

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2回会合議事録

1. 日時 平成20年3月12日(水) 10:00~11:41

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) ワーキンググループ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、佐竹専門委員、福島専門委員、松井専門委員、
三森専門委員、山浦専門委員

(参考人)

菅野参考人

(説明者)

國枝基準審査課長、玉川新開発食品保健対策室長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐

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15日新開発食品専門調査会決定)

資料 2 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) (平成 18 年 12 月 20 日付食安基発第 1220001 号)

資料 3 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) (平成 20 年 2 月 28 日付食安基発第 0228001 号)

資料 4 専門委員からのコメント

参考資料 1 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)

参考資料 2 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)

(平成 18 年 5 月 9 日付府食第 360 号)

参考資料 3 参考文献

参考資料 4 参考法令

6. 議事内容

○猿田評価調整官 定刻になりましたので、ただいまより第 2 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。

本日は、大変お忙しい中、御出席いただきまして誠にありがとうございます。本調査会は公開で開催いたします。

昨年の 10 月 1 日付けをもちまして、食品安全委員会の専門調査会の改選が行なわれております。専門委員を継続していただいた先生方は、引き続き本ワーキンググループに御参加いただいておりますが、長尾美奈子先生が退任されまして、本日は御欠席となりますが、本間正充専門委員にワーキンググループに参加いただいております。

また、本日は、専門委員の改選後、最初の会合に当たりますので、座長が選出されるまでの間、事務局の方で議事の進行をさせていただきますので、よろしく願いいたします。

それでは、お手元に配付してございます議事次第に基づきしまして、配付資料の確認をさせていただきます。

配付資料は、議事次第、座席表、ワーキンググループの名簿。

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」。

資料 2 「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」。

資料 3 「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」。

資料 4 「専門委員からのコメント」。

参考資料 1 「食品健康影響評価について」。

参考資料 2 「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」。

参考資料3「参考文献」。

参考資料4「参考法令」となっております。

なお、参考資料3「参考文献」につきましては、傍聴の方々には文献のタイトルのみの提示とさせていただきます。

お手元の資料のほか、委員の皆様には、本日、御審査いただく品目につきまして、厚生労働省作成の資料等を事前に送付させていただきます。不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

議事に入ります前に、本日は、参考人として、国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターの菅野毒性部長、また、説明者として、厚生労働省の国枝基準審査課長、それから玉川新開発食品保健対策室長に御出席いただいておりますので、御紹介させていただきます。

それでは、議事に入りたいと思いますが、まず、議題の1でございますが、本ワーキンググループの座長の選出をお願いしたいと思います。

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」を御覧ください。

2の「(2)ワーキンググループ(WG)の構成」になりますが、ワーキンググループは委員の互選により座長を置きまして、座長が議事を担当するということとなっております。どなたか御推薦等ございましたらお願いいたします。

三森先生、お願いします。

○三森専門委員 前回のワーキンググループでも座長をなさった、上野川先生が適任かと思っておりますので、御推薦申し上げます。

○猿田評価調整官 そのほかございますでしょうか。

○山添専門委員 私も上野川先生に座長をお引受けいただきたいと思っております。

○猿田評価調整官 今、三森専門委員、それから山添専門委員から、上野川専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでございましょうか。

(「異議なし」と声あり)

○猿田評価調整官 ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、上野川先生は、座長席にお移りいただきたいと思っております。

(上野川専門委員、座長席へ移動)

○猿田評価調整官 それでは、これ以降の進行を座長にお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○上野川座長 それでは、議事の進行を引き続けさせていただきたいと思っております。

各委員におかれましては、是非とも議事の進行に御協力をお願いしたいと思います。

早速、議題2のアガリクスを含む製品に係る安全性についての審議を行いたいと思います。

ここでお断りしておきたいことがございます。本日の資料は、A～C製品までに及んでおりますが、論点の整理のためにもB製品と、それからA、C製品を分けて議論していただきたいと思っております。

それでは、まず、B製品について審議を行いたいと思います。

B製品につきましては、本日は第2回の審議になりますが、時間が経過していることでもありますので、これまでの経緯につきまして、事務局から説明いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

○鶴身課長補佐 それでは、これまでの経緯について、資料に基づいて御説明をさせていただきます。

まず、B製品についてということで、参考資料1になります。平成18年2月に厚生労働省から安全基本法24条1項に基づいて、下記の食品の食品健康影響評価について意見を求められております。

食品衛生法第7条2項の規定に基づいて、下にある製品について、食品として販売を禁止することについて意見が求められておりました。製品名といたしましては、キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒というものになっております。いわゆるB製品というものです。

参考資料4には、参考で法令を添付しておりますが、1番のところでは食品安全基本法として、食品衛生法7条に基づく販売の禁止をしようとするときは、食品安全委員会の意見を聴かなければならないとされております。

2番のところでは、食品衛生法第7条を掲載しておりますが、人の健康を損なうおそれがない旨の確証がなく、食品衛生上の危害の発生を防止するため必要があると認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、販売を禁止することができるという規定に基づいて意見の聴取が行なわれたというものでございます。

それから、お手元の分厚いファイルになりますが、少し御覧いただきたいと思っております。

この中に、当時、厚生労働省から提出のありました資料のリスクプロファイルが入っております。

経緯といたしましては、アガリクスのキノコに含まれるアガリチンについて、以前より毒性の指摘があったということで、厚生労働省において、平成12年よりいろいろな調査が進められてきた。

更に、アガリクスを含む製品による健康被害が明らかとなっている事例というものは報告がありませんけれども、アガリクスを含む製品による肝障害の疑いの事例というものの報告が見受けられるということで、平成 15 年から国立医薬品食品衛生研究所において、遺伝毒性、それから発がん性スクリーニング試験としての中期多臓器発がん性試験が行われたというものでございます。

この結果、B 製品について、発がん促進作用が認められたということから、意見の聴取があったものになります。

リスクプロファイルの 3 ページ目、既にこのワーキンググループでも紹介がありましたので、簡単に御説明をさせていただきますが、中期多臓器発がん性試験、ラットにおいて 5 物質をイニシエーション処理をいたしまして、24 週間の混餌投与をした試験ですが、B 製品の中用量において発がん促進作用が、前胃と腎臓、それから甲状腺において作用が認められたというところです。

それから、遺伝毒性試験については、B 製品については、サルモネラ、E. Coli を用いた Ames 試験、最高用量としては、プレート当たり 5mg、5,000 μ g ですが、Ames 試験が行なわれておりまして、結果は陽性であった。ただし、S9 存在下では陰性であったというものです。

染色体異常試験について申し上げますと、チャイニーズハムスターの胚細胞を用いた最高用量が 5mg/mL で試験が行われておりまして、こちらの試験も陽性であった。S9 の存在下では陰性であったというものです。

小核試験ですが、ICR マウスの骨髄細胞を用いた小核試験では、突然変異誘発性は認められなかったというものでございます。

リスクプロファイルの 8 ページ以降に、毒性の関連情報なども掲載されております。

それから、それ以外のアガリクス茸による健康影響に関するいろいろな文献調査の資料なども参考資料として、こちらの方に添付されています。そのような状況を踏まえて意見の聴取が行なわれたというものでございます。

参考資料 2 を御覧ください。

平成 18 年 4 月に本ワーキンググループの第 1 回が行なわれたわけですが、そちらで審議の結果、参考資料 2 にありますような指摘事項を厚生労働省に対して通知をしております。

