

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5回）議事録

1. 日時 平成24年8月9日（木） 14：00～17：17
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
 - (委員及び専門委員)
山添座長、三森委員、石見専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、漆谷専門委員、江馬専門委員、尾崎専門委員、久保田専門委員、清水専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、吉田専門委員、脇専門委員
 - (専門参考人)
池上専門参考人、菅野専門参考人、高橋専門参考人、立松専門参考人、津田専門参考人、広瀬専門参考人、福島専門参考人、若林専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、村田委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、坂本評価課長、林課長補佐、北村課長補佐、後藤評価専門官
5. 配布資料
 - 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）
 - 資料2 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性：該当食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル類 評価書（案）
 - 資料3 一日摂取量の推計（試算）
 - 資料4 TDIと発がんユニットリスク（試算）
 - 資料5 専門参考人からのコメント
 - 資料6 「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

6. 議事内容

○坂本評価課長 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 5 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いただき、ありがとうございます。

まず最初に、事務局から本ワーキンググループの設置規程の改正について御報告いたします。

お配りしている資料の 4 枚目になると思いますが、資料 1 をごらんいただければと思います。一枚紙の資料でございます。

本ワーキンググループは、平成 22 年 6 月 10 日の食品安全委員会決定により設置されたものでございますが、7 月 30 日の食品安全委員会において規程が改正されております。具体的には、2 の (1) のワーキンググループの構成につきまして、委員を加えることとされまして、これまで本ワーキンググループの御議論に御参加いただきました山添委員と三森委員が、委員長の指名により本ワーキンググループのメンバーとなっております。

なお、今回から専門参考人として広瀬明彦先生に御参加いただいております。

また、こちらの 2 の (2) の座長の項目でございますが、委員長の指名する委員をもってこれに充てることとされまして、これまで本ワーキンググループの座長を務められていた山添委員が委員長から座長に指名されたことを御報告いたします。

それでは、以降の議事進行を山添座長にお願いいたします。

○山添座長 山添でございます。ただ今報告がありましたとおり、引き続き座長を務めさせていただきます。どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

最初に、ワーキンググループの設置規程の 2 の (4) では、「座長に事故があるときは、ワーキンググループの構成員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する。」とありますが、座長代理を引き続きまして今井田先生にお願いしたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

○今井田専門委員 了解いたしました。

○山添座長 それでは、よろしくお願ひ申し上げます。

それでは、事務局から今日の資料の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます前に、7 月 1 日付で食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

まず最初に、熊谷進委員長でございます。

○熊谷委員長 熊谷です。よろしくお願ひいたします。

○北村課長補佐 佐藤洋委員です。

○佐藤委員 佐藤です。どうぞよろしくお願ひいたします。

○北村課長補佐 座長の山添康委員でございます。

○山添座長 山添です。

○北村課長補佐 三森国敏委員でございます。

○三森委員 三森です。よろしくお願ひいたします。

○北村課長補佐 再任の村田容常委員でございます。

○村田委員 村田でございます。よろしく願いいたします。

○北村課長補佐 このほか、本日は御欠席でございますが、石井克枝委員、上安平冽子委員が就任されてございます。

引き続き、本日の配布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 ですが、先ほどの「高濃度にご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」、資料 2 が「高濃度にごアシルグリセロールを含む食品の安全性：当該食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル類 評価書（案）」、資料 3 が「一日摂取量の推計（試算）」、資料 4 が「TDI と発がんユニットリスク（試算）」、資料 5 が「専門参考人からのコメント」、資料 6 が「『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について」になります。

なお、先生方の机の上には、文献の詳細等をファイルに綴じまして置かせていただいております。

資料の不足等がございましたら、随時事務局まで申し出ただければと思います。

なお、傍聴の方に申し上げますが、先ほど申しあげました資料以外で専門委員の手元にあるものにつきましては、大部になりますことから、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、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者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ただければと思います。

以上でございます。

○山添座長 それでは、まず事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

資料 6 にございますとおり、御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員等はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○山添座長 提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、ないようですので、前回の議論から大分時間が経過いたしました。高濃度にごアシルグリセロール (DAG) を含む食品の安全性に関する審議を行いたいと思います。

我々は DAG の評価を行ってまいりましたが、その途中でグリシドール脂肪酸エステルが不純物として含まれることが判明いたしました。グリシドール脂肪酸エステルからエス

テルが乖離いたしますとグリシドールも生成することから、これを含めて検討する必要が生じまして、このように若干回り道といたしますか、そのような経緯をたどって、まずグリシドールから順番に検討するというので、これまで審議をしてまいりました。

これまでの経緯で、グリシドール脂肪酸エステルデータのデータが十分あったら、それできちっと評価ができるわけですが、先生方御存じのようにデータは限られておりまして、しかしながらその状況下で判断する必要があるということで、グリシドールに換算をして検討を行ってきたわけでございます。

念のため申し上げますが、本件は最終的にはグリシドールの評価ではなくて、DAG 油の評価のために、不足しているデータ等については安全側に立った仮定を置いて検討しようとしてきたものでございます。

昨年 2 月、前回のワーキング以降、3 回にわたりまして作業グループの先生方にお集まりをいただきました。その中で、摂取量の推計という問題、それから発がん性について、今後議論がこの場で必要になる項目だと思っておりますが、それについての必要な作業をさせていただいております。ただ、そのお話をする前に、前回のワーキンググループから今回はかなり時間があいてしまいましたので、評価の経緯を含めて事務局から、まず冒頭のところ、「I.」のところから御説明をお願いします。

○坂本評価課長 それでは、お手元の資料 2 をお願いいたします。

こちらをめぐっていただきまして、3 ページに審議の経緯がございますが、本件は 2005 年 9 月に厚生労働省より評価要請があった案件でございます。今、座長から御説明ありましたように、前回のワーキンググループ以降、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の発がん性及び摂取量につきまして、作業グループの先生方に 3 回お集まりいただいて検討がなされたところでございます。

また、平成 23 年 5 月以降に厚生労働省から提出のありました DAG を含む食品に関連する製品に係る情報等の内容につきましても、この資料に反映させているところでございます。

資料をおめぐりいただきまして 12 ページをお願いいたします。

12 ページから、「I. 評価対象物質の概要」がございます。その「1.」が「評価の経緯等」となっております。

1998 年 5 月に厚生労働省は、高濃度に DAG を含む食用油、以下「DAG 油」と記載されておりますが、これにつきまして特定保健用食品としての表示の許可を行って以降、DAG 油を含む複数の食品について特保としての表示が許可されてきたということがございます。

2003 年 6 月に、厚生労働省の薬食審で表示の許可申請のあった高濃度に DAG を含む食品につきまして、「特定保健用食品として認めることとして差し支えない。」との審議結果が取りまとめられまして、その中で、当該食品については、「発がん性を示す所見は認められないが」、DAG がプロテインキナーゼ C 活性化により発がんプロモーターとして働くかもしれないという懸念があり、「念のために、プロモーション作用を観察するた

め、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行う」こととし、その試験結果を薬食審に報告するよう付記がなされたということでございます。

2003年8月には、厚生労働省は、食品安全委員会に対しまして、当該食品についての食品健康影響評価を依頼し、9月に食品安全委員会は、厚生労働大臣に対しまして、薬食審において行われた安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考える旨の評価結果を通知したところでございます。その通知の中で、「二段階試験については、結果がわかり次第、当委員会にも報告されたい。」旨の付記がなされているところでございます。

2005年8月の食品安全委員会におきまして、厚生労働省は、遺伝子組換えラット及び野生型ラットに対し行った二段階発がん試験の中間報告を行っております。その中で、雌のTgラット及び野生型ラットでは有意差は見られなかったが、雄のTgラットの舌において、傾向解析によって扁平上皮がんのプロモーション作用が示唆されたことや、個体数を増やし、高用量、長期間の試験が必要であると研究者から報告されており、厚生労働省としては今後実施する予定であることが報告されたところでございます。

厚生労働省は、この中間報告以降、追加試験を計画する過程において、DAGに関する内外の新たな知見を入手し、また同時に中間報告を行った試験の結果に対する関心が高まるといった情勢の変化を背景に、2005年9月に食品安全委員会に対して、高濃度にDAGを含む食品の安全性について食品健康影響評価を依頼したということでございます。

2005年11月から12月にかけて開催されました新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ、こちらで、厚生労働省が新たに実施する試験のプロトコルについて報告がなされまして、また野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験の中間報告がなされたところでございます。

2009年2月の合同ワーキンググループの第5回会合では、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験等の報告がなされ、合同ワーキンググループとしての結論が取りまとめられたところでございます。

13ページになります。一方、厚生労働省は、DAG油に3-MCPD脂肪酸エステルが含まれる可能性があるとの知見を得まして、DAG油製造業者に調査を指示したということでございます。DAG油製造業者から、3-MCPD脂肪酸エステルとされた物質はグリシドール脂肪酸エステルであった可能性が高いとの分析結果報告を得まして、2009年7月に厚生労働省は、その報告の内容について、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価において重要な情報であるとして、関連情報とともに食品安全委員会に提出をしたところでございます。

2009年8月、それから9月の合同専門調査会での調査審議の結果、(i)といたしましてグリシドール及びその脂肪酸エステル類の毒性に関する情報収集、(ii)として体内動態試験、(iii)遺伝毒性試験について、速やかな対応及び報告を求める意見が出されたところでございます。

なお、この頃、DAG油製造業者は、DAG油を主な原料とする食品の製造販売を中止し、特定保健用食品の許可失効の届け出をしております。

このページの下の方になります。32 行目になります。2010 年 6 月の食品安全委員会におきまして、厚生労働省は、食用油及び食用油を原料とする食品中のグリシドール脂肪酸エステル類の含有実態調査の結果のほか、DAG 油製造業者による遺伝毒性試験の結果を報告し、8 月の食品安全委員会において、DAG 油製造業者による体内動態試験の結果を報告し、10 月からこのワーキンググループの検討が開始されたところでございます。

40 行目になります。海外では、2009 年 3 月に、ドイツの BfR が、食用油中のグリシドール脂肪酸エステル類のリスク管理においては、ALARA の原則に従って含有量の低減に努めるべきという指摘をしているところでございます。

14 ページ、「2. 食品中の含有実態等」でございませう。

2009 年 7 月に、厚生労働省は、DAG 油製造業者による DAG 油及びその他の食用油の分析結果報告を提出しております。それによりますと、DAG 油及びその他の食用油中のグリシドールは、全検体において定量下限値未満であったとされていませう。また、DAG 油中のグリシドールのオレイン酸エステル、リノール酸エステル及びリノレン酸エステルを定量したところ、合計で 373 ppm であったといふこととございませう。DAG 油製造業者は、DAG 油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル類は、当該油製造の「脱臭工程」において生成されるもので、工程の改良により、一般食用油と同等レベルにまでグリシドール脂肪酸エステル類の低減が可能といふ報告をしているといふこととございませう。

30 行目から、食品中のグリシドール脂肪酸エステル類の含有実態の調査の結果とございませうが、「DAG を主成分とする油」は、その他の食用油及び食用油を原料とする食品よりも高濃度のグリシドール脂肪酸エステル類を含んでおりました。その他の食用油といふたしましては、「こめ油」、「コーン油」、「綿実油」、「ひまわり油」、「紅花油」及び「なたね油」がございまして、それから、食用油を原料とする食品としては、測定対象としたものすべてから、グリシドール脂肪酸エステル類が検出されておりましたが、「しかしながら」以降にありますように、これらのうち、用いられた分析法での定量下限値以上の測定値が得られたのは、「こめ油」のみであったといふこととございませう。

めくっていただきまして、15 ページをお願いいたします。15 ページの下の方から「3. 評価対象等」がございませう。

DAG 油及びその他の食用油並びにそれらを含む食品中に含まれることが明らかにされたグリシドール及びその脂肪酸エステル類については、食品中の含有実態の詳細については必ずしも把握されておられません。しかしながら、これまでに把握された知見から、DAG 油中にそれらが特に多く含まれていること、厚生労働省は「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に関する食品健康影響評価の要請の一環として関連情報を提供していること等を踏まえまして、本ワーキンググループといたしましては、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に関する食品健康影響評価の一環として、当該食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル類についての評価をまず取りまとめることが妥当と判断されたところでございませう。

今回の評価におきましては、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に含まれるグリ

シドール及びその脂肪酸エステル類を対象とすることとなりまして、なお書きにありますように、その下にあります(1) グリシドール、(2) グリシドールパルミチン酸エステル、(3) グリシドールオレイン酸エステル、次のページにいきまして(4) グリシドールリノール酸エステル、(5) グリシドールリノレン酸エステル、この5点が対象ということになったところでございます。

17ページには、「4. 評価後の対応」という事項がございます。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価を受けて、国民に十分な情報提供を行うほか、適切なリスク管理措置を講じていくとしているところでございます。

ここまでの説明は以上でございます。

○山添座長 ありがとうございます。

ただ今のところまでの説明について、何か先生方のほうで御意見ございますでしょうか。福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 非常にマイナーなことなのですが、14ページを見ていただきたいのですが、14ページの30行目、「その後、2010年6月」となっていますが、23行目を見ますと「2011年8月」というふうに出ているのですね。ですから、「その後」というのを削除されたらどうかということです。それだけのことです。

○山添座長 ありがとうございます。

そのほか、先生方のほうで何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次のところに進んでいただけますでしょうか。「II. 安全性に係る知見の概要」で、「1. 体内動態」のところに入りたいと思います。説明をお願いいたします。

○坂本評価課長 それでは、17ページをお願いいたします。半ばから「II. 安全性に係る知見の概要」がありまして、そちらの「1. 体内動態」でございます。

グリシドール又はその脂肪酸エステル類を投与したときの体内動態に関する試験成績及び関連の *in vitro* 試験成績で入手できたものの概要を整理しております。

まず、「(1) 吸収」でございます。

厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告がございまして、そちらによりますと、SD ラットにグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを単回強制経口投与し、一定の時間後、開腹し、腹部大動脈から全血を採取して、その血漿中のグリシドールリノール酸エステル及びグリシドールを測定する試験が実施されたということでございます。次のページになりますが、その結果、血漿中のグリシドールリノール酸エステルについては、いずれの投与群においても、全測定時点で定量下限値未満であったということでございます。一方、血漿中のグリシドールにつきましては、いずれの投与群においても投与5分後から確認され、投与24時間後に定量下限値未満になったということでございます。

表2にございますように、グリシドールリノール酸エステル投与群においては投与30分後、それからその右側のグリシドール投与群におきましては投与15分後と、比較的速やかに C_{max} に達しているということでございます。グリシドールの AUC につきまして

は、グリシドールリノール酸エステル投与群では 41.6、グリシドール投与群では 32.4 という数値が得られているところでございます。

18 ページの 19 行目から DAG 油製造業者の独自研究がございます。SD ラットにグリシドールリノール酸エステル若しくはグリシドールを、又はカニクイザルにグリシドールリノール酸エステル若しくはグリシドールを、それぞれ単回強制経口投与し、投与 15 及び 30 分後の血漿中のグリシドールを測定する試験が実施されたということでございます。ラットにグリシドールリノール酸エステル 9.33 mg/kg 体重を投与したときの投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.430 μ g/mL であったのに対し、カニクイザルにより高用量のグリシドールリノール酸エステルを投与しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は定量下限値未満で、ラットを下回ったということでございます。また、ラットにグリシドール 2.05 mg/kg 体重を投与したときの投与 30 分——次のページになりますが——後の血漿中グリシドール濃度は 0.530 μ g/mL であったのに対し、カニクイザルにより高用量のグリシドールを投与しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.160 μ g/mL と下回っていたということでございます。この結果から、DAG 油製造業者は、カニクイザルにおける血中移行性は、ラットにおけるものとは異なるとしているところでございます。

