

専門委員からの追加意見

第57回新開発食品・第68回添加物合同専門調査会において審議されました「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 新開発食品添加物評価書（案）」につきましては、評価書（案）を一部修正のうえ、食品安全委員会に報告することが決定しました。

評価書（案）の修正案につきましては、22名の専門委員からご了承いただき、9名の専門委員から追加の御意見が示されました。

目次

	頁
池上専門委員	1
石見専門委員	3
磯 専門委員	5
漆谷専門委員	10
及川専門委員	11
菅野専門委員	21
田嶋専門委員	28
山崎専門委員	31
脇 専門委員	41

専門委員名：池上幸江

池上専門委員修正案①

(参照：資料1；6ページ)

(評価書(案)の記述) 6ページ14行目 「なお」を削除
(修正案) 6ページ14行目に追加 しかし、ジアシルグリセロールはトリアシルグリセロールとは異なる生体影響の可能性も示唆されているところから、
(理由) DAGとTAGでは異なる結果が出ているから

池上専門委員修正案②

(参照：資料1；9ページ)

(評価書(案)の記述) 9ページ13行目から14行目 「、グリセリンは3本の脂肪酸がエステル結合したトリアシルグリセロール(TAG)である。DAGは、グリセリンに2本の・・・」
(修正案) 9ページ13行目と14行目 本を分子とする
(理由) 学術的用語として本は相応しくない。

池上専門委員修正案③

(参照：資料1；24、28ページ)

(評価書(案)の記述) 19ページ6行目から、20ページ29行目から ・・・調査会としては、DAG油の投与により・・・
(修正案) 19ページ7行目、20ページ29行目から ・・・調査会としては、野生型ラットではDAG油・・・
(理由) 科学的に正確をきす

池上専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 4 8 ページ)

(評価書 (案) の記述) 2 9 ページ 1 から 2 行目 D A G 油の投与による乳腺の発がん性は認められないと判断した。
(修正案) 2 9 ページ 1 から 2 行目 D A G 油の投与による乳腺の発がんの 可能性はない と判断した。
(理由) 研究データをより厳密に表現

池上専門委員修正案⑤

(参照：資料 1 ; 4 9 ページ)

(評価書 (案) の記述) 2 9 ページ 1 3 行目 摂取する場合に外挿することは適切ではないと判断した。
(修正案) 2 9 ページ 1 3 行目に追加 生体影響が異なる可能性が示唆された。
(理由) 結果を厳密に表記

池上専門委員修正案⑥

(参照：資料 1 ; 5 2 ページ)

(評価書 (案) の記述) 2 9 ページ 1 5 行目 ④は⑤の間違い
--

池上専門委員修正案⑦

(参照：資料 1 ; 5 4 ページ)

(評価書 (案) の記述) 2 9 ページ 3 1 行目 記述無し
(修正案) ⑥を追加 ⑥ 総合的な評価 以上のような論点整理をふまえ、また D A G 油のプロモーション作用の可能性を示す実験結果は、T g 動物を用いていることに加え、人が通常摂取する量の 10 倍以上の高投与であることも考慮して、D A G 油は適切に摂取される限りにおいては安全性上は問題はないと判断された。

専門委員名：石見 佳子

石見専門委員修正案①

(参照：資料1；33ページ)

(評価書(案)の記述)

23 ページ、12-17 行目

雄 Tg ラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内（硬口蓋及び下顎）の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群より減少した。雄野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群より増加した。

(修正案)

23 ページ 12-17 行目

「雄 Tg ラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内（硬口蓋及び下顎）の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群より有意に減少した。雄野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体あたり個数が、DAG 油高用量群（④群）で対照群より有意に増加した。」

(理由)

Tg ラットと野生型ラットの結果を適切に評価するためには、「対照群より」の後に、「有意に」を入れた方が望ましいと考えます。合同調査会では、両方の結果とも有意であるとの事務局の回答でした。

石見専門委員修正案②

(参照：資料1；35ページ)

(評価書(案)の記述)

23 ページ、19-22 行目

試験 F-2 の結果より、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄 Tg ラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性がないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、当該試験の結果から、結論を得ることはできないと考えた。

(修正案)

23 ページ、19-22 行目

上記の後に以下の文章を追記する。

「今後はこの点に関して、国内外の情報を収集し、整理・整頓する必要がある。」

(理由)

本評価においては、野生型ラットの結果を重要視し、Tg ラットの結果は参考とするという方針であるので、F・2 試験の結果で野生型ラットの結果と Tg ラットの結果を同等と判断し、結論を得ることはできないとすることは、全体の評価の方針と整合性がとれないと考えられるため。ついては、このような文章を追記することで、問題点があることを直後に示しておく必要があると考えます。

専門委員名：磯 博康

磯専門委員修正案① (参照：資料1；29ページ)

(評価書(案)の記述) 22ページ1行目 「わずかに有意な高値を示したが、」
(修正案) 22ページ1行目 「有意な高値を示したが」
(理由) 「わずかに」という表現は何を基準にしているのかがあいまいな表現のため、削除した方が望ましいと考える。

磯専門委員修正案② (参照：資料1；29、32ページ)

(評価書(案)の記述) 22ページ1～7行目 「わずかに有意な高値を示したが、舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。雌 Tg ラットにおいては、舌の増殖性病変のうち、過形成+異形成の発生頻度及び個体あたりの個数が 4NQO (+) DAG 油の用量に応じわずかに増加したが、舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。」 22ページ11行目 「舌にわずかな増殖性の変化」
(修正案) 22ページ1～7行目 「わずかに有意な高値を示した。また、硬口蓋+下顎の腫瘍性変化(乳頭腫+がん)の個体あたり個数が 4NQO (+) DAG 中用量群(②と③群)で有意な高値を示し。雌 Tg ラットにおいては、舌の増殖性病変のうち、過形成+異形成の発生頻度及び個体あたりの個数が 4NQO (+) DAG 油の用量に応じ有意に増加したが、舌、硬口蓋、下顎のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。」 22ページ11行目 「口腔内に増殖性の変化並びに腫瘍発生」

(理由)

試験結果から、上記の記載が望ましいと考える。

磯専門委員修正案③

(参照：資料 1 ; 40 ページ)

(評価書 (案) の記述)

26 ページ 13 行目

「弱いながらも」

(修正案)

26 ページ 13 行目

「TPA ほど強くないものの」

あるいは、この部分を削除する。

(理由)

「弱いながらも」という表現は何を基準にしているのかがあいまいな表現のため、TPA との比較である点を加えて、「TPA ほど強くないものの」とするか、この部分を削除することが望ましいと考える。

磯専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 48 ページ)

(評価書 (案) の記述)

29 ページ 6 行目

「弱いながらも」

(修正案)

29 ページ 6 行目

この部分を削除する。

(理由)

「弱いながらも」という表現は何を基準にしているのかがあいまいな表現のため、この部分を削除することが望ましいと考える。

磯専門委員修正案⑤

(参照：資料 1 ; 53 ページ)

(評価書 (案) の記述)

29 ページ 16～29 行目

「さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、一般的に、食品健康影響評価において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協議した。その結果、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、定量的な用量反応データが得られないこと、これまでのところ諸外国や国際機関において十分なバリデーションが行われた試験系がなく国際的にも合意が得られていないこと、ベースラインを確立するのに十分な背景データの集積がなされていないこと等の理由により、(2)①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験 A)、(2)②「ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」(試験 B)、(2)⑤⑥Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験(試験 F)及び(2)⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験 G)のうち遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断した。」

(修正案)

