

(案)

評価書

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

2010年12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	4
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	5
○食品安全委員会高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググループ専門委員名簿	6
○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	6
要 約	8
 I. 評価対象物質の概要	9
1. 評価の経緯等	9
2. 食品中の含有実態等	11
3. 評価対象等	12
4. 評価後の対応	14
 II. 安全性に係る知見の概要	14
1. 体内動態	14
(1) 吸収	14
(2) 分布	18
(3) 代謝	19
(4) 排泄	20
2. 毒性	21
(1) 遺伝毒性	21
① DNA 損傷を指標とする試験	21
② 遺伝子突然変異を指標とする試験	22
③ 染色体異常を指標とする試験	24
(2) 急性毒性	32
(3) 反復投与毒性	32
(4) 発がん性	34
① グリシドール	34
② グリシドール脂肪酸エステル類	38
(5) 生殖発生毒性	40
(6) 免疫毒性	42
3. 一日摂取量の推計等	43
(1) 油脂類からの摂取	43

(2) 乳幼児用調製粉乳からの摂取	44
Ⅲ. 国際機関等における評価	44
1. IARC	44
2. 米国	45
3. 欧州	46
Ⅳ. 食品健康影響評価	46
参照	47

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

1

2 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)

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

(2006 年 12 月 20 日まで)

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

(2009 年 6 月 30 日まで)

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

※ 2007 年 2 月 1 日から

※※ 2007 年 4 月 1 日から

(2009 年 7 月 1 日から)

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

※ 2009 年 7 月 9 日から

3

4 <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

(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
山添 康
山本 精一郎
脇 昌子

※ 2009 年 3 月 31 日まで

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

1

2 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2005 年 9 月 30 日まで)

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

(2007 年 9 月 30 日まで)

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

(2009 年 9 月 30 日まで)

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

3

1
2 <食品安全委員会高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に関するワーキンググ
3 ループ専門委員名簿>

(2010年6月10日から)

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

<専門参考人>

池上 幸江
菅野 純
高橋 真美
津田 洋幸
福島 昭治
若林 敬二

4
5 <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
6 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

(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
長尾 美奈子
三森 国敏
山添 康
山本精一郎
吉田 緑

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、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等に関するものである。

1. 評価対象物質の概要

1. 評価の経緯等

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

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

2003年8月5日、厚生労働省は、食品安全基本法第24条第1項の規定に基づき、食品安全委員会に対して、当該食品（マヨネーズ）についての食品健康影響評価を依頼し、同年9月11日、食品安全委員会は、厚生労働大臣に対して、「薬事・食品衛生審議会において行われた、（当該食品）の特定保健用食品としての安全性の審査の結果は、当委員会として妥当と考える。」旨の評価結果を通知した。その通知の中で、「二段階試験については、結果がわかり次第、当委員会にも報告されたい。」旨の付記がなされた。

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

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

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

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

報告がなされ、合同 WG としての結論が取りまとめられた。

一方、厚生労働省は、DAG 油に 3-MCPD (3-クロロ-1,2-プロパンジオール) 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 4)。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 5)。

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 6、7、8、9)

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 10、11)

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 12、13、14)

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 15、16)。その後、2010 年 6 月 3 日の第 334 回食品安全委員会において、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 17、18)。更に、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 19、20)。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 (国立医薬品食品衛生研究所等の専門家により構成) 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 (Bundesinstitut für Risikobewertung: 独連邦リスク評価研究所) が、2009 年 1 月に独国内で食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、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、成人及び乳幼児の当該物質

への暴露と発がんリスクに係る用量との MOE (margin of exposure) が、目安とされる 10,000 を下回ることがあるとした。BfR は、食用油中のグリシドール脂肪酸エステルリスク管理においては、ALARA (as low as reasonably achievable: 合理的に達成可能な限り低く) の原則に従って含有量の低減に努めるべきであると指摘している。(参照 2 1)

2. 食品中の含有実態等

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 ppm¹) 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、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定量) について定量 (定量下限値 2 ppm²) したところ、合計で 373 ppm (それぞれ 73、200 及び 100 ppm) であったとされている。DAG 油製造業者は、DAG 油に含まれるグリシドール脂肪酸エステル類は、当該油製造の最終工程である「脱臭工程」において生成されるとしている。DAG 油製造業者は、当該工程について、2000 年 9 月に「トレイ脱臭法」(245℃34 分間) から「薄膜脱臭法」(270℃5 分間) へと変更を行ったが、グリシドール脂肪酸エステル類の生成量はいずれの方法でも同程度であったとしている。なお、DAG 油製造業者は、ラボスケールでの検討において、「脱臭工程」の後に蒸留操作を加えることによってグリシドール脂肪酸エステル類が低減される可能性が示唆されたとし、今後、実生産規模での工業化研究を進めていくとしている。(参照 4)

その後、2010 年 6 月、厚生労働省は、食用油及び食用油を原料とする食品中のグリシドール脂肪酸エステル類の含有実態調査の結果を食品安全委員会に報告した。その中では、「DAG を主成分とする油」は、その他の食用油及び食用油を原料とする食品よりも高濃度のグリシドール脂肪酸エステル類を含んでいたことが明らかにされている (表 1)。その他の食用油としては、「こめ油」(米ぬか油)、「コーン油」(とうもろこし油)、「綿実油」、「ひまわり油」、「紅花油」(サフラワー油) 及び「なたね油」から、食用油を原料とする食品としては、測定対象としたもの (マーガリン、ファットスプレッド及び乳幼児用調製粉乳) すべてから、グリシドール脂肪酸エステル類が検出されている。しかしながら、これらのうち、用いられた分析方法での定量下限値 (5 ppm³) 以上の測定値が得られたのは、「こめ油」のみであったとされている (参照 2 2)。「DAG 油を主成分とする油」に含まれていたグリシドール脂肪酸エステル類をすべてグリシドールに等モル換算すると、「製品ア」で 38~61 ppm、「製品イ」で 37~63 ppm となる。また、「乳幼児用調製粉乳」については、いずれの検体においても、対象としたグリシドール脂肪酸エステル類は定量下限値未満であったが、「製品フ」の 3 検体からはいずれもグリシドールオレイン酸エステルが検出され、検出値は 0.21、0.22 及び 0.24 ppm であったとされている。これらをグリシドールに等モル換算

¹ 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。

² DAG 油製造業者により、LC/MS-SIM により定量されている。

³ 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。

すると、0.046、0.048 及び 0.053 ppm となる。

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

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

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

「ND」は、検出下限値未満であることを意味する。

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

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

3. 評価対象等

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

以上より、本食品健康影響評価においては、高濃度にジアシルグリセロールを含む食品に含まれるグリシドール⁴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。

(1) グリシドール

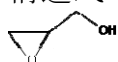
英名 : Oxiranemethanol、Glycidol

CAS 番号 : 556-52-5

分子式 : $C_3H_6O_2$

分子量 : 74.08

構造式 :



(2) グリシドールパルミチン酸エステル

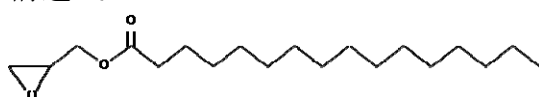
英名 : Glycidyl palmitate

CAS 番号 : 7501-44-2

分子式 : $C_{19}H_{36}O_3$

分子量 : 312.49

構造式 :



(3) グリシドールオレイン酸エステル

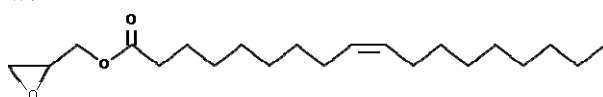
英名 : Glycidyl oleate

CAS 番号 : 5431-33-4

分子式 : $C_{21}H_{38}O_3$

分子量 : 338.52

構造式 :



(4) グリシドールリノール酸エステル

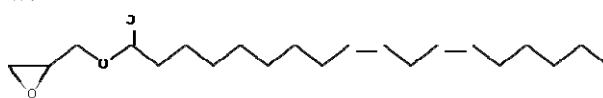
英名 : Glycidyl linoleate

CAS 番号 : 24305-63-3

分子式 : $C_{21}H_{36}O_3$

分子量 : 336.51

構造式 :



⁴ 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 (5) グリシドールリノレン酸エステル

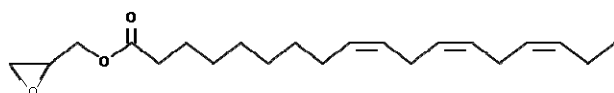
2 英名 : Glycidyl linolenate

3 CAS 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 :



9 4. 評価後の対応

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

13

14

15 II. 安全性に係る知見の概要

16 1. 体内動態

17 ヒトの *in vivo* 試験成績は入手できなかった。そのほか、グリシドール又はそ
18 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試験成績及び関連の *in*
19 *vitro* 試験成績で入手できたものは、概要以下のとおりである。

20 なお、エピクロロヒドリンに職業暴露のないヒト（非喫煙者）6 例から平常時
21 に採取した血液の中のヘモグロビンの N-末端バリンを脱離すると、その一部（ヘ
22 モグロビン 1 g あたり 2.1 ± 1.1 pmol）が *N*-(2,3-ジヒドロキシプロピル)バリンで
23 あったとする報告がある（参照 2 4）。Landin ら（2000）の報告によれば、標
24 準飼料又はそれを油で揚げたものを、1 か月齢の SD ラット（各群雄 3 匹）に 72
25 日間与える試験、及び 1 か月齢の SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に 30 日間与え
26 る試験を行ったところ、油で揚げた飼料を与えた群で 2,3-ジヒドロキシプロピル
27 付加体が有意に増加したとし、当該付加体を生成する可能性がある物質の一つと
28 して、食餌由来のグリシドールを挙げている。Landin らは、この付加体につい
29 て、体内存在量はごく僅かであること等から、（バックグラウンド）発がんの主
30 たる要因とはなっていないとしている。（参照 2 5）

