します。

お手元の参考資料1を御覧ください。

参考資料1は、厚生労働省に対して食品安全委員会事務局から提出されました「食品健康影響評価に係る追加試験の実施及び資料の提出について（依頼）」でございます。

こちらの裏を見ていただきますと、実際の指摘事項、確認事項が載っております。これにつきまして、経緯を簡単に御紹介させていただきます。

アガリクスを含む製品につきましては、昨年2月に厚生労働省から3製品の安全性について評価依頼を受けております。この3製品のうちの1つが指摘事項1の文面に出てきます「キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒」。これをB製品と言います。

その後の委員会での検討で、このB製品についてワーキンググループでの審議が必要ということになっておりまして、実際にこのワーキンググループが昨年4月19日に開催されて、御覧のような指摘事項として挙がっております。

このワーキンググループにつきましては、昨年3月の本調査会で設置されておりまして、これは既に御案内しているところでございます。

このB製品につきましては、既に厚生労働省の方で行った試験におきまして、この指摘事項の1に挙がっております中期多臓器発がん性試験を、前胃と腎と甲状腺を標的臓器としまして、発がん促進作用が見られまして、更に変異原性試験、具体的には復帰突然変異試験と染色体異常試験で陽性が見られている。ただ、小核試験では陰性だったんですが、こういった結果を踏まえまして、こちらの指摘事項にあります指摘がワーキンググループの方から出されております。

こちらを御紹介させていただきますと、指摘事項としましては、1つ目が今回提出されたB製品の中期多臓器発がん性試験を既に行っておるんですが、これを再度検証する観点から、関係者で協議の上、単一臓器を標的とした二段階発がん性試験を実施することが必要である。

また、先ほど申し上げました甲状腺にも見られていたということから、併せて甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン等を測定するという。この際に飼料中に配合されているアガリチンの安定性に配慮するとともに、含有量の確認が必要であるということでございます。

ます。

2つ目がB製品を用いた遺伝毒性試験の中で、*in vivo* 骨髄小核試験において陰性となっているが、*in vitro*の復帰突然変異試験は陽性となっている。ついで、B製品について*in vivo*の突然変異検出用TGラット、これはビッグブルーラットなどを想定しておりますけれども、これを用いて標的臓器における突然変異試験を実施することが必要であるということでございます。併せてポストラベリング法の実施についても検討するということでございます。

3つ目がB製品の発がん促進作用の原因物質の究明に引き続き努めるということと、確認事項が以下の2点。実際に行われました試験のラットに給与された飼料の給餌頻度、B製品に含まれますアガリチン含有量のロット間のばらつきについても確認するということございました。

こういった御指摘がございまして、回答が資料1ということで、厚生労働省から出てきております。これは昨年12月20日付けで出されておりますけれども、実際には昨年8月24日の食品安全委員会のときに案の形で既に厚生労働省からの説明を受けまして、その後、こちらのワーキンググループの先生方の御意見を伺い、御了承いただいている内容となっております。

これにつきましては、1枚目の裏を見ていただきますと、別添ということで、指摘事項1～3までの回答が1～3まで書いております。

指摘事項1につきましては、回答がB製品については自主回収はもう行われているということで、B製品による健康影響が生じる危険がないということで、厚生労働省としてはB製品の二段階発がん性試験を実施することは予定していないが、B製品によって発がん促進作用が認められた原因の究明を行うため、これから申し上げます回答2、3のとおり、*in vivo*の遺伝毒性試験を優先して実施することとしたいという回答でございます。

指摘事項2に対しての回答が回答2として挙がっております。ラットの標的臓器における遺伝毒性、DNA損傷性の有無を明確にするため、アガリチン及びB製品を検体としてトランスジェニックラット、ビッグブルーラットを用いて前胃、腎臓、甲状腺等に対する遺伝毒性試験を実施する予定であるということでございます。また、ポストラベリング法によるDNA付加体試験を実施する予定であるということ、これは後ほど菅野先生から御紹介いただくことになっております。