29 ページ 16～29 行目

さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、一般的に、食品健康影響評価において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協議した。その結果は以下の通りである。遺伝子改変動物による試験は、陽性結果が得られた場合に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として有用な場合があるが、陰性の場合にはその事実以上の所見は得られない。一方、陽性の場合には、用量反応性は論議できることがある。同じメカニズムで、二段階発がん試験ではない野生型動物を用いた通常の長期試験において類似した結果が得られると想定した場合でも、それが遺伝子改変動物で陽性所見を得た際の用量と同一の用量で惹起されるかは不明であり、一般的には、遺伝子改変動物による試験がより感度が高いと想定されることが多い。よって、添加物や残留農薬の評価の際にヒトへの外挿を行うための NOEL・NOAEL の根拠となる絶対的な用量を、遺伝子改変動物による投与量から論議することは一般に困難であり、その様な利用はなされない。従って、遺伝子改変動物に関しては、これまでのところ諸外国や国際機関において十分なバリデーションが行われた試験系がなく国際的にも、添加物や残留農薬等の評価の際に遺伝子改変動物による試験結果を通常の試験の結果と同格に扱う合意が得られていない。過去に行われた同一プロトコールの試験に於ける陽性対象群と陰性対照群のデータの集積(背景データ)から、個々の試験が従来どおりの性能で行われたか否かを判定する、といった定量的な品質管理の基準(ベースライン)を確立するのに十分なデータの集積がなされていない。これらの理由により、(2)①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験 A)、(2)②「ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」(試験 B)、(2)⑤⑥Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験(試験 F)及び(2)⑦Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験 G)のうち遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価のメカニズム等を議論する参考として用いるべきものと判断した。

(理由)

上記の記載は、一般人には理解困難と思われるので、より詳しくかつわかりやすい表現が望ましい。

磯専門委員修正案⑥

(参照：資料 1 ; 4 5、5 7、5 8 ページ)

27 ページ 29 行目と 32 ページ 10 から 11 行目

「DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない」

1 9 ページ 7～8 行目と 32 ページ 13 行目

「DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない」

(修正案) 27 ページ 29 行目と 32 ページ 10 から 11 行目

「DAG 油の投与による舌を含む口腔内の明らかな発がんプロモーション作用は認められない」

1 9 ページ 7～8 行目と 32 ページ 13 行目

「DAG 油の投与による大腸での明らかな発がんプロモーション作用は認められない」

(理由)

試験結果が一貫性がないため、「明らかな」という表現を加えるのが妥当と思われる。

磯専門委員修正案⑦

(参照：資料 1 ; 6 0 ページ)

3 2 ページ 21～23 行目

「ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。」

(修正案)

3 2 ページ 21～23 行目

「ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。しかしながら、皮膚の発ガンプロモーション作用に関しては、さらなる検討が必要である。」

(理由)

皮膚の発ガンプロモーション作用に関する課題を加えることが必要と思われる。

磯専門委員修正案⑧

(参照：資料 1 ; 6 2 ページ)

(評価書(案)の記述)

3 2 ページ 3 1 行目

「なお、厚生労働省においては」

(修正案)

32 ページ 31 行目

「なお、当該食品成分の食経験は限られていることなどから、厚生労働省においては」

(理由)

当該食品成分である DAG の長期的な食経験は存在しないことから、成人のみならず小児に対する慢性的な影響のエビデンスは限られているため、また、皮膚の発がんプロモーション作用に関する今後の課題などなら、「当該食品成分の食経験は限られていることなどから、」という表現を加えることが望ましい。

磯専門委員修正案⑨

(参照：資料 1 ; 63 ページ)

(評価書(案)の記述)

34 ページ 34-36 行目

「一般的に、. を申し添える。」

(修正案) 削除する。

(理由)

本文中に、試験結果の解釈についての記載があるので、不要と考える。

専門委員名：漆谷徹郎

漆谷専門委員修正案①

(参照：資料1；34ページ)

<p>(評価書(案)の記述)</p> <p>23ページ17行目</p> <p>「雄Tgラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内(硬口蓋及び下顎)の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG油高用量群(④群)で対照群より減少した。」</p>
<p>(修正案)</p> <p>23ページ17行目</p> <p>「雄Tgラットにおいて、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内(硬口蓋及び下顎)の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG油高用量群(④群)で対照群より有意に減少した。」</p>
<p>(理由)</p> <p>実際に有意差が認められたのであるから、事実をそのまま記述すべきである。</p>

漆谷専門委員修正案②

(参照：資料1；63ページ)

<p>(評価書(案)の記述)</p> <p>34ページ6行目</p> <p>「一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。」</p>
<p>(修正案)</p> <p>34ページ6行目</p> <p>削除することが望ましいと考える。</p>
<p>(理由)</p> <p>私は本品目に関する会議には一度も出席していないが、すくなくとも議事録を読む限りはこのような結論は出していない。遺伝子改変動物が有用な場合もあるが、今回の場合は最終的判断には使わない、と言っているだけで、これを一般化するというスタンスには、少なくとも合意が得られていないと感じられる。勿論私自身の意見としても、遺伝子改変動物の毒性試験への使用は推進すべきであるし、学生にもそう教えている。</p>

専門委員名：及川眞一

はじめに：送られた評価案をもって事案の採否を決定することは、単に、文言の整理・訂正になるのみなので、この時点で結論を出すことに、反対します。これまで議論に参加していないとしても、最終的に提出された実験結果を俯瞰的にみることができ、当該食品の安全性について考えることができます。本事案の結論は安全である、とされていますが、これは誤りと思います。

及川専門委員修正案①

(参照：資料1；61ページ)

(評価書(案)の記述) p 3 2 「---本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断した。」
(修正案) 「DAGの食品としての安全性は問題なしとはいえない。」
(理由) このような結論に至る理由が各々の実験報告の後に示されていますが、それぞれの実験報告の中で「安全」あるいはその根拠が薄く、安全であると結論する根拠は見あたりません。 基本的に、食品として摂取するものは100%の安全性が保証されるべきと思います。この点は薬剤と全く異なる点でしょう。薬剤については副作用とその効果の両面を考慮して、なお、服用することにメリットがある点を考え、臨床的に使用するわけですが、食品についてはこのような考えは当てはまらないものと思います。従って、当該食品を日常生活に用いるに、安全性を担保する根拠はこれまでの実験結果から「無い」と思われます。また、「適切に摂取されれば」とは何をもって、適切といえるのでしょうか。何らかの障害が起きた場合には摂取方法が適切でなかったから、ということになるのでしょうか。このようなことでは「安全な食品」として考えて良いのか、疑問であります。 齧歯類の実験結果のみで、ヒトの安全性を議論することは困難ですから、臨床的な概念もこのような事案には必要と思います。これまでも繰り返して述べたと思いますが、近年の日本人では大腸癌が増加してきたことと、動物性脂肪の摂取量の増加とが関連するのではないかと危惧されています。これを臨床的に、あるいは実験的に証明することは困難であります。この理由としては大腸癌の発症機序が完全に明らかではない

こと、あるいは、モデル動物が存在しないことによると思います。このような中で、遺伝子改変動物の結果をどのように見るかが問われるものと思います。このモデルでは、当該物質が発がんプロモーションに関わる可能性が指摘されたことは重要な所見と思います。食品の安全性には遺伝子改変動物を応用することは不適切である、と一般的にいわれているようですが、だからといって、得られた結果を無視すること、あるいは軽くみることはできないでしょう。得られた結果が大腸癌発症の機序に関与することになるのかもしれないのですから。とくに DAG は消化管内に存在するもの、自然界に存在するもの、といったことで安全性が高いと考えられているようですが、高脂肪食では消化管内での DAG は増加すると考えられるでしょう。このようなことが高脂肪食の増加と大腸癌の増加の接点になることは、現段階では否定できないものと思います。また、皮膚所見についての見解はどうでしょうか。実験結果は「弱いながらも、DAG 油の塗布による皮膚の発がんプロモーション作用を示す結果が得られた。なお、大豆油の塗布においてはそのような作用は認められなかった。」としています。当該食品の DAG 構造体は自然界に存在する多くの DAG 構造体と異なっているわけですが、このような DAG の皮膚移行性が高いかどうかは議論されていません。このような点を考えても、この食品の安全性を 100%、担保するものではないと思います。

