

1  
2 現在までの知見のまとめ（たたき台）  
3

この資料は、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ」での議論に資するため、厚生労働省より提出された試験結果及び文献等を事務局において整理したものである。

4  
5  
6 **グリシドール**

7 英名：Oxiranemethanol、Glycidol

8 CAS 番号： 556-52-5

9 分子式： $C_3H_6O_2$ 

10 分子量：74.08

11  
12 **グリシドールパルミチン酸エステル**

13 英名：Glycidyl palmitate

14 CAS 番号： 7501-44-2

15 分子式： $C_{19}H_{36}O_3$ 

16 分子量：312.49

17  
18 **グリシドールオレイン酸エステル**

19 英名：Glycidyl oleate

20 CAS 番号： 5431-33-4

21 分子式： $C_{21}H_{38}O_3$ 

22 分子量：338.52

23  
24 **グリシドールリノール酸エステル**

25 英名：Glycidyl linoleate

26 CAS 番号： 24305-63-3

27 分子式： $C_{21}H_{36}O_3$ 

28 分子量：336.51

29  
30 **グリシドールリノレン酸エステル**

31 英名：Glycidyl linolenate

32 CAS 番号： 51554-07-5

33 分子式： $C_{21}H_{34}O_3$ 

34 分子量：334.49

35  
36  
37 **I. 食品中の含有実態等**38 2009年7月、厚生労働省は、高濃度にジアシルグリセロールを含有する食用油（以  
39 下「DAG油」という。）の製造に責任を有する企業（以下「DAG油製造業者」とい  
40 う。）による DAG油及びその他の食用油の分析結果報告を食品安全委員会に提出し  
41 た。それによれば、DAG油及びその他の食用油中のグリシドールは、全検体におい

1 て定量下限値 (0.1 ppm<sup>1</sup>) 未満であったとされている。ただし、DAG 油に係るクロ  
2 マトグラムにおいて、定量下限値未満ではあるものの、グリシドールと思われる微小  
3 のピークが見出されたとされている。また、DAG 油中のグリシドールのオレイン酸  
4 エステル、リノール酸エステル及びリノレン酸エステル (いずれもオレイン酸エステ  
5 ルとして定量) について定量 (定量下限値 2 ppm<sup>2</sup>) したところ、合計で 373 ppm (そ  
6 れぞれ 73、200 及び 100 ppm) であったとされている。DAG 油製造業者は、DAG  
7 油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル類は、当該油製造の最終工程である「脱臭  
8 工程」において生成されるとしている。DAG 油製造業者は、当該工程について、2000  
9 年 9 月に「トレイ脱臭法」(245°C34 分間) から「薄膜脱臭法」(270°C5 分間) へと  
10 変更を行ったが、グリシドール脂肪酸エステル類の生成量はいずれの方法でも同程度  
11 であったとしている。なお、DAG 油製造業者は、ラボスケールでの検討において、「脱  
12 臭工程」の後に蒸留操作を加えることによってグリシドール脂肪酸エステル類が低減  
13 される可能性が示唆されたとし、今後、実生産規模での工業化研究を進めていくとし  
14 ている。(参照 1)

15  
16 その後、2010 年 6 月、厚生労働省は、食用油及び食用油を原料とする食品中のグ  
17 リシドール脂肪酸エステル類の含有実態調査の結果を食品安全委員会に報告した。そ  
18 の中では、「DAG を主成分とする油」(DAG 油) は、その他の食用油及び食用油を原  
19 料とする食品よりも高濃度のグリシドール脂肪酸エステル類を含んでいたことが明  
20 らかにされている(表 1)。DAG 油以外の食用油としては、「こめ油」(米ぬか油)、「コ  
21 ーン油」(とうもろこし油)、「綿実油」、「ひまわり油」、「紅花油」(サフラワー油) 及  
22 び「なたね油」から、食用油を原料とする食品としては、測定対象としたもの(マー  
23 ガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳) すべてから、グリシドール脂肪  
24 酸エステル類が検出されている。しかしながら、これらのうち、用いられた分析方法  
25 での定量下限値 (5 ppm<sup>3</sup>) 以上の測定値が得られたのは、「こめ油」のみであったと  
26 されている(参照 2)。

27

---

<sup>1</sup> DAG 油製造業者により、ヘッドスペース法～GC/MS により採取・定量されている。

<sup>2</sup> DAG 油製造業者により、LC/MS-SIM により定量されている。

<sup>3</sup> 国立医薬品食品衛生研究所により、溶媒抽出～LC/MS-APCI ポジティブ-SIM により採取・定量されている。

1 表1 食用油及び食用油を原料とする食品中のグリシドール脂肪酸エステル類濃  
 2 度 (ppm) (参照2を一部改変)

食用油	製品	グリシドール脂肪酸エステル類			合計
		パルミチン酸 エステル	オレイン酸 エステル	リノール酸 エステル	
DAGを主成分とする油	ア	(4.0)~5.7	74~117	96~156	174~277
	イ	(3.7)~5.6	70~119	93~161	166~286
なたね油	ウ	ND	(1.1)	ND	(1.1)
	エ	ND	ND	ND	ND
大豆油	オ	ND	ND	ND	ND
	カ	ND	ND	ND	ND
コーン油	キ	ND	(1.4)~(1.9)	(1.9)~(3.3)	(3.3)~(5.2)
	ク	(0.8)	(1.7)~(1.9)	(2.7)~(3.0)	(4.9)~(5.2)
こめ油	ケ	ND	(2.1)~(2.3)	(1.9)~(2.2)	(4.1)~(4.5)
	コ	(1.3)~(2.1)	(4.6)~7.4	(4.3)~6.7	(10)~16
紅花油	サ	ND	(0.8)	ND	(0.8)
	シ	ND	(0.9)~(1.3)	ND	(0.9)~(1.3)
ごま油	ス	ND	ND	ND	ND
	セ	ND	ND	ND	ND
綿実油	ソ	ND	(0.8)~(0.9)	ND	(0.8)~(0.9)
	タ	ND	(1.5)~(1.6)	(0.9)~(1.0)	(2.4)~(2.6)
ひまわり油	チ	ND	(1.3)~(1.6)	ND	(1.3)~(1.6)
	ツ	ND	(1.6)	(0.8)~(0.9)	(2.4)~(2.5)
オリーブ油	テ	ND	ND	ND	ND
	ト	ND	ND	ND	ND
パーム油	ナ	ND	ND	ND	ND
	ニ	ND	ND	ND	ND
食用油を原料とする食品	製品	グリシドール脂肪酸エステル類			合計
マーガリン	ヌ	ND	(0.8)~(1.0)	ND	(0.8)~(1.0)
	ネ	ND	ND	(0.7)	(0.7)
ファットスプレッド	ノ	ND	ND	ND	ND
	ハ	ND	(0.6)	(0.6)~(0.9)	(0.6)~(1.4)
乳幼児用調製粉乳	ヒ	ND	ND	ND	ND
	フ	ND	(0.2)	ND	(0.2)

註： 括弧書の数値は、定量下限値 (5 ppm) 未満、かつ、検出下限値 (0.8 ppm) 以上であるとされている。

「ND」は、検出下限値未満であることを意味する。

合計については、括弧書の数値もそのまま加算して算出されている。いずれの数値も定量下限値未満であった場合においては、その合計の値は定量下限値以上であっても括弧書で示されている。

食用油を原料とする食品についての定量下限値及び検出下限値は、それぞれマーガリンで 3.7 ppm 及び 0.6 ppm、ファットスプレッドで 3 ppm 及び 0.5 ppm、乳幼児用調製粉乳で 1.2 ppm 及び 0.2 ppm であったとされている。

3

4

## 5 II. 安全性に係る知見の概要

### 6 1. 体内動態

7 ヒトの *in vivo* 試験成績は提出されていない。提出されたグリシドール又はその  
 8 脂肪酸エステル類を投与したときの体内動態に関する試験成績及び関連の *in vitro*  
 9 試験成績の概要は、以下のとおりである。

10 なお、エピクロロヒドリンに職業暴露のないヒト (非喫煙者) 6 例から平常時に  
 11 採取した血液の中のヘモグロビンの N-末端バリンを脱離すると、その一部 (ヘモ  
 12 グロビン 1 g あたり 2.1±1.1 pmol) が N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)バリンであっ  
 13 たとする報告がある (参照3)。Landin ら (2000) の報告によれば、標準飼料又  
 14 はそれを油で揚げたものを、1 か月齢の SD ラット (各群雄 3 匹) に 72 日間与え  
 15 る試験、及び 1 か月齢の SD ラット (各群雌雄各 4 匹) に 30 日間与える試験を行  
 16 ったところ、油で揚げた飼料を与えた群で 2,3-ジヒドロキシプロピル付加体が有意

1 に増加したとし、当該付加体を生成する可能性がある物質の一つとして、食餌由来  
2 のグリシドールを挙げている。Landin らは、この付加体について、体内存在量は  
3 ごくわずかであること等から、(バックグラウンド) 発がんの主たる要因とはなっ  
4 ていないとしている。(参照 4)

#### 6 (1) 吸収

7 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試験  
8 報告 (2010a) によれば、7 週齢の SD ラット (各群雄 3 匹) に、グリシドール  
9 リノール酸エステル (純度 96.7%) (341 mg/kg 体重) 又はグリシドール (純度  
10 100%) (75 mg/kg 体重<sup>4</sup>) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与の 5、15 若  
11 しくは 30 分後又は 1、2、4、8 若しくは 24 時間後にエーテル麻酔下で開腹し、  
12 腹部大動脈から全血を採取して、その血漿中のグリシドールリノール酸エステル  
13 及びグリシドールを測定する試験が実施されている。その結果、血漿中のグリシ  
14 ドールリノール酸エステルについては、いずれの投与群においても、全測定時点  
15 で定量下限値 (0.005 µg/mL<sup>5</sup>) 未満であったとされている。一方、血漿中のグリ  
16 シドールについては、いずれの投与群においても投与 5 分後から確認され、投与  
17 24 時間後には定量下限値 (0.2 µg/mL<sup>6</sup>) 未満になったとされている。グリシド  
18 ールリノール酸エステル投与群においては投与 30 分後に 26.0 µg/mL ( $T_{1/2} = 91$   
19 分間)、グリシドール投与群においては投与 15 分後に 33.6 µg/mL ( $T_{1/2} = 77$   
20 分間) と、比較的速やかに  $C_{max}$  (最高濃度) に達したとされている (表 2)。血漿  
21 中グリシドールの  $AUC_{last}$  (血漿中濃度実測値が得られた最終時点までの曲線下  
22 面積) については、グリシドールリノール酸エステル投与群、グリシドール投与  
23 群において、それぞれ 41.6 h·µg/mL、32.4 h·µg/mL であったとされている。(参  
24 照 5、6)

