

食品安全委員会
高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関する
ワーキンググループ（第2回）議事録

1. 日時 平成22年11月19日（金） 14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

山添座長、石塚専門委員、石見専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、
尾崎専門委員、久保田専門委員、小堀専門委員、頭金専門委員、林専門委員、
本間専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

菅野専門参考人、高橋専門参考人、津田専門参考人、福島専門参考人、
若林専門参考人

（食品安全委員会委員）

見上委員長代理、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、
北村課長補佐、新谷専門官

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）
（平成22年8月24日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知）

資料2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）
（平成22年11月1日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知）

資料 3 グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールに関する参考資料

資料 4 現在までの知見のまとめ（たたき台）

資料 5 専門委員、専門参考人からのコメント

資料 6 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）

（平成 21 年 11 月 8 日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知）

参考資料 1 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループの設置について（平成 22 年 6 月 10 日食品安全委員会決定）

参考資料 2 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループの食品健康影響評価の手順について（平成 22 年 10 月 15 日高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ決定）

参考資料 3 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）

（平成 22 年 6 月 1 日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長通知）

参考資料 4 食品健康影響評価における混在物の取扱いの事例

参考資料 5 食品健康影響評価に係る補足資料の準備状況及び関連情報の提供について（平成 22 年 10 月 20 日内閣府食品安全委員会事務局評価課事務連絡）

参考資料 6 食品健康影響評価に係る補足資料の準備状況及び関連情報の提供について（平成 22 年 11 月 15 日厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課事務連絡）

6. 議事内容

○山添座長 それでは、定刻になりましたので、これから第 2 回「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日は御多忙中にもかかわらず御出席をいただき、ありがとうございます。今井田先生は遅れていらっしゃるが、後でおいでになるかと思いますが、本日は 14 名の専門委員、5 名の専門参考人の先生方にお集まりいただきました。池上専門参考人は体調不良のために急遽欠席するというのを伺っております。また、本日は食品安全委員会からも委員の先生方に御出席をいただいております。どうもありがとうございます。

それでは、事務局の方から配付資料の確認をお願いしますでしょうか。

○前田評価調整官 それでは、席上に配付してございます資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、本ワーキンググループの名簿。

資料 1 と 2 が「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）」。

資料3「グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールに関する参考資料」。

資料4「現在までの知見のまとめ（たたき台）」。

資料5「専門委員、専門参考人からのコメント」。

資料6「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）」。

参考資料1「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループの設置について」。

参考資料2「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループの食品健康影響評価の手順について」。

参考資料3「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）」。

参考資料4「食品健康影響評価における混在物の取扱いの事例」。

参考資料5「食品健康影響評価に係る補足資料の準備状況及び関連情報の提供について」。

参考資料6が参考資料5の回答となっております。

先生方の机の上には文献の詳細等をファイルにとじまして、置かせていただいております。資料の過不足などがございましたら、随時事務局までお申し出いただければと思います。なお、傍聴の方に申し上げますけれども、以上申し上げました資料以外で専門委員、専門参考人の方々のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、本ワーキンググループ終了後に事務局で閲覧ができるようにしてございますので、傍聴の方で必要とされる方は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○山添座長 先生方、不足の資料はございますか。必要があれば、その都度お申し出いただければと思います。

それでは、議事に移りたいと思います。本件につきましては、先月に第1回のワーキンググループを開催し、審議を行ったところです。まず前回のワーキンググループで先生方からお話のあった件について、事務局の方から御説明をお願いしますでしょうか。

○前田評価調整官 前回のワーキンググループにおきまして、専門委員、専門参考人の方々から幾つかの御意見をいただいたところでございます。参考資料4～6でございますが、そちらに沿って説明をさせていただきます。

まず当委員会で行いました食品健康影響評価におけます混在物をどういうふうに評価しているかということについて、お尋ねがございました。また、厚生労働省に照会すべき

事項につきましても御意見をいただきましたので、その回答と併せて紹介をさせていただきます。

参考資料4でございます。こちらにつきましては、その混在物の取扱いの事例について、過去の評価事例を幾つかピックアップしたところでございます。農薬アセキノシルなど9品目について、混在物についての評価が行われてございます。評価書における記載の概要といたしましては、急性毒性試験と遺伝毒性試験。その2つについてはすべての項目について行ってございますが、一部その遺伝毒性試験の結果について、食品健康影響評価に記載されているものも見受けられたところでございます。

参考資料5でございます。前回、厚生労働省の補足資料が十分に整っていないのではないかという御指摘を受けまして、その提出されていない理由と今後の対応方針についての回答を第2段落のところで求めてございます。また、前回、こめ油ですとか乳幼児調製粉乳といいましたDAG油以外からグリシドール脂肪酸エステルが検出されている件についての御指摘を受けまして、厚生労働省に対して対応の検討状況と調製粉乳に関する製造方法の情報を求めたところでございます。その回答が11月15日付けで厚生労働省から参りました。それが参考資料6でございます。

厚生労働省としましては、こちらの第1段落の下にございますけれども、速やかに提出するように求められた資料は、本年8月末までに提出したということ。そして、その他の資料については「一方」から始まる段落でございますが、関係資料の収集の結果、有益なデータ等が得られなかった場合に限るとされていることから、食品安全委員会における議論の進捗状況を踏まえ、対応したいと回答をされております。DAG以外のグリシドール脂肪酸エステルについては、現在行われているグリシドール脂肪酸エステルの評価結果を踏まえて対応をするという回答になってございます。

そして、乳幼児調製粉乳の製造方法についてでございますが、この乳幼児調製粉乳を製造する者を介して確認をされてございまして、コーデックス委員会の乳児及び年少幼児用調整粉乳の衛生的取扱い規範において、一般的な製法が示されており、世界的に同様の製法が用いられているという報告を受けているということでございます。また、なお書きで日本とドイツにおけるグリシドール脂肪酸エステルの含有量の測定手法の違いについて、記載がされているところでございます。

以上でございます。

○山添座長 ありがとうございます。ただいま前回質問が出た項目に関しての厚生労働省からの対応の回答と、混在物について過去においてどういう審議が行われたかということ

をまとめていただいています。この点につきまして、先生方から御質問がございますでしょうか。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 食品についての過去の事例はないから、ないということでもいいですか。

○山添座長 いかがですか。

○前田評価調整官 探しましたところ、見当たったものはございませんでした。

○山添座長 ほかに先生方から参考資料4～6について、何かコメントはございますでしょうか。

それでは、また後で気づかれましたら、後での議論の際にでも質問をしていただければと思いますので、次のところに進みたいと思います。前回議論をいたしましたけれども、大半が遺伝毒性試験のことで時間が費やされた関係があります。体内動態までの議論が十分できておりませんので、本日はまず体内動態との関連で厚生労働省から8月に提出されましたグリシドール脂肪酸エステルとグリシドールの血中移行試験の結果について、審議をお願いしたいと思います。前回も事務局の方から中身について説明がありましたが、厚生労働省から提出された試験結果について、もう一度説明をお願いできますでしょうか。

○前田評価調整官 では、資料1に基づきまして、血中移行試験の概要について説明をさせていただきます。この資料1の内容でございますが、厚生労働省により依頼された信頼性確認チームによる信頼性と、中立性の確認を受けたものと受けていないものの両方が混じっているということをごまぜ紹介させていただきます。

信頼性の確認を受けた試験でございますが、3～4ページのものでございまして、ラットを用いてグリシドールリノール酸エステルとグリシドールの血中移行性を調査したものでございます。血漿中のグリシドールリノール酸エステルにつきましては、いずれの投与群におきましても、いずれの測定時点においても定量下限未満であったということが表1の下の2行に記載されてございます。

グリシドールの濃度につきましては、いずれの投与群におきましても投与後30分までに最高濃度に到達をしているということ。24時間がBLOQと書いてございますが、定量下限値未満まで低下しているということでございます。

信頼性の確認を受けていない試験といたしまして、5～6ページで紹介がされてございます。ラットとカニクイザルを用いた血中移行性及び種間差の検討ということでございますが、製造者による自主研究におきまして、ラットとカニクイザルにグリシドールリノール酸エステル、グリシドールをそれぞれの群に投与しましたところ、両者の血中移行性は異

なる可能性が示唆をされたということでございまして、5 ページには投与群の構成と採血時点、6 ページにはラットとサルの血漿中のグリシドールの濃度、グラフ化したものが図 2 でございます。

その種間差の解釈につきまして、7 ページの別紙 2 でございます。製造者が情報収集をしたところ、舌リパーゼの寄与が影響した可能性があるというふうに製造者が推察をしているところでございます。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございます。ただいま資料 1 につきまして、ラットと花王の自主研究でのサルの試験について、種差の検討をした結果が記載されております。ただいま説明のありました血中移行試験について、先生方の方で議論をいただければと思います。

今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 まず提出された資料のまとめ方の件ですけれども、試験として 3 つの試験が提出されています。1 番目の試験は GLP 基準に基づいた試験受託機関で行われたもので、なおかつ専門家による quality assurance を受けた試験。そして、あとの 2 つは自主研究ということで、専門家による quality assurance をうけていないことがわざわざ明記されています。まとめられている資料の 3 ページのところでは別紙 1 とありまして、その中でさらに 1 とあって 1 番目の試験があります。5 ページが 2 とあって 2 番目の試験という形になっています。そして、7 ページで別紙 2 とあります。2 ページのところでは細かい記載があります。

本来であれば、別紙 1 としては 1 番目の試験だけとして、別紙 2 として 2 番目と 3 番目の試験をまとめるべきではないかと思えます。言いたいことは、その 1 番目の試験と 2 番目、3 番目の試験を同等に扱うのはいかなるものか、ということです。試験の重みと申しますか、信頼性と申しますか、それを加味した扱いをしなければいけないのではないかと思います。

○山添座長 今井田先生の御意見は GLP 基準と申しますか、quality を内容について吟味をされた試験を独立させなさいという御意見だと思います。事務局としては血中濃度の関係があるので 1 と 2 にまとめていただいたのだと思いますが、確かに考え方としては、そういうふうに分けるという考え方もあろうかと思えます。どちらがよろしいでしょうか。

基本的には今井田先生のおっしゃるように、質的にははっきりさせておいた方がいいかと思えますので、別紙 1 の中身を 2 つに分けまして、別紙 1 はあくまでも GLP 基準で確

