



府食第422号
平成21年4月28日

食品安全委員会
委員長 見上 彪 殿

新開発食品専門調査会
座長代理 池上 幸江

新開発食品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成18年2月13日付け厚生労働省発食安第0213002号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた食品「アガリクスを含む製品（製品名：仙生露顆粒ゴールド及びアガリクス K₂ABPC 顆粒）」に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

新開発食品評価書

アガリクスを含む製品

1. 製品名：仙生露顆粒ゴールド
販売者：株式会社サンドリー¹
2. 製品名：アガリクス K₂ABPC 顆粒
販売者：株式会社サンヘルス

2009年4月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

¹ 厚生労働省が試験を開始した当時の販売者。現在は株式会社 S.S.I に経営譲渡されている。

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	3
<食品安全委員会新開発食品専門調査会ワーキンググループ専門委員名簿>	3
要約	4
I. 評価対象食品の概要	5
II. 安全性に係る資料の概要	5
1. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 遺伝毒性試験	5
① 復帰突然変異試験	5
② 染色体異常試験	6
③ 小核試験	6
(2) 中期多臓器発がん性試験	7
(3) 長期発がん性試験	8
2. ヒトにおける健康影響の状況	8
3. 国際機関等による評価状況	9
III. 食品健康影響評価	9
<別紙：略称一覧>	10
<参照>	11

<審議の経緯>

2006 年 2 月 13 日 厚生労働大臣より「仙生露顆粒ゴールド」及び「アガリクス K₂ABPC 顆粒」に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受（厚生労働省発食安第 0213002 号）

2006 年 2 月 16 日 第 131 回食品安全委員会（要請事項説明）

2006 年 2 月 20 日 第 33 回新開発食品専門調査会

2006 年 3 月 15 日 第 34 回新開発食品専門調査会

2006 年 4 月 13 日 第 139 回食品安全委員会

2006 年 4 月 19 日 第 1 回新開発食品専門調査会ワーキンググループ

2006 年 8 月 24 日 第 156 回食品安全委員会

2007 年 2 月 26 日 第 43 回新開発食品専門調査会

2008 年 3 月 12 日 第 2 回新開発食品専門調査会ワーキンググループ

2008 年 12 月 16 日 第 3 回新開発食品専門調査会ワーキンググループ

2009 年 1 月 16 日 第 54 回新開発食品専門調査会

2009 年 1 月 29 日 第 271 回食品安全委員会（報告）

2009 年 1 月 29 日 から 2 月 27 日 国民からの御意見・情報の募集

2009 年 4 月 28 日 新開発食品専門調査会座長代理より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2006 年 12 月 21 日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 1 日から

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿＞

(2007年9月30日まで)

上野川修一 (座長)	
池上幸江 (座長代理)	
磯 博康	長尾美奈子
井上和秀	松井輝明
及川眞一	山崎 壮
菅野 純	山添 康
北本勝ひこ	山本精一郎
篠原和毅	脇 昌子

(2007年10月1日から)

上野川修一 (座長) *	
池上幸江 (座長代理)	
石見佳子	田嶋尚子
磯 博康	本間正充
漆谷徹郎	松井輝明
及川眞一	山崎 壮
尾崎 博	山添 康
菅野 純	山本精一郎
小堀真珠子	脇 昌子
清水 誠	

*:2009年3月31日まで

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会ワーキンググループ専門委員名簿＞

(2007年9月30日まで)

上野川修一 (座長)	
及川眞一	福島昭治
合田幸広	松井輝明
佐竹元吉	三森国敏
立松正衛	山浦由郎
長尾美奈子	山添 康

(2007年10月1日から)

上野川修一 (座長) *	
及川眞一	本間正充
合田幸広	松井輝明
佐竹元吉	三森国敏
立松正衛	山浦由郎
福島昭治	山添 康

*:2009年3月31日まで

要 約

食品安全委員会は、厚生労働省から食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 3 項の規定に基づき、安全性について食品健康影響評価の依頼がなされた「仙生露顆粒ゴールド」（販売者：株式会社サンドリー）及び「アガリクス K₂ABPC 顆粒」（販売者：株式会社サンヘルス）について、厚生労働省から提出のあった資料を用いて食品健康影響評価を行った。

