

(案)

評価書

高濃度にジアシルグリセロール
を含む食品の安全性：当該食品に
含まれるグリシドール及びその
脂肪酸エステル類

2011年2月

食品安全委員会

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

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿.....	5
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	7
○食品安全委員会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専門委員名簿.....	9
○食品安全委員会新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ専門委員名簿.....	10
要 約.....	11
I. 評価対象物質の概要.....	12
1. 評価の経緯等.....	12
2. 食品中の含有実態等.....	14
3. 評価対象等.....	15
4. 評価後の対応.....	17
II. 安全性に係る知見の概要.....	17
1. 体内動態.....	17
(1) 吸収.....	17
(2) 分布.....	21
(3) 代謝.....	22
(4) 排泄.....	23
(5) 付加体形成.....	24
2. 毒性.....	24
(1) 遺伝毒性.....	24
① DNA 損傷を指標とする試験.....	24
② 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	25
③ 染色体異常を指標とする試験.....	27
(2) 急性毒性.....	35
(3) 反復投与毒性.....	35
(4) 発がん性.....	40
① グリシドール.....	40
② グリシドール脂肪酸エステル類.....	44
(5) 生殖発生毒性.....	46
(6) 免疫毒性.....	47
3. 一日摂取量の推計等.....	49

(1) 油脂類からの摂取	49
(2) 乳幼児用調製粉乳からの摂取	49
Ⅲ. 国際機関等における評価	50
1. IARC	50
2. 米国	50
3. 欧州	51
Ⅳ. 食品健康影響評価	52
参照	53

1	＜審議の経緯＞	
2	2005年 9月20日	厚生労働大臣より「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0920001号）、関係書類の接受
3		
4		
5	2005年 9月22日	第112回食品安全委員会（要請事項説明）
6	2005年 9月28日	第27回新開発食品専門調査会
7	2005年 9月30日	第25回添加物専門調査会
8	2005年 11月 2日	第1回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
9	2005年 12月 2日	第2回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
10	2005年 12月13日	第3回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
11	2006年 1月31日	第4回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
12	2009年 2月13日	第5回新開発食品・添加物専門調査会合同WG
13	2009年 3月23日	第57回新開発食品・第68回添加物合同専門調査会
14	2009年 6月22日	第59回新開発食品・第72回添加物合同専門調査会
15	2009年 7月22日	第61回新開発食品・第74回添加物合同専門調査会
16	2009年 8月24日	第62回新開発食品・第75回添加物合同専門調査会
17	2009年 9月 2日	第63回新開発食品・第76回添加物合同専門調査会
18	2009年 9月17日	第302回食品安全委員会（厚生労働省より、製造業者からの報告について説明）
19		
20	2009年 12月 3日	第312回食品安全委員会（厚生労働省より、製造業者からの報告について説明）
21		
22	2010年 6月 3日	第334回食品安全委員会（厚生労働省より、遺伝毒性試験及び食用油等中含有実態調査の結果について説明）
23		
24	2010年 6月10日	第335回食品安全委員会（「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」を食品安全委員会の下に設置）
25		
26		
27	2010年 8月26日	第345回食品安全委員会（厚生労働省より、体内動態試験の結果について説明）
28		
29	2010年 10月15日	第1回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
30		
31	2010年 11月19日	第2回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
32		
33	2010年 12月27日	第3回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
34		
35	2011年 2月28日	第4回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
36		
37		

1

2 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年1月13日から

3

1

2 <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

上野川 修一 (座長)
池上 幸江
磯 博康
井上 和秀
及川 眞一
菅野 純
北本 勝ひこ
篠原 和毅
長尾 美奈子
松井 輝明
山崎 壮
山添 康

(2007年9月30日まで)

上野川 修一 (座長)
池上 幸江 (座長代理)
磯 博康
井上 和秀
及川 眞一
菅野 純
北本 勝ひこ
篠原 和毅
長尾 美奈子
松井 輝明
山崎 壮
山添 康
山本 精一郎
脇 昌子

(2009年6月7日まで)

上野川 修一* (座長)
池上 幸江 (座長代理)
石見 佳子
磯 博康
漆谷 徹郎
及川 眞一
尾崎 博
菅野 純
小堀 真珠子
清水 誠
田嶋 尚子
本間 正充
松井 輝明
山崎 壮
山添 康
山本 精一郎
脇 昌子

(2009年9月30日まで)

池上 幸江 (座長)
山添 康 (座長代理)
石見 佳子
磯 博康
漆谷 徹郎
及川 眞一
尾崎 博
菅野 純
小堀 真珠子
清水 誠
田嶋 尚子
本間 正充
松井 輝明
山崎 壮
山本 精一郎
脇 昌子

* 2009年3月31日まで

3

1

(2009年10月1日から)

山添 康 (座長※)
山崎 壮 (座長代理※)
石見 佳子
磯 博康
梅垣 敬三
漆谷 徹郎
及川 眞一
奥田 裕計
尾崎 博
小堀 真珠子
清水 誠
酒々井 真澄
本間 正充
松井 輝明
山本 精一郎
脇 昌子

※ 2009年12月18日から

2

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2009年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石塚 真由美

伊藤 清美

井上 和秀

江馬 眞

久保田 紀久枝

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

林 眞

三森 国敏

森田 明美

山添 康

山田 雅巳

1

2

1
2 <食品安全委員会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
3 ループ専門委員名簿>

(2010年6月10日から)

山添 康 (座長*)
今井田 克己 (座長代理*)
石塚 真由美
石見 佳子
井上 和秀
磯 博康
梅村 隆志
漆谷 徹郎
江馬 眞
及川 眞一
尾崎 博
久保田 紀久枝
小堀 真珠子
清水 誠
立松 正衛
頭金 正博
中江 大
林 眞
本間 正充
松井 輝明
三森 国敏
山崎 壮
山本 精一郎
吉田 緑
脇 昌子

* 2010年10月15日から

<専門参考人>

池上 幸江
菅野 純
高橋 真美
津田 洋幸
福島 昭治
若林 敬二

1
2
3

＜食品安全委員会新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ専門委員名簿＞

(2007年9月30日まで)

福島 昭治 (座長)
上野川修一 (座長代理)
池上 幸江
菅野 純
立松 正衛
長尾 美奈子
三森 国敏
山添 康
山本精一郎
吉田 緑

(2007年10月1日から)

福島 昭治 (座長)
上野川修一 (座長代理)
池上 幸江
菅野 純
立松 正衛
林 真
三森 国敏
山添 康
山本 精一郎
吉田 緑

〈専門参考人〉

高橋 真美
津田 洋幸
林 裕造
若林 敬二

4

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

要 約

高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性に関する食品健康影響評価の一環として、当該食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル類について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、グリシドール又はその脂肪酸エステル類を被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象物質の概要

1. 評価の経緯等

1998年5月、厚生労働省は、高濃度にジアシルグリセロール（以下「DAG」という。）を含む食用油（以下「DAG油」という。）について特定保健用食品としての表示の許可を行って以降、DAG油を含む複数の食品について特定保健用食品としての表示を許可した。

2003年6月27日、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会は、2001年10月5日に表示の許可申請のあった高濃度にDAGを含む食品（マヨネーズ）について、「特定保健用食品として認めることとして差し支えない。」との審議結果を取りまとめた。その中で、当該食品（マヨネーズ）については、「発がん性を示す所見は認められないが」、DAGがプロテインキナーゼC活性化により発がんプロモーターとして働くかもしれないという懸念があり、「念のために、（発がん）プロモーション作用を観察するため、より感度の高いラット等を用いた二段階試験を行う」こととし、その試験結果を薬事・食品衛生審議会に報告するよう付記がなされた。

2003年8月5日、厚生労働省は、食品安全基本法第24条第1項の規定に基づき、食品安全委員会に対して、当該食品（マヨネーズ）についての食品健康影響評価を依頼し、同年9月11日、食品安全委員会は、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た。その通知の中で、「二段階試験については、結果がわかり次第、当委員会にも報告されたい。」旨の付記がなされた。

2005年8月4日の第106回食品安全委員会において、厚生労働省は、食品安全委員会に対して、二段階試験の中間報告を行った。その中で、舌、食道、乳腺発がん高感受性ヒトプロト型c-Ha-ras遺伝子組換えラット（以下「Tgラット」という。）を用いた二段階試験については、雄Tgラットにのみ、有意差はないものの、舌に扁平上皮がんが増加する結果が得られたことから、「(DAG油が高濃度に直接接触する)舌のみにプロモーション作用を示唆する結果であった。本実験からは健康危険情報については結論しえない。結果確認のための追加実験が望まれる。」と報告された。

厚生労働省は、この中間報告以降、追加試験を計画する過程において、DAGに関する内外の新たな知見を入手し、また同時に中間報告を行った試験の結果に対する関心が高まるといった情勢の変化を背景に、2005年9月20日、食品安全基本法第24条第3項の規定に基づき、食品安全委員会に対して、高濃度にDAGを含む食品の安全性について食品健康影響評価を依頼した。（参照1、2、3）

2005年11月から12月にかけて開催された新開発食品・添加物専門調査会合同ワーキンググループ（以下「合同WG」という。）第1～3回会合では、厚生労働省が新たに実施する野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験及びTgラットを用いた舌二段階発がん試験のプロトコールについて報告がなされた。また、2005年12月の合同WG第2回会合及び翌年1月の合同WG第4回会合において、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験の中間報告がなされた。

2009年2月の合同WG第5回会合において、野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験、野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験、Tgラットを用いた舌二段階発がん試験及びTgラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験の結果の

1 報告がなされ、合同WGとしての結論が取りまとめられた。

2 一方、厚生労働省は、DAG油に3-MCPD(3-クロロ-1,2-プロパンジオール)
3 脂肪酸エステルが含まれる可能性があるとの知見を得て、DAG油の製造に責任
4 を有する企業(以下「DAG油製造業者」という。)に調査を指示した。DAG油
5 製造業者から、3-MCPD脂肪酸エステルとされた物質はグリシドール脂肪酸エス
6 テルであった可能性が高いとの分析結果報告を得て、2009年7月21日、厚生労
7 働省は、本報告の内容について、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の
8 安全性」に係る食品健康影響評価において重要な情報であるとして、関連情報と
9 ともに食品安全委員会に提出した(参照4)。2009年7月22日、第61回食品安
10 全委員会新開発食品・第74回添加物合同専門調査会において、厚生労働省は、
11 その資料について説明を行った(参照5)。

12 2009年8月24日の第62回新開発食品・第75回添加物合同専門調査会、同
13 年9月2日の第63回新開発食品・第76回添加物合同専門調査会での調査審議
14 の結果、(i)グリシドール及びその脂肪酸エステル類の毒性に関する情報収集、
15 (ii)グリシドール脂肪酸エステル類の体内動態試験、(iii)グリシドール及びその
16 脂肪酸エステル類の遺伝毒性試験について、速やかな対応及び報告を求める意見
17 が出され、食品安全委員会事務局から厚生労働省担当部局に当該意見が伝えられ
18 た。(参照6、7、8、9)

19 2009年9月17日の第302回食品安全委員会において、グリシドール脂肪酸
20 エステル類の含有量を一般食用油と同等のレベルに低減させるまでDAG油を主
21 な原料とする食品の製造販売を中止するとのDAG油製造業者の報告内容につい
22 て、厚生労働省が説明を行った。(参照10、11)

23 2009年10月8日、消費者庁は、高濃度にDAGを含む食品10品目の特定保
24 健用食品許可の再審査を行うことについて、食品安全委員会に食品健康影響評価
25 を要請した。しかしながら、同日、当該食品の製造販売に責任を有する企業から、
26 当該食品の製造販売を中止することから特定保健用食品許可が失効する旨の届
27 出がなされたことを受けて、消費者庁は、2009年10月9日に食品健康影響評価
28 要請を取り下げ、2009年10月15日の第305回食品安全委員会においてその内
29 容を報告した。(参照12、13、14)

30 2009年12月3日の第312回食品安全委員会において、厚生労働省は、遺伝
31 毒性試験及び体内動態試験の結果の提出が遅れる見込みであることを報告した
32 (参照15、16)。その後、2010年6月3日の第334回食品安全委員会におい
33 て、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リシドール脂肪酸
34 エステル類の含有実態調査の結果のほか、DAG油製造業者による遺伝毒性試験
35 の結果を報告した(参照17、18)。更に、2010年8月26日の第345回食品
36 安全委員会において、厚生労働省は、DAG油製造業者による体内動態試験の結
37 果を報告した(参照19、20)。なお、DAG油製造業者による遺伝毒性試験及
38 び体内動態試験の結果は、厚生労働省の信頼性確保チーム¹の確認を受けたもの
39 であるとされている。

40 一方、海外においては、2009年3月、BfR(Bundesinstitut für
41 Risikobewertung:独連邦リスク評価研究所)が、2009年1月に独国内で食用
42 精製植物油からグリシドール脂肪酸エステル類が検出されたことを受けて、経口
43 摂取されたグリシドール脂肪酸エステル類が消化管内ですべてグリシドールに

