

(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

2014年7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委員・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. 評価対象等 .....   | 14 |
| II. 食品健康影響評価 .....   | 16 |
| 【参考1】 今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に係る試験の結果 .....      | 18 |
| 1. ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究試験 A .....                       | 18 |
| 2. ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験 試験 B .....                       | 19 |
| 3. DAG 油の中期多臓器発がん性試験試験 C .....                                   | 21 |
| 4. 野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験試験 E .....                                 | 22 |
| 5. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験 (ポストイニシエーション期) 試験 F-1 .....               | 24 |
| 6. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験 (イニシエーション期・ポストイニシエーション期両方投与) 試験 F-2 ..... | 26 |
| 7. Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験試験 G .....                              | 28 |
| 8. 野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験試験 D-1、D-2、D-3 .....                      | 30 |
| 9. 今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度に DAG を含む食品に係る試験の結果のまとめ .....          | 31 |
| 【参考2】 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関する知見 .....                      | 34 |
| I. 評価対象物質の概要 .....   | 34 |
| 1. 評価の経緯等 .....  | 34 |
| 2. 食品中の含有実態等 .....   | 35 |
| 3. 評価対象等 .....   | 40 |
| II. 安全性に係る知見の概要 .....  | 42 |
| 1. 体内動態 .....  | 42 |
| (1) 吸収 .....   | 42 |
| (2) 分布 .....   | 46 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| (3) 代謝 .....                        | 47 |
| (4) 排泄 .....                        | 48 |
| (5) 付加体形成 .....                     | 49 |
| 2. 毒性 .....                         | 50 |
| (1) 遺伝毒性 .....                      | 50 |
| (2) 急性毒性 .....                      | 60 |
| (3) 反復投与毒性 .....                    | 60 |
| (4) 発がん性 .....                      | 65 |
| (5) 生殖発生毒性 .....                    | 71 |
| (6) 免疫毒性 .....                      | 73 |
| (7) 食品健康影響評価技術研究の結果 .....           | 74 |
| 3. 一日摂取量の推計等 .....                  | 74 |
| (1) 油脂類からの摂取 .....                  | 74 |
| (2) 植物油の使用実態について .....              | 75 |
| (3) 乳幼児用調製粉乳からの摂取 .....             | 75 |
| (4) 油脂類の供給量 .....                   | 76 |
| (5) 一日摂取量の推計（試算） .....              | 76 |
| 4. TDI と発がんユニットリスク（試算結果） .....      | 77 |
| (1) TDI の算出について .....               | 77 |
| (2) 数理モデルによる発がんユニットリスクの算出について ..... | 77 |
| Ⅲ. 国際機関等における評価 .....                | 78 |
| 1. IARC .....                       | 78 |
| 2. 米国 .....                         | 79 |
| 3. 欧州 .....                         | 80 |
| Ⅳ. グリシドール脂肪酸エステルに関する知見のまとめ .....    | 80 |
| 1. 体内動態 .....                       | 80 |
| 2. 毒性 .....                         | 81 |
| 3. TDI と発がんユニットリスク .....            | 81 |
| 4. 暴露評価 .....                       | 82 |
| 5. まとめ .....                        | 82 |
| <別紙1：略称> .....                      | 84 |
| <参照> .....                          | 85 |

|    |                      |                              |
|----|----------------------|------------------------------|
| 1  | <b>&lt;審議の経緯&gt;</b> |                              |
| 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   |
| 3  |                      | 食品の安全性」に係る食品健康影響評価について要請（厚   |
| 4  |                      | 生労働省発食安第0920001号）、関係書類の接受    |
| 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  |
| 19 |                      | の報告について説明）                   |
| 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  |
| 21 |                      | の報告について説明）                   |
| 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  |
| 23 |                      | 及び食用油等中含有実態調査の結果について説明）      |
| 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 |
| 25 |                      | 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   |
| 26 |                      | 会の下に設置）                      |
| 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  |
| 28 |                      | の結果について説明）                   |
| 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   |
| 30 |                      | ワーキンググループ                    |
| 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   |
| 32 |                      | ワーキンググループ                    |
| 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   |
| 34 |                      | ワーキンググループ                    |
| 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   |
| 36 |                      | ワーキンググループ                    |
| 37 | 2012年8月9日            | 第5回高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関する   |
| 38 |                      | ワーキンググループ                    |
| 39 |                      |                              |

1 <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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

1 <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3月31日まで

(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

(2011年9月30日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(2013年9月30日まで)

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

(2013年10月1日から)

清水 誠 (座長)  
尾崎 博 (座長代理)  
石見 佳子  
磯 博康  
梅垣 敬三  
漆谷 徹郎  
奥田 裕計  
小堀 真珠子  
佐藤 恭子  
酒々井 真澄  
林 道夫  
平井 みどり  
本間 正充  
山本 精一郎  
脇 昌子

1 <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

(2011年9月30日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(2013年9月30日まで)

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

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)  
頭金 正博 (座長代理)  
槐山 浩  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
宇佐美 誠  
久保田 紀久枝  
祖父江 友孝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
戸塚 ゆ加里  
中江 大  
北條 仁  
森田 明美  
山田 雅巳

1 <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  
2 グループ委員・専門委員名簿>

| (2012年7月29日まで) | (2014年6月16日まで) | (2014年6月17日から) |
|----------------|----------------|----------------|
| 山添 康 (座長*)     | 山添 康 (座長)      | 山添 康 (座長)      |
| 今井田 克己 (座長代理)  | 今井田 克己 (座長代理)  | 今井田 克己 (座長代理)  |
| 石塚 真由美         | 石塚 真由美         | 石塚 真由美         |
| 石見 佳子          | 石見 佳子          | 石見 佳子          |
| 井上 和秀          | 梅村 隆志          | 磯 博康           |
| 磯 博康           | 漆谷 徹郎          | 梅村 隆志          |
| 梅村 隆志          | 江馬 眞           | 漆谷 徹郎          |
| 漆谷 徹郎          | 尾崎 博           | 尾崎 博           |
| 江馬 眞           | 久保田 紀久枝        | 久保田 紀久枝        |
| 及川 眞一          | 小堀 真珠子         | 小堀 真珠子         |
| 尾崎 博           | 清水 誠           | 清水 誠           |
| 久保田 紀久枝        | 頭金 正博          | 頭金 正博          |
| 小堀 真珠子         | 中江 大           | 中江 大           |
| 清水 誠           | 本間 正充          | 本間 正充          |
| 立松 正衛          | 松井 輝明          | 三森 国敏          |
| 頭金 正博          | 三森 国敏          | 山本 精一郎         |
| 中江 大           | 山崎 壮           | 吉田 緑           |
| 林 眞            | 山本 精一郎         | 脇 昌子           |
| 本間 正充          | 吉田 緑           |                |
| 松井 輝明          | 脇 昌子           | <専門参考人>        |
| 三森 国敏          |                | 広瀬 明彦          |
| 山崎 壮           | <専門参考人>        |                |
| 山本 精一郎         | 池上 幸江          |                |
| 吉田 緑           | 磯 博康           | 事務局修正          |
| 脇 昌子           | 井上 和秀          |                |
| * 2012年6月30日まで | 及川 眞一          |                |
| <専門参考人>        | 菅野 純           |                |
| 池上 幸江          | 高橋 真美          |                |
| 菅野 純           | 立松 正衛          |                |
| 高橋 真美          | 津田 洋幸          |                |
| 津田 洋幸          | 林 眞            |                |
| 福島 昭治          | 広瀬 明彦          |                |
| 若林 敬二          | 福島 昭治          |                |
|                | 若林 敬二          |                |

1 <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  
2 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

## 要 約

高濃度にジアシルグリセロール(DAG)を含む食品の安全性について、各種試験成績等に基づき食品健康影響評価を実施した。

2003年9月11日、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して「薬事・食品衛生審議会において行われた、当該食品の特定保健用食品としての安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考える。」旨の評価結果を通知している。

その後、2005年9月から2009年2月までに追加試験として実施された DAG を高濃度に含む食用調理油等の二段階発がん試験等の結果が厚生労働省から提出された。

その結果を検討したところ、DAG については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断したが、高濃度に DAG を含む食品に不純物として含まれるグリシドール脂肪酸エステル(GE)についても検討することとされた。

その後、評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009年9月に製造販売が中止され、すでに流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。

このため、本件については、現状では国民に暴露する可能性はなく、さらなるデータの入手はできないため、高濃度に DAG を含む食品に係る食品健康影響評価は困難であり、参考として、今回の食品健康影響評価にあたり提示された DAG に係る発がん試験の結果並びに2013年3月まで実施された食品健康影響評価技術研究の結果及び2014年〇月に公表されたグリシドール脂肪酸エステルの食品中の含有実態調査などを GE に関する知見としてとりまとめた。

### 〈参考1〉 DAG に関する知見のまとめ

- ・ DAG 油について、発がんプロモーション作用の懸念はないことが確認された。
- ・ マウスにおいて、DAG 油の経口投与による舌を含む口腔内、食道、前胃及び大腸の発がんプロモーション作用は認められなかった。
- ・ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められなかった。
- ・ 上記の実験動物の知見は、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油を摂取する場合に外挿することは可能である。

### 〈参考2〉 GE に関する知見のまとめ

- ・ 食用油には、GE 類が不純物として含まれている可能性があり、GE が代謝されたグリシドールは遺伝毒性発がん物質である。
- ・ 現在流通している食用油における GE の食品中の含有量はわずかであり、その剰余腫瘍発生リスクは〇〇程度と極めて低いものの、ALARA(As Low As Reasonably Achievable)の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルに抑えるべきである。
- ・ 今後、GE について、さらなる毒性試験などの科学的知見の収集が望まれる。

## 1 I. 評価対象物質の概要

### 2 1. 評価の経緯等

3 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」  
4 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  
5 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  
6 健用食品としての表示を許可した。

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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、  
13 （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  
14 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  
15 議会に報告するよう付記がなされた。

16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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  
22 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。

23 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  
24 品安全委員会に対して、遺伝子組換えラット及び野生型ラットに対し行った  
25 二段階発がん試験の中間報告を行った。その中で、①雌の遺伝子組換えラッ  
26 ト（以下「Tgラット」という。）及び野生型ラットでは有意差は見られな  
27 かったが、雄の遺伝子組換えラットの舌において、傾向解析によって扁平上皮  
28 がんのプロモーション作用が示唆されたこと、②厚生労働省としては、個体  
29 数を増やし、高用量、長期間の試験を実施する予定であること、が報告され  
30 た。

31 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  
32 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  
33 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、  
34 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、  
35 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。  
36 （参照 i、ii、iii）

37 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  
38 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、  
39 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  
40 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  
41 ました。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  
42 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

1 告がなされた。

2 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  
3 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  
4 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  
5 験の結果の報告がなされ、合同WGとしての結論が取りまとめられた。

6 一方、厚生労働省は、DAG油に3-MCPD脂肪酸エステルが含まれる可能  
7 性があるとの知見を得て、DAG油の製造に責任を有する企業（以下「DAG  
8 油製造業者」という。）に調査を指示した。DAG油製造業者から、3-MCPD  
9 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テルであった可能性  
10 が高いとの分析結果報告を得て、2009年7月21日、厚生労働省は、本報告  
11 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安全性」に係  
12 る食品健康影響評価において重要な情報であるとして、関連情報とともに食  
13 品安全委員会に提出した（参照 iv）。2009年7月22日、第61回食品安全委  
14 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、  
15 その資料について説明を行った（参照 v）。

16 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、  
17 同年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  
18 審議の結果、(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  
19 報収集、(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  
20 ール及びその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  
21 報告を求める意見が出され、食品安全委員会事務局から厚生労働省担当部局  
22 に当該意見が伝えられた。（参照 vi、vii、viii、ix）

23 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  
24 酸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  
25 油を主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  
26 内容について、厚生労働省が説明を行った。（参照 x、xi）

27 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  
28 保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  
29 響評価を要請した。しかしながら、同日、当該食品の製造販売に責任を有す  
30 る企業から、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  
31 失効する旨の届出がなされたことを受けて、消費者庁は、2009年10月9日  
32 に食品健康影響評価要請を取り下げ、2009年10月15日の第305回食品安  
33 全委員会においてその内容を報告した。（参照 xii、xiii、xiv）

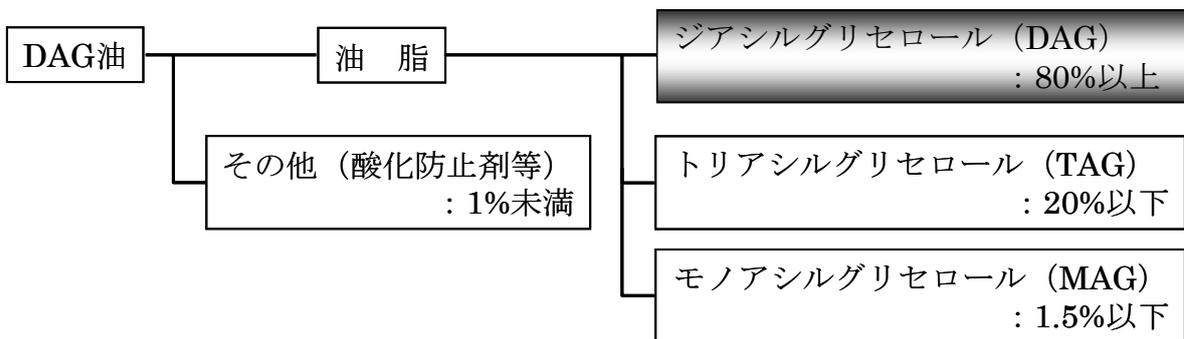
34 2009年12月3日の第312回食品安全委員会において、厚生労働省は、遺  
35 伝毒性試験及び体内動態試験の結果の提出が遅れる見込みであることを報告  
36 した（参照 xv、xvi）。その後、2010年6月3日の第334回食品安全委員会  
37 において、厚生労働省は、食用油及び食用油を原料とする食品中のグリシド  
38 ール脂肪酸エステル類の含有実態調査の結果のほか、DAG油製造業者による  
39 遺伝毒性試験の結果を報告した（参照 xvii、xviii）。さらに、2010年8月  
40 26日の第345回食品安全委員会において、厚生労働省は、DAG油製造業者  
41 による体内動態試験の結果を報告した（参照 xix、xx）。なお、DAG油製造  
42 業者による遺伝毒性試験及び体内動態試験の結果は、厚生労働省の信頼性確

1 保チーム<sup>(1)</sup>の確認を受けたものであるとされている。

2 一方、海外においては、2009年3月、BfRが、2009年1月に独国内で食  
3 用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、  
4 経口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  
5 ールに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  
6 の当該物質への暴露と発がんリスクに係る用量とのMOEが、目安とされる  
7 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脂肪酸  
8 エステルのリスク管理においては、ALARAの原則に従って含有量の低減に  
9 努めるべきであると指摘している。(参照 xxi)

## 11 2. 評価対象等

12 高濃度に DAG を含む食品としては、特定保健用食品として複数の製品が  
13 許可されていた(2009年9月に製造販売を中止)。このうち最も DAG の濃  
14 度が高いのは高濃度に DAG を含む食用調理油(以下「DAG油」という。)  
15 であり、かつ、それは2005年9月に厚生労働省が評価要請を行った被験物  
16 質であることから、主に DAG 油に係る知見を基に食品健康影響評価を行っ  
17 た。DAG油の組成は図1のとおりであり、DAGを主成分とする油脂が99%  
18 以上、その他酸化防止剤等(ビタミンE、ビタミンC等)が1%未満となっ  
19 ている。(参照○)



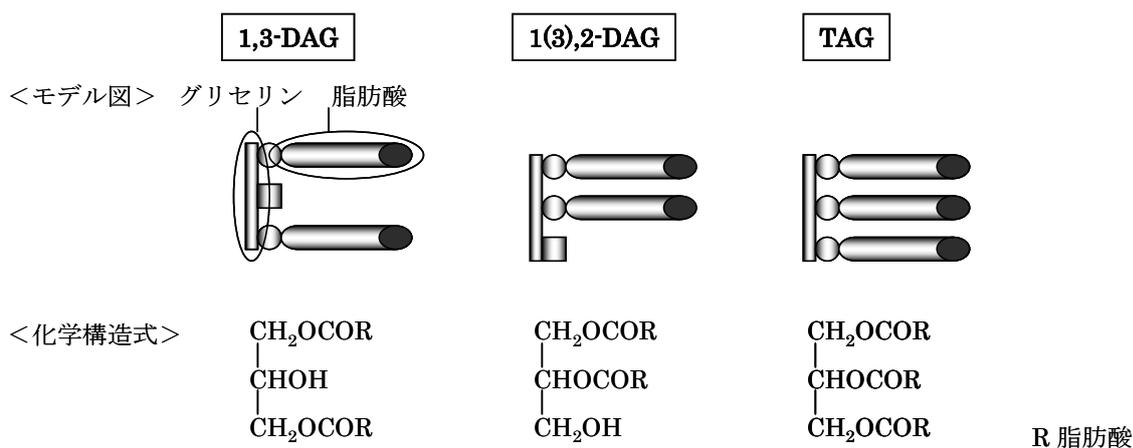
20  
21 図1. DAG油の組成

### 22 (1) DAG油に含まれる油脂について

23 一般の食用油の主成分は、グリセリンに3分子の脂肪酸がエステル結合し  
24 たトリアシルグリセロール(TAG)である。DAGは、グリセリンに2分子  
25 の脂肪酸がエステル結合したもので、オリーブ油等の天然の植物油、動物油  
26 の違いによらず、ほとんどの食用油に約1~10%程度含まれる脂質であり、  
27 長い食経験を有する物質の一つである。現時点では、天然由来のDAGを含  
28 む食品を摂取したことに起因すると考えられる健康被害は報告されていない。  
29 しかし、これらの従来の食品が含有するDAGの濃度はいずれも10%未満で  
30 あり、DAG油のように高濃度(80%以上)にDAGを含有する食品の食経験  
31

<sup>1</sup> 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 は十分ではない。また、DAG 油に含まれる DAG は、大豆油、菜種油等を原  
 2 料として、TAG を酵素処理等により分解し、DAG として再合成したもので  
 3 あり、天然由来の DAG を抽出・濃縮したものではない。（参照〇、図 2）  
 4 DAG 油に含まれる DAG については、1,3-DAG と 1(3),2-DAG が 6～7：3～  
 5 4 で混在していると報告されている。また、ラット単回混餌投与試験におい  
 6 て、DAG を主成分とする油脂を投与された群と TAG を主成分とする油脂を  
 7 投与された群との間において、血清中の 1(3),2-DAG 濃度は同等と報告され  
 8 ている。（参照 1）  
 9



（事業者ホームページ「ジアシルグリセロール（DAG）とは」（参照 8-1）を改変）

図 2. DAG 及び TAG の構造

10  
 11  
 12  
 13 事業者から提出された資料によると、DAG 油に含まれる油脂を構成する脂  
 14 肪酸の組成は以下のとおりである。なお、一般の食用油の多くは主にオレイ  
 15 ン酸（C18：1）（約 30～60%）及びリノール酸（C18：2）（約 20～50%）  
 16 から構成される油脂を含んでいる。（参照 1）  
 17  
 18

表 1. DAG 油に含まれる油脂を構成する脂肪酸

| 脂肪酸      | 炭素数：二重結合数 | 割合（%） |
|----------|-----------|-------|
| ミリスチン酸   | C14：0     | 0.1   |
| パルミチン酸   | C16：0     | 3.1   |
| パルミトレイン酸 | C16：1     | 0.2   |
| ステアリン酸   | C18：0     | 1.1   |
| オレイン酸    | C18：1     | 38.9  |
| リノール酸    | C18：2     | 46.6  |
| リノレン酸    | C18：3     | 9.0   |
| アラキジン酸   | C20：0     | 0.3   |

|        |         |     |
|--------|---------|-----|
| エイコセン酸 | C20 : 1 | 0.4 |
| べヘニン酸  | C22 : 0 | 0.2 |
| エルシン酸  | C22 : 1 | 0.1 |

1

2 **II. 食品健康影響評価**

3 高濃度にジアシルグリセロール(DAG)を含む食品の安全性について、各種試  
4 験成績等に基づき食品健康影響評価を実施した。

5 2003年9月11日、食品安全委員会より厚生労働大臣に対して「薬事・食品  
6 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  
7 査の結果は、当委員会として妥当と考える。」旨の評価結果を通知している。

8 その後、2005年9月から2009年2月までに追加試験として実施された DAG  
9 を高濃度に含む食用調理油等の二段階発がん試験等の結果が厚生労働省から  
10 提出された。

11 その結果を検討したところ、上記評価については引き続き妥当なものと考え  
12 られ、本食品については、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題は  
13 ないと判断したが、不純物として含まれるグリシドール脂肪酸エステル(GE)  
14 についても検討することとされた。

15 その後、評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009年9月  
16 に製造販売が中止され、すでに流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存  
17 在していない。

18 このため、本件については、さらなるデータの入手は不可能であり、高濃度  
19 に DAG を含む食品に係る食品健康影響評価は困難であることから、参考とし  
20 て、今回の食品健康影響評価にあたり提示された DAG に係る発がん試験の結  
21 果並びに2013年3月まで実施された食品健康影響評価技術研究の結果及び  
22 2014年〇月に公表されたグリシドール脂肪酸エステルの食品中の含有実態調  
23 査などを GE に関する知見としてとりまとめた。

24 なお、過去に摂取した者については、個々の摂取実態に基づき、判断する必  
25 要がある。**事務局修正**

26

27 〈参考1〉 DAG に関する知見のまとめ

- 28 ・ マウスにおいて、DAG 油の経口投与による舌を含む口腔内、食道、前胃及  
29 び大腸の発がんプロモーション作用は認められなかった。
- 30 ・ DAG 油の投与による乳腺の発がん性は認められなかった。
- 31 ・ 上記の実験動物の知見は、ヒトにおける一日推定摂取量を上回る高用量まで  
32 実施された試験により得られたものであり、ヒトが通常食品として DAG 油  
33 を摂取する場合に外挿することは可能である。
- 34 ・ 一方、DAG 油の塗布による皮膚の発がんプロモーション作用が認められた  
35 が、食道、前胃において発がんプロモーション作用が認められていないこと  
36 から、ヒトが通常食品として DAG 油を経口摂取する場合に直ちに外挿する  
37 ことは適切ではない。