25 なお、本試験に用いられた血漿中グリシドールの分析法の定量下限値は 0.2  
26 µg/mL にとどまったが、体内動態の解明のためには、より高感度の分析方法の開  
27 発が必要との指摘がなされている。(参照 6)

4 グリシドールについては NTP (1990) によるラットを用いた発がん性試験の最高用量 (75 mg/kg 体重/日) を参照して、グリシドールリノール酸エステルについてはグリシドールと等モルとして、用量を設定したとされている。なお、このグリシドールリノール酸エステルの用量は、DAG 油を摂取したヒトのグリシドール脂肪酸エステルへの推定一日暴露量 (373 ppm (2009 年 7 月 DAG 油製造業者報告) のグリシドール脂肪酸エステルが含まれた DAG 油を 1 日に 10 g 摂取した場合 (10 g×373 ppm ÷ 50kg = 74.6 µg/kg 体重/日)) の約 4,600 倍に相当するとされている。

5 溶媒抽出～LC/MS/MS-APCI ポジティブ-SIM により採取・定量されている。

6 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1 表2 ラットへのグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールの単回経  
2 口投与後の血漿中グリシドール濃度等（参照5、6）

測定時点	リノール酸エステル投与群	グリシドール投与群
	(341 mg/kg 体重)	(75 mg/kg 体重)
血漿中グリシドール濃度 (µg/mL)		
投与 5 分後	6.7	19.8
投与 15 分後	23.7	33.6
投与 30 分後	26.0	24.7
投与 1 時間後	14.8	9.0
投与 2 時間後	6.6	2.4
投与 4 時間後	1.1	0.8
投与 8 時間後	0.8	0.5
投与 24 時間後	<0.2	<0.2
最高濃度 (C <sub>max</sub> )	26.0 (投与 30 分後)	33.6 (投与 15 分後)
T <sub>1/2</sub> (h)	1.5	1.3
AUC <sub>last</sub> (h・µg/mL)	41.6	32.4

3  
4 また、厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けていない DAG 油製造  
5 業者による独自研究として、(i) 5 週齢の SD ラット（各群雄 3 匹）にグリシドール  
6 リノール酸エステル（純度不詳）（0.0746、0.373、1.87、9.33 mg/kg 体重）  
7 若しくはグリシドール（純度不詳）（0.410、2.05 mg/kg 体重）を、又は(ii) 2~5  
8 歳のカニクイザル（各群雄 1 匹）にグリシドールリノール酸エステル（7.46、22.4  
9 mg/kg 体重）若しくはグリシドール（1.64、4.92 mg/kg 体重）を、それぞれ単  
10 回強制経口投与し、投与 15 又は 30 分後の血漿中のグリシドールを測定する試験  
11 が実施され、その結果は表3のとおりであったとされている。すなわち、ラット  
12 にグリシドールリノール酸エステル 9.33 mg/kg 体重を投与したときの投与 30 分  
13 後の血漿中グリシドール濃度は 0.430 µg/mL であったのに対し、カニクイザル  
14 に、より高用量（22.4 mg/kg 体重）のグリシドールリノール酸エステルを投与  
15 しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は定量下限値（0.050 µg/mL<sup>7</sup>）  
16 未満であった。また、ラットにグリシドール 2.05 mg/kg 体重を投与したときの  
17 投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.530 µg/mL であったのに対し、カニ  
18 クイザルに、より高用量（4.92 mg/kg 体重）のグリシドールを投与しても、投  
19 与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.160 µg/mL であった。DAG 油製造業  
20 者は、カニクイザルにおける血中移行性は、ラットにおけるそれとは異なるとし  
21 ている。（参照6）

22  
23 表3 ラット及びカニクイザルへのグリシドールリノール酸エステル又はグリ  
24 シドールの単回経口投与後の血漿中グリシドール濃度 (µg/mL) (参照6)

動物種	倍率	リノール酸エステル投与群		グリシドール投与群			
		用量 (mg/ kg 体重)	測定時点		用量 (mg/ kg 体重)	測定時点	
			投与 15 分後	投与 30 分後		投与 15 分後	投与 30 分後
ラット	×1	00.0746	<0.050	<0.050	—	—	—
	×5	00.373	<0.050	<0.050	—	—	—
	×25	01.87	0.050	0.090	0.410	0.110	0.050
	×125	09.33	0.340	0.430	2.05	0.490	0.530
サル	×100	07.46	<0.050	<0.050	1.64	<0.050	<0.050
	×300	22.4	<0.050	<0.050	4.92	0.140	0.160

註：「倍率」とは、DAG 油を摂取したヒトのグリシドール脂肪酸エステル類への推定一日暴露量（373 ppm（2009 年 7 月 DAG 油製造業者報告）のグリシドール脂肪酸エステル類が含まれた DAG 油を 1 日に 10 g 摂取した場合の暴露量（10 g × 373 ppm ÷ 50kg = 74.6 µg/kg 体重/日）又はそれと等モルのグリシドール量に対する用量の倍率。

25

<sup>7</sup> ATD~GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1 Nomeir ら (1995) の報告によれば、11 週齢以上の F344 ラット (各群雄 8 匹  
 2 8) に、[1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドール (37.5、75 mg/kg 体重) を、単回強制経口投与 (胃  
 3 内挿管) 又は単回静脈内投与 (尾部静脈) し、各群のうち 4 匹を投与 24 時間後、  
 4 残る 4 匹を投与 72 時間後に屠殺する試験が行われている。その結果、投与 72  
 5 時間後及びその時点までの試料中からの放射能回収率は表 4 のとおりであり、  
 6 Nomeir らは、本試験の用量の範囲での消化管からのグリシドール吸収率を 87  
 7 ~92%と推定している。(参照 7)

8  
 9 表 4 [1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドール単回経口・静脈内投与 72 時間後及びその時点まで  
 10 の試料中からの放射能回収率 (対投与量%) (参照 7)

試料	経口投与		静脈内投与	
	75 mg/kg 体重	37.5 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重	
尿	41.8±2.3%	43.3±2.5%	48.0±8.3%	
糞便	10.3±3.1%	6.2±1.5%	5.3±3.7%	
ケージ洗浄液	0.9±0.3%	2.4±0.6%	2.5±1.5%	
組織	7.0±0.4%	7.9±0.2%	8.2±0.7%	
呼気中 CO <sub>2</sub>	31.5±3.3%	26.7±2.4%	26.4±1.9%	
合計	91.4%	86.5±3.8%	90.5±7.5%	

註：経口投与時の呼気中 CO<sub>2</sub> 試料は投与後 48 時間のもの<sup>8</sup>。

11  
 12 (2) 分布

13 前述の Nomeir ら (1995) の試験において、投与 24 時間後及び 72 時間後の  
 14 各種組織中の放射能 ([1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドール換算) 濃度は表 5 のとおりであった  
 15 とされている。いずれの組織においても、用量に応じて放射能濃度が増加してい  
 16 た。放射能濃度は、血球、甲状腺、肝臓等で高く、脂肪組織、骨格筋等で低かつ  
 17 た。他方、放射能の量としては、骨格筋、皮膚、血球及び肝臓に多く分布し、そ  
 18 れぞれからの放射能回収率 (対投与量%) は 1~4%であった。全組織からの放射  
 19 能回収率 (対投与量%) は、投与 24 時間後で 9~12%、投与 72 時間後で 7~8%  
 20 であったとされている (参照 7)。  
 21

<sup>8</sup> 経口投与高用量群のみ 11 匹。うち 8 匹については、4 匹を投与 24 時間後、残る 4 匹を投与 72 時間後に屠殺して、各種組織並びにその時点までの尿及び糞便中の放射能を測定している。他の 3 匹については、投与後 48 時間までの呼気中の放射能を測定している。経口投与低用量群については呼気中放射能を測定していない。静脈内投与群については、各群 8 匹のうち 4 匹を投与 24 時間後、残る 4 匹を投与 72 時間後に屠殺して、各種組織並びにその時点までの尿、糞便及び呼気中の放射能を測定している。

1 表5 [1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドール単回経口・静脈内投与 24、72 時間後の各種組織中  
2 放射能（グリシドール換算）濃度（nmol/g-wet）（参照 7）

