

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

第 1 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 18 年 4 月 19 日（水） 14:00 ～16:03

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 座長の選出について

(2) アガリクスを含む製品に係る安全性について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、及川専門委員、合田専門委員、佐竹専門委員、長尾専門委員

福島専門委員、三森専門委員、山浦専門委員、山添専門委員

(委員)

寺田委員長、小泉委員、坂本委員、寺尾委員、見上委員、本間委員

(説明参考人)

菅野説明参考人、穠山説明参考人、能美説明参考人

(説明者)

厚生労働省 北島新開発食品保健対策室長

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官

5. 配布資料

資 料 1 アガリクスを含む製品の食品健康影響評価の進め方について

(平成 18 年 3 月 23 日第 136 回食品安全委員会資料)

資 料 2 食品健康影響評価について

(平成 18 年 2 月 13 日付厚生労働省発食安第 0213001 号、第 0213002 号)

資 料 3 - 1 アガリクス (カワリハラタケ) を含む粉末剤型の加工食品に係る
リスクプロファイル

資 料 3 - 2 参考資料 (平成 18 年 2 月 16 日第 131 回食品安全委員会資料)

資 料 4 第 131 回食品安全委員会の議事要旨 (アガリクス関連)

参考資料 参考文献

6. 議事内容

○中山評価調整官 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 1 回「新開発食品
専門調査会ワーキンググループ」を開催いたします。

本ワーキンググループは、公開で行われます。本日は、第 1 回目のワーキンググループ
ですので、座長が選出されるまで、事務局の方で進行を務めさせていただきたいと思いま
すので、よろしくお願いいたします。

ここで、本ワーキンググループが設置されました経緯等につきまして、簡単に私の方か
ら御紹介させていただきます。

お手元の資料 1 をごらんいただきたいんですけども、資料 1 の「アガリクスを含む製
品の食品健康影響評価の進め方について」という資料があるかと思います。

「1 経緯」のところがございますけれども、平成 18 年 2 月に厚生労働省からアガリク
スを含む食品について健康影響評価が求められております。これは、ラットを用いて行っ
た中期多臓器発がん性試験の結果、発がんプロモーション作用が確認されたためである
ということから、新開発食品専門調査会を中心に、審議内容を専門とする専門委員の方々に
御参加いただきまして、新開発食品専門調査会の下にワーキンググループを設置して審議
することとされたところでございます。

まず初めに、第 1 回目のワーキンググループということがございますので、自己紹介と
いうことで、及川先生から順にお願いできればと思っております。よろしくお願いいたします。

○及川専門委員 日本医科大学の及川でございます。専門は糖尿病、内分泌、高脂血漿、
肥満など生活習慣に関わるような分野の臨床に携っております。どうぞ、よろしくお願
いいたします。

○上野川専門委員 日本大学の上野川と申します。専門は食品学、特に食品免疫学を中心

に研究しております。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○合田専門委員 国立衛研生薬部長をしております、合田でございます。専門は天然物科学と食品衛生科学でございます。

○佐竹専門委員 お茶の水女子大学の佐竹でございます。専門は自然毒に関する研究、特に薬用植物に関しての専門です。

○長尾専門委員 共立薬科大学の長尾です。専門は、食品中の発がん物質等に関する研究です。

○福島専門委員 日本バイオアッセイ研究センターの福島でございます。専門は病理学でございます。よろしくお願いいたします。

○三森専門委員 東京農工大学の三森でございます。専門は化学物質の発がん性及び毒性病理学でございます。よろしくお願いいたします。

○山浦専門委員 長野女子短期大学の山浦です。キノコ中毒を担当しています。よろしくお願いいたします。

○山添専門委員 東北大学の山添でございます。専門は薬物の体内動態及び薬物代謝でございます。

○能美説明参考人 国立衛生研究所の能美でございます。専門は遺伝毒性、それから微生物遺伝をやっております。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○穠山説明参考人 国立医薬品食品衛生研究所の食品部の穠山と申します。専門は分析科学あるいは免疫科学を専門としております。よろしくお願いいたします。

○菅野説明参考人 国立衛研毒性の菅野と申します。毒性学全般をやっております。

○北島新開発食品保健対策室長 厚生労働省の新開発食品保健対策室長の北島でございます。よろしくお願いいたします。

○中山評価調整官 ありがとうございます。本日は、立松専門委員と松井専門委員が御欠席ということで御報告をいただいております。

それから、食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいておりますので、審議の状況によりましては、御発言いただくこともあろうと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

今、紹介いただきました参考人として、菅野先生、穠山先生、能美先生、あと北島室長をお呼びしておりますので、この後の資料の説明をお願いしたいと思っております。

また、私事で恐縮ですが、4月1日付けで事務局の人事異動としまして、前任の福田の後任としてまいりました、評価調整官の中山と申します。よろしくお願いいたします。

それでは、まず、議事に入ります前に、資料の確認をさせていただければと思っております。

配付資料でございますけれども、まず、お手元の議事次第がございまして、次に名簿がございまして、その次に座席表がございまして、

資料1としまして「アガリクスを含む製品の食品健康影響評価の進め方について」。

資料2が「食品健康影響評価について」という通知となっております。

資料3-1でございますけれども「アガリクス（カワリハラタケ）を含む粉末剤型の加工食品に係るリスクプロファイル」ということで、これが1ページから14ページまでございます。

資料3-2は「参考資料」となっております。これが1ページから52ページまでございます。

資料4としまして「食品安全委員会（第131回会合）議事要旨（アガリクス関連）」ということで、アガリクスに関連する部分を抜粋しております。

そして、参考資料ということで、参考文献がお手元でございますが、参考文献につきましては、傍聴者の方々には表題等のみとさせていただいております。

乱丁、落丁等ございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、早速議題の1に入りたいと思います。

まずは、本ワーキンググループの座長を選出することになりますけれども、大変恐縮でございますが、どなたか御推薦いただければと思います。

○及川専門委員 上野川先生を御推薦申し上げたいと思います。これまでも食品安全委員会の座長としてさまざまな問題に当たりまして、科学的に、客観的に、公正に問題点をまとめていただいておりますので、上野川先生を御推薦したいと思います。

○中山評価調整官 あとはいかがでしょうか。

○山添専門委員 私も上野川先生が座長になっていただければと思います。

○中山評価調整官 ありがとうございます。ただいま及川先生、山添先生から新開発食品専門調査会の上野川座長にお引き受けいただきたい旨の御発言がございましたけれども、ほかの先生方は、それでいかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○中山評価調整官 ありがとうございます。では、上野川先生に座長をお願いしたいと思います。

○上野川座長 では、御推薦ということで、またこの一連のいきさつから新開発食品専門調査会の座長をしているということで、座長をお引き受けすることになりました。どうぞ、よろしくお願ひしたいと思ひます。

なお、座長の私の方から福島委員を座長代理にお願ひいたしたいと思ひますけれども、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○上野川座長 では、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それでは、早速ですが、議題2のアガリクスを含む製品に係る安全性につきまして審議を行いたいと思ひます。

本日は、第1回目のワーキンググループですので、まずはこれまでに得られた試験結果及び参考情報について、厚生労働省から報告をいただき、各先生方に専門的な立場から試験結果等についてコメントをいただき、審議する上で、今後必要な試験等の整理を行いたいと考えております。

なお、ここで断わりしておきたいことがございます。本日の資料は、A製品、それからC製品に及んでおりますが、A製品及びC製品につきましては、現在継続中の復帰突然変異試験の結果を踏まえて、委員会で再度検討された後に、今後の取扱いについて判断されることとなっております。

したがいまして、本日の御審議は、B製品のキリン製品についてお願ひするという事になっておりますので、どうぞよろしくお願ひしたいと思ひます。

なお、本日は、参考としてA製品及びC製品についても御説明いただきますし、これらの製品についても御質問、御意見をいただくことを拒むものではありませんけれども、先ほど申し上げましたようにB製品を中心に議論するという事でございます。

では、まず最初に厚生労働省の方から御説明をいただきたいと思ひます。よろしくお願ひいたします。

○北島新開発食品保健対策室長 それでは、資料3-1に基づきまして、御説明申し上げます。

「アガリクス(カワリハラタケ)を含む粉末剤型の加工食品に係るリスクプロファイル」という資料でございます。

まず、この加工食品の特徴でございますけれども、今回健康影響評価を依頼しておりますものは、アガリクス、これは学名 *Agaricus blazei* Murrill というものでございますが、これを含む顆粒状の加工食品の3製品でございます。

アガリクスはキノコの種類でございます、この乾燥物を粉末、顆粒及び錠剤にした食品、また乾燥物に栄養補助成分を添加後に粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品、また菌糸体培養物を粉末、顆粒、錠剤、カプセル状の形状にした食品が販売されております。

今回、食品安全委員会の方に評価をお願いしました3製品のラットによる中期多臓器発がん性試験の結果、それから製品の製造方法、分析試験成績等は別に厚いファイルで提出しております資料のとおりでございます。

これまでの経緯でございますが、アガリクス属のキノコには、アガリチンという物質が含まれていることが知られておりまして、その誘導体などに変異原性があるというような御指摘もありまして、平成12年度の厚生科学研究において、アガリクス属のキノコの毒性情報に関する文献検索を実施しておりましたが、その当時、この毒性報告は見つかりませんでした。

その後、平成14年度には、アガリクスを含む製品のアガリチン含有量の実態調査に着手し、更に平成15年度からキノコ中のアガリチン及びその誘導体の分析方法の開発に関する研究を行い、アガリクス含有製品の一部にアガリチンが比較的高く含有されるものがあることが確認されております。

一方、アガリクスを含む製品による健康被害が明らかとなった事例は、厚生労働省には報告されておきませんが、アガリクスを含む製品による肝障害の疑い等の複数の事例が学術雑誌等に掲載されていること。それから、アガリクスを含む製品が広域流通していることから、厚生労働省では平成15年度より国立医薬品食品衛生研究所におきまして、アガリクスを含む3製品の遺伝毒性試験及び発がんスクリーニング試験として、中期多臓器発がん性試験を実施してまいりました。