38

39 〈参考2〉 GE に関する知見のまとめ

- 1       • 食用油には、GE 類が不純物として含まれている可能性があり、GE が代謝  
2       されたグリシドールは遺伝毒性発がん物質である。
- 3       • 現在流通している食用油における GE の食品中の含有量はわずかであり、そ  
4       の剰余腫瘍発生リスクは〇〇程度と極めて低いものの、ALARA(As Low As  
5       Reasonably Achievable)の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で  
6       出来る限り低いレベルに抑えるべきである。
- 7       • 今後、GE について、さらなる毒性試験などの科学的知見の収集が望まれる。  
8

1 【参考1】 今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度にジアシルグリセ  
2 ロールを含む食品に係る試験の結果

4 1. ジアシルグリセロールの発がんプロモーション作用に関する研究 **試験 A**

5 6週齢の Tg ラット及びその同腹の野生型ラット（各群雄 16 匹、雌 15 匹）  
6 に、4-ニトロキノリン 1-オキシド（4NQO）を 10 週間飲水投与（10ppm）し  
7 てイニシエーション処置を行った。同時に DAG 油を総脂質量が 5.5%になるよ  
8 うに脂質組成を調整した飼料により 20 週間（雌 Tg ラットについては 12 週間）  
9 混餌投与した（用量は表 2 のとおり）。

10 実験終了時にと殺し、舌、食道、乳腺その他の臓器での腫瘍発生におけるプ  
11 ロモーション作用の有無について検討し、血液生化学的検査を行った。

12 DAG 油の投与に関連した体重、摂餌量、摂水量への影響は認められなかつ  
13 た。

14 雄 Tg ラットにおいて、4NQO（+）DAG 油高用量群（⑥群）の舌の扁平上  
15 皮がんの発生頻度は 43.8%であり、4NQO（+）TAG 油高用量群（③群）の  
16 12.3%と比べ約 3.6 倍に増加したが、有意差はなかった。しかし、発生頻度の  
17 用量相関の傾向検定（コクラン・アーミテージの傾向検定）においては用量相  
18 関が認められた。さらに、舌の扁平上皮がん及び腫瘍（乳頭腫+扁平上皮がん）  
19 の個体あたり個数についても、線形回帰分析により用量に相関した有意な増加  
20 が認められた（表 2-1）。一方、雌 Tg ラット及び雌雄野生型ラットにおいて  
21 は、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった（表 2-2）。  
22 また、舌以外の臓器については、Tg 及び野生型ラットともに、DAG 油の投与  
23 に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった。

24  
25 表 2. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                      | 野生型ラット |       | Tg ラット |       |
|--------------------------------------|--------|-------|--------|-------|
|                                      | 雄      | 雌     | 雄      | 雌     |
| ①4NQO（-）TAG 油 5.5%                   | 0      | 0     | 0      | 0     |
| ②4NQO（-）DAG 油 5.5%                   | 2,900  | 3,400 | 2,610  | 3,650 |
| ③4NQO（+）TAG 油 5.5%                   | 0      | 0     | 0      | 0     |
| ④4NQO（+）DAG 油 1.375%+TAG<br>油 4.125% | 690    | 870   | 720    | 1,000 |
| ⑤4NQO（+）DAG 油 2.75%+TAG<br>油 2.75%   | 1,400  | 2,460 | 1,440  | 2,090 |
| ⑥4NQO（+）DAG 油 5.5%                   | 2,980  | 3,760 | 3,080  | 4,090 |

1  
2  
3

表 2-1. DAG 油の雄ラットの舌発がんに対する影響

| 投与群 | 野生型ラット |                 |                 |         | Tg ラット |                 |                 |         |
|-----|--------|-----------------|-----------------|---------|--------|-----------------|-----------------|---------|
|     | 例数     | 腫瘍数/ラット         |                 | 発生率 (%) | 例数     | 腫瘍数/ラット         |                 | 発生率 (%) |
|     |        | 扁平上皮がん          | 乳頭腫+扁平上皮がん      | 扁平上皮がん  |        | 扁平上皮がん          | 乳頭腫+扁平上皮がん      | 扁平上皮がん  |
| ①群  | 16     | 0               | 0               | 0       | 16     | 0               | 0               | 0       |
| ②群  | 16     | 0               | 0               | 0       | 16     | 0               | 0               | 0       |
| ③群  | 16     | 0               | 0               | 0       | 16     | $0.13 \pm 0.34$ | $0.31 \pm 0.48$ | 12.3    |
| ④群  | 16     | 0               | 0               | 0       | 14 *   | $0.14 \pm 0.36$ | $0.21 \pm 0.43$ | ** 14.3 |
| ⑤群  | 15     | $0.13 \pm 0.35$ | $0.13 \pm 0.35$ | 13.3    | 15     | $0.20 \pm 0.41$ | $0.73 \pm 0.80$ | 20.0    |
| ⑥群  | 16     | $0.06 \pm 0.25$ | $0.13 \pm 0.34$ | 6.3     | 16     | $0.44 \pm 0.51$ | $0.69 \pm 0.70$ | 43.8    |

4 平均値±標準偏差,

5 \* ; P<0.05, 線形回帰分析,

6 \*\* ; P<0.05, コクラン・アミテージの傾向検定

7  
8  
9

表 2-2. DAG 油の雌ラットの舌発がんに対する影響

| 投与群 | 野生型ラット |                 |                 |         | Tg ラット |                 |                 |         |
|-----|--------|-----------------|-----------------|---------|--------|-----------------|-----------------|---------|
|     | 例数     | 腫瘍数/ラット         |                 | 発生率 (%) | 例数     | 腫瘍数/ラット         |                 | 発生率 (%) |
|     |        | 扁平上皮がん          | 乳頭腫+扁平上皮がん      | 扁平上皮がん  |        | 扁平上皮がん          | 乳頭腫+扁平上皮がん      | 扁平上皮がん  |
| ①群  | 15     | 0               | 0               | 0       | 14     | 0               | 0               | 0       |
| ②群  | 15     | 0               | 0               | 0       | 12     | 0               | 0               | 0       |
| ③群  | 15     | $0.13 \pm 0.35$ | $0.13 \pm 0.35$ | 13.3    | 15     | 0               | 0               | 0       |
| ④群  | 13     | $0.08 \pm 0.28$ | $0.08 \pm 0.28$ | 7.7     | 15     | $0.07 \pm 0.26$ | $0.07 \pm 0.26$ | 6.7     |
| ⑤群  | 14     | $0.07 \pm 0.27$ | $0.07 \pm 0.27$ | 7.1     | 14     | 0               | 0               | 0       |
| ⑥群  | 13     | 0               | 0               | 0       | 15     | $0.07 \pm 0.26$ | $0.07 \pm 0.26$ | 6.7     |

10

11 2. ジアシルグリセロール (DAG) の大腸がん促進作用試験」試験 B

12 (a) DAG のアゾキシメタン (AOM) 誘発ラット大腸のアベラントクリプトフォー  
13 カス (ACF) 形成に対する影響試験 B-1

14

15 6 週齢の F344 ラット (各群雄 12 匹) に、DAG 油を、総脂質量が 5~5.5% にな  
16 るように脂質組成を調整した飼料により 4 週間混餌投与し、AOM (15 mg/kg 体重)  
17 を投与開始日翌日及び 7 日目の計 2 回皮下注投与した。対照群 (各群雄 6 匹) に  
18 は、AOM の代わりに生理食塩水を皮下注投与した (用量は表 3 のとおり)。

19 大腸の前がん病変の代替マーカーである ACF 及び ACF を構成するアベラントク

1 リプト (AC) を数えたところ、個体あたりの ACF 数には有意な変化は認められな  
 2 かったものの、AOM (+) DAG 高用量群 (⑤群) では ACF あたり平均 AC 数が  
 3 AOM (+) 大豆油群 (②群) に比べ、有意に減少していた (表 3-1)。

4 なお、DAG 油の投与に関連した毒性は認められなかった。

5  
6 表 3. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| ①AOM (+) コーン油 5% (試験施設基礎飼料)      | 0     |
| ②AOM (+) 大豆油 5.5%                | 0     |
| ③AOM (+) DAG 油 1.375%+大豆油 4.125% | 976   |
| ④AOM (+) DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%   | 1,950 |
| ⑤AOM (+) DAG 油 5.5%              | 3,921 |
| ⑥AOM (-) コーン油 5%                 | 0     |
| ⑦AOM (-) 大豆油 5.5%                | 0     |
| ⑧AOM (-) DAG 油 1.375%+大豆油 4.125% | 967   |
| ⑨AOM (-) DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%   | 1,786 |
| ⑩AOM (-) DAG 油 5.5%              | 4,076 |

8  
9 表 3-1.DAG 油のラット大腸における AOM 誘導 ACF 数への影響

|    | 例数 | ACF 数/大腸         | AC 数/大腸           | AC 数/ACF 数  |
|----|----|------------------|-------------------|-------------|
| ①群 | 9  | 323.3±82.0(122%) | 664.9±183.5(126%) | 2.02±0.06*  |
| ②群 | 9  | 266.2±72.7(100%) | 527.8±147.4(100%) | 1.90±0.08   |
| ③群 | 9  | 259.2±60.9(97%)  | 489.0±124.1(93%)  | 1.85±0.10   |
| ④群 | 9  | 269.6±38.3(101%) | 507.5±84.0(96%)   | 1.90±0.09   |
| ⑤群 | 9  | 253.7±60.1(95%)  | 418.9±98.0(79%)   | 1.70±0.11** |

10 平均値±標準偏差, \*, \*\*: P<0.005, 0.001

11  
12 (b) DAG の *Apc* ノックアウトマウス (Min マウス) における腸ポリープ形成  
13 に対する影響 **試験 B-2**

14  
15 6 週齢の Min マウス (各群雄 12 匹) 及び野生型マウス (各群雄 6 匹) に  
16 DAG 油を、総脂質量が 5~5.5%になるように脂質組成を調整した飼料により 9  
17 週間混餌投与した (用量は表 4 のとおり)。Min マウスはヒトの家族性大腸腺  
18 腫症のモデルマウスであり、*Apc* 遺伝子に変異を持ち、加齢とともに高トリグ  
19 リセリド血症を発症し、腸ポリープの自然発生がみられる動物である。なお、  
20 化学発がん物質の投与は行われていない。

21 Min マウスの小腸及び大腸の発生ポリープ数を数えたところ、対照群 (①②  
22 群) に比べ、DAG 油群 (③④⑤群) では、用量相関性や有意差は認められず、  
23 DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成において影響を与えなかった (表 4-1)。

24  
25 表 4. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                          | Min マウス | 野生型マウス |
|--------------------------|---------|--------|
| ①コーン油 5% (試験施設基礎飼料)      | 0       | 0      |
| ②大豆油 5.5%                | 0       | 0      |
| ③DAG 油 1.375%+大豆油 4.125% | 2,191   | 2,066  |
| ④DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%   | 3,823   | 4,082  |
| ⑤DAG 油 5.5%              | 7,606   | 8,460  |

表 4-1. DAG 油の Min マウスにおける腸ポリープ形成に対する影響

|                          | 例数 | 腸ポリープ数/マウス |           |
|--------------------------|----|------------|-----------|
|                          |    | 大腸         | 小腸+大腸     |
| ①コーン油 5% (試験施設基礎飼料)      | 9  | 1.3±0.3    | 84.8±13.8 |
| ②大豆油 5.5%                | 9  | 0.9±0.4    | 84.9±10.7 |
| ③DAG 油 1.375%+大豆油 4.125% | 9  | 1.0±0.2    | 97.8±14.0 |
| ④DAG 油 2.75%+大豆油 2.75%   | 8  | 0.9±0.4    | 92.3±10.0 |
| ⑤DAG 油 5.5%              | 9  | 1.0±0.3    | 96.0±22.8 |

平均値±標準偏差

DAG 油を投与した野生型ラットでは、ACF あたりの平均 AC 数が有意に減少した (試験 B-1)。一方、DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形成においては有意な影響を与えなかった (試験 B-2)。野生型ラットを用いた試験 (試験 B-1) 及びノックアウトマウスを用いた試験 (試験 B-2) の 2 つの試験が一致して促進的な結果を示した場合には、大腸発がん促進作用が認められると判断すべきであるが、そのような結果は得られなかった。

### 3. DAG 油の中期多臓器発がん性試験 (試験 C)

6 週齢の F344 ラット (各群雄 20 匹) に、複数のイニシエーター (DMBDD)<sup>2</sup> を 4 週間投与し、その後 DAG 油を、総脂質量が 5.3~5.5% になるように脂質組成を調整した飼料により 24 週間混餌投与した (用量は表 5 のとおり)。

大腸については、DAG 油低用量群及び中用量群 (③④群) で腫瘍性病変 (腺腫又は腺がん) の発生頻度が対照群 (②群) と比較して高い傾向を示したが有意差はなく、DAG 油高用量群 (⑤群) では対照群 (②群) と同程度の発生頻度であり、用量相関性は認められなかった (表 5-1)。

また、食道、前胃、小腸、肝臓、腎臓、膀胱、前立腺、鼻腔、肺、甲状腺、造血器系、神経系等についても、DAG 油の投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

<sup>2</sup> 実験開始時に *N*-nitrosodiethylamine (DEN) 100 mg/kg 体重を単回腹腔内投与、実験 4、7、11、14 日目に *N*-methyl-*N*-nitroso-urea (MNU) 20 mg/kg 体重を計 4 回腹腔内投与、実験開始から 14 日目まで *N*-*n*-butyl-*N*-butan-4-ol-nitrosamine (BBN) を飲水投与 (0.05%)、実験 18、21、25、28 日目に 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH) 40 mg/kg 体重を計 4 回皮下注投与、実験 15 日目から 28 日目まで dihydroxy-di-*N*-propylnitrosoamine (DHPN) を飲水投与 (0.1%) した。

表 5. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| ①DMBDD (+) 餌由来脂質 5.3% (げっ歯類用標準基礎飼料)  | 0     |
| ②DMBDD (+) TAG 油 5.5%                | 0     |
| ③DMBDD (+) DAG 油 1.375%+TAG 油 4.125% | 727   |
| ④DMBDD (+) DAG 油 2.75% + TAG 油 2.75% | 1,456 |
| ⑤DMBDD (+) DAG 油 5.5%                | 2,937 |
| ⑥DMBDD (+) 高リノール酸 TAG 油 5.5%         | 0     |
| ⑦DMBDD (+) 高オレイン酸 TAG 油 5.5%         | 0     |
| ⑧DMBDD (+) 中鎖脂肪酸 TAG 油 5.5%          | 0     |

表 5-1.DAG 油のラット大腸における腫瘍性病変の発生への影響

|    | 例数 | 発生数 | 発生頻度 (%) | 個体あたりの個数 |
|----|----|-----|----------|----------|
| ①群 | 20 | 10  | 50       | 0.8±0.9  |
| ②群 | 19 | 14  | 63       | 1.6±1.4  |
| ③群 | 20 | 19  | 95       | 2.3±1.4  |
| ④群 | 20 | 19  | 95       | 2.5±1.3  |
| ⑤群 | 20 | 14  | 70       | 2.2±2.0  |
| ⑥群 | 20 | 18  | 90       | 2.4±1.7  |
| ⑦群 | 20 | 20* | 100*     | 2.5±1.4* |
| ⑧群 | 20 | 18  | 90       | 2.1±1.3  |

平均値±標準偏差, \*: P<0.05

#### 4. 野生型ラットを用いた舌二段階発がん試験 試験 E

試験 Aにおいて、発がんプロモーション作用を確認することができなかったことから、4NQO 誘発舌発がんへの DAG 油の修飾効果を、Tg ラットの背景系統である SD ラット (野生型ラット) を用いた二段階発がんモデルで検討した。6 週齢の野生型ラット (各群雄 30 匹) に 4NQO を 10 週間飲水投与 (10 ppm) し、1 週間の休薬後、DAG 油を、⑩群及び⑪群を除き総脂質量が 11%になるように脂質組成を調整した飼料により 24 週間混餌投与した (用量は表 6 のとおり)。

4NQO (+) 群の舌及び舌を除く口腔の粘膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんが認められた。しかし、その発生頻度、個体あたり個数ともに群間に差はなかった。また、口腔内に生じた増殖性病変においても、群間に差はなかった。4NQO (-) 群には腫瘍性病変は認められなかった (表 6-1、表 6-2)。その他、DAG 油の投与による、各臓器の腫瘍の発生増加を示す結果は認められず、血液生化学的検査においても投与の影響は認められなかった。

以上より、野生型ラットでは DAG 油の投与による舌を含む口腔における腫瘍性病変の増加は認められなかった。

表 6. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| ①4NQO (+) DAG 油 11%               | 6,100 |
| ②4NQO (+) DAG 油 5.5%+TAG 油 5.5%   | 3,300 |
| ③4NQO (+) DAG 油 2.75%+TAG 油 8.25% | 1,900 |
| ④4NQO (+) DAG 油 1.38%+TAG 油 9.62% | 750   |
| ⑤4NQO (+) TAG 油 11%               | 0     |
| ⑥4NQO (+) 高リノール酸 TAG 油 11%        | 0     |
| ⑦4NQO (-) DAG 油 11%               | 5,400 |
| ⑧4NQO (-) TAG 油 11%               | 0     |
| ⑨4NQO (-) 高リノール酸 TAG 油 11%        | 0     |
| ⑩4NQO (+) DAG 油 5.5%              | 3,400 |
| ⑪4NQO (+) DAG 油 2.75%             | 1,700 |

1  
2  
3  
4

表 6-1.DAG 油の舌の発がんにおける影響

| 投<br>与<br>群 | 例数 | 発生頻度 (%) |            |                | 腫瘍数/ラット   |           |                |
|-------------|----|----------|------------|----------------|-----------|-----------|----------------|
|             |    | 乳頭腫      | 扁平上<br>皮がん | 乳頭腫+扁<br>平上皮がん | 乳頭腫       | 扁平上皮がん    | 乳頭腫+扁<br>平上皮がん |
| ①群          | 30 | 26.7     | 43.3       | 56.7           | 0.30±0.53 | 0.63±0.85 | 0.93±0.98      |
| ②群          | 30 | 23.3     | 43.3       | 53.3           | 0.23±0.43 | 0.57±0.73 | 0.80±0.92      |
| ③群          | 28 | 21.4     | 39.3       | 50.0           | 0.29±0.60 | 0.64±0.95 | 0.93±1.15      |
| ④群          | 30 | 23.3     | 53.3       | 63.3           | 0.27±0.52 | 0.77±0.82 | 1.03±0.93      |
| ⑤群          | 29 | 24.1     | 55.2       | 65.5           | 0.38±0.78 | 0.79±0.86 | 1.17±1.07      |
| ⑥群          | 30 | 23.3     | 53.3       | 60.0           | 0.27±0.52 | 0.77±0.82 | 1.03±0.96      |
| ⑦群          | 30 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑧群          | 29 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑨群          | 30 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑩群          | 29 | 37.9     | 55.2       | 72.4           | 0.41±0.57 | 0.86±0.92 | 1.28±1.10      |
| ⑪群          | 30 | 36.7     | 50.0       | 66.7           | 0.43±0.63 | 0.70±0.79 | 1.13±1.04      |

平均値±標準偏差

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

1  
2

表 6-2.DAG 油の舌を除く口腔粘膜の発がんにおける影響

| 投<br>与<br>群 | 例数 | 発生頻度 (%) |            |                | 腫瘍数/ラット   |           |                |
|-------------|----|----------|------------|----------------|-----------|-----------|----------------|
|             |    | 乳頭腫      | 扁平上<br>皮がん | 乳頭腫+扁<br>平上皮がん | 乳頭腫       | 扁平上皮がん    | 乳頭腫+扁<br>平上皮がん |
| ①群          | 30 | 26.7     | 43.3       | 56.7           | 0.30±0.53 | 0.63±0.85 | 0.93±0.98      |
| ②群          | 30 | 23.3     | 43.3       | 53.3           | 0.23±0.43 | 0.57±0.73 | 0.80±0.92      |
| ③群          | 28 | 21.4     | 39.3       | 50.0           | 0.29±0.60 | 0.64±0.95 | 0.93±1.15      |
| ④群          | 30 | 23.3     | 53.3       | 63.3           | 0.27±0.52 | 0.77±0.82 | 1.03±0.93      |
| ⑤群          | 29 | 24.1     | 55.2       | 65.5           | 0.38±0.78 | 0.79±0.86 | 1.17±1.07      |
| ⑥群          | 30 | 23.3     | 53.3       | 60.0           | 0.27±0.52 | 0.77±0.82 | 1.03±0.96      |
| ⑦群          | 30 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑧群          | 29 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑨群          | 30 | 0        | 0          | 0              | 0         | 0         | 0              |
| ⑩群          | 29 | 37.9     | 55.2       | 72.4           | 0.41±0.57 | 0.86±0.92 | 1.28±1.10      |
| ⑪群          | 30 | 36.7     | 50.0       | 66.7           | 0.43±0.63 | 0.70±0.79 | 1.13±1.04      |

3 平均値±標準偏差

4

5 5. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験 (ポストイニシエーション期) 試験 F-1

6 試験 Aにおいて、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  
7 が増加する結果が得られたが、(雌 Tg ラット及び雌雄) 野生型ラットの結果では、  
8 舌、食道、乳腺その他の臓器に DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認めら  
9 れなかったことから、当該試験の再現性を確認するために、プロモーション期に  
10 DAG 油及び TAG 油をさらに高用量、長期間 Tg ラット及び野生型ラットに投与し  
11 た場合の発がん修飾作用について検討された。

12 7 週齢の Tg ラット (各群雄雌各 40 匹) とその同腹の野生型ラット (SD ラット)  
13 (各群雌雄各 40 匹) に、4NQO を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与 (10 ppm)  
14 した。1 週間の休薬後、DAG 油を、Tg ラットの雄で 17 週間、雌で 8 週間、野生型  
15 ラットの雄で 25 週間、雌で 12 週間混餌投与した (用量は表 7 のとおり)。なお、  
16 TAG 油には、DAG 油の脂肪酸組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を 7:3 で  
17 混合したものが用いられた。