¹国立医薬品食品衛生研究所等の専門家により構成され、試験デザインから試験結果まで精査を行うものとされている。

1 加水分解される等の仮定の下で試算を行ったところ、成人及び乳幼児の当該物質
2 への暴露と発がんリスクに係る用量との MOE (margin of exposure) が、目安
3 とされる 10,000 を下回ることがあるとした。BfR は、食用油中のグリシドール
4 脂肪酸エステルリスク管理においては、ALARA (as low as reasonably
5 achievable : 合理的に達成可能な限り低く) の原則に従って含有量の低減に努め
6 るべきであると指摘している。(参照 2 1)

8 2. 食品中の含有実態等

9 2009 年 7 月、厚生労働省は、DAG 油製造業者による DAG 油及びその他の食
10 用油の分析結果報告を食品安全委員会に提出した。それによれば、DAG 油及び
11 その他の食用油中のグリシドールは、全検体において定量下限値 (0.1 ppm²) 未
12 満であったとされている。ただし、DAG 油に係るクロマトグラムにおいて、定
13 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のピークが見出され
14 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エステル、リノ
15 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ルとして定
16 量) について定量 (定量下限値 2 ppm³) したところ、合計で 373 ppm (それぞ
17 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
18 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
19 「脱臭工程」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
20 ついて、2000 年 9 月に「トレイ脱臭法」(245°C34 分間) から「薄膜脱臭法」(270°C
21 5 分間) へと変更を行ったが、グリシドール脂肪酸エステル類の生成量はいずれ
22 の方法でも同程度であったとしている。なお、DAG 油製造業者は、ラボスケール
23 での検討において、「脱臭工程」の後に蒸留操作を加えることによってグリシ
24 ドール脂肪酸エステル類が低減される可能性が示唆されたとし、今後、実生産規
25 模での工業化研究を進めていくとしている。(参照 4)

26
27 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
28 のグ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
29 告した。その中では、「DAG を主成分とする油」は、その他の食用油及び食用油
30 を原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
31 ことが明らかにされている (表 1)。その他の食用油としては、「こめ油」(米ぬ
32 か油)、「コーン油」(とうもろこし油)、「綿実油」、「ひまわり油」、「紅花油」(サ
33 フラワー油) 及び「なたね油」から、食用油を原料とする食品としては、測定対
34 象としたもの (マーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳) すべて
35 から、グリシドール脂肪酸エステル類が検出されている。しかしながら、これら
36 のうち、用いられた分析方法での定量下限値 (5 ppm⁴) 以上の測定値が得られた
37 のは、「こめ油」のみであったとされている (参照 2 2)。「DAG 油を主成分とす
38 る油」に含まれていたグリシドール脂肪酸エステル類をすべてグリシドールに等
39 モル換算すると、「製品ア」で 38~61 ppm、「製品イ」で 37~63 ppm となる。
40 また、「乳幼児用調製粉乳」については、いずれの検体においても、対象とした
41 グリシドール脂肪酸エステル類は定量下限値未満であったが、「製品フ」の 3 検
42 体からはいずれもグリシドールオレイン酸エステルが検出され、検出値は 0.21、

² 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。

³ DAG 油製造業者により、LC/MS-SIM により定量されている。

⁴ 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。

0.22 及び 0.24 ppm であったとされている。これらをグリシドールに等モル換算すると、0.046、0.048 及び 0.053 ppm となる。

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度 (ppm) (参照 2 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		グリシドール脂肪酸エステル類			
	製品	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	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. 評価対象等

DAG 油及びその他の食用油並びにそれらを含む食品中に含まれることが明らかにされたグリシドール及びその脂肪酸エステル類については、食品中の含有実態の詳細については必ずしも把握されていない。しかしながら、これまでに把握された知見から、DAG 油中にそれらが特に多く含まれていること、厚生労働省は「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に関する食品健康影響評価の要請の一環として関連情報を提供していること等を踏まえ、本ワーキンググループとしては、「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性」に関する食品健康影響評価の一環として、当該食品に含まれるグリシドール及びその脂肪酸エステル類についての評価をまず取りまとめることが妥当と判断し

1 た。

2 以上より、本食品健康影響評価においては、高濃度にジアシルグリセロールを
3 含む食品に含まれるグリシドール⁵及びその脂肪酸エステル類を対象とすること
4 とする。なお、これまでに当該食品に含まれることが明らかにされている対象物
5 質は以下のとおりである。

6

7 (1) グリシドール

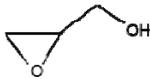
8 英名：Oxiranemethanol、Glycidol

9 CAS 番号：556-52-5

10 分子式：C₃H₆O₂

11 分子量：74.08

12 構造式：



13

14

15 (2) グリシドールパルミチン酸エステル

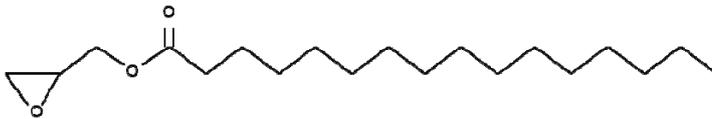
16 英名：Glycidyl palmitate

17 CAS 番号：7501-44-2

18 分子式：C₁₉H₃₆O₃

19 分子量：312.49

20 構造式：



21

22

23 (3) グリシドールオレイン酸エステル

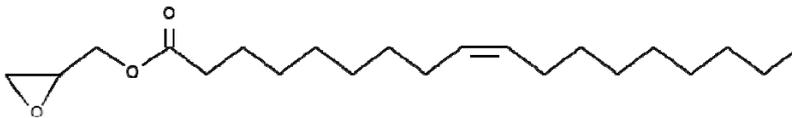
24 英名：Glycidyl oleate

25 CAS 番号：5431-33-4

26 分子式：C₂₁H₃₈O₃

27 分子量：338.52

28 構造式：



29

30

⁵ グリシドールについては、その分子に不斉炭素が一つ含まれることから、D-体、L-体及びDL-体が存在する。ここでは、原著等において特定されていない限り、それらのいずれに該当するかについての記載は行わないこととする。

1 (4) グリシドールリノール酸エステル

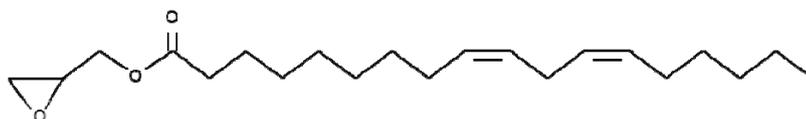
2 英名 : Glycidyl linoleate

3 CAS 番号 : 24305-63-3

4 分子式 : $C_{21}H_{36}O_3$

5 分子量 : 336.51

6 構造式 :



7
8
9 (5) グリシドールリノレン酸エステル

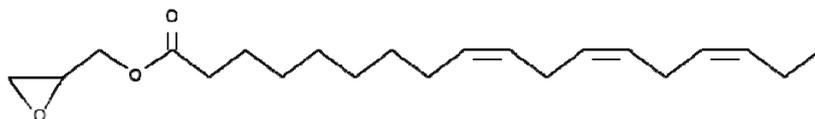
10 英名 : Glycidyl linolenate

11 CAS 番号 : 51554-07-5

12 分子式 : $C_{21}H_{34}O_3$

13 分子量 : 334.49

14 構造式 :



15
16
17 4. 評価後の対応

18 厚生労働省は、食品安全委員会の「高濃度にジアシルグリセロールを含む食品
19 の安全性」についての食品健康影響評価を受けて、国民に十分な情報提供を行う
20 ほか、適切なリスク管理措置を講じていくとしている。(参照 2 3)

21
22
23 II. 安全性に係る知見の概要

24 1. 体内動態

25 グリシドール又はその脂肪酸エステル類を投与したときの体内動態に関する
26 試験成績及び関連の *in vitro* 試験成績で入手できたものの概要は、以下のとおり
27 である。

28
29 (1) 吸収

30 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
31 験報告 (2010a) によれば、7 週齢の SD ラット (各群雄 3 匹) に、グリシド
32 ール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
33 (純度 100%) (75 mg/kg 体重⁶) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与の
34 5、15 若しくは 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
35 で開腹し、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
36 ール酸エステル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、

⁶ 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。

1 血漿中のグリシ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
 2 ても、全測定時点で定量下限値 (0.005 µg/mL⁷) 未満であったとされている。
 3 一方、血漿中のグリ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
 4 後から確認され、投与 24 時間後には定量下限値 (0.2 µg/mL⁸) 未満になつた
 5 とされている。グリシドールリノール酸エステル投与群においては投与 30 分
 6 後に 26.0 µg/mL (T_{1/2} = 91 分間)、グリシドール投与群においては投与 15 分
 7 後に 33.6 µg/mL (T_{1/2} = 77 分間) と、比較的速やかに C_{max} (最高血漿中濃度)
 8 に達したとされている (表 2)。血漿中グリシドールの AUC_{last} (血漿中濃度実
 9 測値が得られた最終時点までの曲線下面積) については、グリシドールリノール
 10 酸エステル投与群、グリシドール投与群において、それぞれ 41.6 h·µg/mL、
 11 32.4 h·µg/mL であったとされている。(参照 2 4、2 5)

12 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
 13 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
 14 開発が必要との指摘がなされている。(参照 2 5)

15
 16 **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**
 17 **経口投与後の血漿中グリシドール濃度等 (参照 2 4、2 5)**

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 _{max})	26.0 (投与 30 分後)	33.6 (投与 15 分後)
T _{1/2} (h)	1.5	1.3
AUC _{last} (h·µg/mL)	41.6	32.4

18
 19 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
 20 造業者による独自研究として、(i) 5 週齢の SD ラット (各群各時点雄 3 匹) に
 21 グリシドールリノール酸エステル (純度不詳) (0.0746、0.373、1.87、9.33 mg/kg
 22 体重) 若しくはグリシドール (純度不詳) (0.410、2.05 mg/kg 体重) を、又
 23 は(ii) 2~5 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
 24 ル (7.46、22.4 mg/kg 体重) 若しくはグリシドール (1.64、4.92 mg/kg 体重)
 25 を、それぞれ単回強制経口投与し、投与 15 及び 30 分後の血漿中のグリシド
 26 ールを測定する試験が実施され、その結果は表 3 のとおりであったとされてい
 27 る。すなわち、ラットにグリシドールリノール酸エステル 9.33 mg/kg 体重を
 28 投与したときの投与 30 分後の血漿中グリシドール濃度は 0.430 µg/mL であ
 29 ったのに対し、カニクイザルに、より高用量 (22.4 mg/kg 体重) のグリシド
 30 ールリノール酸エステルを投与しても、投与 30 分後の血漿中グリシドール濃
 31 度は定量下限値 (0.050 µg/mL⁹) 未満と、ラットのそれを下回ったとされてい
 32 る。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投与 30 分後の

⁷ 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。

⁸ 溶媒・固相抽出~GC/MS-SIM により採取・定量されている。

⁹ ATD~GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1 血漿中グリシドール濃度は 0.530 µg/mL であったのに対し、カニクイザルに、
 2 より高用量 (4.92 mg/kg 体重) のグリシドールを投与しても、投与 30 分後の
 3 血漿中グリシドール濃度は 0.160 µg/mL と、それを下回ったとされている。こ
 4 の結果から、DAG 油製造業者は、カニクイザルにおける血中移行性は、ラッ
 5 トにおけるそれとは異なるとしている。(参照 2 5)

7 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
 8 リ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 2 5)

動物種	倍率 ¹⁰	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	0.0746	<0.050	<0.050	—	—	—
	×5	0.373	<0.050	<0.050	—	—	—
	×25	1.87	0.050	0.090	0.410	0.110	0.050
	×125	9.33	0.340	0.430	2.05	0.490	0.530
サル	×100	7.46	<0.050	<0.050	1.64	<0.050	<0.050
	×300	22.4	<0.050	<0.050	4.92	0.140	0.160

9
 10 更に、DAG 油製造業者 (2010d) による別の独自研究として、(i) 7 週齢の
 11 SD ラット (各群各時点雄 3 匹) にグリシドールリノール酸エステル (96.3%)
 12 (2.24、7.46、22.4 mg/kg 体重) 若しくはグリシドール (100.0%) (0.492、
 13 1.64、4.92 mg/kg 体重) を、又は(ii) 3~5 歳のカニクイザル (各群雄 3 匹) に
 14 グリシドールリノール酸エステル (2.24、7.46、22.4、341 mg/kg 体重) 若し
 15 くはグリシドール (0.492、1.64、4.92、75 mg/kg 体重) を、それぞれ単回強
 16 制経口投与 (胃内挿管) し、(i) ラットについては投与 5、15 及び 30 分後並び
 17 に 1、2、4、8 及び 24 時間後、(ii)サルについては投与前、投与 5、15 及び 30
 18 分後並びに 1、2、4、8、24、48、72 及び 96 時間後の血漿中のグリシドール
 19 を測定する試験が実施され、その結果は表 4 及び表 5 のとおりであったとされ
 20 ている。すなわち、倍率×100 のグリシドールリノール酸エステル又はグリシ
 21 ドールを投与したとき、ラットでは血漿中のグリシドールが定量されたが、カ
 22 ニクイザルでは定量下限値 (0.2 µg/mL¹¹) 未満であったとされている。また、
 23 倍率×4,600 のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与した
 24 とき、ラット及びカニクイザルともに血漿中のグリシドールが定量されたが、
 25 いずれにおいても C_{max} (最高血漿中濃度) はラットがカニクイザルを上回っ
 26 ていたとされている。この結果から、DAG 油製造業者は、グリシドールリノ
 27 ール酸エステル又はグリシドール投与後のグリシドールの血中移行性におい
 28 て、ラットとカニクイザルとの間に種差が認められるとしている。(参照 2 6、
 29 2 7、2 8)