31

32 (1) 吸収

33 厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試
34 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
35 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
36 （純度 100%）（75 mg/kg 体重⁵）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、投与の
37 5、15 若しくは 30 分後又は 1、2、4、8 若しくは 24 時間後にエーテル麻酔下
38 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
39 ル酸エステル及びグリシドールを測定する試験が実施されている。その結果、

⁵ 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（ $10 \text{ g} \times 373 \text{ ppm} \div 50 \text{ kg} = 74.6 \text{ } \mu\text{g/kg}$ 体重/日））の約 4,600 倍に相当するとされている。

血漿中のグリシドールリノール酸エステルについては、いずれの投与群においても、全測定時点で定量下限値（0.005 µg/mL⁶）未満であったとされている。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 µg/mL⁷）未満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与 30 分後に 26.0 µg/mL（ $T_{1/2}$ = 91 分間）、グリシドール投与群においては投与 15 分後に 33.6 µg/mL（ $T_{1/2}$ = 77 分間）と、比較的速やかに C_{max} （最高血漿中濃度）に達したとされている（表 2）。血漿中グリシドールの AUC_{last} （血漿中濃度実測値が得られた最終時点までの曲線下面積）については、グリシドールリノール酸エステル投与群、グリシドール投与群において、それぞれ 41.6 h・µg/mL、32.4 h・µg/mL であったとされている。（参照 2 6、2 7）

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 µg/mL にとどまったが、体内動態の解明のためには、より高感度の分析方法の開発が必要との指摘がなされている。（参照 2 7）

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 2 6、2 7）

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

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/mL⁸）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

⁶ 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。

⁷ 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

⁸ ATD～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

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 2 7）

表 3 ラット及びカニクイザルへのグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールの単回経口投与後の血漿中グリシドール濃度（µg/mL）（参照 2 7）

動物種	倍率 ⁹	リノール酸エステル投与群			グリシドール投与群		
		用量 (mg/ kg 体重)	測定時点		用量 (mg/ kg 体重)	測定時点	
			投与 15 分後	投与 30 分後		投与 15 分後	投与 30 分後
ラット	×1	00.0746	<0.050	<0.050	—	—	—
	×5	00.373	<0.050	<0.050	—	—	—
	×25	01.87	0.050	0.090	0.410	0.110	0.050
	×125	09.33	0.340	0.430	2.05	0.490	0.530
サル	×100	07.46	<0.050	<0.050	1.64	<0.050	<0.050
	×300	22.4	<0.050	<0.050	4.92	0.140	0.160

更に、DAG 油製造業者（2010d）による別の独自研究として、(i) 7 週齢の 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 若しくは 30 分後又は 1、2、4、8 若しくは 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、倍率×100 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定量されたが、カニクイザルでは定量下限値（0.2 µg/mL¹⁰）未満であったとされている。また、倍率×4,600 のグリシドールリノール酸エステル又はグリシドールを投与したとき、ラット及びカニクイザルともに血漿中のグリシドールが定量されたが、いずれにおいても C_{max}（最高血漿中濃度）はラットがカニクイザルを上回っ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 2 8、2 9、3 0）

⁹ 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。

¹⁰ 溶媒・固相抽出～GC/MS-SIM により採取・定量されている。

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29)

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 ⁹			倍率 ⁹		
	×30	×100	×300	(×30)	(×100)	(×300)
5分後	<0.2	<0.2	0.536	<0.2	0.295	1.31
15分後	<0.2	0.304	1.21	<0.2	0.516	2.05
30分後	<0.2	0.374	1.21	<0.2	0.457	1.52
1時間後	<0.2	<0.2	0.662	<0.2	<0.2	0.627
2時間後	<0.2	<0.2	0.447	<0.2	<0.2	<0.2
4時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
8時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
24時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
C _{max}	<0.2	0.374	1.21	<0.2	0.516	2.05

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30)

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 ⁹				倍率 ⁹			
	×30	×100	×300	×4,600	(×30)	(×100)	(×300)	(×4,600)
投与前	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
5分後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	1.15
15分後	<0.2	<0.2	<0.2	0.750	<0.2	<0.2	0.319	4.21
30分後	<0.2	<0.2	<0.2	1.06	<0.2	<0.2	0.301	6.79
1時間後	<0.2	<0.2	<0.2	1.32	<0.2	<0.2	0.232	7.26
2時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.992	<0.2	<0.2	<0.2	3.22
4時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.940	<0.2	<0.2	<0.2	0.694
8時間後	<0.2	<0.2	<0.2	0.360	<0.2	<0.2	<0.2	0.313
24時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
48時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
72時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
96時間後	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
C _{max}	<0.2	<0.2	<0.2	1.46	<0.2	<0.2	0.438	8.60

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¹¹⁾ に、[1,3-¹⁴C]グリシドール (37.5、75 mg/kg 体重) を、単回強制経口投与 (胃内挿管) 又は単回静脈内投与 (尾部静脈) し、各群のうち 4 匹を投与 24 時間後、残る 4 匹を投与 72 時間後に屠殺する試験が行われている。その結果、投与 72 時間後及びその時点までの試料中からの放射能回収率は表 6 のとおりであったとされており、Nomeir らは、本試験の用量の範囲での消化管からのグリシドール吸収率を 87~92% と推定している。(参照 31)

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

表6 [1,3-¹⁴C]グリシドール単回経口・静脈内投与 72 時間後及びその時点までの試料中からの放射能回収率（対投与量％）（参照3 1）

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

註：経口投与時の呼気中 CO₂試料は投与後 48 時間のもの¹¹。

（2）分布

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

¹² Nomeir らは、グリシドールを抽出・分離することなくシンチレーションカウンターにより測定した放射能を、そのまま理論上の[1,3-¹⁴C]グリシドール相当量に換算している。したがって、当該値は、[1,3-¹⁴C]グリシドール及びその代謝物の合計を表しているものと考えられる。

表7 [1,3-¹⁴C]グリシドール単回経口・静脈内投与 24、72 時間後の各種組織中放射能（グリシドール換算¹²⁾ 濃度（nmol/g-wet）（参照 3 1）

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

(3) 代謝

Jones (1975) の報告によれば、グリシドールは、*in vitro* で、酵素の存在なしに室温条件下でグルタチオンと共有結合したとされている。また、グリシドール (100 mg/kg 体重/日) を Wistar ラット又は ICI/Swiss マウスに 10 日間以上腹腔内投与したところ、尿中に排泄された主たる代謝物は *S* -(2,3-ジヒドロキシプロピル)-システイン及びそれに対応するメルカプトツール酸であったとされている。一方、グリシドールは、*in vitro* の塩酸水溶液内で 2.7~2.8% が 3-MCPD に変換されたとされている。(参照 3 2)

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℃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℃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 であったとされている (参照 3 3)。このことから、ラットの肝臓におけるグリシド

1 ールの無害化は、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
2 てなされている可能性がある。

3
4 Jones & O'Brien (1980) によれば、雄 Wistar ラットに $[^{36}\text{Cl}]$ 生理食塩水 (2
5 mL/kg 体重 : 約 10 μCi) を初回並びにその 6、24 及び 30 時間後の合計 4 回腹
6 腔内投与し、グリシドール (100 mg/kg 体重) を 48、54 及び 72 時間後の合
7 計 3 回経口投与したところ、初回投与後 80 時間尿中の放射能は ^{36}Cl イオン及
8 び $[^{36}\text{Cl}]\beta$ -クロロ乳酸メチルエステルであったとされている。(参照 3 4)

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

18
19 評価対象の脂肪酸エステル類に係るものではないので参考データではある
20 が、Boogaard ら (1999) の報告によれば、各種濃度のグリシドール=2-エチ
21 ル-2,5-ジメチルヘキサノアート (C_{10} 脂肪酸エステル) を、*in vitro* で、ヒト、
22 ラット及びマウスの肝臓、肺及び皮膚のサイトゾル及びミクロソームに加えイ
23 ンキュベートし、ジオール又は遊離酸の生成反応の速度を測定したところ、
24 個々の反応は必ずしも Michaelis-Menten 式に従わなかったとされている。
25 Boogaard らは、当該反応においては、 K_m (Michaelis-Menten 定数) の異な
26 る様々なエポキシドヒドロラーゼ及びカルボキシエステラーゼが関与してい
27 るのではないかと推察している。また、エポキシドヒドロラーゼの活性を反映
28 していると考えられるジオール生成反応速度については、肝ミクロソームにお
29 いては種差が認められなかったとされている。他方、マウスの肝サイトゾルに
30 おけるジオール生成反応速度は、ヒト及びラットの肝サイトゾルにおけるそれ
31 を大きく上回ったとされている。(参照 3 5)

32
33 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
34 で参考データではあるが、Kondo ら (2003) の報告によれば、裏返しにした
35 ラット腸管を、1-MO (*sn*-1-モノオレオイルグリセロール) 又はオレイン酸・
36 グリセロールのミセル溶液 ($[1-^{14}\text{C}]$ リノール酸添加) 中で 40 分間インキュベ
37 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
38 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、
39 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-
40 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
41 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
42 3 6)

43 44 (4) 排泄

前述の Nomeir ら (1995) の試験において、[1,3-¹⁴C]グリシドールの単回強
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
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
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
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
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
も高かったとされている。（参照 3 1）

表 8 [1,3-¹⁴C]グリシドール単回経口・静脈内投与後 24 時間試料中放射能回
収率（対投与量%）（参照 3 1）

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

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データ
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
リシドール又はその脂肪酸エステル類は、グリシドールとして比較的速やかに血
中に移行し、その移行量は、等モルのグリシドールを経口投与した場合に準じ
ると考えられた。一方、カニクイザルに経口投与されたグリシドール又はその脂
肪酸エステル類のグリシドールとしての血中移行性は、ラットよりも低いとする報
告もあることから、ラットは、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行
性が比較的高い動物種である可能性を否定することはできない。しかしながら、
ヒトにおけるグリシドール及びその脂肪酸エステル類の体内動態が、ラット又はカ
ニクイザルのいずれの動物種におけるものに類似しているのかを断定しうる十
分な知見は得られていない。したがって、ワーキンググループとしては、最悪の
ケースを想定し、グリシドール及びその脂肪酸エステル類の血中移行性が比較的高
い可能性があるラットに係る知見に基づいて検討を行うことが、現時点において
は妥当と判断した。