裏面にまいりまして、指摘事項の 1 として、B 製品の中期多臓器発がん性試験を再度検証するという観点から単一臓器を標的とした二段階発がん試験を実施すること。

2 番については、遺伝毒性の確認のため、B 製品について、in vivo における突然変異検

出用 TG ラットを用いて、標的臓器における突然変異試験を実施すること。

併せて、³²P ポストラベリング法による試験についても検討すること。

3 番として、発がん促進作用の原因物質の究明に努めることという指摘をさせていただいているところでございます。

厚生労働省より回答が資料 2、資料 3 と来ておりますが、まず、資料 2 の方から御説明させていただきます。

平成 18 年 12 月に厚生労働省から、まず、回答が来ております。この回答については、平成 19 年 2 月に開催された第 43 回の新開発食品専門調査会で報告されまして、各先生方にも送付させていただいているという状況だと思います。

2 ページ、指摘事項 1 に対する回答として回答 1 になります。B 製品については、自主的な販売中止と製品の回収が行なわれており、今後、健康影響が生じる危険性がないことから、二段階発がん試験を実施すること等は予定していないけれども、発がん促進作用が認められた原因の究明を行うために、vivo における遺伝毒性試験を優先して実施することとしたいとされております。

指摘事項 2 の回答としまして、遺伝毒性の方ですが、アガリチン及び B 製品を検体とした TG ラットを用いて標的臓器における遺伝毒性試験を実施する予定である。

併せて、ポストラベルによる DNA 付加体の試験を実施する予定であるとされています。

これが、今回、新たに試験の結果が出まして、資料 3 になりますので、後ほど御説明をいただきたいと思っています。

指摘事項 3、原因物質の究明ですが、回答 3 として、アガリチンの関与を検証するために、アガリチン及び B 製品について、復帰突然変異試験、Ames 試験が実施されております。

その結果、すべての検体で陽性となっておりますが、S9 がない状態では、B 製品がアガリチンよりも 10 倍以上低い用量で遺伝毒性が示されている。

また、加熱分解処理をした標品について、S9 がない状態で実施したところ、最高用量において、アガリチン分解物は陰性対照の約 10 倍、B 製品分解物は 2～3 倍の復帰株数を示したというこれらの結果からアガリチンを分解することにより、アガリチン及び B 製品の変異原性が減弱するということが示唆された。

これらの試験の結果、アガリチンが主要な変異原性物質であることが確認されたが、一方では、B 製品の変異原性についてはアガリチンのみによっては説明し難いということも示唆されたとされております。

資料 3、こちらの方が、今回、2 月 28 日に提出のあった試験になります。

内容は、アガリチン及びB製品のTGラットを用いた遺伝子突然変異試験となっております。

後半にDNA付加体の試験も添付されておりますので、詳細については、厚生労働省の方から御説明をいただきたいと思っております。

経緯については、以上でございます。

○上野川座長 では、今、御説明をいただきましたので、これまでに得られた試験結果等について、厚生労働省からの報告をいただいて、それを基に各先生方の専門的な立場からの試験結果についてコメントをいただくということにしたいと思っております。

では、厚生労働省の方から説明をいただきたいと思っております。お願いします。

○厚生労働省 それでは、参考人ということで、菅野毒性部長に来ていただいておりますので、菅野部長の方から御説明をお願いしたいと思っております。

○上野川座長 では、菅野先生、よろしく申し上げます。

○菅野参考人 済みません、私が呼ばれたのは、厚労省からではございません。

○上野川座長 どういうことですか。

○菅野参考人 私が呼ばれたのは、厚生労働省から頼まれて呼ばれたわけではございません。

○上野川座長 そうすると、手続上の問題で、食品安全委員会からということですか。

○菅野参考人 そういう理解です。

○鶴身課長補佐 はい。いずれにしても、菅野先生のところでは試験を実施していただいた技術的な話については、菅野先生からお願いをしたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○菅野参考人 技術的な面で何を説明したらよろしいですか。御指示をいただければやりますけれども。

○鶴身課長補佐 今回、厚生労働省から提出のあった資料について、実施された菅野先生の方からその結果について御説明をいただけるとありがたいと思っております。

○菅野参考人 どの資料に基づけばよろしいでしょうか。

○鶴身課長補佐 資料2、資料3についてです。

○菅野参考人 何分ぐらいでやらせていただいたらよろしいでしょうか。

○上野川座長 特に時間の制限は設けておりませんが、よろしくお願ひしたいと思います。

○菅野参考人 では、簡単に、二段階多臓器中期発がん試験で用いた系統と同じラットに

遺伝子を導入した TG ラットを使用しました。

投与量は、資料 3 の 19 ページを御覧いただくと一番わかりやすいんですが、最初設定した量は、62.5ppm、1,000ppm ですが、途中で毒性が出たということで、最終的に 750ppm に下げたということで、最高用量群に関しましては、体重増加抑制等の毒性が出ておりますので、一応参考データという形で継続したという経緯がございます。

ですので、真ん中の 250ppm というのがアガリチンに関しましては、一番正しい評価ができる群になっております。

キリン製品の 5ppm、陽性対照として ENU を投与したということでもあります。

結論から申し上げますと、ENU に関しましては、すべて検索いたしました臓器に関して、陽性結果をきれいに得ておりますが、その他の群につきましては、アガリチン、キリン製品ともにすべて陰性の結果を得たということでもあります。

以上であります。

○上野川座長 今、資料 3 を基に御説明をいただきました。

それでは、今の報告、そして、お手元の資料を基に先生方から御質問、御意見をいただくようにしております。

先ほど申し上げましたように、まず、B 製品から議論をいただきたいと思います。

それに先立って、本間専門委員からコメントを既にいただいておりますので、事務局からの紹介をいただきたいと思います。

○鶴身課長補佐 コメントについて御紹介をさせていただきます。

先ほどの資料 3 で少し補足をさせていただきますが、71 ページ以降にアガリチンの DNA 付加体解析ということで分析がされておりますけれども、こちらの方でも DNA の付加体は検出されなかったというような結果が出ております。

ただ、73 ページの考察のところにもございますが、検出限界の問題や、代謝物をどれに同定するかというような問題も十分考慮しないといけないというようなことも記載をされております。

それを踏まえて、資料 4 になりますが、本間先生の方からコメントをいただいております。御紹介をさせていただきます。

今回、提出されたアガリチンの TG ラットを用いた遺伝子突然変異試験の結果について、特にコメントはない。

本試験での動物には十分な投与量、投与期間のアガリチンが投与されており、また、遺伝子突然変異検出の陰性対照値、陽性対照値、プラークの形成効率等を考慮すると、試験

は適切に実施されたと判断されるということ。

したがって、すべての試験の陰性結果は、十分に信用できる。

また、同時に行なわれたアガリチンの付加体解析において予想される2つのDNA付加体が検出されなかった結果は、突然変異試験陰性の結果を裏づけるものである。

以上のことから、アガリチンは生体内では遺伝毒性を示さないと判断される。

なお、アガリチン及びアガリクス抽出液がAmes試験陽性を示した結果の原因に関して、いまだ不明ではあるが、Ames試験特有的、バクテリア特有的な反応であることも予想される。この問題の解決には、哺乳類培養細胞を用いた試験が有効かもしれないというコメントをいただいております。

