

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第54回会合議事録

1. 日時 平成21年1月16日（金） 10:00～10:29

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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、石見専門委員、磯専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、小堀専門委員、  
清水専門委員、本間専門委員、松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員

(委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐、新谷係長

5. 配布資料

資料1 新開発食品評価書（案）アガリクスを含む製品

キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒

資料2 新開発食品評価書（案）アガリクスを含む製品

仙生露顆粒ゴールド及びアガリクス K<sub>2</sub>ABPC 顆粒

参考資料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）

参考資料2 食品健康影響評価について意見を求めたことの取下げについて

（平成20年12月11日付食安基発第1211001号）

## 6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまより、第 54 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。本調査会は、公開で行います。

本日は、池上先生、漆谷先生、及川先生、田嶋先生、脇先生は、御欠席であります。また、山本先生から急遽御欠席との連絡を受けております。

本日の課題は「アガリスクを含む製品に係る安全性について」の審議です。

それでは、事務局から、配付資料の確認をよろしくお願ひしたいと思います。

○猿田評価調整官 資料の確認の前に、事務局幹部の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。

1月5日付けで、日野事務局次長から大谷事務局次長に代わりましたので、御紹介させていただきます。

○大谷事務局次長 5日に着任いたしました、大谷でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○猿田評価調整官 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まして、配付資料の確認をさせていただきたいと思ひます。

配付資料は、議事次第、座席表、専門調査会名簿。

資料1及び資料2が、アガリスクを含む製品の開発食品評価書（案）。

参考資料1が「アガリスクを含む製品の食品健康影響評価の進め方について」。

参考資料2が「食品健康影響評価について意見を求めたことの下げについて」となっております。

なお、その他の参考資料につきましては、ファイルにとじまして、お机の上に置かせていただいております。これらのファイルにつきましては、調査会終了後、回収させていただき、次回またお机の上に御用意させていただきたいと思ひます。

本日の資料は以上でございますが、資料の不足等ございましたら、事務局までお声かけください。

事務局からは、以上でございます。

○上野川座長 それでは、議事に入らせていただきたいと思います。

課題1の「アガリスクを含む製品に係る安全性について」です。アガリスクを含む製品に係る安全性につきましては、平成18年2月に厚生労働省より、食品健康影響評価の依頼を受けて、本専門調査会の下にワーキンググループを設けて検討してまいりました。

ワーキンググループには、本専門調査会から、及川先生、本間先生、松井先生、山添先生と私が

参加しておりました。

今般、ワーキンググループとしての評価結果（案）がまとまりましたので、事務局から説明いただきたいと思います。

○鶴身課長補佐 それでは、資料に基づきまして、ワーキンググループの評価結果（案）について御説明をさせていただきたいと思います。

まず、お手元の資料1を御覧ください。「新開発食品評価書（案）アガリクスを含む製品」。製品名が、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。

2ページの〈審議の経緯〉ですが、2006年2月に厚生労働省より、食品健康影響評価の依頼があったものです。

その後、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を3回開催して審議がなされております。

5ページ、まず「Ⅰ．評価対象食品の概要」です。

製品名は、キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒。

アガリクスは、ハラタケ属のキノコであって、フェニルヒドラジン誘導体であるアガリチン含有している。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。

本食品につきましては、アガリクスを洗浄、乾燥、殺菌後に粉碎したものを造粒しており、成分はアガリクス100%とされております。

40行目になりますけれども、本食品中に含まれるアガリチンは、分析の結果、乾燥重量1g当たり1,348 $\mu$ gとされている。

また、本食品は、2002年7月より販売されておりましたが、国立医薬品食品衛生研究所の中期多臓器発がん性試験の中間報告を受け、販売者により自主的な販売中止と製品の回収が行われている。

「Ⅱ．安全性に係る資料の概要」です。

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の結果に加え、アガリチン及びアガリチン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）によるマッシュルーム中に含有されるフェルニ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」になります。

「(1) 遺伝毒性試験」の「① 復帰突然変異試験1」として、本食品について記載されております *Salmonella* 及び *Escherichia coli* の株を用いて、5,000 $\mu$ g/plate を最高用量とした試験が実施されております。S9Mix の非存在下における *E. coli* WP2uvrA/pKM101 株の最高用量で、溶媒対

照群に比べて 2.56 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められ、用量相関性及び再現性が確認された。また、S9Mix の存在下における TA1537 株で溶媒対象群に比べて 2.27 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、再現性は認められなかったとされております。

以上のことから、S9Mix の非存在下で陽性であると判断されております。

「② 復帰突然変異試験 2」です。

本食品及びアガリチンについて、*E. coli* WP2uvrA/pKM101 株を用いて、5,000  $\mu$ g/plate を最高用量とした試験が行われております。代謝活性化はラット腎臓、ラット肝臓による S9Mix を使用した。

