

(案)

対象外物質※評価書

グリセリンクエン酸 脂肪酸エステル

2017年10月

食品安全委員会農薬専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要 約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. CAS 番号.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 開発の経緯等.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄.....	7
2. 毒性に関する知見.....	7
(1) 急性毒性試験 <参考資料>.....	7
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 <参考資料>.....	7
(3) 遺伝毒性試験.....	7
3. 残留性について.....	8
4. 国際機関等における評価の概要.....	8
(1) JECFA における評価.....	8
(2) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価.....	9
(3) 欧州食品科学委員会 (SCF) における評価.....	9
(4) カナダ保健省 (Health Canada) における評価.....	9
III. 食品健康影響評価.....	10
・ 参照.....	11

＜審議の経緯＞

- 2016年 8月 23日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：いちご）
- 2017年 6月 15日 厚生労働大臣から食品衛生法第11条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0615第2号）、関係書類の接受（参照1～12）
- 2017年 6月 20日 第654回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2017年 10月 12日 第153回農薬専門調査会幹事会
- 2017年 10月 31日 第671回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017年1月7日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2016年4月1日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明（座長代理）	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野 敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀
長野嘉介（座長代理）	川口博明
與語靖洋（座長代理）	久野壽也
石井雄二	篠原厚子
太田敏博	代田真理子

高橋祐次
塚原伸治
中塚敏夫
増村健一
吉田 充

*：2017年9月30日まで

<第153回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清
上路雅子	本間正充

松本清司

要 約

殺虫剤（殺ダニ剤）「グリセリンクエン酸脂肪酸エステル」（CAS No. 144158-13-4）について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの食品を經由した暴露により問題となる毒性所見は認められなかった。

食品添加物として使用されるグリセリンクエン酸脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリンクエン酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：グリセリンクエン酸脂肪酸エステル

英名：Citric acid esters of mono- and diglycerides of fatty acid

3. CAS 番号

144158-13-4

（英名）Glyceryl monooleate citrate

4. 分子式

混合物（代表成分として、構造式中の R_1 がオレイン酸残基、 R_2 がクエン酸残基、 R_3 が水素原子の場合 $C_{27}H_{46}O_{10}$ ）

5. 分子量

混合物（代表成分として、構造式中の R_1 がオレイン酸残基、 R_2 がクエン酸残基、 R_3 が水素原子の場合 530.6）

6. 構造式



R_x は以下のもののいずれか

R_1 =脂肪酸残基又はグリセリンモノ又はジ脂肪酸エステル残基

R_2 =クエン酸残基又はクエン酸多量体の残基

R_3 =水素原子

ただし、

R_1 は 1 又は 2 個、 R_2 は 1 又は 2 個、 R_3 は 0 又は 1 個、

R_1 と R_2 と R_3 の合計は 3 個

7. 開発の経緯等

グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、協友アグリ株式会社によって発見された殺虫剤（殺ダニ剤）であり、薬液が虫体を被膜することによりアブラムシ類、ハダニ類等のような微小害虫の気門を物理的に封鎖して窒息させる効果が確認されている。

グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、国内では食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つとして食品用乳化剤として使用されているが、使用基準は設定されていない。

海外では、米国においてクエン酸脂肪酸モノ及びジグリセリドが GRAS (Generally Recognized As Safe) 物質としてリスト化されており、EU でも食品添加物として登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：いちご）がなされ、また、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルに関する科学的知見を整理した。なお、「4. 国際機関等における評価の概要」では、JECFA、FDA 等における評価について記載した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、食品添加物のグリセリン脂肪酸エステルの一つと位置付けられていること等から、吸収・分布・代謝・排泄の試験は実施されていない。

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験 <参考資料¹>

グリセリンクエン酸脂肪酸エステル（製剤：50%乳剤）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2～4）

表 1 急性毒性試験概要（製剤）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

/：実施せず

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 <参考資料²>

日本白色種ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験（製剤：50%乳剤）が実施された結果、眼に対しては結膜発赤及び分泌物が認められ、ごく軽度の刺激性が認められた。皮膚に対しては紅斑及び浮腫が全例に認められ、中等度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（製剤：50%乳剤）が実施された結果、皮膚感作性が認められた。（参照 2、5～7）

(3) 遺伝毒性試験

グリセリンクエン酸脂肪酸エステル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 2 に示されているとおり、陰性であった。（参照 2、8）

¹ 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

² 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

表 2 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 μg/プレート ^a (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：5,000 μg/プレートでは、+/-S9 のいずれにおいても検体の沈澱が認められた。

3. 残留性について

食品添加物としてのグリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、製造時における食品成分の乳化剤の用途でパン、飲料・乳飲料、チューインガム等の食品に含まれており、食品添加物として使用した場合の暴露量は 40 mg/人/日と推定される。

グリセリンクエン酸脂肪酸エステル（製剤：50%乳剤）の 500 倍希釈液をいちごに散布処理したときの推定残留濃度は、気門封鎖剤の汎用的な使用回数である 4 回とすると 59.6 mg/kg と算出され、いちごの平均摂取量の最大値 7.8 g/人/日、1 日最大摂取量 200 g/人/日で摂取した場合の推定摂取量は 0.46～11.9 mg/人/日となる。この摂取量は、グリセリン脂肪酸エステルの食品添加物としての使用量の 0.1%～2.1%、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの食品添加物としての使用量の 1.2%～30%であることを考えれば、農薬グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリンクエン酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は低いと考えられる。（参照 2）

