

## 1. 概要

食品中のクロロプロパノール類は製造工程で生成する物質です。1990 年代に、欧州で流通する調味料中から 3-モノクロロプロパン-1,2-ジオール(3-MCPD)が検出されたことが世界的に注目されました<sup>1,2</sup>。3-MCPD 及び 1,3-ジクロロ-2-プロパノール(1,3-DCP)等のクロロプロパノール類は、調味料である酸加水分解植物性たんぱく(酸-HVP)の製造工程で生成します。各国では酸-HVP 中の 3-MCPD を低減する取組みが実施されてきました。コーデックス委員会は 2008 年、低減のための実施規範を策定し、酸-HVP を含む液状調味料の 3-MCPD の最大基準値を設定しました<sup>3</sup>。日本国内では、2000 年以降、醤油や酸-HVP 中の 3-MCPD の実態解明及び低減対策が農林水産省及び食品事業者により実施されてきました。

2006 年には精製した食用油中に、3-MCPD 脂肪酸エステル、2009 年にはその類縁体であるグリシドール脂肪酸エステルの含有が明らかになりました<sup>4,5</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルは、油脂を精製するための脱臭工程等により生成します。各国では油脂の製造工程でのこれら物質を低減する取組みが実施されてきました。コーデックス委員会は 2019 年、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルを低減するための実施規範を作成しました<sup>6</sup>。日本国内では、2009 年以降、油脂中のこれら物質の実態解明、低減対策、分析法の開発が農林水産省及び食品事業者により実施されてきました。同省は 2020 年、国内関係団体と連携し、食品事業者のための 3-MCPD 脂肪酸エステル類及びグリシドール脂肪酸エステル類の低減対策の手引きを公表しました<sup>7</sup>。

3-MCPD についてのリスク評価が FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)により実施されてきました<sup>8,9,10,11</sup>。JECFA は 2001 年、遊離型の 3-MCPD について暫定最大耐容一日摂取量(PMTDI)<sup>①</sup> 2 µg/kg 体重/日を設定し、2006 年にも据え置きました。2016 年には、3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルの合計についての PMTDI 4 µg/kg 体重/日(3-MCPD 当量)を設定しました<sup>11</sup>。また、3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルの摂取量は、乳児以外の子供や大人は食品からでは PMTDI より少なく健康への悪影響が生じる可能性は低いこと、一方、乳児用調製乳だけを飲む乳児の摂取量は地域によっては PMTDI より高い可能性があることと評価しました。1,3-DCP について JECFA は 2006 年、MOE(ばく露マージン)<sup>②</sup>は高摂取群でも 24,000 であり、10,000 よりも十分に大きいことから、ヒトの健康への懸念は低いと結論付けています<sup>10</sup>。グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステルについて JECFA は 2016 年、平均的な摂取量の人々の MOE は乳児で 670~24,000、子供で 2,400~12,000、成人で 8,000~24,000 であり、10,000 未満の地域があることから、人の健康への懸念を示しています。

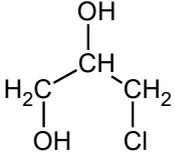
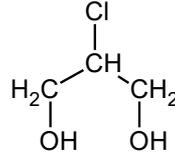
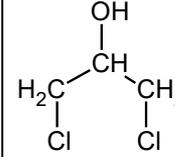
① 耐容一日摂取量(TDI):意図的に使用されていないにもかかわらず食品中に存在する物質(重金属、かび毒等)について、ヒトが一生にわたって毎日摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量のこと。体重 1kg 当たりの物質の摂取量で示される(mg/kg 体重/日)。なお、JECFA では PMTDI(暫定最大耐容一日摂取量)を用語としている。

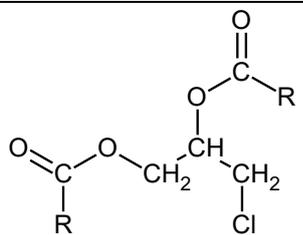
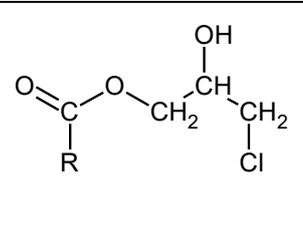
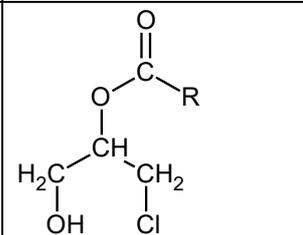
② MOE(ばく露マージン):毒性試験等で得られた無毒性量(NOEL)、最小毒性量(LOEL)、BMDL 等のハザードの毒性に関する評価値を、実際のヒトのばく露量(摂取量)あるいは推定摂取量で割った値。リスク管理の優先付けを行う手段として用いられることがある。一般に、遺伝毒性発がん物質の場合は概ね 1 万未満、それ以外の場合(例:神経毒性物質)は概ね 100 未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈される。

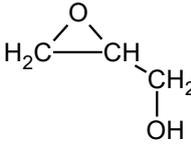
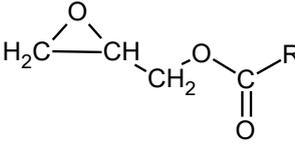
食品安全委員会は、日本人のクロロプロパノール類のばく露量を算出しました<sup>12</sup>。2017年、乳児用調製粉乳中の3-MCPD脂肪酸エステルを含む3-MCPDの推定摂取量は、生後5か月までは3.8 µg/kg体重/日、生後6～11か月で1.9 µg/kg体重/日であり<sup>13</sup>、JECFAによる2016年のPMTDIを下回りました。食品中の3-MCPD脂肪酸エステルの濃度を低減するための適切な取組みが進められることが重要であるとしました。また、2015年には、グリシドール脂肪酸エステルについての成人のMOEは9,100であり、10,000を僅かに下回りました<sup>14</sup>。合理的に達成可能な範囲で、できる限りグリシドール脂肪酸エステルの低減に努める必要があるとしました。

## 2. クロロプロパノール類とは

### 2.1. 構造式及び物理化学的性状

和名(略称)	3-モノクロロプロパン-1,2-ジオール(3-MCPD)	2-モノクロロプロパン-1,3-ジオール(2-MCPD)	1,3-ジクロロ-2-プロパノール(1,3-DCP)
英名	3-monochloropropane-1,2-diol	2-monochloropropane-1,3-diol	1,3-monochloropropane-2-diol
CAS 番号	96-24-2	479-04-1	96-23-1
分子式	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ClO <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> O
構造式			
分子量	110.55	110.5	128.99
融点	-40°C		
沸点	213°C		174～175°C

和名(略称)	3-モノクロロプロパン-1,2-ジオール(3-MCPD)脂肪酸エステル類		
英名	3-monochloropropane-1,2-diol fatty acid esters		
和名(略称)	3-MCPD-1,2-ジエステル	3-MCPD-1-モノエステル	3-MCPD-2-モノエステル
構造式			

和名(略称)	グリシドール(2,3-エポキシ-1-プロパノール)	グリシドール脂肪酸エステル類
英名	Glycidol (2,3-epoxy-1-propanol)	Glycidol fatty acid esters (Glycidyl fatty acid esters)
CAS 番号	556-52-5	—
分子式	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	—
構造式		
分子量	74.08	—
融点	-45°C	—
沸点	66°C	—

## 2. 2. 生成メカニズム

クロロプロパノール類については、まず 1978 年に食品素材としての酸加水分解植物性たんぱく質(酸-HVP:Hydrolyzed Vegetable Protein)の研究の中でクロロプロパノールの存在が発見されました<sup>15</sup>。その後の酸-HVP のモデル研究では、3-モノクロロプロパン-1,2-ジオール(3-MCPD)、2-モノクロロプロパン-1,3-ジオール(2-MCPD)、1,3-ジクロロ-2-プロパノール(1,3-DCP)、及び 2,3-ジクロロ-1-プロパノール(2,3-DCP)並びに、それらの脂肪酸エステルが微量に検出されました<sup>16</sup>。酸-HVP の製造過程でのクロロプロパノール類(遊離体)の生成経路は、植物性たんぱく質に含まれる脂質が加水分解してグリセリンが生成し、これが塩酸と反応する経路、また、脂質と塩酸が反応してクロロプロパノールの脂肪酸エステルが生成し、これが加水分解される経路などが考えられています<sup>1</sup>。なお、クロロプロパノールの低減のため、塩酸の代わりにアルカリで処理する加水分解植物性たんぱく質(HVP)の製造方法もあります。