○上野川座長 どうもありがとうございます。それでは、本間専門委員からのコメントを踏まえた上で、各先生方から御意見、御質問をいただきたいと思っております。

よろしく申し上げます。いかがでしょうか。

どうぞ。

○福島専門委員 今、菅野先生からお聞きした試験の内容で、これは実際、実施担当者ではない菅野先生にお聞きするのは、ちょっと酷かもわかりませんが、教えていただきたいのは、先ほどの資料2の下から5行目のところで、今回の追加試験の結果、アガリチンが主要な変異原性物質であることが確認されたが、一方、B製品等の変異原性については、アガリチンのみによっては説明し難いことも示唆されたと書いてあるんです。

そういうことからいうと、資料3の9ページを見ますと、純度が97%ということになります。

そうすると、あとの3%は何だったのだろうかということになるんですけれども、先生、わかりますか。3%の内容ですけれどもね。

○菅野参考人 当時は合成品だったか、抽出品だったかを知っていたので答えられたのですが、申し訳ない、今は覚えていません。済みません。

○福島専門委員 わかりました。結構です。この3%が何かというのが、1つのポイントにはなるかと、私自身は思っています。勿論、これがわからないからどうこうという問題ではないですけれども、一応、私は、今回の議論の中に、この3%が何かというのは、私自身は頭に入れてこれからディスカッションしたいと思っています。

○上野川座長 三森先生、いかがでしょうか。

○三森専門委員 専門家の本間先生が、今日欠席ですが、本間先生からの意見から判断しますと、今回のアガリチン及びB製品については、in vivoでの遺伝毒性はないというこ

とですので、今まで懸念されていたことについては、一応の整理はできたのかなと思っております。

今、議論しているのはアガリチンについてのことですね。

○上野川座長　そうです。

○三森専門委員　以上でございます。

○上野川座長　ほかにいかがでしょうか。

山添先生、何かございますか。

○山添専門委員　私は、アガリチンの97%の純度であれば、基本的に通常の試験としての純度は保っているレベルかなと判断をしています。

アガリチンは、吸収が早くて、速やかに腎から排泄されているのだらうと思います。ただし、γグルタミル基が付いているので、腎では、代謝活性が高い、γグルタミルトランスペプチダーゼがあるためです。そこで切られて腎のところで再吸収されている可能性は否定ができない。

ですから、原体として投与されたものは、速やかに多分、腎からの尿中の経路で出ていこうとするのですが、一部がγグルタミルトランスペプチダーゼで切れて、そこで吸収をされる。そのことで、全身に戻るか、あるいは腎の暴露をしている可能性はあるというふうに判断すればいいのではないかと思います。

○上野川座長　どうぞ。

○福島専門委員　山添先生、このアガリチンの代謝は、あくまでアガリチンに限定していますけれども、アガリチンに限定するとして、今、先生が言われたことで、もう一度確認したいのですけれども、最終代謝産物というのは、どういうものなのですか。

○山添専門委員　自分自身で調べたわけではないので、はっきりわかりませんが、ヒドラジンの部分で多くの物質について、生体内での修飾としてはアセチレーションが可能。

もう一つは、ベンジル位に、このところにヒドロキシメチルがあるわけです。ここについては、サルフェーションが起きる場合と、そこが酸化されてカルボン酸になる場合があります。

今、申し上げた3つの経路どれについても報告がないということは、体内運命として、そのデータは欠けていると感じています。

○上野川座長　ほかにいかがですか。どうぞ。

○松井専門委員　アガリチンというのは、やはり腎臓で代謝されて、フェニルヒドラジンという形になって、一番毒性が強くなると思うんですけれども、腎臓で障害が出ていない

ということは、遺伝毒性が無いと思ってよろしいのでしょうか。

○山添専門委員 キネティクスですので、一次的に暴露の量が腎に対して、ある期間にどの程度の濃度で暴露するかということだと思えます。

ですから、量が多ければ、当然のことながら細胞の中に、切れた後に入ったヒドラジンのものが活性化されて、DNA と付加体をつくっても自然だし、体外の排泄、尿中として出ていくものと、再吸収とのバランスですから、腎の組織内における濃度がどういうキネティクスを取るかによって、出たり、出なかったりしているのではないかと考えるのが、動態学的な解釈だと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 もう一度、私の整理のために、今回、行なわれた試験について、これも申し訳ないですけども、菅野先生、わかったら教えていただきたいんです。

先ほど、19 ページの説明のところ、最高用量群、これが体重増加の抑制が見られたということで濃度を下げている。そうすると、この試験そのものについては、私は否定するものではないんですけども、最初のドーズ設定に当たって、この文章を見ますと、ビッグブルーマウスでのデータを参考にして、この実験で最高用量を決めているということなんです。

その結果、毒性が出たということですけども、菅野先生が最初に言われたように、このビッグブルーラットは、あくまで Fisher 系ラットだと、ですから、前の多臓器中期発がん性試験で用いられた同じ系統での話なんです。

そうすると、これは実施者に聞くべきことだと思えますんですけども、最高用量設定に当たって、なぜ、前のデータ、それから今回、このビッグブルーラットを用いる実験開始に当たって、このビッグブルーラットは非常に高いですから、普通の Fisher 系ラットを使って、そして、予備試験で、用量設定を決めなかったのか、そこら辺は、先生、何かわかりますか。

○菅野参考人 我々が設定しましたので、よくわかります。キリンの B 製品の用量を最低用量に充てています。その上の 6 倍を十分量として充てました。

それで、文献があったのがわかっていまして、それを無視してもよかったんですが、逆にこれがないと、その用量までやったのかと言われるに決まっているということで設定しました。

予備試験をしなかった理由は、時間がないことと、あと、たしか検体が高いので、ですから、トップは危ないなと思いつつも、参考として入れたということです。そのまま、も

し許容すれば、それが一番極限まで試した量になるだろう。確実なのは、一番下と真ん中である。それは仰せのとおり、最高用量群の動物は、少しギャンブルしましたが、1つは、やらなければ必ず言われるということと、時間の節約ということでもあります。

○福島専門委員 わかりました。それから、もう一つ教えてもらいたいのは、腎臓におけるミュレーションをあくまで調べる実験ですけれども、もう一つアダクトを調べています。腎臓には、と殺時点の検索のところに用いた腎臓に、病理組織学的に何か前がん変化とか、少なくともアガリチン、また、キリンの製品によって、インデュースされた病変というのはありませんでしたか。そこは先生、わかりませんか。

○菅野参考人 ちょっと思い出さなければいけないんですが、記憶の範囲ではなかったです。13週ということ少し短いので、なかったはずですが、もう一回、念のため、後で確認して御報告いたします。

○福島専門委員 要するに、私が何をお聞きしたいかということ、恐らくは私は前がん変化はないと思うんです。

ただ、いわゆるアガリチンないし、アガリチンの製品による毒性の変化があるのか、ないのか。どうも前もって2年ものの方を見ますと、この変化は出ていないから、一応、そういう毒性変化はないだろうと、自分自身では思っているんですけども、ちょっとそこを確認したかったものですから。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野参考人 多臓器発がん試験のときも、バックグラウンドはそんなに汚くなかったと思います。きれいな背景の中で、尿細管に、いわゆるネオプラスチックな病変がいろいろなレンジで出たという記憶があります。背景病変がなかったことからしても、先生のご指摘どおり、単剤で、普通のネズミに投与したときの背景には、ほとんど病変は出ないだろうなという気がします。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 福島先生と菅野先生に教えていただきたいのですが、高い投与量での体重減少、そうすると、何に原因と考えるのか、私は全然そのところはわからないのですが、考えられる1つの動態学的な機序とすると、ビドラジンが高い濃度で産生すれば、当然のことながら糖と反応すれば、つまりケトンのところでくっついてしまうわけですね。そうすると、血中の糖のレベルは、当然下がってきている。それでやせてきているとも解釈できるのですが。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 この体重減少ですが、今、先生が言われるような生理的ないろいろなレスポンスとして起こる。ただし、病理組織学的に変化がない。