及川専門委員修正案②

(参照：資料 1 ; 20 ページ)

(評価書(案)の記述)

17 ページ

DAG 油の投与はラット大腸 ACF 形成を促進せず、むしろ ACF の増殖を抑制すると考えられ、大腸発がんに対して抑制的に作用する可能性が示唆された。

(修正案)

大腸発がんに対して抑制的に作用する可能性は考えられるが、その結論についてはなお、不明である。

(理由)

プロモーション作用はこの実験のみで結論することはできない。また、p 18 に記載されているように「DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成において少なくとも抑制作用は持たず、促進する可能性が示唆された」のだから。

及川専門委員修正案③

(参照：資料 1 ; 2 3 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>19 ページ 3 行目</p> <p>「以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油の投与による大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えた。</p>
<p>(修正案)</p> <p>「大腸がんプロモーション作用については、抑制的な作用に対して、ノックアウトにおける結果では、むしろ促進的な作用が認められたため、安全であると結論することはできない」</p>
<p>(理由)</p> <p>二つの試験で一致した結果が得られなかったのですから、「安全性結論はできない」とすべきです。</p>

及川専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 2 6 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>19 ページ、末</p> <p>以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、D びよ AG 油の投与による全身諸臓器の発がんプロモーション作用は認められないものと考えた。</p>
<p>(修正案)</p> <p>低用量・中用量の DAG は大腸における結節性病変の発症頻度を有意に増加し、病理変化でも腫瘍性病変の頻度が多く認められたことから、安全性が懸念される。</p>
<p>(理由)</p> <p>「大腸については、剖検において対照群 (②群) と比べ DAG 油低用量群及び中用量群 (③④群) で結節の発生頻度が有意な高値を示した」し、「病理組織学的検査においても DAG 油低用量群及び中用量群 (③④群) で腫瘍性病変 (腺腫又は腺がん) の発生頻度が高い傾向を示した」のですから。</p>

及川専門委員修正案⑤

(参照：資料1；32ページ)

(評価書(案)の記述)

p 22

試験F-1の結果より、雄Tgラットに、舌にわずかな増殖性の変化を示す結果が得られたが、野生型ラットの結果では認められなかったことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

(修正案)

試験F-1の結果より、雄Tgラットに、舌にわずかな増殖性の変化を示す結果が得られたが、野生型ラットの結果では認められなかった。したがってDAG油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は否定できないと考えられた。

(理由)

「雄Tgラットにおいては、口腔全体(舌+硬口蓋+下顎)の増殖性病変(過形成+異形成+乳頭腫+がん)の個体あたり個数が4NQO(+DAG)中用量群(②群)でわずかに有意な高値を示した」と「雌Tgラットにおいては、舌の増殖性病変のうち、過形成+異形成の発生頻度及び個体あたりの個数が4NQO(+DAG)油の用量に応じわずかに増加した」ことによる。

及川専門委員修正案⑥

(参照：資料1；35ページ)

(評価書(案)の記述)

p 23

試験F-2の結果より、DAG油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄Tgラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性がないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、当該試験の結果から、結論を得ることはできないと考えた。

(修正案)

試験F-2の結果より、DAG油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄Tgラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性がないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、当該試験の結果から、DAGの安全性にたいする結論を得ることはできないと考えた。

(理由)

「雄野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体あたり個数が、DAG油高用量群(④群)で対照群より増加した。」のだから。

(評価書(案)の記述)

p 24

以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

一方、雌Tgラットに、DAG油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。しかし、当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラットでは、DAG油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られたこと(、(2)①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験A)及び(2)⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(試験F)においても、当該試験(試験G)より実験動物数が多いにも関わらず、雌Tgラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと)から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、本試験における乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考えた。

(修正案)

以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

一方、雌Tgラットに、DAG油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。しかし、雌野生型ラットでは、DAG油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られたこと(、(2)①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験A)及び(2)⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(試験F)における雌Tgラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと)から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAGによる乳腺腫瘍の発生増加に対する安全性はなお不明であると考えた。

(理由)

有意差が認められた結果は例数が少なくとも、取り上げておく必要があると思います。科学的な検証力は例数が多いものの方がすぐれている、と理解されがちですが、本件は、「食品の安全性」といった観点から検討するものであり、より安全なものを求めるべきであろうと考えるからです。

及川専門委員修正案⑧

(参照：資料 1 ; 4 4 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>p 2 7</p> <p>以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、(2) ①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験 A)の結果は再現性のないものであり、Tg ラットにおいて、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。</p>
<p>(修正案)</p> <p>以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、(2) ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究の結果は再現性の問題はあるものの、口腔内の発がんプロモーション作用については安全性であると結論できないと考えた。</p>
<p>(理由)</p> <p>「先の修正案で「以上より、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、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発がんプロモーション作用は認められないと考えた。</p> <p>一方、雌 Tg ラットに、DAG 油の投与による乳腺腫瘍の発生増加を示す結果が得られた。しかし、雌野生型ラットでは、DAG 油の投与により乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られたこと(、(2) ①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験 A)及び(2) ⑤⑥Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験(試験 F)における雌 Tg ラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと)から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG による乳腺腫瘍の発生増加に対する安全性はなお不明であると考えた。」のように示した。</p>

及川専門委員修正案⑨

(参照：資料 1 ; 4 6 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>p 2 8</p> <p>以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油の投与による大腸における発がんプロモーション作用は認められないと判断した。</p>
<p>(修正案)</p> <p>以上から、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油の投与による大腸における発がんプロモーション作用の存在は否定できないと判断した。</p>

(理由)

「DAG 油の中期多臓器発がん性試験」(事業者委託、(株) DIMS 医科学研究所)で示された内容: 「大腸については、剖検において対照群(②群)と比べ DAG 油低用量群及び中用量群(③④群)で結節の発生頻度が有意な高値を示した」と「病理組織学的検査においても DAG 油低用量群及び中用量群(③④群)で腫瘍性病変(腺腫又は腺がん)の発生頻度が高い傾向を示した」ことが無視されている。

及川専門委員修正案⑩

(参照: 資料 1 ; 48 ページ)

(評価書(案)の記述)

p 28 「以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、現時点では最終的に、発がん性の評価は、通常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、(1)②の発がん性試験の結果に基づいて判断することが適当であると考え、DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められないと判断した。

(修正案)

以上のことを踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、現時点では最終的に、DAG 油の投与による乳腺の発がん性の存在が懸念されると判断した。

(理由)

通常の野生型ラットを用いた試験のみを評価の対象とはできない。また、得られた結果を正当に評価するなら、このような文言を使用することが妥当である。

及川専門委員修正案⑪

(参照: 資料 1 ; 49 ページ)

(評価書(案)の記述)

p 29

当該試験(試験 D)は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであり、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切でない判断した。

(当該試験(試験 D)は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであった。しかし、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、このような作用に注目すれば、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には安全性が問題となることを考慮せざるを得ない。また、当該食品摂取後、ここで示された DAG が皮膚組織に移行する割合などを検討することが必要である。

(理由)

DAG油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用を示す結果が得られたのだから。

及川専門委員修正案⑫

(参照：資料1；52ページ)

(評価書(案)の記述)

p 29

④遺伝子改変動物を用いた試験の結果について

さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、一般的に、食品健康影響評価において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協議した。その結果、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、定量的な用量反応データが得られないこと、これまでのところ諸外国や国際機関において十分なバリデーションが行われた試験系がなく国際的にも合意が得られていないこと、ベースラインを確立するのに十分な背景データの集積がなされていないこと等の理由により、(2)①「ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究」(試験A)、(2)②「ジアシルグリセロール(DAG)の大腸がん促進作用試験」(試験B)、(2)⑤⑥Tgラットを用いた舌二段階発がん試験(試験F)及び(2)⑦Tgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験G)のうち遺伝子改変動物を用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価の参考として用いるべきものと判断した。

(修正案)

