

「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年1月22日～平成27年2月19日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 4通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

No	意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
1	<p>高濃度にジアシルグリセロール(DAG)を含む食品は、特定保健用食品としていくつもの種類が開発され、健康によいと信じた人々に愛用された商品です。発癌性の不純物もさることながら、通常の脂肪とは異なる油脂類の大量摂取については影響が懸念されることから、貴委員会の慎重な評価を要望し、下記のとおり意見を提出いたします。</p> <p>記</p> <p>(1)高濃度にDAGを含む食品の動物実験についての再評価を要望します</p> <p>動物実験によるDAGの発癌性について、貴委員会は遺伝子組み換え動物による実験結果を排除して、発癌促進作用を否定されています。しかし、この動物実験のDAG投与量は食品として摂取されていたDAGの摂取量と大差ない量であり、種差や個体差が考慮されたものではありません。遺伝子組み換えによって感受性が高められた動物による実験結果は、それを補うものとして当然考慮されるべき結果であると考えます。遺伝子組み換え動物による実験結果を正当に考慮した再評価を要望します。</p>	<p>(1)について</p> <p>本食品健康影響評価においては、DAGがプロテインキナーゼC活性を介して発がんプロモーターとして働くかもしれないという懸念があり、遺伝子改変動物を用いた試験結果についても審議を行いました。</p> <p>遺伝子改変動物を用いた試験結果をもって判断を行うことについて、食品安全委員会としては、</p> <p>a. 遺伝子改変動物は、毒性等の機序の解明や発がん物質の短期スクリーニングには有用な場合があるものの、国際的にも背景データが不足していること、通常動物との感受性の定量的差異が不明で</p>

<p>(2) DAGの大量投与による内分泌系、代謝系への影響の評価を要望します</p> <p>DAGの健康影響は発癌性だけでなく、通常の脂肪とは異なる油脂類を大量摂取することによって、ホルモン分泌、代謝系への影響が懸念されます。ヒトと実験動物では代謝が異なり、動物実験だけでの評価では必ずしも十分とはいえませんが、もし当該製品の製造販売が再開される可能性があるのであれば、必要なデータを管理機関に請求して評価されることを要望します。</p> <p>(3) 高濃度にDAGを含む食品の摂取者についての影響の推定と追跡調査を要望しま</p>	<p>あること等により、定量的な解析には適当でないこと、</p> <p>b. 今回の評価に当たり試験に用いた遺伝子改変動物は、諸外国や国際機関において食品のリスク評価に用いることについて合意が得られていないこと等の理由により、遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断しました。</p> <p>なお、野生型の実験動物の知見は、ヒトにおける一日摂取目安量: 181.5mg/kg 体重/日を大きく上回る高用量8,460 mg/kg 体重/日まで実施された試験により得られたものです。</p> <p>結果として、経口投与によるDAG油の発がんプロモーション作用は否定され、DAG油はグリシドール脂肪酸エステルを不純物として含むが、実験動物を用いた試験系において、問題となる毒性は確認されず、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合の発がんプロモーション作用によるリスクは無視できると判断しました。</p> <p>(2)について</p> <p>これまでの厚生労働省及び食品安全委員会におけるDAGの評価においては、御意見のような安全性の問題は確認されていません。</p> <p>なお、当該製品の許可は失効しており、特定保健用食品としての製造販売の再開の取扱い等に係る御意見は、リスク管理にも関するものと考えられることから、リスク管理機関に情報提供させていただきます。</p> <p>(3)について</p> <p>食品安全委員会は、国民の健康の保護</p>
--	---

