

# 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 新開発食品調査部会

平成21年5月29日（金）  
中央合同庁舎第5号館共用第7会議室  
10：00～12：00

## 議 事 次 第

### 1 議事

- (1) アガリクスに関する食品安全委員会からの評価結果について
- (2) 規格基準型特定保健用食品について

### 2 その他

## アガリクスを含む製品の食品健康影響評価について

### 1. アガリクスとは

アガリクス属キノコ的一种(和名:カワリハラタケ、学名: *Agaricus blazei* Murrill)。免疫活性作用があるなどとして、これを原料とした健康食品が広く販売されている。

### 2. これまでの経緯

(1) アガリクス属のキノコには、アガリチンという成分が含まれており、以前よりその毒性が懸念されていた。<sup>※1</sup>

※1: 国立医薬品食品衛生研究所においては、以下の調査研究を実施

平成12年度: 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  
(アガリクスに関する毒性報告は無し。)

平成14年度: アガリクスを含む製品のアガリチン含有量の実態調査

平成15年度: キノコ中のアガリチン及びその誘導体の分析法の開発に関する研究を実施(アガリクス含有製品の一部にアガリチンを比較的高く含有するものがあることを確認)

このため、厚生労働省(国立医薬品食品衛生研究所)において調査研究を実施したところ、平成17年度に実施した遺伝毒性試験及び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<sup>※2</sup>のうち、1製品に発がん促進作用が認められた<sup>※3</sup>。

※2: 当時国内に広く流通していた製法の異なる代表的な3種を選択

※3: 復帰突然変異及び染色体異常試験については陽性、小核試験は陰性(他の2製品については、試験結果はいずれも陰性)

この試験結果を受けて、平成18年2月13日付けで食品安全委員会へ食品健康影響評価を依頼した。→ 資料2-1, 2-2

	製品名	販売者	諮問した食品健康影響評価の内容
B製品	キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒	キリンウェルフーズ(株)	食品衛生法第7条第2項の規定による本製品の販売禁止(食品安全基本法第24条第1項に基づく)
A製品	仙生露顆粒ゴールド	(株)サンドリー	当該製品の安全性について(食品安全基本法第24条第3項に基づく)
C製品	アガリクスK&ABPC顆粒	(株)サンヘルス	本法第24条第3項に基づく

上記評価依頼と同時に、B製品については、販売者による自主回収が行われ、現在は流通していない。

(2) 食品安全委員会においては、評価のためのワーキンググループを設置し、実験系において陽性反応が確認された突然変異及び染色体異常が動物実験においても同様に発現するか否かを確認するため、B製品について次の試験を追加的に実施すべきことを指摘(平成18年5月9日)した。→ 資料3-1

- ①トランスジェニックラットを用いた標的臓器における突然変異試験
- ②ポストラベリング法によるDNA付加体試験

(3) 上記指摘を受けて、国立医薬品食品衛生研究所において試験を実施し、本年2月末にイニシエーション作用を支持する結果はないとの追加試験が取りまとめられた。→ 資料3-2, 3-3

(4) 食品安全委員会においては、3月12日にワーキンググループを開催し、食品健康影響評価の内容について検討し、3月28日付けで食品安全委員会より新たに指摘事項が提示された。→ 資料4

(5) 厚生労働省においては、平成20年5月本調査部会を開催し指摘事項の内容について対応を協議。その結果を踏まえ、食品安全委員会に対し回答。→ 資料5

(6) 食品安全委員会においては、本年4月に開催された第284回会合において、厚生労働省から評価を依頼されたアガリクスを含む製品について食品健康影響評価結果がとりまとめた。  
→ 資料6-1, 6-2

(7) 厚生労働省においては、食品安全委員会から示された新開発食品評価書の内容を踏まえ、引き続き情報収集を行うこととする。  
また、地方自治体をはじめとする関係諸団体等に対しアガリクスを含む食品に関する対応について連絡するとともに、今後の情報提供等について依頼することとしている。



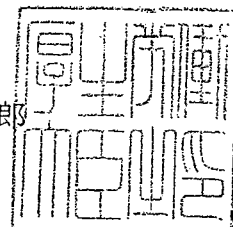
厚生労働省発食安第0213001号

平成 18 年 2 月 13 日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



食品健康影響評価について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴委員会の意見を求めます。

記

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第7条第2項の規定に基づき、次に掲げるアガリクス (*Agaricus blazei* Murrill、別名カワリハラタケ) を含む製品について食品として販売することを禁止すること。

製品名：キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒

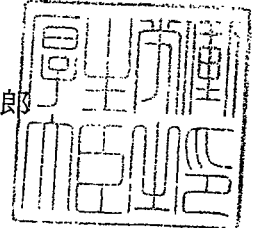
販売者：キリンウェルフーズ株式会社

厚生労働省発食安第0213002号  
平成18年2月13日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



食品健康影響評価について

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、下記事項に係る同法第11条第1項に規定する食品健康影響評価について、貴委員会の意見を求めます。

記

次に掲げるアガリクス (*Agricus blazei* Murrill、別名カワリハラタケ) を含む製品の安全性について

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
2. 製品名：アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 顆粒  
販売者：株式会社サンヘルス

## 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

### 1. 食品健康影響評価の対象となるアガリクスを含む加工食品の特徴

今回、健康影響評価を依頼したアガリクス（和名：カワリハラタケ、学名：*Agaricus blazei* Murrill）を含む顆粒状の加工食品3製品である。アガリクスは、キノコの種類であり、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、及び菌糸体培養物を粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品が広く販売されている。

3製品のうち、今回、ラットによる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認められたキリンウェルフーズ（株）の製品「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」に関する製品の製造方法、分析試験成績等は提出資料のとおり。

（キノコは子実体と菌糸体に分けられる。子実体とは傘と軸の部分の名称で、菌糸体とは根の部分の細い糸のような形状をいう）<sup>資料4</sup>。

### 2. 経緯

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年度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いたが、アガリクスに関して毒性報告はなかった。

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、さらに平成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するものがあることが初めて確認された。

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報告されていないが、①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 ②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いて、アガリクスを含む3製品の毒性試験を実施している。

この結果、国立医薬品食品衛生研究所の研究において、中期多臓器発がん試験を実施している3製品のうち、1製品（キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒）に発がんプロモーション作用が認められたとの中間報告があったため、今般、アガリクスを含む製品について、食品安全委員会に対し、食品健康影響調査を依頼した。

なお、その他の2製品（仙生露顆粒ゴールド、アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 細粒）については、遺伝毒性試験の結果は陰性であり、中期多臓器発がん試験については、現在試験を実施中であるが、2製品とも、現時点（平成18年2月15日）においては、ラットにおける腫瘍性病変の変化は認められていない。今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

### 3. 遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験の概要

#### (1) 遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験に供試した製品

- ・ 仙生露顆粒ゴールド 販売者：(株)サンドリー(※) (以下「製品A」という)
- ・ キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒 販売者：キリンウェルフーズ(株)  
(以下「製品B」という)
- ・ アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 細粒 販売者：(株)サンヘルス (以下「製品C」という)

(※) 試験対象とされた「仙生露顆粒ゴールド」は、(株)サンドリーが販売したものであるが、現在、(株)S. S. Iに経営譲渡されている。

#### (2) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 4 株 (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及び大腸菌 1 株 (WP2 uvrA/pKM101 株) を用いてプレインキュベーション法による復帰突然変異試験を実施し、チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞株を用いて培養細胞に対する染色体異常誘発性を検索した。

また、雄の7週齢の ICR 系 (Crj:CD-1) マウスを用い、骨髄細胞における小核試験を実施した。

#### (3) 中期多臓器発がん性試験

本試験における試験法、投与量、検体は以下の考えに基づき選定した。

- 中期多臓器発がん性試験は、スクリーニング的意味合いが強いものの、ICH (日・米・EU 医薬品規制調和国際会議) においても発がん性評価における *in vivo* 追加試験のひとつとして推奨されており、国際的にも認められた方法であること、比較的短期間で発がん性に関する情報が得られることから、本試験を選択した。
- 投与用量は、本検体の人における摂取様態を勘案し、混餌投与とし、その場合の一般的に毒性が低いと思われる検体について設定する最高用量 5% (\*) を本試験での最高用量とした。
- 低毒性であることが事前に明らかであることから、用量設定試験は行っていない。5%混餌群が正常に摂取されるか否かのみを短期間 (1週間程度) 確認した。
- 検体の選定は、市販製品の中から、広域かつ一定期間継続的に市場に流通している製品のうち、製造法を大きく 3 種類に大別し、それぞれ、1 製品ずつ、合計 3 製品を選択した。

(\*) 5%最高用量は、混餌により (飼料が希釈されることなどから) 栄養障害を生じることが無いようにするために、経験的に設定された上限である。栄養価の低下した飼料を摂取させると、動物は総摂取量を増やして自動的に摂餌バランスを保とうとするが、5%を超えると飼料の希釈のみの影響で体重増加に差を生じること

が経験的にわかっている。

(食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針：厚生省生活衛生局食品化学課監修)

その結果、中期多臓器発がん性試験において、1製品(製品B)に、1.5%以上の用量で前胃、腎及び甲状腺において発がんプロモーション作用が示された。この用量はヒト推定暴露量の5~10倍程度であり、また、当該製品は遺伝毒性試験のうち、小核試験は陰性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が陽性であった。そのため、当該製品の安全性について、食品安全委員会に、食品健康影響評価を依頼したものである。

なお、その他2製品については、遺伝毒性試験は全て陰性であり、現在、中期多臓器発がん性試験を実施中である。今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

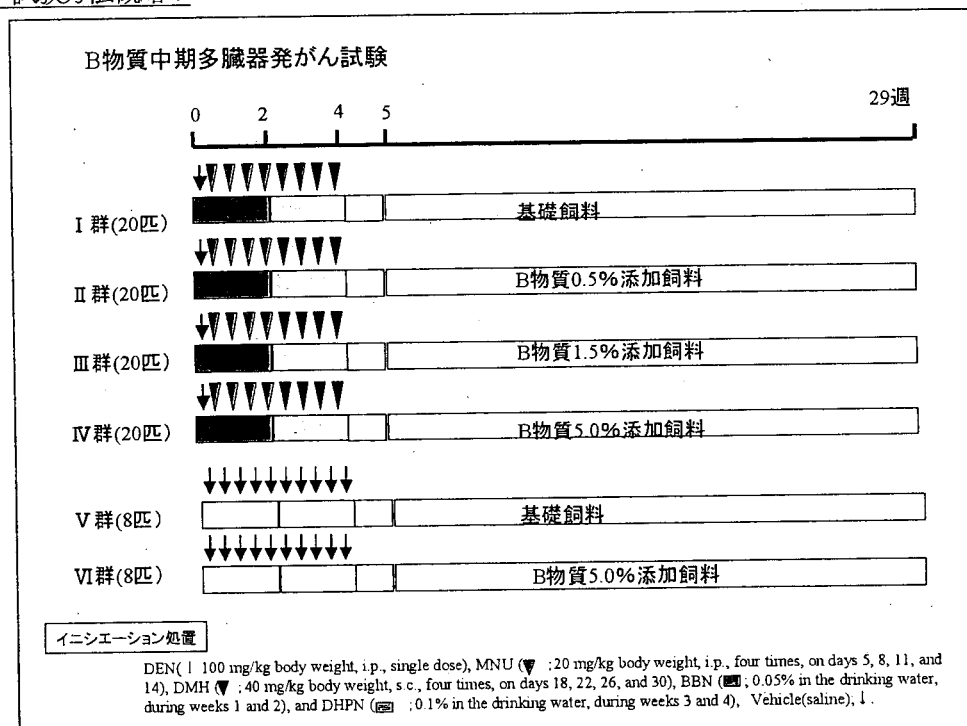
#### (4) 試験結果

##### ① 遺伝毒性試験

	遺伝毒性試験		
	復帰突然変異試験	染色体異常試験	小核試験
A 仙生露顆粒ゴールド	—	—	—
B キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒	+	+	—
C アガリクス K <sub>2</sub> ABPC 細粒	—	—	—

##### ② 中期多臓器発がん性試験

###### i) 試験方法概略：





F344 系雄ラットに、DEN (N-nitrosodiethylamine)MNU (N-methyl-N-nitrosourea), BBN (N-n-butyl-N- (4-hydroxybutyl)nitrosamine), DMH (1,2'-dimethylhydrazine dihydrochloride (sym,N,N')) および DHPN (diisopropanolnitrosamine)による多臓器イニシエーション処置 (DMBDD 処置) を行った後、被験物質を 24 週間、0.5%、1.5%、及び 5.0%混餌投与した。対照群にはイニシエーション処置のみの群を置いた。また、参照群としてイニシエーション処置を施さない 2 群を用意し、その 1 群に 5.0%混餌投与を行った。

DMBDD 処置期間および被験物質投与期間を通じて一般状態の観察、体重、摂餌量および摂水量の測定を行い、被験物質投与期間終了時に臨床検査、病理学検査および肝臓の免疫組織学的検査を行った。

腫瘍発生等有害事象に関する有意差検定は、対照群との間のフィッシャー直接確率検定 (片側) によった。

#### ii) キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒 (製品 B) の試験結果

被験物質の平均摂取量は DMBDD+0.5%被験物質投与群で 231.0 (184~384) mg/kg/day, DMBDD+1.5%被験物質投与群で 685.7 (559~1,147) mg/kg/day, DMBDD+5.0%被験物質投与群で 2323.2 (1,818~3,715) mg/kg/day, 無処置+5.0%被験物質投与群で 1979.5 (1,721~2,833) mg/kg/day であった。

被験物質投与では、DMBDD イニシエーション処置に起因すると考えられる死亡例が、DMBDD+0%被験物質投与群で 4 例、DMBDD+5.0%被験物質投与群で 1 例認められた。

用量相関性を示し有意に増加した増殖性・腫瘍性病変は、肉眼的に前胃の白色斑と腎嚢胞であり、病理組織学的には前胃の扁平上皮過形成、腎細胞腺腫及び悪性腎間葉性腫瘍/腎芽腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺癌であった。腎細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺癌は、DMBDD+1.5%被験物質投与群および DMBDD+5.0%被験物質投与群の両群で有意な増加が認められた。

表 1 The increasing incidence of gross findings in the groups treated with DMBDD and Test substance

Group		I	II	III	IV	V	VI
No. of animals examined		20	20	20	20	8	8
Organ	findings						
Stomach	white patch/zone	4	11*	13**	15**	0	0
Kidney	cyst	0	2	6*	7**	0	0

Significant difference from Group I; \*:  $p \leq 0.05$ , \*\*:  $p \leq 0.01$

表2 The increasing incidence of histopathological findings in the groups treated with DMBDD and Test substance

Group		I	II	III	IV	V	VI	
No. of animals examined		20	20	20	20	8	8	
Organ	Findings							
Proliferation or neoplastic lesions								
Forestomach	squamous hyperplasia	6	10	10	15**	0	0	
Kidney	adenoma, renal tubule	3	6	10*	11**	0	0	
	mesenchymal tumor, malignant	10	10	13	16*	0	0	
Thyroid gland	follicular cell adenoma	9	14	17**	20**	0	0	
	follicular cell carcinoma	1	5	6*	8**	0	0	
Non neoplastic lesions								
Heart	cellular infiltration, mononuclear	All	7	16**	17**	18**	8	6
		Slight	7	16	17	18	6	4
		Moderate	0	0	0	0	2	2
Sternum	chondromucinous degeneration	All	5	7	10	20**	2	7#
		Slight	5	7	10	11	2	3
		Moderate	0	0	0	9	0	4
Liver	fatty change, hepatocyte	All	12	19**	20**	18**	0	1
		Slight	12	18	20	18	0	1
		Moderate	0	1	0	0	0	0

Significant difference from Group I, \*:  $p \leq 0.05$ , \*\*:  $p \leq 0.01$

Significant difference from Group V, #:  $p \leq 0.05$

### 考察

本試験は、5種類の発がん物質を実験開始初期に発がんイニシエーターとして投与し、複数の臓器について、発がんプロモーター活性を同時に検出するものである。プロモーター活性を示す物質の多くは、標的臓器に細胞増殖などの変化を誘発することが多いため、その作用を確認するための参照群として、イニシエーションを行わないサテライト群を設けている。尚、ほとんどの遺伝毒性発がん物質及び非遺伝毒性発がん物質は、ともにプロモーション作用も同時に持っていると考えられている。従って、本実験では、この様な発がん物質とプロモーター作用のみをもつ非遺伝毒性発がん物質を明確に区別することは困難である。他方、プロモーター化学物質は、標的臓器にプロモーション作用に関連する変化を背景変化として誘発することがある。そうした背景変化としては、例えば、甲状腺については、血中TSHの上昇による瀰漫性濾胞過形成 (diffuse follicular hyperplasia)、肝については、アポトーシス、核分裂像や変異細胞巣などがある。

本検体は、イニシエーター処置群において腫瘍性病変として、甲状腺濾胞上皮、前胃扁平上皮、及び腎の腫瘍を用量相関性を持って有意に誘発したことから、これら3

臓器に対して発がんプロモーション作用を示すと判定された。

甲状腺濾胞上皮由来の腫瘍の発生機序としては、化学物質が直接濾胞上皮細胞に作用する場合と甲状腺ホルモンの合成を阻害もしくは代謝を促進することにより negative-feedback 機構が持続的に働き、濾胞上皮の過形成を経て腫瘍性病変へと発展する間接作用による場合がある。

今回の試験では、参照サテライト群に於ける背景像として、被検物質による増殖促進作用を示唆する所見が乏しいことが指摘される。

甲状腺においては、濾胞上皮細胞の明瞭な過形成性反応は見られず、ごく軽微な濾胞上皮細胞の細胞の丈の増加（おそらく、画像解析による定量を行って、検出されるかどうかぎりぎりの程度）が観測される。即ち、下垂体を解した刺激による発がんプロモーション作用以外の作用が働いた可能性がある。

腎尿細管に於ける変性病変（ $\alpha 2u$ -グロブリンと腎腫瘍発生の関連性の有無の確認の意味を含む）についても、被検物質による（慢性腎症の）増悪所見は明らかでない。このことから、腎発がんプロモーション作用がラット特有の $\alpha 2u$ -グロブリン関連のものではない可能性が指摘される。