4. 国際機関等における評価の概要

(1) JECFA における評価

グリセリンクエン酸脂肪酸エステルを対象として 1973 年に評価され、一日摂取許容量 (ADI) は「制限しない (not limited)」との結論が出されている。（参照 9）

① *In vivo*

腸管から吸収されたグリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、グリセリン、クエン酸及び脂肪酸に完全に加水分解される。また、グリセリンクエン酸脂肪酸エステル 20%含有飼料を離乳期のラット（雌雄各 5 匹）に 7 日間摂取させた結果、体重及び摂餌量に影響は認められず、99%消化されることが算出された。（参照 2、9）

② *In vitro*

腭リパーゼ又は肝エステラーゼによってグリセリンクエン酸脂肪酸エステル

を加水分解（pH7.5～8.5、2時間）させた結果、いずれの酵素でもほぼ同量のクエン酸が生じた。（参照 9）

③ 亜急性毒性試験

ラット（系統不明、一群雌雄 20 匹）を用いた 10 日間混餌（23.1%及び 37.5%グリセリンクエン酸脂肪酸エステル含有飼料並びに 16.7%及び 35.5%ラード含有飼料：平均検体摂取量はいずれも不明）投与による 10 日間亜急性毒性試験が実施された。

37.5%グリセリンクエン酸脂肪酸エステル含有飼料投与群では、下部ネフロンに異栄養性石灰化³が認められたが、23.1%投与群では検体投与による影響は認められなかった。また、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの構成成分であるグリセリン、クエン酸及び脂肪酸の混合物を 23.1%及び 37.5%含有する飼料を 10 日間混餌投与した場合も同様の結果であった。

糞便脂肪量及び体内脂肪分布の結果から、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは全て消化されるが、吸収率はラードの約 50%であった。（参照 2、9）

（2）米国食品医薬品庁（FDA）における評価

FDA では、クエン酸脂肪酸モノ及びジグリセリドが GRAS 物質としてリスト化されている。（参照 2、10）

（3）欧州食品科学委員会（SCF）における評価

SCF では、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルを対象として、ADI は「特定しない（not specified）」との結論が出されている。（参照 2、11）

（4）カナダ保健省（Health Canada）における評価

Health Canada では、乳幼児及び小児におけるコホート研究の結果、95 mg/100 mL のグリセリンクエン酸脂肪酸エステルを 13 週間摂取させたところ、明らかな影響は認められなかった。さらに、乳幼児 10 人に 143.6 mg/100 mL のグリセリンクエン酸脂肪酸エステル調製液剤を 20 週間摂取させたところ、血漿タンパク質及びアミノ酸に影響は認められなかった。これらのことから、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、乳幼児用特定医療目的調製乳、特に結晶アミノ酸及びタンパク質加水分解物を原料とした調製乳の乳化剤として 1,550 mg/L を最大量とする使用が認められている。（参照 2、12）

³ グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの加水分解により生成するクエン酸が体内のカルシウムと結合して、クエン酸カルシウムとして下部ネフロンに沈着すると考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、殺虫剤（殺ダニ剤）「グリセリンクエン酸脂肪酸エステル」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの食品を経由した暴露により問題となる毒性所見は認められなかった。

食品添加物として使用されるグリセリンクエン酸脂肪酸エステルが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているグリセリンクエン酸脂肪酸エステルの量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、グリセリンクエン酸脂肪酸エステルは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について(平成 29 年 6 月 15 日付け厚生労働省発生食 0615 第 2 号)
- 2 試験成績の概要及び考察：グリセリンクエン酸脂肪酸エステル、平成 28 年 3 月 28 日作成：協友アグリ株式会社、一部公表
- 3 KYIF-1402 乳剤のラットを用いた急性経口毒性試験、株式会社ボゾリサーチセンター (2015 年)、未公表
- 4 KYIF-1402 乳剤のラットを用いた急性経皮毒性試験、株式会社ボゾリサーチセンター (2015 年)、未公表
- 5 KYIF-1402 乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験、株式会社ボゾリサーチセンター (2015 年)、未公表
- 6 KYIF-1402 乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験、株式会社ボゾリサーチセンター (2015 年)、未公表
- 7 KYIF-1402 乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehier Test 法)、株式会社ボゾリサーチセンター (2015 年)、未公表
- 8 グリセリンクエン酸脂肪酸エステルの細菌を用いる復帰突然変異試験、一般財団法人食品薬品安全性センター (2015 年)、未公表
- 9 JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifier and thickening agents. Citric and fatty acid esters of glycerol. WHO Food Additives Series No.5 (1974)
- 10 U.S.Food and Drug Administration: EAFUS: A Food Additive Database (1998)
- 11 Commission of the European Communities: Reports of the Scientific Committee for Food. Seventh Series (1978)
- 12 Health Canada: Information Document on Health Canada's Proposal to Amend the Food and Drug Regulation to Permit Use of Citric Acid Esters of Mono- and Diglycerides (1) as a Food Additive in Infant Formulae for Special Medical Purposes: and (2) in Those Food that are Currently Permitted to Contain Monoglyceride Citrate (2010)