

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 3 回）議事録

1. 日時 平成 22 年 12 月 27 日（月） 14:00～17:13

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

（1）高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

山添座長、石見専門委員、井上専門委員、磯専門委員、今井田専門委員、
梅村専門委員、江馬専門委員、尾崎専門委員、久保田専門委員、小堀専門委員、
立松専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、林専門委員、本間専門委員、
三森専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、吉田専門委員、脇専門委員

（専門参考人）

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

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

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

5. 配布資料

資料 1 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関する安全性：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 2 専門委員・専門参考人からのコメント

資料 3 体内動態に関する文献

6. 議事内容

○山添座長 それでは、定刻になりましたので、本日の「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 3 回）」を開催したいと思います。

本日は 20 名の専門委員、6 名の専門参考人の先生方、年末で大変お忙しいとは存じますが、お集まりいただきまして、どうもありがとうございます。

本日は食品安全委員会からも委員の先生方に御出席をいただいております。

それでは、事務局の方から資料の確認をお願いできますでしょうか。

○前田評価調整官 それでは、本日席上に配付してございます資料の確認をお願いいたします。議事次第、座席表、本ワーキンググループの名簿。

資料 1 「高濃度にジ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）」でございます。

資料 2 「専門委員・専門参考人からのコメント」。

資料 3 「体内動態に関する文献」となっております。この資料 3 につきましては、38 ページまで先生方の机をお配りしてございますが、本日 4 つの文献を新たにお配りしたいと思います。現在印刷中でございますので、議論の途中になるかと思いますが、お配りさせていただきたいと思います。

先生方の机の上には文献の詳細等をファイルにとじまして、置かせていただいております。資料に過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。

なお、傍聴の方に申し上げますが、資料 3 並びに先ほど申し上げた資料以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係や大部になりますことなどから、傍聴の方にはお配りをしてございません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、本ワーキンググループ終了後に事務局で閲覧できるようにいたしてございますので、傍聴者の方の中で必要とされる場合は、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、議事に移りたいと思います。これまで本件につきましてはワーキンググループで、厚生労働省から回答のありました遺伝毒性と体内動態、その他につきまして、検討をまいりました。本日は前回のワーキンググループで話の出ました腓リパ

ーゼの文献調査について、事務局の方から御説明をいただけますでしょうか。

○前田評価調整官 前回のワーキンググループで先生方からお話の出されました腓リパーゼに関する文献調査についてでございますが、事務局で調査をいたしました。また、先生方にも情報提供をお願いいたしましたところ、3件プラス本日配付する4件の合計7件の関連する文献が見つかりましたので、資料3として用意させていただきました。

なお、山崎先生から腓リパーゼに関する知見につきまして、事前にコメントをいただきましたので、資料2の裏側に記載させていただいてございます。

○山添座長 今、お話がありましたように、腓リパーゼによる加水分解の件が前回議論になりました。腓リパーゼに関する論文は調べていただきましたところ、非常に少ないということもありまして、小腸全体で吸収部位全体におけるリパーゼといいますか、脂肪酸の加水分解とエステル化に関する文献ということでもう一度集めていただきまして、3件が最初に出てきて、今日追加になるわけですが、そういう形で集めていただいています。

山崎先生の方からも腓リパーゼに関することについてコメントをいただいておりますが、山崎先生の方から御説明をいただけますでしょうか。資料2の裏に先生のコメントを書かせていただいております。

○山崎専門委員 資料2の裏側の上の方です。これは前の実験でラットとサルとでグリシドールエステルの代謝形態が違うかもしれないということで、ヒトの腓リパーゼによる分解に関してのデータがどこかにないかということだったのですが、*in vivo*の実験はやはり非常に難しいです。ヒトの腓リパーゼが試薬として市販されているのが判りましたので、それならば *in vitro* の実験をすることができると。

その場合は消化管の中の条件をある程度再現をさせたいということで、胆汁酸ミセルを形成させるという方法を使えば、消化管内の状況を少し *mimic* できるだろうと思いましたが、そのような提案をさせていただきました。

その意見の最後の **paragraph** のところに、ブタの膵臓酵素混合物というのが書いてありますが、これは人間の治療用に腓リパーゼを含んだ膵臓酵素が医薬品としてありまして、ヒトとブタとの違いはあるかもしれませんが、ブタの膵臓抽出物でもヒトでの消化にちゃんと使えることが判っていますので、これも参考にはなるでしょうということで、医薬品の名前も挙げさせていただきました。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。今、山崎先生から御説明いただきましたように、このトリグリセリドの加水分解をする酵素系の基質特異性、それがグリシドール脂

脂肪酸エステルも加水分解できるのか。あるいは基質特異性が非常に高いのかということが、今後、体内に入ったグリシドール脂肪酸エステル由来の物質がどういう経路で、どういう形をしているのかを判別するのに重要だというのが前回の議論であります。

今、山崎先生の方からは、このヒトの腓リパーゼが市販をされているので、これで調べれば、ある程度どういう形で体内に入るのかを予測できるのではないかとというのが山崎先生の御意見でございます。この点につきましては、先生方から何か御意見はございますでしょうか。

山崎先生が調べてくださいます、ヒトの腓リパーゼというもので、やはり通常のトリグリセリドの場合はまず加水分解をされるということで、同じ系に乗っかってグリシドールのエステル体が加水分解されるかどうかということは、この原因物質と考えられるものの形を評価する上に重要だと思いますが、では、だれがやればいいのかということになるのですが、この辺のところヒトの腓リパーゼについての試験というものを追加で厚生労働省の方に依頼をするという形がいいのか。要る、要らない、その辺のところを先生方にお伺いしたいと思います。どうでしょうか。

○津田専門参考人　ここの食品健康影響評価技術研究費がありますね。募集して、それでやったらどうですか。

○山添座長　津田先生は independent な形で評価をした方がいいと。

○津田専門参考人　メーカーを悪く言うわけではありませんが、客観的なデータがあった方が説得力があると思います。

○山添座長　今、津田先生の方からは、第三者としての立場で評価をしたことが望ましいという御意見だったと思いますが、通常こういう追加試験という場合には、どういうふうに対応したらいいのでしょうか。その辺のところは過去の事例はどうなっていますか。

○前田評価調整官　厚生労働省に資料提出を求めるという一環で追加の試験を求めているケースもございますし、技術研究においてジアシルグリセロールの試験を行っていただいたものもございますので、その辺は両方ございます。

○山添座長　いずれにしろ、これの資料を求めるということは皆さんに御異論はないと思いますので、どういう形でデータを得るかは少し後で議論をするにしても、とにかくヒトの腓リパーゼでの加水分解についての知見をどういう形にしろ得ということで、実際にどういう形が望ましいどうかについては後で議論するというので、必要だということで先に進めさせていただきたいと思います。

この件に関して、ほかの先生方から何か御意見はございますか。菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 石橋をたたいて渡るようなデータがあるに越したことはないのですが、これが出るまで評価を止める内容かというのは、別途論議をされた方がいいのではないかと思います。状況証拠的には十分解決されていると私は判断しますので、評価自体の action は起こせるのではないかと。前回もそう申し上げたのですが、そういう意見を持っています。

○山添座長 ありがとうございます。菅野先生からは、結果は得るにしても議論としてはある程度予測が付くので、議論をしながら並行して進めるという形を取った方が時間的にも無駄がないということではないかと思います。あればあった方がいいというのが先ほどの皆さんの御意見でしょうし、ほかの議論を進めるときに背景データがこれまで加水分解等について、どれだけのデータがあるのかということも見た上で、その必要性というものを御判断いただいた方がいいかと思います。今日、加水分解とエステル化についての論文も机上配付していただく予定ですので、それを見た上でその必要性も判断いただければということにさせていただいた方がいいかと思います。

これまでいろいろなデータを一応まとめていただいていますので、これまでに判っているデータをもう一度見直すということで、資料1の方を説明いただいてから、先ほどの件を含めて議論をしていただいた方がいいかと思います。

○前田評価調整官 では、資料3の説明は、その後の御議論のときということでよろしいでしょうか。

○山添座長 資料3は体内動態に関するものだと思いますが、資料1に体内動態の過去のものがありますので、一応おさらいをしていただいてから、資料3に移った方がいいかと思います。申し訳ありません。

○前田評価調整官 それでは、資料1について説明をさせていただきます。評価書（案）という題名になってございますが、座長がおっしゃったとおり、本資料は厚生労働省が提出した資料と食品安全委員会事務局で収集したグリシドール及びその脂肪酸エステル類の文献等の概要について、項目ごとにまとめたものでございます。なお、本資料を作成するに当たりまして、吉田専門委員よりコメントをいただいておりますので、資料2に記載させていただいているところでございます。

○山添座長 吉田先生から何か追加発言はございますか。

○吉田専門委員 このサルのデータが今回の評価書の中に入っておりますので、特に追加で申し上げることはございません。

○山添座長 吉田先生のコメントは、資料2の裏側の下の部分に記載されているものでござ

ざいます。

○前田評価調整官 では、続けて説明させていただきます。まず表紙がございまして、1～2 ページ目が目次でございます。3 ページが審議の経緯。4 ページが食品安全委員会及び新開発食品専門調査会と添加物専門調査会と本ワーキンググループの名簿などが記載されております。要約については簡単な 5 行しか記載してございません。

9 ページ「I. 評価対象物質の概要」の「1. 評価の経緯等」でございます。この第 1 段落と第 2 段落につきましては、厚生労働省が高濃度にジアシルグリセロール、いわゆる DAG を含む食用油及びマヨネーズにつきまして、特定保健用食品としての表示を許可してきた経緯。薬事・食品衛生審議会から、念のために発がんプロモーション作用を観察するための二段階試験を行い、その結果を報告するよう付記されているところでございます。

第 3 段落、第 4 段落につきましては、食品安全委員会の対応として、2003 年には二段階試験の結果を報告してほしいことを厚生労働省に通知いたしますとともに、2005 年には厚生労働省より二段階試験の中間報告を受けたところでございます。

第 5 段落からでございますが、厚生労働省が高濃度に DAG を含む食品の安全性について評価依頼がなされたところでございます。その後、食品安全委員会新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループが開催されまして、2009 年にマウス、ラットを含めました二段階発がん性試験の結果により結論をまとめたところでございます。

10 ページの 2 行目。厚生労働省におきましては、DAG 油にグリシドール脂肪酸エステルが含まれているという旨の報告が昨年 7 月にございまして、食品安全委員会の合同専門調査会において審議し、大きく 3 つの意見が出されたことが示されてございます。

19 行目。厚生労働省からは 2009 年 9 月に製造業者が DAG 油の製造販売を中止すること、消費者庁からは同年 10 月に特定保健用食品の失効届が出されたことが食品安全委員会に報告されてございます。厚生労働省はその後、2009 年 12 月、本年 6 月、8 月の 3 回にわたりまして、遺伝毒性試験、体内動態試験などの結果を報告しているところでございます。

40 行目。海外におきましては、ドイツ連邦リスク評価研究所が試算しましたところ、成人及び乳幼児へのグリシドール脂肪酸エステルの暴露と発がんリスクにかかる用量との margin of exposure が 10,000 を下回ることがあるということで、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の指摘を行っているところでございます。

11 ページの「2. 食品中の含有実態等」。2009 年 7 月の報告では、DAG 油中にグリシ

ドールオレイン酸エステルとして 373 ppm が含有されていること。同年 9 月には脱臭工程の後に蒸留操作を加えることにより、その量が低減される可能性が示唆されているところでございます。

11 ページの下段でございますが、DAG 油に含まれていたグリシドール脂肪酸エステルは、その他の食用油よりも高濃度であるということ、グリシドールに等モル換算いたしますと、製品アでは 38～61 ppm、製品イでは 37～63 ppm になるということ、乳幼児用調製粉乳につきましては 0.046～0.053 ppm 含まれているということが記載されてございます。

12 ページの 6 行目「3. 評価対象等」。グリシドール及び脂肪酸エステル類につきまして、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いないところですが、本ワーキンググループでは、その評価をまずとりまとめることが妥当と判断したということが記載されてございます。

13～14 ページにかけまして、評価対象の 5 品目の名称及び構造式等が記載されているところでございます。

14 ページの「4. 評価後の対応」。厚生労働省は国民に対する情報提供と適切なリスク管理措置を講じていくこととしているということが述べられたところでございます。

この I につきましては、おさらいの部分もございますので、簡潔に説明をさせていただきました。以上でございます。

○山添座長 これまでの経緯をもう一度おさらいをしていただきました。前回のときに問題になった、体内動態の評価をしていく上で、吸収の過程の問題が出てきたわけであります。そこで実際に我々が関連物質として発がん性と毒性についてデータがありますものは、評価書 13 ページの 6 行目で、グリシドールについてはこれまでのデータがある。しかしながら、その脂肪酸エステルについて、我々はデータを持っていないということです。