非腫瘍性病変には、心臓の単核球浸潤、胸骨の軟骨基質粘液変性、及び肝細胞の脂肪化を認められている。

### iii) 他の2製品について

今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしている。

## 4. 対象となる危害要因の科学的特性と分析法

### (1) 概要

アガリクスは、地面から生え、柄が長くて太く、香りが強いキノコ的一种である。現在では「アガリクス」という名称が一般的であるが、日本ではカワリハラタケ（学名：*Agaricus blazei* Murrill）として知られている。1965年にブラジルで日本人が初めて栽培に成功したキノコで、ブラジル産、中国産のものが多いが、国内でも人工栽培されるようになった。

### (2) 成分

他のキノコに比べて粗タンパク質が43%と多い。多糖類、ビタミンB2、ビタミンD、マグネシウム、カリウムなどを多く含む。また、アガリクス属キノコには、アガリチンというフェニルヒドラジン誘導体が含まれている<sup>資料1</sup>。

### (3) 分析方法

アガリクスは他のキノコ製品・酵母製品と同様に $\beta$ -D-グルカンを含有している。 $\beta$ -D-グルカンの構造特性や分子量分布はキノコの種類により大きく異なり、その構

造と活性の関連については一致した見解が得られていない。特異検出キットによるキノコ中  $\beta$ -グルカン総量が測定されている。アガリクス特有の  $\beta$ -D-グルカンに関しては構造決定に関する報告がある。

ビタミンD前駆物質であるエルゴステロールについてはガスクロマトグラフ質量分析装置(GC-MS)を用いた分析法の報告がある。

アガリチン分析法は、LC/MS/MSを用いた方法により分析した。

(平成15年度厚生労働科学研究の「担子菌類中の有害物質の評価に関する研究」報告書)

#### (4) 毒性関連情報

##### ① 構造及び物性

- ・ アガリクス属キノコに含まれるアガリチンそのものには毒性が報告されていないが、アガリチンが生体内の  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase により分解され、4-(Hydroxymethyl)phenylhydrazine(HMPH)を産生し、さらに HMPH が酸化されて 4-(Hydroxymethyl)benzenediazonium ion (HMBD)が生成されると考えられている<sup>資料1,資料2</sup>。アガリチンの前駆物質として 4-Hydrazinobenzoic acid (CPH)、 $\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-glutamyl]-4-(carboxy)-phenylhydrazine (GCPH)が考えられている。
- ・ マッシュルーム中のアガリチン量については、加熱加工(煮る、揚げる、電子レンジによる加熱)により減衰されるという報告がある。またアガリチンは開放系の水溶液中では、2日間で完全に分解されることが明らかになっている<sup>資料4</sup>。
- ・ マッシュルーム中のアガリチン量については、種々報告されている<sup>資料5</sup>。平成15年度厚生労働科学研究の調査ではマッシュルーム中のアガリチン量は湿重量で 198  $\mu\text{g/g}$  と測定された。

##### ② 体内動態

- ・ マウスやラット等の動物実験で経口投与された放射同位元素標識アガリチンの代謝は速やかに行われ、消失する。数時間で血中放射活性レベルはピークに達し、3時間後消化管内には検出されなくなる。アガリチンの代謝体で考えられる毒性が強い第一候補として HMBD があるが、動態研究では血液からは検出されていない。
- ・ アガリクス経口投与マウスでは、アガリチンは 20 分で血中濃度が最大となり、その後急速に消失、90 分以降は検出されなかった。アガリチン標準品を用いた実験においても同様の傾向が見られた。(平成16年度厚生労働科学研究)
- ・ 経口投与された放射同位元素標識アガリチンを用いた代謝実験では、投与後数日たっても、肝臓、腎臓、胃などで共有結合された放射活性が残存する。最も高い放射活性が残存するのは胃である。 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase はアガリチンを 2 化合物に分解する。そのうち主要のものが HMPH であり、次に強い変異原性のある HMBD に代謝すると考えられている。<sup>資料2-1</sup>

### ③ DNA 結合性と変異原性

- ・ アガリチンの代謝体で考えられる HMBD は強い変異原性及び発がん性が示唆されている。
- ・ HMBD は aryl diazenyl ラジカルと aryl ラジカルの 2 種のラジカルを産生し、DNA の deoxyribose 単位の C や、プリン環の N に反応し、DNA 損傷を起こすと考えられている<sup>資料2-2</sup>。
- ・ Ames テストでマッシュルームの水抽出・エタノール抽出に弱い活性があることが示されている。また精製されたアガリチンにおいても弱い変異原性があることが示されている。そのためマッシュルーム抽出物の遺伝毒性はアガリチンやその代謝誘導体によるものと示唆されている<sup>資料6, 資料7</sup>。なお、アガリチンの変異原性は、 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase の高い腎ホモジネートを代謝活性化系として用いた場合の方が肝ミクロソームを用いた場合より強く現れることが確認されている。
- ・ また、トランスジェニックマウス (LacI gene を挿入した組換えマウス) を用いた粗抽出アガリチン経口投与実験において、粗抽出アガリチンは前胃、腎臓に変異を誘発したとの報告がある。また HMBD が末梢のリンパ球に小核を誘発するとの報告がある。

### ④ 毒性試験

- ・ 発がん性の観点としてアガリチスの慢性毒性実験は行われていないが、マッシュルームとそのフェニルヒドラジンのマウスを用いた長期発がん性試験研究が以下の論文で行われており、発がん性を示すことが示されている<sup>資料8-1, 2, 3</sup>。肺、前胃、肝臓、卵巣、腺胃等で腫瘍発生が高い。  
Toth B. and Ericson, Cancer Research 46, 4007-4011 (1986), Toth B. et al. Oncology Rep. 4,931-936 (1997a), Toth B. et al. in vivo. 11,227-232 (1997b), Toth B. et al. in vivo. 12,239-244 (1998), McManus et al., Laboratory Invest., 57, 78-85 (1987), Toth B. et al. Anticancer Research. 6,917-920 (1986a), Toth B. et al. Bt. J. Cancer. 46,417-422 (1982)
- ・ マッシュルームの長期発がん性動物実験の 4 つの研究のうち、信頼性のあると思われる 3 つの研究で発がん性があることが示されている<sup>資料9-1, 2, 3</sup>。残りの 1 つの研究では加工したマッシュルームを用いたもので、腫瘍発生の増加は有意ではないと結論している。
- ・ 一方、ラットの長期毒性試験では、腫瘍が発生しなかったと報告されている。しかし試験動物数が少なく、腫瘍発生の頻度が低いケースは検出できなかったとされている。またこれらの研究では、マッシュルームを加工した飼料をもちいており、そのような加工過程で顕著に活性フェニルヒドラジン誘導体は分解されると考えられている。
- ・ アガリチンの水溶液中での溶解したものを長期投与した実験では、発がん性が見られていない。しかし近年、水溶液中で比較的酸化分解することがわかり、この実験の信頼性が疑問視されている<sup>資料9-1</sup>。

- ・ 関連代謝物 CPH, GCPH, HMBD は高い投与量で発がん性があることが示されている<sup>資料9-2, 3, 4</sup>。
- ・ 信頼性のあるマッシュルーム及び関連毒性物質の慢性毒性研究をまとめたものを資料 10 に示す。また北欧のマッシュルーム及び関連毒性物質のリスク評価を資料 11 に示す。

#### (5) その他アガリクスに関する毒性情報

- ・ Agaricus の熱水抽出物をマウスに経口投与した場合、脾臓細胞中の Thy1.2 (pan T cells)、L3T4 (CD4, helper T cells) および Lyt2 (CD8, cytotoxic T cells) 陽性の細胞集団の割合が有意に増加した。
- ・ マウスにおいて、double-grafted tumor system を用い、アガリクス子実体の酸処理画分(ATF)で原発性腫瘍(primary tumor)を処理したところ、抗腫瘍活性の著しく上昇した NK 細胞が、腫瘍部位へ浸潤した。また、ATF は、試験管内においてアポトーシス誘導によって腫瘍細胞の増殖を直接抑制した。
- ・ 一部のアガリクス製品には、カドミウムの含有量が高いものが見られたが、自主的な基準等を持って対応が図られている。
- ・ 食品添加物であるヒメマツタケ (アガリクス) の水抽出物 (Agaricus blazei Murrill の菌糸体および子実体より水で抽出して得られたもの) をラットに投与し、90 日間反復投与毒性試験を行った報告では、ヒメマツタケ水抽出物の NOAEL (無毒性量) は食餌中に 5%、すなわち 2654mg/kg/日 (雄)、2965mg/kg/日 (雌) であった。また、遺伝毒性試験は陰性であった。

## 5. 対象となる危害要因の海外及び国内における含有実態調査等

### (1) これまでの国内外の試験結果

アガリクス属のキノコには、アガリチン ( $\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy-methyl phenylhydrazine, Agaritine) <sup>資料2</sup> というフェニルヒドラジン誘導体が含まれており、その毒性についてかねてから指摘されていた。

平成 12 年度厚生科学研究費補助金生活総合安全研究事業「食品中の有害物質等の評価に関する研究 (主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 合田幸広)」において、アガリクス属キノコ 27 種のヒドラジン誘導体の存在及びその毒性情報に関する文献調査が行われ、アガリクス (*Agaricus blazei* Murrill) に関しては、アガリチンを含めたヒドラジン誘導体の存在、及びその毒性情報に関する報告は見受けられていなかった<sup>資料12</sup>。また、マッシュルーム (*Agaricus bisporous*) にはアガリチンが含まれており、マウスを用いた動物実験において発がん性が確認されているとの文献報告があった。

平成 14 年度厚生労働省により、アガリクスを含む食品について簡易分析によるアガリチン含有量の実態調査が行われ、市販の粉末、顆粒及び錠剤等の形状のアガリクスを含む食品の一部にアガリチンが比較的高く含有されていることが認められた。

平成 15 年度から平成 17 年度の厚生労働科学研究費補助金食品の安全性高度化推進研究事業「担子菌類中の有害物質の評価に関する研究 (主任研究者 国立医薬品食

品衛生研究所 穂山浩)において開発した、LC/MS/MS を用いた高選択的高感度分析法により、種々のキノコ及びアガリクスを含む食品中のアガリチン含有量を調査したところ、一部のアガリクスを含む製品にアガリチンがN.D.~最大2,017 µg/g dry の範囲でアガリチンが含まれているものがあることが確認された<sup>資料3</sup>。また、マッシュルーム (*Agaricus bisporus*) 中には 198 µg/g wet, のアガリチンが検出された。シイタケ (*Lentinus edodes*), マイタケ (*Grifola frondosa*), プナシメジ (*Hypsizigus marmoreus*), エリンギ (*Pleurotus eryngii*) 中にはアガリチンは検出されなかった。

(2) 評価依頼した当該製品中のアガリチン含量<sup>資料3</sup>

	(µg/g dry)
	H17 年度調査
製品 A 仙生露顆粒ゴールド	408
製品 B キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒	1348
製品 C アガリクス K <sub>2</sub> ABPC 細粒	N. D.

N. D. : 検出限界以下

(3) アガリチン摂取状況

① 北欧のマッシュルームからのアガリチン暴露評価

- ・ デンマーク、アイスランド、ノルウェー、スウェーデンの北欧の国々では、マッシュルーム を食用習慣として摂取している。
- ・ アガリチンの1日摂取量は 2.1-36 µg/day/kg body weight (北欧人の平均体重 60 kg で換算年間 48-788 mg/year の摂取量)
- ・ マウスの慢性投与毒性実験のデータからリスク評価が平均して  $200 \times 10^6$  と計算されている。これは生やフリーズドライのマッシュルームを1日に 0.1 g/kg body weight(1日摂取量6 g) を一生涯食べ続けると 1/5000 の確率でがんが発生する危険性があると評価されている<sup>資料12</sup>。(がん発生リスクは Linear extrapolation 法によって計算された。マウスの平均体重を 25g、ヒトの平均体重を 60kg で、マウスの平均寿命を 70 weeks とし、加工による影響などは考慮していない。)

② 我が国のマッシュルームからのアガリチン暴露評価

- ・ 国民栄養摂取の調査のキノコ類内訳から 1日に摂取する平均マッシュルーム量は下記となっている。マッシュルーム 0.062 g、マッシュルーム(ゆで) 0.019 g、マッシュルーム水煮缶詰 0.283 g
- ・ 調査したマッシュルーム及び缶詰の測定データから、缶詰中のマッシュルームは乾燥重量で 6.7 µg/g でマッシュルームは湿重量で 198 µg/g となる。缶詰のマッシュルームは乾燥重量の値なので若干多く見積もることになるが、この測定値を用いてアガリチン摂取量を計算すると、合計で 14.3 µg/g になる。これを日本人の平均体重 50 kg として、kg body weight に計算すると 0.29 µg/day/kg body weight になる。

- ・ 北欧のマッシュルーム中アガリチンの摂取量 2.1-36  $\mu\text{g/day/kg body weight}$  なので、1日に約 5-6 g マッシュルームを摂取する北欧人に比べて、約 1/10 以下の摂取量になる。

### ③ アガリクス乾燥物食品からのアガリチン摂取試算

- ・ キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒の推奨される 1 日摂取量 (5 g) とアガリチンの定量値 (1.35 mg/g) から 1 日摂取量を計算すると、 $1.35 \text{ mg/g} \times 5 \text{ g} = 6.75 \text{ mg}$  になり、日本人の平均体重を 50 kg として 1 kg あたりで計算すると  $6.75 \text{ mg} / 50 \text{ kg} = 135 \mu\text{g/day/kg body weight}$  となる。
- ・ 仙生露顆粒ゴールドの推奨される 1 日摂取量 (1.8-5.4 g) とアガリチンの定量値 (0.41 mg/g) から 1 日摂取量を計算すると、 $0.41 \text{ mg/g} \times 1.8-5.4 \text{ g} = 0.74-2.21 \text{ mg}$  になり、日本人の平均体重を 50 kg として 1 kg あたりで計算すると  $0.74-2.21 \text{ mg} / 50 \text{ kg} = 14.8-44.3 \mu\text{g/day/kg body weight}$  となる。

## 6. 対象となる危害要因の既知の食品からの低減方法

過剰摂取しないこと (バランスのよい食事に気をつけること。)

## 7. 対象となる危害要因のリスクに対する消費者の認識

リスクに対する認識はおそらくないと思われる。

## 8. 対象となる危害要因に対する国際的及び各国の取り組み状況

アガリクスに関する規制はないと考えられる。

## 9. その他の参考事項 (アガリチンについて)

### (1) 対象となる危害要因の既知の食品からの低減方法

マッシュルーム中のアガリチン量については、加熱加工(煮る、揚げる、電子レンジによる加熱)により減衰されるという報告がある。

### (2) 対象となる危害要因のリスクに対する消費者の認識

一般に認識されていないと考えられる。

### (3) 対象となる危害要因に対する国際的及び各国の取り組み状況

#### ① 国際がん研究機関 (IARC)

アガリチン ( $\beta\text{-N-}[\gamma\text{-L-(+)Glutamyl}]4\text{-hydroxy- methyl phenylhydrazine}$ ) について、グループ 3 (人に対する発がん性について分類できないもの) とされている。

#### ② FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)

これまでに評価は行われていない。Phenylhydrazines (Agaritine を含む) について、PRIORITY LIST に掲載されている。



(4) その他

物質の特定	
CAS No.	2757-90-6
英名	Agaritine
和名	アガリチン
分子式	$C_{12}H_{17}N_3O_4$
分子量	267.28
別名(英名)	$\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-Glutamyl]-4-hydroxy- methyl phenylhydrazine
別名(和名)	$\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-グルタミル]-4-ヒドロキシ-メチル フェニルヒドラジン

10. 現時点で不足しているデータ

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。

アガリチン、被験物質 B について滅菌水に懸濁直後のものと、調製液を数日間放置しアガリチン含量の低下したものを検体とし、大腸菌 (WP2 uvrA/pKM101 株) を用いてプレインキュベーション法による復帰突然変異試験を実施する予定。



府食第 360 号

平成 18 年 5 月 9 日

厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

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）

「食品健康影響評価について」（平成 18 年 2 月 13 日厚生労働省発食安第 0213001 号）により貴省から意見を求められていることについて、平成 18 年 4 月 19 日に開催された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）において審査を実施したところ「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」について、別紙のとおり追加試験の実施及び資料の提出をお願いします。

<連絡先>

内閣府食品安全委員会事務局

評価課 中山、浦野

TEL : 03-5251-9138、9169

FAX : 03-3591-2236

アガリクスを含む製品について、平成18年4月19日に開催された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)で審査を行い、以下のとおり指摘等がありましたので、追加資料の提出をよろしくお願いします。

<指摘事項>

- 1 今回提出された「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」(以下「B製品」という)の中期多臓器発がん性試験を再度検証する観点から、関係者で協議の上、単一臓器(腎臓)を標的とした二段階発がん試験を実施することが必要であること。また、併せて甲状腺刺激ホルモン(TSH)、甲状腺ホルモン(T3やT4)等を測定すること。  
なお、試験を実施する際には、飼料中に配合されているアガリチンの安定性に配慮するとともに、含有量の確認が必要であること。
- 2 B製品を用いた遺伝毒性試験の中で*in vivo* 骨髄小核試験において陰性となっているが、*in vitro*の復帰突然変異試験は陽性となっている。については、B製品について、*in vivo*の突然変異検出用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が必要であること。また、併せて、<sup>32</sup>Pポストラベリング方法の実施についても検討すること。
- 3 B製品の発がん促進作用の原因物質の究明に引き続き努めること。

<確認事項>

- 1 今回提出されたB製品の中期多臓器発がん性試験において、ラットに給与された飼料の給餌頻度について確認の上、回答すること。
- 2 B製品に含まれているアガリチン含有量のロット間のバラツキについても確認の上、回答すること。

以 上



食安基発第1220001号  
平成 18 年 12 月 20 日

内閣府

食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省

医薬食品局食品安全部基準審査課長



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)

「食品健康影響評価について」(平成 18 年 5 月 9 日付け府食第 360 号) により貴委員会から依頼があった、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、別添のとおり回答を提出します。



(別添)

指摘事項 1.

今回、提出された「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」(以下「B 製品」という。)中期多臓器発がん性試験を再度検証する観点から、関係者で協議の上、単一臓器(腎臓)を標的とした、二段階発がん試験を実施することが必要であること。また、併せて甲状腺刺激ホルモン(TSH)、甲状腺ホルモン(T3やT4)等を測定すること。

なお、試験を実施する際には、飼料中に配合されているアガリチンの安定性に配慮するとともに、含有量の確認が必要であること。

回答 1)

B 製品については、製造・販売企業により自主的な販売中止と製品の回収が行われており、今後、B 製品による健康影響が生じる危険性はないことから、厚生労働省としては、B 製品の二段階発がん試験を実施することは予定していないが、B 製品によって発がん促進作用が認められた原因の究明を行うため、回答 2、3 のとおり *in vivo* 遺伝毒性試験を優先して実施することとしたい。

なお、B 製品の製造・販売企業に当該試験実施の有無を確認したところ、企業においても、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験を実施するなど自ら原因究明に努めているが、二段階発がん試験については実施する予定はないとのことである。併せて当該製品については、今後再度販売することはないと聞いている。

指摘事項 2.