<p>す</p> <p>高濃度にDAGを含む食品の摂取者のリスクは、摂取期間と摂取量を仮定すれば、グリシドール脂肪酸エステルの含有率とグリシドールの発癌スロープファクターから容易に計算できます。当該食品が健康志向から広く利用されていたことから、公衆衛生問題としての問題の大きさを推定することは重要と考えます。</p> <p>高濃度にDAGを含む食品の摂取者はメーカーの顧客リストまたは社告により消費者の申告を得ることで抽出は可能と考えられます。交絡因子はありますが、舌癌や腸管中皮腫はそれほど多い癌ではなく、特定の疾患の増加が確認できる可能性はあると考えます。摂取者に特定の癌その他の疾患が発生していないか、調査の指示を要望します。</p> <p>(4)加工食用油にグリシドール脂肪酸エステルの規格設定を勧告してください</p> <p>遺伝毒性のある発癌物質のグリシドールについてベンチマークドース法でTDIを設定することは不適切と考えます。むしろ発癌リスク100万分の1となるVSDを設定すべきと考えます。VSDと想定される油脂類摂取量からグリシドール脂肪酸エステルの許容値(またはガイドライン)を設定するよう、厚生労働省に勧告してください。</p>	<p>が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>いただいた内容については、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関に、御意見として情報提供させていただきます。</p> <p>(4)について</p> <p>グリシドールの発がん性については、本評価書「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 2. 毒性(4) 発がん性」に示す通り、ラット及びマウスにおける経口発がん性試験において、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたため、発がん性を有すると判断されました。</p> <p>一方で、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 2. 毒性(1) 遺伝毒性」に示すように、<i>in vitro</i>試験でDNA損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、<i>in vivo</i>試験においても染色体異常誘発性を完全には否定できていないことから、グリシドールは遺伝毒性を有するものと考えられました。このため、腫瘍発生のメカニズムにおける遺伝毒性的な機序の関与も否定できないものと示唆されました。</p> <p>以上より、食品安全委員会としては、</p>
--	--

		<p>TDIと発がんユニットリスクを併記することとし、TDIを1.6×10^{-3}mg/kg 体重/日と、また、BMDL₁₀から算出された剰余腫瘍発生リスク10^{-4}、10^{-5}及び10^{-6}に相当するばく露量を、それぞれ1.6×10^{-3}、1.6×10^{-4}、1.6×10^{-5} mg/kg 体重/日と計算しました。</p> <p>なお、我が国で現在流通している食用油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル濃度は低く、その全てが等モル量のグリシドールに変換されるという仮定の下、過大に見積もって試算しても、ばく露マージン(MOE)は10,000を僅かに下回ると試算され、一定のばく露マージンが確保されていました。これらの結果は、現在使用されている食用油の摂取について、直接健康影響を示唆するものではありませんが、ALARA(As Low As Reasonably Achievable)の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りグリシドール脂肪酸エステルの低減に努める必要があると考えており、リスク管理機関は、食品のリスク等を総合的に勘案しつつ、優先度に基づいたリスク管理を行っていただきたいと考えています。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関するものと考えられることから、リスク管理機関に情報提供させていただきます。</p>
2	<p>1. 全体的な意見 困難な課題に取り組まれたことに敬意を表します。</p> <p>2. 個別意見 12ページ：ALARA原則に関して ・「これらの結果は、…低減に努める必要がある。」において、ALARA原則に言及して</p>	<p>1. 御意見、ありがとうございます。</p> <p>2. 12ページ：ALARA原則に関して 我が国で現在流通している食用油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル濃度</p>

<p>いますが、IPCSのEHC240のChapter7の7-2に「ALARAの助言は限られた価値しかない」と認識されている。」と述べられています。1993年発行のJECFA第41回会議報告書で、加水分解植物蛋白中のクロロプロパノールは「should be reduced to the lowest technologically achievable」と結論されていますが、その後JECFAはこのような表現を用いていません。</p> <p>2009年のBfRの報告書の“パラグラフ3.5実行措置の必要性と実行措置の選択肢”の“3.5.3含有量の低減”にALARA原則が言及されていますが、これは“パラグラフ3.5.2毒性学的研究の必要性”に述べられているように、kineticsの側面が十分明らかにされていないというdata gapのために、リスク管理者に対してリスク管理措置として提言されたものでしょう。</p> <p>また、Codex General Standard for Contaminants and Toxins in Food and Feed (Codex Standard 193-1995) の“パラグラフ1.3.1 一般的事項”に、「Contaminants levels…shall be as low as reasonably achievable…following an appropriate risk assessment.」述べられているように、ALARA原則は現在、リスク評価後のリスク管理処置であると認識されています。</p> <p>従って、本報告書においては、BfR報告書が指摘したdata gap がかなり埋められた以上、ALARAに言及する場合には、適切な表現が望まれます。またALARAはrisk characterizationではないことを認識すべきでしょう。</p> <p>15ページ：図1. DAG油の組成に関して ・DAG油の油脂は、DAG：80%以上、TAG：20%以下およびMAG：1.5%以下と記述されています。一方、EFSAの報告書「Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products,</p>	<p>は低く、その全てが等モル量のグリシドールに変換されるという仮定の下、過大に見積もって試算しても、ばく露マージン(MOE)は10,000を僅かに下回ると試算され、一定のばく露マージンが確保されていました。食品安全委員会は、これらの結果は、現在使用されている食用油の摂取について、直接健康影響を示唆するものではないと考えました。</p> <p>他方、食品安全委員会は、グリシドール脂肪酸エステルが代謝されたグリシドールについては、遺伝毒性発がん物質である可能性を否定することができないことから「ALARA (As Low As Reasonably Achievable) の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りグリシドール脂肪酸エステルの低減に努める必要がある」と考えました。</p> <p>本記載は、リスク管理機関において、食品のリスク等を総合的に勘案しつつ、優先度に基づいたリスク管理を行っていたいただきたいという考えに基づき記載したものです。</p> <p>15ページ：図1. DAG油の組成に関して 本評価書に記載のあるDAG油の組成については、平成18年1月31日「新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ第4回会合」において、厚生労働省</p>
---	--