¹⁰ 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。

¹¹ 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1
2

表4 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口投与後の血漿中グリシドール濃度 (µg/mL) (参照27)

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		
	用量 (mg/kg 体重)			用量 (mg/kg 体重)		
	2.24	7.46	22.4	0.492	1.64	4.92
	倍率 ¹⁰			倍率 ¹⁰		
	×30	×100	×300	(×30)	(×100)	(×300)
5分後	<0.2	<0.2	0.536	<0.2	0.295	1.31
15分後	<0.2	0.304	1.21	<0.2	0.516	2.05
30分後	<0.2	0.374	1.21	<0.2	0.457	1.52
1時間後	<0.2	<0.2	0.662	<0.2	<0.2	0.627
2時間後	<0.2	<0.2	0.447	<0.2	<0.2	<0.2
4時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
8時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
24時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
C _{max}	<0.2	0.374	1.21	<0.2	0.516	2.05

3
4
5

表5 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28)

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			
	用量 (mg/kg 体重)				用量 (mg/kg 体重)			
	2.24	7.46	22.4	341	0.492	1.64	4.92	75
	倍率 ¹⁰				倍率 ¹⁰			
	×30	×100	×300	×4,600	(×30)	(×100)	(×300)	(×4,600)
投与前	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
5分後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	1.15
15分後	<0.2	<0.2	<0.2	0.750	<0.2	<0.2	0.319	4.21
30分後	<0.2	<0.2	<0.2	1.06	<0.2	<0.2	0.301	6.79
1時間後	<0.2	<0.2	<0.2	1.32	<0.2	<0.2	0.232	7.26
2時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.992	<0.2	<0.2	<0.2	3.22
4時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.940	<0.2	<0.2	<0.2	0.694
8時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.360	<0.2	<0.2	<0.2	0.313
24時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
48時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
72時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
96時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
C _{max}	<0.2	<0.2	<0.2	1.46	<0.2	<0.2	0.438	8.60

6
7
8
9
10
11
12
13
14

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¹²) に、[1,3-¹⁴C]グリシドール (37.5、75 mg/kg 体重) を、単回強制経口投与 (胃内挿管) 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、残る 4 匹を投与 72 時間後にと殺する試験が行われている。その結果、投与 72 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 6 のとおりであったとされており、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 87~92% と推定している。(参照 29)

¹² 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 時間後にと殺して、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 時間後にと殺して、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。

表6 [1,3-¹⁴C]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の試料中からの放射能回収率（対投与量%）（参照29）

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	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 ₂	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 CO₂ 試料は投与後 48 時間のもの¹²。

評価対象のグリシドール又はその脂肪酸エステル類に係るものではないので参考データではあるが、Kondo ら（2003）の報告によれば、ラット腸管を反転し、1-MO（*sn*-1-モノオレオイルグリセロール）又はオレイン酸・グリセロールのミセル溶液（[1-¹⁴C]リノール酸添加）中で 40 分間インキュベートした後、当該腸管の粘膜細胞中の DAG としての放射能合計に対する 1,3-DAG としての放射能の比は、1-MO 非存在下では 2.8%であったのに対し、1-MO 存在下では 39.6%であったとされている。Kondo らは、この結果は、1-位にオレイン酸がエステル結合したグリセロールが加水分解されることなく腸管粘膜細胞に取り込まれることを示唆するものであるとしている。（参照30）

（2）分布

前述の Nomeir ら（1995）の試験において、投与 24 時間後及び 72 時間後の各種組織中の放射能（[1,3-¹⁴C]グリシドール換算¹³）濃度は表7のとおりであったとされている。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たとされている。放射能濃度は、血球、甲状腺、肝臓等で高く、脂肪組織、骨格筋等で低かったとされている。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、それぞれからの放射能回収率（対投与量%）は 1~4%であったとされている。全組織からの放射能回収率（対投与量%）は、投与 24 時間後で 9~12%、投与 72 時間後で 7~8%であったとされている（参照29）。経口投与（37.5 mg/kg 体重）の場合、脂肪組織において、投与 72 時間後の放射能濃度が、投与 24 時間後のそれよりも高いという現象がみられている。静脈内投与の場合には、そうした現象が、脂肪組織（75 mg/kg 体重投与時）のほか、心臓、脾臓及び甲状腺（いずれも 37.5 mg/kg 体重投与時）で認められている。なお、本試験ではグリシドール（75 mg/kg 体重）単回経口投与 24 時間後の血漿中グリシドール換算濃度は平均 90.6 nmol/g-wet（6.7 µg/g-wet）とされているのに対し、前述の DAG 油製造業者委託試験報告（2010a）では 0.2 µg/mL とされている。この差は、Nomeir らの濃度換算¹³によるものと考えられた。

¹³ Nomeir らは、グリシドールを抽出・分離することなくシンチレーションカウンターにより測定した放射能を、そのまま理論上の [1,3-¹⁴C]グリシドール相当量に換算している。したがって、当該値は、[1,3-¹⁴C]グリシドール及びその代謝物の合計を表しているものと考えられる。

1
2

表7 [1,3-¹⁴C]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放射能（グリシドール換算¹³）濃度（nmol/g-wet）（参照 2 9）

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

(3) 代謝

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

Jones (1975) の報告によれば、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 ICI/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ト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。(参照 3 1)

Patel ら (1980) の報告によれば、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 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 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 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 肝サイトゾル/min であったとされている (参照 3 2)。このことから、ラットの肝臓におけるグリシド

1 ールの代謝は、エポキシドの加水分解よりも、主にグルタチオン抱合によって
2 なされている可能性がある。

3
4 Jones & O'Brien (1980) によれば、雄 Wistar ラットに³⁶Cl生理食塩水 (2
5 mL/kg 体重：約 10 μCi) を初回並びにその 6、24 及び 30 時間後の合計 4 回腹
6 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
7 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
8 び³⁶Clβ-クロロ乳酸メチルエステルであったとされている。(参照 3 3)

9
10 前述の Nomeir ら (1995) の試験において、[1,3-¹⁴C]グリシドールを経口投
11 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
12 類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)
13 に係る放射能は 0.02% であったとされている。Nomeir らは、Jones & O'Brien
14 (1980) が報告した 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
15 いて認められたものであるとし、当該試験用量 (37.5、75 mg/kg 体重) のグ
16 リシドールを経口投与したときの胃内での 3-MCPD への変換は、定量的には
17 意義のあるものではないとしている。(参照 2 9)

18
19 評価対象の脂肪酸エステル類に係るものではないので参考データではある
20 が、Boogaard ら (1999) の報告によれば、各種濃度のグリシドール=2-エチ
21 ル-2,5-ジメチルヘキサノアート (C₁₀脂肪酸エステル) を、*in vitro* で、ヒト、
22 ラット及びマウスの肝臓、肺及び皮膚のサイトゾル及びミクロソームに加えイ
23 ンキュベートし、ジオール又は遊離酸の生成反応の速度を測定したところ、
24 個々の反応は必ずしも Michaelis-Menten 式に従わなかったとされている。
25 Boogaard らは、当該反応においては、*K_m* (Michaelis-Menten 定数) の異な
26 る様々なエポキシドヒドロラーゼ及びカルボキシエステラーゼが関与してい
27 るのではないかと推察している。また、エポキシドヒドロラーゼの活性を反映
28 していると考えられるジオール生成反応速度については、肝ミクロソームにお
29 いては種差が認められなかったとされている。他方、マウスの肝サイトゾルに
30 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おけるそれ
31 を大きく上回ったとされている。(参照 3 4)

32 33 (4) 排泄

34 前述の Nomeir ら (1995) の試験において、[1,3-¹⁴C]グリシドールの単回強
35 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
36 射能回収率 (対投与量%) は表 6 及び表 8 のとおりであったとされている。い
37 ずれ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
38 体重) の排泄経路ごとの放射能回収率はほぼ一定であったとされている。尿中
39 放射能回収率については、経口投与時と静脈内投与時との間に差はみられな
40 かったが、糞便中放射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
41 も高かったとされている。(参照 2 9)

表8 [1,3-¹⁴C]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率（対投与量%）（参照29）

排泄経路	投与後 24 時間	
	投与経路	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%

(5) 付加体形成

グリシドール又はその脂肪酸エステル類に係るヒトの体内動態に関する *in vivo* 試験成績を入手することはできなかったが、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)バリンであったとする報告がある（参照35）。この付加体の形成は、グリシドールへの暴露による可能性も考えられるところ、Landin ら（2000）の報告によれば、標準飼料又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 日間与える試験では、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、体内における存在量はごく僅かであること等から、背景的な発がんの主たる要因とはなっていないとしている。（参照36）

体内動態のまとめ

リノール酸エステル以外の評価対象脂肪酸エステル類に係る体内動態に関する試験成績を入手することはできなかったが、グリシドールと脂肪酸とのエステル結合の代謝（加水分解）において、脂肪酸がリノール酸である場合と、他の長鎖脂肪酸（パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸又はリノレン酸）である場合との間に大きな違いがあることを示唆する証拠は得られていない。ラットに経口投与されたグリシドール脂肪酸エステル類は、グリシドールとして比較的速やかに血中に移行し、その移行量は、等モルのグリシドールを経口投与した場合に準じると考えられた。一方、カニクイザルに経口投与されたグリシドール又はその脂肪酸エステル類のグリシドールとしての血中移行性は、ラットよりも低いとする報告もあることから、ラットは、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行性が比較的高い動物種である可能性を否定することはできない。しかしながら、ヒトにおけるグリシドール及びその脂肪酸エステル類の体内動態が、ラット又はカニクイザルのいずれの動物種におけるものに類似しているのかを断定しうる十分な知見は得られていない。したがって、ワーキンググループとしては、本評価において通例に従いラットに係る知見を基本に検討を行うことは現時点において妥当なものと判断した。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① DNA 損傷を指標とする試験

1 a. コメットアッセイ

2 Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) について
3 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セイ
4 (最高用量 4 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわ
5 らず DNA 損傷の有意な増加が認められたとされている。(参照 3 7)

6
7 El Ramy ら (2007) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ
8 いての 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
9 たコメットアッセイ (最高用量 0.030 mg/mL) が実施されており、代謝活
10 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る。(参
11 照 3 8)

12
13 b. ほ乳類培養細胞を用いる UDS (不定期 DNA 合成) 試験

14 Thompson ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ
15 いての WI38 (ヒト肺由来培養細胞株) を用いた UDS 試験 (最高用量 0.006
16 mg/mL) が実施されており、代謝活性化系存在下で陽性の結果であったと
17 されている。(参照 3 9)

18
19 c. ほ乳類培養細胞を用いる SCE (姉妹染色分体交換) 試験

20 NTP (National Toxicology Program) (1990) の報告によれば、グリシ
21 ドール (純度不詳) についての CHO (チャイニーズ・ハムスター卵巣由
22 来培養細胞株) を用いた SCE (姉妹染色分体交換) 試験 (最高用量 0.15
23 mg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとさ
24 れている。(参照 4 0)

25
26 Norppa ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度 97%) につい
27 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
28 (0.4 mM)) が実施されており、代謝活性化系非存在下で姉妹染色分体交
29 換の増加がみられたとされている。(参照 4 1)

30
31 von der Hude ら (1991) の報告によれば、グリシドール (純度 98%)
32 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
33 SCE 試験 (最高用量 0.37 mg/mL (5.0 mM)) が実施されており、代謝活
34 性化系非存在下で陽性の結果であったとされている。(参照 4 2)

35
36 d. DNA 損傷を指標とするその他の試験

37 そのほか、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
38 果が McCarroll ら (1981) (参照 4 3)、Mamber ら (1984) (参照 4 4)
39 により、微生物を用いたインダクテストの結果が Mamber ら (1984) (参
40 照 4 4)、SOS 修復誘発性に係る試験の結果が von der Hude ら (1990)
41 (参照 4 5) により報告されている。