「仙生露顆粒ゴールド」は、ハラタケ属のキノコであるアガリクス (*Agaricus blazei* Murrill、和名：ヒメマツタケ) を洗浄、乾燥、水存在下における加熱殺菌後に破碎したものに、他の原材料を加え造粒したものであり、「アガリクス K₂ABPC 顆粒」はアガリクス菌糸体培養物を酵素処理後、濃縮、殺菌処理、賦形剤混合後、乾燥、造粒したものである。

本食品の評価では、国立医薬品食品衛生研究所において実施された遺伝毒性試験、中期多臓器発がん性試験結果に加え、アガリチン²及びアガリチンを含む食品に関する資料として、Nordic Council of Ministers（北欧閣僚理事会）によるマッシュルーム中に含有されるフェニルヒドラジン類に関する報告書等も参考とした。

また、アガリクスを含む別の製品では、中期多臓器発がん性試験において発がん促進作用が認められたことから、更なるデータを求め、その結果を踏まえて本食品に関する評価を行うとしていたが、これらの安全性の評価を行うための追加データは得られていない。

審議の結果、厚生労働省から提出された資料では、データが不足していることから、本食品の安全性について、食品健康影響評価を行うことは困難であるとの結論に至った。

しかしながら、厚生労働省から提出された資料において、がんの治療を受けている患者がアガリクスを含む製品を摂取して肝障害が発生した可能性を示唆する事例が確認されていることから、厚生労働省においては引き続き、食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきである。

² アガリクスに含まれるフェニルヒドラジン誘導体の一種。

I. 評価対象食品の概要

製品 1 製品名：仙生露顆粒ゴールド

販売者：株式会社サンドリー³

製品 2 製品名：アガリクス K₂ABPC 顆粒

販売者：株式会社サンヘルス

アガリクス (*Agaricus blazei* Murrill、和名：ヒメマツタケ) は、ハラタケ属のキノコであり、フェニルヒドラジン誘導体であるアガリチン^{4,5}を含有している。アガリクスの乾燥物、乾燥物に栄養補助成分を添加したもの又は菌糸体培養物を、それぞれ粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品が販売されている。

製品 1 は、アガリクスを洗浄、乾燥、水存在下における加熱殺菌後に破碎したものに、他の原材料を加え造粒しており（参照 1）、乾燥重量 1g 当たりに含まれるアガリチンは、分析の結果、408μg とされている（参照 2）。

製品 2 は、アガリクス菌糸体培養物を酵素処理後、濃縮、殺菌処理、賦形剤混合後、乾燥及び造粒しており（参照 3）、分析の結果、アガリチンは不検出であった（参照 2）。

II. 安全性に係る資料の概要

本食品の食品健康影響評価に当たっては、国立医薬品食品衛生研究所において実施された遺伝毒性試験、中期多臓器発がん性試験結果に加え、アガリチン及びアガリチンを含有する食品に関する資料として、Nordic Council of Ministers（北欧閣僚理事会）⁶によるマッシュルーム中に含有されるフェニルヒドラジン類に関する報告書等も参考として、科学的知見を整理した。

1. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

（1）遺伝毒性試験

① 復帰突然変異試験

a. 製品 1 について

Salmonella typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA/pKM101 株を用いて、5,000μg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix⁷の有無に関わらず、すべての菌株において溶媒対照群に比べて 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認め

³ 厚生労働省が試験を開始した当時の販売者。現在は株式会社 S.S.I に経営譲渡されている。

⁴ 一般名：Agaritrine

別 名：β-N-[γ-L-(+)-glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine

⁵ 厚生労働省では、アガリクス属のキノコに含まれるアガリチンについて、その毒性がかねてより指摘されていたことから、平成 12 年より厚生科学研究において調査を行っている。

⁶ Nordic Council（北欧理事会）に加盟する国の政府間の協力のため、1971 年に設立された組織であり、立法、文化、経済、労働、農林水産、食品等の分野における協力が行われている。

