

(案)

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1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K ₂ ABPC 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）

<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

＜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

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 (案) 「アガリクスを含む製品 (製品名: キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒)」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（案）「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）。

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（案）「アガリクスを含む製品（製品名：キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒）」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> - <i>n</i> -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