19 ページの 10 行目から、DAG 油製造業者による別の独自研究について記載されております。SD ラットにグリシドールリノール酸エステル若しくはグリシドール、それからカニクイザルにグリシドールリノール酸エステル若しくはグリシドールを、それぞれ単回強制経口投与して、一定時間後に血漿中のグリシドールを測定する試験が実施されております。その結果は表 4、表 5 のとおりということでございます。推定される一日使用量の 100 倍のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与したとき、ラットでは血漿中にグリシドールが検出されましたが、カニクイザルでは定量下限値未満ということでございます。また、4,600 倍のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与したとき、ラット及びカニクイザルともに血漿中にグリシドールは検出されましたが、いずれでも C_{max} はラットがカニクイザルを上回っていたということでございます。この結果から、DAG 油製造業者は、グリシドールリノール酸エステル又はグリシドール投与後のグリシドールの血中移行性において、ラットとカニクイザルは異なるとしております。

なお、頭金専門委員より、記載について修正の御意見をいただいております。事前にお送りした案から、見え消し、下線がついている部分の修正をさせていただいているところでございます。

次の 20 ページには、7 行目から F344 ラットの試験の関係がございます。14C で標識したグリシドールを単回強制経口投与又は単回静脈内投与した試験の結果、投与 72 時間後及びその時点までの臓器中からの放射能回収率は表 6 にございまして、これらから、消化管からのグリシドール吸収率を 87~92%と推定されているところでございます。

次の 21 ページの半ばから「(2) 分布」という項目がございます。

投与 24 時間後及び 72 時間後の各種組織・器官中の放射能濃度は表 7 にございます。

いずれの組織・器官でも、用量に応じて放射能濃度が増加しております。放射能濃度は、血球、甲状腺、肝臓等で高く、脂肪組織、骨格筋等で低く、他方、放射能の量としては、骨格筋、皮膚、血球及び肝臓に多く分布しております。経口投与の場合、脂肪組織において、投与 72 時間後の放射能濃度が、投与 24 時間後のそれよりも高いという現象が見られたということでございます。

22 ページから「(3) 代謝」の項目がございます。

グリシドールは、*in vitro* で、酵素の存在なしに室温条件下でグルタチオンと共有結合したとされております。また、尿中に排泄された主な代謝物は *S*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-システイン及びそれに対応するメルカプトツール酸でございました。一方、グリシドールは、*in vitro* の塩酸水溶液内で 2.7~2.8%が 3-MCPD に変換されたということでございます。

その次の Patel らの報告によりますと、記載は 23 ページの上の方になりますけれども、ラットの肝臓におけるグリシドールの代謝につきまして、エポキシドの加水分解よりも、主にグルタチオン抱合によってなされている可能性があるということでございます。

23 ページの 11 行目からは、グリシドールを経口投与又は静脈内投与されたラットのブール尿中の放射能につきまして、15 種類の代謝物に分離されておきまして、そのうち、 β -クロロ乳酸に係る放射能が 0.02%ということでございます。この報告の著者らは、 β -クロロ乳酸への代謝は高用量のグリシドール投与において認められたものであるとしまして、当該試験用量のグリシドールを経口投与したときの胃内での 3-MCPD への変換は、定量的には意義のあるものではないとしております。

34 行目から「(4) 排泄」がございます。

グリシドールの経口投与後又は静脈内投与後の排泄経路ごとの放射能回収率のデータは表 6 と表 8 に整理されております。いずれの投与経路におきましても、低用量群、高用量群の排泄経路ごとの放射能回収率はほぼ一定ということございました。尿中放射能回収率につきましては、経口投与時と静脈内投与時との間に差はみられませんでした。糞便中放射能回収率については、経口投与時の方が静脈内投与時よりも高かったということでございます。

24 ページに「(5) 付加体形成」という項目がございます。

エピクロロヒドリンに職業暴露のないヒトの平常時に採血した血液中のヘモグロビンの N-末端バリンを脱離しますと、その一部に付加体が形成されていたという報告がございます。この付加体の形成は、グリシドールへの暴露による可能性も考えられるということでございます。

17 行目から、Honda らの報告がございます。DAG 油を摂取しましたヒト及びそれを摂取していないヒトの血中ヘモグロビンを検討しましたところ、付加体の平均血中濃度につきまして、摂取群で 3.5 ± 1.9 pmol/g-グロブリン、非摂取群で 7.1 ± 3.1 pmol/g-グロブリンであったということがございます。このことより、著者らは、DAG 油を摂取してもグリシドールへの暴露は増加しないと結論されております。

24 ページの下の方から「体内動態のまとめ」がございました。

リノール酸エステル以外の評価対象脂肪酸エステル類に係る体内動態に関する試験成績を入手することができなかったということが冒頭でございます。グリシドールと脂肪酸とのエステル結合の代謝において、脂肪酸がリノール酸である場合と、他の長鎖脂肪酸である場合との間に大きな違いがあることを示唆する証拠は得られていない。ラットに経口投与されたグリシドール脂肪酸エステル類は、グリシドールとして比較的速やかに血中に移行し、その移行量は、等モルのグリシドールを経口投与した場合に準じると考えられた、ということでございます。一方、カニクイザルに経口投与されたグリシドール又はその脂肪酸エステル類のグリシドールとしての血中移行性は、ラットよりも低いとする報告もあることから、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行性に種差が存在し、ラットが比較的高い動物種である可能性を否定することはできない。しかしながら、ヒトにおけるグリシドール及びその脂肪酸エステル類の体内動態が、ラット又はカニクイザルのいずれの動物種におけるものに類似しているのかを断定しうる十分な知見は得られていない。したがって、ワーキンググループとしては、本評価において通例に従いラットに係る知見を基本に検討を行うことは現時点において妥当なものと判断した、ということでございます。

説明はここまでで、一度切らせていただきます。

○山添座長 ありがとうございます。

ただ今の「1. 体内動態」のところにつきまして、先生方でコメントあるいは御質問等がございますでしょうか。

福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 すみません、私ばかりで、2~3 教えていただきたいことがあります。まず 1 点目は、これはわかっていたらいいのですが、たしか前のときに、最初の質問は 19 ページなのですが、19 ページのカニクイザルとラットとの種差の違いというのは、なぜかということで、舌のリパーゼなのか腭のリパーゼなのか、そのあたりが、2 つの動物で違いがあるのかどうかわかりますかというようなことを質問したかどうか覚えがないのですが、そのあたり、どなたかわかっている先生がみえたらお教えいただきたいのです。種差の説明として、リパーゼの面から説明できるのかどうかということです。

○山添座長 きょうは頭金先生、動態の関係でお休みなのですね。私が、座長が余り答えるのはよくないのですが、福島先生の御質問は、種差の原因、動態面から見たらどういうことかということだろうと思いますが、どのリパーゼに本当に種差があるのかどうかということについては、よくわからないというのがこれまでの集めたデータからの現状ではないかと思います。

ただ、ここでの全体のデータを眺めると、消化管の中でグリシドールになると、それは受動輸送によって恐らく吸収されるであろうということが考えられます。ではグリシドールの脂肪酸エステルはどうなのかというと、どうも通常のグリセリドの吸収と同じように、

受動輸送ではなく特殊な経路によって吸収される可能性が多い。ただ、ほかの経路を否定しているわけではありませんが、このデータから見ると、グリシドールに消化管で切れる場合には吸収されていて、グリシドールが血中に検出されています。ところが、感度の点があるので絶対にこうとは言えないのですけれども、グリシドールの脂肪酸エステルはほとんど不検出になっています。そういうことを見ると、特殊な経路にトリグリセリドの吸収、すなわちモノアシルグリセリドになって吸収される経路と同じような経路に乗って吸収される可能性があるのではないかと思います。

ですから、1つのポイントは、サルとラットの差は、加水分解を受ける程度に1つ差がある可能性と、それからもう一つは、アシルグリシドールあるいはグリセリドが吸収される場所の効率ですね、そここの効率と、2カ所に差が可能性としては考えられるという現状ではないかと思いますが。

○福島専門参考人 ありがとうございます。

それから2点目は、これは私の無知で教えていただきたいのですが、21ページの「(2) 分布」のところで、例えば18行目のところに「放射能濃度は」と出てくるのですね。19行目のところを見ますと「放射能の量として」となっているのですが、教えていただきたいのは、これは放射線の量としてという意味ではないのかどうかということです。要するに放射能と放射線をどういうふうに区別しているかということなのですが。

○山添座長 これは私も、見させていただいたのですが、チェック漏れで、これはラベル体を通したときの放射能のカウントですね、それとして評価したものです。ですから、特定の物質、1つだけかどうかかわからないですけれども、全体に放射能で測定したトータルのグリシドール由来の物質の量を目安として出しているため、後でこれは修正させていただいて、適切な言葉に変えさせていただきたいと思います。

○福島専門参考人 もう1点、続いて。24ページです。25行目から「体内動態のまとめ」というのをまとめられておりますけれども、その前の4行目、「(5) 付加体形成」という、このところの付加体形成についても、まとめのところに少し触れておいたほうがいいのではないかとということなのですが、その点、いかがでしょうか。

○山添座長 それは先生方でそのほうがいいという御意見であれば、この中に入れることを何ら拒む理由はないと思います。ただ、このデータは比較的后で追加になったものですので、現時点ではまとめのところに入っていなかったということなので、福島先生の御指摘をいただいたので、後で付加体形成の記述についても入れる方向で検討したいと思います。よろしいでしょうか。

では津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 代謝物の3-MCPDですけれども、これについて発がん性のデータはあるのでしょうか。IARCの評価にかかっていたと思います。

○山添座長 事務局、わかりますか。

○坂本評価課長 確認をしないと、即答は難しいです。

○山添座長 僕も記憶は定かでないのですが、3-MCPDについて、このものも比較的新

しい物質ですよね。それで、毒性の試験は少なくとも 7 つぐらいか、僕も MEDLINE で検索してみたとき、7 報ぐらいペーパーはありますが、発がん性の結果についてはまだ報告されていなかったように思います。immunotoxicity を含めて幾つかのデータが報告は最近されていると思います。

○津田専門参考人 事務局で一度調べてみてください。

○山添座長 はい。事務局で一応は調べていただきます。

そのほかに、先生方、ございますでしょうか。

それでは、後でまた疑問が出たら戻るとしまして、次の「2. 毒性」のほうに入ってくださいませでしょうか。説明をお願いいたします。

○坂本評価課長 それでは、今の続きになりますので、資料 2 の 25 ページをお願いいたします。

まず「2. 毒性」では「(1) 遺伝毒性」について整理がされております。

グリシドールに関する試験結果の概要につきましては、この文章の後ろに、表として、31 ページからの表 9 で成績がまとめられております。そして、グリシドール脂肪酸エステルに関する試験結果につきましては、その概要をさらにめくっていただきました 35 ページの表 10 としてまとめられております。各試験についてまとめの記載が、こちらの資料の 29 ページの下の方、42 行目からございます。

今申し上げた試験結果の概要が表 9、表 10 にまとめてあるということが記載されております。DNA 損傷を指標とする試験成績においては、各種の *in vitro* 試験でグリシドールに DNA 損傷誘発性が認められている。遺伝子突然変異を指標とする試験成績においては、グリシドール、グリシドールリノール酸エステルともに、塩基対置換型の突然変異を検出するすべての菌株で復帰突然変異を誘発したが、それぞれの菌株におけるグリシドールリノール酸エステルの比活性値は、グリシドールのそれをいずれも下回った、ということでございます。(15) という脚注がございまして、その比活性につきましては、30 ページの下の方、欄外に脚注として記載がございまして。

さらにグリシドールについては、ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験及び各種の *in vitro* 試験で遺伝子突然変異誘発性が認められ、染色体異常を指標とする試験成績においては、*in vitro* のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で、グリシドールに染色体異常誘発性が認められたのに対し、グリシドールリノール酸エステルには高用量まで観察を行っても代謝活性化系の有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められなかった、ということでございます。グリシドール及びグリシドールリノール酸エステルについて *in vivo* 小核試験が最大耐量まで実施されており、いずれも陰性と判定されているが、グリシドールには弱いながら小核誘発性が認められたとされております。

「なお」といたしまして、グリシドール脂肪酸エステルについて若干の染色体架橋形成があったと報告されているが、腹腔内投与された動物の移植腫瘍周辺組織の染色体という特殊な条件下での結果であり、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することはできない、ということでもあります。

以上を総合的に勘案すると、グリシドールについては、*in vitro* 試験で DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo* 試験においてもその染色体異常誘発性を完全には否定できていないものと考えられる。グリシドール脂肪酸エステル類については、*in vitro* 試験で遺伝子突然変異誘発性を示すが、その程度はグリシドールについてのそれを越えるものではない。また、*in vivo* での染色体異常誘発性の懸念は低いと考えられる、ということでございます。

それで、ここで御紹介するのがいいかどうかというのはあるのですが、本日御欠席の林専門参考人から事前にコメントをいただいております。資料 5 でございます。「専門参考人からのコメント」と表紙がある裏にございまして、「林専門参考人からのコメント」、「グリシドールの遺伝毒性へのコメント」といたしまして、「インビトロの各種試験データ陽性結果が報告されていますが、インビボの試験では腹腔内投与の小核試験で陽性の結果がありますが、さらに高用量の経口投与の試験では染色体異常誘発性はないようです。また、グリシドール脂肪酸エステルに関しての陽性のデータはありません。暴露量も考えると、特に問題となるようなものではないと考えます。TDI/VSD 等での議論が可能であると考えます。」というコメントを事前にちょうだいしております。

続きまして、資料を少しおめくりいただきまして 35 ページをお願いいたします。

35 ページの「(2) 急性毒性」につきましての説明は省略をさせていただきます。

「(3) 反復投与毒性」では、グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績を入手することはできなかった、ということでございます。グリシドールを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績で入手したものの概要が以下に記載されているところでございます。

こちらにつきましても個別の試験結果がございまして、40 ページからまとめ的な記載がございまして。

40 ページの 4 行目からになります。グリシドールの短期間の投与では、ラット及びマウスともに高用量群で死亡が認められた。短期間の投与による標的組織・器官は、ラットでは小脳・延髄、精巣、精巣上部、胸腺及び腎臓、マウスでは視床・延髄及び精巣であり、主な毒性は壊死性変化と延髄・視床の脱髄であった。精巣上部では炎症性変化も観察された。グリシドールの長期投与では、ラット及びマウスともに高用量群で死亡が増加した。長期投与による主な標的組織・器官と毒性は、ラットでは前胃の過角化症や上皮異形成、脾臓の線維化及び肝臓凝固壊死であり、マウスでは前胃過形成等であった。グリシドール脂肪酸エステル類について現行のガイドラインに準拠した毒性試験の報告はなかった、ということでございます。

40 ページの 14 行目から「(4) 発がん性」の事項でございます。

グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とする経口発がん性試験成績を入手することはできなかった、ということでございます。グリシドール及びその脂肪酸エステル類を被験物質とした発がん性に関する試験成績で入手できたものの概要が以降整理をされております。

「① グリシドール」につきましては、ラットを用いる経口発がん試験では、次の 41 ページに表 17 がございますが、表 17 にございますように、精巣鞘膜・腹膜、乳腺、脳、口腔粘膜、前胃、小腸・大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺、甲状腺の腫瘍、それから造血系としては単核球性白血病の発生率の増加が認められているところでございます。

41 ページには、吸入での試験成績もございますが、吸入試験ということで、「(参考)」とあるように参考データという扱いになっております。

マウスを用いました経口発がん性試験につきましては、42 ページの表 18 として、その腫瘍発生率の表がございますが、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下、皮膚、肝臓、肺で腫瘍の発生率の増加が認められたというデータがあるということでございます。

42 ページには、マウスでの吸入の発がん性試験がございますが、こちらも参考データということになっております。また、遺伝子改変マウスのデータ、43 ページにもございますが、こちらも参考データ扱いになっております。「f.」、「g.」も参考データ扱いということでございます。