クロロプロパノールの脂肪酸エステル類については、精製された食用油脂中に、2006 年に 3-MCPD 脂肪酸エステル及び 2-MCPD 脂肪酸エステルが<sup>17</sup>、2009 年にグリシドール脂肪酸エステルも含まれることが分かりました<sup>18</sup>。これらの脂肪酸エステル類は、植物や動物から抽出した油脂に含まれる不純物を除くための精製工程で生成します<sup>1</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステルは、脱臭工程の高温下で油脂と油脂中に含まれる塩素が反応して生成すること、グリシドール脂肪酸エステルは、塩素の存在に依らず、高温下で生成することが報告されています。

## 2. 3. 注目されるようになった経緯

食品中のクロロプロパノール類(遊離体)は 1990 年代、欧州各国で市販されている調味料及び食品から 3-MCPD が検出されたことが英国食品庁等から公表されたことで世界的に注目されました<sup>19</sup>。クロロプロパノールの脂肪酸エステル類は、精製された油脂中に、2006 年に 3-MCPD 脂肪酸エステル、2009 年にグリシドール脂肪酸エステルが含まれることが欧州で発表されたことにより注目されました<sup>11,17,18</sup>。

クロロプロパノール類の健康影響については、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)が1993年、3-MCPD 及び 1,3-DCP についての文献レビューを行いました<sup>8</sup>。当時、3-MCPD については、短期投与によりラットの腎臓重量の増加や雄ラットの生殖障害、及び長期投与により複数の臓器において良性腫瘍の発生率の増加が報告されていました。1,3-DCP については、長期投与によりラットの複数の臓器において悪性腫瘍の発生率の増加が報告されていました。その後、JECFA では 2001年、2006年、及び 2016年の会合で毒性学的知見の収集、ばく露評価、ハザード評価がされてきました<sup>9,10,11</sup>。

### 3. 毒性等に関する知見

#### 3. 1. 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステル

##### 1) 体内動態

3-MCPD は、動物実験において、摂取後に迅速かつ効率的に吸収されます<sup>9,19</sup>。3-MCPD の主な代謝経路は、アルコール脱水素酵素によりβ-クロロ乳酸を経てシュウ酸に至る経路、及びグルタチオン抱合により 2,3-ジヒドロキシプロピルメルカプトン酸(DHPMA)に至る経路等があります<sup>(JECFA2001), 19</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステル又はグリシドール脂肪酸エステルは、動物実験及び in vitro 試験では、それぞれすみやかに 3-MCPD 又はグリシドールに加水分解されます。

ラットに 100 mg/kg 体重の <sup>14</sup>C 標識 3-MCPD を単回腹腔内投与した結果、24 時間以内に、30%が CO<sub>2</sub>として排出され、8.5%が 3-MCPD のまま尿中に排出されました<sup>19</sup>。また、雌雄ラットに 1.8 mg/kg 体重の 3-MCPD を単回経口投与した場合、雌では 10.5%、雄では 27.5%が DHPMA として尿中から排出されました。一方、3-MCPD の 1%未満がβ-クロロ乳酸として尿中から排出されたとの報告もあります。ラットに 3-MCPD ジパルミチン酸脂肪酸エステルを投与した 2 つの研究では、3-MCPD の生物学的利用率は、尿中の代謝物から 70%、血液中の 3-MCPD から 86%と計算されました。

##### 2) 急性毒性

3-MCPD について、成雄ラットへの経口投与による LD<sub>50</sub>は 152 mg/kg 体重、ICR マウスへの経口投与による LD<sub>50</sub>は 191 mg/kg 体重でした<sup>11</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステルの LD<sub>50</sub>は、3-MCPD よりも 1 桁大きく、急性毒性は低いと報告されています。

##### 3) 短期毒性

ラット及びマウスにおける複数の反復毒性試験において、毒性の標的器官は腎臓であることが報告されています<sup>11</sup>。B6C3F1 マウスに 200 mg/L(雄 37 mg/kg 体重/日、雌 30.2 mg/kg 体重/日相当)の 3-MCPD 水を 13 週間飲水投与した場合、雌雄ともに腎臓の相対重量の増加がありました。雌雄 F344 ラットにオリーブ油で 0~171.4mg/kg 体重/日の 3 種の 3-MCPD 脂肪酸エステルを 13 週間強制経口投与した結果、腎臓の重量増加をエンドポイントとした無毒性量(NOEL)<sup>③</sup>は 1.8 mg/kg 体重/日(3-MCPD 当量)、及び最小毒性量(LOEL)<sup>④</sup>は 7.2 mg/kg 体重/日(3-MCPD 当量)でした。

③ 無毒性量(NOEL):ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、有害影響が認められなかった最大投与量のこと。通常は、様々な動物試験において得られた個々の無毒性量の中で最も小さい値をその物質の無毒性量とする。

④ 最小毒性量(LOEL):ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、毒性学的な有害影響が認められた最小投与量のこと。

#### 4) 長期毒性・発がん性

3-MCPD による発がん性は、マウスでは認められませんでした。ラットへの2年間の長期投与の2つの研究では、腎臓の尿細管への影響があり腺腫が生じたと報告されています<sup>9,10,11,12</sup>。

Choらは2008年、雌雄SDラットに0、25、100、400 mg/Lの3-MCPDを雄104週間、雌100週間飲水投与しました(雄0、2.0、8.3、29.5 mg/kg 体重/日、雌0、2.7、10.3、37.0 mg/kg 体重/日に相当)<sup>11,20</sup>。最高用量の群では体重減少が認められました。雄ラットでは、最低用量の群でも、腎臓(腎尿細管過形成及び慢性進行性腎症)、及び精巣(萎縮及び動脈炎)の組織学的変化が毒性として認められました。雌ラットは雄ラットよりも腎臓における感受性が低く、雌ラットは慢性進行性腎症が10.3 mg/kg 体重/日、腎尿細管過形成が37.0 mg/kg 体重/日以上で有意に増加しました。

Sunaharaらは1993年、雌雄F344ラットに、2.7、26.5、105.9、502.8 mg/Lの3-MCPDを104週間飲水投与しました(雄0.11、1.1、5.2、28.3 mg/kg 体重/日、雌0.14、1.4、7.0、35.3 mg/kg 体重/日に相当)<sup>11,21</sup>。高用量の2群では体重減少が認められました。用量に依存した過形成又は腫瘍の発生頻度の増加が、腎臓(腎尿細管過形成及び腺腫)、精巣(ライディッヒ細胞過形成等)、乳腺、及び包皮腺で認められました。JECFAは2016年において、2001年(第57回会議)の検討内容を考慮し、最も低濃度で認められたエンドポイントは尿細管過形成であり、腎臓が主要な標的臓器であると結論付けました。また、最小影響量(LOEL)<sup>⑤</sup>を1.1 mg/kg/体重/日としました。

なお、JECFAは2016年の段階では、3-MCPD 脂肪酸エステルについての発がん性の情報はないとしています<sup>19</sup>。

#### 5) 生殖発生毒性

雄ラットへの1-30 mg/kg 体重/日の3-MCPDの1-2週間経口投与では精子の運動能の低下が観察されたことから、EFSAは2018年、精子の運動性の指標である曲線速度(VCL)を最も低濃度で認められたエンドポイントとしました<sup>22</sup>。

#### 6) 遺伝毒性

3-MCPD及び3-MCPD 脂肪酸エステルについての動物試験による遺伝毒性試験が複数報告されていますが、いずれも陰性でした<sup>11</sup>。

2-MCPDについては、EFSAは2016年、毒性データは限られているため、用量応答の評価には不十分であるとしてきました。2-MCPDの分子構造から考えて、3-MCPDと同じ代謝パターンを示す可能性は低いとしています。