<p>Nutrition and Allergies on a request from the Commission elated to an application to market Enova oil as a novel food in the EU (The EFSA Journal (2204) 159,1-19)」には、「Enova oil (日本ではEcona oil)は、少なくとも80%のDAG、20%までのTAG、5%までのMAG、プラスおよそ0.2%の抗酸化剤を含む」と記述されています。</p> <p>またEFSAの別の報告書「Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to diacylglycerol (DAG) oil and reduction of body weight pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 (EFSA Journal 2011;9(12):2469)」においても、「当該製品は、80%以上のDAG、20%までのTAGおよび5%までのMAGを含む」と記述されています。</p> <p>MAG含量の本報告書とEFSA報告書の相違が指摘されます。</p> <p>MAGは、グリシジルエステルの前駆体とも考えられますので、MAG含量の確認が必要でしょう。</p> <p>37ページ：食品中の含油実態等に関して</p> <p>・DAG製造者は、グリシジルエステルは、「脱臭工程」において生成すると、また、蒸留操作を加えることによりグリシジルエステルは低減する可能性がある」と述べているようですが、グリシジルエステルの評価に当たっては起源物質あるいは前駆体の特定を含め、その生成メカニズムと生成条件（温度等）およびその化学的・物理的性質を明らかにすることが必要と考えます。また、グリシジルエステルの低減に努める必要があると結論している以上、選択される低減・軽減措置が適切であるか否かを判定する際には、このような情報が必要になるでしょう。</p>	<p>が、DAG油製造者に確認して作成した資料として報告したものに基づくものです。</p> <p>なお、高濃度にDAGを含む食品は、2009年9月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、ご指摘にあるMAG含量の更なるデータの入手は不可能です。</p> <p>37ページ：食品中の含油実態等に関して</p> <p>グリシドール脂肪酸エステルの生成メカニズムや低減に係る条件等は、一義的にはリスク管理機関や製造業者において検討されるべきものです。</p> <p>一方、御意見の通り、これらは重要な事項であるので、本評価においても、体内動態や毒性（グリシドール脂肪酸エステルがどの程度加水分解され、吸収、分布、代謝、蓄積、排泄され、毒性を発現するか）に関する知見、ヒトにおけるばく露に関する情報（加工食品におけるグリシドール脂肪酸エステルの分析方法の確立や含有実態、食用油脂の消費量や食事由来の摂取量（トータルダイエツトス</p>
--	---

