



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、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。
- 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K₂ABPC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。