

食品安全委員会

新開発食品（第62回）・添加物（第75回）

合同専門調査会合議事録

1. 日時 平成21年8月24日（月） 13:00～16:30

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

(新開発食品専門調査会専門委員)

石見専門委員、及川専門委員、菅野専門委員、小堀専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、
山本専門委員

(添加物専門調査会専門委員)

福島座長、石塚専門委員、今井田専門委員、梅村専門委員、久保田専門委員、中江専門委員、
三森専門委員、

(新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ専門委員)

立松専門委員、吉田専門委員

(専門参考人)

津田専門参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、野村委員、畑江委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、前田評価調整官、角井課長補佐、鶴身課長補佐、新谷専門官、
竹口係員

5. 配布資料

- 資料 1 新開発食品・添加物評価書（案）「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」
- 資料 2 専門委員からの追加意見
- 資料 3 厚生労働省への追加資料要求について
- 資料 4 厚生労働省への追加資料要求について（山崎、菅野両専門委員提出資料）
- 資料 5 DAG 評価書の修正に関する意見（菅野専門委員提出資料）

6. 議事内容

○福島座長 ただいまから「食品安全委員会新開発食品（第 62 回）・添加物（第 75 回）合同専門調査会」を開催いたします。

本日は予定では 14 名ですけれども、遅れていられる先生がいらっしゃいます。これから調査会を開催いたします。

専門参考人として、前回に引き続きまして、名古屋市立大学大学院医学研究科の津田洋幸先生に御出席いただいております。それから、食品安全委員会からも委員の先生方が出席されております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「食品安全委員会新開発食品（第 62 回）・添加物（第 75 回）合同専門調査会議事次第」を配付しておりますので、御覧ください。

まず、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○前田評価調整官 事務局でございます。7 月 24 日付けで、前任の猿田調整官の後任に参りました、私、前田と申します。よろしくをお願いいたします。

では、配付資料の確認をさせていただきます。

議事次第がございまして、2 枚目が座席表でございます。

続きまして「新開発食品専門調査会専門委員名簿」「添加物専門調査会専門委員名簿」でございます。

資料 1 は評価書（案）「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」。こちらが 63 ページのものでございます。

資料 2 「専門委員からの追加意見」。こちらは以前の 3 月に行われました専門調査会以降に出された追加意見のもので、またお配りさせていただいているところでございます。

資料 3 「厚生労働省への追加資料要求について」。

資料 4 「厚生労働省への追加資料要求について（山崎、菅野両専門委員提出資料）」。新開発食品

専門調査会専門委員の山崎専門委員と菅野専門委員からの提案でございます。

資料 5「DAG 評価書の修正に関する意見」。菅野専門委員から提出されている資料でございます。

資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

○福島座長 よろしいですか。そうしましたら、これから審議を始めますが、本日の審議の進め方について、私から提案いたします。

前回の合同調査会で厚生労働省から提出されました、グリシドール脂肪酸エステルなどの不純物に関する件について、厚生労働省に対しまして追加資料を要求することを前回決めております。今回は、まずそのことを念頭に置いて始めたいと思います。

その上で DAG 油に関する食品健康影響評価の論議については、DAG 油に関する試験結果、A から G の結果を基に、これまで資料 1 の評価書という形にしましたが、これを中間とりまとめという形にしたいと考えておりますが、よろしいでしょうか。

既にこれまで DAG 油に関して、主にプロモーション作用についての議論をしてまいりました。そこに前回、グリシドール脂肪酸エステルが不純物として DAG 油に含まれているという報告が厚生労働省からありました。したがって、それら両方を審議する必要が出てまいりましたので、現在の形の評価書を中間とりまとめという形にして審議したいということです。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 では、そのようにさせていただきます。

それでは、議題 1 に入らせていただきます。「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について」でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○前田評価調整官 ただいま座長から御提案がございましたので、資料 3「厚生労働省への追加資料要求について」から御紹介させていただきたいと思います。

前回の 7 月 22 日の議論を踏まえまして、事務局の方でそのときの議事録などを基に、こういった 5 点にわたる追加資料要求が必要ではないかということで、各委員に事前にお送りしたものでございます。

①、DAG 油に含有されると報告のあったグリシドール脂肪酸エステルについて、経口摂取した場合の体内動態について調査すること。

②、グリシドール脂肪酸エステルについて、DAG 油以外の食用油等の含有量の実態調査を行うこと。また、その結果を踏まえ、グリシドール脂肪酸エステルの含有が DAG 油に特有なものか否か考察すること。

③、グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールの毒性に関する知見を調査の上収集し、報告ごとに概要をまとめること。

④、グリシドール脂肪酸エステルを経口摂取した場合に、グリシドール脂肪酸エステル又はグリシドールが腸管免疫系を介して生体に影響を及ぼす可能性について調査すること。また、免疫系の関与が疑われた場合には、それについて調査すること。

⑤、上記 1～4 に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて整理すること。

こちらを追加資料の案として提案させていただくところでございます。

次に、座長から御提案のあった後段の評価書についてでございます。前回までの御議論を踏まえまして、事前に各委員には送らせていただいているところでございますが、青字で書かれている部分が主な修正点でございます。

3 ページの「審議の経緯」に本日の専門調査会を入れているということと、12 ページの図 3 の名称で「細胞膜における 1.2-」という部分を追加しているところでございます。

変更点といたしまして、15 ページの 26、27 行目に「(表 2-1)」「(表 2-2)」という形で書き加えているところでございます。

17 ページは、表 2-1、表 2-2 につきまして、修正(案)を反映したものでございます。

18 ページは、16 行目に「表 3-1」を括弧書きで足してございます。

19 ページは、17 行目に「表 4-1」を括弧書きで足してございます。

20 ページ、こちらも前回の議論を踏まえまして「(表 5-1)」と、認められなかったという形での試験 C の結果の変更。

20～21 ページにかけまして「腫瘍性病変の増加」という表現に変えさせていただいてございます。

21 ページは、17 行目を「SD ラット(野生型ラット)」という表現に変更するということと、22 ページの上段につきまして、2 か所について前回の議論を踏まえた修正をさせていただいているところでございます。

23 ページは、表 6-1 と表 6-2 につきまして、青字で表として反映をさせていただいているところでございます。

24 ページ、津田先生の試験ではなくて、DIMS 医科学研究所の試験という形で試験 F-1 の主体を修正いたしているとともに、前回の議論を受けまして 20～30 行目までの修正、34 行目に「(表 7-4)」を入れたところでございます。

25～26 ページにかけまして、表 7-1～表 7-4 を反映させていただいているところでございます。

それ以降でございますが、39 ページの(3)「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」ということで、こちらも前回の意見を踏まえた形で若干の修正をさせていただいていると

ころでございます。

42 ページは、全体を見ました上での座長等の意見を踏まえた修正でございますが、14 行目に「体内動態の観点から想定しにくい」という表現に修正したり、21～22 行目にかけて「発がん性及び発がんプロモーション作用は」という形での追加をさせていただいているところでございます。

43 ページは「④皮膚発がんプロモーション作用について」の 11～12 行目にかけて「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」という文言を追加させていただいているところでございます。

46 ページの 8～12 行目につきましても、遺伝子改変動物についての試験の結果について、若干の文言の削除を行っているところでございます。

53 ページは、8～9 行目におきまして、先ほどの部分と平仄を合わす形で修正をしているところでございます。

56 ページの一番下の行から 57 ページの一番上の行につきまして、削除をさせていただいているところでございます。

資料 3 及び資料 1 につきましては、以上のとおりでございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、これから審議に入ります。

まず、資料 3 を見ていただきたいのですが「厚生労働省への追加資料要求について」の案です。これは前回、厚生労働省から報告があり、そのときに皆様から御意見をいただきました。このような御意見がございましたので、事務局の方にまとめて作ってもらったものがございます。

その後、山崎先生と菅野先生の連名で資料 4 が出されております。一部文言の修正などが出されておりますので、山崎先生、菅野先生から資料 4 を説明していただいて、もう一度資料 3 に戻るといって審議したいと思います。

資料 4 について、山崎先生から説明していただけますか。

○山崎専門委員 山崎から説明させていただきます。資料 3 に書かれているものと、追加で付け加えた方がいいというものを併せて、資料 4 にしております。

最初のところを見ていただきたいのですが、この資料は「(1) 当面の早急な評価に必要とするもの」「(2) 中期的評価に必要とするもの」「(3) 長期的評価に必要とするもの」と、資料が出てくるまでにどれだけ時間がかかるかを予測しまして、一応 3 つの区分に分けて書かせていただきました。項目の頭に●を付けておりますのは、資料 3 にあります事務局（案）に相当する部分で、○の部分で今回新たに追加した部分です。

まず「(1) 当面の早急な評価に必要とするもの」ということを、わざわざ書き込ませていただきましたのは、そのすぐ下に理由が書いてあります。グリシドールに関して厚労省から出された資

料を拝見しますと、BfR が問題にしている油脂中に含まれるグリシドールの量が 1 けた台の ppm、一応仮想的に BfR は 1 ppm としておりますが、それと比べた場合に DAG 油には約 100 倍のグリシドールに相当するグリシドール脂肪酸エステルが含まれていると判断できました。

100 倍というのは非常に多いので、これは事務局（案）に出されている資料要求を待ちますと、1~2 年はかかってしまうと予測されます。それまで待っていてよいかというのは私は疑問に思いましたので、今ある資料の範囲内で予備的に評価できることがあるのではないかとということで、この早急に評価を必要とするものということで、区分を作らせていただきました。

これに関する参考資料として、資料 4 の 3 ページ目にグリシドールの暴露マージンの仮の計算をさせていただきましたので、後でお読みになっていただければ幸いです。今回 DAG 油に含まれているグリシドール脂肪酸エステルのすべてが加水分解されて、グリシドールになったともし仮定した場合には、DAG 油の 1 日当たりの摂取目安量が 10 g ですので、その 10 g を摂取したとして、そこから生成するであろうグリシドール量と、BfR が計算しております BMDL₁₀ から算出される値とから、暴露マージンを出すことができます。

そうすると、暴露マージン MoE が約 300 程度の値です。本来 1 万ぐらい欲しいところなのに、300 程度というのはかなり低い値ですので、これはやはり問題だろうと判断して、早急に評価できるところは評価した方がよいのではないかとこの提案をさせていただきました。

個別の項目を見ていただくと、(1) の中の●を頭に付けてある項目なのですがすけれども、事務局（案）の文言を、そこに書いてあるように修正の提案をさせていただきました。これは知見をできるだけ集めるというよりも、主要な文献を集めれば、それである程度の評価はできるのではないのでしょうかという提案です。

「(2) 中期的評価に必要とするもの」では、1 ページ目に 2 つ〇がありますが、それは *in vitro* での腭リパーゼ活性阻害の実験をしていただくのがよいでしょうということ、グリシドール脂肪酸エステルの遺伝毒性試験をしていただくのがよいでしょうということです。

2 ページ目にある 3 つ目の〇は、グリシドール脂肪酸エステルの分析法を作ってください必要があるでしょうということです。これは BfR の報告書の中にもありましたけれども、分析法がまだ確立できていないので、早急に必要だと述べられていたからです。

この分析法の確立を踏まえまして、事務局（案）にありますように、食用油などの中に含まれているグリシドール脂肪酸エステル量の実態調査をすることになると思います。

「(3) 長期的評価に必要とするもの」は、事務局（案）に書かれているような内容です。

事務局（案）にはないのですが、最後の 2 つの〇ですけれども、不純物としてのグリシドール脂肪酸エステルの発がん性試験を行うことです。「不純物として」という頭書きを付けましたのは、

グリシドール脂肪酸エステルの扱いは不純物ということであって、食品の主要成分の扱いではないということです。不純物の場合ですと、動物が死なない程度の高用量で発がん性試験をやることになると思いますので、そういう意味合いでの「不純物としての」ということです。

最後の○の部分は、現在 DAG 油の評価をしているのですが、これまで行ってきた発がんプロモーション試験の有害影響結果が、DAG 油自体によるものなのか、それともグリシドールが影響しているのかが、判然としない部分があります。

例えば DAG 油を投与して、乳腺の PKC の mRNA のアイソザイムパターンが変化したという知見も、ひょっとするとグリシドールが影響しているかもしれない。勿論違うかもしれませんが。DAG 油では解釈が難しい部分が、ひょっとするとグリシドール脂肪酸エステルで解釈できるところが出てくるかもしれません。そういうところも含めて、やはり総合的な評価が必要になりますので、この項目を 1 つ付け加えさせていただきました。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。資料 3 に追加として、ただいま説明していただきました○の項目について厚労側に追加資料を要求したらどうか。勿論●のところも訂正がありますけれども、さらにそれについての簡単な根拠、コメントをいただきました。これについて御議論していただきたいと思います。

まず私から山崎先生にお伺いしますが、先生の長期的評価に必要なものというところで、体内動態について調査することと、中期的なところで分析法を作成することとありますけれども、これは現在の分析法で、体内においてグリシドールがどれだけできているかということとはわかりませんか。問題は、中期まで待たなければだめなことなのかということです。

