

グリシドール脂肪酸エステル及びグリシドールに関する参考資料

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名年;巻(号):頁	概要
1	I-1	Jones AR	The metabolism of 3-chloro-, 3-bromo- and 3-iodopropan-1,2-diol in rats and mice.	Xenobiotica 1975; 5(3): 155-65	グリシドールは、in vitro で、酵素の存在なしに室温条件下でグルタチオンと共有結合したとされている。また、グリシドール(100 mg/kg 体重/日)をWistar ラット又はIC1/Swiss マウスに10 日間以上腹腔内投与したところ、尿中に排泄された主たる代謝物はS-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-システイン及びそれに対応するメルカプツール酸であったとされている。一方、グリシドールは、in vitro の塩酸水溶液内で2.7~2.8%が3-MCPDに変換されたとされている。
2	I-2	Patel JM, Wood JC and Leibman KC	The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations.	Drug Metab Dispos 1980; 8(5): 305-8	グリシドール1 mM を、Holzman ラット由来の肝ミクロソーム15 mg 又はラット肺ミクロソーム15 mg と37°Cで60 分間インキュベートしたところ、いずれにおいてもグリシドールはグリセロールに変換されたとされている。このとき、ラット肝ミクロソームでのグリシドールの加水分解速度は0.44 μ mol/mg 肝ミクロソーム/h であったとされている。一方、グリシドール3 mM を、グルタチオン3 mM 及び同ラット由来の肝サイトゾル10 mg と37°Cで60 分間インキュベートしたところ、グリシドールのグルタチオン抱合体生成速度は2.1 μ mol/mg 肝サイトゾル/min であったとされている。
3	I-3	Jones AR and O'Brien RW	Metabolism of three active analogues of the male antifertility agent α -chlorohydrin in the rat.	Xenobiotica 1980; 10(5): 365-70	雄Wistar ラットに36Cl-生理食塩水(2 mL/kg 体重:約10 μ Ci)を初回並びにその6、24 及び30 時間後の合計4 回腹腔内投与し、グリシドール(100 mg/kg 体重)を48、54 及び72 時間後の合計3回経口投与したところ、初回投与後80 時間尿中の放射能は36Clイオン及び36Cl- β -クロロ乳酸メチルエステルであったとされている。
4	II-1	Thompson ED and Gibson DP	A method for determining the maximum tolerated dose for acute in vivo cytogenetic studies.	Food Chem Toxicol 1984; 22(8): 665-76	SD ラットにグリシドールを単回経口投与し、14 日間観察したときのLD50値は、雄で760 mg/kg 体重、雌で640 mg/kg 体重であったとされている。グリシドールについての、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の結果が報告されている。
5	II-2	Thompson ED and Hiles RA	A method for determining the maximum tolerated dose for in vivo cytogenetic analysis.	Food Cosmet Toxicol 1981; 19: 347-51	雌SD ラットにグリシドールを単回経口投与したときのLD50 値は420 mg/kg 体重であったとされている。ラットにグリシドール(純度不詳)を5 日間経口投与(用量226 mg/kg 体重/日)又は腹腔内投与(用量145 mg/kg 体重/日)したin vivo 骨髄染色体異常試験では、染色体異常の増加は認められなかったとされている。
6	II-3	Lijinsky W and Kovatch RM	A study of the carcinogenicity of glycidol in Syrian hamsters.	Toxicol Ind Health 1992; 8(5): 267-71	10 週齢のシリアン(ゴールデン)ハムスター(対照群雌雄各12 匹、投与群雄19 匹・雌20 匹)にグリシドール(純度96%)(0、約100 mg/kg 体重/日)を週2 日、対照群では90 週間、投与群では60 週間強制経口投与(胃内挿管)する試験が行われている。その結果、生存率及び非腫瘍性発生病変については、雌雄それぞれの対照群と投与群との間に差はみられなかった。腫瘍性病変に関しては、グリシドール投与群の特に雌において多様な腫瘍がみられたが、特定の標的臓器/細胞を示唆するものではなかったことから、Lijinsky & Kovatch は、本試験においてグリシドールに発がん性があるとは考えられないとしている。なお、発生率の有意な増加はないものの、脾臓の血管肉腫が、対照群では雌雄ともにみられなかったのに対し、投与群では雄2/19 匹、雌4/20 匹に認められたとされている。
7	II-4	Jackson H, Campbell ISC and Jones AR	Is glycidol an active intermediate in the antifertility action of α -chlorohydrin in male rats?	Nature 1970; 226: 86-7	雄Wistar ラットに、グリシドール(100、200 mg/kg 体重/日)を5 日間飲水投与し、毎週交配させたところ、100 mg/kg体重/日投与群では、投与開始後2 週間、精子運動及び受胎能力に影響は認められなかったとされている。しかしながら、200 mg/kg 体重/日投与群では、抗精子形成剤であるエタン-1,2-ジメタンスルホン酸によるものと外観が類似した精巣上体精液瘤が認められたとされている。また、雄Wistar ラットにグリシドール(0、40 mg/kg 体重/日)を5 日間経口投与し、投与3 日目から毎週交配させたところ、投与第1 週の着床前胚死亡率は40%であったのに対し、投与第2 週のそれは95%に増加したとされている。一方、対照群では、交配の時期にかかわらず、着床数及び死亡胚数に変化は認められなかったとされている。

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名年;巻(号):頁	概要