もう一つは、毒性として強い変化がある臓器に起こって、特に腎臓なんかで起こるんですけれども、その結果として、体重減少が起こるということ。

もう一つは、忌避現象で、もともと餌を食べないのだと、そういう可能性もあります。

ただし、想像ですけれども、今回のアガリチンとアガリチン製品の場合に、3番目の理由は、どうもちょっと成り立たないのではないかと。

今、菅野先生に私がお聞きしたのは、そこを確認したかったものですから。病理組織学的には、全く変化はつかめない。しかし、生理的ないろんな反応で、いわゆるトキシシティーという面だけで強調されています。それにはストレスという形で、体重が下がったんだろうと、私は想像していますけれども。

○菅野参考人 その論議は、この報告書を書くときにもいたしました。

27ページの20.2.2.というところの「摂餌量」というところにもそれを示唆するつもりで書いたのですけれども、少なくとも最高用量群は忌避反応で、餌を食べないという感じでした。中用量群で投与3週からやはり15%減っている。忌避反応が強いという判定をいたしました。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

今回、提出された資料3の、いわゆるアガリチンの遺伝子変異試験についての議論というのは、どうぞ。

○福島専門委員 済みません、全く別の興味で菅野先生に教えてもらいたいんですけれども、ENUを陽性対照と思っています。これは、最初、毎日1回5日連続投与されたんですか。

その後は、無処置でずっと置いてと殺したということによかったんですか。

○菅野参考人 少なくとも初期だけです。

○福島専門委員 初期だけですね。

○菅野参考人 あとは、やっていないです。

○福島専門委員 こういう実験系で、投与直後、ENUを投与直後でサクリファイズしたときのミュレーションフリークエンシーの上がり方と、ずっとおいてきまして、殺していただきますね。そのときのミュレーションフリークエンシーの上がり方は、下がっているのか、そのまま維持されているのか。そこら辺、先生はどう思われますか。

○菅野参考人 申し訳ないです。私は経験がないです。三森先生の方がおありになるかも

しれませんが、ないですか。

○三森専門委員 ありません。

○菅野参考人 修復がかかれば、減るだろうというのが1つ。あとは、とはいえ、これは外から入れた断片なので、そんなに関係ないだろうという発想と2通りあると思うんですが、データを持っていないです。

○福島専門委員 わかりました。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

次に以前議論されていた、今の遺伝毒性につきましては、今のような御議論の結果だと思えます。

今回、発がんプロモーションの研究はまだ行なわれていないと理解しておりますけれども、少なくとも、今のお話ですと、遺伝毒性についても、まだ、御専門家の立場から、福島先生、何か。

○福島専門委員 遺伝毒性について、そう知識を持っているわけではないんですけれども、今回の結果だけから申し上げますと、1点は、やはり標的臓器前胃、甲状腺、腎臓とありましたけれども、ヒトへの外挿ということから見ると、やはり腎臓が一番大きなポイントだと思うんです。

その点について、今回、ミューテーションということから見ますと、いろいろな臓器があって、これはそれで結構ですけれども、あと、付加体形成の方を見ますと、たしか肝臓と腎臓に多くなっていたということ。

やはり、先ほど最初に言いましたように、ヒトでの外挿ということから見て、キーポイントとなる腎臓で、まず、行なわれているということで、それはそれで評価できる。

もう一点、それでは、そこでの付加体形成はあるかということ、付加体形成がないということ。そして、もう一点は、腎臓におけるミューテーションフリークエンシーが上がっていない。要するに、in vivoにおいては、変異原性がないということ。その2点からすると、今回、アガリチン、それからもう一つアガリチンの製品ですか、付加体形成の方もアガリチンの製品をやっています。両方とも遺伝毒性はないと結論づけて、私はいいと思います。もし、アガリチンの製品そのものがやっていないとしたら、その中にはまた何かとなりますけれども、少なくともクルードな形も見て、アガリチンの製品もアガリチンと一緒にやっているんですから、私は最初に不純物云々と言いましたけれども、やはり遺伝毒性はないと解釈していいだろう。

そうすると、私の考え方として、1回目に行われた多臓器中期発がん性試験の結果から

プロモーション作用があったと言えます。すなわち、これは発がん物質なのだろうか、またはプロモーターなのだろうかという2つの解釈になります。

そういう意味からすると、今回は遺伝毒性がないということからすると、そうすると、考え方として、非遺伝毒性発がん物質なのか、プロモーターなのかということになります。

それで、今度は、ラットの104週の試験では、調べますと、腎臓の腫瘍ができていない。そうすると、これは腎臓がんのプロモーターだろうというのが、私の最終的な結論です。
○上野川座長　どうぞ。

○山添専門委員　福島先生がおっしゃるように、今回のDNA付加体の試験では、ネガティブになっているんですが、この手法を見てみますと、³²Pポストラベリング法で検出しております。

そうしますと、この方法では、既存のスタンダードとスポットが合うところにスポットが来るかどうか、HPLCのリテンションも含めて、それで検出しています。ですから、想定されたグアニンないしアデニンのアダクトができていれば検出されるという手法で見ると、なかったということなんです、本当にこの

パスウエーでアダクトができていようかどうかを保証しているものではないということが1つの疑問なんです。そこがよくわからない。

先ほども申し上げましたように、ヒドラジンのところが反応しやすい、これは変異原性については、恐らくこの経路と私も思っています。ただ、ベンジル位のアルコールのが、例えばアカネのときもそうですが、サルフェーションされて、DNA付加体をつくっているということもあります。DNA付加体がゼロというふうには判断しない方がいいかと思えます。

○上野川座長　どうぞ。

○福島専門委員　山添先生、ちょっと教えていただけないでしょうか。

そうすると、どちらかというと、ポストラベリング法が一番簡便な方法で、一般的に行なわれている方法ですね。

この場合、既知のDNA付加体ということで調べられているんですけども、そこで、先生が言われるように、まだ少くクエスチョンを付けておくことを一般的に考えなければならぬことなのか、又はポストラベリング法で実施されて、そして付加体がないとなったら、それは一般論として付加体形成はないでしょう。特にこの場合、ミューテーションフリークエンシーが上がっていないわけですね。そうすると、やはり、先生の言われるような、少しこの方法では、まだ未知のものがあるという形で、我々は評価していかなければ

ばいけないのか。要するに、サイエンティフィックにはそうだと思うんです。ただ、評価上、そこをどうするかということなんです。

○山添専門委員 現在のところ、³²P ポストラベリングは最も感度の高い手法で、この手法で出てこないということは、主要なアダクトとして、グアニンとアデニンは該当しない。ですから、あったとしても、非常にレベルの低い、ほかのメタボライトのアダクトができていた可能性のみに残ると思います。そうすると、それはリペアーもありますから、そういうことを考えれば、実質的に問題がない可能性が高い。ただ、ゼロとはなかなか言いにくいということ。

もう一つは、DNA 付加体の見方として、臓器障害のための、別に相手は DNA をはかっています。実は反応性のものはタンパクというふうに考えれば、臓器毒性と直結するわけです。