B 製品を用いた遺伝毒性試験の中で *in vivo* 骨髄小核試験において陰性結果となっているが、*in vitro* の復帰突然変異試験は陽性となっている。については、B 製品について、*in vivo* の突然変異検出用 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が、必要であること。また、併せて、32P ポストラベリング方法の実施についても検討すること。

回答 2)

ラットの標的臓器における遺伝毒性(DNA 損傷性)の有無を明確にするため、アガリチン及びB 製品を検体とし、トランスジェニックラット(Big Blue Rat)を用いて前胃、腎臓、甲状腺等に対する遺伝毒性試験を実施する予定である。

また、腎臓等の標的臓器のDNAが検体Bによって曝露されたかどうかを検証するため、トランスジェニックラットを用いた試験の実施に合わせて、ポストラベリング法によるDNA 付加体試験を実施する予定である。(別添 1 参照)

指摘事項 3.

B 製品の発がん促進作用の原因物質の究明に努めること。

回答 3)

B 製品の遺伝毒性試験におけるアガリチンの関与を検証するため、アガリチン及び B 製品について滅菌水に懸濁直後のものと、調整液を数日間放置しアガリチン含量の低下したものを検体とし、大腸菌 (WP2 *uvrA*/pKM101 株) を用いた復帰突然変異試験を実施した。

その結果、全ての検体で遺伝毒性陽性となったが、-S9 mix 条件下では 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を示した。

また、アガリチン及び B 製品を加熱分解処理した標品について、同様の試験を実施したところ、-S9 mix 条件下で変異原性を示し、最高用量においてアガリチン分解物は、陰性対照の 10 倍、B 製品分解物は 2～3 倍の復帰株数を示したが、+S9 mix 条件下では全ての検体で陰性対照の 2 倍を超えなかった。この結果から、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ことが示唆された。

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がたいことも示唆された。(別添 2 参照)

このため、B 製品によりラットに対する発がん促進作用がみられた原因については、回答 2 のとおり、さらに追加試験を実施し究明することとする。

確認事項 1.

今回、提出された B 製品の中期多臓器発がん性試験において、ラットに給与された飼料の給餌頻度について確認の上、回答すること。

回答 1) 給餌頻度は週 1 回である。

また、動物舎に一ヶ月間放置した飼料中のアガリチン濃度を測定し、アガリチン濃度に、ほとんど変化がないとの結果を得たので提出する (別添 3 参照)。

なお、飼料の保管条件、給餌器の形態等についても、試験実施施設に確認したので、提出する (別添 4 参照)。

確認事項 2.

B 製品に含まれているアガリチン含有量のロット間のバラツキについても確認の上、回答すること。

回答 2)

ロット間のバラツキについては、1 割程度認められるものの、現在までに測定した値は全て、 $1000 \mu\text{g/g}$  を超えている。今回、新たにアガリチン含量 (3 ロット) を計測したのでその結果を提出する。(別添 5 参照)

食安基発第0228001号  
平成 20年 2月 28日

内 閣 府  
食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省  
医薬食品局食品安全部基準審査課長



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)

「食品健康影響評価について」(平成18年5月9日付け府食第360号)により貴委員会から依頼のあった、食品健康影響評価に係る追加試験について、別添のとおりとりまとめたので提出します。





府食第 319 号

平成 20 年 3 月 28 日

厚生労働省医薬食品局

食品安全部基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

食品健康影響評価に係る指摘事項について（依頼）

「食品健康影響評価について」（平成 18 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213001 号及び同日付け厚生労働省発食安第 0213002 号）により貴省から意見を求められている品目について、平成 20 年 3 月 12 日に開催した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）において審査を実施したところ、別紙のとおり追加試験の実施等に係る指摘事項が出されましたので、対応方お願いします。

<連絡先>

内閣府食品安全委員会事務局

評価課 鶴身、舟渡

TEL : 03-5251-9168、9172

FAX : 03-3591-2236

## 食品健康影響評価に係る指摘事項について（依頼）

アガリクスを含む製品について、食品安全委員会第2回新開発食品専門調査会ワーキンググループ（平成20年3月12日）で審査を行ったところ、以下のとおり追加試験の実施等に係る指摘事項が出されましたので、対応方をお願いします。

### 1. B製品について

#### (1) 二段階発がん試験の実施について

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は、平成20年2月28日付食安基発第0228001号の回答に基づき、アガリチン及び「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」（以下、B製品という。）を検体としたトランスジェニックラットを用いた標的臓器に対する遺伝毒性試験の結果を検討した結果、アガリチン及びB製品は生体内において遺伝毒性を有さないと考えられた。

しかし、前回指摘のとおり、ラットを用いた中期多臓器発がん性試験の結果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、関係者で協議の上、標的臓器における二段階発がん試験を実施すること。

また、試験を実施する際には、以下の点に留意すること。

- ① 飼料中に配合されているアガリチンの安定性に配慮するとともに、含有量の確認を行うこと。
- ② 用量相関性及び閾値を十分確認できるような用量設定（特に発がん促進作用が認められた中期多臓器発がん試験における低用量～中用量域）を行うこと。
- ③ 雌特有の臓器、特に乳腺についても標的臓器として実施すること。

#### (2) B製品の発がん促進作用の原因物質の究明に引き続き努めること。

### 2. A及びC製品について

仙生露顆粒ゴールド（以下、A製品という。）及びアガリクスK<sub>2</sub>ABPC顆粒（以下、C製品という。）については、中期多臓器発がん性試験において発がん促進作用を示さないという結果が得られている。一方、B製品については、発がん促進作用が認められるとの結果が示されている。

また、B製品で認められた発がん促進作用については、現在、発がん促進作用における閾値の検討及び原因物質の特定に努めて頂いているところである。

このような状況の下、A及びC製品の安全性については、上記のB製品における発がん促進作用の原因物質の究明結果等を参考に、健康影響評価を行うこととする。

なお、A及びC製品の健康影響評価においても、二段階発がん試験等のデータの提出を依頼する場合もあるので申し添える。



食安基発第1022001号  
平成 20年 10月 22日

内 閣 府  
食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省  
医薬食品局食品安全部基準審査課長

食品健康影響評価に係る指摘事項について（回答）

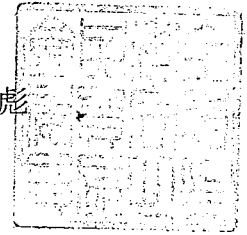
本年3月28日付け府食第319号「食品健康影響評価に係る指摘事項について」により貴職から依頼のあった件について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会新開発食品調査部会での審議の結果、B製品について、賞味期限を既経過しており、アガリチンの特性から分解等が進んでいると考えられ、指摘事項にあるアガリチンの安定性に配慮することが不可能なため、検査実施が困難であることを回答いたします。



府食第 4 3 7 号  
平成 2 1 年 4 月 3 0 日

厚生労働大臣  
舩添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213001 号をもって貴省から当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：キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒）」に係る食品健康影響評価の結果は別添のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

# 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

販売者：キリンウェルフーズ株式会社

2009年4月

食品安全委員会

## 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 1.....	5
② 復帰突然変異試験 2.....	6
③ 復帰突然変異試験 3.....	6
④ 染色体異常試験.....	6
⑤ 小核試験.....	7
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.....	7
⑦ DNA 付加体測定.....	7
(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>.....	11
<参照>.....	12

<審議の経緯>

- 2006年 2月13日 厚生労働大臣より「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」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0213001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
- 2009年 4月30日 第284回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<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衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 7 条第 2 項の規定に基づき、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の依頼がなされた「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」（販売者：キリンウェルフーズ株式会社）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。

本食品は、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、殺菌後に粉碎、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<sup>1</sup>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。

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、食品衛生法第 7 条第 2 項の規定に基づき、本食品を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生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べきである。

---

<sup>1</sup> 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

製品名：キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒

販売者：キリンウェルフーズ株式会社

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<sup>2,3</sup>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。

本食品は、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%とされている (参照 1)。

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 (参照 2)。

また、本食品は、2002 年 7 月より販売されていたが、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

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) <sup>4</sup>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 1

本食品について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA $\phi$ KM101 株を用いて、5,000 $\mu$ 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<sup>5</sup>の非存在下における *E. coli* WP2uvrA $\phi$ KM101 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 存在下における *S. typhimurium* TA1537 株で溶媒対照群に比べて 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。

<sup>2</sup> 一般名：Agaritrine

別名： $\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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 $\times$ g 上清分画に補酵素などを加えた溶液。

以上のことから、本食品における突然変異誘発性は、S9Mix の非存在下で陽性であると判断された（参照 3）。

## ② 復帰突然変異試験 2

本食品（3ロット）及びアガリチンについて、*E. coli* WP2uvrA $\phi$ KM101 株を用いて、5,000 $\mu$ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。代謝活性化はラット腎臓又はラット肝臓による 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。

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、アガリチンは若干上昇した。一方、肝臓由来の S9Mix では、全検体において S9Mix 存在下で減弱した。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濃度は、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 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がたいとされた（参照 4）。

## ③ 復帰突然変異試験 3

加熱処理（100 $^{\circ}$ C で 5～6 時間<sup>6</sup>又は 2 日間<sup>7</sup>加熱処理）した本食品（3ロット）及びアガリチンについて、*E. coli* WP2uvrA $\phi$ KM101 株を用いて、5,000 $\mu$ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。なお、代謝活性化は、加熱時間が 5～6 時間の分解物にはラット腎臓由来、2 日間の分解物にはラット肝臓由来の S9Mix を使用した。

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 存在下では陰性であった。

S9Mix 非存在下における加熱処理前後での復帰変異コロニー数を比較したところ、アガリチンでは 2 日間の加熱処理によって 1/10 以下、5～6 時間の加熱処理によって 1/3 以下、本食品ではそれぞれ 1/8～1/3、約 1/2 に減弱した（参照 4）。

## ④ 染色体異常試験

本食品について、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 $\mu$ 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）で実施された。

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 以上の用量において溶媒対照群に比べて染色体異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加が認められたことから、本食品における染色体異常誘発性は、S9Mix 非存在下において陽性であると判断された（参照 5）。

<sup>6</sup> 100 $^{\circ}$ C 5～6 時間加熱処理後のアガリチン残存量：いずれの検体でも 3%以下

<sup>7</sup> 100 $^{\circ}$ C 2 日間加熱処理後のアガリチン残存量：いずれの検体でも検出限界以下（0.01ppm）

## ⑤ 小核試験

ICR マウス（一群雄 5 匹）に本食品 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 6）。

## 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

Big Blue<sup>®</sup>ラット（一群雄 5 匹）に本食品（5%）及びアガリチン（62.5、250、750ppm<sup>8</sup>）を 91 日間混餌投与後、腎臓、肝臓、骨髓、甲状腺、肺及び前胃を用いて遺伝子突然変異頻度が測定された。

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た（参照 7）。

## ⑦ DNA 付加体測定

⑥の試験において採取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（HMBD）から生成される DNA 付加体である 8-[4-(hydroxymethyl)phenyl]dGuo（8-HMP-dGuo）及び 8-[4-(hydroxymethyl)phenyl]dAdo（8-HMP-dAdo）の測定を行ったところ、本食品及びアガリチンともに検出されなかった（参照 7）。

本食品又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いる（参照 8）。

一方、本食品又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（Big Blue<sup>®</sup>ラット）を用いた遺伝子突然変異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。

## (2) 中期多臓器発がん性試験

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 4、7、11、14 日に腹腔内投与：20mg/kg 体重×4 回）、*N*<sup>n</sup>-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 18、21、25、28 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

<sup>8</sup> アガリチン投与量：当初投与量はそれぞれ 35、231、1,389ppm であったが、最高用量群では投与 1 週から予想を上回る体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、投与 2 週目以降の投与用量が随時変更された（2 週目：1,030ppm、3 週～8 週：1,000ppm、9 週目以降：750ppm）。

置開始後 14 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 (本食品：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。

DMBDD 処置期間中の死亡は認められなかった。試験期間中の途中死亡例が対照群 (4 例) 及び 5.0%群 (1 例) で認められた。その他の群では死亡例は観察されなかった。体重増加量、摂餌量、摂水量、血液学検査結果、肝臓の免疫組織学的検査に本食品投与に起因する毒性変化は認められなかった。病理組織学的検査では、投与群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、これらの病変の発生は観察されなかった。

以上のことから、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 (参照 9)。

### (3) 長期発がん性試験

本食品を用いた長期発がん性試験は実施されていないが、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 8)。

## 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 10、11)。

- 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12）。

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8）。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本食品の評価において、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ような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、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、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生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
8-HMP-dAdo	8-[4-(hydroxymethyl)phenyl]dAdo
8-HMP-dGuo	8-[4-(hydroxymethyl)phenyl]dGuo

・試験等で用いられた化合物

略称	名称
BBN	<i>N</i> <sup>n</sup> -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



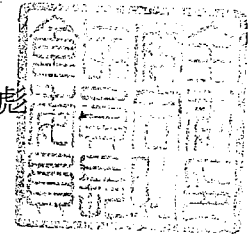
<参照>

- 1 細胞壁破壊アガリクス（顆粒）の製法について（サマリー）：キリンウェル  
フーズ社内報告書
- 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 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 B の細菌を用いた復帰突然変異試験  
報告書
- 4 厚生労働省：追加遺伝毒性試験の結果について
- 5 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 B の哺乳類培養細胞を用いた染色体異  
常試験 報告書
- 6 国立医薬品食品衛生研究所：健康食品 B のマウスを用いた昇格試験 報告書
- 7 国立医薬品食品衛生研究所：アガリチンのトランスジェニックラットを用い  
る遺伝子突然変異試験
- 8 Nordic Council of Ministers : Phenylhydrazines in the cultivated  
mushroom (*Agaricus bisporus*) -occurrence, biological properties, risk  
assessment and recommendations. 2004
- 9 国立医薬品食品衛生研究所：被験物質 B の中期多臓器発がん性試験
- 10 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
- 11 第39回 日本癌治療学会総会抄録 2001
- 12 IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.  
1983;31, 1987;suppl.7

府食第438号  
平成21年4月30日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年2月13日付け厚生労働省発食安第0213002号をもって貴省から当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 K<sub>2</sub>ABPC 顆粒）」に係る食品健康影響評価の結果は別添のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

# 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<sup>1</sup>
2. 製品名：アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 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

---

<sup>1</sup> 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<sub>2</sub>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）
- 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
- 2009年 4月30日 第284回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭（委員長）  
寺尾允男（委員長代理）  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭（委員長）  
見上 彪（委員長代理）  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
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 K<sub>2</sub>ABPC 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 K<sub>2</sub>ABPC 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<sup>2</sup>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。

---

<sup>2</sup> 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<sup>3</sup>

製品 2 製品名：アガリクス K<sub>2</sub>ABPC 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<sup>4,5</sup>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、408 $\mu$ g 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)<sup>6</sup>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、5,000 $\mu$ 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<sup>7</sup>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

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 一般名：Agaristine

別名： $\beta$ -N-[ $\gamma$ -L-(+)-glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine

<sup>5</sup> 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。

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 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 $\times$ 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 $\phi$ 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 $\phi$ KM101株を用いて、5,000 $\mu$ 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 $\mu$ g/mL（+S9Mix）又は4,000 $\mu$ g/mL（-S9Mix）を最高用量とした短時間（6時間）処理法及び4,000 $\mu$ 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 $\mu$ 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<sup>®</sup>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「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、血液検査結果、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> - <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

## <特定保健用食品（規格基準型）>

特定保健用食品の許可件数が多い食品等科学的根拠が蓄積したものについて、新たに規格基準を作成し、薬事・食品衛生審議会における個別審査を省略し、新開発食品保健対策室において規格基準に適合していることを確認した上で許可を行うもの。

### （規格基準の設定）

既許可の特保のうち、以下のスクリーニング基準を満たすものについて順次研究班で規格基準の作成を検討し、規格基準について薬事・食品衛生審議会で審議する。

- ①保健の用途の許可数が合計100件を超えている。
- ②関与成分の最初の許可から6年を経過している。
- ③複数の企業が当該保健の用途を持つ当該関与成分について許可を取得している。

### （規格基準）

区分	関与成分	一日摂取目安量	表示できる 保健の用途	摂取上の注意事項
I（食物繊維）	難消化性デキストリン （食物繊維として）	3g～8g	〇〇（関与成分） が含まれているの でおなかの調子を 整えます。	摂り過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。 多量摂取により疾病が治癒し たり、より健康が増進するも のではありません。 他の食品からの摂取量を考え て適量を摂取して下さい。
	ポリデキストロース （食物繊維として）	7g～8g		
	グアーガム分解物 （食物繊維として）	5g～12g		
II（オリゴ糖）	大豆オリゴ糖	2g～6g	〇〇（関与成分） が含まれておりビ フィズス菌を増や して腸内の環境を 良好に保つので、 おなかの調子を整 えます。	摂り過ぎあるいは体質・体調 によりおなかがゆるくなるこ とがあります。 多量摂取により疾病が治癒し たり、より健康が増進するも のではありません。 他の食品からの摂取量を考え て適量を摂取して下さい。
	フラクトオリゴ糖	3g～8g		
	乳果オリゴ糖	2g～8g		
	ガラクトオリゴ糖	2g～5g		
	キシロオリゴ糖	1g～3g		
	イソマルトオリゴ糖	10g		

# 既許可等の特定保健用食品の保健の用途による分類

保健の用途の表示内容	代表的な関与成分	許可件数 (件)	既許可851 品目に対する 割合 (%)
お腹の調子を整える、 便秘改善等	各種オリゴ糖、ラクチュロース、ビフィズス菌、各種乳酸菌、食物繊維（難消化性デキストリン、ポリデキストロース、グアーガム、サイリウム種皮等）	306	36.0
血糖値関係	難消化性デキストリン、小麦アルブミン、グアバ葉ポリフェノール、L-アラビノース等	127	14.9
血圧関係	ラクトリペプチド、カゼインデカペプチド、杜仲葉配糖体（ゲニポシド酸）、サーデンペプチド等	104	12.2
コレステロール関係	キトサン、植物ステロール、大豆たんぱく質、低分子化アルギン酸ナトリウム、茶カテキン等	102	12.0
歯関係	キシリトール、マルチトール、緑茶フッ素等	66	7.8
脂肪関係	ジアシルグリセロール、グロビン蛋白分解物等	65	7.6
コレステロール&お腹の調子、コレステロール&脂肪関係等	低分子化アルギン酸ナトリウム、サイリウム種皮の食物繊維等	34	4.0
骨関係	大豆イソフラボン、ビタミンK <sub>2</sub> 等	30	3.5
ミネラルの吸収関係	クエン酸リンゴ酸カルシウム、カゼインホスホペプチド、ヘム鉄等	6	0.7
疾病リスク低減	カルシウム	8	0.9
ミネラル&お腹	フラクトオリゴ糖等	3	0.4