この結果、同研究所の研究におきまして、中期多臓器発がん性試験を実施している3製品のうち1製品、これはキリン細胞壁破碎アガリクス顆粒でございますけれども、これに発がん促進作用が認められたとの中間報告がありまして、今般アガリクスを含む製品について、食品健康影響評価を依頼させていただいたところでございます。

なお、その他の2製品につきましては、遺伝毒性試験の結果が報告されまして、その結果は陰性でございます、また、中期多臓器発がん性試験におきまして、発がん促進作用は認められていないという報告がされております。

結果の詳細は、この提出資料のとおりでございます。

3以降の試験の結果につきましては、本日、参考人で御出席をいただいております菅野

先生にお願いしたいと思っております。

○上野川座長 では、次をお願いします。

○菅野説明参考人 では、引き続き中期多臓器発がん性試験の結果について概略を発表させていただきます。

お手元の資料では、4ページにそのやり方、プロトコルの概略が図として示してあります。実験は、まず最初の4週間の実験期間の間に5種類の、いわゆるイニシエーターと言われる発がん物質を投与いたします。例えばDENですと、肝臓とか腎臓を標的にする二段階発がんモデルのイニシエーターという性格を有しますが、MNUですと、それに加えて大腸、膵臓も標的になるということで、標的を可能な限り全身の主要臓器複数にわたらせるという目的で5種類の発がん物質を投与しております。

被験物質、この場合はBを表示しておりますが、混餌投与しておりますして、最高用量は5%、混餌実験での常識的上限ということの5%をトップに1.5%、0.5%、0%としてございます。対象群は基礎飼料のみで、実質B物質の投与期間は24週、最初の4週及びお休みの1週と24週を足して、全行程が29週の実験でございます。

主たる投与群は、第1群から第4群のイニシエーションをかけた群でありまして、これは1群20匹、あるいは群飼をする場合のケージ毎の動物を一定にするために製品によっては1群21匹という実験がございますが、それは3匹かける7で21ですが、20ないし21匹という実験でございます。

第5群及び6群は、イニシエーションをかけない群でございますして、こちらは物質Bが全身に及ぼす影響のみを見る参考群であります。こちらの情報を見ることにより、B物質が及ぼす直接影響も観察できるということでございます。

結論に関しましては、4ページの下4分の1辺りにございます「ii) キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」、製品Bと称しますが、その結果が書いてございます。最初の4週間の処置というのは、かなり動物に負担をかける処置でございますして、ときとしてこの処置だけによる死亡が起こることがございます。

この実験においては、この投与期間中は死亡しなかったのですが、投与し終わった、イニシエーションが終わった後で多少死んでおりますが、この死亡と物質Bの投与とは関係ないという判定でございまして、有効匹数に関しましても、十分発がん促進作用が見られるという匹数が確保できたということで、この実験は成立したというふうに判断いたしました。それが、最初の数段落に書いてございます。

発がん促進作用に関わる被験物質の平均摂取量に関して、5ページの上から2つ目の段

落に書いてございますが、最高用量群で約 2,300mg/kg/day という量が摂取されたということとございまして、大体飼料中のパーセンテージに沿った形で、検体が各群とも摂取されたということが示されております。

病理学的に確認されました腫瘍性と思われる変化に関しましては、5 ページのちょうど真ん中辺りにあります。被験物質 B を投与した試験群で、用量相関性をもって増加した増殖性・腫瘍性病変というところがございますが、前胃の扁平上皮過形成、腎臓におけます腎細胞腺腫・腺がん、これは上皮系のもの、それと悪性間葉性腫瘍あるいは腎芽種と分類される間質由来と思われるもの、及び甲状腺の濾胞上皮由来の腺腫・腺がんでございます。

この 3 つのターゲットに関しまして、この物質 B は、用量相関性をもって発がん促進作用を表わします。特に、腎臓及び甲状腺に関しましては、中用量 1.5 % 及び最高用量 5 % の両方の用量で有意差をもって増加が認められたという結論でございます。

その他、非腫瘍性の病変では、心臓の単核細胞浸潤、胸骨の軟骨基質粘液変性及び肝細胞脂肪化が見られました。胸骨の変化に関しては、イニシエーションをかけなかった参考群でも認められたということとでございます。

5 ページのその次の段落にありますとおり、肝臓の G S T - P フォーサイに関しましては増えなかったという所見でございます。

この B 物質に関しまして、腎臓及び甲状腺に腫瘍の増加があったということで、背景にプロモーション作用を示唆する病変が起きるのかということとを 5 群と 6 群の比較を行いまして検討してございます。結論から申し上げますと、腎臓については、雄でよく見られるような尿細管の障害が投与により増加するという所見はございませんでした。また、甲状腺につきましても、瀰漫的な過形成が背景にあるという所見もございませんで、あったとしても限りなく軽いものという結論でございます。ラットによくあるという尿細管の障害あるいは慢性腎症をバックグラウンド、あるいは $\alpha 2$ u-グロブリン腎症をバックグラウンドにしたような腎臓の発がん促進のパターンにはどうもあてはまらないであろうということとでございます。

甲状腺につきましても、いわゆる肝臓での T 3、T 4 の代謝亢進から T S H の上昇を来した結果と思われるような濾胞の過形成を介した甲状腺発がんのパターンではない可能性があります。以上が B 製品の中期多臓器発がんの説明でございまして、結論は、複数の臓器に対して促進作用があるであろうというものでございます。

次の A 製品の方は簡単に申し上げますか、それとも。

○上野川座長 今日 B 製品を中心ということと。

○菅野説明参考人 では、ここで止めます。

○上野川座長 そうですね。では、次に穂山先生の方から御説明をお願いします。

○穂山説明参考人 私の方からアガリチン及びフェニルヒドラジン誘導体の毒性関連情報と、先ほど北島室長からお話がありましたように、平成 15 年から 17 年の我々のアガリチンの科学的研究の成果を含めた形でお話しさせていただきます。

資料としましては、資料 3-2 を中心に御説明したいと思います。

まず、初めにお断わりさせていただきますが、アガリクスに関する毒性実験の情報は、学術論文に関してはほとんどありません。有効性の論文はかなり多くありますが、毒性実験関連情報の文献はほとんど学術論文にはありません。

しかし、同じアガリクス属でありますマッシュルーム、アガリクスビスポラス、こちらの方の毒性実験の論文は、かなり 1920 年ぐらいから多くあります。これらの情報を基に北欧の方でリスク評価をまとめられておられまして、それらのまとめたものと、関連論文情報と我々の研究成果のデータも交えまして御説明したいと思います。

○上野川座長 今の御説明ですけれども、そうすると、現在の対象になっているアガリクスと違うものというか、非常に近い種のものということですね。

○穂山説明参考人 はい。多分アガリクス属は、いろいろキノコがあると思うんですが、我々が口に入れるものとしてしましては、アガリクスビスポラス、いわゆるマッシュルームと、今、問題になっています *Agaricus blazei* Murrill、この 2 つの種が一応市場に流通している食用としてのものだと思います。

○上野川座長 今回の場合は、ビスポラスではない方と。

○穂山説明参考人 たくさん毒性関連情報がある論文情報は、アガリクスビスポラス、マッシュルームの方です。

○上野川座長 わかりました。どうぞ、済みません。

○穂山説明参考人 まず、資料 3-2 の資料 1 をごらんください。ページ数が 1 ページです。そこにアガリチンとその代謝物の構造式を示しております。アガリチンは、そこに左に書かれておりますように、 β -N-[γ -L-(+) glutamyl]-4-(carboxy)-phenylhydrazine という構造です。

右側にあります、上段の 2 つの構造式、C P H 及び G C P H と略させていただきますが、これがアガリクスがキノコ上の中の合成される前駆物質と呼ばれております。G C P H、C P H と略させていただきます。

また、下段の H M B D と、ちょっとこれはミスプリなんですけど「H M B H」と書いてあ

りますが「HMPH」と略させていただきますが、これはアガリクスのキノコ内の代謝物でもありますし、人の生体に入ってから代謝物と考えられている代謝物であります。HMBD及びHMPHと略させていただきます。

それで、説明の関係上、6ページに行ってください、資料5なのですが、これがマッシュルーム中に入っているアガリチンの定量値、その論文を集めたものであります。大体多いもので330ppm等の量が入っています。

我々の結果でも、市場で売られているものをはかったものなんですけれども198ppmという結果が出ております。大体湿重量で100～300辺りの値が入っているのではないかと考えられております。

資料4に行ってください、これはアガリチンの物性の1つの結果なのですが、1999年になりまして、このアガリチンがオープンバイアルのタップウォーターの中に入れておきますと、50時間で分解するということがわかっております。これは、後ほど毒性実験の結果で、タップウォーターを用いた実験があるんですが、1981年に行われているタップウォーターを用いたアガリチンの実験が行われているんですが、この論文の信頼性がちょっと、1999年にこの分解の性質がわかったために信頼性が疑われているという現状です。

4ページの資料3に戻っていただきたいんですけども、これが平成15～平成17年にかけて、担子菌類の有害物質に関する研究、厚生労働科学研究で行ったアガリチン製品のアガリチン測定の実験結果であります。

アガリクスをただ単に乾燥させたものに関しては、かなり1,000ppm以上の高濃度のアガリチンが含まれております。

また、栄養補助成分が添加されたものに関しましては、かなり薄まりまして低いものです。ただ、中には408ppmというものもあります。

また、菌糸体培養物に関しましては、2検体ありましたが検出されておられません。これは過去の論文にも書かれておりますように、菌糸体にはアガリチンが余り含まれていないという結果に基づいていると思っております。

横に検体ABCと書かれておりますが、今回は検体Bを中心とした評価であります。一番上の乾燥品、顆粒、これは検体Bですが、キリン細胞壁アガリクス顆粒の実験結果であります。

申し訳ありませんが、リスクプロファイルの資料3-1に戻っていただき、12ページに一応参考といたしまして、評価依頼した当該製品中の前駆体の物質なのですが、GCPHについてもはかりまして、製品Bに関しましては、24.8ppm GCPHが入っております。