認をされた試験のラットの血中濃度の試験ということで、2と3を別紙2に訂正していただいた方がいいかと思います。

福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 福島です。前は休みまして失礼しました。まず1点。私は専門参考人ですけれども、発言してよろしいかどうか。前回どうだったかということをお聞きしたいです。

○山添座長 専門的立場から御意見を伺えればと思います。よろしく願いいたします。

○福島専門参考人 今の件ですが、入口論のところの discussion がまず始まったと思います。書き方はいろいろあると思いますが、今回こういうまとめ方をされた。試験受託機関で行った仕事と花王が自主的にやった試験ということですから、そうすると花王も GLP 基準でやっているのと違いますか。両方とも GLP 基準にのっとってやっていないのですか。

○山添座長 GLP 基準というよりも、この試験のデザインの段階から、今回の場合はどういう試験をするという投与のレベル等について、専門家の中立機関のところで議論をしていただいた試験という意味で、私の言い方がまずかったと思いますが、GLP といふか試験のやり方と審査の問題ではなくて、デザインの段階で多分きちんとした試験ということだろうと思います。

○福島専門参考人 ちょっと理解できない。どちらでもいいのですけれども、私は今 GLP 基準云々が出たものですから、両方とも GLP 基準でやっているのと違いますかということなのです。そこを確認して、それでやっている、やっていない議論ではないなということなのです。

○山添座長 カニクイザル等の試験については、GLP 基準になっているのでしょうか。その辺のところはデータとしていかがでしょうか。

○前田評価調整官 このいただいている資料どおりでございまして、別紙1の3~4ページのものも5~6ページのものも、両方とも GLP 基準という表現は記載されていないところがございます。違いと申すれば、4ページ目と6ページ目の最後のところで、厚生労働省により依頼された信頼性確認チームによる信頼性と中立性の確認を受けたものか、受けていないかといったところの記載のみでございます。

○山添座長 GLP かそうでないかという問題ではなくて、これは昨年度にときにどういう試験をしたらよいか。どういう投与量、どういうデザインで何を測ればよいかということ。厚生労働省から信頼の確認があつて、それによってデザインがされた試験。その回答

がここにあるということなので、確かに中身は GLP でやられているかもしれませんが、その質ということで、こちらが求めたものに対して回答されてきているということで、4 ページまでのデータとそれ以降のデータを区別しておいた方がはっきりするのではないかと思いますので、福島先生がよければ、そういうふうにさせていただきたいと思います。

○福島専門参考人 結構です。いろいろなことを言いまして、すみません。

○前田評価調整官 追加でございます。申し訳ございません。2 ページの別添の 1. の 3 段落目でございます。「そこで、今回は高用量のグリシドール脂肪酸エステルをラットに投与した際の血中移行性に関する試験を GLP 基準に適合した試験受託機関にて実施いたしました」といった記述はございました。ですから、これが別紙 1 の後段にかかるかどうかということについてはこの表現で行きますと、確認が必要かとは思いますが、3~4 ページのものは少なくとも GLP 基準に適合しているということは、この 2 ページの表現から読み取れるところでございます。

○山添座長 津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 大事なところですけども、投与量はどうやって決めたのですか。

○前田評価調整官 投与量の決め方でございますが、3 ページの「1. ラットを用いた血中移行性の検討」の 3 行目でございます。グリシドールの投与量は NTP、これはアメリカの国家毒性プログラムによるラット発がん性試験の最高用量である 75 mg/kg 体重/日。グリシドールリノール酸エステルはそれと等モルの 341 mg/kg 体重/日ということで、アメリカの NTP のデータに合わせたということですよ。

○津田専門参考人 私の質問ではそういうことではなくて、実際に問題となっている商品を摂取して、それから推定されるヒトの摂取量からやっているかということですよ。この NTP のものは完全に別の試験ですよ。

○前田評価調整官 摂取量につきましては、こちらに記載してございますとおり※が付いてございますが、エコナクッキングオイルを 1 日 10 g 摂取したという摂取量から比較しますと、一日推定摂取量の 4,600 倍。

○津田専門参考人 その根拠を聞いているのです。例えば何万本売ったか知りませんが、概算でも製造した量と一人一日どれくらい摂取したと。そういう根拠がはっきりなくて、四千何倍と言われても、客観的な根拠が判らないですよ。

○山添座長 津田先生のおっしゃる根拠というのは、一日の推定摂取量を出して。

○津田専門参考人 それによって夾雑物の量は何%かあるということですよ。

○山添座長 それを含めた上での値の量がそれで。

○津田専門参考人 その数字が欲しいということです。一日何 g として試験を実施しているかということです。

○山添座長 何 g というのはオイルの話ですか。

○津田専門参考人 そうです。一番大事なのは、商品をどれだけ摂取して、この夾雑物グリシドールになる可能性のエステルをどれくらい摂取して、どうなったかということでしょう。

○山添座長 それは既に前々回のときに議論をして、今回についてはオイルの中には、脂肪酸の種類はたくさんあるわけです。その中でグリシドール脂肪酸エステルとした場合に、例えばここでやっているリノール酸エステルだけでは実際にはないのです。そういうもので全体を評価するのはできないけれども、グリシドールあたりとして含まれているものとして考えて、それで代表的なものとして、グリシドールリノール酸エステルを取り上げて、単一物質として今回は投与をしてみましよう。その結果を出すと。

ですから、グリシドールあたりで換算すると、クッキングオイルに含まれている量の単一物質ですけれども、それで全体をグリシドール単位とすれば、4,600 倍に相当するという計算値になるということです。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 エコナのオイルの一日摂取目安量が確か 10 g ということだったかと思います。それと、グレーのファイルにありますけれども、青い帯のⅢのところですね。そこに国民健康・栄養調査の表が出ているのですが、例えばその中で第 4 表の 1 の全国、年齢階級別と書いてあります。その油脂類を見ますと、日本人は油脂として一日あたり 10 g くらい摂っているというところで、一日当たりの摂取量は 10 g と想定してよろしいのではないかと思います。

○山添座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 恐らく 10 g で計算された値で 4,600 倍なのだと思います。75 mg/kg のグリシドールは NTP の試験で立派に多臓器にがんを 2 年間で作った量ですから、発がん性のものをいわゆる VSD のような考え方で見て、margin が 5,000 倍ないということからすれば、それなりに考えなければいけない量を摂取していたという話になる数字だと、大ざっぱにつかんでおけばいい段階なのではないかと思います。

普通、発がん性のものは 10 の 6 乗とか 5 乗辺りでものを言うわけですが、これは 4 乗以下なわけです。ですから、国民全体あるいは何万人摂取されたかは定かではないかもしれませんが、そういう指標として、この数字は読むべきものではないかと。後ほど

暴露評価をもしやるのであれば、改めてやられたらよろしいのではないかと思います。

○山添座長 ありがとうございます。津田先生、よろしいですか。

○津田専門参考人 10 gというのはあくまでも油脂類ですね。

○山添座長 そうです。それをすべて食用油として摂ったということです。

○石見専門委員 この油脂類の内訳を少し調べてみたところ、60%くらいが植物油で 30%くらいがマヨネーズということなので、エコナの場合はマヨネーズも発売されておりましたので、マヨネーズと植物油すべてを DAG 油で置き換えたもので摂取した場合という想定でございます。

○山添座長 ありがとうございます。ほかに先生方から御質問はございますでしょうか。

今回のポイントは、ラットでの血中濃度の試験でグリシドールリノール酸エステルを単回経口投与しても、血中に出てきたものはすべてグリシドールの形になって出てきているというところになります。グリシドールを単体で投与しても同様にグリシドールとして血中に出てきているということではないかと思います。

1のグリシドールのラットの試験については、ほかに先生方から御質問はございますか。

○菅野専門参考人 コメントですが、エステル体の方が若干尾を引いているということから見ても、消化管内でおそらく酵素で分解する時間がかかったのだろうということに合致すると思います。ですから、後の花王の試験の論議とも絡むかもしれないのですが、口の中だけだったのか、腸管の膵液があれば十分このようになったのか。そこら辺の話がここから論議する対象として、見えてきているのではないかと思います。

○山添座長 確かに今、菅野先生がおっしゃったように、エステルが切れた形で血中に表れている。それがどこの部位で切れたのかということは、後で議論になるかと思いますが。

では、カニクイザルとラットの種差の試験が自主研究としてやられておりますが、この点については先生方から御意見はございますでしょうか。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 実は前回欠席したときのコメントに書いていたのですが、ラットの方は経時変化のデータがたまたま手元にあるわけです。サルの方は経時的な変化のデータがないわけです。にもかかわらず、同じ時点で測定したということ自体が種差を正確に表すためには不十分なのではないかという可能性を指摘したいと思います。

非常に油に溶けやすい物質の体内動態で有名なのは、多分ダイオキシンなのだと思いますが、ラットとマウスのダイオキシンの体内半減期は 25 日ですが、人間は年単位なので。その大半は体の中における脂質の量という話もありますし、適切な例かどうかは別と

して、種差という場合には **time course** がかなり違うのが常識だと思うので、もしこれを厚生労働省の指導の下にやっておられたのだとしたら、多分両方とも **time course** を取っていたのではないかと思います。ということで、このデータから一概にサルでは吸収されないとか、そういう論議に直結はしないのではないかと考えます。

○山添座長 菅野先生からは、サルで本当にこの測定された時点の濃度が最高血中濃度を反映しているかどうかということは、確認できないという御意見だと思います。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 グリシドール脂肪酸エステルからグリシドールに分解する酵素の分布については、どのようなデータが今は出ているのか。ヒトが摂取した場合、グリシドール脂肪酸エステルからグリシドールに変換する臓器を考える上において、非常に重要な参考資料になると思います。

○山添座長 今回その加水分解をする酵素については、7 ページに舌のリパーゼについてのデータがあります。先ほどの議論について出てきたと思いますが、天然のトリグリセリド脂肪酸エステルの場合には、膵液のリパーゼによって切られて、モノアシルエステルになって一旦吸収をされるというのが通常ですので、場所としては消化管ということになるかと思いますが、このグリシドールがそれら両方の基質になるかどうかという点の性格なデータはそれほどないのではないかと、私は思っています。その点が1つはっきりしない点ではないかと思っています。ほかの先生方で御存じの方もいらっしゃるかもわかりません。