42
43 ② 遺伝子突然変異を指標とする試験

44 a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

45 (a) グリシドール

1 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
2 委託試験報告 (2009a) によれば、グリシドール (純度 100%) につい
3 ての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び
4 TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験
5 (プレインキュベーション法) (最高用量 5 mg/plate) が実施されてお
6 り、代謝活性化系非存在下・存在下の TA98、TA100、TA1535 及び
7 WP2uvrA 並びに代謝活性化系非存在下の TA1537 において、陰性対照
8 群と比較して 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増加が用量依存的
9 に認められたとされている。以上より、試験担当者は、グリシドールが
10 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いる。(参照
11 18、46)

12
13 Canter ら (1986) の報告によれば、グリシドール (純度 92.5%) に
14 ついての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び
15 TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate 以下) が
16 実施されており、代謝活性化系 (ラット肝由来) 存在下の TA98 を除き、
17 代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異コロニーの増加が用量
18 依存的に再現性をもってみられたことから、陽性の結果であったとされ
19 ている。(参照 47)

20
21 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につい
22 ての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)
23 を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されており、
24 代謝活性化系 (ラット肝由来) 存在下の TA1537 を除き、代謝活性化系
25 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 40)

26
27 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
28 しては、McCann ら (1975) (参照 48)、Wade ら (1978) (参照 49)、
29 Wade ら (1979) (参照 50)、De Flora ら (1979) (参照 51)、Thompson
30 ら (1981) (参照 39)、Voogd ら (1981) (参照 52)、Mamber ら (1984)
31 (参照 44)、Hussain (1984) (参照 53)、Claxton ら (1991) (参照
32 54)、JETOC (2005) (参照 55)、Kim ら (2006) (参照 37) によ
33 る報告がある。

34 35 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

36 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
37 委託試験報告 (2009b) によれば、グリシドールリノール酸エステル (純
38 度 96.7%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535
39 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (プ
40 レインキュベーション法) (最高用量 5 mg/plate) が実施されており、
41 代謝活性化系非存在下・存在下の TA100 及び TA1535 並びに代謝活性
42 化系存在下の WP2uvrA において、陰性対照群と比較して 2 倍以上の復
43 帰突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。
44 一方、TA98 及び TA1537 においては、代謝活性化系の有無にかかわら
45 ず、突然変異誘発性は認められなかったとされている。以上より、試験

1 担当者は、グリシドールリノール酸エステルが本試験条件下において突
2 然変異誘発能を有すると判断している。なお、DAG 油製造業者は、そ
3 の自主的研究において、本試験の条件の下、(i) 復帰変異コロニー数の
4 増加に相当する程度のグリシドールが生成していること、(ii) リパーゼ
5 阻害剤の添加によりグリシドールの生成が抑制され、かつ、復帰変異コ
6 ロニー数の増加も抑制されることが確認されたことから、本試験の陽性
7 結果はグリシドールリノール酸エステルにより生成したグリシドール
8 によるものである可能性が示唆されたとしている。(参照 18、56)

9
10 **b. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験**

11 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、ショウ
12 ジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験 (注
13 射法) (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
14 射法) (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
15 ている。(参照 40)

16
17 Foureman ら (1994) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、
18 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
19 ppm) 及び相互転座試験 (給餌法) (用量 0、1,230 ppm) において、陽性
20 の結果であったとされている。(参照 57)

21
22 **c. ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験**

23 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての
24 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
25 高用量 30 nL/mL) が実施されており、代謝活性化系の非存在下で陽性の
26 結果であったとされている。(参照 40)

27
28 Thompson ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ
29 いての L5178Ytk を用いた突然変異試験 (最高用量 0.25 mg/mL) が実施
30 されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされ
31 ている。(参照 39)

32
33 Smith ら (1990) の報告によれば、グリシドール (純度 99%以上) に
34 ついての V79 を用いた遺伝子突然変異試験 (最高用量 0.002 mM) が実施
35 されており、代謝活性化系非存在下で 6-TG (6-チオグアニン) 耐性を有
36 する突然変異の頻度の増加がみられたとされている。(参照 58)

37
38 **d. 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験**

39 そのほか、グリシドール (純度不詳) についての微生物を用いた前進突
40 然変異試験の結果が、Migliore ら (1982) (参照 59) により報告されて
41 いる。

42
43 **③ 染色体異常を指標とする試験**

44 **a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験**

45 **(a) グリシドール**

1 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
2 委託試験報告 (2010b) によれば、グリシドール (純度 100%) につい
3 ての 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
4 染色体異常試験 (短時間処理法及び連続処理法 (24 時間及び 48 時間))
5 (最高用量 0.3 mg/mL (4 mM)) が実施されており、代謝活性化系の
6 有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められたとされている。(参照
7 18、60)

8
9 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につい
10 ての CHO を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.1 mg/mL) が実施されて
11 おり、代謝活性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
12 る。(参照 40)

13
14 そのほか、グリシドールについてはほ乳類培養細胞を用いた染色体異
15 常試験の結果が、Norppa ら (1981) (参照 41)、JETOC (1996) (参
16 照 61) により報告されている。

17 18 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

19 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
20 委託試験報告 (2009c) によれば、グリシドールリノール酸エステル (純
21 度 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
22 及び連続処理法 (24 時間及び 48 時間)) (最高用量 3.4 mg/mL (10 mM))
23 が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず染色体異常誘発性
24 は認められなかったとされている。(参照 18、62)

25 26 b. げっ歯類を用いる *in vivo* 染色体異常試験

27 Thompson & Hiles (1981) の報告によれば、ラットにグリシドール (純
28 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
29 量 145 mg/kg 体重/日) する *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されており、
30 染色体異常の増加は認められなかったとされている。(参照 63)

31
32 Thompson & Gibson (1984) の報告によれば、SD ラット (各群雌雄各
33 3 匹) にグリシドール (純度不詳) を経口投与 (最高用量雄 730 mg/kg 体
34 重、雌 600 mg/kg 体重) 又は腹腔内投与 (最高用量雄 340 mg/kg 体重、
35 雌 200 mg/kg 体重) する *in vivo* 骨髄染色体異常試験が実施されており、
36 経口投与では雌、腹腔内投与では雌雄で染色体異常誘発の増加が認められ
37 たとされている。(参照 64)

38 39 c. ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

40 Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につい
41 ての CHO-K1 を用いる *in vitro* 小核試験 (最高用量 0.030 mg/mL) が実施
42 されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされ
43 ている。(参照 37)

44 45 d. げっ歯類を用いる小核試験

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
3 委託試験報告 (2010c) によれば、8 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹)
4 にグリシドール (純度 100%) (最高用量 200 mg/kg 体重/日) を 2 日
5 間強制経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されてお
6 り、結果は陰性であるとされている。(参照 18、65)

7
8 NTP (1990) の報告によれば、B6C3F₁ マウス (各群雄 5 匹) にグリ
9 シドール (純度不詳) (最高用量 150 mg/kg 体重/日) を 2 日間腹腔内投
10 与する *in vivo* 骨髄小核試験が実施されており、150 mg/kg 体重/日投与
11 群で MNPCE の弱い増加 (対照群の約 3 倍) が認められたとされてい
12 る。(参照 40)

13
14 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
15 であるので参考データではあるが、NTP (2007) の報告によれば、
16 p16^{Ink4a}/p19^{arf} ハプロ不全マウスにグリシドール (純度 95%超) (0、25、
17 50、100、200 mg/kg 体重/日) を脱イオン水溶液として 40 週間 (5 日/
18 週) 経口投与 (胃内挿管) し、試験期間中の末梢血中の小核誘発性を観
19 察する試験が実施されている。その結果、投与 26 週以降の 100 mg/kg
20 体重/日以上投与群で MNPCE の高値が認められ、傾向検定でも有意
21 であったとされている。(参照 66)

22
23 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

24 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
25 委託試験報告 (2009d) によれば、8 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹)
26 にグリシドールリノール酸エステル (純度 96.7%) (最高用量 1,000
27 mg/kg 体重) を 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄小核
28 試験が実施されており、陰性の結果であったとされている。(参照 18、
29 67)

30
31 e. 染色体異常を指標とするその他の試験

32 Hendry ら (1951) の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、
33 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
34 ド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
35 ン酸エステル (1,000 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後
36 に腫瘍周辺組織の染色体を観察する試験が実施されている。その結果、い
37 ずれの投与群においても、若干の染色体の架橋が認められたとされている。
38 (参照 68)

39
40 以上の試験結果の概要は表 9 及び表 10 のとおりである。DNA 損傷を指標
41 とする試験成績においては、各種の *in vitro* 試験でグリシドールに DNA 損傷
42 誘発性が認められている。遺伝子突然変異を指標とする試験成績においては、
43 グリシドール、グリシドールリノール酸エステルともに、塩基対置換型の突然

1 変異を検出するすべての菌株で復帰突然変異を誘発した¹⁴が、それぞれの菌株
2 におけるグリシドールリノール酸エステルの比活性値は、グリシドールのそれ
3 をいずれも下回った¹⁵。更にグリシドールについては、ショウジョウバエを用
4 いる遺伝子突然変異試験及び各種の *in vitro* 試験で遺伝子突然変異誘発性が認め
5 られた。染色体異常を指標とする試験成績においては、*in vitro* のほ乳類培
6 養細胞を用いる染色体異常試験で、グリシドールに染色体異常誘発性が認めら
7 れたのに対し、グリシドールリノール酸エステルには高用量まで観察を行って
8 ¹⁶も代謝活性化系の有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められなかった。
9 グリシドール及びグリシドールリノール酸エステルについて *in vivo* 小核試験
10 が最大耐量まで実施されおり、いずれも陰性と判定されているが、グリシドール
11 には弱いながら小核誘発性が認められたとされている。なお、グリシドール
12 脂肪酸エステルについて若干の染色体架橋形成があったと報告されているが、
13 腹腔内投与された動物の移植腫瘍周辺組織の染色体という特殊な条件下での
14 結果であり、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することはできない。
15 以上を総合的に勘案すると、グリシドールについては、*in vitro* 試験で DNA
16 損傷、遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo*
17 試験においてもその染色体異常誘発性を完全には否定できていないものと考え
18 られる。グリシドール脂肪酸エステル類については、*in vitro* 試験で遺伝子
19 突然変異誘発性を示すが、その程度はグリシドールについてのそれを越えるも
20 のではない。また、*in vivo* での染色体異常誘発性の懸念は低いと考えられる。
21

¹⁴ TA100 及び TA1535 (代謝活性化系非存在下・存在下) 並びに WP2*uvrA* (代謝活性化系存在下)

¹⁵ 比活性値の最大値は、グリシドールで代謝活性化系非存在下: TA100, 7,100; TA1535, 11,667、代謝活性化系存在下: TA100, 7,600; TA1535, 12,500; WP2*uvrA*, 474 であったのに対し、グリシドールリノール酸エステルで代謝活性化系非存在下: TA100, 1,346; TA1535, 1,800、代謝活性化系存在下: TA100, 1,705; TA1535, 1,962; WP2*uvrA*, 109 であったとされている。

¹⁶ 短時間処理法の最高用量は、グリシドールでは代謝活性化系非存在下 0.300 mg/mL (4.0 mM)、代謝活性化系存在下 0.250 mg/mL (3.4 mM) であったのに対し、グリシドールリノール酸エステルでは代謝活性化系非存在下・存在下ともに 3.400 mg/mL (10 mM) であった。

1

表9 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DNA修復試験	WP2,	MIC 2 mg/well	非存在下	陽性	McCarroll ら (1981) 参照 4 3
	WP2 <i>uvrA</i>	MIC 2 mg/well			
	CM611	MIC 0.43 mg/well			
	WP67	MIC 0.86 mg/well			
	WP100	MIC 0.054 mg/well			
	W3110	MIC 0.86 mg/well			
	p3478	MIC 0.43 mg/well			
	WP2,	10 mg/mL (spot)	非存在下	陽性	Mamber ら (1984) 参照 4 4
	WP100				
微生物を用いるインダクテスト	GY5027,	10 mg/mL (spot)	不詳	陰性	Mamber ら (1984) 参照 4 4
	GY4015	0.5 mg/plate	非存在下	陰性	
微生物を用いるSOS修復誘発性試験	PQ37	0.3~33.3 mM	非存在下	陽性	von der Hude ら (1990) 参照 4 5
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 3 7
		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 3 8
ほ乳類培養細胞を用いるUDS試験	WI38	0.000~0.006 mg/mL	非存在下	陰性	Thompson ら (1981) 参照 3 9
		0.000~0.003 mg/mL	存在下	陽性	
ほ乳類培養細胞を用いるSCE試験	CHO	0.001~0.015 mg/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 4 0
		0.011~0.150 mg/mL	存在下	陽性	
	ヒト初代培養リンパ球	0.004~0.030 mg/mL	非存在下	増加	Norppa ら (1981) 参照 4 1
	V79	0.046~0.37 mg/mL	非存在下	陽性	von der Hude ら (1991) 参照 4 2