こういう状態である前提で、今回の脂肪酸エステルを評価する上に、グリシドールのデータがある程度参考にできるのかできないのかというときに、参考にする場合に体内動態が非常に重要になってくる。なぜかという、脂肪酸エステルが体内に脂肪酸エステルのまま入って作用をするのか、あるいは消化管から吸収される際にエステルは切れてしまって、グリシドールそのものになってしまって体内に入るのか、あるいは逆の場合も考えられまして、グリシドールそのものも、場合によっては何らかのエステル化を受けて作用している可能性も考えられます。ともかく標的との絡みで、こういう体内動態のものを今回は重要視せざるを得ないのではないかということで、前回、腓リパーゼの話が出てきまし

た。そこで腓リパーゼについての話ということで資料を集めていただきました。資料は配れる状態になっていますか。それでは、資料をお配りしていただけますでしょうか。

既に資料につきましては、体内動態に関する文献で資料 3 がございます。そこに 1、2、3 が出ていますが、今日更に 4 つの文献が追加されております。これらにつきましては、腓リパーゼそのものの文献も探したのですけれども、脂肪酸以外のものに対して、どのような加水分解能を持っているかという論文は見つからなかったそうです。そこで範囲を広げまして、消化管における脂肪酸の加水分解と再エステル化に関する文献も含めて集めていただきまして、今、配っていただけるものを含めた 7 つが出ています。

私がお願いしたのは、今回の資料 3 の 3 にありますものはインドメタシンですので、薬物がなぜこんなところに入っているのかといいますと、脂肪酸の吸収は通常の異物の吸収と異なっている点があります。どこが異なっているのかというと、通常、消化管で吸収された異物は消化管から血中に入って、門脈を通過して肝臓を通過し、全身に分布するという経路がほとんどであります。

ところがトリグリセリドに関しましては、トリグリセリドが腓リパーゼで加水分解をされて、多くは真ん中の部分のアシル基が残った 2-アシルグリセリドになりまして、それで腸管の中に入って、腸管の **enterocyte** のところで再エステル化を受けます。ジアシルグリセロールになり、トリアシルグリセロールになって体内に入るわけですが、そのところでかなりの **percentage** がリンパ系を介して体内に入っていく点が通常の異物と違う点です。

異物の中にも実は脂肪酸エステルのような形を取りますと、リンパ系に一部移行することが以前から知られております。そういうこともあって、グリシドールも純粹の天然物ではなくて、むしろ異物の形態を取っているけれども、脂肪酸エステル、そういうものが実際にリンパ系のような経路ですね、我々が想定している血中で移行するという経路ではなくて、行く可能性があるかもしれないから一応調べておいた方がいいということをお願いをして調べていただいて、薬物ですけれども、データがあったものをここに挙げているということになります。

資料 3 の 1 と 2 はジアシルグリセロールそのものの吸収に関わる文献で、3 が異物のものです。4 以降も多くは、消化管における吸収以降どういう **process** を受けるのかということに関してのトリグリセリドに関する論文が 3 つ。それから、グリセリドがリンパ系にどういう形で入って、脂肪酸の長さ等によっても違うということが記載されている論文が 1 報追加をされているというものであります。

今日、机上配付をして中身をすぐに見ろというのは大変だと思いますけれども、今日お願いをして急に配付していただいた理由は、トリグリセリドの吸収が異物の吸収とはかなり違う process で、しかもかなり複雑な process の結果、体内に入っているのだということ、すべての方がこの分野の専門家ではないので、一応認識をしていただいた方がいいのかなということで、配付をしていただいたものであります。

現時点では、グリシドールそのものがこのようなリパーゼを介する系、アシルトランスフェラーゼを介する系で構造が変化をするか。変換をされるかどうかについての直接的なデータは得られていません。したがって、こういうような状況証拠といえますか、関連の物質のデータを見ながら、グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステル of 体内移行について、どう考えた方がいいのかということについて、先生方の御意見をいただければと思います。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 その前に質問があるのですが、グリセロールは経口投与した場合、どうなるのですか。

○山添座長 池上先生、どうぞ。

○池上専門参考人 専門ですので。グリセロールは普通の水溶性の物質と全く同じ経路で吸収されますので、トリグリセリドとは挙動が違います。

○菅野専門参考人 ということは、門脈系に入りますか。

○池上専門参考人 そうです。

○菅野専門参考人 そうすると、グリシドール脂肪酸エステルがエステル結合を切られる場所はどこになると考えて、その後を考えればいいですか。

○山添座長 それを皆さんで議論していただこうと思ったのですが、加水分解に関わる酵素系として、動態の人間から考えますと、1 つは **pancreas** のリパーゼが加水分解をする可能性。それから、小腸にはカルボキシエステラーゼという比較的 **broad** な基質特異性といえますか、いろいろなものに対して活性を持っているエステルを切る酵素系がありますので、それが切る可能性があります。恐らくその 2 つがエステルを切る可能性です。ですから、細胞の外で、腸管内で切るとすれば、膵リパーゼが切る。入ってから切るとすれば、カルボキシエステラーゼが切る可能性があるということだろうと思います。

○菅野専門参考人 膵リパーゼ等の腸管腔内で、空間で起こるための酵素の活性の方が、カルボキシエステラーゼの出番と言うのでしょうか、力価の比というのか、**total** 量を換算した比になると思いますが、10 のトリグリが入った場合はどちらの酵素系で 9 割とか、その基礎

情報はあるのでしょうか。

○山添座長 池上先生、御存じでしたら。

○池上専門参考人 私も厳密な知識はありませんけれども、通常は micelle になって、micelle の中でリパーゼの作用を受けて、トリグリは分解されて、先ほど先生が御説明になったように、2 位の脂肪酸だけが残って 1 位と 3 位の脂肪酸が切れて、脂肪酸とモノグリセリドはそのまま腸管へ吸収されていくというパターンなのです。カルボキシエステラーゼの作用が今回の事例にどの程度当てはまるのかは、そんなに大きく評価する必要はないのではないかと思います。断定はできませんが。

○山添座長 ありがとうございます。先ほどカルボキシエステラーゼに言及をしましたのは、今日の参考文献の 1 つで、2007 年の「Intestinal Monoacylglycerol Metabolism」という JBC の文献があります。

○前田評価調整官 資料の 71 ページになります。

○山添座長 そこのところで、加水分解に対する、これはあくまでも動物の実験であります。発達の過程での変化をみていまして、発達の過程の初期の段階ではエステラーゼタイプに似た別の酵素系が機能していて、adult になると違うという、その 2 種類があるということを示唆する論文のように思います。そういう条件下において、成熟した動物では、先生がおっしゃったように、完全に腓リパーゼがほとんど出るのではないかと思います。そういうところで一部変わっている可能性があるかと思っています。

文献で実験法のところを読んでみますと、assay をするときにも腓リパーゼと胆汁酸の micelle をつくって、それで加水分解をして脂肪酸側を測る形で定量しています。ですから、腓リパーゼは非常に capacity があって能力が高くて、多くのものを切るということを見ると、腓リパーゼが通常の吸収の場合には、ほとんど加水分解については主要な役割を果たしていると考えた方がいいのかなと。私は専門家ではないですけども、さっと読んでみて、そのような感じはいたします。池上先生もやはりそうおっしゃっているのです。その辺かなと思います。ただ、問題はグリシドールのエステルが切れるかどうか。基質特異性の問題ですね。そこのところが切れるかどうかは我々には判らないという先ほどのお話になります。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 仮に切れたとすると、グリシドールの単体はむしろグリセロールのパターンで門脈系に入ることだろうという結論が一番導きやすいと思います。前回お示しいただいた血中濃度の推移で、投与はエステル体だったにもかかわらず、血中にはエ

ステル体が出ずにグリシドール単体だけが測定されて、その **time course** はほぼグリシドール単体を投与した **time course** に近似していると。その解釈が正しければ、分解のところの消化は完全には抑えられていないけれども、状況証拠的には腸管内で腓りパーゼと思われる活性でほとんど切れて、あとは門脈系に入っただろうという考察が成り立つのではないかと思うわけです。

○山添座長 菅野先生が今お話をくださったのは前回の報告にありましたもので、特定の脂肪酸エステルを取ったグリシドールを投与した場合に、血中にはグリシドールは検出されたけれども、血中に脂肪酸エステル形のものは検出できなかったというものです。

加水分解が今の時点では腸管の管腔内で起きて、切れた形で吸収をされて、そのものが門脈を通過して血中に入ったと考えた方がいいのではないかという菅野先生の御意見ですが、その点についてはいかがでしょうか。

頭金先生、いかがですか。

○頭金専門委員 菅野先生がおっしゃったように、グリシドール脂肪酸エステルを投与しても血中にはグリシドールしか検出されなかったということを考えると、菅野先生の解釈は成り立つと思います。

○山添座長 ありがとうございます。そうすると、投与した形で、管腔内で少なくとも切れたものは異物の経路で血中に移行していると考ええるということで、おおよそは説明が可能なのではないかと思います、そういう考え方でよろしいでしょうか。

福島先生、どうぞ。

○福島専門参考人 今、言われた意見に賛成したいと思います。菅野先生が言われたのは、恐らく 15 ページにある表 2 のラットのデータではないかと思いますけれども、門脈系に入るのかリンパ系に入るのかという問題ですが、ここを見ますと、要するにどちらに入っても結局最終的には静脈系に入って代謝されるということです。

このデータを見てみると、どちらに入っている系か判りませんが、いずれにしても非常に早い時間のところで消えていっているということから見ると、それは経路の違いがあるかも判らないですが、これは評価するに足るという理解で進めていいと私は思います。

○山添座長 ありがとうございます。今、福島先生からは、血中濃度の推移、リノール酸エステル体のものとグリシドールそのものを投与したときの推移のデータを見て、移行についてはグリシドールとして評価をすればよいというお考えだと思います。

ラットのデータについては、今、先生方におっしゃっていただきましたように、グリシ

ドールとして移行するということで、血中でもそういうふうにとらえられているわけですが、サルの場合には非常に低かったというデータが報告をされています。これは花王さんの方で実験をしていただいたデータから出ています。

その場合の解釈ですが、1 つはエステル体が切れないために吸収が非常に悪かったと考える考え方。もう一つは、先ほどからも出ていますように、経路が脂肪酸エステルの場合にはリンパ系に入って、その場合に組織分布が違うのではないか、そのために血中で見た場合にはグリシドールでしか測っていませんから、血中濃度としては低く出てしまっているのではないかという考え方と 2 つあります。

このことが結局、ヒトへの外挿を考えていくときに、暴露全体量を評価するときに、ラット型として評価をするのか、ヒト型で評価をするのかというときに、かなりの違いを生む可能性があります。その点について、この種差の考察ですね。それを血中濃度辺りでいいのか、あるいはそれだけでは不十分と考えるのか。その辺のところについて、先生方から御意見はありますでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 私は動態については素人なのですが、評価のときに種差というのは非常に重要なポイントだと思います。このデータにつきましては、一応ガイドラインには準拠しておりますので、データの評価としては信頼に足るデータだということも思います。ただ、ヒトが果たしてサルに近いかどうかということですが、もしそうであれば、このような種差がよくリスク評価の場面には出てくる問題ですので、もしヒトがサルに近いということであれば、ラットではこのグリシドールだけしか出てこないということでは確かであろうけれども、ヒトでは少なくともグリシドールエステルは血中にあったかもしれないが、グリシドールは低いのだというように、リスク評価としてはできるのではないかと思います。いささかその辺は私は素人ですので、できれば動態に詳しい先生方の御意見に従いたいと思います。

○山添座長 限られたデータでお伺いをするのは、なかなか難しいとは思いますが、津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 発がんの分野で言いますと、サルとヒトとの違いは、ラットとヒトとの違いよりももっと小さいということはありません。サルがヒトに似ているという確実な証拠は別にあるわけではないです。サルでやったから、より人間に対して似た状況で試験をやっているというようなことには必ずしもならないです。それは個々の物質に対して、例えば肝臓の P450 系が近いのか、あるいは phase II の代謝系が強いのかとか、そういうこと

で似ているか似ていないかであって、霊長類だからヒトに近いということは正しくないと思います。

○山添座長 発がんの先生方に1つ質問があるのですけれども、グリシドールを投与した場合の実験での発がんの標的を見ますと、通常の化合物とはかなり様相が違ってきますね。もしも吸収が腸管を通して血中を介して全身に分布をする場合、グリシドールのような **epoxide** のような物質の場合に標的が非常に末梢で、しかも散在しているということではなくて、幾つかの臓器に、しかも投与期間が長くなってから出てくるというのをどう理解すればいいのかということです。その辺について、発がんの場合にどういうメカニズムを考えるとかはあるのでしょうか。

○吉田専門委員 これは発がん物質をあらかじめ投与した二段階の試験ではなくて、2年の試験で行われているのですけれども、一般的でない臓器としては、例えば中皮腫ですとか脳の **glioma** など一般的な化学物質では出にくいものだと思います。ただ、乳腺の腫瘍のようなものは一般的な化学物質でもげっ歯類においてよく出てくるもので、それが **mix** しているのが今回の特徴ではないかと思います。ですから、両方出てきていると私は解釈しております。

○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 今、発がんの問題に入って、メカニズムがどうかということですが、これは経験論ですけれども、例えばエポキシ体の話が出ましたが、今日もバイオアッセイのデータが出ますが、**inhalation** した場合、鼻に出ます。エポキシ体というのは **inhalation** したときに、なぜか鼻に出る傾向があるようで、私がバイオアッセイに行ってからデータを見まして、こういう傾向があるのだなと。