	<p>また、製品中のグリシジルエステル含量は、DAG含量、TAG含量およびMAG含量のどれに相関するのかにも言及すべきでしょう。</p> <p>ヨーロッパにおいては、通常油脂におけるグリシジルエステルの生成、分析および軽減等について検討されています。例えば、ILSI Europe Report Series: MCPD and Glycidyl Esters in Food Products, Summary Report of a Workshop held in November 2011 は、DAG含量とグリシジルエステル生成との間で相関ありと、またグリシジルエステルは主としてDAGから生成すると述べています。</p> <p>従って、グリシジルエステルの曝露量の見積もりに関係しますが、DAG製品を家庭で調理加熱する場合、例えばフライパン上で加熱する場合、および工業的にDAG製品を食品製造の原材料として用い、焼成等の処理を行った場合、グリシジルエステルが生成するか否かについての情報も必要になるでしょう。</p>	<p>タディ)等)や疫学研究等の科学的知見の収集が望まれる旨記載しています。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関するものと考えられることから、リスク管理機関に情報提供させていただきます。</p>
3	<p>難しい課題だったと思いますが、評価書案には修正をした方が良い点が複数あると思います、コメントをお送りします。</p> <p><u>6-1. 評価書案では「DAG 油の毒性影響の確認ができない」という結論を出しながら、「本食品健康影響評価を完結できなかった」とされた (p16 下から 4 行目) 点について</u></p> <p>2003年9月11日にすでに DAG 油の発がん性が見られないことを確認されています。しかも、「評価を完結するため」に非常に高感度の遺伝子改変ラットを使用した追加実験結果からも委員会は発がんプロモーション作用も確認できなかったとの結論を出しています (p34 最終節)。</p> <p><u>以上の記述から「現時点の科学的証拠では有害物質 (ハザード) として分類できな</u></p>	<p>6-1. について</p> <p>食品健康影響評価は、評価対象となるハザードの特定やその毒性等の性質の検討を行うとともに、摂取量からばく露評価を行い、それらの結果から食品健康影響評価として総合的に食品のリスクを評価しています。</p> <p>平成17年9月、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」について、食品健康影響評価の要請がありました。これを受け、食品安全委員会では、審議を行い、今回の食品健康影響評価に当たり提示された高濃度にジアシルグリ</p>

<p><u>い」、すなわちハザードとして同定できないという明らかな結論が出ていると思いません。これは IARC 評価のグループ 3 に相当します。IARC では評価された物質の多くがこのグループに分類されています。このグループは発がん性が無いということを担保しているグループ 4 とは違います。リスク評価過程は国際的にも国内でも「ハザード（有害性）同定→暴露評価→リスク評価」と決まっており、ハザード同定されたものについてのみリスク評価のために暴露評価をします（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 総合評価研究室 HP http://dra4.nihs.go.jp に化学物質の安全性評価の手順として掲載）。ハザードで無い限り、どのような暴露状態であろうとリスク評価はできません。したがって、「<u>DAG 油はハザードとしては同定されない</u>」が<u>評価の最終結論であるべきです。</u></u></p> <p>例えば、サッカリンは IARC 評価でグループ 3 に属し、ハザードとして分類されていません。このサッカリンへの摂取量を測定してもリスク評価はできないのと同じです。</p> <p>DAG 油がハザードとして同定されないために、DAG 油への暴露評価は無意味です。しかし、「DAG 油への暴露評価ができない」から「評価を完結できなかった」とされています（p16 下から 2 節目）。あたかも高濃度に DAG を含む食品の販売が中止になったので、暴露評価ができずにリスク評価ができなくなった、というような記述をされています。しかし、高濃度に DAG を含む食品の販売中止は 2009 年に判明していたはずですから、その時点で暴露評価はできなくなったわけです。2009 年に明らかだったことを、2014 年に理由として挙げられるのは 5 年間を無駄にしたこととなります。<u>この記載部分は削除されることを提案し</u></p>	<p>セロールを含む食品に係る試験の結果をまとめ、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合の発がんプロモーション作用によるリスクは無視できると判断しました。</p> <p>また、DAG 油については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断しましたが、厚生労働省から、DAG 油の製造工程において生成するグリシドール脂肪酸エステルについて報告があり、併せてグリシドールの発がん性に関する資料も提出されました。そのため、DAG 油に不純物として微量に含まれるグリシドール脂肪酸エステルをハザードとして同定し、食品安全委員会において審議し、今回その知見をまとめました。</p> <p>ばく露評価を含めた食品健康影響評価については、「評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009 年 9 月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。このため、現状では国民がばく露する可能性はなく、更なるデータの入手は不可能である。また、摂取した期間、量、年齢等が人により異なるとともに、各人の背景（生活条件等の交絡要因）が様々であるため、過去に摂取した個人の生涯発がんリスクを判断することは困難であり、高濃度に DAG を含む食品についてばく露評価を行うことができず、食品健康影響評価を完結することはできなかった」、と結論付けているところです。</p> <p>したがって、これらは必要な記載であると考えています。</p>
---	---

