

# 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6回）議事録

1. 日時 平成26年7月7日（月） 14:00～16:49

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

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、磯専門委員、梅村専門委員、漆谷専門委員、尾崎専門委員、久保田専門委員、小堀専門委員、中江専門委員、山本専門委員、吉田専門委員、脇専門委員

（専門参考人）

広瀬専門参考人

（食品安全委員会）

熊谷委員長、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、北村課長補佐、後藤専門官、松下専門官

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の安全性評価書（案）

資料2 グリシドール脂肪酸エステルおよび 3-MCPD 脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究の概要

資料3 「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

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)

## 6. 議事内容

○山添座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 6 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、所用により、石塚専門委員、今井田専門委員、清水専門委員、頭金専門委員、本間専門委員は御欠席です。

また、漆谷委員、脇委員は、おくれるとの御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、佐藤委員が御出席です。また、熊谷委員長は、現在所用ですが、済み次第御参加いただけると伺っております。

本日の議題ですが、「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」です。それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○前田上席評価調整官 それでは、本日の配付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 「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性評価書(案)」。

資料 2 「グリシドール脂肪酸エステルおよび 3-MCPD 脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究の概要」。

資料 3 『『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』。

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」でございます。

なお、先生方の机の上には、文献の詳細等をファイルにと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、随時事務局までお申し出いただければと思います。

それから、傍聴の方に申し上げますが、先ほど申し上げました資料以外で専門委員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 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、御報告をお願いします。

○前田上席評価調整官 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3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。

(「はい」と声あり)

○山添座長 どうもありがとうございました。

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してしまいました。高濃度にジ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これから行いたいと思います。

我々はDAGの評価を行ってきたわけですが、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ているという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が生成いたします。したがって、これら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ところでこれまで審議を行ってまいりました。

これまでの経緯で、グリシドール脂肪酸エステルのデータが十分ございましたら、それできちんとした評価ができるわけですが、先生方御存じのように利用できるデータは限られておりまして、しかしながら、その状況下で判断をする必要があるということでした。実際には、グリシドールに換算をして検討を行ってきたところでございます。

ただ、本件は、最終的にはグリシドールの評価ではなく、高濃度にDAGを含む食品の安全性の評価のために不足をしているデータ等については仮定をおいて検討しようとしてきた経緯がございます。

一昨年(2010年)の8月、前回のワーキンググループにおいて三森委員から、平成22~24年度まで食品安全委員会が委託して実施する食品健康影響評価技術研究の中で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*遺伝毒性の研究が進められている

ので、そのデータが出てくれば、グリシドール脂肪酸エステルの遺伝毒性の評価はもう少し可能になるのではないかと指摘がございました。そこで、私から、そのデータで埋めていくことも一つの考え方であるのではないかとすることを申し上げたところでございます。

その後、専門委員の先生方に、その研究成果を評価書案でどのように取り上げていくかについて御相談をさせていただきました。

また、一日摂取量の推計試算に当たり、前回、事務局から資料として提示していただきましたが、食品中に含まれるグリシドール脂肪酸エステルの含有量のデータが約4年前のものでございました。現在流通している植物油から摂取されるグリシドール脂肪酸エステルの推計について、事務局に必要なデータの収集をしてもらっていたので、本日のワーキンググループの開催となったものでございます。

それでは、前回のワーキンググループから時間があいておりますので、評価の経緯を含めて事務局から説明をお願いできますでしょうか。

○前田上席評価調整官 それでは、資料1と資料2、参考資料1、参考資料2を用いながら説明をさせていただきます。

資料1の12ページ目、「評価の経緯等」でございます。

最初はこの1998年というところでございまして、今から16年前になるわけですが、厚生労働省は、高濃度にジアシルグリセロール（以下「DAG」という）を含む食用油（以下「DAG油」という）につい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を許可してきたところでございます。

2003年6月27日の厚労省の薬食審におきましては、高濃度にDAGを含む食品（マヨネーズ）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」という審議結果をまとめたところでございます。その中で、そのマヨネーズにつきましては、「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懸念があるということで、「念の為に、（発がん）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」とし、その試験結果を薬食審に報告するよう付記がされたところでございます。

2003年8月5日、厚労省は、マヨネーズについての食品健康影響評価を食品安全委員会に対して依頼しまして、9月11日に、食品安全委員会は、「薬食審において行われた、当該食品の特定保健食品としての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てございます。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」旨の付記がされたところです。

その2年後でございしますが、2005年8月4日の食品安全委員会で厚労省は、その遺伝子組換えラット及び野生型ラットに対して行った二段階発がん試験の中間報告を行いまして、その中で、雌の遺伝子組換え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

の遺伝子組換え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、厚生労働省としては、個体数を増やし、高用量、長期間の試験を実施する予定であることが報告されたところです。

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20日、食品安全基本法第24条第3項の規定に基づき、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ころでございます。

そして、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（以下「合同WG」という）第1～3回会合では、厚労省が新たに実施する野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験及び Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験のプロトコールについて報告がされました。そして、第2回合同WGと第4回合同WGにおいて、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ました。

13 ページ目でございますが、2009年2月の第5回合同WGにおきまして、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験、野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験、Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験、Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験の報告がされまして、合同WGとしての結論が取りまとめられたところでございます。

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いう知見を得て、DAG 油の製造に責任を有する企業に調査を指示した。そして、その業者から、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いうことで、2009年7月21日に厚生労働省は、「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したところでございます。

2009年の8月と9月の合同専門調査会の審議の結果、グリシドール及びその脂肪酸エステルの毒性と体内動態と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いうことでございます。

2009年9月の食品安全委員会におきまして、グリシドール脂肪酸エステル類の含有量を一般食用油と同等のレベルに低減させるまで DAG 油を主な原料とする食品の製造販売を中止するというその業者の報告内容を、厚生労働省が説明を行ってございます。

2009年10月、消費者庁は、高濃度に DAG を含む食品 10 品目の特定保健用食品許可の再審査を行うことにつきまして、食品安全委員会に評価を要請しましたが、その同じ日に、当該食品の製造販売に責任を有する企業より、製造販売を中止するとして特定保健用食品許可が失効する旨の届け出がなされたということで、その評価要請を取り下げたということでございます。

2010年6月3日、38行目ですが、グリシドール脂肪酸エステル類の含有実態調査の結果と遺伝毒性試験の結果が報告され、2010年8月には体内動態試験の結果が報告されたところ

ろでございます。

14 ページですが、海外におきましては、2009 年 3 月、ドイツの BfR が、その年の 1 月にドイツ内で食用生成植物油からグリシドール脂肪酸エステル類が検出されたことを受けて、全て加水分解されるという仮定のもとで試算を行ったところ、MOE が 1 万を下回ることもあるという報告を行っております。

この 2010 年に厚生労働省から提出された資料をもとに、2010 年 6 月 10 日でございますが、参考資料 1 にございますとおり、高濃度に DAG を含む食品に関するワーキンググループを設置し、同年 10 月 15 日に開催された第 1 回ワーキンググループにおきまして、参考資料 2 にございますとおり、食品健康影響評価の手順が定められたところでございます。

そこでは、DAG 油の脱臭工程において生成される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議論を先行させ、その後、高濃度に DAG を含む食品の安全性の議論を行うとされたところでございます。

2012 年 8 月の第 5 回ワーキンググループでは、経口摂取されたグリシドール脂肪酸エステルについて、最悪のケースを想定し、体内で全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の遺伝毒性発がんをもとに検討を行うことが妥当ではないかとの意見が出されたところでございますが、先ほど座長から御指摘があったとおり、平成 22～24 年度に実施されました食品健康影響評価技術研究の研究成果を待つべきとの意見も出されたところでございます。

この研究班の成果の概要でございますが、資料 2 の形で食品安全委員会のホームページで公開をされているところでございます。

その後、専門委員の先生方と同研究班の結果を検討いたしました。グリシドール脂肪酸エステルの血液移行量が類似の研究に比べて著しく低いことが指摘されてございます。

一方、厚生労働省から提出された文献のうち、ドイツのリスク評価研究所の Appel らの研究で、現時点では、リスク評価を目的とする場合、グリシドール脂肪酸エステルが消化管において十分に加水分解すると推測することは正当化されるとし、ヒトのグリシドール脂肪酸エステルの暴露量は等モルのグリシドールの暴露とみなして評価を行うべきと報告されたことが確認されてございます。

また、現在流通していない食品について評価をする必要があるのかということの意見も出された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。

非常に時間も要しますし、また、検討する項目も、その時点ごとに変化をしてきたことがございまして、少し再度私のほうから説明を加えたいと思います。

2009 年 2 月までの新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループでの検討では、

ジアシルグリセロールはオレイン酸、リノール酸、リノレン酸など長鎖脂肪酸の2個がグリセリンに結合した物質であり、そのままの形態では細胞内を通過しないと考えられるということがございました。仮に細胞内に入ったとしても、生理的な状態では速やかに代謝をされ、プロテインキナーゼC活性を過剰に発現することはなく、発がんプロモーション作用は示さないと考えられました。ただ、遺伝子改変ラットを用いた試験で見られた発がん性のメカニズムは、その当時、結論できなかつたという3点が挙げられると思います。これがまず最初のころの経緯であります。

そのころ、BfRにおきまして、ドイツのリスク評価機関でございますが、幼児用ミルクから高濃度の3-MCPDと呼ばれます脂肪酸エステル塩化物を検出してリスク評価を始めました。パーム油ベースの精油植物油からグリシドール脂肪酸エステルを検出して初回の推定値を公表するなど、食品中の脂肪酸エステルについての関心がこのころから急速に高まったと理解しております。

このような状況で厚生労働省がDAG油製造業者に調査を依頼しましたところ、DAG油にグリシドール脂肪酸エステルが含有されていることがわかったということでございます。このためにグリシドール脂肪酸エステルの評価が必要となった、その結果としてこのワーキンググループが立ち上がったということでございます。

こういう経過をたどってきたわけですが、このワーキンググループでは、グリシドール脂肪酸エステルとグリシドールの生体に及ぼす影響、体内動態にどのような違いがあるのかということが一つの解決すべき問題でございました。

また、提出されました論文の中から、カニクイザルの試験とラットの試験とがございまして、どちらがヒトに外挿できるものであるかという議論もございました。

また、血中のヘモグロビンに生成する付加体を暴露指標として使えるのかどうかという議論もございました。ハザードとして遺伝毒性発がんとして確定できるのかというようなことも議論されています。

一昨年8月のワーキンググループでは、食品安全委員会が委託しているグリシドール脂肪酸エステルの研究成果を待つべきとされておりました。その後、ドイツのBfRから、グリシドール脂肪酸エステルは等モルのグリシドールの暴露とみなして評価を行うことが望ましいというようなことを示した論文が公表されておまして、その方向で評価をするかどうか、これは本日の議論のポイントになろうかと思えます。

一方で、DAG油の製造業者は発売を自主的に取りやめておられます。実際には2009年までですので、以降は現在まで5年間流通していないという現状がございます。このような経緯をたどって少し御記憶を思い出していただいて、こういうことで間違いがなかったか、先生方のほうで何か御意見はありますでしょうか。このような経緯でよろしいですか。私も全部フォローアップできているかどうかわかりませんが、過去はこのような流れでグリシドール脂肪酸エステルとグリシドールの評価が上がってきたのだと思います。

もしなければ、この経緯を踏まえて、まずは評価書案の構成について検討に入りたいと

と思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 それでは、本評価書案の構成と、一部食品健康影響評価の内容にも入ってしまうかもしれませんが、事務局から少し御説明をいただけますでしょうか。

○前田上席評価調整官 それでは、資料1に基づきまして、説明をさせていただきます。

1 ページの目次をごらんいただければと思います。

本評価書案の構成でございますが、1～17 ページの評価書本体と、18～33 ページの【参考1】「今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に係る試験の結果」と、34 ページ以降の【参考2】「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関する知見」の3部構成となっております。

評価書本体でございますが、先ほど評価の経緯について説明しました部分と「評価対象等」、「食品健康影響評価」から構成されます。

【参考1】でございますが、18 ページからの DAG の発がんプロモーション作用に関する試験を初め、2005 年の評価要請時から 2009 年 2 月の新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループが結果を取りまとめるまで、すなわち、グリシドール脂肪酸エステルの問題が出てくる前に、DAG に関して遺伝子改変動物などを用いて実施された試験 8 本の結果とそのまとめとなっております。

【参考2】は、2009 年 7 月に DAG 油にグリシドール脂肪酸エステルが含まれていることを厚生労働省が報告してから、さまざまな科学的知見について本ワーキンググループが 5 回にかけて検討してきた内容と、そのまとめでございます。

このような構成とした理由でございますが、16 ページの「Ⅱ. 食品健康影響評価」の部分を若干説明させていただきます。

この食品健康影響評価におきましては、高濃度に DAG を含む食品の安全性について、各種試験等に基づき評価を実施したと。

2003 年 9 月 11 日、食品安全委員会より厚労大臣に対して「薬食審において行われた、当該食品の特定保健用食品としての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てございます。

その後、2005 年 9 月から 2009 年 2 月までに追加試験として実施された DAG を高濃度に含む食用調理油等の二段階発がん試験等の結果が厚労省から提出されました。