平成21年4月24日現在



厚生科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）  
（分担）研究報告書

特定保健用食品の有効性・安全性を確保するための科学的根拠の評価  
－ 規格基準型特定保健用食品に関する研究 －

分担研究者 山田 和彦（独）国立健康・栄養研究所食品保健機能プログラム  
協力研究者 梅垣 敬三（独）国立健康・栄養研究所情報センター

### 研究要旨

平成 17 年 7 月 1 日には、厚生労働省から特定保健用食品（規格基準型）の規格基準について通知が出されている。「特定保健用食品（規格基準型）」の基準を参考にして、従来型の特定保健用食品について有効性のヒト試験論文の有無等の調査を実施し規格基準型への移行について検討を行った。類似の保健の用途を示す 100 件を超える許可表示内容の製品について、糖の吸収抑制・遅延作用を有する関与成分を含む「血糖値の気になる方のための用途」、ACE 阻害活性作用を有する関与成分を含む「血圧が気になる方のための用途」、および、コレステロールの吸収抑制作用を有する関与成分を含む「コレステロールが気になる方のための用途」の 3 種類の特定保健用食品の規格基準型への移行について検討を行った。保健の用途のための科学的根拠、食形態等について蓄積が多くなってきている。一方、いずれの保健の用途についても腸管から吸収されて作用を発揮する成分、あるいは腸管からの消化吸収に影響をおよぼす成分であり、当該効果の作用が医薬品のそれと類似するものも多く、体内代謝に影響を与えて健康の保持増進に寄与するものと考えられている。このような範囲の保健の用途の場合には、規格基準型特定保健用食品として運用するためには、審査の迅速化も必要であるが、少なからず安全性をはじめ境界領域の利用者による有効性を慎重かつ詳細に解析し、その有効性ならびに安全性試験の蓄積が必要である。今回検討したなかで、許可数がその関与成分だけで 100 件に近く、また、ヒトによる有効性を示す介入試験が約 40 件報告されているものについては規格基準型への移行も有りうると判断する。

### A. 目的

特定保健用食品は、ヒトにおける有効性や安全性が個別製品として国によって審査・評価され、摂取により保健作用が期待できる旨の表示を可能にした食品である。制度は 1991 年に創設され許可品目も増加し、平成 21 年 3 月 13 日現在、845 品目が許可されている。生活習慣病予防が社会的に注目されるようになったことも関係し、生活習慣予防に関連した特定保健用食品の開発は益々加速することが想定される。

その間、平成 16 年 6 月 9 日には厚生労働省において「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会による提言が発表された。「提言」においては、国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、1 人 1 人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であるとともに、国民が日常の食生活で不足する栄養素を補給する食品や特定の保健の効

果を有する食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要であるとされている。

これを受け、平成 16 年度の新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班では、現行の特定保健用食品の許可制度を維持した上で、科学的根拠に基づく表示内容の一層の充実を図ることを目的に、具体的には以下の 1)～3) に関し特定保健用食品の審査基準の見直しについて検討がなされた

- 1) 条件付き特定保健用食品の導入
- 2) 規格基準型特定保健用食品の創設
- 3) 疾病リスク低減表示の容認

既に許可されている特保のうち、一定の基準、すなわち許可件数が 100 件を超えた保健の用途の表示に係る関与成分のうち、最初の許可から 6 年経過し、複数の企業が許可を取得しているもの（その時点におい

ては、「お腹の調子を整える」の旨の保健の用途)を満たすものについて、研究班で検討された。パブリックコメントの後、薬事・食品衛生審議会を経て、規格基準型特定保健用食品が導入されることになった。

平成17年7月1日には、厚生労働省から特定保健用食品(規格基準型)の規格基準について通知が出されている。その内容は、

(1) 関与成分について：関与成分は定められた成分規格に適合していること。なお、一品目中に同一の作用を持つ複数成分を含んではならないこと。1日摂取目安量は決められた範囲の分量とすること。

(2) 食品形態及び原材料の種類について：食品形態は、既に許可されているものとする。原則として、関与成分と同種の原材料(他の食物繊維またはオリゴ糖)を配合しないこと。過剰用量における摂取試験が実施されていること。過剰用量とは、原則として当該食品として摂取する量の原則として3倍以上の範囲を指す。

(3) 表示について：表示できる保健の用途は一定なものであり、摂取上の注意事項を表示すること。なお、必要に応じた注意事項の記載を求める場合がある。容器包装において関与成分以外の原材料に係る事項を強調して表示する等、特定保健用食品(規格基準型)の趣旨に照らして不適切な表示を行うものでないことなどである。

食品の機能性研究は国際的にも盛んに実施されており、特定保健用食品の審査方法には、国際的な整合性を踏まえたより科学的かつ的確な判断が求められるであろう。特定保健用食品は食品の一つであるが、その表示や期待される効果については、医薬品に類似しており、特に科学的根拠の質の確保が重要である。一方、事務局審査とすることにより、結果として表示許可を迅速に行うことができる制度を創設する。具体的には、関与成分等について規格基準を定め、事務局において適合するか否かの審査を行うも重要である。

そこで本研究では、前回の「特定保健用食品(規格基準型)」の基準を参考にして、従来型の特定保健用食品について有効性のヒト試験論文の有無等の調査を実施し規格基準型への移行について検討を行った。

## B. 研究方法

特定保健用食品の承認および許可申請制度については、関連する法令・通知などを収集して調査した。調査に当たっては、厚生労働省法令等データベースシステム

(<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/>)および関連書籍を利用した。

個々の特定保健用食品の内容等については、厚生労働省のホームページから得られる情報及び(独)国立健康・栄養研究所に対し申請企業から提供された情報等を使用した。

## C. 研究結果

1. 類似の保健の用途を示す100件を超える許可表示内容の製品：

「おなかの調子を整える用途」を除く保健の用途のうち、糖の吸収抑制・遅延作用を有する関与成分を含む「血糖値の気になる方のための用途」、ACE阻害活性作用を有する関与成分を含む「血圧が気になる方のための用途」、および、コレステロールの吸収抑制作用を有する関与成分を含む「コレステロールが気になる方のための用途」の3保健の用途であった。

これらの用途の製品には、いずれも複数の申請者を持ち、関与成分についても複数種類のものが許可を得ていた。また、関与成分が最初に許可されてから6年以上経過していたものが含まれていた。

(1)「血糖値の気になる方のための用途」として許可された製品の90%以上の製品は、同一企業により生産された関与成分を使用していた。その他、4種の関与成分について、1あるいは2製品が許可となっている。最も許可件数の多い関与成分「難消化性デキストリン」は小腸粘膜に存在する二糖類分解酵素の阻害ではなく、二糖類分解酵素と連結したグルコースの輸送路に影響を与えて抑制する結果、食後血糖値の上昇が穏やかになると考えられている。また、ヒトによる有効性を示す介入試験が約40件報告されている。

(2)「血圧の気になる方のための用途」として許可された製品は、ペプチド類を関与成分とするものであり、半数の製品は同一の関与成分であった。いずれの関与成分の作用はほぼ同一であり、レニン-アンジオテンシン系のアンジオテンシンⅠからアンジ

オテンシン II に変換するアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) を阻害するため、血圧降下作用を示すものである。しかしながら、いずれの関与成分のヒトによる有効性を示す介入試験の報告は多いものにおいても数件である。

(3)「コレステロールが気になる方のための用途」として許可された製品は、大豆由来のたんぱく質ならびに食物繊維の一種を関与成分とするもので半数を占めていた。

大豆たん白質の70%以上を占めるグリシニン及びコングリシニンの大豆グロブリン系たん白質は優れた乳化特性、水和特性、粘弾性、ゲル形成能等を持っている。大豆たんぱく質の血清コレステロール濃度低下作用は、大豆たんぱく質が消化される段階で疎水性の強いたん白質加水分解物ができ、腸管内で胆汁酸等と結合して吸収を抑制し、余剰ステロール類を体外に排出して、血清コレステロール濃度を正常範囲に保つことが示されている。一方、カニやエビなどの甲殻類の殻に含まれるキチンを脱アセチル化して得られる動物性のキトサンはアミノ基を有するため、腸管内でイオン交換能を示し、胆汁酸と結合しこれを体外に排泄するため、肝臓のコレステロールを胆汁酸に合成して、排泄した胆汁酸を補うことで、体内のコレステロールプールが低下するという作用により、血中コレステロールを低下させる。さらに、植物性ステロールについては、植物ステロールが、食事由来のコレステロールの胆汁酸ミセルへの溶解を阻害するために、血中総コレステロール濃度の低下に寄与すると考えられている。

いずれの関与成分のヒトによる有効性を示す介入試験の報告は多いものにおいても約10あるいは数件である。

## 2. 規格基準型への移行について：

平成17年の規格基準型特定保健用食品の創設時における意見には、以下のような点が上げられた。

ヒト試験を行った特保の申請や学術研究が十分蓄積され、様々な食品形態で関与成分が使用されている状態になれば移行してもよいのではないか。

腸管から吸収されて機能を発揮する成分(例えば血圧に関与するペプチド、骨形成に関する大豆イソフラボンなど)、あるいは

腸管からの吸収を抑制する成分(コレステロールの低下に関する低分子アルギン酸ナトリウムやキトサン、食後の血糖値上昇を抑制する難消化性デキストリンなど)に関しては、食品の形態、食品に含まれる他成分が、その機能発現に影響を与えると考えられる。

規格基準の設定から施行までの間に、開発中の申請者を保護するための猶予期間を設ける必要がある。

効果の再現性を見るという意味で許可件数の蓄積を求めるのであれば、香料違いの許可等はカウントせず、有効性についてのヒト試験を行っている許可に限って考える必要がある。

今回の調査の結果、移行の可能性に該当する製品については、保健の用途のための科学的根拠、食形態等について蓄積が多くなってきている。一方、いずれの保健の用途についても腸管から吸収されて機能を発揮する成分、あるいは腸管からの吸収を抑制する成分であり、当該効果の作用が医薬品のそれと類似するものも多く、体内代謝に影響を与えて健康の保持増進に寄与するものと考えられている。

このような範囲の保健の用途の場合には、規格基準型特定保健用食品として運用するためには、審査の迅速化も必要であるが、少なからず安全性をはじめ境界領域の利用者による有効性を慎重かつ詳細に解析し、その有効性ならびに安全性試験の蓄積が必要である。

保健機能食品制度が創設されて以来、錠剤やカプセル状である特定保健用食品製品が流通するようになってきている。錠剤、粉状やカプセル状の製品は特定成分を濃縮したものが多く見られ、通常の明らかな食品形態の製品と比較して、生体に対する作用も強く、利用方法や利用者によっては有害な影響が発現する可能性も考えられる。これらの点から考えて、今回検討したなかで、許可数とその関与成分だけで100件に近く、また、ヒトによる有効性を示す介入試験が約40件報告されているものについては規格基準型への移行も有りうると判断する。

## E. 結論

類似の保健の用途を示す100件を超える許可表示内容の製品について、糖の吸収抑

制・遅延作用を有する関与成分を含む「血糖値の気になる方のための用途」、ACE阻害活性作用を有する関与成分を含む「血圧が気になる方のための用途」、および、コレステロールの吸収抑制作用を有する関与成分を含む「コレステロールが気になる方のための用途」の3種類の特定保健用食品の規格基準型への移行について検討を行った。保健の用途のための科学的根拠、食形態等について蓄積が多くなってきている。一方、いずれの保健の用途についても腸管から吸収されて機能を発揮する成分、あるいは腸管からの吸収を抑制する成分であり、当該効果の作用が医薬品のそれと類似するものも多く、体内代謝に影響を与えて健康の保持増進に寄与するものと考えられている。このような範囲の保健の用途の場合には、規格基準型特定保健用食品として運用するためには、審査の迅速化も必要であるが、少なからず安全性をはじめ境界領域の利用者による有効性を慎重かつ詳細に解析し、その有効性ならびに安全性試験の蓄積が必要である。今回検討したなかで、許可数がその関与成分だけで100件に近く、また、ヒトによる有効性を示す介入試験が約40件報告されているものについては規格基準型への移行も有りうると判断する。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

保健の用途	血糖値関連	血圧		コレステロール		
関与成分	難消化性デキストリン	サーデンペプチド	かつお節オリゴペプチド	大豆たんぱく質	キトサン	植物ステロール
有効性評価方法	単回摂取(投与) 食後血糖	長期摂取(投与) 安静時血圧		長期摂取(投与) 空腹時コレステロール		
作用機序	糖の吸収抑制/遅延	ACE阻害活性		コレステロールの吸収抑制		
初許可取得年月日	10.5.20	11.7.23	11.7.23	9.10.21	12.10.10	13.12.26
申請者数	50	13	2	11	9	4
許可件数総数	104	53	7	27	39	5
特保	73	27	7	20	8	4
再許可	31	26	0	7	31	1
Wクレーム	0	0	0	0	0	0
ヒト試験を実施した品目数	41	7	3	11	5	5
最小有効量	3.8 g	0.4 mg	LKPNMとして5mg	6 g	0.5 g	238mg
最大有効量	8.9 g	0.4 mg	LKPNMとして5mg	10.8 g	1.0 g	1.8g
食品の種類	粉末清涼飲料 茶系飲料 茶系飲料(ティーバッグ) 清涼飲料水 豆腐 即席みそ汁 はっ酵乳 米飯類(白飯) 粉末 乾燥スープ 乾燥かゆ 乾めん パン 米菓 コーヒー飲料	清涼飲料水 果実・野菜飲料 錠菓 茶系飲料	即席みそ汁 乾燥スープ 粉末清涼飲料 顆粒 錠菓	ソーセージ類 ハンバーグ はっ酵豆乳 乾燥スープ 調製豆乳 ミートボール 清涼飲料水	即席麺 ビスケット類 ソーセージ類 粉末清涼飲料	食用調理油 調味料(マヨネーズ風) マーガリン
食品の種類のまとめ	6. 茶・コーヒー及びココア調整品 8. めん・パン類 9. 穀類加工品 10. 菓子類 11. 豆類の調整品 15. 酪農製品 21. 調味料及びスープ 25. 飲料等(24. その他の加工食品)	6. 茶・コーヒー及びココア調整品 10. 菓子類 21. 調味料及びスープ 25. 飲料等		8. めん・パン類 10. 菓子類 14. 食肉製品 21. 調味料及びスープ 22. 食用油脂 25. 飲料等(24. その他の加工食品)		
表示できる保健の用途	糖の吸収をおだやかにする食物繊維(難消化性デキストリン)が含まれているので、食後の血糖上昇の気になる方に適した食品です。	〇〇(関与成分)が含まれているので、血圧が高めの方に適した食品です。		コレステロールの吸収を抑え、血中コレステロールを低下させる働きをもつ〇〇(関与成分)が含まれているので、コレステロールの気になる方に適した食品です。		
摂取上の注意事項	血糖値に異常を指摘された方や、現に糖尿病の治療を受けておられる方は、医師にご相談の上ご使用ください。飲みすぎ、あるいは体質・体調により、おなかゆるくなる場合があります。本品は食後の血糖値が気になりはじめた方の食生活改善のための食品としてご使用下さい。	本品は高血圧の予防薬、治療薬ではありません。妊娠中の方、妊娠している可能性のある方および腎機能の低下している方は医師とご相談の上お召し上がり下さい。また、体質によりまれにせきができる場合がありますので、その際は医師とご相談の上お召し上がり下さい。本品は、多量の摂取により疾病が治癒したりするものではありませんので、1日の摂取目安量を守ってお召し上がり下さい。		本品の摂取により疾病が治癒したり、多量摂取によってより健康が増進するものではありません。	一度に多量摂取した場合あるいは体質・体調により、おなかにはることがあります。	植物ステロールは、β-カロテンの吸収を抑制することがありますので、果物、野菜類と共に摂取して下さい。多量に摂取することにより、疾病が治癒したり、より健康が増進できるものではありません。

血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段;有効性、下段;安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
1 11.12.24 247	血糖の気になりはじめた人のフィットライフコーヒー 株式会社ミル総本社	難消化性デキストリン	6.4g	コーヒー	本製品は食物繊維として、難消化性デキストリンを含んでおります。これは食事に含まれる糖の吸収を、おだやかにするので、食後の血糖値の気になりはじめた方に適しています。	健常成人男女 24名	クロスオーバー試験	単回投与	日本食物繊維研究会誌、3、13-19 (1999)
2 12.5.12 263	食事のおともに食物繊維入り緑茶 日清サイエンス株式会社	難消化性デキストリン	4.5g	緑茶	本製品は難消化性デキストリンを含んでおります。これは、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になりはじめた方に適しています。	健常成人男女 35名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、2、52-56 (1999)
3 12.7.17 279	健人茶論 近畿コカ・コーラボトリング株式会社	難消化性デキストリン	5.12g	茶系飲料(ブレンド茶)	本飲料は、食物繊維(難消化性デキストリン)を含んでおり、糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になり始めた方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女 40名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	糖尿病、42、61-65(1999)
						健常成人男女 10名	オープン試験	1ヶ月	糖尿病、42、61-65(1999)
4 12.9.25 286	RY流糖茶 有限会社健康社	難消化性デキストリン	8g	茶系飲料(ティーバッグ)	RY流糖茶は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおります。これは、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になりはじめた方に適しています。	健常者、境界域、糖尿病患者血糖値高め男女29名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	東方医学、15、2、19-25(1999)
						血糖値高め男女 7名	オープン試験	6ヶ月	東方医学、16、1、11-18(2000)
5 12.11.22 292	改善生活GL エスエス製薬株式会社	難消化性デキストリン		清涼飲料水	本飲料は糖の吸収をおだやかにする難消化性デキストリン(食物繊維)を原料とし、摂取しやすいように工夫されているので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男性 22名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、2、4、17-23(1999)
						血糖値高め男性 10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、3、3、75-82(2000)
6 12.12.28 313	健やか豆腐 株式会社ライクスタカギ	難消化性デキストリン	5g	充填豆腐	この豆腐は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおります。食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男女 30名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、2、4、25-31(1999)
						健常成人男性 27名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、3、2、19-27(2000)
7 12.12.28 315	松谷のおみそ汁合わせ 松谷化学工業株式会社	難消化性デキストリン	3.9g	フリーズドライタイプ	本製品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおり、糖の吸収を緩やかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男性 10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、3、2、19-27(2000)
						健常成人男女 25名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、4、3、73-79(2001)
8 13.3.23 182	ピオテア粉末ほうじ茶 大和薬品株式会社	難消化性デキストリン	6g	粉末清涼飲料(ほうじ茶)	ピオテア粉末ほうじ茶は、難消化性デキストリン(食物繊維)を含んでおり、糖の吸収をおだやかにするよう工夫されているので、血糖値が気になり始めた方に適しています。	健常成人男女 25名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、4、3、73-79(2001)