これは、大体アガリチンの大体 100 分の 1 から 80 分の 1 ぐらいの低い濃度であります。

大変申し訳ありませんが、資料 3 - 2 の資料に戻っていただいて、2 ページ目の資料 2 - 1 です。

これが一応推定されているアガリチンの生物活性代謝経路であります。アガリチンが生体内に入りまして、 γ グルタミルトランスペプチダーゼ、以下、 γ -GTP と略させていただきますが、 γ -GTP によってグルタミル基が取れまして HMPH に変わります。この HMPH が更に酸化されまして、HMBD、4 - (hydroxymethyl) benzene diazonium ion に変わるということが言われております。

それぞれ HMPH、HMBD に関しましては、毒性実験がかなりやられていまして、下の矢印のような毒性腫瘍が発生するような論文が報告されております。

次に、資料 3 - 2 の 3 ページに行ってくださいまして「資料 2 - 2 HMBD の DNA 損傷メカニズム」と書かれておりますけれども、HMBD がどのように DNA 損傷を起こすかのメカニズム、これは推定メカニズムなんです、HMBD がアシルラジカルになりまして、それが核酸の N あるいは C のところに当たるとしまして DNA 損傷を起こすのではないかと言われております。

ただ、あくまでもこれは生体内で HMBD、HMPH をとらえることはできませんので、一応推定の代謝経路です。

資料 3 - 2 の 7 ページの資料 6 で、このマッシュルーム抽出物の Ames 試験、次のページの資料 7 にはアガリチンとその誘導体の Ames 試験の結果をまとめたものを示しております。

資料 6 の方には、マッシュルームからの抽出物の Ames 試験が示しておりまして、ごらんになりますように、ある株においてはボーダー的な陽性反応を示していると。弱いながら変異原性があることが示されております。

次のページの 8 ページに行ってくださいまして、アガリチンとその誘導体の Ames 試験の結果をまとめたものなんです、これに関しても株によってはボーダーの弱い変異原性があると。アガリチン及び CPH にはかなり弱い変異原性があると。HMBD に関しましては、かなり強い変異原性があるということです。

1 論文だけ、ちょっと注目したいんですが、 γ -GTP で反応させた後のアガリチンの反応したものが、8 ページの真ん中辺りに書かれていまして、アガリチンプラス γ -GTP というというのがありますけれども、これは γ -GTP でアガリチンを反応させた後に Ames 試験にかけたものなんです、これだと変異原性が強くなるという結果を示しており

ます。今のが遺伝毒性の過去の情報です。

あと、資料 8-1 から 8-3、次の 9 ページ、10 ページ、11 ページがマッシュルームの慢性毒性実験のまとめた結果です。これ以外でかなり多くやられていますが、匹数がこれほど多くされたものは、ここに示したものです。

資料 8-1 を見ていただきますと、これは調理加工していないマッシュルームを経口投与したものなのですが、雄の肺あるいは雌雄の前胃あるいは骨等で腫瘍が見られているという結果です。

あと、乾燥で加熱したものに関しましても前胃及び胃腺あるいは十二指腸、卵巣等で腫瘍が見られていると、これは 1997 年の結果です。

10 ページに行ってください、凍結乾燥したマッシュルームを経口投与して慢性毒性実験を調べた結果なのですが、これに関しましては、雄の肺及び卵巣等で腫瘍が見られているという結果です。

11 ページに行ってください、これも凍結乾燥のマッシュルーム及び加熱したのを見ますが、凍結乾燥の方だけだと思いますが、前胃及び雄の肺に腫瘍が見られているということです。これはほとんどがネブラスカ大学のドクターベラトスらの研究の論文が主なものであります。

資料 9-1、9-2、9-3、9-4、次の 12 ページから 15 ページに関しましては、今度はマッシュルームではなくて、アガリチン自体あるいはアガリチンの誘導体の慢性毒性実験をやった結果であります。

ページの 12 ページは、アガリチンをタップウォーターで慢性毒性実験した結果なのですが、これは 1981 年の論文です。これは基本的には腫瘍が見られなかったという結果なのですが、これは先ほど言いましたように、1999 年にアガリチンはタップウォーターの中で 50 時間で分解しますので、この論文の信頼性が疑われているということです。

次のページに行ってください、13 ページ、これはアガリチンの皮下投与の実験あるいは HMPH の結果を示しておりますが、アガリチン皮下投与では腫瘍は見られませんでした。

N アセチル体の HMPH は、肺、血管等で腫瘍が見られております。また、14 ページ、HMBD の結果がありますけれども、これらに関しましては、皮下組織、皮膚等にかかなりの頻度で腫瘍が見られているということです。

15 ページに関しましては、CPH と GCPH、アガリチンの前駆物質であります。CPH と GCPH に関する毒性実験の結果を示しておりますが、大動脈等あるいは皮下組織で

C P Hは大動脈、G C P Hは皮下組織で腫瘍が見られているという結果を示しております。

以上、まとめた結果が16ページにまとめてあります。

マッシュルームのフレッシュなマッシュルーム、あと加熱加工したマッシュルーム、あと凍結乾燥のマッシュルームをそれぞれマウスに1日当たりの暴露量と腫瘍の発生頻度がまとめられております。あと、C P H、G C P H、H M B Dについても書かれております。

それで、17ページに行ってください、これはマッシュルームの関連毒性のこれは北欧が2004年にまとめたリスク評価であります。それで、今の毒性結果等を基にリニアエクスプロアレーション、直線外挿法で求めたリスク評価が書かれております。

これで、例えばフレッシュなマッシュルームを1日体重当たり0.1 g摂取した場合、 3×10^{-6} の頻度で腫瘍が発生するリスクがあるという結果をまとめてあります。

最後に、リスクプロファイルの方の資料3-1の方に戻っていただいて、13ページの方に、今、お話ししました北欧マッシュルームのアガリチン暴露評価の文章で書かれてありますが、大体アガリチンの北欧の摂取量は、 $2.1 \sim 36 \mu\text{g/day/kg body weight}$ の摂取量になっております。

一応、我が国のマッシュルームのアガリチン暴露摂取量を国民栄養調査のキノコ類の内訳から換算いたしますと、 $0.29 \mu\text{g/day/kg body weight}$ 、これは北欧の10分の1以下になります。これは、我が国ではそれほど生で食べる、あるいは摂取量が多くないということから、こういう値になっています。

今回のアガリクス乾燥品からのアガリチン摂取量の試算なんですけど、3番目に書いてありますが、キリン細胞壁、アガリクス顆粒を推奨される1日摂取量5 g、アガリチン定量値から考えますと、約 $135 \mu\text{g/day/kg body weight}$ になります。これは、北欧に比べれば5倍以上の摂取量になると思います。北欧のマッシュルームの暴露評価に比べて5倍以上になります。

以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。どうぞ。

○北島新開発食品保健対策室長 御説明の中で、若干追加をさせていただきます。

まず、リスクプロファイルの3ページ目でございますけれども、このほかに遺伝毒性試験を3製品やっております、その結果が3ページ目の①の表にあるとおりでございます。B製品のみ復帰突然変異試験と、染色体異常試験がプラスになっております。

また、現在、追加試験を実施しております、これが14ページの「10. 現時点で不足しているデータ」というところがございますが、被験物質Bの遺伝毒性におけるアガリチン

の関与を検証するため、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施する必要があるということで、現在、試験の実施中でございます。

以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。では、これから意見交換に移りたいと思うんですけども、まず最初に、この方面の専門家で、三森先生、何か御意見はございますでしょうか。

○三森専門委員 初めに確認をさせていただきたいと思います。アガリチンについての今の毒性評価に関してですが、今まで我が国では評価はされていないのでしょうか。

北欧ではリスク評価をしているわけですが、北欧諸国では、このアガリチンについては遺伝毒性発がん物質という形で評価されているのでしょうか。

○穂山説明参考人 北欧のリスク評価のまとめたものを見ますと、弱いながら遺伝毒性があると。一応結論的には、加工してアガリチンあるいはその誘導体が分解するので、加工して食べるようにという結論をしております。

○三森専門委員 今回、お示しいただいた参考資料のところですが、資料6のところ、あるいは資料7のところでは Ames 試験のデータがございますね。マッシュルームの抽出物が資料6で、弱いながら Ames 陽性であり、資料7ではアガリチンとその誘導体、特に HMBD では、かなり Ames 試験は陽性ということだと思っておりますが、食品添加物など、食品に含まれている化学物質の安全性評価からいきますと、遺伝毒性試験で Ames 試験だけの結果というのは、総合評価にならないわけですね。

したがって、染色体異常試験なり、in vivo の小核試験のデータを見た上で、遺伝毒性発がん物質と評価するのが普通だと思うのですが、Ames 試験だけのデータ、およびそれに関連する発がん性のデータから、発がん性があるので、遺伝毒性発がん物質というように評価されているのか、それとも違う方法でなされているのか、よくわかりません。あるいは、これは危ないものだというので、実質安全量というんですか、VSD のような形のリスク評価をしてきているのか、その辺を御説明いただきたいと思います。○穂山説明参考人 添付のビッグブルーの論文があると思いますが、これはトランスジェニックマウスを用いました遺伝毒性の結果であります。これは、スイスのチューリッヒ大学の研究なんですけれども、そこには、やはりアガリチンの量を 120、80、30mg/kg/day で 15 週間投与していますが、120mg/kg/day の高濃度を飲ませた分だけ、胃と腎臓に遺伝毒性が見られたということが書かれています。

あと、小核試験に関しましては、少ないんですけども、HMBD ではありますが、ア

ガリチンでは小核試験はありません。

北欧のまとめ方は Ames テストとビッグブルーの論文を基に、弱いながら変異原性があるという結果を示しております。

○北島新開発食品保健対策室長 リスクプロファイル文書の 13 ページ目のところに、北欧のマッシュルームからのアガリチン暴露評価をまとめております。ここでは、1日に大体 6 g ぐらいを一生食べ続けると、5,000 分の 1 の確率でがんが発生する危険性があるという評価結果であるとなっておりますが、我が国においては、摂取量が 10 分の 1 ぐらいでございませぬことを考えますと、厚生労働省では直ちに問題になるという認識ではございませぬが、文献上、そのような文献がございませぬので、御紹介をさせていただいているところでございませぬ。