⁷ 薬物代謝酵素系の誘導剤で前処理を行った動物の肝臓の破碎物（ホモジネート）の 9,000×g 上清分画に補酵素などを加えた溶液。

られなかった。しかし、S9Mix の非存在下における *E. coli* WP2uvrA ϕ KM101 株の最高用量で、溶媒対照群に比べて 1.96 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められ、再現性が確認されていることから、本食品における突然変異誘発性は、きわめて陽性に近い陰性であると報告されている（参照 4）。

b. 製品 2 について

S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *E. coli* WP2uvrA ϕ KM101 株を用いて、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix の有無に関わらず、結果は陰性であった（参照 5）。

② 染色体異常試験

a. 製品 1 について

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験が、5,000 μ g/mL（+S9Mix）又は 4,000 μ g/mL（-S9Mix）を最高用量とした短時間（6 時間）処理法及び 4,000 μ g/mL を最高用量とした 24 時間連続処理法（-S9Mix）で実施されており、結果はいずれも陰性であった（参照 6）。

b. 製品 2 について

チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験が、5,000 μ g/mL を最高用量とした短時間（6 時間）処理法（+/-S9Mix）及び 24 時間連続処理法（-S9Mix）で実施されており、結果はいずれも陰性であった（参照 7）。

③ 小核試験

a. 製品 1 について

ICR マウス（一群雄 5 匹）に 2,000mg/kg 体重を最高用量として 2 日間強制経口投与し、24 時間後に骨髓細胞を用いた小核試験が実施されており、結果は陰性であった（参照 8）。

b. 製品 2 について

ICR マウス（一群雄 5 匹）に 2,000mg/kg 体重を最高用量として 2 日間強制経口投与し、24 時間後に骨髓細胞を用いた小核試験が実施されており、結果は陰性であった（参照 9）。

他の報告では、マッシュルームの水又はアルコール抽出物による復帰突然変異試験の結果から、弱い変異原性が認められ、また、アガリチンの代謝物と考えられる 4-ヒドロキシメチルベンゼンジアゾニウムイオン（HMBD）には強い変異原性が認められたとの報告（参照 10）があるが、本食品において実施された復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験の結果、全て陰性であった。

また、アガリチンについて実施された復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核

試験、トランスジェニックラット（Big Blue[®]ラット）を用いた遺伝子突然変異試験及びDNA付加体測定の結果、生体内において問題になるような遺伝毒性はないと考えられた（新開発食品評価書「アガリクスを含む製品（製品名：キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒）」参照）。

（２）中期多臓器発がん性試験

a. 製品 1 について

Fischer ラット（雄）に *N*-ニトロソジエチルアミン（DEN）（処置開始日に腹腔内投与：100mg/kg 体重）、*N*-メチル-*N*-ニトロソ尿素（MNU）（処置開始後 5、8、12、15 日に腹腔内投与：20mg/kg 体重×4 回）、*N*-*n*-ブチル-*N*-ブタン-4-オール-ニトロソアミン（BBN）（処置開始日～14 日に飲水投与：0.05%（v/v））、1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩（DMH）（処置開始後 19、22、26、29 日に皮下投与：40mg/kg 体重×4 回）及びジイソプロパノールニトロソアミン（DHPN）（処置開始後 15 日～28 日に飲水投与：0.1%（v/v））による多臓器イニシエーション処置（DMBDD 処置）を行った後、一群 21 匹を対象にした混餌投与（製品 1：0.5%、1.5%、5.0%）による 24 週間中期多臓器発がん性試験が実施された。対照群には DMBDD 処置のみを行い、また、参照群（一群雄 9 匹）として、DMBDD 処置を行わず、本食品 5.0%混餌又は基礎飼料を与える群を設置した。