○若林専門参考人 それによって、この7ページの表現の仕方が随分変わってくるような気がしますから、質問しました。

○山添座長 福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 先ほどの菅野先生のコメントに対する私のコメントという形でいいですか。菅野先生は、確かにサルでも **time course** を取ってやるべきだということですね。**scientific** な **perfect** ということだと、それはそうだと思いますが、問題はサルという動物を使って、それがまずできるかどうかという問題。

もう一点、サルの場合は採血時点を15分、30分と取っています。そうするとラットの場合の採血でも最高のところは30分と取っています。恐らくそういうことから、これは30分というポイントを取ったと思います。

サルの場合はもっと時間が後になって出てくるのではないかと、上がるのではないかと、可能性は否定できませんけれども、2つのポイントから考えると、我々としては少な

くともこれはこのデータで評価しているというのが **reasonable** ではないかと思えます。

私たちが実験で、ラットで **time course** をずっと取ってやっていきますけれども、サルでそれができるのか。できますと言われますと何とも言えませんが、現時点でそこまで求めるのは無理で、そこを待って **discussion** をしようというのではなくて、このデータをこのデータなりに評価していったらいいのではないかと思えます。

○山添座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 こちらの資料のサルの 57 ページです。プレの値から 96 時間までの血中濃度がサルにおいて出ているのですが、5、15、30 分、1 時間、2 時間。私が勘違いしていたのかと思ったのですが、カニクイザルを用いた投与で、57 ページの **Table 4-1、Toxicokinetic Analysis** というところですが、これは違うんですか。

○頭金専門委員 341 はラットの試験ではありませんか。

○石見専門委員 1 ページ目の表 1 のところに出ています。

○山添座長 事務局の方からどうぞ。

○前田評価調整官 今日用意いたしております資料 6 でございます。つい 1~2 週間弱前に厚生労働省から提出された 11 月 8 日付けの提出資料がございます。そちらにおきまして、厚生労働省が国立医薬品食品衛生研究所の研究者を中心とした専門家による確認を実施したものではないという条件ではございますが、資料 6 の別紙 1 のサルとラットにおけるグリシドール脂肪酸エステルの中移行性の比較というのが最近提出されてございます。

その中の 5 ページからカニクイザルを用いた血中移行性の検討の中で、カニクイザルを用いた単回経口投与による血漿中のグリシドール濃度の分析結果ということで、グリシドールリノール酸エステルとグリシドールを経口投与してございます。用量につきましてはヒト暴露量、先ほどの一日 10 g の暴露量の 30 倍、100 倍、300 倍、4,600 倍の 4 用量でグリシドールリノール酸エステルとグリシドールについて、この 6 ページに表 1 としてグリシドールの濃度の分析ということで、結果としていただいているところでございます。これは前回のワーキングではまだ提出されていなかったものでございまして、後ほど御紹介しようと思っていたものでございます。

○山添座長 今、説明がありましたように、現時点では前回のところの確認で、その後ごく最近になって出てきているものの中に、表 1 のところでグリシドールのエステル及びグリシドールで最高投与量のところで値が出ているということでもあります。

このデータとしては、菅野先生、福島先生等から御意見がありましたように、サルの濃度を決めるには一時点では無理だと。それで確認できる範囲としては狭まってしまうので、

血中濃度があつた方がいいということにならうかと思ひます。追加の資料については、後でもう少し議論をしたいと思ひますが、濃度としては出てきているということで、あとは出てきた時点でもう一度そこを議論したいと思ひます。

もう一つのポイントは、先ほど若林先生からお話がありましたように、もしもグリシドール脂肪酸エステルがすべて血中に出る前に加水分解を受けて、グリシドールとして血中に出ているとすれば、どこの場所で切れるのかということが暴露の実態を知る上で重要だという御意見にならうかと思ひます。それに関する一つのデータとしては別紙2と書いてありますように、舌リパーゼに関する情報収集がそこに書かれていますところであります。

山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 ラットとサル血中濃度の違いを考える際に、別紙2の考察を否定するものではないのですが、別の可能性も考えた方がいいと思ひましたので、意見を申し上げる次第です。

まず花王の DAG がそもそも通常のトリアシルグリセロールと吸収パターンが違うというのは皆さん御存じだと思いますが、それはグリセロールの2位に脂肪酸が付いていないと通常のリンパ管を通しての吸収が通常よりも遅れる。あるいはそれが行われないうことです。リンパ管から通らないということは、消化管から門脈を通過して直接肝臓に行くルートにかなりのものが入っていく可能性があると思ひます。

そうすると今回のラットとサルの実験の場合でも、消化管からの吸収が門脈から肝臓に行くルートと、リンパ管を通過して大循環に入るルートと、両方を考えないといけないう思ひます。それを前提に考えた場合、今回の実験ではラットでは腕の静脈から採血をしています。つまり大循環の血液を取っているわけですから。それに対してラットでは開腹しまして、腹部の大動脈から全血を血液しているのです。そうすると採血した時点の血が消化管から肝臓を通過している血液なのか、通っていない血液なのかということも考慮する必要があるのではないかと思ひました。

私は、解剖はよく判らないので、ラットの腹部大動脈から採血した場合に、その血は一度肝臓を通過しているのか、あるいは通っていないのかも専門の先生に教えていただきたいのですが、採血の条件によって血中濃度が影響する可能性があるのかないのか。栄養学の先生、あるいは毒性の先生方の御意見を伺った方がいいのではないかと思ひます。

○山添座長 今、山崎先生から指摘をされましたように、1つは吸収の経路。食品として摂った場合には、ジアシルグリセロールをたくさん摂っていて、それが消化管での栄養摂取としてのグリセロールの吸収経路のリンパ管。モノアシルグリセロールになって一旦吸

取られて、その後にリエステル化をされて、リンパ系を通過して入っていくというのが栄養摂取の経路です。

食品で摂った場合には、その経路を実際には阻害をされている可能性がある。そのために通常の異物としての経路として、消化管、門脈系を通過して肝臓をすり抜けて体循環に入る経路に行っている可能性が多いのではないかと御指摘だと思います。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 今のことと違う問題点を確認したいのですが、たしか投与時にどちらかの動物は絶食させていて、どちらかの動物は絶食させていないですね。それによる違いも多分大きいのではないかと。chylomicron が末血中に出て乳糜血清になるわけですね。、その関係も同時に考察していただければと思います。

○山添座長 菅野先生のお話は、絶食の有無によって、まずは吸収の速やかさと最高血中濃度に到達するまで時間にも差が出る可能性があるというような議論かと思います。

今回の場合には、実際の試験としては、もともと脂肪酸の場合にはグリシドールのエステルがいろいろなエステルの形になって入っていますので、食用油の中にグリシドールリノール酸エステルを混ぜて投与することはできないと思います。したがって、現実問題としては単独投与という形で試験をせざるを得なかったのだと思います。その場合に起こり得る違いということについて、山崎先生の方から1つ指摘を受けています。

ただ、門脈系を通過して入ってくれば、肝臓をすり抜ければ体循環に入ります。そうすると静脈血として取っていただければ、それは体循環に入ったものの濃度を測っているという考え方でいいのではないかと思います。

もう一つ、栄養摂取経路でリンパ管を通過して入った場合は、たしか胸腺を通過して、そこから体循環に入るのだと思います。したがって、静脈血で取っている限りは一応、吸収されてから1分以内に平衡に達すると思いますので、体循環で入ったものを測っているとみなしていいのではないかと個人的には思います。

○山崎専門委員 私も体循環に入るのは異議がないのですが、肝臓を通るか通らないかによって、first passでの代謝の有無が違うでしょうという意味です。

○山添座長 御指摘のとおりです。それは今、申し上げましたように、門脈を通過して入れば必ず肝臓を通過して、そこでエステルが加水分解されるなどのチャンスは非常に多くなっているのは確かだろうと思います。

○吉田専門委員 こちらの資料の話になるのですが、先ほどの絶食のお話です。19ページに投与方法が書いてあります。サルの場合、何ポイントか同じ動物を使って採血をしてい

るそうですが、8時間までのTKの採血後に給餌したと。投与16時間前には餌の入れ物を回収してしまって、投与当日は投与の1時間前に給餌して、投与後8時間までは餌を食べていないということになります。そのようなデータが提出されています。

○山添座長 したがってサルの場合、投与の1時間前に餌は一応与えている場合ですね。餌が入った状態で摂ったということでございますね。

○菅野専門参考人 そうすると、資料6と最初のラットの条件はかなり近くなったので、比較できると思います。多分 **area under the curve** でやるしかないのかなと。いろいろな代謝を考えても血中に出てくるところを測定しているわけで、そうすると投与してから採血の時間は一定です。もし資料6のデータにそういう目で飛んでいいとすれば、ピークがヒトではグリシドールを投与すると $7 \mu\text{g/mL}$ で、エステルはピークが1です。そういうグラフがいただいた資料1のグラフの上に **overlay** できることになると思います。

ですから、そういう意味では **magnitude** は違うけれども、経過はほとんど同じように種差なく出る。投与量が同じであれば種差なく出て、ただし、ピークはラットの方が5倍高いような形。**area under the curve** はどのくらいになるか計算ができないですけれども、数分の1という **order** で入っていると。

1つラットと違うのは、エステル体とグリシドール単体でのピークの高さが違うように出ているということですから、エステル体の方が入らないのか、あるいは **area under the curve** で多分少ないのでしょうかけれども、別の代謝経路に入ったのかが判らない。どこに行ったかが判らないという話になると思います。

○山添座長 石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 先ほど吉田先生が示された45ページに、AUCとか C_{\max} も全部載っておりますので、こちらも拝見しながらの方がいいかと思いました。

○山添座長 皆さんはよく読んでくださっていて、今日の新しい資料の中にまで確認をしてくださっていて、そちらの方に確かに C_{\max} とかがちゃんと出ています。そちらを見ていただければと思います。

これらのデータを見ますと共通していることは、グリシドール脂肪酸エステルを投与しても2つの動物種で、いずれも血中で検出されるのはグリシドールの形であって、エステル体ではないということが1つ。

吸収については若干の差はあるけれども、ほぼ2時間以内に C_{\max} を迎えているという形ではないかと思います。脂肪酸エステル体とグリシドールを投与した場合には、グリシドールの方が効率よく取り込まれていて、エステル体の方は若干体内効率が低いのではない