### 3. 2. 1,3-DCP

#### 1) 体内動態

ラットに50 mg/kg 体重/日の1,3-DCPを5日間経口投与した場合、尿中に投与量の5%がβ-クロロ乳酸として、1%がN,N'-ビスアセチル-S,S'-(1,3-ビスシステニル)プロパン-2-オール等として排出されました<sup>9</sup>。この代謝では、エピクロロヒドリンが中間体と考えられ、グルタチオン抱合を経てメルカプツール酸または3-MCPDになり、3-MCPDは更にβ-クロロ乳酸からシュウ酸に酸化されると考えられています。ラ

⑤ 最小影響量(LOEL):ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の安全性試験において、生物学的な影響が観察される最小投与量(濃度)のこと。

ットに 1,3-DCP を単回皮下投与した他の試験では、投与量の 2.4%が 1,3-DCP、0.35%が 3-MCPD、0.43%が 1,2-プロパンジオールとして尿中に存在していました。

## 2)急性毒性

ラットにおける 1,3-DCP の LD<sub>50</sub>は、経口投与では 120 mg/kg 体重、腹腔内投与では 110 mg/kg 体重でした<sup>9</sup>。別の研究では、ラットへの経口投与による LD<sub>50</sub>は 140 mg/kg 体重でした。

## 3)短期毒性

雌雄 SD ラットに 0、0.1、1、10、100 mg/kg 体重/日相当の 1,3-DCP 水を 13 週間経口投与した場合、100 mg/kg 体重/日では、雄雌とも体重増加率と摂餌量の減少、血液学的パラメータの変動、肝及び腎重量の増加、血液生化学と尿パラメータの変動、胃、腎、肝、及び鼻腔の組織学的変化が認められました<sup>9</sup>。血液生化学パラメータの変動は腎及び肝の障害に起因するものと考えられました。10 mg/kg 体重/日では、雄雌ともに肝重量が増加し、雄で胃、腎、及び肝に組織学的変化が認められました。JECFA は 2001 年、無作用量(NOEL)<sup>⑥</sup>を 1 mg/kg 体重/日としました。

## 4)長期毒性・発がん性

雌雄 Wistar KFM/Han ラットに 0、27、80、240 mg/L の 1,3-DCP を 104 週間飲水投与しました(雄 0、2.1、6.3、19 mg/kg 体重/日、雌 0、3.4、9.6、30 mg/kg 体重/日に相当)<sup>9</sup>。最高用量で体重の減少が認められ、用量依存的に肝臓及び腎臓の重量の増加が認められました。腫瘍性病変は、複数の臓器で雌雄ともに用量依存的に高用量の 2 群で認められました。発生頻度が増加した腫瘍性病変は、雌の肝細胞腺腫、雌雄の肝細胞がん、雌雄の舌乳頭腫及び癌、雄の甲状腺濾胞上皮腺腫、雌の甲状腺濾胞上皮癌でした。一方、最低用量では腫瘍発生頻度の増加は認められませんでした。肝臓と腎臓の一部の腫瘍は、非遺伝毒性の過程で発生した可能性があるものの、明確な作用機序は確立されませんでした。さらに、最高用量での雌雄ラットにおける舌乳頭腫および癌の発生率の増加についても、作用機序は明らかではありませんでした。

## 5)遺伝毒性

1,3-DCP について、様々な遺伝毒性試験が行われています。In vitro の遺伝毒性試験では陽性が示されました<sup>9</sup>。一方、in vivo の試験のうち、ラットの骨髄における小核試験、ラットの肝細胞における不定期 DNA 合成試験ではいずれも陰性でした<sup>10</sup>。

JECFA は 2006 年、1,3-DCP は in vivo における遺伝毒性試験は陰性を示しましたが、陰性はそれらの試験に限定的であること、発がん性の標的臓器における納得できる陰性の遺伝毒性のデータがないこと、in vitro の遺伝毒性試験では陽性であったこと、並びに、性を問わず多臓器での発がん性を示すことから、発がん性に対する遺伝毒性の関与を排除できないとしました<sup>10</sup>。

## 6)生殖発生毒性

JECFA は 2016 年当時、基準を満たす報告はないとしています<sup>10</sup>。

### 3. 3. グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステル

#### 1)体内動態

---

⑥ 無作用量(NOEL) : ある物質について何段階かの異なる投与量を用いて行われた反復毒性試験、生殖発生毒性試験等の毒性試験において、生物学的な影響を示さなかった最大投与量のこと。

グリシドールは、動物実験において、摂取後に迅速かつ効率的に吸収されます<sup>11,19</sup>。グリシドールの主な代謝経路は、グルタチオンとの抱合を経て DHPMA、加水分解によりグリセロールを経て CO<sub>2</sub> に至る経路、並びに 3-MCPD を介してアルコール脱水素酵素によりβ-クロロ乳酸又はシュウ酸に至る経路等があります。

雄 F344 ラットに 37.5 又は 75 mg/kg 体重/日の <sup>14</sup>C 標識グリシドールを強制経口又は尾部静脈内に単回投与した場合、72 時間後までに、<sup>14</sup>C 活性の 40~48%が尿に、5~12%が糞便中に排出され、26~32%が CO<sub>2</sub>として排出され、7~8%が組織に残留したことから、消化管からのグリシドールの吸収率を 87~92%と推定されています<sup>11</sup>。この場合の代謝物は 15 種あり、うち一つは尿中のβ-クロロ乳酸であったことから、グリシドールは胃の塩酸により 3-MCPD に変化して代謝されたと推測されています。グリシドールを投与したマウスやラットから DHPMA が尿中に排出されることから、グリシドールがグルタチオン抱合されるとの報告が多数あります。また、グリシドールはエポキシド構造であるため、アルキル化特性があり、たんぱく質や DNA 等の細胞高分子と直接反応する報告もあります。

雄 Wistar ラットに 209.4 mg/kg 体重/日の <sup>14</sup>C 標識又は <sup>3</sup>H 標識したグリシドールパルミチン酸エステル(グリシドール 50 mg/kg 体重/日相当)を単回強制経口投与した場合、7 日後までに、<sup>14</sup>C 活性の 41%が尿中に、33%が呼気に、22%が糞便中に排出され、9%が組織に残留し、また、<sup>3</sup>H 活性の 8%が尿中に、21%が呼気に、51%が糞便中に排出され、23%が組織に残留しました<sup>11</sup>。同研究では雄ラットに 50 mg/kg 体重/日のグリシドール又は 209.4 mg/kg 体重/日のグリシドールパルミチン酸エステル(グリシドールと等モル量)を単回強制経口投与した場合に、血液中のヘモグロビン付加物 diHOPrVal は、グリシドール(遊離体)由来に比べてグリシドールパルミチン酸エステル由来では 4~8 時間後の遅延で同モル濃度に達しました。48 時間後の尿中の DHPMA は、グリシドール由来、グリシドールパルミチン酸エステル由来でともに投与量の約 14%に達しました。グリシドールパルミチン酸エステルは迅速かつ効率的にグリシドールに加水分解されたと考えられています。

## 2)急性毒性

グリシドールの経口投与での LD<sub>50</sub>は、マウスで 450 mg/kg 体重、ラットで 420~850 mg/kg 体重でした。腹腔内投与での LD<sub>50</sub>は、ラットで 200~350 mg/kg 体重でした<sup>11</sup>。

## 3)短期毒性

米国国家毒性プログラム(NTP, 1990)は、グリシドールの強制経口投与試験を行いました<sup>11,14</sup>。ラット及びマウスにそれぞれ 0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日を 16 日間、並びに、ラットに 0、25、50、100、200、400 mg/kg 体重/日及びマウスに 0、19、38、75、150、300 mg/kg 体重/日を 13 週間投与しました。ラット及びマウスともに、高用量群では死亡が認められました。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、主な毒性は壊死性変化と延髄・視床の脱髄でした。

## 4)長期毒性・発がん性

米国国家毒性プログラム(NTP, 1990)は、マウスに 0、25、50 mg/kg 体重/日、ラットに 0、37.5、75 mg/kg 体重/日のグリシドールを 2 年間強制経口投与しました<sup>11,14</sup>。37.5 mg/kg 体重/日の投与群の雄ラットで 75 週以降、雌で 84 週以降、また、75 mg/kg 体重/日の投与群ではやや早期に、死亡動物の有意な増加が認められました。これらの試験では種々の組織・器官に腫瘍の発生が認められましたが、雄で