○三森専門委員 そうしますと、このような物質については、実質安全量の形で、100 万分の 1 の確率でどのぐらいの発がんリスクがあるかという形で外国は評価しているわけですね。日本としてもそのような評価を既に厚労省はされていないのですね。

○上野川座長 今回のコメントにつきまして、いかがでしょうか。

○北島新開発食品保健対策室長 北欧では、かなり多食される方がいらっしゃるということで、一部の国でこのような評価がされていると伺っておりますけれども、厚生労働省ではマッシュルームに関するリスク評価を実施してはおりませぬ。

ただ、ただいま申し上げましたように、余り摂取量が多くないということで直ちに問題があるというふうには考えていないところでございませぬけれども、今回のアガリチンの問題を含めてアガリクスダケの評価をする過程で、何らか御指摘等がありましたら、そういったことについても検討させていただきたいと思っております。

○長尾専門委員 ちょっと関連ですけれども、日本の場合には、シイタケにアガリチンそのものではなくて、ちょっと構造の違うもので何か入っているというのをベラトスが報告していたと思うんですが、ちょっとうる覚えで余りはっきりしないんですが、その辺は、ちょっと確認して、日本の場合はやはりシイタケの消費量が多いので、ただアガリチンのインテルが少ないから大丈夫だと簡単にいかないと。

○龜山説明参考人 シイタケは、アガリチン及びその辺のヒドラジンに関して調べたところ、シイタケには入っておりませぬでした。シイタケは属が違いますので、アガリクス属ではないということもありますし。

○長尾専門委員 ハイドラジンデリバティブでシイタケにもあるというようなことをベラトスが書いていたんですが。

○ 穂山説明参考人 そうですか、ちょっとそこは確認しておりません。済みません。

○ 上野川座長 今の話につきましては、よろしいですか。

○ 合田専門委員 今、穂山委員が言われたのは、実測値ということですね。実際にシイタケを調べられて、日本のシイタケには入っていないと。アガリチンと分析ができるものについては入っていないことがわかると。

○ 穂山説明参考人 はい。我々の方の研究では、アガリチン及びはかれる誘導体に関しては入っていないと。

○ 上野川座長 ちょっと、問題を拾うというか、時間も限りがありますので、B製品を中心に話をさせていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 福島専門委員 今、座長がB製品ということで、具体的に細かなことになりますけれども、討議の前に確認したいことが2点ございます。

1点は、先ほど菅野先生が説明された実験ですけれども、アガリチンという観点から見ると、アガリチンは非常に分解が早いということですが、実際の実験上、水とか、投与方法はえさでしたか、何でしたか。

○ 菅野説明参考人 混餌です。

○ 福島専門委員 混餌ですね。そうすると、えさの含量についてきちんとチェックしてあるのかどうか、その点について。

○ 穂山説明参考人 えさは、かなりマトリックスが複雑になってしまうので、えさは正直直接しておりません。

○ 福島専門委員 当然えさをつくる時には熱を加えますね。水を加えて、単にそうではないんですか、粉末ですか、固形にしないで。

○ 菅野説明参考人 そこら辺は危惧しておりましたので、粉えさです。製品を市場から購入しまして、全部袋を開けて粉にして混ぜました。

○ 福島専門委員 もう一度確認ですが、アガリチンに限定すると、えさ中の含量は計っていないということですね。

○ 菅野説明参考人 測定は、穂山さんがおっしゃるには、混ぜてしまった後は、複雑になるので計っていないですが、製品の状態で放置したものに関しては大丈夫ですね。そういうはかり方はしています。

○ 福島専門委員 もう一点は、先ほど文献のところ、一応確認だけなんですけど、こういう参考資料として、公式の場に出ていますので、確認をお願いしたいのは、資料3-2の

15 ページ、16 ページ、文献はこうなっていると思うんですが、例えば 15 ページのハイドラジンのデータのところで、腫瘍の発生部位が「aorta and large arteries」となっていますね。

それから、16 ページもやはり C P H のところが「aorta and large arteries in males」となっています。こんなところに腫瘍ができるのかどうかということです。ですから、一応念のために、この部位での腫瘍の発生は文献に書いてあればいいですけども、確認をしておいていただきたいと思います。まずあり得えないことだと思います。

○菅野説明参考人 その件については調べます。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 これは、菅野先生が言われたことですが、もう一度確認したいのは、B 製品を与えたときに、腎臓の障害が起こるとするのは、これはあくまでクロニクネフロパチーではないということによろしいわけですか。

○菅野説明参考人 V 群と VI 群を比べて、差が見られなかったので、ネフロパチーの促進作用は、5%の混餌では存在しないという結論でございます。

○福島専門委員 ありがとうございます。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 今日、お示しいただいた資料の大半は、食用のマッシュルームに関するものですね。実際には、今日問題になっている B 製品とは全く同一ではない。菌体としては違うわけですね。

確かに主成分としてアガリチンであることは、違いがない。ただ、そのことで実際に違うもので、実際にはマイナーな成分があって、そこが作用している可能性というのは、どうやって否定するのかということが、ここの場合は 1 つの問題で、そのところを 1 つは同一として見ていいのかどうかというのを専門の立場から、ちょっと御意見をいただきたいです。

○上野川座長 要するにアガリチンを単独で。

○山添専門委員 というか、キノコ自身が全く同一物質ではないわけですね。したがって、キノコ自身が産生するものも全く同一ではない可能性がある。

ここでは、アガリチンに関して言えば、同一物質をつくることはいいだろうと。そのことが、原因物質であるならば、論議を進めてもいいんですけども、ほかに何らかの補助的な作用を持ったものが、このアガリチンの中にあつた場合には、少しそのことを考えていかなければいけないんですけども、今、キノコの違いというものは、どの程度の違い

なのか、そのことがどういうふうの結果を及ぼすと。

○上野川座長 それは、ほかのアガリチン以外の成分が発がんに関与する可能性もあるんじゃないか。その点について、どう考えるか、そういうことですね。

○山添専門委員 はい。

○菅野説明参考人 お答えになるかどうかですが、今、資料3-1の一番後ろの14ページで、先ほども北島室長から御説明がありましたが、最後の「10. 現時点で不足しているデータ」というところに書いてあるのですが、山添先生の御指摘になったことは、こちらでも気にしております、それでアガリチンの純品を用意しまして、その反応と製品Bの反応の差を、今、Amesのレベルですけれども、取っている最中でありませう。

新鮮な状態のAmesの結果と、少し放置しまして分解を見た後でAmesにかける試験を実施しております。S9mixも最初は肝臓のS9mixを使ったのですが、ラットの場合、 γ -GTPは腎臓のS9の方がたくさん入っているということで、腎臓のS9に切り替えてやっております。腎臓を、あるいは γ -GTPを考慮したデータが出てくる予定でございます。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 今、菅野先生がS9でうまくいかない肝臓でおっしゃったんですけれども、少し疑いを持っているのは、標的臓器が、腎臓と下垂体ということ。それで肝臓がほとんど出ないということは、代謝活性化が必要なのに肝臓で出ないわけですね。ということは、チトクロームP450ではない。恐らくこれはパーオキシデースだと思います。

結局、甲状腺もパーオキシデースが高いし、腎臓もシクロオキシゲナーゼとか、いろんなものが高いですので、それでヒドラジンということを見ると、恐らくこれの活性化は γ -GTPが高いということも、勿論腎臓で効いていると思いますが、それ以降、最終の活性化もパーオキシデースが絡んでいるので、標的がどちらかということ、末梢の器官になっているというふうに考えられるので、その点も含めて調べていただければと思います。

○上野川座長 そうすると、実際にキノコの中に入っている、そういったような酵素、あるいは食べてからの状況で関与すると。

○山添専門委員 多分前駆体として体の中に入って、 γ -GTPで切れるんだと思うんですが、ヒドラジンそのものになっても、ヒドラジンそのものが反応するわけではありませうので、ヒドラジンが更に酸化されて窒素が飛んでしまうわけですね。その反応は恐らくパーオキシデースがやっているんだらうと思います。

それが、多分寿命が短いために、パーオキシデースのある臓器だけに障害が見えている

と考えると、ここでのプロフィールは説明ができる。

○上野川座長 今の御意見ですが、どうぞ。

○三森専門委員 菅野先生に教えていただきたいと思います。今回お示しになった、アガリチンについての発がんリスクから行きますと、今回の製品Bについても多臓器発がんモデルで陽性結果が出たということについては、遺伝毒性発がん物質の可能性は否定できないとお考えですか。

○菅野説明参考人 基本的には、そのような可能性は残ると、今の段階ではとらえております。

○長尾専門委員 遺伝毒性について、ちょっと追加ですが、これは *in vitro* で染色体異常試験がポジティブに出ていますけれども、これが陽性に出ているのは、細胞毒性が出るときにだけポジティブになっていますので、恐らく染色体異常というのは、そういう細胞毒性に対する結果出てきたもので、プライマリーな結果が出ているのではないと思います。サルモネラの方は、この条件では非常に弱いけれども、陽性は陽性だと思います。

○上野川座長 そういう今の御意見がありますけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○山浦専門委員 ちょっと確認したいのですが、遺伝毒性に関して主なデータはアガリチンについて出してもらったのですけれども、今回のアガリクスの問題はアガリチンに絞っているわけですか。

○上野川座長 いえ、今回はアガリチンの問題が議論されていますけれども、まず最初に製品Bが基本的に今までの実験結果で発がん性というか、発がん促進作用というような表現で、発がん性とは言っていないと思うんですけれども、そういう形で、今、厚生労働省の方はしています。

それに対して、この委員会としては、まず製品についてそれが発がん性があるのかどうかと。そして、今のお話のように、それがアガリチンとどう関係があるかということが話の筋だと思っています。