<p>ます。</p> <p>6-2. <u>DAG 油の不純物とされるグリシドール脂肪酸エステル</u>の評価を <u>DAG 油の評価と関連して実施されていること</u></p> <p>最終評価案では「、、、DAG 油については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断したが、<u>DAG 油に微量の不純物として含まれるグリシドール脂肪酸エステル (GE)</u>についても検討する (p11 第 4 節、p16 下から 3 節目)」とされ、実際に評価されています。このような過程にいたったのは、GE の代謝物である G が IARC でグループ 2A に分類され、ハザードの可能性が高いと判断されたからだと思います (p 82 下から 11~8 行目)。したがって、GE のリスク評価を実施されること自体は当然だと思います。</p> <p>しかし、DAG 油の不純物としてではなく、GE を独立させて評価すべきです。食品のほぼ全てが混合物です。今回の評価案のままです。これから食品安全委員会は評価する食品中に IARC がグループ 1 および 2A/2B と評価した物質が不純物として含まれている場合、微量であってもこれら不純物の評価もするという事になります。非常に多くの食品がこのようなカテゴリーに入るとは思います。このような評価は無意味だと思います。</p> <p><u>GE に関連する記載は評価書本文ではなく、最後に参考資料として付記されることを提案します。</u></p> <p>6-3. <u>評価のための追加実験の必要性和実験系の選択について</u></p> <p>2003 年に DAG を高濃度に含む食品について、「念のために、(発がん) プロモーション作用を確認するため、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行う」こと</p>	<p>6-2. について</p> <p>ご指摘のように、本食品健康影響評価の過程で明らかとなった DAG 油についての発がんプロモーション作用や、食用油に不純物として含まれている可能性のあるグリシドール脂肪酸エステルに関する知見等については、参考として取りまとめるところです。</p> <p>6-3. について</p> <p>本食品の評価に当たり、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行うことについては、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会新開発食品調査部会の取りまとめにおいて、「当該食品については、</p>
---	--

<p>になりました (p13 第 2 節 6~8 行目)。発がんプロモーションは発がんメカニズムとしては重要ですが、2 年間の動物実験で発がん性が見られない物質の評価に発がんプロモーション実験を追加する意味はありません。なぜこのような追加実験を実施したかの理由を述べる必要があると思います。</p> <p>その実験系として遺伝子組み換えラット (ヒト正常型 c-Ha-ras 遺伝子挿入;以下 Tg ラット) を選択されました (p13 第 4 節 3-5 行目)。しかし、非常に特殊で、一般的にほとんど使用されていないこの系を選択した経緯が記載されていません。</p> <p>今回のような大切な追加実験での系としては、少なくとも国際的なバリデーションがされていること、十分な蓄積データ (特に自然発生発がん率) があること、などが加味されるべきです。しかし、選択された系は国際的なバリデーションを受けておりませんし、国内のごく少ない研究室でしか使用されていません。公的な委員会ですので、<u>このような特異な系を選択された理由を明確にしていきたい</u>と思います。</p> <p>複数回のワーキンググループでこの Tg ラットの実験結果を審議されました (p24 下から 9 行目~p30 下から 15 行目)。そして、<u>遺伝子改変動物を用いた実験系は「食品健康影響評価には適切ではなく、参考として用いるべきである」</u> (p 32 下から 21~11 行目) と結論されました。このような一般的結論は、食品安全委員会の基本方針として発表されるのは妥当だと思いますが、<u>DAG 油を評価する個別の委員会での最終評価としては一般論的過ぎる</u>と思います。今回の DAG 油の評価書では、DAG 油の安全性評価になぜこの特殊な系 (Tg ラット) を使用したかの理由を明らかにする必要があります。</p>	<p>発がん性を示す所見は認められない」が、DAGがプロテインキナーゼC活性を介して発がんプロモーターとして働くかもしれないという懸念があり、「念のために、(発がん) プロモーション作用を観察するため、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行う」とされたことによるものです。</p> <p>食品安全委員会は、遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断しました。</p> <p>このことは、本評価書の「評価の経緯等」及び「参考1」に記載しています。</p>
--	---