その結果を検討したところ、上記評価については引き続き妥当なものと考えられ、本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断したが、不純物として含まれるグリシドール脂肪酸エステル (GE) についても検討することとされました。

その後、評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009 年 9 月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していません。

このため、本件につきましては、さらなるデータの入手は不可能であり、高濃度に DAG を含む食品に係る食品健康影響評価は困難であることから、参考として、今回の食品健康影響評価に当たり提示された DAG に係る発がん試験の結果並びに 2013 年 3 月までに実施された食品健康影響評価技術研究の結果及び 2014 年〇月に公表されたグリシドール脂肪酸エステル中の含有実態調査などを GE に関する知見として取りまとめた。

なお、過去に摂取した者については、個々の摂取実態に基づき、判断する必要があるとしてございまして、〈参考 1〉が「DAG に関する知見のまとめ」、〈参考 2〉が「GE に関する知見のまとめ」としているところでございます。

ここで、22 行目のところで「〇月」となっている理由でございますが、グリシドール脂肪酸エステルにつきましては、こめ油、コーン油、ひまわり油等の一般の植物性油脂に含まれてございますので、【参考 2】に一日摂取量を推計して記載することとしてございます。ただ、この一日摂取量の推計につきましては、最近の知見を反映させる観点から、国民健康・栄養調査のデータですとか、あとは食料需給表のデータを入れてございまして、平成 24 年、平成 25 年に農林水産省が実施してございます食用油脂中のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態を把握するためのデータがまだ発表されてございませんので「〇月」となっているものでございます。

評価書の構成としては以上でございます。

○山添座長 ありがとうございます。

個別の各論については後ほど御議論いただくつもりでございますが、今、評価書の構成とその理由について再度少し私なりにまとめてみますと、1 つ目は、このワーキングでは、グリシドール脂肪酸エステルの体内動態や毒性の特徴について 5 回にわたって議論をしてまいりました。食品健康影響評価技術研究でグリシドール脂肪酸エステルの投与実験が行われましたので、その結果が出ることを待っておりましたのですが、得られた結果からは、その実験でラットでの血中濃度の測定の結果を見ますと、体循環系への移行量が類似の研究に比べて低いということがございました。

2 つ目は、ドイツの研究論文で、現時点では、ヒトのグリシドール脂肪酸エステルの暴露量は等モルのグリシドールの暴露とみなして評価を行うべきという論文が出されているということでございます。

これら 2 つの論文から、グリシドール脂肪酸エステルの毒性の評価に当たっては、同じモル数のグリシドールが暴露されたとみなして知見をまとめることができるとも考えられます。

また、2005 年から 2009 年の間にわたって DAG を投与した発がんプロモーション試験の結果もまとまっております。

新開発食品専門調査会と添加物専門調査会が合同で何度も議論をしてまいりました。DAGに関する知見も、この点でまとまっていたということだと思います。

しかし、そもそももとの評価要請の対象に戻りますと、高濃度に DAG 油を含む食品は 2009 年 9 月に製造販売が中止をされて既に流通しておりません。食品健康影響評価の対象が存在していないということで、本件については、さらなるデータの入手は不可能であるということ。高濃度に DAG を含む食品に係る健康影響評価は、したがって、困難であるということではないかと思えます。

その上で、今まで検討してきた内容を広く消費者、製造販売業者に情報提供するという観点から、DAG の知見とグリシドール脂肪酸エステルを知見をそれぞれ【参考 1】及び【参考 2】として添付している構成でまとめるということではないかと思えます。

ただ、そうはいっても高濃度に DAG を含む食品は、特定保健用食品となる前も含めて 20 年間程度流通していたという経緯がございます。このために不安に思う方もおられるかもしれません。そのような過去に摂取された方については、個々の摂取実態を踏まえて必要に応じて臨床的に判断をする必要があるということになるかもしれないと考えております。

前田調整官からの説明を簡単にまとめてみますと、大体こういう経緯ではないかと思えますが、先生方のほうで追加ないし訂正等がございましたら、お願いいたします。

記憶をたどりながら少し見ていただいて、こういうことで大筋で何か間違っていることはないでしょうか。よろしいですか。

そうしますと、引き続き、評価書案の評価対象と中身のほうに入っていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 それでは、事務局から、「2. 評価対象等」について説明をお願いいたします。

○前田上席評価調整官 それでは、14 ページの「2. 評価対象等」でございます。

12 行目からですが、高濃度に DAG を含む食品としては、特定保健用食品として複数の製品が許可されていた。ただ、2009 年 9 月に製造販売を中止されてございます。このうち最も DAG の濃度が高いのは高濃度に DAG を含む食用調理油 (DAG 油) であり、かつ、それは 2005 年 9 月に厚生労働省が評価要請を行った被験物質であることから、主に DAG 油に係る知見をもとに食品健康影響評価を行ってございます。DAG 油の組成は図 1 のとおりであり、DAG を主成分とする油脂が 99% 以上、その他酸化防止剤等 (ビタミン E、ビタミン C 等) が 1% 未満となっております。

「(1) DAG 油に含まれる油脂について」ですが、一般の食用油の主成分は、グリセリンに 3 分子の脂肪酸がエステル結合したトリアシルグリセロール (TAG) であるということですが、DAG はグリセリンに 2 分子の脂肪酸がエステル結合したもので、オリーブ油等の天

然の植物油、動物油の違いによらず、ほとんどの食用油に約1～10%程度含まれる脂質であり、長い食経験を有する物質の一つである。現時点では、天然由来のDAGを含む食品を摂取したことに起因すると考えられる健康被害は報告されていない。しかし、これらの従来の食品が含有するDAGの濃度はいずれも10%未満であり、DAG油のように高濃度にDAGを含有する食品の食経験は十分ではない。また、DAG油に含まれるDAGは、大豆油、菜種油等を原料として、TAGを酵素処理等により分解し、DAGとして再合成したものであり、天然由来のDAGを抽出・濃縮したものではない。DAG油に含まれるDAGについては、1,3-DAGと1,2-DAGが6～7：3～4で混在していると報告されている。また、ラット単回混餌投与試験において、DAGを主成分とする油脂を投与された群とTAGを主成分とする油脂を投与された群との間において、血清中の1,2-DAG濃度は同等と報告されております。

13行目ですが、事業者から提出された資料によると、DAG油に含まれる油脂を構成する脂肪酸の組成は以下のとおりである。なお、一般の食用油の多くは主にオレイン酸及びリノール酸から構成される油脂を含んでいるとされております。

その下の表1が「DAG油に含まれる油脂を構成する脂肪酸」でございまして、リノール酸の割合が一番多くて、次にオレイン酸とされているところでございまして。

以上でございまして。

○山添座長 最初のところで評価対象等についての説明をいただきましたが、ただいまの説明について、何か先生、この中で御意見はございましてでしょうか。

対象となった食品とその組成等についての説明でございまして、よろしいようでしたらⅡ.のほうに入っていただけますでしょうか。

○前田上席評価調整官 次に、16ページの「Ⅱ.食品健康影響評価」でございまして。

先ほど3行目から25行目につきましては御説明いたしました、〈参考1〉の「DAGに関する知見のまとめ」の内容でございまして。

後ほど参考について御議論いただいてから、また振り返って修正していただければと思いますが、現在の案といたしましては、28行目からございまして、マウスにおいて、DAG油の経口投与による舌を含む口腔内、食道、前胃及び大腸の発がんプロモーション作用は認められなかった。DAG油の投与による乳腺の発がん性は認められなかった。上記の実験動物の知見は、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合に外挿することは可能である。

一方、DAG油の塗布による皮膚の発がんプロモーション作用が認められたが、食道、前胃において発がんプロモーション作用が認められていないことから、ヒトが通常食品としてDAG油を経口摂取する場合に直ちに外挿することは適切ではないとしてございまして。

〈参考2〉に「GEに関する知見のまとめ」ということでございまして、17ページの1行

目からでございます。

食用油には、GE 類が不純物として含まれている可能性があり、GE が代謝されたグリシドールは遺伝毒性発がん物質である。現在流通している食用油における GE の食品中の含有量はわずかであり、その剰余腫瘍発生リスクは〇〇程度と極めて低いものの、ALARA の原則にのっとり、引き続き合理的に達成可能な範囲でできる限り低いレベルに抑えるべきである。

今後、GE について、さらなる毒性試験などの科学的知見の収集が望まれるとしてございます。

ここの4行目で「〇〇」としているところでございますが、現在の食用油中のグリシドール脂肪酸エステル含有実態調査などのデータが得られた後に、こちらの数字を入れていくと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 今、食品健康影響評価で DAG に関する知見の取りまとめ及びグリシドール脂肪酸エステルに関する知見の取りまとめの案を示していただいたところでございますが、先生方のほうからこれについて御意見はございますでしょうか。

どうぞ、広瀬先生。

○広瀬専門参考人 私はこれの専門委員ではないので参考までに、「食品健康影響評価」の〈参考1〉の「DAG に関する知見のまとめ」でヒトにおける一日推定摂取量です。

その前に、これ以外にもう文章はないのですか。DAG に関するいろいろな摂取量調査とかが普通の評価書だとあるので、この一日摂取量がわからなかったのも、この後に続く資料の動物実験がどのくらい上回っているかがこの資料全体から読めなかったのも、後の参考につながっていかないので、それは「評価対象等」のところにとどのくらいの摂取量であるかを記述したほうが良いと思いました。

○山添座長 今、広瀬先生のほうから、動物実験の量が、ヒトの一日推定摂取量との関係できちんと量的な関係を表示したらわかりやすいのではないかという御意見をいただきました。

この点については可能ですか。事務局のほう、どうですか。

○前田上席評価調整官 ここの「DAG に関する知見のまとめ」は、当時まだ製造販売が中止される前の段階でございましたのでこう書いてございますが、今は DAG を高濃度に含む食品は製造販売が中止されているということですので、ここについては、推定摂取量が幾らかというデータは特に、このときにはあったのでしょうか。

○広瀬専門参考人 では、この推定摂取量は DAG をとったときの推定摂取量だと。普通にとらない食品の場合の摂取量かと勘違いしたので、それは多分はつきりしたほうがいいかと思いました。

○山添座長 先ほどちょっと前田調整官から説明いただいたのですが、農林水産省のほうで、現在流通している食用油の中にどの程度ジアシルグリセロールが入っているかというのが、今、調べていただいて。

はい。

○前田上席評価調整官 農林水産省が調べているのはグリシドール脂肪酸エステル (GE) のほうでございますので、DAG について幾らかというのは、今の農水省のデータからは出てこないところでございます。

○広瀬専門参考人 たびたびすみません。この記述の、ヒトが通常とった DAG を摂取する場合の、この通常とった場合はどのくらいまでのことを指しているのかがわからなかったのです。正確な数字は要らないと思うのですけれども、多分摂取量と油の量から概算できるかと思っておりますので、そういうデータがあったらいいと思います。

あとは、量だけではないので、感受性の高い実験でやったというのを理由に入れないと、量だけでは多分 10 倍か 100 倍多いかどうかわからないので、外挿可能かどうか導き出せないで、その辺を論理的に整合化していただけると。

すみません、横から余計なことでした。

○山添座長 いえ、非常に適切な御指摘です。おっしゃるとおり、通常の動物試験では何も出なくて、トランスジェニックな動物で出てきたということがございますので、その点は確かに記述すべきことであるかもしれません。

それと、ジアシルグリセロールというのは、オリーブオイルとか、先ほどちょっと説明があったかと思いますが、ある程度のパーセンテージは入っているのですけれども、量的には少ないということがあります。私はエステル体と混同してしまいましたので、そういうお話をしました。

○広瀬専門参考人 その辺の量関係を両方でお願ひします。

○山添座長 では、そういうことで、もう少し詳しく目の記述をするようにしていくことでいいかと思いますが、そのほか。

山本課長。

○山本評価第二課長 今のに関連して、ここの部分が【参考1】のところを集約してダイジェストを記載しているということなので、後ほど【参考1】の部分でもここの記載を、ちゃんとこっちに引用すべきだとか、ちょっとサジェストしていただくと事務局としては助かります。

○山添座長 今、山本課長から話がありましたように、後で【参考1】のところを詳しく説明があるのですけれども、そこの記述を前に出して、評価書のところにどれだけの文を書くかということについて、今、廣瀬先生からいただいたコメントを一応記憶にとどめておきたいと思います。

では、ほかにどなたか御質問はいらっしゃいますか。

磯先生。

○磯専門委員 今の議論の関連ですが、評価書の第3回目の DAG ワーキンググループの配付資料の117ページです。そのところで、国民健康・栄養調査で油脂類の摂取量から、全て DAG 油で置きかわったと仮定したときの推定量をここでは議論していたのですが、今の評価書のサマリーのところ、通常の油脂に1~10%含まれているということであれば、もし通常の油脂での DAG の含有割合の中央値がわかれば、DAG の摂取推定値が出てくると思いますので、そのあたりを御検討いただければと思います。