もう一つは、非常にバラエティーに富む。標的性が1つとかではなくて、どうもいろいろなところにあるみたいです。ですから、中皮腫に出たり、通常は出ないようなところに出る傾向があるなど。経験に基づいた私の今の感想です。**mechanistic** にどうのこうのというのは、現実問題としては難しいと思います。

その場合に山添先生にお聞きしたいのは、この議論は何の目的の議論なのかをもう一度聞かせていただきたいのですけれども。

○山添座長 実際に我々が発がん性についてデータを持っているのはグリシドールの文献データしかないわけです。そうしますと、今回対象となっているのはグリシドール脂肪酸エステルです。そのものの評価をしていくときに、グリシドールのデータを参考にして、グリシドール脂肪酸エステルの問題について、何らかの判断を下せるかどうかをするとき

に、その両者の違いですね、体内に実際に投与された状態における体内の違いで、どこが同じでどこが違うということをきちんと明確にして、これは使える、使えないということをはっきりしておかないと、議論が後でごっちゃになると思います。

そうしないと、脂肪酸のエステルは使えないとなれば、グリシドールのいろいろなデータというものはここで書いても仕方がないことになってしまうわけです。そのところで実際に暴露されているものがどういう形できちんと暴露されているのかということを決めておかないと、まずそれを使えるか使えないかという判断に行かないのではないかと思います。ものですから、ここで少し時間をかけて議論をしているということです。

○福島専門参考人 今回、グリシドールと脂肪酸エステルについて、同様に扱うということについては先ほど来の議論があつて、それは私もそれでいいのではないかと思います。今、種差の問題が出てきましたから、それでお聞きしたわけです。一般的なこととして、ガイドラインであっても、有害性のデータは基本的にはげっ歯類のデータが基本です。そのデータでいろいろな discussion をしていく。サルがいいかどうかという入口論になると、それこそもう一度やらなくてははいけませんし、サルがいいとなったら、サルのデータをいっぱい出さなくてはならない。それは現実的な問題かというのがあります。一般論として、げっ歯類のデータで我々はいつも評価する。そういう前提がありますから、その前提でもって議論をしていけばいい話だと思います。最後、そのデータで何か有害性評価にある一定の結論が出たら、そのところで種差を考えて、ヒトにどうなのでしょうかなという議論に持っていけばいいと思います。ですから、ここは素直に、これだけのあるデータで我々は評価できるということで進めていけばいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山添座長 今、福島先生は、このグリシドール脂肪酸エステルを投与したときの結果については、基本的にはグリシドールのデータを参考に評価できるのではないかと考えているという御意見をいただいております。そうであれば、グリシドールのデータを参考にしながら先に持っていけるのですが、このところができるかできないかを皆さんの中で納得していただかないと先に進めないと思ったものですから、ここであえて時間を取っております。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門参考人 福島先生の意見に賛成です。なおかつ今回のデータは、たしか前回の会議でも詳細に数字合わせをしたと思いますが、AUC とかが一桁ずれていなかったように思います。ですから、そういう意味でも今回はげっ歯類のデータでいけると判断していい

のではないかと思います。サルがデータがもしヒトに近いという情報が後で出れば、本間先生が前回指摘されたように、今までに摂取されてしまった方々のリスクを判定するとか、そういうときにまた出てくる話だと思います。それは重要だと思うので本当はコメントしたいのですが、それは置いておいて、この段階ではげっ歯類の情報を主体にしてよろしいのではないかと思います。

○山添座長 実を言うと前回のときに、これはグリシドールで吸収されたものとして評価していいですかと皆さんに伺ったのですが、言い過ぎたかなと思って、もう少し確認をして、メカニズム的なところも考察をして、補強をしたかったということもあります。

そうしますと、今、グリシドールとして評価をするという意見が大半を占めておりますが、それはまずい、エステル体の評価とは別だというお考えの方はいらっしゃいますでしょうか。いいですか。

先生方は一応、体内に入ったときはグリシドールという形として、そのデータを評価すれば、今回の DAG のものについても評価ができるのではないかという御意見のようですので、それであれば少し先に進められるかなと思います。

吸収の議論で安全性に係る知見のところで、評価書（案）のお話を最初にいただいたのですけれども、前回、カニクイザルのデータを入れるべきだという吉田先生の意見もありましたので、ここにデータが入っています。今、御意見がありましたように、吸収のところについては、その辺で一応のデータが載っているかなと思います。

それでは、安全性の体内動態から毒性の手前までをさっと流していただけますでしょうか。

○前田評価調整官 それでは、資料 1 の 14～21 ページまで説明をさせていただきます。

「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」の「1．体内動態」。先ほどからも御議論がございましたとおり、ヒトの *in vivo* 試験成績は入手できなかったということと、*in vitro* 試験成績で入手できたものは、概要は以下のとおりということでございまして、エピクロロヒドリンに職業暴露のないヒトに対する試験の結果を評価してございます。

Landin らの報告によりますと、ラットに対して油で揚げた飼料を与えた群で、2,3-ジヒドロキシプロピル付加体が有意に増加したということと、その付加体を生成する可能性がある物質の一つとして、食餌由来のグリシドールを挙げてございます。また、その付加体について、体内存在量はごくわずかということですので、バックグラウンド発がんの主たる要因となっていないというふうで紹介されてございます。

「(1) 吸収」。これは以前、製造業者委託試験報告が出されたところでございますが、

ラットに対しまして、リノール酸エステルとグリシドールを単回強制経口投与した結果でございます。その結果について、14 ページの一番下から 15 ページの一番上でございますが、血漿中にリノール酸エステルはいずれの投与群でも定量下限値未満であったということ。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きましては 5 分後から確認されまして、24 時間後には定量下限値未満になったということと、リノール酸エステル投与群については 30 分後にピークを迎え、グリシドール投与群においては 15 分後にピークを迎えて、血漿中グリシドールの AUC、血漿中濃度実測値が得られた最終時点までの曲線下面積につきましては、リノール酸エステルとグリシドールについては、それぞれ 41.6h $\mu\text{g/mL}$ と 32.4h $\mu\text{g/mL}$ であったということが表 2 に記載されているところでございます。

また、そのラットに対する独自研究ということでございますが、リノール酸エステル若しくはグリシドールをラットとカニクイザルに投与してございます。それは単回強制経口投与ということで、15 分後、30 分後のグリシドールの血漿中濃度を測定してございます。その結果が表 3 に掲載されているところでございますが、ラットに対しては投与 30 分後に 0.43 $\mu\text{g/mL}$ ということで最高値、カニクイザルについてはより高用量のグリシドールを投与しても、投与 30 分後のグリシドール濃度が定量下限値未満であったということでございます。

ラットにグリシドールを 2.05 mg/kg 体重投与したときの投与後 30 分のグリシドール濃度は 0.53 $\mu\text{g/mL}$ と、16 ページの上に記載してございます。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 30 分後の濃度は 0.16 $\mu\text{g/mL}$ ということで、この結論としまして、カニクイザルにおける血中移行性は、ラットにおけるそれとは異なるとされてございます。また、別の、製造業者による独自研究といたしまして、SD ラットとカニクイザルに対して、より長い時間を取った実験がされてございます。16 行目にございますが、ラットについては投与後 24 時間まで、サルについては 96 時間まで測定してございます。

その結果が 17 ページの表 4 と表 5 でございます。ヒトが摂取する場合の 100 倍のリノール酸エステルやグリシドールを投与したときに、ラットにおきましてはグリシドールが定量されましたが、カニクイザルでは定量下限値未満であったと。ヒトの推定一日暴露量の 4,600 倍投与した場合では、リノール酸エステル、グリシドールにつきましては、ラットとカニクイザル共に血漿中のグリシドールが定量されましたが、いずれにおいても最高血漿中濃度はラットがカニクイザルを上回っていたということから、結論としまして、リノール酸エステル又はグリシドール投与後の血中移行性において、ラットとカニクイザルの間に種差があると認めるとしているところでございます。

17 ページの 7 行目。海外の Nomeir らの報告を紹介してございますが、ラットに対して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結果でございます。その結果は 18 ページの表 6 に掲載してございます。この試験の用量の範囲内で消化管からのグリシドール吸収率が 87～92%と著者らは推定しているところでございます。

18 ページ「(2) 分布」。こちらにつきましては、グリシドールを投与したときの投与 24 時間後及び 72 時間後の組織中の放射能濃度ということでございまして、19 ページに表 7 という形で掲載してございます。いずれの用量におきましても、用量に応じて放射能濃度が増加していたと。血球、甲状腺、肝臓等で高く、脂肪組織、骨格筋等で低かったということでございます。全組織からの放射能回収率は、24 時間で 9～12%、72 時間で 7～8%であったということでございます。

経口投与の場合でございますが、脂肪組織において投与 72 時間後の放射能濃度が 24 時間後よりも高いという現象がみられてございます。静脈内投与におきましては、脂肪組織のほか、心臓、脾臓、甲状腺において認められているということでございます。この試験ではグリシドールの単回経口投与の 24 時間後の血漿中グリシドールの換算濃度でございますが、6.7 µg/g ということでございまして、先ほどの製造業者の委託試験報告とは差がございまして。これは濃度換算によるものと考えられたということでございます。

19 ページ「(3) 代謝」。Jones らの報告によりますと、グリシドールは *in vitro* での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いうことが報告されているところでございます。

13 行目の Patel らの報告によりますと、グリシドールにつきまして、加水分解と抱合体の生成速度を両方比較しましたところ、21 行目から書いてございますが、ラットの肝臓におけるグリシドールの無害化は、加水分解よりもグルタチオン抱合によってなされる可能性があるということが示唆されてございます。

20 ページの 4 行目。Jones & O'Brien の報告でございます。こちらについてはグリシドールを 3 回経口投与したときの 80 時間尿中の放射能は ^{36}Cl イオン及び [^{36}Cl] β -クロロ乳酸メチルエステルであったということでございます。

10 行目。こちらについてもグリシドールを 15 種類、経口投与又は静脈内投与したときのラットのプール尿中の放射能は、15 種類の代謝物に分離されているということでございます。 β -クロロ乳酸への代謝につきましては、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いうことでございます。また、胃の中での 3-MCPD への変換は、定量的には意義のあるものではないと結論づけられております。

19 行目。こちらは参考データでございます。グリシドール＝2-エチル-2,5-ジメチルヘキサノアートでございます。こちらは C₁₀ 脂肪酸エステルでございますが、*in vitro* で、ヒト、ラット及びマウスの肝臓、肺及び皮膚のサイトゾル及びミクロソームに加えてインキュベートしたということでございますが、その結果、ジオールや遊離酸の生成反応速度を測定しましたところ、Michaelis-Menten 式に従わなかったということでございます。これは異なるさまざまなエポキシヒドロラーゼ、カルボキシエステラーゼが関与しているのではないかという推察を、著者らはしてございます。また、ジオールの生成反応速度におきましては、肝ミクロソームにおいては種差が認められなかったと。そして、マウスの肝サイトゾルにおけるジオール生成反応速度は、ヒト及びラットの肝サイトゾルにおけるそれを大きく上回ったということが記載してございます。

33 行目。本日の資料 3 の 1 の Kondo らの論文の概要でございます。裏返しにしたラットの腸管を sn-1-モノオレオイルグリセロール又はオレイン酸・グリセロールのミセル溶液の中で 40 分間インキュベートした後に、その粘膜細胞中の DAG としての放射能合計に対する 1,3-DAG としての放射能の比は、1-MO 非存在下で 2.8%であったのに対して、存在下では 39.6%であったということで、1-位にオレイン酸がエステル結合したグリセロールが加水分解されることなく腸管粘膜細胞に取り込まれることを示唆するものであると、著者らは結論づけております。

「(4) 排泄」についてでございます。21 ページの本文でございますが、Nomeir らの試験におきまして、[1,3-¹⁴C] グリシドールの単回強制経口投与後、又は単回静脈内投与後の排泄経路ごとの放射能回収率ということで、先ほどの表 6 に加えて、表 8 も掲載してございます。いずれの投与経路におきまして、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であったということ。尿中の放射能の回収率につきましては、経口投与時と静脈内投与時の間の差はみられなかったのですが、糞便中の放射能回収率につきましては、経口投与時の方が高かったということでございます。

13～29 行目が体内動態についての所見を簡単にまとめたものでございます。リノール酸エステル以外の評価対象の脂肪酸エステル類に係る体内動態データを入手することはできなかったということですが、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きまして、脂肪酸がリノール酸である場合、パルミチン酸等の他の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ということでございます。

また、ラットに経口投与されましたグリシドール又は脂肪酸エステル類は、グリシドール

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ましたグリシドール又は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いう報告もあることから、ラットはグリシドール等の血中移行性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ということ。