その結果、DMBDD 処置期間中の死亡は認められなかった。試験期間中の死亡率、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量、剖検結果及び器官重量、病理組織学的検査及び肝臓の免疫組織学的検査では、本食品投与に起因する毒性変化は認められなかった（参照 11）。

b. 製品 2 について

Fischer ラット（雄）に DEN（処置開始日に腹腔内投与：100mg/kg 体重）、MNU（処置開始後 4、7、11、14 日に腹腔内投与：20mg/kg 体重×4 回）、BBN（処置開始日～14 日に飲水投与：0.05%（v/v））、DMH（処置開始後 18、21、25、28 日に皮下投与：40mg/kg 体重×4 回）及び DHPN（処置開始後 15 日～28 日に飲水投与：0.1%（v/v））による多臓器イニシエーション処置（DMBDD 処置）を行った後、一群 20 匹を対象にした混餌投与（製品 2：0.5%、1.5%、5.0%）による 24 週間中期多臓器発がん性試験が実施された。対照群には DMBDD 処置のみを行い、また、参照群（一群雄 8 匹）として、DMBDD 処置を行わず、本食品 5.0%混餌又は基礎飼料を与える群を設置した。

その結果、DMBDD 処置期間中に処置群で 1 例の死亡が認められた。試験期間中の死亡率、一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学検査結果、剖検結果、器官重量、病理組織学的検査結果及び肝臓の免疫組織学的検査結果に本食品投与に起因する毒性変化は認められなかった。5.0%投与群では飲水量の有意な増加が認められ本食品摂取による影響が示唆されたが毒性学的意義は不明であると考えられた（参照 12）。

以上のことから、製品 1 及び製品 2 は DMBDD 処置による中期多臓器発がんモデルにおいて、発がん促進作用は示さないと考えられた。

なお、アガリクスを含む別の製品（以下「製品 3」という。）では、同じ中期多臓器発がんモデルにおいて、発がん促進作用が認められている（新開発食品評価書「アガリクスを含む製品（製品名：キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒）」参照）。

（3）長期発がん性試験

a. 製品 1 について

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（製品 1：0、6,250、12,500、25,000ppm）投与による 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。

試験期間中の死亡率、一般状態、体重増加量、摂餌量、血液査結果、剖検結果、器官重量、病理組織学的検査結果に投与に起因する毒性変化は認められなかった（参照 13）。

b. その他

マッシュルーム又はマッシュルーム中に含まれるフェニルヒドラジン類に関する長期発がん性試験（マウス 8 報告、ラット 2 報告）の報告がある。

マウスを用いたアガリチンによる試験（1 報告）及びラットを用いたマッシュルームによる試験（2 報告）では発がん性は認められていない。マウスを用いたマッシュルームによる試験（4 報告中 3 報告）及びマッシュルーム中に含まれるフェニルヒドラジン類による試験（3 報告中 3 報告）において肺、前胃、腺胃、卵巣等に腫瘍の発生が認められている。

これらの報告について、マウスを用いた長期発がん性試験では、一般的に発がん性試験を実施する場合とは異なるプロトコルによって実施されていること、試験が単一の試験機関で実施され、かつ単一のマウスの系統が使用されていることが記されている（参照 10）。

2. ヒトにおける健康影響の状況

アガリクスを含む製品を摂取していた進行がんの患者による、重度の肝障害の報告（2001 年）があり、アガリクスを含む製品摂取との因果関係が示唆されている（参照 14、15）。

- ①卵巣がんの治療のため化学療法を開始した 66 歳の女性の場合、化学療法を開始すると肝障害が出現することから、化学療法による肝障害と診断された。この患者は、化学療法の際にアガリクスを含む製品を摂取していることが判明したため、摂取を控えるよう指導すると肝機能は回復したが、その後原病により死亡した。
- ②乳がんのため、乳腺切除を行い、その後化学療法を行っていた 58 歳の女性の場合、休薬期間中（休薬後 3 ヶ月）に全身疲労を訴え入院した。肝機能及び血液凝固に関わる検査項目の上昇が認められたが、原因となるような薬剤、ウイルス感染及びアルコール摂取は認められず、また乳ガンの再発もなかったが、入院の数日前よりアガリクスを含む製品を摂取し始めていた。入院後、肝機能及び意識が低下し、7 日