18 雄 Tg ラットにおいては、舌、硬口蓋、下顎のいずれにおいても、4NQO (+)  
19 DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった (表 7-1、7-2) が、口  
20 腔全体 (舌+硬口蓋+下顎) では増殖性病変 (過形成+異形成+乳頭腫+扁平上皮  
21 がん) の個体あたり個数が 4NQO (+) DAG 中用量群 (②群) で対照群 (①群)  
22 と比較して有意な高値を示した (表 7-2)。硬口蓋+下顎の腫瘍性病変 (乳頭腫+扁  
23 平上皮がん) の発生頻度が 4NQO (+) DAG 中用量群 (②群) で対照群 (①群)  
24 と比較して有意な高値を示し、個体あたり個数が 4NQO (+) DAG 中用量群と高  
25 用量群 (②③群) で対照群 (①群) と比較して有意な高値を示したが、用量相関性  
26 は認められなかった (表 7-3)。また、前胃及び乳腺においては、DAG 油の投与に  
27 関連した腫瘍発生は認められなかった。雌 Tg ラットにおいては、舌の増殖性病変

1 のうち、過形成+異形成の発生頻度及び個体あたりの個数が 4NQO (+) DAG 油の  
2 用量に応じわずかに増加した (表 7-4)。

3 舌、硬口蓋、下顎、前胃及び乳腺のいずれにおいても、4NQO (+) DAG 油の投  
4 与に関連した腫瘍発生は認められなかった。雄野生型ラットにおいては、硬口蓋の  
5 腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん) の発生頻度が、4NQO (+) DAG 油の用量に応じ有  
6 意差はないが減少傾向にあった。雌野生型ラットでは有意な腫瘍発生は認められな  
7 かった。

8

9

表 7. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                 | 野生型ラット |       | Tg ラット |       |
|---------------------------------|--------|-------|--------|-------|
|                                 | 雄      | 雌     | 雄      | 雌     |
| ①4NQO (+) TAG 油 11%             | 0      | 0     | 0      | 0     |
| ②4NQO (+) DAG 油 5.5%+TAG 油 5.5% | 2,300  | 3,200 | 2,400  | 3,600 |
| ③4NQO (+) DAG 油 11%             | 4,700  | 6,200 | 5,000  | 7,100 |
| ④4NQO (-) DAG 油 11%             | 4,000  | 6,200 | 4,500  | 7,300 |

11

表 7-1. DAG 油の雄ラット舌の増殖性病変の発生頻度及び個体あたりの  
12 発生個数に対する影響

13

14

| 投与群 | 例数 | 過形成+異形成  |         | 乳頭腫      |         | 扁平上皮がん   |         | 合計       |         |         |
|-----|----|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|
|     |    | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット |         |
| 野生型 | ①  | 40       | 42.5    | 0.7±1.0  | 17.5    | 0.2±0.5  | 15.0    | 0.2±0.6  | 62.5    | 1.1±1.2 |
|     | ②  | 40       | 45.0    | 0.8±1.2  | 10.0    | 0.1±0.3  | 22.5    | 0.3±0.5  | 67.5    | 1.2±1.2 |
|     | ③  | 40       | 50.0    | 0.8±1.1  | 15.0    | 0.2±0.4  | 20.0    | 0.2±0.5  | 72.5    | 1.2±1.2 |
|     | ④  | 40       | 0       | —        | 0       | —        | 0       | —        | 0       | —       |
| Tg  | ①  | 40       | 35.0    | 0.6±1.1  | 22.5    | 0.2±0.4  | 45.0    | 0.5±0.6  | 85.0    | 1.3±1.1 |
|     | ②  | 40       | 47.5    | 1.1±1.4  | 20.0    | 0.3±0.6  | 27.5    | 0.3±0.5  | 77.5    | 1.6±1.4 |
|     | ③  | 40       | 45.0    | 0.9±1.3  | 20.0    | 0.3±0.5  | 42.5    | 0.5±0.6  | 87.5    | 1.6±1.3 |
|     | ④  | 40       | 0       | —        | 0       | —        | 0       | —        | —       | —       |

15 平均値±標準偏差

16

表 7-2. DAG 油の雄ラット口腔内 (舌+硬口蓋+下顎) の増殖性病変  
17 の発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

18

|                                 | 野生型ラット |          |         | Tg ラット |          |          |
|---------------------------------|--------|----------|---------|--------|----------|----------|
|                                 | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット  |
| ①4NQO (+) TAG 油 11%             | 40     | 87.5     | 2.0±1.4 | 40     | 90.0     | 1.9±1.3  |
| ②4NQO (+) DAG 油 5.5%+TAG 油 5.5% | 40     | 90.0     | 2.0±1.5 | 40     | 90.0     | 2.6±1.6* |

|                     |    |      |         |    |      |         |
|---------------------|----|------|---------|----|------|---------|
| ③4NQO (+) DAG 油 11% | 40 | 90.0 | 2.0±1.4 | 40 | 95.0 | 2.5±1.6 |
| ④4NQO (-) DAG 油 11% | 40 | 0    | —       | 40 | 0    | —       |

1 平均値±標準偏差, \*: P<0.05

2  
3 表 7-3. DAG 油の雄ラット口腔内（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の  
4 発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

|                                     | 野生型ラット |          |         | Tg ラット |          |          |
|-------------------------------------|--------|----------|---------|--------|----------|----------|
|                                     | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット  |
| ①4NQO (+) TAG 油 11%                 | 40     | 72.5     | 0.9±0.6 | 40     | 50.0     | 0.5±0.5  |
| ②4NQO (+) DAG 油 5.5%<br>+TAG 油 5.5% | 40     | 70.0     | 0.8±0.6 | 40     | 77.5*    | 0.9±0.6* |
| ③4NQO (+) DAG 油 11%                 | 40     | 67.5     | 0.8±0.6 | 40     | 70.0     | 0.8±0.6* |
| ④4NQO (-) DAG 油 11%                 | 40     | 0        | —       | 40     | 0        | —        |

5 平均値±標準偏差, \*: P<0.01

6  
7 表 7-4. DAG 油の雌ラット舌の増殖性病変（過形成+異形成）の  
8 発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

|                                     | 野生型ラット |          |         | Tg ラット |          |         |
|-------------------------------------|--------|----------|---------|--------|----------|---------|
|                                     | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット | 例数     | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット |
| ①4NQO (+) TAG 油 11%                 | 40     | 22.5     | 0.3±0.7 | 40     | 15.0     | 0.2±0.4 |
| ②4NQO (+) DAG 油 5.5%<br>+TAG 油 5.5% | 40     | 17.5     | 0.2±0.5 | 40     | 20.0     | 0.2±0.5 |
| ③4NQO (+) DAG 油 11%                 | 40     | 17.5     | 0.2±0.5 | 40     | 30.0     | 0.4±0.6 |
| ④4NQO (-) DAG 油 11%                 | 40     | 0        | —       | 40     | 0        | —       |

9 平均値±標準偏差

10  
11 6. Tg ラットを用いた舌二段階発がん試験（イニシエーション期・ポストイニシエ  
12 ーション期両方投与）**試験 F-2**

13 **試験 A)** において、雄 Tg ラットにのみ、有意差はないものの、舌に扁平上皮が  
14 んが増加する結果が得られたが、雌 Tg ラット及び雌雄野生型ラットの結果では、  
15 舌、食道、乳腺その他の臓器に DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認めら  
16 れなかったことから、当該試験の再現性を確認するために、当該試験と同様にイニ  
17 シエーション期・プロモーション期に DAG 油及び TAG 油をさらに高用量、長期間  
18 Tg ラット及び野生型ラットに投与した場合の発がん修飾作用について検討された。

19 7 週齢の Tg ラット（各群雄雌各 20 匹）とその同腹の野生型ラット（各群雌雄各  
20 20 匹）に、4NQO を雄に 10 週間、雌に 6 週間飲水投与（10 ppm）してイニシエー  
21 シオンを行った。イニシエーション期とその後のポストイニシエーション期の両期  
22 間を通して、DAG 油を、総脂質量が 11%になるように脂質組成を調整した飼料によ  
23 り、Tg ラットについては雄で 24 週間、雌で 11 週間、野生型ラットについては雄で

36週間、雌で52週間混餌投与した（用量は表8のとおり）。なお、TAG油には、DAG油の脂肪酸組成とほぼ同等になるよう大豆油と菜種油を7:3で混合したものが用いられた。

雄Tgラットにおいて、舌にDAG油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかったが、硬口蓋腫瘍の発生頻度並びに口腔内（硬口蓋+下顎）の腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたり個数が、DAG油高用量群（④群）で対照群（①群）より有意に減少した。雄野生型ラットでは、舌がんの発生頻度及び個体あたり個数が、DAG油高用量群（④群）で対照群（①群）より有意に増加した（表8-1、8-2）。雌ではTgラット、野生型ラットともに、有意な腫瘍の発生増加を認めなかった。

表 8. DAG 油の投与用量

(mg/kg 体重/日)

|                                  | 野生型ラット |       | Tgラット |        |
|----------------------------------|--------|-------|-------|--------|
|                                  | 雄      | 雌     | 雄     | 雌      |
| ①4NQO (+) TAG油 11%               | 0      | 0     | 0     | 0      |
| ②4NQO (+) DAG油 2.75%+ TAG油 8.25% | 1,300  | 1,700 | 1,600 | 2,500  |
| ③4NQO (+) DAG油 5.5% + TAG油 5.5%  | 2,700  | 3,000 | 3,600 | 4,300  |
| ④4NQO (+) DAG油 11%               | 5,300  | 6,200 | 7,200 | 10,200 |

表 8-1.DAG 油の雄ラット舌における腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

| 投与群 | 例数 | 乳頭腫      |         | 扁平上皮がん   |         | 乳頭腫・扁平上皮がん |         |          |
|-----|----|----------|---------|----------|---------|------------|---------|----------|
|     |    | 発生頻度 (%) | 腫瘍数/ラット | 発生頻度 (%) | 腫瘍数/ラット | 発生頻度 (%)   | 腫瘍数/ラット |          |
| 野生型 | ①  | 20       | 10.0    | 0.1±0.3  | 10.0    | 0.1±0.3    | 20.0    | 0.2±0.4  |
|     | ②  | 20       | 25.0    | 0.3±0.4  | 30.0    | 0.3±0.5    | 55.0    | 0.6±0.5  |
|     | ③  | 20       | 35.0    | 0.4±0.6* | 20.0    | 0.2±0.4    | 50.0    | 0.6±0.7* |
|     | ④  | 20       | 20.0    | 0.2±0.4  | 45.0*   | 0.5±0.5*   | 60.0    | 0.7±0.6* |
| Tg  | ①  | 20       | 15.0    | 0.3±0.7  | 45.0    | 0.5±0.5    | 50.0    | 0.7±0.9  |
|     | ②  | 20       | 35.0    | 0.4±0.5  | 55.0    | 0.7±0.7    | 75.0    | 1.0±0.8  |
|     | ③  | 20       | 25.0    | 0.3±0.6  | 60.0    | 0.6±0.5    | 80.0    | 0.9±0.6  |
|     | ④  | 20       | 35.0    | 0.4±0.6  | 45.0    | 0.5±0.6    | 70.0    | 0.9±0.8  |

平均値±標準偏差, \*: P<0.05,

表 8-2.DAG 油の雄ラット口腔内における腫瘍性病変の発生頻度及び個体あたりの発生個数に対する影響

| 投与群 | 例数 | 硬口蓋 <sup>※1</sup> | 下顎 <sup>※1</sup> | 硬口蓋 <sup>※2</sup> +下顎 <sup>※1</sup> |         | 舌 <sup>※3</sup> +硬口蓋 <sup>※2</sup> +下顎 <sup>※1</sup> |         |         |
|-----|----|-------------------|------------------|-------------------------------------|---------|--|---------|---------|
|     |    | 発生頻度 (%)          | 発生頻度 (%)         | 発生頻度 (%)                            | 腫瘍数/ラット | 発生頻度 (%)   | 腫瘍数/ラット |         |
| 野生型 | ①  | 20                | 60.0             | 10.0                                | 80.0    | 0.8±0.4  | 100.0   | 2.1±1.3 |
|     | ②  | 20                | 60.0             | 0                                   | 65.0    | 0.7±0.5  | 85.0    | 2.3±1.7 |
|     | ③  | 20                | 65.0             | 15.0                                | 75.0    | 0.8±0.5  | 95.0    | 2.7±1.8 |

|    |   |    |       |      |       |          |       |         |
|----|---|----|-------|------|-------|----------|-------|---------|
|    | ④ | 20 | 55.0  | 10.0 | 60.0  | 0.7±0.7  | 80.0  | 2.4±1.9 |
| Tg | ① | 20 | 65.0  | 5.0  | 80.0  | 0.9±0.5  | 100.0 | 2.5±1.4 |
|    | ② | 20 | 50.0  | 15.0 | 90.0  | 1.0±0.4  | 100.0 | 2.6±0.8 |
|    | ③ | 20 | 55.0  | 0    | 80.0  | 0.8±0.4  | 95.0  | 2.6±1.5 |
|    | ④ | 20 | 30.0* | 5.0  | 50.0* | 0.5±0.5* | 95.0  | 2.4±1.9 |

1 平均値±標準偏差, \*: P<0.05,

2 ※1: 扁平上皮がん,

3 ※2: 乳頭腫+扁平上皮がん,

4 ※3: 過形成+異形成+乳頭腫+扁平上皮がん

## 7 7. Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験 試験 G

8 DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生のプロモーション作用について、  
9 試験 Aの結果の再現性を確認するために行われた試験 F-2においても、結論を得る  
10 ことはできなかったこと等から、さらに Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん  
11 試験により検討された。

12 7 週齢の Tg ラット及び野生型ラット (各群雄雌各 9 匹) に、4NQO を雄にのみ  
13 10 週間飲水投与 (10 ppm) し、イニシエーションを行った。DAG 油を、雄では 4NQO  
14 と同時に投与開始し 20 週間、雌では 15 週間、口腔内に滴下投与した (用量は表 9  
15 のとおり)。雄では舌の腫瘍発生の増強作用、雌では乳腺の腫瘍発生の増強作用が検  
16 討された。さらに、乳腺では、PKC アイソフォームに係る mRNA の発現の状態が  
17 測定された。なお、TAG 油には、DAG 油の脂肪酸組成と同等の大豆油を用いた。

18 雄では、野生型ラットにおける口腔内 (舌、硬口蓋及び下顎) の乳頭腫及び扁平  
19 上皮がんの発生頻度及び個体あたり個数において、DAG 油の投与に関連した増加は  
20 認められず、乳頭腫の発生頻度及び個体あたり個数並びに扁平上皮がんの個体あた  
21 り個数にあっては対照群 (①群) と比較してむしろ有意に減少していた。Tg ラット  
22 においても、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生の増加は認められな  
23 かった。

24 雌では、Tg ラットにおける乳腺の腺がんの個体あたり個数は、対照群 (④群) と  
25 比較して DAG 油高用量群 (⑦群) が有意に増加し、個体あたり腫瘍重量は、対照  
26 群 (④群) と比較して DAG 油中用量群及び高用量群 (⑥⑦群) に有意な増加がみ  
27 られた。他方、野生型ラットにおいては、乳腺の腺がんの発生頻度、個体あたり個  
28 数及び個体あたり腫瘍重量のいずれについても DAG 油高用量群 (⑦群) が対照群  
29 (④群) よりも低値であり、Tg ラットにおける知見とは相矛盾する結果となった。

30 表 9. DAG 油の投与用量

|   | 野生型ラット |   | Tg ラット |   |
|---|--------|---|--------|---|
|   | 雄      | 雌 | 雄      | 雌 |
| ①4NQO (+) TAG 油 0.5 mL×週 2 回                    | ○      |   | ○      |   |
| ②4NQO (+) DAG 油 0.5 mL×週 1 回+TAG 油 0.5 mL×週 1 回 | ○      |   | ○      |   |
| ③4NQO (+) DAG 油 0.5 mL×週 2 回                    | ○      |   | ○      |   |

|   |  |   |  |   |
|---|--|---|--|---|
| ④4NQO (-) TAG 油 0.5 mL×週 2 回                        |  | ○ |  | ○ |
| ⑤4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 0.5 回+TAG 油 0.5 mL×週 1.5 回 |  | ○ |  | ○ |
| ⑥4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 1 回+TAG 油 0.5 mL×週 1 回     |  | ○ |  | ○ |
| ⑦4NQO (-) DAG 油 0.5 mL×週 2 回                        |  | ○ |  | ○ |

1  
2  
3

表 9-1.DAG 油の雄ラットにおける口腔内発がんに対する影響

| 投与群 | 例数 | 乳頭腫      |         | 扁平上皮がん   |         |         |
|-----|----|----------|---------|----------|---------|---------|
|     |    | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット | 発生頻度 (%) | 病変数/ラット |         |
| 野生型 | ①  | 8        | 63*     | 0.8±0.7  | 88      | 1.6±1.1 |
|     | ②  | 8        | 25*     | 0.3±0.5  | 88      | 1.3±0.8 |
|     | ③  | 9        | 11*     | 0.1±0.3* | 89      | 1.4±0.9 |
| Tg  | ①  | 8        | 75*     | 1.3±0.9  | 63      | 1.0±0.9 |
|     | ②  | 8        | 63*     | 1.8±1.6  | 75      | 1.3±1.0 |
|     | ③  | 9        | 56*     | 0.9±1.1  | 56      | 0.9±0.9 |

4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

表 9-2.DAG 油の雌ラットにおける乳腺発がんに対する影響

| 投与群 | 例数 | 乳腺腫瘍 (腺がん) |         |              |           |
|-----|----|------------|---------|--------------|-----------|
|     |    | 発生頻度 (%)   | 病変数/ラット | 腫瘍重量/ラット (g) |           |
| 野生型 | ④  | 9          | 22      | 0.6±1.1      | 15.8±46.0 |
|     | ⑤  | 9          | 33      | 0.8±1.6      | 0.1± 0.4  |
|     | ⑥  | 9          | 11      | 0.1±0.3      | 27.9±83.2 |
|     | ⑦  | 9          | 0       | 0            | 0         |
| Tg  | ④  | 9          | 22      | 0.4±1.0      | 0.8± 2.2  |
|     | ⑤  | 9          | 44      | 0.7±1.0      | 6.3±14.1  |
|     | ⑥  | 9          | 78      | 0.9±0.6      | 3.5± 4.2  |
|     | ⑦  | 9          | 78      | 1.3±1.1*     | 2.7± 3.7  |

8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
126  
127  
128  
129  
130  
131  
132  
133  
134  
135  
136  
137  
138  
139  
140  
141  
142  
143  
144  
145  
146  
147  
148  
149  
150  
151  
152  
153  
154  
155  
156  
157  
158  
159  
160  
161  
162  
163  
164  
165  
166  
167  
168  
169  
170  
171  
172  
173  
174  
175  
176  
177  
178  
179  
180  
181  
182  
183  
184  
185  
186  
187  
188  
189  
190  
191  
192  
193  
194  
195  
196  
197  
198  
199  
200  
201  
202  
203  
204  
205  
206  
207  
208  
209  
210  
211  
212  
213  
214  
215  
216  
217  
218  
219  
220  
221  
222  
223  
224  
225  
226  
227  
228  
229  
230  
231  
232  
233  
234  
235  
236  
237  
238  
239  
240  
241  
242  
243  
244  
245  
246  
247  
248  
249  
250  
251  
252  
253  
254  
255  
256  
257  
258  
259  
260  
261  
262  
263  
264  
265  
266  
267  
268  
269  
270  
271  
272  
273  
274  
275  
276  
277  
278  
279  
280  
281  
282  
283  
284  
285  
286  
287  
288  
289  
290  
291  
292  
293  
294  
295  
296  
297  
298  
299  
300  
301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325  
326  
327  
328  
329  
330  
331  
332  
333  
334  
335  
336  
337  
338  
339  
340  
341  
342  
343  
344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368  
369  
370  
371  
372  
373  
374  
375  
376  
377  
378  
379  
380  
381  
382  
383  
384  
385  
386  
387  
388  
389  
390  
391  
392  
393  
394  
395  
396  
397  
398  
399  
400  
401  
402  
403  
404  
405  
406  
407  
408  
409  
410  
411  
412  
413  
414  
415  
416  
417  
418  
419  
420  
421  
422  
423  
424  
425  
426  
427  
428  
429  
430  
431  
432  
433  
434  
435  
436  
437  
438  
439  
440  
441  
442  
443  
444  
445  
446  
447  
448  
449  
450  
451  
452  
453  
454  
455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500  
501  
502  
503  
504  
505  
506  
507  
508  
509  
510  
511  
512  
513  
514  
515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

DAG 油 0.5 mL を週 2 回 4 週間口腔内に滴下投与した Tg ラットの正常乳腺組織における PKC アイソフォーム ( $\eta$ 、 $\lambda$ 、 $\nu$  等) に係る mRNA の発現レベルは、TAG 油 0.5 mL を週 2 回 4 週間投与した群 (④群) に比して増加した。なお、DAG 油を同様に暴露させた野生型ラットの正常乳腺組織においては、mRNA の発現レベルの増加は認められなかった。

1 8. 野生型マウスを用いた皮膚二段階発がん試験試験 **D-1、D-2、D-3**

2 DAG 油の発がんプロモーション作用について、7,12-ジメチルベンズ(a)アントラ  
3 セン (DMBA) でイニシエーションを行ったマウス皮膚二段階発がん試験により検  
4 討された。

5 6 週齢の ICR マウス (各群雌 20 匹) の背部皮膚に DMBA を単回塗布 (100 µg)  
6 してイニシエーションを行った後、DAG 油を 1 日 1 回、週 2 日、40 週間背部皮膚  
7 に塗布した (用量は表 10 のとおり) (**試験 D-1**)

8 なお、陽性対照として 12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート (TPA)  
9 を用いた。その結果、DAG 油の投与に関連した腫瘍発生は認められなかった。

10 また、6 週齢の ICR マウス (各群雌 25 匹) の背部皮膚に DMBA を単回塗布 (100  
11 µg) してイニシエーションを行った後、DAG 油を 1 日 1 回 (**試験 D-2**) 又は 2 回  
12 (**試験 D-3**)、週 5 日、35 週間背部皮膚に塗布した (用量は表 10-1 及び 10-2 のと  
13 おり)。なお、1 日 1 回塗布 (**試験 D-2**) では、陽性対照として TPA を用いた。