血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段;有効性、下段;安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
9	13.9.5 Dr.のむヨーグルト	難消化性デキストリン	6.8g	はっ酵乳	本製品は食物繊維として、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにする難消化性デキストリンを含んでいるので、血糖値の気になり始めた方に適しています。	健康人および境界域の男女40名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、4、2、7-18(2001)
	204 日本ルナ株式会社					健康成人男性11名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、4、2、7-18(2001)
10	13.9.13 デュエッティ	難消化性デキストリン	5.1g	茶系飲料(緑茶)	本飲料は食物繊維(難消化性デキストリン)を含んでおり、糖の吸収をおだやかにするので、食後の血糖値の気になり始めた方に適しています。	健康成人男女30名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、3、1、65-72(2000)
	214 株式会社三和化学研究所					血糖値高め男女9名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、3、1、65-72(2000)
11	14.6.28 クロスタニンのお茶	難消化性デキストリン	6g	茶系飲料(緑茶)	本製品は食物繊維として難消化性デキストリン(トウモロコシのデンプン由来)を含んでおり、糖の吸収を穏やかにするので血糖値が気になりはじめての方に適しています。	健康成人男女23名	クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、5、2、21-29(2002)
	256 株式会社日健総本社					血糖値高め男女20名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、5、2、21-29(2002)
12	14.6.28 からだサポートごはん	難消化性デキストリン	6.4g	米飯類(白飯)	本製品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおり、糖の吸収を緩やかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健康成人男性22名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、5、1、69-74(2002)
	257 亀田製菓株式会社					健康成人男性10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、5、4、47-53(2002)
13	14.6.28 健茶王	難消化性デキストリン	6g	茶系飲料(ブレンド茶)	本品は食物繊維(難消化性デキストリン)の働きにより、糖の吸収をおだやかにするので、食後の血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。	健康成人男女69名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、4、4、61-69(2001)
	258 カルピス株式会社								
14	14.8.16 健康笑顔ごはん	難消化性デキストリン	5g	無菌米飯	本製品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおり、糖の吸収をおだやかにするため、血糖値の気になる方に適しています。	健康成人男女30名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、4、3、81-88(2001)
	262 エスピー食品株式会社					健康成人男女10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、4、3、81-88(2001)
15	14.9.30 緑茶習慣	難消化性デキストリン	4.8g	茶飲料(緑茶)	本品は、食物繊維(難消化性デキストリン)を含んでおり、糖の吸収をおだやかにするので血糖値が気になりはじめて方の食生活の改善に役立ちます。	健康成人男性20名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、5、2、31-39(2002)
	269 株式会社伊藤園					健康成人男女16名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、5、2、31-39(2002)
16	14.12.6 パインファイバー	難消化性デキストリン	4.5g	粉末	パインファイバーは食物繊維(難消化性デキストリン)であり、糖の吸収を緩やかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健康成人男性10名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食物繊維研究会誌、3、13-19(1999)
	275 松谷化学工業株式会社					健康成人男性12名	オープン試験	3ヶ月	日本食物繊維研究会誌、4、59-65(1999)

血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段;有効性、下段;安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
17	14.12.6 452	京優茶 緑茶 アークレイ(株)	難消化性デキストリン	5.0g	清涼飲料水(緑茶) 本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女25名	プラセボ対照一重盲検法	単回投与	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
						健常成人男女10名	空腹時単回過剰摂取	1日	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
						健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
18	14.12.6 453	京優膳 合わせみそ アークレイ(株)	難消化性デキストリン	4.4g	即席みそ汁(フリーズドライタイプ) 本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女26名	プラセボ対照一重盲検法	単回投与	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
						健常成人男女10名	空腹時単回摂取	1日	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
						健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	健康・栄養食品研究, 5(4), 33-45,2002
19	14.12.6 281	カラダ支援飲料 プレンド茶 ネスレ日本株式会社	難消化性デキストリン	5g	茶系飲料(ブレンド茶) 本品は、糖の吸収をおだやかにする難消化性デキストリン(食物繊維)を配合していますので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男性20名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、5、3、109-116(2002)
						健常成人男性9名	オープン試験	13週間	健康・栄養食品研究、5、3、109-116(2002)
20	15.6.30 322	京優膳 白みそ アークレイ株式会社	難消化性デキストリン	4.4g	即席みそ汁(フリーズドライタイプ) 本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女36名	プラセボ対照一重盲検法	単回投与	健康・栄養食品研究, 6(2),129-139,2003
						健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	健康・栄養食品研究, 6(2),129-139,2003
21	15.6.30 323	京優膳 お吸いもの アークレイ株式会社	難消化性デキストリン	4.4g	即席みそ汁(フリーズドライタイプ) 本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女36名	プラセボ対照一重盲検法	単回投与	健康・栄養食品研究, 6(2),129-139,2003
						健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	健康・栄養食品研究, 6(2),129-139,2003
22	15.6.30 324	緑の力茶 株式会社佐藤園	難消化性デキストリン	4.4g	粉末清涼飲料(緑茶) 本品は食物繊維として、難消化性デキストリンを含んでおります。これは、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男女28名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、6、1、81-88(2003)
						健常成人男女10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、6、1、81-88(2003)
23	15.10.7 359	クロスタニンの烏龍茶 株式会社日健総本社	難消化性デキストリン	5.1g	茶系飲料(烏龍茶) 本製品は食物繊維として難消化性デキストリン(トウモロコシのデンプン由来)を含んでおり、糖の吸収を穏やかにするので血糖値が気になりはじめた方に適しています。	健常成人男女30名	クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、6、2、141-150(2003)
						血糖値高め男女15名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、6、2、141-150(2003)



血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段:有効性、下段:安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
24	16.1.30 天の葉	難消化性デキストリン	5.6g	粉末清涼飲料	本製品は難消化性デキストリン(食物繊維)を含んでおります。これは食後の糖の吸収をゆるやかにしますので、血糖値が気になる方に適しております。	健常成人男女 34名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、6、3、55-63(2003)
	370 富士産業株式会社					健常成人10名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、6、3、55-63(2003)
25	16.6.8 蹴糖茶	難消化性デキストリン		茶系飲料	本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおり、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男女 27名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食生活学会誌、14、3、221-225(2003)
	377 株式会社リコム								
26	16.6.8 クロスタニンのさわやか飲料	難消化性デキストリン	5.1g	清涼飲料水	本製品は食物繊維として難消化性デキストリン(トウモロコシのデンプン由来)を含んでおり、糖の吸収を穏やかにするので血糖値が気になりはじめた方に適しています。	健常成人男女 30名	クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、6、1、89-98(2003)
	378 株式会社日健総本社					健常成人男性 15名	オープン試験	3ヶ月	健康・栄養食品研究、6、1、89-98(2003)
27	16.9.27 水々しあ	難消化性デキストリン	5g	清涼飲料水	本品は食物繊維(難消化性デキストリン)の働きにより、糖の吸収を穏やかにするので、血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女 34名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、7、1、63-67(2004)
	407 サントリー株式会社								
28	16.12.16 食事と一緒に十六茶	難消化性デキストリン	5g	茶系飲料(ブレンド茶)	本品は、食物繊維(難消化性デキストリン)を含んでおり、糖の吸収を穏やかにするので、血糖値が気になりはじめた方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女 35名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、7、1、83-93(2004)
	419 アサヒ飲料株式会社					健常成人男女 15名	オープン試験	3ヶ月	日本食品新素材研究会誌、7、1、83-93(2004)
29	17.3.29 京優粥 京水菜の卵がゆ	難消化性デキストリン	4.4g	乾燥かゆ(フリーズドライタイプ)	本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女 20名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	Health Sciences,別冊21(1),61-68,2005
	641 アークレイ株式会社					健常成人男女 11名	長期連続摂取試験	12週間	Health Sciences,別冊21(1),61-68,2005
30	17.4.27 サポートヨーグルト	難消化性デキストリン	6g	はっ酵乳(ヨーグルト)	本品は難消化性デキストリンの働きにより、糖の吸収をおだやかにするので血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女 21名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、8、1、33-42(2005)
	658 高梨乳業株式会社					健常成人男女 20名	オープン試験	3ヶ月	日本食品新素材研究会誌、8、1、33-42(2005)
31	17.8.1 松谷のおそば	難消化性デキストリン	6.2g	乾めん(そば)	本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでおり、糖の吸収を緩やかにするので、血糖値の気になる方にお勧めです。	健常成人男女 24名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	健康・栄養食品研究、7、1、21-33(2004)
	683 松谷化学工業株式会社					健常成人男性 24名	オープン試験	2週間	社内データ

血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段;有効性、下段;安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
32	17.10.5 からだ応援ロール	難消化性デキストリン	4g	パン(ロールパン)	本製品は食物繊維として難消化性デキストリンを含んでいるので、食事に含まれる糖の吸収を穏やかにし、血糖値の気になり始めた方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女33名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本臨床栄養学会雑誌、26、4、281-286(2005)
	697 敷島製パン株式会社					健常成人男性17名	オープン試験	3ヶ月	日本臨床栄養学会雑誌、26、4、281-286(2005)
33	17.12.9 京優SOUP イタリア産トマトを使った欧風トマトスープ	難消化性デキストリン	4.4g	乾燥スープ	本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女21名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、8(2)、81-91、2005
	714 アークレイ株式会社					健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	日本食品新素材研究会誌、8(2)、81-91、2005
34	17.12.9 京優SOUP 京野菜九条ネギ入り中華風春雨スープ	難消化性デキストリン	4.4g	乾燥スープ	本品は食物繊維として難消化性デキストリンを含み、食事に含まれる糖の吸収をおだやかにするので、血糖値が気になる方に適しています。	健常成人男女21名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、8(2)、81-91、2005
	715 アークレイ株式会社					健常成人男女11名	長期連続摂取試験	12週間	日本食品新素材研究会誌、8(2)、81-91、2005
35	18.6.15 746 温膳家族のやさしいスープ  (株)東洋新薬	難消化性デキストリン	5.1g	乾燥スープ	本品は、食物繊維(難消化性デキストリン)の働きにより、糖の吸収を穏やかにするので、食後の血糖値が気になる方に適しています。	健常成人43名	プラセボ対照二重盲検法	単回摂取	日本食品新素材研究会誌、9(1)、57-64、2006
						健常成人10名、血糖値高め成人5名	長期摂取(1包8.7gを1日3回摂取)	3ヶ月	日本食品新素材研究会誌、9(1)、57-64、2006
						健常成人10名、糖尿病予備軍6名	過剰摂取(4包を1日3回摂取)	1ヶ月	社内データ
36	18.6.15 カトキチいきいきごはん	難消化性デキストリン	6.2g	米飯類(白飯)	本製品は食物繊維(難消化性デキストリン)を含んでおり、糖の吸収を穏やかにするため、食後の血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男女30名	二重盲検クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、9、1、37-45(2005)
	751 株式会社加ト吉					健常成人男女16名	オープン試験	1ヶ月	日本食品新素材研究会誌、9、1、37-45(2005)
37	18.8.30 食物繊維入り粉末緑茶	難消化性デキストリン	5.6g	粉末清涼飲料(緑茶)	本品は、食物繊維(難消化性デキストリン)の働きにより、糖の吸収をおだやかにするので、食後の血糖値が気になる方の食生活の改善に役立ちます。	健常成人男女30名	クロスオーバー試験	単回投与	日本食品新素材研究会誌、8、2、119-124(2005)
	766 株式会社小谷穀粉					健常成人男女19名	オープン試験	3ヶ月	日本食品新素材研究会誌、8、2、119-124(2005)
38	18.9.27 ころあい	難消化性デキストリン	4.6g	米菓(サラダ味のせんべい)	本製品に含まれる難消化性デキストリンは糖の吸収をおだやかにする働きがあります。このため本製品は食後の血糖値の上昇がゆるやかであり、血糖値の気になる方に適しています。	健常成人男女27名	一重盲検クロスオーバー試験	単回投与	生活衛生、50、84-88(2006)
	769 江崎グリコ株式会社					健常成人男女12名	オープン試験	4週間	日本食品新素材研究会誌、7、2、105-111(2004)

血糖値

「難消化性デキストリン」ヒト試験の詳細

許可取得日 許可番号	商品名 申請者	関与成分	摂取量	食品形態	許可表示文言	ヒト試験(上段:有効性、下段:安全性)			
						被験者	試験方法	試験期間	投稿論文
39 19.7.27 899	よもぎ生活  (株)東洋新薬	難消化性 デキストリ ン	5.1g	粉末清涼飲 料	本品は、食物繊維(難消化性デキストリ ン)の働きにより、糖の吸収を穏やかに するので、食後の血糖値が気になる方 の食生活の改善に役立ちます。	健常成人43名	プラセボ対照二 重盲検法	単回摂取	日本食品新素材研究会誌、10 (1), 20-27 (2007)
						健常成人11名、糖 尿病予備軍5名	過剰摂取(4包を 1日3回摂取)	1ヶ月	日本食品新素材研究会誌、10 (1), 20-27(2007)
						健常成人10名、血 糖値高めの成人5名	長期摂取(1包 6.8gを1日3回摂 取)	3ヶ月	社内データ
40 19.12.4 959	このごろ気になる自 分の生活  日本たばこ産業株式 会社	難消化性 デキストリ ン	8.6g	コーヒー飲料	本品は難消化性デキストリン(食物繊 維)の働きにより、糖の吸収をおだやか にするので、食後血糖値が気になる方 の食生活の改善に役立ちます。	健常成人46名	一重盲検クロス オーバー試験	単回摂取	日本臨床栄養学会雑誌、28(3,4), 319-327(2007)
						健常成人14名	オープン試験	4週間	日本臨床栄養学会雑誌、28(3,4), 319-327(2007)
						健常成人22名	オープン試験	3ヶ月	日本臨床栄養学会雑誌、28(3,4), 319-327(2007)
41  978	グルコカット  株式会社カイゲン	難消化性 デキストリ ン	4.7g	茶系飲料	本品は、食品に含まれる糖の吸収をお だやかにする働きをもつウモロコシ由 来の難消化性デキストリン(食物繊維) を配合し、飲みやすいように工夫され ています。食後の血糖値が気になりはじ めた方の食生活の改善に役立つ緑茶 飲料です。	健常成人42名	プラセボ対照二 重盲検法	単回摂取	臨床栄養 Vol.111 No.3 363- 370(2007)
						健常成人12名	オープン試験	3ヶ月	臨床栄養 Vol.111 No.3 363- 370(2007)

特定保健用食品(規格基準型):品目追加案

血糖値が気になる方のための用途

関与成分	一日摂取 目安量	表示できる保健の用途	摂取上の注意事項
難消化性デキ ストリン(食物 繊維として)	4g~6g (食事とともに 1日1回)	食物繊維(難消化性デ キストリン)の働きによ り、糖の吸収をおだや かにするので、食後の 血糖値が気になる方に 適しています。	血糖値に異常を指摘された方や、糖尿病の治 療を受けておられる方は、事前に医師などの 専門家にご相談の上、お召し上がり下さい。 摂り過ぎあるいは体質・体調によりおなかがゆ るくなることがあります。 多量摂取により疾病が治癒したり、より改善す るものではありません。

食品衛生法(抄)  
(昭和22年法律第233号)

(新開発食品の販売禁止)

- 第7条 厚生労働大臣は、一般に飲食に供されることがなかつた物であつて人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの又はこれを含む物が新たに食品として販売され、又は販売されることとなつた場合において、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、それらの物を食品として販売することを禁止することができる。
- 2 厚生労働大臣は、一般に食品として飲食に供されている物であつて当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているものについて、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、その物を食品として販売することを禁止することができる。
- 3 厚生労働大臣は、食品によるものと疑われる人の健康に係る重大な被害が生じた場合において、当該被害の態様からみて当該食品に当該被害を生ずるおそれのある一般に飲食に供されることがなかつた物が含まれていることが疑われる場合において、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、その食品の販売することを禁止することができる。
- 4 厚生労働大臣は、前三項の規定による販売の禁止をした場合において、厚生労働省令で定めるところにより、当該禁止に関し利害関係を有する者の申請に基づき、又は必要に応じ、当該禁止に係る物又は食品に起因する食品衛生上の危害が発生するおそれがないと認めるときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、当該禁止の全部又は一部を解除するものとする。
- 5 厚生労働大臣は、第一項から第三項までの規定による販売の禁止をしたとき、又は前項の規定による禁止の全部若しくは一部の解除をしたときは、官報で告示するものとする。

食品安全基本法(抄)  
(平成15年法律第48号)

(食品健康影響評価の実施)

第11条 食品の安全性の確保に関する施策の策定に当たっては、人の健康に悪影響を及ぼすおそれがある生物学的、化学的若しくは物理的な要因又は状態であつて、食品に含まれ、又は食品が置かれるおそれがあるものが当該食品が摂取されることにより人の健康に及ぼす影響についての評価(以下「食品健康影響評価」という。)が施策ごとに行われなければならない。ただし、次に掲げる場合は、この限りでない。

- 一 当該施策の内容からみて食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないとき。
- 二 人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるとき。
- 三 人の健康に悪影響が及ぶことを防止し、又は抑制するため緊急を要する場合で、あらかじめ食品健康影響評価を行ういとまがないとき。

2・3 (略)

(委員会の意見の聴取)

第24条 関係各大臣は、次に掲げる場合には、委員会の意見を聴かななければならない。ただし、委員会が第11条第1項第1号に該当すると認める場合又は関係各大臣が同項第3号に該当すると認める場合は、この限りでない。