後に死亡した。

- ③転移性乳がんのため、化学療法を開始した 48 歳の女性（B 型肝炎抗原陽性、ただし肝機能は異常なし）の場合、化学療法を 3 コース施行後、肝機能障害のため入院した。B 型肝炎ウイルスの DNA ポリメラーゼ検査の結果、ウイルスの増殖が確認された。患者からは入院の数日前よりアガリクスを含む食品を摂取していたこと及びその他の薬剤は摂取していないことが明らかにされた。血漿交換のため他院へ転院したが、劇症肝炎のため 6 日後に死亡した。

また、2003 年 11 月には、肺がん手術を受けた男性（術後アガリクスを含む製品の摂取を開始）が劇症肝炎を発症、死亡し、摂取していたアガリクスを含む製品によるアレルギー反応で肝炎が発症した疑いが自治体より厚生労働省に報告されているが、因果関係は明確になっておらず、自治体における調査は終了している。

3. 国際機関等による評価状況

国際がん研究機関（IARC）においてアガリチンは、グループ 3「ヒトに対する発がん性について分類できない。」に分類されている（参照 16）。

また、Nordic Council of Ministers においては、マッシュルーム及びフェニルヒドラジン類の発がん性の評価にあたり、国際的に容認されている試験法とは異なる試験法による結果を引用して発がん性を示唆している（参照 10）。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本食品の評価においては、国立医薬品食品衛生研究所における中期多臓器発がん性試験において、アガリクスを含む 3 製品のうち、発がん促進作用が認められた製品 3（新開発食品評価書「アガリクスを含む製品（製品名：キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒）」参照）の追加試験を求め、その結果を踏まえて検討することとしていた。

この追加試験の結果、製品 3 及びアガリチンは生体内において問題となるような遺伝毒性はないと判断したが、ラットを用いた中期多臓器発がん性試験において認められた発がん促進作用について、再度検証する観点及び発がん促進作用における閾値の検討の観点から、標的臓器における二段階発がん試験のデータ及び発がん促進作用の原因物質の究明が必要であると判断し、これを実施し提出するよう厚生労働省に対して求めたところ、製品 3 について、製造・販売者における当該製品の回収品は賞味期限が切れているため、二段階発がん試験の実施は不可能である旨の回答を得た。

これらのことから、本食品の安全性について審議を行った結果、厚生労働省から提出された資料では、データが不足していることから、本食品の安全性について、食品健康影響評価を行うことは困難であるとの結論に至った。

しかしながら、厚生労働省から提出された資料において、がんの治療を受けている患者がアガリクスを含む製品を摂取して肝障害が発生した可能性を示唆する事例が確認されていることから、厚生労働省においては引き続き、食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきである。

<別紙：略称一覧>

・アガリチン関連化合物

略称	名称
HMBD	4-ヒドロキシメチルベンゼンジアゾニウムイオン

・試験等で用いられた化合物

略称	名称
BBN	<i>N</i> -n-ブチル- <i>N</i> -ブタン-4-オール-ニトロソアミン
DEN	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン
DHPN	ジイソプロパノールニトロソアミン
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩
MNU	<i>N</i> -メチル- <i>N</i> -ニトロソ尿素

＜参照＞

- 1 仙生露顆粒ゴールドの製造方法（概略）：株式会社サンドリー社内報告書
- 2 平成 17 年度厚生労働科学研究「担子菌類中の有害物質の評価に関する研究」
分担研究報告書 標準物質の合成・リスク評価
- 3 アガリクス K2 製品工程表：株式会社サンヘルズ社内報告書
- 4 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 A の細菌を用いた復帰突然変異試験
報告書
- 5 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 C の細菌を用いた復帰突然変異試験
報告書
- 6 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 A の哺乳類培養細胞を用いた染色体異
常試験 報告書
- 7 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 C の哺乳類培養細胞を用いた染色体異
常試験 報告書
- 8 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 A のマウスを用いた小核試験 報告書
- 9 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 C のマウスを用いた小核試験 報告書
- 10 Nordic Council of Ministers : Phenylhydrazines in the cultivated
mushroom (*Agaricus bisporus*) -occurrence, biological properties, risk
assessment and recommendations. 2004
- 11 国立医薬品食品衛生研究所：被験物質 A の中期多臓器発がん性試験
- 12 国立医薬品食品衛生研究所：被験物質 C の中期多臓器発がん性試験
- 13 Korea research institute of chemical technology : Two-year oral chronic
caner bioassay and prevention study of Kyowa' s *Agaricus blazei murill*
(Experimental No. G98024) 2004
- 14 Mukai H, Watanabe T, Ando M, Katsumata N : An alternative medicine,
Agaricus blazei, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer
patients. Jpn J Clin Oncol 2006 ; 36 : 808－810
- 15 第 39 回 日本癌治療学会総会抄録 2001
- 16 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.
1983;31, 1987; suppl.7