④遺伝子改変動物を用いた試験の結果について

さらに、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、一般的に、食品健康影響評価において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協議した。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、定量的な用量反応データが得られないこと、これまでのところ諸外国や国際機関において十分なバリデーションが行われた試験系がなく国際的にも合意が得られていないこと、ベースラインを確立するのに十分な背景データの集積がなされていないこと等が挙げられた。しかし、実験ではDAGの安全性を考察するには重大な結果(発がんに対するプロモーション作用など)が示されており、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては無視できない事実であると考えた。

(理由)

食の安全性は100%安全であることをもって評価すべきと考えるから。

及川専門委員修正案⑬

(参照：資料1；57～62ページ)

(評価書(案)の記述)

p 32

V. 食品健康影響評価

新たに実施された DAG 油の二段階発がん試験等の結果を踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としてあらためて評価を行った結果は、以下のとおりである。

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。
- ④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。

以上より、2003年9月11日に、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して通知した「薬事・食品衛生審議会において行われた、(当該食品)の特定保健用食品としての安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考える。」旨の評価結果については、新たな知見を踏まえあらためて評価を行った結果、引き続き妥当なものと考えられ、本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断した。

なお、厚生労働省においては、DAGの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。

一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。

(修正案)

V. 食品健康影響評価

新たに実施された DAG 油の二段階発がん試験等の結果を踏まえ、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としてあらためて評価を行った結果は、以下のとおりである。

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用の安全性は確認できなかった。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は安全とは言い難い。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は否定できない
- ④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではないが、当該食品の皮膚移行性を検討した上で評価することが必要である。

以上より、2003年9月11日に、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して通知した「薬事・食品衛生審議会において行われた、(当該食品)の特定保健用食品としての安全性を担保することはできない。審査の結果は、当委員会として妥当と考える。」旨の評価結果については、さらに検討が必要と考えられる。本食品については、未解決な問題が多く、安全性についてはさらに慎重に判断すべきものと考えられる。

なお、厚生労働省においては、DAGの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。

一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないが、結果の重要性に着目して評価すべきであることを申し添える。

(理由)

これまで述べてきたこと、全ての理由による。

専門委員名：菅野 純

菅野専門委員修正案①

(参照：資料 1 ; 6 ページ)

(評価書 (案) の記述)

6 ページ 14～15 行目

及び

32 ページ 31～32 行目

「なお、厚生労働省においては、ジアシルグリセロールの安全性に係る新たな知見があれば、当委員会に報告されたい。」

(修正案)

6 ページ 14 行目～

「なお、今回の評価により、①ジアシルグリセロールを含む食用調理油 (DAG 油) にはトリアシルグリセロールを主成分とする TAG 油とは異なる生体影響を及ぼす性質があることが示されたこと、及び、②DAG 油および、それを高率に含む食品の食経験は、他の食品成分や食習慣との相互作用を含めて、本評価において討議された発がん等の慢性影響を考察するには不十分であること、および実施されたヒト摂取試験は、一般ヒト集団のすべての構成要素 (胎児、新生児、小児、老人を含む) に於ける慢性影響を推し量るためには十分なものではないこと、から、特に胎児、新生児、小児に対する安全性については十分に考察されていないことを国民に周知すると共に、厚生労働省においては引き続き、本製品の危害の発生を防止するために必要な情報を収集すべきである。」

(理由)

要点は、(1) DAG 油は、今までに食経験が無かった食物であること、(2) 発売後何年か経過していることから食経験があるとされつつあるものの、本検討の発端となった発癌性をふくむ慢性影響と、子どもの発達影響・遅発影響 (大人になってから起こる事象はあるのかないのか) という点で、食経験が未だに十分でないこと、(3) 二世代試験 (児動物は通常、3ヶ月齢の時点で解剖) と、催奇形性試験 (胎生 17.5 日で帝王切開) は、それぞれ、繁殖能力、胎児に対する短期影響を見るものであり、小児期からの長年の摂取で、児動物に、とくに成長ごとに慢性的影響が無かったかどうかは、これらの試験では観察していないこと、の三点です。

現時点で、添加物等、毒性試験ガイドライン化されたような定型的な、小児期暴露慢性・遅発性影響試験はないと思います。だからといって、「二世代試験と催奇形性試験が陰性だから問題ないと言えない」、というのは、食品に関しては当てはまら

ないと考えます。食品安全委員会が、「トクホ（新開発食品）の毒性試験は食品添加物・残留農薬と同じガイドライン試験（GLP 試験）の結果のみを採用し、それ以外の試験結果、あるいは考察は一切採用しない」と、決めておられるのなら、食品安全委員会の責任においてそうされるのは結構かと思いますが、実際には、食品と食品添加物・残留農薬との扱いは大きく違います。食品に対しては、関与成分が主成分であることがおおく、したがって、安全係数を用いて動物実験の NOAEL/NOEL の数値を基に規制を行うことが出来ないこと、従って、従来より、新開発食品の検討会では、ケースバイケース、あるいはアラカルトで、その時々々の使用しうるすべての科学的論議を基に評価を実施してきているものと考えます。ある事例では、関与成分が「食品そのもの」に近いものについて、動物実験の結果は定性的判断、あるいは蓋然性の判断のみに使用し、定量的な判断、即ち、ヒトの摂取量の上限の数値はヒトに関する情報のみから決定した経緯があります。

以上より、「発達期にある小児に対する慢性的な影響、あるいは遅発的な影響については、動物試験およびヒトに於ける知見の集積研究は、なされていない」という事実を含む修正案の内容は記載する必要があると考えます。

菅野専門委員修正案②

(参照：資料 1 ; 6 2 ページ)

(評価書(案)の記述)

p 3 2 3 4 ~ 3 6 行目

「一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。」

(修正案)

3 4 ページ 6 行目

削除する必要がある。

(理由)

そもそも、食品の主成分については、「食品添加物」等を扱う際の「安全係数」の概念（動物実験での最大無影響量や最大無毒性量を 1 0 0 分の 1 にして、人に適応する方）が適用できない、すなわち、従来のいかなる「定型的な安全性評価」、いわゆる「お作法」が存在しないことから、本来、新開発食品の検討会には、臨床医をはじめとする「お作法」外の専門家の参加が要請され、そこでの、科学的な論議を基に、基本的に個々の事例について判断を下すことが行われてきた。

今回の、DAG 油に関しては、食品添加物を念頭に置いたと思われる「証拠主義」が全面に出ており、その点で、「新開発食品」の今までの論議とは異なった報告書のまとめ方となっていると思われる。よって、

この

「一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。」

は、「新開発食品」の委員会の本来おかれてきた立場からすると、違和感を覚えざるを得ない。

その理由は、食品（特に新開発食品）は、添加物や残留農薬と違い、安全係数で管理できないところの、食品の主成分であり、動物実験の結果を数値的に人に外挿することが論議・審査の主題とならない点に集約される。裏返すと、得られる可能な限りの科学的知見を基に、科学的に国民の安全について論議することであり、遺伝子改変動物の所見であろうが何であろうが利用する、という立場であり、であるから、今回の再評価の起始点自体が、遺伝子改変動物の所見であったのである。

「一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。」

という表記は、食品安全委員会が、今後、食品の安全については、「国際的なレベル」に迎合しそちらを優先し、最新の科学的知見を重視することを行わない、と宣言しているとしか捕らえられないが、日本国民の安全を考える点からも、この表記は削除する必要があると考える。

尚、蛇足ながら、遺伝子改変動物の実験系と、野生型動物を用いた化学物質二段階発がん実験とのどちらが、ヒトへの外挿により貢献する生物学的メカニズム情報を提供するかは、複雑な問題で、場合によっては、前者の方が有意義な場合も想定されるのである。なぜならば、後者の系での発がん物質によるイニシエーションの段階で生体に何が起こったかを正確に把握出来ているとは到底言えない状況に現在の毒性学があるからである。遺伝子改変動物に化学物質二段階発がんを加えた場合のメカニズム評価は非常に難しいことが創造される。