43 ページの 44 行目から、「h. ハムスターを用いる経口発がん性試験」がございます。こちらでは、グリシドール投与群の特に雌において有意な発生頻度ではないが多様な腫瘍が誘発された、ということでございます。脾臓の血管肉腫が、対照群では雌雄ともにみられなかったのに対し、投与群では雄で 19 匹中 2 匹、雌で 20 匹中 4 匹に認められており、ハムスターにおいては、ラットやマウスと比べると感受性は低いですが、グリシドールに弱いながら発がん性があるという推察を著者らがしております。ワーキンググループとしても、ハムスターにおいてグリシドールに弱い発がん性があるものと判断されております。

44 ページの半ばから「② グリシドール脂肪酸エステル類」でございます。

最初の「a.」は皮下投与発がん性試験、「b.」も皮下投与発がん性試験でございまして、参考データということになります。

資料をめくっていただきまして、46 ページの 9 行目からまとめの記載がございます。46 ページの 9 行目からでございます。グリシドールのラットにおける経口発がん性試験では、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたが、雄では特に精巣鞘膜・腹膜を発生母地とする中皮腫、雌では乳腺腫瘍が高率に認められた。特に中皮腫については吸入暴露による発がん性試験でも増加が報告されており、腹膜は雄ラットでの主要な発がん標的部位であると考えられた、ということでございます。マウスにおける経口発がん性試験では、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたが、ラット同様、雌の乳腺腫瘍発生率が有意の高値となった。吸入暴露による発がん性試験においても雌の乳腺腫瘍が認められており、乳腺は雌のラット及びマウスの主要な発がん標的部位であると考えられた。グリシドール脂肪酸エステル類については、現行のガイドラインに準拠した発がん性試験の報告はなかった、ということでございます。

46 ページの半ばから「(5) 生殖発生毒性」がございます。

こちらでも、グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績を入手することはできておりません。グリシドールを被験物質とした生殖発生毒性

に関する試験成績で入手できたものの概要について整理をされております。

こちら、資料をおめくりいただきまして 48 ページにまとめた記載がございますが、48 ページの 4 行目からになります。グリシドールを被験物質とした生殖発生毒性試験のうち、グリシドールの生殖発生毒性を評価する上で有用な試験は、マウスの経口投与による発生毒性試験のみであるということがございます。

こちらは、この前の 47 ページの③の試験になります。③のマウスの試験は、口蓋裂が認められましたけれども、被験物質の投与によるものではないと考察されている試験成績でございます。

48 ページに戻りますが、妊娠マウスに致死量を投与したときに胎児に対する影響が観察されているということ、それから、入手できた試験成績からは、グリシドールの生殖発生毒性を評価することは困難であると考えられるということ、グリシドール脂肪酸エステル類についての生殖発生毒性試験の報告はなかったということがございます。

「(6) 免疫毒性」では、B6C3F₁ マウスにグリシドールを強制経口投与して、各種免疫機能を測定する試験成績がございました。

こちら、49 ページの 11 行目からまとめた記載がございますが、この報告で検討された範囲において、グリシドールは B6C3F₁ マウスに対して免疫抑制作用を示したと考えられたということがございます。

49 ページに「毒性のまとめ」がございます。グリシドールについては、遺伝毒性に関する試験成績から、DNA 損傷及び遺伝子突然変異を誘発する証拠がある。また、発がん性に関する試験成績からは、ラット又はマウスを用いた試験ではいずれにおいても投与に関連した腫瘍の発生が認められており、ハムスターを用いた試験でも弱い発がん性が認められている。したがって、グリシドールが遺伝毒性発がん物質である可能性を否定することはできないものとする。そのほか、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び免疫毒性試験において一部投与に関連した所見が得られている。一方、グリシドール脂肪酸エステル類については、グリシドールにみられた以上の遺伝毒性は認められず、入手することができた皮下投与での発がん性に関する試験成績からは、グリシドールの発がん性に関する試験成績にみられたような腫瘍の発生及び程度を超えるような知見は得られていない。以上より、ワーキンググループとしては、体内動態に関する試験成績も踏まえると、経口摂取されたグリシドール及びその脂肪酸エステル類については、最悪のケースを想定して、体内ですべてグリシドールに変換され、グリシドールを摂取したときと同じ生物学的利用能で吸収・利用されるものとして、その最も懸念されるハザード（遺伝毒性発がん）を基に検討を行うことが妥当であるとする、ということが記載されております。

毒性に関しては以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。

今、毒性のところまでの大枠についてずっと説明をいただきましたが、この段階で先生方のほうで何か御質問ございますか。

福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 内容ではなくてマイナーな、字句の修正ということで検討していただきたい点が2～3あります。

まず、40ページの23行目です。そのところに「精巣鞘膜・腹膜、乳腺、脳、口腔粘膜、前胃、小腸」と書いてありますが、「口腔粘膜」の「粘膜」を削除していただきたいということです。単に「口腔」だけで私はいいのではないかと思います。

それから、気がついたのですが、41ページの表17です。表の左から2つ目のところに腫瘍の種類がずっと書いてございますが、皮膚のところを見ていただきますと、「皮脂腺腫、基底膜細胞腫瘍」と書いてありますけれども、これは「基底細胞腫瘍」で、「膜」を削除してもらいたい。

それからもう一つは、腫瘍ということになると良性腫瘍と悪性腫瘍というのが含まれます。もし良性腫瘍だけだったら「基底細胞腫」だけでいいと思います。だから、「瘍」をつけるなら、これは事務局で確認してもらいたいのですが、悪性腫瘍と良性腫瘍、両方入ってのものかどうかということでもあります。それによって最終的に判断してもらいたいということ。

同じように、42ページの表18、これを見ていただきますと、その前胃のところです。前胃のところ「扁平上皮細胞乳頭腫」となっておりますが、「扁平上皮乳頭腫」というふうに直していただきたいということです。すみません。今さらながら申し上げておきます。

それから、49ページです。14行目からの「毒性のまとめ」のところ。これは検討していただきたいのは、今、坂本課長が読まれましたが、20行目のところで、「したがって、グリシドールが遺伝毒性発がん物質である可能性を否定することはできないものとする。」ということで、「可能性」という言葉が入っているんですね。これは要るかどうか。「発がん物質であることを否定することはできない」とはならないのか。「可能性」という言葉を入れるべきか入れないべきかということです。

それから、28行目のところ。「脂肪酸エステル類については、最悪のケースを想定して」というので、確かに前に「最悪」というのを使ってきましたけれども、「最悪」とは何か。どういう言葉がいいかわかりませんが、極端という意味ではないかと思うのです。

○山添座長 具体的には、すべてのものが加水分解をされて、エステルがグリシドールになるという意味合いで使ってきたんですね。確かにこの文章だけ、ここの文だけ読んでみると、「最悪」というのはどういうことかと、確かにあるかもわかりません。表現を少し考えます。

○福島専門参考人 もう1点、「可能性」ということですね。

○山添座長 ここのところについては、グリシドールのところで、最終的にこれで終わってしまうのでしたらここで全部決めなければいけないのですけれども、ほかの先生方も御意見、遺伝毒性を含めておありだと思っておりますので、それを聞く過程で一緒に決めていいでしょうか。

○福島専門参考人 はい。

○山添座長 今、福島先生から御指摘をいただきましたが、ここでの話は三段話のようになっています。非常にややこしいわけです。我々が最終的に評価をしなければいけないのは、DAG 油というものの健康影響評価であるのですが、当初考えられたプロモーターとしての問題については既に否定をされて、その審議過程の中で、ヨーロッパのほうから、先ほども出てきました 3-MCPD のところの問題が出てきて、それがグリシドールの脂肪酸エステルではないかということがわかってきました。そういうことで、DAG 油の中からもグリシドールの脂肪酸エステルが検出されたということで、グリシドールの脂肪酸エステルの評価が必要であるということで、その評価をしようということになりました。

しかしながら、これまでデータを集めてきた限りにおいては、ほとんどのデータがグリシドールの脂肪酸エステルではなくて、脂肪酸が切れてしまったグリシドールのデータしか集まらなかった。しかしながら、得られるデータはこれだけしかないということから考えると、グリシドールからグリシドール脂肪酸エステルについてのある意味での評価をして、それをさらに DAG 油の中での評価をしていかなければいけないという、ある意味ではエキスパートのジャッジメントを仰がなければいけないところがあるというのが非常に悩ましいところかと思っています。

したがって、ここでのデータも、グリシドールのデータ、グリシドールの脂肪酸エステルのデータと両方が混じってきていますので、そこを区別しながら、きちっとしたことで判断をしていきたいと思っています。

早速ですが、僕もこれを見たつもりだったのですが、例えば変異原性のところで、35 ページを見ていただきますと、サルモネラの TA の、グリシドールリノール酸エステルで「微生物を用いる復帰突然変異試験」というところがあります。TA 100 から TA 1535、TA 1537 と並んでくるわけですが、そのところを見ていただきますと、TA 1537 では陰性になっているのですね。ところが文章で、30 ページのところでは、復帰突然変異はすべての菌株でと書いてしまっているところがありまして、30 ページの 1 行目のところ、そういうところで若干我々も見直せていないところがあります。

津田先生。

○津田専門参考人 3-MCPD のことですが、よろしいでしょうか。

○山添座長 はい。

○津田専門参考人 ボリューム 101 で評価されていてまして、グループ 2B です。動物に対しては Sufficient evidence for carcinogenicity、標的は腎臓です。

○山添座長 IARC のということですね。

○津田専門参考人 そうです。

○山添座長 どうもありがとうございます。ということだそうですので、よろしくお願ひします。

○津田専門参考人 評価書では単に MCPD と書いてあるので、そういう説明は要ると思います。代謝物に発がん性のあるものがあるということです。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。

それでは、この辺のところの審議をどういうふうに進めていくかということなのですが、今回の DAG 油につきましては、通常の試験では発がん性は認められなくて、先ほどもありましたように、機序的にジアシルグリセロールというのがプロモーション作用にかかわるのではないかということから、遺伝子改変の動物を使った試験ということが行われまして、Hras のトランスジェニックラットで舌がんが出たという経緯があります。

こういうことで、ではこのトランスジェニックラットで出てきた結果をどういうふうに解釈すればいいのかということが 1 つは問題であったわけで、そうしますと、今回の経緯からしますと、DAG 油でトランスジェニックラットに対する作用というものをグリシドールの脂肪酸エステルに由来すると考えていいのかどうかということも 1 つは考えなくてはいけないのではないかと思います。

もしそうだとすると、次には、グリシドールの脂肪酸エステルの作用機序をどういうふう考えたらいいいのかということが 2 つ目の論点になるかと思えます。こういうふうグリシドールの脂肪酸エステルの役割、それから作用というものをきちっと把握しないと、最終的には DAG の結果に結びつけることが現時点では難しいかなと私は個人的に思っていますが、先生方のほうではどういうふうにお考えでしょうか。

三森先生。

○三森委員 そこに行く前にお伺いしたいことがあります。先ほど「専門参考人からのコメント」ということで資料 5 の説明がありました。それを見ていただきたいと思えます。「林専門参考人からのコメント」ということで、そこに 5 行程度の文章がございますが、その中ほど、「また」というところです。「グリシドール脂肪酸エステルに関しての陽性のデータはありません」という記載をされているのですが、評価書（案）の 35 ページを見てください。先ほど座長がお話ししましたように、微生物を用いる復帰突然変異の TA 100 と TA 1535、それに WP 2、これの一部で陽性結果が出ていますが、それ以外の、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験はすべて陰性であって、さらに、げっ歯類を用いる小核試験、これは *in vivo* の試験ですけれども、これでは 1,000 mg/kg 体重までグリシドール脂肪酸エステルを投与しても陰性結果が得られているという結果が出ておりません。一部、エームスが陽性だけれども、*in vivo* の小核で陰性であるために、林先生としては、グリシドール脂肪酸エステルに関して陽性のデータはありませんと言っているのか、ここを確認させていただきたいのですが、御専門の先生にお伺いしたいと思えます。

○山添座長 本間先生、コメントしていただけますでしょうか。

○本間専門委員 林先生とこのコメントを出すに当たって特に話し合ったわけではないので、想像するしかないのですけれども、御存じのように脂肪酸エステルに関してはデータが不十分です。不十分な中でも、特にげっ歯類を用いる小核試験、これは *in vivo* の試験ですので、これが一番、生体において重要な指標となる試験だと思いますので、ここで陽性のデータがないという、そういった意味だと思います。ただ、三森先生から言われまし

たように、全部が陰性ではないので、記述としては正確ではないのではないかという印象を受けています。

あと、「毒性のまとめ」にありますように、前回の委員会では、ここで書きましたように、脂肪酸エステルに関しては十分なデータがないので評価しようがないのですけれども、最悪のケースを考えて、この部分を遺伝毒性発がん物質として評価するということであるならば、林先生のコメントの最後の文章が果たしてこういったやり方で可能かどうかというのは、私自身も何とも言えないところです。

あと、先ほどの座長からの質問ですが、これは前回までは、我々は、脂肪酸エステルを遺伝毒性発がん物質としてとらえて検討を行うということをここで決めましたけれども、これからその考え方をどうするのかということを考えるということですが、あれから1年以上たっていますけれども、その間、データが新しく出たのか、出ていないのにまたそれを論議するのか、その辺が私としては、また新たにそれを議論する上で重要と思います。(新しいデータは特に見当たらず) 見た感じとしては、遺伝毒性に関しては前回と全く同じような内容の書きぶりだと思うのですけれども、そのようなところでまた同じような論議をすることができるのかどうか、お聞きしたいのですが。

○山添座長 遺伝毒性に関しては、そこの後ろに日付がありますように、多分、2009年のデータが最新のデータになるかと思います。そこのところで、遺伝毒性の *in vivo* の、林先生と本間先生のところで若干ニュアンスの違いがあるのかなという印象を受けていますが、問題は、最終的には、DAG 油を使っているときに、グリシドールの脂肪酸エステルが遺伝毒性物質として作用して発がんに寄与しているのかどうかというところが問題なのです。恐らく、グリシドールに少しでも切れて出ていけばというふうに本間先生は考えるわけですね、当然のことながら。ということは、一部がラットでは切れているではないか、グリシドールが出ているではないかというふうになると、その点においては一部はグリシドールに出ているということは、だれも否定しないのではないかと思います。

我々が知りたいのは、切れたものとして、それが遺伝毒性の機序として発がんに寄与しているのかどうかということが、今、きちっと考察しなければいけないことかなと思うのです。そういう点では本間先生どうですか。結論が得られるだけのデータがあるかということですが。

○本間専門委員 ですから、それは前回かなり論議したと思うのですけれども、さらなる追加データがあればそれも加味して議論できると思うのですけれども、また前回と同じようなデータで論議するのかどうかということです。

○山添座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 事務局にお伺いします。食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究がございしますが、平成22年度から、グリシドール脂肪酸エステルについての安全性評価研究が採択されていると理解しておりますが、この中で *gpt delta* ラットを用いてグリシドール脂肪酸エステルについての *in vivo* 遺伝毒性を評価すると記憶にあるのですが、その辺、もう少し確かなことはおわかりになりませんか。

○坂本評価課長 まだ正式に報告をいただいている状況ではなかったと記憶しております。

○三森委員 これは 3 年間の時間をかけて研究報告書が出されると思っていましたが、24 年度が最終年度ということになりますか。

○坂本評価課長 たしかそのはずでございます。

○三森委員 その辺のデータが出てくれば、脂肪酸エステルの遺伝毒性のところの評価はもう少し可能になるのではないかと思います。いかがでしょうか。本間先生にお伺いしたいのですが、もしそういうデータがあった場合はどのように評価されますか。

○本間専門委員 あればもちろん、それは非常に重要なデータになると思います。

○山添座長 というと、その結果が出るまで、遺伝毒性の有無についての判定というところが明確な結論が得られないということになってしまうやもしれないのですけれども、本間先生としては、今まだ判断はしてはいけないというような感じですか。