その結果、いずれの S9Mix においても、また、S9Mix の有無に関わらず陽性であったということでございます。

S9Mix の有無による復帰変異コロニー数を比較したところ、腎臓由来の S9Mix において、本食品では、S9Mix 存在下で減弱し、アガリチンでは若干上昇した。一方、肝臓由来の S9Mix では、全検体において減弱した。また、アガリチン濃度により比較すると、S9Mix 非存在下では、本食品のアガリチンを検体として用いた場合よりも低いアガリチン濃度で陽性であり、S9Mix の非存在下における本食品の遺伝毒性はアガリチンのみでは説明し難いとされております。

「③ 復帰突然変異試験 3」です。

加熱処理した本食品及びアガリチンについて、*E. coli* WP2uvrA/pKM101 株を用いて 5,000  $\mu$ g/plate を最高用量として試験がされております。

その結果、加熱時間に関わらず、S9Mix 非存在下で陽性を示したが、S9Mix の存在下では陰性であったということです。

88 行目になりますが、加熱処理の前後で復帰変異コロニー数の比較についても記載されております。いずれも減弱をしたというものになっております。

93 行目にまいりまして「④ 染色体異常試験」です。

本食品について、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験が、5,000  $\mu$ g/mL を最高用量とした短時間処理法 (+/-S9Mix) 及び 24 時間連続処理法 (-S9Mix) で実施されております。

その結果、短時間処理法の S9Mix 非存在下及び連続処理法 (-S9Mix) の 4,000  $\mu$ g/mL 以上の用量で陽性であると判断されております。

7 ページ「⑤ 小核試験」です。

ICR マウスを用いて、本食品 2,000mg/kg 体重を最高用量として、骨髄細胞を用いた小核試験が実施されております。その結果は、陰性であったということです。

「⑥ 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」です。

Big Blue ラットに本食品、アガリチンを 91 日間混餌投与した後に、腎臓、肝臓、骨髄、甲状腺、肺及び前胃を用いて突然変異頻度が測定されております。

その結果、いずれの臓器においても陰性であったことから、本食品及びアガリチンは遺伝子突然変異を誘起しないと判断されております。

「⑦ DNA 付加体測定」です。

⑥の試験において採取しました肝臓及び腎臓について、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から生成される DNA 付加体の測定が行われております。本食品及びアガリチンともに検出はされなかったというものでございます。

121 行目になりますが、本食品またはアガリチンを用いた *in vitro* での復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陽性が認められている。また、他の報告において、マッシュルームの水また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、弱い変異原性がともに認められ、また、アガリチンの代謝物と考えられる HMBD には強い変異原性が認められたとされております。

一方、本食品またはアガリチンを用いた *in vivo* で調べる小核試験及びトランスジェニックラットを用いた試験においては陰性であり、DNA 付加体測定においても既知の DNA 付加体は検出されなかったことから、本食品及びアガリチンに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とされております。

「(2) 中期多臓器発がん性試験」になります。

Fischer ラットにイニシエーターといたしまして、DEN、MNU、BBN、DMH、DHPN、これらの物質による多臓器イニシエーション処置を行った後、一群 20 匹を対象にした混餌投与による 24 週間中期多臓器発がん性試験が実施されております。

認められた異常といたしましては、146 行目の後半からになりますが、病理組織学的検査において前胃の扁平上皮過形成、甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺がん、腎臓細胞腺腫及び腺がんの発生数が有意に増加し、用量相関性が認められた。一方、参照群では、これらの病変は観察されなかった。

これらのことから、本食品は DMBDD 処置による多臓器発がんモデルにおいて、発がん促進作用があると考えられた。

「(3) 長期発がん性試験」になります。

本食品を用いた長期発がん性試験は実施されておりませんが、マッシュルームまた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の報告がございます。それらについて、以下に記載されております。

167 行目にまいりまして「2. ヒトにおける健康影響の状況」でございます。

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が 2001 年に

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おります。以下に3例の症例を記載しております。

9 ページにまいりまして、188 行目になります。

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おりますが、因果関係については明確になっておらず、自治体における調査も終了しているという状況でございます。

「3. 国際機関等における評価状況」でございます。

国際がん研究機関（IARC）において、アガリチンはグループ3「人に対する発がん性について分類できない」とされております。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。

本食品の評価において、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では、本食品及びアガリチンを検体とした種々の遺伝毒性試験を検討した結果、本食品及びアガリチンは生体内において問題となる遺伝毒性はないと判断した。

しかし、本食品における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、本食品については、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ことから、二段階発がん試験の実施は不可能である旨の回答が得られた。

208 行目になりますが、これらのことから、本食品の安全性について、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で審議を行った結果、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、食品衛生法第7条第2項の規定に基づき、当該製品について食品として販売することを禁止することについて、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症した可能性を示唆する事例が確認され、また、本食品には発がんを促進する作用が示唆されるなど、本食品について、人の健康を損なうおそれがない旨の確証は得られていないことから、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るべきであるとされております。