は特に精巣鞘膜・腹膜の中皮腫、雌では乳腺腫瘍が高率で認められました。雄ラットの腹膜、及び雌ラット及び雌マウスの乳腺は主要な発がん標的部位であると考えられました。

EFSA は 2016 年、上記の NTP の試験は、用量濃度が 2 段階のみであることから BMD モデリングには適さないため、グリシドールの長期暴露後のラットおよびマウスで観察された腫瘍の発生率について T25<sup>⑦</sup>を算出しました<sup>19</sup>。最小の T25 として、雄ラットの腹膜中皮腫を発生させ、累積投与量で補正した 10.2 mg/kg 体重/日をレファレンスポイントとしました。グリシドール脂肪酸エステルについては、経口投与による発がん性試験データはなかったとしています。

#### 5) 生殖発生毒性

JECFA は 2016 年当時、基準を満たす報告はないとしています<sup>11</sup>。

#### 6) 遺伝毒性

複数の遺伝毒性の試験結果が報告されています<sup>11,14</sup>。In vitro 試験では、グリシドールに DNA 損傷誘発性が認められています。グリシドール及び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変異を検出する全ての菌株で復帰突然変異を誘発しましたが、それぞれの菌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れをいずれも下回りました。グリシドールについては、ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験及び各種の in vitro 試験で遺伝子突然変異誘発性が認められました。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、グリシドールに染色体異常誘発性が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行って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ませんでした。In vivo の小核試験は、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ますが、グ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ます。

## 4. 食品の汚染実態・ばく露情報

### 4. 1. 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステル

#### 1) JECFA

JECFA は 2016 年の第 83 回会議で、食品中の 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルについて、食事由来の推定摂取量(3-MCPD 当量)を様々な方法で算出しました<sup>11</sup>。

国際的な推定摂取量の計算のために、食事摂取量は GEMS/Food cluster diets、並びに食品中の濃度は GEMS/Food contaminants data、2012~2016 年に各国から提出されたデータ、及び 2012~2016 年に発表された文献データを用いました。各国提供及び文献データからの推定摂取量は、成人の高摂取群では 0.5~2.6 µg/kg 体重/日、子供及び青年の高摂取群では 0.8~3.8 µg/kg 体重/日、乳幼児の平均摂取群では最大 10 µg/kg 体重/日でした(表 1 上段)。

3-MCPD 脂肪酸エステルについて、各国から提出された油脂中の濃度から算出した平均ばく露量は 0.15~1.66 µg/kg 体重/日でした。3-MCPD(遊離体)については、2006 年の第 67 回会議では 0.28~3.41 µg/kg 体重/日としていましたが<sup>10</sup>、その後の醤油や加水分解植物性たんぱく質(HVP)中の濃度が大幅に低下したことから、2016 年ではブラジルにおける 0.08 µg/kg 体重/日を採用しました<sup>11</sup>。各国提供の油

⑦ T25: 試験動物種の標準的な寿命における腫瘍の自然発生率について特異的に補正後、特定組織部位の腫瘍をその動物の 25%に発生させる mg/kg 体重/日で示す慢性用量率。

脂からの 3-MCPD 脂肪酸エステル及びブラジルからの 3-MCPD の合計の推定摂取量は、成人の高摂取群では 0.4~3.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした(表 1 下段)。

**表 1 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルの国際的な推定摂取量(JECFA 2016)**

データ源	集団	3-MCPD 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a)</sup>			
		平均		高摂取 <sup>b)</sup>	
		平均濃度	P95 濃度 <sup>c)</sup>	平均濃度	P95 濃度 <sup>c)</sup>
各国提供 及び文献	成人(49 歳)	0.2~0.7	—	0.5~2.6 <sup>d)</sup>	
	子供(7~10 歳)及 び青年(11~17 歳)	0.4~1.3	—	0.8~3.8 <sup>d)</sup>	
	乳幼児 <sup>e)</sup>	<0.1~10	15~21	<0.1~12	25
各国提供	成人 <sup>f)</sup>	0.2~1.7		0.4~3.4	—

a) 推定摂取量の範囲は、食品中の濃度が検出限界(LOD)又は定量限界(LOQ)未満の場合に、濃度を 0 とする LB(lower bound)、及び濃度を LOD 又は LOQ の値とする UB(upper bound)を用いたそれぞれの推定摂取量。

b) 提出データにより 90 パーセンタイル又は 95 パーセンタイル摂取量。

c) 95 パーセンタイル濃度は食品試料数が 60 以上の場合のみに算出。

d) 食品の摂取データの分布と 3-MCPD エステル濃度の分布を組み合わせた確率論的評価に基づく範囲の上限。

e) 生後 0~12 か月における乳児用及びフォローオン調製粉乳、並びに混合食事からの全ての推定値を含む。GEMS//Food contaminants database 及び文献からの乳児用調製粉乳中の 3-MCPD エステル濃度のデータに基づく。

f) 体重 60kg に基づく推定値。

JECFA は同時に、データの提出国ごとの摂取量を推定しました<sup>11)</sup>。日本の場合、食事摂取量は CIFOCOss database、食品中の濃度は GEMS/Food contaminants data 及び日本から提出された 2016 年の 3-MCPD 脂肪酸エステルのデータが用いられました。食用油等からの 3-MCPD 脂肪酸エステル摂取量(3-MCPD 当量)は、一般集団の平均摂取群で 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、哺乳量全量を乳児用調製粉乳に依ったとの仮定の下での 1 歳未満の乳児では、1~7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした(表 2)。

**表 2 3-MCPD 脂肪酸エステルの日本人の推定摂取量(JECFA 2016)**

集団	ばく露源	3-MCPD 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
		平均 <sup>a)</sup>	P90 <sup>a,b)</sup>
子供	油脂	0.1~0.2	0.2~0.4
一般集団		0.1~0.1	0.2~0.2
0~6 月	乳児用調製粉乳	5~7	—
6~12 月	フォローオン調製粉乳	1~5	—

- a) 推定摂取量の範囲は、LB、及び UB を用いたそれぞれの推定摂取量。
- b) 平均の推定摂取量の 2 倍。

## 2) EFSA

EFSA は 2016 年、欧州域内から報告された食品中の濃度データ及び EFSA の包括的欧州食品摂取量データベースについて FoodEx1 食品分類に従って関連付けを行い、食事由来の推定摂取量を算出しました<sup>19</sup>。食品中の濃度は、2009～2013 年に入手した醤油や加水分解植物性たんぱく(HVP)等の 3-MCPD、並びに 2012～2015 年に入手した油脂やその他の食品の 3-MCPD(遊離体及びエステル体)、2-MCPD(遊離体及びエステル体)、及びグリシドール(エステル体)のデータを用いました。3-MCPD の推定摂取量は、乳児(1 歳未満)から子供(10 歳未満)で、平均では 0.5～1.5 µg/kg 体重/日、高摂取(P95)では 1.1～2.6 µg/kg 体重/日でした(表 3)。同様に、2-MCPD の推定摂取量は、乳児から子供で、平均では 0.2～0.7 µg/kg 体重/日、高摂取(P95)では 0.5～1.2 µg/kg 体重/日でした(表 4)。

**表 3 欧州域内の食事由来の 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルの推定摂取量(EFSA 2016)**

集団	3-MCPD 推定摂取量(µg/kg 体重/日) <sup>a)</sup>					
	平均			高摂取(P95)		
	最小 <sup>b)</sup>	中央 <sup>b)</sup>	最大 <sup>b)</sup>	最小 <sup>b)</sup>	中央 <sup>b)</sup>	最大 <sup>b)</sup>
乳児(1 歳未満)	0.5	0.9	1.0	1.5	1.7	2.5
幼児(1 歳以上 3 歳未満)	0.6	0.8	1.4	1.4	1.7	2.4
子供(3 歳以上 10 歳未満)	0.5	0.7	1.5	1.1	1.4	2.6
青年(10 歳以上 18 歳未満)	0.2	0.4	0.7	0.5	0.9	1.3
成人(18 歳以上 65 歳未満)	0.2	0.3	0.4	0.4	0.7	0.9
高齢者(65 歳以上 75 歳未満)	0.2	0.3	0.4	0.4	0.6	0.8
超高齢者(75 歳以上)	0.2	0.3	0.5	0.3	0.7	0.9