組織	測定時点	経口投与		静脈内投与	
		37.5 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重	37.5 mg/kg 体重	75 mg/kg 体重
血漿	24 時間後	45.6 ± 2.3	90.6 ± 2.5	45.7 ± 4.4	128.0 ± 25
	72 時間後	16.1 ± 0.7	39.0 ± 4.1	25.7 ± 3.3	53.0 ± 7.2
血球	24 時間後	208.0 ± 11	458.0 ± 18	389.0 ± 16	954.0 ± 65
	72 時間後	177.0 ± 17	399.0 ± 23	358.0 ± 31	762.0 ± 16
肝臓	24 時間後	136.0 ± 7.0	285.0 ± 24	149.0 ± 10	336.0 ± 17
	72 時間後	53.0 ± 4.6	128.0 ± 11	119.0 ± 53	166.0 ± 44
腎臓	24 時間後	127.0 ± 10	267.0 ± 14	119.0 ± 6.0	290.0 ± 30
	72 時間後	63.3 ± 2.2	159.0 ± 7.0	85.3 ± 7.4	172.0 ± 18
心臓	24 時間後	57.4 ± 1.8	127.0 ± 6.6	77.4 ± 9.3	238.0 ± 45
	72 時間後	38.3 ± 0.8	115.0 ± 21	78.9 ± 16	166.0 ± 30
肺	24 時間後	76.7 ± 2.3	165.0 ± 7.2	114.0 ± 8.5	266.0 ± 26
	72 時間後	47.6 ± 3.3	108.0 ± 7.3	87.7 ± 11	173.0 ± 15
脳	24 時間後	50.9 ± 1.6	114.0 ± 12	106.0 ± 42	203.0 ± 32
	72 時間後	24.4 ± 1.5	69.5 ± 3.6	47.8 ± 5.9	102.0 ± 15
脂肪組織	24 時間後	27.4 ± 7.8	65.7 ± 16	25.7 ± 10	49.2 ± 27
	72 時間後	36.4 ± 7.8	63.3 ± 4.5	23.8 ± 3.5	50.7 ± 13
骨格筋	24 時間後	30.5 ± 3.3	75.0 ± 11	45.0 ± 13	91.7 ± 4.2
	72 時間後	24.7 ± 3.3	55.5 ± 4.5	31.2 ± 3.0	65.0 ± 3.4
脾臓	24 時間後	93.8 ± 5.7	220.0 ± 12	91.6 ± 12	272.0 ± 27
	72 時間後	63.0 ± 5.6	141.0 ± 9.4	93.3 ± 11	226.0 ± 42
精巣	24 時間後	65.2 ± 4.7	141.0 ± 14	80.3 ± 1.9	198.0 ± 14
	72 時間後	29.2 ± 4.0	67.6 ± 3.5	40.3 ± 4.0	81.6 ± 11
甲状腺	24 時間後	165.0 ± 54	298.0 ± 41	151.0 ± 32	266.0 ± 43
	72 時間後	67.7 ± 9.9	166.0 ± 25	190.0 ± 70	256.0 ± 125
精囊	24 時間後	81.3 ± 6.1	203.0 ± 15	82.2 ± 8.0	191.0 ± 21
	72 時間後	42.6 ± 4.5	116.0 ± 11	51.6 ± 6.4	82.7 ± 42
皮膚	24 時間後	76.0 ± 14	167.0 ± 11	52.6 ± 2.8	130.0 ± 11
	72 時間後	45.4 ± 3.4	91.0 ± 32	45.8 ± 2.0	95.6 ± 8.9
前胃	24 時間後	89.6 ± 11	220.0 ± 18	68.1 ± 3.9	164.0 ± 6.6
	72 時間後	35.6 ± 3.7	85.8 ± 14	39.7 ± 4.1	83.8 ± 5.4
腺胃	24 時間後	76.2 ± 2.0	161.0 ± 8.5	100.0 ± 40	127.0 ± 39
	72 時間後	30.5 ± 1.2	83.6 ± 12	52.9 ± 7.1	104.0 ± 11

3  
4 (3) 代謝

5 前述の Nomeir ら (1995) の試験において、[1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドールを経口投  
6 与又は静脈内投与されたラットのプール尿中の放射能は、HPLC により 15 種類  
7 の代謝物に分離されている。そのうち、β-クロロ乳酸 (3-MCPD の代謝物) に係  
8 る放射能は 0.02% であった。Nomeir らは、Jones & O'Brien (1980) が報告し  
9 た β-クロロ乳酸への代謝は高用量のグリシドール投与において認められたもの  
10 であるとし、当該試験用量 (37.5、75 mg/kg 体重) のグリシドールを経口投与  
11 したときの胃内での 3-MCPD への変換は、定量的には意義のあるものではない  
12 としている。(参照 7)

13  
14 評価対象の脂肪酸エステル類ではないが、Boogaard ら (1999) の報告によれ  
15 ば、各種濃度のグリシドール=2-エチル-2,5-ジメチルヘキサノアート (C<sub>10</sub> 脂肪酸  
16 エステル) を、*in vitro* で、ヒト、ラット及びマウスの肝臓、肺及び皮膚のサイ  
17 トゾル及びミクロソームに加えインキュベートし、ジオール又は遊離酸の生成反  
18 応の速度を測定したところ、個々の反応は必ずしも Michaelis-Menten 式に従わ  
19 なかったとされている。Boogaard らは、当該反応においては、*K<sub>m</sub>*  
20 (Michaelis-Menten 定数) の異なる様々なエポキシドヒドロラーゼ及びカルボ  
21 キシエステラーゼが関与しているのではないかと推察している。また、エポキシ

1 ドヒドロラーゼの活性を反映していると考えられるジオール生成反応速度につ  
2 いては、肝ミクロゾームにおいては種差が認められなかった。他方、マウスの肝  
3 サイトゾルにおけるジオール生成反応速度は、ヒト及びラットの肝サイトゾルに  
4 おけるそれを大きく上回ったとされている。(参照 8)

#### 6 (4) 排泄

7 前述の Nomeir ら (1995) の試験において、[1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドールの単回強  
8 制経口投与後又は単回静脈内投与後の排泄経路 (尿、糞便及び呼吸) ごとの放射  
9 能回収率 (対投与量%) は表 4 及び表 6 のとおりであったとされている。いずれ  
10 の投与経路においても、低用量群 (37.5 mg/kg 体重)、高用量群 (75 mg/kg 体  
11 重) の排泄経路ごとの放射能回収率はほぼ一定であった。尿中放射能回収率につ  
12 いては、経口投与時と静脈内投与時との間に差はみられなかったが、糞便中放射  
13 能回収率については、経口投与時の方が静脈内投与時よりも高かったとされてい  
14 る。(参照 7)

15  
16 表 6 [1,3-<sup>14</sup>C]-グリシドール単回経口・静脈内投与後 24 時間試料中放射能回収  
17 率 (対投与量%) (参照 7)

排泄経路	投与経路	投与後 24 時間 放射能回収率 (対投与量%)
尿	経口・静脈内	38 ~ 43%
糞便	経口	9 ~ 11%
	静脈内	4 ~ 5%

## 18 2. 毒性

### 19 (1) 遺伝毒性

#### 20 ①遺伝子突然変異を指標とする試験

##### 21 a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

##### 22 (a) グリシドール

23 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
24 託試験報告 (2009a) によれば、グリシドール (純度 100%) についての、  
25 細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537  
26 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (プレー  
27 インキュベーション法) (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系非存在  
28 下・存在下の TA98、TA100、TA1535 及び WP2uvrA 並びに代謝活性化  
29 系非存在下の TA1537 において、陰性対照群と比較して 2 倍以上の復帰突  
30 然変異コロニー数の増加が用量依存的に認められたとされている。以上よ  
31 り、試験担当者は、グリシドールが本試験条件下において突然変異誘発能  
32 を有すると判断している。(参照 9)

33  
34  
35 Canter ら (1986) の報告によれば、グリシドール (純度 92.5%) につ  
36 いての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)  
37 を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate 以下) では、代謝活性  
38 化系 (ラット肝由来) 存在下の TA98 を除き、代謝活性化系の有無にかか  
39 わらず復帰突然変異コロニーの増加が用量依存的に再現性をもってみら  
40 れたことから、陽性の結果であったとされている。(参照 10)



1 NTP (National Toxicology Program) (1990) の報告によれば、グリシ  
2 ドール(純度不詳)についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、  
3 TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験(最高用量 10 mg/plate)  
4 では、代謝活性化系(ラット肝由来)存在下の TA1537 を除き、代謝活性  
5 化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされている。(参照 1 1)

6  
7 そのほか、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とし  
8 ては、De Flora ら (1979) (参照 1 2)、JETOC (2005) (参照 1 3)、  
9 Kim ら (2006) (参照 1 4) による報告がある。

#### 10 11 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

12 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
13 託試験報告 (2009b) によれば、グリシドールリノール酸エステル(純度  
14 96.7%)についての、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及  
15 び TA1537 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験(プレ  
16 インキュベーション法)(最高用量 5 mg/plate)では、代謝活性化系非存在  
17 下・存在下の TA100 及び TA1535 並びに代謝活性化系存在下の WP2uvrA  
18 において、陰性対照群と比較して 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増  
19 加が用量依存的に認められたとされている。一方、TA98 及び TA1537 に  
20 においては、代謝活性化系の有無にかかわらず、突然変異誘発性は認められ  
21 なかったとされている。以上より、試験担当者は、グリシドールリノール  
22 酸エステルが本試験条件下において突然変異誘発能を有すると判断して  
23 いる。なお、DAG 油製造業者は、その自主的研究において、本試験の条  
24 件の下、(i) 復帰変異コロニー数の増加に相当する程度のグリシドールが  
25 生成していること、(ii) リパーゼ阻害剤の添加によりグリシドールの生成  
26 が抑制され、かつ、復帰変異コロニー数の増加も抑制されることが確認さ  
27 れたことから、本試験の陽性結果はグリシドールリノール酸エステルによ  
28 り生成したグリシドールによるものである可能性が示唆されたとしてい  
29 る。(参照 1 5、1 6)

#### 30 31 b. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験

32 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール(純度不詳)は、ショウジ  
33 ヨウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験(注射法)  
34 (0、1,230 ppm)において伴性劣性致死を誘発し、相互転座試験(注射法)  
35 (0、1,230 ppm)において雄生殖細胞の相互転座を誘発したとされている。  
36 (参照 1 1)

#### 37 38 c. ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

39 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール(純度不詳)についての、  
40 L5178Ytk (マウスリンパ腫由来培養細胞株)を用いた突然変異試験(最高  
41 用量 30 nL/mL)では、代謝活性化系の非存在下で陽性の結果であったとさ  
42 れている。(参照 1 1)

### 43 44 ②染色体異常を指標とする試験

#### 45 a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

1 (a) グリシドール

2 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
3 託試験報告 (2010b) によれば、グリシドール (純度 100%) についての、  
4 CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体  
5 異常試験 (短時間処理法及び連続処理法 (24 時間及び 48 時間)) (最高用  
6 量 0.3 mg/mL (4 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず、染色  
7 体異常誘発性が認められたとされている。(参照 1 7)

8  
9 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての、  
10 CHO (チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株) を用いた染色体  
11 異常試験 (最高用量 0.1 mg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらず  
12 陽性の結果であったとされている。(参照 1 1)