○山崎専門委員 私が書かせていただいたのは、食用油脂などの食品に含まれる場合の分析法なので、生体内からの分析法はまた別です。生体内の分析法は、福島先生が言われるように、中期を待たずにある程度できる可能性はあると思います。食品の方が一般的には分析が難しいとされていますので、それで中期のところに入れさせていただきました。

○福島座長 体内にグリシドール脂肪酸エステルを摂取したときに、グリシドールがどれだけあるかということについては、現在分析は可能であると解釈していいのですか。

○山崎専門委員 私は実際に分析をしていないので、生体試料からどの程度分析できるかはわからないので、今の段階では御返事はできません。

○福島座長 山添先生、何かそこら辺はどうですか。

○山添専門委員 原理的な話と生体内の妨害物質の存在とかがあるので、ここの場で実際の生体内の濃度を測れるかどうかというのは、やはり答えは出なくて、早急に試験をしてみてください、

その結果でどれぐらいの時期があるかを判断いただくのが一番かなと思います。

○福島座長 そうすると、少なくとも早急に検討する必要があるということは言えると思うのです。先走るかもわかりませんが、現実グリシドール脂肪酸エステルからグリシドールができるということ、現在の手法でどれだけできるかということ、我々は把握したいのです。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 山崎先生と連名で出させていただいたので、コメントをさせていただきたいのですが、今の座長のお話はごもっともだと思っています。資料3のままですと、いつまでかかるかわからない内容のものが多々書かれているだけで、それが揃うまでアクションを起こすか起こさないかが書いていないものですから、山崎先生もおっしゃいましたとおり、すぐにできることがあるという(1)の問題が、まず避けて通れないという意味合いがあるわけです。これをここで一度お考えいただくことが重要ではないか。

勿論資料3の項目がすべて早く出れば出るに越したことはないわけですが、やってみたらずると半年、1年経つかもかもしれないものも想定されるものですから、そういう意味で山崎先生がお考えになって、こういうふうにしたわけです。

○福島座長 確かにずるずる1、2年経ってからの議論では、だめだと思うのです。問題は、とにかく、数か月の範囲内でデータが出るものはないかということなのです。当面の早急な評価に必要なものという先生方からの提案で、いわゆる文言はともかくとしまして、現在の毒性に関するレポートをとにかく早急に出してもらおう。これはそうだと思います。

ここに書かれました主要な報告ということですが、この辺りは将来的に発がん性試験云々ということになると、何か主要と言っても、発がん性も含めまして、とにかく何か安全性、毒性のデータはどこか探せばあると思うのです。例えば4週間の試験とか、そういう試験でもいいから出してもらいたいということからすると、主要な報告というのは主観的になってしまいますから、とにかく毒性に関する情報を早急に出せということの方が、幅広くとらえておいた方がいいのではないかと個人的に思っているのです。ただし、これは早急に必要だと思います。

もう一つは、やはりこの前の議論でありましたけれども、体内でどれだけあるのですかということなのです。それを早急に出してもらいたいということが私の考えなのです。そうすると、我々としては、そのデータに基づいて早急に審議できるという、私自身の考え方を持っています。

ほかに御意見ございますか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 座長がおっしゃるとおりでありまして、今回一番問題になっているのは、グリシドール脂肪酸エステルが体内に入って、グリシドールになるかならないかというところが一番大きな問題だと思うのです。それがならないということであればいいのですけれども、BfRのようなワ

ー最ケースシナリオで行かざるを得ないことも考えなければいけないと思いますので、現時点で、やはりこのままペンディングの状態で評価を長引かせるのはよくないと思います。入手できる毒性資料、特にグリシドール脂肪酸エステルについてはどのぐらいあるのかわかりませんが、そのデータが必要です。それと、グリシドール脂肪酸エステルがグリシドールに変換して体内に吸収されてしまうのだということになりますと、これは不純物でもリスク評価上大きな問題になりますので、そのところのデータもまずいただけるのだったらいただくということが、一番重要なことと私も思っております。

○福島座長 ほかに御意見ございませんか。吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員 私も座長の意見に賛成です。やはり体に入ったグリシドール脂肪酸エステルがどのぐらいグリシドールになるか。グリシドールに発がん性があることは、NTPのレポートから明らかなので、その辺りをきちんと早く出せる方法を、やはりある程度このぐらいまでにといいことで、タイムスケジュールを決めてやるのもいいのではないかと思います。

○福島座長 タイムスケジュールというのは、やはり早急にやるものとか、マイルストーンではないですけども、長期的な視野からのものとか、山崎先生、菅野先生のような順序でやるかどうかは別として、こういう考え方の下にということですか。

○吉田専門委員 はい。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 資料5がいつ出てくるか、お伺いするだけの話なのですが。

○福島座長 資料5ですか。ちょっと待ってください。

どうぞ。

○菅野専門委員 まず、エステル結合が切れなくても変異原性が陽性となった場合も想定しておく必要があるかと思いますし、切れなくても1本鎖ですと細胞の中に入りはしないかという懸念が本当でないのかという問題もあると思うのです。

そういうこともひっくるめると、なおかつ、体中にはエステラーゼがリンパ球も含めて体内に非常にたくさんある、あるいは消化管の中でも切れる可能性のある環境があると想定されるとすれば、やはりドイツの連邦リスク研究所(BfR)がとった「ワーストケースシナリオ」というのは、現段階では1つのチョイスではないかと思います。

勿論、酵素の専門家の先生の御意見を伺って、エステル結合が切れなとか切れなければまず大丈夫だとか、細胞の中に入らないとか、そういうことが専門的に想定されるのでしたら、少しトーンダウンはいたします。けれども、まず、NTPのデータを見てわかることは、このエポキシ体が比較的安定であって、消化管内投与しているわけですが、最初に触れる臓器にだけ腫瘍を作っている

なら、表面で反応して、吸収される前に分解されてしまったと思えるわけですが、この場合は乳腺腫瘍とか中皮腫とか、要するに消化管から遠いところの臓器にむしろ強く発がん性が出るというパターンが見られます。ラットもマウスもそうです。

ですので、比較的このものの半減期が長い、あるいはこのものによってまた次に何かが作られて、それが標的臓器までいっているかはわかりませんが、発がん物質としては、トータルで見ると体内寿命がしっかりそれなりにある。ここまで考えた上で判断すると、どうしても「ワーストケースシナリオ」というのは、現段階ではなかなか否定しづらいということになると思います。

なおかつ、K社さんがデータを出してくださったからわかったわけですが、天然にあるものの、即ち DAG 油を作る基になったと思われる油脂では 1 桁 ppm しか入っていないところが、DAG 油を作った後にはその 100 倍になっているということは、やはり不幸にして合成法あるいはその後の何らかの処置によって、どうしても 100 倍になってしまったと考えざるを得ない状況証拠があるように思えます。そういうことも含めると、こちらでデータが出るまでどのくらい猶予を持つとかという論議をなさっても構わないかとは思いますが、一応「ワーストケースシナリオ」というのも、現在日々食べておられる方もおるわけですから、この会で一度論議していただくとありがたいと思います。

○福島座長 ありがとうございます。今の意見について、御意見ございますか。

○吉田専門委員 すみません、菅野先生に確認をしたいのですが、今、先生がおっしゃった遠くのところには腫瘍を作るとか、そういうことは、グリシドールで起きたことで、グリシドールエステルで起きるかどうかというのは、まだ全くわからないことと考えてよろしいのですね。明らかな毒性を発現しているのはグリシドールですね。

○菅野専門委員 勿論そうです。ですから「ワーストケースシナリオ」というのは、そういう意味です。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 今の議論から少し離れるのですが、当然グリシドールエステルからグリシドールがどのくらい生体内でできるかということは大切なのだと思うのですが、1つの考え方としては、コンタミとしてのリスク評価のときに、この物質自身が含まれている DAG 油を長期間ネズミに投与した実験は既にあるわけで、そのネズミの中で、もしかして何%かのグリシドール脂肪酸エステルからグリシドールができていたかもしれない。それは今後の調査を待つという話でしたけれども、少なくともその範囲内ではネズミの体内で発がん性を起こしていないということは、それはそれで事実かとは思いますが。

ただ、その際、その代謝経路がヒトにどの程度当てはまるかということが、また 1つ問題になる

のではないかと考えております。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 今回の件につきましては、私も重要なデータだと思ひまして、試算してみました。それは資料 5 の一番後ろに*6 の注意書きで、計算結果を述べさせていただいています。やはり食べ物ですから、餌の中に最高 11% 混餌しても、これが限度でそれ以上大量に与えられないのです。ですから、普通の毒物の発がん性等々を確認するための実験のように、人間の暴露量と動物の暴露量との間に Margin of Exposure (マージン) があまりとれていないのです。

一番大量に摂取しているデータというのが、K 社さんのレポートを基にしますと、DAG 油として 10 g/kg 相当なのですが、これに 80 ppm のグリシドールが「ワーストケースシナリオ」で入っているとしますと、計算していただくとすぐわかるのですけれども、今まで一番大量に投与された動物実験での摂取量が 0.8 mg/kg になるのです。これは NTP の用量作用関係に当てはめると、ちょうどベンチマークドーズでの腫瘍発生 1% 増加ぐらいの率に当たる量を暴露したというところになると思います。ですから、ぎりぎりが出るか出ないか。おそらく溶媒対照群のノイズの中に隠れる値にしか投与できていないという結論なのです。

これは食べ物の発がん実験の宿命だと思うのですけれども、混餌などで投与する量に限界があるので、意外とマージンはとれていないということで、残念ながら 2 年間の試験を実施しても検出は無理だったのではないかと試算になります。

以上です。

○福島座長 ほかに御意見ございますか。

もう一つ私の意見として、確かに BfR は「ワーストケースシナリオ」ということを考えています。ただ、私のスタンスとしては、食品安全委員会の議論は、あくまでも科学的な事実に基づくというのを原則にしていると思うのです。それは最近例の件がありまして、食品安全委員会から声明が発表されております。その中にもはっきりと科学的事実に基づくということになっております。

そういうことからすると、確かにこの問題は、非常に大きな問題としてとらえています。ですけれども、仮定という下でのスタートからの議論をするのは、我々としては得策ではないだろうと思います。むしろそれよりか、本当に 1 か月 2 か月とかいう単位で体内のグリシドールの変化とか、そういうものが出してもらえのだったら、それを基に議論する。そうすると、あくまでサイエントフィックな形、スタンスで議論できると思うのです。それが我々調査会としてとるべきではないかと思ひます。

確かに「ワーストケースシナリオ」という形で議論するというのも、1 つの方向性としては十分あります。しかし、私はもう一つの方法として、ほんの数か月でデータがでるのでしたら、そのデ

一タを待つて議論をする方が、我々としての選択肢としてはベターではないかと思っています。

ですから、厚労の方でこれを早急に検討してもらおう。要するに体内動態、体内にどれだけできているかどうかということ、早急に検討してもらおうことがまず先決だと思うのです。ただし、それが1年、2年待つようだったら、私はそれはちょっと待てとなると思います。

これは数か月でできるのですかね。そこら辺は事務局として、厚労の方に何か聞いてもらうことはできますか。

○前田評価調整官 お願いをして、大体どれぐらいの期間でできるかということについてお伺いすることはできます。

○福島座長 それを早急にレスポンスいただいて、その後、その結果を基に議論するというところでどうですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 体内動態でグリシドール脂肪酸エステルからグリシドールになる、ならないというデータが、もらえるかももらえないかによって、評価が相当変わってくるかと思うのですが、もしもらえないということになった場合は、やはり仮定法で行くよりは、例えば VSD を使うなり、ベンチマークドーズを使うなり、不純物としてどこまで落としたならば大丈夫かという形での評価もしていけるかと思しますので、まず体内動態のデータがすぐ入手できるかどうかを先に考えていただけますと、幸いです。

○福島座長 ほかの先生方がいいかでしょうか。山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 1つは、グリシドール脂肪酸エステルの体内動態を調べるとなると、その試料とするグリシドール脂肪酸エステルはある程度の量を確保しないとイケないのですが、これは多分化学合成しないとだめだと思うのです。これは数日で用意できるものではありませんので、これも有機合成の専門家に依頼するか、さもなければ受託合成をやっている企業に合成を依頼することになると思いますが、それだけで多分二月、三月はかかってしまうのではないかと思います。

○福島座長 そのことも含めて、どれだけかかるかについて調べていただくということだと思うのです。山崎先生は御専門で、できたと。今度その分析と同時並行に進めていただいて、実態は全体でどのぐらいかかるのか。そうしたら、今度はどうしましょうという議論にしたらどうですか。北條評価課長、どうぞ。

○北條評価課長 いずれにしても、資料3あるいは追加でいただいた資料4などを含めまして、今後厚労省に対してどういう追加の資料が必要かということ、をまず整理していただいて、そのものについては、いずれもできるだけ早く提出をいただくという要請になろうかと思います。