しかしながら、ヒトにおけるグリシドール等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最悪のケースを想定し、グリシドール及び脂肪酸エステルの血中移行性が比較的高い可能性があるラットに係る知見に基づいて検討を行うことが、現時点においては妥当と判断した、と記載させていただいているところでございます。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。体内動態について、これまでの知見をまとめていただいた案でございます。先ほどから先生方に議論をいただいたものについても、大体こういうコンセンサスになっているのではないかと思います。一応グリシドールとして評価をしていくということで、これから毒性についても議論をするわけですが、グリシドールのデータを参考にすることができると考えて進めたいと思います。

○福島専門参考人 山添先生、ちょっといいですか。マイナーなことで訂正を要するのではないかと思います。14 ページの 29 行目に「(バックグラウンド) 発がんの主たる」というのを正確に言えば、SD ラットにおける自然発生腫瘍発生の主たる要因ということではないかと思います。SD ラットを取ってもいいのですけれども、要するにこれは自然発生腫瘍を言っているのですね。違うのですか。

○山添座長 そういうことですね。自然発生腫瘍の増加を来していない。

○福島専門参考人 むしろ自然発生腫瘍の主たる要因だけでいいのではないかと思います。マイナーなことで済みません。

○山添座長 とんでもありません。ありがとうございます。

○頭金専門委員 14 ページの 20 行目から付加体についての記述がありますが、ここで「1. 体内動態」に付加体のことが突然書いてあります。体内動態として読んでいきますと違和感があったので、私は、ここの部分に関しては「付加体形成」という項目を体内動態の中に 1 つ加えてはいかかなと思います。

○山添座長 今、頭金先生の方からは、体内動態とはいえ、直接的なデータではないと。暴露の証明みたいな感じに該当するので、体内動態としてそのまま記載するのはずれてい

るということですが、1 つは体内動態はヒトについてのデータが全くないということで、ヒトの中で何らかに実際に取り込まれて、何らかの作用を示しているという証拠の 1 つとして、20 行目からのものが入っているということですね。前置きの文章を少し追加する必要があります。体内動態に関して直接的な報告は見当たらないと。ただし、エピクロロヒドリンに暴露したヒトについて、以下のようなデータがあるという書き方でいいですか。

○頭金専門委員 私が理解しやすい形としては、後半のラットの試験の部分の部分を先に持っていった上で「付加体が検出される」とした方が、山添先生のおっしゃったような趣旨にも合うのかなという気がします。

○山添座長 体内動態のところ、ヒトのデータはこれだけを体内動態として独立するよりは、体内動態で吸収、分布のデータを入れて、ヒトに関するデータはないけれども、こういうのがありますよという形に持ってきてしまった方がいいということですね。

○頭金専門委員 そういうことです。

○山添座長 では、確かにその方がすっきりするかもしれませんが、ヒトについての知見ということで、これを入れていただく形にしていいただければと思います。

池上先生、どうぞ。

○池上専門参考人 これも大変マイナーなことですが、21 ページの 15 行目で「他の脂肪酸」となって、括弧して幾つかの脂肪酸の名前が出ていますけれども、ここの「脂肪酸」というところをできれば長鎖脂肪酸と入れておいた方が無難だと思います。記述内容は全部、長鎖脂肪酸ですので、このままでも間違える人はいないと思いますが、例えば短鎖とか中鎖脂肪酸の場合は、トリグリセリドの吸収経路などが変わってきますので、そうすると問題があるかもしれません。ここは長鎖と入れておいた方が無難だろうと思います。

○山添座長 今、御指摘をいただいたのは、「他の長鎖脂肪酸」という形にするということですね。

○福島専門参考人 もう一ついいですか。21 ページの 26 行目に「したがって、ワーキンググループとしては、最悪のケースを想定し」云々ということで、28 行目「可能性があるラットに係る知見に基づいて検討を行うことが、現時点において妥当と判断した。」。これはこれでいいと思いますが、「～だから～ラットに係る知見に基づき検討を行う」わけではなくて、先ほど言いましたが、原則的に毒性というものはげっ歯類を中心にデータを一般的に出してきています。私の頭は、だからラットについてやるのだと。

もう一つは、ラットを中心にやるということであって、ラットだけに絞るのではないですよということです。後の方を見ますと、参考かどうかは覚えていないですけども、た

しかハムスターか何かのデータがありますね。ですから、ここのところを直していただいた方がいいのではないかと思います。それは私の個人的なことです。

○山添座長 これはみんな consensus なので、ちゃんとした方がいいと思いますが、最悪のケースというよりも、実験データのバックグラウンドとして、最もこれまでに評価がはっきり判断のできるげっ歯類のデータを中心に評価をするということですね。

○福島専門参考人 そうですけれども、いっそのこと取ってしまったらどうかということです。

○山添座長 予見を書かないで従来どおりの評価に入ると。確かにその方がいいかもしれませんが。それでは、ここのところは現時点では削っておくというふうにしたいと思います。

26 行目までにしたいと思います。

そのほかに先生方から何か御意見はございますか。それでは、10 分くらい休憩をします。3 時半からということでトイレ休憩にして、それから「毒性」の方に入りたいと思います。

(休 憩)

○山添座長 それでは、30 分になりましたので、再開したいと思います。

次の「毒性」に入る前に、立松先生から先ほどちらっと御意見をいただきましたので、よろしくお願いします。

○立松専門委員 先ほどの福島先生の 21 ページの 26 行目からのことですが、「したがって」の下を切ってしまうと否定形で文が終わってしまいますので、この報告書が途中で思考を止めたような印象を読んだ方に与えるのではないかと思います。ラットを中心ということは福島先生の御指摘のとおりだと思いますので、「ラットを中心に」とかいう形で文章を修正して、「判断した」とか、最後はこういう言葉で終わらないとまずいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山添座長 それで考えましたのは、26 行目の「得られていない。」の後に「グリシドール及び脂肪酸エステルの中移行性についての再現性についてのデータがあるラットを中心に検討を行う。」という文章で、修文が要るかもしれませんが、そういう形でさせていただいてはどうかと思いますが、福島先生、よろしいですか。

○福島専門参考人 結構ですが、「～だから」というところを慎重に入れていただきたいと思います。

○山添座長 今までどおり通常の方法でやるということですね。

○福島専門参考人 要するに、こういう理由もあるではないかというふうに、だからやるのと違いますかと言われないうちにね。

○山添座長 少し修文をさせていただきたいと思います。もう一点は、20 ページの 33～42 行目までは、どちらかというとジアシルグリセロールの吸収に関わるところの話ですので、場所を前の「代謝」のところから「吸収」の方に移させていただきたいと思います。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 20 ページの一番上ですが、無害化でよろしいのでしょうか。山添先生はその phase II の御専門でいらっしゃいますけれども。

○山添座長 グリシドールの解毒化ということ。

○津田専門参考人 「解毒」なり「代謝」なりの方がいいと思います。

○山添座長 ここのところでどちらに行くか判りませんので、「グリシドールの代謝は」という方がいいと思います。御指摘をありがとうございます。ほかにございますか。

それでは、また後で見つかりましたら、その都度おっしゃっていただくことにしまして、「毒性」の方に入りたいと思います。説明をお願いします。

○前田評価調整官 それでは、21 ページの 31 行目から説明をさせていただきます。

「(1) 遺伝毒性」については、文章が長うございますが、28～32 ページにかけまして、表 9 及び表 10 という形で一覧できるような形になってございます。

「① DNA 損傷を指標とする試験」から説明させていただきます。

「a. コメットアッセイ」。Kim らの報告によりますと、グリシドールについて、マウスリンパ腫由来培養細胞株を用いたコメットアッセイを行ったところ、代謝活性化系の有無にかかわらず DNA 損傷の有意な増加が認められたということ。

El Ramy らの報告によりますと、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株を用いたコメットアッセイで、代謝活性化系非存在下で DNA 損傷の有意な増加が認められたということが示されてございます。

5 行目「b. ほ乳類培養細胞を用いる UDS（不定期 DNA 合成）試験」。Thompson らの報告によりますと、ヒト肺由来培養細胞株を用いた UDS 試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果ということが示されてございます。

11 行目「c. ほ乳類培養細胞を用いる SCE（姉妹染色分体交換）試験」。NTP の報告によりますと、チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株を用いた SCE 試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったと。

18 行目、Norppa らの報告によりますと、ヒト初代培養リンパ球を用いた SCE 試験で、

代謝活性化系非存在下で姉妹染色分体交換の増加がみられたと。

23 行目、von der Hude らの報告によりますと、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いた SCE 試験で、代謝活性化系非存在下で陽性の結果が得られています。

28 行目「d. DNA 損傷を指標とするその他の試験」といたしまして、微生物を用いた DNA 修復試験の結果が参照 43、44、微生物を用いたインダクテストの結果が参照 44、SOS 修復誘発性に係る試験の結果が参照 45 により報告されています。

35 行目「② 遺伝子突然変異を指標とする試験」の「a. 微生物を用いる復帰突然変異試験」。「(a) グリシドール」につきましては、DAG 油の製造業者の委託試験報告によりますと、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されてございまして、代謝活性化系非存在下・存在下の TA98、TA100、TA1535 及び WP2*uvrA* 並びに代謝活性化系非存在下の TA1537 におきまして、陰性対照群と比較して 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増加が用量依存的に認められたということでございます。23 ページの 1 行目。グリシドールが本試験条件下において突然変異誘発能を有すると判断してございます。

5 行目、Canter らの報告によりますと、復帰突然変異試験の結果で代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー増加が用量依存的に再現性をもってみられたことから、陽性という結果が得られています。

13 行目、NTP の報告によりますと、復帰突然変異試験において代謝活性化系の有無にかかわらず陽性。その他、参照 48、49、50、51、39、52、44、53、54、55、37 について、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果の報告がでございます。

27 行目「(b) グリシドール脂肪酸エステル類」。こちらは 32 ページにも表にしていますが、DAG 油の製造業者の委託試験報告によりますと、リノール酸エステルについての復帰突然変異試験が実施されてございまして、代謝活性化系非存在下・存在下の TA100 及び TA1535 並びに代謝活性化系存在下の WP2*uvrA* において、陰性対照群と比較をして 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増加が用量依存的に認められたということが報告されてございます。

一方、TA98 及び TA1537 においては、代謝活性化系の有無にかかわらず、突然変異誘発性は認められなかった。以上より、この試験担当者は、グリシドールリノール酸エステルが本試験条件下において突然変異誘発能を有するという判断をしてございます。また、製造業者においては、その自主研究において、この試験の条件の下、復帰変異コロニー数の増加に相当する程度のグリシドールが生成していること、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

認められたというこの2点におきまして、本試験の陽性結果はリノール酸エステルより生成したグリシドールによるものである可能性が示唆されたとしてございます。

24 ページ「b. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験」。NTP の報告によりますと、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験において伴性劣性致死を誘発し、相互転座試験において雄生殖細胞の相互転座を誘発したとされてございます。

9 行目、Foureman らの報告によりますと、伴性劣性致死試験及び相互転座試験において、陽性であったという報告がされてございます。

14 行目「c. ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験」。NTP において、マウスリンパ腫由来培養細胞株を用いた突然変異試験で代謝活性化系の非存在下で陽性という報告をされています。

20 行目、Thompson らの報告によりますと、同じマウスリンパ腫由来培養細胞株を用いた突然変異試験で代謝活性化系の有無にかかわらず陽性。

25 行目、Smith らの報告によりますと、遺伝子突然変異試験で 6-TG 耐性を有する突然変異の頻度の増加が代謝活性化非存在下でみられたとされてございます。

30 行目、前進突然変異試験の結果が報告されてございます。

34 行目「③ 染色体異常を指標とする試験」の「a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」。

「(a) グリシドール」。DAG 油の製造業者の報告によりますと、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いた染色体異常試験においては、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てございます。

45 行目、NTP の報告によりますと、CHO を用いた染色体異常試験においては、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性という報告がされてございます。

その他、3 点の報告がされてございます。

10 行目「(b) グリシドール脂肪酸エステル類」。製造業者によりますと、リノール酸エステルについての染色体異常試験においては、代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は認められなかったとされているところでございます。

18 行目「b. げっ歯類を用いる *in vivo* 染色体異常試験」。Thompson & Hiles の報告によりますと、グリシドールの腹腔内投与において *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されてございますが、染色体異常の増加は認められなかったとされてございます。

24 行目「c. ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験」。Kim らの報告によりますと、*in vitro* 小核試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陽性という報告がされてございま

す。

30 行目「d. げっ歯類を用いる小核試験」。

「(a) グリシドール」につきましては、DAG 油の製造業者のマウスを用いた *in vivo* の骨髄小核試験においては、最高用量に次ぐ高い用量の投与群で小核多染性赤血球の有意な増加が認められましたが、最高用量では増加は認められず、用量相関性は認められなかったとされています。しかしながら、200 mg/kg 体重/日投与群では、小核多染性赤血球の高値が認められたとされているということで、試験担当者は陰性の結果であると判定していますが、一方でグリシドールには弱いながらも小核誘発性がある、生体内で染色体異常誘発性を有する可能性が示唆されたとしてございます。

25 ページの一番下の行ですが、NTP の報告によりますと、マウスを用いた研究で 26 ページに結果がございしますが、腹腔内投与による *in vivo* の骨髄小核試験においては、150 mg/kg 体重/日で小核多染性赤血球が対照群の約 3 倍に増加したとされているところでございます。