2. 毒性

（1）遺伝毒性

① DNA 損傷を指標とする試験

a. コメットアッセイ

Kim ら (2006) の報告によれば、グリシドール（純度不詳）について
の L5178Y（マウスリンパ腫由来培養細胞株）を用いたコメットアッセイ
（最高用量 4 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわ
らず DNA 損傷の有意な増加が認められたとされている。（参照 3 7）

El Ramy ら (2007) の報告によれば、グリシドール（純度不詳）につ
いての CHO-K1（チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株）を用い

たコメットアッセイ（最高用量 0.030 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で DNA 損傷の有意な増加が認められたとされている。（参照 3 8）

b. ほ乳類培養細胞を用いる UDS（不定期 DNA 合成）試験

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

c. ほ乳類培養細胞を用いる SCE（姉妹染色分体交換）試験

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

Norppa ら（1981）の報告によれば、グリシドール（純度 97%）につ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（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換の増加がみられたとされている。（参照 4 1）

von der Hude ら（1991）の報告によれば、グリシドール（純度 98%）についての V79（チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株）を用いた SCE 試験（最高用量 0.37 mg/mL（5.0 mM））が実施されており、代謝活性化系非存在下で陽性の結果であったとされている。（参照 4 2）

d. DNA 損傷を指標とするその他の試験

そのほか、グリシドールについての微生物を用いた DNA 修復試験の結果が McCarroll ら（1981）（参照 4 3）、Mamber ら（1984）（参照 4 4）により、微生物を用いたインダクテストの結果が Mamber ら（1984）（参照 4 4）、SOS 修復誘発性に係る試験の結果が von der Hude ら（1990）（参照 4 5）により報告されている。

② 遺伝子突然変異を指標とする試験

a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

（a）グリシドール

厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（2009a）によれば、グリシドール（純度 100%）についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験（プレインキュベーション法）（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系非存在下・存在下の TA98、TA100、TA1535 及び WP2uvrA 並びに代謝活性化系非存在下の TA1537 において、陰性対照群と比較して 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増加が用量依存的

に認められたとされている。以上より、試験担当者は、グリシドールが本試験条件下において突然変異誘発能を有すると判断している。(参照 4 6)

Canter ら (1986) の報告によれば、グリシドール (純度 92.5%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate 以下) が実施されており、代謝活性化系 (ラット肝由来) 存在下の TA98 を除き、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ている。(参照 4 7)

NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての細菌 (*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 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、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 4 0)

そのほか、グリシドールについての細菌を用いた復帰突然変異試験としては、McCann ら (1975) (参照 4 8)、Wade ら (1978) (参照 4 9)、Wade ら (1979) (参照 5 0)、De Flora ら (1979) (参照 5 1)、Thompson ら (1981) (参照 3 9)、Voogd ら (1981) (参照 5 2)、Mamber ら (1984) (参照 4 4)、Hussain (1984) (参照 5 3)、Claxton ら (1991) (参照 5 4)、JETOC (2005) (参照 5 5)、Kim ら (2006) (参照 3 7) による報告がある。

(b) グリシドール脂肪酸エステル類

厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告 (2009b) によれば、グリシドールリノール酸エステル (純度 96.7%) についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (ブ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、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。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によるものである可能性が示唆されたとしている。(参照 1 8、5 6)

1
2 **b. ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験**

3 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、ショウ
4 ジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いた伴性劣性致死試験 (注
5 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
6 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
7 ている。(参照 4 0)

8
9 Foureman ら (1994) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) は、
10 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
11 ppm) 及び相互転座試験 (給餌法) (用量 0、1,230 ppm) において、陽性
12 の結果であったとされている。(参照 5 7)

13
14 **c. ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験**

15 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) についての
16 L5178Ytk (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いた突然変異試験 (最
17 高用量 30 nL/mL) が実施されており、代謝活性化系の非存在下で陽性の
18 結果であったとされている。(参照 4 0)

19
20 Thompson ら (1981) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) につ
21 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
22 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
23 ている。(参照 3 9)

24
25 Smith ら (1990) の報告によれば、グリシドール (純度 99%以上) に
26 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
27 されており、代謝活性化系非存在下で 6-TG (6-チオグアニン) 耐性を有
28 する突然変異の頻度の増加がみられたとされている。(参照 5 8)

29
30 **d. 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験**

31 そのほか、グリシドールについての微生物を用いた前進突然変異試験の
32 結果が、Migliore ら (1982) (参照 5 9) により報告されている。

33
34 **③ 染色体異常を指標とする試験**

35 **a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験**

36 **(a) グリシドール**

37 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
38 委託試験報告 (2010b) によれば、グリシドール (純度 100%) につい
39 ての CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた
40 染色体異常試験 (短時間処理法及び連続処理法 (24 時間及び 48 時間))
41 (最高用量 0.3 mg/mL (4 mM)) が実施されており、代謝活性化系の
42 有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められたとされている。(参照
43 6 0)

44
45 NTP (1990) の報告によれば、グリシドール (純度不詳) について

1 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
2 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
3 る。（参照 4 0）

4
5 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
6 常試験の結果が、Norppa ら（1981）（参照 4 1）、Thompson & Gibson
7 （1984）（参照 6 1）、JETOC（1996）（参照 6 2）により報告されて
8 いる。

9 10 (b) グリシドール脂肪酸エステル類

11 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
12 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
13 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
14 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））
15 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
16 は認められなかったとされている。（参照 6 3）

17 18 b. げっ歯類を用いる *in vivo* 染色体異常試験

19 Thompson & Hiles（1981）の報告によれば、ラットにグリシドール（純
20 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
21 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、
22 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 6 4）

23 24 c. ほ乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

25 Kim ら（2006）の報告によれば、グリシドール（純度不詳）について
26 の CHO-K1 を用いる *in vitro* 小核試験（最高用量 0.030 mg/mL）が実施
27 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
28 ている。（参照 3 7）

29 30 d. げっ歯類を用いる小核試験

31 (a) グリシドール

32 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
33 委託試験報告（2010c）によれば、8 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）
34 にグリシドール（純度 100%）（最高用量 200 mg/kg 体重/日）を 2 日
35 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
36 り、最高用量に次ぐ高い用量（100 mg/kg 体重/日）の投与群で MNPCE
37 （小核多染性赤血球）の有意な増加が認められたが、最高用量では増加
38 は認められず、用量相関性はみられなかったとされている。しかしなが
39 ら、別途行われた用量設定のための試験においては、200 mg/kg 体重/
40 日投与群に MNPCE の高値が認められたとされている。以上より、試
41 験担当者は、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
42 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
43 能性が示唆されたとしている。（参照 6 5）

44
45 NTP（1990）の報告によれば、B6C3F₁ マウス（各群雄 5 匹）にグリ

シドール（純度不詳）（最高用量 150 mg/kg 体重/日）を 2 日間腹腔内投与する *in vivo* 骨髓小核試験が実施されており、150 mg/kg 体重/日投与群で MNPCE が対照群の約 3 倍に増加したとされている。（参照 4 0）

通常の遺伝毒性評価では参照されない遺伝子改変動物を用いた試験であるので参考データではあるが、NTP（2007）の報告によれば、p16^{Ink4a}/p19^{arf} ハプロ不全マウスにグリシドール（純度 95%超）（0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日）を脱イオン水溶液として 40 週間（5 日/週）経口投与（胃内挿管）し、試験期間中の末梢血中の小核誘発性を観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 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。（参照 6 6）

（b）グリシドール脂肪酸エステル類

厚生労働省の信頼性確保チームによる確認を受けた DAG 油製造業者委託試験報告（2009d）によれば、8 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）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 mg/kg 体重）を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）する *in vivo* 骨髓小核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 6 7）

e. 染色体異常を指標とするその他の試験

Hendry ら（1951）の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、粗製グリシドールステアリン酸エステル（500 mg/kg 体重）、精製グリシドールステアリン酸エステル（750 mg/kg 体重）又はグリシドールオレイン酸エステル（1,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、投与 24 時間後に腫瘍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。（参照 6 8）

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、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¹³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った¹⁴。更にグリシドールについては、ショウジョウバ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¹⁵も代謝活性化系の有無にかかわらず染色体異常誘発性が認められなかった。

¹³ 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）

¹⁴ 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。

¹⁵ 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

1 グリシドール及びグリシドールリノール酸エステルについて *in vivo* 小核試験
2 が最大耐量まで実施されおり、いずれも陰性と判定されているが、グリシドール
3 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、グリシドール
4 脂肪酸エステルについて若干の染色体架橋形成があったと報告されているが、
5 腹腔内投与された動物の移植腫瘍周辺の染色体という特殊な条件下での結果
6 であり、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することはできない。

7 以上を総合的に勘案すると、グリシドールについては、DNA 損傷及び遺伝
8 子突然変異を誘発する証拠があり、また、その染色体異常誘発性については、
9 *in vitro* 試験での陽性の結果が *in vivo* 試験で完全には否定できていないもの
10 と考えられる。グリシドール脂肪酸エステル類については、染色体異常誘発性
11 の懸念は低く、DNA 損傷誘発性に係る知見は得られていないものの、遺伝子
12 突然変異誘発性の懸念はグリシドールについてのそれを越えるものではない
13 ものと考えられる。