次のページを見ていただきますと、指摘事項3に対する回答が回答3として挙がっております。複数の試験を行った結果、まだ原因については未解明ということ、ございまして、

このため B 製品によりラットに対する発がん促進作用が見られた原因につきましては、先ほど申し上げました回答 2 のとおり、更に追加試験を実施し究明することとするということで、これも併せて菅野先生から御紹介していただくことになっております。

裏のページを見ていただきますと、確認事項 1 と 2 について回答がそれぞれ挙がっております。飼料の給餌頻度につきましては、週 1 回ということ。また、1 か月間放置した飼料中のアガリチン濃度を測定して、ほとんど変化がないことを確認しているということでございます。

確認事項 2 につきましては、ロット間のばらつきについての確認ということですが、ロット間のばらつきについては 1 割程度認められるということですが、現在までに測定した値はすべて 1,000 µg/g を超えているということでございます。

以上、厚生労働省からの回答の経緯とその概要を御説明いたしました。

先ほどの御紹介のところだったんですが、菅野先生は委員ではなくて関与委員であるとして、これから引き続き、御説明をいただければと思っております。

以上でございます。

池上座長代理 どうもありがとうございました。

それでは、引き続きまして、もう少し詳細な内容につきましては、菅野先生の方から御説明をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

菅野専門委員 それでは、資料 1 の別添 1 から、かいつまんで御説明したいと思います。

最初のトランスジェニックラットを用いた遺伝子突然変異試験ということで、めくっていただきますと、アガリチン及びここで言う B 製品を *in vivo* の系に持ち込みまして、そこで Ames 試験の *in vivo* 版という実験をするということでございます。日程はちょうど年度末をまたいでまいりますので、2 か年度にわたるということになります。

動物はアメリカの Taconic から入れますところのいわゆるビッグブルーラットでございまして、6/19 ページでございます。ベースは前も御説明申し上げたとおり、系統が Fischer344 ということで、前回の中期発がん試験と同じ系統をバックに持っているというものであります。

購入時が 6 週齢、群分け時が 7 週齢で、「(体重 90~190g)」と異様にばらけているのですが、これは事情がありまして、Taconic 社が配給する動物が意外とばらけるということで、安全を見越しまして、このようにプロトコール上はやっています。

実際には可能な限り、ロットといいますか、なるべく近い週に生まれるネズミをなるべく大量に一気に購入して、そこから必要数を群分けしたということでありまして、そうい

うわけもありまして、雄 60 匹を購入して、そのうち 34 を使うということで、かなりぜいたくなんですが、体重をそろえたいということでもあります。

資料の方は、前後して申し訳ございませんが 4/19 です。

「14.1 配合飼料 1」。こちらがアガリチン配合ということで、予定では 3 mg/kg、20 mg/kg、120mg/kg になるようにしようという計画でありましたが、後で事情を御説明しますが、途中で変えています。

配合飼料 2 は、5 % に回収製品を混ぜるといふものであります。ここは余談なんです、最初はパッキングする前のパウダーをそのまま使おうと思ったんですが、4、6 か月保存で分解していることがわかりまして、急遽、本当に製品として売る直前の金色だか銀色の包装に入ったものを全部また開け直して、作り直すということをやりました。

ここからわかることは、やはりちゃんとフリーズドライしてパッキングしたのと、4 とは言えバルクでそのまま持つてあるので、アガリチンの分解が違うということが期せずしてわかってしまったということがあるんですが、そういうことで、投与するもののアガリチン含有に関しては、きちりと投与直前までモニターしております。

5/19 の下から 3 分の 2 ぐらいの 15.2.1 というところに、N - ニトロソ - N - エチル尿素、いわゆる ENU がございまして、これが変異原性のポジティブコントロールになります。そういうものをそろえまして、群構成に飛びますが、群構成は 11/19 ページの真ん中より下辺りにございまして。