菅野専門委員修正案③

(参照：資料 1 ; 4 5 ページ)

(評価書 (案) の記述)

p 2 7 2 5 ~ 2 7 行目

「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常野生型ラットを用いた試験、すなわち、」

(修正案)

「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、最終的に、Tg ラットを用いた二段階発がん試験は Tg 動物に発がん物質によりイニシエーションが加えられた試験であることにより生物学的解釈が難しいことから、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生型ラットを用いた化学発癌物質による 2 段階試験、すなわち、」

(理由)

今回の Tg ラットの実験の多くは、感度を上げるために、癌遺伝子の強制発現により発がん感受性を高めた (Tg) 上に、更に、発がん化学物質を投与し (イニシエーション) 何らかの遺伝子異常の導入を追加している。よって、その後に無処置で経過した「対照群」の病変発生率が上昇する変化が誘発され、その結果、処置の効果判定が難しくなったこと、加えて、いわゆる非特異的な細胞増殖刺激 (皮膚で言うところの切り傷による刺激) で腫瘍性病変の発生が誘発されてしまうことが危惧され、また、この様な組み合わせ処置に関する生体反応メカニズムの考察についての科学的知見の集積が乏しいことから、その結果から直接的にヒトでの発がん促進作用を予測することには、慎重にならざるを得ない。他方、野生動物を用いた皮膚二段階発がんモデルや Min マウス、Tg ラット (化学発がん物質の投与を行わない) の実験は、メカニズムに関する過去の知識の集積があり、ヒトへの外挿についての論議がある程度可能である。よって、ここで野生型動物を用いた 2 段階発がん実験の結果を重視ということは、Tg 動物を一律に排除することではないことから、この様な修正が必要であると考える。

菅野専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 49 ページ)

(評価書 (案) の記述)

p 29 9～13 行目

「当該試験 (試験 D) は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであり、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切でないと判断した。」

(修正案)

「当該試験 (試験 D) は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであるが、DAG 油が TAG 油と異なる作用を有することが示され、本試験系に関する今までの知見からその作用メカニズムに PKC 等を介したプロモーション作用が否定できないことから、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、ヒトが長期にわたり摂取した際に上皮系に対して発がん促

進作用を含む何らかの影響が現れる可能性を視野に入れた経過観察を行う必要があると判断した。」

(理由)

メカニズム解明を目的とした試験であり、扁平上皮系で「DAG」に想定された発がんプロモーション作用を示すかを検討する実験であり、陽性結果は、そのメカニズムが働く可能性を示唆している。直接外挿できないのは当然であり、本データの使用法は、蓋然性をもって、扁平上皮系、特にリパーゼの分解を受けない状態で暴露される部位については注意喚起するのが、「食経験の乏しい新開発食品」に対する正しい対処法であると考えます。

菅野専門委員修正案⑤

(参照：資料1；54ページ)

(評価書(案)の記述)

p 30 1～15行目

「3. 一日摂取量の推計

理論上の最大摂取量(平均)を推定すると、厚生労働省の平成18年国民健康・栄養調査から、日本人の一日あたりの脂質平均摂取量54.1gのうち植物性食品由来の脂質は27.2gとなっており、これをすべてDAG油として摂取したとすると、一日推定摂取量は27.2g/人/日(体重50kgとして5446mg/kg体重/日)となる。(参照7)一方、DAG油の年間生産量が約28,600トン/年であり、市場シェアを10%と推定し、日本の人口(1億2,770万人；総務省統計局統計データ平成20年11月現在推計人口)の10%が消費していると推定し計算すると、DAG油の一日推定摂取量は6.1g/人/日(体重50kgとして120mg/kg体重/日)となる。

食用油、マヨネーズ、ドレッシング等のDAG油が使用される可能性の高い加工食品中から摂取される脂質(表12)すべてにDAG油を用いたと仮定すると、一日推定摂取量は18.0g/人/日(体重50kgとして360mg/kg体重/日)となる。(参照7)」

(修正案)

「3. 一日摂取量の推計(参考)

理論上の最大摂取量(平均)を推定すると、厚生労働省の平成18年国民健康・栄養調査から、日本人の一日あたりの脂質平均摂取量54.1gのうち植物性食品由来の脂質は27.2gとなっており、これをすべてDAG油として摂取したとすると、一日推定摂取量は27.2g/人/日(体重50kgとして5446mg/kg体重/日)となる。(参照7)なお、DAG油の年間生産量が約28,600トン/年である。食用油、マヨネーズ、ドレッシング等のDAG油が使用される可能性の高い加工食品中から摂取される脂質(表12)すべてにDAG油を用いたと仮定すると、一日推定摂取量は18.0g/人/日(体重50kgとして360mg/kg体/日)となる。(参照7)」

(理由)

新開発食品の場合は、添加物などと同じ手法で暴露評価することは出来ないし、そうすると決められてもいないはずである。よって、この部分の掲載意義は「参考程度」とであると考える。

DAG 油を使用する人は、一定期間それをすべての料理に用いることを想定するわけであるから、シェア計算により 10 分の 1 にする根拠が無い。これも、残留農薬等の ADI 設定等と全く相容れない点である。

菅野専門委員修正案⑥

(参照：資料 1 ; 58 ページ)

(評価書(案)の記述)

p 32 17~19 行目

「④ ① ~ ③ の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。」

(修正案)

「④ ① ~ ③ の知見については、ヒトにおける一日最大摂取量と同等レベルの用量まで実施された試験により得られたものである。ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能であるが、食品の主要成分であることから安全マージンは得られない。」

(理由)

新開発食品の場合は、添加物などと同じ手法で暴露評価することは出来ないし、そうすると決められてもいないはずである。よって、この部分の掲載意義は「参考程度」とであると考える。

DAG 油を使用する人は、一定期間それをすべての料理に用いることを想定するわけであるから、シェア計算により 10 分の 1 にする根拠が無い。これも、残留農薬等の ADI 設定等と全く相容れない点である。

菅野専門委員修正案⑦

(参照：資料 1 ; 59 ページ)

(評価書(案)の記述)

p 32 21~23 行目

「⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。」

(修正案)

「⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に直ちに影響が現れることを示すものではないが、TAG 油には認められないところの、扁平上皮系を含む上皮系の細胞に対する影響が DAG 油には認められることを示唆していることから、ヒトでの継続的な摂取に際しての影響については注意深く観察する必要がある」。

(理由)

皮膚二段階発がん実験は、メカニズム解明を目的とした試験であり、扁平上皮系で「DAG」に想定された発がんプロモーション作用を示すかを検討する実験であり、陽性結果は、そのメカニズムが働く可能性を示唆している。直接外挿できないのは当然であり、本データの使用法は、蓋然性をもって、扁平上皮系、特にリパーゼの分解を受けない状態で暴露される部位については注意喚起するのが、「食経験の乏しい新開発食品」に対する正しい対処法であると考えます。

専門委員名：田嶋尚子

田嶋専門委員修正案① (参照：資料1；24ページ)

(評価書(案)の記述) 19 ページ6-7行目 DAG 油の投与による大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えた。
(修正案) DAG 油の投与による大腸発がんプロモーション作用に関して結論を得ることはできないと考えた。
(理由) 家族性ポリポージスのモデルである Min マウスにおけるポリープ形成の促進という結果は、有意差は得られなかったものの、安全性という面から無視できないため。トランスジェニックマウスにおける実験結果は、がん遺伝子を持っているヒトに対する警告ともいえ無視することはできない。

田嶋専門委員修正案② (参照：資料1；29、32ページ)

(評価書(案)の記述) 22 ページ1行目、11行目 中用量群(②群)でわずかに有意な高値を示したが 雄 Tg ラットに、舌にわずかな増殖性の変化
(修正案) いずれも、「わずかに」および「わずかな」を削除。
(理由) 科学的に記述すべきであるから。有意であれば、わずかには不要。必要であれば P 値を記載すべき。