- a) EFSA は、食品中の濃度が LOD 又は LOQ 未満の場合に、濃度を 0 とする LB、濃度を LOD 又は LOQ の 1/2 とする MB(Middle bound)、及び LOD 又は LOQ の値とする UB のいずれを用いた推定摂取量を掲載している。得られた推定摂取量は LB と UB の範囲が狭く、MB で代表されるところから、本表では MB を掲載しています。
- b) 最小: 食事摂取量が最小の調査結果からの推定摂取量。最大: 食事摂取量が最大の調査結果からの推定摂取量。中央: 食事摂取量が最小及び最大を除く調査結果からの推定摂取量の中央値。

**表 4 欧州域内の食事由来の 2-MCPD 及び 2-MCPD 脂肪酸エステルの推定摂取量 (EFSA 2016)**

集団	2-MCPD 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)					
	平均			高摂取(P95)		
	最小	中央	最大	最小	中央	最大
乳児(1 歳未満)	0.2	0.4	0.4	0.7	0.8	1.0
幼児(1 歳以上 3 歳未満)	0.3	0.4	0.6	0.6	0.8	1.1
子供(3 歳以上 10 歳未満)	0.3	0.3	0.7	0.5	0.7	1.2
青年(10 歳以上 18 歳未満)	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.6
成人(18 歳以上 65 歳未満)	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4
高齢者(65 歳以上 75 歳未満)	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4
超高齢者(75 歳以上)	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.4

### 3) 食品安全委員会

食品安全委員会は 2007 年、日本人の 3-MCPD (遊離体) の推定摂取量を算出しました(表 5)<sup>12</sup>。3-MCPD については、推定摂取量は、平均では 0.002~0.006  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、高摂取群(P95)では 0.78  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。

食品安全委員会は 2017 年、前述のとおり JECFA が 2016 年に日本の乳児について 3-MCPD 脂肪酸エステル摂取量を算出したことを踏まえ、哺乳量全量を乳児用調製粉乳に依ったとの仮定の下で、1 歳未満の乳児の 3-MCPD の推定摂取量を算出しました(表 6)<sup>13</sup>。

**表 5 日本の 3-MCPD の推定摂取量 (食品安全委員会 2007 年)**

集団	3-MCPD 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a)</sup>	
	平均	高摂取
一般 <sup>b)</sup>	0.002~0.006	0.78

a) 推定摂取量の範囲は、食品中の濃度が定量限界 (LOD) 未満の場合に、濃度を 0 とする LB、濃度を LOD とする UB をそれぞれ用いた推定摂取量。LOD (0.004 mg/kg) 未満の食品は 46% であった。

b) 日本人の平均体重 53.3 kg。

**表 6 日本において、哺乳量全量を乳児用調製粉乳によったとの仮定の下で、1 歳未満の乳児の 3-MCPD 脂肪酸エステルの推定摂取量 (食品安全委員会 2017 年)**

集団	乳児期の哺乳量 <sup>a)</sup> (L/日)	3-MCPD 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
		平均 <sup>b)</sup>	最大 <sup>b)</sup>
0~5 月	0.78	3.8	9.0
6~11 月	0.53	1.9	4.4

a) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準 (2015 年度版)」。

b) 農林水産省「平成 26 年度調査結果」による、平均濃度 0.03 mg/kg、最大濃度 0.07 mg/kg を用

いた推定摂取量<sup>23</sup>。

#### 4. 2. 1,3-DCP

JECFA は、各国から 2001～2006 年に提出されたデータを用い、食事由来の 1,3-DCP の推定摂取量を算出しました<sup>11</sup>。10 か国における全年代の推定摂取量は、平均で 0.008～0.51  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、幼児を含む高摂取群(P95)で 0.025～0.136  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。1,3-DCP の摂取に寄与する食品は、肉製品が各国の食生活により 45～99%、醤油及び醤油ベースの製品は全ての国で最大で 30%、その他の食品は 10%でした。

食品安全委員会は 2007 年、日本の 1,3-DCP の推定摂取量を算出しました<sup>12</sup>。食品中の濃度は定量限界 (LOD) (0.004 mg/kg) 未満の食品が 80%であったため、上限 (UB) 平均値のみを用いました。1,3-DCP は 1 点の食品のみから検出されたため、その推定摂取量は平均及び高摂取群 (P95) で同値の 0.005  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日でした。

#### 4. 3. グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステル

##### 1) JECFA

JECFA は 2016 年、食品中のグリシドール脂肪酸エステルについて、各国から提出された濃度及び検索した文献の濃度を用い、食事由来の推定摂取量を算出しました(表 7)<sup>11</sup>。

表 7 グリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量(JECFA 2016)

データ源	集団	推定摂取量(グリシドール換算) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) <sup>a)</sup>	
		平均	高摂取 <sup>b)</sup>
各国提供 及び文献	成人	0.1-0.3	0.2-0.8
	子供及び青年	0.2-1.0	0.4-2.1
データベース <sup>c)</sup>	成人	0.2-1.0	0.3-2.1
データベース <sup>d)</sup> 及び文献	乳幼児 <sup>e)</sup>	0.1-3.6	0.3-4.9

a) 推定摂取量の範囲は、下限及び上限の濃度を用いたそれぞれの推定量。

b) 提出データにより 90 パーセンタイル又は 95 パーセンタイル摂取量。

c) GEMS/Food cluster diets による成人の平均体重 60kg に基づいた一人当たりの推定量。

d) GEMS//Food contaminants database 及び文献からの乳児用調製粉乳中の濃度データに基づく。

e) 生後 0～12 ヶ月における乳児及びフォローオン調製粉乳、並びに混合食事からの乳児の全ての推定量を含む。

##### 2) EFSA

EFSA は 2016 年、欧州域内の食事由来のグリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量を算出しました(表 8)<sup>19</sup>。グリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量(グリシドール換算)は、乳児(1 歳未満)から子供

(10歳未満)で、平均では0.3~0.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、高摂取(P95)では0.8~2.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でした。

**表 8 欧州域内の食事由来のグリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量(EFSA 2016)**

集団	推定摂取量(グリシドール換算) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)					
	平均摂取			高摂取(P95)		
	最小	中央	最大	最小	中央	最大
乳児(1歳未満)	0.4	0.7	0.8	1.2	1.4	2.1
幼児(1歳以上3歳未満)	0.4	0.6	0.9	1	1.1	2.0
子供(3歳以上10歳未満)	0.3	0.6	0.9	0.8	1.1	1.7
青年(10歳以上18歳未満)	0.2	0.3	0.5	0.4	0.6	1.1
成人(18歳以上65歳未満)	0.2	0.2	0.3	0.3	0.5	0.7
高齢者(65歳以上75歳未満)	0.1	0.2	0.3	0.3	0.5	0.6
超高齢者(75歳以上)	0.1	0.2	0.3	0.2	0.5	0.7

### 3) 食品安全委員会

食品安全委員会は2015年、グリシドール脂肪酸エステルに由来するグリシドールの推定摂取量を算出しました<sup>14</sup>。国民健康・栄養調査報告2012年を基に、国民が直接摂取する油脂類の摂取量は、国民の平均値又は性別・年代別で最大の油脂類の摂取量となる15-19歳男性の平均値を用いました。それぞれの油脂摂取量に、加工食品からの油脂類の摂取量を加えて、グリシドールの推定摂取量を算出しました(表9)。1歳未満の乳児については、哺乳量全量を乳児用調製粉乳に依ったとの仮定の下で、1歳未満の乳児のグリシドールの推定摂取量を算出しました(表10)。

**表 9 グリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量(食品安全委員会 2015)**

集団	グリシドール推定摂取量( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
	平均 <sup>a)</sup>	最大 <sup>b)</sup>
成人	0.18	0.23

a) 直接摂取する油脂類(国民の平均値)、及び加工食品からの油脂類の摂取量を使用。

b) 直接摂取する油脂類(15-19歳男性の平均値)、及び加工食品からの油脂類の摂取量を使用。

**表 10 グリシドール脂肪酸エステルの推定摂取量(食品安全委員会 2015)**

集団	乳児期の哺乳量 (L/日)	グリシドール推定摂取量( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	
		平均 <sup>a)</sup>	最大 <sup>a)</sup>
0~5月	0.78	0.75	1.3
6~11月	0.53	0.36	0.61

a) 乳児用調製粉乳を製品の表示に従って調乳した際の液体中のグリシドール脂肪酸エステル濃度(遊離グリシドール当量)<sup>23</sup>。平均濃度0.16 mg/kg、最大濃度0.27 mg/kg。