「17.2 トランスジェニック (TG) 試験」の 17.2.1 のところでございまして、陰性対照は何も投与しない、何も混ぜない餌を 90 日間与え、6 匹投与して評価には 5 匹使う。何かあっても 5 は確保するという意味で安全を取っております。

アガリチンは、ここは記載していないので口頭で申し上げますが、最初はパーキ口でそろえようと思ひまして、このような数値にしたんですが、実際にパーキ口で投与を計算しようとするすと、体重を測定して、それに見合う濃度をこの餌に混ぜるといふようなことをする場合がございまして、スタート時の含量は口頭で申し上げますと 35ppm、230ppm、1,500ppm に大体なっております、問題はこの 1,500 で毒性が強く出まして、体重が全く増えないということで、このままほっておくと全部死んでしまうだろうということで、この分をなしにするのはもったいないだろうということで、急遽、体重増加が確保できる量まで下げました。

結論的に申し上げますと、3 週目で一定の ppm 値で行くことに変えました。最低が 62.5ppm、真ん中が 250ppm、最高が 1,000ppm です。さすがに 1,000ppm は体重増加抑制が多

少ありますが、これ以降は一応順調に推移しているということで、今は6週目を迎えています。そのような経緯で進んでおります。

現状はそのようなものですが、計画といたしましては、標的となった臓器を中心に投与が終了しましてからDNAを取り出しまして、大腸菌に入れてクローニングして、その変異の頻度を見るという作業に入ります。

同時に指摘事項のもう一個のアダクトの方ですね。32P ポストラベリングを同時にこの検体でやろうということでありまして、ここで採取した検体をがんセンターの戸塚先生の方に送らせていただいて、そちらでアダクトを見るということになっておりますので、投与期間が全部でたしか90日ですので、少し経って来年度に入ってから解剖しまして、それからアダクトの確認に入るということになります。

アダクトに関しましては、戸塚先生の方から本来ならお詳しく聞いた方がよろしかったんでしょうけれども、意外と手間がかかっているのは標準品をつくるということでありまして、そちらがうまく行き次第、検体がそろった時点でやるという計画になっている段取りでございます。

続いて、変異原試験の方の追加の件につきまして、別添2というのがまず出てきます。文字ばかりのページが別添2として、両面コピーですので1枚半ありまして、その後に別紙1と称してAmesテスト、別紙2～5と続いていきますが、この点に関しまして、簡単に追加で説明させていただきます。

こちらは例えば、ちょっとデータが複雑なので要領を得られるかあれなんですけど、別紙1は被験物質の用量が μg /プレートになっております。別紙3以降は μL /プレートになっております。

これは実は同じものですが、表記が違うだけでありまして、 μL /プレートの方は抽出物をそのまま系に持っていったときの分量でありまして、それをその中に含まれているであろうというアガリチン濃度に換算したものが μg /プレートです。ですので、別紙1のデータが大体すべてを表しているといつてよろしいかと思えます。

別紙1のデータをプロットしたのが別紙2のカラーの2枚の \times で、線が結んでいないんですけども、点々となっているグラフでありまして、A、B、C、Dとありますが、Aが評品に使ったアガリチンです。B、C、DはBサンプルのロット違いです。

横軸がアガリチン換算量で、B検体で例えば $100\ \mu\text{g}$ /プレート、アガリチン換算で入れたときのコロニー数が大体600ぐらいと読めます。

ここで見ますと - S9mix というものは最初に のBが立ち上がりまして、次に のC

が立ち上がって、次にxのBが立ち上がって、一番立ち上がりが悪かったのがアガリチンのAなのですが、すべてこの用量の範囲で反応した。

S9mixを入れますとすべて落ちるんですが、反応はあるという結論になっております。この解釈については最後にまとめますが、こういうことで-S9mixで反応し、かつ+S9mixでも反応が残るというAmes陽性ということになります。