○山添座長 今、磯先生からお話しいただいたところは表13に関してのことですか。

○磯専門委員 そうです。

○山添座長 そうすると、これはグリシドールの。

○磯専門委員 これはグリシドールでしたか。その前の記載はどうでしたか。

○山添座長 表13は油脂です。

○磯専門委員 油脂ですね。

○山添座長 そうです。

○磯専門委員 43ページが一番下から5行目に、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書いてあります。

○山添座長 これは、その当時の油脂の摂取です。表 13 のところは年齢別の表が出ておりまして、表 13 は油脂なのですけれども、本文としては、それを全て DAG 油で摂取したと考えたときのグリシドールの数値について議論をしている項目だと思うのです。

ちょっと話が複雑なので 2 段階になるのですけれども、現在の食用油がこの当時のものに比べて恐らくはグリシドール脂肪酸エステル含量が下がってきているのではないかと想像されます。そういうことから、最終的にはここで議論をされているグリシドールとしての良否も若干、今回の表記では低目に出ると考えております。もちろんその数値は出てみないとわかりませんが、そういう値あたりでの数値としてはきちんと出てくるだろうと思っています。

はい。

○中江専門委員 評価書の 16 ページの〈参考 1〉は「DAG に関する」になっていますけれども、これは DAG なのですか、DAG 油なのですか。これは DAG 油ですね。

○山添座長 おっしゃるとおり DAG 油です。

○中江専門委員 DAG 油であるとしたら、先ほど来、話に出ているように現在は流通していないわけですね。いろいろな発がん性試験をやったり、そのほか何だかんだ試験をしていたときは流通していたわけだから、先ほど来ちょっとだけお話に出ています DAG の推定摂取量、あるいはグリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量を求める場合にも、DAG 油を売っていたときの値、そのとき最高どれぐらい DAG があったかというのは把握しているはずなので、計算はできるはずですね。だから、センシティブであるのはともかくとして、そのときの推定摂取量よりもこれは十分高い用量でやっていたよというような書き方をすればよいと思います。それで、現在は流通していないのだと追記すれば。

現在は DAG 油の流通がなくて、DAG は一般油にも含まれているけれども、それは当時の DAG 油から比べれば圧倒的に少ないから、現在の DAG の推定摂取量は出したければ出せるけれども、出す意味は余りないということを書いてあげれば、その辺の誤解は少なくなるかもしれない。そこまで全部事細かに書く必要があるかどうかは別として。ただ、何よりも、ここは DAG と書いてあるから話がややこしくなる。

○山添座長 中江先生の御指摘どおり、このところは DAG 油ですね。本文中にも出てくるように DAG 油として扱うべきところだと思います。DAG 油としないと、先生がおっしゃるように、ジアシルグリセロールが問題なのか DAG 油としての問題だったのかがはっきりしないので、DAG 油ということで統一したいと思います。ありがとうございます。

そのほか、先生方のほうで御質問はございますか。

また後でお気づきになったら戻ってもいいかと思いますが、もしなければ【参考 1】に

入っていきたいと思います。

それでは、御説明のほうをお願いいたします。

○前田上席評価調整官 では、【参考1】「今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に係る試験の結果」の内容について、18～31 ページまでの8本の試験について説明させていただきます。

まず、18 ページ、4 行目の「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」試験Aでございますが、Tg ラットと野生型ラットを用いた実験でございます。用量は表2のとおりでございます。

そして、⑥群とされている舌の扁平上皮がんの発生頻度が43.8%というのは、19 ページの表2-1に記載がございますが、これが③群の約3.6倍に増加したということですが、有意差はなかったと。ただ、コクラン・アミテージの傾向検定においては用量相関が認められたということでございます。

また、雌のTgラット、雌雄野生型ラットにおいては、DAG油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったというのが表2-2でございます。

また、舌以外の臓器については、Tg及び野生型ラットともに、DAG油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったとされてございます。

19 ページの11 行目、「2. ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」試験Bでございます。こちらはF344ラットを用いた試験でして、用量は表3のとおりでございます。大腸の前がん病変の代替マーカーであるACF及びACFを構成するアベラントクリプトを数えたところ、個体当たりのACF数には有意な変化は認められなかったものの、⑤群では②群に比べ、有意に減少していた。なお、DAG油の投与に関連した毒性は認められなかったとされてございます。

20 ページの12 行目、「DAGの*Apc*ノックアウトマウス (Minマウス) における腸ポリープ形成に対する影響」試験B-2でございますが、Minマウス及び野生型マウスを用いた実験でございます。

このMinマウスは、19 行目にございますが、腸ポリープの自然発生が見られる動物でございます。対照群①②に比べて、DAG油群③④⑤群、次のページの表4-1でございますが、用量相関性や有意差は認められないということと、DAG油はMinマウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかったとされてございます。

21 ページの5 行目でございますが、DAG油を投与した野生型ラットでは、ACF当たりの平均AC数が有意に減少した。一方、DAG油はMinマウスの腸ポリープ形成においては有意な影響を与えなかった。この2つの試験が一致して促進的な結果を示した場合には、大腸発がん促進作用が認められると判断すべきであるが、そのような結果は得られなかったとされてございます。

12 行目の「3. DAG油の中期多臓器発がん性試験」でございます。こちらはF344ラット

を用いた試験でして、用量は表5のとおりでございます。

大腸につきましては、腫瘍性病変の発生頻度は用量相関性が認められなかったというのが表5-1でございます。食道から造血器腫瘍、神経系までございますが、DAG油の投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかったとされてございます。

22ページの7行目の「野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験」試験Eでございます。こちらは、試験Aで発がんプロモーション作用を確認することができなかったということで、SDラットを用いた二段階発がんモデルで検討してございます。用量は表6のとおりでございます。

14行目ですが、こちらは舌及び舌を除く口腔の粘膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんが認められた。ただ、群間に差はなかった。また、口腔内に生じた増殖性病変においても群間に差はなかった。その他、DAG油の投与による、各臓器の腫瘍の発生増加を示す結果は認められず、血液生化学的検査においても投与の影響は認められなかった。

以上より、野生型ラットではDAG油の投与による舌を含む口腔における腫瘍性病変の増加は認められなかったとされてございます。

24ページの5行目、「5. Tgラットを用いた舌二段階発がん試験」試験F-1でございます。こちらは、試験Aの再現性を確認するため、プロモーション期にDAG油及びTAG油をさらに高用量、長期間Tgラット及び野生型ラットに投与したということでございまして、用量は表7のとおりでございます。

18行目から結果がございしますが、DAG油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったとされてございます。口腔全体では増殖性病変の個体数当たり個数が②群で①群と比較して有意な高値を示した。また、硬口蓋と下顎の腫瘍性病変の発生頻度が②群で①群と比較して有意な高値を示し、個体当たり個数が②③群で①群と比較して有意な高値を示したが、用量相関性は認められなかった。また、前胃及び乳腺においては、DAG油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。雌のTgラットにおいては、舌の増殖性病変のうち、過形成プラス異型性の発生頻度及び個体当たり個数がわずかに増加した。

次に、25ページの4行目ですが、雄野生型ラットにおいては、硬口蓋の腫瘍の発生頻度が減少傾向にあった。雌野生型ラットでは有意な腫瘍発生は認められなかったとされてございます。

次に、26ページの11行目、「6. Tgラットを用いた舌二段階発がん試験」試験F-2でございます。こちらにも試験Aの再現性を確認するために、イニシエーション期・プロモーション期にDAG油、TAG油をさらに高用量、長期間Tgラット及び野生型ラットに投与した場合の発がん修飾作用について検討されてございます。こちらにも用量は表8のとおりでございます。

27ページの4行目ですけれども、雌のTgラットにおいては、腫瘍性病変の発生頻度及び個体当たり個数が④群で①群より有意に減少した。雄の野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体当たり個数が④群で①群より有意に増加した。雌ではTgラット、野生型ラ

ットともに、有意な腫瘍の発生増加は認めなかったとされてございます。

28 ページの 7 行目、「7. Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験」試験 G でございます。こちらは、試験 A の再現性を確認するための試験 F-2 においても結論を得られなかったので、さらに Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験を検討したということで、Tg ラットと野生型ラットを用いたものですが、用量は表 9 のとおりでございます。

結果は 18 行目からでございますが、野生型ラットの口腔内の乳頭腫、扁平上皮がんの発生頻度及び個体当たり個数において、DAG 油の投与に関連した増加は認められなかった。①群と比較してむしろ有意に減少していたところでございます。

また、24 行目ですが、雌では、Tg ラットにおける乳腺の腺がんの個体当たり個数は、④群と比較して⑦群が有意に増加した。個体当たり腫瘍重量は、④群と比較して⑥⑦群に増加が認められてございます。他方、野生型ラットにおいては、乳腺の腺がんの発生頻度、個体当たり個数及び個体当たり腫瘍重量、いずれについても⑦群が④群より低値であり、Tg ラットの知見と相矛盾したということでございました。

29 ページの下のほうの 10 行目でございます。DAG 油 0.5mL を週 2 回投与した Tg ラットの正常乳腺組織における PKC アイソフォームに係る mRNA の発現レベルは、④群に比して増加した。また、DAG 油を同様に暴露させた野生型ラットの正常乳腺組織においては、mRNA の発現レベルの増加は認められなかったとされてございます。

30 ページの 1 行目、「8. 野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験」でございますが、ICR を用いた試験でございます。用量は表 10 のとおりでございます。

陽性対照で 12-*O*-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA) を用いてございます。その結果、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかったということでございます。

こちらでも DAG 油を 1 日 1 回投与する試験 D-2 と 1 日 2 回投与する試験 D-3 が行われてございますが、24 行目からございますけれども、DAG 油の塗布により皮膚の発がんプロモーション作用が認められた。DAG 油の発がんプロモーション作用は TPA と比較すると弱いものであったということでございました。

31 ページの表 10-2 がその結果でございます。

知見につきましては、以上でございます。

○山添座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、先生方のほうで何か御意見、質問等はございますでしょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 内容の前に表記上の問題だけ先に言っておきたいのですけれども、それでもいいですか。

○山添座長 どうぞ。

○中江専門委員 これは多分、評価書案なのできっちり書いておかなければいけないと思うのですが、一部を除いてTg ラットとかと書かれても何のことかわからないです。だから、ストレインだの、何のTgなのかだのを書かないと、何のことかわからないのが一つです。

もう一つは、先ほどと同じように幾つかの試験でDAGとDAG油を混同しているというか、DAG油と書いていないものがいっぱいあります。一々指摘するのは面倒くさいのでしませんけれども。実を言うと、その後の31ページからのまとめのところもそうですので、その辺の表記はきっちりしておいてください。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。

吉田先生。

○吉田専門委員 今回の評価書には、今回の【参考1】のもととなるデータのソースについても記載されていたほうがよろしいのではないかと思います。

○山添座長 参考文献、それから報告等についてはどういうまとめになっているのか、ちょっと御説明願えますか。

○前田上席評価調整官 一応参照した文献を、この後ろの85ページからの参照文献のところに記載しようと思っているところがございます。まだ十分に引用できていないところがあると思いますが、先ほどの試験1～8の内容については、まだ引用文献まで記載がございませんが、過去の厚生労働科学研究ですとか、その研究費などについてきちんと明記する形で記載をしたいと思います。

○山添座長 吉田先生、そういう形でよろしいですか。

では、それを記載するという方向でよろしくをお願いします。

そのほか、先生方のほうで、記述、内容、あるいは誤りの指摘でも結構ですが、よろしくお願いいたします。

多分、先生方で全部の試験の中身の語句を細かく見ていただくのは大変だと思いますし、時間もかかると思います。したがって、後で全体をもう一度見直したときに細かい記述の整合性等については見ていただくとして、全体像を把握していただくということもありますので、続いて【参考2】のほうの検討に入りたいと思います。

○前田上席評価調整官 その前に、31ページからの結果のまとめの説明を。

○山添座長 その中身をちゃんと先にやったほうがいいですか。全体をやってから戻ろうかなという気もしていたのですが。

○前田上席評価調整官 やはり 31 ページのところで、一応そのところの説明をきちんとして内容に入りたいと思いますので、よろしくお願いします。

○前田上席評価調整官 すみませんでした。

では、31 ページの 7 行目の「9. 今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度に DAG を含む食品に係る試験の結果のまとめ」でございます。

10 行目からは、試験 A において認められた、舌に扁平上皮がんが増加する結果の再現性を確認するために試験 E、F が行われた。その他、試験 B、試験 C、試験 D 及び試験 G の結果も踏まえ、各論点について、以下のとおりまとめられたとしてございます。

18 行目の「①舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用について」ですが、試験 A において、雄 Tg ラットにのみ、有意差はないものの、舌に扁平上皮がんが増加する結果が得られた。

23 行目ですが、雄 Tg ラットの結果と野生型ラットの結果の間で一貫性が認められなかったが、DAG 油に関する二段階発がん試験等、試験 A～F の結果から DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

試験 G につきましては、DAG 油の投与による舌を含む口腔内発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

以上から、本ワーキングとしては、Tg ラットにおいて DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

7 行目ですが、本ワーキングとしては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち試験 E の結果に基づいて判断することが適当であると考え、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと判断したとしてございます。