資料1については、以上でございます。

引き続きまして、資料2に基づきまして、御説明させていただきます。

同じくアガリクスを含む製品でございますが、1つは仙生露顆粒ゴールド、もう一つはアガリクス K<sub>2</sub>ABPC 顆粒というものになっております。

<審議の経緯>は、先ほどと同じものとなっております。

5ページにまいりまして「I. 評価対象食品の概要」です。

製品1といたしまして仙生露顆粒ゴールド、製品2といたしましてアガリクス K<sub>2</sub>ABPC 顆粒となっております。

アガリクスの記載については、先ほどの資料1と同じ記載となっております。

41行目になりますが、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、乾燥重量1gあ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。

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、分析の結果、アガリチンは不検出であったということでございます。

「II. 安全生に係る資料の概要」は、資料1と同じ記載となっております。

「1. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」です。

「(1) 遺伝毒性試験」「① 復帰突然変異試験」の「a. 製品1について」です。

記載の *Salmonella* 及び *Escherichia coli* の株を用いて、5,000μg/plate を最高用量とした試験が行われております。S9Mix の有無に関わらず、すべての菌株において溶媒対象群に比べて2倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかったということでございます。

6ページ「b. 製品2について」も、結果は陰性であったということでございます。

「② 染色体異常試験」です。

チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験が行われております。

製品1、製品2のいずれも結果は陰性であったということでございます。

「③ 小核試験」です。

ICR マウスに 2,000mg/kg 体重を最高用量として試験が行われております。

製品1、製品2とも結果は陰性であったということでございます。

97行目からになりますが、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おけ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には強い変異原性が認められたとの報告があるが、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、すべて陰性であった。

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を用いた試験、DNA 付加体の測定の結果において、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ているということでございます。

「(2) 中期多臓器発がん性試験」でございます。

製品 1 についてでございますが、資料 1 と同様に Fischer ラットを用いて DMBDD による多臓器イニシエーション処置を行った後、24 週間の中期多臓器発がん性試験が行われております。本食品投与に起因する毒性変化は認められなかったとされております。

b の製品 2 についても、同様の結果となっております。

143 行目になりますが、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、先ほどの資料 1 のアガリクスを含む別の製品では、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とされております。

「(3) 長期発がん性試験」です。

「a. 製品 1 について」は、Fischer ラットを用いた混餌投与による 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験が行われております。投与に起因する毒性変化は認められなかったとなっております。

「b. その他」といたしまして、マッシュルームまた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の報告について、以下に記載がされております。

170 行目になりますが「2. ヒトにおける健康影響の状況」についてということで、資料 1 と同じ記載がされております。

9 ページ、196 行目「3. 国際機関等による評価状況」についても、先ほどと同じ記載となっております。

200 行目「Ⅲ. 食品健康影響評価」です。

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別の製品（以下「製品 3」という。）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、実施するよう厚生労働省に対して求めていたが、製品 3 については、当該製品の回収品の賞味期限が切れていることから、二段階発がん試験の実施は不可能であるという回答を得た。

これらのことから、本食品の安全性について、ワーキンググループで審議を行った結果、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、引き続き食品安全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されております。

以上がワーキンググループの報告書となっております。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。既に行われてきたワーキンググループの評価の結果を今、報告いただいたわけですね。

ただいまの報告書について、コメント等があったら、お願いしたいと思います。なお、細かい字句の修正については、後ほど修正箇所を事務局までお知らせいただきたいと思います。

まず、資料1のキリン細胞壁破砕アガリクス顆粒について、コメントはございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、資料2の仙生露顆粒ゴールド、アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 顆粒について、コメントはいかがでしょうか。

菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 本質的なコメントではないんですけども、IARCのアガリチンの評価のところ、ボリューム何の千九百何年かというのが記載されていないので、足しておいた方がいいのではないかという意見です。

○上野川座長 では、事務局はよろしくお願いします。

○鶴身課長補佐 わかりました。

○上野川座長 いかがでしょうか。

それでは、御意見がないので、この報告書を認めていただいたということで、本案を新開発食品専門調査会の報告として委員会に報告することにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上野川座長 どうもありがとうございます。

では、これで議題1は終了いたしました。

議題2の「その他」ですけれども、ほかに何かございますでしょうか。

○鶴身課長補佐 1点だけ御報告をさせていただきたいと思います。参考資料2を御覧ください。

昨年12月11日付けで、厚生労働省から特定保健用食品として評価依頼がありましたガルシニア関連の4製品について取下げの御連絡をいただいております。これらの製品については、ガルシニア由来のヒドロキシクエン酸を関与成分として、体脂肪をつきにくくするのに役立つという旨を特定の保健の目的とするというものとして、平成16年5月に厚生労働省から評価依頼があったものです。

申請者の方から、厚生労働省あてに取下げの要請がありました理由といたしましては、本専門調査会からの指摘事項の回答のために追加試験が必要であって、かなりの時間を要するというものもございまして、申請から時間が経過していることで、一旦取下げをいたしまして、整理をし、新たなデータがそろった時点で、再度申請について検討したいということもございます。

なお、この取下げにつきましては、昨年12月18日の食品安全委員会で、厚生労働省から報告がございましたので、御紹介をさせていただきたいと思います。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

それでは、本日の調査会はこれで終了いたしたいと思います。本日はどうもありがとうございました。