そういう意味で、ほかの DNA とは反応しないけれども、リアクティブなものがタンパクとしてというのは、非常に不安定であれば、核の中に到達する前に、細胞で全部つぶれてしまう。細胞がつぶれれば、細胞の機能タンパクを障害すれば、臓器毒性になってもいいわけです。実際に、そういう幾つかの事例があるわけです。それは反応性の代謝物の安定性ということなんです。

ですから、そのこのところを考える指標と考えれば、何かできている可能性はあり得る、そういう解釈をするのが一般的ではないかと思えます。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野参考人 今回の論議と関係なくて、福島先生がおっしゃった2年間の実験の件なんですけれども、これは検体が違うんです。韓国でやられた2年間のことをおっしゃられたんですね。

○福島専門委員 そうです。これです。

○菅野参考人 これは、このB製品とは違う製品を使っています。学会に発表されていた当時の学会抄録では、この検体にはアガリチンがないと言われていました。それで、Lee先生といろいろお話をしたら、はかり直すというので、実験が終わった後ではかり直されていて、それで400ppm入っていると。それは、論文をよく読むと、実験に使ったものをはかったわけではないみたいで、後で同じようにつくっている製品をはかると、大体平均400ppm入っている製品だったという論文のようです。

ですので、このB製品に比べると、アガリチンを指標にした濃度は、何分の1かになります。むしろ、A製品に近い量の実験だという実験になります。

○福島専門委員 わかりました。少なくとも、そうすると、繰り返しますけれども、今回の多臓器中期発がん性試験、それから、遺伝子のミューテーションを調べる実験に用いたB製品のプロダクトというのは、アガリチンの量が多いと解釈していいわけですね。

○菅野参考人 はい。

○上野川座長 ほかに御意見、いかがでしょうか。そうしますと、今の遺伝毒性については、意見がちょっと分かれているところでありましてけれども、例えば、もしも遺伝毒性について、要するに完璧に陰性であるというデータを判定するには、例えば今後どういう実験とか、そういうのが必要とお考えでいらっしゃるのでしょうか。

○山添専門委員 今回の結果から見ると、福島先生がおっしゃったように、vivoの実験で、毒性に関して否定されているわけです。ですから、あつたとしても極めて弱いという評価になるのではないかと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 通常の遺伝毒性をスクリーニングで調べる方法としては、in vitroのAmesと染色体異常試験、in vivo小核試験という、この3つのスクリーニングバッテリーで評価するのが常ですが、今回は、更に³²Pのポストラベリングという方法を使って、DNA付加体があるかどうかを調べたわけですが、結果は陰性でした。その付加体ができたとしても、そこから突然変異を起こすところまでいくか否かを調べるために、更に、ビッグブルーラットを使った遺伝毒性試験を実施したわけですが、その遺伝子改変動物でも陰性の結果が得られたということは、in vivoでの遺伝毒性の可能性は否定せざるを得ないというか、否定するしかないのではないかと思います。ほかに、これに替わるような遺伝毒性試験で、in vivo遺伝毒性を調べる方法は、現時点ではないと思います。

ですから、私としては、さきほど福島先生がおっしゃったように、アガリチンについては、in vivoの遺伝毒性はないというところで、私も同意しております。

○上野川座長 アガリチンについてはですね。あとB製品という形で基本的には、前回の第1回の議論の中で、発がんプロモーション試験、これについてはやられていない状況。

○三森専門委員 B製品については、一番の原因物質であろうというアガリチンについての遺伝毒性がないということになりました。一方、多臓器発がんモデルで製品Bについては、腫瘍、前がん病変が誘発されてきたという事実がありますので、遺伝子は障害されないけれども、それ以外のメカニズムで腫瘍が誘発されてきたのではないかと思います。

したがって、非遺伝毒性発がん物質あるいは腫瘍プロモーション作用があるのではないかと思います。残念ながら腫瘍プロモーション作用についての追加実験がなされてお

りませんので、その閾値がどのくらいかということがわかりません。非遺伝毒性発がん物質というようにジャンル分けされたとしても、その多臓器発がんモデルでどこまで作用が発現しているのかというデータは、私たちは見ていませんので、どの辺が閾値になるかということはありません。

○上野川座長 どうぞ。

○佐竹専門委員 全く今の話とは違うんですけども、資料3の27ページのところに、観察及び測定のところの一番最初のところに、高用量群においては、よろめきの症状とか、いろいろ出てきたという表現で書かれているんですけども、これは毒性があったということと、イコールなんですか。このような現象があったということの実験全体にとっての重要性というのはあるんですか。

○菅野参考人 特にないと判断しました。忌避の範囲で説明がつくかなと、実験者ともどもディスカッションしております。

○上野川座長 どうぞ。

○福島専門委員 私のコメントですけども、やはり先ほど申しましたように、遺伝毒性はないということについては、それはそれでいいだろうと思います。

あと、そうすると、先ほど三森先生が言われましたように、イニシエーション・プロモーションの実験がまだされていない。

要するに、基本的なこととして、先ほど申しました、やはり今後は一番ヒトの外挿にとって重要な腎臓のところのイニシエーション・プロモーションの実験をするべきだろうと思います。

それは、やはり2つのポイントがあって、1つは、今までの結果を検証するということ。例えばIARCでも発がん性の話になりますけれども、一般的に2種ないし2つの実験系で陽性になったときに、最終的にサフィシエント、エビデンスという格好になっています。

それを引用するわけではないですけども、今回の場合も、私としては、やはりこの結果が得られなくても、とにかく非遺伝毒性ということがわかりましたので、今度は、腎臓をターゲットとするイニシエーション・プロモーションという実験をやって確認をする。

一番大きなもう一つのポイントは、そのときの用量で、結局、ノンジェネトキックですから、最終的に、閾値があるという前提で、どれだけの安全マージンを取るかということだと思います。

そのときの取り方として、いろんな考え方があると思います。医薬品の場合、それから農薬等の場合の考え方とかあります。

そうすると、これはいわゆる機能性食品と言っていいですかね、そういうような場合の考え方を、そういう場合というのは、要するに機能性食品という立場から言うと、やはり安全マージンがどれだけあるかということをしかりしていく必要が私はあると思います。

そうしますと、やはり先ほど三森先生が言われましたように、プロモーション作用の幅、量的な評価として、いろいろな用量を取った、腎臓を標的とするイニシエーション・プロモーションの実験が私は必要だと思います。

それでもって最終的な結論が出るということになると思います。そこで、要するに安全マージンを求めます。

○上野川座長 ほかに意見はございますか。どうぞ。

○廣瀬委員 今、イニシエーション・プロモーションの試験が必要だという話でしたけれども、私は、できるならば、そういう試験よりも、発がん性の試験ではっきり腎臓等の臓器に発がん性があるかどうかを確認した方がいいと思うんです。

イニシエーション・プロモーションの試験は、一般的に雄だけで行われておりまして、雌に対する毒性の影響が現時点では全然わからないんです。

ですから、アガリクスあるいはアガリチンが雌の臓器に対して発がん性あるいは発がん性プロモーション作用があるという可能性も否定はできませんので、できるならば、イニシエーション・プロモーションだけではなくて、発がん性の試験で確認する。そういうことをしないと、はっきりした NOAEL が設定できないんじゃないかと思います。