## 5. 各国のリスク評価

### 5. 1. 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステル

#### 1) JECFA

JECFA は 2001 年(第 57 回会議)、3-MCPD は、in vivo で遺伝毒性が認められないことから、非遺伝毒性発がん物質であり閾値の設定は可能と結論し、腎臓の尿細管過形成をエンドポイントとしました<sup>9</sup>。ラットの慢性毒性試験及び発がん性の併合試験(Sunahara 1993)<sup>21</sup> から、腎臓尿細管過形成の最小作用量(LOEL)を 1.1 mg/kg/体重/日とし、さらにこの値は無作用量(NOEL)に近いと結論しました。JECFA は、この値を LOEL から NOEL への外挿分、さらに雄の生殖能力への影響、生殖毒性に関する研究が不十分であることを考慮した安全係数 5 を含む安全係数 500 で割って暫定最大一日耐容摂取量(PMTDI)を 2 µg/kg 体重/日としました(2016 年に変更)。

JECFA による 2006 年(第 67 回会議)の再評価では、この PMTDI を変更すべき新たな毒性データが得られなかったことから、2001 年の PMTDI を維持しました<sup>10</sup>。その後、酸-HVP を含む醤油中の 3-MCPD 濃度の低減が各国で進められました。一方、油脂中に 3-MCPD 脂肪酸エステルの存在が報告され、その摂取量や毒性学的意義を評価するにはデータが不十分であることとしました。

JECFA は 2016 年(第 83 回会議)、EFSA の意見も考慮し、3-MCPD 脂肪酸エステルのばく露を含めて 3-MCPD の再評価を行いました<sup>11</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステルは、胃腸管で速やかに完全に加水分解され 3-MCPD となる仮定の下、遊離体の 3-MCPD として毒性を評価しました。3-MCPD のエンドポイントは、以前と同様にラットにおける 2 つの長期発がん性試験(Sunahara 1993<sup>21</sup> 及び Cho 2008<sup>20</sup>)のうち、感受性の高い尿細管過形成としました(Cho 2008)。複数の用量反応モデルを用いてベンチマークドーズ法<sup>⑧</sup>で算出した尿細管過形成の最小の BMDL<sub>10</sub>は雄ラットで 0.87 mg/kg 体重/日でした(表 11)。不確実性係数は、生殖毒性の研究における不十分さに関連する係数 2 を含む 200 としました。これらより、3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルを単独または組み合わせたグループ暫定最大耐容一日摂取量(PMTDI)として、遊離 3-MCPD 当量で 4 µg/kg 体重/日を設定しました。食事由来の 3-MCPD の推定ばく露量(表 1)は、成人の高摂取群の最大値である 3.8 µg/kg 体重/日でも、この新しい PMTDI を超えないとしました。ただし、乳児は、哺乳量の全量を乳児用調製粉乳で摂取した仮定の下で、3-MCPD への平均摂取群の推定ばく露量は、特定の国では PMTDI を最大 2.5 倍超える可能性があるとしています(例えば、生後 1 か月で 10 µg/kg 体重/日)。

2-MCPD 脂肪酸エステルが検出される可能性があるものの、2-MCPD 及び 2-MCPD 脂肪酸エステルについての毒性学的知見及び食品中の濃度のデータが限られていることからハザード評価の実施は不十分であるとしています。

⑧ ベンチマークドーズ法(BMD 法): 化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発生の頻度又は量との関係(用量反応関係)に、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウンドに比して一定の変化(BMR)をもたらす用量(BMD)及びその信頼区間の下限値である BMDL を算出し、それをリスク評価における POD(Point of Departure)として役立つ方法。通常、BMD の 90%信頼区間の下限値を BMDL<sub>10</sub> とする。

**表 11 JECFA 2016 年、3-MCPD に対するラットの尿細管過形成の発生率モデル**

試験	性	Log-logistic BMDL <sub>10</sub> -BMD <sub>10</sub> (mg/kg 体重/日)	モデル平均 BMDL <sub>10</sub> -BMD <sub>10</sub> (mg/kg 体重/日)
Sunahara 1993 <sup>21</sup>	雄	1.08-1.64	1.74-2.47
	雌	1.30-1.89	1.60-1.96
Cho 2008 <sup>20</sup>	雄	0.87-1.21	0.89-1.29
	雌	14.4-23.5	20.4-28.0

## 2) EFSA

EFSA は、2016 年にリスク評価の意見書を公表しましたが<sup>19</sup>、同年の JECFA (第 83 回会議) によるリスク評価との相違を考慮し、ベンチマークドーズ法に関する 2017 年のガイダンス<sup>24</sup>を用いて再評価を行い、2018 年に改訂した意見書を公表しました<sup>22</sup>。EFSA は、ラットにおける腎臓の尿細管過形成の発生 (Sunahara 1993<sup>21</sup>、Cho 2008<sup>20</sup>) を 3-MCPD のエンドポイントとしました。複数のベンチマークドーズモデル (表 12) のうち、モデル平均による最小の BMDL<sub>10</sub> である Cho の研究の雄ラットについての 0.20 mg/kg 体重/日をレファレンスポイントとしました。

EFSA はまた、雄ラットにおける精子の運動能の減少についてのパラメータである曲線速度 (VCL) についてのベンチマークドーズモデルから、BMDL<sub>10</sub>-BMDU<sub>10</sub> 0.44-3.88 µg/kg 体重/日としました。

EFSA は、ラットの腎臓の尿細管過形成の最小の BMDL<sub>10</sub> は、生殖系への影響に対しても安全側に立っており、3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルへの慢性ばく露によって生じる重大な影響としました。BMDL<sub>10</sub> 0.20 mg/kg 体重/日を不確実係数 100 で割り、3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルのグループ TDI 2 µg/kg 体重/日を設定しました。欧州の食事由来の 3-MCPD 及び 3-MCPD 脂肪酸エステルへの慢性ばく露量 (表 3) は、成人の集団では平均及び高摂取群ともこの TDI を超えることはなく、調製粉乳のみを摂取すると仮定した乳幼児では TDI を僅かに超過しました。

2-MCPD 及び 2-MCPD 脂肪酸エステルについて、EFSA は 2016 年、推定摂取量を評価したものの、用量応答性のある毒性データが不足しているため、ハザード評価を実施できないとしています<sup>19</sup>。

**表 12 EFSA 2018、3-MCPD に対するラットの尿細管過形成の発生率モデル**

試験	性	Overall <sup>a)</sup> BMDL <sub>10</sub> -BMDU <sub>10</sub> (µg/kg 体重/日)	モデル平均 <sup>b)</sup> BMDL <sub>10</sub> -BMDU <sub>10</sub> (µg/kg 体重/日)	Gamma (2016) <sup>c)</sup> BMDL <sub>10</sub> -BMDU <sub>10</sub> (µg/kg 体重/日)
Sunahara 1993 <sup>21</sup>	雄	0.22-4.23	0.54-4.91	0.22-1.20
	雌	0.29-3.26	0.55-3.70	0.29-0.83
Cho 2008 <sup>20</sup>	雄	0.08-1.96	0.20-1.95	0.077-0.54
	雌	17-37.3	21-36	14-27

a) 赤池情報量規準 (AIC) 法を用いた許容可能なモデルによる最低 BMDL<sub>10</sub> から最高 BMDU<sub>10</sub>。

b) Wheeler and Bailer (2008)ソフトウェアを用いて計算したモデル平均。

c) 2016 年 EFSA 意見書<sup>19</sup>

### 3) 食品安全委員会

食品安全委員会は 2017 年、3-MCPD 脂肪酸エステルについての情報提供を行いました<sup>13</sup>。

日本の一般集団においては、JECFA(2016 年)による 3-MCPD 脂肪酸エステルの推定摂取量(3-MCPD 当量)は 0.1~0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であり(表 2)、JECFA による最大暫定耐容一日摂取量(PMTDI)4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を大きく下回っていることから<sup>11</sup>、健康への懸念はないと考えられます。