13  
14 そのほか、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  
15 常試験の結果が、JETOC (1996) (参照 1 8) により報告されている。

16  
17 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

18 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
19 託試験報告 (2009c) によれば、グリシドールリノール酸エステル (純度  
20 96.7%) についての、CHL/IU を用いた染色体異常試験 (短時間処理法及  
21 び連続処理法 (24 時間及び 48 時間)) (最高用量 3.4 mg/mL (10 mM))  
22 では、代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は認められな  
23 かったとされている。(参照 1 9)

24  
25 b. ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

26 Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての、  
27 CHO-K1 (チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株) を用いた *in vitro*  
28 小核試験 (最高用量 0.030 mg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらず  
29 陽性の結果であったとされている。(参照 1 4)

30  
31 c. げっ歯類を用いる小核試験

32 (a) グリシドール

33 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
34 託試験報告 (2010c) によれば、8 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) にグ  
35 リシドール (純度 100%) (最高用量 200 mg/kg 体重/日) を 2 日間強制  
36 経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄小核試験では、最高用量に次ぐ高  
37 い用量 (100 mg/kg 体重/日) の投与群で MNPCE (小核多染性赤血球)  
38 の有意な増加が認められたが、最高用量では増加は認められず、用量相関  
39 性はみられなかったとされている。しかしながら、別途行われた用量設定  
40 のための試験においては、200 mg/kg 体重/日投与群に MNPCE の高値が  
41 認められたとされている。以上より、試験担当者は、グリシドールには弱  
42 いながらも小核誘発性があり、生体内で染色体異常誘発性を有する可能性  
43 が示唆されたとしている。(参照 2 0)

44  
45 NTP (1990) の報告によれば、B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雄 5 匹) にグリシ

1 ドール（純度不詳）（最高用量 150 mg/kg 体重/日）を 2 日間腹腔内投与す  
2 る *in vivo* 骨髄小核試験が行われており、その結果、150 mg/kg 体重/日投  
3 与群で MNPCE が対照群の約 3 倍に増加したとされている。（参照 1 1）  
4

5 通常の遺伝毒性評価では参照されない遺伝子改変動物を用いた試験で  
6 はあるが、NTP（2007）の報告によれば、p16<sup>Ink4a</sup>/p19<sup>arf</sup> ハプロ不全マウ  
7 スに、グリシドール（純度 95%超）（0、25、50、100、200 mg/kg 体重/  
8 日）を脱イオン水溶液として 40 週間（5 日/週）経口投与（胃内挿管）し、  
9 試験期間中の末梢血中の小核誘発性を観察する試験が行われている。その  
10 結果、投与 26 週以降の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で MNPCE の高  
11 値が認められ、傾向検定でも有意であったとされている。（参照 2 1）  
12

#### 13 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

14 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委  
15 託試験報告（2009d）によれば、8 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）にグ  
16 リシドールリノール酸エステル（純度 96.7%）（最高用量 1,000 mg/kg 体  
17 重）を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）する *in vivo* 骨髄小核試験では、  
18 陰性の結果であったとされている。（参照 2 2）  
19

#### 20 d. 染色体異常を指標とするその他の試験

21 Hendry ら（1951）の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、  
22 粗製グリシドールステアリン酸エステル（500 mg/kg 体重）、精製グリシド  
23 ールステアリン酸エステル（750 mg/kg 体重）又はグリシドールオレイン酸  
24 エステル（1,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後に腫瘍  
25 周辺組織の染色体を観察する試験が行われている。その結果、いずれの投与  
26 群においても、若干の染色体の架橋が認められたとされている。（参照 2 3）  
27

### 28 ③DNA 損傷を指標とする試験

#### 29 a. コメットアッセイ

30 前述の Kim ら（2006）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）につ  
31 いての、L5178Y（マウスリンパ腫由来培養細胞株）を用いたコメットアッ  
32 セイ（最高用量 4 mg/mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず、DNA  
33 損傷の有意な増加が認められたとされている。（参照 1 4）  
34

35 El Ramy ら（2007）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）につい  
36 ての、CHO-K1 を用いたコメットアッセイ（最高用量 0.030 mg/mL）では、  
37 代謝活性化系非存在下で、DNA 損傷の有意な増加が認められたとされてい  
38 る。（参照 2 4）  
39

#### 40 b. ほ乳類培養細胞を用いる SCE（姉妹染色分体交換）試験

41 NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）についての、  
42 CHO を用いた SCE（姉妹染色分体交換）試験（最高用量 0.15 mg/mL）で  
43 は、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されている。（参照  
44 1 1）  
45

1  
2  
3

以上の試験結果の概要は**表7**及び**表8**のとおりである。

**表7 グリシドールについての遺伝毒性試験結果概要**

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
微生物を用いる復帰突然変異試験	TA98	0.313~5.000 mg/plate	非存在下	陽性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009a) 参照9
		0.313~5.000 mg/plate	存在下	陽性	
	TA100	0.005~0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.000~0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.000~0.078 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.313~5.000 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.313~5.000 mg/plate	存在下	陰性	
	WP2uvrA	0.001~0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA97	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	Canter ら (1986) 参照10
		10 mg/plate 以下	存在下 (H 肝)	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA98	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (H 肝)	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (R 肝)	*	
	TA100	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (H 肝)	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA1535	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (H 肝)	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA1537	10 mg/plate 以下	非存在下	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (H 肝)	陽性	
		10 mg/plate 以下	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA97	0.001~10 mg/plate	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照11
		0.001~10 mg/plate	存在下 (H 肝)	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA98	0.001~10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (H 肝)	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA100	0.001~10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (H 肝)	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA1535	0.001~10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (H 肝)	陽性	
		0.001~10 mg/plate	存在下 (R 肝)	陽性	
	TA1537	0.100~10 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.100~10 mg/plate	存在下 (H 肝)	陽性	
		0.100~10 mg/plate	存在下 (R 肝)	*	
	TA100	0.125~2.0 mg/plate	非存在下	陽性	De Flora ら (1979) 参照12
		0.125~2.0 mg/plate	存在下	陽性	
	TA98	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	JETOC (2005) 参照13
		0.156~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.156~5 mg/plate	存在下	陽性	
	TA100	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.002~0.078 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.000~0.005 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.000~0.005 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.156~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陰性	
		0.156~5 mg/plate	存在下	陰性	

	WP2uvr4	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性		
		0.010~0.313 mg/plate	非存在下	陽性		
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性		
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性		
	TA98	0.010~1.000 mg/plate	非存在下	陽性	Kim ら (2006) 参照 1 4	
		0.010~1.000 mg/plate	存在下	陽性		
	TA1535	0.010~1.000 mg/plate	非存在下	陽性		
		0.010~1.000 mg/plate	存在下	陽性		
ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験	伴性劣性致死	1,230 ppm (注射法)		陽性	NTP (1990) 参照 1 1	
	相互転座	1,230 ppm (注射法)		陽性	NTP (1990) 参照 1 1	
ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験	L5178Ytk	0.313~30 nL/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 1 1	
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL/IU	0.100~0.300 mg/mL	非存在下短時間	陽性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2010b) 参照 1 7	
		0.150~0.250 mg/mL	存在下 短時間	陽性		
		0.025~0.150 mg/mL	非存在下 24h	陽性		
		0.040~0.060 mg/mL	非存在下 48h	陽性		
	CHO	0.013~0.100 mg/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 1 1	
		0.199~0.401 mg/mL	存在下	陽性		
	CHL/IU	0.075~0.300 mg/mL	非存在下短時間	陽性	JETOC (1996) 参照 1 8	
		0.075~0.300 mg/mL	存在下 短時間	陽性		
		0.020~0.120 mg/mL	非存在下 24h	陽性		
		0.020~0.120 mg/mL	非存在下 48h	陽性		
ほ乳類培養細胞を用いる <i>in vitro</i> 小核試験	CHO-K1	0.008~0.030 mg/mL 0.008~0.030 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	Kim ら (2006) 参照 1 4	
げっ歯類を用いる小核試験	ICR マウス 骨髄	0、50、100、200 mg/kg 体重/日、2 日間	経口投与	弱陽性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2010c) 参照 2 0	
		B6C3F <sub>1</sub> マウス 骨髄	0、37.5、75、150 mg/kg 体重/日、2 日間	腹腔内投与		増加
			p16 <sup>Ink4a</sup> /p19 <sup>arf</sup> ハプロ不全マウス末梢血	0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日、40 週間		経口投与
コメットアッセイ	L5178Y	1.000~4.000 mg/mL	非存在下	増加	Kim ら (2006) 参照 1 4	
		1.000~4.000 mg/mL	存在下	増加		
	CHO-K1	0.005~0.030 mg/mL	非存在下	増加	El Ramy ら (2007) 参照 2 4	
ほ乳類培養細胞を用いる SCE 試験	CHO	0.001~0.015 mg/mL 0.011~0.150 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	NTP (1990) 参照 1 1	

註 1. 「H 肝」とはハムスター肝臓由来の、「R 肝」とはラット肝臓由来の代謝活性化系存在下を意味する。  
2. Canter ら (1986) の報告によれば、当該データは二つの試験機関において得られたものであり、ラット肝由来代謝活性化系存在下の TA98 については、一方の機関では陽性とされ、もう一方の機関では判定不能 (equivocal) とされたとある。  
3. NTP (1990) の報告によれば、当該データは二つの試験機関において試験を 2 回ずつ繰り返し得られたものであるが、ラット肝由来の代謝活性化系存在下の TA1537 については、一方の試験機関のみで実施され、1 回目が判定不能、2 回目は陽性とされたとある。