2

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 0.313~5.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	DAG 油製業者委託試験報告 (2009a) 参照 18、46
	TA100	0.005~0.313 mg/plate 0.010~0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA1535	0.000~0.313 mg/plate 0.000~0.078 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA1537	0.313~5.000 mg/plate 0.313~5.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陰性	
	WP2uvrA	0.001~0.313 mg/plate 0.010~0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA97	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	Canter ら (1986) 参照 47
	TA98	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 *	
	TA100	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1535	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1537	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA97	0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	NTP (1990) 参照 40
	TA98	0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA100	0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1535	0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate 0.001~10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1537	0.100~10 mg/plate 0.100~10 mg/plate 0.100~10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 *	
	TA100	不詳	非存在下	陽性	McCann ら (1975)
	TA1535	不詳	非存在下	陽性	参照 48
	TA100	0.2 mg/plate	非存在下	陽性	Wade ら (1978)
	TA1535	0.2 mg/plate	非存在下	陽性	参照 49
	TA98	0.02~10 mg/plate	非存在下	陰性	Wade ら (1979)
	TA100	0.02~10 mg/plate	非存在下	陽性	参照 50
	TA100	0.125~2.0 mg/plate 0.125~2.0 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	De Flora ら (1979) 参照 51
	TA100	0.021~5 mg/plate 0.021~5 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	Thompson ら (1981) 参照 39
TA1535	0.021~5 mg/plate 0.021~5 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.2~1 mM	非存在下	増加	Voogd ら (1981) 参照 52	
TA100	10 mg/mL (spot) 0.5 mg/plate	不詳 非存在下	陽性 陽性	Mamber ら (1984) 参照 44	
TA1535	10 mg/mL (spot) 0.5 mg/plate	不詳 非存在下	陽性 陽性		

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
	Sd-4	10~100 mM	非存在下	増加	Hussain (1984) 参照 5 3
	TA100	0.025~0.500 mg/plate	非存在下	陽性	Claxton ら (1991) 参照 5 4
	TA98	0.001~5 mg/plate 0.156~5 mg/plate 0.001~5 mg/plate 0.156~5 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	JETOC (2005) 参照 5 5
	TA100	0.001~5 mg/plate 0.002~0.078 mg/plate 0.001~5 mg/plate 0.010~0.313 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA1535	0.001~5 mg/plate 0.000~0.005 mg/plate 0.001~5 mg/plate 0.000~0.005 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA1537	0.001~5 mg/plate 0.156~5 mg/plate 0.001~5 mg/plate 0.156~5 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陰性 陰性	
	WP2uvrA	0.001~5 mg/plate 0.010~0.313 mg/plate 0.001~5 mg/plate 0.010~0.313 mg/plate	非存在下 非存在下 存在下 存在下	陽性 陽性 陽性 陽性	
	TA98	0.010~1.000 mg/plate 0.010~1.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	Kim ら (2006) 参照 3 7
	TA1535	0.010~1.000 mg/plate 0.010~1.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
微生物を用いる前進突然変異試験	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0.01~10 mM	非存在下 存在下	増加 増加	Migliore ら (1982) 参照 5 9
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 4 0
	伴性劣性致死	1,230 ppm (給餌法)		陽性	Foureman ら (1994) 参照 5 7
	相互転座	1,230 ppm (注射法)		陽性	NTP (1990) 参照 4 0
	相互転座	1,230 ppm (給餌法)		陽性	Foureman ら (1994) 参照 5 7
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 4 0
	L5178Ytk	0.008~0.030 mg/mL 0.094~0.25 mg/mL	非存在下 存在下	陽性 陽性	Thompson ら (1981) 参照 3 9
	V79	0.002 mM	非存在下	増加	Smith ら (1990) 参照 5 8

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
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 8、6 0
		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)
		0.199～0.401 mg/mL	存在下	陽性	参照 4 0
ヒト初代培養リンパ球	CHL/IU	0.004～0.030 mg/mL	非存在下	増加	Norppa ら (1981) 参照 4 1
		0.075～0.300 mg/mL	非存在下短時間	陽性	
		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	
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	非存在下	陽性	Kim ら (2006) 参照 3 7
		0.008～0.030 mg/mL	存在下	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	
げっ歯類を用いる <i>in vivo</i> 染色体異常試験	ラット 骨髄	0、226 mg/kg 体重/日、 5 日間	経口投与	増加 せず	Thompson & Hiles (1981) 参照 6 3
		0、145 mg/kg 体重/日、 5 日間	腹腔内投与	増加 せず	
	雄 SD ラット 骨髄	0、650、700、730 mg/kg 体重	経口投与	増加 せず	Thompson & Gibson (1984) 参照 6 4
	雌 SD ラット 骨髄	0、460、540、600 mg/kg 体重	経口投与	増加	
	雄 SD ラット 骨髄	0、290、320、340 mg/kg 体重	腹腔内投与	増加	
	雌 SD ラット 骨髄	0、150、180、200 mg/kg 体重	腹腔内投与	増加	
	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	陰性
0、37.5、75、150 mg/kg 体重/日、2 日間			腹腔内投与	増加	NTP (1990) 参照 4 0
p16 ^{Ink4a} /p1 9 ^{arf} 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	増加	NTP (2007) 参照 6 6

- 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) とされたとする。
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する。
4. DAG 油製造業者委託試験報告 (2010c) によれば、げっ歯類を用いる小核試験で、陰性の結果であると判定している一方、グリンドールには弱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が示唆されたとしている。

1

表 10 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 6 8
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 6 8
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 8、5 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 8、6 2
		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 1 8、6 7

2

3

(2) 急性毒性

4

Thompson & Gibson (1984) の報告によれば、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。(参照 6 4)

5

6

7

Thompson & Hiles (1981) の報告によれば、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。(参照 6 3)

8

9

10

11

12

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溶液(溶媒及び濃度は不詳)を単回経口投与したときの LD₅₀ 値は 3.35~3.69 g/kg 体重であったとされている。(参照 6 9)

13

14

(3) 反復投与毒性

15

16

17

18

19

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成績を入手することはできなかった。グリシドールを被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績(腫瘍性病変に係るものを除く。)で入手できたものの概要は、以下のとおりである。

19

20

① ラットを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 5 匹) にグリシドール (純度 94%¹⁷) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日) を 16 日間¹⁸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。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とされている。体重については、投与最終日の 150 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 90%、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 79%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、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る。各群で認められた所見は表 1 1 のとおりである。(参照 4 0)

表 1 1 ラットを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験で認められた所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
600	死亡	死亡
300	精巣上体間質の浮腫/変性 精巣の萎縮 精巣上体の肉芽腫性炎症	

② ラットを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) にグリシドール (純度 94%¹⁷) (0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重/日) 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。その結果、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 3/10 匹及び雌 1/10 匹が試験終了前までに死亡し、400 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与第 2 週までに死亡したとされている。体重については、試験終了時点において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 91%、雌で 94%、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 96%、雌で 93%、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 85%、雌で 89%であったとされている。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 体重/日投与群で 3.0、100 mg/kg 体重/日投与群で 2.0、200 mg/kg 体重/日投与群で 0.2 と低値がみられたとされている。精巣上体尾部の精子数については、対照群と比べて、25 mg/kg 体重/日投与群で 64%、100 mg/kg 体重/日投与群で 30%、200 mg/kg 体重/日投与群で 4%と有意な減少が認められたとされている。病理組織学的検査においては、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雄に精巣の変性/萎縮、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雄に小脳顆粒細胞層の壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に腎尿細管上皮細胞の変性/壊死、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に胸腺リンパ球壊死が認められたとされている。NTP は、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄でみられた死亡及び体重増加抑制並びに雌でみられた小脳顆粒細胞層の壊死等を基に、発がん性試験 (後述) の用量を設定したとしている (参照 4 0)。ワーキンググループとしては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に認められた延髄脱髄、200 mg/kg 体重/日投与群の雄に認めら

¹⁷ 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。

¹⁸ 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 れた小脳顆粒細胞層壊死並びに 400 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた
 2 胸腺リンパ球壊死についても被験物質の投与に関連した変化であると判断
 3 した。各群で認められた所見は表 1 2 のとおりである。

5 表 1 2 ラットを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験で認められた所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
400	死亡 精子運動性低値 精巢上部尾部精子数減少 小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄 腎尿細管上皮細胞変性/壊死 精巢変性/萎縮 胸腺リンパ球壊死	死亡 小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄 腎尿細管上皮細胞変性/壊死 胸腺リンパ球壊死
200	死亡 体重増加抑制 小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄 精子運動性低値 精巢上部尾部精子数減少 精巢変性/萎縮	死亡 体重増加抑制 小脳顆粒細胞層壊死
100	精子運動性低値 精巢上部尾部精子数減少	
50	精子運動性低値 精巢上部尾部精子数減少	
25	精子運動性低値 精巢上部尾部精子数減少	

6
 7 ③ ラットを用いる経口発がん性試験

8 NTP (1990) の報告によれば、8 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 50 匹)
 9 にグリシドール (純度 94%¹⁷) (0、37.5、75 mg/kg 体重/日) を 103 週間 (5
 10 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
 11 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
 12 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
 13 動物数の有意な増加が認められたとされている。中皮腫又は乳腺腫瘍により
 14 投与期間中早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
 15 ち 196 匹が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
 16 関連した変化は認められなかったとされている。体重については、37.5
 17 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与第 12 週以降及び雌で第 24 週以降に、75
 18 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では全投与期間にわたって、低値が認められた
 19 とされている。病理組織学的検査においては、雌雄で前胃の過角化症及び上
 20 皮異形成、脾臓の線維化等の非腫瘍性病変が被験物質の投与に関連して認め
 21 られたとされている。各群で認められた所見は表 1 3 のとおりである。(参
 22 照 4 0)
 23

表 1 3 ラットを用いる経口発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変を除く。）

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
75	死亡及び生存率低下（60 週以降） 体重増加抑制 前胃の過角化症、上皮異形成及び潰瘍 脾臓の線維化 肝臓凝固壊死 ジンバル腺の嚢胞	死亡及び生存率低下（64 週以降） 体重増加抑制 前胃の過角化症及び上皮異形成 脾臓の線維化
37.5	死亡及び生存率低下（75 週以降） 体重増加抑制 前胃の過角化症及び上皮異形成 脾臓の線維化 肝臓凝固壊死	死亡及び生存率低下（84 週以降） 体重増加抑制 前胃の過角化症及び上皮異形成 脾臓の線維化

④ マウスを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 5 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁷）（0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日）を 16 日間¹⁸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。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 体重/日投与群の全動物が死亡したとされている。150 mg/kg 体重/日以下の投与群において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/日投与群の雌に下痢がみられたとされている。また、300 mg/kg 体重/日以上投与群に無活動及び立毛がみられたとされている。体重については、投与最終日の 150 mg/kg 体重/日投与群の雌で対照群の 93%、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で対照群の 92%であったとされている。病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物に視床及び延髄の脱髄が認められたとされている。各群で認められた所見は表 1 4 のとおりである。（参照 4 0）

表 1 4 マウスを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験で認められた所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
600	死亡 無活動 立毛	死亡 下痢 無活動 立毛
300	死亡 無活動 立毛	死亡 無活動 立毛 視床及び延髄の脱髄
150	下痢 視床及び延髄の脱髄	下痢

⑤ マウスを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 10 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁷）（0、19、38、75、150、300 mg/kg 体重/日）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。その結果、150 mg/kg 体重/日投与群の雄 4/10 匹及び雌 3/10 匹が試験終了前までに死亡し、300 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与第 2 週までに

1 死亡したとされている。体重については、試験終了時点において、19 mg/kg
 2 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
 3 群の 90～94%であったとされている。精子の運動性（0～4 点の定性評価）
 4 については、対照群の 3.6 に対し、19 mg/kg 体重/日投与群で 3.2、75 mg/kg
 5 体重/日投与群で 2.8、150 mg/kg 体重/日投与群で 1.6 と低値がみられたとさ
 6 れている。精巣上部尾部の精子数については、対照群と比べて、75 mg/kg
 7 体重/日投与群で対照群の 57%、150 mg/kg 体重/日投与群で 50%と有意な減
 8 少が認められたとされている。病理組織学的検査においては、150 mg/kg 体
 9 重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌において視床及び延髄の
 10 脱髄、300 mg/kg 体重/日投与群の雄において腎尿細管上皮細胞の肥大/変性
 11 が認められたとされている。NTP は、150 mg/kg 体重/日以上以上の投与群でみ
 12 られた死亡並びに視床及び延髄の脱髄を基に、発がん性試験（後述）の用量
 13 を設定したとしている。各群で認められた所見は表 1 5 のとおりである。（参
 14 照 4 0）
 15
 16

表 1 5 マウスを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験で認められた所見

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
300	死亡 腎尿細管上皮細胞肥大/変性	死亡 視床及び延髄の脱髄
150	死亡 精子運動性低値 精巣上部尾部精子数減少 視床及び延髄の脱髄	死亡
75	精子運動性低値 精巣上部尾部精子数減少	
38		
19	精子運動性低値	