14 **試験 D-2**では、DMBA (+) 大豆油群 (2-④群)、DMBA (+) アセトン対照群  
15 (2-⑤群) で腫瘍発生が認められなかったのに対し、DMBA (+) DAG 油高用量群  
16 (2-①群) において 17.4%に乳頭腫が、DMBA (+) TPA 陽性対照群 (2-⑥群) に  
17 においては全例に腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん) が発生した。なお、DMBA (-) DAG  
18 油高用量群 (2-⑦群) では腫瘍発生が認められなかった。1 日 2 回塗布 (**試験 D-3**)  
19 では、DMBA (+) DAG 油高用量群 (3-①群) 及び DMBA (+) DAG 油中用量群  
20 (3-②群) で腫瘍 (乳頭腫+扁平上皮がん) の発生頻度はそれぞれ 48.0%、44.0%  
21 であり、DMBA (+) 大豆油群 (3-③群) での 4.3%及び DMBA (+) アセトン (溶  
22 媒) 対照群 (3-④群) での 0%に比べて有意に高かった。

23

24 以上より、DAG 油の塗布により皮膚の発がんプロモーション作用が認められた。  
25 DAG 油の発がんプロモーション作用は TPA と比較すると弱いものであった。なお、  
26 大豆油の塗布においてはそのような作用は認められなかった。

27

28 表 10. DAG 油週 2 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (**試験 D-1**)

| 群   | DMBA<br>処理 | 一日投与量           | 例数 | 皮膚病変 (%) |        |      |
|-----|------------|-----------------|----|----------|--------|------|
|     |            |                 |    | 乳頭腫      | 扁平上皮がん | 腫瘍合計 |
| 1-① | +          | DAG 油 75 mg     | 18 | 5.6      | 0      | 5.6  |
| 1-② | +          | DAG 油 22.5 mg   | 20 | 5.0      | 0      | 5.0  |
| 1-③ | +          | 大豆油 85 mg       | 20 | 0        | 0      | 0    |
| 1-④ | +          | アセトン(溶媒) 150 µL | 20 | 10.0     | 0      | 10.0 |
| 1-⑤ | +          | TPA 2 µg        | 10 | 60.0     | 40.0   | 80.0 |
| 1-⑥ | -          | DAG 油 75 mg     | 10 | 0        | 0      | 0    |
| 1-⑦ | -          | 大豆油 85 mg       | 10 | 0        | 0      | 0    |
| 1-⑧ | -          | TPA 2 µg        | 10 | 0        | 0      | 0    |

29

30 表 10-1. DAG 油 1 日 1 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (**試験 D-2**)

| 群   | DMBA<br>処理 | 一日投与量                | 例数 | 皮膚病変 (%) |        |       |
|-----|------------|----------------------|----|----------|--------|-------|
|     |            |                      |    | 乳頭腫      | 扁平上皮がん | 腫瘍合計  |
| 2-① | +          | DAG 油 75 mg          | 23 | 17.4*    | 0      | 17.4* |
| 2-② | +          | DAG 油 30 mg          | 25 | 4.0      | 0      | 4.0   |
| 2-③ | +          | DAG 油 12 mg          | 25 | 8.0      | 0      | 8.0   |
| 2-④ | +          | 大豆油 85 mg            | 25 | 0        | 0      | 0     |
| 2-⑤ | +          | アセトン(溶媒) 150 $\mu$ L | 25 | 0        | 0      | 0     |
| 2-⑥ | +          | TPA 1.2 $\mu$ g      | 10 | 100.0    | 60.0   | 100.0 |
| 2-⑦ | -          | DAG 油 75 mg          | 25 | 0        | 0      | 0     |
| 2-⑧ | -          | 大豆油 85 mg            | 25 | 0        | 0      | 0     |

\* :  $p < 0.05$  (第④群及び第⑤群との群間において)

表 10-2. DAG 油 1 日 2 回塗布における皮膚腫瘍の発生頻度 (試験 D-3)

| 群   | DMBA<br>処理 | 一日投与量                | 例数 | 皮膚病変 (%) |        |        |
|-----|------------|----------------------|----|----------|--------|--------|
|     |            |                      |    | 乳頭腫      | 扁平上皮がん | 腫瘍合計   |
| 3-① | +          | DAG 油 150 mg         | 25 | 48.0 *   | 12.0   | 48.0 * |
| 3-② | +          | DAG 油 60 mg          | 25 | 44.0 *   | 4.0    | 44.0 * |
| 3-③ | +          | 大豆油 170 mg           | 23 | 4.3      | 0      | 4.3    |
| 3-④ | +          | アセトン(溶媒) 150 $\mu$ L | 24 | 0        | 0      | 0      |

\* :  $p < 0.05$  (第③群及び第④群との群間において)

## 9. 今回の食品健康影響評価にあたり提示された高濃度に DAG を含む食品に係る試験の結果のまとめ

「DAG の発がんプロモーション作用に関する研究」(試験 A)において認められた、舌に扁平上皮がんが増加する結果の再現性を確認するために、Tg ラット及び野生型ラットを用いた DAG 油の経口投与による試験(試験 E、F)が行われた。その他に行われた、「DAG の大腸がん促進作用試験」(試験 B)、「DAG 油の中期多臓器発がん性試験」(試験 C)、マウス皮膚発がんプロモーション試験(試験 D)及び Tg ラットを用いた舌・乳腺二段階発がん試験(試験 G)の結果も踏まえ、各論点について、以下のとおりまとめられた。

### ①舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用について

試験 A)において、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。一方、雌 Tg ラット及び雌雄野生型ラットの結果では、舌に DAG 油の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった。

試験 A) の再現性を確認するために実施された試験 F)において、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の腫瘍発生については、雄 Tg ラットの結果と、野生型ラットの結果との間で一貫性が認められなかったが、DAG 油に関する二段階発がん試験等(試験 A~F)の結果から DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がん

1 んプロモーション作用は認められないと考えた。

2 また、実験動物数が少ないものの、**試験 G**において、Tg ラット及び野生型ラ  
3 ットにおいて、舌を含む口腔内の腫瘍発生の増加は認められず、DAG 油の投与  
4 による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

5 以上から、本 WG としては、Tg ラットにおいて、DAG 油の投与による舌を含  
6 む口腔内の発がんプロモーション作用は認められないと考えた。

7 本 WG としては、最終的に、発がんプロモーション作用の評価は、通常の野生  
8 型ラットを用いた試験、すなわち、**試験 E**の結果に基づいて判断することが適当  
9 であると考え、DAG 油の投与による舌を含む口腔内の発がんプロモーション作  
10 用は認められないと判断した。

## 11 ②大腸での発がんプロモーション作用について

12 「DAG の大腸がん促進作用試験」において、野生型ラットでは、ACF あたり  
13 平均 AC 数が有意に減少し (**試験 B-1**)、DAG 油は Min マウスの腸ポリープ形  
14 成において影響を与えなかった (**試験 B-2**)。

15 また、中期多臓器発がん性試験等の DAG 油に関する二段階発がん試験等 (**試  
16 験 A、C、E、F、G**) においても、大腸に発がんプロモーション作用を示す結果  
17 は得られていない。

18 さらに、事業者から、野生型ラットに 10%DAG 油を 1 か月間混餌投与した後  
19 に、大腸内容物の 1,2-DAG 濃度を測定した結果が示されており、

- 20 a. TAG 油との間で有意な差は認められていないこと、  
21 b. 野生型ラットに 23%というさらに高用量まで DAG 油を 1 ヶ月間混餌投与し  
22 た場合にあっても、大腸粘膜の細胞質及び膜における PKC 活性について、  
23 TAG 油との間で有意な差は認められていないこと  
24 c. DAG 油 (50 µg/mL) を、培養したヒト大腸由来細胞 (Caco2 細胞) に添加  
25 60 分後に細胞を採取し、タンパク質の抽出、精製後に PKC 活性を測定した  
26 結果、PKC 活性に、TAG 油との間で有意な差は認められていないこと  
27 が示されている (参照 2)。

28 以上から、本 WG としては、DAG 油の投与による大腸における発がんプロモ  
29 ーション作用は認められないと判断した。

## 30 ③Tg ラットを用いた試験において認められた乳腺腫瘍の発生増加について

31 **試験 G**において、雌 Tg ラットに、DAG 油の投与による乳腺腫瘍の発生増加  
32 を示す結果が得られた。

33 しかし、

- 34 a. 当該試験は、実験動物数が少なく、雌野生型ラットでは、DAG 油の投与によ  
35 り乳腺腫瘍の発生減少を示す結果が得られたこと、  
36 b. **試験 E**において乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められなかったこと、  
37 c. **試験 A**及び**試験 F**においても、当該試験 (**試験 G**) より実験動物数が多いに  
38 も関わらず、雌 Tg ラットに、乳腺腫瘍の発生増加を示す結果は認められな  
39 かったことから、

40 本 WG は、**試験 G**における乳腺腫瘍の発生増加は、再現性のないものと考え  
41 た。

42 本 WG は、本試験結果について、Tg ラットの正常乳腺組織における PKC ア  
43  
44

1 イソフォームに係る mRNA の発現レベルの増加が認められたものの、野生型ラ  
2 ットの正常乳腺組織においてはそのような増加は認められないことを確認した。  
3 また、本 WG は、DAG 油が口腔内で吸収され、血中に移行し、乳腺という遠隔  
4 かつ特定の組織に到達して作用するという事は、体内動態の観点から想定しに  
5 くいと考えた。

6 以上のことを踏まえ、本 WG は、現時点では最終的に、発がん性の評価は、通  
7 常の野生型ラットを用いた試験、すなわち、(1) ②の発がん性試験の結果に基  
8 づいて判断することが適当であると考え、DAG 油の投与による乳腺の発がん性  
9 及び発がんプロモーション作用は認められないと判断した。

10  
11 ④皮膚発がんプロモーション作用について

12 **試験 D**において、DAG 油の投与による皮膚の発がんプロモーション作用が認  
13 められたが、DAG 油の発がんプロモーション作用は TPA と比較すると弱いもの  
14 であった。

15  
16 ⑤遺伝子改変動物を用いた試験の結果について

17 さらに、本 WG としては、一般的に、食品健康影響評価において遺伝子改変動  
18 物を用いた試験結果をもって判断を行うことについて協議した。

19 その結果、

- 20 a. 遺伝子改変動物は毒性等の機序の解明や発がん物質の短期スクリーニングに  
21 は有用な場合があるものの、定量的な用量反応データが得られなかったこと、  
22 b. これまでのところ諸外国や国際機関においてリスク評価に用いることにつ  
23 て合意が得られていないこと

24 等の理由により、**試験 A**、**試験 B**、**試験 F**及び**試験 G**のうち遺伝子改変動物を  
25 用いて得られた知見については、あくまで食品健康影響評価の参考として用いる  
26 べきものと判断した。

27

28

## 1 【参考2】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関する知見

### 1. 評価対象物質の概要

#### 1. 評価の経緯等

2009年、厚生労働省は、DAG油に3-MCPD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、関連情報とともに食品安全委員会に提出した（参照22）。2009年7月22日、第61回食品安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、その資料について説明を行った（参照23）。

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、(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た。（参照24、25、26、27）

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て、厚生労働省が説明を行った。（参照28、29）

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、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容を報告した。（参照30、31、32）

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（参照33、34）。その後、2010年6月3日の第334回食品安全委員会において、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の結果を報告した（参照35、36）。さらに、2010年8月26日の第345回食品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果を報告した（参照37、38）。なお、DAG油製造業者による遺伝毒性試験及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<sup>3)</sup>の確認を受けたものであるとされている。

一方、海外においては、2009年3月、BfRが、2009年1月に独国内で食用精

<sup>3)</sup> 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 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、経口摂  
2 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加  
3 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へ  
4 の暴露と発がんリスクに係る用量との MOE が、目安とされる 10,000 を下回る  
5 ことがあるとした。BfR は、食用油中のグリシドール脂肪酸エステルのリスク管  
6 理においては、ALARA の原則に従って含有量の低減に努めるべきであると指摘  
7 している。(参照 3 9)

## 9 2. 食品中の含有実態等

10 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  
11 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  
12 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 ppm<sup>(4)</sup>)  
13 未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、  
14 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のピークが見出さ  
15 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エステル、リ  
16 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ルとして  
17 定量) について定量 (定量下限値 2 ppm<sup>(5)</sup>) したところ、合計で 373 ppm (それ  
18 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  
19 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  
20 「脱臭工程」において生成されるものであるとしている。DAG 油製造業者は、  
21 当該工程について、2000 年 9 月に「トレイ脱臭法」(245°C34 分間) から「薄膜  
22 脱臭法」(270°C5 分間) へと方法を変更したが、グリシドール脂肪酸エステル類  
23 の生成量はいずれの方法でも同程度であったとしている。なお、DAG 油製造業  
24 者は、ラボスケールでの検討において、「脱臭工程」の後に蒸留操作を加えるこ  
25 とによってグリシ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  
26 とした (参照 iv)。2011 年 8 月、DAG 油製造業者は、ラボスケールの検討である  
27 が、従来の脱臭工程に改良を加えることにより、DAG 油中のグリシドール脂肪  
28 酸エステル含有量を一般食用油と同等レベルにまで低減することが可能とな  
29 った旨報告している (参照 4 0)。DAG 油製造業者は、この改良された処理につ  
30 いて、一般食用油中のグリシドール脂肪酸エステルも低減させる可能性がある  
31 と報告している (参照 4 1)。

32  
33 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  
34 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  
35 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  
36 油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  
37 いたことが明らかにされている。その他の食用油としては、「こめ油」(米ぬか油)、「  
38 コーン油」(とうもろこし油)、「綿実油」、「ひまわり油」、「紅花油」(サフラワー油)  
39 及び「なたね油」から、食用油を原料とする食品としては、測定対象としたもの  
40 (マーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳) すべてから、グリシ  
41 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、これらのうち、用い  
42 られた分析方法での定量下限値 (5 ppm<sup>(6)</sup>) 以上の測定値が得られたのは、「こめ

<sup>4</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>5</sup> DAG 油製造業者により、LC/MS-SIM により定量されている。

<sup>6</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 油」のみであったとされている（参照 4 2）。「DAG 油を主成分とする油」に含  
2 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モル換算  
3 すると、「製品ア」で 38～61 ppm、「製品イ」で 37～63 ppm となる。また、「乳  
4 幼児用調製粉乳」については、いずれの検体においても、対象としたグリシドール  
5 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 検体からはい  
6 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、0.22 及び  
7 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、  
8 0.046、0.048 及び 0.053 ppm となる。

9  
10 一方、農林水産省においては、平成 24～25 年度に「食品の安全性に関する有  
11 害化学物質のサーベイランス・モニタリング」として、3-MCPD 脂肪酸エステル  
12 及びグリシドール脂肪酸エステルの食品中の含有実態に関する調査を行った。

13 具体的には、平成 24 年度には、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂  
14 肪酸エステルについては、JECFA によるリスク評価の優先度が高いため、国内  
15 の含有実態を把握するための予備調査を実施することとし、植物油、マーガリン、  
16 粉ミルク等を対象として、食用油脂に絞り、間接的分析法でのみ調査を実施した。

17 平成 25 年度には、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステル  
18 について、平成 24 年度に実施した食用油脂の予備調査において、比較的含有濃  
19 度が高い食用油脂を対象に、ロット間のばらつき等を含めて追加の実態調査を実  
20 施した。また、国内で実態調査が行われていない食品のうち、油脂含有量の多い  
21 食品（乳幼児用調製乳、魚油、マーガリン類、ショートニング、バター、油脂を  
22 主成分とする健康食品）を対象に含有実態を予備調査した。

1 表1 グリシドール脂肪酸エステルの食品中の含有実態 (ppm)

| 食用油          | グリシドール脂肪酸エステル類 |               |               | 合計 |
|--------------|----------------|---------------|---------------|----|
|              | パルミチン酸<br>エステル | オレイン酸<br>エステル | リノール酸<br>エステル |    |
| DAG を主成分とする油 |                |               |               |    |
| なたね油         |                |               |               |    |
| 大豆油          |                |               |               |    |
| コーン油         |                |               |               |    |
| こめ油          |                |               |               |    |
| 紅花油          |                |               |               |    |
| ごま油          |                |               |               |    |
| 綿実油          |                |               |               |    |
| ひまわり油        |                |               |               |    |
| オリーブ油        |                |               |               |    |
| パーム油         |                |               |               |    |
| 食用油を原料とする食品  |                |               |               |    |
| マーガリン        |                |               |               |    |
| ファットスプレッド    |                |               |               |    |
| 乳幼児用調製粉乳     |                |               |               |    |

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

米国食品医薬品庁は、2013 年に、家庭用及び業務用の食用油並びに油脂 116 種の試料中のグリシドール脂肪酸エステル量について液体クロマトグラフィーターナデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を使用して測定した結果を発表している。それによると、グリシドール脂肪酸エステルの濃度は、精製食用油では、LOQ 以下から 10.5 ppm までの範囲であった。最も高濃度であったのは、精製パーム油及びパームオレインであった。

1 表 3. グリシドール脂肪酸エステル類の存在量

| 食用油及び<br>油脂                     | n | 範囲、平均値                      |                              |                              |                             |                             |                             |                              | 脂肪酸と<br>結合した<br>グリシド<br>ールの総<br>量 |
|---------------------------------|---|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                                 |   | グリシド<br>ールラウ<br>リン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールミリ<br>スチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールパル<br>ミチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールリノ<br>レン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールリノ<br>ール酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールオレ<br>イン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールステ<br>アリン酸<br>エステル |                                   |
| アーモンド<br>油 (未精製)                | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| アーモンド<br>油                      | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | 0.137                       | <LOQ                         | 0.030                             |
| バター<br>(未精製)                    | 4 | <LOQ-<br>0.096,<br>0.045    | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.028,<br>0.013          |
| なたね油                            | 7 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.057,<br>0.016     | <LOQ-<br>0.18,<br>0.082     | 0.18-<br>0.55,<br>0.33      | 0.56-<br>1.48,<br>0.83      | <LOQ                         | 0.18-<br>0.48,<br>0.28            |
| ヤシ油<br>(未精製)                    | 2 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| ヤシ油                             | 7 | <LOQ-<br>1.40,<br>0.67      | <LOQ-<br>0.988,<br>0.53      | <LOQ-<br>1.35,<br>0.57       | <LOQ                        | <LOQ-<br>0.99,<br>0.31      | 0.11-<br>2.46,<br>0.93      | 0.051-<br>0.68,<br>0.27      | 0.034-<br>1.71,<br>0.80           |
| コーン油                            | 9 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.64,<br>0.30       | <LOQ-<br>0.12,<br>0.030     | 0.33-<br>4.05,<br>1.78      | 0.19-<br>2.15,<br>0.96      | <LOQ-<br>0.11,<br>0.024      | 0.15-<br>1.57,<br>0.68            |
| 綿実油                             | 2 | <LOQ                        | <LOQ                         | 0.24-<br>0.31,<br>0.27       | 0.064-<br>0.091,<br>0.077   | 0.89-<br>0.99,<br>0.94      | 0.88-<br>0.94,<br>0.91      | 0.049-<br>0.061,<br>0.055    | 0.47-<br>0.53,<br>0.50            |
| エクストラ<br>バージンオ<br>リーブ油<br>(未精製) | 5 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| 亜麻仁油                            | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| ぶどう種油                           | 3 | <LOQ                        | <LOQ                         | 0.074-<br>0.68,<br>0.28      | <LOQ-<br>0.082,<br>0.027    | 0.37-<br>10.4,<br>3.72      | 0.17-<br>2.1,<br>0.97       | <LOQ-<br>0.52,<br>0.17       | 0.14-<br>3.02,<br>1.14            |
| ヘンプ油 (未<br>精製)                  | 2 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| マカダミア<br>ナッツ油 (未<br>精製)         | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |

| 食用油及び<br>油脂     | n  | 範囲、平均値                      |                              |                              |                             |                             |                             |                              | 脂肪酸と<br>結合した<br>グリシド<br>ールの総<br>量 |
|-----------------|----|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                 |    | グリシド<br>ールラウ<br>リン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールミリ<br>スチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールパル<br>ミチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールリノ<br>レン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールリノ<br>ール酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールオレ<br>イン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールステ<br>アリン酸<br>エステル |                                   |
| 混合食用油           | 5  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>4.28,<br>0.98       | <LOQ-<br>0.11,<br>0.073     | 0.31-<br>2.39,<br>0.89      | 0.20-<br>9.47,<br>2.41      | <LOQ-<br>0.61,<br>0.15       | 0.19-<br>3.78,<br>1.01            |
| オリーブ油           | 5  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.41,<br>0.18       | <LOQ                        | <LOQ-<br>0.70,<br>0.30      | 0.22-<br>2.94,<br>1.49      | <LOQ-<br>0.94,<br>0.20       | 0.048-<br>1.10,<br>0.48           |
| パーム油 (未<br>精製)  | 2  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| パーム油            | 14 | <LOQ-<br>0.054,<br>0.004    | <LOQ-<br>0.25,<br>0.062      | 0.084-<br>13.3,<br>4.09      | <LOQ-<br>0.25,<br>0.066     | 0.21-<br>8.95,<br>2.42      | 0.78-<br>22.5,<br>8.42      | <LOQ-<br>1.65,<br>0.57       | 0.33-<br>10.52,<br>3.50           |
| パーム核油           | 2  | 0.14-<br>0.46,<br>0.30      | 0.14-<br>0.29,<br>0.22       | 0.22-<br>0.46,<br>0.34       | <LOQ                        | 0.13-<br>0.13,<br>0.13      | 0.88-<br>1.24,<br>1.06      | 0.12-<br>0.17,<br>0.15       | 0.38-<br>0.65,<br>0.52            |
| パームオレ<br>イン     | 5  | <LOQ-<br>0.15,<br>0.029     | <LOQ-<br>0.13,<br>0.10       | 1.41-<br>9.92,<br>6.96       | <LOQ-<br>0.25,<br>0.15      | 1.36-<br>5.28,<br>3.80      | 5.30-<br>25.2,<br>14.82     | 0.39-<br>1.69,<br>1.06       | 1.88-<br>9.53,<br>6.03            |
| パームステ<br>アリン    | 1  | <LOQ                        | 0.073                        | 2.78                         | 0.10                        | 2.67                        | 10.2                        | 0.26                         | 3.58                              |
| ピーナツ<br>油 (未精製) | 2  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| ピーナツ油           | 3  | <LOQ                        | <LOQ                         | 0.13-<br>0.17,<br>0.15       | <LOQ                        | 0.50-<br>0.76,<br>0.59      | 1.35-<br>1.60,<br>1.45      | <LOQ-<br>0.055,<br>0.018     | 0.44-<br>0.57,<br>0.49            |
| カボチャ種<br>油      | 1  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| 紅花油             | 5  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.12,<br>0.023      | <LOQ                        | 0.16-<br>0.60,<br>0.33      | 0.070-<br>1.52,<br>0.78     | <LOQ                         | 0.065-<br>0.44,<br>0.25           |
| ごま油<br>(未精製)    | 3  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.11,<br>0.036      | <LOQ                        | <LOQ-<br>0.53,<br>0.18      | <LOQ-<br>0.35,<br>0.13      | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.22,<br>0.077           |
| ショートニ<br>ング     | 5  | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.77,<br>0.38       | <LOQ-<br>0.21,<br>0.07      | 0.19-<br>1.98,<br>0.89      | 0.11-<br>0.54,<br>0.32      | <LOQ-<br>1.13,<br>0.44       | 0.12-<br>1.03,<br>0.46            |

| 食用油及び<br>油脂    | n | 範囲、平均値                      |                              |                              |                             |                             |                             |                              |                                   |
|----------------|---|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
|                |   | グリシド<br>ールラウ<br>リン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールミリ<br>スチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールパル<br>ミチン酸<br>エステル | グリシド<br>ールリノ<br>レン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールリノ<br>ール酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールオレ<br>イン酸エ<br>ステル | グリシド<br>ールステ<br>アリン酸<br>エステル | 脂肪酸と<br>結合した<br>グリシド<br>ールの総<br>量 |
| 大豆油            | 6 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.13,<br>0.072      | <LOQ-<br>0.95,<br>0.21      | 0.064-<br>1.25,<br>0.65     | <LOQ-<br>0.37,<br>0.19      | <LOQ-<br>0.080,<br>0.023     | 0.014-<br>0.50,<br>0.25           |
| ひまわり油<br>(未精製) | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                         | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ                              |
| ひまわり油          | 4 | <LOQ                        | <LOQ                         | <LOQ-<br>0.12,<br>0.057      | <LOQ                        | <LOQ-<br>1.36,<br>0.53      | 0.053-<br>3.45,<br>1.17     | <LOQ-<br>0.065,<br>0.031     | 0.012-<br>0.90,<br>0.39           |
| 植物性食用<br>油脂    | 6 | <LOQ                        | <LOQ                         | 0.088-<br>0.33,<br>0.22      | <LOQ                        | <LOQ-<br>0.32,<br>0.19      | 0.054-<br>0.72,<br>0.32     | <LOQ-<br>0.058,<br>0.027     | 0.033-<br>0.31,<br>0.17           |
| クルミ油           | 1 | <LOQ                        | <LOQ                         | 0.17                         | 0.35                        | 1.74                        | 0.43                        | <LOQ                         | 0.59                              |