次に、12 行目の「②大腸での発がんプロモーション作用について」でございますが、試験 B-1 は、野生型ラットでは、ACF 当たり平均 AC 数が有意に減少した。試験 B-2 では、DAG 油では Min マウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかった。A、C、E、F、G においても、大腸に発がんプロモーション作用を示す結果は得られていない。

また、事業者から、野生型ラットに 10% DAG 油を 1 カ月間混餌投与した後に、大腸内容物の 1,2-DAG を測定した結果が示されてございますが、TAG 油との間で有意な差は認められていない。

次に、PKC 活性について TAG 油との間で優位な差は認められていない。

次に、PKC 活性に TAG 油との有意な差は認められていないというのは、A、B、C とも

に出ています。

以上から、本ワーキングとしては、DAG 油の投与による大腸における発がんプロモーション作用は認められないと判断したとしてごいます。

32 行目の「③Tg ラットを用いた試験において認められた乳腺腫瘍の発生増加について」試験 G において、雌 Tg ラットに、DAG 油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラットでは、DAG 油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られた。試験 E において乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかった。試験 A 及び F においても、G より実験動物数が多いにもかかわらず、雌 Tg ラットに乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったことから、本ワーキングは、試験 G における乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考えた。

44 行目ですが、本ワーキングは、本試験結果について、Tg ラットの正常乳腺組織における PKC アイソフォームに係る mRNA の発現レベルの増加が認められたものの、野生型ラットの正常乳腺組織においてはそのような増加は認められないことを確認した。また、本ワーキングは、DAG 油が口腔内で吸収され、血中に移行し、乳腺という遠隔かつ特定の組織に到達して作用するという事は、体内動態の観点から想定しにくいと考えた。

以上のことを踏まえ、本ワーキングは、現時点では最終的に、発がん性の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、ここですみません、「すなわち」の後は試験 E でございますが、試験 E の発がん性試験の結果に基づいて判断することが適当であると考え、DAG 油の投与による乳腺の発がん性及び発がんプロモーション作用は認められないと判断した。

11 行目の「④皮膚発がんプロモーション作用について」ですが、DAG 油の発がんプロモーション作用は TPA と比較すると弱いものであった。

16 行目ですが、「⑤遺伝子改変動物を用いた試験の結果について」、a. としましては、定量的な用量反応データが得られなかったということ、b. では、これまでのところ諸外国や国際機関においてリスク評価に用いることについて合意が得られていないこと等の理由により、試験 A、B、F、G のうち遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまでも食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断したとしてごいます。

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 31 ページの 7 行目から 33 ページの終わりのところまでのまとめについての案を説明していただきました。ここについて先生方からの御意見をいただきたいと思ひます。

1 つだけ私が気がついたところで、33 ページの 3 行目の「また、本 WG は、DAG 油が口腔内で吸収され」、このところは DAG 油ではなくて DAG ではないかと思うのです。

先生方のほうで、どなたかお気づきになったポイントはありますでしょうか。

あと、トランスジェニックの動物を用いた結果と通常の野生型の動物を用いた結果との

併記という形で記載をされております。そして、最後のところで遺伝子改変動物の毒性評価における取り扱いについての一般的な考え方も含めて記載をされておりますが、この辺のところを含めて、先生方にこの記載でよろしいかどうかということをお願いいたします。

石見先生。

○石見専門委員 32 ページの 7 行目「本 WG としては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、試験 E の結果に基づいて判断することが適当である」ということなのですが、例えば 27 ページの 7 行目です。試験 F で雄性の野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体当たりの個数が DAG 油高用量群で対照群より有意に増加したということで、野生型ラットでの舌がんの上昇が見られているということです。これは表 8-1 でしょうか。ですから、ちょっと矛盾するところがあるということを以前も申し上げていたのですけれども、このあたりはよろしいのでしょうか。

○山添座長 今、石見先生から、いわゆる野生型の雄ラットで舌がんが有意に増加しているという記載があるけれども、このことを踏まえて全体として 32 ページの記述と矛盾しないかという御質問かと思いますが、この点についてはいかがでしょうか。

はい。

○吉田専門委員 恐らく複数の試験を行っていて一貫性がないということだと思うので、結局再現性がないということは、やはりそこで発がん性を、雄には少し無理があるのではないかというのが前回の議論だったと思います。

○山添座長 この野生型の動物、あるいはトランスジェニックの動物について幾つかの試験が行われていて、その間で有為に差があったものとなかったもの、どちらについても相反する結果が得られているということで、例えば 32 ページの 7~8 行目ですが、通常の野生型ラットを用いた試験で一部に有為な差が認められているけれども、全体の試験を通して見た場合から判断するとプロモーション作用は認められないというように少し記述を細かく書くという手もあるかと思うのですが、そういう形でよろしいですか。

○吉田専門委員 少し正確に書かれたほうがいいのかと思いました。

○山添座長 それでは、32 ページのところを若干記述を細かくしていただくということでしょうか。

そのほか、先生方のほうでございますでしょうか。

では、磯先生、脇先生の順番でお願いします。

○磯専門委員 33 ページの 13 行目の「DAG 油の発がんプロモーション作用は TPA と比較すると弱いものであった」という記述の解釈について、何分の 1 程度であれば弱いと判断するのか、実験上の解釈の基準はあるのでしょうか。

○山添座長 今、磯先生のほうから、定量的な比較は可能なかどうかという御質問があったのですが、どなたか TPA と DAG 油の発がん実験、例えば 30 ページの表 10 等の試験からそういうことが言えるのかどうかということです。定量的な比較として可能なのか、その辺はいかがでしょうか。

はい。

○梅村専門委員 これは程度の問題というよりは、むしろ皮膚塗布の試験ですので、食品の安全性評価には参考データとして通常使われるような種類のものだとところで解釈したほうがいいのではないのでしょうか。

○山添座長 今、梅村先生から、あくまでも TPA との比較は皮膚がん、塗布の試験からの効力の比較のものであって、実際にこの食品が使われるのは経口適用が主に想定されるわけですが、そういうものには外挿できないのではないかというお話でした。

そういうことから、このところは、一応は皮膚の発がんプロモーションでの比較となっているのですけれども、いかがいたしましょうか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほどの御質問について、定量的な比較と言われると確かに難しい部分があるのですけれども、例えば表 10-1 を見ていただくと、TPA の量は、その値をともかくとして、100%の乳頭腫が出る設定にしてあるわけです。それに対して、DAG 油は、相当量を与えても、最高用量の 75mg で 17.4%しか至っていない。恐らく定量的という言葉を使っているのは、この 100 と 17.4 を言っているという話だと思います。「定量的」という言葉を使うのが妥当かどうかに関する御不安は、よくわかります。多分、ここでは、dose の値に関して「定量的」を言っているのではなくて、TPA で乳頭腫 100%出のに対して十分量の DAG をやっても 17.4%しか出ませんよという意味で、「定量的に」弱いということを行っているのだと思います。

○山添座長 中江先生から量的な意味合いについて説明をいただきましたが、このところで、これも記述の仕方だと思うのですが、TPA で 100%発がんする条件下において 75mg を塗布した場合に何%であったという量的なものを具体的に。

○中江専門委員 おっしゃっているのは、30 ページの 25 行目の「TPA と比較すると」とか、

そういうことを御不安に思っておられるのですね。だから、これは、あくまでも TPA を陽性対照として用いた結果により、この系がちゃんと動いているよということを言っているだけなので、別に TPA と比較する必要が全くないというか、比べようがないのです。

先ほどの繰り返しになりますけれども、ちゃんと動く系でそこそこの量をやってもこれぐらいしか出ないから（要は 20%以下なので、そんなに大したことはありません）、強くないですよということを言いたいわけですから、そういうことがわかるような表現にすればいいので、TPA と比較してとかいうことは削除したほうが確かに私もよろしいかと思えます。

○山添座長 今、中江先生のほうから、TPA はポジティブコントロールとして使っているだけの話なので記述を比較する必要はないという御意見ですが、いかがでしょうか。皆さん、割と賛同されているような感じがしますが。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 今、矛盾して感じたのですけれども、TPA と比較するまでもないのだったら弱い強いは言わなくて、この試験は、ありなしの試験を少し気にされていらっしゃるのではないのでしょうか。

○中江専門委員 TPA と比較して弱いという書き方をしているので、それは比較しようがないのです。ですから、このものの皮膚プロモーション効果をこの試験 1 本で判断するとして、それが強いかわいかわいという、何度も申し上げますけれども、そこそこの用量を上げて 17.4%しか、しかも乳頭腫でしか上がらないのは弱いですね、一般的な概念としては弱いと判断をするということであって、絶対的という言葉を使うのは余りよくないですけれども、あくまでもこの試験で、このものは、プロモーション作用がゼロと言わないけれども弱いねという判断をすること以上のものではないと思います。

○磯専門委員 一般の方がこういうことを聞いた場合に、23 例あって 4 例に乳頭腫ができるとなったら、それについては弱いとか強いということではなくて、やはりできるのだという情報が表に出てきてしまうのではないかという気がします。この点に関する解釈を伺いたいという意味です。

○山添座長 三森先生。

○三森委員 この二段階発がん実験ですが、DMBA という遺伝毒性発がん物質で、まずイニシエーション処置をした上で発生してくるということで、あくまでもプロモーション作用をみた実験で DAG 油だけで腫瘍が誘発されてくるという意味ではないです。31 ページの表

10-1の2-⑦のDAG油だけでDMBAのイニシエーション処置をしていない群では腫瘍は誘発されてきておりませんので、DAG油だけで腫瘍を誘発することはないということです。

○磯専門委員 わかりました。

○山添座長 確かに一般の方に誤解を招かないようにすべき点は必要かと思しますので、今、三森先生から御指摘をいただいたように、あくまでもここで言うイニシエーターとしてのDMBAを最初に投与し、さらに、ジアシルグリセロールないし tumor promoter のTPAを投与した群との比較ということですね。ですから、イニシエーターを投与したものでは弱いながら出ているということ、ただし、単独では出ていないということを両方記載しておけば、そういう誤解は生みにくいかと思しますので、そういう記載にさせていただきたいと思います。

事務局のほうもそれでよろしいですか。よろしくお願いします。

三森先生。

○三森委員 もう一点、事務局にお伺いします。

30ページの表10ですが、皮膚病変のところで「扁平上皮がん」と平仮名を使っていますが、発がん性試験の「がん」は平仮名でよいのですが、このような病理診断用語の場合には漢字で書くべきと思います。御検討をお願いいたします。

○前田上席評価調整官 では、修正いたします。

○山添座長 前例をちょっと見ていただいて、そこの辺から判断をお願いいたします。

では、脇先生、お願いします。

○脇専門委員 最後のまとめの31~33ページなのですが、⑤だけは全体を通しての解釈ということで、①~④は個々の局所の発がんの実験ということで、ちょっと質が違うと思います。しかも、最後にトランスジェニックについての解釈ということで、まずこれを先のほうに持ってきていただいたほうが後の個々の結果の理解もわかりやすいのではないかと思います。

ですから、文章は多少修正が必要かもしれませんが、本ワーキンググループとしては、遺伝子改変動物に関する研究の結果についてはこう考えるということをして31ページの16行目以下ぐらいに入れていただくことはいかがでしょうか。

○山添座長 33ページの⑤のところは異質な表現で、並列になっているのはちょっと違和感があるということで、前に持ってきてはどうかという脇先生の御意見です。

そうすると、取りまとめのところで、もしそういう形にするとすると、遺伝子改変動物についての現在の一般的な取り扱いについての記述があって、このように参考試験としてすべきであるが、以下についての実験が行われているというような形で表現を変える手もあるかと思いますが、それとも後ろに持ってきたほうがいいか、いかがでしょうか。先生方の御意見を言っていただいて。

梅村先生、何か。

○梅村専門委員 私は前に持ってきたほうがいい気がします。

ただ、それと同じような意味で、大腸がんと乳腺がんは経口で行われていた試験であって、これは評価に値するけれども、先ほども申し上げましたが、皮膚発がんは参考情報であるわけで、その結果からは弱い結果であった。それは結構なのですけれども、先ほど国民の方が読まれたときにという話もありましたが、これがそのまま残ったら、弱いといっても発がんプロモーション作用はあるではないかということになりかねないのではと思うのです。

そういう意味では、皮膚塗布試験というのは、通常、添加物などでは投与経路が違うので、参考資料という形で載せるので、これを並列にしておく誤解が生じないかなというのが私の意見です。

○山添座長 おっしゃるとおりだと思います。

そうすると、さらに、直接経口投与ではないが、こういう試験があるということがわかるような形で1行入れるということではいかがでしょうか。そういうことでいいですか。はい。

○中江専門委員 多分、梅村先生は、ほかの調査会でもそうだけれども、前のところに参考データとしてこういうものがありますと書いておくのがよくて、まとめに要らない、書くべきでないということだと思います。

○山添座長 なるほど、確かにそういう考えもありますね。

確かに実際の文章中に、本文中には入っています。最後のまとめのところは、今の皮膚の発がんプロモーションのものは要らないのではないかという御意見もいただいておりますが、いかがですか。トーンとしての違いもそのほうがはっきりするのではないかという御意見だと思いますが、そういう形にしてよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、御異論がなければそうしたいと思います。