か、血中濃度から見ると、そういうことになるということではないかと思えます。

その点について、私なりにはそう思うのですけれども、先生方からいかがでしょうか。

○菅野専門参考人 C_{max}とかAUCが出ているのは36ページでしたか。投与量の表記などが違うものですから、もし可能であれば、先に新しいデータの説明をいただいた方が手取り早いのではないかと思えます。

○山添座長 先ほど言いましたようなことは、先生方から大体 consensus を得られたのかなと思えます。ただ、1点は、加水分解を受ける場所については、まだ判らないのではないかという疑問も先生方からいただいておりますので、それは後ほどまとめて議論をいただこうと思えます。そうしましたら、新たな資料の説明に入っていただけますか。

○前田評価調整官 それでは、新たな資料ということでございます。先ほど菅野専門参考人からも御指摘がございました以前質問が出された点につきましては、資料5に菅野専門参考人と津田専門参考人と福島専門参考人からコメントをいただいておりますので、それを後ほど御紹介いただこうと想定してございました。先ほどの絶食の話ですとか、そういったものも書かれているところでございます。

厚生労働省から新たに提出されました資料についてでございます。資料2でございまして、こちらが「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）」の11月1日版でございます。この中におきましては、6つの文献でグリシドールの発がん性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験などの6件の文献が提出されているところでございます。

資料6がその1週間後の11月8日に厚生労働省から提出がされてございます。こちらは厚生労働省による信頼性の確保されていないものということではございますが、花王株式会社から出されたものを厚生労働省経由で提出されてございます。

この内容でございますが、主に3点ございます。グリシドール脂肪酸エステルを経口摂取した場合の体内動態試験。2番のグリシドールのヒト暴露指標としてのヘモグロビンアダクトに関する文献調査と検討。3番としまして、食用油脂中のグリシドール脂肪酸エステルの分析方法に関する情報ということでございます。

内容でございますが、5ページの「1. カニクイザルを用いた血中移行性の検討」でございまして。グリシドールリノール酸エステルの単回経口投与をカニクイザルに対して行ったところ、そのグリシドールリノール酸エステル及びグリシドールにつきまして、6ページにデータがございまして、4つの用量で96時間まで血中グリシドールの測定を行ってございます。

グリシドールリノール酸エステルの血中濃度につきましては、グリシドールリノール酸

エステル 341 mg とグリシドールの 75 mg、すなわちそれぞれの 4 つの用量の最高用量について測定を行ってございますが、いずれも定量下限未満であったというのが 5 ページの真ん中辺りに記載してございます。

7 ページ「2. ラットを用いた血中移行性の検討」ということで、ラットの単回経口投与によりグリシドールリノール酸エステル及びグリシドールについて、3 つの用量、ヒトの暴露量の 30 倍、100 倍、300 倍でございますが、そちらの 3 用量で血中グリシドールの測定を行ってございます。こちらについては 7 ページの一段落目の最後にありますが、グリシドールリノール酸エステルの濃度は、測定は実施してございません。

それらの結果と 8 月提出分の先ほどの資料 1 の結果を併せまして、10 ページに「3. ラットとカニクイザルの種間差の比較」ということで、血漿中のグリシドールの C_{max} の比較、100 倍量、300 倍量、4,600 倍量で行ってございますが、いずれの群におきましてもグリシドールリノール酸エステル、グリシドール投与を行ってございますが、ラットの方がカニクイザルよりも濃度が高いというデータが出されているところでございます。

11 ページからは、グリシドールのヒト暴露指標としてのヘモグロビン A_{1c} に関する文献調査と検討でございまして、血糖のコントロールの場合にヘモグロビン A_{1c} というのを用いるのと同様に、長期間のグリシドールの暴露指標としまして、N-(2,3-dihydroxypropyl) valine について検討がされてございます。日常生活におけるグリシドールの暴露につきましても、食品の加工や生体内の代謝過程で生じるものと、食品以外の日常環境要因に由来するものがあるとの知見も提出されてございます。

13 ページから、ヘモグロビン A_{1c} とエコナクッキングオイルの摂取の関係について、自主研究の結果が提出されております。

14 ページからが内容でございまして、13 名の方を対象にグリシドール A_{1c} の定量を行ってございまして、結果は 16~17 ページに表とグラフで出てございます。エコナ摂取の有無と喫煙の有無で 4 群に分けて考察をしてございます。17 ページの 2 段落目にございますが、エコナ摂取によるグリシドールの暴露の増加はない。もしくはあったとしても非常に低いとの結論が出されてございます。

この内容としまして、3 ページに戻りますけれども「3. 食用油脂中のグリシドール脂肪酸エステルの分析方法に関する情報」について、日米でグリシドール脂肪酸エステルの分析標準化に向けたコラボラティブ試験が始まる予定であるという記載がされているところでございます。

もう一つ新しい資料としまして、資料 3 でございます。こちらにつきましても、厚生労

働省より各種文献、試験結果が提出されているところがございますが、食品安全委員会事務局におきましても、諸外国の評価書で引用されてございますグリシドールに関する体内動態、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性に関する論文ですとか、先ほども引用いただきましたが、国民健康・栄養調査の油脂の摂取に関する資料など、33件の文献を収集いたしましたので、調査審議の参考としていただくために用意をいたしてございます。本体につきましては机上配付をさせていただいているところがございます。

新しい資料については、以上4点でございます。

○山添座長 ありがとうございます。新たに厚生労働省、花王及び食品安全委員会自身で集めた資料の追加がございました。この資料では先ほどからも議論になっておりますように、サルでの経時変化についてのデータが詳しく出ている。それから、ヒトについての情報として、ヘモグロビンのアダクトの結果の報告がありました。これらについて、少し議論をしていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

先ほどから議論になっておりますサルの体内動態については、この資料に抜粋の形で出ているのを見ていただくと、もう少しはっきりするかと思います。

○吉田専門委員 このサルの資料につきましては、詳細に投与方法なりが出されていますけれども、このデータはTable等が出ておりますので、discussionできる内容のデータとしてみなしてよろしいですか。私はそう思うのですが、全部のところが網羅しているわけではないかもしれないけれども、これは評価できるデータとしてよろしいですか。

○山添座長 あくまでも自主研究のデータではありますけれども、ラット以外の動物種でのデータが極めて限られているときに、データとしては一応これを見させていただいて、最終的にどう扱うかについては、結果を見た形で判断するのが一番素直かなと思います。

先ほど一番最初のところで「専門委員・専門参考人からのコメント」ということで御紹介がありました。そこで菅野先生、津田先生、福島先生から既に前回のときに出していただいているコメントですが、それについて先生方の方から御意見を、もう一部は既に御質問していただいているのですけれども、それ以外のところで先生方の方からコメントがあればと思います。

菅野先生、いいですか。

○菅野専門参考人 私は前回のコメントは今日の資料でほぼ満たされたので、ございません。

○山添座長 津田先生、いかがですか。資料5の2枚目に津田先生のコメントがございました。

○津田専門参考人 1と2はデータが出ているようではありますが、参考データとして3に書いたようなデータもあった方が分かりやすいと思います。

○山添座長 表示の仕方として、体表面積辺りで出せということですね。

○津田専門参考人 そうです。

○山添座長 先生が1番でおっしゃっていただいているのは、DAG及びグリシドールの臓器濃度を要求しますというのですが、これは現時点では難しいかなと思います。

○津田専門参考人 実施されたのですか。

○山添座長 というより、もともと脂肪酸のエステルは難易性がありますね。そのものを現時点でも伺っていますのは、非常に分離をして測ることが難しい。そのために単一のグリシドールのエステル体だけにして測ったという経緯があります。

したがって、これは血中だから測られているので、臓器としては非常に難しいとは伺っています。技術的な問題で、本来あればいいとは思いますが、それがないと評価ができないとなると問題なのですけれども、現時点でどういたしましょうかということです。

○津田専門参考人 これを出した理由は、私どものデータで投与群に乳腺のPKCが上がっているというメッセージですけれども、そういうデータを出しております。そこを確認するには、やはり臓器にあるかどうかという疑問が出てきたものですから、書きました。

○山添座長 標的臓器における暴露というのがあった方が評価をしやすいということですね。

○津田専門参考人 そのとおりです。

○山添座長 わかりました。今は血中濃度しかないものですから、それをどのように評価するかは、皆さんで、後で議論をしていきたいと思います。

次に福島先生。

○福島専門参考人 1番目は前回は議論をされたことだと思います。

2番目ですけれども、ヒトへの外挿を考えたときに、このような考え方をしてよろしいですかという。今いろいろなdiscussionをされましたけれども、確認がしたいということです。

3番目は、あえて書きました。エステル体の方ではグリシドールは出てこないということですが、この隣りパーゼというのをどう考えたらいかなという基本的なことをお聞きしたいということで、書かせてもらったということです。

○山添座長 福島先生の1番の御質問は、Ames試験の陽性の結果についてのものごさいました。そのグリシドールリノール酸エステルより生成したグリシドールによって、そ

の Ames の陽性の結果をすべて説明していいのかどうかということだったと思います。この点につきましては、林先生、何かコメントをいただけますか。

○林専門委員 これは前回議論をしたように、グリシドールによるものとしていいと話が出たのではなかったでしたか。染色体異常に関しては **gene mutation** とは別ものであるので、結果が異なっても、それは別に不思議なものではないという話だったと思います。

○山添座長 遺伝毒性の専門家の方からそういうコメントをいただいているということでございます。

○福島専門参考人 1 番に関しまして、前回で結論が出ておるとしますので、私はあえて、またここで聞きする立場にはありません。

○山添座長 2 番、3 番についてはリパーゼ、脂肪酸エステルの加水分解に関するところで、臓器分布の問題と種差の問題についての御質問をいただいています。これは先ほどからも議論をされているところで、最終的にはヒトでの摂取経路を考えたときに、ヒトでの問題をどう評価するかということになるのだろうと思います。

この問題については、この部位の問題、種差の問題以外にもう一つの問題としては、実際にはジアシルグリセロールと一緒にグリシドール脂肪酸エステルを摂っているということになりますので、混合物として摂った場合にどういう影響があるのかという点を踏まえて、もう少し後でまとめて **discussion** をした方がいいのではないかと思いますので、この点については後まで残させていただきたいと思います。