遺伝子改変動物を用いた参考データによりますと、グリシドールの投与によって小核多染性赤血球の高値が認められて、傾向検定でも有意であったという報告がございします。

14 行目「(b) グリシドール脂肪酸エステル類」。こちらでも製造業者の報告によりますと、リノール酸エステルを 2 日間強制経口投与する *in vivo* の骨髄小核試験では、陰性の結果であったとされてございます。

21 行目「e. 染色体異常を指標とするその他の試験」。Hendry らの報告を紹介してございます。グリシドールステアリン酸エステル、オレイン酸エステルを単回腹腔内投与したということでございます。24 時間後に腫瘍周辺組織の染色体を観察したところ、いずれの投与群においても若干の染色体の架橋が認められたとされているところでございます。

30 行目から、以上の試験結果についてまとめられているところでございますが、表 9、10 にまとめられているということと、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、いずれも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。また、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た。染色体異常を指標とする試験成績におきましては、*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、

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。

27 ページ。この両者につきまして、*in vivo* 小核試験は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ますが、グリシドールには弱いながらも小核誘発性が認められたとされてございます。なお、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ますが、それは腹腔内投与された動物の移植腫瘍周辺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。

以上を総合的に勘案しますと、グリシドールについては、DNA 損傷及び遺伝子突然変異を誘発する証拠があり、また、その染色体異常誘発性については、*in vitro* 試験での陽性の結果が *in vivo* 試験で完全には否定できていないものと考えられる。また、グリシドール脂肪酸エステル類につきましては、染色体異常誘発性の懸念は低く、DNA 損傷誘発性に係る知見は得られていないものの、遺伝子突然変異誘発性の懸念はグリシドールについてのそれを超えるものではないものと考えられる、というたたき台となっているところでございます。

少し長くなりましたが、以上でございます。

○山添座長 遺伝毒性の件について、これまでの知見のまとめを御説明いただきましたが、これについて、先生方から御意見はございますでしょうか。全般にグリシドールについては陽性の結果が出ていて、脂肪酸エステル体については出てこないということが、サルモネラや小核試験等について共通することではないかと思います。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 25 ページのげっ歯類を用いた小核試験については、1 回目は用量相関性が得られなくて陰性だけでも、2 回目にやったら陽性と。結局これは結論が出ているのか出ていないのかがよく判らない文章で、かなりあやふやです。本間先生や林先生が専門家でいらっしゃるので、コメントを求めたいと思います。

○山添座長 先生方、いかがでしょうか。

○林専門委員 確かにこの辺の書き方は結構難しいと思いますけれども、結論から言う可否定できなかったというのが正しいところだと思います。本当にきれいな用量相関があったというわけでもないのだけれども、それなりの傾向は認められたというような程度なので、弱いものではあるけれども、何かやはり反応はあったのかなというようなところなんです。したがって、こういうふうな歯切れの悪い書き方になってしまったのかなと考えています。

○山添座長 ある意味では一致をしない 2 つの試験がある場合に、こういう試験の持つ性格から考えた場合、林先生としてはどういう記載をした方がいいのでしょうか。

○林専門委員 これは結局のところ、グリシドールに加水分解された後で何かが起こっているというのは確からしいので、そういうことが判るような書き方というのは必要かと思います。最近、強さというのを遺伝毒性の部分でも割と言うのですけれども、その強さから言えば、この試験においての強さはそんなに強いものではなかったということかと思えます。

○本間専門委員 このデータは NTP の方でも試験がされていて、その誘発率が 3 倍程度ということで非常に弱い反応性ですので、今回このチームがやった試験が非常に弱い反応だというのは、それなりに再現性がある弱い結果だと解釈してよろしいのではないかと思いますので、書き方としてはここにあったように、*in vivo*での遺伝毒性は特に否定できないと。ただ、前回話しましたがけれども、恐らくこの手の遺伝毒性物質に関しては、小核試験は非常に感度が悪いのではないかという印象を持っていますので、本来であれば何らかの follow up をすべきではなかったかと思えますけれども、それは前回、これで評価することになりました。この場合は *in vitro*の方で明らかに遺伝毒性があって、*in vivo*の方ではこういった弱い反応ですので、結論としましては、遺伝毒性発がん物質として評価することによってよろしいのではないかと思います。この事務局の書きぶりとしても、私としては特に異論はありません。

○山添座長 ただ、この 2 つの試験で文章の書きぶりを見ると、この 1 つの試験では用量相関性はないと。「しかしながら」と続いているので、ここが問題なのですが。

○若林専門参考人 私の指摘したい点は、NTP の報告に関してはしっかりと報告されていて、3~4 行できれいにまとまっているのですけれども、やや preliminary 的なデータがかなり長く説明されているとそちらの方がより重要のような感じを受けます。これに関してはしっかりとした報告をされているものの方が、データとしては確実性があるような気がします。

○山添座長 1 つの可能性としては、先ほど代謝のところでも出てきましたが、グリシドールそのものがグルタチオンで非酵素的に失活するわけですね。そのために動物の餌の摂取の状態とか、そういうものがグルタチオン酸の濃度がかなり違っていて、そのために解毒機構側が非常に高ければ出にくい状況にあるし、絶食下でやっていけば出やすいという状況も考えられると思います。

こういう場合に両方の結果はそれなりにきちんとしたプロトコールに基づいてやられ

ているのですけれども、結果としては相反する事実を出してきているということですね。一方のデータがどこかで何ら欠陥があるというより、もともと化合物の特性から、林先生や本間先生もおっしゃっていたように、どちらにも出にくいものでもあるのかもしれないです。

若林先生がおっしゃるように、どちらなのかというのがはっきりしない結論になると、ちょっとやりにくいところもあるのですが、厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた委託試験の結果によればと書いてありますので、100では有意な増加が認められたけれども最高用量では認められないというのが、用量相関性がないということですから、100ではこの場合、出ている用量は出ているのですね。

○林専門委員 出ている用量は出ています。それは統計学的な有意差も付いています。

○山添座長 どちらも若干上がってはいるのですね。ここをもう少し簡潔に何らかの形で表現ができれば、一番いいのかなと。若林先生のおっしゃるところに合うのかなと思います。後で林先生と本間先生で相談いただいて、もう少し簡潔にまとめていただけないでしょうか。全体として幾つかのデータを併せて、結果として、このグリシドールについては遺伝毒性があるという結論にまとまりそうですので、ここまで書かなくてもいいというのは確かかもしれません。

○津田専門参考人 この「厚生労働省の信頼性確保チーム」というのはどういうものか全然説明がないように思いますが、何でしょうか。

○山添座長 前田さんから説明をいただけますか。

○前田評価調整官 こちらにつきましては、厚生労働省がさまざまな追加試験を行うに当たって、国立医薬品食品衛生研究所の専門家の方々を中心としたチームによって、製造業者が提出してきた資料について信頼できるものかどうかをチェックするということで、食品安全委員会の方にもそういうチームによって検証を行うということを示してございます。評価書の10ページの38行目「厚生労働省の信頼性確保チーム（国立医薬品食品衛生研究所等の専門家による構成）」ということで、このチームによってDAG油の製造業者による遺伝毒性試験及び体内動態試験の結果を確認するチームということで説明を受けてございます。

○津田専門参考人 そのチームは個々のデータについてきちんと見て、信頼性について検討しているのですか。それとも、当該業者のデータは信頼できているのですか。どちらでしょうか。

○山添座長 実験をする前にプロトコールを含めて見ていただいています。

○津田専門参考人 結果についてはどうですか。

○本間専門委員 結果についても、見た後に疑問があった場合には業者の方に問い合わせでコメントを求めて、最終的な報告書をこういった形で出しています。

○津田専門参考人 聞きました理由は、NTP は、既に **Toxicology program** のレポートとして **peer review** を経て、ちゃんと出ているわけです。それと同列に書いてあるので、それに該当するかどうかをお聞きしました。

○山添座長 ありがとうございます。外部のチェックの文章を含めて、最初の報告について、NTP の方は外に出す前にチェックをしていますね。そういうことだと思いますが、今回の報告についても、そのプロトコル等を定めた衛研を中心にした方々が、結果については見ていただいているということです。

○津田専門参考人 NTP の方は、**Technical Report Series** で外部の第三者の **review** を経て報告として最終報告されるわけです。こちらの場合は委員の個々のことを言うわけではないのですけれども、どこまでオープンになっている場で評価しているかどうかということです。これは同列に書いてありますので、その辺をきちんと判るような説明が要と思います。

○林専門委員 このものについては、私は直接は絡んでいないのですけれども、今まで厚生労働省等からの依頼でやった試験においては、受託機関の選定からかなりオープンな形でやりまして、上がってきたレポートについては、先生のおっしゃる **peer review** 的な言葉を使わせてもらいますけれども、そういう **scientific** な内容をきちんと見た上での報告と考えていただきたいと思います。質的に全く劣るものではないと考えています。

○津田専門参考人 そういう説明がこの報告書のどこかに要と思います。

○山添座長 津田先生のおっしゃるように、確かに信頼性保証チームと書いても第三者には判らないのですので、前に出てきたところか、あるいは最後にまとめるときに少し敷衍して、どういうチームかを書いていただきたいと思います。

○福島専門参考人 私は、書きぶりは同列の書きぶりだと思います。今の津田先生の言われるのは、要するに 25 ページの 40～41 行目に「試験担当者は」から「可能性が示唆された」と非常に判ったような、判らないようなことが書いてありますので、信頼性確保チームがデータを見て結果を出しているのでしたら、信頼性確保チームは何々と判断したと書ければ、より理解が深まると思います。

○山添座長 ここの最終行のところに「弱いながらも小核誘発性があり、生体内で染色体異常誘発性を有する可能性が示唆された」というのが多分判断ですので、そこ事前のとこ

ろが同列になっているのは福島先生のおっしゃるとおりだと思いますので、200 では用量相関性の問題がありますけれども、100 で出ていて、これらの結果からということで、弱いながらもあると判断していると直したらいいのではないかと思います。林先生、そうするとまずいですか。

○林専門委員 まずくはないですけれども、とにかく非常に弱い反応であったということだけは、どこかに強調するべきだと思います。

○山添座長 では、申し訳ありませんが、林先生と本間先生で修文をお願いできませんでしょうか。よろしくお願いいたします。

そのほかのところで、遺伝毒性に関して御意見はございますでしょうか。

それでは、次の急性毒性のところをお願いできますでしょうか。

○前田評価調整官 では、続きまして、32 ページの 3 行目「(2) 急性毒性」についてでございます。こちらにつきましては、Thompson & Gibson の報告によりますと、SD ラットにグリシドールを単回経口投与して、14 日間観察したときの LD₅₀ 値が、雄で 760 mg/kg 体重、雌で 640 mg/kg 体重であったとされてございます。

また、Thompson & Hiles の報告によりますと、雌の SD ラットにグリシドールを単回経口投与したときの LD₅₀ 値は 420 mg/kg 体重であったとされてございます。

Weil らの報告によりますと、ラットにグリシドールオレイン酸エステルを単回経口投与したときの LD₅₀ 値でございますが、3.35～3.69 mL/kg 体重であったと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 急性毒性については、LD₅₀ でラットの雄雌のデータが記載されておりますが、この点について、何かコメントはございますでしょうか。

○中江専門委員 32 ページの 11 行目の LD₅₀ は mL で書いてありますけれども、このグラム換算はできないですか。

○山添座長 論文に密度表示みたいなものがあって、それと純度の問題ですね、その 2 つがあればできるのですが。その記載があれば、確かにそろえた方が判りやすいですね。ないと、このまま書くよりしようがないと思います。調べていただいて、もしあれば変更していただければと思います。

次をお願いいたします。

○前田評価調整官 では、続きまして、32 ページの 14 行目「(3) 反復投与毒性」でございます。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はござい

ませんでした。また、グリシドールを被験物質とした 13 週間を超える投与期間の反復投与毒性の試験成績も入手はできませんでした。グリシドールを試験物質とした短期の反復投与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、33 ページ以降に記載してございます。

「① ラットを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験」。NTP の 1990 年の報告によりますと、ラットに 16 日間にわたって強制経口投与をする試験が行われまして、600 mg/kg 体重/日の投与群では全動物が投与期間中に死亡。体重につきましては投与最終日の 150 及び 300 mg/kg 体重/日の投与群で、雄で対照群の 79～90%、雌でも同様であったとされています。病理検査でございますが、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、5 匹中 4 匹に精巢上体間質の浮腫及び変性、残る 1 匹に精巢の萎縮及び精巢上体の肉芽腫性炎症が認められたということでございます。

12 行目「② ラットを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験」。こちらについては胃内挿管という形で強制経口投与されています。200 mg/kg 体重/日投与群の雄の 10 匹中 3 匹と雌の 10 匹中 1 匹、400 mg/kg 体重/日投与群の全動物が死亡ということでございます。体重については 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 85%、雌で対照群の 89%と低値が認められてございます。精子の運動性につきましては、対照群の 3.4 に対して 25 mg/kg 体重/日投与群で 0.2～3.0 ということで、被験物質の投与に関連した低値が認められてございます。