アガリクスを含む製品(製品名:仙生露顆粒ゴールド及びアガリクス K₂ABPC 顆粒)に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 21 年 1 月 29 日～平成 21 年 2 月 27 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 11 通
4. 御意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
1	＜評価対象について＞ アガリクスは、菌株、栽培条件、産地により、その特性や含有成分が異なり、一つの特性ではない。保存方法、製造方法などで製品特性も変わってくることから、本評価書における 2 製品は、アガリクス製品全体としての評価ではなく、各企業、製品ごとの問題として評価されるべき。 アガリクス・ブラゼイによる共通因子による問題であるという確証が得られない状態であれば、安全性は製品ごとに検討するべき。発がん促進試験を適用すると、塩をはじめとする多くの食品で陽性反応がみられること、費用面からも全ての食品を評価することは難しいことからその全てを評価するのは現実的ではない。食経験や安全性情報全般から食品を評価するべきでないか。	今般の評価結果案は、2006 年 2 月 13 日に厚生労働大臣より評価の要請のあった「仙生露顆粒ゴールド（以下、製品 1 という。）」及び「アガリクス K₂ABPC 細粒（以下、製品 2 という。）」について、個別に評価を行ったものです。なお、評価に当たっては、併せて要請のあった「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒（以下、製品 3 という。）」の評価を踏まえて検討することとしていたものです。

2	＜評価結果について＞ アガリチンについて追加実施された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の結果が陰性であったのに、安全性を評価できないというのでは、実施した意味が無くなるのではないか。	本調査会ワーキンググループでは、当初より、製品3の遺伝毒性及び発がん促進作用の確認のために必要なデータを示し、指摘事項として厚生労働省に要請をしていたところです。
3	化学療法とアガリクス摂取、健康被害の蓋然性についてなんらコメントが無く失望した。評価を放棄して情報収集すべきと言うのは科学的でない。委員会は科学的に必要と考えられるデータセットを自ら示すべきである。	厚生労働省から提出のあった遺伝毒性に関する試験結果においては、製品3及びアガリチンについては生体内において問題となるような遺伝毒性はないと判断いたしました。製品3の発がん促進作用の可能性については、試験に使用可能な製品3が存在しないことからこれ以上の試験実施は不可能である旨の回答を得たものです。
4	本評価書では、発がん性に関する追加データがないことから評価を行うことが困難であるとしているが、アガリチンに発がん性が報告されており、評価は可能ではないか。アガリチンの発がん性に関するデータが不足していると考えればアガリチンに関してデータを請求すべき。	製品1及び2については問題があるというデータは現在のところありませんが、厚生労働省から提出された資料では製品3で認められた発がん促進作用の原因物質の究明が困難な状況にあり、製品3と同様にアガリクスを含み、その未知の発がん促進原因物質が製品1及び2に含まれていないとも結論することができないことから、食品健康影響評価を行うことは困難であるとの結論に至ったものです。
5	問題となるアガリチンに毒性がないとわかったのに、プロモーション作用の閾値にまでこだわって、2製品まで評価できないとするのはおかしい。問題となったキリン製品の産地や管理方法などの調査が行われていないことの方が問題。 食品安全委員会の中にある狭い情報だけで判断して、多くの癌患者がすがって飲用しているものを簡単に否定してよいのか。	また、厚生労働省から提出された資料において、がんの治療を受けている患者がアガリクスを含む製品を摂取して肝障害が発生した可能性を示唆する事例が確認されていることから、安全確保の観点から、厚生労働省においては引き続き、食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきであるとしています。

