



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

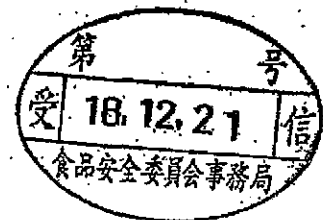
厚生労働省

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「キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒」(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)