精巢上体尾部の精子数につきましては、25 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群の 4～64%と被験物質の用量に関連した減少が認められてございます。病理につきましては、200 mg/kg 体重/日以上投与群で雄に精巢の肥大/変性、200 mg/kg 体重/日以上投与群で雌に小脳顆粒細胞層の壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎尿細管細胞の変性/壊死、雌に胸腺のリンパ球壊死が認められたということでございます。NTP では、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でみられた死亡及び体重の低値、雌でみられた小脳顆粒細胞層の壊死を基に、発がん性試験の用量を設定しているということでございます。

32 行目「③ マウスを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験」。こちらについては 300 mg/kg 体重/日投与群の雄の 5 匹中 3 匹と雌の 5 匹中 2 匹、600 mg/kg 体重/日投与群の全動物が死亡ということでございます。150 mg/kg 体重/日以下の投与群においても死亡が散見されましたが、胃内挿管に関連したものということでございます。一般状態につきましては、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌に下痢がみられた。300 mg/kg 体重/日以上投与群に無活動及び立毛がみられた。体重につきましては、

投与最終日の 150 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で対照群の 92～93%であった。病理につきましては、300 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物に脳の脱髄が認められたということでございます。

34 ページの 5 行目「④ マウスを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験」。150 mg/kg 体重/日投与群の雄の 10 匹中 4 匹と雌の 10 匹中 3 匹、並びに 300 mg/kg 体重/日投与群の全動物が死亡してございます。体重については投与最終日の 19 mg/kg 体重/日以上で投与群の雌雄で 38 mg/kg 体重/日投与群の雄を除いたもので、対照群の 90～94%ということでございます。精子運動性につきましては、対照群の 3.6 に対して 19、75、150 mg/kg 体重/日投与群で 1.6～3.2 と被験物質の用量に関連した低値がみられたとされてございます。また、精巣上体尾部の精子数につきましては、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 50～57%と有意な減少、病理につきましては 150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌において脳の脱髄、300 mg/kg 体重/日投与群の雄においては腎尿細管細胞の変性が認められたということでございます。

反復経口投与毒性については、以上でございます。

○山添座長 反復投与の 13 週の実験の結果について御説明をいただきましたが、この点について、先生方から御意見はございますか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 マイナーな点ですが、病理用語の使い方で 33 ページの 26 行目「雌雄に腎尿細管細胞の変性/壊死」というのは、「尿細管」の後ろに「上皮」を入れた方がいいかと思います。同じことが 34 ページの 19 行目の「腎尿細管細胞」にも「上皮」を付け加えた方が適切かと思います。

以上です。

○山添座長 場所は確認できましたか。吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 32 ページの反復投与毒性のところですが、「13 週間を超える～反復投与毒性に関する～」ということが書いてあるのですが、これは 2 年間の発がん性試験についても非腫瘍性病変が出ていますので、ある意味では慢性の毒性の影響は非腫瘍性についても出るので、「得ることはできなかった」という表現は正しくないのかなと思います。

更に 33 ページ。以下は全部そうなのですが、6～7 行目「150 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群は 79～90%」と書いてありますが、これは正しくなくて、150 は 90%、300 は 79%です。以下、「～」で記載しているところは全部そうです。すべてきれいな raw data が個体別表まであります。

1 つ御提案ですけれども、今後の発がん性に結び付くような、今、三森先生からもありましたけれども、脳の変化、あるいは 16 日間で精巣上体浮腫という珍しい毒性所見がありまして、非常に細胞障害性が強いということが出ているので、少なくとも②の 13 週に関しては表にさせていただきたい。この NTP の表からまとめられれば非常に簡単な作業だと思いますので、表にしてまとめると次の発がん性の表 11 との相関性も取れるし、非常にディスカッションがしやすいと思いますので、ここを表にさせていただきたいと思います。

②につきましても毒性の所見が書き足りないところもありますので、是非修文をいただいて、毒性関連の先生方に案を回していただければと思います。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。13 週の毒性の標的を含めた形を表にして記載をした方が、後の発がん性の表 11 と関連づけられるということでございますが、元のデータを見ていただいて、表をつくって、毒性の先生方に御相談をいただければと思います。

先ほど吉田先生がおっしゃった、確かに発がんのデータで長期の試験はあるのですが、グリシドールを被験物質とした 13 週の反復毒性試験が実施されているという書き方は正しいわけですね。そういう書き方にしておけばいいのかなと思います。

○福島専門参考人 そうではなくて、吉田先生が言われるのは、むしろ 2 年発がん性試験の方でも病理組織学的にもう検索したでしょうから、慢性毒性という記述ができるのではないですかという意味ではないですか。

○吉田専門委員 そうです。13 週もあるし、慢性毒性もあるということを申し上げたかったのです。

○山添座長 実際に発がん性試験の報告書のところに、そういう記載が引用できる形になっていましたか。

○吉田専門委員 それが残念なことに、非腫瘍性についても NTP はちゃんと表になっておりますが、評価書には慢性毒性の影響については記載していないので、できれば慢性毒性で頻度が増えるというようなことも挙げていただけますと、慢性毒性の結果が判るのではないかと思います。

○山添座長 そうしますと、NTP の試験の慢性毒性のところのデータも付け加えて、表にする際にそれと一緒に入れていただくということが可能かどうか。やってみていただいて、相談をしていただけないでしょうか。

反復毒性のデータは少し補充するという事で、次の「発がん性」に進んでいってよろしいでしょうか。お願いします。

○前田評価調整官 では、34 ページの 24 行目「(4) 発がん性」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。そのほか、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を示してございます。

30 行目「① グリシドール」についてでございます。

「a. ラットを用いる経口発がん性試験」。この概要につきましては、35 ページの表 11 に記載がございますが、文章としましては、103 週間の強制経口投与試験がされてございます。37.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 75 週以降及び雌で 84 週以降、また 75 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 60 週以降及び雌で 64 週以降において、死亡動物数の有意な増加が認められたということでございます。中皮腫又は乳腺腫瘍により投与期間中早期に死亡する動物が多く、投与最終日までに投与群 200 匹のうち 196 匹が死亡したとされてございます。一般状態につきましては、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされてございます。体重につきましては、37.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 12 週以降及び雌で 24 週以降、また 75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では全投与期間にわたって低値が認められたとされてございます。腫瘍性病変につきましては、鞘膜・腹膜の中皮腫、乳腺の線維腫及び腺がん並びに脳の神経膠細胞腫のほか、口腔粘膜、前胃扁平上皮、小腸、大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状腺濾胞上皮細胞の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率の増加が認められたとされているところでございます。

35 ページの 7 行目「b. ラットを用いる吸入発がん性試験（参考）」。ラットにグリシドールを 104 週間吸入させる試験の結果、雄で鼻腔腫瘍のほか腹膜中皮腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮内膜間質性肉腫の発生率の増加が認められたとされてございます。

15 行目「c. Walker 腫瘍移植ラットを用いる 10～12 週間反復腹腔内投与試験（参考）」。こちらにもグリシドールを 10～12 日間腹腔内投与をして、腫瘍の抑制効果をみる試験が行われているところでございますが、期間内の体重増加につきましては、対照群で 30.7%であったのに対し投与群では 27.5%。投与終了後の重量が上位 50%の、中央値でございますが、腫瘍の平均重量につきましては、対照群で 31.7（単位不詳）であったのに対し、投与群では 37.4（単位不詳）であり、本試験において、グリシドールに腫瘍抑制効果は認められなかったとされているということでございます。

36 ページの 7 行目「d. マウスを用いる経口発がん性試験」。こちらについて、マウスにグリシドールを 103 週間強制経口投与する試験が行われているところでございますが、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 101 週以降において、死亡動物数の有意な増加が認められ

たとされてございます。投与最終日までに生存した動物数は 200 匹のうち 96 匹ということとございまして、一般状態については、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされてございます。体重につきましては、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 28 週以降、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与 56 週以降において低値が認められたということですが、腫瘍性病変については、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下組織、皮膚、肝臓及び肺の腫瘍の発生率の増加が認められたということで、表 12 にデータをまとめているところでございます。

36 ページの下から 2 行でございしますが、NTP の試験を担当した Irwin らは、前述の NTP のラット及びマウスを用いた発がん性試験の 2 つを含め、それまでに NTP でラットやマウスのいずれかを用いて行った発がん性試験において発がん性が認められた 34 物質のうち、いずれの動物種でも発がん性が認められたものが 4 物質でございしますが、その中にはグリシドール、ジブロモメタン、ジクロロエタン、ジェルチルジチオカルバミド酸 2-クロロアシルであって、いずれもアルキル化剤であったことを指摘してございます。

37 ページの 8 行目「e. マウスを用いる吸入発がん性試験（参考）」。こちらはマウスに対して 104 週間吸入させる試験で、雄で鼻腔腫瘍のほか、皮下組織及び末梢神経の組織球性肉腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮の組織球性肉腫及び乳腺がんの発生率の増加が認められたとされてございます。

17 行目「f. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験」。Tennant らの報告によりますと、グリシドールについての p53^{+/+}（ヘテロ接合型）マウスを用いた発がん性試験において陰性だったという報告がございします。

22 行目「g. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験（参考）」。こちらにもハプロ不全マウスにグリシドールを 40 週間経口投与した結果、生存率については 200 mg/kg 体重/日投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。体重については、50 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌、及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値が認められた。器官重量につきましては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の左の精巣、精巣上体及び精巣上体尾部の低値があったと。剖検におきましては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で組織球性肉腫の浸潤及び髄外造血を伴う肝臓の変色が認められた。病理組織学的検査におきましては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の精巣上体尾部の精子数の減少が認められた。腫瘍性病変につきましては、50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄に組織球性肉腫、100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌に肺腺房/細気管支の腺腫、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に前胃扁平上皮乳頭腫、200 mg/kg

体重/日投与群の雌雄に前胃上皮過形成の発生率の増加が認められたとされてございます。非腫瘍性病変につきましては、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌、200 mg/kg 体重/日投与群の雄に神経細胞体障害、神経膠症及び脳内出血が認められたとされてございます。NTP は、特に雄の肺腺房/細気管支の腺腫及び雌の前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加については、被験物質の投与に関連したものであるという結論を出してございます。

38 ページの 3 行目「h. 遺伝子改変マウスを用いる経皮発がん性試験（参考）」。Chen らの報告によりますと、トランスジェニックマウス又は非トランスジェニックマウスに対してグリシドールを皮膚に単回塗布する試験が行われてございます。投与 12～16 週後に腫瘍発生応答が最大となったということでございます。また、K6/ODC トランスジェニックマウスにおける腫瘍発生率及び個体当たり腫瘍個数については、対照群が 0% 及び 0 個であったのに対して、投与群では 29% 及び 0.41 であったということでございます。

16 行目「i. ハムスターを用いる経口発がん性試験」。こちらについては、Lijinsky & Kovatch の報告によりますと、ハムスターに対して、対照群では 90 週間、グリシドール投与群では 60 週間の強制経口投与をする試験が行われてございます。その結果、生存率と非腫瘍性病変の頻度については、特に有意差はなかったということでございますが、腫瘍性病変については、グリシドール投与群の特に雌において多様な腫瘍がみられたが、特定の標的臓器/細胞を示唆するものはなかったことから、Lijinsky & Kovatch は、本試験においてグリシドールに発がん性があるとは考えられないとしてございます。なお、発生率の有意な増加はないものの、脾臓の血管肉腫が、対照群では雌雄ともに認められなかったのですが、投与群では雄 19 匹中 2 匹、雌 20 匹中 4 匹に認められたということでございます。

「② グリシドール脂肪酸エステル類」の知見でございます。

「a. グリシドールステアリン酸エステル及びグリシドールオレイン酸エステルについてのラットを用いる経皮発がん性試験（参考）」。こちらについて、Walpole によるステアリン酸エステルの皮下投与結果ですが、各群で 10 匹中 2 匹とか、12 匹中 4 匹、12 匹中 11 匹に限局性の肉腫の発生が認められた。また、オレイン酸エステルにつきましては、32 日間皮下投与したところ、限局性の肉腫の発生は認められなかったという報告がされてございます。

43 行目「b. グリシドールステアリン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん性試験（参考）」。39 ページに行きますが、Swern らの報告によりますと、2 か月齢のマウスに対してステアリン酸エステルを 26 週間皮下投与したところ、無処置対照群や溶媒対

照群とも比較してございますが、0.005 mg/動物/回投与群では皮下肉腫が 1 匹、肺腫瘍が 1 匹、0.1 mg/動物/回投与群では皮下肉腫が 1 匹、肺腫瘍が 2 匹及び乳腺がんが 1 匹というところでございます。

また、マウスに対してのグリシドールステアリン酸の投与を行ってございますが、これは 22 行目にございますとおり、10 mg/動物/回投与群では、皮下肉腫 1 匹及び肺腫瘍 2 匹が認められたということでございます。

25 行目「c. グリシドールステアリン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん性試験（参考）」。こちらでは 30 行目のマウスを用いたステアリン酸エステルの皮下投与の結果、いずれの投与群においても 1 匹ずつ投与箇所肉腫が認められたということですが、対照群では認められなかった。また、21 か月後の肉腫以外の何らかの腫瘍が認められた動物数は、0 mg/動物/回と 0.05 mg/動物/回と 0.1 mg/動物/回の 3 群がございまして、0 匹、5 匹、3 匹だったとされてございます。