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。

表9 グリシドールについての遺伝毒性試験結果概要

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
微生物を用いるDNA修復試験	WP2,	MIC 2 mg/well	非存在下	陽性	McCarroll ら (1981) 参照 4 3
	WP2 _{uvrA}	MIC 2 mg/well			
	CM611	MIC 0.43 mg/well			
	WP67	MIC 0.86 mg/well			
	WP100	MIC 0.054 mg/well			
	W3110	MIC 0.86 mg/well			
	p3478	MIC 0.43 mg/well			
	WP2,	10 mg/mL (spot)	非存在下	陽性	Mamber ら (1984) 参照 4 4
	WP100				
微生物を用いるインダクトテスト	GY5027,	10 mg/mL (spot)	不詳 非存在下	陰性	Mamber ら (1984) 参照 4 4
	GY4015	0.5 mg/plate		陰性	
微生物を用いるSOS修復誘発性試験	PQ37	0.3~33.3 mM	非存在下	陽性	von der Hude ら (1990) 参照 4 5
コメットアッセイ	L5178Y	1.000~4.000 mg/mL	非存在下	増加	Kim ら (2006) 参照 3 7
		1.000~4.000 mg/mL	存在下	増加	
	CHO-K1	0.005~0.030 mg/mL	非存在下	増加	El Ramy ら (2007) 参照 3 8
ほ乳類培養細胞を用いるUDS試験	WI38	0.000~0.006 mg/mL	非存在下	陰性	Thompson ら (1981) 参照 3 9
		0.000~0.003 mg/mL	存在下	陽性	
ほ乳類培養細胞を用いるSCE試験	CHO	0.001~0.015 mg/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 4 0
		0.011~0.150 mg/mL	存在下	陽性	
	ヒト初代培養リンパ球	0.004~0.030 mg/mL	非存在下	増加	Norppa ら (1981) 参照 4 1
	V79	0.046~0.37 mg/mL	非存在下	陽性	von der Hude ら (1991) 参照 4 2

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
微生物を用いる復帰突然変異試験	TA98	0.313～5.000 mg/plate 0.313～5.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009a) 参照 4 6
	TA100	0.005～0.313 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA1535	0.000～0.313 mg/plate 0.000～0.078 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA1537	0.313～5.000 mg/plate 0.313～5.000 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陰性	
	WP2uvrA	0.001～0.313 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	TA97	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	Canter ら (1986) 参照 4 7
	TA98	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 *	
	TA100	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1535	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1537	10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下 10 mg/plate 以下	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA97	0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	NTP (1990) 参照 4 0
	TA98	0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA100	0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1535	0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate 0.001～10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 陽性	
	TA1537	0.100～10 mg/plate 0.100～10 mg/plate 0.100～10 mg/plate	非存在下 存在下 (H 肝) 存在下 (R 肝)	陽性 陽性 *	
	TA100	不詳	非存在下	陽性	McCann ら (1975) 参照 4 8
	TA1535	不詳	非存在下	陽性	
	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 4 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 5 0
	TA100	0.125～2.0 mg/plate 0.125～2.0 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	De Flora ら (1979) 参照 5 1
	TA100	0.021～5 mg/plate 0.021～5 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	Thompson ら (1981) 参照 3 9
	TA1535	0.021～5 mg/plate 0.021～5 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.2～1 mM	非存在下	増加	Voogd ら (1981) 参照 5 2
	TA100	10 mg/mL (spot) 0.5 mg/plate	不詳 非存在下	陽性 陽性	Mamber ら (1984) 参照 4 4
	TA1535	10 mg/mL (spot) 0.5 mg/plate	不詳 非存在下	陽性 陽性	

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
	Sd-4	10~100 mM	非存在下	増加	Hussain (1984) 参照 5 3
	TA100	0.025~0.500 mg/plate	非存在下	陽性	Claxton ら (1991) 参照 5 4
	TA98	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	JETOC (2005) 参照 5 5
		0.156~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.156~5 mg/plate	存在下	陽性	
	TA100	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.002~0.078 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.000~0.005 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.000~0.005 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1537	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.156~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陰性	
		0.156~5 mg/plate	存在下	陰性	
	WP2uvrA	0.001~5 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.001~5 mg/plate	存在下	陽性	
		0.010~0.313 mg/plate	存在下	陽性	
	TA98	0.010~1.000 mg/plate	非存在下	陽性	Kim ら (2006) 参照 3 7
		0.010~1.000 mg/plate	存在下	陽性	
	TA1535	0.010~1.000 mg/plate	非存在下	陽性	
		0.010~1.000 mg/plate	存在下	陽性	
微生物を用いる前進突然変異試験	<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	0.01~10 mM	非存在下 存在下	増加 増加	Migliore ら (1982) 参照 5 9
ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験	伴性劣性致死	1,230 ppm (注射法)		陽性	NTP (1990) 参照 4 0
	伴性劣性致死	1,230 ppm (給餌法)		陽性	Foureman ら (1994) 参照 5 7
	相互転座	1,230 ppm (注射法)		陽性	NTP (1990) 参照 4 0
	相互転座	1,230 ppm (給餌法)		陽性	Foureman ら (1994) 参照 5 7
ほ乳類培養細胞を用いる突然変異試験	L5178Ytk	0.313~30 nL/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 4 0
	L5178Ytk	0.008~0.030 mg/mL	非存在下	陽性	Thompson ら (1981) 参照 3 9
		0.094~0.25 mg/mL	存在下	陽性	
	V79	0.002 mM	非存在下	増加	Smith ら (1990) 参照 5 8

試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照
ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL/IU	0.100～0.300 mg/mL	非存在下短時間	陽性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2010b) 参照 6 0
		0.150～0.250 mg/mL	存在下 短時間	陽性	
		0.025～0.150 mg/mL	非存在下 24h	陽性	
		0.040～0.060 mg/mL	非存在下 48h	陽性	
	CHO	0.013～0.100 mg/mL	非存在下	陽性	NTP (1990) 参照 4 0
		0.199～0.401 mg/mL	存在下	陽性	
	ヒト初代培養リンパ球	0.004～0.030 mg/mL	非存在下	増加	Norppa ら (1981) 参照 4 1
	CHL/IU	0.075～0.300 mg/mL	非存在下短時間	陽性	JETOC (1996) 参照 6 2
		0.075～0.300 mg/mL	存在下 短時間	陽性	
		0.020～0.120 mg/mL	非存在下 24h	陽性	
		0.020～0.120 mg/mL	非存在下 48h	陽性	
げっ歯類を用いる <i>in vivo</i> 染色体異常試験	ラット	0、226 mg/kg 体重/日、5 日間	経口投与	増加せず	Thompson & Hiles (1981) 参照 6 4
		0、145 mg/kg 体重/日、5 日間	腹腔内投与	増加せず	
ほ乳類培養細胞を用いる <i>in vitro</i> 小核試験	CHO-K1	0.008～0.030 mg/mL	非存在下	陽性	Kim ら (2006) 参照 3 7
		0.008～0.030 mg/mL	存在下	陽性	
げっ歯類を用いる小核試験	ICR マウス 骨髄	0、50、100、200 mg/kg 体重/日、2 日間	経口投与	陰性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2010c) 参照 6 5
	B6C3F ₁ マウス 骨髄	0、37.5、75、150 mg/kg 体重/日、2 日間	腹腔内投与	増加	NTP (1990) 参照 4 0
	雄 SD ラット 骨髄	0、650、700、730 mg/kg 体重	経口投与	陰性	Thompson & Gibson (1984) 参照 6 1
	雌 SD ラット 骨髄	0、460、540、600 mg/kg 体重	経口投与	陽性	
	雄 SD ラット 骨髄	0、290、320、340 mg/kg 体重	腹腔内投与	陽性	
	雌 SD ラット 骨髄	0、150、180、200 mg/kg 体重	腹腔内投与	陽性	NTP (2007) 参照 6 6
	p16 ^{Ink4a} /p19 ^{arf} ハプロ不全マウス末梢血	0、25、50、100、200 mg/kg 体重/日、40 週間	経口投与	増加	

- 註
1. 「H 肝」とはハムスター肝臓由来の、「R 肝」とはラット肝臓由来の代謝活性化系存在下を意味する。
 2. Canter ら (1986) の報告によれば、当該データは二つの試験機関において得られたものであり、ラット肝由来代謝活性化系存在下の TA98 については、一方の機関では陽性とされ、もう一方の機関では判定不能 (equivocal) とされたとする。
 3. NTP (1990) の報告によれば、当該データは二つの試験機関において試験を 2 回ずつ繰り返し得られたものであるが、ラット肝由来の代謝活性化系存在下の TA1537 については、一方の試験機関のみで実施され、1 回目が判定不能、2 回目は陽性とされたとする。
 4. DAG 油製造業者委託試験報告 (2010c) によれば、げっ歯類を用いる小核試験で、陰性の結果であると判定している一方、グリ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たとしている。

表 10 グリシドール脂肪酸エステル類についての遺伝毒性試験結果概要

グリシドールステアリン酸エステル							
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照		
染色体架橋形成	ラット移植 Walker 腫瘍周辺組織	500、750 mg/kg 体重		形成	Hendry ら (1951) 参照 6 8		
グリシドールオレイン酸エステル							
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照		
染色体架橋形成	ラット移植 Walker 腫瘍周辺組織	1,000 mg/kg 体重		形成	Hendry ら (1951) 参照 6 8		
グリシドールリノール酸エステル							
試験	対象	用量	代謝活性化系	結果	参照		
微生物を用いる復帰突然変異試験	TA98	0.039～1.250 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陰性 陰性	DAG 油製造業者委託試験報告 (2009b) 参照 5 6		
	TA100	0.039～1.250 mg/plate 0.010～1.250 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性			
	TA1535	0.005～1.250 mg/plate 0.005～0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陽性 陽性			
	TA1537	0.039～1.250 mg/plate 0.010～0.313 mg/plate	非存在下 存在下	陰性 陰性			
	WP2uvrA	0.156～5.000 mg/plate 0.156～5.000 mg/plate	非存在下 存在下	陰性 陽性			
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHL/TU	0.850～3.400 mg/mL 0.850～3.400 mg/mL 0.850～3.400 mg/mL 0.106～0.850 mg/mL	非存在下短時間 存在下 短時間 非存在下 24h 非存在下 48h		陰性 陰性 陰性 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 6 7

(2) 急性毒性

Thompson & Gibson (1984) の報告によれば、SD ラットにグリシドールを単回経口投与し、14 日間観察したときの LD₅₀ 値は、雄で 760 mg/kg 体重、雌で 640 mg/kg 体重であったとされている。(参照 6 1)

Thompson & Hiles (1981) の報告によれば、雌 SD ラットにグリシドールを単回経口投与したときの LD₅₀ 値は 420 mg/kg 体重であったとされている。(参照 6 4)