一方で、今、議論になっておりました件については、その実施時期を含めて、実施可能性につい

ては、早急に厚労省の方に確認をお願いしたいと思っております。そういう方向でよろしいでしょうか。

○福島座長 今、北條課長さんの方から提案がありましたが、その方向で行くということによろしいですか。

○菅野専門委員 私は反対だ（本人注：「ワーストケースシナリオ」を取るべきであるという意味）と書いておいてください。

○福島座長 ほかの先生方はよろしいですか。議事録には今のことは全部載っておりますので、それでは、そういう形にしたいと思います。データが出次第、早急にとにかくこの問題については議論したいと思います。

もう一つ確認です。資料4に追加事項として出されましたことについて、これも厚労省側に要求するということがよろしいですね。三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 資料4の1番目の○「(2) 中期的評価に必要とするもの」のところですか。高濃度にジアシルグリセロールを含む油を含む脂質エマルジョンに、腓リパーゼ処理したときのグリシドール脂肪酸エステルを減少量で「*in vitro*を行うこと」という根拠が私にはわからないのです。何故このようなことをしなければいけないのか、御提案いただいた山崎先生ないし菅野先生から御説明いただけますか。

○山崎専門委員 私から説明させていただきます。

グリシドール脂肪酸エステルは腓リパーゼの基質になるかならないかということなのですが、個人的にはおそらくならないだろうと予測はするのですが、実験的なデータが何もありません。*in vitro*試験でしたら割とすぐに試験できると思いましたが、確認をした方がいいであろうと思ったわけです。

生体内にはいろんなエステラーゼがありますので、体内動態を考える際にはいろいろなエステラーゼを考えなければいけないのですが、消化管から入るグリシドール脂肪酸エステルで、一番暴露するエステラーゼはやはり膵臓のリパーゼだろうと思いましたが、この項目を挙げました。そういう意味合いです。

○福島座長 よろしいですか。

○三森専門委員 それで基質になるかならないかということで、もしなった場合はどういうことが起こるのでしょうか。

○山崎専門委員 もし基質になった場合は、消化管内でグリシドールが生成することになります。

○三森専門委員 脂肪酸エステルの結合が外れてグリシドールになるという、1つの間接的な証拠になるということですね。

○山崎専門委員 そうですね。本来ですと実験動物で試験をやるのが一番いいのですが、実験動物でやるとなると、やはり数か月かかってしまうと思いますので、*in vitro*の試験の方が早くできます。そういう意味でとりあえずやった方がいいだろうという意味合いです。

○三森専門委員 ありがとうございます。

○福島座長 ほかにございますか。

そうすると私から2点確認したいのですが、1点は当面早急な、中期的な、長期的なという3段階に分けて出していただきましたけれども、先ほど言いましたように、私としては体内動態を知りたいことなども含めますと、資料3はディスカッションになりますので、これはあえて厚労側にお任せして、こういう項目だけを要求して、そしてできるだけ早く出るところからとにかく出してもらう。しかもディスカッションのポイントとなる項目について、早急に出してもらうということにしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

もう一点は、1ページ目で「グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールの毒性に関する主要な報告を収集し」ということなのですが、これもあえてここに、これはダブるかもわかりませんが、もう出ているではないかということがあるかもわかりませんが、やはりとにかく幅広く調べてもらって、そこの中の段階においても、全部出してからレポートをもらうということではなくて、出たものは先に出してもらうという形にしたいと思いますが、それでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 とにかく全部待ってから出てくるのではなくて、我々が知りたい情報を早く出してもらうという形にしたいと思います。

そのほか、今、資料3と資料4がありますが、ここの中でこれは必要ないだろうとか、もっとこういうこともあるのではないかということもあつたら提案していただきたいのですが。前回この話題で厚労省の方から突然レポートがありまして、我々もそのとき、えっと思ったのが事実だと思うのです。そういう意味で改めて考えていただいて、こういう追加資料があるということがあつたら言っていただきたいと思います。三森専門委員、どうぞ。

○三森専門委員 グリシドール脂肪酸エステルの情報については、BfRのレポートを読んでも入手していないとなっているのですが、今回2つ目の○ではAmes、染色体異常、小核試験を行うことというのは、これは文献がなかったということでしょうか。資料4の一番下の○ですが、もうお調べになられたということでしょうか。

○山崎専門委員 すみません、BfRのダイジェスト版の資料の日本語訳を読んだ中には、グリシドール脂肪酸エステルの遺伝毒性試験結果が既に報告されているという感触を持てるような記述がなかったのです。こういう要求をさせていただきました。ですから、私自身が文献調査をして、ない

ということを確認したわけではありません。

○三森専門委員 そうですね。BfR の日本語版の 5 ページを見ると、グリシドール脂肪酸エステルについては毒性学的データは提供されていないとしか書いていないので、文献的にあるかどうかはわからないということですね。これは削除して、むしろ情報として入手できるのであれば、これは当然入ってくるかと思うのですが。

○山崎専門委員 そうだと思います。

○福島座長 そうすると、これは上のところの毒性に関する情報収集に入れ込んでいいということですね。

○山崎専門委員 はい。

○福島座長 わかりました。当然のことながらそこでなければ、今度やってもらうことになりませぬ。

ほかによろしいですか。吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 そういたしますと、不純物としてのグリシドール脂肪酸エステルの発がん性試験は長期的評価に必要ということが記載されているのですが、それまでにわかることで十分評価に堪えればこれは必要なくなりますから、データが出るだけにまた 3 年、用量設定からだとも 4 年近く経ってしまいますので、今、座長がおっしゃったように、できるだけデータが集められるところから評価して行って、それで発がん性試験は必要がないということになれば、それは非常にお金と時間のロスにならないとも限りませぬので、そこで一旦皆さんで評価して、その結果をもって長期というのをされたらいかがでしょう。

○福島座長 そうですね。行うということになると、途中でむしろ我々がまた変更せざるを得なくなってしまうこともあり得ますので、そういうことも考慮するということですね。それこそ、我々が行っている多臓器発がん性試験なんかもありますし、ここのところについては、あくまでこういう視野に置いてもらいたいという解釈にしたいと思います。

勿論、なければこの問題と別途に厚労省の方が重要と考えれば、それはそれで何らかの方法で研究されると思います。その辺りのところの表現を少し変えて形にしたいと思います。よろしいですか。ありがとうございました。

そうしましたら、これから資料 1 の議論に入りたいと思います。

○前田評価調整官 確認させていただいてよろしいですか。

そういたしますと、先ほど御議論ございました「当面の早急な評価に必要とするもの」として、グリシドール脂肪酸エステルやグリシドールの毒性に関する情報を幅広く収集していただいて、出てきたものから速やかに御提出いただくということ。そして、DAG 油に含有されるグリシドール

脂肪酸エステルについて、経口摂取した場合の体内動態について調査を行うこと。この2点をまず追加資料要求としてお願いして、その評価結果を待って、その後の追加試験が必要かどうかを決定するという形で、とりあえず2点まず先に厚生労働省に対して要求するということでよろしいでしょうか。

○福島座長　そうです。それから、その2点だけでなく、今日ディスカッションしましたほかのすべても、その中で勿論早急に出ればいいですし、少し時間がかかるなら時間がかかるでもいいですから、今日議論した項目については、すべて厚労省側の方に追加要求してもらいたいと思います。

○前田評価調整官　了解いたしました。

○福島座長　それでよろしいですね。

そうしましたら、資料1を見てもらえますか。少し整理させてください。

進め方としましては前回に引き続き、今回は舌の発がんプロモーション作用の試験F-2から議論に入ります。先ほど前田さんの方から説明してもらいましたが、まず前回の議論で訂正になったところを確認したいと思います。前回の事項を確認してから、本日のF-2に入りたいと思います。

まず、17ページまでを見てください。よろしいですか。

よろしければ、18～23ページまで見てください。よろしいですか。

次に24ページ、F-1のところですか。これは前回相当詳しく議論しました。そのところを見ていただきたいのです。

私が気がついたところは、24ページの24～25行目に「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」ということで、その後「硬口蓋+下顎の」と入りますので、ここの順序を変えたいと思うのですが、どうでしょうか。

前胃の前のところに関しましては、雄Tgラットにおける口腔の変化を記載しているのです。そして前胃、乳腺となって、その後また口腔の変化の記載に入っています。そういう面でマイナーなことですけれども、24、25行目の「前胃及び乳腺においては」を29行目の「(表7-3)」の後のところに持っていきたいということです。よろしいですか。また後で事務局に確認してもらいますが、一応そういうふうにさせていただきます。

それから、飛びまして39ページからずっと行きます。そこは今日議論しますが、41ページの大腸発がんプロモーションは訂正なしですね。いいですね。

43ページの皮膚発がんプロモーション作用です。ここはこのような訂正となっております。よろしいですか。

以上です。よろしいでしょうか。

○津田専門参考人　念のために申し上げますが、私に関与した4NQO投与後に被験物質を投

与した3つの実験があります。それはあくまでもプロモーション作用の有無を見た実験ではございません。TAGと比べてどうであるかという実験ですので、デザインを見ていただければわかります。その点をどこかにはっきりさせておいていただきたいと思います。

○福島座長 TAGと比較してどうのこうのということですが、結局結論的にそれは、今回確かに比較対象はTAGですね。ですから、それを大きく見れば、やはりそれはプロモーション作用と理解していいのではないですか。

○津田専門参考人 そうです、TAGのプロモーション作用を調べたということではありません。というのは、この4つの試験ともTAG、4NQO単独群はないわけです。ですから、ここに対照群と記載してあるのは、4NQO+11%TAGであります。それと比べて11%DAGではどうかという意味です。

○福島座長 そういう文章をどこかに入れ込んでおいてほしいということですね。

○津田専門参考人 そうです。このデザインは、実は私一人で決めたのではなくて、当時委員会が成立しまして、4人の委員で策定してこれを決めたということも申し添えます。

○福島座長 わかりました。その辺りに関しましては、事務局で検討させていただきます。

いずれにしても、今回我々はあくまでプロモーションという考え方で行っておりますので、広い意味ではプロモーション作用があるかないかという議論になると思います。

○津田専門参考人 それは、あるかないかということにはならないと思います。あるかないかは、4NQO単独のものとは比べる必要があります。4NQOプラスおそらく5%ないしは5.5%のTAG群と比べてということならわかりますが、その群がないわけですから、繰り返しますが4NQO+11%TAG群が比較対象になっているということです。

○福島座長 ですから、それに対してプロモーション作用があるかどうかということですね。

○津田専門参考人 そうです。TAGと比べてという文言は必要だと思います。

○福島座長 比べてプロモーション作用があるということです。よろしいですか。

ただ、この場としては、この後の食品健康影響評価とか、いろいろなところにプロモーションという言葉が入ってくると思うのです。それが我々はあくまでTAGと比較してどうなのだという理解でのプロモーションという形だということで、そのスタンスでこれまでもきていますし、これからもそれで行くということとして確認したいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 わかりました。

そうしましたら、今日は試験F-2を見てください。27ページです。

前回、津田先生から報告がありまして、その結果、ここの修正点のところと、ほかのところもあ

ったら指摘していただきたいのですが、24～28 行目の記載方法について御議論をいただきたいと思います。

○石見専門委員 最初の委員会の際に指摘させていただいたのですけれども、24～29 行目で統計学的に有意であったか有意でなかったのかという記載がなかったので、私はその有意に減少したとか、有意に増加したという記載を入れていただきたいと申し上げました。ここに修正案と書いてあります。

当時はそのように思ったのですけれども、津田先生の御発表を聞きまして、表 8-1 が新たに表としてデータが追加されたわけなのですが、この部分がまさしくこの表のデータの記載だと思うのです。

そうしますと、やはり舌ということですので、初めに野生型ラットでは DAG 油の高用量によって舌がんの発生頻度が上がり、ラット当たりの腫瘍数が増加した。これを最初に持ってきて、その次に Tg ラットではこのような増加は認められなかったという、Tg ラットの雄に関して記載を加えるべきではないかと考えます。その次に、雄の Tg ラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内の腫瘍性病変の発生頻度及び個体当たりの個数が、DAG 油高用量で対照群より有意に減少したという書きぶりにした方がわかりやすいのではないかと考えます。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。

どうしましょう。全体の書きぶりとして Tg ラットに始まって、要するに当然 Tg の実験の場合にはワイルドを使って実験をしますから、両方でのデータがあるわけです。今までの記載としては、Tg が先にきていたのではないかなと思うのです。その並びでずっと今回も Tg が先に挙げてあるのではないかと思います。書きぶりの問題だけですが、そこら辺の統一性の問題ですね。

○石見専門委員 そうしましたら舌の方を先に書いていただいて、Tg ラットでは変化がなかったけれども、野生型ラットでは増加したということを書いてから、その後硬口蓋に入ってしまった方がわかりやすいと思います。

○福島座長 そうですね。舌を先にしておいて、硬口蓋にする。その方がわかりやすいかもわかりません。

それから、最初に指摘がありました有意にというのは「有意に」という言葉を入れることにしておりますので、このところは増加したとか減少したというのを「有意に減少した」とか「有意に増加した」ということですから、それはそれで入れたいと思います。この記載はこれでよろしいでしょうか。