17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31

⑥ 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 B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁷）（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とされている。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とされている。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とされている。病理組織学的検査においては、雄で包皮腺及び腎臓の嚢胞といった非腫瘍性病変が被験物質の投与に関連して認められたとされている。各群で認められた所見は表 1 6 のとおりである。（参照 4 0）

1
2

表 16 マウスを用いる経口発がん性試験で認められた所見（腫瘍性病変を除く。）

用量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
50	死亡 体重の低値 前胃の過形成 包皮腺の嚢胞 腎臓の嚢胞 副腎皮質限局性過形成	死亡及び生存率の低下（101 週以降） 体重の低値 前胃の過形成 赤脾髄の過形成
25	死亡 包皮腺の嚢胞 腎臓の嚢胞 副腎皮質限局性過形成	死亡 体重の低値 赤脾髄の過形成

3
4

(4) 発がん性

5
6
7
8

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を入手することはできなかった。そのほか、グリシドール及びその脂肪酸エステル類を被験物質とした発がん性に関する試験成績で入手できたものの概要は、以下のとおりである。

9
10

① グリシドール

11
12

a. ラットを用いる経口発がん性試験（再掲）

13
14
15
16
17
18

上述の NTP（1990）によるラットを用いる発がん性試験に関する報告によれば、腫瘍性病変については、精巣鞘膜・腹膜の中皮腫、乳腺の線維腫及び腺癌並びに脳の神経膠細胞腫のほか、口腔粘膜、前胃扁平上皮、小腸、大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状腺濾胞上皮細胞の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率（表 17）の増加が認められたとされている。（参照 40）

1
2

表 1 7 NTP (1990) によるラット発がん性試験での腫瘍発生率 (参照 4 0)

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
精巣鞘膜・腹膜	中皮腫	3/49 (3/50)	34/50 (34/50)	39/47 (39/50)			
乳腺	線維腺腫、 腺癌	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、 癌				1/46 (1/50)	3/37 (3/50)	7/26 (7/50)
前胃扁 平上皮	乳頭腫、 癌	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、 腺癌	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 腺癌	0/45 (0/50)	5/41 (5/50)	4/18 (4/50)			
ジンバ ル腺	癌	1/49 (1/50)	3/50 (3/50)	6/48 (6/50)			
陰核腺	腺腫、 腺癌、癌				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 細胞癌	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投与開始時の動物数を分母とした"overall rate"である。

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

b. ラットを用いる吸入発がん性試験 (参考)

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、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 7 0)

c. マウスを用いる経口発がん性試験 (再掲)

上述の NTP (1990) によるマウスを用いる発がん性試験に関する報告によれば、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 1 8) の増加が認められたとされている。(参照 4 0)

1
2

表 18 NTP (1990) によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率 (参照 40)

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、 腺癌	8/46	12/41	22/44	4/46	11/43	17/43
乳腺	腺腫、線 維腺腫、 腺癌				2/50	6/50	15/50
前胃	扁平上皮 細胞乳頭 腫、扁平 上皮細胞 癌	1/50	2/50	10/50			
子宮	癌、腺癌				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 上皮癌	0/50	0/50	4/50	0/50	0/50	2/50
肝臓	腺腫、癌	24/50	31/50	35/50			
肺	肺胞・細 気管支腺 腫、肺胞 ・細気管 支癌	13/50	11/50	21/50			

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

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 B6C3F₁ 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-クロロアシル) 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 71)

d. マウスを用いる吸入発がん性試験 (参考)

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、日本バイオアッセイ研究センター (2002) の報告によれば、BDF₁ マウス (各群雌雄各 50 匹) にグリシドール (純度不詳) (0、4、13、40 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皮下組織及び末梢神経の組織球性肉腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮の組織球性肉腫及び乳腺癌の発生率の増加が認められたとされている。(参照 70)

e. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験 (参考)

試験の詳細が明らかにされていないので参考データではあるが、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ての p53^{+/+} (ヘテロ接合型) マウスを用いた発がん性試験 (未公表) において陰性の結果であったとされている。(参照 72)

1
2 **f. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験（参考）**

3 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
4 あるので参考データではあるが、NTP（2007）の報告によれば、
5 p16^{Ink4a}/p19^{arf}ハプロ不全マウス（各群雌雄各 15 匹）に、グリシドール（純
6 度 95%超）（0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日）を脱イオン水溶液と
7 して 40 週間（5 日/週）経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。
8 その結果、生存率については、200 mg/kg 体重/日投与群と対照群との間
9 に有意差は認められなかったとされている。体重については、50 mg/kg
10 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値が認め
11 られたとされている。器官重量については、200 mg/kg 体重/日投与群の
12 雄の左の精巣、精巣上体及び精巣上体尾部（いずれも左側）の低値が認め
13 られたとされている。剖検においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の
14 肝臓で組織球性肉腫（後述）の浸潤及び髄外造血が認められたとされてい
15 る。病理組織学的検査においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の精巣
16 上体尾部の精子数の減少が認められたとされている。腫瘍性病変について
17 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 mg/kg 体
18 重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌に肺泡/細気管支の腺
19 腫、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の
20 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胃上
21 皮過形成の発生率の増加が認められたとされている。非腫瘍性病変につい
22 ては、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群
23 の雄に神経細胞体障害、神経膠症及び脳内出血が認められたとされてい
24 る。NTP は、特に雄の肺泡/細気管支の腺腫及び雌の前胃扁平上皮乳頭腫
25 の発生率増加については、被験物質の投与に関連したものであるとしてい
26 る。（参照 6 6）

27
28 **g. 遺伝子改変マウスを用いる皮膚発がん性試験（参考）**

29 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
30 ない遺伝子改変動物を用いた試験であるので参考データではあるが、
31 Chen ら（2000）の報告によれば、1 日齢の、C57BL/6 系統をバックグラ
32 ウンドとする K6/ODC トランスジェニックマウス又は非トランスジェニ
33 ックマウス（各群 20～30 匹）に、グリシドール（純度不詳）（0、67.5 μmol）
34 をアセトン 50 μL に溶解して皮膚に単回塗布する試験が行われている。そ
35 の結果、トランスジェニックマウス群では、投与群で投与 12～16 週後に
36 腫瘍発生応答が最大となったとされている。K6/ODC トランスジェニック
37 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
38 は 0%及び 0 個であったのに対し、投与群では 29%及び 0.41 個であった
39 とされている。（参照 7 3）

40
41 **h. ハムスターを用いる経口発がん性試験**

42 Lijinsky & Kovatch（1992）の報告によれば、10 週齢のシリアン（ゴ
43 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）
44 について、投与群にはグリシドール（純度 96%）約 100 mg/kg 体重/日を
45 週 2 日 60 週間、対照群にはコーン油を 90 週間、経口投与（胃内挿管）し、

1 動物が死亡・切迫殺されるまで飼育する試験が行われている。その結果、
2 動物は 100 週までに死亡し、生存率及び非腫瘍性病変の頻度については、
3 雌雄それぞれの対照群と投与群との間に明らかな差はみられなかったと
4 されている。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
5 有意な発生頻度ではないが多様な腫瘍が誘発された。一方、発生率の有意
6 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
7 なかったのに対し、投与群では雄 2/19 匹、雌 4/20 匹に認められており、
8 Lijinsky & Kovatch は、ハムスターにおいては、ラットやマウスと比べると
9 感受性は低い、グリシドールに弱いながら発がん性があると推察して
10 いる。(参照 7 4)

11 ワーキンググループとしても、ハムスターにおいてグリシドールに弱い
12 発がん性があるものと判断した。

13 ② グリシドール脂肪酸エステル類

14 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 15 についてのラットを用いる皮下投与発がん性試験 (参考)

16 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Walpole
17 (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
18 アリン酸エステル (純度不詳) (合計 2,500、5,500、7,000 mg/kg 体重)
19 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
20 目)、4/12 匹 (454~608 日目)、11/12 匹 (278~647 日目) に限局性の肉
21 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
22 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
23 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
24 7 5)

25 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皮下投与 26 発がん性試験 (参考)

27 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Swern ら
28 (1970) の報告によれば、約 2 か月齢の Swiss Webster マウス (無処置
29 対照群雌 203 匹、溶媒対照群雌 100 匹¹⁹、各投与群雌 16 匹) に、グリシ
30 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
31 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
32 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
33 肉腫 (1 匹)、肺腫瘍 (10 匹) 及び乳腺癌 (14 匹) が認められ、溶媒対照
34 群 (投与 6 か月後生存率 97/100) で肺腫瘍 (4 匹)、乳腺癌 (3 匹)、子宮
35 癌/肉腫 (2 匹) 及び皮膚癌 (1 匹) が認められたとされている。なお、溶
36 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
37 は 16/16 で、皮下肉腫及び肺腫瘍はみられず、乳腺癌 (1 匹) が認められ
38 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
39 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
40 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

¹⁹ 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 癌（1匹）が認められたとされている。

2 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
3 照群雌10匹、投与群雌12匹）にグリシドールステアリン酸エステル（純
4 度不詳）（0（無処置、溶媒）、10mg/動物/回）をトリカプリリン溶液とし
5 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
6 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、
7 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
8 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
9 られたのに対し、10mg/動物/回投与群（投与6か月後生存率12/12）では
10 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76）
11

12 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皮下投与 13 発がん性試験（参考）

14 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、van Duuren
15 ら（1972）により、前述のSwernら（1970）の報告等に関連して二試験
16 機関により行われた再試験の結果が報告されている。

17 一方の試験機関では、ICR/Ha Swissマウス（各群雌15匹）に精製グ
18 リシドールステアリン酸エステル（純度不詳）（0、0.05、0.1mg/動物/回）
19 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
20 結果、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
21 投与箇所肉腫がみられたが、対照群（投与6か月後生存率15/15）では
22 みられな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
23 らかの腫瘍が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
24 る。

25 もう一方の試験機関では、Swiss Websterマウス（対照群雌32匹、各
26 投与群雌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
27 の投与群（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
28 腫がみられたが、対照群（投与6か月後生存率23/32²⁰）ではみられな
29 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
30 が認められた動物数は、各群で3、1、3匹であったとされている。

31 van Duurenらは、投与皮下における肉腫以外に、肺、乳腺など投与部
32 位から離れた臓器に発生した腫瘍については、被験物質の発がん性を更に
33 強調するものではないとしている。（参照77）
34

35 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皮下投与発 36 がん性試験（参考）

37 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、前述のSwern
38 ら（1970）の報告によれば、約2か月齢のBALB/cマウス（無処置対照
39 群雌匹数不詳、溶媒対照群雌10匹、投与群雌15匹）にグリシドールオレ
40 イン酸エステル（純度不詳）（0（無処置、溶媒）、0.25mg/動物/回）をト
41 リカプリリン溶液として52週間（2回/週）皮下投与（鼠径部）したとこ
42 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、
43 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

²⁰ 肺に腫瘍が認められた数匹を試験途中でと殺したとされている。

1 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
2 られたのに対し、0.25 mg/動物/回投与群(投与6か月後生存率13/15)で
3 は皮下肉腫(5匹)、肺腫瘍(4匹)及び白血病/リンパ腫(1匹)が認めら
4 れたとされている。Swernらは、投与群にみられた皮下肉腫は被験物質の
5 投与により増加したと推察している。(参照76)

6 7 (5) 生殖発生毒性

8 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
9 験成績を入手することはできなかった。グリシドールを被験物質とした生殖発
10 生毒性に関する試験成績で入手できたものの概要は、以下のとおりである。

11 12 ① ラットを用いる生殖毒性試験

13 Jacksonら(1970)の報告によれば、雄Wistarラット(各群5匹)に、
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 る。

20 また、雄Wistarラット(各群匹数不詳)にグリシドール(0、40 mg/kg
21 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
22 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
23 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、
24 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。(参照78)

25 26 ② ラットを用いる羊膜内投与発生毒性試験(参考)

27 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Slott & Hales
28 (1985)の報告によれば、妊娠13日のSDラット(対照群18匹、各投与
29 群5~7匹)を開腹して着床部位の羊膜内に、0.9%塩化ナトリウム水溶液に
30 溶解したグリシドール(純度不詳)(0、0.01、0.1、1 mg/胚)を単回注射し、
31 妊娠20日に胎児を検査する試験が行われている。その結果、吸収胚/胎児死
32 亡率は、0.01及び1 mg/胚投与群で上昇したとされている。1 mg/胚投与群
33 で生存胎児の44%に奇形が認められたとされている。Slott & Halesは、
34 Marksら(1982)のマウスを用いた発生毒性試験ではグリシドールに催奇
35 形性が認められていないことについて、Marksらの方法(強制経口投与)で
36 投与されたグリシ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
37 るためではないかと推測している。(参照79)