カニクイザルの話に戻ります。カニクイザルでの結果を踏まえて、更に先生方の方で何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、少し先に進みまして、ヘモグロビンのアダクトの話が今回新しく出てきたポイントの一つであります。このヘモグロビンのアダクト、暴露の問題についてですが、若林先生がヘモグロビンのアダクトについてはお詳しいと思います。現在、ヘモグロビンのアダクトはどのようなふうな指標としてみなされているのかを少し説明いただけますでしょうか。

○若林専門参考人 血液はヒトから採る上において、あまり御迷惑をかけずに採れるものですから、血液を使ったヘモグロビンのアダクトは、いろいろな発がん物質に慢性的に暴露しているものを測定する場合に、よく使われる方法です。ですから、こういうような化合物の暴露の指標としては、非常に有用だと思っております。

ただ、ヘモグロビンのアダクトを調べる場合に一つ気を付けなくてはいけないのは、血液中のヘモグロビンアダクトと標的臓器における DNA 付加体の量の比がどのようになっ

ているかです。もしデータとしてあれば、有用になるのではないかと思います。

○山添座長 多分グリシドールについては、ラットも今回は血中濃度が測られたのが初めてで、分析方法の難しさのために検出限界もそれほど鋭敏ではないわけです。結構高い μg の **order** でしか測れていない。ですので、臓器内の濃度について、特に標的臓器における化学物質の濃度と血中濃度の比とか、そういうデータは現時点では利用できるものではないのではないかと私は思います。

石塚先生、どうぞ。

○石塚専門委員 前回もたしか出たと思いますけれども、エステル体ではないのですが、このたたき台と書かれてある資料の 7 ページにラベルしたグリシドールの臓器分布が出てはいるのです。ただ、エステル体ではなくてグリシドールそのものをラベルした形です。

○山添座長 資料 4 を御覧いただけますでしょうか。

○頭金専門委員 放射標識体で測定していますので、化学形としてグリシドールであるのか、その他の代謝物等であるのか、判断できません。

○石塚専門委員 私もそれが疑問で、先ほどの津田先生のお話のときにもお話ししなかったのです。

○角井課長補佐 化学形がグリシドールであるかどうかは判りません。あくまでラベル体として測っているということです。ここは確認されていません。

○山添座長 先ほども言いましたように、化学物質としての **mass** を測るのは非常に難しいので、現時点では **hot** の値から考察する以外にないかと思います。

○津田専門参考人 コメントですけれども、この表には私の知りたい乳腺は記載されていないです。いつも問題になるのですが、こういう試験はどうして雄だけやるのか？人口の半分は女性なので、そういうこともきちんと考慮するべきだと思います。

○山添座長 もう一つ、資料 4 の 7 ページの表 5 のデータですが、私も元を当たっていないのはっきりしないのですが、経口投与と静脈内投与で 24 時間後の濃度はあまり変わらないのですね。これはどう理解するのか。同じ量を投与して、グリシドールとして見ると利用率はそれほど高くないと。今回のちゃんと **protocol** も定められた試験のところで見ている値からすると、あまり高くないにもかかわらず、静脈内投与をしても値とあまり変わらないのをどう評価するのか。このデータについては、ここら辺のところも後で考えていただきたい一つのポイントかと思っています。

6 ページの表 4 がありますが、尿中に投与量の放射能の 41.8% から 48% が回収をされていますということは、基本的に 40% 以上のものが体内に入っているということを意味して

います。これだけの量が入るということは、リンパ系からの吸収では説明が付かない。ということ、かなりの部分が門脈系から入っているだろうと考えた方が多くの事例から見ると素直かなと思います。

○菅野専門参考人 今のはグリシドール単体の話ですね。

○山添座長 そうです。単体です。

○菅野専門参考人 糞便中 10%というのは、9割が入ったというふうには読めないですね。

○山添座長 糞便中の場合には吸収をされて、例えばグルタチオン抱合体になったものの一部は吸収後、肝臓から胆管を通過して糞中に排泄される可能性もあるので、吸収された分も含まれている場合もあるし、消化管から吸収されずにそのままに形で排泄されたものが糞便に出ているかもしれない。呼気中に炭酸ガスとして 30%くらい出ているということは、これを消化管内で分解をされたものか、吸収された後に分解をされて血中を通過して、呼気として肺から出ていった hot とみなすのか。

ここのところは、この物質が大きな物質であれば、分解性が少なければ吸収されたものとみなしていいと思いますけれども、このものは分解をする可能性があるので、腸内細菌等のバクテリアで分解をされて変化した後に行っている可能性も否定はできないので、これを直ちに吸収されたものとしては扱いにくいかなと思います。

先生方で一つ御議論をいただきたいのは、今回ヘモグロビンのアダクトは一応指標として使われるということ、若林先生に御説明いただいたのですけれども、その特異性の問題ですね。1つは、このアダクトが生体内で検出されるものが、グリシドールによって大半のものが precursor として占められていると考えていいのか。あるいは別のものを含めて考えないと説明が付かないのか。その辺のところについても御意見をいただければと思います。

○菅野専門参考人 人間での実験なのでポジコンは置けないと思いますが、動物でやった場合はポジコンを置いて、ちゃんとこれはできるのでしょうか。この場合、単純にヒトのデータを見ると、エコナ投与で全部下がっていますね。試験系の感度自体がどのくらいあるかが判らないということが一つ問題なのですが、二十日間食べていただく前のデータと後のデータの比較とか、そういうことでもしない限り、こういう試験は、特に少数の試験では成り立たないのかなという印象を持ったのです。もう一回やれという意味ではないのですが、これは計画の段階で protocol として一部足りなかったのかなという印象を持ちました。ですから、2点。動物でどの程度、再現をきちんと取れる試験なのかというのと、ヒトでやる場合は前後の差分で見る必要がないのかという2点です。

○山添座長 確かに前後での差、個人差がもともとバックグラウンドレベルに差があるかもしれませんので、場合によっては花王さんの方でデータがあれば、それを出していただくのも一つの方法なので、厚生労働省を通じて一応聞いていただけないでしょうか。問い合わせをすることは可能ですか。

○前田評価調整官 きちんとした回答が返ってくるかわかりませんが、問い合わせるということは可能でございます。

○山添座長 菅野先生から質問がありました動物でのデータはどうかというのは、若林先生、その辺はいかがでしょうか。

○若林専門参考人 それに該当するような論文はまだ出ていないのではないのでしょうか。私が見たところ、なかったような気がします。グリシドール脂肪酸エステルを投与した後から、いろいろな臓器や血液中のヘモグロビンを含めて、付加体を検出するという事は、実験としては可能だと思います。

○山添座長 山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 この花王のものは二十日間食べている人と食べていない人を比べただけで、食べさせたわけではないので、前のデータはないと思います。6人と7人だし、これで何かを結論することは全く無理だと思います。これを見たから、下がったとも言えないし、もともと低いとも言えないし、逆にエコナを食べている方で高かったからといっても、それはそうかもしれないしというところで、やるのだったらもう少しちゃんとやらないと、これを出されても、これをどう解釈するかということ難しいので、むしろ動物とかこのアダクトがどのくらい見られるかを調べてからでないと、これから何かを結論するのは非常に危険だと思います。

○山添座長 ありがとうございます。林先生、どうぞ。

○林専門委員 このグラフを見て、確かに今おっしゃったように、これから結論をすることは難しいと思いますけれども、エコナ群が対照群に比べて非常に高くなっていることはなかったのではないかとすることは考えてもいいのではないのでしょうか。

○山本専門委員 そう思うのでけれども、まさに先ほど菅野先生が言われたみたいに、ベースラインの値も判らないので、もともと低い人たちだったということもあるのかもしれないし、違うかもしれません。ここからは何とも言えない。林先生が言われたとおりにかもしれないとは勿論思いますので、その可能性は否定できないけれども、別の可能性も否定できないという意味です。

○山添座長 アダクトのレベルでも食事を入れ替えて逆転するなり、同じ人についてでも

そういうデータがあれば、それなりの解釈はできるかと思いますが、確かに山本先生のおっしゃるように、もともとの値が判らないので、これからどちらだと判断するのは難しいかもしれません。

○山本専門委員 元の値は判らなくてもランダム化していれば、それはそれで判ると思いますけれども、エコナを使っていない人にエコナを使えということはどうかと思いますが、エコナを使っている人にとりあえず二十日間やめてみてというのは多分できたはずなので、それをやっていたら、もう少しよかったかなと思います。いずれにしろ、これだけでは不十分だと思います。

○山添座長 ありがとうございます。そのほかにこのヘモグロビンのアダクトに関するデータについて、御意見はございますでしょうか。

○頭金専門委員 喫煙群が各1名ずつあります。この意図ですけれども、私は、陽性対照群として加えたと思ったのですが、値が低く、陽性になっていません。これはどのように解釈をすればよろしいのでしょうか。

○山添座長 正確には判りませんが、たばこの煙の中にグリシドールが含まれているという過去の報文を参考に、これの contribution を評価するという意味で入っているのだと思いますが、やはり1例ずつですので、これもその値に差があると判定するかどうかについては、難しいのかなという気がします。

このヘモグロビンのアダクトについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今日は今後の進め方について、もう少し議論をしたいと思いますが、ここで休憩を取ります。45分から再開したいと思います。

(休 憩)

○山添座長 それでは、45分になりましたので、再開したいと思います。

グリシドールについて、これまでに得られている資料の全体について議論をさせていただいたのですが、今後このグリシドールの遺伝毒性あるいは体内動態等について、評価をするためにどういうデータが必要か。あるいは今のデータである程度の評価ができるかどうかということについて、御意見をいただければと思います。

前回、林専門委員、本間専門委員から遺伝毒性の追加の試験がどうかということについて、議論をしていただきました。最終的に議論はそのまま決着が付かずに終わってしまいましたが、まず遺伝毒性について、どういうふうに判断をしたらいでしょうか。林先生、

本間先生、いかがですか。

○林専門委員 それは前回も十分議論をしたと思いますけれども、遺伝子突然変異の誘発作用はあるということだし、染色体異常については *in vivo* では発現していないということ。本間先生の方からは、その遺伝子突然変異の誘発性というものが本当に *in vivo* で起きているのかどうかをはっきりすべきというようなお話があったと思います。