吉田先生。

○吉田専門委員 遺伝子改変動物のところで33ページの22行目のb. ですが、この主語が何なのかというのが気になりました。今回の記述にある遺伝子改変動物についてはなのかということなので、そこをもう少しクリアにされておいたほうがよろしいかと思えます。

○山添座長 確かに遺伝子改変動物もいろいろな試験に使われていて、評価にも使われるような時代になっているので、今回の発がん用に用いたTgラットはスペシフィックにそれだけしか使っていませんので、そのことをはっきり記述しておいたほうがいいと思いますので、そういう形にさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

そのほか先生方でお気づきの点はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続きまして、【参考2】の説明に入らせていただけますでしょうか。

○前田上席評価調整官 では、【参考2】「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関する知見」ということで、34～80ページの知見のまとめの前まで説明をさせていただきます。

34ページの「I. 評価対象物質の概要」の「1. 評価の経緯等」は、先ほど冒頭に説明いたしましたとおりでございまして、35ページの「2. 食品中の含有実態等」でございしますが、2009年7月に厚生労働省が提出したデータによりますと、15行目ですが、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が合計で373ppmであったとさせていただきます。

26行目ですが、2011年8月、DAG油製造業者は、ラボスケールの検討であるが、従来の脱臭工程に改良を加えることにより、DAG油中のグリシドール脂肪酸エステル含有量を一般食用油と同等レベルにまで低減することが可能となった旨報告している。そして、DAG油製造業者は、この改良された処理について、一般食用油中のグリシドール脂肪酸エステルも低減させる可能性があるとして報告しているとしてございます。

33行目ですが、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を食品安全委員会に報告してございます。ここで、先ほど373ppmの話がございましたが、その他の食用油としては、こめ油、コーン油、綿実油、ひまわり油、紅花油及び菜種油から、食用油を原料とする食品としては、測定対象としましたマーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳から、グリシドール脂肪酸エステル類が検出されている。定量下限値以上の測定値が得られたのは、こめ油のみだったとさせていただきます。

36ページですが、「DAG油を主成分とする油」に含まれていたエステル類を全てグリシドールに等モル換算すると、「製品ア」で38～61ppm、「製品イ」で37～63ppmとなる。そし

て、「乳幼児用調製粉乳」ですが、グリシドールに等モル換算すると 0.046、0.048、0.053ppm とさせていただきます。

10 行目からですが、農林水産省においては、平成 24～25 年度に「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイランス・モニタリング」として、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルの食品中の含有実態に関する調査を行ってございます。

具体的には、平成 24 年度に予備調査ということで植物油、マーガリン、粉ミルク等を対象として、食用油脂に絞り、間接的分析法でのみ調査を実施してございます。

平成 25 年度には、平成 24 年度の予備調査において比較的含有濃度が高い食用油脂を対象に追加の実態調査を実施した。そして、油脂含有量の多い食品（乳幼児用調整乳、魚油、マーガリン類、ショートニング、バター、油脂を主成分とする健康食品）を対象に含有実態を予備調査してございます。

そちらの結果はまだ公表されてございませんので、37 ページの表 1 は空白となっております。

また、37 ページ、3 行目の米国食品医薬品庁ですが、2013 年に家庭用及び業務用の食用油並びに油脂 116 種の試料中のグリシドール脂肪酸エステル量について LC-MS/MS を使用した測定結果を公表してございます。

そちらが 38～39 ページの表でございしますが、グリシドール脂肪酸エステルの濃度は、生成食用油で LOQ 以下から 10.5ppm ということで、こちらは 39 ページの上から 5 段目あたりのパーム油の一番右の欄の 10.52 が一番高かったとされているところでございます。最も高濃度は、生成パーム油及びパームオレインであったということでございます。

40 ページ、「3. 評価対象等」も、9 行目からでございますが、本ワーキンググループとしては、「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したということで、グリシドール及びその脂肪酸エステル類を対象としたということを記載してございます。

41 ページが、グリシドールとパルミチン酸エステル、オレイン酸エステル、リノール酸エステル、42 ページのリノレン酸エステルの名称と分子式、分子量、構造式を示してございます。

42 ページの「II. 安全性に係る知見の概要」の「1. 体内動態」についてでございます。

こちらはもう何回か御議論いただきましたが、新しい治験といたしましては、48 ページの 20 行目です。Appel ら (2013) によれば、雄 Wistar ラットに [ $^3\text{H}$ ] 及び [ $^{14}\text{C}$ ] で標識されたグリシドールパルミチン酸エステルを経口投与した動物体内運命試験で得られた実験のデータから、現時点では、リスク評価を目的とする場合、グリシドール脂肪酸エステルが消化管において完全に加水分解すると推測することが正当化されるとし、ヒトのグリシドール脂肪酸エステルの暴露量は、等モル量のグリシドールの暴露とみなして評価を行うべきとしてございます。

49 ページの 30 行目から「体内動態のまとめ」としているところですが、リノール酸エステル以外の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はできなかったが、グリシドールと脂肪酸とのエステル結合の代謝、すなわち加水分解において、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。

一方、カニクイザルに経口投与されたグリシドールまた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また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かを断定し得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して判断したとさせていただきます。

50 ページからが「2. 毒性」でございます。

「遺伝毒性」につきまして、「DNA 損傷を指標とする試験」以降、幾つかの結果が並べられてございますが、55 ページの 19 行目の、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超えるものではない。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しているところでございます。

その後、遺伝毒性の実験データが並べられてございます。

そして、60 ページの (2) が「急性毒性」、(3) が「反復投与毒性」でございます。これらのまとめにつきましては、65 ページの 4 行目です。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、精巣上体、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。精巣上体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させていただきます。

14 行目からが「(4) 発がん性について」でございます。66 ページに NTP のラットの

発がん性試験の腫瘍発生率のデータなどが掲載されています。

こちらのまとめにつきましては、71 ページの 9 行目ですが、上記のように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。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されています。

71 ページの 20 行目から「(5) 生殖発生毒性試験」の結果ですが、その結果が 73 ページの 4 行目からでございます。

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り、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。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。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されています。

11 行目の「(6) 免疫毒性」につきましては、まとめが 74 ページの 11 行目ですが、グリシドールは B6C3F<sub>1</sub> マウスに対して免疫抑制作用を示したと考えられたとされています。

14 行目から「(7) 食品健康影響評価技術研究の結果」、平成 22～24 年度に実施された研究の概要ということで、19 行目ですが、グリシドール脂肪酸エステルのうち食品含有濃度が高いと考えられる物質について F344 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験及び生体内での代謝について検討した。

グリシドール脂肪酸エステルの 0.03% Tween80 添加飲料水投与において、グリシドールオレイン酸エステル及びグリシドールリノール酸エステルは、明らかな遺伝毒性を示さず、13 週間反復投与毒性試験において等モル濃度のグリシドールに比較して明らかな毒性は示さなかったとされています。

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、体内で全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）をもとに検討を行うことが妥当であると考えられています。

74 ページの 34 行目の「3. 一日摂取量の推計等」ですが、「(1) 油脂類からの摂取」ということで、75 ページにございますとおり、国民健康・栄養調査の 2010～2012

年のデータを掲載してございます。年齢階層別では15～19歳の摂取量が最も多いということと、男性のほうが油脂を多く摂取していることを示してございます。

75ページの9行目、「(2) 食用油の使用実態について」ですが、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ことですか、15行目の「(3) 乳幼児用調整粉乳からの摂取」で、定量下限未満でグリシドール脂肪酸エステル類が検出されているということで、76ページでございますが、0.053ppmのグリシドール相当のエステル類が含まれていると仮定すると、一日摂取量は生後5カ月までが0.041mg/人/日、生後6～11カ月で0.028mg/人/日と推定したとされてございます。

9行目から「(4) 油脂類の供給量」で、食料需給表を活用することを検討したということですが、18行目にございますが、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いうことですが、国民健康・栄養調査で得られた植物性油脂の品目別の内訳を推定する場合に、まだここは未記入ですが、食料需給表の数値を用いて按分することが有用と考えられたということで、この部分はまだ現在、検討中でございます。

そして、26行目の「(5) 一日摂取量の推計(試算)」でございます。こちらも今後の検討が必要ですが、29行目に平均摂取量の最大値である8.0g/人/日と、40行目の15～19歳男性の平均摂取量の最大値である13.3g/人/日を参照するという2通りを記載してございます。

77ページでございますが、6行目の「4. TDIと発がんユニットリスク(試算結果)」でございます。9行目に、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたため、発がん性を有すると判断された。遺伝毒性については、11行目ですが、*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ということで、以上より、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してございます。

17行目「(1) TDIの算出について」でございますが、NTPのラット及びマウスの発がん性試験でNOAELが得られなかったので、ベンチマークドース法を適用して検討を行った。

23行目ですが、用量に対する反応が最も大きかった雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫の発生に係るBMD<sub>10</sub>とBMDL<sub>10</sub>を算出した。

28行目ですが、BMD<sub>10</sub>が2.3mg/kg体重/日、BMDL<sub>10</sub>は1.6mg/kg体重/日、そして、不確実係数1,000を適用して、TDIは $1.6 \times 10^{-3}$ mg/kg体重/日と設定できるとしてございます。

34行目ですが、「(2) 数理モデルによる発がんユニットリスクの算出について」ということで、36行目、数理モデル(直線外挿法)により推定したということで、雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫について、剰余腫瘍発生リスク $10^{-2} \sim 10^{-6}$ に相当する暴露量は、78ページの11行目からの表のとおりとしてございます。

そして、剰余腫瘍発生リスク $10^{-6}$ に相当する量が $1.6 \times 10^{-5}$ mg/kg体重/日という記載をしてございます。

78 ページの一番上の行ですが、MOE が 1 万となる暴露量は  $1.6 \times 10^{-4}$  mg/kg 体重/日、そして、ユニットリスクは  $0.0625$  (mg/kg 体重/日)<sup>-1</sup> となったところでございます。

78 ページ、14 行目からの「Ⅲ. 国際機関等における評価」でございます。

「1. IARC」でございますが、79 ページの 3 行目、グリシドール脂肪酸エステルはグループ 3、16 行目、グリシドールはグループ 2A に分類してございます。

「2. 米国」でございますが、29 行目で BMD<sub>10</sub> が 3.7mg/kg 体重/日と推定されてございます。

80 ページの「3. 欧州」でございますが、13 行目、BMD を 4.06mg/kg 体重/日と算出してございまして、BMD<sub>10</sub> との MOE は 3,050 という表現も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。

34 ページからの【参考 2】「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関する知見」について、今、御説明をいただきました。

このところで、37 ページのデータが空白になっておりまして、これは冒頭でも御説明がございましたが、農林水産省がサーベイランス、モニタリングで調査している結果が出てくればこのところが埋まるということになるのだと思います。

このほかは国民健康・栄養調査や食料需給表のデータが出ておりますので、植物油脂の品目ごとの摂取量は一応計算できるということになります。

したがって、1 日当たりのグリシドール摂取量の推計も可能で、剰余腫瘍発生リスクも一応計算できることになっているのかと思います。

グリシドール脂肪酸エステルのデータではなく、きょう申し上げているように、グリシドールのデータで検討せざるを得なかったわけでございますが、グリシドールの遺伝毒性そのものは必ずしも明確ではないということもございまして。そういうことで、TDI と発がんユニットリスクの 2 通りの検討を広瀬先生に行っていただきました。

TDI とユニットリスクのところについて、先生のほうから追加のコメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 ベンチマークドースを計算すると、TDI 法もユニットリスク法も基本的に直線外挿でやると 10 倍違うということになるだけなので、計算値以上に追加するコメントは特にありません。

○山添座長 今のお話は 77 ページあたりの算出のことになるかと思いますが、この辺のところを含めて先生方のほうで質問あるいは何かコメントがおありでしたら、よろしく願いいたします。

吉田先生。

○吉田専門委員 私は、この評価書案にあるようなグリシドールとして換算せざるを得ないということは、いたし方ないのでその方向でということなのですが、今回、毒性のまとめを非常に、結果、まとめ、結果、まとめと書いていただいている、ちょっと気になりますのは74ページのところです。

74ページの28行目からは、全ての毒性のまとめということで書かれているのですが、その上のところは毒性がないというような表現になっております。たしかこれにつきましては用量も記載しておりませんし、恐らく血中の濃度が上がってこなかったと先ほどおっしゃっていたのだとすると、参考資料ということにいたしまして、この「以上より」というのを(6)の下に書きませんと、そごがあるように思うのです。今回はグリシドールを全て置換するのだということで考えるわけですから、それとその後には遺伝毒性はない、何がないと、エクスポージャーがとれていないものについては参考資料という形にして、(6)までの結果をもってするというほうがよいかと思います。

あと、(7)だけ研究者の名前を挙げていらっしゃるので、これは健康影響評価としたということで文献に入れるということで、今回の結果から見ますと(7)は参考資料とせざるを得ないかと思えます。

以上です。

○山添座長 ただいま吉田先生からは、技術研究の結果の部分については参考にしたほうがいいのではないかと御意見がありましたが、ほかの先生方、どういう取り扱いにしたらいいかということについて、御意見ございますでしょうか。