また、38 行目からの知見によりますと、マウスに同一の被験物質を同様の方法で投与しました結果、いずれの投与群においても 1 匹ずつ投与箇所肉腫が認められたということでございます。また、21 か月後に当該肉腫以外に何らかの腫瘍が認められた動物数は、各群で 3 匹、1 匹、3 匹であったということでございます。

2 行目からですが、van Duuren らは、限局性の肉腫以外に、肺、乳腺といった投与箇所から離れた部位で何らかの腫瘍の発生が散見されたが、これらについては被験物質の発がん性の証拠を構成するものではないと結論づけております。

6 行目「d. グリシドールオレイン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん性試験（参考）」。0.25 mg/動物/回投与群の試験が行われてございますが、17 行目、皮下肉腫が 5 匹、肺腫瘍が 4 匹、白血病/リンパ腫 1 匹が認められたということでございますが、これはその被験物質の投与により増加したと著者らは推察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 発がん性試験の結果について説明をいただきました。この点について、先生方からコメントをいただきたいと思います。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 全体についてですけれども、例えば 34 ページを見てください。マウスを用いる云々ですが、ここの書きぶりは全部「されている」となっています。「された」で結構なところをどうしてこんなふうになったのでしょうか。できたら直してほしいと思います。読みにくい。

○山添座長 今までの報告書の整合性ということがありますが、今までどう記載をしていましたか。

○津田専門参考人 「された」で終わっても何も差し支えないところをみんな「されている」となっています。その下のグリシドールのところを見てください。全部そうです。33ページのラットを用いる云々のところも全部そうです。「行われている」というのは「行った」。

○山添座長 これについては、ほかの先生方はいかがでしょう。

○津田専門参考人 私は農薬専門調査会で委員をつとめていますが、こんなふうには書いてありません。

○山添座長 今井田先生、どうぞ。

○今井田専門委員 知見として、報告書として記載があるという表現として、こういう書き方をされているのではないかと思います。

○津田専門参考人 でも、「されている」と書かなくたって、そのことを説明しているわけですし、婉曲なことをしなくても判りきったことではないですか。

○山添座長 井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 従来のと少し違うのは、すべて文頭に例えば「NTP の報告によれば」を受けて「されている」という結び方をしていますので、そういう意味では従来の報告書とは書きぶりが違うかもしれません。津田先生がおっしゃるような書きぶりに変えても問題はないと思いますが、そうすると最初から全部変える必要がありますね。

○津田専門参考人 そう思います。「NTP の報告によれば」であって、その下は「であった」で何も構わないわけです。そこには婉曲的な表現をする必要は全くないわけです。

○梅村専門委員 ただ、この委員会での評価と区別する表現をとということですね。

○津田専門参考人 何と区別するのですか。よく判りません。

○山添座長 我々が最終的にどう判断をするかということは明確に区別して書かなければいけないということです。

○津田専門参考人 そのことと、ここを全部「されている」という文章と、どういう関連があるのですか。

○山添座長 表現上、何らかの形で区別さえあればいいのだと思います。

○吉田専門委員 明らかに表で増えたりしているのについては、私も「されている」と書かなくともいいのではないかと思います。例えば先ほどの 13 週のところでも明らかにいろいろな毒性所見が認められた、としていいと思います。ただ、NTP がディスカッション

しているような場合のところは、そこはケース・バイ・ケースなり「されている」でいいのかもしれませんが、表で明らかに増えたとか減ったとか判るところは、言い切りでよろしいかと思います。

○津田専門参考人 私は吉田専門委員と全く同じことを言っています。それについて speculation なり解釈についてはいろいろな書き方があるのですが、これは主に論文、あるいは報告にある内容の事実を述べているわけです。それに対して婉曲的な表現は要らないと思います。

○山添座長 おっしゃることは判ります。専門の先生方だと weight の置き方なり表現の仕方は、これはおかしい、おかしくないというのははっきり判るのだと思うので、これを見ていただきまして、要る、要らないは線を引くだけでも結構ですので、先生方の方で指示を出していただかせませんか。そうしたら事務局の方も書き直しやすいと思いますので、そういう形でよろしく願いいたします。

そのほかについて。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 マイナーな用語のことですが、34 ページの 43 行目「腫瘍性病変については、鞘膜・腹膜の中皮腫」と書いていますが、原典を見ると tunica vaginalis と書いてありますので、「精巣鞘膜」と明記された方がいいかと思います。「鞘膜」だとどこの鞘膜か判りませんので、「精巣鞘膜」と限定された方が、部位がどこか出てまいります。

事務局に伺いますが、今までの評価書の書き方についてです。35 ページの表 11 に NTP のラットの発がん性試験の腫瘍発生率が載っています。腫瘍の種類が載っていますが、例えば乳腺のところでは「線維腺腫、腺がん」と平仮名にしてありますが、今までの取決めでは、病理用語、診断用語の場合は漢字を使うということではなかったかと思います。ただ、「がん」という場合には平仮名を使っていたと思いますが、そうするとここは全部診断用語になるので、平仮名ではなくて漢字に直さざるを得ないと思いますが、いかがでしょうか。

○山添座長 過去の事例を見ていただいて、それに合わせていただけますでしょうか。

若林先生、どうぞ。

○若林専門参考人 この資料の中で幾つか疑問点があるのですが、まず 35 ページの c.です。腫瘍移植ラットを用いる反復腹腔内投与試験というのは、多分、制がん性を調べるものだと思います。ですから、確かに参考にはなるかもしれませんが、ほかのものと同列で参考資料というのは違和感を覚えます。

38 ページの h.ですが、遺伝子改変マウスを用いる経皮発がん性試験は皮膚発がんを調

べているのだと思います。皮膚に単回塗布するので、これは経皮発がんではなくて、皮膚発がんのことをいっているのだと思います。この表現は変えた方がいいのではないのでしょうか。

○山添座長 皮膚そのままですね。

○若林専門参考人 37 ページの f.です。これは 1999 年に Tennant たちが P53 のヘテロ型マウスを用いたもので、未公表ですけれども、陰性の結果であったということをいっております。IARC の Scientific Publications において、これが未公表で「－」であったと言っています。NIEHS の Tennant だと思うので、未公表のものを発表する方ではないかなと思って、もう一度確認をした方がいいかと思いました。

○山添座長 ありがとうございます。3 点の御指摘をいただいたのですが、38 ページの場合には、皮膚発がんの試験ですね。それで表現を変えていただければいいかと思います。Tennant の実験については、論文で公表されているものがあるかもしれませんが、もう少し検索をしていただけないでしょうか。制がん効果としての実験は必要かどうかということですね。この記載は別に削ってもいいのかもしれないし、あまり内容的にこちらでは非必要だという感じはしませんが、いかがでしょうか。

○三森専門委員 賛成です。35 ページの 15 行目からですね。制がんですから、これは削除していいかと思います。

もう一点よろしいですか。40 ページの 4 行目です。そこに van Duuren らが記載しているのですが、日本語になっていないです。最後のところですが「被験物質の発がん性の証拠を構成するものではないとしている。」。発がん性の証拠を示すものではないということだと思いますが、調べたのですけれども、どういう英語なのか探しあてなかったのですが、ここも要チェックだと思います。

○山添座長 今、三森先生がおっしゃったことに関連して、似たような表現が別のところにもあります。例えばハムスターのところの 38 ページの i です。23 行目「グリシドール投与群の特に雌において多様な腫瘍がみられたが、特定の標的臓器/細胞を示唆するものではなかったことから、Lijinsky & Kovatch は、本試験においてグリシドールに発がん性があるとは考えられないとしている。」ということですが、特定の標的性がない場合に、どういうふうに我々として判断したらいいのか。これは残したままでいいかどうかをお伺いしようと思っていたのですけれども。

○津田専門参考人 それに関してですが、この試験はコントロールが 90 週、投与群が 60 週で比べているわけですね。試験としてきちんと成り立っているかどうか疑問に思うくら

いですので、元本があれば見せていただきたいと思います。普通では 30 週も長かった方のバックグラウンドの腫瘍と、それより 30 週短い投与群と比べてどうのこうのというのは、かなり無理がある試験のように思われます。

○津田専門参考人 今日の参考資料に入っていると思います。

○前田評価調整官 ハムスターの試験につきましては、食品安全委員会事務局と書いてあるハードファイルがございますが、そのⅡの3でございます。

○山添座長 津田先生、その生を見ていただいて、後でコメントをいただけますか。

○津田専門参考人 はい。それともう一つ、経皮試験というのは 2 つともおかしいので、直した方がいいと思います。39 ページのグリシドールは皮下ですね。その次の d. も皮下投与なのに経皮と書いてあります。気持ちは注射針が皮膚を通っているので経皮ですが、標的とした部位が違います。これはそのまま皮下投与とした方がいいと思います。

○山添座長 ありがとうございます。訂正をお願いします。場所は判りますね。

今井田先生、お願いします。

○今井田専門委員 35 ページの表 11 に戻ります。NTP のラット発がん性の腫瘍発生数が表に載っています。そこでオリジナルの NTP の報告を見ますと、乳腺のところですけども、線維腺腫と腺がんがまとめた数字になっていますが、オリジナルでは adenocarcinoma だけの独立した表が出ています。報告書の NTP の最初のところにまとめの表があって、そこに出ているのですけれども、今回の表の 11 と比べますとここだけ数字が違って、ほかのところは全部 NTP のまとめの報告の表どおりになっています。オリジナルの NTP の table のとおり、adenocarcinoma、腺がんの数字で 1、11、16 というのがありますので、そのまま入れた方がいいかと思いますが、いかがですか。

○山添座長 オリジナルのペーパーのどこから取ってきているかによって、報告書で幾つかあるのかもしれないですね。先生がおっしゃっているのはオリジナルのまとめのところですね。そちらの方から取った方がいいということですね。

○今井田専門委員 そう思います。もう一点ですけども、表の下のところ注があって、effective rate のことが書いてあります。その最後のところで「下段の括弧書の数値は、マウスとの場合と同様に算出された"overall rate"である。」とありますが、ここで「マウスの場合と同様に」というのは、何のことだか判らないですので、取ればいいのかと思います。

○山添座長 「数値は、overall rate である」でいいですね。

○福島専門参考人 今の Lijinsky のペーパーですけども、抄録を見ると carcinogenic だと言っていますので、論文を事務局でもう一度精査していただいて、先ほどのコントロール

ールと実験群の期間の差も調べてもらいたいと思います。

○山添座長 抄録では **carcinogenic** と書いてありますね。

○福島専門参考人 更にラットやマウスよりかは弱いと書いてあります。これを読むと、ないように見えてしまいます。

○山添座長 **discussion** のところに行くと、ないという表現が確かにあります。論文の最初の **abstract** を読むと、**carcinogenic** と書いてあるのですが、後ろの **discussion** の項に行くと、これはここに書いてあるような形で書いてあって、私もどちらなのかが判らない論文だと思っていた。確かに先生がおっしゃるとおりで、最初のところにはあるのに後ろに行くとないと書いてあったので、私もおかしいなと思いました。

津田先生も御指摘されたように、実験を構成するデザインそのものがあまりよくないのかも判らないので、これをどう扱うかということで、ほかの論文と同じ **weight** を置くのか。あるいはこれについては、実験上は問題があるかもしれないけれども、こういう報告があるという形にするのか。判断を先生方の方でいただいた方がいいかもしれません。結果として実験の詳細をはっきり書いた上で、取扱いについては後でもう一度見ていただければと思います。

○吉田専門委員 38 ページのハムスターにつきましては、まず投与が週 2 回であるということと、期間が違うという津田先生の御指摘もありますけれども、何よりも匹数が非常に不十分で、対照群が 12 匹ですし、投与群でも最大でも 20 匹しかございませんので、発がん性の評価をするには不足をしているので、参考データとすることを御提案します。

○山添座長 少なくとも、ほかと同列に置くのは難しいかなという気がいたしますが、いかがでしょうか。実験のデザインの記述をはっきりさせていただいて、修文をした上で発がんの先生方で判断をいただければと思います。

そのほかにこの試験について、先生方の方でいかがでしょうか。

○福島専門参考人 細かいことで、先ほどの **Tennant** らの **f.** は参考でいいですね。これだけ「(参考)」が抜けているものですから。

○山添座長 何ページでしたか。

○前田評価調整官 37 ページの **f.** でございます。

○山添座長 そうですね。少なくともオリジナルで公表論文が出てこない限りは、この位置には置けないですね。まとめて参考データとして書く形になると思います。

本日はもう 5 時に近づいていますので、ここの発がんのところまでしか進めないと思いますが、今日どうしても言っておきたいということがおありでしたら、お願いをしたいと

思います。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 今回の論文に目を通しましたが、発がん性を否定する文言は全くありません。弱いということは書いてあります。ですから、もう少し書き直していただきたいと思います。control の 90 週で実験群は 60 週という記載もないです。かなり長く測っています。だんだんネズミが減っていて、100 週まで見ています。陽性対照としてニトロソウレアを扱っているのです。構造が似ているということで始めた実験です。