- 一 食品衛生法第6条第2号ただし書(同法第62条第2項において準用する場合を含む。)に規定する人の健康を害う虞がない場合を定めようとするとき、同法第7条第1項から第3項までの規定による販売の禁止をしようとし、若しくは同条第4項の規定による禁止の全部若しくは一部の解除をしようとするとき、同法第9条第1項の厚生労働省令を制定し、若しくは改廃しようとするとき、同法第10条に規定する人の健康を損なうおそれのない場合を定めようとするとき、同法第11条第1項(同法第62条第2項において準用する場合を含む。)若しくは同法第18条第1項(同法第62条第3項において準用する場合を含む。)の規定により基準若しくは規格を定めようとするとき、又は同法第50条第1項の規定により基準を定めようとするとき。

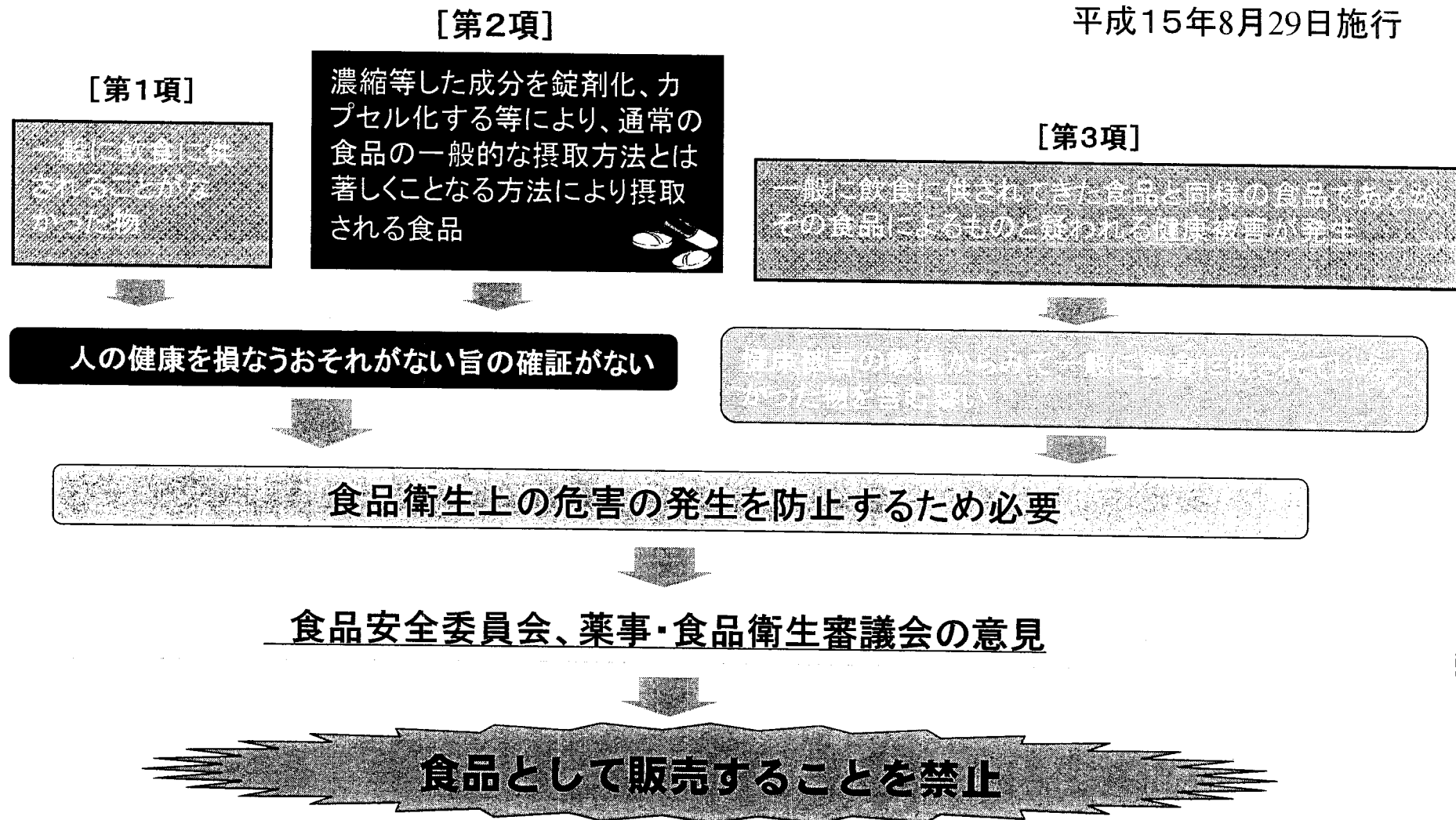
二～十四 (略)

2 (略)

- 3 第1項に定めるもののほか、関係各大臣は、食品の安全性の確保に関する施策を策定するため必要があると認めるときは、委員会の意見を聴くことができる。

# 新開発食品等の販売禁止（食品衛生法第7条）

平成15年8月29日施行



薬食発第 0829006 号  
平成 15 年 8 月 29 日

各 

都道府県知事
保健所設置市長
特別区長

 殿

厚生労働省医薬食品局長

食品衛生法第 4 条の 2 の規定による食品又は物の販売禁止処分の  
運用指針（ガイドライン）について

食品衛生法等の一部を改正する法律（平成 15 年法律第 55 号）は、本年 5 月 30 日に公布され、特殊な方法により摂取する食品等の暫定流通禁止措置については、本日施行されたところである。

当該暫定流通禁止措置については、食品衛生上の危害を防止する観点から講じられるものであるが、食品と健康被害の間の高度の因果関係が認められない段階において当該食品の流通を暫定的ながら禁止するものであることから、その運用に係る指針をあらかじめ定めることとしたものである。

今般改正された食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）においては、国、都道府県、保健所を設置する市及び特別区は、食品衛生に関する施策が総合的かつ迅速に実施されるよう、相互に連携を図らなければならない、とされたところであり、貴職におかれても別添の運用指針（ガイドライン）について十分御了知願いたい。



(別添)

## 食品衛生法第4条の2の規定による食品又は物の販売禁止処分の運用指針(ガイドライン)

### 第1 規定の趣旨

#### 1 食品衛生法の一部改正

食品衛生法等の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)による食品衛生法(以下「法」という。)第4条の2の改正は、食品の製造技術の高度化の進展やいわゆるダイエット用健康食品による健康被害の発生等を踏まえ、必ずしも食品と健康被害との間の高度の因果関係が認められず、結果、法第4条各号のいずれにも該当しない場合であっても、危害発生の未然防止や拡大防止のため、法第4条の2第1項の規定と同様に、流通禁止措置を行えるようにしたものであり、

- ・一般に食品として飲食に供されている物であって当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの
- ・食品によるものと疑われる人の健康に係る重大な被害が生じた場合において、当該被害の態様からみて当該食品に当該被害を生ずるおそれのある一般に飲食に供されることがなかった物が含まれていることが疑われるもの

について、食品衛生上の危害の発生の防止の観点から、食品安全委員会及び薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、当該食品又は物の販売を暫定的に禁止できることとしたものである。

#### 2 第1項、第2項及び第3項の趣旨・相互関係

##### (1) 昭和47年食品衛生法改正による第1項の導入趣旨

昭和40年代以降、科学技術の発展により従来利用されなかった資源の活用や新しい物質の開発が行われ、石油から分離したノルマルパラフィン等を基にたんぱく質を作ろうとする等(いわゆる「石油たんぱく」)従来の自然界の動植物の採取等による食品の調達方法とは違った新しい方法で食品を開発しようという試みが実際に行われるに至っていた。これら食経験のない「一般に飲食に供されることがなかつた物」については、物自体の安全性そのものが未知数であり、法第4条各号に該当するものであるか等、従来の食品衛生法の規定のみでは、必ずしも十分にこれらの新しい問題に対処することが難しい面があった。このため、昭和47年改正により追加されたものである。

## (2) 今回の第2項の導入趣旨

近年の食品製造技術等の進歩や輸入食品の多様化等により、例えば、海外の一部の地域で嗜好品や香辛料として食されてきた物を、痩身等の一定の効果を期待し、多量に摂取することを目的として、当該成分を抽出・濃縮して錠剤、カプセル等の形状にする等の「一般に食品として飲食に供されている物であって当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの」が多く流通するに至っている。こうした方法により、これまで食経験のある食品又は成分を、これまで食経験のない水準又は方法で摂取させることが可能となったものであるが、そうした点で第1項と同様の問題が生ずるに至ったことから、今回の改正により追加されたものである。

## (3) 今回の第3項の導入趣旨

食品衛生の究極の目的は、食品衛生上の危害を防止することにあるが、万一食中毒事故の発生をみた場合には、直ちにその拡大防止に努めなければならない。そのためには、事故発生を早期に探知又は発見し、その事故の原因を追求し、できるだけ迅速に原因食品や発生の機序を排除するための適切な措置を講じなければならないものである。しかしながら、健康食品と称されているものの中には、何らかの効果を期待して、原材料表示には記載されていない成分等を含む懸念が否定できないものがある。その成分が食経験のない「一般に飲食に供されることがなかつた物」である場合等には、原因究明が迅速になし得ない等、適切な措置を講じがたい事態の発生が懸念される。そうした点で第1項と同様の問題が生ずるに至ったことから、今回の改正により追加されたものである。

## 3 法第4条の2の適用の考え方

当該措置は、食品と健康被害との間の高度の因果関係が認められない段階で、当該食品の流通を暫定的にとはいえ禁止することができるものであり、営業者の「営業の自由」に対し大きな影響を与え得るものである。このことから、当該措置の適用は、食品衛生上の危害の発生を未然に防止するという目的のために必要かつ合理的なものでなければならず、注意喚起等他の手段によっては危害発生を防止し得ない場合の手段として制限的に運用するものである。

なお、今回の改正では、こうした流通禁止措置が暫定的なものであることにかんがみ、これらの禁止措置の解除手続を併せて規定しているところである（法第4条の2第4項）。

## 第2 本条第2項による暫定禁止措置

### 1 適用対象となる食品

本項では、「一般に食品として飲食に供されている物であつて当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの」について、人の健康を損なうおそれがない旨の確証がない場合に、販売禁止の対象となり得るものとなる。

#### (1) 「一般に食品として飲食に供されている物」の意義

「一般に飲食に供されている物」とは、食品としての食経験が一般にあるものを指す。

このような表現により、第1項の規定により暫定流通禁止措置の対象となり得る一般に飲食に供されることがなかった物（石油たんぱく等）との区別を明確化するものである。

#### (2) 「当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの」の意義

「当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの」とは、食経験のある物であっても、例えば、これまで食経験がない程度まで当該物を濃縮して飲食に供されるような場合や、これまで我が国及び諸外国においても経験することがなかった方法で当該物を摂取させるようなものを想定している。すなわち、食経験のある物に関し、① 食経験のない水準の量で当該物を摂取させることを可能とする方法、② 当該物を食経験のなかった手段で人体に曝露させる方法が、ここでいう「当該物の通常の方法と著しく異なる方法」に該当すると考えられる。

このため、実際にある食品が「当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているもの」に該当するかどうかは、単に加工方法や製造方法等がこれまでの用いられてきた方法とは異なるか否かで判断するのではなく、実際に飲食に供される段階で、当該物を一般的な食経験がない方法により摂取させることを意図しているかどうかによって判断され、具体的には個々の事例によって判断されることとなる。

例えば、以下の事例は、これまで食経験がない方法により飲食に供されている食品と考えられることから、本項で規定する事例に該当することとなり得る。

ア 食品又は食品に含まれる特定の成分を大量に摂取させる食品

これは、食品又は食品に含まれる特定の成分を抽出・濃縮して、当該食品又は特定成分をこれまで摂取した経験のない量で摂取させること（短期的であるか長期的であるかを問わない。）を意図する食品である。こうした食品の場合、当該食品又は成分について食経験があっても、こうした量の摂取については食経験がないことから、本項の対象となり得る。なお、抽出・濃縮技術自体は、加工方法として従来より一般化しているものであるが、その結果、食経験のない水準で大量に特定成分を摂取させることとなる限りにおいて、当該技術により加工された食品は本項の規制対象となり得ることとなる。

また、抽出や濃縮の程度が低い場合であっても、当該特定成分を大量に摂取させることを意図するものは、本項の対象となる場合があり得る。

イ 通常の方法とは異なる方法により消化吸収される食品

通常、食品は、胃、小腸、大腸等における消化を経て吸収されることとなるが、例えば、通常胃における消化を経て小腸で吸収される成分を摂取する際に、胃における消化吸収を受けないカプセル等を用いることによって、小腸で食品の成分が直接消化吸収されることを意図する食品については、こうした形で摂取することに関する食経験がないため、本項の対象となり得る。

(3) 「人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの」の意義

「人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの」とは、法第4条の2第1項と同様に、人の健康を損なうおそれがあるもののみでなく、いずれとも判断できない場合も含むものである。すなわち、当該食品を原因とした健康被害発生の疑いを払拭できないという趣旨をいうものである。具体的には、食品に含まれる特定の成分について、① 研究機関における試験研究結果、② 諸外国からの情報提供、③ 保健所等からの報告等を通じ健康上の懸念が強く指摘（示唆）された場合、「人の健康を損なうおそれがない旨の確証がないもの」に該当することとなる。なお、国が安全性及び効果を審査して許可した特定保健用食品等十分な科学的評価を受けているものは、基本的に「確証がある」とものと考えられる。

こうした「確証のない」に該当する食品がすべて販売を禁止されるものではなく、第4の手続を経て、暫定流通禁止措置が実際に適用された上で、その販売が禁止されることとなる。

## 2 本項による暫定流通禁止措置の適用

### (1) 本項の適用基準

本項に基づく暫定流通禁止措置を適用すべきか否かについては、「食品衛生上の危害の発生を防止するための必要性があると認める」ときに、食品安全委員会及び薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で判断されるが、食品衛生上の危害の発生を防止するため必要か否かは、

ア 当該物の摂取により人の健康を損なうおそれの程度

イ 当該物による食品衛生上の危害の発生の防止について、本項の規定による処分以外の方法により期待できる効果

の2つの観点から判断されることとなる。

このうち、ア「当該物の摂取により人の健康を損なうおそれの程度」については、原則として食品安全委員会による食品健康影響評価（リスク評価）を踏まえ、その物の摂取により国民の健康の保護の観点から問題となる程度の健康被害が発生するおそれがあるかどうかを判断する。

また、イ「当該物による食品衛生上の危害の発生の防止について、本項の規定による処分以外の方法により期待できる効果」とは、本項に基づく措置が他の手段によっては危害発生を防止し得ない場合の手段として制限的に運用すべきものであることを踏まえ、食品衛生法に基づく他の措置やその他の方法により食品衛生上の危害の発生を防止できるか否かの効果を薬事・食品衛生審議会において考慮すべきことを明らかにしたものである。例えば、「情報提供等を通じた注意喚起により国民において適切に対処することが可能な場合」、「新たな規格基準の設定を通じて危害の発生のおそれのある製造加工方法を禁止することができる場合」や「適切な表示により過剰摂取を回避できる場合」等により、時間的にも人の健康を保護するのに十分な措置であると認められる場合には、あえて本項を適用する必要はないこととなる。

なお、実際には、上記ア及びイの必要性の判断も、第3項の適用事例のように特定の食品について危害の程度や他の方法の可能性を個別に判断するのではなく、第2の1の(3)の①～③に掲げる場合に、毒性試験結果等から判断して、当該成分を含む食品のうち通常とは著しく異なる方法により摂取されるもの一般のうちから、本措置以外の方法では危害が回避できないようなものを絞り込んでいく形で行われることとなる。

### (2) 適用の効果

本項の規定に基づき販売を禁止する場合は、本条の規定の内容を踏まえ、販

売の禁止の対象となる物及び摂取方法を併せて指定することとなる。

このため、当該物を、指定を受けていない方法により摂取する場合は、本項の規定による禁止の対象とはならない。また、本項では、食品として販売が禁止されるのみであるため、安全性に問題がないことが確認されるまでの間、販売せずに保管すること等は禁止の対象とはならない。

### 第3 本条第3項による暫定禁止措置

#### 1 適用対象となる食品

##### (1) 「食品によるものと疑われる人の健康に係る重大な被害が生じた場合」の意義

「食品によるものと疑われる」とは、人の健康に係る重大な被害が生じた場合において、公衆衛生学的に健康被害の原因を確定することはできないが、

ア 当該健康被害について、医師より、当該患者の症状の経過等が明らかにされており、当該製品を摂取したことが原因であると疑われる旨の情報が得られた場合

イ アには該当しないが、同種の食品を摂取したことにより、同種の健康被害が複数発生している場合

ウ 当該食品の製造業者等の証言、行政庁による立入検査などから判断して、人の健康に係る被害を生ずるおそれのある物質が、当該食品に含有されている蓋然性が高い場合

など、当該食品により当該健康被害が発生したことについて一定の蓋然性が認められる場合に本項の措置の適用を検討することとする。なお、ここでは「食品」という用語を用いているため、法第2条第1項の規定により、原因となった飲食物が医薬品である場合は、本条の適用の対象とはならない。

また、「人の健康に係る重大な被害」とは、死亡事例や、劇症肝炎等の重篤な疾患が少数の人にでも発生した場合などが対象となり、重篤でない疾患が少数の人に生じているのみの場合に対する当該措置の適用を排除する趣旨である。なお、比較的軽症な健康被害の場合であっても、健康被害の発生件数や広がり具合等によっては、この文言に該当する場合もある。

##### (2) 「当該被害の態様からみて当該食品に当該被害を生ずるおそれのある一般に飲食に供されることがなかつた物が含まれていることが疑われる場合」の意義

被害の態様からみて、当該食品に一般に食品として利用されることがなかつ

た物が含まれており、その物により健康被害が発生したおそれがある場合には、適用対象になることを明らかにしている。

なお、一般に飲食に供されることがなかった物の内容及びその毒性が特定できる場合など、当該食品と健康被害との間の因果関係が明確となった場合には適用されず、この場合には法第4条の規定の適用を受けることとなる。また、健康被害の態様等から原因が明らかな場合も同様に法第4条の規定の適用を受ける。

## 2 本項による暫定流通禁止措置の適用

### (1) 本項の適用基準

基本的に第2の2の(1)と同様の基準で判断されることとなるが、実際には「いわゆる健康食品」を対象に行っている健康被害の公表の取組(平成14年10月4日付医薬発第1004001号医薬局長通知。以下同じ。)により、公表が行われたような事案のうち、特に重大な健康被害が生じた場合について、本項の適用の是非を判断することが想定される。

### (2) 適用の効果

第2の2の(2)と同様である。

## 第4 本措置適用の手続(第2項及び第3項共通)

### 1 原則として、以下の手続によることとする。

(1) まず、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号に基づき、食品安全委員会に対し諮問を行い、人の健康に及ぼす影響についての食品健康影響評価(リスク評価)を受ける。