もう一点ですけれども、遺伝毒性がないということは大体わかるんですが、以前に資料 3 の 18 ページの中ほどに、ビッグブルーマウスを用いたアガリチンの経口投与において、変異を誘発したということが書かれておりますが、これはラットのデータと全く相反するデータだと思うんです。このデータというのは、信頼性が欠けるということで評価しないということでよろしいのでしょうか。それが 2 点目です。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野参考人 先ほどの繰り返しになってしまいますけれども、マウスの件は、一応、信頼性が非常に低いということで、参考にはするけれども、評価の対象にはしなくていいんじゃないかという結論でした。ただし、そういう実験があるということであるので、そこまでの投与は可能だと言われるのであろうから、この設定を置いた。それで、以下のなりゆきは先ほどのとおりであります。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 廣瀬先生の、今の 1 番目のコメントですが、イニシエーション・プロモ

ーションモデルよりは、2年間の長期発がん性試験を実施すべきだということは理解できるのですが、もし、弱い腫瘍プロモーション作用のような物質の場合には、2年間製剤Bを投与したところで、腎臓には何にも腫瘍は誘発されてこないという可能性があるわけです。

でも、知りたいことは、もしアガリクスに腫瘍プロモーション作用があるということであつたならば、アガリクスを摂取された方たちが、どのぐらいの暴露量で腫瘍プロモーション作用が起こってくるのか、そちらを先に知るべきではないかと思います。

そういう面で、私も福島先生も同じ意見で、腎臓を標的にした二段階発がんモデルを用いて、用量を振って、どこの用量まで腫瘍プロモーション作用が起こるのか、そのレベルがわかった方がこれからどのように規制していくのかということにつながるのかなというように思います。

例えば、今までアガリクスを摂食していらっしゃった方がいるわけですが、それがどのぐらいの暴露量かというのは、もう行政サイドはわかっているかと思います。その量と、今回の菅野先生のところで実施された多臓器発がんモデルでの用量で、どのぐらいの安全マージンがあるのか、そこからもわかると思うのですが、それでもかなり危ないといったら、これはもう安全マージンがないわけですね。もっと下の用量では大丈夫なのかどうかということがわからないので、二段階発がんモデルを用いて、閾値を求めた方がよろしいのではないのでしょうかと、そういうコメントです。

○廣瀬委員 サイエнтиフィックには、それは十分にわかるんですが、やはり安全性を評価する場合に、2年間の発がん性の試験のデータがなくて、イニシエーション・プロモーションだけのデータがある。そういう場合に、ADIというか、閾値はあることはわかるんですけども、実際にADIを取るとなると、イニシエーション・プロモーションモデルというのは、イニシエーションの仕方あるいは投与期間等でデータはものすごくばらついてくると思うんです。

そういうことを考えると、やはり基本的に安全性のリスク評価上は、2年間のデータがあるに越したことはないということです。

○福島専門委員 今の廣瀬先生のコメントですが、私は、まず、イニシエーション・プロモーションの実験系で安全マージンを取るという、今後こういう考え方を導入してもいいと思います。確かに現在は2年の発がん性、慢性、それから1年、13週のNOAELを取って、イニシエーション・プロモーションという考え方からのNOAELというものは求めていません。それは、今までイニシエーション・プロモーションの実験系というものに関しては、

いろいろなときに、特に医薬品や何かはそうですけれども、むしろメカニズムの解明というようなことが1つのポイントとなります。勿論、そのときに、量的な評価をしようというところで、そういう目的でやっていることも事実です。

そういうことからすると、私は、今回のイニシエーション・プロモーションの実験系で、NOAELというものを求めていっても、我々としては、いいんではないかというスタンスを持っています。

それと、当然廣瀬先生の言われるように、前の2年のものが、今、たまたまアガリチンをターゲットにしていますけれども、量が違うんだと、ですから、こちらの2年の発がん性試験でネガティブとしても、それは量的なものでネガティブではない。ですから、もう一度、2年も、今回のB製品でやるべきだというのも、私は否定しません。否定するものではないですけれども、まず、そこまで置いていくのかということをお自身は考えます。

もし、2年後に、この結果がポジティブとなったときには、非遺伝毒性発がん物質として、今度は評価するということになりますし、そのときもまた同じようにNOAELを求めていくということの手法になってくると思います。

ですから、結局は、NOAELを求めるに当たって、その2年後のデータでNOAELを求めるというのは、現在のいろいろなガイドラインで取られている方法ですけれども、それよりも我々がすべきなのは、やはりお自身はプロモーターということがわかっていますから、一刻も早くそちらの方で対応していくということが基本ではないかというのが私のスタンスです。

あと、もう一つの問題として、アガリチンの場合は、なかなか大量に発がん性の試験をするだけのものが得られないという大きな問題がありますので、もしアガリチンが大量に得られないということがあれば、事前の策として、イニシエーション・プロモーション試験で代替するという考え方もあるかと思えます。

○上野川座長 わかりました。ほかに、どうぞ。

○菅野参考人 これは一番初期から両サイドで関わってきた結果のコメントなのですが、このジャンルの製品がアガリクス茸を使っているというところが、まずスタート地点だったわけですね。

その理由は、北欧でアガリクス茸、いわゆるマッシュルームを生で食べる習慣があるところで、ある程度の評価がなされて、これは発がん性が「有り」だと、だけれども、気をつけて食べなさい、と言った内容のドキュメントが出ているわけです。それを濃縮したような形の健康食品であって、大量に流通しているから、本来は、業者の方々にやってもら

うべきところを、緊急性をもって厚労省が取り上げて、我々が委託を受けて実施したという認識なわけです。

ですから、学問的な詰めというのは、B製品に向けられた詰めは、最終的にはアガリクス食品全部に返ってくる、という必然性があると思いますので、そこは福島先生のおっしゃるように、新しいお作法をここでおつくりになるというのなら、それはいいんですけども、B製品だけの判断にとどまらないという可能性が常にあったということの一つコメントさせていただきたい。

更には、発がん試験に2、3億かかりますね。厚労省の財布を私が心配する立場にはないけれども、本当に厚労省の国費を使ってB製品のために2億、3億を使っていいのかというのは、一タックスペイヤーとして、常に思っているところでありまして、その代わりにもっと違うものを行った方がいいのではないかという意見も出てくる。

これらを是非御配慮願いたいと思います。最終的にやらされるのは構わないですけども、そういうところを是非。

あと、韓国で発がん試験を実施されたもののアガリチン含有量は400ppmですね。A製品がちょうど400です。これはコメントです。

○上野川座長 今のお話は、資料2の方の一連の流れの中で、既に記載されていることを、今、解説されたと理解してよろしいですね。

○菅野参考人 はい。

○上野川座長 どうぞ。

○山浦専門委員 今の菅野先生に関連することですが、アガリクスは、いわゆるハラタケ科の茸で、北欧で検討されたマッシュルームと同じ科の茸で、それもアガリチンがすごく問題になったわけです。北欧5か国では、マッシュルームをよく食べているので、問題になって、5か国で検討して、1日の許容量、1週間でどのぐらいまで食べてよいか、そういうことも既に研究されているわけです。

その中では、やはりアガリチンそのものの毒性というよりも、アガリチンの分解物の変異原性がすごく問題になり、それに対しては結構やられているわけです。

もう一つ、アガリクスの場合には、日本では普通の食材として食べていることは少ないのですが、健康食品として摂取する場合には、非常に濃縮されているわけです。

私は、茸毒をやっているんですけども、これからはいろんな健康食品が、普段食材として食べているのをを用いるようになると、元は有害物の含有物が少なくても、製品は非常に濃縮されるわけです。そういう面から見ると、アガリクスとか、いわゆるハラタケ科の