日本の乳児においては、食品安全委員会(2017 年)による乳児用調製粉乳からの 3-MCPD 脂肪酸エステルの最大の推定摂取量(3-MCPD 当量)は 4.4~9.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であり(表 6)、JECFA による PMTDI よりも大きくなります。しかし、次の理由により直ちに乳児の健康影響を懸念する必要はないと考えています。

- ・JECFA が PMTDI の設定に用いた動物試験における投与量(2.0~37.0  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日)と、食品安全委員会が乳児用調製粉乳の 3-MCPD 脂肪酸エステル濃度の最大値を用いて推定した乳児における推定摂取量(表 6)とでは大きな開きがあること。

- ・2006 年に油脂中の 3-MCPD 脂肪酸エステルの存在が確認される以前から、乳児用調製粉乳には含まれていたと考えられるものの、これが原因と考えられる健康被害の報告はみられないこと。

育児用調製粉乳には母乳に含まれる栄養素がバランスよく含まれており、乳幼児の発育にとって代替品のない必要不可欠な食品であり、栄養不良によるリスクも勘案すると、これまで通り与えることが重要です。他方、食品中の 3-MCPD 脂肪酸エステルの濃度を低減するための適切な取組みが進められることが重要と考えています。

## 5. 2. 1,3-DPD

JECFA は 2001 年及び 2006 年、1,3-DCP のエンドポイントは発がん性であると結論付けました<sup>9,10</sup>。1,3-DCP は in vivo での 2 つの遺伝毒性試験では陰性であったものの、陰性はその試験に限定的であり、in vitro での多くの試験では陽性で、様々な腫瘍発生部位における作用機序に関する知見が不足していることを踏まえ、遺伝毒性による発がん作用機序を排除できないと結論しています。そこで、耐容摂取量を設定することは適当ではなく、発がんの用量反応モデルから各器官における腫瘍発生が増加する BMDL<sub>10</sub>を算出しました。最小の BMDL<sub>10</sub>である 3.3  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を高摂取群の推定摂取量 0.136  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日(4.2 章)で割った MOE(ばく露マージン)は 24,000 であり、遺伝毒性および発がん性のある化合物での毒性指標値 10,000 よりも十分に大きいことから、JECFA ではヒトの健康への懸念は低いと結論付けています。

## 5. 3. グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステル

### 1) JECFA

JECFA は 2016 年、グリシドール及びグリシドール脂肪酸エステルについて初めて評価を行いました<sup>11</sup>。EFSA の意見も考慮し、油脂中のグリシドール脂肪酸エステルの濃度を用いました。グリシドール脂

脂肪酸エステルは、胃腸管で速やかに完全に加水分解されグリシドールとなる仮定の下、グリシドールとしての毒性を評価しました。グリシドールは遺伝毒性発がん性物質であるとし、POD (Point of Departure) の基礎となる最も低濃度で認められたエンドポイントとしてその発がん性を考慮しました。遺伝毒性と発がん性の両方がある物質に対して健康影響に基づき指標値を設定することは適切ではないことから MOE を設定しました米国 NTP (1990) による雄ラットの精巣鞘膜及び腹膜の中皮腫についての最小の BMDL<sub>10</sub> 2.4 mg/kg 体重/日を、推定摂取量 (表 7) で割った MOE を算出しました (表 13)。乳児、子供、及び成人の MOE の範囲の下限値は、10,000 よりも低いことから、人の健康への懸念を示している可能性があると考えています。

**表 13 グリシドールの MOE (ばく露マージン) (JECFA 2016)**

集団	グリシドール推定摂取量 <sup>a)</sup> (µg/kg 体重/日)		MOE	
	平均	高摂取	平均	高摂取
成人	0.1-0.3	0.2-0.8	8,000-24,000	3,000-12,000
子供	0.2-1.0	0.4-2.1	2,400-12,000	1,100-6,000
乳児	0.1-3.6	0.3-4.9	670-24,000	490-8,000

a) 表 6 より再掲

## 2) EFSA

EFSA は 2016 年、グリシドール脂肪酸エステルについてリスク評価を行いました<sup>19)</sup>。グリシドール脂肪酸エステルは摂取後速やかにグリシドールに加水分解されると仮定の下、グリシドールとしての毒性を評価しました。グリシドールは遺伝毒性及び発がん性の可能性があるため、TDI を設定することは適切ではなく、MOE を適用しました。NTP (1990) によるグリシドールへの長期ばく露試験の用量応答のデータは BMD モデリングには不十分であるため、T25 アプローチを採用しました。雄ラットの腹膜中皮腫についての最小の T25 として 10.2 mg/kg 体重/日をレファレンスポイントとし、推定摂取量 (表 8) で割った MOE 推定値を算出しました (表 14)。レファレンスポイントが T25 アプローチの場合は、MOE が BMDL<sub>10</sub> データに基づく MOE の 2.5 倍である 25,000 以上であれば、健康上の懸念が低いと考えられています。

**表 14 グリシドールの MOE(ばく露マージン) (EFSA 2016)**

集団	MOE					
	平均			高摂取(P95)		
	最小	中央	最大	最小	中央	最大
乳児(1歳未満)	25,500	14,600	12,800	8,500	7,800	4,900
幼児(1歳以上3歳未満)	25,500	17,000	11,300	10,200	9,300	5,100
子供(3歳以上10歳未満)	34,000	17,000	11,300	12,800	9,300	6,000
青年(10歳以上18歳未満)	51,000	34,000	20,400	25,500	17,000	9,300
成人(18歳以上65歳未満)	51,000	51,000	34,000	34,000	20,400	17,000
高齢者(65歳以上75歳未満)	102,000	51,000	34,000	51,000	20,400	17,000
超高齢者(75歳以上)	102,000	51,000	34,000	51,000	20,400	14,600

### 3) 食品安全委員会

食品安全委員会は2015年、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の安全性について食品健康影響評価を実施し、食品に含まれるグリシドール脂肪酸エステルに関する知見についても参考として取りまとめました<sup>14</sup>。グリシドール脂肪酸エステルが代謝されたグリシドールについては、遺伝毒性発がん性物質である可能性を否定できないと考え、米国NTP(1990)によるラット及びマウスの長期発がん性試験の結果についてベンチマークドーズ法を用いて評価しました。腫瘍発生率が最も大きかった雄ラットの精巣鞘膜・腹膜の中皮腫の発生率に係るモデルのうち、LogLogisticモデルで算出した最小のBMDL<sub>10</sub>は1.6 mg/kg 体重/日でした。このBMDL<sub>10</sub>を推定摂取量(表9)で割ったMOEは、平均で9,100、最大摂取群で6,900でした(表15)。グリシドールが遺伝毒性発がん性物質である可能性を否定することができないため、引き続き合理的に達成可能な範囲で、グリシドール脂肪酸エステルの低減に努める必要があります。

**表 15 グリシドール脂肪酸エステルの MOE(ばく露マージン) (食品安全委員会 2015)**

集団	グリシドール推定摂取量 <sup>a)</sup> (µg/kg 体重/日)		MOE	
	平均	最大	平均	最大
成人	0.18	0.23	9,100	6,900

a) 表9より再掲

## 6. リスク管理

### 6. 1. 酸加水分解植物性たんぱくを原料とする調味料中のクロロプロパノール類

#### 1) 諸外国

各国において、酸加水分解植物性たんぱく(酸-HVP)やそれを原料とする食品の製造過程で生成するクロロプロパノール類(遊離体)を低減するための取組みが実施されてきました<sup>1,2</sup>。コーデックス委員会

は 2008 年、3-MCPD を低減するための実施規範(日本からの提案が反映されている)を策定し、酸-HVP を含む液状調味料(本醸造しょうゆを除く)の 3-MCPD の最大基準値 0.4 mg/kg を設定しました<sup>3</sup>。欧州では 2001 年、食品科学委員会(SCF)が 3-MCPD の TDI を設定し、欧州委員会(EC)は 2004 年に酸-HVP 及び醤油中の 3-MCPD の最大基準値を設定しました。各国でも酸-HVP、醤油、及びこれらを含む調味料について基準値が設定されています<sup>25</sup>。