それで、先ほどの御質問のように、いわゆるマッシュルームによって差があるのかどうかとか、それから体内に入って代謝はと、問題としてはいろいろなことが、今、いろいろな先生の御意見を聞いているというところで進んでいると思っています。そういうふうに私は理解していますけれども。

○上野川座長 ですから、アガリチンイコール、まだ結論を出していないように、私はお伺いしています。

ですから、基本的にはマッシュルーム、B製品について行われた試験を果たしてどう解釈すべきか、あるいはどういうことが今日のお話の中心でありまして、製品の安全性というを中心に話が進められたらと思っておりますので、そういう方向での御発言を、やはり第1回目ですので、この製品についての、しかも行われた研究についての御意見を、まず最初に多くの先生方からお伺いしたいと思っております。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○北島新開発食品保健対策室長 今回の評価依頼は2つございまして、製品Bに関しましては、食品衛生法の第7条の暫定的な流通禁止措置を取っていかどうかという評価依頼でございます。

残りのA製品、C製品につきましては、試験の結果も発がん促進作用がその時点で見られておりませんでしたので、一般的な評価依頼という形でさせていただいております。

ですから、本日の審議につきましては、製品Bそのものの、こういったものが流通していかどうか、安全性の観点で御議論いただきたいというお願いでございます。

○上野川座長 そうです。それが中心課題で、それに付随するとか、付随する一般的な知識としての御意見も、とりあえず伺っていくという進め方になってはいますが、どうぞ。

○菅野説明参考人 今の段階では、原因物質がアガリチンそのものであるか、それ以外であるか、あるいはその複合であるかというところの判定は付いていないという立場でございます。

○上野川座長 わかりました。それでよろしいでしょうか。

○佐竹専門委員 厚労省のリスクプロファイルの経過の最初のところにあります、健康被害が明らかになった例として2つ挙げておりますね。1つは対象外と、もう一つは実際に出されて、そのうちの2番の方が、今、中心になって発がんの問題とされていますけれども、一番最初の肝障害の疑い等に関しては、既にこの分は特にいい議論はされて、今回のデータだけになったと。ちょっとその辺を伺いたいんです。

○上野川座長 どうぞ。

○北島新開発食品保健対策室長 肝障害の疑いの事例が、直接厚生労働省の方にも連絡がございまして、その事例につきましては、数年前に担当医にも確認をいたしました。因果関係がはっきりしませんでしたので、それにつきましては、それで調査は終了しております。

○上野川座長 どうぞ。

○合田専門委員 製品Bの学名というんですか、これが *Agaricus blazei* という形になっていますが、それは多分何らかの形で同定されたと思うので、その辺のところのデータはありますか。要するに、このキノコであるというところが、まずかなり大事だと思うんです。それをしないと、あとほかの一般的なデータに持っていけないんです。それが、多分形態で見られているか、遺伝子で見られているか、何らかの形で最初同定されていて。

それから、ほかのアガリクスと言っているものも、どのぐらいそういうバラエティーがあるかとか、その辺の情報があります。

○上野川座長 どうぞよろしく申し上げます。

○北島新開発食品保健対策室長 厚いファイルの中に、製造工程というのがございます。

この中に、製品Bに関する製造工程がございまして、これは原材料を入れてからの製造工程とはなっておりますけれども、製品Bの企業に確認をいたしましたところ、栽培法の管理につきましても、生産メーカーが決めた管理基準が守られているかどうかを現地での訪問監査で確認しているということで、このアガリクスダケと言われているものを原材料に使っているということを企業の方からは確認をしております。

○合田専門委員 そういう一定のものは、常に出されているんだろうと思いますけれども、そのものが、要するにこの学名の菌であるということのアイデンティフィケーションは何でなされているかということが知りたかったんです。

○上野川座長 これは、非常に重要な問題で、何かお答えをいただきたいと思います。少なくとも3社は製法が違うということ。ですから、ものが同じであるかどうかというのは、やはり科学的というか、生物学的にどこまで同定されているのかと、非常にこの点についてデータでいかがでしょうか。

キノコの専門家でいらっしゃる山浦先生何かコメントございますか。

○山浦専門委員 原料のアガリクスは自分のところで生産しているものですか、あるいは輸入しているものですか。主にブラジルか、多分中国から輸入していると思うのですけれども。

○北島新開発食品保健対策室長 製品Bに関しましては、中国から輸入をしておりますけれども、生産メーカーが決めている管理基準が守られているかどうかを、受け取る側の製造メーカーが訪問監査をして、それで製品を確認して入れていると伺っております。

○上野川座長 どうぞ。

○合田専門委員 多分原材料が入れば、遺伝子的に多分これがどうだというのがあれば同

定できるでしょうし、それから形態を見ることによって、少なくともこの菌であることは間違いない。

それから、ほかのマッシュルームと、言い方を変えると遺伝子がわかれば、どのぐらい近縁であるとか、そういう情報もありますね。そういうものができるかどうか。

あとは、多分一定の品質管理をされているんでしょうけれども、その品質管理自身が生産工程だけで管理されているのか、最後の受け入れる段階でプロファイルか何かを見られてやられていると。その辺の情報はすごく大事なような気がします。

○北島新開発食品保健対策室長 一応、この製品Bに関する製造工程、そのほか分析結果等につきましては、このファイルの製造工程というところに一式付けておりますが、商品のロット差については、品質管理の一環として管理しているということは確認しております。

○上野川座長 要するに、今、合田先生がおっしゃったような、ものとしての同定が作用されていない。

○合田専門委員 記載がないですね。

○北島新開発食品保健対策室長 あと、原材料の品質企画書というのがありまして、この企画書と製品標準書に基づいて標準化はしているという報告は受けております。

○上野川座長 今、そういう御質問が出て、製法が違うと。同じ製法でつくったものでも、例えば不均質であるかもしれないので、ものというか、実験サンプルにしたもの自体でのばらつきとか、あるいは製品ごとのばらつきとか、そういうことについて何かデータはあるんでしょうか。

○穂山説明参考人 今回、北島室長がお話ししましたけれども、今、遺伝毒性の検討をしていますが、今回、別々の消費期限の3ロットのアガリチンを測定しましたところ、ほぼ1,000ppm~1,200ppmの値を示しておりました。詳しいデータは、今、お話ししましょうか。

○上野川座長 次にアガリチンの含有量をチェックしたところ、アガリチンをマーカーにすると、1つの製品差というのは余り見られなかったのではないかと。そういうことですね。

○穂山説明参考人 そうです。

○上野川座長 ほかにどうぞ。

○山浦専門委員 原料については実験してないのですよね。あくまで製品だけ。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 基本的に、今回の多臓器発がん性試験から得られたデータの精度、要す

るにその結果を我々はどういうふうに解釈するのかということで、私はこういう有害事象が得られた結果に対して、まず再確認というか、きちんと検証をする必要がまずあると思うんです。

そのことは、遺伝毒性試験についても同じことと言えまして、先ほど今回はB製品に限るというようなことで、ところが一方で、私の頭の中にはアガリチンが入っているわけです。あくまでB製品というものに限定するのか。そうすると、もし有害事象というものが確認された場合、あくまでB製品ということだけに限定するのか、そのB製品に含まれている、恐らく何だろうと、この場合にはアガリチンがディスカッションになっていきますけれども、何かということにフォーカスを絞っていく中で、そこの辺りで非常に大きな問題が発生してくると思います。

それは、最初に三森先生が御質問になられましたけれども、これが発がん性があるとなると、遺伝毒性発がん物質ですかという話をされましたね。そういうことになると、B製品にとどまらなく、非常に大きな問題が発生してくるんです。

ですから、その辺りを、私は2点提案したいんですけれども、1点は、今回の出されたデータの検証を、まずきちんとするということが1点だと思います。

それから、次にB製品だけということについて限定するのか、含まれている何によるものかということまで、ここで議論していくのか、そこら辺とところをきちんとしていただきたいと思います。

○上野川座長 それに関しましては、とりあえず現時点の問題として、こちらの方に厚生労働省から提出されたのは、3ありますけれども、そのうちB製品についてとりあえず一番議論をすべきだということで伺っているわけです。そして、それについて最初にみっちり議論した上で、そして同様のA製品あるいはC製品に適用してきちんと試験なり、適用なりをするべきかどうかと、そういう形で議論を進めていきたいと。とりあえず、B製品でやるというのが考え方であります。それが結果によってどういうふうに展開するかについては、その結果待ちというか、議論の結果というのを待って進めていくという格好になるかというふうに、私は、今までの先生方のお話を聞いて思っています。

とりあえずB製品という形で、一番先ほどのデータがあると思いますけれども、1つの試験で、あるいはもう一つの試験で多少発がんのプロモーションが見られるということについて議論をすることだろうと思っておりますけれども、私個人の意見ですけれども、ほかの先生方の御意見をお伺いしたいと思いますけれども、それに関連して、先生方の御疑問や何かについて、今、できる限りの議論をさせていただくという状況でございます。

○三森専門委員 私が先ほど申し上げたことと同じで、今、福島先生からの提案がありましたように、どうしてもアガリチンのことが頭から離れません。これを別に考えてもっていくという評価をできるのかなと思っていますが、アガリチンは遺伝毒性発がん物質であるとなつたならば、閾値はありません。ということは、使用してはいけないということになります。

しかし、こういうものは毎日食べているわけですので、何らかのリスク評価、すなわち実質安全量を設けるような形の評価をせざるを得ないと思います。遺伝毒性発がん物質とレットルを張られたらば、そこでもう食品中に含まれてはいけないわけです。まずその出発点をクリアしなくて製品Bだけの評価ということは非常に難しいと思います。それでも評価を進めていくのかということについては、製品Bは先ほど山添先生がおっしゃったように、アガリチン以外の物質が入っている可能性は十分あるんですね。不純物という意味がありますので、その不純物によって起こってきた可能性もあるわけであり、そういうことから行くのであれば、今回の製品Bのデータだけで明らかに遺伝毒性発がん物質とは言い切れないと思うのです。