1 表8 グリシドール脂肪酸エステル類についての遺伝毒性試験結果概要

グリシドールステアリン酸エステル					
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
染色体架橋形成	ラット移植 Walker 腫瘍周辺組織	500、750 mg/kg 体重		形成	Hendry ら (1951) 参照 2 3
グリシドールオレイン酸エステル					
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
染色体架橋形成	ラット移植 Walker 腫瘍周辺組織	1,000 mg/kg 体重		形成	Hendry ら (1951) 参照 2 3
グリシドールリノール酸エステル					
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
微生物を用いる復帰突然変異試験	TA98	0.039~1.250 mg/plate	非存在下	陰性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009b) 参照 1 6
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陰性	
	TA100	0.039~1.250 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010~1.250 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.005~1.250 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.005~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.039~1.250 mg/plate	非存在下	陰性	
0.010~0.313 mg/plate		存在下	陰性		
WP2uvrA	0.156~5.000 mg/plate	非存在下	陰性		
	0.156~5.000 mg/plate	存在下	陽性		
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL/IU	0.850~3.400 mg/mL	非存在下短時間	陰性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009c) 参照 1 9
		0.850~3.400 mg/mL	存在下 短時間	陰性	
		0.850~3.400 mg/mL	非存在下 24h	陰性	
		0.106~0.850 mg/mL	非存在下 48h	陰性	
げっ歯類を用いる小核試験	ICR マウス	200、500、1,000 mg/kg 体重/日、2 日間		陰性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009d) 参照 2 2

2  
3 (2) 急性毒性

4 Weil ら (1963) の報告によれば、ラットにグリシドールオレイン酸エステル  
5 を単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> 値は 3.35~3.69 mL/kg 体重であったとされてい  
6 る。(参照 2 5)

7  
8 (3) 反復投与毒性

9 グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験  
10 成績及びグリシドールを被験物質とした 13 週間を超える投与期間の反復投与毒  
11 性に関する試験成績は提出されていない。提出された、グリシドールを被験物質  
12 とした短期の反復投与毒性に関する試験成績の概要は、以下のとおりである。

13  
14 ①ラットを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

15 NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 5 匹) に  
16 グリシドール (純度 94%<sup>9</sup>) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日)  
17 を 16 日間<sup>10</sup>にわたって強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。  
18 その結果、600 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与期間中に死亡した。体重

<sup>9</sup> 不純物のうち含量 0.1%以上であったものは、ジグリシジルエーテル (2.8%)、3-メトキシ-1,2-プロパンジオール (1.2%)、2,6-ジメタノール-1,4-ジオキサン (1.1%)、3-MCPD (α-クロロヒドリン) (0.4%)、メタノール (0.1%) であったとされている。

<sup>10</sup> 16 日間のうち被験物質を投与したのは 14 日であるとされている。

1 については、投与最終日の 150 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の  
2 79～90%であり、雌でも同様であったとされている。病理組織学的検査におい  
3 ては、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、4/5 匹に精巣上体間質の浮腫及び変性、  
4 残る 1/5 匹に精巣の萎縮及び精巣上体の肉芽腫性炎症が認められたとされてい  
5 る。(参照 1 1)

#### 7 ②ラットを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

8 NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 10 匹)  
9 にグリシドール (純度 94%<sup>9</sup>) (0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重/日)  
10 を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。そ  
11 の結果、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 3/10 匹及び雌 1/10 匹並びに 400 mg/kg  
12 体重/日投与群の全動物が死亡した。体重については、投与最終日の 200 mg/kg  
13 体重/日投与群の雄で対照群の 85%、雌で対照群の 89%と、低値が認められた。  
14 精子の運動性 (0～4 点の定性評価) については、対照群の 3.4 に対し 25 mg/kg  
15 体重/日以上以上の投与群で 0.2～3.0 と被験物質の用量に関連した低値がみられた。  
16 精巣上体尾部の精子数については、25 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で対照群の  
17 4～64%と被験物質の用量に関連した減少が認められた。病理組織学的検査に  
18 においては、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄に精巣の肥大/変性、200 mg/kg  
19 体重/日以上以上の投与群の雌に小脳顆粒細胞層の壊死、400 mg/kg 体重/日投与群  
20 の雌雄に腎尿細管細胞の変性/壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に胸腺のリ  
21 ンパ球壊死が認められたとされている。NTP は、200 mg/kg 体重/日以上以上の投  
22 与群の雌雄でみられた死亡及び体重の低値並びに雌でみられた小脳顆粒細胞  
23 層の壊死を基に、発がん性試験 (後述) の用量を設定したとしている。(参照  
24 1 1)

#### 26 ③マウスを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

27 NTP (1990) の報告によれば、8 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 5 匹)  
28 にグリシドール (純度 94%<sup>9</sup>) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日)  
29 を 16 日間<sup>10</sup>にわたって強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。  
30 その結果、300 mg/kg 体重/日投与群の雄 3/5 匹及び雌 2/5 匹並びに 600 mg/kg  
31 体重/日投与群の全動物が死亡した。150 mg/kg 体重/日以下の投与群において  
32 も死亡が散見されたが、胃内挿管に関連したものであったとされている。一般  
33 状態については、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 600 mg/kg 体重/日投与  
34 群の雌に下痢がみられた。また、300 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に無活動及  
35 び立毛がみられた。体重については、投与最終日の 150 及び 300 mg/kg 体重/  
36 日投与群の雌で対照群の 92～93%であったとされている。病理組織学的検査  
37 においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物に脳 (髄質及び視床) の  
38 脱髄が認められたとされている。(参照 1 1)

#### 40 ④マウスを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

41 NTP (1990) の報告によれば、8 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 10 匹)  
42 にグリシドール (純度 94%<sup>9</sup>) (0、19、38、75、150、300 mg/kg 体重/日) を  
43 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。その  
44 結果、150 mg/kg 体重/日投与群の雄 4/10 匹及び雌 3/10 匹並びに 300 mg/kg  
45 体重/日投与群の全動物が死亡した。体重については、投与最終日の 19 mg/kg

1 体重/日以上以上の投与群の雌雄（38 mg/kg 体重/日投与群の雄を除く。）で対照群  
2 の 90～94%であった。精子の運動性（0～4 点の定性評価）については、対照  
3 群の 3.6 に対し 19、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群で 1.6～3.2 と被験物質  
4 の用量に関連した低値がみられた。精巣上体尾部の精子数については、75 及  
5 び 150 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 50～57%と有意な減少が認められた。  
6 病理組織学的検査においては、150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg  
7 体重/日投与群の雌において脳（髄質及び視床）の脱髄、300 mg/kg 体重/日投  
8 与群の雄において腎尿細管細胞の変性が認められたとされている。NTP は、  
9 150 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄でみられた死亡及び雌でみられた脳脱  
10 髄を基に、発がん性試験（後述）の用量を設定したとしている。（参照 1 1）  
11

#### 12 (4) 発がん性

13 グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とする経口発がん性試験成績は提  
14 出されていない。提出された、グリシドール及びその脂肪酸エステル類を被験物  
15 質とした発がん性に関する試験成績の概要は、以下のとおりである。  
16

##### 17 ①グリシドール

##### 18 a. ラットを用いる経口発がん性試験

19 NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）  
20 にグリシドール（純度 94%<sup>9</sup>）（0、37.5、75 mg/kg 体重/日）を 103 週間（5  
21 日/週）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、37.5  
22 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与第 75 週以降及び雌で第 84 週以降、75 mg/kg  
23 体重/日投与群の雄で投与第 60 週以降及び雌で第 64 週以降において、死亡  
24 動物数の有意な増加が認められた。中皮腫又は乳腺腫瘍により投与期間中早  
25 期に死亡する動物が多く、投与最終日までに投与群 200 匹のうち 196 匹が  
26 死亡したとされている。一般状態については、被験物質の投与に関連した変  
27 化は認められなかった。体重については、37.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で  
28 投与第 12 週以降及び雌で第 24 週以降に、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で  
29 は全投与期間にわたって、低値が認められた。腫瘍性病変については、鞘膜・  
30 腹膜の中皮腫、乳腺の線維腫及び腺がん並びに脳の神経膠細胞腫のほか、口  
31 腔粘膜、前胃扁平上皮、小腸、大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状腺  
32 濾胞上皮細胞の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率（表 9）の増加が認めら  
33 れたとされている。（参照 1 1）  
34



1 表9 NTP (1990) によるラット発がん性試験での腫瘍発生率 (参照 1 1)

器官	腫瘍の種類	雄			雌		
		対照群	37.5 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日	対照群	37.5 mg/kg 体重/日	75 mg/kg 体重/日
鞘膜・腹膜	中皮腫	3/49 (3/50)	34/50 (34/50)	39/47 (39/50)			
乳腺	線維腺腫、腺がん	3/45 (3/50)	8/39 (8/50)	7/17 (7/50)	14/50 (14/50)	34/48 (34/50)	37/48 (37/50)
脳	神経膠細胞腫	0/46 (0/50)	5/50 (5/50)	6/30 (6/50)	0/49 (0/50)	4/46 (4/50)	4/46 (4/50)
口腔粘膜	乳頭腫、がん				1/46 (1/50)	3/37 (3/50)	7/26 (7/50)
前胃扁平上皮	乳頭腫、がん	1/46 (1/50)	2/50 (2/50)	6/32 (6/50)	0/47 (0/50)	4/38 (4/50)	11/30 (11/50)
小腸・大腸	腺腫様ポリープ、腺がん	0/47 (0/50)	1/50 (1/50)	4/37 (4/50)			
皮膚	皮脂腺腫、基底膜腫瘍、皮脂腺がん	0/45 (0/50)	5/41 (5/50)	4/18 (4/50)			
ジンバル腺	がん	1/49 (1/50)	3/50 (3/50)	6/48 (6/50)			
陰核腺	腺腫、腺がん、がん				5/49 (5/50)	9/47 (9/50)	12/45 (12/50)
甲状腺	濾胞上皮細胞腺腫、濾胞上皮細胞がん	1/46 (1/50)	4/42 (4/50)	6/19 (6/50)	0/49 (0/50)	1/38 (1/50)	3/35 (3/49)
造血系	単核球性白血病				13/49 (13/50)	14/44 (14/50)	20/41 (20/50)

註：ラットを用いる発がん性試験においては、投与期間中早期に死亡する動物が多かったことから、NTP は、各種腫瘍の発生率について、それぞれの腫瘍が初めて確認された時点での生存動物数をそれぞれの分母とし、“effective rate”として算出している（上段）。下段の括弧書の数値は、マウスとの場合と同様に算出された“overall rate”である。