次にその検体を加熱処理して、熱による加水分解がかかるかどうかを見ておりまして、そのデータが別紙5になります。陰性対照の倍のコロニー数が出たもの以上を陽性としておるんですが、ここは100 2日間に煮たものを使って、同じく-S9と+S9を見た試験でありまして、-S9の方で見ていただくと基本的にアガリチンも含めて一応陽性に出るという判定を下しております。S9mixを加えるとそれが非常に弱まるという判定でございます。

ここから導かれた解釈は、別紙の前のページの文中に書かれておるんですが、これの3ページ目の真ん中辺りの「以上の結果から」という段落が、このデータから変異原の専門家が下したコメントでございまして、アガリチンの分解物にも遺伝毒性があること。検体B、C、Dの分解物にも遺伝毒性があること。

検体B、C、Dの遺伝毒性が熱処理により減弱し、ここにはAも減弱したという言葉が隠されているんですが、Aも減弱しBも減弱したことから、検体B、C、Dの遺伝毒性にはアガリチンの寄与が大きいことが示唆されたという結論になるということになります。

これは説明を要すると思うんですが、結局、別紙2の最初に御説明したグラフで、製品の方が早く立ち上がるということで、この段階ではアガリチンよりも変異原性の強い何らかの別の成分が入っているのではないとかと思われる向きもあるだろうということなんです。

これは確かに否定しないという見解なんですが、こういうことをやっておられる先生の常識的な範囲からすると、混合物の場合と純品の場合で、仮にその主成分が同じだったとしても、混合物に混ぜた段階で違う反応が出ることはよくあるというのがまず第一点だということになります。

次に、もしほかの成分で強力なものがあるとすれば普通は、ここからは一般論の挙動の問題になるんですが、もし成分が全然違えば、今ここでやった実験において下した2つの処置に関して違う挙動を取ってもいいはずですよ。

ここで取っている処置は2種類ありまして、2日間100 で煮るという処置とS9を足

す引くという処置の2つをやっていて、この2つの処置に関して、値は違うけれども同じ挙動を示したということは、全く違う組成のものがこの差を出していたとは思えないという解釈をどうもされているようです。

もうちょっと踏み込んで言いますと、混合物の変異原性の寄与がたった1割のように見えても、残り9割から何かを見つけ出すという作業は非常に大変であって、場合によっては見つからない場合も多い。運が悪いときにはコンピュータジェンという概念があるそうなんです、それ自身では変異原性のないものと一緒にやると本命のものの値を強く出してしまうようなものもあるということで、全くほかの成分が寄与したという可能性がないとは言いきれないけれども、この現状及び今までの経験からすると、残りの成分の中に強力な変異原性物質があるということを強く疑うデータではないという結論をいただいています。

実際にそこをきちんと調べるべきかどうかというのは非常に難しい問題ですが、往々にして見つからないことが多いという経験則もあるという判定をこの担当した先生方は言っておられます。

以上、長くなりましたが、簡単ですが、この結論について御報告申し上げます。

池上座長代理 菅野先生、どうもありがとうございました。

今の菅野先生の計画書の御説明について、先生方の方から御意見とか御質問とかございますか。

長尾先生、どうぞ。

長尾専門委員 今回の変異原性の説明ですけれども、A というものは + S9 でも - S9 でも同じ変異原性が出ているんですね。別紙3のグラフもそうだと思うんですが、別紙2のブルーのを見ても、上の図と下の図で同じように出ているんですが、このB、C、Dのサンプルは + S9 でなくなるので、- S9 のときと状況が違う。

菅野専門委員 グラフ上は見ると差がないんですが、彼らはどうもその上の表を見て判定をしていたようで、数値的に言いますと検体Aはひいき目に見て半分から3分の2に減っている。

では、ほかの検体を見たらどうかといった場合に、場所場所によって値が違うんですけれども、204が140に減るとか、608が158に減るとか、上の表で対照すると、半分から3分の2減っているということに関しては、大体合っているのではないかというふうにも読んでおられるようです。