○本間専門委員 前回、私の記憶だと、私自身が遺伝毒性の *in vivo* での評価をするにはデータが不十分だから、追加試験をしたほうがいいのではないかとっていたのだけれども、これに関しては遺伝毒性発がん物質として取り扱うと……

○山添座長 なければ。

○本間専門委員 ということだったので、でも今そういった形でデータが出てきているのだったら、それは十分参考になるでしょうけれども、そういう扱いをした以上、ここでまた論議するということはちょっと難しいような気もするのですけれども。

○山添座長 前のときには、とにかくデータがないところで判断せざるを得ない、急がなくてはならないという現状があったので、そういう判断に傾いていたことはあったかと思えます。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 全くエステル体のデータがなかったときは、ワーストケースシナリオは採用しなかったのですね。エステル体の *in vitro* 等の変異原のデータを出した段階で、これは本間先生がおっしゃったようにもっていったはずなのです。ですから、そこ半年か 1 年、データを待っていた時期があるはずなのです。その上でこれをやっていて、ですからこの文章は、「可能性」というのを、福島先生がおっしゃるところで言うと、遺伝毒性発がん物質である……

○山添座長 ページを指定してください。

○菅野専門参考人 まず細かいところから先にやりますと、49 ページの福島先生が御指摘になった 20 行目のところは、「可能性」を外しても全く意味は変わらないはずであるという方向性での修文がよろしいのではないかというコメントを福島先生に対して追加させていただきます。

あと、同じページの 28 行目あたりのワーストケースシナリオというのは、この段階では消してしまって、「最悪のケースを想定して」という句はすべて要らなくて、その後半に書いてある内容そのもので解釈できるのではないかと思います。

ですから、この会が全く急いでいないのであれば、データを待つのはよろしいかと思う

のですが、私も本間先生と同じ理解をしまして、この段階である程度できると。エステル体の *in vitro* のエームテストのデータとかが出た時点で、あるいは分解してとか、体内動態を見て、エステルを投与してもグリシドール単体が出てくるといふ所見を見る試験をやった段階で、これでいきましょうという方針だったというふうに理解しています。ですから、そういう意味で林先生のコメントも、最終的に TDI/VSD 等で論議可能だろうというふうに落としておられるのだと思います。

次の、座長がおっしゃっている DAG そのものに関しての話になると、これはちょっと問題があると私は思っていて、ここからが全く別の次元のコメントになるのですが、まずグリシドールはコンタミナントとして、微量に入っているものを純粋に取り出して大量投与で試験ができた。だけれども、今度の DAG は食品本体なので、コンタミナントのない DAG が手に入った時点では、これは本当に食品としてもう一回見る必要が出てくる可能性があって、その目で見ると、食品は人間が体重1キログラム当たり、グラム単位近くで摂取するものなので、動物で100倍以上のマージンを持って投与する普通の毒性試験が組めないですから、それ以外の方法で、何が起こるかを非常に慎重に試験しなければいけない。今までは、食べ物の場合は食経験で毒性試験をある程度代用してきたのであって、新しい食べ物対象となったときは慎重にやるべきだということで、DAG はプロテインカイネース C の系のトリガーになりうるから、ということで各種の高感度試験をスタートしたわけですね。

今度は、発がん性のあるコンタミナントのない純粋の DAG がもし手に入るとすると、今まで高感度系を使ってきた理由がそこでまた復活するわけです。要するに普通の毒性試験では食べ物本来の毒性はわからないですから。ですから、DAG が本当に何か悪さをしないかどうかといふ懸念を持ってもう一回やるとなると、グリシドール及びそのエステル体が入っていない DAG で、二段階発がんないしは特に乳腺で PKC が動いたとされる実験は、安全側から見ると追試せざるを得ないと私は思います。特に乳腺の系は、グリシドール及びグリシドールエステル体であるデータが出ているかどうかというのは、サイエンティフィックに見て、決着が付いていない、要するに DAG そのものでも起こったかもしれないという可能性が残るという意味です。

ですから、今申し上げたのをもう一回言うと、普通の毒性試験ではできない食べ物本体の話に戻ると、そこはもう一度、高感度系で人間のためのメカニズム上での担保をせざるを得ない。振り返ってみると、陽性に出ていた高感度系のデータが、グリシドールのせいだけで起こったかどうかの確証がない。むしろ DAG だけでも起こってしまっていたかもしれないので、追試が必要であると。純粋なもので追試が必要であると、そういう意見になると思います。

○山添座長 今の菅野先生のお話は、つまり通常の実験動物では十分な暴露の投与量ができないので……

○菅野専門参考人 食品はですね。

○山添座長 食品として。油であるので投与量に限界が、どうしてもリミットがあるとい

うことで、やはり高感度の系を用いて、グリシドールのない DAG ですね、極端な言い方で。そういう形で本当は調べるほうが望ましいという御意見だと思います。

たしか PKC については津田先生のところのデータではなかったかと思いますが、先生、コメントを。

○津田専門参考人 PKC とラットにできた乳がんのことですね、エコナオイルを乳がん好発系の遺伝子組み換えラットに投与すると、正常乳腺において、非投与と比べて PKC の発現が上がっていたということでもあります。

ですから、そのときは DAG ホールでやっていますので、そういう結果が DAG オイルそのものなのか、あるいはこういう夾雑物、特にグリシドールがそうしているのかについては、解決はついていません。ですから、そういうことから考えますと、夾雑物のない DAG できちっとやることは必要があると思います。

○山添座長 津田先生、その際に、PKC が動いたということと、最終的に発がん性との因果関係のダイレクトなリンクにどの程度の重みがあるというふうに考えればいいでしょうか。

○津田専門参考人 投与群に量として上がっていますので、やはり調べる必要があると思います PKC の上昇はがんでは当然あるのですね。細胞増殖のカスケードにあるたんぱくとその結果では投与に相関して上がっているということです。ですから、それが DAG なのか夾雑物であるかについては、当時はまだよくわかっていなかったということでもあります。

○山添座長 先生のおっしゃることはわかるのですけれども、PKC が上がっていることが、確かに発がんでは上がる可能性はありますけれども、十分条件ではないわけですね。逆の場合もある。単に上がっていて発がんは起きないこともあるわけですね。だから、どの程度に、その先ですね、腫瘍の発生を予知できる能力があるというふうに現在は、マーカーという考え方で言えば、どういうふうに扱えばいいのでしょうかということなのですが。

○津田専門参考人 PKC が発がんのマーカーとなっているかどうかについては、私は存じません。ただ、メカニズムの一つとしてそれは重要な経路であるというふうに認識しています。

○山添座長 ありがとうございます。

福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 グリシドールから離れて DAG のディスカッションになってきていますが、よろしいですか。私も言いたいことがあるのですけれども、今、グリシドールをやっているときに……。菅野先生は、あくまでグリシドールと DAG とは分けて考えるべきだというような議論を言われたと思うのです。僕はそれはそれで評価できるコメントだと思います。グリシドールについてこの場はとにかくやっていくということで行ったらどうか。DAG に関しましては、それぞれの先生方がいっぱい言いたいことがあると思いますので、とりとめなくなってしまうのですね。私自身も言いたいことがあります。

○山添座長 まずはグリシドール脂肪酸エステルについてきちっとした評価をして、そのグリシドールの脂肪酸エステルが最終的にはトランスジェニックラットで起きた現象を説明するものであるのかということをもまずリンクさせるのが先かなと思います。そこを出ないと次の DAG のほうとのリンクに行けませんので、まずそのところについて議論を集中していただけますでしょうか。

吉田先生。

○吉田専門委員 私もその点につきましては菅野先生や福島先生と同じ意見です。

まずグリシドールについてということですが、遺伝毒性というところが非常に、遺伝毒性試験については、グリシドールエステルについては *in vivo* では陰性のものもあるという理解ですが、動態の結果では、少なくともラットにおいては、グリシドールエステルはグリシドールになるということなので、私はこれ以上のデータを待つことなく評価を進めるべきだと思います。

また、もし新しいデータが出てきたとしても、それが確実なものなのか、その堅牢性あるいは透明性など信頼性について確認しないと、いくらペーパーになったとはいえ、これはリスク評価ですので、すべてのデータはきちんと第三者が検証する必要があると思いますので、新しいデータを待っているとまた何年もかかるということなので、ここまで議論を進めてきたわけですので、新しいデータを待つことなく評価をすべきではないかというのが私の意見です。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。

そのほか。福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 全く同意見ですが、私が可能性ということ聞いたバックは、実は遺伝毒性をポジティブにするかネガティブにするかということなのです。これまでもポジティブだろうということ由来だと思います。今回も全体を見ますと、先ほど 22 年度からの研究費ですか、それでまた結果も出ないという、どうなっているのかなと思うのですが、それとは別に、今回、新しくアダクト形成もあるというデータが加わってきているわけです。これは新しい事実と違いますか。

○山添座長 新しい事実ですが、アダクト形成は DAG を服用している人たちでむしろ減っているというデータで、逆のデータですね。

○福島専門参考人 そうですか。いずれにしても、通常、現在あるデータからいって、一般的にはこれだけのデータでもって遺伝毒性があるとかないとか判断しているわけなのです。これまでも我々としては遺伝毒性がポジティブであるという判断をしてきたと思います。ですから、林先生の意見は、実際にそれをヒトへ外挿したときにどうかというようなことも踏まえて言ってみえると思うのです。ですから、データそのものとしては林先生は恐らく陽性にとられていると。しかし、この陽性をどういうふうにか考えるかということのコメントではないかというふうに私は解釈します。

したがって、私はこれは遺伝毒性の発がん物質という形で評価していったらいいの

ではないかと思っています。

○山添座長 ありがとうございます。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 私も福島先生の意見に賛成なのですが、1 つ事務局に確認していただきたいのですが、35 ページの表 10 で、先ほど御質問があったように、TA 100 と TA 1535 においてグリシドール脂肪酸エステルで陽性になっているということなのですが、少し時間がたってしまっただけで記憶があいまいなのでは、確かこの系にリパーゼ阻害剤を入れると陰性になったというようなデータだったような記憶がありまして、恐らくこれは、脂肪酸エステルではなくてグリシドールでの結果なのではないかというディスカッションがされていたと記憶しているのですけれども、そのあたり確認していただけますでしょうか。

それから、グリシドール脂肪酸エステルを動物に投与しますと血中にグリシドールが検出されるということなので、グリシドールについて評価をしていくということが重要だと思います。

○山添座長 ありがとうございます。復帰変異の試験の結果については、若干、詳細を下のほうにつけ加える必要があるかもしれませんが、確認を事務局のほうでお願いいたします。

そのほか先生方のほうで。今はグリシドールの脂肪酸エステルの特性について先生方の御意見を伺っておりますが、山崎先生。

○山崎専門委員 遺伝毒性の専門の先生に教えていただきたいのですが、今回、グリシドールの発がん性試験は結構行われており、そのターゲットとなる臓器が幾つか報告されているわけですね。その臓器のスペクトルを見た場合に、遺伝毒性で行う小核試験で今回のターゲットとなるような臓器の発がん性まで評価できるのかどうか、御意見を伺いたいのです。つまり、小核試験の遺伝毒性よりも発がん性試験の結果のほうがより重要であれば、小核試験がマイナスであっても、遺伝毒性試験のほうをより比重を持って評価をしていいのではないかという私のイメージがあるということです。

○山添座長 山崎先生のほうからは、どちらかというところグリシドールは末梢の臓器に標的としていますよね。そういうときに、従来、ほかの化合物で病理の先生、御経験がおありだと思っておりますけれども、小核試験というものをどういうふうに使われてきたのかというのを、本間先生、コメントいただけますでしょうか。

○本間専門委員 小核試験は骨髄での遺伝毒性を評価しますから、ケース・バイ・ケースによって使い方が違います。例えば、この場合は違うかもしれないのですが、明らかに代謝活性体が肝臓で代謝されて、それが非常に不安定であれば、当然それは血液を介して骨髄へ行かないでしょうから、そういった場合には肝臓での評価が必要になりますし、それが小核陰性だからといって、遺伝毒性がないということを十分担保するような証拠にはなりません。ですから、この場合も、先ほど言いましたように、*in vivo* の試験としては骨髄の小核試験しかありませんから、判断のしようがありません。

○山添座長 逆に言うと、骨髄に行くということは組織に分布をするということですね。

○本間専門委員 それは言えると思います。

○山添座長 だから、ある意味では組織分布を見ているから、そこまでに到達しているものであれば、末梢の臓器に行くものであれば、ある程度検出ができる、メカニズム的にはそう考えていいですかね。

○本間専門委員 そうですね。

○山添座長 山崎先生、そういうお答えでよろしいでしょうか。

○山崎専門委員 はい。

○山添座長 そのほか、先生方。若林先生。

○若林専門参考人 グリシドールに関しまして、海外におけるいろいろな機関での評価は、発がん性有りだと思います。こちらのほうで出させていただきましたデータを総合しますと、グリシドール脂肪酸エステルからグリシドールが体内で遊離されれば、それはいわゆる発がん性を示す化合物が体内生成されたこととなります。量の問題はともかく、定性的には発がん性のものが生成されることは間違いないと私は思います。

○山添座長 今、若林先生のものを含め多くの先生方は、一旦体内にグリシドールの脂肪酸エステルが入ったとすれば、それは多かれ少なかれ切れてグリシドールを生成するのではないかという御意見だと思います。

そうなのですが、僕が 1 つよくわからない点は、先ほどもちょっと言いましたけれども、消化管からグリシドールの脂肪酸エステルがそのままの形で吸収されるのかどうかというデータがわからないというポイントなのですね。どうもグリシドールの脂肪酸エステルが体内から検出されていない、グリシドールは検出されているというややこしいポイントがあります。

そこで、素直に考えると、消化管でエステルが切れてグリシドールになったものは吸収される。したがって、消化管でのエステルの加水分解というところが体内暴露を決めている要因になっていて、そこのあるがために、単に体内で切れればいいのではないかという議論をしていいのかどうか、僕としてもなかなか判断がつかないというのが正直なところなのですね。そこが一番難しい。血中から脂肪酸エステルが検出されているとなれば、これは体内で切れると同じ扱いにするというのは比較的考えやすいと思うのですが、体内から検出されていない、それもデータが十分にあると言っているわけではないのですけれども、少なくとも見つけられたデータの中からは、脂肪酸エステルとしての検出がないというところに、ちょっと難しいなということです。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 食べさせたものがどこで切れたかというのは、口に入れた後のところはどこで切れても、血中に出てきていれば評価は可能だという考え方が 1 つあると思います。

もう一つ、学問的には、たしかエステラーゼがあれば切れるのではないかという情報をどなたか出しておられたように思ったのですけれども、データを。違いましたか。

○山添座長 文献的にはないのです。

○菅野専門参考人 どなたか追試で出しておられませんでしたか。文献というか、これのために 1 年ぐらい待っていた間に。それは私の思い違いかもしれませんが、あったような気がしたのですけれども。

○山添座長 前に通常のジアシルグリセロールの議論もしたので、そのときにはモノグリセリドになって吸収されるというパスウェイのところ、そういう議論が出てきたかと思いますが、グリシドールの脂肪酸エステルであったかどうかというのは、僕は記憶がないですね。

○菅野専門参考人 この場合のグリシドールエステルは、私も少し昔の話で忘れてしまいましたが、脂肪酸が 2 つついているグリシドールエステルができていたのではなかったでしたっけ。モノでしたか。

○山添座長 モノです。エポキサイドなので。

○菅野専門参考人 そうか、2 つつぶれますからね。

○山添座長 はい。

○菅野専門参考人 なので、逆にリパーゼを必要とせずに、エステラーゼで切れるという話になったようなことがあったように思ったのですが、それは……

○山添座長 だとすると、もっと……

○菅野専門参考人 どこでも切れるという話だったのです。ですから……

○山添座長 だから、それが出てこないということは、消化管からでも切れて、もっと大量に出てきてもいいわけですよ。グリシドールを投与したときと脂肪酸エステルを投与したときで見ると、脂肪酸エステルを投与したときのほうが血中濃度が低いのですね、グリシドールの。