Weil ら (1963) の報告によれば、ラットにグリシドールオレイン酸エステルを単回経口投与したときの LD₅₀ 値は 3.35～3.69 mL/kg 体重であったとされている。(参照 6 9)

(3) 反復投与毒性

グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした反復投与毒性に関する試験成績及びグリシドールを被験物質とした 13 週間を超える投与期間の反復投与毒性に関する試験成績を入手することはできなかった。グリシドールを被験物質とした短期の反復投与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。

① ラットを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

NTP (1990) の報告によれば、7 週齢の F344 ラット (各群雌雄各 5 匹) にグリシドール (純度 94%¹⁶) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日) を 16 日間¹⁷にわたって強制経口投与 (胃内挿管) する試験が行われている。その結果、600 mg/kg 体重/日投与群の全動物が投与期間中に死亡したとされている。体重については、投与最終日の 150 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群の 79~90%であり、雌でも同様であったとされている。病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、4/5 匹に精巣上体間質の浮腫及び変性、残る 1/5 匹に精巣の萎縮及び精巣上体の肉芽腫性炎症が認められたとされている。(参照 4 0)

② ラットを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

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

③ マウスを用いる 16 日間反復経口投与毒性試験

NTP (1990) の報告によれば、8 週齢の B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 5 匹) にグリシドール (純度 94%¹⁶) (0、37.5、75、150、300、600 mg/kg 体重/日) を 16 日間¹⁷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/日以上以上の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 及び 300 mg/kg 体重/日投与群

¹⁶ 不純物のうち含量 0.1%以上であったものは、ジグリシジルエーテル (2.8%)、3-メトキシ-1,2-プロパンジオール (1.2%)、2,6-ジメタノール-1,4-ジオキサン (1.1%)、3-MCPD (α-クロロヒドリン) (0.4%)、メタノール (0.1%) であったとされている。

¹⁷ 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。

の雌で対照群の 92～93%であったとされている。病理組織学的検査においては、300 mg/kg 体重/日投与群の雌の全動物に脳（髄質及び視床）の脱髄が認められたとされている。（参照 4 0）

④ マウスを用いる 13 週間反復経口投与毒性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 10 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁶）（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 匹並びに 300 mg/kg 体重/日投与群の全動物が死亡したとされている。体重については、投与最終日の 19 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄（38 mg/kg 体重/日投与群の雄を除く。）で対照群の 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）については、対照群の 3.6 に対し 19、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群で 1.6～3.2 と被験物質の用量に関連した低値がみられたとされている。精巣上体尾部の精子数については、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 50～57%と有意な減少が認められたとされている。病理組織学的検査においては、150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌において脳（髄質及び視床）の脱髄、300 mg/kg 体重/日投与群の雄において腎尿細管細胞の変性が認められたとされている。NTP は、150 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄でみられた死亡及び雌でみられた脳脱髄を基に、発がん性試験（後述）の用量を設定したとしている。（参照 4 0）

（4）発がん性

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

① グリシドール

a. ラットを用いる経口発がん性試験

NTP（1990）の報告によれば、8 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁶）（0、37.5、75 mg/kg 体重/日）を 103 週間（5 日/週）強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、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 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、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、投与最終日までに投与群 200 匹のうち 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 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 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では全投与期間にわたって、低値が認められたとされている。腫瘍性病変については、鞘膜・腹膜の中皮腫、乳腺の線維腫及び腺がん並びに脳の神経膠細胞腫のほか、口腔粘膜、前胃扁平上皮、小腸、大腸、皮膚、ジンバル腺、陰核腺及び甲状

腺濾胞上皮細胞の腫瘍並びに単核球性白血病の発生率（表 1 1）の増加が認められたとされている。（参照 4 0）

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

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

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

b. ラットを用いる吸入発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、日本バイオアッセイ研究センター（2002）の報告によれば、F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度不詳）（0、3、10、30 ppm）を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させる試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか腹膜中皮腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮内膜間質性肉腫の発生率の増加が認められたとされている。（参照 7 0）

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

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Hendry ら（1951）の報告によれば、Walker 腫瘍を移植したラットに、グリシドール（純度不詳）（0、1,400 mg/kg 体重/日）を水溶液として、腫瘍移植の翌日から 10～12 日間（6 日/週）腹腔内投与し、腫瘍の抑制（縮小）効果を見る試験が行われている。その結果、期間内の体重増加については、対照

群で 30.7%であったのに対し投与群では 27.5%であったとされている。また、投与終了後の重量が上位 50%の腫瘍の平均重量については、対照群で 31.7（単位不詳）であったのに対し、投与群では 37.4（単位不詳）であり、本試験において、グリシドールに腫瘍抑制効果は認められなかったとされている。（参照 6 8）

d. マウスを用いる経口発がん性試験

NTP（1990）の報告によれば、9 週齢の B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度 94%¹⁶）（0、25、50 mg/kg 体重/日）を 103 週間（5 日/週）強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 101 週以降において、死亡動物数の有意な増加が認められたとされている。投与最終日までに生存した動物数は投与群 200 匹のうち 96 匹であったとされている。一般状態については、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。体重については、25 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与第 28 週以降、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与第 56 週以降において低値が認められたとされている。腫瘍性病変については、ハーダー腺、乳腺、前胃、子宮、皮下組織、皮膚、肝臓及び肺の腫瘍の発生率（表 1 2）の増加が認められたとされている。（参照 4 0）

表 1 2 NTP（1990）によるマウス発がん性試験での腫瘍発生率（参照 4 0）

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

NTP（1990）の試験を担当した Irwin ら（1996 年）は、前述の NTP（1990）のラット及びマウスを用いた発がん性試験 2 試験を含め、それ

までに NTP で雌 F344 ラット又は雌 B6C3F₁ マウスのいずれかを用いて行われた発がん性試験において発がん性が認められた 34 物質のうち、いずれの動物種でも発がん性が認められたのは 4 物質（グリシドールのほか 1,2-ジブロモメタン、1,2-ジクロロエタン及び *N,N*-ジエチルジチオカルバミド酸 2-クロロアシル）であり、いずれもアルキル化剤であったことを指摘している。（参照 7 1）

e. マウスを用いる吸入発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、日本バイオアッセイ研究センター（2002）の報告によれば、BDF₁ マウス（各群雌雄各 50 匹）にグリシドール（純度不詳）（0、4、13、40 ppm）を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させる試験が行われている。その結果、雄で鼻腔腫瘍のほか皮下組織及び末梢神経の組織球性肉腫、雌で鼻腔腫瘍のほか子宮の組織球性肉腫及び乳腺がんの発生率の増加が認められたとされている。（参照 7 0）

f. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験

Tennant ら（1999）の報告における引用によれば、グリシドールについての p53^{+/+}（ヘテロ接合型）マウスを用いた発がん性試験（未公表）において陰性の結果であったとされている。（参照 7 2）

g. 遺伝子改変マウスを用いる経口発がん性試験（参考）

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

h. 遺伝子改変マウスを用いる経皮発がん性試験（参考）

経口投与による試験ではなく、かつ、通常の発がん性評価では参照されない遺伝子改変動物を用いた試験であるので参考データではあるが、Chen 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マウス（各群 20～30 匹）に、グリシドール（純度不詳）（0、67.5 μmol ）をアセトン 50 μL に溶解して皮膚に単回塗布する試験が行われている。その結果、トランスジェニックマウス群では、投与群で投与 12～16 週後に腫瘍発生応答が最大となったとされている。K6/ODC トランスジェニックマウスにおける腫瘍発生率及び個体あたり腫瘍個数については、対照群では 0%及び 0 個であったのに対し、投与群では 29%及び 0.41 であったとされている。（参照 7 3）

i. ハムスターを用いる経口発がん性試験

Lijinsky & Kovatch（1992）の報告によれば、10 週齢のシリアン（ゴールデン）ハムスター（対照群雌雄各 12 匹、投与群雄 19 匹・雌 20 匹）にグリシドール（純度 96%）（0、約 100 mg/kg 体重/日）を週 2 日、対照群では 90 週間、投与群では 60 週間強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、生存率及び非腫瘍性病変の頻度については、雌雄それぞれの対照群と投与群との間に差はみられなかったとされている。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多様な腫瘍がみられたが、特定の標的臓器/細胞を示唆するものはなかったことから、Lijinsky & Kovatch は、本試験においてグリシドールに発がん性があるとは考えられないとしている。なお、発生率の有意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 匹に認められたとされている。（参照 7 4）

② グリシドール脂肪酸エステル類

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

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

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

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Swern ら

(1970) の報告によれば、約 2 か月齢の Swiss Webster マウス（無処置対照群雌 203 匹、溶媒対照群雌 100 匹¹⁸、各投与群雌 16 匹）に、グリシドールステアリン酸エステル（純度不詳）（0（無処置、溶媒）、0.005、0.1 mg/動物/回）をトリカプリリン溶液として 26 週間（1 回/週）皮下投与（鼠径部）したところ、無処置対照群（投与 6 か月後生存率 171/203）で皮下肉腫（1 匹）、肺腫瘍（10 匹）及び乳腺がん（14 匹）が認められ、溶媒対照群（投与 6 か月後生存率 97/100）で肺腫瘍（4 匹）、乳腺がん（3 匹）、子宮がん/肉腫（2 匹）及び皮膚がん（1 匹）が認められたとされている。なお、溶媒対照群を 26 週間（1 回/週）投与の 16 匹に限定すると、6 か月後生存率は 16/16 で、皮下肉腫及び肺腫瘍はみられず、乳腺がん（1 匹）が認められたとされている。一方、0.005 mg/動物/回投与群（投与 6 か月後生存率 16/16）では皮下肉腫（1 匹）及び肺腫瘍（1 匹）、0.1 mg/動物/回投与群（投与 6 か月後生存率 16/16）では皮下肉腫（1 匹）、肺腫瘍（2 匹）及び乳腺がん（1 匹）が認められたとされている。