縦軸がリニアなので、下の方がつぶれてしまっているからいけないのかもしれないんで

すが、そういう解釈をされていました。

池上座長代理 長尾先生、今の説明でよろしいですか。

長尾専門委員 これはちょっと納得は行かないですけれども、その先生がそういう説明だということで、一応そのように伺っておきますが、結局アガリチンだけにフォーカスするという話になるのでしょうか。

菅野専門委員 最後のところで説明不足で済みません。こういう結論だと思います。アガリチンを指標にしていくことに関しては妥当ではないかという結論です。

池上座長代理 ほかの先生で何かありますか。

山崎先生、どうぞ。

山崎専門委員 菅野先生に質問なんですけど、この変異原性試験を行っている飼料で、いろんな処理をする前とした後で、アガリチンの量そのものをはかることはされていないのでしょうか。

菅野専門委員 別にデータがあります。ただ、ここには付いていないです。

池上座長代理 その場合、特に山崎先生の御指摘は、アガリチンの含量に変化があるかないかをきちんと押さえていて、そこに問題がないかという御質問だと思うんですが、その点も含めて測定したデータの評価が必要ではないでしょうか。

菅野専門委員 測定したデータはたしかあったと思いますが、ここにはないので確認します。済みません。たしか減っていたと思いますけれども、危ないので、今はノーコメントにしておきます。

山崎専門委員 私ども研究所の仕事をやっているようなときでも、この手の生物活性をはかる際には、そのサンプル中の物質の量と生物活性とに相関があるかどうかを同時に見ながら、いわゆる分析屋さんと生物屋さんがコラボで実験をやるんですが、それができているかどうかという確認です。

菅野専門委員 原則的に所内で測定と同時に進めていましたので、ちゃんとやっているはずだと思います。

池上座長代理 ほかの先生方で御質問とか御意見はありますか。

私からも1点質問させていただいていいですか。

今の図のS9mixの上はマイナスで下はプラスですね。この検体Aというのはアガリチンですね。これはずっと急激に上がっていますが、ほかの検体BとかCとかDを見ると特にそういう傾向は見られないんですけれども、この違いというのは何なのでしょうか。

菅野専門委員 私の理解している範囲では、これは同じ用量域にまで濃縮できなかったということで投与していないんです。抽出物なものですから。ということで、逆に言うと濃度域がちょっと分かれてしまったというのが、結果的には解釈を難しくしていることはしています。投与できなかったということです。検体 B の方の製品の抽出物としては、これ以上濃度を上げられなかったということです。

池上座長代理 わかりました。ほかの先生方で御質問とかございますか。よろしいですか。

もし先生方の方から御意見とか御質問がないようでしたら、一応これでこの件に関しては終了させていただこうと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

池上座長代理 それでは、ありがとうございました。

今、2～3の先生方から、あまり決定的な御意見ではなかったと思いますけれども、一応御意見とか御指摘がありましたから、その辺はある程度、今後の計画遂行に参考としていただくようにしたいと思います。

今回出されております報告書の内容につきましては、既にワーキンググループの先生方の御意見が一応反映されているということのようですので、併せて報告させていただきます。

事務局の方から、何か追加とかありますか。

吉富課長補佐 特にございません。

池上座長代理 わかりました。

それでは、本日の議題1はこれで終了をさせていただきます。

議題2「その他」がありましたけれども、事務局の方は何かありますか。

吉富課長補佐 特にございません。

池上座長代理 それでは「その他」についてもないようですので、これで第43回の新開発食品専門調査会の議事は終了させていただきます。

引き続きまして、第44回の専門調査会を開催させていただきますけれども、何時からにすればよろしいでしょうか。

吉富課長補佐 そうしますと、そちらの時計で55分からさせていただきたいと思います。

池上座長代理 わかりました。

それでは、先生方、55分から第44回の方の議事を開催させていただきますので、よろしく願いいたします。