中江先生。

○中江専門委員 私も全く一緒です。74ページの14～32行目に関しては違和感を持ったのです。(7)の試験に関しては、今、吉田先生がおっしゃったように参考資料にするか、もしくはもう正々堂々と、こういうデータが出たけれども、先ほど来何人かの方が言及なさっているように、実際にこれこれという問題があったので、この結果をもって毒性の評価ができないという評価をするかのいずれかだと思います。

それから、28行目からのものは、ここが全体のまとめだとおっしゃるなら、ここに書く必要が全くないので、取ってしまえばいいと思うのです。というのは、全体の評価をどちらにしても80ページ以降になさるわけですから、必要がないですね。ここにあることは極めて誤解を生みますから、私としては28行目以降は削除したほうがいいと思います。

○山添座長 2つの考え方は、いずれも違和感のないようにちゃんとしろということなのだと思いますが、毒性の単位としてのまとめを書くべきとすれば、吉田先生のおっしゃったように(7)の前のところに持っていくという考え方がある。それで、(7)のところは

参考に落としてしまえば、毒性のところの一応のまとめなのですが、それは必要なくて、全体のまとめのところに記載があればもうそれでよろしいというのが中江先生の御意見かと思えます。どちらもそれなりに筋が通っていると私は思いますが、いかがいたしましょうか。

○吉田専門委員 私は、(7)の後に、中江先生と多分同じことを申し上げているので、どちらでも先生方の御賛同がいただける方向で。

○山添座長 では、今、吉田先生もおっしゃっていただきましたように、数字で(1)(2)(3)(4)(5)(6)が来て、それで突然まとめというのも若干違和感があるので、ここは削除ということではよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 全体のまとめのところで入るということにさせていただきたいと思えます。

技術研究の結果については、別に参考という形で入れるべきだという御意見だったのですが、それでよろしいですか。

若干追加で説明をしますと、血中濃度が出なかったことに対してどうしてこれがまずいのかということですが、先ほどドイツのBfRの研究で放射能を使ってトリチウムとカーボンのダブルラベルの試験が行われていまして、いずれもが40%ぐらいの放射能が体内から検出されると計算できる知見が得られています。ということは、脂肪酸の部分、あるいはグリセリドに由来する部分のいずれもが体内にかなりのパーセンテージ入っていると考えなくては行けない。そういう結果からすると、評価技術研究のところで投与した量からも、少なくとも投与してから間もなくの時点では血中濃度に薬物が検出されるとした物質が検出されるはずなのに検出されていない、そういうことがあるために暴露を明確に証明できていないということです。

グリシドール脂肪酸エステルのほうが作用が弱いという可能性ももちろん否定はできないのですが、暴露が証明できていない以上、このデータで毒性を評価できたとはちょっと言いにくいということがワーキングの間で議論された結果であります。

こういうことから、先ほど先生方の御意見を聞きますと、参考にしたほうがいいということがございましたので、御異論がなければそうさせていただきたいと思えますが、よろしでしょうか。

はい。

○中江専門委員 参考にするのであれば参考にするで、なぜ参考にしたかということを書かないといけません。字面だけを読めば、13週の反復投与毒性試験をやり、同時に *in vivo*

の遺伝毒性もやっけていて、結果として毒性が出なかったことになっているのに、なぜそれを参考にするのか、見た人は逆の意味での違和感を覚えるので、今、山添先生がおっしゃったように、これこれの理由で参考にせざるを得ませんでしたという記載は必要だと思います。

○山添座長 中江先生におっしゃっていただきましたとおり、少しこれに先ほど申し上げたようなことを加えて、参考にした背景を記述させていただきたいと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

先ほど若干申し上げましたが、体内動態については BfR のデータが出てきた結果、脂肪酸エステルとして塗布しても暴露は当然されているであろうということで記載になった経緯がございますが、そういう点でもよろしいでしょうかということが1つ。

それから、TDI と発がんユニットリスクを並列で記載しているのですが、並列で記載して評価をしいのか、あるいはどちらかに選択すべきなのかということがあります。その背景としては、遺伝毒性が明確にあるということになれば、当然 TDI はちょっと難しいかなということがございます。

ただ、これまでの経緯としては、グリシドールとして見たとしても、その標的が非常に末梢のところだけに出てくるという非常に特異的で、しかも作用はそれほど強いものではないという経緯があって、そこで起きた腫瘍の発生を遺伝毒性が原因となって *vivo* で、*vitro* は確かに遺伝毒性の作用があるわけですけれども、その発がん自身が遺伝毒性の機序を介してできたものかということについては明確でないという議論もあり、NTP もこのような趣旨の記述があったかと記憶をしております。そういうことで、併記がしいのかどうかについても先生方のほうで御議論していただければと思います。

中江先生。

○中江専門委員 多分簡単だと思うので、第1の代謝のほうからです。

今回新しく追加されたものであり、かつ極めて重要な48ページの Appel ですが、20~25行目の表記では、その重要性に比べて短過ぎる。内容的にはこういうことなのですけれども、ほかのものと比べて今回のこの Appel のものが、いわば最後の引き金を引いたわけなので、どうしてそれがそこまでの重要性を持つかというのはもうちょっと書きようがあると思うのです。

先ほど山添先生がおっしゃっていたようなサマリーでもいいし、その辺をちょっと加味していただければ、このものの重要性がわかると思います。

もう一つは、非常に細かい話で申しわけないのですが、38ページの表3の LOQ というのは定量下限のことを言っているのですか、検出限界ですか、どちらですか。

○前田上席評価調整官 定量のほうです。

○中江専門委員 それは書いておいてください。わかりません。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。

確かに特に 48 ページの Appel の BfR のデータについては、先ほどちょっと申し上げましたが、もう少し根拠を記述したほうがわかりやすいかと思しますので、後で少し考えましょう。

そのほか。

三森先生。

○三森委員 77 ページの「TDI と発がんユニットリスク（試算結果）」のところですが、座長から先ほど御指摘がありましたように、12～13 行目を読むと、遺伝毒性は否定できていないものと考えられたということです。そうすると、国民の皆さんが読まれると、これは遺伝毒性発がん物質とみなされ、14 行目で TDI をどうして計算したのだらうという疑問が生じます。先ほど座長が御指摘のように、グリシドールの遺伝毒性が必ずしも明確ではないことから、14 行目にそれを入れておいたほうが TDI と数理モデルの両方の計算をしてみたということで納得していただけるのではないかと思うのです。その点について御議論いただきたいと思います。

○山添座長 ここは最終的な数字のところにもかかわってくる場所ですし、要するに、実際の発がんの状況を、それが遺伝毒性を介して発症したものかどうかということの判断について、もう少しきちんと記述をなさいたいというのが三森先生からの御意見かと思いますが、その辺のところについて毒性の先生方で御意見ございますか。

吉田先生。

○吉田専門委員 三森先生に 1 点確認したいのですが、今、グリシドール脂肪酸エステルが発がん性が明らかでないからということですか。それとも、グリシドールの発がん性が遺伝毒性によるものかどうか明らかでないからということでしょうか。すみません、ちょっと私、そこをキャッチしていません。

○三森委員 グリシドールとしてということですが、脂肪酸エステルの場合はさらに弱くなっているようですので、グリシドールとしても *in vivo* では染色体異常誘発性ということがあるわけですが、それ以外のところがそれほど強くないので、そういう面からです。

○吉田専門委員 では、このようなものを文言としては、毒性の標的部位と発がんの標的部位がほぼ一致しているということですね。神経毒性があるところに脳の腫瘍ができ、精

巢上体の炎症性変化があるところに中皮腫があるということもありますし、そういうことも記載する。

遺伝毒性があるということと、遺伝毒性によって発がんするということが別の可能性が今回はある程度は予測できる。ただ、エビデンスはないので、そこは非常に書き方に注意をいたしませんといけないと思うのですが、毒性の標的臓器と発がん性の臓器というのは比較できない。ただ、乳腺についてはわからないということになると思います。

○山添座長 今、吉田先生から御意見をいただいたのは、単純に遺伝毒性と決める可能性もあるけれども、今回腫瘍ができている臓器では、いずれも毒性を伴っているということですね。そういうことですから、炎症等いろいろな毒性を介したメカニズムによってそこに腫瘍ができた可能性も否定はできない、そういう見方も可能ではある。だから、なかなかその判断はつかないところだと思いますが、そういうことをきちんと記載したほうがよいということだろうと思います。

結果としては、先生は、TDI との両論併記の点についてはいかがでしょうか。

○吉田専門委員 すみません、私は、モデルについては、ある意味では広瀬先生御一任で。

○山添座長 難しいところを無理やり言わせてごめんなさい。

○吉田専門委員 すみません、そこは広瀬先生にもう少し御説明をいただいたほうが私としても勉強になります。

○山添座長 では、広瀬先生。

○広瀬専門参考人 両方記載する意味は、通常は同じエンドポイントで、両方記載するときもありますけれども、中途半端な意見ですみません。

清涼飲料水の場合も同じように、メカニズムが不明な場合は両方併記しています。ただ、その場合は、発がん性以外のエンドポイントも低用量で出ているときがあって、必ずしも数理モデルが低い値を出すとは限らないのです。高用量で発がんして、低いエンドポイントが、一般毒性がある場合は、TDI のほうが  $10^{-5}$ 、例えば比較の対象としたときに逆転する場合があります。そういうことを懸念して両方やるというのを通常的にやっているの、このようにしています。

今の場合、同じエンドポイントに対してベンチマークドースを計算しているの、単純に言うと、1万分の1にするか不確実係数を1,000にするかという違いにしか還元されないの、ここでの意味合いはちょっと違うのです。だから、そういう意味では、TDI の算出をここでした意味が、意味的にはちょっと薄いのです。

○山添座長 いずれにしる数値を出すときに、数理モデルから出してくるのは、少なくともこちらのほうは確実にとることが可能ですね。

○広瀬専門参考人 この場合は多分、リスクを計算するよりも、ベンチマークドースと実際の摂取量、マージンが幾らだったという話をすると、TDI もモデルも関係なく議論が進むかもしれません。

○山添座長 そちらのほうの話はかなりストレートで、理屈もきちんとしていると思います。TDI に関しては、先ほど申し上げましたように、遺伝毒性との絡みで理屈上そう判定できないから両方書くのかということが絡んでくるのだと思います。

別の観点からいうと、両方の評価をしないとまずいのか、あるいはベンチマークドースからの片一方だけの評価で実際のリスクの評価が可能なかどうかということにもかかってくるかと思うのです。

中江先生。

○中江専門委員 話がかなり戻ってしまうので申しわけないのですが、以前のグリシドールの評価書では遺伝毒性をどう評価していたのですか。ちょっと私は忘れてしまったのです。

○前田上席評価調整官 この諸外国の評価を記載しておりました。

○中江専門委員 いえ、食品安全委員会のグリシドールの評価書があったでしょう。なかったですか。

○前田上席評価調整官 34～80 ページにあるのは、グリシドールの評価書の部分と、ほぼ同じです。

○山添座長 そのまま持ってきているのです。

○中江専門委員 わかりました。では、いいです。

結局、先ほど来グリシドールの遺伝毒性がはっきりしないという論調になっているけれども、そのはっきりしないという根拠はどこにあるのでしょうか。

○山添座長 三森先生。

○三森委員 復帰突然変異のエームス試験のデータがわからないのです。DNA 損傷はあるのですが、エームス試験陽性であれば、これはさらにプッシュアップできると思うのですが、そのところだと思います。

○中江専門委員 エームスは、表9のこれは違うのですかね。

○山添座長 今おっしゃっているのは56ページですか。

○中江専門委員 57ページに「微生物を用いる復帰突然変異試験」がずらずらと並んでいて、ほとんど陽性ですけども、これとはまた違うことですか。

○山添座長 多分 *in vitro* の試験では必ず養成に出ているはずですが。エポキサイトですから陽性です。

○三森委員 すみません、私が勘違いしていました。

○中江専門委員 ですよ。58ページもそうなのだけれども、エームスポジティブで、*in vivo* は染色体がちょっとややこしいけれども、表1のデータを見せてもらって、グリシドールの遺伝毒性がはっきりしないとおっしゃっている根拠が私はわからないので教えてほしいのです。

○山添座長 私の記憶によりますと、例えばNTPのデータは、標的臓器が非常に末梢に限られて、中皮腫とか前胃に出てくるということで、*vivo* において遺伝毒性の機序を介してこういう腫瘍ができてきたかどうかはわからないという記述がたしかあったと記憶しています。間違いがなければ。もう大分前なので私も覚えていないのですけれども、そういう記述があったと思います。

○中江専門委員 それは発がん機序が遺伝毒性メカニズムかどうかのことをおっしゃっているのであって、グリシドールに遺伝毒性があるかないかの話ではないですね。

○山添座長 今、中江先生がおっしゃったように、この物質はエポキサイトですので、基本的に遺伝毒性は *in vitro* では必ず出します。それはポジティブに出るはずの物質です。暴露量が非常に高いところでは、それに対して遺伝毒性は確実に出る物質だと判断できると思います。