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

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

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

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

もう一方の試験機関では、Swiss Webster マウス（対照群雌 32 匹、各投与群雌 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 匹ずつ投与箇所肉腫がみられたが、対照群（投与 6 か月後生存率 23/32¹⁹）では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らかの腫瘍

¹⁸ 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。

¹⁹ 肺に腫瘍が認められた数匹を試験途中で屠殺したとされている。

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。

van Duuren らは、限局性の肉腫以外に、肺、乳腺といった投与箇所から離れた部位で何らかの腫瘍の発生が散見されたが、これらについては被験物質の発がん性の証拠を構成するものではないとしている。(参照 7 7)

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

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、前述の Swern 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) したところ、無処置対照群 (投与 6 か月後生存 31 匹) では皮下肉腫はみられず、肺腫瘍 (1 匹) 及び白血病/リンパ腫 (4 匹) が認められ、溶媒対照群 (投与 6 か月後生存率 7/10) では皮下肉腫 (1 匹) 及び肺腫瘍 (1 匹) が認められたのに対し、0.25 mg/動物/回投与群 (投与 6 か月後生存率 13/15) では皮下肉腫 (5 匹)、肺腫瘍 (4 匹) 及び白血病/リンパ腫 (1 匹) が認められたとされている。Swern らは、投与群にみられた皮下肉腫は被験物質の投与により増加したと推察している。(参照 7 6)

(5) 生殖発生毒性

グリシドール脂肪酸エステル類を被験物質とした生殖発生毒性に関する試験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。

① ラットを用いる生殖毒性試験

Jackson ら (1970) の報告によれば、雄 Wistar ラットに、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 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る。

また、雄 Wistar ラットにグリシドール (0、40 mg/kg 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 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、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 7 8)

② ラットを用いる経羊膜投与発生毒性試験 (参考)

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Slott & Hales (1985) の報告によれば、妊娠 SD ラット (対照群 18 匹、各投与群 5~7 匹) について、妊娠 13 日に腹壁を切開して片方の子宮角の胎児にグリシドール (純度不詳) (0、0.01、0.1、1 mg/胎児) を 0.9%塩化ナトリウム水溶液に溶解して単回経羊膜投与し、その後子宮を腹腔内の元の位置に戻して閉腹し、妊娠 20 日に屠殺する試験が行われている。その結果、吸収胚/胎児死

亡率については、被験物質を投与した側の子宮角において、対照群で 24%であったのに対し、0.01 mg/胎児以上の投与群ではいずれも約 50%前後であり、対照群と 0.01 及び 1 mg/胎児投与群との間で有意差が認められたとされている。反対側の子宮角においては、対照群（12%）と 0.01 mg/胎児投与群との間で有意差が認められたが、0.1 mg/胎児以上の投与群との間で有意差は認められなかったとされている。奇形については、被験物質を投与した側の子宮角において、0.1 mg/胎児以下の投与群では 1 匹も認められなかったが、1 mg/胎児投与群で生存胎児の 44%に認められ、対照群での発生率（6%）との間に有意差が認められたとされている。部位別の発生率でみると、前肢の奇形が 39%、後肢の奇形が 22%、耳介の奇形が 11%であったとされている。なお、反対側の子宮角においては投与群のいずれでも奇形が 1 匹も認められなかったとされている。Slott & Hales は、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形性が認められていない点について、Marks らの方法（強制経口投与）で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るためではないかと推測している。（参照 7 9）

③ マウスを用いる発生毒性試験

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、グリシドール（純度不詳）（0、100、150、200 mg/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日まで強制経口投与（胃内挿管）する試験が行われている。その結果、200 mg/kg 体重/日投与群において、母動物 5/30 匹が死亡し、又は瀕死状態となったため投与途中で屠殺され、生存した母動物 25 匹のうち 2 匹に投与期間中運動失調がみられたとされている。また、胎児の発育抑制が、150 mg/kg 体重/日以下の投与群及び対照群では 1 匹ずつみられたのに対し、200 mg/kg 体重/日投与群では 15 匹に認められたが、いずれも一腹の同腹児であったとされている。200 mg/kg 体重/日投与群で発育抑制が認められた胎児 15 匹のうち 6 匹に口蓋裂が認められたが、Marks らは、発育抑制のあった胎児にみられた知見であるとして奇形とはしていない。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（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かったとされている。（参照 8 0）

④ マウスを用いる吸入発生毒性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Rutledge ら（1992）の報告によれば、雄と 30 分間交配させた雌マウス（妊娠したものは各群 23～31 匹）について、交配の 1、6、9 又は 25 時間後²⁰にグリシドール（純度不詳）（0、250 mg/kg 体重）を単回吸入投与し、妊娠 17 日に屠殺する試験が行われている。その結果、着床数に対する胎児生存率については、対照群（96.9%）に対し、交配 1 時間後投与群（77.4%）及び交配 6 時間後投与群（80.6%）で有意な減少が認められたとされている。この胎児生存率の低下については、胚吸収率及び妊娠後期胎児死亡率の増加と関連していたとされている。生存胎児での異常（奇形及び変異）の発生率については、対

²⁰ 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。

照群（1.2%）に対し、交配 1 時間後投与群（12.1%）及び交配 6 時間後投与群（6.1%）で有意な増加が認められたとされている。（参照 8 1、8 2）

⑤ マウスを用いる腹腔内投与生殖発生毒性試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Bishop ら（1997）の報告によれば、10～12 週齢の交雑マウス（（SEC×C57BL6）F₁）（各群雌 34 匹）に、グリシドール（純度不詳）（0、300 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、その翌日に雄交雑マウス（（C3H/R1×C57BL10）F₁）と交配し、交配 18 日以降に得られた新生児については観察後に屠殺するという繁殖インターバルを繰り返す²¹試験が行われている。その結果、雌 1 匹あたりの出生児数合計及び同腹児数については、対照群とグリシドール投与群との間に差が認められなかったとされている。（参照 8 3）

（6）免疫毒性

Guo ら（2000）の報告によれば、8～10 週齢の B6C3F₁ マウス（雌）にグリシドール（0、25、125、250 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与（胃内挿管）し、15 日目に各種免疫機能を測定する試験が行われている。投与 11 日目に T 細胞依存型抗原であるヒツジ赤血球を静注し、これに感作させた動物群から 15 日目に摘出した脾臓において、125 mg/kg 体重/日以上投与群に被験物質の投与に関連した IgM 抗体産生細胞応答の減少がみられたとされている。125 mg/kg 体重/日以上投与群で、ヤギ抗マウス IgM F(ab')₂ フラグメント及び IL-4 への脾臓 B 細胞増殖応答の弱い減少が散見されたが、LPS（B 細胞分裂誘発物質）への脾臓 B 細胞増殖応答に被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。また、Con A（T 細胞分裂誘発物質）への脾臓 T 細胞増殖応答が最大となる条件下において、当該応答に被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。摘出した脾細胞について、DBA/2 マウス由来の脾細胞を同種異系細胞として添加して MLR（混合白血球反応）をみたところ、³H-チミジンの取込みを指標とした脾細胞の増殖の程度に、被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。各群のうち 7～8 匹から摘出した脾細胞をエフェクターとして YAC-1 細胞（NK 細胞のターゲット）に反応させたところ、エフェクター：ターゲット比を 100:1 としたときには 125 mg/kg 体重/日以上投与群で被験物質の投与に関連した脾細胞の対 YAC-1 細胞毒性の低下が認められたが、エフェクター：ターゲット比を 25:1 としたときは脾細胞の対 YAC-1 細胞毒性に変化はみられなかったとされている。各群のうち 8 匹から摘出した脾細胞の CTL（細胞傷害性 T 細胞）活性を、P815（マウスリンパ芽球様肥満細胞由来培養細胞株）をターゲットとして測定したところ、いずれのエフェクター：ターゲット比においても、被験物質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。各群のうち 7 匹から摘出した脾細胞についてフローサイトメトリー分析を行ったところ、125 mg/kg 体重/日以上投与群の B 細胞構成比、250 mg/kg 体重/日投与群の総脾細胞数、B 細胞数、CD4⁺T 細胞数並びに T 細胞構成比の減少がみられたが、CD8⁺T 細胞数及び CD4⁺CD8⁺T 細胞数に変化はみられなかったとされている。腹腔内から摘出したマクロファージを、マクロファージ刺激因子（IFN- γ 及び LPS）の

²¹ 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。

存在下及び非存在下で B16F10（マウス悪性黒色腫由来培養細胞株）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 monocytogenes*、細胞外感染菌である *Streptococcus pneumoniae* に感染させたところ、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れている。15 日目に B16F10 を負荷し、その 12 日後に屠殺した動物群から肺を摘出したところ、当該肺にみられた結節数は、125 mg/kg 体重/日以上 of 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、グリシドールに免疫抑制作用があるとしている。また、Guo らは、B16F10 への脆弱性増加は恐らく NK 細胞及び B 細胞の活性の低下によるものと考えられるが、こうしたグリシドールの免疫抑制作用が、長期発がん性試験で認められた腫瘍発生率の増加の直接の原因になっているか否かについては、より長期の免疫毒性に係る試験を行わなければ判断できないとしている。（参照 8 4）

毒性のまとめ

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のうち、ハムスターを用いた試験成績では陰性の結果であったが、ラット又はマウスを用いた試験成績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、グリシドールにはみられないような遺伝毒性は認められず、入手することができた経皮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. 一日摂取量の推計等

（1）油脂類からの摂取

2005～2007 年の国民健康・栄養調査報告で報告されている「油脂類」の摂取量範囲（平均値±標準偏差）は表 1 3 のとおりである（参照 8 5、8 6、8 7）。この「油脂類」には、「植物性の油脂」のほか、「バター」、「マーガリン」、「動物性油脂」及び「その他の油脂」が含まれている。本評価では、最悪のケースを想定して、これらがすべて DAG 油に置きかわったものと仮定して見積もりを行うこととした。表 1 3 の中で、年齢階層別にみると 15-19 歳の摂取量が最も多く、性別にみると小児では例外も散見されるが生涯にわたって油脂類を多く摂取しているのは男性である。この 15-19 歳のコホートにおける油脂類摂取量の高値傾向は、主として年齢によるものと考えられるが、当該コホート特有