38 39 ③ マウスを用いる発生毒性試験

40 Marksら(1982)の報告によれば、雌雄2:1で交配した約9~14週齢の
41 雌CD-1マウスで、妊娠が確認されたもの(各群雌30~37匹)に、グリシ
42 ドール(純度不詳)(0、100、150、200 mg/kg体重/日)を妊娠6~15日ま
43 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
44 体重/日投与群において、母動物5/30匹が死亡又は瀕死状態となったため投
45 与途中で殺され、生存した母動物25匹のうち2匹に投与期間中運動失調

1 がみられたとされている。また、発育不全胎児が、150 mg/kg 体重/日以下の
2 の投与群及び対照群では1匹ずつみられ、200 mg/kg 体重/日投与群では15
3 匹の同腹児に認められたとされている。200 mg/kg 体重/日投与群で発育不
4 全胎児のうち6匹に口蓋裂が認められたが、Marks らは、発育不全胎児に
5 みられた知見であり、被験物質の投与によるものではないとしている。胎児
6 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%
7 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
8 されている。(参照80)

9 10 ④ マウスを用いる吸入暴露発生毒性試験(参考)

11 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Rutledge ら
12 (1992)の報告によれば、雄と30分間交配させた雌マウス(妊娠マウスは
13 各群23~31匹)について、交配の1、6、9又は25時間後²¹にグリシドール
14 (純度不詳)(0、250 mg/kg 体重)を単回吸入暴露し、妊娠17日にと殺す
15 る試験が行われている。その結果、胎児生存率は、対照群(96.9%)に対し、
16 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
17 減少が認められたとされている。この胎児生存率の低下は、吸収胚及び胎児
18 死亡の増加によるものとされている。生存胎児での異常(奇形及び変異)の
19 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%)
20 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。
21 (参照81、82)

22 23 ⑤ マウスを用いる腹腔内投与生殖発生毒性試験(参考)

24 経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Bishop ら
25 (1997)の報告によれば、10~12週齢の交雑マウス((SEC×C57BL6)F₁)
26 (各群雌34匹)に、グリシドール(純度不詳)(0、300 mg/kg 体重)を単
27 回腹腔内注射し、その翌日に雄交雑マウス((C3H/R1×C57BL10)F₁)と
28 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と殺する繁殖
29 インターバルを繰り返す²²試験が行われている。その結果、雌1匹あたりの
30 出生児数合計及び同腹児数については、対照群とグリシドール投与群との間
31 に差が認められなかったとされている。(参照83)

32 33 (6) 免疫毒性

34 Guo ら(2000)の報告によれば、8~10週齢の雌B6C3F₁マウス(各群匹
35 数不詳)にグリシドール(0、25、125、250 mg/kg 体重/日)を14日間強制経
36 口投与(胃内挿管)し、15日目に各種免疫機能を測定する試験が行われてい
37 る。投与11日目にT細胞依存型抗原であるヒツジ赤血球を静注し、これに感
38 作させた動物群から15日目に摘出した脾臓において、125 mg/kg 体重/日以上
39 の投与群に被験物質の投与に関連したIgM抗体産生細胞応答の減少がみられ
40 たとされている。125 mg/kg 体重/日以上投与群で、ヤギ抗マウスIgM F(ab)₂
41 フラグメント及びIL-4への脾臓B細胞増殖応答の弱い減少が散見されたが、
42 LPS(B細胞分裂誘発物質)への脾臓B細胞増殖応答に被験物質の投与に関連

²¹ 受精、前核期前期、前核DNA合成及び2細胞期に概ね相当する時期であると想定されている。

²² 17回のインターバル(合計約347日間)に調整されたデータが報告されている。

1 した変化はみられなかったとされている。また、Con A (T 細胞分裂誘発物質)
2 への脾臓 T 細胞増殖応答が最大となる条件下において、当該応答に被験物質の
3 投与に関連した変化はみられなかったとされている。摘出した脾細胞について、
4 DBA/2 マウス由来の脾細胞を同種異系細胞として添加して MLR (混合白血球
5 反応) をみたところ、³H-チミジンの取込みを指標とした脾細胞の増殖の程度
6 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。各群のう
7 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 細胞 (NK 細胞の
8 ターゲット) に反応させたところ、エフェクター：ターゲット比を 100:1 とし
9 たときには 125 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で被験物質の投与に関連した脾細
10 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：ターゲット比
11 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かったとさ
12 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 細胞)
13 活性を、P815 (マウスリンパ芽球様肥満細胞由来培養細胞株) をターゲット
14 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、被
15 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
16 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
17 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の B 細胞構成比、250 mg/kg 体重/日投与群の総脾
18 細胞数、B 細胞数、CD4⁺T 細胞数並びに T 細胞構成比の減少がみられたが、
19 CD8⁺T 細胞数及び CD4⁺CD8⁺T 細胞数に変化はみられなかったとされている。
20 腹腔内か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- γ 及び
21 LPS) の存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)
22 に反応させたところ、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
23 れなかったとされている。各群のうち 12 匹を、細胞内感染菌である *Listeria*
24 *monocytogenes*、細胞外感染菌である *Streptococcus pneumoniae* に感染させ
25 たところ、その死亡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
26 されている。15 日目に B16F10 を負荷し、その 12 日後にと殺した動物群から肺
27 を摘出したところ、当該肺にみられた結節数は、125 mg/kg 体重/日以上上の投
28 与群で増加が認められ、250 mg/kg 体重/日投与群にみられた結節数は、別途
29 陽性対照としてシクロホスファミド (50 mg/kg 体重/日) を投与した群と同様
30 のレベルであったとされている。以上より、Guo らは、グリシドールに免疫抑
31 制作用があるとしている。また、Guo らは、B16F10 への脆弱性増加は恐らく
32 NK 細胞及び B 細胞の活性の低下によるものと考えられるが、こうしたグリシ
33 ドールの免疫抑制作用が、長期発がん性試験で認められた腫瘍発生率の増加の
34 直接の原因になっているか否かについては、より長期の免疫毒性に係る試験を
35 行わなければ判断できないとしている。(参照 8 4)

36 毒性のまとめ

37
38
39 グリシドールについては、遺伝毒性に関する試験成績から、DNA 損傷及び遺
40 伝子突然変異を誘発する証拠がある。また、発がん性に関する試験成績からは、
41 ラット又はマウスを用いた試験ではいずれにおいても投与に関連した腫瘍の発
42 生が認められており、ハムスターを用いた試験でも弱い発がん性が認められてい
43 る。したがって、グリシドールが遺伝毒性発がん物質である可能性を否定するこ
44 とはできないものとする。そのほか、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及
45 び免疫毒性試験において一部投与に関連した所見が得られている。一方、グリシ

1 ドール脂肪酸エステル類については、グリシドールにはみられないような遺伝毒
 2 性は認められず、入手することができた皮下投与での発がん性に関する試験成績
 3 からは、グリシドールの発がん性に関する試験成績にみられたような腫瘍の発生
 4 及び程度を超えるような知見は得られていない。以上より、ワーキンググループ
 5 としては、体内動態に関する試験成績も踏まえると、経口摂取されたグリシドール
 6 及びその脂肪酸エステル類については、最悪のケースを想定して、体内ですべ
 7 てグリシドールに変換されるものとして、その最も懸念されるハザード（遺伝毒
 8 性発がん）を基に検討を行うことが妥当であると考える。

3. 一日摂取量の推計等

(1) 油脂類からの摂取

2005～2007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）は表19のとおりである（参照85、86、87）。
 この「油脂類」には、「植物性の油脂」のほか、「バター」、「マーガリン」、「動
 物性油脂」及び「その他の油脂」が含まれている。本評価では、最悪のケース
 を想定して、これらがすべてDAG油に置きかわったものと仮定して見積もり
 を行うこととした。表19の中で、年齢階層別にみると15-19歳の摂取量が最
 も多く、性別にみると小児では例外も散見されるが生涯にわたって油脂類を多
 く摂取しているのは男性である。この15-19歳のコホートにおける油脂類摂取
 量の高値傾向は、主として年齢によるものと考えられるが、当該コホート特有
 の食事嗜好その他の生活習慣によるものとも考えられること、当該生活習慣が
 生涯の長い期間にわたって継続する可能性は否定できないこと等から、本評価
 においては、2005～2007年調査における15-19歳男性の平均摂取量の最大値
 である16.4 g/人/日を参照することとした。これに厚生労働省実態調査での最
 大濃度63 ppmのグリシドール相当のグリシドール脂肪酸エステル類が含まれ
 ているとすると、油脂類からのグリシドールの一日摂取量は約1.0 mg/人/日と
 推定される。

表19 国民健康・栄養調査「油脂類」の摂取量（g/人/日）

年	性	総数	年齢階層								
			01-06	07-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70以上
2007	計	10.2 ±9.4	7.9 ±7.0	11.0 ±8.0	14.8 ±11.4	12.3 ±10.1	12.2 ±10.2	11.5 ±9.0	10.9 ±9.6	8.9 ±9.3	6.7 ±7.8
	男	11.4 ±10.1	8.4 ±7.0	11.8 ±8.4	15.8 ±12.4	14.1 ±10.6	13.8 ±11.0	12.7 ±9.7	12.3 ±10.1	10.2 ±10.2	7.2 ±8.3
	女	9.2 ±8.7	7.4 ±7.1	10.3 ±7.4	13.8 ±10.2	10.8 ±9.5	11.0 ±9.3	10.4 ±8.2	9.8 ±9.0	7.8 ±8.3	6.2 ±7.3
2006	計	10.2 ±9.7	6.9 ±5.9	11.2 ±9.1	14.8 ±11.7	12.7 ±11.0	12.4 ±10.4	11.6 ±9.8	10.5 ±9.5	8.5 ±9.0	6.7 ±8.1
	男	11.2 ±10.3	7.2 ±6.1	11.1 ±8.6	16.4 ±13.0	14.0 ±11.7	14.3 ±11.5	12.7 ±10.1	11.5 ±10.0	9.3 ±9.2	7.4 ±8.9
	女	9.3 ±9.0	6.6 ±5.7	11.4 ±9.7	13.0 ±9.8	11.7 ±10.3	10.7 ±9.1	10.6 ±9.4	9.6 ±8.9	7.8 ±8.8	6.2 ±7.3
2005	計	10.4 ±9.5	7.5 ±6.1	11.5 ±8.5	14.9 ±11.8	12.8 ±10.7	12.3 ±10.0	11.9 ±10.0	10.6 ±9.6	8.8 ±8.4	7.0 ±7.6
	男	11.4 ±10.1	7.4 ±5.7	11.9 ±8.4	16.2 ±13.1	14.1 ±11.6	13.8 ±10.5	13.0 ±10.3	11.8 ±10.5	9.8 ±9.0	7.6 ±8.2
	女	9.4 ±8.7	7.7 ±6.4	11.1 ±8.6	13.5 ±10.2	11.5 ±9.6	11.0 ±9.2	11.0 ±9.6	9.5 ±8.7	7.9 ±7.8	6.5 ±7.0

註：平均値±標準偏差

(2) 乳幼児用調製粉乳からの摂取

1 国民健康・栄養調査においては1歳未満の乳児は対象とされていないこと、
2 厚生労働省実態調査において「乳幼児用調製粉乳」から定量下限値未満ではあ
3 るがグリシドール脂肪酸エステル類が検出されていることを踏まえ、上記(1)
4 とは別に、乳児の調製粉乳からのグリシドール及びその脂肪酸エステル類の摂
5 取量を推定することとする。ほ乳については100%人工調製粉乳によったと仮
6 定し、ほ乳量を「日本人の食事摂取基準2010年版」(参照88)に準じて生後
7 5か月まで(離乳開始前)及び生後6~11か月で780 mL/人/日及び525 mL/
8 人/日²³として、最悪のケースを想定して、それらに厚生労働省実態調査での最
9 大検出値0.053 ppmのグリシドール相当のグリシドール脂肪酸エステル類が
10 含まれていると仮定すると、乳児の調製粉乳からのグリシドールの一日摂取量
11 は、生後5か月までで約0.041 mg/人/日、生後6~11か月で約0.028 mg/人/
12 日と推定される。

15 Ⅲ. 国際機関等における評価

16 1. IARC

17 1976年、IARC (International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究
18 機関)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
19 で、Swern ら(1970)のマウスを用いた皮下投与発がん性試験で限局性の肉腫
20 が低い発生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、更
21 に、ヒト疫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89)。ま
22 た、グリシド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、
23 Swern ら(1970)及びvan Duuren ら(1972)のマウスを用いた皮下投与発がん
24 性試験でみ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
25 おらず、また、ヒト疫学調査データは得られていないとしている(参照90)。
26 1987年に刊行されたモノグラフにおいて、IARCは、1976年の評価内容につい
27 て改訂を行い、上記2種類のグリシドール脂肪酸エステルを、グループ3(ヒト
28 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(参照91)。