○菅野専門参考人 そんなに極端に低かったでしたか、ラットのデータは。

○山添座長 低いです。有意差はあります。だからそのときに判断が難しい。どちらでも考えられる。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門参考人 私は最初から出ていないのでちょっと……。今の議論は、例えば 18 ページの表 2 を見ると、同じモル数のエステルとグリシドールを投与して、多分これはモル数が同じで投与しているはずなので、そうすると両者の血中のグリシドール濃度は同じになっていきます。どこで切れたかわからないのですけれども。

次に問題になるのは、どのくらいエステルが切れたかという話は、21 ページの表 6 を見ると、例えばグリシドールを 75 mL 投与すると 10%はスルーするけれども、80%、90%は体内を通っているのです。尿とか呼気から出ているので、これらを総合すると、少なくともグリシドールを投与したのはほとんど吸収されていて……

○山添座長 グリシドールは吸収されます。

○広瀬専門参考人 それと同じ量が、リノール酸エステルをモル数で揃えて投与したときには血中で検出されるということは、少なくともラットにおいてはほとんど切れているの

ではないかという気がします。

○山添座長 ラットは切れていると思うのです。それがどこで切れているのか。

尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 腸内細菌の関与というのは考える必要はないでしょうか。

○山添座長 あるかもしれません。それを含めてデータがないのです。ただ、ラットについては、これだけ血中に入っているわけですから、ラットについては確実に切れてグリシドールになっていくので、それはラットのデータについてはグリシドールとして評価をすることになると思うのです。では種差の問題を含めて、ヒトの問題を考えていったときに、そんなことは種差があってもヒトはわからないのだから、最大リスクで考えましょうという形で、現在まで進めてきたと思っています。

そここのところがこれまでの考え方であるわけですが、1 つは、アダクトの形成のときに、実際にはヒトの場合のデータで、服用している人のところで実際にはアダクトのレベルはむしろ、それを摂取していた群の方のほうが少なかったというデータが、24 ページの付加体形成のところに出てきている。ではこれが強力なデータかということ、ダイレクトなデータではなくて間接的な意味合いになるわけですが、ヒトでの暴露というのはそれほど高くないかもしれないということは、一応示唆するデータの傍証にはなるかなというふうに思っています。

だから、この辺のところを正直言って非常に悩ましいといえますか、ヒトが摂取した場合にどの程度グリシドールとして体内を循環するのかというのが非常に難しいのではないかと思います。そここのところをどう評価するのかということになってくると思います。

それと、先ほどから、*in vivo* での小核試験の結果ではわからないということだったのですが、これまで食品安全委員会では多くの場合に、*in vivo* の小核試験というのはかなりの重きを置いて評価をしてきたという経緯があります。そういうところで、本間先生の御意見もあるのですが、一応は、場合によってはそれほど体内に、グリシドールが出たとしても遺伝毒性を生ずる側に寄与がどれだけあるのかということについては、若干疑問があるという考え方もあるのも事実だろうと思います。

そういうことで、グリシドールの脂肪酸エステルに関しては、グリシドールになって恐らく作用するのであろうということは、皆さんのお話を伺ってみて、一応コンセンサスがなっているのかなと。作用本体はグリシドールになって作用するのではないかというふうに考えていいのではないかと思います。それが本来、遺伝毒性の物質として最終的な発がんにかかっているかどうかということについては、断定ができるのかどうかということになろうかと思っています。そここのところが非常に悩ましい。かなりの先生方は、最終的な結果を待っている時間がない、今までの結果で遺伝毒性物質として判定をしたほうがいいのではないかというお考えの方もいらっしゃるというのが、きょうの雰囲気ではないかと思っています。

これにつきましては、先ほど三森先生からお話をいただいたところのデータが近々に得られるのであれば、そのデータも埋めるということも一つの考えなのですから、そん

なのを待つなど、先ほど吉田先生は言っていました、もう決めようよという話で、幾つかの先生はそういうふうに、本間先生も基本的には、前のときのデータから新規のものがなければ、そのままいいのではないかという考えかなと思います。

○本間専門委員 その新しいデータが否定的なデータが出た場合は、どうされるおつもりですか。

○山添座長 そこが難しいところなのですね。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 ある意味では、種差があるというのは、例えばグリシドールにはサルとラットのデータから、サルでもエステルを投与してグリシドールは出てくるのですが、種差があるということは明らかですので、いくらラットのデータをこれから追加したとしても、問題はヒトにとってグリシドールエステルを投与したときにどうなるかということですから、私は、もう少し動態関連のデータを積み重ねる、もし必要ならばそういうものではないかと思うのですけれども、新しいデータが出たとしても、それを検証したりして、また半年、1年ということがあつという間にたってしまうでしょうし、出てくるのも、伺うところ動態ではなくてげっ歯類のデータだとすると、それがいずれの結果にしろ、血中にグリシドールエステルがグリシドールになるということは同じなので、先ほど若林先生が言われた、どのぐらいの量なのかというようなことに議論を進めるのはいかがかというのが私の、動態専門ではないですけれども意見です。

○山添座長 皆様方の御意見、いろいろ伺いました。恐らく私もこういう結果になるだろうと実は予想しておりまして、最後のときに結論を得るためには、やはり2つ大きな項目をきちっと評価しないと答えが出ないというのは、最終的には結果が、明確に発がん性のデータがないものですから、ある程度推計によって評価をしなければいけないというところがあると思います。そのためには、どうしても、ヒトがどのぐらい摂取していたのかという量の問題と、もう一つはどういう推計方法をとってデータとした場合にどのような結果になるのかという、一応のデータを出してみないことには、先生方もなかなか判断ができないのではないかと思います、すみませんが、きょうは池上先生と広瀬先生に無理をして来ていただいた理由はそこにありまして、まず池上先生のほうから、今回の摂取量というものの評価についてどういうふうに考えたらいいか、先生のお考えをお聞かせ願えないでしょうか。

○池上専門参考人 きょうの資料の中には、事務局で書いていただいた評価書（案）の中に摂取量の推計がされていますので、できればそれをまず説明していただいたほうがいいのではないかと思います。その前に私の意見を申し上げた方がいいですか。

○山添座長 いえいえ、すみません。私もちょっと先走ってしまいました。そしたら、坂本課長、推計のところ。

○坂本評価課長 先ほどの石見先生からの御指摘だけ、お答えをさせていただいてよろしいですか。

○山添座長 どうぞ。

○坂本評価課長 資料の 27 ページをお願いいたします。

先ほどエームス試験の関係の御指摘がありました。26 ページからグリシドール脂肪酸エステル類の記載がございまして、27 ページの 5 行目から、「なお」以降ですが、陽性の結果があったので、自主的研究で本試験の条件の下でグリシドールが生成しているということと、リパーゼ阻害剤の添加によりグリシドールの生成が抑制され、かつ、復帰変異コロニー数の増加も抑制されることが確認されたということで、グリシドールによるものである可能性が示唆されたということです。二つ目の試験が行われていたということでございます。ですから、一つの試験としては陽性の結果があって、先ほど座長がおっしゃられた追記の仕方については、ここを踏まえて後ほどまた御相談をさせていただければと思います。

○山添座長 どうもありがとうございます。石見先生、それでよろしいでしょうか。

○石見専門委員 はい。

○山添座長 どうもありがとうございました。

○菅野専門参考人 いいですか。

○山添座長 これに関して。

○菅野専門参考人 その次のことに関して。

○山添座長 次のことというと。

○菅野専門参考人 暴露評価に……

○山添座長 暴露評価については、先に坂本課長のほうから説明を受けてから。

○菅野専門参考人 なぜここで急に暴露評価に行くかがちょっと理解できないのです。要するに、リスク評価、今、ハザードのほうをやっていて、それを途中でやめて暴露に行ってみましようとなったのですけれども、それを抱き合わせにする理由がよくわからないわけです。ですから、ハザードのほうでこのくらいなら大丈夫でしょうということを出しておいてから、実際にはこうでしたとおっしゃるならわかるのですけれども、それがここで両方一遍に行こうとしているのがわかりません。

○山添座長 というか、僕は菅野先生がどういう意図を持っているのかよくわかりませんが、このところで、今回のところで、皆さんはグリシドールが本体だということを納得しておられるのではないかというふうに先ほど申し上げたと思うのです。だから結局、生体の中でこの作用をしているのはそういうことですねと、皆さんが納得されていると僕は思っているのですが。

○菅野専門参考人 それはもちろんそうです。ですから、そちらのほうで、TDI にしろ VSD にしろ、データであるところまで行けるのではないですか。

○山添座長 だから、実際にグリシドールで行けるかどうかというのをやってみないとわからないですよ。

○菅野専門参考人 行けるというのはどういう意味なのでしょう。

○山添座長 行けるというか、実際、今回の話で見てくると、生体の中ではグリシドールの脂肪酸エステルであっても、恐らく作用本体はグリシドールでしょうねというのは、皆

さんほぼ納得していただいたのではないかと思ったので。

○菅野専門参考人 そこは日本語的には非常に微妙で、グリシドールエステルはグリシドールで代替して評価していいというところは納得していると。

○山添座長 代替して納得をするというふうに僕は言っているわけではなくて、実際に生体の中では、恐らくグリシドールになって作用しているでしょうねということです。

○菅野専門参考人 それはそうです。

○山添座長 そこまでしかまだ皆さんのところで納得している、先を言えているかどうか分からないので、そこは皆さん納得していただけるのではないかと思っているということです。

○菅野専門参考人 そこまでは大丈夫です。ですから、そうすると、ヒトでの暴露量を調べて、何か値に変わりが出るのですかということ。

○山添座長 そのこのところで、実際のところ、これを遺伝毒性物質とみなすか、あるいはそうではない、わからないという判定にするか、それは今後先生方の議論になると思うのですが、そのいずれにおいても、何らかの形で今の現状では推計として出さざるを得ないのではないかと、リスクの評価を最終的には。

○菅野専門参考人 それはわかるのですが、一つ一つ片づけずに、これは置いておいて暴露のほうを見ましようと言った、そこがわからないと申し上げています。

○山添座長 一つ一つ片づけるというのは何を片づける。

○山崎専門委員 山添先生、よろしいでしょうか。

○山添座長 はい。

○山崎専門委員 49 ページの「毒性のまとめ」という 1 パラグラフがありますね。そのこの文章をこのままでよしとするのか、若干なり修正するのかということを決めていただければ、先生おっしゃるように摂取量調査に移れると思いますが、いかがでしょうか。

○山添座長 山崎先生のおっしゃるとおりですね。菅野先生、それでいいですか。

○菅野専門参考人 はい。

○山添座長 福島先生。

○福島専門参考人 山崎先生が言われたように、最終的に毒性、ハザードアセスメントのところ、このところをきっちりともう一度読んで確認すれば、それで結論が出ると。そして、暴露評価のほうに入っていくということでもいいのではないかと思います。

○山添座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 菅野先生の言いたいことになっているかはわからないのですが、僭越ですが、多分、菅野先生は、私が説明すると思われる資料 4 をやってから暴露評価をやったほうがいいのかという順番のことを言っているのだと思います。菅野先生は、進め方の順番としてそのほうがいいのかというサジェスションだと思います。

○山添座長 菅野先生はここを先にやれと言っているわけですか。

- 菅野専門参考人 普通、そういう順番ではないでしょうか。
- 山添座長 TDI と発がんユニットリスクの試算を先に。
- 菅野専門参考人 ええ。
- 福島専門参考人 それは、まずハザード・アイデンティフィケーションをしっかりとからの話ではないですか。
- 広瀬専門参考人 もちろんそうですけれども、菅野先生の論点はそこだったと思います。
- 山添座長 三森先生。
- 三森委員 グリシドール脂肪酸エステルについての遺伝毒性の最終結論はこれで出るのでしょうか。林先生のコメントでは、陽性のデータはありませんという形で、むしろグリシドール脂肪酸エステルについては遺伝毒性はないという表現をされていらっしゃいます。今日は御欠席ですので御本人から聞けないですね、そのことが。そこはとても大事だと思います。吸収されてグリシドールの血液レベルが上がってきているのはよくわかりますが、出てきている遺伝毒性試験のデータは強烈な陽性結果ではないわけです。そのところをどのように評価するのか。とにかくグリシドールで全部評価するということで、グリシドール脂肪酸エステルについてはこのままでよろしいという形にするのか。今回、本間先生の御意見は聞いているのですけれども、御欠席の林先生がどう思っているのか、御専門の先生の意見も聞きたいと思います。
- 山添座長 本間先生。
- 本間専門委員 先ほど、追加データの結果がすごく気になるというのは、これまでの遺伝毒性の *in vivo* の試験というのはまだ全然不確定なのです。グリシドールさえそうです。グリシドールも陽性と出ていますけれども、非常に弱い陽性です。これはトランスジェニックの突然変異で陰性に出たら、遺伝毒性ではないかもしれないのです。だから慎重にならざるを得ないです。非常に弱い小核試験のデータだけで、果たして *in vivo* 陽性で遺伝毒性発がん物質と言っていいのか、私も自信がないです。だから新しいデータを要求しているのです。
- 山添座長 というと、本間先生は、やはり今度近く出てくる可能性のあるデータを見て判断すべきというお考えですか。
- 本間専門委員 そうですね。
- 山添座長 先ほど僕が受けたニュアンスと逆なので、そう思ったのですが。
- 本間専門委員 部会で決めたということです。遺伝毒性発がん物質としていきましょうとみんなで決めたということは、遺伝毒性自身は *in vitro* では明らかですから、それでいいのだけれども、*in vivo* に関してはまだ不確定ですからということです。私が言ったのではなく部会で決めたということです。
- 山添座長 ということは、僕は本間先生の御意見を聞きたかったわけなのですが、本間先生は、やはりまだ *in vivo* での遺伝毒性というには断定ができるだけのデータがないということですね。
- 本間専門委員 はい。

○山添座長 わかりました。そういうふうになると、遺伝毒性がある、なしというのは、最終的にはどういう方向に持っていくかというのに結構大きなことになり得ないということになります。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 引っかけ回した張本人なのであれしませんが、要するにグリシドールも *in vivo* の試験では弱いわけですね。ですから、その場合は NTP の出ているようなデータを最重点に採用せざるを得ないと思うのです、ちゃんとやっている試験を。そうすると、グリシドールがこの場合は発がん性があるということは認めざるを得なくて、今までの経緯からすると遺伝毒性発がん物質であるであろうと。エポキサイドであるということも含めてですね。なおかつ血中にエステル体を投与して、どこで切れているかはわからないところがあるけれども、特定のスピーシーズあるいは 2 種類以上のスピーシーズで、ほぼグリシドール単体投与と同じような経路で、タイムコースあるいはエアロ・アンダー・ザ・カーブで、エステルを投与しても単体として血中には出てくるということで、ここは本間先生には申しわけないけれども、前の部会で決めたからというのではなくて、2 年間の *in vivo* のデータに立ち返ると、今の *in vivo* の変異原性試験の、弱めに出ると言っているのかどうかわかりませんが、明らかに NTP の 2 年間の発がん性試験で陽性に出るものでも、マージナルに出る可能性のある *in vivo* の変異原性試験のデータのみで、この判定をひっくり返すことは難しいであろうということに進まざるを得ないのではないかと思います。

○山添座長 というのが菅野先生の意見ということですね。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門参考人 2 つありまして、1 つは、私は遺伝毒性の専門ではないのですが、確かにグリシドールだけの *in vivo* の試験を見ても小核しかないのです。ということは、グリシドール単体でも遺伝毒性 *in vivo* の試験が必要だという認識を私は持っています。