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20

**b. ラットを用いる吸入発がん性試験**

経口投与による試験ではないが、日本バイオアッセイ研究センター(2002)の報告によれば、F344 ラット (各群雌雄各 50 匹) にグリシドール (純度不詳) (0、3、10、30 ppm) を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させる試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか腹膜中皮腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮内膜間質性肉腫の発生率の増加が認められたとされている。(参照 2 6)

**c. Walker 腫瘍移植ラットを用いる 10~12 週間反復腹腔内投与試験**

経口投与による試験ではないが、Hendry ら (1951) の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、グリシドール (純度不詳) (0、1,400 mg/kg 体重/日) を水溶液として、腫瘍移植の翌日から 10~12 日間 (6 日/週) 腹腔内投与し、腫瘍の抑制 (縮小) 効果を見る試験が行われている。その結果、期間内の体重増加については、対照群で 30.7%であったのに対し投与群では 27.5%であった。また、投与終了後の重量が上位 50%の腫瘍の平均重量については、対照群で 31.7 (単位不詳) であったのに対し、投与群では 37.4 (単位不詳) であり、本試験において、グリシドールに腫瘍抑制効果は認められなかったとされている。(参照 2 3)

d. マウスを用いる経口発がん性試験

NTP (1990) の報告によれば、9 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 50 匹) にグリシドール (純度 94%<sup>9</sup>) (0、25、50 mg/kg 体重/日) を 103 週間 (5 日/週) 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、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 101 週以降において、死亡動物数の有意な増加が認められた。投与最終日までに生存した動物数は投与群 200 匹のうち 96 匹であったとされている。一般状態については、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。体重については、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 28 週以降、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与第 56 週以降において低値が認められた。腫瘍性病変については、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下組織、皮膚、肝臓及び肺の腫瘍の発生率 (表 10) の増加が認められたとされている。(参照 11)

表 10 NTP (1990) によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率 (参照 11)

器官	腫瘍の種類	雄			雌		
		対照群	25 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日	対照群	25 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日
ハーダー腺	腺腫、腺がん	8/46	12/41	22/44	4/46	11/43	17/43
乳腺	腺腫、線維腺腫、腺がん				2/50	6/50	15/50
前胃	扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮細胞がん	1/50	2/50	10/50			
子宮	がん、腺がん				0/50	3/50	3/50
皮下組織	肉腫、線維肉腫				0/50	3/50	9/50
皮膚	扁平上皮細胞乳頭腫、扁平上皮がん	0/50	0/50	4/50	0/50	0/50	2/50
肝臓	腺腫、がん	24/50	31/50	35/50			
肺	腺房・細気管支腺腫、腺房・細気管支がん	13/50	11/50	21/50			

NTP (1990) の試験を担当した Irwin ら (1996 年) は、前述の NTP (1990) のラット及びマウスを用いた発がん性試験 2 試験を含め、それまでに NTP で雌 F344 ラット又は雌 B6C3F<sub>1</sub> マウスのいずれかを用いて行われた発がん性試験において発がん性が認められた 34 物質のうち、いずれの動物種でも発がん性が認められたのは 4 物質 (グリシドールのほか 1,2-ジブプロモメタン、1,2-ジクロロエタン及び N,N-ジエチルジチオカルバミド酸 2-クロロアルル) であり、いずれもアルキル化剤であったことを指摘している。(参照 27)

1 e. マウスを用いる吸入発がん性試験

2 経口投与による試験ではないが、日本バイオアッセイ研究センター(2002)  
3 の報告によれば、BDF<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 50 匹) にグリシドール (純度  
4 不詳) (0、4、13、40 ppm) を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させる  
5 試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか皮下組織及び末梢神経  
6 の組織球性肉腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮の組織球性肉腫及び乳腺がんの発  
7 生率の増加が認められたとされている。(参照 2 6)

8  
9 f. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験

10 Tennant ら (1999) の報告における引用によれば、グリシドールについ  
11 ての p53<sup>+/+</sup> (ヘテロ接合型) マウスを用いた発がん性試験 (未公表) にお  
12 いて陰性の結果であったとされている。(参照 2 8)

13  
14 g. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験

15 通常の発がん性評価では参照されない遺伝子改変動物を用いた試験であ  
16 るが、NTP (2007) の報告によれば、p16<sup>Ink4a</sup>/p19<sup>arf</sup> ハプロ不全マウスに、  
17 グリシドール (純度 95%超) (0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日) を脱  
18 イオン水溶液として 40 週間 (5 日/週) 経口投与 (胃内挿管) する試験が行  
19 われている。その結果、生存率については、200 mg/kg 体重/日投与群と対  
20 照群との間に有意差は認められなかった。体重については、50 mg/kg 体重/  
21 日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値が認められた。  
22 器官重量については、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の左の精巣、精巣上体  
23 及び精巣上体尾部 (いずれも左側) の低値が認められた。剖検においては、  
24 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で組織球性肉腫 (後述) の浸潤及び髄外造血  
25 を伴う肝臓の変色が認められた。病理組織学的検査においては、200 mg/kg  
26 体重/日投与群の雄の精巣上体尾部の精子数の減少が認められた。腫瘍性病変  
27 については、50 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄に組織球性肉腫、100  
28 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌に肺腺房/細気  
29 管支の腺腫、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投  
30 与群の雄 1 匹に前胃扁平上皮乳頭腫、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に前  
31 胃上皮過形成の発生率の増加が認められた。非腫瘍性病変については、100  
32 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄に神経細  
33 胞体障害、神経膠症及び脳内出血が認められた。NTP は、特に雄の肺腺房/  
34 細気管支の腺腫及び雌の前胃扁平上皮乳頭腫の発生率増加については、被験  
35 物質の投与に関連したものであるとしている。(参照 2 1)

36  
37 h. 遺伝子改変マウスを用いる経皮発がん性試験

38 経口投与による試験ではなく、かつ、通常の発がん性評価では参照されな  
39 い遺伝子改変動物を用いた試験であるが、Chen ら (2000) の報告によれば、  
40 1 日齢の、C57BL/6 系統をバックグラウンドとする K6/ODC トランスジェ  
41 ニックマウス又は非トランスジェニックマウス (各群 20~30 匹) に、グリ  
42 シドール (純度不詳) (0、67.5 µmol) をアセトン 50 µL に溶解して皮膚に  
43 単回塗布する試験が行われている。その結果、トランスジェニックマウス群  
44 では、投与群で投与 12~16 週後に腫瘍発生応答が最大となったとされてい  
45 る。K6/ODC トランスジェニックマウスにおける腫瘍発生率及び個体あたり

腫瘍個数については、対照群では 0%及び 0 個であったのに対し、投与群では 29%及び 0.41 であったとされている。(参照 2 9)

## ②グリシドール脂肪酸エステル類

### a. グリシドールステアリン酸エステル及びグリシドールオレイン酸エステルについてのラットを用いる経皮発がん性試験

経口投与による試験ではないが、Walpole (1958) の報告によれば、ラット (各群動物数不詳) にグリシドールステアリン酸エステル (純度不詳) (合計 2,500、5,500、7,000 mg/kg 体重) を 33~97 日間かけて皮下投与したところ、各群で 2/10 匹 (563、678 日目)、4/12 匹 (454~608 日目)、11/12 匹 (278~647 日目) に限局性の肉腫の発生が認められたとされている。また、グリシドールオレイン酸エステル (純度不詳) (合計 2,500 mg/kg 体重) を 32 日間かけて皮下投与したところ、限局性の肉腫の発生は認められなかったとされている。(参照 3 0)

### b. グリシドールステアリン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん性試験

経口投与による試験ではないが、Swern ら (1970) の報告によれば、約 2 か月齢の Swiss Webster マウス (無処置対照群雌 203 匹、溶媒対照群雌 100 匹<sup>11</sup>、各投与群雌 16 匹) に、グリシドールステアリン酸エステル (純度不詳) (0 (無処置、溶媒)、0.005、0.1 mg/動物/回) をトリカプリリン溶液として 26 週間 (1 回/週) 皮下投与 (鼠径部) したところ、無処置対照群 (投与 6 か月後生存率 171/203) で皮下肉腫 (1 匹)、肺腫瘍 (10 匹) 及び乳腺がん (14 匹) が認められ、溶媒対照群 (投与 6 か月後生存率 97/100) で肺腫瘍 (4 匹)、乳腺がん (3 匹)、子宮がん/肉腫 (2 匹) 及び皮膚がん (1 匹) が認められた。なお、溶媒対照群を 26 週間 (1 回/週) 投与の 16 匹に限定すると、6 か月後生存率は 16/16 で、皮下肉腫及び肺腫瘍はみられず、乳腺がん (1 匹) が認められたとされている。一方、0.005 mg/動物/回投与群 (投与 6 か月後生存率 16/16) では皮下肉腫 (1 匹) 及び肺腫瘍 (1 匹)、0.1 mg/動物/回投与群 (投与 6 か月後生存率 16/16) では皮下肉腫 (1 匹)、肺腫瘍 (2 匹) 及び乳腺がん (1 匹) が認められたとされている。

また、約 2 か月齢の BALB/c マウス (無処置対照群雌匹数不詳、溶媒対照群雌 10 匹、投与群 12 匹) にグリシドールステアリン酸 (純度不詳) (0 (無処置、溶媒)、10 mg/動物/回) をトリカプリリン溶液として週 2 回、33 週間 (溶媒対照群は 52 週間) 皮下投与 (鼠径部) したところ、無処置対照群 (投与 6 か月後生存 31 匹) では皮下肉腫はみられず、肺腫瘍 (1 匹) 及び白血病/リンパ腫 (4 匹) が認められ、溶媒対照群 (投与 6 か月後生存率 7/10) では皮下肉腫 (1 匹) 及び肺腫瘍 (1 匹) が認められたのに対し、10 mg/動物/回投与群 (投与 6 か月後生存率 12/12) では皮下肉腫 (1 匹) 及び肺腫瘍 (2 匹) が認められたとされている。(参照 3 1)

### c. グリシドールステアリン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん性試験

<sup>11</sup> 溶媒 (トリカプリリン) 対照群の構成は、週 2 回 52 週間投与 40 匹、週 3 回 4 週間投与 15 匹、週 3 回 3 週間 29 匹及び週 1 回 26 週間 16 匹であったとされている。