これは後でディスカッションした方がよいかもわかりませんが、もう一つ、27 ページの 24、25

行目。これは「口腔内（硬口蓋及び下顎）」となっていますが、前のところでも硬口蓋腫瘍となっているのです。調べますと硬口蓋＋下顎なのです。「及び」ではなくて「＋下顎」であるということでもあります。それが対照群より有意に減少したということです。津田先生、そうですね。

○津田専門参考人 要するに足したということです。「及び」ではいけないのですか。

○福島座長 その前に硬口蓋腫瘍と硬口蓋だけ言っているのです。そうすると、意味がややこしくならないかということです。硬口蓋と硬口蓋＋下顎という意味ですね。

○津田専門参考人 わかりやすい表現なら、どちらでもよいです。お任せします。

○福島座長 もう一つは、今は有意とか何かだけを記載してあるのです。後でもできますから、このところはひとまずこうしておきます。この表現でよろしいですか。ひとまずこういうふうにしたいと思います。

ただ、ここは後でまとめの方を見ながら、もう一度検討していただきたいことが1点ございます。それは後の方でまた出させてもらいます。よろしいですか。

そうしますと、石見先生から御議論いただいた意見、漆谷先生からいただいた意見と、それぞれ「有意に」ということで入れさせていただくということです。

その後、山崎先生の方から数値を入れたらということで、これまで入れてきております。29ページの表に数値が入っております。よろしいですか。

29ページの3～6行目は、削除することになります。

したがいまして、石見先生、30ページの及川先生の意見も、ここでは結論を書かないということでしたので、これもみんな削除ということでよろしいですか。

あとは何か問題ありますかね。

○前田評価調整官 1点、事務局から補足説明させていただきたいです。

29ページの「事務局より修正案」で、表8-1で入れております投与群①～④、野生型、Tgラット型両方ございますが、これは30ページの表8「DAG油の一日平均摂取量」の①～④に対応するものでございますので、表8-1と表8の順番は、この御議論がそのまま通れば、①～④がはっきりとわかるような形に順番を入れ替えたいと思っております。

以上です。

○福島座長 その点は、前の方もすべてそうなりますので、よろしく願いいたします。

F-2に関しましては、現在の段階はこれでよろしいですか。

次に30ページを見てください。「Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験」の試験Gです。これに関しまして31ページを見てももらいますと、8～18行目までに記載の再検討のラインを引っ張ったところがあります。それから、山崎先生から意見をいただきまして、下の方に表を出してい

ます。

実は事前に見ましたら、文章と表が一致しないのです。皆さん見ていただきたいのですが、8行目を見ますと「雄では、野生型ラットにおいて口腔内（舌、硬口蓋及び下顎）の乳頭腫及び扁平上皮がんの発生頻度及び個体あたりの個数において、DAG油の投与に関連した増加は認められず、乳頭腫のみの発生頻度及び個体あたりにあつてはむしろ有意に減少していった」ということですが、下の表を見ますとどうもそう見えない。

11行目は「Tgラットにおいても、DAG油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生は認められなかった」ということですが、こちらは頻度から見ると、どうもちょっとというのですが、この辺りのことについて検討していただきたいです。

お手元の資料のGを見ていただきたいのですが。

津田先生、どうぞ。

○津田専門参考人 31ページ、表9-1の一番下のTgの③群は、すべての値に星印0.05が付いています。

○福島座長 そうすると、文章が違っているのですか。

文章の方では「野生型ラットにおいて口腔内（舌、硬口蓋及び下顎）の乳頭腫及び扁平上皮がんの発生頻度及び個体あたりの個数において、DAG油の投与に関連した増加は認められず、乳頭腫のみの発生頻度及び個体あたりにあつてはむしろ有意に減少していった」。これはひっくり返っているのですか。どっちがどっちなのですか。

資料で見ても、確かに数値は載っていないのです。津田先生がここで発表された資料ですね。野生型とTgをひっくり返すとちょうど合うのですけれども、津田先生、いかがでしょうか。

○津田専門参考人 ちょうど野生型とTgをひっくり返すと話が合います。要するに、減少したのはTgの方で、野生型には有意差はございません。

○福島座長 ということは、表が正しいのですか。

○津田専門参考人 表が合っています。

○福島座長 文章が違うのですか。

○立松専門委員 今まで文章はずっとTgが先に来ていたものが、たまたまこのときだけ野生という言葉になってしまったのではないですか。だから、今までどおりの記載でいけば、Tgと野生が逆になって、つじつまが合う。

○福島座長 そうすると、8行目のところは「雄では、Tgラットにおける」ということでいいわけですか。

○津田専門参考人 そうです。下の「Tgラットにおいても」のところが「野生型では」。

○福島座長 「野生型においても、DAG 油の投与による舌を含む腫瘍発生は」。

○津田専門参考人 「おいては」です。認められなかったということです。

○福島座長 はい。そういうふうに直します。

○津田専門参考人 一緒に、もし表の中に有意差をつけるのなら、一番下の行は3つとも有意差ありです。

○福島座長 よろしいですね。

8行目のところをもう一遍確認します。雄では、Tg ラットにおける口腔内（舌、硬口蓋及び下顎）の乳頭腫及び扁平上皮がんの発生頻度及び個体あたり個数において、DAG 油の投与に関連した増加は認められず、乳頭腫のみの発生頻度及び個体あたりの個数にあつては、むしろ第3群では有意に減少していったということですね。

○津田専門参考人 そうです。

○福島座長 中江専門委員、どうぞ。

○中江専門委員 8～9行目の「乳頭腫及び扁平上皮がんの」という文章は、先ほどの津田先生のおっしゃい方で言うと、乳頭腫+扁平上皮がんの話なのでしょうか。文章の方です。

○津田専門参考人 表のとおりです。

○中江専門委員 そうすると、乳頭腫ではないですね。表は乳頭腫と扁平上皮がんは別々になっています。

○津田専門参考人 そうです。よく読むと複雑に間違っています。だから、表のとおり直していただければありがたいです。

次の文章も単に Tg ラットを野生型にしますと、この文章は間違っています。

○福島座長 次の文章というのは、13行目以下ということですか。

○津田専門参考人 11行目の「Tg ラットにおいても」のところも「腫瘍発生は認められなかった」ではなくて「あったけれども、有意差はなかった」です。

○福島座長 11行目は「野生型ラットにおいては」でしょう。

○津田専門参考人 そうです。腫瘍発生はなかったのではないのです。あったけれども、有意差はなかったのです。

○福島座長 増加は認められなかったのですね。

○立松専門委員 表9-1の確認ですけれども、Tg の②群、③群のところ、有意差は③群だけ全部有意差がつくとおっしゃったのですが、SD 幅を②群の 1.3 ± 0.8 と③群の 1.4 ± 0.9 を比べると、②も有意差が出てよいような気がします。

○福島座長 0.3 ± 0.5 という値ですね。

○立松専門委員 扁平上皮がんの方です。最後の③群の 1.4 ± 0.9 は出ていないですか。もしここに有意差が出るとすると、 1.3 ± 0.8 も出ると思います。

○三森専門委員 有意差はつかないのではないですか。

○津田専門参考人 一応計算でこうなりました、多分 9 と 8 の違いだと思います。

○福島座長 とにかく星が付くのは乳頭腫のところだけですね。Tg の第 3 群の乳頭腫だけですね。

○津田専門参考人 繰り返し申し上げますが、この評価書の Tg の③群 11、 0.1 ± 0.3 、それから、 1.4 ± 0.9 。

○福島座長 1.4 ± 0.9 も付くのですか。

○津田専門参考人 そうです。

○福島座長 付くのですか。 1.6 ± 1.1 と比較してですよ。そうしたら、②群の 1.3 ± 0.8 も付くのではないですか。

○立松専門委員 ②群は SD がより狭くなっておって、値も低いから、理論的には付くはずですよ。

○津田専門参考人 エクセルから移してきたのですけれども、もう一度確認いたします。

○福島座長 そうすると、それによって文章がまた変わってきます。ということでいいですね。

そうしますと、ここはひとまず 8 行目の「雄では、Tg ラットにおける」と直します。

そして、10 行目「乳頭腫のみの発生頻度及び個体あたりの個数にあつては③群ではむしろ有意に減少していた」。

○中江専門委員 そこはいいのですけれども、8~9 行目の「乳頭腫及び」というのは、表に合わせるなら取らないといけないという話です。

○福島座長 表に合わせるというよりか、ここは増加は認められずということ。

○中江専門委員 乳頭腫ではないわけですから。

○福島座長 乳頭腫の方は③で減っているから。これは文章が危ない感じですね。少なくとももう一度検討します。

津田先生、表の方は正しいですね。

○津田専門参考人 そう思っていますが、こういう誤解が生じるのは n 数が書いていないからです。真ん中の部分は 1 つ少ないのです。統計に詳しい今井田先生、どうでしょうか。

○今井田専門委員 私もさっきから気になっていまして、新しく追加されている資料を含めまして、表で発生頻度とか発生個数は出ているのですけれども、今、言われたように有効匹数が今、議論されている表 9-1、9-2 だけでなく、全部抜けているのです。

微妙に数字が違っていても、有効匹数が低いと有意差がつかないことがありますので、せっかくここまで細かく書いてあるので、表のところに有効匹数を加えていただくようお願いしたいと思

います。これは全部に影響することなので、お願いします。

○福島座長 わかりました。及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 それに加えて、有意差のあるかないかという記載をすることになりましたが、どの群と比較して有意であったかという記載がないと、なかなかわかりにくいのではないかと思います。ですから、文章でなくとも表の中でこの群とこの群を比較した結果が危険率は幾らだという記載をしていただくと、読む側は大変わかりやすいのではないかと思います。

○福島座長 脚注にですね。

○及川専門委員 はい。

○福島座長 わかりました。前の表も含めて、脚注のところにとこと比較して有意差、例えば **P-value** まで入れることにしたいと思います。

少しこのところがあいまいになっておりますが、現在の段階では、先ほどの津田先生の話ですと表の方を見ていただきたいということですから、そういうふうにとってもらいたいということです。

12 行目で一応「腫瘍発生の増加は認めなかった」に変えるということと、11 行目は「野生ラットにおいては」にします。

13 行目で、雌では、Tg ラットにおける乳腺の腺がんの発生頻度は、DAG 油高用量群 (⑦群) 78% 及び DAG 油中用量群 (⑥群) 78% に対し対照群、この場合の対照群というのは、④群が 22%、個体辺りの個数は DAG 油高用量 (⑦群) 1.33 に対し 2.71、DAG 油中用量群 (⑥群) 3.45 に対し、対照群 (④群) 0.75 といずれも統計学的に有意な増加が見られたということでもあります。

これも表を見てみますと、表の方には有意のマークが付いていないです。どちらかに統一しましょうか。文章では下 2 けたまでとっていますけれども、表は下 1 けたまでですね。

○吉田専門委員 表があるわけで、有効例数も入るわけですから、数字は。

○福島座長 これは表がないときの記載ですから、取りましょう。ただ、何の対照群に対して有意な増加が見られたということだけを記載することにしたいと思います。

問題は、表の方でどこに有意のマークが付くかということを確認したいと思います。津田先生が来たらお聞きします。

続きまして、20 行目を見ていただきたいのですが「いずれについても DAG 油高用量群 (⑦群) が対照群 (④群) よりも低値であり」。これも有意かどうかということですね。有意な低値なのか。もしなかったら削除となります。これは津田先生からもらった資料で、事務局の方でわかりませんか。

○前田評価調整官 オフィスの方にございますので、調べてまいります。

○福島座長 そうしましたら、今日はこの後ほかに用がある先生がお見えですので、4時にはどうしても終えたいのですが、ちょっとここで休憩にしたいと思います。少し調べます。

5～10分ぐらい休憩にいたしたいと思います。

(休 憩)

○福島座長 そうしましたら、再開いたします。

先ほどのところで、表をもう一度確認します。31ページの表ですが、Tgの第③群の発生頻度と病変数は、星印が付くということでもいいですね。

津田先生、いいですね。

○津田専門参考人 一番下のところですね。

○福島座長 はい。Tgの第③群です。発生頻度は11%、病変数が 0.1 ± 0.3 。P-valueが0.05か何かわかりませんが、有意差ありです。いいですね。

○津田専門参考人 私が持ってきた表では、ここの表とちょっとずれているところがありますので、確認させてください。

○福島座長 時間もあれですから、事務局の方にある資料を見て、どうなのですか。

○前田評価調整官 事務局の方で表9-1についていただいておりますけれども、こちらの野生型とTgラットは、上の段が野生型と書いてございますが、こちらがTgラットで、下の段が野生型ということで、申し訳ございません、逆でございます。