その上で先ほど私が言った、代謝のデータを見ると、エステルであろうがグリシドールであろうが単回投与すると血中濃度は同じだとすると、恐らくラットで実験したら同じデータが出るはずだと思います、グリシドールもグリシドールエステルも *in vivo* の遺伝毒性試験は。推定としてですが、そういうことで、遺伝毒性があるかないかは、多分、グリシドールも含めて、グリシドールエステルだから無いとか有るとかという問題ではなくて、ラットでやればどちらで行ってもグリシドール単体の結果が遺伝毒性として出てくるだろうというのが、これは推定でこの議論には関係ないかも知れませんが。

次のコメントは、今、遺伝毒性があるかないかでいろいろ議論があるところですが、汚染物質の場合は通常データがないところでいろいろ評価していますので、私はそちらのほうの専門委員をやっていますので、そうするとその場合は、発がん性の評価は遺伝毒性がある場合とない場合と両方で定量評価をします。その試算をしたのが、後から説明しますが資料 4 になります。それは、遺伝毒性がある場合とない場合は数字が 1

けた違うだけの世界になってきますので、グリシドールが発がん物質であるかないかという話をするのであればまた別な話になりますけれども、発がん性があるとした上で遺伝毒性があるかないかという話であれば、定量性の話になるような気がするので、その時はどちらの数字をとるかは、今度は遺伝毒性のデータが出たときに、どちらかに決めればいいのかと思います。

○山添座長 今、広瀬先生のほうからは、最初の部分については、エステル体を投与したとしてもグリシドールになっていくのだから、先ほど我々みんなで結論したとおり、グリシドールが生体の中で作用している物質ではないかと。

○広瀬専門参考人 ラットにおいてはということで、種差の問題は私は話をしていませんので。

○山添座長 はい。少なくともそういうことになるのではないかということ。そういうことから、僕は少し超えて類推なのですけれども、ほかの種においても、恐らくグリシドールになった分が寄与していると考えざるを得ないのではないかと。というのはヒトのデータがないので、やはりそれについてもそういうふうを考えざるを得ないのではないかと思います。

このところで、遺伝毒性については、私はちょっと先走ってしまったのですけれども、先ほど最初のところで、きょう広瀬先生にお願いした理由は、このところで恐らく遺伝毒性物質かそうでないかということでもめるであろうなということで、両方の場合を考えて、一応推計を出していただいて、どんなところになるのかというのを見るのも、我々がエキスパートジャッジをする上には必要なことではないかということで、先走ってしまったわけですけれども、知っておくのも、判断材料がこれだけないときには要るのではないかとということでお願いをした次第ですし、池上先生には、それに必要な摂取量の推計ということがあって、それについてお願いしようということで、先ほどちょっと申し上げたわけです。

そういうことですので、申しわけありませんが、推計のところは坂本課長のほうから説明に入っていただいて、池上先生に推計の話をしていただいて、それで広瀬先生に推計のほうを説明していただいてということで進めさせていただきたいと思います。

ではお願いします。

○坂本評価課長 それでは、資料 2 の 49 ページの 33 行目から「3. 一日摂取量の推計等」という項目がございます。

こちらの(1)では油脂類からの摂取について検討しておりまして、2005年から2010年の国民健康・栄養調査で報告されている「油脂類」の摂取量範囲について、次のページの表 19 で整理しております。この「油脂類」には、「植物性の油脂」のほか、「バター」、「マーガリン」、「動物性油脂」及び「その他の油脂」が含まれるということがございます。最悪のケースを想定して、これらがすべて DAG 油に置きかわったものと仮定して見積もりを行うこととしたということでもあります。表 19 にございますように、小児では例外もありますけれども、性別では、多く摂取しているのは男性ということになります。

す。

50 ページから、「(2) 高濃度に DAG を含む食品の関連製品からの摂取量」という事項がございます。国民健康・栄養調査で、高濃度に DAG を含む食品の関連製品がどの食品群に分類されるのかを厚生労働省に照会して、その回答が表 20 で整理されております。

次のページになりますが、2007 年から 2009 年の国民健康・栄養調査で報告されている「補助栄養素・特定保健用食品」、「植物性油脂」、「マヨネーズ」、「その他の調味料」に含まれる脂質について、年齢別の内訳は示されておきませんが、平均摂取量は表 21 にあるとおりでございます。

51 ページの半ばから下の「(3) 高濃度に DAG を含む食品の関連製品の販売実績を用いた試算」では、厚生労働省からの提出資料で、高濃度に DAG を含む食品の関連製品が分類される食品群の販売実績から DAG 重量を算定しておきまして、その結果が表 22 で整理されております。

52 ページになりますが、この DAG の重量につきまして、総務省の人口データを用いて、国民一人当たり一日当たりに換算したものが表 23 ということでございます。

53 ページには、「(4) 植物油の使用実態について」という項目がございます。厚生労働省から提出されました、全国主要都市に在住する一般消費者に対する調査結果によれば、揚げ油については、半数以上の家庭で別の料理で使い切ることなく廃棄されているということ。また、揚げ油については、使用量と同程度廃棄する割合が高いということございました。

(5) は「乳幼児用調製粉乳からの摂取」でございます。国民健康・栄養調査では 1 歳未満の乳児は対象とされていないということ、それから、厚生労働省実態調査で「乳幼児用調製粉乳」から定量下限値未満であるがグリシドール脂肪酸エステル類が検出されていることを踏まえまして、仮定を置きまして計算しているところでございます。それらの結果につきまして 17 行目以降に記載がございます。

(6) は「油脂類の供給量」でございます。こちらでは、一日摂取量の推計に農水省が公表している食料需給表を活用することを検討いたしましたけれども、53 ページの下の方からございますように、食料需給表の数値には工業用に利用された量が含まれているため、家庭用として利用されることの多い高濃度に DAG を含む食品の試算に用いることは不適切と判断した、ということでございます。

座長、「Ⅲ. 国際機関等における評価」の前のここまで一度切りましょうか。

○山添座長 はい。

それでは、国際機関の前に、先ほどの点について池上先生のほうから少し説明をいただきたいと思っております。

○池上専門参考人 今、事務局から説明していただいたのですが、DAG 油をどの程度摂取しているかというのを正確に推計することは、現時点では極めて困難だということを最初に申し上げておきたいと思っております。

事務局のほうでは 4 つのケースで計算をしていただいたのですが、資料 3 で見ますと、まず第 1 が、国民健康・栄養調査の「油脂類」という分類があります。脂肪としては、国民平均では 53~54 g 摂取していますが、油脂という形で摂取しているのは 10 g 前後の摂取量になります。そこに含まれている、特に 15 歳から 19 歳の年齢階層が最もたくさん食事をしておりますので、それを基に計算していくと、グリシドールの摂取量は 1.9×10^{-2} mg/kg 体重/日という数字になります。もちろん皆さんおわかりのように、この油脂類が全部 DAG であるという可能性は極めて低いわけで、そういう点では、(1) の推計もかなりのオーバーエスティメートになっていると考えられます。

それからもう一つ、国民健康・栄養調査では「補助栄養素・特定保健用食品」というカテゴリーで摂取量が計算されています。これは 12~13 g ぐらい毎年摂取されているのですが、この中に DAG を使った油脂もあります。マヨネーズとか、その他のタイプの油脂の入っている食品がこのカテゴリーの中に入りますけれども、これも DAG だけの商品を推計しているわけではありません。ここでは 13.1 g を利用していますが、それで計算していきますと、グリシドールの摂取量は 1.5×10^{-2} mg/kg/日ということになります。それからもう一つは、DAG を製造している会社が販売量のデータを出しております。これについては、日本人全部が摂取したということ想定して、人口で割って 1 人当たりを推計するという方法をとっています。この場合はグリシドールの摂取量として見るとかなり低い数字になってきます。最後にあります 5.4×10^{-4} mg/kg/日となります。

それから、次のページには今までの推計の中から出しているというものだと思います。私もこれについては正確には把握していないのでわかりません。

今説明させていただきましたように、推計の仕方としては、国民健康・栄養調査を使うということと、それからもう一つは生産量から推計するという、2 つの方法をとらざるを得ないと思いますが、国民健康・栄養調査の油脂類というのは全部が DAG ではないということは先ほども申し上げたとおりです。この推計はかなりオーバーエスティメートであることは間違いはないと思います。

もう一つは、特保等の食品の摂取量のデータ類ですが、これも全部が DAG ではありません。ほかの種類の商品もここには含まれてきていますので、ここから推計したものがどこまで真実の値に近いかという問題があると思います。

ここで問題となりますのが、油というのは、多くの家庭では、油脂として天ぷら油として使われたときに、全部が口に入るわけではないのですね。特に揚げ物に使われた油はかなり廃棄される可能性があります。その廃棄量に関しては、油脂関係の企業の業界団体が推計しているものがあるのですが、それともう一つは、厚生労働省が各家庭でどの程度油を実際に口に入れているかというのを推計しているのですが、かなり大ざっぱなデータですので、これがどこまで使えるかという問題はあるように思います。

それから、一番確かなのは関連企業が出してきた生産量のデータですが、これは人口で割って本当に正しいか。もちろん、乳幼児がどの程度摂取するかという問題があるわけです。また、DAG のようなものはかなり偏った人たちが摂取しているはずで、その

辺の人口の把握というのは現時点では、かなり難しいと思いますので、現在、できる範囲で事務局と相談しながら、先ほどの資料 3 のような推計をしております。この中で一番現実に近いのは、企業のほうから出された生産量を人口で割る。ただ、人口で割るときに、もう少しきめの細かい割り方もあるのかと思いますけれども、ここらあたりが現在のところは限界であるということです。

以上のように、先ほどの毒性でもいろいろ問題はあるのですが、摂取量の推計にもかなり困難を極めていると考えざるを得ないと思います。

○山添座長 池上先生、どうもありがとうございました。先ほど池上先生からちょっとあったのですが、(4) のところについては補足を課長のほうからさせていただきます。

○坂本評価課長 (4) は、(3) の推計では高濃度に DAG を含む食品以外からのグリシドール脂肪酸エステルの摂取を考慮していないということが小グループでの議論ございまして、そこで一般的な脂質について、5~6 行目にありますように、こめ油でグリシドール脂肪酸エステルの含有量のデータがございましたので、そのデータを入れて、こちらに書いてあります厚労省の実態調査での最大濃度 16 ppm を入れて計算して、(3) の推計に足し上げをしてあるという推計でございます。

○山添座長 ありがとうございます。

今の摂取量の推計について、先生方のほうでどなたか御質問はおありでしょうか。

山崎先生。

○山崎専門委員 池上先生に教えていただきたいのですが、油の平均的な一日摂取量が 1 人当たり約 13 g という数字がありますね。そうすると、DAG を入れたような油を使う家庭というのは、その油で通常の油と置きかえているわけですから、DAG 油を使っている家庭で見れば、やはり 1 日 13 g ぐらい 1 人が消費している。全部口にしていくかどうかはわかりませんが、DAG 油を 1 日 13 g ぐらい 1 人が消費しているとみなして考えるということは無謀なのではないかという質問です。

○池上専門参考人 一応、特保としての DAG の商品に関しては、日常、日本人が摂取している油脂類に置きかえてこれを使うという形で、一日摂取量の設定はされているというのは事実です。

ただ、特保の場合、DAG 油は、特保に使われているものと、特保以外でも、マヨネーズや、その他でも油として DAG 油を利用している商品もあるのではないかと思います。ですから、全部が特保になっているわけではないというところもあるように思います。

○山崎専門委員 ですから、特保以外のものも含めて油を 1 日 1 人 13 g ぐらいとっているということで、その 13 g を優先的に評価の数値に使ってしまうというのはどうですかという意味で伺ったのですけれども。

○池上専門参考人 その数字の使い方に関しては、国民健康・栄養調査の数字を見ると、特保の全摂取量を 13 g にしているのです。これはすべて油であるということではないのではないかと考えているのです。ですから、そこはもう一つ吟味しないと、この数字をそのまま使うことはできないように思います。後でまた事務局の人とも、データを見ながらも

う少し正確な数字にしていくようにしたほうがいいのではないかと考えています。

○山添座長 ほかに、摂取量に関して先生方のほうで御質問はありますか。

なければ、池上先生、どうもありがとうございました。

そうしましたら、摂取量については小グループでいろいろとやっていただいたのですが、この程度の、頑張っても幾つかのシナリオで試算せざるを得ないというのが現状ではないかと思えます。こういうのが現状だということを先生方に認識をしていただくということでもあります。

それで、そういうデータをともかく何らかの形に数値化できるということになると、それと作用ということで、TDI、発がんユニットリスクというような形で出してみるとどうなるかということについて、広瀬先生のほうから説明をお願いしたいと思えます。

○広瀬専門参考人 説明資料は資料4になると思えます。

グリシドールの発がん性について、先ほどから議論があるように、遺伝毒性があるかないかというのはまだ確定していないという状況ですが、汚染物質の場合はよくこういう状況がありまして、その場合はどういう処理をしているかということ、遺伝毒性のある場合、ない場合、それぞれについて TDI とユニットリスクの計算、両方やって、その結果をどちらかにフィックスすることなく厚生労働省に返すというやり方をしています。管理側ではリスクを安全側のほうをとるのであると。単純に聞くと、遺伝毒性のほうが見つかるのではないかと思われるかもしれませんが、TDI を設定する場合は、もっと低いところでエンドポイントが出る場合が多々あります。そうすると発がん性よりも TDI のほうが低くなる場合もあるのです。そのときはそちらをとっていただければ、安全側の管理ができるので。そのチョイスはとりあえずはこの場では確定しないというやり方を汚染物質のほうはとっています。

それに倣ってグリシドールも試算してみました。ただ、グリシドールの場合は、一般毒性の低い実験がなく、高用量の実験しかないので、必然的に毒性試験のデータから TDI を計算することになります。そのため必然的に同じモデルで計算することになっています。ここでは、「TDI と数理モデルによる発がんユニットリスクを併記することとした。」とありますが、結果的には TDI もベンチマークドーズから不確実係数を適用しているので、同じモデルを使っています。違いは、不確実係数を 1,000 にするか、ベンチマークドーズで 10^{-5} をとるか 10^{-6} をとるかだけの違いにしか結果的にはなっていません。

実際に何を行ったかというのは、どちらにしても NOAEL が求まっていないので、ベンチマークドーズを計算しました。それは、まず「(1) TDI の算出について」というところで、EPA の Benchmark Dose Software 2.1 を使って、この中には 10 種類近くのモデルが入っているわけですが、一番適合したモデルを選択しました。その結果、LogLogistic Model というのが最もフィットしたモデルとして選択されまして、ここで言う BMD₁₀ は 2.3、BMDL₁₀ は 1.6 mg/kg とありますけれども、基本的に 1.6 mg/kg がベンチマークドーズになります。10%発現頻度の 95%信頼下限値です。その計算の過程を図にしたのが、ちょっと順番が逆になりますけれども、裏のページになります。これがフ

フィッティングした結果で、ベンチマークドーズ 1.6 が出された LogLogistic Model のグラフです。

表のページに戻っていただいて、遺伝毒性がないと仮定して TDI を求めるときには、ベンチマークドーズから不確実係数を適用して TDI を設定します。通常、種差、個体差の 100 ですけれども、ここはこの後での議論はもちろんあるところなのですけれども、汚染物質の場合、特に遺伝毒性の疑いも懸念される場合は、発がん性に対して追加の不確実係数 10 を適用して、不確実係数 1,000 を通常適用しています。その結果、TDI は $1.6 \times 10^{-3} \text{ mg/kg}$ 、 $1.6 \mu\text{g/kg}$ というのが TDI というふうに算出することができます。

次に、遺伝毒性であると仮定した場合にユニットリスクを求めるわけですが、食品安全委員会の汚染物質もそうなのですが、特に VSD を求めてはいません。 10^{-5} ではどのリスク、 10^{-6} ではどのドーズというのを食品安全委員会は厚生労働省に戻すことにしています、一般的に使われているのは、WHO の飲料水の基準もそうですし、日本の水道の基準もそうなのですけれども、 10^{-5} あたりをとりあえずは基準値として考えているところがあります。