の食事嗜好その他の生活習慣によるものとも考えられること、当該生活習慣が生涯の長い期間にわたって継続する可能性は否定できないこと等から、本評価においては、2005～2007 年調査における 15-19 歳男性の平均摂取量の最大値である 16.4 g/人/日を参照することとした。これに厚生労働省実態調査での最大濃度 63 ppm のグリシドール相当のグリシドール脂肪酸エステル類が含まれているとすると、油脂類からのグリシドールの一日摂取量は約 1.0 mg/人/日と推定される。

表 1 3 国民健康・栄養調査「油脂類」の摂取量 (g/人/日)

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

註：平均値±標準偏差

(2) 乳幼児用調製粉乳からの摂取

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、厚生労働省実態調査において「乳幼児用調製粉乳」から定量下限値未満ではあるがグリシドール脂肪酸エステル類が検出されていることを踏まえ、上記(1)とは別に、乳児の調製粉乳からのグリシドール及びその脂肪酸エステル類の摂取量を推定することとする。ほ乳については 100%人工調製粉乳によったと仮定し、ほ乳量を「日本人の食事摂取基準 2010 年版」(参照 8 8)に準じて生後 5 か月まで(離乳開始前)及び生後 6～11 か月で 780 mL/人/日及び 525 mL/人/日²²として、最悪のケースを想定して、それらに厚生労働省実態調査での最大検出値 0.053 ppm のグリシドール相当のグリシドール脂肪酸エステル類が含まれていると仮定すると、乳児の調製粉乳からのグリシドールの一日摂取量は、生後 5 か月までで約 0.041 mg/人/日、生後 6～11 か月で約 0.028 mg/人/日と推定される。

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. IARC

1976 年、IARC (International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関) は、グリシドールオレイン酸エステルについて評価を行っている。その中

²² 比重を 1 と仮定する。

で、Swern ら (1970) のマウスを用いた経皮発がん性試験で限局性の肉腫が低い発生率で認められているが、この知見のみでは評価に十分でないこと、更に、ヒト疫学調査データは得られていないことを指摘している (参照 8 9)。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おり、その中で、Swern ら (1970) 及び van Duuren ら (1972) のマウスを用いた経皮発がん性試験でみられた限局性の肉腫については有意な発生率の増加が認められておらず、また、ヒト疫学調査データは得られていないとしている (参照 9 0)。1987 年に刊行されたモノグラフにおいて、IARC は、1976 年の評価内容について改訂を行い、上記 2 種類のグリシドール脂肪酸エステルを、グループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) に分類している (参照 9 1)。

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 (1990) によるラット及びマウスの経口発がん性試験において各種腫瘍の増加が認められていること、Lijinsky & Kovatch (1992) によるハムスターの経口発がん性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 van Duuren ら (1967) によるマウスの経皮発がん性試験において皮膚腫瘍の発生はみられていないことを参照し、動物の発がん性についての知見は十分得られているとしている。一方、グリシドールの発がん性について、ヒト疫学調査データは得られていないとしている。IARC は、以上の知見に加えて、グリシドールが *in vitro* 及び *in vivo* の各種試験系において遺伝毒性を有することが明らかにされたアルキル化剤であることも勘案し、グリシドールを、グループ 2A (ヒトに対して恐らく発がん性がある) に分類している。(参照 9 2)

2. 米国

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エステルについて GRAS (generally recognized as safe: 一般的に安全とみなされる) 物質としての届出が行われ、2009 年 5 月、FDA から当該届出に異議がない旨の回答がなされている。当該届出によれば、NTP (1990) の発がん性試験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 (Environmental Protection Agency: 米国環境保護庁) 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させたときの BMD₁₀ (剰余腫瘍発生リスク 10%に相当する用量) 及び BMDL₁₀ (BMD₁₀ の 95%信頼区間下限値) は表 1 4 のとおりであり、用量に対する反応 (腫瘍発生率) が最も大きかったラットの鞘膜・腹膜中皮腫の発生に係る BMD₁₀ は 4.6 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀ は 3.7 mg/kg 体重/日であり、剰余腫瘍発生リスク 10⁻⁶に相当する BMD 及び BMDL はそれぞれ 4.4×10⁻⁵ mg/kg 体重/日、3.5×10⁻⁵ mg/kg 体重/日であったとされている。当該届出者は、EFSA の推奨する発がんリスク評価法を勘案して算出した参照値 (ラット中皮腫の発生に係る BMDL₁₀ に基づく MOE が 10,000 となる用量: 3.7×10⁻⁴ mg/kg 体重/日) は、上記の剰余腫瘍発生リスク 10⁻⁶相当 BMDL よりも約 10 倍高かったことを指摘している。(参照 9 3、9 4)

表 1 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 9 4)

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

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 のラット発がん性試験で最も感度のよかった腫瘍（鞘膜・腹膜中皮腫）（註：表 1 1（35 頁））についての用量と発生率との関係から、BMDL₁₀ を 4.06 mg/kg 体重/日と算出している。食用油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）と仮定して、成人の当該物質への暴露と上記 BMDL₁₀ 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 BMDL₁₀ 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 2 1）

IV. 食品健康影響評価

1 <参照>

- ¹ 食品安全委員会，食品安全委員会第 112 回会合（平成 17 年 9 月 22 日）議事録，2005.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- ² 厚生労働大臣，食品健康影響評価について（平成 17 年 9 月 20 日厚生労働省発食安第 0920001 号）．食品安全委員会，食品安全委員会第 112 回会合（平成 17 年 9 月 22 日）配布資料，2005.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- ³ 高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価について．食品安全委員会，食品安全委員会第 112 回会合（平成 17 年 9 月 22 日）配布資料，2005.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20050922sfc>
- ⁴ 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る追加資料の提出について（平成 21 年 7 月 21 日食安基発 0721 第 1 号），2009.
- ⁵ 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会，食品安全委員会新開発食品（第 61 回）・添加物（第 74 回）合同専門調査会会合（平成 21 年 7 月 22 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090722te1>
- ⁶ 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会，食品安全委員会新開発食品（第 62 回）・添加物（第 75 回）合同専門調査会会合（平成 21 年 8 月 24 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090824te1>
- ⁷ 内閣府食品安全委員会事務局評価課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（平成 21 年 8 月 25 日府食第 812 号），2009.
- ⁸ 食品安全委員会新開発食品専門調査会・添加物専門調査会，食品安全委員会新開発食品（第 63 回）・添加物（第 76 回）合同専門調査会会合（平成 21 年 9 月 2 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20090902te1>
- ⁹ 内閣府食品安全委員会事務局評価課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（平成 21 年 9 月 4 日府食第 858 号），2009.
- ¹⁰ 食品安全委員会，食品安全委員会第 302 回会合（平成 21 年 9 月 17 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai302/index.html>
- ¹¹ 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 21 年 9 月 17 日食安基発 0917 第 1 号）．食

-
- 品安全委員会，食品安全委員会第 302 回会合（平成 21 年 9 月 17 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai302/index.html>
- ^{1 2} 食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- ^{1 3} 内閣総理大臣，食品健康影響評価について（平成 21 年 10 月 8 日消食表第 38 号）．食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- ^{1 4} 内閣総理大臣臨時代理，食品健康影響評価について意見を求めたことの取下げについて（平成 21 年 10 月 9 日消食表第 42 号）．食品安全委員会，食品安全委員会第 305 回会合（平成 21 年 10 月 15 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai305/index.html>
- ^{1 5} 食品安全委員会，食品安全委員会第 312 回会合（平成 21 年 12 月 3 日）議事録，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai312%20/index.html>
- ^{1 6} 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 21 年 12 月 1 日食安基発 1201 第 1 号）．食品安全委員会，食品安全委員会第 312 回会合（平成 21 年 12 月 3 日）配布資料，2009.
参考：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai312%20/index.html>
- ^{1 7} 食品安全委員会，食品安全委員会第 334 回会合（平成 22 年 6 月 3 日）議事録，2010.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100603sfc>
- ^{1 8} 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 22 年 6 月 1 日食安基発 0601 第 1 号）．食品安全委員会，食品安全委員会第 334 回会合（平成 22 年 6 月 3 日）配布資料，2010.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100603sfc>
- ^{1 9} 食品安全委員会，食品安全委員会第 345 回会合（平成 22 年 8 月 26 日）議事録，2010.
参考：<http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20100826sfc>
- ^{2 0} 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長，食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について（報告）（平成 22 年 8 月 24 日食安基発 0824 第 2 号）．食