## 2) 日本

農林水産省は 2004～2006 年、醤油及び酸-HVP(農林水産省では「アミノ酸液」としている)中の 3-MCPD 濃度を測定し、その製造方法との関係を調査しました<sup>1</sup>。(i)日本の醤油の生産量の 8 割以上を占める本醸造方式醤油は、アミノ酸液を原料としないため、3-MCPD 濃度は定量限界未満又は極めて微量であること、(ii)加工食品の原料として大規模に製造販売されているアミノ酸液は、クロロプロパノール類の低減対策が既に講じられていること、一方で、(iii)醤油事業者が自ら調整したアミノ酸液(自製アミノ酸液)を使用した混合醸造方式又は混合方式で製造した醤油の一部には 3-MCPD を高濃度に含有するものがあること、(iv)アルカリ処理工程を経て製造された自製アミノ酸液は、そうでないものと比べて 3-MCPD 濃度が低いことを確認しました。同省は 2008 年、アミノ酸液の製造工程でのアルカリ処理の実施、大規模に製造・販売されているアルカリ処理がされたアミノ酸液の購入・使用等、クロロプロパノール類の低減対策を導入するよう関係業界に要請しました。同省は 2009、2011、2016 年、これらの低減対策を実施した混合醸造方式及び混合方式のしょうゆ中の 3-MCPD 濃度が低減したことを確認しました。

## 6. 2. 油脂及び油脂製品中の 3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステル

### 1) 諸外国

精製した油脂及び油脂製品中の 3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルについては、欧州委員会は、EFSA による健康影響評価の結果や事業者が提出した濃度実態データも考慮して、各種食品の最大基準値を検討してきました<sup>25</sup>。グリシドール脂肪酸エステルの最大基準値を、2018 年に食用植物油脂や乳児用調製乳等に設定し、2021 年には魚油等を対象に加えました<sup>26</sup>。3-MCPD 脂肪酸エステルの最大基準値は、2021 年、食用植物油脂、魚油、乳児用調製乳等に設定しました。コーデックス委員会は 2019 年、3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルの低減のための実施規範を策定しました<sup>6</sup>。

### 2) 日本

農林水産省は 2012～2014 年、食用油脂及び油脂の含有率の高い食品中の 3-MCPD 脂肪酸エステル及びグリシドール脂肪酸エステルの含有実態調査を実施しました<sup>4,5</sup>。国内流通の食品中のこれら成分の濃度は、海外の報告に比べて低い傾向でした。同省は 2010 年以降、分析法及び低減技術に関する技術の蓄積のための研究事業を実施しています<sup>1</sup>。また、国内関係団体と連携し、食品製造事業者が自主的に行う食品中の 3-MCPD 脂肪酸エステル類やグリシドール脂肪酸エステル類の低減の取組を支援するため、2020 年に低減対策の手引きを公表しました<sup>7</sup>。

## 参考文献

参考文献の URL は、令和 3 年(2021 年)3 月 30 日時点で確認したものです。情報を掲載している各機関の都合により、URL が変更される場合がありますのでご注意ください。

- <sup>1</sup> 農林水産省:食品中のクロロプロパノール類及びその関連物質に関する情報  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c\\_propanol/index.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c_propanol/index.html)
- <sup>2</sup> 農林水産省(2017):食品安全に関するリスクプロファイルシート(3-クロロ-1,2-プロパンジオール(3-MCPD))  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/attach/pdf/hazard-info-18.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/attach/pdf/hazard-info-18.pdf)
- <sup>3</sup> コーデックス委員会(2008):Code of practice for the reduction of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) during the production of acid-HVPs and products that contain acid- HVPs(CAC/RCP 64-2008)  
[http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B64-2008%252FCXP\\_064e.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B64-2008%252FCXP_064e.pdf)
- <sup>4</sup> 農林水産省(2017):食品安全に関するリスクプロファイルシート(3-クロロ-1,2-プロパンジオール(3-MCPD)脂肪酸エステル類)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/attach/pdf/hazard\\_chem-6.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/attach/pdf/hazard_chem-6.pdf)
- <sup>5</sup> 農林水産省(2017):食品安全に関するリスクプロファイルシート(グリシドール脂肪酸エステル類)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk\\_analysis/priority/attach/pdf/hazard\\_chem-9.pdf](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/risk_analysis/priority/attach/pdf/hazard_chem-9.pdf)
- <sup>6</sup> コーデックス委員会(2019):Code of practice for the reduction of 3-monochloropropane-1,2-diol esters (3-MCPDEs) and glycidyl esters (GEs) in refined oils and food products made with refined oils (CXC79-2019)  
[http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B79-2019%252FCXC\\_079e.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B79-2019%252FCXC_079e.pdf)
- <sup>7</sup> 農林水産省(2020):食品中の 3-MCPD 脂肪酸エステル類及びグリシドール脂肪酸エステル類低減のため手引き  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c\\_propanol/mitigation.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c_propanol/mitigation.html)
- <sup>8</sup> FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 1993)(第 41 回会議): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.32  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je01.htm>
- <sup>9</sup> FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 2001)(第 57 回会議): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.48  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>  
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je19.htm>
- <sup>10</sup> FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 2006)(第 67 回会議): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.58 (2007).  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43645/1/9789241660587\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43645/1/9789241660587_eng.pdf)
- <sup>11</sup> FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA 2016)(第 83 回会議): Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No.74 (2018).  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/276868/9789241660747-eng.pdf?ua=1>
- <sup>12</sup> 食品安全委員会(2008):食品に含まれるクロロプロパノール類に関する安全性評価に資する情報収集調査報告書(平成 19 年度調査)  
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/show/cho20080050001>
- <sup>13</sup> 食品安全委員会(2017):食品からの 3-クロロ-1,2-プロパンジオール(3-MCPD)脂肪酸エステルの摂取  
[https://www.fsc.go.jp/hazard/fscj\\_message\\_20170623.html](https://www.fsc.go.jp/hazard/fscj_message_20170623.html)

- 14 食品安全委員会(2015):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」  
<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20050920001>
- 15 Velisek J, Davidek J, Hajslova J, Kubelka V, Janíček G, Mankova B (1978): Chlorohydrins in protein hydrolysates. *Z Lebensm Unters Forsch.*, 167, 241–244.
- 16 Velisek J, Davidek J, Kubelka V, Bartosova J, Tuckova A, Hajslova J et al. (1979): Formation of volatile chlorohydrins from glycerol (triacetin, tributyrin) and hydrochloric acid. *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technology*, 12, 234–236.
- 17 Zelinkova Z, Svejtkovska B, Velisek M, Dolezal M (2006): Fatty acid esters of 3-chloropropane-1,2-diol in edible oils. *Food Addit. Contam.*, 23(12), 1290–1298
- 18 ドイツ連邦リスク評価研究所(BfR 2009): Initial evaluation of the assessment of levels of glycidol fatty acid esters detected in refined vegetable fats. Opinion No 007/2009.
- 19 欧州食品安全機関(EFSA 2016): Risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food  
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4426>
- 20 Cho WS, Han BS, Nam KT, Park K, Choi M, Kim SH et al. (2008): Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol.*, 46, 3172–3177.
- 21 Sunahara G, Perrin I, Marchesini M (1993): Carcinogenicity study on 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) administered in drinking-water to Fischer 344 rats. Unpublished report No. RE-SR93003 submitted to WHO by Nestec Ltd, Research & Development, Switzerland.
- 22 欧州食品安全機関(EFSA 2018): Update of the risk assessment on 3-monochloropropane diol and its fatty acid esters  
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5083>
- 23 農林水産省「平成 26 年度調査結果(バター、マーガリン、ショートニング、ラード、魚油を主成分とする食品、調製粉乳等)」
- 24 欧州食品安全機関(EFSA 2017): Update: guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 2017;15(1):4658, 41 pp.  
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4658>
- 25 農林水産省: 食品中のクロロプロパノール類及びその関連物質に関する情報(各国の食品中の基準値)  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c\\_propanol/international.html#ML](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c_propanol/international.html#ML)
- 26 欧州連合(EU 2020): COMMISSION REGULATION (EU) 2020/1322  
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=uriserv:OJ.L\\_2020.310.01.0002.01.ENG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=uriserv:OJ.L_2020.310.01.0002.01.ENG)