それはともかく、結局、ベンチマークドーズの BMD_{10} 、 1.6 mg/kg を、例えば 10,000 という数字で割ると、もう既に 10% リスクが入っていますので、 10^{-5} 相当のリスクになります。その結果が裏のページの表になりますけれども、例えば、 10^{-5} のリスクに相当する暴露量は 1.6×10^{-4} 、 $0.16 \mu\text{g/kg}$ ということで、 10^{-6} ではその差は 20 分の 1 といった試算ができるという評価になります。

結局どちらをとるか、 10^{-5} 、 10^{-6} をとるかというのははっきりさせませんけれども、汚染物質での評価はこの状態で厚生労働省のほうに返す。ここでは、この後この値をどう使うかは、皆様の議論あるいは遺伝毒性の結果を待ってどうするかということになると思います。

以上が説明になります。

○山添座長 どうもありがとうございました。

広瀬先生から推計による方法での算出とその経緯について御説明をいただきましたが、今の算出に関しまして、先生方のほうからどなたか御質問ございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 追加で。

○山添座長 どうぞ。

○広瀬専門参考人 まだ説明していませんけれども、多分後で訊かれると思いますけれども、同じ推計を FDA が既にやっています。FDA の場合は、同じベンチマークで 3.7 mg/kg になっていますけれども、FDA はマルチステージモデルというモデルを決め込んでフィッティングをかけたのでこの値になります。我々も同じ値は求められましたけれども、もっとほかのモデルでも検討すると、LogLogistic が最もフィットして安全側だったので、これを採用しました。

○山添座長 ありがとうございます。モデルもフィッティングの仕方によってこのぐらいの幅が出るということですね。ありがとうございます。

いかがでしょうか。先生方のほうでほかに質問ございますでしょうか。

梅村先生。

○梅村専門委員 少し話がそれてしまうのですが、このユニットリスクや TDI をやるときに、ジェノトキシックかノン・ジェノトキシックか、2 つの例を挙げていただいて、最終的にはジェノトキシックかどうかを判断してというようなお話だったのですが、特にここで使われているようなラットの精巣鞘膜とか腹膜中皮における腫瘍に対して、皆さんが期待されている新しいデータ、つまり gpt delta ラットを使ったデータは、この結果については何も答えることができないので、あらかじめそれは伝えておきたいと思いました。つまり、精巣鞘膜から DNA を取り出してレポーター遺伝子の変異頻度を見ることは不可能であるということです。

○山添座長 グリシドールに関しては、どこをターゲットとして選ぶかということも小グループで議論があったわけですが、一応頻度的な問題等から選んだということだけで、実際にはいろいろな末梢の臓器を標的としていましたので、必ずしもそのこととマッチすることを最初から狙っていたわけではないということでもあります。

今の御説明でよろしいでしょうか。

ということで、試算をしてみると、今の得られる情報をもとにこのようにリスクを計算してみると、かなり厳しい値が出てくるということではないかと思いますが、これは遺伝毒性あり、なしにしても、どちらであっても、現在のデータから摂取量ということを考えていくと、そこに不確実性の要因が 1 つあって、さらにもう一つ申し上げたいのは、すべてのグリシドールの脂肪酸エステルがすべてグリシドールになるということを仮定した上での数値になりますね、実際の適用に関しては。これはグリシドールの値ですので、そういう不確実性のところもすべてなるものと仮定した上でやると、このように厳しい値になりますねということではないかと思います。

ですから、グリシドールが最終的な毒性にかかわる物質であるとする、生体の中でどの程度の量がこれができるのかということ、それから摂取量という問題を踏まえて、かなり不確実な要素があるのですけれども、この試算は、かなり安全側にいずれの方向もとった場合にどういう値になるかという数値を出してみると、かなり厳しい数値になるということを試算していただいたということかと思います。

こういう数字を見た上で、現実的に引き戻さなければいけないポイントは、ラットで実際には通常の試験では、DAG に関して言えば発がん性は検出できなかったという事実もあるわけです。そういうことを踏まえて、どういうふうに数値を求めていったらいいのかということを先生方の間で議論していただければと思いますが、それについて先生方のほうで御意見、どなたか発言をしていただける方、いらっしゃいますでしょうか。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 確認なのですけれども、資料 3 の中では幅がどのくらい……。どこかまとまったリストがあるのでしたっけ。(1) から (4) までの数値はどこかにまとまって出ていますでしょうか。資料 2 の中にあるのでしたっけ。

○坂本評価課長 資料 2 の中にはございません。

○池上専門参考人 あります。油脂類の摂取量に関しては 50 ページのところに表 19 として出ていますので、(1) の計算はこれに基づいて行う。それから、20、21 の表を使って次の計算をされていますし、それから (3) のものは 51 ページの表 22、表 23 に基づいて。ですから根拠は一応、評価書の中には示されています。

○菅野専門参考人 結果はまとまっていないのですね。

○山添座長 はい。あくまでも今回は試算といいますか、出してみないことにはどうか、どの程度になるのかというのは知っておくほうがいいのではないかと、委員の間で感覚をつかむのに必要なと思いましたので、出している数値でございます。

先ほど池上先生からお話がありましたように、DAG というのは、それを摂取したいという方が油で使った場合には、かなりの部分を DAG 油で使っていることがあって、それが日本人全体におしなべて平均化するというところでは、大過剰の人とそんなに摂取していないのにといい、かなりのばらつきが出るということもある程度認識はしているのですけれども、一応ここでは、先ほど申し上げたように、ある全体というふうな推計の基準を設けて評価をしてきたというところになるかと思えます。

ですから、ある意味では、それだけを摂取していた集団については、後で全体にこういう範囲できちっと決めましょうといった基準ができましたら、その数値をもとに再計算をするということで算出するという方法をとったらいいのではないかというふうには現時点では考えています。

吉田先生。

○吉田専門委員 素人なので広瀬先生に教えていただきたいのですが、今回の油は一生涯とり続けたわけではありませんね。一定期間ですけれども、そういうことへの考慮というのはどのようになるのですか。

○山添座長 広瀬先生、いいですか。

○広瀬専門参考人 一般的にというか、EPA とかではユニットリスクを使うときは、一生涯この濃度をとったという仮定で計算しますので、例えば 10 年とかであれば、生涯 70 年とすれば 7 分の 1 のリスクになるという、それが本当に当たっているかというのは、単純比例計算なので難しいところですが、そういう試算で運用はしているみたいで

○山添座長 よろしいですか、吉田先生。

○吉田専門委員 はい。

○山添座長 どうしてもこういう推計というのは、一生涯での累積としての計算になってしまうというところは、ほかに手法がないのでということだろうと思えます。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 これはもともと、DAG のほうですね、健康にいいとって売り出したわけですから、恐らく一生涯ということで計算しても間違いはないと思えます。途中でやめるという理由はそんな見当たらない。例えば、今度のようなことがあって夾雑物がど

うのこうのということになれば、それはやめるかもしれません。一旦それを家庭で使い始めたら、生涯ということは十分あり得るので、そういうリスクでやっていただきたい。

○山添座長 そういうのを好んだ方はお使いになると思いますが、既にこの販売業者は発売を自主的にやめておりますので、実際には 2009 年ぐらいまでですので、以降は現在は流通していないというふうに判断していますが。

○津田専門参考人 それでやめたというのは、テナティブなのですか、永久にやめたのですか。

○山添座長 それは自主的に特保も取り下げされておられますので、業者の方が。それは業者の方が最終的に判断されることだと思いますが、当然、我々がどういう結果を出すかを見て判断をされるのだと思っていますが。

○池上専門参考人 先ほどの DAG を製造している企業から出てきた生産量のデータというのが評価書の中にもあるのですけれども、今回試算に使ったのは、最も大量に販売されたときの数字を使って計算しています。ですから、今、先生がおっしゃっていたように、一生涯にはなりませんけれども、何年かの年数がありますので、その間の数字を平均するというやり方をとることもあり得ると思うのですけれども、今回はそれはしておりません。

○山添座長 今回は最も使用量の多かった年というところで使っていますので、そこについてもできるだけ安全側に立ったということとその数値が出ている。そういうこともあって結構厳しい値になっている点も十分にあり得るとは思っています。ですから、池上先生がおっしゃいましたように、実質的な使用量、割合を年数で計算していくと、かなり下がってくる可能性も十分あると思います。

○本間専門委員 参考になるかどうかわかりませんが、医薬品の不純物のガイドラインでも、医薬品自身は一生涯とることが余りありませんので、使用量が 10 年以内に限られるものに関しては、その期間に応じて緩和するというようなことをとっていますので、食品とは違いますけれども、そういった考えは実際のガイドラインに反映しています。

○山添座長 ありがとうございます。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 質問なのですけれども、51 ページの表 21 で、「補助栄養素・特定保健用食品」、「植物性油脂」、「マヨネーズ」、「その他の調味料」になっていますけれども、DAG 油を使った製品は調味料ですかマヨネーズもあるのですが、このような製品は特定保健用食品のほうに含められているというふうに考えてよろしいですか。

○山添座長 事務局のほうで回答できますか。

○北村課長補佐 50 ページの下から 51 ページのほうに表 20 というのがあるのですけれども、例えばマヨネーズタイプということになりますと、特保の番号があれば特保のほうに入りまして、それ以外は「マヨネーズ」の分類になるという説明になっています。

○石見専門委員 そうすると、表 21 の「マヨネーズ」とか「その他の調味料」は、特保でない可能性が高いと考えてよろしいわけですね。そうしますと、特保からの摂取量は、

ここにありますように1日当たり、国民健康・栄養調査からでは0.5gということで、そのほかのものは特保ではないということになると、先ほどの最後の試算、(4)の試算を見ていただきますと、特保からの摂取量、これは国民健康・栄養調査の値ではなくて、事業者の生産量から計算していますけれども、これとそれ以外の油脂に含まれているグリシドールをこめ油に置きかえて合算しているのですけれども、この4つの試算の中では(4)がより現実に近いのではないかと私は考えました。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。いろいろな意味で推計はあるのですけれども、(4)の数字が出てきた経緯は、できるだけ1つの方法ではなくて、ある程度それを補うという意味で(4)を考えてくださったものだと思います。これがベストだというわけではないのですけれども、一応考慮して出してきたのが(4)というふうに伺っています。

菅野先生。

○菅野専門参考人 発売されていたときに消費されてしまった方々のことを考えていくのか、そうではないですね。そうすると今後のことですね。

○山添座長 これについては、この物質の、最終的にはDAGですね、DAGの持っているものの健康影響評価をきちっとするというのがまず第一だと思うのです。その結果から、例えば、今、菅野先生がおっしゃったように、ずっと使っていた人はどう判断するのかというのを、ここがやるのか、あるいはそのリスク管理機関がやるのか、そこのところも僕には判断がつかないのですけれども、それは、我々が数値をきちっと出したものをベースで計算する以外ないと思うので、そこのところでもまずやるのは、使っていた人に対する対策を優先するというよりは、全体でのこの健康影響評価をきちっとやったほうがいいのではないかと思います。

○菅野専門参考人 現状ではもう発売されていないと。今後もされないかもしれないし、また出てくるかもしれないと。今後出てくる場合に、特保にわざわざしないで、そのまま製品化されることも一応想定しなければいけないと。

○山添座長 それはわかりません。

○菅野専門参考人 わかりませんよね。だけれども、ここで出す数字というのは、何を重きに考えたほうがいいというふうにお考えなのでしょうか。

○山添座長 基本的には、厚生労働省から諮問されたのはDAG油についての諮問があったわけで、一義的にはそれをまずきちっと答えるということが必要なのではないかと思います。その上でのことはまだいろいろあるかもしれませんが、それはまずDAG油についての健康影響評価をきちっとした形で出すということが優先ではないかと思います。

○菅野専門参考人 そうなると、ある意味、ハザードのほうで数値を出しておかないと、暴露のことは、逆に言うと、厚生労働省ですか、諮問を返すほうで考えるという話にもなり得ますよね。だから、リンクして考えなければいけないのかどうかはまだわからないのですね。

もうちょっと言うと、ある値が出ますね。それが管理可能かどうかという問題はまた別

途に出てきますね。

○山添座長 それは別個です。

○菅野専門参考人 だけれども、今の暴露評価的な資料が資料 3 だとすると、(4) と (3) を同時にやるのはちょっと厳しいなということになりはしないかと思ったわけです。

○山添座長 それは我々がやるのは辛いということですか。

○菅野専門参考人 いやいや、まず(4)のほうを決めざるを得ないのではないかと。

○山添座長 (4)を決めるためには、摂取量という全体の推計が要るわけですね。極端な言い方ですけども、それがどの程度かというのを見たいときには、どうしても摂取量を知りたいということがあるので算出したということで、菅野さんのおっしゃるように、きちっとした TDI なりユニットリスクで数値が出れば、最終的には数値は出せるということだと思います。

きょう、一応、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ところ、グリシドールの脂肪酸エステルについてのデータについてもう一度見ていただいたわけです。

福島先生、何か御意見ありますか。

○福島専門参考人 いいですか、ちょっと話を折って。理解したいのでお聞きしますが、要するに TDI と発がんユニットリスクの試算と、それから推計のほうのデータを見ると、DAG 以外にも、こめ油にしろ、一般のものもみんなだめだということになるわけですね。だからもっと低減化しないと、結局すべてのものがだめになる。すべてとは言いませんけれども、こめ油でも、TDI とか数理モデルによる発がんユニットリスクを超えてしまうということで、むしろ全体をどう考えるかということに発展していくのかなと私は思うのですが、その点は間違っているのでしょうか。

○山添座長 いえ、実はその数字を算出してみたときには、やはり皆さんがそういうふう気づかれるのではないかとということもあって計算をしたということもあります。だから、現状でとっていくとかなり厳しい数値になってきて、DAG 油だけの問題にならない可能性もある。それはヨーロッパでも、3-MCPD のところでもありましたように、かなりのマージンがとれないということが出て、いろいろな意味で低減化をしてほしいという要請が出ていることと関連しているかと思います。

では普通の食用の植物油のものが直ちに危険かという、皆さん方はどういう判断をされるのかということも含めて判断をしないと、この数値がひとり歩きすると大変なことになるかと思います。ですから、これはあくまでも推計値でありますし、モデルですので、どのモデルが本来の実態に沿っているのかどうかということとをどれかで選択するということになると思うのです。だから、それには全体を見ながら判断をしていただく必要があるのかなと思って、あえて先ほどから TDI とユニットリスクを出させていただいたということも、福島先生がまさにおっしゃったとおりのところがありまして、そういうところを踏まえた上で見なければいけない事態になっているということかと思います。

菅野先生。

○菅野専門参考人 ですから、座長がおっしゃるように、朝から晩までと言ったら言い過ぎかもしれませんが、健康にいいと思って大量にマキシマムとってしまった人のことは置いておいてということになれば、当然、(1)と(2)の暴露の計算はそれに近いわけですね。ですから、自動的にそれは後回しにしましょうという座長の御提言だと受け取ります。

そうすると、今、可能な推計は(3)か(4)か、どちらかという話になっていると思うのですが、それで一覧表が欲しかったのですが、自分で作りましたが、 10^{-2} 、 10^{-2} というのが最初の2つで、次が 10^{-4} の真ん中あたりで、一番最後が 10^{-3} の下と。ですから、(3)と(4)の試算は倍ぐらいしか変わらないのですね。ですから、どちらをとってもいいのではないかという話にはなると思うのですが、仮に安全側の、(3)をとっても(4)をとっても倍しか変わらないのであれば、(3)をとっていいかなど。それであとは、 10^{-4} の安全率でいくか 10^{-5} の安全率でいくかというのをここで、マージンとの関係でみんな考えろとおっしゃっているのであれば、そうすると管理側のことは我々はわからないので、どこまでそこを、福島先生がおっしゃるようなおもんばかり方をしろとおっしゃっているのかがわからないわけです。