6	米国ではエームス試験を規制決定の目的ではなく、突然変異誘発要因を特定するためのスクリーニング試験として実施している。今回厚生労働省がこの予備的な遺伝毒性試験に基づき、マスメディアに発表したことは政府機関の規制当局としてはあまりにも時期尚早であったと考える。 天然物のエームス試験を実施する場合、試料中の L-ヒスチジンを定量し、コントロールを準備すべきである。今試験において、L-ヒスチジンの定量が行われていたか確認したい。	厚生労働省による公表については、エームス試験（復帰突然変異試験）のみではなく、国立医薬品食品衛生研究所において実施された染色体異常試験、小核試験及び中期多臓器発がん性試験における中間報告も併せて公表されたものと承知しております。 ご指摘の、エームス試験における被験物質中の L-ヒスチジンの定量については試験報告書に記載されておりません。 なお、本食品の遺伝毒性については、復帰突然変異試験の結果のみではなく、染色体異常試験及び小核試験の測定結果に基づき総合的に判断しています。
---	--	--

7	＜中期多臓器発がん性試験について＞ 規制決定をする際、いかなる国の規制当局においても、この試験系からの結果を採用することはあり得ないのではないかと。 本試験により得られた結果は、イニシエーション作用によって誘発されたものであり、アガリクスの非存在下でも認められており、用量相関性も認められていない。また、最高量投与群でみられた病変のわずかな増加は、生物学的には意味をなさない事などから、本試験においてアガリクス・ブラゼイ・ムリルは、発がん性もプロモーター作用も有さないと考ええる。また、実験動物数が 20 匹と少なく、対照群では 8 匹しか用いられていないのは不十分である。 アガリチンには発がん性がないと最終的判断を下すには、動物を用いた長期の発がん性試験系を実施しなくてはならない。しかし、現在入手できる科学的な知見を総合的に判断すればアガリクス・ブラゼイ・ムリルの使用は十分に安全であると考える。利便性とリスクの観点から適正に評価し規制されるべきである。 あくまでも長期発がん性試験をベースにおいた上での追加試験が中期多臓器発がん性試験でありインビボ遺伝毒性試験である。これらの結果をベースにして議論するのはICHのガイドラインに反するのではないかと。	ご指摘のとおり、今般の中期多臓器発がん性試験は、発がん性を見逃さないためのスクリーニング試験として実施されたもので、本結果のみをもって直ちにヒトに対する安全性評価の結論を導くものではなく、専門調査会においても、製品 3 の試験結果を再度検証する観点及び閾値の検討の観点から、標的臓器における二段階発がん試験の実施並びに原因物質の究明を厚生労働省に求めてきたところです。 また、製品 3 の試験では、多臓器イニシエーション処置を施したラットにおいて、用量相関性を持った増殖性・腫瘍性病変の増加が認められ、対照と比較して有意に増加したことから、本試験モデルにおいて発がん促進作用があるとされたものです。なお、遺伝毒性については、生体内において問題となるような遺伝毒性はないと判断いたしました。 他方、本試験は、国立医薬品食品衛生研究所の管理のもと、適切に実施された結果であると考えております。 なお、食品安全委員会は科学的知見に基づき、中立公正に評価を行う機関であり、現在の知見に基づき総合的に評価を行ったものです。従って、利便性の観点から評価を行うことはありません。
8	＜試験結果の検討について＞ 仙生露顆粒ゴールドについて、提出された長期発がん性試験をはじめとする資料が安全性評価資料として反映されなかったのはなぜか。	製品 1 の長期発がん性試験については、評価結果（案）の「Ⅱ．安全性に係る資料の概要」の「1. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験」の「(3) 長期発がん性試験」に記載しております。