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

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

- ^{2 1} 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，食用油等のグリシドール脂肪酸エステル含有実態調査結果について（平成 22 年 6 月），2010.
- ^{2 3} 厚生労働省，高濃度にジアシルグリセロールを含む食品の食品健康影響評価について（2005 年 9 月 22 日第 112 回食品安全委員会資料），2005.
- ^{2 4} 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】
- ^{2 5} 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】
- ^{2 6} 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ーラットを用いた単回経口投与トキシコキネティ
クス試験ー（試験番号：B100283）（花王株式会社委託試験），2010a. 【厚 A：
2-2】
- ^{2 7} 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.
- ^{2 8} 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】
- ^{2 9} 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】
- ^{3 0} 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】
- ^{3 1} 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】
- ^{3 2} Jones AR: The metabolism of 3-chloro-, 3-bromo- and 3-iodopropan-1,2-diol in rats and mice. *Xenobiotica* 1975; 5(3): 155-65 【 I -1】
- ^{3 3} Patel JM, Wood JC and Leibman KC: The biotransformation of allyl alcohol and acrolein in rat liver and lung preparations. *Drug Metab Dispos* 1980; 8(5): 305-8 【 I -2】
- ^{3 4} Jones AR and O'Brien RW: Metabolism of three active analogues of the male antifertility agent α -chlorohydrin in the rat. *Xenobiotica* 1980; 10(5): 365-70 【 I -3】
- ^{3 5} Boogaard PJ, van Elburg PA, de Kloe KP, Watson WP and van Sittert NJ: Metabolic inactivation of 2-oxiranylmethyl 2-ethyl-2,5-dimethylhexanoate (C₁₀ GE) in skin, lung and liver of human, rat and mouse. *Xenobiotica* 1999; 29(10): 987-1006 【厚 B : GE-9】
- ^{3 6} 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」】
- ^{3 7} Kim J, Kim K, Kwon K, Go S, Min K, Lee W et al.: Genetic toxicity test of glycidol by Ames, micronucleus, comet assays and microarray analysis. *J Appl Pharmacol* 2006; 14: 240-5 【厚 B : G-9】
- ^{3 8} El Ramy R, Ould Elhkim M, Lezmi S and Poul JM: Evaluation of the genotoxic potential of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) and its metabolites, glycidol and β -chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 41-8 【厚 B : G-10】
- ^{3 9} Thompson ED, Copping WJ, Piper CE, McCarroll N, Oberly TJ and Robinson D: Mutagenicity of alkyl glycidyl ethers in three short-term assays. *Mutat Res* 1981; 90: 213-31 【 II -12】
- ^{4 0} National Toxicology Program (ed.), NTP Technical Report Series No.374, Toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies), NTP TR374, NIH publication No.90-2829, NIH Publication, March 1990. 【厚 B : G-1】
- ^{4 1} Norppa H, Hemminki K, Sorsa M and Vainio H: Effect of monosubstituted epoxides on chromosome aberrations and SCE in cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 1981; 91: 243-50 【 II -20】
- ^{4 2} von der Hude W, Carstensen S and Obe G: Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79

-
- cells. Mutat Res 1991; 249: 55-70 【Ⅱ-21】
- ^{4 3} McCarroll NE, Piper CE and Keech BH: An *E. coli* microsusension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. Environmental Mutagenesis 1981; 3: 429-44 【Ⅱ-22】
- ^{4 4} Mamber SW, Bryson V and Katz SE: Evaluation of the *Escherichia coli* K12 inductest for detection of potential chemical carcinogens. Mutat Res 1984; 130: 141-51 【Ⅱ-14】
- ^{4 5} von der Hude W, Seelbach A and Basler A: Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. Mutat Res 1990; 231: 205-18 【Ⅱ-23】
- ^{4 6} 株式会社ビー・エム・エル, 最終報告書 グリシドールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号 13991) (花王株式会社委託試験), 2009a. 【厚 A : 1-5】
- ^{4 7} Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K and Speck W: Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. Mutat Res 1986; 172: 105-38 【厚 B : GE-6】
- ^{4 8} McCann J, Choi E, Yamasaki E and Ames BN: Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: Assay of 300 chemicals. Proc Natl Acad Sci U S A 1975; 72(12): 5135-9 【Ⅱ-9】
- ^{4 9} Wade DR, Airy SC and Sinsheimer JE: Mutagenicity of aliphatic epoxides. Mutat Res 1978; 58: 217-23 【Ⅱ-10】
- ^{5 0} Wade MJ, Moyer JW and Hine CH: Mutagenic action of a series of epoxides. Mutat Res 1979; 66: 367-71 【Ⅱ-11】
- ^{5 1} De Flora S: Metabolic activation and deactivation of mutagens and carcinogens. Ital J Biochem 1979; 28: 81-103 【厚 C : 文献 4】
- ^{5 2} Voogd CE, van der Stel JJ and Jacobs JJJAA: The mutagenic action of aliphatic epoxides. Mutat Res 1981; 89: 269-82 【Ⅱ-13】
- ^{5 3} Hussain S: Dose-response relationships for mutations induced in *E. coli* by some model compounds. Hereditas 1984; 101: 57-68 【Ⅱ-15】
- ^{5 4} Claxton LD, Houk VS, Monteith LG, Myers LE and Hughes TJ: Assessing the use of known mutagens to calibrate the *Salmonella typhimurium* mutagenicity assay: I. Without exogenous activation. Mutat Res 1991; 253: 137-47 【Ⅱ-16】
- ^{5 5} JETOC ((社)日本化学物質安全・情報センター) 編 (厚生労働省労働基準局安全

-
- 衛生部化学物質対策課監修), 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集補遺 3 版, JETOC, 東京, 2005; pp.21-6, 51, 80, 117-8 and 179-80 【厚 C : 文献 5】
- 5 6 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】
- 5 7 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】
- 5 8 Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-8 【II-18】
- 5 9 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】
- 6 0 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】
- 6 1 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】
- 6 2 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】
- 6 3 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】
- 6 4 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】
- 6 5 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドール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】
- 6 6 National Toxicology Program (ed.), NTP report on the toxicology and carcinogenesis study of glycidol (CAS No. 556-52-5) in genetically modified

-
- haploinsufficient p16^{Ink4a}/p19^{arf} mice (gavage studies), NTP GMM13, NIH publication No.08-5962, NIH Publication, November 2007. 【厚 B : G-11】
- ^{6 7} 三菱化学メディエンス株式会社, 最終報告書 グリシドールリノール酸エステルのマウスを用いる小核試験 (試験番号 : B091000) (花王株式会社委託試験), 2009d. 【厚 A : 1-4】
- ^{6 8} Hendry JA, Homer RF, Rose FL and Walpole AL: Cytotoxic agents: II, bis-epoxides and related compounds. *Br J Pharmacol* 1951; 6: 235-55 【厚 B : GE-1】
- ^{6 9} Weil CS, Condra N, Haun C and Striegel JA: Experimental carcinogenicity and acute toxicity of representative epoxides. *Am Ind Hyg Assoc J* 1963; 24: 305-25 【厚 B : GE-3】
- ^{7 0} グリシドールの吸入によるがん原性試験結果の概要. 日本バイオアッセイ研究センター, 平成 14 年度厚生労働省委託がん原性試験結果. 【厚 B : G-8】
参考 : <http://www.jaish.gr.jp/user/anzen/kag/bio/gan/ankgd14.htm>
- ^{7 1} Irwin RD, Eustis SL, Stefanski S and Haseman JK: Carcinogenicity of glycidol in F344 rats and B6C3F₁ mice. *J Appl Toxicol* 1996; 16(3): 201-9 【厚 B : G-4】
- ^{7 2} Tennant RW, Stasiewicz S, Mennear J, French JE and Spalding JW: Genetically altered mouse models for identifying carcinogens. In McGregor DB, Rice JM and Venitt S (ed.), *The use of short- and medium-term tests for carcinogens and data on genetic effects in carcinogenic hazard evaluation*, IARC Sci Publ No.146, IARC, Lyon, 1999; pp.123-50 【厚 C : 文献 2】
- ^{7 3} Chen Y, Magosh LC, Gilmour SK, Sawicki JA and O'Brien TG: K6/ODC transgenic mice as a sensitive model for carcinogen identification. *Toxicol Lett* 2000; 116: 27-35 【厚 B : G-6】
- ^{7 4} Lijinsky W and Kovatch RM: A study of the carcinogenicity of glycidol in Syrian hamsters. *Toxicol Ind Health* 1992; 8(5): 267-71 【II-3】
- ^{7 5} Walpole AL: Carcinogenic action of alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 1958; 68(3) :750-61 【厚 B : GE-2】
- ^{7 6} Swern D, Wieder R, McDonough M, Meranze DR and Shimkin MB: Investigation of fatty acids and derivatives for carcinogenic activity. *Cancer Res* 1970; 30: 1037-46 【厚 B : GE-4】
- ^{7 7} van Duuren BL, Katz C, Shimkin MB, Swern D and Wieder R: Replication of low-level carcinogenic activity bioassays. *Cancer Res* 1972; 32: 880-1 【厚 B : GE-5】

-
- ^{7 8} Jackson H, Campbell ISC and Jones AR: Is glycidol an active intermediate in the antifertility action of α -chlorohydrin in male rats? *Nature* 1970; 226: 86-7 【Ⅱ-4】
- ^{7 9} Slott VL and Hales BF: Teratogenicity and embryoletality of acrolein and structurally related compounds in rats. *Teratology* 1985; 32: 65-72 【Ⅱ-5】
- ^{8 0} 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】
- ^{8 1} 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】
- ^{8 2} 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】
- ^{8 3} 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】
- ^{8 4} 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】
- ^{8 5} 厚生労働省, 平成 17 年国民健康・栄養調査報告, 平成 19 年 12 月 ; pp.79-84. 【Ⅲ-1】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu07/01.html>
- ^{8 6} 厚生労働省, 平成 18 年国民健康・栄養調査報告, 平成 21 年 1 月 ; pp.93-8. 【Ⅲ-2】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu08/01.html>
- ^{8 7} 厚生労働省, 平成 19 年国民健康・栄養調査報告, 平成 22 年 3 月 ; pp.86-91. 【Ⅲ-3】
参考 : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu09/01.html>
- ^{8 8} 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】
- ^{8 9} Glycidol oleate. In IARC (ed.), IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans volume 11, cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile

anaesthetics, IARC, Lyon, 1976; pp.183-86. 【厚 B : GE-7】

- ^{9 0} Glycidol stearate. In IARC (ed.), IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans volume 11, cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics, IARC, Lyon, 1976; pp.187-90. 【厚 B : GE-8】
- ^{9 1} Glycidyl oleate, glycidyl stearate. In IARC (ed.), IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans supplement 7, overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42, representing the views and expert opinions of an IARC ad-hoc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 10-18 March 1987, IARC, Lyon, 1987; pp.56 and 64. 【IV-1】
- ^{9 2} Glycidol. In IARC (ed.), IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans volume 77, some industrial chemicals, representing the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 15-22 February 2000, IARC, Lyon, 2000; pp.469-86. 【厚 B : G-2】
- ^{9 3} Tarantino LM (Director, Office of Food Additive Safety, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration), Re: GRAS Notice No.GRN 000269, May 21 2009. 【IV-2】
参考 :
<http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASListings/ucm166073.htm>
- ^{9 4} Keller and Heckmann LLP, Re: GRAS notification for Taiyo-Kagaku's PGFAs, October 10 2008. 【IV-3】
参考 : http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/grn000269.pdf