## 1 感性試験

2 経口投与による試験ではないが、van Duuren ら (1972) により、前述の  
3 Swern ら (1970) の報告等に関連して二試験機関により行われた再試験の  
4 結果が報告されている。

5 一方の試験機関では、ICR/Ha Swiss マウス (各群雌 15 匹) に精製グリ  
6 シドールステアリン酸エステル (純度不詳) (0、0.05、0.1 mg/動物/回) を  
7 トリカプリリン溶液として 26 週間 (1 回/週) 皮下投与 (鼠径部) した結果、  
8 いずれの投与群 (投与 6 か月後生存率 14/15) においても 1 匹ずつ投与箇所  
9 に肉腫がみられたが、対照群 (投与 6 か月後生存率 15/15) ではみられな  
10 かったとされている。また、投与 21 か月後に当該肉腫以外に何らかの腫瘍が  
11 認められた動物数は、各群で 0、5、3 匹であったとされている。

12 もう一方の試験機関では、Swiss Webster マウス (対照群雌 32 匹、各投  
13 与群雌 16 匹) に同一の被験物質を同様の方法で投与した結果、いずれの投  
14 与群 (投与 6 か月後生存率 16/16) においても 1 匹ずつ投与箇所に肉腫がみ  
15 られたが、対照群 (投与 6 か月後生存率 23/32<sup>12</sup>) ではみられなかったとさ  
16 れている。また、投与 21 か月後に当該肉腫以外に何らかの腫瘍が認められ  
17 た動物数は、各群で 3、1、3 匹であったとされている。

18 van Duuren らは、限局性の肉腫以外に、肺、乳腺といった投与箇所から  
19 離れた部位で何らかの腫瘍の発生が散見されたが、これらについては被験物  
20 質の発がん性の証拠を構成するものではないとしている。(参照 3 2)

## 21 22 d. グリシドールオレイン酸エステルについてのマウスを用いる経皮発がん 23 性試験

24 経口投与による試験ではないが、前述の Swern ら (1970) の報告によれ  
25 ば、約 2 か月齢の BALB/c マウス (無処置対照群雌匹数不詳、溶媒対照群雌  
26 10 匹、投与群雌 15 匹) にグリシドールオレイン酸エステル (純度不詳) (0  
27 (無処置、溶媒)、0.25 mg/動物/回) をトリカプリリン溶液として 52 週間  
28 (2 回/週) 皮下投与 (鼠径部) したところ、無処置対照群 (投与 6 か月後生  
29 存 31 匹) では皮下肉腫はみられず、肺腫瘍 (1 匹) 及び白血病/リンパ腫 (4  
30 匹) が認められ、溶媒対照群 (投与 6 か月後生存率 7/10) では皮下肉腫 (1  
31 匹) 及び肺腫瘍 (1 匹) が認められたのに対し、0.25 mg/動物/回投与群 (投  
32 与 6 か月後生存率 13/15) では皮下肉腫 (5 匹)、肺腫瘍 (4 匹) 及び白血病  
33 /リンパ腫 (1 匹) が認められたとされている。Swern らは、投与群にみら  
34 れた皮下肉腫は被験物質の投与により増加したと推察している。(参照 3 1)

## 35 36 (5) 生殖発生毒性

37 グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験  
38 成績は提出されていない。提出された、グリシドールを被験物質とした生殖発生  
39 毒性に関する試験成績の概要は、以下のとおりである。

### 40 41 ①マウスを用いる吸入発生毒性試験

42 経口投与による試験ではないが、Rutledge ら (1992) の報告によれば、雄  
43 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、

<sup>12</sup> 肺に腫瘍が認められた数匹を試験途中で屠殺したとされている。

1 交配の 1、6、9 又は 25 時間後<sup>13</sup>にグリシドール（純度不詳）（0、250 mg/kg  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 （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  
9 ている。（参照 3 3）

## 10 11 (6) 免疫毒性

12 Guo ら（2000）の報告によれば、8～10 週齢の B6C3F<sub>1</sub> マウス（雌）にグリ  
13 シドール（0、25、125、250 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与（胃内挿管）  
14 し、15 日目に各種免疫機能を測定する試験が行われている。投与 11 日目に T 細  
15 胞依存型抗原であるヒツジ赤血球を静注し、これに感作させた動物群から 15 日  
16 目に摘出した脾臓において、125 mg/kg 体重/日以上投与群に被験物質の投与  
17 に関連した IgM 抗体産生細胞応答の減少がみられたとされている。125 mg/kg  
18 体重/日以上投与群で、ヤギ抗マウス IgM F(ab')<sub>2</sub> フラグメント及び IL-4 への  
19 脾臓 B 細胞増殖応答の弱い減少が散見されたが、LPS（B 細胞分裂誘発物質）へ  
20 の脾臓 B 細胞増殖応答に被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。また、  
21 Con A（T 細胞分裂誘発物質）への脾臓 T 細胞増殖応答が最大となる条件下にお  
22 いて、当該応答に被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。  
23 摘出した脾細胞について、DBA/2 マウス由来の脾細胞を同種異系細胞として添  
24 加して MLR（混合白血球反応）をみたところ、<sup>3</sup>H-チミジンの取込みを指標とし  
25 た脾細胞の増殖の程度に、被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとさ  
26 れている。各群のうち 7～8 匹から摘出した脾細胞をエフェクターとして YAC-1  
27 細胞（NK 細胞のターゲット）に反応させたところ、エフェクター：ターゲット  
28 比を 100:1 としたときには 125 mg/kg 体重/日以上投与群で被験物質の投与に  
29 関連した脾細胞の対 YAC-1 細胞毒性の低下が認められたが、エフェクター：タ  
30 ーゲット比を 25:1 としたときは脾細胞の対 YAC-1 細胞毒性に変化はみられな  
31 かったとされている。各群のうち 8 匹から摘出した脾細胞の CTL（細胞傷害性 T  
32 細胞）活性を、P815（マウスリンパ芽球様肥満細胞由来培養細胞株）をターゲ  
33 ットとして測定したところ、いずれのエフェクター：ターゲット比においても、  
34 被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。各群のうち 7 匹  
35 から摘出した脾細胞についてフローサイトメトリー分析を行ったところ、125  
36 mg/kg 体重/日以上投与群の B 細胞構成比、250 mg/kg 体重/日投与群の総脾細  
37 胞数、B 細胞数、CD4<sup>+</sup>T 細胞数並びに T 細胞構成比の減少がみられたが、CD8<sup>+</sup>T  
38 細胞数及び CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞数に変化はみられなかったとされている。腹腔内か  
39 ら摘出したマクロファージを、マクロファージ刺激因子（IFN- $\gamma$  及び LPS）の存  
40 在下及び非存在下で B16F10（マウス悪性黒色腫由来培養細胞株）に反応させた  
41 ところ、その殺腫瘍活性に被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとさ  
42 れている。各群のうち 12 匹を、細胞内感染菌である *Listeria monocytogenes*、  
43 細胞外感染菌である *Streptococcus pneumoniae* に感染させたところ、その死亡

<sup>13</sup> 概ね、受精、前核期前期、前核 DNA 合成、2 細胞期に相当する時期であることを想定している。

1 率に被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。15 日目に  
2 B16F10 を負荷し、その 12 日後に屠殺した動物群から肺を摘出したところ、当  
3 該肺にみられた結節数は、125 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で増加が認められ、  
4 250 mg/kg 体重/日投与群にみられた結節数は、別途陽性対照としてシクロホス  
5 ファミド (50 mg/kg 体重/日) を投与した群と同様のレベルであったとされてい  
6 る。以上より、Guo らは、グリシドールに免疫抑制作用があるとしている。また、  
7 Guo らは、B16F10 への脆弱性増加はおそらく NK 細胞及び B 細胞の活性の低  
8 下によるものと考えられるが、こうしたグリシドールの免疫抑制作用が、長期発  
9 がん性試験で認められた腫瘍発生率の増加の直接の原因になっているか否か  
10 については、より長期の免疫毒性に係る試験を行わなければ判断できないとしてい  
11 る。(参照 3 4)

### 14 III. 国際機関等における評価

#### 15 1. IARC

16 1976 年、IARC (International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機  
17 関) は、グリシドールオレイン酸エステルについて評価を行っている。その中で、  
18 Swern ら (1970) のマウスを用いた経皮発がん性試験で限局性の肉腫が低い発生  
19 率で認められているが、この知見のみでは評価に十分でないこと、さらに、ヒト疫  
20 学調査データは得られていないことを指摘している (参照 3 5)。また、グリシド  
21 ールステアリン酸エステルについても評価を行っており、その中で、Swern ら  
22 (1970) 及び van Duuren ら (1972) のマウスを用いた経皮発がん性試験でみ  
23 られた限局性の肉腫については有意な発生率の増加が認められておらず、また、ヒト  
24 疫学調査データは得られていないとしている (参照 3 6)。

25  
26 2000 年、IARC は、グリシドールについて評価を行っている。その中で、NTP  
27 (1990) によるラット及びマウスの経口発がん性試験において各種腫瘍の増加が認  
28 められていること、Lijinsky & Kovatch (1992) によるハムスターの経口発がん性  
29 試験において脾臓血管肉腫の発生率にわずかな増加がみられていること、及び van  
30 Duuren ら (1967) によるマウスの経皮発がん性試験において皮膚腫瘍の発生はみ  
31 られていないことを参照し、動物の発がん性についての知見は十分得られていると  
32 している。一方、グリシドールの発がん性について、ヒト疫学調査データは得られ  
33 ていないとしている。IARC は、以上の知見に加えて、グリシドールが *in vitro* 及  
34 び *in vivo* の各種試験系において遺伝毒性を有することが明らかにされたアルキル  
35 化剤であることも勘案し、グリシドールを、グループ 2A (ヒトに対しておそらく  
36 発がん性がある) に分類している。(参照 3 7)