長尾先生が、染色体異常が陽性となっているけれども、これは細胞毒性が起こるレベルでの変化であって、明らかな陽性とは言い難いということをおっしゃっていましたが、復帰突然変異だけ陽性、小核は陰性だということですので、全体的な評価から行けば遺伝毒性は陰性と考えざるを得ないと思います。

そうなってくると、腫瘍プロモーション作用だけということになるのではないかと思います。

○上野川座長 そうすると、発がん性そのものではないと。

○三森専門委員 発がん性はありますけれども、腫瘍プロモーション作用だけだということで閾値はあると評価されますが、今回の提出データだけでは、そこまで評価できないということです。

本当に *in vivo* での遺伝毒性試験は、小核試験だけでよろしいとは思いません。もう少し別途、例えばビッグブルーラットで突然変異を *in vivo* で見てみるということです。そのような試験で陽性で出てきたならば、やはりアガリチンと同じようなことが起こっているのだなとみなしますが、現時点では、そのデータがないので、プロモーター、すなわち非遺伝毒性発がん物質なのか、遺伝毒性発がん物質か、どちらかの線引きが、現在、できない状態です。

○上野川座長 それは、製品についてですね。それからアガリチンについてもということ

でしょうか。

○三森専門委員 アガリチンについては、遺伝毒性発がん物質という可能性は否定できないと外国では評価しているようですので、もし、例えば製品Bで *in vivo* の遺伝毒性試験の追加実験をして陽性結果が得られたならば、これはもうどうにもならないということです。そのように評価してよろしいのか否か、私も評価に悩んでおります。

○上野川座長 勿論、御専門でいらっしゃる先生方に、その辺を御発言いただいて、どうすべきかということ、今、議論しているわけですが、どうぞ。

○長尾専門委員 トランスジェニックの動物を使って塩基レベルでの突然変異を見て、陽性になれば話は比較的決定しやすい状態なんですけれども、γ-GTP処理したようなアクティブなものがあったところで、実は腎臓で、DNAストランジションを起こしていて、それが実は発がん効いているのかもしれないので、そのところはまだ両方です。やはりテストする可能性を考えていった方がいいんじゃないかと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○福島専門委員 基本的な考え方からすれば、今回の多臓器発がん性試験の結果から、*in vivo* の発がん性を見ようと思うと、これは2年間の発がん性試験をやらなければならないというのが当然のことなんです。

それをもって結論ということになると思います。しかし、そこまで待てるのかという問題が1つあるんです。

そういう意味で、今回大きくクローズアップしているのは、今、三森先生が言われたことですが、1つは *in vivo* での変異原性、この場合、例えばビッグブルーラットでの変異原性試験です。それか能美先生のラットでもいいと思うんです。多臓器発がん性試験の結果からすると、腎臓とか、そういう標的臓器での変異原性を見るということが重要だと思います。

それは、長尾先生が言われたこともそうなんですけれども、もう一つは2年間が不可能ということでしたら、もう一度、腎臓なら腎臓、今回前胃、それから甲状腺とありますけれども、どこかターゲットを絞って、そこでもう一度プロモーションなり、そういう二段階発がん試験で検証する必要があるんじゃないかと思います。

それから、今度は、さて何であるかということになってくると思うんです。そうすると先ほど三森先生からあったんですけれども非常に大きな問題、物質によっては閾値論に入ってきます。それを我々はどういうふうに解釈するかということだと思います。

○上野川座長　どうぞ。

○三森専門委員　私、先ほど申し上げなかったんですが、福島先生と同じでして、やはり今回の製品Bの多臓器発がんモデルについての陽性結果の再現性についてはもう一回見た方がよいと思います。

2年間のがん原性試験をしまして評価するには3年以上の歳月がかかります。その間、この調査会をペンディングの状態におくということは非常によろしくないと思いますので、本当に再現性があるのであれば、むしろ多臓器発がんではなくて、甲状腺の二段階発がん、あるいは腎臓の二段階発がんモデルがありますので、その標的臓器を定めた二段階発がんモデルを用いて、もう一回実験していただくべきだと思います。それで陽性結果が出てきたならば、これはもう否定できないということになりますので、これらの試験をやらざるを得ないのではないかと思います。

○上野川座長　今の両専門家の先生の御意見ですと、新たにビッグブルーラットとか、それから腎臓を用いた試験ですか、そういったものを含めてもう一度すると。それから、以前の *in vivo* での実験も再現性を見てもみる必要があるんじゃないかというようなお話なんですけれども、ほかに何か御意見はございますでしょうか。

○菅野説明参考人　再現性の件ですけれども、多臓器発がんの場合は、比較的明瞭に出ている場合でも、やり直すと陰性になるということはあるんですか。多臓器発がんではマージナルな場合は、確かにもう一回やりたいなと思うのですけれども、今回、中用量からも出てしまっているんで、多分再現されると先に思ってしまうのですが、多臓器発がんの再現性については私は実際には経験がないので、もし再現性の情報があれば、例えば、単剤イニシエーション試験よりも多剤イニシエーション試験の方が再現性が悪いのかとか、ありがたいですけれども。

○上野川座長　どうぞ。

○福島専門委員　結果は、今、菅野先生が言われるように、私は今度シングルの臓器、例えば腎臓なら腎臓のプロモーションの実験をやっても結果は同じだと思うんです。ただ、重要なことは再確認することなんです。それは、IARCの分類、化学物質の発がん性の分類でも、やはり発がん性が一つの実験系ではなくて、それでラットとマウスとか、それから更にラットならラットだけという2つの実験系で陽性の場合、発がん性ありとする十分な証拠があるとなるんですね。

そういう意味からすると、今回の多臓器発がん検査法で得られた結果が1つポジティブと。それで、2年間の発がん性ができませんので、単一臓器に絞って、そして再確認して、

そして初めて私はきちんとした陽性としての立場から我々は議論できると思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 もう一つは、今回飲水投与の場合に 50 時間で失活してしまうというところ。餌中での安定性試験のデータが、今回の製品 B ではありますか。

○穠山説明参考人 ありませんが、ただ、これは 2 年前の原材料をついこの間にかったんですけれども、さすがに今年いただいたロットとほぼ同じ値があったと。原材料レベルでは安定な値ではないかなと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 私が申し上げたいのは、試験は餌に混ぜて室温に放置しているわけです。恐らく週に 1 回給餌をし直していると思います。例えば毎日変えているということは、恐らくできていないと思いますので、何日間室温に放置した餌を食べさせているのか、その辺の確証が、今はないと思います。

○穠山説明参考人 これはちょっと経験則でしかないんですけれども、今回遺伝毒性を進めておまして、アガリチンを分解させたものと、分解させていないものを、今、遺伝毒性にかけているんですが、マトリックスがありますと、かなり安定でなかなか分解しませんでした。加熱を 5 回、6 回かけて、やっと分解できたという経験があります。恐らく室温においては、それほど分解は進まないのではないかなと思います。

ただ、合成の標準品に関しては、タップウォーターで 50 時間で分解するという結果は説明しております。

○三森専門委員 経験則ではなくて、実測値がほしいのです。1 週間このような状態で投与しました。1 週間後の室温において、製品 B のアガリチンの量はほとんど変わりありませんというデータがあればよいと思います。

○穠山説明参考人 基本的にはできないんです。

○菅野説明参考人 お答えは、混餌にしてしまった後は測定できないということの様です。ですから、定期的に新鮮にその場で混餌をつくって投与するしかないです。私どういうタイムスケジュールで餌を毎回つくったか忘れてしまったのですが、一回に全部つくってやったかどうかは確認させていただきます。

乾燥状態で室温に置いておけば、分解しないだろうということは一応参考にしてやった結果でございます。

○三森専門委員 通常、粉末の給餌機でラットを飼育した場合、水を飲みながら食べるわけですが、したがって、ずっと乾燥状態で餌が維持されるわけがないと思います。餌は湿っ

てきますので、製品Bは水に触れていると思います。したがって、水に溶ければ、そこでアガリチンは失活するということがあり得るわけですので、その辺の確証があれば、再現性というものは証明できるのではないかと思います。

○上野川座長　どうぞ。

○合田専門委員　もともとこれはアガリチンを評価しているものではなくて、基本的にアガリクスの商品を評価しているので、アガリチン自身でどのぐらい餌に加えて云々という話ではないんです。もともとアガリチンというのは非常に分析がしにくいもので、これはLC/MS/MSで何とか定量ができるレベルですね。非常にほかの妨害ピークがたくさんある中で見ている状態なんです。ですから、天然物の餌に入れる前の状態でもかなり難しいと思います。

もともとの話がこの製品としてのものです。だから、ちょっとアガリチンの話になってしまうと、毒性評価をする際にアガリチンのところに持っていかなければいけないのかどうかというのも大事なことだと思いますけれども、今、三森先生の言われている点とは、分析の見解がちょっとずれるかなと私は思います。

○上野川座長　よろしいですか。どうぞ。

○福島専門委員　細かいことをお聞きしますけれども、今の餌はコーンオイルを混ぜていますか。油に餌を混ぜているか。使っているかどうかを教えてください。

○菅野説明参考人　今、電話で確認します。

○上野川座長　どうぞ。

○山添専門委員　今のことは、暴露の証明を厳密にやりなさいという御意見だと思うんですけども、確かに餌の中のものをきちっと評価するのは難しいのかもしれないんですけども、逆に投与した動物をたまにサンプリングして、血中から投与直後、餌から元の原体を検出することで、ほぼ均質に暴露しているという証明はできないんですか。

○礪山説明参考人　一応生体内動態のアガリチンの研究は多くやられていまして、平成15年ぐらいの厚生労働科学研究でもやっておりますが、約二十分で最大になりまして、100分で血中から消失するという結果が出ております。先生の御指摘のように、血中から評価することは可能ですが、かなりきっちり時間を決めてしないと、変動する可能性があると思います。