8	II-5	Slott VL and Hales BF	Teratogenicity and embryolethality of acrolein and structurally related compounds in rats.	Teratology 1985; 32: 65-72	妊娠SD ラット(対照群18匹、各投与群5~7匹)について、妊娠13日に腹壁を切開して片方の子宮角の胎児にグリンドール(純度不詳)(0.001、0.01、0.1、1 mg/胎児)を0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解して単回経羊膜投与し、その後子宮を腹腔内の元の位置に戻して閉腹し、妊娠20日に屠殺する試験が行われている。その結果、吸収胚/胎児死亡率については、被験物質を投与した側の子宮角において、対照群で24%であったのに対し、0.01 mg/胎児以上の投与群ではいずれも約50%前後であり、対照群と0.01及び1 mg/胎児投与群との間で有意差が認められたとされている。反対側の子宮角においては、対照群(12%)と0.01 mg/胎児投与群との間で有意差が認められたが、0.1 mg/胎児以上の投与群との間で有意差は認められなかったとされている。奇形については、被験物質を投与した側の子宮角において、0.1 mg/胎児以下の投与群では1匹も認められなかったが、1 mg/胎児投与群で生存胎児の44%に認められ、対照群での発生率(6%)との間に有意差が認められたとされている。部位別の発生率でみると、前肢の奇形が39%、後肢の奇形が22%、耳介の奇形が11%であったとされている。なお、反対側の子宮角においては投与群のいずれでも奇形が1匹も認められなかったとされている。Slott & Hales は、Marks ら(1982)のマウスを用いた発生毒性試験ではグリンドールに催奇形性が認められていない点について、Marks らの方法(強制経口投与)で投与されたグリンドールは胚に到達するまでに体内でジオールに代謝されるためではないかと推測している。
9	II-6	Marks TA, Gerling FS and Staples RE	Teratogenic evaluation of epichlorohydrin in the mouse and rat and glycidol in the mouse.	J Toxicol Environ Health 1982; 9(1): 87-96	雌雄2:1で交配した約9~14週齢の雌CD-1マウスで、妊娠が確認されたもの(各群雌30~37匹)に、グリンドール(純度不詳)(0、100、150、200 mg/kg 体重/日)を妊娠6~15日まで強制経口投与(胃内挿管)する試験が行われている。その結果、200 mg/kg 体重/日投与群において、母動物5/30匹が死亡し、又は瀕死状態となったため投与途中で屠殺され、生存した母動物25匹のうち2匹に投与期間中運動失調がみられたとされている。また、胎児の発育抑制が、150 mg/kg 体重/日以下の投与群及び対照群では1匹ずつみられたのに対し、200 mg/kg 体重/日投与群では15匹に認められたが、いずれも一腹の同腹児であったとされている。200 mg/kg 体重/日投与群で発育抑制が認められた胎児15匹のうち6匹に口蓋裂が認められたが、Marks らは、発育抑制のあった胎児にみられた知見であるとして奇形とはしていない。胎児奇形発生率については、最高用量である200 mg/kg 体重/日投与群(0.66%以下)でも、対照群(0.23%)と比較して有意な増加は認められなかったとされている。
10	II-7	Rutledge JC, Generoso WM, Shourbaji A, Cain KT, Gans M and Oliva J	Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens.	Mutat Res 1992; 296: 167-77	雄と30分間交配させた雌マウス(妊娠したものは各群23~31匹)について、交配の1、6、9又は25時間後にグリンドール(純度不詳)(0、250 mg/kg 体重)を単回吸入投与し、妊娠17日に屠殺する試験が行われている。その結果、着床数に対する胎児生存率については、対照群(96.9%)に対し、交配1時間後投与群(77.4%)及び交配6時間後投与群(80.6%)で有意な減少が認められたとされている。この胎児生存率の低下については、胚吸収率及び妊娠後期胎児死亡率の増加と関連していたとされている。生存胎児での異常(奇形及び変異)の発生率については、対照群(1.2%)に対し、交配1時間後投与群(12.1%)及び交配6時間後投与群(6.1%)で有意な増加が認められたとされている。
11	II-8	Bishop JB, Morris RW, Seely JC, Hughes LA, Cain KT and Generoso WM	Alterations in the reproductive patterns of female mice exposed to xenobiotics.	Fundam Appl Toxicol 1997; 40: 191-204	10~12週齢の交雑マウス((SEC×C57BL6)F1)(各群雌34匹)に、グリンドール(純度不詳)(0、300 mg/kg 体重)を単回腹腔内投与し、その翌日に雄交雑マウス((C3H/R1×C57BL10)F1)と交配し、交配18日以降に得られた新生児については観察後に屠殺するという繁殖インターバルを繰り返す試験が行われている。その結果、雌1匹あたりの出生児数については、対照群とグリンドール投与群との間に差が認められなかったとされている。
12	II-9	McCann J, Choi E, Yamasaki E and Ames BN	Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals.	Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72(12): 5135-5139	グリンドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名; 卷(号): 頁	概要
13	II-10	Wade DR, Airy SC and Sinsheimer JE	Mutagenicity of aliphatic epoxides.	Mutat Res 1978; 58: 217-23	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
14	II-11	Wade MJ, Moyer JW and Hine CH	Mutagenic action of a series of epoxides.	Mutat Res 1979; 66: 367-71	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