29
30 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
31 (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
32 認められていること、Lijinsky & Kovatch (1992)によるハムスターの経口発がん
33 性試験において脾臓血管肉腫の発生率に僅かな増加がみられていること、及び
34 van Duuren ら(1967)によるマウスの皮下投与発がん性試験において皮膚腫瘍
35 の発生はみ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
36 られているとしている。一方、グリシドールの発がん性について、ヒト疫学調査
37 データは得られていないとしている。IARCは、以上の知見に加えて、グリシド
38 ールが*in vitro*及び*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
39 かにされたアルキル化剤であることも勘案し、グリシドールを、グループ2A(ヒ
40 トに対して恐らく発がん性がある)に分類している。(参照92)

41 42 2. 米国

43 2008年10月、グリシ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

²³ 比重を1と仮定する。

1 エステルについて GRAS (generally recognized as safe : 一般的に安全とみなさ
 2 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
 3 い旨の回答がなされている。当該届出によれば、NTP (1990) の発がん性試験
 4 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
 5 (Environmental Protection Agency: 米国環境保護庁) の Benchmark Software
 6 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
 7 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
 8 下限値) は表 20 のとおりであり、用量に対する反応 (腫瘍発生率) が最も大き
 9 かったラットの精巣鞘膜・腹膜中皮腫の発生に係る BMD₁₀ は 4.6 mg/kg 体重/日、
 10 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
 11 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
 12 ったとされている。当該届出者は、EFSA の推奨する発がんリスク評価法を勘案
 13 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
 14 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
 15 10⁻⁶ 相当 BMDL よりも約 10 倍高かったことを指摘している。(参照 9 3、9 4)

17 表 20 NTP 発がん性試験結果 (1990) に基づく BMD 及び BMDL (mg/kg 体
 18 重/日) (参照 9 4)

ラット	剰余腫瘍発生リスク	雄：精巣鞘膜・腹膜中皮腫		雌：乳腺腫瘍	
		BMD	BMDL	BMD	BMDL
	10 ⁻¹	4.6	3.7	6.7	4.9
	10 ⁻⁶	4.4×10 ⁻⁵	3.5×10 ⁻⁵	6.3×10 ⁻⁵	4.7×10 ⁻⁵
マウス	剰余腫瘍発生リスク	雄：肝臓腫瘍		雌：ハーダー腺腫瘍	
		BMD	BMDL	BMD	BMDL
	10 ⁻¹	9.4	5.4	11.9	8.2
	10 ⁻⁶	8.9×10 ⁻⁵	7.0×10 ⁻⁵	1.1×10 ⁻⁴	1.1×10 ⁻⁴

19 20 3. 欧州

21 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
 22 物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
 23 受けて、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
 24 価を行い、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
 25 口摂取さ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、
 26 グリシド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
 27 の下に評価を実施している。BfR は、NTP のラット発がん性試験で最も感度の
 28 よかった腫瘍 (精巣鞘膜・腹膜中皮腫) (註 : 表 17 (41 頁)) についての用量
 29 と発生率との関係から、BMDL₁₀ を 4.06 mg/kg 体重/日と算出している。食用油
 30 中のグリシドール含有量を 1 ppm、成人の食用油の一日摂取量を 80 g/人/日 (独
 31 男性の脂肪摂取量最大値) と仮定して、成人の当該物質への暴露と上記 BMDL₁₀
 32 との MOE を 3,050 と算出した。また、ミルクの原料に用いられる食用油中のグ
 33 リシドール含有量を 1 ppm、乳幼児に必要な脂肪量を 6 g/kg 体重/日と仮定して、
 34 乳幼児の当該物質への暴露と上記 BMDL₁₀ との MOE を 670 と算出した。いず
 35 れについても、発がんリスクに係る MOE の目安とされる 10,000 を下回ったこ
 36 とから、BfR は、食用油中のグリシドール脂肪酸エステルについて、さらなる分
 37 析法開発及び毒性研究の必要性を指摘しつつ、そのリスク管理においては、
 38 ALARA 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して
 39 いる。(参照 2 1)

1	
2	
3	IV. 食品健康影響評估
4	

1 <参照>

- 1 食品安全委員会, 食品安全委員会第 112 回会合 (平成 17 年 9 月 22 日) 議事録, 2005.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- 2 厚生労働大臣, 食品健康影響評価について (平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省発食安第 0920001 号). 食品安全委員会, 食品安全委員会第 112 回会合 (平成 17 年 9 月 22 日) 配布資料, 2005.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- 3 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価について. 食品安全委員会, 食品安全委員会第 112 回会合 (平成 17 年 9 月 22 日) 配布資料, 2005.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- 4 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.
- 5 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会, 食品安全委員会新開発食品 (第 61 回)・添加物 (第 74 回) 合同専門調査会会合 (平成 21 年 7 月 22 日) 議事録, 2009.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090722te1>
- 6 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会, 食品安全委員会新開発食品 (第 62 回)・添加物 (第 75 回) 合同専門調査会会合 (平成 21 年 8 月 24 日) 議事録, 2009.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090824te1>
- 7 内閣府食品安全委員会事務局評価課長, 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (平成 21 年 8 月 25 日府食第 812 号), 2009.
- 8 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会, 食品安全委員会新開発食品 (第 63 回)・添加物 (第 76 回) 合同専門調査会会合 (平成 21 年 9 月 2 日) 議事録, 2009.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090902te1>
- 9 内閣府食品安全委員会事務局評価課長, 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について (平成 21 年 9 月 4 日府食第 858 号), 2009.
- 10 食品安全委員会, 食品安全委員会第 302 回会合 (平成 21 年 9 月 17 日) 議事録, 2009.
参考 : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai302/index.html>
- 11 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 21 年 9 月 17 日食安基発 0917 第 1 号). 食

-
- 品安全委員会，食品安全委員会第 302 回会合（平成 21 年 9 月 17 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai302/index.html>
- 1 2 食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- 1 3 内閣総理大臣，食品健康影響評価について（平成 21 年 10 月 8 日消食表第 38 号）. 食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- 1 4 内閣総理大臣臨時代理，食品健康影響評価について意見を求めたことの下げについて（平成 21 年 10 月 9 日消食表第 42 号）. 食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- 1 5 食品安全委員会，食品安全委員会第 312 回会合（平成 21 年 12 月 3 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai312%20/index.html>
- 1 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 21 年 12 月 1 日食安基発 1201 第 1 号）. 食品安全委員会，食品安全委員会第 312 回会合（平成 21 年 12 月 3 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai312%20/index.html>
- 1 7 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）議事録，2010.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100603sfc>
- 1 8 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 9 食品安全委員会，食品安全委員会第 345 回会合（平成 22 年 8 月 26 日）議事録，2010.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100826sfc>
- 2 0 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 8 月 24 日食安基発 0824 第 2 号）. 食

品安全委員会，食品安全委員会第 345 回会合（平成 22 年 8 月 26 日）配布資料，2010.

参考： <http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100826sfc>

- 2¹ 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.
- 2² 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.
- 2³ 厚生労働省，高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価について（2005 年 9 月 22 日第 112 回食品安全委員会資料），2005.
- 2⁴ 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】
- 2⁵ 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.
- 2⁶ 花王株式会社，サルとラットにおけるグリシドール脂肪酸エステルの血中移行性の比較，平成 22 年 11 月 1 日. 【厚 D：別紙 1】
- 2⁷ 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およびグリシドールの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：B101004）（花王株式会社委託試験），2010d. 【厚 D：別紙 1】
- 2⁸ 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およびグリシドールのカニクイザル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：B100780）（花王株式会社委託試験），2010e. 【厚 D：別紙 1】
- 2⁹ 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】
- 3⁰ Kondo H, Hase T, Murase T and Tokimitsu I: Digestion and assimilation features of dietary DAG in the rat small intestine. *Lipids* 2003; 38(1): 25-30 【追加資料「体内動態に関する文献」】
- 3¹ 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 【I-1】

-
- ^{3 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 【 I -2】
- ^{3 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 【 I -3】
- ^{3 4} Boogaard PJ, van Elburg PA, de Kloe KP, Watson WP and van Sittert NJ: Metabolic inactivation of 2-oxiranylmethyl 2-ethyl-2,5-dimethylhexanoate (C₁₀ GE) in skin, lung and liver of human, rat and mouse. *Xenobiotica* 1999; 29(10): 987-1006 【厚 B : GE-9】
- ^{3 5} 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】
- ^{3 6} 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】
- ^{3 7} 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】
- ^{3 8} 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 β -chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 41-8 【厚 B : G-10】
- ^{3 9} 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 【 II -12】
- ^{4 0} 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 B6C3F₁ mice (gavage studies), NTP TR374, NIH publication No.90-2829, NIH Publication, March 1990. 【厚 B : G-1】
- ^{4 1} 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 【 II -20】
- ^{4 2} 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 【Ⅱ-21】
- 4 3 McCarroll NE, Piper CE and Keech BH: An *E. coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. Environmental Mutagenesis 1981; 3: 429-44 【Ⅱ-22】
- 4 4 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 【Ⅱ-14】
- 4 5 von der Hude W, Seelbach A and Basler A: Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. Mutat Res 1990; 231: 205-18 【Ⅱ-23】
- 4 6 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】
- 4 7 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】
- 4 8 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): 5135-9 【Ⅱ-9】
- 4 9 Wade DR, Airy SC and Sinsheimer JE: Mutagenicity of aliphatic epoxides. Mutat Res 1978; 58: 217-23 【Ⅱ-10】
- 5 0 Wade MJ, Moyer JW and Hine CH: Mutagenic action of a series of epoxides. Mutat Res 1979; 66: 367-71 【Ⅱ-11】
- 5 1 De Flora S: Metabolic activation and deactivation of mutagens and carcinogens. Ital J Biochem 1979; 28: 81-103 【厚 C : 文献 4】
- 5 2 Voogd CE, van der Stel JJ and Jacobs JJJAA: The mutagenic action of aliphatic epoxides. Mutat Res 1981; 89: 269-82 【Ⅱ-13】
- 5 3 Hussain S: Dose-response relationships for mutations induced in *E. coli* by some model compounds. Hereditas 1984; 101: 57-68 【Ⅱ-15】
- 5 4 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 【Ⅱ-16】
- 5 5 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】
- 5⁶ 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の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】
- 5⁷ Foureman P, Mason JM, Valencia R and Zimmering S: Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. Environ Mol Mutagen 1994; 23: 208-27 【II-17】
- 5⁸ Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-8 【II-18】
- 5⁹ Migliore L, Rossi AM and Loprieno N: Mutagenic action of structurally related alkene oxides on *Schizosaccharomyces pombe*: The influence, 'in vitro', of mouse-liver metabolizing system. Mutat Res 1982; 102: 425-37 【II-19】
- 6⁰ 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】
- 6¹ 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】
- 6² 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】
- 6³ 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 【II-2】
- 6⁴ 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 【II-1】
- 6⁵ 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】
- 6⁶ National Toxicology Program (ed.), NTP report on the toxicology and carcinogenesis study of glycidol (CAS No. 556-52-5) in genetically modified

-
- haploinsufficient p16^{Ink4a}/p19^{arf} mice (gavage studies), NTP GMM13, NIH publication No.08-5962, NIH Publication, November 2007. 【厚 B : G-11】
- 6 7 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】
- 6 8 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】
- 6 9 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】
- 7 0 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>
- 7 1 Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S and Haseman JK: Carcinogenicity of
glycidol in F344 rats and B6C3F₁ mice. *J Appl Toxicol* 1996; 16(3): 201-9 【厚
B : G-4】
- 7 2 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】
- 7 3 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】
- 7 4 Lijinsky W and Kovatch RM: A study of the carcinogenicity of glycidol in
Syrian hamsters. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(5): 267-71 【II-3】
- 7 5 Walpole AL: Carcinogenic action of alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 1958;
68(3) :750-61 【厚 B : GE-2】
- 7 6 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】
- 7 7 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】

-
- 7⁸ 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 【Ⅱ-4】
- 7⁹ Slott VL and Hales BF: Teratogenicity and embryoletality of acrolein and structurally related compounds in rats. *Teratology* 1985; 32: 65-72 【Ⅱ-5】
- 8⁰ 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 【Ⅱ-6】
- 8¹ 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 【Ⅱ-7】
- 8² 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】
- 8³ 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 【Ⅱ-8】
- 8⁴ 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】
- 8⁵ 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. 【Ⅲ-1】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu07/01.html>
- 8⁶ 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. 【Ⅲ-2】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu08/01.html>
- 8⁷ 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. 【Ⅲ-3】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu09/01.html>
- 8⁸ 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 【Ⅲ-4】
- 8⁹ 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】

- ^{9 0} 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】
- ^{9 1} Glycidyl oleate, glycidyl stearate. In 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. 【IV-1】
- ^{9 2} 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】
- ^{9 3} 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. 【IV-2】
参考 :
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm166073.htm>
- ^{9 4} Keller and Heckmann LLP, Re: GRAS notification for Taiyo-Kagaku's PGFAs, October 10 2008. 【IV-3】
参考 : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000269.pdf