○山添専門委員　変動の幅はあると思いますけれども、実際に餌で暴露の証明が難しいとすれば、ある程度の範囲の幅で、ばらつきの中でずっとコンスタントに薬物が検出されていけば、それは一応投与されたと判断していいのではないかと思います。

○上野川座長 先ほどの答えですか。

○菅野説明参考人 餌は最初に全部つくって、冷蔵保存です。週1回新鮮なものに変えています。ですから、もし分解したとすれば、過少評価した実験になっているという結果です。

次にコーンオイル等は一切使わず、顆粒状の検体でしたので、それを粉砕して粉餌と単純に混ぜただけです。そういうやり方です。

以上です。

○上野川座長 福島先生、その辺はよろしいですか。

○福島専門委員 はい。

○上野川座長 ほかに意見いかがでしょうか。どうぞ。

○能美説明参考人 私は説明参考人なので、質問させていただくのはちょっとおかしいかもしれませんが、遺伝毒性のところでは復帰突然変異はS9がない状態でも陽性に出てきておりまして、先ほどのこちらの参考資料の資料2-1に代謝活性化経路というのがあってγ-GTPで活性化されているというようなお話があったかと思うんですが、それ以外に、先ほどアガリチン自身を水の中に置いておくと分解してというようなお話があったかと思うんですが、こういう経路とはまた別な経路で、そういう遺伝毒性が出てくる可能性というのは、どれぐらいあるのかというのを、もし御専門の先生に説明していただければと思います。

○上野川座長 山添先生ですか。

○山添専門委員 私が答えるんですか。

○上野川座長 どなたかお願いします。

○山添専門委員 多分これはS9がない状態でも、わずかに出ているんです。恐らくこれは複数の経路があって、ヒドラジンですので分解をして、そこで片一方側はメタノールになっていますので、そのところとの絡みで反応が、空気酸化みたいな形を受けることで、分解をしていくことで、それほど安定な化合物とは思えないと思います。ですから、わずかに多分出ているんだろうと思います。

先ほどちょっと申し上げるのを忘れたんですけれども、胃にも標的になっているわけです。先ほどパーオキシデースは胃はそんなに高くないのではないかとと言われるとそうなんですけれども、多分これは塩基性の物質になりますと、胃酸のところではイオン型のフォームになって、一旦吸収された薬物が胃から恐らく分泌をされているのではないかと。そのために、ヒドラジンはアミンですから、そういうものが分泌をされて、酸性条件下で恐らく

ヒドラジンが非酵素に分解をして、リアクティブなものにできているというようなことで、恐らく反応している可能性が考えられるので、胃も標的として考えても、今のメカニズムでも問題はないのではないかと私は想像をしています。

それと同じで先ほどのS9なしのときでも、酸性条件下であれば、恐らく分解して出ていく可能性があるのではないかと思います。

○上野川座長 能美先生、よろしいですか。

○能美説明参考人 はい。ありがとうございます。

○上野川座長 どうぞ。

○及川専門委員 この物質の今の話に関係するんですが、変化について室温で安定だというようなお話がありましたけれども、例えばこういった紫外線などで物質が変わるといようなことはあり得るのでしょうか。山添先生、いかがですか。そういうことはないんですか。

○山添専門委員 室温で分解するということですか。

○及川専門委員 光線、紫外線などです。

○山添専門委員 多分、吸収のスペクトルはそれほど高いところにはないとは思いますが、わかりません。ただ、粉末の形態ですので、閉じ込められている形のままでいけば、吸収されてから溶出してくるような形であれば、直接そんなに光は受けないかなという気はします。

○及川専門委員 今、餌に粉にして混ぜているということで、保存は4℃ですけれども、室温でそのままさらして、ネズミが夜食べるかもしれないけれども、日中は多分ライトがついているでしょう。

○山添専門委員 餌の中のものの新規組成成分が構造間酸化をするような形をして、光のエネルギーを伝えて分解をする可能性を全くは否定はできませんけれども、それほど強くはない。化合物の構造間から見ると、光の方はそんなに分解しないと思います。

○上野川座長 今はアガリチンの話で、その構造とか動態とかという話になっているかと思いますが、アガリチン自体単独でそれが発がん性とどう関係するかという問題も一方ではあって、それと同時にやはり今はいろいろな議論がされていて、基本的にはこれまで行われた実験だけで、どこまで言えるかという議論もされていらっしゃると思います。

あと、例えば三森先生とか福島先生のお話ですと、やはり追加の実験をきちんとやるべきであるというのが、お話の筋になってきているのではないかと思います。いろいろな先生方の御意見がこれまで出されてきたと思います。

要するに丸ごと食べた場合の発がん性実験と、その動態とか、発がんに関係する物質、あるいは単独であるか、あるいは発がんに関係するかどうかも含めてずっと一連の議論がされてきたと座長としてお聞きしています。

それ以外のところで、一番最初にもありましたように、一体それ以前の問題で、物が本当に、学名で言うもので本当にそういうものなのかどうかとか、そういうお話もありました。一連の流れで、出るべき御意見というのは大体出てきたような感じが私としてはしているわけですが、それ以外に御意見を違った視点からでも出していただければと思っています。

今後のこの問題の整理をしていく上で、そしてどういう実験を加えていくべきか、いくべきではないか。あるいは必要かどうかとか、そういうことはやはり今後非常にこういう食品としての安全性を考える上で、重要な問題を提起しているような印象を持っておりますので、先生方に忌憚のない御意見を賜ればと思います。

どうぞ。

○長尾専門委員 ちょっと質問と意見とあるんですが、参考資料3-2の3ページで Adduct がここに書いてあるんですが、こういう Adduct が検出されているんですか。推定なんですか。

○稲山説明参考人 これは推定だと思います。

○長尾専門委員 わかりました。

ビッグブルーラットを使った遺伝毒性の話などが出ていますけれども、突然変異の率というのが非常に高ければ問題ないと思うんですが、ここの報告にあるような2倍ぐらいの場合には、やはりベースレベルで解析して、データをとる場合は、やはり突然変異のある、ないをはっきりさせていただきたいと思います。

○上野川座長 それと同時に、やはり今そういうマウスでの実験もやるべきだとお考えなんですか。

○長尾専門委員 先ほどのラットでいいと思います。

○上野川座長 ビッグブルーラットでやるべきだということですね。

ほかにございますか。どうぞ。

○福島専門委員 ちょっと外れるんですが、よろしいですか。

ラット 104 週慢性反復経口投与試験があります。このデータの発がん性は、ネガティブです。そうすると、このときのアガリクスに含まれている発がんに関与する物質、アガリチンが話題になっていますけれども、それがどの程度含まれているかというデータはござ

いますか。

○三森専門委員 含まれていないです。

○上野川座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。どうぞ。

○及川専門委員 大変素人の質問で申し訳ないんですけども、こういった試験をやるのは、ラットのデータが非常に豊富だからということもあるでしょうし、実験のやりやすさということもあるかもしれませんが、ラットに何も出ないで、ヒトに出るといことは考えられると思うのですが、ラットに出てヒトに出ないというようなことも理論的にはあり得るかと思うんですが、そういった意味では種を変えるということは、いかがでしょうか。

○上野川座長 種というのは何ですか。

○及川専門委員 げっ歯類から何か、あるいはげっ歯類の中でも、例えばある種の薬剤はラットには効かないけれども、ハムスターに効くというようなことがありますし、そういったようなことは必要なんではないでしょうか。

○上野川座長 先生のお考えは、それは種を変えてもやはり慎重にチェックすべきだろうと。そういう意味ですか。

○及川専門委員 そうですね。もし毒性というものがあるのであれば必要だと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 長期発がん性試験として使われる動物は、ラット、マウスに限定されてきております。昔はハムスターやモルモットも使っておりましたが、ヒトへの外挿にいろいろ問題がありまして、現在ではラット、マウスが主体です。

医薬品では、ヒトへの外挿ということからいくと、マウスの長期発がん性試験の陽性データは、ある面では外挿できないということから、信頼性のある動物種とした場合はラットで試験を実施するということが、世界的な同意事項です。したがって、今回はラットでするので、これをマウスで実施した場合は、先生がおっしゃる危惧感はあるかもしれませんが、ラットで代表されてよろしいのではないかと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。ほかに意見ございませんでしょうか。

○菅野説明参考人 検体量の問題ですが、マウスの2段階で、同じメカニズムを想定して腎臓をカバーする系というのはございますか。甲状腺もないですね。

○福島専門委員 マウスでの2段階発がんは、皮膚以外はないです。

○上野川座長 どうぞ。

○合田専門委員 アガリチンの分解の話が出ましたけれども、実際に化合物レベルで、例

えば合成の際のアガリチンは、純度が高い状態になりますと、かなり簡単に壊れているんです。ただ、そういうものはキノコの中とか、いわゆる最終製品の中にある一定量常にあつて、常に検出されているということは、実際にはそういうマトリックスの中にあつて、もう定常状態にあつて、それが壊れない状態にあるから、そこに残っているんだという形が、天然物科学的には一般的にそう考えるかなと私は思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 先ほどの混餌のことですが、私がこだわっているのは、安定性がわからないものについて混餌投与は本来ならば、実施してはいけないのです。

○合田専門委員 それはアガリチンなので。

○三森専門委員 アガリチンにこだわらず。

○合田専門委員 要するにこれはものですね。食品として使われているものですから、食品は要するに通常の一般の温度にあつて、いろんな条件にありますね。キノコとしてはあるわけです。だから、そういうものはそういう試験しかやりようがない。これは化合物の試験をやっているわけではないと私は思います。

○三森専門委員 内容物が何であるかほとんどわからないような状態でしたならば、新鮮なものを投与するということが原則なのです。ですから、強制経口投与するなり、あるいは1週間と言わず、例えば2日ないし3日に1度ぐらい餌を変えていくぐらいの形を取らないといけないと思います。本当に餌中で何が分解しているかわからない状態で実施した毒性試験については、出てきたデータの信憑性に非常に問題が出てくると思います。

例えば、WHO、FAOのJECFAや、JMPRの評価では、ほとんどは化学物質の安全性評価に限定されています。今のような食べ物の中に入っている物質についての安全性評価は非常に難しいというのは、食品中の何が毒性を発現しているかを確認できないからであると思います。