ただ、それが生体の中に入ったときに吸収の過程、分布の過程等のところで、グルタチオン等のもので不活化をされてしまって標的に本当に到達するのかがということがあったか

と思います。しかも、標的が末梢だったと先ほど申し上げているのは、そういうところに到達するまでにエポキサイトの形でずっと残っていなければ実際は作用が出ないわけですので、それが本当にこういう機序で行ったのかどうか問題になるのだろうということです。

○中江専門委員 私は、発がん性を云々する前に遺伝毒性の話をしたいのですけれども、今おっしゃったように、エポキサイトだから *in vitro* では出て当たり前だと。ということは、今回 *in vivo* で染色体異常が多少出ているぐらいでしかないから、グリシドールの *in vivo* の遺伝毒性がはっきりしないという判断なのですか。

○山添座長 遺伝毒性の作用もポテンシャルは持っていると思います。

○中江専門委員 *in vivo* でも。

○山添座長 それが *in vivo* であるかどうかというのは、多分 59 ページの「げっ歯類を用いる小核試験」等のところに出ていると思いますが、そのところを踏まえて、増加というポジの結果とマイナスの結果と 2 つ出ているかと思います。ですから微妙なところですよ。

ただ、作用としては、先ほど申し上げたように、大量に投与すれば、解毒系を上回って体内に入れば作用は出るはずのものですから、それは出てきてもおかしくはないと私は個人的には思っております。

○中江専門委員 発がん性については中皮腫と雌の乳腺でしたか。

○山添座長 乳腺。

○中江専門委員 ですよ。NTP の試験は精巣鞘膜と腹膜を分けていないですね。だから、どちらに起こったかがはっきり分けられないです。精巣鞘膜は Fischer だから、そもそも論としてある程度好発であるというのがあり、必ずしも精巣毒性から来ているのかどうかを明確にできないのではないですか。

○山添座長 吉田先生。

○吉田専門委員 ちょっと毒性のところだけで、たしか精巣毒性ではなくて、精巣上体はかなり初期に炎症が起きますのです。非常に珍しいのですが、精巣そのものへの毒性はないのです。精巣上体への変化というのは私も非常に見てみたいと思うぐらい珍しいのですけれども、そういう炎症が陰嚢内で起きていたとすると、それが何かのトリガーになってい

たのではないかということは考えやすい。精巣毒性、testicular toxicity ではありません。

○中江専門委員 だけれども、腹膜の中皮腫とは関係ないですね。もちろん慢性炎症があるから云々という話をすればまったくないとは言えないけれども、その場合でも、ダイレクトにはないですね。

○吉田専門委員 ただ、一般的に考えられるのは恐らく、雌には出ておりませんので、雄だけです。やはり陰嚢内が初発で、そこから腹腔内に広がったと考えるのが一般的ではないかと思えます。そうでなければ雌に出ていいですから。雌には出ていません。

○山添座長 はい。

○三森委員 いずれにしても、精巣鞘膜あるいは腹膜の中皮腫のメカニズムがわかりません。遺伝毒性とどういう形でリンクしているか見えないところがあります。

乳腺に関しても同じであって、結局標的臓器ということからいくと、なぜこういうことが生じるかということに対して説明がつかないところが出てきてしまうと思います。その辺のこともあるので、直接的な遺伝毒性発がん物質以外のメカニズムもあるのかもしれない。例えば活性酸素種が発現してくるとか、そのようなことで精巣の中皮腫が誘発されてくるのかもしれないですが、そこはスペキュレーションの域を脱せませんので、その辺の不確定因子が含まれているということがどうしても出てくるわけです。

そういうことも含めて、先ほど吉田先生がおっしゃったように、TDI を算定する根拠としては、毒性標的臓器と発がん臓器が異なり、メカニズムがわかっていない、その辺のことも含めると、遺伝毒性のメカニズム以外に何か他の原因もあるので、TDI をそういう面で使うということも一理あると思います。

○山添座長 梅村先生。

○梅村専門委員 ほとんど同じです。ただ、TDI と発がんユニットリスクのところ、もう少し丁寧に記述をするべきかと思えます。

○山添座長 少なくとも両論を、2つの数値を出す場合には、今、先生方に御議論いただいたようなことで、標的のことにしてもう少し詳しい記述をすれば、両方を書いてもいいのではないかと御意見をいただいております。

中江先生。

○中江専門委員 Potassium bromate のときはどうなされたのですか。

○広瀬専門参考人 多分両方出ています。でも、それは別なエンドポイントがありました。多分、一般毒性は別に TDI は発がんとは違うエンドポイントを、記憶はありませんが、両方やったと思います。

臭素酸ですね。

○中江専門委員 臭素酸です。それは今回と同じような理屈ですか。Potassium bromate の発がん性が必ずしも遺伝毒性とは限らないからというのが理由ですか。

○広瀬専門参考人 ちょっと記憶にないのですが、多分両方やったと。評価書を覚えていません。申しわけありません。

○中江専門委員 というのは、皆さんが同意なさるなら両論併記で構わないのであって、私も別にそんなにめっちゃくちゃ強く反対するわけではないのです。だけれども、遺伝毒性があって、発がん性があって、必ずしもその発がんが、ひょっとしたら遺伝毒性メカニズムによるものでないのかもしれないけれども、そういう物質を評価する場合に、なぜわざわざ遺伝毒性でない可能性を勘案しないといけないのかと。

「安全側に立つ」というのは、お題目みたいで好きでない言い方ですけども、遺伝毒性があるものであって、片一方で発がん性が明確にあるのであれば、そのメカニズムをどうこうというのが。メカニズムがわかっているなら別ですよ。わかっているなら別だけれども、それがいま一つわからないというのなら、ひょっとしたら遺伝毒性発がん物質かもしれないという観点でやれば、普通にいいのでないかと思ったのだけれども。わからない場合は両論併記でいくというのなら、別にそれはそれで構わないです。

ただ、私の記憶の中では potassium bromate がまさにそうだったと思うから、そのときどうしたのかなということで、今ちょっとお聞きしたということです。

○山添座長 中江先生が指摘していただいた問題は今回だけのことに限らなくて、今後こういう問題が出てきたときにどういう対応をとるかについても、やはり考えておかなければいけないところですので、今御指摘いただいた Potassium Bromate のデータも見て、最終的にはどういう形で書くのかということ、きょう最後までというのは、実際の現在の油に含まれているグリシドール脂肪酸エステルデータのデータがないのでどちらにしろ結論には行けないので、それも踏まえて、このところの記述についてはもう一度それを見た上で、結果が出てきたものを先生方にお示しした上で判断すること、いかがでしょうか。

中江先生、それでよろしいでしょうか。

○中江専門委員 はい。

○山添座長 では、そういうことで、両方の可能性を現在は残したまま、もう一度少しデータを見ていきたいと。

局長。

○姫田事務局長 いわゆる臭素酸カリウムと比べるということですが、今ちょっと調べていますけれども、もう一方で、臭素酸カリウムというのは添加物ですね。だから、人が人為的に使える。グリシドールの場合は汚染物質的なものなので、そこも考慮に入れていただければと思っています。

○山添座長 先生方もその辺のところは、別にこれは外から加えたものではなくて、実際には油の調整の段階、あるいは場合によっては加工の段階、調理の段階でも実際には出てくる可能性もあるものだと思いますので、その辺も踏まえて、もう一度データを見てきちんとした判断をしたいと思います。

どうぞ。石見先生、梅村先生の順番でお願いします。

○石見専門委員 評価書 79 ページ、それから 80 ページ、「米国」「欧州」の評価を見ますと、やはりベンチマークドースでやっていますので、こういうところも参考にすべきではないかと思います。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。

こういう点も考えながら、米国はこういうときはベンチマークドースというのは決まっているところだと思います。

○梅村専門委員 ちょっと主題から離れますけれども、71 ページの 12 行目、「腹膜は雄ラットでの主要な発がん標的部位」というのは日本語的におかしいかなと。「雄ラットの腹膜はグリシドールの主要な発がん標的部位」とするべきかと思います。

それは同じように 16 行目も、「乳腺は」ではなくて、「雌のラット及びマウスの乳腺は」です。

○山添座長 御指摘ありがとうございます。確かに意味の通らない文章になっていますね。

そのほか全般を通じて、きょうのところを通じてでも結構ですが、御指摘がございませうでしょうか。

漆谷先生。

○漆谷専門委員 ちょっと誤解しているのかもしれませんが、今の評価は、表1の「グリシドール脂肪酸エステル食品中の含有実態」のデータが出てから、それについてこの計算式でリスク評価をするということによろしいのでしょうか。

座長が最初のほうでおっしゃっていたのは、DAG油が現在は流通していないので、そのリスクはもうないのだと。ただし、当時摂取していた人に対してはケアをするというようなお話があって、表1のトップを見ますと「DAGを主成分とする油」という項目が入っていて、これは多分、高い値になるわけですね。そうすると、リスク評価というのは、DAG油を昔摂取してひとひとのために高目のものが出て、それから、現在の通常の食生活をしているひとのためのものという2本立てになってしまうのでしょうか。

○山添座長 前田さん。

○前田上席評価調整官 37ページの表の空欄のところでございますが、こちらにつきましては、36ページの農林水産省の行いました実態調査の結果に基づいて記載するものでございますので、この1行目の「DAGを主成分とする油」は現在もう流通がございませんので、食用油のこの項目につきましては、実態調査の結果を踏まえてまた見直していきたいと思っております。これは現在、24年度、25年度の調査結果で調査された油の名前を記載する予定でございます。

○山添座長 表1のところ「DAGを主成分とする油」というのは、事実上ここの記載がなくなっていくということですね。それで、現在流通しているものについての記載が表1に入ってくるということだろうと思いますが、それでよろしいですか。

○漆谷専門委員 そうしますと、ちょっと微妙な話ですが、当時摂取していたひとに関するものというのは正式な文書には出ない。

○山添座長 ここの本文のところにも、当初のときに流通していた当時のジアシルグリセロール換算の濃度については1ポイント、あるいは可能なのは数ポイントかもしれませんが、そういうものの数値だけは記載されているのですね。だから、それと換算してどのぐらいのレベルであったかということは、数値的には計算できると思います。

何か私がやると何でも早く終わってしまうので、5時にならぬ前に、きょう見ていただきたいと思っていました【参考1】【参考2】を踏まえて一応のところを見ていただいたのですが。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 追加なのですけれども、74ページの脚注に「『バター』の製造にDAG油

が用いられることは通常考えにくいですが、国民健康・栄養調査での分類上の制限から、ここでは『油脂類』から『バター』を除外していない」という記載があります。実はマヨネーズとかドレッシングとか植物油を使っている食品がありまして、それは調味料のほうに入っているのです、これでは計算できないのですね。ですから、マヨネーズとかドレッシングは含まれていないということも記載したほうがよいのではないかと思います。

○山添座長 御指摘ありがとうございました。

そうしましたら、事務局のほうで石見先生と相談して、分類上それが間違っているとまずいので、そここのところの記述の確認をお願いしたいと思います。

そのほか先生方のほうで御質問はございますでしょうか。

○中江専門委員 これを説明したほうがいいですか。

○山添座長 中江先生、すぐに説明できるのなら、ちょっと説明してください。

○中江専門委員 今、事務局が臭素酸についての評価書を探してきてくださって、2008年11月付のものですけれども、これには2つしているのです。先ほど広瀬先生がおっしゃったとおり、TDIとユニットリスクを出しています。ただし、TDIは非発がん性毒性に関して出していて、ユニットリスクは発がん性について出している。

遺伝毒性に関しては明確にあると判断していて、発がん性についてはどうかというと、遺伝毒性があって発がんしているのです、遺伝毒性発がん物質と言わざるを得ないけれども、抗酸化剤による抑制作用があって、酸化ストレスの関与も否定できないという書き方をしている。だから、発がんメカニズムについて遺伝毒性が明確ですと、あるいは絶対的に遺伝毒性に基づくものだとは書いていない。そのほかのメカニズムがあるかもしれないとは書いてはいるけれども、この時点では遺伝毒性発がん物質とせざるを得ないという書き方ですね。

先ほどの繰り返しになりますけれども、TDIは非発がん性毒性に関して出しているというようなことのようにです。

○山添座長 中江先生、さっと見ていただきまして、ありがとうございます。

状況としては、2つの物質はある程度似ている状況にあるわけですね。こうした場合に、腫瘍をつくったメカニズムとしては、必ずしも遺伝毒性では言えないけれども、いろいろな遺伝毒性試験では陽性を示しているということがあって、遺伝毒性の関与も否定はできないということだろうと思います。こういうときに評価として、同じ指標についてTDIも残すのか、それともベンチマークドースでやるのかということになるのですが、考え方としてストレートなのはベンチマークドースで評価をするというのは皆さん御異論のないと

ころで、それでも、それ以外に TDI を入れるべきだということがあれば、それなりに理屈が通れば入れるということではいかがでしょうかということです。

広瀬先生。

○広瀬専門参考人 ちょっと話が戻って恐縮ですけれども、今、臭素酸の前の評価が出てきたのですが、臭素酸は遺伝毒性が関与すると判断しました。したけれども、TDI もかなり低いところで設定されるので、要するに、たとえ遺伝毒性発がん物質だとしても、TDI で設定した値のほうが逆に保証されるとすればそちらで設定してしまうので、清涼飲料水の場合はあえて両方出してしまうのです。向こうは基準値という数字が必要なので、安全側の判断は  $10^{-5}$  と TDI を比較して、基準値の安全側を選択できるようにしてもらうために、こちらで両方わざとやっているのです。