15	II-12	Thompson ED, Coppinger WJ, Piper CE, McCarroll N, Oberly TJ and Robinson D	Mutagenicity of alkyl glycidyl ethers in three short-term assays.	Mutat Res 1981; 90: 213-31	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
16	II-13	Voogd CE, van der Stel JJ and Jacobs JJJAA	The mutagenic action of aliphatic epoxides.	Mutat Res 1981; 89: 269-82	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
17	II-14	Mamber SW, Bryson V and Katz SE	Evaluation of the Escherichia coli K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens.	Mutat Res 1984; 130: 141-51	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
18	II-15	Hussain S	Dose-response relationships for mutations induced in E. coli by some model compounds.	Hereditas 1984; 101: 57-68	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
19	II-16	Claxton LD, Houk VS, Monteith LG, Myers LE and Hughes TJ	Assessing the use of known mutagens to calibrate the Salmonella typhimurium mutagenicity assay: I. Without exogenous activation.	Mutat Res 1991; 253: 137-47	グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が報告されている。
20	II-17	Foureman P, Mason JM, Valencia R and Zimmering S	Chemical mutagenesis 45 testing in Drosophila. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program.	Environ Mol Mutagen 1994; 23: 208-27	グリシドール(純度不詳)は、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験(給餌法)(用量0、1,230 ppm)及び相互転座試験(給餌法)(用量0、1,230 ppm)において、陽性の結果であったとされている。
21	II-18	Smith RA, Cohen SM and Lawson TA	Acrolein mutagenicity in the V79 assay.	Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-8	グリシドール(純度99%以上)についての、V79(チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株)を用いた遺伝子突然変異試験(最高用量0.002 mM)では、代謝活性化系非存在下で6-TG(6-チオグアニン)耐性を有する突然変異の頻度の増加が報告されている。

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名年;巻(号):頁	概要
22	II-19	Migliore L, Rossi AM and Loprieno N	Mutagenic action of structurally related alkene oxides on <i>Schizosaccharomyces pombe</i> : The influence, 'in vitro', of mouse-liver metabolizing system.	Mutat Res 1982; 102: 425-37	グリシドールについての、微生物を用いた前進突然変異試験の結果が報告されている。
23	II-20	Norppa H, Hemminki K, Sorsa M and Vainio H	Effect of monosubstituted epoxides on chromosome aberrations and SCE in cultured human lymphocytes.	Mutat Res 1981; 91: 243-50	グリシドール(純度97%)についての、ヒト初代培養リンパ球を用いたSCE試験(最高用量0.030 mg/mL(0.4 mM))では、代謝活性化系非存在下で姉妹染色分体交換の増加が報告されている。
24	II-21	von der Hude W, Carstensen S and Obe G	Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells.	Mutat Res 1991; 249: 55-70	グリシドール(純度98%)についての、V79を用いたSCE試験(最高用量0.37 mg/mL(5.0 mM))では、代謝活性化系非存在下で陽性の結果が報告されている。
25	II-22	McCarroll NE, Piper CE and Keech BH	An <i>E coli</i> microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens.	Environmental Mutagenesis 1981; 3: 429-44	グリシドールについての、微生物を用いたDNA修復試験の結果が報告されている。
26	II-23	von der Hude W, Seelbach A and Basler A	Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in <i>Escherichia coli</i> PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test.	Mutat Res 1990; 231: 205-18	グリシドールについての、SOS修復誘発性に係る試験の結果が報告されている。