茸も、既に日本でも分析データがあり、例えば今回の会議テーマと直接関係ないんですが、カドミウムとか、ヒ素とか、そういう重金属も非常に高濃縮されています。

もう一つ、変異原性に関係しては 2000 年に国立がんセンターで行われているもので、アガリクスを食べさせたマウスの過酸化脂質が増加するデータもあるのです。要は、アガリチンで追ってもあまり意味がなく、アガリクスで検討した方が応用が利くと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野参考人 その点は、我々も常々感じていまして、どう考えたらいののかなというのを前の会議でも御提案というかコメントさせていただいた記憶があるんですが、アガリチンは、1つの代表的マーカーで、クルードに抽出してつくった場合に、その一族が一同として製品に移行してくる、その分画が悪いんだろうという考えでいくのが、今の段階では、一番プラクティカルなのではないかというふうに思わざるを得ない。

そう考えれば、Ames ですけども、混合物で陽性に出て、純品にすると変異原性がどんと下がるというのも説明がつくのかと。

○上野川座長 一連の研究の流れから見ると、アガリチンは、今、おっしゃったようなことで取り扱われてきたといういきさつはあると思います。

ほかにいかがでしょうか。

それでは、今まで意見が出尽くしたというふうに理解させていただいてよろしいでしょうか。御意見では、遺伝子突然変異誘発性は陰性ではないかという御意見が強かった。

しかしながら、発がん促進作用等については、まだ安全性を確認するための追加のデータが必要ではないかという感じの御意見ではないかと思います。

したがって、各委員から提出されました意見や確認事項を指摘事項として事務局の方でとりまとめ、それで、各先生に御確認いただいた上で、厚生労働省に対して指摘を行うという形にさせていただこうと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○鶴身課長補佐 もしよろしければ、これまでのコメントについて確認をさせていただきたいと思うのですが、以前、指摘事項として出しておりました標的臓器を用いた二段階発がん試験が実施されていないわけで、イニシエーション・プロモーション作用の確認のためにも、標的臓器を用いた二段階発がん試験というのは、やはり必要なのではないかと。

一方では、正確な閾値を求めるためには、長期の慢性毒性／発がん性併合試験というものも検討しないといけないのではないかと思います。

あと、最後の方、幾つかありましたように、原因物質の究明という点については、やは

り引き続き究明をしていかないといけないのではないかとこのところではないかと思いますが、もし、追加がございましたら、お願いしたいと思います。

○上野川座長　どうぞ。

○三森専門委員　今の発がんプロモーションの閾値ですが、お調べいただきたいのは、今まで健康食品という形で摂取されていた方がいますね。1日の摂取量がどのぐらいなのか、それと、今回、菅野先生のところでお出しになりました多臓器発がんモデルで使いました用量との安全マージンは、どのぐらいあるのかを調べるべきだと思います。もし安全マージンがほとんどないということでしたら、そこでおしまいだと思います。いつも、一般消費者は、発がん促進作用のリスクに暴露されているということになるわけです。すなわち、消費者に発売はできないわけですので、まず、それを調べるべきだと思います。

発がんプロモーション作用が、非常に高いレベルに限られ、一般消費者が摂取する量はごく微量なものであるということが明確であったら、閾値ということを経験的に考えるべきであって、まず、最初に実摂取量と多臓器発がんモデルでの発がんプロモーション作用発現用量がどのぐらい開きがあるのか、それをお調べいただきたいと思います。

○上野川座長　それも指摘事項として加えさせていただくということですね。

どうぞ。

○福島専門委員　今、三森先生が言われたことに、私は全く同感で、実際に我々が摂取している量と、それから私は用量相関をもってやってほしいと申し上げたのは、多臓器発がん性試験のところ、最低用量はたしかネガティブだったと思いますね。違っていますかね。中用量、高用量が出たと思っています。

したがって、用量相関を見るときに、特に気をつけてもらいたいのは、低用量と中間用量のところの用量をどのように設定するか、そこが私はキーポイントだと思うんです。それによって、どれだけ安全マージンが取れるかということになると思いますので、この実施に当たっては、そここのところに気をつけてやってもらいたいと思います。

○上野川座長　閾値の問題ということですね。

○福島専門委員　そうです。そのことです。

○上野川座長　よろしいですか。どうぞ。

○菅野参考人　発がん促進は、中用量からなんですけれども、ほかの副所見に関する NOEL を正式にとると、NOEL は取れていないです。そういう性格の実験でした。

○福島専門委員　今回は、あくまでも発がんに関する実験で、ほかで、例えば6か月とか、慢性毒性の試験が行われていれば、それはそれでまた、そちらの方で NOEL を取ってもら

ということになります。あくまで、発がん作用に関する閾値があるということですから、それに対する NOEL を求めて、この発がんプロモーションに対する安全マージンをどれだけ取るかにかかってくるということでもあります。

○上野川座長 どうぞ。

○廣瀬委員 これは、あくまでも雄だけの実験で、雌のデータは何もありませんので、その辺のところは、常に念頭に入れて置かないといけないと思います。

○上野川座長 では、それも指摘事項ということでお願いします。

○鶴身課長補佐 先ほど三森先生からの御指摘にもありましたことに、少し触れているところがありますので、御紹介しますと、当初、中期多臓器で行なわれた発がん性が認められた中用量は、B 製品でいうと、ヒト推定暴露量の 5 倍～10 倍程度の量である。実際に摂取している方の量は、5 倍～10 倍ぐらい少ない量であるというふうにリスクプロファイルの中にも記されております。

また、参考に、少し話しがありましたけれども、北欧の方のマッシュルームからのアガリチンの暴露量等、それから我が国でのマッシュルームからのアガリチンの暴露量とか、それが A、C 製品での暴露量の変化もプロファイルの 13 ページのところに記載がありまして、多臓器発がんが認められた用量よりは低いものになっているということが記されております。

○上野川座長 そういうことで、指摘事項をまとめていただいて確認ということで、よろしく願いいたします。

次に、A、C 製品について御議論をいただきたいと思います。A、C 製品の状況につきまして、事務局より説明いただきたいと思います。

○鶴身課長補佐 A、C 製品について御説明をさせていただきますが、先ほどの参考資料 1 の裏面になりますが、B 製品とは違って、安全性についてということで、2 つの製品について意見を求められております。

1 番の方が、いわゆる A 製品、2 番の方は、いわゆる C 製品となっております。こちらの方で御説明を申し上げますが、先ほど厚生労働省から提出のあましたリスクプロファイルを見ますと、この 2 製品については、国立医薬品食品衛生研究所で実施された遺伝毒性試験は、すべて陰性であった。Ames、染色体異常、小核はすべて陰性であった。

それから、中期多臓器発がん性試験においても、発がん促進作用は認められていないというような状況です。

それから、先ほど少しお話がありましたが、別冊の薄いファイルがございます。これは、

いわゆる A 製品について、韓国で実施された 2 年間の慢毒発がん併合試験となっておりませんが、有害な影響は認められていないとされております。

参考文献として、3 番のところ、これがパブリッシュされたものが参考文献 3 として公表されているようなので、それを付けさせていただいております。

A、C 製品について、現状は以上でございます。

○上野川座長 今回の御説明につきまして、いかがでしょうか。

どうぞ。

○福島専門委員 確認なんですけど、そうすると、C については、2 年間の毒性試験はないということでもいいわけですね。

○鶴身課長補佐 そうです。

○上野川座長 いかがでしょうか。前回の指摘事項、今回は、前回は基本的には B 製品について、安全性を確認した上で、A、C 製品という流れにたしかになっていたのですね。