注：\*濃度はすべて mg/kg (ppm) で示す。

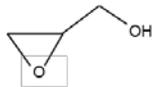
### 3. 評価対象等

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た。

以上より、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に含まれるグリシドール<sup>7)</sup>及びその脂肪酸エステル類を対象とすることとする。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質は以下のとおりである。

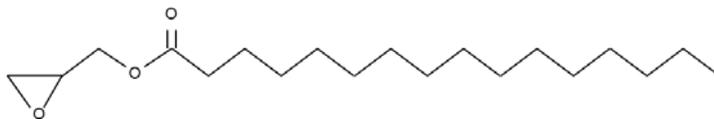
<sup>7)</sup> グリシドールについては、その分子に不斉炭素が一つ含まれることから、D-体、L-体及びDL-体が存在する。ここでは、原著等において特定されていない限り、それらのいずれに該当するかについての記載は行わないこととする。

1 (1) グリシドール  
2 英名 : Oxiranemethanol、Glycidol  
3 CAS 登録番号 : 556-52-5  
4 分子式 :  $C_3H_6O_2$   
5 分子量 : 74.08  
6 構造式 :



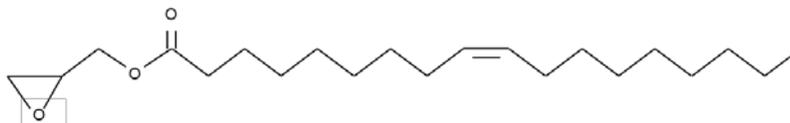
7  
8

9 (2) グリシドールパルミチン酸エステル  
10 英名 : Glycidyl palmitate  
11 CAS 登録番号 : 7501-44-2  
12 分子式 :  $C_{19}H_{36}O_3$   
13 分子量 : 312.49  
14 構造式 :



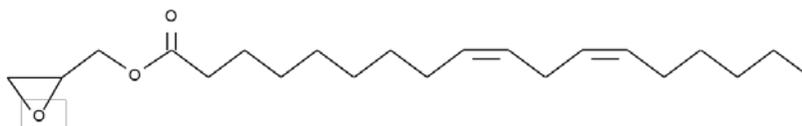
15  
16

17 (3) グリシドールオレイン酸エステル  
18 英名 : Glycidyl oleate  
19 CAS 登録番号 : 5431-33-4  
20 分子式 :  $C_{21}H_{38}O_3$   
21 分子量 : 338.52  
22 構造式 :



23  
24

25 (4) グリシドールリノール酸エステル  
26 英名 : Glycidyl linoleate  
27 CAS 登録番号 : 24305-63-3  
28 分子式 :  $C_{21}H_{36}O_3$   
29 分子量 : 336.51  
30 構造式 :



31  
32

1 (5) グリシドールリノレン酸エステル

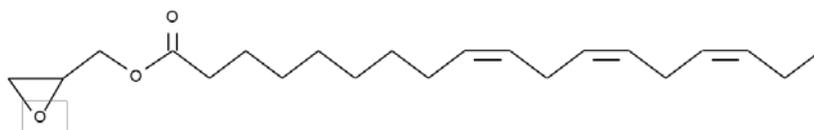
2 英名 : Glycidyl linolenate

3 CAS 登録番号 : 51554-07-5

4 分子式 :  $C_{21}H_{34}O_3$

5 分子量 : 334.49

6 構造式 :



10 II. 安全性に係る知見の概要

11 1. 体内動態

12 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  
13 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  
14 である。

15 (1) 吸収

16 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  
17 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  
18 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  
19 (純度 100%) (75 mg/kg 体重<sup>(8)</sup>) を単回強制経口投与 (胃内挿管) し、投与  
20 の 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  
21 下で開腹し、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  
22 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  
23 果、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  
24 においても、全測定時点で定量下限値 (0.005  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(9)</sup>) 未満であったとされて  
25 いる。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  
26 与 5 分後から確認され、投与 24 時間後には定量下限値 (0.2  $\mu\text{g/mL}$ <sup>(10)</sup>) 未満  
27 になったとされている。グリシドールリノール酸エステル投与群においては投  
28 与 30 分後に 26.0  $\mu\text{g/mL}$  ( $T_{1/2} = 91$  分間)、グリシドール投与群においては投  
29 与 15 分後に 33.6  $\mu\text{g/mL}$  ( $T_{1/2} = 77$  分間) と、比較的速やかに  $C_{\text{max}}$  (最高血  
30 漿中濃度) に達したとされている (表 2)。血漿中グリシドールの  $AUC_{\text{last}}$  (血  
31 漿中濃度実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  
32 ールリノール酸エステル投与群、グリシドール投与群において、それぞれ 41.6  
33  $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ 、32.4  $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$  であったとされている。(参照 4 3、4 4)

34 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  
35  $\mu\text{g/mL}$  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  
36 開発が必要との指摘がなされている。(参照 4 4)

8 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  $\times$  373 ppm  $\div$  50kg = 74.6  $\mu\text{g/kg}$  体重/日)) の約 4,600 倍に相当するとされている。

9 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。

10 溶媒・固相抽出~GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1  
2  
3

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口投与後の血漿中グリシドール濃度等（参照43、44）

| 測定時点                          |                          | リノール酸エステル投与群<br>(341 mg/kg 体重) | グリシドール投与群<br>(75 mg/kg 体重) |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 血漿中グリシドール<br>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                           |                            |

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

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 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）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度は定量下限値（0.050 µg/mL<sup>11</sup>）未満と、ラットのそれを下回ったとされている。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、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、ラットにおけるそれとは異なるとしている。（参照 4 4）

<sup>11</sup> ATD~GC/MS-SIM により採取・定量されている。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

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 4 4)

| 動物種 | 倍率 <sup>(12)</sup> | リノール酸エステル投与群         |             |             | グリシドール投与群            |             |             |
|-----|--------------------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|-------------|
|     |                    | 用量<br>(mg/<br>kg 体重) | 測定時点        |             | 用量<br>(mg/<br>kg 体重) | 測定時点        |             |
|     |                    |                      | 投与<br>15 分後 | 投与<br>30 分後 |                      | 投与<br>15 分後 | 投与<br>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       |

さらに、DAG 油製造業者 (2010d) による別の独自研究として、(i) 7 週齢の 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%) (2.24、7.46、22.4 mg/kg 体重) 若しくはグリシドール (100.0%) (0.492、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 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ている。すなわち、推定される一日使用量の 100 倍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とき、ラットでは血漿中のグリシドールが検出されたが、カニクイザルでは定量下限値 (0.2 µg/mL<sup>(13)</sup>) 未満であったとされている。また、推定される一日使用量の 4,600 倍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検出されたが、いずれにおいても C<sub>max</sub> (最高血漿中濃度) はラットがカニクイザルを上回っ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 4 5、4 6、4 7)

<sup>12</sup> 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。

<sup>13</sup> 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46)

| 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 <sup>(12)</sup> |       |       | 倍率 <sup>(12)</sup> |        |        |
|                  | ×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 <sub>max</sub> | <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47)

| 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 <sup>(12)</sup> |      |      |        | 倍率 <sup>(12)</sup> |        |        |          |
|                  | ×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 <sub>max</sub> | <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  
15

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<sup>(14)</sup>)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時間後にと殺し、各臓器での残存量を測定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各臓器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48)

<sup>14</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-<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の試料中からの放射能回収率（対投与量%）（参照 4 8）

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

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（[<sup>14</sup>C]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 4 9）

## （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・器官中の放射能（[1,3-<sup>14</sup>C]グリシドール換算<sup>15)</sup>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・器官においても、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・器官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 4 8）。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 らの試験においては、代謝物を含めた全放射活性を用いてグリシドール濃度に換算していること<sup>15)</sup>によるものと考えられた。

<sup>15)</sup> 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-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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-<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・器官中放射能（グリシドール換算<sup>(15)</sup>）濃度（nmol/g-wet）（参照48）

| 組織器官 | 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

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 50)

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

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 μmol/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 μmol/mg 肝サイトゾル/min であっ

1 たとされている（参照 5 1）。このことから、ラットの肝臓におけるグリシド  
2 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  
3 なされている可能性がある。

4  
5 Jones & O'Brien (1980) によれば、雄 Wistar ラットに<sup>[36Cl]</sup>生理食塩水 (2  
6 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  
7 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  
8 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 <sup>36</sup>Cl イオン及  
9 び<sup>[36Cl]</sup>β-クロロ乳酸メチルエステルであったとされている。（参照 5 2）

10  
11 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  
12 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  
13 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)  
14 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  
15 (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  
16 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  
17 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  
18 意義のあるものではないとしている。（参照 4 8）

19  
20 Appel ら (2013) によれば、雄 Wistar ラットに<sup>[3H]</sup>及び<sup>[14C]</sup>で標識された  
21 グリシドールパルミチン酸エステルを経口投与した動物体内運命試験で得ら  
22 れたこの実験のデータから、現時点では、リスク評価を目的とする場合、グリ  
23 シドール脂肪酸エステルが消化管において完全に加水分解すると推測するこ  
24 とが正当化されるとし、ヒト のグリシドール脂肪酸エステルの暴露量は、等  
25 モル量のグリシドールの曝露と見なして評価を行うべきとしている。（参照〇）

26  
27 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あるが、  
28 Boogaard ら (1999) の報告によれば、各種濃度のグリシドール=2-エチル-2,5-  
29 ジメチルヘキサノアート (C<sub>10</sub>脂肪酸エステル) を、*in vitro* で、ヒト、ラット  
30 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ンキュ  
31 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、個々の反  
32 応は必ずしも Michaelis-Menten 式に従わなかったとされている。Boogaard  
33 らは、当該反応においては、*K<sub>m</sub>*の異なる様々なエポキシドヒドロラーゼ及び  
34 カルボ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、  
35 エポキシ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  
36 応速度については、肝ミクロソームにおいては種差が認められなかったとされ  
37 ている。他方、マウスの肝サイトゾルにおけるジオール生成反応速度は、ヒト  
38 及びラットの肝サイトゾルにおける生成反応速度を大きく上回ったとされて  
39 いる。（参照 5 3）

#### 40 (4) 排泄

41  
42 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  
43 制経口投与後又は単回静脈内投与後の排泄経路 (尿、糞便及び呼気) ごとの放  
44 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  
45 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

1 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  
 2 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  
 3 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  
 4 も高かったとされている。(参照 4 8)

5  
 6 **表 8 [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**  
 7 **収率 (対投与量%) (参照 4 8)**

| 排泄経路 | 投与経路   | 投与後 24 時間<br>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%  |

8  
 9 **(5) 付加体形成**

10 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  
 11 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  
 12 モグロビン 1 g 当たり  $2.1 \pm 1.1$  pmol) が diHOPrVal であったとする報告があ  
 13 る (参照 5 4)。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  
 14 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  
 15 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  
 16 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、  
 17 油で揚げた飼料を与えた群で N 末端が diHOPrVal となったヘモグロビンが有  
 18 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  
 19 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  
 20 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  
 21 とはなっていないとしている。(参照 5 5)

22 Honda ら (2011) の報告によれば、DAG 油を摂取したヒト 7 例 (摂取群)  
 23 及びそれを摂取していないヒト 6 例 (非摂取群) の血中ヘモグロビンの N 末  
 24 端の diHOPrVal について、Landin らの方法を一部改良し、GC-MS/MS を用  
 25 いた測定が実施されている。その結果、diHOPrVal の平均血中濃度は摂取群  
 26 で  $3.5 \pm 1.9$  pmol/g-グロブリン、非摂取群で  $7.1 \pm 3.1$  pmol/g-グロブリンであ  
 27 ったとされている。以上より Honda らは、DAG 油を摂取してもグリシドールへ  
 28 の暴露量は増加しないと結論している。(参照 2 2、5 6)

29  
 30 **体内動態のまとめ**

31  
 32 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  
 33 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  
 34 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  
 35 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  
 36 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  
 37 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  
 38 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  
 39 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  
 40 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  
 41 する報告もあることから、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行性

1 に種差が存在し、ラット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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 ことは現時点において妥当なものと判断した。  
7

## 8 2. 毒性

### 9 (1) 遺伝毒性

#### 10 ① DNA 損傷を指標とする試験

##### 11 a. コメットアッセイ

12 Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) について  
13 の L5178Y を用いたコメットアッセイ (最高用量 4 mg/mL) が実施され  
14 ており、代謝活性化系の有無にかかわらず DNA 損傷の有意な増加が認め  
15 られたとされている。(参照 5 7)

16  
17 El Ramy ら (2007) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ  
18 いての CHO-K1 を用いたコメットアッセイ (最高用量 0.030 mg/mL) が  
19 実施されており、代謝活性化系非存在下で DNA 損傷の有意な増加が認め  
20 られたとされている。(参照 5 8)

##### 21 22 b. ほ乳類培養細胞を用いる UDS 試験

23 Thompson ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ  
24 いての WI38 を用いた UDS 試験 (最高用量 0.006 mg/mL) が実施されて  
25 おり、代謝活性化系存在下で陽性の結果であったとされている。(参  
26 照 5 9)

##### 27 28 c. ほ乳類培養細胞を用いる SCE 試験

29 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての  
30 CHO を用いた SCE 試験 (最高用量 0.15 mg/mL) では、代謝活性化系の  
31 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 6 0)

32  
33 Norppa ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度 97%) につ  
34 いてのヒト初代培養リンパ球を用いた SCE 試験 (最高用量 0.030 mg/mL  
35 (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  
36 換の増加がみられたとされている。(参照 6 1)

37  
38 von der Hude ら (1991) の報告によれば、グリシドール (純度 98%)  
39 についての V79 を用いた SCE 試験 (最高用量 0.37 mg/mL (5.0 mM))  
40 が実施されており、代謝活性化系非存在下で陽性の結果であったとされて  
41 いる。(参照 6 2)

##### 42 43 d. DNA 損傷を指標とするその他の試験

44 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  
45 果が McCarroll ら (1981) (参照 6 3)、Mamber ら (1984) (参照 6 4)

1 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  
2 照 6 4)、SOS 修復誘発性に係る試験の結果が von der Hude ら (1990)  
3 (参照 6 5) により報告されている。

## 5 ② 遺伝子突然変異を指標とする試験

### 6 a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

#### 7 (a) グリシドール

8 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  
9 委託試験報告 (2009a) によれば、グリシドール (純度 100%) につい  
10 ての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び  
11 TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験  
12 (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  
13 り、代謝活性化系非存在下・存在下の TA98、TA100、TA1535 及び  
14 WP2uvrA 並びに代謝活性化系非存在下の TA1537 において、陰性対照  
15 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  
16 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  
17 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  
18 xviii、6 6)

19  
20 Canter ら (1986) の報告によれば、グリシドール (純度 92.5%) に  
21 ついての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び  
22 TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate 以下) が  
23 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、  
24 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  
25 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  
26 ている。(参照 6 7)

27  
28 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につい  
29 ての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)  
30 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、  
31 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  
32 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 6 0)

33  
34 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  
35 しては、McCann ら (1975) (参照 6 8)、Wade ら (1978) (参照 6 9)、  
36 Wade ら (1979) (参照 7 0)、De Flora ら (1979) (参照 7 1)、Thompson  
37 ら (1981) (参照 5 9)、Voogd ら (1981) (参照 7 2)、Mamber ら (1984)  
38 (参照 6 4)、Hussain (1984) (参照 7 3)、Claxton ら (1991) (参  
39 照 7 4)、JETOC (2005) (参照 7 5)、Kim ら (2006) (参照 5 7)  
40 による報告がある。

#### 41 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

42 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  
43 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  
44 度 96.7%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535  
45

1 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (プ  
2 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、  
3 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  
4 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  
5 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。  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 によるものである可能性が示唆されたとしている。(参照 xviii、76)

#### 16 17 b. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験

18 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、ショウ  
19 ジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験 (注  
20 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  
21 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  
22 ている。(参照 60)

23  
24 Foureman ら (1994) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、  
25 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  
26 ppm) 及び相互転座試験 (給餌法) (用量 0、1,230 ppm) において、陽性  
27 の結果であったとされている。(参照 77)

#### 28 29 c. ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

30 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての  
31 L5178Ytk を用いた突然変異試験 (最高用量 30 nL/mL) が実施されてお  
32 り、代謝活性化系の非存在下で陽性の結果であったとされている。(参照  
33 60)

34  
35 Thompson ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ  
36 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  
37 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  
38 ている。(参照 59)

39  
40 Smith ら (1990) の報告によれば、グリシドール (純度 99%以上) に  
41 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  
42 されており、代謝活性化系非存在下で 6-TG 耐性を有する突然変異の頻度  
43 の増加がみられたとされている。(参照 78)

#### 44 45 d. 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

1           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  
2 然変異試験の結果が、Migliore ら（1982）（参照 79）により報告されて  
3 いる。

### 5 ③ 染色体異常を指標とする試験

#### 6 a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

##### 7 (a) グリシドール

8           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  
9 委託試験報告（2010b）によれば、グリシドール（純度 100%）につい  
10 ての CHL/IU を用いた染色体異常試験（短時間処理法及び連続処理法  
11 （24 時間及び 48 時間））（最高用量 0.3 mg/mL（4 mM））が実施され  
12 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が認められ  
13 たとされている。（参照 xviii、80）

14  
15           NTP（1990）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）につい  
16 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  
17 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  
18 る。（参照 60）

19  
20           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  
21 常試験の結果が、Norppa ら（1981）（参照 61）、JETOC（1996）（参  
22 照 81）により報告されている。

##### 24 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

25           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  
26 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  
27 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  
28 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））  
29 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  
30 は認められなかったとされている。（参照 xviii、82）

#### 32 b. げっ歯類を用いる *in vivo* 染色体異常試験

33           Thompson & Hiles（1981）の報告によれば、ラットにグリシドール（純  
34 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  
35 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、  
36 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 83）

37  
38           Thompson & Gibson（1984）の報告によれば、SD ラット（各群雌雄各  
39 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  
40 重、雌 600 mg/kg 体重）又は腹腔内投与（最高用量雄 340 mg/kg 体重、  
41 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、  
42 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  
43 たとされている。（参照 84）

#### 45 c. ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

1 Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) について  
2 の CHO-K1 を用いる *in vitro* 小核試験 (最高用量 0.030 mg/mL) が実施  
3 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  
4 ている。(参照 5 7)

#### 6 d. げっ歯類を用いる小核試験

##### 7 (a) グリシドール

8 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  
9 委託試験報告 (2010c) によれば、8 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹)  
10 にグリシドール (純度 100%) (最高用量 200 mg/kg 体重/日) を 2 日  
11 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  
12 り、結果は陰性であるとされている。(参照 xviii、8 5)

13  
14 NTP (1990) の報告によれば、B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雄 5 匹) にグリ  
15 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  
16 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  
17 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  
18 る。(参照 6 0)

19  
20 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  
21 であるので参考データであるが、NTP (2007) の報告によれば、  
22 p16<sup>Ink4a</sup>/p19<sup>arf</sup> ハプロ不全マウスにグリシドール (純度 95% 超) (0、25、  
23 50、100、200 mg/kg 体重/日) を脱イオン水溶液として 40 週間 (5 日/  
24 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  
25 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  
26 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  
27 であったとされている。(参照 8 6)

##### 28 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

29 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  
30 委託試験報告 (2009d) によれば、8 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹)  
31 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  
32 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  
33 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  
34 xviii、8 7)

#### 35 e. 染色体異常を指標とするその他の試験

36  
37 Hendry ら (1951) の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、  
38 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  
39 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  
40 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  
41 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  
42 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。  
43 (参照 8 8)