私としては、前回も申し上げたのですけれども、この評価対象物質としてはあくまで DAG 油だし、このグリシドールについては **contaminant** としての扱い。今日の話と聞いていまして、**exposure** のレベルが問題だと思いますけれども、先ほどのヘモグロビンアダクトの分も含めて、あとはラットとサルの血中濃度の部分も含めて、ヒトにおいてグリシドールの **exposure** が問題となるまで高くなるということは、あまり考えられないのではないかなという私見を持っております。したがって、その遺伝毒性についても、これ以上データを積み重ねることもないのではないかと考えております。

○山添座長 林先生は前回についてもそういう御意見をいただきました。*in vivo* の試験で **negative** になっているということで、通常の試験ではこれ以上は遺伝毒性としては問題がないのではないかなという御意見だと思います。

本間先生、どうですか。

○本間専門委員 私の考えはちょっと違うかもしれません。当初この問題は DAG 油の問題として考えられたわけです。その中に通常のレベルでは考えられないような非常に高いレベルの **contaminant** としてグリシドールリノール酸エステルが存在したと。そういった経緯ですぐにエコナの方は回収されて、今は市場にないわけです。実際にはこの商品に関しては、約 10 年間にわたって数十万人の方が摂取したということは事実として残っているわけですから、こういった人たちに対して、果たして発がんリスクはどれだけあったのかということをきちんと評価する必要があるのではないかと考えています。

これは非常に似たような例ですけれども、2007 年にロッシュ社が出したピラセプトという抗 HIV 薬があります。これがある 3 か月のロットだけ **EMS** というアルキル化剤が混入した事件がありました。製品はすぐに回収されて、販売は一時止まりましたけれども、ロッシュ社の方は EU 当局と相談して、3 か月間にわたって摂取した患者さんの発がんリスクをきちんと評価して、特にそれらの患者さんにさらなる発がんリスクはないという評価をして、結論に達しました。

これはそれと匹敵するかどうかは、また論議が必要かもしれませんが、少なくとも 10 年間にわたって何十万人の方が摂取したということが事実としてあるわけですから、

何らかの形でこのグリシドールリノール酸エステルの発がんリスクをきちんと評価するべきではないかと、私は考えています。

そうして考える中で、その遺伝毒性はどうかということに関しては、データは一般論としては不十分ではないかと思っています。これはあくまでも Ames は陽性ですから、非常に強くて、かなりの菌株で低濃度から出ています。一般的に食品安全委員会の添加物専門調査会での総合的な考え方としては、Ames 陽性に関しては生体内の DNA 損傷性、もしくは突然変異試験によつての結果を勘案して、総合的に考えるということになっていますので、そういったことを考えると、何らかの追加試験が必要ではないかと思ひます。

Ames 陽性で染色体異常は陰性という考え方の中には、1 つは **bacteria specific** なリパーゼの存在があつて、そのために Ames 試験は陽性で染色体異常は陰性だという可能性があります。もしかすると、腸内細菌によつて、リパーゼによつて、リン酸エステルが分解してグリシドールが発生をするという。それらが腸管もしくは生体内に取り込まれて遺伝毒性を発現するということがあります。

確かにその遺伝毒性が無視できるように非常に低いレベルであれば、それはそれでよいかと思ひます。ただ、そういったことをきちんとリスクを評価することは大事だと思ひますので、遺伝毒性に関しては前回も申し上げましたけれども、追加試験として DNA 損傷試験もしくは突然変異試験。どこの場所をやるかは今回の体内動態のそういった試験結果を見て、考慮して決めたいと考えています。これが私の意見です。

○林専門委員 1 つだけ付け加えたいのですけれども、グリシドールは IARC で評価をされていて、グループ 3 です。

○福島専門参考人 グリシドールはグループ 2A ではないですか。

○林専門委員 ちょっとチェックします。

○山添座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 本間先生のコメントに対しての反論は全くなくて、進めていただくのがいいと思うのですが、私の方の立場からすると、体内ではもうグリシドールになって血中を流れていることははっきりしたので、NTP 等々あるいは IARC の評価でもデータがそろっているグリシドールのデータを使って進めることも可能ではないかと思ひます。

ですから、本間先生がおっしゃった試験を待つてからという必要はないのではないかと考えます。

○山添座長 本間先生はバクテリア、Ames の試験で変異原性が強く出た理由が何らかの形でバクテリア特有のものであるのか。あるいはほ乳動物でも同じことが起きるのかを明

確にした方がいいという御意見だと思います。

菅野先生の御意見は、体内はグリシドールにほとんどなっているのだと。グリシドールについては NTP の study で発がん性も確認をされているので、今後はそれを参考にして、今回の問題を扱っていけばいいのではないかという御意見であろうと思います。

本間先生、その点で並行に進めることは可能ですね。

○本間専門委員 特に遺伝毒性の結果が出なければ、リスク評価はできないというわけではないかと思いますが。さっき言い忘れましたけれども、我々の研究班ではグリシドールではなくてグリシダミドの遺伝毒性の評価研究も行っています。グリシダミドに関しては精力的にいろいろな研究が行われていますけれども、小核試験はちょっと弱く出る傾向があります。同時に同じ血液を使った HPRT 試験、突然変異試験を使うと、小核試験の方は 2 倍とか 3 倍程度の出方ですけれども、そちらの方は 10 倍以上出るということでありますので、単純にグリシドールとグリシダミドは同じ遺伝毒性メカニズムと考えることはできませんけれども、私としては確かに *in vitro* ではあんなに強いのに *in vivo* では非常に小核試験で弱いというのが気になって、そういった科学的な側面からも、できれば *in vivo* での突然変異試験を是非ともやっていただきたいなという印象を持っていました。

○山添座長 遺伝毒性については、現在の知見からは突然変異を起こす作用はあるけれども、その作用が *in vivo* でどうかということが未定で、どちらかと言えば、どうして弱いのかというメカニズムがわかれば、もう少しはっきりするということだろうと思います。

その点については実際に体内でグリシドールについて、発がん性の試験等も行われていますので、もしそういう結果が出れば、それも加えているという形にして、ここでは話を並行して進めるということにしたいと思います。

体内動態が今回出てきたわけですがけれども、その暴露という意味で、そのデータについてどう評価するかということです。先ほど津田先生は乳腺のデータがないとおっしゃっていただきました。すべての標的のデータはないのですけれども、その暴露の形態というものが現在得られている知見から、ある程度推定できるかどうかについて御議論をいただければと思います。

○頭金専門委員 今日お示ししていただいたサルのデータから、*toxicokinetics* のデータは十分あると思いますけれども、今日議論にありましたように、加水分解酵素がヒトとの関連において、どのように考えていいのかということに関しては、もう少し資料なりが必要ではないかと思いますが。つまりヒトで舌リパーゼあるいは膵リパーゼが、グリシドール脂肪酸エステルに関して、どう関与してくるのかということに関しての資料が必要ではな

いかと思います。

ヘモグロビン付加体につきましても、ヒトのデータが今回あるわけですがけれども、これをもう少し詳しく理解するためには、補充するような動物のデータが必要ではないかという御意見があったのではないかと思います。私もその点が必要ではないかと考えております。

○山添座長 確かに腓のリパーゼに関しては、それがどの程度入るのかということは非常に大きな要因になっている可能性があります。体内での利用率ですね。特にヒトで評価する上には、ある程度重要かと思えます。

もう一つは、今回ヘモグロビンのアダクトのデータで、仮にエコナ服用群でヘモグロビンのアダクトがコントロール群に比べて低い値を示したと考えた場合、グリシドールのレベルは一般に考えるとエコナ服用群のヒトの方が暴露率は高いと考えるのが素直です。それにもかかわらず、アダクトのレベルが低いと考えると、そのアダクトは何を指標として測っているのかという問題が一つ出てきてしまうことも考えられます。

ただし、これは複雑で、エコナを服用した場合はジアシルグリセロールと一緒にグリシドールのエステル体を一緒に服用しています。一緒に服用した場合には、利用率が下がってしまう可能性も否定はできない。実際には吸収されやすいものが優先的に吸収されて、結果的にエステル体は濃度が高くても、利用率が低いという可能性も考えられなくはないのです。いろいろなシナリオが考えられると思いますけれども、そこら辺を踏まえて、どう評価をしていったらいいのかは、シナリオによって全く結果の解釈が変わってしまう可能性もあるかと思っています。

その辺を含めて評価をする必要があるのだと思いますが、確かにどうしても必要だと皆さんがおっしゃっている腓のリパーゼについて、ヒトの活性ですね。どこで切れるかということで、恐らく腓のリパーゼが一番寄与していると思いますので、それがグリシドールに対しての脂肪酸エステルの切る強さといいますか、活性の強さが何らかの情報が得られると本当は一番いいのですけれども、そういうことが可能なかどうかは私もよく判りませんが、そここのところが一つのポイントかなと思います。

梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 基本的なことですがけれども、*toxicokinetics* 的に考えたときに、例えば今回もラットとサルデータが出されていますけれども、投与量をある程度下げていけば、どちらの種においても定量下限未満の値になりますね。その状態はないと考えているのか。それとも、ただ、測れていないだけで、つまり閾値を設定しているのかどうか。このグリ

シドール自体は今のところは遺伝毒性発がん物質である可能性が高いと考えると、通常は閾値がないと考えるわけですね。吸収のところに閾値があるのであれば、体内に入っていないのであれば安全だというような考え方で行くのか。それとも遺伝毒性発がん物質のコンタミとして考えていくのか。その辺はどういう方針で行くべきでしょうか。

○山添座長 非常に難しいところで核心だと思うのですが、そのところは基本的には安全サイドに見積もった形で評価をせざるを得ない。根本的に言うと、メカニズムは最終的には判らないですね。そうすると安全サイドに立って考える以外にないのかなと思います。

私あまり言ってしまうといけないのかもしれませんが、吸収のところでもう一つのポイントは、通常は epoxide を解毒する系としては、epoxide hydrolase という酵素と glutathione transferase という 2つの酵素があって、どちらもかなり活性が高いものです。そのうちグリシドールについては epoxide hydrolase の活性があまりうまく働きません。epoxide の隣に OH があるためです。すなわちグリシドールの形になると、ある意味で epoxide hydrolase の活性を阻害するということになるわけです。そのために血中に入ってもある程度存在している。

ただ、組織に入った場合には glutathione がありますので、glutathione が恐らく解毒の役目をしているのであろうというのが一般的な解釈だろうと思います。通常の epoxide に対しては、epoxide hydrolase と glutathione transferase の両方が一緒に働くけれども、この物質は組織の中に入って、glutathione が来ないと抱合体にならない。ですから、血中では比較的長い間、検出されているというのが恐らく原因だろうと思います。それが構造から来る特異性なのだろうと思います。