#### 37 38 2. 欧州

39 2009 年 1 月、BfR は、独国内での分析においてパーム油ベースの食用精製植物  
40 油からグリシドール脂肪酸エステルが一桁 ppm オーダーで検出されたことを受け  
41 て、同年 3 月、食用精製植物油中のグリシドール脂肪酸エステルについて評価を行  
42 い、その結果を公表した。この中で、BfR は、最悪のケースを想定し、経口摂取さ  
43 れたグリシドール脂肪酸エステルは、消化管内ですべて加水分解され、グリシド  
44 ールを摂取したときと同じ生物学的利用能で吸収・利用されるとの仮定の下に評価を  
45 実施している。BfR は、NTP のラット発がん性試験で最も感度のよかった腫瘍 (鞘

1 膜・腹膜中皮腫) (註:表 9 (17 頁)) についての用量と発生率との関係から、BMDL<sub>10</sub>  
2 を 4.06 mg/kg 体重/日と算出している。食用油中のグリシドール含有量を 1 ppm、  
3 成人の食用油の一日摂取量を 80 g/人/日 (独男性の脂肪摂取量最大値) と仮定して、  
4 成人の当該物質への暴露と上記 BMDL<sub>10</sub> との MOE を 3,050 と算出した。また、ミ  
5 ルクの原料に用いられる食用油中のグリシドール含有量を 1 ppm、乳幼児に必要な  
6 脂肪量を 6 g/kg 体重/日と仮定して、乳幼児の当該物質への暴露と上記 BMDL<sub>10</sub> と  
7 の MOE を 670 と算出した。いずれについても、発がんリスクに係る MOE の目安  
8 とされる 10,000 を下回ったことから、BfR は、食用油中のグリシドール脂肪酸エ  
9 ステルについて、さらなる分析法開発及び毒性研究の必要性を指摘しつつ、そのリ  
10 スク管理においては、ALARA (as low as reasonably achievable : 合理的に達成可  
11 能な限り低く) の原則に従って食用油中の含有量の低減に努めるべきであると指摘  
12 している。(参照 3 8)



## 1 <参照>

- 1 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（平成 21 年 7 月 21 日食安基発 0721 第 1 号），2009.
- 2 厚生労働省，食用油等のグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査結果について（平成 22 年 6 月），2010.
- 3 Landin HH, Grummt T, Laurent C and Tates A: Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutat Res* 1997; 381: 217-26 【厚 C : 文献 1】
- 4 Landin HH, Tareke E, Rydberg P, Olsson U and Törnqvist M: Heating of food and haemoglobin adducts from carcinogens: possible precursor role of glycidol. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 963-9 【厚 B : G-5】
- 5 三菱化学メディエンス株式会社，最終報告書 グリシドールリノール酸エステルの体内吸収挙動に関する検討—ラットを用いた単回経口投与トキシコキネティクス試験—（試験番号：B100283）（花王株式会社委託試験），2010a. 【厚 A : 2-2】
- 6 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 22 年 6 月 1 日食安基発 0601 第 1 号），2010.
- 7 Nomeir AA, Silveira DM, Ferrala NF, Markham PM, McComish MF, Ghanayem BI et al.: Comparative disposition of 2,3-epoxy-1-propanol (glycidol) in rats following oral and intravenous administration. *J Toxicol Environ Health* 1995; 44: 203-17 【厚 B : G-3】
- 8 Boogaard PJ, van Elburg PA, de Kloe KP, Watson WP and van Sittert NJ: Metabolic inactivation of 2-oxiranylmethyl 2-ethyl-2,5-dimethylhexanoate (C<sub>10</sub> GE) in skin, lung and liver of human, rat and mouse. *Xenobiotica* 1999; 29(10): 987-1006 【厚 B : GE-9】
- 9 株式会社ビー・エム・エル，最終報告書 グリシドールの細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 13991）（花王株式会社委託試験），2009a. 【厚 A : 1-5】
- 10 Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K and Speck W: Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat Res* 1986; 172: 105-38 【厚 B : GE-6】
- 11 National Toxicology Program (ed.), NTP Technical Report Series No.374, Toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies), NTP TR374, NIH publication No.90-2829, NIH Publication, March 1990. 【厚 B : G-1】

- 
- 1<sup>2</sup> De Flora S: Metabolic activation and deactivation of mutagens and carcinogens. *Ital J Biochem* 1979; 28: 81-103 【厚 C : 文献 4】
- 1<sup>3</sup> JETOC ((社)日本化学物質安全・情報センター) 編 (厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課監修), 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集補遺 3 版, JETOC, 東京, 2005; pp.21-6, 51, 80, 117-8 and 179-80 【厚 C : 文献 5】
- 1<sup>4</sup> Kim J, Kim K, Kwon K, Go S, Min K, Lee W et al.: Genetic toxicity test of glycidol by Ames, micronucleus, comet assays and microarray analysis. *J Appl Pharmacol* 2006; 14: 240-5 【厚 B : G-9】
- 1<sup>5</sup> 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長, 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (報告) (平成 22 年 6 月 1 日食安基発 0601 第 1 号). 食品安全委員会, 食品安全委員会第 334 回会合 (平成 22 年 6 月 3 日) 配布資料, 2010.  
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100603sfc>
- 1<sup>6</sup> 株式会社ビー・エム・エル, 最終報告書 グリシドールリノール酸エステル細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号 13973) (花王株式会社委託試験), 2009b. 【厚 A : 1-2】
- 1<sup>7</sup> 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号 : B091119) (花王株式会社委託試験), 2010b. 【厚 A : 1-6】
- 1<sup>8</sup> JETOC ((社)日本化学物質安全・情報センター) 編 (労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修), 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集, JETOC, 東京, 1996, 1998 (正誤表に基づくリプリント) ; pp35-40, 49, 65, 74, 409 and 422-3 【厚 C : 文献 6】
- 1<sup>9</sup> 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドールリノール酸エステルほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号 : B091001) (花王株式会社委託試験), 2009c. 【厚 A : 1-3】
- 2<sup>0</sup> 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドールのマウスを用いる小核試験 (試験番号 : B091305) (花王株式会社委託試験), 2010c. 【厚 A : 1-7】
- 2<sup>1</sup> National Toxicology Program (ed.), NTP report on the toxicology and carcinogenesis study of glycidol (CAS No. 556-52-5) in genetically modified haploinsufficient p16<sup>Ink4a</sup>/p19<sup>arf</sup> mice (gavage studies), NTP GMM13, NIH publication No.08-5962, NIH Publication, November 2007. 【厚 B : G-11】
- 2<sup>2</sup> 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドールリノール酸エステルマウスを用いる小核試験 (試験番号 : B091000) (花王株式会社委託試験),

---

2009d. 【厚 A : 1-4】

- <sup>2 3</sup> Hendry JA, Homer RF, Rose FL and Walpole AL: Cytotoxic agents: II, bis-epoxides and related compounds. *Br J Pharmacol* 1951; 6: 235-55 【厚 B : GE-1】
- <sup>2 4</sup> El Ramy R, Ould Elhkim M, Lezmi S and Poul JM: Evaluation of the genotoxic potential of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) and its metabolites, glycidol and  $\beta$ -chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 41-8 【厚 B : G-10】
- <sup>2 5</sup> Weil CS, Condra N, Haun C and Striegel JA: Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 305-25 【厚 B : GE-3】
- <sup>2 6</sup> グリシドールの吸入によるがん原性試験結果の概要. 日本バイオアッセイ研究センター, 平成 14 年度厚生労働省委託がん原性試験結果. 【厚 B : G-8】  
参考 : <http://www.jaish.gr.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd14.htm>
- <sup>2 7</sup> Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S and Haseman JK: Carcinogenicity of glycidol in F344 rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. *J Appl Toxicol* 1996; 16(3): 201-9 【厚 B : G-4】
- <sup>2 8</sup> Tennant RW, Stasiewicz S, Mennear J, French JE and Spalding JW: Genetically altered mouse models for identifying carcinogens. In McGregor DB, Rice JM and Venitt S (ed.), *The use of short- and medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation*, IARC Sci Publ No.146, IARC, Lyon, 1999; pp.123-50 【厚 C : 文献 2】
- <sup>2 9</sup> Chen Y, Magosh LC, Gilmour SK, Sawicki JA and O'Brien TG: K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett* 2000; 116: 27-35 【厚 B : G-6】
- <sup>3 0</sup> Walpole AL: Carcinogenic action of alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68(3) :750-61 【厚 B : GE-2】
- <sup>3 1</sup> Swern D, Wieder R, McDonough M, Meranze DR and Shimkin MB: Investigation of fatty acids and derivatives for carcinogenic activity. *Cancer Res* 1970; 30: 1037-46 【厚 B : GE-4】
- <sup>3 2</sup> van Duuren BL, Katz C, Shimkin MB, Swern D and Wieder R: Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res* 1972; 32: 880-1 【厚 B : GE-5】
- <sup>3 3</sup> Generoso WM, Rutledge JC, Cain KT, Hughes LA and Braden PW: Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal

- 
- malformation and death. *Mutat Res* 1987; 176: 269-74 【厚 C : 文献 3】
- <sup>3 4</sup> Guo TL, McCay JA, Brown RD, Musgrove DL, Butterworth L, Munson AE et al.: Glycidol modulation of the immune responses in female B6C3F1 mice. *Drug Chem Toxicol* 2000; 23(3): 433-57 【厚 B : G-7】
- <sup>3 5</sup> Glycidol oleate. In IARC (ed.), *IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* volume 11, cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics, IARC, Lyon, 1976; pp.183-86. 【厚 B : GE-7】
- <sup>3 6</sup> Glycidol stearate. In IARC (ed.), *IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* volume 11, cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics, IARC, Lyon, 1976; pp.187-90. 【厚 B : GE-8】
- <sup>3 7</sup> Glycidol. In IARC (ed.), *IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* volume 77, some industrial chemicals, representing the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15-22 February 2000, IARC, Lyon, 2000; pp.469-86. 【厚 B : G-2】
- <sup>3 8</sup> Bundesinstitut für Risikobewertung, Erste Einschätzung zur Bewertung der in raffinierten pflanzlichen Fetten nachgewiesenen Gehalte von Glycidol-Fettsäureestern, Stellungnahme Nr.007/2009 des BfR vom 10. März 2009.