○福島座長 逆なのですか。

○津田専門参考人 実は私が持ってきたものもそうなっているものですから、どこで間違ったのかと思って悩んで、確認の電話を入れたところです。

○前田評価調整官 申し訳ございません。

○福島座長 逆だと、文章が変わって元に戻りますけれども、いいですか。

○前田評価調整官 ですから、文章の前段の野生型ラットにおける増加は認められないということについては、Tgと野生型の先ほどの交換については、元どおりの順番で、上がTg、下が野生型という表でございますので、それに沿った形で御訂正いただければと思います。申し訳ございません。

○福島座長 そうすると、文章の8行目「雄では、野生型ラットにおける」というところは、先ほどはTgラットに変更になったのですけれども、これでいいということですね。

○及川専門委員 すみません、大変コンヒューズしますので、正確な表を出していただいてから、そのようなお話を進めていただいた方が、今、あちこちと言われましても、なかなか難しいと思う

のですが、いかがでしょう。

○福島座長 おっしゃることはそのとおりです。ただ、ここまでやっていきたいなということが一方ではありましてね。

こここのところに関しましては、次回に回しましょうか。今はペンディングということ。

○前田評価調整官 今、津田先生にいただいた資料について、確認の上、もしよろしければ配付させていただいてもよろしいでしょうか。

○福島座長 津田先生にいただいた資料ですね。

確認することがあるのですか。もし確認することがあるのだったら、時間がないですから、もうやめます。先に、後の舌発がんのまとめの方に行きます。津田先生、そここのところはどうか。

○津田専門参考人 私の持ってきた方が正しいような気がします。念のためにお配りして、またどこかで間違っているといたしませんので、今、原簿と確認しています。

○福島座長 わかりました。

そうしましたら、30 ページの試験 G「⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験」につきましては、正確なデータを出す。このデータに関しましては、資料にはありませんので、そのデータを配付していただいて、それを次回、見ながらこの文章と Table をチェックし、議論するという形にしたいと思います。

いずれにしても、こここの資料は全くありませんので、皆さんの手元に配付することにします。また、それは検討後、回収という形になるかもわかりません。そういうことでよろしいですか。

そうしましたら、その続きに行きまして、39 ページに入りたいと思います。「(3) DAG 油に関する二段階発がん試験等のまとめについて」でございます。

こここのところで「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」ということでございます。これは先ほど、津田先生から、このプロモーションという意味は、あくまでも Tg と比較してという御発言がありましたので、そう理解しておいてください。

こここのところに関しまして、私自身もずっと読ませていただきました。非常にわかりにくいところがありますので、私が一応まとめを作ってみました。そのまとめを一遍皆さんに見ていただきたいと思います。そのまとめの中で一部御議論いただきたいところもあります。そのまとめを見ていただいて、文章を修正することにしたいと思います。よろしいでしょうか。

(資料配布)

これまでの議論を基に、資料 1 をまとめてみました。

解説いたしますと、マイナスというのは促進作用も抑制作用もなく、ネガティブという意味です。

①試験 A の Tg のところに「- (用量相関性増加)」と書いてあります。この意味は、Fischer 検定では陰性である。恐らくコ克蘭・アミテージだと思いますけれども、用量相関性の検定をすると、用量相関性に増加する。記載中では、有意差がないが、用量相関検定で増加と書いてあったと思います。そういう意味で解釈してください。

⑤試験 F-1 の口腔のところでは、硬口蓋について減少傾向となっておりますので、そういたしました。

Tg の雄の口腔の方ですが、これは全体として見るとマイナスである。ただし、過形成と異形成と腫瘍をみんな足してみると増加していたということでもあります。ただし、用量相関性なしというのは、中用量群のみで有意差がついて、高用量群ではついておりませんでした。確かに用量相関性はないという議論がありましたので、用量相関性なしとしました。

もう一つ、硬口蓋と下顎の腫瘍に関しましては増加。これも用量相関性はないという記載にしております。

⑥試験 F-2 は、先ほど議論していただきましたが、がんの増加があった。ただ、ここにマイナスと付けさせていただきます。これは先ほど議論していただくか躊躇して、これから議論していただきたいのですが、私はここをマイナスと付けましたが、ここはこれから議論していただきますので、現在はこのとおりに解釈しておいてください。

Tg のところで、口腔としてはマイナスですが、硬口蓋と下顎を加えるときの腫瘍の発生は有意に減少していることです。

⑦試験 G は、全体としては、野生型のところはマイナスですが、乳頭腫の減少が有意に見られたということでもあります。

私がまとめた範囲では、こういうことです。

下の方に書きましたけれども、①～⑥は混餌投与、⑦は滴下ということでもあります。

全体をまとめてみますと、このような結果が書かれております。①の試験 A で用量相関検定で増加が見られたということを基に、厚労省の方で④、⑤、⑥の追加試験が行われたということでもあります。

したがいまして、まず⑥のところを中心に見ていただきたいのですが、先ほど私が申し上げました⑥F-2 の野生型の雄「- (がんの増加)」のところを、資料を見ながら議論したいと思います。このマイナスがこれでいいのかどうかということでもあります。

これは F-2 の雄のデータを見ていただきたいのですが、津田先生がいないと議論にならなくなってしまいますね。何かありますか。

○前田評価調整官 こちらに第 1～5 回のワーキング配付資料がございます。その中に第 5 回の会

合資料がございますが、その中の F-1 雄とタブが振ってあります。その中の Table 16 の部分に該当します。

○福島座長 F-2 ですね。

○前田評価調整官 F-2 です。

○福島座長 Table 16 を見てもらいたいです。よろしいでしょうか。

○及川専門委員 申し訳ございません。もう一度言っていただけますか。

○前田評価調整官 この中の第 5 回資料がございます。その中に 11-2 というタブが振ってありまして、その次に F-2 雄の資料がございます、その中の Table 16 でございます。

○及川専門委員 わかりました。

○福島座長 よろしいですか。

これを見ていただきますと、Wild type のラットの Female のグループ 4、4NQO/11.0%TAG です。ここを見ますと、確かに評価書に記載のように、がんの増加は認められているとあります。ところが、ほかの所見については、すべて有意差はついていない。

グループ 3 と比較してみますと、Papilloma と Carcinoma のところだけ特に見てみましても、この表から浮かび上がってくる結果というものは、ネガティブと判断すべきだろうということが私の最終結論になります。したがって、ここにはマイナスを入れました。

特に毒性の先生方、これについて御議論をいただきたいと思います。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 通常、発がん性がある、あるいは発がんプロモーション作用がある場合には、前がん病変から用量相関的に動いてこなければいけないのですが、Table 16 のデータを見ますと、Hyperplasia+Dysplasia のところも、ほとんど①群と差がないということですね。良性腫瘍とみならず Papilloma もほとんど動いていないということでもありますので、もしこの DAG の 11%で腫瘍が誘発されてくるのであれば、Papilloma もその前の Hyperplasia も有意に増加してしかるべきだと思います。

それと野生型ラットで動いたのはこの試験だけなのです。ほかの試験 1、4、5 は、ほとんど野生型ラットで動いていないということで、今回動いたのは 6 番目の F-2 の試験のみということもありまして、ワーキンググループでは、この舌についてのプロモーション作用については否定をしたはずだと思います。再現性がないという形で評価したと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。

○石見専門委員 今の点につきまして、私も指摘させていただいたのですけれども、津田先生のお

話ですと、Tg ラットの方は、ベースが高くて、恐らく出なかったのだらうということで、先ほどの評価書の表 8-1 を見ていただければ明らかで、Tg ラットに関しても明らかにコントロール群①で非常に高い値になっています。

この津田先生の報告書を読むと、考察に発がんの可能性があるとということが書かれています。弱い舌発がん修飾作用の可能性が考えられるということが書いてありますので、これを簡単に無視というか、重大なものとして取り上げなくていいのかどうか、私には疑問です。

○福島座長 そこまで見ておりませんが、それはあくまでも津田先生の報告書に書くときの考え方で、私は私の考え方で、Papilloma と Carcinoma のパーセンテージ、数などを見ますと、毒性学的にはポジティブとはとれない。したがって、むしろネガティブであると判断したということです。津田先生もそう書かれているということは、結局これはポジティブとは判断できないということが先決ではないかと思えます。

少なくとも、三森先生も言われましたけれども、ここはペンディングにして、いろいろな先生方の御意見があると思いますが、野生型のところを見ていきますと、むしろすべてネガティブと解釈すべきだろうと思うのです。

菅野専門委員、どうぞ。

○菅野専門委員 恐らく津田先生にお伺いした方がいいと思うのですが、4NQO を投与した場合、Hyperplasia と Dysplasia はどの群にも出てしまって、その上に Papilloma と Carcinoma が上乘せしてくるという現象はあるのでしょうか。

○津田専門参考人 マイナスよりも、がんとか Papilloma がある群では、そうでないところはいわゆる白斑症等は大体あります。そういう意味で、どこで止まっているかということになります。

○菅野専門委員 ということは、場合によっては、Hyperplasia と Dysplasia はどの群にあってもよくて、それに対して Papilloma と Carcinoma は投与によって出てくる場合もあるということですか。

○津田専門参考人 そういう場合もあるということです。4NQO はベースに入っておりますので、ここにあるように、もっと早い時期の病変が出てまいります。

○菅野専門委員 そうすると TAG 油のみの群が Papilloma と Carcinoma がともに 2 で、両方を足したときに 4、11、11、13 となっているときに、公比 2 ぐらいの非常に緩やかな用量増加のところでの試験ですので、その効果を検出したとすれば、このくらいのでこぼこは生じてもおかしくないとすると、そして、Dysplasia と Hyperplasia とは別格に扱うことが必要だという背景があるとする、多少の腫瘍誘発の傾向はあるかもしれないという判定は、そんなに無理ではないかもしれないという逆の解釈も成り立つ可能性がある。それが強くないことはわかりますけれども。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 この1つの試験だけでは、確かにそのような解釈もできると思いますが、皆さん何度もおっしゃっておりますように、野生型のラットを使った実験で、あえて **equivocal** と言えるのかどうかかわからないですが、データがこれだけ出た。でも、ほかはきれいにネガティブなデータが出ている。総合的に考えれば、ネガティブと考える方が妥当だと思います。

○福島座長 今、菅野先生が言われるのは、⑥に関しては **equivocal** ではないかということなのか。全体を通して **equivocal** ではないかということですか。

○菅野専門委員 ですから、他の試験がマイナス（陰性の結果）だから、これもマイナスという論議自体がおかしいですね。

○福島座長 私がマイナスと言っているのは、この **Table 16** を見てマイナスと判断したという意味ですよ。ほかと比べてマイナスだという意味ではないですよ。

○菅野専門委員 今はないですね。

○福島座長 あくまでも⑥だけに限ると、**Table 16** から見ると、私はマイナスと解釈した。先生はこれを **equivocal** として判断するということですね。

○菅野専門委員 そうです。

○福島座長 及川専門委員、どうぞ。

○及川専門委員 全体を見るということも大事なかもしれませんが、一つひとつ検証して、その重みをどのように考えるかということは大変重要だと思いますので、ここでは今のような解釈も成り立つということもありますから、これはポジティブなデータだと考えなければいけないと思います。

しかし、ほかにもネガティブといますか、ポジティブでないデータもあったということでもありますから、それはそれでありますから、これが本当に黒かどうかという結論を出すのは、確かにこれだけでは難しいでしょうけれども、こういった差異は無視できない。今までずっと議論があったわけですから、こういった差異は無視できないということは、安全性という立場から見れば、そういった立場で強調すべき点ではないかと思います。

○福島座長 まず議論を整理しますと、⑥に関しまして、私はここにネガティブとしましたが、これでよろしいでしょうかということ、菅野先生は土ではないだろうかという意見です。

ほかにこの⑥だけ見ると、この結果についてポジティブと判断するという先生も見えるかもわかりませんねという問いかけをしているのです。

○及川専門委員 ですから、私はポジティブだと思います。

○福島座長 ほかのところは今、置いておいて、⑥だけ解釈すると、もう一度繰り返しますけれど

も、Table 16 から出てくるものは、結論として、毒性学的に Papilloma と Carcinoma の各群の数値を見ると、私としてはネガティブという形をここで付けましたということです。

○及川専門委員 それでは、それに対してどうかという意見を述べたいと思います。

先ほど菅野先生がおっしゃったように、個体数の問題でありますとか、ベースが 4 NQO といったものを使用しているという条件などを考えても、これはポジティブと考えた方がよいのではないかと思います。

○福島座長 ポジティブですか。

○及川専門委員 有意性があると考えたべきではないかと思います。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 4、11、11、13 とした場合、4 と 13 で有意差はつきますか。

○福島座長 私はきちんと統計していないのですけれども、今までの経験上の話で、これを見ましたときはつかないなという感じがしました。

○吉田専門委員 Papilloma と Carcinoma を合わせてですね。

○福島座長 そうです。特に Papilloma と Carcinoma の数を一応数字なりに取りますと、0.6、0.7 なのです。ですから、合わせると 0.6、0.6、0.7 とくるのです。

今までの何十年間からの経験からすると、こういう場合にはネガティブという判断をして、今まで論文なども書いています。それがこれまで毒性学的観点からの考察をして、最終結論を出すときの一般的な考え方という形で、私は間違いないと思っています。