ですから、glutathione transferase と反応する glutathione の濃度も結局、解毒機構としての機能の優劣を決める要因になっているだろうと思います。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 グリシドールを離れて、物質 X が Ames 強陽性で NTP の 2年間で陽性で、IARC で 2A が付いていてというものが食品に混じっていたとした場合は、もし急いでいけば、今の段階で多分何かのアクションは起こせるだけの情報はもう揃ったのではないかと見えるのです。

ですから、判定をどのくらい急いでいて、あるいはどのくらい波及効果があるのかということ、集める情報の量と質が変わるように感じます。今までの評価法に照らして評価がもうできるのではないかと思います。そして、更に並行してやる必要性のあるものはや

ると。

○山添座長 今回のワーキングは、基本的にはジアシルグリセロールを含む食品に関してです。なぜグリシドールをやっているのかと言えば、このジアシルグリセロールを含む食品の中で問題となっている物質はグリシドールの可能性が一番高い。グリシドールの特性を調べて、今回いろいろな過去からの経緯の原因をこの物質に由来すると、きちんと判定できるかどうかだと思います。この物質だということが判定できれば、この物質について、きちんと評価をするという方向に入っていけるので、基本的にはグリシドールの特性を現在の情報である程度評価できると先生方が考えられれば、そちらの方向に入っていきたいと考えています。

グリシドールの安全性について、勿論データの不足もありますけれども、現在の知見である程度評価ができるというものであれば、その方向に進めていくべきだろうと思います。その点について、これがないと評価ができないというような御意見をお持ちの先生方はいらっしゃるでしょうか。

○若林専門参考人 今、山添座長が言われましたように、グリシドール脂肪酸エステルにフォーカスを当ててやるのか、それが入っている **DAG rich** のオイルをするのかということによって、随分と研究方針や方向性が違うような気がします。

DAG rich のオイルの場合には、**DAG** とのコンビネーションというようなデータがなくてはいけないことになりますけれども、グリシドール脂肪酸エステルになりますと、単品ですので、データとしては少しシンプルなものになると思います。

○山添座長 若林先生のおっしゃることもわかるのですけれども、ここでは基本的にはジアシルグリセロールの安全性を最終的には評価をしたいと思っています。その中で浮かび上がってきた原因物質としてのグリシドールの評価をここでまずして、その結果からジアシルグリセロールを摂取した場合の安全性を議論する方向に行かなくてはならないと思います。

いろいろな混合物としての評価は、これまでにそれほどたくさんやられてはいませんが、基本的に単独の物質でどの程度の量が含まれている **DAG** 油の場合の安全性を評価して、混合物として相乗効果とか、そういうものは可能性としてはあるのですが、それはある意味でこれまでの知見を踏まえて判断をする方向で、それはまとまる段階でもう一度議論をしてはどうでしょうか。

○福島専門参考人 私も専門参考人として黙っていたのですけれども、今の話で私自身のコメントです。山添先生はあくまで単体として見ていきたいと思いますということですね。私は、

それは基本線として、その線で行くべきだと思います。

今回は脂肪酸エステルが問題になっていると。一方ではグリシドール脂肪酸エステルとグリシドール。グリシドールに関しては相当のデータがある。更にそれに付け足そうではないかということと、グリシドール脂肪酸エステルについてもやりましょうと。これは間違っていたら私の発言を控えさせてもらいますけれども、グリシドール脂肪酸エステルにしても、これはミルクとかほかのものに入っているわけですね。たまたまエコナに多いということだと思います。

そうすると、更に追加というのは一体全体、我々はどこに要求するのですか。花王に要求するののかという問題。もし花王がこれを低減したとしたら、これはどこへ行くのだという問題がまた出てくると思います。そこら辺のところを一体全体どういうふうに我々としては捉えていったらいいか。データを出すことは確かに必要だと思いますけれども、少なくとも私はそういういろいろなことを考えますと、グリシドールに関しては IARC やいろいろなところでも評価していますし、NTP もそういう評価をしていると思います。

そういうところから見ると、先ほど臓器分布の問題が出ましたけれども、臓器の分布といっても、それではどこを取るのか。発がん性の臓器を選ぶのかどうか。そうするとグリシドールの発がんはたしか腹膜とか前胃だと思います。バイオアッセイを我々のところでもやりましたけれども、我々のところは吸入でやりました。そうすると鼻に出ます。そういうところなのです。そこでの *in vivo* での Ames 試験ができるのかどうかという問題。そういう標的臓器を取るのか、一般的な骨髄とか肝臓を取ってやりましょうとか、もっと方向が違ってくると思います。

私は発がんが問題になっていますから、発がん標的臓器というものをにらんでいくべきだろうと。そうなるとグリシドールに関しては、そこは尽きたのではないかと考えています。問題の 1 つは、そういう面から言うと、グリシドール脂肪酸エステルに **focus** を絞る。その試験をだれがどこまでやるか。それに対して我々が評価するかどうかということだと思います。

○山添座長 先生にまとめていただいたのですけれども、基本的にはエコナの中に、グリシドール脂肪酸エステルとして含まれているわけですね。ところが実際に生体内での血中濃度を測ってみると、グリシドールの形としてしか出てこない。できればグリシドールとしての暴露のデータを利用して、今回のものを評価できるかどうかをここで判断して、その結果から、エコナに含まれている量の安全性をきちんと評価する方向が順序かなと、先生のおっしゃるように、そう思います。

そういうことで今回のグリシドールのエステル体をわざわざつくって試験をしていたのも、結局それがどういう形で評価をすればいいのかということにあるのだと思います。そういう目で見ていただいて、今回のグリシドールのリノール酸エステル体を投与したものとグリシドールを投与したものの比較のデータから、グリシドール脂肪酸エステルのデータをグリシドールのデータで一応評価できるかどうかについて、まず先生方の御意見をいただきたいと思っています。

山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 福島先生と山添先生のお考えに私は、全く異論はないです。結局、グリシドールエステルからグリシドールに変換されることは明らかになったので、今後評価する場合に、グリシドールエステルが 100%グリシドールになるとして評価するのか。あるいは一定の係数をかけて何割かが変換するとして評価するのか。この判断をするのに参考になるデータができれば欲しいと思います。それは、本来は *in vivo* データがあればいいのですが、もしそれがなければ *in vitro* のデータでも参考になるものがあれば欲しいと思います。

もう一点、グリシドールで評価できるかということに関しては、今回は DAG そのものではなくて、あくまでそこに含まれている不純物としてのグリシドールエステルの評価です。この場合は微量混在物としての評価法でいいと思いますので、残留農薬あるいは食品添加物、そういうものが食品と一緒に経口摂取された場合の安全性評価と同じ考えで行えばいいと思います。

あとは暴露量がものすごく少ないかどうかということのも考慮する必要があると思います。例えば食品添加物で使っている香料のようにものすごく暴露量が少ない場合は、非常に毒性が強くない限りは、暴露量が少ないので毒性データはそれほどなくても MOE が十分に取れるので大丈夫でしょうという評価も成り立つわけです。

ですから、MOE をどのくらいに取れるかを推測しながら、毒性データがどれだけ必要かということを考えますと、今回の場合は、MOE はある程度はとれると予想されます。ただ、香料のような考え方もいいかということ、そこまでは多分いかないだろうと思います。それらのことを考えると、必要最低限のデータはグリシドールでありますから、それを使うことでグリシドールエステルの評価ができるのではないかと私は思います。

○山添座長 ありがとうございます。そのほかに先生方はいかがでしょうか。

○石見専門委員 私も山崎先生の意見に賛成です。食品中のコンタミ物質として暴露 margin を計算していくというところで、やはり値を出していかないと評価の基準になら

ないと思います。その値をどうやって出すかということですが、それに向けて議論していくのが良いのではないかと思います。

○山添座長 そのほかにどなたかいらっしゃいますか。

○梅村専門委員 その際にその物質が、遺伝毒性があってもなくても、あった場合は MOE を多めに取るとか、ない場合はこの程度というような議論になってくると考えていいのですか。

○石見専門委員 通常は遺伝毒性がある場合に MOE を出していくということですね。

○山添座長 梅村先生は普通の食用油にもあるということを考えていらっしゃるので、先ほどからの御意見はそういうことを懸念されているのだと思います。

○石見専門委員 グリシドールに関して MOE を試算するという事です。

○山添座長 そういうことですね。福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 私も全く今の意見について異論はありません。ただ、考えていかななくてはならないことは、この物質は食品中に含まれているということで、我々は比較的摂取しているということがあります。一般の汚染物などで見られるような非常に微量、香料などのような微量。今 MOE の話が出ましたけれども、一方では TTC で 1.5 μg とか、そういう範囲の話をしているわけです。それと同率には扱えないだろうと。

食品に比較的多く含まれているものに対して、我々はどこの値を求めるかということだと思います。そこはそのときに判断を要することだと思います。そういう方向性に行くことについては、私も全く問題ないと思っています。ただ、食品に含まれていて、多いですよというのを我々は頭に入れておかないと、最終的な判断を間違えてしまうのではないかと思います。

○本間専門委員 勿論、現在ではどのような油でも、それはごく微量でも含まれていると思いますけれども、先ほど言ったように 10 年間販売されていたエコナに関しては、かなりの量が含まれているわけですから、その部分はまた別にその人たちのリスク評価をしてもいいのではないかと私は考えています。

○山添座長 本間先生、その点については先にこのグリシドールのデータを用いて評価をした後、長期の暴露をした結果をもう一度見直して、得られた結論から戻ったときにどうなるかということではいかがでしょうか。順序としてはそれでよろしいですか。

多くの先生から御意見をいただいたのですが、今回のグリシドール脂肪酸エステルの評価はグリシドールで評価をするということで、今後進ませてもらいたいと思います。まずグリシドールとしての評価をして、次のステップとして、ジアシルグリセロール

を含む食品の中のグリシドール脂肪酸エステルを評価するというステップで行きたいと思っています。

グリシドールとして今回のジアシルグリセロールを含む食品の評価をする際に、先ほども伺いましたが、一応できるということですので、これまでに得られたデータを全体に眺めていただきたいと思います。資料4に現在の知見として、試験のまとめというふうに事務局の方でまとめていただいています。summarizeされていますので、これを見ていただきながら、評価の問題について議論を進めていきたいと思っています。