	<p>6-4. <u>ヘモグロビン付加体実験結果の科学的解釈について</u></p> <p>DAG 油の暴露状況を調べるために実施されたヘモグロビン付加体の分子疫学的研究の実験結果の解釈には誤りがあると思いません。これらの結果は、3 報を査読つきの学術誌に発表され、評価書案には p51~52 に「付加体形成」として記述されていますが、(参考) ということになっています。「参考」扱いになったのは、p 52 の 14~17 行目に記載されている二つの事項“DAG 油摂取群よりも非摂取群のヘモグロビン付加体量が高いこと、ヘモグロビン付加体と DNA 付加体の相関についての知見が得られていないこと”がその理由であろうと思われま</p> <p>しかし、評価書案に書かれたこの二点は科学的な判断ミスだと思います。まず <u>DAG 油の摂取群と非摂取群の付加体量には統計的な有意差はありません</u>ので、科学的に差があるような表現をするのは間違いです。次に、<u>ヘモグロビン付加体と DNA 付加体に相関関係が求められる科学的根拠がありません</u>。ヘモグロビン付加体は修復機構により除去されませんが、DNA 付加体は修復機構によって除去されます。従って、修復機構が存在しない赤血球ヘモグロビン付加体は蓄積暴露量の評価には最適です。<u>p52 の 14~17 行目を削除されることを提案するとともに、表題から (参考) という文字も削除して通常の情報として扱われることを提案します。</u></p>	<p>6-4. について</p> <p>ご指摘の「摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い」という記載に関しては、「有意差はなく、摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い傾向があったこと」と修正いたします。</p> <p>ヒトにおける付加体形成に関する知見については、ヘモグロビン付加体と DNA 付加体の相関についての知見が得られていないこと、有意差はなく、摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い傾向があったことから、御意見をいただいた試験のヘモグロビン付加体をばく露指標や発がん性の機序の考察として用いることは困難であると考え、参考としました。</p>
4	<p>(1) 「グリシドール脂肪酸エステルを不純物として含む DAG 油については、実験動物を用いた試験系において、問題となる毒性影響は確認されなかった。・・・(中略)・・・したがって、経口投与による DAG 油の発がんプロモーション作用は否定され、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合の発</p>	<p>(1) 及び (2) について</p> <p>食品健康影響評価は、評価対象となるハザードの特定やその毒性等の性質の検討を行うとともに、摂取量からばく露評価を行い、それらの結果から食品健康影響評価として総合的に食品のリスクを評価しています。</p>

<p>がんプロモーション作用によるリスクは無視できると判断した」と評価書（案）に記述されていることから（p86-87）、DAGの健康影響評価は、完了したものと解釈できます。</p> <p>加えて、その際の有害性評価において、「一般毒性学的影響およびがん原性は認められない」と結論されている2種のげっ歯類を用いた発がん試験が評価されていることから（第1回新開発食品・添加物専門調査会合同WG資料2-2、2005年）、グリシドール脂肪酸エステルを不純物として含むDAG油は発がん性および発がんプロモーション作用を有さないことが明らかになった旨を要約および本論のII. 食品健康影響評価に明記し、それが高濃度にDAGを含む食品の健康影響評価の結論であることがわかるようにしていただきたく見直しをお願いいたします。</p> <p>（2）グリシドール脂肪酸エステル（GE）の健康影響については、今回の評価において、霊長類を用いた体内動態を含む幾つもの試験や経口摂取後に体内で生成する可能性があるグリシドールの生体内暴露に関するヒトヘモグロビン付加体研究等が行われ、多くの新規知見が得られたにも関わらず、ヒト体内でのグリシドールの生成及びそれに伴う健康影響に結論を出すに至らなかったことは残念です。</p> <p>しかし更なる知見を得て評価すべきとの考えから、評価書案に「今後GEについて、個々の物質の体内動態や毒性に関する知見、ヒトにおけるばく露に関する情報や疫学研究等の科学的知見の収集が望まれる」（参考2の最終パラグラフ）と記述されていることは理解できます。</p> <p>しかしながらGEの健康影響評価に結論が出せなかった理由として、DAG油が流通し</p>	<p>平成17年9月、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」について、食品健康影響評価の要請がありました。これを受け、食品安全委員会で審議を行い、今回の食品健康影響評価に当たり提示された高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に係る試験の結果をまとめ、ヒトが通常食品としてDAG油を摂取する場合の発がんプロモーション作用によるリスクは無視できると判断しました。</p> <p>また、DAG油については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断しましたが、厚生労働省から、DAG油の製造工程において生成するグリシドール脂肪酸エステルについて報告があり、併せてグリシドールの発がん性に関する資料も提出されました。そのため、DAG油に不純物として微量に含まれるグリシドール脂肪酸エステルをハザードとして同定し、食品安全委員会において審議し、今回その知見をまとめました。</p> <p>ばく露評価を含めた食品健康影響評価については、「評価要請の対象である、高濃度にDAGを含む食品は、2009年9月に製造販売が中止され、既に流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。このため、現状では国民がばく露する可能性はなく、更なるデータの入手は不可能である。また、摂取した期間、量、年齢等が人により異なるとともに、各人の背景（生活条件等の交絡要因）が様々であるため、過去に摂取した個人の生涯発がんリスクを判断することは困難であり、高濃度にDAGを含む食品についてばく露評価を行うことができず、食品健康影響評価を完結することはできなかった」と結論付けているところです。</p>
---	--