○山添座長 そうすると、先生は実験のデザインとしては、一応成立すると判断したらいということですか。

○津田専門参考人 難しいことで言うと、n 数が少ないとかありますけれども、一応は終わりまで見ているということになります。結論として、ラットよりも弱いながら発がん性があると書いてあります。ただ、正確に統計でやりますと、ネズミがずっと死んでいっているのでデータが取れない状況ですけれども、それから見て発がん性は弱いながらもあるという結論になっています。

○山添座長 むしろ本試験においては、グリシドールに発がん性があると明確には判断できないということですか。これはあると判定していいと。

○津田専門参考人 発がん性はあるが、弱いということです。

○山添座長 専門家の御判断ですが、いかがでしょうか。

○三森専門委員 私も読んだのですが、60 週間を強制経口としているのは投与群で、対照群は vehicle を 90 週間ずっと投与しているという変なプロトコールです。なぜそのようなことをしたのかは読めないのですけれども、もう少し中を精査させていただいて、次回までもう少し内容を確認した方がいいかと思います。

○山添座長 では、これの記述については、関連の先生にもう少し精査をしていただいて、取扱いは次回以降にするということにさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

そのほかに先生方から何かございますか。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 35 ページの 20 行目です。「その結果、期間内の体重増加については」と書いてありますが、これは腫瘍臓器の重量増加だと思います。

○山添座長 この Walker 腫瘍のものは、全部削除することにしました。

○尾崎専門委員 単位不詳というところが一体何なのかと思って原著に見入っていたので、気づきませんでした。済みません。

○山添座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 今日最後まで review した後で discussion かなと思って私は来たのですが、そこまで行けなかったですね。次回は 1 月に予定されていると思いますが、お伺いしたいのは、グリシドールは遺伝毒性発がん物質であって、これが contaminant というか、どうしても製造工程上発生してきてしまう物質ということになりますが最終的には DAG 油についての評価をどのように持っていくのでしょうか。

○山添座長 ステップとしては、今はグリシドール脂肪酸エステルの評価をきちんとして、その上で DAG というステップに行くことになるのではないかと思います。まず不純物の物質の作用をきちんと明確に評価をして、その含量が DAG 油で判っているわけですね。そのものを評価する方向で、まずはこの不純物を取り上げて、きちんとした評価をして、その上で直結すると思いますけれども、量的なものも含めて判断できるのか。量的な問題ではダメなのか。その辺を含めて、先生方のお考えをまとめておいていただければ、先についてどう判断するというのは、比較的スムーズに行くのではないかと思います。

○三森専門委員 問題点は、DAG の製品にグリシドールとグリシドール脂肪酸エステルが入っている量が多かったということです。もし遺伝毒性発がん物質という形でこの不純物を判定して、それが入っているとした場合、この DAG 油だけの話ではなくなってくると思います。例えば菜種油とかコーン油とか、そういうものにも多かれ少なかれ入っているわけであって、そちらの議論はどうされるのかと思っております。今日はその辺の議論もされるのかと思って来たのですが、その辺について、座長の方でお考えを持っていらっしゃれば、お聞かせいただきたいです。

○山添座長 明確にどういうふうに持っていくかというのに、データがきちんとあれば非常にいいかと思いますが、現時点で考えられることは、非常にこれは生体側の解毒能に依存しているということですね。経口で入った場合、ほとんどの場合はグルタチオンで解毒をされるという防御系の強さにかかなり依存している可能性が一つあります。それをどう考えるのかということになるかだと思います。barrier として考えられるのはその点で、遺伝毒性があるとした場合に、人間が摂取した場合にどう評価をするのかは非常に難しい判断になるかだと思います。

ただ、現実には長い間、実際に油としては摂取してきているわけですね。その中でこれまでも恐らくグリシドールというものは、量的には判らないですけれども、摂取してきた経緯があると思います。それを含めて、どういう判断をするのかをこの場で何らかの形で結論を持っていかないといけないのではないかと思います。

三森先生は別のお考えがありますか。

○三森専門委員 別の考えというか、種々の食用油が現に使われてきておりますから、DAG だけの話ではないと思います。そこをどうするのか。このワーキンググループで結論を出すべきなのかどうなのかも議論が必要だと思います。

○山添座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 その点については、前々回に、厚生労働省から出てきた報告書に対して、「例えばこめ油は、一応検出可能レベルで DAG が入っていますね。それについては、どうするのですか」と私がお聞きして、厚生労働省に照会していただきました。その結果、厚生労働省としては、そのことについて現時点でまだ具体的に考えておらず、このワーキンググループなり食品安全委員会なりの結論を見た上で、必要があれば考えるとのことでした。

それを受けて、このワーキンググループでは、先ほど座長がおっしゃったように、グリシドール脂肪酸エステルとグリシドールのことをお話しして、それを前提にいわゆる DAG 油の話をして、そこでとりあえず終わるのだけれども、そのときに必要があれば附帯意見として、いわゆる DAG 油以外のほかのものについても言及しようということになっていたと思います。

○三森専門委員 判りました。次回にその辺の議論をこのワーキンググループですという形ですね。

○山添座長 この物質の持っている特性は皆さんに認識していただけたと思いますので、それと毒性のデータを見て、判断をせざるを得ないと思います。その後、特にこめ油が出ているわけですが、そのところを含めて、全体にまとまるかどうかは自信がありませんが、どう考えるかは先生方の意見になるかと思います。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 リスク分析の概念から行くと、ここはリスク評価をする場で、そのほかの油についてどうするかということはリスク管理の方になるので、まずはリスク評価をすることではないかと思います。

○山添座長 それは確かにそうですけれども、一般の方も含めて、ここに出した結論でかなりの方が印象を持たれてしまうと思うので、それを含めた上で、ある程度考えた上での判断をきちんとしなないといけないのかなと。本間先生もおっしゃっていましたように、過去に DAG 油を摂取した方について、どう考えるのかも考えろという意見もありました。先生方の意見はそれぞれあるのではないかと思います、それを踏まえて意見を出してい

ただくことが必要なのではないかと思います。

池上先生、どうぞ。

○池上専門参考人 私は特定保健用食品の有効性と安全性の評価に長く関わってきた者です。DAG 油に関して直接は関わっていませんが、安全性をみるための手法は特定保健用食品に関しては決まっていて、その決まっている手法で判断したときには、今のグリシドールとエステルも含めて、もう評価されてきているわけですね。それを含んでいるものとして安全であるというデータが出ているわけです。そこに突然グリシドールエステルの問題が出てきて、個別の事例でこういうことが出てきたときに、特定保健用食品の安全性評価にどれだけ広げていくのか、一般化していくのかというところは問題なのではないかと思います。

そこで今後、特定保健用食品の安全性審査にこの結果をどう反映していくのか。そこも含めて考えていかないと、ただの個別事例の評価に終わってしまうという感じがします。そこまで考えると、かなり難しいのではないかという気がしています。その辺も特定保健用食品に関わった人間として懸念を持っているということを頭に入れておいていただけるといいかと思います。

○山添座長 御指摘をどうもありがとうございました。林先生、どうぞ。

○林専門委員 私も今の御意見に非常に賛成で、このワーキンググループの一番最初のときにも申し上げたのですけれども、この特定の問題だけではなくて、農薬とかほかの食品安全委員会全体としての問題で、こういう個別事例をどこまで突っ込んでいかないといけないのかという、その部分についてはかなり議論をする必要があるだろうと思います。

○山添座長 先生方に伺っていますと、DAG 油の場合は通常の試験では何も出なくて、**transgenic** のマウスだけ出てきてしまったと。それに端を発して、ここまで来た経緯があります。その意味では非常に微妙なところにもともとあって、その経緯の中からこういう不純物が浮かび上がってきたということになります。したがって、当初の試験の中では問題が検出されなかったもので、この物質として出てきたものが、最初はしかもプロモーターとして思っていたものがイニシエーターということになってきた経緯があります。そういう意味で非常に通常のものとは違って、特異的な経緯を取ったので、皆さんはお悩みのところがあるのだろうと思います。

したがって、その辺のところの重みづけをきちんと考えた上で、我々も判断を出したいと思いますので、先生方もいろいろなお考えがおありでしょうから、それを出していただいて、この場でまとめられるようにしたいと思います。

ほかに今日、先生方で何かおっしゃりたいということはありませんか。

○梅村専門委員 話が元に戻ってしまうのか判らないですが、今日の評価書で最後のところに食品健康影響評価がありますけれども、ここで議論をするのはグリシドール及び脂肪酸エステル類をコンタミとして含む DAG 油の健康影響評価をするのですか。

○山添座長 私としては、まずグリシドール脂肪酸エステルをこの場でして、その上で量的な問題を踏まえて、DAG 油の結論に持っていきたい。そうしないとあいまいになってしまうのではないかと思います。

○梅村専門委員 これがもう一冊あるということになりますか。

○山添座長 ここではグリシドールと脂肪酸エステル類を最低限度して、それで量的な関係で判断がストレートにできると皆さんがお考えでしたら、それは DAG 油のことにも言及することになるのかもしれませんが、まずはグリシドール脂肪酸エステルをきちんと判断しないと、根底がまた変わってしまうような気がします。ただ、先を見ながら DAG 油のことも踏まえた上で、毒性試験の結果を踏まえた上で、重みづけのときには判断をせざるを得ないかなと思います。

○津田専門参考人 先生の考えでは、ひとまず夾雑物の方について、きちんとしたリスク評価をして、その後で本体の方のジアシルグリセロールそのものについても行うのですか、それはしないのですか。

○山添座長 この場ということですか。

○津田専門参考人 いいえ、この委員会です。

○山添座長 それはしなかったら、何のために本質的にやったのかと。少なくとも意見の収束ができれば、まとめないといけないと思います。

○津田専門参考人 私はそういう意味でお聞きしたのです。当然ここでは 2 つあって、夾雑物であるグリシドールあるいはエステルの話と、本体である九十何%を摂取しているジアシルグリセロール自体についても評価すると理解して、この委員会に出てきています。

○山添座長 皆さんの意見が分かれてまとまらないとどうしようもないのですが、基本的には濃度の概念で判断をしていくことになりますから、必然的に DAG 油に含まれている濃度の問題、あるいはほかの食用油についても、どう考えるのかということは、ある程度出さないといけないのではないかと思います。

○福島専門参考人 12 ページの 13～16 行目ですね。その考え方をどうするか。どうもそのところで、今、津田先生が言われたことは先のことであって、今は差し当たりグリシドール及び脂肪酸エステルについて評価すると。その前のことについては、一定の結論は

出ています。それをどうするかということは別にありますし、座長の下で議論をしてもらえばいいですけれども、今はそこまでも入っていくと、また混乱してしまいますから、影響評価の一環として、とりまとめることが妥当と判断したと。妥当と判断したときに、座長のところでどうするかということを決めてもらうということだと思います。

○山添座長 ただ、基本的にはエステル体の評価をきちんとしないことには先にも行けないですから。

○福島専門参考人 そうだと思います。

○山添座長 では、それだけで済むのかというと、そうはなかなか行かないと思いますし。

○福島専門参考人 夾雑物であるグリシドール及び脂肪酸エステルについての評価が出て、その後また次にどうするかということであって、次にということをお互いが考えて、この夾雑物について議論をすると、まとまらなくなってしまうと思います。

○山添座長 先生は脂肪酸エステルだけについて結論を付けるのが先だと。

○福島専門参考人 現段階ではそうです。三森先生がどうしますかということと言われたのですけれども、まずグリシドールと脂肪酸エステルについて **discussion** をして、そのときに先ほど出た、こめ油とかコーン油にも入っているではないかという問題に関しても附帯事項を付けて、我々としては調査会として言うのかどうかということになっていくと思います。それはまた次の議論ではないですかということです。

○山添座長 勿論、まずは脂肪酸エステルの結論が出ないことには、それで持っていけるものや持っていないものが判らないですね。それは当然そうだと思いますので、**priority** は当然、脂肪酸エステルについて結論を明確に出すということだと思います。ただ、本来の目的はということも見ていただきたいし、そのことがなかったら、こんなに皆さんがたくさん集まっていた上での議論にならないと思いますので、それは先のことを踏まえた上で判断いただけるものだと思います。

○福島専門参考人 頭の中ではそれはそうだと思います。

○山添座長 順序としては、先生のおっしゃるとおりだと思います。

○福島専門参考人 ただ、いろいろな意見が出てきて、まとまりが付かなくなってしまうのではないかとということで、今回は淡々と順序どおりやって、そのときにまた **discussion** をしていくということにすればいいのではないかとということです。

○山添座長 そうしたいと思っています。ですから、今回の場合は脂肪酸エステルのものをグリシドールの扱いとして評価ができるか。そのもののデータを見ながら、きちんとした数値を出せばいいのだと思います。それを、一旦結論を出した上で、次に進んでいいで

すかという皆さんの結論の中で、次に進めばいいかと思います。

それでは、時間も過ぎてきましたので、本日はこの辺で終了したいと思いますが、事務局の方から何か御連絡はありますか。

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

○山添座長 どうもありがとうございました。