

DAG 評価書の修正に関する意見

専門委員名：菅野 純

グリシドールエステル類が K 社製品中に総計で約 370ppm 含まれていることが同社より報告されたとの厚生労働省から 2009 年 7 月 22 日の当該調査会に対してなされた報告の内容(当日配布資料 1~4)は、本評価書の根本に関わる重大な影響があるものであると考えます。

その理由として、

- ① グリシドールは変異原性を有し実験動物により発がん性が確認されていること(NTP、TR374, 1990)から、完全発がん性物質であること(IARC, group 2A, IACR monograph Vol. 77, 2000)、グリシドールエステルのエステル結合が生体内においてエステラーゼ等により切断されてグリシドールが生じることが現段階では否定できないこと、グリシドールエステルの発がん性情報が乏しいこと。
- ② ドイツの連邦リスク評価研究所(BfR)の取った立場、即ち『摂取したグリシドールエステルがすべてグリシドールに変換されると仮定する最悪の事態「ワーストケースシナリオ(worst-case scenario)」』を採用することが、現段階では妥当であると考えられること。
- ③ 混入物としてのグリシドールエステルを「ワーストケースシナリオ」に則って、グリシドールとみなして混入物として評価することは、7 月 22 日に当日配布された資料1~4から科学的な妥当さを持って実施可能であること。
- ④ その結果、健康上の危惧が無いと言えない結果を得ること(MOE250 程度)。
- ⑤ 国民の安全を考え、暫定的な即時対応の必要性の有無を検討することは、危機管理上、十分な正当性を持つこと。

以上より、本評価書の基本的修正が必要であると考えられた。よって次項以降に、要約の修正案を提示する。(尚、本文はこれに沿って項目の追加等が後ほど必要になると考えられる。)

要約修正案

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、各種試験成績等に基づき食品健康影響評価を実施した。

2003年9月11日、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して「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。」旨の評価結果を通知している。その後、追加試験として実施されたジアシルグリセロールを含む食用調理油等の二段階発がん試験等の結果が厚生労働省から提出された。その評価により、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、②合成油であるDAG油および、それを高率に含む食品の食経験は、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と考えられた。

その後、グリシドールエステル類がK社DAG油製品中に総計で約370ppm含まれていることが同社より報告されたとの報告が厚生労働省から2009年7月22日の当該調査会に対してなされた。

同エステルの構成成分であるグリシドールはエポキサイド構造を持った分子であり、変異原性を有し実験動物により発がん性が確認されていること(NTP, TR374, 1990^{*1})から、完全発がん性物質であること(IARC, group 2A, IACR monograph Vol. 77, 2000)、グリシドールエステルのエステル結合が生体内でエステラーゼ等により切断されてグリシドールが生じることが現段階では否定できないこと、グリシドールエステルの発がん性情報が乏しいこと、から、従来から油脂中に含まれるグリシドールエステルの評価についてはドイツの連邦リスク評価研究所(BfR)を中心に、重大な関心を持って実施されているところである。BfRが評価の対象としてきた油脂のうち、最もグリシドールエステルの含有量の高いとされるのは、精製パーム油であり、その値は暫定的ながら、一桁ppmとされている。BfRは、摂取したグリシドールエステルがすべてグリシドールに変換されると仮定する最悪の事態「ワーストケースシナリオ(worst-case scenario)」を採用することが妥当であるとし、乳幼児ミルク製品中のグリシドール含有量を脂肪中1ppmと設定した場合、曝露マージン(BfRが推定したところの仮想的10%ベンチマーク用量(BMDL₁₀)^{*2}に対するmargin of exposure (MoE)が10,000を明らかに下回り、健康上躊躇すべきであると判定されるとしている。

本DAG油には、BfRで評価対象となった油脂の100倍(二桁)程度の濃度のグリシドールエステル類が含まれているとの2009年7月22日の報告を受け利用可能な情報を勘案した結果、食品安全委員会としても、現段階においては摂取したグリシドールエステルがすべてグリシドールに変換されると仮定する「ワーストケースシナリオ」を採用することが妥当であるとの考えのもとにDAG油の安全性に関する再評価を行った。