この点につきまして、津田先生にお聞きするのは、また後の方がよいのか、今、聞いた方がよいのか、ほかの先生方が言われてから津田先生に聞いたらよいのか。もし今でもよければ、どうぞ。

○津田専門参考人 Papilloma とがんを足すとどうかということは計算してみないと分かりません。原簿から全部計算してみれば答えは出るとは思いますけれども。

○福島座長 クラウディーなことですけれどもね。わかりました。

このところは、これ以上議論をしても出ませんので、今、私が言った意見、菅野先生の意見、及川先生の意見、それぞれ皆さんに考えていただいて、今度総合的に見ていただきたいと思います。生物学的な解釈を含め、そしてさらに今回多くの実験が行われております。それを総合的に見て結論を出すということです。

生物学的、総合的に見ると、私としては、この場合プロモーション作用という言葉を使いますが、プロモーション作用は見られないということが妥当な解釈になるだろうと思います。皆さんの御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 先ほど申し上げましたように、①の試験で Tg の雄において用量相関性の増加があった。これもコクラン・アミテージで陽性になったぐらいの有意差であって、これの再現性があるか否かということで、⑤、⑥、⑦番の実験をされてきたと理解しております。結局それらの成績を見ると、野生型にしる、Tg にしる、同じ傾向が出てきているとは思えないです。事の発端は、①の Tg の雄での軽度な増加は再現性がなかったととってよろしいかと思えます。

したがって、舌に対して、DAG が発がんプロモーション作用を持っているという結論に行く必然性はないと理解しております、これは既にワーキングで 5 回にわたり議論された最終的な結論ですので、私はその結論を今も支持しております。

○福島座長 よろしいでしょうか。

及川先生、どうぞ。

○及川専門委員 ワーキンググループの経過というのは、私は全く存じ上げませんし、腫瘍の専門家でもございませんけれども、統計学的に実験をやって、ポジティブなデータが出ているということが、どうしてそれを作用がないという方向になってしまうのか、私は全く理解できないです。

○三森専門委員 通常、毒性試験を実施する場合には、動物モデルというものをしっかりバリデーションした上で、再現性がある、例えば完全な発がん物質を投与したならば、標的臓器に必ず発がんするというポジティブコントロールでの成績がしっかり検証されて、初めて毒性評価のための動物モデルとなるわけです。津田先生の前で大変申し訳ございませんが、この Ha-ras の Tg ラットに関しては、その辺のデータが非常に欠如しているということがございます。

したがって、今回のような腫瘍の変動が見られた場合、どのように評価するのかが重要なポイントとなります。本来であれば、非常に多くの化学物質に対してバリデーション作業を実施した上で、この動物モデルを用いて毒性を評価するというのが筋だと思いますが、今回はそういう経緯ではなく、異例な形でこのデータが出てきたと理解しております。したがって、毒性を実施する方から見れば、バリデーションで動くものは当たり前で、動かないものは動かないという動物モデルを使って毒性評価をするのが通常ですので、今回はそういう面では特例とみなされるものです。このように、検証作業が不十分であることから、今回はこのような追加試験データがたくさん付けられてきたということです。

さらに、Tg ラットでの動きがわからないということがありましたので、④の試験を実施されていらっしゃるんですね。これは国立衛研病理部で実施されたと思いますが、従来の二段階発がんモデル、すなわち確立された二段階発がんモデルを用いて同様の試験を実施したわけですが、結局舌発がんプロモーションは認められないというデータであり、このデータは DAG の舌発がんプロモーションがないということをかなりサポートしているものだと理解しております。

以上のようなことから、もしこの **Ha-ras Tg** ラットについて再現性を示すデータがもっとたくさんあったならば、より積極的なディスカッションができるのかもしれませんが、今回問題となっている腫瘍発生のこのような動きの場合は、毒性評価の専門家の立場から見れば、非常に「ぶれ」が発現しているとみなされ、陽性とは判断できないと私たちは理解しております。

○及川専門委員 素人の質問で大変恐縮なのですが、臨床的に私たちは $n-1$ がとても重要な経験になっていくわけです。ですから、グローバルといいますか、広い意味でいろいろなマイナスな面、プラスな面、あるいは何も無いようなことが積み重なりまして、臨床的に評価するというところにどうしてもつながっていきます。そうしますと、1例1例見ていきますことが、私たちにとって大変重要でして、この実験系も、ある系でポジティブな成績が出た、ある系ではゴールデンスタンダードかどうか知りませんが、先生がおっしゃるようなスタンダードなところでは出なかった。しかし、別の実験系をやるとこのように出てくる。そういったことが相殺されて、安全でしょうということにどうしてつながるのかということが、私には理解できないわけです。ポジティブな面が出たのですから、それは何かの作用があったのか、たまたまなのか、そこはわかりませんが、こういったプラスの作用が出たわけですから、それをどう考えようかということが、こういったグループの1つの働きではないかと思うのです。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 ポジティブと言われましても、**Tg** のデータも有意差はつかなかったけれども、用量相関性でついた。ある意味 **equivocal** なデータです。先ほど議論のありました野生型の件に関しても **equivocal** なデータです。動物実験の場合は、それを再現性という1つのマーカーで、黒か白かどちらかを考えるということが私たちのやり方で、そのために **Tg** の実験も同じようにやった。しかし、ネガティブだった。野生型の実験もやったがネガティブだったということで、総合的に判断して、これは白だというのが我々の結論です。

○及川専門委員 その考え方はよくわかるのですが、ここで出てきました津田先生のデータなどを実際にこうして見せていただきますと、今、議論になっている **Table 16** はポジティブな作用を持っている成績ですね。統計学的に差があるわけですし、個体差の数も有意ではありませんけれども増えてきています。

○梅村専門委員 今の野生型のデータについても、福島先生の意見はネガティブですし、私の意見もネガティブです。その辺は、これを **equivocal** と取る先生もいらっしゃるかもしれない。ただ、私が言いたいのは、いずれにしても **equivocal** であるということです。クリアーに増加したというデータは1つも出ていないです。

○及川専門委員 ですから、私が心配なのは、ポジティブに見えたり、あるいは何も見えなかった

りしてはいますけれども、安全性という立場からすると、もっと敏感に物事をとった方がいいのではないかということをお話しているわけです。

ですから、先生方がおっしゃることもよくわかりますし、実験の手法としても確かにそういうことは私たちもやりますけれども、毒性の専門家ではありませんので、これはネガティブと考えるべきだと言われましても、それはなかなか私には理解できないなということなわけです。

ですから、この Table 16 にしましても、ポジティブなデータとして出ているわけですから、専門家の立場からすると、これは無視できるものだと言われましても、なかなか素人にはそのようなことが理解できないと思って、お話しをしています。

○梅村専門委員　ですから、何度もほかの実験で確かめたわけです。

○福島座長　菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員　これは食べ物なので、前から言っているように、投与量のマージンが取れないのです。ですから、人が食べている量と実験動物の摂取量が近いのです。餌のコンポーネントの置き換えですから、そんなに大量に入っていないわけです。ですから、陽性結果が出るということ自体が異常事態であって、感度ぎりぎりのところで陽性所見が出るか出ないかということをお話するのが、食品の場合は普通だと考えた方がいいわけです。

そういうことがありますから、1つ例えば西川先生がおやりになった餌を混ぜて、4NQO でイニシエーションをかけるという実験がありますね。このときに、実は舌発がんの陽性対照は置いていないのです。

○福島座長　このときこれを置いていないのは、委員会で議論された結果、そうなっているのです。

○菅野専門委員　ですから、陽性対照というのは、どの系も基本的にはこの 4NQO の系にしる、何にしる、どの程度の感度で Papilloma、Carcinoma が出るかということは、残念ながら結果論としては、見ていないのです。

○梅村専門委員　この実験に関しては、4NQO で出てきた腫瘍の incidence や multiplicity がこれまで報告されている文献の数値の範囲内であったということで、それに上乗せできる作用は、つまり振り切れていないという意味で、上乗せの効果を見るには十分な実験であったと考察しました。

○菅野専門委員　それはわかっているのですけれども、ではどのぐらいの TPA のプロモーション作用で腫瘍誘発に差が出るかとかいうのは、実際には検証していなかったわけですね。

私が言いたいことは、これと皮膚の二段階の問題とを今は完全に切り離して論議されていますけれども、先生によっては、舌も扁平上皮である、皮膚も扁平上皮であるということで、双方を一緒に考えるべきだとおっしゃる先生もおられると思うのです。私もその方に近いです。

食べ物ですから（本人による補足：通常の添加物などを検討する際には、人間が摂取するで

あろう量の千倍、一万倍といった大量を投与して、毒性を明確に示して、その際の無作用量や無毒性量等から規制を考えるのと違って、食品の場合、人間が摂取するであろう量の十倍から多くて百倍程度しか実験動物に投与できないため、) そんなに簡単に陽性所見が出るわけがないという前提があるものですから、多くの試験では陽性所見が出ないと思います。ですからそれらの中で陽性に出てきたものに関しては、ほかの試験の結果と比べてつぶしていくことに関して、そして、舌は舌、皮膚は皮膚、乳腺の PKC の誘導は PKC と全部ばらしてやること自体に、恐らく及川先生以下、何人かのお医者様は抵抗感をお持ちなのだと思います。やはり臨床の場では、すべて何か隠れているのではないかという立場で安全を見るから、こうやって 1 個 1 個ばらされると納得しづらいということだと思います。

○福島座長 我々の研究論としては、まずそれぞれの臓器に起こった変化を理解することだと思うのです。そこを基本的に理解して、総合的に見るということは、非常に重要なことです。

菅野先生が言われるように、総合的に見ましようということについて否定しません。ただ、今回我々が審議している実験で、皮膚発がんはどうか、大腸発がんはどうかというデータがあるわけですね。そういうときに、舌発がんはどうか、これからまだ乳腺がありますけれども、まず個々の臓器でどのような結論が導き出せるかということを出しておいて、そしてそれぞれの結論が出たものを、次は総合的にヒトへ外挿するときにはどうでしょうかと考えるのが、いわゆるリスクアセスメントの手法だと思います。それは従来、どここのところでもとられている方法です。

ですから、1 つのデータにおいて、そこにもほかのファクターが入るとということは、むしろデータをごちゃごちゃにしてしまうことになると思うのです。ですから、舌は舌でまず結論を出していくということが基本であるということなのです。

○菅野専門委員 1 つ意見です。

これは食べ物です。薬の方に近いと思っています。ですから、添加物とか残留物の評価手法が必ずしも正しいとは思えないです。

○福島座長 毒性評価という手法は、みんな同じ考え方です。それをヒトに外挿するという事は、また別のことになります。ただ、そこまでの手法については、何であろうがみんな一緒です。

○菅野専門委員 その場合、ですから、舌は全部マイナスでしたねというデータとして挙げていくか、そのうち 1 個 2 個は、equivocal あるいはポジティブという人がいたとって挙げていくかの違いが大きいと申し上げているわけです。

要するに、全部マイナスでしたとしてから総合評価をすれば、マイナスベースでやっていくわけですね。そのところが違うということなのです。

○福島座長 菅野先生は、私は⑥に関しましてマイナスとしたけれども、ここをもっとしっかりと

議論しろということですか。

○菅野専門委員 津田先生もおっしゃったとおり、もし生データに戻られて、Papilloma と Carcinoma の合計で有意差が出るようであれば、やはり一応そこは尊重したいと思います。今は4、11、11、13 ですけども、20 分の 4 と 20 分の 13 がカイ二乗で出るかどうかはわかりませんが、津田先生の方でマルチプリシティ等々をもし見ておられるとすれば、どうなのでしょう。

○福島座長 津田先生、その辺の検定はやっていますか。

○菅野専門委員 今はちょっとデータが出ないとおっしゃったように思います。

○津田専門参考人 個々についてはもう検定してありますので、ここに出したままです。ただ、今、足したものはやっておりませんので、それについては原簿と照合して、もう一遍計算し直します。

○石見専門委員 すみません。私もこの発がんに関しては素人なのでですけども、研究者として意見を言わせていただきます。

①～⑥の総合判断で、先生方が舌に対する発がんプロモーション作用はないと評価されるのは、異議はありません。ただ、この⑥でがんの増加と書いてあるところにマイナスというのは、やはり科学的根拠に基づくという評価方法に基づけば、このマイナスの記載はおかしいと考えます。

○福島座長 おかしいというのは、どういう意味でおかしいのですか。

○石見専門委員 ですから、パブコメにも評価書の表 8-1 を出すわけですから、明らかに矛盾します。

○福島座長 今、Table 16 を見えています。Table 16 でディスカッションしたいと思います。

○石見専門委員 Table 16 でもそうですけれども、この評価書を出すわけですね。ですから、この評価書を見て、パブコメ、その他は判断されるわけです。ですから、Table 16 は一般の人が見る機会はあまりないと思いますので、こういうところに矛盾があるのはどうかと思います。