<p>ていないこと、各人の摂取等の背景が異なるため等と述べられていることは不適切であり、当該食品を利用していた消費者等の不安を煽るものです。評価書には、DAG 油と GE の健康影響評価を分離した上で、GE の評価に結論が出せない理由として十分な科学的知見が得られていないことを記述するよう見直しをお願い致します。</p> <p>(3) ヘモグロビン付加体は微量の化学物質の長期暴露を把握できる優れた手法として活用されています (Ogawa ら <i>J. Occup. Health</i> 2006; 48: 314-28, Koenig ら <i>N. Engl. J. Med.</i> 1976; 295: 417-20)。本評価書案でも Appel らによるグリシドールヘモグロビン付加体に関する報告 (p50) を基に、等モル量のグリシドールが暴露するとみなすことが妥当と結論付けられています。一方、グリシドールヘモグロビン付加体をヒト体内暴露の指標とした研究 (参照文献 54~58) については、「摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低いことや、ヘモグロビン付加体と DNA 付加体の相関についての知見が得られていないことから、これらの知見を本評価に用いることは困難」(p52) と参考扱いにしています。しかしながら参照文献(57)の記述にあるように、平均値に有意差が無く、95%信頼区間値からも「非摂取群より摂取群が低い」とする根拠が存在しません。</p> <p>またヘモグロビン付加体は体内暴露評価あるいは発がんリスクの相対評価目的には妥当性がある指標です。</p> <p>したがって、参考扱いとしている記載をなくすか、評価に活用できる旨を記載されるよう見直しをお願いいたします。</p> <p>(4) 発がんリスクの算出に参照している NTP 発がん性試験の F344 雄ラットに生じ</p>	<p>(3) について</p> <p>ご指摘の「摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い」という記載に関しては、「有意差はなく、摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い傾向があったこと」と修正いたします。</p> <p>ヒトにおける付加体形成に関する知見については、ヘモグロビン付加体と DNA 付加体の相関についての知見が得られていないこと、有意差はなく、摂取群の付加体量が非摂取群に比べて低い傾向があったことから、御意見をいただいた試験のヘモグロビン付加体をばく露指標や発がん性の機序の考察として用いることは困難であると考え、参考としました。</p> <p>(4) について</p> <p>本検討に当たっては、本物質は種々の</p>
---	--

<p>た精巣鞘膜の中皮腫は、元 NIEHS 実験病理部長 Maronpot 氏らの報告 (Critical Reviews in Toxicology, 2009; 39: 512-37) によりヒトへのリスク外挿に適さないことが指摘されています。ヒトの発がんリスク評価を目的とする場合、精巣鞘膜・腹膜の次に用量に対する反応性が高い雌ラットの乳腺腫瘍について検討するのが妥当と考えますので、見直しをお願いいたします。</p> <p>(5)「参考2」5.まとめ (p87, 15-17 行目) にて、ALARA の原則で、リスク管理への提言を示されています。</p> <p>また、「参考2」2. 食品中の含有実態等で、グリシドール脂肪酸エステル の低減化について記述しています (p37, 20-28 行目)。リスク管理の参考となる事項をより分かり易く示すため、参照 38 に論文 (Shimizu ら J Oleo Sci 2012; 61(1): 23-28) を追記し、また本物質生成に関する研究 (Shimizu ら Euro J Lip Sci Tech 2012; 114(11): 1268-73、Shimizu ら Euro J Lip Sci Tech 2013; 115(7): 735-39、Shimizu ら J Am Oil Chem Soc 2013; 90: 1449-54) も行われている由を記載されるよう見直しをお願いいたします。</p> <p>以上 (5 項目) です。</p>	<p>組織・器官において腫瘍発生が認められたため、動物実験において用量に対する感受性 (腫瘍発生率) が最も高かった雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫の結果を用いることが、ヒトへの安全性を考える上で適切と考えました。</p> <p>(5) について いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関に情報提供させていただきます。</p>
---	---

※ いただいた御意見については、原則として原文のまま記載していますが、今回の審議結果 (案) に関係しないものについては、省略させていただきました。