○鶴身課長補佐 そうです。B 製品の結果を待って、A、C 製品については検討しようということ、特に A、C 製品について、これまで指摘事項を出してはいないです。

○上野川座長 今回のをまとめますと、ちょうど御説明がありましたように、国立医薬品食品衛生研究所では、有害データは認められていない。それから、A 製品の慢性毒性でも有害データは認められていない。

しかしながら、一方で、同じアガリクスを含む、先ほどの B 製品については、原因物質が不明であり、まっさらのデータを必要とされているというのが、今の現状だと思います。

したがって、現状では A、C 製品につきまして、安全性評価が実施できない状況にあらうかというふうに理解しています。よろしいですか。

どうぞ。

○福島専門委員 これをやるかどうかですけれども、先ほど菅野先生が B 製品と限定するのはなくて、すべて A~C ということも評価、この発がん性について頭に入れて置くんですが、A~C についても、やはり同じような作用があるかないかということについて、頭に置いていく必要があるという、その理解はよろしいですね。そういうふうに私は解釈したんです。

それで、その考え方で、急遽 A 製品の試験を見ますと、確かに陰性です。結果としては陰性ですが、腎臓の腫瘍、これはアデノーマと、カルシノーマの上がり方が、6、7、9、10 ということです。統計学的には、これはネガティブということで、それはそれでありませんということでもいいと思うんですけれども、何か 1 つ、ちょっと引かかるなという気

がするのです。

もう一つ、これはまたアガリチンになってしまう。アガリチンイコール犯人ではないんですけれども、トータルとして、我々は考えなければならないのですが、先ほどアガリチンが 400 とか言われて、そういうことから見ると、この数字はネガティブです、と言ってしまっていていいのかなという疑問がちょっとわいてきました。

○上野川座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○菅野参考人 前回か前々回かの議事録に残っているかとは思いますが、同じ A 製品、中期発がんもそういう目で見ると、全く含まれていない C 製品に比べると、少しざわついてはいます。ただ、それは表には出ていません。ただ、エキスパートとしてのジャッジメントで、生データに戻ってこれはということを拾うとすると、そういうデータにはなると思います。

○上野川座長 どうぞ。

○三森専門委員 A 製品、C 製品のことで、今まで議論してきたことからいきますと、B 製品は、腫瘍プロモーション作用があるわけです。

ところが、原因物質としては、アガリチンの可能性はどうもなさそうだということです。では、残っている何らかの物質がいたずらをしていると考えるわけですね。それが何だかわからないというのが現状だと思います。

製品 A と C は、製法が違うようですが、不純物が何かということが特定できない状態ですので、先ほど座長がおまとめいただいたように、現時点では、B は危ないけれども、A、C は安全だという結論には到達できないと、私も理解しています。

○上野川座長 ほかに、いかがでしょうか。先ほどの B 製品のときにも、各委員から提出された意見、指摘事項としてまとめてというお話になりました。

実際に、もう一つ B 製品の安全性が確認された上で、そのデータを基にして A と C を議論すべきだと、審査すべきだというのが、今までの手順というか、議論の続きかと、これまでの先生方の御議論です。

したがって、何かほかに御意見がなければ、各委員から今出されたような、提出されました意見や確認事項、指摘事項として、やはりとりまとめて、各先生に御確認いただいた上で、厚生労働省に対して同様の B 製品と同じような形というか、文章は違うかもしれませんが、指摘事項を入れた上で、指摘を行いたいという形にしたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

事務局の方から何かありますか。

○鶴身課長補佐 済みません、御確認ですが、B製品での結果もしくは原因物質を踏まえた対応が必要だということは1つあって、あと、福島先生からも御意見がありました、当初得られた多臓器発がんでのB製品と同じように、ターゲット臓器におけるさらなる確認というようなところも指摘事項として出した方がよろしいでしょうか。

○福島専門委員 先生にお聞きしようと思ったんですが、要するに、AとCに対する対応は、まとめるとどういうことになるのかということで、私は、個人的な見解とってしまえば、それまでかもわかりませんが、やはりトータルとして見たときに、A、CもBと同じように、この際、イニシエーション・プロモーションの実験をやって、1つは再確認したらどうかという、そういう考え方に傾いてきています。

そのことによって、トータルとして、アガリクスのヒトへの健康影響というものがはっきりするのではないかなと思うんです。

というのは、腎臓がん、プロモーション作用の本体が、最終的には全くわからない状態です。そういう場合に、Bだけでもうおしまいと、Bに追加試験をお願いして、それである安全マージンが取れば、それはそれでいいでしょう。AとCはいいでしょうということではなくて、AもCも同じスタンスでやって、そして最終的な結論を出したらどうかと思います。

○上野川座長 要するに同じ種類の試験をBにこれから行なおうとするならば、同じようなレベルでの試験を同時にCにも行うべきであると、そういうふうに理解すればいいんですね。

○福島専門委員 そういうことです。イニシエーション・プロモーションの実験系ということ。それで廣瀬先生の言われるように、発がん性ということになると、これは大変なことになりますけれども。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野参考人 プロトコルを考える立場から先走りかもしれないですけども、お伺いしたいのは、腎臓に特化したイニシエーション・プロモーションの二段階発がんをBについては、当然用量を振りますね。Aは、トップドーズが混餌でたしかやっていたので、5%で止めているんですね。それを上げますか。

○福島専門委員 ごめんなさい。皆、同じ餌、混餌ではなかったですか。

○菅野参考人 混餌です。ですから、トップは5%を超えさせていないんですね。製品でやっていますからね。要するに買ってきて袋を破って、それを混ぜてと。本当に市場に出

回っていたのをそのまま使っているんです。ですから、そういうことでの上限値が決まるんです。

もし、1回目にやった多臓器の発がん試験と、腎臓に関して取り出した二段階との感度が同じだったと想定すると、Aについては、またマージナルな結果が出てしまうわけです。それは、もし、私のアイデアが正しいとして、アガリチンを代表選手とする一群のもの比率で大体想像がつくとすると、千幾つ対400の差だというと、これは800ぐらいにして、検証する必要がありますかと、即ち、混餌10%にしてやったりして、確かにAでも倍量、1,000に近づけると同じ結果が出るというのを検証する必要がありますでしょうか。

○福島専門委員 私は、その必要はないのではないかと思います。

○菅野参考人 そうすると、また、すべてネガティブになってもいいということですか。

○福島専門委員 それは、それでいいと思います。

○菅野参考人 C製品は、たしかアガリチン自体はほとんどゼロなので、多分何回やってもゼロかなとは思いますが、Aがちょうど中間なので、アガリクス茸全体を考えた際のプラクティカルな扱いをちょっと伺いたかったんです。

○上野川座長 よろしいですか、今までの御意見を指摘事項という形で、厚労省に対して指摘を行うという形にしたいと思えますけれども、ほかに御意見はございますか。

では、どうもありがとうございました。議題2は、これで終了いたしました。

議題3のその他ですけれども、いかがでしょうか。

○鶴身課長補佐 特にございませぬ。

○上野川座長 それでは、本日のワーキンググループの審議は終了いたします。

本日は、長時間の御審議、どうもありがとうございました。