どういうふうにいたしましょうか。現時点で資料4では、物性のところと食品中に含まれている量が表1にまとめられています。前回も見ていただいて議論が出たのですけれども、例えばこめ油のところには、検出限界以上の値が若干出ているところがあります。一方、ごま油では、すべてが検出限界以下という形になっているということでもあります。ですから、通常、我々が食べている食品の中にもグリシドール脂肪酸エステルは含まれているのだということになります。

一方、ジアシルグリセロールを主成分とする油につきましては、オレイン酸及びリノール酸のエステルの形として、かなりのものが含まれている。少なくとも販売されていた時点の値としては、これだけの値として入っているということになろうかと思っています。

次に体内動態のところを書いてありますが、先ほどのヘモグロビンのアダクトの話があります。ただし、このものについては先ほどからも意見がありましたように、評価方法としては、可能性はあるけれども、実態を本当に反映しているかどうかは、動物実験でジアシルグリセロールを摂取した場合に、本当に上がっているかどうか。マーカーとしての妥当性ということですね。そこが一つ問題になるという御意見も先ほどありました。

吸収の点に関しましては、どうもエステルが切れてから吸収されるということで、今日の御意見としては、腓のリパーゼを含んだリパーゼの活性のデータが、特にヒトに関するものがあれば欲しいという御意見があったかと思っています。ラットでのエステル体を投与したときとの差として、そここのところに出ています。

これで見ると、投与後の15分の値では3分の2くらいの最高血中濃度が15分のところを出ているのではないかと思います。この値は表5に¹⁴Cでラベルしたものの値のときのIVと経口投与との値が出ています。それから見ると、経口投与でもかなりのものが、これは24時間後しかないのもう変化してしまった値ですけれども、放射能としてはかなり入っているという時点から見ると、ラットの場合はこのくらいのものは切れて吸収がいいと判断をされます。

先ほど山崎先生からの御意見で、切れる量を含んだ上で評価をするのか。あるいはエステル体のまま、全体のすべての丸ごとの値として評価をした方がいいのかというような一つのポイントになります。もし吸収の効率を考えると、先ほどの腓のリパーゼのようなものを考えなければいけない。全部を吸収するとみなせという御意見であれば、腓のリパーゼは多少あいまいで、ヒトのデータがなくても先に進めるかというようなことになるかと思えます。結局それらを補完するものが先ほど言った放射能の吸収のデータ、動物実験でのデータから考えて、腓のリパーゼを考えるかどうかを検討いただければと思います。

毒性の方では、先ほどもありました遺伝毒性の件については、2人の先生から御意見を既にいただいています。その意見がまとめられているのが8～11ページで、その結果についてまとめられているのが14ページまでです。それ以降は、毒性の動物実験でのデータが入ってまとめられています。短期の毒性、ある程度長期13週間のデータ、発がん性のデータ、NTPのデータがここに記載されているという順序立てになっています。後ろに遺伝子変換の動物でのデータも出ています。

21ページからは、生殖発生毒性に関する知見、免疫毒性に関する知見が書かれています。

安全性に関するデータについては、そういう順序で記載されています。先生方で御覧になって、どこかでこういう面でのデータがないといけないというのがあれば、御意見をいただければと思います。

○前田評価調整官 この資料4の性格でございますが、資料4の1ページの上に四角囲みで記載してございます。この資料は、本ワーキンググループでの議論に資するために、厚生労働省より提出された試験結果及び文献等を事務局において整理したものということでございまして、この中に含まれていないものとして、先ほど御議論いただいた資料6の新しいカニクイザルの知見ですとか、ヒト13名に対する知見ですとか、そういうものは含まれてございません。あと、事務局の方で資料3という形で33の文献を用意いたしたところでございますが、そちらについてもまだ入っていない、純粹に厚生労働省から出てきたものを項目ごとにまとめたものでございます。

○山添座長 ありがとうございます。全体像を見ていただくために御説明申し上げましたが、追加のデータも実際に配られておりますけれども、こういう形でまとめるということを進めてよろしいでしょうか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 今、事務局から今日の分はないという話ですけれども、さっきの13人のヒトのデータなどは入れるべきではないと思います。出されたものを全部入れる必要は

ないと思います。質が低いものは **misleading** なので、そういうものは入れるべきではないということは必要だと思います。

○山添座長 それはこのたたき台を評価していただきながら、必要なものは取り込むという形で進めたいと思います。今日は 5 時までに終わりますけれども、今日のところで一番問題だったのは、豚のリパーゼのデータがこれ以上はなかなか集まらないときに、吸収の実態率を評価した上で評価すべきか。それとも全部がグリシドールになるとして評価をするか。こここのところだけ皆さんの意見をまとめられるのなら、まとめたいと思いますが、いかがでしょうか。

○菅野専門参考人 専門ではないので、糞便中に 10%しか出ていないというデータを御覧になった専門家は、やはり 9 割は入ったとお考えになるのかを逆に伺いたいです。

○山添座長 一般の物質であれば、吸収されたとして評価をします。それが一般的な体内動態の試験です。先ほども申し上げましたように、腸内細菌でこのものが分解をされて、一部は吸収されないまま、炭酸ガスの状態では回ってしまいますので、そういう形のものもある。30%程度の誤差があったという形にすると、60 は入っているわけです。

ですから、このグリシドールは通常考えるよりは、結構吸収されるという前提で評価をした方が、私の動態の専門分野としての答えとしては、そういう感じがします。

頭金先生、どうですか。

○頭金専門委員 私もこの表 4 のデータを見ましたときに、グリシドール単体としての吸収率はかなり高いと思いました。ただ、これは幾つか前提があると思います。ラットでのグリシドールということにして、これは先ほど来問題にしているヒトで脂肪酸エステルになったときに、どのくらいの吸収率になるのかは、これからは判らないかと思います。

○山添座長 確かに頭金先生がおっしゃるように、不確定な要素はあります。1 つは、脂肪酸が加水分解をどの程度されるのか。よってグリシドールがどれだけ出るかだと思います。グリシドールが出た場合には、恐らく受動的な輸送で、能動に従って吸収をされるようなメカニズムが恐らく種だと思います。そうすると動物間の種差はそれほど吸収の過程で大きくは出てこないだろうと思います。ですから、種差が出るとすれば、リパーゼの活性に大きな差があった場合、ヒトと実験動物で差があった場合には、差が出てくるだろうと思います。

ただ、ここでの評価のように、リパーゼのものを無視して、すべてが入ると受動輸送で入ると考えると、あまり考慮しなくてもいいのではないかと思います。実際に摂取する量は受動機構を飽和させるような量ではないので、入ってきたものはそのまま入ると考えれ

ばいいのではないかと思います。

○頭金専門委員 私もそのように考えます。リパーゼでヒトにおいてもラットと同じように、ほぼ全部切れてしまうと仮定すれば、グリシドールになった場合は非常に吸収率が高いとは思いますが。

○山添座長 ほかに先生方から御意見はありますか。津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 グリシドールで進むということですが、私どものデータからすると、PKCが上がったのは何かという疑問がそのまま置き去りにされてしまうということになります。*In Silico*の予測によりますと、グリシドール脂肪酸エステルの状態であれば、PKCのポケットに入るということは予測されているので、それでグリシドール脂肪酸エステルが血中に残っていればと思ったのですが、ほとんど血中にはないのです。ということはどういうことかという疑問が残って、私自身としては発がん性を見る場合に、本当にグリシドールだけで全部説明が付くのか。グリシドールが非常に低くなれば、普通のオイルと一緒になればもういいのかということに対しては、まだ疑問があると思います。

○山添座長 先生のおっしゃるのは、グリシドール脂肪酸エステルは PKC に対する活性化能を持っているということですか。

○津田専門参考人 まだ見ておりませんが、可能性はあると思います。まだ *In Silico* の構造解析でジアシルグリセロールと同じように活性化のタンパクのポケットに入るという予測はついているだけです。これは酒々井教授の仕事です。

○山添座長 わかりました。

○菅野専門参考人 そちらの所見も非常に大事だと思います。NTPの発がん結果を御覧いただいても、脳まで行っていますから、単体は低分子で **blood-brain barrier** を超えて脳にも入るのだろうという予測がすぐに立ちますが、脂肪酸エステルのものが別の作用を持っている可能性は今回のデータの中にはどこにもないので、それは別途並行してやる必要があるかどうかを検討されるのがいいのではないかと思います。ただ、この評価プロセスを止めるものではないけれども、臓器特異性やプロモーション作用としてのデータになると思いますので、それは別途進める必要があると思います。

○山添座長 このジアシルグリセロールを主成分とする食品については、過去にプロモーション作用を中心にかなり検討をしてきた経緯があります。その際でも実際に長期間投与した結果でデータがあって、そのものが本当にグリシドールないしはグリシドール脂肪酸エステルとして、きちんと説明ができるのかどうかということは、念頭に置いて評価をする必要があると思います。

先生方の御意見を何人かいただいたのですが、膝のリパーゼのところはどうしても現時点では確定することは難しそうなので、すべてのものが切れた形でグリシドールとして入るとして、一応進めるということでよろしいでしょうか。津田先生のおっしゃるように、本当に標的のことがそれで説明できるのかということは、後でもう一度、最終的な評価のときに可能性としては議論をするということで進めさせていただきたいと思います。

次回からは基本的にはたたき台の中身を踏まえながら、グリシドール脂肪酸エステルとグリシドールの結果を見ながら、評価をするということで進めさせていただきたいと思います。

ほかに先生方の方で何かコメント、御意見はございますでしょうか。

そうしましたら、今日の会議はこの辺で終了させていただきたいと思いますが、事務局の方で何か御連絡はありますか。

○前田評価調整官 まず1つですが、本日のたたき台に用いましたのは先ほど申しましたように、厚生労働省提出資料でございますので、資料3に挙げた文献の中で、この中に盛り込むべきものがあるかどうかという御吟味もお願いできればと思っております。また、現在のたたき台の中には、一日摂取量等の暴露の関係についてのデータが入ってございませんので、その辺りについても御提案いただければ光栄でございます。それがこの資料4についてのコメントでございます。

○山添座長 そうしましたら、今日の会議をこれで終わらせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

○前田評価調整官 次回の日程につきましては、また改めて御連絡をさせていただきます。

○山添座長 よろしくお願いたします。