ここでの評価は多分、最終のまとめをどうつなげていくかに大きくかかわっていて、それは、MOE がこれだから大丈夫という結論にするのか、こういうリスクだからこの程度まで大丈夫という数値を出すのかということにリンクしていくので、選択の説明と同時に、最終結論をどうするかということのも念頭に置いて選択されたほうがいいと思います。

○山添座長 考え方によれば、安全側に立つとすれば、数値的に両方の試案を出したところで、皆さん、どうしますかということですね。基本的にはそういう形だということを、広瀬先生は、そういう考え方もあるよということをお示しいただいたのだと思います。

どうぞ。

○梅村専門委員 ちょっとこれは主題とずれてしまうかもしれないのですが、今、臭素酸と今回の物質が非常に似ているというお話だったのですが、この臭素酸の評価は腎臓の腫瘍で行っているのですか。それとも、腹膜の中皮腫ですか。二つの物質は、発がんのスペクトラムも大分違うので。

○中江専門委員 ごめんなさい、もう一度お願いします。

○梅村専門委員 中皮腫のほうで評価しているのですか。

○中江専門委員 そうです。

○梅村専門委員 それならわかりました。

○山添座長 今の御議論で少しずつ先生方も中身について御理解をいただいているかと思いますが、77 ページに「4. TDI と発がんユニットリスク (試算結果)」というところがあ

って、(1)が「TDIの算出について」、(2)が「数理モデルによる発がんユニットリスクの算出について」となっているかと思えます。このところで、TDIに関しては、TDIは $1.6 \times 10^{-3}$ mg/kg 体重/日と、最終的にはそこで計算できるという形になっています。

数理モデルに関してが(2)のところで、これはEFSAの数値、MOEで1万となる暴露量は $1.6 \times 10^{-4}$ となっていて、10倍、1までとっているからですけれども、1桁違う数値が出ていることになる。

はい。

○前田上席評価調整官 80ページの25行目以下のまとめのところを、この御議論の後に御説明しようと思えます。

○山添座長 では、この議論は、どちらにしろ、きょうから次回までの間に少し先生方の間で考えていただくことにして、グリシドール脂肪酸エステルなどの知見のところに入っていただけますか。

○前田上席評価調整官 では、80ページの25行目の「IV. グリシドール脂肪酸エステルに関する知見のまとめ」のところを読ませていただきます。

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、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績を羅列してございます。

「1. 体内動態」でございますが、先ほどの「体内動態のまとめ」とほぼ同じ内容でございまして、81ページの11行目からでございますが、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してございます。

15行目の「2. 毒性」でございまして、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、ラットまた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、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、グリシドールに見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見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、体内で全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）をもとに検討を行うことが妥当であると考えるところでございます。

33行目、「3. TDIと発がんユニットリスク」ですが、グリシドールの発がん性における遺伝毒性の関与が不確実と考えられたので、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いうことで、39行目に、TDIは $1.6 \times 10^{-3}$ mg/kg体重/日と設定した。

また、 $BMDL_{10}$ から算出された剰余腫瘍発生リスク $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 及び $10^{-6}$ に相当する暴露量は、それぞれ $1.6 \times 10^{-3}$ 、 $1.6 \times 10^{-4}$ 、 $1.6 \times 10^{-5}$ mg/kg体重/日であった。

82ページ、「4. 暴露評価」でございます。

本ワーキングは、当初、グリシドール脂肪酸エステル類の含有量の低減措置がとられる前の含有量を用いた検討を行ったところ、その当時は現在に比べてかなり多くのグリシドール脂肪酸エステル類が含まれていたものと考えられた。しかし、評価要請の対象である、高濃度にDAGを含む食品は、2009年9月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。このため、本件についてはさらなるデータの入手は不可能と考えられ、食品健康影響評価は困難である。

また、過去に摂取した者については、個々の摂取実態に基づき、判断する必要があると考えられる。

なお、本ワーキンググループは、現在流通している食用油に由来するグリシドール脂肪酸エステル類の一日摂取量を推計し、当該グリシドール脂肪酸エステルが等モルのグリシドールに変換されたという仮定で評価する必要があると考え、○パターンの試算を示した。

その結果、グリシドールの一日摂取量は、○～○mg/kg体重/日であると試算された。

「5. まとめ」でございますが、現在流通している食用油には、わずかなグリシドール脂肪酸エステル類が含まれており、剰余腫瘍発生リスクは○○程度と極めて低いものの、グリシドール脂肪酸エステルが変換されたグリシドールは遺伝毒性発がん物質であることを勘案すると、グリシドール脂肪酸エステルはALARAの原則にのっとり、引き続き合理的に達成可能な範囲でできる限り低いレベルに抑えるべきである。

今後、グリシドール脂肪酸エステルについて、さらなる毒性試験などの科学的知見の収集が望まれると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 ありがとうございます。

すみません、私はもう最後まで行ってしまったと思って、ごめんなさい。ここが残っておりました。このまとめのところについて先生方から御意見をいただければと思います。

三森先生。

○三森委員 82 ページのまとめのところに 21 行目ですが、ここでは「グリシドールは遺伝毒性発がん物質であることを勘案すると」となっています。それと、81 ページの 34 行目を見ると、「グリシドールの発がん性における遺伝毒性の関与が不確実と考えられたので」と、ここのは矛盾していると思うのです。これは次回のときまでに御検討いただいて、どちらかに収れんするという理解でよろしいでしょうか。

○山添座長 きょうもその点について先ほどからかなり議論してきたところで、少なくともグリシドールの発がん性における遺伝毒性の関与を否定することはできないという表現のトーンではなかったかと、最終的には中江先生も納得していただける。中江先生だからというのではないですけれども、やはりなかなか遺伝毒性の関与を否定するだけの根拠はないのではないかというのがきょうの議論の内容ではなかったかと思いますので、多分 81 ページの 34 行目のところは「不確実」ではなくて、関与は否定できないというトーンぐらいかと思うのですが、先生方、いかがですか。

中江先生、黙っているけれども。

○中江専門委員 私はもともとそう言っていたので、むしろ今、81 ページの 20～21 行目にまさにそう書いてあるので、それに統一すれがいいのではないですか。不可知論を議論してもしようがないので、可能性を残して両方するか、この際安全側に立つか、どちらかしかないですから。それ以上はわからないことを、それ以上議論してもしようがないですね。

ちなみに、先ほどの臭素酸ではあくまでも TDI を非発がん毒性について腎臓で出していて、発がんベンチマークをやっているのが、最初に広瀬先生がおっしゃったように、そういう例もあるけれども、同じ指標というか、エンドポイントで 2 つ並べるというのは少数なのですね。

○広瀬専門参考人 それは少ないですね。

○中江専門委員 だとすれば、やはりそういう前例も考えてやったほうがいいのではないのでしょうかというのが現時点の私の意見です。

○山添座長 そのほか、このまとめのところで先生方の御指摘はございますでしょうか。まず石見先生、お願いします。

○石見専門委員 82 ページの 6～8 行目なのですが、先ほど漆谷先生もちょっとおっしゃったのですが、確かに販売は中止されて、高濃度の DAG 油はもう存在していないの

ですけれども、ここの書きぶりですと「本件については、さらなるデータの入手は不可能と考えられ、食品健康影響評価は困難である」となっていますが、もう少し丁寧に説明したほうがいいのではないかと考えます。例えば先ほど座長もおっしゃったように、計算することもできますし、当時の摂取目安量も設定されておりますので、そういう摂取量だったときにどうだったのか、そこは検証しなくていいのかというのがちょっと疑問に残ります。

○山添座長 その当時、それが平均値かどうかというのはわからないのですけれども、ある時点で測定された時点ではこういうレベルがあったことが報告されているということは書けるとは思うのです。それが全体を代表する値かどうかは、ちょっとわかりにくいところがありますが、そういうことでもよければ、ここに記載はできるかと思います。

○石見専門委員 もちろんそれは代表値ではないと思われます。これだけですと、もう販売されていないからいいのですかということにもなりかねませんので、もうちょっと丁寧に対応したほうがいいのではないかと思います。

○山添座長 これは事務局のほうで、その辺のところを少し記入することは可能ですか。

○前田上席評価調整官 例えば特保として認められたときの摂取目安量をもとにということなのでしょうか。

○山添座長 本文にもあったように、個々のヒトで摂取の形態は相当違う可能性が、これは前のワーキングの中でも常に議論されてきたことで、個々のヒトでの摂取量は平均値として計算できるのかという議論が前のときにもありましたね。そういうことがあったので、摂取量に換算することがどうなるかというところが少し難しく、前の DAG 油にどれだけ含まれていたかということ先ほど申し上げたのは、そういう形では可能かと思うのですけれども、その辺のところを戻すことが、どこまで数値化できるかというのが私にはちょっと。出したところで数値だけがひとり歩きする可能性があるので、その辺が難しい気もするのですけれども、石見先生、その辺はどうしたらいいですかね。

○石見専門委員 やはり数値を結論にきっちり出してしまうと、本当にその数値を全員が摂取していたというようなことにとられかねませんので、もう少し丁寧な記述にしていただければ、特に数値を、先ほど座長がおっしゃったように、DAG 油として当時というぐらいでしたら出してもいいかと思えますけれども、このぐらいの目安量だからこうでしたというのはなかなか難しいかと思えます。

○山添座長 確かに一般の消費者の方については関心のあるところかと思いますが、この辺のところについて、先ほど申し上げたようなところでよろしいでしょうか。その辺について御議論いただければと思います。

では、その当時の実態の濃度等をちょっとつけ加えるということではいかがでしょうか。  
はい。

○前田上席評価調整官 先ほどの御議論を伺っていますと、82 ページの9行目の「過去に摂取した者については、個々の摂取実態に基づき、判断する必要がある」という表現ですが、過去にどれぐらいさかのぼってデータが残っているか、御本人の記憶によるものかわからないですが、やはりこれは判断するのは困難ではないかというように書きかえたほうがよろしいという御意見でよろしいでしょうか。

○山添座長 吉田先生。

○吉田専門委員 私は、ここはもうまとめですので、すっきりと書いて、もし書き込むのであれば、先ほど議論したように、前のところでもう少し丁寧にという議論をしたと思いますので、この事務局案でよろしいのではないかというのが私の意見です。結論のみすっきり書くほうがよくて、丁寧に書くところは前に記載したほうが、石見先生がおっしゃるように、ここに数字だけを入れ込むと、本当にその数字がと思いますので、丁寧な記載はその前のところというほうがよろしいのではないかと思います。前も公開されるわけですから、前の文も読んでいただけるのではないかと。

○山添座長 はい。

○中江専門委員 今、事務局がおっしゃった9～10行目の話について、食品安全委員会はこちらまで言わなくていいと思います。ここから後どうするかは厚労省がやることであって、我々がどうこう口を出す問題ではないです。

○山添座長 中江先生がはっきりと言ってくくださったのですが。

○中江専門委員 だって、リスク管理だからね。

○山添座長 それでは、先ほどの、その当時流通していたものの特性については、前の本文のところを少しもう一度見直して入れるということで対応したいと思います。

そのほか、先生方のほうでございますでしょうか。  
広瀬先生。

○広瀬専門参考人 これは厚労省にどう答申するかという問題なのでしょうけれども、例えばグリシドールの基準値を決めなければいけないというあれがないのであれば、margin of exposure だけで評価するというのも最終的にはあるのかなという結論もあります。計算上は同じことを言っているだけですが、margin of exposure にしてしまうと、その中には逆にいろいろなファクターを行政側で盛り込めるようにもなりますので、リスクにってしまうと値を固定してしまう可能性があります。

○山添座長 現在はかられている食品中の含量の推定値が出てくれば、margin of exposure という形で数値を出すこともできてきます。そうすると、例えばアクリルアミドを含めていろいろなものと同じように相対的なリスクでどの程度かというのを、一般の消費者の方にとってはむしろわかりやすい数値の書き方になる可能性もありますので、その点も含めて、これは暴露の実態が出てくることを前提にしていますから、それが出てきた形で、最終的にはこの評価書もそれを載せた形になりますので、そのときにはMOEという形としても出せるかと思えます。

そういうことも踏まえて、今、広瀬先生から御指摘のように、そういう形の表記も考えるということで数値が出てきた時点までの間に先生にいろいろ考えていただいて、次回のときにどちらを採用しようかというのを決めていただければと思っております。

もしも先生方のほうでそれ以外について御意見がなければ、これできょうのワーキンググループは終了したいと思います。ほかに何か連絡事項等はございますでしょうか。

そうしますと、次回の開催についてはどのようになっていますでしょうか。

○前田上席評価調整官 では、本日まだ抜けているデータ、埋まっていないデータがございますので、そういったデータが整い次第、また御議論いただければと思います。

特に議事の（1）としては以上でございます。

○山添座長 特にほかになければ、以上をもちまして「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」の第6回会合を閉会いたします。

ありがとうございました。