(2) その後、食品安全委員会において人の健康を損なうおそれがないとされたものを除き、薬事・食品衛生審議会に諮問する。

ただし、死亡事例等の重篤な健康被害が生じている場合で、速やかに本項の暫定流通禁止措置を適用する必要があると認められるときは、可及的速やかに薬事・食品衛生審議会に諮問するとともに、事後に食品安全委員会の意見を聴くこととする(食品安全基本法第24条第1項ただし書及び同条第2項)。

## 2 対象の公表等

### (1) 健康被害が既に発生してしまった場合

都道府県等から報告された健康被害については、現行の公表の取組により製品名が公表されているところであるが、本措置の適用がなされた場合、別途その旨を公表することとする。

### (2) 健康被害が未だ生じていない場合

薬事・食品衛生審議会の開催に併せ、本措置の適用を検討している対象を公表することとする。

なお、食品安全委員会は食品健康影響評価（リスク評価）を行ったときに評価結果を公表することとされている。

## 第5 暫定禁止措置の解除手続

法第4条の2第4項では、当該禁止に関し利害関係を有する者の申請等を踏まえ、同条第1項から第3項までの規定による販売禁止処分の解除手続について規定している。

同条第4項で規定する、「厚生労働省令」の内容としては、以下のものが規定されている。

- ・申請者の住所及び氏名（法人にあっては、その名称、主たる事務所の所在地及び代表者の氏名）
- ・解除を申請する食品又は物の範囲
- ・当該禁止に係る食品又は物に起因する食品衛生上の危害が発生するおそれのない理由その他の厚生労働大臣が必要と認める事項

また、同項の「必要に応じ」とは、当該食品に関して、人の健康を損なうおそれがない旨の確証について知見が得られたことや、他のより効果的な手段によって食品衛生上の危害の発生の防止が可能となった場合を想定している。

同項の規定による解除については、利害関係者が申請してきた事項や、当該食品について新たに得られた知見等を踏まえ、当該食品について第2の2の(1)と同様に、食品安全委員会及び薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、当該物が人の健康を損なうおそれの程度及び当該食品による食品衛生上の危害の発生の防止について、同条の規定による販売禁止処分以外の方法により期待できる効果を踏まえ、食品衛生上の危害が発生するおそれがないと認めるときは、当該禁止の全部又は一部を解除することとなる。



平成16年度厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

新特定保健用食品制度に関する  
基準等策定のための行政的研究・中間とりまとめ

主任研究者 田中 平三

平成16年10月28日

はじめに

健康食品に係る今後の制度のあり方については、平成15年4月から『健康食品』に係る制度のあり方に関する検討会において検討が進められ、本年6月に「健康食品」に係る今後の制度のあり方について(提言)(以下「提言」という。)が示されたところである。

「提言」においては、国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、一人一人がバランスの取れた食生活を送ることが重要であるとともに、国民が日常の食生活で不足する栄養素を補給する食品や特定の保健の効果をもつ食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要であるとされている。そのためには、国民が様々な食品の機能を十分に理解できるよう、正確で十分な情報提供が行われることが必要であり、健康食品において表示できる内容を充実させることがその主要な柱の一つとして提言されている。

具体的には、現行の特定保健用食品の許可制度を維持した上で、科学的根拠に基づく表示内容の一層の充実を図ることとし、以下の(1)～(4)の見直しを行うこととした。なお、これらについては、具体的な基準等を策定するにあたって、関係分野の専門家の意見を聞く場を設け、有効性の評価方法等について検討するべきであるとされている。

- (1)条件付き特定保健用食品(仮称)の導入
- (2)規格基準型特定保健用食品の創設
- (3)疾病リスク低減表示の容認
- (4)特定保健用食品の審査基準の見直し

これを受け、新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班(以下「研究班」という。)では、(1)～(4)について、特に有効性の考え方を中心に検討を行い、今般、以下の通り中間的にとりまとめを行った。

なお、上の(1)～(3)は以下【課題1】～【課題3】に対応しているが、(4)については、(1)と重複する論点も多かったことから、【課題1】において検討を行った。

【課題1】条件付き特定保健用食品について

1 制度の枠組み

現行の特定保健用食品(以下「特保」という。)の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないものの、一定の有効性が確認される食品を、限定的な科学的根拠である旨の表示をすることを条件として、許可対象として認めることとする。

表示内容は現行どおり構造機能強調表示のみとし、申請があれば薬事・食品衛生審議会、食品安全委員会において個別審査を行う。

(参考)「提言」より

条件付き特保の考え方について、

- 現行の特定保健用食品制度では、身体に対する特定の効果に関する「身体の構造/機能表示」を十分認めることができていないため、消費者にとって曖昧な表示を増加させているおそれがあり、国民に対する情報提供が十分でない。
- このため、国民に対する食品機能についての正確で十分な情報提供を確保する観点から、食品機能の表示の科学的根拠が現行の審査基準を完全には満たしていないものであっても、一定の科学的根拠が存在すれば、効果の根拠が確立されていない旨の表示を付けることを条件として、「身体の構造/機能表示」を広く許可するべきである。

なお、特保の審査基準の見直しについては、

- 以上とは別途、現在の特定保健用食品の審査基準について、関与成分の作用機序や体内動態の明確化を重視する医薬品的な考えに準じた審査を行う仕組みを改め、実際に効果があることが科学的に確認される食品について、必ずしも作用機序が明確化されなくても許可できるよう改めるべきである。
- また、審査基準の見直しにあたっては、申請者側の負担、既許可品も含めた再評価や市販後調査の必要性等も考慮して、その明確化を図るべきである。

**2 許可の基準**

現行の特保の有効性の審査基準は、(1)作用機序が明確であって、(2)RCT(Randomized Controlled Trial:無作為化比較試験)により効果が示される(原則として5%以下の有意水準)ものであるのに対し、条件付き特保に求める審査基準をどのように考えることができるかについて、研究班では、以下のような意見があった。

**研究班における意見**

- ・試験デザインとしては無作為化比較試験(RCT)を求めることとし、その質に幅を持たせて条件付きを拾うこととするか、RCT以外の介入試験であっても一定の質が担保されるのであれば条件付きとして認めることとするか。
- ・RCTを求めない場合、当該論文が学術雑誌に受理される可能性が低くなるが、特保の審査において査読に代わりうる十分な検討をすれば足りるのではないか(なお、RCTでない論文であっても受理されているものはある)。
- ・コホート研究については、当該食品の有効性を示す方法と理屈上なりうるが、特保の許可の根拠データとしての活用は現実味が薄いのではないか。
- ・条件付き特保では、当該食品と関与成分の同等性が確保されていれば、当該食品を用いたヒト試験をしていなくても、関与成分に関する知見のみで許可することができるのではないか。
- ・有意水準1%や5%でのデータが得られなくとも、有意傾向があれば有効性の根拠の一つとできるのではないか。
- ・条件付き特保については、その許可後、特保に移行できる仕組みにしておく必要があるのではないか(例:ヒト試験をもう少し大規模に行う等)
- ・試験デザインにおいて、無作為化については、不要な場合もあるのではないか。2群間の比較可能性を担保するためには、初期値が大きく異なることが必要であるが、無作為化によらない試験も根拠データとなり得るのではないか。
- ・主観的な指標のうち、例えば疲労については、学会等において、疲労と食品の因果関係が証明され、それを測る指標がオーソライズされる等、個別の申請時に参考とするに足りる下地があれば、認めてもよいのではないか。
- ・主観的な指標のうち、痛みを緩和するようなものについては、食品の保健の用途としてはなじまないのではないか。

以上のような意見を踏まえ、作用機序と試験デザインの2つの要素について、現行の審査基準を緩和したマトリクスを作成し、条件付き特保を認める部分を以下の通りに整理した。

試験	RCT(無作為化比較試験)	非無作為化比較試験	対照群のない介入試験

作用機序	有意差あり (有意水準 5%以下)	有意傾向あり (5%を超え 10%以下)	(同5%以下)	(同5%以下)
明確	現行特保	条件付き特保	条件付き特保	×
不明確	条件付き特保	条件付き特保 (※)	×	×

比較試験の実施に当たっては、以下の点に留意することが必要である。

- ・研究対象者を明確にしておかなければならない。すなわち、対象者の性、年齢、指標(例えば血圧の場合、軽症高血圧、正常高値血圧等、収縮期血圧と拡張期血圧の数値)を記載する。
- ・プラセボ食品を摂取する対照群の設置は必須である。
- ・マスク化については、ダブルブラインドが望ましいが試験の性質によってはシングルブラインドでもよい。非マスク化は、心理的効果などのバイアスの混入を否定できないので適当でない。
- ・割付については、試験開始時に、全対象者を無作為に当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群とに配置する方法(非逐次実験法)だけでなく、一時に多数の対象者を得ることができない場合、得られてくる対象者を一人、二人と順次無作為に割り付け、必要な大きさの標本数に達するまで試験を続けていく方法(逐次実験法)も許容される。なお、割付の關鍵は、全ての試験を終了した後行うことが必要である。
- ・非無作為化比較試験であっても、当該健康食品摂取群とプラセボ食品摂取群との間で、性、年齢、指標等の比較性がある程度担保されなければならない。比較可能性の観点から、当該健康食品摂取群と性、年齢、指標等を、ある程度マッチさせた対照者にプラセボ食品を摂取させるというような研究デザインも考えられる。

対照群のない介入試験については、平均回帰や経時的変動を除外できないことから、有効性を判断する試験デザインとしては不適切であると考えられ、条件付き特保のエビデンスとしても認められないと判断した。

試験の質については、様々な観点からの総合評価となるため、個別の審査時に判断することとするが、判断のために以下の事項について明確な記載がされているべきである。

- ・エントリー時、介入途中における研究対象者の選択や除外に関する基準
- ・対象人数(研究の検出力と有意水準の設定)
- ・観察期間
- ・比較可能性について(性別・年齢・指標等)
- ・エンドポイントの測定条件(精度管理を含む)

なお、RCTで有意傾向(有意水準が5%を超え10%以下)がみられるが、作用機序が不明確であるもの(上表中の※部分)については、サンプルサイズ等によっては有効性を判断するエビデンスとして不十分な場合等がありえるため、特に厳密に検証する必要がある。

### 3 表示について

許可表示文言については、例えば、「〇〇を含んでおり、血圧が高めの方に適した食品です。」という現行の表示に対し、条件付き特保は、「〇〇を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、血圧が高めの方に適していることが示唆されている食品です。」とする。なお、条件付き特保の科学的根拠は4通りあることから、どういう点で科学的根拠が不足して表示に条件が付されているかについて、個々の商品の条件の詳細を別途厚生労働省ホームページ等による積極的な情報提供を行う。

また、許可マークについては、現行のマーク中の文字「特定保健用食品」を「条件付き特定保健用食品」とする。

## 【課題2】規格基準型特定保健用食品について

### 1 制度の枠組み

薬事・食品衛生審議会における個別審査で有効性・安全性を確認しなくても特保として許可できるものについて、事務局審査とすることにより、結果として表示許可を迅速に行うことができる制度を創設する。具体的には、関与成分等について規格基準を定め、事務局において適合するか否かの審査を

行う。

規格基準を作成するにあたっては、現行の特保の許可件数が多いもの等、有効性・安全性の観点から科学的根拠が蓄積したものについて順次作成していくこととする。

表示できる内容は構造機能強調表示のみとする。

(参考)「提言」より

- 現行の特定保健用食品制度において許可されている食品の中でも、難消化性デキストリン、オリゴ糖など(いわゆるプレバイオティクス)、乳酸菌、ビフィズス菌など(いわゆるプロバイオティクス)の中には、既に特定保健用食品の表示の許可件数が多い成分がある。
- こうした成分や、又は、その食品と「身体の構造/機能表示」との関係に関する科学的根拠が高い成分等については、その他とは分けて、規格基準型とし、表示を迅速に行えるようにすべきである。

## 2 規格基準策定の対象選定の基準

規格基準を作成する対象の考え方として、「有効性・安全性の観点から科学的根拠が蓄積したもの」を具体化することとなるが、例えば、許可件数、最初の許可からの経過年数、ヒト試験の蓄積本数等の基準が考えられる。

これらについて、研究班では、以下のような意見があった。

### 研究班における意見

- ・ヒト試験を行った特保の申請や学術研究が十分蓄積され、様々な食品形態で関与成分が使用されている状態になれば移行してもよいのではないか。
- ・腸管から吸収されて機能を発揮する成分(例えば血圧に関与するペプチド、骨形成に関する大豆イソフラボンなど)、あるいは腸管からの吸収を抑制する成分(コレステロールの低下に関する低分子アルギン酸ナトリウムやキトサン、食後の血糖値上昇を抑制する難消化性デキストリンなど)に関しては、食品の形態、食品中に含まれる他成分が、その機能発現に影響を与えられらる。
- ・規格基準の設定から施行までの間に、開発中のメーカーを保護するための猶予期間を設ける必要があるのではないか。
- ・効果の再現性を見るという意味で許可件数の蓄積を求めるのであれば、香料違いの許可等はカウントせず、有効性についてのヒト試験を行っている許可に限って考えるべきではないか。

規格基準型への移行については、科学的根拠の蓄積の度合い、他の食品成分との相互作用等について、専門的観点から検討が必要と考えられる。したがって、一定のルールによりスクリーニングをした関与成分について、専門家による検討(研究班等)を行った上で、薬事・食品衛生審議会において規格基準作成の可否及び規格基準の内容について審議することとする。

一定のルールとしては、以下の2つの条件をともに満たすこととする。

- ・許可件数が100件を超えている保健の用途に係る関与成分であること
  - ・当該関与成分が最初に許可されてから6年以上経過しており、その6年間に特段の健康障害がでず、かつ複数の企業(※)が許可を取得していること
- (※ただし、臨床試験を含む試験・成績の共有など共同開発にあつては、一企業として取り扱うこととする。)

これらを満たす関与成分について、薬事・食品衛生審議会における審議に先立ち、専門家による検討を行い、必要な情報を整理するものとする。

規格基準の設定に当たっては、類似した関与成分をグループ化し、そのグループ内にある関与成分を含むことにより既に許可されている食品の形態であれば、当該関与成分が当該食品形態において許可されていなくても、当該食品形態での規格基準型特保として、上記の条件を満たすものについて、認めることとする。個々のグルーピングの仕方については、専門家による検討を行うこととする。

## 3 今回規格基準を作成する関与成分とその内容について

許可が100件を超える保健の用途としては、「おなかの調子を整える」等の表示をするもののみが該当する。

そのうち、スクリーニング基準(関与成分の許可から6年以上経過し、複数企業が許可を取得してい

「新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政研究」中間とりまとめについて... 5/7 ページ  
ること)を満たす関与成分は以下の通りである。

難消化性デキストリン、ポリデキストロース、小麦ふすま、グァーガム分解物、大豆オリゴ糖、フラクトオリゴ糖、乳果オリゴ糖、ガラクトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、イソマルトオリゴ糖

(なお、生菌については、現時点でスクリーニング基準を満たすものはない。)

今後、当研究班において、規格基準の作成が可能かどうかの議論及び個別の規格基準の作成を行う。

当該関与成分で許可実績のない食品形態でも規格基準型特保として認めることのできるグループとしては、食物繊維、オリゴ糖、生菌と分けた。これについては、当該グループごとの食品形態であれば、どの関与成分も機能を減弱されることはないと解され、適当であると判断される。

#### 4 表示について

許可表示文言については、保健の用途をもたらす関与成分の効果ごとに基準を決め、その表示のみとする。また、許可マークについては、現行のマークと区別する必要がないため、現行と同じものとする。

また、研究班においては、同じ関与成分が多種の食品に入ることが想定されるので、消費者が含有量を合計して摂取上限値を超えないようにできるような表示の工夫が必要ではないかという指摘があった。この点については、現行制度においても、関与成分の食事摂取基準(栄養所要量)が定められている場合はその充足率を表示させているため、この仕組みを維持することによって担保できるものと考ええる。

#### 5 個別品目の申請について

安全性については現行通りのヒト試験を求めることとする。

なお、有効性については、規格基準に適合していることをもって確認されており、申請時に現行で求めている資料を提出する必要はないものである。

また、規格基準型特保の許可に当たっては、制度の濫用を防ぐため、許可に当たっては、食品中の他の成分等を関与成分とする特保であるとの誤解を招かない表示がなされているかどうかについて、表示見本を厳正にチェックする。既許可品に含まれていない副原材料等が使われている等、有効性・安全性について事務局で判断できないものについては、通常の個別審査へ移行させることとする。

### 【課題3】疾病リスク低減表示について

#### 1 制度の枠組み

特保の許可制度の中で、医学的・栄養学的に確立している関与成分について疾病リスク低減表示を新たに認めることとする。構造機能強調表示とは別に、疾病リスク低減表示を認めようという国際的な健康強調表示の流れにも合致するものである。

諸外国で既に認められている疾病リスク低減表示制度を見ると、摂取過剰となっている脂肪、コレステロール、ナトリウム等について、例えば、「低ナトリウムの食事は高血圧になるリスクを減らします」等、摂取量を減らすことによる疾病リスク低減表示が一般食品に認められている例があるほか、当該食品又は栄養素の疾病リスク低減効果について、科学的な根拠が乏しいとして限定的な表示をさせているものがある。これらを日本における疾病リスク低減表示の考え方に取り入れることもありうるが、現行の特保の制度になじむものであるかどうかについての検討が必要である。

特保の考え方は、当該許可食品を通じた関与成分の積極的な摂取が健康の保持増進に寄与するというものである。一方、「低ナトリウムの食事は高血圧になるリスクを減らします」等、食品中のある成分の摂取量を直接減らすことによる効果の発現は、特保の考え方とは発想が逆であり、特保の制度になじまないものと考えられる。なお、現行の制度では、低ナトリウム等の表示は特別用途食品(病者用食品)において許可がなされているところである。

また、限定的な疾病リスク低減表示については、科学的根拠のレベル等について将来的な検討が望まれる。

なお、科学的根拠が確立されている「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」を表示しようとする際の申請に当たっては、有効性を示す資料は規格基準型と同じく省略可能である。薬事・食品衛生審議会及び食品安全委員会における個別審査においては、安全性や再現性、表示内容についての検討を行うこととなる。

