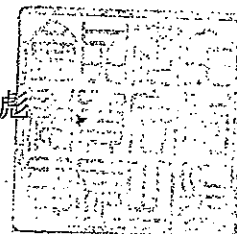




府食第 437 号
平成 21 年 4 月 30 日

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「キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒」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¹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。

¹ 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：キリンウエルフーズ株式会社

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^{2,3}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 μ 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)⁴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* WP2 *uvrA* pKM101 株を用いて、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix⁵の非存在下における *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101 株の最高用量で、溶媒対照群に比べて 2.56 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められ、用量相関性及び再現性が確認された。また、S9Mix 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。

² 一般名：Agaritrine

別名： β -N-[γ -L-(+)-glutamyl]-4-hydroxymethylphenylhydrazine

³ 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。

⁴ 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。

⁵ 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 ϕ KM101 株を用いて、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。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℃で 5～6 時間⁶又は 2 日間⁷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 ϕ KM101 株を用いて、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。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 μ g/mL を最高用量とした短時間（6 時間）処理法（+/-S9Mix）及び 24 時間連続処理法（-S9Mix）で実施された。

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 μ 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）。

⁶ 100℃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

⁷ 100℃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[®]ラット（一群雄 5 匹）に本食品（5%）及びアガリチン（62.5、250、750ppm⁸）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[®]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*-*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 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

⁸ 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> _n -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）：キリンウエル
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