なので、例えばアフラトキシンのときのように、ある時代の測定限界値以下みたいなことを使った時代もあるわけですね。ですから、そこら辺のところまで本当にこのワーキンググループが考えなければいけないのかどうか、あるいは広瀬先生がおっしゃるように、この表と暴露評価の、(3)が一番妥当であるという意見とともに、数値を何個かつけてお返しするということができるのかどうかですね。

○山添座長 三森先生、どうぞ。

○三森委員 問題点としては、今回のTDIをとるか数理モデルで発がんユニットリスクにするかという点については、結局、遺伝毒性か遺伝毒性ではないかということが1つ問題点として残っていますね。これはまだクリアされていません。

もう1点は、今回の試算の根拠は、グリシドール脂肪酸エステルがすべて生体内で100%グリシドールになるという、これを前提にして試算しているわけです。しかし、これについてはわからないのです、私たちは。これをワーストシナリオという形でやっているから、こういう形になっているのではないかと思うのです。そのところが見えていない限りは、リスク評価はかなり難しいのではないのでしょうか。

○山添座長 それは皆さん、三森先生と同じ感覚で、これについては、グリシドール脂肪酸エステルがどの程度グリシドールになっているのかということが正確にわからないと正確な評価はできないという、その点については皆さん共通だと思うのです。

ただ、そのときに、わからないときに安全側に全部立つのか、あるいはもう少し精密な何らかの形で、ヒトにおける、例えばアダクトのレベルが低いとか、いろいろな傍証とかで、あるいはグリシドール自身と脂肪酸エステルの加水分解の血中濃度の差を、ラットであるとしてもそれを適用するなりして、何らかの幅を持たせる必要があると考えるのか。恐らく、どの程度の量、グリシドールが体内にある量というものの評価について、片方は低

めに、どの程度低めにしたら現実的だと考えるか、100%切れたと考えるか、そのところぐらいしか、今のデータからではなかなか判別がつかないというふうに皆さんも感じていらっしゃるのではないかと思います。

そこは、結局は遺伝毒性なりラットでの発がん性試験での結果から、どういうふうに推しはかるかを先生方がそれなりに判断をしていただくということで見る以外に、ほかに何かいい方法があればいいのですが、その辺のところについて先生方はどういうふうに考えていらっしゃいますか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 発がん性につきましては、以前のときにも申し上げたのですが、確かにいろいろな臓器で発がんしてまいりますけれども、これは短期の毒性試験で、かなりの部分で毒性の出ている、あるいは細胞傷害性が出ている臓器において起きているので、確かに遺伝毒性が今回はまだグレーなところがあって、わからない部分もありますけれども、少なくとも遺伝毒性だけで起きている発がんメカニズムではないだろうということは、申し上げたいと思います。

特に精巣におきましては、短期におきまして鞘膜炎が起きていまして、炎症が起きています。この中皮腫というのはラットにおいては雄でしか出ない。雌では実際今回も中皮腫は起きておりませんので、陰嚢内の何らかの炎症というのは、かなりの部分、発がんのトリガーになっているだろうというように思います。

あと、先ほど梅村委員がおっしゃったように、鞘膜で調べることはかなり難しいということですが。

○山添座長 梅村先生。

○梅村専門委員 従って、2つの課題があり、1つはジェノトキシックかどうかということと、もう一つは、グリシドールエステルの加水分解の程度が、ヒトはサル型なのかラット型なのかということところが一番のポイントなのだろうと思います。ジェノトキシックか否かの点は、今の *in vivo* 変異原性のシステムでは解明が不可能で、中皮腫の発がん機序を解明することは無理だと思います。ですので、先ほども申しましたように、これから出てくるデータではその点の解釈は無理だというふうに思います。

結局、この会議の最初のほうに、なぜラットとサルで違うのだと、実はわからない、そのところが解明されれば、ある意味、ヒトがどちら型なのかということも解釈できるのではないかと私は思います。

○山添座長 山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 梅村先生が言われた問題、ヒトとサルとの違いですが、今回、血中濃度ではかっているのはグリシドールの脂肪酸エステルとグリシドールですね。ラットの場合は胃の pH が割と高いので、グリシドール脂肪酸エステルが分解されるとグリシドールになるのですけれども、ヒトとサルの場合は胃の pH が低く、塩酸が存在しています。そうするとグリシドールは 3-MCPD に変わりますので、血中の 3-MCPD もはかっておかないとグリシドールの脂肪酸エステルの吸収量がわからないと思うのですけれども、その

データがない。見かけ上グリシドールの吸収量は低いという結果でも、3-MCPD として血中に存在しているということを否定できるデータではないのですね。3-MCPD とグリシドールというのは、有機化学的に言うとどちらも反応性は高いです。ただし、定量的に見た場合に、3-MCPD とグリシドールが同じ活性を示すかどうかわかりませんが、3-MCPD もそれなりに生理活性があるということは報告されていて、やはり毒性がグレーなものです。グリシドールも 3-MCPD もどちらも難しい問題です。今の場合は、最終的な決着をつけることは難しいので、グレーのまま評価せざるを得ないだろうというのが私の感想です。

○山添座長 山崎先生のほうからは、単純に濃度差というもの、種差というものも、解釈は今のところなかなかつけがたいという御意見でした。

菅野先生。

○菅野専門参考人 学問的には私もコメントが幾らでもあります。例えばラットの試験でも、同時に DAG を共存させたらどうなるかとか、あるのですけれども、手続論としては、もし本当にヒトがセンシティブでないという情報がない限り、仕方がなく今までは、一番センシティブな動物よりも人間はさらにセンシティブであるという仮定のもとにやるということによって来ていますから、そこは、要するにデータをもっと待つということをお決めになるならば、それで結構なのですけれども、待たずにここで一度結論を導くということであれば、種差の問題は、本当にヒトに該当しないというデータが出るまではできないので、一番感度のいい動物に合わせざるを得ないのが手続論だと思うのですけれども、現状では。

○山添座長 どうぞ。

○若林専門参考人 皆さんの話の中に、これから出てくるデータという話が出てくるのですけれども、どういうデータがいつぐらいに出てくるのかということがわからないので、判断ができません。それについては説明していただけるのですか。

○山添座長 事務局のほうで、研究のプランというのは把握しているのでしょうか。

○坂本評価課長 可能な範囲で、例えば次回に説明するように準備をしろという御指示であれば、そのように準備を進めますが。

○山添座長 若林先生、それでよろしいですか。

○若林専門参考人 はい。

○山添座長 どういう目的でどういう評価と。

梅村先生。

○梅村専門委員 私の知っている範囲というか、一部の試験はうちの部内での実験なので、知っている範囲でお答えしますが、gpt delta ラットという *in vivo* 変異原性試験として開発されたレポーター遺伝子が入っている動物に、グリシドールとそのエステル、それから 3-MCPD を経口投与して、各臓器の変異原性を調べるという実験が進んでいることは確かなことです。

○山添座長 吉田先生。

○吉田専門委員 それに関しては、先ほど申し上げたように、いくら今データが進んでい

るからといって、この遺伝毒性に関しては保障されたチームでの検証がされましたけれども、検証がされてからこちらで評価をしないと、また最初からやり直しになってしまうので、もしそのデータでは不十分だったら、さらに追加、追加、追加するかということにもなってきますので、私の意見としては……

○山添座長 もう決めましょうと。

○吉田専門委員 余り待たないほうがいいのかなのというのが私の個人の意見です。

○山添座長 立松先生。

○立松専門参考人 今までいろいろなデータの追加とかされて進めて、安心のためにそれはいろいろなデータがそろったほうがいいのですけれども、今まで出てきたポジティブのデータを新しいデータで否定するということは不可能だと思うのです。ですから、今まであったデータで、つまり次のデータを待っていたら、今までのポジティブのデータを否定するデータというものは、今までのサイエンスの進め方として、プラスはプラスとしてずっと存続していくわけですから、それを否定するというデータは出ないと思います。今まであったデータの中で評価できるのであれば、これを進めていくというのがいいかなと私は思います。

○山添座長 立松先生のおっしゃるとおりなのですが、今問題になっているのは、遺伝毒性物質なのかそうでないのかということによって、後ろの、例えば推計のモデルも使い方の一つの根拠になるわけですね。ユニットリスクを使うのか、TDI でいいのか。そういうことがあるので、それを含めてその根拠としてもう少し、遺伝毒性物質なのかそうでないのかということが 1 つは背景にあるのですが、吉田先生の意見は、もう今のデータで判断しなさいということですね。

○吉田専門委員 私は、今回、一番センシティブな臓器として精巣鞘膜が使われたということなので、もしそこでの遺伝毒性がなければ意味がないだろう。それでなければ、既に骨髄のデータはあるわけですから、ここの腫瘍が出たすべての臓器における遺伝毒性がどうなのかというようなことではないと……。ただ、今、gpt delta の強力に進めている梅村委員からそれは無理だということであれば、新しいデータを待つ必要があるのでしょうかというのが私の意見です。

○山添座長 本間先生。

○本間専門委員 食品安全委員会でもいろいろな考え方があると思うのですが、汚染物質に関しては、こういった TDI や、そうでなくてもユニットリスクで発がん評価をするということは一般的なのかもしれないのですが、私が所属している食品安全委員会の農薬とかそういったところでは、遺伝毒性というのは非常に重要なポイントで、遺伝毒性発がん物質であれば、それは閾値が設定できないということで、実質上禁止ということになっていますよね。私としては、遺伝毒性発がん物質であっても、発がんユニットを考えた発がんリスク評価はできるということは、私としては好ましいやり方だと思うのですが、この考え方はここでは受け入れるということによろしいですか。

○山添座長 それは先生方がどういうふうに判断をすべきかということになる。あくまで

もこれは数値として出してきているところですよ。それはだれかがえいやというふうにはいかないと思います。

○本間専門委員 それであれば、遺伝毒性の有無というのは、多少数値の前後はあるかもしれないですけども、そんなに大きなファクターではないのではないかと私は考えているのですけれども。

○山添座長 遺伝毒性があってもそのときはオーケーとするという考え方に立てばということですね。ありがとうございます。

福島先生。

○福島専門参考人 2点ありまして、まず1点、今の本間先生の質問ですが、グリシドールを汚染物として考えるというのが前提だと思うのです。その場合は従来的に、例えば食品添加物の場合においては VSD で評価しようという形で来ております、決してそれですべてをバンという形ではなくて。だから今回も同じような形をとればよいと思うのです。

2点目は、これは非常に難しいことだと思うのですが、動物でヒト以外のデータを一生懸命出して、まだ待とうではないかとか、いやもういいのではないかという議論になっていますけれども、非常に難しいという意味は、今回の問題というのは、先ほども言った DAG 以外のほかのこめ油とか、いろいろなところにも広がってきていると。そしたら、我々ヒトを考えた場合、油の摂取とグリシドールとの関係で、難しいと思いますが、疫学的にデータがあるのかどうか。発生したのに人がずっと使っているわけなのですね。だからそこで何が起きているのか、どうもそのあたりのところをもう少し調べたほうが、これは難しいではなく、なければならないのですけれども、ないということは、それに対して安全ということがある面では保障されているというふうに私は一方では理解するわけです。だから、ヒトでのデータというのを調べていただきたいということです。それがお願いできたらということです。

○山添座長 実際にヒトでのデータが本当にあるのかなのかということは、ちょっとわかりませんが、そういうものがあればいいのですけれども、恐らく何らかで問題があるというなら出てきているというのが、レポートというのは何か問題があれば出てくるので、問題がない場合にはなかなか出てこないということもあり得るので、なかなか難しいですけども、一応調べてみたいと思いますので、事務局のほうで考えていただけますでしょうか。

○石見専門委員 先生、よろしいですか。その点から言うと、グリシドール脂肪酸エステルというのは乳幼児用の調製粉乳に混入しているということがわかっていて、ドイツの安全委員会も、乳幼児はグリシドール脂肪酸エステルが混入していても、ミルクを摂取しなければ生きていけないということで、そこは認めているわけですね。

○山添座長 そうですね。

○石見専門委員 ですから、根本的なところは押さえられていると思うので、その議論もしなければいけないと思います。

○菅野専門参考人 今までのものでは、ある意味、食経験で担保されているわけですね。

ですから、食経験で担保されているものを割るような基準をつくることは、それは当然変なことになるのはみんな認識しているわけです。ですからそれは大丈夫なのですけれども、やはり手続論として、だからそれに合わせて理屈をこね回すというようなアクティビティーのように見えるところ自体は、余りよくないなと思うわけです。

だからそこは、こっちからいくと、今まで市販で売られているものよりもうんと低くなるというのが出てもしようがないと思うのです、ある意味。それを食品中のコンタミナントで、食経験のあるところのものにまで波及する場合は、そういう数値が出たけれども、ALARA で行きましようとかという話に普通なるわけですね。それを、そういうことを言わなくて済むレベルにまで何とか上げていこうというアクティビティーを今ここでやるのは、無理なのではないでしょうか。というのが私の意見です。

○山添座長 これについてはいろいろな考え方……、だから僕は自由討論で皆さんに議論をしていただいて、できるだけ現実に可能な限り下げるというのも一つの考え方だし、今おっしゃってくださったように。そういうところでどの辺にするのかということは、各先生方の御意見を伺いたいのですが、もう 5 時を過ぎてしまったので、きょうは申しわけないですけれども、グリシドールの脂肪酸エステルについてはこのようなデータと、推計を試みるとこういうふうになるということ認識していただいて、どういうふうな形で取りまとめるのがいいのかということについて考えていきたいのですけれども、これを全員でまたやると大変ですので、下地というか、案のつくりのほうについて小グループで、申しわけないのですけれども、後で私のほうからお願いをスペシフィックにさせていただく先生が出てくるかもしれません、そういうところでしていただいて、素案が出たころでもう一度それについて議論をしていただくということではいかがでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、少人数のグループでもう一度練った上で、この会議にその案を出すということで、次の会議にしたいと思います。

よろしいですか、先生方。ほかに何か御意見等ございますか。

津田先生。

○津田専門参考人 最後につけ加えですけれども、先ほど山崎先生のほうから、胃の中で 3-MCPD が生成される可能性があるわけですね。それよりも前に、オイルを一般的にリファイニングでグリシドールと 3-MCPD ができるということがわかっていますので、DAG の製品にどれぐらい入っているか、恐らくデータがあると思います。というのは、パームオイルあるいは子どもの調製乳等にも 3-MCPD が入っていることは既に報告されています。ですから、そういうことについてのデータも次のときに調べて出していただければいいと思います。夾雑物としてグリシドール以外に 3-MCPD もあるということです。

○山添座長 3-MCPD は、実はグリシドールの脂肪酸エステルというのは脂肪酸の長さの違うもののミクスチャーなのです。ですから、実際に定量するときには、3-MCPD に全部変換させて、それではかっているというのが実際の測定だったと、私の記憶のある限りそういう形をとっていると思います。

ですから、昔は色を抜くための操作のときに、水で洗う、あるいはちょっとした酸で洗うためにクロルが入って、3-MCPD にグリシドールの脂肪酸エステルが変化していたと思いますが、恐らく現時点では、ほとんどその工程については処理がされていて、現在市販されているものについては、3-MCPD についてはほとんど出ないようになっているというふうに伺ってはいます。ただ、調べてみるということで、データがあれば調べたいと思います。

○菅野専門参考人 いいですか。

○山添座長 最後ね。

○菅野専門参考人 全く別件です。確認だけ、してあればありがたいのですが、調理中にできないことだけ確認していただければ。DAG と水と熱で。

○山添座長 一応確認するというか、文献的にそういうデータがあるかどうかについては、調べてもらうようにしたいと思います。ありがとうございました。

事務局のほうでほかにありましたでしょうか。なしですか。

それでは、長くなってしまいましたが、本日のワーキンググループをこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。