そういう面では、厳密な意味で、今回の製品Bについては、強制経口投与あるいは2日に1度ぐらいの頻度で新鮮飼料に変えていくという形を取らざるを得ないのではないのでしょうか。

○合田専門委員 実際のこの製品の製造過程を見ていますね。逆に言うと常に新鮮な状態でそのものがコントロールされているわけではなくて、食品としての品質管理の中でのものが生産されてきます。そのレベルと動物実験をやっているレベルが基本的に同じであれば、私はある程度外挿できるかなと思うんですけれども、もので言っている場合と食品で言っている場合では違うのではないかと考えています。

○三森専門委員 動物実験の場合は、ケージの中に餌箱と水びんがあるわけですが、その餌箱の中に動物が入りますし、糞もその中に排泄しますし、おしっこも排泄されるのです。私たちがそのような汚染されたものを食べるかと言ったら食べませんね。動物実験では、給餌する餌箱の中に動物が入って、糞やおしっこで汚染された状態のものを動物は食べるのです。ですから、なるべくその辺のバイアスがかけられないような形で実験をするのが鉄則だと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 製品のことに関してなんですが、先ほどから粉末にして、その状態では安定で、比較的なかなかものも単品もはかりにくいとおっしゃっていましたね。そういうものの場合、純品ではかった場合の含量が同一であっても、実際にはその粉碎の大きさというもので、実際には餌として食べた場合、あるいはそのときに実際に吸収されたものがどの程度溶出するのか。そここのところの量というのは何らかの形で均質性を保証しておかないと、実際の物質としての含量は同じであっても、その大きさや粒形とか、そういうものによって実際に生体の中に移行する率が変わってしまうということは、薬品などでもよくあるわけですね。ですから、そこら辺のところも少しきちんと保証できる形でやっていただければと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 もう一度、菅野先生にお聞きしますが、これはこだわっているんですが、今の三森先生の質問にも関連するんですが、1週間に1回餌を変えたというのは本当に1週間に1回ですか。

というのは、普通、私らも実験では大体週に2日とか3日、1日おきとかに変えることをやっているんです。そういう意味からすると、1週間に1回というのは本当にそうなんですかと。これは確認です。

○菅野説明参考人 もう一回、現場に確認します。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。どうぞ。

○寺田委員長 いろいろディスカッションしてくださってありがたいんですけども、要するに話は、これは厚生労働省の諮問された方にお聞きするんですが、資料2に川崎大臣から私のところに来ているのは、製品名Bに関して、販売することを禁止することに関してどう思うかということです。

だから、まず座長が先ほどおっしゃいましたように、幸いと言いますか、この会社は販売をストップして市場に回っていない。しかし、この状態は続けていいのかという意味も

含めて、それまでやるということです。そのためには、今、お伺いしていました、やはり多臓器ではなくて、それぞれの臓器に絞ったスタンダードな in vivo の実験をやる必要があるだろうということがございました。

それプラス、ビッグブルーラットでの実験、これは発がんではないのですけれども、ターゲットを絞るためにいると思います。それから、ポストラベルなどは有効ではないかと思っています。ポストラベルで腎臓にアダクトですか。アダクトフォームはそれは全部補助の試験ですけれども、割合簡単にできるからやるのがいいかもしれません。

それが済んでから、さっき言われました、Bについての結論がもしポジティブだということになったら、それは本当にアガリチンなのか、あるいはほかのものかと。それをやる。その理由というのは、アガリクスというのは100種類くらいあるんですね。いちいち個々のバイオアッセイできないから、もしアガリチンということになると、アガリチンの量を測定しぱっと横に流したら、ある程度のアッセイができるだろうと考えておられるのではないかと私はそのように解釈しているのですけれども、それでよろしいんですか。

○上野川座長　そうですね。私は今ずっとお話を伺ってきまして、基本的には大体意見が出尽くしたというか、大体方向としてはですが、それで、現在のいわゆる実験方法みたいな非常に専門家の立場から詳細な検討が行われている状況だと思うんですけれども、基本的にもう一度原点に戻って、B製品どうのこうのとなりますと、今、ちょうど委員長の方でまとめていただいた意見というのは、私も同様に思っています、基本的には国民の安全ということを考えて場合には、なるだけ慎重に実験を行って、果たしてこれが発がん性ということから考えた場合に、どういう物質なのかということ、例えば追加実験とかそういうものを含めて、やっていったらいいのではないかというお話、私も大体そういう方向で御意見をおっしゃる方が多いと記憶しました。

○菅野説明参考人　大現場として何を追加したらいいかというのが見えてきているんですが、恐らくビッグブルーをやらしていただくとしたら、製品Bと同時にアガリチンの合成をどこかで急いでいただき、同時にやった方が時間の節約になるかとは思っています。それとの関連で2段階を追加するとした場合、絞って腎臓だけでもいいですか。

○上野川座長　それについては、やはり慎重に御専門の立場から、それぞれ御意見を明確にお願いして、座長としましては、この場所である程度実験の方法を、今、委員長がおっしゃったように明確にしてほしいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○福島専門委員　今回、3つの標的臓器があるということなんですが、私は個人的には、やはり腎臓における促進作用が非常に気になります。そういう意味で、絞るとしたら腎臓

をやっていたきたいと思います。

甲状腺に関しましては、いわゆる T S H を介する経路なのか、介さないのか。今回の話ですと、どうも T S H を介さない経路ではないかと推測されていますので、そうするとやる必要が出てくると思うんですが、どうなんでしょうか。

まず腎臓の系でやって、そこで T S H、T 3、T 4 をはかりまして、それからまた判断するということでどうなんでしょうか。余りにもすべてをやるというのはちょっと、それをやればベストなんですけれども、広がりを持ってしまうと、まとまりがなくなってしまうような気がするんです。だから、私はどこか 1 つに絞っていいと思います。

fore-stomach ですけれども、fore-stomach の解釈をどうするかという問題があると思います。というのは、よく出てくる問題は、ヒトにこの臓器はありませんということなんです。我々はそれをどういうふうに解釈するかということになってくると思います。そういう意味からすると、私はマイナーな方に考えておいていいのではないかと考えています。

以上です。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 質問なんです、2 段階発がんがイニシエーションのときにこれを使う。腎臓だと、フェノバルビタールがプロモーションということも書いてあるんですけれども、それはどう思われますか。同時に実験する。

○菅野説明参考人 仰せのとおり、イニシエーションのところにこの物質あるいはアガリチンを持ってきて、プロモーターのところに腎臓だと、プロモーターで一番きれいに出るのは、トリフルオロ酢酸でしょうか。それを 24 週間やる。ポジコンにはもともとの発がん物資をやるという実験は、プロトコールの大枠はすぐに考えられるんですが、イニシエーションの投与期間を仮に混餌 5 % で許していただいたとして何週間やったらいいか、といった目安が無い。行き当たりばったりになってしまうのです。

そこがちょっと自信がないんです。成立するかどうかやってみないと。ですから、何かいいお手本でもあれば、それに従うのですけれども、アイデアはあるものの実際に見たことがない実験系なのではないかと。福島先生、ありますでしょうか。

○福島専門委員 腎臓のイニシエーション活性を見るという、イニシエーション、プロモーションで、今、長尾先生が言われたその系は私も知りません。ないと思います。

したがって、もしやるとなると、そのシステムがやはり正しいかどうかということにまず入ってしまうんです。

○菅野説明参考人 やってみたいとも思うのですが、そのことがあるので、経費と時間の

面でちょっと難しいかなと。

○上野川座長 ちょっとそこは余り本質的な問題ではなくて、要するに今後やるか、やらないかということに関して、今、最終的な議論に至ったと思いますので。

○寺田委員長 アガリチンの研究をやるわけではないですから、まずアガリクスのこのことをやらないと、アガリチンピューリファイするのがいると言ったけれども、ちょっと順序が逆ではないかと。アガリチンは私の記憶が正しければ、I R CのクラスⅢの物質だと思うんです。あれははっきりはしないけれども、動物実験では発がん性はないということだと思います。だから、そこを調べられた方がかえっていいと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

そうしますと、先生方からいろいろな御意見が出ました。特に追加の試験についての御指摘がありましたし、今までの論点を勿論整理した上で、関係の専門委員の先生方に今の御意見の確認をして、議事録に基づいて事務局の方で確認していただきたいと思うんです。それで事務局の方から厚生労働省の方に、今もいらっしゃいますけれども、この点について、今、御指摘がありましたけれども、いろいろな実験の、いわゆる現実に行う現実の問題等を踏まえた上で依頼していただければと私は思うんです。

○菅野説明参考人 委員長の御発言にコメントさせていただきたいのは、アガリチンの純品は、それをメインではなくて、アガリチンでない部分をはっきりさせるために必要となるかもしれないという意味です。

○寺田委員長 わかりますけれども、それはもっと後の話であって、今のアガリクスの話は、先生方がおっしゃったように、スタンダードのサイエンスがあるかどうか。それをしてからの話だと思います。

○上野川座長 現在の発がん性の行われている、世界的に認められていて、やはり日本でも認められている方法で、要するに最大限の多くの試験をやった上で結論を出してほしいという御意見だと思いますし、委員長もそうだと私は拝聴しましたので、そういった方向で、三森先生のお話、長尾先生のお話もそういうふうにお伺いしました。

そういう形で本日の議事は尽くされたと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。また次回の開催につきましては、今の議論、厚生労働省との関連とこちらの方の先生たちの御意見を伺った上で、開催の日程等を決めていきたいと思っておりますけれども、事務局の方はいかがでしょうか。

○中山評価調整官 ありがとうございます。A製品とC製品につきましては、今は追加試験を厚生労働省の方でやっていただいておりますので、その結果を受けて、次回併せて御

検討いただければと。

○上野川座長　そうですね。先ほどありました実験のデータも併せてと理解しています。

○中山評価調整官　そうしたいと考えております。

○上野川座長　本日はどうもありがとうございました。