27	III-1	厚生労働省	平成17年国民健康・栄養調査報告	平成19年12月; pp.79-84 参考: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu07/01.html	平成17年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」の摂取量範囲(平均値±標準偏差)。

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名年;卷(号):頁	概要
28	Ⅲ-2	厚生労働省	平成18年国民健康・栄養調査報告	平成21年1月; pp.93-8 参考: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou08/01.html	平成18年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」の摂取量範囲(平均値±標準偏差)。
29	Ⅲ-3	厚生労働省	平成19年国民健康・栄養調査報告	平成22年3月; pp.86-91 参考: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou09/01.html	平成19年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」の摂取量範囲(平均値±標準偏差)。
30	Ⅲ-4	厚生労働省	日本人の食事摂取基準(2010年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書	平成21年5月; pp.276-84	乳児期のほ乳量。 離乳開始前(生後5か月まで)及び生後6~11か月で、それぞれ780 mL/人/日及び525 mL/人/日。
31	Ⅳ-1	IARC (ed.)	IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans supplement 7, overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42, representing the views and expert opinions of an IARC ad-hoc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 10-18 March 1987	IARC, Lyon, 1987;pp.56 and 64	IARC は、1976 年の評価内容について改訂を行い、グリシドールのオレイン酸エステル及びステアリン酸エステルを、グループ3(ヒトに対する発がん性について分類できない)に分類している。

整理番号	文献番号	著者名	標題	文献名年;巻(号):頁	概要
32	IV-2	Tarantino LM (Director, Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration)	Re: GRAS Notice No.GRN 000269	May 21 2009 参考: http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm166073.htm	2008年10月、グリンドールを原料として製造されるポリグリセロール脂肪酸エステルについてGRAS (generally recognized as safe:一般的に安全とみなされる)物質としての届出が行われ、2009年5月、FDAから当該届出に異議がない旨の回答がなされている。当該届出者によれば、NTP(1990)の発がん性試験で発生率の高かった腫瘍について、当該試験の用量範囲内の発生率に、EPA(Environmental Protection Agency)のBenchmark Software ver.1.3.2のマルチステージモデルを最もよくフィットさせたときのBMD10(剰余腫瘍発生リスク10%に相当する用量)及びBMDL10(BMD10の95%信頼区間下限値)。用量に対する反応(腫瘍発生率)が最も大きかったラットの鞘膜・腹膜中皮腫の発生に係るBMD10は4.6 mg/kg 体重/日、BMDL10は3.7 mg/kg 体重/日であり、剰余腫瘍発生リスク10 ⁻⁶ に相当するBMD及びBMDLはそれぞれ4.4×10 ⁻⁵ mg/kg 体重/日、3.5×10 ⁻⁵ mg/kg 体重/日であったとしている。当該届出者は、EFSAの推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値(ラット中皮腫の発生に係るBMDL10に基づくMOEが10,000となる用量:3.7×10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日)は、上記の剰余腫瘍発生リスク10 ⁻⁶ 相当BMDLよりも約10倍高かったことを指摘している。
33	IV-3	Keller and Heckmann LLP	Re: GRAS notification for Taiyo-Kagaku's PGFAs	October 10 2008 参考: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000269.pdf	2008年10月、グリンドールを原料として製造されるポリグリセロール脂肪酸エステルについてGRAS (generally recognized as safe:一般的に安全とみなされる)物質としての届出が行われ、2009年5月、FDAから当該届出に異議がない旨の回答がなされている。当該届出者によれば、NTP(1990)の発がん性試験で発生率の高かった腫瘍について、当該試験の用量範囲内の発生率に、EPA(Environmental Protection Agency)のBenchmark Software ver.1.3.2のマルチステージモデルを最もよくフィットさせたときのBMD10(剰余腫瘍発生リスク10%に相当する用量)及びBMDL10(BMD10の95%信頼区間下限値)。用量に対する反応(腫瘍発生率)が最も大きかったラットの鞘膜・腹膜中皮腫の発生に係るBMD10は4.6 mg/kg 体重/日、BMDL10は3.7 mg/kg 体重/日であり、剰余腫瘍発生リスク10 ⁻⁶ に相当するBMD及びBMDLはそれぞれ4.4×10 ⁻⁵ mg/kg 体重/日、3.5×10 ⁻⁵ mg/kg 体重/日であったとしている。当該届出者は、EFSAの推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値(ラット中皮腫の発生に係るBMDL10に基づくMOEが10,000となる用量:3.7×10 ⁻⁴ mg/kg 体重/日)は、上記の剰余腫瘍発生リスク10 ⁻⁶ 相当BMDLよりも約10倍高かったことを指摘している。