#### (参考)「提言」より

- 疾病リスク低減表示については、アメリカで既に認められているほか、コーデックス、EUにおいても認められる方向にあることから、表示の選択肢を拡げ消費者に対して明確な情報を提供する観点から、わが国においても認めるべきである。
- ただし、認めるにあたっては、疾病には多くの危険因子があることや十分な運動も必要であることなどを表示すること、過剰摂取に十分配慮した表示をつけることを条件とし、さらに、認める表示内容についても、
  - ・「日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は十代の若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれない。この食品はカルシウムを豊富に含む。」
  - ・「適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、脳又は脊髄の神経管閉鎖障害を持つ胎児が生まれるリスクを低減するかもしれない。この食品は葉酸を豊富に含む。」など、その科学的根拠が医学的、栄養学的に広く認められ確立しているものとするべきである。

### 2 カルシウム・葉酸以外について求めるエビデンスの考え方

「科学的根拠が医学的、栄養学的に広く認められ確立しているもの」の具体的内容については、以下の通り具体化できる。現時点では、この条件を満たし、個別の食品において疾病リスク低減表示を認める必要があると考えられるものは、上述の「カルシウムと骨粗鬆症」「葉酸と胎児の神経管閉鎖障害」である。これ以外の栄養成分と疾病リスク低減効果の関係について、表示許可を求める場合は、この考え方に沿って文献・データ等を収集し、申請することとなる。

- ・国際的または国内において、複数の疫学的研究があること。疫学的研究については、試験デザイン、研究の質等から見て、十分な科学的根拠であると判断されるものであること。また、介入研究だけでなく、観察研究も存在すること。
- ・原則として、コクランデータベースに掲載されている等、複数の疫学的研究をメタアナリシスした論文があること。例外となるのは、既に多くの諸外国において一致した公衆衛生政策がとられており、その根拠となる疫学的研究が共通していることが示された場合等が考えられる。
- ・当該関与成分と疾病の関係が、諸外国で疾病リスク低減表示の対象となっている場合は、その表示が限定的(条件付き)でないこと。

これらの評価のための方法論については、アメリカの疾病リスク低減表示制度(Health Claim)等で用いられている、複数の科学的根拠を総合的に評価する考え方を参考とした。

また、関与成分の疾病リスク低減効果を十分に示すことのほか、以下のような事項について、データを付した説明が必要である。

- ・日本国民の疾病の罹患状況等に照らして、当該疾病リスクについての注意喚起が必要であるか。
- ・注意喚起が必要である場合、一般的な勧告や食生活指針等による普及啓発では足りず、個々の食品に対する表示許可という形で行わなければならない合理性はあるか。

### 3 カルシウム・葉酸についての考え方

カルシウム・葉酸についての科学的根拠は参考資料として添付した。

これらの疾病リスク低減効果を担保するために必要な1日当たり摂取目安量について、通常の食品からの摂取量を踏まえ、特保からの1日当たり摂取目安量として設定することとする。

諸外国の状況を見ると、食品において疾病リスク低減表示を認めている米国では、カルシウムと骨粗鬆症、葉酸と神経管閉鎖障害についても表示の対象である。米国での摂取目安量については、カルシウムについて400mg以上、葉酸は400μgとされているところである。

### 4 表示について

許可表示文言については、コーデックスガイドラインに沿った2段階表示で、日本語になじむよう前後を入れ替えたものとして、例えば次のような表示とする。

「この食品はカルシウムを豊富に含みます。日頃の運動と、適切な量のカルシウムを含む健康的な食事は若い女性が健全な骨の健康を維持し、歳をとってからの骨粗鬆症になるリスクを低減するかもしれません。」

「この食品は葉酸を豊富に含みます。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません。」

また、表示文言にあるように、多くの場合、疾病は種々の要因によって発症するものであり、食生活のみによって発症リスクが低減されるものではないことから、疾病リスク低減効果のある関与成分を大量に摂取しても当該効果は増大しない旨の表示を併せて行うこととする必要がある。

許可マークについては、現行のマークと差別化を図る必要性がないため、現行と同じものとする。

## 5 個別品目の申請について

カルシウム、葉酸については、医学的、栄養学的に認められていること等から、有効性を確認する試験を求める必要はないと解される。一方、当該食品の安全性については、規格基準型と同じ考え方に則り、現行通りのヒト試験を求めることとする。

なお、カルシウム・葉酸以外の関与成分については、上述「2 葉酸・カルシウム以外について求めるエビデンスの考え方」に沿って十分なエビデンスを揃えた申請があった場合に、専門家による検討(研究班等)を行った上で、審議会にて決定することとする。

---

## おわりに

当研究班では、医薬品的な考えによるとされてきた特保の審査を、食品としての有効性の評価に改めるにはどのようにすればよいか、という観点を中心に据えて検討してきた。これについて、作用機序が明確でない場合、試験結果で有意差が出ない場合、科学的根拠が蓄積している場合等について有効性の根拠として認めることで、食品としての評価方法の考え方を示したものである。

今後は、規格基準型特保の個別の規格基準の作成等、残された課題についての研究を進めることとする。

---

## トップへ

## 戻る

薬食発第0201001号  
平成17年2月1日

各 

都道府県知事
保健所設置市長
特別区長

 殿

厚生労働省医薬食品局長

「健康食品」に係る制度の見直しについて

「健康食品」については、国民の健康に対する関心の高まりに対応し、国民の健康づくりにおける役割、安全性・有用性の確保、消費者に対する適切な情報提供のあり方及びそれらを踏まえた行政、関係業界、消費者の果たすべき役割、制度のあり方等について、平成15年4月に「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会」を設置して検討を行ってきたところである。

その結果、平成16年6月9日に「健康食品」に係る今後の制度のあり方について（提言）」（以下「提言」という。）がとりまとめられた。

この提言を踏まえ、「新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究」班における技術的検討も参考として、厚生労働省において「健康食品」に係る制度の見直しについて案をとりまとめた。

見直し案については、平成16年11月19日から同年12月17日までの間、いわゆるパブリックコメントによる国民からの意見聴取を実施し、これを受けて一部内容の修正を行った。このうち、保健機能食品制度の改正については、平成16年11月12日に薬事・食品衛生審議会に諮問を行い、同審議会より、同年12月27日に改正内容について適当であるとの答申を受けた。

これらを踏まえ、平成17年1月31日に健康増進法施行規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第9号）、食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第10号）及び栄養表示基準の一部を改正する件（平成17年厚生労働省告示第16号）が公布され、一部の規定を除き、本日から施行することとされた。

貴職におかれても、今回の制度見直し全般について、その趣旨を御理解いた



だき、その実施に当たっては、下記の事項に御留意の上、地方厚生局等関係機関と連携しつつ、管下関係機関、関係団体及び消費者に対する普及啓発、周知徹底等につき、特段の御配慮をお願いする。

## 記

### 第1 見直しの背景及び趣旨

近年、食生活の乱れによる栄養の偏り、食生活の多様化、肥満や生活習慣病の増加等により国民の健康に対する関心が高まる中で、食品に対して、健康に関する効果（食品機能）を求めるニーズが増えており、その求められる食品機能も多様化してきている。また、科学技術の進歩や研究開発の進展により、食品の持つ様々な機能が解明され、多種多様な食品が新しく開発されてきている。一方、健康と食に関する情報が氾濫するようになり、中には、過剰摂取や過度の痩身行為などの偏った食生活を導く不適正又は非科学的な情報も増え、国民の混乱を招くようになってきた。

このような中で、「健康食品」の利用は増えてきたが、健康被害事例が報告される例も出てきている。

国民が健やかで心豊かな生活を送るためには、それぞれがバランスの取れた食生活を送ることが重要であるが、他方、食生活の乱れによる栄養の偏りなどが見られる現在の状況においては、日常の食生活で不足する栄養素の補給や特定の保健の効果を有する食品にもその科学的根拠が検証された上で一定の役割が期待されており、国民がこうした食品を適切に利用することのできる環境整備を行うことが重要である。

そのためには、国民が自ら食生活の改善について学ぶとともに、様々な食品の機能を理解してそれぞれの食生活の状況に応じた選択ができるよう、正確で十分な情報提供がなされる必要がある。

以上のような趣旨から、今般、現行の表示制度について、表示内容の充実と表示の適正化のための見直しを行うこととした。併せて、表示の見直しにとどまらず、食生活のあり方について「健康食品」の役割を含め普及啓発を行っていくほか、安全性の確保についてもさらに推進することとする。

### 第2 保健機能食品制度の見直し

平成13年に創設された保健機能食品制度は、国民がそれぞれ食生活の状況に応じた食品の選択ができるよう、適切な情報提供を確保するために制度化されたものであるが、国民に対する正確な情報提供をさらに推進する観点から、表示内容の充実と表示の適正化のための以下の見直しを行った。

## 1 特定保健用食品制度の見直し

保健機能食品のうち特定保健用食品については、以下の見直しを行った。

### (1) 条件付き特定保健用食品制度の創設

従来の表示制度においては、身体の構造又は機能に影響を及ぼすことを目的とする表示（以下「身体の構造／機能表示」という。）が、保健機能食品を除き認められていないため、かえって曖昧な表示を増加させているおそれがある。

このため、国民に対する正確な情報提供を推進する観点から、特定保健用食品制度について、現行の許可に当たっての審査で要求している科学的根拠のレベルには届かないものの一定の有効性が確認される食品については、条件付きで許可対象とすることとした。（健康増進法施行規則（平成15年厚生省令第86号）第14条第1項第6号及び第9号並びに食品衛生法施行規則（昭和23年厚生省令第23号）第21条第1項第1号ミ）

### (2) 特定保健用食品（規格基準型）制度の創設

特定保健用食品の許可件数が多い食品等科学的根拠が蓄積したものについては、許可手続の迅速化のため、新たに規格基準を作成し、薬事・食品衛生審議会における個別審査を行わず、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課新開発食品保健対策室において規格基準に適合するか否かの審査を行うこととした。

### (3) 疾病リスク低減表示の容認

疾病リスクの低減に関する表示については、国際的にも認められる方向にあることも踏まえ、表示の選択肢を拡げ消費者に対して明確な情報を提供する観点から、その科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものに限り、特定保健用食品制度の枠内で認めることとした。

ただし、認めるに当たっては、疾病には多くの危険因子があることや十分な運動も必要であることなどを表示すること、過剰摂取に十分配慮した表示をつけることとする。

## 2 栄養機能食品制度の見直し

保健機能食品のうち栄養機能食品については、今回、食生活において特定の栄養成分の補給を目的として摂取をする者に対し、当該栄養成分を含むものとして厚生労働大臣が定める基準に従って当該栄養成分の機能の表示をするものである旨を明確化した（食品衛生法施行規則第21条第1項第1号シ及び栄養表示基準（平成15年厚生労働省告示第176号）第2条第2項）。

また、ここでいう栄養成分とは、人間の生命活動に不可欠な栄養素

(Nutrient) であって科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立したものをいう。従って、栄養機能食品は、コーデックス (FAO/WHO 合同食品規格計画) が定めた Draft Guidelines for Use of Nutrition and Health Claims (栄養及び健康強調表示の使用に関する指針) 中 2. 2. 1 に定める Nutrient Function Claims (栄養素機能表示) に相当する。

このほか、以下の見直しを行った。

(1) 厚生労働大臣が定める基準に係る栄養成分以外の成分の機能の表示の禁止

厚生労働大臣が定める基準に係る栄養成分以外の成分の機能の表示を禁止することとした。(食品衛生法施行規則第 21 条第 1 項第 3 号イ及び栄養表示基準第 3 条第 3 項第 1 号)

これにより、栄養機能食品制度を悪用して、当該栄養成分又は当該食品中に同時に含まれている他の成分について、ダイエット等の機能を表示することは禁止されることとなる。

(2) 栄養成分名の表示の義務化

栄養機能食品である旨の現行の表示に加えて、栄養素の機能の情報提供という栄養機能食品制度の趣旨を踏まえ、「栄養機能食品 (ビタミンC)」等、機能を表示しようとする栄養成分の名称を併記することとした。(食品衛生法施行規則第 21 条第 1 項第 1 号シ及び栄養表示基準第 2 条第 2 項)

なお、従来、「保健機能食品」と表示するよう指導してきたところであるが、栄養成分名の表示義務化により表示事項が増えることにかんがみ、「保健機能食品」の表示を省略しても差し支えない。

### 3 その他

(1) バランスの取れた食生活に関する表示

過度に「健康食品」に期待し、偏重して摂取する傾向があるとの指摘があることから、こうした傾向を是正し、バランスの取れた食生活に関する普及啓発を図るため、保健機能食品については、「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。」の表示を義務付けることとした。(健康増進法施行規則第 14 条第 1 項第 9 号及び食品衛生法施行規則第 21 条第 1 項第 1 号シ)

また、保健機能食品以外の食品であって健康の保持増進の効果等を表示しているものについても、同様の表示をすることが望ましい。

(2) 「疫学研究に関する倫理指針」に則したヒト試験の実施

特定保健用食品の審査申請のためのヒト試験の実施については、従来からヘルシンキ宣言の精神に則り、常に被験者の人権保護に配慮し、倫理委員会

等の承認を得て、医師の管理の下に実施すべきこととしている。この考え方は、「疫学研究に関する倫理指針（平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号）」において具体化されているところである。なお、今般、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）の本年4月1日の本格的な施行に伴い、疫学研究に関する倫理指針が平成16年12月28日に改正され、本年4月1日から適用されることとされたところである（「疫学研究に関する倫理指針」（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第1号））。

特定保健用食品の審査申請に係るヒト試験の実施については、疫学研究に関する倫理指針に基づき、科学的かつ倫理的なものとなるようその適用を徹底することとする。

### （3）その他の改正

法令上の整理のため形式的な改正を行った。（食品衛生法施行規則第21条並びに栄養表示基準第2条及び第3条）

### （4）施行期日等

保健機能食品に係る見直し内容については、栄養機能食品における表示禁止規定（食品衛生法施行規則第21条第1項第3号及び栄養表示基準第3条第3項）に係る改正を除き本日から、栄養機能食品における表示禁止規定に係る部分は平成17年5月1日から施行される。なお、表示義務化に対応するために容器包装の変更等に要する時間を考慮し、以下のとおり経過措置期間を設定した。

#### ア 特定保健用食品

平成17年2月1日までに健康増進法（平成14年法律第103号）第26条第1項の許可又は同法第29条第1項の承認を受けている者が行う当該許可又は承認に係る食品の表示については、平成18年3月31日までの間は、改正後の食品衛生法施行規則第21条第1項第1号ミ並びに健康増進法施行規則第14条第1項第6号、第9号及び同条第2項の規定にかかわらず、なお従前の例によることができる。（健康増進法施行規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第9号）附則第2項及び食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成17年厚生労働省令第10号）附則第2条第1項）

#### イ 栄養機能食品

今回の改正前の食品衛生法施行規則第21条第1項第1号シに規定する又は栄養表示基準の定めるところにより栄養成分の機能の表示をする栄養機能食品で、平成18年3月31日までに製造され、加工され、又は輸入されるものの表示については、改正後の食品衛生法施行規則第21条第1項第1号シ及び栄養表示基準第2条の規定にかかわらず、なお従前の例によるこ

とができる。(食品衛生法施行規則の一部を改正する省令(平成17年厚生労働省令第10号)附則第2条第2項及び栄養表示基準の一部を改正する件(平成17年厚生労働省告示第16号)制定文)

### 第3 安全性確保の推進

「健康食品」については、安全性の確保の重要性にかんがみ、従来より、

- ・ 「ダイエット」「痩身」「強壮」等と称して食品に医薬品成分を混入させた無承認無許可医薬品の監視
- ・ 平成15年に改正された食品衛生法(昭和22年法律第233号)に基づく、一般に食品として飲食に供されている物であって当該物の通常の方法と著しく異なる方法により飲食に供されているものの暫定的販売禁止規定等の適用
- ・ 健康被害の原因と疑われる食品名等の公表及び「健康食品・無承認無許可医薬品健康被害防止対応要領について(平成14年10月4日付け医薬発第1004001号厚生労働省医薬局長通知)」に基づく健康被害の未然防止・拡大防止

等の措置が講じられているところである。

錠剤・カプセル状等食品については、濃縮、抽出等の製造工程を経ること及び過剰摂取を招きやすい形態であることから、その安全性については特段の配慮が必要である。

したがって、これらを対象に、製造工程管理を通じた一層の品質の確保を図ることとし、これら食品の適正な製造に係る基本的考え方を別途通知する。

また、錠剤、カプセル状等食品に用いられる原材料の安全性を確保するため、事業者の責務を定めた食品衛生法第3条に規定する「原材料の安全性の確保」の具体的内容として、錠剤、カプセル状等食品の原材料の安全性に関する自主点検ガイドラインを別途通知する。

### 第4 普及啓発等

#### 1 保健機能食品制度に関する普及啓発

今般の見直しに係る薬事・食品衛生審議会における審議に際して、保健機能食品制度に関する国民の認知及び理解が十分でない点について指摘がなされ、平成16年12月27日に薬事・食品衛生審議会から厚生労働大臣あてに出された答申書(平成16年薬食審第1227001号)においては、「保健機能食品制度の周知及び普及啓発に努めるべきことを改めて要請する」とされたところである。

このことを踏まえ、見直し内容を含めた保健機能食品制度の周知及び普及

啓発をさらに進めるため、パンフレットの作成及び説明会の開催等を行うので、これらの活用等により保健機能食品制度の普及啓発に努めていただくようお願いする。

## 2 適切な情報提供

「健康食品」全般についても、過度に「健康食品」に期待し摂取を偏重するケースや、痩身志向によるダイエット用食品の過剰摂取などの問題があることを踏まえ、国民の食品の選択に資するための科学的かつ客観的な情報を提供することが重要である。このため、独立行政法人国立健康・栄養研究所のホームページにおいて設けられている「健康食品」の安全性・有効性情報（[www.nih.go.jp/eiken/](http://www.nih.go.jp/eiken/)）等のデータベースを活用する等して、国民への適切な情報提供につき御配慮願いたい。また、食品の持つ機能、その必要性、使用目的、活用方法等について理解し、正しく情報を提供できる身近な助言者として、アドバイザースタッフの養成が民間において進められてきたところであるが、今後ともその積極的な活用について御留意願いたい。

なお、バランスの取れた食生活の重要性等、食生活に関する正しい知識の普及については、当然のことながら、その推進につき引き続き御配慮願いたい。

## 3 健康の保持増進効果等に係る虚偽誇大広告等の禁止

食品として販売する物に関して行う健康の保持増進効果等に係る虚偽誇大広告等の表示については、健康増進法第32条の2の規定により禁止されているところである。

こうした虚偽誇大広告等についての監視の強化、違反広告等の適正化につき、引き続き一層の御協力をお願いする。