田嶋専門委員修正案③ (参照：資料1；40ページ)

(評価書(案)の記述) 26 ページ13行目 弱いながらも、DAG 油の塗布による
(修正案) 「弱いながらも」を削除
(理由) 科学的に記述すべきであるから。有意であれば「弱いながらも」は不要。

田嶋専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 4 6 ページ)

28 ページ 11-12 行目

油の投与による大腸における発がんプロモーション作用は認められないと判断した。

(修正案)

油の投与による大腸における発がんプロモーション作用に関して、結論を得ることはできなかった。

(理由)

得られた結果は必ずしも一定の方向ではない。認められない、と結論するに足る十分なエビデンスは今回の一連の試験から得られていない。高中性脂肪血症や肥満と大腸がん発生に関する疫学的所見をかんがみても、今後長期的に検討すべき点である。

田嶋専門委員修正案⑤

(参照：資料 1 ; 5 7、5 8、5 9 ページ)

32 ページ 10-23 行目

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。
- ④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。

(修正案)

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用に関して結論を得ることはできなかった。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用に関して結論を得ることはできなかった。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。
- ④ ③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。しかし、DAG 油の塗布による皮膚の発ガンプロモーション作用が示されたことに関し、さらなる検討が必要である。

(理由)

試験結果から以上のように判断することが適切と考えた。

田嶋専門委員修正案⑥

(参照：資料 1 ; 6 1 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>3 2 ページ 29-30 行目</p> <p>。。。。引き続き妥当なものと考えられ、本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断した。</p>
<p>(修正案)</p> <p>。。。。引き続き妥当なものと考えられ、を削除</p> <p>本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断できるものの、今後とも長期的な観察が必要である。</p>
<p>(理由)</p> <p>今回の実験結果には新知見があり、以前と同等のレベルで「安全性」を評価することには無理がある。したがって、「引き続き妥当」(特にかわったことはない)という表現は適切でない。また、一連の試験から得られた安全性に対する懸念から、今後検討が必要と思われるため。</p>

田嶋専門委員修正案⑦

(参照：資料 1 ; 6 1 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>32 ページ 31-32 行目</p> <p>なお、厚生労働省においては・・・されたい。</p>
<p>(修正案) 追加</p> <p>なお、発達期にある小児や妊婦に対する影響について知見が得られていないところから、厚生労働省においては、・・・されたい。</p>
<p>(理由)</p> <p>DAG の安全性に係わる懸念を具体的に示すため。</p>

田嶋専門委員修正案⑧

(参照：資料 1 ; 6 2 ページ)

<p>(評価書 (案) の記述)</p> <p>34 ページ 34-36 行目</p> <p>一般的に、……を申し添える。</p>
<p>(修正案) 削除</p>
<p>(理由)</p> <p>報告書の最後の文章として、今回の Tg ラットに関する一連の実験を否定するような記載は適切でない。また、前回の委員会でのようなコンセンサスは得られなかったのではないかと。</p>

専門委員名：山崎 壮

山崎専門委員修正案① (参照：資料1；16、19、21、25、
27、30、34、37、39、ページ)

(評価書(案)の記述) 15 ページ 26～32 行目、17 ページ 6～13 行目、18 ページ 6～15 行目、19 ページ 17 ～29 行目、20 ページ 20～26 行目、21 ページ 25 行目～22 ページ 9 行目、12～17 行目、24 ページ 18～31 行目、26 ページ 3～11 行目
(修正案) 有害事象の発生頻度を試験群及び対照群ともに具体的な数値を引用(表形式でもよ い)し、そのうえで、定量的な結果判定を述べていただきたい。
(理由) WG の場では有害事象の発生頻度の数値は重要な判断データであったと考えます。 委員会 HP で公開している資料に記載されている範囲内の数値および学術論文とし て公表済みの数値でよいので、数値を報告書に記載することで、「認められない」、「わ ずかに」、「有意に」、「示唆された」、「示された」などの定量的判断の根拠として公開 する必要があると考えます。 なお、判断根拠とした数値及び病理所見の強さなどを示さないのであれば、上述の箇 所ですで使用されている「わずかに」や強弱を示す表現は、何と比較してかが不明確で あるので、使用することは不相当と考えます。

山崎専門委員修正案② (参照：資料1；41 ページ)

(評価書(案)の記述) 26 ページ～29 ページ (3) DAG 油に関する二段階発がん試験等のまとめ
(修正案) 「(2)今回の食品健康影響評価にあたり提示された試験の結果について」の後に 「(3)WG における DAG 油の安全性評価の基本的考え方」を挿入し、「(3) DAG 油 に関する二段階発がん試験等のまとめ」を「(4) DAG 油に関する二段階発がん試験等 のまとめ」とする。 「(3)WG における DAG 油の安全性評価の基本的考え方」には、WG が評価方針を 決めるに当たり重視した知見・意見を総括した内容とする。総括に当たっては、WG 第 3 回会合の資料 1-1、1-2、1-3 および WG 第 5 回会合の資料 2-3、さらには第 5 回会合後に評価書案をまとめる過程で重視した考え方(公開資料なし)を基礎資料と し、第 1 回～第 5 回 WG 会合の議事録を補足資料とする。 ワーキンググループに差し戻して、「(3)WG における DAG 油の安全性評価の基本

的考え方」の内容を検討して下さることを希望しますが、議論のきっかけにさせていただくための一例として次の文章を示します。

「(3)WGにおける DAG 油の安全性評価の基本的考え方」の記載例

今回の調査対象となった DAG 油の安全性評価に関しては、食品添加物等の安全性試験でも採用されている国際的に確立した方法論である遺伝毒性試験および 2 年間発がん性試験において、遺伝毒性と発がん性を示す所見は認められていなかった。一方、フォルボールエステル (TPA) に PKC の活性化を介した発がんプロモーター作用があり、PKC の活性化に 1,2-DAG がメディエーターとして機能していることが明らかになっていることから、外来性の 1,2-DAG にも *in vivo* 系で TPA と同様に PKC を介した発がんプロモーター作用があるのではないかと、また 1,2-DAG を含有する DGA 油に *in vivo* 系で発がんプロモーター作用があるのではないかとという懸念がもたれた。そのため、厚生労働省薬事・食品衛生審議会は、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ことを決め、その後、厚生労働省において遺伝子組換えラットによる二段階発がん性試験が実施されるとともに、試験結果の評価を食品安全委員会が行うことになった。この初期の試験において遺伝子組換えラットによる二段階発がん性試験で発がんプロモーション作用を示唆する結果が得られたことから、食品安全委員会ワーキンググループでの審議では、DAG 油に対する発がんプロモーション作用の懸念と遺伝子改変動物試験の取扱いが重要な検討事項となった。

ワーキンググループではこれまでに得られた実験動物試験結果の報告を受けた。また、高井義美参考人（大阪大学教授）及び貝淵弘三参考人（名古屋大学教授）からの意見（WG 第 3 回会合の資料 1-1 を参照資料に加え、引用する）、林裕造参考人（NPO）法人食品保健科学情報交流協議会理事長）からの意見（WG 第 3 回会合の資料 1-2 を参照資料に加え、引用する）を得た。それらの知見を基にワーキンググループで議論し、DAG 油の実験動物試験結果を評価する際の安全性評価の基本的考え方を以下のようにまとめた。