1 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  
2 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  
3 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、  
4 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  
5 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<sup>(16)</sup>が、それぞれの菌  
6 株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  
7 れをいずれも下回った<sup>(17)</sup>。さらにグリシドールについては、ショウジョウバ  
8 エを用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  
9 性が認められた。染色体異常を指標とする試験成績においては、*in vitro* のほ  
10 乳類培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  
11 認められたのに対し、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  
12 行って<sup>(18)</sup>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  
13 かった。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*  
14 小核試験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  
15 リシドール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  
16 シドール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  
17 ているが、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  
18 件下での結果であり、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  
19 い。

20 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  
21 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*  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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。  
26

<sup>16</sup> TA100 及び TA1535 (代謝活性化系非存在下・存在下) 並びに WP2uvrA (代謝活性化系存在下)

<sup>17</sup> 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; WP2uvrA, 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; WP2uvrA, 109 であったとされている。

<sup>18</sup> 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)<br>参照 6 3    |
|                   | WP2uvzA    | 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)<br>参照 6 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)<br>参照 6 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)<br>参照 6 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)<br>参照 5 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)<br>参照 5 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)<br>参照 5 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)<br>参照 6 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)<br>参照 6 1       |
|                   | V79        | 0.046~0.37 mg/mL  | 非存在下   | 陽性 | von der Hude ら (1991)<br>参照 6 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 | 非存在下                    | 陽性                          | DAG 油製造業者委託試験報告 (2009a)<br>参照 xviii、6 6 |                           |
|                              |                     | 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                          |   |                           |
|                              | WP2 <sub>uvrA</sub> | 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)<br>参照 6 7 |
|                              |                     | 10 mg/plate 以下       | 存在下 (H 肝) <sup>1)</sup> | 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)               | * <sup>2)</sup>             |   |                           |
|                              | 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)<br>参照 6 0        |   |                           |
|                              | 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)            | * <sup>2)</sup>         |                             |   |                           |
| TA100                        | 不詳                  | 非存在下                 | 陽性                      | McCann ら (1975)             |   |                           |
| TA1535                       | 不詳                  | 非存在下                 | 陽性                      | 参照 6 8                      |   |                           |
| 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 6 9                      |   |                           |
| 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 7 0                      |   |                           |
| TA100                        | 0.125~2.0 mg/plate  | 非存在下                 | 陽性                      | De Flora ら (1979)<br>参照 7 1 |   |                           |
|                              | 0.125~2.0 mg/plate  | 存在下                  | 陽性                      |                             |   |                           |
| TA100                        | 0.021~5 mg/plate    | 非存在下                 | 陽性                      | Thompson ら (1981)<br>参照 5 9 |   |                           |
|                              | 0.021~5 mg/plate    | 存在下                  | 陽性                      |                             |   |                           |
| TA1535                       | 0.021~5 mg/plate    | 非存在下                 | 陽性                      |                             |   |                           |
|                              | 0.021~5 mg/plate    | 存在下                  | 陽性                      |                             |   |                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0.2~1 mM            | 非存在下                 | 増加                      | Voogd ら (1981)<br>参照 7 2    |   |                           |
| TA100                        | 10 mg/mL (spot)     | 不詳                   | 陽性                      | Mamber ら (1984)<br>参照 6 4   |   |                           |
|                              | 0.5 mg/plate        | 非存在下                 | 陽性                      |                             |   |                           |
| TA1535                       | 10 mg/mL (spot)     | 不詳                   | 陽性                      |                             |   |                           |
|                              | 0.5 mg/plate        | 非存在下                 | 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)<br>参照 7 3    |
|                       | TA100                            | 0.025~0.500 mg/plate   | 非存在下                       | 陽性                   | Claxton ら (1991)<br>参照 7 4  |
|                       | TA98                             | 0.001~5 mg/plate<br>0.156~5 mg/plate<br>0.001~5 mg/plate<br>0.156~5 mg/plate         | 非存在下<br>非存在下<br>存在下<br>存在下 | 陽性<br>陽性<br>陽性<br>陽性 | JETOC (2005)<br>参照 7 5      |
|                       | TA100                            | 0.001~5 mg/plate<br>0.002~0.078 mg/plate<br>0.001~5 mg/plate<br>0.010~0.313 mg/plate | 非存在下<br>非存在下<br>存在下<br>存在下 | 陽性<br>陽性<br>陽性<br>陽性 |                             |
|                       | TA1535                           | 0.001~5 mg/plate<br>0.000~0.005 mg/plate<br>0.001~5 mg/plate<br>0.000~0.005 mg/plate | 非存在下<br>非存在下<br>存在下<br>存在下 | 陽性<br>陽性<br>陽性<br>陽性 |                             |
|                       | TA1537                           | 0.001~5 mg/plate<br>0.156~5 mg/plate<br>0.001~5 mg/plate<br>0.156~5 mg/plate         | 非存在下<br>非存在下<br>存在下<br>存在下 | 陽性<br>陽性<br>陰性<br>陰性 |                             |
|                       | WP2uvrA                          | 0.001~5 mg/plate<br>0.010~0.313 mg/plate<br>0.001~5 mg/plate<br>0.010~0.313 mg/plate | 非存在下<br>非存在下<br>存在下<br>存在下 | 陽性<br>陽性<br>陽性<br>陽性 |                             |
|                       | TA98                             | 0.010~1.000 mg/plate<br>0.010~1.000 mg/plate   | 非存在下<br>存在下                | 陽性<br>陽性             | Kim ら (2006)<br>参照 5 7      |
|                       | TA1535                           | 0.010~1.000 mg/plate<br>0.010~1.000 mg/plate   | 非存在下<br>存在下                | 陽性<br>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<br>存在下                | 増加<br>増加             | Migliore ら (1982)<br>参照 7 9 |
| シヨ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)<br>参照 6 0        |
|                       | 伴性劣性致死                           | 1,230 ppm (給餌法)  |                            | 陽性                   | Foureman ら (1994)<br>参照 7 7 |
|                       | 相互転座                             | 1,230 ppm (注射法)  |                            | 陽性                   | NTP (1990)<br>参照 6 0        |
|                       | 相互転座                             | 1,230 ppm (給餌法)  |                            | 陽性                   | Foureman ら (1994)<br>参照 7 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)<br>参照 6 0        |
|                       | L5178Ytk                         | 0.008~0.030 mg/mL<br>0.094~0.25 mg/mL  | 非存在下<br>存在下                | 陽性<br>陽性             | Thompson ら (1981)<br>参照 5 9 |
|                       | V79                              | 0.002 mM   | 非存在下                       | 増加                   | Smith ら (1990)<br>参照 7 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)<br>参照 xviii、8 0<br>NTP (1990)<br>参照 6 0<br>Norppa ら (1981)<br>参照 6 1<br>JETOC (1996)<br>参照 8 1 |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | 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                        |  |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | 0.199~0.401 mg/mL  | 存在下                                 | 陽性                        |  |                                       |          |                                      |
| ヒト初代培養リンパ球                       | CHL/IU                    | 0.004~0.030 mg/mL  | 非存在下                                | 増加                        |  |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | 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)<br>参照 5 7   |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | 0.008~0.030 mg/mL  | 存在下                                 | 陽性                        |  |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | げっ歯類を用いる <i>in vivo</i> 染色体異常試験                                  | ラット<br>骨髄                           | 0、226 mg/kg 体重/日、<br>5 日間 |  | 経口投与                                  | 増加<br>せず | Thompson & Hiles<br>(1981)<br>参照 8 3 |
|                                  |                           |  |                                     | 0、145 mg/kg 体重/日、<br>5 日間 |  | 腹腔内投与                                 | 増加<br>せず |                                      |
| 雄 SD ラット<br>骨髄                   | 0、650、700、730 mg/kg<br>体重 |  |                                     | 経口投与                      | 増加<br>せず   | Thompson &<br>Gibson (1984)<br>参照 8 4 |          |                                      |
| 雌 SD ラット<br>骨髄                   | 0、460、540、600 mg/kg<br>体重 | 経口投与   | 増加                                  |                           |  |                                       |          |                                      |
| 雄 SD ラット<br>骨髄                   | 0、290、320、340 mg/kg<br>体重 | 腹腔内投与  | 増加                                  |                           |  |                                       |          |                                      |
| 雌 SD ラット<br>骨髄                   | 0、150、180、200 mg/kg<br>体重 | 腹腔内投与  | 増加                                  |                           |  |                                       |          |                                      |
| げっ歯類を用いる小核試験                     | ICR<br>マウス<br>骨髄          | 0、50、100、200<br>mg/kg 体重/日、2 日間                                  | 経口投与                                | 陰性 <sup>2)</sup>          | DAG 油製造業者委託試験報告 (2010c)<br>参照 xviii、8 5<br>NTP (1990)<br>参照 6 0<br>NTP (2007)<br>参照 8 6                                |                                       |          |                                      |
|                                  |                           | B6C3F <sub>1</sub><br>マウス<br>骨髄                                  | 0、37.5、75、150<br>mg/kg 体重/日、2 日間    | 腹腔内投与                     |  | 増加 <sup>2)</sup>                      |          |                                      |
|                                  |                           | p16 <sup>Ink4a</sup> /p1<br>9 <sup>arf</sup> ハプロ<br>不全マウ<br>ス末梢血 | 0、25、50、100、200<br>mg/kg 体重/日、40 週間 | 経口投与                      |  | 増加 <sup>2)</sup>                      |          |                                      |

- 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。  
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、グリシ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ている。  
5. 150 mg/kg 体重/日投与群で MNPCE の弱い増加 (対照群の約 3 倍) が認められたとされている。  
6. 投与 26 週以降の 100 mg/kg 体重/日以上投与群で MNPCE の高値が認められ、傾向検定でも有意であったとされている。

事務局修正

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 8 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 8 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 xviii、7 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 xviii、8 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 xviii、8 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  
5 単回経口投与し、14 日間観察したときの LD<sub>50</sub> 値は、雄で 760 mg/kg 体重、雌  
6 で 640 mg/kg 体重であったとされている。(参照 8 4)

7 Thompson & Hiles (1981) の報告によれば、雌 SD ラットにグリシドール  
8 を単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> 値は 420 mg/kg 体重であったとされている。  
9 (参照 8 3)

10 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  
11 ル溶液(溶媒及び濃度は不詳)を単回経口投与したときの LD<sub>50</sub> 値は 3.35~3.69  
12 g/kg 体重であったとされている。(参照 8 9)

13  
14 (3) 反復投与毒性

15 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  
16 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  
17 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  
18 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

1 NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 5 匹)  
 2 にグリシドール (純度 94%<sup>(19)</sup>) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重  
 3 /日) を 16 日間<sup>(20)</sup>にわたって強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われ  
 4 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  
 5 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  
 6 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  
 7 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  
 8 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  
 9 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。  
 10 各群で認められた所見は表 1 1 のとおりである。(参照 6 0)

11  
 12 **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<br>(mg/kg 体重/日) | 雄                                    | 雌  |
|--------------------|--------------------------------------|----|
| 600                | 死亡                                   | 死亡 |
| 300                | 精巣上体間質の浮腫/変性<br>精巣の萎縮<br>精巣上体の肉芽腫性炎症 |    |

13  
 14 **② ラットを用いる 13 週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 10 匹)  
 16 にグリシドール (純度 94%<sup>(19)</sup>) (0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重/  
 17 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  
 18 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  
 19 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  
 20 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  
 21 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  
 22 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%、  
 23 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  
 24 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  
 25 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  
 26 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  
 27 体重/日投与群で 64%、100 mg/kg 体重/日投与群で 30%、200 mg/kg 体重/  
 28 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  
 29 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  
 30 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  
 31 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  
 32 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  
 33 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  
 34 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  
 35 がん性試験 (後述) の用量を設定したとしている (参照 6 0)。ワーキング  
 36 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  
 37 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

<sup>19</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 ( $\alpha$ -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>20</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 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。

4  
 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<br>(mg/kg 体重/日) | 雄   | 雌  |
|--------------------|---|--|
| 400                | 死亡<br>精子運動性低値<br>精巢上部尾部精子数減少<br>小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄<br>腎尿細管上皮細胞変性/壊死<br>精巢変性/萎縮<br>胸腺リンパ球壊死 | 死亡<br>小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄<br>腎尿細管上皮細胞変性/壊死<br>胸腺リンパ球壊死 |
| 200                | 死亡<br>体重増加抑制<br>小脳顆粒細胞層壊死及び延髄脱髄<br>精子運動性低値<br>精巢上部尾部精子数減少<br>精巢変性/萎縮                    | 死亡<br>体重増加抑制<br>小脳顆粒細胞層壊死                          |
| 100                | 精子運動性低値<br>精巢上部尾部精子数減少  |  |
| 50                 | 精子運動性低値<br>精巢上部尾部精子数減少  |  |
| 25                 | 精子運動性低値<br>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（腫瘍性病変以外の所見）**

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%<sup>(19)</sup>）（0、37.5、75 mg/kg 体重/日）を 103 週間  
 10 （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、  
 11 37.5 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  
 12 mg/kg 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、  
 13 死亡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  
 14 より投与期間中早期に死亡する動物が多く、投与最終日まで投与群 200 匹  
 15 のうち 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  
 16 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、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 6 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<br>(mg/kg 体重/日) | 雄   | 雌  |
|--------------------|---|--|
| 75                 | 死亡及び生存率低下 (60 週以降)<br>体重増加抑制<br>前胃の過角化症、上皮異形成及び潰瘍<br>脾臓の線維化<br>肝臓凝固壊死<br>ジンバル腺の嚢胞 | 死亡及び生存率低下 (64 週以降)<br>体重増加抑制<br>前胃の過角化症及び上皮異形成<br>脾臓の線維化 |
| 37.5               | 死亡及び生存率低下 (75 週以降)<br>体重増加抑制<br>前胃の過角化症及び上皮異形成<br>脾臓の線維化<br>肝臓凝固壊死                | 死亡及び生存率低下 (84 週以降)<br>体重増加抑制<br>前胃の過角化症及び上皮異形成<br>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 B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 5 匹) にグリシドール (純度 94%<sup>(19)</sup>) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日) を 16 日間<sup>(20)</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。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 6 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<br>(mg/kg 体重/日) | 雄               | 雌                            |
|--------------------|-----------------|------------------------------|
| 600                | 死亡<br>無活動<br>立毛 | 死亡<br>下痢<br>無活動<br>立毛        |
| 300                | 死亡<br>無活動<br>立毛 | 死亡<br>無活動<br>立毛<br>視床及び延髄の脱髄 |
| 150                | 下痢<br>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 B6C3F<sub>1</sub> マウス (各群雌雄各 10 匹) にグリシドール (純度 94%<sup>(19)</sup>) (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

1 体重/日以上 of 投与群の雌雄（38 mg/kg 体重/日投与群の雄を除く。）で対照  
 2 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）  
 3 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  
 4 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  
 5 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、75 mg/kg  
 6 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  
 7 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  
 8 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  
 9 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  
 10 が認められたとされている。NTP は、150 mg/kg 体重/日以上 of 投与群でみ  
 11 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  
 12 を設定したとしている。各群で認められた所見は表 15 のとおりである。（参  
 13 照 60）

14  
 15 表 15 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<br>(mg/kg 体重/日) | 雄   | 雌               |
|--------------------|---|-----------------|
| 300                | 死亡<br>腎尿細管上皮細胞肥大/変性                       | 死亡<br>視床及び延髄の脱髄 |
| 150                | 死亡<br>精子運動性低値<br>精巣上体尾部精子数減少<br>視床及び延髄の脱髄 | 死亡              |
| 75                 | 精子運動性低値<br>精巣上体尾部精子数減少                    |                 |
| 38                 |   |                 |
| 19                 | 精子運動性低値                                   |                 |

16  
 17 ⑥ マウスを用いる経口発がん性試験（腫瘍性病変以外の所見）

18 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  
 19 匹）にグリシドール（純度 94%<sup>(19)</sup>）（0、25、50 mg/kg 体重/日）を 103 週  
 20 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、  
 21 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  
 22 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  
 23 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  
 24 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  
 25 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  
 26 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  
 27 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  
 28 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  
 29 見は表 16 のとおりである。（参照 60）

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

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

上記のように、グリシドールの短期間の投与では、ラット及びマウスともに高用量群で死亡が認められた。短期間の投与による標的組織・器官は、ラットでは小脳・延髄、精巣、精巣上体、胸腺及び腎臓、マウスでは視床・延髄及び精巣であり、主な毒性は壊死性変化と延髄・視床の脱髄であった。精巣上体では炎症性変化も観察された。グリシドールの長期投与では、ラット及びマウスともに高用量群で死亡が増加した。長期投与による主な標的組織・器官と毒性は、ラットでは前胃の過角化症や上皮異形成、脾臓の線維化及び肝臓凝固壊死であり、マウスでは前胃過形成等であった。グリシドール脂肪酸エステル類について現行のガイドラインに準拠した毒性試験の報告はなかった。

14 (4) 発がん性

15 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  
16 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  
17 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、  
18 以下のとおりである。

19 ① グリシドール

20 a. ラットを用いる経口発がん性試験（再掲）

21 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  
22 によれば、精巣鞘膜・腹膜、乳腺、脳、口腔粘膜、前胃、小腸・大腸、皮  
23 膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状腺の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率  
24 （表 17）の増加が認められたとされている。（参照 6 0）  
25  
26

1 表 17 NTP (1990) によるラット発がん性試験での腫瘍発生率 (参照 60)

| 組織<br>器官        | 腫瘍の<br>種類                          | 雄              |                         |                       | 雌                |                         |                       |
|-----------------|------------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|
|                 |                                    | 対照群            | 37.5 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 75 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 対照群              | 37.5 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 75 mg/<br>kg 体重/<br>日 |
| 精巣鞘<br>膜・腹<br>膜 | 中皮腫 (悪<br>性中皮腫<br>を含む。)            | 3/49<br>(3/50) | 34/50*<br>(34/50)       | 39/47*<br>(39/50)     |                  |                         |                       |
| 乳腺              | 線維腺腫<br>又は腺癌                       | 3/45<br>(3/50) | 8/39<br>(8/50)          | 7/17*<br>(7/50)       | 14/50<br>(14/50) | 34/48*<br>(34/50)       | 37/48*<br>(37/50)     |
| 脳               | 神経膠細<br>胞腫                         | 0/46<br>(0/50) | 5/50*<br>(5/50)         | 6/30*<br>(6/50)       | 0/49<br>(0/50)   | 4/46<br>(4/50)          | 4/46<br>(4/50)        |
| 口腔<br>粘膜        | 乳頭腫又<br>は癌                         |                |                         |                       | 1/46<br>(1/50)   | 3/37<br>(3/50)          | 7/26*<br>(7/50)       |
| 前胃              | 乳頭腫又<br>は癌                         | 1/46<br>(1/50) | 2/50<br>(2/50)          | 6/32*<br>(6/50)       | 0/47<br>(0/50)   | 4/38*<br>(4/50)         | 11/30*<br>(11/50)     |
| 小腸・<br>大腸       | 腺腫様ポ<br>リープ又<br>は腺癌                | 0/47<br>(0/50) | 1/50<br>(1/50)          | 4/37<br>(4/50)        |                  |                         |                       |
| 皮膚              | 皮脂腺腫、<br>基底膜細<br>胞腫瘍又<br>は皮脂腺<br>癌 | 0/45<br>(0/50) | 5/41*<br>(5/50)         | 4/18*<br>(4/50)       |                  |                         |                       |
| ジンバ<br>ル腺       | 癌                                  | 1/49<br>(1/50) | 3/50<br>(3/50)          | 6/48<br>(6/50)        |                  |                         |                       |
| 陰核腺             | 腺腫、腺癌<br>又は癌                       |                |                         |                       | 5/49<br>(5/50)   | 9/47<br>(9/50)          | 12/45*<br>(12/50)     |
| 甲状腺             | 濾胞上皮<br>細胞腺腫<br>又は濾胞<br>上皮細胞<br>癌  | 1/46<br>(1/50) | 4/42<br>(4/50)          | 6/19*<br>(6/50)       | 0/49<br>(0/50)   | 1/38<br>(1/50)          | 3/35<br>(3/49)        |
| 造血系             | 単核球性<br>白血病                        |                |                         |                       | 13/49<br>(13/50) | 14/44<br>(14/50)        | 20/41*<br>(20/50)     |

註：

1. 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。
2. 太字：各組織・器官雌雄各 3 群のいずれかで腫瘍が初めて確認された時点での生存動物数を分母として算出した発生率について行った Cochran-Armitage の傾向検定で有意 (p<0.05) とされたもの。
3. \*：各投与群について行った Fischer の正確検定で有意 (p<0.05) とされたもの。

2

3

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 90)

10

11

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、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下、皮膚、肝臓及び肺の腫瘍の発生率 (表 18) の増加が認められたとされている。(参照 60)

15

1 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 60)

| 組織<br>器官  | 腫瘍の<br>種類                           | 雄     |                       |                       | 雌    |                       |                       |
|-----------|-------------------------------------|-------|-----------------------|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------|
|           |                                     | 対照群   | 25 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 50 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 対照群  | 25 mg/<br>kg 体重/<br>日 | 50 mg/<br>kg 体重/<br>日 |
| ハーダ<br>一腺 | 腺腫又は<br>腺癌                          | 8/46  | 12/41                 | 22/44*                | 4/46 | 11/43*                | 17/43*                |
| 乳腺        | 腺腫、線<br>維腺腫又<br>は腺癌                 |       |                       |                       | 2/50 | 6/50                  | 15/50*                |
| 前胃        | 扁平上皮<br>細胞乳頭<br>腫又は扁<br>平上皮細<br>胞癌  | 1/50  | 2/50                  | 10/50*                |      |                       |                       |
| 子宮        | 癌又は腺<br>癌                           |       |                       |                       | 0/50 | 3/50                  | 3/50                  |
| 皮下        | 肉腫又は<br>線維肉腫                        |       |                       |                       | 0/50 | 3/50                  | 9/50*                 |
| 皮膚        | 乳頭腫又<br>は癌                          | 0/50  | 0/50                  | 4/50                  | 0/50 | 0/50                  | 2/50                  |
| 肝臓        | 腺腫又は<br>癌                           | 24/50 | 31/50                 | 35/50*                |      |                       |                       |
| 肺         | 肺胞・細<br>気管支腺<br>腫又は肺<br>胞・細気<br>管支癌 | 13/50 | 11/50                 | 21/50                 |      |                       |                       |