○福島座長 先生が言われるのは、Table 16 と評価書の方に詳細なデータを入れて、誤解のないようにしようということが 1 点ですね。そういうことでよろしいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 皆さん白熱していますけれども、私はこのところで、データそのもので数値的に有意差が出たということは、別に記載しても構わないのではないかと思います。

ただ、毒性学の専門家から見れば、Papilloma とかいろいろな周辺の事象が同じように動いていないわけですね。そういう事情からすると、通常の有意差があったとしても、そのものの意味のある有意差というか、そういうものとは判断できない。数学的には判断ができます。ただ、そのものですけども、毒性学的に主要なものに関しては、必要と思われる項目を十分満たしていないわけですね。その旨を記載して、結果の総合判断として、このものについても疑問があつて、全体とし

ては発がん性が認められないという表記の仕方をすれば、先生方の個別のこともある程度入るのではないかと思います。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 私はそのつもりで初めからおりました。今までのところは、有意差がついたものについてはすべて書いてあります。これから総合評価をしてどうなのかというところですから、今の⑥の試験については、そのことについてこのようなものが動いたけれども、こういう理由で本専門調査会としてはこのように評価したと、きちんとナラティブを入れるべきだと思うのです。そのような記述をした上でこのように評価したのだったら、記録に残るわけですので、何も包み隠さず出してよいのではないのでしょうか。私はもともとそのような解説文を追加するというスタンスでいましたので、山添先生の御提案と全く同じです。

○山添専門委員 私もそうなのですが、そういう感覚が皆さんに伝わっているのかどうかちょっと疑問だったものですからね。

○福島座長 菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 確認です。

私が、Table 16 のデータが有意かもしれないと申し上げているのは、Hyperplasia と Dysplasia というのは、4NQO の投与だけで出てしまって、それはどの群にも出てしまう。それに効果が足される下駄の部分になっていて、Papilloma と Carcinoma というものの合算を評価に使えるのであればということなので、単に有意差がついているからと言っている意味ではないです。生物学的に、こういう二段階発がんの経緯ではそういうことがあり得ますかと津田先生にお聞きしたら、可能性はあるという御回答だったので、そこで20分の4と20分の13に有意差がつくかどうかを含めて、もう一回見てくださいという意味です。

○福島座長 もう一度これは繰り返しますけれども、今、Hyperplasia と Dysplasia のところに議論がいますが、通常これまで我々が実験上、経験も含めてですが、発がんにおいて、プロモーションが見られる場合には、みんな動くのですね。ところが、この場合はもう動いていないということなのです。みんなパラレルに動いていくのです。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 発生個数で1.1が1.0ということは、あり得ないと思うのです。発がんプロモーション作用があるのであれば、発生個数は、前がん病変のDysplasiaやHyperplasiaにおいては、増えて当たり前だと思います。今までの発がん性試験で、陽性になった化学物質をお調べいただいたらわかるかと思いますが、発がん物質と評価されたほとんどの化学物質では、腫瘍性病変と一緒に、前がん病変も有意な増加を示します。したがって、Table 16を見ていただいた場合、1

群で 1.1 で、4 群でも 1.0 ということは考えにくいです。

○菅野専門委員 それを津田先生に伺ったのです。

○三森専門委員 今まで、毒性評価や発がん性評価を実施してきており、いろいろなデータを見させていただいておりますことから、明らかに発がん性がある、あるいは発がんプロモーション作用がある物質であれば、前がん病変とみなすべきものも増えて当たり前だと思います。

○菅野専門委員 この程度の弱さでも、そうなりますか。

○三森専門委員 この発生個数では弱過ぎます。前がん病変が 1 が 5 ぐらい上がってもいいのではないのでしょうか。

○菅野専門委員 Papilloma、Carcinoma の上がり弱い場合もそうなりますか。

○三森専門委員 それはなります。

○福島座長 それは当然なります。

立松先生、どうぞ。

○立松専門委員 座長と三森さんの意見に賛成で、今まで発がん実験というのは、短い間に強い条件設定でやるものですから、大体パラレルに動く。ところがヒトの場合は、40 年とか 50 年のような観察期間になるものですから、いわゆる言われておる前がん病変の変化と臨床的に見つかるがんの incidence は同調性がないことがかなりある。

ところが、動物実験の場合は、せいぜい長くても 2 年間で、原因のものを継続的に与えるということになりますので、初期病変から最終的ながんまでは、基本的に同調性を持って動く。ですから、それが分離しておるといふ現象は、何かどこかで違うことが関与しているという意味で、このデータからすると一貫性がないと判断したいと思います。

○廣瀬委員 付け加えて言うならば、Hyperplasia や Dysplasia は一番敏感な指標なのです。まずこれが増えてきてから、その一部ががん化、腫瘍化していきますから、前がん病変が一番先に増えていって、徐々に乳頭腫あるいはがんの頻度が増えてくる。前がん病変と腫瘍の発生には相関があるということが、発がん性の研究をやってきた上での常識というか、長い間の結論です。

ですから、ここで Carcinoma が 2 から 9 に増えていますがけれども、やはりこの試験の全体を見渡すと、これは恐らくたまたま増えたのではないかと思います。ただ、絶対にネガティブかと言われると、絶対とは言えないですけども、このデータを見る限りは、DAG によって増加したものではありませんという事は言えると思います。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 4NQO では、Dysplasia と Hyperplasia だけではなくて、4NQO を投与すれば当然乳頭腫も扁平上皮がんもそれなりの率で出てきます。今回の 2 という数字が低いか、高いかとい

うことはわからないのですけれども、私の試験に限って言えば、もう少し高い率で乳頭腫も扁平上皮がんも当然出てきております。

○福島座長 ほかにございますか。吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 ここばかりにフォーカスを絞ってしまうと、またなかなか終わらないのですけれども、数値は数値で上がったということを記載するという山添先生の意見に賛成で、私の評価としては、やはり多段階発がんというルールには載っていないので、これは恐らくフラグとしては立たないのではないかということです。

ここは Expert judge なので、そのために代謝の専門家も統計の専門家も化学の専門家も集まっているわけですから、そういう専門家が見て、福島先生に今日配っていただいた舌に関しては、トータルとしては、発がんプロモーションがあると言うのは難しいのではないかということが私の結論です。

さらに申し上げたいのは、これに至るまでにすべての今までガイドラインで決められてきた試験が行われて、それでネガティブだったということをいつも皆さん評価のときにはベースに置いていただきたいと思います。我々はいつもそれをベースにして安全性の評価をしております。食物だと言いますが、もしそれだったら、今まで何らかのフラグというものが、Expert judge として立ってもよかったのではないかと思います。この表を見る限りにおいて、Tg にすらほとんど出ていないということを見ますと、今までの安全性試験及び津田先生なり、ずっとなさってきた実験から見ますと、やはりこのフラグを立て、舌に発がんがあると言うのは難しいのではないかというのが私の結論です。

以上です。

○福島座長 言葉じりをとらえて申し訳ないですけれども、吉田先生、発がん性試験は陰性ですから、発がんプロモーション。

○吉田専門委員 発がんプロモーションです。すみません、言葉が正確ではありませんでした。

○福島座長 及川先生、どうぞ。

○及川専門委員 素人で申し上げますが、私、中座しますので、最後に一言だけ言いたいと思いついて、今の御意見を含めて、私の意見を述べておきたいと思っております。

そのようなことがあっても、これは食品でありまして、投与量の問題でありますとか、そういったものが必ずしもクリアーされないのではないかというのが、一臨床医の印象であります。

こういったデータが出ておりまして、実際に腫瘍の発生の率も高い。しかし、これは通常の作法といえますか、先生方がおやりになっているところから見れば、外れるものであるから、これはプロモーション作用がないのだろうという結論になさるのは、先生方の御専門の立場ではそうなのか

もしれませんが、こういう数字を見ますと、私などは素人ですから、有意に高いというのはどうなるのだろうと思ってしまいます。まして、ドーズの問題や期間の問題を先ほどおっしゃいましたけれども、40年、50年とかかかって、ヒトがこういったものを摂取していくということが、将来どうなるかということも非常に大きい問題ではないかと思っています。

ですから、是非慎重にお考えいただいて、ワーキンググループの先生方の専門性の立場で御覧になっているというのは、今日はよく理解できましたけれども、しかし不安もあるということも是非御理解していただきたいと思います。

○廣瀬委員 今回は DAG 油だけの評価ですけれども、脂肪酸というのは、先生御存じのように、不飽和脂肪酸などは特に n-3 と n-6 系の脂肪酸で比べますと、明らかにリノール酸系統の油は、大腸発がん、乳腺発がんを促進することがわかっていますし、飽和脂肪酸についても、高用量になると大腸あるいは乳腺発がんが促進されるということもわかっていますので、やはりこういう脂肪酸を評価する場合には、そういうことも念頭に置いておいた方がよいのではないかと思います。

○福島座長 ほかに御意見はございますか。

今、⑥のことから総合的なところを行ったり来たりしております。まず1点は、⑥のところのマイナスの議論。菅野先生は、むしろ土ではないだろうかということでした。

それはさて置きまして、別にこのことに多数決とかをとるつもりはありません。もう一度申し上げますけれども、皆さん自身、ここところは明らかにマイナスと書いて、今は審議中で、これが世に出回るということについては、私もこれに関してはよしとしません。今回は、あくまでもこういう形でということを出しました。

皆さんに考えていただきたいのは、もう一度繰り返しますけれども、やはり先ほど及川先生が臨床の立場とおっしゃい、菅野先生が食物は違うのだということをおっしゃいましたが、毒性学ということを見ると、リスクアセスメントの手法というのは、みな一緒なのです。そのところで、まず有害事象があり、その次に今度出てくるのは用量相関性があるのかどうか。これはすべて一緒なのです。そういうことも考慮して、そしてさらにそのほかのバイオロジカルのいろんなファクターも考えると、Table 16 というものについて、私は結論としてネガティブということをつけたいということになります。

もう一つ、それらを今度は総括していきますと、コ克蘭・アミテージで、普通は Fischer で検定して、Fischer でネガティブだったら陰性と判断します。ただし、それは幾らコ克蘭・アミテージで陽性が出たとしても、陰性と判断するのが一般の手法です。ただ今回の場合は、やはりそこを慎重に我々としては結論を出そうということで、厚労省の方で④～⑥の実験が行われたということであり、その実験がここに出ております。最後⑦は、津田先生の方が独自に再度やられた試

験が G として出ています。

そうすると、これらすべてを見た場合においては、もう一度申し上げたいのは、生物学的、総合的に見た場合に、DAG 油の舌発がんに対するプロモーション作用は陰性であると解釈するのが妥当だろうということでもあります。

菅野先生、どうぞ。

○菅野専門委員 もう時間が過ぎていきますので、簡単に申し上げます。

新開発食品で重視するのは、動物実験よりもむしろ人間に 3 倍量投与したときの無害性です。

○福島座長 無害性ですか。でも、それは今回人間でわからないから、今、動物を使ってやっているわけですね。この資料から判断しているわけです。

○菅野専門委員 ですから、やり方が全然違うということを示しているのです。

○福島座長 それはどういう意味ですか。

○菅野専門委員 食品の場合、動物実験は暴露マージンが取れない。それは明らかなので、ちょっとでも出たら、何かあると思わざるを得ないということが大前提にあると思っています。

○福島座長 そうすると、陽性のところは、少しでも何かあったらという意味ですか。

○菅野専門委員 まずは考えるということです。

○福島座長 でも、これは何回もやっています。

要するに、これは先ほど三森先生が言われた。

○菅野専門委員 そこまで戻る気はないですけれども、皮膚のプロモーションの話とこれと。

○福島座長 ですから、今は舌だけに絞りましょうということなのです。

○菅野専門委員 「舌は全部マイナスでした」、とやることに関して、やはり疑問があるということです。

○福島座長 そうすると、舌はマイナス、さらに一部を取ると増加する、一部を取ると減少するというデータがありますとやる。それはちょっと評価手法と違いますね。

○菅野専門委員 何の評価手法ですか。

○福島座長 毒性評価手法です。

○菅野専門委員 でも、食べ物の評価は、その方法で今までやった方はおられるのですか。

○福島座長 現在我々がやっているのは、DAG 油という食べ物の評価をやっていますね。そのところに手法として用いるのは、やはり動物実験で行われた試験に対して、わかるでしょう。

○菅野専門委員 ですから、わかるのだけれども、食べ物、新開発食品を動物のデータだけでやった過去の事例がありますかと伺っているのです。恐らく、ないのではないですか。

○福島座長 今まで動物データで、いろいろな食べ物について禁止にしているものはありますね。

○菅野専門委員 でも、主成分に関してはないと思いますよ。

○廣瀬委員 ちょっと待ってください。今回の評価というのは、発がんプロモーションに絞った評価ではないのですか。恐らく、以前にヒトを含めた評価はやっているのではないのでしょうか。その辺は確認した方がいいと思います。

○菅野専門委員 私も確認せずに申し上げたので撤回するかもしれませんが、ただ、添加物のようなやり方でずっとやっていくのは、動物実験の質自体がかなり違うので、というのは、マージンをきちんと取れていない実験ばかりのデータなので、そこは是非気をつけてくださいとしか言いようがないのです。