1. 評価対象について

① この調査では評価対象を特定製品の DGA 油とする。化合物としての DAG 全般と 1,2-DAG を調査対象とするものではない。

2. 発がんプロモーション作用の懸念について

① DAG 油には、遺伝毒性試験および 2 年間発がん性試験において遺伝毒性と発がん性を示す所見は認められていない。

② 1,2-DAG が発がんプロモーターではないかという懸念は、強力な発がんプロモ-

ターである TPA と同様に 1,2-DAG が PKC を活性化させるという酵素化学的知見によるものである。

- ③ TPA は細胞膜を通過して細胞内に入り、生理的活性因子である 1,2-DAG にかわって PKC を活性化する。PKC の活性が過剰に発現すると発がんプロモーションなどの病態をひきおこす可能性がある。
- ④ TPA は細胞内に入り、代謝されずに残存するが、調査対象である DAG 油に含まれる 1,2-DAG は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの長鎖脂肪酸 2 本からなる 1,2-DAG であり、細胞膜の透過性が低く、細胞内に入りにくいと考えられる。仮に細胞内に入ったとしても、生理的状态では、リパーゼまたは DAG キナーゼなどにより速やかに代謝され、PKC 活性を過剰に活性化することはなく、発がんプロモーション作用は示さないと考えられる。
- ⑤ 1,2-DAG が発がんプロモーターとして作用するための必要条件は、外部から投与された 1,2-DAG が標的細胞に到達し、細胞膜を通過して内部に入り、PKC を過剰に活性化させることである。
- ⑥ 1,2-DAG が PKC を活性化させる作用を有するためには、1,2-DAG の二つの脂肪酸（カルボン酸）のうち、少なくとも一つは不飽和脂肪酸であることが必要である。
なお、DAG 油に含有される脂肪酸のうち長鎖不飽和脂肪酸が 90%以上を占めている。
- ⑦ 発がんプロモーション作用を示すものは PKC を活性化するが、PKC は細胞内の基本的な酵素であり、PKC を活性化するものすべてが発がんプロモーション作用を有するか否かは定かではない。たとえ PKC を活性化する作用を有する物質であっても、実際にプロモーション作用を有するか否かは、動物実験により確認する必要がある。

3. DAG の体内動態について

- ① DAG の吸収、代謝等の体内動態については、生理的な脂質代謝に与える影響も含めて検討する必要があるが、十分な知見を得られなかった。生体に投与（暴露）された外来性の DAG が DAG のままで吸収されることがあるのか否かについても検討すべきであるが、十分な知見を得られなかった。
- ② DAG 油に含まれる 1,2-DAG は細胞内に入りにくいと考えられるが、例えば、傷があったような場合、細胞膜の構成が通常とは異なっている可能性があり、細胞内へ取り込まれやすくなる可能性は否定できない。

4. 評価全般に関することについて

- ① 発がんプロモーション作用を持つ物質には、閾値が存在すると考えられている。

- ② 発がんプロモーション作用がある物質に特有な規制・評価方法はなく、遺伝毒性発がん物質でないことを確認し、さらに、発がんプロモーションの背景となる影響を標的細胞に起こさない摂取量（暴露量）、つまり閾値を確認することが必要である。最終的には、ADIを算出する。
- ③ 閾値を求める場合は、国際的に認められている試験で行うべきである。

5. 遺伝子改変動物の試験の取扱いについて

- ① 遺伝子改変動物の試験は、発がんプロモーション作用を見逃さないためのツールであり、そのメカニズムの解析、予想を検証するためには非常に重要なツールである。
- ② 遺伝子改変動物の試験で陽性の結果が得られた場合は「警告」と捉え、通常の実験動物で確認を行い、最終的な評価をすることが重要である。
- ③ 現状では、ヒトに対する定量的安全性評価（例えば閾値の設定等）には使えない。ヒトに対する発がんプロモーション作用の定量的安全性評価は、国際的に認められている野生型実験動物を用いた試験で行うべきである。
- ③ DAG油の発がんプロモーション作用に関する評価は、国際的に確立された、通常の実験動物を用いた実験（DMBAをイニシエーターとして用いたマウス皮膚二段階発がん試験）に基づいて行うべきである。現時点では遺伝子改変動物の試験結果をもって発がんプロモーション作用の有無を判断すべきではない。

以上のDAG油の安全性評価の基本的考え方に立脚して、DAG油に関する二段階発がん試験等のまとめを行った。

以下、「(4) DAG油に関する二段階発がん試験等のまとめ」に続く。

(理由)

(3) DAG油に関する二段階発がん試験等のまとめは、各試験結果をWGとして「総括評価」したものと述べてられています。しかし、その評価の立脚点であるWGの評価の基本的考え方が述べられていません。第1回～第3回WGで活発に議論された評価の考え方の総括（たとえば第3回WG会合資料1-3を基に論述する）を示した上で、試験結果の評価を述べてくださることを希望します。また、DAG油の安全性評価の基本的考え方の中には、高井義美先生、貝淵弘三先生、林裕造先生のご意見をWGとしてはどのように総括して評価に反映させたのかも含まれるべきと考えます。

また、今回のDAG油の安全性評価の場合、TPAに発がんプロモーター作用があるから1,2-DAGにも同様に発がんプロモーター作用があるのではないかと、1,2-DAGを含有するDGA油にも発がんプロモーター作用があるのではないかとという疑念から検

討が始まったことを述べることも必要だと思います。

山崎専門委員修正案③

(参照：資料 1 ; 47 ページ)

(評価書 (案) の記述)

28 ページ 32~35 行目

新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油が口腔内で吸収され、血中に移行し、乳腺という遠隔かつ特定の組織に到達して作用するという事は、生理学的な体内動態からも想定しにくいと考えた。

(修正案)

新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG 油が投与部位から離れた遠隔地に PKC の変動をもたらす可能性を示唆したデータであると考えたが、DAG 油が口腔内で吸収され、血中に移行し、乳腺という遠隔かつ特定の組織に到達して作用するという事は、生理学的な体内動態からも想定しにくいと考えられることから、その発現メカニズムは不明である。

(理由)

(第 5 回 WG 会合議事録 51 ページ下段の菅野委員の発言と 52 ページ上段の福島座長の発言を読み、PKC アイソフォーム mRNA の変動を評価書案のように解釈するよりも、修正案の様に解釈する方がよいと考えたからです。

山崎専門委員修正案④

(参照：資料 1 ; 50 ページ)

(評価書 (案) の記述)

29 ページ 9~13 行目

当該試験 (試験 D) は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものであり、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切でないと判断した。

(修正案)

当該試験 (試験 D) は、発がん物質によるイニシエーション後に高用量かつ頻回に皮膚に塗布するといった、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合には想定し得ない暴露条件下におけるものである。しかし、当該試験法が PKC を介した発がんプロモーション活性を確認する目的では国際的に確立された試験法であることから、DAG 油には TAG 油とは異なり、大量暴露した場合には PKC を介した発がんプロモーション活性が作用メカニズムとして作用したことが示唆される。DAG 油においては、扁平上皮系組織、特にリパーゼによる分解を受けない場合には安全性に関する

る十分な考察が必要であることが示唆される。なお、実験動物で発がんプロモーション活性が認められた DAG 油の暴露量がきわめて高用量であることから、発がんプロモーション活性には閾値が存在すると推測される。したがって、新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、今後ヒトにおける DAG 油の発がんプロモーション活性の閾値を検討することが適当であると判断した。また、厚生労働省においては、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。

(理由)

全面的に内容を再検討し、充実した内容に書き直していただくことを希望します。そのために、ワーキンググループに差し戻して十分な審議をしてくださることを希望します。上述の変更案はあくまで一例として示したものです。

皮膚 2 段階発がん試験結果で発がんプロモーション活性を「示す」結果が得られたと結論するのであれば、「ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適当でない」とする理由付けが不十分だと感じます。現在の案では一般国民が納得できないと思います。「ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切でない」と結論するよりも、皮膚における発がんプロモーション活性発現のメカニズムと、ヒトにおける DAG 油の経口暴露・非経口暴露のリスクの 2 つの点について十分に考察・論述したうえで、皮膚二段階発がん試験で認められた発がんプロモーション活性をヒトの健康被害のリスク評価の中で定量的に考察することが適切であると考えます。