註：

1. 各種腫瘍の発生率については、投与開始時の動物数を分母とした"overall rate"である。
2. **太字**: 各組織・器官雌雄各 3 群の発生率について行った Cochran-Armitage の傾向検定で有意 (p<0.05) とされたもの。
3. \*: 各投与群について行った Fischer の正確検定で有意 (p<0.05) とされたもの。

2  
3 NTP (1990) の試験を担当した Irwin ら (1996 年) は、前述の NTP  
4 (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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 摘している。(参照 91)

11  
12 d. マウスを用いる吸入発がん性試験 (参考)

13 経口投与による試験ではないので参考データであるが、日本バイオアッ  
14 セイ研究センター (2002) の報告によれば、BDF<sub>1</sub>マウス (各群雌雄各 50  
15 匹) にグリシドール (純度不詳) (0、4、13、40 ppm) を 104 週間 (6 時  
16 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  
17 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  
18 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。  
19 (参照 90)

20  
21 e. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験 (参考)

22 試験の詳細が明らかにされていないので参考データであるが、

1 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  
2 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  
3 いて陰性の結果であったとされている。(参照 9 2)

4  
5 **f. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験 (参考)**

6 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  
7 あるので参考データであるが、NTP(2007)の報告によれば、p16<sup>Ink4a</sup>/p19<sup>arf</sup>  
8 ハプロ不全マウス (各群雌雄各 15 匹) に、グリシドール (純度 95%超)  
9 (0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日) を脱イオン水溶液として 40 週  
10 間 (5 日/週) 経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。その結果、  
11 生存率については、200 mg/kg 体重/日投与群と対照群との間に有意差は  
12 認められなかったとされている。体重については、50 mg/kg 体重/日以上  
13 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とさ  
14 れている。器官重量については、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の左の精  
15 巣、精巣上部及び精巣上部尾部 (いずれも左側) の低値が認められたとさ  
16 れている。剖検においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝臓で組織  
17 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る。病理組  
18 織学的検査においては、200 mg/kg 体重/日投与群の雄の精巣上部尾部の  
19 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は、50  
20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に組織球性肉腫、100 mg/kg 体重/日投  
21 与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌に肺胞/細気管支の腺腫、100  
22 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に  
23 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皮過形成  
24 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ては、100  
25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄に神経  
26 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る。NTP は、  
27 特に雄の肺胞/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  
28 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る。(参照 8  
29 6)

30  
31 **g. 遺伝子改変マウスを用いる皮膚発がん性試験 (参考)**

32 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  
33 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あるが、Chen  
34 ら (2000) の報告によれば、1 日齢の、C57BL/6 系統をバックグラウン  
35 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ック  
36 マウス (各群 20~30 匹) に、グリシドール (純度不詳) (0、67.5 µmol)  
37 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  
38 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  
39 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  
40 マウスにおける腫瘍発生率及び個体当たり腫瘍個数については、対照群で  
41 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  
42 とされている。(参照 9 3)

43  
44 **h. ハムスターを用いる経口発がん性試験**

45 Lijinsky & Kovatch (1992) の報告によれば、10 週齢のシリアン (ゴ

1 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)  
2 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  
3 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、  
4 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、  
5 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、  
6 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  
7 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  
8 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  
9 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  
10 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、  
11 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  
12 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  
13 いる。(参照 9 4)

14 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  
15 発がん性があるものと判断した。

## 16 ② グリシドール脂肪酸エステル類

### 17 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 18 テルについてのラットを用いる皮下投与発がん性試験 (参考)

19 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Walpole (1958)  
20 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  
21 エステル (純度不詳) (合計 2,500、5,500、7,000 mg/kg 体重) を 33~97  
22 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  
23 匹 (454~608 日目)、11/12 匹 (278~647 日目) に限局性の肉腫の発生  
24 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  
25 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、  
26 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 9 5)

### 27 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 28 発がん性試験 (参考)

29 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Swern ら  
30 (1970) の報告によれば、約 2 か月齢の Swiss Webster マウス (無処置  
31 対照群雌 203 匹、溶媒対照群雌 100 匹<sup>21)</sup>、各投与群雌 16 匹) に、グリ  
32 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、  
33 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  
34 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)  
35 で皮下肉腫 (1 匹)、肺腫瘍 (10 匹) 及び乳腺癌 (14 匹) が認められ、溶  
36 媒対照群 (投与 6 か月後生存率 97/100) で肺腫瘍 (4 匹)、乳腺癌 (3 匹)、  
37 子宮癌/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、  
38 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  
39 率は 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  
40 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  
41  
42

<sup>21)</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 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  
2 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  
3 癌 (1 匹) が認められたとされている。

4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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、  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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 9 6)

#### 13 14 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 15 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あるが、van Duuren ら  
17 (1972) により、前述の Swern ら (1970) の報告等に関連して二試験機  
18 関により行われた再試験の結果が報告されている。

19 一方の試験機関では、ICR/Ha Swiss マウス (各群雌 15 匹) に精製グ  
20 リ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)  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 る。

27 もう一方の試験機関では、Swiss Webster マウス (対照群雌 32 匹、各  
28 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  
29 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  
30 腫がみられたが、対照群 (投与 6 か月後生存率 23/32<sup>(22)</sup>) ではみられな  
31 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  
32 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。

33 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  
34 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  
35 強調するものではないとしている。(参照 9 7)

#### 36 37 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 38 がん性試験 (参考)

39 経口投与による試験ではないので参考データであるが、前述の Swern  
40 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  
41 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  
42 イン酸エステル (純度不詳) (0 (無処置、溶媒)、0.25 mg/動物/回) をト  
43 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

<sup>22</sup> 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 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、  
2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 投与により増加したと推察している。（参照 9 6）  
8

9 上記のようにグリシドールのラットにおける経口発がん性試験では、種々の  
10 組織・器官に腫瘍発生が認められたが、雄では特に精巣鞘膜・腹膜を発生母地  
11 とする中皮腫、雌では乳腺腫瘍が高率に認められた。特に中皮腫については吸  
12 入暴露による発がん性試験でも増加が報告されており、腹膜は雄ラットでの主  
13 要な発がん標的部位であると考えられた。マウスにおける経口発がん性試験で  
14 は、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたが、ラット同様、雌の乳腺腫瘍  
15 発生率が有意の高値となった。吸入暴露による発がん性試験においても雌の乳  
16 腺腫瘍が認められており、乳腺は雌のラット及びマウスの主要な発がん標的部  
17 位であると考えられた。グリシドール脂肪酸エステル類については、現行のガ  
18 イドラインに準拠した発がん性試験の報告はなかった。  
19

## 20 (5) 生殖発生毒性

21 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  
22 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  
23 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。  
24

### 25 ① ラットを用いる生殖毒性試験

26 Jackson ら（1970）の報告によれば、雄 Wistar ラット（各群 5 匹）に、  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 る。

33 また、雄 Wistar ラット（各群匹数不詳）にグリシドール（0、40 mg/kg  
34 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  
35 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  
36 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、  
37 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 9 8）  
38

### 39 ② ラットを用いる羊膜内投与発生毒性試験（参考）

40 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Slott & Hales  
41 （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  
42 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  
43 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、  
44 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  
45 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

1 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、  
2 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  
3 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  
4 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  
5 るためではないかと推測している。(参照 99)

### 6 7 ③ マウスを用いる発生毒性試験

8 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  
9 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  
10 ドール (純度不詳) (0、100、150、200 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~15 日ま  
11 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  
12 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  
13 与途中でと殺され、生存した母動物 25 匹のうち 2 匹に投与期間中運動失調  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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考察している。  
19 胎児奇形発生率については、最高用量である 200 mg/kg 体重/日投与群  
20 (0.66%以下) でも、対照群 (0.23%) と比較して有意な増加は認められな  
21 かったとされている。(参照 100)

### 22 23 ④ マウスを用いる吸入暴露発生毒性試験 (参考)

24 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Rutledge ら  
25 (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  
26 各群 23~31 匹) について、交配の 1、6、9 又は 25 時間後<sup>(23)</sup>にグリシドール  
27 (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  
28 す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  
29 し、交配 1 時間後投与群 (77.4%) 及び交配 6 時間後投与群 (80.6%) で有  
30 意な減少が認められたとされている。この胎児生存率の低下は、吸収胚及び  
31 胎児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)  
32 の発生率については、対照群 (1.2%) に対し、交配 1 時間後投与群 (12.1%)  
33 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。  
34 (参照 101、102)

### 35 36 ⑤ マウスを用いる腹腔内投与生殖発生毒性試験 (参考)

37 経口投与による試験ではないので参考データであるが、Bishop ら (1997)  
38 の報告によれば、10~12 週齢の交雑マウス ((SEC×C57BL6) F<sub>1</sub>) (各群  
39 雌 34 匹) に、グリシドール (純度不詳) (0、300 mg/kg 体重) を単回腹腔  
40 内注射し、その翌日に雄交雑マウス ((C3H/R1×C57BL10) F<sub>1</sub>) と交配し、  
41 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インター  
42 バルを繰り返す<sup>(24)</sup>試験が行われている。その結果、雌 1 匹当たりの出生児

<sup>23</sup> 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。

<sup>24</sup> 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 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に差が  
2 認められなかったとされている。(参照 103)

3  
4 上記のグリシドールを被験物質とした生殖発生毒性試験のうち、グリシドール  
5 の生殖発生毒性を評価する上で有用な試験は、マウスの経口投与による発生  
6 毒性試験のみであり、妊娠マウスに致死量を投与したときに胎児に対する影響  
7 が観察されている。入手できた試験成績からは、グリシドールの生殖発生毒性  
8 を評価することは困難であると考えられる。グリシドール脂肪酸エステル類につ  
9 ての生殖発生毒性試験の報告はなかった。

## 10 (6) 免疫毒性

11 Guo ら (2000) の報告によれば、8~10 週齢の雌 B6C3F<sub>1</sub>マウス (各群匹数  
12 不詳) にグリシドール (0、25、125、250 mg/kg 体重/日) を 14 日間強制経口  
13 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る。  
14 各群動物の一部について、投与 11 日目に T 細胞依存型抗原であるヒツジ赤血  
15 球を静注し、これに感作させ、15 日目に脾臓を摘出している。その細胞を用  
16 いてのプラーク法によると、125 mg/kg 体重/日以上投与群の脾臓において  
17 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たとされて  
18 いる。125 mg/kg 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  
19 ト及び IL-4 に対する脾臓 B 細胞増殖応答の弱い減少がみられたが、LPS (B  
20 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した変化  
21 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) への脾  
22 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投与に  
23 関連した変化はみられなかったとされている。DBA/2 マウス由来の脾細胞を  
24 同種異系細胞として添加して MLR をみたところ、<sup>3</sup>H-チミジンの取込みを指  
25 標とし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  
26 かったとされている。各群のうち 7~8 匹から摘出した脾の細胞をエフェク  
27 ターとして YAC-1 細胞 (NK 細胞のターゲット) に反応させたところ、エフェク  
28 ター:ターゲット比を 100:1 としたときには 125 mg/kg 体重/日以上投与群で  
29 被験物質の投与に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、  
30 エフェクター:ターゲット比を 25:1 としたときは脾細胞の対 YAC-1 細胞毒性  
31 に変化はみられなかったとされている。各群のうち 8 匹から摘出した脾の細胞  
32 の CTL 活性を、P815 をターゲットとして測定したところ、いずれのエフェク  
33 ター:ターゲット比においても、被験物質の投与に関連した変化はみられな  
34 かったとされている。各群のうち 7 匹から摘出した脾の細胞についてフローサイ  
35 トメトリー分析を行ったところ、125 mg/kg 体重/日以上投与群の B 細胞構  
36 成比、250 mg/kg 体重/日投与群の脾細胞総数、B 細胞数、CD4<sup>+</sup>T 細胞数並び  
37 に T 細胞構成比の減少がみられたが、CD8<sup>+</sup>T 細胞数及び CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 細胞数  
38 に変化はみられなかったとされている。腹腔内から採取したマクロファージを、  
39 マクロファージ刺激因子 (IFN- $\gamma$  及び LPS) の存在下及び非存在下で B16F10  
40 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  
41 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*  
42 *monocytogenes*、細胞外感染菌である *Streptococcus pneumoniae* に感染させ  
43 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  
44 れている。15 日目に 1×10<sup>5</sup>個の B16F10 を静脈内に投与し、その 12 日後に  
45

1 と殺した動物群の肺にみられた（転移）結節数は、125 mg/kg 体重/日以上  
2 投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の増加  
3 率は、別途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  
4 た群と同様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  
5 に免疫抑制作用があるとしている。また、Guo らは、B16F10 メラノーマ転  
6 移モデルに対する感受性の増加は恐らく NK 細胞及び B 細胞の活性の低下に  
7 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、長期発がん  
8 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に  
9 ついては、更なる検討を要するとしている。（参照 104）

10  
11 上記の報告で検討された範囲において、グリシドールは B6C3F<sub>1</sub>マウスに対し  
12 て免疫抑制作用を示したと考えられた。

### 13 14 (7) 食品健康影響評価技術研究の結果

15 平成 22～24 年度に、食品健康影響評価技術研究「グリシドール脂肪酸エス  
16 テルおよび 3-MCPD 脂肪酸エステルの安全性評価に関する研究」（主任研究  
17 者；小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理  
18 部長））が実施された。その概要は、以下のとおりである。

19 グリシドール脂肪酸エステルのうち食品含有濃度が高いと考えられる物質  
20 について、F344 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性  
21 試験（小核試験、Pig-A アッセイ及び F344 系ラット遺伝子変異解析）及び生  
22 体内での代謝について検討した。

23 グリシドール脂肪酸エステルの 0.03% Tween 80 添加飲料水投与において、  
24 グリシドールオレイン酸エステル及びグリシドールリノール酸エステルは、明  
25 らかな遺伝毒性を示さず、13 週間反復投与毒性試験において等モル濃度のグ  
26 リシドールに比較して明らかな毒性は示さなかった。

27  
28 以上より、ワーキンググループとしては、体内動態に関する試験成績も踏まえ  
29 ると、経口摂取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、最悪  
30 のケースを想定して、体内ですべてグリシドールに変換され、グリシドールを摂  
31 取したときと同じ生物学的利用能で吸収・利用されるものとして、その最も懸念  
32 されるハザード（遺伝毒性発がん）を基に検討を行うことが妥当であるとする。

## 33 34 3. 一日摂取量の推計等

### 35 36 (1) 油脂類からの摂取

37 2010～2012 年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」及び  
38 「植物性油脂」の性別、年齢階層別の摂取量範囲（平均値±標準偏差）は、そ  
39 れぞれ表 19 及び表 19 のとおりである（参照 105、106、107）。こ  
40 の「油脂類」には、「植物性の油脂」のほか、「バター」<sup>25)</sup>、「マーガリン」、「動  
41 物性油脂」及び「その他の油脂」が含まれている。表 19 の中で、年齢階層別  
42 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

<sup>25)</sup> 「バター」の製造に DAG 油が用いられることは通常考えにくい、国民健康・栄養調査報告での分類上の制限から、ここでは「油脂類」から「バター」を除外していない。

1 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。

2  
3 **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        |
| 2010 | 計 | 10.1<br>±9.0  | 7.3<br>±5.9 | 10.3 ±<br>7.7 | 14.6 ±<br>11.1 | 12.0 ±<br>9.8  | 11.0 ±<br>8.9 | 12.1 ±<br>9.8  | 10.7 ±<br>9.3 | 9.5<br>±8.8   | 7.0<br>±7.8 |
|      | 男 | 11.0<br>±9.6  | 7.6<br>±6.2 | 10.8 ±<br>8.1 | 16.0 ±<br>12.4 | 13.3 ±<br>10.2 | 12.6 ±<br>9.5 | 13.5 ±<br>10.6 | 11.8 ±<br>9.7 | 10.3 ±<br>9.2 | 7.4<br>±8.1 |
|      | 女 | 9.2<br>±8.4   | 6.9<br>±5.6 | 9.8<br>±7.3   | 13.1 ±<br>9.4  | 10.8 ±<br>9.3  | 9.6<br>±8.1   | 10.8 ±<br>8.9  | 9.8<br>±8.9   | 8.8<br>±8.3   | 6.8<br>±7.5 |
| 2011 | 計 | 10.1<br>±9.3  | 8.1<br>±7.0 | 10.7<br>±8.3  | 12.8<br>±9.3   | 12.4<br>±10.9  | 12.8<br>±10.8 | 11.3<br>±9.6   | 10.5<br>±9.0  | 8.6<br>±8.1   | 7.5<br>±8.3 |
|      | 男 | 11.2<br>±10.1 | 8.2<br>±7.2 | 11.3<br>±8.5  | 14.0<br>±8.7   | 14.3<br>±12.4  | 14.7<br>±12.2 | 12.6<br>±10.1  | 11.5<br>±9.6  | 9.5<br>±8.9   | 8.1<br>±9.2 |
|      | 女 | 9.2<br>±8.3   | 8.0<br>±6.7 | 10.2<br>±8.0  | 11.5<br>±9.7   | 10.9<br>±9.2   | 11.1<br>±9.1  | 10.2<br>±9.0   | 9.6<br>±8.2   | 7.9<br>±7.3   | 7.0<br>±7.5 |
| 2012 | 計 | 10.4<br>±9.5  | 6.6<br>±5.6 | 10.8<br>±8.5  | 14.8<br>±10.8  | 12.8<br>±11.2  | 12.2<br>±10.5 | 11.7<br>±9.5   | 11.7<br>±9.9  | 9.6<br>±8.9   | 7.5<br>±8.0 |
|      | 男 | 11.5<br>±10.2 | 6.9<br>±5.8 | 11.2<br>±9.0  | 16.6<br>±11.0  | 14.4<br>±12.3  | 13.8<br>±11.8 | 13.3<br>±10.5  | 12.6<br>±10.0 | 10.6<br>±9.6  | 8.0<br>±8.3 |
|      | 女 | 9.5<br>±8.7   | 6.2<br>±5.3 | 10.4<br>±7.9  | 12.6<br>±10.0  | 11.4<br>±9.9   | 10.8<br>±9.1  | 10.3<br>±8.3   | 11.0<br>±9.8  | 8.8<br>±8.2   | 7.0<br>±7.7 |

4 注：平均値±標準偏差

5  
6 **表 20 国民健康・栄養調査「植物性油脂」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        |
| 2010 | 計 | 7.8         | -           | -           | -            | -             | -             | -            | -            | -           | -           |
|      | 男 | -           | -           | -           | -            | -             | -             | -            | -            | -           | -           |
|      | 女 | -           | -           | -           | -            | -             | -             | -            | -            | -           | -           |
| 2011 | 計 | 7.8<br>±8.1 | 5.8<br>5.6± | 8.2<br>±7.1 | 10.2<br>±8.2 | 10.0<br>±10.1 | 10.0<br>±9.7  | 8.8<br>±8.0  | 8.1<br>±8.0  | 6.7<br>±6.9 | 5.8<br>±7.2 |
|      | 男 | 9.0<br>±8.9 | 6.1<br>±6.0 | 8.8<br>±7.4 | 11.2<br>±8.2 | 12.2<br>±11.7 | 12.0<br>±11.1 | 10.1<br>±8.5 | 9.4<br>±8.8  | 7.5<br>±7.5 | 6.3<br>±7.9 |
|      | 女 | 6.9<br>±7.1 | 5.6<br>±5.0 | 7.5<br>±6.7 | 9.1<br>±8.1  | 8.2<br>±8.2   | 8.2<br>±7.9   | 7.7<br>±7.4  | 6.9<br>±6.9  | 6.0<br>±6.2 | 5.5<br>±6.5 |
| 2012 | 計 | 8.0<br>±8.2 | 4.8<br>±4.5 | 8.1<br>±7.0 | 11.9<br>±9.5 | 10.2<br>±9.6  | 9.4<br>±9.3   | 9.0<br>±8.2  | 8.9<br>±8.4  | 7.4<br>±7.8 | 5.8<br>±6.9 |
|      | 男 | 9.2<br>±8.9 | 5.1<br>±4.8 | 8.6<br>±7.7 | 13.3<br>±9.8 | 12.1<br>±10.9 | 11.2<br>±10.5 | 10.6<br>±9.1 | 10.3<br>±8.8 | 8.2<br>±8.3 | 6.4<br>±7.2 |
|      | 女 | 7.0<br>±7.3 | 4.5<br>±4.2 | 7.5<br>±6.2 | 10.2<br>±8.9 | 8.6<br>±8.0   | 7.8<br>±7.6   | 7.6<br>±7.1  | 7.8<br>±7.9  | 6.6<br>±7.2 | 5.4<br>±6.7 |

7 注：平均値±標準偏差、-：データなし

8  
9 **(2) 植物油の使用実態について**

10 厚生労働省から提出された、全国主要都市に在住する一般消費者に対する調査  
11 結果によれば、揚げ油については、半数以上の家庭で別の料理で使い切ることな  
12 く廃棄されているとされている。また、揚げ油については、使用量と同程度廃棄  
13 する割合が高いとされている。

14  
15 **(3) 乳幼児用調製粉乳からの摂取**

16 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、厚  
17 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あるがグ  
18 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)とは別  
19 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取量を推  
20 定した。

1 ほ乳については 100%人工調製粉乳によったと仮定し、ほ乳量を「日本人の食  
2 事摂取基準 2010 年版」(参照 108) に準じて生後 5 か月まで(離乳開始前)  
3 及び生後 6~11 か月で 780 mL/人/日及び 525 mL/人/日<sup>(26)</sup>として、最悪のケース  
4 を想定して、それらに厚生労働省実態調査での最大検出値 0.053 ppm のグリシド  
5 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仮定すると、乳児の  
6 調製粉乳からのグリシドールの一日摂取量は、生後 5 か月までで約 0.041 mg/人/  
7 日、生後 6~11 か月で約 0.028 mg/人/日と推定した。

#### 9 (4) 油脂類の供給量

10 本 WG としては、一日摂取量の推計に農林水産省が毎年公表している食料需給  
11 表を活用することを検討した。

12 食料需給表は、1 年間の我が国の食料の供給状況をまとめたもので、農林水産  
13 省から毎年公表されている。食料需給表では、各食料の類別・品目別に国内生産  
14 量、輸入量・輸出量、国内消費仕向量、国民 1 人 1 年当たりの供給量、1 人 1 日  
15 当たりの供給量、熱量、たんぱく質量、脂質量、純食料 100 g 中の栄養成分量(熱  
16 量・たんぱく質量・脂質量)などを表示しており、栄養量の水準とその構成、消  
17 費構造の変化などを把握するのに活用されている。