要するに、Margin of Exposure が 1 万とか、そういうものを取れるような大量投与実験の結果をもとにコンタミナント（不純物としての毒性物質）の評価はやりますね。だけれども、食べ物というのは、食べ物自体の投与で試験を実施するので Margin of Exposure が 10 倍とか、よくても 100 倍しか取れないのです。コンタミナントの場合など、普通に行われる発がん実験は acrylamide だろうが何だろうが、評価したい成分だけを用意して、1 万倍とか 10 万倍とかの大きなマージンを取って、最高用量で絶対になんかできるところまで確認できるようになっているわけです。それでも腫瘍ができなければ安心だ、という考え方になっているわけです。しかし、食べ物自体の混餌の場合は、よくて 100 倍、普通 10 倍止まりなわけです。それが目いっぱい状況で実施しているので、コンタミナントと同じ作法で取り扱ってしまうと危ないですよということを申し上げたいのです。

○福島座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 ちょっと脇に反れたところをまた追加してしまっていて恐縮なのですが、こちらの方にメーカーの方から出された資料だと思うのですが、ヒトの臨床試験がございます。これとは違うのですね。長いものと 24 か月、成人 60 名。子どももされていますね。これではないのですね。これでは不十分だということなのです。

○菅野専門委員 勿論発がんには不十分だと思います。

○福島座長 ヒトでの発がんなのでね。

○菅野専門委員 今、問題になっているのは、発がん性とか、そういううんと長期になるものなので、人間で試すことはできないです。

○福島座長 ですから、そういうものは動物でやるわけです。

○菅野専門委員 ただし、マージンが普通の毒性試験のように、Margin of Exposure が 1 万とか 10 万を見越した実験は、到底組めていませんよというところが大事で、それは食べ物の場合はどうしようもない制限なのです。

ですから、そこを勘案するのにどうするかという問題があるわけです。今日もグリシドールがもし含まれていたら、ここの混餌で発がん性が見えたかというお話を梅村先生から問われて、お答えしたとおり、ぎりぎりで見られないのです。

○梅村専門委員 どちらにしても、グリシドールに関してはジェノトキシックなカルシノジェニスを想定しているわけなので、どちらにしても閾値はないわけですから、差があったところで見てもね。だから私が言いたかったことは、例えば VSD のような形で議論していく必要があるということと言いたかっただけです。

○菅野専門委員 ですから、グリシドールについては、それが含まれていることは、普通の 2 年間の混餌試験では検出できなかったという、食べ物の投与量の上限の問題点というのが、グリシドールを考察するとすぐに出てきてしまうわけです。それは今回ここでは話していませんけれども。ただ、そういうことが食べ物の場合には常にあるから、ちょっとでも出たものに関してどう考えるかというのは、かなり重要だということを多分及川先生も思っておられるし、私もそこは非常に慎重に行かないといけないのではないかと思います。勿論、それで最後のディスカッションで評価を実施するのは構わないのですけれども、途中の段階から、疑わしい所見はばさばさ切り落していくことは、こういう食品の場合は本当に正しいのかどうか分からないというか、疑問を持つわけです。

○福島座長 菅野先生の言われる最後のところがよくわからないのですけれども、我々は確かに **Margin of Exposure** やいろいろなことを考えたときに、今回の実際の実験が取れるような実験は組めていないというのはそうなのです。ですけれども、少なくともあったとしても、現実問題として、その範囲内で用量相関をもって見てきているわけです。そのデータが今、ここに出てきたわけです。ですから、それは幾ら食べ物だからとか言っても、頭にいつもあるのは、用量相関性があるのかどうかということを考えながら、一方で御審議いただいている。

そういうことをすべて含めると、何度も言いますけれども、ネガティブと解釈するということなのです。

○菅野専門委員 Table 16 に関して、廣瀬先生もおっしゃったように、本当にネガティブかと言われると、それは言いづらいという面がどうしても残るところも、食品の場合、「どうしましょう」と。取り上げる意味がある、という問題があるのです。

○福島座長 三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 この合同専門調査会は、DAG の発がんプロモーション作用があるかどうかということのディスカッションで今まで集まって評価していると私は理解してきましたのですが、新開発食品についての考え方については、もっとその前にあるはずでしょう。

今回は、発がんプロモーションがこの物質にあるかどうかのディスカッションをこの専門調査会

で御議論しているのではないのでしょうか。今、先生がおっしゃっているのは、それ以前の問題です。新開発食品としての評価の原則ではないですか。危ないものが全部危ないというのであれば、新開発食品の専門調査会でまとめられて、評価されたら、それでよいわけです。今回、合同専門調査会にしたのは、この物質の発がんプロモーション作用について専門家の **Expert decision** が欲しいということがあったからではないのでしょうか。そのプロモーション作用の有無と閾値という問題とは、ちょっと違うと思います。この物質にプロモーション作用があるかないかということをごここで審議するのではないのでしょうか。

先生のおっしゃっていること、すなわち、新開発食品としては非常に危ないものがあるので、厳重に評価すべきであるというスタンスでいらっしゃったということは理解します。しかし、今回の議論とは違うと思います。

○菅野専門委員 違わないと思います。要するに、ここでの動物実験が、「普通」の暴露量で、「普通」の判定をするような実験とは違うということが重要だということです。要するに、マージンが取れないような投与量が上限になっている。

○三森専門委員 マージンが取れない投与量というものは、理解に苦しむのですが、どういう意味合いですか。

○菅野専門委員 ですから、11%を入れても、人間が 20 g、30 g を取っているのに比べて、一けたか、多くても 2 桁しか投与されていないのです。

○三森専門委員 もっと高い用量で実験をしない限りは、そこについての答えは出てこない、ということになりますね。今まで既に何年越しのディスカッションを実施してきていますでしょうか。この物質に発がんプロモーション作用があるかないかということについて、さらに高い用量での試験が必要であるということであれば、厚生労働省に種々の毒性試験、さらには発がん実験を実施していただませんかというところから再度始めなければいけないですね。

○菅野専門委員 ですから、二段階とか、**Tg** とか。

○三森専門委員 その用量をもっと高くするような形で。

○菅野専門委員 用量が上げられないので、二段階とか **Tg** で感度を上げてもらったわけです。ですから、それが今度、これはお作法に合っていないから評価できないと切られてしまうのも、またおかしい話になるわけです。

○福島座長 切られてしまうというか、一般的にリスク評価について、国際的にはまだ野生型動物での評価ですねというのが、まず原則ですということです。

この **Tg** のものが全部無意味ということは、全然そんなことはないです。これはデータとして重要だと思っています。基本的に遺伝子改変動物の有用性というのは、今、叫ばれていますから、そ

れが重要だと思うのです。

ただ最終的に、今回評価するときには、これはまた総論の話になってきましたけれども、野生型ラットでの評価が優先というか、それで評価することが妥当であるということです。決して Tg ラットが云々と否定するものは、何もありません。私自身も Tg ラットや Tg マウスを使ってやっていますからね。

○菅野専門委員 Tg と二段階です。4NQO の実験も、そうやって感度をわざわざ上げるためにやったわけです。

○福島座長 そうです。これも重要です。

○菅野専門委員 重要なので、それでやっと引っかけたかもしれないものに関してどう考えるかということは、非常に慎重にお願いしたいと言っているのです。

○福島座長 慎重にやるべきです。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 今回のジアシルグリセロールなのですけれども、確かにマージンが取れないです。それ自身を入れて、そのものが変化をしないものだったら、確かにそうなのだけれども、実際には消化管から吸収をされて、体の中に入るときに大半のものは遅れますけれども、トリアシルグリセロールになってしまうわけです。

ですから、Exposure はジアシルグリセロールを摂取しようが、トリアシルグリセロールを摂取しようが、基本的に体内に入ったものの形としては同じものになってしまうのですよ。ごく一部のところで、これはヒトのデータではないけれども、動物でもジアシルグリセロールを投与した後と、ヒトにトリアシルグリセロールを投与した後の体内でジアシルグリセロールの濃度をはかると、基本的に同じで差がないのですよ。

ですから、大量に投与したとしても、基本的に加水分解されて、吸収されますから、基本的に Exposure は十分に足りていると判断すべきだと思うのです。ですから、物質としての Exposure としての必要量は満たしている実験であると思っています。

○福島座長 ほかにいかがですか。もう一度 2 点お伺いします。

1 点は、⑥です。これに対して、私は結論としてネガティブと考えた。菅野先生は equivocal と考えたということですのでよろしいですね。そのほかの意見はございますか。

そうすると、今は意見としてその 2 つがあるということになります。この決着を今つけるというのは、置いておきます。

次にそうしますと、総合的に見たときに、もう一度繰り返しますけれども、少なくとも私は、生物学的、総合的に見ますと、舌発がんプロモーション作用はないと解釈しております。それについて

て御意見を改めて伺いたいと思います。よろしいですか。

そうしましたら、舌を含む口腔内腫瘍の発生に対して、プロモーション作用はなかったという結論にいたします。

今日はもう時間ですので、これで止めますけれども、乳腺をやり、そしてその後、また全体を含めて、それではどうかということについての議論を、次回できたらしたいと思います。

津田先生、次回までに乳腺のところのデータをしっかりと検証して、また皆さんに配付するということを了解してください。お願いいたします。よろしいですか。

○津田専門参考人 ちょっと質問ですけれども「福島座長当日配布資料」という資料は、公開されるわけではないのですね。

○福島座長 これは今日配りましたね。

○津田専門参考人 ここのディスカッションの資料と思ったものですから、⑥の実験の「- (がんの増加)」でマイナスというのは、やはり誤解があると思います。総合判断として発がんということならわかりますけれどもね。

○福島座長 そうしましたら、わかりました。オブザーバーの方のものはみんな回収することになります。出してください。まだ結論が出ておりませんので、回収ということにいたします。

津田先生、出たり入ったりしていたのであれですけれども、菅野先生は **equivocal** という意見だということです。

○津田専門参考人 総合判断としてのディスカッションでマイナスというのはいいのですけれども、この表にがんは増加と書いておいて、マイナスとするのは正しくないのではないですかということが私の意見です。

○福島座長 これはディスカッション後のまとめとして出した資料です。だから、そういう意味で。

○津田専門参考人 まとめなら、おかしいと思います。ここの表に増加と書いて評価がマイナスというのは、おかしいと思います。

○福島座長 ただし、有意にがんの増加があったかので、それを正直に記載しておいたということです。よろしいですか。

これはもう回収しますから、それよりも次回にしっかりしたデータの提出をお願いいたします。ほかにありますか。

○廣瀬委員 1つ確認したいことがあるのですけれども、資料4の厚生労働省への追加資料要求についてという。

○福島座長 グリシドールの方の話ですか。

○廣瀬委員 そうです。

この最終案というのは、事務局と座長で作って、それをまた調査会の専門委員に確認していただくということになるのでしょうか。どうなるのですか。

○福島座長 それはメールでやりとりします。もう一刻を争います。いちいち次にまたここへ出して議論はしません。できた時点においてメールで配信して、皆さんの御意見を聞いて、その結果ですぐ厚労省の方に要請することにいたします。

私は向こうの問題については、早急に対処すべきと思っていますので、そういうことでよろしいですか。

○廣瀬委員 書きぶりのところでまだはっきりしないところがありましたので、これからどうするのかなど思っただけです。

○福島座長 山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 ⑥の試験で、マイナスの評価をするなら、三森先生と山添先生がおっしゃいました理由をきちんと述べて、マイナス評価をすると、本文に書かないといけないのですが、次回の調査会を待たずに、関係する先生で案を出していただいて、それをメールでもいいので、あらかじめ出しておいていただいて、次回の専門調査会で意見交換ができるようにしていただければ、スムーズなディスカッションはできると思うのですが、御検討いただけないでしょうか。

○福島座長 時間的に可能かどうかですね。この会議後、研究会に行きますし、今度集まることがあればですね。

努力はしますが、約束は不可能です。というのは、今日これから出発ということで。

○山崎専門委員 今日ではなくていいので。

○福島座長 今週中はそれで行ってしまっているのです。ですので、もしあれでしたら、学会会場でやりとりをして、こちらとキャッチボールということになるかもわからないですね。そこは検討させてください。先生の言われる趣旨はよくわかります。

ほかによろしいですか。事務局から何かありますか。

○前田評価調整官 では、長時間御審議いただきまして、ありがとうございました。また、資料につきましては、事務局の方でも不手際がございまして、誠に申し訳ございませんでした。おわび申し上げます。

次回でございしますが、9月2日水曜日の14～18時に開催ということで予定しております。お忙しいところ申し訳ございませんが、御出席いただきますよう、よろしくお願いいたします。

また、本日「福島座長当日配布資料」という形で配らせていただいた資料につきましては、先ほど座長の御発言でもございましたとおり、回収ということで、傍聴の方々は申し訳ございませんが、よろしくお願いいたします。

それでは、本日はどうもお疲れ様でございました。

○福島座長 よろしいですね。

それでは、終了いたします。どうもありがとうございました。