皮膚二段階発がん試験結果を単純にヒトに外挿することはできないのは当然ですが、評価書案に書かれている単純な理由で評価根拠から排除することは不適切だと思います。

その理由は以下のことによります。

(1) 国際的に確立している野生型マウスを使った皮膚二段階発がん試験で、かなり高暴露量ではありますが、プロモーション作用が認められたことは、DAG 油に *in vivo* での発がんプロモーション活性の **potential** (潜在的活性、ここでは、「もしも発がんしやすい条件を整えば発がんプロモーションを示す能力」という意味で使用する。) があると言えます。つまり、この物質の特性としてハザードであると言えます。この試験結果だけでは DAG 油と TPA が同様なメカニズムで作用しているとまでは言えないと考えますが、それでも、この試験結果は評価書案で取り上げた試験結果のうちで最も重要な結果として考察する必要があると考えます。

このハザードがヒトに健康被害を及ぼす危険性を、種差、生体内代謝、発がんの組織特異性・臓器特異性 (同じ扁平上皮組織であっても臓器による違いがあるから)、実験動物への暴露量、想定されるヒトの暴露経路と暴露量などから、総合

的に定量的にリスク評価する必要があると考えます。

- (2) 皮膚発がんのデータを、単に投与形態だけでの問題で切り捨ててしまうのは不適切であると考えます。第5回WG会合議事録40ページ中段の池上委員の発言に賛成です。
- (3) 第1回WG会合議事録22ページ下段の寺田委員長（当時）の発言「少なくともマウスの皮膚で本当に動物個体でプロモーション作用があるかどうかは知っておく必要があると思うんです。」は、DAG油に実験動物に *in vivo* で発がん促進作用の潜在的な能力（発がんに適した条件を整えば発がん促進作用を示す）があるか？、発がんプロモーターとしてのハザードであるか？、を調べること（ハザードの同定）であり、重要な検討テーマであると理解しました。寺田前委員長が提起された問題に対するWGとしての回答を十分に論述をすることが必須だと思います。したがって、寺田前委員長が言われた問題と、「ヒトの健康被害のリスク評価」の問題とは、2つの別の重要事項として評価書の中でそれぞれ取り上げて論述してくださることを希望します。

また、別の観点から、

- (4) DAG油を炒め物や揚げ物に使用すると、調理者はDAG油蒸気を吸い込みます。特に、揚げ物をすると、調理者は油蒸気を吸引して気持ち悪くなり、自分は揚げ物を食べたくなくなると聞いています。調理者はそれくらい多量の油を吸引すると言えます。DAG油を日常的に長期間使い続けてもヒトの肺の扁平上皮に発がんプロモーション活性が現れることはないのか？ 肺組織の感受性とヒトの吸引による推定暴露量からリスク評価をしたうえで、ヒトに健康被害を与える恐れがあるか否かを評価する必要があるように思います。

山崎専門委員修正案⑤

(参照：資料1；62ページ)

(評価書(案)の記述)

32ページ34行目

「一般的に、食品健康影響評価において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は国際的にも合意が得られていないことを申し添える。」

(修正案)

削除することを希望します。

(理由)

第3回WG会合資料1-3「これまでの合同ワーキンググループにおける調査審議の要約」の中で、

- ④ 遺伝子改変動物は、現時点では化学物質の作用メカニズムの解析・予想を検証するために用いるもの。トランスジェニック・ラット等の遺伝子改変動物を用いて、発がんプロモーション作用のメカニズムを確認することはできるが、遺

伝子改変動物についての国際的な評価 (validation) が定まっていない現状では、遺伝子改変動物を用いて、人に対する発がんプロモーション作用の有無を確認することはできない。遺伝子改変動物で異常がみられた場合は警告にとらえ、通常の実験動物で確認を行い、最終的な評価をすることが重要である。

および、

第3回 WG 会合資料 1-2「林裕造参考人によるプレゼンテーションの概要」の中で、

- ② プロモーション作用を有する物質に特有な規制・評価方法はなく、遺伝毒性発がん物質でないことを確認し、さらに、発がんプロモーションの背景となる影響を標的細胞に起こさない摂取量を確認することが必要。最終的には、ADI を算出する。
- ⑨ 遺伝子改変動物は、現時点では化学物質の作用メカニズムの解析もしくは作用メカニズムに関する仮説の検証を目的とする研究に用いるもの。定量的安全性評価 (例えば閾値の設定等) の目的には、一般に遺伝子改変動物は使えない (⑩)。
- ⑩ 閾値を求める場合は、国際的に認められている試験で行うべき。

とされていることには、

「ヒトの健康被害に対する定量的リスク評価」に関しては異存ありません。

ただし、この概念が適用できるのは、食品添加物、残留農薬、残留動物用医薬品など、食品に微量または少量混在する「副成分」に対してであり、「食品の主成分」についてはこの概念「だけ」では対応できないと考えます。言い換えれば、食品添加物、残留農薬・動物用医薬品では、最終的には ADI を算出する定量的リスク評価を行います。食品の主成分については、「食品添加物」などを扱う際の「安全係数」の概念が適用できないと考えます。その理由は、

1. 食品の主成分は、食品に微量または少量混在する「副成分」と比べて、大量長期暴露が想定される。
2. 食品の主成分は、そもそも有害事象の同定と有害事象の特性評価ができていないことが少なくないと推測される。その特定から行う必要がある。

からです。

今回の DAG 油の安全性評価では、

1. ハザードの同定とハザードの特性評価、作用発現メカニズムの解析
2. ヒトの健康被害に対する定量的リスク評価

の 2 つが重要課題であったと理解しています。WG の議事録を読むと、ハザードの同定とハザードの特性評価、作用発現メカニズムの解析には、遺伝子改変実験動物が非常に有用であることが WG の会合でコンセンサスになっていると理解しています。今回は、DAG 油は動物個体で「メカニズムとして」プロモーション作用があるか？の評価が必要であったので、積極的に遺伝子改変実験動物を使った試験は有用であり、一連の試験を否定する記述は適切ではないと考えます。

(評価書(案)の記述)

32 ページ 10～23 行目

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。
- ④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは適切ではない。

(修正案)

(1)実験動物を使った発がんプロモーターとしてのハザードの同定

マウスで DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用が認められたことから、DAG 油には TAG 油とは異なり、大量暴露した場合には PKC を介した発がんプロモーション活性が作用メカニズムとして作用したことが示唆される。

(2)ヒトの健康被害に対するリスク評価

- ① DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められない。
- ② DAG 油の投与による大腸での発がんプロモーション作用は認められない。
- ③ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められない。
- ④ ①～③の知見については、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。
- ⑤ マウスで認められた DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用については、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する量を考えると直ちに健康被害を起こす恐れがあることを示すものではないが、ヒトが長期にわたって摂取し続けた場合における影響の可能性を継続的に情報収集することが必要であると判断した。

(理由)

DAG 油の評価を、(1)実験動物を使ったハザードの同定、(2)ヒトの健康被害に対するリスク評価、の 2 つに分けて総括することを希望します。

今回の DAG 油の安全性評価の場合、TPA に発がんプロモーター作用があるから 1,2-DAG にも同様に発がんプロモーター作用があるのではないかと、1,2-DAG を含有

するDGA油でも発がんプロモーター作用があるのではないかという疑念から検討が始まったので、実験動物による *in vivo* での DAG 油の毒性発現特性を総括しておく必要があると考えるからです。それが(1)実験動物を使ったハザードの同定の部分です。

専門委員名：脇 昌子

評価書全体を通じて 表現への意見です

脇専門委員修正案① (参照：資料1；24ページ)

(評価書(案)の記述)

19ページ6-8行目 など

以上より、「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会としては、DAG油の投与による大腸発がんプロモーション作用は認められないと考えた。」

(修正案)

以上より、DAG油が有意な大腸発がんプロモーション作用を示すとは考えにくいと判断される。

(理由)

1) 各研究血管の総括に、結果が相反する場合には「発がん性またはプロモーション作用が認められない」と否定的にまとめられているが、数編の研究からは完全に否定することは困難であるため表現を改めたい。

2) 「新開発食品専門調査会及び添加物専門調査会は」と、主語を強調する文体は不要だと思います。