18 本 WG としては、食料需給表の数値には工業用に利用された量が含まれている  
19 ため、家庭用として利用されることの多い高濃度に DAG を含む食品の試算に用  
20 いることは不適切と判断した。

21 一方、国民健康・栄養調査で得られた植物性油脂の品目別の内訳を推定する場  
22 合に、食料需給表の〇〇〇の数値を用いて按分することが有用と考えられた。  
23 2010~2012 年の食料需給表の〇〇〇で報告されている「植物油脂」の内訳は、  
24 **表 19**のとおりである(現在検討中)。

#### 26 (5) 一日摂取量の推計(試算)

##### 27 ①性別・年齢階層別の平均値からの試算

28 本試算においては、国民健康・栄養調査報告 2010~2012 年調査における「植  
29 物性油脂」の 性別、年齢階層別の平均摂取量の最大値である 8.0 g/人/日を参照  
30 することとした。これに農林水産省「食料需給表」の国内生産量で示された品目  
31 で按分して植物性油脂の品目別の摂取量を推計した。事務局修正

32 その上で、農林水産省「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイラン  
33 ス・モニタリング」での最大濃度〇〇 ppm のグリシドール相当のグリシドール  
34 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  
35 取量は〇〇 mg/人/日と推定される。これを国民の平均体重として食品健康影響評  
36 価で使われている値(55.1 kg)で除すると、〇〇×10<sup>-1</sup> mg/kg 体重/日となる。

##### 38 ②性別・年齢階層別の最大値からの試算

39 本試算においては、国民健康・栄養調査報告 2010~2012 年調査における「植  
40 物性油脂」の 15-19 歳男性の平均摂取量の最大値である 13.3 g/人/日を参照する  
41 こととした。これに農林水産省「食料需給表」の国内生産量で示された品目で按  
42 分して植物性油脂の品目別の摂取量を推計した。

43 その上で、農林水産省「食品の安全性に関する有害化学物質のサーベイラン

<sup>26</sup> 比重を 1 と仮定する。

1 ス・モニタリング」での最大濃度〇〇 ppm のグリシドール相当のグリシドール  
2 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  
3 取量は〇〇 mg/人/日と推定される。これを国民の平均体重として食品健康影響評  
4 価で使われている値 (55.1 kg) で除すると、 $〇〇 \times 10^{-6}$  mg/kg 体重/日となる。

#### 6 4. TDI と発がんユニットリスク (試算結果)

7 グリシドールの発がん性については、「II. 安全性に係る知見の概要 2. 毒  
8 性 (4) 発がん性」に示す通り、ラット及びマウスにおける経口発がん性試験に  
9 おいて、種々の組織・器官に腫瘍発生が認められたため、発がん性を有すると判  
10 断された。遺伝毒性については、「II. 安全性に係る知見の概要 2. 毒性 (1)  
11 遺伝毒性」に示すように、*in vitro* 試験で DNA 損傷、遺伝子突然変異及び染色体  
12 異常を誘発する証拠があり、また、*in vivo* 試験においてもその染色体異常誘発性  
13 を完全には否定できていないものと考えられた。

14 以上より、TDI と数理モデルによる発がんユニットリスクを併記することとし  
15 た。

##### 16 (1) TDI の算出について

17 NTP(1990)のラット及びマウスの発がん性試験では、発がん性に関する  
18 NOAELを得ることができなかつたので、ベンチマークドース法を適用して検  
19 討を行った。

20 試験の結果を、EPA の Benchmark Dose Software ver.2.1.2 の Gamma,  
21 Logistic, LogLogistic, LogProbit, Multistage, Probit, Weibull,  
22 Quantal-Linear の各モデルにフィッティングさせ、用量に対する反応 (腫瘍  
23 発生率) が最も大きかつた雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫の発生に係る  
24 BMD<sub>10</sub>(剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量)及び BMDL<sub>10</sub>(BMD<sub>10</sub>の  
25 95%信頼区間下限値)を算出した。

26 適合したモデルのうち最も低い BMDL 値を算出したモデルは LogLogistic  
27 Model (Restrict)であり (グラフ)、BMD<sub>10</sub>は 2.3 mg/kg 体重/日、BMDL<sub>10</sub>は  
28 1.6 mg/kg 体重/日と見積もられた。

29 この BMDL<sub>10</sub>を TDI 算出の出発点 (POD) として、不確実係数 1,000 (種  
30 差: 10、個体差:10、毒性重篤性 (発がん性): 10) を適用して、TDI は  $1.6 \times$   
31  $10^{-3}$  mg/kg 体重/日と設定できる。

##### 32 (2) 数理モデルによる発がんユニットリスクの算出について

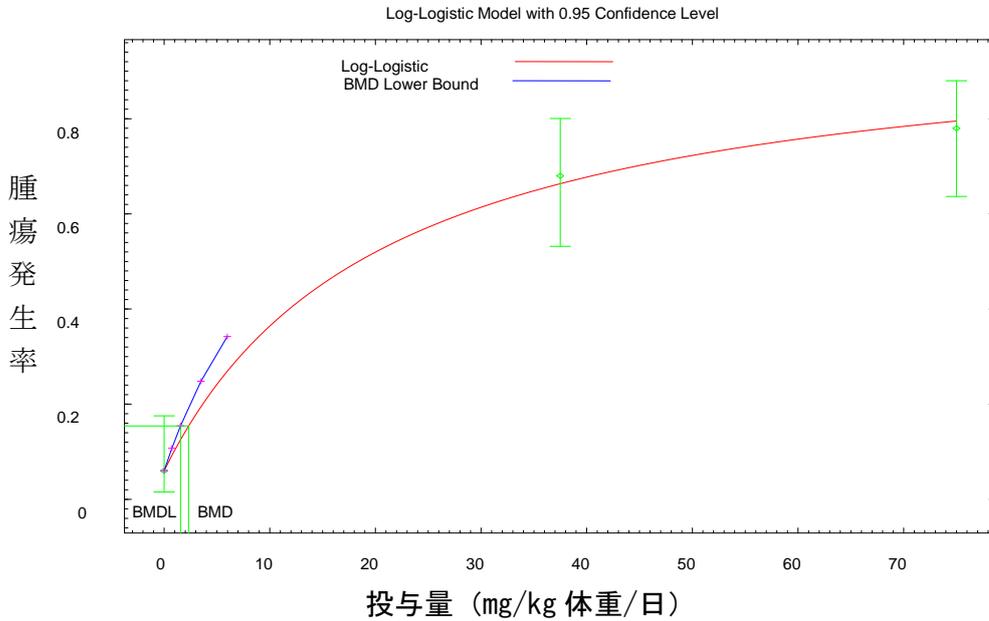
33 NTP(1990)のラットの発がん性試験により、グリシドールの経口暴露によ  
34 る過剰発がんリスクを、ベンチマークドースを用いた数理モデル (直線外挿法)  
35 により推定した。

36 上記の BMDL<sub>10</sub>の計算結果に基づき、雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫  
37 について、剰余腫瘍発生リスク  $10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6}$ に相当する曝露量は、  
38 BMDL のリスクを 0.1 とした場合の直線外挿を行うことにより表のように算  
39 出される。その結果、BMD 及び BMDL から算出された剰余腫瘍発生リスク  
40  $10^{-6}$ に相当する曝露量は、それぞれ  $2.3 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日、 $1.6 \times 10^{-5}$  mg/kg  
41 体重/日であった。

42 また、EFSA の推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値 (ラ

1 ット中皮腫の発生に係る BMDL<sub>10</sub>に基づく MOE が 10,000 となる暴露量) は  
 2  $1.6 \times 10^{-4}$  mg/kg 体重/日と見積もられる。

3 一方、グリシドールに体重 1kg 当たり 1mg の用量で生涯にわたり経口暴露  
 4 した時に、この暴露に関連してがんが生じるユニットリスク (経口傾斜係数：  
 5 Oral Slope Factor) は、0.0625 (mg/kg 体重/日)<sup>1</sup>となった。  
 6



7  
 8 グラフ ラット精巣鞘膜・腹膜中皮腫の LogLogistics Model(Restrict)曲線

9  
 10  
 11 表 NTP 発がん性試験結果 (雄ラット、精巣鞘膜・腹膜中皮腫) (1990)  
 12 に基づき算出された各剰余腫瘍発生リスクに相当する曝露量

| 剰余腫瘍発生リスク | 曝露量<br>(mg/kg 体重/日)  |
|-----------|----------------------|
| $10^{-1}$ | 1.6                  |
| $10^{-2}$ | $1.6 \times 10^{-1}$ |
| $10^{-3}$ | $1.6 \times 10^{-2}$ |
| $10^{-4}$ | $1.6 \times 10^{-3}$ |
| $10^{-5}$ | $1.6 \times 10^{-4}$ |
| $10^{-6}$ | $1.6 \times 10^{-5}$ |

13  
 14 III. 国際機関等における評価

15 1. IARC

16 1976 年、IARC 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  
 17 いる。その中で、Swern ら (1970) のマウスを用いた皮下投与発がん性試験で  
 18 限局性の肉腫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  
 19 ないこと、さらに、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  
 20 照 109)。また、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  
 21 おり、その中で、Swern ら (1970) 及び van Duuren ら (1972) のマウスを用  
 22 いた皮下投与発がん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

1 増加が認められておらず、また、ヒト疫学調査データは得られていないとしてい  
2 る（参照 1 1 0）。1987 年に刊行されたモノグラフにおいて、IARC は、1976  
3 年の評価内容について改訂を行い、上記 2 種類のグリシドール脂肪酸エステルを、  
4 グループ 3 (not classifiable as to carcinogenicity to humans) に分類している  
5 (参照 1 1 1)。  
6

7 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  
8 (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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 (probably carcinogenic to humans) に分類している。(参照 1 1 2)  
18

## 19 2. 米国

20 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  
21 エステルについて GRAS 物質としての届出が行われている。当該届出では、当  
22 該 GRAS 物質の不純物として懸念されたグリシドールについて検討が行われて  
23 いる。それによれば、NTP (1990) によるグリシドールについての発がん性試  
24 験で発生率の高かった腫瘍について、当該試験の用量範囲内の発生率に、EPA  
25 の Benchmark Software ver.1.3.2 のマルチステージモデルを最もよくフィット  
26 させたときの BMD<sub>10</sub> (剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量) 及び BMDL<sub>10</sub>  
27 (BMD<sub>10</sub>の 95%信頼区間下限値) が表 2 4 のとおり算出されている。用量に対  
28 する反応 (腫瘍発生率) が最も大きかったラットの精巣鞘膜・腹膜中皮腫の発生  
29 に係る BMD<sub>10</sub>は 4.6 mg/kg 体重/日、BMDL<sub>10</sub>は 3.7 mg/kg 体重/日であり、剰余  
30 腫瘍発生リスク 10<sup>-6</sup>に相当する BMD 及び BMDL はそれぞれ 4.4×10<sup>-5</sup> mg/kg  
31 体重/日、3.5×10<sup>-5</sup> mg/kg 体重/日であったとされている。当該届出者は、EFSA  
32 の推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値 (ラット中皮腫の発生  
33 に係る BMDL<sub>10</sub>に基づく MOE が 10,000 となる用量 : 3.7×10<sup>-4</sup> mg/kg 体重/日)  
34 は、上記の剰余腫瘍発生リスク 10<sup>-6</sup>相当 BMDL よりも約 10 倍高かったことを指  
35 摘している。2009 年 5 月、FDA から当該届出に異議がない旨の回答がなされて  
36 いる。(参照 1 1 3、1 1 4)  
37

表 2 4 NTP 発がん性試験結果 (1990) に基づく BMD 及び BMDL (mg/kg 体重/日) (参照 1 1 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 <sup>-1</sup> | 4.6                  | 3.7                  | 6.7                  | 4.9                  |
|     | 10 <sup>-6</sup> | 4.4×10 <sup>-5</sup> | 3.5×10 <sup>-5</sup> | 6.3×10 <sup>-5</sup> | 4.7×10 <sup>-5</sup> |
| 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 <sup>-1</sup> | 9.4                  | 5.4                  | 11.9                 | 8.2                  |
|     | 10 <sup>-6</sup> | 8.9×10 <sup>-5</sup> | 7.0×10 <sup>-5</sup> | 1.1×10 <sup>-4</sup> | 1.1×10 <sup>-4</sup> |

### 3. 欧州

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実施している。BfR は、NTP のグリシドールについてのラットを用いた発がん性試験で最も感度のよかった腫瘍 (精巣鞘膜・腹膜中皮腫) (註：表 1 7 (66 頁)) についての用量と発生率との関係から、BMDL<sub>10</sub> 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、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<sup>(27)</sup>して、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、そのリスク管理においては、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いる。(参照 xxi)

## IV. グリシドール脂肪酸エステルに関する知見のまとめ

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. 体内動態

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

<sup>27</sup> BfR の評価においては、DAG 油に限定することなく、食用油全体をその対象としている。

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、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行性に種差が存在し、ラット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

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、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、グリシドール脂肪酸エステル類については、グリシドールにみられた以上の遺伝毒性は認められず、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、体内ですべてグリシドールに変換され、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・利用されるものとして、その最も懸念されるハザード(遺伝毒性発がん)を基に検討を行うことが妥当であるとする。

## 3. TDI と発がんユニットリスク

グリシドールの発がん性における遺伝毒性の関与が不確実と考えられたので、TDI と数理モデルによる発がんユニットリスクを併記することとした。

グリシドールを用いたラット及びマウスの発がん性試験（NTP(1990)）では、発がん性に関する NOAEL を得ることができなかったため、ベンチマークドーズ法を適用して検討した結果、BMDL<sub>10</sub>は 1.6mg/kg 体重/日であり、不確実係数 1,000（種差 10, 個体差 10, 毒性重篤性（発がん性）10）を適用して、TDI は  $1.6 \times 10^{-3}$  mg/kg 体重/日と設定した。

また、BMDL<sub>10</sub>から算出された剰余腫瘍発生リスク  $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 及び  $10^{-6}$ に相当する暴露量は、それぞれ  $1.6 \times 10^{-3}$ 、 $1.6 \times 10^{-4}$ 、 $1.6 \times 10^{-5}$  mg/kg 体重/日であった。

#### 4. 暴露評価

本 WG は、当初、グリシドール脂肪酸エステル類の含有量の低減措置がとられる前の含有量を用いた検討を行ったところ、その当時は現在に比べてかなり多くのグリシドール脂肪酸エステル類が含まれていたものと考えられた。

しかし、評価要請の対象である、高濃度に DAG を含む食品は、2009 年 9 月に製造販売が中止され、すでに流通しておらず、食品健康影響評価の対象が存在していない。このため、本件については、さらなるデータの入手は不可能と考えられ、食品健康影響評価は困難である。

また、過去に摂取した者については、個々の摂取実態に基づき、判断する必要があると考えられる。

なお、本 WG は、現在流通している食用油に由来するグリシドール脂肪酸エステル類の一日摂取量を推計し、当該グリシドール脂肪酸エステル類が、等モルのグリシドールに変換されたという仮定で評価する必要があると考え、○パターンの試算を示した。

その結果、グリシドールの一日摂取量は、○～○mg/kg 体重/日であると試算された。

#### 5. まとめ

現在流通している食用油には、わずかなグリシドール脂肪酸エステル類が含まれており、剰余腫瘍発生リスクは○○程度と極めて低いものの、グリシドール脂肪酸エステルが変換されたグリシドールは遺伝毒性発がん物質であることを勘案すると、グリシドール脂肪酸エステルは、ALARA(As Low As Reasonably Achievable)の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で出来る限り低いレベルに抑えるべきである。

今後、グリシドール脂肪酸エステルについて、さらなる毒性試験などの科学的知見の収集が望まれる。

1  
2

1 <別紙 1 : 略称>

| 略称          | 名称等  |
|-------------|--|
| ALARA       | as low as reasonably achievable : 合理的に達成可能な限り低く        |
| APCI        | atmospheric pressure chemical ionization : 大気圧化学イオン化   |
| BfR         | Bundesinstitut für Risikobewertung : 独連邦リスク評価研究所       |
| B16F10      | マウス悪性黒色腫由来培養細胞株  |
| CHL/IU      | チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株                                   |
| CHO         | チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株                                  |
| CHO-K1      | チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株                                  |
| CTL         | 細胞傷害性 T 細胞   |
| diHOPrVal   | <i>N</i> -(2,3-ジヒドロキシプロピル)バリン                          |
| EPA         | Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁              |
| GRAS        | generally recognized as safe : 一般的に安全とみなされる            |
| IARC        | International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関 |
| $K_m$       | Michaelis-Menten 定数                                    |
| L5178Y      | マウスリンパ腫由来培養細胞株   |
| L5178Y $tk$ | マウスリンパ腫由来培養細胞株   |
| 3-MCPD      | 3-クロロ-1,2-プロパンジオール                                     |
| MLR         | 混合白血球反応  |
| MOE         | margin of exposure : 暴露マージン                            |
| NTP         | National Toxicology Program                            |
| P815        | マウスリンパ芽球様肥満細胞由来培養細胞株                                   |
| SCE         | 姉妹染色分体交換   |
| SIM         | selected ion monitoring : 選択イオンモニタリング                  |
| 6-TG        | 6-チオグアニン   |
| UDS         | 不定期 DNA 合成   |
| V79         | チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株                                   |
| WI38        | ヒト肺由来培養細胞株   |

2

3

## 1 <参照>

- i 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>
- ii 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>
- iii 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>
- iv 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.
- v 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>
- vi 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>
- vii 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.
- viii 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>
- ix 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.
- x 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>
- xi 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>
- xii 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>
- xiii 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>
- xiv 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>
- xv 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>
- xvi 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>
- xvii 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>
- xviii 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>
- xix 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>
- xx 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>
- xxi 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.
- 2 2 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 3 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>
- 2 4 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>
- 2 5 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.
- 2 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 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>
- 2 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 9 月 4 日府食第 858 号），2009.
- 2 8 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>
- 2 9 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>
- 3 0 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>

- 3 1 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>
- 3 2 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>
- 3 3 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>
- 3 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>
- 3 5 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>
- 3 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). 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>
- 3 7 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>
- 3 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 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>
- 3 9 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.

- 40 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23年9月5日食安基発0905第1号), 2011.
- 41 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23年12月23日食安基発1213第1号), 2011.
- 42 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.
- 43 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】
- 44 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.
- 45 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】
- 46 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】
- 47 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】
- 48 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】
- 49 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」】
- 50 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】
- 51 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】
- <sup>5 2</sup> Jones AR and O'Brien RW: Metabolism of three active analogues of the male antifertility agent  $\alpha$ -chlorohydrin in the rat. *Xenobiotica* 1980; 10(5): 365-70 【 I -3】
- <sup>5 3</sup> 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】
- <sup>5 4</sup> 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】
- <sup>5 5</sup> 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】
- <sup>5 6</sup> Honda H, Onishi M, Fujii K, Ikeda N, Yamaguchi T, Fujimori T et al.: Measurement of glycidol hemoglobin adducts in humans who ingest edible oil containing small amounts of glycidol fatty acid esters. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(10): 2536-40
- <sup>5 7</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】
- <sup>5 8</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>5 9</sup> 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】
- <sup>6 0</sup> 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】
- <sup>6 1</sup> 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】

- 
- <sup>6 2</sup> 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】
- <sup>6 3</sup> 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】
- <sup>6 4</sup> 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】
- <sup>6 5</sup> 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】
- <sup>6 6</sup> 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】
- <sup>6 7</sup> 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】
- <sup>6 8</sup> 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】
- <sup>6 9</sup> Wade DR, Airy SC and Sinsheimer JE: Mutagenicity of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 1978; 58: 217-23 【Ⅱ-10】
- <sup>7 0</sup> Wade MJ, Moyer JW and Hine CH: Mutagenic action of a series of epoxides. *Mutat Res* 1979; 66: 367-71 【Ⅱ-11】
- <sup>7 1</sup> De Flora S: Metabolic activation and deactivation of mutagens and carcinogens. *Ital J Biochem* 1979; 28: 81-103 【厚 C : 文献 4】
- <sup>7 2</sup> Voogd CE, van der Stel JJ and Jacobs JJJAA: The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 1981; 89: 269-82 【Ⅱ-13】
- <sup>7 3</sup> Hussain S: Dose-response relationships for mutations induced in *E. coli* by some model compounds. *Hereditas* 1984; 101: 57-68 【Ⅱ-15】
- <sup>7 4</sup> 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:

- 75 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】
- 76 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 of 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】
- 77 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】
- 78 Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. *Carcinogenesis* 1990; 11(3): 497-8 【Ⅱ-18】
- 79 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】
- 80 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】
- 81 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】
- 82 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 of 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】
- 83 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】
- 84 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】
- 85 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】

- 
- <sup>86</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】
- <sup>87</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  
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】
- <sup>88</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>89</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>90</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>91</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>92</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>93</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>94</sup> 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】
- <sup>95</sup> Walpole AL: Carcinogenic action of alkylating agents. Ann NY Acad Sci 1958;  
68(3) :750-61 【厚 B : GE-2】
- <sup>96</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>97</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>98</sup> Jackson H, Campbell ISC and Jones AR: Is glycidol an active intermediate in the antifertility action of  $\alpha$ -chlorohydrin in male rats? *Nature* 1970; 226: 86-7 【II-4】
- <sup>99</sup> Slott VL and Hales BF: Teratogenicity and embryoletality of acrolein and structurally related compounds in rats. *Teratology* 1985; 32: 65-72 【II-5】
- <sup>100</sup> 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】
- <sup>101</sup> 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】
- <sup>102</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>103</sup> 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】
- <sup>104</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>105</sup> 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/eiyou07/01.html>
- <sup>106</sup> 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/eiyou08/01.html>
- <sup>107</sup> 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/eiyou09/01.html>
- <sup>108</sup> 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】

- 
- <sup>1 0 9</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>1 1 0</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>1 1 1</sup> 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】
- <sup>1 1 2</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>1 1 3</sup> 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>
- <sup>1 1 4</sup> 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](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000269.pdf)