その結果、まず、グリシドールエステルが DAG 油に BfR で評価対象となった油脂の 100 倍(二桁)程度に存在する理由は、DAG 油の合成・精製過程に関連した非意図的生成現象によることが推定された^{*3}。「ワーストケースシナリオ」に従うと、K 社報告の 370ppm のグリシドールエステルから生成するグリシドールは分子量から約 80ppm と概算される。この値を現有のグリシドールの発がん試験からの情報に照らすと、BfR の仮想的 BMDL₁₀ に基づく MoE は一日摂取量が 10g のヒトの場合で、約 250 程度となる^{*4}。これまで、JECFA や欧州食品安全機関(EFSA)において汚染物質としての発がん性混入物の安全性評価における、健康上の危惧が無いと考えられる MoE 値は 10,000 であるが、この値から約 40 倍の隔たりがあることから、数倍の誤差の可能性を見込んでも、食品安全委員会としては DAG 油を主たる油脂として日々摂取する国民においては、健康上の危惧が存在しないとはいえない、との結論に達した^{*5}。

よって、食品安全委員会は、DAG 油に含まれるグリシドールエステルの確実な定量法の開発、及び、グリシドールエステルの発がん性評価が可能となる追加情報が必要であると判断する。それによる安全性評価が完了するまでの間、グリシドールが発がん性を有する事の重大性及び含有量に鑑み、国民の DAG 油の摂取に関して適切且つ早急な管理措置が管理機関等により実施されるべきであると判断された。

既に DAG 油を長期にわたり摂取した国民に対しては、現段階での有効策の存在は確認することが出来なかったが、今後、適切な管理措置を管理機関が検討するべきである。

尚、K 社の報告書に示される DAG 油を用いた発がん性試験から、グリシドールの混入による発がん性を確認することは困難であったと概算される^{*6}。また、頭記①、②が示すところの DAG が有する TAG と異なった生物学的活性と、ここでのグリシドールエステルとの関係は現段階では不明である。

*1: 発がん標的臓器が、経口的に投与されたグリシドールが直接接触する食道、前胃などの上部消化管に限定しておらず、そこから遠隔に存在する乳腺や腹膜を含む複数の臓器にわたっている。

*2: BfR の資料において、最も感受性の高い発がん指標として雄ラットの鞘膜および腹膜での中皮腫誘発に基づく T25 値(直線外挿に基づく 25%腫瘍誘発用量)が 10.2mg/kg であると算出されている(NTP の発がん実験データによる)。この T25 値は BMDL₁₀ としては、T25/2.5 に相当するとの経験則を用いて、仮想的ながら BMDL₁₀ を 10.2/2.5=4mg/kg と算定している(T25 に基づく試算については資料参照)。

*3: BfR の資料によると DAG 油の原料に使用されるような各種油脂類におけるグリシドールエステル含有量は 1 桁 ppm 程度であったこと、及び、非処理油(パーム原油など)には検出されなかったことから推定される。

*4:約 80ppm のグリシドールを含有する油脂を体重 50kgのヒトが一日 10g 摂取すると体重あたりの摂取量は、 $(10,000\text{mg} \times 80 \times 10^{-6} \div 50\text{kg}) = 0.016\text{mg/kg}$ 体重と計算される。仮想的 BMDL₁₀ 4mg/kg を用いた場合のヒトの MoE は $4 \div 0.016 = 250$ より、約 250 と算出される。

*5:DAG 油中に見出されたグリシドールエステルは、非意図的混入物であり、食品成分ではない。完全発がん物質(発がんプロモータではない)が不純物として混入した際の評価を実施する必要があると考える。

*6:NTP の発がん試験でのラット及びマウスに対するグリシドールの投与量は、各々、75mg/kg、37.5mg/kg、及び 50mg/kg、25mg/kg である。他方、資料中に記載された各種実験の DAG 油の最高摂取量は約 10g/kg である。その 80ppm がグリシドールであるとする、グリシドールとしての最高投与量は約 0.8mg/kg と換算される。この量は、NTP 試験においては対照群との間に有意差が得られない可能性の高い微弱な発がん効果を示す用量に該当する。よって、DAG 油の経口投与可能な高用量により実施された長期発がん試験により、その混入成分であるグリシドールによる発がん性を検出することは困難であると考えられる。