9	＜リスク管理に関すること＞ 2社のみ製品名を公表したことは極めて問題。他にもアガリクス製品はたくさんあり、アガリクスに問題がある可能性があるならば全部販売を早急に差し止めるべき。どこに問題があったのかを明確にしないまま問題を中途半端に投げ出しており無責任。原因を明確にして欲しい。	今回のリスク評価では、製品3において認められた発がん促進作用について、厚生労働省から提出された資料ではデータが不足していることから、原因物質の究明ができない状況にあります。従って、製品1及び2については問題があるというデータは現在のところありませんが、製品3と同様にアガリクスを含むことから、食品健康影響評価を行うことが困難であると判断したものです。 また、安全確保の観点から、リスク管理機関である厚生労働省に対しては、引き続き食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきとしております。 なお、アガリチンについては、追加試験の結果等から、生体内で問題となるような遺伝毒性はないと判断しております。
10	食品健康影響評価が困難な場合の、対応方法を明確にすべきである。 発がん性が疑われているアガリチンは、アガリクス茸のみならず、マッシュルームにも含有されていることから、早急に品種別のアガリチン含有量、調理方法別のアガリチンの消長を調べ、必要な注意喚起を行うことを要望する。	
11	＜肝障害事例について＞ 肝障害事例について、患者が使用していたアガリクス製品の原料の産地や栽培方法、製造方法は明らかであるのか。	アガリクスを摂取していた方に肝障害が発生した可能性を示唆する事例については、厚生労働省によると、その製品の詳細は明らかとなっておりませんが、食品の安全確保の観点から厚生労働省において引き続き食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきと判断したものです。 今後は、本リスク評価結果を受け、厚生労働省において健康被害が疑われる事例に対しても積極的な情報収集が行われるものと聞いております。
12	肝障害事例について、アガリクスとの因果関係が証明されていないにも関わらず、全てのアガリクス製品に問題があるかも知れないと捉えられる表現は修正すべき。	
13	因果関係が明確でないこと、食経験(10年以上、数千箱以上利用)からアガリクス茸製品全体と肝障害には因果関係はない可能性が高いとするのが適当。	
14	肝障害事例の製品のメーカーが判明しているなら徹底的に原因解明すべき。原因解明を行わずして、厚生労働省においては引き続き食品衛生上の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきとする本報告書は理が通らない。再考を願う。	

15	＜その他＞ 北欧閣僚理事会の評価結果も、国際機関等による評価状況に記載すべき。	ご指摘を踏まえ、本評価書の「Ⅱ．３．国際機関等の評価状況」に追記記載いたします。
16	１年程前から、アガリクス仙生露を利用している。パンフレット等をみても安全性についてはデータがあるを書いてあり安心して飲んでいたが、知り合いからこの度の意見募集を聞いて評価書案をみると、専門的でよくわからないが、なぜ仙生露の安全性が評価できないのか理解できなかった。 私自身は利用してみて体調もよくなったので納得しているが、評価書として消費者が理解できる内容にしてもらいたい。 また、厚生労働省研究班がアガリクス臨床試験を実施していると新聞に出ていた。これも国の研究として行われているのですから、こういった情報もあわせて評価した方が良いと思う。	今回のリスク評価については、現在の科学的知見に基づき実施したものです。今後、安全性評価のために必要な知見が収集された際には、再度評価を行うこととしています。 また、今後も国民の皆様の理解を深めていただけるよう、わかりやすい評価書作りに努めて参りたいと思います。

「アガリクスを含む製品（製品名：仙生露顆粒ゴールド及びアガリクス K₂ABPC 顆粒）」に係る食品健康影響評価に関する評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 271 回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 284 回会合資料 (変更後)
P9 L15		<u>また、Nordic Council of Ministers</u> <u>においては、マッシュルーム及びフェ</u> <u>ニルヒドラジン類の発がん性の評価に</u> <u>あたり、国際的に容認されている試験</u> <u>法とは異なる試験法による結果を引用</u> <u>して発がん性を示唆している（参照</u> <u>10）。</u>

※ 訂正箇所は第 284 回会合資料におけるページ数及び行数